



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 468

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 10 80
(21) PV 6981-80

(51) Int. Cl.³ C 07 C 69/38

(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 01 07 84

(75)
Autor vynálezu

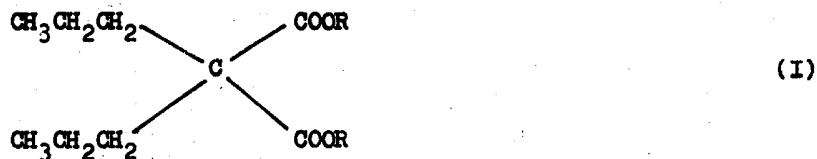
ZELEŇKA ANTONÍN RNDr.
SMRŽ RUDOLF ing.CSc.
VEJDELEK ZDENĚK ing.CSc.
ŠTROF JIŘÍ, PRAHA

(54) Způsob přípravy esterů kyseliny dipropylmalonové

Vynález se týká způsobu přípravy esterů kyseliny dipropylmalonové reakcí esterů kyseliny malonové s n-propylhalogenidem, v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu, v prostředí alkoholu, nejlépe takového, kterým je esterifikována kyselina malonová. Principem tohoto způsobu je proti známému stavu obrácený postup alkylace, při němž se ke směsi malonanu a propylhalogenidu, zahřátého na vhodnou teplotu, přidává alkoholický roztok alkoxidu alkalického kovu a reakce se dokončí zahříváním reakční směsi k varu.

Estery kyseliny dipropylmalonové představují klíčové meziprodukty pro výrobu některých terapeuticky vysoce účinných látek, jako například významného antiepileptika kyseliny valproové a jejích solí, některých barbiturátů apod.

Vynález se týká způsobu přípravy esterů kyseliny dipropylmalonové obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku. Tyto estery jsou klíčovými meziprodukty při výrobě terapeuticky účinných látek, například antiepileptika kyseliny valproové (dipropyloctové) a jejích solí, některých barbiturátů apod.

Podle dosavadních literárních údajů se estery obecného vzorce I připravují postupnou propylací nebo přímou dipropylací příslušných esterů kyseliny malonové. Postupuje se tak, že se k roztoku alkoxidu alkalického kovu v příslušném alkanolu (například ethoxidu sodného v ethanolu) přidává nejprve ester kyseliny malonové a na jeho vzniklou sůl s alkalickým kovem se působí vhodným propylačním činidlem, například n-propylhalogenidem. Reakce se pak dokončí několikahodinovým zahříváním až do dosažení neutrality reakční směsi. Udávané výtěžky jsou velmi nízké: při použití propylbromidu 30 % teorie, při použití propyljodidu 33 % teorie (A. Michael, J. Prakt. Chem. 72, 551, 1905; Chem. Ber. 38, 3217, 1905; H.A. Smith, J. Am. Chem. Soc. 62, 1136, 1940; V.P. Miskin, A.N. Karpov, Colloid J. (SSSR) 2, 305, 1936). Při použití ekvimolárních množství alkoxidu a propylhalogenidu (resp. jejich menšího přebytku) vzniká monopropylmalonan, při reakci 2 mol alkoxidu a propylhalogenidu s 1 mol malonanem vzniká dipropylmalonan; monopropylmalonan se pak tímž způsobem, tj. opakováním propylace, převádí na žádaný dipropylderivát.

Zásadní nevýhody tohoto způsobu propylace lze shrnout takto:

a) jak při alkylaci postupné, tak i při dialkylaci přímé rezultují vždy směsi nezreagovaného malonanu, mono- a dipropylmalonanu. Vzhledem k blízkým hodnotám teploty varu za sníženého tlaku se tyto estery od sebe jen velice nesnadno dělí; frakční destilací se dosáhne spíše jen obohacení jednotlivých složek, protože estery tvoří současně různé azeotropické směsi. Při přímé alkylaci dvěma molekulami alkoxidu a propylhalogenidu se získávají frakce obsahující maximálně 70 % hmot. žádaného dipropylmalonanu. Jediný způsob přípravy vysokoprocenních dipropylmalonanů spočívá v opakované dodatečné propylaci takto získaných produktů; to ovšem nepříznivě ovlivňuje jak surovinovou bilanci, tak i operativní a energetické nároky;

b) uvedené směsi esterů vznikají i při použití značných přebytků alkoxidu a propylhalogenidu, například i při násadě 3 mol ethoxidu sodného a 3 mol propylhalogenidu na 1 mol malonanu;

c) také při postupné propylaci rezultuje směs výchozího malonanu, mono- a dipropylmalonanu, obsahující zpravidla nejvýše 70 až 75 % hmot. monopropylmalonanu; o této směsi pak platí totéž, co bylo uvedeno v bodech a) a b);

d) pro získání vysokoprocentních dipropylmalonanů je tedy vždy nutno alkylační proces opakovat, čímž se ovšem opět negativně ovlivňují ekonomické aspekty.

Z uvedeného vyplývá, že zvláště pro účely technologické nelze považovat přípravu dipropylmalonanů popsányými způsoby za vyhovující.

Proti takto prováděné reakci, při které jde v podstatě o postupnou nukleofilní substituci stromem halogenu v propylhalogenidu a kde nukleofilní komponentu tvoří C-anion kyseliny vzniklé v předcházející reakci, lze z teoretického hlediska vznést některé námítky. První podmínkou úplného proběhnutí dipropyloce je totiž použití dostatečného přebytku alkoxidu alkalického kovu, aby se rovnováha reakce posunula na stranu dialkylovaného esteru. Proti zvyšování jeho okamžité koncentrace stojí však okolnost, že mezitím již vzniklá část dipropylmalonanu se za těchto podmínek může solvolyticky štěpit ve smyslu retro-Cleisenovy kondenzace za vzniku dalších esterů, a to dipropyloctanu z dipropylmalonanu, resp. valeranu z monopropylmalonanu, které pak snižují kvalitu i výtěžek žádaného dipropylmalonanu.

Tento rozpor lze překlenout jen takovým uspořádáním reakčních podmínek, aby koncentrace alkoxidu alkalického kovu nebyla v žádné fázi průběhu reakce příliš vysoká. Vhodné reakční podmínky se podařilo nalézt při způsobu přípravy esterů kyseliny dipropylmalonové obecného vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se do směsi 1 molekvivalentu esteru kyseliny malonové obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, s n-propylhalogenidem, s výhodou n-propylbromidem, v množství 2,3 až 2,5 molekvivalentu, přidává při teplotě 30 až 60 °C roztok alkoxidu alkalického kovu obecného vzorce III,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, a Me atom alkalického kovu, s výhodou sodíku, v množství 2,3 až 2,5 molekvivalentu, v prostředí alkanolu obecného vzorce IV,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, načež se reakce dokončí zahříváním reakční směsi k varu až k dosažení hodnoty pH 7,0 až 7,5.

Způsob podle vynálezu představuje vlastně obrácení dosavadního postupu tak, že se do směsi výchozího malonanu a propylhalogenidu, předehřáté na vhodnou teplotu, přidává za účinného míchání roztok alkoxidu alkalického kovu v příslušném alkoholu. Reakce se dokončí zahříváním tak dlouho, až se dosáhne neutrální hodnoty pH. Při reakci

vytlučený halogenid alkalického kovu (bromid nebo jodid) se odsaje, z filtrátu se nejdříve oddestiluje alkohol a zbylý surový ester se čistí destilací za sníženého tlaku. Získá se tak přímo produkt obsahující kolem 95 % hmot. žádaného dipropylmalonanu přičemž výtěžky se pohybují v rozmezí 85 až 90 % teorie. Základní podmínkou pro dosažení těchto výtěžků je co nejnižší obsah vody v použitém alkoholu (pod 0,2 % hmot.).

Tímto způsobem bylo dosaženo účelu vynálezu, tj. získání esterů kyseliny dipropylmalonové obecného vzorce I ve více než dvojnásobných výtěžcích, než udává literatura, současně ve formě vysokoprocentních produktů, v jediné operaci.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuují.

Příklad 1

Směs 76 g bezvodého malonanu ethylnatého a 146 g n-propylbromidu se vyhřeje na teplotu 50 až 58 °C za dobrého míchání se k ní bez vnějšího zahřívání přidává rychlostí asi 50 ml/10 minut na 40 až 45 °C zahřátý roztok 27,3 g sodíku v 475 ml ethanolu; teplota reakční směsi se má při tom pohybovat v rozmezí 50 až 60 °C, přičemž ke konci přidávání roztoku ethoxidu je nutno reakční směs mírně přehřívát. Během přidávání se vylučuje bromid sodný. Po skončeném přidávání se vzniklá suspenze zahřívá za míchání k mírnému refluxu ještě 2,5 až 3 hodiny, resp. tak dlouho, až je směs téměř neutrální (pH 7,0 až 7,5), a pak se zahřívá ještě dalších 30 minut. Reakční směs se pak ochladí na teplotu 0 až 2 °C a po jejím dosažení se ještě 2 až 3 hodiny míchá, aby se dosáhlo maximálního vyloučení bromidu sodného. Ten se pak odsaje, promyje 3x po 100 ml ethanolu, ze spojených filtrátů se ethanol oddestiluje a zbylá řídká nažloutlá suspenze surového esteru a zbytků bromidu sodného se podrobí vakuové destilaci. Po vytěknání zbytků ethanolu a malé přední frakce se žádaný ester jímá při 122 až 126 °C/1,3 až 1,6 kPa. Výtěžek 102 až 105 g asi 95% dipropylmalonanu ethylnatého, tj. kolem 85 % teorie.

Poznámky:

Při použití ethanolu s obsahem vody nad 0,2 % hmot. výtěžek i kvalita esteru klesají.

Připravený roztok ethoxidu sodného je nutno chránit uzávěrem s pevným hydroxidem draselným před vzdušným kyslíčným uhlíčitým a vlhkostí.

Příklad 2

Směs 31,4 g malonanu methylnatého a 73 g n-propylbromidu se vyhřeje na teplotu 45 až 50 °C a za dobrého míchání se k ní bez vnějšího zahřívání přidává na 35 až 40 °C zahřátý roztok 13,65 g sodíku ve 240 ml methanolu tak, aby teplota reakční směsi se udržovala v rozmezí 45 až 55 °C. Další postup, izolace a destilace produktu jsou shodné s příkladem 1. Při destilaci se jímá frakce o t.v. 110 až 116 °C/1,3 až

1,6 kPa. Získá se tak 47 g přibližně 95% dipropylmalonanu methylnatého (85 až 90 %).

Příklad 3

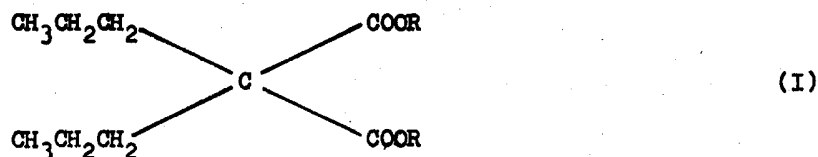
Postupuje se podle příkladu 1, s tím rozdílem, že se n-propylbromid nahradí 202 g n-propyljodidu a reakční teplota se sníží na 50 °C. Po uvedeném zpracování reakční směsi se produkt destiluje. Jímá se frakce o teplotě varu 122 až 126 °C/1,3 až 1,6 kPa. Získá se tak 104 až 108 g asi 95% dipropylmalonanu ethylnatého, což odpovídá výtěžku kolem 87 % teorie.

Příklad 4

Postupuje se podle příkladu 2, s tím rozdílem, že se sodík nahradí 32 g pevného methoxidu sodného. Zpracování reakční směsi, izolace a destilace produktu jsou totožné s příkladem 2. Výtěžek 46 g přibližně 95% dipropylmalonanu methylnatého, což odpovídá výtěžku 85 až 90 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy esterů kyseliny dipropylmalonové obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, reakcí esteru kyseliny malonové obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, s n-propylhalogenidem, s výhodou s n-propylbromidem, v přítomnosti roztoku alkoxidu alkalického kovu obecného vzorce III,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, a Me atom alkalického kovu, s výhodou sodíku, v alkanolu obecného vzorce IV,



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, vyznačující se tím, že se do směsi 1 molekvivalentu esteru kyseliny malonové výše uvedeného obecného vzorce II, s n-propylhalogenidem, s výhodou n-propylbromidem, v množství 2,3 až 2,5 molekvivalentu, přidává při teplotě 30 až 60 °C roztok alkoxidu alkalického kovu výše uvedeného obecného vzorce III v množství 2,3 až 2,5 molekvivalentu, v prostředí alkanolu výše uvedeného obecného vzorce IV, načež se reakce dokončí zahříváním reakční směsi k varu až k dosažení hodnoty pH 7,0 až 7,5.