

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2003-1008
(22) Přihlášeno: 08.10.2001
(30) Právo přednosti: 10.10.2000 IT MI00A002186
(40) Zveřejněno: 16.07.2003
(Věstník č. 7/2003)
(47) Uděleno: 21.04.2010
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 02.06.2010
(Věstník č. 22/2010)
(86) PCT číslo: PCT/EP2001/011577
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2002/030917

(11) Číslo dokumentu:

301 711

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 339/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CA 608 575 A; US 5 731 448 A; US 4 990 675 A; US 5 502 256 A.

(73) Majitel patentu:

LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE S. P.
A., Milano, IT

(72) Původce:

Salvi Annibale, Milano, IT
Maiorana Stefano, Milano, IT
Corcella Francesco, Milano, IT

(74) Zástupce:

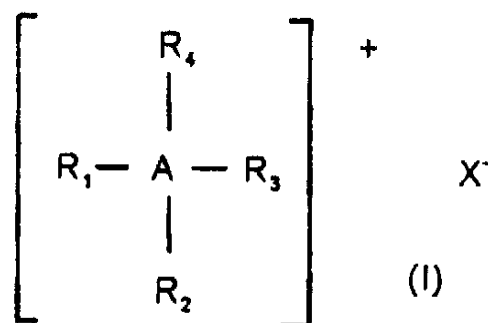
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby racemické thioktové kyseliny

(57) Anotace:

Syntetický postup k výrobě racemické thioktové kyseliny, zahrnující následující kroky, v nichž: a) se alkylester 6,8-dihaloogenoktanové kyseliny ponechá reagovat v organickém rozpouštědle s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu řízového přenosu, zvolenou ze skupiny, sestávající z kvartérních amonných nebo fosfoniových solí, majících obecný vzorec (I), kde: A je dusík nebo fosfor, X je zvolen ze skupiny, sestávající z Cl, Br, I, HSO₄ nebo H₂PO₄ a substituenty R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z rovných nebo rozvětvených alkylových radikálů, majících od jednoho do dvaceti uhlíkových atomů (C₁-C₂₀), přičemž uvedené substituenty jsou vzájemně shodné či odlišné, nebo je pouze jeden z uvedených substituentů zvolen ze skupiny, sestávající z arylalkylových radikálů o následujícím vzorci -(CH₂)_nC₆H₅, v němž n = 1 až 16; a b) ester racemické thioktové kyseliny se následně hydrolyzuje.



CZ 301711 B6

Způsob výroby racemické thioktové kyseliny

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká způsob syntézy racemické thioktové kyseliny s katalýzou fázového přenosu.

10 Dosavadní stav techniky

V dosavadním stavu techniky jsou popsány způsoby syntézy racemické thioktové kyseliny, spočívající v reakci disulfidu sodného Na_2S_2 , který sám je získán ze síry S a sulfidu sodného Na_2S , a alkylesteru kyseliny 6,8-dichloroktanové. Tyto postupy jsou charakterizovány nízkými výtěžky (viz J.A.C.S. díl 79 z roku 1957, str. 6486). Existuje tedy potřeba syntetického postupu pro výrobu racemické thioktové kyseliny, poskytujícího vysoký výtěžek a vycházejícího z alkylesterů 6,8-dichloroktanové kyseliny.

Nyní byl nalezen nový způsob syntézy racemické thioktové kyseliny, vycházející z alkylesterů 6,8-dihalogenoktanové kyseliny, který může překonat nevýhody, charakterizující způsob podle dosavadního stavu techniky, jako jsou nízký výtěžek a nízká kvalita. Autoři předkládaného vynálezu značně neočekávaně a překvapivě našli nový způsob syntézy racemické thioktové kyseliny, vycházející z alkylesterů 6,8-dihalogenoktanové kyseliny a založený na katalýze fázového přenosu, umožňující získat čistý produkt s vysokým výtěžkem.

