

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158462 B

(21) Patentansøgning nr.: 2393/87

(22) Indleveringsdag: 12 maj 1987

(41) Alm. tilgængelig: 13 nov 1988

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: A/S *Cheminova; P.O. Box 9; 7620 Lemvig, DK

(72) Opfinder: Ib *Winckelmann; DK

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 69/708
C 07 C 67/46
B 01 J 21/16

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 3-alkoxy- eller 3,3-dialkoxycarboxylsyreestere

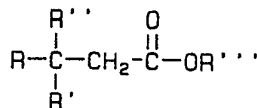
(56) Fremdragne publikationer

FR pat. nr. 1596864

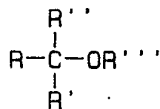
2393-87

(57) Sammendrag:

Fremstilling af 3-alkoxy- eller 3,3-dialkoxycarboxylsyreestere med formlen



hvori R betegner hydrogen, evt. substitueret alkyl, evt. substitueret aryl eller evt. substitueret heteroaryl, R' og R'' hver betegner hydrogen eller OR''', idet R' og R'' dog ikke begge kan være hydrogen, og R''' betegner evt. substitueret alkyl, ved at man under omrøring og temperaturkontrol leder ketengas til en suspension af en sur silicat-katalysator, såsom et surt lermineral eller en zeolit, i en acetal eller orthoester med formlen



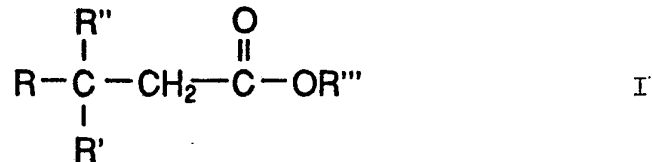
der eventuelt er opløst i et passende opløsningsmiddel, og efter endt omsætning fjerner katalysatoren og oparbejder reaktionsblandingen, hvorved man opnår høj omsætning af den tilledte keten og højt udbytte.

DK 158462 B

1

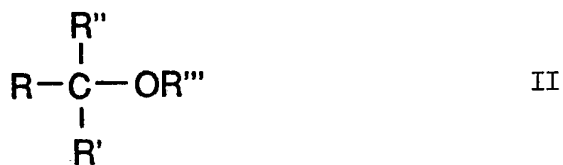
Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 3-alkoxy- eller 3,3-dialkoxy-carboxylsyreestere med den almene formel I

5



hvor R betegner hydrogen, lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, aryl eller substitueret aryl, heteroaryl eller substitueret heteroaryl, R' og R'' hver betegner hydrogen eller OR''', idet R' og R'' dog ikke begge kan være hydrogen, og R''' betegner lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, idet de substituerede grupper er substitueret én, to eller tre gange med funktionelle grupper, der ikke reagerer med keten eller den benyttede katalysator, og som hver især specielt kan være valgt blandt alkoxy, fortrinsvis med op til 6 og navnlig op til 4 carbonatomer, halogen, fortrinsvis fluor, chlor, brom og iod, COOR''', CN og NO₂, ved reaktion mellem keten, H₂C=C=O, og en acetal eller ortho-ester med den almene formel II

25



hvor R, R', R'' og R''' har de ovennævnte betydninger.

I ovennævnte definitioner er "lavere alkyl" fortrinsvis en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med op til 8 carbonatomer, fortrinsvis op til 3 carbonatomer. "Aryl" udgøres fortrinsvis af arylgrupper med 6 til 10 carbonatomer, navnlig phenyl, men også f.eks. naphthyl, og "heteroaryl" udgøres fortrinsvis af tilsvarende grupper med ét eller flere heteroatomer valgt

blandt O, S og N og kan f.eks. være thiophen eller pyridin.

De vigtigste af de under den almene formel I faldende forbindelser er sådanne, hvori de forskellige
5 symboler har følgende betydninger:

- 1) R = H, R' og R" = OR"', og R"' = C₁-C₃-alkyl.
- 2) R = phenyl eller substitueret phenyl, R' = H, R" = OR"', og R"' = C₁-C₃-alkyl.
- 3) R = halogen- eller alkoxyalkyl (op til 4-6 carbon-
10 atomer), R' = H, R" = OR"', og R"' = C₁-C₃-alkyl.

Den nærmeste kendte teknik fremgår af følgende litteraturreferencer:

- 1) US-Patentskrift nr. 2.449.471 (1. nov. 1946) (Du
15 Pont).
- 2) F. Sorm og J. Smrt, Chem. Listy, 47, 413 (1953).
- 3) G. Buechi, J.A. Carlson, J.E. Powell og L.F. Tietze, J. Amer. Chem. Soc., 95, 540 (1973).
- 4) DE-Patentskrift nr. 1.067.798 (4. aug. 1958)
20 (Wacker).
- 5) US-Patentskrift nr. 2.436.286 (9. nov. 1945) (Du Pont).
- 6) GB-Patentskrift nr. 828.371 (16. maj 1957) (Distillers).
- 25 7) C.D. Hurd og A.J. Richardson, J. Org. Chem. 32, 3516 (1967).
- 8) C.D. Hurd og R.D. Kimbrough, J. Amer. Chem. Soc., 83, 236 (1961).
- 9) US-Patentskrift nr. 2.449.447 (13. sept. 1946) (Du
30 Pont).
- 10) US-Patentskrift nr. 2.838,561 (10. juni 1955) (Celanese).
- 11) NL-Patentskrift nr. 7212604 (16. sept. 1972) (Stamicarbon).

12) DE-Patentskrift nr. 1.643.712 (13. dec. 1967)
(BASF).

Det er kendt, at visse 3-alkoxy- eller 3,3-di-
5 alkoxy-carboxylsyreestere kan fremstilles ved at lede
keten til acetaler eller orthoestere i nærværelse af
katalysatorer af Lewis-syre-typen. Således er ethyl-
3,3-diethoxypropionat og methyl-3,3-dimethoxypropionat
blevet fremstillet under anvendelse af bortrifluorid-
10 etherat som katalysator. (Litt. 1, 2 og 3).

3-Alkoxypropionsyreestere er blevet fremstillet
med svovlsyre, zinkchlorid, ferrichlorid, bortrifluorid
og komplekser af disse og med forskellige andre metal-
halogenider og komplekser heraf, hvoraf borfluoriderne
15 er de bedste. (Litt. 4, 5, 6, 7 og 8).

Methyl-3,4-dimethoxybutyrat er blevet fremstil-
let med zinkchlorid, bortrifluorid og dimethyletherkom-
plexet af bortrifluorid. (Litt. 9). Methyl-3,5-dimeth-
oxycapronat er blevet fremstillet under anvendelse af
20 bortrifluorid-etherat. (Litt. 10).

På samme måde er methyl-4-cyano-3-methoxybuty-
rat, methyl-5-cyano-3-methoxypentanoat og yderligere
tre homologe forbindelser blevet fremstillet med bor-
trifluorid-etherat. (Litt. 11). Desuden er methyl-3-
25 (2-pyranyl)-acetat blevet fremstillet under anvendelse
af zinkkatalyse. (Litt. 7 og 8).

I alle disse tilfælde er der enten opnået udbyt-
ter lavere end 50%, især beregnet på keten, eller også
er det forbundet med store vanskeligheder at fjerne ka-
30 talysatoren efter endt reaktion. Dette gælder især for
borfluoriderne, der ofte er de katalysatorer, som har
givet de bedste udbytter, men forårsager en dekomposi-
tion af reaktionsproduktet enten ved destillation eller
ved henstand.

35 Det er desuden kendt, at sure lerjords-typer
katalyserer ketens reaktion med alkoholer (Litt.12).

Ved den type reaktion er det carbonyl-carbonet i keten, der reagerer med det nucleofile oxygen i alkoholen. Det drejer sig altså om katalyse af en helt andet type reaktion end den nedenfor beskrevne, hvor det derimod er
5 det elektrophile carbon i acetalen/orthoesteren, der reagerer med methylen-carbonet (CH_2) i keten til dannelse af et andet reaktionsprodukt end ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Det har nu overraskende vist sig, at man ved anvendelse af sure silicat-katalysatorer ved reaktioner
10 mellem keten og acetaler/orthoestere opnår en høj omsætning af den tilledte keten, høje reaktionsudbytter, meget lettere oparbejdning af det dannede produkt og stor stabilitet af produktet.

15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man under omrøring leder ketengas til en suspension af en, eventuelt lidt efter lidt tilsat, sur silicat-katalysator i udgangsforbindelsen II, der eventuelt er opløst i et passende opløsningsmiddel, således
20 at reaktionsblandingsens temperatur holdes mellem ca. -30°C og ca. 100°C , og efter endt omsætning fjerner katalysatoren og oparbejder reaktionsblandingen, hvorhos den sure silicat-katalysator er et surt lermineral valgt blandt amorfe lerarter af allophan-typen, krystallinske
25 2-lags lerarter af kaolintypen, f.eks. kaolinit og halloysit; lerarter af 3-lags-typen, herunder det naturligt forekommende mineral bentonit, indeholdende lerarter af smectit-typen, f.eks. montmorillonit, sauconit, vermiculit, nontronit, saponit og hectorit; 3-lags
30 lerarter af illit-typen; "blandet-lags" lerarter af chlorit-typen, og "kædestruktur" lerarter af hormit-typen, f.eks. polygorskit og sepolit, der indeholder sure steder i strukturen, hvilken katalysator kan være aktiveret ved behandling med syre og/eller metalsalt-
35 opløsning og/eller ved tørring, eller den sure silicat-katalysator er en zeolit, der er aktiveret ved ionbytning og/eller ophedning, fortrinsvis Zeolit Y, H-form.

I overensstemmelse med det ovenfor anførte vedrørende fortrinsvise betydninger under definitionerne til formel I er en hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som anført i krav 2.

5 Der kan i øvrigt benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 3-8.

To eksempler på de som katalysatorer anvendte sure lermineraller er montmorillonit K-10 og montmorillonit KSF/0 (Süd-Chemie, München). Når de som katalysatorer anvendte zeolitter er aktiveret ved ophedning, er der f.eks. tale om ophedning til mellem 200 og 800°C. Et eksempel på sådanne katalysatorer er "Zeolit Y, H-form" (Laporte, England). De her nævnte katalysatorer anvendes almindeligvis i mængder på fra 0,1 til 15 30 vægt%, fortrinsvis fra 1 til 5 vægt%.

Den praktiske udførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen foregår ved, at den gasformige keten ledes til en suspension af katalysatoren i den pågældende 20 acetal eller orthoester II. Herved kan katalysatoren omønsket tilsættes lidt efter lidt. Den gasformige keten ledes hensigtsmæssigt til reaktionsblandingen enten gennem et dykrør, under omrøring, eller over en absorptionskolonne, med recirkulation af reaktionsblandingen. 25 Udgangsforbindelsen II kan eventuelt være opløst i et passende, overfor reaktanterne, katalysatoren og slutproduktet inert opløsningsmiddel i en koncentration mellem ca. 20 og ca. 100 vægt%, beregnet på opløsningsmidlet. Egnede opløsningsmidler er f.eks. alifatiske 30 eller aromatiske carbonhydrider, såsom hexan, cyclohexan, toluen og lignende, chlorerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid, chlorbenzen og lignende, ethere, såsom diethylether, dimethoxyethan, dioxan og lignende, og estere, såsom ethylacetat og lignende.

35 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen holdes reaktionsblandingsens temperatur som nævnt mellem ca. -30 og ca. +100°C, fortrinsvis mellem ca. 0 og ca. +50°C.

Når den ønskede omsætning af acetal eller orthoester er opnået, stoppes ketentilførelsen, og katalysatoren fjernes, fortrinsvis ved filtrering af reaktionsblandingen. Herved opnås på enkel måde en meget effektiv fjernelse af katalysatoren i sammenligning med de kendte fremgangsmåder, hvor fjernelsen af katalysatoren volder vanskeligheder. Den videre oparbejdning af reaktionsblandingen består almindeligvis i destillation, eventuelt under formindsket tryk.

Egnede udgangsstoffer er først og fremmest orthoestere og acetaler II, som ikke indeholder andre funktionelle grupper, der kan reagere med keten eller den sure katalysator. I almindelighed er orthoestere, under de ovenfor nævnte betingelser, betydeligt mere reaktive overfor keten end acetaler. Dette er således grunden til, at det er muligt ud fra orthoestere at fremstille acetaler, uden at disse reagerer videre med endnu et molekyle keten, førend al orthoesteren er omsat. En betingelse herfor er dog, at der kun benyttes mindre mængder af katalysatoren (<10 vægt%). Derimod har den hastighed, hvormed keten tilføjes, ingen betydning for produktsammensætningen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

25

Eksempel 1

2,0 g Montmorillonit K-10 (fra firmaet Süd-Chemie, München) suspenderes i 106,1 g (1,00 mol) trimethyl-orthoformiat, og til denne blanding ledes, gennem et dykrør, i løbet af en time 44 g (1,05 mol) keten. Reaktionstemperaturen holdes mellem 15 og 20°C ved hjælp af et kuldebad. Efter endt ketentilførelse filtreres katalysatoren, og blandingen destilleres. Kp.: 90°C (30 Torr). Udbytte 134,8 g (91% beregnet på esterens; 87% beregnet på keten). Produktet er mere end

99% rent (GC) methyl-3,3-dimethoxypropionat.

På analog måde opnåedes følgende produkter ud fra de anførte udgangsstoffer:

5	Eks. nr.	Udg. stof	g Udg. stof (mol)	g Keten (mol)	Reakt. temp. (°C)	g Kat.	g Prod (%;%) ^a	Produkt
	2	Trimethyl-orthoformiat	26,5 (0,25)	12 (0,29)	25 - 30	1,0 Zeolit Y H-form	29,4 (80;68)	Methyl 3,3-dimethoxypropionat
10	3	Triethyl-orthoformiat	74,1 (0,50)	23 (0,55)	20 - 30	1,0 KSF/0	80,9 (85;77)	Ethyl 3,3-dimethoxypropionat
	4	Dimethoxy-methan	76,0 (1,00)	45 (1,07)	10 - 20	2,0 KSF/0	109,8 (93;87)	Methyl 3-methoxypropionat
15	5	Acetaldehyd-diethyl-acetal	23,7 (0,20)	13 (0,31)	30 - 40	0,5 K-10	20,4 (64;41)	Ethyl 3-ethoxybutyrat
	6	Chloracetaldehyd-dimethyl-acetal	124,6 (1,00)	52 (1,24)	25 - 35	3,0 KSF/0	129,9 (78;63)	Methyl 4-chlor-3-methoxybutyrat
20	7	Benzaldehyd-dimethyl-acetal	76,1 (0,50)	52 (1,24)	25 - 35	4,0 K-10	78,7 (81;33)	Methyl 3-methoxy-3-phenylpropionat
	8	Methyl 3,3-dimethoxypropionat	29,6 (0,20)	14,0 (0,30)	40-5	0,6 KSF/0	24,7 (65;60)	Dimethyl 3-methoxyglutarat

^a : Udbytteprocenterne er angivet som : % baseret på acetal/orthoester ; % baseret på keten.

25

Eksempel 9

3,0 g Montmorillonit K-10 suspenderes i en opløsning af 38,2 g (0,25 mol) 2-chloracetaldehyd-diethylacetal i 50 ml toluen. Hertil ledes i løbet af 30 minutter 14 g keten (0,32 mol) under køling, således at temperaturen holdes under 35°C. Efter endt ketentilsætning filtreres reaktionsblandingen og inddampes i vakuum. Råproduktet oprenses ved destillation. Dette gav 35 31,6 g 98% rent (GC) ethyl-4-chlor-3-ethoxybutyrat (65% beregnet på acetal; 49% beregnet på keten).

Eksempel 10

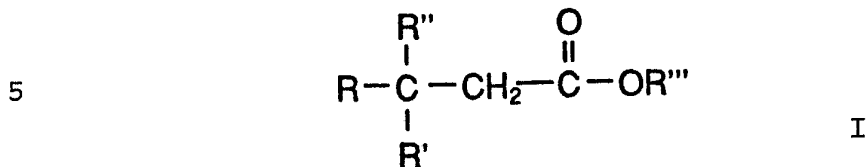
0,5 g Montmorillonit KSF/0 suspenderedes i en opløsning af 8,7 g (50 mmol) octanal-dimethylacetal i 20 ml toluen. Hertil ledes i løbet af 20 minutter 6 g keten (0,14 mol). Temperaturen holdes på 50-60°C. Efter endt ketentilsætning filtreres reaktionsblandingen og indampes i vakuum. Råproduktet oprenses ved destillation. Dette gav 5,6 g 96% rent (GC) methyl-3-methoxydecanat (52% beregnet på acetal; 35% beregnet på keten).

De således fremstillede forbindelser er karakteriseret ved deres ^1H -NMR spektre for de protoner, der sidder i α - og β -stilling i forhold til esterfunktionen.

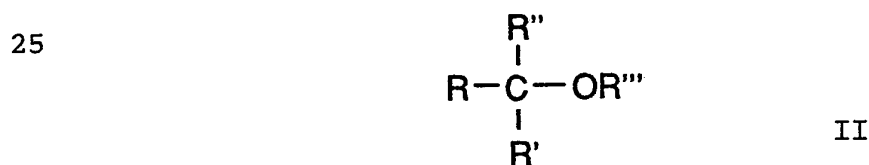
Eks. nr.	α -protoner	β -protoner
1	2,6 (d;6 Hz;2H)	4,8 (t;6 Hz;1H)
20 2	som ovenfor	som ovenfor
3	2,7 (d;6 Hz;2H)	5,0 (t;6 Hz;1H)
4	2,6 (t;6 Hz;2H)	3,7 (t;6 Hz;2H)
5	2,6 (dd;7 Hz,15 Hz;1H); 2,4 (dd;6 Hz,15 Hz;1H)	3,9 (qdd;6 Hz,7 Hz,6 Hz;1H)
6	2,7 (dd;5 Hz,16 Hz;1H); 2,6 (dd;7 Hz,16 Hz;1H)	3,9 (tdd;5 Hz,7 Hz,5 Hz;1H)
7	2,8 (dd;8 Hz,15 Hz;1H); 2,7 (dd;6 Hz,15 Hz;1H)	4,6 (dd;6 Hz,8 Hz;1H)
8	2,6 (dd;15 Hz,6 Hz; 2H); 2,6 (dd;15 Hz,7 Hz; 2H)	4,1 (triplet-quintet;7 Hz,6 Hz;1H)
9	2,7 (dd;8 Hz,16 Hz;1H); 2,6 (dd;5 Hz,16 Hz;1H)	4,0 (tdd;5 Hz,8 Hz,5 Hz;1H)
10	2,5 (dd;15 Hz,8 Hz; 1H); 2,4 (dd;15 Hz,5 Hz;1 H)	3,6 (m;1 H)

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 3-alkoxy- eller 3,3-dialkoxy-carboxylsyreestere med den almene formel I



hvor R betegner hydrogen, lavere alkyl eller substi-
 10 tueret lavere alkyl, aryl eller substitueret aryl, he-
 teroaryl eller substitueret heteroaryl, R' og R'' hver
 betegner hydrogen eller OR''', idet R' og R'' ikke begge
 kan være hydrogen, og R''' betegner lavere alkyl eller
 substitueret lavere alkyl, idet de substituerede grup-
 15 per er substitueret én, to eller tre gange med funk-
 tionelle grupper, der ikke reagerer med keten eller den
 benyttede katalysator, og som hver især specielt kan
 være valgt blandt alkoxy, fortrinsvis med op til 6 og
 navnlig op til 4 carbonatomer, halogen, fortrinsvis
 20 fluor, chlor, brom og iod, COOR''', CN og NO₂, ved reak-
 tion mellem keten og en acetal eller orthoester med den
 almene formel II



30 hvori R, R', R'' og R''' har de ovennævnte betydninger,
 k e n d e t e g n e t ved, at man under omrøring leder
 ketengas til en suspension af en, eventuelt lidt efter
 lidt tilsat, sur silicat-katalysator i udgangsforbindel-

sen II, der eventuelt er opløst i et passende opløsningsmiddel, således at reaktionsblandingsens temperatur holdes mellem ca. -30°C og ca. 100°C , og efter endt omsætning fjerner katalysatoren og oparbejder reaktions-

5 blandingen, hvorhos den sure silicat-katalysator er et surt lermineral valgt blandt amorfe lerarter af allophan-typen; krystallinske 2-lags lerarter af kaolintypen, f.eks. kaolinit og halloysit; lerarter af 3-lags-typen, herunder det naturligt forekommende mine-

10 ral bentonit, indeholdende lerarter af smectit-typen, f.eks. montmorillonit, sauconit, vermiculit, nontronit, saponit og hectorit; 3-lags lerarter af illit-typen; "blandet-lags" lerarter af chlorit-typen, og "kædestruktur" lerarter af hormit-typen, f.eks. polygorskit

15 og sepolit, der indeholder sure steder i strukturen, hvilken katalysator kan være aktiveret ved behandling med syre og/eller metalsaltopløsning og/eller ved tør-ring, eller den sure silicat-katalysator er en zeolit, der er aktiveret ved ionbytning og/eller ophedning,

20 fortrinsvis Zeolit Y, H-form.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e - t e g n e t ved, at man fremstiller forbindelser med den almene formel I, hvori R betegner hydrogen, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med op til 8 carbonatomer, fortrinsvis op til 3 carbonatomer, en aryl-

25 gruppe med 6 til 10 carbonatomer, fortrinsvis phenyl, eller en tilsvarende heteroarylgruppe med ét eller flere heteroatomer valgt blandt O, S og N, hvilke alkyl-, aryl- og heteroarylgrupper kan være substitueret med

30 alkoxy med op til 6, fortrinsvis op til 4 carbonatomer, halogen, fortrinsvis fluor, chlor, brom og/eller iod, COOR'', CN og/eller NO₂.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n - d e t e g n e t ved, at den gasformige keten ledes til

35 reaktionsblandingen enten gennem et dykrør, under omrøring, eller over en absorptionskolonne, med recirkulation af reaktionsblandingen.

4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, kendt ved, at reaktionen enten foregår uden tilstedeværelse af opløsningsmiddel eller ved, at udgangsforbindelsen II er opløst i et passende, over for reaktanterne, katalysatoren og slutproduktet inert opløsningsmiddel i en koncentration mellem ca. 20 og ca. 100 vægt%, beregnet på opløsningsmidlet.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendt ved, at man som opløsningsmiddel anvender et alifatisk eller aromatisk carbonhydrid, fortrinsvis hexan, cyclohexan eller toluen, et chloreret alifatisk eller aromatisk carbonhydrid, fortrinsvis methylenchlorid eller chlorbenzen, en ether, fortrinsvis diethylether, dimethoxyethan eller dioxan, eller en ester, fortrinsvis ethylacetat.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, kendt ved, at reaktionsblandingsens temperatur holdes mellem ca. 0 og ca. +50°C.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, kendt ved, at man efter endt omsætning fjerner katalysatoren ved filtrering af reaktionsblandingen.

8. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, kendt ved, at man oparbejder reaktionsblandingen ved destillation, eventuelt under formindsket tryk.