PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
1999 - 2801

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 69/716
C 07 C 69/66
C 07 C 67/343

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/1365**

(33) Země priority: **AT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(71) Přihlašovatel:
DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA GMBH,
Linz, AT;

(72) Původce:
Zimmermann Curt, Mauthausen, AT;
Friedhuber Johann, Linz, AT;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přeesterifikace esterů kyseliny alfa-ketokarboxylové

(57) Anotace:

Způsob přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarboxylové se provádí v bezvodém alkoholu jako reakčním médiu za přítomnosti cínových, titanových, zirkonových nebo lithiových katalyzátorů nebo acetylacetonátů jako katalyzátorů.

CZ 1999 - 2801 A3

11.01.00

1999-2801

Způsob přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarbonové → xylové

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarbonové → xylové.

Dosavadní stav techniky

Estery kyseliny α-ketokarbonové → xylové, jako například ethylester kyseliny pyrohroznové (PAEE), se používají v mnoha oblastech, jako například jako meziprodukty pro účinné látky v zemědělství a farmacii, jako rozpouštědla a podobně. Dosud používané způsoby výroby se však jeví z různých důvodů z hospodářského a technického pohledu jako nevhodné. Tak například výroba PAEE v analogii k methylesteru kyseliny pyrohroznové (PAME) ozonolýzou a následnou redukcí vycházející z ethylmethakrylanu v ethanolu místo methylmethakrylanu v metanolu má podstatné nevýhody. Za prvé je ethylmethakrylan značně dražší než methylmethakrylan → t, za druhé není vedlejší produkt formaldehyd → d s ethanolem jako rozpouštědlem plně acetylizován, čímž pro další zpracování zůstává rušivý zbytkový obsah formaldehydu, za třetí se musí z důvodu vytvořeného těžkého formaldehyddiethylacetalu → diethylacetalu formaldehydu při zpracování více vedlejších produktů spálit a za čtvrté ketalové štěpení v případě diethylketalu → e kyseliny pyrohroznové probíhá obtížněji než u dimethylketalu → e kyseliny pyrohroznové.

Podle J. Liebiga Ann Chem., 564, 34 (1949) se PAEE vyrobí esterifikací kyseliny pyrohroznové ethanolem a benzolem → kerosenem a následným sušením ternárního azeotropu ethanol/benzol → kerosen/voda pomocí K_2CO_3 s výtěžkem pouze 53 %.

Byly již vyzkoušeny možnosti vyrobit PAEE přeesterifikací z PAME.

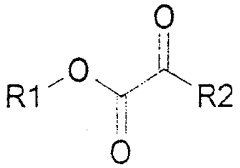
Tento výrobní postup však dosud zkrachoval na několikanásobné reaktivitě molekul na základě strukturního prvku kyseliny α-ketokarbonové. Tak při přeesterifikaci v zásaditém médiu dochází z důvodu rychlé kondenzace karbonylové skupiny sousedními, aktivovanými methylovými, respektive methylenovými skupinami k nežádoucím vedlejším produktům, zatímco v kyselém médiu se vytvoří ketaly a voda, přičemž voda potom vede k nežádoucí hydrolýze esteru. Za přibližně neutrálních podmínek se nedocílí akceptovatelný obrat.

Podstata vynálezu

Neočekávaně nyní bylo zjištěno, že je použitím speciálních kovových katalyzátorů a bez vody v reakčním médiu možná přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarbonové s dobrým výtěžkem a bez vedlejších reakcí.

Předmětem předloženého vynálezu je proto způsob přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarbonové pomocí alkoholu charakterizovaný tím, že se přeesterifikace provádí v bezvodém alkoholu jako reakčním médiu za přítomnosti cínových, titanových, zirkonových nebo lithiových katalyzátorů nebo acetylacetonátů jako katalyzátorů.

Podle vynálezu se mohou přeesterifikovat všechny estery kyseliny α-ketokarbonové strukturního vzorce I



R_1 a R_2 přitom znamenají nasycený nebo nenasycený, rozvětvený, nerozvětvený nebo cyklický C_1-C_{30}-alkylový zbytek nebo aromatický nebo heteroaromatický zbytek, přičemž tyto zbytky

mohou mít substituenty jako C_1-C_{10}-alkoxyové, substituované aminové, karbonylové, derivatizované karboxylové, nederivatizované karboxylové, esterové, halogenové substituenty, hydroxysubstituenty a nitrosubstituenty a rovněž další dusíkové, borové, fosforové, sírové nebo křemíkové sloučeniny, přičemž se přitom dbá na to, že se neutralizují funkční skupiny, které nereagují neutrálně, buď intramolekulárně nebo kyselou nebo zásaditou přísadou, případně rozpouštědlem k zabránění kondenzačním reakcím, respektive kysele katalyzované ketalyzaci. Přednostně značí R_1 a R_2 C_1-C_4-alkylový zbytek jako methylový, ethylový, propylový nebo isopropylový nebo benzylový zbytek. Zvláště přednostní je methylový zbytek.

