



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 169772

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 311/56

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	853748	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	24.09.85	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	24.09.85	(30) Prioritet	26.09.84, GB, 8424317
(41) Alm. tilgj.	01.04.86		
(44) Utlegningsdato	27.04.92		

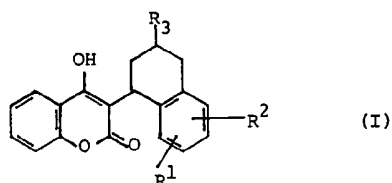
(71) Patentsøker	Shell Internationale Research Maatschappij BV, Carel van Bylandtlaan 30, NL-2596 HR Haag, NL
(72) Oppfinner	Ian David Entwistle, Sittingbourne, Kent, GB Peter Boehm, Maidstone, Kent, GB
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av 4-hydroksykumarinderivater

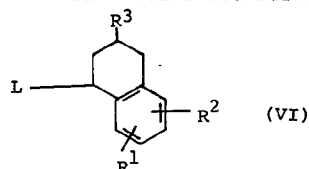
(56) **Anførte publikasjoner** Britisk (GB) patentsøknad, publ. nr. 2126578.

(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for fremstilling av 4-hydroksykumarinderivater med anti-koagulerende egenskaper, nyttige som rodenticider, med formelen



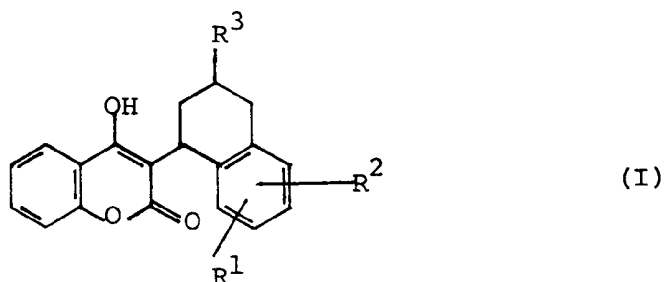
hvor R¹ og R² uavhengig av hverandre er valgt fra hydrogen, halogen, alkyl med opp til 6 karbonatomer og alkoksy med opp til 6 karbonatomer, og R³ betyr en substituert fenylgruppe ved kondensering av 4-hydroksykumarin med en forbindelse med formelen



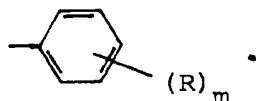
eller det tilsvarende 1,2-dihydronaftalen, hvor R¹, R² og R³ er som angitt ovenfor, og L er en hydroksygruppe eller et halogenatom, i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel og en katalysator. Fremgangsmåten karakteriseres ved at oppløsningsmidlet er valgt fra maursyre, en blanding av maursyre og minst én C₂₋₆-alifatisk syre med en koketemperatur ved atmosfæretrykk i området 60 til 105°C og et flytende, halogenert hydrokarbon med en koketemperatur på minst 60°C, og omsetningen utføres ved en temperatur i området 60°C til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av visse 4-hydroksykumarinderivater.

US-patent 3.957.824 (og det tilsvarende britiske patent 1.458.670) angår en klasse 4-hydroksykumarinderivater med anti-koagulerende egenskaper, som er nyttige som rodenticider eller i human-medisin, med den generelle formel



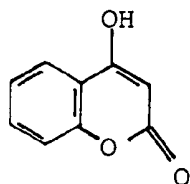
hvor R^1 og R^2 , som er like eller forskjellige, er hydrogen- eller halogenatomer, særlig klor eller brom, eller alkyl- eller alkoksygrupper, fortrinnsvis med opp til 6 karbonatomer, og R^3 er en arylgruppe med formelen



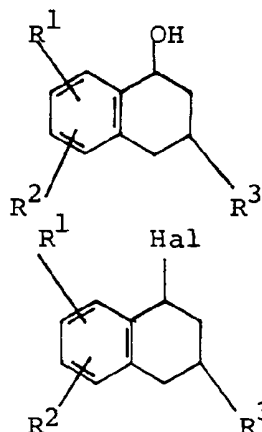
hvor m er 1 eller 2, og R , som hver er lik eller forskjellig, er et halogenatom, en lineær eller forgrenet alkyl- eller alkoksygruppe, fortrinnsvis inneholdende minst 2, særlig fra 5 til 12 karbonatomer, en cykloalkyl-, fortrinnsvis cykloheksylgruppe, en aralkyl-, fortrinnsvis α -aralkylgruppe, en fenyl- eller fenoksygruppe, eller et halogen-, fortrinnsvis para-halogen-, substituert derivat derav. Halogenatomet eller -atomene er fortrinnsvis klor eller brom. Når m er 1, er R fortrinnsvis i para-stilling, og når m er 2, er fortrinnsvis én av R -gruppene i para-stilling. Fortrinnsvis inneholder R^3 minst 1 men ikke mer enn 3 og optimalt ikke mer enn 2 halogenatomer.

De ovenstående forbindelser med formel I fremstilles ved å kondensere 4-hydroksykumarin (II) med forbindelser med den generelle formel III uten oppløsningsmiddel eller i et organisk oppløsningsmiddel såsom eddiksyre, i nærvær av et dehydratiseringsmiddel såsom svovelsyre, eller ved å kondensere 4-hydroksykumarin (II) med en forbindelse med den generelle

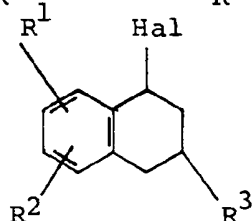
formel IV med eller uten anvendelse av et oppløsningsmiddel.



(II)



(III)



(IV)

R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, og Hal er halogen, fortrinnsvis klor eller brom.

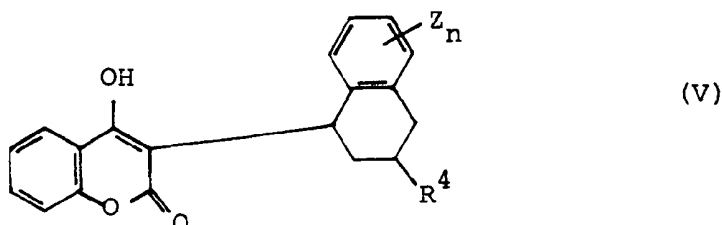
Forbindelser med formel IV kan fremstilles fra forbindelser med den generelle formel III ved behandling med slike reagenser som fosfortribromid, fosfortriklorid eller tionylklorid i et inert oppløsningsmiddel såsom metylenklorid, kloroform eller karbontetraklorid.

Den laveste temperatur som anvendes ved en slik fremstilling er 110°C ved kondensasjon av forbindelser med formlene II og III i eddiksyre. Når intet oppløsningsmiddel er til stede, foretas kondensasjon av forbindelser med formlene II og III typisk ved 160 til 170°C . Omsetning av forbindelsene med formlene II og IV foretas typisk ved 130 til 140°C (med hensyn til disse sistnevnte temperaturområder henvises til Shadbolt et al., J.C.S. Perkin 1, (1976) nr. 11, s. 1190-1195).

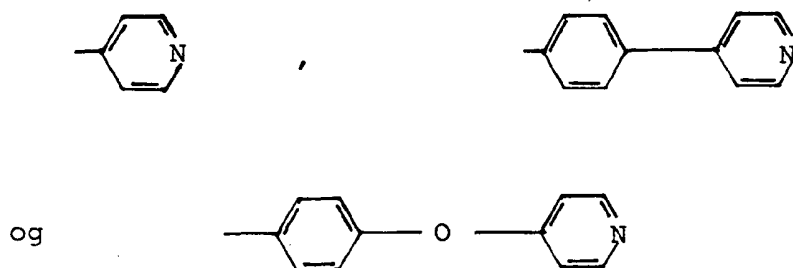
To spesielle forbindelser med formel I ovenfor er den hvor R^1 og R^2 begge er hydrogen og R^3 er en 4-fenylfenylgruppe (difenacoum) og den hvor R^1 og R^2 begge er hydrogen og R^3 er en 4-(4-bromfenyl)fenylgruppe (brodifacoum).

Britisk patent 2.126.578 og det tilsvarende europeiske patent 98 629 beskriver en ytterligere klasse 4-hydroksykumarinderivater med antikoagulerende egenskaper, særlig som rodenticider.

I sin videste definisjon har disse forbindelser formelen



hvor Z betyr et halogenatom, fortrinnsvis et kloratom, og n er 0, 1 eller 2, og R^4 betyr enten (1) en gruppe omfattende et fenylene-radikal som er bundet direkte eller indirekte til tetralinringen og som i para-stilling (i forhold til slik tilknytning) har et elektron-tiltrekkende atom eller gruppe hvis rotasjonsvolum i det vesentlige ikke overstiger volumet av en fenylgruppe og danner sammen med nevnte fenylene-radikal en polariserbar struktur, eller (2) en gruppe valgt fra:

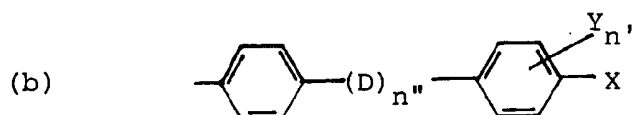


eller (3) en gruppe omfattende et fenylene-radikal som er bundet direkte til tetralinringen og som i para-stilling (i forhold til slik tilknytning) har et substituert furanyl- eller tiofenylradikal som er bundet direkte dertil eller gjennom oksygen og/eller metylen, idet nevnte furanyl- eller tiofenylradikal har et elektron-tiltrekkende atom eller gruppe som substituent i en stilling som sammen med furanyl- eller tiofenylradikalet danner en polariserbar struktur, idet nevnte atom eller gruppe har et rotasjonsvolum som i det vesentlige ikke overstiger volumet av en fenylgruppe.

I den ovenstående formel V er R^4 fortrinnsvis definert som en gruppe valgt fra



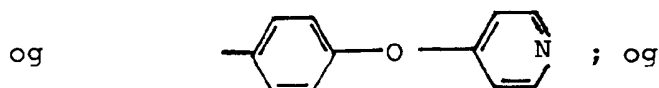
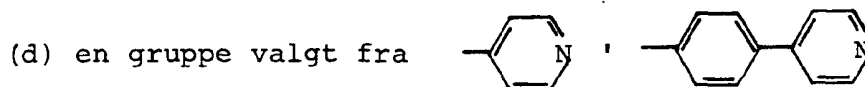
hvor X betyr et halogenatom eller en gruppe CN , NO_2 , SO_2R^5 , CF_3 , OCF_3 , COOR^5 eller COR^5 , hvor R^5 er en C_{1-6} -alkylgruppe, n' er 0, 1 eller 2, og Y er et fluor- eller kloratom, forutsatt at når X er halogen, er n' 1 eller 2;



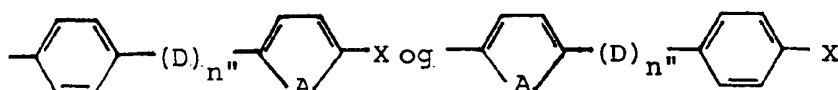
hvor X, n' og Y er som angitt ovenfor, og n'' er 0 eller 1, og D er et oksygenatom eller en gruppe $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, eller en svovelanalog derav, hvor m er i området 1 til 6, og p er i området 1 til 6, forutsatt at når D er et oksygenatom og X er halogen, er n' 1 eller 2, og når D er $-\text{CH}=\text{CH}-$, kan X dessuten være et hydrogenatom;



hvor X, n' og Y er som angitt ovenfor;



(e) en gruppe valgt fra



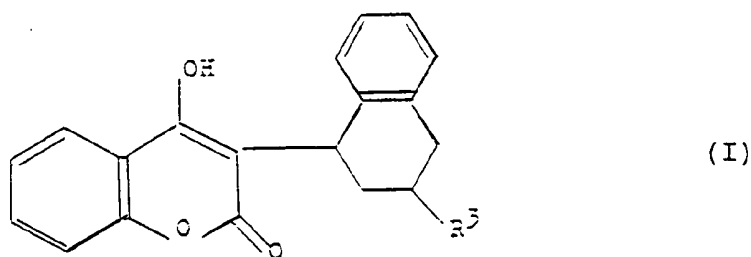
hvor X og n'' er som angitt ovenfor, A er et oksygen- eller svovelatom, og D er et oksygenatom eller en $-\text{CH}_2-$ -gruppe.

Forbindelsene med formel V ovenfor fremstilles ved fremgangsmåter som er direkte analoge med dem som er beskrevet

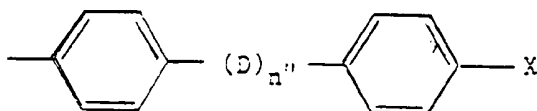
for forbindelser med formel I ovenfor (f.eks. i US-patent 3.957.824 og Shadbolt et al., J.C.S. Perkin 1, (1976) nr. 11, s.1190-1195).

Det er nå overraskende funnet at forbindelser med de ovenstående formler I og V kan fremstilles i øket utbytte og ved temperaturer under dem som tidligere har vært anvendt.

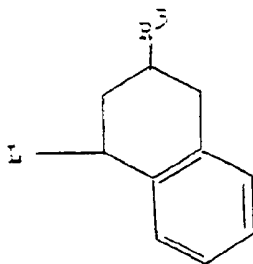
I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av et 4-hydroksykumarinderivat med formelen



hvor R^3 betyr gruppen



hvor X betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller CF_3 , n'' er 0 eller 1, og D er en gruppe $-O-CH_2-$, ved kondensering av 4-hydroksykumarin med en forbindelse med formelen



eller det tilsvarende dihydronaftalen, hvor R^3 er som ovenfor angitt, og L er en hydroksygruppe eller et halogenatom, i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel og en katalysator.

Fremgangsmåten karakteriseres ved at det som oppløsningsmiddel anvendes et flytende, halogenert hydrokarbon med en koketemperatur på minst 60°C , og som katalysator anvendes en sulfonsyre, og omsetningen utføres ved en temperatur i området 60°C til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

L i formel VI er fortrinnsvis OH, Br eller Cl.

Når X ikke er hydrogen, er den fortrinnsvis et fluor-, klor- eller bromatom eller CF_3 , mer foretrukket et klor- eller bromatom eller CF_3 .

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er av særlig interesse når den anvendes for fremstilling av difenacoum, brodifacoum eller 3-[3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroksykumarin.

Det halogenerte hydrokarbon er et som er flytende ved omgivelsestemperatur. Flytende, klorerte alkaner, f.eks. C₂₋₄-di- og trikloralkaner, er meget egnet.

Eksempler på slike klorerte alkaner omfatter 1,2-dikloretan (kp. 83 til 84°C), 1,1,2-trikloretan (kp. 113 til 114°C), 1,1,1-trikloretan (kp. 74 til 75°C), 1,1-diklorpropan (kp. 87°C), 1,2-diklorpropan (kp. 95 til 96°C) og 1,3-diklorpropan (kp. 125°C). Andre slike halogenerte hydrokarboner vil være umiddelbart nærliggende for fagfolk. 1,2-dikloretan, 1,1,2-trikloretan og 1,3-diklorpropan er funnet å være meget egnet.

Eksempler på sulfonsyrer omfatter metansulfonsyre, trifluormetansulfonsyre og arylsulfonsyrer såsom benzensulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er de relative mengder av reaksjonskomponentene ikke kritisk. Imidlertid foretrekkes å anvende 1 til 4 mol, fortrinnsvis 1 til 3 mol, av 4-hydroksykumarin pr. mol av forbindelsen med formel VI, og, for en sulfonsyrekatalysator foretrekkes 0,25 til 2 mol, fortrinnsvis 0,5 til 1,5 mol, av sulfonsyre pr. mol av forbindelsen med formel VI.

Oppfinnelsen skal illustreres ytterligere ved hjelp av eksemplene.

Eksempel 1

3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (8 g, 0,02 m), 4-hydroksykumarin (6,5 g, 0,04 m) og p-toluensulfonsyre (1,9 g, 0,01 m) ble tilbaketilbakebehandlet i 1,2-dikloretan (80 ml) i et Dean-Stark-apparat under nitrogen i 24 timer (kokepunkt for dikloretan 83-84°C). Den resulterende oppløsning ble derefter avkjølt, vasket med vann og inndampet for å gi et fast residuum som ble renset ved kromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan som elueringsmiddel for å gi 3-[3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroksykumarin (9,9 g, 90%), smp. 85-86°C.

Eksempler 2-13

3-[3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroksykumarin ble fremstilt ved varianter av fremgangsmåten ifølge eksempel 1, idet volumet av oppløsningsmiddel i eksemplene 8-14 er høyere (130 ml). Variasjonene og utbyttene er gjengitt i følgende tabell I, hvor S.M. betyr startmateriale, "hydroksy" betyr naftolderivatet anvendt i eksempel 1, og "klor" betyr 1-klornaftalenderivatet anvendt i eksempel 2, pTSA er p-toluensulfonsyre, BSA er benzensulfonsyre, MSA er metansulfonsyre, DCE er 1,2-dikloretan (kp. 83-84°C), TCE er 1,1,2-trikloretan (kp. 113-114°C) og DCP er 1,3-diklorpropan (kp. 125°C).

Tabell I

Eks.	S.M.	Reaksjons- temperatur	Reaksjonstid (timer)	Mol 4-hydroksykumarin pr. mol S.M.	Sulfonsyre (mol syre pr. mol S.M.)	Opplø- nings- middel	Utbytte
2	hydroksy	tilbakelep	22	3	pTSA (1)	DCE	87
3	klor	tilbakelep	24	3	pTSA (1)	DCE	74
4	hydroksy	tilbakelep	24	3	pTSA (0,5)	DCE	82
5	hydroksy	tilbakelep	24	3	pTSA (1,5)	DCE	82
6	hydroksy	tilbakelep	24	3	pTSA (0,5)	DCE	87
7	hydroksy	tilbakelep	26	1,05	pTSA (0,5)	DCE	88
8	hydroksy	tilbakelep	25	2	pTSA (0,5)	DCE	92,25
9	hydroksy	tilbakelep	25	1	pTSA (0,5)	DCE	90
10	hydroksy	tilbakelep	26	2	pTSA (0,5)	TCE	90
11	hydroksy	tilbakelep	26	2	pTSA (0,5)	DCP	90
12	hydroksy	tilbakelep	24	2	MSA (0,5)	DCE	92
13	hydroksy	tilbakelep	24	2	BSA (0,5)	DCE	92,5

Eksempel 14

3-(4'-brombifenyl-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (7,56 g, 0,02 m), 4-hydroksykumarin (6,5 g, 0,04 m) og p-toluen-sulfonsyre (1,9 g, 0,01 m) ble tilbakeløpsbehandlet i 1,2-dikloreten (130 ml) i et Dean-Stark-apparat i 24 timer. Den resulterende oppløsning ble avkjølt, diklormetan (150 ml) ble tilsatt, oppløsningen ble vasket med 5% vekt/volum vandig natriumbikarbonat (2 x 100 ml) og med vann (150 ml), tørket (MgSO_4) og inndampet for å gi et fast residuum som ble renset ved kromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan som elueringsmiddel for å gi brodifacoum, 3-[3-(4'-brombifenyl-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroksykumarin, (9,7 g, 93%), smp. 228-235°C.

Eksempel 15

Fremgangsmåten ifølge eksempel 14 ble fulgt bortsett fra at 1,1,2-trikloreten (20 ml) ble anvendt istedenfor 1,2-dikloreten, og reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 6 timer (ikke 24 timer). Brodifacoum (8,8 g, 84%), smp. 228-235°C ble oppnådd.

Eksempel 16

Fremgangsmåten ifølge eksempel 14 ble fulgt bortsett fra at 3-bifenyl-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol ble anvendt istedenfor bromforbindelsen, og det resulterende produkt var difenacoum, 3-(3-bifenyl-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl)-4-hydroksykumarin, smp. 215-219°C i 95% utbytte.

Eksempel 17

Fremgangsmåte-modifikasjonene ifølge eksempel 15 ble anvendt på fremgangsmåten ifølge eksempel 16. Difenacoum, smp. 215-219°C, ble oppnådd i 83% utbytte.

Eksempel 18

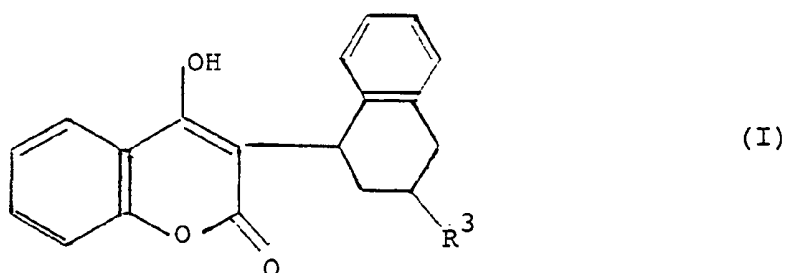
Fremgangsmåten ifølge eksempel 16 ble fulgt bortsett fra at istedenfor naftolen ble anvendt 2-bifenyl-4-yl-1,2-dihydro-naftalen. Difenacoum, smp. 215-219°C, ble oppnådd i 76% utbytte.

Sammenligningseksempel A (ifølge britisk patent 2.126.578, s. 10, linje 44 til s. 11, linje 2 og s. 7, linje 55-59).

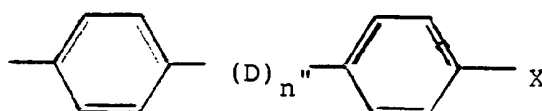
En blanding av 3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (3,9 g, 9,8 mmol) og 4-hydroksykumarin (1,8 g, 11,1 mmol) ble oppvarmet ved 160-170°C i 1 time. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble den resulterende blanding renset ved kromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan som elueringsmiddel, for å gi 3-[3-(4-(4-trifluormetylbenzyloksy)-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroksykumarin (2,35 g, 44%), smp. 85-86°C.

P A T E N T K R A V

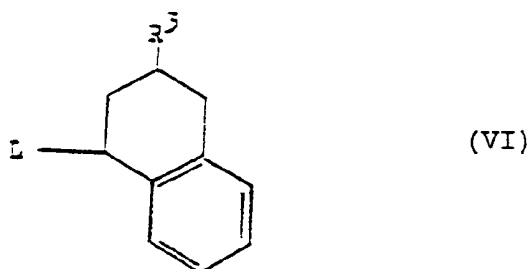
1. Fremgangsmåte for fremstilling av et 4-hydroksykumarin-derivat med formelen



hvor R^3 betyr gruppen



hvor X betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller CF_3 , n'' er 0 eller 1, og D er en gruppe $-O-CH_2-$, ved kondensering av 4-hydroksykumarin med en forbindelse med formelen



eller det tilsvarende dihydronaftalen, hvor R^3 er som ovenfor angitt, og L er en hydroksygruppe eller et halogenatom, i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel og en katalysator, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som oppløsningsmiddel anvendes et flytende, halogenert hydrokarbon med en koke-temperatur på minst $60^\circ C$, og som katalysator anvendes en sulfonsyre, og omsetningen utføres ved en temperatur i området $60^\circ C$ til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som flytende,
halogenert hydrokarbon anvendes et som er valgt fra C₂₋₄-di- og
trikloralkaner.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et flytende,
halogenert hydrokarbon valgt fra 1,2-diklorethan, 1,1,2-triklore-
tan og 1,3-diklorpropan.
4. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en kataly-
sator valgt fra metansulfonsyre, benzensulfonsyre og p-toluen-
sulfonsyre.