



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110540489 B

(45) 授权公告日 2022. 09. 02

(21) 申请号 201910877565.0
 (22) 申请日 2019.09.17
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110540489 A
 (43) 申请公布日 2019.12.06
 (73) 专利权人 凯莱英生命科学技术(天津)有限公司
 地址 300457 天津市滨海新区经济技术开发区第七大街71号
 (72) 发明人 洪浩 卢江平 丰惜春 张欣 颜博
 (74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240
 专利代理师 梁文惠
 (51) Int.Cl.
 C07C 29/42 (2006.01)
 C07C 33/042 (2006.01)
 C07C 41/48 (2006.01)
 C07C 43/303 (2006.01)
 C07C 33/42 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 1769254 A, 2006.05.10
 CN 1765862 A, 2006.05.03
 CN 108863717 A, 2018.11.23
 US 6506946 B1, 2003.01.14
 CN 103896731 A, 2014.07.02
 CN 103910606 A, 2014.07.09
 CN 105924330 A, 2016.09.07
 CN 1312784 A, 2001.09.12
 CN 109796304 A, 2019.05.24
 CN 102076701 A, 2011.05.25
 CN 109897010 A, 2019.06.18
 WO 2010119448 A1, 2010.10.21
 Deng, Qiulin等. Generation of ethynyl-Grignard reagent in a falling film microreactor : expeditious flow synthesis of propargylic alcohols and analogues. 《Advanced Synthesis&Catalysis(2014)》. 2014, 第356卷第2931-2936页.

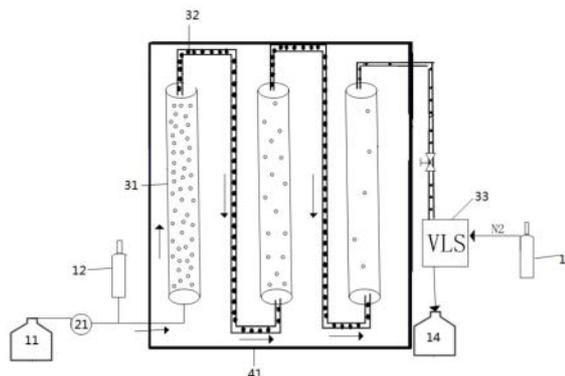
审查员 蒋鹏程

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称
 乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法。该方法包括以下步骤：S1，提供连续反应装置，连续反应装置包括串联设置的多个鼓泡管状反应器，多个鼓泡管状反应器之间通过连接管连接；S2，将含有酮类化合物和碱的原料溶液送入多个鼓泡管状反应器中；以及S3，在常压下，将乙炔从首个鼓泡管状反应器的底部鼓入进行加成反应。应用本发明的技术方案，乙炔与酮类化合物在串联设置的多个鼓泡管状反应器中反应，可以保证充足的气液接触时间，这就可以使乙炔气得到充分利用，提高乙炔气利用率，有效减少乙炔用量，降低成本的同时，进一步增加安全性。



CN 110540489 B

1. 一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1,提供连续反应装置,所述连续反应装置包括串联设置的多个鼓泡管状反应器,多个所述鼓泡管状反应器之间通过连接管连接;

S2,将含有所述酮类化合物和碱的原料溶液送入多个所述鼓泡管状反应器中;以及

S3,在常压下,将乙炔从首个所述鼓泡管状反应器的底部鼓入进行所述加成反应。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述S2中,所述原料溶液盛放在原料罐中,通过原料泵将所述原料溶液泵入多个所述鼓泡管状反应器中。

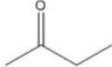
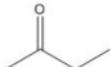
3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,多个所述鼓泡管状反应器的外围设置有控温夹套。

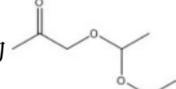
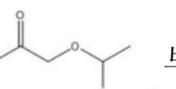
4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法进一步包括:S4,将从所述鼓泡管状反应器排出的反应产物送入气液分离器进行气液分离。

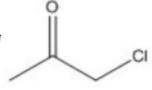
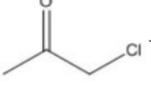
5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述气液分离器中分离出的乙炔由氮气稀释后排空。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述酮类化合物为烷基酮类化合物,带有卤素或烷氧基官能团的酮类化合物。

7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,所述碱为叔丁醇钾/钠或叔戊醇钾/钠。

8. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,当所述酮类化合物为  时,控制所述鼓泡管状反应器的反应温度为0~5℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,当所述酮类化合物为  时,控制所述鼓泡管状反应器的反应温度为10~15℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,当所述酮类化合物为  时,控制所述鼓泡管状反应器的反应温度为-40~30℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,具体而言,涉及一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法。

背景技术

[0002] 乙炔为无色芳香气味的易燃气体。闪点-17.78℃,自燃点305℃。在空气中爆炸极限2.3%~72.3%。在液态和固态下,或在气态和一定压力下有猛烈爆炸的危险,受热、震动、电火花等因素都可以引发爆炸。

[0003] 乙炔与酮类化合物之间的加成反应,在有机合成领域,是一类非常重要的反应。例如,一种潜在的抗HIV试剂,3',4'-Di-O-(-)-camphanoyl-(+)-cis-khellacton(DCK,脱氧胞苷激酶),其合成中的关键一步,就是乙炔气在强碱作用下与酮的加成反应。而乙炔是一种极易燃气体,且在一定压力下有猛烈爆炸的危险。由于存在极大的安全隐患,这使乙炔很难被直接用于工业化生产。例如文献Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters2004vol.14#23p.5855-5857中记载,在实验室研究过程中,使用叔丁醇钾作为强碱,直接使用乙炔气与酮进行加成反应,制取所需化合物。但是这种方法仅限于实验室制备使用,无法进行工业化放大。

[0004] 因此在有机合成领域,通常是先将乙炔气与强碱反应,例如利用乙炔和格式试剂反应制备乙炔基格式试剂,然后再利用乙炔基格式试剂完成与酮的加成反应。例如如下文献:Organic Letters2013vol.15#2p.238-241。但是这种工艺方法依然需要使用乙炔气,因此在放大生产过程中,同样存在极大的安全隐患。而如果直接采购使用乙炔基格式试剂,则由于乙炔基格式试剂的高昂成本,必然导致工艺成本成倍增加。

[0005] 另外,传统的批次反应工艺,在进行工业化生产时,其反应釜通常在几千升以上,反应体积巨大。且传统的批次反应釜,其结构设计并不适合于常压下的气液两相反应,反应过程中需要一直向反应体系中通乙炔气。乙炔气大大过量,利用率低,且很容易使乙炔在反应釜,反应管路中形成蓄积,存在极大安全隐患。

发明内容

[0006] 本发明旨在提供一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法,以实现乙炔与酮类化合物加成反应的安全进行。

[0007] 为了实现上述目的,根据本发明的一个方面,提供了一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法。该方法包括以下步骤:S1,提供连续反应装置,连续反应装置包括串联设置的多个鼓泡管状反应器,多个鼓泡管状反应器之间通过连接管连接;S2,将含有酮类化合物和碱的原料溶液送入多个鼓泡管状反应器中;以及S3,在常压下,将乙炔从首个鼓泡管状反应器的底部鼓入进行加成反应。

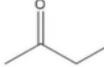
[0008] 进一步地,S2中,原料溶液盛放在原料罐中,通过原料泵将原料溶液泵入多个鼓泡管状反应器中。

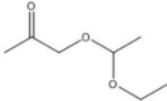
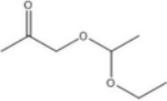
[0009] 进一步地,多个鼓泡管状反应器的外围设置有控温夹套。

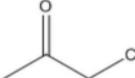
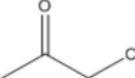
[0010] 进一步地,该方法进一步包括:S4,将从鼓泡管状反应器排出的反应产物送入气液分离器进行气液分离。

[0011] 进一步地,气液分离器中分离出的乙炔由氮气稀释后排空。

[0012] 进一步地,酮类化合物为烷基酮类化合物,带有卤素或烷氧基官能团的酮类化合物;优选的,碱为叔丁醇钾/钠或叔戊醇钾/钠。

[0013] 进一步地,当酮类化合物为  时,控制鼓泡管状反应器的反应温度为0~5℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

[0014] 进一步地,当酮类化合物为  时,控制鼓泡管状反应器的反应温度为10~15℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

[0015] 进一步地,当酮类化合物为  时,控制鼓泡管状反应器的反应温度为-40~30℃,反应时间为0.5~4h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

[0016] 应用本发明的技术方案,乙炔与酮类化合物在串联设置的多个鼓泡管状反应器中反应,可以保证充足的气液接触时间,这就可以使乙炔气得到充分利用,提高乙炔气利用率,有效减少乙炔用量,降低成本的同时,进一步增加安全性。

附图说明

[0017] 构成本申请的一部分的说明书附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。在附图中:

[0018] 图1示出了本发明一实施方式的连续反应装置的结构示意图。

具体实施方式

[0019] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。下面将参考附图并结合实施例来详细说明本发明。

[0020] 针对背景技术中描述的一系列技术问题,本申请提供了一种气液两相连续反应工艺,该工艺可在常压下实现乙炔气的高效利用,可避免反应过程中,大量乙炔气蓄积的危险,使工艺安全性得到极大提高,从而使该工艺更加适合于工业化生产。

[0021] 根据本发明一种典型的实施方式,提供一种乙炔与酮类化合物进行加成反应的方法。该方法包括以下步骤:S1,提供连续反应装置,连续反应装置包括串联设置的多个鼓泡管状反应器,多个鼓泡管状反应器之间通过连接管连接;S2,将含有酮类化合物和碱的原料溶液送入多个鼓泡管状反应器中;以及S3,在常压下,将乙炔从首个鼓泡管状反应器的底部

鼓入进行加成反应。

[0022] 应用本发明的技术方案,乙炔与酮类化合物在串联设置的多个鼓泡管状反应器中反应,可以保证充足的气液接触时间,这就可以使乙炔气得到充分利用,提高乙炔气利用率,有效减少乙炔用量,降低成本的同时,进一步增加安全性。另外,本发明采用的是连续反应装置,较小的反应器体积即可完成数千升反应体系的生产,例如,其生产级别的反应器体积可仅为100L,并且可根据生产需求,将反应器体积减至更小,这有效避免了乙炔气,及溶解乙炔气后的溶液的大量蓄积,从而使危险更加可控。

[0023] 鼓泡管状反应器数量,可根据工艺需要增减,目的是确保足够的气液接触时间,使乙炔利用率达到最大。优选的,S2中,原料溶液盛放在原料罐中,通过原料泵将原料溶液泵入多个鼓泡管状反应器中,这样便于工业化生产的进行。

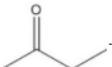
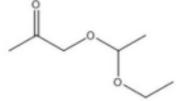
[0024] 为了方便温度的控制,多个鼓泡管状反应器的外围设置有控温夹套。

[0025] 优选的,该方法进一步包括:S4,将从鼓泡管状反应器排出的反应产物送入气液分离器进行气液分离,工艺运行过程中,产生的少量乙炔尾气,可在气液分离器中,经过氮气的充分稀释后排空,使工艺安全达到最大化。

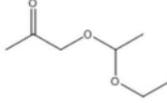
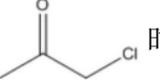
[0026] 本发明的技术方案可以应用于可与强碱性试剂,例如叔丁醇钾,乙炔钾兼容的酮类化合物,酮类化合物包括烷基酮类化合物,带有卤素或烷氧基官能团的酮类化合物等。

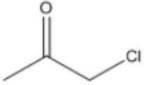
[0027] 应用本发明的技术方案,需要根据具体的酮类化合物确定具体的反应条件,例如,

当酮类化合物为  时,控制鼓泡管状反应器的反应温度为0~5℃,反应时间为0.5~

4h,优选为2h,  与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1;当酮类化合物为  时,

控制鼓泡管状反应器的反应温度为10~15℃,反应时间为0.5~4h,优选为30分钟,

 与乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1;优选的,当酮类化合物为  时,控

制鼓泡管状反应器的反应温度为-40~30℃,反应时间为0.5~4h,优选为3h,  与

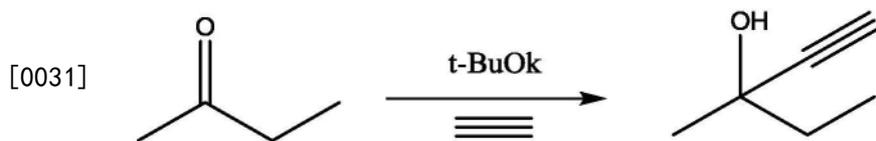
乙炔的摩尔比为(1.0~0.2):1。

[0028] 在本发明一实施方式中,连续反应装置如图1所示,包括:动力系统:原料泵21,连续反应器:第一鼓泡管状反应器31、第二鼓泡管状反应器和第三鼓泡管状反应器共同组成连续气液两相反应器;还包括原料罐11,乙炔气体钢瓶12、氮气气体钢瓶13、接收罐14以及用于控制反应器温度的控温夹套41。整套反应器中,直径较粗的第一鼓泡管状反应器31、第二鼓泡管状反应器和第三鼓泡管状反应器经由直径较细的连接管串联连接。其中,原料罐11用于存储配制好的主原料/强碱溶液。工艺流程启动后由原料泵21将料液泵入反应器。乙炔气体钢瓶12中乙炔流速可由任意气体流速控制器进行控制,例如气体质量流量计。由乙炔气体钢瓶12放出的乙炔气与原料溶液会和后,从第一根鼓泡管状反应器31下端进入。第一鼓泡管状反应器31、第二鼓泡管状反应器和第三鼓泡管状反应器所需温度由控温夹套41控制。在第一鼓泡管状反应器31中,乙炔气成鼓泡状向上流动。原料溶液作为连续相向上流

动。当反应体系到达管状反应器上端时,通过第一鼓泡管状反应器31和第二鼓泡管状反应器间较细的连接管32到达下一根第二鼓泡管状反应器的底部。反应体系如此往复连续的向反应器的出口端流动。乙炔气在第一鼓泡管状反应器31中呈鼓泡状,其流速大于液体流速。在第二鼓泡管状反应器中,乙炔气与液体呈分段式流动,气液流速相同。整套反应器,可根据所需反应时间(气液接触时间)来调整鼓泡管状反应器数量。由于该套反应器可以保证充足的气液接触时间,这就可以使乙炔气得到充分利用,而不用像传统批次反应工艺中,需要乙炔气大大过量。如图1所示,在第一鼓泡管状反应器31中,乙炔气气泡大量存在。而随着气体及液体向后流动,第二鼓泡管状反应器和第三鼓泡管状反应器中气泡数量逐渐减少。第三鼓泡管状反应器出口与气液分离器33连接。过量的乙炔气可在此处由氮气稀释至合规后排空。最后反应完的体系由接收罐14接收。

[0029] 下面将结合实施例进一步说明本发明的有益效果。

[0030] 实施例1



[0032] 根据上述反应式,采用如图1所示的装置(连续反应装置)及批次反应工艺进行反应,具体参数及结果如表1所示。

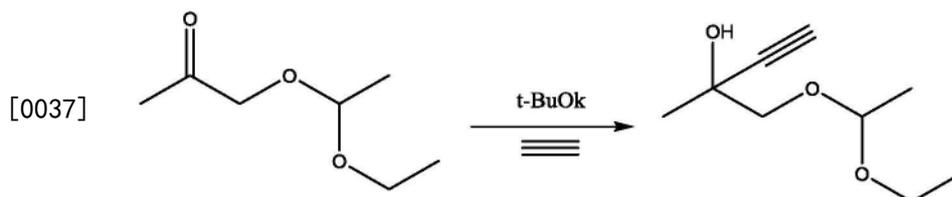
[0033] 将原料酮和叔丁醇钾溶于10倍原料酮体积量的四氢呋喃中,所形成溶液称为SM溶液。将SM溶液与反应装置中的进料泵相连接。将反应装置温度调至指定温度。根据反应器大小及所需反应时间,计算SM溶液进料速率。根据SM溶液进料速率,及所需乙炔当量,计算乙炔进料速率。同时开启SM溶液进料泵及乙炔钢瓶,按照设定流速同时向反应装置中进料。在反应装置出口处取样点取样,跟踪监测反应情况。待SM溶液全部泵入反应装置后,继续向反应装置中泵入溶剂四氢呋喃,以将反应体系全部置换到接收瓶或接收釜中。

[0034] 表1

[0035]

工艺种类	生产规模	反应器	温度	t-BuOK	乙炔	反应时间或停留时间	收率	乙炔利用率
批次反应工艺	10g	500mL 玻璃瓶	0~5℃	1.0eq.	10eq.	2h	95%	10%
连续反应工艺	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	0~5℃	1.0eq.	1.2eq.	2h	96%	83.3%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	0~5℃	1.0eq.	1.0eq.	2h	91%	95%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	0~5℃	1.0eq.	5.0eq.	2h	96%	20%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	0~5℃	1.0eq.	1.2eq.	0.5h	88%	76%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	0~5℃	1.0eq.	1.2eq.	4h	95%	83.3%
	100 Kg	连续气液两相反应器, 持液量 50L	0~5℃	1.0eq.	1.2eq.	2h	95%	83.3%

[0036] 实施例2



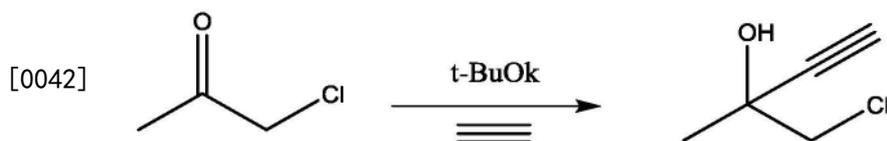
[0038] 根据上述反应式,采用如图1所示的装置进行反应,步骤参见实施例1,具体参数及结果如表2所示。

[0039] 表2

[0040]

工艺种类	生产规模	反应器	温度	t-BuOK	乙炔	反应时间或停留时间	收率	乙炔利用率
批次反应工艺	10g	500mL 玻璃瓶	10~15℃	1.0eq.	20eq.	1h	83%	5%
连续反应工艺	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	10~15℃	1.0eq.	1.5eq.	30min	91%	66.7%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	10~15℃	1.0eq.	1.0eq.	30min	87%	64%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	10~15℃	1.0eq.	5.0eq.	30min	91%	20%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	10~15℃	1.0eq.	1.5eq.	2h	90%	66.7%
	10g	连续气液两相反应器, 持液量 35mL	10~15℃	1.0eq.	1.5eq.	4h	90%	66.7%
	100 Kg	连续气液两相反应器, 持液量 50L	10~15℃	1.0eq.	1.5eq.	30min	93%	66.7%

[0041] 实施例3



[0043] 根据上述反应式,采用如图1所示的装置进行反应,步骤参见实施例1,具体参数及结果如表3所示。

[0044] 表3

[0045]

工艺种类	生产规模	反应器	温度	t-BuOK	乙炔	反应时间或停留时间	收率	乙炔利用率
批次反应	10g	500mL 玻璃瓶	-40~-30℃	1.0eq.	8eq.	5h	75%	12.5%

[0046]

工艺								
连续 反应 工艺	10g	连续气液两相反应器，持液量 35mL	-40~-30℃	1.0eq.	1.1eq.	3h	86%	90.9%
	10g	连续气液两相反应器，持液量 35mL	-40~-30℃	1.0eq.	1.0eq.	3h	84%	88.8%
	10g	连续气液两相反应器，持液量 35mL	-40~-30℃	1.0eq.	5.0eq.	3h	86%	90.9%
	10g	连续气液两相反应器，持液量 35mL	-40~-30℃	1.0eq.	1.1eq.	0.5h	80%	84.6%
	10g	连续气液两相反应器，持液量 35mL	-40~-30℃	1.0eq.	1.1eq.	4h	86%	90.9%
	100 Kg	连续气液两相反应器，持液量 50L	-40~-30℃	1.0eq.	1.1eq.	3h	85%	90.9%

[0047] 以上实施例说明，该反应可成功应用于100Kg级以上的放大生产，不仅没有放大效应，且工艺安全，可靠。成功实现了在生产级别的合成中直接应用乙炔气。除此之外，相较批次工艺，乙炔利用率大大提升，进一步节省了成本及提高了工艺安全性。

[0048] 从以上的描述中，可以看出，本发明上述的实施例实现了如下技术效果：

[0049] 1) 反应器体积小，可有效避免大量乙炔的蓄积，可将反应过程中的危险降至最低；

[0050] 2) 可提高乙炔利用率，有效减小乙炔用量，节省成本，同时进一步提高安全性；

[0051] 3) 稍过量的乙炔气不存在蓄积现象，而是在工艺运行过程中，在气液分离器处，由稀释氮气连续稀释后排空。

[0052] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已，并不用于限制本发明，对于本领域的技术人员来说，本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

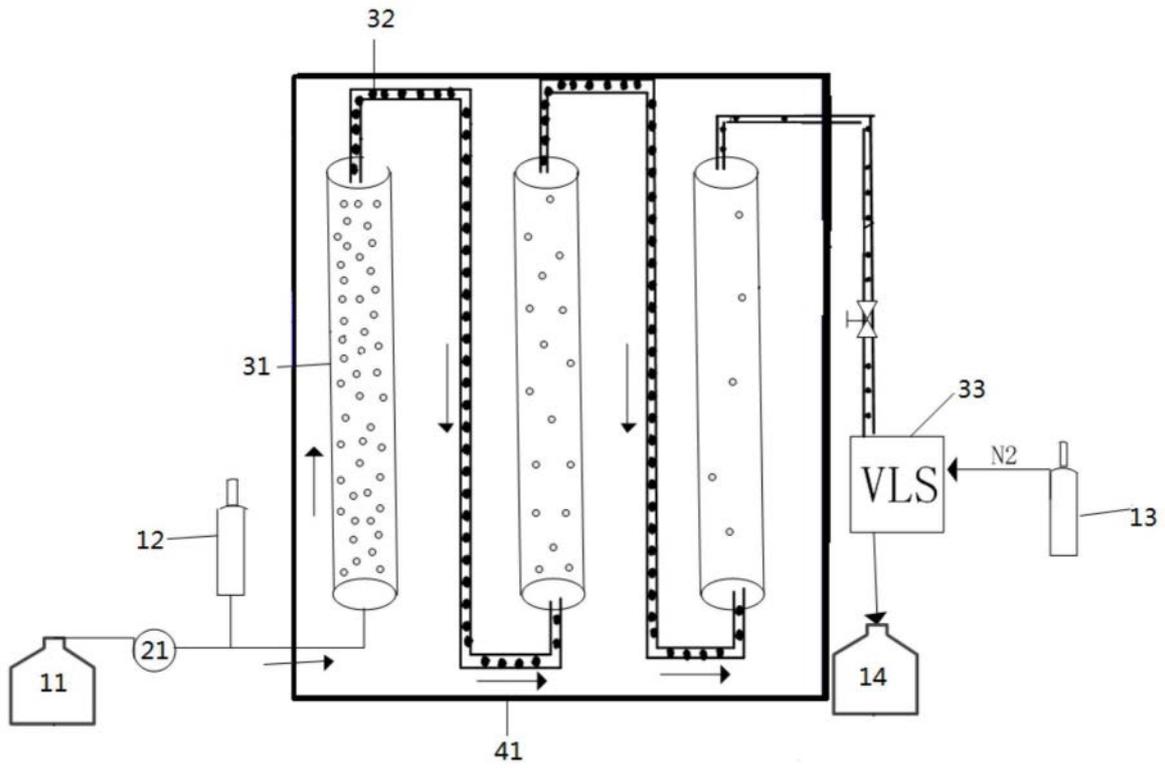


图1