

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 67/343 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810928.7

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100349850C

[22] 申请日 2002.6.4 [21] 申请号 02810928.7

[30] 优先权

[32] 2001.6.7 [33] EP [31] 01202184.6

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006097 2002.6.4

[87] 国际公布 WO2002/098837 英 2002.12.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.28

[73] 专利权人 巴塞尔聚烯烃意大利有限公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 G·莫里尼 Y·古勒维奇

M·法基尼 G·普里尼

A·克里斯托福里

[56] 参考文献

CN1149572A 1997.5.14

US4939288A 1990.7.3

Alkylation of Acetoacetic, Malonic and Succinic Esters. WOJCIK, B AND ADKINS, H. JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Vol. 56. 1934

审查员 陈俊霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 郭广迅

权利要求书 2 页 说明书 12 页

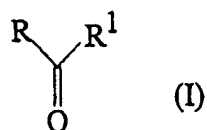
[54] 发明名称

用于制备亚烷基取代的琥珀酸酯的方法

[57] 摘要

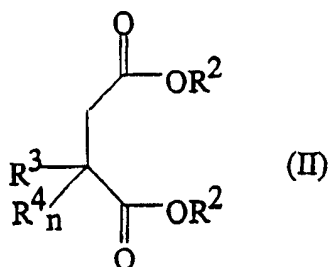
一种制备烷叉取代的琥珀酸酯的方法, 包括步骤(a), 其中在反应介质中 carbonilic 化合物、succinic 和碱进行反应; 和步骤(b) 其中合在步骤(a) 中得到的烷叉取代产物被酯化, 其特征在于琥珀酸酯以基本上等与或低于 carbonilic 化合物的量使用, (ii) 碱以基本上等于琥珀酸酯的摩尔量使用, 其选自金属氢化物和金属醇盐, 和 (iii) 反应介质包括质子惰性液体介质或在水中测量的 K_a 低于 $i - \text{PrOH}$ 的质子液体介质。

1. 一种制备被不饱和烃基团取代的琥珀酸酯的方法，包括在反应介质和碱的存在下进行的步骤(a)，其中式(I)化合物



其中R是C₁ - C₂₀烃基，R¹是氢或R，且R¹和R可连接在一起，条件是当R¹是氢，R是C₄ - C₂₀烃基，

与式(II)化合物反应，



其中R²是C₁ - C₂₀烃基，R³是氢、C₁-C₂₀烃基或式RR¹C=的亚烷基，其中R和R¹定义如上，R⁴是氢或C₁ - C₂₀烃基，n是0或1，条件是当R³是式RR¹C=的亚烷基时，n是0；

和步骤(b)，其中在(a)得到的不饱和的、取代的产物酯化；所述方法的特征在于，步骤(a)在这样的条件下进行，使得(i)式(II)化合物以与式(I)化合物的摩尔量相差不超过10%的摩尔量或低于式(I)化合物的摩尔量超过10%使用，(ii)碱以与式(II)化合物的摩尔量相差不超过10%的摩尔量使用，并选自式MeH_z的氢化物和式R⁵OMe的醇盐，其中Me是元素周期表I - II族的金属，z是金属的原子价；和R⁵是C₁ - C₁₅烃基和(iii)反应介质包括质子惰性的液体介质或在水中测量的K_a低于i-PrOH的质子液体介质。

2. 根据权利要求1的方法，其中式(II)化合物以与式(I)化合物的摩尔量相差不超过5%的摩尔量使用。

3. 根据权利要求1或2的方法，其中碱以与式(II)化合物的摩尔量相差不超过5%的摩尔量使用。

4. 根据权利要求1的方法，其中不饱和的烃基是亚烷基。

5. 根据权利要求1的方法，其中反应介质选自甲苯、乙苯、二甲

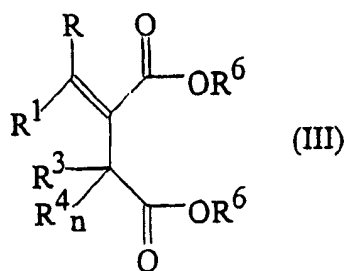
苯、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醚、四氢呋喃或其混合物。

6. 根据权利要求1的方法, 其中碱包括式 R^5OMe 的醇盐, 其中 R^5 是 C_1-C_{15} 烷基, Me 是 Na 或 K。

7. 根据权利要求1的方法, 其中式(I)化合物选自那些 R 和 R^1 均是 C_1-C_{20} 烷基的化合物。

8. 根据权利要求1的方法, 其中酯化步骤(b)的进行是通过步骤(a)的亚烷基取代产物与式 R^6X 化合物接触, 其中 X 是卤素, R^6 是 C_1-C_{20} 烷基。

9. 根据权利要求1的用于制备式(III)亚烷基取代的琥珀酸酯的方法:



其中 R、 R^1 、 R^3 和 R^4 具有如上含义, R^6 是 C_1-C_{20} 烷基。

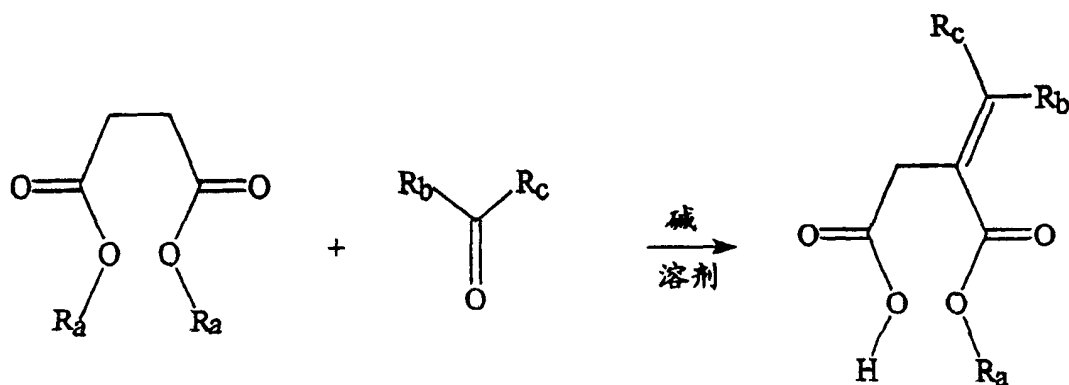
10. 根据权利要求9的用于制备式(III)化合物方法, 其中 n 是 0, R^3 是式 $RR^1C=$ 的亚烷基, 其中 R 和 R^1 定义如上。

11. 根据权利要求10的用于制备式(III)化合物的方法, 其特征在于完成步骤(a)和(b)后, 得到的单亚烷基取代的琥珀酸酯进行一个附加反应步骤(a2), 将其与等量的或更高摩尔量的式(I)化合物在碱存在下接触, 从而得到反应产物, 然后进行一个附加的酯化步骤(b2)。

12. 根据权利要求11的方法, 其特征在于步骤(a)、(b)、(a2)和(b2)顺序进行而没有任何中间体分离的步骤。

用于制备亚烷基取代的琥珀酸酯的方法

本发明涉及用于制备被不饱和烃基团、特别是亚烷基团取代的琥珀酸酯的新方法。这些化合物可转化成烷基取代的琥珀酸酯，后者作为电子供体化合物用于制备齐格勒-纳塔非均相催化剂，该催化剂用于烯烃的聚合。亚烷基取代的琥珀酸酯转化成烷基取代的琥珀酸酯通常是一种清洁的反应，具有几乎定量的产率。因此，为了在工业上生产工业可利用的烷基取代琥珀酸酯，需要有一种经济上有利的方法用于生产亚烷基取代的琥珀酸酯。术语“经济上有利的”是指一种方法能够以好的产率和可接受的纯度得到目标产物，通过使用一定的试剂和条件，该方法尽可能地是平稳和减价的。这意味着最合乎需要的方法是那些其中使用了温和条件和短反应时间的方法。单或二亚烷基取代的琥珀酸酯是本领域已知的化合物。实验室用于制备它们的方法之一是Stobbe反应，其包括以下流程：



其中 R_1 和 R_2 是 $C_1 - C_{20}$ 烃类， R_3 是氢或 R_4 。如此得到的emiester然后通过酯化步骤转化为相应的二酯。长期以来，Stobbe反应已经被用于制备不同类型的亚烷基取代的琥珀酸酯，在这样做的时候，研究人员根据不同的情况选择条件（碱、溶剂、起始原料、反应温度）以得到所希望的产物。然而，最初的Stobbe和所有公开的变型具有的特性使得从工业实用性的角度而言它们不是特别地具有吸引力。

就制备单亚烷基取代的琥珀酸酯而言，C. G. Overberg, C. W. Roberts, J. Am. Soc. (1949)、71, 3618 - 21的文章描述了几种类型的单亚烷基取代的琥珀酸酯的制备，使用叔丁醇钾作为碱和叔丁醇

作为溶剂进行Stobbe反应。起始的琥珀酸二乙酯对于起始的酮(25%)和碱过量,碱又相对于酮过量(大约10%)。使用丙酮作为酮得到最高产率,其相对于酮是92%,但是相对于琥珀酸酯则低得多(76%)。然而,最重要的是,为了从最终产品分离未反应的试剂,本反应需要冗长和复杂的处理(溶剂蒸馏,用稀HCl酸化 $\text{pH} = 3$,彻底蒸馏溶剂,用醚萃取,用碱性水萃取醚溶液,用浓HCl酸化碱性水,用醚萃取,脱水(anhydriification),蒸发溶剂)。如果大规模地进行,这无疑使得这种方法费用非常大。

在G. H. Daub, W. S. Johnson, J. Am. Chem. Soc. (1950), 72, 501-4报道了相似的情况,其中溶剂是苯,碱是氯化钠,起始酮是二苯甲酮或苯乙酮。在这种情况下,也是产率相对于酮高(97%)而相对于琥珀酸酯则低得多(32%),因此需要处理反应产物以便分离可接受纯度的最终产品。

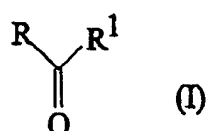
近年来,EP-A- 760,355公开了通过Stobbe反应并使用环庚酮作为起始酮制备单亚烷基取代的琥珀酸酯。碱是叔丁醇钾,溶剂是二甲基甲酰胺(DMF)。同样,产率相对于酮高(97%)但相对于琥珀酸酯较低(75%),琥珀酸酯是过量使用的(34%)。同时考虑到使用了过量的碱,可认识到在这种情况下也需要处理反应物以仅到希望产物,这在大规模生产中是很麻烦的。

因此本领域技术人员认为,为了得到好的产率,在Stobbe反应中应使用相对于酮过量的琥珀酸酯和碱。使用Stobbe反应从未取代琥珀酸酯开始制备亚烷基二取代琥珀酸也证实了这种看法。值得注意的是,对于这种特定情况,避免中间体的处理和分离单亚烷基取代酯的分离步骤是特别有吸引力的,因为这可能大大简化否则是成本很高的处理方法。

Stobbe本人描述了(H. Stobbe, P. Naum, Ber. (1904)、37, 2240 - 9; H. Stobbe, Ber. (1905)、38, 3673)一种只使用一个步骤制备亚烷基二取代琥珀酸的尝试。因此,他使用相对于琥珀酸酯大约两倍摩尔量的碱(乙醇钠)和酮(丙酮),以乙醚作为溶剂,在低温(-10°C)反应。尽管反应时间非常长(数天),总回收率是如此的低(35 - 40%),为了从未反应的未取代琥珀酸酯分离亚烷基二取代的琥珀酸,需要进行繁重的后处理。

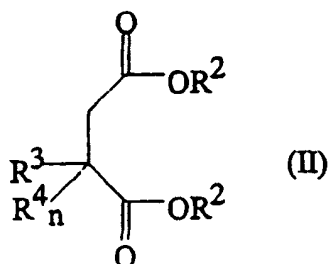
在B., H. Adkins, J Am. Chem. Soc. (1934)、56, 2424 - 5的文章中, Stobbe尝试在较高的较高的温度重复实验, 但是结果更差, 因为没有得到目标产物, 仅以低产率生成了单亚烷基取代酯。综上所述, 特别重要的是找到适当的条件, 在该条件下可进行Stobbe型反应以得到最后的希望产物, 其产率使得该方法不需要困难的分离或处理步骤。本申请人现在已经发现, 当找到了关于起始产物和反应物比例的一定条件时, 这种希望的方法是可行的。

因此本发明的一个目的是一种制备被不饱和烃基团取代的琥珀酸酯的方法, 包括在反应介质和碱的存在下进行的步骤(a), 其中式(I)化合物



其中R是C₁ - C₂₀烃基, R¹是氢或R, 且R¹和R可连接在一起, 条件是当R¹是氢, R是C₄ - C₂₀烃基,

与式(II)化合物反应,



其中R²是C₁ - C₂₀烃基, R³是氢、C₁-C₂₀烃基或式RR¹C=的亚烷基, 其中R和R¹定义如上, R⁴是氢或C₁ - C₂₀烃基, 是0或1, 条件是当R³是式RR¹C=的亚烷基时, n是0;

和步骤(b), 其中在(a)得到的亚烷基取代的产物酯化; 所述方法的特征在于, 步骤(a)在这样的条件下进行, 使得(i)式(II)化合物以基本上等于、或低于式(I)化合物的摩尔量使用, (ii)碱的摩尔量基本上等于式(II)化合物的摩尔量, 并选自式MeH_z的氢化物, 其中Me是元素周期表I - II族的金属, z是金属的原子价; 式R¹OMe的醇盐, 其中R¹是C₁ - C₁₅烃基, Me定义如上, 和(iii)反应介质包括惰性的液体介质或在水中测量的K_a低于i-PrOH的质子液体介质。根据

本发明，术语“摩尔量基本上相等”是指摩尔量与参考化合物的量相差不超过10%，优选不超过5%。如上述，优选的不饱和烃基取代的琥珀酸酯是亚烷基取代的琥珀酸酯，它们还是可用Stobbe反应以较高的产率得到的化合物。优选的反应介质是质子惰性的稀释剂，其中特别优选甲苯、乙苯、二甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醚、四氢呋喃。尤其优选甲苯和DMF，最优选DMF。质子溶剂中叔丁醇是最优选的。根据本发明，选自质子惰性液体介质或在水中测定的 K_a 低于 i -PrOH的质子液体介质的反应介质应当是很大程度普遍使用的介质，并且可以不只是一种。这是指有时候可存在少量(通常相对于稀释剂总量不高于10体积%)不属于上述类型的液体用于特定的目的。这些液体之一尤其优选乙醇。

碱优选选自式 R^1OMe 的醇盐，其中 R^1 是 C_1 - C_{15} 烃基，Me定义如上。其中特别优选 R^1 是 C_1 - C_3 烷基和Me是Na或K的醇盐。特别优选的化合物是叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钾、乙醇钠。作为一种优选的情况，这类优选的醇盐可与上述特定的质子惰性溶剂联合使用。尤其优选的醇盐与诸如DMF或甲苯的质子惰性溶剂联合使用是特别优选的。

正如已经说明的，上述方法非常适用于以非常高的产率得到亚烷基取代的琥珀酸酯。此外，本申请人发现通过根据以上条件进行该方法，最终的反应混合物的处理非常简单。事实上，在大多数情况下，处理仅包括用水稀释反应混合物和用适当的有机溶剂萃取希望的产物，然后适当地除去溶剂。式(I)中优选的一类原料化合物是其中 R^1 是氢和 R 选自 C_1 - C_{20} 烃基，优选选自那些与式(I)羰基连接的碳原子上没有不饱和的基团。在它们之中，特别优选的化合物是其中 R 是仲或叔烷基的。式(I)中优选的另一类化合物是其中 R 和 R^1 是 C_1 - C_{20} 烃基，优选那些与式(I)羰基连接的碳原子上没有不饱和的基团。其中特别优选的化合物是其中 R 和 R^1 是 C_1 - C_3 烷基或彼此连接从而形成环酮的亚烷基。适合的酮的例子是甲基乙基酮、甲基正丙基酮、环丁基甲基酮、3-丁烯-1-基甲基酮、乙酰基环丙烷、二乙酮、甲氧基丙酮、异丙基甲基酮、2-己酮、4-甲基-2-戊酮、甲基仲丁基酮、甲基叔丁基酮、乙基丙基酮、乙基异丙基酮、异戊基甲基酮、4-甲基环己酮、2-甲基环己酮、3-甲基环己酮、2,2-二甲基-3-戊酮、2-庚酮、3-庚酮、二正丙基酮、二环丙基酮、二异丙基酮、新戊基甲基酮、1-环戊基乙酮、4-

甲基-3-己酮、1-甲基正丁基甲基酮、3-乙基-2-戊酮、异丙基正丙基酮、3-甲基-5-己酮。优选化合物中R和R'相同并且选自甲基、乙基或丙基。

此外优选的化合物是其中R和R'是彼此连接的亚烷基从而形成环酮，诸如环戊酮、环己酮或环庚酮。在进行上述方法的步骤(a)时，反应物可以任何顺序彼此接触。然而，最优的方案是将分散在反应介质中的碱溶液加入到分散在另一部份反应介质中的化合物(I)和(II)的混合物中。进行步骤(a)的温度不是关键性的。通常的范围是大约-30至150℃，更代表性的是0至110℃，优选20至80℃。通过考虑诸如反应介质的沸点温度、原料化合物的沸点温度等参数，本领域技术人员可容易地在这些范围内选择最适合的温度。考虑到在Stobbe反应中反应剂的类型，步骤(a)的产物具有至少一个未酯化的羧基。为了将其转化成完全酯化的产物，必须进行一个酯化反应，其为本发明方法的步骤(b)。酯化步骤可根据任何本领域已知的方法进行。得到酯的一种已知方法包括羧酸的酯化，例如通过酸或碱催化的羧酸与醇的反应。可在Organic Functional Group Preparation, II Edition, Academic Press 1983找到用于制备酯的许多方法的一篇综述。根据本发明进行酯化的优选方法是步骤(a)的产物(emiester)与式R'X化合物反应，其中X是卤素，R'是C₁ - C₁₀烷基。

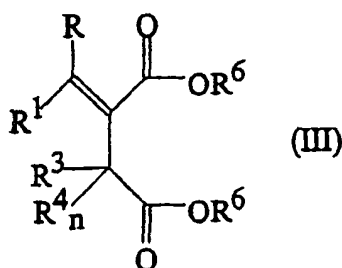
优选X选自Br、Cl和I，R'是伯C₁ - C₁烷基。

特别优选的R'基团是甲基、乙基、丙基、正丁基和异丁基。特别优选使用溴乙烷。该方法具有下列优点，即，步骤(a)的亚烷基取代的产物可以直接与式R'X化合物反应而无需首先进行预处理，因此节约了时间并提高了产率。进行步骤(b)的温度不是关键性的。通常的范围是大约-3至150℃，更代表性的是-10至110℃。通过考虑诸如反应介质的沸点温度、原料化合物的沸点温度等参数，本领域技术人员可容易地在这些范围内选择最适合的温度。如上所述，亚烷基取代的琥珀酸酯可以转化为烷基取代的琥珀酸酯，后者作为电子供体化合物用于制备齐格勒-纳塔非均相催化剂，该催化剂用于烯烃的聚合。这种转换可通过催化氢化适当地达到。同样该反应是本领域公知的。这种反应的综述可以例如在Comprehensive Organic Transformation: a guide to functional group preparation by R. C. Larock published by VCH

Publishers得到。在许多种可用于进行该反应的催化剂中，特别优选负载在碳上的钯或铂(Pd/C或Pt/C)。特别优选含5%的Pd的Pd/C含(Pd/C 5%)。同样可使用Ni阮内催化剂。

反应温度可以在0-150℃的范围，更代表性地是在40-120℃。氢气压力通常高于大气压，并优选高15巴。考虑到例如反应介质的温度、起始化合物的温度等，本领域技术人员可在这些范围内容易地选择最佳温度。上述步骤所需的反应时间是不能预知的。作为对这些步骤所需反应时间的一般指示，可以是约1分钟至约10小时。但是，更适宜的是反应时间为约10分钟至约5小时。在任何情况下，本领域的技术人员可通过下述本领域的已知技术控制反应情况并确定停止反应的时间。正如上文所述，该方法在工业方面非常有吸引力，因为其可以非常好的产率得到所需产品并且需要最少的后处理。本发明的方法也非常容易变化。取决于用作初始物质的化合物(B)和使用的条件，其可制备亚烷基单基取代酯、二亚烷基二取代琥珀酸酯或单亚烷基二取代琥珀酸酯。

用本发明方法可获得的亚烷基取代琥珀酸酯的一个例子如下式(III)所示：



其中R、R¹、R³、R⁴和R⁶具有含义如上。

用本发明方法可获得的(III)化合物的一个亚类是那些其中R³和R⁴均为氢的化合物。那些化合物中，可得到的特别优选的化合物是二乙基仲亚丁基琥珀酸酯、二乙基环亚丙基琥珀酸酯、二乙基环亚己基琥珀酸酯、二乙基亚苈基琥珀酸酯、二乙基环己基亚甲基琥珀酸酯、二乙基异亚丁基琥珀酸酯、二乙基亚异丙基琥珀酸酯、二乙基亚异戊基琥珀酸酯和用不同的烷氧基基团酯化的相应产物。为了得到所述产物，本发明步骤(a)选择化合物的式(II)，其中R³和R⁴均为氢。基于引入的亚烷基类型适当地选择得到式(I)化合物。优选的R和R¹基形成了诸如选自丙酮、环己酮、环戊酮、环己基甲基醚的式(I)化合物。以下

的酮也适合：甲基乙基酮、甲基正丙基酮、环丁基甲基酮、3-丁烯-1-基甲基酮、乙酰基环丙烷、二乙酮、甲氧基丙酮、异丙基甲基酮、2-己酮、4-甲基-2-戊酮、甲基仲丁基酮、甲基叔丁基酮、乙基丙基酮、乙基异丙基酮、异戊基甲基酮、4-甲基环己酮、2-甲基环己酮、3-甲基环己酮、2,2-二甲基-3-戊酮、2-庚酮、3-庚酮、二正丙基酮、二环丙基酮、二异丙基酮、新戊基甲基酮、1-环戊基乙酮、4-甲基-3-己酮、1-甲基正丁基甲基酮、3-乙基-2-戊酮、异丙基正丙基酮、3-甲基-5-己酮。

在进行反应时，优选的溶剂是DMF和甲苯，优选的碱可以选自EtOK、EtONa、t-BuOK、t-BuONa。

用发明方法可获得的另一个亚类的(III)式化合物是二三取代的琥珀酸酯。本发明的方法可以得到二亚烷基二取代的琥珀酸酯和单亚烷基二或三取代的琥珀酸酯。

二亚烷基二取代的琥珀酸酯可以例如使用单亚烷基取代的琥珀酸酯作为式(II)原料化合物。

或者，起始的琥珀酸酯是式(II)化合物，其中n是1，R'和R'均为氢。特别优选琥珀酸二乙酯和琥珀酸二异丁基酯。基于引入的亚烷基类型可适当地选择得到式(I)化合物。优选的R和R1基形成了诸如选自丙酮、环己酮、环戊酮、(环己基甲基醚)的式(I)化合物。最优选丙酮。完成步骤(a)和(b)，如此得到的单亚烷基取代的琥珀酸酯进行一个附加反应步骤(a2)，将其与等量的或更高摩尔量的式(I)化合物在碱存在下接触，从而得到反应产物，然后进行一个附加的酯化步骤(b2)。

用于步骤(a2)的式(I)化合物可以与用于步骤(a)的式(I)化合物相同或不同。优选相同的式(I)化合物用于步骤(a)和(a2)，其优选选自丙酮、环己酮、环戊酮、(环己基甲基醚)，更优选是丙酮。碱也可以和用于步骤(a)中的那些相同或不同。其优选选自式R'OMe的醇盐，其中R'是C₁-C₅烷基，Me是Na或K。特别优选的化合物是叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钾、乙醇钠。同样在步骤(a2)中，碱的用量相对于亚烷基取代化合物优选是基本上等摩尔有效量。术语“有效量”是指一旦引入的碱的量减去其它可能与碱反应的化合物的相应摩尔量，应与亚烷基取代化合物等摩尔量。如上所述，这类优选的醇盐优选与作为反应介质的质子惰性液体化合物联合使用。特别地，反应介质优选在所

有的步骤(a)、(b)、(a2)和(b2)中相同,选自DMF或甲苯。注意到上述所有步骤可按照次序进行而无需任何中间体分离步骤,这是特别令人感兴趣的。同样,在这种情况下,反应混合物后处理非常简单。用水稀释然后用有机的溶剂萃取是后处理的基本步骤。在后处理中可使用多种有机溶剂,甲基叔丁基醚、甲苯、己烷和庚烷是最优选的。

当制备单亚烷基二或三取代琥珀酸酯时,式(I)化合物适当地选自那些其中n是1、R³和R⁴至少一个选自C₁-C₂₀烷基的化合物。优选制备的化合物是单亚烷基二取代的琥珀酸酯,因此优选的式(I)原料化合物是那些其中R⁴是氢和R³是C₁-C₁₀烷基且更优选是C₁-C₆烷基或环烷基的化合物。已经描述了通常这样得到的亚烷基取代的酯随后通过常规的氢化反应可转化为相应的饱和化合物。饱和的琥珀酸酯在本领域中多种用途,包括用于制药工业,以及如上所述作为Ziegler - Natta聚合催化剂的改进化合物。提供以下实施例用来非限制性地举例说明本发明。

实施例

特性描述

在以下实施例中得到的产物的特性鉴定通过¹H - NMR进行。

实施例1

2-异亚丙基琥珀酸1-乙基酯的合成

在250ml圆底烧瓶中,将112 mmol的丙酮和102 mmol的琥珀酸二乙酯加入43 ml的N, N-二甲基甲酰胺(溶液A)。在另一个100 ml圆底烧瓶中,103 mmol的叔丁醇钾悬浮在35 ml的N, N-二甲基甲酰胺中,然后向淤浆中在20℃滴加103 mmol的乙醇。得到黄色溶液是得到(溶液B)。然后用22分钟在40℃将溶液B滴加到溶液A中。得到的混合物在60℃搅拌10小时(反应时间)。然后反应混合物冷却至室温,加入280 ml的水。水溶液用250 ml戊烷萃取。水层用浓HCl酸化至pH = 1,用250 mL的乙醚萃取。然后蒸发溶剂得到粗产物异构体的混合物(95%的产率)。

实施例2

2-异亚丙基琥珀酸二乙酯的合成

在1 L mL圆底烧瓶中,将650 mmol的丙酮和601 mmol的琥珀酸二

乙酯加入250 ml的N, N-二甲基甲酰胺(溶液A)。在另一个500 ml圆底烧瓶中, 601 mmol的叔丁醇钾在200 ml的N, N-二甲基甲酰胺中形成淤浆, 然后向淤浆中在0℃滴加601 mmol的乙醇。得到黄色溶液(溶液B)。溶液B然后用1小时在60℃滴加到溶液A中。得到的混合物在60℃搅拌90分钟(反应时间)。然后在60℃用15分钟滴加691 mmol的溴乙烷, 混合物在80℃搅拌1小时(酯化时间)。然后反应混合物冷却至室温, 转移到盛有510 g冰的烧瓶中。水溶液加热至室温, 用200 ml的戊烷萃取三次。然后分离有机层, 用750 ml的水洗涤两次, 蒸发溶剂得到118.46 g粗产物异构体的混合物(92%的产率)。

实施例3

2-(2-乙基亚己基)琥珀酸二乙酯的合成

重复与实施例2所述相同的过程, 区别在于用2-乙基乙醛代替丙酮。此外, 反应时间是2小时和30分钟, 酯化反应持续1小时30分钟。采用相同的后处理操作, 得到132 g粗产物异构体的混合物(77%的产率)。

实施例4

2, 3-双(2-乙基亚己基)琥珀酸二乙酯的合成

重复与实施例3相同的过程, 区别在于使用2-(2-乙基亚己基)琥珀酸二乙酯作为起始物代替琥珀酸二乙酯。最后, 得到202 g的粗产物异构体(85%的产率)。

实施例5

2-异丙基琥珀酸二乙酯的合成

在250 ml圆底烧瓶中, 将52.5 mmol的乙醇钾悬浮在100 ml的N, N-二甲基甲酰胺中。用10分钟向加热到60℃的淤浆中滴加50 mmol琥珀酸二乙酯和57.5 mmol丙酮的混合物。通过GC检测反应过程。在60分钟后反应完成, 转化率97.2% (通过GC确定)。然后在60℃将87.5 mmol的溴乙烷加入反应混合物。在60℃搅拌淤浆60分钟。反应完全, 得到产物异构体, 用收率95% (通过GC确定)。

实施例6 - 7

2-亚异丙基琥珀酸二乙酯的合成

用下表所述的特定反应条件按照实施例5所述的程序进行。

Stobbe 缩合						酯化			
实施 例	溶剂	碱	时间	T (°C)	转化率	产率	T (°C)	时间	其它
6	DMF	EtONa	30'	60	92	81.2	60	120'	
7	甲苯	EtONa	180'	110-96	90	84.2	90	120'	TBAB (cat.)

