



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 131/08



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**630 345**

⑳① Gesuchsnummer: 14663/77	⑦③ Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)
⑳② Anmeldungsdatum: 30.11.1977	
⑳③ Priorität(en): 03.12.1976 DE 2654851	⑦② Erfinder: Dr. Rüdiger Berthold, Bad Soden/Taunus (DE)
⑳④ Patent erteilt: 15.06.1982	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1982	⑦④ Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von alpha, beta-ungesättigten cycloaliphatischen Ketoximen.**

⑤⑦ Die Ketoxime und deren Salze werden durch Umsetzung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten cycloaliphatischen Ketonen mit Hydroxylamin-hydrochlorid hergestellt.

Anstelle des Hydroxylamin-hydrochlorids kann auch Hydroxylamin-hydrogensulfat oder -sulfat verwendet werden. Die Ketoxime bzw. die Ketone können substituiert sein.

Die Reaktion wird in Wasser bei einem pH-Wert von 0 bis 4,5 durchgeführt.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten, gegebenenfalls substituierten, cycloaliphatischen Ketoximen und deren Salzen durch Umsetzung von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten, gegebenenfalls substituierten, cycloaliphatischen Ketonen mit Hydroxylamin-hydrochlorid bzw. -hydrogensulfat oder -sulfat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Wasser bei einem pH-Wert von 0 bis 4,5 durchführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einem pH-Wert von 0 bis 2,5 durchführt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einem pH-Wert von 0 bis 1,5 durchführt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -10 und 110°C durchführt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen von 20 bis 70°C durchführt.

Die Reaktion von Hydroxylamin mit  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketoverbindungen kann in verschiedenen Richtungen verlaufen: Neben  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Oximen können sich  $\beta$ -Hydroxylamino-ketone,  $\beta$ -Hydroxylamino-oxime sowie verschiedene Oxazol-Derivate bilden (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band X/4, 80 bis 81). Als beste Methode zur Herstellung  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Oxime wird das Stehenlassen äquimolarer Mengen Keton und Hydroxylamin-hydrochlorid in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur empfohlen. In der dort angegebenen Originalliteratur (Annalen 330 [1904] 191) sind als Reaktionszeit 3 bis 4 Tage genannt. Ein solches Verfahren ist für eine technische Durchführung offensichtlich ungeeignet. Abgesehen von der langen Reaktionszeit ist die Löslichkeit des Hydroxylamin-hydrochlorids in Methanol sehr gering (in einer anderen Arbeit desselben Autors in Ber. 31 [1898] 1383 werden pro Mol Keton 1,25 Liter Methanol eingesetzt). Abgesehen von der völlig untragbaren Raum-Zeit-Ausbeute muss das Lösungsmittel wieder aufbereitet werden.

In der genannten Literaturstelle Annalen 330, 191 wird ausgeführt, dass bei der Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Methanol eine Addition an die C-C-Doppelbindung in den Fällen vermieden wird, wo sie mit freiem Hydroxylamin leicht erfolgt. Es wird jedoch erwähnt, dass es hierfür Ausnahmen gibt und dass beispielsweise beim Phoron kein einfaches Oxim erhalten wird.

Die Herstellung von cycloaliphatischen Ketoximen im neutralen wässrig-äthanolischen Medium ist ebenfalls schon beschrieben worden. Hierbei wird zunächst Hydroxylamin-hydrochlorid eingesetzt, dann jedoch durch Zusatz von Natriumcarbonatlösung oder Kalilauge eine neutrale Reaktion hergestellt und anschliessend Äthanol bis zur klaren Lösung zugesetzt. Auch hier werden Reaktionszeiten von 2 bis 8 Tagen angegeben (Annalen 281 [1894], 112; J. org. Chem. 17 [1952] 823). Andererseits ist literaturbekannt, dass mit freiem Hydroxylamin die Bildung der Hydroxylamino-Oxime gefördert wird (Houben-Weyl, Band X/4, 82; Band X/1, 1112). So wird erwähnt, dass beim Carvon die Addition des Hydroxylamins an die Doppelbindung 30mal schneller als die Oximbildung erfolgt.

Der einschlägigen Literatur lässt sich also keine allgemeine Lehre entnehmen, wie man von Nebenprodukten freie  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte cycloaliphatische Ketoxime erhält.

Es wurde nun gefunden, dass man ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes,

gegebenenfalls substituiertes, cycloaliphatisches Ketoxim bzw. dessen Salz aus einem  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten, gegebenenfalls substituierten, cycloaliphatischen Keton und Hydroxylamin-hydrochlorid bzw. -hydrogensulfat oder -sulfat in guter Ausbeute und Reinheit erhält, wenn man die Umsetzung im pH-Bereich von 0 bis 4,5, vorzugsweise 0 bis 2,5, insbesondere von 0 bis 1,5 durchführt.

Zur Durchführung der Reaktion legt man beispielsweise eine wässrige Lösung von überschüssigem Hydroxylamin-hydrochlorid bzw. -hydrogensulfat oder -sulfat und das Keton vor und gibt bei Temperaturen von etwa -10 bis 110°C, vorzugsweise von 0°C bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung, insbesondere bei 20 bis 70°C Basen, beispielsweise Natronlauge, Natriumcarbonat oder Natriumacetat so zu, dass der genannte pH-Bereich eingehalten wird.

Da Hydroxylamin-(hydrogen)sulfat und insbesondere das Hydroxylaminhydrochlorid teuer sind, kann man sie auch in äquivalenter Menge oder einem nur geringen Überschuss anwenden. Zur Einhaltung des sauren pH-Bereichs und einer vertretbaren Reaktionszeit empfiehlt es sich dann aber, Salze starker Säuren mit schwachen Basen, beispielsweise Ammoniumsalze von Mineralsäuren, wie Ammoniumchlorid, Ammoniumsulfat, Mono- oder Trimethylammoniumchlorid zusammen mit dem Hydroxylamin-hydrochlorid bzw. -hydrogensulfat oder -sulfat vorzulegen.

Je nach dem gewählten pH-Bereich der Umsetzung erhält man das freie Ketoxim oder sein Hydrochlorid bzw. (Hydrogen-)Sulfat oder gegebenenfalls auch Gemische. Wird das Ketoxim-Salz angestrebt, so kann ein Zusatz der entsprechenden Säure, beispielsweise von Salzsäure zweckmässig sein, um die Hydrolyse der Oxim-Salze vollständig zurückzudrängen.

In Annalen 330 [1904] 191 wird ausgeführt, dass Oximhydrochloride häufig durch Wasser zersetzbar sind und dass bei Terpenketonen die freien Oxime durch Eingiessen des Reaktionsgemisches in Wasser abgeschieden werden. Es ist somit überraschend, dass erfindungsgemäss auch die Oxim-Salze erhalten werden können. Bezüglich der in der oben genannten Literatur angegebenen Methoden zur Herstellung von Ketoximen im «sauren» Medium ist zu berücksichtigen, dass dort im organischen Lösemittel Methanol gearbeitet wurde und dass somit die Reaktion der Ketone dort offenbar mit dem nicht dissoziierten Hydroxylammoniumchlorid erfolgt. Da weiterhin in Weygand-Hilgetag, Organisch-chemische Experimentierkunst, 3. Auflage, 1964, Seite 580 für Oximierungsreaktionen als pH-Optimum 4,7 angegeben wird, ist es überraschend, dass die erfindungsgemässe Reaktion bei sehr niedrigen pH-Werten – bis zu 0 – verläuft.

Das erfindungsgemässe Verfahren liefert die freien Ketoxime oder deren Salze ohne Nebenprodukte, wie Hydroxyamino-oxime oder Hydroxylamino-ketone in guten Ausbeuten. Durch die hohe Löslichkeit des Hydroxylamin-hydrochlorids bzw. -hydrogensulfats oder -sulfates lässt sich die Raumausbeute auf bis zu 15 Mol Oxim pro Liter Wasser steigern. Da ausserdem die Reaktionszeiten recht kurz sind und je nach Reaktionstemperatur bei etwa 10 bis 60 Minuten liegen, sind auch die Raum-Zeit-Ausbeuten hoch.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man das ausgefallene Ketoxim-Salz durch Zentrifugieren oder Filtrieren isolieren. Hierbei bleibt zwar mehr als die Hälfte des Produktes in der Mutterlauge, diese lässt sich jedoch in den Prozess zurückführen, wodurch eine quantitative Oximausbeute resultiert. Ein sehr reines Ketoxim-Salz erhält man, wenn man die Oximierung unter Zusatz von Neutralsalzen, wie beispielsweise Kochsalz durchführt und das Oximsalz mit der entsprechenden Salzlösung wäscht. Da sich auch diese salzhaltige Mutterlauge in den Prozess zurückführen lässt, ist die Abwasserbelastung gering. Wird das freie

Ketoxim angestrebt, so wird die Umsetzung zweckmässig so geführt, dass der pH-Wert gegen Ende der Umsetzung im oberen erfindungsgemässen Bereich liegt.

Als Ausgangsketone sind solche mit einem 5- bis 8-gliedrigen Ring bevorzugt, die als Substituenten niedere Alkyl-, niedere Alkenyl- oder Phenylgruppe tragen können. Die zur Ketogruppe konjugierte Doppelbindung liegt vorzugsweise im Ring. Geeignete Ausgangsmaterialien sind beispielsweise Carvon, Carvenon, Isophoron, 3-Methyl-5-phenyl-cyclohex-2-en-1-on, 5-Methyl-cyclohex-2-en-1-on und 3,5-Dimethyl-cyclohex-2-en-1-on.

