



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101675018 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 05

(21) 申请号 200880009679. 3

页.

(22) 申请日 2008. 04. 02

(30) 优先权数据

07105557. 8 2007. 04. 03 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/051222 2008. 04. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02008/120174 EN 2008. 10. 09

(73) 专利权人 伊诺瓦洛马公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 菲利普·迪波 露西娅·博诺莫

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

11216

代理人 刘激扬

(51) Int. Cl.

C07C 29/17(2006. 01)

C07C 33/03(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1394170 A1, 2004. 03. 03, 说明书第 1-9

Stephan Steines, et al.. Stereoselective catalytic hydrogenation of sorbic acid and sorbic alcohol with new Cp*Ru complexes. 《Chem. Commun. 》. 2000, 第 217-218 页.

Paul D. Smith, et al.. Synthesis and structure of a chelating arene - ruthenium complex $[RuCl_2(PPh_2(CH_2)_3-\eta^6-C_6H_5)]$. 《Journal of Organometallic Chemistry 》. 1998, 第 559 卷第 141-147 页.

审查员 宫方斌

权利要求书 2 页 说明书 7 页

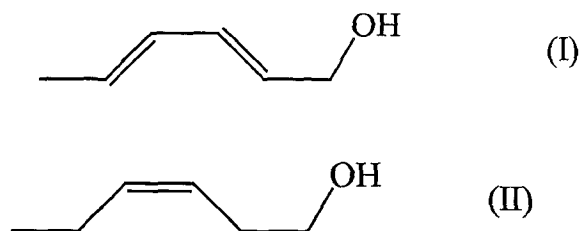
(54) 发明名称

用钌络合物进行的山梨醇的 1, 4- 氢化

(57) 摘要

本发明涉及用钌络合物进行的山梨醇的 1, 4- 氢化, 具体涉及使用具有五甲基 - 环戊二烯基和环辛二烯作为配体的 Ru 络合物与一些酸性添加剂一起提高山梨醇 1, 4- 氢化成作为主产物的对应 Z- 烯烃的选择度。

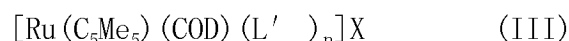
1. 一种使用分子 H_2 将通式 (I) 的山梨醇 1,4- 氢化生成通式 (II) 的对应 Z- 烯烃的催化还原方法,



其中构型 Z 的异构体是主要的 ;

所述方法的特征在于它在以下化合物的存在下进行 :

- 至少一种通式 (III) 的钌催化剂或预催化剂



其中 C_5Me_5 表示五甲基 - 环戊二烯基, COD 表示环辛二烯配体, X 表示非配位阴离子, n 表示 2、1 或 0, L' 表示溶剂 ; 以及

- 至少一种选自以下物质的酸性添加剂 :

通式 $R^3_{(3-x)}MO(OH)_x$ 的化合物, 其中 R^3 是 R^4 或 R^4O 基团, 其中 R^4 是 $C_1 \sim C_{10}$ 基团, M 是 P 或 As, x 是 1 或 2 ; 以及

通式 $R^3B(OH)_2$ 的硼衍生物, 其中 R^3 如上定义 ; 以及

苯酚或由至多三个 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基或羧基、硝基或卤素原子取代的苯酚 ; 以及

丙酮酸或通式为 R^5COOH 的一元羧酸, 其中 R^5 表示 $C_1 \sim C_{12}$ 烃基或 $C_1 \sim C_{12}$ 卤代的烃基, 其非强制性选择地由一个醇基或一个或两个醚或酯基取代 ; 以及

$HOOCCH = CHCOOH$ 和季酮酸。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于 COD 是环辛 -1,5- 二烯、环辛 -1,4- 二烯、环辛 -1,3- 二烯。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于 X 是 ClO_4^- 、 $R^1SO_3^-$ 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 SbF_6^- 或 BR_4^- , 其中 R^1 是氯或氟原子或 $C_1 \sim C_8$ 氟烷基或 $C_1 \sim C_8$ 氟芳基, 其中 R^2 是非强制性选择地由一个至五个从由卤素原子、甲基和 CF_3 构成的组中选出的基团取代的苯基。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述一元羧酸选自 :

- 通式为 R^5COOH 的羧酸, 其中 R^5 表示 :

卤代的 $C_1 \sim C_8$ 烃基 ;

$R^6CH(OR^6)$ 基团, R^6 是氢原子或 $C_1 \sim C_6$ 烃基。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述酸性添加剂选自 :

- 一种通式 $R^3_2MO(OH)$ 或 $R^3MO(OH)_2$ 的化合物, 其中 R^3 是 $C_1 \sim C_6$ 烷基或 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基或苯基或苯氧基, M 是 P 或 As ; 以及

- 马来酸或羟基乙酸以及卤代的 $C_1 \sim C_7$ 一元羧酸。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于所述酸性添加剂是 : $(BuO)_2PO(OH)$ 、 $(PhO)_2PO(OH)$ 、 $(PhCH_2O)_2PO(OH)$ 、 $tBuPO(OH)_2$ 、 $Ph_2PO(OH)$ 、 $PhPO(OH)_2$ 、 $PhAsO(OH)_2$ 、 $(Me)_2AsO(OH)$ 、 CF_3COOH 、 HCF_2COOH 、马来酸或反式丁烯二酸、羟基乙酸、丙酮酸、山梨酸、乙酸、季酮酸、 $C_6H_{13}B(OH)_2$ 、 $PhB(OH)_2$ 、对 OMe- 苯甲酸、苯甲酸、或对 $(COOMe)$ - 苯甲酸、苯酚、3,

5-二甲氧基-苯酚或 2-甲氧基-苯酚。

7. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述方法在溶剂的存在下进行,该溶剂选自丙酮、乙酸乙酯、MTBE、THF、醋酸异丙酯、Et₂O、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、EtOH、MeOH、戊烷和己烷。

8. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述酸性添加剂相对于化合物(III)的总量为 0.1 ~ 100 摩尔当量。

9. 根据权利要求 4 的方法,其特征在于其中 R⁵ 表示全卤代的 C₁ ~ C₈ 烃基。

10. 根据权利要求 5 的方法,其特征在于所述酸性添加剂选自全卤代的 C₁ ~ C₇ 一元羧酸。

用钌络合物进行的山梨醇的 1,4- 氢化

技术领域

[0001] 本发明涉及催化氢化领域,更具体地涉及用环戊二烯基衍生物作为配体之一的特定钌络合物在山梨醇还原为作为主产物的相应 Z- 烯烃的 1,4- 氢化过程中的用途。

背景技术

[0002] 通常,共轭二烯的选择性地 1,4- 氢化生成它们的 Z- 烯烃是有机化学中非常令人感兴趣的反应,因为其容易制成许多种通常以较差选择性得到的化合物。

[0003] 这类方法的强制性且特性化要素之一是催化剂或催化体系。用于山梨醇 1,4- 氢化生成相应 Z- 烯烃的有用催化剂或催化体系的研制是化学领域中重要的、困难的且不可预知的任务。化学工业总是渴望更高的选择度,同时获得高的转化率或产量。

[0004] 由现有技术已知山梨酸在 $[(Cp^*)RuCO(磷)]$ (阴离子) 或 $[(Cp^*)RuCO(山梨酸)]$ (阴离子) 络合物 (Cp^* 表示 C_5Me_5 或五甲基-环戊二烯基配体;参见 Driessen 等的 Chem. Commun., 2000, 217 或 J. Organomet. Chem, 1998, 141) 的存在下可以氢化生成相应的 Z- 烯烃,但是产量 (转化率 $\times$ 选择度) 十分低。

[0005] 另外,在 EP1394170 中,报道了山梨酸和山梨醇的顺式氢化,其中使用的催化体系是络合物 $[(二烯基)Ru(无环二烯)]$ (阴离子) (特别是 $[(Cp^*)Ru(山梨酸)]$ (阴离子) 或 $[(Cp^*)Ru(山梨醇)]$ (阴离子))。该文献中表示地报道了代替无环二烯使用环二烯对于总产量是非常有害的。所表明的唯一条件是,提供好的产量需要用硝基甲烷作为溶剂,后者对于工业应用来说是相对有毒且危险的。最后,所述文献的表 4 表明加入路易斯酸对产量非常有害。

[0006] 因此,需要使用可能提供高选择度和 / 或转化率的可供选择的催化体系的方法。

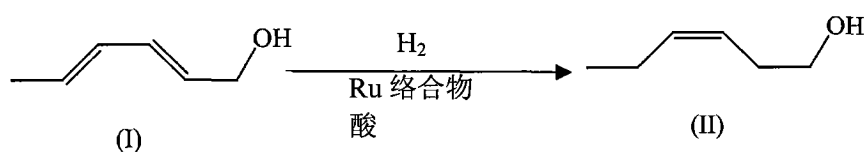
发明内容

[0007] 为了克服上述问题,本发明涉及使用分子 H_2 将山梨醇 (I) 1,4- 氢化生成相应的 Z- 烯烃 (II) (即 Z- 己-3-烯-醇) 的催化还原方法,其特征在于所述方法至少在下面进一步描述的类型的酸性添加剂的存在下进行,催化剂或预催化剂是包含环戊二烯基衍生物作为配体的钌络合物。

[0008] 本发明方法如方案 1 所示:

[0009] 方案 1

[0010]



[0011] 其中化合物 (II) 是 Z 构型。

[0012] 本发明的特定实施方案是使用分子 H_2 将通式 (I) 的山梨醇 1,4- 氢化生成相应通式 (II) 的 Z- 烯烃的催化还原方法,

[0013]



[0014] 其中构型 Z 的异构体是主要的；

[0015] 所述方法的特征在于其在以下化合物存在下进行：

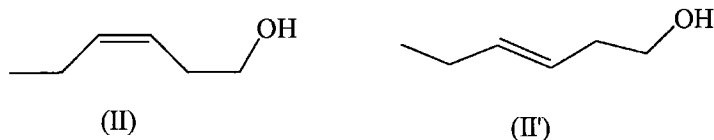
[0016] - 至少一种通式 (III) 的钌催化剂或预催化剂

[0017] $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{COD})(\text{L}')_n]\text{X}$ (III)[0018] 其中 C_5Me_5 表示五甲基-环戊二烯基，COD 表示环辛二烯配体，X 表示非配位阴离子，n 表示 2、1 或 0，L' 表示溶剂；以及

[0019] - 至少一种以下进一步描述类型的酸性添加剂，优选总量相对于化合物 (III) 为约 0.1 或甚至 0.2 ~ 100 摩尔当量。

[0020] 关于化合物 (II)，由于它是烯烃，可以由两种异构体混合物的形式获得，即构型 Z 的一种 (Z-烯烃 (II)) 或构型 E 的一种 (E-烯烃 (II'))。

[0021]



[0022] 应理解的是根据本发明获得的烯烃是 Z-烯烃和 E-烯烃混合物的形式，其中比率 Z-烯烃 / E-烯烃 (Z/E) 超过 1。根据一个特定实施方案，所述比率为超过 10 或甚至超过 20。另一个特定实施方案中，所述 Z/E 比率可以超过 30 或甚至超过 35，而在一些情况下可以达到超过 45 或更多的比率。任何情况下，以规定浓度范围存在的酸性添加剂能够提高所述比率。

[0023] 基质 (I)，由于其实际上是二烯，可以是三种构型异构体混合物的形式，即 (Z, Z)、(E, Z) 及 (E, E) 异构体。根据本发明的一个特定实施方案，所述基质可以基本上是 (Z, Z) 异构体的形式（例如包含至少 99% w/w 的异构体 (Z, Z)）。

[0024] 本发明方法的特征在于作为催化剂或预催化剂（此后除非另外说明都称作络合物）使用特定类型的钌络合物如以上定义的 $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{COD})(\text{L}')_n]\text{X}$ 。

[0025] 根据本发明的一个特定实施方案，L' 可以是无环或环状非芳族酮或酯，如丙酮或乙酸甲酯。酮可以是其等同的烯醇形式。

[0026] COD 配体可以是环辛二烯的任何异构体，即环辛-1,5-二烯 (1,5-COD)、环辛-1,4-二烯 (1,4-COD)、环辛-1,3-二烯 (1,3-COD)。

[0027] 非配位阴离子 X 的特定实例是 ClO_4^- 、 R^1SO_3^- （其中 R^1 是氯或氟化物原子或 C_1 - C_8 氟烷基或氟芳基）、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 SbCl_6^- 、 SbF_6^- 或 BR_4^{2-} ，其中 R^2 是非强制性选择地由一个至五个如卤化物原子或甲基或 CF_3 的基团取代的苯基。[0028] 根据本发明的一个优选实施方案，阴离子是 BF_4^- 、 PF_6^- 、 ClO_4^- 、 $\text{C}_6\text{F}_5\text{SO}_3^-$ 、 BPh_4^- 、 CF_3SO_3^- 或还有 $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4]_4^-$ ，甚至更优选 BF_4^- 。

[0029] 作为络合物 (III) 的实例可以列举的是以下： $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{Me}_5)(1,3\text{-COD})]\text{BF}_4$ 。

[0030] 通常，通式 (III) 的络合物可以根据文献（例如参见 F.Bouachir 等；Organometallics, 1991, 第 455 页）中描述的常规方法制备并在它们用于该过程之前分离。

[0031] 同样理解的是通式 (III) 络合物还可以由具有类似通式且根据本领域技术人员标准知识为阳离子或阴离子的络合物原位获得。例如，可以在基质以及银或铊盐的存在下使用 $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{Me}_5)(\text{COD})\text{Y}]$ (Y 是 F、Cl、Br 或 I，制备方法已经在 P. J. Fagan 等的 Organometallics, 1990, 9, 第 1843-1852 页中描述) 作为前体进行反应。

[0032] 为了实施本发明的方法，还需要使用至少一种酸性添加剂。“酸性添加剂”意思是能够为催化性循环提供至少一个质子的化合物。所述酸性添加剂优选是 pK_a 在 0.8 ~ 7 之间的有机或无机酸，但在苯酚或硼衍生物的情况下所述 pK_a 的范围可以直到 10。

[0033] 此外，所述酸性添加剂可以选自：

[0034] - 通式 $\text{R}^3_{(3-x)}\text{MO}(\text{OH})_x$ 的化合物，其中 R^3 是 R^4 或 R^4O 基团，其中 R^4 是 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 基团，M 是 P 或 As，x 是 1 或 2；以及

[0035] - 通式 $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$ 的硼衍生物，其中 R^3 如上定义；以及

[0036] - 苯酚或由至多三个 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基、烷氧基或羧基、硝基或卤素原子取代的苯酚；以及

[0037] - $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 不含氨基一元羧酸；以及

[0038] - $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$ 二酸，和季酮酸。

[0039] 这里“非氨基一元羧酸”意思是没有被伯、仲或叔氨基或芳香杂环氮衍生物取代的一元羧酸。

[0040] 根据一个特定实施方案，所述 $\text{R}^3_{(3-x)}\text{MO}(\text{OH})_x$ 酸可以是一种衍生物，其中 R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基或烷氧基或非强制性选择被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 苯基或苯氧基，M 是 P 或 As，x 是 1 或 2。

[0041] 类似地，所述 $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$ 酸可以是其中 R^3 是 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 烷基或烷氧基或非强制性选择被取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 苯基或苯氧基的那些。

[0042] 根据本发明另一个实施方案，所述酸可以是苯酚或由一个 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基、烷氧基或羧基、硝基或卤素原子取代的苯酚。

[0043] 此外，根据本发明另一个特定实施方案，所述酸性添加剂可以是通式为 R^5COOH 的一元羧酸，其中 R^5 表示 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 烃基或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 卤代或全卤代的烃基，其非强制性选择地由一个醇基或一个或两个醚或酯基取代。根据另一个实施方案，所述羧酸有利地选自基团：

[0044] - 通式为 R^5COOH 的羧酸，其中 R^5 表示：

[0045] 卤代或全卤代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 烃基；

[0046] $\text{R}^6\text{CH}(\text{OR}^6)$ 基团， R^6 是氢原子或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烃基；

[0047] 非强制性选择地由一个或两个醚或酯基取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 烃基，该非强制性选择的取代基被一个、两个或三个 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基、烷氧基或羧基或硝基或卤素原子所取代。

[0048] 作为非限制性实例，可以列举的所述酸性添加剂如以下： $(\text{BuO})_2\text{PO}(\text{OH})$ 、 $(^t\text{BuO})_2\text{PO}(\text{OH})$ 、 $(\text{PhO})_2\text{PO}(\text{OH})$ 、 $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{PO}(\text{OH})$ 、 $^t\text{BuPO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ph}_2\text{PO}(\text{OH})$ 、 $\text{PhPO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{PhAsO}(\text{OH})_2$ 、 $(\text{Me})_2\text{AsO}(\text{OH})$ 、 CF_3COOH 、 HCF_2COOH 、马来酸或反式丁烯二酸、羟基乙酸、丙酮酸、山梨酸、乙酸或油酸、季酮酸、 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 、对 OMe- 苯甲酸、苯甲酸或对

(COOMe)-苯甲酸、苯酚、3,5-二甲氧基-苯酚或2-甲氧基-苯酚。当然,可以使用与以上说明对应的其它合适的酸性添加剂。

[0049] 根据本发明的另一个实施方案,所述酸性添加剂可以选自基团:

[0050] - 通式 $R^3MO(OH)$ 或 $R^3MO(OH)_2$ 的化合物,其中 R^3 是 $C_1 \sim C_6$ 烷基或烷氧基或 $C_1 \sim C_8$ 苯基或苯氧基, M 是 P 或 As ; 以及

[0051] - 马来酸或羟基乙酸以及卤代或全卤代的 $C_1 \sim C_7$ 一元羧酸。

[0052] 如前所述本发明的方法涉及使用钌络合物和酸性添加剂氢化基质。典型的方法包括基质与钌络合物、至少一种酸性添加剂和非强制性选择的一种溶剂混合,然后用分子氢在选定压力和温度下处理该混合物。

[0053] 本发明的络合物——即该方法的基本要素——可以大范围的浓度加入到反应介质中。作为非限制性实例,可以列举的络合物浓度值范围是 $0.01mol\% \sim 5mol\%$, 该摩尔浓度相对于基质的量。优选地,络合物浓度应在 $0.03mol\% \sim 2mol\%$ 之间。不用说,如本领域技术人员所知,络合物的最佳浓度既应取决于后者的性质、基质的性质、溶剂的性质和生产中使用的 H_2 的压力,也应取决于反应所需的时间。

[0054] 添加到反应混合物中酸性添加剂的有用量可以包括在一个相对宽的范围。除了上面列举的,作为非限制性实例还可以列举出,总量范围相对于络合物为 $0.5 \sim 50$ 摩尔当量,优选 $0.8 \sim 20$,甚至更优选约 $2 \sim 10$ 摩尔当量。

[0055] 氢化反应可以在溶剂存在或不存在下进行。当根据实际原因需要或使用溶剂时,那么氢化反应中通用的任何溶剂都可以为了本发明的目的而使用。非限制性实例包括非芳香性的溶剂如 $C_1 \sim C_{12}$ 非芳香性酮、酯、烷烃醚、氯化烷烃及醇或其混合物。根据本发明一个实施方案,溶剂有利地选自 $C_1 \sim C_{12}$ 烷基酮、酯、醚或氯化烷烃及其混合物。特别的作为非限制性实例可以列举出以下:丙酮、乙酸乙酯、MTBE、THF、醋酸异丙酯、 Et_2O 、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、 $EtOH$ 、 $MeOH$ 、戊烷、己烷。溶剂的选择可以根据络合物的性能来进行,本领域技术人员很容易在各种情况下方便地选择溶剂以优化氢化反应。

[0056] 本发明的氢化过程中,进行反应的 H_2 压力根据需要可以为 $10^5 Pa \sim 80 \times 10^5 Pa$ ($1 \sim 80$ 巴) 或甚至更高。另外,本领域技术人员很容易根据催化剂装填量及溶剂中基质的稀释来调节压力。作为实例,可以列举的典型压力是 $1 \sim 30 \times 10^5 Pa$ ($1 \sim 30$ 巴)。

[0057] 氢化反应进行的温度为 $0^\circ C \sim 120^\circ C$,更优选的范围是 $40^\circ C \sim 100^\circ C$ 。当然,本领域技术人员也可根据起始物质或最终产品的熔点及沸点以及反应或转化所需的时间来选择优选的温度。

具体实施方式

[0058] 通过如下实施例现将进一步详细描述本发明,其中温度用摄氏度表示,缩写具有本领域的常用含义。

[0059] 除另有说明外,以下所描述的所有步骤均在惰性气氛下进行。氢化反应在放置于不锈钢高压釜中的敞口玻璃试管中进行。 H_2 气 (99.99990%) 按来样状态使用。所有的基质和溶剂在 Ar 下由合适的干燥试剂蒸馏出。NMR 光谱用 Bruker AM-400 (在 $400.1 MHz$ 下测定 ^1H , 在 $100.6 MHz$ 下测定 ^{13}C) 分光计记录,并且除另有说明外,一般在 $300K$ 下在 $CDCl_3$ 中测定。化学位移用 ppm 列出。

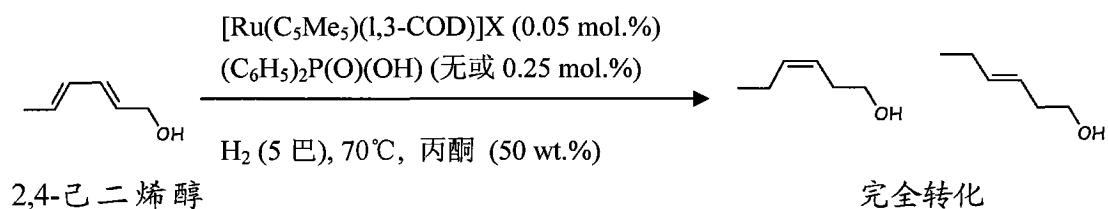
(Ph)P(O)(OH) ₂	> 98%	97.5/2.5
三氟乙酸	> 98%	97.5/2.5
(Me) ₂ As(O)(OH)	> 98%	98/2
(Ph) ₂ P(O)(OH)	> 98%	98/2
((BuO) ₂ P(O)(OH)	> 98%	98.5/1.5
马来酸	> 98%	99/1
邻苯二酚	> 98%	94/6
对甲酚	> 98%	94/6
五氟苯酚	> 98%	94/6
2,4-二氯-6-硝基苯酚	> 98%	96/4
2-甲氧基苯酚	> 98%	97/3

[0069] 表 2 :酸性添加剂及其存在对氢化反应选择度的影响

[0070] 阴离子 X 的影响

[0071] • 反应类型 :

[0072]



[0073]

X	是否存在二苯基磷酸	1,4- 选择度	比率 “顺式”烯烃 / “反式”烯烃
BF ₄ ⁻	否	> 98%	90/10
BF ₄ ⁻	是	> 98%	98/2
ClO ₄ ⁻	否	> 98%	82/18
ClO ₄ ⁻	是	> 98%	97/3

CF_3SO_3^-	否	$> 98\%$	90/10
CF_3SO_3^-	是	$> 98\%$	98/2
PF_6^-	否	$> 98\%$	90/10
PF_6^-	是	$> 98\%$	98/2