

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**211 452 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02798  
(22) A bejelentés napja: 1993. 10. 04.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 42 33 333 1992. 10. 05. DE

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
**C 07 C 239/20**

(40) A közzététel napja: 1995. 08. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 11. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Buschmann, Ernst, Ludwigshafen/Rhein (DE)  
dr. Götz, Norbert, Worms (DE)  
dr. Klein, Ulrich, Limburgerhof (DE)  
dr. Keil, Michael, Freinsheim (DE)  
Hartmann, Horst, Böhl-Iggelheim (DE)

(73) Szabadalmaz:

BASF AG., Ludwigshafen/Rhein (DE)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsók előállítására**

(57) KIVONAT

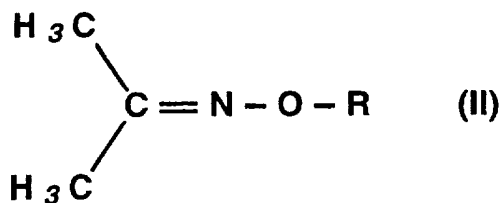
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsók – ahol R 1–5 szénatomos alkilcsoport; X halogénion vagy hidrogén-szulfát-ion – előállítására a megfelelő (II) általános képletű acetoxim-éternek vízzel és valamilyen HX általános képletű ásványi savval történő hidrolízisével, melynek során a kiindulási vegyületekhez valamilyen inert anyagot, elő-

nyösen alifás, cikloalifás, vagy aromás szénhidrogént adagolnak, és a reakció során keletkező acetont ledesztillálják az acetoxim-éter ledesztillálása nélkül.

Az acetoxim eltávolítása után a HX általános képletű savat és a vizet az inert adalékanyaggal együtt azeotropos elegy formájában eltávolítják, és a desztilláció maradékából az O-szubsztituált hidroxil-amint HX-sójaként kinyerik.



(I)



**HU 211 452 B**

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű – a képletben

R jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, különösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, terc-pentil-, pentil-, szek-pentil-, 2-metil-butil-, izopentil- és 1-etil-propil-csoport;

X jelentése halogénion vagy hidrogén-szulfát-ion – O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsók előállítására.

Az O-szubsztituált hidroxil-aminok ismeretesek. Fontos intermedierek a növényvédők szerek, gyógyszerek vagy finomvegyyszerek előállításánál.

A szakirodalomból ismeretesek O-szubsztituált hidroxil-aminok szintézisére szolgáló módszerek. Houben Weyl „Methoden der organischen Chemie” című könyvében (10/1 kötet, 1186. old.) áttekintést adnak ezekről a módszerekről.

Az O-szubsztituált hidroxil-aminok előállíthatók O-szubsztituált benzaldehid-oximok [Petrazcek és munkatársai, Ber. dtshc, Chem. Ges. 16, 823 (1883)], O-szubsztituált hidroximsav-alkil-észterek [Werner és munkatársai, Ber. dtshc, Chem. Ges. 26, 1567 (1893); Ber. dtshc, Chem. Ges. 27, 3350 (1894); U.S. 4,965,390 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás], O-szubsztituált benzofenon-oximok [Semper és munkatársai, Ber. dtshc, Chem. Ges. 51, 928 (1918)], O-szubsztituált hidroxámsavak (EP 306 936 számú európai szabadalmi leírás; U.S. 5,008,455 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és O-szubsztituált N-hidroxi-uretánok [Wintemitz és munkatársai, Bull. Soc. Chem. Fr. 5, 664 (1958); DE 32 45 503 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás] ásványi savakkal végzett hidrolízisével.

Egy további módszer hidroxil-amin-O-szulfonsavak alkoholokkal való átalakítását mutatja be [EP-A 341 693 sz. leírás].

Az EP-A 259 850 számú leírás szerint acetoxim-étert hidrolizálnak 1,4-dioxán jelenlétében legalább 20 elméleti tányérszámú reaktorban, hogy a termék kristályosítását elősegítsék.

Míndezek a módszerek alkalmatlanok a nagyipari felhasználásra, mert a kitermelések alacsonyok, a hidrolízist magas hőmérsékleten kell végezni, aminek a felhasznált és keletkezett vegyületek figyelembevételével biztonságtechnikai hátrányai vannak, mert azok labilis és energiadús N–O kötések tartalmaznak, amelyek hevesen bomlanak.

Az ismert eljárásokhoz szükséges intermedierek előállítása költséges, és ezek az intermedierek gyakran szennyezettek N-szubsztituált termékekkel. Ez a hidrolízisnél N- és O-monoszubsztituált és N,O-diszubsztituált hidroxil-aminokhoz vezet.

Az O-szubsztituált hidroxil-aminok nagyipari előállítására szolgáló gazdaságos és biztonságtechnikailag jobban tartható eljárás az O-szubsztituált acetoxim-éterek ismert hidrolízise.

Az ezek előállításához intermediereként szükséges acetoxim-éterek jó kitermeléssel, szennyezés nélkül előállíthatók az N-alkilezett termékeken keresztül. Az acetoxim-származékok viszonylag stabilak.

Az acetoxim-éterek visszafolytatás alkalmazásá-

val, sósavval melegítve hidrolizálhatók. Így állítják elő Bernhard és munkatársai [Liebigs Ann. Chem. 257, 203 (1980)] a (benzil-oxi)-amin-hidrokloridot 50%-os kitermeléssel. Borek és munkatársai [J. Am. Chem. Soc. 58, 2020 (1936)] 50%-os kitermeléssel (karboxi-metilén-oxi)-amin-hidrokloridot szintetizálnak, és Holland és munkatársai [J. Chem. Soc. 182 (1948)] ezzel a módszerrel kapnak [(diethyl-amino)-etilén-oxi]-amint. Nem adják meg az izolált termék kitermelését. Brossi és munkatársai [Heterocycles 20, 839 (1983)] 47%-os kitermeléssel állítanak elő [3-(2,4,5-triklór-fenoxi)-propoxi]-amin-hidrokloridot etanolos sósavval végzett hirdolízissel. Az ismert eljárásoknál a végtermékek nem tiszta állapotban keletkeznek, és azokat átkristályosítással meg kell tisztítani. A kitermelések ipari alkalmazásra túl alacsonyok.

Az acetoxim-étereknek O-szubsztituált hidroxil-aminokká és acetonná váló hirdolízise egyensúlyra vezető reakció, amelynek egyensúlya az oxim-éter felé van eltolva.

Az egyensúlynak a kívánt O-szubsztituált hidroxil-aminok felé való eltolását szokásos módon az egyensúlyi elegy egyik termékének eltávolításával valósíthatjuk meg. Gazdaságossági szempontból előnyös az acetont az elegyből kidesztillálni.

Így írják le például az Org. Synth. Coll. Vol. 3. 172. oldalán az acetoxim-O-(karboxi-metilén)-éter vizes sósavas hidrolízisét az acetoxim egyidejű ledesztillálásával. Az eljárás csupán 66–72%-os kitermelést nyújt, és nem vihető át a találmány szerint előállítandó vegyületek előállítására.

Ha ugyanis vizes ásványi savakkal olyan acetoxim-étereket hidrolizálunk, amelyek kis molekulatömegű szubsztituenseket tartalmaznak, és az egyensúlyt az acetoxim ledesztillálásával eltoljuk, akkor az acetonnal egyidejűleg az acetoxim-éter is átdesztillál.

Ezért a reakcióhoz az acetoxim-éter nagy fölöslegét kell alkalmazni. Ha a desztillálás folyamán a hidroxil-aminosó bomlása következik be, akkor a desztilláció maradékában egy ammóniumsó, például ammónium-klorid található.

A DE 3 631 071 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban ismertetnek egy módszert acetoxim-éterek sósavas hidrolízisére, amely alkalmazható kis molekulatömegű szubsztituenseket tartalmazó acetoxim-éterekre is. Ehhez azonban bonyolult speciális készülék szükséges. A 70 °C és 140 °C közötti reakció-hőmérséklet biztonságtechnikai okokból aggályos, mert az O-szubsztituált hidroxil-aminok 140 °C körüli bomlási hőmérsékletének közelében van.

Fennáll tehát az igény egy olyan diszkontinuus eljárás iránt, amely standard készülékben végrehajtható, és amely alkalmazható a kis molekulatömegű szubsztituenseket tartalmazó acetoxim-éterekre.

Kísérleteink eredményeképpen most azt találtuk, hogy a reakció körülményei között inert anyagok hozzáadásával sikerül a reakció során keletkező acetont a reakcióelegyből kidesztillálni anélkül, hogy az acetonnal együtt az acetoxim-éter is átdesztillálna.

Ilyen ismert adalékanyagok például az 5–12 szén-

atomos alifás szénhidrogének, így a pentán, hexán, heptán, izopentán, izohexán, izoheptán; az 5–12 szénatomos cikloalifás szénhidrogének, így a ciklopentán, ciklohexán, cikloheptán; aromás szénhidrogének, így alkil-benzolok, mint például a toluol, benzol, o-, m-, p-xilol; a benzol halogénszármazékai, így a klór-benzol, o-, m- és p-diklór-benzol; alkoxi-benzol-származékok, petroléter, ligroin. A találmány szerinti eljárásnál a kis molekulatömegű szubsztituenseket tartalmazó aceton-oxim-éterek nem desztillálnak át a reakcióelegyből, hanem acetontól, adalékanyagból, esetleg savból és vízből álló elegy desztillál át.

Ennél fogva most már lehetséges az aceton-oxim-éter hidrolízisét aceton-oxim-éter veszteség nélkül végrehajtani. Ez a végeredmények jóval nagyobb kitermelését és tisztaságát eredményezi.

A szokásos eljárási mód az alábbiak szerint alakul: az aceton-oxim-étert, a főlös mennyiségű vizes ásványi savat és az inert adalékanyagot elegyítjük, azután az acetontól, inert adalékanyagból, esetleg savból és vízből álló elegyet addig desztilláljuk ki a reakcióelegyből, amíg aceton már nem desztillál át, majd az O-szubsztituált hidroxil-aminot só formájában vagy adott esetben szabad bázisként izoláljuk. További tisztítás, például átkristályosítással már nem szükséges.

A reakcióhőmérséklet általában 0 °C és 100 °C között, előnyösen 40 °C és 80 °C között van. A találmány szerinti eljárás biztonságtechnikailag veszélytelen, mert az O-szubsztituált hidroxil-aminok bomlási hőmérsékletétől eléggé nagy hőmérsékleti távolságot tartunk így be.

Az ásványi savakat, így a sósavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-jodidot, kénsavat általában legalább moláris mennyiségekben alkalmazzuk. Szokásosan az aceton-oxim-éterre vonatkoztatva azokat 10% és 500% közötti, előnyösen 30% és 100% közötti fölösleget használjuk.

A víz reakciópartner az aceton-oxim-éterre vonatkoztatva általában 100-szoros moláris fölöslegben alkalmazzuk, minthogy a víz oldószerként is lényeges. Szokásosan az aceton-oxim-éterre vonatkoztatott 5–100-szoros, előnyösen 5–10-szeres moláris fölösleget alkalmazzunk.

Az O-szubsztituált hidroxil-aminokat sóik alakjában vagy lúg hozzáadásával szabad bázisként izolálhatjuk.

Ha a sókat kívánjuk izolálni, akkor a felesleges vizet például az inert adalékanyag segítségével azeotrop desztillációval távolítjuk el. Ekkor a sónak az inert adalékanyagban való szuszpenzióját kapjuk, és a sót ettől a szuszpenziótól szűréssel elválaszthatjuk.

Ha az O-szubsztituált hidroxil-aminokat szabad bázis alakjában kívánjuk izolálni, akkor a reakció bevégezése után a reakcióelegy pH-ját körülbelül 10-re állítjuk be, és az illékony O-szubsztituált hidroxil-aminokat desztillációval izoláljuk. Nehezen illó O-szubsztituált hidroxil-aminokat extrakcióval és azt követően az extraktum vákuumban végzett bepárlásával izoláljuk.

Technikai szempontból, például a térfogat/időegységre vonatkoztatott kitermelés növelése céljából cél-

szerű lehet a reakciót a teljes átalakulás elérése előtt megszakítani. Ebben az esetben ajánlatos a hidroxil-aminok helyett az O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsók izolálását tartalmazó eljárási változatot alkalmazni, mert ekkor az át nem alakult aceton-oxim-éter a hidroxil-ammóniumsó elválasztása után az inert adalékanyagokkal együtt a szűrletben van. Ezt a szűrletet a következő reakciómenetben újra felhasználhatjuk.

### 1. Példa

*O-Metil-hidroxil-amin-hidroklorid hidrolízise adalékanyag nélkül (nem a találmány szerint).*

174 g (2 mól) aceton-oxim-O-metil-éter és 296 g (3 mól) koncentrált vizes sósav oldat elegyét üveglombikban 100 °C-ra melegítjük. 30 cm hosszú, 2,5 cm átmérőjű, 5 mm-es üveggyűrűkkel töltött oszlopon át 6:1 visszafolyás:átfolyás arány mellett addig desztilláljuk az elegyet, amíg aceton már nem desztillál ki.

A lombik belső hőmérséklete 100 °C és 110 °C között van. Összesen 132 g elegyet desztillálunk át, amely 66,4% acetontól, 14% vízből és 14,8% aceton-oxim-O-metil-éterből áll. Így az alkalmazott aceton-oxim-O-metil-éter 15%-a a desztillátumba jut. Ezután a lombik tartalmát vákuumban szárazra pároljuk. Így 112 g 85% tisztaságú terméket kapunk.

Kitermelés: 57%. Az <sup>1</sup>H-NMR spektrum vizsgálata alapján a termék 15% ammónium-kloridot tartalmaz.

Olvadáspont: 116 °C–120 °C.

### 2. Példa

*O-Metil-hidroxil-amin-hidroklorid hidrolízise adalékanyag nélkül (nem a találmány szerint).*

A szintézist az 1. példában leírtak szerint végezzük, azonban a desztillációt 2,5 x 10<sup>4</sup> Pa és 1,5 x 10<sup>4</sup> Pa (250 és 150 mbar) közötti vákuumban végezzük, ami a lombik belső hőmérséklete 75 °C. A desztillátumba ekkor az alkalmazott aceton-oxim-O-metil-éter 30%-a jut. Így 119 g terméket kapunk. Az <sup>1</sup>H-NMR spektrum vizsgálata szerint a termék nem tartalmaz ammónium-kloridot.

Kitermelés: 70%.

Olvadáspont: 149 °C–151 °C.

### 3. Példa

*O-Metil-hidroxil-amin-hidroklorid előállítás, hidrolízis adalékanyag jelenlétében (a találmány szerint)*

750 ml ciklohexán, 174 g (2 mól) aceton-oxim-O-metil-éter és 296 g (3 mól) koncentrált sósav elegyét 75 °C-ra melegítjük. Az 1. példában leírt desztillálási körülmények mellett 75 °C és 78 °C közötti lombik belső hőmérsékletnél és 52 °C és 72 °C közötti átmenő hőmérsékletnél kétfázisú desztillátumot desztillálunk át. A 750 g felső fázis 11,0% acetontól és 89,0% ciklohexántól áll, a 119 g alsó fázis 31,3% acetontól, 8,1% ciklohexántól, 53,0% vízből és 7,7% hidrogén-kloridból áll.

A desztilláció közben további 900 ml ciklohexán adagolunk. Ezután ledesztilláljuk a vizet a ciklohexános azeotrop eleggyel együtt. Így 100 g vizes desztillát-

tumot kapunk, ami 3,6% ciklohexánból, 77,4% vízből és 17,6% hidrogén-kloridból áll. A desztillációs maradékból kivált O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot a ciklohexánról leszívjuk, és megszáritjuk. Így 150 g terméket kapunk.

Kitermelés: 90%.

Olvadáspont: 148 °C–150 °C.

#### 4. Példa

*O-Etil-hidroxi-amin-hidroklorid előállítása (a találmány szerint)*

202 g (2 mól) acetoxim-O-etil-étert a 3. példában az acetoxim-O-metil-éter esetében leírt módon átalakítunk és feldolgozunk. Így 173 g terméket kapunk.

Kitermelés: 89%.

Olvadáspont: 110 °C–113 °C.

#### 5. Példa

*O-Metil-hidroxi-amin-hidroklorid előállítása, hidrolízis adalékanyag jelenlétében (a találmány szerint)*

174 g (2 mól) acetoxim-O-metil-éter, 296 g (3 mól) koncentrált sósav és 593 g hexán elegyét 65 °C-ra melegítjük. Az 1. példában leírt desztillációs körülmények mellett, 64–65 °C-os lombik belső hőmérsékletnél és 48 °C és 58 °C közötti átmenő hőmérsékletnél acetontól, hexántól és víztől álló elegyet desztillálunk le, amíg acetoxim már nem desztillál át. Ezután hexán segítségével a maradék vizet azeotrópos elegy formájában desztilláljuk le. A desztillációs maradékból kivált O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot a hexántól leszívjuk, és megszáritjuk. Így 113 g terméket kapunk.

Kitermelés: 80%.

Olvadáspont: 148 °C–151 °C.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsók – a képletben

R jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport és

X jelentése halogén- vagy hidrogén-szulfát-ion – előállítása (II) általános képletű acetoxim-éternek – a képletben R a fenti jelentésű – vízzel és HX általános képletű ásványi savval – a képletben X a fenti jelentésű

5 – inert adalék jelenlétében legfeljebb 100 °C-on végzett hidrolízisével és a kapott O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsó elkülönítésével, *azzal jellemezve*, hogy a kiindulási vegyületekhez inert adalékként 5–12 szénatomos alifás szénhidrogént, 5–12 szénatomos cikloalifás szénhidrogént, szubsztituált vagy szubsztituátlan aromás szénhidrogént adagolunk, és az acetont ledesztilláljuk, majd az O-szubsztituált hidroxil-ammóniumsót az inert adaléktól elválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist 40 °C és 80 °C között végezzük, és az acetont adott esetben vákuumban desztilláljuk le.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vizet az acetoxim-éter mennyiségére vonatkoztatva 5–100-szoros moláris mennyiségben alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a HX általános képletű ásványi savat az acetoxim-éter mennyiségére vonatkoztatva 30–100% moláris feleslegben alkalmazzuk.

25 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acetoxim ledesztillálását követően a HX általános képletű savat és a vizet az inert adalékkal együtt azeotrópos elegyként ledesztilláljuk.

30 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás O-metil- vagy O-etil-hidroxi-ammóniumsó előállítására, *azzal jellemezve*, hogy acetoxim-O-metil-étert vagy acetoxim-O-etil-étert a HX általános képletű sav – a képletben X az 1. igénypontban meghatározott – vizes oldatával az 1. igénypontban meghatározott inert adalék jelenlétében reagáltatunk, a képződött acetont az inert adalékkal és vízzel együtt desztilláljuk le, és az O-metil- vagy O-etil-hidroxi-ammóniumsót úgy különítjük el, hogy a maradék vizet és a maradék HX általános képletű savat azeotróp desztillációval távolítjuk el az inert adalékkal együtt, és a desztilláció maradékból az O-metil- vagy O-etil-hidroxi-ammóniumsót szűréssel választjuk el az inert adaléktól.



(I)

