



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 075

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 04 12 80
(21) PV 8516-80

(51) Int. Cl.³

C 07 C 59/185

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 01 07 84

(75)

Autor vynálezu JARÝ JIŘÍ doc.ing.CSc., KEFURT KAREL ing.CSc., KOCÍKOVÁ VĚROSLAVA ing., PRAHA,
VOLDÁN MIROSLAV ing., ROZTOKY U PRAHY, ZOBÁČOVÁ ALENA ing.CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy alkylesterů kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové

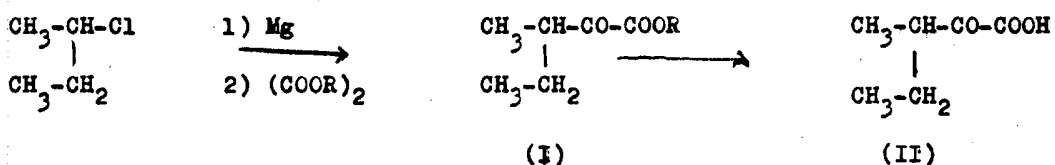
Způsob přípravy esterů kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové reakcí sekundárního butylmagnesiumchloridu se šťavelanem alkylnatým, kde alkyl znamená methyl až hexyl, při teplotě 0 až - 50 °C, s výhodou při teplotě -15 až - 20 °C.

Vynález je možno využít v oboru zdravotnictví.

Vynález se týká způsobu přípravy alkylesterů kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové, kde alkyl znamená methyl až hexyl, reakcí sekundárního butylmagnesiumchloridu se šťavelanem alkylnatým, kde alkyl znamená methyl až hexyl.

Estery kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové jsou výchozím materiálem pro syntézu volné kyseliny, která se z nich připravuje nejčastěji alkalickou hydrolýzou. Tato kyselina představuje ketoanalog esenciální aminokyseliny isoleucinu a ve formě vhodných solí je jí možné použít všude tam, kde je žádoucí nahradit odpovídající aminokyselinu jejím metabolitem.

V literatuře je popsáno několik metod pro přípravu esterů kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové; jedna z nejschůdnějších (Wieland T.: Ber. 81, 314 /1948/) využívá Grignardovy reakce sekundárního butylmagnesiumchloridu se šťavelanem ethylnatým podle schématu:



Tato jednoduchá metoda vychází z přístupných surovin a experimentálně není příliš náročná; podle postupu popsaného v literatuře se Grignardova reakce provádí za chlazení tekoucí vodou a poskytuje α -ketoester (sloučeniny vzorce I, kde $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) ve výtěžku 20 %, ze kterého po provedené hydrolýze se získá α -ketokyselina (sloučenina vzorce II) v celkovém výtěžku 17 až 18 %, počítáno na výchozí chlorid.

Nízké celkové výtěžky kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové na 40 až 50 % podle vynálezu způsobu přípravy alkylesterů této kyseliny, kde alkyl znamená methyl až hexyl, reakcí sekundárního butylmagnesiumchloridu se šťavelanem alkylnatým, kde alkyl znamená methyl až hexyl, při teplotách 0 až 50 °C, s výhodou -15 až -20 °C a za dobrého míchání.

Základní účinek podle vynálezu spočívá v tom, že snížením teploty reakční směsi se výtěžky uvedené reakce zhruba ztrojnásobí. Redukt Grignardovy reakce po destilaci představuje směs žádaného ketoesteru vzorce I ($\text{R} = \text{CH}_3$ až C_6H_{13}) se šťavelanem alkylnatým, 8,5-dioxo-3,6-dimethyloktanem a dalšími látkami, které se destilací dají jen velmi obtížně oddělit. Obsah ketoesteru v této směsi je možné sledovat pomocí plynové chromatografie. Další čištění ketoesteru pro přípravu volné kyseliny však není nutné; surový produkt se podrobí hydrolýze roztokem hydroxidu extrakcí alkalického roztoku se oddělí všechny neutrální podíly a extrakcí okyseleného roztoku a destilací se získá čistá kyselina 2-oxo-3-methylpentanová ve výtěžku 45 až 50 %, počítáno na výchozí 2-chlorbutan.

