

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

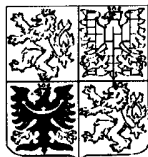
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

800-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 09. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.09.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9419274**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FI95/00513**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/09274**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

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

(71) Přihlášovatel:

ORION-YHTYMÄ OY, Espoo, FI;

(72) Původce:

Bäckström Reijo Johannes, Helsinki, FI;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový způsob přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu

(57) Anotace:

Vynález poskytuje způsob přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu uvedením 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu do reakce s reakčním činidlem obsahujícím chlorid zinečnatý, vodu a chlorovodík.

CZ 800-97 A3

Pril.
VLASTNICTVÍ
PRŮMYŠLOVÉHO
URADU
17 III 97
00510
1 2 9 0 2 0
2-1-1

Nový způsob přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu

Vynález se týká nového způsobu přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu, který je důležitým meziproduktem v syntéze několika farmaceuticky důležitých sloučenin má 5-substituovanou 3-nitrokatecholovou skupinu, antakapon.

Dosavadní stav techniky

Všechny známé způsoby přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu jsou založeny na demethylaci 4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehydu. Nejstarší způsob (Hayduck, F. Chem. Ber. 36 (1903), str. 2930) používá jako reakční činidlo kyselinu chlorovodíkovou. Tento způsob je neaplikovatelný, protože výchozí materiál a/nebo produkt se v průběhu procesu rozkládá, což snižuje výtěžek. Tento způsob rovněž produkuje nečistý produkt (t.j. 106°C) a reakce se musí provádět za zvýšeného tlaku.

Zlepšený způsob je popsán v patentových dokumentech EP 237929 a GB 2200109. Tento způsob používá namísto kyseliny chlorovodíkové kyselinu fluorovodíkovou. Specifickým problémem tohoto způsobu je tvorba kruhové bromované nečistoty (pravděpodobně 2-bromo-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd) a nespecifikované hnědočerné příměsi. Kromě toho tento způsob a výše zmíněný způsob na bázi kyseliny chlorovodíkové sdílí společný problém, kterým je podstatné zvýšení vzniku příměsí, pokud se reakce tlačí k

ukončení. Pokud demethylace neproběhne úplně obsahuje připravený 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd určitý 4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd. Tato nečistota se velmi nesnadno odstraňuje a proto činí tento 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd málo vhodným pro další zpracování.

Třetí způsob byl popsán v PCT patentové přihlášce WO 93/00323. Je založen na dealkylaci používající kombinaci hydroxidu lithného a thiofenolu nebo 2-merkaptobenzothiazolu v polárním aprotickém rozpouštědle. Tento způsob nevykazuje problémy související s rozkladem produktu v reakčním prostředí, takže reakce může být tlačena k ukončení. Způsob umožňuje přípravu čistého 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu, ale ještě stále je spojen s mnoha problémy, které znesnadňují jeho použití v průmyslovém měřítku. Prvním problémem je to, že organické reakční činidlo a drahý hydroxid lithný se v průběhu reakce spotřebují, takže je nelze recyklovat. Druhým problémem je nezbytnost použití polárního aprotického rozpouštědla spolu s dalším organickým rozpouštědlem a vodou. V průběhu recyklování rozpouštědel je nezbytné použít způsob, který vzájemně separuje dvě organická rozpouštědla a způsob, který dostatečně vysuší uvedené aprotické rozpouštědlo pro další použití.

Podstata vynálezu

Vynález je založen na překvapivém zjištění, že 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd může být rozštěpen reakčním činidlem obsahujícím chlorid zinečnatý, vodu a chlorovodík za vzniku 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu. Je překvapením,

za vzniku 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu. Je překvapením, že je možné použít chlorid zinečnatý jako Lewisovu kyselinu pro usnadnění dealkalizační reakce, přestože je známo, že alkylarylethery lze štěpit za použití Lewisovy kyseliny (Bhatt, M. V. a Kulkarni, S. U., *Synthesis* (1983), str. 249; Burwell, R. L. *Chem. Rev.* 54 (1954) str. 615; K. - F. Wedemeyer v *Methoden der organischen Chemie* (Houben - Weyl), sv. 6/1c, str. 340-358, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976).

Rovněž je výjimečné, že reakce může probíhat v přítomnosti vody. Zde popsany způsob je specifický pro 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd a není aplikovatelný na 4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd, který je za použitých podmínek prakticky inertní. Toto zjištění je překvapivé, protože se uvádí, že ethoxyskupina má ve srovnání s methoxyskupinou v obecné kyselinou katalyzované dealkylaci nízkou reaktivitu (K. - F. Wedemeyer v *Methoden der organischen Chemie* (Houben - Weyl), sv. 6/1c, str. 314, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976).

