



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

203 905

Int.Cl.³3(51) C 07 C 69/66
C 07 C 69/72

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

1) AP C 07 C/ 2435 228	(22) 27.09.82	(44) 09.11.83
1) 6320/81	(32) 01.10.81	(33) CH

- 1) siehe (73)
 2) ABAECHERLI, CLAUDIO, DR. DIPL.-CHEM.; CH;
 3) LONZA AG, GAMPTEL/WALLIS, CH
 4) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1520955 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-ALKOXYACETESSIGESTERN

57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigsäureestern. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der bisher schwer zugänglichen 4-Alkoxyacetessigester zu finden, das hohe Ausbeuten bei einfacher Durchführung und kurzer Reaktionszeit gestattet. Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mit Alkalialkoholat im Verhältnis von größer als 1,0 Mol Alkalialkoholat zu 1 Mol 4-Halogenacetessigester in einem aprotischen Lösungsmittel mit hoher Donorzahl, meistmäig bei Temperaturen von 50 bis 100°C umsetzt. Man arbeitet also in Abwesenheit von Alkohol. Als aprotisches Lösungsmittel wird eines mit hoher Donorzahl verwendet.

Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigsäureestern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigester. Es ist bekannt, 4-Ethoxyacetessigester durch Reaktion von Bromessigester und Ethoxyessigester mit Zink (J.Amer.Chem. Soc., 68, 1946, 2392) oder durch Reaktion von Ethoxyessigester mit Essigester in Gegenwart von Natrium (Chem. Abstr., 43, 1949, 2625e) herzustellen. Es ist auch bekannt, den 4-Methoxyacetessigester durch Kondensation von Methoxyacetylchlorid mit Malonsäureäthyltertiärbutylester mit nachfolgender Verseifung und Decarboxylierung herzustellen (J.Amer.Chem.Soc., 70, 1948, S.500). Die nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten liegen bei 11,21 bzw. 40%.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Versuche, 4-Ethoxyacetessigester aus 4-Chloracetessigester mit äquimolaren Mengen Na-Alkoholaten herzustellen in Alkohol, schlugen fehl. Anstelle des erwarteten 4-Ethoxyacetessigesters wurde nämlich Succinylbernsteinsäureester erhalten (Bull.Soc.Chim.France, 4.Serie, 29, 1921, S.402-406).

Nach Schweizer Patent 562 191 ist es dann doch gelungen, 4-Alkoxyacetessigester aus den 4-Halogenessigestern mit Alkalialkoholaten herzustellen, wenn man in einem Gemisch von Alkohol und aprotischem Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante, vorzugsweise Dimethylsulfoxid bei Tempe-

raturen von 15 bis 30°C arbeitet. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass Reaktionszeiten von 24 bis 72 Stunden benötigt werden und die Reaktion in einer grossen Menge des Lösungsmittelgemisches durchgeführt werden muss.

Nach T. Kato (J. Chem. Soc., Perkin I, 529, (1979)) ist es bekannt, 4-Ethoxyacetessigester aus 4-Bromacetessigester herzustellen. Dabei wird 1 Äquivalent 4-Bromacetessigester mit 2,2 Äquivalenten Natriumethylat umgesetzt. Als Lösungsmittel dienen grosse Mengen Ethanol, die Ausbeuten sind mit 47% sehr bescheiden.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der bisher schwer zugänglichen 4-Alkoxyacetessigester zu finden, das hohe Ausbeuten bei einfacher Durchführung und kurzer Reaktionszeit gestattet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, dass man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mit Alkalialkoholat im Verhältnis von grösser als 1,0 Mol Alkalialkoholat je Mol 4-Halogenacetessigester in einem aprotischen Lösungsmittel mit hoher Donorzahl, zweckmässig bei Temperaturen von 50 bis 100°C umsetzt.

Man arbeitet also in Abwesenheit von Alkohol. Als aprotisches Lösungsmittel wird eines mit hoher Donorzahl verwendet.

Die für die vorliegende Erfindung geeigneten Lösungsmittel können durch die Donorzahl als physikalische Konstante definiert werden. Die Donorzahl wird als physikalische Lösungsmittelkonstante definiert bei V.GUTMANN, Coordination Chemistry in Non-Aqueous Solutions, Springer-Verlag, Wien-New York, 1968

als

$$DN_{SbCl_5} = - \Delta H_D^{\circ} \cdot SbCl_5$$

d.h. die Donorzahl (Donor Number) DN_{SbCl_5} ist die negative Reaktionsenthalpie eines Donorlösungsmittels mit Antimon-pentachlorid, gemessen in 1,2-Dichloräthan. Zweckmäßig werden Lösungsmittel, definiert durch eine relativ hohe Donorzahl, am besten über 11, angewendet.

Solche Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Formamid, N-Methylformamid, N-Methylpropionamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, vorzugsweise aber Acetonitril oder Propionitril.

Die Menge an aprotischen Lösungsmittel ist nicht kritisch; sie sollte aber zweckmäßig mindestens so gross sein, dass das Reaktionsgemisch rührbar bleibt.

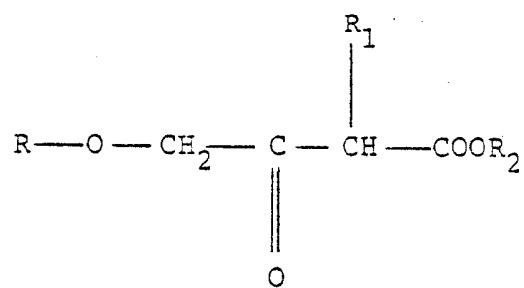
Beim Arbeiten mit den genannten aprotischen Lösungsmitteln werden farblose bis schwachgelbe Rohprodukte erhalten.

Das Alkalialkoholat wird vorteilhaft in Mengen von 2,0 - 10 Mol, vorzugsweise 2 - 3 Mol, pro Mol 4-Halogenacetessigester angewendet.

Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässigerweise bei 50 - 100°C, vorzugsweise bei 60 - 80°C.

Als Alkalialkoholate kommen zweckmässig die Natrium- und Kaliumsalze zur Anwendung. Als Alkoholkomponente können alle, die sich von aliphatischen Alkoholen ableiten, zweckmässig solche die 1 bis 10 C-Atomen im Molekül, die geradkettig oder verzweigt sein können, verwendet werden. Solche Alkohole sind beispielsweise Methanol, Aethanol, Butanol, sek. Butanol, Propanol, Isopropanol.

Von den 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigestern kommen insbesondere die 4-Chlorderivate zur Anwendung. Dabei können auch solche eingesetzt werden, die in 2-Stellung einen Substituenten tragen. Somit gelingt es nach dem Verfahren der Erfindung 4-Alkoxyacetessigester der allgemeinen Formel



in welcher R und R_2 Alkylgruppen und R_1H oder Alkyl ist, herzustellen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R_1H , R und R_2 Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

Die Substituenten R, R_1 und R_2 unterliegen keiner zahlenmässigen Beschränkung der C-Atome. Es können alle Alkylgruppen, ob geradkettig oder verzweigt, Anwendung finden. Auch ist es möglich, substituierte Alkylgruppen zu verwenden (z.B. Methoxy-, Alkyl-, Arylgruppen). Wesentliches Merkmal der Substituenten muss sein, dass sie in stark basischem Medium nicht reagieren.

Besonders geeignet ist das Verfahren der Erfindung zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigestern, bei denen die 4-Alkoxygruppe und die Alkoholgruppe des Esters gleich sind. Wendet man dieses Verfahren auf die Herstellung von 4-Alkoxyacetessigestern an, bei denen die 4-Alkoxygruppe verschieden von der Alkoholgruppe des Esters ist, kann man durch Umesterung Estergemische erhalten.

Die erfundungsgemäße Reaktion benötigt nur eine kurze Reaktionszeit. Zweckmässig wird die Reaktion während 20 - 40 Minuten durchgeführt. Aus dem nach der Reaktion vorliegenden Reaktionsgemisch wird der 4-Alkoxyessigester vorzugsweise nach folgender Methode gewonnen.

Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren in eine im Eisbad gekühlte Vorlage aus Essigwasser, z.B. bereitet aus Eisessig und Wasser, eingeleitet. Dabei dient der Eisessig ausschliesslich als Pufferkomponente um zu grosse pH-Schwankungen zu vermeiden. Die Menge Wasser ist zweckmässig so einzustellen, dass keine Ausfällung von NaCl stattfindet. Andrerseits soll nur soviel Wasser vorhanden sein, damit eine Phasentrennung noch stattfindet.

Gleichzeitig mit dem Zudosieren des Reaktionsgemisches wird konzentrierte Salzsäure so zudosiert, dass ein pH-Wert, zwischen 4,5 und 8, am Ende der Neutralisation von $6 \pm 1,0$ erzielt wird.

Dieses neutralisierte Gemisch wird stehen gelassen, die sich bildenden Phasen getrennt, die wässrige Phase mit dem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril extrahiert und die beiden organischen Phasen vereint. Aus diesen organischen Phasen wird das 4-Alkoxyessigester destillativ gewonnen.

Ausführungsbeispiele

1. 77,4 g Natriummethylat, 97%ig wurden in 100 g Acetonitril bei Raumtemperatur suspendiert. Zu dieser gut gerührten Suspension tropfte man durch einen Tropftrichter mit Tropfenzähler innert 5 - 6 Minuten unter N_2 -Atmosphäre 101,9 g 97,5%igen 4-Chloracetessigsäuremethylester zu. Die Temperatur stieg an und wurde durch Kühlen auf 68 - 70°C gehalten. Sobald die Wärmeentwicklung nachliess, wurde das Kühlwasser abgeschaltet und an seine Stelle mit 70°C heissem Wasser gewärmt. Dieses breiartige, senfgelbe Reaktionsgemisch wurde 24 - 25 Minuten bei 70°C weitergerührt und dann in eine im Eisbad gekühlte Lösung aus 6 g Eisessig und 215 g Wasser unter Rühren langsam eingeleitet. Gleichzeitig liess man aus einer Burette 37,4%ige Salzsäure eintropfen. Dabei wurde der pH mittels einer Glaselektrode auf 4,5 bis 8 gehalten. Am Schluss der Neutralisation war der pH $6,1 \pm 0,1$. Zur Neutralisation wurden 56,4 ml Salzsäure (37,4 %ig) gebraucht. Während der Neutralisation wurde die Temperatur auf 30 bis 35°C gehalten. Das Neutralisationsgemisch wurde in einen Scheide-trichter gebracht. Nach kurzem Stehen wurden die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde einmal mit 200 ml und dann zweimal mit je 100 ml Acetonitril extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im

Rotationsverdampfer bei 30 bis 35°C und ~20 Torr bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Das abgedampfte Lösungsmittel wurde regeneriert und für einen nächsten Ansatz verwendet. Das Rohprodukt wurde bei 0,5 bis 1,5 Torr / 90°C destilliert. Man erhielt 4-Methyloxyacetessigsäuremethylester in einer Ausbeute von 91,7 %, bezogen auf den eingesetzten Chlorester. Der Gehalt des Produktes betrug 98,8 %.

2. In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden 108,6 g 4-Chloracetessigsäureethylester in 143 g Acetonitril mit 103,6 g Natriumethylat umgesetzt. Man erhielt 4-Ethoxyacetessigsäureethylester in einer Ausbeute von 90,4 %, bezogen auf den eingesetzten 4-Chloracetessigsäureethylester. Der Gehalt des Produktes betrug 98,5 %.
3. In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden 101,9 g 4-Chloracetessigsäuremethylester in 180 ml Acetonitril mit 84,6 g Natriummethylat bei 60°C umgesetzt. Ausbeute 88,0 %, Gehalt 98,9 %.
4. Wie in Beispiel 1, allerdings bei 80°C.
Ausbeute 83,9 %, Gehalt 98,9 %.

5. Wie in Beispiel 1, allerdings in 117 g Propionitril als Lösungsmittel.

Ausbeute 90,3 %, Gehalt 99,1 %.

6. Wie in Beispiel 1, allerdings in 116 g Isobutyronitril als Lösungsmittel.

Ausbeute 78,7 %, Gehalt 97,6 %.

7. In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden 101,9 g 4-Chloracetessigsäuremethylester in 150 ml Tetrahydrofuran mit 86,4 g Natriummethylat versetzt.
Ausbeute 83 %, Gehalt 99,1 %.

8. In gleicher Weise wie in Beispiel 1 dargestellt, wurden 130,0 g 4-Chloracetessigsäurebutylester mit 147,4 Natriumbutylat versetzt.

Ausbeute 88,9 %, Gehalt 97,8 %.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigsäure-estern aus 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mit mehr als einem Äquivalent Alkalialkoholat in einem aprotischen Lösungsmittel, zweckmäßig bei Temperaturen von 50 bis 100°C, umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Acetonitril oder Propionitril durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mindestens 2,0 Mol Alkalialkoholat anwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Temperaturen von 60 bis 80°C arbeitet.