СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1217251 A

(51) 4 C 07 C 69/72, 67/29

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ВСЕСОЮЗНАЯ
13 13
БИБЛИОТЕКА

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3495517/23-04
(22) 30.09.82
(31) 6320/81
(32) 01.10.81
(33) CH
(46) 07.03.86.Бюл. № 9
(71) Лонца АГ (CH)
(72) Клавдио Абехерли (CH)
(53) 547.484.34.07(088.8)
(56) Kato T. et al. Stadies on Keten and Its Derivatives. Part 89. Ethyl 4 - Substituted Acetoacetates Synthesis and Reaction with Diketen-J. Org Chem.Perkin Trans I, 1979, p.529-538.

Патент Швейцарии 562191, кл. C 07 C 69/72, опублик. 30.05.75.

(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ C_1-C_4-АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-C_1-C_{18}-АЛКОКСИАЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ путем взаимодействия эфиров 4-хлор-или 4-бромацетоуксусной кислоты с алкоголятом щелочного металла в среде апротонного растворителя при молярном соотношении эфира 4-хлор- или 4-бромацетоуксусной кислоты и алкоголята щелочного металла 1:1,6 - 10, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью повышения производительности процесса, последний ведут при 50-100°C с использованием в качестве апротонного растворителя вещества, выбранного из группы: ацетонитрил, пропионитрил, тетрагидрофуран, изобутиронитрил.

(19) SU (11) 1217251 A

Изобретение относится к способу получения алкиловых C_1-C_4 эфиров 4-C_1-C_{18}-алкоксиацетоуксусной кислоты, которые могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов для получения лекарств.

Цель изобретения - повышение производительности процесса.

Пример 1. 77,4 г (1,43 моль) метилата натрия (97%-ного) взвешивают в 100 г ацетонитрила при комнатной температуре. В эту тщательно перемешиваемую суспензию через капельную воронку со счетчиком капель в течение 5-6 мин по каплям добавляют в атмосфере N_2 101,9 (0,67 моль) 97,5-%ного метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфир: алкоголят 1:2,13). Температура поднимается, ее выдерживают путем охлаждения в диапазоне 68-70°С. Как только прекращается выделение тепла, подачу охлаждающей воды отключают и подают горячую воду 70°С с целью подогрева. Эту кашицу цвета горчицы перемешивают дальше при 70°С в течение 24-25 мин и затем медленно добавляют с перемешиванием в охлаждаемый ледяной баней раствор из 6 г ледяной уксусной кислоты и 215 г воды. Одновременно с помощью бюретки по каплям добавляют 37,4%-ную соляную кислоту, pH при этом выдерживают с помощью стеклянного электрода в пределах 4,5-8. К концу процесса нейтрализации pH устанавливается в пределах 6,1 ± 0,1. Для нейтрализации требуется 56,4 мл соляной кислоты (37,4%-ной). Во время нейтрализации температуру выдерживают в пределах 30-35°С. Смесь помещают в разделительную воронку, после небольшого срока слои отделяют. Водный слой единожды экстрагируют 200 мл ацетонитрила и затем дважды по 100 мл ацетонитрила. Соединенные органические фазы упаривают в выпарном ротационном аппарате при 30-35°С и давлений 20 торр до постоянного веса. Выпаренный растворитель регенерируют и применяют для следующей порции. Сырьевой продукт перегоняют при 0,5-1,5 торр/90°С, получая метиловый эфир 4-галогенацетоуксусной кислоты. Выход 89,8 г, что равно 91,7% в пересчете на используемый сложный эфир. Содержание продукта составляет 98,8%. Производительность при общей длительности реакции около 30 мин - 1,83 моль/ч.

Пример 2. 103,6 г (1,52 моль) метилата натрия взвешивают в 143 г ацетонитрила при комнатной температуре. В эту взвесь в атмосфере N_2 в течение 6-7 мин по каплям добавляют 108,6 г (0,66 моль) этилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,3). Температура слегка поднимается и ее выдерживают в течение 26-30 мин при 66-71°С.

При обработке аналогично примеру 1 получают 103,9 г (90,4%) эфира 4-этоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 98,5%. Производительность при общей длительности реакции около 35 мин 1,55 моль/ч.

Пример 3. 84,6 г (1,60 моль) метилата натрия взвешивают при 15°С в 180 мл ацетонитрила. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 101,9 г (0,67 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,38). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 23-26 мин при 60°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 86,2 г (88,0%) эфира 4-метоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 98,9%. Производительность при общей длительности реакции около 30 мин 1,76 моль/ч.

Пример 4. 77,4 г (1,43 моль) метилата натрия взвешивают при комнатной температуре в 100 г ацетонитрила. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 101,9 г (0,67 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,13). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 24-25 мин при 80°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 82,15 г (83,9%) эфира 4-метоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 98,9%. Производительность при общей длительности реакции около 30 мин 1,70 моль/ч.

Пример 5. 77,4 г (1,43 моль) метилата натрия при комнатной температуре взвешивают в 117 г пропионитрила. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 101,9 г (0,67 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и

алкоголята 1:2,13). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 24-25 мин при 70°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 88,4 г (90,3%) эфира 4-метоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 99,1%. Производительность при общей длительности реакции около 30 мин 1,80 моль/ч.

Пример 6. 77,4 (1,43 моль) метилата натрия взвешивают при комнатной температуре в 116 г изобутиронитрила. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 5-6 мин 101,9 г (0,67 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,13). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 24-25 мин при 100°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 77,0 г (78,7%) эфира 4-метоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 97,6%. Производительность при общей длительности реакции около 30 мин 1,57 моль/ч.

Пример 7. 86,4 (1,60 моль) метилата натрия взвешивают в 150 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 101,9 г (0,67 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,31). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 26-29 мин при 62-65°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 81,2 г (83%) эфира 4-метоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 99%. Производительность при общей длительности реакции около 35 мин 1,51 моль/ч.

Пример 8. 147,4 г (1,53 моль) бутилата натрия взвешивают при комнатной температуре в 150 г ацетонитрила. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 130,0 (0,67 моль) бутилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,28). Температура слегка повышается и ее выдерживают в течение 30 мин при 69-71°С. При обработке аналогично примеру 1 получают 137,1 г (88,9%) эфира 4-бутоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 97,8%. Производительность при общей длительности реакции около 35 мин 1,52 моль/ч.

Пример 9. Аналогично примеру 1, 148,7 г (0,66 моль) метилового эфира 2-этил-4-бромацетоуксусной кислоты подвергают взаимодействию с 163,4 г (2,33 моль) метилата калия (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:3,5) в 250 мл пропионитрила в течение 1,5 ч при 50°С. Получают метиловый эфир 2-этил-4-метоксиацетоуксусной кислоты с выходом 80,4 г, что соответствует 69,3% в пересчете на использованный метиловый эфир 2-этил-4-бромацетоуксусной кислоты. Содержание основного вещества 94,6%. Производительность при общей длительности реакции около 90 мин 0,46 моль/ч.

Пример 10. 1,761 г (14 ммоль) гексилата натрия с содержанием основного вещества 94,1% взвешивают в 15 мл изобутиронитрила при 10°С. В эту тщательно перемешиваемую взвесь в течение 2 мин по каплям добавляют в атмосфере аргона 1,346 г (6,98 ммоль) трет-бутилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2). Температура слегка повышается и ее выдерживают при 78°С с помощью соответствующего подогрева. Коричневую реакционную смесь 34 мин выдерживают при этой температуре и затем за счет введения раствора в таковой рассчитанного количества калийдигидрофосфата в 50 мл воды подвергают нейтрализации и перерабатывают аналогичным способом. Получают 1,275 г трет-бутилового эфира 4-гексилоксиацетоуксусной кислоты, что соответствует выходу 68,7% в пересчете на использованный трет-бутиловый эфир 4-хлорацетоуксусной кислоты. Содержание продукта равняется 92,8%. Производительность при общей длительности реакции около 35 мин 1,18 моль/ч.

Пример 11. Аналогично примеру 1 134,6 мг (0,698 ммоль) трет-бутилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты подвергают взаимодействию с 399,7 мг (1,3 ммоль) калиевой соли стеарилового спирта (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:1,86) в 12 мл изобутиронитрила при 100°С в течение 26 мин. Получают 0,19 г (34,1%) трет-бутилового эфира 4-октадецилоксиацетоуксусной кислоты с содержанием основного вещества 93,6%. Производительность

при общей длительности реакции около 26 мин 0,80 моль/ч.

Пример 12. Аналогично примеру 1 181,3 г (0,68 моль) изопропилового 2-изопропил-4-бромацетоуксусной кислоты подвергают взаимодействию в 180 г ацетонитрила с 157,9 (1,92 моль) натрий изопропилата (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:2,82) при 91°С (продолжительность реакции 12 мин). Получают 133,0 г изопропилового эфира 2-изопропил-4-изопропилоксиацетоуксусной кислоты, что соответствует выходу 81,7% в пересчете на использованный эфир. Содержание продукта 94%. Производительность при общей длительности реакции около 12 мин 4,10 моль/ч.

Пример 13. Аналогично примеру 1 1,570 г (7,2 ммоль) этилового эфира 2(3-метил-бут-3-ен-1-ил)-4-хлорацетоуксусной кислоты подвергают взаимодействию с 3,926 г (72,6 ммоль) этилата натрия (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:10) в 445 г ацетонитрила при 80°С в течение 27 мин. Получают 1,279 г этилового эфира 2-(3-метил-бут-3-ен-1-ил)-4-этоксиацетоуксусной кислоты, что соответствует выходу 78,8% Содержание продукта 97,6%. Производительность при общей длительности реакции около 27 мин 1,75 моль/ч.

Пример 14. Аналогично примеру 10 229,0 мг (0,965 ммоль) бутилового эфира 4-бромацетоуксусной кислоты обрабатывают 351,6 мг (1,566 ммоль) калиевой соли лаурилового спирта (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:1,6) в пропионитриле при 97°С в течение 37 мин. Выход 195,3 мг, что соответствует 59,1% в пересчете на использованный сложный эфир. Содержание продукта 97,9%. Производительность при общей длительности реакции около 37 мин 1,00 моль/ч.

Пример 15. Аналогично примеру 1 21,53 г (0,067 моль) метилового эфира 2-додецил-4-хлорацетоуксусной кислоты подвергают взаимодействию с 35,661 г (0,66 моль) метилата натрия (молярное соотношение эфира и алкоголята 1:9,85) в 85 мл ацетонитрила при 50°С в течение 80 мин. Получают 15,8 г, что соответствует 74,7% в пересчете на использованный сложный эфир метилового эфира 2-додецил-4-метоксиацетоуксусной кислоты. Содержание продукта 98,1%. Производительность при общей длительности реакции около 80 мин 0,56 моль/ч.

Пример 16. 77,4 г (1,43 моль) метилата натрия взвешивают в 100 г ацетонитрила при комнатной температуре. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 107,65 г (0,715 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение алкоголята и эфира 2,0:1). Температура слегка повышается и ее выдерживают при 70°С в течение 26-28 мин. При обработке аналогично примеру 1 получают 78,8 г (75,4%) 4-метоксиацетоуксусного эфира с содержанием основного вещества 97,6%. Производительность при общей длительности реакции около 32 мин 1,41 моль/ч.

Пример 17. 54,03 (1,0 моль) метилата натрия взвешивают в 80 г ацетонитрила при комнатной температуре. В эту взвесь по каплям добавляют в атмосфере азота в течение 5-6 мин 15,06 г (0,1 моль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты (молярное соотношение алкоголята и сложного эфира 10:1). Температура слегка повышается и ее выдерживают при 70°С в течение 20-24 мин. При обработке аналогично примеру 1 получают 9,4 г (64,3%) 4-метоксиацетоуксусного эфира с содержанием основного продукта 96,7%. Производительность при общей длительности реакции около 27 мин 1,43 моль/ч.

ВНИИПИ Заказ 1007/62 Тираж 379 Подписное

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4