

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 869

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,3

Zgłoszono: 21.VI.1969 (P. 134 333)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 85/44

Opublikowano: 19.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Teresa Sikorska, Andrzej Rudnicki, Krystyna Kopp-Kowalska, Stanisław Poradowski, Zygmunt Zaczyński

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania 4-metylo-5-karboalkoksy-1, 3-oksazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-metylo-5-karboalkoksy-1,3-oksazoli, o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza grupę alkilową o ilości węgla 1—4, które stanowią podstawowe półprodukty w syntezie witaminy B₆. Związki te dają się łatwo przekształcić w 4-metylo-oksazol, lub 4-metylo-5-cyjanooksazol, stosowane jako dieny w syntezie Diels-Aldera i dające z odpowiednimi dienofilami związki łatwo przekształcalne w pirydoksynę.

Znane metody otrzymywania 4-metylo-5-karboetoksy-1,3-oksazolu polegają na ogrzewaniu α -chloroacetylo-octanu etylu z mrówczanem amonowym w bezwodnym kwasie mrówkowym jako rozpuszczalniku w temperaturze wrzenia (Cornforth J.A. Cornforth R., J. Chem. Soc. 93/1953) lub z węglanem amonowym w tych samych warunkach (Konratieva G., Huang C., Żurnal Obszecz Chimi, 32, 2348/1962). Podane przez autorów wydajności nie przekraczają 50% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na α -chloroacetylo-octan etylu. Inną znaną metodą (Dornow, Chem. Ber., 94, 1248/1961) otrzymuje się 4-metylo-5-karboetoksyoksazol z wydajnością około 25%, ogrzewając α -chloro-acetylo-octan etylu z formamidem w środowisku 99% kwasu mrówkowego, w ilości około trzykrotnej w stosunku do użytego formamidu w temperaturze 145—150°C.

We wszystkich tych metodach niezbędne jest zobojętnianie dużych ilości kwasu mrówkowego

2

wodnymi roztworami wodorotlenków lub węglanów sodu, lub potasu dla umożliwienia przeprowadzenia ekstrakcji powstałego oksazolu. We wszystkich znanych metodach do ekstrakcji produktu reakcji stosowany jest eter etylowy.

Wyżej przytoczone metody są stosunkowo mało wydajne i uciążliwe z punktu widzenia technologicznego. Nie nadają się one do zastosowania w skali przemysłowej. Używanie bowiem kwasu mrówkowego jako rozpuszczalnika stwarza trudne problemy korozyjno-aparaturowe, a konieczność stosowania bezwodnego kwasu mrówkowego stwarza dodatkowe trudności związane z jego odwadnianiem.

Również konieczność neutralizowania wielkich ilości stężonego kwasu mrówkowego w celu wyodrębnienia produktu jest nie do przyjęcia w skali technicznej ze względu na wielkie objętości, duży efekt cieplny reakcji oraz brak regeneracji rozpuszczalnika i silne zanieczyszczenie ścieków. Stosowanie eteru etylowego do ekstrakcji oksazolu jest również w skali przemysłowej niedogodne i stwarza niebezpieczeństwo wybuchu.

Celem wynalazku jest wyeliminowanie powyższych niedogodności i uzyskanie 4-metylo-5-karboetoksy-1,3-oksazolu z wysoką wydajnością, sięgającą 75%.

Sposobem według wynalazku 4-metylo-5-karboalkoksy-1,3-oksazol, o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza grupę alki-

lową o ilości węgla 1—4, otrzymuje się na drodze reakcji estrów niższych alkoholi alifatycznych kwasu α -chloroacetylooctowego z formamidem, który dodaje się w 2—8-krotnym, korzystnie 3—5-krotnym, wagowym nadmiarze w obecności kwaśnych mrówczanów o wzorze ogólnym $\text{MeH}(\text{HCOO})_2$, gdzie Me oznacza sól, potas lub grupę amonową. Kwaśny mrówczan, o wzorze jak wyżej, dodaje się w stosunku molowym do estru kwasu α -chloroacetylooctowego, jak 0,4:1 do 1:1 w temperaturze powyżej 100°C , korzystnie 110 — 120°C , w czasie 3—5 godzin i bezpośrednio ekstrahuje z mieszaniny poreakcyjnej 4-metylo-5-karboalkoksy-1,3-oksazolu węglowodorami aromatycznymi lub chloroaromatycznymi, korzystnie benzenem. Z warstwy formamidowej regeneruje się formamid przez destylację próżniową.

