

Warszawa, dnia 30 kwietnia 1953 r.



CO7d 7/34

## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 35486

Kl. 12 q, 24

Spofa, Spojeně farmaceutické závody, národní podnik  
(Praga, Czechosłowacja)

### Sposób wytwarzania pochodnych kumaryny

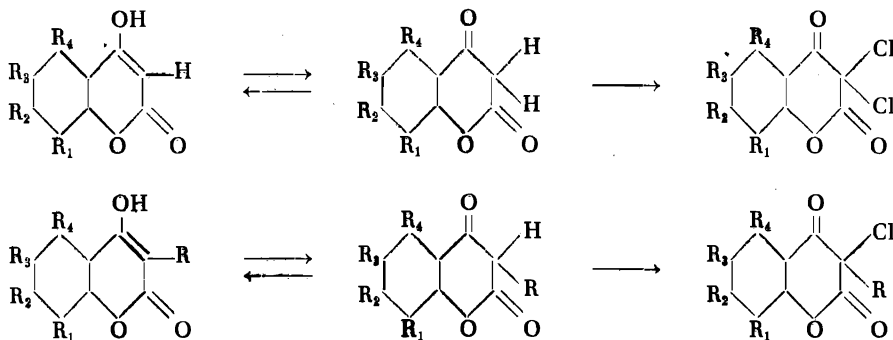
Udzielono patentu z mocą od dnia 13 września 1951 r.

Pierwszeństwo: 15 września 1950 r. (Czechosłowacja)

Stwierdzono, że w 4-hydroksykumarynie oraz w jej pochodnych charakteryzujących się tautomerią ketonowo-enolową wodór równowagi tautomerycznej daje się w bardzo prosty sposób zastępować wybiórczo przez chlorowec, przy użyciu odpowiednich środków chlorowcujących i tą drogą dochodzi się do szeregu dotąd nie opisanych pochodnych kumaryny, posiadających duże znaczenie w syntezie środków leczniczych. Stwierdzono dalej, że do tego selektywnego pod-

stawiania ruchliwego wodoru we wspomnianych substancjach tautomerycznych można z powodzeniem używać głównie chloru lub chlorku siarkowodoru.

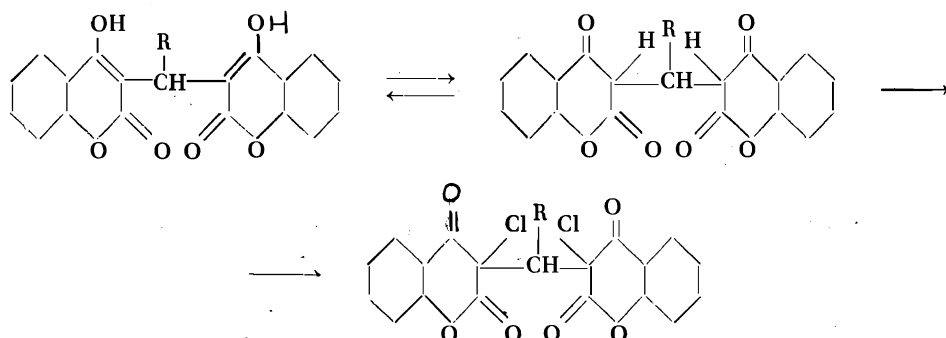
Reakcja podstawiania, np. w 4-hydroksykumarynie lub w 3-etylo-4-hydroksykumarynie przebiega z wytwarzaniem chlorowcopochodnych 2,4- dwuketochromanu według następującego schematu:



przy czym  $R$  oznacza grupę alkylową, fenyłową, karboksylową, karbalkoksylową lub acylową albo też chlorowiec, zaś  $R_1, R_2, R_3, R_4$  — wodór, grupę alkylową, fenyłową, alkoksylową lub hydroksylową albo też chlorowiec.

Analogenicznie przy użyciu pochodnych bis-4-hydroksykumaryny, np. 3,3'-metyleno-bis-(4-hy-

droksykumaryny), lub szeregu homologicznego 3,3'-alkylideno-bis-(4-hydroksykumaryny) powstają, zgodnie z wynalazkiem, substancje posiadające duże znaczenie w przemyśle środków leczniczych, jak np. 3,3'-metyleno-bis-(3-chloro-2,4-dwuketochroman) lub też homologi 3,3'-alkylideno-bis-(3-chloro-2,4-dwuketochromanu) według następującego schematu:



przy czym  $R$  oznacza wodór, grupę alkylową lub karboksylową.

Ten sposób postępowania można stosować również przy otrzymywaniu innych ważnych przemysłowo i terapeutycznie pochodnych kumaryny, głównie przy otrzymywaniu estrów kwasu bis-[3-chloro-2,4-dwuketochromanylo (3)] octowego. Tak np. przez chlorowanie za pomocą chloru lub chlorku siarczyny otrzymano ester metylowy wspomnianego kwasu o temperaturze topnienia  $166^{\circ}\text{C}$ , ester etylowy o temperaturze topnienia  $176^{\circ}\text{C}$ , ester propylowy —  $155^{\circ}\text{C}$ , ester butylowy  $135^{\circ}\text{C}$ , dalej estry allylowy, amylowy, oktylowy, benzylowy i inne.

