Octrooiraad

(10)A **Terinzagelegging** (11) **8004128**

Nederland (19) **NL**

(54) **Werkwijze voor het vervaardigen van difunctionele alifatisch organische verbindingen.**

(51) Int.Cl³.: C07C67/42, C07C51/285, C07C121/00, C07C101/04, C07C103/14.

(71) Aanvrager: Brichima S.p.A. te Milaan, Italië.

(74) Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 8004128.

(22) Ingediend 17 juli 1980.

(32) Voorrang vanaf 17 juli 1979.

(33) Land van voorrang: Italië (IT).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: 2442179 .

(23) - -

(61) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 20 januari 1981.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

E.v.d.I.E.
31 JUL 1980

Werkwijze voor het bereiden van difunctionele, alifatische organische verbindingen

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor het eenvoudig en economisch bereiden van difunctionele, alifatisch organische verbindingen die algemeen in de chemische industrie worden toegepast. De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op de bereiding van verbindingen met de formule

$$X\text{-}(CH_2)_n\text{-}Y$$

waarin n 6 of 7, X -COOH of -COOR, Y -CN, COOH, $-CONH_2$, $-CH_2NH_2$ of -COOR voorstelt en R een rechte of vertakte alkyl met 1-6 koolstofatomen is, waarbij als uitgangsstof wordt gebruik gemaakt van cyano-ethylderivaten van cycloalifatische ketonen, zoals cyclopentanon en cyclohexanon. In wezen wordt de nieuwe werkwijze voorgesteld door het reactieschema A van het formuleblad, waarin terwille van de duidelijkheid in het bijzonder de bereiding van cyclohexanonderivaten wordt aangegeven, waarbij duidelijk is dat dit schema tevens geldt voor cyclopentanon.

Trap 1) wordt uitgevoerd door H_2O_2 in reactie te brengen met het ethylderivaat van cyclohexanon in een molaire verhouding tussen 0,5 en 2, bij voorkeur in een equimolaire verhouding, in aanwezigheid van een kleine hoeveelheid van een mineraal zuur als katalysator.

Waterstofperoxyde kan in elke concentratie worden toegepast. De voorkeur heeft echter een concentratie tussen 30 en 60%. Het toegepaste minerale zuur is bij voorkeur geconcentreerd zwavelzuur in een verhouding van 0,1-5% V/V met betrekking tot het volume van het reactiemengsel. Het hydroperoxyde dat in trap 1) wordt gevormd is in werkelijkheid niet een enkele verbinding maar een mengsel van monomere en dimere peroxyden die door schema B van het formuleblad kunnen worden geïdentificeerd.

Dit verschijnsel is echter voor de doeleinden van de werkwijze van de uitvinding niet relevant omdat alle voornoemde peroxydevormen op uniforme wijze in trap 2) reageren.

Trap 2) wordt rechtstreeks aan het reactiemengsel uit trap 1) uitgevoerd zonder enige isolering van tussenprodukten. Een katalysator die bestaat uit ferrozouten en cuprizouten wordt aan het mengsel toegevoegd, welke toevoeging zodanig wordt ingesteld dat de temperatuur van

het mengsel niet boven 100°C stijgt, en deze bij voorkeur beneden 50°C blijft. Vermeld wordt dat de hydroperoxyde ringopeningsreactie isotherm is. Deze reactie kan alleen in een waterig of waterig organisch milieu worden uitgevoerd.

Het organische oplosmiddel wordt bij voorbeeld gekozen uit methanol, ethanol, dioxan, aceton, acetonitril, azijnzuur en dimethylformamide. Het toegepaste reactiemilieu beïnvloedt de omzetting van het ethylderivaat van het cycloalifatische keton. In een waterig-organisch milieu is er een redelijk sterke omzetting, die naar gelang van het type en de hoeveelheid van het gekozen organische oplosmiddel 90% kan bereiken, terwijl in een waterig medium de omzetting meestal lager is.

De katalysator kan uit elk cupri- en ferrozout worden gevormd. Bij voorkeur wordt een sulfaat toegepast, maar tevens kan men acetaten en nitraten toepassen.

De molaire Fe^{++}/Cu^{++} verhouding ligt tussen 1 en 100, terwijl daarentegen de molverhouding H_2O_2/Fe^{++} tussen 0,01 en 0,8 ligt. Opgemerkt wordt dat de toepassing van de Fe^{++}/Cu^{++} katalysator absoluut kritisch is indien men de difunctionele verbindingen volgens formule 3 op een industrieel aanvaardbare wijze wenst te verkrijgen uit het hydroperoxyde volgens formule 2. Indien Fe^{++}/Fe^{+++} katalysatoren worden toegepast, worden slechts sporen van geschikt produkt verkregen waarbij het keton in hoofdzaak wordt omgezet in mengsels van verschillende typen C_9-C_{18} zuren. De reactie verloopt eveneens onder toepassing van Cu^{+}/Cu^{++} katalysatoren. Daarbij wordt echter een zeer lage omzetting van het cycloalifatische keton in het ethylderivaat verkregen waardoor de werkwijze niet langer meer economisch is. De opbrengst aan eindprodukt met betrekking tot omgezet produkt is tevens veel lager.

Trap 3) waarin de onverzadigde difunctionele verbindingen volgens formule 3 worden gehydrogeneerd tot de overeenkomstige verzadigde verbindingen volgens formule 4 wordt uitgevoerd door katalysatisch hydrogenering in een organisch oplosmiddel in aanwezigheid van Pd-, Pt- of Ni-katalysatoren bij omgevingstemperatuur en gewone druk. Voorkeurskatalysatoren zijn Pd, Pt of Raney Ni. Voorkeurshydrogeneringsoplosmiddelen zijn de alifatische alcoholen of de alifatische zuren. Indien het gewenst is de reductie tot de dubbele band te beperken wordt de hydrogenering gestopt wanneer de stoechiometrische hoeveelheid waterstof is geabsorbeerd.

Indien echter de R-groep tevens moet worden gereduceerd (in het bijzonder wanneer R is CN), wordt de hydrogenering voortgezet tot alle waterstof die stoechiometrisch nodig is voor het bereiken van de gewenste graad van hydrogenering is geabsorbeerd.

Wanneer de R-groep in het uiteindelijke gehydrogeneerde produkt volgens formule 4 een -CN groep is, die gehydrolyseerd moet worden tot $-CONH_2$ of -COOH, wordt het produkt aan een normale hydrolyse met een waterig alkalisch hydraat onderworpen waarbij het onder terugloop wordt gekookt. Naar keuze kan de hydrolyse vóór de hydrogeneringstrap 3) onder dezelfde omstandigheden worden uitgevoerd.

De uiteindelijke opbrengst aan produkt volgens formule 1 met betrekking tot het ethylderivaat van het omgezette aanvankelijke cycloalifatische keton is steeds rond 90%.

De uitgangsstof in de werkwijze volgens de uitvinding, cyclohexanonpropionitril wordt volgens bekende methoden bereid uit cyclohexanon en acrylonitril, welke beide verbindingen commercieel tegen een lage prijs beschikbaar zijn: zie reactieschema C van het formuleblad.

Het wordt bij voorkeur bereid uit cyclohexanon en acrylonitril in een molverhouding van 1:0,5 in aanwezigheid van een amine en een carbonzuur als katalysatoren, tezamen met een kleine hoeveelheid hydrochinon dat gedurende verhitting tot 130-150°C de polymerisatie van het acrylonitril belemmert {Nishimura et al Hokkaido Daigaten Koga-Kubu-Ken-Kyn Hokoku 109 (1970) C.A. 74, 124944 (1971)}.

Zoals eerder vermeld kan het cyclohexanonpropionitril in het overeenkomstige zuur worden gehydrolyseerd alvorens het met waterstofperoxyde in trap 1) van de werkwijze van de uitvinding wordt omgezet. In dat geval is het eindprodukt van de werkwijze een dicarbonzuur dat 8 of 9 koolstofatomen bevat, dat zonodig door reactie met een alcohol in aanwezigheid van een condenserend middel kan worden veresterd.

Naar keuze kan trap 1) worden uitgevoerd in aanwezigheid van een alcohol waarbij direct de eindverbinding wordt verkregen, waarin Y COOR is. Wanneer men op deze wijze te werk gaat wordt slechts een van de eindstandige carboxylgroepen veresterd zodat wanneer men een totale veresterring wenst de hemi-ester moet worden geïsoleerd en de andere carboxylgroep moet worden veresterd met een alcohol in een droge omgeving in aanwezigheid van een condenseringsmiddel.

Er is tevens gevonden dat gedurende trap 2) van de werkwijze van de uitvinding, waarin de hydroperoxydering wordt geopend, naast de ver-

bindingen volgens formule 2 kleine hoeveelheden van verbindingen volgens formules 5 en 6 van het formulebl̈ad worden gevormd, waarin R_1 de voornoemde betekenissen heeft.

De vorming van de verbinding volgens formule 5 is echter voor de doeleinden van de beschreven werkwijze niet van betekenis omdat gedurende de aansluitende katalytische reductietrap 3), deze verbinding zich identiek gedraagt als de verbinding volgens formule 3 en derhalve tot hetzelfde eindprodukt volgens formule 4 leidt.

Wat betreft het nevenprodukt volgens formule 6, dat altijd in een zeer kleine hoeveelheid nooit groter dan 20% van het totale produkt wordt gevormd, dit wordt gemakkelijk bij het einde van trap 2) door gefractioneerde destillatie of kristallisatie verwijderd.

Als eerder vermeld ligt het voordeel van de werkwijze volgens de uitvinding in het feit dat men uitgaande van algemeen beschikbare goedkope grondstoffen, zoals cyclohexanon, acrylonitril en waterstofperoxyde produkten kan verkrijgen die van groot belang zijn voor op het gebied van synthetische vezels, thermoplasten en weekmakers, zoals azelainezuur en 9-aminononaanzuur, welke produkten volgens een andere bekende werkwijze niet op economische wijze kunnen worden verkregen.

Een aantal niet-beperkende voorbeelden waarin de reactie-omstandigheden worden aangegeven worden hierna beschreven teneinde de werkwijze volgens de uitvinding gemakkelijker reproduceerbaar te maken.

Voorbeeld I

2,2 g 59%'s H_2O_2 in aanwezigheid van 0,2 ml 75%'s zwavelzuur worden toegevoegd aan 5,7 g cyclohexanonpropionitril. Men laat het mengsel gedurende 10 minuten staan onder roeren waarna een 1%'s waterige oplossing van H_2SO_4, die 3 g $CuSO_4.5H_2O$ bevat, langzaam wordt toegevoegd. Onder voortgezet roeren wordt 11 g $FeSO_4.5H_2O$ geleidelijk gedurende een periode van 15 minuten toegevoegd. De temperatuur stijgt spontaan van 18 tot 32°C waarna het mengsel onder verder roeren gedurende 15 minuten wordt bewaard. De waterige oplossing wordt geëxtraheerd met CH_2Cl_2 en de organische fase behandeld met een waterige oplossing van NaOH. Het oplosmiddel wordt uit de CH_2Cl_2-oplossing verdampt waarbij 3,5 g cyclohexanonpropionitril wordt verkregen, dat kan worden gerecirculeerd, terwijl 2,2 g van zuur produkt uit de waterige oplossing na aanzuren worden teruggewonnen. Het aldus bereide zure produkt wordt opgelost in 20 ml methanol en 0,1 g Pd-op-kool wordt toegevoegd. Waterstof wordt bij omgevingstem-

peratuur ingeleid tot 0,026 g is geabsorbeerd. Het methanol wordt verdampt tot het produkt droog is waarna het afgescheiden produkt wordt opgelost in 15 g van 10%'s waterig NaOH. Men laat het mengsel gedurende 2 uur onder terugvloeikoeling koken waarna het wordt afgekoeld en aangezuurd met 10%'s zwavelzuur. 2,4 g azelainezuur worden bij kristallisatie van het produkt uit water verkregen. De omzetting van het cyclohexanonpropionitrile is 39%. De opbrengst aan azelainezuur ten opzichte van het omgezette produkt is 87%.

Hetzelfde voorbeeld werd op identieke wijze herhaald waarbij echter 11 g $FeSO_4.7H_2O$ en 5 $Fe_2(SO_4)_3$ als katalysator werden toegepast. Er werden slechts sporen azelainezuur verkregen, die moeilijk uit een mengsel van verzadigde en onverzadigde zuren, die 9-18 koolstofatomen bevatten, waren te isoleren.

Voorbeeld II

De proef van voorbeeld I werd herhaald met uitzondering van de eindtrap. Het zure produkt (2,2 g) na extractie met CH_2Cl_2 afgescheiden werd opgelost in azijnzuur; 0,1 g Pt O_2 werd toegevoegd en het mengsel onderworpen aan een selectieve hydrogenering bij omgevingstemperatuur en normale druk tot de stoechiometrische hoeveelheid waterstof ten opzichte van het azelainezuur was geabsorbeerd. De opbrengst met betrekking tot het omgezette produkt was 85%.

Voorbeeld III

Voorbeeld I werd herhaald met uitzondering dat 2,2 g van het zure produkt verkregen uit de extractie met CH_2Cl_2 werd opgelost in methanol, 0,1 g PtO_2 en 2 g gasvormig NH_3 werden toegevoegd waarna het mengsel bij omgevingstemperatuur en normale druk werd gehydrogeneerd tot geen waterstofabsorptie meer optrad. 1,8 g van 9-aminononaanzuur werd verkregen, gelijk aan een opbrengst van 82% ten opzichte van het omgezette produkt.

Voorbeeld IV

2,2 g 30%'s H_2O_2 in aanwezigheid van 0,2 ml 75%'s H_2SO_4 werd toegevoegd aan 5,7 g cyclohexanonpropionitril. Men liet de reactie gedurende 10 minuten onder roeren voortgaan, waarna het mengsel werd geschonken in 10 ml acetonitril, dat 3 g cupri-acetaat bevatte. 11 g $FeSO_4.7H_2O$ werden aan deze oplossing gedurende een periode van 15 minuten toegevoegd. De temperatuur steeg spontaan op 38°C waarna het roeren gedurende een verdere 30 minuten werd voortgezet. Na deze periode werd de oplos-

sing gekoeld en geëxtraheerd met 50 ml ethylacetaat. Het oplosmiddel werd verdampt en 3 g cyclohexanon-propionitril en 2,7 g onverzadigd zuurprodukt verkregen door gefractioneerde destillatie. De omzetting van het cyclohexanon-propionitril was aldus 47%. Het afgedestilleerde zure produkt werd opgelost in 10% NaOH en onder terugvloeikoeling gedurende 2 uur gekookt. De oplossing werd aangezuurd en het neergeslagen zuurprodukt opgelost in ethylalcohol. 0,1 g Pd-op-kool werd toegevoegd en het mengsel daarna gehydrogeneerd bij gewone druk en temperatuur tot de waterstofabsorptie ophield. 3,2 g azelainezuur werden verkregen gelijk aan een opbrengst van 86% ten opzichte van het omgezette produkt.

