



O (15) Pat. Julkaisu
Patentpublicat 13 10 1982

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 311/56

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	853662
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.09.85
(24) Alkuperä - Löpdag	24.09.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	27.03.86
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
26.09.84 GB 8424317 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Shell Internationale Research Maatschappij B.V., Carel van Bylandtlaan 30, 2596 HR Haag, Netherlands, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Entwistle, Ian David, 4 Woodside Garden, Sittingbourne, Kent, United Kingdom, (GB)
2. Boehm, Peter, 4 Netley Close, Vinters Park, Maidstone, Kent, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 4-hydroksikumariinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 4-hydroxikumarinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

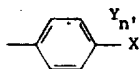
FI A 832093 (C 07D 311/56), FI A 834570 (C 07D 313/04),
Makromolekulare Chemie 49 pp 238-240 (1961)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan I mukaisten 4-hydroksikumariinijohdannaisten uutta valmistusmenetelmää (käyttökelpoisia terapeuttisesti sekä rotanmyrkynä)

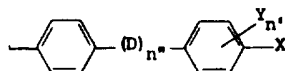
jossa R¹ ja R² toisistaan riippumatta on vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli tai C₁₋₆-alkoksi ja R³ merkitsee ryhmää

(a)



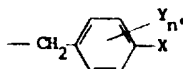
jossa X on halogeeni tai C₁₋₁₂-alkyyli, C₁₋₁₂-alkoksi, C₃₋₈-sykloalkyyli, CN, SO₂R⁵, CF₃, OCF₃, COOR⁵ tai COR⁵, joissa R⁵ on C₁₋₆-alkyyli, n' on 0, 1 tai 2 ja Y on fluori- tai klooriatomi;

(b)

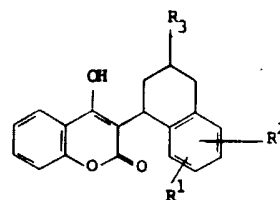


jossa n' ja X ovat edellä määritellyjä, X on edellä määritelty tai on vety, n' on 0 tai 1 ja D on happiatomi tai ryhmä -O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-, -O-(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m- tai -CH=CH-, tai niiden rikki-analogi, joissa m on rajoissa 1-6 ja p on rajoissa 1-6;

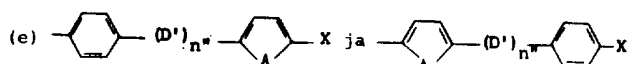
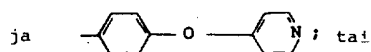
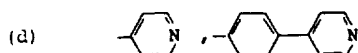
(c)



jossa X, n' ja Y ovat edellä kohdassa (a) määritellyjä;

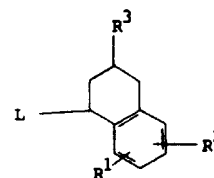


(I)



joissa X ja n'' ovat edellä kohdassa (b) määriteltyjä, A on happi- tai rikkiatomi ja D' on happiatomi tai $-\text{CH}_2$ -ryhmä. Menetelmässä kondensoidaan 4-hydroksikumariini yhdisteen kanssa, jonka kaava on

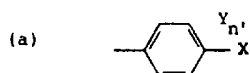
tai vastaavan 1,2-dihydronaftaleenin kanssa, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä määriteltyjä ja L on hydroksiryhmä tai halogeeniatomi, orgaanisen liuottimen ja katalyytin läsnä ollessa, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että liuotin on muurahaishappo, muurahaishapon ja ainakin yhden C_{2-6} -alifaattisen hapon seos, jonka kiehumislämpötila ilmakehän paineessa on alueella $60-105^\circ\text{C}$ tai nestemäinen halogenoitu hiilivety, jonka kiehumislämpötila on ainakin 60°C ja reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa alueella 60°C - reaktioseoksen kiehumislämpötila.



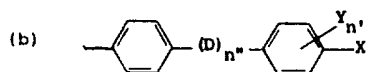
(VI)

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 4-hydroxi-kumarinderivat med formeln I (användbara både terapeutiskt samt som råttgift),

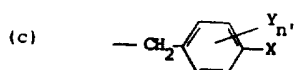
varvid R^1 och R^2 i formeln oberoende av varandra valts bland väte, halogen, C_{1-6} -alkyl och C_{1-6} -alkoxi, och R^3 betecknar en grupp



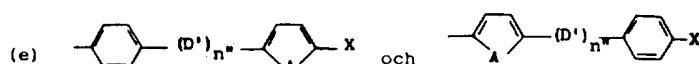
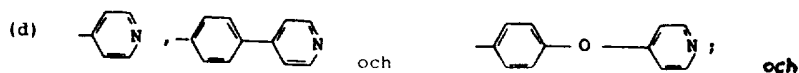
vari X betecknar halogen eller C_{1-12} -alkyl, C_{1-12} -alkoxi, C_{3-8} -cykloalkyl, CN , SO_2R^5 , CF_3 , COF_3 , COOR^5 eller COR^5 , varvid R^5 är C_{1-6} -alkyl, n' är 0, 1 eller 2 och Y är en fluor- eller kloratom;



vari n' och Y är som ovan angivits, X är som ovan angivits eller är väte, n'' är 0 eller 1 och D är en syreatom eller gruppen $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, eller en svavelanalog därav, varvid m ligger i området 1-6 och p i området 1-6;



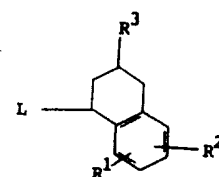
vari X, n' och Y är som ovan angivits i (a);



vari X och n'' är som angivits ovan i (b), A är en syre- eller svavelatom och D' är en syreatom eller en $-\text{CH}_2$ -grupp.

Enligt förfarandet kondenseras 4-hydroxikumarin med en förening med formeln (VI)

eller med motsvarande 1,2-dihydronaftalen, varvid R^1 , R^2 och R^3 i formeln är som ovan angivits och L är en hydroxigrupp eller en halogenatom, i närvaro av ett organiskt lösningsmedel och en katalysator, varvid förfarandet karakteriseras av att lösningsmedlet valts bland myrsyra, en blandning av myrsyra och ätminstone en C_{2-6} -alifatisk syra med en koktemperatur vid atmosfäriskt tryck i området $60-105^\circ\text{C}$, och ett flytande halogenerat kolväte med en koktemperatur av ätminstone 60°C , och reaktionen utföres vid en temperatur i området från 60°C till återflödestemperaturen i reaktionsblandningen.

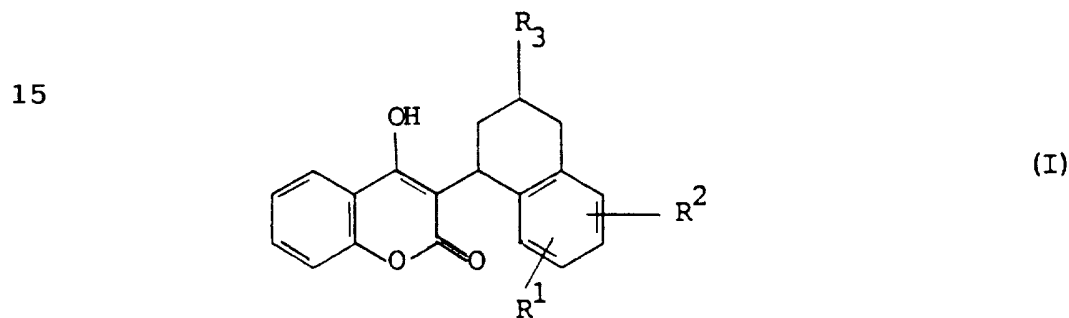


(VI)

Menetelmä 4-hydroksikumariinijohdannaisten valmistamiseksi

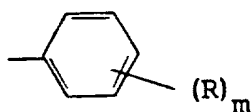
Keksintö koskee uutta parannettua menetelmää 4-hydroksikumariinijohdannaisten valmistamiseksi, jolloin kondensointireaktiossa käytetään liuotinta ja katalysaattoria.

US-patenttijulkaisussa 3 957 824 (ja vastaavassa GB-patenttijulkaisussa 1 458 670) esitetään 4-hydroksikumariinijohdannaisten luokka, joilla on hyytymistä ehkäiseviä ominaisuuksia, jotka ovat käyttökelpoisia rotanmyrkkyinä tai ihmisten lääkkeenä, joilla on yleiskaava I



jossa R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety- tai halogeeniatomeja, ensisijaisesti kloori- tai bromiatomeja, tai alkyyli- tai alkoksiryhmiä, joissa on ensisijaisesti enintään kuusi hiiliatomia, R^3 on aryyli-ryhmä, jolla on kaava

25

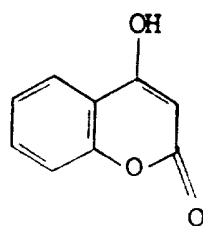


30 jossa m on 1, tai 2, jolloin R:t ovat samoja tai erilaisia, ja R on halogeeniatomi, suora- tai sivuketjuinen alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa on ensisijaisesti ainakin 2, ensisijaisemmin 5-12 hiiliatomia, sylkoalkyyli-, ensisijaisesti sykloheksyyli-ryhmä, aralkyyli-, ensisijaisesti α -aralkyyli-ryhmä, fenyyli- tai fenoksiryhmä tai sen halogeeni-, ensisijaisesti para-halogeeni-substituoitu joh-

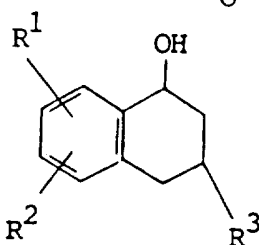
35

dannainen. Halogeeniatomi tai -atomit ovat ensisijaisesti kloori- tai bromiatomeja. Kun m on 1, R on ensisijaisesti para-asemassa ja kun m on 2, toinen R-ryhmistä on ensisijaisesti para-asemassa. R³:ssa on ensisijaisesti yksi,
 5 mutta ei useampaa kuin kolme ja optimaalisesti ei useampaa kuin kaksi halogeeniatomia.

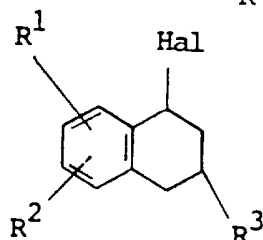
Edellä mainittuja kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan kondensoimalla 4-hydroksikumariinia (II) yleiskaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa luottimetta
 10 tai orgaanisessa liuottimessa, kuten etikkahapossa dehyd-ratoivan aineen, kuten rikkihapon läsnäollessa tai kon-densoimalla 4-hydroksikumariinia (II) yleiskaavan IV mu-kaisen yhdisteen kanssa käyttämällä tai käyttämättä liuo-tinta.



(II)



(III)



(IV)

Vastineilla R¹, R² ja R³ on aikaisemmin mainitut merkityk-
 30 set ja Hal on halogeeni, ensisijaisesti kloori tai bromi.

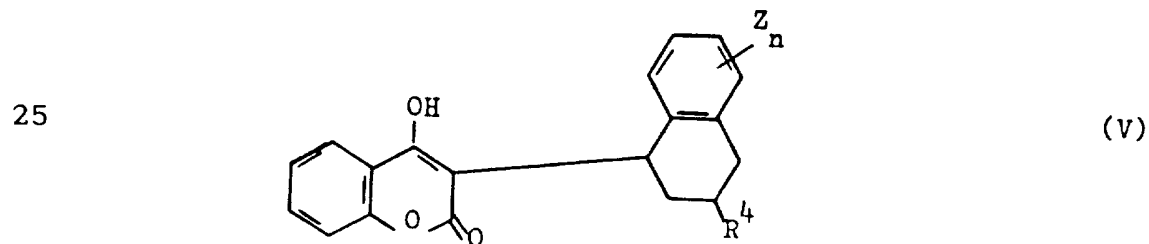
Rakenteen IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yleiskaavan III mukaisista yhdisteistä käsittelemällä
 35 niitä reagenssien, kuten fosforitribromidin, fosforitri-kloridin tai tionyylikloridin kanssa neutraalissa liuot-

timessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa.

Alhaisin sellaisessa valmistuksessa käytettävä lämpötila näiden kaltaisia kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä etikkahapossa kondensoitaessa on 110°C. Ellei liuotinta ole läsnä, kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden kondensointi suoritetaan tyypillisesti 160-170°C:ssa. Kaavojen II ja IV mukaisten yhdisteiden reaktio tapahtuu tyypillisesti 130-140°C:ssa (ks. näiden jälkimmäisten lämpötilarajojen osalta artikkelia Shadbolt ym. J.C.S. Perkin 1, (1976) nro 11, s. 1190-1195).

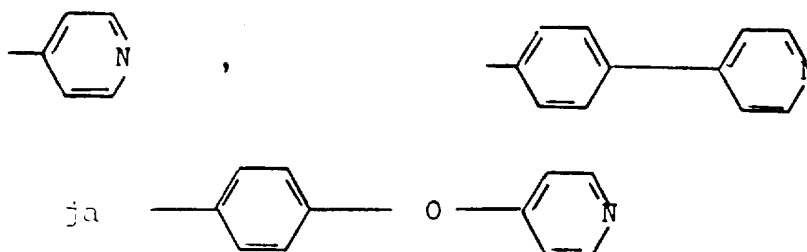
Edellä olevan kaavan I mukaisia spesifisiä yhdisteitä ovat kaksi yhdistettä, joista toisessa R^1 ja R^2 kumpikin on vety ja R^3 on 4-fenyylifenyyli-ryhmä, (difenacoum) ja toisessa R^1 ja R^2 ovat molemmat vetyjä ja R^3 on 4-(4-bromifenyyli)fenyyli-ryhmä (brodifacoum).

Patenttijulkaisuissa GB-A-2 126 578 ja EP-A-98 629 esitetään toinen 4-hydroksikumariinijohdannaisien luokka, oilla on hyytymistä estäviä ominaisuuksia, erityisesti rotanmyrkkyyinä. Laajimmassa määritelmässä nämä yhdisteet ovat kaavan



30 mukaisia, jossa kaavassa Z merkitsee halogeeniatomia, ensisijaisesti klooriatomia ja n on 0, 1 tai 2 ja R^4 merkitsee joko (1) ryhmää, jossa on fenyleeniradikaali liit-
tyneenä suoraan tai epäsuorasti tetraliinirenkaaseen ja jossa on para-asemassa (sellaiseen liitokseen nähden)
35 elektronia puoleensa vetävä atomi tai ryhmä, jonka rotaa-
tiotilavuus pääasiallisesti ei ylitä fenyyli-ryhmän rotaa-

5



tai (3) ryhmää, jossa on fenyleeniradikaali liittyneenä suoraan tetraliinirenkaaseen ja jossa on para-asemassa (sellaisen liitoksen suhteen) substituoitu furanyyli- tai tiofenyyiliradikaali liittyneenä siihen suoraan tai hapen ja/tai metyleenin välityksellä, jossa mainitussa furanyyli- tai tiofenyyiliradikaalissa on substituenttina elekt-ronia puoleensa vetävä atomi tai ryhmä asemassa, joka muodostaa furanyyli- tai tiofenyyiliradikaalin kanssa po-larisoivan rakenteen, mainitun atomin tai ryhmän omatessa rotaatiotilavuuden, joka pääasiallisesti ei ylitä fenyy-liryhmän rotaatiotilavuutta.

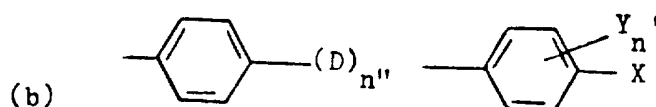
Edellä olevassa kaavan V R' on ensisijaisesti täsmällisemmin määriteltynä ryhmä, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat

25



jossa X merkitsee halogeeniatomia tai ryhmää CN, NO₂, SO₂R⁵, CF₃, OCF₃, COOR⁵ tai COR⁵, joissa R⁵ on C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, n' on 0, 1 tai 2 ja Y on fluori- tai klooriatomi, edellyttäen, että kun X on halogeeni, n' on 1 tai 2;

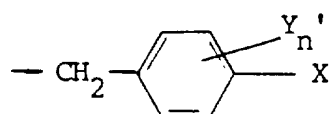
35



jossa X, n' ja Y ovat edellä määriteltyjä, n" on 0 tai 1 ja D on happiatomi tai ryhmä $-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-$ tai $-CH=CH-$ tai niiden rikkianalogi, joissa m on rajoissa 1-6 ja p on rajoissa 1-6, edellyttäen, että kun D on happiatomi ja X on halogeeni, n' on 1 tai 2 ja kun D on $-CH=CH-$, X voi lisäksi olla vetyatomi;

10

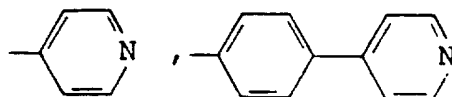
(c)



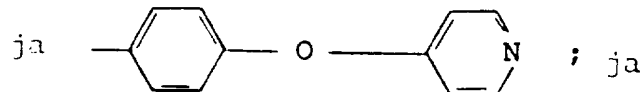
jossa X, n' ja Y ovat edellä määriteltyjä;

(d) ryhmä, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat

15

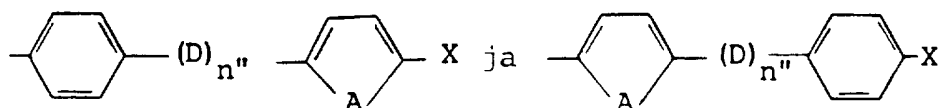


20



(e) ryhmä, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat

25



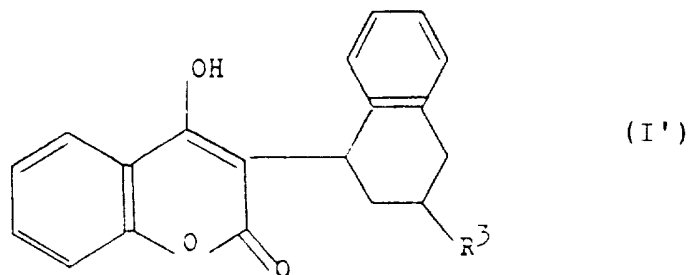
joissa X ja n" ovat edellä määriteltyjä, A on happi- tai rikkiatomi ja D' on happiatomi tai $-CH_2-$ ryhmä.

Edellä olevan kaavan V mukaisia yhdisteitä valmistetaan menetelmin, jotka ovat suoraan analogisia menetelmien kanssa, jotka on esitetty edellä kaavan I mukaisten yhdisteiden osalta (esim. US-patenttijulkaisu 3 957 824 ja Shadbolt ym., J.C.S. Perkin 1, (1976) nro 11, s. 1190-1195).

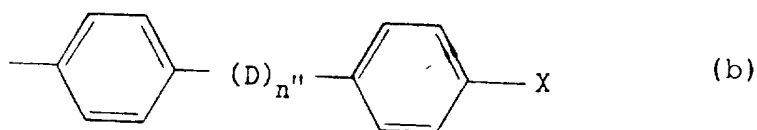
Nyt on yllättäen todettu mahdolliseksi, että edellä olevien kaavojen I ja V mukaisia yhdisteitä voidaan

valmistaa suuremmin saannoin alhaisemmissa lämpötiloissa kuin tätä ennen on käytetty.

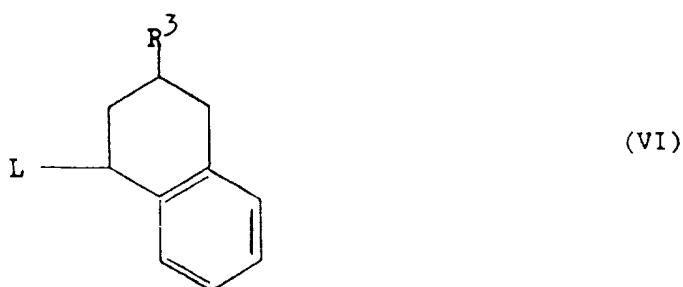
Tämän mukaisesti keksinnön kohteena on menetelmä 4-hydroksikumariinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I',



jossa R^3 merkitsee ryhmää, jolla on kaava b



jossa X on vety, halogeeni tai CF_3 , n'' on 0 tai 1 ja D on $-O-CH_2-$, johon menetelmään sisältyy 4-hydroksikumariinin kondensointi yhdisteen kanssa, jolla on kaava VI



jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja L on hydroksi tai halogeeni, tai vastaavan dihydronaftaleenin kanssa orgaanisen liuottimen ja katalyytin läsnäollessa, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että liuottimena käytetään

seosta, jossa on muurahaishappoa ja ainakin yhtä alifaattista C_{2-6} -karboksyylihappoa ja jonka seoksen kiehumispiste ilmakehän paineessa on 60 - 105 °C, tai liuottimena käytetään nestemäistä halogenoitua hiillivetyä, jonka kiehumispiste ilmakehän paineessa on ainakin 60 °C, katalyyttinä käytetään mineraalihappoa tai sulfonihappoa, ja reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 60 °C:sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Kun L on kaavassa VI halogeeni, se on ensisijaisesti Br tai Cl.

Kun X ei ole vety, se merkitsee fluori-, kloori- tai bromiatomia tai ryhmää CF_3 ensisijaisesti kloori- tai bromiatomina tai ryhmää CF_3 , ja ensisijaisemmin bromiatomia tai ryhmää CF_3 .

Keksinnön mukainen menetelmä on erityisesti mielenkiintoisin käytettäessä sitä yhdisteiden difenacoum, brodifacoum tai 3-[3-(4-(4-trifluorimetyyllibentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinin valmistamiseen.

Liuotin voi olla muurahaishapon ja ainakin yhden alifaattisen C_{2-6} -karboksyylihapon seos, jonka kiehumispiste ilmakehän paineessa on 60-105°C. Ensisijaisia ovat muurahaishapon (kiehumispiste 100,5°C) ja jääetikkahapon (kiehumispiste 118°C) seokset, joiden kiehumispisteet ovat ko. alueella, jolloin erityisesti muurahaishapon ja etikahapon tilavuussuhde on noin 3:1.

Tällaisten liuottimien yhteydessä katalyytti voi olla tarkoituksenmukaisesti mineraalihappo, kuten rikkihappo tai ensisijaisesti ortofosforihappo; hapon suola, kuten kaliumvetysulfaatti; tai Lewis-happo, kuten ferrikloridi, sinkkikloridi tai kaliumkloridi.

Tällaisissa liuotin/katalyytti-systeemeissä reaktiolämpötilat ovat ensisijaisesti välillä 70°C - palautusjäähdytyslämpötila, ensisijaisemmin 80°C - palautusjäähdytyslämpötila.

Keksinnön ensisijaisessa suoritussuodossa liuotin on nestemäinen halogenoitu hiilivety, ensisijaisesti halogenoitu alkaani, jonka kiehumispiste ilmakehän paineessa on aikin 60°C, katalyytti on sulfonihappo ja reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa rajoissa 60°C - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila.

Halogenoitu hiilivety on liuotin, joka on nestemäinen ympäristön lämpötilassa. Hyvin sopivia ovat nestemäiset klooratut alkaanit, esim. C₂₋₄-di- ja -trikloorialkaanit.

Esimerkkejä klooratuista alkaaneista ovat 1,2-dikloorietaani (kp. 83-84°C), 1,1,2-trikloorietaani (kp. 113-114°C), 1,1,1-trikloorietaani (kp. 74-75°C), 1,1-diklooripropaani (kp. 87°C), 1,2-diklooripropaani (kp. 95-96°C) ja 1,3-diklooripropaani (kp. 125°C). Muut tällaiset halogenoidut hiilivedyt ovat ilmeisen selviä alan asiantuntijoille. 1,2-dikloorietaanin, 1,1,2-trikloorietaanin ja 1,3-diklooripropaanin on todettu olevan hyvin sopivia.

Esimerkkejä sulfonihapoista ovat metaanisulfonihappo, trifluorimetaanisulfonihappo ja aryylisulfonihapot, kuten bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä reagenssien suhteellisilla määrillä ei ole ratkaisevaa merkitystä. Kuitenkin niissä suositellon käytettäväksi 1-4 moolia, ensisijaisesti 1-3 moolia 4-hydroksikumariinia moolia kohden kaavan VI mukaista yhdistettä ja, siinä tapauksessa, että katalyyttinä on sulfonihappo, suositellaan käytettäväksi 0,25 - 2 moolia, ensisijaisesti 0,5 - 1,5 moolia sulfonihappoa moolia kohden kaavan VI mukaista yhdistettä.

Keksinnön ymmärrettävyyttä selventävät edelleen seuraavat esimerkit.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 3-(4-(4-trifluorimetyyli-bentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia (8 g, 0,02 mol), 4-hydroksikumariinia (6,5 g, 0,04 mol) ja p-tolueenisulfonihappoa (1,9 g, 0,01 mol), kiehutettiin 1,2-dikloorietaanissa (80 ml) Dean-Stark-laitteessa typen suojaamana 24 tuntia

(dikloorietaanin kiehumispiste $83-84^{\circ}\text{C}$). Sitten saatu liuos jäähdytettiin, pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteää jäännöstä, joka puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin 3-[3-(4-(4-trifluorimetyyli-bentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinia (9,9 g, 90 %), sp. $85-86^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 2

1-kloori-3-(4-(4-trifluorimetyylibentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (2,08 g, 0,005 mol) ja 4-hydroksikumariinia (2,49 g, 0,015 mol) lisättiin seokseen, jossa oli muurahaishappoa ja jääetikkahappoa (tilavuussuhde 3:1; 8 ml), joiden joukossa oli ortofosforihappoa (100 mg). Seosta kiehutettiin sekoittaen kolme tuntia typen suojaamana. Saatu seos jäähdytettiin ja laimennettiin dikloorimetaanilla, jolloin saatiin liuos, joka pestiin vedellä. Haihduttamalla dikloorimetaaniliuos kuiviin saatiin kiinteää jäännöstä, joka puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin 3-[3-(4-(4-trifluorimetyyli-bentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinia (1,6 g, 60 %), sp. $85-86^{\circ}\text{C}$.

Esimerkit 3-14

3-[3-(4-(4-trifluorimetyylibentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinia valmistettiin esimerkin 1 menetelmämuunnelmin, liuotintilavuuden ollessa suurempi esimerkeissä 8-14 (130 ml). Muunnelmien ja saannot on ilmoitettu seuraavassa taulukossa I, jossa S.M. tarkoittaa lähtöainetta, "hydroksin" ollessa esimerkissä 1 käytettyä naftolijohdannaista ja "kloorin" ollessa esimerkissä 2 käytettyä 1-kloorinaftaleenijohdannaista, pTSA on p-tolueenisulfonihappo, BSA on bentseenisulfonihappo, MSA on metaanisulfonihappo, DCE on 1,2-dikloorietaani (kp. $83-84^{\circ}\text{C}$), TCE on 1,1,2-trikloorietaani (kp. $113-114^{\circ}\text{C}$) ja DCP on 1,3-diklooripropaani (kp. 125°C).

Taulukko I

Esim.	S.M.	Reaktio- lämpötila	Reaktio- aika (h)	Moolia 4-hydroksi- kumariinia moolia kohden S.M.-yhdist.	Sulfonihappo (moolia happoa moolia kohden yhdist. S.M.)	Liuotin	Saanto
3	hydroksi	kiehut	22	3	PTSA (1)	DCE	87
4	hydroksi	kiehut	24	3	PTSA (1)	DCE	74
5	hydroksi	kiehut	24	3	PTSA (0,5)	DCE	82
6	hydroksi	kiehut	24	3	PTSA (1,5)	DCE	82
7	hydroksi	kiehut	24	3	PTSA (0,5)	DCE	87
8	hydroksi	kiehut	26	1,05	PTSA (0,5)	DCE	88
9	hydroksi	kiehut	25	2	PTSA (0,5)	DCE	92,25
10	hydroksi	kiehut	25	1	PTSA (0,5)	DCE	90
11	hydroksi	kiehut	26	2	PTSA (0,5)	TCE	90
12	hydroksi	kiehut	26	2	PTSA (0,5)	DCP	90
13	hydroksi	kiehut	24	2	MSA (0,5)	DCE	92
14	hydroksi	kiehut	24	2	BSA (0,5)	DCE	92,5

Esimerkki 15

3-(4'-bromibifenyl-4-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia (7,56 g, 0,02 mol), 4-hydroksikumariinia (6,5 g, 0,04 mol) ja p-tolueenisulfonihappoa (1,9 g, 0,01 mol) kie-
5 hutettiin 1,2-dikloorietaanissa (130 ml) Dean-Stark-laitteessa 24 tuntia. Saatu liuos jäähdytettiin, lisättiin dikloorimetaania (150 ml), liuos pestiin 5 paino/tilavuus-%:isella natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml) ja vedellä (150 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jol-
10 loin jäljelle jäi kiinteä jäännös, joka puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin yhdistettä brodifacoum, 3-[3-(4'-bromibifenyl-4-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinia (9,7 g, 93 %), sp. 228-235°C.

15 Esimerkki 16

Noudatettiin muuten esimerkin 15 menetelmää, paitsi että 1,2-dikloorietaanin asemesta käytettiin 1,1,2-trikloorietaania (20 ml) ja reaktioseosta kiehutettiin kuusi tuntia (ei 24 tuntia). Saatiin yhdistettä brodifacoum (8,8 g,
20 84 %), sp. 228-235°C.

Esimerkki 17

Noudatettiin muuten esimerkin 15 menetelmää, paitsi että bromiyhdisteen asemesta käytettiin 3-bifenyl-4-yyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia, saadun tuotteen ollessa yh-
25 distettä difenacoum, 3-(3-bifenyl-4-yyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli)-4-hydroksikumariinia, sp. 215-219°C, 95 %:n saannoin.

Esimerkki 18

Esimerkin 17 menetelmässä käytettiin esimerkin 16
30 menetelmämuunnelmia. Saatiin yhdistettä difenacoum, sp. 215-219°C, 83 %:n saannoin.

Esimerkki 19

Noudatettiin muuten esimerkin 17 menetelmää, paitsi että naftolin asemesta käytettiin 2-bifenyl-4-yyli-1,2-dihydronaftaleenia. Saatiin yhdistettä difenacoum, sp. 215-
35 219°C, 76 %:n saannoin.

Vertailuesimerkki A

(kuten GB-A-2 126 578:ssa, sivulta 10 riviltä 44 sivulle 11 riville 2 ja sivulla 7 riveillä 55-59, on selostettu)

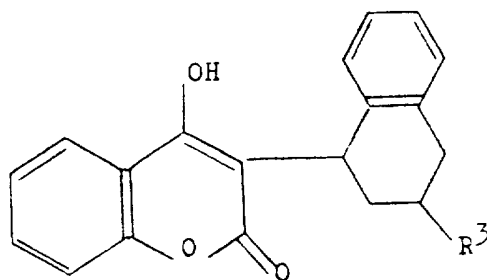
Seosta, jossa oli 3-(4-(4-trifluorimetyyllibentsyyli-
5 oksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia (3,9 g, 9,8 mmol) ja 4-hydroksikumariinia (1,8 g, 11,1 mmol) lämmitettiin 160-170°C:ssa tunnin ajan. Ympäristön lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen saatu seos puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina dikloori-
10 metaania, jolloin saatiin 3-[3-(4-(4-trifluorimetyyllibentsyylioksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksikumariinia (2,35 g, 44 %), sp. 85-86°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-hydroksikumariinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I'

5

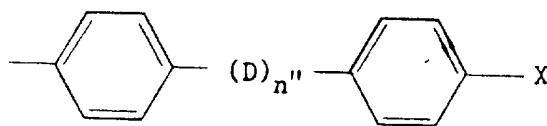
10



(I')

jossa R^3 merkitsee ryhmää, jolla on kaava b

15

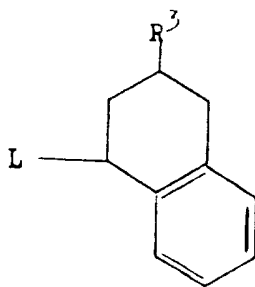


(b)

20

jossa X on vety, halogeeni tai CF_3 , n on 0 tai 1 ja D on $-O-CH_2-$, johon menetelmään sisältyy 4-hydroksikumariinin kondensointi yhdisteen kanssa, jolla on kaava VI

25



(VI)

30

jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja L on hydroksi tai halogeeni, tai vastaavan dihydronaftaleenin kanssa orgaanisen liuottimen ja katalyytin läsnäollessa, t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään seosta, jossa on muurahaishappoa ja ainakin yhtä alifaattista C_{2-6} -karbok-

35

syylihappoa ja jonka seoksen kiehumispiste ilmakehän paineessa on 60 - 105 °C, tai liuottimena käytetään nestemäistä halogenoitua hiilivetyä, jonka kiehumispiste ilmakehän paineessa on ainakin 60 °C, katalyyttinä käytetään
5 mineraalihappoa tai sulfonihappoa, ja reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 60 °C:sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään nestemäistä halogenoitua hiilivetyä, jonka kiehumispiste ilmakehän paineessa on ainakin 60 °C, ja katalyyttinä käytetään sulfonihappoa.
10

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että nestemäisenä halogenoituna
15 hiilivetyä käytetään 1,2-dikloorietaania, 1,1,2-trikloorietaania tai 1,3-diklooripropaania ja katalyyttinä käytetään sulfonihappoa.

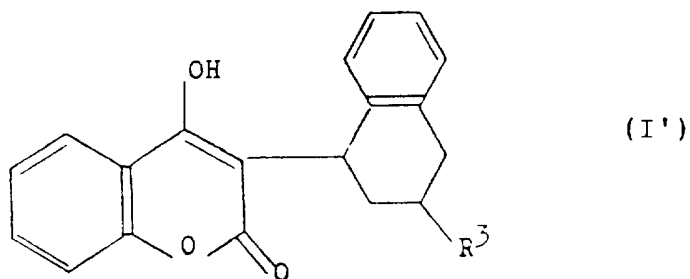
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että katalyyttinä käytetään sulfonihappoa, joka on metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo.
20

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 4-hydroxikumarinderivat med formeln I'

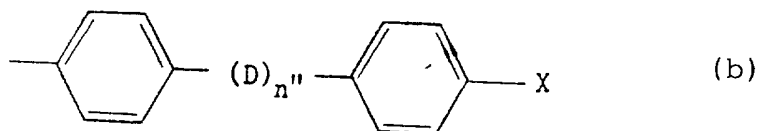
5

10



vari R^3 betecknar en grupp med formeln b

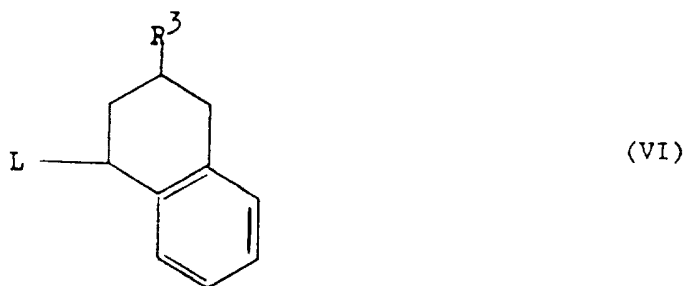
15



20

vari X är väte, halogen eller CF_3 , n är 0 eller 1 och D är $-O-CH_2-$, vilket förfarande omfattar kondensering av 4-hydroxikumarin med en förening med formeln VI

25



vari R^3 betecknar samma som ovan och L är hydroxi eller halogen, eller med motsvarande dihydronaftalen i närvaro av ett organiskt lösningsmedel och en katalysator, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder såsom lösningsmedel en blandning, vilken innehåller myrsyra och åtminstone en alifatisk C_{2-6} -karboxylsyra och vilken blandning har en kokpunkt vid atmosfäriskt tryck i området 60 - 105 °C, eller använder såsom lösningsmedel ett

35

flytande halogenerat kolväte med en kokpunkt vid atmosfäriskt tryck av åtminstone 60 °C, använder såsom katalysator en mineralsyra eller sulfonsyra och utför reaktionen vid en temperatur i området från 60 °C till återflödestemperaturen i reaktionsblandningen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder såsom lösningsmedel ett flytande halogenerat kolväte med en kokpunkt vid atmosfäriskt tryck av åtminstone 60 °C och såsom katalysator en sulfonsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder såsom flytande halogenerat kolväte 1,2-diklorethan, 1,1,2-triklorethan eller 1,3-diklorpropan och såsom katalysator en sulfonsyra.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder såsom katalysator en sulfonsyra som är metansulfonsyra, bensen-sulfonsyra eller p-toluensulfonsyra.