



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

626 326

⑯ Gesuchsnummer: 2817/77

⑬ Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80
(DE)

⑭ Anmeldungsdatum: 07.03.1977

⑮ Erfinder:
Dr. Kurt Kümmerle, Kelkheim (DE)
Dr. Hartmut Heise, Bad Soden am Taunus (DE)
Dr. Ernst Hille, Kelkheim (DE)

⑯ Patent erteilt: 13.11.1981

⑰ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑲ Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxybuttersäurearylamiden.

⑳ 3-Hydroxybuttersäurearylamide werden durch katalytische Hydrierung von N-Acetoacetylarylamiden in flüssiger Phase hergestellt. Die Hydrierung wird unter Zusatz von Aminen, Phosphinen oder Trialkylphosphaten als Promotoren durchgeführt. Durch den Einsatz dieser Promotoren wird der Reaktionsablauf stark beschleunigt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxybuttersäure-arylamiden durch katalytische Hydrierung von N-Acetoacetyl-arylamiden in flüssiger Phase, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung unter Zusatz von Aminen, Phosphinen oder Trialkylphosphaten als Promotoren durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor ein durch Alkylreste mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen substituierte Phenylreste, Cycloalkylreste mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen oder sich von niederen Alkyl- und den wie angegeben gegebenenfalls substituierten Phenylresten ableitende Aralkylreste substituiertes Amin oder Phosphin oder ein ein- oder zweikerniges gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Amin mit 5- oder 6gliedrigen Ringen ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trialkylphosphat Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen aufweist.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 10%, bezogen auf das Gewicht des N-Acetoacetylarylamins, an Promotor zugesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 5% Promotor zugesetzt werden.

Es ist bereits bekannt, dass man 3-Hydroxybuttersäurearylamide durch katalytische Hydrierung von N-Acetoacetylarylamiden herstellen kann (US-PS 2 830 087).

Es wurde nun gefunden, dass die katalytische Hydrierung von N-Acetoacetylarylamiden in flüssiger Phase besonders günstig unter Zusatz von Aminen, Phosphinen oder Trialkylphosphaten als Promotoren durchgeführt werden kann.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Promotoren bewirken einen sehr viel schnelleren Reaktionsablauf, so dass selbst bei geringen Reaktionsdrücken und geringeren Katalysatorkonzentrationen die Hydrierungen in kürzerer Zeit ablaufen. Es ist somit nicht mehr erforderlich, zur Einhaltung wirtschaftlicher Reaktionszeiten teure Hochdruckreaktoren einzusetzen, da man mit Reaktoren, die für niedere Drücke ausgelegt sind, auskommt und auch ggf. noch bei tieferen Reaktionstemperaturen arbeiten kann.

Die Hydrierung kann bei Drücken bis zu 200 atü, vorzugsweise jedoch bei etwa 40 bis 50 atü und bei Temperaturen bis zu 250°C, vorteilhaft jedoch etwa 130 bis 150°C, durchgeführt werden. Die Katalysatorenkonzentration, bezogen auf das Gewicht des Acetoacetylarylamids, beträgt in der Regel bis zu 7,5%, im allgemeinen etwa 2,5%.

Die Hydrierung erfolgt in flüssiger Phase, wobei das Reaktionsmedium vorzugsweise ein organisches Lösemittel enthält. Bevorzugt sind wassermischbare Lösemittel, insbesondere niedere Alkanole.

Als N-Acetoacetylarylamide kommen in erster Linie das Anilid in Betracht sowie dessen im Benzolring durch niedere Alkyl- und/oder niedere Alkoxygruppen substituierte Derivate.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Promotoren sind bevorzugt flüssig und mit dem Reaktionsmedium in jedem Verhältnis mischbar. Die Promotoren können jedoch auch fest sein, müssen sich dann jedoch im Reaktionsmedium lösen. In diesem Falle ist es vorteilhaft, wenn der Promotor im Reaktionsmedium wesentlich leichter löslich ist als das Reaktionsprodukt, da dann der Promotor durch Waschen einfach zu entfernen ist.

Bevorzugte Promotoren sind Amine oder Phosphine, die durch Alkylreste mit bis zu 10, vorzugsweise bis zu 6, insbesondere bis zu 4 Kohlenstoffatomen, ggf. durch niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen substituierte Phenylreste,

Cycloalkylreste mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen oder sich von niederen Alkyl- und den wie angegeben ggf. substituierten Phenylresten ableitenden Aralkylreste substituiert sind. Als Amine kommen ferner 1- oder 2-kernige gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Amine mit jeweils 5- oder 6-gliedrigen Ringen in Betracht. Solche heterocyclischen Amine sind beispielsweise Piperidin, Morphin, Pyridin oder Chinolin. Unter den Trialkylphosphaten sind diejenigen bevorzugt, deren Alkylreste bis zu 10, vorzugsweise bis zu 6, insbesondere bis zu

10 4 Kohlenstoffatomen aufweisen.

Die Einsatzmenge der Promotoren beträgt in der Regel, bezogen auf das Gewicht der N-Acetoacetylarylamide, bis zu etwa 10%, vorzugsweise bis zu etwa 5%. Im allgemeinen genügen Konzentrationen von etwa 2,5%.

15 Der vorstehend im Zusammenhang mit Alkylgruppen verwendete Begriff «nieder» soll besagen, dass diese Reste bis zu 4 Kohlenstoffatome aufweisen.

Beispiel I

20 Acetessigsäure-p-phenetidid wurde in Isopropanol bei einem Wasserstoffdruck von 135 atü und einer Temperatur von 135°C in Gegenwart eines Nickel-Trägerkatalysators zu 3-Hydroxybuttersäure-p-phenetidid hydriert:

	Mengeneinsatz:
200 g	Acetessigsäure-p-phenetidid (100%ig)
935 g	Isopropanol
30 5 g	Nickel-Trägerkatalysator (= 2,5% der Einsatzmenge des zu hydrierenden Produktes)
30 NI	Wasserstoff (einschliesslich Spülwasserstoff)
Ausbeute:	95% der Theorie
Hydrierzeit:	60 Minuten
35 NI = Normenliter (760 torr, 0°C) = 10^{-3} Nm ³ (Normenkubikmeter).	

25 Nach der Hydrierung wurde der Druckreaktor entspannt, mit Stickstoff gespült und der Autoklaveninhalt zur Abtrennung des Katalysators bei ca. 75°C über ein beheiztes Druckfilter in eine Vorlage übergeführt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren durch partielle Verdampfung des Isopropanols eingegengt, die zurückbleibende Suspension unter weiterem Rühren auf ca. 0°C abgekühlt und das feste Endprodukt durch Filtration isoliert. Die Trocknung erfolgte bei einem Unterdruck von ca. 20 Torr und einer Temperatur von 60°C.

40 Wird die Hydrierung unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen bei einem Wasserstoffdruck von ca. 45 atü durchgeführt, so steigt die Hydrierzeit bei gleicher Ausbeute auf 120 Minuten an.

45 Bei Zusatz von 5 g Promotor (= 2,5% der Menge des zu hydrierenden Produktes) vermindern sich jedoch die Hydrierzeiten, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

55

Tabelle I

Promotor	Druck (atü)	Reaktionszeit (Minuten)
60 -	ca. 135	ca. 60
-	ca. 45	ca. 120
Butylamin	ca. 45	ca. 60
Dipropylamin	ca. 45	ca. 60
Triäthylamin	ca. 45	ca. 60
65 Cyclohexylamin	ca. 45	ca. 65
β-Phenyläthylamin	ca. 45	ca. 75
Anilin	ca. 45	ca. 75
Triäthylphosphat	ca. 45	ca. 40

Beispiel 2

Mengeneinsatz, Reaktionsbedingungen sowie Aufarbeitung waren dieselben wie bei der Versuchsreihe des Beispiels 1. Geändert wurde die Art des Katalysators: anstelle von 5 g Nickel-Trägerkatalysator wurden 5 g eines gealterten Palladium-Trägerkatalysators eingesetzt. Die Ausbeute betrug wiederum 95 % d.Th. Die Reaktionszeiten sind der Tabelle 2 zu entnehmen:

Tabelle 2

Promotor	Druck (atü)	Reaktionszeit (Minuten)
—	ca. 135	ca. 200
—	ca. 45	ca. 380
Triäthylamin	ca. 45	ca. 190

Beispiel 3

In der Versuchsreihe dieses Beispiels wurden verschiedene Katalysatoren – jeweils ohne bzw. mit Promotorsubstanz – eingesetzt. Der Wasserstoffdruck betrug ca. 45 atü; der Mengeneinsatz und die übrigen Reaktionsbedingungen, Aufarbeitung sowie Ausbeute waren dieselben wie bei der Versuchsreihe des Beispiels 2. Folgende Reaktionszeiten wurden ermittelt.

Tabelle 3

Katalysator	Promotor	Reaktionszeit (Minuten)
Platin (Trägerkatalysator)	—	ca. 60
Platin (Trägerkatalysator)	Triäthylamin	ca. 30
Ruthenium (Trägerkatalysator)	—	ca. 25
Ruthenium (Trägerkatalysator)	Triäthylamin	ca. 10
Raney-Nickel (Skelett-Katalysator)	—	ca. 55
Raney-Nickel (Skelett-Katalysator)	Triäthylamin	ca. 30
Raney-Nickel (Skelett-Katalysator)	Triäthylphosphat	ca. 20

Beispiel 4

Acetessigsäureanilid wurde in Isopropanol bei einem Wasserstoffdruck von ca. 45 atü und einer Temperatur von 135°C zu 3-Hydroxybuttersäureanilid katalytisch hydriert. Durchführung der Hydrierung und Aufarbeitung des Endproduktes sowie dessen Trocknung wurden genau so gehandhabt wie in Beispiel 1 beschrieben:

Mengeneinsatz:

10

15 180 g Acetessigsäureanilid (100 %ig)
 900 g Isopropanol
 5 g Katalysator (siehe Tabelle 4)
 5 g Promotor (siehe Tabelle 4)
 30 Nl Wasserstoff (einschliesslich Spülwasserstoff)

Ausbeute: 94 % der Theorie.

20 Die Reaktionszeiten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

	Katalysator	Promotor	Reaktionszeit (Minuten)
30	Nickel (Trägerkatalysator)	—	ca. 120
	Nickel (Trägerkatalysator)	Propylamin	ca. 60
	Nickel (Trägerkatalysator)	Butylamin	ca. 60
35	Nickel (Trägerkatalysator)	Triäthylamin	ca. 60
	Nickel (Trägerkatalysator)	Triäthylphosphat	ca. 40
	Platin (Trägerkatalysator)	—	ca. 60
40	Platin (Trägerkatalysator)	Triäthylamin	ca. 30
	Raney Nickel (Skelett-Katalysator)	—	ca. 50
45	Raney Nickel (Skelett-Katalysator)	Triäthylamin	ca. 25