



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26569 (13) C1
(51) C 07 C 201/12, C 07 C 205/44ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 3,4-ДИГІДРОКСИ-5-НІТРОБЕНЗАЛЬДЕГІДУ

1

- (21) 93004425
(22) 18.06.92
(24) 11.10.99
(31) 9113431.2
(32) 20.06.91
(33) GB
(86) PCT/FI92/00192 (18.06.92)
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) 1. GB № 2200109, кл. C 07 C 205/44, 27.07.88.
2. EP № 0237929, кл. C 07 C 205/44, 1987.
3. C.Hansson et al.//Synthesis. № 3, 1976, p. 191-192;
4. G.I.Feutrill et al.//Tetrahedron letters. № 16, 1970, p. 1327-1328.
(72) Хонканен Ерккі (FI), Ліндхольм Стіг (FI)
(73) ОРІОН-ІХТЮМЯ ОЙ (FI)
(57) 1. Способ получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, отличающийся тем, что проводят взаимодействие 4-

2

гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида в апротонном полярном растворителе при температуре 80-160°C с литиевой солью ароматического меркаптосоединения

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ароматическое меркаптосоединение представляет собой 2-меркаптобензотиазол.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ароматическое меркаптосоединение представляет собой тиофенол.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс осуществляют в инертной атмосфере.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что апротонный полярный растворитель представляет собой 1-метил-2-пирролидон.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс осуществляют при температуре 130°C.

Изобретение относится к новому способу получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, который является промежуточным продуктом в синтезе некоторых фармацевтически важных соединений катехола.

Известен способ получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, в котором 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегид подвергают нагреванию в колбе с обратным холодильником в концентрированной бромистоводородной кислоте [1].

Данный способ имеет много недостатков, которые делают его неприменимым в промышленности. Например, использование бромистоводородной кислоты обуславливает серьезные проблемы, связанные с коррозией, и приводит к образованию побочного продукта 2-бром-3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида и темнокрашенных продуктов разложения, которые мешают очистке целевого 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида. Эмиссия токсичного газообразного побочного про-

(19) UA (11) 26569 (13) C1



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26569 (13) C1
(51) C 07 C 201/12, C 07 C 205/44ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 3,4-ДИГІДРОКСИ-5-НІТРОБЕНЗАЛЬДЕГІДУ

1

- (21) 93004425
(22) 18.06.92
(24) 11.10.99
(31) 9113431.2
(32) 20.06.91
(33) GB
(86) PCT/FI92/00192 (18.06.92)
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) 1. GB № 2200109, кл. C 07 C 205/44, 27.07.88.
2. EP № 0237929, кл. C 07 C 205/44, 1987.
3. C.Hansson et al./Synthesis. № 3, 1976, p. 191-192;
4. G.I.Feutrill et al./Tetrahedron letters. № 16, 1970, p. 1327-1328.
(72) Хонканен Ерккі (FI), Ліндхольм Стіг (FI)
(73) ОРІОН-ІХТЮМЯ ОЙ (FI)
(57) 1. Способ получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, отличающийся тем, что проводят взаимодействие 4-

2

гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида в апротонном полярном растворителе при температуре 80-160°C с литиевой солью ароматического меркаптосоединения.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ароматическое меркаптосоединение представляет собой 2-меркаптобензотиазол.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ароматическое меркаптосоединение представляет собой тиофенол.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс осуществляют в инертной атмосфере.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что апротонный полярный растворитель представляет собой 1-метил-2-пирролидон.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс осуществляют при температуре 130°C.

Изобретение относится к новому способу получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, который является промежуточным продуктом в синтезе некоторых фармацевтически важных соединений катехола.

Известен способ получения 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида, в котором 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегид подвергают нагреванию в колбе с обратным холодильником в концентрированной бромистоводородной кислоте [1].

Данный способ имеет много недостатков, которые делают его неприменимым в промышленности. Например, использование бромистоводородной кислоты обуславливает серьезные проблемы, связанные с коррозией, и приводит к образованию побочного продукта 2-бром-3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида и темнокрашенных продуктов разложения, которые мешают очистке целевого 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегида. Эмиссия токсичного газообразного побочного про-

(19) UA (11) 26569 (13) C1

дукта метилбромиды также представляет серьезную проблему.

