



(19) österreichisches  
patentamt

(10) **AT 501 929 B1 2007-04-15**

(12)

## Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 838/2005 (51) Int. Cl.<sup>8</sup>: **C07C 45/38** (2006.01)  
**B01J 31/28** (2006.01)  
(22) Anmeldetag: 2005-05-17  
(43) Veröffentlicht am: 2007-04-15

(56) Entgegenhaltungen:  
ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS  
2004, 346(7), 805-811  
CHEM. COMMUN. 2003, 19, 2414-2415  
SYNTHESIS 1996, 10, 1153-1174  
US 5336811A UKRAINSKII  
KHIMICHESKII ZHURNAL 1985, 51(9),  
942-6

(73) Patentanmelder:  
DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG  
GMBH & CO KG  
A-4021 LINZ (AT)

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ALDEHYDEN AUS ALKOHOLEN DURCH CU -  
KATALYSIERTE OXIDATION**

- (57) Verfahren zur selektiven Oxidation von primären Alkoholen zu den korrespondierenden Aldehyden mit Sauerstoff oder Luft unter Verwendung eines Kupfer/TEMPO - Katalysatorsystems, bei welchem
- elementares, fein gepulvertes Kupfer mit einem Liganden in einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser umgesetzt wird, sodann
  - TEMPO und soviel Base zugesetzt wird, bis ein pH-Wert von 9 bis 14 erreicht wird, worauf
  - Sauerstoff oder Luft in das Reaktionsgemisch eingeleitet, die Reaktion durch Zugabe des primären Alkohols gestartet und der pH-Wert während der Reaktion konstant gehalten wird und
  - abschließend der korrespondierende Aldehyd aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

**AT 501 929 B1 2007-04-15**

DVR 0078018

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aldehyden durch Cu - katalysierte Oxidation primärer Alkohole mit Sauerstoff oder Luft.

Die selektive Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden ist eine der wichtigsten Transformationen funktioneller Gruppen in der organischen Synthese und in der industriellen Feinchemikalienproduktion.

Klassische Methoden basieren auf Chromreagenzien, Mangandioxid, Silberoxid, N-Chlor-succinimid, durch Oxalylchlorid aktiviertes Dimethylsulfoxid und Periodate. Diese Methoden sind jedoch nur im Labormaßstab einsetzbar, da die eingesetzten Reagenzien entweder toxisch oder korrosiv sind und zudem durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen, eine große Menge an chemischen Abfall anfällt.

Modernere Oxidationsmethoden arbeiten auf einer Katalytischen Basis unter Verwendung von Sauerstoff oder Wasserstoffperoxid.

Weiters wurde gefunden, dass Nitroxylradikale, wie etwa 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) und Derivative davon, in Kombination mit Cu(I) oder Cu(II) effektive und selektive Katalysatoren für die Oxidation von Alkoholen zu den korrespondierenden Carbonylverbindungen darstellt.

Aus J. Am. Chem. Soc., (1984), 106; S.3374 ist die erste Kupfersalz/Nitroxylradikal - katalysierte Oxidation von allylischen und benzyllischen Alkoholen bei Raumtemperatur in DMF bekannt.

Tetrahedron Lett.; 41, (2000); S.434 und Tetrahedron; 58, (2002), S.3985 beschreiben die Verwendung eines Gemisches von Chlorbenzol und Perfluoroktan als zweiphasiges Lösungsmittelsystem in Kombination mit perfluoralkylierten Bipyridinen als Komplexbildungsreagenz für die eingesetzten Kupfersalze.

Die CuCl/TEMPO - katalysierte Oxidation von Alkoholen in ionischen Flüssigkeiten ist aus Organic Letters 4, (2002), S. 1507 bekannt.

Tetrahedron Lett. 42 (2001), S. 6651 beschreibt die Verwendung einer Kombination von TEMPO mit Co/Mn- oder Cu/Mn-Nitraten und Essigsäure als Lösungsmittel.

Die Verwendung eines Katalysatorsystems aus CuBr<sub>2</sub>/TEMPO in Kombination mit 2,2'-Bipyridin als Komplexbildungsreagenz ist in Adv. Synth. Catal; 346, (2004), S. 805 oder Chem. Comm., (2003), S. 2414 beschrieben.

Nachteilig bei diesen bisher bekannten Kupfer(I) oder (II)/TEMPO - Katalysatorsystemen ist jedoch die hohe erforderliche Menge an Katalysator (5 mol%), die hohe Toxizität für Mikroorganismen von Cu(I) und (II) und der Einsatz von teuren Basen, wie etwa Kalium-tert.-butoxid.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach ein Verfahren zur selektiven Oxidation von primären Alkoholen zu den korrespondierenden Aldehyden zu finden, bei welchem obige Nachteile vermieden werden.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe dadurch gelöst werden, dass anstelle von Kupfersalzen elementares Kupfer verwendet und die Reaktion pH-kontrolliert durchgeführt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur selektiven Oxidation von primären Alkoholen der Formel R-CH<sub>2</sub>-OH, wobei R einen gegebenenfalls substituierten C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclus- oder C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylrest bedeutet, zu den korrespondierenden Aldehyden mit Sauerstoff oder Luft unter Verwendung eines Kupfer/TEMPO - Katalysatorsystems, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

- a) elementares, fein gepulvertes Kupfer mit einem Liganden aus der Gruppe 2,2'-Bipyridin, Phenantrolin, Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Pyrrolidin, Pyrimidazol, Pyrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrazin, Piperazin, 1,2,3-Triazine, Azepin, Diazepin, Indol, Cyclopenta-[b]-pyridin, Quinuclidin, 1,8-Naphtpyridin, 1,5-Naphtpyridin, 1,7-Naphtpyridin, Phtalazin oder Carbazol in einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser umgesetzt wird, sodann
- b) TEMPO und soviel Base aus der Gruppe NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub> oder Mg(OH)<sub>2</sub> zugesetzt wird, bis ein pH-Wert von 9 bis 14 erreicht wird, worauf
- c) Sauerstoff oder Luft in das Reaktionsgemisch eingeleitet, die Reaktion durch Zugabe des primären Alkohols gestartet und der pH-Wert während der Reaktion konstant gehalten wird und
- d) abschließend der korrespondierende Aldehyd aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden primäre Alkohole zu den korrespondierenden Aldehyden oxidiert.

Unter primären Alkoholen sind Alkohole der Formel R-CH<sub>2</sub>-OH zu verstehen, wobei R einen gegebenenfalls substituierten C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclus- oder C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylrest bedeutet.

Unter C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Aryl sind aromatische Reste zu verstehen, wie etwa Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Indenyl, Azulenyl, Fluorenyl u.s.w.. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, Naphthyl oder Indenyl.

Unter C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclus sind cyclische Reste zu verstehen, die mindestens ein S-, O- oder N-Atom im Ring enthalten. Dies sind beispielsweise Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Isobenzofuryl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzoimidazolyl, Purinyl, Carbazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Pyridazinyl, Phthalazinyl, Morpholinyl, Triazolyl, Imidazolidinyl, Chinoxalinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl u.s.w.

Funktionelle O- oder N-Gruppen können dabei nötigenfalls geschützt werden.

Bevorzugt Heterocyclusreste sind dabei C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Heterocyclen mit einem Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N.

Unter C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl sind dabei gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte, lineare, verzweigte oder cyclische, polycyclische, überbrückte, primäre, sekundäre oder tertiäre Hydrocarbonreste zu verstehen, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Propenyl, Allyl, Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Butenyl, Butinyl, Pentyl, Cyclopentyl, i-Pentyl, neo-Pentyl, Pentenyl, Hexyl, i-Hexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, Octyl, Cyclooctyl, Decyl, Cyclodecyl, Dodecyl, Cyclododecyl, 4-Isopropyl-1-methylcyclohexyl, Norbornyl, Cholestan u.s.w.

Bevorzugt sind dabei lineare oder verzweigte, gesättigte oder einfach ungesättigte C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylreste.

Die Reste können dabei ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituiert sein.

Bevorzugt bedeutet R einen gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituierten Phenylrest, wobei sich die Substitutionen bevorzugt in o- oder p-Position befinden, oder einen gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituierten linearen oder verzweigten, gesättigten oder einfach ungesättigten C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>-Alkylrest.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zuerst elementares, fein gepulvertes Kupfer mit einem geeigneten Liganden umgesetzt.

5 Geeignete Liganden sind 2,2'-Bipyridin, Phenantrolin, Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Pyrrolidin, Pyrimidazol, Pyrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrazin, Piperazin, 1,2,3-Triazine, Azepin, Diazepin, Indol, Cyclopenta-[b]-pyridine, Quinuclidin, 1,8-Naphtpyridin, 1,5-Naphtpyridin, 1,7-Naphtpyridine, Phtalazin, Carbazole.

10 Das molare Verhältnis von Cu(0) zu Ligand liegt dabei bei 1:1 bis 1:10, bevorzugt bei etwa 1:2 bis 1:6.

Die Menge an eingesetztem Cu(0) liegt bei 0,001 bis 4 mol%, bezogen auf den eingesetzten Alkohol, bevorzugt bei 0,01 bis 3 mol%, besonders bevorzugt bei 0,1 bis 1 mol%.

15 Die Umsetzung findet in einem geeigneten Lösungsmittel statt. Als Lösungsmittel wird dabei ein Gemisch aus Wasser mit einem organischen Lösungsmittel, wie etwa Nitrilen, beispielsweise Acetonitril oder Alkohole, beispielsweise tert.-Butanol, iso-Propanol, u.s.w., eingesetzt. Das Volumenverhältnis von org. Lösungsmittel zu Wasser liegt dabei bevorzugt bei 0,5:1 bis 4:1.

20 Anschließend wird dem Reaktionsgemisch TEMPO und eine Base zugesetzt.

Die Menge an TEMPO beträgt 0,01 bis 5 mol%, bezogen auf den eingesetzten Alkohol, bevorzugt 0,1 bis 1,0 mol%.

25 Als Base wird eine Base aus der Gruppe NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub> oder Mg(OH)<sub>2</sub> zugesetzt. Es wird dabei soviel Base zugegeben, bis der pH-Wert der Reaktionslösung bei 9 bis 14, bevorzugt bei 12 bis 14 liegt.

30 Als nächstes wird Sauerstoff oder Luft durch das Reaktionsgemisch geleitet und die Oxidation durch Zugabe des Alkohols gestartet. Während der Oxidation wird der pH-Wert eventuell durch Zugabe weiterer Base konstant auf dem eingestellten Wert gehalten.

Die Reaktionstemperatur liegt bei 0° bis 100°C, bevorzugt bei 15 bis 40°C, besonders bevorzugt bei 20 bis 30°C.

35 Der Reaktionsverlauf kann mittels GC oder HPLC verfolgt werden.

Nach erfolgter Oxidation wird der entsprechende Aldehyd aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Dies kann beispielsweise durch Extraktion, Destillation oder Kristallisation erfolgen.

40 Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die Alkohole in hoher Selektivität zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert, wobei keine Nebenverbindungen entstehen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die eingesetzte Kupfermenge gegenüber dem Stand der Technik zum Teil drastisch reduziert werden kann und keine teuren Basen notwendig sind.

45 Beispiel 1: Oxidation benzyllischer Alkohole

50 0,5 mol% (0.25 mmol) Kupfer fein gepulvert und 2,5 mol% (1.25 mmol) 2,2'-Bipyridin wurden in 60 ml Lösungsmittel (Acetonitril/Wasser 2:1) vorgelegt und 45 min gerührt. Anschließend wurden 5 mol% (2.5 mmol) TEMPO und soviel NaOH zugegeben, bis ein pH-Wert von 13 erreicht wurde. Dann wurde das Reaktionsgefäß mit O<sub>2</sub> gespült und die Reaktion durch Zugabe von 50 mmol Alkohol (siehe Tabelle 1) gestartet. Während der Reaktion wurde der pH durch Zugabe von NaOH (40%) zwischen 12.5 und 13.5 gehalten. Der Reaktionsverlauf wurde mittels GC oder HPLC kontrolliert. Nicht alle Reaktionen wurden bis zum vollständigen Umsatz fortgesetzt.  
55 Bei Reaktionszeiten > 12 h wurde über Nacht gerührt, wobei der pH nicht konstant gehalten

werden konnte. Bei Konstanthalten des pH-Wertes ist eine schnellere Reaktionszeit anzunehmen.

Tabelle 1:

Versuch	Substrat	Reaktionszeit [h]	Conversion [%]	Selektivität [%]
1	Benzylalkohol	5	> 99	> 99
2	2-Nitrobenzylalkohol	23	92	41
3	2-Chlorbenzylalkohol	23	> 99	49
4 <sup>b</sup>	3-Chlorbenzylalkohol	4	99	56
5	4-Chlorbenzylalkohol	8	> 99	64
6	2-Methylbenzylalkohol	30	91	> 99
7 <sup>a</sup>	3-Methylbenzylalkohol	8	67	53
8	4-Methylbenzylalkohol	23	98	97
9	2-Methoxybenzylalkohol	23	> 99	97
10	3-Methoxybenzylalkohol	8	90	68
11 <sup>a</sup>	4-Methoxybenzylalkohol	8	69	> 99

<sup>a</sup> Reaktion wurde unterbrochen, obwohl noch nicht beendet war. <sup>b</sup> 35 mmol Alkohol, 7 mol% TEMPO, 3.5 mol% 2,2'-Bipyridine, 0.7 mol% Cu.

#### Beispiel 2: Oxidation aliphatischer Alkohole

2,5 mol% (1.25 mmol) Kupfer fein gepulvert und 5 mol% (2.5 mmol) 2,2'-Bipyridin wurden in 60 ml Lösungsmittel (Acetonitril/Wasser 2:1) vorgelegt und 45 min gerührt. Anschließend wurden 5 mol% (2.5 mmol) TEMPO und soviel NaOH zugegeben, bis ein pH-Wert von 13 erreicht wurde. Dann wurde das Reaktionsgefäß mit O<sub>2</sub> gespült und die Reaktion durch Zugabe von 50 mmol Alkohol (Tabelle 2) gestartet. Während der Reaktion wurde der pH durch Zugabe von NaOH (10%) zwischen 11.5 und 13 gehalten. Der Reaktionsverlauf wurde mittels GC kontrolliert. Nicht alle Reaktionen wurden bis zum vollständigen Umsatz fortgesetzt. Bei Reaktionszeiten > 12 h wurde über Nacht gerührt, wobei der pH nicht konstant gehalten werden konnte. Bei Konstanthalten des pH-Wertes ist eine schnellere Reaktionszeit anzunehmen.

Tabelle 2:

Versuch	Substrat	Reaktionszeit [h]	Conversion [%]
1	Citronellol	29	74
2	1-Octanol	7	39 <sup>a</sup>
3	Geraniol	5	99

<sup>a</sup> Selektivität > 99%, kein weiterer Umsatz mit längerer Reaktionszeit

### Patentansprüche:

- Verfahren zur selektiven Oxidation von primären Alkoholen der Formel R-CH<sub>2</sub>-OH, wobei R einen gegebenenfalls substituierten C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>-Heterocyclus- oder C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylrest bedeutet, zu den korrespondierenden Aldehyden mit Sauerstoff oder Luft unter Verwendung eines Kupfer/TEMPO - Katalysatorsystems, *dadurch gekennzeichnet* ist, dass
  - elementares, fein gepulvertes Kupfer mit einem Liganden aus der Gruppe 2,2'-Bipyridin, Phenantrolin, Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Pyrrolidin, Pyrimidazol, Pyrazol, Piperidin,

Pyridazin, Pyrazin, Piperazin, 1,2,3-Triazine, Azepin, Diazepin, Indol, Cyclopenta-[b]-pyridin, Quinuclidin, 1,8-Naphtpyridin, 1,5-Naphtpyridin, 1,7-Naphtpyridin, Phtalazin oder Carbazol in einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser umgesetzt wird, sodann

- 5 b) TEMPO und soviel Base aus der Gruppe NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub> oder Mg(OH)<sub>2</sub> zuge-  
setzt wird, bis ein pH-Wert von 9 bis 14 erreicht wird, worauf
- c) Sauerstoff oder Luft in das Reaktionsgemisch eingeleitet, die Reaktion durch Zugabe  
des primären Alkohols gestartet und der pH-Wert während der Reaktion konstant gehalten wird und
- 10 d) abschließend der korrespondierende Aldehyd aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass das molare Verhältnis von Cu(0) zu Ligand bei 1:1 bis 1:10 liegt.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Menge an eingesetztem Cu(0) bei 0,001 bis 4 mol%, bezogen auf den eingesetzten Alkohol beträgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass als organisches Lösungsmittel Nitrile oder Alkohole eingesetzt werden.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Volumenverhältnis von organischem Lösungsmittel zu Wasser bei 0,5:1 bis 4:1 liegt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Menge an eingesetztem TEMPO bei 0,01 bis 5 mol%, bezogen auf den eingesetzten Alkohol, liegt.
- 25 7. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Reaktionstemperatur bei 0 bis 100°C liegt.

30

**Keine Zeichnung**

35

40

45

50

55