Die Verfahrensprodukte sind bekannt und sind Zwischenprodukte zur Herstellung von aromatischen Aminen (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 10/4 (1968) 265; Krauch-Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 5. Auflage, 585; Organic Reactions, Band 11, 1).

In den folgenden Beispielen beziehen sich Prozentangaben auf das Gewicht.

#### Beispiel 1

in 400 ml Wasser löst man 309 g Hydroxylaminhydrochlorid, 99%ig (=4,4 Mol).

Nach Zugabe von 502 g 3,5 Dimethylcyclohex-2-enon, 99%ig (= 4,0 Mol) lässt man 362 ml 33%ige Natronlauge so zulaufen, dass der pH-Wert 2,5 nicht übersteigt. Dabei erhöht sich die Temperatur von ca. 40°C auf 65°C. Zum Schluss rührt man noch 30 Minuten bei 70°C, wobei der pH-Wert bis 4,5 ansteigen kann.

Die heisse Lösung trennt sich in einem heizbaren Scheidetrichter in eine wässrige Phase und flüssiges 3,5-Dimethylcyclohex-2-enon-oxim.

Man erhält 545 g, das sind 98% d. Th. Der gaschromatographisch bestimmte Reingehalt liegt bei über 99%.

#### Beispiel 2

Zu 300 ml 20%iger Kochsalzlösung gibt man 50 ml konz. Salzsäure und 150 g Hydroxylaminhydrochlorid, 99%ig (2,16 Mol). Nach dem Erwärmen auf 50°C versetzt man in einem Guss mit 250 g 3,5-Dimethylcyclohex-2-enon, 99%ig (2 Mol). Innerhalb von 15 Minuten steigt nun die Temperatur infolge der Reaktionswärme auf ca. 75°C an. Man rührt etwa 30 Minuten bei dieser Temperatur nach und kühlt dann langsam auf +5°C ab. Dabei entsteht ein dicker Brei. Nach dem Absaugen und Waschen des Nutschkuchens mit Kochsalzlösung erhält man 378 g 3,5-Dimethylcyclohex-2-enonoximhydrochlorid (1,94 Mol), das sind 97% d. Th., Reingehalt ~90%.

#### Beispiel 3

Zu 250 ml Mutterlauge, die bei der Umsetzung von Hydroxylaminhydrochlorid und 5-Methyl-cyclohex-2-enon in Wasser entstanden ist, gibt man 20 ml konz. Salzsäure und 150 g Hydroxylaminhydrochlorid. Nach dem Erwärmen auf 40°C versetzt man mit 222 g 5-Methylcyclohexenon, 99%ig (2 Mol) und rührt gut durch. Innerhalb von 20 Minuten steigt die Temperatur auf ca. 65°C an und es entsteht eine klare Lösung. Es wird 1 Stunde weiter gerührt, wobei die Temperatur wieder absinkt und das Reaktionsprodukt allmählich auskristallisiert.

Nachdem man 1 Stunde bei +5°C gerührt hat, saugt man das ausgeschiedene 5-Methylcyclohexenon-oxim-hydrochlorid ab. Man erhält: 321 g, Reingehalt 98%, das sind 97,5% d. Th.

#### Beispiel 4

Zu 1080 g (= 923 ml) einer 25%igen technischen Hydroxylaminsulfatlösung (d= 1,17), die noch etwa 20 g Schwefelsäure und 20 g Ammoniumsulfat enthält, gibt man 375 g 3,5 Dimethylcyclohexenon 99%ig (=372 g 100%iges Produkt = 3 Mol), heizt auf 70°C und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Die entstandene Lösung kann man wie folgt aufarbeiten:

a) Zur 70°C heissen Lösung gibt man 300 g Kochsalz, rührt ohne zu kühlen, bis die Temperatur 20°C erreicht hat. Dabei fällt 3,5-Dimethylcyclohexenon-oxim-hydrochlorid aus. Man saugt ab und wäscht mit 20%iger Kochsalzlösung. Nach dem Trocknen erhält man 600 g Hydrochlorid vom Reingehalt 85,1%, entsprechend 97% d. Th.

b) Nach dem Abkühlen der 70°C heissen Lösung auf 20°C wird dieselbe mit einem Extraktionsmittel, z.B. Methylenchlorid, erschöpfend extrahiert. Das Lösemittel wird abdestilliert. Es hinterbleibt ein braunes Öl, das aus einem Gemisch von Oxim und Oximsulfat im Verhältnis 2:1 besteht; Ausbeute 95%.

c) Nach dem Abkühlen der 70°C heissen Lösung auf +10°C wird bei dieser Temperatur mit Natronlauge ein pH-Wert von 5-5,5 eingestellt. Man erhält einen dicken weissen Niederschlag von 3,5-Dimethylcyclohexenonoxim. Er wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 510,4 g Oxim, Reingehalt 98%, entsprechend 95% d. Th.