

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131296



(51) Int. Cl. 2

C 07 C 69/66
C 07 C 67/00

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(21) Patentsøknad nr. 1123/69
(22) Inngitt 18.03.69
(23) Løpedag 18.03.69
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 23.09.69
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.01.75
(30) Prioritet begjært fra: 21.03.68 Storbritannia, nr. 13776/68

- (71)(73) UNILEVER N.V.,
Museumpark 1, Rotterdam,
Nederland.
- (72) JONG, Koene de, Vlaardingen og
VEN, Bastiaan van der, Vlaardingen,
Nederland.
- (74) Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll.
- (54) Fremgangsmåte for fremstilling av δ -hydroksy-
karboksylsyreestere.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av δ -hydroksykarboksylsyreestere fra et lakton av en alifatisk δ -hydroksykarboksylsyre og en flerverdig alkohol.

Norsk patent nr. 98,100 beskriver bruken av laktoner av alifatiske δ -hydroksykarboksylsyre, f.eks. 5-hydroksydekanisyre, for å tilføre smørsmak til oljeaktige matvarer. Smørfett inneholder små mengder av slike laktoner, som stammer fra nedbygging av δ -hydroksysyre-glycerider. Disse glycerider er, som beskrevet i N.P. 96,178, også nyttige for smakssetting av oljeaktige matvarer på grunn av det lakton de danner når de nedbrytes i matvarer under lagring eller ved oppvarmning,

eller i munnen under fortæring. N.P. 96,178 beskriver fremstillingen av slike glycerider ved fremgangsmåter som omfatter forestringen av δ -dodekalakton med glycerol ved oppvarming under både sure og alikaliske betingelser, ved reversering av nedbrytningsprosessen.

Undersøkelser har vist at et slikt glycerid befinner seg i hårfin likevekt med det frie lakton og glycerol, at reaksjonen ikke forløper helt ut og at ethvert forsøk på å rense esteren ved fjerning av utgangsmaterialene som oftest resulterer i forstyrrelse av likevekten og nedbrytning av glyceridet inntil ny likevekt er etablert. Videre er det funnet at ved anvendelse av sure betingelser, spesielt slike som er beskrevet i N.P. 96,178, fremskyndes polymerisasjon av laktonet. Ikke bare forekommer det lavere omdannelse til ester, men lakton-polymeren som danner seg, representerer et tap av lakton-smaksverdiene, da den ikke har noen nyttig smakssettende evne og er vanskelig, om ikke umulig, å fjerne fra produktet. Ytterligere undersøkelser av fremgangsmåten i henhold til eksempel 1 i N.P. 96,178 har vist at de sure betingelser som anvendes, fremskynder lakton-polymerisasjon og at produktet faktisk inneholder 45 % lakton-polymer.

På den annen side, selv når det brukes alkaliske betingelser, og det ikke er noen forstyrrelser på grunn av lakton-polymerisasjon, er det en omdannelse til ester av størrelsesorden bare 55 %.

Det er nå oppdaget at forestringen under sure betingelser gir likevekt meget hurtigere enn polymerisasjonen inntreffer og at hvis den sure katalysator fjernes så snart som likevekten er nådd og før polymerisasjonen har gått videre, så kan det oppnås god omdannelse til ester med meget liten polymerdannelse. Det har videre vist seg at når alt eller noe av det laktonet som brukes, er i den optisk aktive form, så kan reaksjonsforløpet følges ved polarimetri, for mens den optiske rotasjon av laktonet er stor, er den neglisjerbar for esteren og også for polymeren. Forløpet henimot likevekt kan derfor følges raskt, slik at det er mulig å bestemme den tid det tar for å nå likevekt og også graden av omdannelse på ethvert trinn.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen går ut på å fremstille alifatisk δ -hydroksykarboksylysreestere ved å bringe et lakton, eventuelt et optisk aktivt lakton, av en alifatisk δ -hydroksykarboksylysre med 6-12 karbonatomer i kontakt med en fler-

verdig alkohol med 2-3 karbonatomer og 2-3 hydroksyl-grupper i nærvær av en sur katalysator, og den er karakterisert ved at laktonet og den flerverdige alkohol bringes i kontakt med hverandre ved en temperatur på under 70°C inntil 80-100 % av estermengden som ville være tilstede ved likevektspunktet, har dannet seg, og at den sure katalysator fjernes før 5 % av laktonpolymeren, regnet på den totale vekt av lakton, laktonpolymer og ester, har dannet seg.

Kontakten opprettholdes fortrinnsvis inntil forestringsreaksjonen i alt vesentlig har nådd likevekt, og den sure katalysator fjernes fortrinnsvis før 2 % av laktonpolymeren har dannet seg.

Det er funnet at forestringsreaksjonen forløper med en sur katalysator ved meget lavere temperaturer enn hva hittil er blitt betraktet som nødvendig. Ved temperaturer på ca. 100°C er både oppnåelsen av likevekt og polymerisasjonen for rask til en praktiserbar prosess, og temperaturen i reaksjonsblandingen skal fortrinnsvis ikke overstige 70°C, eller enda bedre 50°C. Utmerkede resultater kan oppnås ved å la reaksjonen forløpe ved romtemperatur, hvor polymerisasjonshastigheten for laktonet er meget liten.

Laktonet er fortrinnsvis avledet fra en rettkjedet hydroksy-syre f.eks. δ -dekalakton, δ -dodekalakton, δ -oktalakton eller δ -heksalakton. Den dekstroroterende (+) optisk aktive form foretrekkes.

Egnede flerverdige alkoholer er f.eks. 1,2-etandiol og 1,3-propandiol. Glycerol er spesielt egnet.

De relative molforhold mellom lakton-monomer og flerverdig alkohol er i praksis mellom 0,3 og 1,2 lakton til en flerverdig alkohol, da overskytende flerverdig alkohol kan fjernes etter reaksjonen ved vasking med saltvann. I alt vesentlig ekvimolekylære mengder brukes fortrinnsvis av reagensene.

Som sure katalysatorer kan f.eks. brukes svovelsyre, saltsyre, fosforsyre, perklorsyre og arensulfonsyre. Svovelsyre og p-toluensulfonsyre brukes fortrinnsvis. Egnede katalytiske syremengder er fra 0,1 til 5 vektprosent, regnet på vekten av utgangsstoffene. Bruken av løsningsmidler eller fortynningsmidler ved reaksjonen bør fortrinnsvis unngås.

Den tid det tar før reaksjonen når likevekt, vil bero på de valgte reagenser og betingelser, men likevekt oppnås vanligvis i løpet av 2 timer ved romtemperatur.

Syrekatalysatoren kan fjernes fra reaksjonsblandingen ved at denne oppløses i et med vann ikke blandbart organisk

131296

løsningsmiddel og at løsningen vaskes med fra 10 til 20 % saltvann, som også fjerner den uomsatte flerverdige alkohol. Eter er et egnet løsningsmiddel, men benzen og etylacetat kan også brukes. Alternativt kan syrekatalysatoren fjernes ved nøytralisering og ved at det salt som danner seg, skilles fra reaksjonsproduktet, f. eks. ved bruk av en basisk ionebytte harpiks. Katalysatoren kan fjernes ved nøytralisering med andre egnede baser, f.eks. et alkali-metall- eller jordalkalimetalloksyd, -hydroksyd, -karbonat eller -hydrogenkarbonat, og saltet filtreres av om ønskes. Således kan, når natriumhydrogenkarbonat er tilsatt til en reaksjonsblanding som inneholder svovelsyre som katalysator, både det natriumsulfat som har dannet seg og overskudd av hydrogenkarbonat filtreres av.

Produktet kan analyseres med hensyn på polymerinnhold på en enkel måte. Ved oppvarmning går esteren tilbake til lakton og flerverdig alkohol, som kan destilleres av fra produktet. Vekten av destillasjonsresten er et mål for polymermengden som er til stede i produktet.

Oppfinnelsen skal i det følgende belyses ved eksempler.

Eksempler 1 til 3

(+)- δ -dekalakton (21,2 g, 0,125 mol, $[\alpha]_D^{+57,2^\circ}$), glycerol (11,5 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre-monohydrat (0,3 g, 1 %) ble blandet sammen ved romtemperatur. Den innledende blakking forsvant snart og det dannet seg en klar løsning som ble delt i 3 like deler. Etter henholdsvis 1 1/2, 2 1/2 og 7 timer fra blandingen ble de 3 produktdelene oppløst i eter (80 ml) og oppløsningen vasket med 20 % vandig natriumkloridløsning (3 x 5 ml) i den hensikt å fjerne katalysator og uomsatt glycerol, tørket over vannfritt natriumsulfat og eteren fjernet ved fordampning, slik at man fikk (+)-5-hydroksydekansyre-glycerid.

Den spesifikke optiske rotasjon for produktet ble målt i benzen og innholdet av uomdannet lakton bestemt på grunnlag av dette, siden glyceridet har neglisjerbar spesifikk rotasjon.

Den ene produkt delen ble underkastet destillasjon ved badtemperaturer som steg fra 120 til 190°C og under redusert trykk, 15 mm Hg. Laktonet og glycerolen i destillasjonsproduktet ble skilt ved ekstraksjon med lett petroleum, og mengden av lakton som ble omdannet til ester ved fremstilling av sistnevnte, ble bestemt ved å subtrahere den laktonmengde som ble funnet i esteren ved polarimetri, fra den totale laktonmengde som ble gjenvunnet ved destillasjon og separasjon. Vekten av destillasjonsresten i destillasjons-

kolben ble regnet som tilstedeværende lakton-polymermengde i den destillerte produktprøve.

Resultatene var som følger:

Eksempel	Reak- sjonstid i timer	<u>Komponenter i produktet, vektprosent</u>		
		Glycerid	Lakton	Laktonpolymer
1	1 1/2	77,7	22,1	0,2
2	2 1/2	78,3	21,2	0,5
3	7	78,5	17,1	4,4

Disse resultater viser at den maksimale omdannelse til glycerid er fullført i løpet av mellom 1 1/2 og 2 1/2 timer og før det har dannet seg noen vesentlig polymermengde, hvorefter det bare kommer en økning i laktonpolymeren på bekostning av restmonomeren.

De 3 produkter ble lagret i mørke i 2 måneder og bestanddelene igjen bestemt. Det ble funnet at mengden av laktonpolymer ikke var steget, og mengden av fritt lakton var steget med ca. 1 til 2 %.

Eksempler 4 til 6

Det ble utført en fremgangsmåte som er lik den som er beskrevet i eksemplene 1 til 3, med unntagelse av at det anvendte lakton var (+)- δ -dodekalakton (24,8 g, 0,125 mol, $[\alpha]_D^{20} 48,8^\circ$), og reaksjonstidene var 2, 3 og 7 timer. Produktene ble analysert på samme måte og ga følgende resultater:

Eksempel	Reak- sjonstid i timer	<u>Komponenter i produktet, vektprosent</u>		
		Glycerid	Lakton	Laktonpolymer
4	2	73	26	1
5	3	74,5	23,5	2
6	7	73	22	5

Maksimal omdannelse ble øyensynlig oppnådd etter 3 timer, og ved dette trinn holdt polymermengden seg lav.

Tester etter lagring, utført som tidligere, viste at produktene var like stabile som produktene i henhold til eksemplene 1 til 3.

Eksempler 7 til 11

Det ble utført lignende fremgangsmåter som gjengitt i eksemplene 1 til 3, men ved bruk av forskjellige syrekatalysatorer. Produktene ble analysert som tidligere.

Eks.	Kata-lysator	Reak-sjonstid i timer	Komponenter i produktet, vektprosent		
			Glycerid	Lakton	Laktonpolymer
7	Svovel-	1 1/2	69,2	25,7	5,1
8	syre	2 1/2	68,0	22,3	9,7
-	1 %	7	64,1	19,0	16,9
9	Salt-	1 1/2	72,4	22,6	5,0
10	syre	2 1/2	72,2	20,3	7,5
-	0,5 %	7	66,7	16,8	16,5
11	Perklor-	2	74,8	23,1	2,1
	syre 0,2 %				

Eksempler 12 og 13

(+)- δ -dekalakton (21,2 g, 0,125 mol), glycerol (11,5 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre-monohydrat (0,3 g, 1 %) ble blandet sammen ved romtemperatur. Etter 2 timer ble produktet oppløst i benzen (150 ml) og oppløsningen vasket med 20 % vandig natriumklorid (3 x 15 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet fjernet ved fordampning. Fremgangsmåten ble gjentatt ved bruk av etylacetat (150 ml) som løsningsmiddel i stedet for benzen. Produktene ble analysert som tidligere.

Eks.	Løsningsmiddel	Komponenter i produktet, vektprosent		
		Glycerid	Lakton	Laktonpolymer
12	Benzen	63,5	36	0,5
13	Etylacetat	67,5	32	0,5

De lavere utbytter av glycerid i sammenligning med dem som opptrådte da eter ble brukt, skyldes øyensynlig svak emulgering som krever lengre tid for fjerning av katalysatoren, hvilket forårsaker delvis hydrolyse av glyceridet som er til stede i vannet.

Eksempel 14

(+)- δ -oktalakton (35,5 g, 0,25 mol), glycerol (23,0 g, 0,25 mol) og p-toluensulfonsyre (0,2 g) ble blandet sammen ved romtemperatur. Etter 2 timers henstand ble reaksjonsproduktet oppløst i eter (400 ml) og katalysatoren og uomsatt glycerol fjernet ved vasking med 10 % vandig natriumklorid (3 x 15 ml). De kombinerte vaskevann ble re-ekstrahert med en porsjon eter (50 ml) og de kombinerte eterløsninger tørket over vannfritt natriumsulfat. Eteren ble deretter fjernet ved fordampning, og

131296

man fikk 43 g av et produkt som ved analyse som tidligere viste seg å bestå av:

(+)-5-hydroksydekanisyre-glycerid	77 %
(+)- δ -oktalakton	22 %
Laktonpolymer	1 %

Eksempel 15

(+)- δ -heksalakton (14,25 g, 0,125 mol), glycerol (11,5 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre (0,1 g) ble blandet sammen ved romtemperatur. Etter 1 1/2 timers henstand ble reaksjonsproduktet oppløst i etylacetat (200 ml), en basisk ionebytte-harpiks (5 g av et materiale som selges under varemerket "Amberlite" IRA 400) som var behandlet med vann (1 ml) ble tilsatt til løsningen som ble rystet for at katalysatoren skulle absorberes på harpiksen. Deretter ble det tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningen ble til slutt filtrert og løsningsmidlet fjernet fra filtratet ved fordampning.

Det resulterende produkt (20,2 g) ble analysert som tidligere og viste følgende sammensetning:

(+)-5-hydroksyheksansyre-glycerid	} 89,3 %
Glycerol	
(+)- δ -heksalakton	10 %
Laktonpolymer	0,7 %

Fra produktet (20,2 g) kunne det oppnås 12,5 g heksalakton, og ut fra dette kan det beregnes at 10,5 g (52 vektprosent av produktet) lakton var omdannet til glycerolester.

Eksempler 16 og 17

Det ble utført lignende fremgangsmåter som i eksempel 1, men ved bruk av varierende reaksjonstemperaturer og -tider, se følgende tabell. Produktene ble analysert som tidligere.

Eks.	Reak- sjonstid i timer	Reak- sjonstem- peratur i °C	Komponenter i produktet, vektprosent		
			Glycerid	Lakton	Laktonpolymer
16	2	20	79,6	20	0,4
17	1 1/2	40	76,0	20,5	3,5
-	1	60	70,8	18,9	10,3

Eksempel 18

(+)- δ -dodekalakton (24,75 g, 0,125 mol), 1,2-etandiol (7,75 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre (0,1 g) ble blandet

sammen ved romtemperatur, og den blakking som oppsto med det samme, forsvant straks og løsningen ble klar. Blandingens optiske rotasjon avtok hurtig, noe som indikerte en rask reaksjon. Etter 20 minutter ble reaksjonsblandingen oppløst i eter (150 ml), og katalysatoren og overskudd av glykol ble fjernet ved vasking med 10 % vandig natriumkloridløsning (3 x 15 ml), det ble tørket med vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fordampet. Produktet (29,2 g) ble analysert som tidligere og viste seg å bestå av:

(+)-5-hydroksydodekansyre-glykolester	72,5 %
(+)- δ -dodekalakton	25,0 %
Laktonpolymer	2,5 %

Eksempel 19

(+)- δ -dekalakton (21,25 g, 0,125 mol), 1,2-etandiol (7,75 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre (0,1 g) ble blandet sammen ved romtemperatur. Etter 10 minutter ble reaksjonsblandingen oppløst i eter (150 ml), løsningen ble vasket med 10 % vandig natriumkloridløsning (4 x 15 ml), tørket med vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet fordampet. Produktet (25,7 g) ble analysert og funnet å bestå av:

(+)-5-hydroksydekanisyre-glykolester	76,2 %
(+)- δ -dekalakton	22,7 %
Laktonpolymer	1,1 %

Eksempel 20

δ -heksalakton (57 g, 0,5 mol), glycerol (46 g, 0,5 mol) og svovelsyre (125 mg) ble blandet sammen ved romtemperatur. Etter 45 minutter ble det tilsatt 1,3 g pulverisert natriumhydrogenkarbonat, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsproduktet ble filtrert og ga som utbytte 100 g som besto av:

5-hydroksyheksansyre-glycerid	}	90 %
Glycerol		
δ -heksalakton		9 %
Laktonpolymer		0,5 %

Fra produktet (100 g) kunne det oppnås 55 g heksalakton, og fra dette kan det beregnes at 46 g (46 % regnet på vekten av produktet) lakton var omdannet til glycerolester.

De samme resultater oppnås når man går ut fra den dobbelte av disse mengder.

Endepunktet for nøytraliseringsen kan fastsettes med et fuktig indikatorpapir.

Eksempel 21

Det ble oppnådd lignende resultater som i eksempel 20 når man gikk ut fra 142 g (1 mol) δ -oktalakton, 92 g glycerol og 1 g svovelsyre og ved nøytralisering etter 45 minutter med 5 g pulverisert natriumhydrogenkarbonat.

Eksempel 22

(+)- δ -dekalakton (42,5 g, 0,25 mol), 1,3-propandiol (19,0 g, 0,25 mol) og p-toluensulfonsyre (0,3 g) ble blandet under omrøring ved romtemperatur. Blakkingen som opptrådte til å begynne med, forsvant nesten øyeblikkelig. Den optiske rotasjon for blandingen avtok hurtig til ca. 12 % av begynnelsesverdien i løpet av 20 minutter. Katalysatoren ble fjernet som beskrevet i eksemplene 1-3, og man fikk 56 g av et produkt som besto av:

(+)-5-hydroksydekansyre-1,3-propandiolester	86,5 %
(+)- δ -dekalakton	12,5 %
Laktonpolymer	1 %

Eksempel 23

(+)- δ -dodekalakton (24,75 g, 0,125 mol), 1,3-propandiol (9,5 g, 0,125 mol) og p-toluensulfonsyre (170 mg) ble behandlet som i eksempel 22. Reaksjonsproduktet, som ble opparbeidet etter 40 minutter, veide 31 g og besto av:

(+)-5-hydroksydodekansyre-1,3-propandiolester	87,5 %
(+)- δ -dodekalakton	12 %
Laktonpolymer	0,5 %

Eksempler 24 og 25

Dekstroroterende δ -lakton (0,25 mol), 1,2-etandiol (15,5 g, 0,25 mol) og svovelsyre ble omsatt ved romtemperatur (forbindelser og mengder er vist i nedenstående tabell), og nøytraliseringsen fant sted som beskrevet i eksempel 20. Resultatene var som følger:

	<u>Eksempel 24</u>	<u>Eksempel 25</u>
Lakton	(+)- δ -dekalakton	(+)- δ -dodekalakton
Mengde (g)	42,5	49,5
Svovelsyre (mg)	75	100
Reaksjonstid (min.)	10	20
Natriumhydrogenkarbonat (g)	0,75	1,0
Reaksjonsprodukt (g)	56	63
Sammensetning (%):		
Ester + glykol	79	79,5
δ -lakton	20	20
Laktonpolymer	1	0,5
Omdannet lakton (g)	29	34
Omdannet lakton (% av produktet)	52	54

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av alifatiske δ -hydroksykarboksylsyreestere ved å bringe et lakton, eventuelt et optisk aktivt lakton, av en alifatisk δ -hydroksykarboksylsyre med 6-12 karbonatomer i kontakt med en flerverdig alkohol med 2-3 karbonatomer og 2-3 hydroksyl-grupper i nærvær av en sur katalysator, k a r a k t e r i s e r t ved at laktonet og den flerverdige alkohol bringes i kontakt med hverandre ved en temperatur på under 70°C inntil 80-100 % av estermengden som ville være tilstede ved likevektspunktet, har dannet seg, og at den sure katalysator fjernes før 5 % av laktonpolymeren, regnet på den totale vekt av lakton, laktonpolymer og ester, har dannet seg.
2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at syrekatalysatoren fjernes før 2 % av laktonpolymeren er dannet.
3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t ved at reaksjonen utføres ved romtemperatur.

(56) Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 96178

V. Migrdichian: Organic Synthesis, Vol 1, s. 265, 2. utg. (1960)
New York.