



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104114534 B

(45)授权公告日 2017.03.08

(21)申请号 201380009518.5

(22)申请日 2013.02.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104114534 A

(43)申请公布日 2014.10.22

(30)优先权数据
00202/12 2012.02.15 CH
12155595.7 2012.02.15 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.08.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/052689 2013.02.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/120808 EN 2013.08.22

(73)专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
地址 荷兰海尔伦

(72)发明人 安吉拉·维尔德曼 沃纳·邦拉蒂
拉斐尔·布玛 西尔克·多恩

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258
代理人 肖善强

(51)Int.Cl.
C07C 253/30(2006.01)
C07C 255/07(2006.01)

(56)对比文件
CN 101765584 A,2010.06.30,
US 3960923 A,1976.06.01,

审查员 汪泉

权利要求书4页 说明书16页 附图4页

(54)发明名称

制造甲基柠檬腈的方法

(57)摘要

本发明涉及制造甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所述方法包括以下步骤:a)在碱和辅助碱1存在时,使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸在有机溶剂中反应并除去二氧化碳和水,其中所述有机溶剂是能够与水形成异共沸物的溶剂;b)通过蒸馏除去执行步骤a)或步骤c)后得到的反应混合物中的溶剂和碱以获得反应混合物,其中任选地在辅助碱2存在时执行该步骤;c)在辅助碱2存在时,使执行步骤a)或步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;其中可在步骤c)之前或之后执行步骤b)。

1. 制造甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所述方法包括以下步骤:

a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去二氧化碳和水,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在碱和辅助碱1存在时在有机溶剂中进行,

其中所述有机溶剂是能够与水形成异共沸物的溶剂;

b)通过蒸馏除去执行步骤a)或步骤c)后得到的反应混合物中的所述溶剂和所述碱,其中任选地在辅助碱2存在时执行该步骤;

c)在辅助碱2存在时,使执行步骤a)或步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;

其中可在步骤c)之前或之后执行步骤b),并且所述辅助碱2选自1,4-二氨基丁烷(DAB)、1,5-二氨基戊烷、哌啶及其任意的混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有机溶剂选自甲苯、苯、邻-二甲苯、间-二甲苯、对-二甲苯、己烷、庚烷及其任意的混合物。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述有机溶剂是甲苯。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中以a)、b)、c)的顺序执行所述步骤,即在步骤c)之前执行步骤b)。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中回收被除去的溶剂和碱返回至步骤a)。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述碱是吡啶。

7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述方法包括如下的额外步骤(步骤d):用稀酸萃取异构化的反应混合物从而形成有机相和水相、分离含有甲基柠檬腈的有机相和水相以及用去离子水洗涤有机相一次或多次。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述方法包括用溶剂反萃取水相和除去所述溶剂的额外步骤。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述方法包括从有机相中分离出有色组分和高沸点杂质的额外步骤(步骤e)。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述方法包括从有机相中分离出有色组分和高沸点杂质的额外步骤(步骤e)。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述方法包括分离出低沸点杂质的额外步骤(步骤f)。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述方法包括分离出低沸点杂质的额外步骤(步骤f)。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述低沸点杂质包含未被转化的6-甲基-5-辛烯-2-酮,所述方法包括回收该低沸点的6-甲基-5-辛烯-2-酮并全部或部分返回至反应(步骤a)的额外步骤。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述低沸点杂质包含未被转化的6-甲基-5-辛烯-2-酮,所述方法包括回收该低沸点的6-甲基-5-辛烯-2-酮并全部或部分返回至反应(步骤a)的额外步骤。

15. 制造嗅觉品质的甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所述方法包括

以下步骤:

a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去水和二氧化碳,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在作为碱的吡啶和作为辅助碱1的乙酸铵或氨水溶液或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物存在时在有机溶剂甲苯中进行;

b)通过蒸馏除去甲苯和吡啶以获得反应混合物,其中至少加入部分辅助碱2,所述辅助碱2是1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物;

c)在辅助碱2存在时,使执行步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;

d)用稀酸萃取异构化的反应混合物从而形成有机相和水相、分离含有甲基柠檬腈的有机相和水相以及用去离子水洗涤有机相一次或多次;

d-2)任选地用甲苯反萃取在步骤d)得到的水相,然后除去甲苯,其中任选地回收由此被除去的甲苯至步骤d-2);

e)从在步骤d)得到的有机相中分离出有色组分和高沸点的杂质;

f)从在步骤e)得到的馏分中分离出低沸点的杂质,其中这些低沸点的杂质主要是未被转化的6-甲基-5-辛烯-2-酮;

f2)任选地,回收在步骤f)得到的6-甲基-5-辛烯-2-酮返回至步骤a)。

16.根据权利要求1或2所述的方法,其中氰基乙酸相对于6-甲基-5-辛烯-2-酮的摩尔比为(0.5-1.5mol):1mol。

17.根据权利要求15所述的方法,其中氰基乙酸相对于6-甲基-5-辛烯-2-酮的摩尔比为(0.5-1.5mol):1mol。

18.根据权利要求15或17所述的方法,其中吡啶的量为每mol 6-甲基-5-辛烯-2-酮0.5-1.5mol。

19.根据权利要求15或17所述的方法,其中1,4-二氨基丁烷的量为每mol 6-甲基-5-辛烯-2-酮0.005-0.15mol。

20.根据权利要求1-2、15和17中任意一项所述的方法,其中所述溶剂的量为每kg 6-甲基-5-辛烯-2-酮0.5-2kg。

21.根据权利要求1-2、15和17中任意一项所述的方法,其中,基于3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈的量,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的总量为0.01-10重量-%。

22.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述碱选自吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、2,3-卢剔啶、2,4-卢剔啶、2,5-卢剔啶、2,6-卢剔啶、2,3,4-可力丁、2,3,5-可力丁、2,3,6-可力丁、2,4,6-可力丁和哌啶及其任意的混合物。

23.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述辅助碱1选自1,4-二氨基丁烷、1,5-二氨基戊烷、哌啶、吗啉、乙二胺、二亚乙基三胺、乙酸铵和氨水溶液及其任意的混合物。

24.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述辅助碱1选自乙酸铵、氨水溶液、1,5-二氨基戊烷、1,4-二氨基丁烷和哌啶。

25.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述辅助碱2选自DAB和1,5-二氨基戊烷及其任意的混合物。

26.制造甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括60-90norm-%的3,7-二甲基-2,

6-壬二烯腈、10-30norm-%的3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和0-10norm-%的7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所有的比例均基于化合物3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的总量,所述方法包括以下步骤:

a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去二氧化碳和水,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在碱和辅助碱1存在时在有机溶剂中进行,

其中所述有机溶剂是能够与水形成异共沸物的溶剂;

b)通过蒸馏除去执行步骤a)或步骤c)后得到的反应混合物中的所述溶剂和所述碱,其中任选地在辅助碱2存在时执行该步骤;

c)在辅助碱2存在时,使执行步骤a)或步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;

其中可在步骤c)之前或之后执行步骤b),并且所述辅助碱2选自1,4-二氨基丁烷(DAB)、1,5-二氨基戊烷、哌啶及其任意的混合物,

其中以norm-%给出的3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的比例总计100norm-%。

27.根据权利要求26所述的方法,其中所述有机溶剂选自甲苯、苯、邻-二甲苯、间-二甲苯、对-二甲苯、己烷、庚烷及其任意的混合物。

28.根据权利要求26或27所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例为70-85norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例为0-5norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例为15-25norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

29.根据权利要求26或27所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例为76-83norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例为0-2norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例为17-22norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

30.根据权利要求26或27所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例约为80norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例约为0norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例约为20norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

31.制造嗅觉品质的甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括60-90norm-%的3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、10-30norm-%的3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和0-10norm-%的7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所有的比例均基于化合物3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的总量,所述方法包括以下步骤:

a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去水和二氧化碳,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在作为碱的吡啶和作为辅助碱1的乙酸铵或氨水溶液或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物存在时在有机溶剂甲苯中进行;

b)通过蒸馏除去甲苯和吡啶以获得反应混合物,其中至少加入部分辅助碱2,所述辅助碱2是1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物;

c)在辅助碱2存在时,使执行步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;

d)用稀酸萃取异构化的反应混合物从而形成有机相和水相、分离含有甲基柠檬腈的有机相和水相以及用去离子水洗涤有机相一次或多次；

d-2)任选地用甲苯反萃取在步骤d)得到的水相,然后除去甲苯,其中任选地回收由此被除去的甲苯至步骤d-2)；

e)从在步骤d)得到的有机相中分离出有色组分和高沸点的杂质；

f)从在步骤e)得到的馏分中分离出低沸点的杂质,其中这些低沸点的杂质主要是未被转化的6-甲基-5-辛烯-2-酮；

f2)任选地,回收在步骤f)得到的6-甲基-5-辛烯-2-酮返回至步骤a),

其中以norm-%给出的3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的比例总计100norm-%。

32.根据权利要求31所述的方法,其中氰基乙酸相对于6-甲基-5-辛烯-2-酮的摩尔比为(0.5-1.5mol):1mol。

33.根据权利要求31或32所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例为70-85norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例为0-5norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例为15-25norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

34.根据权利要求31或32所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例为76-83norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例为0-2norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例为17-22norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

35.根据权利要求31或32所述的方法,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A)的比例约为80norm-%,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B)的比例约为0norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)的比例约为20norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且以norm-%给出的化合物A、B和C的比例总计100norm-%。

制造甲基柠檬腈的方法

[0001] 概要与背景资料

[0002] 本发明涉及制造甲基柠檬腈(methyl limonitrile)的方法。甲基柠檬腈是3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(化合物A)、7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(化合物B)和3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(化合物C)的混合物。

[0003] 根据本发明所述的方法包括以下步骤:使6-甲基-5-辛烯-2-酮(6-乙基-5-庚烯-2-酮;EH)和氰基乙酸反应并除去水和二氧化碳(如图1所示),其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在碱和辅助碱存在时在有机溶剂中进行。

[0004] 对于用不具备香叶腈的毒理缺点的另一种香料代替香叶腈的需求不断增长。

[0005] 已知甲基柠檬腈具有与香叶腈相似的嗅觉特性,其中甲基柠檬腈是3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(化合物A)、7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(化合物B)和3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(化合物C)的混合物,且混合物中7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈和3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的量为10-30重量-%(基于混合物的总量)。

[0006] 下述甲基柠檬腈的嗅觉特性与香叶腈尤其相似,其中

[0007] 化合物A(3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈)的比例为60-90norm-%(优选地为70-85norm-%,更优选地为76-83norm-%,最优选地约为80norm-%),

[0008] 化合物B(7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈)的比例为0-10norm-%(优选地为0-5norm-%,更优选地为0-2norm-%,最优选地约为0norm-%),

[0009] 化合物C(3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈)的比例为10-30norm-%(优选地为15-25norm-%,更优选地为17-22norm-%,最优选地约为20norm-%),其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且化合物A、B和C的比例(以norm-%给出)总计100norm-%,

[0010] 且通过气相色谱法(GC)测定的上述混合物中甲基柠檬腈的总量(即纯度)为95-100area-%(优选地为97-100area-%,更优选地为98-100area-%),其中测量条件被选择成使得气相色谱图中显示所有10个立体异构体(参见图2)的特征峰。

[0011] 给出下述实例以进一步阐释“norm-%”的含义:

[0012] 如果一种产品中甲基柠檬腈的纯度为95area-%,其中化合物A的量为80norm-%($A:(A+B+C)=80\%$),化合物B的量为0norm-%,化合物C的量为20norm-%,实际上表示该产品中化合物A的量为76area-%($0.95 \times 80\%$),化合物B的量为0area-%,化合物C的量为19area-%($0.95 \times 20\%$),其中所述量基于产品的总重量。

[0013] 这种产品已经由Givaudan以商标名“lemonile”出售。Lemonile是3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈和3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的混合物,其纯度 $>98\text{area-\%}$,且3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈:7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈:3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈=80:0:20。

[0014] 此外,BASF在WO 2009/013199中还公开了3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(化合物A)、7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(化合物B)和3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(化合物C)的混合物(参见WO 2009/013199:第12页第33-39行),其中化合物B和化合物C的总量为0.01-10重量-%(基于化合物A的量),这种混合物在下文中被称为“根据WO 2009/013199所述的混合

物”。然而,如果使用氰基乙酸和EH作为起始材料,则反应时间非常长(23小时,参见WO 2009/013199:实施例1-第17页第14-20行:(1+7+12+3)小时;实施例2-第18页第14-20行:(1+7+12+3)小时),因此该方法并非很有吸引力。这个方法的另一个缺点在于产率低。

[0015] 以工业规模高效、经济地制造这种产物的方法目前尚未为人们所知。

[0016] 发明详述

[0017] 本发明满足了上述需求,本发明涉及制造包括3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物的方法,所述的方法包括以下步骤:

[0018] a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去二氧化碳和水,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在碱和辅助碱1存在时在有机溶剂中进行,其中所述有机溶剂是能够与水形成异共沸物(heteroazotrop)的溶剂;

[0019] b)通过蒸馏除去执行步骤a)或步骤c)后得到的反应混合物中的所述溶剂和所述碱以获得反应混合物,其中任选地在辅助碱2存在时执行该步骤;

[0020] c)在辅助碱2存在时,使执行步骤a)或步骤b)后得到的反应混合物异构化以获得异构化的反应混合物;

[0021] 其中可在步骤c)之前或之后执行步骤b)。

[0022] 利用这种方法能够以工业规模高选择率、高产率地生产Lemonile和根据WO 2009/013199所述的混合物,因此该方法在经济上是非常有吸引力的。

[0023] 起始材料:

[0024] 使用氰基乙酸(CNA)和6-甲基-5-辛烯-2-酮(6-乙基-5-庚烯-2-酮;EH)作为起始材料。CAN相对于EH的摩尔比通常为(0.5-1.5mol):1mol,优选地为(0.7-1.3mol):1mol,更优选地为(0.75-1.1mol):1mol,最优选地为(0.9-1.1mol):1mol。

[0025] 碱

[0026] 适合的碱是吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、2,3-卢剔啶(2,3-二甲基吡啶)、2,4-卢剔啶(2,4-二甲基吡啶)、2,5-卢剔啶(2,5-二甲基吡啶)、2,6-卢剔啶(2,6-二甲基吡啶)、2,3,4-可力丁(2,3,4-三甲基吡啶)、2,3,5-可力丁(2,3,5-三甲基吡啶)、2,3,6-可力丁(2,3,6-三甲基吡啶)、2,4,6-可力丁(2,4,6-三甲基吡啶)和哌啶及其任意的混合物。

[0027] 优选地,使用单一的碱。在上述碱中,优选的是吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶和哌啶。更优选的实例是吡啶、2-甲基吡啶和哌啶。最优选的碱是吡啶。

[0028] 优选地,所述碱的量为0.5-1.5mol/mol EH;更优选地,所述碱的量为0.7-1.3mol/mol EH。

[0029] 辅助碱1和辅助碱2

[0030] 适合的辅助碱1选自1,4-二氨基丁烷、1,5-二氨基戊烷、哌啶、吗啉、乙二胺、二亚乙基三胺、乙酸铵和氨水溶液及其任意的混合物。

[0031] 优选地,使用单一的辅助碱1。

[0032] 优选的辅助碱1是乙酸铵、氨水溶液、1,5-二氨基戊烷、1,4-二氨基丁烷和哌啶,更优选的辅助碱1是乙酸铵、氨水溶液、1,5-二氨基戊烷和哌啶,甚至更优选的辅助碱1是乙酸铵、氨水溶液和1,5-二氨基戊烷。

[0033] 优选地,氨水溶液的浓度在25重量-%左右,其在市场上有售。还可以使用其它浓度(例如10-35重量-%)的氨水溶液或者氨的乙醇溶液,但优选使用浓度为25-28重量-%的氨水溶液。

[0034] 适合的辅助碱2是1,4-二氨基丁烷(DAB)、1,5-二氨基戊烷和哌啶及其任意的混合物。

[0035] 优选地,使用单一的辅助碱2。

[0036] 优选的辅助碱2是1,4-二氨基丁烷和1,5-二氨基戊烷;最优选地,使用1,4-二氨基丁烷(“DAB”)作为辅助碱2。DAB是由DSM和其它供应商生产的一种中间物。

[0037] 如果使用除DAB、1,5-二氨基戊烷和哌啶之外的任何其它辅助碱1,则无法得到期望比例的甲基柠檬腈的立体异构体(参见表2)。因此必须要加入辅助碱2。可以在步骤b)期间或者在步骤c)的起始加入辅助碱2,其中在步骤b)期间加入的优势在于缩短了步骤c)中异构化的时间(因此也缩短了整个过程的时间)。

[0038] 在根据本发明所述的一个特定的实施方式中,如果使用哌啶作为碱、辅助碱1和辅助碱2,则必须要保证在步骤b)除去溶剂后仍然存在足量的哌啶(因为哌啶和溶剂一起也被部分或完全除去),否则应该再次加入哌啶以用于步骤c)中的异构化。在这种情况下优选的溶剂也是甲苯。

[0039] 在步骤a)中,优选地,所述辅助碱1的量为0.005-0.15mol/mol EH;更优选地,所述辅助碱1的量为0.01-0.1mol/mol EH;最优选地,所述辅助碱1的量为0.01-0.05mol/mol EH。

[0040] 在步骤c)中,优选地,所述辅助碱2的量为0.005-0.15mol/mol EH;更优选地,所述辅助碱2的量为0.01-0.1mol/mol EH;最优选地,所述辅助碱2的量为0.01-0.05mol/mol EH。

[0041] 可以使用辅助碱本身(即其物质本身),或者其水溶液。由于1,4-二氨基丁烷在大气压下的熔点为27-28°C(即室温下为固体),而DAB水溶液更易于定量,因此这一点对1,4-二氨基丁烷是特别有利的。DAB水溶液的浓度并不关键。

[0042] 在本发明的一个优选实施方式中,辅助碱1选自乙酸铵、氨水溶液、1,5-二氨基戊烷和哌啶,辅助碱2选自DAB、1,5-二氨基戊烷和哌啶。

[0043] 溶剂

[0044] 与水形成异共沸物的意思是溶剂和水以互不混溶或仅仅部分混溶的方式形成共沸物。

[0045] 这种溶剂的优选实例是甲苯、苯、邻-二甲苯、间-二甲苯、对-二甲苯、己烷和庚烷及其任意的混合物。更优选地,只使用该组中的一种溶剂,而非两种或多种溶剂的混合物。最优选地,使用甲苯作为溶剂。

[0046] 优选地,所述溶剂的量为0.5-2kg/kg EH;更优选地,所述溶剂的量为0.8-1.5kg/kg EH;甚至更优选地,所述溶剂的量为0.9-1.2kg/kg EH;最优选地,所述溶剂的量为0.95-1.15kg/kg EH。这些优选的量也尤其适用于甲苯。

[0047] 反应条件

[0048] 甲基柠檬腈的制造方法可被分成若个步骤,下面分别对其进行更详细的描述。

[0049] 这些步骤是:

- [0050] a)在碱和辅助碱1存在时,使CAN和EH在有机溶剂中反应;
- [0051] b)通过蒸馏除去有机所述溶剂和所述碱,其中任选地在辅助碱2存在时执行该步骤;
- [0052] c)在辅助碱2存在时,异构化在步骤b)中得到的反应混合物至期望的异构体比例;
- [0053] d)利用稀酸萃取;
- [0054] e)除去高沸点的杂质(“高沸点化合物”);
- [0055] f)除去低沸点的化合物(“低沸点化合物”),回收未反应的6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)。

[0056] 取决于这些步骤中哪些被执行,可得到品质不同的产物,在章节“产物”中将对这些产物进行更详细的描述。

[0057] 在本发明最优选的实施方式中,满足了a)至f)中每个步骤的所有优选条件;使用以上所给优选量的吡啶作为碱,使用以上所给优选量的1,4-二氨基丁烷作为辅助碱2,使用以上所给优选量的甲苯作为溶剂,同时使用以上所给优选量的CAN和EH。

[0058] 优选地,在惰性条件下实施a)至f)的所有步骤。

[0059] 也可以分批或连续地实施a)至f)的所有步骤。

[0060] 本发明的另一个优势在于可以以一锅法实施步骤a)至c)。

[0061] 步骤a)反应

[0062] 在0.3-1.5bar(绝对压强)下,优选地在0.5-1.2bar(绝对压强)下,更优选地在0.7-1.0bar(绝对压强)下实施反应。使EH和CNA反应并除去H₂O和CO₂的温度是由反应混合物回流的温度定义的。

[0063] 步骤b)通过蒸馏除去溶剂和碱

[0064] 在100-180℃、优选地120-170℃、更优选地130-160℃的终点温度下实施该步骤。如果溶剂为甲苯且碱为吡啶,则最优选地在为140-150℃的终点温度下实施该步骤。蒸馏出的溶剂混合物(溶剂和碱;尤其是甲苯和吡啶)可被用于甲基柠檬腈生产的进一步反应批次中,即将其回收返回至步骤a)。

[0065] 优选地在0.02-1bar(绝对压强)下,优选地在0.05-1bar(绝对压强)下,更优选地在0.1-1bar(绝对压强)下执行该步骤。

[0066] 如果溶剂为甲苯且碱为吡啶,则在去除溶剂混合物的过程中将温度升高至140-150℃。达到这个温度后降低压强,并在进一步去除溶剂混合物的过程中维持该温度。

[0067] 我们推荐除去几乎所有的溶剂和碱,并且将它们回收返回至步骤a),任选地,在分离出低沸点的副产物之后再回收或者净化部分溶剂混合物。

[0068] 任选地,在步骤b)期间已加入部分或全部辅助碱2,其优势在于由于能够更快达到期望的10种立体异构体的比例,所以缩短了整个过程的时间。因此优选地,在该步骤已经加入至少部分辅助碱2。

[0069] 步骤c)异构化在步骤b)中得到的反应混合物至期望的异构体比例

[0070] 在100-180℃下,优选地在120-170℃下,更优选地在130-160℃温度下实施该步骤。执行异构化时的压强并不重要,但从实际情况出发选择0.1-2bar(绝对压强)。最方便的是在大气压强下执行该步骤。

[0071] 如果辅助碱1不是1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合

物,且在步骤b)中未加入辅助碱2,则必须要在该步加入。选自DAB、1,5-二氨基戊烷、哌啶及其任意的混合物的辅助碱2是异构化反应的催化剂。

[0072] 原则上,还可以在步骤b)之前执行步骤c),即首先异构化(在高压下)在步骤a)得到的反应混合物,然后再除去溶剂和碱,但我们并不推荐这种方案,原因在于:在步骤b)之前进行异构化比在步骤b)之后进行异构化要慢;而且如果在步骤c)之后执行步骤b),则在执行步骤b)期间异构体的比例可能会进一步改变。此外,如果以a)、c)、b)的顺序执行这些步骤,则应该增加步骤c)中辅助碱2的量,优选地增至0.02-0.15mol DAB/mol EH以获得优选的期望的异构体比例。

[0073] 在本发明的语境中,优选的期望的异构体比例为3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A):7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B):3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)在(76-83norm-%):(0-2norm-%):(17-22norm-%)范围内,尤其是3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(A):7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈(B):3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(C)=约80norm-%):约0norm-%:约20norm-%,其中A、B和C的比例(以norm-%给出)总计100norm-%。

[0074] 步骤d)用稀酸萃取

[0075] 如果在步骤b)之后执行步骤c)(优选的),则从在步骤c)得到的初级产物中萃取甲基柠檬腈;如果在步骤c)之后执行步骤b),则从在步骤b)得到的初级产物中萃取甲基柠檬腈,优选地使用强酸的水溶液作为萃取介质。

[0076] 这种萃取介质的实例是硫酸、盐酸和乙酸的水溶液,其中优选的是硫酸的水溶液。更优选的是具有下述浓度的萃取介质:

[0077] 稀硫酸水溶液:1-10重量-%,更优选的为4-8重量-%;

[0078] 稀盐酸水溶液:1-10重量-%,更优选的为4-8重量-%;

[0079] 稀乙酸水溶液:5-20重量-%,更优选的为8-15重量-%,其中最优选的是具有上述浓度的稀硫酸水溶液。

[0080] 当向在步骤c)/b)得到的初级产物中加入萃取介质时,形成了两相:有机相和水相。

[0081] 优选地在20-90°C下,更优选地在40-70°C下,最优选地在50-70°C的温度下用萃取介质处理在步骤c)/b)得到的初级产物。

[0082] 将含有甲基柠檬腈的有机相与水相分离,并用去离子水洗涤有机相。可以用去离子水洗涤若干次。请谨记有机相中含有少量水。这种水并不会妨碍接下来步骤e)的实施,但在步骤e)之后、执行步骤f)之前必须将其除去。

[0083] 还可以用溶剂(尤其是甲苯)反萃取水相(即有机相被分离出后得到的水相和合并的去离子洗涤水),由此可得到含有少量水的另一种有机相。反萃取可增加甲基柠檬腈的产率,但其缺点在于:必须在步骤e)之前再次除去溶剂。可以通过精馏或蒸馏除去溶剂(尤其是甲苯)。在除去溶剂(尤其是甲苯)的过程中,少量水也被去除了。

[0084] 步骤e)除去高沸点的杂质(“高沸点化合物”)

[0085] 从在步骤d)得到的有机相中除去有色组分和其它高沸点组分以得到清澈的无色至浅黄色的产物(所谓的“馏分”)。该步骤还有益于异构体比例的稳定性。该步骤合适的条件为:在低压下,优选地在0-100mbar(绝对压强)下,更优选地在10-50mbar下(绝对压强),最优选地在15-30mbar(绝对压强)下蒸馏。

[0086] 可以在本领域技术人员已知的任意合适的装置中,例如在蒸发器(尤其是薄膜式蒸发器或降膜蒸发器)或者容器中实施该步骤(分批或连续操作)。

[0087] 步骤f)除去低沸点的化合物(“低沸点化合物”),回收未反应的6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)

[0088] 如果在步骤d)没有进行反萃取,则除去高沸点化合物后产生的馏分(步骤e)的产物)是双相的,那么应在进一步处理之前分离水相。

[0089] 优选地,利用低沸点化合物去除步骤(即通过减压蒸馏或减压精馏分离主要包含未被转化的EH的低沸点化合物)进一步处理通过去除高沸点化合物产生的馏分(步骤e)的产物)或者(如果需要)除去水相后得到的有机相。

[0090] 优选地,在溶剂(优选的是甲苯)、碱(吡啶)和辅助碱(DAB)存在时,将由此产生的馏分完全(优选的)或部分返回至含有氰基乙酸的反应(步骤a))中以代替部分“新鲜的”EH。即使用低沸点化合物去除步骤中的馏分代替所有新鲜的EH,反应仍能顺利进行。因此,除去并回收未被转化的EH有益于增加总产率。为避免避免副产物的积累,不时地净化部分这种再循环液流可能是有利的。

[0091] 残留产物(bottom product)是甲基柠檬腈的含量 $>98\text{area-}\%$ 的好闻的终产物。

[0092] 产物

[0093] 甲基柠檬腈由10种立体异构体(化合物A、B和C)组成,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈(化合物A)实际上是如图2所示的四种立体异构体:3,7-二甲基-2E,6E-壬二烯腈、3,7-二甲基-2E,6Z-壬二烯腈、3,7-二甲基-2Z,6E-壬二烯腈和3,7-二甲基-2Z,6Z-壬二烯腈的混合物。

[0094] 术语“7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈”(化合物B)包含两种立体异构体,即7-甲基-3-亚甲基-6E-壬烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6Z-壬烯腈(参见图2)。

[0095] 3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈(化合物C)也是四种立体异构体(参见图2):3,7-二甲基-3E,6E-壬二烯腈、3,7-二甲基-3E,6Z-壬二烯腈、3,7-二甲基-3Z,6E-壬二烯腈和3,7-二甲基-3Z,6Z-壬二烯腈)的混合物。

[0096] 利用本发明所述的方法得到的产物是甲基柠檬腈,

[0097] \diamond 优选地,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈的比例为 $60\text{-}90\text{norm-}\%$,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的比例为 $0\text{-}10\text{norm-}\%$,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的比例为 $10\text{-}30\text{norm-}\%$,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且化合物A、B和C的比例(以 $\text{norm-}\%$ 给出)总计 $100\text{norm-}\%$;

[0098] \diamond 更优选地,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈的比例为 $70\text{-}85\text{norm-}\%$,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的比例为 $0\text{-}5\text{norm-}\%$,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的比例为 $15\text{-}25\text{norm-}\%$,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且化合物A、B和C的比例(以 $\text{norm-}\%$ 给出)总计 $100\text{norm-}\%$;

[0099] \diamond 甚至更优选地,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈的比例为 $76\text{-}83\text{norm-}\%$,7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的比例为 $0\text{-}2\text{norm-}\%$,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的比例为 $17\text{-}22\text{norm-}\%$,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且化合物A、B和C的比例(以 $\text{norm-}\%$ 给出)总计 $100\text{norm-}\%$;

[0100] \diamond 最优选地,其中3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈的比例约为 $80\text{norm-}\%$,7-甲基-3-亚

甲基-6-壬烯腈的比例约为0norm-%,3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈的比例约为20norm-%,其中所述比例均基于化合物A、B和C的总量,且化合物A、B和C的比例(以norm-%给出)总计100norm-%。

[0101] 进一步优选的混合物是所谓的“根据WO 2009/013199所述的混合物”(如上文所定义)。

[0102] 取决于所执行的步骤,可得到品质不同的产物:

[0103] ◇如果只执行步骤a)至c)或者步骤a)、c)和b),得到的是粗品质(crude quality)的甲基柠檬腈。在本发明的语境中,“粗品质”指的是含有如上文以norm-%所给出的期望比例的立体异构体A、B和C,但未被进一步纯化的甲基柠檬腈。

[0104] ◇如果执行a)至f)的所有步骤(参见下述的本发明最优选的实施方式的说明),得到的是嗅觉品质(olfactive quality)的甲基柠檬腈。在本发明的语境中,“嗅觉品质”指的是纯净、无色、好闻、适合作为香料和香精使用且纯度>98area-%的产物。

[0105] 嗅觉品质的甲基柠檬腈的使用领域为消耗品或日用品的芳香化。这种消耗品和日用品的非限制性实例不仅有清洁组合物(例如洗擦组合物、清洁剂);用于表面(例如家具、地板、厨具、玻璃板、窗户和挡风玻璃)处理的护理组合物;洗涤剂,软化剂;洗衣处理组合物;纺织品处理组合物(例如熨烫助剂);漂白液,卫生间挡板、水垢去除剂,空气清新剂(空气护理);香精组合物(例如用于优质香水);化妆品组合物,还有肥料、建筑材料、霉菌去除剂、消毒剂和用于汽车护理的产品。

[0106] ◇如果不执行步骤e)(除去高沸点化合物),则得到的甲基柠檬腈不是无色的。

[0107] ◇如果不执行步骤f)(除去低沸点化合物),则得到的甲基柠檬腈具有臭味。

附图说明

[0108] 图1展示了制造甲基柠檬腈的反应方程式(步骤a)。

[0109] 图2展示了甲基柠檬腈的10种立体异构体(化合物A、B、C)。

[0110] 图3展示了下述反应条件下的浓度-时间图:0.75mol CNA,1.2mol吡啶,0.04mol1,4-二氨基丁烷,1mol EH,1.1kg甲苯/kg EH,使反应混合物持续回流4小时。

[0111] “A”表示“化合物A”,“B”表示“化合物B”,“C”表示“化合物C”。X-轴给出了反应时间(小时(h)),Y1-轴(左侧)给出了化合物A、B和C的含量(area-%),Y2-轴(右侧)给出了EH的含量(area-%)。

[0112] 图4展示了下述反应条件下的浓度-时间图:0.75mol CNA,1.2mol吡啶,0.04mol乙酸铵,1mol EH,1.1kg甲苯/kg EH,使反应混合物持续回流6小时。

[0113] “A”表示“化合物A”,“B”表示“化合物B”,“C”表示“化合物C”。X-轴给出了反应时间(小时(h)),Y1-轴(左侧)给出了化合物A、B和C的含量(area-%),Y2-轴(右侧)给出了EH的含量(area-%)。

[0114] 图5展示了萃取并在140°C下除去高沸点化合物后甲基柠檬腈异构体的稳定性,其中X-轴给出了时间(小时(h)),Y1-轴(左侧)给出了化合物B和C的比例(norm-%),Y2-轴(右侧)给出了化合物A的比例(norm-%)。

[0115] 图6展示了当整体顺序为反应(步骤a)、蒸馏(步骤b)、异构化(步骤c)时,下述反应条件下的浓度-时间图:1mol氰基乙酸、1.2mol吡啶、0.01mol1,4-二氨基丁烷、1mol

EH、1.1kg甲苯/kg EH,使上述混合物持续回流2小时,然后在4小时内除去溶剂和碱(即甲苯和吡啶),最后在141℃下异构化4小时。

[0116] “A”表示“化合物A”,“B”表示“化合物B”,“C”表示“化合物C”。“开始蒸馏”表示“蒸馏起点”,即开始除去吡啶和甲苯(步骤b);“结束蒸馏”表示“蒸馏终点”,即结束步骤b)。X-轴给出了(反应)时间(小时(h)),Y1-轴(左侧)给出了化合物A、B和C的含量(area-%),Y2-轴(右侧)给出了EH的含量(area-%)。

[0117] 本发明最优选的实施方式

[0118] 本发明最优选的实施方式是制造嗅觉品质的甲基柠檬腈的方法,其中所述甲基柠檬腈包括3,7-二甲基-2,6-壬二烯腈、3,7-二甲基-3,6-壬二烯腈和7-甲基-3-亚甲基-6-壬烯腈的混合物,所述方法包括以下步骤:

[0119] a)使6-甲基-5-辛烯-2-酮和氰基乙酸反应并除去水和二氧化碳,其中所述反应和所述二氧化碳和水的除去在作为碱的吡啶和作为辅助碱1的乙酸铵或氨水溶液或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物(优选的是乙酸铵或氨水溶液或1,5-二氨基戊烷作为辅助碱1)存在时在有机溶剂甲苯中进行;

[0120] b)通过蒸馏除去甲苯和吡啶以获得反应混合物,其中至少加入部分辅助碱2(1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物;优选的是1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷;更优选的是1,4-二氨基丁烷);

[0121] c)在辅助碱2(1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷或哌啶或其任意的混合物,优选的是1,4-二氨基丁烷或1,5-二氨基戊烷,更优选的是1,4-二氨基丁烷)存在时,异构化执行步骤b)后得到的反应混合物以获得异构化的反应混合物;

[0122] d)用稀酸萃取异构化的反应混合物从而形成有机相和水相、分离含有甲基柠檬腈的有机相和水相以及用去离子水洗涤有机相一次或多次;

[0123] d-2)任选地,用甲苯反萃取在步骤d)得到的水相,然后除去甲苯,其中任选地回收由此被除去的甲苯至步骤d-2);

[0124] e)从在步骤d)得到的有机相中分离出有色组分和高沸点的杂质;

[0125] f)从在步骤e)得到的馏分中分离出低沸点的杂质以实现嗅觉品质,其中这些低沸点的杂质主要是EH;

[0126] f2)任选地,回收在步骤f)中得到的EH返回至步骤a)。

[0127] 在所给的优选条件下,以如上所述的方式执行步骤a)、b)、c)、d)、e)和f)。

[0128] 应该谨记的是:如果使用哌啶作为辅助碱1和辅助碱2,由于部分哌啶会同甲苯和/或吡啶一起被除去,因此最好在步骤b)再次加入哌啶以加快异构化反应。当使用哌啶作为碱、辅助碱1和辅助碱2时亦是如此。

[0129] 步骤d2)

[0130] 用甲苯反萃取可增加甲基柠檬腈的总产率,但其缺点在于:必须在步骤e)之前再次除去甲苯。可以分批或连续地通过精馏或蒸馏除去甲苯。

[0131] 因此,优选地不进行反萃取。但如果进行反萃取,则最好将由此除去的甲苯回收返回至步骤d-2),然后在进一步的反萃取中再次使用。

[0132] 如果通过除去高沸点化合物产生的馏分(步骤e)的产物)是双相的,那么应在进一步处理之前分离水相。不进行反萃取时就是这样的。

[0133] 步骤f2)

[0134] 优选地执行该步骤,即将由此除去的未被转化的EH完全(优选的)或部分回收返回至步骤a)。

[0135] 术语“嗅觉品质的甲基柠檬腈混合物”表示这种混合物的纯度 $>98\text{area}\%$ 。

[0136] 现在通过下述非限制性实施例进一步阐释本发明。

实施例

[0137] 实施例1

[0138] I)制备甲基柠檬腈

[0139] 在氮气环境中,向带有冷凝器、迪安-斯塔克装置(dean stark apparatus)和搅拌器的0.5升反应器(双套)中加入153g(约180ml)甲苯、85.5g(1mol)氰基乙酸、140g(1mol)乙基庚烯酮(EH)、99g吡啶和0.95g(0.01mol)1,4-二氨基丁烷并加热。使上述混合物持续回流2小时,同时除去水和二氧化碳。随后,在4小时内缓慢蒸馏出溶剂(主要由甲苯和吡啶组成)。在此期间,升高内部温度至 141°C ,然后维持该温度并在真空(低至200mbar绝对压强)中蒸馏以除去几乎所有的溶剂。之后,在 141°C 下,在4小时以内异构化反应混合物以达到期望的异构体比例。反应混合物的重量为148.8g,通过GC分析的结果为:11重量-%EH,78.8重量-%甲基柠檬腈(异构体比例A:B:C=80.2norm-%:0.1norm-%:19.6norm-%)。

[0140] 结果:EH的转化率:85.6%;甲基柠檬腈的产率(基于EH):75.3%;甲基柠檬腈的选择率(基于EH):87.9%。

[0141] II)萃取反应混合物

[0142] 在 60°C 下,用52.1g稀硫酸(8重量-% H_2SO_4 水溶液)洗涤在步骤I得到的145.1g反应混合物30分钟。相分离后,在 60°C 下,用49.3g去离子水再次洗涤有机层。在 60°C 下,用41.8g甲苯反洗涤合并的水层。可以跳过用甲苯反萃取水层的步骤,这仅仅会微量损失产率。跳过用甲苯反洗涤则无需蒸馏出甲苯。

[0143] 结果:甲基柠檬腈的萃取率:99.7%。

[0144] III)除去甲苯和高沸点化合物

[0145] 在 100°C 的浴温和30mba下,在旋转蒸发器中蒸馏49.8g合并的有机层(萃取,反萃取)半小时以除去甲苯(5.23g)。之后,升高浴温至 180°C 。得到的是34.83g含有下列组分的馏分:4重量-%甲苯,14重量-%EH,79重量-%甲基柠檬腈(A:B:C=72.3:0.2:27.5)。高沸点杂质以残渣的形式存在。

[0146] 结果:馏分中甲基柠檬腈的产率:92%(即用于蒸馏的甲基柠檬腈的92%)。在另外一个实施例中,产率为96.5%。

[0147] IV)回收未反应的6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)

[0148] 通过除去高沸点化合物产生的馏分(参见步骤III)进行进一步的低沸点化合物去除步骤,即通过减压蒸馏或减压精馏分离出低沸点化合物,其中所述低沸点化合物主要是EH和甲苯。在甲苯、吡啶和1,4-二氨基丁烷(DAB)存在时,将由此产生的馏分回收返回至含有氰基乙酸的反应中以代替部分“新鲜的”EH。即使用低沸点化合物去除步骤中的馏分代替所有新鲜的EH,反应仍能顺利进行。因此,除去并回收未被转化的EH有益于增加总产率。

[0149] 实施例2-7:碱的变化

- [0150] 附表1.总结了实施例2-7的结果。
- [0151] 转化率基于6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)的量。
- [0152] 产率是基于6-乙基-5-庚烯-2-酮的摩尔量的甲基柠檬腈的摩尔量。
- [0153] 选择率是基于已转化的6-乙基-5-庚烯-2-酮的摩尔量的甲基柠檬腈的摩尔量。
- [0154] 在这些实施例中,执行如实施例1-I)和实施例1-II)所述的步骤,即不执行步骤III)和IV)。如果与实施例1的条件不同,此处或表1给出了与实施例1的条件的差异。
- [0155] 反应时间(步骤a)):如果没有另外指明,则回流6小时;蒸馏0.25小时(步骤b)),异构化0小时(步骤c))。
- [0156] 氰基乙酸:6-乙基-5-庚烯-2-酮(摩尔比)=0.75mol/mol。
- [0157] 当使用乙酸铵作为辅助碱时,由于化合物C不能被进一步异构化为化合物A,因此无法得到期望比例的甲基柠檬腈的立体异构体,请参加表1中的实施例5和实施例6。
- [0158] 实施例8-19:辅助碱的变化
- [0159] 附表2.总结了实施例8-19的结果。
- [0160] 转化率基于6-乙基-5-庚烯-2-酮的量。
- [0161] 产率是基于6-乙基-5-庚烯-2-酮的摩尔量的甲基柠檬腈的摩尔量。
- [0162] 选择率是基于已转化的6-乙基-5-庚烯-2-酮的摩尔量的甲基柠檬腈的摩尔量。
- [0163] 在这些实施例中,执行如实施例1-I)和实施例1-II)所述的步骤,即不执行步骤III)和IV)。如果与实施例1的条件不同,此处或表2给出了与实施例1的条件的差异。
- [0164] 反应时间(步骤a)):如果没有另外指明,则回流4小时;蒸馏0.25小时(步骤b)),异构化0小时(步骤c))。
- [0165] 氰基乙酸:6-乙基-5-庚烯-2-酮(摩尔比)=0.75mol/mol。
- [0166] 实施例20-39:吡啶-1,4-二氨基丁烷
- [0167] a)实施例20-22:改变辅助碱1,4-二氨基丁烷的量
- [0168] 下列的表3总结了这些实施例的结果。在这些实施例中,执行如实施例1-I)和实施例1-II)所述的步骤,即不执行步骤III)和IV)。如果与实施例1的条件不同,此处或表3给出了与实施例1的条件的差异。
- [0169] 氰基乙酸的量为0.75mol;6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)的量为1mol;吡啶的量为1.25mol。
- [0170] 反应时间(步骤a)):如果没有另外指明,则回流4小时;蒸馏0.25小时(步骤b)),异构化0小时(步骤c))。
- [0171] 氰基乙酸:6-乙基-5-庚烯-2-酮(摩尔比)=0.75mol/mol。
- [0172] 表3

[0173]

实施例	摩尔比 (1,4-二氨基丁烷:EH)	比例 (A:B:C [norm-%])	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
20	0.012	55:3:42	64.9	56.3	87
21	0.022	62:0:38	65	61.5	94.6
16	0.043	70:0:30	63.8	58.4	91.6
22	0.088	74:0:26	65.7	51.4	78.2

[0174] b) 实施例23-26: 改变碱吡啶的量

[0175] 下列的表4总结了这些实施例的结果。在这些实施例中, 执行如实施例1-I) 和实施例1-II) 所述的步骤, 即不执行步骤III) 和IV)。如果与实施例1的条件不同, 此处或表4给出了与实施例1的条件的差异。

[0176] 氰基乙酸的量为0.75mol; 6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH) 的量为1mol; 1,4-二氨基丁烷的量为0.04mol。

[0177] 反应时间(步骤a)): 如果没有另外指明, 则回流4小时; 蒸馏0.25小时(步骤b)), 异构化0小时(步骤c))。

[0178] 表4

[0179]

实施例	摩尔比 (吡啶:EH)	比例 (A:B:C [norm-%])	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
23	1.264	66:0:34	68.9	52.6	76.3

[0180]

24	1.065	68:0:32	70.5	55.0	78.0
25	0.798	70:0:30	68.9	63.1	91.6
26	0.541	69:0:31	74.4	55.9	75.1

[0181] c) 实施例27-29: 改变氰基乙酸的量

[0182] 下列的表5总结了这些实施例的结果。在这些实施例中, 执行如实施例1-I) 和实施例1-II) 所述的步骤, 即不执行步骤III) 和IV)。如果与实施例1的条件不同, 此处或表5给出了与实施例1的条件的差异。

[0183] 氰基乙酸的量为x mol; 吡啶的量为1.65 · x mol; 6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH) 的量为1mol; 1,4-二氨基丁烷的量为0.04mol。

[0184] 反应时间(步骤a)): 如果没有另外指明, 则回流4小时; 蒸馏0.25小时(步骤b)), 异构化0小时(步骤c))。

[0185] 表5

[0186]

实施例	摩尔比 (氰基乙酸:EH)	比例 (A:B:C [norm-%])	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
16	0.795	70:0:30	63.8	58.4	91.6
27	0.902	65:0:35	69.6	65	93.3
28	0.998	60:0:40	75.9	68.4	90
29	1.066 (1.25 · x mol 吡啶)	41:0:39	81.5	67.4	82.7

[0187] d) 实施例30-32: 改变6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)的加料时间

[0188] 下列的表6总结了这些实施例的结果。在这些实施例中, 执行如实施例1-I)和实施例1-II)所述的步骤, 即不执行步骤III)和IV)。如果与实施例1的条件不同, 此处或表6给出了与实施例1的条件的差异。

[0189] 氰基乙酸的量为0.75mol; 6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)的量为1mol; 吡啶的量为1.3mol; 1,4-二氨基丁烷(DAB)的量为0.04mol。

[0190] 反应时间(步骤a)): 如果没有另外指明, 则回流4小时; 蒸馏0.25小时(步骤b)), 异构化0小时(步骤c))。

[0191] 表6

[0192]

实施例	加料时间 (小时)	比例 (A:B:C [norm-%])	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
30	0	63:0:37	62.6	51.4	82.2
31	2	61:0:39	62.7	48.0	76.6
32	3	62:0:38	59.8	45.8	76.5

[0193] e) 实施例33-39: 温度、辅助碱的量和浓度对异构化的影响

[0194] 下列的表7总结了这些实施例的结果。在这些实施例中, 执行如实施例1-I)所述的步骤。如果与实施例1的条件不同, 此处或表7给出了与实施例1的条件的差异。

[0195] 氰基乙酸的量为1mol; 6-乙基-5-庚烯-2-酮(EH)的量为1mol; 吡啶的量为1.2mol;

[0196] 回流2小时, 除去(部分)溶剂2小时, 异构化4小时。

[0197] f) 实施例40-42: 回收未被转化的EH

[0198] 下列的表8总结了这些实施例的结果。在这些实施例中, 执行如实施例1-I)所述的步骤。如果与实施例1的条件不同, 此处或表8给出了与实施例1的条件的差异。

[0199] 氰基乙酸的量为1mol; 6-乙基-5-庚烯-2-酮的量为1mol; 吡啶的量为1.3mol, 1,4-二氨基丁烷的量为0.01mol。

[0200] 回流(700mbara)2小时, 除去溶剂4小时, 在141℃下异构化2小时。

[0201] 表8

[0202]

实施例	6-乙基-5-庚烷-2-酮 的纯度 [重量-%]	比例	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
-----	-----------------------------	----	------------	-----------	------------

[0203]

		(A : B : C [norm-%])			
40	96.78 (新鲜的)	78 : 0 : 22	90.4	78.7	87.0
41	90.1 (馏分)	80 : 0 : 20	88.6	76.6	86.4
42	77.2 (馏分)	83 : 0 : 17	90.4	79.4	87.9

[0204] 正如从表8中可看到的,未被转化的EH能够被成功地用于进一步的反应批次中。

[0205]

表1-碱的变化

实施例	碱	碱的量 [mol/mol EH]	辅助碱 I	辅助碱的量 [mol/mol EH]	比例 A : B : C [norm-%]	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
2	吡啶	1.14	无	0	7 : 34 : 59	33.6	19	56.5
3	吡啶	1.14	乙酸铵 (NH ₄ OAc)	0.04	12 : 34 : 54	66.8	63	94.4
4	吡啶	1.23	NH ₄ OAc	0.04	12 : 36 : 52	67.3	61.4	91.2
4A	2-甲基吡啶	1.21	NH ₄ OAc	0.04	8 : 42 : 50	59.1	58.4	99
5	吡啶 (24 小时)	1.23	NH ₄ OAc	0.04	22 : 24 : 54	68.2	63.4	93.0
6	吡啶 (48 小时)	1.24	NH ₄ OAc	0.04	39 : 9 : 52	66.4	63.1	94.9
7	哌啶	1.22	NH ₄ OAc	0.04	99 : 0 : 1	39	34.6	88.7

[0206]

表2-辅助碱的变化

实施例	碱	碱的量 [mol]	辅助碱	辅助碱的量 [mol]	比例 A : B : C [norm-%]	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
8	吡啶	1.31	氨水溶液 (25 重量-%) (辅助碱 1)	0.05	8 : 38 : 54	63.7	65.8	103
9	吡啶	1.32	氨水溶液 (25 重量-%) (辅助碱 1) 和 2 小时后的 1,4-二氨基丁烷 (在步骤 b) 中加入的辅助碱 2)	0.15 0.01	49 : 7 : 44	72.0	57.1	79.33
10	吡啶 (6 小时)	1.14	哌啶 (辅助碱 1)	0.04	58 : 0 : 42	38.1	31.6	83.1
11	吡啶	1.14	吗啉 (辅助碱 1)	0.04	11 : 39 : 50	46.7	43.7	93.8
12	吡啶	1.32	乙二胺 (辅助碱 1)	0.05	59 : 1 : 40	72.2	61.7	85.6
13	吡啶	1.24	二亚氨基三胺 (辅助碱 1)	0.04	67 : 0 : 33	67.5	57.0	84.4
14	吡啶	1.27	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.01	55 : 3 : 42	64.7	56.3	87.0
15	吡啶	1.27	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.04	68 : 0 : 32	70.6	51.8	73.3
15A	2-甲基吡啶	1.29	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.04	63 : 0 : 37	59.5	43.7	73.4
16	吡啶	1.31	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.04	70 : 0 : 30	63.8	58.4	91.6
17	吡啶 (6 小时)	1.31	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.04	70 : 0 : 30	68.7	52.8	76.9
18	吡啶	1.32	1,4-二氨基丁烷 (辅助碱 1)	0.04	68 : 0 : 32	68.5	54.3	79.3
19	吡啶	1.32	NH ₄ OAc (辅助碱 1) 和 2 小时后的 1,4-二氨基丁烷 (在步骤 b) 中加入的辅助碱 2)	0.04 0.01	37 : 16 : 47	69.7	58.1	83.4

[0207]

表7

实施例	辅助碱 DAB 的量 [mol/mol EH]	残留溶剂 (甲苯/吡啶) [重量-%]	异构化温度 [°C]	比例 A : B : C [norm-%]	转化率 [%]	产率 [%]	选择率 [%]
33	0.01	<5	143	75 : 0 : 25	86.7	77.2	89.0
34	0.01	<5	168	91 : 0 : 9	87.1	70.6	81.1
35	0.02	<5	143	91 : 0 : 9	91.2	71.8	78.7
36	0.01	40	132	61 : 0 : 39	84.3	75.3	89.3
37	0.01	29	143	60 : 0 : 40	82.8	75.1	90.7
38	0.01	20	153	76 : 0 : 24	85.8	73.5	85.7
39	0.01	<5	168	91 : 0 : 9	87.1	70.6	81.1

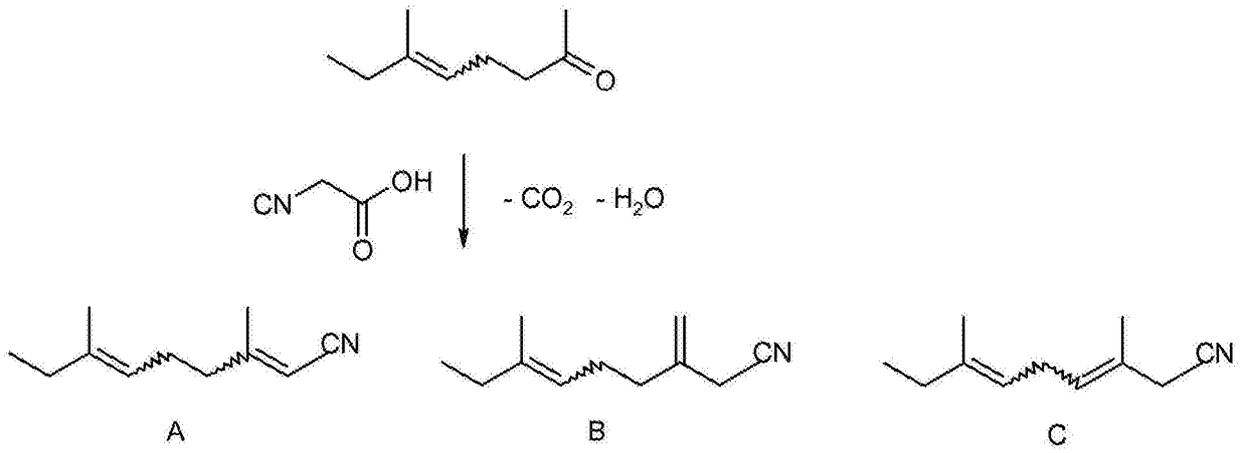


图1

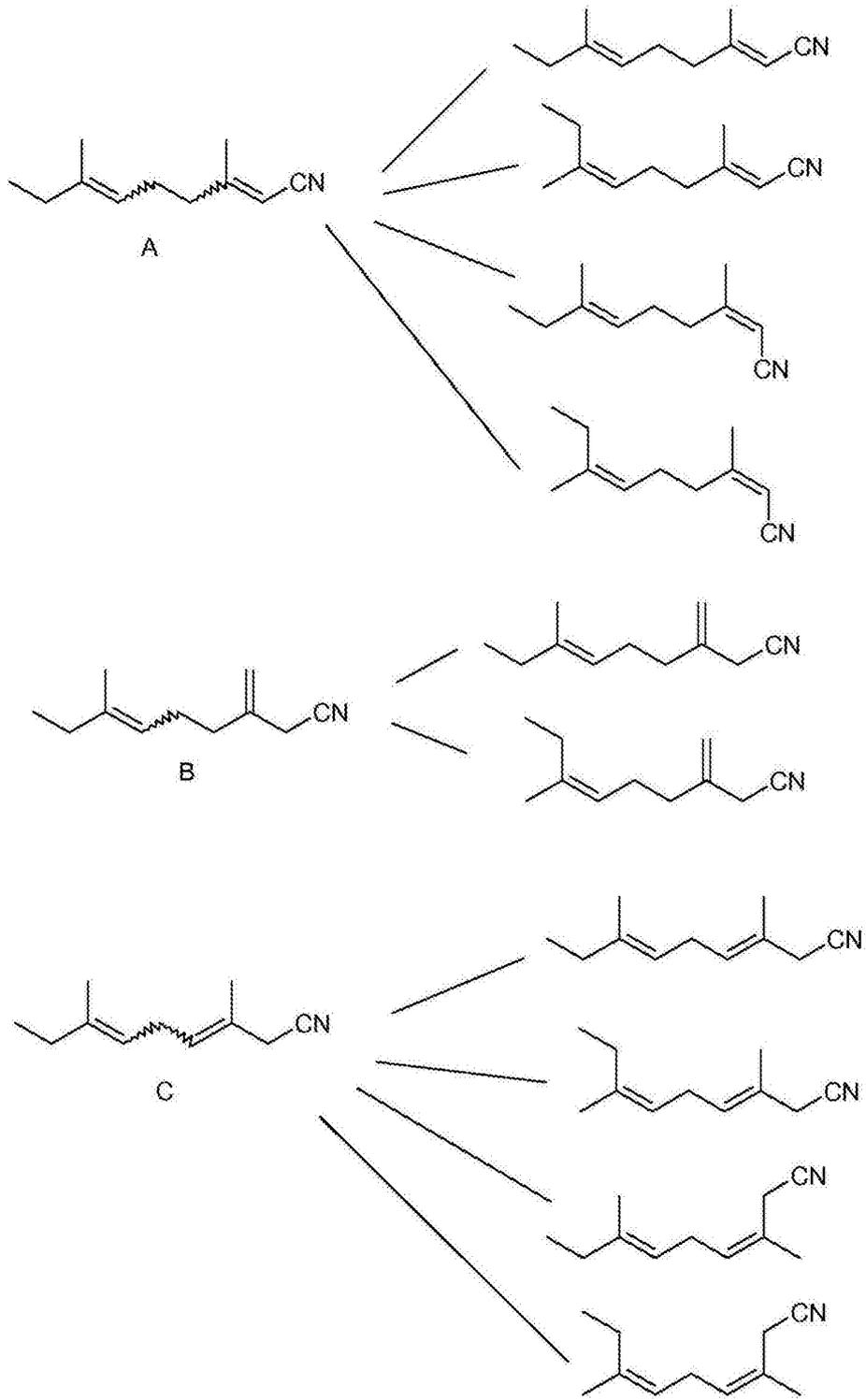


图2

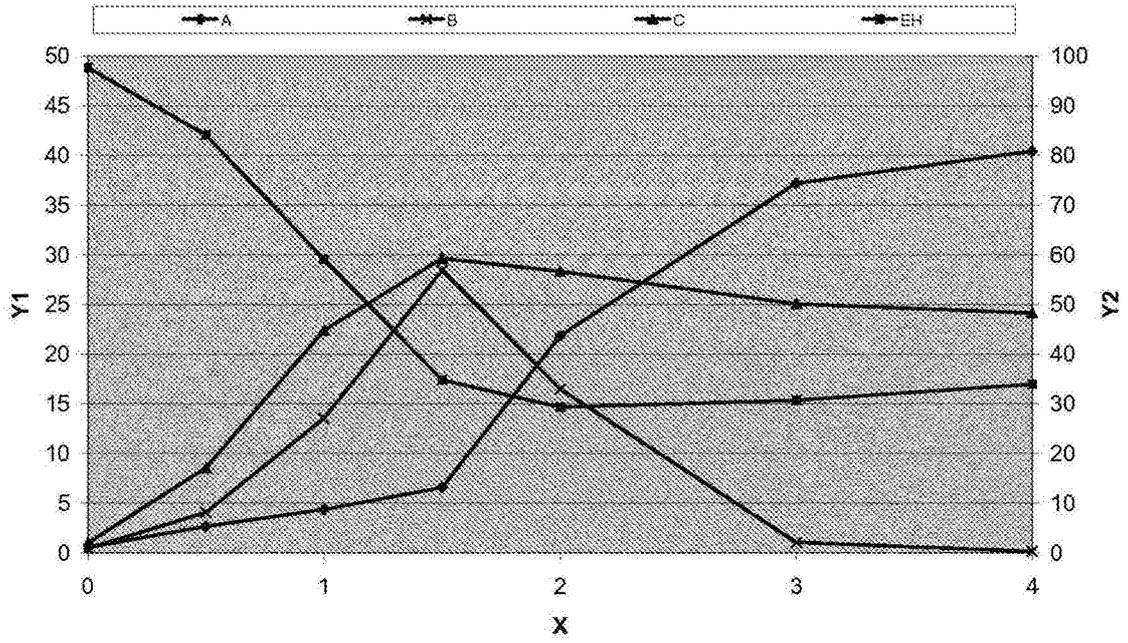


图3

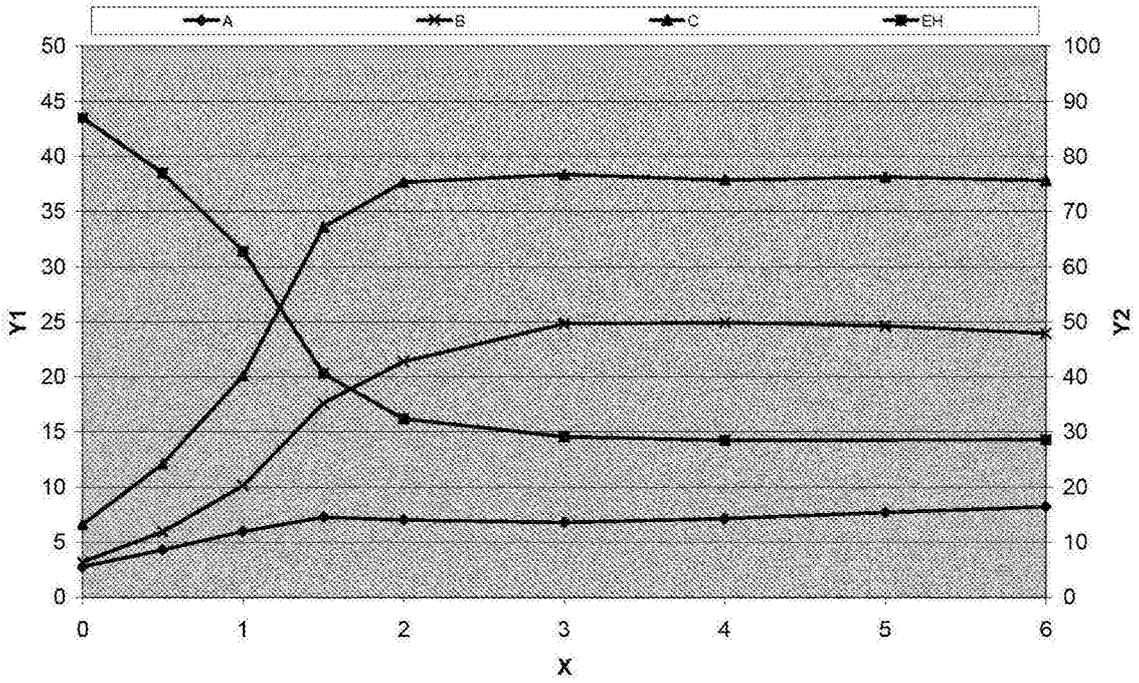


图4

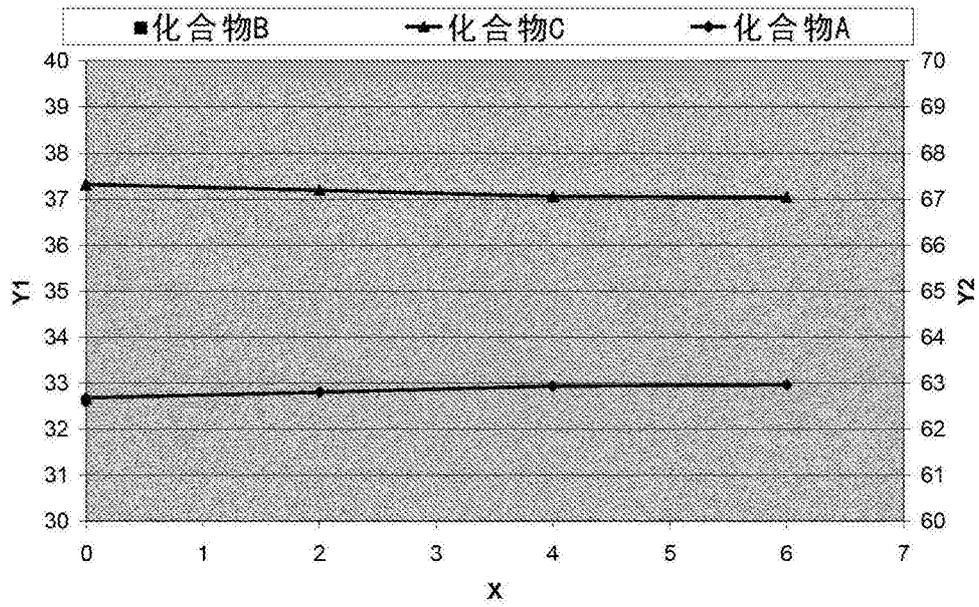


图5

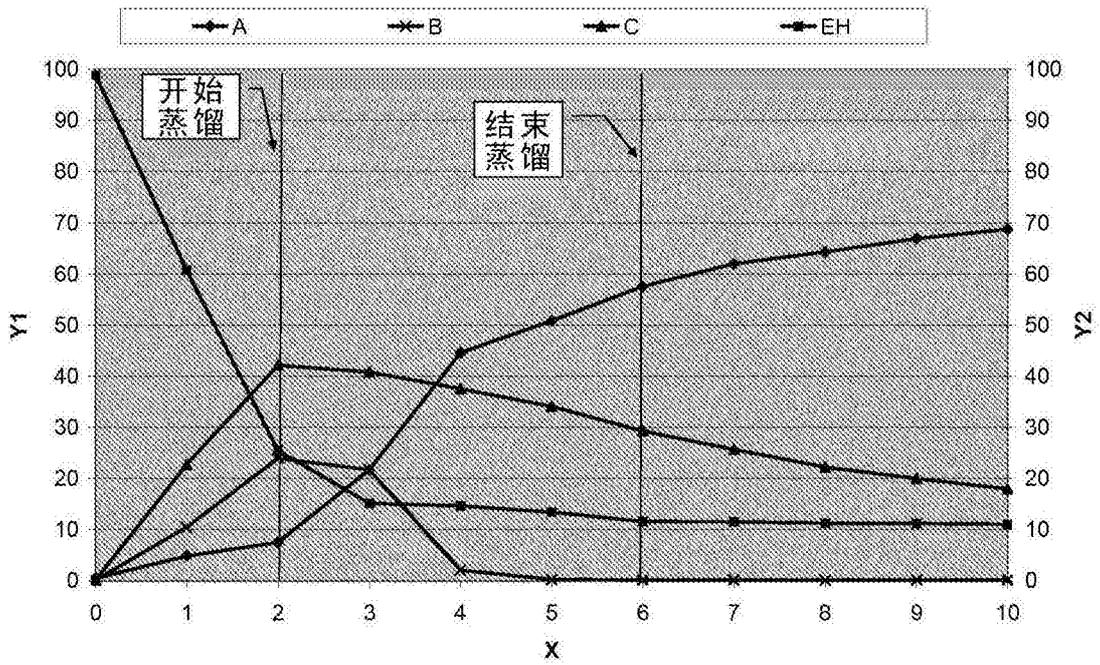


图6