



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116867762 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 10

(21) 申请号 202280014372.2

(22) 申请日 2022.02.15

(30) 优先权数据

2021-025335 2021.02.19 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/005854 2022.02.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/176837 JA 2022.08.25

(71) 申请人 株式会社API

地址 日本国福冈县

(72) 发明人 长滨正树 谷池裕次 井上淳

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

专利代理师 满凤 金龙河

(51) Int.Cl.

C07C 45/67 (2006.01)

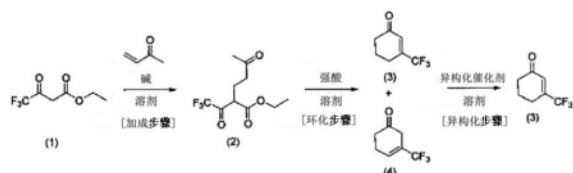
权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

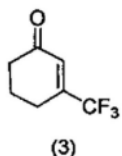
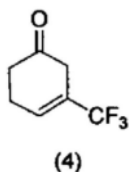
环己烯酮化合物的制造方法

(57) 摘要

一种环己烯酮化合物的制造方法,其包括使包含下述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触而得到下述式(3)所表示的化合物的异构化步骤。优选依次进行:使化合物(1)和甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到化合物(2)的加成步骤;使化合物(2)在强酸的存在下在溶剂中反应而得到化合物(3)的环化步骤;使环化步骤中得到的反应产物中作为杂质含有的化合物(4)与异构化催化剂在溶剂中接触的异构化步骤。

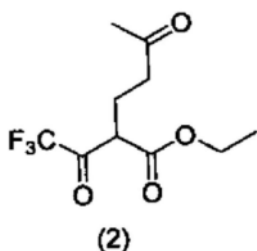


1. 一种环己烯酮化合物的制造方法,其包括使包含下述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触而得到下述式(3)所表示的化合物的异构化步骤,

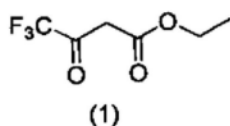


2. 根据权利要求1所述的环己烯酮化合物的制造方法,其特征在于,所述反应原料还包含所述式(3)所表示的化合物。

3. 根据权利要求2所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,在所述异构化步骤之前,具有使下述式(2)所表示的化合物在强酸的存在下在溶剂中反应而得到所述式(3)所表示的化合物的环化步骤,



4. 根据权利要求3所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,在所述环化步骤之前,具有使下述式(1)所表示的化合物与甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到所述式(2)所表示的化合物的加成步骤,



5. 根据权利要求1~4中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,所述异构化催化剂为含钨催化剂。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,所述溶剂为选自由有机溶剂和水组成的组中的至少一种。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,使包含所述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触的温度为10℃以上且100℃以下。

环己烯酮化合物的制造方法

技术领域

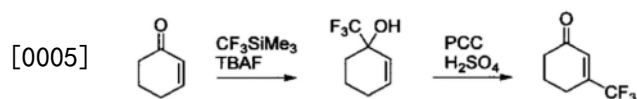
[0001] 本发明涉及环己烯酮化合物的制造方法。

背景技术

[0002] 环己烯酮化合物作为各种药物原料药的合成中间体是有用的。例如，作为专利文献1中记载的神经系统用剂等的合成中间体是有用的。

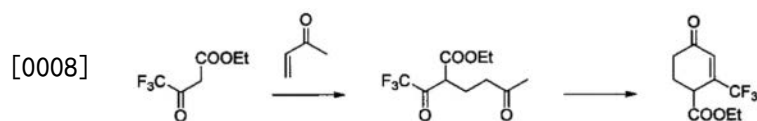
[0003] 作为环己烯酮化合物及其中间体的制造方法，已知有非专利文献1的方法。

[0004] 在非专利文献1中公开了一种方法，其中，如下述反应式那样，使用2-环己烯酮作为起始原料，使其与(三甲基甲硅烷基)三氟甲烷反应来制造3-羟基-3-三氟甲基环己烷-1-酮，进而与氯铬酸吡啶𬭩(PCC)反应，从而制造3-三氟甲基-2-环己烯-1-酮。

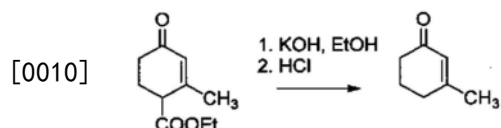


[0006] 但是，在该方法中，不仅收率为28%而不能令人满意，而且副生成相当量的后述式(4)所示的异构体。另外，其中使用的氯铬酸吡啶𬭩的毒性/致癌性强，其废弃物也有害，因此也有可能导致环境负荷变高。

[0007] 在非专利文献2中，如下述反应式那样，记载了烯酮酯化合物的制造方法。



[0009] 还考虑了通过按照非专利文献3记载的以下反应式对其中得到的烯酮酯化合物进行脱酯化、脱羧化来制造环己烯酮化合物的方法。



[0011] 具体而言，该方法是由三氟乙酰乙酸乙酯和甲基乙烯基酮来制造3-羧基-1,1,1-三氟庚烷-2,6-二酮，进而制造烯酮酯化合物，将其在碱性条件下进行脱酯化后，在酸性条件下进行脱羧反应。

[0012] 但是，即使将该非专利文献3的方法应用于本发明中作为目的的后述式(3)所表示的化合物，也不能高效地进行反应，生成大量高沸点的杂质，不仅如此，还存在异构体的副产量也多的问题。

[0013] 本发明人鉴于上述情况，对将式(3)所表示的化合物的合成时副生成的式(4)所表示的异构体异构化为式(3)所表示的目标化合物的方法进行了各种研究。其结果发现，通过使用特定的金属催化剂进行异构化反应，减少了式(4)所表示的异构体，能够高效地回收式(3)所表示的目标化合物。

[0014] 在非专利文献4中，记载了使用氯化铈(III)作为下述芳香族化合物的异构化反应的催化剂的方法。但是，对于本发明中作为对象的式(4)所表示的化合物，如后述的比较例3

所示,即使使用铑系催化剂也不能进行良好的异构化反应。



[0016] 专利文献1:国际公开第2018/038265号

[0017] 非专利文献1:J.Fluorine.Chem.,2000,101,199-202

[0018] 非专利文献2:Synthetic Commun,22(4),573-579(1992)

[0019] 非专利文献3:Angew.Chem.Int.Ed.2014,53,2628-2632

[0020] 非专利文献4:J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,1977,359-363

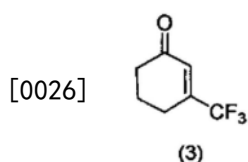
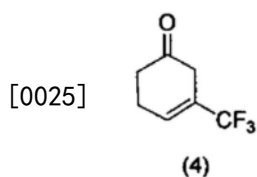
发明内容

[0021] 本发明的课题在于提供以高收率且廉价地、抑制纯化负荷和环境负荷地、以高生产率制造环己烯酮化合物的方法。

[0022] 本发明人发现,通过采用特定的制造方法和纯化方法,能够以高收率且廉价地、抑制纯化负荷和环境负荷地、以高生产率制造环己烯酮化合物。

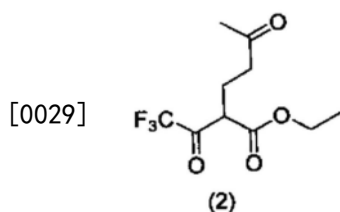
[0023] 本发明的主旨如下所述。

[0024] [1]一种环己烯酮化合物的制造方法,其包括使包含下述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触而得到下述式(3)所表示的化合物的异构化步骤。

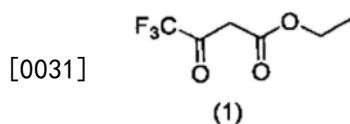


[0027] [2]根据[1]所述的环己烯酮化合物的制造方法,其特征在于,上述反应原料还包含上述(3)所表示的化合物。

[0028] [3]根据[2]所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,在上述异构化步骤之前,具有使下述式(2)所表示的化合物在强酸的存在下在溶剂中反应而得到上述式(3)所表示的化合物的环化步骤。



[0030] [4]根据[3]所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,在上述环化步骤之前,具有使下述式(1)所表示的化合物与甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到上述式(2)所表示的化合物的加成步骤。



[0032] [5]根据[1]～[4]中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,上述异构化催化剂为含钨催化剂。

[0033] [6]根据[1]～[5]中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,上述溶剂为选自自由有机溶剂和水组成的组中的至少一种。

[0034] [7]根据[1]～[6]中任一项所述的环己烯酮化合物的制造方法,其中,使包含上述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触的温度为10℃以上且100℃以下。

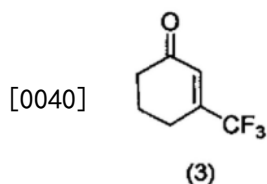
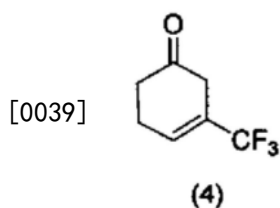
[0035] 发明效果

[0036] 根据本发明的环己烯酮化合物的制造方法,能够以高收率且廉价地、抑制纯化负荷和环境负荷地、以高生产率制造环己烯酮化合物。

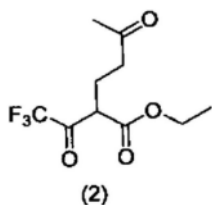
具体实施方式

[0037] 以下,对本发明的环己烯酮化合物的制造方法的实施方式进行详细说明。

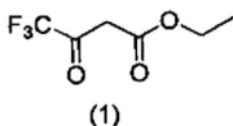
[0038] 本发明的环己烯酮化合物的制造方法包括使包含下述式(4)所表示的化合物的反应原料在溶剂中与异构化催化剂接触而得到下述式(3)所表示的化合物的异构化步骤。



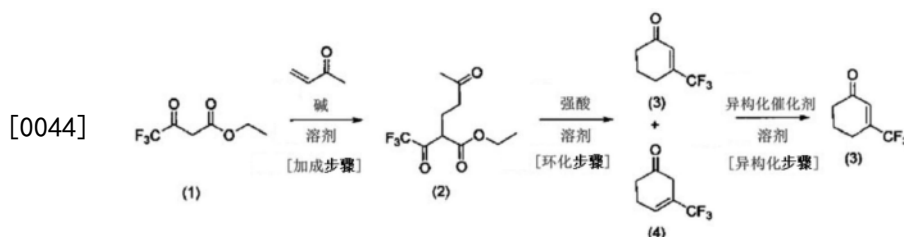
[0041] 本发明的环己烯酮化合物的制造方法优选:在该异构化步骤之前,具有使下述式(2)所表示的化合物在强酸的存在下在溶剂中反应而得到上述式(3)所表示的化合物的环化步骤。本发明的环己烯酮化合物的制造方法优选:在该环化步骤之前,具有使下述式(1)所表示的化合物和甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到下述式(2)所表示的化合物的加成步骤。



[0042]



[0043] 在本发明的环己烯酮化合物的制造方法中,优选:通过依次进行以下加成步骤、环化步骤和异构化步骤,制造式(3)所表示的3-三氟甲基-2-环己烯-1-酮。



[0045] 在本发明中,优选依次进行以下步骤。

[0046] 使式(1)所表示的化合物(以下有时称为“化合物(1)”)和甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到式(2)所表示的化合物(以下有时称为“化合物(2)”)的加成步骤;

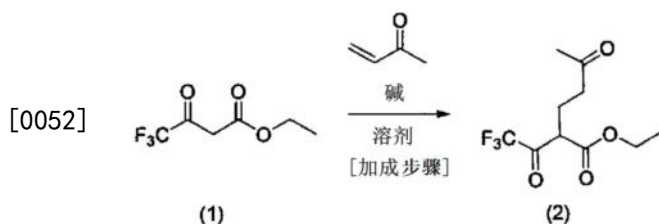
[0047] 使化合物(2)在强酸的存在下在溶剂中反应而得到式(3)所表示的化合物(以下有时称为“化合物(3)”)的环化步骤;

[0048] 使环化步骤中得到的反应产物中作为杂质所包含的式(4)所表示的化合物(以下有时称为“化合物(4)”)与异构化催化剂在溶剂中接触的异构化步骤。

[0049] 以下,按照各步骤的顺序对本发明的环己烯酮化合物的制造方法进行说明。

[0050] [加成步骤]

[0051] 加成步骤是使化合物(1)和甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应而得到化合物(2)的步骤。



[0053] <反应底物>

[0054] 关于作为化合物(1)的4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯,可以使用市售品,也可以使用通过公知的方法制造的物质。

[0055] 对于甲基乙烯基酮也是同样。

[0056] 甲基乙烯基酮的使用量为反应当量以上即可。甲基乙烯基酮的使用量相对于化合物(1) 1mol通常为1mol~2mol,优选为1mol~1.5mol。

[0057] <碱>

[0058] 作为碱,可以使用有机碱、无机碱中的任一者。

[0059] 作为有机碱,可以列举:三乙胺等脂肪族胺;苯胺等芳香族胺;吡啶、二甲基吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯、1,5-二氮杂二环[4.3.0]-5-壬烯、1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯等杂环式胺。

[0060] 作为无机碱,可以列举金属氢化物、金属氢氧化物、金属碳酸盐等。

[0061] 作为金属氢化物,可以列举氢化锂、氢化钠、氢化钾等。

[0062] 作为金属氢氧化物,可以列举氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等。

[0063] 作为金属碳酸盐,可以列举碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。

[0064] 这些碱可以只使用一种,也可以混合使用两种以上。

[0065] 这些碱中,从反应性的观点出发,优选无机碱,更优选金属氢化物,特别优选氢化钠。通过使用金属氢化物,能够抑制碱的使用量。

[0066] 关于碱的使用量,相对于化合物(1) 1mol,下限通常为0.001mol以上、优选为0.005mol以上、更优选为0.01mol以上,上限通常为2mol以下、优选为1mol以下、更优选为0.5mol以下。

[0067] 如果碱的使用量为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果碱的使用量为上述上限以下,则能够抑制副产物的生成。

[0068] <溶剂>

[0069] 作为溶剂,可以使用选自由有机溶剂和水组成的组中的至少一种。

[0070] 作为有机溶剂,可以列举:己烷、环己烷、庚烷、环庚烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯等芳香族烃溶剂;甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇等碳原子数1~8的脂肪族醇溶剂;甲基乙基酮、甲基异丁基酮等酮溶剂;二乙醚、二正丁醚、二异丙醚、二正丁醚、甲基叔丁基醚、环戊基甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环等醚溶剂;等。

[0071] 作为溶剂,从反应性的观点出发,优选有机溶剂,更优选芳香族烃溶剂,特别优选甲苯。

[0072] 关于溶剂的使用量,相对于化合物(1) 1kg,下限通常为1L以上、优选为2L以上、更优选为3L以上,上限通常为20L以下、优选为15L以下、更优选为10L以下。

[0073] 如果溶剂的使用量为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果溶剂的使用量为上述上限以下,则能够以高生产率得到目标产物。

[0074] <反应条件>

[0075] 关于加成步骤的反应温度,下限通常为0℃以上、优选为10℃以上、更优选为20℃以上、特别优选为30℃以上,上限通常为80℃以下、优选为70℃以下、更优选为60℃以下、特别优选为50℃以下。

[0076] 如果反应温度为上述下限以上,则能够使反应底物高效地进行反应。如果反应温度为上述上限以下,则能够抑制副产物的生成。

[0077] 反应时间通常为0.1小时~24小时,优选为0.5小时~12小时。

[0078] 如果反应时间为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果反应时间为上述上限以下,则能够以高生产率得到目标产物。

[0079] 反应压力通常为常压,也可以进行加压。

[0080] <反应方式>

[0081] 在使化合物(1)和甲基乙烯基酮在碱的存在下在溶剂中反应的情况下,它们的供给顺序可以适当选择。它们可以一并供给到反应体系中,也可以分成多次供给。

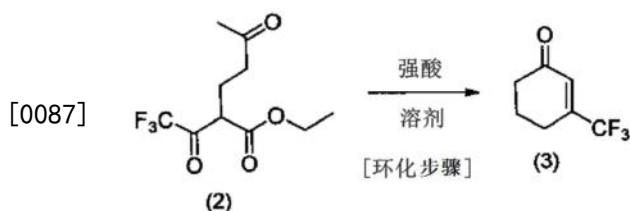
[0082] 例如,向反应器内供给碱、溶剂和液体的化合物(1),将其制成均匀的敷液,在反应条件下供给液体的甲基乙烯基酮而制成均匀溶液,由此进行反应,可以得到化合物(2)。

[0083] <后处理>

[0084] 含有化合物(2)的反应液可以直接供给至下一步骤,也可以将用酸使残留的碱中和并分液后对得到的有机层实施过滤等处理而得到的物质供给至下一步骤。另外,可以将对得到的有机层进行浓缩而得到的浓缩液供给至下一步骤,也可以将该产物通过柱层析等纯化手段进一步进行纯化后供给至下一步骤。

[0085] [环化步骤]

[0086] 环化步骤是使加成步骤中得到的化合物(2)在强酸的存在下在溶剂中反应而得到化合物(3)的步骤。



[0088] <反应底物>

[0089] 作为化合物(2)的3-乙氧基羰基-1,1,1-三氟庚烷-2,6-二酮可以通过上述加成步骤得到的物质,也可以是通过公知的方法制造的物质。

[0090] <强酸>

[0091] 强酸是指25℃的水中的酸解离常数小于0的酸。作为强酸,例如可以使用硫酸、盐酸、硝酸等无机强酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等有机强酸。这些强酸可以只使用一种,也可以混合使用两种以上,从生产率的观点出发,优选只使用一种。

[0092] 其中,从成本和反应性的观点出发,优选使用无机强酸,特别优选使用硫酸。硫酸通常使用浓度为30质量%以上且小于90质量%的硫酸。

[0093] 关于强酸的使用量,相对于化合物(2) 1mol,下限通常为0.1mol以上、优选为0.2mol以上、更优选为0.3mol以上,上限通常为20mol以下、优选为10mol以下、更优选为5mol以下。

[0094] 如果强酸的使用量为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果强酸的使用量为上述上限以下,则能够抑制副产物的生成。

[0095] <溶剂>

[0096] 作为环化步骤中使用的溶剂,可以列举与上述加成步骤同样的溶剂。从反应性的观点出发,优选有机溶剂,更优选醇溶剂、醚溶剂,特别优选异丙醇、甲基叔丁基醚。溶剂可以只使用一种,也可以混合使用两种以上,从生产率的观点出发,优选只具有一种。

[0097] 关于溶剂的使用量,相对于化合物(2) 1kg,下限通常为1L以上、优选为2L以上、更优选为3L以上,上限通常为20L以下、优选为15L以下、更优选为10L以下。

[0098] 如果溶剂的使用量为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果溶剂的使用量为上述上限以下,则能够以高生产率得到目标产物。

[0099] <反应条件>

[0100] 关于环化步骤的反应温度,下限通常为50℃以上、优选为60℃以上、更优选为70℃以上,上限通常为120℃以下、优选为110℃以下、更优选为100℃以下。

[0101] 如果反应温度为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果反应温度为上述上限以下,则能够抑制副产物的生成。

[0102] 反应时间通常为0.1小时~72小时,优选为12小时~36小时。

[0103] 如果反应时间为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果反应时间为上述上限以下,则能够以高生产率得到目标产物。

[0104] 反应压力通常为常压,也可以进行加压。

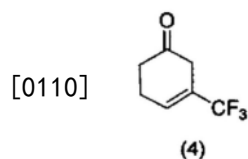
[0105] <反应方式>

[0106] 在使化合物(2)与强酸反应的情况下,这些化合物的供给顺序可以适当选择。这些化合物可以一并供给到反应体系中,也可以分成多次供给。

[0107] 例如,可以将化合物(2)与溶剂一起供给到反应器内,将其制成敷液,在反应条件下供给强酸,由此进行反应。相反,也可以在包含强酸的敷液中滴加化合物(2)的溶液。

[0108] <后处理>

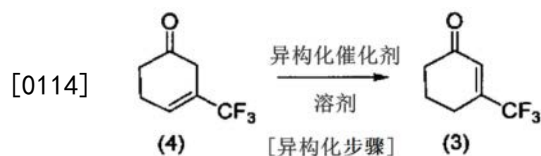
[0109] 在环化步骤中,作为副产物,生成作为下述式(4)所表示的异构体的化合物(4)。



[0111] 包含化合物(3)和化合物(4)的反应液通常可以在用碱将强酸中和后实施分液、过滤等处理,然后蒸馏除去包含化合物(3)和化合物(4)的有机层的溶剂,将单离出的化合物(3)和化合物(4)供给至下一步骤的异构化步骤;也可以从包含化合物(3)和化合物(4)的有机层中蒸馏除去化合物(3)和化合物(4)而将得到的馏去液供给至下一步骤的异构化步骤。另外,也可以将它们通过柱层析等纯化手段进一步纯化而得到的物质供给至下一步骤的异构化步骤。

[0112] [异构化步骤]

[0113] 异构化步骤是将化合物(4)在异构化催化剂的存在下在溶剂中进行异构化的步骤。



[0115] <反应底物>

[0116] 作为异构化步骤的起始原料的化合物(4),可以使用3-三氟甲基-3-环己烯-1-酮的高纯度品,作为工业工艺,使用包含上述环化步骤中得到的化合物(3)和化合物(4)的混合物是优选的。

[0117] 包含环化步骤中得到的化合物(3)和化合物(4)的混合物通常含有相对于化合物

(3) 为 5mol%~50mol% 的化合物 (4)。通过使异构化催化剂与该混合物接触, 进行化合物 (4) 的异构化反应使其转化为化合物 (3), 由此化合物 (3) 的含量增加, 化合物 (4) 的含量降低。由此得到的异构化反应后的反应生成液中的化合物 (4) 的含量相对于化合物 (3) 通常减少至小于 5mol%、优选为 4mol% 以下、特别优选为 3mol% 以下, 能够以高收率得到更高纯度的化合物 (3)。

[0118] <异构化催化剂>

[0119] 作为异构化催化剂, 只要能够将化合物 (4) 异构化为化合物 (3) 就没有特别限制。作为异构化催化剂, 优选含钌催化剂, 其中, 优选钌系催化剂或者含钌的复合金属催化剂。从反应性和成本的观点出发, 特别优选钌系催化剂。这些异构化催化剂可以只使用一种, 也可以混合使用两种以上, 从生产率的观点出发, 优选只使用一种。

[0120] 作为钌系催化剂, 可以列举负载钌的碳催化剂 (以下有时记为“Ru/C”)、氯化钌(III)、三(乙酰丙酮)钌(III)、氯化三(2,2'-联吡啶)钌(II)、对伞花烃二氯化钌(II) (二聚物) 等。

[0121] 作为含有钌的复合金属催化剂, 只要含有钌且反应进行即可, 例如可以列举钌-钌复合金属催化剂等。

[0122] 其中, 从反应性和成本的观点出发, 优选氯化钌(III)、负载钌的碳催化剂。对于负载钌的碳催化剂而言, 从获得性和成本的观点出发, 钌的负载量相对于碳优选为约 5 质量%~约 10 质量%。

[0123] 关于异构化催化剂的使用量, 作为催化剂中的金属换算的使用量, 相对于化合物 (4) 1mol, 下限通常为 0.001mol 以上、优选为 0.005mol 以上、更优选为 0.01mol 以上, 上限通常为 2mol 以下、优选为 1mol 以下、更优选为 0.5mol。

[0124] 如果异构化催化剂的使用量为上述下限以上, 则能够高效地进行反应。如果异构化催化剂的使用量为上述上限以下, 则能够抑制副产物的生成。

[0125] <溶剂>

[0126] 作为异构化步骤中使用的溶剂, 可以列举与上述加成步骤同样的溶剂。从反应性和生产率的观点出发, 优选醚溶剂, 特别优选甲基叔丁基醚。如果是这些溶剂, 则能够在不阻碍异构化反应的情况下高效地进行反应。

[0127] 溶剂可以只使用一种, 也可以混合使用两种以上, 从生产率的观点出发, 优选只使用一种。

[0128] 关于溶剂的使用量, 相对于化合物 (4)、或者包含化合物 (3) 和化合物 (4) 的混合物 1kg, 下限通常为 1L 以上、优选为 2L 以上、更优选为 3L 以上, 上限通常为 20L 以下、优选为 15L 以下、更优选为 10L 以下。

[0129] 如果溶剂的使用量为上述下限以上, 则能够高效地进行反应。如果溶剂的使用量为上述上限以下, 则能够以高生产率得到目标产物。

[0130] <反应条件>

[0131] 关于异构化步骤的反应温度 (使包含式 (4) 所表示的化合物的反应原料与异构化催化剂接触的温度), 下限通常为 10℃ 以上、优选为 20℃ 以上、更优选为 30℃ 以上, 上限通常为 100℃ 以下、优选为 80℃ 以下、更优选为 60℃ 以下。

[0132] 如果反应温度为上述下限以上, 则能够高效地进行反应。如果反应温度为上述上

限以下,则能够抑制副产物的生成。

[0133] 反应时间通常为0.1小时~72小时,优选为1小时~24小时。

[0134] 如果反应时间为上述下限以上,则能够高效地进行反应。如果反应时间为上述上限以下,则能够以高生产率得到目标产物。

[0135] 反应压力通常为常压,也可以进行加压。

[0136] <反应方式>

[0137] 在使化合物(4)、或者包含化合物(3)和化合物(4)的混合物与异构化催化剂反应的情况下,这些化合物的供给顺序可以适当选择。这些化合物可以一并供给到反应体系中,也可以分成多次供给。

[0138] 例如,可以将包含化合物(3)和化合物(4)的混合物与溶剂一起供给到反应器内,将其制成敷液,在反应条件下供给异构化催化剂,由此进行反应。

[0139] <后处理>

[0140] 异构化反应后的反应液通常可以在实施分液、过滤等处理后通过浓缩、馏去等分离手段而从有机层中单离目标产物。单离后,可以通过柱层析等纯化手段进一步进行纯化。

[0141] 实施例

[0142] 以下,列举实施例对本发明更详细地进行说明。本发明不受这些实施例限制。

[0143] [缩写]

[0144] 以下的实施例和比较例中使用的缩写如下所述。

[0145] 化合物(1):4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯

[0146] 化合物(2):3-乙氧基羰基-1,1,1-三氟庚烷-2,6-二酮

[0147] 化合物(3):3-三氟甲基-2-环己烯-1-酮

[0148] 化合物(4):3-三氟甲基-3-环己烯-1-酮

[0149] MTBE:甲基叔丁基醚

[0150] [分析方法]

[0151] 在以下的实施例和比较例中,所得到的化合物的化学纯度(化合物(3)和化合物(4)的含量(面积%))通过以下分析条件利用气相色谱(GC)进行测定。

[0152] <GC分析条件>

[0153] 分析设备:Agilent公司制造的Agilent 6850

[0154] 柱:Agilent公司制造的DB-35

[0155] (0.32mm×30m,0.5um)

[0156] 注入量:1μL

[0157] 注入法:分流(10:1)

[0158] 注入口温度:200℃

[0159] 柱温箱:40℃(2分钟)→(10℃/分钟)→220℃(3分钟)

[0160] 载气:氦气线速度33cm/秒

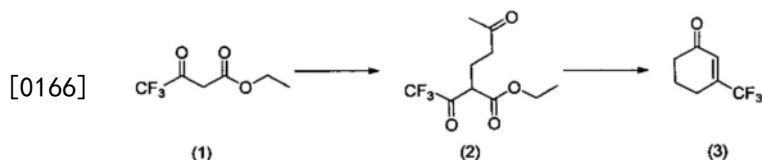
[0161] 检测器:FID

[0162] :H₂ 30mL/分钟、空气400mL/分钟

[0163] 补充:He 30mL/分钟

[0164] 检测器温度:250℃

[0165] [制造例1]



83.5面积%、化合物(4):14.2面积%)。

[0178] 将得到的混合物(3-3)在段数为10段、回流比为4、减压度为10hPa的条件下从25℃加热至100℃,进行分批精馏,得到化合物(3) 22.39g(从化合物(1)开始的一贯收率:18%、化学纯度:98.8面积%、含量:98.2质量%、化合物(4):1.2面积%)。

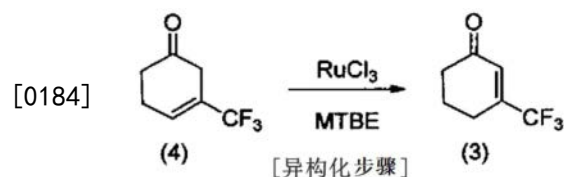
[0179] 该化合物(3)的分析结果如下所述。

[0180] <化合物(3)>

[0181] GC-MS(C1:异丁烯气体): $m/z=164(M^+, 35)$, 136(100), 67(50)

[0182] $^1H-NMR(CDCl_3, 400MHz)$: δ 2.13(2H, m), 2.49(4H, m), 6.37(1H, s)

[0183] [实施例1:使用 $RuCl_3$ 作为异构化催化剂的化合物(4)的异构化]



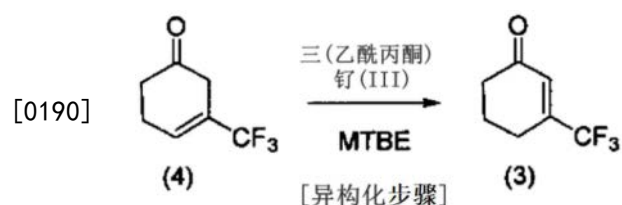
[0185] 向制造例1中得到的混合物(3-3)(化合物(3)与化合物(4)的混合物、化合物(4):14.2面积%、化合物(3):83.5面积%) 350mg中添加MTBE 2ml、氯化钌(III) 6mg(相对于底物为0.01mol当量),将溶液加热至40℃,反应26小时。将得到的反应液通过上述分析条件利用GC进行分析,结果是化合物(3)为92.4面积%、化合物(4)为2.0面积%。

[0186] [实施例2:使用5质量% Ru/C 作为异构化催化剂的化合物(4)的异构化]



[0188] 将实施例1中氯化钌(III) 6mg(相对于底物为0.01mol当量)变更为5质量%钌/碳 86mg(相对于底物为0.01mol当量),除此以外以与实施例1同样的方式进行异构化。将得到的反应液通过上述分析条件利用GC进行分析,结果是化合物(3)为94.0面积%、化合物(4)为2.3面积%。

[0189] [实施例3:使用三(乙酰丙酮)钌(III)作为异构化催化剂的化合物(4)的异构化]



[0191] 将实施例1中氯化钌(III) 6mg(相对于底物为0.01mol当量)变更为三(乙酰丙酮)钌(III) 9mg(相对于底物为0.01mol当量),除此以外以与实施例1同样的方式进行异构化。将得到的反应液在上述GC分析条件下进行分析,结果是化合物(3)为93.0面积%、化合物(4)为3.1面积%。

[0192] [比较例1:使用氯化钡(II)作为异构化催化剂的化合物(4)的异构化]

[0193] 将实施例1中氯化钌(III) 6mg(相对于底物为0.01mol当量)变更为氯化钡(II) 1.6mg(相对于底物为0.01mol当量),除此以外以与实施例1同样的方式进行异构化。将得到

的反应液在上述GC分析条件下进行分析,结果是化合物(3)为89.4面积%、化合物(4)为6.5面积%。对于该比较例1而言,与使用了氯化钇(III)的实施例1相比,化合物(4)的异构化效率较低。

[0194] [比较例2:使用氯化镍(II)作为异构化催化剂的化合物(4)的异构化]

[0195] 将实施例1中氯化钇(III) 6mg (相对于底物为0.01mol当量) 变更为氯化镍(II) 1.2mg (相对于底物为0.01mol当量),除此以外以与实施例1同样的方式进行异构化。将得到的反应液在上述GC分析条件下进行分析,结果是化合物(3)为86.1面积%、化合物(4)为7.9面积%。

[0196] [比较例3:使用氯化铈(III)作为异构化催化剂的混合物(4)的异构化]

[0197] 将实施例1中得到的混合物(3-3)在室温放置两个星期,在上述GC分析条件下进行分析,结果所得到的混合物(3-3A)中化合物(3)为87.2面积%、化合物(4)为9.4面积%、其它杂质为3.4面积%。

[0198] 分别地,将实施例1中混合物(3-3)变更为混合物(3-3A),将氯化钇(III) 6mg (相对于底物为0.01mol当量) 变更为氯化铈(III) 9mg (相对于底物为0.01mol当量),除此以外以与实施例1同样的方式进行异构化。将得到的反应液在上述GC分析条件下进行分析,结果是化合物(3)为87.6面积%、杂质(4)为8.6面积%。

[0199] 将实施例1~3和比较例1~3的结果汇总示于下述表1中。

[0200] [表1]

[0201]

	异构化催化剂	化合物(4)		化合物(3)		化合物(4)/化合物(3)		转化率 [%]
		反应前 [面积%]	反应后 [面积%]	反应前 [面积%]	反应后 [面积%]	反应前 [面积%]	反应后 [面积%]	
实施例1	氯化钨(III)	14.2	2.0	83.5	92.4	17.0	2.2	85.9
实施例2	5质量% 钨/碳	14.2	2.3	83.5	94.0	17.0	2.5	83.8
实施例3	三(乙酰丙酮)钨(III)	14.2	3.1	83.5	93.0	17.0	3.3	78.2
比较例1	氯化钨(II)	14.2	6.5	83.5	89.4	17.0	7.3	54.2
比较例2	氯化钨(II)	14.2	7.9	83.5	86.1	17.0	9.2	44.4
比较例3	-	14.2	9.4	83.5	87.2	17.0	10.8	33.8
	氯化铈(III)	9.4	8.6	87.2	87.6	10.8	9.8	8.5

[0202] 由表1的实施例1~3和比较例1~3可知,在使用含钨催化剂的情况下,能够高效地进行化合物(4)的异构化,使化合物(3)的含量增加,使化合物(4)的含量减少。另一方面,在不含有钨的催化剂的情况下,未进行化合物(4)的高效的异构化,化合物(4)的含量不能减少。

[0203] 使用特定的方式对本发明进行了详细说明,但对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的意图和范围下可以进行各种变更。

[0204] 本申请基于2021年2月19日提出的日本专利申请2021-25335,通过引用而援用其整体。