

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159773 B



(21) Patentansøgning nr.: 0025/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 309/24

(22) Indleveringsdag: 07 jan 1982

(24) Løbedag: 10 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 07 jan 1982

(44) Fremlagt: 03 dec 1990

(86) International ansøgning nr.: PCT/FR81/00048

(86) International indleveringsdag: 10 apr 1981

(85) Videreførelsesdag: 07 jan 1982

(30) Prioritet: 08 maj 1980 FR 8010265

(71) Ansøger: Societe *Francaise Hoechst; 3 Avenue du General de Gaulle; 92800 Puteaux, FR

(72) Opfinder: Alain *Schouteeten; FR, Yani *Christidis; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

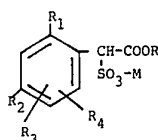
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af alfa-sulfosubstituerede phenyleddikesyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

25-82

Aromatiske eddikesyrederivater, der er substitueret i α -stillingen med en sulfogruppe, med formlen:



(I)

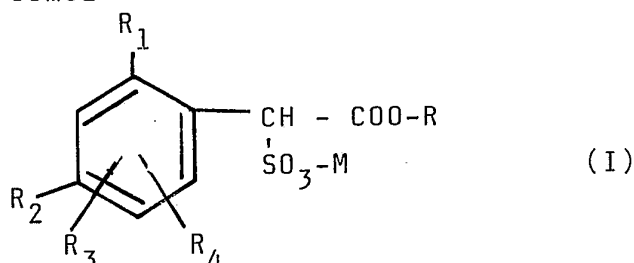
hvor R betegner hydrogen, en alkalimetall- eller jordalkalimetalkation eller en ammoniumforbindelse med den begrænsning, at når M betegner hydrogen, er R identisk med M; R₁, R₂, R₃ og R₄, der kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, halogen, hydroxyl, C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkoxy, C₁-C₅ acyloxy, idet dog mindst en af de to substituer R₁ og R₂ betegner en hydroxylgruppe, M be-

tegner hydrogen, en alkalimetall- eller jordalkalimetalkation eller en ammoniumforbindelse; idet M dog ikke kan være hydrogen, når R betegner alkalimetall, jordalkalimetall eller ammoniumforbindelse, fremstilles ved omsætning ved forhøjet temperatur mellem en α -hydroxy-hydroxyaryleddikesyre på fri form eller på saltform og et overskud af et salt af svovlsyrling eller disvovlsyrling.

Forbindelserne opnås i højt udbytte og uden anvendelse af svovltrioxid, og de er nyttige som syntesemellemprodukter, især ved fremstilling af penicilliner og cephalosporiner.

DK 159773 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af α -substituerede phenylæddikesyrederivater med den almene formel



hvor

- 5 R betegner et hydrogenatom, en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation med den begrænsning, at R er identisk med M, når M betegner et hydrogenatom.
- R_1 , R_2 , R_3 og R_4 , som kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroxygruppe, en C_1 - C_5 alkylgruppe, en C_1 - C_5 alkoxygruppe, en C_1 - C_5 acyloxygruppe under den forudsætning, at mindst en af de to
- 10 substituenten R_1 og R_2 betegner en hydroxygruppe, M betegner et hydrogenatom eller en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation, idet dog M ikke kan være et
- 15 hydrogenatom, når R betegner en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation.

Visse forbindelser med den almene formel (I) har interesse som organiske syntesemellemprodukter, især ved fremstillingen af terapeutisk anvendelige semi-syntetiske penicilliner eller cephalosporiner.

20

α -sulfo-p-hydroxyphenylæddikesyre såvel som dennes mono- og dinatriumsalte, som er omfattet af den almene formel (I), er omtalt i litteraturen. α -sulfo-p-hydroxyphenylæddikesyre kan således opnås i vandig opløsning ved indvirkning af komplekset svovltrioxid-dioxan på p-hydroxyphenylæddikesyre ifølge fransk patentskrift nr. 2 412 551.

25

I fransk patentskrift nr. 2 337 136 er omtalt mononatrium- α -sulfonato-p-hydroxyphenyleddikesyre og dinatrium- α -sulfonato-p-hydroxyphenylacetat. Ifølge den fremgangsmåde, der er omtalt i dette patentskrift, opnår man dinatrium- α -sulfonato-p-hydroxyphenylacetat ved alkalisk hydrolyse af
5 dinatriumsaltet af α -sulfonato-p-methylsulfonyloxyphenylacetat opnået ved kondensation af komplekset svovltrioxid-dioxan med p-hydroxyphenyleddikesyre, hvis phenolgruppe forinden er blevet midlertidigt beskyttet i form af en
10 ester med methansulfonsyre.

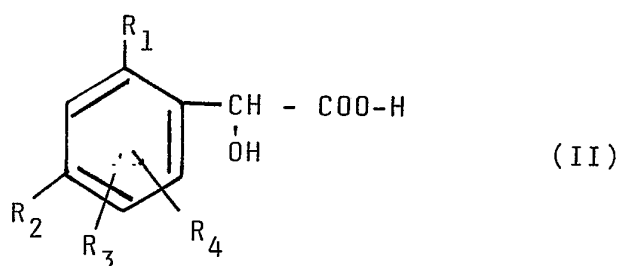
Mere generelt er det kendt at opnå α -sulfo-phenyleddikesyrer enten ved indvirkning af natriumsulfit, kaliumsulfit eller ammoniumsulfit på α -halogen-phenyleddikesyrer (ifølge J. BRUST, Rec. Trav. Chim., 1928, 47, 153-168) eller
15 ved styret oxidation af α -mercaptophenyleddikesyrer (ifølge P.A. LEVENE et al., J. Biol. Chem., 1927, 75, 337-367). Under kondensationen af et alkalimetalsulfit og α -bromphenyleddikesyre udskilles dog (J. BRUST (loc. cit)) mandelsyre foruden den forventede sulfonsyre.

20 De hidtil kendte metoder kræver således anvendelse af reaktanter, som er ubekvemme at anvende under industrielle forhold, såsom svovltrioxid (jvf. Organic Synthesis, Coll. Vol. 4, side 864, John Wiley & Sons, New York 1963) eller brom (P.A. LEVENE, loc. cit.) eller de indebærer nødvendigheden
25 af en forudgående fremstilling af halogenoaryleddikesyrer (J. BRUST, loc. cit.).

Nu har man imidlertid takket være fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kunnet undgå de ulemper, der var knyttet til fremgangsmåder ifølge den kendte teknik,
30 og man kan let opnå slutprodukterne med moderat til godt udbytte.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af phenyleddikesyrederivater, der er substitueret i α -stillingen med en sulfogruppe, og som har den almene formel (I), er ejendommelig ved det i

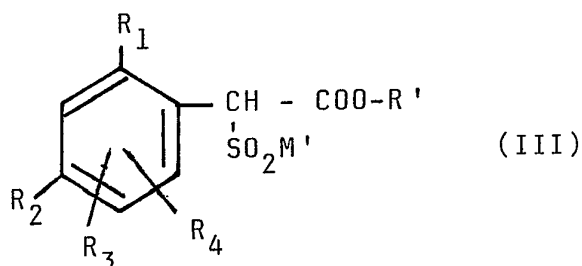
5 krav 1's kendetegnende del angivne.



De hydroxylerede α -hydroxyphenyleddikesyre med den almene formel (II), hvori $R_1 - R_4$ har den ovenfor anførte betydning kan f.eks. opnås i overensstemmelse med fransk patentskrift nr. 2 462 415.

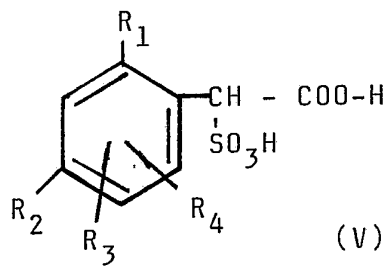
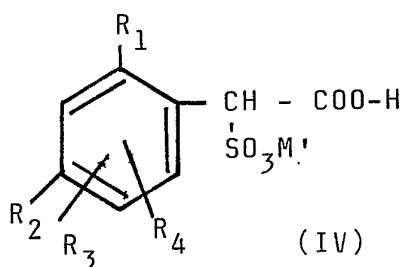
- 10 Det neutrale eller sure alkalimetal-, jordalkalimetal- eller ammoniumsalt af svovlsyrling eller af disvovlsyrling, kan f.eks. være natriumsulfit, natriummetabisulfit også kaldet natriumdisulfit, natriumbisulfit også kaldet natriumhydrogensulfit eller ammoniumsulfit. Disse svovlsyrlingssalte
- 15 kan anvendes i vandig opløsning af teknisk kvalitet eller vandfri eller krystalvandholdig krystallinsk tilstand, eller de kan fremstilles til øjeblikkelig brug i reaktionsblandingen ved omsætning mellem svovldioxid og en passende valgt alkalimetalforbindelse.
- 20 Man anvender i almindelighed et overskud af svovlsyrlingssaltet.

