



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

233735

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/72

(22) Přihlášeno 30 09 82
(21) (PV 6986-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 01 10 81
(6321/81) Švýcarsko

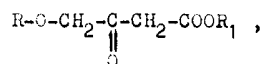
(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

(72) Autor vynálezu GRETH ERICH dr. ing., VISP (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu LONZA A. G., Gampel/Wallis (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetoctové

Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxy-
acetoctové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkyly s 1 až 8 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-halogenacetoctové s alkoholátem alkalického kovu v prostředí alkoholu.

Ester kyseliny 4-chloracetoctové nebo 4-bromacetoctové se nechá reagovat s roztokem 10 až 40 % hmot. alkoholátu alkalického kovu v alkoholu při teplotách 50 až 120 °C, přičemž se na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetoctové nebo 4-bromacetoctové používá 2,8 až 4,0 molů alkoholátů.

Uvedené estery se používají jako mezi-produkty při výrobě farmaceutik, barviv a opticky zjasňovacích prostředků.

Vynález se týká způsobu výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetocetové.

Je známo, že se ester kyseliny 4-ethoxyacetocetové vyrábí reakcí ethylesteru kyseliny bromocetové a ethylesteru kyseliny ethoxyoctové se zinkem (J. Amer. Chem. Soc. 68, 1946, 2392) nebo reakcí ethoxyethylesteru kyseliny octové s ethylesterem kyseliny octové v přítomnosti sodíku (Chem. Abstr. 43, 1949, 2625e). Je také známo, že se ester kyseliny 4-methoxyacetocetové vyrábí kondenzací methoxyacetylchloridu s ethyl-terc.butylesterem kyseliny malonové, následujícím zmydlením a dekarboxylací (J. Amer. Chem. Soc. 70, 1948, str. 500). Výtěžky získávané tímto způsobem se pohybují okolo 11, 21, popřípadě okolo 40 %.

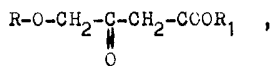
Pokusy vyrobit ester kyseliny 4-ethoxyacetocetové z esteru kyseliny 4-chloracetocetové sekvimolárními množstvími alkoholátu sodného v alkoholu se nezdařily. Místo očekávaného esteru kyseliny 4-ethoxyacetocetové se totiž získal ester sukcinyljantarové kyseliny (Bull. Soc. Chim. France, 4. Serie, 29, 1921, str. 402-406).

Podle švýcarského patentu č. 562 191 se přece jen nakonec podařilo vyrobit ester kyseliny 4-alkoxyacetocetové z esterů kyseliny 4-halogenacetocetové s alkoholáty alkalických kovů, když se pracovalo ve směsi alkoholu a aprotického rozpouštědla s vysokou dielektrickou konstantou, s výhodou dimethylsulfoxidu při teplotách 15 až 30 °C. Nedostatek tohoto způsobu spočívá v tom, že je zapotřebí reakčních dob 24 až 72 hodin a reakce se musí provádět ve velkém množství rozpouštědla.

Podle T. Kato (J. Chem. Soc. Parkin I, 529 (1979)) je známo, že se ester kyseliny 4-ethoxyacetocetové vyrábí z esteru kyseliny 4-bromacetocetové. Při tom se nechá reagovat 1 ekvivalent esteru kyseliny 4-bromocetové se 2,2 ekvivalenty natriummethylátu. Jako rozpouštědlo slouží velké množství ethanolu, výsledky jsou však se svými 47 % velmi skrovné.

Vynález si klade za základní úkol nalézt způsob výroby až dosud těžko přístupného esteru kyseliny 4-alkoxyacetocetové, který by umožňoval při jednoduchém provedení a krátké reakční době vysoké výtěžky.

Předmětem vynálezu je způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetocetové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkyly s 1 až 8 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-halogenacetocetové s alkoholátem alkalického kovu v prostředí alkoholu. Podstata vynálezu je v tom, že se ester kyseliny 4-chloracetocetové nebo 4-bromacetocetové nechá reagovat s roztokem 10 až 40 % hmot. s výhodou 20 až 35 % hmot. alkoholátu alkalického kovu v alkoholu při teplotách 50 až 120 °C, přičemž se na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové nebo 4-bromacetocetové používá 2,8 až 4,0 molu alkoholátu.

U nízkých alkoholátů (methanol, ethanol) se jedná o pravé roztoky, u vyšších alkoholů mohou být použity i roztoky, které obsahují ještě nerozpouštěný alkoholát (suspenze).

Koncentrační rozmezí je omezeno směrem dolů se snižujícím se výtěžkem a směrem nahoru v podstatě míchatelností reakční směsi. Při reakci vzniká halogenid alkalického kovu, který vypadne ve formě tuhé látky; jestliže je roztok příliš koncentrovaný, vznikají v důsledku vysrážených halogenidů alkalických kovů nemíchatelné reakční směsi.

Tyto koncentrované roztoky alkoholátů se mohou získat tak, že se předloží odpovídající alkalický kov a pomalu se přidává alkohol a nakonec se ještě zahřeje na teplotu 50 až 120 °C, přičemž se zahřívá tak dlouho, až se všechny kov rozpustí. Takové koncentrované roztoky alkoholátů se mohou však vyrábět též rozpouštěním nebo suspendováním tuhého alkoholátu alkalického kovu v odpovídajícím alkoholu.

Teplota, při níž dochází k rozpouštění alkalického kovu nebo alkoholátu alkalického kovu činí asi 50 až 120 °C. Při nižších teplotách se nedosáhne koncentrací postačujících pro reakci, při vyšších teplotách vzniká pak nebezpečí rozkladu. V methanolu a ethanolu se s výhodou pracuje při teplotě zpětného toku.

Do tohoto nasyceného roztoku alkoholátu alkalického kovu se přidá ester kyseliny 4-halogenacetové.

Jako reakční teplota se volí s výhodou stejná teplota, jaká byla použita při výrobě roztoku alkoholátu alkalického kovu, avšak není to nutné.

Směrem dolů je reakční teplota omezena prodlužujícími se reakčními dobami, jakož i klesající rozpustností alkoholátů alkalických kovů, směrem nahoru je reakční teplota omezena možností rozkladu aduktů nebo produktů. Při reakcích v methanolu nebo ethanolu je optimální teplota zpětného toku.

Reakční doba činí 15 minut až více hodin (podle reakční teploty), s výhodou 30 minut až 1 hodinu.

Alkoholát alkalického kovu se používá v množstvích převyšujících 2,8 molů, s výhodou 3 až 4 molů, na 1 mol esteru kyseliny 4-halogenacetové.

Jako alkoholát alkalického kovu se s výhodou používají sodné a draselné soli. Jako alkoholické složky se mohou používat všechny alkoholy, které se odvozuji od alifatických alkoholů, s výhodou ty, které mají v molekule 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tyto alkoholy mohou mít rovný nebo rozvětvený řetězec. Takovými alkoholy jsou například methanol, ethanol, butanol, sek.butanol, propanol, isopropylalkohol a oktanol.

Z esterů kyseliny 4-chloracetové, popřípadě 4-bromacetové, se používají zejména chlorderiváty.

Tímto způsobem se tedy podaří vyrábět podle vynálezu estery kyseliny 4-alkoxyacetové shora uvedeného obecného vzorce, ve kterém R a R₁ znamenají alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku.

Mohou se používat všechny alkylové skupiny, ať již s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Podstatným znakem substituentů musí být, aby nereagovaly v silně zásadickém prostředí.

Obzvlášť vhodný je způsob podle vynálezu pro výrobu esterů kyseliny 4-alkoxyacetové, u kterých jsou 4-alkoxy skupiny a alkoholické skupiny esteru stejné. Jestliže se tento způsob použije pro výrobu esterů kyseliny 4-alkoxyacetové, u nichž se 4-alkoxy skupina liší od alkoholické skupiny esteru, získají se reesterifikací směsi esterů. Výhodné jsou sloučeniny shora uvedeného vzorce, v němž R a R₁ jsou alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ze směsi získané po reakci se 4-alkoxyester získá s výhodou následujícím postupem:

K reakční směsi se za míchání přidává anorganická kyselina (plynný chlorovodík, kyselina sírová) tak, aby se na konci neutralizace dosáhlo pH 5 až 7.

Zneutralizovaný reakční roztok se dá dále zpracovat různým způsobem na požadovaný ester kyseliny 4-alkoxyacetové. Například se reakční roztok zbaví v rotační odparce alkoholu, s výhodou za sníženého tlaku 2,67 kPa, a zbytek se vyjme vodou. Tato vodná fáze se extrahuje rozpouštědlem, například ethylesterem kyseliny octové, a rozpouštědlo se oddestiluje.

Estery kyseliny 4-alkoxyacetocetové vyráběné způsobem podle vynálezu se používají jako meziprodukty při výrobě farmaceutik, barviv a optických zjasňovacích prostředků.

P ř í k l a d 1

Sulfonační baňka se propláchne dusíkem a naplní 90 g sodíku a po kapkách se přidá 530 g methanolu. Po ukončení přidávání methanolu se reakční směs zahřívá na olejové lázni pod zpětným chladičem k varu, až se za míchání rozpustí všechny sodík (3 až 4 hodiny). Pak se baňka vyjme z olejové lázně a za intenzivního míchání se do ní pomalu (během 6 minut) přileje 201,30 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové (2,9 molu alkoholátu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové). Po ukončení přidávání methylesteru se baňka opět postaví na olejovou lázeň, směs se vaří 30 minut pod zpětným chladičem a při teplotě varu se neutralizuje plynným chlorovodíkem za pomoci pH-metru a kombinované skleněné elektrody s plynným chlorovodíkem až na pH 6,65. Tento reakční roztok se zbaví v rotační odparce při podtlaku 2,67 kPa (60 až 70 °C teploty lázně) methanolu, zbytek se vyjme 650 ml vody a extrahuje 5krát ethylesterem kyseliny octové (1krát 200 ml, 4krát 100 ml) a ethylester kyseliny octové se oddestiluje pomocí krátké destilační kolony.

Získá se 203,70 g surového produktu.

Tento surový ester se předestiluje při 80 °C/1,072 kPa přes 60 cm dlouhou Vigreuxovu kolonu s vakuovým pláštěm.

Získá se 158,49 g destilovaného methylesteru kyseliny 4-methoxyacetocetové v podobě bezbarvé kapaliny, což odpovídá výtěžku 80,57 %. Obsah se pohybuje okolo 97,8 %.

P ř í k l a d y 2 a 3

Další pokusy se provedou jako v příkladu 1 (2,9 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové). Jako výchozí sloučeniny se použije oktylesteru kyseliny 4-chloracetocetové a jako alkoholátů jednou natriummethylátu a podruhé natrium-oktylátu.

Dosažené výsledky jsou v příkladě 2 dány 80,8 % a v příkladě 3 pak 79,2 %, vztaženo na použitý chlorester.

P ř í k l a d 4 (srovnávací příklad, není předmětem vynálezu)

15,56 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové (0,105 molu) se nechá reagovat ve 200 ml methanolu s 5,51 g sodíku (0,240 molu, tj. 2,32 molu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové) při 20 °C po dobu 48 hodin. Izuluje se černý olej, ve kterém se dá analyticky prokázat 5,31 g methylesteru kyseliny 4-methoxyacetocetové, což odpovídá výtěžku 35,2 %, vztaženo na použitý methylester kyseliny 4-chloracetocetové.

Vedle toho se získá 6,15 g netěkavých vedlejších produktů (pryskyřice). Na 1 díl produktu vznikne 1,16 dílů pryskyřice.

P ř í k l a d 5 (srovnávací příklad, není předmětem vynálezu)

7,24 g (0,048 molu) methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové se nechá reagovat hodinu při teplotě varu pod zpětným chladičem s roztokem 5,75 g sodíku (0,25 molu) (5,2 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové) ve 200 ml methanolu. V reakčním produktu lze analyticky prokázat 3,62 g methylesteru kyseliny 4-methoxyacetocetové, což odpovídá výtěžku 51,7 % (vztaženo na vsazený ester kyseliny 4-chloracetocetové). Vedle toho se získá 2,63 g netěkavé pryskyřice. Na 1 díl produktu se získá 0,73 dílu netěkavého vedlejšího produktu.

P ř í k l a d 6

14,75 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocové (0,10 molu) se po dobu 1 hodiny refluxuje v roztoku 23,06 g sodíku (1 mol, 10násobný přebytek) ve 200 ml methanolu (10 molů alkoholátu alkalického kovu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-chloracetocové).

V reakčním produktu lze prokázat 13,26 g methylesteru kyseliny 4-methoxyacetocové, což odpovídá 92,7% výtěžku. Vedle toho lze prokázat 0,44 g netěkavých vedlejších produktů (pryskyřic). Na 1 díl produktu se získá pouze 0,33 dílu pryskyřic.

P ř í k l a d 7

30,70 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocové (0,204 molu) se refluxuje 1 hodinu v roztoku 22,95 g sodíku (0,999 molu) (4,9 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-chloracetocové) (4,8násobný přebytek) ve 200 ml methanolu.

V reakčním produktu lze prokázat 25,97 g methylesteru kyseliny 4-methoxyacetocové, což odpovídá 87,2% výtěžku, vztaženo na methylester kyseliny 4-chloracetocové. Vedle toho lze prokázat 1,78 g pryskyřice. Na 1 díl produktu se získá 0,068 dílu pryskyřic.

P ř í k l a d 8

Stejně jako v příkladu 1 se při teplotě refluxu rozpustí 69,0 g kovového sodíku v 500 ml ethanolu. Do tohoto roztoku se nechá přitéci 151,63 g ethylesteru kyseliny 4-chloracetocové (3,32 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol ethylesteru kyseliny 4-chloracetocové). Přidávání trvá 15 minut. Během přidávání se teplota udržuje na teplotě refluxu. Po skončení přidávání se refluxuje dalších 15 minut, potom se směs neutralizuje pomocí koncentrované kyseliny sírové na hodnotu pH asi 6 a dále zpracuje jako v příkladě 1. Získá se 162,47 g surového ethylesteru kyseliny 4-ethoxyacetocové; destilací se získá 147,05 g ethylesteru kyseliny 4-ethoxyacetocové s obsahem 96,8 % čisté látky (zjištěno plynovou chromatografií), což odpovídá 142,35 g 100% látky, tj 88,7% výtěžku, vztaženo na ethylester kyseliny 4-chloracetocové.

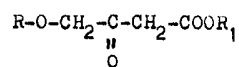
Destilační zbytek tvoří 9,80 g netěkavých látek, tj. 0,069 dílů na 1 díl ethylesteru kyseliny 4-ethoxyacetocové 100%.

P ř í k l a d 9

Postup podle příkladu 1 se opakuje a k 9,0 sodíku se přidá po kapkách 53,0 g methanolu. Místo methylesteru kyseliny 4-chloracetocové se do roztoku sodíku v methanolu připustí 26,07 g methylesteru kyseliny 4-bromacetocové (2,92 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol methylesteru kyseliny 4-bromacetocové). Získá se 22,85 g surového esteru kyseliny methoxyacetocové, v němž lze pomocí analýzy plynovou chromatografií prokázat 16,76 g 100% esteru kyseliny 4-methoxyacetocové, což odpovídá výtěžku 85,5 %, vztaženo na methylester kyseliny 4-bromacetocové.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetoctové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkyly s 1 až 8 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-halogenacetoctové s alkoholátem alkalického kovu v prostředí alkoholu, vyznačující se tím, že se ester kyseliny 4-chloracetoctové nebo 4-bromacetoctové nechá reagovat s roztokem 10 až 40 % hmot. s výhodou 20 až 35 % hmot. alkoholátu alkalického kovu v alkoholu při teplotách 50 až 120 °C, přičemž se na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetoctové nebo 4-bromacetoctové používá 2,8 až 4,0 molů alkoholátu.