Эти недостатки можно избежать, если реакцию деалкилирования проводить с использованием сильного нуклеофильного реагента. Предпочтительно, чтобы нуклеофил представлял тиолат-анион ароматического меркаптосоединения, такого как тиофенол, 2-, 3- или 4-аминотиофенол, 2-, 3- или 4-тиокрезол или 1- или 2-тионафтол или 2-меркаптобензотиазол. Тиолат-анион предпочтительно получают с помощью сильного органического и неорганического основания, такого как гидроксид, гидрид или амид щелочного металла. Особенно предпочтительными являются литиевые основания.

Реакцию благоприятно проводить в инертной атмосфере, посредством этого предотвращая образование дисульфидных примесей. Реакцию предпочтительно проводят в апротонном полярном растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидинон, NN-диметилформамид или NN-диметилацетамид, при пониженном или нормальном давлении, при повышенной температуре в диапазоне примерно 80–160, наиболее предпочтительно около 130°C.

Реакция является весьма пригодной для промышленного производства, поскольку реагенты являются легко доступными, дешевыми, некоррозионными, и с ними легко обращаться. Применяемый растворитель можно легко подвергнуть рециркуляции, и нет эмиссии токсичных газов.

Ханссон и Викберг описывают селективное деалкилирование ароматических простых эфиров. В отличие от настоящего изобретения, где метильная группа находится в мета-положении, считая от двух электроотрицательных групп (формил и нитро), статья Ханссона и Викберга описывает реакции, в которых диметилирование является селективным в пара- и особенно в орто-положении. Фьютрилл и Миррингтон [4] описывают деметилирование 4-бром-3-метил-анизола, в котором метоксигруппа также находится в пара-положении.

Пример 1. 20 г 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида, 5,4 г гидроксида лития, 12 мл тиофенола и 40 мл NMP (1-метил-2-пирролидинон) смешивают в течение 2 ч при 130°C в атмосфере

азота. Смесь охлаждают до 90°C, и добавляют 125 мл воды, 40 мл гептана и 30 мл сильной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выдерживают в течение двух часов при 0°C, фильтруют, промывают 20 мл холодной воды и высушивают. Выход 16,52 г (88,9%), точка плавления 135–137°C.

Пример 2. 15 г 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида, 4,1 г гидроксида лития, 9 мл тиофенола и 25 мл NMP смешивают в течение двух часов при 130°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до 100°C и добавляют 50 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выдерживают в течение 2 ч при 0°C, фильтруют, промывают 20 мл холодной воды и высушивают. Выход 11,38 г (81,7%), точка плавления 135–137°C.

Пример 3. 15 г 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида, 3,7 г гидроксида лития, 13 г 2-меркаптобензотиазола, 40 мл NMP и 30 мл толуола подвергают нагреванию в колбе с обратным холодильником с отделением воды в течение 20 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждают до 80°C, добавляют 150 мл воды и 20 мл толуола. После перемешивания в течение получаса фазы разделяют, фазу толуола выбрасывают. К водной фазе добавляют 45 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выдерживают в течение 2 ч при 0°C, фильтруют, промывают 20 мл холодной воды и высушивают. Выход 12,64 г (90,7%), точка плавления 135–137°C.

Пример 4. 150 г 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензальдегида, 280 мл NMP, 39 г гидроксида лития и 90 мл тиофенола выдерживают при 130°C в течение 3 ч при пониженном давлении, и дистиллят собирают. Смесь охлаждают до 100°C, давление поднимают до нормального, и добавляют 1000 мл горячей воды и 250 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выдерживают в течение двух часов при 0°C, фильтруют, промывают 200 мл холодной воды и высушивают. Выход 135 г (96,9%), точка плавления 135–137°C.

26569

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор М. Самборська
Замовлення 516	Тираж	Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент". м. Ужгород. вул. Гагаріна, 101



$\frac{1}{2}$