

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03801477.7

[51] Int. Cl.

C07C 67/347 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)

C07B 37/02 (2006.01)

C07C 69/593 (2006.01)

C07C 69/602 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年1月7日

[11] 授权公告号 CN 100448837C

[22] 申请日 2003.7.25 [21] 申请号 03801477.7

[30] 优先权

[32] 2002.8.5 [33] US [31] 60/401,209

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008270 2003.7.25

[87] 国际公布 WO2004/014839 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.8

[73] 专利权人 巴塞尔聚烯烃意大利有限公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 Y·V·古列维奇 G·莫里尼

[56] 参考文献

" A Direct Method for the Synthesis of Poly-functionalized Unsaturated Carbonyl Derivatives by Michael Addition of Nitroalkanes to Enediones with the Help of DBU". BALLINI R. TETRAHEDRON, Vol. 51 No. 14. 1995

NITROALDOL REACTION IN AQUEOUS MEDIA: AN IMPORTANT IMPROVEMENT OF THE HENRY REACTION. BALLINI R ET AL. JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Vol. 62 No. 2. 1997

审查员 李风云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 范赤 刘冬

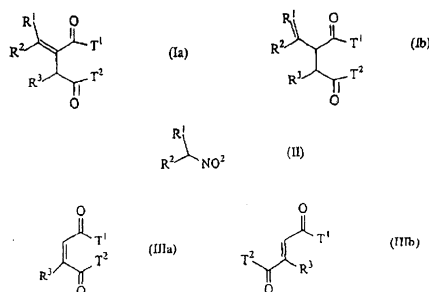
权利要求书 4 页 说明书 14 页

## [54] 发明名称

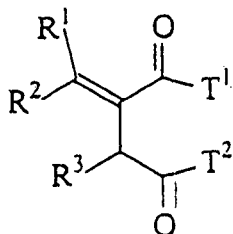
用于制备烷叉基取代的 1,4-二酮衍生物的方法

## [57] 摘要

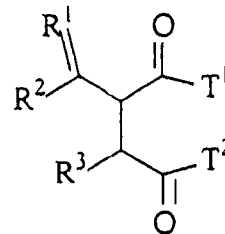
用于制备通式 (Ia) 或者 (Ib) 或者 (Ia) 和 (Ib) 的混合物的单烷叉基取代的 1,4-二酮衍生物的方法, 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  彼此相同地或不同地是氢原子或者  $C_1 - C_{20}$  烃基团;  $T^1$  和  $T^2$  彼此相同地或不同地是  $OR^4$ 、 $R^4$ 、 $NR^4$ 、 $SR^4$  或者  $PR^4$ ; 或者  $T^1$  和  $T^2$  可以合并为氧原子或者  $NR^4$  基团; 所述方法包括使通式 (II) 的化合物与通式 (IIIa) 或者 (IIIb) 的化合物在相对于通式 (IIIa) 或者 (IIIb) 的化合物为至少一当量的金属 M 的碳酸盐或者通式  $MT_j$  的化合物例如  $K_2CO_3$  或者  $KHCO_3$  存在下反应的步骤。



1. 用于制备通式 (Ia) 或者 (Ib) 或者 (Ia) 和 (Ib) 的混合物的2-烷叉基-1,4-二酮衍生物的方法:



(Ia)



(Ib)

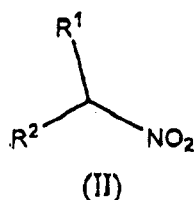
其中:

$R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 彼此相同地或不同地是氢原子或者 $C_1$ - $C_{20}$ 烃基团,其任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子;或者 $R^1$ 和 $R^2$ 可以连接在一起形成饱和或者不饱和的 $C_3$ - $C_{10}$ 环,该环任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子;条件是,当 $R^1$ 和 $R^2$ 两者均是氢原子时,仅仅获得通式 (Ia) 的化合物;

$T^1$ 和 $T^2$ 彼此相同地或不同地是H、 $OR^4$ 、 $R^4$ 、 $NR^4_2$ 、 $SR^4$ 或者 $PR^4_2$ ;或者 $T^1$ 和 $T^2$ 可以合并为氧原子或者 $NR^4$ 基团;

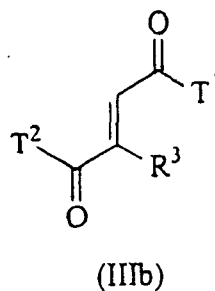
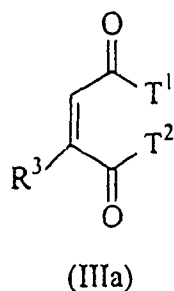
$R^4$ 彼此相同地或不同地是 $C_1$ - $C_{20}$ 烃基团,任选地包含一个或多个属于元素周期表族13-17的杂原子;

所述方法包括使通式 (II) 的化合物



(II)

与通式 (IIIa) 或者 (IIIb) 的化合物



在相对于通式 (IIIa) 或者 (IIIb) 的化合物为至少一当量的  $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KHCO_3$  或  $NaHCO_3$  存在下反应的步骤。

2. 权利要求1的方法，其中  $R^3$  是氢原子、直链或者仲  $C_1-C_8$  烷基或者  $C_5-C_7$  环烷基基团。

3. 权利要求2的方法，其中  $R^3$  是氢原子。

4. 权利要求1的方法，其中  $R^4$  是直链或支链  $C_1-C_{20}$  烷基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_6-C_{10}$  芳基或者  $C_7-C_{12}$  烷基芳基基团，和  $T^1$  和  $T^2$  是  $OR^4$  基团。

5. 权利要求1的方法，其中所述方法于10到180℃的温度下进行。

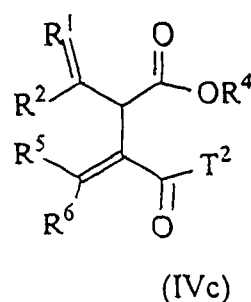
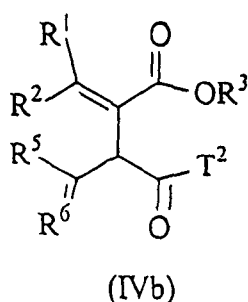
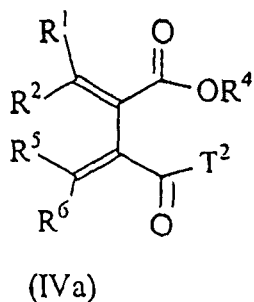
6. 权利要求5的方法，其中所述温度范围为70到180℃。

7. 权利要求1的方法，其中在通式 (Ia) 或者 (Ib) 的化合物中， $R^2$  是氢和  $R^1$  选自  $C_4-C_{20}$  烃基团。

8. 权利要求1的方法，其中在通式 (Ia) 或者 (Ib) 的化合物中， $R^1$  和  $R^2$  是  $C_1-C_{20}$  烃基团。

9. 权利要求8的方法，其中在通式 (Ia) 的化合物中， $R^1$  和  $R^2$  是  $C_1-C_8$  烷基。

10. 用于制备通式 (IVa)、(IVb) 或者 (IVc) 或者其混合物的2,3-二取代的-烷叉基-1,4二酮衍生物的方法：

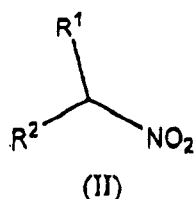


其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  和  $T^2$  具有如权利要求1中所述的相同的意义； $R^5$  和

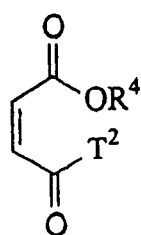
$R^6$ 彼此相同地或不同地是氢原子或者 $C_1-C_{20}$ 烃基团；任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子；或者 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成饱和或者不饱和的 $C_3-C_{10}$ 环，该环任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子；条件是 $R^5$ 和 $R^6$ 不同时是氢；

包括以下步骤：

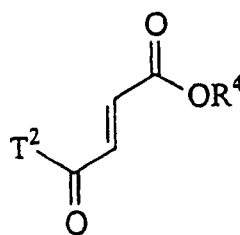
a) 使通式(II)的化合物



与通式(Va)或者(Vb)的化合物



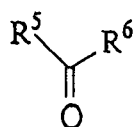
(Va)



(Vb)

在至少一当量的 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KHCO_3$ 或 $NaHCO_3$ 存在下反应；

b) 用通式(VI)的化合物



(VI)

在反应介质和碱存在下处理在步骤a)中制备的化合物；和

c) 将在步骤b)中制备的产品酯化。

11. 权利要求10的方法，其中步骤b)在这样的条件下进行，使得：

(i) 从步骤a)制备的化合物以基本上等于或者低于通式(VI)化合物的量的摩尔量使用；

(ii) 用于步骤b)中的碱的摩尔量基本上等于在步骤a)中制备的化合物并且选自通式 $MeHz$ 的氢化物，其中 $Me$ 是属于元素周期表族I-II的

金属和 $z$ 是该金属的化合价，和通式 $R^7OMe$ 的醇盐，其中 $R^7$ 是 $C_1-C_{15}$ 烃基团和 $Me$ 具有上述的意义；和

(iii) 反应介质包括质子惰性的液体介质或者具有在水中测定低于异丙醇的 $K_a$ 的质子的液体介质。

12. 权利要求10的方法，其中在步骤c)中，步骤(b)的产物与通式 $R^8X$ 的化合物反应，其中 $X$ 是卤素和 $R^8$ 是 $C_1-C_{20}$ 烃基团。

13. 权利要求10的方法，其中所有步骤a)、b)和c)在“单罐”中进行，而不分离中间产物。

14. 权利要求10的方法，其中基团 $R^5$ 和 $R^6$ 之一是氢和另一个基团选自 $C_1-C_{20}$ 烃基团。

15. 权利要求10的方法，其中 $R^5$ 和 $R^6$ 两者都是 $C_1-C_{20}$ 烃基团。

## 用于制备烷叉基取代的1,4-二酮衍生物的方法

本发明涉及用于制备被烷叉基基团取代的1,4-二酮衍生物的新方法。这些化合物易于转变为相应的烷基-取代的衍生物,这些衍生物被用作电子给体化合物,用于制备用于烯烃聚合的齐格勒纳塔非均相催化剂。

烷叉基-取代的-1,4-二酮衍生物转化为相应的烷基-取代化合物通常是具有几乎定量的产率的净反应。因此,为了以工业上可利用的方式在工业上生产这些化合物,必须使用经济上有利的方法生产相应的烷叉基-取代的化合物。术语“经济上有利的”是指能以良好的产率和可接受的纯度、利用能尽可能使工艺平稳和廉价的试剂和条件来生产目标产品的方法。单烷叉基-取代的琥珀酸酯在本领域中是已知的,例如见于C. G. Overberg, C. W. Roberts, J. Am. Chem. Soc., 卷71, 第3618-3621页, 1949的论文。该文献描述了几种类型的2-烷叉基-取代的琥珀酸酯的制备方法,其中使用叔丁醇钾作为碱和叔丁醇作为溶剂进行斯陶柏(Stobbe)反应。起始琥珀酸二乙酯以相对于起始酮(25%)和碱两者过量的量使用,而碱又以相对于酮过量的量(大约10%)使用。使用丙酮作为酮获得了最高的产率,相对于酮为92%,但是相对于琥珀酸酯要低得多(76%)。然而,最重要的是,为了从最终产品中分离非反应试剂要求长而复杂的反应的处理(溶剂蒸馏、用稀释的HCl酸化至pH=3、完全地溶剂蒸馏、用醚萃取、用碱性水萃取醚溶液、用HCl浓溶液酸化碱性水、用醚萃取、anhydrification、溶剂蒸发)。显然,如果大规模地实施,这将使这类工艺非常昂贵。

