



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 59/52

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

633 513

① Gesuchsnummer: 5895/78

② Anmeldungsdatum: 30.05.1978

④ Patent erteilt: 15.12.1982

⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1982

⑦ Inhaber:
Imperial Chemical Industries Limited, London
SW1 (GB)

⑦ Erfinder:
Philip Neil Edwards, Macclesfield/Ches (GB)

⑦ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤ Verfahren zur Herstellung von p-Hydroxyphenylelessigsäure.

⑤ p-Hydroxyphenylelessigsäure wird durch chemische oder katalytische Reduktion von p-Hydroxymandelsäure hergestellt. Das Produkt ist ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung des β -adrenergetischen Blockierungsmittels Atenolol.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von p-Hydroxyphenylessigsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man p-Hydroxymandelsäure oder ein Alkalisalz hiervon reduziert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion durch katalytische Massnahmen ausgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion mit Hilfe von Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators ausgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es bei einer Temperatur bis zu 80°C und bei atmosphärischem Druck ausgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart einer Mineralsäure ausgeführt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart von Chloridionen ausgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Chloridionen in Form von Salzsäure oder eines Metallchlorids verwendet werden.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Metallchlorid Natrium- oder Kaliumchlorid verwendet wird.
9. Verfahren nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart von Salzsäure ausgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion durch chemische Massnahmen ausgeführt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion mit unterphosphoriger Säure oder einem Salz derselben oder mit einem Chrom(II)-salz ausgeführt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsverfahren mit Hilfe eines Chrom(II)-salzes ausgeführt wird, das in situ durch Reduktion eines Chrom(III)-salzes mit sich in einer Säure lösendem Zink hergestellt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es durch Verwendung von Chrom(III)-chlorid und sich in wässriger Schwefelsäure lösendem Zinkstaub ausgeführt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die p-Hydroxymandelsäure in Form von Natrium-p-hydroxymandelat-monohydrat verwendet wird.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von p-Hydroxyphenylessigsäure, welches dadurch ausgeführt wird, dass man p-Hydroxymandelsäure oder ein Alkalisalz hiervon reduziert.

Die Reduktion kann durch katalytische Massnahmen ausgeführt werden, beispielsweise mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators. Sie kann aber auch durch chemische Massnahmen ausgeführt werden, beispielsweise durch die Verwendung von unterphosphoriger Säure oder eines Salzes davon oder durch die Verwendung eines Chrom(II)-salzes.

Die katalytische Hydrierung kann bei einer Temperatur bis zu 80°C und bei atmosphärischem Druck ausgeführt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Mineralsäure, wie z.B. Salzsäure, ausgeführt.

Es wird besonders bevorzugt, das Hydrierungsverfahren in Gegenwart von Chloridionen durchzuführen, welche die

unerwünschte Hydrierung des Benzolrings verringern. Die Chloridionen können durch Salzsäure oder durch ein Metallchlorid, beispielsweise Natrium- oder Kaliumchlorid, vorzugsweise in Gegenwart einer starken Säure, geliefert werden.

Ein bevorzugtes chemisches Reduktionsverfahren kann mit Hilfe eines Chrom(II)-salzes ausgeführt werden, das in situ durch Reduktion eines Chrom(III)-salzes, wie zum Beispiel Chrom(III)-chlorid, mit sich in einer Säure lösendem Zink, beispielsweise mit sich in wässriger Schwefelsäure lösendem Zinkstaub, hergestellt wird.

Die als Ausgangsmaterial verwendete p-Hydroxymandelsäure ist eine bekannte Verbindung, sie wird jedoch am zweckmässigsten in Form des Natrium- oder Kalium-p-hydroxymandelat-monohydrats erhalten, wie es in der GB-PS Nr. 1 576 331 beschrieben ist.

Wie oben festgestellt, ist p-Hydroxyphenylessigsäure ein wertvolles chemisches Zwischenprodukt. Insbesondere ist sie ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung ihres Amids, das seinerseits wieder ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung des β -adrenergetischen Blockierungsmittels p-(2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)phenylacetamid (Atenolol) darstellt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

0,5 g eines 5%igen Palladium-auf-Holzkohle-Katalysators werden zu einem Gemisch aus 4,5 g Natrium-p-hydroxymandelat-monohydrat, 25 ml Wasser und 6 ml konzentrierter wässriger Salzsäure zugegeben, worauf das Gemisch magnetisch gerührt und bei einem Druck von 1 at und einer Temperatur von 75°C hydriert wird, wobei eine Englehard Mark II-Hydrierungsüberwachungsvorrichtung verwendet wird. Nach 4 st hört die Wasserstoffaufnahme auf, worauf die heisse Lösung filtriert wird. Der pH des Filtrats wird auf 3 eingestellt, und das Gemisch wird auf 10 ml konzentriert, abgekühlt und filtriert. Das Produkt wird mit Kochsalzlösung und eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise wird p-Hydroxyphenylessigsäure mit einem Fp von 145 - 147°C in einer Ausbeute von 85% erhalten.

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 16,4 l einer 65%igen (G/V) wässrigen Chrom(III)-chlorid-Lösung und 7,5 l einer 78 gew. %igen wässrigen Schwefelsäure wird auf 35°C erhitzt und dann sehr rasch zu einem gerührten Gemisch aus 16,6 kg Natrium-p-hydroxymandelat-monohydrat, 10,4 kg Zinkstaub, 28 l Wasser und 0,35 l Paraffinöl (zur Verhinderung des Schäumens), das auf 50°C erhitzt worden ist, zugegeben. Das gerührte Gemisch wird dann auf 80°C erhitzt, worauf weitere 10 l einer 78 gew. %igen wässrigen Schwefelsäure während 90 min zugegeben werden. Das gerührte Gemisch wird weitere 75 min auf 80°C erhitzt und dann filtriert. Der feste Rückstand besteht aus p-Hydroxyphenylessigsäure und wird in einer Ausbeute von 97%, bezogen auf das Natrium-p-hydroxymandelat, erhalten.

Beispiel 3

Ein gerührtes Gemisch aus 21,1 g Natrium-p-hydroxymandelat-monohydrat, 52 g Kaliumhypophosphit, 2,2 ml 50%iger (G/V) wässriger unterphosphoriger Säure und 10 ml Wasser wird 22 st auf Rückflusstemperatur (Innentemperatur 143°C) erhitzt und dann abgekühlt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Methylisobutylketon extrahiert. p-Hydroxyphenylessigsäure, die sich in einer Ausbeute von 67% bildet, wird aus dem Extrakt durch übliche Massnahmen isoliert.