



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

(71) Solicitant:  
• **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.PÊTRE 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 3,  
BL. 59, SC.3, AP. 36, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO**

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor fluorofori derivați de benzocumarină 3-substituită. Procedeul conform invenției constă în condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu ester dietilmalonic, în prezență de catalizator morfolină, în mediu de alcool etilic, la temperatura de reflux, timp de 2 h, urmată de condensarea esterului etilic al acidului 5,6-benzo-

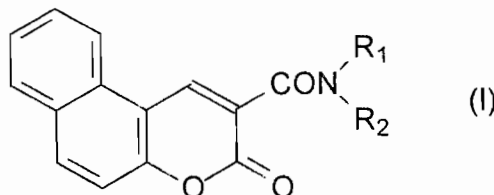
cumarin-3-carboxilic, format cu o amină în mediu de alcool etilic, la reflux, timp de 3 h, și răcirea soluției rezultate la temperatura camerei, pentru cristalizarea amidei, care se separă prin filtrare și se purifică prin recristalizare din alcool etilic.

Revendicări: 1



## PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR FLUOROFORI DERIVAȚI DE BENZOCUMARINA 3-SUBSTITUITĂ

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



în care:  $R_1$  și  $R_2$  pot fi identici sau diferiți și pot fi hidrogen, un radical alchil sau aril, un rest de amina heterociclică sau  $R_1$  și  $R_2$  pot forma un ciclu morfolinil.

Fiind o clasă importantă de heterocicli organici fluorescenți, derivații de cumarina au fost larg studiați pentru activitatea biologică și în special pentru proprietățile antioxidante 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, cromofori în optica neliniară, materiale electroluminiscente, colectori pentru energie solară, materiale pentru marcarea fluorescentă în biologie și medicină. Derivații benzosubstituiți ai cumarinelor, cunoscuți sub denumirea de benzocumarine, au fost mai puțin studiați. Akira Takadate și colab., în studiile efectuate pentru evidențierea proprietăților fluorescente ale cumarinelor și benzocumarinelor, au observat că benzocumarinele care au în poziția 3 ca substituenți diverși heterocicli, sunt puternic fluorescente.

Obținerea compușilor benzocumarinici se poate realiza prin diverse procedee cunoscute, cum ar fi de exemplu prin reacția hidroxi-naftaldehidelor cu acizi carboxilici sau 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-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 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.

Prepararea de benzocumarine 3-substituite este descrisă, de exemplu, în US 2,878,138. 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 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 5,6-benzocumarin-3-carboxilic obținut poate fi utilizat pentru albirea optică a diferitelor materiale sintetice policondensate cum ar fi poliesterii, poliamidele sau poliuretanii.

Brevetul PL 56,780 descrie un procedeu de sinteză a benzocumarinelor prin condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu un compus cu o grupare metilen activă, în prezența acidului etildiaminotetraacetic și a unei amine secundare alifatică sau heterociclice. Asemănător, Brevetul german DE 1,275,983 se referă la obținerea de 5,6-benzocumarine-3-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 sau piridina.

În Brevetul US 3,075,996 este descris un procedeu în topitura de obținere a 3'-dimetilaminopropilamidei 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 utilizată la albirea optică în masă a fibrelor artificiale.

Brevetul PL84999 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 RO107409 se referă la obținerea alchilesterilor sau alchilamidelor acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic prin condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu 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 etil amina. 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 carbune activ vegetal. Etilamida acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic se condiționează sub forma de dispersie stabilă, ce poate fi utilizată pentru albirea optică a suporturilor textile din acetat, triacetat și poliacrilonitril.

Pocedele 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 benzocumarina 3-substituita corespunzători 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 ore 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 alifatic, 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 cca. 10 ore, 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.** Intr-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 moli) ester dietilmalonic și 17.2 g (0.1 moli) 2-hidroxi-1-naftaldehida. Amestecul de reacție se încălzește treptat la 50-55 °C și se adaugă 0.026 moli de morfolina, în calitate de catalizator alcalin. Se continuă încălzirea, sub agitare, până la temperatura de reflux, unde se menține 2 ore pentru perfectare. Final masa de reacție se diluează cu 45 ml alcool etilic și la 65-70 °C se introduc 8.2 ml de soluție de amoniac 25% (0.11 moli). După 3 ore de menținut la reflux se răcește masa de reacție pentru cristalizarea amidei formate, care se izolează prin filtrare și se purifică prin recristalizare din alcool etilic. Se obțin 21g de 5,6-benzocumarin-3-carboxamida care prezintă caracteristicile fizico-chimice din Tabelul 1.



**Exemplul 2.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că masa de reacție conținând esterul etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic se răcește și precipitatul obținut se izolează prin filtrare, iar turta rezultată se spală pe filtru cu 30 ml alcool etilic și cca. 200 ml apă. După uscare se obțin cca. 24 g pulbere de culoare galben-pai care se supune operației de amidare cu anilina, în raport molar ester etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic : anilina de 1 : 1.1. Final, după uscare, se obțin 23 g de 3-fenilcarboxamido-5,6-benzocumarina . Caracteristicile fizico-chimice ale celor două produse, esterul etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic și 5,6-benzocumarin-3-fenilcarboxamida, sunt prezentate în Tabelul 1.

**Exemplul 3.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează 12.7 ml ciclohexilamina (0.11 moli). Se obțin 28 g de 5,6-benzocumarina-3-ciclohexilcarboxamida pentru care au fost determinate caracteristicile fizico-chimice redate în Tabelul 1.

**Exemplul 4.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează 11 ml n-butilamina (0.11 moli). Se obțin 21 g de 5,6-benzocumarin-3-n-butilcarboxamida care prezintă caracteristicile fizico-chimice din Tabelul 1.

**Exemplul 5.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează 11 ml izo-butilamina (0.11 moli). Se obțin 21 g de 5,6-benzocumarin-3-izo-butilcarboxamida ale carei caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în Tabelul 1.

**Exemplul 6.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează 11.3 ml 3-metoxipropilamina (0.11 moli). Se obțin 28 g de 5,6-benzocumarin-3-(3'-metoxipropil)carboxamida pentru care au fost determinate caracteristicile fizico-chimice din Tabelul 1.

**Exemplul 7.** Se procedează ca în Exemplul 1 cu deosebirea că la sinteza amidei se utilizează 9.7 ml morfolina (0.11 moli). Se obțin 25 g de 5,6-benzocumarin-3-morfolinilcarboxamida care prezintă caracteristicile fizico-chimice din Tabelul 1.



92014--00768-  
15-10-2014

20

Tabelul 1: Caracterizarea fizico-chimică

Nr. crt.	Compus	Culoare	p.t. (°C)	Rdt. (%)	Caracteristici spectrale			Fluorescenta, in EtOH	
					FTIR KBr, cm <sup>-1</sup>	UV-VIS, in EtOH		λ <sub>em</sub> , nm	I (u.a.)
						λ <sub>abs</sub> , nm	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-butilcarboxamida	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-butilcarboxamida	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-galbui	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 inregistrate pe un spectrofotometru Jasco FTIR 6300;  
 -spectrele UV-VIS au fost inregistrate pe un spectrofotometru Jasco UV-VIS/NIR V570;  
 -spectrele de fluorescenta au fost inregistrate pe un spectrofluorimetru JASCO FP-6500 cu sfera integratoare V-500.

## PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR FLUOROFORI DERIVAȚI DE BENZOCUMARINA 3-SUBSTITUITĂ

### REVENDICARE

Procedeu de obținere a unor compuși fluorescenți de înaltă puritate, amide ale acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic, care constă în condensarea 2-hidroxi-1-naftaldehidei cu ester dietilmalonic în prezența de catalizator morfolina, la un raport molar 2-hidroxi-1-naftaldehida : ester dietilmalonic de 1 : 1, în mediu de alcool etilic, la temperatura de reflux, timp de 2 ore, urmată de condensarea esterului etilic al acidului 5,6-benzocumarin-3-carboxilic format cu anilina, amoniac, ciclohexilamina, n-butilamina, izo-butilamina, morfolina sau 3-metoxipropilamina, la un raport molar 3-carboxietil-5,6-benzocumarina : amina de 1:1.1, în mediu de alcool etilic, la reflux, timp de 3 ore și răcirea soluției rezultate la temperatura camerei pentru cristalizarea amidei, care se separă prin filtrare și se purifică prin recristalizare din alcool etilic.

