

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

240399
(11) (B1)

(22) Prihlášené 16 11 84
(21) (PV 8762-84)

(40) Zverejnené 16 07 85

(45) Vydané 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 131/105

(75)

Autor vynálezu

VEVERKA MIROSLAV ing., BRATISLAVA; MOTÁČEK TOMÁŠ ing., MODRA

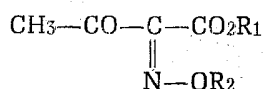
(54) Spôsob prípravy alkyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátov

1

2

Spôsob prípravy alkyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátov, medziproduktov pre polosyntetické antibiotiká. Zlúčeniny sa pripravujú metyláciou za prítomnosti katalyzátorov medzifázového prenosu.

Vynález sa týka spôsobu prípravy alkyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátov vzorca I



(I)

kde R₁ je metyl alebo etyl a R₂ značí metyl. Zlúčeniny sa používajú ako medziprodukty pre prípravu tzv. aminotiazolových antibiotík.

Zlúčenina vzorca I bola získaná v 50 %-nom výťažku reakciou etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu s diazometánom v éteri (Miščenko A. I. a kol.: AN ZSSR Ser. Chím. 1979, 131). Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny I je metylácia s dimetylsulfátom za prítomnosti uhličitanov alkalických kovov v acetóne s výťažkom 87,8 % (brit. pat. spis č. 2 025 933), alebo vodnometanolicom prostredí s výťažkom 62,2 % (DOS číslo 2 715 385).

Vynález sa týka spôsobu prípravy alkyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa metyl- alebo etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrát nechá reagovať v prostredí vody alebo organického rozpúšťadla s metylačným činidlom vybraným zo skupiny metyljodid, metylbromid, dimetylsulfát, dimetylsulfoxoniumjodid, za prítomnosti anorganickej bázy tvorenej zlúčeninou alkalického kovu za použitia katalyzátoru fázového prenosu.

Postup prípravy metyl- alebo etyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 molárnemu dielu metyl- alebo etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu a 0,5 až 3,5 molárneho dielu anorganickej bázy tvorenej zlúčeninou alkalického kovu pridáva 0,8 až 1,5 molárneho dielu alkylačného činidla a 0,01 mol až 0,2 molárneho dielu katalyzátora fázového prenosu.

Vhodnými bázami podľa vynálezu sú zlúčeniny alkalických kovov, ako napr. uhličitan draselný, uhličitan sodný alebo hydroxidy alkalických kovov, ako hydroxid lítový, sodný alebo draselný. Množstvo vody použitej na vytvorenie roztoku anorganickej bázy sa s výhodou volí tak, aby došlo k vytvoreniu 20%- až 60%-ného vodného roztoku. Množstvo anorganickej rozpúšťadla vhodne sa volí tak, aby došlo k vytvoreniu 30- až 80%-ného roztoku 2-metoxylimino-3-oxobutyrátu. Ako metylačné činidlo sa používajú látky dostatočne známe k tomuto účelu, ako uvádza napr. Fieser, L. F.; Fieser, M. (Reagents for organic synthesis Vol. 1, J. Wiley and Sons, Inc, 1967), napr. metyljodid, dimetylsulfát, trimetylsulfoxonium jodid, metylbromid.

Metyláciou je možné prevádzať aj v organickom rozpúšťadle, inertnom za podmienok reakcie. Ako vhodné rozpúšťadlá možno použiť halogenované alifatické uhľovodíky, napríklad dichlórmetán, dichlóretán,

estery kyselín ako etylacetát, aromatické uhľovodíky ako benzén, toluén, alifatické uhľovodíky ako heptán, benzín, étery ako dietyléter, dioxan, alebo nitrily kyselín ako acetonitril, ketony ako metyletylketon, acetón.

Ako vhodné katalyzátory medzifázového prenosu iónové soli možno použiť benzyltrietylamónium bromid, benzyltrietylamónium chlorid, tetrabutylamónium hydrogensulfát, tetrafenylfosfonium chlorid, tetrabutylfosfonium chlorid, trikaprylmetylamónium chlorid, dimetylbenzylaurylamónium bromid a ďalšie, ako je uvedené napr. v Weber W. P., Gokel W. G. (Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Spinger-Verlag 1977).

Po zmiešaní reakčných komponent je reakcia ukončená od 0,5 do 5 h, pričom reakcia prebieha pri teplotách -10 až 80 °C s výhodou pri teplote 25 °C.

Produkt sa izoluje bežnými postupmi, ako je napríklad vysolenie alebo extrakcia a navyše v niektorých prípadoch je izolácia uľahčená tým, že sa z reakčného prostredia vylúči produkt čistý, ktorý sa ľahko izoluje.

Výhodou postupu podľa vynálezu je, že v porovnaní s doteraz známymi postupmi zjednodušuje sa izolácia produktu, čím sa zvyšuje bezpečnosť a hygiena práce, podstatne sa zníži množstvo odpadných vôd, dochádza k zvýšeniu využitia kapacity reakčnej aparatúry. Ďalším rysom je náhrada organických rozpúšťadiel vodou.

Nasledujúce príklady vynálezu bližšie objasňujú, ale žiadnym spôsobom neobmedzujú.

Príklad 1

10 g etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu a 4,6 g hydroxidu draselného sa mieša s 6,9 g dimetylsulfátu v 50 ml zmesi voda-dichlórmetán (1:1) za prítomnosti 2,13 g tetrabutylamóniumhydrogensulfátu. Po 3 hodinách sa dichlórmetánová vrstva oddelí a vysuší nad síranom horečnatým. Po oddestilovaní dichlórmetánu sa získa 10,43 g etyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátu.

IC. (film) $\nu_{\max}$ = 1 745, 1 695, 1 600 cm⁻¹.

TLC (SiO₂) dichlórmetán: octan etylový=9:1.

R_F = 0,65.

Príklad 2

10 g etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu a 4,6 g hydroxidu draselného, sa mieša s 8,9 g metyljodidu v 25 ml vody za prítomnosti 0,72 g trietylbenzylamóniumhydrochloridu. Po 3 hodinách sa pridá kryštalický chlorid sodný a vylúčená organická vrstva sa extrahuje ešte 2× s 10 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa vysušia nad síranom horečnatým. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa získa 9,2 g etyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátu. TLC zhodné s príkladom 1.

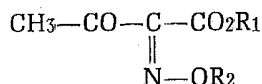
Príklad 3

10 g etyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu a 12,7 g uhličitanu draselného v 50 ml acetonitrilu sa mieša s 7,1 g dimetylsulfátu za prítomnosti 1,07 g tetrabutylamóniumhydrogensulfátu. Po 3 hodinách sa reakčná

zmes prefiltruje a vákuovo sa oddestiluje rozpúšťadlo. Destilačný zvyšok sa rozpustí v 30 ml dichlormetánu a premyje 30 ml vody. Dichlormetánová vrstva sa oddelí a vysuší nad síranom horečnatým. Po oddestilovaní dichlormetánu sa získa 10,1 g etyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátu.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy alkyl-2-metoxylimino-3-oxobutyrátov všeobecného vzorca I



(I)

kde R₁ značí metyl alebo etyl a R₂ značí metyl, vyznačujúci sa tým, že sa 1 molárny diel zlúčeniny vzorca I, kde R₁ je metyl alebo etyl a R₂ je vodík, nechá v prostredí vody a/alebo organického rozpúšťadla reagovať s 0,8 až 1,5 molárnymi dielmi mety-

lačného činidla vybraného zo skupiny zlúčenín metyljodid, dimetylsulfát, methylbromid, dimetylsulfoxóniumjodid za prítomnosti 0,5 až 3,5 molárneho dielu anorganickej bázy tvorenej zlúčeninou alkalického kovu za použitia 0,01 až 0,2 molárneho dielu katalyzátoru fázového prenosu na báze oniových solí pri teplote -10 až 80 °C.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že ako katalyzátor fázového prenosu sa použije amóniová soľ.

3. Spôsob podľa bodov 1 a 2 vyznačujúci sa tým, že ako organické rozpúšťadlo sa použije halogenovaný alifatický uhľovodík.