[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 49/603 (2006.01)
C07C 45/34 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02827420.2

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1267396C

[22] 申请日 2002.1.23 [21] 申请号 02827420.2
[86] 国际申请 PCT/EP2002/000621 2002.1.23
[87] 国际公布 WO2003/062184 英 2003.7.31
[85] 进入国家阶段日期 2004.7.21
[71] 专利权人 德古萨股份公司
地址 德国杜塞尔多夫市
[72] 发明人 拉尔夫·马森 福尔克尔·黑夫纳
斯特芬·克里尔 于尔根·比尔茨
格奥尔格·马尔科夫兹
克劳斯·胡特马赫尔
审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 2 页

[54] 发明名称

3,5,5－三甲基－环己－2－烯－1,4－二酮的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及通过在氧化剂和催化剂系统存在下氧化3，5，5－三甲基环己－3－烯－1－酮来制备3，5，5－三甲基环己－2－烯－1，4－二酮的改进方法，所述催化剂系统包含过渡金属络合物催化剂、辅助碱、可能的水，以及催化活性共添加剂，其特征在于采用羧酸酰胺作为溶剂。

1、通过在作为氧化剂的氧或含氧气体混合物和催化剂系统存在下氧化3,5,5-三甲基-环己-3-烯-1-酮来制备3,5,5-三甲基环己-2-烯-1,4-二酮的方法，所述催化剂系统包含作为催化剂的萨伦锰、辅助碱、可能的水以及选自下组的催化活性共添加剂：

1) pKa 为 2-7 的有机酸，或者相应的醛；

2) C_1-C_4 脂族醇或苯酚；

3) 能够形成烯醇结构的化合物；以及

4) 硫酸锂；

其中采用羧酸酰胺作为溶剂，并且提供的氧的量为至少每克3,5,5-三甲基-环己-3-烯-1-酮每小时 0.5 升氧。

2、根据权利要求 1 的方法，其中该羧酸酰胺是二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺或它们的混合物。

3、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中该羧酸酰胺是二甲基甲酰胺。

4、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中提供的氧的量为至少每克3,5,5-三甲基-环己-3-烯-1-酮每小时 0.8 升氧。

5、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中基于β-IP，加入的催化剂的量为 0.001-3 重量%。

6、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中使用三乙胺作为该辅助碱。

7、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中使用乙酰丙酮作为该共添加剂。

8、根据权利要求 7 的方法，其中基于该催化剂，加入的乙酰丙酮的摩尔比为 1:1 至 100:1。

9、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中基于总的反应混合物，加入的水的量为 0.05 重量%至 30 重量%。

10、根据权利要求 1 的方法，其中采用二甲基甲酰胺作为溶剂，并且采用萨伦锰、三乙胺、水和乙酰丙酮的混合物作为该催化剂系统。

11、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中该氧化剂是氧。

12、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中该氧化剂是空气或用氮稀释的氧。

13、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中该氧化反应在常压或加压下进行。

3,5,5-三甲基-环己-2-烯-1,4-二酮的制备方法

技术领域

本发明涉及通过氧化 3,5,5-三甲基-环己-3-烯-1-酮(β-异佛尔酮)来制备 3,5,5-三甲基-环己-2-烯-1,4-二酮(酮异佛尔酮)的改进方法。

背景技术

酮异佛尔酮(KIP)是合成三甲基氢醌或三甲基氢醌酯中的重要中间产物，而三甲基氢醌或三甲基氢醌酯又是维生素 E 合成中的中间产物。另外，KIP 是制备许多类胡萝卜素，举例来说如虾青素、玉米黄质和角黄素的中间产物。

已知通过氧化α-异佛尔酮或β-异佛尔酮(β-IP)来生产 KIP。

根据 Hosokawa 等(Chem. Lett., 1983, 1081-1082)，在 10 摩尔%乙酸钯和辅助碱的存在下，通过过氧化氢叔丁基实现将α-异佛尔酮氧化成 KIP，最大收率为 55%。除了高的催化剂量和可以实现的低收率以外，特别是使用昂贵的氧化剂过氧化氢叔丁基使得该方法对于工业反应而言不具吸引力。

WO 96/154094 的反应存在同样的问题，其中使用 Ib、Vb、VIb 或 VIII 副族金属，特别是氧化钒(V)和氯化铁(III)作为用过氧化氢叔丁基氧化的催化剂。

此处，通过氧或含氧气体混合物的氧化经济得多。DE 25 26 851 公开了可能在添加铜(II)盐或三氧化钼的情况下，在例如磷钼酸或硅钼酸的催化下氧化α-异佛尔酮的相应方法。但是，为了实现完全转化，需要 96 小时的非常长的反应时间和 100℃的高温。在这些条件下可以实现的收率仅为 45%。

Freer 等(Chem. Lett., 1984, 2031-2032)以及在 EP 0 425 976 中描述

了使用磷钼酸作为催化剂的类似的结果。

根据 JP Sho 61-191645/1986，通过除催化量的磷钼酸或硅钼酸以外还采用有机胺或碱金属盐作为添加剂，该方法的选择性可以增加到96%。但是，以这种方式可以实现的最大转化仅为 59%，因此需要处理(work up)产物溶液，这是昂贵且从经济方面来说不太期望。

根据 JP Hei 10-182543/1998，当采用包含铂金属盐和杂多酸或其盐的催化剂系统时，也实现相似的结果。但是，铂金属盐的高价格额外地使该方法没有收益性。

根据 DE 24 59 148，可以采用许多过渡金属的乙酰丙酮化物，优选是钒乙酰丙酮化物作为通过分子氧氧化 α-异佛尔酮的催化剂。但是，同样需要 40 小时以上的长反应时间和 100℃至 130℃的高温，并且仅得到 20%至 40%的不令人满意的收率。

总的来说，因为所描述的方法的反应收率低，所以还不知道将α-异佛尔酮直接氧化成 KIP 的经济的方法。可以通过已知方法获得的β-IP 的氧化能够更有效地进行。此处，这种氧化的最经济的变体也是使用氧或含氧气体作为氧化剂的程序。

因此，根据 DE 24 57 157，通过由乙酸钠介导的在先异构化，由过渡金属乙酰丙酮化物催化的 α-异佛尔酮到 β-IP 的氧化反应的收率可以增加到 56%，同时只需要 25℃-75℃的略低温度和>26 小时的较短反应时间。然而，这些结果仍不令人满意。

根据 DE 25 15 304，通过除过渡金属乙酰丙酮化物以外还加入吡啶或吡啶衍生物，将实现显著的改善，结果反应时间缩短到 2 小时至 3.5 小时，并且以 70%至 80%的收率获得 KIP，在一个实施例中甚至达到 91%。此处，证明需要大量碱(基于 β-IP，达 250 摩尔%)和催化剂(基于 β-IP，达 10%重量)是一个缺点。

根据 DE 38 42 547，如果在吡啶存在下使用特定的铜乙酰丙酮化物，可以显著降低所采用的上述碱和催化剂的量而获得类似的 KIP

收率。

还描述了在作为溶剂的丙酮中加入三乙胺(DE 26 57 386)或杂环氮碱，如吡啶(JP Hei 11-49717/1999)的情况下由活性碳催化的 β-IP 到 KIP 的氧化。但是，溶剂丙酮的闪点为-17℃，100℃的反应温度远超过这一温度，出于安全原因这对于工业实现是不可接受的。

就所采用的催化剂的量和反应条件(低温、短的反应时间)，以及在高转化(高选择性)下可以实现的收率而言，β-IP 到 KIP 的氧化的改善由使用过渡金属与多齿配体的络合物作为反应的催化剂来产生。

除了用三乙胺作为碱并且用水作为添加剂以外，EP-B 0 311 408 采用四苯基卟啉锰作为催化剂。此处，使用乙二醇二甲醚和二氯甲烷的溶剂混合物获得 98%的最优粗收率。从经济和安全方面来说，使用溶剂混合物对于工业实现是不适当的。

在相同作者后来发表的文章(Ito 等, Synthesis 1997, 2, 153-155)中，报道了在最优条件下采用乙二醇二甲醚时最大选择性仅为 93%。因为-6℃的低闪点和相关的爆炸危险，使用乙二醇二甲醚作为溶剂对于工业实现是不期望的。此外，使用合成非常昂贵且必须在单独的两阶段方法中以低收率制备的卟啉催化剂看来是一个缺点。如果使用萨伦(salen)锰(III)氯化物作为催化剂，在所述的条件下只能获得 81%的收率。

根据 JP Sho 64-90150/1989 和 JP Hei 01-175955/1989，在最优的选择条件下，使用萨伦锰(III)化合物和衍生物可以实现刚刚超过 90%的 KIP 收率。此处也使用乙二醇二甲醚作为溶剂，因而也涉及已经描述的缺点。

DE 26 10 254 公开了使用萨伦锰(II)或钴或相关化合物作为催化剂的 β-IP 到 KIP 的氧化。此处，在一个实施例中报道了 100%的由萨伦锰催化的反应选择性。在所述的条件下，这相当于每小时每升 0.09 千克 KIP 的空间/时间收率。在该专利申请公开后数年，相同的作者

在科学文献(M. Constantini 等, J. Mol. Catal., 1980, 7, 89-97)中却没有再提到这一结果。在该文献中报道了在最优条件下使用萨伦锰作为氧化催化剂可以实现 85%的最大 KIP 收率。根据该文献，在最优条件下可能将空间/时间收率提高至 0.16 kg KIP/(h*l)，但是这仍不令人满意。

在该文献中还提出了溶剂对反应的空间/时间收率和选择性的影响。作者的结论是，如果采用非质子溶剂，随着极性和碱性增加，反应速率的确增加，但是选择性并没有增加。确认许多醚和酮，特别是乙二醇二甲醚和丙酮是对选择性而言的最优溶剂。但是，因为只能通过非常昂贵的安全预防措施，其继而意味着很大的经济费用，才能避免反应混合物的爆炸危险，所以考虑安全方面不考虑使用闪点为-17℃的丙酮或闪点为-6℃的乙二醇二甲醚作为在所述的温度范围内的工业氧化方法的溶剂。另外，在碱和氧存在下使用醚作为溶剂通常导致形成高爆炸性过氧化物的危险，这涉及进一步的安全危险。

US 5,874,632 第一次详细描述了反应混合物中离析物浓度和可以实现的选择性之间的关系。发现在作为碱的三乙胺和作为反应加速剂的水存在下，在乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)中由萨伦锰催化的反应中，只有在最大 10 重量%的低 β-IP 浓度下才能实现 91%的良好选择性。在更高浓度下，选择性发生显著降低。此处，公开了作为解决使用醚和酮，特别是二甘醇二甲醚作为溶剂的问题的解决方案，添加来自具有 2-7 的 pKa 值的有机酸类或相应的醛的催化活性物质、各种可烯醇化的化合物或硫酸锂，特别是添加乙酰丙酮。通过这种措施，可以实现非常高的离析物浓度，而不必接受选择性的显著降低。以这种方式可以实现达 0.34 kg KIP/(h*l)的空间/时间收率。

对于催化方法的收益性，特别是使用均相催化剂，除了空间/时间收率(每升反应体积每小时产物的千克数)和所需的催化剂量以外，添加剂和溶剂的选择至关重要。当重复已知方法时，发现通过使用优

选的溶剂和所述的添加剂，在反应基质中形成大量副产物，这在循环期间具有降低催化剂输出的作用，因此如果该方法循环操作，则降低期望产物 KIP 的选择性。溶剂和添加剂的大量消耗与此相关，同时需要通过适当的工艺技术操作除去所形成的副产物，这需要大量的装置费用。

在上述方法中，在现有技术中已知的萨伦锰和金属卟啉及酞菁催化剂组合物存在下的 β-IP 与氧的反应显示最好的选择性和空间/时间收率。以可以实现的高空间/时间收率、相对简单的催化剂为基础，所述催化剂制备便宜并且当以少量加入时就已经导致高选择性的完全转化，以及以优选溶剂二甘醇二甲醚 53℃的相对高的闪点为基础，根据 US 5,874,632 的方法似乎最适于工业实现。但是，该方法有一些缺点，这将在下面解释。

当该方法作为具有蒸馏处理和从产物中除去溶剂二甘醇二甲醚的循环方法操作时，发现使用二甘醇二甲醚作为溶剂的确可能具有非常好的收率和>90%的选择性，但是溶剂、碱和添加剂的分解导致羧酸形成，在溶剂循环期间羧酸再次循环到反应器中，或者必须花大量费用将其除去。此处特别要提到甲酸和乙酸，以及甲氧基乙酸和 2-甲氧基乙氧基乙酸。这些副产物在循环溶剂中被浓缩并且导致氧化反应选择性的持续降低。

对于工业程序而言另一个重要的缺点是预先混合在溶剂中的催化剂组分的不稳定性。因为通常要避免以固体直接计量加入催化剂，所以理想地在反应前首先将催化剂与催化剂碱和催化活性共添加剂在溶剂中一起引入反应容器中，并且使该溶液连续地与 β-IP 接触并将其加入反应部分中。如果使用对于选择性而言最优的乙二醇醚，发现随着预混合物使用期限增加，催化剂溶液显著老化，这在其自身表现为连续方法中反应选择性剧烈降低。

另一个迄今为止还没有满意解决的问题是氧化期间的副产物形

成，特别是羟基异佛尔酮，取决于反应程序，羟基异佛尔酮在常规制备方法中以 5%-20%的量形成。在最优条件下，如果在 NEt_3/水/二甘醇二甲醚系统中使用萨伦锰作为催化剂，可以获得 5%的最小羟基异佛尔酮形成(基于采用的 β-IP)。在这个数量级上的副产物形成从经济方面来说是不期望的。

另外，使用醚作为氧化反应的溶剂涉及形成已经描述的高爆炸性过氧化物的危险。此外，二甘醇二甲醚是非常昂贵的溶剂，它对于该方法的准备成本具有不利影响，因此从经济方面来说使用二甘醇二甲醚作为所研究的反应的溶剂是不太期望的。

总之，对于工业反应而言还没有发现令人满意的全面概念，它需要同时考虑以下标准：

a) 使用有利的容易得到的溶剂，

b) 使用在反应条件下惰性的稳定溶剂，

c) 只使用一种均质溶剂，以避免在处理期间昂贵的物质分离，

d) 使用在反应条件下不趋于形成爆炸性过氧化物的溶剂，

e) 使用稳定反应基质(任何添加剂和催化剂的溶液)的适当溶剂，因此形成在相对长时间内贮存稳定的溶液。

发明内容

因此，本发明的目的是基于现有技术发现适当的稳定反应系统，特别是溶剂，它避免针对已知方法描述的在某些情况中重要的缺点，同时保留或增加良好的选择性和反应收率，特别是在萨伦锰/辅助碱/任选的水/共添加剂催化剂系统中。

本发明提供通过在氧化剂和催化剂系统存在下氧化 3,5,5-三甲基-环己-3-烯-1-酮(β-异佛尔酮，β-IP)来制备 3,5,5-三甲基环己-2-烯-1,4-二酮(酮异佛尔酮，KIP)的改进方法，所述催化剂系统包含过渡金属络合物催化剂、辅助碱、可能的水，以及选自下组的催化活性共添加

剂：

1. pKa 为 2-7 的有机酸，或者相应的醛；

2. 具有 1-4 个碳原子的脂族醇或苯酚；

3. 能够形成烯醇结构的化合物；以及

4. 硫酸锂；

其特征在于采用羧酸酰胺作为溶剂。

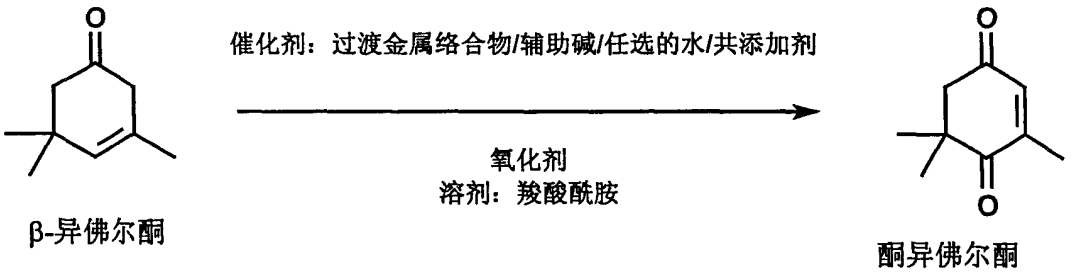
附图说明

图 1 是显示作为 β-IP 浓度的函数的 KIP 收率的图。

图 2 是显示作为所供给的氧的函数的 KIP 收率的图。

具体实施方式

以下方程式清楚地阐述了该反应：



β-异佛尔酮　　酮异佛尔酮

已经证明弱有机酸或二齿络合物在反应动力学方面是特别有利的共添加剂。特别优选的共添加剂是乙酸、丁酸、水杨酸、草酸、马来酸、柠檬酸和其它脂族或芳族一、二或三羧酸。氨基酸，如甘氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸或天冬氨酸也是适宜的。

还已经发现脂族醇，如甲醇、乙醇、丁醇、异丁醇和叔丁醇，或苯酚可以用作该共添加剂。能够形成烯醇结构的共添加剂，例如乙酰乙酸乙酯、苯基丙酮，特别是乙酰丙酮，是特别有利的。乙酰丙酮特别优选地用作该共添加剂，因为它另外允许实现比用其它适当的共添加剂更高的反应选择性。

使用乙酰丙酮已经表明可以使用基于混合物总量的更高 β-IP 浓

度，因此可以实现更高的空间/时间收率，而不发生选择性的严重降低。

基于催化剂，可以采用 1:1 至 100:1，优选 4:1 至 40:1 的共添加剂与催化剂的摩尔比。

羧酸酰胺作为所研究的氧化反应的溶剂的突出性质迄今在任何出版物中还没有被认识和发现。反而，在与本发明相关的所有公开报道中已经优选地提及并采用醚和酮作为最优的溶剂，导致上述缺点。

在本发明的方法中，适当的羧酸酰胺是二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺或它们的混合物。二甲基甲酰胺是特别优选的羧酸酰胺。可以使用的适当羧酸酰胺的量对于实施本发明的方法并不关键，但是基于反应混合物的总量，优选使用 50 重量%至 95 重量%，优选 65 重量%至 85 重量%的量的羧酸酰胺。

已经发现在羧酸酰胺的氧化中可以实现的 KIP 选择性对于较低的氧供给意外地有灵敏的反应。在借助细孔玻璃料非常有效地引入气体的试验性气泡柱(pilot bubble column)中，仅从每克 β-IP 每小时 0.5 升氧(所用试验性装置的特定值)的相对高的氧计量引入开始，这类溶剂的巨大潜力才变得明显。在该值以下，选择性发生显著降低。在常规采用的溶剂，如二甘醇二甲醚的情况中，不会观察到这种程度的影响。

为了实现最优的收率，在羧酸酰胺中的氧气供给甚至必须增加到至少每克 β-IP 每小时约 0.8 升氧。因此，不考虑或不知道这些情况不可避免地导致在羧酸酰胺中反应程序的不良结果，已经从其不正确地假定与描述为优先考虑的醚和酮相比，羧酸酰胺作为所研究的反应的溶剂具有推测的较低适应性。

事实是，在羧酸酰胺中进行氧化不仅允许以高选择性和收率制备 KIP 同时减少副产物形成，而且在羧酸酰胺中催化剂系统对于羧酸的存在比在醚的情况中反应敏感性显著更低，所述羧酸是当循环操作方

法时，不可避免地获得的。

该催化剂系统在羧酸酰胺中比在醚中还具有明显更好的稳定性，这允许在连续操作的方法中预混合反应基质，而在一段时间内不发生反应选择性降低。

羧酸酰胺的另一重大优点是，在不严重损失选择性的情况下可以实现的所描述的催化活性共添加剂对离析物浓度的影响比例如在二甘醇二甲醚中明显更加显著，这就反应的空间/时间收率而言导致经济利益。因此，即使在 40 重量%的 β-IP 浓度下，仍观察到 85%以上的选择性，该值在二甘醇二甲醚中只有在离析物浓度达最大 20 重量%时才能实现。

同时，由于羧酸酰胺溶剂的弱碱性质，基于所采用的 β-IP，辅助碱的用量可以降低到 10 摩尔%，而不严重降低所能实现的反应选择性。

此外，使用羧酸酰胺，特别是廉价的二甲基甲酰胺作为溶剂，比使用非常昂贵的乙二醇醚，如二甘醇二甲醚和乙二醇二甲醚具有巨大的经济利益，迄今为止已经认为这些溶剂是实现高选择性的优选溶剂。

为了进行反应，使 β-IP 连续或不连续地与反应基质接触，反应基质包含催化剂和辅助碱，以及催化活性共添加剂和任选的水，并且其溶解或悬浮在作为溶剂的羧酸酰胺中，在常压或加压下与氧或含氧气体混合物反应。

所使用的催化剂是现有技术中提及的含过渡金属的络合物催化剂，如萨伦锰、四苯基卟啉锰和酞菁锰，萨伦锰是优选的。基于 β-IP，该催化剂通常以 0.001-3 重量%，优选 0.05-1 重量%的量加入。

根据现有技术已知的有机和无机碱可以用作该辅助碱，例如烷基胺、二或三烷基胺、芳族和脂族杂环碱、氢氧化钠或钾溶液或醇化物，或季铵氢氧化物，优选三烷基胺，特别是三乙胺。这些碱可以以常规

量采用，例如，基于β-IP，5-60摩尔%，特别优选10-35摩尔%的量。

在本发明的方法中，采用羧酸酰胺，例如二甲基甲酰胺(DMF)、二乙基甲酰胺(DEFA)，以及相应的乙酰胺，如二甲基乙酰胺或二乙基乙酰胺作为溶剂。在特别优选的实施方案中，反应在二甲基甲酰胺中进行。反应混合物中羧酸酰胺的含量通常为50重量%至95重量%，更优选采用65重量%至85重量%的量。

总反应混合物中的含水量可以在0-30重量%之间变化。在不添加水的情况下，实现了非常高的选择性，但却具有不经济的反应时间。因此，优选采用水作为反应促进剂，特别是基于反应混合物的总重量，在0.05重量%至30重量%之间，优选在0.5-20重量%之间，特别优选在0.5重量%至5重量%之间。

本发明中可以采用的氧化剂是氧或含氧气体混合物，例如空气或通过添加惰性气体，举例来说如氮，而稀释的氧。

反应可以在常压或加压下进行。举例来说，反应可以在1-12巴的压力下进行，这取决于所用氧化剂中氧的体积含量。

反应温度可以在-30℃至80℃之间，优选在10℃至45℃之间。

本发明的方法实施简单并且以良好收率和高纯度给出反应产物。可以通过使用常用方法，特别是真空蒸馏从产物混合物中分离反应产物。

使用30米长，0.32毫米内径和1微米膜厚的J & W DB-5毛细管柱，在HP 5890或HP 6890气相色谱中测定收率。使用二乙基乙酰胺作为内标。将通过蒸馏纯化的KIP用作对照品。

HPLC测量在包括Biotronik BT 3035 UV检测器、Jasco 880 PU泵和Spectra Physics Chrom Jet积分仪的系统上进行。所用的柱子是RP 18，5μ，250×4 mm内径。将上述KIP对照品用作外标。

以下实施例用来更详细地阐述本发明。

实施例 1-12

首先将表 1 中指定的 58.0 克溶剂、1.2 克水、0.16 克乙酰丙酮、2.53 克三乙胺和可以从表 1 中看到的量的萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟(变体 A)或 16 小时(变体 B)。然后加入 15.4 克 β-IP，并将反应混合物短暂地搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用氧通气(12 l/h) 2.5 小时，然后用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 1 中。

比较例 A-F

首先将 58.0 克二甘醇二甲醚、1.2 克水、0.16 克乙酰丙酮、2.53 克三乙胺和可以从表 1 中看到的量的萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟(变体 A)或 16 小时(变体 B)。然后加入 15.4 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用氧通气(12 l/h) 2.5 小时，然后用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 1 中。

表 1

实施例/比较例	溶剂	变体	催化剂的量 [基于β-IP 的重量%]	KIP 收率 [%]
1	DMF	A	0.2	91.4
2	DMF	B	0.2	89.7
3	DEFA	A	0.2	90.5
4	DEFA	B	0.2	89.6
A	二甘醇二甲醚	A	0.2	90.3
B	二甘醇二甲醚	B	0.2	85.3
5	DMF	A	0.3	92.2
6	DMF	B	0.3	91.9
7	DEFA	A	0.3	92.0
8	DEFA	B	0.3	90.3
C	二甘醇二甲醚	A	0.3	90.1
D	二甘醇二甲醚	B	0.3	87.0
9	DMF	A	0.4	92.8
10	DMF	B	0.4	92.0
11	DEFA	A	0.4	92.1
12	DEFA	B	0.4	92.5
E	二甘醇二甲醚	A	0.4	90.5
F	二甘醇二甲醚	B	0.4	88.8

实施例 13-15

首先将 72.5 克 DMF、1.56 克水、0.21 克乙酰丙酮、3.18 克三乙胺、表 2 中指定的量的酸和 75 毫克萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟。然后加入 19.25 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用氧通气(16 l/h) 2.5 小时，然后用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 2 中。

比较例 G-I

首先将 72.5 克二甘醇二甲醚、1.56 克水、0.21 克乙酰丙酮、3.18 克三乙胺、表 2 中指定的量的酸和 75 毫克萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟。然后加入 19.25 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用氧通气(16 l/h) 2.5 小时，然后

用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 2 中。

表 2

实施例/比较例	溶剂	加入的酸 [mg/kg 溶剂]	KIP 收率 [%]
13	DMF	甲酸: 2059	91.7
14	DMF	乙酸: 2011	88.5
15	DMF	甲酸: 1031 乙酸: 1007	92.3
G	二甘醇二甲醚	甲酸: 1999	84.6
H	二甘醇二甲醚	乙酸: 1742	86.5
I	二甘醇二甲醚	甲酸: 1044 乙酸: 1028	86.0

已经再次证实用本发明的方法可以实现更高的收率。

实施例 16-22

在常压和 35℃下，在浓度可以从表 3 中读出的约 100 克 β-IP、三乙胺、水、乙酰丙酮和萨伦锰在 DMF 中的溶液中在实验室气泡柱中用氧通气(16 l/h) 2.5 小时，然后用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 3 中。

表 3

实施例	β-IP [mol/l]	三乙胺 [mol/l]	水 [mol/l]	乙酰丙酮 [mol/l]	萨伦锰 [mol/l]	KIP 收率 [%]
16	0.54	0.30	0.80	115	3.81	92.6
17	1.08	0.30	0.81	113	3.79	91.7
18	1.59	0.30	0.81	167	5.57	89.4
19	2.11	0.29	0.79	222	7.38	87.7
20	2.62	0.29	0.78	273	9.14	85.7
21	3.85	0.29	0.78	375	12.55	70.0
22	5.61	0.28	0.75	571	19.10	64.7

比较实施例 16-22 中的 KIP 收率与美国专利第 5,874,632 号表 3 的 KIP 收率。结果如图 1 所示。

在图 1 中，可以清楚地看出，与现有技术相比，在相同的 β-IP 浓度下，本发明的 KIP 收率明显改善，即增加。

实施例 23-26

首先将 58.0 克二甲基甲酰胺、1.2 克水、0.16 克乙酰丙酮、2.53 克三乙胺和 45 毫克萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟。然后加入 15.4 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用可以从表 4 中看到的计量加入的量的氧通气 2.5 小时，然后用外标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 4 中。

比较例 J-M

首先将 58.0 克二甘醇二甲醚、1.2 克水、0.16 克乙酰丙酮、2.53 克三乙胺和 45 毫克萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟。然后加入 15.4 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用可以从表 4 中看到的计量加入的量的氧通气 2.5 小时，然后用外标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 4 中。

表 4

实施例/比较例	溶剂	计量加入的氧		KIP 收率
		[l/h]	[l/h*g β-IP]	[%]
23	DMF	6	0.40	75.8
24	DMF	8	0.53	87.4
25	DMF	10	0.66	89.2
26	DMF	12	0.80	90.2
J	二甘醇二甲醚	6	0.40	86.8
K	二甘醇二甲醚	8	0.53	87.9
L	二甘醇二甲醚	10	0.66	89.0
M	二甘醇二甲醚	12	0.80	88.9

实施例 23-26 阐述了氧供给对在 DMF 溶剂中可以实现的酮异佛尔酮的选择性的巨大影响。比较例 J-M 表明在根据现有技术特别优先考虑的溶剂二甘醇二甲醚中只观察到很小程度的这种影响。因此，不

知道在 DMF 中反应选择性对不充分的氧供给的敏感性不可避免地导致不良结果(实施例 23-24)，从其假定，与现有技术中描述为优选的醚和酮相比，羧酸酰胺作为所研究的反应的溶剂具有更低的适应性。

另一方面，如果确保足够高的氧供给(实施例 25-26)，本发明中描述的羧酸酰胺作为所研究的反应的溶剂的意外的高潜力变得清楚。参见图 2。

实施例 27-30

首先将 72.5 克二甲基甲酰胺、1.5 克水、0.22 克乙酰丙酮、可以从表 5 中看到的量的三乙胺和 75 毫克萨伦锰放入玻璃烧杯中并搅拌 15 分钟。然后加入 19.3 克 β-IP，并将反应混合物短暂搅拌并转移入气泡柱中。在常压和 35℃下，用氧通气(16 l/h) 3 小时，然后用内标法通过气相色谱测定 KIP 的收率。结果列于表 5 中。

比较例 N

在该比较例中，使用二甘醇二甲醚代替 DMF 作为溶剂，溶液的相对成分与实施例 27-30 相同。用外标法通过 HPLC 测定 KIP 的收率。结果列于表 5 中。

表 5

实施例/比较例	溶剂	三乙胺浓度		KIP 收率
		[相对β-IP 的摩尔%]	[相对β-IP 的重量%]	[%]
27	DMF	5	3.6	84.5
28	DMF	10	7.3	90.1
29	DMF	15	10.9	91.1
30	DMF	20	14.6	91.2
N	二甘醇二甲醚	11.4	8.3	86.8

已经再次证实使用本发明的方法，即，使用二甲基甲酰胺作为溶剂代替二甘醇二甲醚，实现了更好的收率。参见实施例 28 与比较例 N。

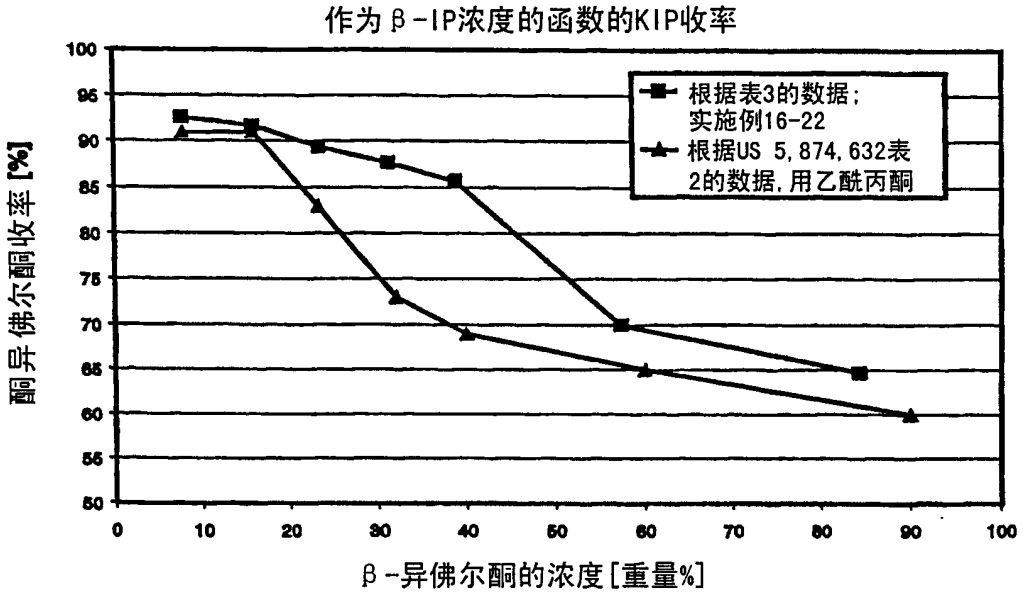

作为β-IP浓度的函数的KIP收率
酮异佛尔酮收率[%]
β-异佛尔酮的浓度[重量%]
根据表3的数据；实施例16-22
根据US 5,874,632表2的数据，用乙酰丙酮
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图1

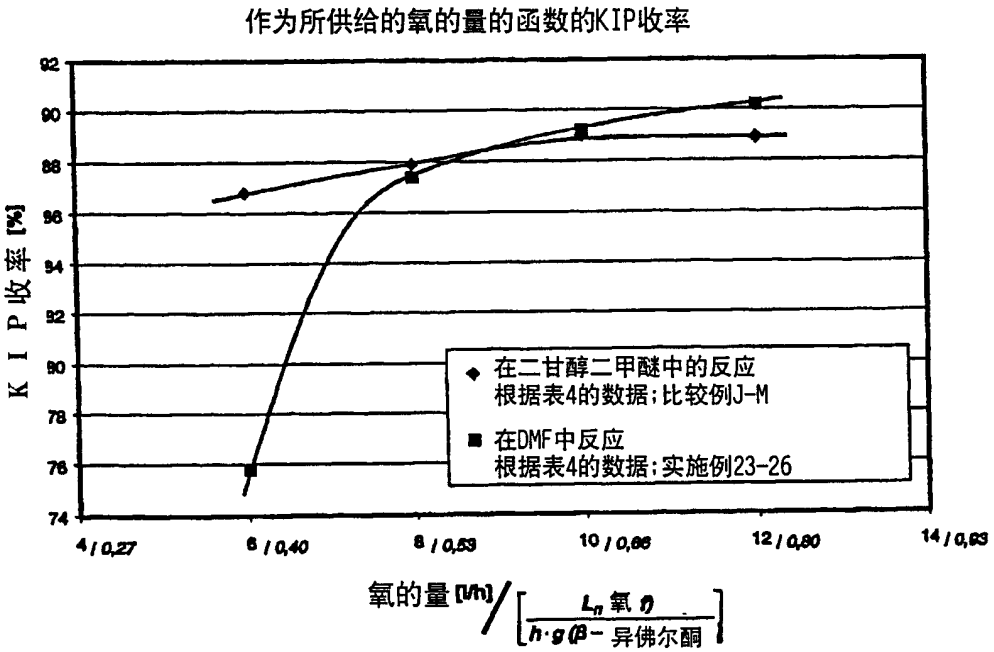

作为所供给的氧的量的函数的KIP收率
K I P 收率 [%]
92
90
88
86
84
82
80
78
76
74
4 / 0,27
6 / 0,40
8 / 0,53
10 / 0,66
12 / 0,80
14 / 0,93
在二甘醇二甲醚中的反应
根据表4的数据；比较例J-M
在DMF中反应
根据表4的数据；实施例23-26
氧的量 [l/h] / [Ln 氧 l / h·g(β- 异佛尔酮]

图2