

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C 68/02

C07C 69/96



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99802535.6

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1135219C

[22] 申请日 1999.1.28 [21] 申请号 99802535.6

[30] 优先权

[32] 1998. 2. 2 [33] FR [31] 98/01155

[86] 国际申请 PCT/FR99/00164 1999.1.28

[87] 国际公布 WO99/38837 法 1999.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.31

[71] 专利权人 埃勒夫阿托化学有限公司

地址 法国普托

[72] 发明人 J·-M·保尔 A·里翁代

F·法比斯 S·劳尔特

审查员 罗 玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

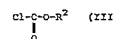
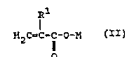
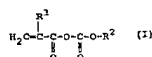
代理人 钟守期

权利要求书 3 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 改进的制备高纯度混合(甲基)丙烯酸酐的方法

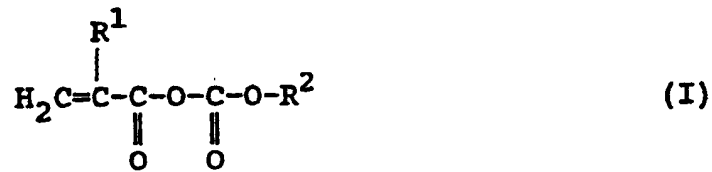
[57] 摘要

本发明涉及通过使式(II)的(甲基)丙烯酸碱金属盐和式(III)的氯代甲酸酯反应制备式(I)的混合(甲基)丙烯酸酐的方法,在含水介质中、在不存在胺的条件下进行所述反应,式(III)的氯代甲酸酯/(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)的摩尔比至少等于1.15。R<sup>1</sup>代表H或CH<sub>3</sub>;R<sup>2</sup>代表烷基、链烯基、芳基、烷芳基或芳烷基残基;且M为碱金属。



ISSN 1008-4274

1. 制备高纯度的、下列通式(I)代表的甲基丙烯酸酐的方法:



5

其中:

- R<sup>1</sup> 代表 H 或 CH<sub>3</sub>; 和

- R<sup>2</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub> 链烯基、苯基、苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基)和(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>

10 烷基)-苯基残基;

该方法包括: 使下列通式(II)的甲基丙烯酸碱金属盐:



其中:

15 - R<sup>1</sup> 如上所定义; 和

- M 为碱金属;

与下列通式(III)的氯代甲酸酯反应:



20

其中,  $R^2$  如上所定义,

本方法的特征在于所述反应在含水介质中、在不存在胺的条件下进行, 氯代甲酸酯(III)/甲基丙烯酸碱金属盐(II)的摩尔比为 1.15-2。

5        2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于采用化合物(II)和(III)进行所述反应, 其中:

- M 代表 Na 或 K。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任一项的方法, 其特征在于氯代甲酸酯(III)/甲基丙烯酸碱金属盐(II)的摩尔比为 1.5-1.7。

10       4. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法, 其特征在于所述反应在-10至+30℃下进行。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其特征在于通过用氢氧化物 MOH 中和甲基丙烯酸来在水溶液中制备甲基丙烯酸碱金属盐(II), MOH/甲基丙烯酸的摩尔比为 1-1.5, 水/甲基丙烯酸碱金属盐(II)的重量  
15 比为 1.5-7, 其后使氯代甲酸酯(III)与甲基丙烯酸碱金属盐(II)反应。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其特征在于 MOH/甲基丙烯酸的摩尔比为 1-1.1, 水/甲基丙烯酸碱金属盐(II)的重量比为 1.5-2。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的方法, 其特征在于甲基丙烯酸碱金属盐(II)与氯代甲酸酯(III)的反应在溶于或固定于聚合物载体上、以  
20 每摩尔甲基丙烯酸碱金属盐(II) 0.001-0.02 摩尔使用的相转移催化剂存在下进行。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其特征在于所述相转移催化剂选自季铵盐、磷盐和冠醚。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法, 其特征在于如果所述催化剂固定在聚合物载体上则在反应结束时, 于室温下倾析两相或三相反应混合物, 于室温下用水充分洗涤, 然后于低于或等于 35℃下, 减压  
25 除去含有混合酸酐(I)和过量氯代甲酸酯(III)的有机相的挥发物。

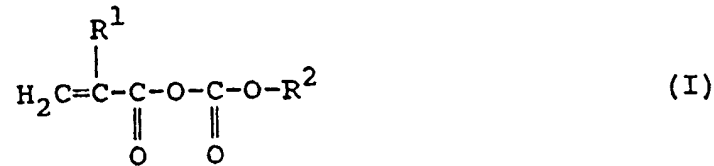
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法, 其特征在于以相对于甲

基丙烯酸碱金属盐(II)或相对于其前体甲基丙烯酸为 500-5000 ppm 的比例, 向所述反应介质中导入至少一种聚合抑制剂。

11. 根据权利要求 10 的方法, 其特征在于所述聚合抑制剂选自氢醌甲基醚、氢醌、酚噻嗪和二叔丁基对甲基酚。

## 改进的制备高纯度混合(甲基)丙烯酸酐的方法

5 本发明涉及制备下列通式(I)代表的混合酸酐的方法:



其中:

- R<sup>1</sup> 代表 H 或 CH<sub>3</sub>; 和
- R<sup>2</sup> 代表烷基、链烯基、芳基、烷芳基或芳烷基残基;

10 该方法包括: 使下列通式(II)代表的(甲基)丙烯酸碱金属盐:



其中:

- R<sup>1</sup> 如上所定义; 和
- M 为碱金属;

15 与下列通式(III)代表的氯代甲酸酯反应:



其中, R<sup>2</sup> 如上所定义。

所述混合酸酐为温和的酰化试剂, 其在肽类合成中的用途已经被

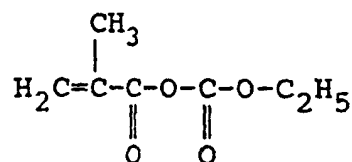
介绍, 以便代替常规的酸酐  $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$  和酰氯  $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 。

20 此外, 在所述酰化反应中由式(I)的混合酸酐仅产生的副产物是 CO<sub>2</sub> 和醇 R<sup>2</sup>OH, 它们比(甲基)丙烯酸或 HCl 更容易除去。

在文献中已经描述的、用于合成非丙烯酸混合酸酐的方法主要是

5 基于 Vaughan 的方法(J. Am. Chem. Soc. 73, 3547, 1951): 通过在低温下(一般低于 0 °C)、在溶剂介质(四氢呋喃、丙酮、甲苯、氯仿等)中, 氯代甲酸烷基酯与叔胺羧酸盐之间的等摩尔反应合成所述混合酸酐。除了需要在溶剂介质中, 在极低的温度下进行所述反应外, 所述方法的一个主要的限制在于需要通过过滤分离介质中沉淀出的氯化三烷基铵。

10 在 Bull. Chem. Soc. Jap. 1968, 41, 2521-3 中, Harada 和 Kondo 在实施例中描述了在溶剂介质(氯仿)中、在 0 °C、在吡啶的存在下通过甲基丙烯酸钾与氯代甲酸乙酯的反应来合成羰基乙氧基甲基丙烯酸酐的方法:

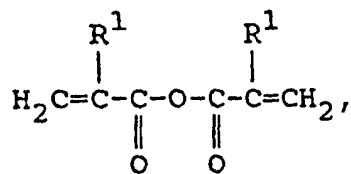


在法国专利申请 FR-A-2 212 340 中也描述了羰基乙氧基甲基丙烯酸酐的合成方法, 该方法以甲基丙烯酸三乙铵和氯代甲酸乙酯为原料、在溶剂介质(乙腈)中进行。

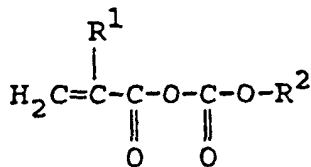
15 德国专利 DE-C-1 133 727 描述了通过羧酸盐与氯代甲酸酯以氯代甲酸酯/羧酸盐为 0.95-1.10 的摩尔比反应合成非丙烯酸混合酸酐的方法。

20 在文献中所述的方法主要涉及非丙烯酸混合酸酐, 根据这种情况存在许多缺点, 主要缺点是使用溶剂和以相对所述羧酸的化学计算量或以催化量使用胺。需要通过过滤分离出氯化烷基铵也是一个缺点。

在文献中所述的大多数方法中, 使用 0.95-1.1 的等摩尔比的试剂(II)和(III)。在这样的条件下, 可能得到含有极少量对称酸酐



的混合(甲基)丙烯酸酐



5 其中 R<sup>1</sup> 如上所定义。当需要合成含有极少量甲基丙烯酸酐的羧基烷氧基(甲基)丙烯酸酐时, 这是特别不方便的。令人惊奇的是申请人的公司已经发现通过改变化合物(II)和(III)之间的反应条件, 特别是通过采用高于或等于 1.15 的化合物(III)/化合物(II)的摩尔比进行该反应可以解决这些问题。

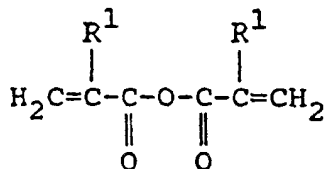
10 因此, 本发明的主题是通过上述化合物(II)和(III)之间的反应, 制备高纯度混合(甲基)丙烯酸酐(I)的方法, 其特征在于所述反应在含水介质中、在不存在胺的条件下进行, 氯代甲酸酯(III)/(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)的摩尔比至少等于 1.15。

一般而言, 采用化合物(II)和(III)进行所述反应, 其中:

- R<sup>2</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub> 链烯基、苯基、苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基)和 (C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基)-苯基残基; 和
- M 代表 Na 或 K。

15 其中, R<sup>2</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基例如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基的式(I)混合酸酐是特别重要的酸酐并构成一组本发明优选的混合酸酐。它们为温和的酰化剂, 可以非常有利地取代在酰化反应中产生甲基丙烯酸或氢氯酸的甲基丙烯酸酐或(甲基)丙烯酰氯。

20 在本发明的方法中, 氯代甲酸酯(III)/(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)的摩尔比可以为 1.15-2, 优选 1.5-1.7, 以便限制例如



类型的副产物的形成。在 1.15 和高于 1.15 的情况下, 可以观察到在选择性和收率上明显的提高; 因此, 当通过甲基丙烯酸钠与氯代甲酸乙酯之间的反应进行羧基乙氧基甲基丙烯酸酐的合成时, 可以观察到甲

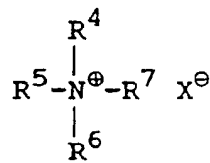
基丙烯酸酐和副产物形成的减少。此外，高摩尔比有利于选择性，但是对于产率不利。

按照本发明的反应最好在-10至+30℃下进行，优选在+10至+20℃下进行。

5 根据本发明的一个具体的实施方案，通过用氢氧化物 MOH 中和(甲基)丙烯酸，在水溶液中制备(甲基)丙烯酸的碱金属盐(II)。MOH/(甲基)丙烯酸的摩尔比为 1-1.5，尤其是 1-1.1，水/(甲基)丙烯酸的碱金属盐(II)的重量比为 1.5-7，尤其是 1.5-2，其后使氯代甲酸酯(III)与(甲基)丙烯酸的碱金属盐(II)反应。

10 根据本发明的一个特别有利的特征，(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)与氯代甲酸酯(III)的反应在溶于或固定于聚合物载体例如苯乙烯-二乙烯基苯共聚物或交联聚乙烯吡啶树脂上，尤其以每摩尔(甲基)丙烯酸碱金属盐(II) 0.001-0.02 摩尔、特别是 0.005-0.01 摩尔使用的相转移催化剂存在下进行。

15 所述相转移催化剂最好选自季铵盐、磷盐和冠醚。



- 作为季铵盐 的实例，可以提到这样的季铵盐其中：

- R<sup>4</sup>-R<sup>7</sup>各自代表 C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> 烷基例如甲基、乙基、丁基、辛基、十六烷基或芳基例如苄基或芳烷基例如苄基；

20 - X 代表氯、溴、碘、羟基和 HSO<sub>4</sub> 之一；

特别是氯化四甲基铵、氯化苄基三甲基铵、氯化苄基三-正-丁基铵、氯化四-正-丁基铵、溴化四-正-丁基铵、溴化甲基三辛基铵和硫酸氢四-正-丁基铵；

- 作为磷盐的实例可以提到的是 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>P<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>、(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>P<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>、  
25 (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>P<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>、(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>P<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>；和

- 作为冠醚可以提到的是 18-冠-6 和二苯甲酰基-18-冠-6。

在相转移催化剂的存在下进行可以显著地加速反应(3-5 小时, 相对没有催化剂时为 15 小时)。

5 根据本发明的反应一般在恒温控制夹层反应器中、在搅拌下进行, 同时严格控制温度。如果停止搅拌, 通过沉降, 所述反应混合物粗品析出分成两相(或如果使用固定在聚合物载体上相转移催化剂, 则分成三相)。通过定期取出水相样品并测定残留的(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)来监测反应的进行。当(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)的转化率高于 95%时, 则认为反应完全。

10 在反应结束时, 于室温下倾析两相或三相反应混合物, 于室温下用水有利地洗涤(用量为所述有机相重量的 20-100%, 优选 30-40%), 然后于低于或等于 35 °C 下, 减压除去含有混合酸酐(I)和过量氯代甲酸酯(III)的有机相的溶剂。从而得到纯度非常高的混合酸酐。

15 需要向所述反应介质中导入至少一种聚合抑制剂, 该抑制剂以相对于(甲基)丙烯酸碱金属盐(II)或相对于其前体(甲基)丙烯酸为 500-5000 ppm、特别是 500-1000 ppm 的比例的量加入, 以便使后者超稳定。

作为聚合抑制剂的实例可以提到的有氢醌甲基醚、氢醌、酚噻嗪和二叔丁基对甲基酚。

以下实施例说明本发明, 然而对其范围不加以限制。在这些实施例中, 除非特别指明, 百分比以重量计。

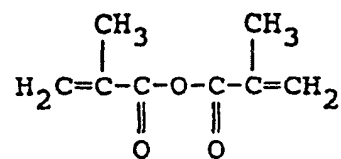
#### 20 实施例 1

将已加入 900mg 氢醌甲基醚的 408g 的 26.5% 甲基丙烯酸钠水溶液加入夹层反应器中, 夹层反应器的温度借助于循环水恒温调节在 20 °C 来维持; 然后, 用 5 分钟加入 162.8g 氯代甲酸乙酯(氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比为 1.5:1),

25 将该多相混合物搅拌 15 分钟。然后, 于室温下倾析。经硫酸钙干燥有机相, 并于低于 35 °C 下减压除去挥发物, 以便除去过量的氯代甲酸酯。

从而得到羧基乙氧基甲基丙烯酸酐产物 153g (收率 96.7%),

NMR 纯度为 95%，其余 5%为甲基丙烯酸酐



### 实施例 2-5

5 重复实施例 1，但是改变温度和氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比。

其结果报告于表 1 中。

表 1

实施例	2	3	4	5
氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比	1.5	1.5	1.5	3
温度(°C)	5	25	35	15
反应时间(h)	30	8	7	24
甲基丙烯酸钠的转化率(%)	81	90.3	97.4	98.5
倾析出的有机相的组成(%(重量))				
• 氯代甲酸乙酯	39.7	29	22.5	63
• 羧基乙氧基甲基丙烯酸酐	55	63	65	35
• 甲基丙烯酸酐	5	7	11	2
• 乙醇	<1	<1	1	
• 水	0.3	0.2	0.1	
除去挥发物后有机相的组成(%(重量))				
• 羧基乙氧基甲基丙烯酸酐	91	90	85.5	94.5
• 甲基丙烯酸酐	9	10	14.5	5.5

### 实施例 6

10 在与实施例 1 相同的设备中进行所述过程。

加入用 1.2g 氢醌甲基醚稳定的 445.1g 的 33.2% 甲基丙烯酸钠水溶液。然后，加入 8.8g 溴化四-正-丁基铵(0.02mol/每摩尔甲基丙烯酸钠)。随后在搅拌下加入 193.2g 氯代甲酸乙酯，同时介质的温度维持在 20

℃(氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比=1.3)。

继续搅拌所述反应混合物,同时控制温度在20℃。通过检测倾析出的水相中残留的甲基丙烯酸钠来监测反应进程(一旦搅拌停止,则倾析出所述混合物)。反应3小时后,甲基丙烯酸钠的转化率大于99%。  
5 然后排空反应器,于室温下倾析,用57g水洗涤有机相,倾析洗涤后的有机相。

从而回收得到234.5g洗涤的粗品,用0.02g二叔丁基对甲基酚稳定该产物。于低于35℃的温度下,用旋转蒸发器减压除去过量的氯代甲酸酯。

10 得到198g羰基乙氧基甲基丙烯酸酐,在以下表2中显示NMR纯度及收率。

实施例7、8(对比例)和9(对比例)

重复实施例6,但是改变氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比。

表2

实施例	6	7	8(对比例)	9(对比例)
氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠摩尔比	1.3	1.15	1.05	1.1
最终产物的组成(%(重量))				
• 羰基乙氧基甲基丙烯酸酐	93.5	90	65	80
• 甲基丙烯酸酐	5.5	9	19	10
• $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\    \\ \text{O} \end{array}$	1	1	2	2
• $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\    \quad    \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$			8	5
• 甲基丙烯酸乙酯			6	3
相对于甲基丙烯酸钠,羰基乙氧基甲基丙烯酸酐的收率	85.5	80		

15

当氯代甲酸酯/甲基丙烯酸盐的摩尔比低于1.15时,观察到对羰基乙氧基甲基丙烯酸酐的差的选择性。在此摩尔比下获得良好纯度的产物是不可能的。

### 实施例 10

在与实施例 1 相同的设备中进行所述过程。

加入 309.3g 用 0.8g 氢醌甲基醚稳定的 33.5% 的甲基丙烯酸钠的水溶液。然后加入 192g 甲苯，再以每摩尔甲基丙烯酸钠加入 0.02mol 溴化四-正-丁基铵。然后，在搅拌下加入 125.1g 氯代甲酸乙酯，同时控制所述介质的反应温度在 15 °C (氯代甲酸乙酯/甲基丙烯酸钠的摩尔比为 1.2)。

如实施例 3 所述监测反应进程。反应 4 小时后，甲基丙烯酸钠的转化率大于 99%。然后倾析粗品产物，但是不用洗涤，于低于 35 °C 下减压除去挥发物。

除去挥发物后的产物的 NMR 分析如下：

- 羰基乙氧基甲基丙烯酸酐..... 95.5%
- 甲基丙烯酸酐..... 4.5%

羰基乙氧基甲基丙烯酸酐的收率为 87.5%。

### 实施例 11

重复实施例 6，但是使用甲基丙烯酸钾代替甲基丙烯酸钠并在 10 °C 进行反应。

最终产物的组成如下(%(重量)):

- 羰基乙氧基甲基丙烯酸酐..... 93%
- 甲基丙烯酸酐..... 6%

- $$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
 ..... 1%

### 实施例 12-14

重复实施例 6，但是于 10 °C 下进行，并改变相转移催化剂的性质，以 0.01mol/每摩尔甲基丙烯酸钠的量加入。

其结果报道于表 3 中。

表 3

实施例	12	13	14
相转移催化剂	$(\text{Bu})_4\text{P}^+\text{Br}^-$	$(\text{Bu})_3\text{C}_6\text{H}_5\text{P}^+\text{Cl}^-$	$(\text{CH}_3)(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}^+\text{Br}^-$
终产物收率(相对于转化的甲基丙烯酸钠)(%)	94	97	99.5
...后, 甲基丙烯酸钠的转化率大于 98.5%	4.5 h	3 h	1.5 h
终产物的组成(%(重量))			
• 羧基乙氧基甲基丙烯酸酐	94	94	96
• 甲基丙烯酸酐	4	6	3
• $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C-O-C}_2\text{H}_5$   O	2		1