[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C 67/343
C07C 69/734

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191447.8

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1129573C

[22] 申请日 1997.2.17 [21] 申请号 97191447.8
[30] 优先权
[32] 1996. 2.17 [33] DE [31] 19605901.1
[86] 国际申请 PCT/EP97/00728 1997.2.17
[87] 国际公布 WO97/30020 德 1997.8.21
[85] 进入国家阶段日期 1998.6.17
[71] 专利权人 巴斯福股份公司
地址 联邦德国路德维希港
[72] 发明人 M·凯尔 J·瓦尔
[56] 参考文献
CN1088908 1994.07.06
US5315025 1994.05.24
审查员 吕 青

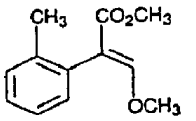
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 5 页

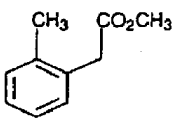
[54] 发明名称 2-(2-甲基苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法

[57] 摘要

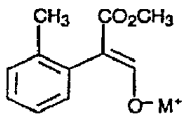
制备 2-(2-甲基苯基)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(I)的方法，所述方法是在碱存在下在惰性溶剂中，将 2-甲基苯基乙酸甲酯(II)甲酰化，和随后将所形成的烯醇盐 III 甲基化，(III)其中 M^+ 是碱金属阳离子。



(I)



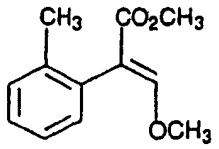
(II)



(III)

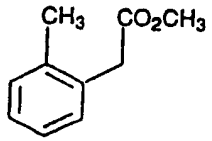
ISSN1008-4274

1、制备2-（2-甲基苯基）-3-甲氧基丙烯酸甲酯（I）的方法，



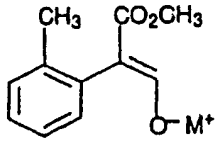
(I)

所述方法是在碱存在下在惰性溶剂中，将2-甲基苯基乙酸甲酯（II）



(II)

甲酰化，和随后将所形成的烯醇盐III甲基化，



(III)

其中M^+是碱金属阳离子；其特征在于用有机非质子传递偶极溶剂作为惰性溶剂，并用碱金属醇盐作为碱，其中所述惰性溶剂选自二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基-N-甲酰苯胺。

2、如权利要求1所要求的方法，其中用N-甲基吡咯烷酮作为惰性溶剂。

3、如权利要求1所要求的方法，其中用碱金属甲醇盐作为碱金属醇盐。

4、如权利要求1所要求的方法，其中用钠或钾的醇盐作为碱金属醇盐。

5、如权利要求1所要求的方法，其中用甲酸C_1-C_4烷基酯作为甲酰化试剂。

6、如权利要求5所要求的方法，其中用甲酸甲酯作为甲酰化试剂。

7、如权利要求1所要求的方法，其中用甲基卤或硫酸二甲酯作为甲基化试剂。

8、如权利要求7所要求的方法，其中用甲基氯、甲基溴或甲基碘作为甲基化试剂。

9、如权利要求1所要求的方法，其中甲酰化在－10至50℃下进行。

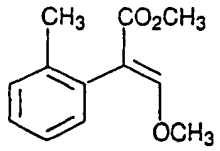
10、如权利要求9所要求的方法，其中甲酰化在10至30℃下进行。

11、如权利要求1所要求的方法，其中甲基化在－10至50℃下进行。

12、如权利要求11所要求的方法，其中甲基化在10至30℃下进行。

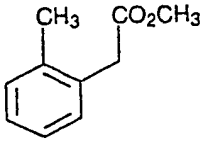
2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯的制备方法

本发明涉及制备2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯（I）的方法，



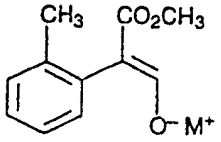
(I)

所述方法是在碱存在下在惰性溶剂中，将2－甲基苯基乙酸甲酯（II）



(II)

甲酰化，和随后将所形成的烯醇盐III甲基化，



(III)

其中M^+是碱金属阳离子。

在许多文献中都描述了2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯的制备(参见EP－A178826、EP－A203606、EP－A226917、EP－A473980和WO－A94/05622）。

EP－A178826中描述了用二甲基甲酰胺作甲酰化的惰性溶剂和用氢化钠作甲酰化的碱；甲酰化在0－5℃发生；随后的甲基化是在碳酸钾存在下的二甲基甲酰胺中用硫酸二甲酯进行的。类似的反应公开于EP－A243012、EP－A273572、EP－A329011和EP－A480795。

