



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 876058

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 14.07.78 (21) 2636897/23-04

(23) Приоритет - (32) 15.07.77

(31) А 5128/77 (33) Австрия

Опубликовано 23.10.81 Бюллетень № 39

Дата опубликования описания 23.10.81

(51) М. Кл.³

С 07 В 493/04//

А 61 К 31/35

(53) УДК 547.722.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

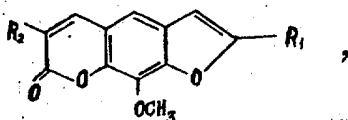
Иностранцы
Дитер Биндер, Кристиан Ноз и Вальтер Билек
(Австрия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Герот-Фармацойтика ГмбХ"
(Австрия)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОКУМАРИНА

Изобретение относится к способу
получения производных фурукумарина
общей формулы



где R_1 и R_2 - атом водорода или кар-
боксильная группа, обладающих ценны-
ми биологически активными свойст-
вами и являющихся промежуточными
продуктами в синтезе метоксалена.

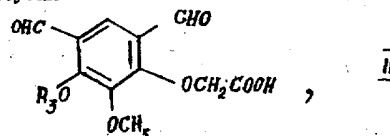
Известен способ получения произ-
водных фурукумарина общей формулы I,
где R_1 и R_2 - атом водорода, заклю-
чающийся в том, что 6,7-диацетокси-
-2,3-дигидробензофуран подвергают
конденсации с акрилонитрилом в при-
сутствии безводного хлористого цинка
и соляной кислоты и полученный 9-ок-
си-7Н-2,3,5,6-тетрагидрофуран(3,2-г)
бензопиран-7-он восстанавливают пал-
ладием на угле в среде дифенилокси-
да при кипячении [1].

Недостатками известного способа
являются низкий выход целевого про-
дукта (около 26%) и то, что он поз-

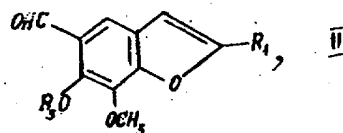
воляет получать только соединение
формулы I, где R_1 и R_2 - атом водо-
рода.

5 Цель изобретения - повышение выхо-
да и расширение ассортимента целе-
вого продукта.

Поставленная цель достигается тем,
что производное пирагаллола общей
формулы



15 где R_3 - атом водорода или $-\text{COCH}_3$
-группа, подвергают взаимодействию
с ангидридом уксусной кислоты в при-
сутствии органического азотного ос-
нования, такого как пиридин, или
алифатического основания в виде щелоч-
ной соли карбоновой кислоты, такой
как ацетат натрия или калия, в усло-
виях реакции Перкина и полученное
25 производное кумарона общей формулы



30

где R_1 имеет указанные значения и R_2 - COCH_3 -группа, подвергают взаимодействию с ангидридом уксусной кислоты в присутствии щелочной соли карбоновой кислоты, такой как ацетат натрия или калия, в условиях реакции Перкина с последующим выделением целевого продукта в виде соединения формулы I, где R_2 - атом водорода, или в случае необходимости соединения формулы III, где R_3 - COCH_3 -группа, гидролизуют и полученное соединение формулы III, где R_3 - атом водорода, подвергают циклизации в присутствии малоновой кислоты и щелочного катализатора, такого как диметилпиридин, и при желании отщепляют карбоксильную группу.

Пример 1. 2,4-Диформил-5-метокси-6-оксифеноксиксусная кислота.

2 г (10,2 ммоль) 4,6-диокси-5-метоксиизофталового альдегида растворяют в 20 мл 2н. раствора NaOH , смешивают с 2,5 г (13,4 ммоль) йодуксусной кислоты и в течение 2 ч перемешивают при 80°C . После охлаждения реакционную смесь подкисляют 2 н. раствором HCl и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу десять раз встряхивают в делительной воронке с 1%-ным водным пиридиновым раствором. Объединенные водные фазы вновь подкисляют HCl и опять экстрагируют с этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель упаривают (II , $R_3\text{-H}$); точка плавления (вода) $192\text{--}193^\circ\text{C}$.

5-Формил-6-окси-7-метоксибензофуран.

0,2 г (0,79 ммоль) 2,4-диформил-5-окси-6-метокси-феноксиксусной кислоты (II , $R_3\text{-H}$) смешивают с 0,06 г (0,73 ммоль) безводного ацетата натрия и 0,4 г (3,92 ммоль) ацетангидрида и при перемешивании нагревают до 170°C . При этом образующаяся вначале 2,4-диформил-5-ацетокси-6-метоксифеноксиксусную кислоту превращают дальше путем десятиминутного нагревания при 170°C . После охлаждения распределяют между насыщенным раствором NaHCO_3 и эфиром и эфирной фазой с NaHCO_3 -раствором и затем десять раз экстрагируют с 2 н. раствором NaOH , причем получающийся 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофуран омыляют в соединение (III , $R_1\text{-R}_2\text{-H}$). Объединенные щелочные фазы натриевой щелочи подкисляют с HCl и извлекают эфиром. Эфирная фаза сушится над сульфатом натрия и эфир удаляется (III , $R_1\text{-R}_3\text{-H}$). Точка плавления (петролейный эфир) $68\text{--}69^\circ\text{C}$. Выход 46%.

Пример 2. 5-Формил-6-ацетокси-7-метоксибензофуран.

0,2 г (0,79 ммоль) соединения (II , $R_3\text{-H}$) смешивают с 0,06 г (0,73 ммоль) безводного ацетата нат-

рия и 0,4 г (3,92 ммоль) ацетангидрида и нагревают, причем образующаяся вначале 2,4-диформил-5-ацетокси-6-метоксифеноксиксусная кислота (II , $R_3\text{-COCH}_3$) превращают дальше путем десяти минутного нагревания при перемешивании до 170°C . После охлаждения смесь распределяется между насыщенным раствором NaHCO_3 и эфиром; эфирная фаза сушится и растворитель удаляется, причем соединение получается в виде светложелтого масла; выход 50%, $R_f = 0,7$.

Растворитель при хроматографии бензол:эфир-3:1, стабильная фаза - силикагель.

Пример 3. 5-Формил-6-окси-7-метоксибензофуран (III , $R_1\text{-R}_2\text{-H}$).

0,2 г (0,85 ммоль) 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофурана (III , $R_1\text{-H}$, $R_3\text{-COCH}_3$) вместе с 5 мл 2н. раствором NaOH перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого покрывают слоем эфира, эфир несколько раз экстрагируют с 2н. раствором NaOH и объединенные водные фазы подкисляют с HCl и вновь извлекают эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют, причем получают целевой продукт, выход 94%; точка плавления (петролейный эфир) $68\text{--}69^\circ\text{C}$.

Пример 4. 0,5 г (1,97 ммоль) 2,4-диформил-5-окси-6-метоксифеноксиксусной кислоты (II , $R_3\text{-H}$); 0,15 г (1,83 ммоль) безводного ацетата натрия и 1 г (9,8 ммоль) ацетангидрида при перемешивании нагревают при 150°C . Образующаяся вначале 2,4-диформил-5-ацетокси-6-метоксифеноксиксусная кислота (II , $R_3\text{-COOCH}_3$) циклизуется при этом. Через 10 мин реакционную массу охлаждают и распределяют между эфиром и насыщенным раствором NaHCO_3 . Эфирную фазу еще трижды экстрагируют с насыщенным раствором NaHCO_3 , причем полученную 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофуран-2-карбоновую кислоту (III , $R_1\text{-COCH}_3$) омыляют до 5-формил-6-окси-7-метоксибензофуран-2-карбоновой кислоты (III , $R_1\text{-COOH}$, $R_3\text{-H}$). Объединенные водные фазы подкисляют с HCl и выпавшую в осадок карбоновую кислоту отфильтровывают (III , $R_1\text{-COOH}$, $R_3\text{-H}$). Точка плавления (диоксан) $275\text{--}278^\circ\text{C}$, выход 48%.

Пример 5. 5-Формил-6-окси-7-метоксибензофуран и 5-формил-6-окси-7-метоксибензофуран-2-карбоновая кислота.

0,5 г (1,97 ммоль) 2,4-диформил-5-окси-6-метоксифеноксиксусной кислоты (II , $R_3\text{-H}$), 0,15 г (1,83 ммоль) безводного ацетата натрия и 1 г (9,8 ммоль) ацетангидрида нагревают при перемешивании. Путем десяти минутного нагрева при 170°C первично образующуюся 2,4-диформил-5-ацетокси-

-6-метоксифеноксисукусную кислоту (II, $R_3 = COCH_3$) превращают дальше. После охлаждения раствор распределяется между насыщенным $NaHCO_3$ -раствором и эфиром. При этом в водной фазе растворяется 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофуран-2-карбоновая кислота при омылении ацетоксигруппы, так что при подкислении с HCl получается 5-формил-6-окси-7-метоксибензофуран-2-карбоновая кислота (III; $R_1 = COOH$, $R_3 = H$); выход 46%, точка плавления (диоксан) 275-278°C.

Эфирную фазу 10 раз экстрагируют с 2н. раствором $NaOH$, причем омыляется 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофуран в 5-формил-6-окси-7-метоксибензофуран. Путем подкисления объединенной водной фазы с HCl и повторного извлечения эфиром, сушки и упаривания растворителя получают соединение (III; $R_1 = R_3 = H$), точка плавления (петролейный эфир) 68-69°C, выход 48%.

Пример 6. 5-Формил-6-окси-7-метоксибензофуран.

0,2 г (0,85 ммоль) 5-формил-6-окси-7-метоксибензофуран-2-карбоновой кислоты интенсивно смешивают с 0,02 г мелкодисперсной SiO_2 и в течение 10 мин нагревают до 280-290°C. После охлаждения смесь распределяется между насыщенным $NaHCO_3$ -раствором и эфиром, SiO_2 отфильтровывают и органическую фазу сушат и упаривают. Точка плавления (петролейный эфир) 68-69°C, выход 58%.

Пример 7. 9-Метокси-7-оксо-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-2-карбоновая кислота.

0,2 г (0,85 ммоль) 5-фуран-6-окси-7-метоксибензофуран-2-карбоновой кислоты с обратной флегмой нагревают при перемешивании с 0,064 г (0,78 ммоль) безводного ацетата натрия и 0,8 г (7,84 ммоль) ацетангидрида в течение 12 ч. После охлаждения реакционная масса распределяется между насыщенным $NaHCO_3$ -раствором и этилацетатом. Водную фазу подкисляют с HCl и вновь экстрагируют с этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают, а остаток (0,22 г) подвергают хроматографии на колонне (20 г силикагеля 60, Мерск, зернистость 0,063 - 2 мм, растворитель бензол:диоксан:ледяная уксусная кислота = 90:25:4). Точка плавления 255-260°C (с разложением); выход 33%.

Пример 8. 9-Метокси-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-7-он.

0,1 г (0,38 ммоль) 9-метокси-7-оксо-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-2-карбоновой кислоты (I, $R_1 = COOH$, $R_2 = H$) растворяют с 0,5 мл хинолина, смешивают с 0,01 г мелкодисперсного SiO_2 и кипятят в течение 15 мин с обратной флегмой. После охлаждения

реакционная масса распределяется между 2 н. раствором HCl и эфиром, отфильтровывают SiO_2 , эфир промывают насыщенным $NaHCO_3$ -раствором, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Точка плавления (бензол/петролейный эфир) 145-146°C; выход 41%.

Пример 9. 9-Метокси-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-7-он.

0,15 г (0,78 ммоль) 5-формил-6-окси-7-метоксибензофурана, 0,064 г (0,78 ммоль) безводного ацетата натрия и 0,4 г (3,92 ммоль) ацетангидрида при перемешивании нагревают на 170°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционная масса распределяется между насыщенным $NaHCO_3$ -раствором и эфиром, эфирную фазу промывают охлажденным 1н. раствором $NaOH$ и водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Точка плавления (бензол/петролейный эфир) 145-146°C; выход 31%.

Пример 10. 9-Метокси-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-7-он.

0,2 г (0,85 ммоль) 5-формил-6-ацетокси-7-метоксибензофурана, 0,07 г (0,85 ммоль) безводного ацетата натрия и 0,45 г (4,25 ммоль) ацетангидрида нагревают при перемешивании при 170°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционная масса распределяется между насыщенным $NaHCO_3$ -раствором и эфиром. Эфирную фазу промывают охлажденным 1н. раствором $NaOH$ и водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Точка плавления (петролейный эфир) 145-146°C; выход 31%.

Пример 11. 9-Метокси-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-7-он.

0,2 г (1,04 ммоль) 5-формил-6-окси-7-метоксибензофурана 0,12 г (1,15 ммоль) малоновой кислоты и 0,0056 мл 2,4-лутидина при перемешивании нагревают на 80°C в течение 12 ч. Возникающая при этом 9-метокси-7-оксо-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-6-карбоновая кислота ($R_2 = 0,2$, растворитель бензол:диоксан:ледяная уксусная кислота = 90:25:4, стабильная фаза силикагель) растворяют в 1 мл хинолина, смешивают с 0,2 г медной пудры и кипятят с обратной флегмой в течение 15 мин. После этого фильтруют и распределяют между 2н. раствором HCl и эфиром, эфирную фазу промывают насыщенным $NaHCO_3$ -раствором, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Точка плавления (бензол/петролейный эфир) 145-146°C; выход 45%.

Пример 12. 9-Метокси-7Н-фуоро(3,2-г)-(1)-бензопиран-7-он.

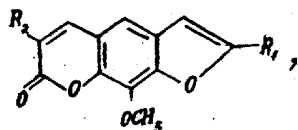
0,2 г (0,79 ммоль) 2,4-диформил-5-окси-6-метоксифеноксисукусной кислоты смешивают с 0,32 г (3,16 ммоль) ацетангидрида и 0,07 г (0,85 ммоль) безводного ацетата натрия и перемешивают при 170°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционная смесь

NaHCO₃-раствором и эфиром. Эфирную фазу много раз промывают охлажденным 1 н. раствором NaOH и водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Точка плавления (бензол/петролейный эфир) 145-146°C. Выход 35%.

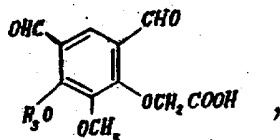
Предлагаемый способ позволяет увеличить выход целевого продукта до 28-33% и получить новые соединения формулы I, где R₁ и R₂ - атом водорода или карбоксильная группа.

Формула изобретения

Способ получения производных фурукумарина общей формулы I

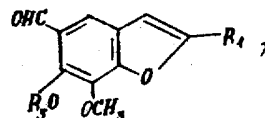


где R₁ и R₂ - атом водорода или карбоксильная группа, отличающаяся тем, что, с целью повышения выхода и расширения ассортимента целевого продукта, производное пирогаллола общей формулы II



где R₃ - атом водорода или -COCH₃-группа, подвергают взаимодействию с ан-

гидридом уксусной кислоты в присутствии органического азотистого основания, такого как пиридин, или алифатического основания в виде щелочной соли карбоновой кислоты, такой как ацетат натрия или калия, в условиях реакции Перкина и полученное производное кумарона общей формулы III



где R₁ имеет указанные значения и R₃ - COCH₃-группа, подвергают взаимодействию с ангидридом уксусной кислоты в присутствии щелочной соли карбоновой кислоты, такой как ацетат натрия или калия, в условиях реакции Перкина с последующим выделением целевого продукта в виде соединения формулы I, где R₂ - атом водорода, или в случае необходимости соединения формулы III, где R₃ - COCH₃-группа, гидролизуют и полученное соединение формулы III, где R₃ - атом водорода, подвергают циклизации в присутствии малоновой кислоты и щелочного катализатора, такого как диметилпиридин, и при желании отщепляют карбоксильную группу.

Источники информации принятые во внимание при экспертизе

1. D.K.Chatterjii and K.Sen. New Syntheses of Xanthotoxol and Xanthotoxin.- 'Tetrahed. Letters', 1969, 59, с.5223 (прототип).

Редактор Г.Кацалап	Составитель И.Дьяченко	Техред Ж.Кастелевич	Корректор С.Щомак
Заказ 9396/88	Тираж 446	Подписное	
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5			
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4			