

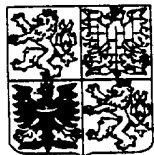
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 301

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2538-92**

(22) Přihlášeno: **19. 08. 92**

(30) Právo přednosti:

23. 08. 91 GB 91/9118198

23. 08. 91 GB 91/9118222

05. 06. 92 GB 92/9211907

(40) Zveřejněno: **17. 03. 93**

(Věstník č. 3/93)

(47) Uděleno: **23. 04. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 06. 97**

(Věstník č. 6/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 45/68

C 07 C 47/565

(73) Majitel patentu:

ZENECA Limited, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Levin Daniel, Manchester, GB;

(74) Zástupce:

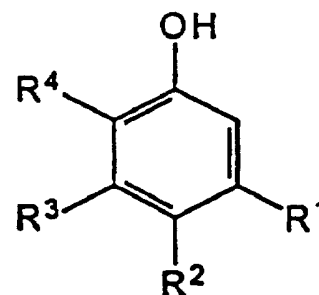
**Traplová Jarmila JUDr. advokátka, U
průhonu 36, Praha 7, 17000;**

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy 2-hydroxyarylaldehydu

(57) Anotace:

Vynález se týká způsobu přípravy 2-hydroxyarylaldehydu, při kterém se uvede v reakci formaldehyd nebo sloučenina, uvolňující formaldehyd, za bezvodých podmínek, s magnesiumbishydrokarbyloxidem obecného vzorce $Mg(OX)_a(Y)_b$, ve kterém a znamená 0 nebo 1 a b znamená 1 nebo 2 tak, aby $a + b = 2$, X znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a Y znamená fenoxyskupinu, odvozenou od fenolu obecného vzorce 1, ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , nezávisle jeden na druhém, znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.

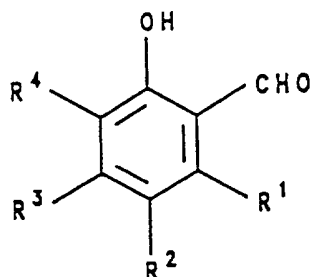


(1)

Způsob přípravy 2-hydroxyarylaldehydu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 2-hydroxyarylaldehydu obecného vzorce



ve kterém R^1 až R^4 mají dále uvedené významy.

Dosavadní stav techniky

Je znám určitý počet 2-hydroxyarylaldehydů, představujících užitečné produkty, vhodné pro použití v chemickém průmyslu parfémů a zemědělských chemikálií, a zejména meziprodukty pro přípravu odpovídajících oximů, které jsou používány jako činidla pro extrakci kovů.

Způsoby, které byly až dosud popsány pro přípravu 2-hydroxyaldehydů, zahrnují zejména orto-formylaci fenolu, majícího volnou orto-polohu, za použití formaldehydu nebo sloučeniny, uvolňující formaldehyd, v přítomnosti vhodného orto-selektivního katalyzátoru, přičemž se tato reakce obvykle provádí za zvýšené teploty v bezvodém organickém rozpouštědle. Katalyzátory, navržené pro tuto reakci, zahrnují sloučeniny cínu, chromu, železa, titanu, zirkonia a hliníku, přičemž se často dodatečně používá dusíkatá báze jakožto katalyzátorový promotor. V této souvislosti lze uvést patentové spisy GB-A-2163157, US-A-4231967, EP-A-0077279 a EP-A-0106653. I když se při těchto způsobech může dosahovat dobrých výtěžků hydroxyaldehydu, jsou mnohé z použitých katalyzátorů a/nebo promotorů drahými a/nebo jedovatými látkami, jejich aplikace v průmyslovém měřítku vyžaduje zvláštní opatření. Kromě toho některé z těchto známých způsobů musí být prováděny za zvýšeného tlaku.

Casiraghi a kol. popisují v J.C.S. Perkin I, 1978, 318 reakci formaldehydu s aryloxymagnesiumbromidy za vzniku 2,2'-dihydroxydifenylnmethanů a s aryloxymagnesiumbromid-hexamethylfosforamidovými komplexy (1 : 1) za vzniku 2-hydroxybenzaldehydů, přičemž se tyto reakce provádí v benzenu, zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem.

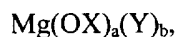
I když způsob, popsaný Casiraghi-m a kol., poskytuje 2-hydroxybenzaldehydy ve vysokém výtěžku a při vysoké selektivitě, je použitelnost tohoto způsobu v průmyslovém měřítku omezena tím, že se při tomto způsobu používá drahé Grignardovo činidlo společně s velmi jedovatým hexamethylfosforamidem a benzenem. Tato omezení byla uznána Casiraghi-m a kol v J.C.S.-Perkin I, 1980, 1862.

Podstata vynálezu

Nyní bylo nově zjištěno, že 2-hydroxyarylaldehydy mohou být připraveny ve vysokém výtěžku v případě, že se aryloxymagnesiumbromid nahradí méně drahým magnesiumbishydrokarbyl-

oxidem, který je dále definován, přičemž se lze vyhnout použití hexamethylfosforamidu a benzen. Kromě toho, jestliže se namísto uvedeného Grignardova činidla použije bisaryloxid, potom lze snížit použité množství hořčíku vzhledem k ostatním reakčním složkám na polovinu.

- 5 Předměttem vynálezu je způsob přípravy 2-hydroxyarylaldehydu, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci formaldehyd nebo sloučenina, uvolňující formaldehyd, za bezvodých podmínek s magnesiumbishydrokarbyloxidem obecného vzorce



10 ve kterém

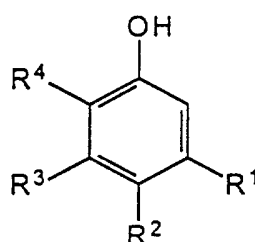
a znamená 0 nebo 1 a

b znamená 1 nebo 2 tak, aby $a + b = 2$,

X znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a

Y znamená fenoxyskupinu, odvozenou od fenolu obecného vzorce 1

15



20

(1),

- 25 ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.

