



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109311790 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780035039.9

(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 11038

(22)申请日 2017.06.12

代理人 王贵杰

(30)优先权数据

1610149.5 2016.06.10 GB

(51)Int.Cl.

*C07C 29/17*(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.06

*C07C 33/025*(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/064285 2017.06.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/212069 EN 2017.12.14

(71)申请人 奇华顿股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

(72)发明人 R·W·格塞尔 N·乔塞特

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

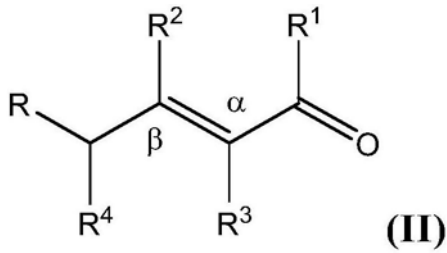
由  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和醛和酮制备醇的方法

(57)摘要

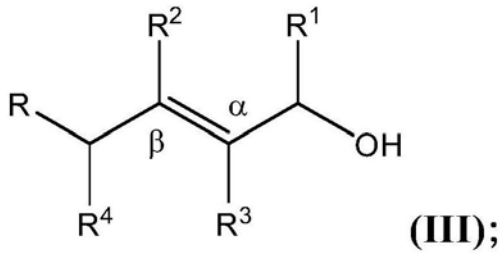
描述了由  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和醛和酮生产醇的化学选择性方法。

1. 一种方法,包括以下步骤:

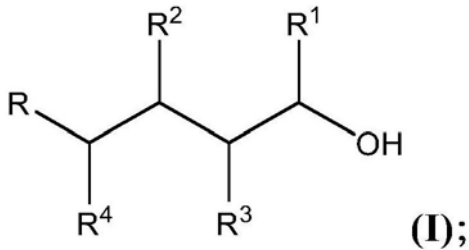
(a) 在氢气、碱和均相钌催化剂存在下,将式(II)的化合物加热至约30-70°C,



得到式(III)的化合物



(b) 然后将温度升高至约100-150°C,得到式(I)的化合物



其中

R<sup>1</sup>是氢或甲基;

R<sup>2</sup>是氢或甲基;

R<sup>3</sup>是甲基或乙基;

R<sup>4</sup>是氢或甲基;且

R是直链或支链的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>烷基,其包含至少一个非末端碳-碳双键。

2. 权利要求1的方法,其中所述碱是碱金属化合物。

3. 权利要求1或权利要求2的方法,其中在至少88%的原料(II)已转化为相应的醇(III)后,将温度升高。

4. 前述权利要求任一项的方法,其中所述催化剂是均相钌(II)催化剂。

5. 权利要求4的方法,其中所述均相钌(II)催化剂是Ru配合物,其包含两个三芳基膦、一个二胺和两个电负性配体。

6. 前述权利要求任一项的方法,其中所述钌催化剂是RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(乙二胺)或RuCl<sub>2</sub>(P(对甲基苯基)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(乙二胺)。

7. 前述权利要求任一项的方法,其中所述式(II)的化合物的α,β-不饱和双键为E-构型。

由 $\alpha,\beta$ -不饱和醛和酮制备醇的方法

[0001] 本发明涉及香料成分和形成所述香料成分的方法。特别地,本发明涉及由 $\alpha,\beta$ -不饱和醛和酮生产醇的方法。

[0002]  $\alpha,\beta$ -不饱和醛的还原是一种重要的反应,因为可能的产物,如饱和醛和饱和或不饱和醇,已在香料、化妆品和制药工业中发现了许多用途;它们也构成了各种精细化学品合成中的相关中间体。由于存在两个或更多个具有相似反应性的部分,所述反应是复杂的,特别是当希望不是所有部分都反应时。

[0003] 文献报道了由 $\alpha,\beta$ -不饱和醛生产醇的方法。例如,P.J.Baricelli等人(Catalysis Letters 2011,141,709-716)描述了使用水溶性离子钌预催化剂的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛的双相氢化。根据条件,得到了醛、饱和醇和不饱和醇的混合物。或者,来自 $\alpha,\beta$ -不饱和醛的醇可以通过在混合溶剂中的转移氢化来制备,例如,如Zhao等人(Applied Organometallic Chemistry 2010,24,763-766)所描述的。遗憾的是,已知的方法对于羰基和C=C键的类似反应性缺乏选择性。

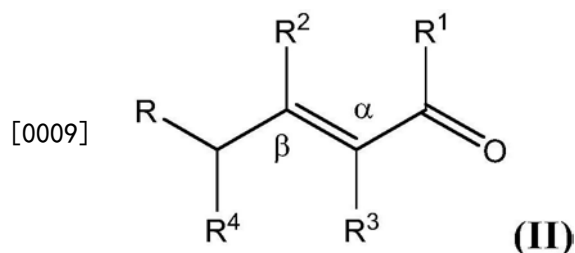
[0004] 然而,对于在工业环境中,特别是在香料工业中有用的方法,它必须达到所需的高化学选择性,并且还要以底物的完全或基本上完全的转化来进行。

[0005] 因此,仍需要一种工业上可接受的由还含有一个或更多个二取代或三取代的烯炔碳-碳双键的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛和酮制备醇的方法,所述方法以高转化率和对 $\alpha,\beta$ -位双键的高化学选择性进行,而没有其余的C=C键的氢化。

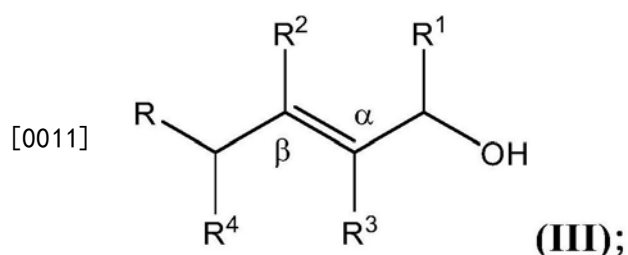
[0006] 令人惊讶的是,申请人发现一种两步方法,所述方法包括在均相催化剂、碱和氢气存在下加热含有至少一个另外的二取代和/或三取代的碳-碳双键的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛/酮,所述方法使得所述 $\alpha,\beta$ -不饱和醛/酮选择性地转化为它们各自的饱和醇,而不会使其余的双键氢化。

[0007] 因此,在第一方面提供了一种方法,所述方法包括以下步骤:

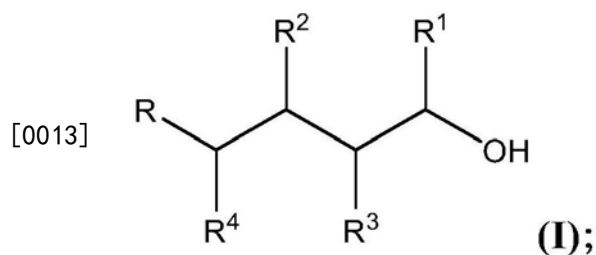
[0008] (a) 在氢气、碱和均相钌催化剂存在下,将式(II)的化合物加热至约30-70°C(优选约40-60°C(例如约45°C、约50°C或约55°C)),



[0010] 得到式(III)的化合物



[0012] (b) 然后将温度升高至约100-150°C (优选约110-130°C (例如约115°C、约120°C或约125°C)), 得到式(I)的化合物



[0014] 其中

[0015] R<sup>1</sup>是氢或甲基;

[0016] R<sup>2</sup>是氢或甲基;

[0017] R<sup>3</sup>是甲基或乙基;

[0018] R<sup>4</sup>是氢或甲基;且

[0019] R是直链或支链的C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>烷基,其包含至少一个(例如,2或3个双键)非末端碳-碳双键(如3-甲基丁-2-烯基、3,7-二甲基辛-2,6-二烯基、2,3-二甲基丁-2-烯基、丁-2-烯基、2,4,7-三甲基辛-2,6-二烯基、2-甲基戊-2-烯基)。

[0020] 术语“非末端碳-碳双键”是指二取代的连位碳-碳双键、三取代的碳-碳双键或四取代的碳-碳双键。

[0021] 非限制性实例是其中R<sup>1</sup>为氢的式(II)的化合物。

[0022] 进一步地,非限制性实例是其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>为氢的式(II)的化合物。

[0023] 进一步地,非限制性实例是其中R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>为甲基的式(II)的化合物。

[0024] 进一步地,非限制性实例是其中R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>的式(II)的化合物。

[0025] 进一步地,非限制性实例是其中α,β-不饱和双键优选为E-构型的式(II)的化合物。

[0026] 进一步地,非限制性实例是其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>为甲基且α,β-不饱和双键优选为E-构型的式(II)的化合物。

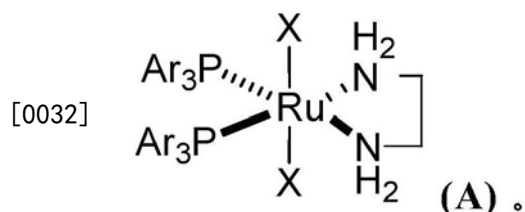
[0027] 进一步地,非限制性实例是其中R为包含至少一个(例如,2或3个双键)三取代的碳-碳双键的支链C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>烷基(包括C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>和C<sub>11</sub>烷基)的式(II)的化合物。

[0028] 进一步地,式(II)的化合物的非限制性实例是选自以下的化合物:3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛(R是包含一个三取代的双键的C<sub>5</sub>-烷基);2,4,7,11-四甲基十二碳-2,6,10-三烯醛(R是包含两个三取代的双键的C<sub>10</sub>-烷基);2,3,6,7-四甲基辛-2,6-二烯醛(R是包含一个四取代的双键的C<sub>6</sub>-烷基);2,4-二甲基辛-2,6-二烯醛(R是包含一个连位二取代的双键的C<sub>4</sub>-烷基);3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯醛(R是包含两个三取代的双键的C<sub>10</sub>-烷基);3,6,8,11-四甲基十二碳-2,6,10-三烯醛(R是包含两个三取代的双键的C<sub>11</sub>-烷基);和2,4,6-三甲基壬-2,6-二烯醛(R是包含一个三取代的双键的C<sub>6</sub>-烷基)。

[0029] 用于本发明的钌催化剂可以是EP1970360中公开的任何一种,该文献为了公开其中所含的钌催化剂的目的,在此引入作为参考。

[0030] 在本发明的一个具体实施方案中,所述方法在均相钌(II)催化剂存在下进行。术语“均相催化剂”是本领域技术人员公知的,并且是指与底物存在于相同相中的催化剂。

[0031] 在一个实施方案中,均相钌(II)催化剂是具有两个三芳基膦、一个二胺和两个电负性配体(例如X可以是卤素,如Cl,Br和I)的配合物(A)



[0033] 在一个具体实施方案中,钌(II)催化剂是其中Ar为对甲基苯基的式(A)的化合物。

[0034] 在另一具体实施方案中,钌(II)催化剂是RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(乙二胺),其可商购获得或可通过例如Takeshi Ohkuma等人所述的方法(J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 10417)从可商购试剂原位制备。

[0035] 为了具有高商业价值,底物(式(II)的化合物)与催化剂之间的摩尔比为至少500:1,优选约1000:1至约10000:1,或甚至更高。

[0036] 为了获得高收率,如通过气相色谱(GC)相对峰面积所测量的,在基本上所有底物(II)已经转化为式(III)的化合物之后,例如88%或更多(包括90%,92%,95%,98%,99%)底物已经转化之后,进行步骤(b)。例如,50%转化率是指在相同的GC条件下原料(式(II)的化合物)的峰面积减少50%。可以通过本领域已知的技术测量转化率。例如,可以通过在给定时间后取出反应混合物样品并通过GC分析对所述混合物进行分析来测量。任选地,还可以通过核磁共振(NMR)光谱或薄层色谱(TLC)监测反应。

[0037] 除了本文所述方法的高化学选择性之外,所述方法的另一个优点是它几乎可以在没有溶剂的情况下进行。唯一必需的溶剂是有助于碱的溶解性。合适的溶剂包括烷基醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇。

[0038] 合适的碱包括碱金属化合物,其选自氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化铯等),醇化物(如甲醇钠、乙醇钾等),羧酸盐(如乙酸钠、乙酸钾等),碳酸盐和碳酸氢盐(包括碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸锂、碳酸钾、碳酸铯等)。

[0039] 在一个实施方案中,本发明的方法在选自氢氧化钠、甲醇钠和氢氧化钾的碱存在下进行。

[0040] 现在参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。这些实施例仅用于说明的目的,并且应理解,本领域技术人员可以进行改变和修改。

[0041] 实施例1:

[0042] 在空气气氛下,将NaOMe(30wt%,在MeOH中)(19.8g,4.0wt%,0.11mol)添加到含有RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(乙二胺)催化剂(0.197g,0.26mmol)、2,4,7-三甲基辛-2,6-二烯醛(94.2%纯度,E/Z,50:1)(499.2g,3.00mol)和i-PrOH(10g)的1L不锈钢高压釜中。在用顶置式搅拌器搅拌的同时,将高压釜用N<sub>2</sub>冲洗三次,然后用H<sub>2</sub>冲洗三次,然后置于H<sub>2</sub>压力(41.0bar)下并加热至50°C。3.9小时后,通过GC(相对峰面积)观察到几乎完全的C=O转化率(>95.5%),得到2,4,7-三甲基辛-2,6-二烯醇(式(III)的化合物)。将高压釜的温度升至120°C(温度在0.2小时内达到)。再过3.9小时后,停止反应,冷却至室温,释放压力,用N<sub>2</sub>冲洗高压釜三次。将黄色均匀混合物用水(210mL)洗涤。将水相用甲基叔丁基醚(350mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)、水(100mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>(50.0g)干燥,过滤并真空浓缩。向所得黄色液体中添

加石蜡油(12.3g),并且在用Vigreux柱蒸馏后,得到无色液体2,4,7-三甲基辛-6-烯-1-醇(426.2g,92.4%纯度,81.9mol%化学收率,在0.5mbar时沸点=75°C)。除主要产物外,还鉴定出低浓度的痕量中间体2,4,7-三甲基辛-2,6-二烯醇及其双键异构体,如(E)/(Z)-2,4,7-三甲基辛-3,6-二烯-1-醇和(E)/(Z)-2,4,7-三甲基辛-4,6-二烯醛。

[0043] 实施例2:

[0044] 向10mL玻璃小瓶中添加1g 2,4,6-三甲基壬-2,6-二烯醛(99%纯度,E/Z,32:1)、1mL环己烷、2.1mg  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2$ (乙二胺)和210 $\mu\text{L}$ 的NaOMe(30wt%,在MeOH中)。将小瓶配备搅拌棒并密封。将小瓶用 $\text{N}_2$ (1bar)冲洗,然后用 $\text{H}_2$ (1bar)冲洗三次,然后设定 $\text{H}_2$ 的压力(40bar)。将反应混合物在50°C下加热2小时,然后在120°C下再加热2小时。一旦冷却,吹扫 $\text{H}_2$ 过压并用 $\text{N}_2$ 冲洗小瓶。将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬灭,分离各层,水相用MTBE萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并除去溶剂,得到粗醇,将其通过使用Kugelrohr( $T=100^\circ\text{C}$ , $t=15\text{min}$ , $p=0.2\text{mbar}$ )的蒸馏进行纯化,得到无色液体2,4,6-三甲基壬-6-烯-1-醇(450mg,82%纯度,36.9mol%化学收率)。

[0045] 对比实施例1:

[0046] 在空气气氛下,将NaOMe(30wt%,在MeOH中)(19.8g,4.0wt%,0.11mol)添加到含有 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (乙二胺)催化剂(0.197g,0.26mmol)、2,4,7-三甲基辛-2,6-二烯醛(94.2%纯度,E/Z,50:1)(499.35g,2.78mol)和*i*-PrOH(10g)的1L不锈钢高压釜中。在用顶置式搅拌器搅拌的同时,将高压釜用 $\text{N}_2$ 冲洗三次,然后用 $\text{H}_2$ 冲洗三次,然后置于 $\text{H}_2$ 压力(41.0bar)下并加热至120°C。22小时后,通过GC测量(相对峰面积)观察到几乎完全的C=O转化率(>95.5%)。停止反应,冷却至室温,释放压力并用 $\text{N}_2$ 冲洗高压釜三次。将黄色均匀混合物用水(210mL)洗涤。将水相用甲基叔丁基醚(350mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)、水(100mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ (50.0g)干燥,过滤并真空浓缩。向得到的黄色液体中添加石蜡油(12.3g),并且在用Vigreux柱蒸馏后,得到无色液体2,4,7-三甲基辛-6-烯-1-醇(298.5g,89.1%纯度,69mol%化学收率)。