Způsob podle vynálezu se přednostně používá k přeestrifikaci methylesteru kyseliny pyrohroznové (PAME). Přednostním produktem přeesterifikace je ethylester kyseliny pyrohroznové (PAEE).

Přeesterifikace se provádí v bezvodém reakčním mediu. Jako reakční medium přitom slouží alkohol R_3-OH, přičemž R_3 představuje zbytek, který se zamění s R_1. R_3 je definován jako R_1 a R_3, přičemž R_1 a R_3 nejsou shodné.

Přednostně je R_3 rozvětvený nebo nerozvětvený C_2-C_6-alkylový zbytek nebo benzylový zbytek.

Přednostně se podle způsobu podle vynálezu zreaguje PAME v bezvodém ethanolu na PAEE.

Přídavně k použitému alkoholu se může ještě dále použít bezvodé rozpouštědlo jako nesubstituované a substituované alkany, jako například hexan, heptan a podobně, alkeny, alkiny, alkoholy, substituované aminy, amidy, aromaty, estery, ethery, halogenové sloučeniny, heteroaromaty, laktony,

ketony, další dusík obsahující sloučeniny jako například nitroalkany, sloučeniny křemíku, jako například silikonové oleje, sloučeniny síry jako například sulfoxidy, přičemž se opět dbá na to, že se neutralizují funkční skupiny, které nereagují neutrálně, buď intramolekulárně nebo kyselou nebo zásaditou přísadou, případně alkoholovou nebo esterovou komponentou k zabránění kondenzačním reakcím, respektive kysele katalyzované ketalyzaci.

Přeesterifikace se podle vynálezu provádí za přítomnosti speciálních kovových katalyzátorů. Vhodné katalyzátory jsou ze skupiny cínových katalyzátorů dikarboxyláty dialkylcínu, jako dikarboxyláty dibutylcínu, zejména diacetát dibutylcínu, dilauran dibutylcínu, diisoktoat dibutylcínu, maleat dibutylcínu a směsné dikarboxyláty dibutylcínu zejména s estery mastných kyselin s dlouhým řetězcem, dikarboxyláty dioktylcínu, zejména dilauran dioktylcínu, alkoxidy trialkylcínu, jako například oxid tributylcínu, monoalkylcínové sloučeniny jako hydroxychlorid monobutylcíničitý a oxid monobutylcíničitý, soli cínu jako acetát cínu, oxalát cínu a chlorid cínu, oxidy cínu, jako například SnO, ze skupiny titanových katalyzátorů, monomerní a polymerní titaničitany a cheláty titanu jako tetraisopropylorthotitaničitan, tetrapropylorthotitaničitan, tetraethylorthotitaničitan, tetrabutylorthotitaničitan, tetraisobutylorthotitaničitan, 2-ethylhexyltitaničitan, stearyltitaničitan, kresyltitaničitan, acetylacetonát titanu, triethanolamintitaničitan, oktylenglykoltitaničitan, isostearyltitaničitan, diethylester kyseliny citronové a titaničitanu, ze skupiny zirkonových katalyzátorů, zirkoničitany a cheláty zirkonu jako tetrapropylzirkoničitan, tetraisopropylzirkoničitan, tetrabutylzirkoničitan, triethanolaminzirkoničitan diethylester kyseliny citronové a zirkoničitanu, acetylacetonat zirkoničitý a rovněž lithiové katalyzátory jako soli lithia, lithiumalkoxidy a acetylacetonat hlinitý, chromitý, železitý,

kobaltnatý, nikelnatý a zinečnatý.

Přednostně se používají diacetat dibutylcínu, směsné dikarboxyláty dibutylcínu s estery mastných kyseliny s dlouhým řetězcem, dilauran dioktylcínu, hydroxychlorid monobutylciníčitý, oxid monobutylciničitý, acetát cínu, oxalát cínu, chlorid cínu, tetraisopropylorthotitaničitan, tetrapropylorthotitaničitan, tetraethylorthotitaničitan, tetrabutylorthotitaničitan, tetrapropylzirkoničitan a rovněž soli lithia a shora uvedené acetylacetonáty. Zvláště přednostní jsou diacetát dibutylcínu, tetraisopropylorthotitaničitan a tetraethylorthotitaničitan.

Množství použitého katalyzátoru činí 0,0001 až 20 hmotn. %, přednostně 0,005 až 5 hmotn. % a zvláště přednostně 0,02 až 1 hmotn. %. Reakční směs se přednostně ohřeje až na teplotu varu reakční směsi, takže reakční teplota leží v závislosti na reaktandech mezi 20 °C a 200 °C. Přeesterifikace se může provádět při normálním tlaku, ale také při redukovaném tlaku nebo přetlaku 0,001 až 200 bar. Při přeesterifikaci odštěpený alkohol se přednostně kontinuálně oddestiluje. Přednostně se reakce provádí pomocí destilační kolony s vysokým výkonem.

Oddělení katalyzátoru po provedené reakci nastává s dobrým výtěžkem praním vodou, hydrolýzou katalyzátoru a filtrací vysráženého oxidu kovu nebo přednostně oddestilováním produktu od katalyzátoru, přednostně na tenkovrstvé odparce.

Způsobem podle vynálezu se docílí obraty přes 99 %, výtěžky činí bez zpětného vedení nezreagovaného výchozího produktu až přes 96 %. Zpětným vedením nezreagovaného eduktu lze docílit výtěžky až přes 97 %. Existujícími podmínkami přeesterifikace se obrží čistota produktu až přes 99,9 %.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1
Přeesterifikace PAME na PAEE diacetatem dibutylcínu bez zpětného vedení PAME

800 g (7,8 mol) methylesteru kyseliny pyrohroznové (99,8 % GC) a 900 g bezvodého ethanolu bylo ohřáto v destilační aparatuře s 25 patrovou klouboučkovou kolonou a zpětným děličem ~~do~~ k varu. Destilát na hlavě kolony byl při 100 % refluxu přezkoušen na bezvodost (< 0,1 % vody podle Karl Fischera). Potom bylo přidáno 0,31 g diacetátu dibutylcínu ve formě 10 % roztoku ethanolu. Byl ještě 2 hodiny koncentrován na 100 % reflux methanolu, který vzniká přeesterifikační reakcí, na hlavě kolony a následně při poměru refluxu k odběru 20 : 1 oddestilován. Plnící stav reakční nádoby byl přídavkem ethanolu do destilačního kalojemu udržován konstantní. Po 12 hodinách byla reakce prakticky ukončena. To lze snadno zjistit z útlumu množství methanolu koncentrovaného na hlavě destilační kolony. Přebývající ethanol byl oddestilován při sníženém tlaku, přičemž teplota varu nepřekročila 90 °C. Zůstavající reakční roztok byl zbaven na tenkovrstvé odparce za sníženého tlaku 80 mbar zinkového katalyzátoru (30 g destilačního kalu obsahujícího zinek). Frakční destilací při 50 mbar bylo získáno 880 g (7,6 mol) ethylesteru kyseliny pyrohroznové s čistotou 99,8 % (GC). Výtěžek činil 96,7 %.

Ve srovnacím pokusu s ethanolem, který měl obsah vody 0,6 % (KF), byl po 12 hodinách reakce nalezen GC-MS analýzou vedle požadovaného produktu dimethyl-, diethyl- a směsné ethylmethylketaly methylesteru kyseliny pyrohroznové a ethylesteru kyseliny pyrohroznové. Při zpracování se vysráželo 155 g dále nezhodnotitelného destilačního kalu. Po frakční destilaci se obdrželo 755 g (6,3 mol) ethylesteru kyseliny pyrohroznové s čistotou 97,1 % (GC). Výtěžek činil

81 %.

Příklad 2
Přeesterifikace PAME na PAEE diacetátem dibutylcínu se zpětným vedením PAME

1000 g (9,8 mol) methylesteru kyseliny pyrohroznové, 1100 g ethanolu a 0,39 g diacetátu dibutylcínu ~~bylo zreagováno~~ zreagovalo jako v příkladě 1. Po 8 hodinách byla reakce přerušena. Reakční směs byla zpracována jako v příkladě 1. Zůstalo 25 g destilačního kalu obsahujícího cín. Frakční destilací bylo získáno 201 g (2mol) nezreagovaného methylesteru kyseliny pyrohroznové s čistotou 98 % (GC), který sloužil jako vsázka pro další pokus a rovněž 884 g (7,6 mol) ethylesteru kyseliny pyrohroznové s čistotou 99,9 % (GC). Výtěžek ethylesteru kyseliny pyrohroznové, vztaženo na zreagovaný methylester kyseliny pyrohroznové činil 97,3 %.

Příklad 3.
Přeesterifikace PAME na PAEE isopropanolátem titaničitým

1000 g (9,8 mol) methylesteru kyseliny pyrohroznové a 20 g isopropanolátu titaničitého bylo rozpuštěno v 750 g ethanolu. V kalojemu destilační aparatury, sestávající z kolony, kondenzátoru se zpětným děličem, nádob pro reaktandy a produkty a čerpadel pro vstupní a výstupní proudění produktů a k evakuaci aparatury, bylo v mírném vakuu (395 mbar) ohřáto 300 ml ethanolu. Potom byly v konstantních lhůtách po dobu 5 hodin vnášeny v horní třetině kolony edukty. Během této doby bylo kontinálně vneseno do kalojemu kolony dalších 790 g ethanolu, přičemž teplota kalojemu byla udržována na 66 °C. Stav naplnění kalojemu byl udržován kontinuálním vypášením reakční směsi na 300 ml. Na hlavě kolony byl oddestilován s poměrem reflux k odběru 1 : 1 vznikající methanol. Potom co byla dodávka eduktu ukončena, byla reakční směs vysrážená

v kalojemu kolony sloučena a zpracována jak je popsáno v příkladu 2. Zůstalo 80 g kalu obsahujícího titan. Frakční destilací se obdrželo 158 g (1,55 mol) nezreagovaného methylesteru kyseliny pyrohroznové s čistotou 99,7 % (GC). Výtěžek ethylesteru kyseliny pyrohroznové, vztaženo na zreagovaný methylester kyseliny pyrohroznové, činil 94 %.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

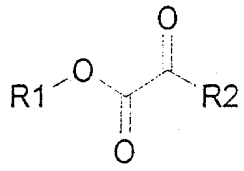
11.01.00

1999-2801

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přeesterifikace esterů kyseliny α-ketokarbonové pomocí alkoholu, **vyznačující se tím**, že se přeesterifikace provádí v bezvodém alkoholu jako reakčním médiu za přítomnosti cínových, titanových, zirkonových nebo lithiových katalyzátorů nebo acetylacetonátů jako katalyzátorů.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se přeesterifikuje ester kyseliny α-ketokarbonové ~~se strukturním prvkem~~ vzorce I



alkoholem vzorce R_3OH, přičemž R_1, R_2 a R_3 znamenají rozvětvený, nerozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený C_1-C_{30}-alkylový, arylový nebo heteroarylový zbytek a R_1 a R_3 nejsou stejné.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se ester kyseliny ketokarbonové vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 značí rozvětvený nebo nerozvětvený C_1-C_4-alkylový zbytek nebo benzylový zbytek, přeesterifikuje alkoholem R_3OH, přičemž R_3 není stejné s R_1 a znamená rozvětvený nebo nerozvětvený C_2 až C_8-alkylový zbytek nebo benzylový zbytek.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se přeesterifikuje methylester kyseliny pyrohroznové v bezvodém ethanolu na ethylester kyseliny pyrohroznové.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se

katalyzátor používá v množství 0,0001 až 20 hmotn. %, přednostně 0,005 až 5 hmotn. % a zvláště přednostně 0,02 až 1 hmotn. %.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor používá ze skupiny cínových katalyzátorů acetát dibutylcínu, dilauran dibutylcínu, diisooktoat dibutylcínu nebo maleát dibutylcínu, směsné dikarboxyláty dibutylcínu s estery mastných kyselin s dlouhým řetězcem, dilauran dioktylcínu, hydroxychlorid monobutylcíničitý, acetát cínu, oxalát cínu nebo chlorid cínu.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor používá ze skupiny titanových katalyzátorů tetraisopropylorthotitaničitan, tetrapropylorthotitaničitan, tetraethylorthotitaničitan, tetrabutylorthotitaničitan.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor používá ze skupiny zirkoniových katalyzátorů tetrapropylzirkoničitan.

9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor používá jako acetylacetonát acetylacetonát hlinitý, chromitý, železitý, kobaltitý, nikelnatý nebo zinečnatý.

10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se přeesterifikace provádí za přítomnosti přídavného rozpouštědla.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW