



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45081

Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne *)

Kraków, Polska

Kl. 12 o, 14

✓ COZC 54/02

Sposób wytwarzania kwasu 2-metylo-2-butenokarboksylowego

Patent trwa od dnia 1 lipca 1960 r.

Kwas 2-metylo — 2-butenokarboksylowy jest potencjalnym lekiem przeciwmiażdżycowym, obniżającym poziom cholesterolu we krwi. Synteza tego związku opisana w literaturze przebiega zasadniczo w trzech następujących etapach.

Etap pierwszy beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego (I) z bromooctanu etylu i metyloetyloketonu wobec metalicznego magnezu (reakcja Reformatzky'ego), etap drugi otrzymywanie 2-buten — 2-metoksykarboksylanu etylowego (II) przez odcignięcie cząsteczki wody z poprzednio otrzymanego związku (I) i rozdzielenie otrzymanych izomerów alfa i beta oraz etap trzeci otrzymywanie kwasu

2-metylo — 2-butenokarboksylowego (III) z izomeru beta związku (II) działaniem wodorotlenku potasowego w podwyższonej temperaturze w ciągu około 6 godzin.

Opisane sposoby wytwarzania związane są jednak z szeregiem niedogodności uniemożliwiających wręcz wykorzystanie tej metody do produkcji w skali przemysłowej. Reakcja Reformatzky'ego zaczyna się gwałtownie i przebiega dalej w sposób dający się bardzo trudno opanować, z wydzielaniem dużej ilości ciepła, tak że zawartość reaktora bywa niejednokrotnie wyrzucana na zewnątrz przez chłodnicę. Stosowany do reakcji bromooctan etylu posiada silne właściwości łzawiące i drażniące, utrudniające operowanie nim, a w przypadku zbyt burzliwej reakcji i wyrzucenia zawartości reaktora na zewnątrz, stwarza poważne niebezpieczeństwo dla załogi i otoczenia.

Wydajność procesu w pierwszym etapie nie przekracza 50% teorii, jest więc bardzo niska,

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Janusz Supniewski, mgr Bolesław Mielowski i mgr Halina Koziańska.

a wywoływana jest głównie znacznymi stratami w toku produkcji.

Odciągnięcie cząsteczki wody z beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego w drugim etapie wymaga użycia znacznych ilości bezwodnego kwaśnego siarczanu potasowego, a następnie po reakcji, oddestylowania z parą wodną utworzonych dwóch izomerów: alfa i beta — 2-buten — 2-metoksykarboksylanu etylowego.

W celu oddzielenia czynnego izomeru beta od nieczynnego izomeru alfa konieczna jest destylacja frakcjonowana, przy czym uzyskuje się co najwyżej 70—75% pożądanego izomeru beta, a traci izomer alfa. Dalszą niedogodnością jest stosowanie w drugim i trzecim etapie eteru do ekstrakcji. Związane jest z tym znaczne niebezpieczeństwo pożaru i wybuchu przy pracy w skali przemysłowej. Końcowa wydajność trzeciego etapu również nie jest wysoka, nie przekracza bowiem 70%.

Opisanych wyżej niedogodności nie posiada sposób będący przedmiotem wynalazku.

Według wynalazku do reakcji stosuje się zamiast bromooctanu etylu tańszy chlorooctan etylu, znacznie mniej toksyczny, wolniej reagujący, a przez to bardziej bezpieczny w operowaniu. Reakcję przeprowadza się wobec bromku lub jodu magnezowego jako katalizatora. Dzięki temu zwiększa się znacznie wydajność reakcji, a zarazem wpływa na jej spokojny przebieg. Szybkość reakcji reguluje się przez dodanie do całej obliczonej ilości wiórków magnezowych części mieszaniny chlorooctanu etylu, metyloetyloketonu i benzenu, przy czym tę mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do temperatury około 80°C w celu zapoczątkowania reakcji i dopiero potem wkrapla się pozostałą mieszaninę reagentów.

Do odciągnięcia cząsteczki wody z beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego stosuje się zamiast dużej ilości bezwodnego kwaśnego siarczanu potasowego stężony kwas siarkowy w znacznie mniejszej ilości, bo wynoszącej około 5% wagowych poprzednio stosowanej ilości kwaśnego siarczanu potasowego. Proces ten biegnie w czasie krótszym o $\frac{1}{3}$, przy czym jego temperatura wynosi około 106°C zamiast 140—160°C jak w dotychczasowym sposobie, przez co produkt końcowy jest znacznie czystszy. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się węglanem sodowym, a następnie ekstrahuje utworzony produkt benzenem. Otrzymany produkt bez rozdzielania izomerów alfa i beta stosuje się do reakcji z wodorotlenkiem potasowym.

W procesie tym stosuje się większą niż dotychczas ilość wodorotlenku potasowego, przy czym proces ogrzewania prowadzi się w czasie co najmniej dwukrotnie dłuższym np. w ciągu 12—15 godzin. W warunkach tych oprócz reakcji zmydlania estru etylowego kwasu 2-metylo — 2-butenokarboksylowego do kwasu 2-metylo — 2-butenokarboksylowego, zachodzi równoczesna izomeryzacja izomeru alfa tego kwasu do pożądanego izomeru beta, to jest do właściwie czynnego kwasu 2-metylo — 2-butenokarboksylowego. Produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcji przez ekstrakcję benzenem i dalej oczyszcza w sposób znany przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Niżej podany przykład objaśnia bliżej sposób stanowiący przedmiot wynalazku.

Przykład. Otrzymywanie beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego.

W kolbie z 3-ma tubusami zaopatrzonej w szybkie mieszadło, w termometr i chłodnicę zwrotną, umieszczono 20 g wiórków magnezowych, 0,5 g jodu i 4 g bezwodnego bromku magnezowego, po czym wlewo jednorazowo 10 ml mieszaniny uprzednio sporządzonej ze 100 g bezwodnego nie zawierającego etanolu, chlorooctanu etylowego, 58,8 g bezwodnego metyloetyloketonu nie zawierającego alkoholu i 570 ml bezwodnego benzenu. Zawartość kolby ogrzewano na łaźni wodnej do temperatury około 80°C i po zapoczątkowaniu reakcji wkróplono pozostałą ilość mieszaniny, utrzymując temperaturę 80°C, po czym ogrzewano do wrzenia jeszcze w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury około 10°C wkróplono rozcieńczony kwas siarkowy i zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza. Oddzieloną warstwę benzenową przemyto 1%-owym roztworem sody i osuszono. Benzen oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość destylowano z nad pyłu cynkowego, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 50—85°C przy 12—15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4320$, $d_{20} = 0,999$.

Otrzymano 88,5 g, to jest 68% teorii beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego.

Otrzymywanie 2-metylo — 2-butenokarboksylanu etylowego.

W kolbie z 3-ma tubusami o pojemności 4 l, zaopatrzonej w termometr, mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 620 g beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego i 24,1 ml stężonego kwasu siarkowego i ogrzewano wśród

energicznego mieszania do wrzenia w ciągu 2 godzin (temperatura 106°C). Po ochłodzeniu do temperatury 10°C wkroplono roztwór 75 g węglanu sodowego w 800 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie 2 litrami benzenu. Warstwę benzenową osuszono bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu benzenu pozostałość przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję wrzącą w temperaturach 50 do 100°C przy 12—15 mm Hg $n_D^{20} = 1,4539$, $d_{20} = 0,980$. Otrzymano 410 g związku (II), to jest 74,5% wydajności teoretycznej.

Otrzymywanie kwasu 2-metylo — 2-butenokarboksylowego

410 g 2-metylo — 2-butenokarboksylanu etylowego, 625 g wodorotlenku potasowego i 1165 ml metanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin do temperatury wrzenia, po czym oddestylowano metanol z parą wodną. Pozostałość zakwaszono 20%-owym kwasem siarkowym i ekstrahowano trzykrotnie po 500 ml benzenem. Warstwę benzenową osuszono, oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem benzen, a następnie kwas 2-metylo — 2-butenokarboksylowy, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 102—104° przy 14 mm Hg. Otrzymano 291 g związku to jest 88% wydajności teoretycznej, $n_D^{20} = 1,4530$, $d_{20} = 0,981$. Amid tego kwasu posiadał temperaturę topnienia 122—123°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 2-metylo — 2-butenokarboksylowego przez reakcję estru kwasu chlorowcooctowego z metyloetyloketonem

wobec metalicznego magnezu, odciąganie cząsteczki wody z otrzymanego produktu a w końcu przez zmydlenie go za pomocą wodorotlenku potasowca, znamienny tym, że do reakcji z metyloetyloketonem stosuje się ester kwasu chlorowcooctowego, przy czym reakcję tę prowadzi się wobec bromku lub jodku magnezowego, jako katalizatora, z otrzymanego beta-hydroksy-beta-metylowalerianianu etylowego odciąga się cząsteczkę wody przez traktowanie stężonym kwasem siarkowym, po czym bez rozdzielania mieszaniny reakcyjnej na izomery ogrzewa się ją z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego w ciągu okresu czasu potrzebnego do przemiany izomeru alfa otrzymywanego kwasu w izomer beta tego kwasu, a w końcu z mieszaniny reakcyjnej oddziela gotowy produkt i oczyszcza go w sposób znany.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję zapoczątkowuje się przez ogrzewanie do temperatury około 50°C tylko części mieszaniny reakcyjnej z całą ilością magnezu i katalizatora i dopiero po tym wkrapla się resztę reagentów.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces ogrzewania izomerów alfa i beta 2-buten — 2-metylokarboksylenu etylowego prowadzi się w ciągu 12—16 godzin.

Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy