



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

209327

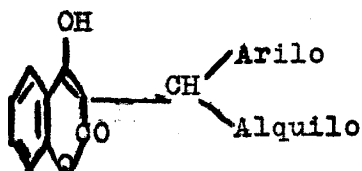
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA CUMARINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LAROCHE & CIE., S.A. residente en Basilea (Suiza).

- . -

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de nuevos derivados de la cumarina.

Dichos nuevos derivados de cumarina pueden representarse por la f3rmula general

5.



en la cual el n3cleo del radical arilo puede llevar un 3tomo de hal3geno. Ejemplos de tales radicales arilo son tanto el radical fenilo o naftilo, como sus derivados halogenados, como p-clorofenilo, cloronaftilo, y otros radicales, substituidos de modo similar. Los grupos alquilo pueden ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo. Las nuevas cumarinas seg3n el invento son sustancias estables, incoloras, y cristalizadas que son s3lo escasamente solubles en agua y en los disolventes org3nicos usuales, como metanol, etanol, benceno, tolueno, acetona, dioxano. Estos com-

10.

15.

200327

JUL.



xi-cumarina y compuestos organo-metálicos alifáticos, más particularmente haluros de etil-magnesio, haluros de n-propil-magnesio, haluros de n-butil-magnesio y, por la otra 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y compuestos orgánicos-metálicos aromáticos, cuyo núcleo puede

5. llevar un átomo de cloro, más particularmente, haluros de fenil-magnesio y haluros de p-clorofenil-magnesio, por ejemplo bromuro de fenil-magnesio, o yoduro de p-clorofenil-magnesio, haluros de fenil-lítico, o de naftil-magnesio.

El átomo de hidrógeno ácido activo, contenido en el grupo

10. hidroxilo en posición 4 enlaza una parte del compuesto órgano-metalico. Por lo tanto es recomendable, adicionar un exceso de este último, más allá de la proporción molar con respecto a la 3-acil-4-hidroxi-cumarina.

El carbinol terciario IV, formado por la reacción del compuesto organo-metalico III con la 4-hidroxi-cumarina acilada II,

15. no debe ser aislada, pero puede ser ventajosamente sometido, inmediatamente a la deshidratación, para producir el compuesto no saturado V. Dicha deshidratación puede llevarse a cabo, convenientemente por calentamiento del carbinol IV con reducidas cantidades de ácido

20. p-toluen-sulfónico en tolueno, siendo eliminada el agua formada continuamente por destilación azeotrópica con el tolueno. El átomo de hidrógeno, que se necesita para la eliminación de la molécula de agua del carbinol IV es suministrado por el grupo CH_2 del radical alquilo adyacente al átomo de carbono que lleva el hidroxilo

25. terciario.

El compuesto V no saturado, seguidamente es hidrogenado catalíticamente. Esto puede llevarse a cabo en un disolvente conveniente, como dioxano o etanol. No obstante, no hace falta que el compuesto V sea necesariamente aislado de la solución obtenida después del proceso de deshidratación, cuya solución resulta apropiada para la si-

30.

200327

15 JUL



guiente fase de hidrogenación. Es ventajoso adicionar un catalizador ligeramente activo (por ejemplo carbón vegetal de paladio) a la solución de hidrogenación.

EJEMPLO 1

5. A una solución de bromuro de etil-magnesio, preparada según métodos usuales a partir de 4 partes en peso de magnesio y 18 partes en peso de bromuro de etilo en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 13,3 partes en peso de 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina (Journal Of the Chemical Society London 1927, página 1705) y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 3 horas. Seguidamente se añade una mezcla de 15 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 400 partes en volumen de agua. La capa etérea es extraída con 200 partes en volumen de solución de hidroxido sódico 3-N, el extracto alcalino acuoso es lavado con 50 partes en volumen de tolueno y cuidadosamente acidificado mediante ácido clorhídrico concentrado. El aceite precipitado es recogido en 200 partes en volumen de tolueno, la solución de tolueno es secada con cloruro cálcico, el agente secador es separado por filtración; se adiciona 0,1 parte en peso de ácido p-toluen-sulfónico, y la mezcla es sometida a reflujo en un separador de agua hasta que la separación de agua ha llegado su fin.
10. La solución de tolueno es concentrada a sequedad al vacío a 40-50°C. y el residuo es disuelto en 100 partes en volumen de etanol. Pequeñas cantidades (alrededor de 0,8 - 0,9 partes en peso) de 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina, que no ha reaccionado, se agregan y son separadas por filtración. El etanol es separado por destilación al vacío y la resina residual obtenida es triturada con éter. Esta operación produce la separación del compuesto de 3- α -fenil-propen-(1')-il-4-hidroxi-cumarina, no saturado. Punto de fusión 178-179°C.
15. -179°C.

