

⑬



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 709 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 C 67/313
C 07 C 69/716

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 61/83

㉔ Anmeldungsdatum: 06.01.1983

㉔ Patent erteilt: 29.11.1985

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.11.1985㉔ Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel㉔ Erfinder:
Moulin, François, Dr., Neuchâtel⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Estern der Mesoxalsäure.**

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von Estern der Mesoxal-
säure durch Oxidation der entsprechenden Malon-
ester mit nitrosen Gasen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Estern der Mesoxalsäure durch Oxidation der entsprechenden Malonsäureester mit nitrosen Gasen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer ersten Stufe bei Temperaturen von unter 0 bis maximal 25°C nitrose Gase dem entsprechenden Malonester zugibt, dieses Gemisch nach Stehen über eine Zeit von mindestens 2 Stunden zunächst einer Wärmebehandlung bei Temperaturen von 120 bis 180°C, anschliessend einer Wärmebehandlung bei Temperaturen von 205 bis 245°C und letztlich einer Wärmebehandlung von 60 bis 100°C unterzieht, wobei letzte Wärmebehandlung unter Überleiten trockener inerte Gase im Gegenstrom geschieht, und anschliessender Destillation des gebildeten Mesoxalsäureesters unter reduziertem Druck.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung in drei getrennten, hintereinanderliegenden Stufen durchführt, wobei das Gemisch durch langsames Eintropfen durch die einzelnen Stufen geführt wird.

3. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man nitrose Gase in einem Überschuss von 0,2 bis 3,0 Mol pro Mol Malonester anwendet.

4. Verfahren nach Patentansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als nitroses Gas NO₂ verwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Estern der Mesoxalsäure durch Oxidation der entsprechenden Malonsäureester mit nitrosen Gasen.

Es ist bekannt, Ester der Mesoxalsäure (Oxomalonsäure) durch Oxidation der entsprechenden Malonester mit nitrosen Gasen herzustellen (Organic Synth. Coll. Vol. 1, S. 267). Der Nachteil dieses bekannten Verfahrens besteht darin, dass es im allgemeinen mindestens 48 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperaturen benötigt, was für eine technische Produktion zu lange ist. Ausserdem ist die Aufarbeitung der Reaktionsgemische gefährlich, da zu jeder Zeit grosse Mengen der Zwischenprodukte Mono- und Dinitromalonester im Gemisch vorhanden sind, die bei einer Destillation spontan grössere Gasmengen freisetzen können.

Aufgabe der Erfindung ist es, diese Nachteile der bekannten Verfahren zu vermeiden.

Erfindungsgemäss wird dies durch ein Verfahren gemäss Patentanspruch 1 erreicht.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht darin, dass man das mit nitrosen Gasen behandelte Malonestergemisch, das zweckmässig durch Einleiten von nitrosen Gasen bei Temperaturen von 0 bis 25°C und im Überschuss von vorteilhaft 0,2 bis 3,0 Mol pro Mol Malonester erhalten wird und dass anschliessend, vorteilhaft mindestens 2, maximal 24 Stunden stehen gelassen wird, einer dreistufigen Wärmebehandlung unterzieht. Dabei findet diese Wärmebehandlung vorteilhaft so statt, dass man das Gemisch durch eine aus drei hintereinanderliegenden Temperaturzonen bestehende Apparatur hindurchtropfen lässt.

Die einzelnen Zonen werden z.B. von aussen beheizt und sind untereinander verbunden.

Das bei der Behandlung mit nitrosen Gasen entstehende Gemisch enthält neben Mesoxalsäureester als Hydrat noch Mononitromalonester. Dieser wird in der ersten Wärmebehandlungsstufe, bei Temperaturen von vorteilhaft 150 bis 170°C, zu Mesoxalsäureester umgewandelt.

Der im Gemisch vorhandene Dinitromalonester wird in der zweiten Wärmebehandlungszone, zweckmässig bei Temperaturen von 220 bis 245°C, in Mesoxalsäureester umgewandelt.

Die dritte Wärmebehandlungszone von 60 bis 100°C ist nachgeschaltet, um eine Rückbildung eines Komplexes zwischen Mesoxalsäureester und nitrosen Gasen zu vermeiden. Dabei werden trockene inerte Gase, vorteilhaft Luft, im Gegenstrom durchgeleitet.

Die überschüssigen nitrosen Gase können zurückgewonnen und wiederverwendet werden.

Wärmebehandlung des Reaktionsgemisches

Das Verfahren der Erfindung wird beispielsweise mit Vorteil in einem Reaktor, wie er in Fig. 1 dargestellt ist, durchgeführt. Das in einem nicht dargestellten Reaktionsgefäss erhaltene Reaktionsgemisch kommt in ein Glasgefäss mit Nadelventil 1 und gelangt von dort in eine erste Wärmezone, bestehend aus einer Rohrschlange 2, die sich in einem Wärmebad 3 befindet. Das Wärmebad wird auf die zur Umwandlung des Mononitromalonesters notwendige Temperatur eingestellt und durch einen Rührer 6 gerührt. Das Gemisch tritt dann über die Verbindung 12 in eine zweite Wärmezone 4, die sich im Temperaturbad 5 bei einer Temperatur zur Zersetzung des entsprechenden Dinitromalonats befindet. Durch den Magnetrührer 7 wird das Wärmebad, bestehend aus Siliconöl oder anderen Wärmeträgern, gerührt. Von dort gelangt das Gemisch in die dritte Wärmebehandlungszone, bestehend aus einem Rohr 8 mit Wärmemantel 9 und in das Auffanggerät 10. Bei 13 wird getrocknete Luft im Gegenstrom eingeleitet und über einen Kühler 11 abgesaugt.

Beispiel 1

Mesoxalsäurediäthylester

In einem gut getrockneten 50-ml-Glaskolben wurden 7,5 g Malonsäurediäthylester vorgelegt und das ganze in ein Kältebad von etwa -8°C (Alkohol aus einem Kryomat) eingesetzt. In einem anderen 20-ml-Glaskolben, der bereits eine Spatelspitze P₂O₅ enthielt, wurden 5 ml flüssiges NO₂ zupipettiert und der Glaskolben an das Zuleitungsrohr des Reaktionsgefässes angeschlossen. Wenn in letzterem die Temperatur Werte von knapp oberhalb 0°C erreichten, destillierte man nach und nach NO₂ über, indem man das kleinere Glasgefäss mittels lauwarmem Wasser leicht erwärmte. Das NO₂ löste sich in dem vorgelegten Malonsäureester (ohne durchgeblasen zu werden) unter Wärmeentwicklung auf, ohne dass jedoch nitrose Dämpfe aus der Reaktionseinrichtung entwichen. Die Destillationsgeschwindigkeit des NO₂ wurde so geregelt, dass man die Temperatur des Reaktionsgemisches knapp oberhalb 0°C hielt. Einstromungsdauer des NO₂: 20 bis 30 Minuten. Im kleinen Glaskolben verblieb nur zusammengeklumptes P₂O₅. Der Kolben mit dem Reaktionsgemisch (dessen Inhalt gelbbraun war) wurde in ein thermostatisiertes Wärmebad von 25°C übergeführt. Das Reaktionsgemisch erreichte diese Temperatur nach ca. 10 Minuten und hielt sich auf diesem Wert während 1,5 bis 2 Stunden konstant. Danach wurde eine Temperaturerhöhung um 1 bis 2°C über die Temperatur des umgebenden Bades festgestellt. Diese exotherme Phase dauerte 3 bis 4 Stunden und wurde von einem mässigen Entweichen nitroser Gase begleitet.

Wenn die Temperaturen sowohl des Reaktionsgemisches als auch des Bades den selben Wert aufwiesen (und auch die Abspaltung der nitrosen Gase aufgehört hatte), war die Reaktion beendet und das grünlich gefärbte Reaktionsgemisch konnte der thermischen Weiterbehandlung unterzogen werden. Dazu wurde in der Rohrschlange 2, die ein Volumen von ca. 50 ml aufwies, eine Temperatur von 170°C eingestellt und in der Rohrschlange 4 mit gleichem Volumen eine Temperatur von 245°C aufrecht erhalten. Das Eintropfen des Reaktionsgemisches in die erste Rohrschlange dauerte 45 Minuten. Das hierbei in der letzten Stufe bei 100°C anfallende Kondensat war hellgelb und bestand in der Hauptsache

aus dem Hydrat des Mesoxalsäurediäthylesters, welcher dazu neigte, zu einer weissen Masse zu kristallisieren.

Eine GC-Bestimmung des Kondensates zeigte neben dem Mesoxalsäurediäthylester die Anwesenheit von 1% Mononitromalonat, hingegen war Dinitromalonat nicht nachweisbar.

Destillation – Entwässerung in der Vigreux-Kolonne: Das geschmolzene Kondensat im Kolben, welches für die Destillation vorgesehen war, wurde zusammen mit dem durch Waschen der Apparatur rückgewonnenen Material unter Vakuum von 15 mbar bei einer Temperatur, welche langsam von 60 auf 90°C im Verlauf einer Stunde erhöht wurde, gehalten. Vom Zeitpunkt an, an dem sich nach und nach Wasser an den kalten Teilen abzuschneiden begann, wurde dieses entfernt, indem man die Rohrstutzen unter Zuhilfenahme eines warmen Luftstroms temperierte. Nach Beendigung der Wasserabscheidung (nach ca. 1 Stunde) wurde die Temperatur im Kolben auf 98 bis 100°C erhöht, wobei der Mesoxalsäurediäthylester ab 92°C zu destillieren begann. Durch kontinuierliches Erhöhen der Badtemperatur bis auf schliesslich etwa 200°C wurde der Mesoxalester zwischen 92 bis 110°C überdestilliert.

Der Destillationsrückstand bestand aus einem geringen braunen Beschlag an den Kolbenwandungen. Das Destillat war gelb, sehr hygroskopisch und wog 7,5 g (Abwesenheit von Kristallen). Das Destillat enthielt (GC-Bestimmung) 98,6% Mesoxalsäurediäthylester und 1,2% Mononitromalonat.

Ausbeute: 7,40 g Mesoxalsäurediäthylester 100% = 42,5 mMol, das sind 90,6% bezogen auf die Ausgangsmenge Malonat.

Beispiel 2

Mesoxalsäuredimethylester

7,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 23 Minuten zu 6,2 g (46,9 mMol) auf 0°C gekühltem Malonsäuredimethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 22 Stunden in einem Bad von 25°C gerührt. Eine exotherme Reaktion (Temperaturerhöhung im Reaktionsgemisch um 1°C), die ungefähr 6 Stunden anhielt, liess sich feststellen.

Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in der in Beispiel 1 beschriebenen Apparatur einer thermischen Behandlung unterzogen, und zwar indem man es in einem Zeitraum von 46 Minuten bei Temperaturen von 170 resp. 245°C durch die jeweilige Rohrschlange fliessen liess und anschliessend die dritte Wärmebehandlungsstufe mit Überleiten trockener Luft durchgeführt.

Das Kondensat wurde durch Vakuumdestillation aus dem Reaktionsgemisch, welches vorgängig zwecks Entwässerung während 45 Minuten im Vakuum bei 80 bis 100°C gehalten worden war, gewonnen. Es wurden 5,38 g Mesoxalsäuredimethylester (Kp 110°C/70 mbar) isoliert.

Reinheit (GC): 99,6%. Piks für Mono- oder Dinitromalonssäureester traten nicht auf. Auch wurden keine NO- bzw. NO₂-Banden bei 160 cm⁻¹ im IR-Spektrum festgestellt.

Ausbeute: 78,2%.

Beispiel 3

Mesoxalsäurediisobutylester

4,5 g NO₂ wurden als Gas zu 5 g (23,1 mMol) Malonsäurediisobutylester von 0°C in einem Zeitraum von 20 Minuten, wie in Beispiel 2 beschrieben, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 24 Stunden bei 25°C gerührt (Temperaturerhöhung während ca. 4 Stunden).

Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch Rohrschlangen bei 150°C resp. 245°C) dauerte 30 Minuten. Anschliessend wurde bei 100°C trockene Luft darüberge-

leitet. Das Kondensat wurde durch Vakuumdestillation ohne Kolonne, nach vorgängiger Entwässerung des Reaktionsgemisches im Vakuum bei ca. 100°C, erhalten.

Es wurden 4,5 g Mesoxalsäurediisobutylester (Kp 130 bis 132°C/15 mbar) erhalten.

Reinheit (GC): 98,6%. Piks für Mono- oder Dinitromalonssäureester traten nicht auf. Auch wurden keine Bande bei 1600 cm⁻¹ im IR-Spektrum festgestellt.

Ausbeute: 83,4%.

Beispiel 4

Mesoxalsäuredi-n-hexylester

4,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 15 Minuten zu 6,55 g (24 mMol) Malonsäuredihexylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 8 Stunden bei 25°C gerührt. Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch Rohrschlangen bei 120°C resp. 210°C) dauerte 40 Minuten. Anschliessend wurde bei ca. 95°C trockene Luft darübergeleitet. Die Destillation des Kondensats, ohne Kolonne und unter Hochvakuum, ergab 4,15 g Mesoxalsäuredi-n-hexylester (Kp 112 bis 120°C/0,05 mbar). Reinheit (GC): 92,5% Mesoxalsäuredi-n-hexylester. Eine sehr kleine Bande in der Gegend von 1600 cm⁻¹ wurde im IR-Spektrum beobachtet. Vor der thermischen Behandlung war diese Bande sehr gross und aufgespalten. Durch Aufheizen des Destillats während einiger Minuten auf 210°C verschwand diese Bande bei 1600 cm⁻¹.

Ausbeute: 55,8%.

Beispiel 5

Mesoxalsäuredicyclohexylester

4,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 30 Minuten zu 6,25 g (23,3 mMol) Malonsäuredicyclohexylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 7 Stunden bei 25°C gerührt. Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch Rohrschlangen bei 120°C resp. 225°C) dauerte 28 Minuten. Anschliessend wurde bei 90°C trockene Luft darübergeleitet. Eine Harzablagerung wurde in der zweiten Rohrschlange festgestellt. Das Kondensat wurde ohne Kolonne unter Hochvakuum destilliert. Eine Fraktion (120 bis 140°C/0,03 bis 0,04 mbar) von 3,1 g wurde isoliert. Aus dieser schied sich 1 g Festkörper ab, der sich nach Umkristallisation aus Wasser laut Analyse (IR; NMR) als Adipinsäure (aus der Oxidation des Cyclohexyl-Restes stammend) erwies. Der Rest des Destillats enthielt (GC-Bestimmung) 91,1% Mesoxalsäuredicyclohexylester, der frei von Nitroverbindungen war (keine IR-Bande bei 1600 cm⁻¹).

Ausbeute: 29,1%.

Bemerkung: In Fällen, wo die Rohrschlangen Temperaturen von 120°C resp. 205°C aufwiesen, verblieben im Reaktionsgemisch merkbare Mengen an Nitromalonssäureester.

Beispiel 6

Mesoxalsäuredibenzylester

4,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 25 Minuten zu 6,9 g (24,3 mMol) Malonsäuredibenzylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 23,5 Stunden bei 25°C gerührt. Die nachfolgende thermische Behandlung (das Durchfliessen durch Rohrschlangen bei 120°C resp. 210°C) dauerte 30 Minuten. Anschliessend wurde bei 100°C trockene Luft darübergeleitet. Durch Destillation ohne Kolonne wurden neben 1 g Vorlauf und 1,2 g Rückstand eine Fraktion (Kp 155 bis 160°C/0,07 mbar) von 4,23 g Mesoxalsäuredibenzylester mit einer Reinheit (GC) von 91,8% isoliert. Zuzufolge IR-Spektrum waren keine Nitroverbindungen vorhanden. Die Hauptkomponente des Vorlaufes war o-Nitrotoluol.

Ausbeute an Mesoxalsäuredibenzylester in der Hauptfraktion: 53,6%.

Beispiel 7**Mesoxalsäurephenyläthylester**

4,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb 24 Minuten zu 4,16 g (20 mMol) Malonsäurephenyläthylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 8 Stunden bei 25°C gerührt. Die nachfolgende thermische Behandlung (das Durchfliessen durch Rohrschlangen bei 120°C resp. 210°C) dauerte 20 Minuten. Anschliessend wurde bei 100°C trockene Luft darübergeleitet. Die Destillation (Hochvakuum ohne Kolonne), nach 40 minütigem Aufheizen auf ca. 90°C bei einem Druck von 15 mbar, ergab neben einem Rückstand von 1,9 g eine Fraktion (Kp 90 bis 95°C/0,03 mbar) von 2,0 g. Reinheit (GC): 92,5% Mesoxalsäurephenyläthylester. Spuren von Nitroverbindungen (erkennbar durch das IR-Band bei 1600 cm⁻¹) waren vorhanden.

Ausbeute: 41,7%.

Eine analoge thermische Behandlung bei 170°C resp. 235°C ergab eine wesentlich grössere Menge an Nitromalonsäureestern.

Beispiel 8**Mesoxalsäuredibutylester**

7,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 35 Minuten zu 8,3 g (38,4 mMol) Malonsäuredibutylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 8 Stunden bei 25°C gerührt. Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch die Rohrschlangen bei 145°C resp. 245°C) dauerte 1 Stunde. Die Destillation, nach 40minütigem Aufheizen auf 80 bis 100°C bei einem Druck von 13 mbar, ergab 7,47 g Mesoxalsäuredibutylester (Kp 133 bis 135°C/13 mbar). Reinheit (GC): 98,7%. Weniger als 0,5% Nitroverbindungen waren vorhanden, welche sich jedoch durch Rektifizieren in

der Vigreux-Kolonne leicht entfernen liessen.
Ausbeute: 83,4%.

Beispiel 9**Mesoxalsäuredipropylester**

7,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 35 Minuten zu 7,2 g (38,3 mMol) Malonsäuredipropylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 8 Stunden bei 25°C gerührt. Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch die Rohrschlangen bei 160°C resp. 245°C) dauerte 47 Minuten. Die Destillation (Vigreux-Kolonne) nach 30minütigem Aufheizen auf 60 bis 80°C bei einem Druck von 15 mbar ergab 6,98 g Mesoxalsäuredipropylester (Kp 110 bis 112°C/15 mbar). Reinheit (GC): 99,3%; Nitroverbindungen waren nicht vorhanden.
Ausbeute: 89,4%.

Beispiel 10**Mesoxalsäurediisopropylester**

7,5 g NO₂ wurden als Gas innerhalb von 30 Minuten zu 7,2 g (38,3 mMol) Malonsäurediisopropylester von 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde sodann während 7,5 Stunden bei 20°C gerührt. Die thermische Behandlung (das Durchfliessen durch die Rohrschlangen bei 150°C resp. 245°C) dauerte 1 Stunde. Die Destillation (Vigreux-Kolonne) nach 20minütigem Aufheizen auf 60 bis 80°C bei einem Druck von 15 mbar erbrachte 5,57 g Mesoxalsäurediisopropylester (Kp 100 bis 102°C/15 mbar) und weiter einen Rückstand von 1,71 g. Reinheit (GC): 93,4%; Nitroverbindungen waren nicht vorhanden.
Ausbeute: 71,4%.

