

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

## 748-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.03.96, 30.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/0655, 96/1087**

(33) Země priority: **CH, CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**  
**(Věstník č. 5/98)**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 C 67/48**

(71) Přihlášovatel:

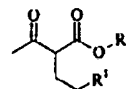
LONZA AG, Gampel/Wallis (Dir.: Basel), CH;

(72) Původce:

Jackson Barry Dr., Brig-Glis, CH;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc.,  
Neústupného 1832/22, Praha 5, 15500;

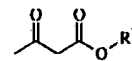
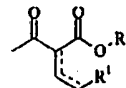


(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby čistých alkylesterů kyseliny  
alkylacetocetové**

(57) Anotace:

Je popsán způsob čištění alkylesterů kyseliny alkylacetocetové obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> znamená C<sub>1-10</sub>-alkylskupinu a R<sup>2</sup> znamená C<sub>1-4</sub>-alkylskupinu. Při postupu se alkylester kyseliny alkylacetocetové, který jako nečistoty obsahuje alkylester kyseliny alkenylacetocetové obecného vzorce II, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají jmenovaný význam, a/nebo další vedlejší produkty, převede esterem obecného vzorce III, kde R<sup>2</sup> má jmenovaný význam, v přítomnosti báze na meziprodukt, který se oddělí.

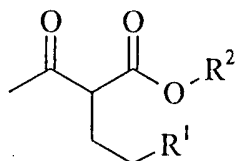


CZ 748-97 A3

# Způsob výroby čistých alkylesterů kyseliny alkylacetoctové

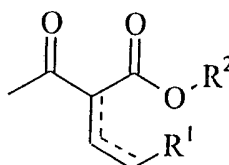
## Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu výroby čistých esterů kyseliny alkylacetoctové obecného vzorce I



(I)

kde R<sup>1</sup> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylskupinu a R<sup>2</sup> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylskupinu, z alkylesterů kyseliny alkylacetoctové, které jako nečistoty obsahují alkylester kyseliny alkenylacetoctové obecného vzorce II



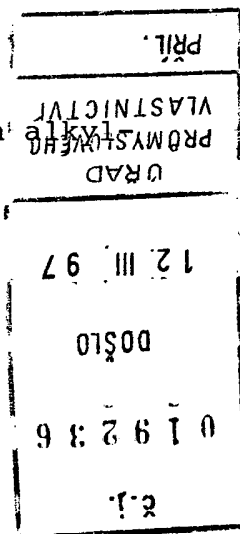
(II)

kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají jmenovaný význam, a/nebo další vedlejší produkty.

## Dosavadní stav techniky

Alkylestery kyseliny alkylacetoctové jsou důležité meziprodukty pro výrobu farmaceutik. Například je methylester kyseliny hexylacetoctové důležitý meziprodukt pro výrobu tetrahydrolipstatinu (Helv.Chim.Acta, sv. 70, (1987), 196-200).

Známa je např. výroba methylesteru kyseliny hexylacetoctové z hexanalů a methylesteru kyseliny acetoctové. Při tom se nechá reagovat hexanal a methylester kyseliny acetoctové např. klasickou Knoevenagelovou reakcí (srovnej např. Organikum, 1976,



str. 571) za vzniku methylesteru kyseliny hexenylacetoctové, který se pak v přítomnosti vodíku a hydrogenačních katalyzátorů hydrogenuje na konečný produkt (DE-A 20 60 443).

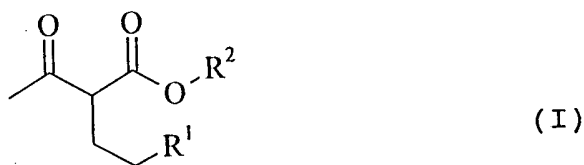
Takový způsob je však nevýhodný v tom, že je methylester kyseliny hexylacetoctové znečištěn těžce oddělitelným methylesterem kyseliny hexenylacetoctové.

#### Podstata vynálezu

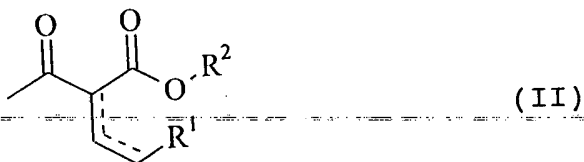
Úkolem předloženého vynálezu bylo tedy poskytnout jednoduchý způsob čištění pro alkylester kyseliny alkylacetoctové, při kterém se docílí vysoká čistota.

Tento úkol se řeší způsobem čištění podle nároku 1.

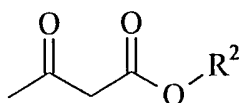
Podle vynálezu se alkylester kyseliny alkylacetoctové obecného vzorce I



kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají jmenovaný význam, z alkylesteru kyseliny alkylacetoctové, který je znečištěn alkylesterem kyseliny alkenylacetoctové obecného vzorce II



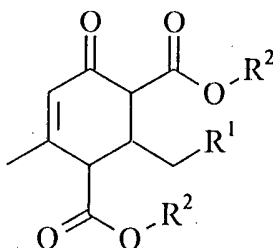
kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají jmenovaný význam, a/nebo dalšími vedlejšími produkty, čistí tím způsobem, že se alkylester kyseliny alkenylacetoctové obecného vzorce II převede pomocí esteru obecného vzorce III



(III)

kde  $R^2$  má jmenovaný význam, v přítomnosti silné báze, na meziproduct, který se oddělí.

Převedení alkylesteru kyseliny alkenylacetoctové na meziproduct lze provést známou Michaelovou reakcí (srovnej např. Organikum, 1976, str. 632). Jako meziproduct se účelně získá sloučenina obecného vzorce IV



(IV).

Zbytek  $R^1$  znamená  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl jako například methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl nebo decyl. Výhodně znamená  $R^1$  butyl nebo hexyl. Zbytek  $R^2$  znamená  $C_1$ - $C_4$ -alkyl jako methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, t-butyl nebo i-butyl, výhodně methyl.

Estery obecného vzorce III, jako např. methylester kyseliny acetoctové jsou komerční sloučeniny.

Jako silné báze se mohou použít alkoholáty alkalických kovů. Jako alkoholát alkalického kovu lze použít methanolát, ethanolát, propanolát nebo butanolát sodný nebo draselný. Účelně se používá alkoholát alkalického kovu, který odpovídá esteru, výhodně má silná báze hodnotu  $pK_a$  větší než 8.

Účelně se silná báze používá ve stejných molárních množstvích jako v produktu se vyskytující nečistota (alkylester kyseliny alkenylacetoctové).

Účelně se přeměna alkylesteru kyseliny alkenylacetoctové (vzorec II) s esterem obecného vzorce III provádí při teplotě od 50 do 150 °C, výhodně při teplotě od 80 do 110 °C.

Po obvyklé reakční době od 1 do 5 hod. se získá sloučenina obecného vzorce IV nebo její dekarboxyalkylované deriváty.

Meziprodukty obecného vzorce IV se pak účelně oddělí destilací.

Destilace se výhodně provádí za sníženého tlaku.

Tímto způsobem se získají čisté alkylestery kyseliny alkylacetoctové, které jsou znečištěny méně než 0,4 % alkylesteru kyseliny alkenylacetoctové.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

#### Výroba methylesteru kyseliny 2-hexylacetoctové

Reakční směs z kondenzace methylesteru kyseliny acetoctové (193,5 g) a hexanalu (151,8 g) za katalýzy piperidinem se hydrogenovala v autoklávu při 50 °C vodíkem a katalýzou Pd/C. Po skončení hydrogenace a odfiltrování Pd/C katalyту se dvoufázová směs zahušťovala při tlaku 1,5 kPa a teplotě 70 °C. Zbytek (262 g) ještě obsahoval 1,2 % methylesteru kyseliny 2-hexenylacetoctové.

Pak se adoval methylester kyseliny acetoctové (3,14 g) a methanolát sodný (1,46 g 5,4 molárního roztoku) a tato směs se zahřála na 90 °C během 5 hodin. Na konci tohoto postupu se ještě naměřilo 0,39 % methylesteru kyseliny 2-hexenylacetoctové. Surový produkt se pak při vysokém vakuu (0,3-0,4 kPa) destiloval na tenkovrstevném odpařováku. Destilát methylesteru kyseliny 2-hexylacetoctové (240,9 g), s obsahem 97,8 %, obsahoval ještě 0,26 % methylesteru kyseliny 2-hexenylacetoctové.

## Příklad 2

### Výroba methylesteru kyseliny 2-butylnacetoctové

Reakční směs z kondenzace methylesteru kyseliny acetoctové (1,65 mol) a butyraldehydu (1,5 mol) za katalýzy piperidinem se hydrogenovala v autoklávu při 50 °C vodíkem a katalyzou Pd/C. Po skončení hydrogenace a odfiltrování Pd/C katalyту se dvoufázová směs zahušťovala při tlaku 1,5 kPa a teplotě 70 °C. Zbytek (246,33 g) ještě obsahoval 2,16 % methylesteru kyseliny 2-butenylacetoctové a 5,0 % methylesteru kyseliny acetoctové.

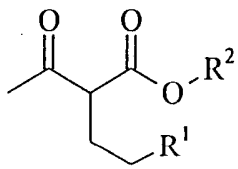
K tomu se adoval methanolát sodný (5,32 g 5,4 molárního roztoku) a tato směs se zahřála na 90 °C během 4 hodin. Na konci tohoto postupu se ještě naměřilo 0,16 % methylesteru kyseliny 2-butenylacetoctové. Surový produkt se pak při vysokém vakuu (0,3-0,4 kPa) destiloval na tenkovrstevném odpařováku. Destilát methylesteru kyseliny 2-butylnacetoctové (217,93 g), s obsahem 94,4 %, obsahoval méně než 0,1 % methylesteru kyseliny 2-butenylacetoctové.

Produkt bylo možné získat ve výtěžku 72 % vztaženo na butanol a o čistotě 99,8 %. Po jednoduchém frakcionačním postupu byl obsah methylesteru kyseliny 2-butenylacetoctové menší než 0,1 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

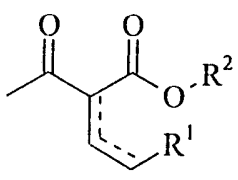
PRÍL.  
 VLASTNICTV  
 PRŮMYŠLOVÉHO  
 ÚŘADU  
 12 III 97  
 00510  
 0 1 9 2 3 6  
 2.1.

1. Způsob výroby čistých alkylesterů kyseliny alkylacetoctové obecného vzorce I



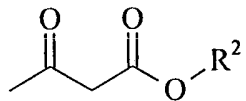
(I),

kde R<sup>1</sup> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylskupinu a R<sup>2</sup> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylskupinu, z alkylesterů kyseliny alkylacetoctové, které obsahují alkylester kyseliny alkenylacetoctové obecného vzorce II



(II),

kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají jmenovaný význam, a/nebo další vedlejší produkty, vyznačující se tím, že se alkylester kyseliny alkenylacetoctové <sup>obecně</sup> vzorce II převede esterem obecného vzorce III



(III),

kde R<sup>2</sup> má jmenovaný význam, v přítomnosti silné báze, na meziprodukt, který se oddělí.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako silná báze použije alkoholát alkalického kovu.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako ester obecného vzorce III použije methylester kyseliny acetoctové.
4. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se přeměna alkylesteru kyseliny alkenylacetoctové <sup>obecného</sup> vzorce II s esterem obecného vzorce III provádí při teplotě od 50 do 150 °C.