

P. 10.851  
T. 5929.

21



208304

**MALA REPRODUCCION  
POR DEPECTO DEL ORIGINAL** 21 MAR. 1953

208304

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE G.m.b.H., entidad alemana, establecida en Biberach a.d. Riss, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 4,4'-DIOXI-DIFENIL-PIRIDIL-METANOS".

5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de 4,4'-dioxi-difenil-piridilmetanos o sus derivados O-acilados, o respectivamente O-alcoholados. Estos compuestos son nuevos y se caracterizan por sus valiosas cualidades terapéuticas.

Es sabido que se obtiene el difenil-(piridil-2)-metano o séase el cuerpo base sin substituir de los compuestos según el invento, transformando el difenil-bromo-metano

208304



con piridina en piridinio-(difetil-metil)-bromuro, y calen-  
tando este último (compárese Tschitschibabin, J.russ.phys.  
chem.Ges. 34, 133; C 1902/I 1301). Mediante reducción de  
5 los carbinoles correspondientes pudieron obtenerse igualmen-  
te este difetil-(piridil-2)-metano y el difetil-(piridil-4)-  
metano (compárese Tschitschibabin y Benewolenskaja, B. 61,  
547/1928). Se conocen además algunos análogos piridínicos  
de los colorantes de amino-trifenilmetano. También Harries  
y Lénart (compárese A 410, 95, 1915) han descrito la repre-  
10 sentación del di-(p-dimetilamino-fenil)-(piridil-2)-metano.  
Recientemente han informado Kausche, Hahn y Schleith (com-  
párese Z.f.Naturforschg. 5b, 89, 1950) sobre el mismo com-  
puesto.

De acuerdo con el invento se obtienen 4,4'-dio-  
15 xi-difetil-piridil-metano ó sus derivados O-acilados u O-al-  
coholados en forma uniforme y fácilmente cristalizables, así  
como en rendimientos excelentes, si se condensan piridin-  
aldehídos, o respectivamente piridincetonas, en presencia  
de agentes deshidratantes, con fenoles, que tengan en la  
20 posición p un átomo de hidrógeno, que permita una condensa-  
ción.

Como agentes deshidratantes son apropiados el  
ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido clorhídrico,  
el cloruro de zinc, el tetracloruro de estaño, los haluros  
25 de fósforo, el cloruro de aluminio y similares.

La condensación puede realizarse, dado el ca-  
so, también en presencia de disolventes tales como el ben-

208304



24 MAR 1952

27 MAR 1952

zol, el toluol y similares. Convenientemente se trabaja a temperatura ambiente. No obstante, puede ser también recomendable realizar la condensación enfriando o calentando moderadamente y agitando.

5 En el procedimiento de acuerdo con el invento pueden emplearse también fenoles polivalentes como material de partida. Tanto en los fenoles monovalentes, como también en los polivalentes, pueden los grupos hidroxílicos estar parcial o totalmente acilados o alcohilados. La acilación, 10 o respectivamente la alcohilación de los grupos hidroxilos, puede, dado el caso, realizarse también durante la condensación o posteriormente. En el caso de querer esterizar el grupo hidroxílico con ácido acético, puede emplearse por ejemplo acetato fenólico para la condensación, condensar- 15 se el fenol libre en presencia de anhídrido de ácido acético por ejemplo con ácido fosfórico anhídrido, teniendo entonces lugar simultáneamente la esterificación. Se puede, no obstante, acetilar también posteriormente el compuesto 4,4'-dioxi libre.

20 Los fenoles empleados para el procedimiento de acuerdo con el invento, pueden estar sustituidos en el anillo con grupos alcohílicos, arílicos o aralcohílicos.

25 Para la realización del procedimiento según el invento, son apropiados además de los piridinaldehidos o las piridincetonas no substituidos, también aquellos que estén substituidos en el anillo piridínico con grupos alcohílicos, arílicos o aralcohílicos.

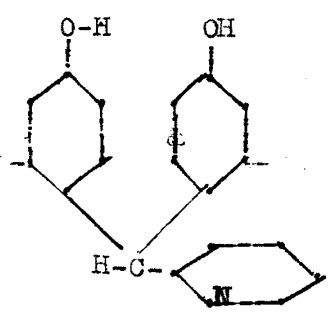


208304

A continuación se explicará con más detalle la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, a base de algunos ejemplos de realización.

Ejemplo 1.

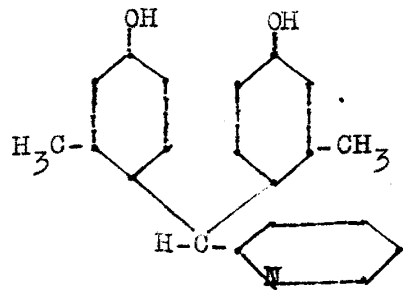
5 (4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-2)-metano.



70,0 g. de  $\alpha$ -piridinaldehido se incorporan en porciones re-  
10 moviendo y enfriando en una mezcla de 200 g. de fenol y 100  
cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Se deja la mezcla reac-  
tiva en reposo durante algún tiempo, si bien batiéndola fre-  
cuentemente, con lo cual se espesa en forma de jarabe, se  
neutraliza con carbonato sódico, se disuelve en metanol y  
15 se filtra. El filtrado se incorpora a mucho agua, recris-  
talizándose el precipitado obtenido desde una mezcla de me-  
tanol/agua. Se obtienen cristales incoloros de F. 254°C.

Ejemplo 2.

20 (4,4'-dioxi-2,2'-dimetil-difenil)-(piridil-2)-metano.





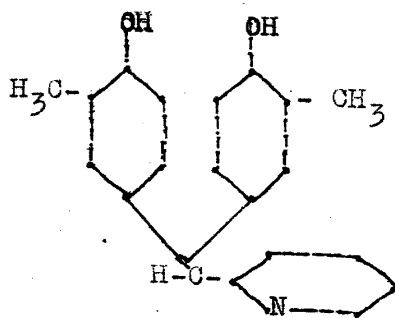
208304

A una mezcla de 150 g. de *m*-cresol y 50 cm<sup>3</sup> de ácido fosfórico concentrado, se añaden batiendo 50 g. de  $\alpha$ -piridinaldehído. Después de dejarse en reposo durante un día, se disuelve la masa espesa como jarabe en metanol, diluyéndose con agua. Después de neutralizar con carbonato sódico, se extrae el precipitado por aspiración y se lava con agua. Para su purificación se disuelve en lejía sódica al 5%, se diluye en agua, se añade ácido clorhídrico rebajado hasta conseguir una reacción débilmente ácida, se tampona el exceso con carbonato sódico, se filtra el precipitado y se recristaliza desde metanol acuoso. Se obtienen cristales incoloros de F. 247° C.

EJEMPLO 3.

(4,4'-dioxi-3,3'-dimetil-difenil)-(piridil-2)-metano.

15



20

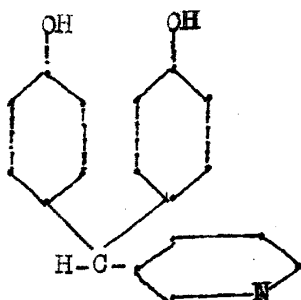
Se procede tal como se ha indicado en el ejemplo 1, empleándose *o*-cresol para la transformación. Se obtienen así cristales incoloros de F. 206° C.



208304

EJEMPLO 4.

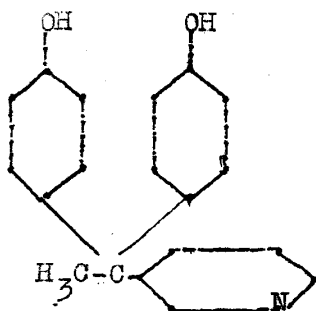
(4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-3)-metano.



5                    En una solución de 50 g. de  $\beta$ -piridinaldehido  
y 120 g. de fenol en 400 cm<sup>3</sup> de benzol se introduce, enfrian-  
do y removiendo, ácido clorhídrico gaseoso. Después de de-  
jarse reposar durante varios días y de evaporar a continua-  
ción el benzol, se añade agua al residuo y se neutraliza con  
10                    carbonato sódico. La substancia grasienta precipitada se  
mezcla con un poco de metanol frío y se extrae por aspira-  
ción. Para la purificación se recristaliza desde metanol  
acuoso. Se obtienen cristales incoloros de F. 238°C.

EJEMPLO 5.

15                    (4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-3)-metil-metano.



208304

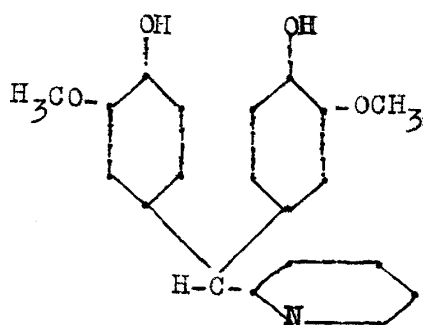


A 100 g. de metil- $\beta$ -piridincetona se añaden 230 g. de fenol y removiendo, 200 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Después de dejarse reposar durante algún tiempo se disuelve la mezcla reactiva en metanol, se añade agua y se neutraliza con carbonato sódico. El precipitado se recristaliza desde metanol acuoso. Se obtienen cristales incoloros de F. 216° C.

EJEMPLO 6.

(4,4'-dioxi-3,3'-dimetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano.

10



15

A una mezcla de 50 g. de  $\alpha$ -pirilinaldehído y 150 g. de guayacol se incorporan 50 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Después de algún tiempo de reposo, se disuelve la masa en lejía sódica al 5%, diluyéndose en agua. Introduciendo dióxido de carbono se precipita el producto bruto, que se purifica mediante recristalización desde metanol acuoso. Se obtienen cristales incoloros de F. 174° C.

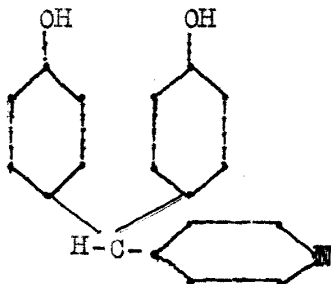


21 M

208304

EJEMPLO 7.

(4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-4)-metano.



5

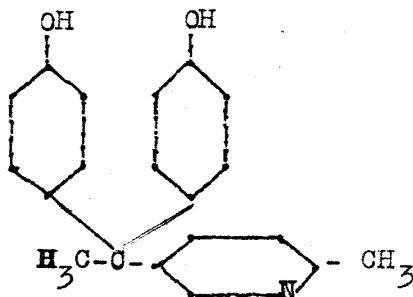
La mezcla de 100 g. de  $\gamma$ -piridinaldehido, 400 g. de fenol y 150 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico se deja en reposo algún tiempo, si bien se remueve de vez en cuando, incorporándose a continuación a una solución de carbonato sódico.

El sedimento precipitado se separa con metanol frío, recristalizándose desde metanol acuoso caliente. Se obtienen cristales incoloros de F. 261° C (Z).

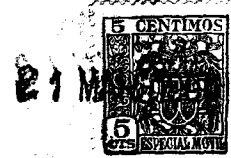
10

EJEMPLO 8.

(4,4'-dioxi-difenil)-(6-metil-piridil-3)-metil-metano.



15

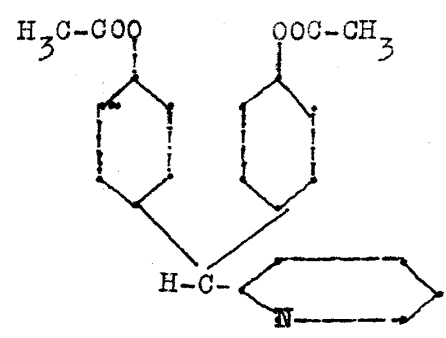


208304

A 25 g. de 2-metil-5-acetil-piridina se añaden 80 g. de fenol y removiendo, por porciones 50 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Después de dejarse reposar durante varias horas se disuelve el producto viscoso de reacción en metanol, se diluye en agua y se precipita la substancia añadiendo carbonato sódico. Mediante la recristalización desde metanol acuoso, se obtienen cristales incoloros de F. 256° C.

EJEMPLO 9.

10 (4,4'-diacetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano.



5 g. de (4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-2)-metano se calientan durante tres horas en baño de agua hirviente junto con 5 g. de acetato sódico anhidro y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido de ácido acético. Una vez fría la mezcla de reacción, se vierte en agua, con lo cual al cabo de algún tiempo se precipita una substancia incolora, que se separa por aspiración, se lava con agua y se recristaliza desde etanol acuoso. Se obtienen cristales incoloros, brillantes, de F. 138° C.

21 208304



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 17 de Marzo de 1952, bajo el Número T. 5929 IVc/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley de Propiedad Industrial.

5

-----  
---- N O T A ----  
-----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

10 1º. Un procedimiento para la fabricación de 4,4'-dioxi-difenil-piridil-metanos o sus derivados O-acilados, respectivamente O-alcoholados, caracterizado por condensadores en presencia de agentes deshidratantes piridinaldehidos, o respectivamente piridincetonas, que, dado el caso, pueden estar substituidos en el anillo piridínico,  
15 con fenoles, que en la posición p permiten una condensación.

2º. Un procedimiento de acuerdo con la rei-

208304



vindicación 1, caracterizado por emplearse como agentes deshidrantes ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, haluros de fósforo, pentóxido de fósforo, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio y similares.

3°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la condensación se realiza en presencia de disolventes, tales como por ejemplo benzol, toluol y similares.

4°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 3, caracterizado por que la condensación se provoca enfriando o calentando.

5°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 4, caracterizado por emplearse para la condensación fenoles polivalentes.

6°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 5, caracterizado por emplearse fenoles, cuyos grupos OH están total/ó parcialmente acilados o alcoholados.

7°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 6, caracterizado por que la acilación o alcoholación de los grupos OH, se realiza durante la condensación o posteriormente.

8°. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 7, caracterizado por estar sustituidos los fenoles con grupos alcohólicos, arílicos o aralcohólicos.

9°. Un procedimiento de acuerdo con las reivin-

208304



dicaciones 1 a la 8, caracterizado por estar substituido el anillo piridinico con grupos alcohólicos, arílicos o aralcohólicos.

5 10º. Un procedimiento para la fabricación de 4,4'-dioxi-difenil-piridil-metanos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

21 MAR. 1953

P. A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes

M/L/L.