



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 218 323** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 C 67/02, 69/716, 69/738**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

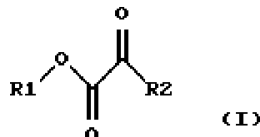
(21), (22) Заявка: 99116984/04, 06.08.1999  
(24) Дата начала действия патента: 06.08.1999  
(30) Приоритет: 07.08.1998 АТ А 1365/98  
(46) Дата публикации: 10.12.2003  
(56) Ссылки: Т. MASUMIZU et al. Electrocatalytic transesterification. - Tetrahedron letters. 1986, vol. 27, no. 1, p. 55-56. DE 2319478 А, 31.10.1974. DE 2734207 А, 08.02.1979. DE 4317428 С, 16.06.1994. DE 3334208 А, 04.04.1985. Химическая энциклопедия. Под ред. И.Л. Кнунянца. - М.: Советская энциклопедия, 1988, т.1, колонка 195, абзац 3. JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE. 564, Heft 1, 1949, s. 34.  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: ЦИММЕРМАНН Курт (АТ),  
ФРИДХУБЕР Йоханн (АТ)  
(73) Патентообладатель:  
ДСМ ФАЙН КЕМИКАЛС АУСТРИА ГМБХ (АТ)  
(74) Патентный поверенный:  
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ  $\alpha$ -КЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

(57) Изобретение относится к усовершенствованному способу переэтерификации сложных эфиров  $\alpha$ -кетокислот со структурной формулой (I), спиртом формулы (II) R<sub>3</sub>OH, причем R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> означают разветвленную, неразветвленную или циклическую, насыщенную или ненасыщенную C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу или бензильную группу и R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не являются одинаковыми, которые используются в качестве, например, промежуточных продуктов для биологически активных веществ для агро- и фармакологической

промышленности, в качестве растворителей и т.д. Переэтерификацию проводят в безводном спирте формулы (II) в качестве реакционной среды, в присутствии катализаторов, содержащих олово или титан, при температуре реакции от 20 до 200°C. Способ позволяет получить целевой продукт с хорошим выходом более 97% и без побочных продуктов. 5 з.п.ф-лы.





(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 218 323** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 C 67/02, 69/716, 69/738**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

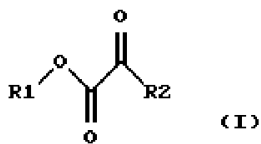
(21), (22) Application: 99116984/04, 06.08.1999  
(24) Effective date for property rights: 06.08.1999  
(30) Priority: 07.08.1998 AT A 1365/98  
(46) Date of publication: 10.12.2003  
(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: TsIMMERMANN Kurt (AT),  
FRIDKHUBER Jokhann (AT)  
(73) Proprietor:  
DSM FAJN KEMIKALS AUSTRIA GMBKh (AT)  
(74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD FOR ESTER INTERCHANGE OF  $\alpha$ -KETOCARBOXYLIC ESTERS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to the improved method for ester interchange of  $\alpha$ -ketocarboxylic acid esters of structural formula (I)  $\alpha$ - with alcohol of the formula (II): being



R<sub>3</sub>OH mean branched, unbranched or cyclic, saturated or unsaturated R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>-alkyl

group or benzyl group; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> and R<sub>1</sub> are not similar that are used as, for example, intermediate products for biologically active substances for agro- and pharmacological industry, as solvents and so on. Ester interchange is carried out in anhydrous alcohol of the formula (II) as reaction medium, in the presence of catalysts comprising tin or titanium at the reaction temperature from 20 to 200 C. Method provides preparing the end product with good yield above 97% and without by-side products. EFFECT: improved method of reaction, enhanced yield. 6 cl

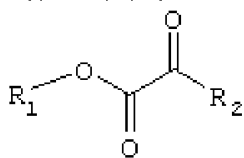
RU 2 218 323 C 2

RU 2 218 323 C 2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

### Формула изобретения:

1. Способ переэтерификации сложных эфиров  $\alpha$ -кетокислот со структурной формулой I



спиртом формулы (II)  $\text{R}_3\text{OH}$ , причем  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  означают разветвленную, неразветвленную или циклическую, насыщенную или ненасыщенную  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкильную группу или бензильную группу и  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_3$  не являются одинаковыми, отличающийся тем, что переэтерификацию проводят в безводном спирте формулы (II) в качестве реакционной среды, в присутствии катализаторов, содержащих олово или титан, при температуре реакции 20 - 200°C.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что эфиры кетокислот формулы I, где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  означают разветвленную или неразветвленную  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкильную группу или бензильную группу, переэтерифицируют с помощью спирта  $\text{R}_3\text{OH}$ , причем  $\text{R}_3$  не равно  $\text{R}_1$  и означает разветвленную или

неразветвленную  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкильную группу или бензильную группу.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что метиловый эфир пировиноградной кислоты переэтерифицируют в этиловый эфир пировиноградной кислоты в безводном этаноле.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что катализатор используют в количестве 0,0001-20 мас.%, предпочтительно 0,005-5 мас.%, особенно предпочтительно 0,02-1 мас.%.  
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве катализатора на основе олова используют дибутилдиацетат олова, дибутилдилаурат олова, дибутилдиизооктоат олова или дибутилмалеат олова, смешанные дибутилдикарбоксилаты олова с длинноцепочечными сложными эфирами жирных кислот, диоктилдилаурат олова, монобутилдигидроксихлорид олова, монобутилдиоксид олова, ацетат олова, оксалат олова или хлорид олова.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве катализатора из группы титановых катализаторов используют тетраизопропил-, тетрапропил-, тетраэтил- или тетрабутилортотитанат.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что переэтерификацию проводят в присутствии дополнительного растворителя.

RU 2218323 C2

RU 2218323 C2

Настоящее изобретение относится к способу переэтерификации сложных эфиров  $\alpha$ -кетокислот.

Сложные эфиры  $\alpha$ -кетокислот, как, например, этиловые эфиры пировиноградной кислоты (РАЕЕ), находят применение в различных областях, в качестве, например, промежуточных продуктов для биологически активных веществ для агро- и фармакологической промышленности, в качестве растворителей и т.д. Применяемые до настоящего времени способы получения являются, однако, невыгодными с экономической точки зрения. Так, например, получение РАЕЕ по аналогии с метиловым эфиром пировиноградной кислоты (РАМЕ) путем озонлиза и последующего восстановления, исходя из этилметакрилата в этаноле вместо метилметакрилата в метаноле связано со значительными недостатками. Во-первых, этилметакрилат заметно дороже, чем метилметакрилат, во-вторых, побочный продукт формальдегид с этанолом в качестве растворителя не ацетализируется полностью, из-за чего остается вредное для дальнейшей переработки остаточное количество формальдегида, в третьих, из-за образованного тяжелого диэтилацетала формальдегида при переработке спорает больше побочных продуктов и, в-четвертых, расщепление кетала в случае РАЕЕ-диэтилкетала проходит более трудно, чем при РАМЕ-диметилкетале.

RU 2218323 C2

RU 2218323 C2

Согласно J. Liebigs Ann. Chem., 564, 34(1949), РАЕЕ получают переэтерификацией пировиноградной кислоты с помощью абсолютного этанола и бензола и последующей сушки четвертичного азеотропа этанол/бензол/вода над  $K_2CO_3$  с выходом 53%.

В Tetrahedron Lett., Bd.27, №1, 1986, стр. 55-56 описан способ электрокаталитической переэтерификации эфиров  $\alpha$ -кетокислот с применением перхлората лития в качестве электролита, при этом выход продукта составил максимально 50%.

Исследовалась возможность получения РАЕЕ путем переэтерификации из РАМЕ. Однако, до настоящего времени задача не была решена из-за реакционной способности молекулы, включающей структурный элемент  $\alpha$ -кетокислоты. Так, например, при переэтерификации в основной среде из-за быстрой конденсации карбонильной группы с соседней активированной метиловой или метиленовой группой это приводит к нежелательным побочным продуктам, в то время, как в кислой среде образуются кетали и вода, причем вода снова приводит к нежелательному гидролизу сложного эфира. При нейтральных условиях реакция не протекает.

Неожиданно было найдено, что благодаря применению специальных металлических катализаторов и безводности реакционной среды возможна переэтерификация сложных эфиров  $\alpha$ -кетокислот с хорошим выходом и без побочных реакций.

Предметом настоящего изобретения, в соответствии с этим,



помощью кислых или основных добавок или растворителей, чтобы предотвратить реакции конденсации или соответственно кислое катализированное кетализирование.

Предпочтительно  $R_1$  и  $R_2$  означают  $C_1$ - $C_4$ -алкильную группу, как, например, метиловую группу, этиловую, пропиловую или изопропиловую или бензиловую группу.

Особенно предпочтительна метиловая группа.

Способ согласно изобретению применяют предпочтительно для переэтерификации метилового эфира пировиноградной кислоты (РАМЕ). Предпочтительным продуктом переэтерификации является этиловый эфир пировиноградной кислоты (РАЕЕ).

Переэтерификацию проводят в безводной реакционной среде. В качестве реакционной среды служит при этом спирт  $R_3$ -ОН, причем  $R_3$  представляет собой ту группу, которая заменена на  $R_1$ .  $R_3$ , в соответствии с этим определяют как  $R_1$  и  $R_2$ , причем  $R_1$  и  $R_3$  не являются одинаковыми.

Предпочтительно  $R_3$ , в соответствии с этим, является разветвленной или неразветвленной  $C_2$ - $C_6$ -алкильной группой или бензиловой группой.

Предпочтительно в соответствии со способом согласно изобретению РАМЕ преобразуется в РАЕЕ в безводном этаноле.

В дополнение к используемому спирту можно применять еще другой безводный растворитель, как, например, незамещенные или замещенные алканы, как, например, гексан, гептан и т.д., алкены, алкины, спирты, замещенные амины, амиды, ароматические углеводороды, сложные эфиры, эфиры, соединения галогенов, гетероароматические углеводороды, лактоны, кетоны,

другие азотсодержащие соединения, как, например, нитроалканы, соединения кремния, как, например, силиконовые масла, соединения серы, как, например, сульфокислоты, причем снова следует обратить внимание на то, чтобы обладающие не нейтральной реакцией функциональные группы в достаточной степени нейтрализовались либо внутримолекулярно, либо с помощью кислых или основных добавок или компонентов спирта или сложного эфира, чтобы препятствовать реакциям конденсации или катализированному кислой средой кетализированию.

Переэтерификация осуществляется, согласно изобретению, в присутствии специальных металлических катализаторов. Соответствующими катализаторами являются

из группы оловянных катализаторов - диалкилдикарбоксилаты олова, как, например, дибутилдикарбоксилаты олова, в частности, дибутилдиацетат олова, дибутилдилаурат олова, дибутилдиизооктоат олова, дибутилмалеат олова и смешанные дибутилдикарбоксилаты олова, в частности, с обладающими длинными цепями сложными эфирами жирных кислот, диоктилдикарбоксилаты олова, в частности, диоктилдилаурат олова, триалкилалкоксиды олова, как, например, трибутилоксид олова, моноалкильные соединения олова, как, например, монобутилдигидрохлорид олова и монобутилоксид олова, соли олова, как, например, ацетат олова, оксалат олова и хлористое олово, окислы олова, как, например,  $\text{SnO}$ ;

из группы титановых катализаторов, мономерные и полимерные титанаты и хелатные соединения титана, как,

например, тетраизопропилортотитанат, тетрапропилортотитанат, тетраэтилортотитанат, тетрабутилортотитанат, тетраизобутилортотитанат, 2-этилгексилтитанат, стеарилтитанат, крезилтитанат, ацетилацетонат титана, триэтаноламинтитанат, октилглицольтитанат, изостеарилтитанат, титанат диэтилового сложного эфира лимонной кислоты;

из группы циркониевых катализаторов, цирконаты и хелатные соединения циркония, как, например, тетрапропилцирконат, тетраизопропилцирконат, тетрабутилцирконат, триэтаноламинцирконат, цирконат диэтилового сложного эфира лимонной кислоты, ацетилацетонат циркония (IV), а также

литиевые катализаторы, как, например, соли лития, алкоксиды лития, и ацетилацетонат алюминия(III), хрома(III), железа(III), кобальта (II), никеля (II) и цинка (II) .

Предпочтительно используют дибутилдиацетат олова, смешанные дибутилдикарбоксилаты олова с обладающими длинными цепями сложными эфирами жирных кислот, диоктилдилаурат олова, монобутилдигидроксихлорид цинка, монобутилдиоксид олова, ацетат олова, оксалат олова, хлористое олово, тетраизопропилортотитанат, тетрапропилортотитанат, тетраэтилортотитанат, тетрабутилортотитанат, тетрапропилцирконат, а также соли лития и алкоксиды лития и приведенные выше ацетилацетонаты.

Особенно предпочтительны дибутилдиацетат олова, тетраизопропилортотитанат, тетраэтилортотитанат.

Количество используемого катализатора находится в

диапазоне 0,0001-20 масс.%, предпочтительно 0,005-5 масс.% и особенно предпочтительно 0,02-1 масс.%.

Реакционную смесь предпочтительно нагревают до точки кипения реакционной смеси, так что температура реакции лежит в диапазоне 20-200°C, в зависимости от компонентов реакции. Переэтерификация может, далее, проходить при нормальном давлении, но также при пониженном или повышенном давлении от 0,001 до 200 бар. Отщепившийся при переэтерификации спирт предпочтительно подвергают непрерывной отгонке. Предпочтительно реакция проводится с помощью дистилляционной колонны с высокой производительностью разделения.

Отделение катализатора после осуществленной переэтерификации получается с хорошим выходом путем промывки, гидролиза катализатора и фильтрования выпавшего окисла металла или, предпочтительно, путем отгонки продукта из катализатора, предпочтительно на тонкопленочном выпарном аппарате или молекулярном выпарном аппарате.

С помощью способа согласно изобретению достигают превращения до более 99%, выход составляет без возврата не преобразованного исходного продукта до 96%. Путем возвращения не преобразованного выделенного продукта можно достичь выхода более 97%. При улучшенных условиях переэтерификации получают более 99,9 % продукта.

#### Пример 1

Переэтерификация РАМЕ в РАЕЕ с помощью дибутилдиацетата олова без возвращения РАМЕ на повторную переработку

800 г (7,8 молей) сложного метилового эфира пировино-

градной кислоты (99,8% GC) и 900 г этанола (безводного) нагрели в дистилляционном аппарате с 25-тарельчатой колонной с колпачковыми тарелками и возвратным сепаратором для кипения. Дистиллят у головной части колонны при 100% возврате проверили на безводность (0,1% воды по Карлу Фишеру). Затем в этанол добавили 0,31 г дибутилдиацетата олова в форме 10%-ного раствора. Еще в течение 2 часов у головной части колонны собирали до 100% возвратного метанола, который возник благодаря реакции переэтерификации, а затем производили отгонку при соотношении возврата к отбору 20:1. Уровень наполнения реакционной емкости поддерживали постоянным, путем добавления этанола в нижнюю часть дистиллятора. По истечении 12 часов реакция практически закончилась. Это было легко распознать по уменьшению собирающегося у головной части дистилляционной колонны количеству метанола. Избыточный этанол подвергли теперь отгонке при пониженном давлении, причем температура в нижней части колонны не поднималась выше 90°C. Остаточный реакционный раствор освободили от оловянного катализатора (30г содержащего олова дистилляционного остатка) на тонкопленочном выпарном аппарате при пониженном до 80 мбар давлении. Путем фракционированной дистилляции при 50 мбар получили 880 г (7,6 молей) сложного эфира пировиноградной кислоты чистотой 99,8% (газовая хроматография). Выход составил 96,7%.

В сравнительном опыте с этанолом, который имел содержание воды 0,6% по Карлу Фишеру по истечении времени реакции 12 часов с помощью газовой и масс-хроматографии наряду с желаемым продуктом нашли диэтил-, диметил- и смешанные этил-метил-

кетали сложного эфира пировиноградной кислоты и сложного этилового эфира пировиноградной кислоты. При обработке получилось 15 г не используемого больше отстоя тонкопленочного дистиллятора. После фракционированной дистилляции получили 755 г (6,3 моля) сложного этилового эфира пировиноградной кислоты чистотой 97,1% (GC). Выход составляет 81%.

#### Пример 2

Перезэтерификация PAME в PAEE с помощью дибутилдиацетата олова с возвращением PAME для повторной переработки

1000 г (9,8 молей) сложного метилового эфира пировиноградной кислоты, 1100 г этанола и 0,39 г дибутилдиацетата олова подвергли взаимодействию, как в примере 1. По истечении 8 часов реакцию прекратили. Реакционную смесь обработали аналогично примеру 1. Осталось 25 г содержащей олово дистилляционной жидкости. Путем фракционированной дистилляции получили 201 г (2 моля) не превращенного сложного метилового эфира пировиноградной кислоты чистотой 98% (GC), который служил для применения в следующем опыте, а также 884 г (7,6 молей) сложного этилового эфира пировиноградной кислоты с чистотой 99,9% (GC). Выход сложного этилового эфира пировиноградной кислоты в расчете на прореагировавший сложный метиловый эфир пировиноградной кислоты составляет 97,3%.

#### Пример 3

Непрерывная перезэтерификация PAME в PAEE с помощью изопропанолата титана (IV)

1000 г (9,8 молей) сложного метилового эфира пировино-

ноградной кислоты и 20 г изопропанолата титана (IV) растворили в 750 г этанола. В нижней части дистилляционной аппаратуры, состоящей из колонны, конденсатора с возвратным сепаратором, емкостей для компонентов реакции и продуктов, а также насоса для ввода и вывода потоков продуктов и для откачивания аппаратуры, подогрели 300 мл этанола при небольшом вакууме (395 мбар). Затем выделенные продукты при постоянной подаче через промежуток времени 5 часов ввели в верхнюю треть колонны. В течение этого срока непрерывно вводили дальнейшие 790 г этанола в нижнюю часть колонны, причем температура жидкости нижней части колонны выдерживалась около 66°C. Уровень наполнения в емкости нижней части колонны поддерживался около 300 мл с помощью непрерывного удаления реакционной смеси. В головной части колонны получившийся метанол отгонялся при соотношении возврат к отбору 1:1. После того, как закончилось введение выделенного продукта, вся имеющаяся в нижней части колонны реакционная смесь объединялась и подвергалась обработке, как описано в примере 2. Осталось 80 г содержащей титан жидкости нижней части колонны тонкопленочной дистилляции. Фракционированная дистилляция дала 158 г (1,55 молей) не превращенного сложного метилового эфира пировиноградной кислоты чистотой 99,7% (GC). Выход сложного этилового эфира пировиноградной кислоты составляет 94% в расчете на прореагировавший сложный метиловый эфир пировиноградной кислоты.

RU 2218323 C2

RU 2218323 C2