



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **178298**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 205/44, 201/12

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	934664	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	18.06.92, PCT/FI92/00192
(22) Inng. dag	16.12.93	(85) Videreføringsdag	16.12.93
(24) Løpedag	18.06.92	(30) Prioritet	20.06.91, GB, 9113431
(41) Alm. tilgj.	16.12.93		
(44) Utlegningsdato	20.11.95		

(71) Patentsøker	Orion-yhtymä OY, Orionintie 1, SF-02200 Espoo, FI
(72) Oppfinner	Erkki Honkanen, Espoo, FI Stig Lindholm, Helsingfors, FI
(74) Fullmektig	Onsagers Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte til fremstilling av 3,4-dihydroksy-5-nitrobenzaldehyd**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag En fremgangsmåte til fremstilling av 3,4-dihydroksy-5-nitrobenzaldehyd ved omsetning av 4-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzylaldehyd med en sterk nukleofil agens som kan dannes ved omsetning av en aromatisk merkaptoforbindelse med en sterk organisk eller uorganisk alkali-metallbase såsom litiumhydroksid, er beskrevet. Reaksjonen utføres ved høye temperaturer ved anvendelse av et aprotisk oppløsningsmiddel, og fortrinnsvis i en inert atmosfære.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte til fremstilling av 3,4-dihydrok-sy-5-nitrobenzaldehyd, som er et mellomprodukt i syntesen av en rekke farmasøytisk viktige katekolforbindelser.

GB-A-2200109 og EP 237929 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av 3,4-dihydrok-sy-5-nitrobenzaldehyd, hvor 4-hydrok-sy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd underkastes tilbaketilførsreaksjon i konsentrert bromsyre. Denne fremgangsmåte har mange ulemper som gjør den uakseptabel industrielt. For eksempel forårsaker bromsyre alvorlige korrosjonspro-blemer og fører til dannelsen av biproduktet 2-brom-3,4-dihydrok-sy-5-nitrobenzaldehyd og nedbrytningsprodukter med mørk farge som begge deler virker forstyrrende inn på rensingen av det ønskede 3,4-dihy-droksy-5-nitrobenzaldehyd. Avgivelsen av det giftige gassformede biprodukt metylbromid er også et alvorlig problem.

Det er nå overraskende funnet at de ovennevnte ulemper kan unngås dersom dealkyleringsreaksjonen utføres ved bruk av en sterk nukleofil reagens. Fortrinnsvis er den nukleofile reagens tiolatanion av en aromatisk merkaptoforbindelse såsom tiofenol, 2-, 3- eller 4-aminotio-fenol, 2-, 3- eller 4- tiokresol eller 1- eller 2- tionaftol. Tiolat-anionet blir fortrinnsvis dannet ved bruk av en sterk organisk eller uorganisk base såsom et alkalimetallhydroksid, -hydrid eller -amid. Spesielt foretrukket er litiumbasene.

Det anbefales å utføre reaksjonen i en inert atmosfære, for således å hindre dannelsen av disulfid-urenheter. Reaksjonen utføres fortrinns-vis i et aprotisk polart oppløsningsmiddel, såsom 1-metyl-2-pyrrolidi-non, N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid under redusert eller normalt trykk ved høy temperatur i området 80 - 160 °C, helst ca. 130 °C.

Reaksjonen er meget godt egnet til industriell produksjon fordi reagensene er lett tilgjengelige, billige, ikke-korrosive og letthånd-terlige. Oppløsningsmidlet som anvendes kan lett resirkuleres og der er intet utslipp av giftige gasser.

Eksempel 1

20 g 4-hydrok-sy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd, 5,4 g litiumhydroksid, 12 ml tiofenol og 40 ml NMP (1-metyl-2-pyrrolidinon) ble blandet i to timer ved 130 °C under nitrogenatmosfære. Blandingen ble avkjølt til 90 °C og 125 ml vann, 40 ml heptan og 30 ml sterk saltsyre ble til-satt. Blandingen ble omrørt over natten ved værelsestemperatur, holdt

i to timer på 0 °C , filtrert, vasket med 20 ml kaldt vann og tørket. Utbytte 16,52 g (88,9 %), smp. 135 -137 °C .

Eksempel 2

15 g 4-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd, 4,1 g litiumhydroksid, 9 ml tiofenol og 25 ml NMP ble blandet i to timer ved 130 °C under nitrogenatmosfære. Blandingen ble avkjølt til 100 °C og 50 ml iseddik og 30 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt. Blandingen ble omrørt over natten ved værelsestemperatur, holdt i to timer på 0 °C, filtrert, vasket med 20 ml kaldt vann og tørket. Utbytte 11,38 g (81,7 %), smp. 135 -137 °C.

Eksempel 3

15 g 4-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd, 3,7 g litiumhydroksid, 13 g av 2-merkaptobenzotiazol, 40 ml NMP og 30 ml toluen ble underkastet tilbakeløpskoking med vannseparasjon i 20 timer under nitrogenatmosfære. Blandingen ble avkjølt til 80 °C og 150 ml vann og 20 ml toluen ble tilsatt. Etter omrøring i en halv time ble fasen separert og toluenfasen kassert. Til vannfasen ble der satt 45 ml konsentrert saltsyre. Blandingen ble omrørt over natten i værelsestemperatur, holdt i to timer på 0 °C, filtrert, vasket med 20 ml kaldt vann og tørket. Utbytte 12,64 g (90,7 %), smp. 135-137 °C.

Eksempel 4

150 g 4-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd, 280 ml NMP, 39 g litiumhydroksid og 90 ml tiofenol ble holdt på 130 °C i tre timer under redusert trykk og destillatet ble samlet opp. Blandingen ble avkjølt til 100 °C, trykket normalisert og 1000 ml varmt vann og 250 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt. Blandingen ble omrørt over natten ved værelsestemperatur, holdt i to timer på 0 °C, filtrert, vasket med 200 ml kaldt vann og tørket. Utbytte 135 g (96,9 %), smp. 135-137 °C.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte til fremstilling av 3,4-dihydroksy-5-nitrobenzaldehyd, k a r a k t e r i s e r t v e d at 4-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd i et aprotisk polart oppløsningsmiddel ved en temperatur på 80-160 °C omsettes med litiumsaltet av en aromatisk merkaptoforbindelse.
2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den aromatiske merkaptoforbindelse er 2-merkaptobenzotiazol.
3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den aromatiske merkaptoforbindelse er tiofenol.
4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den utføres i en inert atomsfære.
5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det aprotiske polare oppløsningsmiddel er 1-metyl-2-pyrrolidinon.
6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den utføres ved en temperatur på tilnærmet 130 °C.