近年来,EP760,355公开了借助于斯陶柏反应和使用环庚酮作为起始酮的2-烷叉基-取代的琥珀酸酯的制备方法。碱是叔丁醇钾和溶剂是二甲基甲酰胺(DMF)。同样,产率相对于酮是高的(97%),但是相对于过量(34%)使用的琥珀酸酯是较低的(75%)。再考虑到过量使用的碱,可以理解,在这种情况下为了获得仅仅所需的产品,在大规模生产中反应的处理同样是困难的。

在J. Am. Chem Soc., 卷70, 第3571-3576页, 1948中, Kloetzel提出了用于制备2-烷叉基-取代的琥珀酸酯的一种不同的方法。该方法

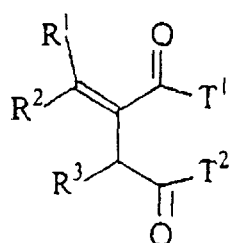
包括富马酸酯与硝基烷在二乙胺存在下反应。虽然产率是可接受的，但是反应要求很长的时间，14-18天，起始硝基烷以相对于富马酸酯大大过量(300%)的量使用，并且产品的分离是复杂的，因为存在高度有害的化合物N-亚硝基二乙胺，和没有完全利用的反应中间体硝基烷基琥珀酸酯。

在Tetrahedron, 卷51, no. 14, 第4213-4222页, 1995中, Ballini将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)作为碱用于类似的马来酸酯与硝基烷的反应,以制备2-烷叉基-取代的琥珀酸酯。最近,在Eur. J. Org. Chem., 第2927-2931页, 2000中, Ballini通过DBU-促进的硝基烷与相应的2-烯-1,4-二酮的反应将该反应的范围拓宽到还包括2-烷叉基-取代的4-氧代-丁酸酯和1,4-二酮的制备。按照这些文献,反应时间是相当短的,并且相应的2-烷叉基-1,4-二酮(琥珀酸酯,4-氧代-丁酸酯和1,4-二酮)的产率是相当高的。然而该反应的结果还可以在最终产品的产率和纯度两方面得到改进。此外,DBU是相当昂贵的碱,不适合于工业规模生产。在Tetrahedron Letters, 卷35, no. 49, 第9247-9250页, 1994中, Ballini还试验了其它碱,例如碱性氧化铝、Amberlyst A21和三乙胺,但是他叙述到较好的反应物是DBU。

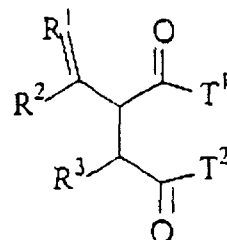
因此需要发现一种以高产率和较简单的和廉价的方式制备烷叉基-取代的-1,4-二酮衍生物的方法。

本申请人现在已经发现,当将不同种类的碱用于促进硝基烷和2-烯-1,4-衍生物之间的反应时可以获得所需要的方法。

因此,本发明的目的是制备通式(Ia)或者(Ib)或者(Ia)和(Ib)的混合物的2-烷叉基-1,4-二酮衍生物的方法:



(Ia)



(Ib)

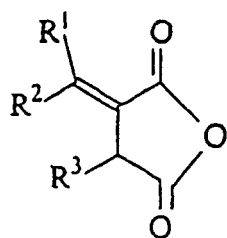
其中:

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>彼此相同地或不同地是氢原子或者C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烃基团;任选地

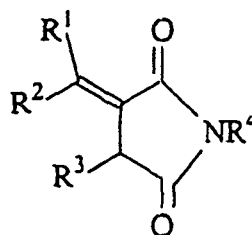
包含属于元素周期表族13-17的杂原子；或者 $R^1$ 和 $R^2$ 可以连接在一起形成饱和或者不饱和的 $C_3-C_{10}$ 环，该环任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子；条件是，当 $R^1$ 和 $R^2$ 两者均是氢原子时，仅仅获得通式(Ia)的化合物；

优选 $R^3$ 是氢原子、直链或支链的、饱和或者不饱和的 $C_1-C_{15}$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、 $C_7-C_{12}$ 烷基芳基或者 $C_7-C_{12}$ 芳基烷基基团；更优选 $R^3$ 是氢原子、直链或者仲 $C_1-C_8$ 烷基或者 $C_5-C_7$ 环烷基，例如甲基、乙基、异丁基或者环己基；甚至更优选 $R^3$ 是氢原子；

$T^1$ 和 $T^2$ 彼此相同地或不同地是H、 $OR^4$ 、 $R^4$ 、 $NR^4_2$ 、 $SR^4$ 或者 $PR^4_2$ ；或者 $T^1$ 和 $T^2$ 可以合并为氧原子或者 $NR^4$ 基团而形成例如通式(Ic)或者(Id)的化合物：



(Ic)

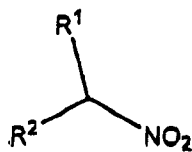


(Id)

