

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480007812.3

[51] Int. Cl.

A01N 43/36 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月26日

[11] 公开号 CN 1764376A

[22] 申请日 2004.3.23

[21] 申请号 200480007812.3

[30] 优先权

[32] 2003.3.24 [33] US [31] 10/396,050

[86] 国际申请 PCT/US2004/009000 2004.3.23

[87] 国际公布 WO2004/084633 英 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.22

[71] 申请人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 L·E·曼泽尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 段晓玲

权利要求书6页 说明书21页

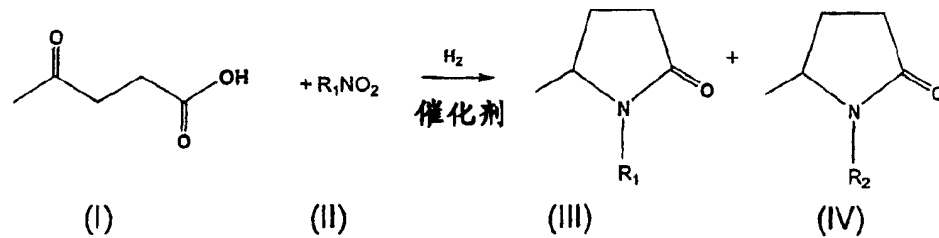
[54] 发明名称

通过乙酰丙酸与硝基化合物的还原胺化生产5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮和5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮

[57] 摘要

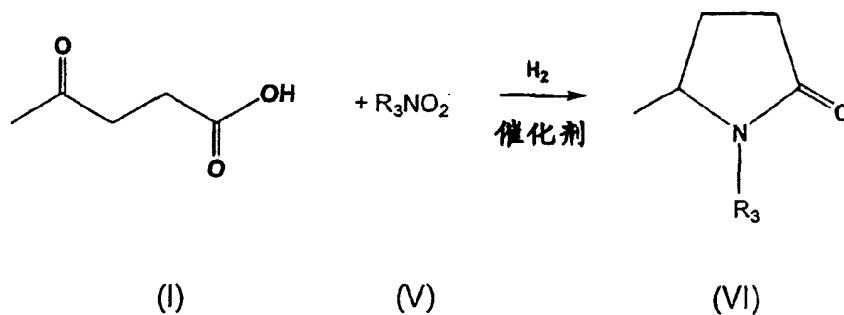
本发明涉及一种利用任选地有载体的金属催化剂,通过乙酰丙酸与硝基化合物的还原胺化,生产5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮、和5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮的方法。

1. 一种包含 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮 (III)、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮 (IV)、或其混合物的反应产物的制备方法, 该方法包含在氢气和一种催化剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种芳基硝基化合物 (II) 接触的步骤, 该催化剂任选地载带于一种催化剂载体上, 且任选地所述接触是在一种溶剂的存在下进行的:



- 式中 R₁ 是一种有 6 ~ 30 个碳的芳香族基团且 R₂ 是 R₁ 的全还原或部分还原衍生物。

2. 一种包含 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 的反应产物的制备方法, 该方法包含在氢气和一种催化剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触的步骤, 该催化剂任选地载带于一种催化剂载体上, 且任选地所述接触是在一种溶剂的存在下进行的;



式中 R₃ 是 C₁-C₃₀ 无取代或有取代烷基、C₁-C₃₀ 无取代或有取代链烯基、C₁-C₃₀ 无取代或有取代链炔基、C₃-C₃₀ 无取代或有取代环烷基、或者含有至少一个杂原子的 C₃-C₃₀ 无取代或有取代环烷基。

3. 权利要求 1 或 2 记载的方法, 其中, 该催化剂选自由镍、铜、

钴、铁、铈、钨、铼、铱、钨、铂、钨、至少一种 Raney 金属组成的一组中的金属；其化合物；及其组合。

4. 权利要求 3 记载的方法，其中，该催化剂是被载带的从而形成一种有载体的金属催化剂，且该有载体的金属催化剂中该金属的含量是 0.1wt% ~ 20wt%。

5. 权利要求 1 或 2 记载的方法，其中，该催化剂载体选自下列组成的一组：炭、氧化铝、二氧化硅、二氧化硅-氧化铝、二氧化硅-氧化钛、氧化钛、氧化钛-氧化铝、硫酸钡、碳酸钙、碳酸铈、其化合物、及其组合。

6. 权利要求 5 记载的方法，其中，该炭有某一灰分含量，该灰分含量小于该催化剂载体的 5wt%，且任选地其中该炭的表面积大于 200m²/g。

7. 权利要求 3 记载的方法，其中，该方法任选地是在一种促进剂的存在下进行的。

8. 权利要求 1 记载的方法，其中 R₁ 是一种有 6 ~ 12 个碳的芳香族基团，且其中 R₂ 是一种有 6 ~ 12 个碳的环烷基。

9. 权利要求 2 记载的方法，其中 R₃ 是一种有 1 ~ 12 个碳的烷基。

10. 权利要求 1 或 2 记载的方法，其中，反应开始时 R₁NO₂ 或 R₃NO₂ 所代表的化合物和式 (I) 所代表的化合物的摩尔比为 0.01/1 ~ 100/1。

11. 权利要求 10 记载的方法，其中，该反应是在 25℃ ~ 300℃ 的温度进行的。

12. 权利要求 10 记载的方法，其中，该反应是在 0.3MPa ~ 20MPa 的氢气压力进行的。

13. 权利要求 4 记载的方法，其中，有载体的金属催化剂选自下列组成的一组：钨/炭、钨/碳酸钙、钨/碳酸钡、钨/氧化铝、钨/氧化钛、钨/炭、钨/氧化铝、钨/二氧化硅、铱/二氧化硅、铱/炭、铱/氧化铝、铱/炭、铱/二氧化硅、铱/氧化铝、铱/二氧化硅、铱/炭、铱/二氧化硅、铱/氧化铝、钨/炭、钨/氧化铝和钨/二氧化硅。

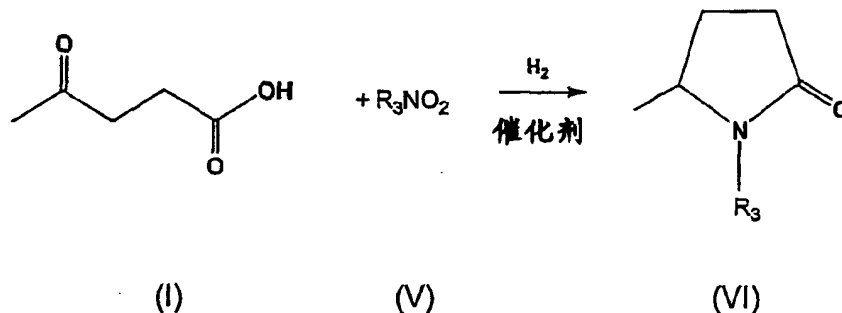
14. 权利要求 1 或 2 记载的方法，其中，该溶剂选自下列组成的一组：水，醇类，醚类，式 (II) 或式 (V) 的硝基化合物，吡咯烷酮，

以及分别为权利要求 1 或 2 的反应产物。

15. 权利要求 2 记载的方法，其中 R_3 是一种有 1~12 个碳的烷基或一种有 6~12 个碳的环烷基，其中该催化剂是被载带的且该有载体的催化剂是钨/炭或钨/氧化钛，且其中该反应的温度是 $75^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 且该反应的压力是 $1.3\text{MPa} \sim 7.6\text{MPa}$ 。

16. 一种药物组合物的制备方法，该方法包含下列步骤：

- i) 用一种包含以下步骤的方法制备 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI)：在氢气和一种任选地被载带的金属催化剂的存在下、且任选地在一种溶剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触；

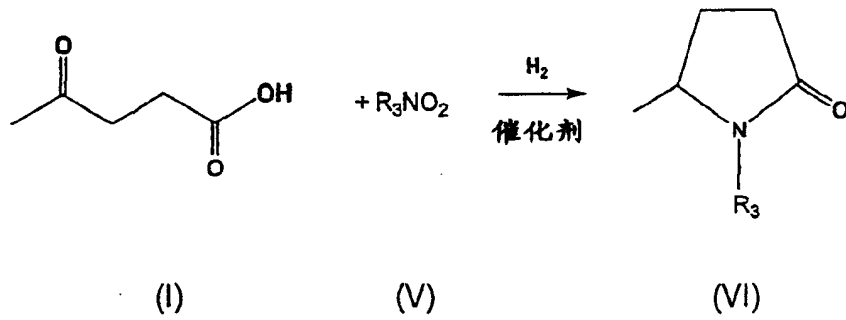


- 式中 R_3 是 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基；和

ii) 使 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 与至少一种药物治疗剂接触。

17. 一种农用化学品组合物的制备方法，该方法包含下列步骤：

- i) 用一种包含以下步骤的方法制备 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI)：在氢气和一种任选地被载带的金属催化剂的存在下、且任选地在一种溶剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触；

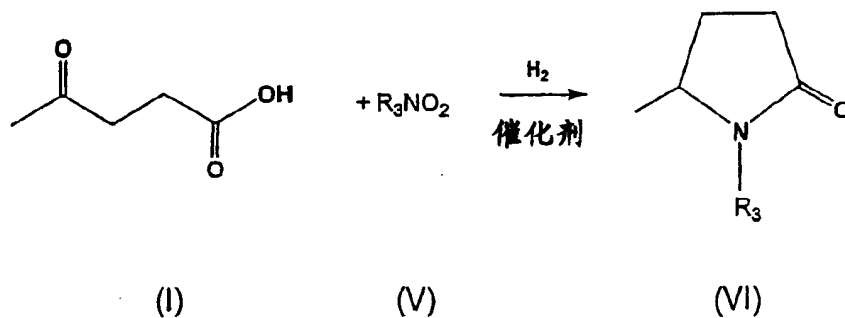


式中 R_3 是 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基；和

- 5 ii) 使 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 与至少一种农用化学有效药剂接触。

18. 一种清洁组合物的制备方法，该方法包含下列步骤：

- i) 用一种包含以下步骤的方法制备 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI)：在氢气和一种任选地被载带的金属催化剂的存在下、且任选地在一种溶剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触；
- 10



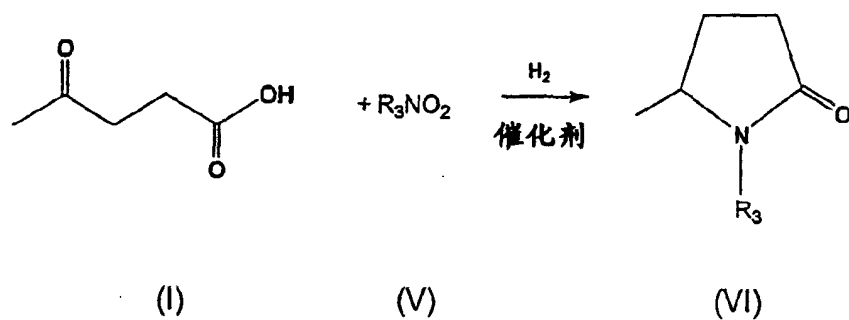
15 式中 R_3 是 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代链炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 无取代或有取代环烷基；和

- ii) 使 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 与一种选自下列组成的一组化合物接触：阴离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂、阳

离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂、二醇类、二醇醚类、脂肪族醇类、链烷醇胺类、吡咯烷酮类、水、及其混合物。

19. 一种喷墨用墨组合物的制备方法，该方法包含下列步骤：

- i) 用一种包含以下步骤的方法制备 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI)：
5 (VI)：在氢气和一种任选地被载带的金属催化剂的存在下、且任选地在一种溶剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触；

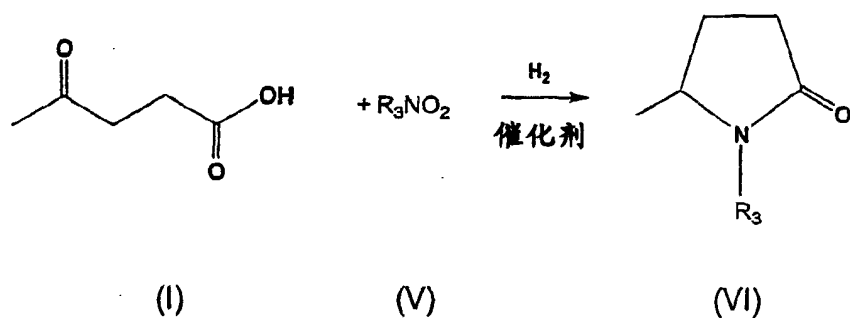


- 10 式中 R_3 是 C_1-C_{30} 无取代或有取代烷基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链烯基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链炔基、 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基；和

ii) 使 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 与至少一种着色剂接触。

20. 一种制冷剂或空调润滑剂的制备方法，该方法包含下列步骤：

- 15 i) 用一种包含以下步骤的方法制备 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI)：在氢气和一种任选地被载带的金属催化剂的存在下、且任选地在一种溶剂的存在下使乙酰丙酸 (I) 与一种烷基硝基化合物 (V) 接触；



式中 R_3 是 C_1-C_{30} 无取代或有取代烷基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链烯基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链炔基、 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基；和

ii) 使 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 与至少一种制冷剂接触。

5

通过乙酰丙酸与硝基化合物的还原胺化生产

5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮和 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮

5 技术领域

本发明涉及一种利用任选地有载体的金属催化剂，通过乙酰丙酸与硝基化合物的还原胺化，生产 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮、和 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮的方法。

10 背景技术

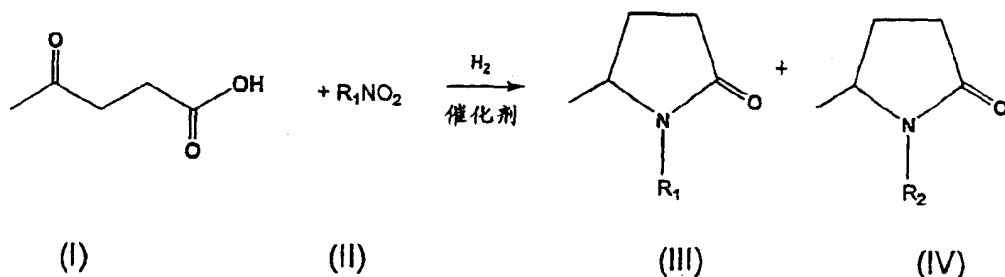
乙酰丙酸是己糖酸解的一种众所周知产物，而且可以从纤维素原料廉价地获得。因此，它是一种生产很多有用 5 碳化合物及其衍生物方面的有吸引力起始原料。例如，在很多工业应用包括电子工业（光致抗蚀剂反提剂）、工业清洁剂、油/气井维护、和纤维染色中，使用 N-环己基-2-吡咯烷酮作为一种溶剂或中间体。N-[2-羟基乙基]-2-吡咯烷酮可用于工业清洁、印刷墨、以及汽油和油添加剂。N-辛基-2-吡咯烷酮可用于，例如，农业产品的制造、作为洗涤剂 and 分散剂、用于工业和金属清洁剂、用于印刷墨、和用于纤维染色。

Emmert (Ber. d. deutschen chemischen Gesellschaft, 1907, 40: 912) 描述了一种通过乙酰丙酸和硝基苯的同时电解还原生产 5-甲基-1-苯基吡咯烷酮的方法。该反应在 90 安培-小时和 16°C ~ 33°C 的电流和温度等数量下分别进行 5 ~ 22.5 小时。这种方法是复杂的，而且只产生苯基衍生物。美国专利 No. 3, 337, 585 公开了一种利用乙酰丙酸和伯烷基胺、在 50°C ~ 350°C 的温度、在一氧化碳下、在 1.0-101MPa 的压力制备 5-甲基-1-烷基-2-吡咯烷酮的方法。另外的潜在伯胺包括亚烷基二胺、芳基胺和环烷基胺。没有使用含有 NO₂ 基团的化合物。美国专利 No. 3, 235, 562 描述了一种通过氧化羧酸化合物的还原胺化生产内酰胺的蒸气相法。可以使用挥发性烷基或芳基伯胺；不使用硝基化合物。Candeloro 和 Bowie (Aust. J. Chem., 1978, 31: 2031-2037) 描述了一种通过在氨气氛下使乙酸丙酸与苯胺反应生产 5-甲基-2, 3-二氧-1H-苯并氮杂革-2-酮和 5-(2-甲基-5-氧代-1-苯基吡咯烷-2-基)-4-氧代-N-苯基戊酰胺的方法。

芳基、烷基和环烷基吡咯烷酮的一种高效率、低成本生产方法会是有利的。

发明内容

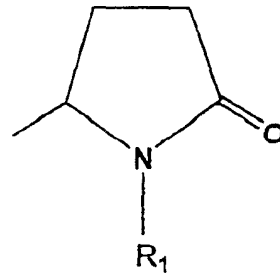
- 5 本发明是一种如以下更详细说明的、在催化剂的存在下使乙酰丙酸和硝基化合物转化成芳基、烷基和环烷基吡咯烷酮的新颖一步方法。具体地说，本发明涉及 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮 (III)、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮 (IV)、或其混合物的一种制备方法，包含在一种催化剂和氢气的存在下使化合物乙酰丙酸 (I) 与一种芳基硝
- 10 基化合物 (II) 接触的步骤：



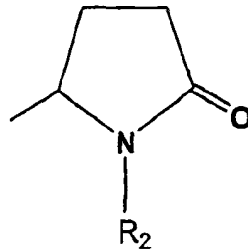
- 式中 R₁ 是一种有 6-30 个碳的芳香族基团，且 R₂ 是 R₁ 的一种全还原或部分还原衍生物，且其中 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮 (III)、5-甲
- 15 基-N-环烷基-2-吡咯烷酮 (IV)、或其混合物可以包含所生成产物总量的 100wt%，或其中还可以产生另外的产物。

本发明方法中可以使用的催化剂选自钨、钨、铈、铈、铈、铂、镍、钴、铜、铁、镍组成的一组中的金属；其化合物；及其组合。

- 20 本发明也涉及 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 的制备方法，包含在一种催化剂和氢气的存在下使乙酰丙酸 (I) 与烷基硝基化合物 (V) 接触的步骤：

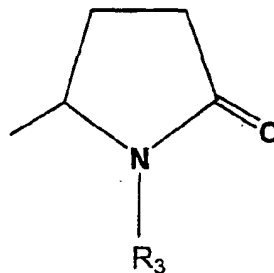


所谓“5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮”系指以下通式所示化合物，
式中 R_1 是一种有 6~30 碳的环烷基：



5

所谓“5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮”系指以下通式所示化合物，
式中 R_3 是 C_1-C_{30} 无取代或有取代烷基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链烯基、
 C_1-C_{30} 无取代或有取代链炔基、 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基、或含有
10 至少一个杂原子的 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基：



所谓“催化剂”系指一种能影响反应速度但不影响反应平衡而且
化学上不变地离开该过程的物质。

15 所谓“金属催化剂”系指一种包含至少一种金属、至少一种 Raney

金属、其化合物或其组合的催化剂。

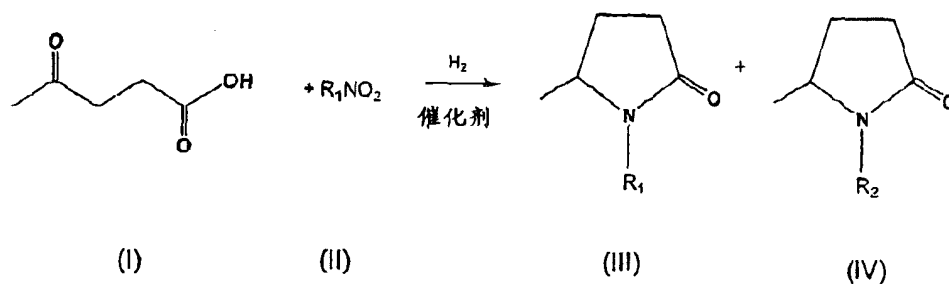
所谓“促进剂”系指为提高该催化剂的物理或化学功能而添加的化学元素周期表的一种元素。该促进剂也可以是为阻滞所不希望的副反应和/或影响反应速度而添加的。

- 5 所谓“金属促进剂”系指为提高催化剂的物理或化学功能而添加的一种金属化合物。该金属促进剂也可以是为阻滞所不希望的副反应和/或影响反应速度而添加的。

- 10 所谓芳基化合物的“全还原或部分还原衍生物”系指一种可以通过使该芳香环中的一个或多个不饱和键饱和或还原而从母体化合物衍生的化合物。不饱和化合物是含有一个或多个碳-碳双键或叁键的化合物。例如，苯基的全还原衍生物是环己基。

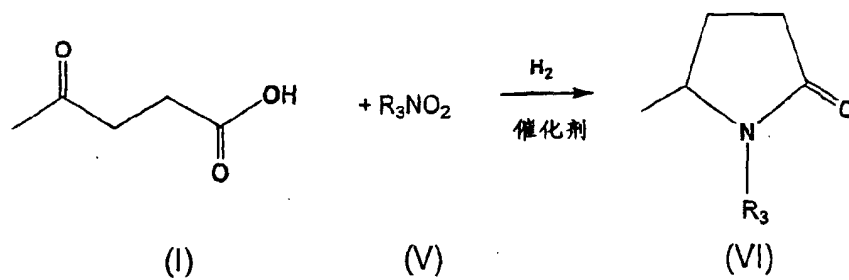
本发明涉及在一种催化剂和氢的存在下从乙酰丙酸 (I) 和芳基硝基化合物 (II) 之间的反应的 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮 (III)、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮 (IV) 或其混合物的合成：

15



- 20 式中 R_1 是一种有 6~30 个碳的芳香族基团， R_2 是 R_1 的一种全还原或部分还原衍生物，且其中 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮 (III)、5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮 (IV) 或其混合物可以包含所生成产物总量的 100wt%，或其中还可以产生另外的产物。

此外，本发明涉及在一种催化剂和氢的存在下从乙酰丙酸 (I) 和烷基硝基化合物 (II) 之间的反应的 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 的合成：



式中 R_3 是一种有 1~30 个碳的烷基，且 R_3 可以是 C_1-C_{30} 无取代或有取代烷基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链烯基、 C_1-C_{30} 无取代或有取代链炔基、 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基、或含有至少一个杂原子的 C_3-C_{30} 无取代或有取代环烷基，且其中 5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮 (VI) 可以包含所生成产物总量的 100wt%，或其中还可以产生另外的产物。

为了进行该胺化反应，本发明的方法中可以存在有或无载体的催化剂。任选地可以使用一种促进剂来帮助反应。该促进剂可以是一种金属。

本发明的方法可以以间歇、序列间歇（即一系列间歇反应器）或连续方式用连续法惯常采用的任何一种设备（见，例如，H. S. Fogler, Elementary Chemical Reaction Engineering, Prentice-Hall, Inc., 美国新泽西州）进行。作为反应产物生成的缩合水可以用惯常为这样的分离所采用的分离方法例如蒸馏去除。

式 (II)、(III) 和 (IV) 中 R_1 和 R_2 所代表的芳基和环烷基较好有 6~30 个碳。更好，式 (II)、(III) 和 (IV) 中 R_1 和 R_2 所代表的芳基和环烷基有 6~12 个碳。式 (II) 的较好实施方案的一个实例是硝基苯；因此，式 (III) 和 (IV) 会分别是 5-甲基-N-苯基-2-吡咯烷酮和 5-甲基-N-环己基-2-吡咯烷酮。式 (V) 和 (VI) 中 R_3 所代表的无取代或有取代烷基或环烷基较好有 1~30 个碳。更好，式 (V) 和 (VI) 中 R_3 所代表的无取代或有取代烷基或环烷基有 1~12 个碳。

在本发明的方法中，在反应开始时，硝基化合物与乙酰丙酸或其盐的摩尔比为约 0.01/1~约 100/1 是较好的。在反应开始时，摩尔比为约 0.3/1~约 5/1 是进一步较好的。

本发明方法的温度范围较好的是约 25℃~300℃。进一步较好的是温度范围为约 75℃~约 200℃。

铂、钯；其化合物；及其组合。Raney 催化剂这一名称并不意味着指该材料的任何一种特定来源。

也可以将促进剂金属添加到该基础 Raney 金属中，以影响该 Raney 催化剂的选择性和/或活性。Raney 催化剂的促进剂金属可以选自化学元素周期表第 IIIA 族 - 第 VIIIA 族、第 IB 族和第 IIB 族的过渡金属。促进剂金属的实例包括铬、钼、铂、铑、钨、钽和钇，典型地是金属总量的约 2wt%。

这里可用的催化剂载体可以是任何一种固态惰性物质，包括但不限于氧化物例如二氧化硅、氧化铝和氧化钛；硫酸钡；碳酸钙和炭。该催化剂载体可以呈粉末、颗粒、粒料等的形式。

本发明的较好载体材料选自炭、氧化铝、二氧化硅-氧化铝、二氧化硅-氧化钛、氧化钛、氧化钛-氧化铝、硫酸钡、碳酸钙、碳酸铈、其化合物、及其组合组成的一组。有载体的金属催化剂也可以有从一种或多种化合物制成的载体材料。更好的载体是炭、氧化钛和氧化铝。进一步较好的载体是表面积大于 $100\text{m}^2/\text{g}$ 的炭。还要好的载体是表面积大于 $200\text{m}^2/\text{g}$ 的炭。较好，该炭的灰分含量小于该催化剂载体的 5wt%；灰分含量是该炭焚烧后剩余的无机残留物（表达为该炭的原始重量的百分率）。

本发明中可以使用的市售炭包括以下列商标销售的那些：Bameby&Sutcliffe™, Darco™, Nuchar™, Columbia JXN™, Columbia LCK™, Calgon PCB™, Calgon BPL™, Westvaco™, Norit™和 Barnaby Cheny NB™。该炭也可以是市售炭，例如 Calsicat C, Sibunit C, 或 Calgon C (以注册商标 Centaur (R) 销售)。

在本发明的方法中，以金属催化剂重量加载体重量为基准，该有载体的催化剂中金属催化剂的较好含量是该有载体的催化剂的约 0.1% - 约 20%。更好的金属催化剂含量范围是该有载体的催化剂的约 1% - 约 10%。进一步较好的金属催化剂含量范围是该有载体的催化剂的约 3% - 约 7%。

金属催化剂与载体系统的组合可以包括本文中提到的任何一种金属与本文中提到的任何一种载体。金属催化剂与载体的较好组合包括钯/炭、钯/碳酸钙、钯/碳酸钡、钯/氧化铝、钯/氧化钛、铂/炭、铂/氧化铝、铂/二氧化硅、铑/二氧化硅、铑/炭、铑/氧化铝、铑/炭、铑

/二氧化硅、铈/氧化铝、镍/炭、镍/氧化铝、镍/二氧化硅、铈/炭、铈/二氧化硅、铈/氧化铝、钨/炭、钨/氧化铝和钨/二氧化硅。

金属催化剂与载体的进一步较好组合包括钨/炭、钨/氧化铝、钨/氧化钛、铂/炭、铂/氧化铝、铈/炭、铈/氧化铝、钨/炭、和钨/氧化铝。

本发明方法中可用的乙酰丙酸可以用传统化学路线得到，或从生物系可再生纤维素原料得到。生物衍生的乙酰丙酸的利用，相对于惯常方法而言，可能降低本文中化合物的制造成本。

本发明方法所产生的化合物显示出可用于多种多样用途的性能。有可多达约 8 个碳的烷基链的 N-烷基吡咯烷酮可用来作为有比其它溶剂低的毒性分布的非质子化学溶剂。N-低级吡咯烷酮的碳链并没有长到足以允许在水中形成胶束；因此，这些化合物并没有显示出显著的表面活性剂性能。有约 C₈~C₁₄ 的烷基的 N-烷基吡咯烷酮显示出表面活性剂性能，而有更长 N-烷基链的吡咯烷酮起到络合剂的作用。美国专利 5,294,644 中描述了烷基吡咯烷酮的表面活性性能，例如溶解度、润湿、粘度提高、乳化和络合。N-烷基吡咯烷酮也可以用于使胶体微粒浓缩。由于其溶剂、表面活性剂和络合性能，吡咯烷酮非常适用于制造药物、个人护理产品、以及工业、农业和日用化学品和产品。

本发明方法所产生的吡咯烷酮可用于制备供人类、动物、爬行动物、和鱼类使用的药品。这里所公开的吡咯烷酮尤其可用于局部配方，例如软膏剂、霜剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂、洗剂、香波、泡沫剂、霜剂、凝胶剂、软膏剂、油膏剂、乳剂、膏药剂、喷雾剂、香脂剂、乳状液剂、散剂、固体皂或液体皂、或油剂。吡咯烷酮例如 5-甲基-2-吡咯烷酮可以用来增强有效成分对人类或动物组织和系统的经皮渗透。吡咯烷酮也可以起增溶剂作用，以提高治疗剂在载体系统中的溶解度。

本发明方法所产生的吡咯烷酮也可以掺入诸如抗微生物剂、激素、或抗炎剂的经皮给药用基体系统例如贴剂中。制药工业中常用的药物组合物的制备方法可以与本发明方法配合使用。关于这样的方法的讨论，见诸如列为本文参考文献的 Remington's Pharmaceutical Sciences (AR Gennaro, ed., 20th Edition, 2000, Williams & Wilkins, PA)。

本发明方法所制造的吡咯烷酮可以用来作为液体、凝胶或气雾清洁组合物中的溶剂或表面活性剂，该组合物可用于清洁范围广泛的表面，包括纺织品例如衣服、织物和地毯，和硬表面例如玻璃、金属、陶瓷、瓷器、合成塑料和玻璃质搪瓷。该吡咯烷酮也可以用于诸如家庭或者机构或医院环境中的硬表面、或者皮肤表面、或织物表面、或食品制备、餐馆或旅馆业中的消毒用配方中。此外，清洁组合物还可用于去除工业污物，例如污渍、脂、油、墨等。该吡咯烷酮也可以作为溶剂用于制品或制造设备上塑料树脂或聚合物的清洁、溶剂化、和/或去除用组合物中。

10 除吡咯烷酮外，清洁组合物中还可以包括其它成分。这些附加成分包括非离子型表面活性剂、阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂和溶剂。说明性非离子型表面活性剂是烷基聚苷例如 Glucopon (汉高公司)、烷基苯酚的环氧乙烷和混合环氧乙烷/环氧丙烷加合物、长链醇的或脂肪酸的环氧乙烷和混合环氧乙烷/环氧丙烷加合物、混合的环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物、脂肪酸和亲水醇的酯例如一油酸脱水山梨糖醇酯、链烷醇酰胺等。

20 说明性阴离子型表面活性剂是皂类、直链或支化链的高级烷基中含有 9~16 个碳的高级烷基苯磺酸盐、 C_8-C_{15} 烷基甲苯磺酸盐、 C_8-C_{15} 烷基苯酚磺酸盐、烯烃磺酸盐、链烷烃磺酸盐、醇和醇醚磺酸盐、磷酸酯盐等。

说明性阳离子型表面活性剂包括胺类、胺氧化物类、烷基胺乙氧基化物、乙二胺烷氧基化物例如 BASF 公司的 Tetronic® 系列、季铵盐等。

25 说明性两性离子型表面活性剂是在其结构中同时有酸性基团和碱性基团例如氨基和羧基或氨基和磺酸基、或胺氧化物等的那些。适用的两性表面活性剂包括甜菜碱、磺基甜菜碱、咪唑啉等。

说明性溶剂包括二醇类、二醇醚类、脂肪族醇类、链烷醇胺类、吡咯烷酮和水。

30 这样的表面活性剂和溶剂的描述见，例如，McCutcheon's (2002), Volume 1 (Emulsifiers and Detergents) 和 Volume 2 (Functional Materials), The Manufacturing Confectioner Publishing Co., Glen Rock, NJ.

