

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT**



(11) **158459 B**

(21) Patentansøgning nr.: 2123/78

(51) Int.Cl.⁵ **C 07 C 59/52**

(22) Indleveringsdag: 12 maj 1978

(41) Alm. tilgængelig: 13 nov 1979

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED; Thames House North; Millbank; London SW1P 4QG, GB

(72) Opfinder: Philip Neil *Edwards; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af p-hydroxyphenyleddikesyre**

(56) Fremdragne publikationer

FR pat. nr. 990288

SE freml. skrift nr. 368001

Andre publikationer. Beilstein, vol. 10, 190, 4. oplag

Beilstein, vol. 10, I, 82 4., oplag

DK 158459 B

Opfindelsen angår en hidtil ukendt reduktionsproces til fremstillingen af p-hydroxyphenyleddikesyre, som er et værdifuldt kemisk mellemprodukt.

5 Fra Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, bind 10, side 190 og bind 10, I, side 82 er det kendt at fremstille 4-hydroxyphenyleddikesyre enten ved diazotering af 4-aminophenyleddikesyre eller ved reaktionen af 4-methoxymandelsyre eller 4-methoxymandelnitril med hydrogenjodid eller ved reduktionen af
10 4-hydroxyphenylglyoxylsyre med enten hydrogenjodid eller zink og saltsyre. Fra fransk patentskrift nr. 990.288 er det også kendt at reducere 3,4-dimethoxymandelsyre til 3,4-dimethoxyphenyleddikesyre under anvendelse af hydrogen og en palladiumkatalysator. I eksempel 3 i patentskriftet beskrives reduktionen af α -hydroxyhomoveratrinsyre til homoveratrinsyre ved
15 hjælp af hydrogen i nærværelse af en palladiumkatalysator. Trods det høje udbytte (90-95% anføres) er anvendelsen af gasformigt hydrogen ikke attraktivt i industriel målestok. Den foreliggende opfindelse er rettet mod reduktion af en α -hydroxyphenyleddikesyre i vandige omgivelser ved en temperatur, som
20 ikke overstiger 80°C, og reduktionen finder sted på et kommercielt anlæg (60 l - skala) med et udbytte på 97%. Fra svensk patentskrift nr. 368.001 er det kendt at omdanne 2-chlorphenyleddikesyre til 2-hydroxyphenyleddikesyre under anvendelse
25 af et kobbersalt som katalysator.

Det har nu vist sig, at p-hydroxyphenyleddikesyre kan fremstilles i et udbytte på over 90% ved reduktion af p-hydroxymandelsyre under anvendelse af et chromosalt.

30

Dette opnås ifølge opfindelsen, der tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af p-hydroxyphenyleddikesyre, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravenes kendetegnende del anførte.

35

Den kemiske reduktionsproces kan hensigtsmæssigt gennemføres ved hjælp af et chromosalt fremstillet in situ ved reduktion

af et chromisalt, f.eks. chromichlorid med zink, der opløses i en syre, f.eks. under anvendelse af zinkpulver i vandig svovlsyre.

5 p-hydroxymandelsyren, der anvendes som udgangsmateriale, er en kendt forbindelse. En meget hensigtsmæssig form af denne syre er imidlertid natrium- eller kaliumsaltet deraf i form af et monohydrat, hvilket salt kan anvendes direkte i fremgangsmåden ifølge opfindelsen uden isolation af den frie syre. Saltet
10 kan opnås som beskrevet i dansk patentansøgning nr. 2121/78.

Som angivet ovenfor er p-hydroxyphenyleddikesyre et værdifuldt kemisk mellemprodukt og er specielt et værdifuldt mellemprodukt til anvendelse ved fremstillingen af dets amid, som igen
15 er et værdifuldt mellemprodukt til fremstillingen af det β -adrenergiske blokerende middel p-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)phenylacetamid (atenolol).

Opfindelsen illustreres nærmere af følgende eksempel .

20

Eksempel

En blanding af 65% vægt/volumen vandig chromichloridopløsning (16,4 liter) og 78% vægt/vægt vandig svovlsyre (7,5 liter) opvarmes til 35°C og sættes derpå meget hurtigt til en omrørt
25 blanding af natrium-p-hydroxymandelatmonohydrat. (16,6 kg), zinkpulver (10,4 kg), vand (28 liter) og paraffinolie (0,35 liter, anvendt til at hindre skumning), som opvarmes til 50°C. Den omrørte blanding opvarmes derpå til 80°C, og yderligere
30 78% vægt/vægt vandig svovlsyre (10 liter) tilsættes i løbet af 90 minutter. Den omrørte blanding opvarmes til 80°C i yderligere 75 minutter og filtreres derpå. Den faste rest består af p-hydroxyphenyleddikesyre og fås i et udbytte på 97% baseret på anvendt natrium-p-hydroxymandelat.

35

P a t e n t k r a v .

5 1. Fremgangsmåde til fremstilling af p-hydroxyphenyleddikesyre, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer p-hydroxymandelsyre ved hjælp af et chromosalt.

10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den kemiske reduktion gennemføres ved hjælp af et chromosalt fremstillet in situ ved reduktion af et chromisalt med zink, der opøses i en syre.

15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den gennemføres ved anvendelse af chromichlorid og zinkpulver, der opløses i vandig svovlsyre.

20 4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at p-hydroxymandelsyren tilvejebringes i form af natrium-p-hydroxymandelatmonohydrat.

20

25

30

35