- Man foretrækker af bekvemmelighedshensyn og for at undgå et betydeligt forbrug af svovlsyrlingsalt ledsaget af en afgivelse af svovldioxid at gennemføre denne omsætning i ganske svagt alkalisk eller surt medium ($\text{pH} > 5$). Til opnå-
- 5 else deraf neutraliserer man i almindelighed den anvendte hydroxylerede α -hydroxyphenyleddikesyre med den almene formel (II) umiddelbart før anvendelsen med en base, som indeholder samme kation som det anvendte svovlsyrlingsalt; den pågældende kation er fortrinsvis natrium.
- 10 Omsætningen kan gennemføres i et opløsningsmiddel valgt blandt sådanne opløsningsmidler, som har en dielektricitetskonstant større end 5 og et kogepunkt højere end 80°C , såsom f.eks. vand eller visse alkoholer, såsom ethylenglycolmonomethylether (2-methoxyethanol).
- 15 Omsætningen foregår fortrinsvis mellem 90 og 130°C , og den fører til det ønskede derivat i et moderat til højt udbytte.
- Ved omsætningens afslutning opnås phenyleddikesyrederivatet, der er substitueret i α -stillingen med en sulfogruppe, i form af mono-, di- eller tri-saltet afhængigt af re-
- 20 aktionsblandingsens pH. Dersom man ønsker at opnå en α -sulfophenyleddikesyre, hvori sulfonsyregrupperne og carboxylsyregrupperne er omdannet til salte ved hjælp af en alkalimetalbase eller en jordalkalimetalbase eller ammoniak, med den almene formel (III), hvori symbolerne R_1 , R_2 , R_3
- 25 og R_4 har samme betydning som anført i forbindelse med formel (I), og hvori symbolerne R' og M' , som er identiske, betyder en alkalimetal-, jordalkalimetal- eller ammoniumkation, neutraliserer man reaktionsblandingen til $\text{pH} = 7$ enten med koncentreret saltsyre ($d = 1,18$) eller med en base,
- 30 hvis kation er den samme som i det anvendte svovlsyrlingsalt, hvorpå man isolerer det ønskede salt på i sig selv kendt måde.



Dersom man ønsker at opnå en α -sulfophenyleddikesyre, hvori kun sulfonsyregruppen er omdannet til saltform ved hjælp af en alkalimetal-, jordalkalimetal- eller ammoniumkation, med den almene formel (IV), hvori symbolerne R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de betydninger, der er anført i forbindelse med formel (I), og hvori symbolet M' betyder en alkalimetal-, jordalkalimetal- eller ammoniumkation, indstiller man reaktionsblandingen til $\text{pH} = 1$ med koncentreret saltsyre ($d = 1,18$), hvorefter man isolerer det ønskede salt på i sig selv kendt måde.

Dersom man endelig ønsker at opnå den frie α -sulfophenyleddikesyre med den almene formel (V), hvori symbolerne R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de betydninger, som er anført i forbindelse med formel (I), underkaster man saltet med den almene formel (IV) i vandig opløsning en udvaskning med en kationbytterharpiks indeholdende sulfongrupper på syreform, såsom en sulfongrupperholdig divinylbenzenpolystyrenharpiks, efterfulgt af frysetørring eller af en koncentreret af det således opnåede filtrat til tørhed under vacuum ved en temperatur lavere end 20°C .



Forbindelserne med den almene formel (I) danner i almindelighed særdeles let hydrater ved omkrystallisation fra vand. Denne egenskab udnyttes i stort omfang til isolering af forbindelserne med formel (I) i krystallinsk tilstand.

- 5 Disse hydrater er meget hyppigt særdeles stabile ved omgivelsernes temperatur og behøver adskillige timers opvarmning under vacuum ved en temperatur højere end 50°C for at afgive deres krystalvand.

- 10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

- 15 En opløsning af 37,2 g (0,2 mol) racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat, 16 g (0,4 mol) natriumhydroxid i form af perler og 37,8 g (0,3 mol) vandfrit natriumsulfit i 60 g vand opvarmes i 7,5 timer til kogning under nitrogenatmosfære. Efter køling af reaktionsblandingen til omgivelsernes temperatur og eventuelt fjernelse af uopløste uorganiske salte ved filtrering gøres opløsningen sur til pH = 1 med koncentreret saltsyre (d = 1,18).

- 20 Det således opnåede bundfald opløses i reaktionsblandingen ved opvarmning til kogning, en kogning, som man ved vedligeholder indtil der ikke længere afgives svovldioxid (på dette trin tilsætter man om nødvendigt nogle cm³ vand for at opnå en fuldstændig opløsning).

- 25 Opløsningen henstår derpå til krystallisation ved langsom afkøling, efter at man ved ca. 60°C har tilført 18 g isopropanol. Efter nogle timers henstand ved omgivelsernes temperatur frasuges de dannede krystaller. På denne måde isoleres 40,8 g (0,15 mol) racemisk mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyre, monohydrat i form af
30 farveløse krystaller, som dekomponerer uden at smelte ved

ca. 260°C, hvilket svarer til et udbytte på 75% af det teoretiske beregnet i forhold til udgangsmængden af p-hydroxy-mandelsyre.

Mikroanalyse		C%	H%	S%	H ₂ O*
5	C ₈ H ₇ NaO ₆ S, H ₂ O beregnet	35,29	3,33	11,78	6,62
	fundet	35,3	3,4	11,6	6,62

Molevylvægt = 272,22

* bestemt ved Karl Fischer-titrering.

EKSEMPEL 2

- 10 I en autoklav på 2 liter opvarmes i 2 timer ved 130°C under nitrogenatmosfære en opløsning af 558,5 g (3 mol) racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat, 120 g (3 mol) natriumhydroxid i perleform og 416 g (3,3 mol) vandfrit natriumsulfit i 900 g vand.
- 15 Efter køling af reaktionsblandingen til omgivelsernes temperatur og om nødvendigt fjernelse af uopløselige uorganiske salte ved filtrering opnår man en vandig opløsning af rå trinatrium-2-(p-oxidophenyl)-2-sulfonatoacetat, som man ved tilsætning af nogle gram vand bringer op på en samlet vægt
- 20 på 2066 g.

Denne vandige opløsning deles i to dele, som man behandler hver for sig og forskelligt til opnåelse af enten dinatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoacetat eller den sure mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyre og 2-(p-

25 hydroxyphenyl)-2-sulfoeddikesyre.

Man neutraliserer til pH = 7 med koncentreret saltsyre (d = 1,18) 100 g af den ovenfor omtalte opløsning. Det således opnåede bundfald filtreres, vaskes ved udrøring til en pasta med 20 cm³ methanol og tørres derpå under vacuum ved

30 40°C til konstant vægt. På denne måde isoleres 20 g (0,06

mol) dinatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoacetat i form af farveløse krystaller, som krystalliserer med 3 molekyler vand, dvs. et udbytte på 43,2% af det teoretiske beregnet i forhold til den mængde hydroxymandelsyre, der
5 er taget i brug.

Acidimetri:

Carboxylgruppe: 3,01 mækv/g (teoretisk: 3,03 mækv/g)

Phenolgruppe : 3,01 mækv/g (teoretisk: 3,03 mækv/g)

Vandbestemmelse efter Karl Fischer:

10 H₂O fundet: 15,9% (teoretisk: 16,4%).

1000 g af den ovenfor beskrevne vandige opløsning af trina-
trium-2-(p-oxidophenyl)-2-sulfonatoacetat gøres sur til pH
= 1 med koncentreret saltsyre (d = 1,19). Den således op-
nåede suspension opvarmes derpå til kogning, indtil der
15 ikke længere afgives svovldioxid, derpå lader man den så-
ledes opnåede opløsning henstå til udkrystallisation ved
langsom afkøling, efter at man ved ca. 80°C har tilsat 200
cm³ isopropanol.

Efter nogle timers henstand i ro ved omgivelsernes tempera-
20 tur frasuger man de dannede krystaller, hvorpå man tørrer
dem under vacuum ved 40°C til konstant vægt. På denne måde
isoleres 284 g (1,043 mol) racemisk mononatrium-2-(p-hydroxy-
phenyl)-2-sulfonatoeddikesyre i form af farveløse kry-
staller, som er krystalliseret med 1 molekyle vand, dvs.
25 et udbytte på 71,8% af det teoretiske beregnet på den ibrug-
tagne mængde p-hydroxymandelsyre.

Man opløser i 100 g vand 5 g (0,0184 mol) af den opnåede
racemiske mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddi-
syre krystalliseret med 1 molekyle vand. Denne opløsning
30 behandles derpå med en sulfongrupperholdig divinylbenzen-

- polystyrenharpiks på syreform. Efter fjernelse af harpiksen ved filtrering og opkoncentrering af filtratet under vaccum ved en temperatur lavere end 20°C isolerer man 4,4 g (0,0164 mol) racemisk 2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfoeddikesyre krystalliseret med 2 molekyler vand, som udviser et smeltepunkt på 102 - 103°C, dvs. et udbytte på 89,1% af det teoretiske beregnet på det ibrugtagne racemiske mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyre.

EKSEMPEL 3

- 10 Man opvarmer til kogning i 6 timer under nitrogenatmosfære en opløsning af 186,2 g (1 mol) racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat og 40 g (1 mol) natriumhydroxid i perleform i 550 g (2 mol) vandig natriumbisulfitopløsning med 38 % indhold (d = 1,32).
- 15 Efter afkøling gøres reaktionsblandingen sur til pH = 1 med koncentreret saltsyre (d = 1,18), hvorefter suspensionen behandles analogt med eksempel 1. På denne måde isoleres 149,7 g (0,55 mol) racemisk mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyresalt, der er krystalliseret med 1 molekyle vand, dvs. et udbytte på 55% af det teoretiske beregnet i forhold til den ibrugtagne mængde p-hydroxymandelsyre.

EKSEMPEL 4

- 25 En opløsning i 1 liter 2-methoxyethanol af 186,2 g (1 mol) racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat, 40 g (1 mol) natriumhydroxid i perleform og 190 (1 mol) natriummetabisulfit opvarmes 22 timer under kogning under en nitrogenatmosfære. Efter afkøling af reaktionsblandingen tål omgivelsernes temperatur tørres det således opnåede bundfald, som derpå opløses under opvarmning i 2 rumfang vand. Den opnåede opløsning gøres derpå sur til pH = 1 med koncentreret salt-

syre ($d = 1,18$), hvorpå man behandler den analogt med eksempel 1. På denne måde isoleres 160,2 g (0,588 mol) mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyresalt, der er krystalliseret med 1 molekylevand, dvs. et udbytte på 58,8% af det teoretiske beregnet i forhold til den anvendte mængde p-hydroxymandelsyre.

EKSEMPEL 5

Man opvarmer til kogning i 5 timer under nitrogenatmosfære en opløsning af 18,6 g (0,1 mol) racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat samt 18,9 g (0,15 mol) vandfrit natriumsulfit i 30 g vand, som er blevet gjort sur med 14,4 g vandig 38% saltsyreopløsning, dvs. 0,15 mol. Opløsningens pH-værdi er 2,1. Under opvarmningen sker der en afgivelse af svovldioxid.

Efter 2 timers tilbagesvaling stabiliserer opløsningens pH-værdi sig ved $\text{pH} = 3,8$. Efter omsætningens afslutning og efter køling af reaktionsblandingen til omgivelsernes temperatur gøres der surt til $\text{pH} = 1$ med koncentreret saltsyre ($d = 1,18$), hvorpå man behandler den således opnåede suspension analogt med eksempel 1. På denne måde isoleres racemisk mononatrium-2-(p-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyre, der er krystalliseret med 1 molekyle vand, med et udbytte på 36% af det teoretiske beregnet i forhold til den anvendte mængde p-hydroxymandelsyre.