清洁组合物也可以包括另外的成分，例如螯合剂、腐蚀抑制剂、抗微生物化合物、缓冲和 pH 调节剂、芳香剂或香味剂、染料、酶和漂白剂。

5 N-烷基-2-吡咯烷酮可用于清洁和脱漆配方中，这些配方是用来脱除（或剥离）基材上的光致抗蚀剂薄膜（或其它类似有机聚合物材料薄膜）或层，或者脱除或清洁基材上各种类型的等离子体刻蚀残留物的。N-烷基-2-吡咯烷酮也可作为表面活性剂用于去除印刷施用器和电路组件上的焊剂糊的清洁配方中。

10 N-烷基-2-吡咯烷酮例如 5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮和 5-甲基-N-十二烷基-2-吡咯烷酮可以作为成分包括在喷墨用墨中，以期改善印刷成影像时对更明亮涂抹的抗性、导致均匀印刷（使条带化程度最小化）和赋予改善的耐水性和/或更好的干或湿摩擦性能。2-吡咯烷酮例如 5-甲基-N-环己基-2-吡咯烷酮或 5-甲基-N-甲基-2-吡咯烷酮也可以作为溶剂用于彩印用热熔体或相变墨的制备。

15 本发明方法所制造的吡咯烷酮也可以用于农用化学品的制造，该农用化学品包括但不限于除草剂、杀虫剂、杀真菌剂、杀菌剂、杀线虫剂、杀藻剂、molluscicides、杀病毒剂、诱发对植物的抗性的化合物、鸟类、动物和昆虫的排斥剂、植物生长调节剂、或其混合物。制造方法包含使业内技术人员已知的农用化学品有效剂与用本发明任何
20 一种方法生产的至少一种吡咯烷酮接触。该农用化学品组合物可以任选地包含农用化学品工业中常用的另外辅助成分。

吡咯烷酮例如 5-甲基-N-甲基吡咯烷酮和 5-甲基-N-环己基吡咯烷酮可以作为水不可溶极性助溶剂用来使水不可溶农药及其它农用化学品增溶和增大有效成分的有效量。N-烷基吡咯烷酮、较好 N-C₃₋₁₅ 烷基吡咯烷酮、尤其 5-甲基-N-辛基吡咯烷酮和 5-甲基-N-十二烷基吡咯
25 烷酮可以用来作为有助于乳化的非离子型表面活性剂。植物生长调节剂用来改善农业植物的经济产率。5-甲基-N-辛基吡咯烷酮和 5-甲基-N-十二烷基吡咯烷酮可以作为溶剂用于含有植物生长调节剂的乳状液中。

30 此外，吡咯烷酮还可用于人类皮肤施用驱虫剂的液体或气雾剂配方；实例包括驱蚊剂和驱蟑剂。这样的驱虫剂的制造包含使有效量的至少一种驱虫剂与使用本发明的至少一种方法生产的至少一种产品接

触。

吡咯烷酮例如 5-甲基-N-甲基-2-吡咯烷酮也可以用于动物青贮饲料防腐用抗微生物配方。

5-甲基-N-烷基-2-吡咯烷酮也可以用来作为更具环境意识的服装干洗方法的一部分，包括表面活性剂和代替传统溶剂的高密度二氧化碳。

此外，5-甲基-2-吡咯烷酮可以用来作为涂漆表面例如小轿车上使用的防护组合物中的成分。该吡咯烷酮起到使表面润湿和促进该防护剂的铺展性的作用。

10 不同的塑料材料往往不是可混溶的、导致显示出不充分机械性能的产品。单体的和聚合物的含有 5-甲基吡咯烷酮的化合物可以用来作为塑料组合物的兼容化剂；这些兼容化剂本身附着到所涉及聚合物之间的界面上，或渗透到这些聚合物中，从而改善各聚合物之间的粘合和提高机械性能。

15 5-甲基-N-吡咯烷酮也可以作为制冷业和空调业中的兼容化剂。从含氯氟烃制冷剂向氢氟烃制冷剂的过渡由于与惯常润滑剂例如矿物油、聚- α -烯烃和烷基苯的不混溶性而需要使用一类新型润滑剂。然而，这一类新型润滑剂是昂贵的，而且也是非常吸湿的。水的吸收导致制冷系统的酸生成和腐蚀、以及污泥的生成。氢氟烃在惯常润滑剂
20 中溶解性不足导致非压缩机区域中的高粘性润滑剂，和导致润滑剂不能充分返回压缩机中。这终究会导致许多问题，包括压缩机过热和卡住以及制冷系统中传热不充分。兼容化剂使非压缩机区域中的极性卤代烃制冷剂和惯常非极性润滑剂增溶，这导致润滑剂高效率返回压缩机区域。兼容化剂可以包括 5-甲基-N-烷基-和 5-甲基-N-环烷基-2-
25 吡咯烷酮。

吡咯烷酮也可以用来作为燃料和润滑剂添加剂。例如，N-烷基-2-吡咯烷酮可以用来作为燃料添加剂组合物中的洗涤剂 and 分散剂，以使
30 阀门、化油器和注入系统保持清洁，从而改进燃烧特征和减少沉积，因而减少空气污染性排放。此外，5-甲基-N-甲基-2-吡咯烷酮可以用来去除粗润滑油馏出物或脱沥青残留润滑油原料中的不饱和烃，以产生作为润滑剂的溶剂精炼基础油。

清洁、脱漆、农用化学品和塑料配方的制备方法是业内技术人员

众所周知的。类似地，驱虫剂、喷墨用墨、漆保护配方、燃料添加剂和润滑剂、制冷和空调润滑剂的制备方法、和干洗方法是业内众所周知的。吡咯烷酮可以充当这些配方中的溶剂、表面活性剂、分散剂、洗涤剂、乳化剂、增粘剂和络合剂。适当的吡咯烷酮是根据产品性能的标准筛选程序选择的。可以向作为主功能成分的特定配方中添加另外的成分例如药物或农用化学品有效成分或着色剂；一种或多种功能成分的种类将决定于特定用途。也可以添加能提高该配方功效或对该配方功效至关重要的辅助成分。辅助成分可以包括溶剂或助溶剂、增稠剂、抗氧化剂、铺展剂、防腐剂、粘合剂、乳化剂、消泡剂、湿润剂、分散剂、表面活性剂、适用载体、基体系统、输送载体、芳香剂、盐、酯、酰胺、醇类、醚类、酮类、酸类、碱类、链烷类、硅酮类、蒸发改性剂、烷属烃、脂肪族或芳香族烃、螯合剂、气雾剂、推进剂用气体或干洗用气体、油类和水。这里所述用途的适当辅助成分是业内技术人员已知的。

以下实施例是本发明的说明。实施例 1~18 是实际例；实施例 19~24 是预言例。

实施例

使用下列缩略语：

ESCAT-XXX：催化剂系列，由 Engelhard 公司 (Iselin, NJ) 提供。

JM-AXXXX、JM-XXXX-SA、JM-XXXX、JM-BXXXX：催化剂系列，由 Johnson Matthey 公司 (W. Deptford, NJ) 提供。

SCCM：标准立方厘米/分钟。

GC：气相色谱法。

GC-MS：气相色谱法-质谱法。

为了催化剂制备，将市售载体例如炭、氧化铝、二氧化硅、二氧化硅-氧化铝或氧化钛通过初期润湿浸渍金属盐。所使用的催化剂前体是 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Alfa Chemical Co., Ward Hill, MA)、 Re_2O_7 (Alfa Chemical Co.)、 PdCl_2 (Alfa Chemical Co.)、 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI)、 H_2PtCl_6 (Johnson Matthey, Inc.) 和 $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (Alfa Chemical Co.)。这些样品在 300~450°C 干燥、用 H_2 还原 2 小时。

Raney 催化剂可购自 W. R. Grace & Co. (Columbia, MD)，且硝基丙

烷、硝基苯、二噁烷和乙酰丙酸可购自 Fisher Scientific 公司（伊利诺州芝加哥）。

催化剂制备：5%Pt/酸洗 Calsicat 炭

5 在一个 150mL 烧杯中，用 4.5mL 0.3MH₂PtCl₆ 和 4.0mL 去离子 H₂O 配制一种溶液。向该烧杯中添加 4.75g Calsicat 酸洗炭（12×20 目，在 120℃ 干燥过夜）。让该浆状物在室温下静置 1 小时，偶尔搅拌，随后在 120℃ 干燥过夜并经常搅拌（直至能自由流动）。

10 在石英衬里管式炉内的氧化铝舟中，该催化剂在室温下用 500 SCCM N₂ 吹扫 15 分钟，然后在室温下用 100 SCCM He 吹扫 15 分钟。将该催化剂加热到 150℃ 并在 150℃ 在 He 气下保持 1 小时。此时，添加 100 SCCM H₂，然后该样品在 150℃ 在 He 气和 H₂ 气下保持 1 小时。将温度提高到 300℃，该催化剂在 300℃ 在 He-H₂ 气下还原 8 小时。将 H₂ 气停止，该样品在 300℃ 在 He 气下保持 30 分钟，然后在 He 气流下冷却到室温。该催化剂最后在室温下在 500 SCCM 1.5% O₂/N₂ 气中钝化 15 小时，出料时称重 4.93g。

遵照类似的程序，制备了本发明中使用的另外催化剂。

乙酰丙酸间歇式还原成 5-甲基-N-芳基-2-吡咯烷酮和 5-甲基-N-环烷基-2-吡咯烷酮

20 向一个 5mL 压力容器中添加 50g 催化剂、和 1g 含有 35wt% 乙酰丙酸、31wt% 芳基硝基化合物和 34wt% 二噁烷的溶液。将该容器密封、加入 5.52MPa 氢并加热到 150℃ 4 小时。在该反应进程期间将压力维持在 5.52MPa。反应结束时，该容器用冰迅速冷却、放空、添加甲氧基乙基醚的 GC 内标物。用移液管使该溶液与该催化剂分离，使用一台配备 FFAP 7717（30 米）柱的 HP 6890（Agilent; Palo Alto, CA）进行 GC-MS 25 分析。以下各表中所列结果是以面积%为基准的。

以下所述实施例是按照类似程序在每个实施例所指出的条件下进行的。

实施例 1-4

30 用乙酰丙酸（LA）和 1-硝基丙烷（NP）制备 5-甲基-N-丙基-2-吡咯烷酮（PrMP）

该反应在 150℃ 的温度和 5.52MPa 的压力进行 4 小时。结果列于下表中。

实施 例号	催化剂/载体 a	原料	原料比 (wt%)	LA 转化率 (%)	PrMP 选择性 (%)
1	5% Pd/C (ESCAT-142)	LA/NP/二噁烷	35/27/38	91.2	52.9
2	5% Pt/C (ESCAT-248)	LA/NP/二噁烷	35/27/38	95.8	66.4
3	5% Rh/C (JM-11761)	LA/NP/二噁烷	35/27/38	86.7	29.0
4	5% Ru/C (ESCAT-440)	LA/NP/二噁烷	35/27/38	98.5	24.8

^a 市售催化剂/载体的来源在括号内。

实施例 5 - 8

5 用乙酰丙酸 (LA) 和硝基苯 (NB) 制备 5-甲基-N-苯基-2-吡咯烷酮 (PhMP) 和 5-甲基-N-环己基-2-吡咯烷酮 (CyHMP)

该反应在 150℃ 的温度和 5.52MPa 的压力进行 4 小时。结果列于下表中。

实施 例号	催化剂/ 载体 ^a	原料	原料比 (wt%)	LA 转化率 (%)	CyHMP 选择性 (%)	PhMP 选择性 (%)
5	5% Pd/C (ESCAT-142)	LA/NB/ 二噁烷	35/31/34	89.1	15.2	20.2
6	5% Pt/C (ESCAT-248)	LA/NB/ 二噁烷	35/31/34	82.5	4.0	23.7
7	5% Rh/C (JM-11761)	LA/NB/ 二噁烷	35/31/34	88.4	11.1	9.6
8	5% Ru/C (ESCAT-440)	LA/NB/ 二噁烷	35/31/34	97.5	4.2	8.6

^a 市售催化剂/载体的来源在括号内。

10 实施例 9 - 18

用乙酰丙酸 (LA) 和硝基苯 (NB) 制备 5-甲基-N-苯基-2-吡咯烷酮 (PhMP) 和 5-甲基-N-环己基-2-吡咯烷酮 (CyHMP)

该反应在 150℃ 的温度和 5.52MPa 的压力进行 6 小时。结果列于下表中。

实施 例号	催化剂/载体 ^a	原料	原料比 (wt%)	CyHMP 产率 (%)	PhMP 产率 (%)
9	5% Pd/C (JM-A11108-5)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	16.7	36.4
10	5% Pd/C (ESCAT-142)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	30.7	22.2
11	5% Ru/C (JM-141060-SA)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	3.4	3.3
12	5% Rh/C (JM-11761)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	9.3	18.7
13	5% Pt/C (JM-B21142-5)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	3.1	47.8
14	5% Pt/C (ESCAT-248)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	6.8	46.2

实施 例号	催化剂/载体 ^a	原料	原料比 (wt%)	CyHMP 产率 (%)	PhMP 产率 (%)
15	5% Pt/Al ₂ O ₃ (ESCAT-294)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	2.7	24.8
16	5% Pd/Al ₂ O ₃ (JM-A22117-5)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	2.4	46.4
17	5% Ru/Al ₂ O ₃ (Aldrich)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	7.3	12.6
18	5% Rh/Al ₂ O ₃ (Aldrich)	LA/NB/ 二噁烷	30/32/38	39.0	10.4

^a 市售催化剂/载体的来源在括号内。

实施例 19

药物配方

5

A) 局部配方:

增溶剂 (二甘醇一乙醚)	2% ~ 50%
皮肤渗透增强剂 (N-羟乙基-2-吡咯烷酮)	2% ~ 50%
乳化剂	2% ~ 20%
润肤剂 (丙二醇)	2% ~ 20%
防腐剂	0.01 ~ 0.2%
活性剂	0 ~ 25%
载体	余量

B) 霜剂:

相 1:

聚乙二醇和乙二醇棕榈酰硬脂酸酯	5%
三(辛酸/癸酸)甘油酯	5%
三(油酰基 macrogol) 甘油酯 (Labrafil M 1944CS)	4%
鲸蜡醇	5.5%
PPG-2 十四烷基醚丙酸酯 (Crodamol PMP)	6%
5-甲基-N-羟乙基-2-吡咯烷酮	2%

相 2:

汉生胶	0.3%
纯化水	55%

相 3:

丙二醇	1%
对羟基苯甲酸甲酯	0.18%
对羟基苯甲酸丙酯	0.02%

相 4:

Naftifine 盐酸盐 (抗真菌剂)	1%
二甘醇一乙醚 (Transcutol)	15%

程序:

- 5 将汉生胶分散于水中、静置。将相 1 成分和相 2 成分分别加热到 75℃；在高速搅拌下将相 1 混合到相 2 中。边将温度维持在 75℃边搅拌 10 分钟。然后，边使混合物缓慢冷却边低速搅拌。在 40℃添加相 3。然后将 Naftifine 充分混合到 Transcutol 中，将混合物添加到霜剂中、充分混合、并将该霜剂冷却到室温。

10 C) 经皮贴剂配方:

酮洛芬	0.3%
Polysorbate 80	0.5%
5-甲基-N-甲基-2-吡咯烷酮	1%
5-甲基-N-乙基-2-吡咯烷酮	2%

PEG 400	10%
CMC-Na	4%
聚丙烯酸钠	5.5%
Sanwet 1M-1000PS	0.5%
聚乙烯醇	1%
PVP/VA 共聚物	3%

实施例 20清洁组合物A) 脱脂配方:

水	89%
碳酸钾	1%
碳酸氢钾	5%
5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮	2.5%
Deriphatec 151-C (汉高公司)	2.5%

B) 气雾剂形式水包油型乳状液:

Crillet 45 (Croda)	3.30%
Monamulse DL 1273 (Mona 工业公司)	3.30%
5-甲基-N-十二烷基-2-吡咯烷酮	5.50%
变性绝对乙醇 100AG/F3 (CSR 公司)	15.40%
Norpar 15 (Exxon 公司)	5.50%
去离子水	44.10%
丁烷	16.95%
丙烷	5.95%

C) 通用液体清洁组合物:

Neodol 91-8 (壳牌公司)	3.5%
线型烷基 (C ₉₋₁₃) 苯磺酸 Mg 盐	10.5%
丙二醇一叔丁基醚	4.0%
椰油脂肪酸	1.4%
5-甲基-N-癸基-2-吡咯烷酮	1.0%
硫酸镁七水合物	5.0%
水	74.6%

D) 喷淋漂洗组合物:

Glucopon 225 (汉高公司)	2.0%
异丙醇	2.2%
Sequestrene 40 (45%, Ciba 公司)	1.0%
芳香剂	0.02%
Barquat 4250Z (50%, Lonza 公司)	0.2%
5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮	1.0%
水	93.58%

E) 洗碗组合物:

乙醇 (95%)	8.6%
Alfonic 1412-A [环氧乙烷硫酸酯盐 (59.3%)]	22.5%
Alfonic 1412-10	1.1%
氯化钠	0.9%
5-甲基-N-癸基-2-吡咯烷酮	7.5%
水	59.4%

F) 水性抗微生物清洁组合物:

己二酸	0.40%
Dacpon 27-23 AL (Condea; 硫酸	0.15%
C ₁₂₋₁₄ 烷酯钠, 有效成分 28%)	
异丙醇	1.8%
Dowanol PnB (Dow 公司; 丙二醇一正丁醚)	0.30%
5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮	0.40%
氢氧化钠	0.05%
水	96.9%

将一种基材浸渍上述组合物, 就可以制作一种抗微生物擦拭物; 该基材可以是以 70:30 的比例包含粘胶纤维/聚酯的射流喷网法非织造织物, 其比重为 50g/m²。该组合物/基材比是约 2.6:1。

G) 消毒剂:

氯化烷基苄基二甲铵	5%
碳酸钠	2%
柠檬酸钠	1.5%
Nonoxynol	2.5%

5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮	5%
水	84%
<u>H) 抗寄生虫剂 (用于动物皮肤施用):</u>	
抗寄生虫剂	1 - 20%
5-甲基-N-异丙基-2-吡咯烷酮	30%
苜醇 (防腐剂)	3%
增稠剂	0.025 ~ 10%
着色剂	0.025 ~ 10%
乳化剂	0.025 ~ 10%
水	余额

实施例 21脱漆/清洁配方:

5-甲基-N-甲基-2-吡咯烷酮	30%
一乙醇胺	55%
乳酸	5%
水	10%

实施例 22喷墨用墨

CAB-O-JET 300 (有效成分)	4%
二甘醇	17.5%
5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮	2.5%
去离子水	76%

实施例 23农用化学品组合物A) 昆虫控制用组合物:

Permethrin	2%
5-甲基-N-癸基-2-吡咯烷酮	3%
二甲基二丙基萘	7%
月桂醇	5%

Hymal 1071 (Matsumoto Yushi Seiyaky 公司) 10%

Hytanol N-08 (Daiichi Kogyo Seiyaku 公司) 2%

聚乙二醇 71%

B) 农药配方:

5-甲基-N-烷基吡咯烷酮 48%

硫酸十二烷基酯钠 12%

Agrimer AL25 10%

Rodeo (农药; Monsanto 公司) 1%

水 29%

C) 可乳化杀真菌剂配方:

Kresoxin-methyl 0.5%

碳酸亚丙酯 1.5%

芳香族石油馏出物 150 (Exxon 公司) 2.9%

5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮 3.8%

CaH/DDBSA [50% (十二烷基苯磺酸钙+

十二烷基苯磺酸 (5:1))/Exxon 150]

水 余额

实施例 24

涂漆汽车表面保护组合物配方:

丙二醇苯基醚 2.0%

5-甲基-N-辛基-2-吡咯烷酮 0.1%

乳化硅酮: 3.0%

a) 二甲基硅酮 (2.67%)

b) 氨基官能硅酮 (0.21%)

c) 硅酮树脂 (0.12%)

水 94.9%