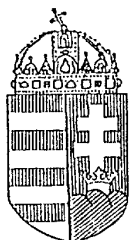


(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

196 982 B

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (3592/85) (22) A bejelentés napja: 85. 09. 24.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 84. 09. 26.

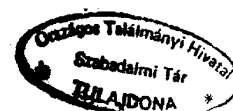
(31) (8424317)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 311/56

(41) (42) Közzététel napja: 86. 11. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 09. 26.



Feltaláló(k): (72)

Entwistle Ian David, Sittingbourne, Boehm Peter, Maidstone, GB

Szabadalmaz: (73)

Shell Internationale Research Maatschappij B.V., Hága, NL

(54)

ELJÁRÁS 4-HIDROXI-KUMARIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás antikoaguláns tulajdonságokkal rendelkező roenticidként alkalmazható (I') általános képletű 4 - hidroxí - kumarín - származékok előállítására, ahol

R³ jelentése (a'') általános képletű csoport, amelyben

X jelentése halogénatom, ciano-, nitro-, trifluorometilcsoport,

n' jelentése 0 vagy 1,

n'' jelentése 0 vagy 1,

Y jelentése klóratom vagy

(b') általános képletű csoport, ahol

n' és Y jelentése a fenti,

X jelentése az NO₂ csoportot kivéve a fenti vagy hidrogénatom,

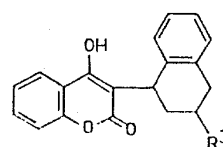
n'' jelentése 0 vagy 1,

D oxigénatom vagy —O—CH₂—, —(CH₂)₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂— vagy —CH=CH—csoport,

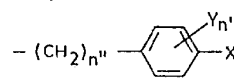
(c') általános képletű csoport, ahol

n' és Y jelentése a fenti, és X jelentése halogénatom

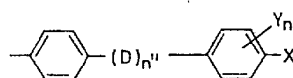
előállítására.



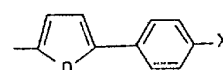
(I')



(a')



(b')



(c')

A találmány tárgya eljárás 4 - hidroxil - kumarin - származékok előállítására.

A 3 957 824. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amely megfelel az 1 458 670. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásnak, antikoaguláns tulajdonságokkal rendelkező 4 - hidroxil - kumarin - származékokat írnak le, amelyeket roenticidekként alkalmaznak vagy a humán gyógyászatban használnak fel és amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, alkil- vagy alkoxicsopót, amelyek előnyösen legfeljebb 6 szénatomosak és

R^3 jelentése (1) általános képletű arilcsoport, ahol

m jelentése 1 vagy 2 és

R jelentése azonos vagy különböző és jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicsopót, amely előnyösen legalább két szénatomos, még előnyösebben 5—12 szénatomos, továbbá cikloalkil-, előnyösen ciklohexilcsoport, aralkil-, előnyösen α -aralkilcsoport, fenil- vagy fenoxicsopót, vagy halogén, előnyösen parahalogén szubsztituált származéka.

A halogénatomok előnyösen klór- vagy brómatomok. Ha m jelentése 1, akkor R jelentése előnyösen para-helyzetű, és ha m jelentése 2, akkor R csoportok egyike előnyösen para-helyzetű. R^3 előnyösen legalább 1, de legfeljebb 3 és optimálisan legfeljebb 2 halogénatomot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy (II) képletű 4 - hidroxil - kumarint (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatnak oldószer nélkül vagy szerves oldószerben, például ecetsavban, dehidrálszer, például kénsav jelenlétében, vagy egy (II) 4 - hidroxil - kumarint (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatnak oldószerben vagy anélkül. A (III) és (IV) általános képletekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti és

Ha1 jelentése halogén-, előnyösen klór- vagy brómatom.

A (IV) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő foszfor-tribromid, foszfor-triklorid vagy tionilklorid reagensek segítségével inert oldószerben, például metilénkloridban, kloroformban vagy széntetrakloridban.

A (II) képletű vegyületek kondenzálását a (III) általános képletű vegyületekkel ecetsavban végzik és a legalacsonyabb hőmérséklet 110 °C. Ha oldószer nincs jelen, akkor a kondenzálást rendszerint 160—170 °C közötti hőmérsékleten végzik. A (II) képletű vegyületek és (IV) általános képletű vegyületek reakcióját rendszerint 130—140 °C-on hajtják végre. Ez utóbbi hőmérsékleti tartományra vonatkozóan lásd Shadbolt és tsai.: J. C. S. Perkin 1, (1976) 11, 1190—1195. oldalakat.

Két jellegzetes (I) általános képletű vegyület, ahol az (I) általános képletben

R^1 és R^2 hidrogénatomot jelent és

R^3 jelentése 4-fenil-fenilcsoport (difenacoum), és ahol

R^1 és R^2 mindkettő hidrogénatomot jelent és R^3 jelentése 4 - (4 - brómfenil) - fenilcsoport (brodifacoum).

A 2 126 578. számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben és a megfelelő 98 629. számú európai szabadalmi bejelentésben a 4 - hidroxil - kumarin - származékok további csoportját írják le ezen vegyületek antikoaguláns tulajdonságukkal rendelkeznek és különösen roenticidekként alkalmazhatók. Széles definíció értelmében ezeket a vegyületeket az (V) általános képlettel jellemezhetjük, ahol

Z jelentése halogén-, előnyösen klóratom, n értéke 0, 1 vagy 2, és

R^4 jelentése vagy egy olyan fenilénscsoport, amely közvetlenül vagy nem közvetlenül a tetralingyűrűhöz kapcsolódik és a para-helyzetben elektronvonzó atomot hordoz, vagy egy olyan csoportot, amelynek rotációs térfogata lényegében nem haladja meg a fenilcsoportét és amely a fenilénscsoporttal együtt polarizálható szerkezetet képez, vagy pedig (2), (3) vagy (4) képletű csoportot jelent, vagy egy olyan csoportot, amely közvetlenül a tetralingyűrűhöz kapcsolódó fenilénscsoport, amely a para-helyzetben szubsztituált furanil- vagy tiofenilcsoportot tartalmaz, amely közvetlenül vagy oxigénen- és/vagy metilénscsoporton keresztül kapcsolódik, és a furanil- vagy tiofenilcsoport elektronvonzó atomot vagy csoportot hordoz szubsztituensként egy olyan helyzetben, amely a furanil- vagy tiofenilcsoporttal polarizálható szerkezetet képez és ez az atom vagy csoport olyan rotációs térfogatú, amely nem haladja meg a fenilcsoportét.

A (V) általános képletben

R^4 előnyösen (a) általános képletű csoportot jelent, ahol

X jelentése halogénatom vagy nitril-, nitro-, SO_2R^5 , CF_3 , OCF_3 , $COOR^5$ vagy COR^5 általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport,

n' jelentése 0, 1 vagy 2, és

Y jelentése fluor- vagy klóratom, azzal a megkötéssel, ha X jelentése halogénatom,

n' jelentése 1 vagy 2; vagy

(b) általános képletű csoport, ahol

X, n' és Y jelentése a fenti, és

n'' jelentése 0 vagy 1, és

D jelentése oxigénatom vagy

$-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$,

$-O-(CH_2)_m-O-$,

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-$

vagy $-CH=CH-$ csoport, vagy kén analógja, ahol

m jelentése 1—6 és

p jelentése 1—6,

azzal a megkötéssel, ha D jelentése oxigénatom és X jelentése halogénatom, akkor n' jelentése 1 vagy 2, és ha D jelen-

tése $-\text{CH}=\text{CH}-$, akkor X még hidrogénatomot is jelenthet; vagy

(c) általános képletű csoportot jelent, ahol X, n' és Y jelentése a fenti, vagy (1), (2) és (4) képletű csoport, továbbá jelenthet (d) és (e) általános képletű csoportot, ahol

X és n' jelentése a fenti,

A jelentése oxigén- vagy kénatom és

D' jelentése oxigénatom vagy $-\text{CH}_2$ -csoport.

Az (V) általános képletű vegyületek ugyanúgy állíthatók elő, mint ahogy az (I) általános képletű vegyületek (lásd 3 957 824. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást és Shadbolt és tsai.: J. C. S. Perkin 1 (1976) 11, 1190–1195. oldalak).

