

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 1 月 16 日 (16.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/008746 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 67/16 (2006.01) C07C 69/40 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/087089
- (22) 国际申请日: 2012 年 12 月 21 日 (21.12.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210237579.4 2012 年 7 月 10 日 (10.07.2012) CN
- (71) 申请人: 中国科学院大连化学物理研究所 (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。
- (72) 发明人: 徐杰 (XU, Jie); 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。 刘俊霞 (LIU, Junxia); 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。 杜中田 (DU, Zhongtian); 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。 杨艳良 (YANG, Yanliang); 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。 高进 (GAO, Jin); 中

国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。 苗虹 (MIAO, Hong); 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116023 (CN)。

(74) 代理人: 沈阳科苑专利商标代理有限公司 (SHENYANG PATENT & TRADEMARK AGENCY ACADEMIA SINICA); 中国辽宁省沈阳市和平区三好街 24 号, Liaoning 110004 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,

[见续页]

(54) Title: PREPARATION METHOD OF SUCCINIC ACID DIESTER

(54) 发明名称: 一种制备丁二酸二酯的方法

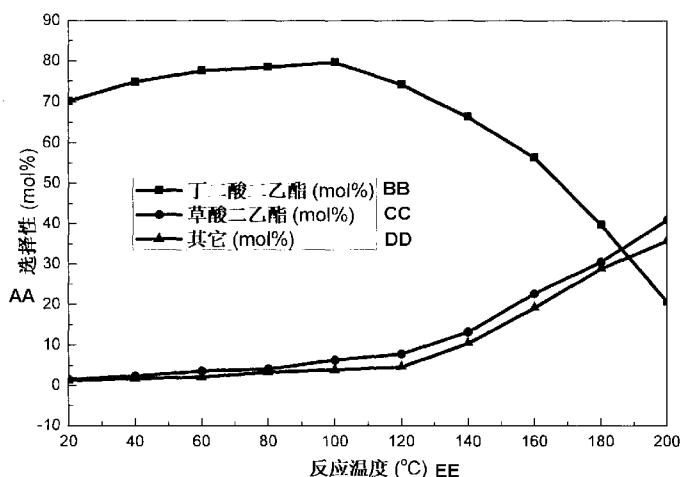


图 5 / FIG.5

AA Selectivity
BB Diethyl succinate
CC Diethyl oxalate

DD Others
EE Reaction temperature

(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing succinic acid diester, in which levulinic acid or levulinic acid esters are used as raw materials, molecular oxygen is used as oxygen source, and succinic acid diester is produced by catalytic selective oxidation and esterification reaction. The levulinic acid or levulinic acid esters used as raw materials in the method can be obtained from biomass such as cellulose, starch, agricultural and forestry residues or the like. The method is a new route for preparing succinic acid diester that does not rely on fossil resource. As the reaction condition in the process is moderate and has a high succinic acid diester selectivity, it has important application prospect.

(57) 摘要: 一种制备丁二酸二酯的方法, 该方法以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料, 分子氧为氧源, 通过催化选择氧化和酯化反应生成丁二酸二酯。该方法所用原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯可以从纤维素、淀粉、农林废弃物等生物质中获取, 是一条不依赖化石资源制备丁二酸二酯的新路线, 过程反应条件温和、丁二酸二酯的选择性高, 具有重要的应用前景。



IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括经修改的权利要求(条约第 19 条(1))。

一种制备丁二酸二酯的方法

技术领域

本发明涉及化工原料的制备方法,尤其涉及一种以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料
5 制备丁二酸二酯的新方法,具体地讲,该方法以空气或氧气为氧源,锰化合物作为催化
剂,通过氧化反应和酯化反应将乙酰丙酸或乙酰丙酸酯转化为丁二酸二酯。

背景技术

丁二酸二酯是一种重要的精细化工中间体,可以转化为许多精细化学品,如丁二
10 酸、1,4-丁二醇、四氢呋喃、 γ -丁内酯及 N-甲基吡咯烷酮等;因此,丁二酸二酯在
食品、香料、医药、涂料、橡胶和塑料行业有广泛应用。另外,丁二酸二酯中的低级
酯(如丁二酸二甲酯、丁二酸二乙酯等)与 1,4-丁二醇通过酯交换可聚合成聚丁二酸
丁二醇酯,这种材料具有良好的生物降解性,具有重要的应用价值和广阔的发展前景。

丁二酸二酯的制备方法主要有两种。(1)碳水化合物通过发酵得到丁二酸(US
15 5723322, US 5143834, US 5143833, US 5168055, US 5573931),在酸催化作用下酯化
得到丁二酸二酯(CN 101323566 A, CN 1196350 A, CN 101092358 A)。但是该方法存在
很多问题,如生产丁二酸的微生物适应 pH 值范围很窄(pH5.8~7.2, US 5723322);
发酵法培养基成本较高;副产物较复杂,分离提纯成本高。(2)C4 烃类或苯氧化得
20 到马来酸酐(US 4713464, US 4795818, US 5275996, US 5296436, CN 1735458 A),然
后经酯化、加氢得到丁二酸二酯(EP 844231, EP 728731, CN 102070448 A, CN
101824627 A, CN 101343210 A),这种方法的关键原料马来酸酐来自不可再生的化石
资源(C4 烃类或苯氧化而来),受化石资源的价格影响较大。因此,发展制备丁二酸
二酯的新方法具有重要的意义和应用背景。

乙酰丙酸是重要的有机酸,也是美国能源部公布的十二种重要平台化合物之一(T.
25 Werpy, G. Petersen, "Top Value Added Chemicals from Biomass: Vol. 1—Results of
Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas", National Renewable
Energy Laboratory, 2004),该化合物可以从葡萄糖、果糖、蔗糖、淀粉和纤维素等生物
物质转化得到,植物秸秆等农业废弃物、木屑、落叶等林业废弃物、造纸业和生活产生的
废弃物等在酸催化作用下也可得到乙酰丙酸(US 5608105, US 5859263, US 6054611, US
30 20100312006, CN101348430 A, CN101648863 A, Russian Chemical Reviews 1999, 68,
73-84)。乙酰丙酸酯是乙酰丙酸重要的衍生物之一,是由乙酰丙酸酯化得到的,也可由
生物质直接转化得到,由生物质直接制备得到乙酰丙酸酯已有专利的公开报道(US
7153996, US 7378549, US 20100312006, CN 102060704 A, CN 1643116 A 和 CN
101781210 A)。生物质及生物质基平台化合物都含有丰富的氧和特定的结构,充分利
35 用其已有的氧原子和分子结构制备重要的精细化学品是利用生物质资源的重要途径,有
利于建立不依赖化石资源的化学品生产新路线,符合人类社会可持续发展的要求。

到目前为止,以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料制备得到丁二酸或丁二酸二酯的研
究较少,仅有少数文献报道了以乙酰丙酸为原料制备得到丁二酸,如 US 2676186 报
道了以 V_2O_5 为催化剂在气相催化乙酰丙酸转化为丁二酸,该方法在气相进行反应,
40 反应温度较高;Ponsford 报道了以铜盐为催化剂用 H_2O_2 氧化乙酰丙酸得到丁二酸(A.

P. Ponsford, I. Smedley-Maclean, Biochem. J., 1934, 28, 892-897), 但是 H_2O_2 作为氧化剂价格昂贵、利用率低, 稳定性差, 运输、储存危险。文献中尚未见以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料, 分子氧为氧源, 锰化合物作为催化剂, 在液相温和条件下制备丁二酸二酯的研究报道。本发明报道了以锰化合物为催化剂, 通过催化选择氧化和酯化反应将乙酰丙酸和乙酰丙酸酯转化为丁二酸二酯 (本专利提供的方法与传统方法的比较, 如式 1 所示)。

发明内容

本发明的目的在于提供一种制备丁二酸二酯的新方法, 该方法以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料, 分子氧为氧化剂, 在锰化合物催化作用下, 通过液相催化选择氧化和酯化反应, 得到产品丁二酸二酯 (本发明提供方法的主要产物分布如式 2 所示)。

本发明中所用原料包括乙酰丙酸、乙酰丙酸甲酯、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸正丙酯、乙酰丙酸异丙酯和乙酰丙酸正丁酯中的一种或多种。

该方法中所用催化剂为锰化合物, 包括硫酸锰、硝酸锰、碳酸锰、乙酸锰 (II)、乙酸锰 (III)、氯化锰、硫化锰、一氧化锰、二氧化锰、三氧化二锰、四氧化三锰、草酸锰、乙酰丙酮锰 (II)、乙酰丙酮锰 (III)、柠檬酸锰中的一种或多种; 催化剂的用量为乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 0.5-20.0 mol%, 较佳用量为乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 2.0-10.0 mol%。

反应在压力反应器中进行, 可以用氧气或空气为氧源, 也可以用氧气与空气、氮气等的混合气体为氧源。其中氧气分压为 0.1-2.0 MPa, 在一定范围内随着氧气压力增加, 氧化反应速率提高, 但是氧气压力过高会导致副反应增加, 也会提高设备成本, 因此, 氧气最佳分压为 0.5-1.5 MPa。反应温度为 20-200 °C, 升高反应温度可以缩短反应时间, 但也会导致副反应增加, 因此, 优化的最佳反应温度为 80-120 °C。反应时间为 2-20 h, 在一定时间范围内, 随反应时间增加转化率提高, 但是反应时间延长到一定时间以后, 转化率和产物选择性稳定, 最佳反应时间为 8-12 h。

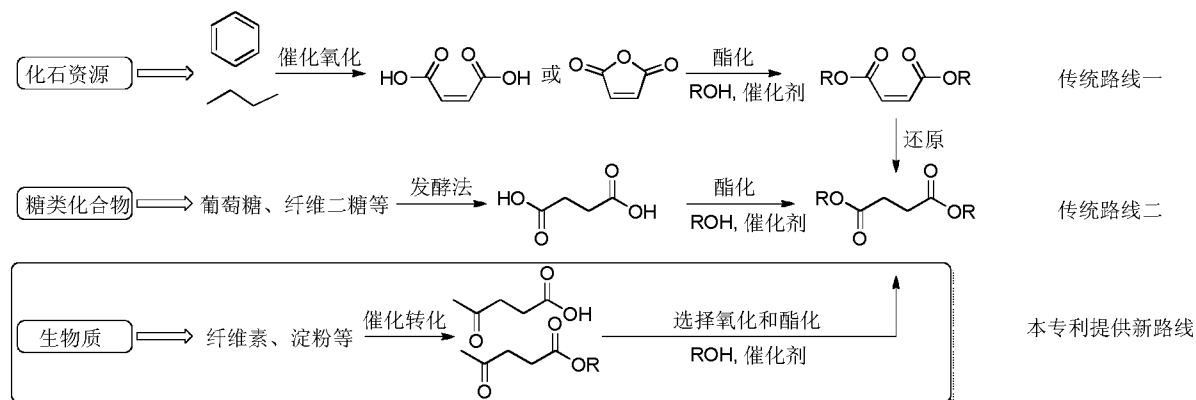
本发明反应体系所用溶剂为乙酸、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸酐、二甲基亚砜、环丁砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、苯、甲苯、正己烷和环己烷等的一种或多种; 或 1-8 个碳原子的醇中的一种或多种, 这些醇类可以是一级醇、二级醇或三级醇, 可以是直链醇、支链醇或含脂肪环的醇。溶剂与原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的摩尔比为 5-100。

氧化反应结束后向反应液中加入过量的醇和酯化催化剂, 通过酯化得到丁二酸二酯, 有利于产物的分析和分离。根据目标产物丁二酸二酯的种类确定加入醇的种类, 醇为含有 1-8 个碳原子的醇中的一种或多种, 这些醇类可以是一级醇、二级醇或三级醇, 可以是直链醇、支链醇或含脂肪环的醇, 醇与原料的摩尔比为 50-500。酯化反应所用催化剂可以是盐酸、硫酸、磷酸、硼酸、三氟化硼乙醚, 可以是强酸性阳离子交换树脂、酸性沸石, 也可以是磷钼酸、磷钨酸、硅钨酸、硅钼酸等杂多酸和固体超强酸的一种或多种。酯化反应所用催化剂的加入量为底物的 0.5-20.0 mol% 均可, 较佳用量为 2.0-10.0 mol%, 酯化反应时间为 4-10 h。由于酯化反应是一个可逆反应, 酯化催化剂的种类和用量、酯化反应温度和酯化反应时间对丁二酸二酯的最终收率都会有影响, 这一酯化反应的规律符合典型酯化反应的特点, 不在本发明的权利要求范围内,

本发明不再详细描述。

以丁二酸二甲酯的制备为例，典型的制备过程为：将一定量乙酰丙酸甲酯加入到反应釜中，加入溶剂，在催化剂作用下进行分子氧（空气或氧气）氧化反应。氧化反应结束后，加入甲醇和酯化催化剂进行酯化反应，取样分析，酯化反应接近完全后，通过减压蒸馏分离得到产品丁二酸二甲酯。

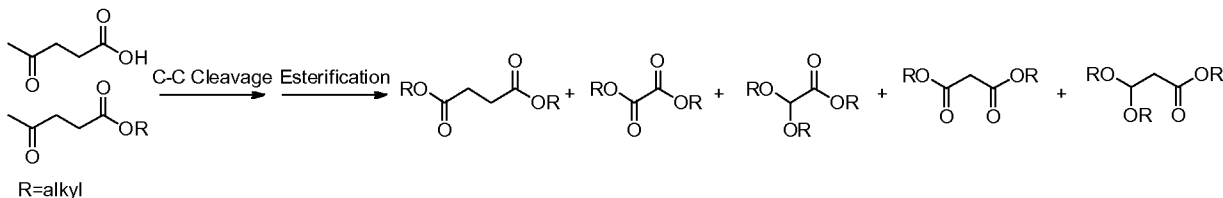
可能的反应历程为：乙酰丙酸或乙酰丙酸酯在锰化合物的催化作用下首先在羰基碳和相邻的端甲基之间发生 C-C 键断裂，生成相应的丁二酸或丁二酸单酯，然后再经酯化生成丁二酸二酯，其中催化剂锰化合物是实现 C-C 键氧化断裂的关键，氧气或空气作为最终氧源实现催化剂的氧化还原循环。



10

R = alkyl

式 1 丁二酸二酯传统生产路线和本发明的新路线



式 2 本发明提供方法的主要产物分布

与传统路线相比，本发明提供的新路线具有以下特点：

1. 本发明提出了由乙酰丙酸或乙酰丙酸酯制备丁二酸二酯的新方法，文献中未见以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料，分子氧为氧源，锰化合物为催化剂，在较温和条件下制备丁二酸二酯的报道。
2. 本发明中原料乙酰丙酸和乙酰丙酸酯可以从纤维素、淀粉和农林废弃物等生物质得到。与制备丁二酸二酯的糖类生物发酵-酯化方法相比，本专利提供方法原料来源更广，同时反应条件不受 pH 等因素的影响，反应效率高，产物易于分离提纯。
3. 本发明以氧气或空气为最终氧源，氧化和酯化反应都在较温和条件下进行。与 C₄ 烃类、苯为原料的制备路线相比，本发明中原料不依赖化石资源而且可再生，反应过程易操作、安全性高，具有明显优势。

25

附图说明

图 1 (a) 为实施例 1 的反应液原始 GC 图；

图 1 (b) 为实施例 2 的反应液原始 GC 图；

- 图 2 (a) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (b) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (c) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (d) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
5 图 2 (e) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (f) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (g) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (h) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (i) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
10 图 2 (j) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 2 (k) 为实施例 1 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (a) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (b) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (c) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
15 图 3 (d) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (e) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (f) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (g) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (h) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
20 图 3 (i) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (j) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 3 (k) 为实施例 2 反应液对产物定性的 GC-MS 图之一;
图 4 为实施例 3-12 原料的转化率随温度的变化曲线;
图 5 为丁二酸二乙酯的选择性图;
25 图 6 为实施例 13-22 原料的转化率和主要产物选择性与反应时间的关系曲线;
下面以实施例详述本发明。

具体实施方式

- 实施例 1: 将 0.33 g 乙酰丙酸甲酯, 5 mol% (相对于乙酰丙酸甲酯) 硝酸锰加入
30 到 35 mL 反应釜中, 加入 2 mL 乙酸, 充入氧气至 1.0 MPa, 不断搅拌下升温至 100 °C,
并保持 10 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中, 加入 20 mL 无水甲
醇和 0.15 g 浓硫酸, 加热回流 6 h, 冷却到室温, 将液体全部转移至 25 mL 容量瓶,
加入 2 mL 内标均四甲苯后定容, 使用 GC-MS 和标准物质的气相色谱保留时间对主
要产物定性 (GC-MS, 图 2), 然后取样使用气相色谱分析 (GC, 图 1 (a)), 内标定
35 量法得到原料的转化率和产物丁二酸二酯的选择性。按照下列公式计算乙酰丙酸或乙
酰丙酸酯的转化率和丁二酸二酯的选择性。

$$\text{转化率}[\text{mol}\%] = (A_0 - A) / A_0 \times 100\%$$

$$\text{选择性}[\text{mol}\%] = B / (A_0 - A) \times 100\%$$

- 公式中, A_0 为反应前加入乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的物质的量[mol], A 为反应后
40 剩余乙酰丙酸酯的物质的量[mol], B 为反应过程中生成丁二酸二酯的物质的量[mol]。

计算乙酰丙酸甲酯的转化率为 97.1%，丁二酸二甲酯的选择性为 79.7%。

实施例 2：将 0.29 g 乙酰丙酸，5 mol%（相对于乙酰丙酸）乙酸锰（III）加入到 35 mL 反应釜中，加入 2 mL 甲醇，充入氧气至 0.5 MPa，不断搅拌下升温至 90 °C，并保持 12 h。然后冷却到室温。将全部反应液转移至圆底烧瓶，加入 20 mL 无水甲醇和 0.12 g 浓磷酸，回流 6 h，冷却到室温，将全部产物转移到 25 mL 容量瓶，加入 2 mL 内标均四甲苯后用甲醇定容，然后取样使用 GC-MS 和标准物质的气相色谱保留时间对主要产物定性（GC-MS，图 3）。使用气相色谱分析（GC，图 1（b））定量，内标定量法得到原料乙酰丙酸的转化率和产物丁二酸二甲酯的选择性。按照实施例 1 中的方法分析产物，得到乙酰丙酸的转化率为 93.3%，丁二酸二甲酯的选择性为 76.9%。

实施例 3-12：

不同反应温度下乙酰丙酸酯氧化酯化制备丁二酸二酯的结果，从图中可以看出温度对乙酰丙酸酯的转化率和目标产物丁二酸二酯选择性的影响，具体如下：

将 0.36 g 乙酰丙酸乙酯，3 mol%（相对于乙酰丙酸乙酯）乙酸锰（II）加入到 35 mL 反应釜中，加入 2 mL 乙酸酐，充入氧气至 0.8 MPa，不断搅拌下维持温度分别为 20 °C、40 °C、60 °C、80 °C、100 °C、120 °C、140 °C、160 °C、180 °C、200 °C，并保持 10 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入 20 mL 无水乙醇和 0.15 g 三氟化硼乙醚，加热回流 6 h，冷却到室温。按照实施例 1 中的方法分析产物，得到乙酰丙酸乙酯的转化率和丁二酸二乙酯的选择性做成图表，如图 4 和图 5 所示。

结论：在上述反应条件下，反应温度在 80 °C-120 °C，原料的转化率较高，产物的选择性较好；温度低于 80 °C，原料的转化率太低，温度高于 120 °C，副反应增加，导致目标产物丁二酸二酯的选择性下降。

实施例 13-22：

不同反应时间由乙酰丙酸制备丁二酸二酯的反应结果，考察不同反应时间乙酰丙酸的转化率和产物选择性，具体如下：

将 0.29 g 乙酰丙酸，10 mol%（相对于乙酰丙酸）乙酰丙酮锰（III）加入到 35 mL 反应釜中，加入 2 mL 环己烷，关釜，充入氧气 1.2 MPa，搅拌下升温至 100 °C，并分别保持 2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、14 h、16 h、18 h、20 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入 20 mL 异丙醇和 0.10 g 磷钼酸，加热回流 4 h，冷却到室温。按照实施例 1 中的方法分析产物，得到乙酰丙酸的转化率和产物选择性与反应时间的关系图参考图 6。

结论：在上述反应条件下，反应时间为 8 h-12 h 均可，反应时间低于 8 h，原料的转化率较低，反应时间继续延长，原料的转化率无显著提高，产物的选择性也无较大变化，但延长反应时间增加了能量的消耗，降低了反应效率。

实施例 23-27：

不同氧气压力下由乙酰丙酸正丁酯制备丁二酸二正丁酯的反应结果，考察反应压力对乙酰丙酸正丁酯的转化率和产物选择性，具体如下：

将 0.43 g 乙酰丙酸正丁酯，2.5 mol%（相对于乙酰丙酸正丁酯）三氧化二锰加入到 35 mL 反应釜中，加入 2 mL 二甲基亚砜，充入氧气分别为 0.1 MPa、0.5 MPa、1.0 MPa、1.5 MPa、2.0 MPa，不断搅拌下升温至 120 °C，并保持 6 h。然后冷却到室温。

将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入 20 mL 正丁醇和 0.15 g 磷钨酸，加热回流 8 h，冷却到室温。按照实施例 1 中的方法分析产物，得到乙酰丙酸正丁酯的转化率和产物丁二酸二正丁酯选择性参见表一。

表一 氧气压力对反应转化率和产物选择性的影响

实施例	氧气压力 [MPa]	乙酰丙酸正 丁酯转化率 [mol%]	产物选择性 [mol%]		
			丁二酸二正丁酯	草酸二正丁酯	Others
23	0.1	33.0	80.5	3.2	6.3
24	0.5	59.9	79.9	3.9	6.2
25	1.0	60.4	78.7	4.2	7.1
26	1.5	60.8	77.6	5.0	7.4
27	2.0	74.1	66.3	10.3	13.4

5 结论：在上述反应条件下，氧气压力维持在 0.5 MPa-1.5 MPa 即可，氧气压力较低时，原料转化率较低，氧气压力过高产物选择性差，而且对设备的要求提高。

10 实施例 28-42：分别考察硫酸锰、硝酸锰、碳酸锰、乙酸锰（II）、乙酸锰（III）、氯化锰、硫化锰、二氧化锰、三氧化二锰、四氧化三锰、草酸锰、乙酰丙酮锰（II）、乙酰丙酮锰（III）、柠檬酸锰等的催化活性。反应条件：0.39 g 乙酰丙酸正丙酯，5 mol% 催化剂（相对于乙酰丙酸正丙酯），2 mL 乙酸，100 °C，10 h，0.6 MPa 氧气，反应结束后，酯化反应，加入 20 mL 正丙醇和 0.15 g 浓硫酸，回流 6 h，按照实施例 1 中的方法分析产物，得到乙酰丙酸正丙酯的转化率和丁二酸二正丙酯的选择性如表二所示。

表二 不同催化剂在相同反应条件下对转化率和产物选择性的影响

实施例	催化剂种类	乙酰丙酸正 丙酯转化率 [mol%]	产物选择性 [mol%]		
			丁二酸二正丙酯	草酸二正丙酯	Others
28	硫酸锰	83.7	80.5	9.2	8.3
29	硝酸锰	93.0	79.9	10.9	15.2
30	碳酸锰	50.4	78.7	10.2	15.1
31	乙酸锰（II）	90.8	77.6	15.0	10.2
32	乙酸锰（III）	89.9	75.4	10.7	9.2
33	氯化锰	44.1	66.3	10.3	13.4
34	硫化锰	54.3	53.2	15.4	17.1
35	一氧化锰	55.5	76.3	10.0	11.2
36	二氧化锰	95.6	40.1	13.2	33.7
37	三氧化二锰	80.6	75.7	11.1	29.6
38	四氧化三锰	73.8	66.2	14.2	27.7
39	草酸锰	68.9	77.6	9.7	10.2
40	乙酰丙酮锰（II）	88.7	76.9	10.2	16.2
41	乙酰丙酮锰（III）	87.6	76.1	10.7	15.9

42	柠檬酸锰	85.1	75.7	11.6	8.7
----	------	------	------	------	-----

结论：在上述反应条件下，筛选的锰化合物都有一定的催化活性，在催化过程中起到关键作用的是锰金属组分，有机配体或者无机阴离子起辅助作用。

实施例 43-49:

催化剂用量对乙酰丙酸乙酯的转化率和产物选择性的影响，具体如下：

- 5 将 0.36 g 乙酰丙酸乙酯加入到 35 mL 反应釜中，然后分别加入 0.5 mol%、1.0 mol%、2.0 mol%、4.0 mol%、10.0 mol%、15.0 mol%、和 20.0 mol%（相对于乙酰丙酸乙酯）乙酰丙酮锰（II）和 2 mL 乙酸，充入氧气 0.8 MPa，不断搅拌下升温至 120 °C，并保持 6 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入适量无水乙醇和 Nafion-NR50，加热回流 6 h，冷却到室温。按照实施例 1 中的方法分析产物，
10 得到乙酰丙酸乙酯的转化率和产物选择性见表三。

表三 催化剂用量对原料转化率和产物选择性的影响

实施例	催化剂用量 [mol%]	乙酰丙酸乙 酯转化率 [mol%]	产物选择性 [mol%]		
			丁二酸二乙酯	草酸二乙酯	Others
43	0.5	13.5	77.5	8.7	10.5
44	1.0	20.7	77.8	8.5	10.3
45	2.0	35.8	79.6	8.0	11.9
46	4.0	47.5	80.0	8.7	9.8
47	10.0	58.2	71.1	12.9	13.3
48	15.0	63.6	51.3	20.6	23.0
49	20.0	70.3	40.1	23.3	26.9

结论：在上述反应条件下，随着催化剂用量的增加，原料转化率增加，但是当催化剂用量大于 15.0 mol% 时，丁二酸二酯的选择性明显下降。

- 15 实施例 50：将 3.3 g 乙酰丙酸甲酯，5 mol%（相对于乙酰丙酸甲酯）硫酸锰加入到 150 mL 反应釜中，加入 20 mL 乙酸酐，充入氧气 1.5 MPa，搅拌下升温至 90 °C，并保持 10 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入 200 mL 无水甲醇和 0.15 g Nafion 70，加热回流 6 h，冷却到室温。减压蒸馏得到丁二酸二甲酯 2.67 g。

- 20 实施例 51：将 29.0 g 乙酰丙酸，5 mol%（相对于乙酰丙酸）柠檬酸锰加入到 1000 mL 反应釜中，加入 200 mL 乙酸，充入氧气 1.0 MPa，搅拌下升温至 100 °C，并保持 6 h。然后冷却到室温。将全部产物转移到圆底烧瓶中，加入 500 mL 无水甲醇和 0.50 HY，加热回流 6 h，冷却到室温。减压蒸馏得到丁二酸二甲酯 25.9 g。

- 25 以上所述，仅为本发明较佳的具体实施例，但是本发明的保护范围并不仅限于此，也不因各实施例的先后次序对本发明造成任何限制，任何熟悉本发明技术领域的技术人员在本发明报道的技术范围内，可轻易进行变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围不仅限于以上实施例，应该以权利要求的保护范围为准。

权 利 要 求 书

1. 一种制备丁二酸二酯的方法，其特征在于：以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料，
5 分子氧为氧化剂，在催化剂作用下，通过液相催化选择氧化和酯化反应，得到产品丁二酸二酯。

2. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：原料中的乙酰丙酸酯，包括乙酰丙酸甲酯、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸正丙酯、乙酰丙酸异丙酯、乙酰丙酸正丁酯中的一种或者二种以上。

10 3. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：该方法中所用催化剂为锰化合物，包括硫酸锰、硝酸锰、碳酸锰、乙酸锰（II）、乙酸锰（III）、氯化锰、硫化锰、一氧化锰、二氧化锰、三氧化二锰、四氧化三锰、草酸锰、乙酰丙酮锰（II）、乙酰丙酮锰（III）、柠檬酸锰中的一种或二种以上；催化剂用量为原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 0.5-20.0 mol%。

15 4. 按照权利要求 3 所述的方法，其特征在于：催化剂较佳用量为乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 2.0-10.0 mol%。

5. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：作为氧化剂的氧源为氧气或空气，其中氧化反应中氧气分压为 0.1-2.0 Mpa；反应温度为 20-200℃，反应时间为 2-20 h。

20 6. 按照权利要求 5 所述的方法，其特征在于：氧气最佳分压为 0.5-1.5 Mpa；最佳反应温度为 80-120 ℃。

7. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：

反应体系所用溶剂为乙酸、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸酐、二甲基亚砜、环丁砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、苯、甲苯、正己烷和环己烷中的一种或多种；或 1-8 个碳原子的醇中的一种或多种；溶剂与原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的摩尔比为 5-100。

8. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：

氧化反应结束后向反应液中加入过量的醇和酯化催化剂，通过酯化得到丁二酸二酯，有利于产物的分析和分离；醇与原料的摩尔比为 50-500。

9. 按照权利要求 8 所述的方法，其特征在于：

30 根据目标产物丁二酸二酯的种类确定加入醇的种类，醇为含有 1-8 个碳原子的醇中的一种或多种，这些醇类可以是一级醇、二级醇或三级醇，可以是直链醇、支链醇或含脂肪环的醇，酯化反应所用催化剂可以是盐酸、硫酸、磷酸、硼酸、三氟化硼乙醚，可以是强酸性阳离子交换树脂、酸性沸石，也可以是磷钼酸、磷钨酸、硅钨酸、硅钼酸等杂多酸和固体超强酸的一种或多种。

35 10. 按照权利要求 8 或 9 所述的方法，其特征在于：

酯化反应所用催化剂的加入量为底物的 0.5-20.0 mol%均可，较佳用量为 2.0-10.0 mol%，酯化反应时间为 4-10 h。

经修改的权利要求

国际局收到日：2013年5月10日 (10.05.2013)

1. 一种制备丁二酸二酯的方法，其特征在于：以乙酰丙酸或乙酰丙酸酯为原料，分子氧为氧化剂，在催化剂作用下，通过液相催化选择氧化和酯化反应，得到产品丁二酸二酯。

2. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：原料中的乙酰丙酸酯，包括乙酰丙酸甲酯、乙酰丙酸乙酯、乙酰丙酸正丙酯、乙酰丙酸异丙酯、乙酰丙酸正丁酯中的一种或者二种以上。

3. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：该方法中所用催化剂为锰化合物，包括硫酸锰、硝酸锰、碳酸锰、乙酸锰(II)、乙酸锰(III)、氯化锰、硫化锰、一氧化锰、二氧化锰、三氧化二锰、四氧化三锰、草酸锰、乙酰丙酮锰(II)、乙酰丙酮锰(III)、柠檬酸锰中的一种或二种以上；催化剂用量为原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 0.5-20.0 mol%。

4. 按照权利要求 3 所述的方法，其特征在于：催化剂较佳用量为乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的 2.0-10.0 mol%。

5. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：作为氧化剂的氧源为氧气或空气，其中氧化反应中氧气分压为 0.1-2.0 Mpa；反应温度为 20-200 °C，反应时间为 2-20 h。

6. 按照权利要求 5 所述的方法，其特征在于：氧气最佳分压为 0.5-1.5 Mpa；最佳反应温度为 80-120 °C。

7. 按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：

反应体系所用溶剂为乙酸、乙腈、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸酐、二甲基亚砜、环丁砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、苯、甲苯、正己烷和环己烷中的一种或多种；或 1-8 个碳原子的醇中的一种或多种；溶剂与原料乙酰丙酸或乙酰丙酸酯的摩尔比为 5-100。

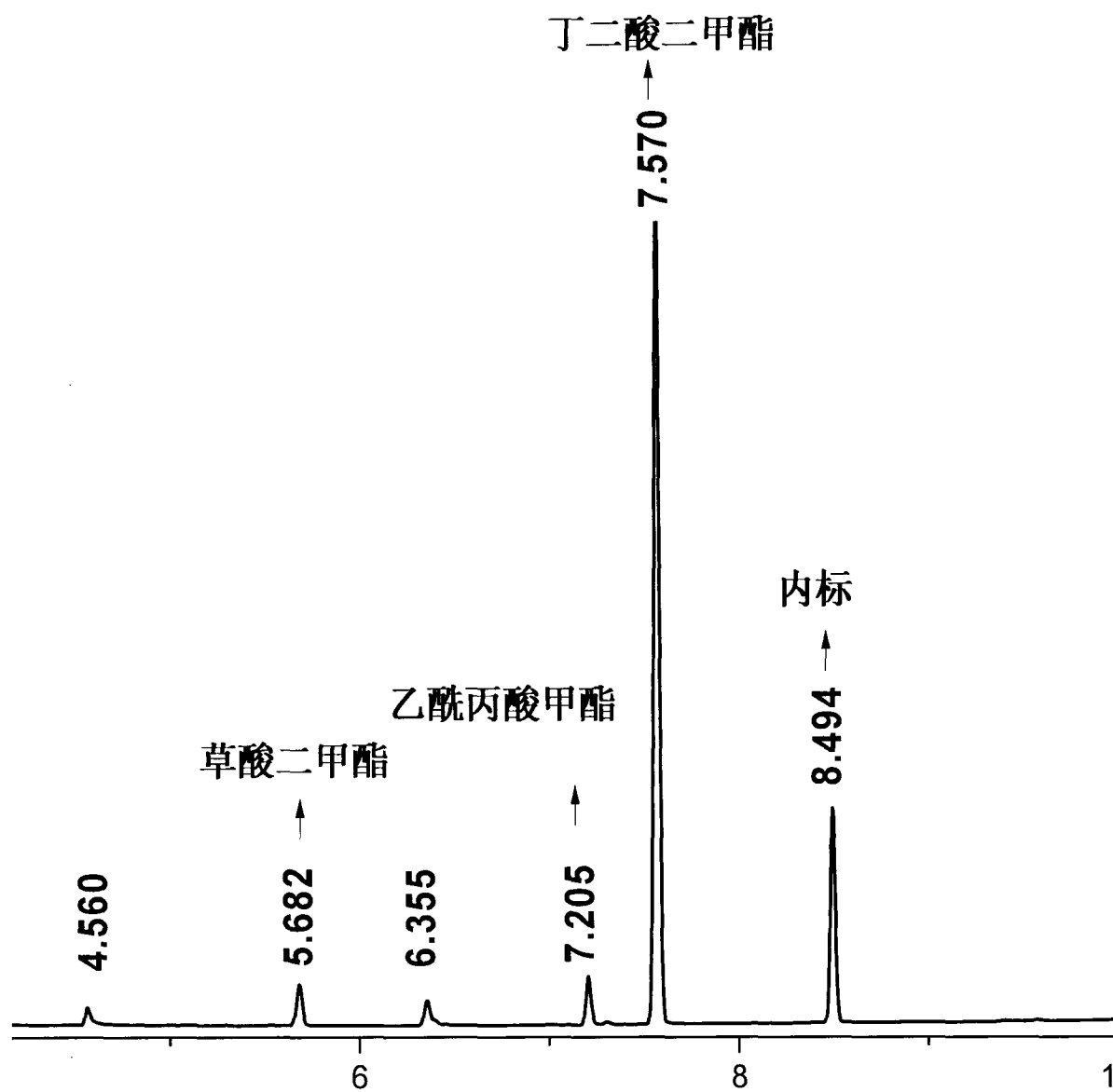


图 1(a)

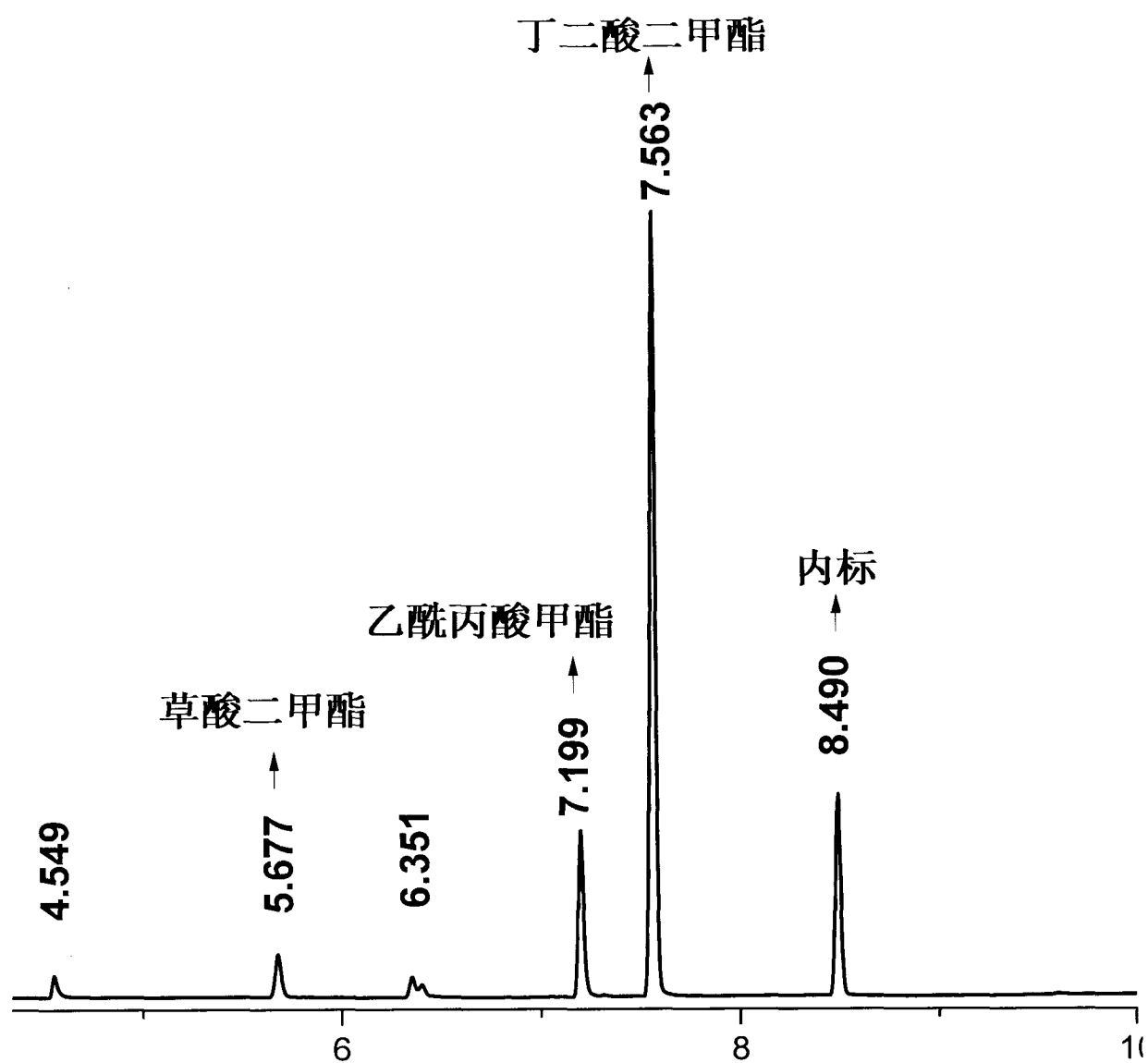


图 1(b)

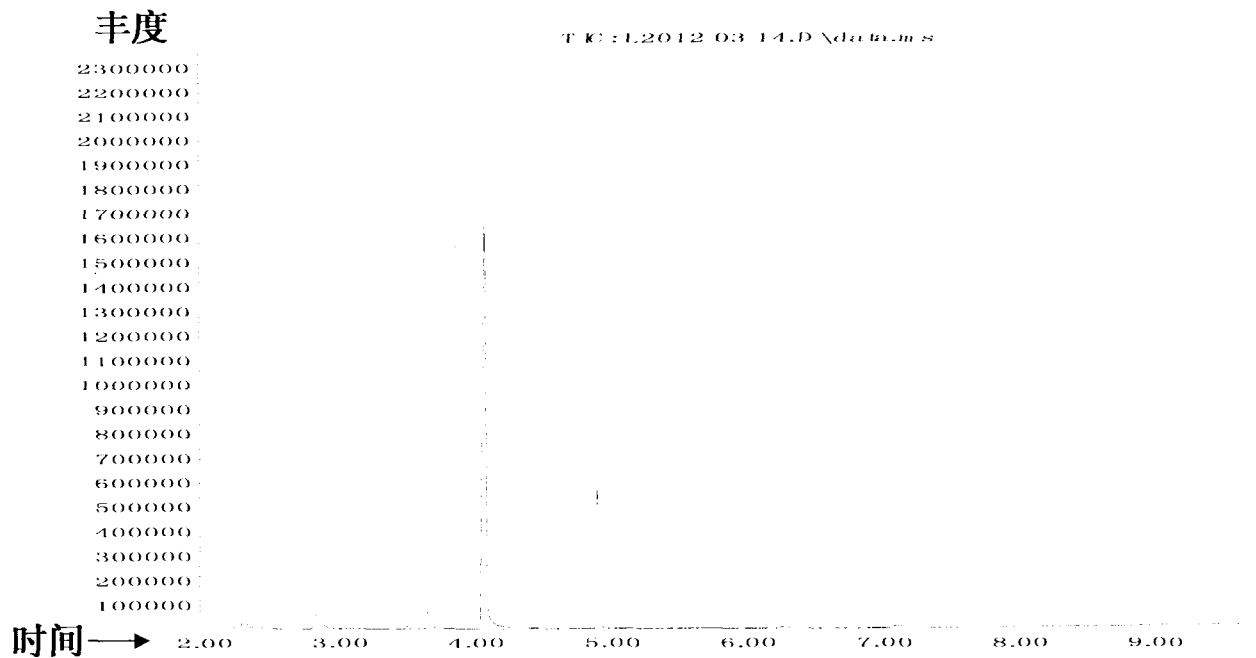
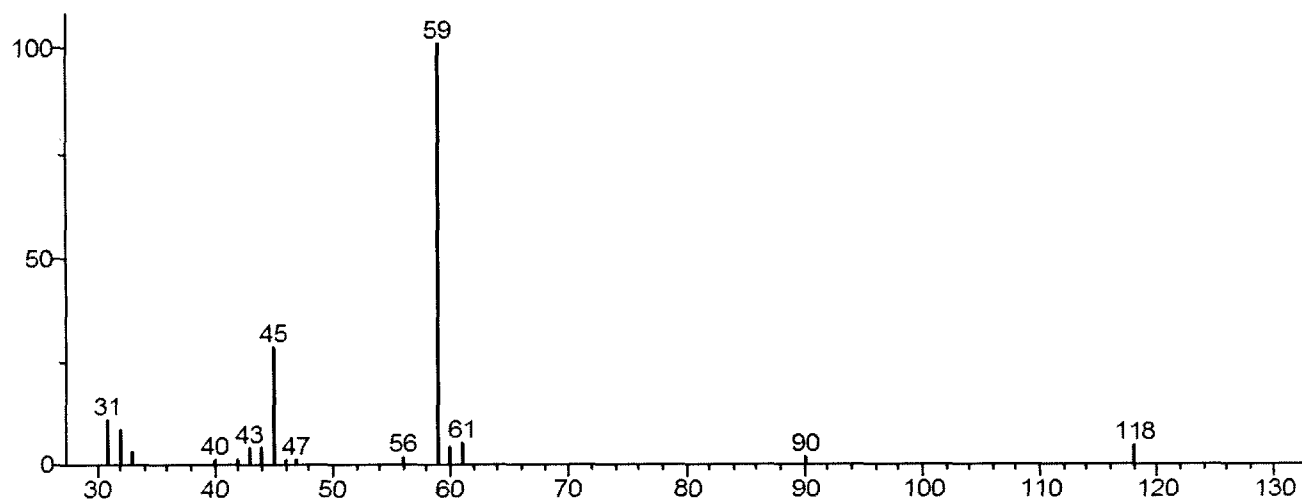
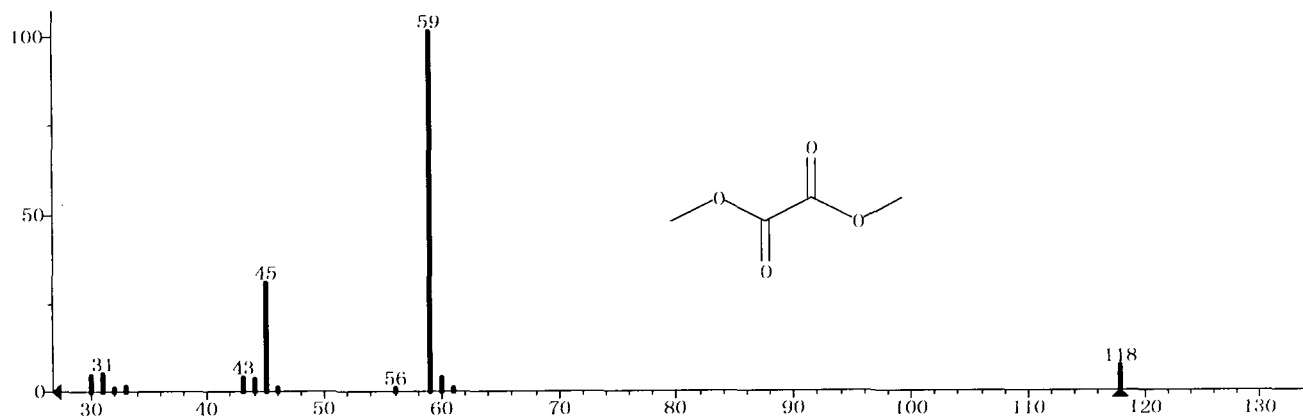


图 2(a)



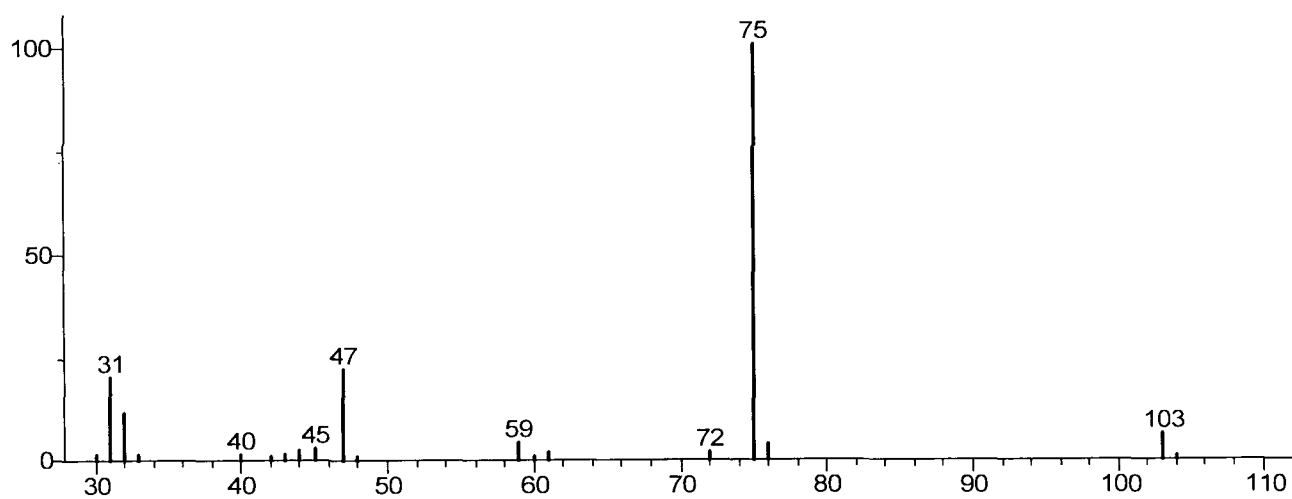
(文件) 扫描 509 (2.290 分钟): L2012-03-14.D\data.ms

图 2(b)



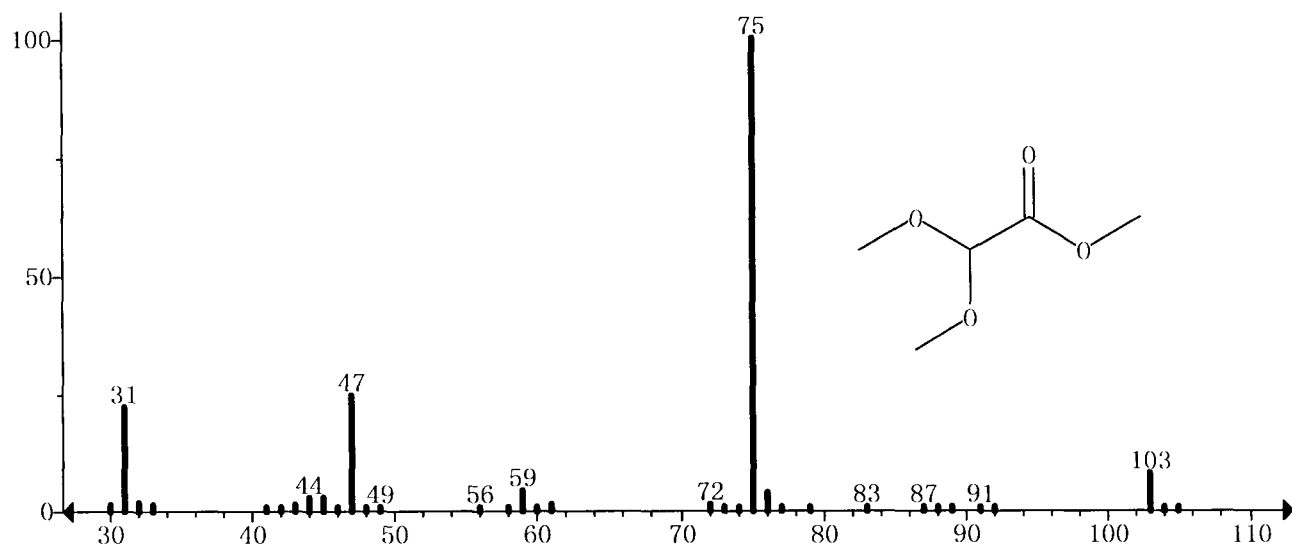
(replib) 草酸二甲酯

图 2(c)



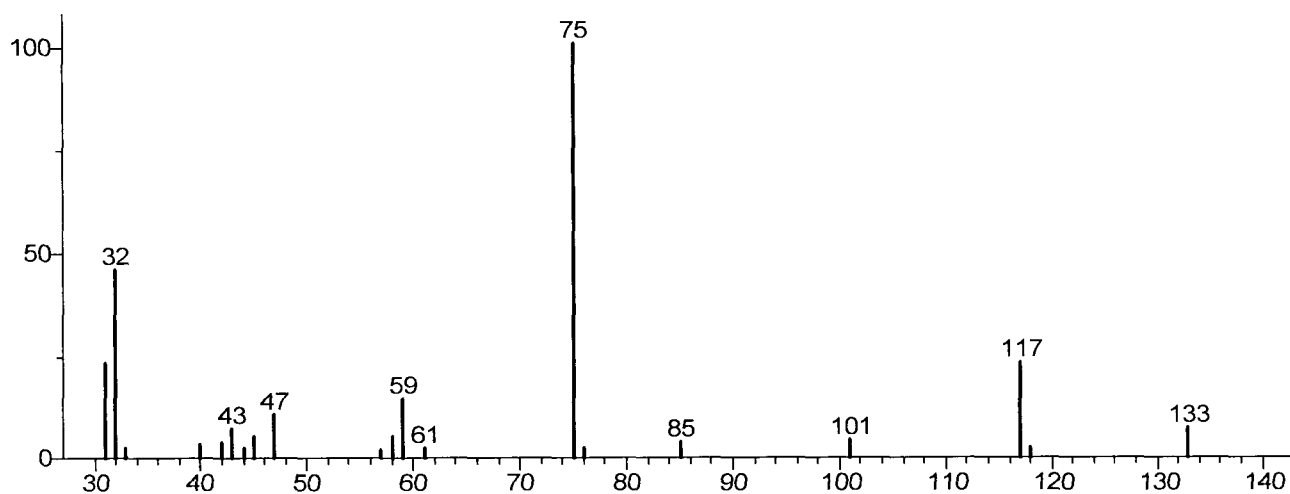
(文件) 扫描 628 (2.806 分钟): L2012-03-14.D\data.ms

图 2(d)



(mainlib) 二乙氧基乙酸甲酯

图 2(e)



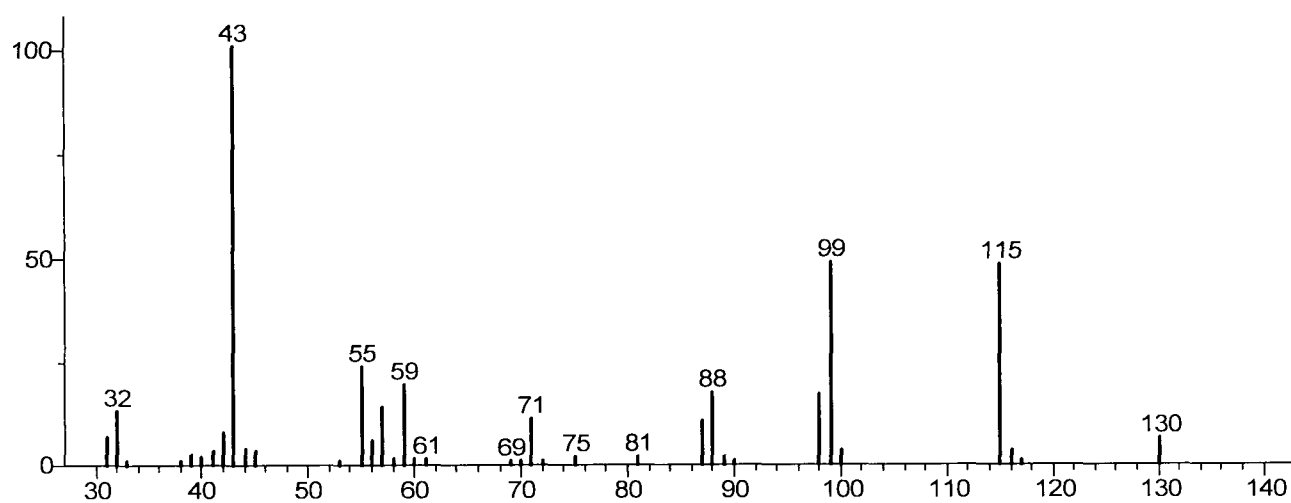
(文件) 扫描 785 (3.487 分钟): L2012-03-14.D\data.ms

图 2(f)



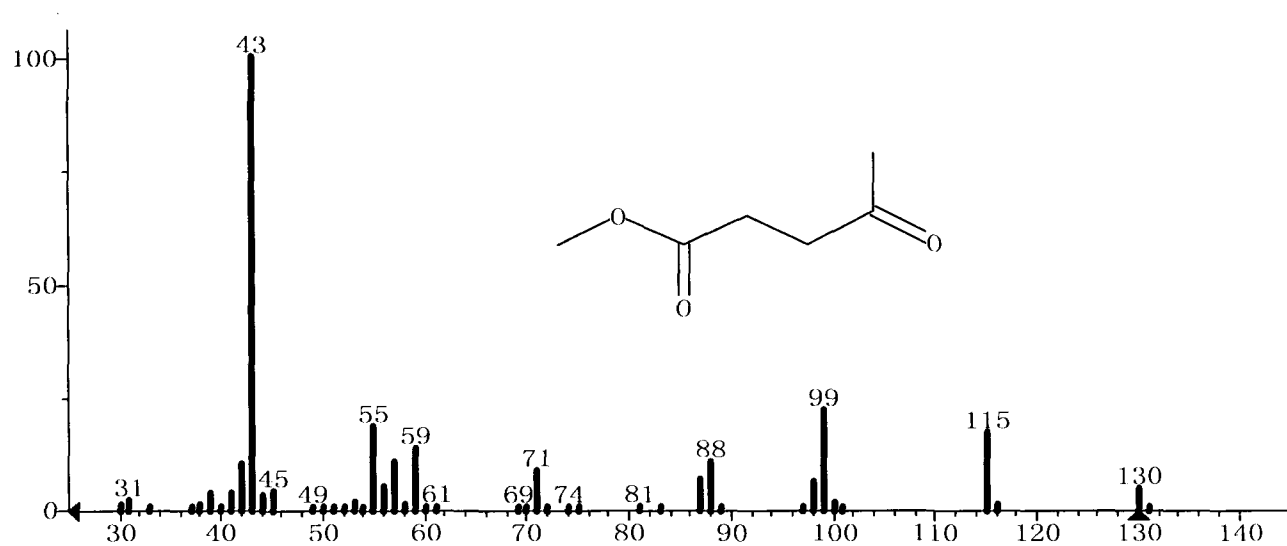
(replib) 3,3-二甲氧基丙酸甲酯

图 2(g)



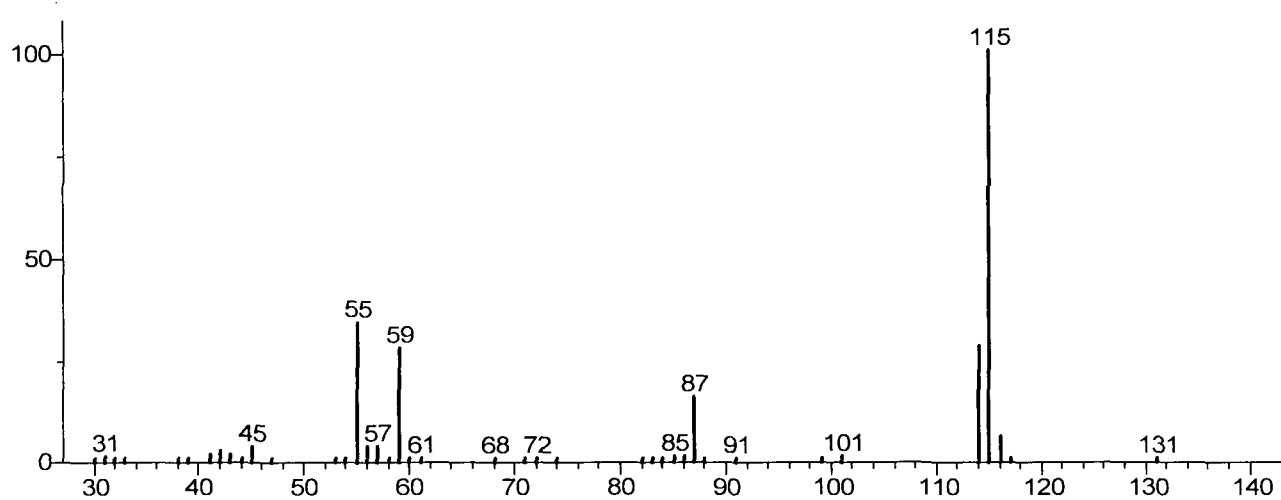
(文件) 扫描 820 (3.639 分钟): L2012-03-14.D\data.ms

图 2(h)



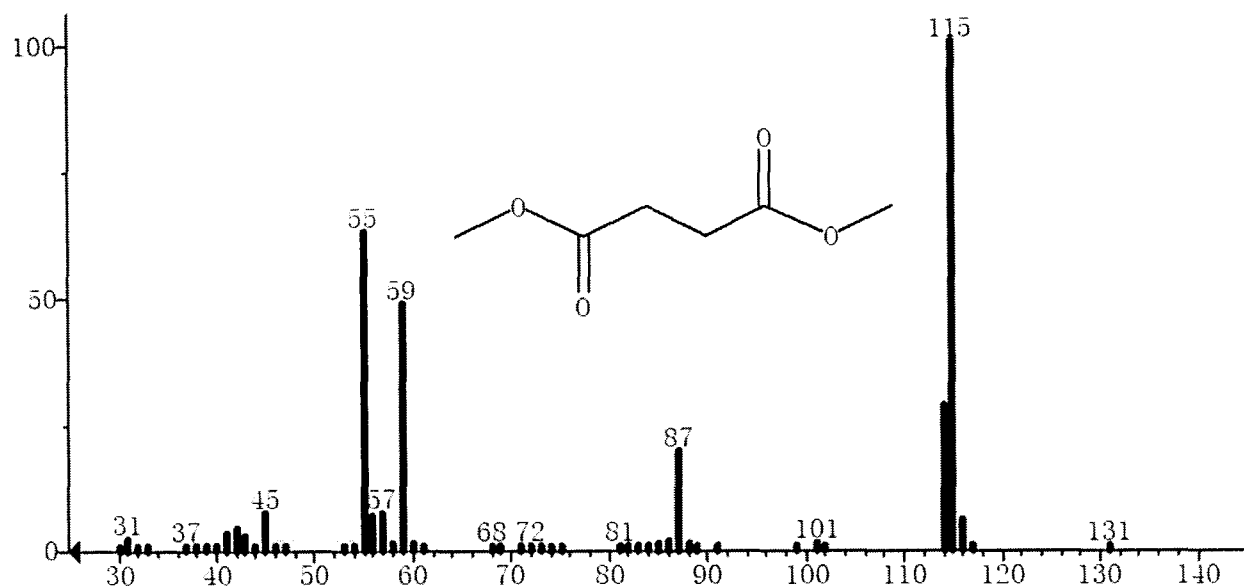
(replib) 乙酰丙酸甲酯

图 2(i)



(文件) 扫描 919 (4.068 分钟): L2012-03-14.D\data.ms

图 2(j)



(replib) 丁二酸二甲酯

图 2(k)

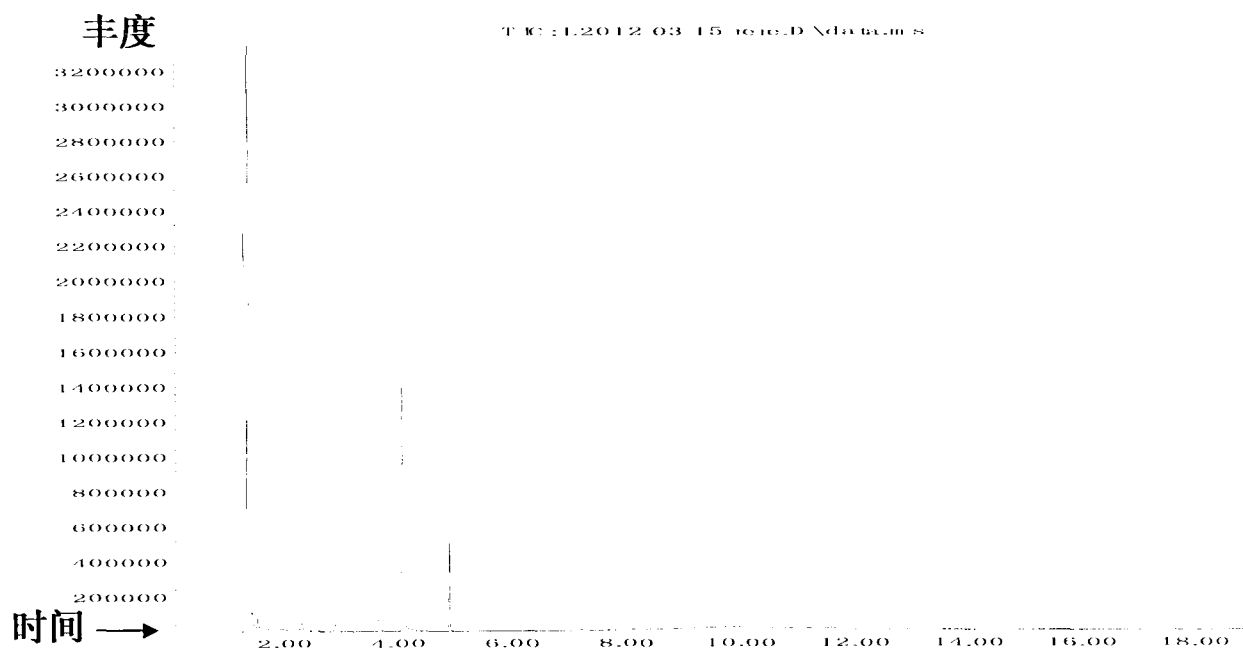
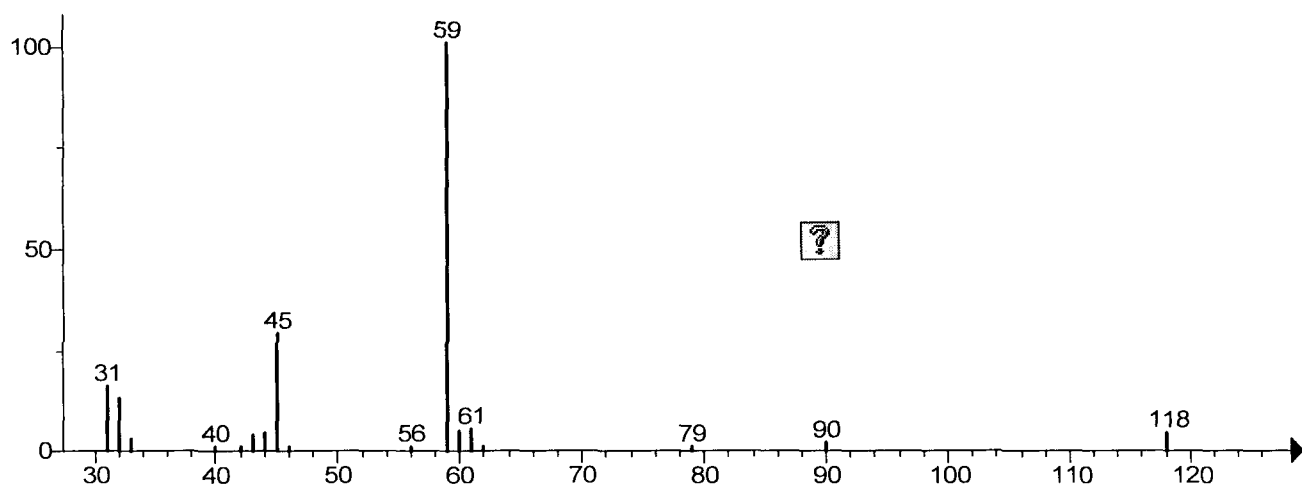
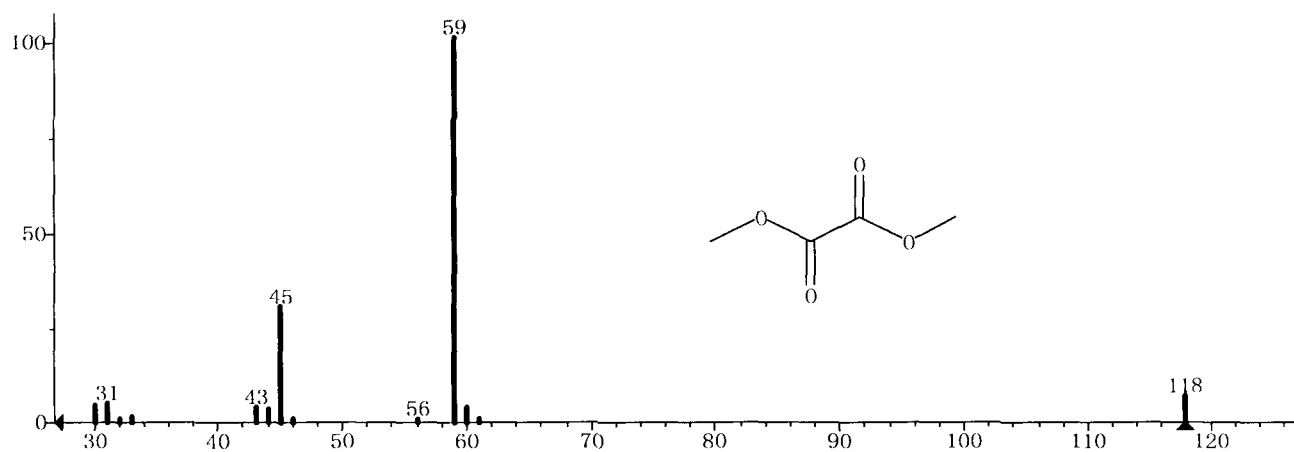


图 3(a)



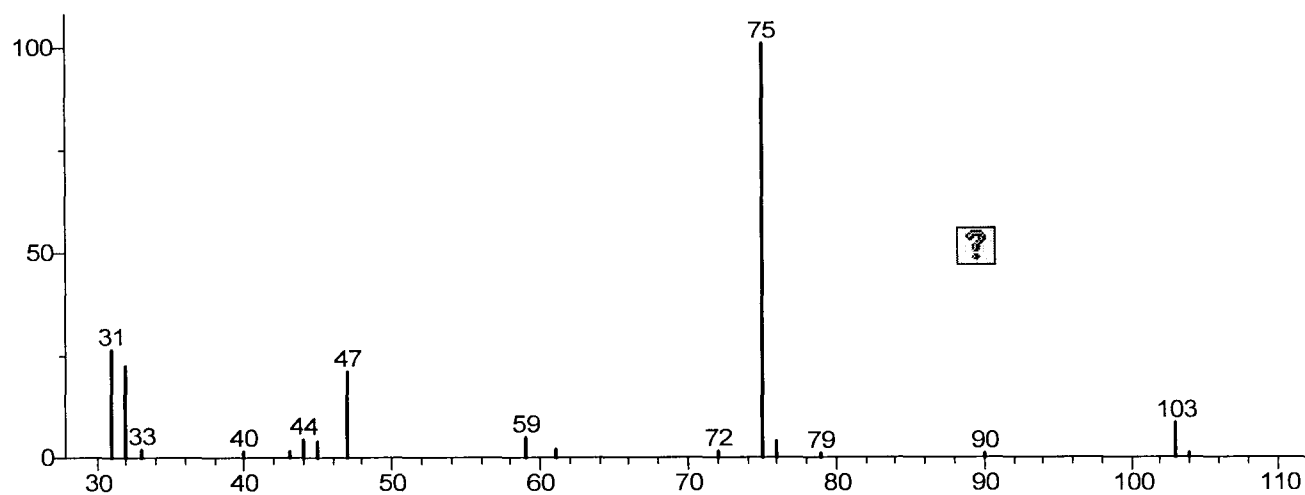
(文件) 扫描 509 (2.290 分钟): L2012-03-15-rere.D\data.ms

图 3(b)



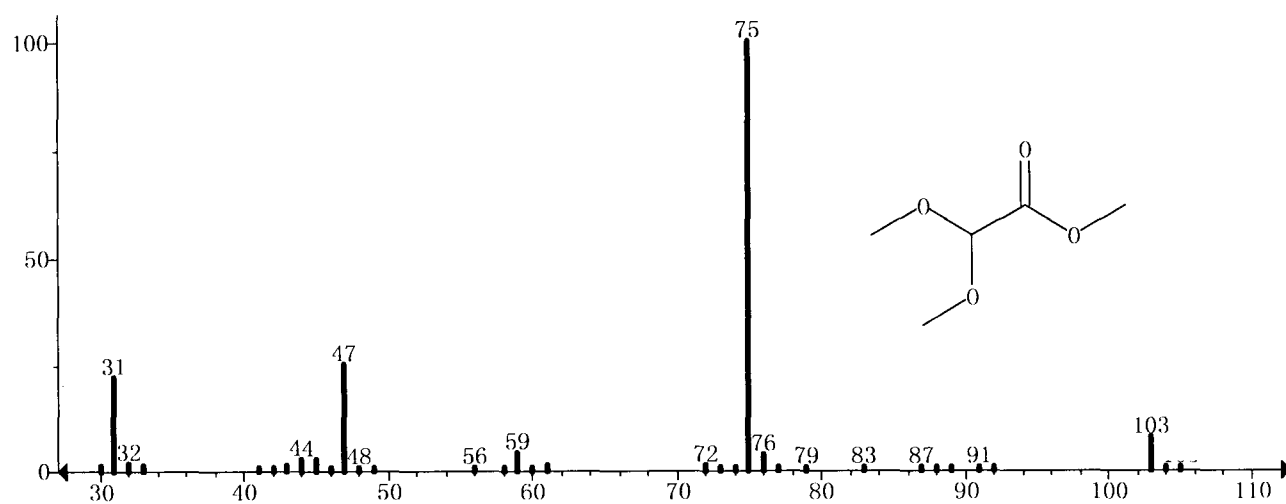
(replib) 草酸二甲酯

图 3(c)



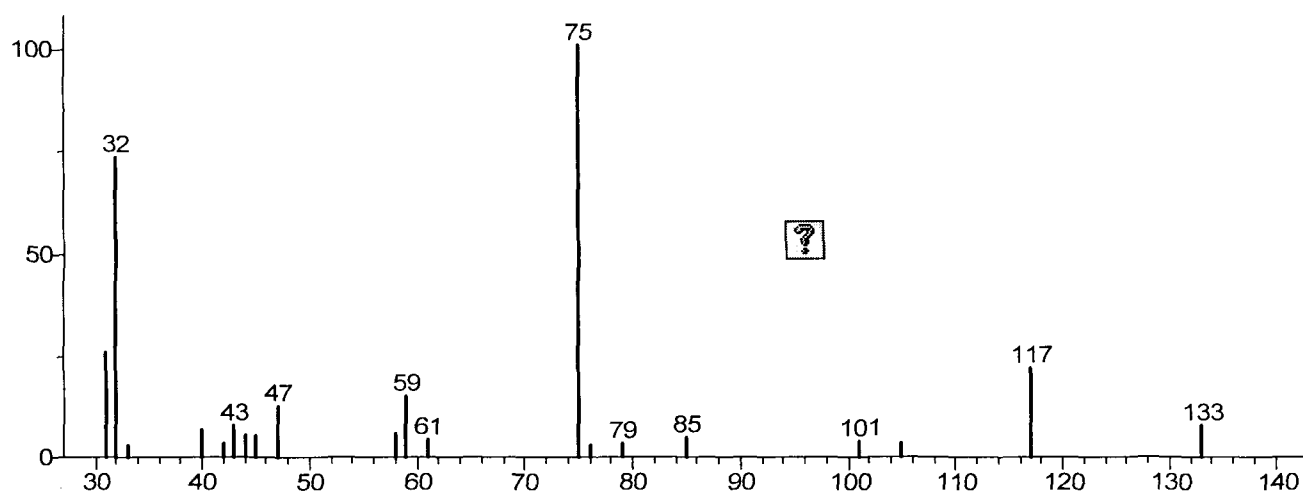
(文件) 扫描 631 (2.819 分钟): L2012-03-15-rere.D\data.ms

图 3(d)



(mainlib) 二甲氧基乙酸甲酯

图 3(e)



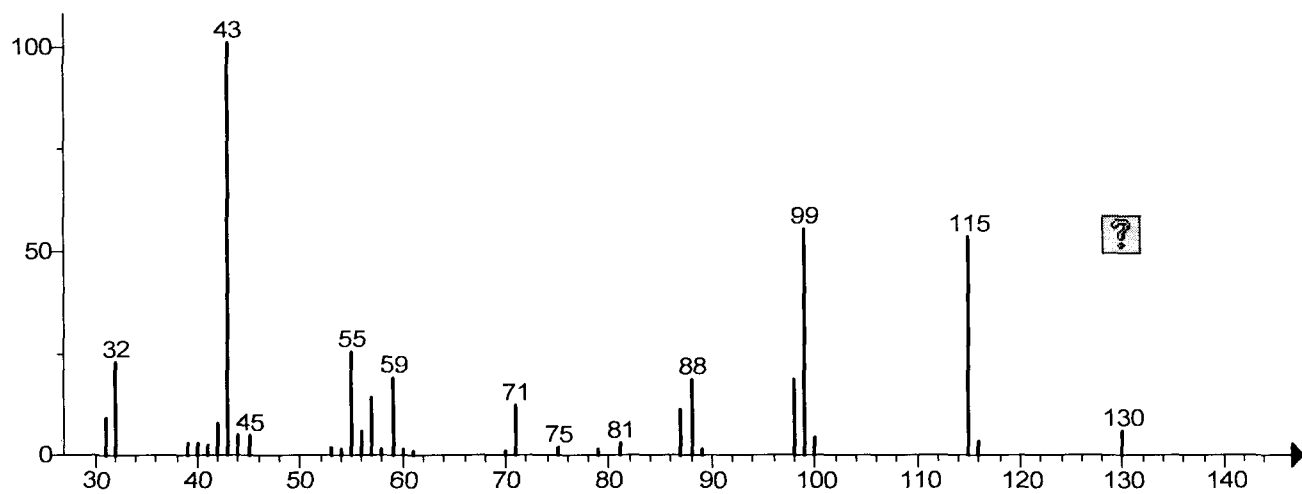
(文件) 扫描 787 (3.495 分钟): L2012-03-15-rere.D\data.ms

图 3(f)



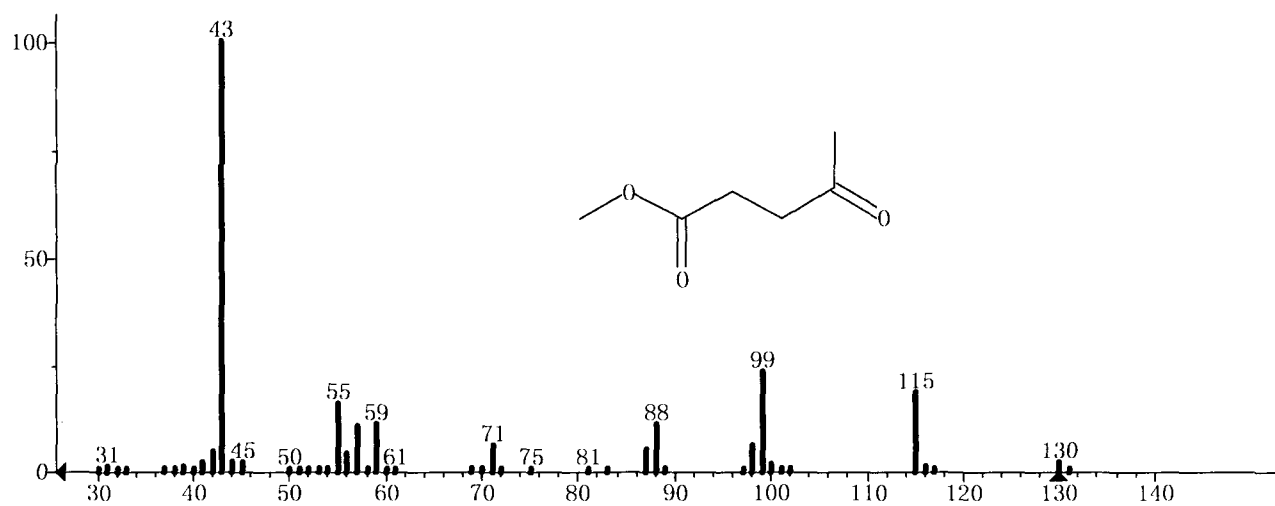
(replib) 3,3-二甲氧基丙酸甲酯

图 3(g)



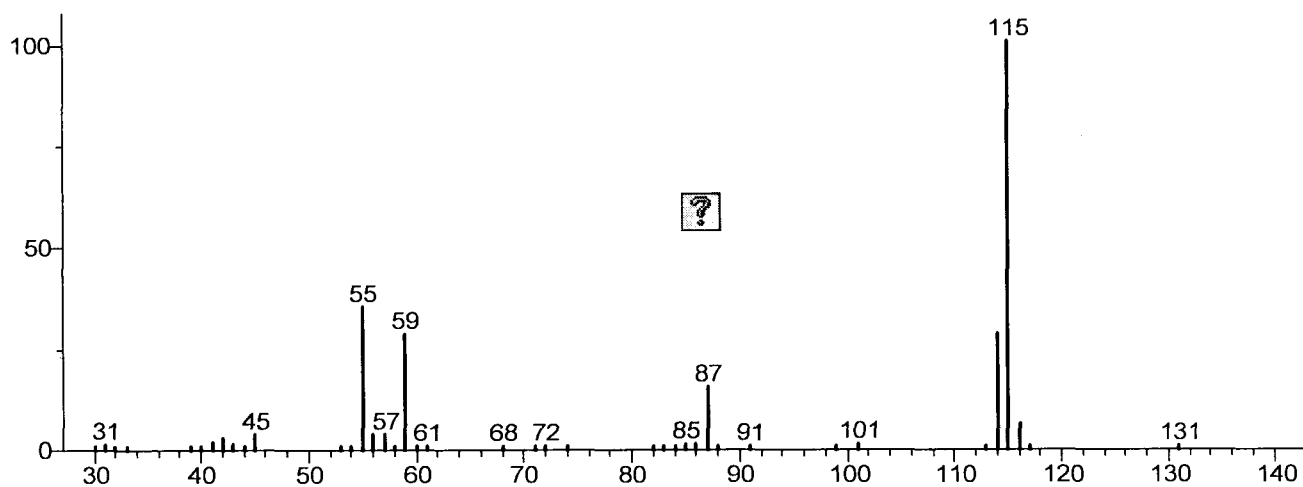
(文件) 扫描 823 (3.651 分钟): L2012-03-15-rere.D\data.ms

图 3(h)



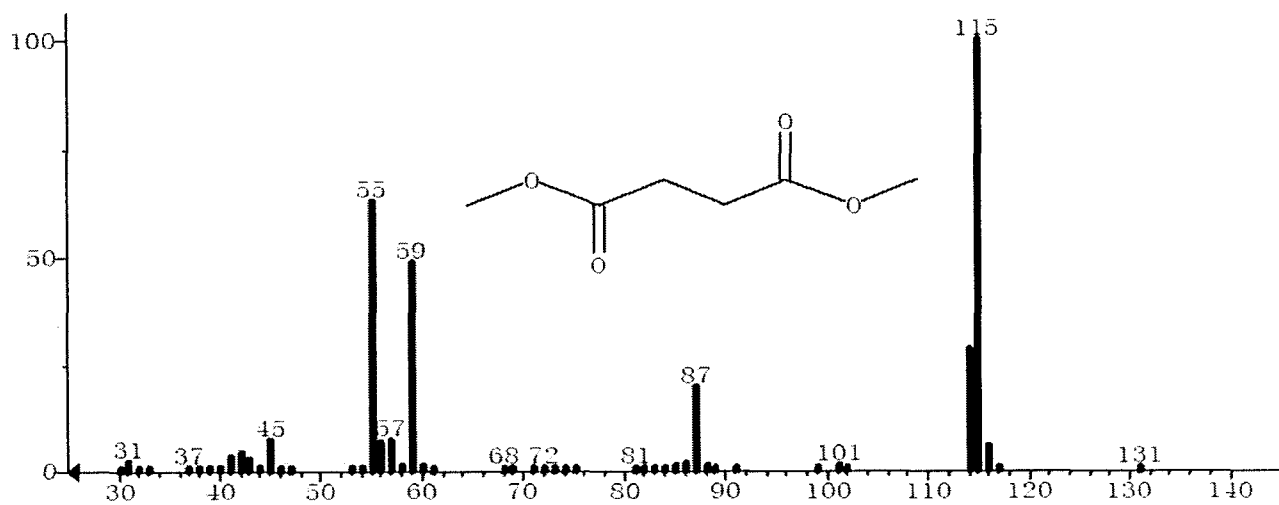
(mainlib) 乙酰丙酸甲酯

图 3(i)



(文件) 扫描 917 (4.059 分钟): L2012-03-15-rere.D\data.ms

图 3(j)



(replib) 丁二酸二甲酯

图 3(k)

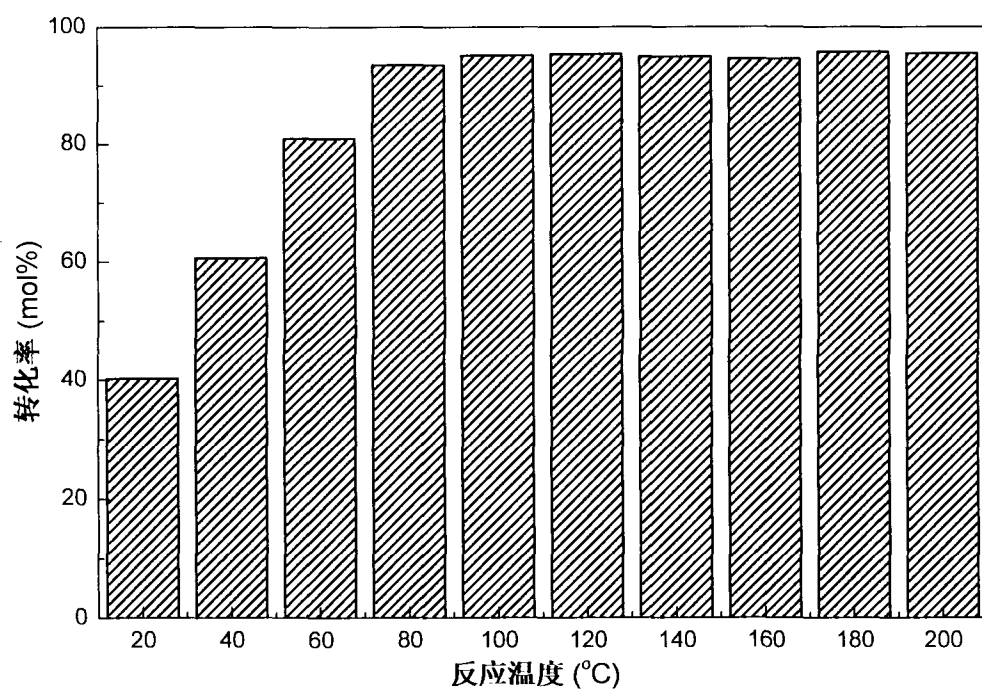


图 4

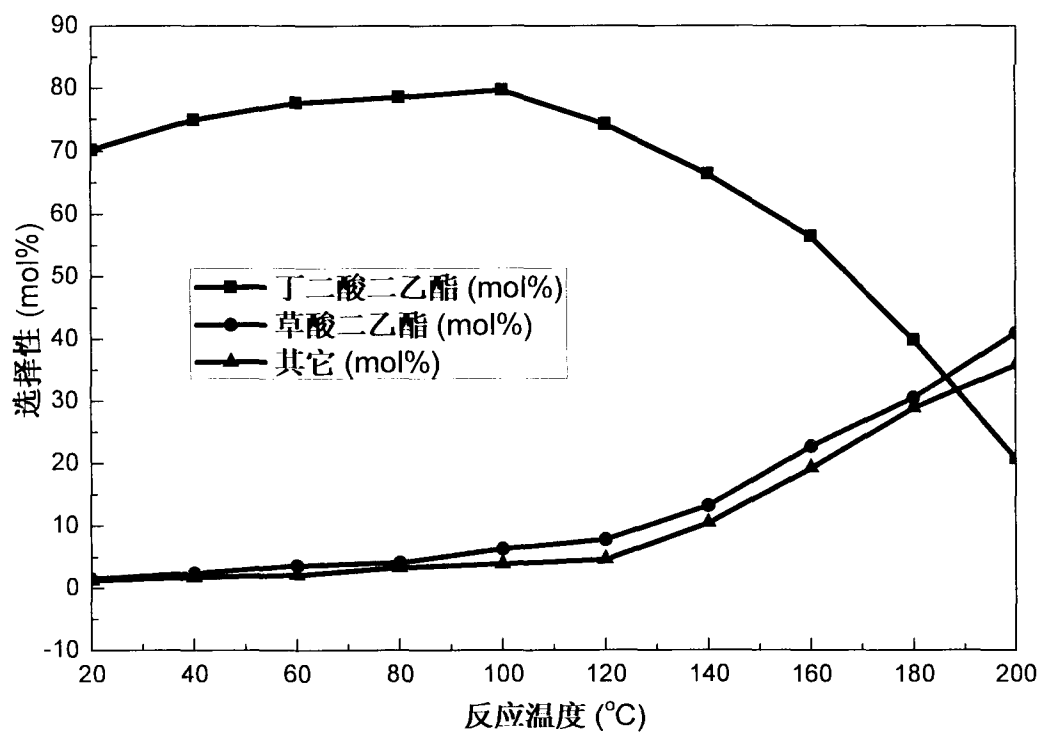


图 5

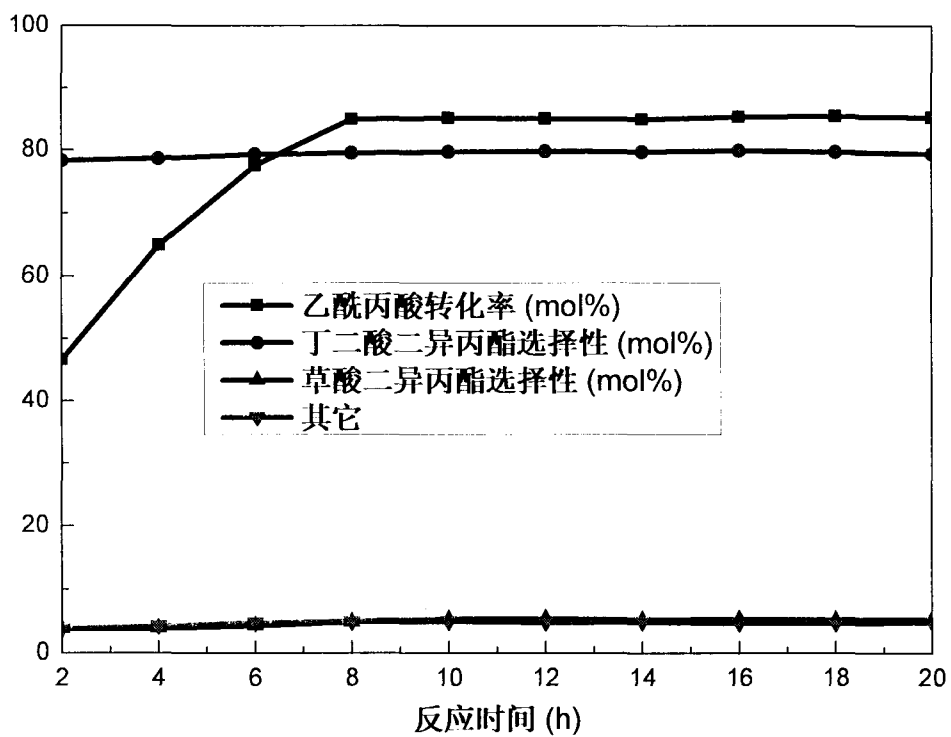


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/087089**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNTXT; CNKI; WPI; EPODOC: manganese, oxygen, amber acid, succinic acid, butane diacid, butanedioic acid, ethanedicarboxylic acid, asuccin, bernsteinsäure, dihydrofumaric acid, ethylene dicarboxylic acid, ethylenesuccinic acid, katasuccin, kyselina jantárová, wormwood, succinate, levulinic acid, oxopentanoic acid, ketopentanoic acid, oxovaleric acid, laevulic acid, levulic acid, oxopentanoate, oxobutanoic acid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2676186 A (DUNLOP, A.P. et al.), 20 April 1954 (20.04.1954), claim 1	1, 5-10
A		2-4
A	WO 2012044168 A1 (STICHTING DIENST LANDBOUWKUNDIG ONDERZOEK), 05 April 2012 (05.04.2012), the whole document, and particularly claim 2	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 20 February 2013 (20.02.2013)	Date of mailing of the international search report 07 March 2013 (07.03.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangnan Telephone No.: (86-10) 62084581

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/087089

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2676186 A	20.04.1954	None	
WO 2012044168 A1	05.04.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/087089

CONTINUATION:

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 67/16 (2006.01) i

C07C 69/40 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07C		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS; CNTXT; CNKI; WPI; EPODOC		
丁二酸,琥珀酸,乙二甲酸,乙烷二甲酸,亚乙基二羧酸, 氧化戊酸, 乙酰丙酸,果糖酸,左旋糖酸,戊隔酮酸, 锰, 氧 amber acid, succinic acid, butane diacid, butanedioic acid, ethanedicarboxylic acid, asuccin, bernsteinsaure, dihydrofumari acid, ethylene dicarboxylic acid, ethylenesuccinic acid, katasuccin, kyselina jantaro, wormwood, succinate, levulinic acid, oxopentanoic acid, ketopentanoic acid, oxovaleric acid, laevulic acid, levulic acid, oxopentanoate, oxobutanoic acid		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US2676186 A (ANDREW P. DUNLOP 等), 20.4 月 1954 (20.04.1954), 权利要求 1	1, 5-10
A		2-4
A	WO2012044168 A1 (STICHTING DIENST LANDBOUWKUNDIG ONDERZO), 05.4 月 2012 (05.04.2012), 全文, 尤其是权利要求 2	1-10
☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇 引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引 用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了 理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的 发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件 结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 20.2 月 2013(20.02.2013)		国际检索报告邮寄日期 07.3 月 2013 (07.03.2013)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 刘广南 电话号码: (86-10) 62084581

关于同族专利的信息

PCT/CN2012/087089

续:

主题的分类

C07C 67/16 (2006.01) i

C07C 69/40 (2006.01) n

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类