

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953617 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **953617**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D311/56

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.11.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.07.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.07.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.11.1994** PCT/GB1994/002591
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
30.11.1993 GB 9324517

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Great Lakes Fine Chemicals Limited, Halebank, Widnes Cheshire WA8 8NS, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Timms, Allan William, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Gandy, Robert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Wilson, Stephen, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

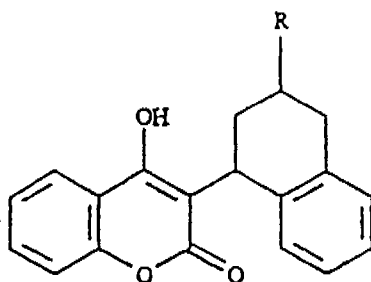
Menetelmä substituoitujen 4-hydroksikumariinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av substituerade 4-hydroxikumariner

Menetelmä substituoitujen 4-hydroksikumariinien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää substituoitujen 4-hydroksikumariinien valmistamiseksi.

4-hydroksikumariinit, joiden 3-asema on substituoitu ja joilla on seuraava yleinen kaava (I)

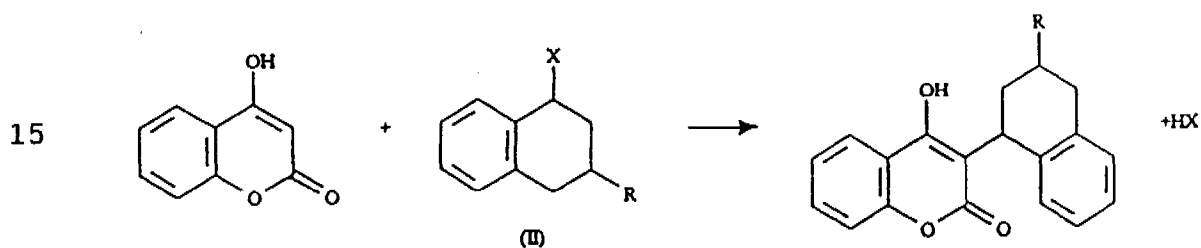


(I)

jossa R on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, alkyyli ja substituoitua alkyyliryhmät, voivat olla käyttökelpoisia tuholaisten ja erityisesti jyrsijöiden kontrolloimisessa, koska niillä on antikoagulanttiominaisuuksia. Esimerkkeinä yhdisteistä, joihin viitataan yleisessä kaavassa (I), seuraavat yhdisteet ovat kaupallisesti saatavissa ja laajalti käytettyjä rotanmyrkkukoostumuksissa:

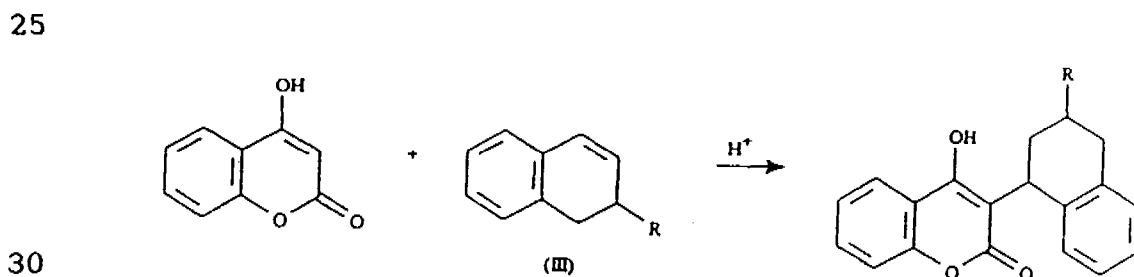
Yhdiste	R
Kumatetralyyli	H
Difenakum	
Brodifakum	
Flokumafeeni	

Tekniikan tasolla esitetään, että nämä yhdisteet voidaan valmistaa 4-hydroksikumariinin kondensaatiolla sopivasti substituoidun tetraliinin kanssa. Esimerkiksi GB-julkaisussa 1 458 670 esitetään, että yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa 4-hydroksikumariinin kondensaatiolla yleisen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden kanssa ($X = OH$) ilman liuotinta tai liuottimes-
 5 sa, kuten etikkahapossa, dehydratointiaineen, kuten rikkihapon, läsnä ollessa tai 4-hydroksikumariinin kondensaatiolla yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa ($X =$
 10 halogeeni) käyttäen tai käyttämättä liuotinta.



$X = OH$, halogeeni; R edellä määritelty.

20 GB-julkaisussa 1 518 858 on edelleen esitetty yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus 4-hydroksikumariinin reaktiolla yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa sopivan happaman katalyytin läsnä ollessa.



R edellä määritelty.

EP-julkaisussa 177 080 on edelleen modifioitu menetelmää yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi niin, että 4-hydroksikumariini saatetaan rea-
 35

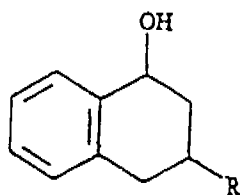
goimaan yleisen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden kanssa niin, että läsnä on katalyytti ja orgaaninen liuotin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat muurahaishappo, muurahaishapon ja ainakin yhden alifaattisen C_{2-6} -hapon seos, jonka kiehumispiste atmosfäärin paineessa on alueella 5 60 - 105 °C, ja nestemäinen kloorattu alkaani, jonka kiehumispiste on alueella 60 - 125 °C, ja reaktio toteutetaan lämpötila-alueella, joka on 60 °C:sta reaktioseoksen refluksointilämpötilaan. Katalyytti on edullisesti sulfonihappo, joka on erityisesti valittu ryhmästä, jonka 10 muodostavat metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.

Vaikka mitä tahansa edellä mainituista menetelmistä voidaan käyttää teollisessa mittakaavassa yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukseen, niissä kaikissa on parantamisen varaan. Vaikka EP-julkaisun 177 080 menetelmää voidaan käyttää sopivasti valmistusmittakaavassa, siinä kuitenkin käytetään 1,2-dikloorietaania, joka on ympäristöllisesti haitallinen liuotin.

20 Tämän keksinnön tavoitteena on tarjota parannettu menetelmä edellä määritellyn yleisen kaavan (I) mukaisten substituoitujen 4-hydroksikumariinien valmistamiseksi.

Olemme yllättäen todenneet, että reaktio voidaan suorittaa nestemäisissä aromaattisissa hiilivedyissä, kuten 25 tolueenissa, ksyleenissä tai bentseenissä, samanlaisin tai jopa paremmin saannoin kuin tähän mennessä ja huomattavasti helpommalla käsittelytekniikalla.

Siten tämä keksintö tarjoaa menetelmän edellä esitetyn yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, alkyyli ja 30 substituoitunut alkyyliryhmät, saattamalla reagoimaan 4-hydroksikumariini ja substituoitu tetraloli, jolla on yleinen kaava



5

jossa R on edellä määritelty, orgaanisen liuottimen ja katalyytin läsnä ollessa, jolloin on tunnusomaista, että liuotin on aromaattinen hiilivety.

10

Aromaattinen hiilivetyliuotin valitaan edullisesti ryhmästä, jonka muodostavat bentseeni, tolueeni ja ksyleenini. Reaktio toteutetaan edullisesti liuottimen kiehumispisteessä ja edullisesti poistaen atseotrooppisesti vettä.

15

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäväksi tarkoitettu katalyytti on edullisesti happo, erityisesti sulfonihappo. Edullisia sulfonihappokatalyyttejä ovat p-tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja metaanisulfonihappo.

20

Vielä eräs vaihtoehtoinen edullinen katalyytti tässä keksinnössä käyttöä varten on karboksyylihappo, erityisesti vahva karboksyylihappo, kuten trikloorietikkahappo.

25

Reaktiojakson lopussa ylimääräinen liuotin voidaan poistaa tislaamalla ja korvata esimerkiksi metanolilla. Sekoittamisen jälkeen nyt muutaman tunnin ajan sekoitettussa liuottimessa, jonka muodostavat metanoli ja aromaattinen hiilivety, kuten tolueeni, bentseeni tai ksyleenini, kiteytyy tuote ja se voidaan eristää sellaisilla menetelmillä kuin orgaaninen tyhjäsuodatus ja pesu. Tällaisten tässä kuvattujen liuotinsysteemien käyttö voi huomattavasti ja merkittävästi vähentää mahdollisten kaasujen ympäristövaikutusta, joita kaasuja voi päästä atmosfääriin kaasunpesulaitesysteemin kautta. Lisäksi kun

35

käytetään tämän keksinnön mukaista menetelmää, ei tarvit-

se muodostua mitään vesipitoisia ulosvirtauksia, jolloin vältetään orgaanisten aineiden pienillä määrillä kontaminoituneen veden satunnainen virtaaminen viemäriverkostoon. Pelkästään näistä syistä tämän keksinnön mukainen menetelmä edustaa huomattavaa parannusta tekniikan tason menetelmiin nähden.

Toinen parannus, joka tämän keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan aikaansaada, on että voidaan toteuttaa tuotteen paremmat saannot käyttäen pienempiä määriä suhteellisen kallista raaka-ainetta, 4-hydroksikumariinia, ja katalyyttiä, kuten p-tolueenisulfonihappoa. Siten kirjallisuudessa mainitussa menetelmässä täytyy käyttää 2,0 moolia 4-hydroksikumariinia tetralolimoolia kohti hyvän reaktion aikaansaamiseksi, kun taas tämän keksinnön menetelmässä suhde voi olla pienempi kuin 2:1, tavallisesti suuruusluokkaa 1,5:1. Katalyytin, kuten p-tolueenisulfonihapon, määrää voidaan pienentää 1,05 moolista tetralolimoolia kohti niinkin pieneen määrään kuin 0,16 mol/mol. Vaikka tämä katalyytin määrän pieneminen ei ole merkittävä taloudellisessa mielessä, modifiointi muodostaa merkittävän edun tuotteen käsittelyn helppoudessa.