209327 15



1,4 partes en peso de 3-(1'-fenil-propen-(1')il)-4-hidroxi-cumarina son disueltas en 30 partes en volumen de dioxano e hidrogenadas en presencia de una reducida cantidad de carbón vegetal al paladio. La cantidad de hidrógeno que hace falta para la saturación del enlace doble es pronto absorbida. Después de haber filtrado el catalizador, destilado el dioxano al vacío, y después de la recrystalización en tolueno, la 3-(1'-fenil-propil)-4-hidroxi-cumarina formada, es obtenida como cristales blancos en 179-180°C. El producto citado en último lugar presenta, en mezcla con el producto intermedio no saturado, un descenso del punto de fusión de 25-30°C.

En un procedimiento alternativo, el filtrado etanólico obtenido después de haber separado la 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina no reaccionada, puede ser agitado con hidrógeno, en presencia de carbón vegetal al paladio, sin aislar el compuesto no saturado;

EJEMPLO 2

A una solución de bromuro de n-propil-magnesio, preparada según métodos conocidos a partir de a base de 4 partes en peso de magnesio y 20,5 partes en peso de bromuro de n-propilo en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 13,3 partes en peso de 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina, y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 3 horas.

La mezcla reaccional es sometida a las mismas operaciones descritas en el ejemplo 1. Sin embargo en vez de aislar el compuesto de 3-(1'-fenil-n-buten-(1')il)-4-hidroxi-cumarina no saturado formado, la solución etanólica obtenida después de haber separado por filtración pequeñas cantidades de 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina que no ha entrado en reacción, es agitada con hidrógeno en presencia de carbón vegetal al paladio. Después de haber separado el catalizador, y concentrado al vacío la solución, y después de la recrystalización del residuo en tolueno, la 3-(1'-fenil-n-butil)-4-hidroxi-cu-

209327 15



marina formada, es obtenida como cristales blancos de punto de fusión 201-202°C.

EJEMPLO 3

5. A una solución de bromuro de n-butil-magnesio, preparada de modo usual a partir de 4 partes en peso de magnesio, 22,5 partes en peso de bromuro de n-butilo en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 13,3 partes en peso de 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 4 horas. La mezcla reaccional
10. obtenida es sometida a las mismas operaciones descritas, en el ejemplo 1. La solución alcohólica del compuesto no saturado puede, ya sea ser inmediatamente sometida a hidrogenación, sin aislar el mencionado compuesto no saturado, ya sea que en este último, es decir la 3-(1'-fenil-n-penten-1')il-4-hidroxi-cumarina de punto de fusión 152-154°C., es primero aislada y, seguidamente, hidrogenada.
15. El producto de la hidrogenación, o sea la 3-(1'-fenil-n-pentil)-4-hidroxi-cumarina funde a 178-180°C.

EJEMPLO 4

20. A una solución de bromuro de fénil-magnesio, preparada como es usual a base de 3,8 partes en peso de magnesio y 24 partes en peso de benceno en 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 10,3 partes en peso de 3-propionil-4-hidroxi-cumarina (Journal of the American Chemical Society, Vol. 12 (1952) página 5143) y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante
25. 3 horas. La mezcla reaccional es sometida a la misma serie de operaciones descritas en el ejemplo 1. Tanto el compuesto de 3-(1'-fenil-propen)il-4-hidroxi-cumarina no saturado que puede ser aislado, como el producto final hidrogenado, la 3-(1'-fenil-propil)-hidroxi-cumarina son idénticos a los compuestos correspondientes
30. descritos en el ejemplo, 1.



15 JUN 1966

209327

EJEMPLO 5

A una solución de fenil-litio, preparada con arreglo a métodos conocidos a base de 1,2 partes en peso de litio y 24 partes en peso de bromobenceno en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto bajo nitrógeno seco, son adicionadas bajo agitación 10,3 partes en peso de 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 3 horas. La manipulación ulterior de la solución es la misma descrita en el ejemplo 1, ó 4, y el producto final obtenido, es el mismo, o sea la 3-(1'-fenil-propil)-4-hidroxi-cumarina.

EJEMPLO 6

A una solución de bromuro de alfa-naftil-magnesio preparada como es usual a partir de 3,8 partes en peso de magnesio y 31 partes en peso de alfa-bromo-naftalina en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 10,3 partes en peso de 3-propionil-4-hidroxi-cumarina, y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 3 horas. La mezcla es sometida a las mismas operaciones descritas en el ejemplo 1. El producto de hidrogenación, es decir la 3-[alfa-(1'-naftil)-propil]-4-hidroxi-cumarina, después de haber sido recristalizada en tolueno, funde a 202-204°C.

EJEMPLO 7

A una solución de yoduro de p-cloro-fenil-magnesio, preparada conforme a métodos conocidos a partir de 3,8 partes en peso de magnesio y 36 partes en peso de p-cloro-fenil-yoduro en aproximadamente 400 partes en volumen de éter absoluto, son adicionadas bajo agitación 10,3 partes en peso de 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 3 horas. Una mezcla de 15 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 400 partes en volumen de agua son adicionadas. La capa etérea es ex-

20327¹⁵ JU



- traída con 200 partes en volumen de solución 3-N de hidróxido sódico, el extracto alcalino acuoso es lavado con 50 partes en volumen de tolueno y seguidamente cuidadosamente acidificado mediante ácido clorhídrico concentrado. El aceite precipitado es recogido en 200
5. partes en volumen de tolueno, se adiciona 0,1 parte en peso de ácido p-toluen-sulfónico y la mezcla es sometida a reflujo en un separador de agua hasta que la separación del agua haya llegado a su fin. Seguidamente se concentra al vacío la solución toluénica a 40-50°C. a sequedad y se disuelve el residuo en 200 partes en volumen de eta-
10. nol. Alrededor de 0,3-0,4 partes en peso de 3-propionil-4-hidroxi-cumarina que no se han disuelto, son separadas por filtración. El etanol es separado por destilación en el vacío y la resina residual es triturada con éter. Esta operación produce separación de la 3-
15. -[alfa-(4'-clorofenil)-propen-1-il]-4-hidroxi-cumarina de punto de fusión 203-204°C.
- 3,7 partes en peso de este compuesto son disueltas en 50 partes en volumen de dioxano e hidrogenadas en presencia de níquel Raney, La cantidad de hidrógeno necesaria para hidrogenar el enlace doble es en 30-40 minutos. El catalizador es filtrado, el dioxano destilado al vacío, después de lo cual se obtienen, después de
20. recristalización en tolueno, cristales blancos de 3-(1'-p-clorofenil-propil)-4-hidroxi-cumarina de punto de fusión 186-188°C.

N O T A

- Se hace constar que la presente patente de invención se acoge a los derechos de prioridad de la solicitud de patente suí-
25. za número 79.948, depositada el día 16 de Mayo de 1952, y se decla-

200527

15 JUL.



ran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de la cumarina, caracterizado porque se hace reaccionar una 3-acil-4-hidroxi-cumarina con un compuesto organo-metálico de la fórmula general R-X, en la cual X se elige del grupo que consiste en los radicales Li, MgCl, MgBr y MgI, y, si el sustituyente en posición 3 es un radical acilo alifático, R simboliza un miembro del grupo que consiste en radicales arilo y radicales alogenados, y, si el sustituyente en posición 3 es un radical acilo aromático, R simboliza un radical alquilo, separando agua del producto de condensación e hidrogenando el producto de deshidratación.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se hace reaccionar una 4-hidroxi-cumarina que lleva un radical acilo aromático en la posición 3, con un haluro de alquilmagnesio, separando aguas del producto de condensación formado o hidrogenando el producto de deshidratación.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una 4-hidroxi-cumarina que lleva un radical acilo alifático en posición 3, con un compuesto organometálico de la fórmula general R-X, en la cual X se elige del grupo que consiste en los radicales Li, MgCl, MgBr, y MgI, y R se elige del grupo que consiste en radicales arilo y radicales arilo halogenados, separando agua del producto de condensación formado e hidrogenando el producto reaccional.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina y un haluro de alquilmagnesio, como material de partida.

30. 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida, 3-benzoil-4-hidroxi-

2-327 15 J



-cumarina y bromuro de etilmagnesio.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque, como materiales de partida se utilizan una 3-alcanoil-4-hidroxi-cumarina y un haluro de fenilmagnesio.

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque, como materiales de partida, se utilizan 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y un haluro de fenilmagnesio.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque, como materiales de partida, se utilizan 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y yoduro de p-clorofenilmagnesio.

9.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque, como materiales de partida se utilizan 3-propionil-4-hidroxi-cumarina y litio-fenilo.

15. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto organometalico se halla presente en la reacción en exceso de la proporción molar con respecto a la 3-acil-4-hidroxi-cumarina.

20. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se separa agua del producto de condensación, por calentamiento de éste último con ácido p-toluensulfónico en tolueno y por la eliminación continua del agua formada por destilación azeotrópica con tolueno.

12.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de la cumarina.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 de Mayo de 1953

HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

p.a.

J. M. ISENN MINAREL

P P