



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104350036 B

(45)授权公告日 2017.05.17

(21)申请号 201380029603.8

托马斯·内切尔

(22)申请日 2013.06.05

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104350036 A

代理人 肖善强

(43)申请公布日 2015.02.11

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

12170781.4 2012.06.05 EP

C07C 67/29(2006.01)

C07C 69/14(2006.01)

C07C 69/02(2006.01)

C07C 69/52(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.12.04

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/061605 2013.06.05

Bassam El Ali et al..Formic acid-
palladium acetate-1,4-bis

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/182607 EN 2013.12.12

(diphenylphosphino)butane: an effective
catalytic system for regioselective

(73)专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
司

地址 荷兰海尔伦

hydrocarboxylation of simple and

functionalized olefins.《Journal of

Molecular Catalysis》.1992,第77卷第7-13页.

审查员 范鑫鑫

(72)发明人 沃纳尔·邦拉蒂 简·斯彻特兹

贝蒂娜·乌斯腾伯格

权利要求书1页 说明书7页

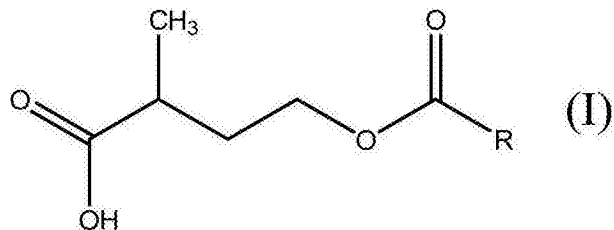
(54)发明名称

4-烷酰氧基-2-甲基丁酸的生产方法

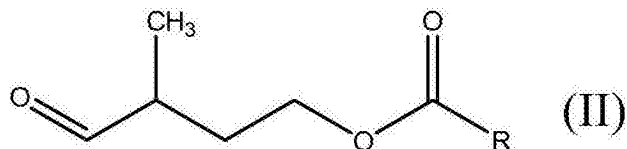
(57)摘要

本发明涉及经改进的生产4-烷酰氧基-2-甲基丁酸的方法,以及这种化合物在有机合成中的用途,尤其是在形成中间体(构建组件)的过程中的用途,其中所述中间体用于合成包含异戊二烯单元的有机化合物,例如 β -胡萝卜素或其它类胡萝卜素(例如角黄素、玉米黄素或虾青素)或者维生素E或维生素A以及其它结构相似的化合物。

1. 一种生产式 (I) 化合物的方法，



其中使用含氧气体氧化式 (II) 化合物，



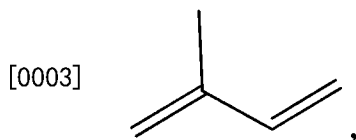
其特征在于使用至少一种过渡金属盐作为催化剂，其中所述过渡金属盐选自 $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 ，式 (I) 中 R 表示 C_1 — C_{15} 烷基部分或 C_2 — C_{18} 烯基部分，式 (II) 中的 R 与式 (I) 化合物中定义的相同，其中在酯、碳酸酯、羧酸、醇、DMSO、DMF、丙酮、二氯乙烷、二氯甲烷和/或氯仿中实施所述方法，且其中 1 摩尔式 (II) 化合物使用量为 0.0005—0.1 摩尔当量的所述过渡金属盐催化剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中式 (I) 和式 (II) 中的 R 是线性的烷基部分。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法，其中所述含氧气体是氧气或空气。
4. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法，其中在压力下或在环境压力下实施所述方法。
5. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法，其中在 -10°C — 150°C 的温度下实施所述方法。

4-烷酰氧基-2-甲基丁酸的生产方法

[0001] 本发明涉及经改进的生产4-烷氧基-2-甲基丁酸的方法,以及这种化合物在有机合成中的用途,尤其是在形成中间体(构建组件(building block))的过程中的用途,其中所述中间体用于合成包含异戊二烯(isoprene (=isoterpene))单元的有机化合物,例如β-胡萝卜素或其它类胡萝卜素(例如角黄素、玉米黄素或虾青素)或者维生素E或维生素A以及其它结构相似的化合物。

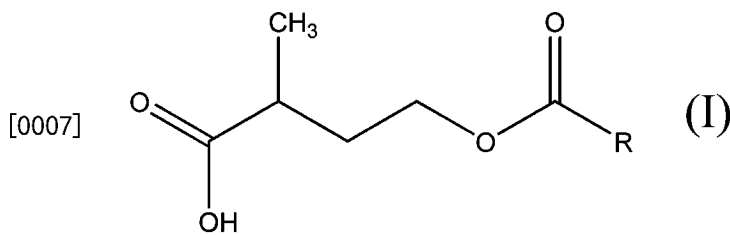
[0002] 异戊二烯具有如下的化学结构



[0004] 它是被称为类异戊二烯的一组化合物的重要化学单元。如上所述的类胡萝卜素和维生素E即为这样的类异戊二烯。

[0005] 由于这些化合物的重要性以及其合成复杂性,始终存在对经改进的它们的生产方法的需求。

[0006] 4-烷酰氧基-2-甲基丁酸(4-alkanoyloxy-2-methylbutanoic acid)是式(I)化合物



[0008] 其中R表示C₁-C₁₅烷基部分或C₂-C₁₈烯基部分,它是这种有机合成(用于生产类异戊二烯)中的重要化合物(构建组件、起始化合物)。

[0009] 当R是C₁-C₁₅烷基部分时,那么优选烷基部分是线性的。特别优选烷基部分是甲基、乙基和十五烷基。

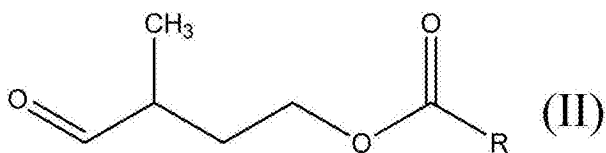
[0010] 当R是C₂-C₁₈烯基部分时,存在一个或更多个C-C双键。优选烯基部分是直链的。

[0011] 式(I)化合物在现有技术即Ali和Alper, J. Mol. Catal. 77 (1992), 7-13中是已知的。

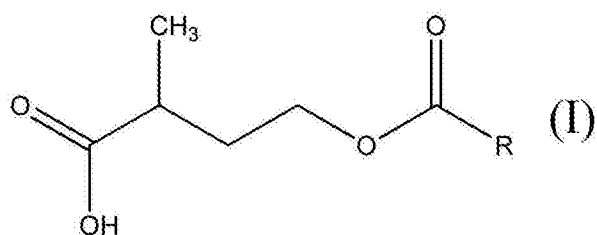
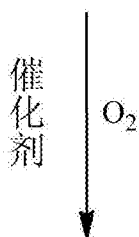
[0012] 其中还描述了获得式(I)化合物的方法。但其中公开和描述的生产方法只允许以低产率(12%)且与其它(主要)产物混合地获得式(I)化合物,以至于式(I)化合物必须被分离。

[0013] 本发明的目标是提供经改进的式(I)化合物的生产方法。

[0014] 出乎意料地发现:通过如下方法以及在氧化过程中至少一种过渡金属盐被用作催化剂时可以有极佳的产率得到式(I)化合物

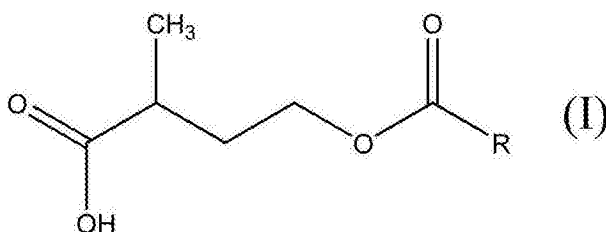


[0015]

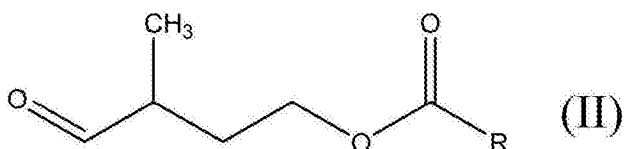
[0016] 其中R表示C₁-C₁₅烷基部分或C₂-C₁₈烯基部分。

[0017] 因此,本发明涉及生产式(I)化合物的方法,

[0018]

[0019] 式(I)中的R表示C₁-C₁₅烷基部分或C₂-C₁₈烯基部分,其中,使用含氧气体氧化式(II)化合物,

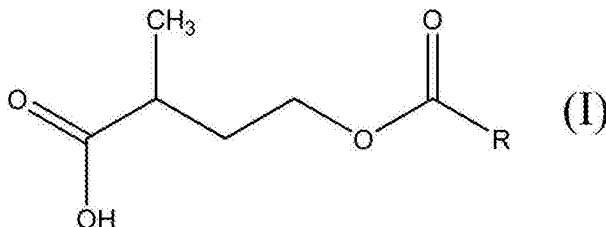
[0020]

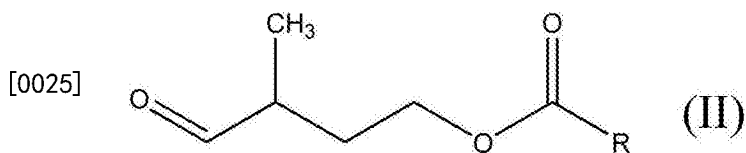


[0021] 式(II)中的R与式(I)化合物中定义的相同,其特征在于使用至少一种过渡金属盐作为催化剂。

[0022] 优选地,本发明涉及生产式(I)化合物的方法,

[0023]

[0024] 式(I)中的R表示线性C₁-C₁₅烷基部分(优选地是甲基、乙基和十五烷基),其中使用含氧气体氧化式(II)化合物,



[0026] 式(I)中的R与式(I)化合物中定义的相同,其特征在于使用至少一种过渡金属盐作为催化剂。

[0027] 在本专利申请的上下文中,术语“过渡金属”被定义为元素周期表的d区(其包括元素周期表中的第3族至第12族)中的任何元素。f区(镧系形式和锕系形式)也是该定义中的一部分。

[0028] 过渡金属是盐的阳离子,阴离子可以有机的或无机的。

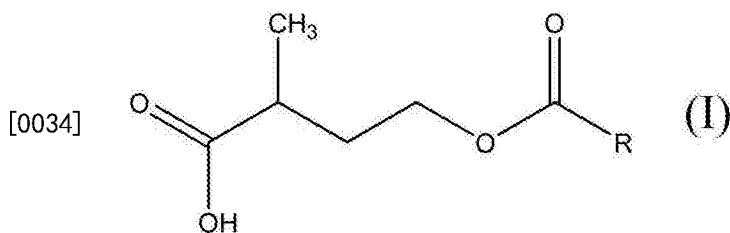
[0029] 优选的过渡金属是Cu、Co、Fe和Cr。

[0030] 过渡金属盐的阴离子对本发明不是重要的。任何常用的阴离子都可以是平衡离子。优选的阴离子是卤素(例如Cl⁻、Br⁻或I⁻)、PO₄³⁻、SO₄²⁻或⁻O(CO)CH₃。

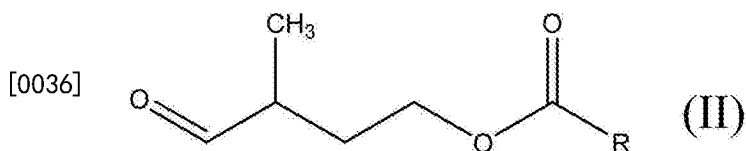
[0031] 可以使用单一过渡金属盐或其混合物。

[0032] 优选的盐是Co(O(CO)CH₃)₂、Cu(O(CO)CH₃)₂、CoSO₄、CuSO₄、Fe₂(SO₄)₃、CoCl₂、CuCl₂和FeCl₃。

[0033] 因此,本发明涉及优选的生产式(I)化合物的方法,

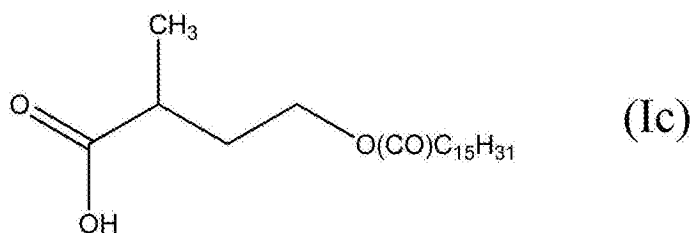
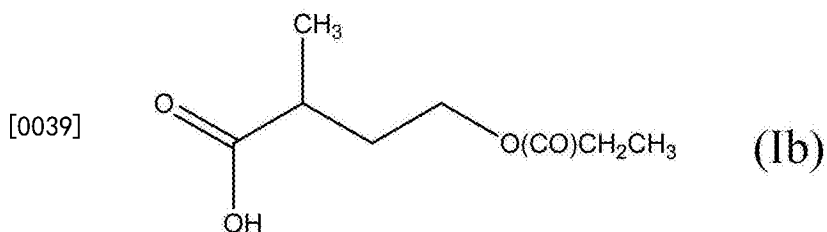
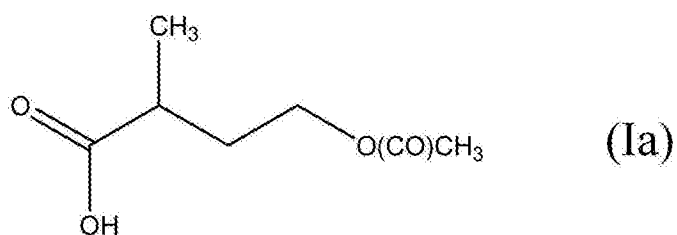


[0035] 式(I)中R表示C₁-C₁₅烷基部分或C₂-C₁₈烯基部分,其中使用含氧气体氧化式(II)化合物,

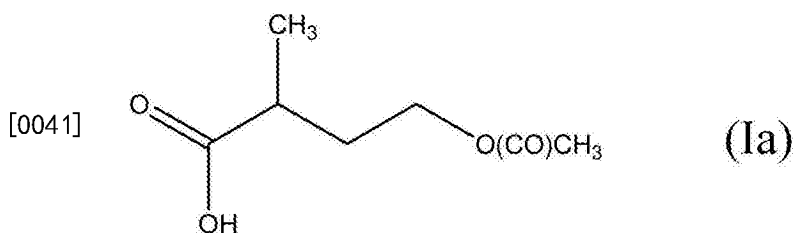


[0037] 式(II)中的R与式(I)化合物中定义的相同,其特征在于使用选自以下的至少一种过渡金属盐作为催化剂:Co(O(CO)CH₃)₂、Cu(O(CO)CH₃)₂、CoSO₄、CuSO₄、Fe₂(SO₄)₃、CoCl₂、CuCl₂和FeCl₃。

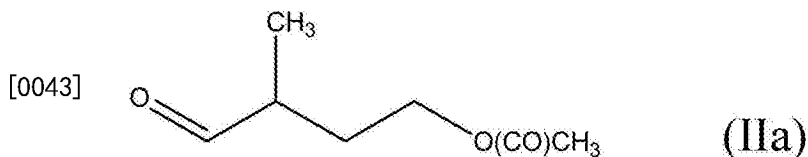
[0038] 优选的式(I)化合物是



[0040] 因此,本发明涉及优选的生产式 (Ia) 化合物的方法,

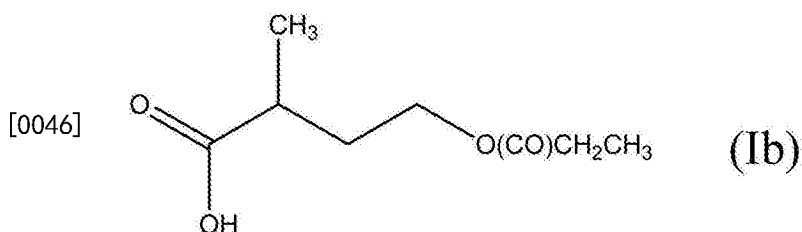


[0042] 其中使用含氧气体氧化式 (IIa) 化合物,

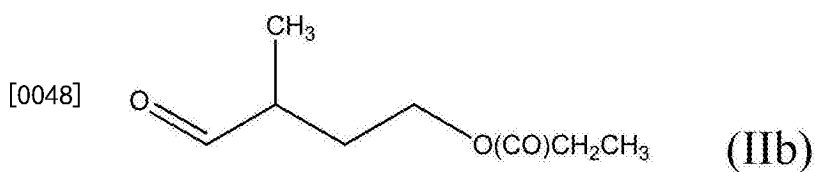


[0044] 其特征在于使用选自以下的至少一种过渡金属盐作为催化剂: $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0045] 因此,本发明还涉及优选的生产式 (Ib) 化合物的方法,

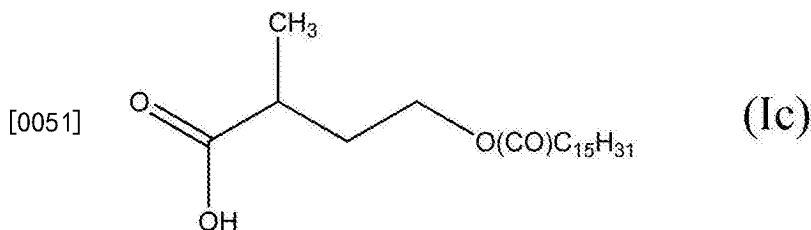


[0047] 其中使用含氧气体氧化式 (IIb) 化合物,

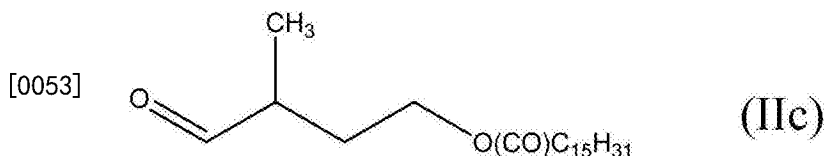


[0049] 其特征在于使用选自以下的至少一种过渡金属盐作为催化剂： $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0050] 因此，本发明还涉及优选的生产式 (Ic) 化合物的方法，



[0052] 其中使用含氧气体氧化式 (IIc) 化合物，



[0054] 其特征在于使用选自以下的至少一种过渡金属盐作为催化剂： $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0055] 本发明的方法是催化氧化。在所述方法中使用的氧化剂是包含 O_2 的气体。它可以是纯的氧气，也可以是包含 O_2 的混合物(例如空气)。

[0056] 优选地，使用空气作为氧化剂实施根据本发明的方法。

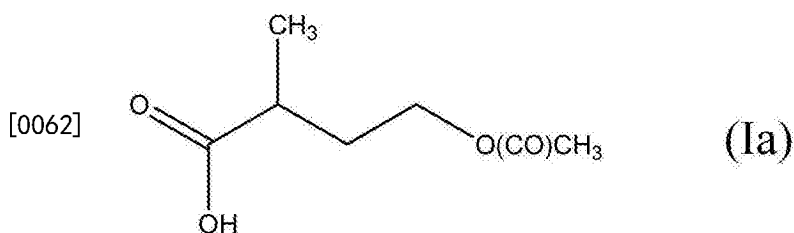
[0057] 根据本发明的方法可以在压力(高至20bar)下实施，也可以在环境压力下实施。

[0058] 优选地，在环境压力下实施根据本发明的方法。

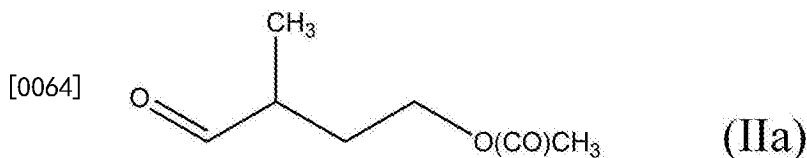
[0059] 使用催化量的过渡金属盐催化剂(以及这种盐的混合物)。

[0060] 通常使用0.0005-0.1摩尔当量(与式(II)化合物的摩尔相关)的过渡金属盐催化剂(以及这种盐的混合物)。

[0061] 因此，本发明涉及优选的生产式 (Ia) 化合物的方法，

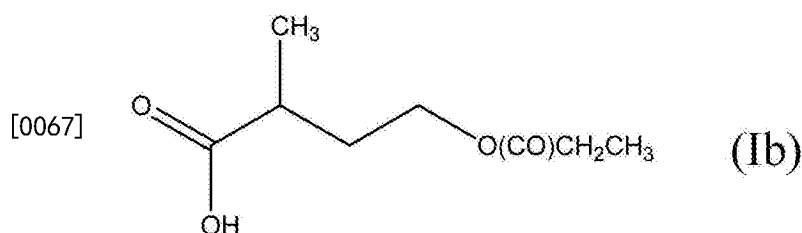


[0063] 其中使用含氧气体氧化式 (IIa) 化合物，

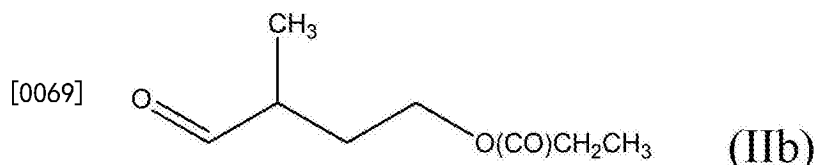


[0065] 其特征在于使用0.0005-0.1摩尔当量(与式(IIa)化合物的摩尔相关)的至少一种选自以下的过渡金属盐作为催化剂： $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0066] 因此，本发明还涉及优选的生产式 (Ib) 化合物的方法，

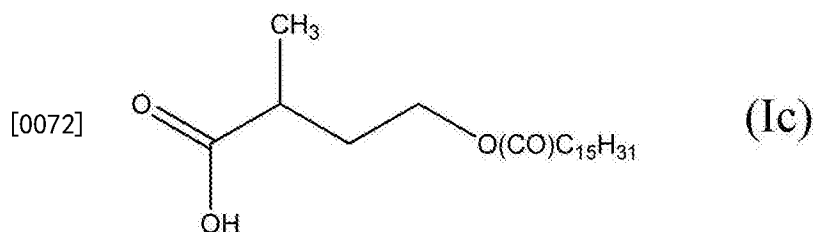


[0068] 其中使用含氧气体氧化式 (IIb) 化合物,

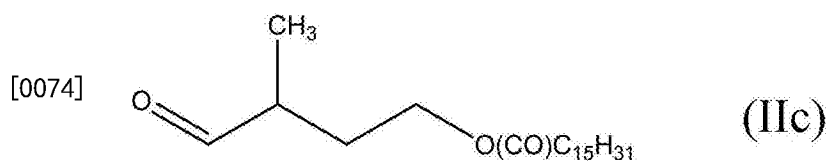


[0070] 其特征在于使用0.0005-0.1摩尔当量(与式 (IIb) 化合物的摩尔相关)的至少一种选自以下的过渡金属盐作为催化剂: $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0071] 因此,本发明还涉及优选的生产式 (Ic) 化合物的方法,



[0073] 其中使用含氧气体氧化式 (IIc) 化合物,



[0075] 其特征在于使用0.0005-0.1摩尔当量(与式 (IIc) 化合物的摩尔相关)的至少一种选自以下的过渡金属盐作为催化剂: $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$ 、 CoSO_4 、 CuSO_4 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 CoCl_2 、 CuCl_2 和 FeCl_3 。

[0076] 通常在 -10°C - 150°C ,优选地 0°C - 80°C ,更优选地 15°C - 70°C 的温度下实施根据本发明的方法。

[0077] 通常在极性非质子溶剂或极性质子溶剂以及这种溶剂的混合物中实施根据本发明的方法。合适的溶剂是酯(例如乙酸乙酯)、碳酸酯(例如碳酸亚乙酯)、羧酸(例如乙酸、甲酸)、醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇)、DMSO、DMF、丙酮、二氯乙烷、二氯甲烷和氯仿。

[0078] 还可以不使用任何溶剂实施所述方法。

[0079] 根据本发明的方法的产物(式 (I) 化合物)可被用于有机合成。

[0080] 式 (I) 化合物通常被用于合成中间体,然后中间体被用于合成维生素E、维生素A或 β -胡萝卜素、角黄素、玉米黄素或虾青素。这种方法在现有技术中是已知的。

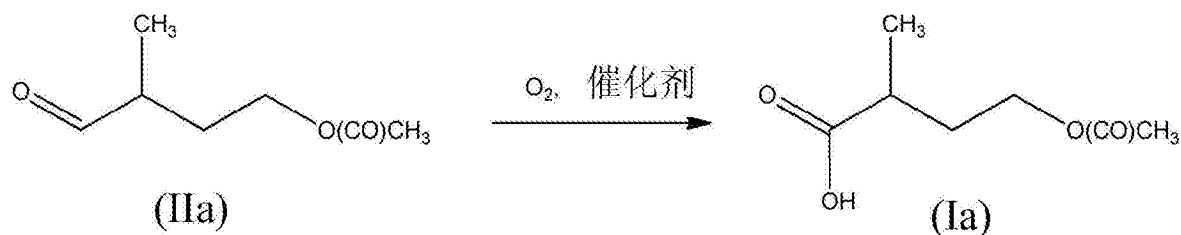
[0081] 本发明的实施例用于阐释本发明。

[0082] 除非另有说明,在实施例中给出的所有份涉及重量,温度以 $^\circ\text{C}$ 给出。

实施例

[0083] 实施例1

[0084]



[0085] 将500mg (3.34mmol) 式 (IIa) 化合物溶解在10ml乙酸乙酯 (来自Fluka) 中。

[0086] 加入8.0mg (0.03mmol=0.01mol当量) 催化剂Cu (OAc)₂·4H₂O (来自Fluka)。将反应混合物加热至40℃并向溶液中鼓泡通入空气20小时。用水 (2×15ml) 洗涤反应混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×25ml) 萃取合并的水相。利用硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤, 在真空中浓缩 (45℃, 200mbar至20mbar)。以87.3%的产率得到了包含式 (Ia) 化合物的液体。

[0087] 实施例2

[0088] 将500mg (3.34mmol) 式 (IIa) 化合物溶解在10ml乙酸乙酯 (来自Fluka) 中。

[0089] 加入9.0mg (0.03mmol=0.01mol当量) 催化剂Co (SO₄)₂·5H₂O (来自Sigma)。将反应混合物加热至40℃并向溶液中鼓泡通入空气20小时。用水 (1×20ml, 1×10ml) 和饱和NaCl溶液 (10ml) 洗涤反应混合物。用乙酸乙酯 (2×10ml) 萃取合并的水相。利用硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤, 在真空中浓缩 (45℃, 300mbar至10mbar)。以59%的产率得到了液体产物。

[0090] 实施例3

[0091] 将500mg (3.34mmol) 式 (IIa) 化合物溶解在10ml乙酸乙酯 (来自Fluka) 中。

[0092] 加入0.6mg (0.003mmol) 催化剂CuCl₂·2H₂O (来自Acros)。将反应混合物加热至40℃并向溶液中鼓泡通入空气3小时。在真空中除去所有挥发物 (45℃, 180mbar至20mbar)。以83%的产率得到了液体产物。

[0093] 实施例4 (比较实施例)

[0094] 将500mg (3.34mmol) 式 (IIa) 化合物溶解在10ml乙酸乙酯 (来自Fluka) 中。

[0095] 加入36mg (0.03mmol=0.01mol当量) 催化剂Pd/C (10%)。将反应混合物加热至40℃并向溶液中鼓泡通入空气17小时。在真空中除去所有挥发物 (45℃, 180mbar至20mbar)。以45%的产率得到了液体产物。

[0096] 从实施例4中可以看出: 另一种 (常用的) 催化剂不能得到利用本专利申请中所描述和要求保护的方法得到的产率。