Příklad 1

Ke 12,2 g (0,5 molu) hořčíku převrstvenému 50 ml suchého etheru byl přikapán roztok 46,3 g (0,5 molu) 2-chlorbutanu v 65 ml suchého etheru takevou rychlostí, aby reakční směs se samevně udržovala při mírném refluxu. Reakce byla rozběhnuta přidáním jedné až dvou kapek bremu. Po smíchání obou komponent byla ještě směs vařena pod zpětným chladičem 1 až 2 h. takto připravené Grignardovo činidlo bylo po ochlazení přelito do dělicí nálevky a za dobrého míchání překapáváno k roztoku 81 ml (0,6 mol) šťavelanu ethylnatého v 175 ml suchého etheru. Teplota (uvnitř baňky) byla během reakce udržována v rozmezí -15 až -20 °C (ochlazení na nižší teplotu nevadí, vyšší teploty silně snižují výtěžky). K ochlazení bylo použito lázně se suchým ledem. Po smíchání obou komponent byla reakční směs ponechána za stálého

míchání ohřát samovolně na teplotu místnosti a ponechána 12 h stát. Pak byla rozložena přidáním 150 ml 10 % kyseliny chlorovodíkové za míchání a chlazení na 5 až 10 °C. Etherická vrstva byla oddělena, vodná vrstva vytřepána čtyřikrát 100 ml etheru a spojené podíly promyty dvakrát 100 ml vody, vysušeny síranem hořečnatým, odpařeny a zbytek předestilován ve vakuu vodní vývěvy. Byl jímán destilát až do teploty 110 °C; převážně tvořený frakcí s t.v. 80 až 110 °C (1,6 kPa); destilát je žlutý, protože obsahuje žlutý α -diketon - 4 - 4,5-dioxo-3,6-dimethylektan. Celkem bylo získáno 72 g tohoto destilátu, který podle plynové chromatografie obsahoval 51 % α -ketoesteru. Tato směs byla za míchání nalita ke 200 ml 10% hydroxidu draselného a postupně neutralizována přikapáváním koncentrovaného hydroxidu draselného až do trvale alkalické reakce během 1 až 2 h. Alkalický roztok spolu se zbytkem žlutého oleje byl vytřepán dvakrát 150 ml etheru a bezbarvý vodný roztok byl okyselen 20% kyselinou sírovou. Silně kyselý roztok spolu s vyloučeným olejem byl vytřepán čtyřikrát chloroformem, spojené chloroformové extrakty byly zfiltrány a odpařeny. Zbytek byl předestilován ve vakuu vodní vývěvy, bylo získáno 29 g (44,5 %, počítáno na výchozí chlorid) kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové, t.v. 78 až 80 °C/1,6 kPa, t.t. 35 °C.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum v diexanu (ppm): 1,20 (3H, t, $J=4,5$ Hz, CH_3CH_2), 1,44 (3H, d, $J=4,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,50-2,60 (2H, m, CH_2), 4,20 (1H, m, CH).

V několika opakovaných pokusech se výtěžek této kyseliny pohyboval v rozmezí 29 až 32 g (44,5 až 50 %).

Příklad 2

Reakce provedená stejným způsobem jako v příkladu 1, kde však teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí 0 až -10 °C, poskytla 16 g (25 %) kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové.

Příklad 3

Reakce provedená stejným způsobem jako v příkladě 1, kde však teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí -30 až -35 °C, poskytla 30 g (47 %) kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové.

Příklad 4

Grignardovo činidlo připravené z 46,3 g (0,5 molu) 2-chlorbutanu postupem uvedeným v příkladu 1 bylo přikapáno ke směsi 155 g (0,6 molu) šťavelanu hexylnatého a 175 ml suchého etheru. Teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí -15 až -25 °C. Po rozkladu kyselinou chlorovodíkovou byla etherická vrstva oddělena, vodná vrstva vytřepána čtyřikrát 100 ml etheru, spojené etherické podíly promyty dvakrát 100 ml vody a odpařeny. Zbytek byl za míchání nalit ke 200 ml 10% hydroxidu draselného a salkalizován přikapáváním koncentrovaného hydroxidu draselného až do trvale alkalické reakce. Tento alkalický hydrolyzát byl dále zpracován stejně jako v příkladu 1 a bylo získáno 28 g (43 %) kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy alkylesterů kyseliny 2-oxo-3-methylpentanové, kde alkyl znamená methyl až hexyl, reakcí sekundárního butylmagnesiumchloridu se šťavelanem alkylnatým, kde alkyl znamená methyl až hexyl, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotách 0 až -50 °C, s výhodou při teplotě -15 až -20 °C.