

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145299 B

- (21) Ansøgning nr. 824/78 (51) Int.Cl.³ C 07 D 311/16
(22) Indleveringsdag 23. feb. 1978
(24) Løbedag 23. feb. 1978
(41) Alm. tilgængelig 24. aug. 1979
(44) Fremlagt 25. okt. 1982
(86) International ansøgning nr. _
(86) International indleveringsdag _
(85) Videreførelsesdag _
(62) Stamansøgning nr. _
(30) Prioritet _

(71) Ansøger FISONS LIMITED, London, GB.

(72) Opfinder John Townend, GB: Richard Hazard, GB.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af 7-hydroxy-coumarinderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af de kendte 7-hydroxy—coumarinderivater med den almene formel I (se kravet), hvori R betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en phenylgruppe eller en phenylalkylgruppe med 7-10 carbonatomer, og R¹ betegner en alkanoylgruppe med 2-6 carbonatomer, der er orthostillet i forhold til hydroxygruppen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en 7-hydroxycoumarin med formlen II (se kravet), hvor R har den ovennævnte betydning, acyleres i ortho-stillingen i forhold til hydroxygruppen med en alkanoylgruppe med 2-6 carbonatomer i nærværelse af en Friedel-Crafts-katalysator.

R betegner fortrinsvis en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer,

DK 145299 B

og herunder er en særlig foretrukken gruppe en methylgruppe. Når R betegner en phenylalkylgruppe, er det fortrinsvis en benzylgruppe.

R^1 betegner fortrinsvis en alkanoylgruppe med fra 2-4 carbonatomer, navnlig en acetylgruppe. Foretrukne acyleringsmidler er sådanne med formlen R^1X , hvori R^1 har den ovennævnte betydning, og X betegner chlor, brom, hydroxy eller $-OR^1$, hvor R^1 har den ovennævnte betydning, dvs. alkanoylchlorider og -bromider og alkancarboxylsyre og -carboxylsyreanhydrid. De foretrukne midler til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvori R^1 betegner en acetylgruppe, er således acetylchlorid, acetylbromid, eddikesyre eller eddikesyreanhydrid, idet acetylchlorid er det mest foretrukne.

Den anvendte Friedel-Crafts-katalysator er hensigtsmæssigt aluminiumchlorid, men der kan alternativt anvendes andre Lewis-syrer, f.eks. zinkchlorid eller ferrichlorid. Om ønsket kan der i reaktionsblandingen inkorporeres et under reaktionsbetingelserne indifferent modificeringsmiddel for smelteegenskaberne, f.eks. natriumchlorid.

Det molære forhold mellem Friedel-Crafts-katalysator og 7-hydroxy-coumarin med den almene formel II er fortrinsvis fra 3,8:1 til 6,0:1, og det molære forhold mellem modificeringsmiddel for smelteegenskaberne og Friedel-Crafts-katalysator er fortrinsvis fra 1:1 til 0,1:1. Der anvendes hensigtsmæssigt fra 0,1 til 1,2 mol acyleringsmiddel pr. mol 7-hydroxy-coumarin med den almene formel II.

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur på fra 130 til 200°C og mere foretrukket ved en temperatur på fra 140 til 170°C.

7-Hydroxy-coumarinderivaterne med den almene formel I er nyttige som mellemprodukter ved fremstillingen af farmakologisk aktive bis-chromoner, der er beskrevet i dansk patentskrift nr. 134.646. Et 7-hydroxy-coumarinderivat med formlen I kan således hydrolyseres, derefter omsættes i rækkefølge med epichlorhydrin og diethyloxalat, derpå cycliseres og til sidst hydrolyseres til opnåelse af bis-chromon-slutproduktet. Specielt kan 4-methyl-7-hydroxy-8-acetylcoumarin omdannes til den tilsvarende 2,6-dihydroxyacetophenon ved hydrolyse med en vandig opløsning af en alkalimetabase. f.eks. natriumhydroxid, og 2,6-dihydroxyacetophenonet kan derpå omsættes videre som lige anført.

Hidtil er forbindelserne med den almene formel I blevet fremstillet ved en fremgangsmåde, som indebærer en Fries-omlejring af en tilsvarende 7-acyloxy-coumarin. En sådan reaktion indebærer kommercielt anvendelse af kompliceret apparatur, hvilket undgås ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Desuden har det vist sig, at det udbytte, der kan opnås ved den foreliggende fremgangsmåde, er overraskende højere end det, der kan opnås ved den fremgangsmåde, som indebærer Fries-omlejringen. Dette er overraskende, da Fries-omlejringen er nært beslægtet med Friedel-Crafts-reaktionen, og fagmanden har åbenbart ikke kunnet forvente dette resultat, siden man hidtil kommercielt har benyttet Fries-omlejringen.

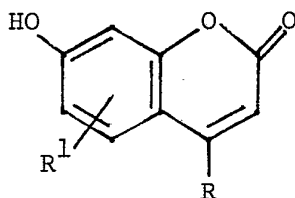
Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved hjælp af det efterfølgende eksempel.

Eksempel

4-Methyl-7-hydroxy-coumarin (26,4 g), aluminiumchlorid (76,1 g) og natriumchlorid (9,5 g) anbragtes i en kolbe og rystedes til fremkaldelse af en rimelig blanding. Kolben blev derefter neddykket i et oliebad, og temperaturen hævedes til 150°C. Udvikling af hydrogenchlorid begyndte ved ca. 100 til 110°C. Efter at have holdt temperaturen ved 150°C i 15 minutter opvarmedes den dannede smelte til 160°C og omrørtes, indtil udviklingen af hydrogenchlorid ophørte. Omrøringen fortsattes, medens der sattes acetylchlorid (11,8 ml) til smelten over et tidsrum på ca. 30 minutter. Efter at smelten var blevet holdt ved 160 til 165°C i yderligere 15 minutter, hældtes den under omrøring ud i vand (1000 ml). Det dannede faste stof frafiltreredes, vaskedes fri for chlorid og tørredes. Ved analyse ved kvantitativ tyndtlagschromatografi viste det sig, at det faste stof indeholdt ca. 70 vægt% 4-methyl-7-hydroxy-8-acetyl-coumarin og ca. 30 vægt% 4-methyl-7-hydroxy-6-acetyl-coumarin, smp. 199°C. Den sidstnævnte isomer fjernedes ved omkrystallisation af produktet 3 gange af 85% med methanol denatureret sprit til opnåelse af 20,4 g 4-methyl-7-hydroxy-8-acetyl-coumarin, smp. 167-169°C.

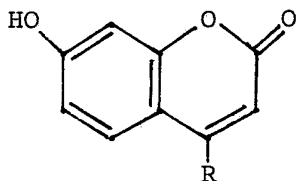
P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af 7-hydroxy-coumarinderivater med formlen



I

hvor R betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en phenylgruppe eller en phenylalkylgruppe med 7-10 carbonatomer, og R¹ betegner en alkanoylgruppe med 2-6 carbonatomer, der er ortho-stillet i forhold til hydroxygruppen, k e n d e t e g n e t ved, at en 7-hydroxy-coumarin med formlen



II

hvor R har den ovennævnte betydning, acyleres i ortho-stillingen i forhold til hydroxygruppen med en alkanoylgruppe med 2-6 carbonatomer i nærværelse af en Friedel-Crafts-katalysator.

Fremdragne publikationer: