

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 9/32 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580030435.X

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100575355C

[22] 申请日 2005.9.12

[21] 申请号 200580030435.X

[30] 优先权

[32] 2004.9.13 [33] SE [31] 0402199-4

[86] 国际申请 PCT/SE2005/001316 2005.9.12

[87] 国际公布 WO2006/031180 英 2006.3.23

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.12

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·尼尔森 M·特林

J·沃克特梅斯特

[56] 参考文献

EP 0307362A2 1989.3.15

A novel and convenient preparation of hypophosphite esters.. Deprele S., Montchamp J. Journal of Organometallic Chemistry, Vol. Vol. 643.644 . 2002

Synthesis of hypophosphite esters from ortho-carbonyl compounds.. Fitch, S. J. J. Am. Chem. Soc., Vol. Vol. 86 . 1964

审查员 马 进

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 赵苏林

权利要求书 2 页 说明书 6 页

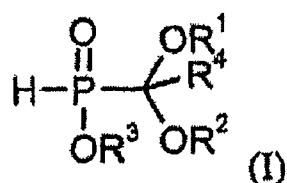
[54] 发明名称

烷基次磷酸酯的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备烷基二烷氧基烷基次磷酸酯的新方法。该方法中使用了次磷酸盐。

1、一种制备通式（I）的烷基二烷氧基烷基次磷酸酯的方法：

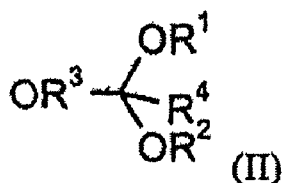


其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立表示甲基或乙基；和

R^4 表示氢或甲基；

是通过将次磷酸盐和通式（II）化合物在甲苯或甲苯和乙醇的混合物和包含少于5%的水的酸存在下反应：



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如上，

其中该方法在0°C到20°C的温度下进行。

2、根据权利要求1所述的方法，其中所述的次磷酸盐选自次磷酸铵、次磷酸钠和次磷酸钾。

3、根据权利要求1或2所述的方法，其中所述通式（II）化合物选自原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、原乙酸三甲酯和原乙酸三乙酯。

4、根据权利要求1或2所述的方法，其中所述的酸选自甲磺酸、硫酸、醚合三氟化硼和三氟甲磺酸。

5、根据权利要求1或2所述的方法，其中所述的酸包含少于2%的水。

-
- 6、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中该方法进行 1 到 20 小时。
 - 7、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中 R^1 是乙基； R^2 是乙基和 R^3 是乙基。
 - 8、根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中 R^4 是氢。

烷基次膦酸酯的制备方法

发明领域

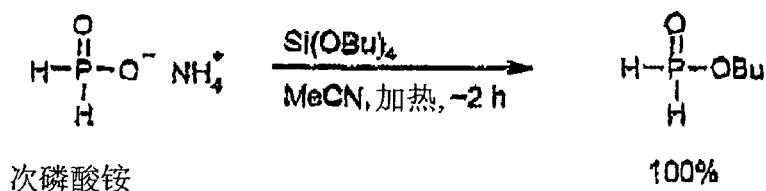
本发明涉及一种制备烷基二烷氧基烷基次膦酸酯的新方法。

发明背景

Gallagher, M. J. Honegger, H. *Aust. J. Chem.* 1980, 33, 287-294 (见下文)中描述了乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯的制备。次膦酸是通过市售水溶液（50 wt% 水）的蒸发而得到的。

EP 307362 A2 描述了从次膦酸水溶液制备脂族次膦酸(aliphatic phosphinic acid)衍生物。

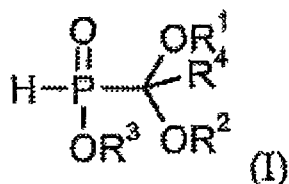
Depréle, S. Montchamp, J. -L. *J. Organomet. Chem.* 2002, 643-644, 154-165 公开了次膦酸盐的酯化方法并概述如下：



本发明的一个目的是开发一种制备烷基二烷氧基烷基次膦酸酯的方法，它更适合于大规模生产。

发明概述

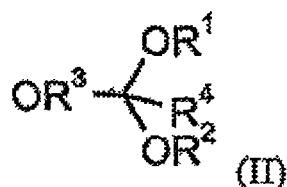
本发明涉及一种制备通式（I）的烷基二烷氧基烷基次膦酸酯的新方法：



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立表示甲基或乙基； R^4 表示氢或甲基；

是将次磷酸盐和通式 (II) 化合物在溶剂和酸存在下反应：



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如上。

根据本发明的方法尤其可用于乙基（二乙氧基甲基）次磷酸酯的合成。通过使用该方法能避免危险的纯次磷酸处理。另外能控制副产物的量。

制备方法

在本发明的一个实施方案中，将通式 (II) 化合物加入到搅动的次磷酸盐和合适的溶剂例如甲苯—乙醇（20：1）的浆状物中。小心地将该混合物惰化并以控制的速度加入酸。将该浆状物在 0℃ 到 20℃ 下搅拌 1 到 20 小时或直到大部分中间体烷基酯耗尽为止。加入碳酸氢钠水溶液猝灭该反应并浓缩有机层。

在本发明的一个实施方案中，次磷酸盐选自次磷酸铵、次磷酸钠和次磷酸钾。

在本发明的一个实施方案中，通式 (II) 化合物选自原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、原乙酸三甲酯和原乙酸三乙酯。

在本发明的一个实施方案中，反应中所用的酸选自甲磺酸、硫酸、醚合三氟化硼和三氟甲磺酸。在本发明另一个实施方案中，该酸基本上是无水的。在一个实施方案中，该酸包含最多 10% 的水、最多 5% 的水或最多 2% 的水。

在一个实施方案中，根据本发明的方法所用的溶剂是甲苯、乙腈、四氢呋

喃 (THF)、二氯甲烷、苯或甲苯和乙醇的混合物。

实施例

用甲磺酸合成乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯

将原甲酸三乙酯 (42.1mL, 253mmol, 2.1 当量) 在氮气氛围下加入到冷的 (0°C) 研细的次磷酸铵 (10g, 120mmol, 1.0 当量)、甲苯 (50mL) 和乙醇 (3.5mL) 的混合物中。惰化该浆状物并冷却到大约 0°C。在 4 分钟内 (Ti 保持在 10°C 以下) 加入甲磺酸 (8.4mL, 127mmol, 1.05 当量) (放热)。在 0°C 下搅拌该浆状物, 1 小时后 GC-分析显示从乙基酯到预期产品的转化率为 93%。2 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (37mL) 猝灭该反应混合物。相分离后有机层在 40°C 下减压浓缩为无色液体, 其包含~50% 甲苯 (28.0g, GC-纯度 95%, 测定含量 51.2%)。(乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯的量: 14.3g, 73.1mmol, 产率 61%)。¹³C-NMR (CD₃CN): δ 14.2(2 x CH₃), 15.4(CH₃), 62.4+62.5(CH₂O), 64.5+64.6(CH₂O), 64.9+65.0(CH₂O) 和 99.1+100.5(CHO₂)。 ³¹P-NMR: δ 26.8 (ddd)。

用甲磺酸在 2-L-规模内合成乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯

将原甲酸三乙酯 (632mL, 3.80mol, 2.1 当量) 在氮气氛围下加入到冷的 (0°C) 次磷酸铵 (150g, 1.81mol, 1.0 当量)、甲苯 (750mL) 和乙醇 (75mL) 的混合物中。惰化该浆状物并冷却到~0°C。在 8 分钟内 (Ti 保持在 10°C 以下) 加入甲磺酸 (126mL, 1.90mol, 1.05 当量) (放热)。在 0°C 下搅拌该浆状物, 1 小时后 GC-分析显示从乙基酯到预期产品的转化率为 90%。1.5 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (600mL) 猝灭该反应混合物。相分离后有机层在 40°C 下减压浓缩为无色液体, 其包含~65% 甲苯 (579g, GC-纯度 88%, 测定含量 34.4%)。(乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯的量: 199.2g, 1.02mol, 产率~56%)。

用甲磺酸在 500-L-规模内合成乙基（二乙氧基甲基）次膦酸酯

将原甲酸三乙酯 (133.6kg, 901.4mol, 2.1 当量) 在氮气氛围下加入到冷

的 (0°C) 剧烈搅拌的次磷酸铵 (35.6kg, 429.2mol, 1.0 当量)、甲苯 (107L) 和乙醇 (11L) 的混合物中。将该浆状物在冷却到 ~0°C 时小心地惰化。随后持续地用氮气吹扫该浆状物以减少氧化的副产物的量。随后在 30 分钟内 (Ti 保持在 10°C 以下) 加入甲磺酸 (43.3kg, 450.7mol, 1.05 当量) (放热)。在 0°C 下搅拌该浆状物, 2.5 小时后通过控制地加入 (Ti ≤ 10°C) 碳酸氢钠 (14.4kg, 171.7mol, 0.4 当量) 和水 (128L) 的混合物猝灭该反应混合物。用水 (14L) 冲洗加料管并剧烈搅拌该反应混合物 10 分钟。相分离后有机层在 40°C 下减压浓缩为 1/3 的体积 (82L, 0.991kg/L, 81.3kg, GC-纯度 89.6%, 测定含量 61%)。 (乙基 (二乙氧基甲基) 次膦酸酯的量: 49.6kg, 252.7mol, 产率 58.9%)。

用硫酸合成乙基 (二乙氧基甲基) 次膦酸酯

将浓硫酸 (1.65mL, 29.7mmol, 0.5 当量) 在室温下加入到次磷酸铵 (5g, 60.2mmol, 1 当量)、甲苯 (45mL) 和乙醇 (5mL) 的混合物中。2 小时后加入原甲酸三乙酯 (26.0mL, 156.3mmol, 2.6 当量) 并搅拌该浆状物过夜。GC-分析显示几乎所有的中间体乙基酯都转化为预期产品。随后用 1: 1 的饱和碳酸氢钠水溶液和盐水 (50mL) 混合物猝灭该反应混合物。相分离并洗涤有机层两次, 第一次用 1: 1 的饱和碳酸氢钠水溶液和盐水 (50mL) 混合物, 随后只用盐水 (25mL)。该有机层随后干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。分离出无色油状物乙基 (二乙氧基甲基) 亚膦酸酯 (5.7g, GC-纯度 ~93%, 产率 ~44%)。

用醚合三氟化硼合成乙基 (二乙氧基甲基) 次膦酸酯

在 3 分钟内将醚合三氟化硼 (3.47mL, 13.3mmol, 1.1 当量) 加入到次磷酸铵 (1g, 12.0mmol, 1 当量)、甲苯 (8mL)、乙醇 (2mL) 和原甲酸三乙酯 (5.2mL, 25.2mmol, 2.1 当量) 的混合物中。室温下搅拌该反应, 4 小时后 GC-分析显示到预期产品的良好转化。

用三氟甲磺酸合成乙基 (二乙氧基甲基) 次膦酸酯

在 3 分钟内将三氟甲磺酸 (1.2mL, 13.6mmol, 1.1 当量) 加入到冷的 (0

℃) 次磷酸铵 (1g, 12.0mmol, 1 当量)、甲苯 (10mL) 和原甲酸三乙酯 (4.2mL, 31.3mmol, 2.6 当量) 的混合物中。室温下搅拌该反应, 2 小时后 GC-分析显示到预期产品的良好转化。产品未分离。

用甲磺酸合成乙基(二乙氧基乙基)次磷酸酯

将原乙酸三乙酯 (4.6mL, 25.1mmol, 2.1 当量) 加入到冷的 (0℃) 次磷酸铵 (1.0g, 12.0mmol, 1.0 当量) 和甲苯 (5mL) 的混合物中。将该浆状物冷却到 ~0℃ 并惰化。在 4 分钟内 (Ti 保持在 10℃ 以下) 加入甲磺酸 (0.84mL, 12.7mmol, 1.05 当量) (放热)。反应在 0℃ 下搅拌, 1 小时后 GC-分析显示 ~40% 转化为预期产物。3 小时后加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (3.6mL) 猝灭该反应混合物。相分离后有机层浓缩为无色油状物 (1.1g, GC-纯度 ~81%, 产率 ~35%)。

^{13}C -NMR (CD_3CN): δ 14.4(2 x CH_3), 15.4(CH_3), 18.0(CH_3), 57.0+57.1(CH_2O), 57.4+57.5 (CH_2O), 62.5+62.6 (CH_2O) 和 98.9+100.4 (CHO_2)。 ^{31}P -NMR: δ 30.0 (dm)。

用甲磺酸合成甲基(二甲氧基乙基)次磷酸酯

将原乙酸三甲酯 (3.2mL, 25.1mmol, 2.1 当量) 加入到冷的 (0℃) 次磷酸铵 (1.0g, 12.0mmol, 1.0 当量) 和甲苯 (5mL) 的混合物中。将该浆状物冷却到 ~0℃ 并惰化。在 4 分钟内 (Ti 保持在 10℃ 以下) 加入甲磺酸 (0.84mL, 12.7mmol, 1.05 当量) (放热)。反应在 0℃ 下搅拌, 1 小时后 GC-分析显示有 ~50% 转化为预期产物。3 小时后加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (3.6mL) 猝灭该反应混合物。相分离后有机层浓缩为无色油状物 (0.21g, GC-纯度 ~92%, 产率 ~10%)。

^{13}C -NMR (CD_3CN): δ 17.0+17.1 (CH_3), 48.8+48.9 (CH_3O), 49.2+49.3 (CH_3O), 52.5+52.6 (CH_3O) 和 99.2+100.7 (CHO_2)。 ^{31}P -NMR: δ 32.4 (dm)。

用甲磺酸合成甲基（二甲氧基甲基）次膦酸酯

将原甲酸三甲酯（2.8mL, 25.6mmol, 2.1 当量）加入到冷的（0℃）次膦酸铵（1.0g, 12.0mmol, 1.0 当量）和甲苯（5mL）的混合物中。将该浆状物冷却到~0℃并惰化。在 4 分钟内（Ti 保持在 10℃以下）加入甲磺酸（0.84mL, 12.7mmol, 1.05 当量）（放热）。反应在 0℃下搅拌，1 小时后 GC-分析显示有~84%转化为预期产物。3 小时后加入饱和的碳酸氢钠水溶液（3.6mL）猝灭该反应混合物。相分离后有机层浓缩为无色油状物（0.12g, GC-纯度~78%，产率~7%）。

^{13}C -NMR (CD_3CN): δ 48.4 (CH_3O), 56.3 (CH_3O), 56.4 (CH_3O) 和 101.4+102.9 (CHO_2)。 ^{31}P -NMR: δ 31.6 (dm)。