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) és (V) általános képletű vegyületek körébe eső (I') általános képletű vegyületeket jobb termeléssel is elő lehet állítani az ajánlottnál alacsonyabb hőmérséklet mellett.

A találmány szerint tehát (I') általános képletű 4 - hidroxil - kumarin - származékokat állítunk elő - ahol

R³ jelentése (a') általános képletű csoport, amelyben

X jelentése halogénatom, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport,

n' jelentése 0 vagy 1,

n'' jelentése 0 vagy 1,

Y jelentése klóratom vagy

(b') általános képletű csoport, ahol

n' és Y jelentése a fenti,

X jelentése a fenti kivéve az NO₂ csoportot vagy hidrogénatom,

n'' jelentése 0 vagy 1,

D oxigénatom vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}$ -csoport,

(c') általános képletű csoport, ahol

n' és Y jelentése a fenti, és X jelentése halogénatom, 4 - hidroxil - kumarinnak egy (VI) általános képletű vegyülettel vagy a megfelelő 1,2 - dihidro - naftalinnal való reagáltatásával szerves oldószerben és katalizátor jelenlétében, ahol

R³ jelentése a fenti,

L jelentése hidroxicsoporthal vagy halogénatom, oly módon, hogy oldószerként hangyasav és jégacet elegyét használjuk 3:1 térfogatarányban és katalizátorként ásványi savat, vagy oldószerként atmoszférikus nyomáson legalább 60 °C-on forró halogénezett folyékony szénhidrogént és katalizátorként szulfonsavat használunk és a reakciót 60 °C és az elegy visszafolyatási hőmérséklete között hajtjuk végre.

A (VI) általános képletben L jelentése előnyösen hidroxilcsoport, bróm- vagy klóratom; a (VI) általános képletben ha R³ jelentése (a) képletű csoport és X nem hidrogénatom, akkor előnyösen jelenthet klór-, bróm- vagy fluoratomot, vagy CN, NO₂ vagy CF₃-csoportot, még előnyösebben klór- vagy brómatomot, vagy CN vagy CF₃-csoportot.

R₃ előnyösen (b) általános képletű csoportot jelent, és D előnyösen oxigénatom vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, vagy

$-\text{CH}=\text{CH}$ -csoport. Előnyösen n' jelentése 0, n'' jelentése 0 vagy 1 és D jelentése oxigénatom vagy $-\text{OCH}_2$ -csoport és X jelentése CF₃, H, CN vagy Er.

5 A találmány szerinti eljárás különös jelentőségű, hogyha difenacoumot vagy brodifacoumot vagy 3 - [3 - [4 - (4 - trifluor - metil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil] - 4 - hidroxil - kumarint állítunk elő.

10 A szerves oldószer lehet hangyasav vagy hangyasav és legalább egy 2–6 szénatomos alifás atmoszféri nyomáson 60–105 °C-on forró karbonsav elegye. A 100,5 °C-on forró hangyasav és a 118 °C-on forró jégacet elegyei, amelynek forráshőmérséklete ebben a tartományban van, különösen előnyösek, ha a hangyasav és az ecetsav térfogataránya 3:1.

A fenti oldószeres esetében a katalizátor lehet ásványi sav, például kén- vagy előnyösen ortofoszforsav, vagy savanyúsó, például kálium-hidrogénszulfát, továbbá Lewis-sav (például vas-klorid, cink-klorid vagy kálium-klorid) vagy szilikagél.

Az oldószer katalizátorrendszerben a reakcióhőmérséklet előnyösen 70 °C-tól a visszafolyatási hőmérsékletig, még előnyösebben 80 °C-tól a visszafolyatási hőmérsékletig terjed.

25 A találmány szerinti eljárás egyik előnyös formája szerint az oldószerként folyékony halogénezett szénhidrogént, előnyösen halogénezett alkánt használunk, amelynek forráshőmérséklete atmoszféri nyomáson legalább 60 °C, katalizátorként szulfonsavat használunk és a reakciót 60 °C-tól a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletéig tartó hőmérsékleti tartományban végezzük.

30 A halogénezett szénhidrogén szobahőmérsékleten folyékony, igen alkalmasak a klórozott alkánok, például a 2–4 szénatomos di- és triklóralkánok.

35 Klórozott alkánokra példa a 83–85 °C-on forró 1,2 - diklór - etán, a 113–114 °C-on forró 1,1,2 - triklór - etán, a 74–75 °C-on forró 1,1,1 - triklór - etán, a 87 °C-on forró 1,1 - diklór - propán, a 95–96 °C-on forró 1,2 - diklór - propán és a 125 °C-on forró 1,3 - diklór - propán. A szakember számára a további halogénezett szénhidrogének is nyilvánvalóak. Igen alkalmasnak találtuk az 1,2 - diklór - etánt, az 1,1,2 - triklór - etánt és az 1,3 - diklór - propánt.

40 Szulfonsavakra példaképpen megemlíthetjük a metánszulfonsavat, a trifluor-metánszulfonsavat, az aril-szulfonsavakat, például a benzolszulfonsavat és a para - toluol - szulfonsavat. A találmány szerinti eljárás során a reagensok egymáshoz viszonyított mennyisége nem döntő. Előnyös azonban, ha 1–4 mól, előnyösen 1–3 mól használunk 4 - hidroxil - kumarinból 1 mól (VI) általános képletű vegyületre és a szulfonsav-katalizátor esetében 0,25–2 mól, előnyösen 0,5–1,5 mól szulfonsavat használunk 1 mól (VI) általános képletű vegyületre.

45 A találmány további részleteit a következő példákban szemléltetjük:

1. példa

65 8 g (0,02 mól) 3 - [4 - (4 - trifluor - metil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftol,

6,5 g (0,04 mól) 4 - hidroxí - kumarint és 1,9 g (0,01 mól) para - toluol - szulfonsavat visszafolyatódó hűtő alatt melegítünk 80 ml 1,2 - diklór - etánban Dean-Stark-féle készülékben nitrogénáramban 24 óra hosszat (a diklóretán forráspontja 83—84 °C). A kapott oldatot lehűtjük, vízzel mossuk, szárazra pároljuk és a szilárd maradékot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként diklórmétánt használunk. 3 - [3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil] - 4 - hidroxí - kumarint kapunk 9,9 g mennyiségben 90% termeléssel. Op.: 85—86 °C.

2. példa

2,08 g (0,005 mól) 1 - klór - 3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - naftalint és 2,49 g (0,015 mól) 4 - hidroxí - kumarint hozzáadunk 8 ml hangyasav és jégecet 3:1 térfogatarányú elegyéhez, amely 100 mg ortofoszforsavat tartalmaz. Az elegyet keverés közben nitrogénáramban 3 óra hosszat forraljuk visszafolyatódó hűtő alatt. A kapott elegyet lehűtjük és diklórmétánnal hígítjuk, így egy oldatot kapunk, amelyet

vízzel mosunk. A diklórmétános oldatot bepárolva szilárd maradékot kapunk, amelyet kromatográfiásan szilikagél oszlopon tisztítunk, eluálószerként diklórmétánt alkalmazunk. 1,6 g (60%) 3 - [3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil] - 4 - hidroxí - kumarint kapunk. Op.: 85—86 °C.

3—14. példa

Az 1. példa szerint 3 - [3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil] - 4 - hidroxí - kumarint állítunk elő, de az oldószer térfogata a 8—14. példákban nagyobb, azaz 130 ml. Az 1. táblázatban megadjuk a termelési adatokat, és S.M. a kiindulási anyagokat jelöli, a hidroxí az 1. példában használt naftol-származékot jelöli és a klór a 2. példa szerinti 1 - klórnaftalin - származékot mutatja. A pTSA a paratoluol - szulfonsav rövidítése, a BSA benzolszulfonsav rövidítése, az MSA a metánszulfonsav rövidítése és a DCE az 1,2 - diklór - etán rövidítése (forráspont: 83—84 °C) és TCE 1,1,2 - triklóretán rövidítése (forráspont: 113—114 °C) és a DCP az 1,3 - diklór-propán rövidítése (forráspont: 125 °C).

1. táblázat

Példa szám	S.M.	Reakció-hőmérséklet	Reakcióidő (óra)	4 hidroxí-kumarin mólszáma/S.M. mólszáma	Szulfonsav mólszáma/S.M. mólszáma	Oldószer	Termelés
3	hidroxí	reflux	22	3	pTSA (1)	DCE	87
4	hidroxí	reflux	24	3	pTSA (1)	DCE	74
5	hidroxí	reflux	24	3	pTSA (0.5)	DCE	82
6	hidroxí	reflux	24	3	pTSA (1.5)	DCE	82
7	hidroxí	reflux	24	3	pTSA (0.5)	DCE	87
8	hidroxí	reflux	26	1.05	pTSA (0.5)	DCE	88
9	hidroxí	reflux	25	2	pTSA (0.5)	DCE	92.25
10	hidroxí	reflux	25	1	pTSA (0.5)	DCE	90
11	hidroxí	reflux	26	2	pTSA (0.5)	TCE	90
12	hidroxí	reflux	26	2	pTSA (0.5)	DCP	90
13	hidroxí	reflux	24	2	MSA (0.5)	DCE	92
14	hidroxí	reflux	24	2	BSA (0.5)	DCE	92.5

15. példa

7,56 g (0,02 mól) 3 - (4' - bróm - bifenil - 4 - il) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftolt, 6,5 g (0,04 mól) 4 - hidroxil - kumarint és 1,9 g (0,01 mól) para - toluol - szulfonsavat 130 ml 1,2 - diklór - etánban melegítünk visszafolyatós hűtő alatt Dean-Stark-féle készülékben 24 óra hosszat. A kapott oldatot lehűtjük, 150 ml diklórmetánt adunk hozzá, az oldatot 5 tömeg/térfogat%-os 2×100 ml térfogatú nátrium-karbonáttal és 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepárolva szilárd maradékot kapunk, amelyet szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítunk. Eluálószerként diklórmetánt használunk. Brodifacoumot kapunk, azaz 3 - [3 - (4' - bróm-bifenil - 4 - il) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil] - 4 - hidroxil - kumarint 9,7 g mennyiségben 93%-os termeléssel. Op.: 228–235 °C.

16. példa

A 15. példa szerinti eljárást követjük azzal a különbséggel, hogy az 1,2 - diklór - etán helyett 20 ml 1,1,2 - triklór-etánt használunk és a reakcióideget 6 óra hosszat, tehát nem 24 óra hosszat, visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. 8,8 g brodifacoumot kapunk (84%). Op.: 228–235 °C.

2. táblázat

A vegyület sorszáma	R ³	Op. °C
1.	4'-cián-bifenil-4-il-(transz)	214–215
2.	4'-cián-bifenil-4-il(cisz)	249–250
3.	4-(trifluor-metil)-fenil-	172–173
4.	3,4-diklór-fenil	207–209 (cisz)
5.	2,4-diklór-benzil-	220
6.	4-cián-fenil-	218–220
7.	5-(4-bróm-fenil)-2-furil-	101–102
8.	4-nitro-fenil-	transz 223–224 cisz 265–266
9.	4-(4-cián-fenoxi)-fenil-	187–188
10.	4-(4-bróm-benzil-oxi)-fenil-	173–174
11.	4-(4-cián-benzil-oxi)-fenil-	207–208
12.	4-[4-(trifluor-metil)-benzil-oxi]-fenil-	85–86
13.	4-(4-fluor-benzil-oxi)-fenil-	149–150
14.	4-(3,4-diklór-benzil-oxi)-fenil-	75–76
15.	4-[2-(4-bróm-fenil)-etil]-fenil-	105–106
16.	4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-fenil-	170–171
17.	4-[2-(4-cián-fenil)-etil]-fenil-	109–110
18.	4-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-fenil-	107–108
19.	4-[2-(4-bróm-fenil)-1-vinil]-fenil- (transz)	231–232
20.	4-(2-fenil-1-vinil)-fenil (transz)	141–142
21.	4-[3-(4-klór-fenil)-1-propil]-fenil-	66–67
22.	4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il- (transz)	209–210
23.	4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il- (cisz)	212–213
24.	fenoxi-fenil-	200–201
25.	p-Br-bifenil-	228–230
26.	p-Cl-fenil-	115–130
27.	p-Cl-bifenil-	222–225
28.	p-bróm-fenil-	210–213
29.	benzil-fenil-	75–85

17. példa

A 15. példa szerinti járunk el, de a brómvegyület helyett 3 - (bifenil - 4 - il) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftolt használunk és a kapott termék difenacoum, azaz 3 - (3 - bifenil - 4 - il - 1,2,3,4 - tetrahidro - 1 - naftil) - 4 - hidroxil - kumarin. Op.: 215–219 °C. Termelés 95%.

18. példa

A 16. példa szerinti módosításokat alkalmazzuk a 17. példa szerinti eljárásban. 83%-os termeléssel difenacoumot kapunk. Op.: 215–219 °C.

19. példa

A 17. példa szerinti járunk el, de naftol helyett 2- bifenil - 4 - il - 1,2 - dihidro - naftalint használunk. A termék difenacoum, termelés 76%. Op.: 215–219 °C.

20. példa

A 16. példa szerint előállított vegyületeket az alábbiakban a 2. táblázatban foglaljuk össze.

Összehasonlító példák

A

1,15 g (3,95 mmól) 3 - (4 - trifluormetil - fenil) - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftol és 0,64 g (3,95 mmól) 4 - hidroxi - kumarin elegyét 160–170 °C-on 30 percig keverjük. Lehűtjük 100 °C-ra, 0,4 ml (48%) koncentrált hidrogénbromidot adunk hozzá 45 perc alatt 140–150 °C-on. A kapott elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre és a 3. számú 3 - [3 - (4 - trifluormetil - fenil) - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftil] - 4 - hidroxi - kumarint kapunk 0,4 g mennyiségben, 23%. Op.: 172–173 °C.

A'

Az A pont szerint járunk el, de a tetrahidronaftolt a megfelelő 1,2 - dihidronaftalinnal helyettesítjük.

B

3,9 g (9,8 mmól) a 3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftol és 1,8 g (11,1 mmól) 4 - hidroxi - kumarin elegyét 160–170 °C-on melegítjük 1 óra hosszat. Lehűtjük szobahőmérsékletre és a kapott elegyet szilikagélen

kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként diklórmetánt használunk. 2,35 g (44%) 3 - [3 - [4 - (4 - trifluormetil - benziloxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftil] - 4 - hidroxi - kumarint kapunk. Op.: 85–85 °C.

C

1,8 g foszfor-tribromidot adunk 5 g (13 mmól) 3 - [4 - (4 - trifluormetil - fenoxi -) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftolhoz 0 °C-on diklórmetánban. A kapott oldatot 2 óra hosszat keverjük 10 °C alatt. Vizes mosás után, a diklórmetános oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és a diklórmetános oldatot lepároljuk és olajat kapunk, melyet visszafolyató hűtő alatt melegítünk 20 ml jégecetben 4,2 g (26 mmól) 4 - hidroxi - kumarinnal 6 óra hosszat. Lehűtjük szobahőmérsékletre, vizet adunk hozzá és az elegyet diklórmetánal extraháljuk. A diklórmetánt lepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmetánt használunk. 3,5 g (50%) 3 - [3 - [4 - (4 - trifluormetil - fenoxi) - fenil] - 1,2,3,4 - tetrahydro - 1 - naftil - 4 - hidroxi - kumarint kapunk. Op.: 107–108 °C.

A 2 126 578 sz. angol szabadalmi bejelentésben használt számozással az alábbi termeléseket kapjuk: (lásd 3. táblázat).