Způsob podle vynálezu je jednoduchý a reakční činidla jsou laciná a snadno recyklovatelná. Kromě toho se pomocí tohoto způsobu získá velmi čistý produkt, protože zbývající výchozí materiál, 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd, je snadno odstranitelný pomocí jednoho krystalizačního kroku. Reakci lze provádět ve vodě; organické rozpouštědlo není zapotřebí. Jediné reakční činidlo, které se v průběhu procesu spotřebuje je chlorovodík. Po ukončení reakce se produkt izoluje naředěním směsi vodou a přefiltrováním produktu. Získaný produkt lze dále čistit krystalizací za použití běžných organických rozpouštědel, výhodně toluenu. Chlorid

zinečnatý lze z filtrátu izolovat odpařováním do sucha. Před odpařováním je výhodné extrahovat filtrát organickým rozpouštědlem, například ethylacetátem za účelem odstranění organických nečistot. Rovněž je možné po odpařování chlorid zinečnatý roztavit a zničit tak organické příměsi.

Způsob podle vynálezu je úspěšný, pokud se provádí za použití následujících podmínek: Množství chloridu zinečnatého se výhodně pohybuje od 1,5 kg do 25 kg/kg 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu, nejvýhodněji od 2,5 kg do 4 kg. Množství kyseliny chlorovodíkové se výhodně pohybuje od 0,17 l do 0,6 l/kg chloridu zinečnatého, nejvýhodněji od 0,22 l do 0,4 l. Koncentrace kyseliny chlorovodíkové, která se má do reakční směsi přidat, je výhodně 10% až 40%, nejvýhodněji 20% až 38%. Teplota se výhodně pohybuje od 70°C do 130°C, nejvýhodněji od 80 do 110°C.

Příprava výchozího materiálu

3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd: Do mechaného roztoku 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu (83,0 g) v dichloromethanu (400 ml) se při teplotě 5 až 10°C přidala dýmavá kyselina dusičná (22,0 ml, rychlostí přibližně 1,5 ml/min). Potom se směs míchala 30 minut při teplotě 3°C a následně se přefiltrovala. Získaný produkt se promyl dichloromethanem a vodou a vysušil ve vakuu při teplotě 50°C. Výtěžek činil 77,8 g (73,7%).

Příklady provedení vynálezu

3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd: Směs 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu (20,0 g), chloridu zinečnatého (37%, 15 ml) se míchala 17 hodin při 90°C. Po uplynutí této doby se směs naředila vodou (100 ml) a následně ochladila na 3°C. Po uplynutí jedné hodiny se produkt přefiltroval a promyl studenou vodou. Získaný produkt se vysušil ve vakuu při 100°C. Výtěžek činil 16,5 g (95,1%) surového produktu. Tento surový produkt se smísil s toluenem (275 ml) a aktivním uhlím (2,0 g) a výsledná směs se vařila 45 minut pod zpětným chladičem. Horký roztok se přefiltroval a následně ochladil na 3°C. Po jedné hodině se produkt přefiltroval a promyl studeným toluenem, načež se sušil ve vakuu při teplotě 50°C a poskytl 12,6 g (72,6%) čistého 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu (t.t. 146-8°C).

PRIL.
PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ
U RAD
1 7 III 9 7
00510
1 2 9 0 2 0

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehydu
v y z n a ě n ý t í m , že se 3-ethoxy-4-hydroxy-5-
nitrobenzaldehyd uvede do reakce s reakčním činidlem
obsahujícím chlorid zinečnatý, vodu a chlorovodík.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že se
množství chloridu zinečnatého pohybuje od 1,5 kg do 25
kg/kg 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a ě n ý t í m , že se
množství chloridu zinečnatého pohybuje od 2,5 kg do 4
kg/kg 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že se
množství kyseliny chlorovodíkové pohybuje od 0,17 l do 0,6
l/kg chloridu zinečnatého.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a ě n ý t í m , že se
množství kyseliny chlorovodíkové pohybuje od 0,22 l do 0,4
l/kg chloridu zinečnatého.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že koncentrace kyseliny chlorovodíkové je 10% až 40%.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a ě n ý t í m , že koncentrace kyseliny chlorovodíkové je 20% až 38%.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že teplota se pohybuje od 70°C do 130°C.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a ě n ý t í m , že teplota se pohybuje od 80°C do 110°C.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že se surový produkt dále krystalizuje z toluenu.

Zastupuje: