
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8101687

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het oxyacetyleren van fenylacetaat.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07C 67/055, C07C 69/16.
- ⑦1 Aanvrager: Suntech, Inc. te Philadelphia, Pennsylvanië, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8101687.
- ②2 Ingediend 6 april 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 7 april 1980.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 137708 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 2 november 1981.

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

Werkwijze voor het oxyacetyleren van fenylacetaat.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van verschillende acetoxyacetofenonen. De uitvinding heeft met name betrekking op de omzetting van fenylacetaat in acetoxyacetofenonen met een palladiumkatalysator in aanwezigheid van zuurstof, azijnzuur-anhydride en azijnzuur bij verhoogde temperaturen en drukken. De aanwezigheid van een metaalacetaat of een anorganisch zuur naast bovengenoemde stoffen, kan de produktverdeling beïnvloeden. Acetoxyacetofenonen worden in farmaceutische preparaten gebruikt. De bereiding van fenylacetaat wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.156783.

In Preparative Organic Chemistry, onder redactie van G. Hilgetag en A. Martini, John Wiley & Sons, 1972, blz. 934 - 935, wordt beschreven, dat acetylering van aromatische verbindingen met substituenten, die elektronendonor zijn en fenylacetaat is een dergelijke aromatische verbinding, bijna uitsluitend ortho en paraverbindingen opleveren. Aldus is het verrassend, dat de onderhavige werkwijze kan leiden tot begunstiging van metaisomeren.

De acetoxylering van acetofenon met Pd(II) en kaliumperoxydisulfaat levert acetoxyderivaten op met een isomerenverdeling van 1% ortho, 77% meta en 22% para volgens Acta Chemica Scandinavia B30 (1976) 361-364, Eberson et al.

Als reeds gezegd omvat de werkwijze van de uitvinding reactie van fenylacetaat in aanwezigheid van azijnzuur, azijnzuuranhydride, zuurstof en een palladiumkatalysator bij verhoogde temperatuur en druk tot acetoxyacetofenonen volgens bijgaand reactieschema.

De eventuele aanwezigheid van metaalacetaat of

een anorganisch zuur, naast de reeds genoemde stoffen, beïnvloedt de verdeling van de produkten en de isomeren. Bij bovengenoemde reactie gaat de vorming van acetoxyacetofenonen gepaard met de vorming van hydroxyacetofenonen en fenyleendiacetaten.

5 Bijgaande figuren tonen het effect van de concentratie en het soort metaalionen op de produktverdeling. Fig. 1 toont het effect van verschillende concentraties natriumacetaat op de produktverdeling; de linker grafiek toont de produktverdeling van de acetoxyacetofenonen, terwijl de rechter grafiek de produktverdeling van de fenyleendiacetaten toont. Fig. 2 toont het effect van verschillende metaalionen op de produktverdeling; de linker grafiek toont de produktverdeling van de acetoxyacetofenonen, terwijl de rechter grafiek de produktverdeling van de fenyleendiacetaten toont.

15 Het woord "oxyacetylering" heeft hier betrekking op de door paladium gekatalyseerde additie van de acetyl-¹groep, $\text{CH}_3(\text{CO})$ -aan fenylacetaat in aanwezigheid van zuurstof onder omstandigheden, waarbij geen acetylering optreedt in afwezigheid van zuurstof.

20 Men kan de reactie goed uitvoeren onder een oxyacetyleertemperatuur, die een temperatuur is, die de vorming van acetoxyacetofenonen bevordert. Temperaturen van 125-250°C verdienen de voorkeur, waarbij 150-200°C de meeste voorkeur verdient. Men gebruikt ook een oxyacetyleerdruk. Reactiedrukken tot 25 10500 kPa/^{overdruk} verdienen de voorkeur. De duur van de reactie varieert over een groot gebied, deels afhankelijk van de bedrijfsomstandigheden, waaronder bijvoorbeeld de onderlinge stofconcentraties, temperaturen en drukken, die men gebruikt. Men kan de werkwijze ook in een continu-systeem uitvoeren.

30 Bij voorkeur laat men het fenylacetaat reageren in aanwezigheid van azijnzuur en azijnzuuranhydride. Het azijnzuuranhydride is bij voorkeur aanwezig in een hoeveelheid van 0,1 tot 3x... maal het gewicht van de gebruikte hoeveelheid fenylacetaat, liefst 0,3 tot 1,5 maal deze hoeveelheid. De gebruikte molverhou-

35

ding van pal¹adium-katalysator tot fenylacetaat bedraagt 0,0001 tot 1, waarbij 0,001 tot 0,5 de voorkeur verdient.

Bij de onderhavige oxyacetylering wordt zuurstof gebruikt. De hoeveelheid zuurstof is een oxyacetylerende hoeveelheid, dat wil zeggen, een hoeveelheid, die de vorming van acetoxyacetofenonen en andere verbindingen naast de acetoxyacetofenonen bevordert. In het algemeen kan de gebruikte zuurstof aanwezig zijn in een inert gas, bijvoorbeeld stikstof en kan in een dergelijk mengsel in hoge concentratie aanwezig zijn. Zo gebruikt men volgens onderstaande voorbeelden doelmatig een gasmengsel (synthetische lucht), dat 21% O₂ en 79% N₂ bevat.

De palladiumkatalysator is bijvoorkeur palladium op aluminiumoxyde. Men kan echter gebruik maken van andere palladiumkatalysatoren, bijvoorbeeld palladiumacetaat en palladium op andere dragers, bijvoorbeeld kool en siliciumdioxys, hetgeen eveneens tot een doeltreffend reactiemengsel leidt.

Als reeds gezegd kan de eventuele aanwezigheid van metaalacetaat of anorganisch zuur de verdeling van de producten beïnvloeden. De metaalacetaten omvatten de acetaten van metalen uit groep IA, te weten, lithium, natrium, kalium, rubidium en cesium, die de voorkeur verdienen. Als men een acetaat van een metaal uit groep IA met het reactiemengsel vermengd, verschuift de isomerenverdeling van hoofdzakelijk het o-acetoxyacetofenon naar hoofdzakelijk het m-acetoxyacetofenon. Dit wordt grafisch weergegeven in fig. 2. Het metaalacetaat is bijvoorkeur aanwezig in een hoeveelheid van 1-200 maal de hoeveelheid katalysator.

Te gebruiken anorganische zuren zijn bijvoorbeeld salpeterzuur, zwavelzuur, fosforzuur enz. Als uit de voorbeelden blijkt is bij toevoeging van salpeterzuur aan het reactiemengsel (dat geen enkel metaalacetaat bevat) het produkt in hoofdzaak o-acetoxyacetofenon. Het anorganische zuur is bijvoorkeur aanwezig in een hoeveelheid 0,5 tot 5 molen zuur per mol katalysator.

In het algemeen leidt de onderhavige werkwijze tot de omzetting van fenylacetaat in een overheersende hoeveelheid

acetoxyacetofenonen en hydroxyacetofenonen. De isomerenverdeling ten aanzien van de acetoxyacetofenonen en hydroxyacetofenonen kan aanzienlijk variëren, deels afhankelijk van de concentratie van het bepaalde metaalacetaat of anorganische zuur, dat men gebruikt.

5 Andere produkten zijn bijvoorbeeld fenyleendiacetaat, catechol, hydrochinon, resorcinol, en fenol in wisselende, ondergeschikte hoeveelheden.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

10

Voorbeelden.

Een demonstratie van de onderhavige werkwijze voor het oxyacetyleren van fenylacetaat is als volgt. In een roestvrijstalen autoclaaf brengt men onder roeren de volgende
 15 stoffen: 4192 mmol azijnzuur, 500 mmol azijnzuuranhydride, 946 mmol fenylacetaat en 5% palladium op aluminiumoxyde (4,7 mmol Pd). Men verhit het reactiemengsel onder stikstof op 175°C (3500 kPa overdruk) en leidt daarna gedurende één uur synthetische lucht (21% O₂ en 79% N₂) door het mengsel in een hoeveelheid van 1 liter per
 20 minuut (3500 kPa overdruk). Bij deze demonstratie gebruikt men geen metaalacetaat. Een monster van het reactiemengsel wordt na afscheiding van de katalysator geanalyseerd met gaschromatografie. De resultaten zijn samengevat in tabel A.

Tabel A

Opbrengst en isomerenverdeling

<u>Producten</u>	<u>Opbrengst</u>		<u>Isomeren (%)</u>		
	<u>mmol</u>	<u>%</u>	<u>Ortho</u>	<u>Meta</u>	<u>Para</u>
$C_6H_4(OAc)_2$	9,9	10	35,9	29,2	34,9
$C_6H_4(OAc)(Ac)$	59,8	60	81,8	15,3	2,9
$C_6H_4(OH)(Ac)$	16,3	16	≥ 98		
$C_6H_4(OH)_2$	13,5	14		1,2	17,6
					81,2

5

π Ac = $CH_3(CO)-$

De resultaten in tabel A wijzen erop, dat ongeveer 60% van de produktopbrengst acetoxyacetofenonen is, bij ongeveer 82% selectiviteit voor het orthoisomeer.

Men voert een aantal gangen uit ter bepaling van het effect van het gebruikte metaalacetaat en de hoeveelheid acetaat. Deze gangen worden als volgt uitgevoerd. In een 300 ml schudbom brengt men de volgende stoffen: 1040 mmol azijnzuur, 127 mmol azijnzuuranhydride, 235 mmol fenylacetaat, 5% palladium op aluminiumoxyde (1,175 mmol Pd) en verschillende hoeveelheden en soorten metaalacetaat. De druk bedraagt 2100 kPa overdruk van synthetische lucht, die 21% O₂ en 79% N₂ bevat en de temperatuur 175°C. De resultaten zijn weergegeven in fig. 1 en 2. De gegevens van fig. 1 zijn verkregen onder gebruikmaking van verschillende concentraties (als weergegeven in de grafiek) natriumacetaat. De gegevens van fig. 2 zijn verkregen onder gebruikmaking van 100 mmol verschillende metaalacetaten.

De krommen (linker grafiek) van fig. 1 laten zien, dat, wanneer de concentratie metaalacetaat (natriumacetaat) stijgt, de isomerenverdeling voor de acetylering verschuift van hoofdzakelijk o-acetoxyacetofenon tot hoofdzakelijk m-acetoxyacetofenon. Een dergelijke overheersende verschuiving blijkt echter niet uit de krommen (rechter grafiek) voor de acetoxyleringisomeren. Ook weergegeven in fig. 1 is het %-acetylering, dat wil zeggen de hoeveelheid gevormde acetyleringsprodukten, gedeeld door de totale hoeveelheid acetyleringsprodukten plus acetoxyleringsprodukten (x 100), die onder de gegeven omstandigheden optreedt. De %-acetyleringskromme wijst erop, dat tenminste ongeveer 84% van het gevormde produkt het resultaat is van acetyleren.

De krommen (linker kant) van fig. 2 laten zien, dat wanneer het atoomnummer van het metaalion toeneemt, de isomerenverdeling van acetylering verschuift van hoofdzakelijk o-acetoxyacetofenon naar hoofdzakelijk m-acetoxyacetofenon. De isomerenverdeling voor de acetoxyleringsprodukten verschuift van een orthobevorderende verdeling naar een hoofdzakelijk p-isomeerbevorderende verdeling als blijkt uit de krommen (rechter kant) van

fig. 2. Ook wordt in fig. 2 het %-acetylering gegeven, dat onder de beschreven omstandigheden optreedt. De %-acetyleringskromme wijst erop, dat tenminste ongeveer 65% van het gevormde produkt het resultaat is van acetylering.

- 5 Representatieve opbrengsten en isomerenverdelingen, verkregen onder gebruikmaking van kaliumacetaat (100 mmol) en de beschreven werkwijze en stoffen onder gebruikmaking van bovengenoemde schudbom zijn weergegeven in tabel B.

Tabel B.

Effect van metaalacetaat op opbrengst en isomerenverdeling.

<u>Productx</u>	<u>Opbrengst</u>		<u>Isomeren (%)</u>			
	<u>Mmol</u>	<u>%</u>	<u>Ortho</u>	<u>Meta</u>	<u>Para</u>	
$C_6H_4(OAc)_2$	1,2	9,5	23,0	29,6	47,4	
$C_6H_4(OAc)(Ac)$	8,9	70,6	19,7	76,0	4,3	
$C_6H_4(OH)(Ac)$	2,5	19,8	299	-	-	
$C_6H_4(OH)_2$	spoor	-	-	-	-	

x Ac = $CH_3(CO)-$

Als men de metaalacetaten weglaat en salpeterzuur gebruikt in een 1:1 verhouding met de palladiumkatalysator (als beschreven bij de schudbom) verkrijgt men een isomerenverdeling als weergegeven in tabel C.

5

8101687

Tabel C.

Effect van zuur op opbrengst en isomerenverdeling.

<u>Produkt *</u>	<u>Opbrengst</u>		<u>Isomeren (%)</u>			
	<u>Mmol</u>	<u>%</u>	<u>Ortho</u>	<u>Meta</u>	<u>Para</u>	
$C_6H_4(OAc)_2$	1,4	13,3	37	21	42	
$C_6H_4(OAc)(Ac)$	6,7	64,0	94	6	spoor	
$C_6H_4(OH)(Ac)$	1,0	9,4	100	-	-	
$C_6H_4(OH)_2$	spoor	-	-	-	-	
C_6H_5OH	1,4	13,3	-	-	-	

* Ac = $CH_3(CO)-$

De acetoxyacetofenonen, fenyleendiacetaten en
andere produkten kunnen op bekende wijze van het reactiemengsel
en elkaar worden gescheiden. Ook kunnen de isomeren van de ver-
schillende produkten op bekende wijzen van elkaar worden gescheiden,
5 bijvoorbeeld door een combinatie van destillatie en kristallisatie.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het oxyacetyleren van fenylacetaat, met het kenmerk, dat men fenylacetaat bij verhoogde temperatuur en druk in aanwezigheid van azijnzuur, azijnzuuranhydride en een palladiumkatalysator, laat reageren met een oxyacetylerende hoeveelheid zuurstof.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat er bovendien een metaalacetaat aanwezig is.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat er bovendien een anorganisch zuur aanwezig is.

4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het metaal van het metaalacetaat een metaal uit groep 1 A is.

5. Werkwijze volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat men een temperatuur van 125-250°C gebruikt.

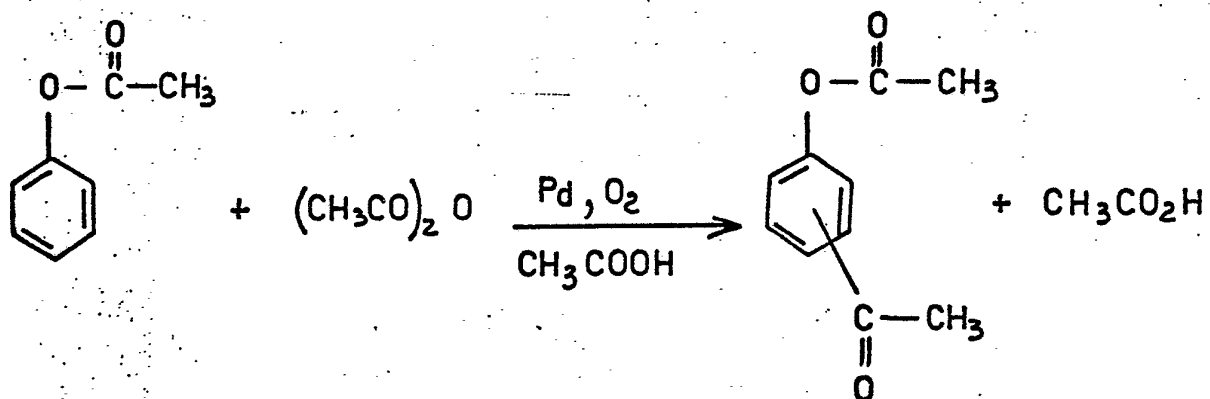
6. Werkwijze volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat de aanwezige hoeveelheid azijnzuuranhydride 0,1-3 x de gewichtshoeveelheid fenylacetaat bedraagt.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat de molverhouding van palladiumkatalysator tot fenylacetaat 0,0001 tot 1 bedraagt.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat de aanwezige hoeveelheid azijnzuuranhydride 0,1 tot 3x de gewichtshoeveelheid fenylacetaat bedraagt, de verhouding van palladiumkatalysator tot fenylacetaat 0,0001 tot 1 bedraagt, de temperatuur tussen 125 en 250°C ligt en acetoxyacetofenonen en hydroxyacetofenonen de hoofdprodukten zijn.

8101687

Reactieschema



8101687

Fig. 1.
effect concentratie metaalacetaat op
produkt en isomerenverdeling

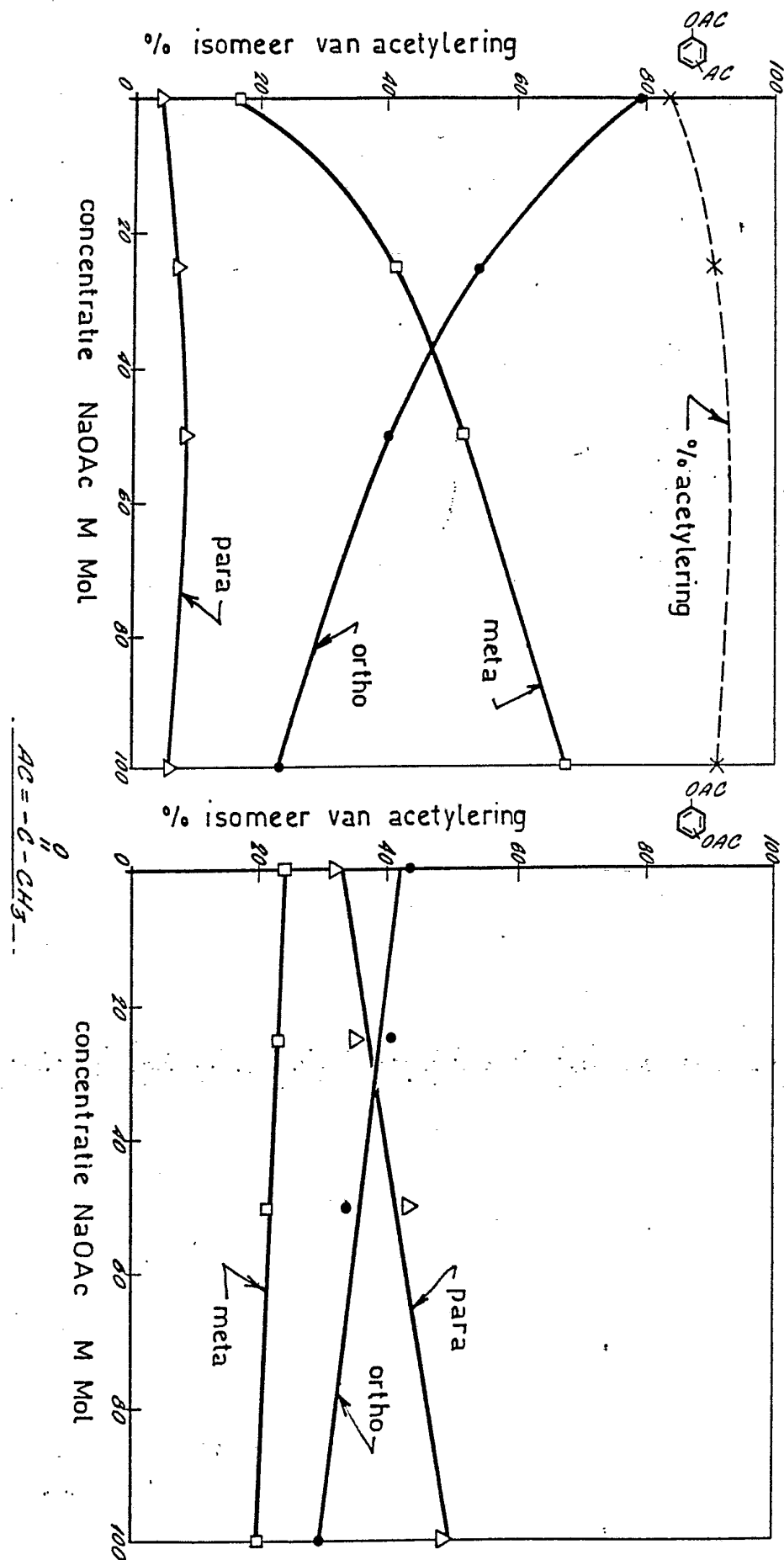
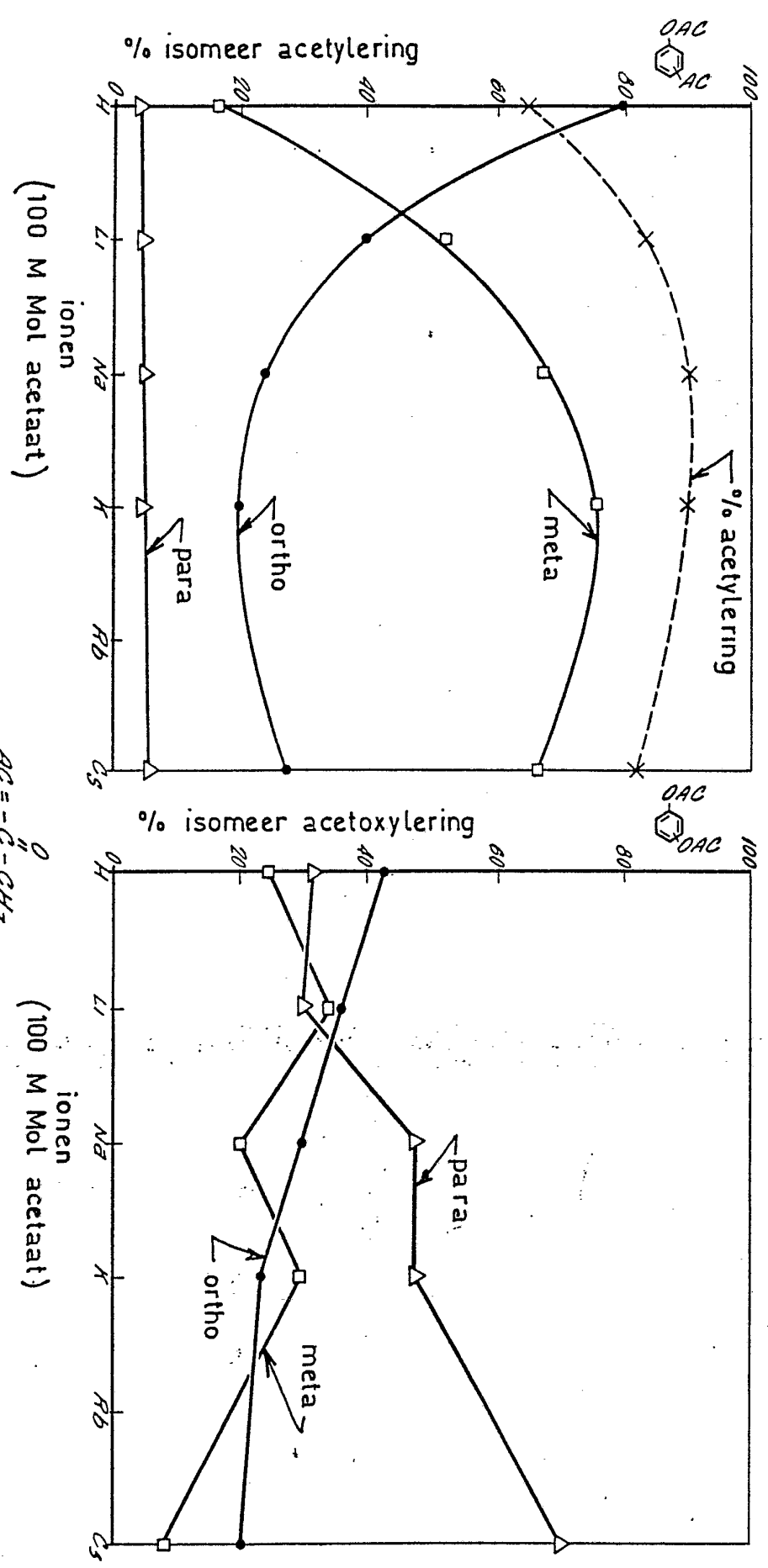


Fig. 2.

effect verschillende metaal acetaten
op produkt en isomerenverdeling



8101687