Voorbeeld V

5 g cyclohexanonpropionitril werden bij omgevingstemperatuur gemengd met 1,7 ml 59%'s waterstofperoxyde. De oplossing werd toegevoegd aan 25 ml methanol dat 2 ml geconcentreerd zwavelzuur bevatte waarna het mengsel onder roeren werd geschonken in een oplossing van 2 g cupriacetaatzuurmonohydraat en 5 g $FeSO_4.7H_2O$ in 25 ml water. Deze toevoeging duurde 5 minuten waarna de temperatuur spontaan steeg van 18 tot 45°C. Na 30 minuten werd het mengsel gekoeld en geëxtraheerd met 50 ml chloroform. Het chloroformextract werd behandeld met 10%'s NaOH en 36 g onverzadigd zuur produkt werd door aanzuren teruggewonnen uit de waterige alkalische oplossing. Dit produkt werd gehydrolyseerd door langdurig verhitten onder terugvloeikoeling met 10%'s NaOH. Het zuur werd neergeslagen door aanzuren met 10%'s H_2SO_4 en opgelost in methanol, waarna 3 g ammoniak en 0,1 g PtO_2 werden toegevoegd. De hydrogenering werd bij gewone temperatuur en druk uitgevoerd tot geen verdere absorptie van waterstof meer optrad. Er werden 4 g azelainezuur verkregen. 1,3 g cyclohexanonpropionitril werd teruggewonnen door het oplosmiddel uit de chloroformoplossing, die eerder was geïsoleerd, terug te winnen waarin een berekende opbrengst ten opzichte van het omgezette produkt van 80% werd verkregen. De proef werd op identieke wijze herhaald maar onder toepassing van 2 g cupri-acetaat en 4 g cupro-acetaat als katalysator. Er werd een cyclohexanon-propionitrilomzetting van 20% verkregen, en een azelainezuuropbrengst van 70% met betrekking tot het omgezette produkt.

Voorbeeld VI

5 g cyclohexanonpropionitril werden gehydrolyseerd tot cyclohexanonpropionzuur door verhitting onder terugvloeikoeling met 20 ml van een 1:1 oplossing van azijnzuur/geconcentreerd waterstofchloride gedurende

3 uur. Het mengsel werd geëxtraheerd met CH_2Cl_2 en het geïsoleerde zuur gemengd met 2,7 g 59%'s H_2O_2. De oplossing werd toegevoegd aan 25 ml methanol dat 2 ml geconcentreerd H_2SO_4 bevatte, waarna de werkwijze werd uitgevoerd als beschreven in voorbeeld V. Er werd een cyclohexanon-propionzuuromzetting van 65% verkregen, bij een azelainezuuropbrengst van 88% ten opzichte van het omgezette produkt.

Voorbeeld VII

5 g cyclohexanonpropionitril gemengd met 1,7 ml 59%'s H_2O werd geschonken in 100 ml methanol dat 1:20 ml geconcentreerd H_2SO_4 bevatte. De procedure beschreven in voorbeeld V werd nauwkeurig gevolgd en de onverzadigde ester werd volgens voorbeeld II gehydrogeneerd. De methylester van het azelaineheminitril werd verkregen bij een cyclohexanon-propionitrilomzetting van 52%, alsmede een opbrengst van 85% met betrekking tot het nitril-omgezette produkt.

Voorbeeld VIII

4,1 g van de methylester verkregen in voorbeeld VII werden gedurende 5 uur onder terugvloeikoeling verhit in 30 ml methanol en 3 ml geconcentreerd zwavelzuur. Het mengsel werd verdund met 100 ml water en 4,2 g van de methylester van anilinezuur werden met CH_2Cl_2 geëxtraheerd.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van difunctionele alifatische organische verbindingen met de formule X - $(CH_2)_n$ - Y, waarin n 6 of 7, X -COOH of -COOR, Y - CN, -COOH, $-CONH_2$, $-CH_2NH_2$ of -COOR voorstellen, waarbij R een rechte of vertakte alkylgroep met 1-6 koolstofatomen is, met het kenmerk, dat een verbinding met de formule 1, waarin n 2 of 3 is, en R_1 -CN of COOH is, met H_2O_2 wordt gereageerd, het verkregen hydroperoxyde volgens formule 2, waarin n en R_1 de voornoemde betekenissen hebben in een waterig of waterig-organisch medium katalytisch wordt gesplitst met behulp van een katalysator van het Fe^{++}/Cu^{++} type, waarbij een verbinding volgens formule 3 wordt verkregen waarin R_1 de voornoemde betekenissen heeft, waarna het aldus verkregen onverzadigde zuur bij omgevingstemperatuur en gewone druk katalytisch wordt gehydrogeneerd tot de verbinding volgens formule 4, waarin n en R_1 de voornoemde betekenissen hebben, waarbij de groep R_1 volgens op zichzelf bekende methoden wordt omgezet in de groep Y die verschillend van R_1 is.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de verbinding volgens formule 1 in reactie wordt gebracht met H_2O_2 in een molverhouding tussen 0,5 en 2, bij voorkeur in een equimolaire verhouding, in aanwezigheid van een kleine hoeveelheid van een mineraalzuur als katalysator, bij voorkeur geconcentreerd zwavelzuur.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het hydroperoxyde volgens formule 2 wordt gesplitst door geleidelijk bij een temperatuur tussen 10 en 100°C een ferrozout toe te voegen, waarbij de H_2O_2/Fe^{++} verhouding tussen 0,01 en 0,8 en de Fe^{++}/Cu^{++} verhouding tussen 1 en 100 ligt.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat het ferrozout wordt gekozen uit sulfaat, nitraat en acetaat.

5. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat het cuprizout wordt gekozen uit sulfaat, nitraat en acetaat.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het onverzadigde zuur volgens formule 3 katalytisch wordt gehydrogeneerd in aanwezigheid van een katalysator gekozen uit Pt, Pd en Ni.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het zuur volgens formule 4, waarin R-CN is, wordt gehydrolyseerd tot de overeenkomstige verbinding, waarin Y - $CONH_2$ of -COOH is, door koken onder terug-

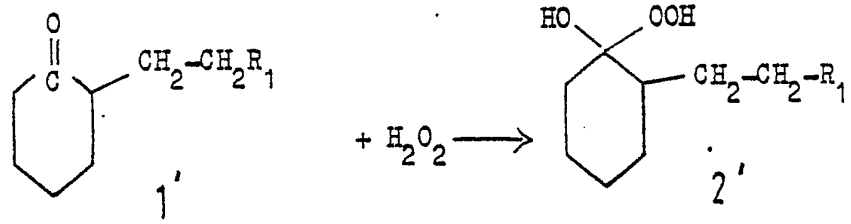
vloeikoeling met een waterig alkalisch hydraat.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het zuur volgens formule 4, waarin R_1 -CN is, tot de overeenkomstige verbinding, waarin Y $-CH_2NH_2$ is, wordt gereduceerd door katalytisch hydrogenering in aanwezigheid van een Pt-, Pd- of Ni-katalysator in omgevingstemperatuur en gewone druk.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een alifatische alcohol met de formule ROH, waarbij direct verbindingen worden verkregen waarin Y - COOR is.

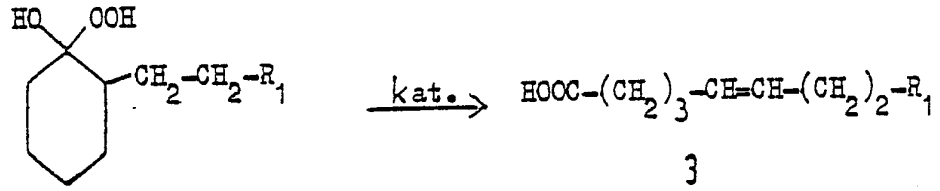
10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het produkt volgens formule 4, waarin X -COOH is onder bekende omstandigheden wordt veresterd met een alcohol met de formule R-OH, waarbij de overeenkomstige verbinding waarin X-COOR is, wordt verkregen.

A

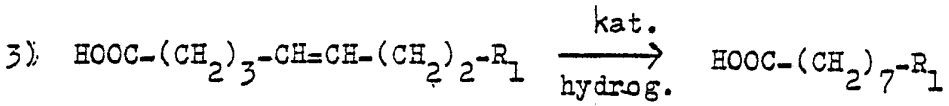
1) 

1' 2'

R_1 is -CN, -COOH

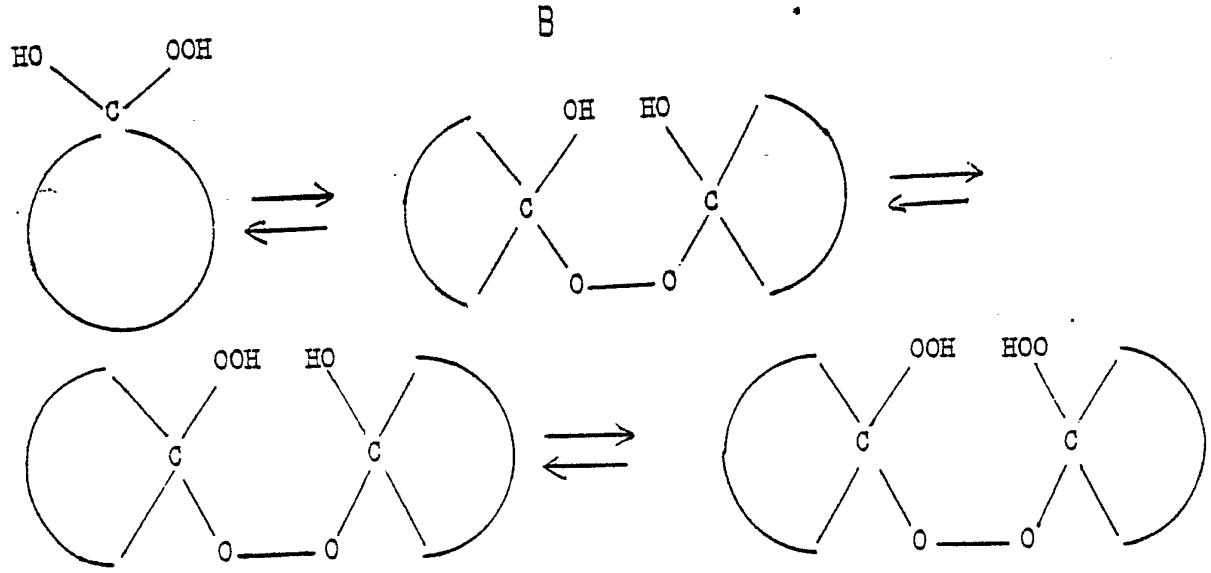
2) 

3

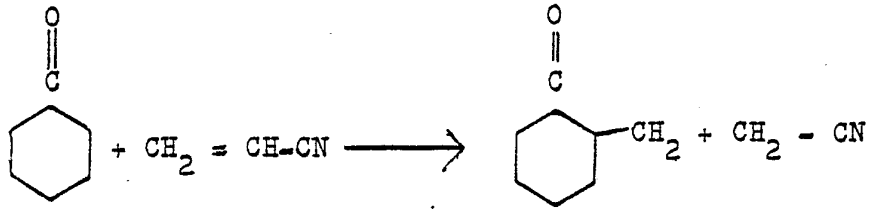
3) 

3 4'

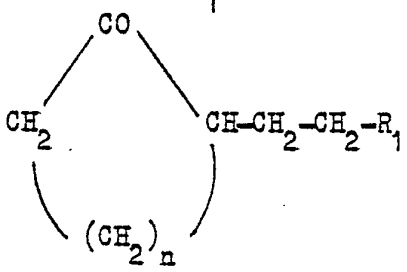
B



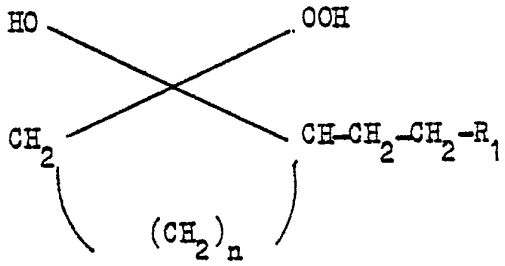
C



1



2



3

$$HOOC-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_2-R_1$$

4

$$HOOC-(CH_2)_n-R_1$$

5

$$HOOC-(CH_2)_4-CH = CH-CH_2-R_1$$

6

$$CH_2= CH-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH}}-(CH_2)_2-R_1$$

8004128

Brichima S.p.A.