



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

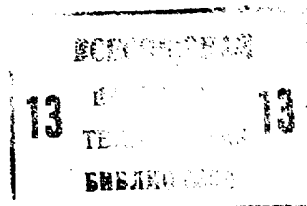
(19) **SU** (11) **1358785** **A3**

(51) 4 C 07 D 311/76//A 61 K 31/37

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

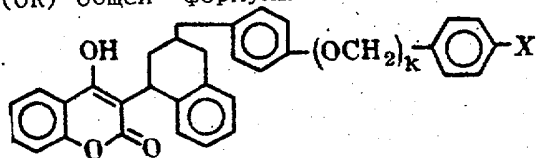


- (21) 3956452/23-04
(22) 24.09.85
(31) 8424317
(32) 26.09.84
(33) GB
(46) 07.12.87. Бюл. № 45
(71) Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппинг Б.В. (NL)
(72) Ян Давид Энтвистл и Питер Бом (GB)
(53) 547.822.07(088.8)
(56) Патент США № 3957824, кл. 2603432, опублик. 1976.

Патент Великобритании
№ 2126578, кл. C 07 D 311/76, опублик. 1984.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
4-ОКСИКУМАРИНА

(57) Изобретение относится к кислородсодержащим гетероциклам, в частности к производным 4-оксикумаринов (ОК) общей формулы



где $k = 0$ или 1 ; $X = H$, галоген или CF_3 , которые обладают противосвертывающими свойствами и используются в качестве родентицидов. Цель - повышение выхода целевого продукта - достигается за счет использования в качестве органического растворителя смеси муравьиной и уксусной кислот в объемном соотношении 3:1 или жидкого галогенированного углеводорода с интервалом т. кип. от 83 до $125^\circ C$.

Синтез ОК ведут конденсацией соответствующего окси- или галогензамещенного 1,2-дигидронафталина с 4-оксикумарином в среде органического растворителя в присутствии кислотного катализатора при кипячении. В качестве жидкого галогенированного углеводорода используют 1,2-дихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан или 1,3-дихлорпропан, а в качестве кислотного катализатора - метансульфокислоту, бензолсульфокислоту или *p*-толуолсульфокислоту. Выход целевого продукта повышается с 44 до 74 - 92,5%. 2 з.п. ф-лы, 1 табл.

(19) **SU** (11) **1358785** **A3**

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения производных 4-оксикумаринов, которые обладают противokoагулирующими свойствами и используются в качестве родентицидов.

Целью изобретения является повышение выхода целевого продукта за счет использования в качестве органического растворителя смеси муравьиной и уксусной кислот в объемном соотношении 3:1 или галогенированного углеводорода, имеющего температуру кипения в интервале от 83 до 125°C.

Пример 1. 3-(4-)-4-Трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтол (8 г, 0,02 М), 4-оксикумарин (6,5 г, 0,04 М) и р-толуолсульфокислоту перегоняют с обратным холодильником в 1,2-дихлорэтано (80 мл) в аппарате Дина-Старка под азотом в течение 24 ч (температура кипения дихлорэтана составляет 83-84°C). Получаемый раствор затем охлаждают, промывают водой и выпаривают до получения твердого остатка, который очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюанта для получения 3-[3-(4-)-4-трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил]-4-оксикумарина (9,9 г, 90%), с т.пл. 85 - 86°C.

Пример 2. 1-Хлор-3-(4-)-4-трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (2,08 г, 0,005 М) и 4-оксикумарин (2,49 г, 0,015 М) добавляют к смеси муравьиной кислоты и ледяной уксусной кислоты (3:1 в объемном отношении 8 мл), содержащей ортофосфорную кислоту (100 мг). Смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании под азотом в течение 3 ч. Получаемую смесь охлаждают и разбавляют дихлорметаном до получения раствора, который промывают водой. Выпаривание раствора дихлорметана дает твердый остаток, который очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюанта для получения 3-[3-(4-)-4-трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил]-4-оксикумарина (1,6 г, 60%) с т.пл. 85-86°C.

Пример 3-14. 3-[3-(4-)-4-Трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-

-тетрагидро-1-нафтил]-4-оксикумарин получают вариантами процесса примера 1, при этом объем растворителя в примерах 8-14 выше (130 мл). Варианты и выходы продукта представлены в таблице.

Пример 15. 3-(4'-Бромбифенил-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтол (7,56 г, 0,02 М), 4-оксикумарин (6,5 г, 0,04 М) и р-толуолсульфокислоты (1,9 г, 0,01 М) нагревают с обратным холодильником в 1,2-дихлорэтано (130 мл) в аппарате Дина-Старка в течение 24 ч. Получаемый раствор охлаждают, добавляют дихлорметан (150 мл), раствор промывают 5 об.%-ным водным раствором карбоната натрия (2 x 100 мл) и водой (150 мл), высушивают (MgSO₄) и выпаривают для получения твердого остатка, который очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве растворителя для элюирования для получения бродифакума, 3-[3(4'-бромбифенил-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил]-4-оксикумарин (9,7 г, 93%), с т.пл. 228-235°C.

Пример 16. Повторяют процесс примера 15, за исключением того, что 1,1-2-трихлорэтан (20 мл) используют вместо 1,2-дихлорэтана и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч (не 24 ч). Получают бродифакум (8,8 г, 84%) с т.пл. 228-235°C.

Пример 17. Повторяют процесс примера 15, за исключением того, что 3-бифенил-4-ил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтол используют вместо бромосоединения. Получаемый продукт представляет собой дифеникум, 3-(3-бифенил-4-ил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил)-4-оксикумарин (выход 95%, т.пл. 215-219°C).

Пример 18. Варианты процесса примера 16 применяют для процесса примера 17. Получают дифенакум с выходом 83% и т.пл. 215-219°C.

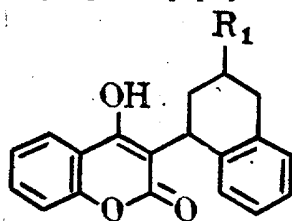
Пример 19. Повторяют примеру 17, за исключением того, что вместо нафтола применяют 2-бифенил-4-ил-1,2-дигидронафталин. Получают дифенакум с выходом 76% и т.пл. 215-219°C.

Пример 20 (по известному способу). Смесь 3-(4-)-4-трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагид-

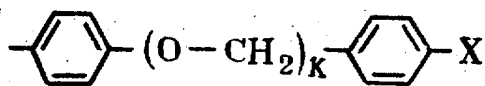
ро-1-нафтола (3,9 г, 9,8 М) и 4-оксикумарина (1,8 г, 11,1 М) нагревают при температуре 160-170°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды получаемую смесь очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюанта для получения 3-[3-(4-)4-трифторметилбензилокси(фенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил]-4-оксикумарина (2,35 г, 44%), имеющего точку плавления 85-86°C.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных 4-оксикумарина формулы



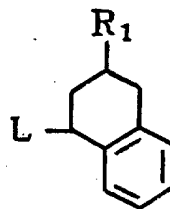
где R₁ - группа



где k = 0, или 1;

X - водород или галоген или трифторметил

конденсацией 4-оксикумарина с соединением формулы



или соответствующим производным 1,2-дигидронафталена, где R₁ - имеет указанные значения; L - гидроксигруппа или атом галогена,

в присутствии органического растворителя и кислого катализатора при нагревании, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, в качестве органического растворителя используют смесь муравьиной и уксусной кислот в объемном отношении 3:1 или жидкий галогенированный углеводород, имеющий температуру кипения в интервале от 83 до 125°C, и процесс проводят при температуре кипения реакционной среды.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве жидкого галогенированного углеводорода используют 1,2-дихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан или 1,3-дихлорпропан.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве кислотного катализатора используют метансульфокислоту, бензолсульфокислоту или p-толуолсульфокислоту.

При- мер	Исходный материал	Температура реакции	Время реакции, ч	Моль 4-окси- кумарина на моль исход- ного материала	Сульфокислота (моль кислоты на моль исход- ного материала)	Раство- ритель	Выход продукта, %
3	окси	Дефлегмация	22	3	pTSA (1)	DCE	87
4	хлор	- " -	24	3	pTSA (1)	- " -	74
5	окси	- " -	24	3	pTSA (0,5)	- " -	82
6	- " -	- " -	24	3	pTSA (1,5)	- " -	82
7	- " -	- " -	24	3	pTSA (0,5)	- " -	87
8	- " -	- " -	26	1,05	pTSA (0,5)	- " -	88
9	- " -	- " -	25	2	pTSA (0,5)	- " -	92,25
10	- " -	- " -	25	1	pTSA (0,5)	- " -	90
11	- " -	- " -	26	2	pTSA (0,5)	TCE	90
12	- " -	- " -	26	2	pTSA (0,5)	DCP	90

Продолжение таблицы

При- мер	Исходный материал	Температура реакции	Время реакции, ч	Моль 4-окси- кумарина на моль исход- ного материала	Сульфокислота (моль кислоты на моль исход- ного материала)	Раство- ритель	Выход продукта, %
13	"	"	24	2	MSA (0,5)	DCE	92
14	"	"	24	2	BSA (0,5)	"	92,5

П р и м е ч а н и е. окси - производный нафтола, используемого в примере 1;
 хлор - производный 1-хлорнафалина, используемого в примере 2;
 pTSA - p-толуолсульфокислота;
 BSA - бензолсульфокислота;
 TCE - 1,1-2-трихлорэтан;
 MSA - метансульфокислота;
 DCE - 1,2-дихлорэтан (т. кип. 113-114°С);
 DCP - 1,3-дихлорпропан (т. кип. 125°С).

Редактор А.Ворович

Составитель И.Дьяченко
Техред Л.Сердюкова

Корректор В.Бутяга

Заказ 6012/59

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4