



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133893

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/28

(21) Patentsøknad nr. 307/70
(22) Inngitt 28.01.70
(23) Løpedag 28.01.70

(41) Alment tilgjengelig fra 30.07.70
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 05.04.76

(30) Prioritet begjært 29.01.69, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 19 04 322

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av disvovelsyre-
halvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-
metan og salter derav.

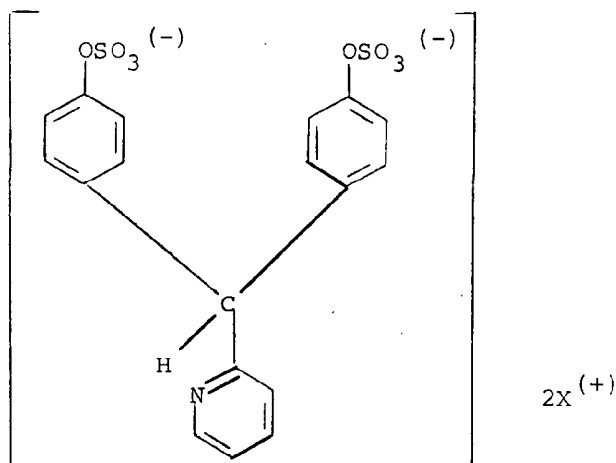
(71)(73) Søker/Patenthaver DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG,
Biberach an der Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner ERNST SEEGER, Biberach/Riss,
HANS MACHLEIDT, Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand, mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 115912
J. Am. Chem. Soc. vol. 60, s. 538-540 (1938)
Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. IX,
s. 503-508, Thieme-Verlag (1955).
W. Teilheimer, Synthetic methods of Organic Chemistry,
vol. 1, s. 36, pkt. 122 (1942-44)
C.A. 55 23350 i (1961)
C.A. 56 3537 d (1962)

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av disvovelsyrehalvesteren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan og salter derav med den generelle formel I



hvor $X^{(+)}$ betyr et alkalimetallion eller et kation med formelen $[NH_3R]^{(+)}$, hvor R betyr et hydrogenatom, en alkyl- eller cykloalkylgruppe.

Det er tidligere kjent å fremstille de laksativt virkende uorganiske salter av disvovelsyrehalvesteren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan med formel I ved at bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan behandles med klorsulfonsyre i nærvær av et syrebindende middel først ved en temperatur på $0^{\circ}C$ og derefter i lengere tid ved romtemperatur. Det syrebindende middel må derefter fjernes, og det uomsatte utgangsprodukt skilles fra den vandige oppløsning etter tilsetning av alkalilut ved en bestemt pH-verdi. Det tilsvarende salt av monoesteren isoleres derefter ved inndampning av oppløsningsmiddelet ved lave temperaturer og lavt trykk og omkrystalliseres.

Det er nu funnet en fremgangsmåte i henhold til hvilken det er mulig å oppnå overføringen av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan til disvovelsyrehalvesteren på vesentlig enklere måte. Således foretaes for eksempel overføringen ikke mer ved temperaturer på ca. $0^{\circ}C$, men derimot i det teknisk mer fordelaktige temperaturområde mellom 35 og $90^{\circ}C$, og dessuten kan reaksjonstiden forkortes meget sterkt. Da mengden av uomsatt utgangsprodukt ved foreliggende fremgangsmåte er meget liten, oppnår man bedre utbytter.

Den vesentlig enklere gjennomførbare fremgangsmåte for fremstilling av disvovelsyrehalvesteren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan og salter derav karakteriseres ved at bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan enten omsettes med et addukt av svoveltrioksyd med tertiære organiske baser eller cykliske etere, eller med amidosulfonsyre, og den således dannede disvovelsyrehalvester overføres derefter hvis man ønsker det, til sine salter med formel I ved tilsetning av alkalimetallkarbonater, alkalilut eller aminer med formel NH_2R , hvor R har den ovenfor angitte betydning.

Særlig fordelaktig er anvendelsen av alkalikarbonater. Hvis man anvender alkalikarbonater, kan man oppnå en vesentlig forenkling ved bearbeidning av reaksjonsblandingen, da alkalikarbonatene ikke danner salter med uomsatt bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan. Det uomsatte bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan kan fjernes på enkel måte ved uristing for eksempel med kloroform. Det er heller ikke nødvendig å først tilsette alkalilut og derefter syre til en bestemt pH-verdi er oppnådd for å fjerne uomsatt bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan.

Som egnede svoveltrioksyd-addisjonsforbindelser med tertiære organiske baser kommer for eksempel i betraktning slike med pyridin, N-alkylmorfolin, N-alkylpiperidin, N,N-dialkylanilin eller tri-alkylaminer, med cykliske etere som for eksempel dioksan eller 1,4-oksatian.

Omsetningen foretaes hensiktsmessig i inerte, organiske, fortrinnsvis aprotisk-polare oppløsningsmidler som for eksempel heksametylfosforsyretriamid, dimetylsulfoksyd, pyridin og dimetylformamid. Anvendelse av dimetylformamid har vist seg særlig gunstig. Den nødvendige reaksjonstemperatur ligger vanligvis mellom 35 og 90°C, og temperaturområdet mellom 60 og 85°C foretrekkes. Reaksjonen er vanligvis fullstendig allerede etter 1 til 2 timer.

I alminnelighet isoleres alkali- eller ammoniumsaltene direkte etter omsetningen.

Svoveltrioksyd-adduktene er kjent fra litteraturen og kan fremstilles på enkel måte (jfr. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, IX, 503 til 508, Thieme-Verlag 1955; Inorganic Syntheses, II, 173 til 174, Mc Graw-Hill Book Company Inc., New York-London [1946] og Suter, Evans og Kiefer, J. Am. Chem. Soc. 60, 538 til 540 [1938]).

Fremstillingen av det laksativt virkende bis-(4-hydroksyfenyl)-pyridyl-2)-metan er for eksempel kjent fra de tyske patenter nr. 951.987 og 951.988.

Amidosulfonsyren er et storteknisk utgangsmateriale.

Forbindelsen med formel I har en god laksativ virkning.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

Dinatriumsalt av disvovelsyrehalvesteren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan

Til 30 g bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 150 ml dimetylformamid setter man 40 g pyridin-svoveltrioksyd-addukt og oppvarmer én time ved 65 til 70°C. Man innfører deretter reaksjonsblandingen i 200 ml vann, tilsetter 31 g vannfritt natriumkarbonat, utryster med 300 ml kloroform og inndamper den vandige oppløsning til tørrhet i vannstrålevakuum ved 50 til 70°C. Residuet utkokes med 150 ml vannfri etanol, filtreres varmt over kull, og filtratet inndampes til halvt volum. Etter henstand utkrystalliseres natriumsaltet, som avsuges og vaskes med litt etanol og derefter med eter. Man omkrystalliserer det fra etanol. Utbytte: 42 g eller 81 % av det teoretiske. Spaltning ved 272-274°C (i smeltepunktapparatet ifølge Tottoli).

	C	H	N	S	Na
Analyse: Beregnet %	44,9	2,72	2,91	13,31	9,55
Funnet %	44,7	2,97	2,71	13,38	9,65.

Eksempel 2

Dikaliumsalt av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan

Til 13,85 g bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 75 ml dimetylformamid setter man under omrøring og avkjøling 26 g dioksan-svoveltrioksyd-addukt ved en temperatur som ikke må overstige 35°C. Under videre omrøring oppvarmer man i løpet av én time til 65 til 70°C, overfører reaksjonsblandingen i 150 ml vann og tilsetter 16,5 g kaliumkarbonat. Derefter utryster man oppløsningen med 300 ml kloroform og kaster kloroformfraksjonen. Den vandige oppløsning inndampes til tørrhet i vannstrålevakuum ved 50 til 70°C, residuet oppløses i 120 ml dimetylformamid, filtreres, reduseres til halvt volum og tilsettes 60 ml metanol. De dannede krystaller avsuger man etter henstand og vasker med

133893

litt metanol og derefter med eter. Utbytte: 22 g eller 86 % av det teoretiske. Spaltning ved 280-282°C (i smeltepunktsapparatet ifølge Tottoli).

	C	H	N	S	K
Analyse: Beregnet %	41,9	2,54	2,72	12,46	15,2
Funnet %	41,75	2,81	2,59	12,65	15,0

Eksempel 3

Dinatriumsalt av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan

Til 13,85 g bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 75 ml dimetylformamid setter man under omrøring 27,6 g 1,4-oksatan-svoveltrioksyd-addukt, oppvarmer to timer ved ca. 60°C, overfører derefter reaksjonsblandingen i 200 ml vann og tilsetter 15 g vannfritt natriumkarbonat. Derefter utryster man to ganger med 150 ml kloroform hver gang og kaster kloroformfraksjonen. Den vandige oppløsning inndamper man til tørrhet i vannstrålevakuum, utkoker residuet med 250 ml metanol og avsuger varmt. Fra filtratet avdestilleres oppløsningsmiddelet i vakuum.

Det gjenværende residuum koker man med 150 ml etanol hvorved krystallisasjon inntreffer. Man får 18,5 g av dinatriumsaltet, svarende til 77 % av det teoretiske.

Eksempel 4

Dicykloheksylammoniumsalt av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)metan.

Til 13,85 g bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 70 ml dimetylformamid setter man 24,0 g pyridin-svoveltrioksyd-addukt, oppvarmer 45 minutter ved 60-65°C, tømmer reaksjonsblandingen i 150 ml vann og tilsetter 17 g cykloheksylamin. Man utryster derefter to ganger med 100 ml kloroform hver gang og inndamper den vandige oppløsning i vannstrålevakuum ved 50 til 70°C. Til residuet setter man 100 ml varm etanol, suger av og inndamper filtratet i vannstrålevakuum. Det faste residuum omkrystalliseres fra 50 ml vann. Utbytte: 27 g eller 85 % av det teoretiske. Smeltepunkt: 250°C under spaltning i smeltepunktsapparatet ifølge Tottoli.

	C	H	N	S
Analyse: Beregnet	56,7	6,5	6,62	10,08
Funnet	56,9	6,67	6,44	10,25.

Eksempel 5

Dinatriumsalt av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 75 ml dimetylformamid setter man ved romtemperatur under omrøring 29,0 g N-etylmorfolin-svoveltrioksyd-addukt og oppvarmer derefter i to timer ved 50-60°C.

Derefter innfører man reaksjonsblandingen i 200 ml vann, tilsetter 15 g vannfritt natriumkarbonat og utryster oppløsningen to ganger med 100 ml kloroform hver gang. Kloroformfraksjonen kastes. Den vandige oppløsning inndampes til tørrhet i vannstrålevakuum ved 50 til 70°C, residuet utkokes med 300 ml metanol og avsuges varmt. Ved avkjøling utkrystalliserer dinatriumsaltet (15 g), som avsuges. En ytterligere mengde (4,5 g) av saltet utvinnes ved at man reduserer volumet av etanolfiltratet, tilsetter noe eter og omkrystalliserer det dannede bunnfall fra etanol. Utbytte: 81 % av det teoretiske.

Sammenligningsforsøk

De nedenfor beskrevne sammenligningsforsøk ble utført:

- 1) Forsøk på fremstilling av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan ved hjelp av pyridin-svoveltrioksyd-addukt analogt med en forskrift ifølge Sobel og Spoerri [for fremstilling av svovelsyreesteren av kolesterol] J. Amer. Chem. Soc. 63, 1259-1261 (1941).

13,85 g (0,05 mol) bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan, 39,7 g (0,25 mol) pyridin-svoveltrioksyd-addukt, 250 ml benzen, 25 ml pyridin og 25 ml eddiksyreanhydrid oppvarmes i 20 minutter under omrøring til 60°C, fortynnes med 250 ml petroleter og avkjøles. Herved utskilles et fast produkt som avsuges og tørres i kort tid. Dette oppslemmes derefter i 300 ml vann og tilsettes natriumkarbonat inntil man får en varig alkalisk reaksjon. Det uoppløselige produkt avsuges og vaskes med vann. Man får 9,5g farveløse krystaller med smeltepunkt 134°C, som identifiseres som bis(4-acetoksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan.

Den vandige fase inndampes til tørrhet ved 40°C i vakuum. Det gjenværende residuum (31 g) utkokes med 400 ml absolutt etanol og filtreres i varm tilstand. Fra filtratet som er inndampet til 1/4 av sitt volum, utskilles ved avkjøling intet bunnfall av natriumsaltet av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan. Man kunne således bare isolere bis(4-acetoksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan.

133893

- 2) Fremstilling av dinatriumsaltet av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan ifølge eksempel 1 i norsk patent 115 912.

