

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 31/133

C07C 29/143 C11B 9/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03158705.4

[43] 公开日 2004年6月2日

[11] 公开号 CN 1500766A

[22] 申请日 2003.9.19 [21] 申请号 03158705.4

[30] 优先权

[32] 2002.9.19 [33] DE [31] 10243466.2

[71] 申请人 希姆莱塞两合公司

地址 联邦德国霍尔茨明登

[72] 发明人 D·沙特可斯克 W·皮肯哈根

H·斯特鲁威 J·潘顿

K·沙弗尔

[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

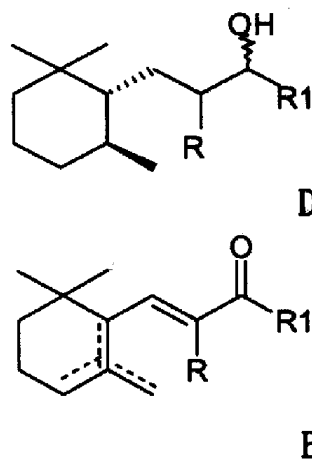
代理人 张敏

权利要求书2页 说明书9页

[54] 发明名称 用于制备含高比例反式异构体的三
甲基环己基-烷-3-醇的方法

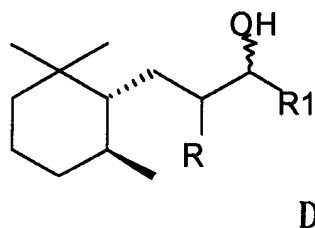
[57] 摘要

制备含有一定比例式 D 反式异构体的三甲基环己基-烷-3-醇或一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇的混合物的方法, 其中 R = H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基和 R1 = 甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 其中在镍催化剂存在下, 优选在阮内镍存在下, 不存在催化活性量的亚铬酸铜, 催化氢化相应的式 B 化合物, 其中每种情况下 R 和 R1 定义如上。



ISSN 1008-4274

1. 制备含有一定比例式 D 反式异构体的三甲基环己基-烷-3-醇或一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇的混合物的方法:

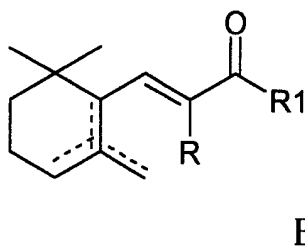


其中

R=H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基
和

R1=甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,

其中在镍催化剂存在下, 优选在阮内镍存在下, 不存在催化活性量的亚铬酸铜, 催化氢化相应的式 B 化合物,



其中每种情况下 R 和 R1 定义如上。

2. 权利要求 1 的方法, 其中设定工艺条件, 使得制备的三甲基环己基-烷-3-醇或一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇的混合物基于被制备的反式和顺式异构体的总量含有至少 15% 比例的式 C 反式异构体。

3. 根据前述权利要求任一项的方法, 其特征在于基于所用的式 B 化合物的质量, 阮内镍的用量为 0.001-10% (m/m), 优选 0.1-3% (m/m), 在式 B 中, R 和 R1 在每种情况下具有上述定义。

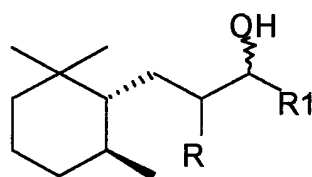
4. 根据前述权利要求任一项的方法，其特征在于催化氢化在碱存在下进行，优选在碱金属或碱土金属的氢氧化物、氧化物或碳酸盐的存在下进行。

5. 根据前述权利要求任一项的方法，其特征在于催化氢化在 40-350℃、优选 200-300℃ 的温度进行。

6. 根据前述权利要求任一项的方法，其特征在于催化氢化在 1-200 巴、优选 10-50 巴的压力进行。

7. 制备香料组合物的方法，包括下述步骤：

-根据前述权利要求之一制备含有一定比例式D反式异构体的三甲基环己基-烷-3-醇或一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇的混合物，



D

其中

R=H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基和

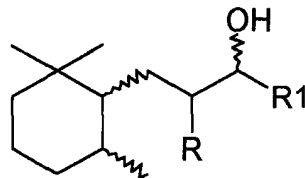
R₁=甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

-任选分离和/或纯化三甲基环己基-烷-3-醇或其混合物；

-将从感觉角度而言有效量的三甲基环己基-烷-3-醇或其混合物与一种或多种常规香料成分混合。

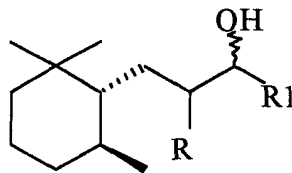
用于制备含高比例反式异构体的三甲基
环己基-烷-3-醇的方法

本发明涉及用于制备式 A 三甲基环己基-烷-3-醇的方法，



A

所述产物优选含有高比例的式 D 反式异构体，



D

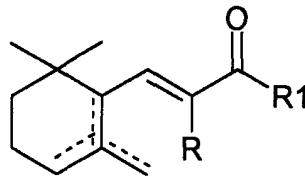
其中

R=H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基
和

R1=甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，
或者涉及制备一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇混合物的方法（每种
三甲基环己基-烷-3-醇属于式A，各个混合物成分的R和R1的选择彼此
独立并且独立于其它的混合物成分）。

A式化合物是重要的香味物质，可广泛用于制备香料组合物，因
为它们具有木质的/龙涎香的香味，并且由于其结构得到了好的稳固
性（fixing properties）和作用。参照，例如DE 24 55 761A1和DE
28 07 584A1。

式A的三甲基环己基-烷-3-醇尤其可以通过氢化相应的式B化合物得到。



B

(其中 R 和 R1 分别具有在式 D 或 A 中已经描述的相应含义)。

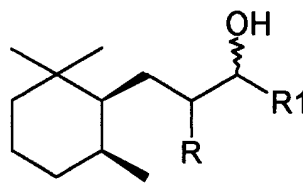
在上下文中，在式B中所画的虚线代表一个单独的双键，其可位于所画的三个位置之一。使用用于紫罗酮的习惯命名法，由此双键位于 α -、 β - 或 γ - 位（参照 Römpp-Lexikon Naturstoffe, Thieme, 1997, p334-335）。

在上下文中，具有三个不饱和度的式 B 的化合物可用本领域技术人员已知的方法制备，例如通过(a)柠檬醛与适合的 2-烷酮缩合反应和 (b) 随后进行环化反应；参照，例如，Prelog 等 (Helv. Chim. Acta, 31, 417, 1948)。

在DE 24 55 761C2中指出，当甲基紫罗酮(式B化合物，R=甲基)在阮内镍作为唯一的催化剂存在下氢化，只有12%理论可能量的氢被吸收。因此，氢化不能生成式A化合物。但是，根据DE 24 55 761C2，如果不只存在阮内镍本身，而是在阮内镍和亚铬酸铜同时存在的情况下，氢化反应产生了希望的产物。

DE 100 62 771A1建议，用钨催化剂还原1-(2, 2, 6-三甲基-1或者2-环己烯-1-基)-1-烯-3-酮(式B化合物)，得到了相应的1-(2, 2, 6-三甲基环己基)-3-烷醇(式A化合物)，其具有高含量的反式异构体。但是，所述的氢化进行非常缓慢；在DE 100 62 771A1的实施例1中，描述了60个小时的反应时间，这在工业生产中是不能接受的。

从EP 0 118 809B1已知，式D的反式异构体从感觉的角度而言比式C的相应的顺式化合物更有价值。



C

其在式B化合物的还原中形成，总是作为与反式异构体的混合物。

在DE 28 07 584 A1中，提及了1-(2,6,6-三甲基环己基)-己烷-3-醇(一种式A化合物)，其在全氢化式B的相应离析化合物后得到。产物通过DRAGOCO以Timberol的名称销售，在随后的EP 0 118 809 B1中指出Timberol含有不超过10-12%的从感觉角度而言更有价值的所述反式化合物。

除已经讨论的DE 100 62 771 A1之外，许多其它出版物也描述了式D反式异构体比例尽可能高的式A化合物的制备。在这方面尤其可参照EP 0 118 817 A1和EP 0 456 932 B1。但是，在这些出版物中所述的方法不能很快适合工业规模的应用，因为使用了难于处理的反应物，诸如，例如氢化铝锂，或者是由于方法本身步骤繁多。

