



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113166018 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 19

(21) 申请号 201980082278.9

(22) 申请日 2019.11.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113166018 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(30) 优先权数据  
18206006.1 2018.11.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2019/081125 2019.11.13

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/099461 EN 2020.05.22

(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司  
地址 德国莱茵河畔路德维希港

(72) 发明人 J·J·尼乌沃特 B·布伦纳  
S·赖宁 T·施托克 B·凯贝尔  
A·齐普 O·拜

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002  
专利代理师 谭邦会

(51) Int. Cl.  
C07C 45/74 (2006.01)  
C07C 49/203 (2006.01)  
B01J 4/00 (2006.01)  
B01J 14/00 (2006.01)  
B01J 19/00 (2006.01)  
B01J 19/24 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 1277619 A, 2000.12.20

审查员 李正

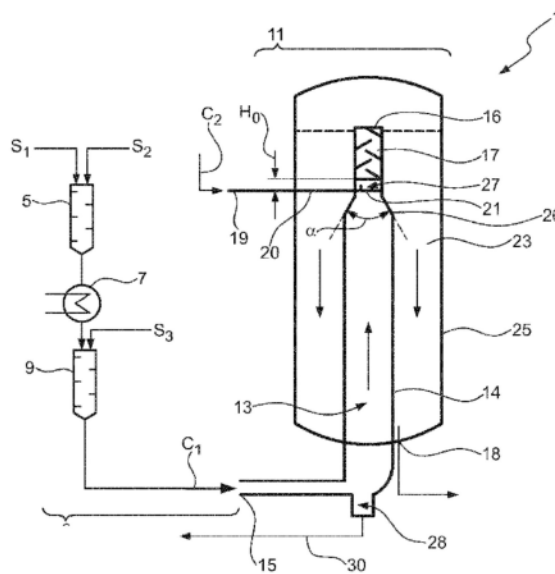
权利要求书5页 说明书22页 附图2页

## (54) 发明名称

用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的装置和方法

## (57) 摘要

本发明涉及用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备(1)。提出了一种设备(1),包括第一和第二基本上垂直定向的反应器腔室,其定向成使得组分以不同方向流过第一和第二反应器腔室,其中第一反应器腔室(13)配置成通过入口(15)接收含有第一水性混合物的第一组分进料(C1),并产生第二水性混合物,其中设备(1)包括混合装置(17),所述混合装置位于第一组分进料入口(15)的下游,并被配置成当所述第二水性混合物已经形成时将第二组分进料(C2)添加到所述第一组分进料(C1)中,所述第二反应器腔室(23)被配置成从所述第一反应器腔室(13)接收在所述混合装置(17)中合并的第一和第二组分进料,并从所述第一和第二水性混合物产生第三水性混合物。本发明还提出了一种用于生产假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法和用途。



1. 用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备 (1), 包括

- 第一垂直定向的反应器腔室 (13), 其被布置成使得组分以第一流动方向流过所述第一反应器腔室,

- 与所述第一反应器腔室 (13) 流体连通的第二垂直定向的反应器腔室 (23), 并且所述第二反应器腔室 (23) 定向为使得组分以不同于所述第一流动方向的第二流动方向流过所述第二反应器腔室 (23),

其中

- 所述第一反应器腔室 (13) 被配置为通过入口 (15) 接收包含第一水性混合物的第一组分进料 (C1), 所述第一水性混合物包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物; 通过使所述第一水性混合物的组分反应一段反应时间, 以形成假紫罗酮、羟基假紫罗酮和 4-羟基-4-甲基戊-2-酮, 并消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物, 制备第二水性混合物, 并且其中

- 所述设备 (1) 包括混合装置 (17), 所述混合装置位于所述第一组分进料入口 (15) 的下游, 并且被配置成当所述第二水性混合物已经形成时将第二组分进料 (C2) 添加到所述第一组分进料 (C1), 该第二组分进料包含第二量的氢氧化物; 以及

- 所述第二反应器腔室 (23) 被配置为从所述第一反应器腔室 (13) 接收在所述混合装置 (17) 中合并的所述第一组分进料和所述第二组分进料, 并且使所述第二水性混合物和所述第二组分进料在所述第二反应器腔室 (23) 中反应一段反应时间来制备第三水性混合物, 从而使在所述第二反应器腔室 (23) 中的所述第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。

2. 根据权利要求 1 所述的设备 (1),

其中所述第一流动方向向上定向, 并且所述第二流动方向向下定向, 或者流向相反。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备 (1),

其中, 所述混合装置 (17) 位于所述第一反应器腔室 (13) 的出口端上。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备 (1),

其中用于接收第一组分进料 (C1) 的第一反应器腔室 (13) 的入口 (15) 是第一入口, 并且第一反应器腔室 (13) 还包括用于接收第二组分进料 (C2) 的第二入口 (19), 其中第二组分进料 (C2) 位于混合装置 (17) 的上游。

5. 根据权利要求 4 所述的设备 (1),

其中第二入口 (19) 位于紧邻混合装置 (17) 的上游, 或在混合装置 (17) 上游的预定距离处, 其中选择的所述距离使得全部第二组分进料 (C2) 被吸入混合装置 (17) 中, 没有在第一反应器腔室 (13) 内的在先回流。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备 (1), 其中

- 所述第一反应器腔室 (13) 包括位于所述混合装置 (17) 的入口上游并朝向所述入口逐渐变细的锥形部分 (26), 用于加速所述第二水性混合物的流速; 和/或

- 所述第一反应器腔室 (13) 包括在所述混合装置 (17) 上游的多个另外的混合元件 (29), 所述混合元件 (29) 被配置成协调所述第一组分进料 (C1) 在所述第一反应器腔室的入口 (15) 和所述混合装置 (17) 之间的停留时间; 和/或

- 所述第二反应器腔室 (23) 包括开口 (39), 所述开口被配置成用对应的盖子可逆地打开和关闭, 所述开口 (39) 的尺寸被设计成用于将填料引入所述第二反应器腔室 (23) 中。

7. 根据权利要求 6 所述的设备 (1),

其中锥形部分(26)紧邻所述第二入口的上游;和/或  
所述填料包括松散的填充材料或由松散的填充材料组成。

8. 根据权利要求1或2所述的设备(1),

其中所述第一组分进料(C1)的入口与进料管线(3)流体连通,所述进料管线(3)被配置成由多种起始物料产生所述第一组分进料(C1)。

9. 根据权利要求8所述的设备(1),

其中所述进料管线(3)包括第一混合器(5)和第二混合器(9),其中所述第一混合器(5)被配置成混合第一起始物料进料(S1)和第二起始物料进料(S2),并且所述第二混合器(9)位于所述第一混合器(5)的下游,并被配置成将来自所述第一混合器(5)的合并的第一和第二起始物料进料(S1+S2)与第三起始物料进料(S3)混合成为所述第一组分进料(C1)。

10. 根据权利要求9所述的设备(1),

其中所述进料管线(3)包括至少一个加热装置(7),其配置用于将所述第一和第二起始物料进料(S1,S2)加热至高于所述第三起始物料进料(S3)的温度的预定温度。

11. 根据权利要求10所述的设备(1),

其中所述至少一个加热装置(7)

-被配置成根据所述第一、第二和第三起始物料进料的速率和第三起始物料进料的温度来加热第一起始物料和第二起始物料,使得第一组分进料(C1)在进入所述第一反应器腔室(13)之前达到预定的设定点温度,和/或

-位于所述第一混合器和所述第二混合器(5,9)之间。

12. 根据权利要求10或11所述的设备(1),其中所述加热装置(7)是热交换器。

13. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中第一反应器腔室和第二反应器腔室(13,23)中的至少一个是反应器管。

14. 根据权利要求1或2所述的设备(1),

其中第二反应器腔室(23)至少部分地形成成为环形室。

15. 根据权利要求13所述的设备(1),

其中,所述第一反应器腔室(13)和第二反应器腔室(23)是一个共同的反应器(11)的一部分,所述反应器(11)具有内管(14)和外管(25),其中,所述第一反应器腔室(13)由所述内管(14)的体积界定,并且所述第二反应器腔室(23)由所述外管(25)的体积减去所述内管(14)的体积界定。

16. 根据权利要求14所述的设备(1),

其中,所述第一反应器腔室(13)和第二反应器腔室(23)是一个共同的反应器(11)的一部分,所述反应器(11)具有内管(14)和外管(25),其中,所述第一反应器腔室(13)由所述内管(14)的体积界定,并且所述第二反应器腔室(23)由所述外管(25)的体积减去所述内管(14)的体积界定。

17. 制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法,在根据权利要求1至16中任一项所述的设备(1)中进行,所述方法包括以下步骤:

-将包含第一水性混合物的第一组分进料(C1)通过入口(15)进料至第一反应器腔室(13)中,所述第一水性混合物包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,

-通过使第一水性混合物的组分反应一段反应时间,以形成假紫罗酮、羟基假紫罗酮和

4-羟基-4-甲基戊-2-酮,并消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物,制备第二水性混合物,所述第二水性混合物包含浓度高于其在第一水性混合物中的浓度的4-羟基-4-甲基戊-2-酮,以及低于其第一浓度的第二浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,以及假紫罗酮和羟基假紫罗酮,和

-在所述入口(15)下游,将包含第二量的氢氧化物的第二组分进料(C2)添加至所述第一组分进料(C1),

-将所述第一组分进料和第二组分进料(C1+C2)供应至第二反应器腔室(23),并且通过使所述第二水性混合物和所述第二组分进料(C2)在所述第二反应器腔室(23)中反应一段反应时间来制备第三水性混合物,从而使得在所述第二反应器腔室(23)中的所述第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。

18.根据权利要求17所述的方法,

其中当所述第二水性混合物已经形成时,将包含第二量的氢氧化物的第二组分进料(C2)添加至所述第一组分进料(C1)。

19.根据权利要求17所述的方法,

其包括以下步骤中的一个、几个或全部:

-在添加所述第二组分进料之前,加速所述第二水性混合物的流速;和/或

-通过混合第一起始物料进料(S1)和第二起始物料进料(S2),并且随后将合并的第一起始物料进料和第二起始物料进料与第三起始物料进料(S3)混合成为所述第一组分进料(C1),从而产生所述第一组分进料(C1);和/或

-将所述第一起始物料进料和第二起始物料进料(S1,S2)加热至高于所述第三起始物料进料(S3)的温度的预定温度。

20.根据权利要求18所述的方法,

其包括以下步骤中的一个、几个或全部:

-在添加所述第二组分进料之前,加速所述第二水性混合物的流速;和/或

-通过混合第一起始物料进料(S1)和第二起始物料进料(S2),并且随后将合并的第一起始物料进料和第二起始物料进料与第三起始物料进料(S3)混合成为所述第一组分进料(C1),从而产生所述第一组分进料(C1);和/或

-将所述第一起始物料进料和第二起始物料进料(S1,S2)加热至高于所述第三起始物料进料(S3)的温度的预定温度。

21.根据权利要求19所述的方法,

其中通过根据第一、第二和第三起始物料进料的速率以及第三起始物料进料的温度来加热第一和第二起始物料,使得所述第一组分进料(C1)在进入所述第一反应器腔室(13)之前达到预定的设定点温度。

22.根据权利要求20所述的方法,

其中通过根据第一、第二和第三起始物料进料的速率以及第三起始物料进料的温度来加热第一和第二起始物料,使得所述第一组分进料(C1)在进入所述第一反应器腔室(13)之前达到预定的设定点温度。

23.根据权利要求17至22任一项所述的方法,

还包括以下步骤中的一个、多个或全部:

-控制所述第一组分进料(C1)的进料速率,使得所述第一组分进料(C1)在到达所述第

二反应器腔室(23)之前在所述第一反应器腔室(13)中具有预定停留时间,所述预定停留时间为3分钟或更长;和/或

-通过提供多个混合元件(29)来协调所述第一组分进料(C1)在所述第一反应器腔室(13)中的停留时间;和/或

-在第二反应器腔室(23)中提供填料;和/或

-确定所述第一反应器腔室(13)与所述第二反应器腔室(23)之间的压差。

24.根据权利要求23所述的方法,

其中在所述混合装置(17)的上游和下游的各自位置处确定压差。

25.根据权利要求17至22任一项所述的方法,

还包括以下步骤:

b1)确定以下中的至少一个:

-在所述第一反应器腔室(13)内不期望地积聚的氢氧化物的量,

-进入所述第一反应器腔室(13)的柠檬醛的量,

-在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的柠檬醛的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的柠檬醛的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的水的量,

-在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量;

-所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器进料温度,

-所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器停留时间;或

-所述第一组分进料(C1)的进料速率;以及

b2)

如果在b1)中确定的量或由此计算的值得落在各自预定阈值范围之外,则增加或减少以下至少之一:

-第二组分进料(C2)相对于第一组分进料(C1)的进料速率,或

-相对于所述第一组分进料(C1)的包含氢氧化物的起始物料进料的进料速率,

使得在b1)中确定的量返回到阈值范围内。

26.根据权利要求23所述的方法,

还包括以下步骤:

b1)确定以下中的至少一个:

-在所述第一反应器腔室(13)内不期望地积聚的氢氧化物的量,

-进入所述第一反应器腔室(13)的柠檬醛的量,

-在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的柠檬醛的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的柠檬醛的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的水的量,

-在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量;

- 所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器进料温度,
- 所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器停留时间;或
- 所述第一组分进料(C1)的进料速率;以及

b2)

如果在b1)中确定的量或由此计算的值落在各自预定阈值范围之外,则增加或减少以下至少之一:

- 第二组分进料(C2)相对于第一组分进料(C1)的进料速率,或
- 相对于所述第一组分进料(C1)的包含氢氧化物的起始物料进料的进料速率,使得在b1)中确定的量返回到阈值范围内。

27.根据权利要求24所述的方法,

还包括以下步骤:

b1)确定以下中的至少一个:

- 在所述第一反应器腔室(13)内不期望地积聚的氢氧化物的量,
- 进入所述第一反应器腔室(13)的柠檬醛的量,
- 在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的柠檬醛的量,
- 在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的柠檬醛的量,
- 在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的水的量,
- 在所述第一反应器腔室(13)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量,

-在所述第二反应器腔室(23)的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量;

- 所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器进料温度,
- 所述第一或第二组分进料(C1,C2)中至少一种的反应器停留时间;或
- 所述第一组分进料(C1)的进料速率;以及

b2)

如果在b1)中确定的量或由此计算的值落在各自预定阈值范围之外,则增加或减少以下至少之一:

- 第二组分进料(C2)相对于第一组分进料(C1)的进料速率,或
- 相对于所述第一组分进料(C1)的包含氢氧化物的起始物料进料的进料速率,使得在b1)中确定的量返回到阈值范围内。

28.根据权利要求25所述的方法,

其中所述包含氢氧化物的起始物料进料为第三起始物料进料(S3)。

29.根据权利要求26所述的方法,

其中所述包含氢氧化物的起始物料进料为第三起始物料进料(S3)。

30.根据权利要求27所述的方法,

其中所述包含氢氧化物的起始物料进料为第三起始物料进料(S3)。

31.根据权利要求1至16任一项所述的设备用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的用途。

## 用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的装置和方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备。此外,本发明涉及一种制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 制备第一水性混合物,其包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物;(ii) 通过使所述第一水性混合物的组分反应一段反应时间来制备第二水性混合物,和(iii) 通过向所述第二水性混合物中加入第二量的氢氧化物来制备第三水性混合物,以使得在所述第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。更进一步,本发明涉及上述设备在制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮中的用途。

[0002] 假紫罗酮是工业合成维生素A和E以及类胡萝卜素的關鍵中间体,可用于如天然和天然等同的产品,例如香料、调味剂、营养产品或膳食补充剂。

[0003] 文献NL 6704541描述了一种通过在碱性缩合剂存在下使酮与醛反应制备液体、可溶性缩合产物的方法。

[0004] 文献EP 0062291A1公开了一种生产多不饱和酮的改进的方法。

[0005] 文献W0 2004/041764 A1描述了一种假紫罗酮和紫罗酮的连续制备方法。

[0006] 文献W0 2005/056508A1涉及一种用于制备四氢香叶基丙酮的方法。

[0007] 就已有的现有技术而言,与已知设备和方法相比,仍需要改进假紫罗酮和羟基假紫罗酮的制备,特别是假紫罗酮,以提高效率,特别是提高假紫罗酮的产率。

[0008] 因此,本发明的目的是提供一种用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备,特别是在连续操作中,该设备提供了提高效率,特别是提高的假紫罗酮的产率。

[0009] 相应地,本发明的另一个目的是提供一种制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮,特别是假紫罗酮的方法,所述方法可以作为工业方法,特别是作为连续方法进行,该方法提供了提高效率,特别是提高的假紫罗酮的产率。

[0010] 在第一方面,本发明通过提出根据权利要求1的设备来实现该目的。本发明特别地提出了一种用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备,该设备包括第一基本垂直定向的反应器腔室,该第一基本垂直定向的反应器腔室被设置成使得组分以第一流动方向流过第一反应器腔室,与第一反应器腔室流体连通的第二基本垂直定向的反应器腔室,并且该第二反应器腔室被定向成使得组分以不同于第一流动方向的第二流动方向流过第二反应器腔室,其中,第一反应器腔室被配置成通过入口接收包含第一水性混合物的第一组分进料,并且通过允许第一水性混合物的组分反应一段反应时间来制备第二水性混合物,其中,该设备包括混合装置,该混合装置位于第一反应器腔室的第一组分进料入口的下游,并且所述设备设置成当第二水性混合物形成时将第二组分进料添加到第一组分进料中,并且第二反应器腔室设置成从第一反应器腔室接收在混合装置中合并的第一和第二组分进料,并由第一和第二水性混合物产生第三水性混合物。

[0011] 优选地,混合装置位于第一反应器腔室内,或第二反应器腔室内,或第一和第二反应器腔室之间。

[0012] 垂直定向应理解为包括各自的一个或多个反应腔室,该反应腔室朝向与地面垂直的 $\pm 15^\circ$ 内定向,所述设备安装在所述地面的上方。

[0013] 水性溶液应理解为包括含水的混合物。

[0014] 本发明基于这样的认识,即在第一反应器腔室中经过一定的反应时间后,通过向第一组分进料中另外加入第二组分进料,可以实现提高的产率。这尤其通过将混合装置集成到第一反应器腔室中朝向其下游端来实现。如果第一反应器腔室是上流式腔室,则混合装置优选位于第一反应器腔室的顶部末端。如果第一反应器腔室是下流式腔室,则混合装置优选位于第一反应器腔室的底部末端。

[0015] 第一组分进料优选包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物。特别优选的是,在第一组分进料中混合第一量的水、丙酮、柠檬醛和氢氧化物。进一步优选地,第一反应器腔室中的第一组分进料的组分的反应产生假紫罗酮、羟基假紫罗酮和4-羟基-4-甲基戊-2-酮,其中丙酮、柠檬醛和氢氧化物被消耗。第二水性混合物优选包含浓度高于其在第一水性混合物中的浓度的4-羟基-4-甲基戊-2-酮,浓度低于其第一浓度的具有第二浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,以及假紫罗酮和羟基假紫罗酮。进一步优选地,第二组分进料包含第二量的氢氧化物,使得在第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。

[0016] 在优选的实施方案中,第一流动方向向上定向,并且第二流动方向向下定向,或者反之亦然。

[0017] 在进一步优选的实施方案中,混合装置位于第一反应器腔室的出口端。混合装置优选具有入口和出口,其中出口的位置使得第三水性混合物流入第二反应器腔室。

[0018] 在进一步优选的实施方案中,用于接收第一组分进料的第一反应器腔室的入口是第一入口,并且第一反应器腔室进一步包括用于接收第二组分进料的第二入口,其中第二组分进料位于混合装置的上游。优选地,第二入口侧向地定位在第一反应器腔室上,并且被配置成在第一反应器腔室的一部分处将第二组分进料引入第一组分进料中,其中第二水性混合物由于其在反应器腔室中的停留时间而已经形成,直到它到达各自的点。优选地,第二入口包括朝向混合装置定向的多个出口孔口。通常,术语“多个”应理解为表示一个或数个要素。例如,出口孔口的数量可以是一个或多个出口孔口,例如1至50个出口孔口。

[0019] 进一步优选地,第二入口定位在混合装置的紧上游,或在混合装置的上游的预定距离处。这应理解为意味着第二入口被定位成使得其出口(或在存在多于一个出口的情况下,其出口中的至少一个)位于混合装置的上游。优选选择预定距离,使得全部第二组分进料被吸入混合装置,而没有在第一反应器腔室内的在先回流。出于实用目的,已经发现,在第一组分进料的流动方向上,距混合装置的入口50cm或更小的距离,特别优选25cm或更小的距离可靠地导致整个第二组分进料直接被第一组分原料夹带并被吸入混合装置中,而没有先前不希望的回流。

[0020] 通常,当使用关于本发明的术语上游和下游时,上游应理解为表示与流动方向相反,即朝向料流的源头,而下游应理解为表示在流动方向上,即朝向料流的目的地。

[0021] 在进一步优选的实施方案中,第一反应器腔室包含在混合装置的入口上游并朝向其逐渐变细的锥形部分,优选紧邻第二入口的上游,用于加速第二水性混合物的流速。锥形截面位于混合装置的入口上游并朝向混合装置的入口逐渐变细,使得具有加速反应器腔室内,特别是混合装置内的流速的有利效果。增加的流速改善了混合装置的混合结果,并有助于获得丙酮和氢氧化物的均匀混合物,从而避免了氢氧化物与从混合物的不期望的分离。

[0022] 第一反应器腔室优选在混合装置的上游包括多个,即一个或数个,其它混合元件或多个填料,混合元件被配置成协调第一组分进料在第一反应器的入口和混合装置之间的

停留时间。在协调下,应理解的是,大部分第一组分进料的所有部分,优选所有部分在第一反应器腔室内具有均匀的停留时间。混合元件优选包括所谓的X型混合元件,其分别设置在沿第一组分进料的流动方向彼此依次定位的区段中。相邻的混合元件优选以一定的偏移角安装,优选在 $60^{\circ}$ 至 $120^{\circ}$ 的范围内,更优选 $90^{\circ}$ 。混合装置上游的混合元件有助于在第一组分进料内提供均匀的流体分布和均匀的组分分布,并且还有助于最小化不希望的自由对流和返混,从而将第一组分进料在第一反应器腔室中所花费的停留时间协调为至少近似于柱塞流行为。尽管柱塞流通常应理解为表示介质以恒定的速度穿过导管的整个横截面而移动通过导管,但是本发明更广泛地应用了这个术语。在本发明的上下文中,不需要精确地实现柱塞流行为。相反,如贯穿本文所指出的,如果所有介质通过反应器腔室的停留时间基本上是谐波的(harmonic),则认为足够的,其中可以忽略在横跨反应器腔室直径的部分上流速的小的和局部的变化。

[0023] 根据另一个实施方案,用于第一组分进料的入口与进料管线流体连通,进料管线被配置成从数种起始物料产生第一组分进料。优选地,进料管线包括第一混合器和第二混合器,其中第一混合器配置成将第一起始物料进料和第二起始物料进料合并,并且第二混合器位于第一混合器下游,并配置成将来自第一混合器的合并的第一起始原料和第二起始原料与第三起始物料进料合并成第一组分进料。

[0024] 起始物料进料之一,例如第一起始物料进料优选包含柠檬醛。起始物料进料中的另外一种,例如第二起始物料进料优选包含丙酮,起始物料进料中的另一种,例如第三起始物料进料优选包含氢氧化物。

[0025] 进料管线还优选包括至少一个加热装置,优选至少一个热交换器,其配置成将第一起始物料进料和第二起始物料进料加热至高于第三起始物料进料的温度的预定温度。

[0026] 特别优选地,至少一个加热装置被配置成根据第一、第二和第三起始物料进料速率和第三起始物料进料的温度来加热第一和第二起始物料,使得第一组分进料在进入第一反应器腔室之前达到预定的设定点温度。

[0027] 所述至少一个加热装置优选位于第一和第二混合器之间。

[0028] 根据进一步优选的实施方案,第二反应器腔室包括开口,该开口被配置成用相应的盖子可逆地打开和关闭,该开口的尺寸被设计成用于将填料引入第二反应器腔室中,该填料优选地包括松散的填充材料或由松散的填充材料组成。松散的填充材料提供了更容易安装的益处,并且与结构填充材料相比,在整体性能上没有或几乎没有牺牲。第二反应器腔室内的填充材料有助于防止横跨第二反应器腔室的不希望的层流或不希望的自由对流(这可能由密度变化引起,特别是在低流速下),并有助于第二反应器腔室内材料的总体均匀分布。

[0029] 在特别优选的实施方案中,第一和第二反应器腔室中的至少一个是反应器管。优选地,两个反应器腔室都是反应器管。

[0030] 第二反应器腔室优选至少部分地形成环形室。

[0031] 上述两个实施方案可以有利地组合,其中第一反应器腔室和第二反应器腔室是一个共同反应器的一部分,所述反应器具有内管和外管,其中第一反应器腔室由内管的体积界定,并且第二反应器腔室由外管的体积减去内管的体积界定。优选地,作为双管反应器内管的第一反应器腔室具有比第二反应器腔室更小的总横截面。这又有助于第一反应器腔室

中第一和第二组分进料的流速增加,从而导致更好的混合和减少的氢氧化物从反应混合物中的分离。

[0032] 环形室围绕第一反应器腔室的上述设置的另一优点是,第一反应器腔室的被环形室围绕的部分至少在一定程度上自动地与环境影响例如环境温度隔离。此外,与具有彼此串联且并排定位的两个反应器腔室的更常规的设置相比,例如在工业制造环境中的,本发明设备的设计可以是非常节省空间的。

[0033] 在进一步优选的实施方案中,至少一个反应器腔室,优选两个反应器腔室,由数个彼此串联安装的管状区段形成。这提供了一种模块化设计,尤其有利于维护和拆卸目的。

[0034] 第二反应器腔室包括至少一个用于从设备中排出第三水性混合物的出口。优选地,第二反应器腔室包括多个这些出口,进一步优选地包括2、3、4、5、6、7、8或更多个这些出口。在具有多个出口的优选实施方案中,这些出口中的至少一些且优选全部沿着反应器腔室的圆周分布。特别优选地,出口沿反应器腔室的圆周均匀分布。进一步优选地,出口位于相对于第三水性混合物的流动路径的反应器腔室的相同位置,例如长度或高度,这取决于反应器腔室的定向。

[0035] 在所述设备的进一步优选的实施方案中,所述出口与下游歧管流体连通,所述下游歧管被配置来将流过所述出口的各部分进料合并成一个共同的出口进料。歧管优选地包括以下中的至少一个:收集管、收集环、一个或多个Y形件、或者上述部件中的几个或全部的组合。

[0036] 在又一实施方案中,第二反应器腔室包含至少一个,优选数个导流挡板。所述至少一个导流挡板优选平行于第二反应器腔室的纵轴,即流动轴定向。进一步优选地,至少一个导流挡板至少沿着第二反应器腔室的纵向延伸的一部分(即,在纵轴的方向上)延伸。在优选的变例中,第二反应器包括2、3、4、5、6、7、8或更多个的这些挡板。

[0037] 上文已经在第一方面中就设备描述了本发明。在第二方面,本发明还通过提出一种优选在如上所述的设备中制备假紫罗酮的方法来实现最初讨论的目的,该方法包括以下步骤:

[0038] -将含有第一水性混合物的第一组分进料至第一反应器腔室,所述第一水性混合物优选包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,优选通过混合第一量的水、丙酮、柠檬醛和氢氧化物得到,

[0039] -通过使第一水性混合物的组分反应一段反应时间,优选使得假紫罗酮、羟基假紫罗酮和4-羟基-4-甲基戊-2-酮形成,并消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物,制备第二水性混合物,所述第二水性混合物优选包含浓度高于其在第一水性混合物中的浓度的4-羟基-4-甲基戊-2-酮、浓度低于其第一浓度的第二浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,以及假紫罗酮和羟基假紫罗酮,和

[0040] -在第一反应器腔室内,特别是当第二水性混合物已经形成时,将第二组分进料加入到第一组分进料中,优选包含第二量的氢氧化物,

[0041] -将所述第一和第二组分进料供给至第二反应器腔室,通过使所述第二水性混合物和所述第二组分进料在所述第二反应器腔室中反应一段反应时间来制备第三水性混合物,以便在所述第二反应器腔室中的所述第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。

[0042] 根据本发明的第二方面的方法具有与第一方面的设备相同的益处和优点。因此,

上文讨论的设备的优选实施方案也是下文讨论的方法的优选实施方案,反之亦然。

[0043] 优选地,所述方法包括相对于第一组分进料的进料速率控制第二组分进料的进料速率的步骤,使得加入到第二水性混合物中的第二量的氢氧化物为第一水性混合物中的第一量的氢氧化物的5质量%至50质量%,优选10质量%至40质量%,

[0044] 和/或

[0045] 存在于所述第三水性混合物中的溶解的氢氧化物的浓度高于在所述第二水性混合物中的浓度。

[0046] 进一步优选地,该方法包括在添加第二组分进料之前加速第二水性混合物的流速的步骤。

[0047] 在进一步优选的实施方案中,该方法包括以下步骤:

[0048] -通过将优选包含柠檬醛的第一起始物料进料与优选包含丙酮的第二起始物料进料混合,随后将合并的第一和第二起始原料与优选包含氢氧化物的第三起始物料进料合并成为第一组分进料,从而产生第一组分进料。

[0049] 所述方法优选还包括将第一和第二起始物料进料加热至高于第三起始物料进料温度的预定温度的步骤,优选根据第一、第二和第三起始物料进料进料速率和第三起始物料原料进料温度加热第一和第二起始物料进料,使得第一组分进料在进入第一反应器腔室之前达到预定的设定点温度。对预定的设定点温度的控制有助于反应器性能的改进。

[0050] 在进一步优选的实施方案中,该方法包括控制第一组分进料的进料速率,使得第一组分进料在到达第二反应器腔室之前和/或在添加第二组分进料之前在第一反应器腔室中具有预定的停留时间,优选3分钟或更长,进一步优选5分钟或更长。该时间间隔在一方面提供了短的所需停留时间和在另一方面提供了在第一组分进料中的良好转化率之间的有利折衷。

[0051] 更进一步地,该方法优选包括通过提供多个,即一个或数个混合元件来协调第一组分进料在第一反应器腔室中的停留时间的步骤。

[0052] 为了能够相对于输入原料实现优化的产率,该方法考虑过程监视和控制,并且优选地包括以下步骤:

[0053] b1) 确定下述中的至少一个:

[0054] -在所述第一反应器腔室内不期望地积聚的氢氧化物的量,

[0055] -进入所述第一反应器腔室的柠檬醛的量;

[0056] -在第一反应器腔室的出口或下游的柠檬醛的量,

[0057] -在第二反应器腔室的出口或下游的柠檬醛的量,

[0058] -在所述第二反应器腔室的出口或下游的水的量,

[0059] -在所述第一反应器腔室的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量;

[0060] -在所述第二反应器腔室的出口或下游的假紫罗酮或羟基假紫罗酮中的至少一种的量;

[0061] -所述第一或第二组分进料中的至少一种的反应器进料温度,

[0062] -所述第一或第二组分进料中的至少一种的反应器停留时间;或

[0063] -所述第一组分进料的进料速率;以及

[0064] b2) 如果在b1)中确定的一个或多个量落在相应预定阈值范围之外,则增加或减少以下至少之一:

[0065] -第二组分进料相对于第一组分进料的进料速率,或

[0066] -相对于第一组分进料,包含氢氧化物的起始物料进料,优选第三起始物料进料的进料速率,

[0067] 使得在b1中确定的量)返回到阈值范围内。

[0068] 上述量优选通过测量样品体积内它们各自的绝对量,或通过测量各自进料内它们的浓度并通过各自进料的流速计算它们的量来获得。

[0069] 该方法优选还包括在第二反应器腔室中提供填料的步骤。填料可以是结构填料,但在特别优选的变例中,填料由松散的填充材料组成或至少包括松散的填充材料。后者允许容易安装并且实现在本申请中的填料的期望功能,最小化条纹或不期望的层流,换句话说最小化自由对流,以及第三水性混合物的内容物跨第二反应器腔室的总体改进的分布。

[0070] 该方法优选还包括确定第一和第二反应器腔室之间的压差的步骤,优选在混合装置的上游和下游的各自位置处。通过确定第一和第二反应器腔室之间的压差,特别是通过确定位于第一反应器腔室的出口处的混合装置的入口侧和出口侧之间的压差,操作者可以监控混合装置是否起作用或是否例如由于堵塞而功能异常。进行压差的监测可以以最小的装置成本,并且允许快速决策和更换或修理。

[0071] 在第二方面中的上述方法更侧重于本发明的技术方面。在另一方面,本发明还提出了一种主要侧重于本发明的化学方面的方法,即,提出了一种制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮、优选假紫罗酮的方法,该方法包括以下步骤:

[0072] (P1)通过混合第一量的水、丙酮、柠檬醛和氢氧化物,制备包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物的第一水性混合物(即包含水的混合物),

[0073] (P2)通过使第一水性混合物的组分反应一段反应时间,以便

[0074] 形成假紫罗酮、羟基假紫罗酮和4-羟基-4-甲基戊-2-酮,

[0075] 消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物,产生第二水性混合物(即水性混合物),第二水性混合物包含

[0076] -4-羟基-4-甲基戊-2-酮,其浓度高于其在第一水性混合物中的浓度,

[0077] -丙酮、柠檬醛和氢氧化物,其浓度为低于其第一浓度的第二浓度,和

[0078] 假紫罗酮和羟基假紫罗酮,

[0079] 以及

[0080] (P3)通过向第二水性混合物中加入第二量的氢氧化物以制备第三水性混合物(即包含水的混合物),从而在第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。

[0081] 本发明以及其参数、性质和要素的优选变例和优选组合在所附权利要求中限定。本发明的优选方面、细节、修改和优点也在以下描述和以下陈述的实施例中定义和解释。

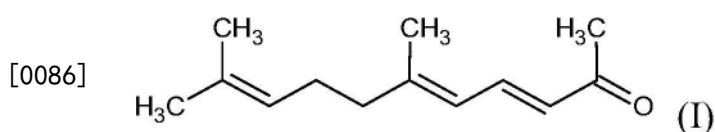
[0082] 根据第一方面的设备和根据第二方面的方法的优选实施方案同时也是根据第三方面的优选实施方案。同样,下文描述的根据第三方面的方法的优选实施方案同时也是根据第一方面的设备和根据第二方面的方法的优选实施方案。

[0083] 根据本发明,该设备被配置并且包括用于执行第二和/或第三方面的方法的装置(means)。同样,根据本发明,根据第二和第三方面的方法在优选实施方案中通过使用根据