和相应的双键异构体；

$R^4$ 彼此相同地或不同地是 $C_1-C_{20}$ 烃基团，任选地包含属于元素周期表族13-17的一个或多个杂原子；优选 $R^4$ 是直链或支链 $C_1-C_{20}$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或者 $C_7-C_{12}$ 烷基芳基基团；更优选 $R^4$ 是直链或支链 $C_1-C_8$ 烷基或者 $C_5-C_{10}$ 环烷基基团，例如甲基、乙基、异丁基、叔丁基或者环己基；

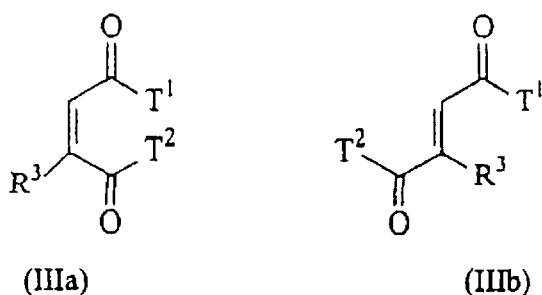
优选 $T^1$ 和 $T^2$ 是 $OR^4$ 、 $R^4$ 、 $NR^4_2$ 、 $SR^4$ ；更优选 $T^1$ 和 $T^2$ 是 $OR^4$ ；所述方法包括使通式(II)的化合物



(II)

与通式(IIIa)或者(IIIb)的化合物





在相对于通式(IIIa)或者(IIIb)的化合物为至少一当量的金属M的碳酸盐或者通式 $MT_j$ 的化合物存在下反应的步骤,其中,M是元素周期表族1-12的金属,优选M是元素周期表族1、2的金属,更优选M是钠或者钾;T是 $OH^-$ 、 $HCO_3^-$ ;  $RO^-$ 或者 $RC(O)O^-$ ,其中R是直链或支链、饱和或者不饱和的 $C_1-C_{20}$ -烷基、 $C_3-C_{20}$ -环烷基、 $C_6-C_{20}$ -芳基、 $C_7-C_{20}$ -烷基芳基或者 $C_7-C_{20}$ -芳基烷基基团,其任选地包含一个或多个卤素原子;j等于金属M的化合价;优选的盐是金属M的碳酸盐,更优选 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KHCO_3$ 或者 $NaHCO_3$ ;甚至更优选 $K_2CO_3$ 或者 $KHCO_3$ 。

对于本发明的目的,“一当量”指相同量的碱性官能团,即接收酸性质子的能力。因此,例如一当量的 $K_2CO_3$ 指每摩尔通式(IIIa)或者(IIIb)的化合物使用仅仅0.5摩尔的 $K_2CO_3$ ,因为阴离子 $CO_3^{2-}$ 能够接收2个酸性质子。同样地,例如一当量的 $KHCO_3$ 指每摩尔通式(IIIa)或者(IIIb)的化合物使用一摩尔的 $KHCO_3$ ,因为阴离子 $HCO_3^-$ 能够接收一个酸性质子。

可用于本发明的金属M的碳酸盐或者通式 $MT_j$ 的化合物是:

$Li_2CO_3$ ;  $K_2CO_3$ ;  $Na_2CO_3$ ;  $MgCO_3$ ;  $CaCO_3$ ,  $BaCO_3$ ;  
 $LiHCO_3$ ;  $KHCO_3$ ;  $NaHCO_3$ ;  $Mg(HCO_3)_2$ ;  $Ca(HCO_3)_2$ ,  $Ba(HCO_3)_2$ ;  
 $LiOCH_3$ ;  $KOCH_3$ ;  $NaOCH_3$ ;  $LiOCH_2CH_3$ ;  $KOCH_2CH_3$ ;  $NaOCH_2CH_3$ ;  
 $LiOC(O)CH_3$ ;  $KOC(O)CH_3$ ;  $NaOC(O)CH_3$ ;  $LiOC(O)CH_2CH_3$ ;  
 $KOC(O)CH_2CH_3$ ;  
 $NaOC(O)CH_2CH_3$ ;  $NaOH$ ;  $KOH$ 。

在该方法中使用的金属M的碳酸盐或者通式 $MT_j$ 的化合物的量相对于通式(IIIa)或者(IIIb)的化合物为至少一当量。优选该量在1和4当量之间、更优选在1和1.5之间。

通常通式(II)和(IIIa)或者(IIIb)的化合物之间的摩尔比为5到

0.2、优选1.5到0.5、更优选1.2到1。

该反应可以在质子和质子惰性溶剂两者中进行，例如水或者醇等质子溶剂，和甲苯、乙苯、二甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二乙醚、四氢呋喃、乙腈等质子惰性溶剂。通常具有较高沸点的溶剂是优选的。

另外，当一种或多种反应物是液相时，该反应还可以不用溶剂来进行。

正如已经解释的，上述方法非常适用于以很高的产率制备2-烷基取代的-1,4-二酮衍生物。此外，申请人发现，通过按照上述条件实施该方法，最终反应混合物的处理是非常简单的。事实上，在大部分情况下，处理仅仅包括用水稀释反应混合物和用适当的有机溶剂萃取需要的产品，然后适当地除去有机溶剂。

在通式(Ia)或者(Ib)的化合物中，一类优选的化合物是其中R<sup>2</sup>是氢和R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基的化合物。在它们当中，尤其优选的是其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>烷基芳基或者C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基烷基基团的化合物；甚至更优选的是其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或者C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基基团的化合物。

在通式(Ia)或者(Ib)的化合物中，另一类优选的化合物是其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>两者是C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基的化合物，其中尤其优选的是其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>彼此相同地或不同地是C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基的化合物。

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>的例子是：甲基、乙基、正丙基、环丁基、丁-3-烯基、环丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、1-乙基丙基、环己基、4-甲基环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、新戊基、环戊基。

其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>两者是相同的并且选自甲基、乙基或者丙基的化合物是优选的。同样优选的是其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连接在一起形成包含3到10个碳原子的环、例如环戊基、环己基或者环庚基的化合物。

在实施本发明的方法中，反应物可以按照任何次序彼此接触。

实施该方法的温度通常为大约-30到200℃、更通常10到180℃和优选70到180℃。本领域技术人员，通过考虑例如反应介质的沸腾温度、原料化合物的沸腾温度和需要的反应速率等参数，可以容易地在这些范围内选择最佳温度。

由本发明的方法得到的烷叉基-取代的-1,4-二酮衍生物可以使用本领域已知的方法转化为相应的烷基-取代的衍生物。这些最终化合物被用作电子给体,用于制备用于烯烃聚合的齐格勒-纳塔非均相催化剂。

烷基-取代的-1,4-二酮衍生物可以借助于催化氢化而适当地制备,该反应是本领域中众所周知的。这种反应的综述可以例如见于由VCH Publishers出版的R. C. Larock的Comprehensive Organic Transformation: 官能团制备指南。可以用于进行该反应的各种催化剂当中,尤其优选的是沉积在碳、氧化铝、BaCO<sub>3</sub>、CaCO<sub>3</sub>或者PtO<sub>2</sub>上的钨或者铂。沉积的催化剂的钨和/或铂含量为0.5到30%、优选1到10%。还可以使用Ni阮内催化剂。该反应的温度可以为0到150℃、更通常40到120℃。氢气压力通常高于大气压力并且优选高于15巴。本领域技术人员,通过考虑例如反应介质的沸腾温度、原料化合物的沸腾温度等等参数,可以容易地在这些范围内选择最佳温度。

因为本发明的目的产物2-烷叉基-1,4二酮衍生物是用于制备相应的烷基衍生物的中间体,如以上所解释的,虽然使用本发明的方法可以制备通式(Ia)和(Ib)的异构体混合物,由于在氢化步骤后它们成为相同的化合物,因此可以使用该混合物,而不需要分离异构体。

本发明方法的反应时间可以为大约1分钟到大约30小时。然而更方便地,反应时间为大约10分钟到大约8小时。在任何情况下,本领域技术人员可以按照本领域知道的技术控制反应状态和决定何时停止反应。

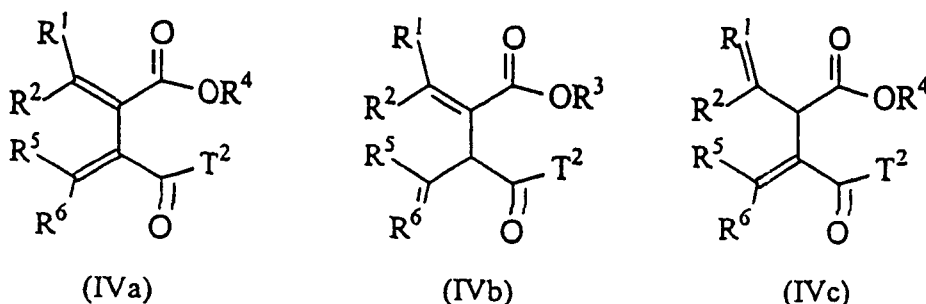
正如以上所解释的,从工业角度来看,该方法是非常有吸引力的,因为其能以很好的产率和使用很简单的处理来制备需要的产品。本发明的方法还是非常通用的。

用本发明方法可获得的一亚类化合物是仲丁叉基琥珀酸二乙基酯、环丙叉基琥珀酸二乙基酯、环己叉基琥珀酸二乙基酯、苜叉基琥珀酸二乙基酯、环己基甲叉基琥珀酸二乙基酯、异丁叉基琥珀酸二乙基酯、异丙叉基琥珀酸二乙基酯、异戊叉基琥珀酸二乙基酯和相应的通式(Ib)的产品和相应的用不同的烷氧基部分酯化的化合物。

当R<sup>3</sup>是氢时,由本发明的方法得到的2-烷叉基-1,4-二酮衍生物还可以在随后的反应中进一步在3位上被取代。第二取代可以使用斯陶柏

反应来进行,例如在EP01202184.6中所描述的,随后将一个酸性基团再酯化和将制备的化合物氢化。

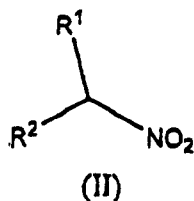
因此,本发明的另一个目的是用于制备通式(IVa)、(IVb)或者(IVc)或者其混合物的2,3-二取代的-烷叉基-1,4二酮衍生物的方法:



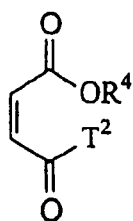
其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 和 $T^2$ 如上所述; 优选 $T^2$ 是 $OR^4$ ;  $R^5$ 和 $R^6$ 彼此相同地或不同地是氢原子或者 $C_1$ - $C_{20}$ 烃基团; 任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子; 或者 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成饱和或者不饱和的 $C_3$ - $C_{10}$ 环, 其任选地包含属于元素周期表族13-17的杂原子; 条件是 $R^5$ 和 $R^6$ 不同时是氢;

包括以下步骤:

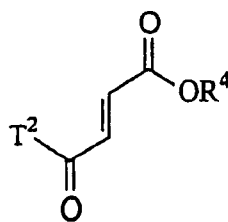
a) 使通式(II)的化合物



与通式(Va)或者(Vb)的化合物



(Va)

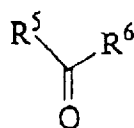


(Vb)

在至少一当量金属M的碳酸盐或者通式 $MT_j$ 的化合物存在下反应, 其

中M、x、y、T和j如上所述；

b) 用通式(VI)的化合物



(VI)

在反应介质和碱存在下处理在步骤a)中制备的化合物；和

c) 将在步骤b)中制备的产品酯化。

步骤a)基本上是如上所述的相同方法；

步骤b)优选在这样的条件下进行，使得：

(i) 从步骤a)制备的化合物以基本上等于或者低于通式(VI)化合物的量的摩尔量使用；

(ii) 用于步骤b)中的碱的摩尔量基本上等于在步骤a)中制备的化合物并且选自通式 $\text{MeHz}$ 的氢化物，其中Me是属于元素周期表族I-II的金属和z是该金属的化合价，和通式 $\text{R}^5\text{OMe}$ 的醇盐，其中 $\text{R}^5$ 是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$ 烃基团和Me具有上述的意义；和

(iii) 反应介质包括质子惰性的液体介质或者具有在水中测定低于异丙醇(i-PrOH)的 $\text{K}_a$ 的质子的液体介质。

根据本发明，术语“摩尔量基本上等于”指与参考化合物的量相差不多于10摩尔%、优选5摩尔%的量。

优选的用于步骤b)的反应介质是质子惰性的稀释剂，并且在它们当中，尤其优选的是甲苯、乙苯、二甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二乙醚、四氢呋喃。甲苯和DMF是特别优选的，DMF是最优选的。在质子溶剂当中，叔丁醇是最优选的一种。根据本发明，选自质子惰性液体介质或者具有在水中测定低于i-PrOH的 $\text{K}_a$ 的质子液体介质的反应介质应该是大大占优势的介质，但是可以不是仅此一种。这是指在某些情况下对于特别的目的是可以存在少量(相对于稀释剂总量不高于10%体积)的不属于上述类别的液体。特别地，这些液体的一种优选是乙醇。

用于步骤b)中的碱优选选自通式 $\text{R}^7\text{OMe}$ 的醇盐，其中 $\text{R}^7$ 是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$ 烃基团和Me具有上述的意义。在它们当中尤其优选的是其中 $\text{R}^7$ 是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基

基团和Me是钠或者钾的醇盐。特别优选的化合物是叔丁醇钾、叔丁醇钠、乙醇钾、乙醇钠。作为优选的方面，这类优选的醇盐与上述规定的质子惰性溶剂结合使用。特别地，优选的醇盐与质子惰性溶剂如DMF或者甲苯的结合是特别优选的。

在通式(VI)的化合物当中，一类优选的原料化合物是其中基团 $R^5$ 和 $R^6$ 之一是氢而另一个选自 $C_1-C_{20}$ 烃基团、优选在连接到通式(VI)的羰基的碳原子上不具有不饱和度的烃基团的化合物；尤其优选的是其中该基团是仲或者叔烷基基团的化合物。在通式(VI)的化合物当中另一类优选的化合物是其中 $R^5$ 和 $R^6$ 两者是 $C_1-C_{20}$ 烃基团的化合物，该烃基团优选在连接到通式(VI)的羰基的碳原子上不具有不饱和度。在它们当中，尤其优选的是其中 $R^5$ 和 $R^6$ 是 $C_1-C_8$ 烷基基团或者 $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起形成环酮的化合物。适合的酮的例子是甲基乙基酮、2-戊酮、环丁基甲基酮、丁-3-烯基甲基酮、乙酰基环丙烷、二乙基酮、甲氧基丙酮、异丙基甲基酮、2-己酮、4-甲基-2-戊酮、甲基仲丁基酮、甲基叔丁基酮、乙基正丙基酮、乙基异丙基酮、异戊基甲基酮、4-甲基环己酮、2-甲基环己酮、3-甲基环己酮、2,2-二甲基-3-戊酮、2-庚酮、3-庚酮、二-正丙基酮、二环丙基酮、二-异丙基酮、新戊基甲基酮、环戊基甲基酮、4-甲基-3-己酮、1-甲基-丁基甲基酮、3-乙基-2-戊酮、异丙基正丙基酮、3-甲基-5-己酮。其中 $R^5$ 和 $R^6$ 两者是相同的并且选自甲基、乙基或者丙基的化合物是优选的。同样优选的是其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起形成环酮如环戊酮、环己酮或者环庚酮的化合物。

步骤(b)的产品具有在该步骤期间形成的非酯化的羧基基团。为了将其转化成完全酯化的产品，必须进行酯化步骤，其是本发明方法的步骤(c)。酯化步骤可以按照本领域已知的许多方法的任何一种来进行。用于制备酯的已知方法的一种包括例如借助于酸或者碱催化的羧酸通过与醇反应的酯化。用于制备酯的许多方法的全面综述可以见于有机官能团制备(Organic Functional Group Preparation)，第II版，Academic Press，1983。根据本发明进行酯化的优选的方法是步骤(b)的产品与通式 $R^8X$ 的化合物的反应，其中X是卤素和 $R^8$ 是 $C_1-C_{20}$ 烃基团。优选，X选自Br、Cl和I，和 $R^8$ 是伯 $C_1-C_8$ 烷基基团。尤其优选的 $R^8$ 基团是甲基、乙基、正丙基、正丁基和异丁基。使用溴乙烷是特别优选的。该方法的优点是，步骤(b)的烷叉基取代的产品可以直接与通式

$R^X$ 的化合物反应，而不需要首先进行预处理，因此节约了时间和提高了产率。进行步骤(c)的温度不是关键的。其通常为大约-30到150℃、更通常为-10到110℃。本领域技术人员，通过考虑例如反应介质的沸腾温度、原料化合物的沸腾温度等等参数，可以容易地在这些范围内选择最佳温度。优选在上述方法中所有步骤a)、b)和c)是“单罐”进行的，即不分离中间产物。

通式(IVa)或者(IVb)或者(IVc)的产品随后进行如上所述的氢化步骤。因此，因为这些产品是用于制备琥珀酸和4-氧代-丁酸的2,3-二烷基-取代的衍生物的中间体，虽然使用本发明的方法可以制备通式(IVa)、(IVb)和(IVc)的异构体的混合物，由于在氢化步骤后它们成为相同的化合物，因此该混合物可以原样使用，而不需要分离异构体。

本发明的目的产品，琥珀酸和4-氧代-丁酸的饱和衍生物，在实际中具有各种应用，包括在制药工业中的用途，和如上所述的作为齐格勒-纳塔聚合催化剂的改性化合物的用途。

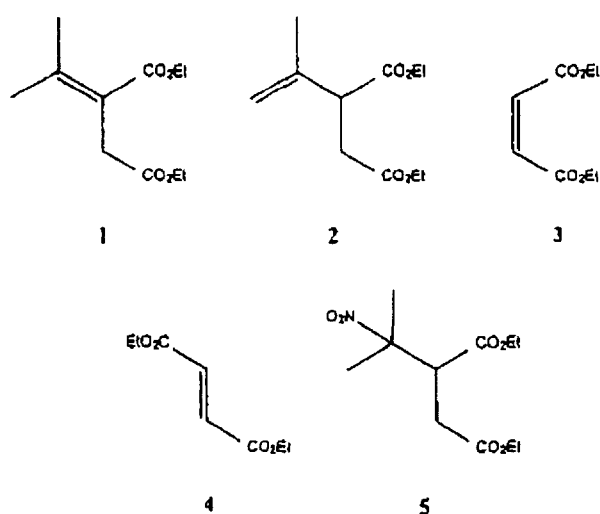
以下实施例用以说明本发明，但不限定本发明的范围。

## 实施例

分析气相色谱法在Hewlett Packard 6890 GC(具有填塞进口(Packed Inlet)的Hewlett Packard HP-5, 30m x 0.53mm x 0.88  $\mu$ m, 和/或具有Cool On-柱进口的Restek Rtx-200, 30m x 0.53mm x 0.50  $\mu$ m)上使用火焰电离检测器进行。最终产品用 $^1\text{H}$  NMR(Varian Unity 300谱仪, 300MHz)和GC/MS(具有Hewlett Packard 5973质量选择性探测器的Hewlett Packard 6890 GC)表征。

### 实施例1-3

在不同的溶剂中从马来酸二乙酯(3)合成2-异丙叉基-琥珀酸二乙酯(1)和2-异丙烯基-琥珀酸二乙酯(2)的混合物



将碳酸钾(Aldrich, 粉末, -325目, 非脱水的, 98+%; 49.5mmol)、有机溶剂(15.0ml)、马来酸二乙酯(45.0mmol)和2-硝基丙烷(47.3mmol)的混合物在7分钟中迅速加热到回流温度,并在回流下搅拌直到根据GC-分析反应完全。所有反应以很高的产率给出两种异构产品1和2的混合物,不含有来源于马来酸二乙酯(3)、富马酸二乙酯(4)(起始马来酸二乙酯的异构化产物,其在反应过程中形成)或者2-(1-甲基-1-硝基-乙基)-琥珀酸二乙酯(5)(在反应期间形成的中间产品)的杂质。使用的溶剂、溶剂的沸点、反应时间、产物1和2的相对量和这些产物的结合产率记录于以下表1中(产物的相对量和产率借助于GC确定;为了确定产率,使用了内标技术)。

表1

实施例	溶剂	溶剂沸点 ℃	反应时 间, h	比例 1/2	结合产率 (1+2), %
1	N, N-二甲基甲酰胺	153	1	92/8	98
2	二甘醇二甲醚	162	3	89/11	94
3	邻二甲苯	143-145	20	88/12	96

#### 实施例4

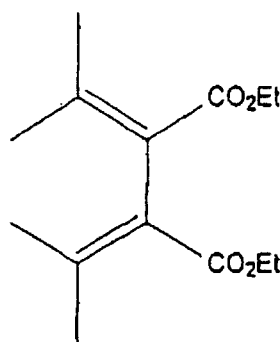
从富马酸二乙酯(4)合成2-异丙叉基-琥珀酸二乙酯(1)和2-异丙烯基-琥珀酸二乙酯(2)的混合物



将碳酸钾(Aldrich, 粉末, -325目, 非脱水的, 98+%; 49.5mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(15.0ml)、富马酸二乙酯(45.0mmol)和2-硝基丙烷(47.3mmol)的混合物迅速加热到回流温度, 并在回流下搅拌0.5h, 给出两种异构产物1和2的89/11-混合物, 结合产率为92%, 没有来源于马来酸二乙酯(3)、富马酸二乙酯(4)或者2-(1-甲基-1-硝基-乙基)-琥珀酸二乙酯(5)的杂质(产物的相对量和产率借助于GC确定; 为了确定产率, 使用了内标技术)。

#### 实施例5

通过单罐途径从马来酸二乙酯(3)合成2,3-二异丙叉基-琥珀酸二乙酯(6)



6

将碳酸钾(Aldrich, 粉末, -325目, 非脱水的, 98+%; 240mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(133ml)、马来酸二乙酯(400mmol)和2-硝基丙烷(408mmol)在室温下置于配备有机械搅拌器、回流冷凝器和热电偶的1L圆底4-颈烧瓶中。将反应混合物在10分钟中迅速加热到回流, 并在回流下搅拌50分钟。在从150℃(混合物在50分钟的回流结束时的温度)冷却到75℃之后, 将反应混合物用甲苯(130ml)处理8分钟。在60分钟期间缓慢地蒸馏出甲苯-水混合物(125毫升), 同时将反应混合物的温度逐渐从75℃提高回到150℃。在冷却到30℃之后, 将混合物用迅速地一次加入的丙酮(432mmol)处理, 然后用使用粉末加入漏斗在15分钟期间加入的乙醇钾(460mmol)处理。将漏斗用N,N-二甲基甲酰胺(5x10ml)漂洗, 以将所有乙醇钾转移到反应烧瓶中。然后将反应混合物加热到60℃并搅拌30分钟。然后用迅速地一次加入的溴乙烷(460mmol)处理该混合物, 升温到80℃, 并在80℃下搅拌60分钟。在冷却到60℃之后,

将反应混合物随后用丙酮(32.0mmol)和乙醇钾(100mmol)(两者均一次加入)处理,搅拌30分钟,然后加热到80℃,在该温度下用迅速地一次加入的溴乙烷(216mmol)处理,并在相同的温度下搅拌另外的60分钟。在反应完成后,将混合物冷却到10℃,用水(333ml)猝灭,然后用乙醚(133毫升)稀释。分离有机相,水相用乙醚(5x100ml)萃取。将合并的有机相用水(1x157ml、1x100ml、1x77ml)洗涤三次,在旋转蒸发器上浓缩,和在真空中蒸馏(闪蒸)给出94.4克产物(93%产率)。

### 实施例6

通过单罐途径从马来酸二乙酯(3)合成2,3-二异丙叉基-琥珀酸二乙酯(6)

将碳酸钾(Aldrich,粉末,-325目,非脱水的,98+%;240mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(133ml)、马来酸二乙酯(400mmol)和2-硝基丙烷(408mmol)在室温下置于配备有机械搅拌器、回流冷凝器和热电偶的1L圆底4-颈烧瓶中。将反应混合物在8分钟中迅速加热到回流,并在回流下搅拌52分钟。在从150℃(混合物在52分钟的回流结束时的温度)冷却到110℃之后,将反应混合物用迅速地一次加入的甲苯(50ml)处理。然后在反应烧瓶上装备20毫升Dean-Stark接收器,将混合物加热直至回流温度(~140℃),在反应的第一阶段形成的水通过共沸干燥除去,在共沸干燥和随后的蒸馏期间收集了总计51ml的甲苯-水混合物。在冷却到60℃之后,将反应混合物用迅速地一次加入的丙酮(432mmol)处理,然后在10分钟期间滴加的乙醇钾(460mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(153ml)和乙醇(26.7ml)的混合物中的溶液处理,在加入完成之后在60℃搅拌30分钟。然后用迅速地一次加入的溴乙烷(460mmol)处理该混合物,从60℃加热到80℃,并在该温度下搅拌60分钟。然后将反应混合物用迅速地一次加入的乙醇钾(100mmol)处理,搅拌30分钟,然后用迅速地一次加入的溴乙烷(216mmol)处理,并在相同的80℃的温度下搅拌另外的60分钟。在反应完成后,将混合物冷却到10℃,用水(333ml)猝灭,然后用乙醚(133毫升)稀释。分离有机相,水相用乙醚(4x100毫升)萃取。将合并的有机相用水(1x157毫升、1x100毫升、1x77毫升)洗涤三次,在旋转蒸发器上浓缩,和在真空中蒸馏(闪蒸)给出92.4克产物(91%产率)。

### 对比实施例1

从马来酸二乙酯(3)合成2-异丙叉基-琥珀酸二乙酯(1)和2-异丙烯基-琥珀酸二乙酯(2)的混合物

在室温下用迅速地一次加入的DBU(3.30mmol)处理2-硝基丙烷(3.90mmol)和马来酸二乙酯(3.00mmol)在乙腈(6.0ml)中的溶液。在于该温度下搅拌0.5h之后,将反应混合物在旋转蒸发器上于70-80℃蒸发,然后分析。制备了结合产率为81%的两种异构产物1和2的92/8-混合物,其中伴有来源于马来酸二乙酯(3)、富马酸二乙酯(4)和2-(1-甲基-1-硝基-乙基)-琥珀酸二乙酯(5)的杂质;产物1/2/3/4/5的比率为89.1/7.6/2.5/0/0.8(产物的相对量和产率通过GC确定;为了确定产率,使用了内标技术)。

#### 对比实施例2

从马来酸二乙酯(3)合成2-异丙叉基-琥珀酸二乙酯(1)和2-异丙烯基-琥珀酸二乙酯(2)的混合物

在室温下用迅速地一次加入的DBU(5.00mmol)处理2-硝基丙烷(5.00mmol)和马来酸二乙酯(5.00mmol)在乙腈(20ml)中的溶液。在搅拌4.5h之后,将反应混合物用另外的2-硝基丙烷(0.502mmol)和DBU(0.502mmol)处理,在室温下搅拌过夜,然后分析。反应时间和产物1、2、3、4和5的相对量记录在以下表2中。在反应结束时,制备了结合产率为85%的两种异构产物1和2的95/5-混合物,其中伴有来源于马来酸二乙酯(3)、富马酸二乙酯(4)和2-(1-甲基-1-硝基-乙基)-琥珀酸二乙酯(5)杂质(产物的相对量和产率通过GC确定;为了确定产率,使用了内标技术)。

表2

反应时间, h	比例1/2/3/4/5	1的产率, %	2的产率, %
10min	5.8/0.2/41.5/0.2/52.3	-	-
3	65.1/1.4/9.4/0.8/23.3	41	1
6	78.3/2.4/5.8/0.6/12.9	59	2
整夜	91.4/4.8/1.2/0.2/2.4	81	4