



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGKNINGSSKRIFT** 65232

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus 10 04 1984
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 C 121/16, 120/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	771781
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	03.06.77
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	03.06.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	16.09.78
(44) Nähtävissäpanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	15.03.77
Ranska-Frankrike(FR) 7707587	

(71) Sanofi, 40, avenue George V, 75008 Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(72) Michel Chignac, Sisteron, Claude Grain, Volonne,
Charles Pigerol, Saint-Ouen, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Borenius & Co Ab

(54) Menetelmä di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av di-n-propyl-acetonitril

Keksinnön kohteena on yleisesti uusi menetelmä asetonitriilijohdan-
naisen valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on erikoisesti uusi menetelmä seuraavan kaavan
mukaisen di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi



Di-n-propyyli-asetonitriili on tunnettu yhdiste, joka on erikoisen
mielenkiintoinen sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on
farmakologisia ominaisuuksia. Niinpä di-n-propyyli-asetonitriiliä
voidaan käyttää di-n-propyyli-asetamidin valmistamiseksi, jolla on
erittäin arvokkaita neuropsykotrooppisia eli hermoston psyykkisiin
toimintoihin vaikuttavia ominaisuuksia, kuten on selitetty julkai-
sussa B.S.M. (ranskalaisessa erikoislääkepatentissa) no 2442 M.

Di-n-propyyli-asetamia voidaan helposti valmistaa erinomaisin tuo-
toksin, jotka ovat suuruusluokkaa 83%, käyttämällä lähtöyhdisteenä

di-n-propyyli-asetonitriiliä, ja hydrolysoimalla tämä yhdiste esim. rikkihapon 75...80% vesiliuoksella 80...130 °C:ssa.

Tavanomaiset menetelmät di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi ovat yleensä monimutkaisia, ja ne pakottavat käyttämään reaktiokomponentteja, jotka ovat vaarallisia valmistavalle henkilökunnalle.

Niinpä di-n-propyyli-asetonitriilin valmistus lähtöaineena käytetystä di-n-propyyli-ketonista edellyttää natriumsyanidin käyttöä, joka on erittäin myrkyllinen yhdiste.

Lisäksi eräät valmistusvaiheet perustuvat hydrogenointiin, joka aina on vaikea toteuttaa teollisuusmittakaavassa.

On näin ollen erittäin tärkeää keksiä teollinen menetelmä di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi.

Tähän asti on ainoastaan kokeellisesti syntetisoitu asetonitriiliä, joka on α -asemassa substituoitu kahdella propyyli-ryhmällä, jolloin lähtöaineena on käytetty syaanietikkahapooesteriä siinä tapauksessa, että kumpikin propyyli-ryhmä on isopropyyli-ryhmä.

Tässä yhteydessä on mainittava menetelmät, jotka ovat selittäneet MARSHALL (J. Chem.Soc., 2754-2761 (1930)) BROWN ja kumpp. (J. Am. Chem. Soc., 77, 1083-1089 (1955)) ja NEWMAN ja kumpp. (J. Am. Chem. Soc., 82, 873-875 (1960)).

Näille menetelmille on tunnusomaista kolme tai neljä peräkkäistä, aivan erillistä vaihetta, jolloin valmistus aloitetaan syaanietikkahapooesteristä, nimittäin:

- alkyloimisvaihe, joka on yhteinen kaikille menetelmille di-isopropyyli-syaanietikkahapooesterin valmistamiseksi,
- monoalkyloidun esterin poistamisvaihe,
- di-isopropyyli-syaanietikkahapooesterin saippuointivaihe siinä tapauksessa, että sovelletaan menetelmää, jonka ovat ehdottaneet Marshall ja Newman ja kumpp.,
- ja dekarboksylointivaihe, jolloin on kysymys joko di-isopropyyli-syaanietikkahapooesteristä siinä menetelmässä, jonka ovat ehdottaneet Brown ja kumpp., tai di-isopropyyli-syaanietikkahaposta siinä menetelmässä, jonka ovat ehdottaneet Marshall ja myös Newman ja kumpp.

Täten Marshall valmistaa di-isopropyyli-asetonitriiliä syaanietikkahappoesteristä käsittelemällä tämän esterin alkoholiliuosta natriumilla ja saattamalla tämä seos reagoimaan useita tunteja ylimäärin käytetyn isopropyylijodidin kanssa. Monoalkyloitunut yhdiste poistetaan natriumhydroksidin 10% liuoksen avulla, ja tätten saatua raakaa di-alkyyliesteriä käsitellään sitten natriumhydroksidin 35% liuoksella 16 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos tehdään happameksi, ja saatu di-isopropyyli-syaanietikkahappo dekarboksyloidaan tislamalla, jolloin läsnä on sen kaksinkertainen paino sulaa natriumhydroksidia.

Brown ja kumppanit valmistavat puolestaan di-isopropyyli-asetonitriiliä ensin käsittelemällä syaanietikkahappoesteriä isopropyylijodidilla n-propanolissa, joka sisältää natrium-n-propylaattia, mikä tehdään keittämällä 2 tuntia palautustislausta soveltaen, ja tämän jälkeen lisäämällä natrium-n-propylaattia n-propanolissa ja isopropyylijodidia. Tämän jälkeen reaktioväliainetta jälleen keitetään 3 tuntia palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen monoalkyloitunut yhdiste poistetaan natriumhydroksidin 10% liuoksella, ja di-isopropyyli-syaanietikkahappo-esteri tislataan useita kertoja, jolloin läsnä on tämän esterin kaksinkertainen paino kaliumhydroksidia.

Lopuksi Newman ja kumppanit valmistavat di-isopropyyli-asetonitriiliä ensin suorittamalla etyyli-syaaniasetaatin ja isopropyylijodidin välinen reaktio keittämällä 3 tuntia palautustislausta soveltaen, jolloin läsnä on natriumetylaattia etanoliväliaineessa, minkä jälkeen lisätään enemmän natriumetylaattia ja sitten isopropyylijodidia, ja vielä kerran keitetään reaktioväliainetta 3 tuntia palautustislausta soveltaen. Sen jälkeen, kun jälleen on lisätty natriumetylaattia ja sitten isopropyylijodidia, ja on keitetty 2 tuntia palautustislausta soveltaen, pestään saatu di-isopropyyloitu johdannainen kaliumhydroksidin 15% liuoksella, minkä jälkeen hydrolysoidaan kaliumhydroksidin 35% alkoholi-liuoksella, jolloin keitetään 26 tuntia palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen di-isopropyyli-syaanietikkahappo kuumennetaan 180... 200 °C:een kuparijauheen ollessa läsnä.

Kun otetaan huomioon di-isopropyyli-asetonitriilin ja di-n-propyyli-asetonitriilin kemiallisen rakenteen suuri samankaltaisuus, on yritetty valmistaa viimeksi mainittua yhdistettä soveltamalla edellä mainittuja menetelmiä, joita on käytetty di-isopropyyli-asetonitriilin valmistamiseksi.

Kokeet, jotka suoritettiin soveltamalla Marshallin ehdottamaa menetelmää, antoivat tulokseksi puhdasta di-n-propyyli-asetonitriiliä ainoastaan merkityksettömän pienin tuotoksin, jotka olivat suuruusluokkaa 20% siinä tapauksessa, että jokainen synteettisesti valmistettu väliaine puhdistetaan, tai suuruusluokkaa 35% siinä tapauksessa, että jokaista väliainetta käytetään raakana, jolloin nämä tuotokset on laskettu alkuperäisen syaanietikkahappoesterin perusteella.

Lisäksi tämän menetelmän mukaan valmistetut väliyhdisteet ovat sellaisen epäpuhtauksien saastuttamat, jotka estävät niiden käyttöä raakana. Niinpä on todettu, että Marshallin tai Newmanin ja kumppanien mukaan valmistettu raaka di-n-propyyli-syaanietikkahapossa on saasteena 18...25%, vastaavasti 32...34% yhdistettä, joka näyttää olevan di-n-propyyli-formamidoetikkahappoesteriä.

Lisäksi on Brownin ja kumppanien ehdottama menetelmä osoittautunut sopimattomaksi di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi, koska tähän menetelmään sisältyy pakosta kaksoisalkyloimisvaihe. Tätä yhdistettä on saatu puhtaana 28...44% tuotoksin alkuperäisestä metyyli-syaani-asetaatista laskettuna.

Lisäksi saatiin Newmanin & kumppanien ehdottaman menetelmän mukaan, jossa on pakko käyttää kolminkertaista alkylointivaihetta, ja joka kuluttaa erikoisen paljon aikaa, ainoastaan noin 40% suuruisina tuotoksina puhdasta di-n-propyyli-asetonitriiliä, laskettuna alkuperäisestä syaanietikkahappoesteristä. On myös havaittu, että di-n-propyyli-syaanietikkahappoesterin saippuointi antaa tulokseksi seosta, jossa on 10% di-n-propyyli-syaanietikkahappoa ja 5% di-n-propyyli-syaanietikkahappoamidia.

Yhteenvedona todettakoon, että kaikki edellä mainitut menetelmät sovellettuna di-n-propyyli-asetonitriilin valmistukseen pääasiallisesti tunnetaan niiden monimutkaisuudesta ja niiden huomattavasta ajankulutuksesta, ja edelleen eri vaiheissa muodostuneista epäpuhtauksista, mikä pakottaa näiden epäpuhtauksien poistamiseen ennen käyttöä seuraavissa vaiheissa, minkä lisäksi silti lopullisesti saadaan di-n-propyyli-asetonitriiliä vain huonoin tuotoksin.

Näin ollen on ollut oleellista keksiä di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi menetelmä, jonka tunnusmerkit ovat:

- käsittelyn yksinkertaisuus

- lyhentynyt ajantarve
 - suuremmat tuotokset,
 - mahdollisimman pienet valmistuskustannukset,
- niin että menetelmää voidaan menestyksellisesti käyttää teollisuusmittakaavassa.

Keksinnön mukaan on nyt todettu, että di-n-propyyli-asetonitriiliä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmää, jota voidaan käyttää teollisuusmittakaavassa, käyttämällä lähtöaineena syaanietikkahappo-esteriä.

Keksinnön mukaan saadaan menetelmä di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi, joka tunnetaan siitä, että yhdessä ainoassa vaiheessa natrium-n-propylaattia n-propanoli-väliaineessa lisätään 45...55 °C:seen reaktioväliaineeseen, joka on muodostettu seuraavan yleisen kaavan



mukaisesta syaaniasetaatista, jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyliradi-kaalia, jossa on 1...4 hiiliatomia, ja n-propyyli-bromidista tai -jodidista, jolloin alkylointireaktio suoritetaan palautusjäähdyttäen, ja näin saatu raaka esteri saippuoidaan 30...70 °C:ssa lämpötilassa kalium- tai natriumhydroksidin 10...20% liuoksella, mahdollisesti kvaternäärisen ammoniumsuolan läsnäollessa, ja tehdään täten muodostettu suola happameksi voimakkaan hapon avulla, jolloin saadaan raakaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoa, joka dekarboksyloidaan kuumentamalla 140...190 °C:een di-n-propyyli-asetonitriiliksi.

Kaavan (II) mukaiset lähtöyhdisteet ovat joko ennestään tunnettuja yhdisteitä, jotka on mainittu edellä esitetyissä julkaisuissa, tai yhdisteitä, joita voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin.

Alkyloimisreaktio suoritetaan edullisesti keittämällä noin 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Raaka di-n-propyyli-syaanietikkahappoesteri saippuoidaan sopivasti 60...70 °C:ssa 3 tunnin kuluessa käyttämällä 1,25...2 moolia hydroksidia/mooli esteriä, ja tämän jälkeen tehdään reaktioseos happameksi esim. 36% kloorivetyhappoliuoksella hiukan alle 40 °C:ssa.

esim. 36% kloorivetyhappoliuoksella hiukan alle 40 °C:ssa.

Erään vaihtoehtoisen menetelmän mukaan voidaan saippuointivaihe toteuttaa kvaternäärisen ammoniumyhdisteen ollessa läsnä, joista mainittakoon esimerkkeinä trimetyyli-setyyli-ammoniumbromidi, bentsyyli-trimetyyli-ammoniumkloridi ja lauryyli-trimetyyli-ammoniumbromidi. Kvaternäärisen ammoniumyhdisteen konsentraatio voi vaihdella rajoissa 0,005...0,5 moolia/mooli di-n-propyyli-syaanietikkahappoesteriä. Saippuointilämpötila samoin kuin tämän saippuoinnin kuluttama aika vaihtelee käytetyn kvaternäärisen ammoniumyhdisteen määrän funktiona.

Kvaternäärisen ammoniumyhdisteen konsentraation ollessa 0,1 moolia/mooli esterinä, kestää saippuointi 3 tuntia 30 °C:ssa, kun taas konsentraation ollessa 0,005 moolia/mooli esterinä, sujuu reaktio loppuun tunnin kuluessa 60...65 °C:ssa.

Dekarboksylointivaihe toteutetaan puolestaan käyttämällä raakaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoa 140...190 °C:ssa, sopivasti 175...190 °C:ssa.

Tämän viimeksi mainitun käsittelyn erään muunnoksen mukaan voidaan di-n-propyyli-syaanietikkahappo dekarboksyloidaa yhdessä ainoassa jatkuvassa vaiheessa. Sen jälkeen, kun ko. happo on lämmitetty 185...190 °C:een ja dekarboksyloimisreaktio on käynnistynyt, lisätään jatkuvasti di-n-propyyli-syaanietikkahappoa, jolloin samanaikaisesti poistetaan vapautunut hiilidioksidikaasu ja muodostuva di-n-propyyli-asetonitriili.

Keksinnön mukaisella menetelmällä on kieltämättömiä etuja, verrattuna edellä mainitun ennestään tunnetun tekniikan yhteydessä selitettyihin menetelmiin.

Ensikädessä keskinnön mukainen menetelmä antaa mahdollisuuden valmistaa puhdasta di-n-propyyliasetonitriiliä huomattavan suurin tuotoksin, jotka ovat vähintään 80%, laskettuna alkuperäisestä syaanietikkahappo-esteristä, kun taas ennestään tunnetun tekniikan mukaisten menetelmien avulla on ollut mahdotonta saavuttaa suurempia tuotoksia kuin 50%, samasta lähtöyhdisteenä käytetystä esteristä laskettuna.

Lisäksi on keksinnön mukainen menetelmä selvästi yksinkertaisempi kuin edellä mainitut menetelmät, joita Marshall, Brown ja Kumpp., tai

Newman ja kumpp. ovat esittäneet. Niinpä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä alkylointivaihe toteuttaa yhtenä ainoana käsittelynä, jossa vain kerran käytetään n-propyyli-haloidea ja alkalimetalli-n-propylaattia.

Tämän vastakohtana menetelmä, jonka ovat ehdottaneet Brown ja kumpp., pakottavat lisäämään kahdesti peräkkäin alkoholaattia ja haloidea, kun taas menetelmässä, jonka Newman ja kumpp. ovat ehdottaneet, alkoholaatti ja haloidi lisätään kolmessa peräkkäisessä käsittelyssä jokaisen yhdisteen valmistuksen yhteydessä.

Alkylointi- ja saippuointivaiheisiin kuuluvat ajat ovat myös tunnettuja menetelmiä sovellettaessa huomattavan pitkät, eli vähintään 8 tuntia sovellettaessa sen menetelmän mukaista alkylointivaihetta, jonka Newman ja kumpp. ovat ehdottaneet, ja 26 tuntia samojen kirjoittajien mukaisen menetelmän saippuointivaihetta sovellettaessa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan sensijaan vastaavat alkylointi- ja saippuointivaiheet toteuttaa paljon nopeammin kuin ennestään tunnetuissa menetelmissä.

Saippuointivaiheeseen tarvittava aika lyhenee huomattavasti siinä tapauksessa, että läsnä on kvaternääristä ammoniumyhdistettä, esim. trimetyyli-setyyli-ammoniumbromidia. Tämä kvaternäärinen ammoniumyhdiste antaa lisäksi sen edun, että vaara di-n-propyyli-syaanietikkahappesterin nitriilifunktion hydrolysoituminen pienenee.

Lisäksi ennestään tunnettujen menetelmien dekarboksylointivaiheessa on lämpötilan korottamisen ohella pakosta myös lisättävä ylimääräistä yhdistettä, joko kaliumhydroksidia tai kuparijauhetta.

Keksinnön mukaan dekarboksylointivaihe tapahtuu yksinkertaisesti lämmittämällä di-n-propyyli-syaanietikkahappoa.

Eräs toinen haitta, joka liittyy aikaisemman tekniikan mukaisiin menetelmiin, ja erikoisesti näiden menetelmien alkylointivaiheisiin, koskee liuottimen, reagoimattomien reaktiokomponenttien ja reaktion aikana muodostuneiden sivutuotteiden talteenottoa.

Tätä talteenottoa, joka on suhteellisen vaikea toimenpide siinä tapauksessa, että käytetään yhdistepareina natriumetylaattia/etanolia tai

natriummetylaattia/metanolia, voidaan helpottaa käyttämällä parina natrium-n-propylaattia/n-propanolia, mikä antaa paremman mahdollisuuden erottaa tislamalla reagoimaton n-propyylihaloidi, reaktion aikana muodostunut eetteri ja alkoholi, joka voi vapautua syaanietikkahappoesterin ja n-propanolin trans-esteröitymisessä.

Kaikki nämä aikaisemman tekniikan mukaisille menetelmille tunnusomaiset haitat suurentavat käytettävää materiaalmäärää sekä tarvittavaa työvoimaa ja tehonkulutusta, mitkä tekijät puolestaan lisäävät valmistuskustannuksia.

Tunnettujen menetelmien haitoista eivät vahingollisten epäpuhtauksien läsnäolo eri vaiheissa suinkaan ole mikään vähäpätöinen tekijä.

Nämä epäpuhtaudet, joita on läsnä menetelmän kaikissa vaiheissa, monimutkaistavat huomattavasti menetelmän menestyksellistä toteuttamista. Näin ollen on pakko poistaa nämä epäpuhtaudet jokaisessa vaiheessa, mikä huomattavasti lisää väliyhdisteiden käsittelyjä, jotka aina ovat kalliita teollisuusmittakaavassa toimittaessa.

Niinpä aikaisemman tekniikan mukaisissa menetelmissä on monoalkyloitunut yhdiste poistettava alkylointivaiheen jälkeen, mikä tehdään kaliumhydroksidin 10% liuoksen avulla.

Keksinnön mukaisessa alkylointivaiheessa ei tarvitse välillä puhdistaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoesteriä, vaan tätä voidaan käyttää edelleen raakana.

On itse asiassa havaittu, että käyttämällä keksinnön mukaista alkyloimisreaktiota voitetaan pääasiallisesti sen ansiosta, että natrium-n-propylaatti/n-propanoli lisätään kaavan (II) mukaisen esterin ja n-propyylihaloidin muodostamaan väliaineeseen, se erikoinen etu, että mahdollisimman hyvin vältetään monopropyyli-syaanietikkahappoesterin muodostuminen, jota tapahtuu paljon suuremmassa määrin siinä tapauksessa, että n-propyylihaloidi lisätään syaanietikkahappoesterin ja natrium-n-propylaatin seokseen. Tämä monopropyyli-syaanietikkahappoesteri johtaa vähitellen valeronitriilin muodostumiseen, joka on erikoisen haitallinen epäpuhtaus, ja joka on poistettava.

Alkyloimisreaktiokomponenttien keksinnön mukainen käyttö johtaa siihen,

että valeronitriilin pitoisuus lopullisessa di-n-propyyliasetonitriilissä vähenee huomattavasti niin, että tämä väheneminen tapahtuu arvosta suunnilleen 3,6% ainoastaan arvoon 0,3% keksinnön ansiosta.

Edelleen on todettu, että natrium-n-propyylaatin ja n-propanolin keksinnön mukainen käyttö on paljon edullisempaa kuin aikaisemmin tunnetuissa menetelmissä ehdotettujen natriumetylaatin ja etanolin tai natriumetylaatin ja metanolin käyttö.

On itse asiassa todettu, että raa'an di-n-propyyli-syaanietikkahappoesterin sisältämä monopropyyli-syaanietikkahappoesterin määrä, joka tämän jälkeen johtaa valeronitriilin muodostumiseen, suurenee ja voi vaihdella jopa rajoissa 2...5%, jos reaktioväliaineen palautustislau- lämpötila on liian alhainen alkyloimisvaiheen aikana, kuten on laita metanolia tai etanolia käytettäessä.

On myös todettu, että natriumetylaatin ja etanolin käyttäminen aiheuttaa n-propyyli-syaanietikkahappoetylaatin melko huomattavaan muodostumiseen, suuruusluokkaa 1% alkyloimisvaiheen aikana.

Lisäksi raa'an di-n-propyyli-syaaniasetaatin saippuointi olosuhteissa, jotka ovat ehdottaneet Newman ja kumpp. tai Marshall, toisin sanoen siten, että käytetään kaliumhydroksidin 35% liuosta 16...26 tuntia, johtaa sellaisen raa'an di-n-propyyli-syaanietikkahapon muodostumiseen, joka sisältää 18...34% epäpuhtautta, joka näyttää olevan di-n-propyyli-formamidoasetaatia, ja joka on poistettava. Tämä viimeksi mainittu yhdiste ei näet dekarboksyloitaessa johda di-n-propyyli-asetonitriilin vaan di-n-propyyli-asetamidin muodostumiseen.

Jälleen todettakoon, että tämä haitta vältetään keksinnön mukaisessa menetelmässä, ja samalla tullaan toimeen ilman raa'an di-n-propyyli-syaanietikkahapon välillä tehtävää puhdistusta.

Keksinnön mukaisten kokeiden yhteydessä on yritetty keskenään verrata eräitä keksinnön mukaiseen menetelmään kuuluvien vaiheiden ominaisuuksia aikaisemmin tunnettujen menetelmien vaiheisiin.

Niinpä keksinnön mukaisen menetelmän dialkylointivaihe yhdistettynä di-n-propyyli-syaanietikkahapon dekarboksylointivaiheeseen siten, että sulatettiin tämä happo ja sen kaksinkertainen painomäärä 85% kalium-

hydroksidia 190...360 °C:ssa Marshallin menetelmän mukaan, antoi tulokseksi ainoastaan 11% di-n-propyyli-asetonitriiliä käytetystä syaanietikkahappoesteristä laskettuna. Menetelmää tällä tavoin sovellettaessa muuttui suurin osa di-n-propyyli-syaanietikkahaposta di-n-propyyli-asetamidiksi ja di-n-propyyli-etikkahapoksi.

Marshallin ehdottamaa dekarboksylointimenetelmää on myös muunnettu siten, että käytetään keksinnön mukaisen menetelmän tuloksena saatua di-n-propyyli-syaanietikkahappoa ja kaksinkertaista määrää 98% natriumhydroksidia. Tislattaessa tätä seosta 2 1/4 tuntia 370 °C:ssa saatiin ainoastaan 38,3% di-n-propyyli-asetonitriiliä käytetystä di-n-propyyli-syaanietikkahaposta laskettuna.

Edelleen keksinnön mukaisen menetelmän tuloksena saatua metyyli-di-n-propyyli-syaaniasetaattia tislattiin kaliumhydroksidin ollessa läsnä soveltamalla menetelmää, jonka Brown ja kumpp. ovat ehdottaneet.

Käyttämällä kaksi kertaa niin paljon 97,7% kaliumhydroksidia kuin esterää (painon mukaan) ja kuumentamalla 38 °C:ssa vähintään 2 1/4 tuntia, saatiin ainoastaan 28,4% puhdasta di-n-propyyli-asetonitriiliä, alkuperäisestä syaaniasetaatista laskettuna.

Samanlainen koe, joka suoritettiin käyttämällä yhtä paljon 98% natriumhydroksidia samassa lämpötilassa ja yhtä kauan, antoi tulokseksi 44,4% di-n-propyyli-asetonitriiliä, alkuperäisestä syaaniasetaatista laskettuna.

Kaikkien edellä esitettyjen tulosten perusteella on ilmeistä, että keksinnön mukainen menetelmä epäilemättä edustaa suurta edistystä ennestään tunnetun tekniikan mukaisiin menetelmiin verrattuna.

Lisäksi keksinnön mukainen menetelmä on osoittautunut ylivoimaiseksi edellä mainittuihin tunnettuihin menetelmiin verrattuna, ja sovellettu di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Di-n-propyyli-asetonitriilin valmistus

a) Di-n-propyyli-syaanietikkahappo

Ensin valmistettiin natriumin n-propylaattiliuos käyttämällä 7,42 g (0,322 moolia) natriumia ja 180 ml vedetöntä n-propanolia ja keittämällä varovasti palautustislausta soveltaen, kunnes natrium oli täydellisesti liuennut.

Lisättiin 500 ml:n pallomaiseen keittopulloon, jossa oli tiputus-suppilo, mekaaninen sekoitin, lämpömittari ja lauhdutin, jonka yläpuolelle oli sovitettu kalsiumkloridia sisältävä loukku, 16,95 g (0,141 moolia) etyyli-syaaniasetaattia ja 40,69 g (0,33 moolia) n-propyyli-bromidia. Seos lämmitettiin 45 °C:een, minkä jälkeen siihen lisättiin hitaasti sekoittaen natriumin edellä valmistettu n-propylaattiliuos, jolloin reaktioväliaineen lämpötila pidettiin 50...55 °C:ssa varovasti ulkopuolelta jäähdyttäen.

Lisäyksen päätyttyä seos lämmitettiin palautustislauslämpötilaan 30 minuutissa ja pidettiin tässä lämpötilassa 3 tuntia. Tämän jälkeen n-propanoli poistettiin tislaamalla, ja tislauksen keskeytettiin, kun jäännösmassan lämpötila oli noussut 115 °C:een.

Tällä tavoin saatua raakaa esteriä käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli 7,5 g natriumhydroksidihydrateja 67,5 ml:ssa vettä. Seos kaadettiin 250 ml:n pallomaiseen keittopulloon, jossa oli lauhdutin, minkä jälkeen reaktioväliaine hitaasti lämmitettiin 60...70 °C:een. Tämä lämpötila pysytettiin 3 tuntia, minkä jälkeen seos jäädytettiin ja muodostunut etanoli ja jäljellä oleva n-propanoli poistettiin 70 mm Hg paineessa. Täten saatu liuos jäädytettiin 20 °C:een ja tehtiin happameksi lisäämällä sekoittaen 26,25 g 36% kloorivetyhappoa. Tämän käsittelyn aikana reaktioväliaineen lämpötila pidettiin jäähdyttämällä 40 °C:n alapuolella. Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen seoksen annettiin olla 30 minuuttia. Di-n-propyyli-syaanietikkahappoa oleva öljymäinen kerros dekantoitiin, ja vesifaasi uutettiin 35 ml:lla tolueenia. Tolueeniuutos lisättiin sitten dekantoituun di-n-propyyli-syaanietikkahappoon, minkä jälkeen tolueeniliuos pestiin erotussuppilossa liuoksella, jossa oli 1,5 g natriumkloridia 14 ml:ssa vettä. Tolueenifaasi dekantoitiin ja tolueeni tislattiin ilmastollisessa paineessa.

Tällä tavoin saatiin 25 g raakaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoa.

b) Di-n-propyyli-asetonitriili

Lisättiin 100 ml:n pallomaiseen keittopulloon, jossa oli lämpömittari ja lauhdutin, 25 g edellä selitetyllä tavalla valmistettua di-n-propyyli-syaanietikkahappoa, ja seosta lämmitettiin öljykylvyssä.

Dekarboksyloituminen alkoi noin 140 °C:ssa, Tämän jälkeen seos lämmitettiin palautustislauslämpötilaan, eli noin 160 °C:een, ja sitten 2 tunnin kuluessa 190 °C:een. Tämä lämpötila pysytettiin, kunnes kaasun vapautuminen päättyi, mihin kului 2 tuntia. Täten muodostunut di-n-propyyli-asetonitriili tislattiin sitten hitaasti, ja otettiin talteen fraktio, joka tislautui 165...175 °C:ssa. Tämän jälkeen tislattiin vielä kerran, jolloin saatiin 14,7 g di-n-propyyli-asetonitriiliä, kiehumapiste 170 °C, tuotos 83% käytetystä etyyli-syaaniasetaatista.

Esimerkki 2

Di-n-propyyli-asetonitriilin valmistus

a) Di-n-propyyli-syaanietikkahappo

Ensin valmistettiin natriumin n-propylaattiliuos käyttämällä 50 g (2 at.g + 10%) natriumia ja 804 g (1000 ml) vedetöntä n-propanolia ja lämmittämällä 50...55 °C:ssa 60...90 minuuttia.

Tämän jälkeen lisättiin 2 litran pallomaiseen keittopulloon 99,1 g (1 mooli) metyyli-syaaniasetaattia ja 270,6 g (2,2 moolia) n-propyyli-bromidia. Massa lämmitettiin sekoittaen 45...50 °C:een ja tässä lämpötilassa natriumi-n-propylaatin propanoliliuos lisättiin vähitellen 60...65 minuutin kuluessa.

Lisäyksen päätyttyä seosta keitettiin 3 tuntia palautustislausta soveltaen. Tämän jälkeen n-propanoli poistettiin tislaamalla, kunnes saavutettiin jäännösmassan lämpötila 120...125 °C. Saatua raakaa esterä käsiteltiin sitten 500 g:lla natriumhydroksidin 10% vesiliuosta ja 0,36 g:lla setyyli-trimetyyli-ammoniumbromidia.

Seosta keitettiin tunnin ajan palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen jäädytettiin noin 50 °C:een ja jäännösalkoholit poistettiin alennetussa paineessa (50...100 mm Hg).

Saatu liuos jäädytettiin ja tehtiin sitten happameksi käyttämällä 175 g 36% kloorivetyhappoa, jolloin lämpötilan ei annettu nousta yli

40 °C. Seos pidettiin tässä tilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen di-n-propyyli-syaanietikkahappo dekantoitiin. Alla oleva vesikerros uutettiin 250 g:lla tolueenia. Molemmat orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin kerran 100 g:lla puhdistettua vettä, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 154,5 g raakaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoa.

b) Di-n-propyyli-asetonitriili

Edellä saatu raaka di-n-propyyli-syaanietikkahappo pantiin 250 ml:n pallomaiseen keittopulloon ja lämmitettiin vähitellen palautustislauslämpötilaan, jolloin samalla poistettiin tolueenin viimeiset tähteet Dean-Starck-järjestelmän avulla, kunnes saavutettiin jäännösmassan lämpötila noin 175...180 °C. Dekarboksyloituminen alkoi noin 140 °C:ssa, ja reaktio oli käytännöllisesti katsoen päättynyt tunnin kestäneen palautustislauksen jälkeen. Seosta palautustislattiin kaikkiaan 2 tuntia.

Tämän palautustislauksen muutamien ensimmäisten minuuttien aikana massan lämpötila nousi 205...210 °C:een ja laski tämän jälkeen uudelleen ja stabiloitui noin 185 °C:een. Tämän jälkeen seos tislattiin ilmastollisessa paineessa.

Tällä tavoin saatiin 102,5 g di-n-propyyli-asetonitriiliä, raa'an tuotteen tuotos 82%, metyyli-syaaniasetaatista laskettuna. Puhtaan tuotteen tuotos 80%.

Esimerkki 3

Di-n-propyyli-asetonitriilin valmistus

Lisättiin 50 litran emaloituun säiliöön 30 kg di-n-propyyli-syaanietikkahappoa. Keitettiin palautustislausta soveltaen ja sekoittaen 185...190 °C:ssa, ja lämpötila pysytettiin tässä arvossa 15 minuuttia. Täten muodostunut di-n-propyyli-asetonitriili tislattiin, ja lisättiin jatkuvasti 69,4 kg di-n-propyyli-syaanietikkahappoa.

Lisäysnopeus säädettiin nitriillin tislausnopeuden funktiona ja reaktio-seoksen lämpötila pysytettiin 185...190 °C:ssa. Lisäys kesti noin 4½ tuntia, ja tänä aikana otettiin talteen 40,9 kg raakaa di-n-propyyli-asetonitriiliä. Tislausta jatkettiin vähitellen nostamalla seoksen lämpötila 206 °C:een, kunnes reaktio oli sujunut loppuun. Tähän kului

6 tuntia, jona aikana otettiin talteen 16,35 kg ja sitten vielä 8,98 kg raakaa di-n-propyyli-asetonitriiliä.

Laitteeseen kohdistettiin alipaine (noin 100 mm Hg) ja otettiin talteen uutena fraktiona 1,64 kg di-n-propyyli-asetonitriiliä.

Tällä tavoin saatiin 67,87 kg raakaa di-n-propyyli-asetonitriiliä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan



mukaisen di-n-propyyli-asetonitriilin valmistamiseksi, t u n n e t -
t u siitä, että yhdessä ainoassa vaiheessa natrium-n-propylaattia
n-propanoli-väliaineessa lisätään 45...55 °C:seen reaktioväliaineeseen,
joka on muodostettu seuraavan yleisen kaavan



mukaisesta syaaniasetaatista, jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyliradikaalia, jossa on 1...4 hiiliatomia, ja n-propyyli-bromidista tai -jodidista, jolloin alkylointireaktio suoritetaan palautusjäähdyttämällä, ja näin saatu raaka esteri saippuoidaan 30...70 °C:ssä lämpötilassa kalium- tai natriumhydroksidin 10...20% liuoksella, mahdollisesti kvaternäärisen ammoniumsuolan läsnäollessa, ja tehdään täten muodostettu suola happameksi voimakkaan hapon avulla, jolloin saadaan raakaa di-n-propyyli-syaanietikkahappoa, joka dekarboksyloidaan kuumentamalla 140...190 °C:een di-n-propyyli-asetonitriiliksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuointi suoritetaan suhteessa 1,25...2 moolia kalium- tai natriumhydroksidia/mooli raakaa esterää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuointi suoritetaan siten, että läsnä on 0,005...0,1 moolia kvaternääristä ammoniumyhdistettä/mooli raakaa esterää.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseos tehdään happameksi 36% kloorivetyhapolla lämpötilassa, joka on enintään 40 °C.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dekarboksylointi suoritetaan jatkuvasti lisäämällä di-n-propyyli-syaanietikkahappoa ja samanaikaisesti poistamalla muodostunut di-n-propyyli-asetonitriili.

Patenttkrav

1. Förfarande för framställning av di-n-propyl-acetonitril med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att man i ett enda steg tillsätter natrium-n-propylat i n-propanolmedium till ett reaktionsmedium, som har en temperatur mellan 45 och 55 °C, och som utgörs av ett cyanacetat med den allmänna formeln



i vilken formel R betecknar en alkylradikal med 1...4 kolatomer, och n-propyl-bromid eller -jodid, varvid alkyleringsreaktionen sker under återdestillation, den erhållna råa estern förtvålas vid en temperatur mellan 30 och 70 °C med en 10...20% lösning av natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, eventuellt i närvaro av ett kvaternärt ammoniumsalt, och det erhållna saltet surgöres med en stark syra för att ge rå di-n-propyl-cyanättiksyra, som dekarboxyleras genom upphettning till en temperatur mellan 140 och 190 °C för att få di-n-propyl-acetonitril.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att förtvålningen sker i förhållandet 1,25...2 mol kalium- eller natriumhydroxid/mol rå ester.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att förtvålningen sker i närvaro av 0,005...0,1 mol kvaternär ammoniumförening/mol rå ester.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att surgöringen utförs med 36% klorvätesyra vid en temperatur om högst 40 °C.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att dekarboxyleringen sker genom att man kontinuerligt tillför di-n-propyl-cyanättiksyra och samtidigt borttager den bildade di-n-propyl-acetonitrilen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—