



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

199 789

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 08 78
(21) PV 5359-78

(51) Int. Cl.³ C 07 C 69/73
//C 07 D 239/54

(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 01 12 82

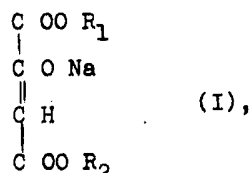
(75)

Autor vynálezu PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing.,OLOMOUC a MAYER JIŘÍ ing.,OLOMOUC

(54) Způsob přípravy sodné soli dialkyloxalacetátu

1

Vynález se týká způsobu přípravy sodné soli dialkyloxalacetátu obecného vzorce I,



ve kterém R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé alkyly s 1 až 2 atomy uhlíku, kondenzací dialkyloxalátu a alkylacetátu s alkyly obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku.

Význam sloučenin vzorce I spočívá v tom, že jsou výchozím materiálem pro přípravu důležitých uracilových derivátů. Často se z nich připravují oxalocetové estery (např. monoethylester, diethylester nebo estery směsné), což jsou rovněž významné látky používané v mnoha syntézách.

Příprava sodné soli diethyloxalacetátu byla popsána v roce 1888 (WISLICENUS, Ann. 246, 306/1888/). Podle citované práce se připravuje tato sůl z ekvimolárních množství diethyloxalátu a ethylacetátu za přítomnosti ethanolátu sodného nebo kovového sodíku v etheru. Tato směs se nechá stát 3 dny. Ačkoliv již samotný popis metody ukazuje některé její nepříznivé rysy, např. zdlouhavost, odvolávají se na práci citovaného autora odborné publikace ještě o více jak půl století později (USA pat.č. 2 937 175; Čchikvadze a spol., Ž.obšč.chim. 34 161/1964/). V současné době, zejména v souvislosti s rozvojem průmyslových

199 789

metod založených na využití sodné soli oxalocetového esteru jako výchozí látky, např. pro výrobu orotové kyseliny podle čs. autorského osvědčení č. 199 787, vyvstává stále aktuálnější potřeba nového způsobu přípravy zmíněné soli, který by byl na jedné straně dostatečně rychlý, aby se rychlost produkce sodné soli dala přizpůsobit rychlosti dalších fází výroby, přitom však na druhé straně pracovně jednoduchý a bezpečný.

Nyní bylo nově zjištěno, že kondenzaci diethyloxalátu s ethylacetátem lze pronikavým způsobem urychlit, jestliže se esterová kondenzace provede v teplotním intervalu 20 až 50 °C, s výhodou v rozmezí 25 až 42 °C, v prostředí aromatických uhlovodíků, např. benzenu, toluenu, xylenů jako organického rozpouštědla, za přítomnosti methanolátu nebo ethanolátu sodného. Produkt - sodná sůl diethyloxalacetátu - se získá ve vysokém výtěžku za dobu cca 1 hodiny, tedy v čase, jenž znamená mnohonásobné zkrácení oproti postupům prováděným v literatuře. Je-li přítomen nadbytek alkoholátu alkalického kovu, je toto zkrácení reakční doby ještě markantnější. Novým zjištěním dále je, že poznatky získané při práci s ethylestery mají širší platnost a lze je rozšířit i na práci s methylestery, resp. směsnými estery.

Postupem podle tohoto vynálezu se sodná sůl diethyloxalacetátu připraví tak, že se nejdříve připraví alkoholát alkalického kovu (ze sodíku a příslušného alkoholu), načež se přebytečný alkohol odstraní destilací. K suchému alkoholátu se přidají aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen, a pak se během 6 až 20 minut při teplotě 20 až 50 °C, s výhodou při 25 až 42 °C, zvolna za míchání přidá směs diethyloxalátu a ethylacetátu. Zpočátku se chladí vodou, po přidání celého množství směsi esterů se však konec reakce ponechá samovolně exotermně doběhnout. Po cca 20 až 40 minutách se z reakční směsi počne vylučovat produkt a v několika minutách nato vznikne hustá krystalická kaše. Hustotu a míchatelnost lze ovlivnit volbou vhodného množství organického rozpouštědla.

Postup podle tohoto vynálezu dovoluje získat jednak produkt bez příměsí organického rozpouštědla a v tom případě se použité rozpouštědlo po izolaci produktu odstraní sušením. Nebo je možno výhodně pokračovat v další preparativní práci a organické rozpouštědlo regenerovat v jiné příhodné fázi syntézního postupu. Vyžadují-li to některé speciální případy, kdy se např. vychází v následujícím syntézním postupu ze směsi sodné soli oxalocetového esteru a z alkoholátu alkalického kovu, je možno tuto směs výhodně připravit již během vlastní přípravy sodné soli, a to tak, že se použije přebytek sodíku na přípravu alkoholátu. Přebytek alkoholátu alkalického kovu zpravidla ještě více urychlí proces vylučování produktu v krystalické formě z reakčního prostředí.

Postup podle vynálezu je demonstrován na následujících příkladech. Vysvítá z nich, že použitý alkohol nemusí být totožný s alkoholem obsaženým v esteru, což je častý případ tehdy, když event. reesterifikace nemá vliv na průběh další syntézní práce se sodnou solí oxalocetového esteru.

Příklad 1

23 g (1 gramatom) sodíku se rozpustí v 500 ml ethanolu a přebytečný alkohol se vzá-

pětí nato odstraní destilací (ke konci za sníženého tlaku). Získá se ethanolát sodný, který je z velké části prachový, zbytek tvoří drobné hrudky. Přidá se 110 ml toluenu, rozmíchá se na hustou kaši a pak se, během 11 minut přikape při teplotě 25 až 30 °C předem připravená směs 146,1 g (1 mol) diethyloxalátu a 110 ml (99,11 g tj. 1,12 molu) ethylacetátu. Během přidávání směsi esterů k suspenzi alkoholátu se reakční směs chladí studenou vodní lázní. Potom se lázeň odstraní a za mírného stoupání teploty (vystoupí až na 36 °C) se v míchání pokračuje asi 25 minut, kdy se reakční směs vylije na plochou misku (použitá nádoba se vypláchne malým množstvím toluenu). Ke krystalizaci a ztuhnutí dochází za několik málo minut. Ztuhlá krystalická hmota se zbaví organického rozpouštědla vysušením, např. tak, že se volně rozprostře na vzduchu, ev. se vysuší pod infralampou. Získá se přibližně 200 g sodné soli diethyloxalacetátu, která je dostatečně čistá pro použití při další preparativní práci.

Příklad 2

Připraví se methanolát sodný ze 23 g (1 gramatom) sodíku a 230 ml methanolu a přebytek rozpouštědla se odstraní destilací. K suchému methanolátu sodnému se připojí 200 ml xyleny a ke vzniklé suspenzi se při teplotě 25 až 30 °C přikape za míchání a chlazení vodou za dobu 14 minut směs 146,1 g (1 mol) diethyloxalátu a 110 ml (99,11 g tj. 1,12 molu) ethylacetátu. V míchání se pak pokračuje již bez vnějšího chlazení, kdy teplota reakční směsi vystoupí až na 38 °C. Po cca 20 minutách vznikne hustá krystalická kaše. Výtěžek 196 g sodné soli oxalacetátu, která obsahuje směs organických rozpouštědel. Po dalších 20 až 30 minutách je možno vzniklou sodnou sůl oxalacetátového esteru s obsahem toluenu dále zpracovat, přičemž se uvedené rozpouštědlo regeneruje v příhodné fázi následujícího preparativního postupu.

Příklad 3

Připraví se methanolát sodný z 23 g (1 gramatom) sodíku a 230 ml methanolu, pak se přebytek použitého alkoholu odstraní destilací. K suchému natriummethanolátu se připojí 200 ml toluenu, směs se rozmíchá na suspenzi a k ní se pak při teplotě 25 až 30 °C přikape za míchání a chlazení vodní studenou lázní za dobu 15 minut směs 146,1 g (1 mol) diethyloxalátu a 80 ml (74 g, tj. 1 mol) methylacetátu. Další postup je stejný jako v příkladu 2. Výtěžek 190 g sodné soli oxalacetátového esteru, který obsahuje jako příměs směs organických rozpouštědel.

Příklad 4

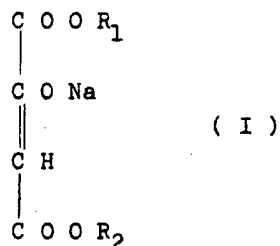
Připraví se methanolát sodný ze 46 g (2 gramatomy) kovového sodíku a 470 ml methanolu a přebytečný alkohol se odstraní destilací. Dále se postupuje tak, že se k suchému alkoholátu přidá 220 ml toluenu a ke vzniklé suspenzi se během 10 minut přikape v teplotním rozmezí 21 až 33 °C směs 146,1 g (1 mol) diethyloxalátu a 110 ml (99,11 g, tj. 1,12 molu) ethylacetátu. Po dobu přidávání směsi esterů se přichlazuje na uvedenou teplotu vodní lázně. Pak se v míchání pokračuje 22 minut a v této době vystoupí teplota na 41 °C. Na konci

199 789

uvedené periody vznikne produkt ve formě husté krystalické kaše. Produkt obsahuje vedle 202 g sodné soli oxalacetového esteru přebytek 54 g (1 mol) natriummethanolátu a směs organických rozpouštědel. Tato směs se dá s výhodou použít jako výchozí materiál pro další syntézní postupy, např. pro výrobu 6-hydroxy-2-thio-4-pyrimidinkarboxylové kyseliny podle čs. autorského osvědčení č. 199 788.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy sodné soli dialkyloxalacetátu obecného vzorce I,



ve kterém R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé alkyly s 1 až 2 atomy uhlíku, kondenzací dialkyl-oxalátu a alkylacetátu s alkyly obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku za přítomnosti alkoholátu alkalického kovu s 1 až 2 atomy uhlíku v prostředí organického rozpouštědla, vyznačený tím, že se kondenzace provádí v teplotním rozmezí od 20 do 50 °C, s výhodou od 25 do 42 °C, přičemž se použije methanolátu nebo ethanolátu sodného v prostředí aromatických uhlovodíků s 6 až 8 atomy, s výhodou v prostředí toluenu.