



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 120

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 01 81
(21) PV 574 - 81

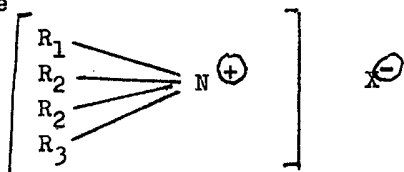
(51) Int. Cl.³ C 07 C 55/08
C 07 C 53/128

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 01 07 84

(75)
Autor vynálezu SMRŽ RUDOLF ing.CSc.,
ŠTROF JIŘÍ,
ZELENKA ANTONÍN RNDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy kyseliny dipropylmalonové

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny dipropylmalonové alkalickou hydrolýzou esterů kyseliny dipropylmalonové, zejména ethylesteru, v heterogenním systému, tvořeném vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu a esterem kyseliny dipropylmalonové, při teplotě varu reakční směsi, za přítomnosti kvartérní amoniové soli obecného vzorce



ve kterém značí R_1 alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_3 alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, karbetylopentadecyl nebo benzyl, X atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo jodu, přičemž atom dusíku je popřípadě součástí pyridinového jádra, v množství 0,5 až 2,0 % hmot., jako katalyzátoru.

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny dipropylmalonové, klíčového meziprojektu syntézy farmakodynamicky účinné kyseliny 2-propylpentanové (kyseliny valproové).

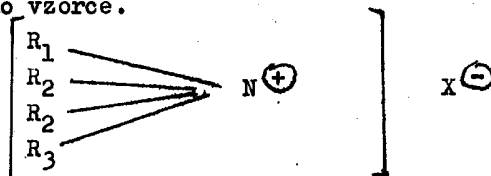
Kyselina valproová, resp. její sodná sůl, která je nejčastější aplikační formou této kyseliny, našla široké uplatnění především v terapii epilepsie a je účinnou součástí klinicky užívaných přípravků.

Podle známých postupů se kyselina dipropylmalonová připravuje například velmi výhodně postupnou propylací nebo přímou dipropylicí esterů kyseliny malonové 1-brompropanem v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu, například ethoxidu sodného (H.A. Smith : J. Am. Chem. Soc. 62, 1136, 1940), nebo 1-jodpropanem (A. Michael : J. Prakt. Chem. 72, 551, 1905 ; V. P. Miskin, A. N. Karpov : Colloid J. (SSSR) 2, 305, 1936). Resultujícím produktem alkylačních reakcí je diester kyseliny dipropylmalonové, nejčastěji dipropylmalonan ethylnatý, který se v dalším reakčním stupni alkalicky hydrolyzuje na kyselinu dipropylmalonovou. Obecně známý postup alkalické hydrolyzy esterů hydroxidem draselným v prostředí absolutního ethanolu je v praxi značně rozšířen a uplatňován i v provozním měřítku. Aplikace tohoto postupu na přípravu kyseliny dipropylmalonové poskytuje v laboratorním měřítku relativně dobré výsledky. V provozu však naráží na značné technické problémy.

Samotná reakce je časově značně náročná, trvá 6 až 8 hodin, což vyplývá z faktu, že se jedná o hydrolyzu stericky bráněného esteru. Zpracování reakční směsi a vlastní izolace produktu jsou operace zdlouhavé. Aby bylo možno dosáhnout předpokládané výtěžnosti, je nutné dokonalé oddestilování organického rozpouštědla z reakční směsi, protože kyselina dipropylmalonová, která se v průběhu dalšího zpracování uvolňuje je z vodného roztoku své sodné soli, je velmi dobře rozpustná v ethanolu, ztrácí se uvolňovaná kyselina v těchto zbytcích a výtěžky podstatně klesají. Pro dosažení vyšší ekonomiky výrobního postupu je regenerace rozpouštědla významná.

Kvantitativní oddestilování rozpouštědla z reakční směsi je v provozním měřítku nesnadné. V průběhu destilace houstnoucí krystalická suspenze je obtížně míchatelná a v konečné fázi destilace ji nelze míchat vůbec. Zhoršuje se přestup tepla, materiál na stěnách reaktoru se lokálně přehřívá, tepelným namáháním se produkt částečně dekarboxyluje, což je zdrojem dalších ztrát. Dekarboxylací vznikají kyselina valproová, resp. její sodná sůl a z této soli v dalším uvolněná kyselina, je kapalina, která při filtraci prochází filtračním materiálem do odpadních matečných lounů, odkud ji nelze již ekonomicky izolovat. Celý popsaný výrobní postup je energeticky velmi náročný ve srovnání s postupem, který je předmětem tohoto vynálezu.

Studium reakčních podmínek hydrolyzy stericky bráněných esterů a hledání nových technologicky schůdných postupů vedlo k překvapujícímu zjištění, na jehož základě byl vypracován principiálně nový způsob přípravy kyseliny dipropylmalonové alkalickou hydrolyzou esterů kyseliny dipropylmalonové, zejména ethylesteru, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se hydrolyza provádí v heterogenním dvoufázovém systému, tvořeném vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu, zejména hydroxidu sodného nebo draselného, ve hmotnostní koncentraci 20 až 50 % s výhodou 35 až 40 %, a esterem kyseliny dipropylmalonové, při teplotě varu reakční směsi, za stálého odstraňování reakcí vznikajícího alkoholu, v přítomnosti kvartérní emoniové soli obecného vzorce.



ve kterém značí R_1 alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_3 alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, karbethoxypentadecyl nebo benzyl, X atom halogenu, zejména chloru nebo jodu, přičemž atom dusíku je popřípadě součástí pyridinového jádra, v množství 0,5 až 2,0 % hmot., vztaženo na množství výchozího esteru kyseliny dipropylmalonové, jako katalyzátoru.

