



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208681

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 263/34

- (22) Přihlášeno 30 10 79
(21) (PV 7376-79)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 02 11 78 (P 28 47 625.7)
Německá spolková republika
od 09 08 79 (7309/79)
Švýcarsko
(40) Zveřejněno 31 12 80
(45) Vydáno 15 03 84

- (72) Autor vynálezu HOFFMANN-PAQUOTTE HANS dr., INZLINGEN (NĚMECKÁ SPOLKOVÁ REPUBLIKA)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby 5-kyan-4-methyl-1,3-oxazolu

1

Předložený vynález se týká nového způsobu výroby 5-kyan-4-methyl-1,3-oxazolu, který je důležitým meziproduktem pro výrobu vitamínu B₆.

Dosud se 5-kyan-4-methyl-1,3-oxazol získával reakcí kysličníku fosforečného zahřátého na teplotu tání s 5-karbamoyl-4-methyl-1,3-oxazolem. Tento známý postup má však různé nevýhody. Zejména výtěžek při tomto známém postupu je poměrně malý, vzhledem k tomu, že s ohledem na špatný přestup tepla dochází velmi snadno k zuhelnatění.

Zlepšení tohoto známého způsobu spočívá v tom, že se reakce kysličníku fosforečného s 5-karbamoyl-4-methyl-1,3-oxazolem provádí za přídavku rozpouštědla, tj. chinolinu. Tento známý postup má však opět nevýhodu v tom, že chinolin je za reakčních podmínek málo stálý, má nepříjemný zápach a je škodlivý zdraví. Postupy k regeneraci chinolinu a ke zpracování produktů kysličníku fosforečného na produkt, který by nezatěžoval životní prostředí, jsou dále nákladné a jsou spojeny s řadou technologických problémů. Kromě toho jsou jak chinolin, tak i kysličník fosforečný drahé a na trhu obtížně dostupné suroviny.

Další zlepšení při výrobě 5-kyan-4-methyl-1,3-oxazolu spočívá v tom, že se 5-karbamoyl-4-methyl-1,3-oxazol nechá reagovat s anhydridem nižší alkankarboxylové kyseliny a reakční směs nebo 5-(N-/nižší/alkanoylkarbamoyl)-4-methyl-1,3-oxazol, který byl izolován z reakční směsi, se podrobí pyrolýze. Také tento pyrolytický postup má však určité nevýhody, jako zejména práci při vysokých teplotách, značné problémy s materiálem u reaktoru, tvorbu těžko recyklovatelných vedlejších produktů apod.

Cílem předloženého vynálezu bylo tudíž vypracovat postup, který by umožňoval vyrábět 5-kyan-4-methyl-1,3-oxazol jednoduchým a levným způsobem za použití levných a snadno dostup-

ných surovin, přičemž by se nevyskytovaly shora uvedené nevýhody známých postupů a přičemž by vznikala požadovaná 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazol ve vysokém výtěžku a v dobré kvalitě.

Shora uvedeného cíle se podle předloženého vynálezu dosahuje tím, že se 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol uvádí v reakci s anhydridem nižší alkankarboxylové kyseliny v přítomnosti niklového nebo měďného katalyzátoru.

Jako anhydridy nižší alkankarboxylové kyseliny přicházejí v úvahu symetrické nebo smíšené anhydridy alkankarboxylových kyselin s až 7 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci. Jako příklady takových anhydridů lze uvést acetanhydrid, anhydrid propionové kyseliny, anhydrid isopropionové kyseliny, anhydrid máselné kyseliny, anhydrid n-valerové kyseliny, nebo smíšený anhydrid mravenčí kyseliny a octové kyseliny apod. Výhodně se používá symetrických anhydridů nižší alkankarboxylové kyseliny, zejména symetrických anhydridů alkankarboxylových kyselin s až 5 atomy uhlíku. Zvláště výhodný je acetanhydrid.

Jako niklové, popřípadě měďné katalyzátory se mohou používat jak kovový nikl nebo kovová měď, tak i sloučeniny niklu nebo mědi, zejména sloučeniny nikelnaté nebo sloučeniny měďnaté, jako například uhličitany, zejména bazické uhličitany, oxidy, hydroxidy, halogenidy, zejména chloridy, formiáty, acetáty atd. Výhodné jsou katalyzátory, které jsou v reakčním prostředí dobře rozpustné. Zvláště výhodným je však octan nikelnatý a octan měďnatý.

Reakce 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazolu s anhydridem nižší alkankarboxylové kyseliny se provádí účelně za použití asi 3- až 10-molárního nadbytku anhydridu. Výhodně se reakce provádí s asi 3- až 7-molárním nadbytkem a zvláště výhodně s 4- nebo 5-molárním nadbytkem anhydridu.

Reakce se provádí dále účelně při zvýšené teplotě a výhodně při teplotě varu reakční směsi. Aby se zamezilo reakci při zvýšené teplotě mezi alkankarboxylovou kyselinou vznikající při reakci a vzniklým reakčním produktem, je také účelné odstraňovat vznikající alkankarboxylovou kyselinu kontinuálně z reakční směsi nacházející se při zvýšené teplotě. To lze provádět nejlépe tím, že se reakce provádí při teplotě varu reakční směsi, vzniklá alkankarboxylová kyselina se společně s nadbytečným anhydridem a vzniklým 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazolem oddestilovává a destilát se ihned ochladí. Reakční produkt, tj. 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazol lze po ukončení reakce izolovat z destilátu frakční destilací. Další množství reakčního produktu se může izolovat z reakčního zbytku. To se provádí účelně tím, že se 5-(N-alkanoylkarbamoyl)-4-metyl-1,3-oxazol, který vzniká jako vedlejší produkt, štěpí metanolem a získaný 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol se nechá reagovat opět shora popsaným způsobem.

Postup podle vynálezu lze provádět kontinuálně nebo diskontinuálně, výhodně kontinuálně.

Podle výhodného provedení postupu podle vynálezu se 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol nechá reagovat s 5M nadbytkem acetanhydridu za přídavku 0,01 mol octanu nikelnatého jako katalyzátoru při teplotě varu reakční směsi. Po rychlém oddestilování se destilát ochladí.

V následujících příkladech jsou všechny procentuální údaje uváděné v % hmotnostních.

P ř í k l a d 1

Do tříhrdlé baňky o obsahu 1 litru, která je opatřena míchadlem, teploměrem a destilačním nástavcem, se předloží 128 g 98,5% (1 mol) 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazolu, 510,5 g (5 mol) acetanhydridu a 1,8 g (0,01 mol) octanu nikelnatého. Reakční směs se co možná nejrychleji zahřeje ponorným vařičem (450 Watt) (asi 12 minut). Při teplotě 120 až 125 °C v roztoku vznikne čirý roztok, při teplotě 136 až 137 °C na dně baňky a při teplotě 131 až

132 °C v místě hlavy destilačního nástavce začne roztok vřít. Nyní se během 20 minut oddestiluje obsah reakční baňky až teplota na dně baňky dosáhne 160 °C. Potom se vyhřívání přerušuje a zbytek destilátu se oddestiluje pomalým evakuováním aparatury až k dosažení vakua vodní vývěvy. Na konci destilace se znovu pomocí olejové lázně o teplotě 100 °C zahřeje zbytek v baňce na 100 °C. Získá se 624,4 g bezbarvého destilátu a 14,2 g světle hnědého zbytku. Obsah 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazolu v destilátu činí 15,8 %, což odpovídá 99,0 g. To odpovídá chemickému výtěžku v destilátu 91,5 %, vztaženo na použitý 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol.

Příklad 2

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1, byly prováděny pokusy s dalšími 13 násadami, jejich výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.
(CMO = 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazol)

Tabulka

pokus č.	1	2	3	4	5	6	7
destilát (g)	625,7	626,0	627,1	626,0	626,8	626,8	626,5
obsah CMO (%)	15,7	15,55	15,6	15,7	15,95	16,05	15,85
výtěžek CMO (g)	98,2	97,3	97,8	98,3	100,0	100,6	99,3
chemický výtěžek (%)	90,8	90,0	90,5	90,9	92,5	93,0	91,9
zbytky (g)	14,7	14,8	13,5	14,8	14,1	13,8	14,2

pokračování tabulky

pokus č.	8	9	10	11	12	13	1 až 13
destilát (g)	626,0	625,9	626,2	626,3	626,5	626,8	8 142,6
obsah CMO (%)	15,85	16,2	16,25	15,75	15,8	15,9	15,8 ^x
výtěžek CMO (g)	99,2	101,4	101,8	98,6	99,0	99,7	1 286,5
chemický výtěžek (%)	91,8	93,8	94,2	91,2	91,6	92,2	91,5
zbytky (g)	14,9	14,0	13,8	13,8	14,1	14,3	184,8

^x průměr ze 3 analýz (15,9; 15,8; 15,7)

Chemický výtěžek činí tedy podle analýzy spojených destilátů ze tří reakčních směsí stejného typu 91,5 % teorie (vztaženo na použití 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol).

Zpracování zbytků

Ke zbytku z každé jednotlivé násady se přidá vždy 170 ml metanolu a směs se vaří 10 minut pod zpětným chladičem. Přitom se ve zbytku přítomný 5-(N-acetylkarbamoyl)-4-metyl-1,3-oxazol kvantitativně rozloží za opětovného vzniku 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazolu a za vzniku metylesteru octové kyseliny.

Spojené zbytky rozpuštěné v metanolu se zahustí nejprve při atmosférickém tlaku a potom ve vakuu vodní vývěvy až k suchu. Výtěžek 145,5 g, tj. 78,7 % použitého množství.

145,5 g se nechá reagovat s 510,5 g acetanhydridu a 1,8 g octanu nikelnatého způsobem, který je analogický jako v příkladu 1. Získá se 603,2 g destilátu s obsahem 12,8 % 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazolu, což odpovídá 77,2 g. Celkový výtěžek oxazolnitrilu v destilátu 14 násad činí tedy 1 363,7 g. To odpovídá chemickému výtěžku 97,0 % teorie.

Příklad 3

V tříhrdlé baňce o obsahu 1 litru, která je opatřena míchadlem, teploměrem a destilačním nástavcem, se 128 g (1 mol) 98,5% 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazolu, 510,5 g acetanhydridu (5 mol) a 2 g (0,01 mol) hydrátu octanu měďnatého zahřeje pomocí ponorného vařiče (450 Watt) pokud možno nejrychleji (asi 12 minut). Při teplotě 120 až 125 °C v roztoku vznikne čirý, trávově zelený roztok. Při teplotě 138 °C na dně baňky a 132 °C v hlavě destilačního nástavce začne roztok vřít. Nyní se během 20 minut obsah reakční baňky oddestiluje až k dosažení teploty na dně baňky 160 °C. Potom se zahřívání přeruší a zbytek destilátu se pomalu evakuováním aparatury až k dosažení vakua vodní vývěvy oddestiluje. Na konci destilace se znovu obsah baňky pomocí olejové lázně o teplotě 100 °C zahřeje na teplotu na dně baňky 100 °C. Získá se 614,3 g bezbarvého destilátu a 25,4 g hnědočerného zbytku. Obsah 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazolu v destilátu činí 14,4 %, což odpovídá 88,5 g. To odpovídá chemickému výtěžku 81,9 % vztaženo na použitý 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol.

Příklad 4

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 byly prováděny následující pokusy s různými katalyzátory. Výsledky těchto pokusů jsou uvedeny v následující tabulce. (CMO = 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazol).

Násada: 126,1 g (1 mol) 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazolu
510,5 g (5 mol) acetanhydridu
+ 0,01 mol katalyzátoru.

T a b u l k a

pokus č.	katalyzátor	destilační		destilát		výtěžek	
		g	zbytek (g)	g	% CMO	g CMO	% CMO
1	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	2,5	13,4	625,3	15,85	99,1	99,7
2	$\text{NiCO}_3 \cdot 2 \text{NiOH} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	1,3 ^x	16,4	620,7	15,30	95,0	87,9
3	NiO	0,7	18,6	619,4	15,25	94,5	87,4
4	$\text{Ni}(\text{COOH})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	1,9	21,0	616,1	15,0	92,4	85,5

^x zde použito 1/300 mol, tj. 3 Ni^{++} /mol katalyzátoru

$\text{Ni}(\text{OAc})_2$ = octan nikelnatý

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 5-kyan-4-metyl-1,3-oxazolu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 5-karbamoyl-4-metyl-1,3-oxazol s anhydridem nižší alkankarboxylové kyseliny v přítomnosti niklového nebo měďného katalyzátoru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí s asi 3- až 10-molárním nadbytkem, výhodně s asi 3- až 7-molárním nadbytkem a zejména s 4- nebo 5-molárním nadbytkem anhydridu nižší alkankarboxylové kyseliny.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako anhydridu nižší alkankarboxylové kyseliny používá acetanhydridu.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá katalyzátoru, který je dobře rozpustný v reakčním prostředí.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá nikelnaté, popřípadě měďnaté sloučeniny.

6. Způsob podle bodů 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá octanu nikelnatého nebo octanu měďnatého.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě varu reakční směsi, reakční směs se rychle oddestiluje a destilát se ochladí.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se postup provádí kontinuálním způsobem.