Kwaśny mrówczan, o wzorze ogólnym jak wyżej, stosuje się w formie gotowego połączenia, lub wytwarza w środowisku reakcji przez wprowadzenie ekwimolekularnych ilości obojętnego mrówczanu i kwasu mrówkowego, uwzględniając w wypadku regenerowanego formamidu zawartą w nim ilość kwasu mrówkowego i ewentualnie mrówczanu amonowego. Zarówno formamid, jak i sole kwasu mrówkowego mogą być używane o czystości technicznej.

Rozwiązanie według wynalazku stanowi wyrażny postępowanie w stosunku do znanych metod, dzięki wysokiej wydajności reakcji, prostocie i małej ilości operacji technologicznych oraz utrzymaniu w obiegu rozpuszczalnika i surowców pomocniczych.

Przykład I: 50 g α -chloroacetylooctanu etylu, 200 ml formamidu, 17,3 g kwaśnego mrówczanu sodowego ogrzewa się przez 4 godziny w temperaturze 110 — 115°C . Z mieszaniny poreakcyjnej ekstrahuje się powstały oksazol benzenem. Po odpędzeniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszcza się przez destylację próżniową, zbierając frakcję w temperaturze 100 — 105°C przy ciśnieniu 15 mm Hg, krzepnącą w odbieralniku. Otrzymuje się 35,5 g 4-metylo-5-karboetoksy-oksazolu o temperaturze topnienia 35 — 37°C . Wydajność 75% wydajności teoretycznej.

Przykład II: 50 g α -chloroacetylooctanu etylu, 200 ml formamidu, 9,5 g mrówczanu amonowego, 6,9 ml kwasu mrówkowego 85% ogrzewa się 4 godziny w temperaturze 110 — 115°C . Po ekstrakcji chlorobenzenem odpędza się rozpuszczalnik i destyluje pozostałość, zbierając frakcję w temperaturze 56 — $58^\circ\text{C}/1$ mm Hg. Otrzymuje się 31,5 g 4-metylo-5-karboetoksy-oksazolu, co stanowi

66,7% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 34 — 36°C .

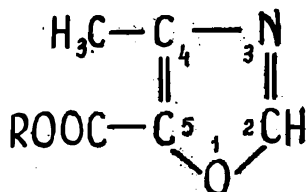
Przykład III: 50 g α -chloroacetylooctanu etylu, 150 ml formamidu, 12,6 g mrówczanu potasowego, 7,7 g kwasu mrówkowego 90% ogrzewa się w temperaturze 110°C przez 3 godziny. Po ekstrakcji benzenem oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszcza przez destylację próżniową. Otrzymuje się 34 g frakcji właściwej, co stanowi 75% wydajności teoretycznej, krzepnącej po zaszczerpieniu kryształami 4-metylo-5-karboetoksy-oksazolu. Temperatura topnienia 35 — 37°C .

Przykład IV: 50 g α -chloroacetylooctanu etylu, 170 ml formamidu regenerowanego, zawierającego 4,5 g/100 ml mrówczanu amonowego i 2,3 g/100 ml kwasu mrówkowego, 30 ml formamidu technicznego, 1,85 g mrówczanu amonowego i 3,16 ml 80% kwasu mrówkowego ogrzewa się 4 godziny w temperaturze 113 — 115°C . Następnie ekstrahuje się benzenem, warstwę benzenową przemycza wodą, odpędza rozpuszczalnik i surowy oksazol poddaje destylacji próżniowej. Otrzymuje się 33,9 g oksazolu, krzepnącego w odbieralniku, co stanowi 71,8% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-metylo-5-karboalkoksy-1,3-oksazoli o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza grupę alkilową o ilości węgla 1—4, na drodze reakcji estrów niższych alkoholi alifatycznych kwasu α -chloroacetylooctowego z formamidem, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi w 2—8-krotnym, korzystnie 3—5-krotnym, wagowym nadmiarze formamidu w obecności kwaśnych mrówczanów o wzorze ogólnym $\text{MeH}(\text{HCOO})_2$, gdzie Me oznacza sól, potas lub grupę amonową, w stosunku molowym do estru kwasu α -chloroacetylooctowego 0,4:1 do 1:1 w temperaturze powyżej 100°C , korzystnie 110 — 120°C , i bezpośrednio ekstrahuje produkt reakcji z mieszaniny poreakcyjnej węglowodorami aromatycznymi lub chloroaromatycznymi, korzystnie benzenem, a z warstwy formamidowej regeneruje formamid przez destylację próżniową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwaśny mrówczan stosuje się w formie gotowego połączenia, lub wytwarza w środowisku reakcji przez wprowadzenie ekwimolekularnych ilości obojętnego mrówczanu i kwasu mrówkowego, uwzględniając w wypadku regenerowanego formamidu, zawartą w nim ilość kwasu mrówkowego i ewentualnie mrówczanu amonowego.



Wzór

W.D.Kart. C/325/73, 105+15, A4

Cena zł 10,—