

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41565

Kl. 12 q, 24

Spofa, spojené farmaceutické závody,
národní podnik
Praga, Czechoslovakia

Sposób wytwarzania /chromonylo-3/-/4-hydroksyku-
marynylo-3/-metanów

Patent trwa od dnia 23 lutego 1957 r.

Pierwszeństwo: 10 marca 1956 r. /Czechoslovakia/.

Wytwarzanie /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-metanu lub jego pochodnych alkilowych, aryloalkilowych lub durylowych przez cyklizację 3-/2-salicyliloetylo/-/4-hydroksykumaryny i jej odpowiednich pochodnych, podstawionych w reszce etylowej, opisane jest w opisach patentowych czechosłowackich nr nr 85357, 85585, 85654, 85734. Cyklizację według tych opisów patentowych przeprowadza się za pomocą estru kwasu mrówkowego w obecności metalicznego sodu. Przy prowadzeniu tego sposobu często zauważono, że wydajności ulegały silnym wahaniom i niejednokrotnie nie osiągały 20% wydajności teoretycznej.

Wydzielenie końcowego produktu w postaci czystej było często trudne, a sam sposób był trudny do opanowania.

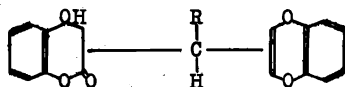
Znaczna część sodu pozostawała często w mieszaninie reakcyjnej, przez co w ruchu fabrycznym powstawało niebezpieczeństwo.

Szczególnie duże trudności występowały wtedy, gdy próbowano cyklizować nierozpuszczalne w mrówczanie alkilowym produkty wyjściowe, jak na przykład

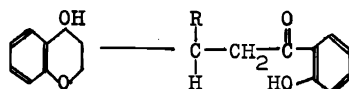
3-/2-salicylilo-1-metyloetylo/-4-hydroksykumarynę za pomocą estru kwasu mrówkowego i sodu.

Cyklizowanie eterów 1-/salicylilo-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tioalkilowych w powyższy sposób okazało się w ogóle niemożliwe.

Nowy sposób wytwarzania /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-metanów o ogólnym wzorze:



w którym R oznacza wodór, alkil, aralkil, $\text{CH}_2\text{S.R}' - \text{CH}_2\text{O.R}' - \text{COOH} - \text{COOR}'$, fenyl albo podstawiony fenyl, przy czym R' oznacza alkil o 1- 6 atomach węgla, polega na tym, że 1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-/salicylilo/-etan o wzorze:

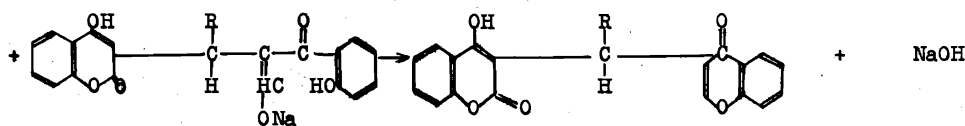
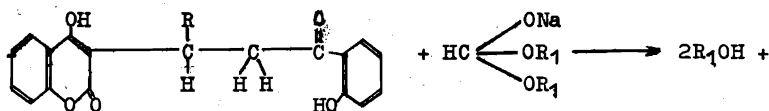


w którym R posiada to samo znaczenie co wyżej, cyklizuje się za pomocą alifatycznego estru kwasu mrówkowego w obecności metalicznego sodu i katalitycznej ilości alkoholu alifatycznego.

Nowy sposób umożliwia tworzenie niektórych nowych pochodnych tego szeregu, a wszystkie dotychczasowe trudności zostają w sposób nieoczekiwany usunięte. Osiąga się wydajność około 80 - 88%, reakcja przebiega łatwo i może być w skali technicznej łatwo opanowana.

Wytwarzane produkty odznaczają się silnym i trwałym działaniem antykoagulacyjnym. Niektóre z nich przekraczają pod tym względem wszystkie dotychczas znane antykoagulatory i wyróżniają się stosunkowo małą toksycznością.

Przebieg reakcji może być przypuszczalnie wyjaśniony następującymi równaniami:



Jak widać, jako produkt pośredni powstaje najpierw sól sodowa dwupodstawionego w położeniu β alkoholu winylowego.

Sól ta jest rozpuszczalna w mieszaninie reakcyjnej tak, że substancja wyjściowa znajdująca się początkowo w zawieszenie stopniowo przechodzi do roztworu. Po całkowitym zakończeniu cyklizacji produkt końcowy wydziela się znów z roztworu w postaci soli sodowej, przy czym wartość $\text{pH} = 6,5$ na skutek tworzenia się wodorotlenku sodowego z użytego w nadmiarze sodu zamienia się na odczyn silnie alkaliczny.

Ta zmiana wartości pH wskazuje na przebieg i zakończenie reakcji.

Mrówczan alkilu, użyty jako składnik reakcji i jednocześnie jako środowisko reakcji, może zawierać najwyżej 0,02 - 0,06% wody i 0,1 - 0,14 % wolnego kwasu mrówkowego. Alkoholu dodaje się do zawiesiny na krótko przed rozpoczęciem reakcji, jeszcze przed wrzuceniem metalicznego sodu.

Przebieg cyklizacji jest bardzo energiczny, tak że konieczne jest odpowiednie chłodzenie. Najlepiej jest temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymywać w granicach 6 - 15°C.

Przykład I. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tiometylowego. 60 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tiometylowego zawieszają się w 600 cm³ mrówczanu etylu ochłodzonego do temperatury 6°C. Następnie dodaje się 6 cm³ etanolu. W ciągu 1 godziny do mieszaniny reakcyjnej dodaje się w 3 porcjach 22,4 g metalicznego sodu.

Wewnętrzna temperatura podnosi się stopniowo do 9 - 15°C i w ciągu około 2 godzin zawieszony produkt wyjściowy przechodzi do roztworu. Wkrótce po upływie tego czasu zaczyna się wydzielać produkt reakcji, podczas gdy sól nie jest jeszcze zużyta. Wartość pH mieszaniny wzrasta przy tym z 6,5 do zakresu alkalicznego; po osiągnięciu $\text{pH} = 8,5$ cały sól jest zużyty i reakcja zakończona. Temperaturę w tym stadium reakcji przez chłodzenie utrzymuje się na wysokości około 6 - 8°C. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą, oddziela warstwę estrową i warstwę wodną, powoli sakwasa kwasem solnym do $\text{pH} = 2$. Wydzielony produkt odsącza się, przemycza wodą i następnie w ciągu 30 minut gotuje z 3 częściami acetonu, przesącza i pozostawia do wykrystalizowania.

Wydajność wynosi 49,2 g, to jest 80% teorii.

Otrzymany w ten sposób eter 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tiometylowy stanowi bezbarwny krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 126°C. Produkt nie wykazuje fluorescencji w świetle ultrafioletowym, daje się jednak zidentyfikować za pomocą chromatografii papierowej według Fučika. Substancja jest bez smaku i wykazuje charakterystyczne widmo.

Przykład II. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioetylowego. 150 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylo-tioetylowego zawieszają się w 1500 cm³ mrówczanu etylu, uprzednio schłodzonego do temperatury 6°C. Następnie dodaje się 15 cm³ absolutnego etanolu. Do zawiesiny tej w ciągu 1 godziny dodaje się w 3 porcjach ogółem 58,7 g

~~do~~ polimerowanego sodu. Ilość ta odpowiada 6 molom na 1 mol materiału, który ma być cyklizowany. Wewnętrzna temperatura powoli wzrasta i w ciągu 2 godzin zawieszony produkt wyjściowy przechodzi do roztworu.

W tym stadium procesu pozwala się wewnętrznej temperaturze wzrosnąć do 9 - 15°C. Po upływie krótkiego czasu rozpoczyna się wydzielanie produktu cyklizacji. Sód nie jest jeszcze zużyty i pływa w mieszaninie reakcyjnej. Wartość pH = 6,5 przechodzi przy tym stopniowo do zakresu alkalicznego. Po osiągnięciu pH = 8,5 sód jest już zużyty i reakcja ukończona. Temperaturę w tym stadium utrzymuje się znów poniżej 10°C.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie 1500 cm³ wody. Czynność tą wykonyuje się ewentualnie w atmosferze azotu. Górną warstwę mrówczanu oddziela się i wytrząsa z małą ilością wody; otrzymany w ten sposób wyciąg łączy się z dolną wodną warstwą. Wodna warstwa zawiera pożądaną substancję, rozpuszczoną w postaci jej soli sodowej. Mrówczan po wysuszeniu regeneruje się przez destylację. Wodną warstwę ostrożnie zakwasza się kwasem solnym do pH=2. Produkt wydziela się w postaci oleju, który następnie krzepnie. Krzepnięcie można wzmoczyć przez dodanie chlorku sodowego.

Produkt rozkrusza się jeszcze w ługu macierzystym, odsącza i po przemyciu suszy. Wydajność surowego produktu wynosi 150 g.

Czystą substancję wydziela się w następujący sposób:

150 g surowego produktu gotuje się w 200 cm³ etanolu, odsącza na gorąco i przemywa małą ilością etanolu. Waga pozostałości wynosi 120 g. Po schłodzeniu alkoholowego ługu macierzystego w ciągu 2 godzin wypada jeszcze 8 - 10 g. tak, że całkowita wydajność wynosi 128-130 g.

Alkoholowy ług macierzysty zagęszcza się przez odparowanie. Po 24 godzinnym staniu otrzymuje się osad, który składa się z niecyklizowanego surowca wyjściowego w mieszaninie z produktem cyklizacji. Zawraca się go do następnej szarży.

Główny produkt /128 - 130 g/ przekrystalizowuje się z etanolu /1 część produktu na 25 części etanolu/ lub z acetonu /1 : 10/. Wydajność w pierwszym przypadku wynosi 90%, w drugim 78%. Aceton musi być wolny od aldehydu.

Przykład III. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/etylowo-tio-n-propylowego. 4 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tio-n-propylowego /temperatura topnienia 144°C/, zawieszają się w temperaturze 8°C w 50 cm³ mrówczanu etylu. Następnie dodaje się 0,5 cm³ absolutnego etanolu i przy stałym mieszanii w ciągu 1 godziny 1,4 g sodu.

Reakcja przebiega w podobny sposób jak w poprzednich przykładach.

Po zakończeniu reakcji produkt przeprowadza się do wodnego roztworu i wydziela przez zakwaszenie. Początkowo oleisty produkt później krzepnie. Odsącza się go, przemywa i suszy. Surowy produkt rozpuszcza się w acetonie, gotuje w ciągu 1 godziny pod chłodnicą swrotną i przesącza. Po ostudzeniu otrzymuje się kryształy. Produkt może być przekrystalizowany z acetonu w stosunku 1:6.

Otrzymany eter 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tio-n-propylowy topnieje w temperaturze 139°C.

Jego wodzian topnieje w temperaturze 120°C, w świetle ultrafioletowym nie świeci.

Przykład IV. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioizopropylowego. 39,8 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tioizopropylowego /temperatura topnienia 146°C/- zawiesza się w temperaturze 8°C w 400 cm³ mrówczanu etylu i 4 cm³ absolutnego etanolu. Następnie przy stałym mieszaniu w ciągu jednej godziny dodaje się w 3 porcjach ogółem 13,8 g sodu. Wewnętrzną temperaturę przez umiarkowane chłodzenie utrzymuje się w granicach 8 - 12°C.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób opisany w poprzednich przykładach. Otrzymany eter 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioizopropylowy topnieje w temperaturze 164°C.

Przekrystalizowuje się go z metanolu lub kwasu octowego.

Przykład V. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioallilowego. 38, g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tioallilowego zawiesza się przy dodaniu 3 cm³ absolutnego etanolu w 380 cm³ mrówczanu etylu w temperaturze 8°C. W ciągu 1 godziny dodaje się 13,8 g sodu w trzech porcjach. Po skończonej reakcji, produkt reakcji wytrząsa się z wodą, strąca przez zakwaszenie, odsącza i suszy. Surowy produkt zawiesza się w 2 częściach etanolu i gotuje się 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany eter 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioallilowy topnieje w temperaturze 126°C.

Przykład VI. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tio-n-butylowego. 41 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tio-n-butylowego zawiesza się w 410 cm³ absolutnego etanolu, w temperaturze 8°C. W ciągu 1 godziny dodaje się w trzech porcjach 13,8 g sodu. Wewnętrzną temperaturę przez umiarkowane chłodzenie utrzymuje się w granicach 8 - 10°C. Po zakończonej cyklizacji produkt oddziela się jak w poprzednich przykładach.

Surowy produkt gotuje się w ciągu 30 minut z etanolem pod chłodnicą zwrotną, a po ochłodzeniu odsącza i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Czysta substancja topnieje w temperaturze 141°C, 5 mg próbka zalana 2 cm³ stężonego kwasu siarkowego nie powinna żółknąć.

Przykład VII. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioizobutylowego. 36,6 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tioizobutylowego zawiesza się w 360 cm³ mrówczanu etylu w temperaturze 8°C. Po dodaniu 2,5 cm³ absolutnego etanolu wrzuca się porcjami w ciągu 1 godziny 13,8 g metalicznego sodu.

Temperaturę za pomocą chłodzenia utrzymuje się w granicach 8 - 12°C, przy czym mieszaninę reakcyjną silnie miesza się. Następnie wytrząsa się ją

z wodą i warstwę wodną zakwasza do $\text{pH}=2$. Wydzielone kryształy odsącza się i suszy. Oczyszczanie przeprowadza się znów przez gotowanie z 2 częściami etanolu pod chłodnicą zwrotną. Czysta substancja topnieje w temperaturze 103°C .

Przykład VIII. Wytwarzanie eteru 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etylowo-tioizomylowego. 42,6 g eteru 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propylowo-tioizomylowego /temperatura topnienia $105 - 106^{\circ}\text{C}$ / zawieszona się w 450 cm^3 mrówczanu etylu dodając 4 cm^3 absolutnego etanolu. Zawieszinę ochładza się do temperatury 8°C i następnie w ciągu 1 godziny dodaje się ogółem 13,8 g sodu w trzech porcjach. Wewnętrzną temperaturę utrzymuje się w granicach $8 - 12^{\circ}\text{C}$. Po ukończeniu reakcji mieszaninę obrabia się w sposób wyżej opisany. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze $102 - 103^{\circ}\text{C}$, można go przekrystalizować z kwasu octowego lub metanolu.

Przykład IX. Wytwarzanie 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-etanu. 600 g 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-propanu zawieszona się w temperaturze 6°C w 6000 cm^3 mrówczanu etylu dodając 60 cm^3 absolutnego etanolu.

W ciągu 1 godziny dodaje się ogółem 255 g sodu w trzech porcjach. Wzrastającą powoli wewnętrzną temperaturę utrzymuje się przez umiarkowane chłodzenie w granicach $9 - 15^{\circ}\text{C}$. Po 2 godzinach materiał zawieszony przechodzi do roztworu, przy czym nie cały sól zostaje zużyty. Wkrótce potem zaczyna się wydzielać produkt cyklizacji, pH mieszaniny przechodzi przy tym powoli z 6,5 do powyżej 8,5 a pozostały sól zostaje całkowicie zużyty. W tym stadium temperaturę utrzymuje się w granicach $6 - 8^{\circ}\text{C}$. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się mieszając 6000 cm^3 wody, warstwę wodną oddziela się i zakwasza do $\text{pH} = 2$,

Wydziela się oleisty produkt, który szybko krzepnie. Surowy produkt odsącza się, przemycza i suszy. Wydajność wynosi 618 g. Rozdrobniony produkt gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut w 600 cm^3 etanolu i jeszcze gorący odsącza. Z ługu macierzystego wydziela się w ciągu 30 minut jeszcze niewielka ilość produktu, którą po skontrolowaniu w świetle ultrafioletowym dodaje się do głównego produktu. Całkowita wydajność wynosi 480 g, to jest 78,6% teorii. Produkt topnieje w temperaturze 178°C . Można go przekrystalizować z kwasu octowego w stosunku 1 : 3 /wydajność 95%/, lub z etanolu w stosunku 1:75 /wydajność 85%/.

Oczyszczony w ten sposób produkt topnieje w temperaturze $178 - 179^{\circ}\text{C}$.

Jest to proszek bezbarwny, krystaliczny i bez smaku, który w świetle ultrafioletowym nie wykazuje tężo zielonej fluorescencji. Substancja ta może być zidentyfikowana za pomocą chromatografii papierowej metodą Fučika.

Przykład X. Wytwarzanie /chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-metanu.

310 g 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-etanu zawieszona się w temperaturze 6°C , mieszając w 3100 cm^3 mrówczanu metylu, z dodatkiem 31 cm^3 absolutnego etanolu.

W ciągu 1 godziny w trzech porcjach dodaje się ogółem 138 g metalicznego sodu.

Dalszą przeróbkę prowadzi się zgodnie z wyżej podanymi przykładami. Surowy produkt gotuje się pod chłodnicą w ciągu 30 minut z etanolem i przekryształizowuje z pirydyny lub kwasu octowego.

Produkt topnieje w temperaturze 246°C , wydajność wynosi 290 g to jest 90,6% teorii.

Przykład XI. Wytwarzanie /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-fenyloetanu. 130 g 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-fenyloetanu /temperatura topnienia $191 - 192^{\circ}\text{C}$ / zawieszają się w 1500 cm^3 mrówczanu etylu. Następnie dodaje się 10 cm^3 absolutnego etanolu i całość chłodzi się, mieszając, do temperatury 8°C .

Temperaturę wewnętrzną za pomocą chłodzenia utrzymuje się w granicach $8 - 12^{\circ}\text{C}$. Po 2 godzinach substancja zawieszona przechodzi do roztworu, przy czym nie wszystkie sód zostaje zużyty.

W temperaturze tej miesza się dalej, przy czym wartość pH wzrasta z 6,2 na 8,6. W tym stadium reakcji sód zostaje całkowicie zużyty. Po zakończeniu procesu mieszania reakcyjną wytrząsa się z wodą, warstwę wodną oddziela, a z górnej warstwy regeneruje się ester kwasu mrówkowego. Warstwę wodną zakwasza się do pH = 2, wydzielony produkt wymywa się wodą i po odsączeniu i przemyciu wodą suszy. Surowy produkt gotuje się w ciągu 30 minut w etanolu pod chłodnicą zwrotną i odsącza na gorąco. Produkt pozostały na filtrze przekryształizowuje się z kwasu octowego użytego w stosunku 1:15. Wydajność otrzymanego /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-fenyloetanu wynosi 130 - 135 g. Analiza elementarna potwierdza wzór sumaryczny $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_5$.

Przykład XII. Wytwarzanie /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-p-chlorofenyloetanu. 42 g 1-/salicylilo/-2-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-p-chlorofenyloetanu /temperatura topnienia 180°C / zawieszają się w 420 cm^3 mrówczanu etylu. Następnie dodaje się 5 cm^3 absolutnego etanolu i zawiesinę schładza do temperatury 8°C . W ciągu 1 godziny dodaje się porcjami 14 g sodu, przy czym za pomocą łagodnego chłodzenia temperaturę utrzymuje się w granicach $8 - 12^{\circ}\text{C}$. W przeciągu 2 godzin zawieszona substancja powoli przechodzi do roztworu, wartość pH zmienia się z 6,2 na 8,6 i sód zostaje powoli zużyty. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozkłada się wodą, warstwę wodną oddziela się, zakwasza do pH = 2 i wydzielony produkt, po odsączeniu i wysuszeniu, gotuje pod chłodnicą zwrotną z etanolem w ciągu 30 minut.

Po ochłodzeniu oczyszczony produkt odsącza się i przekryształizowuje z kwasu octowego.

Otrzymany w ten sposób /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-p-chlorofenyloetan topnieje w temperaturze 219°C . Analiza elementarna potwierdza sumaryczny wzór $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{Cl}$.

Teoretyczna zawartość chloru - 8,20%, znaleziona - 8,20%.

Przykład XIII. Wytwarzanie 1-/chromonylo-3/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-metoksyetanu. 35,4 g 1-/salicylilo/-1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-metoksyetanu zawieszają się w 350 cm³ mrówczanu etylu, dodając 3,5 cm³ absolutnego etanolu i zawiesinę studzi się do temperatury 6°C.

W ciągu 1. godziny wprowadza się do mieszaniny 13,8 g sodu. Dalsze postępowanie przebiega zgodnie z powyżej podanymi przykładami. Produkt po wygotowaniu oddziela się w sposób znany i przekrystalizowuje z etanolu albo kwasu octowego.

Wydajność wynosi 32 g, to jest 87% wydajności teoretycznej. Produkt przedstawia bezbarwny krystaliczny proszek, który w świetle ultrafioletowym nie daje żółto-zielonej fluorescencji.

Można stwierdzić jego obecność za pomocą chromatografii papierowej według Fućika.

Przykład XIV. Wytwarzanie estrów alkilowych kwasu /chromonylo-3/-4-hydroksykumarynylo-3/-octowego. 150 g estru etylowego kwasu 1 -/4-hydroksykumarynylo-3/-2-/ salicylilo/-propionowego /temperatura topnienia 144°C/, zawieszają się w 1500 cm³ mrówczanu etylu przy dodatku 15 cm³ absolutnego etanolu i zawiesinę schładza do temperatury 6°C.

W ciągu 30 minut dodaje się w trzech porcjach 54,2 g sodu. Wewnętrzna temperatura powoli podnosi się i w ciągu 2 godzin zawieszona substancja przechodzi do roztworu bez zużycia całkowitej ilości sodu. Temperaturę wewnętrzną za pomocą chłodzenia utrzymuje się w granicach 9 - 10°C.

Wkrótce po tym zaczyna wydzielać się produkt cyklizacji, przy czym wartość pH zmienia się powoli z 6,5 na 8,5. Przy pH = 8,5 cała ilość sodu zostaje zużyta i reakcja ukończona.

Mieszanie reakcyjną wytrząsa się z wodą, wodną warstwę oddziela i zakwasza do pH = 2.

Wydzielony oleisty produkt szybko krzepnie, po czym się go rozkrusza, odsącza, przemycza wodą i suszy. Wydajność wynosi 150 - 152 g. Surowy produkt gotuje się ze 150 cm³ etanolu w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, odsącza na gorąco, przemycza małą ilością etanolu i suszy. Wydajność wynosi 135 g, to jest 88,2% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z 2 części kwasu octowego produkt topnieje w temperaturze 177 - 178°C. Przedstawia on bezbarwny krystaliczny produkt, który w świetle ultrafioletowym nie wykazuje żółto-zielonej fluorescencji. Substancja ta jak produkty otrzymane w poprzednich przykładach posiada charakterystyczne widmo. Nie posiada żadnego smaku.

Za pomocą chromatografii papierowej /metoda Fućika/ daje się stwierdzić obecność tej substancji już przy ilości 2 gamma /tworzy plamę intensywnie zabarwioną na kolor karminowy/.

Przy zastosowaniu odpowiednich estrów alkilowych i odpowiedniego mrówczanu i alkoholu otrzymuje się dalsze homologiczne estry kwasu /chromonylo-3/

-/4-hydroksykumarynylo-3/-octowego. Ester metylowy topnieje w temperaturze 189°, ester n-propylowy w temperaturze 108°C, ester izopropylowy w temperaturze 130°C, ester n-butylowy w temperaturze 100°C, ester izobutylowy w temperaturze 118°C.

Analogicznie wytwarza się wolny kwas /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-octowy /temperatura topnienia 214°C/ przez cyklizację kwasu 1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-salicylilo-propionowego.

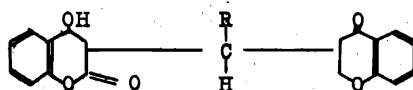
Przykład XIV. Wytwarzanie estru alkilowego kwasu /chromonylo-3/-/4-hydroksykumarynylo-3/-octowego w laktonu 1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-salicylilo-propionowego. 33,6 g wymienionego laktonu zawieszają się w 336 cm³ mrówczanu etylu w temperaturze 6°C, po czym dodaje się 4 cm³ absolutnego alkoholu. W ciągu 1 godziny w trzech porcjach wrzuca się ogółem 14 g sodu. Dalej postępuje się jak w poprzednich przykładach. Stosownie do rodzaju mrówczanów i zastosowanych alkoholi otrzymuje się odpowiednie estry, których temperatury topnienia i pozostałe właściwości odpowiadają wartościom podanym w przykładzie XIV.

Niektóre związki wytwarzane według tego sposobu wykazują silne działanie gryzonioobójcze.

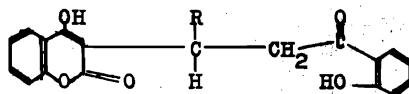
Tak na przykład 1-/4-hydroksykumarynylo-3/-3-/chromonylo-3/-etan jest skuteczniejszy przeciw szczurom niż znana 3-/α-fenyl-β-acetyloetylo/-oksykumaryna.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania /chromonylo-3/-/4-oksykumarynylo-3/-metanów o ogólnym wzorze:



w którym R oznacza wodór, alkil, aralkil, -CH₂, S.R¹ - CH₂.O.R¹, -COOH, -COOR¹, fenyl albo podstawiony fenyl, przy czym R¹ oznacza alkil o 1 - 6 atomach węgla, znamienne tym, że 1-/4-hydroksykumarynylo-3/-2-/salicylilo/-etan o wzorze:



W którym R posiada to samo znaczenie co wyżej, cyklizuje się z alifatycznym estry kwasu mrówkowego w obecności sodu metalicznego i katalitycznej ilości alifatycznych lub aromatycznych alkoholi /albo alkoholanu lub fenolanu sodowego/.

S p o ł a, s p o j e n é f a r m a c e u t i c k é z á v o d y, n á r o d n í p o d n í k

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowy