



Patent
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(51) Int. Cl.⁵: C 07 C 69/38

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD C 07 C / 267 003 7	05. 09. 84	04. 09. 85	02. 09. 93

(30) Unionspriorität:
—

(72) Erfinder: Löwe, Edgar, Dipl.-Chem., 01591 Riesa, DE; Kirchner, Renate, 01619 Zeithain, DE;
Mendow, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 01591 Riesa, DE; Nicke, Hubert, 01587 Riesa, DE;
Müller, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 01309 Dresden, DE; Doff-Sotta, Manfred, 01445 Radebeul, DE

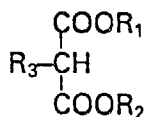
(73) Patentinhaber: Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Str. 35, PF 89/90, 01445 Radebeul, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von monosubstituierten Malonsäureestern

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
J. prakt. Chem. [2] 72 537-54 (1905) Michael: Über die Darstellung reiner Alkylmalonester
CA Vol. 88/22 101 c

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von monosubstituierten Malonsäureestern der allgemeinen Formel



worin

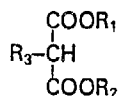
R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, und

R_3 eine vorzugsweise unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellen, durch Umsetzung von Malonsäureestern mit einem Alkylierungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung des Malonsäureesters mit dem Alkylierungsmittel in Gegenwart von Alkalihydroxid als Kondensationsmittel in Dimethylformamid durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Alkalihydroxid in Mengen von 0,9 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,2 Mol, pro Mol eingesetzten Malonesters angewendet wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkalihydroxid Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, vorzugsweise jedoch Natriumhydroxid eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkylierungsmittel solche mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 und 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkylierungsmittel vorzugsweise normalkettige Alkylhalogenide eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Punkten 1, 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkylhalogenide Alkylbromide eingesetzt werden.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Malonsäureester, Alkylierungsmittel und Lösungsmittel vorlegt und das Alkalihydroxid in geeigneter Weise zudosiert.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Alkalihydroxid und Lösungsmittel vorlegt und ein Gemisch aus Malonsäureester und Alkylierungsmittel zudosiert.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Lösungsmittel, Alkylierungsmittel und Alkalihydroxid vorlegt und Malonsäureester zudosiert.
10. Verfahren nach den Punkten 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen von 20 bis 120°C, vorzugsweise von 30 bis 80°C, durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Punkten 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach der Zusammengabe der Reaktionspartner 0,5 bis 6 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 2 Stunden, nachreagieren läßt.
12. Verfahren nach den Punkten 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das anfallende Alkalihalogenid abtrennt und im Fall der Alkalibromide bzw. -iodide einer Sekundärrohstoffverwertung zuführt.
13. Verfahren nach den Punkten 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,1 bis 1,0 Gew.-% eines Polyethylenoxidderivates mit mehr als 3 Ethylenoxideinheiten, bezogen auf eingesetzten Malonsäureester, durchgeführt wird.
14. Verfahren nach den Punkten 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart von 1 bis 50, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-% Alkaliiodid durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von monosubstituierten Malonsäureestern der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, und

R_3 eine vorzugsweise unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellen.

Monosubstituierte Malonsäureester der allgemeinen Formel I gelten als wertvolle Synthesebausteine, so insbesondere in der pharmazeutischen Industrie, z. B. bei der Herstellung von Barbituraten und Pyrazolidinen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Alkylierung von Malonsäureestern mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von alkoholischen Lösungen von Natriumalkoholaten ist auf Grund der teilweise guten Ausbeuten die allgemein angewendete Synthesemethode zur Herstellung von monoalkylierten Malonsäureestern im technischen Maßstab (Organic Reactions, Vol. IX, S. 109ff.; Methoden der organischen Chemie—Houben-Weyl, 4. Auflage, 1952, Bd. VIII, S. 600ff.).

Die sicherheitstechnischen Probleme bei der Herstellung und dem Einsatz der Alkalialkoholate, deren hohe Kosten, aber schließlich auch eine Reihe von Nachteilen und Problemen, die sich aus Nebenreaktionen der Alkohole mit dem Alkylierungsmittel (Etherbildung) und dem Malonsäureester bzw. dem Endprodukt (Umesterung, Bildung des unerwünschten disubstituierten Malonsäureesters bei gleichzeitig unvollständigem Umsatz der Ausgangsverbindung) ergeben, sind seit langem Anlaß, nach Syntheseverfahren zu suchen, bei denen die genannten Mängel ausgeschlossen bzw. reduziert sind. Der Einsatz von Natriumhydrid in Toluol, Benzen oder Dimethylformamid ist ausbeutemäßig für spezielle Anwendungsbeispiele vorteilhaft, doch können damit, ebenso wie mit der Verwendung von metallischem Kalium oder Natrium in inerten Lösungsmitteln bzw. in Lösungsmittelfreien Systemen die genannten Nachteile der Anwendung der Alkalialkoholate nicht überwunden werden (Org. Reactions, l. c., S. 118ff.)

Erste Versuche, Alkalihydroxide als Kondensationsmittel bei Alkylierungen von Malonsäureestern einzusetzen, liegen schon sehr lange zurück, wobei jedoch nur bei Verwendung von gepulvertem, wasserfreiem Kaliumhydroxid und reaktiven niedermolekularen Alkyljodiden brauchbare Ergebnisse erzielt werden konnten (A. Michael, J. prakt. Chem. [2], 72, 538 [1905]). Bei späteren Untersuchungen gelang es nicht, diese Ergebnisse zu reproduzieren, doch konnte gezeigt werden, daß C-H-acide Verbindungen in Gegenwart von Kaliumhydroxid bei Verwendung acetalischer Lösungsmittel, wie z. B.

Acetaldehyddiethylacetal, alkylierbar sind, wobei allerdings beim Einsatz der wenig reaktiven Alkylhalogenide nur mäßige Ausbeuten an monosubstituiertem Produkt erhalten wurden (Ch. Weizmann et al., J. org. Chem. 15, 918 [1950]; US-PS 2,474,175). Durch Umsetzung von Malonsäureester mit Kaliumhydroxid in Benzen unter Stickstoffatmosphäre kann bei gleichzeitigem Abdestillieren des Reaktionswassers und anschließender destillativer Entfernung des Benzens Kaliummalonsäureester gewonnen werden, der in Dimethylformamid mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel in hohen Ausbeuten zum Monoalkylprodukt umgesetzt werden kann (H. E. Zaugg et al., J. org. Chem. 26, 644 [1961]).

Alle genannten Syntheseverfahren mit Alkalihydroxid als Kondensationsmittel sind auf Grund geringerer Ausbeuten oder teurer Hilfsstoffe der „klassischen“ Alkoholatvariante ökonomisch unterlegen bzw. aus technologischen Gründen für den technischen Maßstab nicht einsetzbar. Gleiche Einschränkungen gelten letztlich auch für eine Syntheseverfahren, die sich der Fest-Flüssig-Phasen-Transfer-Katalyse bedient, bei welcher als Kondensationsmittel trockenes Kalium- bzw. Natriumkarbonat in Gegenwart von quaternären Ammoniumsalzen oder Kronenethern zum Einsatz kommt (M. Fedorinsky et al., J. org. Chem. 43, 4682 [1978]).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, monosubstituierte Malonsäureester der allgemeinen Formel I ohne Verwendung von Alkalialkoholaten oder anderen teuren oder schwer zugänglichen Kondensationshilfsmitteln in hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit technisch einfach herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, monosubstituierte Malonsäureester in einem einfachen technischen Verfahren unter Verwendung einfacher und sicher handhabbarer alkalischer Kondensationsmittel herzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man den entsprechenden Malonsäureester, vorzugsweise den Ethyl- oder den Methyl-ester, mit dem Alkylierungsmittel in Dimethylformamid in Gegenwart von Alkalihydroxid bei Temperaturen von 20 bis 120°C, vorzugsweise 30 bis 80°C, umsetzt. Als Alkylierungsmittel werden vorzugsweise normal-kettige Alkylhalogenide mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und dabei vorzugsweise die entsprechenden Bromide eingesetzt.

Als Alkalihydroxid eignen sich Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, aus Kostengründen wird in der Regel dem Natriumhydroxid der Vorzug gegeben. Das Alkalihydroxid kommt dabei in Mengen von 0,9 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,2 Mol, pro Mol eingesetzten Malonsäureesters zur Anwendung.

Für technische Ansätze empfiehlt es sich, Malonsäureester, Alkylierungsmittel und Lösungsmittel vorzulegen und das Alkalihydroxid unter gutem Rühren in geeigneter Weise so zu dosieren, daß bei guter Kühlung die geforderte Reaktionstemperatur eingehalten wird.

Im Labormaßstab führen auch Varianten zum Erfolg, bei denen Lösungsmittel und Alkalihydroxid vorgelegt und ein Gemisch von Alkylierungsmittel und Malonsäureester zudosiert wird bzw. bei denen Lösungsmittel, Alkylierungsmittel und Alkalihydroxid vorgelegt und Malonsäureester zudosiert wird, doch muß hierbei, insbesondere bei der letzteren Variante, eine geringe Erhöhung des Anteils an disubstituiertem Produkt in Kauf genommen werden.

Nach Zugabe aller Reaktionspartner läßt man 0,5 bis 6 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 2 Stunden, nachreagieren, kühlt das Reaktionsgemisch ab, versetzt zur Lösung der Alkylhalogenide mit Wasser, neutralisiert und trennt die Phasen. Zur Erzielung guter Ausbeuten ist es meist zweckmäßig, die wäßrige Phase mit einem Lösungsmittel, wie z. B. Benzen oder Toluol, zu extrahieren. Der durch destillative Abtrennung des Lösungsmittels aus den vereinigten organischen Phasen erhältliche Rohester kann erforderlichenfalls durch eine fraktionierte Destillation weiter aufgereinigt werden.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß das oftmals in gut kristalliner Form anfallende Alkylhalogenid nach Abkühlung des Reaktionsgemisches mittels einer geeigneten Trennvorrichtung, z. B. einer Zentrifuge, abgetrennt und im Falle der Alkalibromide bzw. -iodide einer Sekundärrohstoffverwertung zugeführt wird.

Des Weiteren wurde gefunden, daß Polyethylenoxid-derivate mit mehr als 3 Ethylenoxideinheiten in Mengen von 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise jedoch 0,1 bis 1 Gew.-%, bezogen auf eingesetzten Malonsäureester, die erfindungsgemäße Umsetzung begünstigen, ohne daß mechanistische Erklärungen dieses Effektes angegeben werden können.

Eine Beschleunigung der Umsetzung und eine signifikante Ausbeutesteigerung können erzielt werden, wenn die erfindungsgemäße Umsetzung in Gegenwart von 1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, Alkaliiodid durchgeführt wird. Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist insbesondere insofern überraschend, als bei der bekannten Hydrolyseempfindlichkeit der un- und monosubstituierten Malonsäureester Ausbeuten bis über 90% der Theorie erzielt werden, obwohl einerseits mit den Einsatzstoffen, z. B. mit den technischen Alkalihydroxiden, beträchtliche Mengen Wasser eingebracht werden, zum anderen bei der Umsetzung äquivalente Mengen Reaktionswasser entstehen, so daß letztlich im Reaktionssystem eine hochkonzentrierte Alkalilauge vorliegt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Ein Gemisch von 160 kg Malonsäurediethylester, 160 kg n-Butylbromid und 200 l Dimethylformamid wird auf 40°C erwärmt. Unter gutem Rühren werden in 120 Minuten 43 kg technisches Ätznatron in geeigneter Weise kontinuierlich oder portionsweise zudosiert, wobei die Reaktionstemperatur durch Kühlen bei 50 bis 60°C gehalten wird.

Nach einer Nachreaktionszeit von 2 Stunden bei 50°C kühlt man auf Raumtemperatur, versetzt mit 100 l Toluol und 400 l Wasser, neutralisiert und trennt die organische Phase ab.

Die wäßrige Phase wird mit 100 l Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Entfernung des Toluols im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 210 kg Rohester mit einem Gehalt von 88% n-Butylmalonsäurediethylester, das entspricht 85,5% d. Th.

Beispiel 2

Zu einem auf 40°C erwärmten Gemisch aus 160 g Butylbromid, 200 ml Dimethylformamid und 72 g technischem Ätzkali werden in etwa 20 Minuten 160 g Malonsäurediethylester so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur 60°C nicht übersteigt. Nach einer Nachreaktionszeit von 30 Minuten bei 50°C kühlt man auf Raumtemperatur, versetzt mit 100 ml Toluol und 300 ml Wasser, neutralisiert und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird mit 60 ml Toluol extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden zur Entfernung des Extraktionsmittels im Vakuum destilliert.

Man erhält 191 g eines Rohesters mit einem Gehalt an n-Butylmalonsäurediethylester von 94%, das entspricht einer theoretischen Ausbeute von 83%.

Beispiel 3

Ansatz und Durchführung erfolgen analog Beispiel 2, jedoch wird nach der Nachreaktionszeit auf Raumtemperatur gekühlt und das kristalline Kaliumbromid über eine Fritte abgetrennt. Das Filtrat wird dann weiterhin in der in Beispiel 2 beschriebenen Weise aufgearbeitet.

Man erhält 186 g eines Rohesters mit einem Gehalt an n-Butylmalonester von 95%, das entspricht einer theoretischen Ausbeute von 82%.

Beispiel 4

160 g Malonsäurediethylester, 220 g Oktylbromid und 200 ml Dimethylformamid werden auf 40°C erwärmt und unter gutem Rühren innerhalb 20 Minuten portionsweise mit 43 g Ätznatron versetzt, wobei die Reaktionstemperatur durch Kühlen zwischen 50 und 60°C gehalten wird.

Nach 60 Minuten Nachreaktionszeit bei 50°C arbeitet man in bekannter Weise nach Beispiel 2 auf.

Ausbeute: 253 g Rohester mit einem Gehalt von 96% n-Oktylmalonsäurediethylester, entspr. 89% d. Th.

Beispiel 5

Es wird analog Beispiel 4 gearbeitet. Anstelle des Oktylbromids werden jedoch 150 g n-Propylbromid eingesetzt.

Ausbeute: 187 g Rohester mit einem Gehalt von 89% n-Propylmalonsäurediethylester, entspr. 78% d. Th.

Beispiel 6

Die Ausführung erfolgt analog Beispiel 4. Anstelle von Oktylbromid werden 160 g n-Butylbromid in Gegenwart von 10 g Kaliumiodid eingesetzt.

Ausbeute: 205 g Rohester mit einem Gehalt von 93% n-Butylmalonsäurediethylester, das entspricht 88% d. Th.

Beispiel 7

Man arbeitet analog Beispiel 4. Anstelle von Oktylbromid werden 160 g Butylbromid in Gegenwart von 0,5 ml Polyethylenglykol 400 (mittleres Molgewicht 400) eingesetzt. Die Nachreaktionszeit beträgt 30 Minuten.

Ausbeute: 206 g Rohester mit einem Gehalt von 92% n-Butylmalonsäurediethylester, das entspricht 87,5% d. Th.