



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193694.5

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996年10月2日

C07C 45/48

[22]申请日 94.10.4
 [30]优先权
 [32]93.10.7 [33]FR[31]93 / 12153
 [86]国际申请 PCT / FR94 / 01157 94.10.4
 [87]国际公布 WO95 / 09830 法 95.4.13
 [85]进入国家阶段日期 96.4.5
 [71]申请人 罗纳-普朗克农业化学公司
 地址 法国里昂
 [72]发明人 A·巴丰 J·L·克拉维尔
 M·克罗开莫尔

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
 代理人 白益华

C07C 49 / 395 C07C 67 / 347
 C07C 69 / 738 C07C 51 / 09
 C07C 57 / 03 C07C 51 / 14
 C07C 55 / 02

权利要求书 11 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

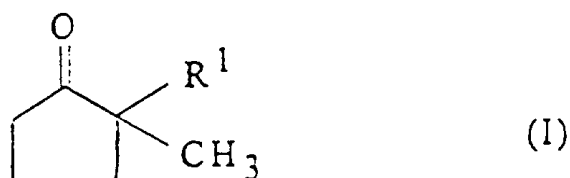
[54]发明名称 在2-位上一取代或二取代的环戊酮的制备方法

[57]摘要

本发明涉及用于制备在2-位上一取代或二取代的环戊酮的方法，包括可以在同一个反应器中依次进行的(a)至(d)四个步骤：(a)乙酰乙酸烷基酯与2-位上任意取代的1,3-丁二烯的加成步骤；(b)使生成的加成产物进行脱酰，然后通过碱性水解反应和酸化以产生在主链上含有6个碳原子的单羧酸的脱酰步骤；(c)所述单羧酸的羟基羰基化步骤，以得到主链上含有6个碳原子的 α, ω -二羧酸；(d)所述二羧酸的环化脱羧步骤。

权 利 要 求 书

1. 用于制备下式的在 2-位上一取代或二取代的环戊酮的方法:



其中 R¹ 表示: 氢原子; 含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基; 或为式 (R²)_p-苯基-(-CR³R⁴-)_q 的基团, 其中 R² 为含有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基, R³ 和 R⁴ 可以相同或不同, 各自表示氢原子或含有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基, p 和 q 为整数, 它们可以相同或不同, 其范围为 0 至 3;

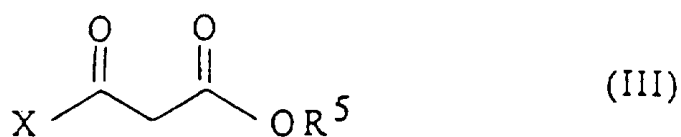
所述方法的特征在于它包括下面的连续进行的(a)至(d)四个步骤, 如果需要, 这些步骤可以在同一个反应器中依次进行:

步骤(a)包括:

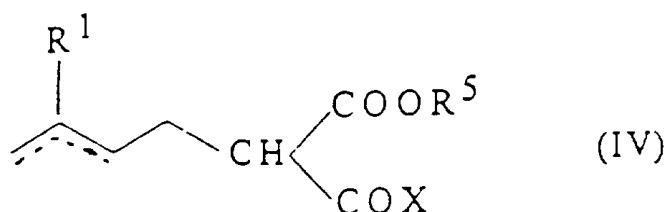
* (a₁), 使式(II)的在 2-位上任意取代的 1,3-丁二烯:



(其中 R¹ 的定义与上述式(I)的相同)与式(III)的带有活性亚甲基的化合物进行作用:



(其中 X 表示 R⁶ 或 OR⁶ 基团, R⁵ 和 R⁶ 可以相同或不同, 各表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基), 该反应是在水溶液介质中在催化剂的存在下进行的, 该催化剂包括至少一种水溶性膦和至少一种铈化合物, 得到式(IV)的反应产物:



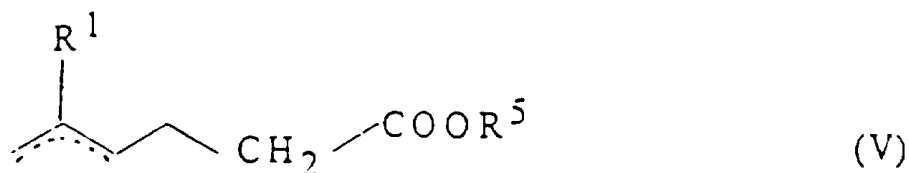
其中, R¹、R⁵ 和 X 的定义与上述式(I)和式(III)中的相同,

* 然后(a₂), 通过沉降, 将含有催化剂的水溶液相与有机相分离, 离析式(IV)的反应产物(该产物在有机相中), 然后任选地可以通过用适宜的溶剂萃取和/或蒸馏, 使反应产物进行纯化;

步骤(b), 包括使用式(IV)的反应产物, 该产物可以是上述步骤(a₂)中在有机相中得到的粗产物形式或是纯产物的形式, 以及:

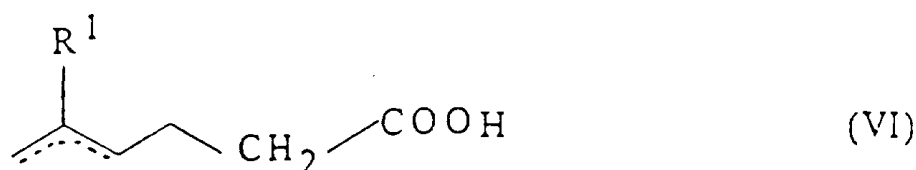
* (b₁), 若使用式(IV)的化合物, 其中 X 表示 R⁶ 基团, 则使用该化合物:

(b_{1.1}), 通过用已制得的碱金属烷氧化物的醇溶液进行已知的处理, 使其进行脱酰反应, 得到式(V)的反应产物:



其中 R¹ 和 R⁵ 的定义与上述式(IV)中的相同,

(b_{1.2}), 该反应之后进行 COOR⁵ 酯基的碱性水解反应, 然后进行酸化反应, 这些反应以已知的方法, 在同一反应介质中进行, 得到式(VI)的产物:

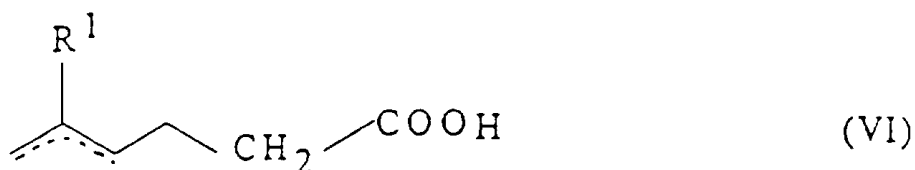


其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* (b'_1), 若使用式(IV)的化合物, 其中 X 表示 OR^6 基团, 则使该化合物:

($\text{b}'_{1.1}$), 进行 COOR^5 和 COOR^6 酯基的碱性水解反应,

($\text{b}'_{1.2}$), 该反应之后, 将生成的羧酸盐基团之一进行热脱羧反应, 然后进行酸化反应, 这些反应以已知的方法, 在同一反应介质中进行, 得到式(VI)的产物:

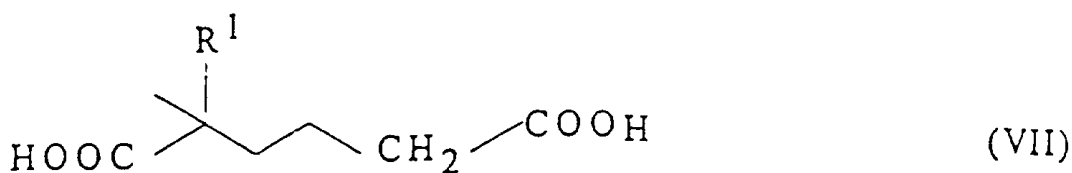


其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(b_2), 将有机相与水相分离, 离析反应产物, 式(VI)的单羧酸(该产物在水相中), 然后任选地可以通过用适宜的溶剂萃取, 使反应产物进行纯化;

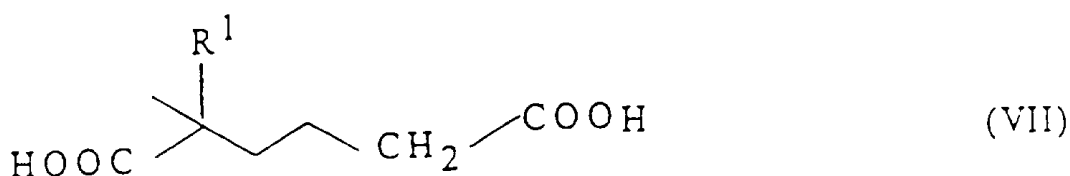
步骤(c), 包括使用式(VI)的酸, 该产物可以从上述步骤(b_2)中在水相中得到的粗产物的形式或是纯产物的形式, 以及:

* (c_1), 根据第一种可能性, 使用甲酸作为水和 CO 的运载体以及基于强无机或有机酸的催化剂, 使该化合物进行羟基羰基化反应, 得到式(VII)的反应产物:



其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* (c'_1), 根据第二种可能性, 直接使用 CO 压力为 1MPa 至 10MPa 的 CO、水以及基于强无机或有机酸的催化剂, 使该化合物进行羟基羰基化反应, 得到式(VII)的反应产物:



其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(c_2), 通过向反应介质中加水使该化合物沉淀, 离析反应产物, 式(VII)的二羧酸, 然后可以任选地通过重结晶纯化该二酸;

步骤(d), 包括使用式(VII)的二羧酸, 它可以是从上述步骤(c_2)中沉淀得到的粗产物的形式或是纯产物的形式, 以及:

* (d_1), 根据第一种可能性, 通过与低级羧酸酐反应, 使二酸转化成环酐, 然后在反应中失去 CO_2 , 使该化合物进行环化脱羧反应, 得到所需要的式(I)的环戊酮,

* (d'_1), 根据第二种可能性, 通过在基于下列物质的催化剂的存在下, 使二酸在水相或气相中热解, 得到所需要的式(I)的环戊酮:

(i) 选自 Rb、Cs、V、Mo、B、Al、Ga、In、Tl、Sn、Sb 或 Bi 中的金属或准金属元素或其衍生物, 或者

(2i) 磷酸衍生物, 缩合或非缩合的磷酸, 其质子被除上述(i)中的金属或准金属之外的金属阳离子取代或者被铵离子取代,

* 然后(d₂),用适当的方法离析反应产物。

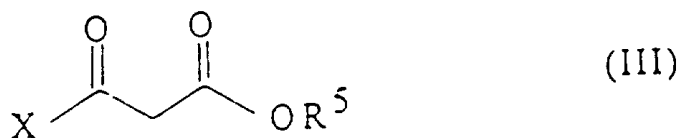
2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于包括下面的连续进行的(a)至(d)四个步骤,如果需要,这些步骤可以在同一个反应器中依次进行:

步骤(a)包括:

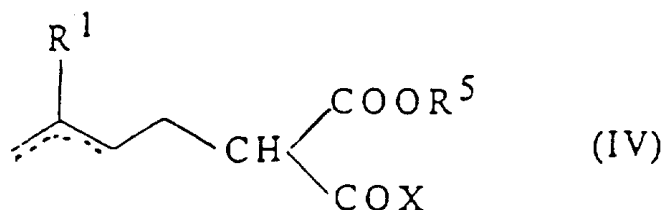
* (a₁),使式(II)的在 2-位上任意取代的 1,3-丁二烯:



(其中 R¹ 的定义与上述式(I)的相同)与式(III)的带有活性亚甲基的化合物进行作用:



(其中 X 表示 R⁶ 基团,R⁵ 和 R⁶ 可以相同或不同,各表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基),该反应是在水溶液介质中在催化剂的存在下进行的,该催化剂包括至少一种水溶性磷和至少一种铈化合物,得到式(IV)的反应产物:



其中,R¹、R⁵ 和 X 的定义与上述式(I)和式(III)中的相同,

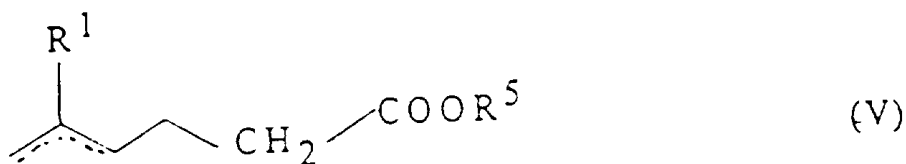
* 然后(a₂),通过沉降,将含有催化剂的水溶液相与有机相分

离, 离析式(IV)的反应产物(该产物在有机相中), 然后任选地可以通过用适宜的溶剂萃取和/或蒸馏, 使反应产物进行纯化;

步骤(b), 包括使用式(IV)的反应产物, 该产物可以是上述步骤(a₂)中从有机相中得到的粗产物形式或是纯产物的形式, 以及:

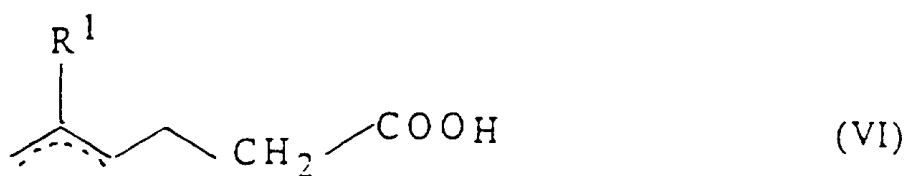
* (b₁), 使该化合物:

(b_{1.1}) 通过用已制得的碱金属烷氧化物的醇溶液进行已知的处理, 使其进行脱酰反应, 得到式(V)的反应产物:



其中 R¹ 和 R⁵ 的定义与上述式(IV)中的相同,

(b_{1.2}) 该反应之后进行 COOR⁵ 酯基的碱性水解反应, 然后进行酸化反应, 这些反应以已知的方法, 在同一反应介质中进行, 得到式(VI)的产物:



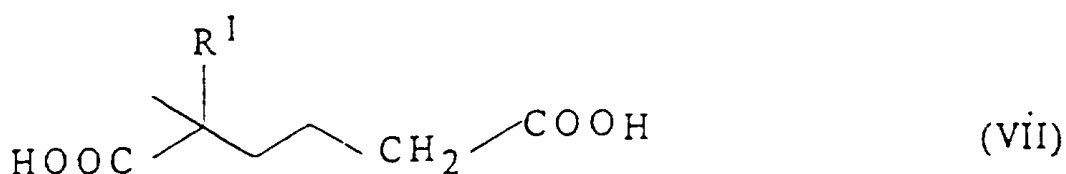
其中 R¹ 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(b₂), 将有机相与水相分离, 离析反应产物, 式(VI)的单羧酸(该产物在水相中), 然后任选地可以通过用适宜的溶剂萃取, 使反应产物进行纯化;

步骤(c), 包括使用式(VI)的酸, 它可以是从上述步骤(b₂)中在水相中得到的粗产物形式或是纯产物的形式, 以及:

* (c'₁), 直接使用 CO 压力为 1MPa 至 10MPa 的 CO、水以及基

于强无机或有机酸的催化剂,使该化合物进行羟基羰基化反应,得到式(VII)的反应产物:



其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(c₂),通过向反应介质中加水使该化合物沉淀,离析反应产物,式(VII)的二羧酸,然后任选地可以通过重结晶纯化该二酸;

步骤(d),包括使用式(VII)的二羧酸,它可以是从上述步骤(c₂)中沉淀得到的粗产物的形式或是纯产物的形式,以及:

* (d'₁),通过在基于下列物质的催化剂的存在下,使二酸在水相或气相中热解,得到所需要的式(I)的环戊酮:

(i)选自 Rb、Cs、V、Mo、B、Al、Ga、In、Tl、Sn、Sb 或 Bi 中的金属或准金属元素或其衍生物,或者

(2i)磷酸衍生物,缩合或非缩合的磷酸,其质子被除上述(i)中的金属或准金属之外的金属阳离子取代或者被铵离子取代,

* 然后(d₂),用适当的方法离析反应产物。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其特征在于 R^1 对应于甲基,而 R^5 和 R^6 可以相同或不同,对应于甲基和乙基。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,每摩尔可以任选地被取代的式(II)丁二烯使用 1 至 1.5mol 含活性亚甲基的式(III)化合物。

5. 如权利要求 2 至 4 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,使用选自(磺苯基)二苯基膦、二(磺苯基)苯基膦和三(磺苯

基)磷的钠、钾、钙、钡、铵、四甲基铵和四乙基铵盐中的一种化合物作为可溶性磷。

6. 如权利要求 2 至 5 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,使用选自氧化铑 Rh_2O_3 ;氯化铑 RhCl_3 ;溴化铑 RhBr_3 ;硫酸铑 $\text{Rh}_2(\text{SO}_4)_3$;硝酸铑 $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$;乙酸铑 $\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$;四羰基铑 $[\text{Rh}(\text{CO})_4]_2$;乙酰丙酮化三价铑;氯化(1,5-环辛二烯)铑 $[\text{Rh}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{Cl}]_2$ 或氯化二羰基铑 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 的一种水溶性化合物作为铑化合物。

7. 如权利要求 2 至 6 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,铑化合物的用量(用每 100mol 丁二烯所用元素铑的克原子数表示)为 0.02 至 20。

8. 如权利要求 2 至 7 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,磷的用量(用一克原子元素铑所用该化合物的摩尔数表示)为 1 至 10。

9. 如权利要求 2 至 8 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(a)中,反应温度为 50°C 至 150°C 。

10. 如权利要求 2 至 9 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(b)中,使用得自碱金属和含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链伯一元醇的烷氧化物进行脱酰反应。

11. 如权利要求 2 至 10 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(b)中,每摩尔式(IV)的原料酮酯使用 1 至 1.5mol 烷氧化物碱进行脱酰反应。

12. 如权利要求 2 至 11 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(b)中,脱酰反应是在对应于所用醇的沸点温度进行的,反应持续的时间应以足能去除(就地生成的) $\text{R}^6-\text{CO}-\text{G}$ 化合物为准,在该化合物的结构中,G 表示所用碱金属烷氧化物的有机基团。

13. 如权利要求 2 至 12 中任何一项所述的方法,其特征在于在

步骤(b)中,脱酰反应完成之后,通过向反应介质中加入按每 1mol 碱金属烷氧化物碱使用 10 至 30mol 的水进行碱性水解反应。

14. 如权利要求 2 至 13 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(b)中,碱性水解反应是在对应于反应混合物的回流温度下进行的。

15. 如权利要求 2 至 14 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(c)中,使用强无机或有机单或多酸(可含或可不含氧)作为催化剂,其中的至少一个酸官能团(当存在许多个时)具有小于或等于 3 的水中电离常数 pK_a 。

16. 如权利要求 2 至 15 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(c)中,羟基羧基化反应是按每摩尔式(VI)的原料羧酸使用 1 至 15mol 的水和 10 至 50 H^+ 离子进行的。

17. 如权利要求 2 至 16 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(c)中,羟基羧基化反应所需的水和强酸以浓强酸水溶液的形式一起导入反应介质中,其中纯酸的重量浓度和量是特定的,以便导入所需量的水和所需数目的 H^+ 离子。

18. 如权利要求 2 至 17 中任何一项所述的方法,其特征在于,所用浓缩的强酸水溶液中纯酸的浓度(重量)为 90 至 98%。

19. 如权利要求 2 至 18 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(c)中,羟基羧基化反应温度为从室温(20°C)至 100°C。

20. 如权利要求 2 至 19 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(d)中,在液相中进行环化脱羧反应,也就是说在反应溶剂(有机溶剂或多种有机溶剂的混合物)的存在下反应,所述溶剂对原料二羧酸和得到的环酮是惰性的,且各具有 200°C 至 500°C 的高沸点温度。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于反应溶剂选自链烷烃类,例如癸烷、十一烷、十二烷或十四烷;芳族烃类例如二甲苯、枯烯或含有烷基苯混合物的石油馏分;无机酸的高级酯类,例如磷酸三

(甲苯酯)或羧酸的高级酯类,例如邻苯二甲酸辛酯;芳族醚类,例如二苯醚或二苄醚;链烷烃和/或环烷油类或油蒸馏的残余物。

22. 如权利要求 2 至 21 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(d)中,在反应物中由原料二酸、催化剂和有机溶剂生成的式(VII)的原料二羧酸的浓度为反应物重量的 10 至 50%。

23. 如权利要求 2 至 22 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(d)中,使用下面物质作为催化剂:

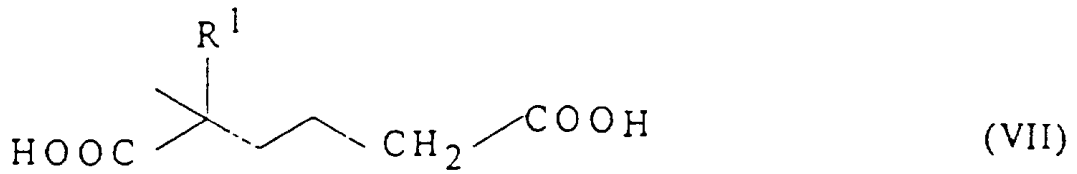
一类型(i),铷、铯、钷、钼、硼、铝、镓、铟、铊、锡、锑或铋的金属或准金属形式;单或双氧化物或者单或双氢氧化物的形式;单或双无机盐的形式,例如硝酸盐、硫酸盐、含氧硫酸盐、卤化物、含氧卤化物、硅酸盐或碳酸盐;或者单或双有机盐的形式,例如乙酰丙酮化物,烷氧化物,或羧酸盐。

一类型(2i),磷酸盐或缩合磷酸盐,焦磷酸盐或多磷酸盐类,在其结构中阳离子来自在 Bulletin de la Société Chimique de France, No. 1 (1966) 公布的周期分类中第 1A(除铷和铯之外)、2A 或 3B 族元素的阳离子或者铵离子。

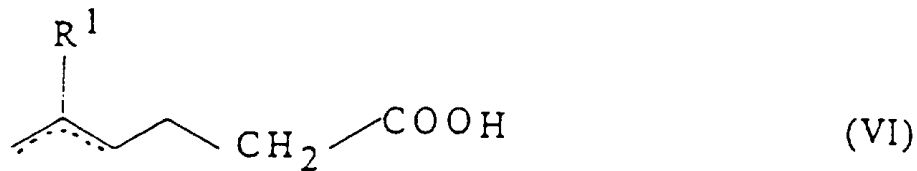
24. 如权利要求 2 至 23 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(d)中,催化剂的用量(用对应于每 100mol 二羧酸的金属阳离子的克原子数表示)为 0.1 至 30%。

25. 如权利要求 2 至 24 中任何一项所述的方法,其特征在于在步骤(d)中,环化脱羧反应在 200°C 至 300°C 的温度范围内,等于反应混合物的回流温度下进行,通过蒸馏去除(一经生成的)环酮、二氧化碳气体和水。

26. 用于制备下式的二羧酸的方法:



其中 R^1 的定义与权利要求 1 或 3 中式 (I) 中的相同, 其特征在于: 将下式的单羧酸:



其中 R^1 的定义与上述的相同, 通过直接使用 CO 压力为 1MPa 至 10MPa 的 CO、水以及基于强无机或有机酸的催化剂, 进行羟基羰基化反应, 得到式 (VII) 的反应产物;

然后通过向反应介质中加水使该化合物沉淀, 离析式 (VII) 反应产物, 然后任选地可以通过重结晶纯化该二酸。

说明书

在 2-位上一取代或二取代的环戊酮的制备方法

本发明涉及用于制备在 2-位上一取代或二取代的环戊酮的方法。本发明更具体地涉及制备 2,2-二甲基环戊酮。

本发明的技术领域

环烷酮(例如在 2-位上一取代或二取代的环戊酮)可有利地用作杀菌剂(亚苄基吡咯基甲基环烷烃类)合成中的中间体,这类杀菌剂在 EP-A-0,378,953 中有具体叙述。

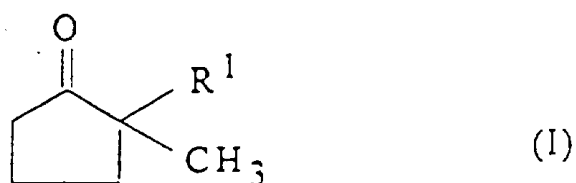
本发明的目的

虽然用于制备在 2-位上一取代或二取代的环戊酮的方法在文献中已有许多报道(尤其可参见:J. Am. Chem. Soc., 60, 2416—2419 (1938); Bull. acad. sci. URSS, Classe sci. Chim., (29—40), 489—493 (1947) 和 CA 42, 4536d; J. Org. Chem., 25, 1841—1844 (1960); J. Am. Chem. Soc., 102(1), 190—197 (1980); Organometallics, 7(4), 936—945 (1988)),但是确实需要能有一种方法,该方法能从易得的且价廉的原料开始,方便地以工业规模进行操作而不需采用复杂的设备,使良好的环戊酮的生产成为可能。

现已发现了能到达该目的的方法,这正是构成本发明的主题。

本发明的描述

本发明涉及用于制备下式的在 2-位上一取代或二取代的环戊酮的方法:



其中 R^1 表示：氢原子；含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基；或为式 $(R^2)_p$ -苯基- $(-CR^3R^4-)_q$ 的基团，其中 R^2 为含有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基， R^3 和 R^4 可以相同或不同，各表示氢原子或含有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基， p 和 q 为整数，它们可以相同或不同，其范围为 0 至 3；

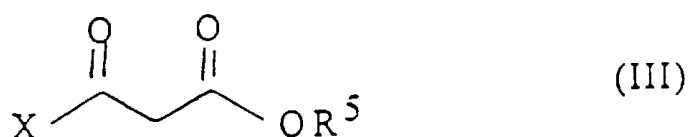
所述方法的特征在于它包括下面的连续进行的(a)至(d)四个步骤，如果需要，这些步骤可以在同一个反应器中依次进行：

步骤(a)包括：

* (a₁)使式(II)的在 2-位上任意取代的 1,3-丁二烯：

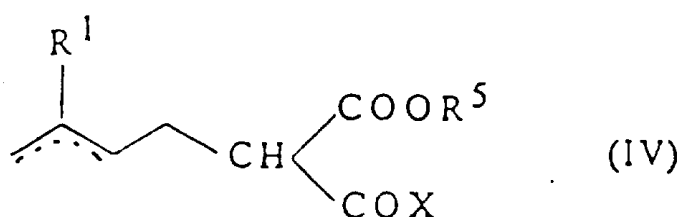


(其中 R^1 的定义与上述式(I)的相同)与式(III)的带有活性亚甲基的化合物进行反应：



(其中 X 表示 R^6 或 OR^6 基团， R^5 和 R^6 可以相同或不同，各表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)，该反应是在水溶液介质中在催化剂的存在下进行的，该催化剂包括至少一种水溶性磷和至少一

种铯化合物,得到式(IV)的反应产物:



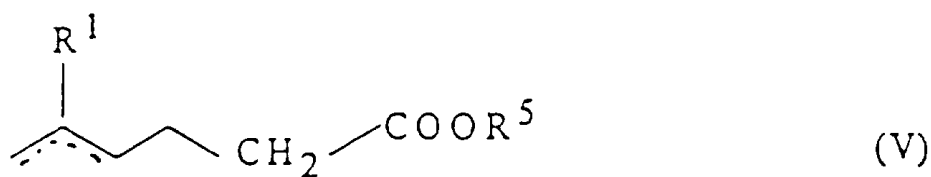
其中, R^1 、 R^5 和 X 的定义与上述式(I)和式(III)中的相同,

* 然后进行(a₂),通过沉降,将含有催化剂的水溶液相与有机相分离,离析式(IV)的反应产物(该产物在有机相中),然后任选地可以通过用适宜的溶剂萃取和/或通过蒸馏,使反应产物得到纯化;

步骤(b)包括:使用式(IV)的反应产物,该产物是从上述步骤(a₂)中的有机相中得到的,呈粗产物形式或纯产物的形式,以及:

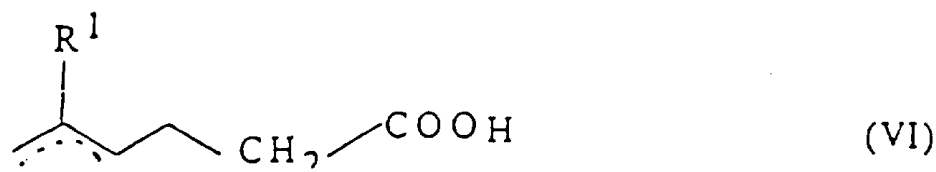
* (b₁),若使用式(IV)的化合物,其中 X 表示 R^6 基团,则将该化合物:

(b_{1.1})通过用已制得的碱金属烷氧化物的醇溶液进行已知的处理,使其进行脱酰反应,得到式(V)的反应产物:



其中 R^1 和 R^5 的定义与上述式(IV)中的相同,

(b_{1.2}),该反应之后进行 COOR^5 酯基的碱性水解,然后进行酸化反应,这些反应均以已知的方法,在同一反应介质中进行,得到式(VI)的产物:

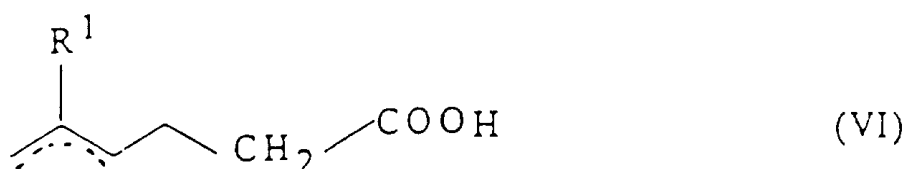


其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* (b'_1), 若使用式(IV)的化合物, 其中 X 表示 OR^6 基团, 则将
该化合物:

($b'_{1.1}$), 进行 $COOR^5$ 和 $COOR^6$ 酯基的碱性水解反应,

($b'_{1.2}$), 该反应之后将生成的羧酸盐基团进行热脱羧反应, 然后
进行酸化反应, 这些反应以已知的方法, 在同一反应介质中进行, 得
到式(VI)的产物:

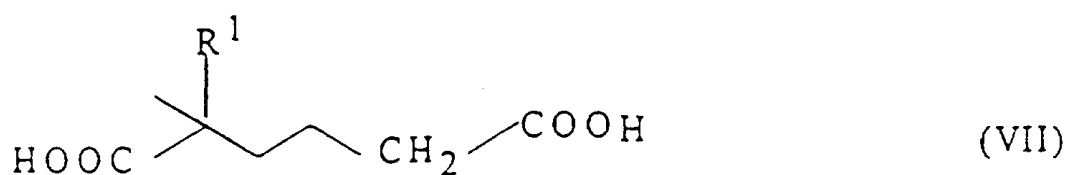


其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(b_2)从有机相中分离水相, 离析反应产物, 式(VI)的单羧
酸(该产物在水相中), 然后可任选地通过用适宜的溶剂萃取, 使反应
产物进行纯化;

步骤(c): 包括使用式(VI)的酸, 该产物可以是上述步骤(b_2)
中在水相中得到的粗产物形式, 或是纯产物的形式, 以及:

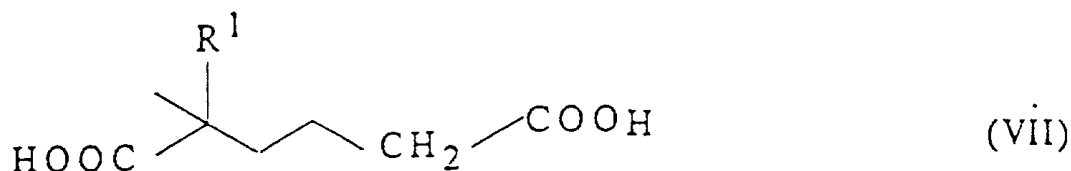
* (c_1), 根据第一种可能性, 使用甲酸作为水和 CO 的运载体以
及基于强无机或有机酸的催化剂, 使该化合物进行羟基羧基化反应,
得到式(VII)的反应产物:



其中 R^1 的定义与上述式(I)中的相同,

* (c'_1), 根据第二种可能性, 直接使用 CO 压力为 1MPa 至

10MPa 的 CO、水以及基于强无机或有机酸的催化剂,使该化合物进行羟基羰基化反应,得到式(VII)的反应产物:



其中 R¹ 的定义与上述式(I)中的相同,

* 然后(c₂),通过向反应介质中加水使该化合物沉淀,离析反应产物,式(VII)的二羧酸,然后可任选地通过重结晶纯化该二酸;

步骤(d):包括使用式(VII)的二羧酸,该产物可以是上述步骤(c₂)中沉淀得到的粗产物形式,或是纯产物的形式,以及:

* (d₁),根据第一种可能性,通过与低级羧酸酐反应,使二酸转化成环酐,然后在反应中失去 CO₂,使该化合物进行环化脱羧反应,得到所需要的式(I)的环戊酮,

* (d'₁),根据第二种可能性,通过在基于下列物质的催化剂的存在下,使二酸在水相或气相中热解,得到所需要的式(I)的环戊酮:

(i)选自元素 Rb、Cs、V、Mo、B、Al、Ga、In、Tl、Sn、Sb 或 Bi 中的金属或准金属或其衍生物,或者

(2i)磷酸衍生物,缩合或非缩合的磷酸,其质子被除上述(i)中的金属或准金属之外的金属阳离子取代或者被铵离子取代,

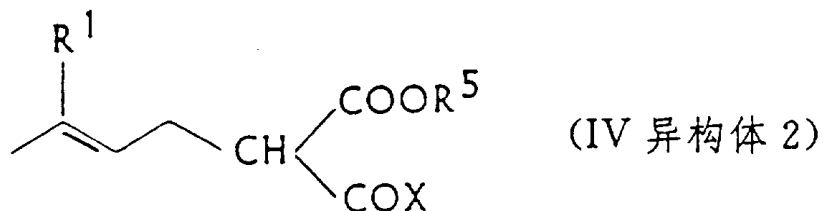
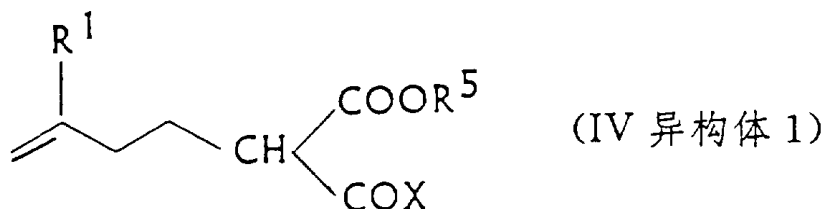
* 然后(d₂),用适当的方法离析反应产物。

作为 R¹ 的非限制性实施例(除氢之外)可以提到的有:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基和相应的烷氧基以及苯基、邻、间或对甲苯基、二甲苯基和苄基。

作为 R⁵ 和 R⁶ 的非限制性实施例可以提到的有:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

较好的是, R^1 为甲基, 而 R^5 和 R^6 (可以相同或不同) 为甲基和乙基。

因此, 一个问题是, 在本发明的方法的步骤(a)中, 含有活性亚甲基的式(III)化合物如何在式(II) (在 2-碳上可任选地带带有取代基) 的 1,3-丁二烯的 4-碳上进行加成反应。该反应可以用已知的方法进行, 尤其如 EP-A-0,044,771 文献中所提到的, 该文献的内容在此引作参考; 该反应使得得到式(IV)的加成产物成为可能, 该产物是主要包括下面两种异构体的混合物:



对所用的丁二烯而言, 通过在下面 1 至 8 的有利的条件下 (最好是这些条件相结合) 进行加成反应, 可以得到式(IV)的加成产物 (根据 X 的定义, 可以是酮酯或二酯) 的优异的摩尔产率, 该产率可达到 90%, 甚至 90% 以上:

1. 每摩尔任意取代的式(II)的丁二烯使用 1 至 1.5mol 式(III)含有活性亚甲基的化合物;
2. 使用结构中 X 为 R^6 的化合物作为式(III)的含活性亚甲基的反应物;
3. 使用选自(磺苯基)二苯基膦、二(磺苯基)苯基膦和三(磺苯基)膦

- 的钠、钾、钙、钡、铵、四甲基铵和四乙基铵盐的化合物作为可溶性膦；
4. 使用选自氧化铑 Rh_2O_3 ；氯化铑 RhCl_3 ；溴化铑 RhBr_3 ；硫酸铑 $\text{Rh}_2(\text{SO}_4)_3$ ；硝酸铑 $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$ ；乙酸铑 $\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ ；四羰基铑 $[\text{Rh}(\text{CO})_4]_2$ ；乙酰丙酮化三价铑；氯化(1,5-环辛二烯)铑 $[\text{Rh}(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl})_2$ 或氯化二羰基铑 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 的水溶性化合物作为铑化合物；
 5. 铑化合物的用量(用每 100mol 丁二烯所用元素铑的克原子数表示)为 0.02 至 20；
 6. 膦的用量(用每一克原子元素铑所用该化合物的摩尔数表示)为 1 至 10；
 7. 将含有碱金属的碱(例如氢氧化钠、碳酸钠或碳酸氢钠)加入反应介质中,旨在提高反应活性,加入量为每升水中加 0.01 至 3mol 的碱,形成反应介质组合物之一部分；
 8. 反应温度为 50°C 至 150°C 并保持一段时间,该时间的长短取决于所选的温度且可在,例如,2 小时(反应在 100°C 下进行)至 5 小时(反应在 80°C 下进行)的范围内变化。

关于步骤(a)的加成反应中实际所用的器具,更具体地可以参照上述文献 EP-A-0,044,771 中的内容。

在本发明方法的步骤(b)中,取(b₁),进行的是:

- 一式(IV)的酮酯化合物的脱酰反应,包括用氢原子取代可去除的 COX (其中 $\text{X}=\text{R}^6$),得到式(V)的酯,然后
- 一所述式(V)的酯进行碱性水解,然后使反应介质酸化,从其盐(就地生成的)置换出所需的式(VI)的羧酸。

在本发明方法的步骤(b)中,取(b'₁),进行的是:

- 一式(IV)的二酯中的 COOR^5 和 COOR^6 两个酯基的碱性水解,生成作为中间体的含有两个羧酸碱金属盐基团的化合物,然后
- 一反应介质酸化之后,这两个羧酸碱金属盐基团中的一个进行脱羧,而剩余的羧酸碱金属盐基团转化为羧基 COOH ,得到所需的式(VI)

的羧酸。

所有这些反应可以用尤其在 Bull. Chem. Soc. Japan, 52(1), 216—217 (1979)文献中提到的已知的方法进行,其内容在此也引作参考。

考虑到以上所述[参见步骤(a),操作条件 2],步骤(b)最常从以酮酯形式存在的式(IV)的化合物开始进行,也就是说通过使用(b₁)。

当使用式(IV)的酮酯时,通过在下述的 1 至 7 的有利条件下(最好是这些条件相结合)进行反应,可以得到式(VI)羧酸的优异的摩尔产率,该产率可达到 80%,甚至 80%以上:

1. 使用得自碱金属(例如钠和钾)和含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链伯一元醇(例如甲醇和乙醇)的烷氧化物进行脱酰反应。
2. 使用烷氧化物的醇溶液,该溶液在醇中制得,在该溶液中相对于每一摩尔烷氧化物碱可含有高达 20mol 的醇,更确切地说含有 5 至 15mol 醇;
3. 每摩尔式(IV)的原料酮酯使用 1 至 1.5mol 烷氧化物碱;
4. 脱酰反应通常是在对应于所用醇的沸点温度进行的,反应持续的时间应足以去除(就地生成的) R^6-CO-G 化合物为准,在该化合物的结构中,G 表示所用碱金属烷氧化物的有机基团(当碱金属烷氧化物使用,例如,CH₃ONa 时,该 G 基团表示 OCH₃);该反应时间为,例如,2 至 6 小时;
5. 脱酰反应完成之后,也就是说去除 R^6-CO-G 化合物之后,通过向反应介质中加入用每 1mol 碱金属烷氧化物碱 10 至 30mol 量的水进行碱性水解反应;
6. 碱性水解反应通常是在对应于反应混合物的回流温度下进行的,反应持续的时间应足以通过蒸馏去除所述混合物中存在的醇为准;
7. 水解反应是通过加入特定量的无机单酸或多酸(可含或可不含氧,例如盐酸、硝酸和硫酸)酸化残留的反应混合物水溶液,使 pH 值

为 1 左右至 3 左右而使之完全的。

关于脱酰反应和碱性水解反应中实际所用的器具,更具体地可以参照上述文献 Bull. Chem. Soc. Japan, 52(1), 216—217 (1979) 中的内容。

在本发明方法的步骤(c)中,将羧基 COOH 加至带有取代基 R¹ 的式(VI)的羧酸的碳原子上。该合成要求对于每摩尔待官能化的式(VI)的羧酸总的导入 1mol 一氧化碳(CO)和 1mol 水。

第一种合成方法(对应于(c₁))包括使用甲酸作为水和 CO 运载体以及采用基于强酸的催化剂;现有技术中有一种类似的已知反应(尤其参见文献 New J. Chem., 1992, 16, 521—524, 其内容在此引作参考),但从未用于式(VI)的带有单羧酸化合物结构的底物以求制得式(VII)的二羧酸。

另一种合成方法(特别好的,对应于(c'₁))包括加压下在基于强酸的催化剂的存在下,直接用 CO 反应;现有技术中也有一种类似已知的反应(尤其参见文献 Russian Chemical Reviews, 58(2), 117—137 (1989), 其内容在此也引作参考),但还是从未使用过式(VI)的带有单羧酸化合物结构的底物。

对于(c'₁)(是最常用的步骤),当使用式(VI)的单羧酸时,通过在下面 1 至 7 的有利的条件下(最好是这些条件相结合)进行反应,可得到优异的式(VII)的二羧酸的摩尔产率,该产率可达到 85%,甚至 85%以上:

1. 在 CO 大过量下,在一适当的反应器中进行反应,也就是说每摩尔待羟基羰基化的式(VI)的原料化合物对应于大于 2mol 的量的 CO, CO 气体在 1MPa 至 10MPa 之间的所需压力下加入;
2. 在反应开始时,注意反应器中必需存在的所有组分;
3. 使用强无机或有机单或多酸(可含或可不含氧)作为催化剂,其中的至少一个酸官能团(当存在许多个时)具有小于或等于 3 的水中电

离常数 pK_a , 例如: 来自盐酸、硫酸、磷酸或焦磷酸的无机酸; 来自有机磺酸(尤其是对甲苯磺酸、甲磺酸或萘磺酸)的有机酸, 有机膦酸(尤其是一烷基或一芳基膦酸, 例如甲基膦酸或苯基膦酸)或多卤代强羧酸(例如二卤代和三卤代, 尤其是氯和氟代乙酸或丙酸)。特别适用的强酸是硫酸;

4. 进行羟基羰基化反应时, 每摩尔式(VI)的原料羧酸使用 1 至 15mol 的水和 10 至 50 H^+ 离子;
5. 反应所需的水和强酸以浓缩强酸水溶液的形式与反应介质一起导入, 其中纯酸的重量浓度和量是特定的, 以便能导入所需量的水和所需数目的 H^+ 离子;
6. 使用浓的强酸水溶液, 其中纯酸的浓度(重量)为 90 至 98%;
7. 反应温度从室温(20°C)至 100°C, 并一直保持至 CO 吸收停止。

对于另一(c_1)变化步骤, 可以在下面 1 至 6 的有利的条件下(最好是这些条件互相结合)进行反应:

1. 通过将甲酸(变化步骤 $c_{1.1}$)或甲酸与式(VI)的原料羧酸的混合物(变化步骤 $c_{1.2}$)加入含有下面物质的反应器中进行反应: 对于变化步骤 $c_{1.1}$, 含有强酸催化剂和式(VI)的原料羧酸; 或者对于变化步骤 $c_{1.2}$, 只含强酸催化剂;
2. 甲酸的用量(用该化合物相对于一摩尔式(VI)的羧酸的摩尔数表示)为 1 至 4mol;
3. 使用对应于上面变化步骤(c'_1)进行反应的条件 3 中给出定义的化合物作为催化剂;
4. 强酸催化剂以纯的状态或以浓水溶液的形式使用, 其中纯酸的浓度(重量)至少为 95%;
5. 强酸催化剂的用量(用每摩尔式(VI)的原料羧酸的 H^+ 数表示)为 5 至 40 H^+ 离子;
6. 反应温度从室温(20°C)至 100°C, 并根据温度值保持 3 小时至 6

小时。

关于羟基羰基化反应中实际所用的器具,更具体地可以参照化学参考书,也可参考上述文献 Russian Chemical Reviews, 58(2), 117-137 (1989)和 New J. Chem., 1992, 16, 521-524。

在本发明方法的步骤(d)中,式(VII)的二羧酸进行环化得到式(I)的环戊酮。

第一种合成方法(对应于(d₁))包括,通过与低级羧酸酐反应,将二酸转化成环酐,然后在温度的影响下在反应过程中失去 CO₂;现有技术中已知一种类似的反应(尤其参见文献 Compt. rend., 142, 1084-1085 (1906)和 Compt. rend., 144, 1356-1358 (1907),其内容在此引作参考)。

另一种合成方法(尤其用于此,对应于(d'₁))包括使二酸在液相或气相中在特定催化剂的存在下进行热解反应;现有技术中也有一种类似的已知反应(尤其参见文献 Bull. acad. sci. URSS, classe sci. chim., (29-40), 489-493 (1947)和 J. Org. Chem., 25, 1841-1844, (1960)),但其中没有提到这里所说的使用特定的催化剂。

对于(d'₁),当使用式(VII)的二羧酸时,通过在下面 1 至 6 的有利的条件下(最好是这些条件互相结合)进行热解反应,得到优异的式(I)的所需环戊酮的摩尔产率,该产率可达到 75%,甚至 75%以上:

1. 在液相中进行环化脱羧反应,也就是说在反应溶剂(有机溶剂或多种有机溶剂的混合物)的存在下反应,所述溶剂对原料二羧酸和得到的环酮是惰性的,并具有 200°C 至 500°C 的高沸点温度。作为适用的有机溶剂的具体实例特别可提到的是:链烷烃类(例如癸烷、十一烷、十二烷或十四烷);芳族烃类(例如二甲苯、枯烯或含有烷基苯混合物的石油馏分,尤其是 Solvesso 类(一种含芳烃量高的溶剂)馏

分);无机酸的高级酯类(例如磷酸三(甲苯酯))或羧酸的高级酯类(例如邻苯二甲酸辛酯);芳族醚类(例如二苯醚或二苄醚);链烷烃和/或环烷油类或油蒸馏的残余物;

2. 在反应物中由原料二酸、催化剂和有机溶剂生成的式(VII)的原料二羧酸的浓度通常为反应物重量的10至50%;

3. 使用下面物质作为催化剂:

一类型(i),铷、铯、钒、钼、硼、铝、镓、铟、铊、锡、锑或铋的金属或准金属形式;单或双氧化物或者单或双氢氧化物形式;单或双无机盐形式(例如硝酸盐、硫酸盐、含氧硫酸盐、卤化物、含氧卤化物、硅酸盐或碳酸盐);或者单或双有机盐形式(例如乙酰丙酮化物,烷氧化物(如甲氧化物或乙氧化物),或羧酸盐(如乙酸盐或草酸盐))。作为适用的(i)催化剂的具体实例,特别要提到下面的催化剂:四硼酸钠或四硼酸钾;氧化锡;锡酸钠或锡酸钾;碳酸铋,碳酸铯或碳酸铷;氧化钼,氧化铝,氧化铟或氧化锑;或者乙酸铊;

一类型(2i),磷酸盐或缩合磷酸盐,焦磷酸盐或多磷酸盐类,在其结构中阳离子尤其是来自在 Bulletin de la Societe Chimique de France, No. 1 (1966) 公布的周期分类中第1A(除铷和铯之外)、2A或3B族元素的阳离子或者铵离子。作为适用的(2i)催化剂的具体实例,特别要提到下面的催化剂:磷酸钠或磷酸钾,焦磷酸钠或焦磷酸钾,三磷酸钠或三磷酸钾,或者五磷酸钠或五磷酸钾;

4. 催化剂的用量(用对应于每100mol二羧酸的金属阳离子的克原子数表示)为0.1至30%,更确切地为5至20%;

5. 在200°C至300°C的温度下进行环化脱羧反应,该温度可选择成等于反应混合物的回流温度;

6. 通过蒸馏去除(一旦生成的)环酮、二氧化碳气体和水以进行环化脱羧反应,在反应结束时,用本技术领域的常规方法(尤其是通过沉降或结晶)从馏出物中回收环酮。

下面的实施例(不意味着限制)用于说明本发明,并说明本发明如何应用于实践中。

实施例 1

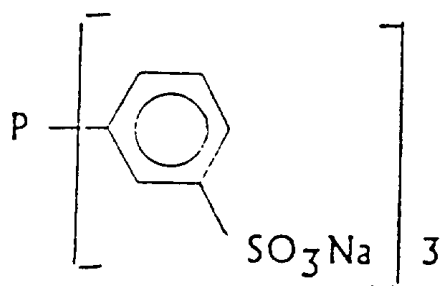
本实施例说明本发明方法中步骤(a)的进行过程。

向预先用氮气清洗过的不锈钢高压釜中依次导入下面的物品:

—93.6mg $[\text{Rh}(1,5\text{-环辛二烯})\text{Cl}]_2$,即 3.8×10^{-4} 克原子元素铑,

—1.208g (11.4×10^{-3} mol) Na_2CO_3 ,

—2.736g 含有 30%(重量)下式的三(磺基苯)膦的钠盐水溶液:



即 14.4×10^{-4} mol 所述膦,

—80ml 经氮气鼓泡脱气的蒸馏水,

—34g(0.50mol)新蒸的异戊二烯,以及

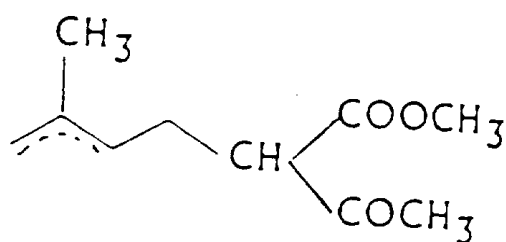
—71.8g (0.62mol)乙酰乙酸甲酯。

高压釜关闭之后,在自动加压下使氮气压力达到 2×10^5 Pa 并在 100°C 下加热 2 小时。

冷却之后,将高压釜中的物质倾析至分液漏斗以分离水相和有机相。收集的水相中含有催化剂,而上层有机相(不含催化剂)中含有所需的式(IV)的加成产物。

用 20ml 盐水溶液洗涤分离的有机相。用 50ml 乙酸乙酯萃取水相,然后用 20ml 盐水溶液洗涤。合并有机相,然后用无水 Na_2SO_4 干

燥。过滤 Na_2SO_4 之后,在减压下蒸去乙酸乙酯,在减压下蒸馏以纯化得到的初产物 ($70-72^\circ\text{C}; 3 \times 10^2\text{Pa}$),得到 91.14g 无色液体,经 NMR、质谱、IR 和气相色谱分析,其中含有 99%(重量)下式的酮酯:



对应于所用异戊二烯的摩尔产率为 98%。

实施例 2

本实施例说明本发明方法中步骤(b)的进行过程。

向预先用氩气清洗过的并装有机械搅拌器、温度计、250ml 滴液漏斗和蒸馏柱的 1 升三颈圆底烧瓶中导入 600ml 无水甲醇。

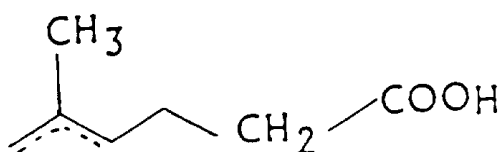
然后将 27.6g (1.20mol) 切成细条的钠逐步导入该圆底烧瓶中。当所有的钠反应完成之后,179.2g (0.974mol) 实施例 1 中制备的酮酯在约 10 分钟期间加入,并使如此得到的溶液达到沸点。蒸去其中的乙酸甲酯(就地生成的),以及反应介质中存在的部分甲醇。该蒸馏操作需要加热 3 小时。

在该时间的终点,逐步加入 400ml 蒸馏水,同时继续蒸馏,以除去反应介质中剩余的甲醇。

当所有的甲醇都去除之后,使残余的反应物冷却,并用 100ml 环己烷洗涤。然后用 H_2SO_4 酸化经沉降分离的水相,使 pH 值达到 2。

通过沉降,所需的式(VI)的羧酸自动分离析出。立即萃取水相两次,每次用 100ml CH_2Cl_2 。合并有机相,然后用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤 Na_2SO_4 之后,在减压下蒸去 CH_2Cl_2 ,在减压下蒸馏以纯化得到

的初产物(70—74℃; 3×10^2 Pa), 得到 108.3g 无色液体, 经 NMR、IR 和蒸气相色谱分析, 其中含有 95%(重量)下式的羧酸:



对应于所用酮酯的摩尔产率为 82.5%。

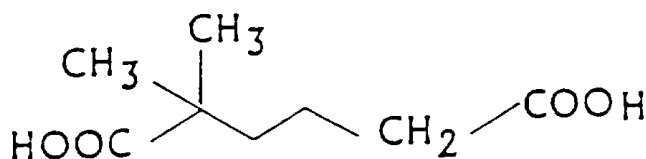
实施例 3

本实施例说明本发明方法中步骤(c)的进行过程。

向装有机械搅拌器、温度计和 50ml 滴液漏斗的 250ml 三颈圆底烧瓶中加入 358.7g 含有 95%(重量)纯酸的浓硫酸水溶液(即 6.95H^+ 离子和 0.997mol 水)。

然后在搅拌下缓慢导入 32g(0.25mol)实施例 2 中制备的羧酸, 同时将温度保持在 5°C 左右。然后将如此得到的溶液倾析至含有内衬的高压釜中, 该高压釜在室温(20°C)及 5MPa 的 CO 压力下搅拌。

与 CO 接触 23 小时之后, 将反应物缓慢导入保持在 10°C 左右的水中。通过过滤分离出固体沉淀物, 然后用 50ml 冷水洗涤。干燥之后, 得到 39.2g 白色固体, 经 NMR、IR 和 HPLC 色谱分析, 其中含有 92.5%(重量)下式的二羧酸:



用 1 升水稀释残余的滤液,并在 4℃ 保持 12 小时:这样能额外分离出 3.17g 纯态的所需二羧酸。

对应于所用单羧酸的二羧酸总的摩尔产率为 90.8%。

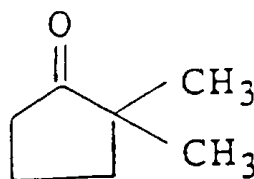
实施例 4

本实施例说明本发明方法中步骤(d)的进行过程。

向装有加热系统、机械搅拌器、Vigreux 型蒸馏柱和由固体二氧化碳冷却的接收器的 50ml 三颈圆底烧瓶中加入 18.6g 二苯基醚(溶剂)、5g ($28.7 \times 10^{-3} \text{mol}$) 实施例 3 中制备的 2,2-二甲基己二酸和 1.056g 分子式为 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 的四硼酸钠(即 5.6×10^{-3} 克原子钠正离子)。

在搅拌下,将反应物加热 15 分钟,直至达到所用溶剂的回流温度,该温度为 250℃。然后将温度保持在 250℃,蒸馏生成的环酮至由固体二氧化碳冷却的收集器中直至蒸完;该操作持续 1 小时 35 分钟。

收集到 6.357g 馏出液,其中含有生成的下式的环酮:



水和二苯醚。将水吸收在无水硫酸钠中。过滤并用 CH_2Cl_2 淋洗之后,用 CH_2Cl_2 使馏出液达到 100ml,用气相色谱法采用内标法分析溶液中的二甲基环戊酮。

向蒸馏残余物中加入 20ml 二氯甲烷,用水和氢氧化钠混合物(60/40, 体积)20ml 萃取两次;用 HPLC 色谱法分析水相中含有的未转化的二甲基己二酸。

得到的结果如下：

—经 GPC 分析,对应于所用二羧酸的二甲基环戊酮的摩尔产率为：
80%，

—二羧酸的摩尔转化率为：87%，

—对应于转化的二羧酸的二甲基环戊酮的摩尔产率为：92%。