因此，本发明的目的是开发一种能够从可廉价获得的简单离析物以仅一个反应步骤制备含有优选高比例式D反式异构体的三甲基环己基-烷-3-醇或者一些这样的化合物的混合物的方法。

优选，所述方法应被简单和便宜地进行，并且仅需要很短的反应时间，甚至可以工业规模进行。

此外，优选不使用难于处理的反应物。

甚至更优选该方法能够不需要高额开支就可实施，从而基于制备的反式和顺式异构体的总量，在反应产物中式D反式异构体比例至少为15%。

根据本发明，该目的通过本文开始所述的方法实现，其中式B的相应化合物——其中R和R1在所有情况下具有上文所述的含义——在

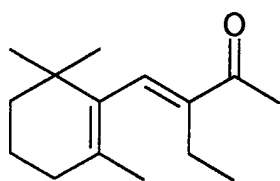
镍催化剂、优选阮内镍的存在下被催化氢化，其中（尤其与DE 24 55 761 C2不同）不存在催化活性量的亚铬酸铜。

在可用于根据本发明方法的式B化合物中，可举例提到下述化合物：

1-(2,6,6-三甲基环己-

2-烯-1-基)己-1-烯-3-

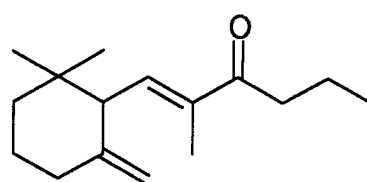
酮



3-乙基-4-(2,6,6-三甲基

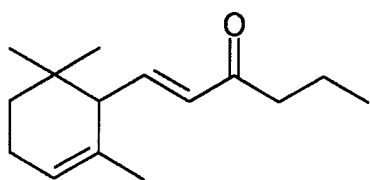
环己-1-烯-1-基)丁-3-

烯-2-酮



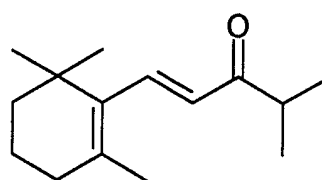
1-(2,2-二甲基-6-亚甲基

环己基)-2-甲基己-1-烯-



2,4-二甲基-1-(2,6,6-三甲

基环己-1-烯-1-基)戊-1-



在上下文中，根据本发明方法的设计基本上与是否使用不同的式B的混合物或者仅使用单一的式B化合物作为离析物无关，在前一种情况下会形成相应的一些三甲基环己基-烷-3-醇的混合物。

令人惊奇的是，通过本申请人的广泛研究，现已发现被本领域技术人员认为并尤其被在DE 24 55 761 C2中相应的陈述证明的用阮内镍作为唯一的催化剂是不适合的这一观点经受不住更严密的研究。事实上，相反，式B化合物在镍催化剂存在下的完全氢化在不存在催化活性量的亚铬酸铜的情况下也是可能的，而在DE 24 55 761 C2中特

别强调了亚铬酸铜存在的绝对必要性。在上下文中，镍催化剂优选是阮内镍 (Raney nickel)，已经通过该催化剂得到了好的产率。

另外，通过改变各个工艺参数，还可确定适合工业规模生产的工艺条件，在该条件下，制备了式 A 的三甲基环己基-烷-3 醇或一些这样的三甲基环己基-烷-3-醇的混合物，基于制备的反式和顺式异构体的总量，式 D 的反式异构体比例至少为 15%。换句话说，反式和顺式异构体物质的量比例： $n_{\text{反式}}/n_{\text{顺式}} \geq 15:85$ 。在特别优选的条件下，甚至得到了 $n_{\text{反式}}/n_{\text{顺式}} \geq 35:65$ 。

基于所用式 B 化合物的量，其中 R 和 R1 在每种情况下（对于每一种混合物成分，彼此独立）具有所述的定义，以 0.001 - 10% (m/m)、优选 0.1 - 5% (m/m) 的量使用阮内镍已经获得了特别好的结果。如已经描述的，不需要存在 Co 催化剂。

特别令人惊讶的是，如果氢化反应在碱存在下、优选在碱金属或碱土金属的氢氧化物、氧化物或碳酸盐的存在下进行，可以得到特别好的方法结果。尤其，现已发现碱的存在能够促进从感觉的角度而言更有价值的反式异构体的形成。在上下文中，使用的碱的浓度可根据其碱性确定。因此，例如，可以用 0.8g KOH 或 2.5g $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 代替 1g NaOH。取决于所选择使用的碱，证明采用其中碱对水的质量比在 0.1: 100 至 50: 100 范围内的碱水溶液是适合的。

