



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 109/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

630 894

⑮① Gesuchsnummer:	12751/77	⑦③ Inhaber: Deutsche Gold- und Silber- Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt a.M. (DE)
⑮② Anmeldungsdatum:	19.10.1977	
⑮③ Priorität(en):	20.10.1976 DE 2647255	⑦② Erfinder: Dr. Heribert Offermanns, Hanau 9 (DE) Horst Weigel, Hanau 9 (DE)
⑮④ Patent erteilt:	15.07.1982	
⑮⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1982	⑦④ Vertreter: Bovard & Cie., Bern

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanalphenylhydrazon.

⑤⑦ Ein Acylamidomalonester wird in Gegenwart eines Alkalisalzes einer Carbonsäure als Katalysator an Acrolein addiert. Das erhaltene 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanal wird mit Phenylhydrazin umgesetzt. Der für die Michael-Addition verwendete Katalysator zeigt gegenüber bisher verwendeten Katalysatoren geringere Basizität. Dadurch werden unerwünschte Nebenreaktionen des Acroleins weitgehend vermieden und das Zwischenprodukt, wie auch dessen Umsetzungsprodukt mit Phenylhydrazin fallen mit hoher Ausbeute in hoher Reinheit an.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanalphenylhydrazon durch Addition eines Acylamidomalonesters an Acrolein in Gegenwart eines Katalysators und anschliessende Umsetzung des gebildeten 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanals mit Phenylhydrazin, dadurch gekennzeichnet, dass man die Addition des Acylamidomalonesters in Gegenwart mindestens eines Alkalisalzes einer Carbonsäure als Katalysator vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Alkalisalz einer Carbonsäure mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Natrium- und/oder Kaliumacetat verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den Katalysator in einem Mengenanteil von 3 bis 20 g pro Mol eingesetztem Acylamidomalonester verwendet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanalphenylhydrazon durch Addition eines Acylamidomalonesters an Acrolein in Gegenwart eines Katalysators und anschliessende Umsetzung des gebildeten 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanals mit Phenylhydrazin.

Es sind bereits zahlreiche Verfahren zur Herstellung von 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanalphenylhydrazon – eines wichtigen Zwischenprodukts bei der Tryptophansynthese nach Warner und Moe – bekannt, die sich im wesentlichen durch die Bedingungen bei der Michael-Addition des Acylamidomalonesters an das Acrolein unterscheiden:

In J. Am. Chem. Soc. 70 (1948), Seiten 2763 ff., wird die Michael-Addition in Gegenwart von Natriumalkoholaten beschrieben. Im günstigsten Falle – Verwendung von Benzol als Lösungsmittel und Natriummetholat als Katalysator – beträgt die Ausbeute an Phenylhydrazon 87%.

In Bull. Agr. Chem. Soc. Japan 21 (1957), Seiten 58 ff., wird die Michael-Addition in Gegenwart von Natriummetholat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcyanid, Bariumhydroxid, Di- und Triäthylamin oder basischen Ionenaustauscherharzen beschrieben. Die Ausbeute an Phenylhydrazon beträgt 60 bis 77%.

In der DE-AS 21 34 360 wird die Michael-Addition in wässriger Suspension in Gegenwart von Natriumhydroxid beschrieben. Die Ausbeute an Phenylhydrazon soll quantitativ sein, es entsteht jedoch ein stark verunreinigtes Produkt.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Addition des Acylamidomalonesters in Gegenwart mindestens eines Alkalisalzes einer Carbonsäure als Katalysator vornimmt.

Im Gegensatz zu den bei den bekannten Verfahren verwendeten stark basischen Katalysatoren sind die Alkalisalze von Carbonsäuren keine für die Michael-Addition typischen Katalysatoren. Obwohl sie die Addition von Acylamidomalonestern an Acrylnitril oder an Acrylsäureester nicht zu katalysieren vermögen, bewirkt ihre Gegenwart überraschenderweise einen hohen Umsatz bei der Addition an Acrolein. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der beim erfindungsgemässen Verfahren zu verwendenden Katalysatoren ist ihre im Vergleich mit typischen bekannten Katalysatoren für die Michael-Addition geringere Basizität. Dadurch werden unerwünschte Nebenreaktionen des Acroleins weitgehend vermieden und das 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanal bzw. dessen Phenylhydrazon fallen in hoher Reinheit an.

Für das erfindungsgemässe Verfahren besonders geeignete Katalysatoren sind die Alkalisalze von Carbonsäuren mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Lithium-, Natrium- und/oder Kaliumsalze von gesättigten Fettsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure oder Caprylsäure, oder der Benzoesäure.

Besonders bevorzugt werden das Natrium- und/oder Kaliumacetat. Die Katalysatoren können einzeln oder im Gemisch eingesetzt werden. Zur Erzielung einer ausreichenden Reaktionsgeschwindigkeit ist es zweckmässig, die Katalysatoren in einer Menge von mindestens etwa 3 g pro Mol eingesetztem Acylamidomalonester zu verwenden. Eine Erhöhung der Katalysatormenge über etwa 20 g pro Mol eingesetztem Acylamidomalonester bringt kaum noch erkennbare Vorteile und dürfte infolgedessen unwirtschaftlich sein.

Als Acylamidomalonester wird der Acetamidomalon säurediäthylester bevorzugt. Die Addition an das Acrolein wird vorteilhafterweise in Alkoholen oder Gemischen aus Alkoholen und Wasser als Lösungsmittel vorgenommen, wobei Methanol oder Äthanol und deren Gemische mit Wasser besonders geeignet sind. Sofern der zu verwendende Katalysator in dem verwendeten Lösungsmittel nur schwer löslich ist, wird er zweckmässigerweise als Lösung in Wasser zugesetzt. Wenn eine verlängerte Reaktionszeit in Kauf genommen wird, kann die Michael-Addition auch in wässriger Suspension durchgeführt werden.

Die exotherme Additionsreaktion wird zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen +5 und 40°C, vorzugsweise bei 10 bis 25°C, vorgenommen.

Das bei der Michael-Addition gebildete 4-Acylamido-4,4-dicarbalkoxy-butanol kann in an sich bekannter Weise in schwach saurer, z.B. essigsaurer, Lösung mit Phenylhydrazin umgesetzt werden. Das gebildete Phenylhydrazon kann, beispielsweise durch Filtration, isoliert werden. Es kann jedoch auch ohne Zwischenisolierung mit wässriger Schwefelsäure zu Skatylacylamidomalonester – der nächsten Stufe der Tryptophansynthese nach Warner und Moe – cyclisiert werden.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

In einem Rührkolben mit Zulauf, Thermometer und Rückflusskühler werden 0,5 Mol (108,6 g) Acetamidomalon säurediäthylester, 10 g Natriumacetat ($\text{NaAc} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) und 190 ml Methanol vorgelegt. 0,525 Mol (29,4 g) Acrolein werden innerhalb von 45 Minuten eingerührt, wobei die Temperatur durch gelegentliches Kühlen bei 15 bis 25°C gehalten wird. 75 Minuten Nachreaktion der klaren, farblosen Lösung bei ca. 20°C. Nach Zugabe von 25 ml Eisessig und 0,525 Mol (56,8 g) Phenylhydrazin steigt die Temperatur bis ca. 25°C an. Nach 10 bis 20 Minuten wird 1 Stunde lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 15°C wird abgesaugt und erst mit wenig kaltem Methanol, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Ausbeute an farblosem, reinem 4-Acetamido-4,4-dicarbäthoxybutanalphenylhydrazon beträgt 176,5 g, entsprechend 97,2% der Theorie. Schmelzpunkt 138–139°C.

Beispiel 2

In einem Rührkolben mit Zulauf, Thermometer und Rückflusskühler werden 0,5 Mol (108,6 g) Acetamidomalon säurediäthylester, 8 g Kaliumacetat und 200 ml 70%iger wässriger Methylalkohol vorgelegt. 0,525 Mol (29,4 g) Acrolein werden in drei Portionen innerhalb 30 Minuten eingerührt. Die Reaktionstemperatur wird zwischen 10 und 25°C gehalten. 75 Minuten Nachreaktion bei 20°C. Die Umsetzung mit Phenylhydrazin und die Isolierung erfolgt wie in Beispiel 1. •

Die Ausbeute beträgt 174,9 g farbloses Produkt, entsprechend 96,3% der Theorie. Schmelzpunkt 137°C.

Beispiel 3

In einem Rührgefäß werden 0,25 Mol (54,3 g) Acetamidomalonsäurediäthylester, 5 g Natriumacetat (in 5 ml Wasser gelöst) und 100 ml Äthylalkohol vorgelegt. Innerhalb einer Stunde werden 0,255 Mol (14,3 g) Acrolein eingerührt, wobei die Temperatur bei 15 bis 25°C gehalten wird. 75 Minuten Nachreaktion bei ca. 20°C. In die farblose Lösung werden 12 ml Eisessig und 0,25 Mol (27,0 g) Phenylhydrazin eingegossen und nach 20 Minuten wird 1 Stunde lang auf 75°C erwärmt. Das gebildete Phenylhydrazon wird ohne Isolierung weiterverarbeitet und durch Erhitzen mit wässriger Schwefelsäure cyclisiert. Anfangs wird hierbei Äthylalkohol abdestilliert, dann wird unter Rückfluss gekocht.

Die Ausbeute an hellbraunem Skatylacetamidomalonester beträgt 76,8 g, entsprechend 88,7% der Theorie. Schmelzpunkt 151–153°C.

Beispiel 4

In einem Rührkolben mit Zulauf, Thermometer und Rückflusskühler werden 0,5 Mol (108,6 g) Acetamidomalonsäure-

diäthylester, 2 g Natrium-n-butyrate und 200 ml Methanol vorgelegt. 0,525 Mol (29,4 g) Acrolein werden innerhalb 45 Minuten eingerührt. Die Temperatur wird zwischen 20 und 25°C gehalten. 2 Stunden Nachreaktion bei 25°C.

5 Die Umsetzung mit Phenylhydrazin und die Isolierung erfolgt wie in Beispiel 1.

Die Ausbeute an farblosem Phenylhydrazon beträgt 176 g, entsprechend 96,9% der Theorie. Schmelzpunkt 138–139°C.

Beispiel 5

10 In einem Rührkolben mit Zulauf, Thermometer und Rückflusskühler werden 0,5 Mol (108,6 g) Acetamidomalonsäurediäthylester, 7,5 g Lithiumbenzoat und 200 ml Methanol vorgelegt. 0,525 Mol (29,4 g) Acrolein werden innerhalb 45 Minuten in drei Portionen eingerührt, wobei die Temperatur bei 15 bis 25°C gehalten wird. 1 Stunde Nachreaktion bei 20°C.

Die Umsetzung mit Phenylhydrazin und die Isolierung erfolgt wie in Beispiel 1.

20 Die Ausbeute an farblosem Phenylhydrazon beträgt 173,2 g, entsprechend 95,4% der Theorie. Schmelzpunkt 137–138°C.