

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 5/06 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480017362.6

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100374447C

[22] 申请日 2004.8.13

[21] 申请号 200480017362.6

[30] 优先权

[32] 2003.8.18 [33] GB [31] 0319277.0

[86] 国际申请 PCT/CH2004/000505 2004.8.13

[87] 国际公布 WO2005/016938 英 2005.2.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.21

[73] 专利权人 吉万奥丹股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

[72] 发明人 J-P·巴拉斯 F·施罗德

[56] 参考文献

US2848472 1958.8.19

US2712546 1955.7.5

US5707961A 1998.1.13

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘明海

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

制备二氯化甲铝的方法

[57] 摘要

一种制备二氯化甲铝的方法，该方法通过下述反应来实现：(i) 通过加热使式 $R_3Al_2X_3$ 的物质(其中 R 是 C_1-C_4 烷基且 X 选自溴和碘)与选自金属铝和金属铝与三氯化铝的混合物的含铝物质在氯代甲烷气氛中进行反应，其条件是当 R 是甲基且 X 是碘时，该含铝物质是铝与三氯化铝的混合物；以及(ii) 当该含铝物质是金属铝时，向该反应混合物中加入三氯化铝，并加热，从而得到粗反应产物；以及(iii) 视需要，从该粗反应产物中得到二氯化甲铝。该粗反应产物可在有机合成中直接使用，如环化 ψ -Georgywood 得到 β -Georgywood。

1、一种制备二氯化甲铝的方法，通过下述步骤来实现：

(i) 通过加热使式 $R_3Al_2X_3$ 的物质与选自金属铝和金属铝与三氯化铝的混合物的含铝物质在氯代甲烷气氛中进行反应，其中 R 是 C_1-C_4 烷基和 X 选自溴和碘，其条件是当 R 是甲基且 X 是碘时，该含铝物质是铝与三氯化铝的混合物；以及

(ii) 当该含铝物质是金属铝时，向该反应混合物中加入三氯化铝，并加热，从而得到粗反应产物；和

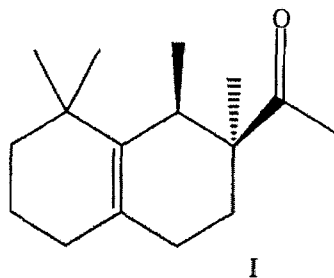
(iii) 视需要，从该粗反应产物中得到二氯化甲铝。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其中式 $R_3Al_2X_3$ 的物质选自倍半碘化甲铝和倍半溴化乙铝。

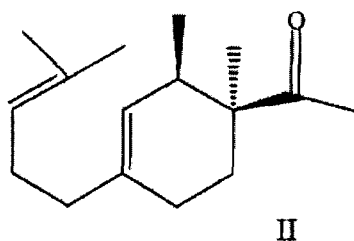
3、根据权利要求 1 的方法，其中金属铝是粒状金属铝。

4、根据权利要求 3 的方法，其中粒状金属铝是铝砂。

5、一种制备式 I 化合物的方法

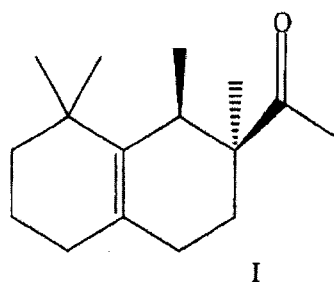
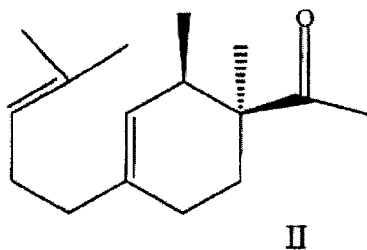


包括将式 II 的化合物



加入到权利要求 1 所述的反应的粗反应产物中。

6、一种反应混合物在通过式 II 化合物的环化来制备式 I 化合物中的用途，



其中该反应混合物由下述步骤制备得到：

- (i) 通过加热使式 $R_3Al_2X_3$ 的物质与选自金属铝和金属铝与三氯化铝的混合物的含铝物质在氯代甲烷气氛中进行反应，其中 R 是 C_1-C_4 烷基和 X 选自溴和碘，其条件是当 R 是甲基且 X 是碘时，该含铝物质是铝与三氯化铝的混合物；以及
- (ii) 当该含铝物质是金属铝时，向该反应混合物中加入三氯化铝，并加热。

制备二氯化甲铝的方法

本发明涉及一种制备二氯化甲铝的方法以及涉及它在制备某些芳香物质中的应用。

此前,二氯化甲铝(MADC)已经被表征并且其制备方法已被公开(例如, *J. Org. Chem.* 5, 106 (1940))。一些随后的出版物描述了它的制备(例如, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2854 (1951) 和 US 2,712,546)。

在合成中,MACD 可能被用作路易斯酸,但由于其在工业规模上难于一致和廉价地被制得而阻碍了它的应用(参见,例如, Houben-Weyl "Methoden der organisch Chemie" (Thieme Verlag, 1970), Bd 13/4, pp. 59-78)。

现已发现有可能通过一种便宜、有效的方法来制备MACD,该方法给出的该化合物的收率良好。该方法另外的优点是其制备得到的未经纯化的化合物能被直接用于所需有机化合物的制备。

因此,本发明提供了一种制备MACD的方法,包括以下步骤:

(i)通过加热使式 R_3AlX_3 的物质(其中 R 是 C_1-C_4 烷基且 X 选自溴和碘)与选自金属铝和金属铝与三氯化铝的混合物的含铝物质在氯代甲烷气氛中进行反应,其条件是当 R 是甲基且 X 是碘时,该含铝物质是铝与三氯化铝的混合物;以及

(ii)当该含铝物质是金属铝时,向该反应混合物中加入三氯化铝,并加热,从而得到粗反应产物;和

(iii)视需要,从该粗反应产物中得到二氯化甲铝。

如上文所定义的式 R_3AlX_3 化合物(在下文中称为“倍半卤化物”)可以是任何这种物质,但其优选选自倍半碘化甲铝(MASI)和倍半溴化乙铝(EASB)。该倍半卤化物可以是纯的物质,但其优选是未反应的原料与由 Grosse 和 Mativy 在 *J. Org. Chem.* 5, 106 (1940) 中所描述的制备方法(其中的细节在此引入作为参考)得到的产物的粗混合物。这描述了MASI的制备,(在这种情况下,该混合物是铝、未反应的碘代甲烷和MASI),但EASB以及其它倍半卤化物可通过完全类似的方法来制备。

该粗倍半卤化物混合物被直接加入到含铝物质中。该含铝物质优选颗粒形式的金属铝，更优选铝砂。一种合适物质的例子是在 Sigma-Aldrich 目录中的 Fluka™ 11008。该含铝物质也可以是金属铝和三氯化铝的混合物。当该倍半卤化物是 MASI 时，该含铝物质必须是这样的混合物。Al 与 $AlCl_3$ 的重量比优选是 2:1 至 3:1。

该方法包括下述步骤：

(i) 在氯代甲烷气氛中、1 巴(bar)的压力下，将该粗倍半卤化物混合物撒于含铝物质上，并加热该混合物；以及然后

(ii) 当该含铝物质是金属铝时，加入氯化铝，并再次加热该混合物。

当然，当该含铝化合物是铝/三氯化铝混合物时，上述步骤(ii)是不必要的。

以下反应条件是典型的且仅被提供用于指导，本领域技术人员知道在每种情况下什么样的调整是必需的。尽管它们参考优选的 MASI 和 EASB 被描述，但相同的原则适用于所有倍半卤化物的制备。

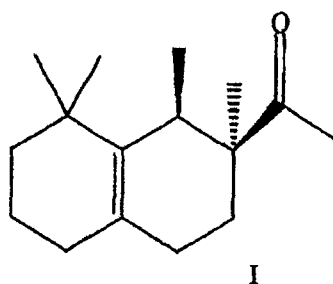
所需的反应的起始条件是稍有不同的，其依赖于所用的是 MASI 还是 EASB。对于 MASI，起始温度可以是室温(20 -25℃)，而对于 EASB，需要稍微加热(约 45℃)。此后，条件是相似的；将温度升至约 115 -120℃且在此温度下保持 4-6h。在此时，将温度降至 60 -70℃，并且，如果必要，可加入非极性溶剂，通常是甲苯或环己烷。

基于该含铝物质的重量，在两种情况下的收率通常是至少 75% MADC。

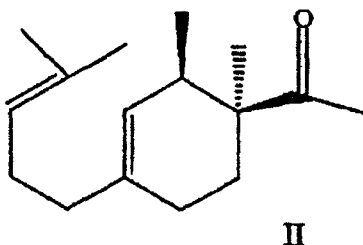
所使用的粗倍半卤化物的比例以含铝物质的重量计是 0.2-20%，优选 0.5-5%。不以任何方式限制本发明，认为该倍半卤化物起铝的活化剂的作用。仅仅因为花费的原因，其优选不超过 10%，可使用更多，但没有更大的效果。

视需要，可通过蒸馏从得到的粗 MADC 中制得纯 MADC。然而，在本发明的另一方面中，该粗 MADC 可以以这种形式用于促进所需的有机反应。因此，本发明也提供了一种制备 β -Georgywood 的方法，包括向上述的粗 MADC 中加入假-Georgywood(ψ -Georgywood)。

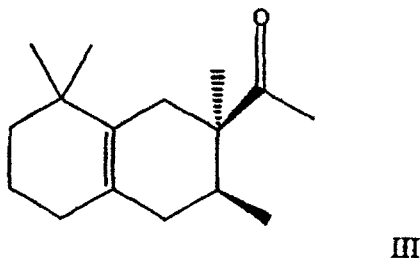
β -Georgywood(顺-2-乙酰-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-1,2,8,8-四甲基萘)是具有式 I 结构的芳香成分：



该芳香物质在美国专利 5,707,961 中有所描述,其中的细节在此引入作为参考。从该专利中可知,化合物 I 可通过 β -Georgywood (顺-1-[1,2-二甲基-4(4-甲基-戊-3-烯基)-环己-3-烯基]-乙酮-式 II) 的环化来制备:



从式 II 化合物制备式 I 化合物的方法在上述 US 专利的实施例 1 的 (d) 段中有所描述。然而,该制备得到式 I 化合物及其结构异构体异-Georgywood 的混合物,该异构体如式 III 所示:



式 I 化合物具有特别理想的嗅觉特性,因此,需要在该混合物中增加式 I 化合物的比例。使用 US 5,707,961 中的技术来实现该目的是非常困难的。

根据本发明制备 β -Georgywood 的方法提供了许多独特的优点:

1. 式 I 化合物的收率大于 80% 且纯度高于 90%。式 III 化合物仅以痕量存在 (少于 1%)。

2. 反应能以“一锅”反应的形式来进行,即,从起始 MADC 制备至最终产物反应的所有反应能在单一的反应容器中进行,无需分离和纯化中间体。

上面这两点对于以工业规模制备 β -Georgywood 来说都是相当重要的。

本发明方法更进一步的优点是通过上述的方法制备的式 I 化合物能够容易脱色, 而这对于由含碘试剂制得的产物来说是难以实现的事情。例如, 以 MASI 作为起始物质得到的产物容易通过在酸性粘土上搅拌或蒸馏来脱色。在这方面, 以 EASB 作为起始物质得到的产物是更好的, 在此, 脱色过程是不必要的。

该方法简单地通过向粗 MADC 中加入化合物 II 并在约 60 -70℃加热约 4 小时来进行。

本发明参考下面的非限制性实施例来作进一步地描述。

实施例 1: 粗 MASI、粗 MASC 和 MADC (已蒸馏过的) 的制备

在氮气下, 将 18.2g (0.13 mol) 碘代甲烷和 2g (0.75 mol) 铝砂 (Fluka™ 11008) 加热至回流 (45℃) 8-12h。得到的粗 MASI 反应混合物能够在氮气下储存几个星期而不失去活性。

在 1 大气压的氯代甲烷 (用装有 KOH 的柱子干燥过) 下, 将 16.2g (0.6 mol) 铝砂 (Fluka 11008) 置于带有回流冷凝器和固定在气体出口上的球形瓶的碘化烧瓶中。在 90℃, 将 0.4ml (大约 5% w/w) 上述铝/碘代甲烷/MASI 混合物通过注射器撒于该铝上。反应开始, 温度升至 120℃且形成液体 MASC。在搅拌下, 将反应温度在 120℃保持 4h (通过稍微地冷却和调节氯代甲烷的流量), 直到放热和氯代甲烷的吸收 (56g, 1.1mol) 停止且达到液体 MASC 的理论体积 54ml ($d = 1.15$)。

以氮气替换氯代甲烷气氛。将该黑色液体冷却至 60℃, 在此时, 通过氮冲洗的配比螺杆加入 29g (0.22 mol) 氯化铝。将该黑色悬浮液加热至 120℃且在该温度下保持 30 分钟。可通过简单地冷却至 55℃以下来检测 MADC 的形成, 在该温度, 反应物料固化。以蒸馏桥替代上述配比螺杆且在 1 大气压的氮气下于 $bpt. = 157^\circ\text{C}$ 下蒸馏 MADC, 得到 69.3g (75%, 基于铝和三氯化铝) 无色 MADC, 其在室温下结晶为长的白色针状晶体。

分析数据:

MASI (粗): ^{27}Al -NMR (净的): 71 ($W_{1/2} = 14800$ Hz) ppm.

MASC (粗): ^{27}Al -NMR (己烷): 177 ($W_{1/2} = 7600$ Hz), 136 ($W_{1/2} = 6000$ Hz) ppm.

MADC (已蒸馏过的): $F_p = 73^\circ\text{C}$, $b_p = 157^\circ\text{C}$. ^{27}Al -NMR (己烷): 136 ($W_{1/2} = 6000\text{Hz}$) ppm.

实施例 2: 假-Georgywood (ϕ -Georgywood) 与商业 MADC 的环化: (顺-2-乙酰-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-八氢-1, 2, 8, 8-四甲基萘) (β -Georgywood)

在冰冷却下, 将 20g (85mmol) 溶解在 100g 甲苯中的 ϕ -Georgywood 加入到 157g (0.21 mol) MADC (1M, 在己烷溶液中, Aldrich™ 29680-5) 中。将该混合物加热至 70℃ 维持 2-3h, 然后, 在冰冷却下用 40g 乙醇、接着用 2M HCl 进行猝灭。分离有机相, 并用叔丁基甲基醚萃取水相。将合并的有机层用浓 NaCl 溶液洗涤, 接着用水洗涤, 直到 pH = 7。用 MgSO₄ 干燥该有机相, 过滤, 然后在减压下浓缩。残留物用短维格罗分馏柱 (124℃/0.1 托) 进行蒸馏, 得到 16g (80%) 为无色液体的 β -Georgywood (GC 纯度 ~ 90%)。

分析数据:

IR (薄膜): 2930_m, 1700_s (C=O), 1560_m, 1377_m, 1357_m, 1240_w, 1220_w, 1090_m.

GC/MS: 234 (25%, [M]⁺), 219 (15%, [M-CH₃]⁺), 191 (100%, [M-Ac]⁺, 161 (20%), 135 (65%), 121 (40%), 105 (40%), 91 (30%), 69 (30%), 43 (55%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.85 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C1-Me), 0.99 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.4-2.2 (10H, 5CH₂), 2.15 (s, 3H, Ac-Me), 2.36 (q, 1H, J = 6.9 Hz, C1-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 19.1 (CH₂), 19.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 24.9 (CH₃), 27.7 (CH₂), 28.9 (CH₃), 29.4 (CH₃), 30.8 (CH₂), 34.0 (C), 35.4 (CH), 40.1 (CH₂), 50.7 (C), 125.9 (C=), 136.9 (C=), 214.5 (C=O) ppm.

实施例 3: 在 AlCl₃ 存在下通过 Al 的 MASI 活化作用来进行假-Georgywood 与粗 MADC 的环化: β -Georgywood

在 1 大气压的氯代甲烷和室温下, 将根据实施例 1 制得的 1.5ml (大约 0.013 mol) 铝/碘代甲烷/MASI 混合物通过注射器撒于 42.9g (1.59 mol) 铝砂 (Fluka™ 11008) 与 105.0g (0.79 mol) 三氯化铝薄片 (Fluka 06220) 的搅拌混合物上。反应几乎立即开始, 并且, 起始的固体反应混合物逐渐地变为液体。通过在接下来的 2h 内逐渐将温度从 25 升至 120℃ 使氯代甲烷的吸收率保持大约不变。接着, 使反应在 120℃ 下继续进行直到观察不到更多的气体吸收 (约 1h)。这发生在消耗了约 156.0g (3.09 mol) 氯代甲烷之后。该粗的熔融态 MADC 被冷却至 70℃, 将氯代甲烷气氛换为氢气气氛, 并加入 810g 干燥的甲苯。

将由此得到的大约 25 wt% 的粗 MADC 在甲苯中的悬浮液冷却至 10-15℃, 并滴加入 275.0g (1.06 mol) 90% 纯的假-Georgywood。将该混合物加热至 70℃, 直到通过 GC 检测到假-Georgywood 几乎全部环化(约 2-3h)。该反应混合物被冷却至 0℃, 接着, 通过双头针(double-tipped needle)将其抽吸到 1.8kg 冰冷却过的 5% 盐酸水溶液上。分离该有机层, 洗涤至中性, 然后在 30.0g 蒙脱土 K10(一种酸性粘土)上回流 2h。过滤并在减压下浓缩该有机层, 得到粗 β -Georgywood, 其在 3 重量% 的蒙脱土 K10 上通过 2.5 × 20cm 的维格罗分馏柱(105-110℃/1 毫巴)精馏, 得到 227g (82.5%, 基于假-Georgywood) 黄色的 β -Georgywood (GC-纯度 86%)。

通过在 10 重量% 石蜡油和 3 重量% 蒙脱土 K10 上的两个进一步的蒸馏过程得到几乎无色的 β -Georgywood。

分析数据: 与实施例 2 中的那些数据相同。

实施例 4: 在 $AlCl_3$ 存在下通过 Al 的 EASB 活化作用来进行假-Georgywood 与粗 MADC 的环化: β -Georgywood

在氮气气氛下, 将悬浮于 87.7g (0.81 mol) 溴代乙烷中的 10.0g (0.37 mol) 铝砂(Fluka™ 11008)于 40 - 65℃ 下回流 18 小时。由此得到的粗 EASB 反应混合物能够在氮气气氛下储存几个星期而不失去活性。

在 1 大气压的氯代甲烷下, 将含有 47.1g (1.75 mol) 铝砂(Fluka 11008) 和 115.5g (0.87mol) 三氯化铝薄片(Fluka 06220) 的搅拌混合物于 40-45℃ 下加热 30 分钟。在该温度, 将 9ml (大约 0.05 mol) 上面制得的粗铝/溴代乙烷/EASB 混合物通过注射器撒于该容器中的物质上, 且反应几乎立即开始。在接下来的 3h 内, 通过逐渐将温度从 45 升至 120℃ 使氯代甲烷的吸收率保持大约不变, 并且, 起始的固体反应混合物逐渐地变为液体。接着, 将该反应混合物在 120℃ 再加热 3h, 在这段时间中, 在消耗了平均量为 186.0g (3.69 mol) 的氯代甲烷之后气体吸收停止。将该粗的熔融态 MADC 冷却至 70℃, 将氯代甲烷气氛换为氮气气氛, 并加入 810g 干燥的甲苯。

将由此得到的大约 27 wt% 的粗 MADC 在甲苯中的悬浮液冷却至 10-15℃, 并滴加入 275.0g (1.06 mol) 90% 纯的假-Georgywood。将该混合物加热至 70℃, 直到通过 GC 检测到假-Georgywood 几乎全部环化(约 4h)。该反应混合物被冷却至 0℃, 接着, 通过双头针将其抽吸到 1.8kg 冰冷却过的 5% 盐酸水溶液上。分

离该有机层，洗涤至中性，然后在减压下浓缩，得到粗 β -Georgywood，其通过 $2.5 \times 31\text{cm}$ 的 Sulzer DX 型柱 ($105\text{--}110^\circ\text{C}/1$ 毫巴) 精馏，得到 224.5g (82%) β -Georgywood (GC 纯度 89%)。

分析数据：与实施例 2 中的那些数据相同。