EKSEMPEL 6

Man opvarmer i 3 timer til kogning under en nitrogenatmosfære en suspension af 9,9 g (0,05 mol) racemisk 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre, 2 g (0,05 mol) natriumhydroxid i perleform og 9,5 g (0,075 mol) vandfrit natriumsulfit i 15 g vand. Ved omsætningens afslutning filtreres den således opnåede suspension i varm tilstand til

fjernelse af de uorganiske salte, hvorpå det afkølede filtrat gøres surt til pH = 1 med koncentreret saltsyre (d = 1,18). Man frasuger derpå det dannede bundfald, hvorpå det tørres udner vacuum ved 40°C indtil konstant vægt. På denne måde isoleres 8,3 g (0,027 mol) mononatrium-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyresalt, der er krystalliseret med et molekyle vand, dvs. et udbytte på 55 % af det teoretiske beregnet i forhold til den anvendte mængde 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre. Denne syre kan omkrystalliseres fra 1,4 rumfang vand.

Mikroanalyse: $C_9H_9NaO_7S \cdot H_2O$

	C%	H%	S%	H ₂ O%*
Beregnet	35,76	3,67	10,59	5,96
Fundet	35,5	3,8	10,2	6,1

* Efter Karl Fischer

Molekylvægt: 302,25

Sulfateret aske: 22,9% (teoretisk 23,5%)

Acidimetri:

Carboxylgruppe: $3,30 \pm 0,01$ mækv/g

Phenylgruppe : $3,28 \pm 0,01$ mækv/g

Spektralanalyse:

IR-spektrum: Ingen afvigelse fra foreslået struktur

¹H NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,7 (3H,s), 4,55 (1H,s), 6,65 (1H,d,78Hz), 6,9(1H,q,78Hz og 2Hz), 7,15(1H 2Hz).

Så vidt vides er ovennævnte produkt ikke omtalt i litteraturen.

EKSEMPEL 7

Man opvarmer under kogning i 2 timer under en nitrogenatmosfære en suspension af 0,05 mol racemisk 2-(3,5-dimethoxy-4-

hydroxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre, 2 g (0,05 mol) natriumhydroxid i perleform og 9,45 g (0,075 mol) vandfrit natriumsulfit i 15 g vand, Man går derpå frem analogt med eksempel 6, og man isolerer racemisk mononatrium-2-(3,5-dimethoxy-4hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyresalt, der er krystalliseret med et molekyle vand, i et udbytte på 75% af det teoretiske beregnet i forhold til den anvendte mængde 2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre.

Denne syre omkrystalliseres fra 1,6 rumfang vand ved varm og kold behandling.

Mikroanalyse

$C_{10}H_{11}NaO_8S, H_2O$	C%	H%	S%	$H_2O\%$ *
beregnet:	36,14	3,94	9,65	5,4
fundet :	36,15	4,1	9,3	4,8

Molekylvægt = 332,3

* bestemt ved Karl Fischer-metoden

Acidimetri:

Carboxylgruppe: $2,96 \pm 0,03$ mækv/g

Phenolgruppe : $2,99 \pm 0,03$ mækv/g

Spektralanalyse

IR-spektrum: Ingen afvigelse fra foreslået struktur

1H NMR-spektrum: (60 MHz, DMSO- d_6): I overensstemmelse med foreslåede struktur.

Så vidt vides er dette produkt ikke beskrevet i litteraturen.

EKSEMPEL 8

Man opvarmer ved kogning i 5 timer under en nitrogenatmosfære en suspension af 0,05 mol racemisk 2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre, 2 g (0,05 mol) natriumhydroxid i perleform og 9,5 g (0,075 mol) vandfrit natriumsul-

sulfit i 15 g vand. Man går derpå frem analogt med eksempel 6. På denne måde isoleres racemisk mononatrium-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-sulfonatoeddikesyresalt, der er krystalliseret med 1 molekyle vand, i et udbytte på 49% af
 5 det teoretiske, beregnet i forhold til den anvendte mængde 2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre.

Denne syre omkrystalliseres fra 1 rumfang vand ved varm og kold behandling.

Mikroanalyse: $C_8H_6ClNaO_6S \cdot H_2O$:

10		C%	H%	Cl%	S%
	beregnet	31,33	2,63	11,56	10,45
	fundet	31,8	2,6	12,4	10,0

Molekylvægt: 306,65

Vandbestemmelse efter Karl Fischer: 0,5% (teoretisk 5,9%)

15 Acidimetri:

Carboxylgrupper: $3,24 \pm 0,02$ mækv/g

Phenolgrupper: $3,26 \pm 0,02$ mækv/g

Spektralanalyse:

IR-Spektrum: Ingen afvigelse fra foreslået struktur.

20 1H NMR (60 MHz-DMSO- d_6): I overensstemmelse med foreslået struktur.

Så vidt vides er dette produkt ikke beskrevet i litteraturen.

EKSEMPEL 9

25 Til 260 g ammoniakvand indeholdende 1,65 mol ammoniak sættes ved 0°C og under gennembobling 0,62 mol (39,4 g) svovldioxid, og derpå tilsættes 0,41 mol (76,3 g) racemisk p-

hydroxymandelsyre, monohydrat. Den således opnåede opløsning opvarmes derpå 18 timer under kogning.

Ved begyndelsen af tilbagesvalingen afgives ammoniak. Ved afslutningen af omsætningen opnår man en opløsning (pH = 6,1), som man gør sur til pH = 1 med koncentreret saltsyre (d = 1,18). Monoammonium- α -sulfonato-p-hydroxyphenyleddikesyresalt udkrystalliserer. Det frasuges, og vaskes derpå ved oprøring til en pasta med isopropanol, hvorpå det tørres til konstant vægt under vacuum ved 40°C. På denne måde isoleres 62,5 g (0,25 mol) racemisk monoammonium- α -sulfonato-p-hydroxyphenyleddikesyre, der krystalliserer som farveløse prizmer. Udbyttet er 61,16% af det teoretiske beregnet i forhold til den anvendte mængde p-hydroxymandelsyre. Ved opkoncentration af moderluden fra krystallisationen isolerer man en ny portion på 26,4 g, dvs. et samlet udbytte på 86,8%.

Mikroanalyse:	$C_8H_{11}NO_6S$:	C%	H%	N%	S%
	beregnet:	38,55	4,45	5,62	12,85
	fundet:	38,6	4,5	5,5	12,6

20 Molekylvægt: 249,25

Acidimetri:

Carboxylgrupper: $4,0 \pm 0,02$ mækv/g

Phenolgrupper og

ammoniumgrupper: $8,07 \pm 0,04$ mækv/g

25 Spektralanalyse:

IR-Spektrum: Ingen afvigelse fra foreslået struktur

1H -NMR (60 MHz-DMSO- d_6): I overensstemmelse med foreslået struktur.

30 Så vidt vides er dette produkt ikke beskrevet i litteraturen

EKSEMPEL 10

Man går frem analogt med eksempel 9, idet man dog ved omsætningens afslutning lader reaktions-opløsningen henstå til krystallisation ved ca. 0°C. Racemisk diammonium- α -sulfonato-p-hydroxyphenylacetat udkrystalliserer.

Saltet frasuges og vaskes ved oprøring til en pasta med isopropanol, hvorpå der tørres ved 40°C under vacuum indtil konstant vægt. På denne måde isoleres racemisk diammonium- α -sulfonato-p-hydroxyphenyleddikesyresalt, der krystalliserer som farveløse prismar.

Mikroanalyse: $C_8H_{14}N_2O_6S$:	C%	H%	N%	S%
beregnet	36,08	5,30	10,52	12,04
fundet:	35,9	5,3	10,4	11,9

Molekylvægt: 226,28

15 Acidimetri:

Carboxylgrupper: $3,76 \pm 0,02$ mækv/g

Phenolgrupper og

ammoniumgrupper: $11,29 \pm 0,05$ mækv/g

Spektralanalyse:

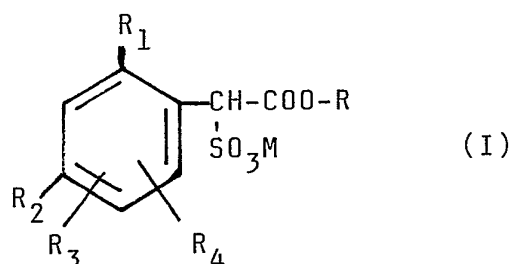
20 IR-Spektrum: Ingen afvigelse fra foreslået struktur

1H NMR (60 MHz-DMSO- d_6): I overensstemmelse med foreslået struktur.

