

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750904 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 750904

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.03.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.03.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.09.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

28.03.1974 DE 2415061

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer AG, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Meyer, Horst, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

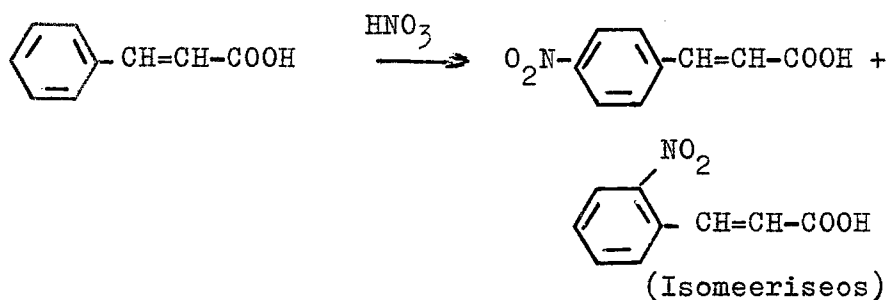
Menetelmä 2-nitrobentsaldehydin valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 2-nitrobensaldehyd

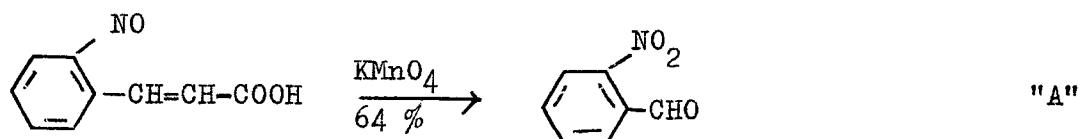
Menetelmä 2-nitrobentsaldehydin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2-nitrobensaldehyd

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee uutta, kemiallisesti, omintakeista menetelmää 2-nitrobentsaldehydin valmistamiseksi, jota voidaan käyttää väli- tuotteena valmistettaessa farmaseuttisesti tehoavia 4-(2'-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini johdannaisia.

Oppikirjoissa 2-nitrobentsaldehydiä kuvataan vaikeasti saatavissa olevaksi yhdisteeksi (vert. L. F. ja M. Fieser, Organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim (1968), s., 1004). Synteesitienä suositellaan kanelihapon tai sen esterien nitrausta (vert. J. Chem. Soc., Lontoo 1950, 204), muodostuneen 4- ja 2-nitrokanelihappojen isomeeriseoksen erottamista ja lopuksi 2-nitrokanelihapon hapettamista kaliumpermanganaatilla seuraavan reaktiokaavion mukaan:



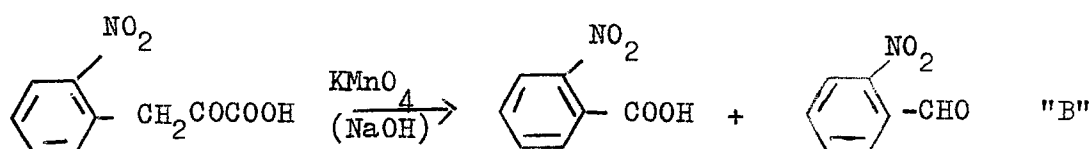
"A"



Mutta koska vaivalloisen isomeerierotuksen ensimmäissaanto on vain 40 % on tämän menetelmän kokonaissaanto n. 25 % epätyydyttävä. Lisäksi tämän menetelmän hapetusvaiheen saanto 64 % mahdollinen vain erittäin laimeissa liuoksissa (5 g/1000 ml).

Haitalliselta isomeerierotukselta vältytään toisen menetelmän avulla käyttämällä 2-nitrotolueenia ja oksaalihapon diestereitä kondensoimalla helposti saatavissa olevaa 2-nitrofenyylipalorypalehappoa (vert. A. Reissert, Ber.deutsch, chem. Ges., 30, 1031 (1897)).

Reissert antoi laimean kaliumpermanganaattiliuoksen vaikuttaa 2-nitrofenyylipalorypalehappoon, mutta sai tällöin aina 2-nitrobentsoehappo päätuotteena ja tämän ohella enintään 33 % 2-nitrobentsaldehydiä:



Reissert kirjoitti: "Missään tapauksessa aldehydiä ei saatu päätuotteena" Substituoimaton fenyylipalorypalehappokin voitiin vain 14 %:n saannoin muuttaa bentsaldehydiksi (vert. Liebigs ann. Chem. , 462, 138, 146).

Havaittiin, että saadaan kaavaa I



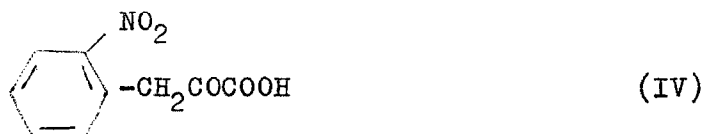
oleva 2-nitrobentsaldehydi erittäin puhtaana ja hyvin saannoin antamalla tunnettuun tapaan kaavaa II



olevan 2-nitrotolueenin reagoida kaavaa III



olevien oksaalihappodiesterien kanssa, joiden kaavassa R on alempi alkyyli tai aralkyyli, kaavaa IV

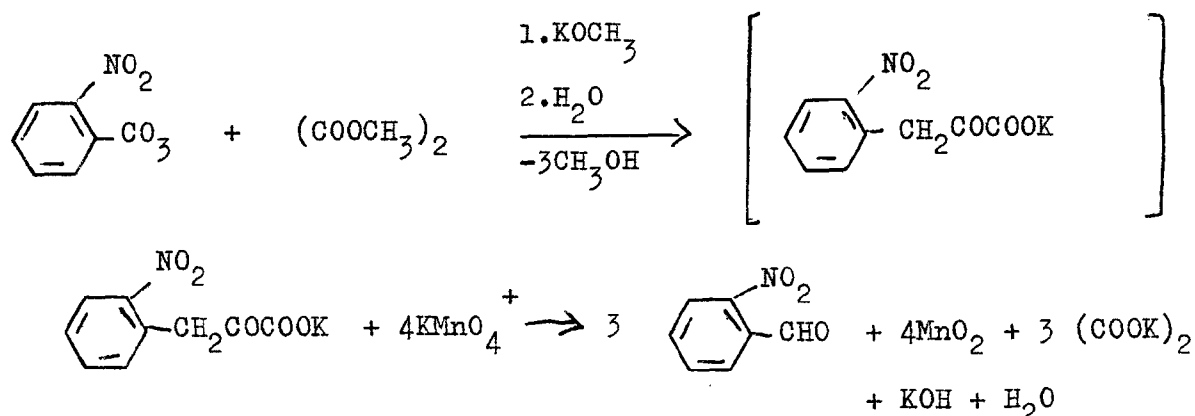


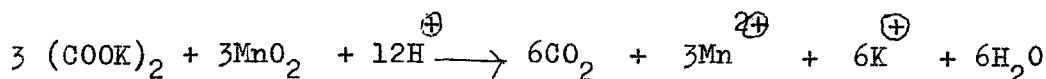
olevan 2-nitrofenyylipalorypälehapon alkalisuolaksi, joka mahdollisesti alkalivesiliuoksessa lämpötilassa $-10^\circ \dots +50^\circ\text{C}$ tapahtuneen eristämisen jälkeen hapetetaan kaliumpermanganaatilla ja lopuksi hapottamalla reaktioseos.

On erittäin yllättävää, että keksinnönmukaisen menetelmän avulla 2-nitrobentsaldehydi saadaan näin hyvin saannoin, koska nykyisten tietojen mukaan 2-nitrobentsoehappo on odotettavissa oleva päätuote.

Keksinnönmukaiseen menetelmään liittyy joukko etuja. Niinpä lähtöaineet 2-nitrotolueeni ja oksaalihappodiestarit ovat saatavissa mukavasti ja edulliseen hintaan. Reaktiossa välituotteena syntynyttä 2-nitrofenyylipalorypälehapon alkalisuolaa ei tarvitse eristää, joten menetelmä on teknisesti helposti toteutettavissa. Syntynyttä reaktioseosta hapotettaessa viimeisen hapetusvaiheen ($\text{IV} \rightarrow \text{I}$) jälkeen muodostuu oksaalihappoa, joka pelkistää saostuneen, suuritilavuuden mangaani (IV)oksidin liukeneviksi magnaani (II)-suoloiksi hapettuen itse kaasumaiseksi hiilidioksidiksi. Siten vältetään ruskokiven tavallisesti aiheuttamilta suodatus- ja adsorptio-ongelmilta. Keksinnönmukaisessa menetelmässä voidaan kaliumpermanganaatti lisätä kiinteänä, jolloin nykyiseen tekniikkaan verrattuna tilavuus- ja saanto paranee ratkaisevasti.

Käytettäessä lähtöaineina 2-nitrotolueenia, oksaalihappodimetyyliesteriä ja kaliummetylaattia voidaan reaktiota kuvata seuraavan kaavion avulla:





Kaliumpermanganaattihapetus (osa IV $\rightarrow$ I) voi tapahtua vesiliuoksessa ja muodostunut 2-nitrobentsaldehydi saadaan uuttamalla.

Mieluiten käytetään kuitenkin heti veteen sekoittumatonta lisäliuotinta (kaksifaasijärjestelmä).

Alkalilla tarkoitetaan lähinnä natriumia ja kaliumia. Kaavassa III $(\text{COOR})_2$ R on mieluiten 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyl-, erityisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, n-butyyl-, tert. butyyli-, pentyyli- ja heksyyli tai bentsyyli.

Reaktioliuoksen hapottaminen tapahtuu mieluiten rikkihapolla, koska esim. suolahappo reagoi kemiallisesti mangaani(IV)oksidin kanssa (muodostuu myrkyllistä kloorikaasua).

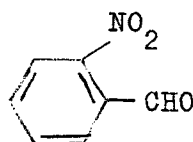
Reaktio IV $\rightarrow$ I suoritetaan lämpötilassa $+10^\circ \dots +50^\circ\text{C}$, mieluiten $-2^\circ \dots +30^\circ\text{C}$.

2-Nitrobentsaldehydiä käytetään mm. välituotteena valmistettaessa sydäntä laajentavina lääkkeinä ja erityisesti valmistettaessa 1,4-dihydropyridiineja (vert. DOS 1 670 827).

Seuraavat esimerkit selventävät keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

2-Nitrobentsaldehydi



Liuotetaan 383 g (7,1 moolia) natriummetylaattia etanoliin ja lisätään 985 g (6,75 moolia) oksaalihiappodietyyliesteriä ja 925 g (6,75 moolia) 2-nitrotolueenia. Kuumennetaan 30 minuuttia pystyjäähdyttämällä, jäähdytetään, lisätään varovasti 300 ml jäävettä ja eksotermisen reaktion päätyttyä 1600 ml vettä. Kun on 90 minuuttia keitetty pystyjäähdyttämällä tislataan vesihöyryllä, kunnes kahta faasia ei enää tislaudu. Tisleestä eristetään orgaaninen faasi, josta eristetään 310 g 2-nitrotolueenia. Tisleen jäljelle jäävä vesifaasi suodatetaan, lisätään 600 g vedetöntä natriumbikarbonaattia ja 2000 ml tolueenia ja jäähdytetään $+3^\circ\text{C}$:seen. Seitsemänkymmenen minuutin aikana lisätään 650 g kiinteätä kaliumpermanganaattia ja reaktiolämpötila pidetään $+2^\circ \dots +6^\circ\text{C}$:ssa.

Sekoitetaan 45 minuuttia $+5^{\circ}\text{C}$:ssa, lämmitetään sitten 40°C :seen ja lisätään tiputtaen 50 %:sta rikkihappoa (kehittyy kaasua!). Eksoterminen reaktio pidetään jäädyttämällä 35°C - 40°C :ssa. Liukenematon aines poistetaan suodattamalla ja suodoksen tolueenifaasi eristetään. Suodatusjäännöstä pestään kuumalla tolueenilla, yhdistettyjä tolueenifaaseja ravistellaan 15 %:n natriumnikaattiliuoksen ja veden kera ja kuivataan natriumsulfaatilla. Vakuumissa haihuttamisen jälkeen 2-nitrobentsaldehydi saadaan viskoosina öljynä, joka jäädyttyään kiteytyy heti, sp 40°C - 41°C , saanto 272 g (40,3 % teoreettisesta laskettuna reagoineesta 2-nitrotolueenista).

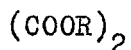
Esimerkki 2

2-Nitrobentsaldehydi (2-nitrofenyylipalorypalehapposta)

Lisätään 500 ml:aan natriumbikarbonaattivesiliuosta 50 g (0,24 moolia) 2-nitrofenyylipalorypalehappoa, sp. 115°C , kunnes muodostuu kirkas liuos. Kun on lisätty 350 ml tolueenia jäädytetään 0°C :een ja sitten lisätään annoksittain 0° - 3°C :ssa 40 g kiinteätä kaliumpermanganaattia. Tunnin kuluttua 0° - 3°C :ssa lisätään tiputtaen 95 ml 50 %:sta rikkihappoa, jolloin lämpötilan ei anneta ylittää 30°C . Reaktioseos suodatetaan ja suodoksen tolueenifaasi eristetään. Suodatusjäännöstä pestään tolueenilla ja yhdistettyjä tolueenifaaseja uutetaan 15%:lla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Tolueenifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännöksenä on 19.7 g 2-nitrobentsaldehydia (54,7 % teoreettisesta), joka jäädytettäessä kiteytyy, sp. 41°C .

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 2-nitrobentsaldehydin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan tunnettuun tapaan 2-nitrotolueenin reagoida kaavaa

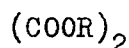


olevien oksaalihappodiesterien kanssa, joiden kaavassa R on alempi alkyyli tai aralkyyli, 2-nitrofenyylipalorypähapon alkalisuolaksi ja hapetetaan tämä välittömästi tai eristämisen jälkeen kaliumpermanganaatilla alkaliliuoksessa lämpötilassa $-10^{\circ} \dots +50^{\circ}\text{C}$.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-nitrobentsaldehydin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hapetetaan 2-nitrofenyylipalorypähapon alkalisuola kiinteällä kaliumpermanganaatilla alkaliliuoksessa lämpötilassa $-2^{\circ} \dots +30^{\circ}\text{C}$ ja hapotetaan reaktioliuos rikkihapolla 2-nitrobentsaldehydin eristämiseksi.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 2-nitrobensaldehyd, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man på bekant sätt låter 2-nitrotoluen reagera
med oxalsyradiestrar med formeln



vari R är lägre alkyl eller aralkyl, till alkaliskt av 2-nitrofenylpyrodr-
uvsyra och oxiderar detta direkt eller efter isolering med kaliumpermanganat
i alkalisk lösning vid en temperatur mellan -10° och $+50^{\circ}\text{C}$.

2. Förfarande för framställning av 2-nitrobensaldehyd enligt
patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man oxiderar alkaliskt
av 2-nitrofenylpyrodruvsyra med fast kaliumpermanganat i alkalisk lösning
vid en temperatur mellan -2° och $+30^{\circ}\text{C}$ och ansyrar reaktionslösningen med
svavelsyra för separering av 2-nitrobensaldehydet.