3. táblázat

A vegyület sorszáma	R ³	Eljárás	Termelés %	Op. °C
1.	4'-cián-bifenil-4-il- (transz)	A'	14	214–215
2.	4'-cián-bifenil-4-il- (cisz)	A'	12	249–250
3.	4-(trifluor-metil)-fenil-	A	23	172–173
4.	3,4-diklór-fenil	A	14	207–209 (cisz)
5.	2,4-diklór-benzil-	A	55	220
6.	4-cián-fenil-	A'	9	218–220
7.	5-(4-bróm-fenil)-2-furil-	A	4	101–102
8.	4-nitro-fenil-	A	10	
			5	transz 223–224 cisz 265–266
9.	4-(4-cián-fenoxi)-fenil-	B	35	187–188
10.	4-(4-bróm-benzil-oxi)-fenil-	B	44	173–174
11.	4-(4-cián-benzil-oxi)-fenil-	B	19	207–208
12.	4-[4-(trifluor-metil)-benzil-oxi]-fenil-	B	44	85–86
13.	4-(4-fluor-benzil-oxi)-fenil-	B	28	149–150
14.	4-(3,4-diklór-benzil-oxi)-fenil-	B	30	75–76
15.	4-[2-(4-bróm-fenil)-etil]-fenil-	B	27	105–106
16.	4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-fenil-	C	15	170–171
17.	4-[2-(4-cián-fenil)-etil]-fenil-	B	32	109–110
18.	4-[4-(trifluor-metil)-fenoxi]-fenil-	C	50	107–108
19.	4-[2-(4-bróm-fenil)-1-vinil]-fenil- (transz)	B	30	231–232
20.	4-(2-fenil-1-vinil)-fenil (transz)	B	22	141–142
21.	4-[3-(4-klór-fenil)-1-propil]-fenil-	B	31	66–67
22.	4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il- (transz)	C	6	209–210
23.	4'-(trifluor-metil)-bifenil-4-il- (cisz)	C	3	212–213

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I') általános képletű 4 - hidroxí - kumarín - származékok — ahol
 R^3 jelentése (a') általános képletű csoport, amelyben
 X jelentése halogénatom, ciano-, nitro-, tri-fluorometilcsoport,
 n' jelentése 0 vagy 1,
 n'' jelentése 0 vagy 1,
 Y jelentése klóratom vagy
 (b') általános képletű csoport, ahol
 n' és Y jelentése a fenti,
 X jelentése a fenti — NO_2 csoport kivételével vagy hidrogénatom,
 n'' jelentése 0 vagy 1,
 D oxigénatom vagy $-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$ vagy $-CH=CH-$ csoport,
 (c') általános képletű csoport, ahol
 X jelentése halogénatom — előállítására, 4 - hidroxí - kumarinnak egy (VI) általános képletű vegyülettel — ahol a képletben
 R^3 jelentése a fenti,
 L jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom — vagy a megfelelő 1,2 - dihidro - naftalinnal való reagáltatásával szerves oldószerben és katalizátor jelenlétében,
 azzal jellemezve, hogy oldószerként hangyasav és

5

10

15

20

25

jéceget elegyét használjuk 3:1 térfogatarányban és katalizátorként ásványi savat, vagy oldószerként atmoszferikus nyomáson legalább 60 °C-on forró halogénezett folyékony szénhidrogént és katalizátorként szulfonsavat használunk és a reakciót 60 °C és az elegy visszafolyatási hőmérséklete között hajtjuk végre.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^3 helyén (b') képletű csoportot és $n'=0$, $n''=0$ vagy 1, D helyén $-O-CH_2-$, X helyén CF_3 -csoportot, hidrogén- vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, ahol a többi szubsztituens jelentése a fenti, előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

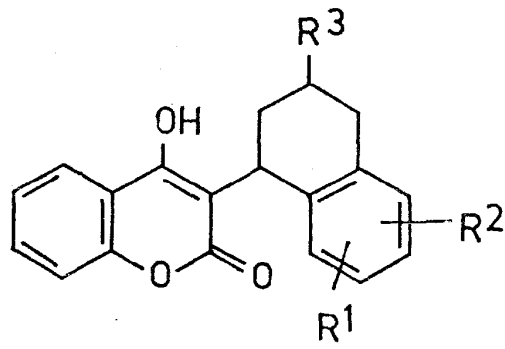
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy folyékony halogénezett szénhidrogénként klórozott alkánt használunk.

4. Az 1. vagy 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy folyékony halogénezett szénhidrogénként 2—4 szénatomos di- és triklóralkánt használunk.

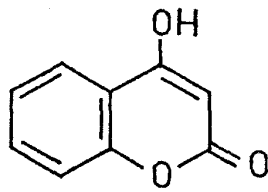
5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy folyékony halogénezett szénhidrogénként 1,2-diklóretánt, 1,1,2-triklóretánt vagy 1,3-diklópropánt használunk.

6. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy katalizátorként metánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy paratoluolszulfonsavat használunk.

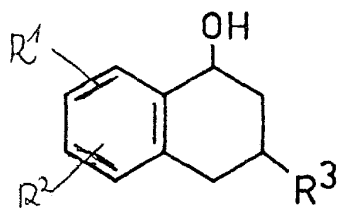
4 db rajz



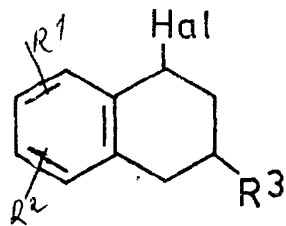
(I)



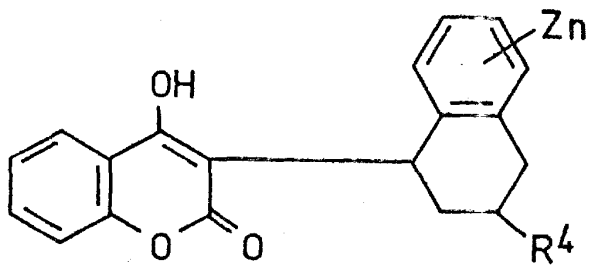
(II)



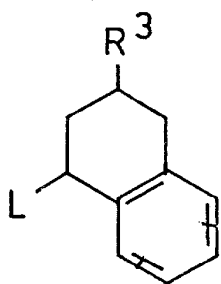
(III)



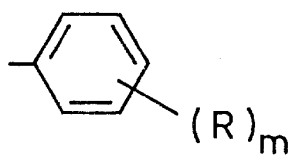
(IV)



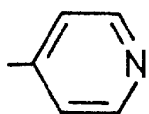
(V)



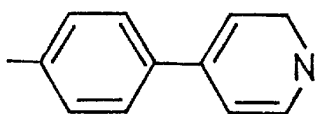
(VI)



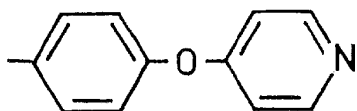
(1)



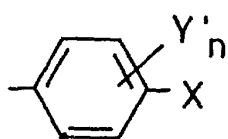
(2)



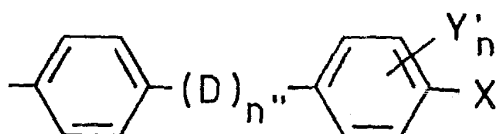
(3)



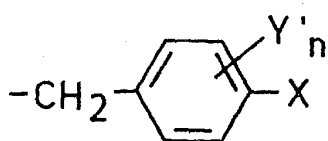
(4)



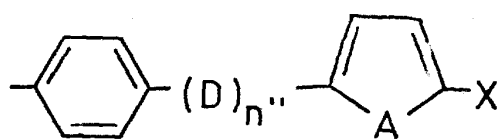
(a)



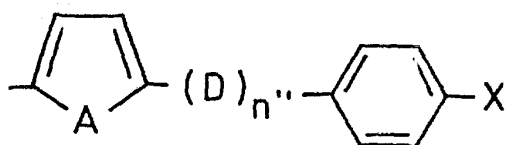
(b)



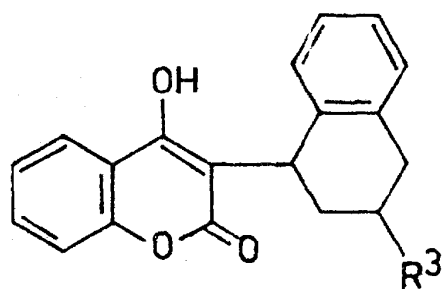
(c)



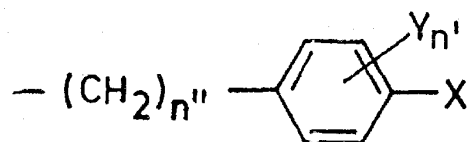
(d)



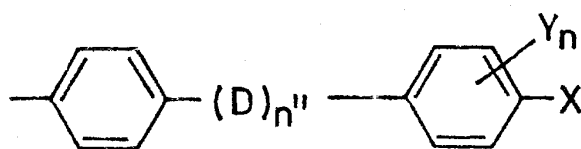
(e)



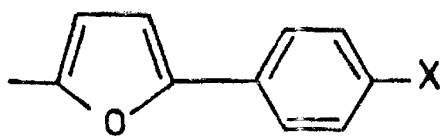
(I')



(a')



(b')



(c')