

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 891624 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891624**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07C239/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.11.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

11.05.1988 CH 1778/88

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Lonza AG, Gampel/Wallis, Münchensteinerstrasse 38, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Wyss, Heinz, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Mettler, Hans Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Previdoli, Felix, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 0-substituoitujen hydroksyyliamiinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 0-substituerade hydroxylaminer

Menetelmä O-substituoitujen hydroksyyliamiinien valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää O-substituoitujen hydroksyyliamiinien valmistamiseksi.

On jo kauan ollut tunnettua valmistaa O-substituoituja hydroksyyliamiineja hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta saattamalla tämä reagoimaan vastaavan alkalialkoholaatin kanssa alkoholin läsnä ollessa (Rendiconti 1965, 10 vol. 38, sivulta 589 eteenpäin, vol. 39, sivulta 83 eteenpäin). Saavutettavissa olevat saannot tämän menetelmän mukaan ovat enintään 50 %.

Erityisenä haittana on lisäksi se, että ei-reagoineita, räjähtäviä hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoja on 15 alkalisuolana usein läsnä reaktioseoksessa. Tämän vuoksi välttämätön jatkokäsittely suodattamalla ei sovellu teollisuusmittakaavassa tapahtuvaan tuotantoon. Sitä paitsi täytyi tämän menetelmän mukaan valmistetut tuotteet puhdistaa niiden epäpuhtauden vuoksi kiteyttämällä uudelleen.

20 Esillä olevan keksinnön tehtävänä on välttää nämä epäkohdat ja tarjota menetelmä, joka antaa paremmat saannot ja soveltuu suuressa mittakaavassa tapahtuvaan tuotantoon.

25 Tämä tehtävä ratkaistaan patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä.

O-substituoitujen hydroksyyliamiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



30 jossa R tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta C₁₋₆-alkyyliä tai -alkenyliä, tai mahdollisesti substituoitua bentsyyliä hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo saatetaan reagoimaan alkalialkoholaatin kanssa, jolla on kaava

35

M - O - R

5 jossa M tarkoittaa natriumia tai kaliumia ja symbolilla R on mainittu merkitys, alkoholin ROH läsnä ollessa, jossa symbolilla R on mainittu merkitys. Keksinnölle on tunnusomaista että käytetään polaarista aproottista liuotinta lisäliuottimena.

10 Edullisia C_{1-6} -alkyyli-ryhmien edustajia ovat esim. metyyli- tai etyyli-ryhmät.

Edullisia alkenyyli-ryhmien edustajia ovat allyyli- tai krotyyli-ryhmät.

15 Bentsyyli-ryhmä on edullisesti ei-substituoitu. Mahdollisina substituentteina voivat esiintyä kuitenkin halogeeniatomit, kuten kloori ja bromi, nitro-ryhmät tai alkyli-ryhmät.

20 Hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo voidaan valmistaa tunnetulla tavalla hydroksyyliamiinisulfaattista käsittelemällä savuavan rikkihapon kanssa (Inorganic Synthesis V, 122 [1957]).

Lisäliuottimeksi sopivia ovat keksinnön mukaan tetrahydrofuraani, N,N-dimetyyli-formamidi, asetonitriili ja sulfolaani.

25 Erityisen edullisesti käytetään lisäliuottimena asetonitriiliä tai sulfolaania.

Lisäliuottimen suhde alkoholiin on tarkoituksenmukaisesti välillä 1:1 - 10:1, edullisesti välillä 3:1 - 5:1.

30 Tarkoituksenmukaisesti menetellään siten, että hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo pannaan etukäteen reaktioastiaan lisäliuottimessa ja sen jälkeen lisätään alkoholaatti vastaavan alkoholin kanssa määrätyn ajanjakson kuluessa.

35 Erään toisen vaihtoehdon mukaan lisätään liuotettu alkoholaatti mahdollisesti lisäliuottimessa reaktioastiaan

ja sen jälkeen lisätään hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo, ja tämän lisäyksen aikana poistetaan tulokseksi saatu O-substituoitu hydroksyyliamiini reaktiosta, esim. tislamalla.

5 Teollisuusmittakaavassa suoritettavaa menetelmää varten annetaan etusija tälle toiselle vaihtoehdolle.

On myös mahdollista synnyttää alkoholaatti in situ vastaavasta alkalihydroksidista MOH ja alkoholista ROH, joissa kaavoissa symboleilla R ja M on mainittu merkitys.

10 Reaktiolämpötila liikkuu, substituentista R riippuen, yleensä välillä 0 - 100 °C, kysymyksen ollessa edullisista yhdisteistä, joissa R = metyyli tai etyyli, edullisesti välillä 15 - 30 °C.

15 2 - 5 tunnin pituisen reaktioajan jälkeen voidaan reaktiotuote erottaa sopivasti tislaamalla reaktioseoksesta.

20 On edullista muuttaa saatu O-substituoitu hydroksyyliamiini esimerkiksi suolahapon avulla suoraan vastaavaksi hydrokloridiksi ja eristää yleensä kiinteänä tuotteena.

Erityisen edullisesti ovat valmistettavissa keksinnön mukaisen menetelmän mukaan O-alkyylihydroksyyliamiinit, erityisesti O-metyyli- ja O-etyylihydroksyyliamiini aina 80 %:iin yltävin saannoin.

25 Esimerkki 1

Metoksiamiini-HCl:n valmistus asetonitriilissä

30 Suspensioon, joka sisälsi 113,09 g (1,0 mol) hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa 1200 g:ssa asetonitriiliä, tiputettiin 30 minuutin kuluessa alle 10 °C:n lämpötilassa liuos, joka sisälsi 162,06 g (3,0 mol) natriummetylaattia 378 g:ssa metanolia. Suspensiota hämmennettiin tämän jälkeen 3 tunnin ajan 20 °C:ssa ja syntynyt metoksiamiini tislattiin pois 40 °C:ssa 200 millibaarin paineessa.

35 Lisäämällä 150 ml väkevää HCl säädettiin tisleen pH arvoon 1, tisle haihdutettiin ja kuivattiin 2 tunnin ajan tyhjiössä.

Tällöin saatiin 64,3 g tuotetta saannon ollessa 77 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).
sp. 145 °C

Alkuaineanalyysi kaavalle $\text{CH}_5\text{NO} \cdot \text{HCl}$

5 lasketut arvot C 14,4 % H 7,2 % N 16,8 %
saadut arvot C 13,8 % H 7,3 % N 17,1 %

Esimerkki 2

Metoksiamiini-HCl:n valmistus dimetyyliformamidissa

Suspensioon, joka sisälsi 113,9 g (1,0 mol) hydrok-
10 syyliamiini-O-sulfonihappoa 1425 g:ssa dimetyyliformami-
dia, tiputettiin 30 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi
162,06 g (3,0 mol) natriummetylaattia 378 g:ssa metanolia.
Tätä suspensiota hämmennettiin tämän jälkeen 3 tunnin ajan
20 °C:ssa ja syntynyt metoksiamiini tislattiin pois
15 40 °C:ssa 200 millibaarin paineessa. Lisäämällä 150 ml vä-
kevää HCl säädettiin tisleen pH arvoon 1 tisle haihdutet-
tiin ja kuivattiin 2 tunnin ajan tyhjän alaisena.

Tällöin saatiin 36,4 g tuotetta saannon ollessa 43 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).

20 Esimerkki 3

Etoksiamiini-HCl:n valmistus

Suspensioon, joka sisälsi 113,09 g (1,0 mol) hyd-
roksyyliamiini-O-sulfonihappoa 1582 g:ssa asetonitriiliä,
lisättiin 55 minuutin kuluessa alle 10 °C:n lämpötilassa
25 liuos, joka sisälsi 272,2 g (4,0 mol) natriumetylaattia
1008 g:ssa etanolia. Tämän jälkeen hämmennettiin 5 tuntia
20 °C:ssa. Syntynyt etoksiamiini tislattiin pois 40 °C:ssa
200 millibaarin paineessa ja sen pH säädettiin arvoon 1
lisäämällä 150 ml väkevää HCl.

30 Tämän jälkeen haihdutettiin kokonaan ja kuivattiin
2 tuntia tyhjössä.

Tällöin saatiin 69,6 g tuotetta saannon ollessa 71 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).
Tuotetta voidaan edelleen puhdistaa kiteyttämällä uudel-
35 len etanoli/asetonitriili-seoksesta.

sp. 125 - 128 °C.

Alkuaineanalyysi kaavalle $C_2H_7NO \cdot HCl$

lasketut arvot C 24,6 % H 8,3 % N 14,4 %

saadut arvot C 24,3 % H 8,5 % N 14,9 %

5

Esimerkki 4

Isopropoksiamiini-HCl:n valmistus

Suspensioon, joka sisälsi 113,09 g (1,0 mol) hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa 2500 g:ssa asetonitriiliä, lisättiin 30 minuutin kuluessa alle 10 °C:n lämpötilassa suspensio, joka sisälsi 246,24 g (3,0 mol) natriumisopropylaattia 1500 g:ssa isopropanolia. Tämän jälkeen hämmennettiin 6 tuntia välillä 50 - 70 °C. Syntynyt isopropoksiamiini tislattiin pois 50 °C:ssa 200 millibaarin paineessa ja sen pH säädettiin arvoon 1 lisäämällä 66,6 g väkevää HCl. Tämän jälkeen haihdutettiin kokonaan ja kuivattiin 2 tuntia tyhjiössä. Tällöin saatiin 55,7 g tuotetta saannon ollessa 50 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta). Tuotetta voidaan edelleen puhdistaa kiteyttämällä uudelleen isopropanoli/asetonitriili-seoksesta.

sp. 92 °C.

Alkuaineanalyysi kaavalle $C_3H_9NO \cdot HCl$

lasketut arvot C 32,3 % H 9,0 % N 12,6 %

saadut arvot C 31,9 % H 9,6 % N 13,2 %

Esimerkki 5

25

Krotyylioksiamiini-HCl:n valmistus

Suspensioon, joka sisälsi 113,09 g (1,0 mol) hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa 1582 g:ssa asetonitriiliä, lisättiin 30 minuutin kuluessa 10 °C:n alapuolella olevassa lämpötilassa liuos, joka sisälsi 282,27 g (3,0 mol) natriumkrotyylaattia 788 g:ssa krotyylialkoholia. Tämän jälkeen hämmennettiin 3 tuntia 30 °C:ssa. Syntynyt krotyylioksiamiini tislattiin pois 50 °C:ssa 100 millibaarin paineessa ja sen pH säädettiin arvoon 1 lisäämällä 150 ml väkevää HCl.

Tämän jälkeen haihdutettiin kokonaan ja kuivattiin 2 tuntia tyhjössä.

Tällöin saatiin 85,5 g tuotetta saannon ollessa 69 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).

5 sp. 178 - 180 °C.

Alkuaineanalyysi kaavalle $C_4H_9NO \cdot HCl$

lasketut arvot C 38,9 % H 8,2 % N 11,3 %

saadut arvot C 37,6 % H 8,3 % N 11,6 %

Esimerkki 6

10 Bentsyylioksiamiini-HCl:n valmistus

Suspensioon, joka sisälsi 113,09 g (1,0 mol) hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa 500 g:ssa asetonitriiliä, tiputettiin 1 tunnin kuluessa 20 °C:ssa liuos, joka sisälsi 390,36 g (3,0 mol) natriumbentsylaattia 1960 g:ssa bentsyylialkoholia. Tämän jälkeen hämmennettiin 3 tuntia 70 °C:ssa. Syntynyt bentsyylioksiamiini tislattiin pois 50 °C:ssa 1 millibaarin paineessa ja sen pH säädettiin arvoon 1 lisäämällä 150 ml väkevää HCl.

20 Tämän jälkeen haihdutettiin kokonaan ja kuivattiin 2 tuntia tyhjössä.

Tällöin saatiin 69,9 g tuotetta saannon ollessa 60 % (laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).

Tuotetta voidaan puhdistaa edelleen kiteyttämällä uudelleen metanolista.

25 sp. 230 - 235 °C (hajoaa)

Alkuaineanalyysi kaavalle $C_7H_9NO \cdot HCl$

lasketut arvot C 52,7 % H 6,3 % N 8,8 %

saadut arvot C 52,5 % H 6,4 % N 9,1 %

Esimerkki 7

30 Etoksiamiini-HCl:n valmistus

35 Liuos, joka sisälsi 11,80 g (100 mmol) hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa 350 ml:ssa etanolia, lisättiin välillä 35 - 45 °C ja paineen ollessa välillä 80 - 100 millibaaria suspensioon, joka sisälsi 10,20 g (250 mmol) natriumhydroksidia 20 ml:ssa etanolia ja 100 ml:ssa sulfolaa-

nia.

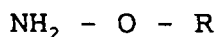
Etoksiamiinin ja etanolin poistislattuun seokseen lisättiin 28 g väkevää suolahappoa ja seos haihdutettiin kuiviin.

5 Tällöin saatiin 6,8 g tuotetta saannon ollessa 69 %
(laskettuna hydroksyyliamiini-O-sulfonihaposta).
sp. 125 - 128 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä O-substituoitujen hydroksyyliamiinien valmistamiseksi, joilla on kaava

5



jossa R tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta C₁₋₆-alkyyliä tai -alkenyliä tai mahdollisesti substituoitua bentsyyliä saattamalla hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo reagoimaan alkalialkoholaatin kanssa, jolla on kaava

10



jossa M tarkoittaa natriumia tai kaliumia ja symbolilla R on mainittu merkitys, alkoholin ROH läsnäollessa, jossa symbolilla R on mainittu merkitys, t u n n e t t u siitä, että käytetään polaarista aproottista liuotinta lisäliuottimena.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholin suhde lisäliuottimeen liikkuu välillä 1:1 - 1:10.

20

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polaarisenä aproottisena liuottimena käytetään tetrahydrofuraania, N,N-dimetyyli-formamidia, asetonitriiliä tai sulfolaania.

25

4. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiolämpötila pidetään välillä 1 - 100 °C.

30

5. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholaatti valmistetaan in situ alkalihydroksidista MOH ja alkoholista ROH, joissa symboleilla M ja R on mainittu merkitys.

35

6. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkohola-

laatti tai vastaava alkalihydroksidi ja vastaava alkoholi pannaan ensiksi mahdollisesti lisäliuottimen kanssa reaktioastiaan, jonka jälkeen lisätään hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo ja lisäyksen aikana erotetaan syntynyt O-substituoitu hydroksyyliamiini.

7. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydroksyyliamiini-O-sulfonihappo pannaan lisäliuottimessa reaktioastiaan ja vasta sen jälkeen lisätään vastaava alkoholaatti alkoholissa, mahdollisesti lisäliuottimen kanssa, ja seos saatetaan reagoimaan.

8. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että O-substituoitujen hydroksyyliamiinien eristetään hydroklorideina lisäämällä suolahappoa.

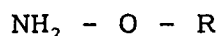
h14

10

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av O-substituerade hydroxylaminer med formeln

5



vari R betecknar rakkedjad eller förgrenad C_{1-6} -alkyl eller -alkenyl eller eventuellt substituerad benzyl, genom att
10 bringa hydroxylamin-O-sulfonsyra att reagera med ett alkali-
alkoholat med formeln



15 vari M betecknar natrium eller kalium och symbolen R har den nämnda betydelsen, i närvaro av en alkohol ROH, vari symbolen R har den nämnda betydelsen, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man använder ett polärt, aprotiskt lösningsmedel som tillsatslösningsmedel.

20 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att förhållandet mellan alkohol och tillsatslösningsmedel ligger inom intervallet 1:1 - 1:10.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som polärt, aprotiskt
25 tillsatslösningsmedel använder tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, acetonitril eller sulfolan.

4. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktions-
temperaturen hålles inom intervallet 1 - 100 °C.

30 5. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att alkoholatet framställes in situ av alkalihydroxiden MOH och alkoholen ROH, varvid symbolerna M och R har de nämnda betydelserna.

35 6. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att alkohola-

5 tet eller motsvarande alkalihydroxid och motsvarande alkohol först tillsammans med det eventuella tillsatslösningsmedlet placeras i ett reaktionskärl, varefter hydroxylamin-O-sulfonsyran adderas och under additionen avskiljes den uppstående O-substituerade hydroxylaminen.

10 7. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydroxylamin-O-sulfonsyran adderas i tillsatslösningsmedlet till reaktionskärlet och först därefter adderas motsvarande alkoholat i alkohol, eventuellt med tillsatslösningsmedel, och blandningen bringas att reagera.

15 8. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att de O-substituerade hydroxylaminerna isoleras som hydroklorider genom att tillsätta klorvätesyra.

HYV. NAHT.

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO**

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRAS- TOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
10)			
11)			
12)			
13)			
14)			
15)			
16)			
17)			
18)			
19)			

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Patent Abstracts of Japan, tiivistelmä julkaisuista
61-137 842 (CORC 83/02).

Chemical Abstracts vol. 64 (1966) 17 405 K.

HELSINKI

25.9.-92

PÄIVÄYS

Eira Yfllämmä

ALLEKIRJOITUS