EP－A203606和EP－A226917公开了在氢化钠存在下的醚中，在混合物的沸点进行的甲酰化；随后的甲基化是在碳酸钾存在下的丙酮中用硫酸二甲酯进行的。

在另一变型中，通过在0－5℃在存在碱金属醇盐下在二甲基甲酰胺中进行甲酰化，并随后用硫酸二甲酯进行甲基化，得到3－烷氧基－2－

heteroazolyl-氨基丙烯酸酯（EP－A473980）。

此外，WO－A94/05622中描述了在相转移催化剂存在下的烃中通过甲酰化制备2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯（I）的方法。

上述已知方法具有的缺点在于：

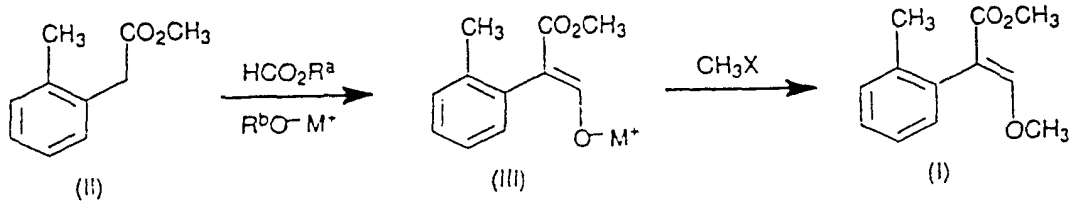
·在某些情况下，步骤和后处理十分复杂以致于仅仅在附带条件下才可以在工业规模进行反应；

·得到的产率不令人满意；以及

·产物是以异构体（E＋Z）的混合物形式形成的。

鉴于使用2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯（I）作为开头引用文献中所公开的活性物质的起始物，需要得到一种方法，该方法既能够用于工业规模，又能以高的总产率生成基本上是E异构体。

因此，我们发现了制备2－（2－甲基苯基）－3－甲氧基丙烯酸甲酯（I）的方法，所述方法是在碱存在下在惰性溶剂中，将2－甲基苯基乙酸甲酯（II）甲酰化，和随后将所形成的烯醇盐III甲基化，其中M^+是碱金属阳离子，其中用有机非质子传递偶极溶剂作为惰性溶剂，并用碱金属醇盐作为碱。



R^a（甲酸酯）和R^b（醇盐残基）彼此独立地为烷基，尤其是C_1－C_4烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基，特别是甲基。

甲基化试剂中的X是卤素原子（特别是氯、溴和碘）或当量的硫酸根。

本发明方法通常这样进行，即首先将2－甲基苯基 乙酸甲酯（II）和甲酸烷基酯引入惰性非质子传递极性溶剂，并在－10℃至50℃（优选10℃至30℃，特别是15℃至25℃）下将在相应醇中的醇盐加入上述混合物。

本发明方法中使用的惰性溶剂通常是有机非质子传递极性溶剂，该溶剂的性质通常对反应过程没有影响。鉴于反应混合物的后处理，已证实使用二甲基甲酰胺、N－甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、N,N－二甲基乙酰胺

或N－甲基－N－甲酰苯胺，尤其是N－甲基吡咯烷酮是有益的，这是因为易于通过蒸馏从产物中除去这些溶剂。

所用溶剂的量同样对方法结果仅有较小影响。无论如何溶剂的量都应足以确保反应物的均匀分散。溶剂量较大通常不会有妨碍，但出于经济的观点则是不合理的。每摩尔（II）通常使用的溶剂为1000ml至3000ml，优选1000ml至1500ml。

在本发明的反应中，以至少摩尔量（每摩尔（II）用1摩尔）使用甲酸烷基酯；由于甲酸烷基酯还可作为溶剂或稀释剂，优选以每摩尔II过量至多20摩尔的量使用；甲酸烷基酯的量较大通常不会有妨碍，但出于经济的观点是不合理的。

通常用的碱金属醇盐是钠或钾的低级醇（如带有1至4个碳原子）盐，特别是甲醇钾或甲醇钠、乙醇钾或乙醇钠、以及叔丁醇钾或叔丁醇钠；出于经济观点，特别优选甲醇钠和叔丁醇钾；特别是使用甲醇钠。

在本发明反应中，以至少摩尔量（每摩尔（II）用1摩尔醇盐）使用碱金属醇盐；为了避免产率降低，已证实以过量大约0.5摩尔至3摩尔，优选1.5摩尔至2.5摩尔的量使用醇盐是有益的；醇盐的量不应选得过高，这是因为否则会阻碍随后的甲基化反应。

通常，醇盐可以以其本身使用或以在相应的醇中的悬浮液或溶液的形式使用。

在本发明方法中形成的烯醇盐III是未分离的。仅仅在减压和升温的条件下，将在II与甲酸烷基酯的反应中得到的反应混合物除去易挥发性成分；在此情况下，温度不应超过130℃，这是因为在温度高于该温度时观察到产物的分解（消去CO）；最低温度取决于所用醇盐的性质和压力；通常，在1000至20毫巴，优选20至2毫巴下进行蒸馏。

数据结果显示质子成分（如反应水或醇）可干扰烯醇盐进一步转化为产物（I），因此，对挥发性成分的蒸馏应确保尽可能除去这些成分。

在本发明方法中，浓缩至初始体积的大约2/3至1/2的反应混合物可以不经过进一步纯化就用于甲基化反应；该步骤通常是用有机非质子传递极性溶剂，优选在第一反应步骤中使用的溶剂稀释反应混合物，并随后在稀释过的混合物中加入甲基化试剂。

用开头提到的溶剂作为有机非质子传递极性溶剂，所用溶剂的种类通常对反应过程没有影响。鉴于反应混合物的后处理，已证实使用二甲基甲酰胺、N－甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、N,N－二甲基乙酰胺或N－甲基－N－甲酰苯胺，尤其是N－甲基吡咯烷酮是有益的，这是因为易于通过蒸馏从产物中除去这些溶剂。

所用溶剂的量同样对方法结果仅有较小影响。无论如何溶剂的量都应足以确保反应物的均匀分散。溶剂量较大通常不会有妨碍，但出于经济的观点则是不合理的。每摩尔（II）通常使用的溶剂约为1000ml至3000ml，优选1000ml至1500ml。

合适的甲基化试剂是常规的甲基化试剂，例如甲基卤（如甲基氯、甲基溴和甲基碘）和二甲基甲酰胺。

在本发明方法中，以至少摩尔量（每摩尔II用1摩尔）使用甲基化试剂；由于甲基化试剂与仍然存在的残余碱金属醇盐反应，因此，使用过量甲基化试剂是合理的；过量程度大体取决于在第一反应步骤中所用醇盐的过量程度；甲基化试剂的过多量与反应无关，而仅仅是出于经济考虑才应避免。

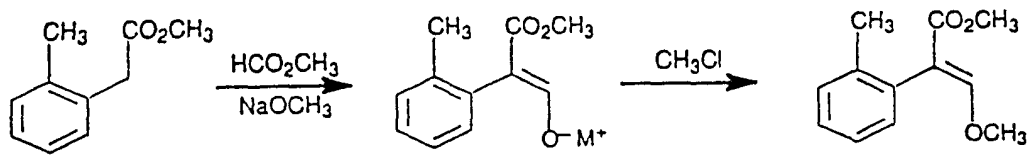
甲基化期间的温度通常应低于50℃，因为温度高于该温度时烯醇盐II或丙烯酸酯（I）明显分解。甲基化通常在－10至50℃，优选10至30℃下进行。此外，反应温度通常大体取决于所用甲基化试剂的性质；当使用易挥发甲基化试剂（如甲基卤）时，温度应适当选低；而当使用难挥发的甲基化试剂（如硫酸二甲酯）时，可以选择较高的温度。

当用甲基氯进行甲基化时，已证实温度为0℃至50℃，优选0℃至30℃有益于反应。

生成的反应混合物以常规方式进行后处理，即首先在减压下基本上除去挥发性成分，并通过萃取纯化得到的残余物；必要时，可通过分馏进一步纯化产物。

经验显示，在除去挥发性成分期间回收的溶剂和试剂可再用于反应。

方法实施例:



在 20 － 25 ℃下，将 720g 甲酸甲酯加入 2000ml N －甲基吡咯烷酮和 328g （ 2mol ） 2 －甲基苯基乙酸甲酯的混合物中； 15 分钟后，将 540g 甲醇钠溶液（在甲醇中浓度为 30 %）加入混合物。加入完成后，逐步减压至 20 － 2 毫巴，并将混合物缓慢加热到 80 ℃，在此期间蒸出了甲醇、甲酸甲酯和 N －甲基吡咯烷酮的混合物（共计约 1400ml ）。

将生成的残余物加入450ml N －甲基吡咯烷酮，并在 10 － 20 ℃下，在混合物中通入 180g （ 3.6mol ）甲基氯（气态的）。大约 12 小时后，在 50 ℃和 20 毫巴下，除去过量的甲基氯和生成的二甲醚；随后，在 80 ℃和 2 毫巴下，除去大约 1640g N －甲基吡咯烷酮。

将生成的残余物吸收在 5000ml 水中和用每次 2000ml 甲苯萃取 3 次；将有机相用 2000ml 水洗一次后，干燥并减压浓缩（水泵真空）。

通过 50cm 填充柱分馏得到 358g 烯醇醚（沸点(0.5)： 105 － 115 ℃，GC 纯度： 99.3%＝理论值的 89 %； E： Z 异构体＝ 98： 2 ）。