

**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

203 906Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 69/66
C 07 C 69/72**MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

in der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

1)	AP C 07 C/ 2435 211	(22)	27.09.82	(44)	09.11.83
1)	6321/81	(32)	01.10.81	(33)	CH

- 1) siehe (73)
 2) GRETH, ERICH, DR. DIPL.-ING. CHEM.; CH;
 3) LONZA AG, GAMPEL/WALLIS, CH
 4) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1521055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-ALKOXYACETESSIGESTERN

7) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigestern. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der bisher schwer zugänglichen 4-Alkoxyacetessigestern zu finden, das hohe Ausbeuten bei einfacher Durchführung und kurzer Reaktionszeit gestattet. Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigestern mit einer bei erhöhter Temperatur hochkonzentrierten Lösung von Alkalialkoholat in Alkohol, wobei pro Mol 4-Halogenacetessigestern mindestens 2,8 Mol Alkoholat verwendet wird, bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Das Alkalialkoholat wird in Konzentrationen von 10 Gew.-% bis gegen 40 Gew.-% eingesetzt, vorzugsweise 20–35 Gew.-%.

Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigsäureestern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigestern.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, 4-Ethoxyacetessigester durch Reaktion von Bromessigester und Ethoxyessigester mit Zink (J.Amer.Chem. Soc., 68, 1946, 2392) oder durch Reaktion von Ethoxyessigester mit Essigester in Gegenwart von Natrium (Chem.Abstr., 43, 1949, 2625e) herzustellen. Es ist auch bekannt, den 4-Methoxyacetessigester durch Kondensation von Methoxyacetylchlorid mit Malonsäureäthyltertiärbutylester mit nachfolgender Verseifung und Decarboxylierung herzustellen (J.Amer.Chem.Soc., 70, 1948, S.500). Die nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten liegen bei 11,21 bzw. 40 %.

Versuche, 4-Ethoxyacetessigester aus 4-Chloracetessigester mit äquimolaren Mengen Na-Alkoholaten in Alkohol herzustellen, schlugen zunächst fehl. Anstelle des erwarteten 4-Ethoxyacetessigesters wurde nämlich Succinylbernsteinsäureester erhalten (Bull.Soc.Chim.France, 4.Serie, 29, 1921, S.402-406).

Nach Schweizer Patent 562 191 ist es dann doch gelungen, 4-Alkoxyacetessigester aus den 4-Halogenessigestern mit Alkalialkoholaten herzustellen, wenn man in einem Gemisch

von Alkohol und aprotischem Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen von 15 bis 30°C arbeitet. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass Reaktionszeiten von 24 bis 72 Stunden benötigt werden und die Reaktion in einer grossen Menge des Lösungsmittelgemisches durchgeführt werden muss. Ausserdem erschwert Dimethylsulfoxid die Isolation der 4-Alkoxyacetessigester.

Nach T. Kato (J.Chem.Soc., Perkin I, 529 (1979)) ist es bekannt, 4-Ethoxyacetessigester aus 4-Bromacetessigester herzustellen. Dabei wird 1 Äquivalent 4-Bromacetessigester mit 2,2 Äquivalenten Natriumethylat umgesetzt. Als Lösungsmittel dienen grosse Mengen Ethanol, die Ausbeuten sind mit 47 % sehr bescheiden.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der bisher schwer zugänglichen 4-Alkoxyacetessigester zu finden, das hohe Ausbeuten bei einfacher Durchführung und kurzer Reaktionszeit gestattet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mit einer bei erhöhter Temperatur hochkonzentrierten Lösung von Alkalialkoholat in Alkohol, wobei pro Mol 4-Halogenacetessigester minde-

stens 2,8 Mol Alkoholat verwendet wird, bei erhöhter Temperatur umgesetzt.

Das Alkalialkoholat wird in Konzentrationen von 10 Gew.-% bis gegen 40 Gew.-% eingesetzt, vorzugsweise 20 - 35 Gew.-%.

Diese Angaben bedeuten Gew.-% in der Lösung bei Beginn der Reaktion.

Bei den niederen Alkoholen (Methanol/Ethanol) handelt es sich um richtige Lösungen, bei höheren Alkoholen können auch Lösungen eingesetzt werden, die noch ungelöstes Alkoholat enthalten (Suspension).

Der Konzentrationsbereich ist nach unten durch die abfallende Ausbeute begrenzt und nach oben im wesentlichen durch die Rührbarkeit des Reaktionsgemisches. Bei der Reaktion entsteht Alkalihalogenid, welches als Feststoff ausfällt; bei zu konzentrierter Arbeitsweise führt das ausgefallene Alkalihalogenid zu unrührbaren Reaktionsgemischen.

Solche konzentrierte Alkoholatlösungen können so erhalten werden, dass man das entsprechende Alkalimetall vorlegt und den Alkohol langsam zudosiert und endlich noch auf eine Temperatur von 50 - 120°C erhitzt, bis alles Metall gelöst ist. Solche konzentrierte Alkoholatlösungen können aber auch hergestellt

werden durch Auflösen oder Suspendieren von festem Alkalialkoholat im entsprechenden Alkohol.

Die Temperatur zum Auflösen von Alkalimetall oder Alkalialkoholat beträgt ca. 50 - 120°C. Bei tieferer Temperatur werden keine für die Reaktion ausreichenden Konzentrationen erreicht, bei höheren besteht die Gefahr der Zersetzung. Bei Methanol und Ethanol wird vorzugsweise bei Rückflusstemperatur gearbeitet.

In diese gesättigte Alkalialkoholatlösung wird der 4-Halogenacetessigester eindosiert.

Als Reaktionstemperatur wählt man vorzugsweise die gleiche Temperatur, bei der man die Herstellung der Alkalialkoholatlösung betrieben hat, doch ist dies nicht zwingend.

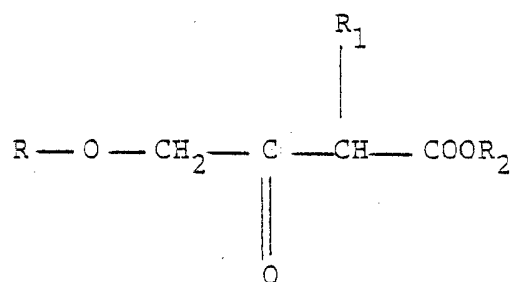
Nach unten ist die Reaktionstemperatur begrenzt durch steigende Reaktionszeiten sowie durch die sinkende Löslichkeit der Alkalialkoholate, nach oben durch mögliche Zersetzung von Edukten oder Produkten. Bei Reaktionen in Methanol oder Ethanol ist Rückflusstemperatur optimal.

Die Reaktionszeit beträgt zweckmässig 15 Minuten bis mehrere Stunden (in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur), vorzugsweise 30 Minuten bis 1 Stunde.

Das Alkalialkoholat wird vorteilhaft in Mengen von über 2,8 Mol, vorzugsweise 3 bis 4 Mol, pro Mol 4-Halogenacetessigester angewendet.

Als Alkalialkoholat kommen zweckmässig die Natrium- und Kaliumsalze zur Anwendung. Als Alkoholkomponente können alle, die sich von aliphatischen Alkoholen ableiten, zweckmässig solche, die 1 bis 4 C-Atome im Molekül aufweisen, die geradkettig oder verzweigt sein können, verwendet werden. Solche Alkohole sind beispielsweise Methanol, Aethanol, Butanol, sek. Butanol, Propanol, Isopropanol.

Von den 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigestern kommen insbesondere die 4-Chlorderivate zur Anwendung. Dabei können auch solche eingesetzt werden, die in 2-Stellung einen Substituenten tragen. Somit gelingt es nach dem Verfahren der Erfindung, 4-Alkoxyacetessigester der allgemeinen Formel



in welcher R und R₂ Alkylgruppen und R₁H oder Alkyl ist, herzustellen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R₁H, R und R₂ Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

Die Substituenten R, R₁ und R₂ unterliegen keinen zahlenmässigen Beschränkungen der C-Atome. Es können alle Alkylgruppen, ob geradkettig oder verzweigt, Anwendung finden. Auch ist es möglich, substituierte Alkylgruppen zu verwenden (z.B. Methoxy-, Alkyl-, Arylgruppen). Wesentliches Merkmal der Substituenten muss sein, dass sie in stark basischem Medium nicht reagieren.

Besonders geeignet ist das Verfahren der Erfindung zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigestern, bei denen die 4-Alkoxygruppe und die Alkoholgruppe des Esters gleich sind. Wendet man dieses Verfahren auf die Herstellung von 4-Alkoxyacetessigester an, bei denen die 4-Alkoxygruppe verschieden von der Alkoholgruppe des Esters ist, erhält man durch Umesterung Estergemische.

Aus dem nach der Reaktion vorliegenden Reaktionsgemisch wird der 4-Alkoxyessigester vorzugsweise nach folgender Methode gewonnen.

Zum Reaktionsgemisch wird unter Rühren eine Mineralsäure (Salzsäuregas, Schwefelsäure) so zudosiert, dass am Ende ein pH-Wert der Neutralisation von 5 bis 7 erzielt wird.

Die neutralisierte Reaktionslösung lässt sich weiter auf verschiedenen Wegen zum gewünschten 4-Alkoxyacetessigester aufarbeiten. Zum Beispiel wird die die Reaktionslösung in einem Rotationsverdampfer vom Alkohol befreit, zweckmässig bei 20 Torr Vakuum, und der Rückstand im Wasser aufgenommen. Diese wässrige Phase wird mit einem Lösungsmittel, z.B. mit Essigester, extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Ein Sulfierkolben wurde mit Stickstoff gespült und mit 90 g Natrium beschickt und tropfenweise 530 g Methanol zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wurde im Oelbad bis zum Rückfluss erhitzt, bis unter Rühren alles Natrium gelöst war (3 bis 4 Stunden). Nun wurde das Oelbad entfernt und unter heftigem Rühren 201,30 g 4-Chloracetessigmethylester zulaufen gelassen (ca. 6 Minuten). Nach beendeter Zugabe wurde das Oelbad wieder zurückgebracht, 30 Minuten am Rückfluss gekocht, und bei Siedetemperatur mit Salzsäuregas und mit Hilfe eines pH-Meters und einer komb. Glaselektrode mit Salzsäuregas bis pH 6,65 neutralisiert. Diese Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer bei 20 Torr Endvakuum / 60 bis 70°C Badetemperatur vom Methanol befreit, der Rückstand in 650 ml Wasser aufgenommen und 5 mal mit Essigester (1 x 200 ml, 4 x 100 ml)

extrahiert und der Essigester über eine kurze Destillationskolonne abdestilliert.

Es resultierten 203,70 g Rohprodukt.

Dieser rohe Ester wurde bei 80°C/8 Torr über eine 60 cm Vigreuxkolonne mit Vakuummantel destilliert.

Es resultierten 158,49 g destillierter 4-Methoxyacetessigmethylester als farblose Flüssigkeit, entsprechend einer Ausbeute von 80,57 %. Der Gehalt lag bei 97,8 %.

Beispiele 2 und 3

Wie in Beispiel 1 wurden weitere Versuche durchgeführt. Als Ausgangsverbindungen wurden 4-Chloracetessigsäureoctylester und als Alkoholate einmal Natriumäthylat und Natriumoctanat eingesetzt.

Die erzielten Resultate waren in Beispiel 2 80,8 %, in Beispiel 3 79,2 %, bezogen auf eingesetzten Chlorester.

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel, ist nicht Gegenstand der Erfindung)

15,56 g 4-Chloracetessigsäuremethylester (0,105 Mol) wurden in 200 ml Methanol mit 5,51 Natrium (0,240 Mol, d.h. 2,28 Mol pro Mol 4-Chloracetessigmethylester) bei 20°C während 48 Stunden reagieren gelassen. Man isolierte ein schwarzes Öl, in dem sich analytisch 5,31 g 4-Methoxyacetessigester nachweisen lassen, entsprechend 35,2 % Ausbeute bez. einges. 4-Chloracetessigmethylester.

Daneben erhält man 6,15 g nicht-flüchtige Nebenprodukte (Harz)
Auf 1 Teil Produkt bilden sich 1,16 Teile Harz.

Beispiel 5 (Vergleichsbeispiel, ist nicht Gegenstand der Erfindung)

7,24 g 4-Chloracetessigmethylester (0,049 Mol) wurden mit einer Lösung von 5,75 (0,25 Mol, 5,1 Mol pro Mol 4-Chloracetessigmethylester) in 200 ml Methanol während einer Stunde bei Rückflusstemperatur umgesetzt:

Im Reaktionsprodukt konnte man 3,62 g 4-Methoxyacetessigmethylester nachweisen, entspr. 51,7 % Ausbeute (bez. einges. 4-Chloracetessigester) daneben erhielt man 2,63 g nicht-flüchtiges Harz. Auf 1 Teil Produkt erhält man 0,73 Teile nicht-flüchtiges Nebenprodukt.

Beispiel 6

14,75 g 4-Chloracetessigmethylester [0,10 Mol] wurden in einer Lösung von 23,06 g Natrium [1 Mol, 10-facher Ueberschuss] in 200 ml Methanol während 1 Stunde rückflussiert.

Im Reaktionsprodukt werden 13,26 g 4-Methoxyacetessigmethylester nachgewiesen, was 92,7 % Ausbeute entspricht. Daneben bestimmt man 0,44 g nicht-flüchtige Nebenprodukte (Harze). Auf 1 Teil Produkt erhält man lediglich 0,033 Teile Harze.

Beispiel 7

30,70 g 4-Chloracetessigmethylester (0,208 Mol) wurden mit

einer Lösung von 22,95 g Natrium [0,999 Mol, 4,8-facher Ueberschuss] in 200 ml Methanol 1 Std. rückflusiert.

Im Reaktionsprodukt werden 25,97 g 4-Methoxyacetessigester nachgewiesen, entspr. 87,2 % Ausbeute bez. auf 4-Chloracetessigmethylester. Daneben erhält man 1,76 g Harz. Auf 1 Teil Produkt erhält man 0,068 Teile Harz.

Beispiel 8

Wie im Beispiel 1 wurden 69,0 g metallisches Natrium in 500 ml Ethanol bei Rückflusstemperatur gelöst. In diese Lösung lässt man 151,63 g 4-Chloracetessigsäureethylester einlaufen; die Zugabe dauert 15 Minuten; während der Zugabe wurde auf Rückflusstemperatur gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 15 Minuten rückflusiert, dann wurde mit konzentrierter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von ca. 6 neutralisiert und wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 162,47 g rohen 4-Ethoxyacetessigester; die Destillation gibt 147,05 g 4-Ethoxyacetessigester mit einem Gehalt von 96,8 % (Gaschromatographie), entsprechend 142,35 g 100 %-ig, entsprechend 88,7 % Ausbeute, bez. auf 4-Chloracetessigethylester.

Als Destillationsrückstand bleiben 9,80 g nicht-flüchtiger Rückstand, das sind 0,069 Teile auf 1 Teil 4-Ethoxyacetessigsäureethylester 100 %-ig.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxyacetessigsäureestern aus 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigestern, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mit einer bei erhöhter Temperatur hochkonzentrierten Lösung von Alkalialkoholat in Alkohol, wobei pro Mol 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester mindestens 2,8 Mol Alkoholat angewendet werden, bei Temperaturen von 50 - 120°C umsetzt.
2. Verfahren gemäss Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol 4-Chlor- bzw. 4-Bromacetessigester 3 bis 4 Mol Alkalialkoholat anwendet.