PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2009-271**
(22) Přihlášeno: **29.04.2009**
(40) Zveřejněno: **04.08.2010**
(Věstník č. 31/2010)
(47) Uděleno: **25.06.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.08.2010**
(Věstník č. 31/2010)

(11) Číslo dokumentu:
301 934
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:
C07C 253/24 (2006.01)
C07C 253/32 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 255/49 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 94/19317 A; US 2004/0024239 A; US 5 824 817 A.
Chemical Engineering Journal 133 (2007) 59–68; XP022125066.

(73) Majitel patentu:
Univerzita Pardubice, Pardubice, CZ
(72) Původce:
Růžička Aleš Doc. Ing. Ph.D., Sázava, CZ
Weidlich Tomáš Ing. Ph.D., Lázně Bohdaneč, CZ
(74) Zástupce:
RNDr. Kateřina Hartvichová, Na Bělidle 3, Praha 5, 15000

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy alkoxybenzonitrilů

(57) Anotace:
Příprava alkoxybenzonitrilů z dobře dostupných hydroxybenzaldehydů jako výchozích surovin, založená na přípravě příslušného hydroxybenzaldoximu, který se buď syntetizuje a izoluje v odděleném kroku nebo syntetizuje bez izolace přímo v reakční směsi používané pro alkylaci a dehydrataci. Reakční směs používaná pro alkylaci a dehydrataci hydroxybenzaldoximu obsahuje di(C_1 až C_4)alkylkarbonát (složka A), polární aprotické rozpouštědlo (složka D) a bázi (složka E) v molárním poměru hydroxybenzaldoxim : A : D : E = 1 : 2 až 20 : 20 až 200 : 1 až 20, případně i C_1 až C_4 alkohol (složka B) v molárním poměru do 20 dílů složky B na jeden díl hydroxybenzaldoximu. Alkylace a dehydratace hydroxybenzaldoximu probíhá při teplotách 125 až 200 °C za současného oddestilovávání těkavých složek.

CZ 301934 B6

Způsob přípravy alkoxybenzonitrilů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy alkoxybenzonitrilů, které jsou používány jako syntetické intermediáty zejména pro výrobu léčiv, agrochemikálií, kapalných krystalů a technických chemikálií.

Dosavadní stav techniky

Alkoxybenzonitrily patří k látkám používaným jako syntetické intermediáty pro výrobu léčiv, agrochemikálií, kapalných krystalů a dalších technických chemikálií.

Dosud známé metody přípravy alkoxybenzonitrilů (I) jsou založeny na čtyřech klíčových výchozích surovinách, kterými j sou (viz Schéma 1):

1. halogenované tolueny (cesta 1)
2. hydroxybenzoové kyseliny (II) (cesta 2)
3. hydroxybenzaldehydy (III) (cesta 3)
4. alkoxyaromáty (IV) (cesta 4)

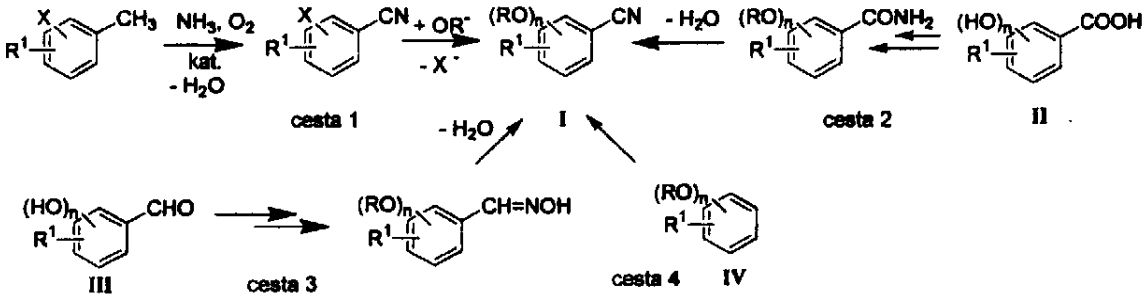


Schéma 1

Syntetická cesta 1 je založena na nukleofilní aromatické substituci halo genu 2– nebo 4–halogenbenzonitrilu alkoxyskupinou (Mann, G.; Hartwig, J. F.; J. Org. Chem.; 62; 16; 1997; 5413–5418; Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; J. Am. Chem. Soc.; 119; 14; 1997; 3395–3396; Arvela, R. K.; Leadbeater N. E.; J. Org. Chem.; 68; 23; 2003; 9122–9125). Příslušné 2– nebo 4–halogenbenzonitrily jsou snadno dostupné amoxidací příslušných halogentoluenů, takže tento postup je vhodný pro velkotonážní výrobu 2– a 4–alkoxybenzonitrilů. V případě, kdy R^1 není vodík nebo halogen, však tento postup selhává, protože příslušné halogenbenzonitrily nejsou amoxidační reakcí dostupné (Chi, Huang; Qiong, Zheng; Chongwen, Xu; Guangyong, Xie; Yuanyin, Chen; Synth. Commun.; 29; 3; 1999; 547–550; Suvorov, B. V.; Zh. Org. Khim.; 4; 1968; 1609–1613; Bukeikhanov, N. R. Doklady Chemistry; 178; 1968; 58–62 Doklady Akademii Nauk SSSR; 178; 1968; 591–594).

Syntetické cesty 2 a 3 pro přípravu alkoxybenzonitrilů vycházející z hydroxybenzoových kyselin a z hydroxybenzaldehydů jsou založeny na alkylaci hydroxyskupin, následné přípravě vhodných derivátů alkoxybenzoových kyselin, jako jsou alkoxybenzamidy, alkoxybenzoáty či samotné alkoxybenzoové kyseliny, či vhodných derivátů alkoxybenzaldehydů a dále na jejich dehydrataci působením dehydratačních činidel.

Jednou z výchozích látek pro syntézu alkoxybenzonitrilů jsou z přírodních zdrojů nebo Kolbe–Schmidtovou syntézou (Smith, M. B.; March J.; March´s Advanced Organic Chemistry, Wiley,

6th. Ed., New Jersey, 2007, 724) z fenolů dostupné hydroxybenzoové kyseliny (II) (Schéma 1, cesta 2). Hlavní nevýhodou tohoto postupu je však to, že počet synteticky jednoduše dostupných hydroxybenzoových kyselin je omezený, protože Kolbe–Schmidtova reakce probíhá pouze s fenoly, které nejsou substituovány elektronakceptorními skupinami (Smith, M. R; March J.; March´s Advanced Organic Chemistry, Wiley, 6th. Ed., New Jersey, 2007, 724).

Syntetická cesta 3 vychází ze snadno dostupných hydroxybenzaldehydů, které lze izolovat z přírodních zdrojů nebo syntetizovat formylací fenolů (Smith, M. B.; March J.; March´s Advanced Organic Chemistry, Wiley Ed., 6th. Ed., New Jersey, 2007, 724). Hydroxybenzaldehydy se pak v několika krocích alkylují na alkoxybenzaldehydy, převedou se na alkoxybenzaldoximy a dehydratují na alkoxybenzonitrily.

Syntéza alkoxybenzaldehydů z hydroxybenzaldehydů je založena na alkylaci pomocí vhodných alkylačních činidel jako jsou halogenalkany (Eynde, J. J. V.; Mailleux, I.; Synth. Commun.; 31; 1; 2001; 1–8.; Prajapati, A. K.; Thakkar, Viral; Bonde, Nilesh; Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A: Molecular Crystals and Liquid Crystals; 393; 2003; 41–48.; Ndayikengurukiye, H.; Jacobs, S.; Tachelet, W.; Looy, J. Van Der; Pollaris, A.; Tetrahedron; 53; 40; 1997; 13 811–13 828), dialkylsulfáty (Nath, Swadhin; Bhattacharyya, Anjan; Sengupta, P. K.; J. Indian Chem. Soc.; 60; 1983; 801–802.; Cao, Yu–Qing; Pei, Ben–Gao; Synth. Commun.; 30; 10; 2000; 1759–1766), estery sulfonových kyselin (Kanewskaja; Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany); 271; 1933; 462–465), kvartérní amoniové hydroxidy (Rodionow; Fedorowa; Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany); 1928; 119). Tyto postupy produkují značná množství solí jako vedlejších produktů, dialkylsulfáty a halogenalkany jsou toxické.

Přímé postupy syntézy alkoxybenzonitrilů z alkoxybenzaldehydů jsou možné, ale vyžadují speciální a drahá činidla nebo často v technologické praxi neobvyklé použití mikrovlnného ohřevu. Mezi činidla schopná z alkoxybenzaldehydů přímo produkovat alkoxybenzonitrily patří *N,O*–bis-(trifluoracetyl)hydroxylamin v pyridinu (Pomeroy; C.; J. Am. Chem Soc.; 81; 1959; 6 340), *S,S*–dimethylsulfimid (Georg, G. I.; Pfeifer, S. A.; Tetrahedron Lett.; 26; 23; 1985; 2739–2742) nebo difenylsulfimid (Furukawa, Naomichi; Fukumura, Mitsuo; Akasaka, Takeshi; Yoshimura, Toshiaki; Oae, Shigeru; Tetrahedron Lett.; 21; 1980; 761–762), 4–amino–4,6–dihydro–3,6,6–trimethyl–1*H*–cyclopenta–1,2,4–triazin–5,7–dimethyldikarboxylát (Neunhoeffer, Hans; Diehl, Werner; Karafiat, Ute; Liebigs Ann. Chem. 1989; 105–110), *O*–(2–aminobenzoyl)hydroxylamin v přítomnosti komplexu BF_3–Et_2O (Reddy, P.S.N.; Reddy, P.P.; Synth. Commun. 18; 16–17; 1988; 2179–2182), vodný amoniak v přítomnosti síranu nikelnatého a peroxodisíranu draselného (Yamazaki, Shigakazu; Yamazaki, Yasuyuki; Chem. Lett.; 4; 1990; 571–574).

Dalšími činidly pro přímou přeměnu alkoxybenzaldehydů na alkoxybenzonitrily v kyselém prostředí jsou hydrochlorid hydroxylaminu v hexamethylfosfortriamidu za spolupůsobení mikrovlnného záření (Chakraborti, Asit K.; Kaur, Gurmeet; Tetrahedron; 55; 46; 1999; 13 265–13 268), hydrochlorid hydroxylaminu a oxidy železa za zvýšené teploty (Bajpai, Anu R.; Deshpande, Abhay R; Samant, Shriniwas D.; Synth. Commun.; 30; 15; 2000; 2785–2792), hydrochlorid hydroxylaminu a kyselina šťavelová (Chandrasekhar, Sosale; Gopalaiah, Kovuru; Tetrahedron Lett.; 44; 40; 2003; 7437–7440), hydrochlorid hydroxylaminu, kyselina *p*–toluensulfonová a síranu hořečnatý v toluenu (Ganboa, I.; Palomo, C.; Synth. Commun. 13; 3; 1983; 219–224) nebo hydrochlorid hydroxylaminu v přítomnosti anhydridů či halogenidů kyselin jako jsou acetanhydrid (Khadse, B. G.; Lokhande, S. R.; Bhamaria, R. P.; Prabhu, S. R.; Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry; 26; 1–12; 1987; 856–860), acetylchlorid (Sarvari, M. H.; Synthesis; 5; 2005; 787–790) kyselina mravenčí a hydrogensíran sodný na silikagelu a spolupůsobení mikrovlnného záření (Feng, Jun–Cai; Liu, Bin; Dai, Li; Bian, Ning–Sheng; Synth. Commun.; 28; 20; 1998; 3 765–3 768.; Das, Biswanath; Madhusudhan, P.; Venkataiah, R; Synlett; 10; 1999; 1569–1570.; Veverkova, Eva; Toma, Stefan; Synth. Commun.; 30; 17; 2000; 3109–3114.; Das, Biswanath; Ramesh, C.; Madhusudhan, P.; Synlett; 11; 2000; 1599–1600.; Dewan, Sharwan K.; Singh, Ravinder; Kumar, Anil; Synth. Commun.; 34; 11; 2004; 2025–

2030), ftalanhydrid (Wang, Eng–Chi; Lin, Gow–Juin; Tetrahedron Lett.; 39; 23; 1998; 4047–4050), methansulfonylchlorid (Sharghi, Hashem; Sarvari, Mona Hosseini; Synthesis; 2; 2003; 243–246), oxalylchlorid (Movassagh, Barahman; Fazeli, Azadeh; Synth. Commun.; 37; 4; 2007; 625–630), diethylchlorofosfát $(EtO)_2POCl$ Zhu, Jia–Liang; Lee, Fa–Yen; Wu, Jen–Dar; Kuo, Chun–Wei; Shia, Kak–Shan; Synlett; 8; 2007; 1317–1319). Nutnost použít dehydratační činidlo, které eliminuje ze vznikajícího alkoxybenzaldoximu vodu, s sebou přináší vznik stechiometrického množství vedlejších produktů, které navíc mohou značně komplikovat izolaci vznikajícího alkoxybenzonitrilu.

Přímá přeměna alkoxybenzaldehydů na alkoxybenzonitrily je možná i v alkalickém prostředí, publikovány byly reakce solí hydroxylaminu v pyridinu za současné dehydratace oximu za vysoké teploty (Saednya, Akbar; Synthesis; 3; 1982; 190–191.; Kumar, H. M. Sampath; Reddy, R. V. Subba; Reddy, P. Tirupathi; Yadav, J. S.; Synthesis; 4; 1999; 586–587.; Chakraborti, Asit K.; Kaur, Gurmeet; Tetrahedron; 55; 46; 1999; 13 265–13 268.; Ali, Sayyed Iliyas; Nikalje, Milind D.; Dewkar, Gajanan K.; Paraskar, Abhimanyu S.; Jagtap, H. S.; Sudalai, A; J. Chem. Res., Synopses; 1; 2000; 30–31.; Ballini, Roberto; Fiorini, Dennis; Palmieri, Alessandro; Synlett; 12; 2003; 1841–1843.; Movassagh, Barahman; Shokri, Salman; Tetrahedron Lett.; 46; 40; 2005; 6 923–6 925.; Gaikwad, Digambar D.; Renukdas, Sameer V.; Kendre, Babasaheb V.; Shisodia, Suresh U.; Borade, Ravikumar M.; Shinde, Praveen S.; Chaudhary, Sunil S.; Pawar, Rajendra P.; Synth. Commun.; 37; 2; 2007; 257–259.; Britsun, V. N.; Esipenko, A N.; Lozinskii, M. O.; Chemistry of Heterocycl. Comp. 42; 5; 2006; 693–697, ISSN: 0009–3122; Khim. Geterotsikl. Soed.; 42; 5; 2006; 787–791.; Arques, A; Molina, P.; Soler, A; Synthesis; 9; 1980; 702–704).

Přímá přeměna alkoxybenzaldehydů na alkoxybenzonitrily byla popsána i působením hydrochloridu hydroxylaminu v přítomnosti komplexů přechodných a nepřechodných kovů (Yang, Soon Ha; Chang, Sukbok; Org. Lett. 3; 26; 2001; 4 209–4 212.; Fujiwara, Hiroshi; Ogasawara, Yoshiyuki; Yamaguchi, Kazuya; Mizuno, Noritaka; Angew. Chem., Int. Ed.; 46; 27; 2007; 5202–5205.; Tsuji, Chiho; Miyazawa, Etsuko; Sakamoto, Takeshi; Kikugawa, Yasuo; Synth. Commun.; 32; 24; 2002; 3871–3879).

Místo hydroxylaminu lze pro přeměnu alkoxybenzaldehydů na alkoxybenzonitrily použít i reakci s amoniakem v přítomnosti oxidačních činidel jako je peroxid vodíku za katalýzy chloridem měďnatým (Erman, Mark B.; Snow, Joe W.; Williams, Melissa J.; Tetrahedron Lett.; 41; 35; 2000; 6749–6752.; Chen, Fen–Er; Fu, Han; Meng, Ge; Cheng, Yu; Lue, Yin–Xiang; Synthesis; 11; 2000; 1519–1520), *N*–bromsukcinimid (Bandgar, B. P.; Makone, S. S.; Synth. Commun.; 36; 10; 2006; 1347–1352), elektrolytickou oxidací na anodě (Okimoto, Mitsuhiro; Chiba, Toshiro; J. Org. Chem. 53; 1; 1988; 218–219), reakcí s amoniakem v plynné fázi při 280 až 430 °C na katalyzátorech na bázi oxidů kovů (Card, Roger J.; Schmitt, J. Lawrence; J. Org. Chem.; 46; 1981; 754–757), účinkem chloridu amonného v pyridinu oxidací kyslíkem v přítomnosti mědi při 60 °C (Capdevielle, P.; Lavigne, A; Maumy, M.; Synthesis; 6; 1989; 451–452), amoniakem a dusitanem sodným v přítomnosti síry při 100 °C (Sato,. Ryu; Ityoh, Kaoru; Itoh, Kazumi; Nishina, Hironori; Goto, Takehiko; Saito, Minoru; Chem. Lett.; 1984; 1913–1916), amoniakem a 2–jodoxybenzoovou kyselinou v acetonitrilu (Arote, Nitin D.; Bhalerao, Dinesh S.; Akamanchi, Krishnacharya G.; Tetrahedron Lett.; 48; 21; 2007; 3651–3653; Telvekar, Vikas N.; Patel, Kavit N.; Kundaikar, Harish S.; Chaudhari, Hemchandra K.; Tetrahedron Lett.; 49; 14; 2008; 2213–2215), vodným roztokem amoniaku s následnou oxidací 1,3–diiodo–5,5–dimethylhydantoinem (Iida, Shinpei; Togo, Hideo; Tetrahedron; 63; 34; 2007; 8274–8281) nebo jodem (Shie, Jiun–Jie; Fang, Jim–Min; J. Org. Chem.; 72; 8; 2007; 3141–3144.; Ren, Yi–Ming; Zhu, Yi–Zhong; Cai, Chun; J. Chem. Res., Synopses; 1; 2008; 18–19), působením azidu sodného a kyseliny sírové v benzenu (McEwen et al.; J. Am. Chem. Soc.; 74; 1952; 1168, 1169), nebo azidu a chloridu hlinitého (Suzuki, Hitomi; Nakaya, Chie; Synthesis; 7; 1992; 641–642), trimethylsilylazidem a chloridem zinečnatým (Nishiyama, Kozaburo; Oba, Makoto; Watanabe, Akio; Tetrahedron; 43; 4; 1987; 693–700), případně azidu sodného v přítomnosti dalších činidel (Elmorsy, Saad S.; El–Ahi, Abdel–Aziz S.; Soliman, Hanan; Amer, Fathy A.; Tetrahedron Lett.; 36; 15; 1995; 2639–2640), reakcí s nitroethanem v přítomnosti octanu sodného (Karmarkar,

Sanjay N.; Kelkar, Shriniwas L.; Wadia, Murzban S.; Synthesis; 5; 1985; 510–512), reakcí s tosylátem $PhNHCO_2NH_2$ (Coskun, Necdet; Arikan, Nevin; Tetrahedron; 55; 40; 1999; 11 943–11 948). Všechny výše uvedené postupy sice zkracují syntézy z hydroxybenzaldehydů, ale používaná činidla jsou toxická, korozivní, takže vyžadují použití nákladného výrobního zařízení. Proto tyto postupy nacházejí uplatnění pro laboratorní přípravu alkoxybenzonitrilů. I u těchto postupů platí, že množství vznikajících vedlejších produktů je značné, což navíc může komplikovat rafinaci alkoxybenzonitrilů.

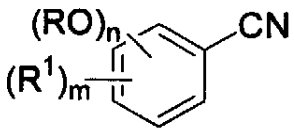
Proto je obvyklejší, že se využívá standardní postup syntézy alkoxybenzonitrilů založený na přeměně alkoxybenzaldehydů na odpovídající benzaldoximy reakcí s hydroxylaminem ve vodném ethanolu (Buck J. S., Ide W. S.: Org. Synth. Coll. Vol. 2, (1943) 622, Vol. 15 (1935) 85).

Alkoxybenzonitrily lze připravit 4. cestou přímo z alkoxyaromátů Friedel–Craftsovou acylací obvykle za katalýzy silnými Lewisovými kyselinami jako je $AlCl_3$ působením málo stabilního a toxického chlor– nebo bromkyanu (Scholl; Noerr; Chem. Ber.; 33; 1900; 1056.; Karrer; Rebmann; Zeller; Helvetica Chim. Acta; 3; 1920; 266), fulminátu rtuťnatého, který je běžně používán jako třaskavina (Scholl; Kremper; Chem. Ber.; 36; 1903; 652), velmi toxického kyanidu sodného (Rauniyar, G.; Thomalla, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 2; 1989; 156–167.; Suzuki, Nobutaka; Shimazu, Kazuo; Ho, Toshikuni; Izawa, Yasuji; J. Chem. Soc., Chem. Commun.; 24; 1980; 1253–1255) nebo arylkyanátu ArOCN (Buttke, K.; Reiher, T.; Niclas, H.–J.; Synth. Commun.; 22; 15; 1992; 2237–2243.; Buttke, K.; Niclas, H.–J.; J. Prakt. Chem.; 338; 7; 1996; 681–683). Cesta 4 má však dvě hlavní nevýhody. Použití tohoto postupu vede ke vzniku vedlejších produktů v množství vyšším než odpovídá stechiometrii. Tímto postupem jsou dostupné pouze 4– a 2–alkoxybenzonitrily, navíc získávané ve směsi, která může být problematicky dělitelná.

Dosud známé způsoby přípravy alkoxybenzonitrilů mají řadu nevýhod, hlavními nevýhodami jsou mnohastupňový syntetický postup obvykle vyžadující izolace meziproduktů a produkce značného množství vedlejších produktů, které se podle současné národní i evropské legislativy stávají nebezpečným odpadem.

Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy alkoxybenzonitrilu obecného vzorce I



(I),

kde R znamená nezávisle C_1 až C_4 alkyl,

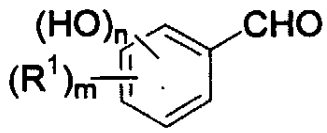
n je celé číslo z intervalu 1 až 3,

R^1 je nezávisle vybráno ze skupiny zahrnující atom halogenu, C_1 až C_{16} alkyl, cyklopentyl, cyklohexyl, C_1 až C_6 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, C_6 až C_{10} aryl, azoskupinou nebo vinylskupinou připojený aryl nebo heteroaryl s 2 až 10 atomy uhlíku a 1 až 5 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující N, S, O a

m je celé číslo z intervalu 0 až 2,

přičemž je–li $n > 1$, mohou být R stejná nebo různá, a je–li $m > 1$, mohou být R^1 stejná nebo různá,

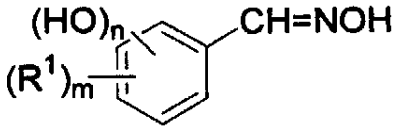
jehož podstata podle vynálezu spočívá v tom, že se na hydroxybenzaldehyd obecného vzorce III



(III),

kde R^1, n a m mají vpředu uvedený význam,

působí činidlem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylamin a sůl hydroxylaminu s kyselinou sírovou nebo chlorovodíkovou za vzniku oximu hydroxybenzaldehydu (hydroxybenzaldoximu) obecného vzorce IIIb



(IIIb),

kde R^1, m a n mají vpředu uvedený význam,

přičemž hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb se izoluje nebo neizoluje,

a následně se na hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb působí činidlem složeným ze směsi di(C_1 až C_4)alkylkarbonátu (složka A), polárního aprotického rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující C_1 až C_2 *N,N*–dialkylamidy mravenčí, šťavelové nebo octové kyseliny, sulfolan, *N*–methylpyrrolidon, *N,N'*–dimethylimidazolidin–2–on a *N,N,N',N'*–tetraalkylmočovinu (složka D) a báze vybrané ze skupiny zahrnující hydroxidy, C_1 až C_4 alkoholáty, uhličitany a fosforečnany alkalických kovů a kovů alkalických zemin nebo soli karboxylových kyselin s délkou uhlovodíkového řetězce C_2 až C_4, jako je např. kyselina octová, s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin (složka E) ve vzájemném molárním poměru hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb : A : D : E = 1 : 2 až 20 : 20 až 200 : 1 až 20, s výhodou dále činidlo obsahuje C_1 až C_4 alkohol (složka B) v poměru do 20 molárních dílů složky B na jeden molární díl sloučeniny obecného vzorce IIIb.

Dialkylkarbonát (složka A) je s výhodou vybraný ze skupiny tvořené organickými karbonáty s alkyly o délce C_1 až C_4. Alkoholy (složka B) jsou s výhodou methanol, ethanol, *n*–propylalkohol nebo *n*–butylalkohol.

Reakce hydroxybenzaldoximu s reakčním činidlem se s výhodou provádí za teploty varu reakční směsi za stálého oddestilovávání těkavých podílů až do 200 °C do zreagování veškerého hydroxybenzaldoximu, typicky v rozmezí teploty reakční směsi 125 až 180 °C.

Ze získané reakční směsi se připravený alkoxybenzonitril obecného vzorce I izoluje oddestilováním těkavých podílů za sníženého tlaku s nebo bez předchozího oddělení nerozpuštěných anorganických solí s použitím sedimentace a/nebo filtrace. Přečištění alkoxybenzonitrilu obecného vzorce I z destilačního zbytku se provádí krystalizací z vhodného rozpouštědla, vakuovou destilací nebo destilací s vodní parou. Vhodným rozpouštědlem pro krystalizaci se rozumí voda nebo její směs s alkoholy jako jsou methanol, ethanol, *n*–propylalkohol, isopropylalkohol, dále pak alkany s rozvětveným nebo nerozvětveným uhlovodíkovým řetězcem jako jsou hexan, heptan, oktan, isooktan, a cykloalkany jako jsou cyklohexan, methylcyklohexan a jejich směsi, dále *n*–butylalkohol a jeho izomery.

Hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb lze syntetizovat přímo in situ v reakční směsi, bez izolace z reakční směsi, tak, že se do reaktoru předloží síran nebo hydrochlorid hydroxylaminu, činidlo obsahující složky A až E v poměru stejném jako je uvedeno výše a hydroxybenzaldehyd obecného vzorce III. Reakce se provádí za stejných podmínek jako je uvedeno výše.

Postup podle tohoto vynálezu odstraňuje nedostatky výše uvedených dosavadních postupů založených na příslušných hydroxybenzaldehydech jako výchozí surovině snadno dostupné i z obnovitelných zdrojů, kterými byly technologická náročnost způsobená nutností izolace, rafinace meziproduktů, práce s nebezpečnými činidly a produkce stechiometrického množství vedlejších produktů.

Velmi významnou výhodou námi navržené metody je, že pro alkylaci a současně dehydrataci lze použít reakční směs obsahující málo toxické, málo korozivní a současně snadno recyklovatelné sloučeniny bez negativního vlivu na výtěžek syntetizovaného alkoxybenzonitrilu. Reakce je ukončena, když v reakční směsi není dle TLC detekovatelný alkoxybenzaldoxim, který při reakci vzniká jako meziprodukt, obvykle po 12 až 48 hodinách reakce.

Způsobem přípravy podle vynálezu bylo připraveno více než 20 alkoxybenzonitrilů obecného vzorce I obsahujících substituenty s různými vlastnostmi (donory elektronů, akceptory elektronů, hydrofobní a hydrofilní substituenty). Výtěžky přečištěných alkoxybenzonitrilů obecného vzorce I se pohybovaly v rozmezí 58 až 80 % teoretického výtěžku, vztaženo na výchozí hydroxybenzaldehydy. U všech syntetizovaných alkoxybenzonitrilů byly body tání a NMR spektra srovnána s publikovanými údaji.

Způsob přípravy alkoxybenzonitrilů podle vynálezu má oproti dosavadním postupům řadu předností: zejména výrazně zjednodušuje dosavadní syntetické postupy přípravy alkoxybenzonitrilů, není náročný finančně ani technicky, umožňuje recyklaci přebytku dialkylkarbonátu i všech používaných rozpouštědel, vede k čistým produktům s dobrým výtěžkem, používaná činidla jsou málo toxická a nemají korozivní vlastnosti.

Následující příklady ilustrují tento vynález takovým způsobem, jakým ho lze prakticky provádět. Rozsah tohoto vynálezu však není omezen jen na uvedené příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 4–methoxybenzonitrilu

Ve 40 ml ethanolu bylo za míchání rozpuštěno 12,2 g (0,1 mol) 4–hydroxybenzaldehydu, roztok byl ohřát k varu a k tomuto roztoku byl přidán vodný roztok 8,4 g (0,12 mol) hydroxylamin hydrochloridu v 30 ml 10%. (hmotnostně) roztoku NaOH. Reakční směs byla dále 3 hodiny míchána za laboratorní teploty a následně zahušťována vakuovou destilací při laboratorní teplotě na celkový objem 30 až 35 ml. K destilačního zbytku bylo přidáno 20 ml vody, vyloučený oxim 4–hydroxybenzaldehydu byl převeden na S4 fritu, odsát a promyt 50 ml vody a vysušeno ve vakuové sušárně nad peckovým KOH. Takto bylo získáno 11,6 g (84,7% výtěžek) oximu 4–hydroxybenzaldehydu.

Do kulaté baňky opatřené elektromagnetickým mícháním a teploměrem bylo předloženo 6,85 g (0,05 mol) suchého 4–hydroxybenzaldoximu a 100 ml *N,N*–dimethylacetamidu, směs byla následně míchána až do rozpuštění a ke vzniklému roztoku bylo přidáno 18 g (0,2 mol) dimethylkarbonátu a dále 13,8 g (0,1 mol) práškového K_2CO_3. Vzniklá směs byla s nasazeným sestupným

chladičem opatřeným předlohou a připojením odvzdušnění na sušicí věž plněnou granulovaným bezvodým chloridem vápenatým pro zamezení přístupu vzdušné vlhkosti za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 125 až 150 °C reakční směsi po dobu 12 hodin. Reakční směs byla po ochlazení vakuově destilována při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě maximálně 110 °C destilované reakční směsi. Odparek byl po ochlazení rozmíchán ve 150 ml destilované vody a nerozpustný podíl byl po 1 hodině míchání odfiltrován, vysušen prosáváním vzduchu a převeden do baňky opatřené zpětným chladičem. V této aparatuře byl surový 4–methoxybenzonitril rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–methoxybenzonitrilu byl 4,6 g (tj. 58,5 % teorie počítáno na 4–hydroxybenzaldehyd) s teplotou tání 58 až 60 °C, literatura uvádí 57 až 59 °C (Ortiz–Marciales, M.; Pinero, L.; Ufret, L.; Algarin, W.; Morales, J.; Synth. Commun.;28; 15; 1998; 2807–2812) a 59,5 až 61,5 °C (Rutan, K. J.; Heldrich, F. J.; Borges, L. F.; J. Org. Chem.; 60; 9; 1995; 2948–2950).

Příklad 2

Příprava 4–ethoxybenzonitrilu

4–hydroxybenzaldoxim byl připraven dle postupu uvedeného v Příkladu 1. Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 6,85 g (0,05 mol) suchého 4–hydroxybenzaldoximu, 100 ml *N,N*–dimethylacetamidu, 23,6 g (0,2 mol) dimethylkarbonátu a dále 15,9 g (0,075 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 145 až 155 °C reakční směsi po dobu 40 hodin. Po vakuovém odpaření reakční směsi dosucha při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C byl destilační zbytek naředěn 50 ml destilované vody a nerozpustný podíl byl odfiltrován, vysušen prosáváním vzduchu a převeden do baňky opatřené zpětným chladičem. v této aparatuře byl surový 4–ethoxybenzonitril rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–ethoxybenzonitrilu byl 5,2 g (tj. 59,9 % teorie počítáno na 4–hydroxybenzaldehyd) o teplotě tání 61 až 62 °C, literatura uvádí 60 až 61 °C (Reynaud, P.; Brion, J.–D.; Nguyen–Tri–Xuong, E.; Davrinche, C.; Pieri, F.; Arnold–Guerin, M.–L.; Eur. J. Med. Chem.; 24; 1989; 427–434).

Příklad 3

Příprava 4–propoxybenzonitrilu

4–Hydroxybenzaldoxim byl připraven dle postupu uvedeného v Příkladu 1. Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 3,6 g (0,026 mol) bezvodého K_2CO_3 a 10 ml, 15,3 g (0,125 mol) *n*–propylalkoholu a 10 ml *N,N*–dimethylacetamidu. Směs byla za míchání zahřáta k varu a k této směsi byl přidán roztok vzniklý rozpuštěním 1,54 g (0,01252 mol) suchého 4–hydroxybenzaldoximu ve 30 ml *N,N*–dimethylacetamidu a 4,4 g (0,03 mol) dipropylkarbonátu. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 135 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin. Poté byla ještě horká směs zfiltrována a filtrát byl vakuově odpařen při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C. Destilační zbytek byl následně rozpouštěn v minimálním množství vroucího hexanu, produkt krystalizuje až po ochlazení směsi pod +5 °C. Výtěžek rafinovaného 4–propoxybenzonitrilu byl 1,4 g (tj. 59,5 % teorie počítáno na 4–hydroxybenzaldehyd) o teplotě tání 46 až 48 °C, literatura uvádí 48 °C (Reynaud, P.; Brion, J.–D.; Nguyen–Tri–Xuong, E.; Davrinche, C.; Pieri, F.; Arnold–Guerin, M.–L.; Eur. J. Med. Chem.; 24; 1989; 427–434).

Příklad 4

Příprava 4–butoxybenzonitrilu

Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 4,3 g (0,02 mol) bezvodého K_3PO_4 a 37 ml, 30 g (0,4 mol) *n*–butylalkoholu. Směs byla za míchání zahřát a k varu a k této směsi byl přidán roztok vzniklý rozpuštěním 1,23 g (0,01 mol) suchého 4–hydroxybenzaldoximu ve 100 ml *N,N*–dimethylacetamidu a 17,4 g (0,1 mol) dibutylkarbonátu. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 149 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin. Reakční směs byla za horka zfiltrována a filtráty byly vakuově zahuštěny při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C. Destilační zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a pře čištěn sloupcovou chromatografií. Jako mobilní fáze byl použit hexan–ethylacetát 99:1, jako stacionární fáze silikagel fy. Fluka (Silica gel 60 v množství 50 g na 1 g surového produktu. NMR spektrum izolovaného oleje se shoduje s literaturou (Torraca, K. E.; Huang, X; Parrish, C. A; Buchwald, S. L.; J. Am. Chem. Soc.; 123; 43; 2001; 10 770–10 771). Výtěžek činil 1,56 g (tj. 75,4 % teorie počítáno na 4–hydroxybenzaldehyd).

Příklad 5

Příprava 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu

Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 0,77 g (0,011 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 100 ml *N,N*–dimethylacetamidu a směs byla 15 minut míchána při 100 °C. K tomu bylo přidáno 1,5 g (0,01 mol) vanilinu rozpuštěného v 23,6 g (0,2 mol) dimethylkarbonátu a 15,9 g (0,075 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 145 až 155 °C reakční směsi po dobu 65 hodin. Po vakuovém odpaření reakční směsi dosucha při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C byl destilační zbytek naředěn 50 ml destilované vody a nerozpustný podíl byl odfiltrován, vysušen prosáváním vzduchu a převeden do baňky opatřené zpětným chladičem. V této aparatuře byl surový 4–ethoxy–3–methoxybenzonitril rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu byl 1,05 g (tj. 59,2 % teorie počítáno na vanilin) o teplotě tání 97 až 99 °C, literatura uvádí 100 až 102 °C (Lv, J.–L.; Wang, R.; Liu, D.; Guo, G.; Jing, Y.–K.; Zhao, L.–X; Molecules; 13; 6; 2008; 1427–1440). Dle NMR a elementární analýzy se jedná o čistou látku.

Příklad 6

Příprava 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu s recyklací rozpouštědel, syntéza s použitím čistých rozpouštědel

4–Hydroxy–3–methoxybenzaldoxim byl připraven analogicky postupu uvedenému v Příkladu 1 s výtěžkem 94 %.

Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 2,74 g (0,02 mol) 4–hydroxy–3–methoxybenzaldoximu, 93,5 g *N,N*–dimethylacetamidu, 9,9 g (0,0838 mol) diethylkarbonátu a dále 10,6 g (0,05 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 145 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin a následně byla zahorka zfiltrována přes skládaný filtr. Filtráty byly následně vakuově odpařeny dosucha při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C. Vakuově bylo oddestilováno 92,7 g rozpouštědel, složení vakuového destilátu bylo dle změřeného ^{1}H NMR spektra 94,9 molárních procent *N,N*–dimethylacetamidu a 5,1 molárních procent diethylkarbonátu. Destilační zbytek byl rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu byl 2,6 g (tj. 69 % teorie

počítáno na vanilin) o teplotě tání 99 až 101 °C, literatura uvádí 100 až 102 °C (Lv, J.–L.; Wang, R.; Liu, D.; Guo, G.; Jing, Y.–K.; Zhao, L.–X.; Molecules; 13; 6; 2008; 1427–1440). Dle NMR a elementární analýzy se jedná o čistou látku.

Příklad 7

Příprava 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu s recyklací rozpouštědel, syntéza s použitím jednou recyklovaných rozpouštědel

Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 2,74 g (0,02 mol) 4–hydroxy–3–methoxybenzaldoximu, 93,5 g vakuového destilátu z Příkladu 6, 2,4 g (0,02 mol) diethylkarbonátu a dále 10,6 g (0,05 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 145 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin a následně byla zahorka zfiltrována přes skládaný filtr. Filtráty byly následně vakuově odpařeny dosucha při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C. Vakuově bylo oddestilováno 79,2 g rozpouštědel, složení vakuového destilátu bylo dle změřeného ^{1}H NMR spektra 96,5 molárních procent *N,N*–dimethylacetamidu a 3,4 molárních procent diethylkarbonátu. Destilační zbytek byl rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu byl 2,5 g (tj. 66,3 % teorie počítáno na vanilin) o teplotě tání 98 až 100 °C, literatura uvádí 102 °C (Lv, J.–L.; Wang, R.; Liu, D.; Guo, G.; Jing, Y.–K.; Zhao, L.–X.; Molecules; 13; 6; 2008; 1427–1440). Dle NMR a elementární analýzy se jedná o čistou látku.

Příklad 8

Příprava 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu s recyklací rozpouštědel, syntéza s použitím dvakrát recyklovaných rozpouštědel

Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 2,74 g (0,02 mol) 4–hydroxy–3–methoxybenzaldoximu, 78,6 g vakuového destilátu z Příkladu 7, 19,3 g čerstvého *N,N*–dimethylacetamidu, 5,9 g (0,05 mol) diethylkarbonátu a dále 10,6 g (0,05 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 145 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin a následně byla zahorka zfiltrována přes skládaný filtr. Filtráty byly následně vakuově odpařeny dosucha při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 110 °C. Vakuově bylo oddestilováno 90,2 g rozpouštědel, složení vakuového destilátu bylo dle změřeného ^{1}H NMR spektra 95,2 molárních procent *N,N*–dimethylacetamidu a 4,8 molárních procent diethylkarbonátu. Destilační zbytek byl rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 4–ethoxy–3–methoxybenzonitrilu byl 2,7 g (tj. 71,6 % teorie počítáno na vanilin) o teplotě tání 98 až 101 °C, literatura uvádí 102 °C (Lv, J.–L.; Wang, R.; Liu, D.; Guo, G.; Jing, Y.–K.; Zhao, L.–X.; Molecules; 13; 6; 2008; 1427–1440). Dle NMR a elementární analýzy se jedná o čistou látku.

Příklad 9

Příprava 3,5–di–*terc*–butyl–4–methoxybenzonitrilu

3,5–Di–*terc*–butyl–4–methoxybenzaldoxim byl připraven analogicky postupu uvedenému v Příkladu 1 ve výtěžku 97 %. Do reakční baňky popsané v Příkladu 1 bylo předloženo 6,58 g (0,025 mol) suchého 3,5–di–*terc*–butyl–4–methoxybenzaldoximu, 60 ml *N,N'*–dimethylimidazolidin–2–onu, 9 g (0,1 mol) dimethylkarbonátu a 10,6 g (0,05 mol) bezvodého K_3PO_4. Vzniklá směs byla za míchání temperována olejovou lázní na teplotu 135 až 155 °C reakční směsi po dobu 48 hodin. Poté byla ještě horká směs zfiltrována a filtrát byl vakuově odpařen při tlaku nejvýše 1,6 kPa a teplotě destilované směsi maximálně 130 °C. Destilační zbytek byl

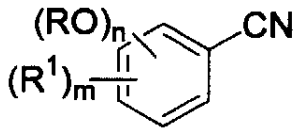
následně rekrystalizován z hexanu. Výtěžek rafinovaného 3,5–di–*terc*–butyl–4–methoxybenzonitrilu byl 4,5 g (tj. 71,1 % teorie počítáno na vanilin) o teplotě tání 74 až 76 °C, literatura uvádí 73 až 75 °C (Cohen; J. Org. Chem.; 22; 1957; 1333).

Průmyslová využitelnost

Alkoxybenzonitrily připravené uvedeným způsobem lze použít jako meziprodukty pro přípravu léčiv pro veterinární i humánní medicínu, agrochemikálie, pro výrobu kapalných krystalů, barviv a pigmentů, a dále jako meziprodukty pro přípravu heterocyklických sloučenin jako jsou např. deriváty thiazolu, 2–oxazolinu, tetrazolů, imidazolů, benzamidinů, pyridinu a thiazolinkarboxylových kyselin.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy alkoxybenzonitrilu obecného vzorce I



(I),

kde R znamená nezávisle C_1 až C_4 alkyl,

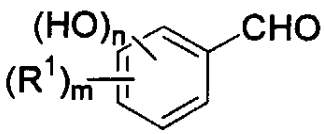
n je celé číslo z intervalu 1 až 3,

R^1 je nezávisle vybráno ze skupiny zahrnující atom halogenu, C_1 až C_{16} alkyl, cyklopentyl, cyklohexyl, C_1 až C_6 alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, C_6 až C_{10} aryl, azoskupinou nebo vinylskupinou připojený aryl nebo heteroaryl s 2 až 10 atomy uhlíku a 1 až 5 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující N, S, O a

m je celé číslo z intervalu 0 až 2,

přičemž je–li n > 1, mohou být R stejná nebo různá a je–li m > 1, mohou být R^1 stejná nebo různá,

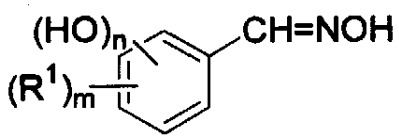
vyznačující se tím, že se na hydroxybenzaldehyd obecného vzorce III



(III),

kde R^1, n a m mají vpředu uvedený význam,

působí činidlem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylamin, hydroxylamin hydrochlorid a síran hydroxylaminu za vzniku hydroxybenzaldoximu obecného vzorce IIIb



(IIIb),

kde R^1, m a n mají vpředu uvedený význam,

přičemž hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb se izoluje nebo neizoluje, a následně se na hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb působí činidlem složeným ze směsi di(C_1 až C_4)alkylkarbonátu (složka A), polárního aprotického rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující C_1 až C_2 *N,N*–dialkylamidy mravenčí, šťavelové nebo octové kyseliny, sulfolan, *N*–methylpyrrolidon, *N,N'*–dimethylimidazolidin–2–on a *N,N,N',N'*–tetraalkylmočovinu (složka D) a báze vybrané ze skupiny zahrnující hydroxidy, C_1 až C_4 alkoholáty, uhličitany a fosforečnany alkalických kovů a kovů alkalických zemin nebo soli karboxylových kyselin s délkou uhlovodíkového řetězce C_2 až C_4 s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin (složka E) ve vzájemném molárním poměru hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb : A : D : E = 1 : 2 až 20 : 20 až 200 : 1 až 20, s výhodou dále činidlo obsahuje C_1 až C_4 alkohol (složka B) v poměru do 20 molárních dílů složky B na jeden molární díl sloučeniny obecného vzorce IIIb.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se reakce hydroxybenzaldoximu obecného vzorce IIIb s činidlem obsahujícím složky A, D, E, s výhodou i složku B, provádí při teplotě reakční směsi v rozmezí 125 až 200 °C do zreagování veškerého hydroxybenzaldoximu.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se z reakční směsi po ukončení reakce izoluje alkoxybenzonitril obecného vzorce I oddestilováním těkavých podílů, přičemž před krokem destilace se případně provede oddělení nerozpustných složek směsi sedimentací a/nebo filtrací, a izolovaný alkoxybenzonitril obecného vzorce I se dále přečistí destilací nebo krystalizací.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hydroxybenzaldoxim obecného vzorce IIIb se v průběhu přípravy neizoluje z reakční směsi.

Konec dokumentu