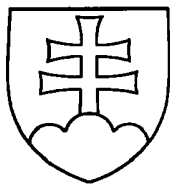


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

24-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

**C 07C 67/00,
C 07C 69/38,
C 07C 55/08,
C 07C 69/62,
C 07C 51/00**

(22) Dátum podania: 07.01.2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 99100411.0
(32) Dátum priority: 11.01.1999
(33) Krajina priority: EP
(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: LONZA AG, Basel, CH;

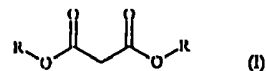
(72) Pôvodca vynálezu: Hildbrand Stefan, Dr., Visp, CH;
Hanselmann Paul, Dr., Brig-Glis, CH;

(74) Zástupca: Obertáš Július, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob výroby esterov kyseliny malónovej

(57) Anotácia:

Estery kyseliny malónovej všeobecného vzorca (I), kde R znamená C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₁₀-alkenyl alebo aryl-C₁₋₄-alkyl, sa vyrábajú tak, že sa na alkalickú soľ kyseliny malónovej pôsobí halogenidom všeobecného vzorca (II), kde R má uvedený význam a X znamená chlór, bróm alebo jód, v prítomnosti vody a fázotransferového katalyzátora.



(I)



(II)

Spôsob výroby esterov kyseliny malónovej

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby esterov kyseliny malónovej.

Doterajší stav techniky

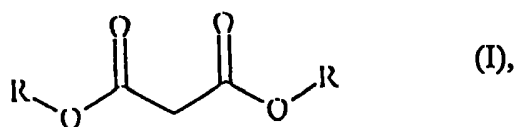
Obidva používané spôsoby výroby esterov kyseliny malónovej vychádzajú z derivátov kyseliny chlóractoovej. Bud' reaguje ester kyseliny chlóractoovej v prítomnosti katalyzátora na báze karbonylu kobaltu s oxidom uhoľnatým a alkoholom (DE-A 23 59 963, DE-A 25 24 389) alebo sa soľ kyseliny chlóractoovej v prvom stupni mení kyanidom na kyanacetát a potom sa v druhom stupni premení alkoholom na ester kyseliny malónovej. Najmä posledný menovaný spôsob treba zvážiť z dôvodov toxicity kyseliny kyanovodíkovej, poprípade kyanidov a z dôvodu veľkého množstva odpadu vzhľadom na bezpečnosť práce a ekológiu. Podobná metóda výroby esterov priamou esterifikáciou kyseliny zodpovedajúcim alkoholom nehrá v tomto prípade žiadnu rolu. Omnoho častejšie sa naopak kyselina malónová vyrába hydrolýzou esterov kyseliny malónovej (alebo kyseliny kyanactoovej).

Úlohou predloženého vynálezu bolo poskytnúť alternatívnu cestu vedúcu k esterom kyseliny malónovej.

Podľa vynálezu sa úloha vyriešila spôsobom podľa nároku 1

Podstata vynálezu

Podstata spôsobu výroby esterov kyseliny malónovej všeobecného vzorca I



kde R znamená C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₁₀-alkenyl alebo aryl-C₁₋₄-alkyl, spočíva podľa vynálezu v tom, že sa môžu alkalické soli kyseliny malónovej v prítomnosti vody premeniť s halogenidmi všeobecného vzorca II



kde R má hore uvedený význam a X znamená chlór, bróm alebo jód, na zodpovedajúce estery kyseliny malónovej všeobecného vzoru I, ak je prítomný fázovotransferový katalyzátor.

Pod pojmom C₁₋₁₀-alkyl sa tu a v nasledujúcom rozumia všetky lineárne alebo rozvetvené primárne, sekundárne alebo terciárne alkylové skupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, teda napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*.-butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl atď.

Pod pojmom C₃₋₁₀-alkenyl sa rozumejú lineárne alebo rozvetvené alkylénové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, najmä také, ktorých dvojná väzba je oddelená od voľnej valencie aspoň jedným nasýteným atómom uhlíka, ako napríklad alyl, metyl, 2-butenyl (krotyl), 3-butenyl, 2-pentenyl atď.

Pod pojmom aryl-C₁₋₄-alkyl sa rozumejú najmä fenylsubstituované C₁₋₄-alkylové skupiny, ako napríklad benzyl, fenetyl alebo 3-fenylpropyl, pričom fenylová skupina môže niesť jeden alebo viac rovnakých alebo rozdielnych substituentov, ako napríklad C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy alebo halogén.

Ako fázovotransferový katalyzátor sa tu a v nasledujúcom rozumejú k tomuto účelu obvykle používané zlúčeniny, najmä kvartérne amóniové soli alebo fosfóniové soli.

Ako alkalická soľ kyseliny malónovej sa výhodne používa malonát sodný.

Ako halogenid R-X (II) sa výhodne používa chlorid alebo bromid.

Alkalická soľ kyseliny malónovej sa výhodne použije vo forme vodného roztoku. Obzvlášť výhodné sú roztoky získané katalytickou oxidáciou 1,3-propándiolu v prítomnosti vodného alkalického hydroxidu. Výroba takýchto roztokov je napríklad opísaná v DE-A 41 07 986.

Ako fázovotransferový katalyzátor sa výhodne použije kvarténa amóniová soľ. Obzvlášť výhodné sú tetra-*n*-C₄₋₁₀-alkylamónium, benzyltri-*n*-C₁₋₈-alkylamónium a metyltri-*n*-C₄₋₁₀-alkylamónium-halogenidy, pričom halogenid výhodne znamená chlorid alebo bromid. Ako príklad je možné menovať tetrabutyl- a tetrahexylamóniumchlorid ako aj benzyltributylamóniumchlorid.

Spôsob podľa vynálezu sa výhodne uskutočňuje pri teplotách 80-150 °C za použitia halogenidov (II) s nízkou teplotou varu, účelne za zvýšeného tlaku.

Popri vode sa výhodne používa s vodou nemiesiteľné inertné rozpúšťadlo. Na to sú vhodné napríklad málo reaktívne alifatické alebo aromatické chlorované uhľovodíky, ako je chlórbenzén alebo éter ako je *terc*-butylmetyléter.

Nasledujúce príklady ozrejmujú uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu, bez toho, aby tým znamenali obmedzenie vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Dimetyléster kyseliny malónovej

V autokláve sa, za chladenia ľadom, k roztoku 2,96 g (20 mmol) malonátu sodného a 0,64 g (2 mmol) tetrabutylamóniumbromidu v 5 ml vody zaviedlo 10,0 g (ca 0,2 mol) metylchloridu. Zmes sa počas 45 min. zahriala na 100 °C, pričom vzrástol tlak v autokláve z 0,4 na 1,4 Mpa. Po 3 hod. reakčnej dobe pri 100 °C sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti a uvonil sa tlak. Vodná fáza sa upravila pomocou 1 M lúhu sodného z hodnoty pH 4,6 na hodnotu pH 5,7 a extrahovala s *terc*-butylmetyléterom (2x10 ml). Spojené organické fázy sa sušili nad síranom sodným a analyzovali sa plynovou chromatografiou (interný štandard: dimetylsukcinát).

Výtťažok: 48%.

V reakčnom médiu *terc*.-butylmetyléter/voda (objem:objem= 8:5) bol výtťažok za inak rovnakých podmienok 46%.

Príklad 2

Dietyléster kyseliny malónovej

V autokláve sa k roztoku 2,96 g (20 mmol) malonátu sodného a 0,64 g (2 mmol) tetrabutylamóniumbromidu v 5 ml vody a 10 ml *terc*.-butylmetyléteru pridalo 10,9 g (0,1 mol) etylbromidu. Zmes sa počas 30 min. zohriala na 100 °C, pričom vzrástol tlak v autokláve na 0,35 Mpa. Po 3,5 hod. reakčnej dobe pri 100 °C sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a uvolnil tlak. Vodná fáza sa upravila pomocou 1 M lúhu sodného z hodnoty pH 4,2 na hodnotu pH 5,5 a extrahovala s *terc*-bu-

tylmetyléterom (2x 5 ml). Spojené organické fáze sa sušily nad síranom sodným a analyzovali sa plynovou chromatografiou (interný štandard: dimetylsukcinát).

Výtťažok: 45%.

Príklad 3

Dibenzylester kyseliny malónovej

V autokláve sa k roztoku 2,96 g (20 mmol) malonátu sodného a 0,64 g (2 mmol) tetrabutylamóniumbromidu v 5 ml vody a 10 ml *terc.*-butylmetyléteru pridalo 17,1 g (0,1 mol) benzylbromidu. Zmes sa počas 30 min. zohriala na 100 °C, pričom vzrástol tlak v autokláve na 0,25 Mpa. Po 3,5 hod. reakčnej doby pri 100 °C sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a uvoľnil tlak. Vodná fáza sa upravila pomocou 1 M lúhu sodného z hodnoty pH 1,8 na hodnotu pH 5,8 a extrahovala s *terc.*-butylmetyléterom (2x5 ml). Spojené organické fáze sa sušily nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa oddestilovalo na rotačnej odparke a zvyšok sa vo vákuu (0,1 kPa) zbavil zvyškom rozpúšťadla.

Výtťažok: 2,43 g (43%).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,25-7,40 (m, 10H); 5,16 (s, 4H); 3,47 (s, 2H)

S benzylchloridom miesto benzylbromidu za rovnakých reakčných podmienok bol výtťažok 34%.

Príklad 4

Dialylester kyseliny malónovej

V autokláve sa k roztoku 2,96 g (20 mmol) malonátu sodného a 0,64 g (2 mmol) tetrabutylamóniumbromidu v 5 ml vody a 10 ml chlórbenzénu pridalo 7,65 g (0,1 mol) alylchloridu. Zmes sa počas 30 min. zohriala na 100 °C, pričom vzrástol tlak v autokláve na 0,25 Mpa. Po 3,5 hod. reakčnej doby pri 100 °C sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a uvoľnil tlak. Vodná fáza sa a extrahovala s *terc.*-butylmetyléterom (2x5 ml). Spojené organické fáze sa sušily nad síranom sodným a analyzovali sa plynovou chromatografiou (interný štandard: dimetylsukcinát).

Výtťažok: 16%.

Príklady 5 až 12

Dimetylester kyseliny malónovej

Všeobecný predpis

V autokláve sa, za chladenia ľadom, k roztoku 2,96 g (20 mmol) malonátu sodného a 0,1 ekvivalentu (2 mmol) fázovotransferového katalyzátora v 5 ml vody a 10 ml chlórbenzénu zaviedlo 10,0 g (ca 0,2 mol) metylchloridu. Reakčná zmes sa počas 30 min. zabrala na požadovanú teplotu. Po 3 hod. reakčnej dobe pri zodpovedajúcej teplote sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti a uvoľnil sa tlak. Vodná fáza sa upravila pomocou 1 M lúhu sodného na hodnotu pH 5,5 až 6,5 a extrahovala s *tert*-butylmetyléterom (2x10 ml). Spojené organické fázy sa sušili nad síranom sodným a analyzovali sa plynovou chromatografiou (interný štandard: dimetylsukcinát). Reakčné podmienky a dosiahnuté výťažky sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Príklad č.	Katalyzátor ¹	Teplota [°C]	Reakčná doba [hod.]	Výťažky ² [%]
5	TBAB	100	4	55
6	TBAB	100	6	56
7	TBAB	125	5	64
8	TBAB	150	4	6
9	THAB	100	4	58
10	BTBACl	100	4	39
11	THAB	125	4	67
12 ³⁾	THAB	100	4	21

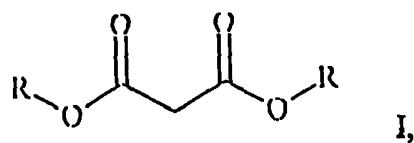
¹⁾ TBAB = Tetrabutylamóniumbromid, THAB = Tetrahexylamóniumbromid,
BTBACl = Benzyltributylamóniumchlorid

²⁾ GC, interný štandard: dimetylsukcinát

³⁾ s prídavkom 10 mol-% KBr

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby esterov kyseliny malónovej všeobecného vzorca I



kde R znamená C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₁₀-alkenyl alebo aryl-C₁₋₄-alkyl, vyznačujúci sa tým, že sa na alkalickú soľ kyseliny malónovej v prítomnosti vody a fázovotransferového katalyzátora pôsobí halogenidom všeobecného vzorca II



kde R má hore uvedený význam a X znamená chlór, bróm alebo jód.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako alkalická soľ kyseliny malónovej použije malonát sodný.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že X znamená chlór alebo bróm.

4. Spôsob podľa jedného z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že sa alkalická soľ kyseliny malónovej použije vo vodnom roztoku.

5. Spôsob podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že sa ako vodný roztok alkalickéj soli použije roztok získaný katalytickou oxidáciou 1,3-propándiolu v prítomnosti vodného alkalického hydroxidu.

6. Spôsob podľa jedného z nárokov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že sa ako fázovotransferový katalyzátor použije kvartérna amóniová soľ.

7. Spôsob podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že sa ako kvartérna amóniová soľ použije tetra-*n*-C₄₋₁₀-alkylamóniumhalogenid, benzyltri-*n*-C₁₋₈-alkylamóniumhalogenid alebo metyl-tri-*n*-C₄₋₁₀-alkylamóniumhalogenid, výhodne chlorid alebo bromid.