

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 121 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 03667
(22) A bejelentés napja: 1992. 06. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
91/13431 1991. 06. 20. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FI 92/00192
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/00323

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 205/44
C 07 C 201/12

(40) A közzététel napja: 1994. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Honkanen, Erkki, Espoo (FI)
Lindholm, Stig, Helsinki (FI)

(73) Szabadalmas:

Orion-Yhtymä Oy, Espoo (FI)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehid előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehid előállítására. Az eljárás lényege, hogy 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehidet egy erős nukleofil ágenssel reagáltatnak, amelyet úgy állítanak elő, hogy egy aromás merkaptovegyületet egy erős

szerves vagy szervetlen alkálifém tartalmú bázissal, például lítium-hidroxiddal reagáltatnak. A reagáltatást megemelt hőmérsékleten hajtják végre, aprotikus poláris oldószert használva. A reagáltatást ugyanakkor előnyösen közömbös atmoszférában hajtják végre.

A találmány tárgya új, javított eljárás 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehyd előállítására, mely vegyület köztitermékként hasznosítható számos gyógyászati fontos pirokatehin-származék előállításában.

A 2 200 109 számú nagy-britanniai közrebocsátási iratban és a 237 929 számú európai szabadalmi leírásban ismertetnek egy eljárást 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehyd előállítására, amelynek során 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehydet tömény vizes hidrogén-bromid-oldatban visszafolyató hűtő alkalmazásával forralnak. Ennek az eljárásnak számos olyan hátránya van, amelyek az eljárást iparilag alkalmazhatatlanná teszik. Így például a hidrogén-bromid súlyos korróziós problémákat okoz, illetve meléktermékként 2-bróm-3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehyd és sötét színű bomlási termékek képződését segíti elő, mely vegyületek gátolják az előállítani kívánt 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehyd tisztítását. Az ugyan-csak melléktermékként képződő toxikus gázalakú metilbromid felszabadulása is súlyos problémát jelent.

Meglehető módon felismertük, hogy a fenti hátrányok kiküszöbölhetők, ha a dezalkilezési reakciót erős nukleofil reagens használatával hajtjuk végre. Előnyösen a nukleofil reagens egy aromás merkaptovegyületből, például tiofenolból, 2-, 3- vagy 4-amino-tiofenolból, 2-, 3- vagy 4-tiokrezolból, 1- vagy 2-tionaftolból vagy 2-merkaptobenzotiazolból leszármaztatható tiolát-anion. A tiolát-aniont előnyösen egy erős szerves vagy szervetlen bázis, például egy alkálifém-hidroxid, -hidrid vagy -amid alkalmazásával állítjuk elő. Különösen előnyösek a lítiumtartalmú bázisok.

Célszerű a reagáltatást inert atmoszférában végrehajtani, miáltal megelőzhetjük a diszulfid típusú szennyeződések képződését. A reagáltatást előnyösen egy aprotikus poláros oldószerben, így például 1-metil-2-pirrolidinonban, N,N-dimetil-formamidban vagy N,N-dimetil-acetamidban hajtjuk végre, csökkentett vagy normális nyomáson 80 °C és 160 °C közötti hőmérsékleteken, előnyösen 130 °C körül.

A találmány szerinti eljárás kiválóan alkalmas ipari megvalósításra, minthogy az alkalmazott reagensek könnyen hozzáférhetők, beszerzési árak alacsony, nem korrózióvak és könnyen kezelhetők. A felhasznált oldószerek könnyedén keringtethetők, ugyanakkor nem képződnek toxikus gázok.

Hansson és Wickberg a Synthesis, 3, 193 (1976) szakirodalmi helyen ismertetik aromás éterek szelektív dezalkilezését. A szerzők olyan reakciókat írnak le, amelyeknél a demetilezés szelektív a para- és különösen az orto-helyzetben, eltérően a jelen találmánytól, ahol a metilcsoport meta-helyzetben van a két elektro-negatív csoport, azaz a formil- és a nitrocsoport vonatkozásában. Feutril és Mirrington a Tetrahedron Letters, 16, 1327-1328 (1970) szakirodalmi helyen leírják a 4-bróm-3-metil-anizolt demetilezését, ahol a metilcsoport szintén para-helyzetben van.

A találmány szerinti eljárást a következő példákban kívánjuk bemutatni.

1. példa

Nitrogéngáz-atmoszférában 130 °C-on 20 g 4-hidro-

xi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehyd, 5,4 g lítium-hidroxid, 12 ml tiofenol és 40 ml 1-metil-2-pirrolidinon keverékét 2 órán át keverjük, majd 90 °C-ra lehűtjük. Ezután a reakcióelegyhez 125 ml vizet, 40 ml heptánt és 30 ml erős sósavat adunk, majd szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-on tartjuk 2 órán át, majd szűrést végzünk. A kiszűrt csapadékot 20 ml hideg vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 16,52 g (88,9%) mennyiségben 135-137 °C olvadáspontú 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehydet kapunk.

2. példa

Nitrogéngáz-atmoszférában 130 °C-on 15 g 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehyd, 4,1 g lítium-hidroxid, 9 ml tiofenol és 25 ml 1-metil-2-pirrolidinon keverékét 2 órán át keverjük, majd 100 °C-ra lehűtjük és 50 ml jégecetet illetve 30 ml tömény sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd 0 °C-on tartjuk 2 órán át. Szűrés után a kiszűrt anyagot 20 ml hideg vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 11,38 g (81,7%) mennyiségben a 135-137 °C olvadáspontú 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehydet kapjuk.

3. példa

Nitrogéngáz-atmoszférában 15 g 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehyd, 3,7 g lítium-hidroxid, 13 g 2-merkaptobenzotiazol, 40 ml 1-metil-2-pirrolidinon és 30 ml toluol keverékét vízelválasztó feltétellel ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd 80 °C-ra lehűtjük. 150 ml víz és 20 ml toluol adagolása után a reakcióelegyet félórán át keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk és a toluolos fázist elöntjük. A vizes fázishoz 45 ml tömény sósavoldatot adunk, majd az így kapott savas elegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. 0 °C-on 2 órán át való hűtést követően szűrést végzünk, majd a kiszűrt csapadékot 20 ml hideg vízzel mossuk és szárítjuk. Így 12,64 g (90,7%) mennyiségben a 135-137 °C olvadáspontú 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehydet kapjuk.

4. példa

150 g 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldehyd, 280 ml 1-metil-2-pirrolidinon, 39 g lítium-hidroxid és 90 ml tiofenol keverékét csökkentett nyomáson 3 órán át 130 °C-on tartjuk, és a desztillátumot gyűjtjük. A reakcióelegyet ezután 100 °C-ra lehűtjük, a nyomást kiegyenlítjük, ezt követően pedig 1000 ml forró vizet és 250 ml tömény sósavoldatot adagolunk. Az így kapott keverék szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd 0 °C-on 2 órán át állni hagyjuk. Szűrés után a kiszűrt anyagot 200 ml hideg vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 15,2 g (96,9%) mennyiségben a 135-137 °C olvadáspontú 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehydet kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 3,4-dihidroxi-5-nitro-benzaldehyd előállítására, azzal jellemezve, hogy 4-hidroxi-3-metoxi-5-

nitro-benzaldehidet egy aromás merkaptovegyület lítiumsójával reagáltatunk aprotikus poláris oldószerben 80 °C és 160 °C közötti hőmérsékleten.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás merkaptovegyületként 2-merkaptobenzotiazolt használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás merkaptovegyületként tiofenolt használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást közömbös atmoszférában hajtjuk végre.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aprotikus poláris oldószerként 1-metil-2-pirrolidinont használunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást 130 °C-on hajtjuk végre.