在上下文中，碱对所用催化剂（尤其是阮内镍）的质量比优选在 0.01: 100 至 10: 100 的范围之间，优选在 1: 100 至 3: 100 的范围之间。

优选催化氢化在 40 至 350℃ 的温度进行，已经证明在 200-300℃ 范围的温度特别有利。

在氢化期间氢气的压力可以是 1-200 巴；优选的压力范围是 10-50 巴。

已经证明，根据投料量调节反应混合物的加热速率特别有利。如果催化氢化在优选的温度 200 - 300℃ 之间进行，应选择加热速率，使得从大约 25℃ 的室温开始在大约 5 至 60 分钟、优选 10 至 15 分钟

内达到希望的反应温度。通过这种调节，与顺式异构体(式 C)的形成相比较，促进了反式异构体(式 D)的形成。

总的说来，采用高的温度和短的反应时间进行所述氢化是有利的。优选反应时间为0.5-3小时。在很多情况下使用固定床反应器是有利的。这不但明显提高了产物混合物中反式异构体的比例，而且通过该方法还明显提高了的空/时产率，在总体上还由于反应时间非常短而使反应物易于处理，在进行提纯后，可观察到改善的产物感官品质。

另一个优化后特别有助于缩短反应时间的工艺参数是搅拌速度。因此，在实验中已经发现，在装配了气化搅拌器的试验反应釜中，其他反应条件相同，通过改变搅拌速度，从400rpm增加至1600rpm，可将形成的式D反式异构体的量加倍。同时，可以将反应时间从24小时减少到1小时。通常，事实是物质传递的加强促进了反式异构体的形成。就气化搅拌而言，例如转速的增加产生了更强的物质传递，其原因被认为是由于非均相催化剂更好的混合和更好的分布增加了氢在反应介质中的溶解度。装置，诸如所谓的循环式反应器(loop reactors)，促进了固相、液相和气相之间强烈的物质传递，还得到了良好的操作条件和好的空/时产率。

应该指出的是，氢化可以在本体(in bulk)中进行或在溶液中进行。在此，适合的溶剂尤其是醇类，如甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇和其混合物；酯，如乙酸乙酯；和烃，例如己烷和环己烷。

还应指出的是，根据本发明，使用镍催化剂，诸如阮内镍，不仅提供了从易得的式B化合物开始以一个反应步骤生成含高比例式D反式异构体的式A反应产物这一优点，而且使得离析物更完全地转化。最后，转化率的增加从感觉的角度而言改进了产物的质量并简化了它们的提纯。

根据第二个方面，本发明还涉及用以下步骤制备香料组合物的方法：

-制备含有高比例式D反式异构体的三甲基环己基-烷-3-醇或这些

三甲基环己基-烷-3-醇的混合物，其中R=H、甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基和R1=甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

-任选分离和/或纯化三甲基环己基-烷-3-醇或其混合物；

-将从感觉角度而言有效量的三甲基环己基-烷-3-醇或其混合物与一种或多种常规的香料成分混合。

在上下文中，应认为所有与根据本发明用于分离三甲基环己基-烷-3-醇或其相应混合物的方法相关的描述也适用于这一方面。

在下面实施例的基础上更详细地说明本发明。

实施例1

2500g 1-(2,6,6-三甲基环己-1-烯或2-烯-1-基)-己-1-烯-3-酮(根据GC的纯度80%)与75克、相当于3%(m/m)的阮内镍的混合物在一个配备了气化搅拌器的搅拌式高压釜中，在40巴氢气压力、1200rpm搅拌器速率和280-300℃的反应温度氢化1小时。用50分钟从室温加热至反应温度。过滤和蒸馏后，得到1989克完全氢化的产物，其含有1-(2,2,6-三甲基环己基)己-3-醇，反式/顺式比例为1:5。

实施例2

2500克甲基紫罗兰酮——含大约4:1比例的n-甲基紫罗兰酮1-(2,6,6-三甲基环己-2-烯-1-基)戊-1-烯-3-酮(称为 α -n-甲基紫罗兰酮)和1-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)戊-1-烯-3-酮(称为 β -n-甲基紫罗兰酮)——与60克、相当于2.4%(m/m)的阮内镍和加入的30克50% NaOH的混合物在装配了气化搅拌器的搅拌式高压釜中，在50巴、以1400rpm的搅拌器速率和260-280℃的反应温度反应1.5小时。用25分钟从室温加热到反应温度。过滤和蒸馏后，得到2290g完全氢化的产物，含有1-(2,2,6-三甲基环己基)戊-3-醇，反式/顺式比例为1:3。

实施例3

2500克异-乙基紫罗兰酮——含有比例为3.5: 1的异-乙基紫罗兰酮1-(2,6,6-三甲基环己-2-烯-1-基)5-甲基己-1-烯-3-酮和1-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)5-甲基己-1-烯-3-酮——与50克阮内镍、25克20% NaOH水溶液的混合物在装配了气化搅拌器的搅拌式高压釜中在30巴的氢气压力和300℃的温度以1500rpm完全氢化45分钟。用15分钟从室温加热到反应温度。过滤和蒸馏后，得到2350g完全氢化的产物，含有5-甲基-1-(2,2,6-三甲基环己基)己-3-醇，反式/顺式比例为1:2.1。

另外的实施例:

将实施例4-20列入下表1用作说明；根据实施例1的参数在表的第一行给出。所述另外的实施例在装配有气化搅拌器的试验反应釜中进行。为了明确，在每种情况下使用实施例1中所述的混合物。

使用的碱是50%氢氧化钠溶液。用其它已在上文中描述过的碱进行的试验得到了类似的结果。

表 1:

| 实施例 1 | 搅拌器 rpm | 压力 H ₂ | 反应温度 | 加热时间 | RaNi [%] | 碱 [g] | 时间 ¹ [min] | 反式/顺式 |
|-------|------------|-------------------|-----------|-------|----------|-------|-----------------------|-------|
| | 1200 | 40 巴 | 280-300°C | 50min | 3.0 | - | 60 | 1:5.0 |
| 4 | 400 | 30 巴 | 180°C | 60min | 5.0 | - | 1440 | 1:9.0 |
| 5 | 400 | 30 巴 | 180°C | 60min | 5.0 | - | 1380 | 1:8.5 |
| 6 | 600 | 30 巴 | 180°C | 60min | 5.0 | - | 1380 | 1:8.2 |
| 7 | 1200 | 30 巴 | 180°C | 60min | 5.0 | - | 580 | 1:7.9 |
| 8 | 1200 | 30 巴 | 180°C | 60min | 5.0 | 5 | 580 | 1:6.8 |
| 9 | 900 | 50 巴 | 250°C | 30min | 3.0 | 3 | 150 | 1:4.8 |
| 10 | 1400 | 50 巴 | 280°C | 15min | 2.5 | 5 | 60 | 1:2.9 |
| 11 | 1400 | 50 巴 | 280°C | 15min | 2.5 | - | 60 | 1:3.5 |
| 12 | 1600 | 20 巴 | 300°C | 15min | 2.0 | 2 | 45 | 1:2.0 |
| 13 | 1600 | 20 巴 | 300°C | 15min | 2.0 | - | 45 | 1:2.5 |
| 14 | 1600 | 50 巴 | 270°C | 12min | 2.0 | 4 | 50 | 1:2.1 |
| 15 | 1600 | 50 巴 | 320°C | 17min | 1.5 | 3 | 40 | 1:1.8 |
| 16 | 1600 | 50 巴 | 320°C | 17min | 1.5 | 1 | 40 | 1:2.0 |
| 17 | 900 | 30 巴 | 280°C | 20min | 0.5 | 1 | 75 | 1:3.4 |
| 18 | 1400 | 10 巴 | 330°C | 10min | 1.0 | 0.5 | 50 | 1:1.9 |
| 19 | 1400 | 10 巴 | 330°C | 10min | 2.0 | 0.5 | 50 | 1:1.8 |
| 20 | 1400 | 10 巴 | 330°C | 10min | 1.0 | - | 50 | 1:2.2 |

¹ 在反应温度下的反应时间。