

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 14812

(13) С1

(46) 2011.10.30

(51) МПК

C 07C 67/14 (2006.01)

C 07C 69/716 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)-3-КЕТОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

(21) Номер заявки: а 20091408

(22) 2009.10.02

(43) 2011.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Ковганко Владимир Николаевич; Ковганко Николай Николаевич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(56) CLAY R. L. et al. // Synthesis. - 1993. - No. 3. - P. 290-292.

RU 2254328 C1, 2005.

SU 293337, 1971.

US 6340767 B1, 2002.

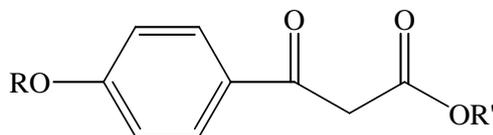
WO 02/08167 A1.

WO 00/18718 A1.

SU 958411, 1982.

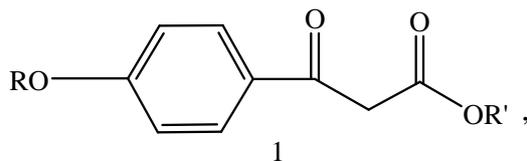
(57)

Способ получения этилового эфира 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовой кислоты общей формулы



где R' представляет собой этил и R представляет собой разветвленный или неразветвленный C₁-C₁₂-алкил, отличающийся тем, что хлорангидрид 4-(C₁-C₁₂-алкокси)бензойной кислоты подвергают взаимодействию с ацетоуксусным эфиром в присутствии этилата магния, полученный (4-алкоксибензоил)ацетоуксусный эфир расщепляют под действием основания и осуществляют очистку целевого продукта через хелат меди.

Изобретение относится к области органической химии, в частности к усовершенствованному способу получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот общей формулы 1



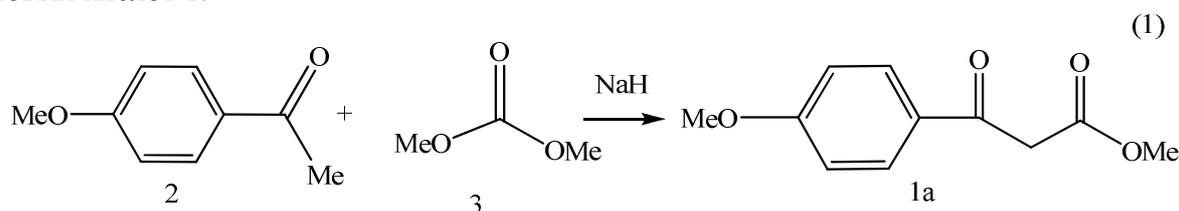
где R и R' нормальные или разветвленные алкилы C₁-C₁₂.

Эфиры β-кетокислот используются как промежуточные вещества в органическом синтезе для получения разнообразных биологически активных соединений [1, 2]. Известно применение эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот типа 1 в косметиче-

ВУ 14812 С1 2011.10.30

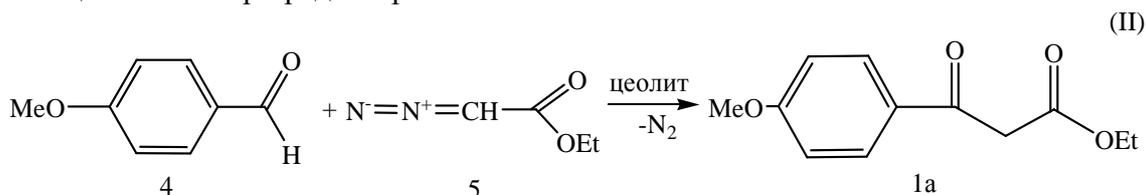
ских композициях в качестве отдушек, антимикробных средств или репеллентов насекомых [3, 4].

Известно несколько способов получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1.



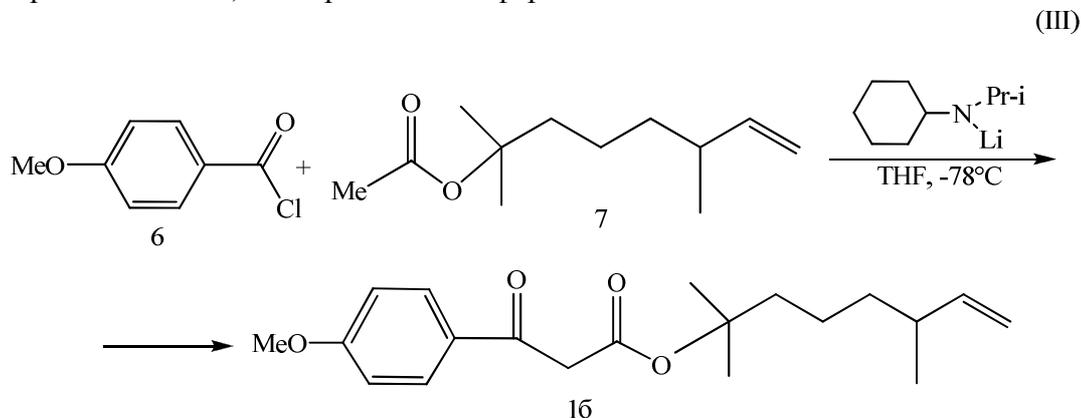
Так, известен способ получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате конденсации 4-алкоксизамещенных ацетофенонов с эфирами угольной кислоты, протекающей под действием гидрида натрия [3]. Для реакции используется четырехкратное количество эфиров угольной кислоты. Так, по этому способу при реакции 4-метоксифенилэтанона 2 с диметилкарбонатом 3 получается β -кетозфир 1a (реакция I). По способу [3] β -кетозфир 1 могут быть получены с выходами около 50 %.

Недостатками способа [3] являются низкий выход соединений 1, использование малодоступных соединений, к которым относятся эфиры. Еще одним недостатком способа [3] является применение для реакции порошкообразного гидрида натрия, работа с которым из-за его высокой активности и опасности самовоспламенения при контакте с водой требует специальных мер предосторожности.



Известен способ получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1, заключающийся в конденсации 4-алкоксизамещенных ароматических альдегидов с диазоуксусным эфиром в дихлорэтане при кипячении в атмосфере азота в присутствии цеолита 4 β в качестве катализатора и последующей очистки сырого продукта реакции методом колоночной хроматографии на силикагеле [2]. По данному методу в результате реакции анисового альдегида 4 с диазоуксусным эфиром 5 с выходом 61 % получен β -кетозфир 1a.

Недостатками способа [2] являются необходимость использования при реакции труднодоступного, дорогого и опасного реагента диазоуксусного эфира (взрывается при контакте с серной кислотой) и инертной атмосферы.



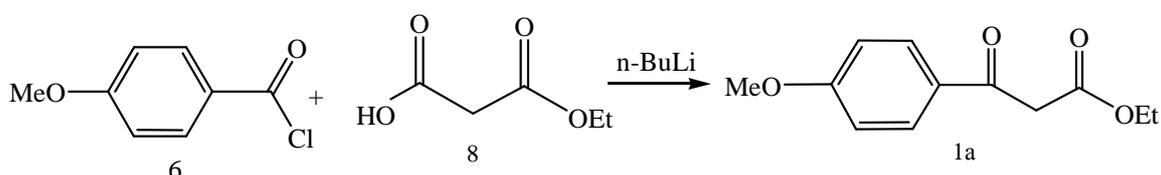
Известен способ получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате конденсации хлорангидридов 4-алкоксифенильных кислот с ацетатами спиртов в присутствии N,N-диизопропиламида лития или N-изопропил-N-циклогексиламида лития

BY 14812 C1 2011.10.30

в тетрагидрофуране при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона и последующего хроматографического разделения смеси продуктов реакции (III) [4]. Так, по этому методу в результате взаимодействия 4-метоксибензоилхлорида 6 с дигидромирценилацетатом 7 в присутствии N-изопропил-N-циклогексиламида лития в тетрагидрофуране при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и последующей хроматографической очистке получен β -кетозфир 1б. Выходы целевых β -кетозэфиров 1 в патенте [4] не приводятся, однако необходимость в их очистке методом колоночной хроматографии может служить указанием на то, что они не очень высоки.

Недостатками способа [4] являются необходимость проведения реакции конденсации при очень низкой температуре ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) и использование инертной атмосферы аргона. Еще одним недостатком данного способа является применение в качестве оснований N,N-диизопропиламида лития или N-изопропил-N-циклогексиламида лития. Эти вещества получают в результате взаимодействия соответствующих аминов с н-бутиллитием, который является легковоспламеняющимся реагентом, и работа с которым требует специальных мер предосторожности.

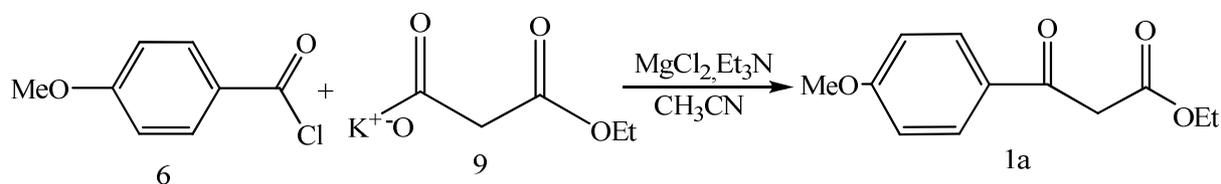
(IV)



Известен способ получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате реакции хлорангидридов 4-алкоксибензойных кислот с моноэтилмалонатом в присутствии двух эквивалентов н-бутиллития (реакция IV) [5]. По данному методу синтез целевых β -кетозэфиров проводят при первоначальном взаимодействии моноэтилмалоната с точно взятым количеством н-бутиллития в виде раствора в гексане (для точной дозировки реагента в качестве индикатора используется 2,2'-бипиридил) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в тетрагидрофуране в атмосфере азота и затем при $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ к полученному дианиону добавляют хлорангидрид 4-алкоксибензойной кислоты. Таким образом, по данному способу из 4-метоксибензоилхлорида 6 и моноэтилмалоната 8 получен β -кетозфир 1а. Выход соединения 1а по данным работы [5] составляет 90 %, чистота более 90 %. Основной примесью в полученном по методу [5] β -кетозфире 1а является н-октан, образующийся из н-бутиллития.

Основными недостатками способа [5] являются необходимость применения больших количеств пожароопасного реагента н-бутиллития, инертной атмосферы и низких температур реакции ($-65\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Существенным недостатком данного способа является также применение для реакции труднодоступного реагента моноэтилмалоната и недостаточная чистота получаемых по нему целевых β -кетозэфиров.

(V)



Известен способ (прототип) получения эфиров 3-замещенных-3-кетопропионовых кислот в результате реакции хлорангидридов 4-алкоксибензойных кислот с калиевой солью моноэтилмалоната (2,1 экв) в ацетонитриле в присутствии хлорида магния (2,5 экв) и триэтиламина (2,2-3,2 экв) в атмосфере азота и последующей очистки продуктов реакции методами дистилляции в вакууме или перекристаллизации из подходящих растворителей (реакция V) [6]. Образование конечных продуктов в данном способе происходит в результате двух последовательных реакций: ацилирования моноэфира малоновой кислоты и последующего декарбокилирования образовавшегося ацильного производного малоната.

Судя по приведенному в работе [6] примеру, этот способ позволяет получать среди прочих и эфиры 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1. Так в результате взаимодействия хлорангидрида 4-метоксибензойной кислоты 6 с калиевой солью моноэтилмалоната 9 в ацетонитриле в атмосфере азота получен β -кетозфир 1а.

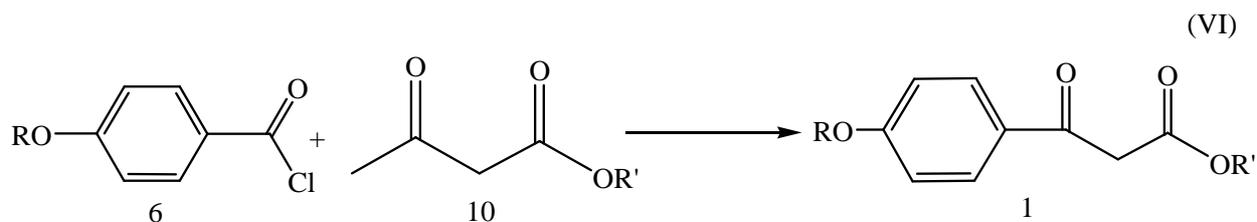
Наиболее существенным недостатком метода [6] является применение для синтеза калиевой соли моноэтилмалоната 9. Соединение 9 получается из уксусной кислоты в результате пятистадийного синтеза и по этой причине является труднодоступным и дорогим. Процесс получения калиевой соли моноэтилмалоната 9 включает следующие стадии: 1) хлорирование исходной уксусной кислоты до монохлорацетата натрия, 2) взаимодействие монохлорацетата натрия с цианидом натрия с образованием циануксусной кислоты, 3) гидролиз циануксусной кислоты до малоновой кислоты, 4) этерификация малоновой кислоты этанолом с образованием диэтилмалоната 8, 5) частичный гидролиз диэтилмалоната в щелочных условиях до целевого соединения 9. Еще один недостаток данного способа заключается в использовании более чем двухкратных по сравнению с необходимыми по уравнению реакции количеств калиевой соли моноэтилмалоната, хлорида магния и триэтиламина. В работе [6] указывается, что применение для синтеза 3,2 экв триэтиламина является обязательным условием для получения целевого β -кетозфира 1а. Установлено, что при уменьшении количеств триэтиламина до 2,2 экв в условиях реакции образуются не β -кетозфиры, а 3(ароилокси)циннаматы [6]. Существенным недостатком данного способа является использование для очистки целевых эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот методов вакуумной дистилляции или перекристаллизации. Это ограничивает применимость данного способа только для получения целевых соединений либо со сравнительно низкими температурами кипения, которые можно подвергать очистке при помощи вакуумной дистилляции, либо с достаточно высокими температурами плавления, которые можно очищать перекристаллизацией.

Задача изобретения - упрощение процесса получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1.

Она достигается тем, что хлорангидрид 4-алкоксибензойной кислоты подвергают взаимодействию с ацетоуксусным эфиром в присутствии этилата магния, полученный (4-алкоксибензоил)ацетоуксусный эфир расщепляют под действием основания и осуществляют очистку целевого продукта через хелат меди.

В заявляемом способе, как и в способе-прототипе [6], в качестве исходных веществ используются хлорангидрид 4-алкоксибензойных кислот и β -дикарбонильное соединение. Также, как и в прототипе, в заявляемом способе для получения целевых продуктов используется двухстадийная последовательность реакции, заключающаяся в ацилировании β -дикарбонильного соединения хлорангидридом 4-алкоксибензойной кислоты и последующей реакции элиминирования полученных бензоильных производных.

По заявляемому способу целевые этиловые эфиры 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 получают в результате реакции хлорангидридов 4-алкоксибензойных кислот с ацетоуксусным эфиром в тетрагидрофуране в присутствии алкоголята магния с образованием (4-алкоксибензоил)ацетоуксусных эфиров, их последующего превращения под действием оснований в целевые эфиры (3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 и их очистки через образование хелатов по реакции с ацетатом меди и последующее разложение в кислой среде (VI). В заявляемом способе на стадии конденсации хлорангидридов 4-алкоксибензойных кислот с ацетоуксусным эфиром в качестве основания используется этилат магния. В качестве оснований на стадии элиминирования (4-алкоксибензоил)ацетоуксусных эфиров в данном способе могут быть использованы различные основные реагенты, например, растворы щелочей, аммиака или щелочной оксид алюминия.



По заявляемому методу целевые эфиры 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 получают с высокими препаративными выходами, судя по всему, не ниже чем в прототипе [6]. Его основное отличие от прототипа состоит в том, что в нем в качестве β -дикарбонильного соединения используется не малодоступная калиевая соль моноэтилмалоната, а более доступный ацетоуксусный эфир. Ацетоуксусный эфир в отличие от калиевой соли моноэтилмалоната получается из уксусной кислоты значительно проще в две стадии: 1) этерификация этанолом с образованием сложного эфира и 2) реакция конденсации под действием этилата натрия.

Второе отличие от прототипа состоит в методе очистки полученных этиловых эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1. В отличие от прототипа [6] в заявляемом способе целевые продукты очищают в результате селективной для β -дикарбонильных соединений реакции с ацетатом меди (II), протекающей с образованием нерастворимых хелатных комплексов меди и их последующего разложения под действием соляной или серной кислоты. Из-за своей специфичности данный метод позволяет просто отделять целевые эфиры 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1, которые из-за наличия в структуре β -дикарбонильной группировки обладают способностью образовывать хелатные комплексы, от различных примесей, не содержащих данного структурного фрагмента. Поскольку эфиры 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 имеют высокие температуры кипения и низкие температуры плавления, их очистка по заявляемому способу обладает преимуществом перед перегонкой в высоком вакууме или низкотемпературной перекристаллизацией, которые используются в прототипе [6].

Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры. Однако возможности применения заявляемого способа получения эфиров 3-(4-алкоксифенил)-3-кетопропионовых кислот 1 этими примерами не ограничиваются.

Пример 1

Этиловый эфир 3-(4-пропоксифенил)-3-кето-пропионовой кислоты 1в.

К раствору этилата магния, полученному из 4,35 г (181,2 ммоль) магния, в смеси 50 мл абсолютного этанола и 5 мл четыреххлористого углерода, при кипячении и перемешивании добавляют по каплям раствор 22,9 мл (180,4 ммоль) ацетоуксусного эфира в 40 мл тетрагидрофурана. После окончания прибавления ацетоуксусного эфира реакционную смесь охлаждают до 0 °С, далее при перемешивании в течение 30 мин. прибавляют по каплям раствор хлорангидрида 4-пропоксибензойной кислоты в 50 мл тетрагидрофурана (синтезирован из 32,46 г (180,3 ммоль) 4-пропоксибензойной кислоты и избытка тионилхлорида). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при охлаждении в бане со льдом, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре, затем последовательно разбавляют 100 мл воды, 113 мл разбавленной соляной кислоты (10 : 1,3) и 100 мл бензола. Отделяют водный слой и дополнительно экстрагируют бензолом. Объединенные бензольные экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, остаток после удаления бензола в вакууме растворяют в 50 мл этанола, затем при перемешивании прибавляют раствор 15,08 г (269,3 ммоль) гидроксида калия. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 день, последовательно обрабатывают водой и разбавленной соляной кислотой (10 : 3) и экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, затем обрабатывают в течение 3 дней нейтральным оксидом алюминия. Остаток после удаления сорбента и растворителя в ва-

BY 14812 C1 2011.10.30

кууме перегоняют в вакууме. Фракцию с т. кип. 175-189 °C/1 мм рт.ст. массой 28,16 г собирают, растворяют в 2-пропаноле и обрабатывают при кипячении и перемешивании раствором 24,17 г моногидрата ацетата меди в водном 2-пропаноле. Образовавшийся осадок хелата меди отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом. После сушки осадок перекристаллизовывают из смеси дихлорэтана с 2-пропанолом, разлагают разбавленной соляной кислотой, выделившийся β-кетозфир экстрагируют бензолом. Бензольный раствор дополнительно промывают насыщенным раствором хлорида натрия и фильтруют через слой оксида алюминия. После отгонки растворителя в вакууме получают 20,43 г жидкого β-кетозфира 1в. Выход 45 %. $n_{D_{18}}^{20}$ 1,5330. ИК спектр, cm^{-1} (пленка): 3077, 3045, 2970, 2939, 2879 (C-H), 1742, 1678 (C=O), 1601, 1574, 1511 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (CD₃OD, δ, м.д.): кетонная форма 1,05 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 1,82 (2H, секстет, J 7 Гц), 4,02 (2H, т, J 7 Гц, OCH₂) {OC₁H₇}; 1,24 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,17 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 3,31 (2H, м, COCH₂CO), 7,00 (2H, д, J 9 Гц), 7,94 (2H, д, J 9 Гц) {аром, протоны}; енольная форма: 1,30 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 3,98 (2H, т, J 7 Гц, OCH₂), 4,23 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂), 6,95 (2H, д, J 9 Гц), 7,75 (2H, д, J 9 Гц) {аром, протоны}.

Пример 2

Этиловый эфир 3-(4-октилоксифенил)-3-кето-пропионовой кислоты 1г.

К раствору этилата магния, полученному из 2,03 г (84,6 ммоль) магния, 80 мл абсолютного этанола и 6 мл четыреххлористого углерода, при кипячении и перемешивании добавляют раствор 10,5 мл (88,8 ммоль) ацетоуксусного эфира в 40 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь охлаждают до -4 °C, далее при перемешивании в течение 15 мин. прибавляют раствор хлорангидрида 4-октилоксибензойной кислоты (синтезирован из 20,75 г (83,0 ммоль) 4-октилоксибензойной кислоты и избытка тионилхлорида) в 30 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при -4-0 °C в течение 35 мин, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре, далее последовательно разбавляют водой, бензолом и концентрированной соляной кислотой (5 мл). Бензольный экстракт промывают насыщенным раствором хлорида натрия и далее обрабатывают 6,11 г (114,2 ммоль) хлорида аммония и 15 мл 25 %-го раствора аммиака. Смесь перемешивают при комнатной температуре 16,5 ч, далее последовательно обрабатывают водой и концентрированной соляной кислотой. Водный слой отделяют, бензольный промывают насыщенным раствором хлорида натрия, фильтруют через слой щелочного оксида алюминия и растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 2-пропаноле и при кипячении и перемешивании добавляют раствор 17,21 г моногидрата ацетата меди в водном этаноле. Осадок хелата меди отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом и разлагают разбавленной серной кислотой. Выделившийся β-кетозфир экстрагируют бензолом. Бензольный раствор промывают насыщенным раствором хлорида натрия и фильтруют через слой оксида алюминия. После отгонки растворителя в вакууме получают 14,87 г

β-кетозфира 1 г. Выход 56 %. Т. пл. 49-50 °C (2-пропанол-петролейный эфир). ИК спектр, cm^{-1} (KBr): 3110, 3047, 2959, 2942, 2926, 2865, 2851 (C-H), 1634, 1612 (C=O), 1573, 1515 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (CD₃OD, δ, м.д.): кетонная форма 0,90 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 1,26-1,42 (8H, м), 1,48 (2H, квинтет, J 7 Гц), 1,79 (2H, квинтет, J 7 Гц), 4,06 (2H, т, J 7 Гц, OCH₂) {OC₈H₁₇}; 1,24 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,17 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 3,31 (2H, с, COCH₂CO), 6,99 (2H, д, J 9 Гц), 7,94 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}; енольная форма: 4,01 (2H, т, J 7 Гц, OCH₂), 4,23 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂), 6,95 (2H, д, J 9 Гц), 7,75 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}.

Источники информации:

1. Benetti S., Romagnoli R., De Risi C., Spalluto G., Zanirato V. Mastering β-Keto Esters. // Chem. Rev. - 1995. - Vol. 95. - No. 4. - P. 1065-1114.

BY 14812 C1 2011.10.30

2. Balaji B.S., Chanda B.M. Simple and High Yielding Syntheses of β -Keto esters Catalysed by Zeolites // Tetrahedron. - 1998. - Vol. 54. - No. 43. - P. 13237-13252.
3. Патент 6348618 США. Beta-ketoester compounds / G. Roure.
4. Патент 6100233 США. Odor control compositions comprising β -ketoester profragrances / M.R. Sivik, J.C. Severns, F.A. Hartman, T. Trinh.
5. Wierenga W., Skulnick H.I. General, Efficient, One-Step Synthesis of β -Keto Esters // Org. Chem. - 1979. - Vol. 44. - No. 2. - P. 310-311.
6. Clay R.J., Collom T.A., Karrick G.L., Wemple J.A. Safe, Economical Method for the Preparation of β -Oxo Esters // Synthesis. - 1993. - No. 3. - P. 290-292 (прототип).