Při vlastním provedení hydrolyzy se osvědčil ten postup, že se katalyzátor vnáší do reagujícího systému rovnoměrně v průběhu celé reakce, nejlépe ve formě svého vodného roztoku.

Uvedené uspořádání reakčních podmínek vedlo k prudkému zvýšení reakční rychlosti hydrolyzy a tím k podstatnému zkrácení reakční doby na 0,5 až 1 h. Rovněž zpracování reakční směsi je velmi jednoduché a spočívá prakticky v její neutralizaci a úpravě na požadovanou hodnotu pH. Krystalická suspenze kyseliny dipropylmalonové se odsaje nebo odstředí. Výtěžky reakce jsou velmi vysoké, přes 95 % teorie, někdy téměř kvantitativní. Získaný produkt je velmi kvalitní a použitelný k přímému zpracování na finální kyselinu valproovou.

Způsob podle vynálezu znamená nejen podstatné zkrácení reakční doby, ale odstraňuje i nutnost používání organických rozpouštědel a tím zvyšuje hygienu a bezpečnost práce. Dále snižuje ve velké míře pracnost a energetickou náročnost a pronikavě zvyšuje ekonomiku výroby.

Rozhodující vliv na průběh hydrolytické reakce má katalytické působení kvartérních amoniových solí uvedeného obecného vzorce. Mezi nejúčinnější patří triethylbenzylamoniumchlorid, tetrabutylamoniumbromid, alkyl ($C_{10} - C_{12}$) dimethylbenzylamoniumchlorid a další, které pro své speciální použití jsou obecně označovány jako katalyzátory fázového přenosu. Mnohé z nich jsou komerčně dostupné, příprava dalších je poměrně jednoduchá a levná. Optimální množství katalyzátoru činí 0,5 až 1,0 % hmot, vztaženo na násadu výchozího esteru, což je z ekonomického hlediska množství zanedbatelné.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1

Ke 100 ml 40% vodného roztoku hydroxidu sodného se přidá 48,9 g (0,2 mol) dipropylmalonanu ethylnatého a směs se postupně vyhřeje na vnitřní teplotu 112 až 114 °C, kdy nastane mírný reflux. V průběhu 1 h se k reakční směsi přidává v rovnoměrných dávkách roztok 1 g triethylbenzylamoniumchloridu ve 20 ml vody. Reakcí vznikající ethanol se ve formě azeotropu plynule oddestilovává z reakční směsi, jejíž teplota zvolna klesá, ke konci reakce na 100 až 102 °C. Po 1 h je reakce ukončena a množství odestilovaného azeotropu činí 35 až 40 ml. Ke vzniklé suspenzi sodné soli kyseliny dipropylmalonové se přidá 150 ml vody, homogenní roztok se okyslí přidávkou konc. kyseliny chlorovodíkové a pH reakční směsi se upraví na hodnotu 1 až 2. Ochladí se na teplotu 15 až 20 °C, udržuje 1 h a odsaje. Dokonale odsátý produkt se promyje 100 ml vody teplé 40 až 50 °C a vysuší se při 60 °C v teplovzdušné sušárně. Výtěžek kyseliny dipropylmalonové je 36,5 g, tj. 96,97 % teorie.

Příklad 2

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se použije tetrabutylamoniumjodid v množství 1 g. Výtěžek kyseliny dipropylmalonové je 35,0 g, tj. 96,0 % teorie.

Příklad 3

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se použije cetyltrimethylpyridiniumbromid v množství 0,5 g. Výtěžek kyseliny dipropylmalonové je 36,0 g, tj. 96,7 % teorie.

Příklad 4

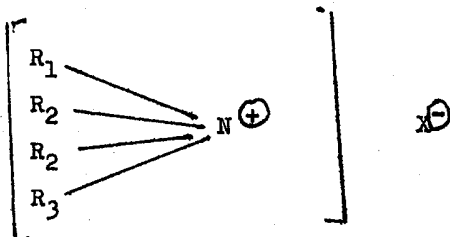
Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se použije ($C_{10} - C_{12}$) alkyldimethylbenzylamoniumchlorid nebo -bromid v množství 0,5 g. Výtěžek kyseliny dipropylmalonové je 32 g, tj. 90,4 % teorie.

Příklad 5

Postup jako v příkladu 1, jako katalyzátor se použije methyl($C_8 - C_{10}$)trialkylamoniumchlorid v množství 0,7 g. Výtěžek kyseliny dipropylmalonové je 36,2 g, tj. 96,2 % teorie.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy kyseliny dipropylmalonové alkalickou hydrolýzou esterů kyseliny dipropylmalonové, zejména ethylesteru, vyznačující se tím, že se hydrolýza provádí v heterogenním dvoufázovém systému, tvořeném vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu, zejména hydroxidu sodného nebo draselného, ve hmotnostní koncentraci 20 až 50 %, s výhodou 35 až 40 %, a esterem kyseliny dipropylmalonové, při teplotě varu reakční směsi, za stálého odstraňování reakcí vznikajícího alkoholu, v přítomnosti kvartérní amoniové soli obecného vzorce



ve kterém značí R_1 alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, R_3 alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, karbetylopentadecyl nebo benzyl, X atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo jodu, přičemž atom dusíku je popřípadě součástí pyridinového jádra; v množství 0,5 až 2,0 % hmot., vztaženo na množství výchozího esteru kyseliny dipropylmalonové, jako katalyzátoru.