- 30 Magnesiumbishydrokarbyloxid se výhodně uvede v reakci s formaldehydem nebo se sloučeninou, uvolňující formaldehyd, v přítomnosti bezvodého rozpouštědlového systému, zahrnujícího inertní nepolární nebo nízkopolární organické rozpouštědlo a jako korozpouštědlo sloučeninu, zvolenou z množiny, zahrnující sulfoxidy, obsahující až 4 uhlíkové atomy, terciární aminy nebo amidy, obsahující až 24 uhlíkových atomů, ethers, obsahující až 15 uhlíkových
- 35 atomů, alkoholy, obsahující až 4 uhlíkové atomy a polyglykoly s molekulovou hmotností až 1000, odvozené až od C_4 -glykolů.

- 40 Jako alespoň část inertního organického rozpouštědla se výhodně použije aromatický uhlovodík nebo chlorovaný aromatický uhlovodík. Jako aromatický uhlovodík se výhodně použije toluen nebo xylén.

Jako korozpouštědlo se výhodně použije alkohol, obsahující až 4 uhlíkové atomy, výhodně methanol.

- 45 Magnesiumbishydrokarbyloxid má výhodně obecný vzorec, ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.
- 50 Výhodně alkylová skupina, cykloalkylová skupina, aralkylová skupina, arylová skupina, alkarylová skupina, alkoxy-skupina, aryloxy-skupina nebo acylová skupina, které mohou být významy obecných symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , obsahují 5 až 22 uhlíkových atomů. R^1 výhodně znamená atom vodíku.

Magnesiumbisfenoxid je výhodně odvozen od fenolu obecného vzorce 3

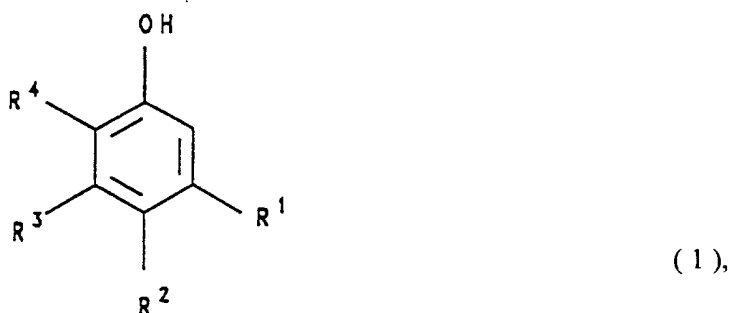


10 ve kterém R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 22 uhlíkových atomů. R^5 výhodně znamená alkylovou skupinu, obsahující 7 až 12 uhlíkových atomů.

15 Magnesiumbishydrokarbyloxid je výhodně produktem reakce magnesiumalkoxidu obecného vzorce 7



20 ve kterém R^6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, až se dvěma mol fenolu obecného vzorce 1



35 ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů. Výhodně je magnesiumbishydrokarbyloxid produktem reakce magnesiumalkoxidu s 0,9 až 2 mol fenolu na mol magnesiumalkoxidu. Magnesiumbishydrokarbyloxid je výhodně produktem reakce magnesiumalkoxidu s 1,5 až 2 mol fenolu na mol magnesiumalkoxidu. Jako magnesiumalkoxid se výhodně použije magnesiummethoxid.

45 Výhodně se jako sloučenina, uvolňující formaldehyd, použije paraformaldehyd a množství použitého formaldehydu nebo použité sloučeniny, uvolňující formaldehyd, činí alespoň 2 mol HCHO na 1 mol fenolu, přítomného v magnesiumbishydrokarbyloxidu. Molární poměr formaldehydu k fenolu v magnesiumbishydrokarbyloxidu je výhodně roven 2 až 3.

Korozpouštědlo se výhodně použije v množství nejvýše 5 mol na 1 mol magnesiumbishydrokarbyloxidu. Výhodně se korozpouštědlo použije v množství 1 až 2 mol na 1 mol magnesiumbishydrokarbyloxidu.

50 Jako magnesiumbishydrokarbyloxid se výhodně použije magnesiumbis-(4-nonylfenoxid).

Reakce formaldehydu nebo sloučeniny, uvolňující formaldehyd, s magnesiumbishydrokarbyloxidem, se výhodně provádí při teplotě 60 až 130 °C.

Bezvodé reakční podmínky, které jsou pro zdárný průběh reakce nezbytné, mohou být vhodně zajištěny použitím bezvodých reakčních složek a použitím bezvodého rozpouštědlového systému. Vhodné rozpouštědlové systémy typicky zahrnují inertní nepolární nebo nízkopolární organické rozpouštědlo, které se s výhodou použije společně s korozpouštědlem.

5

Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují aromatické uhlovodíky, například xylen, mesitylen, kumen, kymen, tetralin a zejména toluen, a chlorované aromatické uhlovodíky, například chlorbenzen a o-dichlorbenzen.

10

Vhodná korozpouštědla zahrnují sloučeniny, které jsou schopné působit jako ligandy vzhledem k atomům hořčíku. Takové sloučeniny zahrnují polární rozpouštědla a/nebo akceptory protonů. Jako příklady vhodných korozpouštědel zde mohou být uvedena polární aprotická rozpouštědla, jakými jsou dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylacetamid, N-formylpiperidin, N-methylpyrrolidinon, tetramethylmočovina a zejména dimethylformamid, terciární báze, jakými jsou triethylamin, trioktylamin, tetramethylethyldiamin a pyridin, ethery, jakými jsou diethylether, difenylether, tetrahydrofuran, glym, diglym, triglym, tris/2-(2-methoxyethoxy)ethyl/amin, a korunkové ethery (crown ethers) a další polární rozpouštědla, jako například Polymeg 1000 a Cellosolve. Obzvláště výhodná korozpouštědla zahrnují nižší alkanoly, jakými jsou ethanol a zejména methanol. Rovněž mohou být použity směsi korozpouštědel. Toto korozpouštědlo může být přidáno do reakční směsi jako takové nebo ve formě již vytvořeného ligandu, ve kterém je korozpouštědlo již v komplexu s atomy hořčíku bisaryloxidu.

15

20

Některé látky mají schopnost plnit při způsobu podle vynálezu jak funkci rozpouštědla, tak i funkci korozpouštědla. Tak například nízkopolární látka, jakou je tetrahydrofuran, může být použita jako rozpouštědlo společně s polárnějším korozpouštědlem, nebo jako korozpouštědlo společně s méně polárním rozpouštědlem, anebo může být tato látka použita současně jako rozpouštědlo i jako korozpouštědlo.

25

30

Magnesiumbishydrokarbyloxidy, které mohou být použity při způsobu podle vynálezu, jsou sloučeninami, obsahujícími dva hydrokarbyloxy-zbytky na jeden atom hořčíku, přičemž alespoň jeden z uvedených hydrokarbyloxy-zbytků je aryloxy-zbytkem, majícím alespoň jednu volnou polohu orto vzhledem k atomu kyslíku. Zejména vhodnými jsou magnesiumbisfenoxidy, jejichž fenoxidový zbytek může být nesubstituován nebo může být substituován v některé nebo ve všech polohách, kromě polohy 2 a 6, substituenty, které neinterferují s průběhem reakce a které jsou výhodně donory elektronů nebo slabými akceptory elektronů.

35

Reakce, na které je způsob podle vynálezu založen, se vhodně provádí při teplotách z teplotního rozmezí od asi 60 °C do asi 130 °C, například při teplotě 80 až 120 °C. Je možné použít i o něco nižší reakční teploty, avšak při takových teplotách je třeba úměrně prodloužit reakční dobu. V případě, že se použije vyšších teplot, přesahujících uvedené teplotní rozmezí, může použití těchto teplot vést k výraznějšímu průběhu vedlejších reakcí a tudíž k méně čistému požadovanému reakčnímu produktu. Uvedená reakce se výhodně provádí při atmosférickém tlaku, i když mohou být použity i zvýšené tlaky v případě, že je to žádoucí. Vedlejší produkty reakce, jakými jsou například methanol, methylformiát a methylal, mohou být z reakční směsi, ve které vznikly, odstraněny konvenčními postupy.

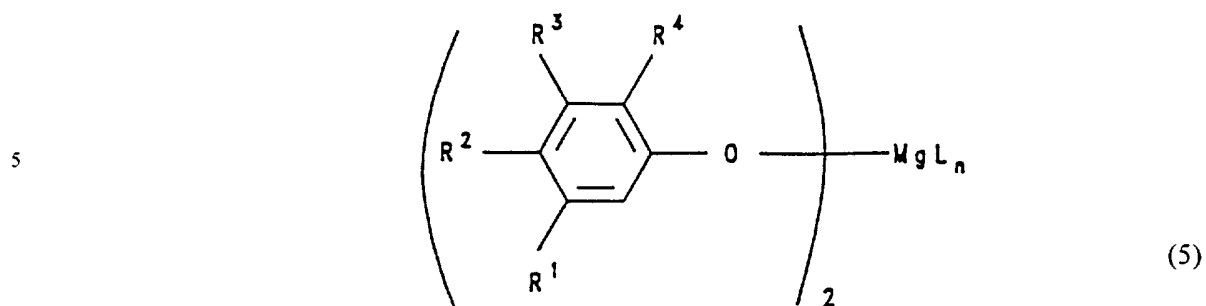
40

45

Magnesiumbisfenoxidy, odvozené od fenolů obecného vzorce 1 nebo obecného vzorce 3, mohou být považovány za kompozice, obsahující struktury obecného vzorce 5 nebo obecného vzorce 6, přičemž však komplexnější struktury obsahují více než jeden atom hořčíku v molekule.

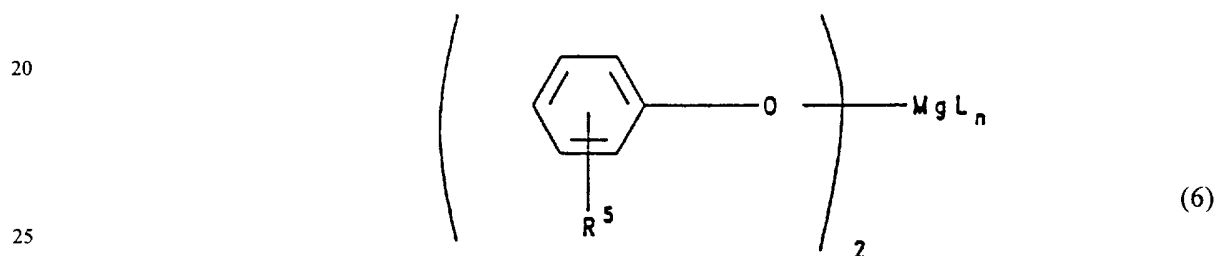
50

Ve struktuře obecného vzorce 5



každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 má výše uvedený význam, L znamená ligandovou molekulu, odvozenou od jiné složky reakční směsi, a n znamená celé číslo od 1 do 6.

15 Ve struktuře obecného vzorce 6

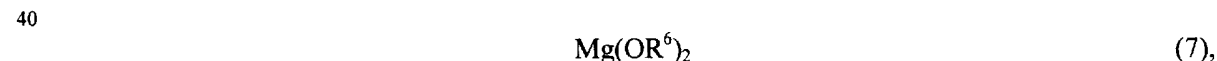


R^5 , L a n mají výše uvedený význam.

30 Složky reakční směsi, které mohou poskytnout ligandové molekuly, zahrnují korozpouštědlo, formaldehyd a methanolvý vedlejší produkt a jejich směsi.

35 Je však obzvláště vhodné použít magnesiumbisaryloxid, který vzhledem ke způsobu jeho přípravy již obsahuje příslušné ligandové molekuly.

Takto je výhodné použít magnesiumbishydrokarbyloxid, který byl připraven způsobem, popsaným Ramirez-em a kol. v Synthesis, 1979, 71, tj. reakcí magnesiumalkoxidu obecného vzorce 7



45 ve kterém R^6 znamená alkylovou skupinu, například alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, zejména methylovou skupinu, s nejvýše dvěma mol fenolu, majícího alespoň jednu nesubstituovanou polohu přilehlou k fenolové hydroxylové skupině, například fenolu obecného vzorce 1 nebo obecného vzorce 3. Výhodnými poměry jsou 0,9 až 2, zejména 1,5 až 2, typicky asi 1,66 mol fenolu na 1 mol magnesiumalkoxidu.

50 Magnesiumbisaryloxydy, pokud jsou použity při způsobu podle vynálezu, obsahují dva aryloxy-zbytky na atom hořčíku a předpokládá se, že rovněž obsahují jednu nebo více ligandových molekul nebo skupin, například methanolvých molekul, tak že odpovídají nebo jsou strukturně analogické s obecným vzorcem 5. Je však samozřejmé, že vynález se neváže na jakoukoliv teorii, pokud jde o přesnou strukturu magnesiumbisaryloxidů a předpokládá se použití uvedených bisaryloxidů, a to ať již mají formu komplexů obecného vzorce 5 nebo nikoliv.

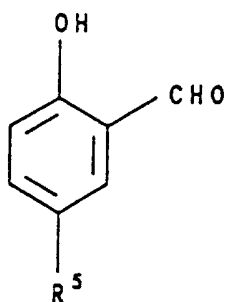
Ostatní magnesiumbishydrokarbyloxy, které mohou být použity při způsobu podle vynálezu, zahrnují sloučeniny, obsahující jeden aryloxy-zbytek a jeden jiný hydrokarbyloxy-zbytek, například alkoxy-zbytek, na jeden atom hořčíku. Takové bishydrokarbyloxy mohou být získány například reakcí jednoho mol magnesiumpalkoxidu obecného vzorce 7 s přibližně jedním mol fenolu, majícího alespoň jednu nesubstituovanou polohu přilehlou k fenolové hydroxylové skupině a mohou být, v případě, že je to žádoucí, samotné nebo ve směsi s výše zmíněnými bisaryloxy.

Formaldehyd, který se používá při způsobu podle vynálezu, může být ve formě volného plynného formaldehydu nebo roztoku v bezvodém rozpouštědle, nebo ve formě sloučeniny, uvolňující formaldehyd, tj. sloučeniny, která je schopná za podmínek, použitých při způsobu podle vynálezu, uvolnit formaldehyd. Takové vhodné sloučeniny, uvolňující formaldehyd, zahrnují polymerní formy formaldehydu, například paraformaldehyd. Je výhodné přidávat formaldehyd nebo sloučeninu, uvolňující formaldehyd, k bisaryloxy v rozpouštědlovém systému postupně (kontinuálně nebo diskontinuálně).

Formaldehyd nebo sloučenina, uvolňující formaldehyd, se při způsobu podle vynálezu obvykle používá v množství alespoň dvou mol, vyjádřeno jako formaldehyd (HCHO), na 1 mol fenolu, přítomného v bishydrokarbyloxy. Výhodnými poměry jsou 2 až 3, typicky asi 2,75 mol formaldehydu na 1 mol fenolu v bishydrokarbyloxy. Korozpouštědlo se vhodně použije v množství, nepřesahujícím 5 mol na 1 mol bishydrokarbyloxy, přičemž výhodná množství korozpouštědla se pohybují v rozmezí od 1 do 2 mol na 1 mol bishydrokarbyloxy. Tato množství zahrnují libovolné korozpouštědlo, již přítomné jakožto ligand v bishydrokarbyloxy. Poněvadž methanol je vedlejším produktem reakce, mohou být konverze a výtěžek požadovaného produktu příznivě ovlivněny odstraňováním tohoto methanolu a všech dalších těkavých vedlejších produktů destilací v průběhu reakce tak, aby se poměr korozpouštědlo/bisaryloxid udržoval v optimálním rozmezí.

Po ukončení reakce může být 2-hydroxyarylaldehydový produkt izolován z reakční směsi za použití konvenčních metod. Tak může být reakční směs po předcházejícím ochlazení nalita do chladné zředěné kyseliny a získaná vodná směs může být potom extrahována vhodným organickým rozpouštědlem, jakým je toluen, který může být potom odstraněn destilací, přičemž se jako zbytek získá surový 2-hydroxyarylaldehyd, který může být potom v případě potřeby podroben dalšímu konvenčnímu čištění.

Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro použití při přípravě 5-alkylsalicylaldehydů obecného vzorce 8



(8),

ve kterém R^5 má výše uvedený význam, z odpovídajících bis(4-alkyl-fenoxid)ů. Takto může být 4-nonylphenol (směs isomerů, odvozených od fenolu a propylenového trimeru) převeden na odpovídající magnesiumbisfenoxid, který může být použit při způsobu podle vynálezu pro přípravu 5-nonylsalicylaldehydu, který je meziproduktem pro přípravu 5-nonylsalicylalboxim, který je činidlem, používaným pro extrakci kovů.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10

K roztoku methoxidu hořečnatého (11,8 g, 0,137 mol) v methanolu (250 ml), který se míchá a zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem (65 °C), se přidá roztok nonylfenolu (55 g, 0,25 mol) v methanolu (100 ml) a v míchání a zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě po dobu 1,5 hodiny.

15

Převážný podíl methanolu se potom odežene destilací a ke zbytku se přidá toluen (500 ml). Destilace methanolu a toluenu se potom provádí až do okamžiku, kdy interní teplota dosáhne 105 °C. Směs se potom ochladí na teplotu 90 °C a k takto ochlazené směsi se přidá dimethylformamid (18,5 g, 0,25 mol). Potom se v průběhu 0,5 hodiny pomalu a za současného odstraňování destilátu (90 °C) přidá paraformaldehyd (30,0 g, 1,0 mol), načež se reakční směs míchá při teplotě 95 až 100 °C po dobu dalších 3 hodin.

20

Reakční směs se potom ochladí, nalije do směsi chladné vody (1 l) a H₂SO₄ (40 g) a míchá po dobu 0,5 hodiny. Načež se extrahuje toluenem. Toluén se potom odežene destilací za vakua, přičemž se jako zbytek získá surový 5-nonylsalicylaldehyd.

25

Hmotnost surového produktu:	62-66 g	
Čistota, stanovená plynovou chromatografií:	75-80 %	průměrné výsledky, získané z šesti příprav
Výtěžek:	75-85 %	

30

Nonylfenol, použitý v tomto příkladu, je směsí, obsahující přibližně 5 % p-oktylfenolu, 94 % p-nonylfenolu a 1 % p-decylfenolu.

Příklad 2

35

Do 2 litrové skleněné reakční nádoby se zavede methanol (225 g) a toluen (86 g) a potom ještě hořčkové hobliny (2,92 g). Za účelem aktivace hořčíku se přidá roztok aktivátoru (10 g) a získaná směs se potom zahřívá na teplotu varu (65 °C) pod zpětným chladičem za účelem rozpuštění hořčíku, přičemž dochází k uvolňování plynného vodíku. Směs se potom udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 0,5 hodiny, načež se v průběhu 1,5 hodiny přidá ve čtyřech porcích (4 x 2,92 g) další podíl hořčíku, přičemž každá další porce hořčíku se přidá teprve potom, co ustal vývoj vodíku po přidání předcházející porce hořčíku. Směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu další hodiny za účelem dosažení úplného rozpuštění hořčíku, načež se přidá 4-nonylfenol (224 g) a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny za účelem dosažení vytvoření nonylfenol-hořečnaté soli. Aktivátorový roztok byl oddělen od kompozice (1116 g), obsahující nonylfenol-hořečnatou sůl (461 g), methoxid hořečnatý (17,3 g), toluen (194 g) a methanol (443,7 g).

45

Přidá se toluen (800 g) a destilací se odstraňuje methanoltoluenová azeotropní směs (286 g) až do okamžiku, kdy teplota reakční směsi dosáhne 100 °C. K rezultujícímu toluenovému roztoku nonylfenolhořečnaté soli se při teplotě 95 °C v průběhu 3 hodin a za současného odhánění toluenu a těkavých destilačních vedlejších produktů (111 g) přidá míchaná suspenze paraformaldehydu (92,8 g) v toluenu (150 g). Po ukončení přidavku paraformaldehydu se reakční směs zahřívá na teplotu 95 až 100 °C po dobu jedné hodiny za účelem dokončení reakce, načež se reakční směs ochladí na teplotu 30 až 40 °C.

Reakční směs se potom nalije do směsi chladné vody (1000 g) a kyseliny sírové (122,5 g), přičemž se udržuje teplota reakční směsi pod teplotou 40 °C. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu dvou hodin za účelem dosažení úplné hydrolyzy reakčních meziproductů, načež se reakční směs ponechá usadit a horní (organická) vrstva se oddělí od spodní (vodné) vrstvy.

Organická vrstva se potom promyje vodou až do okamžiku, kdy je prostá kyseliny, načež se toluen odežene destilací za sníženého tlaku, přičemž se jako zbytek získá surový 5-nonylsalicylaldehyd ve formě žlutého oleje.

Výtěžek: 253 g.

Aldehyd byl potom přečištěn destilací při teplotě 170-225 °C/2,66 kPa.

Příklad 3

Ke směsi 4-nonylphenolu (55 g) a toluenu (400 ml) se při okolní teplotě přidá práškový ethoxid hořečnatý (17 g). Získaná směs se potom zahřeje na teplotu 90 až 95 °C, načež se při této teplotě míchá po dobu 2,5 hodiny. Teplota se potom zvýší na 100 °C a destilát (5 ml) se odvede. Po ochlazení na teplotu 90 °C se ve čtyřech porcích přidá paraformaldehyd (26,3 g) a získaná směs se míchá při teplotě 95 °C po dobu 2 hodin.

Horká reakční směs se potom nalije do směsi studené vody (1,5 l) a koncentrované kyseliny sírové (40 g) a získaná směs se míchá přes noc při okolní teplotě. Směs se potom extrahuje toluenem a toluenový extrakt se promývá vodou až do okamžiku, kdy je prostý kyseliny. Toluén se potom odežene destilací za sníženého tlaku, přičemž se jako zbytek získá surový 5-nonylsalicylaldehyd (62,7 g).

Příklad 4

Fenol (48 g, 0,5 mol) a 323,75 g 8% roztoku methoxidu hořečnatého (0,3 mol) v methanolu se zahřívá v průběhu 15 minut z teploty 20 °C na teplotu 65 °C, načež se tato směs potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu další jedné hodiny.

Polovina methanolu se potom odstraní destilací, načež se ke zbytku přidá toluen (500 g). Získaná směs se potom zahřívá až do okamžiku, kdy interní teplota dosáhne teploty 100 °C (přibližně 1 hodinu) a podstatný podíl methanolu byl odstraněn ve formě azeotropní směsi s toluenem.

Potom se v průběhu dvou hodin pomalu přidá ve čtyřech porcích paraformaldehyd (46,4 g, 1,5 mol), přičemž se interní teplota udržuje na 102 až 105 °C a odstraňují se nízkovroucí destiláty. Reakční směs se potom míchá při teplotě 105 °C po dobu další jedné hodiny, načež se ochladí a k takto ochlazené směsi se potom pomalu přidá 588 g 10% kyseliny sírové, přičemž se udržuje teplota pod 35 °C. Po 5 hodinovém míchání se organická vrstva oddělí od vodné vrstvy a vakuově oddestiluje, přičemž se jako zbytek získá salicylaldehyd.

Výtěžek: 78 %.

Příklad 5

5

Opakuje se postup z příkladu 4 s výjimkou, spočívající v tom, že se fenol (48 g) nahradí 4-oktylfenolem (105 g, 0,5 mol). V průběhu přidavku paraformaldehydu se udržuje vnitřní teplota 95 až 98 °C a reakční směs se míchá při teplotě 98 °C po dobu další jedné hodiny. Ostatní podmínky jsou popsány v příkladu 4. Výsledný produkt, tj. 5-oktylsalicylaldehyd, se získá ve výtěžku 85 %.

10

Příklad 6

15

Do 500 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem, vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem, se zavede 3,65 g (0,15 mol) hořčkových třisek, 25 ml toluenu a 75 ml bezvodého methanolu. K obsahu baňky se potom přidá 2,5 ml $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (8% v methanolu) a reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po několika minutách lze pozorovat uvolňování vodíku. Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Potom se přidá 4-heptylfenol (48,0 g, 0,25 mol) a směs se zahřívá pod atmosférou dusíku na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Potom se přidá toluen (200 ml) a k reakční baňce se připojí frakcionační kolona. Potom se odstraňuje methanol ve formě azeotropní směsi s toluenem až do okamžiku, kdy teplota směsi v reakční baňce dosáhne teploty 100 °C. V tomto okamžiku roztok získá značně viskózní konzistenci. Teplota se sníží na 92 °C a frakcionační kolona se odstraní. Potom se v průběhu jedné hodiny po částech přidá suspenze paraformaldehydu (23,2 g, 0,77 mol) v 75 ml toluenu. Reakční směs se potom udržuje na teplotě 95 °C do doby další jedné hodiny. Těkavé podíly (27 ml) se odezenou jednoduchou destilací (rozmezí teploty varu 48 až 53 °C). Obsah reakční baňky se potom nalije do 400 ml 7,7% kyseliny sírové a směs se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Směs se potom přelije do dělicí nálevky a vodná fáze se oddělí. Tato vodná fáze se potom extrahuje 100 ml toluenu. Organické fáze se sloučí a čtyřikrát promyjí 100 ml vody. Rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce, přičemž se jako zbytek získá světležlutý olej.

30

Výtěžek: 53,9 g.

35

Pomocí analýzy, provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií, bylo prokázáno, že produkt obsahuje 87 % 5-heptylsalicylaldehydu a 9 % můstkových methylenových látek. Dále byly detekovány pouhé stopy heptylfenolu.

40

Celkový výtěžek: 85 % (vztaženo na předložený heptylfenol).

Příklad 7

45

Opakuje se postup, popsáný v příkladu 6, avšak s výjimkou, spočívající v tom, že se heptylfenol (48,0 g) nahradí 4-dodecylfenolem (72 g, 0,29 mol). Získaný produkt má formu světležlutého oleje.

Výtěžek: 79,7 g.

50

Pomocí analýzy, provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií, bylo prokázáno, že produkt obsahuje 78 % 5-dodecylsalicylaldehydu a 20 % můstkových methylenových látek.

Celkový výtěžek: 78 %.

Příklad 8

Opakuje se postup, popsany v příkladu 6, avšak s výjimkou, spočívající v tom, že se heptylfenol (48,0 g) nahradí 2,4-dimethylfenolem (30,5 g, 0,25 mol). Získaný produkt má formu světležlutého oleje.

Výtěžek: 34,6 g.

Pomocí analýzy, provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií, bylo prokázáno, že produkt obsahuje 72 % 3,5-dimethylsalicylaldehydu a 20 % můstkových methylenových látek.

Výtěžek 3,5-dimethylsalicylaldehydu: 66 %.

Příklad 9

Opakuje se postup, popsany v příkladu 6, avšak s výjimkou, spočívající v tom, že se heptylfenol (48,0 g) nahradí 4-methoxyfenolem (31,0 g, 0,25 mol). Získaný produkt má formu světležlutého oleje (36,0 g).

Pomocí analýzy, provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií, byl získán majoritní pík, který je konzistentní s 5-methoxysalicylaldehydem.

Výtěžek: 94 %.

Příklad 10

Opakuje se postup, popsany v příkladu 6, avšak s výjimkou, spočívající v tom, že se heptylfenol (48,0 g) nahradí 4-chlorfenolem (32,2 g, 0,25 mol). Získaný produkt má formu tmavého oleje (32,3 g), který v průběhu stání tuhne. Z výsledků nukleární magnetickorezonanční spektroskopie a analýzy, provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií, vyplývá, že získaný produkt obsahuje 40 % 5-chlorsalicylaldehydu.

Výtěžek: 33 %.

Příklad 11

K methoxidu hořečnatému (522 g, 6,05 mol) v methanolu (8,5 l) se přidá roztok 4-methylfenolu (1000 g, 9,26 mol) v toluenu (2,5 l) a získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Potom se přidá další podíl toluenu (8,5 l) a získaná směs se pozvolna destiluje až do okamžiku, kdy interní teplota dosáhne 95 °C.

Potom se v průběhu 3 hodin přidá při teplotě 95 °C suspenze paraformaldehydu (865 g, 28,8 mol) v toluenu, načež se směs zahřívá na teplotu 95 až 100 °C po dobu dalších 3 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 30 °C, načež se zředí toluenem (10 l) a veškerý nerozpustný podíl se odstraní filtrací. Toluenový roztok se potom promyje 2M vodným roztokem kyseliny sírové (10 l) a potom třikrát vodou (5 l).

Rozpouštědlo se odstraní destilací za vakua. Přidá se n-hexan (95 l), který se potom odstraní destilací, přičemž se jako zbytek získá 5-methylsalicylaldehydový produkt (2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd identifikován nukleárním magnetickorezonančním spektrem) ve formě světležlutého polotuhého oleje.

Příklad 12

Do 3 litrové nádoby, opatřené pláštěm pro teplosměnnou tekutinu, se zavede methanol (449 g), toluen (194 g) a 10 ml 41% roztoku hořečnaté soli nonylfenolu ve směsi methanolu a toluenu v objemovém poměru 70 : 30. Tato směs se potom zahřívá na teplotu varu (64 °C) pod zpětným chladičem, načež se k ní v průběhu jedné hodiny přidají ve čtyřech porcích (4 x 7,3 g) hořčkové třísky. Po jednohodinovém zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se veškerý hořčík rozpustí, načež se přidá 4-nonylphenol (448 g) a směs se zahřívá na teplotu varu (66 °C) pod zpětným chladičem po dobu další jedné hodiny.

Přidá se toluen (416 g), načež se destilačně odtahuje azeotropní směs methanolu a toluenu (574 g) až do okamžiku, kdy interní teplota dosáhne 90 až 95 °C. Ke směsi o teplotě 95 až 100 °C se pomalu v průběhu 3 hodin a za současného odhánění nízkovroucích reakčních produktů přidá suspenze paraformaldehydu (165 g) v toluenu (251 g). Směs se potom míchá při teplotě 95 a 100 °C až do ukončení reakce.

Reakční směs se potom nalije do směsi vody (1000 g) a 98% kyseliny sírové (250 g) a získaná směs se intenzivně míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Směs se potom nechá usadit a horní (organická) vrstva se oddělí od spodní (vodné) vrstvy. Organická vrstva se potom promývá vodou (2 x 1000 ml) až do okamžiku, kdy je prosta kyseliny, načež se z ní toluen odstraní v rotační odparce (90 °C, 2,66 kPa), přičemž se jako zbytek získá 5-nonylsalicylaldehyd ve formě světležlutého oleje (500 g produktu 85% čistoty, výtěžek = 86 %).

Příklad 13

Do jednolitrové baňky s kulatým dnem se zavede methanol (112 g) a 10 ml 8% roztoku methoxidu hořečnatého v methanolu a obsah baňky se zahřeje na teplotu varu (64 °C) pod zpětným chladičem, načež se přidá hořčík (7,3 g). Po jedné hodině zahřívání směsi na teplotu varu pod zpětným chladičem je veškerý hořčík rozpuštěn. Přidá se 4-nonylphenol (112 g) a směs se za míchání zahřívá na teplotu varu (66 °C) pod zpětným chladičem.

Přidá se xylen (130 g), načež se destilačně odhání azeotropní směs methanolu a xylenu až do okamžiku, kdy interní teplota dosáhne 104 °C.

Potom se ke směsi o teplotě 105 °C a za současného odhánění těkavých vedlejších produktů pozvolna v průběhu jedné hodiny přidá suspenze paraformaldehydu (45 g) v xylenu (65 g) a získaná směs se míchá při teplotě 105 až 110 °C až do ukončení reakce.

Reakční směs se potom nalije do směsi vody (250 g) a 98% kyseliny sírové (63 g) a získaná směs se intenzivně míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Směs se potom ponechá usadit, načež se horní (organická) vrstva oddělí od dolní (vodné) vrstvy.

Získaná organická vrstva se promyje vodou (2 x 250 ml) až do okamžiku, kdy je prosta kyseliny, načež se xylen odežene v rotační odparce (až 90 °C, 2,66 kPa), přičemž se jako zbytek získá 5-nonylsalicylaldehyd ve formě světležlutého oleje (120 g produktu 80% čistoty, výtěžek = 78 %).

Příklad 14

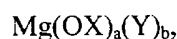
K míchanému roztoku p-nonylphenolu (55 g, 0,25 mol) v methanolu (50 ml) se přidá roztok methoxidu hořečnatého (292 g 8% roztoku v methanolu, 0,275 mol). Míchaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, podstatný podíl methanolu se odežene destilací, přidá se toluen (500 ml) a frakční destilací se odhání azeotropní směs toluenu a methanolu až do

okamžiku, kdy teplota reakční směsi dosáhne 100 °C. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 90 °C a k této reakční směsi se při teplotě 90 až 100 °C za současného destilačního odhánění těkavých vedlejších produktů rovnoměrně v průběhu jedné hodiny přidá míchaná suspenze paraformaldehydu ve formě jemného prášku (26,25 g, 0,875 mol) v toluenu (100 ml). V míchání získané směsi při teplotě 100 °C se pokračuje po dobu jedné hodiny, načež se směs ochladí na teplotu 45 °C a takto ochlazená směs se přidá k předběžně získanému roztoku koncentrované kyseliny sírové (62,5 g, 0,875 mol) ve vodě (1 litr). Rezultující směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny, načež se fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje toluenem (200 ml). Získaný toluenový extrakt se sloučí s původní organickou fází, načež se toluen odstraní destilací za sníženého tlaku, přičemž se jako zbytek získá surový 2-hydroxy-5-nonylbenzaldehyd ve formě žlutého oleje.

Výtěžek: 58,5 g.

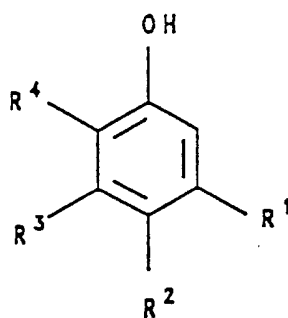
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-hydroxyarylaldehydu, **v y z n a ě n ý t í m**, že se uvede v reakci formaldehyd nebo sloučenina, uvolňující formaldehyd, za bezvodých podmínek s magnesiumbishydrokarbyloxidem obecného vzorce



ve kterém

- a znamená 0 nebo 1 a
b znamená 1 nebo 2 tak, aby $a + b = 2$,
X znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a
Y znamená fenoxyskupinu, odvozenou od fenolu obecného vzorce 1



(1),

ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se magnesiumbishydrokarbyloxid uvede v reakci s formaldehydem nebo se sloučeninou, uvolňující formaldehyd, v přítomnosti bezvodého rozpouštědlového systému, zahrnujícího inertní nepolární nebo nízkopolární organické rozpouštědlo a jako korozpouštědlo sloučeninu, zvolenou z množiny, zahrnující sulfoxidy, obsahující až 4 uhlíkové atomy, terciární aminy nebo amidy, obsahující až 24

uhlíkových atomů, ethery, obsahující až 15 uhlíkových atomů, alkoholy, obsahující až 4 uhlíkové atomy a polyglykoly s molekulovou hmotností až 1000, odvozené až od C₄-glykolů.

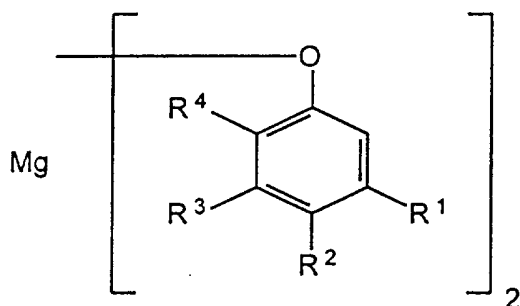
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že se alespoň jako část inertního organického rozpouštědla použije aromatický uhlovodík nebo chlorovaný aromatický uhlovodík.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačený tím**, že se jako aromatický uhlovodík použije toluen nebo xylen.

5. Způsob podle některého z nároků 2 až 4, **vyznačený tím**, že se jako korozpouštědlo použije alkohol, obsahující až 4 uhlíkové atomy.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačený tím**, že se jako alkohol, obsahující až 4 uhlíkové atomy, použije methanol.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačený tím**, že magnesiumbishydrokarbyloxid má obecný vzorec

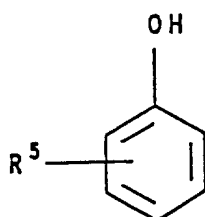


ve kterém každý z R¹, R², R³ a R⁴ nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačený tím**, že alkylová skupina, cykloalkylová skupina, aralkylová skupina, arylová skupina, alkarylová skupina, alkoxy-skupina, aryloxy-skupina nebo acylová skupina, které mohou být významy obecných symbolů R¹, R², R³ a R⁴, obsahují 5 až 22 uhlíkových atomů.

9. Způsob podle nároku 7 nebo 8, **vyznačený tím**, že R⁴ znamená atom vodíku.

10. Způsob podle nároku 7, **vyznačený tím**, že magnesiumbisfenoxid je odvozen od fenolu obecného vzorce 3



(3),

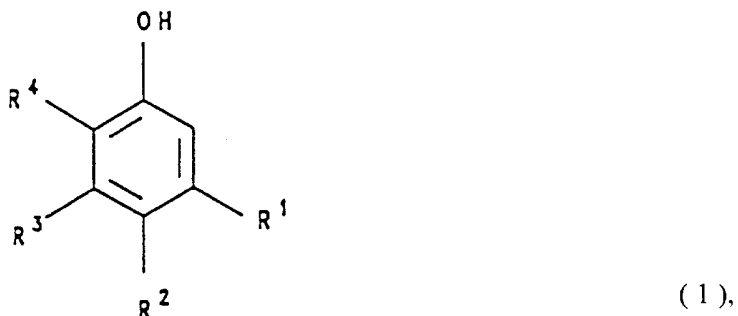
ve kterém R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 22 uhlíkových atomů.

11. Způsob podle nároku 9, **vyznačený tím**, že R^5 znamená alkylovou skupinu, obsahující 7 až 12 uhlíkových atomů.

12. Způsob podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačený tím**, že se jako magnesiumbishydrokarbyloxid použije magnesiumbishydrokarbyloxid, který je produktem reakce magnesiumalkoxidu obecného vzorce 7



ve kterém R^6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, až se dvěma mol fenolu obecného vzorce 1



ve kterém každý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , nezávisle jeden na druhém, znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu, alkoxy-skupinu, aryloxy-skupinu nebo acylovou skupinu, obsahující až 36 uhlíkových atomů.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačený tím**, že se jako magnesiumbishydrokarbyloxid použije magnesiumbishydrokarbyloxid, který je produktem reakce magnesiumalkoxidu s 0,9 až 2 mol fenolu na 1 mol magnesiumalkoxidu.

14. Způsob podle nároku 13, **vyznačený tím**, že se jako magnesiumbishydrokarbyloxid použije magnesiumbishydrokarbyloxid, který je produktem reakce magnesiumalkoxidu s 1,5 až 2 mol fenolu na 1 mol magnesiumalkoxidu.

15. Způsob podle některého z nároků 12 až 14, **vyznačený tím**, že se jako magnesiumalkoxid použije magnesiummethoxid.

16. Způsob podle některého z nároků 1 až 15, **vyznačený tím**, že se jako sloučenina, uvolňující formaldehyd, použije paraformaldehyd.

17. Způsob podle některého z nároků 1 až 16, **vyznačený tím**, že množství použitého formaldehydu nebo použité sloučeniny, uvolňující formaldehyd, činí alespoň 2 mol HCHO na 1 mol fenolu, přítomného v magnesiumbishydrokarbyloxidu.

18. Způsob podle nároku 17, **vyznačený tím**, že molární poměr formaldehydu k fenolu v magnesiumbishydrokarbyloxidu je roven 2 až 3.

19. Způsob podle některého z nároků 2 až 18, **vyznačený tím**, že se korozpouštědlo použije v množství nejvýše 5 mol na 1 mol magnesiumbishydrokarbyloxidu.

20. Způsob podle nároku 19, **v y z n a ě n ý t í m**, že se korozpouštědlo použije v množství 1 až 2 mol na 1 mol magnesiumbishydrokarbyloxiidu.

5 21. Způsob podle některého z nároků 1 až 20, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jako magnesiumbishydrokarbyloxid použije magnesiumbis-(4-nonylfenoxid).

22. Způsob podle některého z nároků 1 až 21, **v y z n a ě n ý t í m**, že se reakce provádí při teplotě 60 až 130 °C.

10

Konec dokumentu

15