



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **174802**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 C 69/716

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	914035	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	14.10.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	14.10.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	21.04.92	(30) Prioritet	15.10.90, CH, 3301/90
(44) Utlegningsdato	05.04.94		

(71) Patentsøker	Lonza AG, Gampel/Wallis, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Martin Eyer, Brig-Glis, CH
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte ved fremstilling av 3-oksokarboksylysreestere**

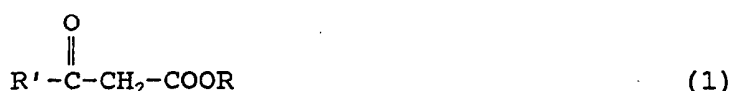
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag 3-oksokarboksylysreestere fremstilles ved acylering av magnesiumenolatene av aceteddiksyreestere med karboksylsyreklorider, og avspalting av acetylgruppen fra acylaceteddiksyreesterne dannet som mellomprodukt.

Ved tilsetning av et tertiært amin ved acyleringen blir produktet's utbytter og renhet vesentlig forbedret.

Denne oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av 3-oksokarboksylsyreestere fra aceteddiksyreestere.

3-oksokarboksylsyreestere (acyleddiksyreestere) med den generelle formel



er overordentlig viktige mellomprodukter som kan anvendes på mange måter. Dette skyldes de tallrike forskjellige reaksjonsmulighetene til disse forbindelser. Således vil deres kopling med aromatiske diazoniumsalter gi 2-(arylhydrazono)-3-oksokarboksylsyreestere, som kommer til anvendelse som fargestoff, f.eks. i fotografiske materialer.

Med hydraziner cykliserer de til pyrazoloner, hvorav noen er verdifulle farmasøytiske virkestoffer. Halogenerte benzoyleddiksyreestere ($\text{R}' =$ substituert fenyl) er utgangsprodukter for kinolon- og kinnolinkarboksylsyrer som kan anvendes f.eks. som antibiotika (f.eks. ciprofloxacin).

3-oksopentansyreester ($\text{R}' =$ etyl) er et viktig mellomprodukt for syntese av det betennelseshemmende virkestoff Etodolac.

Det har allerede i lengre tid vært kjent tallrike metoder for fremstilling av 3-oksokarboksylsyreestere. En oversikt gir f.eks. C.R. Hauser og B.E. Hudson Jr. i Organic Reactions Vol. 1 (1942), s. 297-302.

Generelt anvendbar er spesielt acyleringen av malonestere eller aceteddiksyreestere med karboksylsyreklorider med etterfølgende avspalting av en estergruppe resp. en acetylgruppe (se f.eks. G. Hesse i "Methoden der organischen Chemie" 4. opplag, bd. VI/1d (1978), s. 73).

Av kostnadsgrunner foretrekkes aceteddiksyreester som utgangsmateriale for fremstilling i teknisk målestoff. Fordelaktig anvendes derved aceteddiksyreesteren i form av et metallenolat. Til dette egner spesielt magnesiumenolatene seg, som til og med lar seg fremstille lett i vandig medium (se f.eks. M. Conrad, Justus Liebigs Ann. Chem. 181, 272 (1877)).

Ytterligere en fordel ved anvendelse av aceteddiksyreestere istedenfor malonesterne som utgangsmateriale, er den sammenlignet med acylmalonesterne enklere spalting av den som mellomprodukt oppstamme 2-acylaceteddiksyreester (se f.eks. H. Henecka i "Methoden der organischen Chemie", 4. opplag, Bd. VIII (1952) s. 615f), som eksempelvis kan foregå med vandig ammoniakk.

Det har imidlertid vist seg at acyleringen av aceteddiksyreester-magnesiumenolat med karboksylsyreklorider i praksis ofte fører til utilfredsstillende resultater. Således oppnås spesielt ofte biprodukter som eksempelvis diaceteddikester, som ikke bare nedsetter utbyttet av ønsket produkt, men også er vanskelig å fraskille og derved fører til uakseptabel tungvint opparbeiding, eller gjør utvinningen av et rent produkt ganske umulig.

Eksempelvis ga arbeide etter den i offentliggjort japanske patentsøknad JP 57-70837 beskrevne fremgangsmåte for fremstilling av pivaloylleddiksyre-etylerester fra aceteddikester-magnesiumenolat og pivaloyl-klorid nyttbare utbytter på bare ca. 35% og et svært urent produkt med et innhold på bare ca. 70%.

Det var derfor en oppgave for den foreliggende oppfinnelse å frembringe en fremgangsmåte for fremstilling av 3-oksokarboksylsyreestere med den generelle formel



av de tilsvarende aceteddiksyreester-magnesiumenolater og de tilsvarende karboksylsyreklorider, som for et stort antall av forskjelligartete rester R og R' leverer de ønskete produkter i høyt utbytte og med høy renhet, og som i teknisk målestokk lar seg gjennomføre kostnadmessig gunstig.

Ifølge oppfinnelsen løses denne oppgave ved fremgangsmåten ifølge patentkrav 1.

Det ble funnet at utbyttet kan økes vesentlig, og dannelsen av uønskete biprodukter i stor grad kan undertrykkes

ved tilsetning av et tertiært amin ved omsetningen av aceteddiksyreester-magnesiumenolatet med karboksylsyrekloridet.

Som tertiært amin menes her i alt vesentlig alle forbindelser som har minst ett basisk nitrogenatom og som ikke har noe hydrogenatom på nitrogenet. Til disse hører spesielt:

Trialkylaminer med like eller forskjellige rettkjedete, forgrenete eller cykliske alkylrester, som eksempelvis trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, tributylamin, triisobutylamin, dietyl-metylamin, dimetyl-cykloheksylamin, alkyl-(arylalkyl)amin, som eksempelvis N,N-dimetylbenzylamin, aryl-alkyl-aminer, som eksempelvis N,N-dimetylanilin eller N,N-dietylanilin, forbindelser hvori nitrogenet er innbygget i et mettet ringsystem, som eksempelvis N-alkylpyrrolidin, N-alkylpiperidiner, N-alkylmorfoliner, kinuklidin, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan ("DABCO"), eller også aromatiske nitrogenheterocykler som eksempelvis pyridin, kinolin, alkylpyridiner som metyl-, metyletyl-, dimetyl- og trimetylpyridiner, 4-(dialkylamino)pyridiner som 4-(dimetylamino)pyridin ("DMAP") samt amidinliknende forbindelser som 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en ("DBN) og 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en ("DBU"). Fortrinnsvis anvendes et trialkylamin, spesielt foretrukket er trietylamin. Det tertiære amin tilsettes hensiktsmessig i støkiometriske mengder, fortrinnsvis i mengder på 1,0 til 1,4 mol, i forhold til 1 mol av magnesiumenolatet.

Som utgangsmateriale for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen egner i alt vesentlig alle aceteddiksyreestere seg med den generelle formel



som danner tilstrekkelig stabile magnesiumenolater. Disse er spesielt esterne av rettkjedete eller forgrenete primære, sekundære eller tertiære alkanoler med inntil 20 C-atomer, hvori R i den generelle formel 2 tilsvarende er en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1-20 C-atomer, eksempelvis

