



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103288628 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201310229832. 6

(22) 申请日 2013. 06. 09

(71) 申请人 重庆邮电大学

地址 400065 重庆市南岸区黄桷垭崇文路 2
号

(72) 发明人 陈义文 陈静 衡林森

(74) 专利代理机构 重庆华科专利事务所 50123

代理人 康海燕

(51) Int. Cl.

C07C 59/347(2006. 01)

C07C 51/373(2006. 01)

C07C 69/716(2006. 01)

C07C 67/08(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

柠檬酸过氧化氢氧化制备 1, 3- 丙酮二羧酸二酯及其中间体的方法

(57) 摘要

本发明公开了柠檬酸过氧化氢氧化制备 1, 3- 丙酮二羧酸二酯及其中间体 1, 3- 丙酮二羧酸的方法, 在柠檬酸的水溶液中, 以过氧化氢为氧化剂, 在温度 0-100℃下, 使柠檬酸氧化得到 1, 3- 丙酮二羧酸; 将得到的 1, 3- 丙酮二羧酸与低级脂肪醇进行酯化反应得到 1, 3- 丙酮二羧酸二酯。本发明的方法选择性好, 转化率高, 无环境污染, 后处理方便, 是一种绿色合成方法, 更加符合原子经济原则的合成新方法, 适于工业化大生产, 极大地提高了经济效益。

1. 柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸的方法,其特征在于:在柠檬酸的水溶液中,以过氧化氢为氧化剂,在温度 0-100℃下,使柠檬酸氧化得到 1,3-丙酮二羧酸。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述过氧化氢和柠檬酸的摩尔比为 1-3:1。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中,所述温度为 50-100℃;反应时间为 2-6 小时。
4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述过氧化氢和柠檬酸的摩尔比为 1.0-1.5:1。
5. 柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸二酯的方法,包括如下步骤:
 - 1) 在柠檬酸的水溶液中,以过氧化氢为氧化剂,在温度 0-100℃下,使柠檬酸氧化得到 1,3-丙酮二羧酸;
 - 2) 将得到的 1,3-丙酮二羧酸与低级脂肪醇进行酯化反应得到 1,3-丙酮二羧酸二酯。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,所述步骤 1) 中,反应方法和条件同权利要求 2-4 之任一项所述。
7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法,其中,所述步骤 1) 还包括将反应得到的 1,3-丙酮二羧酸直接减压蒸干水再进行步骤 2)。
8. 根据权利要求 5 所述的方法,其中,所述步骤 2) 具体为:将步骤 1) 得到的 1,3-丙酮二羧酸与过量的低级脂肪醇在共沸脱水剂及酸催化剂存在下,加热回流分水,酯化反应完成后,经分离提纯处理,得到 1,3-丙酮二羧酸二酯。
9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中,所述酸催化剂为硫酸、磷酸、盐酸、对甲苯磺酸和甲磺酸中的一种或几种,所述酸催化剂与 1,3-丙酮二羧酸的摩尔比为 0.01-0.1:1。
10. 根据权利要求 5 或 8 所述的方法,其中,所述低级脂肪醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇,所述低级脂肪醇与 1,3-丙酮二羧酸的摩尔比为 2-5:1。

柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物的制备方法,特别涉及柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体的方法。

背景技术

[0002] 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体 1,3-丙酮二羧酸是重要的有机合成及医药中间体,可用于合成内型降托品、格拉琼司、苯托品、雷尼酸锶等药物。因此,开展 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体 1,3-丙酮二羧酸合成方法学的研究有着重要的应用前景。

[0003] 1,3-丙酮二羧酸二酯主要由 1,3-丙酮二羧酸(1,3-Acetonedicarboxylic acid)与醇的酯化反应得到,而 1,3-丙酮二羧酸主要是由柠檬酸氧化合成。常用于氧化柠檬酸的氧化剂有发烟硫酸,如用 20%的发烟硫酸氧化,环境压力大。该方法产物的产率可以达到 85%-90%,但从反应操作难易、氧化剂或催化剂用量、生产成本和生产安全方面考虑,该方法装置操作复杂,发烟硫酸的用量较大(柠檬酸与发烟硫酸的重量比是 7:30),且发烟硫酸能发出窒息性的三氧化硫烟雾,遇水、有机物和氧化剂易引起爆炸,并具有强烈腐蚀性。

[0004] CN101475482 中以 98% 硫酸为氧化剂在 50℃ 左右氧化柠檬酸制备 1,3-丙酮二羧酸,其中,硫酸与柠檬酸质量比为 1:1-3,收率为 69% 左右,该方法较发烟硫酸有较大的优点,但其产率较低,硫酸的用量也较大,同样存在较大的环境污染及生产上的不安全性。

[0005] 因此无论从经济的角度,还是从保护环境和可持续发展的观点来看,都迫切需要发展收率高的 1,3-丙酮二羧酸绿色合成方法。

发明内容

[0006] 为了解决现有 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体制备方法的低产率及带来的环境污染问题,本发明提供柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸二酯及其中间体的方法,为一种高效的绿色合成方法。

[0007] 为了实现上述目的,本发明提供的技术方案为:

柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸的方法,在柠檬酸的水溶液中,以过氧化氢为氧化剂,在温度 0-100℃ 下,使柠檬酸氧化得到 1,3-丙酮二羧酸。

[0008] 其中,所述过氧化氢和柠檬酸的摩尔比为 1-3:1,更好地为 1.0-1.5:1,最优地为 1.0-1.2:1。

[0009] 其中,所述温度为 50-100℃;所述反应时间为 2-6 小时。

[0010] 柠檬酸过氧化氢氧化制备 1,3-丙酮二羧酸二酯的方法,包括如下步骤:

1) 在柠檬酸的水溶液中,以过氧化氢为氧化剂,在温度 0-100℃ 下,使柠檬酸氧化得到 1,3-丙酮二羧酸;

2) 将得到的 1,3-丙酮二羧酸与低级脂肪醇进行酯化反应得到 1,3-丙酮二羧酸二酯。

[0011] 其中,所述步骤 1) 中,其中,所述过氧化氢和柠檬酸的摩尔比为 1-3:1,更好地为

1.0-1.5:1,最优地为1.0-1.2:1;所述温度为50-100℃;所述反应时间为2-6小时;所述过氧化氢和柠檬酸的摩尔比为1.0-1.2:1。

[0012] 其中,所述步骤1)还包括反应得到的1,3-丙酮二羧酸直接减压蒸干水再进行步骤2)。

所述步骤2)具体为:将步骤1)得到的1,3-丙酮二羧酸与过量的低级脂肪醇在共沸脱水剂及酸催化剂存在下,加热回流分水,酯化反应完成后,经分离提纯处理,得到1,3-丙酮二羧酸二酯,其中所述低级脂肪醇为C1-C6脂肪醇。

[0013] 其中,所述酸催化剂为硫酸、磷酸、盐酸、对甲苯磺酸和甲磺酸中的一种或几种,所述酸催化剂与1,3-丙酮二羧酸的摩尔比为0.01-0.1:1。

[0014] 其中,所述共沸脱水剂为苯、甲苯、二甲苯或环己烷等,共沸脱水剂为反应物总体积的10-100%;所述低级脂肪醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇等,优选甲醇或乙醇,所述低级脂肪醇与1,3-丙酮二羧酸的摩尔比为2-5:1,优选2-3:1;其中,当分水装置上冷凝的苯变澄清透明时,酯化反应完成;其中,分离提纯处理即为减压蒸干水。

[0015] 以上所述过氧化氢可用工业品,如质量百分含量为10-90%的过氧化氢水溶液,所述酸催化剂优选浓硫酸、浓磷酸、浓盐酸,更优选地为质量百分含量为98%的硫酸。

[0016] 本发明的有益效果:

1)本发明提供的柠檬酸过氧化氢氧化制备1,3-丙酮二羧酸的方法,原料易得,成本低,操作简单,生产易于控制,产品易于纯化,纯度高,收率高达95%以上。

[0017] 2)用少量过氧化氢做氧化剂,反应的副反应极少,产品不用提纯就能满足工业生产要求。

[0018] 3)反应以水做溶剂,成本低且无环境污染,过氧化氢作为氧化剂完成氧化反应后转变为环境可接受的水,可认为是对环境无害的绿色氧化剂。

[0019] 4)本发明的方法选择性好,转化率高,无环境污染,后处理方便,是一种绿色合成方法,更加符合原子经济原则的合成新方法,适于工业化大生产,极大地提高了经济效益。

具体实施方式

[0020] 下面通过实施例对本发明进行详细地说明,但对本发明的精神或范围并无限制。

[0021] 实施例1

在装有回流冷凝管、搅拌器、温度计的500ml圆底烧瓶中加入柠檬酸一水合物210g(1mol),加入50ml水,升高温度至55℃,此时开始滴加30%过氧化氢水溶液136g(1.2mol),观察到有气泡均匀地冒出,随着过氧化氢水溶液的加入,反应温度逐渐升高,滴加完成后,在95℃反应3小时,减压蒸干水后称重,得产品1,3-丙酮二羧酸141g(0.97mol),收率为96%,纯度97%,熔点135℃(分解)。

[0022] 实施例2

在装有回流冷凝管、搅拌器、温度计的500ml圆底烧瓶中加入柠檬酸一水合物210g(1mol),加入60ml水,升高温度至65℃,此时开始滴加30%过氧化氢水溶液125g(1.1mol),观察到有气泡均匀地冒出,随着过氧化氢水溶液的加入,反应温度逐渐升高,滴加完成后,在95℃反2.5小时,减压蒸干水后称重,得产品1,3-丙酮二羧酸142g(0.97mol),收率97%,纯度96%,熔点135℃(分解)。

[0023] 实施例 3

在装有回流冷凝管、搅拌器、温度计的 500ml 圆底烧瓶中加入柠檬酸一水合物 210g (1mol), 加入 60ml 水, 升高温度至 50°C, 此时开始滴加 30% 过氧化氢 170g(1.5mol) 溶液, 观察到有气泡均匀地冒出, 随着过氧化氢溶液的加入, 反应温度逐渐升高, 滴加完成后, 在 90°C 反应 4 小时, 减压蒸干水后称重, 得产品 1,3- 丙酮二羧酸 139g(0.95 mol), 收率 95%, 纯度 95%, 熔点 135°C (分解)。

[0024] 实施例 4

在带有分水器及回流冷凝管的 500ml 三口烧瓶中分别加入 1,3- 丙酮二羧酸 142g(0.97 mol), 无水乙醇 115g(2.5mol), 0.5ml 98% 硫酸(0.009mol) 和 50ml 苯, 搅拌加热至回流, 当分水器上冷凝的苯变澄清透明, 酯化反应完成后, 经洗涤, 萃取, 分液等后处理, 得产品 1,3- 丙酮二羧酸二乙酯 196g(0.97mol), 收率为 97%, 纯度大于 96%。

[0025] 实施例 5

在带有分水器及回流冷凝管的 500ml 三口烧瓶中分别加入 1,3- 丙酮二羧酸 142g(0.97 mol), 95% 乙醇 138g(约 3mol), 2.0ml 98% 硫酸(0.036mol) 和 50ml 苯, 搅拌加热至回流, 当分水器上冷凝的苯变澄清透明, 酯化反应完成后, 经洗涤, 萃取, 分液等后处理, 得产品 1,3- 丙酮二羧酸二乙酯 196g(0.97mol), 收率为 97%, 纯度大于 96%。

[0026] 实施例 6

在带有分水器及回流冷凝管的 500ml 三口烧瓶中分别加入 1,3- 丙酮二羧酸 142g(0.97 mol), 无水甲醇 70g(2.2mol), 3.0ml 98% 硫酸(0.05mol) 和 50ml 苯, 搅拌加热至回流, 当分水器上冷凝的苯变澄清透明, 酯化反应完成后, 经洗涤, 萃取, 分液等后处理, 得产品 1,3- 丙酮二羧酸二乙酯 196g(0.97mol), 收率为 97%, 纯度大于 96%。