

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205820

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 03 79

(21) (PV 1727-79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 30 09 82

(51) Int. Cl.³

C07C 69/63//

A 61 K 31/22

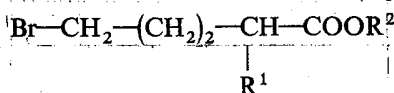
(75)

Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing., BORO VANY,
KOB LICO V Á Z D E N A ing. CSc.
a TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby esterů 2-substituovaných 5-bromvalerových kyselin

Vynález se týká způsobu výroby esterů 2-substituovaných 5-bromvalerových kyselin obecného vzorce I



(I),

ve kterém R^1 značí alkyl s 2 až 5 atomy uhlíku nebo benzyl a R^2 alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl. Ze sloučenin obecného vzorce I je již v literatuře popsán derivát, obsahující jako substituent R^1 ethyl a jako R^2 methyl nebo terc.butyl. Ostatní látky jsou nové a představují hodnotné meziprodukty při výrobě léčiv.

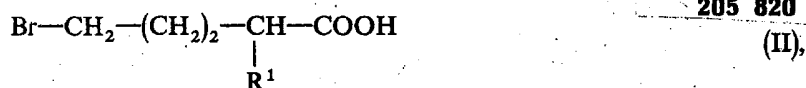
Způsobem popsaným v literatuře se vyrábí methyl-5-brom-2-ethylvalerát tak, že se diethyl-3-brompropylethylmalonát hydrolyzuje varem s kyselinou bromovodíkovou, získaná látka se dekarboxyluje a esterifikuje diazomethanem (E. Wenker se sp., J. A. Chem. Soc. 87, 1580, 1965). Vedle nízkého výtěžku spočívá nevýhoda tohoto postupu také v tom, že vyžaduje použití agresivních a nebezpečných chemikálií (vroucí kyselina bromovodíková, diazomethan).

Podle druhého postupu známého z literatury se terc.butyl-5-brom-2-ethylvalerát vyrábí tak, že se terc.butylbutyrát alkyluje 1,3-dibrompropanem v přítomnosti lithiumdiiisopropylamidu při -78°C (R. H. Schlesinger se sp., J. Am. Chem. Soc. 96, 3702, 1974). Nevýhodou tohoto způsobu je použití provozně nebezpečného butyllithia a technologické obtíže spojené s prací za velmi nízkých teplot, s nezbytností absolutní suchosti reakčních komponent.

Cílem vynálezu je odstranění uvedených nevýhod a vypracování takového způsobu výroby esterů 2-substituovaných 5-bromvalerových kyselin obecného vzorce I, kterým se dosahuje reprodukovatelných vysokých výtěžků a který je jednoduše realizovatelný v provozním měřítku.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se 2-substituované 5-bromvalerové kyseliny obecného vzorce II

205820



ve kterém R^1 má výše uvedený význam, esterifikují alkoholem obecného vzorce III



ve kterém R^2 má rovněž výše uvedený význam, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, při teplotě od 50°C až k teplotě varu reakční směsi.

V případě potřeby lze esterifikaci provádět v netečném organickém rozpouštědle typu alkanu s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou heptanu, nebo aromatického uhlovodíku s 6 až 7 atomy uhlíku, s výhodou toluenu, nebo chlorovaného alkanu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou chloroformu nebo dichlorethanu.

Jako kyselého katalyzátoru je při esterifikaci možno používat kyseliny sírové, kyseliny *p*-toluensulfonové nebo silně kyselého katexu.

Při vlastním provedení způsobu podle vynálezu se kyseliny obecného vzorce II esterifikují buď stechiometrickým množstvím nebo výhodněji přebytkem alkoholu obecného vzorce III; podle výhodné obměny je možno používat k esterifikaci též surové kyseliny obecného vzorce II, obsažené v reakční směsi po adici bromovodíku na příslušně substituovanou 4-pentenovou kyselinu.

Estery obecného vzorce I se mohou alternativně vyrábět též tak, že se estery 4-pentenových kyselin s alkoholy obecného vzorce III substituované v poloze 2 zbytkem R^1 , nechají reagovat v alkanu s 6 až 7 atomy uhlíku s plynným bromovodíkem v přítomnosti radikálového iniciátoru, například podle čs. autorského osvědčení č. 205 819, nebo tak, že se halogenidy kyselin obecného vzorce II uvádějí do reakce s alkoholy obecného vzorce III. Ve srovnání se způsobem podle vynálezu jsou tyto dvě metody méně výhodné, dávají totiž nižší výtěžky a průběh reakcí není tak hladký.

Následující příklady provedení pouze ilustrují, ale nijak neomezují obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

Směs 242 g (1,155 mol) kyseliny 5-brom-2-ethylvalerové (sloučenina vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$), 143 ml methanolu, 3,7 ml koncentrované kyseliny sírové a 350 ml dichlorethanu se zahřívá k varu 20 hodin a ochladí se. Organická vrstva se oddělí a postupně se promyje 50 ml vody, 75 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří na rotační vakuové odparce. Zbytek se destiluje ve vakuu vodní vývěvy a získá se 225,5 g methyl-5-brom-2-ethylpentanoátu sloučenina (vzorec I, kde $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$), což odpovídá 87,5% teorie. Teplota varu je v rozmezí 108 až $111,5^\circ\text{C}/1\,533\text{ Pa}$.

Příklad 2

K roztoku 47 g (0,187 mol) kyseliny 5-brom-2-pentylvalerové (sloučenina vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$) ve 150 ml benzenu se přidá 19,5 ml benzylalkoholu a 1,5 g silně kyselého katexu. Reakční směs se zahřívá k varu do ukončení odlučování vody, ochladí se, promyje 50 ml vody, 75 ml 3% roztoku hydroxidu sodného, 40 ml vody a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Benzenový roztok se zahustí za sníženého tlaku a odparek se destiluje ve vakuu olejové vývěvy. Získá se 49,01 g benzyl-5-brom-2-pentylpentanoátu (sloučenina vzorce I, kde $\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$), což odpovídá 76,8% teorie. Látka vře při 141 až 146°C .

Příklad 3

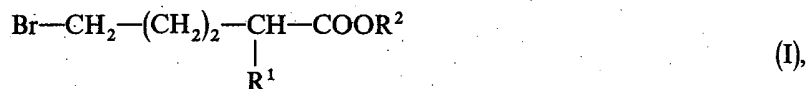
Směs 27,4 g (0,131 mol) kyseliny 5-brom-2-ethylvalerové (sloučenina vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$), 35 ml ethanolu a 0,5 g kyseliny sírové se zahřívá k varu 15 hodin a ochladí se. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, k odparku se přidá 50 ml chloroformu a zpracuje se postupem uvedeným v příkladu 1. Destilací za sníženého tlaku se získá 25,0 g (80,4% teorie) ethyl-5-brom-2-ethylpentanoátu (sloučenina vzorce I, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) o teplotě varu $104,5$ až $107^\circ\text{C}/1\,333\text{ Pa}$.

Příklad 4

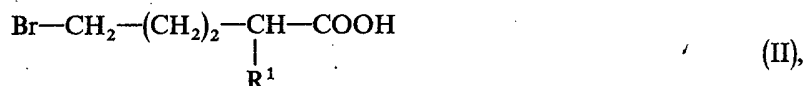
K surové směsi z adice bromovodíku na 2-propyl-4-pentenovou kyselinu, obsahující 55,3 g (0,248 mol) kyseliny 5-brom-2-propylvalerové (sloučenina vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7$) ve 200 ml heptanu se přidává 30 ml propylalkoholu a 1 g kyseliny *p*-toluensulfonové. Směs se zahřívá pod odlučovačem vody do ukončení odlučování vody, ochladí se a zpracuje postupem uvedeným v příkladu 3. Destilací ve vakuu vodní vývěvy se získá 48,3 g propyl-5-brom-2-propylpentanoátu (sloučenina vzorce I, kde $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_3\text{H}_7$), což odpovídá 73,4% teorie. Teplota varu je v rozmezí 148 až $153,5^\circ\text{C}$ při tlaku $1\,200\text{ Pa}$.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby esterů 2-substituovaných 5-bromvalerových kyselin obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí alkyl s 2 až 5 atomy uhlíku nebo benzyl a R^2 alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl, vyznačující se tím, že se 2-substituované 5-bromvalerové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém R^1 má výše uvedený význam, esterifikují alkoholem obecného vzorce III



ve kterém R^2 má rovněž výše uvedený význam, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, při teplotě od 50 °C až k teplotě varu reakční směsi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se esterifikace provádí v netečném organickém rozpouštědle typu alkanu s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou heptanu, nebo aromatického uhlovodíku s 6 až 7 atomy uhlíku, s výhodou toluenu, nebo chlorovaného alkanu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou chloroformu nebo dichlorethanu.
3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako kyselého katalyzátoru používá kyseliny sírové, kyseliny *p*-toluensulfonové nebo silně kyselého katexu.