TBAB = 相对于琥珀酸酯10%摩尔比的四丁基溴化铵,

DMF = N, N-二甲基甲酰胺

实施例8

2, 3-二亚异丙基琥珀酸二乙酯的合成

在5 L 夹套反应器中, 将2.6 mol的丙酮和2.4 mol的琥珀酸二乙酯加入1 L N, N-二甲基甲酰胺的混合物(溶液A)。在1 L圆底烧瓶中, 2.4 mol的叔丁醇钾在800 ml的N, N-二甲基甲酰胺中形成淤浆, 然后向淤浆中在0℃滴加2.4 mol的乙醇。得到黄色溶液(溶液B)。然后用1小时在60℃将溶液B加入溶液A中, 得到的混合物在60℃搅拌1小时。然后在60℃用30分钟滴加2.76摩尔的溴乙烷, 混合物在60℃搅拌90分钟。然后在60℃加入2.6摩尔的丙酮和另一批新制备溶液B(用800 ml的N, N-二甲基甲酰胺、2.76 mol的乙醇、2.76 mol的叔丁醇钾所制备)。反应混合物在60℃搅拌1小时。此后, 用30分钟加入2.76 mol的溴乙烷, 得到的淤浆在80℃搅拌90分钟。然后将反应混合物冷却至10℃, 加入2 L水和800 ml甲基叔丁基醚。分离水层, 用1.2 L的甲基叔丁基醚萃取两次。然后分离有机层, 用1 L的水洗涤三次, 蒸发溶剂, 蒸馏后得到555.5 g粗产物异构体(91%的产率)。

实施例9 - 11

2, 3-二取代琥珀酸二乙酯的合成

用不同的或醛作为起始原料重复与实施例8所述相同的过程。得到的结果见下表。产率是蒸馏产物之后计算的。

实施例	酮/醛	用量 (g)	产率 (%)
9	2-丁酮	434	64
10	4-甲基-2-戊酮	552	68
11	2-乙基己醛	691	73

实施例12

2, 3-二亚异丙基琥珀酸二乙酯的合成

在1L夹套反应器中, 将264 mmol的丙酮和240 mmol的琥珀酸二乙酯加入480 mmol N,N-二甲基甲酰胺和160 ml甲苯的混合物中(溶液A)。在另一个250 ml圆底烧瓶中, 将240 mmol的乙醇钾悬浮在60 ml的甲苯中(悬浮液B)。然后用15分钟在60℃将悬浮液B加到溶液A中。得到的混合物在60℃搅拌1小时。然后在60℃用15分钟滴加276 mmol的溴乙烷, 混合物在80℃搅拌6小时。然后将温度降至60℃, 加入264 mmol的丙酮和另一批新制备的悬浮液B。反应混合物在60℃搅拌30分钟。此后用15分钟加入276 mmol溴乙烷, 得到的淤浆在80℃搅拌8小时。然后冷却反应混合物至10℃, 然后加入120 ml水。然后分离有机层, 用100 ml的水洗涤两次, 蒸发溶剂得到47 g粗产物异构体(77%的产率)。

比较实施例1 - 2

2-异亚丙基琥珀酸二乙酯的合成

重复与实施例5相同的过程, 区别在于使用下表所述的溶剂和碱。

Stobbe 缩合					酯化			
实施例	溶剂	碱	T (°C)	时间	其它	产率	T (°C)	时间
1	DMF	K ₂ CO ₃	60	360'	EtOH (cat.)	-	-	-
2	i-PrOH	t-BuOK	60	300'		32	60	600'

DMF= N , N -二甲基甲酰胺,

iPrOH = 异丙醇,
tBuOK =叔丁醇钾.