

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C 47/198

C07C 47/277 C07C 45/00

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01117580. X

[43] 公开日 2002 年 1 月 16 日

[11] 公开号 CN 1331069A

[22] 申请日 2001.7.5 [21] 申请号 01117580. X

[30] 优先权

[32] 2000.7.5 [33] AT [31] A\_1153/2000

[71] 申请人 DSM 精细化学奥地利 NFG 两合公司

地址 奥地利林茨

[72] 发明人 K·吉塞尔布雷彻特

R·赫曼塞德

[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

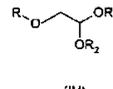
代理人 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备烷基或芳氧基乙醛的方法

[57] 摘要

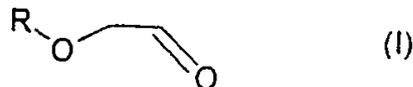
一种制备通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛的方法, 式 (I) 中 R 可以是未被取代的或被单或多取代的烷基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基或芳烷基基团或未被取代的或被单或多取代的杂环或烷基杂环, 所述方法包括使通式 R-OM (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物进行反应形成对应的通式 (IV) 的二烷基乙缩醛, 从而进行乙缩醛解离得到所需的通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛。式 (II) 中 R 如上所定义, M 可以是碱金属原子或碱土金属原子, 式 (III) 中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 相互独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或同为 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基基团, X 为卤原子, 式 (IV) 中 R、R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如上所定义。



ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

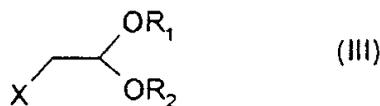
1. 一种用于制备通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛的方法:



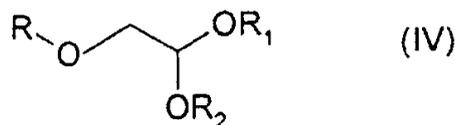
其中 R 可以是未被取代的或被单或多取代的烷基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基或芳烷基基团或未被取代的或被单或多取代的杂环或烷基杂环, 所述方法包括使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物进行反应形成对应的通式 (IV) 的二烷基乙缩醛:



其中 R 如上所定义, M 可以是碱金属原子或碱土金属原子,



其中  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是  $C_1 - C_6$  烷基或同为  $C_2 - C_6$  亚烷基团, X 为卤原子,



其中 R、 $R_1$  和  $R_2$  如上所定义, 从而进行乙缩醛解离得到所需的通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛。

2. 权利要求 1 的方法, 其中在通式 (I) 化合物中, R 是饱和或有单个或多个不饱和键的、不带支链、带有支链或环状的  $C_1 - C_{20}$  烷基,  $C_1 - C_{20}$  芳基或烷芳基, 在该情况下, 所述基团可以是未被取代的或被羧酸酯或羧酸酰胺、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $C_6 - C_{20}$  芳氧基、硝基或氟基单取代或多取代。

3. 权利要求 1 的方法, 其中在通式 (I) 化合物中, R 是饱和的不带支链或带有支链的  $C_2 - C_8$  烷基或苄基, 在该情况下, 所述基团可以是未被取代的或被羧酸酯、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $C_6 - C_{20}$  芳氧基、硝基或氟

基单取代或多取代。

4. 权利要求 1 的方法，其中在通式 (II) 中，M 是 Li、Na、K、Ca、Mg 或 Cs。

5. 权利要求 1 的方法，其中在通式 (III) 中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 相互独立地是不带支链的或带有支链的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或同为 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基团，X 为 Cl 或 Br。

6. 权利要求 1 的方法，其中通式 (II) 和 (III) 的化合物以等摩尔数量使用，或相对于每摩尔通式 (III) 化合物来说，通式 (II) 化合物以 1.1 至 2 摩尔的过量摩尔量使用。

7. 权利要求 1 的方法，其中通式 (II) 化合物起溶剂作用。

8. 权利要求 1 的方法，其中在添加水来溶解可能已沉淀的任何 MX 盐后，M 和 X 如在通式 (II) 和 (III) 中所定义，从反应混合物中分离出通式 (IV) 化合物并加入到解离乙缩醛的步骤中。

9. 权利要求 1 的方法，其中使用有机或无机酸通过酸催化进行乙缩醛解离过程。

10. 权利要求 1 的方法，其中以乙缩醛为基准计，使用至少等摩尔数量、或过量摩尔数量的水进行乙缩醛解离过程。

# 说明书

## 制备烷基或芳氧基乙醛的方法

本发明涉及由对应的醇盐经二乙缩醛(diacetals)和随后的缩醛解离来制备烷基或芳氧基乙醛的方法。

烷基或芳氧基乙醛在有机合成中是有价值的起始产物。因而，它们用作例如制备药物和农业化学品的起始原料。

为制备烷基或芳氧基乙醛，如苄氧基乙醛，在文献中已叙述了许多不同的方法。一种可行的方法是例如在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1997), 62(8), 2622-2624 中叙述的采用偏高碘酸盐解离二元醇，如甘油。另一种方法是在《合成通讯》(Synth. Commun.) (1988), 18(4), 359-66 中叙述的采用 NaIO<sub>4</sub> 解离取代的甘油丙酮化合物。

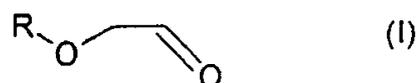
但所需的酰氧基乙醛还可按照《有机化学杂志》(1988), 53(18), 4274-82 由例如 2-(苄氧基)乙醇起始通过 Swern 氧化来制备。

前述公知制备方法的缺点尤其是在于使用苛刻的氧化剂，如高碘酸盐等，和/或在于起始原料不易得到或价格昂贵。

本发明的目的是寻求用于由易于得到的原料经过数个简单步骤导致所需的最终产物的制备烷基或芳氧基乙醛的方法。

出人意料地，这一目的通过使用卤代乙醛二烷基乙缩醛和醇盐作为起始化合物得以实现。

本发明因而涉及用于制备下式所示烷基或芳氧基乙醛的方法：

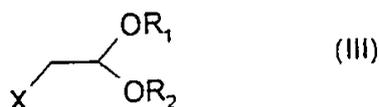


其中 R 可是未被取代的或单或多取代的烷基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基或芳烷基基团或未被取代的或单或多取代的杂环或烷基杂环，所述方法包括使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物

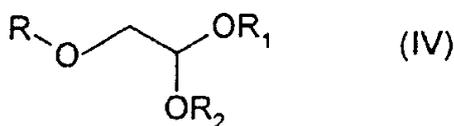
进行反应形成对应的通式 (IV) 的二烷基乙缩醛:



其中 R 如上所定义, M 可以是碱金属原子或碱土金属原子,



其中  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是  $C_1 - C_6$  烷基或同为  $C_2 - C_6$  亚烷基, X 为卤原子,



其中 R、 $R_1$  和  $R_2$  如上所定义, 从而进行乙缩醛解离得到所需的通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛。

在本发明方法中, 制备出通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛。

在通式 (I) 中, R 是未被取代或被单或多取代的烷基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基或芳烷基基团或是未被取代或被单或多取代的杂环或烷基杂环。

这里的烷基是指饱和或具有单个或多个不饱和键的、不带支链或带有支链的或环状的伯、仲、或叔烃基团。例如是  $C_1 - C_{20}$  烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2, 2-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、辛基、环辛基、癸基、环癸基、十二烷基、环十二烷基等。优选  $C_1 - C_{12}$  烷基基团, 特别优选  $C_2 - C_8$  烷基基团。烷基基团可以是未被取代的或被单个或多个在反应条件下是惰性的取代基取代。适用的取代基是如羧酸酯或酰胺、烷氧基 (优选  $C_1 - C_6$  烷氧基)、芳氧基 (优选  $C_6 - C_{20}$  芳氧基)、硝基、氰基、磺酸酯或酰胺等。

芳基优选是  $C_6 - C_{20}$  芳基基团, 如苯基、联苯、萘基、茚基、芴基等。

这里的芳基可以未被取代或被单个或多个在反应条件下是惰性的

取代基取代。在这种情况下适用的取代基也是羧酸酯或酰胺、烷氧基（优选  $C_1 - C_6$  烷氧基）、芳氧基（优选  $C_6 - C_{20}$  芳氧基）、硝基、氰基、磺酸酯或酰胺等。

烷芳基是具有芳基取代基的烷基，如苄基。

芳烷基涉及具有烷基取代基的芳基。

杂芳基或杂环是在环中含有至少一个 O 或 N 原子的环状基团。它们例如是呋喃基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、吡唑基、吡啶基、异氮茚基、苯并咪唑基、嘌呤基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、2,3 二氮杂萘基等。

这里的官能性 O 或 N 基团如需要可进行保护。杂芳基基团或杂环可以是未被取代的或被上面已列出的取代基单或多取代。

烷基杂烷基或烷基杂环是分别被杂芳基基团或被杂环取代的烷基基团。

优选的通式 (I) 化合物是那些其中 R 是未被取代或被单或多取代的  $C_1 - C_{12}$  烷基基团，特别优选  $C_2 - C_8$  烷基基团，或是烷基部分具有 1 至 12 个碳原子的烷基芳基基团，特别优选苄基的化合物。

优选的取代基是羧酸酯或羧酸酰胺、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $C_6 - C_{20}$  芳氧基、硝基或氰基。

特别优选地，基团 R 未被取代。

为制备本发明的通式 (I) 的化合物，通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物进行反应。在通式 (II) 中，R 如在通式 (I) 中所定义，M 是碱金属或碱土金属原子。优选的碱金属原子或碱土金属原子是 Li、Na、K、Ca、Mg、Cs。特别优选 Na 或 K。

通式 (II) 的化合物通常可大量购得且是廉价的，或者可以简单方式进行制备，例如通过对应的醇 ROH 与醇盐（烷基 OM）如甲醇钠在作为溶剂的醇中（烷基 OH）如甲醇中进行反应来制备。

在通式 (III) 中， $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是  $C_1 - C_6$  烷基基团，优选  $C_1 - C_4$  烷基基团。

烷基基团可以是饱和、不带支链、带支链或环状的。优选不带支链或带支链的烷基基团，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基。特别优选甲基、乙基、和丙基。

但  $R_1$  和  $R_2$  还可同为  $C_2 - C_6$  链烯基基团，从而形成环状缩醛。在这种情况下  $C_2 - C_6$  链烯基基团是亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。优选  $C_2 - C_4$  亚烷基基团。

在通式 (III) 中 X 是卤素。

优选，X 是 Cl 或 Br；特别优选 Cl。

按照本发明，通式 (II) 和通式 (III) 化合物以等摩尔量来使用，或两种化合物之一以过量摩尔量来使用，优选通式 (II) 化合物以每摩尔通式 (III) 化合物 1.1 至 2 摩尔的过量摩尔量来使用。

所述反应可在有机溶剂中进行。适用的溶剂是在反应条件下为惰性的那些。优选使用有较高沸点的溶剂，如二甲苯等。如通式 (II) 的化合物呈液态，则无需使用附加溶剂；在这种情况下通式 (II) 化合物同时起原料和溶剂或稀释剂的作用。优选地，所述反应在无附加溶剂或稀释剂的条件下进行。

反应温度取决于所可能使用的溶剂以及原料，可为 70 至 200°C，优选为 80 至 180°C，特别优选为 100 至 160°C。

这时，在 30 至 100°C 向反应混合物中添加水直到可能沉淀的所有的盐 MX 均溶解为止。这种措施使可能以原酸酯形态存在的任何副产物同时地发生皂化。

另外，水的添加导致相分离，此后蒸除呈醇  $R_1OH$  或  $R_2OH$  形态如甲醇或乙醇的低沸点组分、水、ROH 和过量的通式 (III) 或 (II) 化合物。通式 (IV) 的化合物保留在底部，如需要可通过蒸馏进行纯化。

在多数情况下，例如在苯甲氧基乙醛的情况下，通式 (IV) 的化合物是很稳定的，且以高纯度得到。由于其稳定性，通式 (IV) 的化合物可贮存较长的时间，所以不必立即进行乙缩醛解离来得到通式 (I) 化合物，而是在需要时来进行该解离过程。

但通式 (IV) 的二烷基乙缩醛也可不经任何进一步纯化直接加入到

本发明方法的第二步骤中进行乙缩醛解离过程。

乙缩醛的解离过程在过渡金属催化剂如铜系元素催化剂存在下通过酸催化来进行。

适用于酸催化的催化剂是有机或无机酸，如硫酸、对甲苯磺酸、甲酸、乙酸、草酸、氨基磺酸等。

所考虑的铜系元素是铈、镧、镱、钇等的各种化合物。特别是它们的氯化物、硫酸盐和羧酸盐。

优选在酸催化下进行乙缩醛的解离过程。特别优选使用硫酸进行该解离过程。

添加水和对应的催化剂、优选催化数量的酸，并蒸馏出消除的醇，解离二烷基乙缩醛并将其转化为所需的通式 (I) 化合物。

在这种情况下，以乙缩醛为基准计添加至少等摩尔数量或过量的摩尔量水。

通过常规方法，例如通过萃取并随后经蒸馏来纯化分离出最终产物。

通过本发明方法，从易于得到的起始原料，通过简单的方式以高收率和高纯度获得所需的通式 (I) 的烷基或芳氧基乙醛。

实施例 1:

a) 制备苯甲氧基乙醛二甲基乙缩醛

装填 648g (6 mol) 苯甲醇，并添加 3 mol 甲醇钠 (在甲醇中 30%)。然后在约 135°C 下蒸馏出 474g 甲醇，在 2 小时的过程中添加 374g (3 mol) 氯乙醛二甲基乙缩醛，并在该温度下使之再反应 2 小时。沉淀出 NaCl。在冷却至 70°C 后，添加 700ml 水，分离各相。然后通过 13 mbar 下经塔蒸馏产生有机相 (1011g)。550g 初始馏出物含有过量的苯甲醇和其它低沸点物质，在 125 至 128°C，蒸馏出 396g 苯甲氧基乙醛二甲基乙缩醛 (67% 产率，以使用的氯乙醛二甲基乙缩醛为基准计)。

b) 解离乙缩醛得到苯甲氧基乙醛:

在乙缩醛 (195g, 1 mol) 与三倍数量已用硫酸调整至 pH 为 1 的水混合后，在 70°C 和 300 mbar 下蒸馏出甲醇和水直到按照 GC 分析在

01.07.05

有机相中不再存在有乙缩醛为止。然后用 300 ml 甲基叔丁基醚 (MtBE) 对苯甲氧基乙醛萃取两次。采用 Vapsilator 分离有机相中的 MtBE, 然后将残余物在 1 mbar 和 75°C 下蒸馏。产生 135g 苯甲氧基乙醛 (90 %, 以所使用的乙缩醛为基准计)。