

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 9/6571 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480019925.5

[43] 公开日 2006年8月23日

[11] 公开号 CN 1823079A

[22] 申请日 2004.7.8

[21] 申请号 200480019925.5

[30] 优先权

[32] 2003.7.21 [33] DE [31] 10333042.9

[86] 国际申请 PCT/EP2004/007468 2004.7.8

[87] 国际公布 WO2005/014604 德 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.11

[71] 申请人 科莱恩产品(德国)有限公司

地址 德国美因河畔法兰克福

[72] 发明人 M·魏纳 B·基施鲍姆

L·多伊彻 H·J·瓦格纳

H·赫斯尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 刘明海

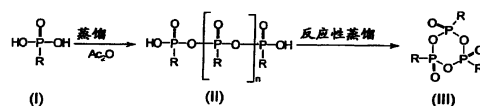
权利要求书2页 说明书9页

[54] 发明名称

环状磷酸酐的制备方法

[57] 摘要

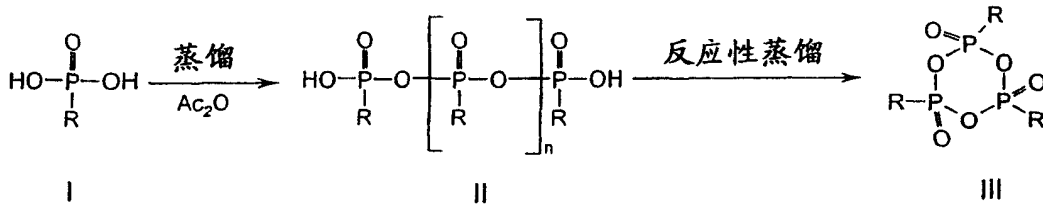
本发明公开了一种制备式(III)的环状磷酸酐的方法,其通过如下步骤进行:a)使式(I)的磷酸衍生物在30-150°C的温度下与乙酸酐反应,同时通过蒸馏分离除去由乙酸和乙酸酐组成的混合物,b)然后反应性蒸馏在步骤a)中获得的式(II)的低聚磷酸酐,并使其转化成相应的式(III)的环状三聚磷酸酐,其中n表示0-300的整数,且R表示烯丙基、芳基、或开链、环状或支链的C₁-C₈烷基、芳氧基、烯丙氧基或含有开链、环状或支链的C₁-C₈烷基的烷氧基。优选地,将在步骤b)中形成的环状三聚磷酸酐立即溶于对它呈惰性的有机溶剂中。



1、一种制备式(III)的环状磷酸酐的方法，其通过如下步骤进行：

a) 在 30℃-150℃ 的温度下，将式(I)的磷酸衍生物与乙酸酐进行反应，并同时蒸馏除去由乙酸和乙酸酐组成的混合物，

b) 随后，反应性蒸馏在步骤 a) 中获得的式(II)的低聚磷酸酐，并使其转化成相应的式(III)的环状三聚磷酸酐



其中，

n 为 0-300 的整数，和

R 为烯丙基、芳基或开链、环状的或支链的 C_1-C_8 烷基、芳氧基、烯丙氧基或含有开链、环状的或支链的 C_1-C_8 烷基的烷氧基。

2、权利要求 1 的方法，其特征在于，将在步骤 b) 中形成的环状三聚磷酸酐立即溶于对其呈惰性的有机溶剂中。

3、权利要求 1 和/或 2 的方法，其特征在于，乙酸酐与式(I)的磷酸的比例为 20:1-1:1。

4、权利要求 1 至 3 中至少一项的方法，其特征在于，步骤 b) 中的反应性蒸馏在 100-450℃ 的温度(反应器内部温度)下和在 100-380℃ 的柱顶温度下进行。

5、权利要求 1 至 4 中至少一项的方法，其特征在于：

a) 在乙酸和未转化的乙酸酐的蒸馏中的压力为 1 毫巴-1000 毫巴，和

b) 在式(II)的低聚磷酸酐生成式(III)的环状磷酸酐的反应性蒸馏中的压力为 0.001 毫巴-500 毫巴。

6、权利要求 1 至 5 中至少一项的方法，其特征在于该方法是连续进行的。

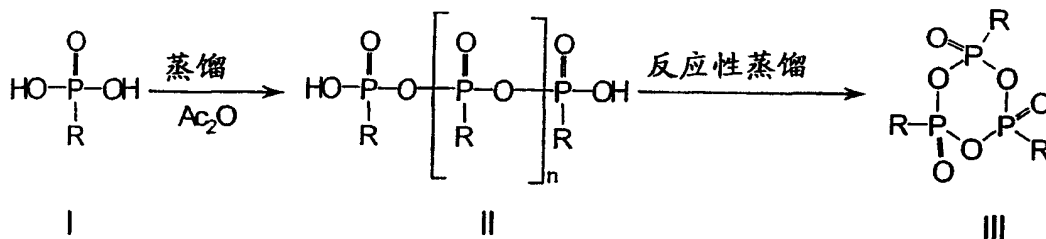
7、权利要求 1 至 6 中至少一项的方法，其特征在于，在反应性蒸馏后，将所得的式 (III) 的环状三聚磷酸酐溶解于有机溶剂中，其中溶剂与磷酸酐的混合比为 10:1-1:10。

8、权利要求 1 至 7 中至少一项的方法，其特征在于，有机溶剂为轻石油、环丁砜、DMSO、HMPT、NMP、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺、乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、THF、二噁烷、乙腈、环丁砜、DMSO、HMPT、NMP 或它们的混合物。

9、通过权利要求 1 至 7 中至少一项的方法获得的式 (III) 的环状磷酸酐用于缩合反应、酰化和杂环制备的用途。

环状磷酸酐的制备方法

本发明涉及一种已知的 2, 4, 6-取代的 1, 3, 5, 2, 4, 6-三氧杂三磷杂环己烷(triphosphinan)-2, 4, 6-三氧化物(III)的改进的制备方法, 这由式(I)的母体磷酸经由它们的式(II)的开链类似物, 通过蒸馏而制备。

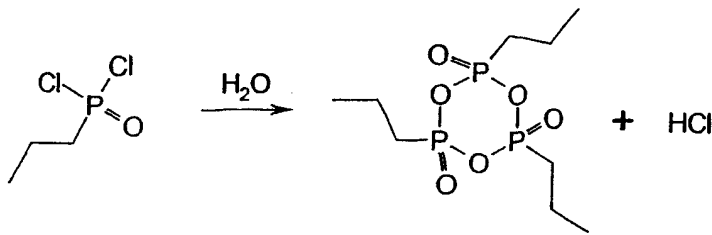


通过与适当助剂(EP-B-0 527 442)的缩合而制备式(II)的低聚磷酸酐(OPA)的方法和这些 OPA 用于形成酰胺键的用途(DE-A-38 39 379)是已知的。然而, 在此为了联结酰胺键, 根据现有技术, 必须使用过量的 OPA, 因为在根据 EP 0 527 442 制备的产品中, 制备了链长为 $\text{P}_{20}-\text{P}_{200}$ 的磷酸酐, 并因此不能精确知道该 OPA 的组成。由此引起的成本可以由通过式(III)的环状丙磷酸酐(CPA)加以避免, 该 CPA 是根据本发明的方法制备的。

磷酸由微生物典型地降解成磷酸盐, 这是生态学上有问题的(富营养化)。使用环状磷酸酐(CPA)可以避免此问题, 其因为它是化学计量使用的, 所以可以降低用量。与 EP-A-0 527 442 和 EP-A-3 839 379 中所述的已知制备方法和应用相比, 通过式(III)的化合物的制备和使用可以获得进一步的优点。

针对性的 CPA 制备方法在实验室中已经成功实现(H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 133[129])。这里已提到了 CPA 蒸馏的可行性, 但是, 它是已作为粗产物存在的 CPA

的附加的提纯蒸馏。而且，在此方法中，使用磷酰二氯来制备 CPA。



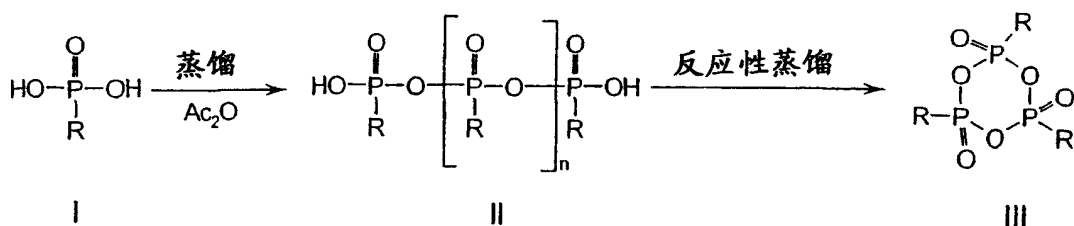
因为 HCl 的腐蚀性和毒性，在此制备方法中的形成的 HCl 在这种合成路线的工业应用中引起了很多问题。另外还有，该产物含有氯化物，其可能限制 CPA 的应用可能性。

考虑到上述已知方法的缺陷，其中产物混合物以不确定的组成获得，导致出现大量废料，形成有腐蚀性和毒性的气体或产物含有氯化物，从而需要提供一种没有所有上述缺陷的改进的方法。

该目的通过一种制备式 (III) 的环状磷酸酐的方法来实现，其通过如下步骤进行：

a) 使式 (I) 的烷基磷酸在 30-150℃ 的温度下与乙酸酐反应，同时蒸馏分离除去由乙酸和乙酸酐形成的混合物，

b) 随后反应性蒸馏在步骤 a) 中获得的式 (II) 的低聚磷酸酐，并且使其转化成相应的式 (III) 的环状三聚磷酸酐，



c) 其中使形成的环状三聚磷酸酐优选立即溶于对它呈惰性的有机溶剂中。

其中，

n 为 0-300 的整数，和

R 为 H、氟、氯、溴、碘、烯丙基、芳基或开链或支链的 C₁-C₈ 烷基、芳氧基、烯丙氧基，或含有开链或支链的 C₁-C₈ 烷基的烷氧基，硝

基、腈、羧基、含有开链或支链的 C_1-C_8 烷基的羧酸酯，酰胺基或含有开链或支链的 C_1-C_8 烷基的烷基酰胺基。

在根据本发明的方法中，在步骤 a) 中获得的式 (II) 的 OPA，通过反应性蒸馏直接转化为式 (III) 的 CPA，并且立即地在获得后，将其溶于适当的溶剂中。以此方式，可以避免 CPA 的立即聚合而重新形成低聚磷酸酐。

适合的溶剂是指那些不会与磷酸酐反应的那些溶剂，其中尤其是指非质子的有机溶剂。

合适的溶剂为不与式 (III) 的 CPA 发生反应的所有非质子有机溶剂，其中优选轻石油、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺、乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、THF、二噁烷、乙腈、环丁砜、DMSO、HMPT、NMP 或它们的混合物，特别优选二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺、二异丙基醚、叔丁基甲醚、THF、二噁烷、乙腈或它们的混合物，非常特别优选二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、叔丁基甲醚、THF、二噁烷、乙腈或它们的混合物。在反应性蒸馏期间，在减压下完全蒸馏除去乙酸和未转化的乙酸酐后，在 0.001 毫巴-500 毫巴的真空下和在 100℃-450℃ 的温度下，使存在的式 (II) 的 OPA (类似于 EP-B-0 527 442 的制备方法) 离解，从而获得纯的式 (III) 的 CPA。

根据本发明的方法特别具有的特征为：与迄今已知的方法相比，仅需要低水平的设备复杂性，因为式 (II) 的 OPA 的制备和用于制备式 (III) 的 CPA 的反应性蒸馏可以在相同反应器中进行。视为非常令人惊奇的是，通过反应性蒸馏成功实现了生成环状化合物 (III)。通过蒸馏中所选的条件可获得纯的所希望的 CPA；而没有发生再低聚反应。

如上所述，在式 (I)、(II) 和 (III) 中适合的 R 基为烯丙基、芳基

或开链、环状或支链的 C_1-C_8 烃基、芳氧基、烯丙氧基或含有开链、环状或支链的 C_1-C_8 烃基的烷氧基。特别适合的基团为那些基团，其中 R = 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、异丁基、戊基、己基；非常特别合适的为乙基、丙基和丁基。

乙酸酐与式 (I) 的磷酸的比例可根据需要选择，但是不应过小，并优选 20:1-1:1，特别优选 10:1-1:1，和非常特别优选 5:1 至 1:1。

在根据本发明的方法中，反应和蒸馏分两步进行，并由下述步骤组成：

a) 式 (I) 磷酸的缩合生成式 (II) 的 OPA，与此同时在 30°C - 150°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 30°C - 130°C 的温度 (柱顶温度) 下，蒸馏乙酸和未转化的乙酸酐，但优选在 50°C - 130°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 35°C - 100°C 的温度 (柱顶温度) 下，非常特别优选在 70°C - 110°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 40°C - 70°C 的温度 (柱顶温度) 下进行，和

b) 式 (II) 的 OPA 的反应性蒸馏生成式 (III) 的 CPA，其在 100°C - 450°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 100°C - 380°C 的温度 (柱顶温度) 下进行，但优选在 150°C - 400°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 150°C - 350°C 的温度 (柱顶温度) 下，特别优选在 200°C - 350°C 的温度 (反应器内部温度) 下或在 200°C - 300°C 的温度 (柱顶温度) 下进行。

根据本发明的方法，其中：

a) 在乙酸和未转化乙酸酐的蒸馏中的压力为 1 毫巴-1000 毫巴，优选为 10 毫巴-500 毫巴，特别优选为 50 毫巴-200 毫巴，和

b) 在将式 (II) 的 OPA 反应性蒸馏生成式 (III) 的 CPA 中的压力为 0.001 毫巴 -500 毫巴，优选为 0.005 毫巴-100 毫巴，特别优选 0.01 毫巴-50 毫巴。

蒸馏可在任意时间内完成，但经常地：

a) 乙酸和乙酸酐的蒸馏在 100h 内，优选在 80h 内，特别优选在 60h 内发生，和

b) 式 (II) 的 OPA 转化为式 (III) 的 CPA 的反应性蒸馏在 120h 内，

优选 90h 内，特别优选 60h 内发生。

通常观察到，蒸馏和反应性蒸馏能够以小规模地在相对短的时间内进行，而在转换为例如中试规模后，该反应时间会增加。

在蒸馏后，将所得式 (III) 的 CPA 立即溶于有机溶剂中，在此溶剂和 CPA 之间混合比可根据需要任意选择，但由于化合物的粘度，不应选择过低的水平，和优选 10:1-1:10，特别优选 5:1-1:5，非常特别优选 2:1-1:2。在优选的实施方式中，为了防止聚合和重新生成成为类似的低聚物，而直接将 CPA 冷凝物收集在惰性有机溶剂中。

如此制备的由式 (III) 的 CPA 和所选溶剂或溶剂混合物形成的溶液可直接用于缩合反应，诸如酰胺联结物 (M. Feigel 等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 486 [466]) 和酯联结物 (F.-P. Montforts 等人, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1681-1687)、酰化产物 (DE 100 63 493) 和用于杂环的制备 (WO 99/37620)。特别地，根据本发明的方法具有相对现有技术的优点，即由不同式 (II) 的低聚物形成具有确定摩尔质量的式 (III) 的化合物，其因此能以化学计量的量使用。这增加了这些磷酸酐在化学方法中应用的经济性，例如应用在羧酸与醇或胺的缩合反应中。由浆状化合物在有机溶剂中的溶解可以使其特别易于处理，并且它还能以这种形式令人惊奇地直接用于多种反应中。用如此获得的溶液可特别地联结酰胺键，而且可以加入限定量和节约量的偶合试剂。

下面的实施例和对比例用于说明本发明的主题，而非旨在将本发明限制到这些实施例。

实施例:

实施例 1: 2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物的合成

在带有搅拌器、塞子、内部温度计和蒸馏柱的玻璃烧瓶内，在氩气气氛下，将 33.0g 丙磷酸 (0.27 mol) 溶于 189.3g 乙酸酐 (1.85 mol)

并加热回流 2h。随后，将乙酸和乙酸酐的混合物在 100 毫巴下蒸馏除去。将外部温度增加到 350℃，并提高真空到 0.1 毫巴。在 280℃ 的柱顶温度下，产生 22.9g 无色的、浆状的 2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(收率 80%)。

将如此获得的 CPA 溶解在 22.9g 二氯甲烷中，并且可以这种形式用于其它合成。

实施例 2: 2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物的合成

在带有搅拌器、塞子、内部温度计和蒸馏柱的玻璃烧瓶内，在氩气气氛下，将 33.0g 丙磷酸(0.27 mol)溶于 189.3g 乙酸酐(1.85 mol)并加热回流 2h。随后，将乙酸和乙酸酐的混合物在 100 毫巴下蒸馏除去。将外部温度增加到 350℃，并提高真空到 0.1 毫巴。在 280℃ 的柱顶温度下，产生 22.9g 无色的、浆状的 2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(收率 80%)。

将如此获得的 CPA 溶解在 22.9g 二甲基甲酰胺中，并且可以这种形式用于其它合成。

实施例 3: 2,4,6-三乙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物的合成

在带有搅拌器、塞子、内部温度计和蒸馏柱的玻璃烧瓶内，在氩气下，将 40.2g 乙磷酸(0.37 mol)溶于 204.9g 乙酸酐(2.01 mol)并加热回流 2h。随后，将乙酸和乙酸酐的混合物在 100 毫巴下蒸馏除去。将外部温度增加到 350℃，并提高真空到 0.1 毫巴。在 295℃ 的柱顶温度下，产生 20.2g 无色的、浆状的 2,4,6-三乙基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(收率 66%)。

实施例 4: 2,4,6-三己基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物的合成

在带有搅拌器、塞子、内部温度计和蒸馏柱的玻璃烧瓶内，在氩气下，将 44.8g 己膦酸(0.27 mol)溶于 189.3g 乙酸酐(1.85 mol)并加热回流 2h。随后，将乙酸和乙酸酐的混合物在 100 毫巴下蒸馏除去。将外部温度增加到 350℃，并提高真空到 0.1 毫巴。在 240℃的柱顶温度下，产生 30.0g 无色的、浆状的 2,4,6-三己基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(收率 75%)。

将如此获得的 CPA 溶解在 30g 二氯甲烷中，并且可以这种形式用于其它合成。

实施例 5: 2,4,6-三环己基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物的合成

在带有搅拌器、塞子、内部温度计和蒸馏柱的玻璃烧瓶内，在氩气下，将 44.3g 环己基膦酸(0.27 mol)溶于 189.3g 乙酸酐(1.85 mol)并加热回流 2h。随后，将乙酸和乙酸酐的混合物在 100 毫巴下蒸馏除去。将外部温度增加到 350℃，并提高真空到 0.1 毫巴。在 260℃的柱顶温度下，产生 27.6g 无色的、浆状的 2,4,6-三环己基-[1,3,5,2,4,6]-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(收率 70%)。

将如此获得的 CPA 溶解在 27.6g 二氯甲烷中，并且可以这种形式用于其它合成。

实施例 6: N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-丙氨酸甲酯的合成

将 0.1g L-丙氨酸甲酯盐酸盐(0.7mmol)、0.2g N-乙酰基-L-苯基丙氨酸(1mmol)和 0.55ml N-甲基吗啉(5mmol)溶解于 50ml 的二氯甲烷中，并冷却至-10℃。缓慢加入 0.5g 得自实施例 1 的 CPA(CH_2Cl_2 中 50%; 0.8mmol)，并在冷却条件下搅拌该混合物 3h，以及在室温下搅拌 72 小时。将该溶液通过蒸发浓缩并用乙酸酯和 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 、饱和 NaCl 和蒸馏水萃取。将有机相经硫酸镁干燥，过滤出并经蒸发浓缩。产生 0.18g 白色 N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-丙氨酸甲

酯 (88%)。

实施例 7: N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

将 0.38g L-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐 (1.8mmol)、0.37g N-乙酰基-L-苯基丙氨酸 (1.7mmol) 和 1.6ml N-甲基吗啉 (14.6mmol) 溶解于 30ml 的二甲基乙酰胺中, 并冷却至 0℃。这时加入 1.2ml 得自实施例 2 的 CPA (二甲基甲酰胺中 50%, 1.9mmol)。在 0℃ 下再搅拌该混合物 1h, 以及在室温下搅拌 12 小时。将该溶液通过蒸发浓缩并用乙酸酯和 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 和蒸馏水萃取。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤出并经蒸发浓缩。产生 0.53g 白色 N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯 (84%)。

对比例 8: N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯的合成, 其中使用与实施例 5 中相同量的 OPA

将 0.38g L-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐 (1.8 mmol)、0.37g N-乙酰基-L-苯基丙氨酸 (1.7 mmol) 与 1.6 ml N-甲基吗啉 (14.6mmol) 溶解于 30ml 的二甲基乙酰胺中, 并冷却至 0℃。这时加入 1.2ml 如 EP 0 527 442, 实施例 1 中所述制备的 OPA (二甲基甲酰胺中 50%, 由于组成未知, 摩尔数据也不可得)。在 0℃ 下再搅拌该混合物 1h, 以及在室温下搅拌 12 小时。将该溶液通过蒸发浓缩并用乙酸酯和 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 和蒸馏水萃取。有机相经硫酸镁干燥, 过滤出并经蒸发浓缩。产生 0.14g 白色 N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯 (22%)。

对比例 9: N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯的合成, 其中使用与实施例 5 相比增加量的 OPA

将 0.38g L-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐 (1.8 mmol)、0.37g N-乙酰基-L-苯基丙氨酸 (1.7 mmol) 和 5.0 ml N-甲基吗啉 (45.5mmol) 溶解于 30ml 的二甲基乙酰胺中, 并冷却至 0℃。这时加入 5ml 如 EP 0 527 442,

实施例 1 中所述制备的 OPA (二甲基甲酰胺中 50%，由于组成未知，摩尔数据也不可得)。在 0℃ 下再搅拌该混合物 1h，以及在室温下搅拌 12 小时。将该溶液通过蒸发浓缩并用乙酸酯和 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 和蒸馏水萃取。将有机相经硫酸镁干燥，过滤出并经蒸发浓缩。产生 0.55g 白色 N-乙酰基-L-苯基丙氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯 (87%)。