



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

233734

(11) (12)

(22) Přihlášeno 30 09 82
(21) (PV 6985-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 01 10 81
(6320/81) Švýcarsko

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/72

(40) Zveřejněno 17 07 84

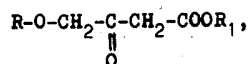
(45) Vydáno 15 08 86

(72) Autor vynálezu ABÄCHERLI CLAUDIO dr., VISP (Švýcarsko)

(73) Majitel patentu LONZA A.G., GAMPOL/WALLIS (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetoctové

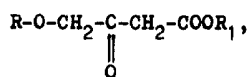
Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxy-
acetoctové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-chloracetoctové, popřípadě kyseliny 4-bromacetoctové, s alkoholáty alkalických kovů v rozpouštědle, spočívá v tom, že se 1 ekvivalent esteru kyseliny 4-chloracetoctové, popřípadě kyseliny 4-bromacetoctové, nechá reagovat se 2 až 10 ekvivalenty alkoholátu alkalického kovu v aprotickém rozpouštědle při teplotách 60 až 80 °C.

Uvedené estery mají použití ve výrobě farmaceutik, barviv a optických vyjasňovacích prostředků.

Vynález se týká způsobu výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetocetové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-chloracetocetové, popřípadě 4-bromacetocetové, s alkoholáty alkalických kovů v aprotickém rozpouštědle.

Uvedené estery mají použití ve výrobě farmaceutik, barviv a optických vyjasňovacích prostředků.

Je známo, že ester kyseliny 4-ethoxyacetocetové lze vyrábět reakcí methylesteru 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 dá vyrábět kondenzací methoxyacetylchloridu s ethylterc. butylesterem kyseliny malonové, následujícím zmydelněním a dekarboxylací (J. Amer. Chem. Soc., 70, 1948, str. 500). Výtěžky dosažené při tomto způsobu se pohybují okolo 11, 21, popřípadě 40 %.

Pokusy vyrobit ester kyseliny 4-ethoxyacetocetové z esteru kyseliny 4-chloracetocetové s ekvimolárními 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 reakcí 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. Nedostatkem tohoto způsobu je to, že vyžaduje reakčních dob 24 až 72 hodin a reakce se musí provádět ve velkém množství rozpouštědla.

Podle T. Kato (J. Chem. Soc., Perkin 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-bromacetocetové se 2,2 ekvivalenty natriummethylátu. Jako rozpouštědla se používá velkého množství ethenolu, přičemž výtěžky jsou svými 47 % velmi skrovné.

Vynález si klade za základní úlohu nalézt způsob výroby až dosud těžko dostupného esteru kyseliny 4-alkoxyacetocetové, který by umožňoval při jednoduchém provedení a krátké reakční době dosahovat vysokých výtěžků.

Podstata výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetocetové shora uvedeného obecného vzorce způsobem podle tohoto vynálezu je v tom, že se 1 ekvivalent esteru kyseliny 4-chloracetocetové, popřípadě kyseliny 4-bromacetocetové, nechá reagovat se 2 až 10 ekvivalenty alkoholátu alkalického kovu v aprotickém rozpouštědle při teplotách 60 až 80 °C.

Pracuje se tedy v nepřítomnosti alkoholu. Jako aprotických rozpouštědel se používá rozpouštědel s vysokým donorovým číslem.

Rozpouštědla vhodná pro postup podle vynálezu mohou být definována donorovým číslem, jakožto fyzikální konstantou. Donorové číslo je definováno jako fyzikální konstanta rozpouštědel v publikaci V. Gutmanna: Coordination Chemistry in Non-Aqueous Solutions, Springer Verlag, Wien-New York, 1968, jako

$$\text{DN}_{\text{SbCl}_5} = -\Delta H_D \cdot \text{SbCl}_5,$$

tj. donorové číslo (Donor Number) DN_{SbCl_5} je negativní reakční enthalpie rozpouštědla s donory s chloridem antimonitickým, měřeno v 1,2-dichlorethanu. S výhodou se používají rozpouštědla definována velkým donorovým číslem, nejlépe více než 11.

Takovými rozpouštědly jsou například dimethylsulfoxid, dimethylformamid, formamid, N-methylformamid, N-methylpropionamid, dioxan, tetrahydrofuran, především však acetonitril nebo propionitril.

Množství aprotického rozpouštědla není kritické, má však být s výhodou alespoň tak velké, aby se reakční směs dala i nadále míchat.

Při práci s uvedenými aprotickými rozpouštědly se získají bezbarvé až slabě nažloutlé surové produkty.

Alkoholát alkalického kovu se používá v množství 2,0 až 10 molů, s výhodou pak v množství 2 až 3 molů na 1 mol esteru kyseliny 4-halogenacetové.

Reakční teplota se pohybuje při postupu v rozmezí 60 až 80 °C.

Jako alkoholátů alkalických kovů se s výhodou používá sodných a draselných solí. Jako složky alkoholů se mohou používat všechny, které se odvozují od alifatických alkoholů, s výhodou pak ty, které mají v molekule 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž mohou mít rovný nebo rozvětvený řetězec. Takovými alkoholy jsou například methanol, ethanol, butanol, sekbutanol, propanol, isopropylalkohol apod.

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

Způsobem podle vynálezu se vyrábějí estery shora uvedeného obecného vzorce, v němž R a R_1 jsou alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, s rovným nebo rozvětveným řetězcem. Podstatným znakem substituentů musí být podmínka, že tyto nereagují v silně zásaditém prostředí.

Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodným pro výrobu esterů kyseliny 4-alkoxyacetové, u kterých 4-alkoxy skupina a alkoholická skupina esteru jsou stejné. Jestliže se tohoto způsobu použije pro výrobu esterů kyseliny 4-alkoxyacetové, u kterých se alkoxy skupina liší od alkoholické skupiny esterů, lze získat reesterifikací směs esterů.

Reakce podle vynálezu vyžaduje pouze krátkou dobu ke svému průběhu. S výhodou lze reakci provádět během 20 až 40 minut. Z reakční směsi vzniklé po reakci se ester kyseliny 4-alkoxyacetové získá následujícím postupem:

Reakční směs se za míchání uvádí do předlohy s octovou vodou chlazenou v ledové lázni, připravené například z ledové kyseliny octové a vody. Při tom ledová kyselina octová slouží výhradně jako pufr pro zabrazení velkému kolísání pH. Množství vody se s výhodou nastaví tak, aby nedošlo k žádnému vysrážení chloridu sodného. Jinak má být přítomno jen tolik vody, aby ještě docházelo k dělení fází.

Současně s přidáním reakční směsi se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková tak dlouho, pokud se nedosáhne hodnoty pH 4,5 až 8, na konci neutralizace $6 \pm 1,0$.

Tato zneutralizovaná směs se nechá stát, obě vzniklé fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje aprotickým rozpouštědlem, s výhodou acetonitrilem, a obě fáze se spojí. Z těchto organických fází se ester kyseliny 4-alkoxyacetové získá destilací.

V následujících příkladech konkrétních provedení je způsob podle vynálezu blíže objasňován.

P ř í k l a d 1

77,4 g natriummethylátu (97%) se suspenduje ve 100 g acetonitrilu při teplotě místnosti. K této intenzívně míchané suspenzi se přikape pomocí kepací nálevky s počítačem kapek během 5 až 60 minut pod atmosférou dusíku 101,9 g 97% methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové (2,18 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové). Teplota se zvýší a udržuje se chlazením na 68 až 70 °C.

Jakmile ustane vývoj tepla, odpojí se chladicí voda a místo ní se zahřívá vodou teplou 70 °C. Kašovitá, hořčicově žlutá reakční směs se míchá dále 24 až 25 minut při 70 °C a potom se pomalu vlije za míchání do roztoku sestávajícího ze 6 g ledové kyseliny octové a 215 g vody chlazené v ledové lázni. Současně se nechá z byrety přikapávat 37,4% kyselina chlorovodíková. Při tom se hodnota pH udržuje pomocí skleněné elektrody na 4,5 až 8.

Na konci neutralizace je hodnota pH $6,1 \pm 0,1$. K neutralizaci se spotřebuje 56,4 ml kyseliny chlorovodíkové (37%). Během neutralizace se teplota udržuje na 30 až 35 °C. Neutralizační směs se převede do dělicí nálevky. Po krátkém stání se vrstvy rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje jednou 200 ml a potom dvakrát vždy 100 ml acetonitrilu. Spojené organické fáze se odpaří v rotační odparce při 30 až 35 °C a tlaku asi 2,67 kPa až do konstantní hmotnosti. Odpařené rozpouštědlo se regeneruje a použije pro další vsázku. Surový produkt se destiluje za sníženého tlaku 0,067 až 0,199 kPa/90 °C. Získá se methylester kyseliny 4-methyloxyacetocetové ve výtěžku 91,7 %, vztaženo na vsazený chlorester. Obsah produktu činí 98,8 %.

P ř í k l a d 2

Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladě 1, se uvede do reakce 108,6 g ethylesteru kyseliny 4-chloracetocetové ve 143 g acetonitrilu se 103,6 g natriummethylátu (2,3 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové). Získá se ethylester kyseliny 4-ethoxyacetocetové ve výtěžku 90,4 %, vztaženo na vsazený ethylester kyseliny 4-chloracetocetové. Obsah produktu činí 98,5 %.

P ř í k l a d 3

Stejným způsobem, jak bylo popsáno v příkladě 1, se nechá reagovat 101,9 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové ve 180 ml acetonitrilu s 84,6 g natriummethylátu (2,31 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové) při teplotě 60 °C. Výtěžek je 88,0 %, obsah produktu 98,9 %.

P ř í k l a d 4

Postupuje se jako v příkladě 1 (2,18 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové), avšak reakce se provádí při teplotě 80 °C. Výtěžek je 83,9 %, obsah produktu 98,9 %.

P ř í k l a d 5

Postupuje se jako v příkladě 1 (2,18 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové), avšak jako rozpouštědla se použije 117 g propionitrilu. Výtěžek je 90,3 %, obsah produktu 99,1 %.

Příklad 6

Postupuje se jako v příkladě 1 (2,18 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové), avšak jako rozpouštědla se použije 116 g isobutylnitrilu. Výtěžek je 78,7 %, obsah produktu 97,6 %.

Příklad 7

Způsobem popsaným v příkladě 1 se uvede v reakci 101,9 g methylesteru kyseliny 4-chloracetocetové ve 150 ml tetrahydrofuranu jako rozpouštědla s 86,4 g natriummethylátu (2,36 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové). Výtěžek je 83 %, obsah produktu 99,1 %.

Příklad 8

Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladě 1, se uvede v reakci 130,0 g butylesteru kyseliny 4-chloracetocetové se 147,4 g natriumbutylátu (2,27 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové). Výtěžek je 88,9 %, obsah produktu 97,8 %.

Příklad 9

120,8 g natriummethylátu (97 %) se suspenduje ve 151,4 g acetonitrilu při teplotě místnosti. K této dobře míchané suspenzi se přikape pomocí kapací nálevky pod atmosférou dusíku 201,7 g 36,7 % methylesteru kyseliny 4-bromacetocetové (2,15 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-bromacetocetové). Teplota stoupne a chlazením se udržuje na 69 až 71 °C. Jakmile ustane vývin tepla, přeruší se chlazení a směs se zahřívá topným médiem zahříváním na 70 °C. Kašovitá reakční směs se míchá dále 23 minut při 70 °C a potom se pomalu vlije do roztoku 9,1 g ledové kyseliny octové v 325 g vody chlazeného ledovou lázní, za stálého míchání.

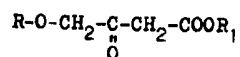
Současně se z byřety přikapává 37,4 % kyselina chlorovodíková. Na konci neutralizace je hodnota pH $6,0 \pm 0,1$. K neutralizaci se spotřebuje 87,3 ml kyseliny chlorovodíkové. Během neutralizace se udržuje teplota na 28 až 33 °C. Neutralizovaná směs se vlije do dělicí nálevky. Po krátkém stání se oddělí 2 fáze. Vodná vrstva se extrahuje jednou 300 ml a potom dvakrát vždy 150 ml acetonitrilu. Spojené organické fáze se odpaří v rotační odparce při teplotě 30 až 35 °C a za sníženého tlaku 28 kPa až do konstantní hmotnosti. Odpařené rozpouštědlo se regeneruje a použije se v další vsázce. Surový produkt se destiluje při 0,67 až 2 kPa při 90 °C. Získá se methylester kyseliny 4-methoxyacetocetové ve výtěžku 92,4 %, vztaženo na vsazený methylester kyseliny 4-bromacetocetové. Obsah produktu činí podle plynové chromatografické analýzy 98,3 %.

Příklad 10

Způsobem popsaným v příkladě 9 se uvede v reakci 128,4 g n-butylesteru kyseliny 4-chloracetocetové ve 100 g acetonitrilu se 165,2 g natriumbutylátu (2,6 molu alkoholátu alkalického kovu na 1 mol esteru kyseliny 4-chloracetocetové) při teplotě 75 °C. Po neutralizaci, zpracování a destilaci získá se n-butylester kyseliny 4-butyloxyacetocetové ve výtěžku 82,4 %, vztaženo na nasezený n-butylester kyseliny 4-chloracetocetové. Obsah produktu činí podle plynové chromatografické analýzy 97,3 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby esterů kyseliny 4-alkoxyacetocetové obecného vzorce



ve kterém R a R₁ znamenají alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí odpovídajících esterů kyseliny 4-chloracetocetové, popřípadě 4-bromacetocetové, s alkoholáty alkalických kovů v rozpouštědle, vyznačující se tím, že se 1 ekvivalent esteru kyseliny 4-chloracetocetové, popřípadě kyseliny 4-bromacetocetové, nechá reagovat se 2 až 10 ekvivalenty alkoholátu alkalického kovu v aprotickém rozpouštědle při teplotách 60 až 80 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako aprotického rozpouštědle používá acetonitrilu nebo propionitrilu.