Katalyytti, jota käytetään hyvän reaktion toteuttamiseen, on melkein mikä tahansa vahva happo. Aikaisemmin on käytetty menestyksellisesti aromaattisia sulfonihappoja. Nämä katalyytit ovat tähän tarkoitukseen riittäviä, mutta niissä on vain se haitta, että niillä on pieni liukoisuus tässä kuvattuihin liuotinsysteemeihin. Tämä voi olla syynä siihen, että tässä keksinnössä tarvitaan paljon pienempiä määriä esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa; jolloin ylimääräinen happo, joka on liukenematon reaktioväliaineeseen, ei voi osallistua reaktioon. Olemme todenneet, että liukoisempi trikloorietikkahappo voi toimia katalyyttinä ja sillä voidaan saada hyvä reaktio. Tämä voi helpottaa käsittelyolosuhteita, koska katalyytti poistetaan liuotimesta suodattamalla lopputuote. Siten voidaan odottaa,

että reaktiossa voidaan käyttää mitä tahansa vahvaa happoa, jonka pK_a on $\leq 0,9$. Rajoittavana tekijänä hapon valinnassa (lukuunottamatta pK_a -arvoa, joka on $\leq 0,9$) on, että joko se voidaan kvantitatiivisesti poistaa reaktiovä-

5 liaineesta suodattamalla tai sillä voi olla riittävä liukoisuus reaktioväliaineeseen, jotta se voidaan poistaa liuotinvirrasta tuotetta eristettäessä.

Keksintöä valaistaan nyt seuraavien esimerkkien avulla.

10 **Esimerkki 1**

3-(3-bifenyl-4-yyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli)-4-hydroksikumariinin (difenakumin) valmistus

Seosta, jonka muodostivat tolueni (100 cm^3) ja p-tolueenisulfonihappo (2,0 g; 11,16 mmol), kuumennettiin yhdessä palautusjäähdyttären reaktioastiassa, joka oli varustettu Dean ja Stark-laitteella. Mahdollinen läsnä oleva vesi poistettiin Dean ja Stark-laitteen kautta. Kun oli jäädytetty $< 30 \text{ }^\circ\text{C}$:seen, lisättiin 4-hydroksikumariinia (12,0 g; 74 mmol) ja 3-(bifenyl-4-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia (15,0 g; 50 mmol). Seosta kuumennettiin jälleen palautusjäähdyttären ja vesi poistettiin Dean ja Stark -laitteen kautta. Kuumentamista jatkettiin 20 tuntia, kun reaktion katsottiin olevan täydellinen. Tolueni (75 cm^3) poistettiin tislaamalla ja lisättiin metanolia (100 cm^3). Keittämistä palautusjäähdyttären jatkettiin vielä 25 2 tuntia, jona aikana tapahtui kiteytyminen. Suspensio jäädytettiin $< 20 \text{ }^\circ\text{C}$:seen ja kypsytettiin tässä lämpötilassa yön yli. Suspensio suodatettiin ja pestiin metanolilla ($2 \times 20 \text{ cm}^3$). Saatiin difenakum (19,4 g; 87,4 %), jonka laatu oli hyväksyttävä.

30

Esimerkki 2

3-[3-(4'-bromibifenyl-4-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinin (brodifakumin) valmistus

- 5 Brodifakum valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä 94 %:n saannolla 3-(4'-bromidifenyl-4-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolista laskettuna.

L4

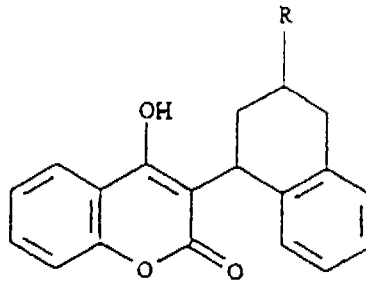
8

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)

5

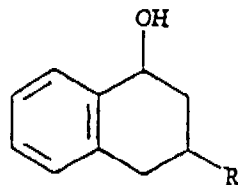
10



(I)

jossa R on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, alkyyli ja substituoidut alkyyliryhmät, saattamalla reagoimaan 4-hydroksikumariini ja substituoitu tetraloli, jolla on yleinen kaava

20



jossa R on edellä määritelty, orgaanisen liuottimen ja katalyytin läsnä ollessa, t u n n e t t u siitä, että liuotin on aromaattinen hiilivety.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on valittu ryhmästä, jonka muodostavat bentseeni, tolueni ja ksyleeni.

30

3. Patenttivaatimusten 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio toteutetaan liuottimen kiehumispisteessä.

35

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio toteutetaan poistaen vesi atseotrooppisesti.