25

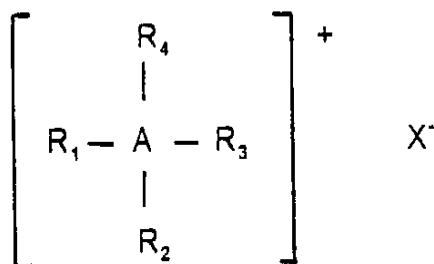
Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob syntézy racemické thioktové kyseliny, zahrnující následující kroky, v nichž:

30

- a) se alkylester 6,8-dihalogenoktanové kyseliny ponechá reagovat v organickém rozpouštědle s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, zvolené ze skupiny, sestávající z kvartérních amonných nebo fosfoniových solí, majících obecný vzorec:

35



kde:

40

A je dusík nebo fosfor,

X je zvolen ze skupiny, sestávající z Cl, Br, I, HSO_4 nebo H_2PO_4 , a substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z rovných nebo rozvětvených alkylových radikálů, majících od jednoho do dvaceti uhlíkových atomů ($\text{C}_1\text{--C}_{20}$), přičemž uvedené substituenty jsou vzájemně shodné či odlišné, nebo je pouze jeden z uvedených substituentů zvolen ze skupiny, sestávající z arylalkylových radikálů o následujícím vzorci $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_6\text{H}_5$, v němž $n = 1 - 16$;

45

- b) ester racemické thioktové kyseliny se následně hydrolyzuje.

Podle předkládaného vynálezu jsou alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny rovnými nebo rozvětvenými C_1 – C_6 estery a halogenové substituenty, vzájemně shodné či odlišné, jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z Cl, Br nebo I.

5

Alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny jsou s výhodou rovnými nebo rozvětvenými C_1 – C_3 estery a halogenové substituenty, vzájemně shodné či odlišné, jsou Cl nebo Br.

10

Ještě lépe jsou alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny methylesterem nebo ethylesterem 6,8-dichloroktanové kyseliny.

15

Podle předkládaného vynálezu je množství alkylesterů 6,8-dihalogenoktanové kyseliny v reakci, probíhající v kroku (a), v rozmezí od 5 do 60 % hmotnostních, lépe od 10 do 40 % hmotnostních a ještě lépe od 15 do 30 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.

20

Organickým rozpouštědlem používaným v reakci, probíhající v kroku (a), je rozpouštědlo, které není možné mísit s vodou a je zvoleno ze skupiny, sestávající z: rovných nebo rozvětvených alifatických C_5 – C_{10} uhlovodíků nebo z aromatických C_5 – C_{10} uhlovodíků, majících rovněž substituentní skupiny zvolené z halogenové skupiny, nitrilové skupiny a nitroskupiny; esterů alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin; rovných nebo cyklických etherů, rovných nebo cyklických C_4 – C_{10} ketonů; disulfidu uhlíčitého; tetrachlormethanu. Rozpouštědlem je s výhodou benzen nebo toluen.

25

Způsob syntézy racemické thioktové kyseliny podle předkládaného vynálezu zahrnuje fázový přenos disulfidového iontu z vodného roztoku, obsahujícího odpovídající alkalický disulfid, na organickou bázi, která je nemísitelná s vodou, obsahující alkylester 6,8-dihalogenoktanové kyseliny. Vodný roztok alkalického disulfidu může být připraven reakcí síry (S) ve vodě s odpovídajícím alkalickým sulfidem.

30

Upřednostňovanými alkalickými disulfidy (dvojsířčitany) jsou disulfid sodný (Na_2S_2) a disulfid draselný (K_2S_2) nebo jejich směsi; stále více je však upřednostňován disulfid sodný.

35

V reakci, probíhající v kroku (a) způsobu syntézy racemické thioktové kyseliny podle předkládaného vynálezu je molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny v rozmezí od 0,8 do 1,2; lépe od 0,9 do 1,1 a ještě lépe od 0,95 do 1,0.

40

Sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, používanou pro syntézu thioktové kyseliny, která je předmětem předkládaného vynálezu, jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z bromidu tetrabutylamonium, bromidu tetrabutylfosfonium, chloridu methyltrioktylamonium (ALQUAT® 336), chloridu methyl-(C_8 – C_{10})-trialkylamonium (ADOGEN® 464) a hydrogensulfátu tetrabutylamonium; stále více se upřednostňují bromid tetrabutylamonium a hydrogensulfát tetrabutylamonium.

45

Podle způsobu syntézy, popsaného v předkládaném vynálezu, je v reakci, probíhající v kroku (a), sloučenina pro katalýzu fázového přesunu, kvartérní sůl, přítomna v množství od 0,5 do 10 % molárních, lépe v množství od 1 do 5 % molárních a ještě lépe od 2 do 4 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

50

Teplota reakce, probíhající v kroku (a), je v rozmezí od 20 do 130 °C, lépe od 60 do 100 °C a ještě lépe od 80 do 90 °C.

55

Krok (b), tj. hydrolýza esteru racemické thioktové kyseliny, je hydrolýzou s alkalickými hydroxidy/hydroxidy alkalických zemin v přítomnosti organických rozpouštědel, jako jsou alkoholy a polyoly, ethery a hydroxyethery, ketony a hydroxyketony, která lze mísit s vodou v objemovém poměru od 50:50 do 95:5 při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C. Koncentrace esteru vzhledem k organickému rozpouštědлу je v rozmezí od 5 do 50 % (hmotnost/objem) a molární poměr

ester/hydroxid je v rozmezí od 0,5 do 1. Volná racemická thioktová kyselina může být opětně získána působením vodných roztoků minerálních kyselin, naředěných na 1 až 20 % hmotnostních, nebo vodou rozpustných organických kyselin.

- 5 Reakční produkty a meziprodukty jsou charakterizovány analýzou prostřednictvím ^1H -NMR, HPLC, hmotnostní analýzou a potenciometrickou titrací.

Následující příklady ozřejmují předkládaný vynález, aniž by jej však omezovaly.

10

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Syntéza ethylesteru racemické thioktové kyseliny

15

Směs, sestávající z 16,91 g (0,13 mol) sulfidu sodného (60 % hmotnostních) o 3,57 g (1,1 mol) síry a 65 ml vody, se zahřívá 30 minut na 85 °C. Po odfiltrování nerozpustného podílu se roztok v průběhu tří hodin přidá k roztoku, sestávajícímu z 29,8 g (0,123 mol) ethyl-6,8-dichloroktanoátu, 1,4 g (0,003 mol) bromidu tetrabutylamonia a 66 ml toluenu, udržovanému na teplotě 20 82 °C. Směs se refluje (udržuje za varu pod zpětným chladičem) při 90 °C po dobu 1 hodiny, poté se ochladí na 30 °C, oddělí se organická fáze a promyje se 13 ml vody. Získaný celek se zahustí pod vakuem k poskytnutí 25,8 g ethylesteru thioktové kyseliny s 90% výtěžkem.

Konečný produkt se charakterizuje analýzou prostřednictvím ^1H -NMR a hmotnostní analýzou:

25

- ^1H -NMR – δ (300 MHz, CDCl_3): 1,2 (3H, t), 1,4 (2H, m), 1,65 (4H, m), 1,85 (1H, td), 2,25 (2H, t), 2,4 (1H, td), 3,1 (2H, m), 3,5 (1H, m), 4,1 (2H, q).
- Hmotnost (EI): 234 (M^+); 189 ($-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

30

Příklad 2: Hydrolýza esteru thioktové kyseliny

25,8 g (0,11 mol) ethylesteru kyseliny thioktové se přidá k roztoku, sestávajícímu z 9,88 g (0,152 mol) hydroxidu draselného (90 % hmotnostních), 74 ml methanolu a 13,5 ml vody. Získaná směs se zahřívá 2 hodiny na 50 °C, a poté se ochladí na 30 °C a přidá se 220 ml toluenu. Získaná směs se okyslí 10% kyselinou fosforečnou (% hmotnostní) za udržování teploty v rozmezí 35 od 30 do 40 °C. Organická fáze se oddělí a trojnásobně se promyje, vždy 50 ml 10% vodného roztoku chloridu sodného (% hmotnostní). Organická fáze se zahustí odpařením rozpouštědla pod vakuem a získaný zbytek se chladí 8 až 10 hodin na teplotu 0 až 5 °C. Voskovitá pevná látka se zfiltruje, čímž se získá 18,2 g surové thioktové kyseliny s 80,3% výtěžkem. Tento surový produkt 40 se čistí rozptýlením za stálého míchání v 6 ml toluenu a následnou krystalizací ze soustavy cyklohexan/ethylacetát. Získá se tak 14,6 g thioktové kyseliny s celkovým 64% výtěžkem.

Takto získanou thioktovou kyselinu charakterizuje:

45

teplota tání: 60 až 62 °C

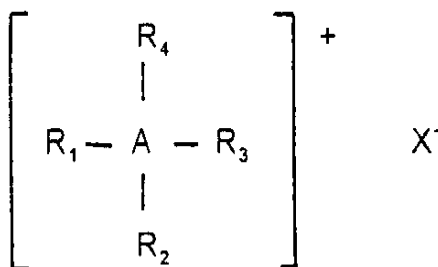
titr > 99% (HPLC, potenciometrická titrace)

čistota určená HPLC: > 99%

PATENTOVÉ NÁROKY

5 1. Způsob syntézy racemické thioktové kyseliny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující kroky, v nichž:

- a) se alkylester 6,8-dihalogenoktanové kyseliny ponechá reagovat v organickém rozpouštědle s vodným roztokem alkalického disulfidu v přítomnosti sloučeniny pro katalýzu fázového přenosu, zvolenou ze skupiny, sestávající z kvartérních amonných nebo fosfoniových solí, majících obecný vzorec:



kde:

15 A je dusík nebo fosfor,

X je zvolen ze skupiny, sestávající z Cl, Br, I, HSO₄ nebo H₂PO₄, a substituenty R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z rovných nebo rozvětvených alkylových radikálů, majících od jednoho do dvaceti uhlíkových atomů (C₁-C₂₀), přičemž uvedené substituenty jsou vzájemně shodné či odlišné, nebo je pouze jeden z uvedených substituentů zvolen ze skupiny, sestávající z arylalkylových radikálů o následujícím vzorci -(CH₂)_nC₆H₅, v němž n = 1 - 16;

b) ester racemické thioktové kyseliny se následně hydrolyzuje;

přičemž v reakci probíhající v kroku (a) se molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny pohybuje od 0,8 do 1,2 a zmíněná kvartérní amoniová nebo fosfoniová sůl se používá v množství od 0,5 do 10 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

2. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají rovné nebo rozvětvené C₁-C₆ estery a halogenové substituenty, vzájemně shodné či odlišné, se zvolí ze skupiny, sestávající z Cl, Br nebo I.

3. Způsob syntézy podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako zmíněné alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají rovné nebo rozvětvené C₁-C₃ estery a halogenové substituenty, vzájemně shodné či odlišné, se zvolí z Cl nebo Br.

4. Způsob syntézy podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako zmíněné alkylestery 6,8-dihalogenoktanové kyseliny se používají methylester nebo ethylester 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

5. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství alkylesterů 6,8-dihalogenoktanové kyseliny v reakci, probíhající v kroku (a), se pohybuje od 5 do 60 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.

6. Způsob syntézy podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství zmíněných esterů se pohybuje od 10 do 40 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.

7. Způsob syntézy podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství zmíněných esterů se pohybuje od 15 do 30 % hmotnostních vzhledem k organickému rozpouštědлу.

8. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako organické rozpouštědlo používané v reakci, probíhající v kroku (a), se používá rozpouštědlo, které nelze mísit s vodou, zvolené ze skupiny sestávající z: rovných nebo rozvětvených alifatických C_5-C_{10} uhlovodíků nebo z aromatických C_5-C_{10} uhlovodíků, majících rovněž substituční skupiny zvolené z halogenové skupiny, nitrilové skupiny a nitroskupiny; esterů alifatických nebo aromatických karboxylových kyselin; rovných nebo cyklických etherů, rovných nebo cyklických C_4-C_{10} ketonů; disulfidu uhličitého; tetrachlormethanu.

9. Způsob syntézy podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako rozpouštědlo se používá benzen nebo toluen.

10. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako alkalické disulfidy se používají disulfid sodný Na_2S_2 nebo disulfid draselný K_2S_2 nebo jejich směs.

11. Způsob syntézy podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako zmíněný alkalický disulfid se používá disulfid sodný.

12. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny je od 0,9 do 1,1.

13. Způsob syntézy podle nároku 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněný molární poměr alkalického disulfidu/alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny je od 0,95 do 1,0.

14. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že kvartérní amoniové nebo fosfoniové sole se zvolí ze skupiny, sestávající z bromidu tetrabutylamonia, bromidu tetrabutylfosfonia, chloridu methyltrioktylamonia, chloridu methyl-(C_8-C_{10})-trialkylamonia a hydrogensulfátu tetrabutylamonia.

15. Způsob syntézy podle nároku 14, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako zmíněné kvartérní sole se používají bromid tetrabutylamonia nebo hydrogensulfát tetrabutylamonia.

16. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněná kvartérní sůl se používá v množství 1 až 5 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

17. Způsob syntézy podle nároku 16, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněná kvartérní sůl se používá v množství 2 až 4 % molárních vzhledem k alkylesteru 6,8-dihalogenoktanové kyseliny.

18. Způsob syntézy podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že teplota reakce, probíhající v kroku (a), se pohybuje od 20 do 130 °C.

19. Způsob syntézy podle nároku 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněná teplota se pohybuje od 60 do 100 °C.

20. Způsob syntézy podle nároku 18, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zmíněná teplota se pohybuje od 80 do 90 °C.

Konec dokumentu
