

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 125676

Int. Cl. C 07 d 31/28 kl. 12p-1/01

Patentsøknad nr. 169.540	Inngitt	29.8.1967
Løpedag -		
Søknaden alment tilgjengelig fra		1.7.1968
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt		16.10.1972
Prioritet begjært fra:	14.12.1966 Sveits,	
	nr. 17936 og 17937	

Istituto de Angeli S.p.A.,
Via Serio, 15, Milano, Italia.

Oppfinner: Gianfranco Pala, Via L. Muratori, 26,
Milano, Italia.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av 4,4'-dihydroxy-
difenyyl-(2-pyridyl)-methan.

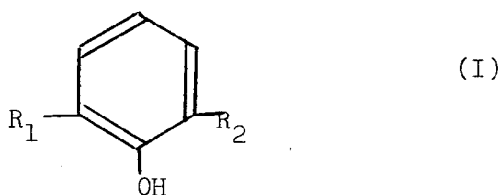
Foreliggende oppfinnelse angår en ny og fordelaktig fremgangs-
måte ved fremstilling av 4,4'-dihydroxy-difenyyl-(2-pyridyl)-methan.
Disse forbindelser er kjente og kan benyttes som mellomprodukt for
fremstilling av forbindelser med laxativ virkning.

Det er kjent ved fremstilling av 4,4'-dihydroxy-difenyyl-(2-
pyridyl)-methan å kondensere 2-pyridinaldehyd, eller et reaktivt
derivat av dette, med fenol i nærvær av et kondenseringsmiddel. Det
har imidlertid vist seg at i tillegg til den ønskede forbindelse fåes
ved denne fremgangsmåte også dannelse av en høy prosentuell mengde
(24 - 29%) av den uønskede isomer 2,4'-dihydroxy-difenyyl-(2-pyridyl)-
methan. Fjernelse av denne krever på hverandre følgende krystalli-
seringer fra alkohol (minst to krystalliseringer).

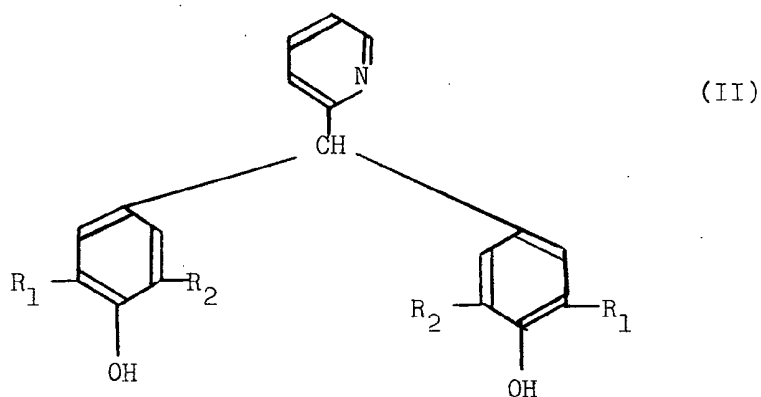
Sluttutbyttet av det rene produkt er derfor forholdsvis beskjedent. Det bør bemerkes at dannelsen av den uønskede isomer avhenger av det faktum at fenolen foruten i 4-stillingen også kan reagere i 2- og 6-stillingene orto i forhold til den fenoliske hydroxylgruppe.

Foreliggende fremgangsmåte muliggjør at dannelsen av uønskede isomere unngås eller reduseres i vesentlig grad slik at rent 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan fåes i gode utbytter.

Foreliggende fremgangsmåte angår derfor fremstilling av 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan ved kondensasjon av 2-pyridinaldehyd eller et reaktivt derivat av dette med en fenol i nærvær av et kondenseringsmiddel, og fremgangsmåten er særpreget ved at det anvendes en fenol med formelen:



hvor R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige, er et halogen- eller et hydrogenatom, idet minst én av substituentene R_1 og R_2 er et halogenatom, for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har samme betydning som angitt ovenfor, hvorpå det således erholdte halogenderivat med formelen II dehalogeneres med Raney-nikkel i nærvær av alkalimetallhydroksyd.

Det bör bemerkes at dannelsen av de uönskede isomerer fullstendig forhindres dersom fenoler med formelen (I) benyttes hvor R_1 og R_2 er halogenatomer, ved at stillingene i orto-posisjonen til den fenoliske hydroxylgruppe blir substituert. Dersom bare én av disse substituenten er et halogenatom, finner denne dannelses sted, men i en merkbar mindre utstrekning sammenlignet med hva som skjer med den usubstituerte fenol, da bare én av 2- og 6-stillingene kan medvirke til at en sidereaksjon oppstår. I det sistnevnte tilfelle vil reaksjonsproduktet som oppnås i godt utbytte, inneholde en liten mengde av den uönskede isomer som imidlertid lett kan fjernes ved vasking med kokende 95% alkohol.

I forbindelsene med formlene (I) og (II) foretrekkes det når R_1 og/eller R_2 er et halogenatom, at dette er et klor- eller bromatom. Forbindelser med formelen (I) som med fordel kan anvendes i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse, er f.eks. 2-klor-, 2-brom-, 2,6-diklor- og 2,6-dibromfenol. Foruten 2-pyridinaldehydet kan også dets reaktive derivater benyttes, f.eks. bisulfittaddisjonsderivater og acetalen. Det benyttes sure kondenseringsmidler, f.eks. svovelsyre eller fosforsyre, zinkklorid og aluminiumklorid etc. Det foretrekkes å anvende svovelsyre.

Ifølge en spesielt fordelaktig utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte omsettes 2-pyridinaldehyd med en fenol med formelen (I), fortrinnsvis 2-klor-, 2-brom-, 2,6-diklor- eller 2,6-dibromfenol, i nærvær av konsentrert svovelsyre. Fenolen med formelen (I) benyttes fortrinnsvis i overskudd, fortrinnsvis i et forhold av mellom 1:2,1 og 1:3,5.

Fenolen med formelen (I) settes langsomt til en homogen suspensjon av 2-pyridinaldehyd i konsentrert svovelsyre ved lav temperatur, fortrinnsvis ved en temperatur av 0 - 5°C. Reaksjonsblandingen holdes ved denne temperatur under omrøring i 1/2 - 2 timer. Temperaturen får så stige spontant opp til 30°C, og omrøringen fortsettes i 1/2 - 2 timer. Omsetningen blir fullstendig ved omrøring over natten ved værelsetemperatur. Dersom fenolen med formelen (I) er en 2,6-dihalogen-substituert fenol, tilsettes svovelsyren fortrinnsvis til blandingen av de to andre reaksjonsdeltagere. Omsetningen bør da gjennomføres ved hjelp av moderat oppvarming, fortrinnsvis ved 50°C i 1 time, hvorpå det hele får henstå ved værelsetemperatur i ytterligere 1 time.

Forbindelsen med formelen (II) separeres fra reaksjonsbland-

ingen ved å oppløse reaksjonsmassen i et overskudd av 10% natriumhydroxyd fulgt av felling av forbindelsene ved tilsetning av 5% saltsyre inntil det hele blir nøytralt, eller ved direkte nøytralisering av reaksjonsblandingen med en oppløsning av natriumhydroxyd eller natriumcarbonat. Det således erholdte faste produkt filtreres, vaskes med vann, tørres, vaskes omhyggelig med ether og tørres. Etter vasking med ether vaskes forbindelser med formelen (II) hvor R_1 (eller R_2) = H og R_2 (eller R_1) = halogen, også med 95% kokende alkohol for å fjerne den uønskede isomer.

Forbindelsene med formelen (II) er nye forbindelser. De er hvite, faste stoffer som er uoppløselige i vann og oppløselige i natriumhydroxyd.

De således erholdte forbindelser med formelen (II) dehalogeneres så i en 5% natriumhydroxydoppløsning ved å tilsette ved værelsetemperatur og i løpet av 3 - 5 timer Raney-nikkel og ved omrøring over natten ved værelsetemperatur. Etter filtrering utfelles 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan fra den alkaliske oppløsning ved tilsetning av 10% eddiksyre inntil en pH av 5, filtreres, vaskes med vann, tørres og gjenoppløses i 95% alkohol. Blandingen filtreres for å fjerne de uoppløselige salter og produktet fåes tilslutt ved fordampning av oppløsningsmidlet.

Eksempel 1

a) 3,3'-diklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan

75 g (0,7 mol) 2-pyridinaldehyd ble i løpet av ca. 1 time dråpevis satt til en homogen blanding fremstilt mellom 0 og 10°C fra 107 ml konsentrert svovelsyre og 292,9 g (2,28 mol) 2-klorfenol, idet temperaturen ble holdt mellom 0 og 5°C. Blandingen ble omrørt i 1/2 time ved denne temperatur som så ble spontant hevet uten at den overskred 30°C. Etter omrøring i 1 1/2 time fikk blandingen henstå over natten ved værelsetemperatur. Den ble så oppløst under utvendig avkjøling i en 10% natriumhydroxydoppløsning, filtrert med trekull og nøytralisert med 5% saltsyre. Det fremstilte bunnfall som utgjordes av råproduktet, ble filtrert, vasket med vann, tørret, trituret med ether og igjen tørret. Bunnfallet veide 211 g.

Isomeren 2,4'-dihydroxy-3,3'-diklor-difenyl-(2-pyridyl)-methan ble fjernet ved omhyggelig vasking med 430 ml 95% kokende alkohol. Det ble oppnådd 167 g isomerfritt produkt i et utbytte av 69%.

3,3'-diklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan er et

hvitt, fast stoff som krystalliserer fra 95% alkohol. Dets smeltepunkt er 212 - 215°C.

Analyse:

funnet %: C 62,01, H 3,80, N 3,98, Cl 20,27

for $C_{18}H_{13}Cl_2NO_2$

beregnet %: C 62,47, H 3,78, N 4,05, Cl 20,48

b) 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan

100 g 3,3'-diklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan fremstilt som beskrevet ovenfor, ble oppløst i 660 ml 10% natriumhydroxyd, og 49 g Raney-nikkel ble satt til oppløsningen under kraftig omrøring ved værelsetemperatur og i løpet av 4 timer. Blandingen ble omrørt over natten ved værelsetemperatur og derpå filtrert og bragt til en pH av 5 med 10% eddiksyre. Det fremstilte bunnfall ble filtrert, vasket og tørret og så oppløst i 1500 ml 95% kokende alkohol for å fjerne de uoppløselige salter. Den oppnådde rest etter inndampning av den alkoholiske oppløsning veide 74 g (utbytte 92%). Utbyttet med hensyn til 2-pyridinaldehyd var 63,5%.

Forbindelsen er et hvitt, fast stoff som krystalliserer fra 95% alkohol. Smeltepunktet er 248 - 250,5°C.

R_f 0,361: tyntskiktkromatografi, oppløsningsmiddel cyclohexan/ethylacetat/methanol i et forhold av 7:3:2, kromblandingsutvikler.

Analyse:

funnet %: C 77,52, H 5,14, N 4,98

for $C_{18}H_{15}NO_2$

beregnet %: C 77,96, H 5,15, N 5,05

Smeltepunktet i blandingen med rent produkt oppnådd på en annen måte, ble ikke senket. R_f -verdien og IR- og NMR-spektraene var også identiske.

Eksempel 2

a) 3,3',5,5'-tetraklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan

13 ml konsentrert svovelsyre ble i løpet av 15 minutter satt til en homogen blanding av 19,04 g (0,1168 mol) 2,6-diklorfenol og 5 g (0,0467 mol) 2-pyridinaldehyd. Temperaturen ble holdt mellom 0 og 5°C. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 1/2 time, og temperaturen ble så øket til 30°C. Blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer, oppvarmet i 1 time ved 50°C og holdt i 1 time ved værelsetemperatur. Reaksjonsblandingen ble så nøytralisert

med 330 ml av en 8,5% vandig oppløsning av natriumcarbonat under utvendig avkjøling og omrørt i ca. 1 time. Det skilte seg ut et produkt som ble filtrert, vasket, tørret, trituret med ether og igjen tørret. Det veide 16,7 g, og utbyttet var 86%.

3,3', 5,5'-tetraklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan er et hvitt, fast stoff som krystalliserer fra 95% alkohol og har et smeltepunkt av 231 - 232°C.

Analyse:

funnet %: C 51, 58, H 2,72, N 3,31, Cl 33,99

for $C_{18}H_{11}Cl_4NO_2$

beregnet %: C 52,08, H 2,67, N 3,38, Cl 34,17

b) 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan

50 g 3,3', 5,5'-tetraklor-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan ble oppløst i 330 ml 10% natriumhydroxyd, og 49 g Raney-nikkel ble satt til oppløsningen under kraftig omrøring. Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 1b) ble 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan oppnådd i et utbytte av 80%. Utbyttet med hensyn til 2-pyridinaldehyd var 69%.

Eksempel 3

17,1 g råprodukt ble oppnådd ved å gå ut fra 25,6 g (0,1105 mol) 2-bromfenol, 9 ml konsentrert svovelsyre, 4,75 g (0,0442 mol) 2-pyridinaldehyd og ved å benytte den i eksempel 1a) angitte fremgangsmåte. Isomeren 3,3'-dibrom-2,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan i råproduktet ble fjernet ved omhyggelig vasking med 35 ml 95% kokende alkohol. Det ble således oppnådd 13,5 g isomer-fritt 3,3'-dibrom-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan i et utbytte av 70%. Produktet var en hvit, fast forbindelse som krystalliserte fra 95% alkohol og hadde et smeltepunkt av 173 - 175°C.

Analyse:

funnet %: C 49,88, H 3,11, N 3,9, Br 35,60

for $C_{18}H_{13}Br_2NO_2$

beregnet %: C 49,70, H 3,02, N 3,22, Br 36,72

Forbindelsen kan med godt utbytte overføres til det halogenfrie sluttprodukt ved å benytte fremgangsmåten ifølge eksempel 1b).

Eksempel 4

14,68 g (0,0858 mol) 2-pyridinaldehyd ble i løpet av 1 time og ved en temperatur av 0 - 5°C satt til en suspensjon av 54 g (0,2145 mol) 2,6-dibromfenol i 37 ml konsentrert svovelsyre. Ved å

gå frem som beskrevet i eksempel 2a) ble 44,8 g 3,3', 5,5'-tetrabrom-4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan oppnådd i et utbytte av 88%. Produktet var en hvit, fast forbindelse som krystalliserte fra 95% alkohol og hadde et smeltepunkt av 223,5 - 225°C.

Analyse:

funnet %: C 36,57, H 1,91, N 2,30, Br 53,51

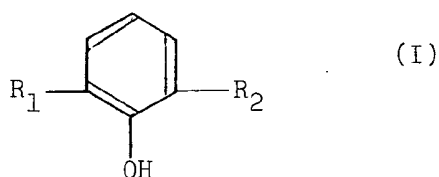
for $C_{18}H_{11}Br_4NO_2$

beregnet %: C 36,45, H 1,86, N 2,36, Br 53,90

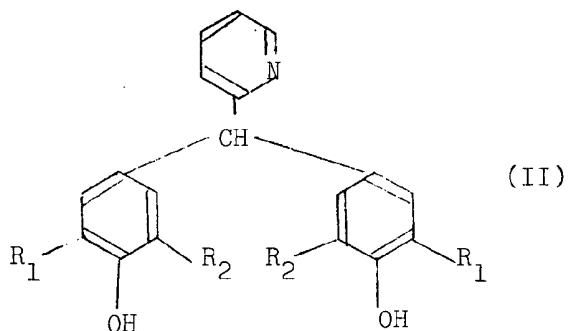
Forbindelsen kan med godt utbytte overføres til det halogenfrie sluttprodukt ved å benytte fremgangsmåten ifølge eksempel 1b).

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av 4,4'-dihydroxy-difenyl-(2-pyridyl)-methan, ved kondensasjon av 2-pyridinaldehyd eller et reaktivt derivat av dette med en fenol i nærvær av et kondenseringsmiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en fenol med formelen:



hvor R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige, er et halogen- eller hydrogenatom, idet minst én av substituentene R_1 eller R_2 er et halogenatom, for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har samme betydning som angitt ovenfor, hvorpå den således erholdte forbindelse dehalogeneres ved hjelp av Raney-nikkel-legering i nærvær av alkalimetallhydroxyd.

Anførte publikasjoner:

Norsk utl. skrift nr. 115 912

Tysk patent nr. 951 987