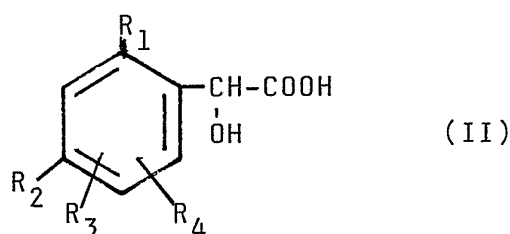
Så vidt vides er dette produkt ikke blevet beskrevet i litteraturen.

P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af α -sulfosubstituerede phenyleddikesyrederivater med den almene formel

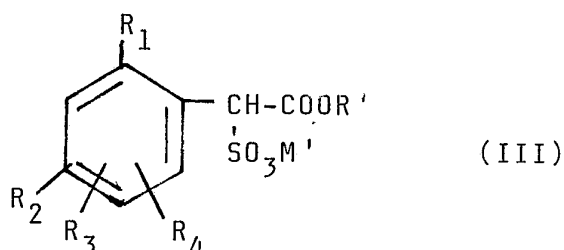


5 hvori: R betegner et hydrogenatom, en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation med den begrænsning, at R betegner det samme som M, når M betegner et hydrogenatom, R_1 , R_2 , R_3 og R_4 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroxygruppe, en C_1 - C_5 alkylgruppe, en C_1 - C_5 alkoxygruppe eller en C_1 - C_5 acyloxygruppe, idet dog mindst en af de to substituent-
 10 R_1 og R_2 betegner en hydroxygruppe, M betegner et hydrogenatom eller en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation, idet M dog ikke kan betegne et hydrogenatom, når R betegner en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation, k e n d e t e g n e t ved, at
 15 man ved 50 - 150°C omsætter en α -hydroxyphenyleddikesyre med den almene formel

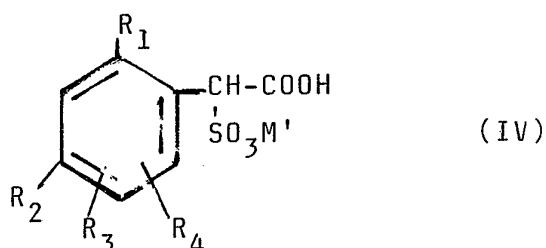


20 hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor anførte betydning, i fri tilstand eller i form af et alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation med et overskud af et neutralt eller surt alkalimetalsalt, jordalkalimetalsalt eller ammo-

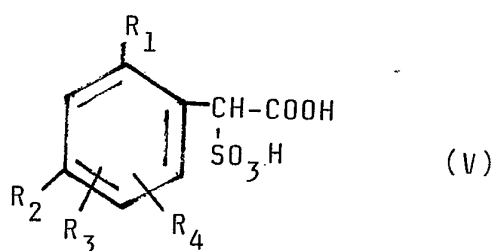
niums salt af svovlsyrlig eller disvovlsyrlig, hvorpå man, dersom man ønsker at opnå et salt med den almene formel .



5 hvori R' og M' er identiske og betegner en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation, og R₁, R₂, R₃ og R₄ har den ovenfor anførte betydning, neutraliserer reaktionsblandingen til pH = 7 enten med koncentreret saltsyre eller med en base, hvis kation er identisk med den anvendte svovlsyrlingforbindelse, hvorpå man
10 på i sig selv kendt måde isolerer det ønskede salt, eller man, dersom man ønsker at opnå et salt med den almene formel



15 hvori M' betegner en alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkation, og R₁, R₂, R₃ og R₄ har den ovenfor anførte betydning, indstiller reaktionsblandingen til pH = 1 med koncentreret saltsyre, hvorpå man på i sig selv kendt måde isolerer det ønskede salt, eller man, dersom man ønsker at opnå den frie syre med den almene formel



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor anførte betydning, underkaster saltet med den almene formel (IV) en behandling med en sulfongrupperholdige kationbytterharpiks på syreform og isolerer den opnåede syre på

5 i sig selv kendt måde.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det anvendte alkalimetalsalt af svovlsyrting er natriumhydrogensulfit i vandig opløsning.

10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendte α -hydroxyhydroxyphenyleddikesyre i fri tilstand eller på saltform er racemisk 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre, eller racemisk 2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyeddikesyre eller racemisk p-hydroxymandelsyre, monohydrat.