



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00768**

(22) Data de depozit: **15/10/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/04/2020** BOPI nr. **4/2020**

(41) Data publicării cererii:  
**29/04/2016** BOPI nr. **4/2016**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM,  
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.202,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **NUȚĂ ALEXANDRINA, ALEEA PLEȘEȘTI  
NR.3, BL.Z 12, SC.3, AP.32, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **RĂDIȚOIU VALENTIN,  
STR.PETRE ANTONESCU NR.5, BL.T 3 C,  
ET.3, AP.18, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **SORESCU ANA ALEXANDRA,  
STR. DR. OBEDENARU NR. 25, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **ION RODICA MARIANA, STR. VOILA  
NR. 3, BL. 59, SC.3, AP. 36,SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO**

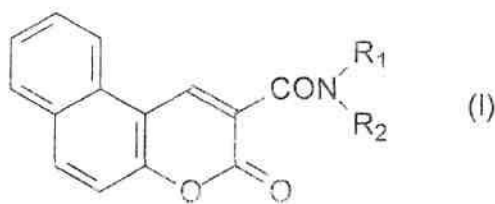
(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 107409 B1; TEIZO SUGINO ȘI KOICHI  
TANAKA, "SOLVENT-FREE COUMARIN  
SYNTHESIS", DEPARTMENT OF APPLIED  
CHEMISTRY, FACULTY OF  
ENGINEERING, EHIME UNIVERSITY,  
MATSUYAMA,  
PP. 790-8577, 2000; RAJESHA, H. C.  
KIRAN, H. S. BHOJYA NAIK, KITTAPPA M.  
MAHADEVAN, "AQUEOUS SYNTHESIS OF  
COUMARINS USING  
TETRAMETHYLAMMONIUM HYDROXIDE  
AS SURFACTANTS",  
ORGANIC CHEMISTRY AN INDIAN  
JOURNAL, VOL. 7(6), PP. 365-368, 2011**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR FLUOROFORI DERIVAȚI  
DE BENZOCUMARINA 3-SUBSTITUITĂ**



# RO 131042 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a unor fluorofori de înaltă  
puritate, derivați de benzocumarină 3-substituită, care corespund formulei generale:



9 în care: R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub> pot fi identici sau diferiți și pot fi hidrogen, un radical alchil sau aril, un rest  
11 de amină heterociclică, sau pot forma un ciclu morfolinil.

13 Fiind o clasă importantă de heterocicli organici fluorescenți, derivații de cumarină au  
fost larg studiați pentru activitatea biologică și, în special, pentru proprietățile antioxidante  
15 și antiinflamatorii. Proprietățile optice remarcabile pe care le prezintă derivații de cumarină  
fac ca aceștia să fie utili într-o gamă largă de aplicații, cum ar fi: albitori optici, coloranți laser,  
17 cromofori în optica neliniară, materiale electroluminiscente, colectori pentru energie solară,  
materiale pentru marcare fluorescentă în biologie și medicină. Derivații benzosubstituiți ai  
19 cumarinelor, cunoscuți sub denumirea de benzocumarine, au fost mai puțin studiați. Akira  
Takadate și colab., în studiile efectuate pentru evidențierea proprietăților fluorescente ale  
21 cumarinelor și benzocumarinelor, au observat că benzocumarinele care au în poziția 3 ca  
substituenți diverși heterocicli, sunt puternic fluorescente.

23 Obținerea compușilor benzocumarinici se poate realiza prin diverse procedee  
cunoscute, cum ar fi, de exemplu, prin reacția hidroxi-naftaldehidelor cu acizi carboxilici sau  
25 esteri ai acestora, care conțin o grupare metilen activă în poziția adiacentă grupării carboxil.  
Pentru sinteza compușilor de acest tip structural se pot utiliza ca naftaldehide 2-hidroxi-1-  
27 naftaldehida, 1-hidroxi-2-naftaldehida, 1-hidroxi-4-metoxi-2-naftaldehida, 1-hidroxi-4-metoxi-  
2-naftaldehida, 1-hidroxi-4-cloro-2-naftaldehida sau 1-hidroxi-4-bromo-2-naftaldehida, iar ca  
29 acizi carboxilici care conțin o grupare metilen activă în poziția adiacentă grupării carboxil se  
pot menționa acidul malonic, acidul cianoacetic, acidul fenilacetic și acidul acetoacetic.

31 Prepararea de benzocumarine 3-substituite este descrisă, de exemplu, în  
**US 2878138**. Conform acestui procedeu, sinteza esterului etilic al 5,6-benzocumarinei se  
realizează prin reacția dintre esterul dietilmalonic și 2-hidroxi-1-naftaldehida la un raport  
33 molar de 1:1,01 în mediu de alcool etilic, la o concentrație de 29% de 2-hidroxi-1-  
naftaldehidă în masa de reacție, utilizând piperidina drept catalizator. Esterul etilic al acidului  
35 5,6-benzocumarin-3-carboxilic obținut poate fi utilizat pentru albirea optică a diferitelor  
materiale sintetice policondensate, cum ar fi poliesterii, poliamidele sau poliuretanii.

37 Brevetul **PL 56780** descrie un procedeu de sinteză a benzocumarinelor prin  
condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu un compus cu o grupare metilen activă, în prezența  
39 acidului etildiaminotetraacetic și a unei amine secundare alifatică sau heterociclice.  
Asemănător, brevetul german **DE 1275983** se referă la obținerea de 5,6-benzocumarine-3-  
41 substituite prin reacția 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu compuși ce conțin grupări metilen active,  
în prezența unor cantități catalitice de amine secundare, în mediu de alcooli alifatici, cetone  
43 sau piridina.

45 În brevetul **US 3075996** este descris un procedeu în topitura de obținere a 3-dimetil-  
aminopropilamidei acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic prin reacția dintre esterul etilic al  
acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic și 3-dimetilamino-propilamina, amida rezultată fiind  
47 utilizată la albirea optică în masă a fibrelor artificiale.

# RO 131042 B1

Brevetul **PL 84999** revendică un procedeu de obținere a etilamidei acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic prin reacția dintre 2-hidroxi-1-naftaldehida și esterul dietilmalonic, la un raport molar de 1:1,25, în prezența de catalizator piperidina, urmată de amidarea esterului format cu 1,2 moli etilamina. Conform acestui procedeu, etilamida acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic se obține cu un randament de 68,2%.

Brevetul **RO 107409** se referă la obținerea alchilesterilor sau alchilamidelor acidului 5,6-benzocumerin-3-carboxilic prin condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei ou malonat de dietil, la un raport molar de 3,3:1, în prezența de catalizator morfolina, urmată de aminarea esterului rezultat cu 1,4 moli etilamina. Pentru obținerea unui produs cu grad ridicat de puritate se propune ca în masa de reacție să se barboteze bioxid de sulf sau să se introducă o sare generatoare de bioxid de sulf și cărbune activ vegetal. Etilamida acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic se condiționează sub formă de dispersie stabilă, ce poate fi utilizată pentru albirea optică a suporturilor textile din acetat, triacetat și poliacrilonitril.

Procedeele prezentate prezintă următoarele dezavantaje:

- concentrațiile mari de reactanți în masa de reacție asigură viteze mari de reacție, dar favorizează, totodată, formarea de produse secundare greu de îndepărtat din produsul finit și obținerea de randamente sub 70%;

- timpul lung de reacție favorizează obținerea de produse secundare colorate care rămân înglobate în produsul finit, acesta având o fluorescență diminuată semnificativ;

- utilizarea la faza de obținere a esterului etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic a unor cantități de reactanți peste cantitățile echimolare favorizează obținerea de produse secundare de reacție care influențează negativ puritatea și, implicit, fluorescența produsului finit;

- utilizează dioxid de sulf sau săruri generatoare de bioxid de sulf, substanțe corozive și toxice, pentru obținerea unor produse cu grad ridicat de puritate.

Conform invenției, derivații de benzocumarină 3-substituită corespunzător formulei generale (I) se obțin printr-un procedeu care presupune două etape, după cum urmează:

a. condensarea Knoevenagel a 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu esterul dietilmalonic. Reacția are loc în mediu de alcool etilic, la reflux, timp de 3-4 h și în prezența unor cantități catalitice dintr-o alchilamină secundară sau amina heterociclică;

b. condensarea esterului etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic rezultat cu amoniac, amine primare sau secundare alifactice, amine aromatice sau amine heterociclice în masa de reacție de la condensarea Knoevenagel a 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu esterul dietilmalonic.

Comparativ cu procedeele descrise în literatură [1-8], procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- asigură obținerea unor produse pure;
- conduce la o creștere a randamentului de 10...15%, prin eliminarea filtrărilor intermediare;

- scurtează procesul de sinteză cu circa 10 h, prin excluderea operației de izolare a esterului etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic.

Se dau, în continuare, 7 exemple de realizare a procedurii conform invenției.

## **Exemplul 1**

Într-un vas de reacție echipat cu agitator, termometru, refrigerent de reflux și baie de încălzire-răcire se încarcă 90 ml alcool etilic, 15,5 ml (0,1 mol) ester dietilmalonic și 17,2 g (0,1 mol) 2-hidroxi-1-naftaldehidă. Amestecul de reacție se încălzește treptat la 50...55°C și se adaugă 0,026 mol de morfolină, în calitate de catalizator alcalin. Se continuă încălzirea, sub agitare, până la temperatura de reflux, unde se menține 2 h pentru perfectare.

# RO 131042 B1

1 În final, masa de reacție se diluează cu 45 ml alcool etilic, iar la 65...70°C se introduc 8,2 ml  
2 de soluție de amoniac 25% (0,11 mol). După 3 h de menținut la reflux, se răcește masa de  
3 reacție pentru cristalizarea amidei formate, care se izolează prin filtrare și se purifică prin  
4 recristalizare din alcool etilic. Se obțin 21 g de 5,6-benzocumarin-3-carboxamidă care  
5 prezintă caracteristicile fizico-chimice din tabel.

## Exemplul 2

7 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că masa de reacție conținând esterul  
8 etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic se răcește și precipitatul obținut se izolează  
9 prin filtrare, iar turta rezultată se spală pe filtru cu 30 ml alcool etilic și circa 200 ml apă. După  
10 uscare, se obțin circa 24 g pulbere de culoare galben-pai care se supune operației de  
11 amidare cu anilină, în raport molar ester etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-  
12 carboxilic:anilină de 1:1,1. În final, după uscare, se obțin 23 g de 3-fenilcarboxamido-5,6-  
13 benzocumarina. Caracteristicile fizico-chimice ale celor două produse, esterul etilic al acidului  
14 5,6-benzocumarin-3-carboxilic și 5,6-benzocumarin-3-fenilcarboxamida, sunt prezentate în  
15 tabel.

## Exemplul 3

17 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează  
18 12,7 ml ciclohexilamină (0,11 mol). Se obțin 28 g de 5,6-benzocumarina-3-  
19 ciclohexilcarboxamidă pentru care au fost determinate caracteristicile fizico-chimice redate  
20 în tabel.

## Exemplul 4

21 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează  
22 11 ml n-butilamină (0,11 mol). Se obțin 21 g de 5,6-benzocumarin-3-n-butilcarboxamidă care  
23 prezintă caracteristicile fizico-chimice din tabel.

## Exemplul 5

25 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează  
26 11 ml izo-butilamina (0,11 mol). Se obțin 21 g de 5,6-benzocumarin-3-izo- butilcarboxamiă,  
27 ale cărei caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabel.

## Exemplul 6

29 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează  
30 11,3 ml 3-metoxipropilamină (0,11 mol). Se obțin 28 g de 5,6-benzocumarin-3-(3'-  
31 metoxipropil)carboxamida pentru care au fost determinate caracteristicile fizico-chimice din  
32 tabel.

## Exemplul 7

35 Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează  
36 9,7 ml morfolină (0,11 mol). Se obțin 25 g de 5,6-benzocumarin-3-morfolinilcarboxamida care  
37 prezintă caracteristicile fizico-chimice din tabel.

# RO 131042 B1

## Caracterizarea fizico-chimică

	Compus	Culoare	p.t. (°C)	Rdt. (%)	Caracteristici spectrale				
					FTIR KBr, cm <sup>-1</sup>	UV-VIS, in EtOH		Fluorescența, în EtOH	
						λ <sub>abs</sub> , nm	A	λ <sub>em</sub> , nm	I (u.a.)
1	3-carboxietil-5,6-benzocumarina	galben pai	115-117	89	1697; 1653; 1601, 1564; 1510; 1373; 1342; 1207; 1154; 1099; 857; 813; 795; 673; 601; 563	270 335 372 389	0,642724 0,732463 1,20056 0,941045	432	635
2	5,6-benzocumarin-3-carboxamida	galben pai	120-122	87	1732; 1696; 1601; 1560; 1396; 1255; 1211; 1121; 1095; 1018; 824; 779; 743; 595; 561; 529	274 296 332 371 389	0,45622 1,02279 1,2465 1,25674 0,994488	436	570
3	5,6-benzocumarin-3-fenilcarboxamida	galben pai	115-116	74	1736; 1696; 1565; 1395; 1296; 1255; 1122; 1095; 1021; 861; 824; 741; 718; 596; 530	270 337 375	0,45678 0,60379 0,92317	440	548
4	5,6-benzocumarina-3-ciclohexilcarboxamida	alb	164-166	88	1716; 1649; 1564; 1539; 1460; 1346; 1289; 1205; 1116; 1056; 1035; 831; 783; 760; 684; 602; 565	270 335 372 387	0,68985 0,60064 0,98473 0,77105	433	644
5	5,6-benzocumarin-3-n-butylcarboxamida	galben-brun	117-119	70	1751; 1697, 1565; 1510; 1433; 1257; 1208; 1150; 1094; 946; 813; 795; 735; 603; 527	270 335 372 388	0,63696 0,67435 1,07249 0,84154	432	655
6	5,6-benzocumarin-3-izo-butylcarboxamida	galben pai	103-104	71	1736; 1696; 1603; 1566; 1463; 1394; 1369; 1295; 1255; 1209; 1021; 961; 795; 778; 746; 597; 530	270 337 375	0,48183 0,62215 0,94539	441	557
7	5,6-benzocumarin-3-(3'-metoxipropil)carboxamida	alb	118-120	90	1701; 1638; 1537; 1509; 1344; 1254; 1208; 1147; 1087; 1033; 817; 780; 738; 687; 565	270 335 372 388	0,59901 0,64025 1,03023 0,81209	434	617
8	5,6-benzocumarin-3-morfolinilcarboxamida	alb-gălbui	117-119	82	1765; 1625; 1561; 1464; 1292; 1239; 1209; 1027; 867; 815; 795; 751; 616; 529	270 337 375	0,5301 0,66121 1,01083	439	545

Nota: - spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru Jasco FTIR 6300;  
 - spectrele UV-VIS au fost înregistrate pe un spectrofotometru Jasco UV-VIS/NIR V570;  
 - spectrele de fluorescență au fost înregistrate pe un spectrofluorimetru JASCO FP-6500 cu sfera integratoare V-500.

# RO 131042 B1

## 1 **Bibliografie**

- 3 [1] Marian Matyjaszek și colab. - Brevet PL 56780/29.01.1999.  
[2] Fritz Muehibauer și colab. - Brevetul german Ger. (Offen) 1275983/29.08.1968.
- 5 [3] Roderich Raue - Brevet US 3075996/29.01.1960.  
[4] Marian Baltorowicz și colab. - Brevetul PL 84999/25.02.1977.
- 7 [5] C.V.Culicsi colab. - Brevet RO 107409/30.11.1993.  
[6] Jaromir PirkI și colab. - Brevet cehoslovac 180246/15.08.1979.
- 9 [7] Marian Baltorowicz și colab. - Brevet polonez 75788/20.02.1969.  
[8] Roderich Raue și colab. - Brevet US 2878138/17.03.1959.

## Revendicare

Procedeu de obținere a unor compuși fluorescenți de înaltă puritate, amide ale acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic, care cuprinde condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu ester dietilmalonic, în prezență de catalizator de morfolină, într-un raport molar 2-hidroxi-1-naftaldehidă:ester dietilmalonic de 1:1, în mediu de alcool etilic, la temperatura de reflux, timp de 2 h, urmată de condensarea esterului etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic format cu anilină, amoniac, ciclohexilamină, n-butilamină izobutilamină, morfolină sau 3-metoxipropilamină, într-un raport molar 3-carboxietil-5,6-benzocumarină:amină de 1:1,1, în mediu de alcool etilic, la reflux, timp de 3 h, și răcirea soluției rezultate la temperatura camerei pentru cristalizarea amidei, separare prin filtrare și purificare prin recristalizare din alcool etilic.

1

3

5

7

9

11

13



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 168/2020