

(19) HU
**MAGYAR
 NÉPKÖZTÁRSASÁG**



**ORSZÁGOS
 TALÁLMÁNYI
 HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
194 154

**Nemzetközi
 osztályjelzet:
 (51) NSZO,**

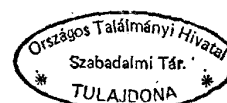
C 07 C 69/716

A bejelentés napja: (22) 1985. XI. 29. (21) 4577/85

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE (32) 1984. XI. 30.
 (31) P 34 43 678.2

A közzététel napja: (42) 1987. III. 30.

Megjelent: (45) 1988. III. 4.



Feltaláló(k): (72) dr. Stubbe Mathias, Wuppertal, DE

Szabadalmaz: (73) Bayer AG., Leverkusen, DE

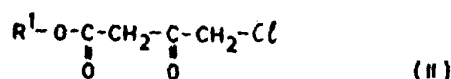
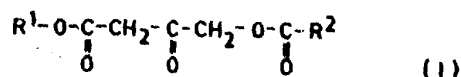
(54)

Eljárás 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek – a képletben R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb négy szénatomos alkilcsoport, és R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 1–4 szénatomos csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil, vagy naftilcsoport előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a (II) általános képletű 4-klór-vajsav-észtert – a képletben R^1 jelentése a már megadott a (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R^2 jelentése a már megadott – reagáltatják savmegkötő szer jelenlétében protikus vagy aprotikus szerves oldószerben 0–170 °C hőmérsékleten.



A találmány tárgya új eljárás részben ismert 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek előállítására. Ezek a vegyületek gyógyászati hatóanyagok előállítására alkalmazhatók.

Az eddig ismert eljárások vagy költségese, vagy pedig biztonságtechnikai vagy ökológiai szempontból nem megfelelőek. (I. Ratusky, F. Sorm, Chem. listy 51, 1901-1100 (1957); J.I. De Graw, Tetrahedron 28, 967-972 (1972); A. L. Vereshchogin, A. A. Semenov, Zh. Org. Khim. 18, 1772/3(1982)).

Ezek az ismert eljárások vagy többletételek, vagy a végtermékeket a 4-bróm- vagy a 4-jód-3-oxo-vajsav-észtereknek karbonsavakkal való reakciójával állítják elő. Az eljárásoknak ipari méretekben való alkalmazása esetén hátránya, hogy a kiindulási vegyületek nehezen állíthatók elő, instabilak és drágák, valamint különleges korrózióálló berendezésekre van szükség. Így a találmányunk szerint alkalmazott 4-klór-3-oxo-vajsav-észtereknek a felhasználása jelentős előrelépést jelent.

Az tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek – a képletben R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb négy szénatomos alkilcsoport, és R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy naftilcsoport –

úgy állíthatók elő, hogy a (II) általános képletű 4-klór-vajsav-észtert – a képletben R^1 jelentése a már megadott – a (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R^2 jelentése a már megadott – reagáltatjuk savmegkötő szer jelenlétében, aprotikus szerves oldószerben.

A találmány szerinti eljárásban meglepő módon a (II) képletű klórszármazéknak az alkalmazása esetén jó kitermeléssel kapjuk a végterméket. Ezen túlmenően a végterméket könnyen nyerhetjük ki és tisztíthatjuk.

A találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek – a képletben R^1 és R^2 jelentése a már megadott – különösen a 2-es és 3-as helyzetben laktongyűrűvel rendelkező 1,4-dihidropiridin-származékok előállítására alkalmasak. Ezeket a vegyületeket úgy állítjuk például elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 és R^2 jelentése a már megadott – aldehiddel izolálása után amino-kroton-sav-észterrel reagáltatjuk (3 206 671 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat).

Ha kiindulási vegyületként 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észtert és ecetsavat alkalmazunk, a reakció az a) reakcióvázat szerint megy végbe.

A kiindulási vegyületek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő.

Oldószerként minden aprotikus vagy aprotikus szerves oldószer alkalmazhatunk. Ilyen a halogénezett szénhidrogének – így a diklór-, vagy triklór-metán, a triklór-etilén-, az éterek – így a dietil-éter, a dioxán a tetrahidrofuran és a glikol-mono- vagy glikol-dimetil-éter –, a szénhidrogének – így a toluol vagy a xilol –, a szekunder és a tertier alkoholok – így az izopropanol, a 2-butanol vagy terc-butanol –, a dimetil-formamid, a metil-izobutil-eton és az acetónitril. Előnyös oldószer a toluol, a dimetil-formamid és a metil-izobutil-eton.

Savmegkötő szerként a szokásos szerves bázisokat alkalmazzuk. Ilyenek a tertier és a szekunder alkil-aminok, a piridin és piperidin. Különösen előnyösen

triethyl-amin-t használunk.

A reakciót 0–170 °C, előnyösen 60–120 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Adott esetben előnyös lehet, ha az alkalmazott oldószer forráspontján dolgozunk.

A reakciót lefolytathatjuk normál, de megemelt nyomáson is. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti eljárásban a mól (II) képletű vegyületre – számítva 1–5 mól, előnyösen 1–2,5 mól (III) általános képletű karbonsavat – a képletben R^2 jelentése a már megadott – használunk. A (III) általános képletű karbonsav – a képletben R^2 jelentése a már megadott – 1 móljára számítva 0,5–1,5 mól savmegkötő szer alkalmazunk. Adott esetben alkalmazhatjuk a karbonsav ammóniumsóit.

A termékeket nagyon egyszerűen tisztíthatjuk a vízben oldhatatlan anyagok extrahálásával, majd desztillálással vagy kistályosítással.

1. példa

4-Acetoxi-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása 1,204 l (21,0 mól) jégacet és 2,786 l (20,0 mól) triethyl-amin 8,75 l metil-izobutil-etonban készített oldatát visszafolytatás közben forraljuk és forrás közben 20 perc alatt hozzáadjuk 1,498 l (11,2 mól) 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észter 1,75 l metil-izobutil-etonban készített oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet további 30 percig forraljuk visszafolytatás közben, lehűtjük mintegy 5 °C hőmérsékletre és a kiváló sőt szűrjük. A szűrésnél visszamaradó anyagot 4,5 l metil-izobutil-etonnal mossuk. Az egyesített szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyaghoz először 1 l csapvizet adunk. A kapott szuszpenziót háromszor 4 l etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített extraktumokat 2 kg nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 40 °C fürdőhőmérsékleten rotációs bepárolóberendezésben bepároljuk.

A visszamaradó anyagot frakcionáltan desztilláljuk.

Kitermelés: 885 g (42%), fp.: 84–86 °C (53,33 Pa)

2. példa

4-Acetoxi-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása
Az 1. példában leírt módon 71 ml 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észtert 57 ml ecetsavval és 132 ml triethyl-amminnal reagáltatunk 1 l dimetil-formamidban.
Kitermelés: 43,2 g (43,3%).

3. példa

4-Acetoxi-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása
Az 1. példában leírt módon 71 ml 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észtert 57 ml ecetsavval és 132 ml triethyl-amminnal reagáltatunk 1 l 2-butanolban.
Kitermelés: 42,4 g (42,5%).

4. példa

4-(Propionil-oxi)-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása
73 ml propionsav és 132 ml triethyl-amin 833 ml toluolban készített oldatához forrás közben, 30 perc alatt hozzáadjuk 71 ml 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észter 165 ml toluolban készített oldatát. A reakcióelegyet 90 percig visszafolytatás közben forraljuk, lehűtjük, a kiváló triethyl-amin-hidrokloridot leszívjuk, kétszer 300 ml vízzel extraháljuk és az oldószeret vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot erős vákuumban frakcionáltan desztilláljuk.
Kitermelés: 48,0 g (44,8%)

Elemanalízis a $C_9H_{11}O_5$ (202,2) összegképlet alapján számított: C % = 53,5, H % = 6,6, O % = 39,6
kapott: C % = 53,2, H % = 6,9, O % = 39,8.

5. példa

4-(Benzoil-oxi)-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása

A 4. példában leírt módon 71 ml 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észter 121,4 g benzoosavval és 132 ml trietil-amminnal reagáltatunk 1 l toluolban. Az oldószernek desztillálással való eltávolítása után visszamaradó anyag gyakorlatilag tiszta termék.

Kitermelés: 118,3 g (89%).

Elemanalízis: a $C_{19}H_{14}O_5$ (250,3) összegképlet alapján:

számított: C % = 62,4, H % = 5,6, O % = 32,0

kapott: C % = 62,7, H % = 5,5, O % = 31,8.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,30 (t, 3H; CH_2CH_3),

3,52 (s, 2H; 2-H), 4,24 (q, 2H; O- CH_2 - CH_3),

5,60 (s, 2H; 4-H), 7,52 (t, 2H; 3', 5'-H),

7,66 (t, 1H; 4'-H), 8,14 (d, 2H; 2', 6'-H)

6. példa

4-(Metoxi-acetoxi)-3-oxo-vajsav-etil-észter előállítása

A 4. példában leírt módon 71 ml 4-klór-3-oxo-vajsav-etil-észter 89,5 g metoxi-acetsavval és 132 ml trietil-amminnal reagáltatunk 1 l toluolban. A terméket tokos csöves fesztillációval tisztítjuk.

Kitermelés: 44,3 g (38,3%)

Elemanalízis a $C_{19}H_{14}O_6$ (218,2) összegképlet alapján:

számított: C % = 49,5, H % = 6,5, O % = 44,0;

kapott: C % = 49,8, H % = 6,6, O % = 43,7.

1H -NMR (250 MHz, $COCl_2$) δ = 1,27 (t, 3H, O- CH_2 - CH_3);

3,47 (s, 3H, O- CH_3), 3,50 (s, 2H, 2-H), 4,14 (s, 2H, CO- CH_2 -O- CH_3), 4,24 (q, 2H, O- CH_2 - CH_3), 4,90 (s, 2H, 4-H)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek – a képletben R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb négy szénatomos alkilcsoport, és R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy

naftilcsoport

- 5 előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a (II) általános képletű 4-klór-vajsav-észter – a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott – a (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatjuk savmegkötőszert jelenlétében protikus vagy aprotikus szerves oldószerben 0–170 °C hőmérsékleten.

- 10 2. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 4-(acil-oxi)-3-oxo-vajsav-észterek – a képletben R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport, és R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 1–2 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport –

- 15 előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a (II) általános képletű 4-halogén-vajsav-észter – a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben és X jelentése az 1. igénypontban megadott – a (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatjuk 60–120 °C hőmérsékleten.

- 20 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy szerves oldószerként halogénezett szénhidrogéneket, étereket, szekunder és tercier alkoholokat, szénhidrogéneket, dimetil-formamidot, metil-izobutil-ketont vagy ezek elegyét alkalmazzuk.

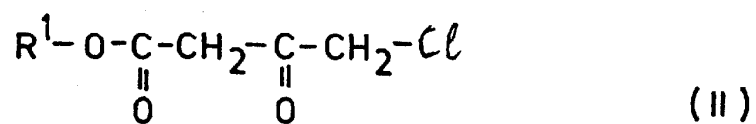
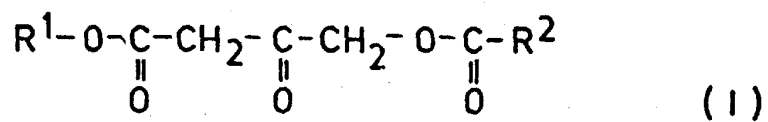
- 25 4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy savmegkötőszertként szerves bázist, mégpedig szekunder vagy tercier alkil-ammint, piridint vagy karbonsavak ammóniumsóit alkalmazzuk.

- 30 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy 1 mól (II) képletű klór vegyületre – a képletben R^1 jelentése az 1. 4. igénypontban megadott – számítva 1–5 mól (III) általános képletű karbonsavat – a képletben R^2 jelentése az 1. 4. igénypontban megadott – és 1 mól (III) általános képletű karbonsavra – a képletben R^2 jelentése az 1. 4. igénypontban megadott – számítva 0,5–1,5 mól savmegkötőszert használunk.

1 db ábra

Országos Találmányi Hivatal
F.k.: Himer Zoltán

KÓDEX



a.) reakcióvázlat