metyl, etyl, butyl, heksyl, dodecyl, oktadecyl, isopropyl, isobutyl eller tert-butyl, esterne av umettete alkoholer med 3-6 C-atomer, hvori R eksempelvis er allyl, β -metallyl, krotyl, 4-penten-1-yl eller propargyl, esterne av cykliske alkoholer, hvori R eksempelvis er cykloheksyl, esterne av fenylsubstituerte C_1 - C_4 -alkanoler og -alkenoler, hvori R eksempelvis er benzyl, fenyletyl eller cinnamyl, esterne av etylenglykolmonoalkyletere med C_1 - C_4 -alkylgrupper, hvor R eksempelvis er 2-metoksyetyl, samt esterne av eventuelt substituerte fenoler, hvori R eksempelvis er fenyl, tolyl eller anisyl. Som syreklorider kan i alt vesentlig anvendes alle karboksylsyreklorider med den generelle formel $R'-COCl$ (3) med unntak av usubstituert acetylchlorid, spesielt rettkjedete eller forgrenete alkanoylchlorider med inntil 21 C-atomer, hvori R' eksempelvis er etyl, propyl, butyl, heksyl, oktyl, dodecyl, oktadecyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl eller neopentyl, alkanoylchlorider som er substituert med halogener, laverealkoksygrupper, laverealkyltiogruupper, eventuelt substituerte arylgrupper, cykloalkylgrupper, aryloksygrupper, aryltiogruupper eller mettede eller umettete heterocykliske rester, hvori altså R' eksempelvis er 2-kloretyl, metoksymetyl, metyltiometyl, benzyl, fenetyl, p-metoksybenzyl, p-metylbenzyl, cykloheksylmetyl, fenoksymetyl, fenyltiometyl, pyridylmetyl, tetrahydrofurylmetyl, rettkjedete eller forgrenete alkanoylchlorider med inntil 21 C-atomer, hvori R' eksempelvis er vinyl, allyl, isopropenyl, metallyl, krotyl eller 8-heptadecen-1-yl, alkenoylchlorider, som er substituert med halogener eller arylgrupper, hvori R' altså eksempelvis er 1-klorvinyl, 2-fenyletenyl, 2-(4-klorfenyl)-etenyl, eventuelt med arylrester substituerte alkinoylchlorider, hvori R' eksempelvis er etinyl, 1-propinyl, 2-propinyl eller fenyletinyl, eventuelt substituerte cykloalkenoylchlorider, hvori R' eksempelvis er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, 2,2-dimetylcyklopropyl, mentyl, 1-cykloheksenyl, eventuelt substituerte mono- eller polycykliske aroylchlorider, hvori R' eksempelvis er fenyl, o-, m- eller p-tolyl, xylyl, mesityl, p-metoksyfenyl, p-klorfenyl,

2,4,6-trifluorfenyl, 1-naftyl eller 2-naftyl, klorider av mettede eller umettede heterocykliske karboksylsyrer, hvori R' eksempelvis er 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 6-klor-3-pyridyl, 6-hydroksy-3-pyridyl, 5,6-diklor-3-pyridyl, 6-metyl-3-pyridyl, 4-piperidyl, 2-furyl, 2-tienyl, 2-pyrrolidinyl, 2-indolyl. Syrekloridet anvendes hensiktsmessig i den stœkiometrisk nødvendige mengde eller i et svakt overskudd, fortrinnsvis i en mengde på 2,0 til 2,5 mol på 1 mol ace-eddiksyreester-magnesiumenolat.

Acyleringen av aceteddiksyreester-magnesiumenolatet gjennomføres fordelaktig i et løsningsmiddel med lav eller midlere polaritet. Som løsningsmiddel anvendes fortrinnsvis aromatiske hydrokarboner, som toluen eller xylener, eller etere, som dimetoksyetan, tetrahydrofuran, dioksan eller tert-butylmetyleter. Spesielt foretrukket er tetrahydrofuran.

Reaksjonen gjennomføres hensiktsmessig ved en temperatur på 20 til 140°C, fortrinnsvis ved 60 til 90°C. Avspaltingen av acetylgruppen fra den som mellomprodukt oppnådde 2-acyl-aceteddiksyreester foregår fordelaktig med et primært eller sekundært amin, eller fortrinnsvis med ammoniakk. Ved anvendelse av ammoniakk anvendes denne fortrinnsvis i en mengde på 3-5 mol, i forhold til 1 mol av det i det første trinn anvendte aceteddiksyreester-magnesiumenolat.

De etterfølgende eksempler vil klargjøre gjennomføringen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1

Benzoylleddiksyreetylester

Under nitrogen ble oppslemmet 57,9 g (0,2 mol) aceteddiksyreetylester-magnesiumenolat i 750 ml tetrahydrofuran, 24,3 g (0,24 mol) trietylamin tilsatt og 57,4 g (0,408 mol) benzoylklorid tildryppet i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 285 ml 1N HCl.

Fasene ble adskilt, og vannfasen ble ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske faser ble slått sammen, og under sterk omrøring ble det i løpet av 10 minutter tilsatt 140 ml

10-prosentig vandig ammoniakkløsning. Etter 1 h ble fasene adskilt, tørket med Na_2SO_4 og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (0,1 mbar). Utbytte: 63,7 g benzoyleddiksyremetylester med en renhet på 97,1%, tilsvarende 78% av teoretisk.

Kokepunkt: $85^\circ\text{C}/0,1$ mbar.

Eksempel 2

Pivaloyleddiksyremetylester (4,4-dimetyl-3-oksopentansyre-metylester)

Under nitrogen ble oppslemmet 51,7 g (0,2 mol) aceteddiksyremetylester-magnesiumenolat i 730 ml tetrahydrofuran, 24,3 g (0,24 mol) trietylamin ble tilsatt og 49,2 g (0,408 mol) pivaloylklorid ble tildryppet i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakesløp, avkjølt og hydrolysert med 280 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med tert-butyl-metyleter. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 10 minutter tilsatt 138 ml 10-prosentig ammoniakkløsning. Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med Na_2SO_4 og inndampet. Resten ble destillert i vakuum (13 mbar).

Utbytte: 52,4 g metylpivaloylacetat med en renhet på 97,8%, tilsvarende 81% av teoretisk.

Kokepunkt: $66^\circ\text{C}/13$ mbar.

Eksempel 3

4-klorbenzoyleddiksyremetylester

Under nitrogen ble oppslemmet 28,8 g (0,1 mol) aceteddiksyremetylester-magnesiumenolat i 375 ml tetrahydrofuran, 12,2 g (0,12 mol) trietylamin ble tilsatt og 35,7 g (0,204 mol) 4-klorbenzoylklorid ble tildryppet i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakesløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 145 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske fasene ble slått sammen, og under

sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 70 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble fastere ved henstand. Produktet ble omkrystallisert fra eddikester/heksan.

Utbytte: 39,0 g 4-klorbenzoyleddiksyreetyler, tilsvarende 86% av teoretisk.

Smeltepunkt: 37-38°C.

Eksempel 4

2,4,5-trifluorbenzoyleddiksyreetyler

Under nitrogen ble oppslemmet 7,2 g (0,025 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 100 ml tetrahydrofuran, 3,1 g (0,03 mol) trietylamin ble tilsatt og 10,0 g (0,05 mol) 2,4,5-trifluorbenzoylklorid ble tildryppet i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 40 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske fasene ble slått sammen og under sterk omrøring i løpet av 10 minutter tilsatt 20 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (0,08 mbar).

Utbytte: 10,6 g 2,4,5-trifluorbenzoyleddiksyreetyler med en renhet på 98,0%, tilsvarende 84% av teoretisk.

Kokepunkt: 90°C/0,08 mbar.

Eksempel 5

3-okto-5-fenyl-4-pentensyreetyler

Under nitrogen ble oppslemmet 28,8 g (0,1 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 375 ml tetrahydrofuran, 12,2 g (0,12 mol) trietylamin ble tilsatt og 34,7 g (0,208 mol) kanelsyreklorid tildryppet i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med

tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 145 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 70 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert under vannstrålevakuum (13 mbar).

Utbytte: 23,5 g 3-okto-5-fenyl-4-pentensyreetyler, tilsvarende 54% av teoretisk.

Kokepunkt: 140-142°C/13 mbar.

Eksempel 6

3-okto-valeriansyremetyler

Under nitrogen ble oppslemmet 51,7 g (0,2 mol) aceteddiksyremetyler-magnesiumenolat i 750 ml tetrahydrofuran, tilsatt 24,3 g (0,24 mol) trietylamin og tildryppet 38,9 g (0,408 mol) propionylklorid i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer under tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 285 ml 1N HCl. Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske fasene ble slått sammen og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 140 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert med en spaltrørkolonne ved 100 mbar.

Utbytte: 23,9 g 3-okto-valeriansyremetyler med en renhet på 96,0% tilsvarende 44% av teoretisk.

Den som forløp fraskilte aceteddiksyremetyler kunne anvendes om igjen. Utbyttet økte således med hensyn til omsatt aceteddiksyremetyler til 69%.

Kokepunkt: 109-111°C/100 mbar.

3-okso-4-pentensyreetyler

Under nitrogen ble oppslemmet 28,8 g (0,1 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 350 ml tetrahydrofuran, tilsatt 12,2 g (0,12 mol) trietylamin og tildryppet 18,8 g (0,204 mol) akryloylklorid i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 75 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyler. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 70 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert under vannstrålevakuum (18 mbar).

Utbytte: 17,0 g 3-okso-4-pentensyreetyler med en renhet på 95,8%, tilsvarende 57% av teoretisk.

Kokepunkt: 78-80°C/18 mbar.

Eksempel 8Benzoyllediksyre-tert-butylester

Under nitrogen ble oppslemmet 34,4 g (0,1 mol) aceteddiksyre-tert-butylester-magnesiumenolat i 200 ml tetrahydrofuran, tilsatt 12,2 g (0,12 mol) trietylamin og tildryppet 29,0 g (0,24 mol) benzoylklorid i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer med tilbakeløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 150 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butylmetyler. De organiske fasene ble slått sammen og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 70 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert under vakuum (0,5 mbar).

Utbytte: 33,4 g benzoyllediksyre-tert-butylester med en renhet på 97,5%, tilsvarende 74% av teoretisk.

renhet på 97,5%, tilsvarende 74% av teoretisk.

Kokepunkt: 106-108°C/0,5 mbar.

Eksempel 9

Pivaloyleddiksyrebenzylester

Under nitrogen ble oppslemmet 41,5 g (0,1 mol) acededdiksyrebenzylester-magnesiumenolat i 375 ml tetrahydrofuran, tilsatt 12,2 g (0,12 mol) trietylamin og tildryppet 24,9 g (0,204 mol) pivaloylklorid i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer under tilbaketilbakekjøl, avkjølt med isvann og hydrolysert med 150 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med tert-butyl-metyleter. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 70 ml 10-prosentig ammoniakkløsning.

Etter 1 time ble fasene atskilt, tørket med natriumsulfat og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (10 mbar).

Utbytte: 37,2 g pivaloyleddiksyrebenzylester med en renhet på 98,2%, tilsvarende 78% av teoretisk.

Kokepunkt: 156-158°C/10 mbar.

Eksempel 10

Benzoyleddiksyreetyler

Til en oppslemming av 57,9 g (0,2 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 750 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 19,2 g (0,24 mol) pyridin og tildryppet 57,4 g (0,408 mol) benzoylklorid i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer under tilbaketilbakekjøl, avkjølt med isvann og hydrolysert med 285 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt, og vannfasen ekstrahert med tert-butyl-metyleter. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 140 ml 10-prosentig vandig ammoniakkløsning.

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved

romtemperatur, fasene ble atskilt, tørket med Na_2SO_4 og inndampet. Resten ble destillert i vakuum (0,1 mbar).

Utbytte: 62,1 g benzoyleddiksyreetyler med en renhet på 97,5%, tilsvarende 79% av teoretisk.

Kokepunkt: 85°C/0,1 mbar.

Eksempel 11

Fremstilling av benzoyleddiksyreetyler

Til en oppslemming av 57,9 g (0,2 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 750 ml tetrahydrofuran ble under nitrogen tilsatt 29,4 g (0,24 mol) N,N-dimetylanilin og tildryppet 57,4 g (0,408 mol) benzoylklorid i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kokt i 2 timer under tilbakesløp, avkjølt med isvann og hydrolysert med 285 ml 1N HCl. Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med tert-butyl-metyler. De organiske fasene ble slått sammen, og under sterk omrøring ble i løpet av 15 minutter tilsatt 140 ml 10-prosentig vandig ammoniakkløsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur, fasene atskilt, tørket med Na_2SO_4 og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (0,1 mbar).

Utbytte: 59,7 g benzoyleddiksyreetyler med en renhet på 97,8%, tilsvarende 76 % av teoretisk utbytte.

Kokepunkt: 85°C/0,1 mbar.

Eksempel 12

Benzoyleddiksyreetyler (sammenlikningseksempel uten tilsetning av et tertiært amin)

Under nitrogen ble oppslemmet 57,9 g (0,2 mol) aceteddiksyreetyler-magnesiumenolat i 700 ml toluen, og tildryppet 57,4 g (0,408 mol) benzoylklorid i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 80°C, avkjølt med isvann og hydrolysert ved tilsetning av 285 ml 1N HCl. Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med toluen. De organiske fasene ble slått sammen, tørket med MgSO_4 og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (0,1 mbar).

Utbytte: 33,2 g benzoyleddiksyreetyler med en renhet på 74,0%, tilsvarende 32% av teoretisk.

Biproduktet 2-acetyl-aceteddiksyreetyler lot seg ikke fraskille ved destillasjon.

Eksempel 13

Pivaloyllediksyremetyler (sammenlikningseksempel uten tilsetning av et tertiært amin)

Under nitrogen ble oppslemmet 51,7 g (0,2 mol) aceteddiksyremetyler-magnesiumenolat i 700 ml toluen og tildryppet 49,2 g (0,408 mol) pivaloylklorid i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 80°C, avkjølt med isvann og hydrolysert ved tilsetning av 280 ml 1N HCl.

Fasene ble atskilt og vannfasen ekstrahert med toluen. De organiske fasene ble slått sammen, tørket med MgSO₄ og inndampet.

Resten ble destillert i vakuum (13 mbar).

Utbytte: 29,2 g pivaloyllediksyremetyler med en renhet på 78,4%, tilsvarende 36% av teoretisk.

Biproduktet 2-acetyl-aceteddiksyremetyler lot seg ikke videre fraskille ved destillasjon.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av 3-oksokarboksylsyre-
estere med den generelle formel



hvor

- R betyr - en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1-20 C-atomer,
- en alkenyl- eller alkinyrest med 3-6 C-atomer,
- en cykloalkylrest,
- en etylrest substituert med en alkoksygruppe med 1-4 C-atomer,
- en alkyl- eller alkenylrest med 1-4 C-atomer substituert med en eventuelt substituert fenylgruppe,
- R' betyr - en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1-20 C-atomer som kan være substituert med halogener, laverealkoksygrupper, laverealkyltiogru-
pper, fenyl, cykloalkyl, fenylloxy, fenyltio, bortsett fra usubstituert metyl,
- en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 2-20 C-atomer som kan være substituert med halogener eller fenyl;
- en alkinyrest som kan være substituert med fenyl;
- en cykloalkyl- eller cykloalkenylrest,

ved acylering av magnesiumenolatene av de tilsvarende acet-
eddiaksyreestere med den generelle formel



med de tilsvarende karboksylsyreklorider med den generelle
formel



til de tilsvarende 2-acyl-aceteddiksyreestere med den generelle formel



hvor R og R' hele tiden har den ovenfor nevnte betydning, og etterfølgende avspaltning av acetylgruppen, karakterisert ved at acyleringen gjennomføres i nærvær av et tertiært amin.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det som tertiært amin anvendes en forbindelse fra gruppen bestående av trialkylaminer med like eller forskjellige rettkjededede, forgrenede eller cykliske alkylrester, N-alkylpyrrolidiner, N-alkylpiperidiner, N-alkylmorfoliner, alkyl(arylalkyl)aminer, aryl-alkyl-aminer, kinuklidin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, pyridin, kinolin, alkylpyridiner, 4-dialkylaminopyridiner, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en og 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en eller en blanding av to eller flere av disse forbindelser.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at det som tertiært amin anvendes et trialkylamin.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at den som trialkylamin anvendes trietylamin.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at karboksylsyrekloridet anvendes i en mengde på 2,0 til 2,5 mol og trietylaminet i en mengde på 1,0 til 1,4 mol i forhold til 1 mol av aceteddiksyreester-magnesiumenolatet.

6. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at acyleringen av acet-
eddiksyreester-magnesiumenolatet gjennomføres i et alifatisk
eller aromatisk hydrokarbon eller enn åpenkjedet eller cyklisk
5 eter eller en blanding av slike forbindelser som løsningsmid-
del.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som løsningsmiddel
10 anvendes tetrahydrofuran.

8. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at aceyleringen av acet-
eddiksyreester-magnesiumenolatet gjennomføres ved en tempera-
15 tur på 20-140°C.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at acyleringen gjennom-
føres ved en temperatur på 60-90°C.

10. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at avspaltningen av ace-
tylgruppen foregår med en base fra gruppen ammoniakk, primære
aminer og sekundære aminer.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at avspaltningen av acetyl-
gruppen foregår med vandig ammoniakk.