



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102985427 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 20

(21) 申请号 201180035670. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 28

C07D 493/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102010038310. 4 2010. 07. 23 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 01. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/060825 2011. 06. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02012/010385 DE 2012. 01. 26

(71) 申请人 赢创德固赛有限公司

地址 德国埃森

(72) 发明人 G. 施特罗伊肯斯 C. 莱特曼

S. 施奈德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 石克虎 林森

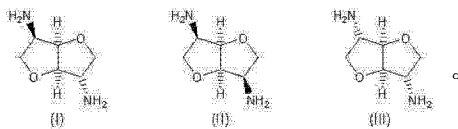
权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

制备二氨基-二脱水-二脱氧己糖醇, 特别优选 2, 5-二氨基-1, 4:3, 6-二脱水-2, 5-二脱氧-D-己糖醇的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备通式(I)、(II)和(III)的二氨基-二脱水-二脱氧己糖醇, 特别优选 2, 5-二氨基-1, 4:3, 6-二脱水-2, 5-二脱氧-D-己糖醇的方法,



1. 由相应的二酮通过还原性胺化制备二氨基-二脱水-二脱氧己糖醇的两步法,是通过下面方式进行的:

(a) 在氨存在下进行亚胺化

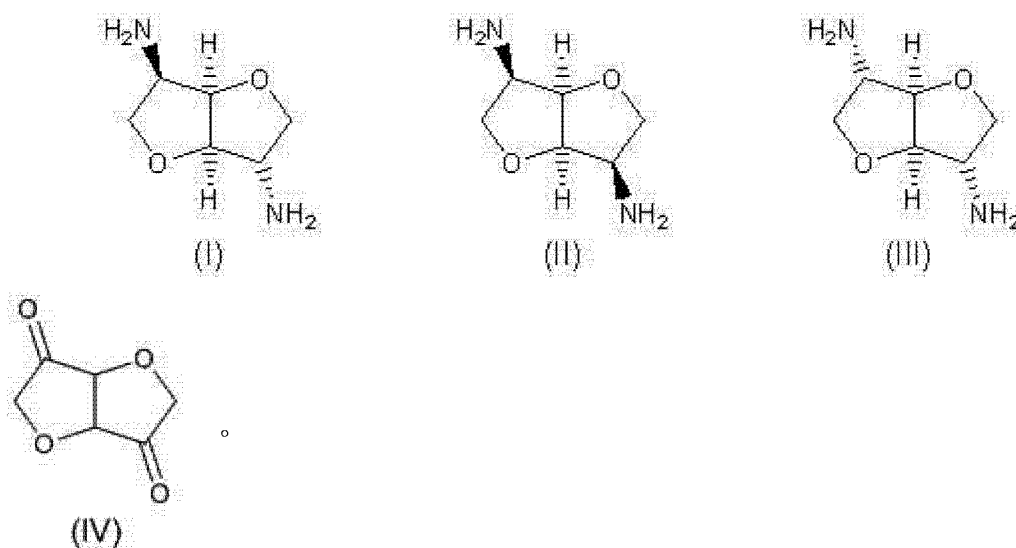
和

(b) 在氢存在下进行催化氢化,

其特征在于:在步骤 b) 中使用至少一种固定床催化剂。

2. 根据权利要求 1 的两步法,用于由通式 (IV) 的相应的二酮 (2,6-二氧杂双环 [3.3.0] 辛烷-4,8-二酮) 制备 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-山梨糖醇, DAS (I); 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-甘露醇, DAM (II); 和 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-L-艾杜糖醇, DAI (III)

其中通式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 如下:



3. 根据权利要求 1 或 2 的两步法,其特征在于:在第一步 a) 中,在亚胺化催化剂和/或有机溶剂存在下与氨进行反应。

4. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:步骤 a) 中的反应温度为 10 至 150°C,优选为 15 至 120°C 之间和非常特别优选为 20 至 80°C。

5. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:在步骤 a) 中用固定床催化剂进行反应。

6. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:在步骤 a) 中二酮和氨连续由底部向上行经用亚胺化催化剂填充的反应管。

7. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:在步骤 a) 中使用酸性离子交换剂。

8. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:在加入溶剂的情况下进行在步骤 a) 中的亚胺化,所述溶剂优选是具有 1 至 4 个碳原子的一元醇,特别是甲醇,和/或醚,优选 THF、MTBE 和二噁烷;甲醇是非常特别优选的。

9. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:在步骤 b) 中使用镍、铜、铁、钯、铑、钌和/或钴固定床催化剂,非常特别使用镍和/或钴固定床催化剂作为氢化催化剂。

10. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:所述氢化催化剂另外包含

掺杂金属,特别是选自如下的掺杂金属:Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Mo、Ag、Ga、In、Bi 和 / 或 Zr 和 / 或稀土金属。

11. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:所述氢化催化剂另外包含改性剂,优选的改性剂是催化剂的酸碱性能会受其影响的那些,优选碱金属和碱土金属或它们的化合物,优选 Mg 化合物和 / 或 Ca 化合物。

12. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:使用的氢化催化剂是全面接触型催化剂、阮内型催化剂或载体化催化剂,优选阮内型催化剂和载体化催化剂。

13. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:所述氢化催化剂包含载体材料,所述载体材料选自硅藻土、二氧化硅、氧化铝、铝硅酸盐、二氧化钛、二氧化锆、铝-硅混合氧化物、氧化镁和活性炭,优选氧化铝和二氧化硅。

14. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:所述氢化作用在以滴流方式或液相方式进行操作的固定床反应器中、优选在选自竖炉、盘式反应器或管束反应器的反应器类型中以连续的方式进行。

15. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,其特征在于:所述氢化作用 b) 在已在亚胺化步骤 a) 中使用的溶剂、优选甲醇存在下进行。

16. 根据前述权利要求中至少一项的两步法,用于制备 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-己糖醇 DAS (I)、2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-甘露醇 DAM (II) 和 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-L-艾杜糖醇 DAI (III),其中得到的异构体分布相当于含有 DAS(I) 的比例为至少 40% 重量的液体终产物。

17. 液体组合物,含有 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-己糖醇 DAS (I)、2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-甘露醇 DAM (II) 和 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-L-艾杜糖醇 DAI (III),其中含有 DAS(I) 的比例为至少 40% 重量。

## 制备二氨基 - 二脱水 - 二脱氧己糖醇, 特别优选 2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -D- 己糖醇的方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备二氨基 - 二脱水 - 二脱氧己糖醇, 特别优选 2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -D- 己糖醇的方法。

[0002] 由相应的二酮 (2, 6- 二氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 -4, 8- 二酮, (IV)) 制备二氨基 - 二脱水 - 二脱氧己糖醇例如由 Anhydrides of polyhydric alcohols. XIII. The amino derivatives of 1, 4:3, 6-dianhydro-mannitol, -sorbitol, and -L- iditol and their behaviour towards nitrous acid. Journal of the Chemical Society 1950; 371-374) 已知。

[0003] DE 102009000661. 3 描述了一种一步法和优选两步法通过亚胺化 (a) 和随后氢化 (b) 制备二氨基 - 二脱水 - 二脱氧己糖醇的方法。

[0004] 本发明的目的是找到一种能够提供高产率和同时提供简化的加工处理和催化剂分离的方法。

[0005] 该目的通过根据本发明的方法被完成。

[0006] 本发明涉及一种由相应的二酮通过还原性胺化制备二氨基 - 二脱水 - 二脱氧己糖醇的两步法, 是通过:

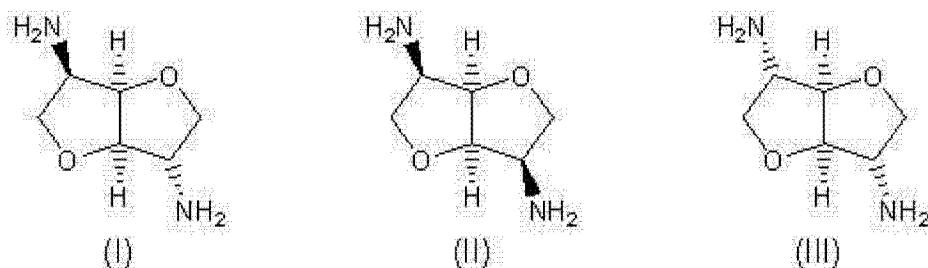
(a) 在氨存在下进行亚胺化

和

(b) 在氢存在下进行催化氢化,

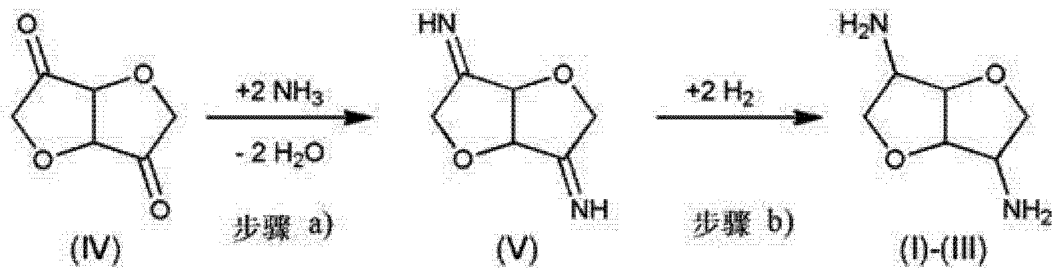
其特征在于: 在步骤 b) 中使用至少一种固定床催化剂。

[0007] 根据本发明的方法优选的主题是制备 2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -D- 己糖醇。其中通式 (I)-(III) 的三种立体异构体是已知的, 2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -D- 山梨糖醇 DAS (I)、2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -D- 甘露醇 DAM (II) 和 2, 5- 二氨基 - 1, 4:3, 6- 二脱水 - 2, 5- 二脱氧 -L- 艾杜糖醇 DAI (III), 它们由相应的二酮 (2, 6- 二氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 -4, 8- 二酮, (IV)) 制备:



[0008] 所述三种立体异构体在 2 和 5 位上手性不同。这里氨基相对于稠合五元环的椅形 (Sessel) 形式可以是内内 (I)、内外 (II) 或外外 (III) 位。

[0009] 根据本发明的方法是通过在氨和氢及固定床氢化催化剂存在的条件下还原性胺化将二酮 (IV) 两步反应生成相应的二胺 (I) 至 (III) 进行的。首先, 用氨将二酮 (IV) 转化成相应的二亚胺 (V), 随后的氢化作用产生相应的二胺异构体 (I) 至 (III)。



[0010] 在第一步 a) 中, 在使用或不使用亚胺化催化剂和 / 或有机溶剂的条件下, 至少部分所用的二酮通过与氨反应被转化成二亚胺。

[0011] 氨可以等摩尔量或过量加入。优选过量加入氨, 特别优选使用大于 10 倍过量的氨。亚胺化之后二亚胺和二酮的比率应大于 1, 优选大于 4 和非常特别优选大于 9。

[0012] 为了加速亚胺化反应的平衡调整, 优选使用亚胺化催化剂。由现有技术已知的亚胺化催化剂可用于此目的。适合的催化剂是, 例如无机或有机的离子交换剂 (参见 EP 042 119)、载体化的杂多酸 (参见 DE 44 26 472)、酸性金属氧化物, 特别是氧化铝和二氧化钛 (参见 EP 449 089)、含磺酸基团的有机聚硅氧烷 (DE 196 27 265) 和酸性沸石。特别优选酸性离子交换剂。当使用亚胺化催化剂时, 反应温度可以为 10 至 150°C、优选 15 至 120°C 和非常特别优选 20 至 80°C。压力处于混合物的自压至 500 bar。亚胺化反应优选在随后的氢化作用也可进行的压力下进行。

[0013] 对于在亚胺化催化剂存在下的亚胺化反应来说, 催化剂可以悬浮体催化剂的形式或固定床催化剂的形式存在。优选使用固定床催化剂。在一个特别优选的实施方案中, 二酮和氨从底部向上连续行经用亚胺化催化剂填充的反应管。

[0014] 尽管亚胺化可以在液氨中发生, 但是优选在加入其它溶剂下进行。适合的溶剂是具有 1 至 4 个碳原子的一元醇, 特别是甲醇; 醚, 特别优选是四氢呋喃 (THF)、甲基叔丁基醚 (MTBE) 和二噁烷。优选甲醇。

[0015] 在第二步 b) 中, 在至少氨和氢存在下、和使用或不使用有机溶剂、在根据本发明使用的固定床催化剂上、在 20 至 150°C、优选 40 至 90°C 的温度下和 3 至 500 bar、优选 10 至 200 bar 的压力下, 将来自第一步 a) 的反应产物氢化, 所述反应产物为进一步处理和 / 或加入另外的氨之后制得的形式。

[0016] 使用的氢化催化剂原则上可以是所有催化亚胺基团与氢的氢化作用的催化剂。特别适合的是镍、铜、铁、钨、铈、钨和钴固定床催化剂, 非常优选镍和钴固定床催化剂。为了增加活性、选择性和 / 或使用寿命, 所述催化剂另外包含掺杂金属或其它改性剂。典型的掺杂金属是, 例如 Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Mo、Ag、Ga、In、Bi 和 / 或 Zr 以及稀土金属。典型的改性剂是, 例如催化剂的酸碱性能会受其影响的那些, 例如碱金属和碱土金属或它们的化合物, 优选 Mg 化合物和 Ca 化合物。特别优选模制的镍基和钴基氢化催化剂。

[0017] 根据本发明, 所述催化剂以成型体形式使用, 例如挤出物或压制粉末的形式。可以使用完全接触型催化剂 (Vollkontakte)、阮内型催化剂或载体化催化剂。优选阮内型催化剂或载体化催化剂。适合的载体材料是, 例如硅藻土、二氧化硅、氧化铝、铝硅酸盐、二氧化钛、二氧化锆、铝-硅混合氧化物、氧化镁和活性炭。优选氧化铝和二氧化硅。可通过本领域技术人员已知的方式, 例如通过浸渍、喷雾或沉淀将活性金属施于载体材料上。根据催化剂制备的类型, 本领域技术人员已知的另外的制备步骤是必需的, 例如干燥、煅烧、成型和

活化。可任选加入另外的助剂例如石墨或硬脂酸镁用于成型。

[0018] 在根据本发明的方法中,所述的催化剂用于步骤 b) 中二亚胺 (V) 和二酮 (IV) 的氢化。此方法可以分批或连续的方式进行。加入到氢化步骤中的混合物可以直接是在第一步 a) 中由二酮用氨亚胺化产生的,或在加入或除去组分例如氨、有机溶剂、碱、助催化剂和/或水之后得到的那些。氢化作用优选以连续的方式在固定床反应器中进行,其可以滴流(Riegel)方式或液相(Sumpf)方式进行操作。适合的反应器类型是,例如竖炉、盘式反应器或管束反应器。也可以将多个固定床反应器串联连接用于氢化,在该情况下每个反应器都选择性地以滴流方式和液相方式操作。

[0019] 氢化作用需要的氢可以过量例如最高达 10 000 摩尔当量、或仅以反应消耗的氢,以及部分溶解在产物流中离开反应器的氢被跟踪的量加入到反应器中。在连续的操作方式中,氢可以同向流(Gleichstrom)或逆流的方式供应。也可以在已说明用于亚胺化步骤的溶剂存在下进行氢化。

[0020] 在据本发明的方法中,特别优选使用的催化剂是:通过使用该催化剂得到对应于液体终产物的异构体分布,即 DAS 的比例为至少 40% 重量(实施例 3-5)。

[0021] 本发明提供了一种 DAS (I) 的比例为至少 40% 重量的液体组合物,该组合物含有 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-山梨糖醇 DAS (I)、2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-D-甘露醇 DAM (II) 和 2,5-二氨基-1,4:3,6-二脱水-2,5-二脱氧-L-艾杜糖醇 DAI (III)。

[0022] 下面的实施例用于帮助更详细地解释本发明。

## 实施例

### [0023] 实施例 1:

在 1 L 搅拌釜中装入 75 g 二酮在 325 g 甲醇中的溶液。反应器装有 146 g 的 Lewatit K2621 作为固定床催化剂。注入 89 g NH<sub>3</sub> 并在 40°C 下将反应混合物搅拌 18 小时。随后将反应混合物通过 N<sub>2</sub> 过压转移到另一个装有 94 g (水湿的) 固定床镍载体化催化剂 (10.3% 重量 Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的 1 L 的搅拌釜中。将该混合物加热到 70°C 和通过加入氢达到 50 bar 的总压使反应引发。压力在 50 bar 下保持恒定 6 小时。冷却和减压反应器之后,分离出含 52% 重量二氨基甘露醇、33% 重量二氨基山梨糖醇和 5% 重量二氨基艾杜糖醇的混合物。二胺的总收率为 90% 重量。

### [0024] 实施例 2:

向二酮在甲醇中的 5% 重量浓度的溶液中加入 80 倍摩尔过量的 NH<sub>3</sub>。将此溶液以 50 mL/h 连续加料通过亚胺化反应器。该亚胺化反应器装有 50 mL 的 Lewatit K2621 作为催化剂和以液相方式操作。亚胺化反应温度为 50°C。

[0025] 反应混合物离开亚胺化反应器后,用 H<sub>2</sub> (40 L/h 在标准压力下) 处理和穿过滴流床反应器。滴流床反应器装有 50mL 镍载体化催化剂 (10.3% 重量 Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)。氢化的反应温度为 90°C。两个反应步骤中反应的总压力为 200 bar。

[0026] 二胺的总收率为 96% 重量。DAM、DAS 和 DAI 的异构体分布为 60:35:5% 重量。

### [0027] 实施例 3:

如实施例 2,不同之处在于滴流床反应器装有镍-铜-铬载体化催化剂 (7.5% 重量 Ni,

2.5% 重量 Cu, 0.8% 重量 Cr/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)。二胺的总收率为 95% 重量。DAM、DAS 和 DAI 的异构体分布为 46:44:10% 重量。

**[0028] 实施例 4:**

如实施例 2, 不同之处在于滴流床反应器装有镍 - 铜载体化催化剂 (7.8% 重量 Ni, 3.5% 重量 Cu/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)。二胺的总收率为 91% 重量。DAM、DAS 和 DAI 的异构体分布为 45:44:11% 重量。