Til en oppløsning av 50 g (0,18 mol) bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 375 ml vannfritt pyridin settes under omrøring og avkjøling ved 0 - 5°C i løpet av 30 minutter 51 g (0,44 mol)

klorsulfonsyre. Man lar blandingen komme til romtemperatur og omrører videre i 7 timer. Derefter røres blandingen inn i isvann, tilsettes så mye 30 prosentig natronlut at fenolftalein blir rødt, og ved utrysting med 2,5 liter eter fjernes hovedmengden av pyridinet. Den vandige fase filtreres over aktivt kull og bringes til pH 8 med 18 prosentig saltsyre. Uomsatt utgangsprodukt fjernes ved utrysting med 1,5 liter kloroform, og den vandige fase bringes til tørrhet i vakuum ved 50°C. Residuet utdri- ves med 500 ml eter, avsuges, utkokes med 1,7 liter etanol og uopp- løselige bestanddeler (37 g) frafiltreres i varm tilstand. Fra det avkjølte filtrat utskilles krystaller som avsuges etter 4 timer og tørres ved 40°C. Utbytte 24 g (27,7% av det teoretiske) av di- natriumsaltet av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan med spaltningspunkt 272-274°C.

[Filtratet inndampes til 1/3 av sitt volum og avkjøles, hvorved man får ytterligere 20 g (23,1% av det teoretiske) av di- natriumsaltet.]

- 3) Fremstilling av dinatriumsaltet av disvovelsyrehalvesteren av bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan som beskrevet i det foranstående eksempel 1.

Utbytter:

Forsøk 1:	Utbytte: 0 % av det teoretiske
Forsøk 2:	Utbytte: 27 % av det teoretiske (+ 23,1% fra moderluten)
Forsøk 3:	Utbytte: 81 % av det teoretiske.

Av den ovenstående sammenstilling av resultatene av disse forsøk fremgår det

- 1) at overføringen av fremgangsmåten ifølge Sobel og Spoerri (J. Amer. Chem. Soc. 63, 1259-1261, [1941]) til bis(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)metan under anvendelse av pyridin-svoveltriksyd-addukt + pyridin + eddiksyreanhydrid i benzen, ikke gir det ønskede produkt;
 - 2) at det ved å følge forskriftene i eksempel 1 i norsk patent 115 912 oppnås et utbytte på bare knapt over 50%;
 - 3) at det ved å arbeide i henhold til eksempel 1 ifølge søknaden oppnås et utbytte på over 80 %.
-
- 4) Fremstilling av dinatriumsaltet av disvovelsyrehalvestren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan under anvendelse av etylenklorid som reaksjonsmedium.

Til en suspensjon av 6,93 g (0,025 mol) bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan i 200 ml etylenklorid setter man porsjonsvis 11,8 g (0,0085 mol) pyridin-svoveltriksyd-addukt og oppvarmer i 2 timer til 50°C. Man avkjøler, tilsetter 300 ml vann og så mye natriumkarbonat (ca. 19,5 g) at man når en pH-verdi på 8. Man avsuger uoppløste bestanddeler (3 g utgangsmateriale), fraskiller derefter etylenkloridoppløsningen og kaster den. Den vandige fase, som utrystes to ganger med 100 ml eter hver gang, inndamper man til tørrhet i vakum. Residuet oppvarmer man med 100 ml dimetylformamid, filtrerer, og filtratet inndamper man til tørrhet. Residuet omkrystalliserer man fra 50 ml varm 96%ig etanol og får 3,2 g (26,4 % av det teoretiske) krystaller med smeltepunkt 272 - 274°C.

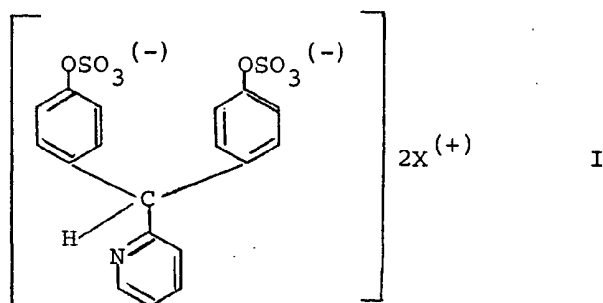
Likeledes fikk man 2,5 g når man istedenfor pyridin-svoveltriksyd-adduktet anvendte dioksan-svoveltriksyd-adduktet i ekvimolare mengder.

133893

8

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av disvovelsyrehalveste-
ren av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan og salter derav med
den generelle formel



hvor $X^{(+)}$ betyr et alkalimetallion eller et kation med formelen $[NH_3R]^{(+)}$, hvor R betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller cykloalkylgruppe, ved omsetning av bis-(4-hydroksyfenyl)-(pyridyl-2)-metan med et addukt av svoveltrioksyd og tertiære organiske baser eller cykliske etere, k a r a k t e r i s e r t ved at omsetningen utføres i dimetylformamid ved en temperatur mellom 35 og 90°C, og den dannede disvovelsyrehalvester overføres eventuelt til sine salter med formel I ved tilsetning av alkalikarbonater.