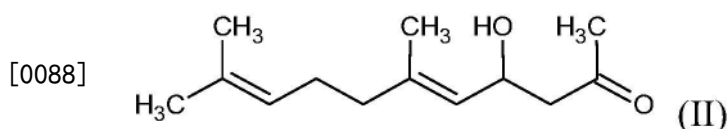
第一方面或其上述优选实施方案的设备进行。

[0084] 现在已经发现,根据本发明的制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法是高效的,并且非常适于间歇式、半间歇式和特别是连续式的执行。令人惊讶地,已经发现,当与本领域已知的类似方法相比时,本发明的方法导致假紫罗酮的产率增加。还发现本发明的方法在假紫罗酮的生产或制备中显示出比羟基假紫罗酮更高的选择性。该提高的选择性是期望的,因为假紫罗酮是比羟基假紫罗酮更通用的工业合成用中间体产物。

[0085] 在本发明的上下文中,按照本技术领域的通常含义,“假紫罗酮”是指四种异构体(3Z,5Z)-6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮、(3E,5Z)-6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮、(3Z,5E)-6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮和(3E,5E)-6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮的混合物。所述异构体的混合物通常也被称为(包括在本文中)CAS®RN 141-10-6的6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮。其中假紫罗酮的一种异构体(即(3E,5E)-6,10-二甲基-3,5,9-十一烷三烯-2-酮)作为实例示于下式I中:



[0087] 在本发明的上下文中,“羟基假紫罗酮”是指化合物4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮和4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-6,9-二烯-2-酮,包括它们的异构体。在本发明的方法中,通常形成的是四种化合物的混合物,即(5E)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮和(5Z)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮两种异构体,以及(6E)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-6,9-二烯-2-酮和(6Z)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-6,9-二烯-2-酮两种异构体。在根据本发明的方法的条件下,所述四种化合物(可能是(5E)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮和/或(5Z)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮)中的至少一些随后可以至少部分地再次降解。所述四种化合物之一(即(5E)-4-羟基-6,10-二甲基-十一烷-5,9-二烯-2-酮)作为实例示于下式II中:



[0089] 在本发明的上下文中,“柠檬醛”,也称为3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛(CAS®RN 5392-40-5),根据技术领域的通常含义,其是指顺式-反式异构体的香叶醛(也称为(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛(CAS®RN 141-27-5))和橙花醛(也称为(Z)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛(CAS®RN 106-26-3))的混合物。尽管两种单独的异构体香叶醛和橙花醛也可以用作第一水性混合物中的起始化合物,如柠檬醛,但是由于商业原因,它们的使用不是优选的。此外,在自身的实验中已经发现,单独的异构体橙花醛或香叶醛分别向假紫罗酮(或假紫罗酮异构体)的反应比单独的异构体向柠檬醛的异构化进行得更快。因此,通过在本发明的方法中使用单独的异构体(即橙花醛或香叶醛),可以制备富含某些异构体的假紫罗酮,然而,在该变例中不可能制备假紫罗酮的单一异构体。

[0090] 在本发明的上下文中,术语“氢氧化物”具有其在技术领域中的通常含义,并且表示氢氧根阴离子“HO<sup>-</sup>”。当本文提及单个术语“氢氧化物”时,这是指氢氧根阴离子,其独立

于提供所述氢氧根阴离子的任何来源,例如金属氢氧化物如NaOH,或这种金属氢氧化物的确切性质。

[0091] 在本发明的上下文中,除非在本文中另外明确说明,否则如在第一、第二和/或第三水性混合物的定义中使用的术语“浓度”(特别是组分丙酮、柠檬醛、氢氧化物和/或4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度)优选是指相对于在所考虑的水性混合物中存在的水和丙酮的总质量的某些组分的总质量(特别是组分丙酮、柠檬醛、氢氧化物和/或4-羟基-4-甲基戊-2-酮的摩尔质量)。

[0092] 在如上定义的本发明方法的步骤(P1)中,制备如上定义的第一水性混合物对应于根据本发明方法的起始条件(即在时间“t=0”的条件)。

[0093] 用于制备如上定义的步骤(P1)中的第一水性混合物的柠檬醛可以是纯柠檬醛(例如纯度 $\geq 97\%$ ),或者其可以是其它方法或从本发明方法再循环的柠檬醛。在自身的实验中已经发现,相对于柠檬醛和伴随柠檬醛的有机杂质的总重量,当柠檬醛的纯度 $\geq 92\%$ 重量%,优选 $\geq 95\%$ 重量%时,可以在对工艺性能没有重大不利影响的情况下将其用于步骤(P1)中。伴随柠檬醛的有机杂质是除柠檬醛以外的有机化合物,其只能通过另外的纯化步骤与柠檬醛分离。然而,这些另外的纯化步骤不是优选的,因为它们通常也会导致柠檬醛的损失。

[0094] 在如上定义的本发明方法的步骤(P1)中,4-羟基-4-甲基戊-2-酮可存在于第一水性混合物中,例如在使用来自其它方法或来自本发明方法的反应混合物制备第一水性混合物的情况下,或4-羟基-4-甲基戊-2-酮可以不存在于第一水性混合物中。

[0095] 在如上所定义的本发明方法的步骤(P2)中,允许丙酮、柠檬醛和氢氧化物反应,从而形成假紫罗酮、羟基假紫罗酮和4-羟基-4-甲基戊-2-酮,并且消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物。步骤(P2)中发生的反应是本领域已知的醇醛缩合型反应。在步骤(P2)中通过丙酮的自缩合以竞争反应的反应产物形成4-羟基-4-甲基戊-2-酮(也称为二丙酮醇, CAS® RN 123-42-2)。作为另一个副反应,在步骤(P2)中通过从4-羟基-4-甲基戊-2-酮中消除水可以形成异亚丙基丙酮(也称为甲基戊-3-烯-2-酮, CAS® RN 141-79-7)。随后可以形成本领域已知的其它副产物。

[0096] 通过在步骤(P2)中形成4-羟基-4-甲基戊-2-酮,其在第二水性混合物(步骤(P2))中的浓度在任何情况下都高于其在第一水性混合物(步骤(P1))中的浓度,而与先前存在于第一水性混合物中的4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度无关(以及当第一水性混合物中不存在4-羟基-4-甲基戊-2-酮时的情况,见上)。

[0097] 在如上所述的本发明方法的步骤(P2)中,丙酮和柠檬醛主要由于它们反应形成假紫罗酮和羟基假紫罗酮的反应产物而被消耗。尽管在本发明方法中氢氧化物通常起催化剂的作用,但在实践中可以观察到,它也在步骤(P2)的过程中消耗,例如由于参与副反应或竞争反应如Cannizzaro反应。为了补偿步骤(P2)中消耗的氢氧化物,优选甚至提高第三水性混合物中氢氧化物的浓度,优选溶解的氢氧化物的浓度(与第一水性混合物中氢氧化物的浓度或溶解的氢氧化物的浓度相比),根据本发明的方法,将第二量的氢氧化物加入第二水性混合物中。

[0098] 因此,优选的是在此所定义的本发明方法(或如上文或下文所述的作为优选的本发明方法),其中在步骤(P3)中:

[0099] -加入到第二水性混合物中的氢氧化物的第二量为第一水性混合物中的氢氧化物的第一量的5质量%至50质量%,优选10质量%至40质量%,

[0100] 和/或

[0101] -存在于所述第三水性混合物中的溶解的氢氧化物的浓度高于在所述第二水性混合物中的浓度。

[0102] 例如,如果第一水性混合物中氢氧化物的第一量为0.1g,则加入到第二水性混合物中的氢氧化物的第二量优选在0.005g至0.05g的范围内,更优选在0.01g至0.04g的范围内。

[0103] 从自身的实验可以看出,在本发明方法的条件下,以如上所定义的量加入到第二水性混合物中的第二量的氢氧化物导致溶解在或能够溶解在第三水性混合物的液相中的氢氧化物浓度高于溶解在第一水性混合物的液相中的氢氧化物浓度。在自身的实验中已经发现,将所述第二量的氢氧化物加入到第二水性混合物中导致了在根据本发明的方法的假紫罗酮的产率增加和对其形成而言的选择性方面的最有利的结果。

[0104] 不希望受任何理论的束缚,目前假定在步骤(P2)中形成的4-羟基-4-甲基戊-2-酮有助于增加氢氧化物在第二水性混合物和/或第三水性混合物中的溶解度(相对于所述氢氧化物在第一水性混合物中的溶解度),并且该增加的氢氧化物溶解度有助于本发明方法在主产物(主产物为假紫罗酮)的产率和选择性方面的有益结果。还发现当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到其最大值或达到接近其最大值的值(特别是其最大值的 $\geq 80\%$ ,优选 $\geq 85\%$ 的值)时,并且在第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度在反应过程中例如通过逆反应(如通常在化学平衡反应中发生的)再次下降之前,实现了氢氧化物的最高溶解度(和因此如上所述的最高有益效果)。

[0105] 因此优选当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到其最大值的 $\geq 80\%$ ,优选 $\geq 85\%$ 的值时,和/或在第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度(再次)降至其最大值的 $\leq 80\%$ 、优选 $\leq 85\%$ 的值之前,将第二量的氢氧化物加入第二水性混合物中。相应地,当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度具有其最大值的 $\geq 80\%$ ,优选 $\geq 85\%$ 的值时,在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入到第二水性混合物中。

[0106] 因此,在此所定义的本发明的方法是优选的(或如上文或下文所述的作为优选的本发明的方法),其中在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入第二水性混合物:

[0107] -当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的摩尔浓度达到70mmol/l或更高的值时;

[0108] 和/或

[0109] -在第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度已达到最大值之前,或当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到最大值时;

[0110] 和/或

[0111] -当4-羟基-4-甲基戊-2-酮在第二水性混合物中的浓度具有大于其最大值的 $\geq 80\%$ 、优选大于其最大值的 $\geq 85\%$ 的值时;

[0112] 和/或

[0113] -在已经制备第一水性混合物之后3分钟或更长,优选5分钟或更长(即当所有组分的水、丙酮、柠檬醛和氢氧化物已经在步骤(P1)中混合时),

[0114] 以及优选在已经制备第一水性混合物之后优选少于25分钟,更优选少于20分钟,并且还更优选少于15分钟的时间时;

[0115] 和/或

[0116] -在步骤(P2)中第一水性混合物的组分的反应时间为3分钟或更长,优选5分钟或更长之后,

[0117] 和优选在步骤(P2)中第一水性混合物的组分的反应时间小于25分钟,更优选小于20分钟,和还更优选小于15分钟后;

[0118] 和/或

[0119] -当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮:丙酮的摩尔比达到1:45至1:8范围内的数值时。

[0120] 在本发明方法的优选变例中,其中当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的摩尔浓度达到70mmol/l或更高的值时,在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入第二水性混合物,第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的摩尔浓度是4-羟基-4-甲基戊-2-酮相对于第二水性混合物中存在的水和丙酮的总体积的总摩尔量。

[0121] 在自身的实验中已经发现,在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入到第二水性混合物中之前,步骤(P2)中第一水性混合物的组分的反应时间为3分钟或更长、优选5分钟或更长的时间间隔通常在一方面所需停留时间(由于工艺效率的原因应尽可能短)和另一方面步骤(P2)中的良好转化率之间提供有利的折衷。在自身的实验中还发现,在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入到第二水性混合物中之前,步骤(P2)中第一水性混合物的组分的反应时间为所述3分钟或更长,优选5分钟或更长的时间间隔通常与第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到其最大值的 $\geq 80\%$ ,优选 $\geq 85\%$ 的值(如上所解释的)的时间间隔相关。

[0122] 在本发明的上下文中,第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度及其变化优选通过气相色谱法,更优选通过校准的气相色谱法测定。为此目的,抽取第二水性混合物的样品并中和(优选用稀乙酸水溶液),然后如本领域已知的那样测定中和样品中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度。为了测定第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮浓度的最大值或通常第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮浓度随时间的变化,可以以时间间隔从第二水性混合物中取样,并分析它们的4-羟基-4-甲基戊-2-酮浓度随时间的变化。从得到的结果,可以确定参考值并标准化(例如作为校准曲线),以用于预测在各种工艺条件下第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮浓度的进展。

[0123] 在本发明的上下文中,第二水性混合物中的4-羟基-4-甲基戊-2-酮:丙酮的摩尔比及其变化优选通过如上所述的气相色谱法测定。或者,第二水性混合物中的4-羟基-4-甲基戊-2-酮:丙酮的摩尔比及其变化通过 $^1\text{H-NMR}$ 光谱和目标化合物的相关信号的积分来测定,这是本领域公知的。这两种方法得到的结果基本相同,但实际意义上的偏差不显著。

[0124] 为了提高本发明方法的性能,便利的(expedient)是提供氢氧化物至第一和/或第二水性混合物中的紧密混合(优选在其各自的定量加料点或在发生氢氧化物向第一和/或第二水性混合物中的定量加料的位置),例如以促进氢氧化物在所述水性混合物中的最佳可能的溶解和分布。

[0125] 因此,本发明的方法优选如在此所定义的(或如上文或下文所描述的优选的本发

明的方法),其中将第一水性混合物和/或第二水性混合物和/或第三水性混合物机械混合或搅拌。如果根据本发明的方法至少在该方法或方法时间的一部分内连续进行,混合可以例如通过在反应器中所需位置集成静态混合器来进行。当根据本发明的方法至少在该方法或方法时间的一部分内间歇或半间歇进行时,混合可以例如通过机械搅拌器进行。

[0126] 在本发明的上下文中,根据本发明的“方法的一部分”优选指单独的步骤(P1)、(P2)和(P3)中的任何一个,或两个所述步骤的组合。

[0127] 在自身的实验中已经发现,根据本发明的方法特别适合于连续进行,这在生产效率方面对于工业方法是最方便的。

[0128] 因此,本发明的方法优选如在此所定义的(或如上文或下文所述的作为优选的本发明的方法),其中

[0129] -至少部分方法,优选整个方法连续地(以流动模式)进行,优选在管式反应器中,更优选在显示出尽可能接近柱塞流行为的流动状态的管式反应器中进行;

[0130] 和/或

[0131] -将第二量的氢氧化物连续加入第二水性混合物中。

[0132] 当至少部分方法,优选整个方法在管式反应器中连续进行时,所述管式反应器优选显示出至少近似于柱塞流行为的行为。

[0133] 在一些情况下,如在此所定义的根据本发明的方法是优选的(或如上文或下文所描述的优选的根据本发明的方法),其中至少所述方法的一部分,优选整个方法,不连续地进行,优选以间歇模式或半间歇模式进行。

[0134] 在某些情况下,如在此所定义的根据本发明的方法也是优选的(或如上文或下文所描述的本发明的方法是优选的),其中将第二量的氢氧化物以一个单独部分或以数个单独部分,优选以一个单独部分加入第二水性混合物中。本发明方法的这种变例可以以该方法的连续模式、间歇模式和/或半间歇模式操作来应用。

[0135] 在自身的实验中已经发现,形成假紫罗酮的平均反应速率和由于反应而形成的假紫罗酮的总量在根据本发明的方法中都比现有技术的类似方法中的高,即对于相同的体积和停留时间,在根据本发明的方法中形成的假紫罗酮比在不使用本发明的现有技术的类似方法中形成的假紫罗酮多。

[0136] 因此,根据本发明的方法优选如在此所定义的(或根据如上文或下文所描述的优选的本发明的方法),其中在反应时间 $t[(P2)+(P3)]$ 中在一系列步骤(P2)和(P3)中形成的假紫罗酮的总量高于在相等的反应时间 $t[(P2)+(P3)]$ 中在单独的步骤(P2)中形成的假紫罗酮的总量。

[0137] 在以上提供的定义中,术语“ $t[(P2)+(P3)]$ ”是指进行以上和以下定义的步骤(P2)和(P3)所需要的反应时间。

[0138] 此外,优选的是如在此所定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法),其中总的方法时间在 $\geq 9$ 分钟至 $\leq 30$ 分钟的范围内,优选在 $\geq 12$ 分钟至 $\leq 25$ 分钟的范围内,并且更优选在 $> 12$ 分钟至 $\leq 20$ 分钟的范围内。

[0139] 在本发明的上下文中,术语“总的方法时间”是指进行本发明方法即包括步骤(P1)、(P2)和(P3)的方法所需要的总时间。当本发明的方法连续进行时,优选在整个方法时间内,总的方法时间优选对应于在连续反应器中,优选在管式反应器中的停留时间。当本发

明的方法间歇或半间歇进行时,优选在整个方法时间内,总的方法时间优选对应于间歇(或半间歇)反应器中的(总)反应时间。

[0140] 还优选如在此所定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法),

[0141] 其中

[0142] -相对于第一水性混合物中存在的水和丙酮的总质量,第一水性混合物中的氢氧化物的第一浓度在0.0015至0.02质量%的范围内,优选地在0.0015至0.0140质量%的范围内,更优选地在0.0017至0.0070质量%的范围内,并且甚至更优选地在0.0020至0.0065质量%的范围内;

[0143] 和/或

[0144] -存在于第一水性混合物中的氢氧化物的第一量相对于存在于第一水性混合物中的柠檬醛的第一量的摩尔比为1.0-30.0毫摩尔/摩尔,优选为2.0-20.0毫摩尔/摩尔,更优选为2.0-12.0毫摩尔/摩尔;

[0145] 和/或

[0146] -存在于第一水性混合物中的丙酮的总量相对于存在于第一水性混合物中的柠檬醛的总量的摩尔比为24.0:1至65.5:1,优选在31.5:1至65.5:1,更优选在35.0:1至60.0:1,并且还更优选地在37.5:1至50.0:1的范围内。

[0147] 在此处定义的本发明方法的特别优选的变例中(或如上文或下文所述的作为优选的本发明方法),第一水性混合物中存在的丙酮的总量相对于第一水性混合物中存在的柠檬醛的总量的摩尔比在38.0:1至47.0:1的范围内。

[0148] 在自身的实验中已经发现,第一水性混合物中氢氧化物的上述浓度或优选浓度适于使第一水性混合物中的氢氧化物完全或基本完全溶解,并适于使第二水性混合物中以有利的速率和浓度形成4-羟基-4-甲基戊-2-酮。在本发明方法的优选变例中,将第一水性混合物中氢氧化物的第一浓度调节至可溶于第一水性混合物中的氢氧化物的最大浓度(即在步骤(P1)中使用可完全溶解于第一水性混合物中的氢氧化物的最大可能浓度)。

[0149] 在自身的实验中还发现,上述比例的“存在于第一水性混合物中的第一量的氢氧化物”：“存在于第一水性混合物中的柠檬醛的第一量”以及“存在于第一水性混合物中的丙酮的总量”：“存在于第一水性混合物中的柠檬醛的总量”在上述范围和优选范围内时有助于提高本发明方法的性能。上述浓度和比例的范围和优选范围可以优选组合。当上述浓度和比例的优选范围彼此组合时,该组合还导致本发明方法的优选或甚至更优选的变例。

[0150] 还优选如在此所定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法),其中用于制备第一水性混合物的第一量的氢氧化物(步骤(P1))和/或加入第二水性混合物的第二量的氢氧化物(步骤(P3))由一种或多种金属氢氧化物提供(在每种情况下,如适用的话),

[0151] 其中优选地

[0152] -所述一种或多种金属氢氧化物选自:

[0153] -碱金属氢氧化物,优选LiOH、NaOH和KOH;和

[0154] -碱土金属氢氧化物,优选Mg(OH)<sub>2</sub>、Ca(OH)<sub>2</sub>、Sr(OH)<sub>2</sub>和Ba(OH)<sub>2</sub>,

[0155] 其中更优选地,一种或一种以上的金属氢氧化物是碱金属氢氧化物,还更优选选

自LiOH、NaOH和KOH,

[0156] 并且其中最优选地,一种或至少一种的所述多种金属氢氧化物是NaOH;

[0157] 和/或(优选“和”)

[0158] -一种或多种金属氢氧化物包含溶解在液相中的一种或多种金属氢氧化物,

[0159] 其中优选所述一种或多种金属氢氧化物包含一种或多种含水金属氢氧化物,

[0160] 且其中更优选以一种或多种金属氢氧化物的水溶液的形式提供所述一种或多种金属氢氧化物,

[0161] 其中优选地,相对于水溶液中存在的水和金属氢氧化物的总质量,水溶液具有0.3-1.5质量%、优选0.35-0.65质量%、更优选0.4-0.6质量%的氢氧根离子浓度。

[0162] 在如上所述的本发明方法的变例中,溶解于液相中的一种或多种金属氢氧化物可溶解于任何溶剂或溶剂混合物中,所述溶剂或溶剂混合物适于以本发明方法所需的或优选的量溶解一种或多种金属氢氧化物,并且其与本方法的执行相容或不干扰该方法的执行。相对于液相中存在的溶剂或溶剂混合物和金属氢氧化物的总质量,本发明方法所需或优选的一种或多种金属氢氧化物的量优选为在液相中提供氢氧根离子浓度为0.3-1.5质量%,优选0.35-0.65质量%,更优选0.4-0.6质量%的量。

[0163] 在根据本发明的方法的优选变例中,一种或多种金属氢氧化物包含溶解于液相中的一种或多种金属氢氧化物,其中液相包括选自水、丙酮、包含一至三个碳原子的醇及其混合物的一种或多种溶剂。优选的是已经存在于该方法中的溶剂或溶剂混合物,特别是水、丙酮及其混合物。

[0164] 在如上定义的本发明方法的优选变例中,含水金属氢氧化物优选是指包含水的一种或多种金属氢氧化物溶液。所述含水金属氢氧化物可包含(除水之外)水混溶性溶剂,优选选自甲醇、乙醇和丙酮。优选的是金属氢氧化物水溶液,其是一种或多种金属氢氧化物在水中或在水和丙酮的混合物中的溶液。

[0165] 在如上定义的根据本发明方法的变例中,所述一种或多种金属氢氧化物可以由具有不同纯度的一种或多种金属氢氧化物来提供。优选的是如下的一种或多种金属氢氧化物,其纯度为 $\geq 70$ 质量%,优选 $\geq 85$ 质量%,更优选 $\geq 90$ 质量%,和甚至更优选 $\geq 95$ 质量%。具有较低纯度等级的金属氢氧化物(“工业级”,例如纯度 $\leq 90$ 质量%)可以用于本发明的方法中,只要金属氢氧化物中存在的杂质与本方法的执行相容或不干扰本方法的执行(例如,因为它们不能恰当地溶解在如上文和下文定义的液相或水相中)

[0166] 因此,还优选如在此所定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法),其中用于制备第一水性混合物的第一量的氢氧化物(步骤(P1))和/或加入第二水性混合物的第二量的氢氧化物(步骤(P3))由一种或多种金属氢氧化物提供(在每种情况下,如适用的话),

[0167] 其中

[0168] -所述一种或多种金属氢氧化物选自:

[0169] -碱金属氢氧化物,优选LiOH、NaOH和KOH;

[0170] 其中更优选地,一种或多种金属氢氧化物中的一种是碱金属氢氧化物,还更优选选自LiOH、NaOH和KOH,

[0171] 其中最优选一种或至少一种的所述多种金属氢氧化物是NaOH;

[0172] 和/或(优选“和”)

[0173] -所述一种或多种金属氢氧化物作为一种或多种金属氢氧化物的水溶液提供,

[0174] 其中优选地,相对于水溶液中存在的水和金属氢氧化物的总质量,水溶液具有0.3-1.5质量%、优选0.35-0.65质量%、更优选0.4-0.6质量%的氢氧根离子浓度。

[0175] 优选地,加入到第二水性混合物(步骤(P3))中的至少第二量的氢氧化物由一种或多种如上定义的金属氢氧化物提供。

[0176] 在如上文所定义的根据本发明的方法的优选变例中,优选地,一种或多种金属氢氧化物的水溶液是在水中的溶液或在水和丙酮的混合物中的溶液。

[0177] 在如上文所定义的根据本发明的方法的优选变例中,可以将优选的金属氢氧化物和优选形式的含水金属氢氧化物,特别是优选形式的金属氢氧化物水溶液和在所述一种或多种金属氢氧化物的水溶液中优选浓度的氢氧根离子组合,以产生根据本发明的方法的特别优选的变例。

[0178] 在本发明方法的一个优选变例中,加入第二水性混合物(步骤(P3))的第二量的氢氧化物由含水NaOH溶液提供,优选NaOH在水中的溶液,相对于所述NaOH水溶液中存在的水和NaOH的总质量,其优选氢氧根离子浓度为0.3-1.5质量%,优选0.35-0.65质量%,更优选0.4-0.6质量%。

[0179] 在自身的实验中已经发现,如果NaOH(特别是具有上述定义的浓度或优选浓度的NaOH水溶液)用于提供第二量的氢氧化物(步骤(P3)),则NaOH在溶解度和反应性能方面提供特别有利的性质,使得本发明的方法在产物产率方面,特别是假紫罗酮的产率方面提供特别有利的结果。

[0180] 为了进一步适当混合或搅拌第二和/或第三水性混合物(如上所解释的),便利的是,特别在本发明方法在该方法或方法时间的至少一部分内是连续进行的情况下,以一种或多种金属氢氧化物(如上文定义)的水溶液的形式,并以最小可能的容器或管道直径进入静态混合器和/或采用喷洒器和/或液体分配器,向第二水性混合物中加入(定量进料)第二量的氢氧化物(步骤(P3))。

[0181] 如在此所定义的本发明方法也是优选的(或如上文或下文所述的作为优选的本发明的方法),其中第一水性混合物和/或(优选“和”)第二水性混合物和/或(优选“和”)第三水性混合物在低于它们的沸点下形成液相,

[0182] 并且其中优选

[0183] -在第一水性混合物和/或在第二水性混合物和/或在第三水性混合物中的反应温度为60-110°C,优选70-100°C,更优选70-90°C;

[0184] 和/或

[0185] 至少该方法的一部分,优选整个方法在压力下进行,优选是在以下绝对压力下进行,所述压力在150至1000kPa范围内,优选在150至700kPa范围内,更优选在200至650kPa范围内,仍更优选在250至600kPa范围内;

[0186] 和/或

[0187] -至少所述方法的一部分,优选整个方法,在绝热条件下进行。

[0188] 在本发明方法的优选变例中,第一水性混合物和第二水性混合物以及第三水性混合物中的反应温度在每种情况下为60-110°C,优选70-100°C,更优选70-90°C。

[0189] 在本发明的某些变例中,优选这样的方法(或如上文或下文所描述的作为优选的根据本发明的方法),其中第一水性混合物和/或(优选“和”)第二水性混合物和/或(优选“和”)第三水性混合物在它们的沸点以下形成液相,并且其中第一水性混合物和/或第二水性混合物和/或第三水性混合物中的反应温度在72至95℃的范围内,优选在72至92℃的范围内。

[0190] 还优选如在此所定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法),其中选择或调节反应条件,优选丙酮、柠檬醛和/或氢氧化物的浓度,使得第一水性混合物形成单一液相和/或第二水性混合物形成单一液相和/或第三水性混合物形成单一液相。在本发明的一个优选的变例中,选择或调节所述反应条件,使得第一水性混合物、第二水性混合物和第三水性混合物各自形成单一液相。

[0191] 此外,优选在此定义的本发明方法(或如上文或下文所述的作为优选的本发明方法),其中存在于第三水性混合物中的氢氧化物的总量溶解于液相中。在自身的实验中已经发现,当存在于第三水性混合物中的氢氧化物以最高可能的浓度而存在时,在假紫罗酮的产率方面,获得了本发明方法特别好的结果,而所述氢氧化物仍然溶解在或可以溶解在第三水性混合物中。

[0192] 如在此定义的根据本发明的方法(或如上文或下文所述的作为优选的根据本发明的方法)也是优选的,其中相对于第一水性混合物中存在的水和丙酮的总质量,第一水性混合物包括的水其浓度在3至9质量%范围内,优选在4至8质量%范围内,和更优选在5至7质量%范围内。

[0193] 在根据本发明的制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法的优选变例中,从反应混合物中分离出步骤(P3)中形成的假紫罗酮,并且将假紫罗酮分离后剩余的残留混合物全部或部分回收至该方法中,并用于制备第一水性混合物。在根据本发明方法的特别优选的变例中,对剩余的残留混合物进行进一步纯化以获得其选定的馏分,这些馏分可根据需要再循环到该方法中,并用于制备第一水性混合物。

### 实施例:

[0194] 以下实施例旨在进一步解释和举例说明本发明,而不限制其范围。实施例1-3在实验室设备中和间歇模式下进行,其也起到特别是以连续模式实施第二和/或第三方面的本发明方法的模型反应的作用。使用根据本发明第一方面的实施方案之一的设备和/或根据本发明第二和/或第三方面的优选实施方案之一的方法进行了另外的实验(以连续模式)(未示出)。这些另外的实验已经证实了在如下所讨论的实施例2和3中得到的有益结果。

[0195] 实施例1:

[0196] 假紫罗酮和羟基假紫罗酮的制备(不根据本发明的对比实验)

[0197] 50ml的玻璃高压釜(最大压力负荷1.2MPa)被用于以下实验(随后称为“高压釜”),所述高压釜配有在压力下计量进料(氢氧化钠水溶液)和在压力下抽取样品(从反应室)的端口,并装备有磁力搅拌器、油浴、油浴温度测量和反应室温度测量。

[0198] 在室温下,将34.18g含水量为5.9%(wt./wt.)的丙酮和2.005g柠檬醛(异构体混合物,通过气相色谱法测定的纯度为97.0%)在氮气环境下置于高压釜中。将所得混合物加热至75℃(反应室;油浴温度:80℃),并在内压下剧烈搅拌。然后,通过注射器在压力下通过

用于计量进料的端口加入0.426g 1.22% (wt./wt.) 的氢氧化钠水溶液(相当于140ppm NaOH, “第一量的氢氧化钠”), 用反应室中的混合物吹扫注射器数次 ( $t=0$ , 第一水性混合物的制备)。

[0199] 在加入氢氧化钠水溶液后, 在 $t=0.25\text{min}$  (即加入氢氧化钠水溶液后立即) 及随后在5min、15min、30min和60min时从反应室(通过用于在压力下取样的口) 取样, 并且在每种情况立即用稀醋酸水溶液中中和样品。通过以重量%校准的气相色谱分析中和的样品, 以用于(i) 柠檬醛的转化率, (ii) 假紫罗酮形成的选择性, 和(iii) 羟基假紫罗酮形成的选择性。

[0200] 这些分析的结果如下表1所示。

[0201] 在该表(以及下表2和表3)中, “柠檬醛的转化率[%]”是指在各时间段后已经转化的柠檬醛的比例(百分比), “假紫罗酮的选择性[%]”是指在各时间段后已经转化为假紫罗酮的经转化的柠檬醛的百分比(其中“假紫罗酮”定义见上文), “羟基假紫罗酮的选择性[%]”是指在各时间段后已经转化为羟基假紫罗酮的经转化的柠檬醛的百分比(其中“羟基假紫罗酮”定义见上文)。

[0202] “n.d.”表示在该情况下没有测得的数据点。

[0203] 表1: 柠檬醛和丙酮向假紫罗酮和羟基假紫罗酮的转化(比较实验)

时间[ $\text{min.}$ ]	柠檬醛 转化率[%]	假紫罗酮 选择性[%]	羟基假紫罗酮 选择性[%]
0.25	22.9	19.5	4.6
5	77.2	79.6	4.4
10	n.d.	n.d.	n.d.
15	94.7	85.6	2.6
30	96.7	85.5	2.2
60	96.9	85.0	2.2

[0204] [0205] 实施例2: 假紫罗酮和羟基假紫罗酮的制备(根据本发明的方法)

[0206] 根据实施例1(上文)进行实验, 不同之处在于在计量进料第一氢氧化钠水溶液(“第一量的氢氧化物”)后5min加入额外量的氢氧化物(“第二量的氢氧化物”)。作为第二量的氢氧化物, 通过注射器以与上述实施例1中所述的类似方式加入105mg 1.2% (wt./wt.) 的氢氧化钠水溶液(相当于35ppm的NaOH) (参见“第一量的氢氧化物”)的加入)。

[0207] 按照上文实施例1描述的方式, 在加入所述第一计量进料的氢氧化钠水溶液后 $t=0.25\text{min}$  (即在加入第一计量进料的氢氧化钠水溶液后立即, 即在加入“第一量的氢氧化钠”)后) 和 $t=5\text{min}$  (即在加入第二计量进料的氢氧化钠水溶液后立即, 即在加入“第二量的氢氧化钠”)后) 以及 $t=10\text{min}$ 、15min、30min和60min时再次从反应室中抽取样品。再次立即中和该样品, 并按照上文实施例1所述通过气相色谱法进行分析。

[0208] 源自这些分析的结果如下表2所示。

[0209] 表2: 柠檬醛和丙酮至假紫罗酮和羟基假紫罗酮的转化(根据发明的方法)

时间 [min.]	柠檬醛的 转化率[%]	假紫罗酮 的选择性[%]	羟基假紫罗酮 的选择性[%]
0.25	20.4	18.5	5.2
5	76.7	80.1	4.2
10	91.9	85.3	2.9
15	96.3	86.8	2.2
30	98.5	86.5	1.6
60	98.9	86.5	1.1

[0211] 从上表2中的结果可以看出,与不根据本发明的类似方法相比(见上面的实施例1),根据本发明方法显示出增加的反应速率(例如,参见根据本发明的方法15min后,柠檬醛转化率的数值为96.3%,与之对比根据表1的比较方法的柠檬醛转化率为94.7%),主要产物假紫罗酮的增加的产率(例如,参见根据本发明方法15min后形成假紫罗酮的选择性数值为86.8%(相当于假紫罗酮的产率为83.6%),与之对比的根据表1的比较方法的选择性数值为85.6%(相当于假紫罗酮的产率的81.1%),和有利的羟基假紫罗酮形成的降低的选择性(例如,参见根据本发明的方法15min后的相应数值为2.2%,与之对比的根据表1的比较方法的相应数值为2.6%)。

[0212] 实施例3:假紫罗酮和羟基假紫罗酮的制备(根据本发明的方法)

[0213] 根据实施例2(上文)进行实验,唯一不同之处在于在计量进料第一氢氧化钠水溶液(“第一量的氢氧化物”)后10min加入额外量的氢氧化物(“第二量的氢氧化物”)。在加入第二计量进料的氢氧化钠水溶液后,即加入“第二量的氢氧化钠”后,立即抽取t=10min时的样品。

[0214] 该实施例3的结果如下表3所示。

[0215] 表3:柠檬醛和丙酮至假紫罗酮和羟基假紫罗酮的转化(根据发明的方法)

时间 [min.]	柠檬醛的 转化率[%]	假紫罗酮 的选择性[%]	羟基假紫罗酮 的选择性[%]
0.25	21.4	19.2	6.8
5	76.7	80.6	4.2
10	92.1	84.8	2.8
15	96.5	85.7	2.2
30	98.9	86.9	1.5
60	99.3	85.9	1.2

[0217] 从上表3中的结果可以看出,与不根据本发明的类似方法相比(见上面的实施例1),根据本发明方法还显示出增加的反应速率(例如,参见根据本发明的方法15min后柠檬醛转化率的数值为96.5%,与之对比根据表1的比较方法的柠檬醛转化率为94.7%),主要产物假紫罗酮增加的产率(例如,参见根据本发明方法15min后形成假紫罗酮的选择性数值为85.7%(相当于假紫罗酮的产率为82.7%),与之对比根据表1的比较方法的选择性数值为85.6%(相当于假紫罗酮产率的81.1%),和有利的羟基假紫罗酮形成的降低的选择性(例如,参见根据本发明的方法15min后的相应数值为2.2%,与之对比根据表1的比较方法

的相应数值为2.6%)。

[0218] 下面将参照附图,详细描述本发明的优选实施方案,特别是在本发明的第一和第二方面,其中

[0219] 图1:根据优选实施方案的用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备的示意图,以及

[0220] 图2:图1的设备的反应器的示意性详图。

[0221] 图1描述了根据上述一般性术语中所述的本发明的制造假紫罗酮和羟基假紫罗酮的设备1。设备1包括产生第一组分进料 $C_1$ 的进料管线3。进料管线3包括第一混合器5,其被构造接收并且合并第一起始物料进料 $S_1$ 和第二起始物料进料 $S_2$ ,其中第一起始物料进料 $S_1$ 优选含有柠檬醛,第二起始物料进料 $S_2$ 优选含有丙酮。

[0222] 在第一混合器5的下游,进料管线3包括热交换器7,其被构造为将合并的第一和第二起始物料进料 $S_1+S_2$ 加热至预定温度。在其下游,进料管线3包括第二混合器9,其被构造为将第一和第二起始物料进料 $S_1+S_2$ 与优选包括氢氧化物的第三起始物料进料 $S_3$ 合并。第三起始物料进料 $S_3$ 的温度优选低于热交换器7下游第一和第二起始物料进料 $S_1+S_2$ 的温度。对此优选可以控制离开第二混合器9的第一组分进料 $C_1$ ,以具有预定的设定点温度。

[0223] 设备1包括反应器11,在优选的实施方案中该反应器为双管式反应器。反应器11包括具有入口15和出口16的第一反应器腔室13。出口16同时是位于第一反应器腔室13出口端的混合装置17的出口部分。第一反应器腔室13由反应器11的内管14界定。

[0224] 反应器11还包括第二反应器腔室23,其由反应器11的外管25和内管14界定,并且在内管14和外管25重叠的区域中具有实质上的环形形状。第一反应器腔室13的出口16同时是第二反应器腔室23的入口。第二反应器腔室23还包括出口18,其被构造为从反应器11抽取物料。而在此处给出的实施方案中,第二反应器腔室恰好包括一个主出口18,这应理解为第二反应器腔室被设计为包括至少一个出口18,在优选的实施方案中可以包括数个出口18,即2、3、4、5、6、7、8或更多个出口18。

[0225] 位于第一反应器腔室13底部末端的入口15是第一入口,且反应器11还包括位于混合装置17上游的第二入口19,其中第二入口19被构造为接收第二组分进料 $C_2$ ,并将第二组分进料 $C_2$ 朝向混合装置17分配。为了实现这点,第二入口19包括进料管20,其位于混合装置17入口上游优选50cm或更少的距离 $H_0$ 内。进料管20包括多个,即一个或数个分配出口21,每个出口具有朝向混合装置17定向的孔口27。

[0226] 在混合装置17的上游,第一反应器腔室13包括锥形部分26,该锥形部分朝向混合装置17呈 $\alpha$ 角的锥形,可有效增加流经第一反应器腔室13的第一组分进料 $C_1$ 的流速。

[0227] 在图1和图2所示的实施方案中,第一反应器腔室13为垂直向上的流动柱,而第二反应器腔室23为实质上环形的垂直向下的流动柱。由于反应器11的尺寸,第一反应器腔室13中的流速显著大于第二反应器腔室23中的流速,更多详情见图2。在第一入口15下方,第一反应器腔室13包括用于收集液体、特别是水和/或氢氧化物的槽28和用于在需要时从第一反应器腔室13中快速去除材料的排放口30。

[0228] 图2更详细地显示了设备1的反应器11。在反应器11的内部,第一反应器腔室13具有数个混合元件29,其优选为固定的X型混合元件。混合元件29分布在柱高度 $H_1$ 上。在所述数个混合元件29的下游,第一反应器腔室31沿长度 $H_2$ 逐渐变细。在包括混合元件29的部分

和锥形部分26之间,第一反应器腔室13及其内管14优选地用相应的固定手段33例如数个辐条(spoke)固定在外管25。

[0229] 第一反应器腔室13包括穿孔的盖板31。盖板31设置成促进在整个室直径上的均匀流动分布,即,促进通过压降来破坏源自入口管的定向流(“射流”)。

[0230] 第一反应器腔室13的直径 $D_1$ 大于混合装置17的直径 $D_0$ ,但小于界定第二反应器腔室23的外管25的直径 $D_2$ 。优选地,外管25的直径 $D_2$ 是内管14直径 $D_1$ 大小的1.5倍至3.0倍。内管14的直径 $D_1$ 优选在混合装置直径 $D_0$ 的3.0倍至5.0倍的范围内。

[0231] 柱高 $H_1$ 优选限定为取决于第一反应器腔室的直径 $D_1$ 。优选地, $H_1/D_1$ 之比在15:1或更大的范围内,进一步优选在25:1或更大的范围内。

[0232] 混合装置17在流动方向上具有长度 $H_3$ 。 $H_3$ 优选地限定为取决于混合装置的直径 $D_0$ 。优选地, $H_3/D_0$ 之比为3:1或更大,更优选在5:1或更大。

[0233] 在混合装置17的出口16即第一反应器腔室13上方,第二反应器腔室23优选包括高度为 $H_4$ 的顶部空间。 $H_4$ 优选地限定为取决于外管25的直径 $D_2$ 。优选地, $H_4/D_2$ 的比值在3:2或更大的范围内,进一步优选地在5:2或更大的范围内。

[0234] 第二反应器腔室23包括至少一个用于取样的侧向端口35。另外,第二反应器腔室23优选包括侧向开口39,其可以可逆地打开和关闭,以检查第二反应器腔室23,和/或用于将松散的填充材料装入第二反应器腔室23的环形部分。开口39可以是手孔或人孔。

[0235] 反应器11在第二反应器腔室23的环形截面中包括多个,即一个或数个例如由附图标记41表示的穿孔板,以界定填充材料可以布置在其中的容积。此外,反应器11包括至少一个盖板37,其被配置成促进在环形部分的直径上的均匀流动分布。

[0236] 在第二反应器腔室的出口端,在出口18的下游,装置1包括观察玻璃43,其允许对从反应器11取出的材料进行视觉观察。另外,反应器11可以包括传感器组件45,用于确定出口进料中的温度、压力和材料浓度中的至少一个。

[0237] 另外,反应器11可包括传感器组件47,其设置在贮槽28的区域中,并构造成确定贮槽29的区域中的第一反应器腔室内的液位和/或温度和/或氢氧化物浓度。排放管线30还可包括传感器组件49,其构造成确定氢氧化物浓度和/或流动参数。

[0238] 在可能要填充填充材料的区域内,第二反应器腔室23还可以包括多个,即一个或数个温度传感器53。

[0239] 下面,总结了本发明第三方面中的用于制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法的优选实施方案1至15。应当理解,这些实施方案中的每一个同时也是根据上文所述和下文要求保护的第一方面和第二方面的本发明的实施方案。

[0240] 实施方案1. 制备假紫罗酮和羟基假紫罗酮的方法,包括以下步骤:

[0241] (P1) 通过混合第一量的水、丙酮、柠檬醛和氢氧化物,制备包含第一浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物的第一水性混合物,

[0242] (P2) 通过使所述第一水性混合物的组分反应一段反应时间,以形成

[0243] 假紫罗酮、羟基假紫罗酮和4-羟基-4-甲基戊-2-酮,

[0244] 并消耗丙酮、柠檬醛和氢氧化物来制备第二水性混合物,

[0245] 所述第二水性混合物包含

[0246] -浓度高于其在所述第一水性混合物中的浓度的4-羟基-4-甲基戊-2-酮、

- [0247] -浓度低于其第一浓度的第二浓度的丙酮、柠檬醛和氢氧化物,以及
- [0248] -假紫罗酮、羟基假紫罗酮,
- [0249] 以及
- [0250] (P3) 通过向所述第二水性混合物中加入第二量的氢氧化物以制备第三水性混合物,从而使得在所述第三水性混合物中形成额外量的假紫罗酮。
- [0251] 实施方案2. 根据实施方案1的方法
- [0252] 其中在步骤(P3)中:
- [0253] -加入到所述第二水性混合物中的氢氧化物的第二量为所述第一水性混合物中的氢氧化物的第一量的5质量%至50质量%,优选10质量%至40质量%,
- [0254] 和/或
- [0255] -在反应时间结束时,存在于所述第三水性混合物中的溶解的氢氧化物的浓度高于存在于所述第二水性混合物中的溶解的氢氧化物的浓度。
- [0256] 实施方案3. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在以下条件下在步骤(P3)中将第二量的氢氧化物加入第二水性混合物:
- [0257] -当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的摩尔浓度达到70mmol/l或更高的值时;
- [0258] 和/或
- [0259] -在第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到最大值之前或当第二水性混合物中4-羟基-4-甲基戊-2-酮的浓度达到最大值时;
- [0260] 和/或
- [0261] -当4-羟基-4-甲基戊-2-酮在第二水性混合物中的浓度具有其最大值的 $\geq 80\%$ ,优选其最大值的 $\geq 85\%$ 的值时;
- [0262] 和/或
- [0263] -在已经制备所述第一水性混合物之后3分钟或更长,优选5分钟或更长,
- [0264] 并且优选在已经制备第一水性混合物之后少于25分钟,更优选少于20分钟,并且还更优选少于15分钟时;
- [0265] 和/或
- [0266] -在步骤(P2)中在所述第一水性混合物的组分的反应时间的3分钟或更长时间之后,优选5分钟或更长时间之后,
- [0267] 和优选在步骤(P2)中第一水性混合物的组分的反应时间小于25分钟后,更优选小于20分钟后,和仍更优选小于15分钟后;
- [0268] 和/或
- [0269] 当第二水性混合物中的4-羟基-4-甲基戊-2-酮:丙酮的摩尔比达到1:45至1:8范围内的值时。
- [0270] 实施方案4. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中将所述第一水性混合物和/或所述第二水性混合物和/或所述第三水性混合物机械混合或搅拌。
- [0271] 实施方案5. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中
- [0272] -至少该方法的一部分,优选整个方法连续进行,优选在管式反应器中,更优选在显示尽可能接近柱塞流行为的流动状态的管式反应器中;

[0273] 和/或

[0274] -将第二量的氢氧化物连续加入到第二水性混合物中。

[0275] 实施方案6.根据前述实施方案中任一项所述的方法,优选根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述方法的至少一部分,优选整个方法不连续地进行,优选以间歇模式或半间歇模式进行。

[0276] 实施方案7.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中将所述第二量的氢氧化物以一个单独部分或以数个单独部分,优选以一个单独部分加入所述第二水性混合物中。

[0277] 实施方案8.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在反应时间 $t[(P2)+(P3)]$ 中在步骤序列(P2)和(P3)中形成的假紫罗酮的总量高于在相等的反应时间 $t[(P2)+(P3)]$ 中在单独的步骤(P2)中形成的假紫罗酮的总量。

[0278] 实施方案9.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中总的方法时间在 $\geq 9$ 分钟至 $\leq 30$ 分钟的范围内,优选在 $\geq 12$ 分钟至 $\leq 25$ 分钟的范围内,并且更优选在 $>12$ 分钟至 $\leq 20$ 分钟的范围内。

[0279] 实施方案10.根据前述实施方案中任一项所述的方法,

[0280] 其中

[0281] -相对于所述第一水性混合物中存在的水和丙酮的总质量,第一水性混合物中的氢氧化物的第一浓度在0.0015至0.02质量%的范围内,优选地在0.0015至0.0140质量%的范围内,更优选地在0.0017至0.0070质量%的范围内,并且甚至更优选地在0.0020至0.0065质量%的范围内;

[0282] 和/或

[0283] -存在于第一水性混合物中的氢氧化物的第一量相对于存在于第一水性混合物中的柠檬醛的第一量的摩尔比为1.0-30.0毫摩尔/摩尔,优选为2.0-20.0毫摩尔/摩尔,更优选为2.0-12.0毫摩尔/摩尔;

[0284] 和/或

[0285] -存在于第一水性混合物中的丙酮的总量相对于存在于第一水性混合物中的柠檬醛的总量的摩尔比在24.0:1至65.5:1,优选在31.5:1至65.5:1,更优选在35.0:1至60.0:1,并且还更优选地在37.5:1至50.0:1的范围内。

[0286] 实施方案11.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中用于制备第一水性混合物的第一量的氢氧化物和/或加入到第二水性混合物中的第二量的氢氧化物由一种或多种金属氢氧化物提供,

[0287] 其中优选地

[0288] -所述一种或多种金属氢氧化物选自:

[0289] -碱金属氢氧化物,优选LiOH、NaOH和KOH;以及

[0290] -碱土金属氢氧化物,优选 $Mg(OH)_2$ 、 $Ca(OH)_2$ 、 $Sr(OH)_2$ 和 $Ba(OH)_2$ ,

[0291] 其中更优选地,一种或所述多种金属氢氧化物中的一种是碱金属氢氧化物,还更优选选自LiOH、NaOH和KOH,

[0292] 其中最优选地,一种或所述多种金属氢氧化物中的至少一种金属氢氧化物是NaOH;

[0293] 和/或

- [0294] -所述一种或多种金属氢氧化物包括一种或多种溶解在液相中的金属氢氧化物，
- [0295] 其中优选所述一种或多种金属氢氧化物包含一种或多种含水金属氢氧化物，
- [0296] 且其中更优选以一种或多种金属氢氧化物的水溶液的形式提供所述一种或多种金属氢氧化物，
- [0297] 其中优选地，相对于水溶液中存在的水和金属氢氧化物的总质量，水溶液具有0.3至1.5质量%、优选0.35至0.65质量%、更优选0.4至0.6质量%的氢氧根离子浓度。
- [0298] 实施方案12.根据前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述第一水性混合物和/或所述第二水性混合物和/或所述第三水性混合物在低于其沸点下形成液相。
- [0299] 并且其中优选地，
- [0300] -所述第一水性混合物和/或所述第二水性混合物和/或所述第三水性混合物中的反应温度在60至110℃的范围内，优选在70至100℃的范围内，并且更优选在70至90℃的范围内；
- [0301] 和/或
- [0302] -至少该方法的一部分，优选整个方法，在150至1000kPa，优选150至700kPa，更优选200至650kPa，还更优选250至600kPa的压力下进行；
- [0303] 和/或
- [0304] -所述方法的至少一部分，优选整个方法，在绝热条件下进行。
- [0305] 实施方案13.根据前述实施方案中任一项所述的方法，其中选择或调节反应条件，优选丙酮、柠檬醛和/或氢氧化物的浓度，使得第一水性混合物形成单一的液相和/或第二水性混合物形成单一的液相和/或第三水性混合物形成单一的液相。
- [0306] 实施方案14.根据前述实施方案中任一项所述的方法，其中存在于所述第三水性混合物中的氢氧化物的总量溶解在所述液相中。
- [0307] 实施方案15.根据前述实施方案中任一项所述的方法，其中，相对于存在于第一水性混合物中的水和丙酮的总质量，第一水性混合物包含浓度在3至9质量%范围内的水，优选包含4至8质量%范围内的水，更优选包含5至7质量%范围内的水。

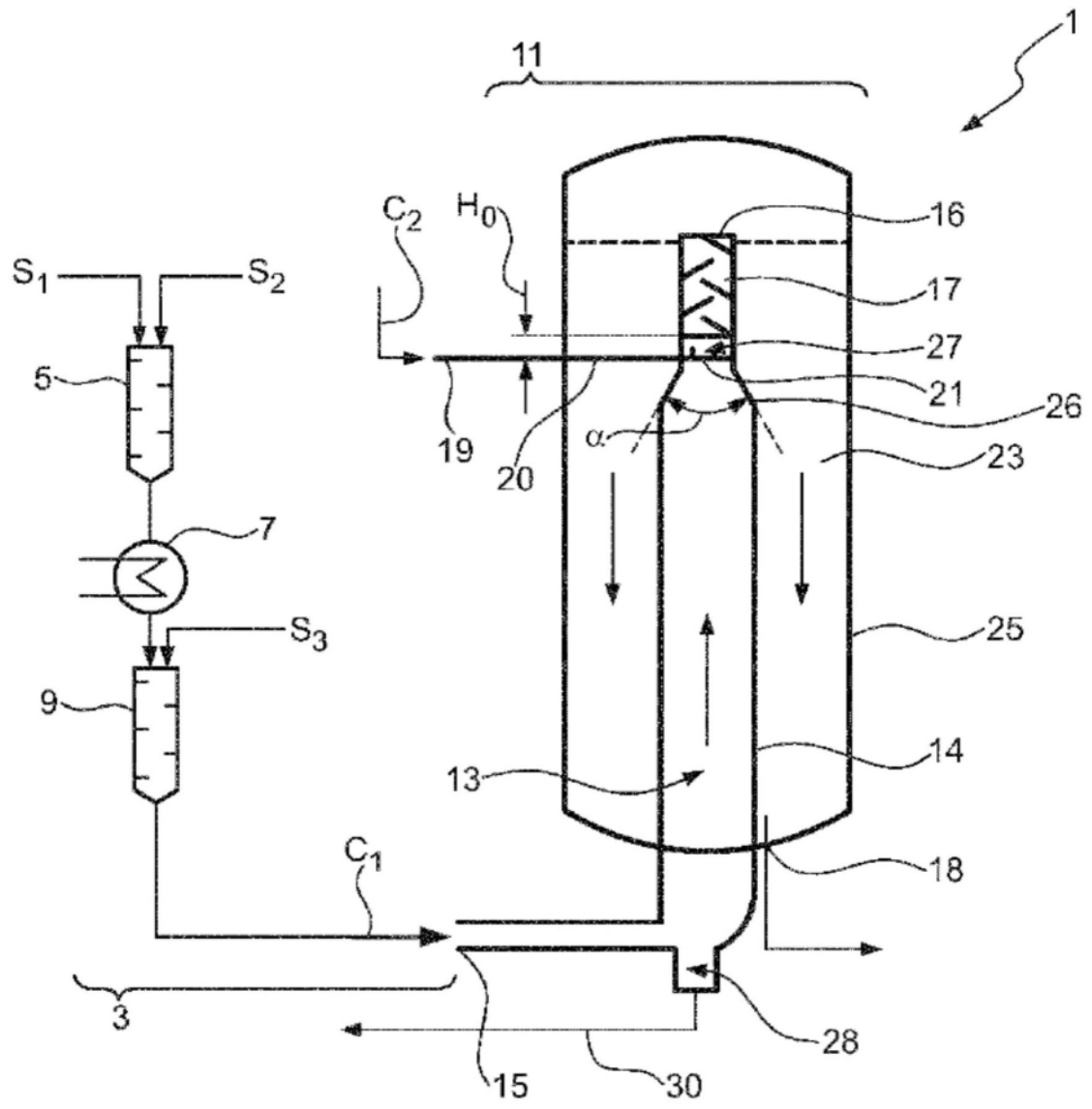


图1

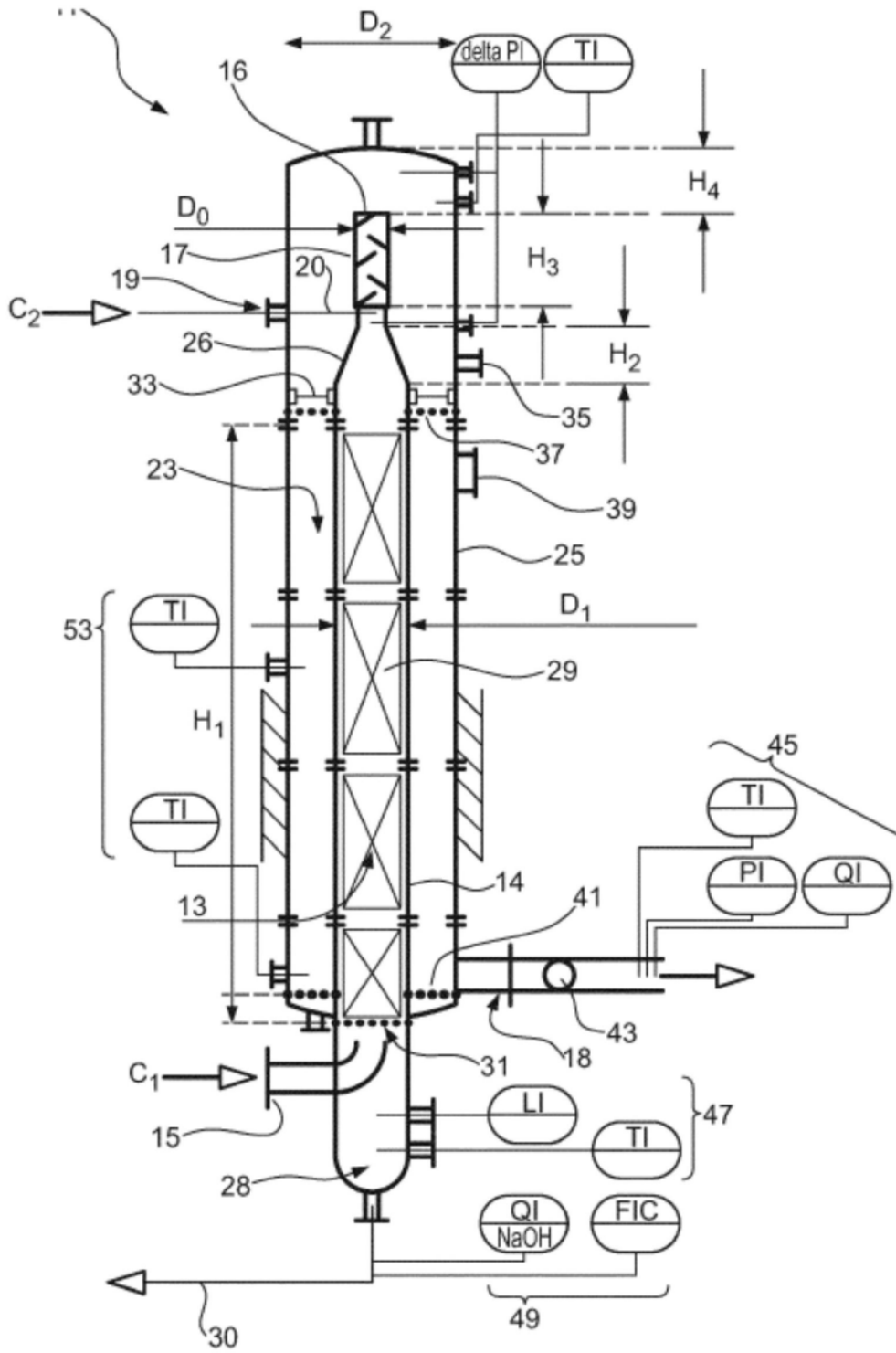


图2