



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107438594 B

(45) 授权公告日 2020.11.06

(21) 申请号 201580078598.9

(22) 申请日 2015.06.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107438594 A

(43) 申请公布日 2017.12.05

(30) 优先权数据
1410/MUM/2015 2015.04.02 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/054222 2015.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/156932 EN 2016.10.06

(73) 专利权人 安西娅芳香剂私人有限公司
地址 印度新孟买市

(72) 发明人 马努基·库马尔·莫哈帕特拉
罗摩莫汉拉奥·本德普迪
保罗·文森特·马修莱
文森特·保罗

(74) 专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理
有限公司 11444

代理人 王刚 龚敏

(51) Int.Cl.
C07D 201/04 (2006.01)
C07D 201/06 (2006.01)
C07D 225/02 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 2275407 A1, 2011.01.19
Hashem Sharghi, 等. Solvent-Free and
One-Step Beckmann Rearrangement of
Ketones and Aldehydes by Zinc Oxide.
《Synthesis》. 2002, (第8期), 第1057-1060页.
Lin-fei Xiao, 等. p-Toluenesulfonic
acid mediated zinc chloride: highly
effective catalyst for the Beckmann
rearrangement. 《Tetrahedron Letters》. 2007,
(第48期), 7218-7221.

审查员 王茜

权利要求书2页 说明书10页

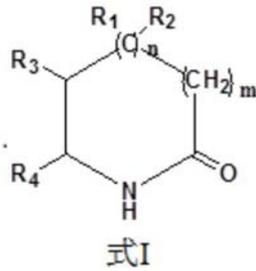
(54) 发明名称

一种用于合成环酰胺的有效工艺

(57) 摘要

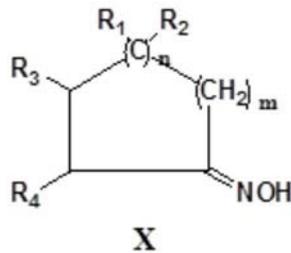
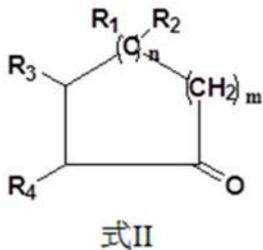
在此公开了一种有效的、经济的、工业上有利的直通工艺, 该工艺使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物与碱的组合, 从相应的环酮和羟基铵盐合成以基本上纯的形式和高产率的环酰胺, 也称为内酰胺。

1. 一种用于制备式I的环酰胺的工艺，



包括以下步骤：

a) 使式II的化合物与羟基铵盐、两性金属氧化物和碱接触，用于原位制备相应的式X的化合物；



b) 除去形成的水；和

c) 使所述式X的化合物与重排溶剂和作为在所述式X的化合物的形成期间的副产物而原位形成的金属盐接触来催化重排反应，从而形成所述式I的环酰胺；

其中，n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9而且n+m的和至少为2，并且式I和II的化合物具有取代基R₁、R₂、R₃和R₄，

其中，R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环，或者

R₁、R₂、R₃和R₄可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分，包括双环的或杂环的部分，

其中，所述两性金属氧化物的用量少于化学计量。

2. 根据权利要求1所述的工艺，其中，使用适合的溶剂通过共沸蒸馏除去所述形成的水。

3. 根据权利要求2所述的工艺，其中，所述溶剂为芳香烃，所述芳香烃选自包括苯、甲苯和二甲苯的组。

4. 根据权利要求2所述的工艺，其中，所述溶剂为甲苯。

5. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述羟基铵盐为盐酸羟胺。

6. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述两性金属氧化物为氧化锌。

7. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述碱选自包括碱金属氧化物、碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐或其混合物的组。

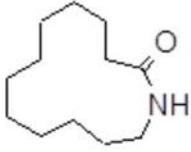
8. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述碱为碳酸钠。

9. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述重排溶剂为腈溶剂。

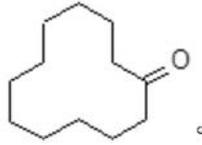
10. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述重排溶剂为乙腈。

11. 根据权利要求1所述的工艺，其中，所述式II的化合物是由式IV表示的环十二酮，并

且所述式I的化合物是由式III表示的十二内酰胺，



式III



式IV

一种用于合成环酰胺的有效工艺

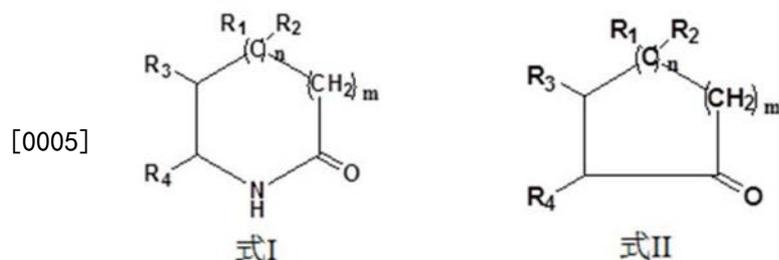
技术领域

[0001] 在此公开了一种有效的、经济的、工业上有利的直通工艺,该工艺使用两性金属氧化物或两性掩蔽金属氧化物与碱的组合,从相应的环酮和羟基铵盐合成基本上纯的形式的高产率的环酰胺(也称为内酰胺)。

[0002] 在此,直通化学工艺被定义为以最小的溶剂用量在原位进行的并且在中间阶段不需要分离和/或纯化的一系列反应,从而得到基本上纯的形式的高产率的所需的产物。

[0003] 本发明涉及用于制造也称为内酰胺的环酰胺的工艺。内酰胺类是可用作药物、农业化学品、染料和聚酰胺的原料和/或中间体的一类化合物。内酰胺的主要用途是作为聚酰胺制造过程中的单体。本发明的工艺涉及一种用于制造环酰胺/内酰胺的直通工艺,其中通过由相应的酮所形成的脞的原位重排反应制造更高质量的酰胺化合物,而不产生副产物。

[0004] 本发明涉及一种用于制备由相应的式II的化合物所得到的式(I)的环酰胺/内酰胺的工艺。

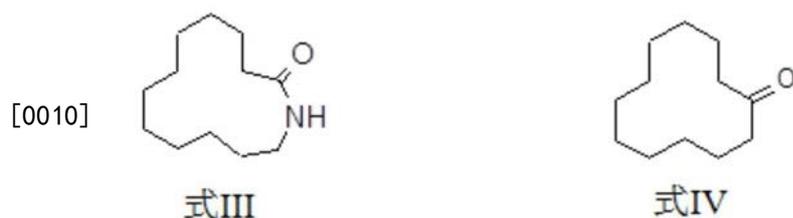


[0006] 其中,n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9,且n+m的和至少为2,并且式I和II的化合物具有取代基R₁、R₂、R₃和R₄,

[0007] R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环,或者

[0008] R₁、R₂、R₃和R₄可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分,包括双环的或杂环的部分。

[0009] 当R₁、R₂、R₃和R₄为H,n为1且m为8(n和m的和为9)时,则式I化合物代表由式III化合物表示的十二内酰胺并且所述内酰胺特别是可用作聚酰胺的单体,该聚酰胺表现出出色的柔软性、耐水性和耐溶剂性并且是尼龙-12的关键原料。所述式III化合物通过使用式IV的环十二酮作为起始物质来制备。

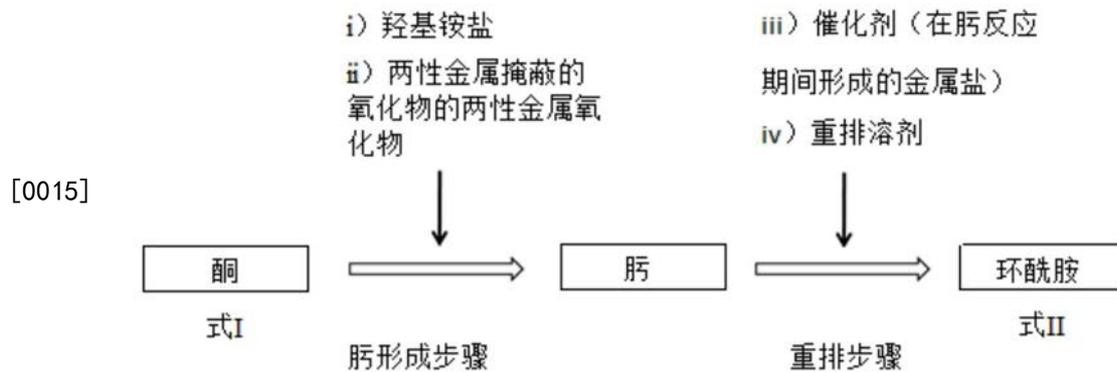


[0011] 在此公开的工艺要求使用最少的溶剂,并且在中间阶段不需要分离/纯化,从而在工厂规模的操作过程中使单元操作和处理损失最小化。此外,在这些简化的工艺条件下以高产率和高纯度获得产品。

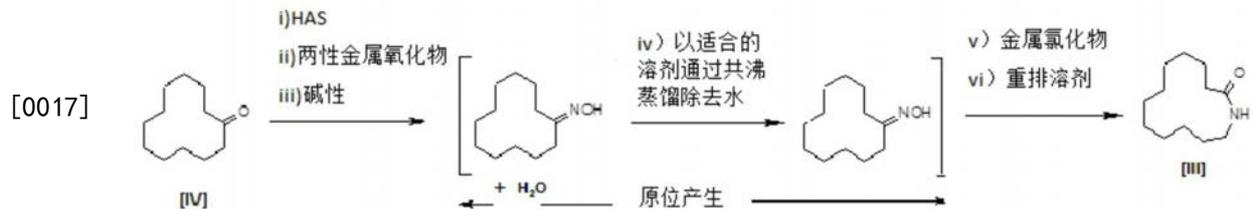
[0012] 本发明的工艺的特征在于,在两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物和碱的存在下使式II的环酮与羟基铵盐接触,促使形成作为中间体的肟(不需要分离和/或纯化),同时形成相应的金属盐作为副产物,其在化学工艺的后续的原位反应步骤中进一步催化肟的Beckmann重排成为相应的式I的环酰胺/内酰胺。本发明的显著特征为,使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物与碱的组合,这不仅增加了转变成肟中间体的过程中的产率,而且使两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物原位转化成相应的金属盐,该金属盐催化合成的后续步骤以形成内酰胺,即所谓的重排反应。

[0013] 特别地,本发明涉及一种工艺,该工艺使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物和碱的组合,通过式IV的环十二酮与盐酸羟胺接触而原位形成的环十二酮肟的Beckmann重排来制造式III的十二内酰胺,其使用作为尼龙-12的起始物质。

[0014] 通过如下所示的一般示意图来更好地理解本发明的方法:



[0016] 通过将十二内酰胺的制备作为以下给出的具体示例来进一步说明本发明的方法:



[0018] 其中, i) HAS (羟基铵盐) 是盐酸羟胺

[0019] ii) 两性金属氧化物是氧化锌

[0020] iii) 碱是碳酸钠

[0021] iv) 用于共沸蒸馏的合适的溶剂是甲苯

[0022] v) 金属氯化物是作为副产物形成的氯化锌

[0023] vi) 重排溶剂是乙腈

[0024] 水在形成肟中间体期间作为副产物形成,其需要被除去以促进Beckmann重排反应。在所述重排进行之前,这通过使用合适的溶剂的共沸蒸馏而轻易地实现。

背景技术

[0025] 现有技术中公开了用于合成所述环酰胺(也称为式I的内酰胺)的各种化学方法。

[0026] J.Chem.Soc.,Chem.Communication.,1995,1101-1101公开了在微波辐射下羟胺-O-磺酸与脂环酮在SiO₂上无溶剂的反应,从而得到一种氨基酸盐,其在碱性介质中处理后以高产率环化成相应的内酰胺。

[0027] WO/2009/153470公开了一种制备内酰胺的方法,其中使用亚硝酰氯(NOCl)进行环烷烃的光亚硝基化。根据该发明,通过发射单色光的LED进行所述光亚硝基化。根据该发明的方法还包含一个步骤,该步骤包括在所述光亚硝化过程中产生的脞盐酸盐的Beckmann换位/脱氯,优选在玻璃微反应器中进行。与该方法相关的缺点为单色光的使用,使其难以大规模地进行,因此限制了该方法的商业化。

[0028] US4054562公开了一种制造内酰胺的方法,其包括:用硫酸重排环烷酮脞以形成内酰胺;用氨中和重排混合物以形成硫酸铵;和分离内酰胺和硫酸铵。改进包括在反应期间产生的副产物的回收。但是,该方法的主要缺点为需要高温(在240°C至1250°C的范围内)来分解硫酸铵以产生硫酸及其后续的再利用。

[0029] US2988546A公开了一种用于将C₁₀至C₁₈环酮转变成相应的内酰胺的方法,其中环酮在强酸存在的条件下与叠氮酸反应得到内酰胺,叠氮酸由碱性叠氮化物(如叠氮化钠)产生。与该方法相关的缺点为使用危险和不安全的碱性叠氮化物。

[0030] US8309714B2公开了一种方法,其包括:a)在脞形成溶剂存在的条件下在水溶液中环十二酮与羟胺的反应,以产生环十二酮脞;b)使在脞形成步骤之后获得的反应混合物分离成油相和水相,并收集在油相中的环十二酮脞的溶液;c)从油/水相分离步骤中作为油相收集的环十二酮脞溶液中除去部分或全部的脞形成溶剂和溶解的水,由此制备一种溶液,其含有在后续步骤中在重排反应中待使用的溶剂和环十二酮脞;d)使用含芳环的化合物作为重排催化剂,通过重排反应由环十二酮脞产生十二内酰胺;和(e)在重排步骤之后从反应混合物中分离并除去溶剂和重排催化剂,并使十二内酰胺纯化。该方法的主要缺点是其涉及如上所述的多个单元操作。

[0031] JP2001019670A,2001-01-23公开了一种将包含沸石-ZnO混合物的催化剂用于重排反应的应用。沸石骨架至少由硅、锌和氧构成而且沸石骨架中的Si/Zn比优选为10-2000。通过使氧化硅原料、氧化锌原料和碱金属原料与有机碱(例如四乙基铵阳离子等)接触而产生混合溶液并且在特定条件下保持该混合溶液以形成作为晶体的沸石-ZnO催化剂来得到催化剂。除了Beckmann重排反应之外,可以引用Bamberger重排、Chapman重排等作为使用催化剂的重排反应来从相应的脞化合物产生酰胺化合物。

[0032] Tetrahedron Letters,48(40),7218-7221(2007)公开了一种将对甲苯磺酸介导的氯化锌作为乙腈中脞的液相Beckmann重排的非常有效的催化剂的应用。由相应环十二酮脞得到的环酰胺的报告产率为93%。

[0033] EP2275407公开了一种用于制造酰胺或内酰胺的方法,其中,在脞化合物的Beckmann重排中使用催化量的酸性氯化物(例如亚硫酰氯)和Lewis酸。根据该方法,可以控制Beckmann重排过程中的副反应,以便于可以改善选择性并且可以使由于杂质的存在而导致的产物变色最小化,从而得到高质量的酰胺或内酰胺。

[0034] Synthesis,2002,1057-1059公开了通过使用氧化锌的酮和醛的无溶剂和一步式的Beckmann重排。其公开了酮或醛与盐酸羟胺和ZnO的反应,其中使反应物充分混合并将混合物在140-170°C的油浴中加热,而不使用任何其它额外的溶剂。在氧化锌存在的条件下、在140-170°C的温度下环己酮或环庚酮与盐酸羟胺反应的情况下,相应的环酰胺(内酰胺)的报告产率分别为85%和83%。在这种情况下,使用的ZnO超过化学计量。

[0035] 另外,US6649747中还已知,在十二内酰胺的制备过程中包括环十二酮向脞的转变

和对所述环十二酮肟进行Beckmann重排反应,如果Beckmann重排反应的温度过高,环十二酮肟则会分解而且所得到的十二内酰胺由于其低质量而不能令人满意。

[0036] 因此,可以看出与现有技术相关的技术问题包括,

[0037] 1. 在中间阶段使用多种溶剂和分离/纯化,由此增加单元操作而且导致降低的产率和增加的工艺成本。

[0038] 2. 肟在高温下分解。

[0039] 3. 在Beckmann重排反应过程中由于高温和高酸度而形成杂质,导致低产率。

[0040] 4. Beckmann重排阶段由于杂质形成引起的产品的变色。

[0041] 现有技术中公开的和以上描述的方法存在各种缺点,例如需要类似在中间阶段的溶剂回收和/或分离/纯化等的多个单元操作、较低的产率和较差的产品质量,或者不适用于大规模的工业生产。这需要开发改进的用于制备式I的环酰胺(也称为内酰胺)的方法,其使溶剂的使用和单元操作的数量最小化,提供更好的产率和更高的产品纯度而且适用于大规模的工业规模制造。

[0042] 虽然在Synthesis, 2002, 1057-1059中公开了通过使用氧化锌的酮和醛的无溶剂和一步式的Beckmann重排,但是已发现形成的内酰胺发生聚合,从而由作为杂质的聚合物导致低产率和低纯度。

[0043] 本发明的发明人基于他们的专业知识和实验发现,当羟基铵盐与两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物发生反应以产生相应的金属盐时,过量金属盐的存在可能降低后续重排反应中的最终产物的纯度和产率,如从下文所示的实施例所理解的。

[0044] 例如,当氧化锌与羟胺盐酸盐反应时,产生水和氯化锌。

[0045] $2\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl} + \text{ZnO} \rightarrow 2\text{NH}_2\text{OH} + \text{ZnCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$

[0046] 发明人观察到,过量的 ZnCl_2 引起在后期阶段反应期间产生的内酰胺的聚合。因此,必须控制存在于反应介质中的金属盐的量来避免所述内酰胺的聚合并以高产率分离高纯度的环内酰胺。

[0047] 本发明的发明人通过提供一种溶液解决了该问题,该溶液包括使用与两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物组合的碱,该溶液促使所形成的环酰胺的产率和纯度提高。

[0048] 在现有技术中没有任何教导或动机来解决用于制备式I的环酰胺的现有技术中的缺点,其包括使用两性金属氧化物或两性掩蔽金属氧化物与碱组合用于形成相应的肟,并且其在肟形成后提供具有所需水平的相应金属盐的适宜的反应介质,以促进随后的原位重排成为相应的内酰胺,而不引起过量的聚合,包括使用少于化学计量的两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物,使用碱中和剩余的酸,并且可选地留下少量的游离酸以催化后续的反应,由此以相当高的产率获得相应的内酰胺并且不含聚合物杂质。

[0049] 在研究本发明的同时,本发明人观察到,当环酮在化学计量的两性金属氧化物或两性掩蔽金属氧化物存在的条件下与盐酸羟胺反应时,其仅产生61%的相应的环酰胺(w/w相对于环酮)。

[0050] 已发现,当将两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物与碱组合使用时,环酰胺的产率显着增加。

[0051] 另外还发现,当两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物与碱的组合使用导致羟基铵盐的酸成分的完全中和时,随后的重排反应缓慢并且需要一些酸度的存在来促进随后

的重排反应。

[0052] 另外还发现,通过将在肟制备过程中所使用的两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物与碱组合的量调节至小于完全中和羟基铵盐的酸组分所需的化学计量来实现所需的酸度。可选地,在肟制备之后单独引入酸性物质,如对甲苯磺酸,以促进后续的重排。

[0053] 另外,当不使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物并且只能在碱存在下允许环酮和羟基胺盐的反应时,所得到的相应酰胺的产率较低,证实了发明人的观察,即,为了以高产率获得高纯度的内酰胺并且不形成聚合物,以适当的比例使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物和碱的组合是有利的。

[0054] 结果如下表1所示,用于制备十二内酰胺,其中,氧化锌代表两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物,而碳酸钠代表碱。

[0055] 表1

条件	环十二酮 (mol)	NH ₂ OH·HCl (mol)	ZnO (mol)	Na ₂ CO ₃ (mol)	十二内酰胺产率 (w/w 环十二酮)
在反应中仅使用 ZnO	1.0	1.1	0.5	-	61%
在反应中使用 ZnO 和 Na ₂ CO ₃ 的组合	1.0	1.1	0.05	0.45	63.7% (为了完成反应在第二阶段加入额外的 ZnCl ₂)
	1.0	1.1	0.1	0.4	96.1
	1.0	1.1	0.2	0.3	87.9%
在反应中仅使用 Na ₂ CO ₃	1.0	1.1	-	0.5	34%

[0057] 本发明公开了一种用于制造环酰胺(也称为内酰胺)的直通方法,并且提供了一种出色的方法,该方法提供了与现有技术中所公开的、用于制备式I的环酰胺的方法相关的问题的解决方案,而且在以下的说明书中描述了细节。

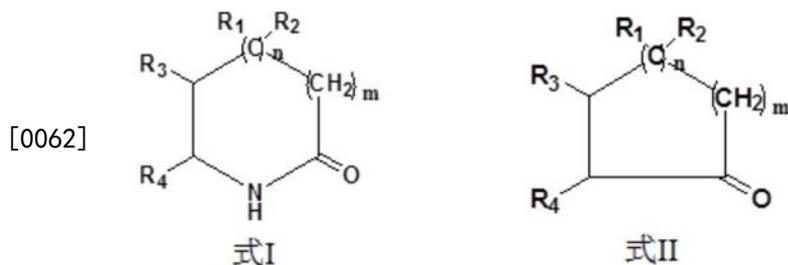
[0058] 本发明的目的在于提供一种与现有技术中公开的、用于制备式I的环酰胺(也称为内酰胺)的方法相关的技术问题的解决方案。鉴于上述目的,本发明提供了一种工业上可行且经济的方法,由此消除了上述与现有技术中公开的、用于制备式I的环状酰胺的方法相关的缺点。

发明内容

[0059] 本发明的目的和概要

[0060] 本发明的发明人在此公开了一种用于从相应的式II的环酮制备式I的化合物的有效和选择性的方法,其包括在原位进行的并且在中间阶段不需要分离和/或纯化的一系列反应,用来产生以基本上纯的形式和高产率的所需的产物。

[0061] 本发明的第一个方面为提供一种用于从式II的化合物制备式I的环酰胺(也称为内酰胺)的改进的直通方法。



[0063] 其中,n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9而且n+m的和至少为2,并且式I和II的化合物具有取代基R₁、R₂、R₃和R₄,

[0064] R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环,或者

[0065] R₁、R₂、R₃和R₄可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分,包括双环的或杂环的部分。

[0066] 本发明的第二个方面是避免中间阶段的分离和纯化,从而减少了在工厂规模下的单元操作的数量,使处理损失最小化并提高效率。

[0067] 本发明的第三个方面是在脞的制备过程中使用两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物,其在原位产生相应的金属盐作为副产物,该副产物催化随后的脞重排反应而产生相应的内酰胺。

[0068] 本发明的第四个方面是使用与两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物组合的碱,其保持对于随后的重排反应所需的酸度水平,从而避免在反应期间这样形成的内酰胺的聚合。

[0069] 本发明的第五个方面是提供一种改进的、经济的并且工业上可行的直通化学方法,该方法以约95%的高产率制备式I的内酰胺。

[0070] 本发明的第六个方面是提供一种改进的、经济的并且工业上可行的直通化学方法,该方法用于由式II的酮制备式I的内酰胺,其具有约99%纯度。

[0071] 本发明的第七个方面是提供一种改进的、经济的并且工业上可行的直通化学方法,该方法由式IV的环十二酮制备式III的十二内酰胺,其具有约95%的产率和大于99%的纯度。

[0072] 相比于现有技术的优点:

[0073] 在此公开的方法与现有技术相比具有以下显著的优点:

[0074] i) 从相应的式II的酮制备以基本上纯的形式和高产率的式I的化合物的直通化学方法,在中间阶段无需分离和纯化,从而使该方法更经济并且在工业上可行,并且其中以良好的产率和基本上纯的形式获得产物。

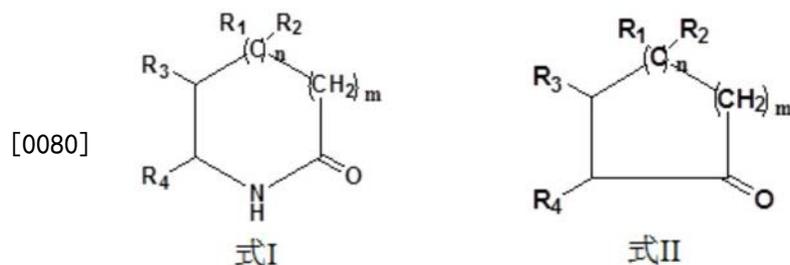
[0075] ii) 使用环十二酮作为起始物质,用于以约95%的产率制备具有大于约99%纯度的十二内酰胺的直通化学方法。

[0076] 发明的概要

[0077] 在此公开了一种有效的、经济的、工业上有利的直通工艺,用于从相应的环酮制备以基本上纯的形式和高产率的式I的环酰胺(也称为内酰胺)。

[0078] 在此直通化学工艺被定义为在原位进行的、而无需在中间阶段的分离/纯化的一系列反应,用于产生以基本上纯的形式和高产率的所需的产物。

[0079] 本发明涉及一种用于制备由相应的式II的化合物所得到的式(I)的环酰胺(也成为内酰胺)的工艺。

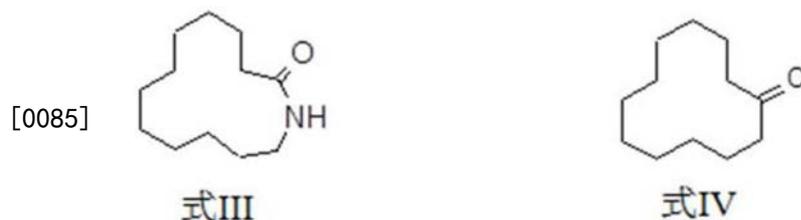


[0081] 其中,n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9而且n+m的和至少为2,并且式I和II的化合物具有取代基R₁、R₂、R₃和R₄,

[0082] R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环,或者

[0083] R₁、R₂、R₃和R₄可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分,包括双环的或杂环的部分。

[0084] 当R₁、R₂、R₃和R₄为H,n为1而且m为8时,则式I的化合物表示十二内酰胺(尼龙12的关键原料),尼龙12由式III化合物表示并且是特别有用的,因为其提供了一种表现出优异的柔软性、耐水性和耐溶剂性的聚合物。所述式III化合物通过使用式IV的环十二酮作为起始物质来制备。



[0086] 详细说明

[0087] 除非另有说明,在此阐述的所有份数和百分比均为重量百分数。除非另有说明,术语“一个”或“一种”包括一种或多种也称为反应物或材料或溶剂的组分。除非另有说明,本发明可以包括在此阐述的反应或加工步骤、由在此阐述的反应或加工步骤组成或者基本上由在此阐述的反应或加工步骤组成。

[0088] 现将详细参考本发明的优选实施例。但是,本发明可以以多种不同的形式实施并且不应被解释为局限于在此阐述的实施例。另外,本领域技术人员也理解,本发明可以被实施为方法、系统或工艺。

[0089] 还应当理解,在此公开的技术仅用于描述特定实施例的目的,而不是限制性的。

[0090] 术语“约”表示 $\pm 10\%$ 。

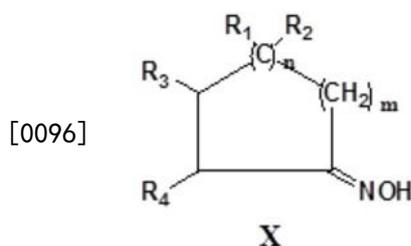
[0091] 术语“基本上纯的”是指纯度大于95%。

[0092] 本发明涉及一种工业上可接受的、用于制备式I的内酰胺的改进工艺。本发明不仅减少了方法步骤并使单元操作最少化,而且还通过避免中间体的分离和/或纯化使产率损失最小化,从而制备以基本上纯的形式的高产率的式I的内酰胺。

[0093] 在此公开的一个实施方式中,用于制备式I化合物的直通化学工艺,其中m和n的数值和取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 与上述相同;

[0094] 并包括:

[0095] 使式II的化合物与羟基铵盐、两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物和不含溶剂的碱接触,并将混合物在约85°C下加热约一个半小时用于原位制备式X的化合物,



[0097] 其中,n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9而且n+m的和至少为2,并且式I和II的化合物具有取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 ,

[0098] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环,或者

[0099] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分,包括双环的或杂环的部分。

[0100] 式X的化合物称为脞;在不分离和/或纯化的条件下,使上述得到的、含有式X的化合物的反应物质与合适的溶剂接触,从而通过共沸蒸馏除去反应期间形成的水。随后使所述共沸干燥的脞与合适的溶剂(以下称为重排溶剂)接触,当在脞的形成期间作为副产物形成的金属盐在所需的酸度存在的条件下催化重排反应,促使形成相应的式I的化合物。

[0101] 在此,用于将原位形成的式X的化合物转变为相应的内酰胺的方法称为Beckmann重排反应。

[0102] 在此,接触是指反应、添加、回流、混合、搅拌等。

[0103] 在此,羟基铵盐优选为盐酸羟胺。

[0104] 两性金属氧化物和两性掩蔽的金属氧化物包括金属的金属氧化物、金属氢氧化物、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐等,所述金属例如锌、铝、锡、铅、铁、镉等。

[0105] 两性金属氧化物或两性掩蔽的金属氧化物单独使用或以其混合物使用。

[0106] 优选地,两性金属氧化物或两性金属掩蔽的氧化物是氧化锌。

[0107] 碱选自包括碱金属氢氧化物、碱金属氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐等的组。

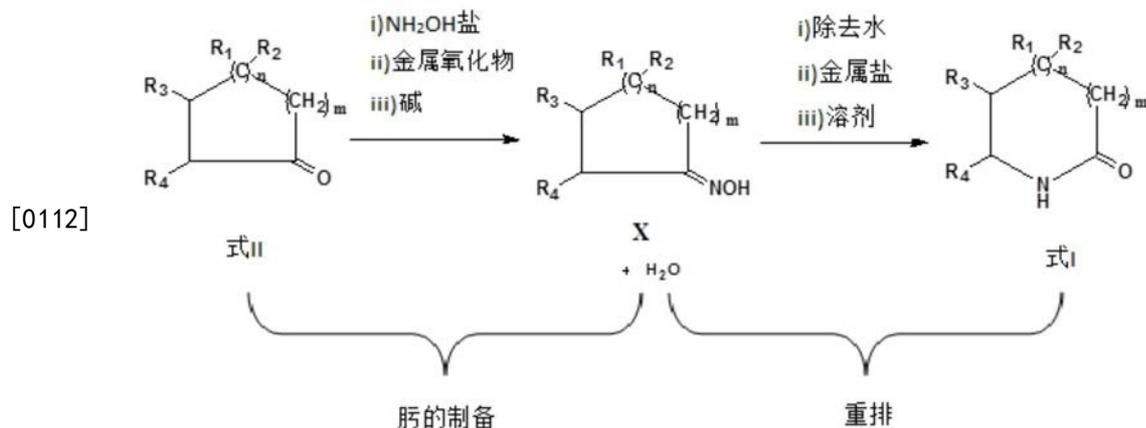
[0108] 优选地,碱是碳酸钠。

[0109] 在此所述的用于制备式I化合物的直通工艺的共沸干燥的反应步骤在有机溶剂中进行。对于所使用的有机溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的反应物没有不利的影响即可。适合用于所述目的的溶剂的实例包括芳香烃,其选自包括苯、甲苯、二

甲苯及其混合物的组。

[0110] 在重排反应中使用的溶剂为极性溶剂,例如腈溶剂。

[0111] 反应步骤的顺序如下所示:



[0113] 其中,n和m各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8或9而且n+m的和至少为2,并且式I和II的化合物具有取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 ,

[0114] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基和芳香族的或非芳香族的杂环,或者

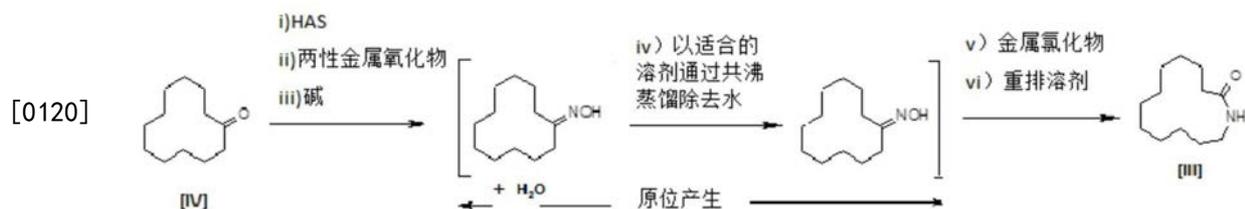
[0115] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以组合在一起形成取代的或未取代的环烷基或环芳基部分,包括双环的或杂环的部分。

[0116] 在此公开的另一个实施方式中,用于制备式III的十二内酰胺的工艺包括:

[0117] 环十二酮肟的制备,包括:使式IV的环十二酮与盐酸羟胺、氧化锌和不含溶剂的碳酸钠接触,在约85°C下加热约一个半小时,促使原位形成水和作为中间体的环十二酮肟,该中间体不需要分离或纯化而是进一步与作为共沸溶剂的甲苯接触,从而在约100°C至130°C下除去水来得到无水的环十二酮肟。

[0118] 随后使所述无水的环十二酮肟与作为重排溶剂的乙腈接触并在约80°C下加热,促使由在肟的制备期间原位形成的氯化锌催化的重排反应,从而得到基本上纯的所需产物,式III的十二内酰胺。

[0119] 反应顺序如下所示:



[0121] 以下非限制性的实施例用于进一步说明本发明。对于本领域技术人员显而易见的是,可以实践对目前公开内容(对于材料、方法和反应条件)的修改/变更和变化。所有的这些修改、变更和变化都在本发明的核心思想和范围之内。应理解为,本发明不应被解释为限于此。

具体实施方式

[0122] 工作示例

[0123] 根据以下的工作示例进一步描述了本发明。分析通过气相色谱法完成。

[0124] 例1:十二内酰胺的制备

[0125] 将182g (1mol) 环十二酮加入装有热袋、搅拌器和内容物的1升烧瓶中并在80℃下加热至熔融,随后在搅拌条件下加入76.4g (1.1mol) 盐酸羟胺和8.14g (0.1mol) 氧化锌和42.4g (0.4mol) 碳酸钠。当酮的转化率达到90%时,立即将甲苯加入到反应物质中并将温度升高至约112℃,并通过在Dean-Stark仪器型蒸馏装置中的共沸蒸馏除去所形成的水。随后将无水环十二酮肟与乙腈混合并将反应物质在80℃下加热直到重排反应完成。回收乙腈并随后通过从甲苯中结晶而纯化所需的十二内酰胺。得到的分离的十二内酰胺的产量为175g (96.1%, w/w相对于环十二酮),具有99.7%的GC纯度。

[0126] 例2:十二内酰胺的制备

[0127] 将182g (1mol) 环十二酮加入装有热袋、搅拌器和内容物的1升烧瓶中并在80℃下加热至熔融,随后在搅拌条件下加入76.4g (1.1mol) 盐酸羟胺和16.28g (0.2mol) 氧化锌和31.8g (0.3mol) 碳酸钠。当酮的转化率达到90%时,立即将甲苯加入到反应物质中并将温度升高至约112℃,并通过在Dean-Stark仪器型蒸馏装置中的共沸蒸馏除去所形成的水。随后将无水环十二酮肟与乙腈混合并将反应物质在80℃下加热直到重排反应完成。回收乙腈并随后通过从甲苯中结晶而纯化所需的十二内酰胺。得到的分离的十二内酰胺的产量为160g (87.9%, w/w相对于环十二酮),具有99.7%的GC纯度。

[0128] 例3:十二内酰胺的制备

[0129] 将182g (1mol) 环十二酮加入装有热袋、搅拌器和内容物的1升烧瓶中并在80℃下加热至熔融,随后在搅拌条件下加入83.3g (1.2mol) 盐酸羟胺和8.14g (0.2mol) 氧化锌和47.7g (0.45mol) 碳酸钠。当酮的转化率达到90%时,立即将甲苯加入到反应物质中并将温度升高至约112℃,并通过在Dean-Stark仪器型蒸馏装置中的共沸蒸馏除去所形成的水。随后将无水环十二酮肟与乙腈混合并将反应物质在80℃下加热直到重排反应完成。回收乙腈并随后通过从甲苯中结晶而纯化所需的十二内酰胺。得到的分离的十二内酰胺的产量为171g (94.0%, w/w相对于环十二酮),具有99.7%的GC纯度。