



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 633 ✓

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03 04 81
(21) PV 2529-81

(51) Int. Cl.³ C 07 C 47/565

(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu ZIKÁN VIKTOR ing.CSc.,
ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom.chem.
EICHLER JAROSLAV, PRAHA

(54) Způsob výroby 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu

Způsob výroby 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu alkalickou solvolýzou 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu za přítomnosti katalyzátoru kysličníku měďnatého a izolace vzniklého tituliného produktu.

Vynález se týká způsobu výroby 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu, a to alkalickou solvolýzou 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu. Titulní sloučenina je základním meziproduktem syntézy trimethoprimu, důležité součásti kombinovaných sulfonamidových přípravků, klinicky aplikovaných při terapii různých infekčních chorob.

K reakcím popsaného typu se obecně používá práškovité mědi jako katalyzátoru odštěpování bromu za současné náhrady hydroxylovou skupinou. K solvolýze 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu (J.A. Pearle, D.L. Beyer, J.Am.Chem.Soc. 74, 4262, 1952) bylo použito práškovité mědi, čerstvě připravené podle R.Q. Brewstera a T. Groeninga, Org. Syntheses Coll.Vol.II., 444, 1946, a to ve značném množství, asi 1/3 hmotnosti výchozího 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu. Rovněž byly zapotřebí velmi drastické reakční podmínky, a to práce v autoklávu při teplotě 200 až 210 °C. Po odstranění dehtovitých podílů vzniklých při reakci byla získána zpracováním reakční směsi velmi malá množství kyseliny 5-bromvanilové, kyseliny vanilové, vanilinu a guajakolu a rovněž velmi malé množství 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu. V jiné práci bylo použito jako katalyzátoru běžně komerčně dostupné práškovité mědi (DOS 2 248 338). Udané výtěžky solvolýzy jsou 83,3 % teorie, čistota produktu není definována.

Při soustavném studiu podmínek solvolýzy bylo shledáno, že průběh a výtěžky solvolýzy 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu na 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd jsou závislé na jakosti použitého katalyzátoru. Tak například při použití měděného prášku, čerstvě připraveného podle Brewstera a Groeninga, solvolýza neprobíhá vůbec nebo jenom velmi pomalu a s nízkými výtěžky. Rovněž tehdy, když byla připravena aktivní měď reakcí měďnatých iontů s práškovitým železem a použita čerstvá pro solvolýzu, reakce probíhala pomalu a s nízkými výtěžky.

Při semikvantitativním hodnocení jednotlivých druhů zkoušené práškovité mědi bylo zjištěno, že reprodukovatelné výtěžky poskytovala jenom taková měď, která byla na svém povrchu převážně zoxidována na kysličník měďnatý. Sérií systematických pokusů se potom podařilo prokázat, že hlavním nositelem katalytické aktivity pro solvolýzu bromu při této reakci je kysličník měďnatý a že reakce probíhá se srovnatelnými standardními výtěžky, které umožňují její hladký převod do technického měřítka.

Na základě uvedených poznatků byl vypracován způsob výroby 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu alkalickou solvolýzou 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu, za přítomnosti katalyzátoru, způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se solvolýza provádí v prostředí vodného roztoku alkalického kovu, s výhodou hydroxidu sodného, v množství 3 až 10 ekvivalentů, s výhodou 6 až 8 ekvivalentů, vztaženo na výchozí 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd, v přítomnosti kysličníku měďnatého a stop komplexních měďnatých iontů jako katalyzátoru, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu reakční směsi, po ukončení reakce se reakční směs okyselí na pH 3 až 4, kapalný podíl po filtraci s aktivním uhlím se odpaří do sucha a z odparku se izoluje

3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd extrakcí organickým, s vodou nemísitelným rozpouštědlem, například ze skupiny aromatických nebo halogenovaných alifatických uhlovodíků s 1 až 2 atomy uhlíku, jako toluenem nebo dichlorethanem, a odpařením rozpouštědla.

Jako katalyzátoru je možné používat kysličníku měďnatého připraveného přímo v reakční směsi nebo mimo reakční směs, a to v množství 2 až 6 mol. %, s výhodou 4 mol. %. Vodného roztoku hydroxidu sodného se účelně používá v hmotnostní koncentraci 15 až 25 %, s výhodou 18 až 20 %.

Při provedení způsobu podle vynálezu je možno, jak již bylo výše zmíněno, používat kysličníku měďnatého jako takového nebo připraveného přímo v reakční směsi. To lze uskutečnit tak, že se do roztoku hydroxidu sodného, před zahájením vlastní reakce, přikape roztok měďnatých iontů, s výhodou roztok síranu měďnatého. Vznikne lazurově modrý roztok, který varem po dobu asi dvou hodin poskytne velmi jemně rozptýlený vločkovitý kysličník měďnatý. Při vlastním provedení reakce není třeba vyčkat této skutečnosti a je možno ihned přidat 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd. Po 27 h varu pod zpětným chladičem, za míchání v atmosféře dusíku, je reakce ukončena. Při jiné alternativě provedení se připraví jemně rozptýlený kysličník měďnatý tak, že se k přípravě použije jen asi dvojnásobek potřebného množství hydroxidu sodného, vztaženo na použité množství měďnatých iontů (tj. 4 ekvivalenty) a obvyklé množství vody. V tomto případě, již po několika minutách varu, se vyloučí jemně rozptýlený kysličník měďnatý, který potom slouží jako katalyzátor solvolýzy. Ve všech třech případech, tj. při použití kysličníku měďnatého jako takového nebo při použití kysličníku měďnatého připraveného v reakční směsi, je supernatant modře zbarven komplexními měďnatými ionty.

Izolace vzniklého 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu byla popsána extrakcí toluenu za horka v extraktoru (DOS 2 248 338), trvající 48 h. Avšak ani po této době není extrakce úplně dokončena. Proto (bez újmy na výtěžcích) byl reakční objem pro solvolýzu snížen na polovinu a při vlastním zpracování reakční směsi bylo zařazeno výhodné opatření spočívající v tom, že se reakční směs po okyselení minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou, s filtrací s odbarvovacím uhlím za horka odstraní něco dehtovitých barevných látek a filtrát se odpaří ve vakuové rotační odparce do sucha. Odparek se potom extrahuje vhodným vroucím organickým rozpouštědlem, nejlépe 1,2-dichlorethanem, spojené extrakty se odpaří ve vakuu do sucha a je-li zapotřebí, získaný 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd se překrystaluje z téhož rozpouštědla. Tak se doba potřebná k izolaci získaného produktu z původních asi 56 h zkrátí asi na 8 h, což je podstatný ekonomický přínos.

Kromě síranu měďnatého lze používat i jiných měďnatých solí, samozřejmě takových, které poskytují varem v roztoku hydroxidu alkalického kovu kysličník měďnatý.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Do roztoku 122,4 g hydroxidu sodného v 750 ml vody se po zahřátí na 50 °C přikape ze míchání roztok 4,0 g krystalického síranu měďnatého ve 40 ml vody. Po zvýšení teploty na cca 70 °C se ke vzniklé lazurově modré kapalině přidá 100,0 g 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu a v atmosféře dusíku se směs uvede do varu pod zpětným chladičem. V této fázi reakční směs zhoustne, asi po 2 h varu řídne a barví se do žluta, později do žlutozelena až temně hnědozelena. Po 12 h varu se zpravidla vše rozpustí. Po 27 h varu se reakční směs ochladí na 70 °C a okyslí 250 ml konc. kyseliny chlorovodíkové na pH 3 až 4. Po přidání aktivního uhlí se ještě za horka odsaje a filtrát se odpaří ze sníženého tlaku do sucha. Odparek se extrahuje 4 x po 500 ml vroucího dichlorethanu. Spojené extrakty se odpaří ze sníženého tlaku do sucha. Získá se 66,5 g světle okrově žlutého produktu o t.t. 130 až 132 °C (91,38 % teorie). Podle argentometrické titrace a plynové chromatografie obsahuje produkt 99,5 % hm. 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu.

Příklad 2

Pracuje se stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že místo přípravy kysličníku měďnatého in situ v reakční směsi se použije 1,4 g kysličníku měďnatého. Zpracování, izolace a výtěžek jsou stejné jako v příkladu 1.

Příklad 3

Pracuje se stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že se napřed připraví kysličník měďnatý tak, že se roztok síranu měďnatého nejprve připustí k takovému množství roztoku hydroxidu sodného, které obsahuje dva ekvivalenty, potom se směs asi 15 minut povaří, po částečném ochlazení se přidá zbytek roztoku hydroxidu sodného a 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd. Zpracování, izolace a výtěžek jsou stejné jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehydu alkalickou solvolýzou 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu, za přítomnosti katalyzátoru, vyznačující se tím, že solvolýza provádí v prostředí vodného roztoku alkalického kovu s výhodou hydroxidu sodného, v množství 3 až 10 ekvivalentů, s výhodou 6 až 8 ekvivalentů, vztaženo na výchozí 3-brom-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd, v přítomnosti kysličníku měďnatého a stop komplexních měďnatých iontů jako katalyzátoru, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu reakční směsi, po ukončení reakce se reakční směs okyselí na pH 3 až 4, kapalný podíl po filtraci s odbarvevacím uhlím se odpaří do sucha a z odparku se izoluje 3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd extrakcí organickým, s vodou nemísitelným rozpouštědlem, například ze skupiny aromatických nebo halogenovaných alifatických uhlovodíků s 1 až 2 atomy uhlíku, jako toluenem nebo dichlorethanem, a odpařením rozpouštědla.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá kysličníku měďnatého připraveného přímo v reakční směsi.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá kysličníku měďnatého připraveného mimo reakční směs.
4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3 vyznačující se tím, že se používá kysličníku měďnatého v množství 2 až 6 mol %, s výhodou 4 mol %.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá vodného roztoku hydroxidu sodného v hmotnostní koncentraci 15 až 25 %, s výhodou 18 až 20 %.