Octrooiraad

(12) A **Terinzagelegging** (11) **8303206**

Nederland (19) **NL**

(54) **Werkwijze voor de bereiding van 2-cyanomethylcyclohexanon.**

(51) Int.Cl⁴.: C07C 121/34.

(71) Aanvrager: Stamicarbon B.V., Licensing subsidiary of DSM te Geleen.

(74) Gem.: Dr. H.B. van Leeuwen c.s.
Octrooibureau DSM
Postbus 9
6160 MA Geleen.

(21) Aanvrage Nr. 8303206.

(22) Ingediend 16 september 1983.

(32) - -

(33) - -

(31) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 16 april 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

JAS/RAP/JB/WP/ag

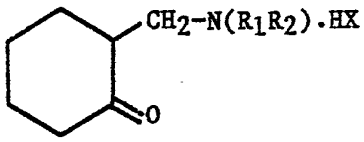
STAMICARBON B.V., LICENSING SUBSIDIARY OF DSM
Uitvinders: Anna M.C.F. Castelijns te Stein
Thomas M.G. Aarts te Stein

PN 3494

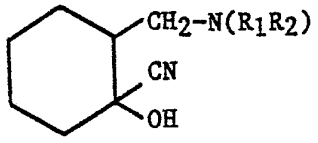
WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN 2-CYANOMETHYLCYCLOHEXANON

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van 2-cyanomethylcyclohexanon door in een eerste stap cyclohexanon met een secundair aminezout en formaldehyd om te zetten in een Mannichbase, vervolgens in een tweede stap de Mannichbase met een cyanide om te zetten in het overeenkomstige cyaanhydrine en tenslotte in een derde stap het aldus verkregen cyaanhydrine te pyrolyseren.

Een dergelijke werkwijze is bekend uit het Duitse octrooischrift DE-C-959092. Volgens de eerste stap van deze werkwijze kan men uit cyclohexanon, formaldehyd en een secundair aminezout met de algemene formule $HN-R_1R_2.HX$, waarin R_1 en R_2 een alkylgroep voorstellen en X de rest van een sterk zuur, in waterig milieu een Mannichbase vormen met de algemene formule

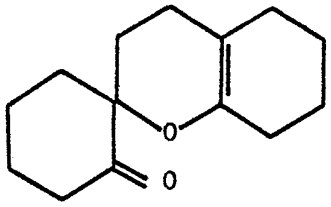


waarin R_1, R_2 en X de hierboven vermelde betekenis hebben. Na toediening van water wordt de organische laag afgescheiden en wordt de waterige laag met ether geëxtraheerd om het cyclohexanon te verwijderen en vervolgens onder vacuüm ingedampt. In de tweede stap laat men de Mannichbase reageren met 1½ mol KCN per mol toegepast secundair aminezout tot het overeenkomstige cyaanhydride met als algemene formule



8505206

waarin R_1 en R_2 dezelfde betekenis hebben als boven vermeld. Het gevormde cyaanhydrine vormt een organische laag die na afscheiden van de waterfase wordt gedroogd. In de derde stap tenslotte wordt het cyaanhydrine gepyrolyseerd bij 150°C tot 2-cyanomethylcyclohexanon. In genoemd Duits octrooischrift wordt voor de vorming van het gewenste produkt een opbrengst van 75 % vermeld. Het is aanvraagster echter gebleken dat een niet onaanzienlijk deel van deze opbrengst is toe te schrijven aan een dimeerprodukt van 2-methyleencyclohexanon met de formule



Het doel van de uitvinding is gelegen in een werkwijze voor de bereiding van 2-cyanomethylcyclohexanon met een hoge opbrengst. Men kan 2-cyanomethylcyclohexanon toepassen als grondstof voor de bereiding van indool. De werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van 2-cyanomethylcyclohexanon door in een eerste stap cyclohexanon met een secundair aminezout en formaldehyd om te zetten in een Mannichbase, vervolgens in een tweede stap de Mannichbase met een cyanide om te zetten in het overeenkomstige cyaanhydrine en tenslotte in een derde stap het aldus verkregen cyaanhydrine te pyrolyseren is hierdoor gekenmerkt, dat men de pyrolyse van het cyaanhydrine uitvoert in aanwezigheid van een polair aprotisch oplosmiddel, dat een kookpunt heeft van hoger dan 140°C, en/of een cyanide. Bij de werkwijze volgens de uitvinding blijkt dat de dimeervorming kan worden teruggedrongen.

Het terugdringen van de dimeervorming kan op een aantal manieren worden bewerkstelligd. In een eerste uitvoeringsvorm lost men de cyaanhydrine bevattende laag, verkregen in de tweede stap, op in het polair aprotisch oplosmiddel zodat men een oplossing verkrijgt die

5-60 gew.% cyaanhydrine bevat en pyroliseert men het cyaanhydrine door de aldus verkregen oplossing gedurende 1-3 uur te verhitten bij 100-170°C. In een tweede uitvoeringsvorm voegt men een cyanide toe aan de cyaanhydrine bevattende laag in een hoeveelheid van 0,2-5 gew.%, berekend op de hoeveelheid cyaanhydrine. De pyrolyse wordt dan op dezelfde wijze uitgevoerd. Het is eveneens mogelijk zowel een polair aprotisch oplosmiddel als een cyanide toe te passen bij de pyrolyse. De eerste en de tweede stap van de werkwijze volgens de uitvinding kunnen op diverse wijze worden uitgevoerd. Bij voorkeur voegt men na de reactie in de eerste stap, waarin de Mannichbase wordt gevormd, geen extra water toe. Aanvraagster heeft namelijk gevonden dat de waterfase direct toegepast kan worden in de tweede stap. Hierdoor wordt de werkwijze vereenvoudigd. Aanvraagster heeft tevens gevonden dat men in de tweede stap slechts 1 mol cyanide per mol in de eerste stap toegepast secundair aminezout hoeft toe te voegen. Hierdoor wordt de verwerking van de cyanide bevattende afvalwaterstroom minder kostbaar. Bovendien kan de organische cyaanhydrine bevattende laag na aftappen van de waterige laag zonder verdere kristallisatie en droging worden toegepast in de derde stap, hetgeen een vereenvoudiging van de werkwijze betekent.

Als secundair aminezout kan men bij de werkwijze volgens de uitvinding bijvoorbeeld een zout met de algemene formule $HN-R_1R_2.HX$ toepassen, waarin R_1 en R_2 gelijk of verschillend kunnen zijn en een alkylgroep met 1-3 C atomen voorstellen of R_1R_2 een cyclische verbinding $-(CH_2)_n-$ voorstelt met n = 4 of 5, en waarin X het anion van een sterk zuur, bijvoorbeeld een chloride of bromide voorstelt. De voorkeur gaat uit naar de toepassing van dimethylamine hydrochloride.

Voorbeelden van polair aprotische oplosmiddelen met een kookpunt boven 140°C die volgens de werkwijze van de uitvinding kunnen worden toegepast zijn dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO) en hexamethyleenfosfortriamide (HMPTA). De voorkeur gaat uit naar de toepassing van DMF.

Als cyanide wordt in de tweede en/of derde stap bij voorkeur KCN of NaCN toegepast.

De uitvinding wordt in de volgende voorbeelden nader toegelicht.

Voorbeeld I

Een mengsel van 245,4 g cyclohexanon (2,5 mol), 40,7 g dimethylamine.HCl (0,5 mol) en 41,0 g 37 gew.% formaline (0,5 mol formaldehyd) werd onder goed roeren in 1½ uur opgewarmd tot 70°C. Deze temperatuur werd gedurende 30 minuten gehandhaafd en vervolgens werd het mengsel in ongeveer 45 minuten afgekoeld. Na toevoegen van 151 ml water werd de organische laag afgescheiden en de waterige laag 4 maal met 50 ml ether geëxtraheerd. De waterige laag werd vervolgens onderworpen aan een vacuümindamping. Na deze behandeling werd 110,8 g vochtig produkt verkregen. De aldus verkregen Mannichbase werd opgelost in 150 ml water. Aan deze oplossing werd een oplossing van 36,8 g NaCN (0,75 mol) in 100 ml water toegevoegd. De temperatuur liep hierbij op tot 45°C en deze temperatuur werd gedurende 1 uur gehandhaafd. Na afkoelen werd de cyaanhydrine bevattende bovenlaag afgescheiden en werd de waterlaag 3 maal met 30 ml ether geëxtraheerd. Vervolgens werden de bovenlaag en de etherextracten gemengd en ingedampt. De opbrengst bedroeg 87,5 g (96 % berekend op dimethylamine.HCl). Het neerslag werd vervolgens gedurende 1 nacht in een exsiccator boven H_2SO_4 gedroogd.

Het gewicht van het cyaanhydrine bedroeg na deze droging 81,4 g. Vervolgens werd 12,0 g van het aldus verkregen 2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanon-cyaanhydrine opgelost in 50 ml DMF en gedurende 2 uur bij 140°C gepyrolyseerd.

Het vrijkomende dimethylamine werd opgevangen in verdund zoutzuur. De achtergebleven massa werd vervolgens gedestilleerd. Na destillatie bleek er 7,2 g produkt te zijn gevormd. Uit een gasvloeistof chromatografie (GLC) analyse bleek dat dit produkt zuiver 2-cyanomethylcyclohexanon was met als kookpunt 128°C bij 7,2 mbar. De pyrolyse verliep met een rendement van 80 %, het overall rendement was 77 %.

Vergelijkingsvoorbeeld I

Op de wijze als beschreven in voorbeeld I werd

8303206

2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanon-cyaanhydrine bereid. Hiervan werd 25 g zonder toevoeging van DMF gedurende 2 uur gepyrolyseerd bij 140°C. Na destillatie bij 148°C en 19,7 mbar werd 14 g produkt verkregen dat door middel van GLC werd geanalyseerd. Er bleek een moeilijk te scheiden mengsel te zijn gevormd dat voor 80 % uit 2-cyanomethylcyclohexanon bestond en voor 20 % uit een dimeer van 2-methyleencyclohexanon. De pyrolyse naar gewenst produkt verliep derhalve met een rendement van 60 %, terwijl het overall rendement 57 % bedroeg.

Voorbeeld II

Op de wijze als beschreven in voorbeeld I werd 2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanon-cyaanhydrine bereid. Aan 15,1 g 2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanon-cyaanhydrine werd 0,7 g NaCN (4,6 gew.%, berekend op cyaanhydrine) toegevoegd waarna het cyaanhydrine gedurende 2 uur bij 140°C werd gepyrolyseerd. De destillatie vond plaats op de wijze als beschreven in vergelijkingsvoorbeeld I. Uit GLC analyse bleek dat er een mengsel was gevormd met de verhouding gewenst produkt: dimeer van 93 : 7. Het overall rendement bedroeg 65 %.

Voorbeeld III

Een mengsel van 654 g cyclohexanon (6,66 mol), 109,4 g dimethylamine.HCl (1,33 mol) en 107,8 g 37 gew.% formaline (1,33 mol formaldehyd) werd onder goed roeren in 1½ uur opgewarmd tot 70°C, waarna deze temperatuur gedurende ½ uur werd gehandhaafd. Vervolgens werd het mengsel afgekoeld tot 20°C en werd de organische, cyclohexanon bevattende laag afgescheiden.

Aan de waterige, Mannichbase bevattende laag werd 200 ml water, waarin 98,8 g NaCN (2,02 mol) was opgelost, toegevoegd. De temperatuur liep hierbij op tot 47°C. Het mengsel werd gedurende 1 uur op 40°C gehouden.

Na afkoelen werd de cyaanhydrine bevattende bovenlaag afgescheiden van de waterige laag. Het gewicht van de bovenlaag

bedroeg 272,5 g. Vervolgens werd deze laag opgelost in 250 ml DMF en gedurende 1 uur gepyrolyseerd bij 112°C. De temperatuur van het reactiemengsel liep tijdens de pyrolyse niet hoger op ten gevolge van het nog aanwezige water. Na destillatie bleek uit GLC analyse dat er zuiver 2-cyanomethylcyclohexanon was gevormd. Het overall rendement bedroeg 75 %.

8505206

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van 2-cyanomethylcyclohexanon door in een eerste stap cyclohexanon met een secundair aminezout en formaldehyd om te zetten in een Mannichbase, vervolgens in een tweede stap de Mannichbase met een cyanide om te zetten in het overeenkomstige cyaanhydrine en tenslotte in een derde stap het aldus verkregen cyaanhydrine te pyrolyseren, met het kenmerk, dat men de pyrolyse van het cyaanhydrine uitvoert in aanwezigheid van een polair aprotisch oplosmiddel, dat een kookpunt heeft van hoger dan 140°C, en/of een cyanide.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de hoeveelheid cyaanhydride, opgelost in het polair aprotisch oplosmiddel, 5-60 gew.% bedraagt, berekend op de oplossing.
3. Werkwijze volgens één der conclusies 1-2, met het kenmerk, dat men het cyanide toepast in een hoeveelheid van 0,2-5 gew.%, berekend op de hoeveelheid cyaanhydrine.
4. Werkwijze volgens één der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat men de pyrolyse uitvoert bij een temperatuur van 100-170°C.
5. Werkwijze volgens één der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat men de in de eerste stap gevormde Mannichbase afscheidt als waterige oplossing en deze oplossing direct toepast in de tweede stap.
6. Werkwijze volgens één der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat men in de tweede stap het cyanide toepast in een hoeveelheid van 1 mol per mol in de eerste stap toegepast secundair aminezout.
7. Werkwijze volgens één der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat men als secundair aminezout dimethylamine hydrochloride toepast.
8. Werkwijze volgens één der conclusies 1-7, met het kenmerk, dat men als polair aprotisch oplosmiddel dimethylformamide toepast.
9. Werkwijze volgens één der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat men als cyanide in de tweede en/of derde stap natriumcyanide of kaliumcyanide toepast.
10. Werkwijze zoals in hoofdzaak is beschreven en/of in de voorbeelden nader is toegelicht.
11. 2-Cyanomethylcyclohexanon verkregen door toepassing van een der voorgaande conclusies.

8503206