

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 911069 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 911069

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D333/72

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.03.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.03.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.09.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.03.1990 FR 9002724

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Rhone-Poulenc Nutrition Animale, rue Marcel Lingot 03600 Commentry, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Duchesne, Jean-Pierre, Lyon, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

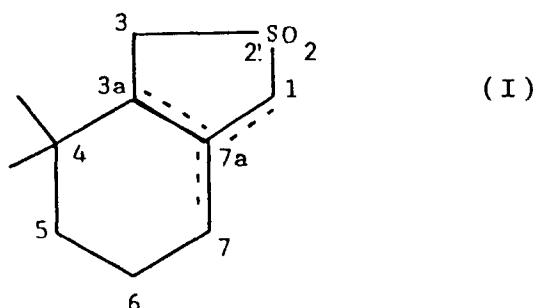
Uusia sulfoleeneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Nya sulfolener, förfarande för deras framställning och deras användning

Uusia sulfoleeneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Tämä keksintö koskee uusia sulfoleenijohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä γ - ja δ -pyroneenien valmistuksessa ja jälkimmäisten käyttöä A-vitamiinisynteesissä. Se koskee erityisemmin 4,4-dimetyyliheksahydrobentsotiofeeni-2,2-dioksidinkolmea isomeeriä.

Näillä johdannaisilla on seuraava yleinen kaava:



jossa katkoviiva esittää yhtä kaksoissidosta, joka voi olla siis 3a-7a-, 1-7a- ja 7a-7-asemassa.

Tämän patenttihakemuksen mukaiset kolme isomeeriä ovat siis:

- 4,4-dimetyyli-2,2-dioksi-1,3,4,5,6,7-heksahydrobentso-[c]tiofeeni
- 4,4-dimetyyli-2,2-dioksi-3,3a,4,5,6,7-heksahydrobentso-[c]tiofeeni
- 4,4-dimetyyli-2,2-dioksi-1,3,3a,4,5,6-heksahydrobentso-[c]tiofeeni.

Näistä isomeereistä edullinen on 4,4-dimetyyli-2,2-dioksi-1,3,4,5,6,7-heksahydrobentso[c]tiofeeni tai isomeeri β .

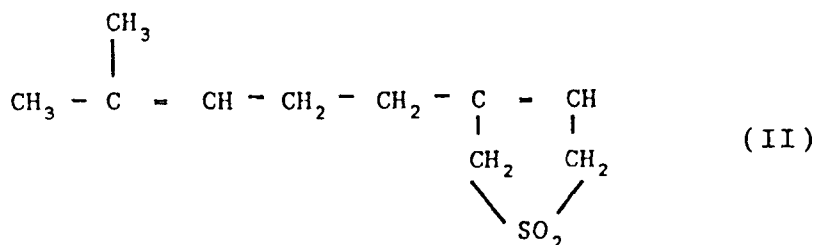
Aikaisemmat alalla tunnetut dokumentit, jotka kuvaavat dioksitiofeenijohdannaisryhmää, jotka on substituoitu tiofeenirenkaan 2-asemassa terpeeniketjulla, ovat US-patentit 3.176.022 ja 3.075.003, joissa kuvataan myrseenin

sulfonointia rikkidioksidilla ja sitä seuraavaa hydrataatiota rikkiä sisältävässä liuoksessa ja sen hajoamista lämmittämällä, jolloin saadaan 2-metyyli-6-metyleen-6-okten-2-olia. Näitä johdannaisia käytetään hajusteteollisuudessa.

Päämenetelmät pyroneenien valmistamiseksi ovat syklogeraniolin dehydratointi ja β -syklogeranyyli-ioniumien suolojen hajotus, jotka on kuvattu US-patenteissa 4179468 ja 4244890 γ - ja δ -pyroneenien valmistamiseksi.

Missään alalla aikaisemmin tunnetussa tekstissä ei kuvata eikä viitata 2,2-dioksiheksahydrobentsotiofeenien johdannaisiin, jotka tämän keksinnön mukaan ovat A-vitaamiinin tuotannossa käyttökelpoisia synteetisvälituotteita.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (I), valmistetaan lähtien myrseenisulfonista tai 2,5-dihydro-3-(4-metyyli-3-pentanyyli)-1,1-dioksidista, jolla on kaava (II),



syklisoimalla vahvan hapon läsnä ollessa, jossa on alle 5 % vettä.

Käytettäviä vahvoja happoja ovat

- rikkihappo
- alkyyli-, aryyli- tai halogeenisulfonihapot, joilla on kaava RSO_3H , kuten

- metaanisulfonihappo ($\text{R} = \text{CH}_3-$)
- paratolueenisulfonihappo ($\text{R} = \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$)
- trifliinihappo ($\text{R} = \text{CF}_3-$)
- fluorisulfonihappo ($\text{R} = \text{F}-$)
- kloorisulfonihappo ($\text{R} = \text{Cl}-$)

- sulfonihartsit, kuten amberliitti 15

- Nafion-hartsit

- perkloorihappo

- happamat heterogeenikatalyytit, kuten

5 - happokäsittelyllä (HF...) happamaksi tehdyt sili-
kat

- happokäsittelyllä (HF...) happamaksi tehdyt alu-
miinioksidit

- siirtymämetallien happamat oksidit

10 - zeoliitit

- happamaksi tehdyt savet

On edullista käyttää rikkihappoa.

Happoa voi käyttää yksinään, se on sekä reaktiivi-
nen että liuottava, tai reaktio-olosuhteissa inertin li-
uottimen läsnä ollessa, joka sekoittuu hapon ja reak-
15 tiotuotteitten kanssa.

Inerttejä liuottimia ovat halogeeniliuottimet, ku-
ten dikloorimetaani, karboksyylihapot, kuten etikkahappo,
niiden esterit, kuten etyyliasetaatti, nitratut liuotti-
20 met, kuten nitrometaani tai nitrobentseeni, ja sulfonit,
kuten sulfolaani.

Yleensä kun käytetään liuotinta, reaktionopeus pie-
nenee, esiintyy myös isompia määriä α - ja β -isomeereja.

Kun reaktio saatetaan tapahtumaan rikkihapossa, on
25 edullista käyttää vahvan hapon tilavuussuhdetta kaavan
(II) mukaiseen sulfoniin alle 1 ja edullisesti 0,10 -
0,50.

Kun käytetään sulfonihappoa, on edullista käyttää
sulfonihapon moolisuhdetta kaavan (II) mukaiseen sulfoniin
30 0,1 - 0,5.

Alan ammattimies asettaa suhteen sopivaksi

- halutun reaktion optiminopeudelle

- tutkittujen isomeerien luonteelle

- reaktioseoksen viskositeetille.

Optimaalisiin reaktio-olosuhteisiin kuuluu lämpötila, edullisesti alle 0 °C ja vielä edullisemmin -10 - 0 °C. Reaktion kesto asetetaan sopivaksi reaktio-olosuhteisiin. Keksinnön käyttöönotto riippuu liuottimen käytöstä.

Rikkihapon kohdalla on edullista kaataa sulfoni happoon ja pysäyttää reaktio kaatamisen lopuksi.

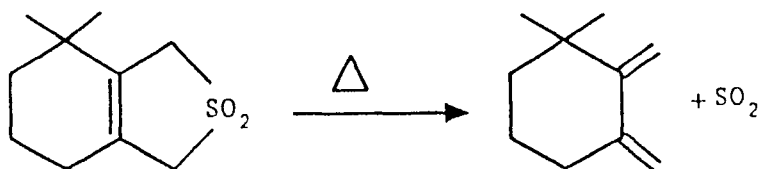
Käytettäessä reaktio-olosuhteissa laimeaa happoa inertissä liuottimessa kaavan (II) mukaisen sulfonin ja vahvan hapon kontaktia voidaan pitkittää edullisesti vahvan hapon kaatamisen sulfoniliuokseen jälkeen.

Ensimmäistä käytettävää ainetta, joka on kaavan (II) mukainen myrseenisulfoni, valmistetaan saattamalla myrseeni kontaktiin rikkidioksidin kanssa polymerisointi-inhibiittorin läsnä ollessa lämpötilassa 60 - 100 °C, kuten on kuvattu juuri US-patentissa 3 176 022 kappaleessa 1, riveillä 50 - 60.

Alussa käytetty myrseeni voi olla puhdas tuote tai raakatuote, jossa on esimerkiksi synteetin terpeenisivutuotteita, kuten limoneenia.

Tämän keksinnön kohteena olevat kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat A-vitamiinisynteesin välituotteita.

Ne voidaan helposti muuttaa δ -pyroneeniksi kuumentamalla korkeassa lämpötilassa mahdollisesti emäksisen katalyytin läsnä ollessa esimerkiksi seuraavalla reaktiolla lähtien β -sulfonista, jolla on kaava (I):



Emäskatalyytti on erityisesti alkalihydroksidi (kalium- tai natrium-), karbonaatti, metallioksidi, kuten

alumiinioksidi, kalsiumoksidi, magnesiumoksidi, tai alka-
lialkoholaatti, kuten natriummetylaatti tai kaliumde-
kanolaatti. Käytetään 10 - 100 paino-% katalyyttiä suh-
teessa kaavan (I) mukaiseen sulfoniin. Kun käytetään alka-
5 limetallioksidiin tai maa-alkalimetallioksidiin perustuvaa
katalyyttiä, on edullista käyttää 100 % katalyyttiä suh-
teessa sulfoniin.

Kun käytetään alkalimetallialkoholaattin perustuvaa
katalyyttiä, on edullista käyttää alle 10 mooli-% kata-
10 lyyttiä suhteessa kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen.

Reaktiolämpötila on edullisesti yli 150 °C ja vielä
edullisemmin 250 - 300 °C, kun ei käytetä katalyyttiä, ja
150 - 250 °C, kun käytetään katalyyttiä.

Ennen β -sulfonin muunntamisreaktiota δ -pyroneenik-
15 si, kun lähtöseoksessa on α - ja γ -sulfoneja, on helppoa
isomerisoida viimeksi mainitut yhdisteet β -sulfoneiksi
kuumentamalla muutamasta minuutista muutaman tuntiin ympä-
ristön lämpötilan ja 100 °C:n välillä.

Reaktio voi olla jatkuva tai ei-jatkuva.

20 Kaavan (I) mukaisen yhdisteen krakkauksen jälkeen
saatu δ -pyroneeni puhdistetaan helposti tislaamalla.

δ -pyroneenia käytetään A-vitamiinin ja karotenoidi-
en synteesissä käytettävien syklogeranyylivälituotteiden
synteesissä, kuten on kuvattu esimerkiksi DE-patentissa
1 025 871 tai julkaisussa K. Takabe et al., Chem. and
25 Ind., 1980 s. 540.

Sitä voi käyttää myös synteesivälituotteena hajus-
teteollisuudessa α -syklogeraniolin valmistamiseksi.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit havainnollista-
vat paremmin keksintöä millään tavalla rajoittamatta sen
30 laajuutta.

Esimerkki 1

100 ml:n kolvissa jäähdytetään -10 °C:seen samalla
voimakkaasti sekoittaen 25 ml 98-%:ista H_2SO_4 :a. Sitten
35 noin 10 minuutin kuluttua kaadetaan 6,0 g 95-%:ista myr-

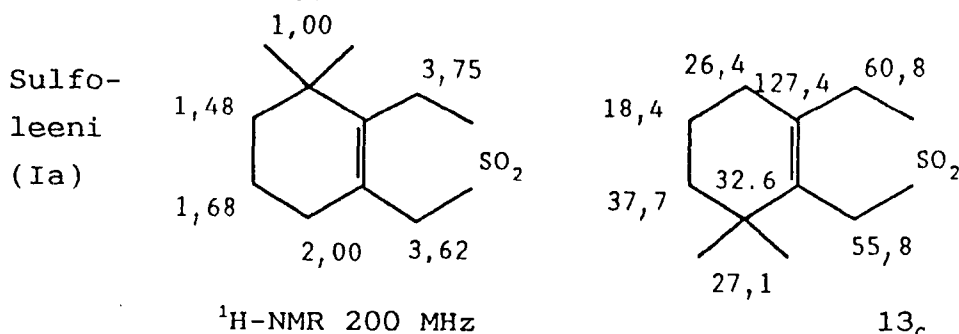
seenisulfoleenia, jota on saatu US-patentin 3 075 003 esi-
merkin 1 mukaan (28,5 mmol), pitämällä samalla lämpötilan
0 °C:n alapuolella.

Ruskeaa, viskoosia liuosta sekoitetaan 10 minuuttia
5 0 °C:ssa ja sitten se kaadetaan hitaasti 100 g:n jää-vesi-
seosta päälle samalla voimakkaasti sekoittaen.

Saostuva valkoinen kiinteä aine suodatetaan, pes-
tään vedellä, kunnes se on neutraalia, sekä kuivataan
20 °C:ssa 1 mmHg:n painessa, jolloin saadaan 5,9 g raaka-
10 tuotetta.

Uudelleen kiteyttämisen jälkeen 20 ml:sta isopro-
pyylieetteriä saadaan 5,10 g (25,5 mmol, saanto 90 %) δ -pyroneenisulfoleenia (Ia) valkoisina hiutaleina, s.p.
90 °C.

15 NMR-analyysi:



Esimerkki 2

25 2 litran kolvissa, jossa on sekoittaja, lisäyssup-
pilo ja lämpömittari, liuotetaan 500 g 95-%:ista myrseeni-
sulfoleenia (2,375 mol) 100 ml:aan metyleenikloridia. Sa-
malla pitäen lämpötila 0 °C:ssa kaadetaan siihen 2 tunnis-
sa liuos, jossa on 121 g 98-%:ista metyyllisulfonihappoa
30 100 ml:ssa metyleenikloridia.

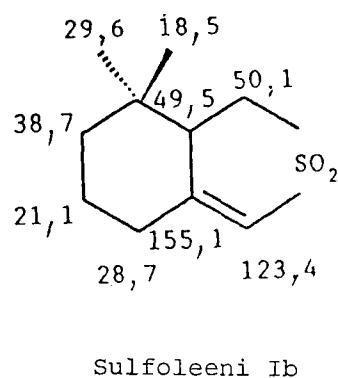
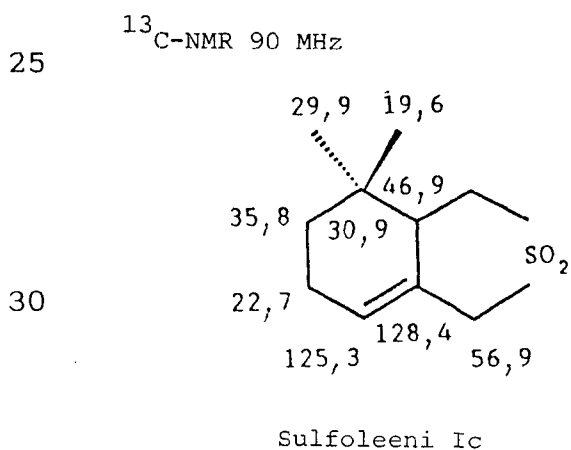
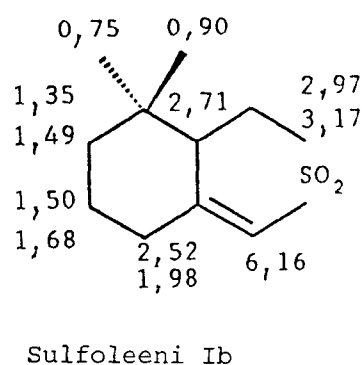
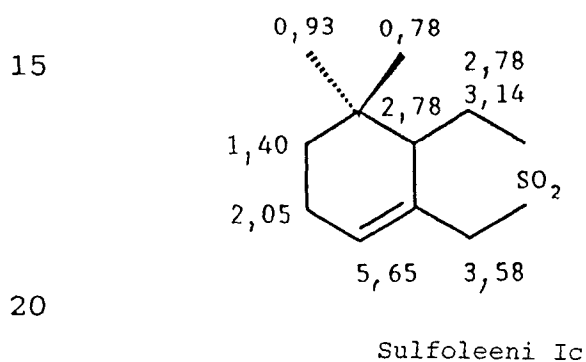
15 minuutin jälkeen se kaadetaan seoksen päälle,
jossa on 500 ml vettä ja 100 g jäätä ja uutetaan
500 ml:lla metyleenikloridia ja 300 ml:lla etyyliasetaat-
tia.

Liuottimien haihduttamisen jälkeen saadaan 450 g erittäin paksua ruskeaa öljyä.

Kiteyttämällä 2 l:sta isopropyylieetteriä saadaan 300 g valkoista kiinteää ainetta, josta kromtografialla silikan läpi saadaan:

- 240 g sulfoleeniä Ia, s.p. 90 °C
- 20 g sulfonia Ib, s.p. 87 °C
- 20 g sulfonien Ib ja Ic seosta.

Sulfonien Ib ja Ic rakenne on määritetty NMR:llä CHCl_3 :sta, ref. HMD
 ^1H -NMR 360 MHz



35

Raakaseoksen analyysistä saadaan painokoostumus:

2,5 % hiilivetyjä

12,6 % myrseenisulfoleenia

84 % syklisiä sulfoneja

5 Ia 85 %

Ib 10 %

Ic 5 %

jolloin muuntumissuhde on

10 muunnetun tuotteen ainemäärä / lähtöaineen ainemäärä =
85 %

Saanto suhteessa saadun sulfonin Ia määrään on noin
72 %, Ib määrään 8,5 % ja Ic määrään 4,3 %.

Esimerkki 3

Ia-pyrolyysi

15 500 ml:n kolviin pyörivässä haihduttimessa laite-
taan

- 40 g syklistä sulfoleenia Ia (0,2 mol)

- 6 g neutraalia alumiinioksidia, aktiivisuus I.

20 150 mmHg:n paineessa pyöritetään kolvia 200-
250 °C:ssa.

Tisle tiivistetään 20 °C:ssa ja otetaan talteen
kolviin 0 °C:ssa.

Saadaan 19,5 g herkkäliikkeistä väritöntä nestettä,
jossa on

25 - 17 g δ-pyroneenia

- 2,5 g sulfoleenia Ia (¹H-NMR-analyysin mukaan)

Flash-tislaamalla, k.p. 102 °C/150 mmHg, raakatuote
saadaan 15 g puhdasta δ-pyroneenia, joka analysoidaan kaa-
sukromatografiolla, saanto 55 %.

30 Esimerkki 4

Ia-pyrolyysi

100 ml:n kolviin, joka on pyörivässä haihduttimes-
sa, laitetaan

- 10 g syklistä sulfoleenia Ia (0,05 mol)

35 - 10 g kalsiumoksidijauhetta

40-50 mmHg:n paineessa pyöritetään kolvia 200-220 °C:ssa, -80 °C:ssa saadaan 4,2 g puhdasta δ -pyroneenia analyysissä kaasukromatografialla ja NMR:llä (saanto 62 %).

5 Esimerkki 5

50 ml:n kolviin, johon on asennettu pystyjäähdytin (jäähdytävän liuoksen kierto 0 °C:ssa), laitetaan -5 g 80-%:ista sulfoleenia, jossa on 15 mmol muotoa Ia ja 5 mmol muotoa Ic

- 10 - 48 g ionolia
- 104 mg natriummetylaattia
- 12 ml gilotermia^R (seos, jossa on 75 % difenyylietteriä ja 25 % difenyyliä).

15 Kuumennetaan 2 tuntia 60 °C:ssa normaali ilmanpaineessa, havaitaan isomeerin Ic erottuvan.

Sitten laitetaan kahden väliaineen avulla (hiilihappojää + asetoni) 200 mmHg:n paineeseen. Kuumennetaan vähitellen ja pidetään lämpötila 160-186 °C:ssa muodostuneen δ -pyroneenin tislautuessa.

20 δ -pyroneenin saanto suhteessa kokonaissulfoleenimäärään on 76,5 %.

Esimerkki 6

Samaan laitteistoon kuin edellä laitetaan

- 25 - 10 g sulfoleenia (35 mmol muotoa Ia ja 10 mmol muotoa Ic ja 5 mmol muotoa Ib)
- 112 g ionolia (0,5 mmol)
- 19,8 g (25 ml) dekanolia
- 0,3 g 85-%ista kaliumhydroksidia (5 mmol).

30 Kuumennetaan 87 °C:ssa 30 minuuttia normaali ilmanpaineessa. Isomeerit Ic ja Ib katoavat kokonaan.

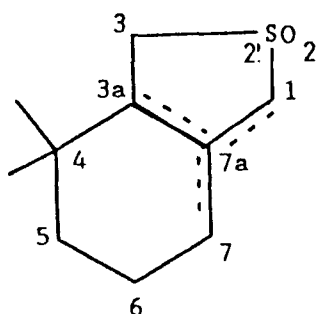
Edetään kuten esimerkissä 5.

Tunnin tislauksen jälkeen saatu pyroneeni puhdistetaan natriumvetykarbonaatin läsnä ollessa.

35 δ -pyroneenin lopullinen saanto suhteessa kokonaissulfoleenimäärään on 81 %.

Patenttivaatimukset:

1. 4,4-dimetyyli-2,2-dioksiheksahydrobentso[c]tiofeeni, jolla on kaava (I):



(I)

jossa kaksoissidos on asemassa 3a-7a, 1-7a tai 7a-7.

2. 4,4-dimetyyli-2,2-dioksi-1,3,4,5,6,7-heksahydrobentso[c]tiofeeni.

3. Menetelmä 4,4-dimetyyli-2,2-dioksiheksahydrobentso[c]tiofeenien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että saatetaan 3-(4-metyyli-3-pentenyyli)-1,1-dioksid-2,5-dihydrotiofeeni kontaktiin vahvan hapon kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vahva happo on happo, jossa on 5 % vettä ja edullisesti alle 2 %.

5. Patenttivaatimusten 3 tai 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vahva happo on rikkihappo, sulfonihappo, perkloorihappo tai hapan heterogeenikatalyytti ja edullisesti rikkihappo.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sulfonihappo on metyyliisulfonihappo, paratolueenisulfonihappo tai sulfonihartsii.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lisätään reaktio-olosuhteissa inerttiä liuotinta, joka on halogeeniliuotin, karboksyylihappo tai -esteri, nitrattu liuotin tai sulfolaani.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liuotin on dikloorimetaani.

9. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että rikkihapon tilavuussuhde tio-
feeni-2,5-dihydro-3-(4-metyyli-3-pentenyyli)-1,1-dioksi-
diin nähden on alle 1 ja edullisesti 0,10 - 0,50.

5 10. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö δ -py-
roneenien valmistuksessa, t u n n e t t u siitä, että ne
kuumennetaan yli 150 °C:n lämpötilaan.

10 11. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö patent-
tivaatimuksen 10 mukaisesti, t u n n e t t u siitä, että
niitä kuumennetaan emäksisen katalyytin läsnä ollessa,
joka on alkalimetallihydroksidi, karbonaatti, metallioksi-
di tai alkoholaatti.

15 12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen käyttö,
t u n n e t t u siitä, että katalyytin määrä 1 - 100 %
suhteessa kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen.

 13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen käyttö,
t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan lämpötilaan
150-250 °C.