**Przykład I.** 10 g 3-etylo-4-hydroksykumaryny zadaje się 20 ml chlorku siarczyny. Substancja przechodzi do roztworu z wywiązywaniem się dwutlenku siarki. Nadmiar chlorku siarczyny usuwa się z roztworu przez destylację, przy czym można go łatwo zwracać do reakcji. Pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymany 3-chloro-3-etylo-2,4-dwuketochroman destyluje przy ciśnieniu 2,5 mm słupa rtęci w temperaturze  $135^{\circ}\text{C}$ , krystalizuje łatwo i topnieje w temperaturze  $53^{\circ}\text{C}$ . Analiza: znaleziono 15,64% Cl teoretycznie 15,70% chloru.

**Przykład II.** 10 g hydroksykumaryny wprowadza się do 20 ml chlorku siarczyny. Substancja przechodzi z wydzielaniem dwutlenku siarki do roztworu, z którego po chwili krystalizuje 3,3-dwuchloro-2,4-dwuketochroman o temperaturze topnienia  $103^{\circ}\text{C}$ .

**Przykład III.** 7 g 3,3'-metyleno-bis-(4-hydroksykumaryny) i 30 ml chlorku siarczyny

podpada się reakcji w zwykłej lub podwyższonej temperaturze. Substancja przechodzi do roztworu i jak w poprzednich przykładach uwalnia się ją od nadmiaru chlorku siarczyny przez oddestylowanie. Pozostałość jest bezbarwnym olejem, który krystalizuje. Miesza się go z małą ilością benzyny i odsysa. Otrzymuje się ilościowo 3,3'-metyleno-bis-(3-chloro-2,4-dwuketochroman), który po przekrystalizowaniu z czterochlorku węgla topnieje w temperaturze  $135^{\circ}\text{C}$ . Analiza: znaleziono C 56,39%; H 2,66%; Cl 17,57%, teoretycznie C 56,32%; H 2,48%; Cl 17,50%.

**Przykład IV.** 15 g etylideno-bis-(4-hydroksykumaryny) wprowadza się do 15 ml chlorku siarczyny. Substancja przechodzi przy wywiązywaniu się  $\text{SO}_2$  do roztworu, z którego po chwili krystalizuje 3,3'-etylideno-bis-(3-chloro-2,4-dwuketochroman), który miesza się benzyną, odsysa i krystalizuje z czterochlorku węgla. Temperatura topnienia związku wynosi  $193^{\circ}\text{C}$ . Wydajność 13,5 g. Analiza: znaleziono Cl 16,97%, teoretycznie Cl 16,92%.

**Przykład V.** 10 g estru metylowego kwasu bis-(4-hydroksykumaryny-10) octowego wprowadza się nie mieszając do 20 ml chlorku siarczyny. Substancja przechodzi powoli do roztworu, z którego oddestylowuje się nadmiar chlorku siarczyny, a z pozostałości krystalizuje się ester metylowy kwasu bis-[3-chloro-2,4-dwuketochromanylo(3)]-octowego o temperaturze topnienia  $166^{\circ}\text{C}$ .

W sposób podobny otrzymuje się wszystkie wspomniane wyżej estry tego kwasu, które cha-

rakteryzują się podanymi wyżej temperaturami topnienia. Produkt można wyosobnić albo w sposób opisany, przez usunięcie nadmiaru chlorku sulfurylu przez destylację i następną krystalizację, albo też produkt reakcji można zalać wodą, a wówczas nadmiar chlorku sulfurylu ulega rozkładowi, a pożądaną substancję poddaje się krystalizacji.

Przy chlorowaniu za pomocą chloru pracuje się w sposób bardzo prosty, np. tworzy się zawiesinę 4-hydroksykumaryny w czterochlorku węgla, i wprowadza się do niej 4 równoważniki chloru. Wytworzona substancja przechodzi do roztworu i przerabia się ją dalej w znany sposób przez zastosowanie destylacji i krystalizacji, lub też przez zwykłe podgrzewanie roztworu i wykryształizowanie pożądanego produktu.

Przebieg chlorowania chlorem lub chlorkiem sulfurylu, które powodują wybiórcze podstawienie tautomerycznego wodoru stwierdzono we wszystkich bez wyjątku wspomnianych przypadkach, a dalej szczególnie także w przypadku kwasu bis-4-hydroksykumarynowego, z którego sposobem według wynalazku otrzymać można kwas bis-(3-chloro-2,4-dwuketochromanylo)-octowy o temperaturze topnienia  $154^{\circ}\text{C}$  i który wykazuje analitycznie zawartość 16,60% Cl (teoretycznie 15,67%).

Wynalazek nie ogranicza się do substancji otrzymanych w wyżej podanych przykładach. Według wynalazku sposób może być stosowany do wszystkich innych pochodnych kumaryny, z których otrzymanie odpowiednich chlorowco-pochodnych jest pożądanym przez podstawienie ruchliwego wodoru równowagi tautomerycznej, przy czym stwierdzono podstawienie chlorem jako najkorzystniejsze, tym niemniej można w razie potrzeby używać i innych środków chlorowcujących.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kumaryny, znamienny tym, że 4-hydroksykumarynę, albo jej pochodne poddaje się działaniu środków chlorowcujących.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek chlorowcujący stosuje się chlorek sulfurylu.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że jako środek chlorowcujący stosuje się chlor.

Spofa, Spojené farmaceutické  
závody, národní podnik  
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych