

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3717933号
(P3717933)

(45) 発行日 平成17年11月16日(2005.11.16)

(24) 登録日 平成17年9月9日(2005.9.9)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 C 205/44

C O 7 C 205/44

C O 7 C 201/12

C O 7 C 201/12

C O 7 C 201/16

C O 7 C 201/16

請求項の数 10 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平8-510633	(73) 特許権者	オリオン・ユキチュメ オサケ ユキチュ ア
(86) (22) 出願日	平成7年9月20日(1995.9.20)		フィンランド共和国、フィン・O2200 エスポー、オリオン・チエ 1
(65) 公表番号	特表平10-505849	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太
(43) 公表日	平成10年6月9日(1998.6.9)	(74) 代理人	弁理士 佐木 啓二
(86) 国際出願番号	PCT/FI1995/000513	(72) 発明者	ベックストレム、レイヨ ヨハネス フィンランド共和国、フィン・O0360 ヘルシンキ、ポウタメンチエ 14 エ フ 68
(87) 国際公開番号	W01996/009274		
(87) 国際公開日	平成8年3月28日(1996.3.28)		
審査請求日	平成14年8月6日(2002.8.6)		
(31) 優先権主張番号	9419274.7		
(32) 優先日	平成6年9月23日(1994.9.23)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		
		審査官 関 美祝	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの新規な製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドを、塩化亜鉛、水および塩化水素からなる試薬と反応させることを特徴とする3, 4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの製造方法。

【請求項 2】

塩化亜鉛の量が3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド1kgあたり1.5kg～2.5kgであることを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項 3】

塩化亜鉛の量が3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド1kgあたり2.5kg～4kgであることを特徴とする請求の範囲第2項記載の方法。

【請求項 4】

塩酸の量が塩化亜鉛1kgあたり0.17L～0.6Lであり、塩酸の濃度が10%～40%であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項 5】

塩酸の量が塩化亜鉛1kgあたり0.22L～0.4Lであり、塩酸の濃度が10%～40%であることを特徴とする請求の範囲第4項記載の方法。

【請求項 6】

塩酸の濃度が10%～40%であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項 7】

塩酸の濃度が20%～38%であることを特徴とする請求の範囲第6項記載の方法。

【請求項8】

温度が70℃～130℃であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項9】

温度が80℃～110℃であることを特徴とする請求の範囲第8項記載の方法。

【請求項10】

粗生成物をさらにトルエンから結晶化することを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、5位が置換された3-ニトロカテコール構造を有する薬学的に重要ないくつかの化合物、たとえばエンタカポン (entacapone)、の重要な合成中間体である、3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの新規な製造方法に関する。

3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの既知の製造方法はいずれも4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの脱メチルにもとづいている。最も古い方法 (ヘイダック (Hayduck)、エフ ケム バー (F. Chem. Ber.) 36 (1903)、p.2930) では試薬として塩酸を用いている。この方法では、出発物質および (または) 生成物が工程のあいだに分解 (decompose) し、その結果収率が減少するため、適用が不可能である。また、この工程では不純な生成物 (融点106℃) が生成し、反応は加圧下で行なわなければならない。

改良された方法が、EP237929およびGB2200109に記載されている。この方法では塩酸のかわりに臭化水素酸を用いている。この方法の特有の問題は環状の臭素化不純物 (おそらく2-ブロモ-3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド) および特定されていない茶色がかった黒色の (brownish black) 不純物が生成することである。さらに、この方法および前記塩酸にもとづく方法は、反応を完結させると不純物の量が非常に増加するという共通の (common) 問題を有している。脱メチルを行わずに完結したばあい、生成する3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドはかなりの (some) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒドを含有している。この不純物は除去するのがきわめて困難であり、そのため3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドはさらなる処理に適さなくなる。

3番目の方法がPCT特許出願の国際公開第93/00323号パンフレットに記載されている。この方法は水酸化リチウムとチオフェノールまたは2-メルカプトベンゾチアゾールとの組み合わせ (combination) を用いた極性非プロトン性溶媒中での脱アルキルにもとづいている。この方法 (procedure) には反応媒体中での生成物の分解に関する問題はないので、反応を完結させることができる。この方法により純粋な3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドの製造が可能になるが、なおその大規模な工業的利用が困難となる問題がたくさんある。まず、反応中に有機試薬および高価な水酸化リチウムが消費されるため、再循環することができない。つぎにこの工程では極性非プロトン性溶媒を別の有機溶媒および水と併用しなければならない。複数の溶媒を再循環するあいだ、2種の有機溶媒を相互に分離し、かつ極性非プロトン性溶媒をさらに利用するために充分乾燥させる方法を必要とする。

本発明は驚くべき観察 (observation) にもとづいており、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドを、塩化亜鉛、水および塩化水素を含有する試薬で切断 (cleave) して3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドを形成するものである。脱アルキル反応を促進するためにルイス酸として塩化亜鉛を使用できることは、たとえばルイス酸を用いてアルキルアリアルエーテル類を切断できることが知られていても驚くべきことである (バット、エム ヴィ (Bhatt, M. V.) およびクルカーニ、エス ユー (Kulkarni, S. U.)、シンセシス (Synthesis) (1983)、p.249; バーウェル、アールエル (Burwell, R. L.)、ケミカル レビューズ (Chem. Rev.) 54 (1954)、p.615; カー-エフ ヴェーデマイヤー イン メト-デン デア オルガニッシェン ヘミー (フーベン-ヴァイル) (K.-F. Wedemeyer in Methoden der Organischen Chemie (Houben-We

10

20

30

40

50

yl))、Vol 6/1c、pp.340-358、ゲオルク チーメ フェルラーク (Georg Thieme Verlag)、シュツットガルト (Stuttgart) 1976)。

反応を水性条件下で行ないうることも異例 (exceptional) である。ここに記載する方法は 3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドに特異的 (specific) であり、4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒドには適用できず、使用される条件下では事実上不活性である。この発見は驚くべきである。なぜなら酸が触媒する (acid catalyzed) 普通の脱アルキルにおいてエトキシ基はメトキシ基に比べて反応性が低いと報告されているからである (カー-エフ ヴェーデマイヤー イン メトードン デア オルガニッシェン ヘミー (フーベン-ヴァイル)、Vol 6/1c、p.314、ゲオルク チーメ フェルラーク、シュツットガルト 1976)。

本工程は単純 (simple) であり、試薬類が安価でかつ容易に再循環できる。さらに、残存した出発化合物 3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒドは 1 回の結晶化で容易に除去されるため、高純度の生成物がえられる。反応は水中で行なってもよく、有機溶媒は不要である。工程のあいだに消費される試薬は塩化水素だけである。反応後混合物を水で希釈し、生成物を濾過して生成物を単離する。生成物はさらに従来の有機溶媒、好ましくはトルエンを用いて結晶化することにより精製してもよい。塩化亜鉛は濾液から蒸発乾固することにより回収できる。蒸発させる前に濾液を酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出して有機不純物を除去することが有利である。蒸発させた後の塩化亜鉛を融解することもでき、この工程により有機不純物が消失 (destroy) する。

本工程は以下の条件を用いて行なえばうまくいく：塩化亜鉛の量は、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド 1 kg あたり好ましくは 1.5 kg ~ 2.5 kg であり、最も好ましくは 2.5 kg ~ 4 kg である。塩酸の量は、塩化亜鉛 1 kg あたり好ましくは 0.17 L (リットル) ~ 0.6 L であり、最も好ましくは 0.22 L ~ 0.4 L である。反応混合物に加える塩酸の濃度は好ましくは 10% ~ 40% であり、最も好ましくは 20% ~ 38% である。温度は好ましくは 70°C ~ 130°C であり、最も好ましくは 80°C ~ 110°C である。

出発物質の調製

3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド：発煙硝酸 (22.0 mL) を 3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (83.0 g) のジクロロメタン (400 mL) の攪拌された溶液に 5 ~ 10°C で加えた (速度 約 1.5 mL/分)。そののち、混合物を 3°C で 30 分間攪拌し、濾過した。生成物をジクロロメタンおよび水で洗浄し、50°C にて真空内で (in vacuo) 乾燥した。収量 77.8 g (73.7%)。

実施例

3, 4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド：3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド (20.0 g)、塩化亜鉛 (60.0 g) および塩酸 (37%、15 mL) の混合物を 90°C で 17 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、ついで 3°C に冷却した。1 時間後生成物を濾過し、冷水で洗浄した。生成物を 100°C にて真空内で乾燥し、粗生成物 16.5 g (95.1%) をえた。この粗生成物をトルエン (275 mL) および活性炭 (2.0 g) と混合し、えられた混合物を 45 分間還流した。熱溶液を濾過し、3°C に冷却した。1 時間後生成物を濾過し、冷トルエンで洗浄した。ついで 50°C にて真空内で乾燥し、純水な 3, 4-ジヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド 12.6 g (72.6%) をえた (融点 146 ~ 148°C)。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭62-294638 (JP, A)
特公昭46-006619 (JP, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C201/12

C07C205/44

CA(STN)

REGISTRY(STN)