(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117529465 A
(43)申请公布日 2024.02.06

(21)申请号 202280043855.5
(22)申请日 2022.06.10
(30)优先权数据
21180528.8 2021.06.21 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/065792 2022.06.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/268526 EN 2022.12.29
(71)申请人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国莱茵河畔路德维希港
(72)发明人 T·绍布 G·A·舍甫琴科
A·S·K·哈什米 N·A·西特
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 马青霞 刘金辉
(51)Int.Cl.
C07C 29/42(2006.01)

权利要求书3页 说明书19页 附图1页

(54)发明名称

通过在均相铜催化剂存在下使甲醛与乙炔反应而合成炔丙醇的方法

(57)摘要

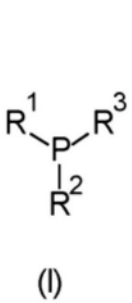
一种生产炔丙醇的方法,其中在液相中在铜催化剂和至少一种膦存在下使乙炔与甲醛反应。

CN 117529465 A

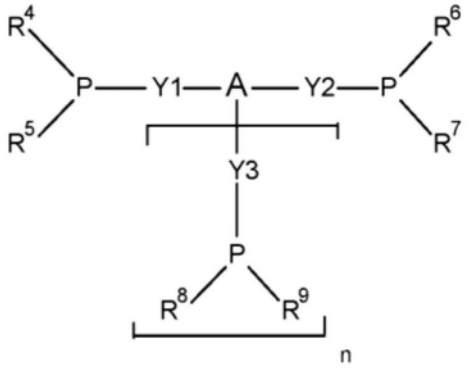
1.一种生产炔丙醇的方法,其中在液相中在铜催化剂和至少一种膦存在下使乙炔与甲醛反应。

2.根据权利要求1的方法,其中所述铜催化剂为包含至少一种膦作为配体的均相催化剂。

3.根据权利要求1或2的方法,其中所述膦为式I或II的膦:



(I)



(II)

其中

n为0或1;

R^1-R^9相互独立地为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基,C_3-C_{10}环烷基,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基,C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基,

其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基;

A为:

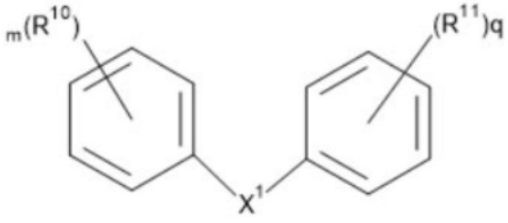
i)选自未被取代或者至少单取代的N,O,P,C_1-C_6链烷烃,C_3-C_{10}环烷烃,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环烷烃,C_5-C_{14}芳族基团和包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_6杂芳族基团的桥接基团,

其中取代基选自C_1-C_4烷基、苯基、F、Cl、Br、OH、OR^{15}、NH_2、

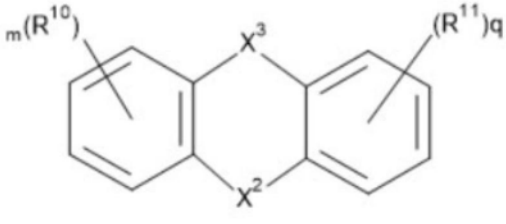
NHR^{15}或$N(R^{15})_2$,

其中R^{15}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基;或者

ii)式(III)或(IV)的桥接基团:



(III)



(IV)

m、q相互独立地为0、1、2、3或4;

R^{10}、R^{11}相互独立地选自C_1-C_{10}烷基、F、Cl、Br、OH、OR^{18}、NH_2、NHR^{18}和$N(R^{18})_2$,

其中R^{18}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基;

X^1、X^2相互独立地为NH、O或S；

X^3为键、NH、NR^{17}、O、S或$CR^{18}R^{19}$；

R^{17}为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基，C_3-C_{10}环烷基，包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基，C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基，

其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

R^{18}、R^{19}相互独立地为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基，C_1-C_{10}烷氧基，C_3-C_{10}环烷基，C_3-C_{10}环烷氧基，包含至少一个选自N、

O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基，C_5-C_{14}芳基，C_5-C_{14}芳氧基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基，

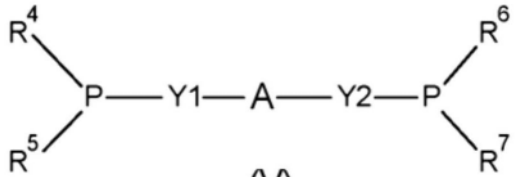
其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

Y^1、Y^2、Y^3相互独立地为键，未被取代或至少单取代的亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或六亚甲基，

其中取代基选自F、Cl、Br、OH、OR^{15}、CN、NH_2、NHR^{16}、$N(R^{16})_2$和C_1-C_{10}烷基，

其中R^{16}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基。

4.根据权利要求1-3中任一项的方法，其中所述膦为根据式V的二齿膦：



(V)

其中

R^4-R^7相互独立地为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基，C_3-C_{10}环烷基，包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基，C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基，

其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

A为：

i)选自未被取代或者至少单取代的N，O，P，C_1-C_6链烷烃，C_3-C_{10}环烷烃，包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环烷烃，C_5-C_{14}芳族基团和包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_6杂芳族基团的桥接基团，

其中取代基选自C_1-C_4烷基、苯基、F、Cl、Br、OH、OR^{16}、NH_2、NHR^{16}或$N(R^{16})_2$，

其中R^{16}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基。

5.根据权利要求1-4中任一项的方法，其中所述铜配合物在甲醛与乙炔的反应过程中原位制备。

6.根据权利要求5的方法，其中在所述铜配合物的制备中使用0.1-10mol膦/mol铜。

7.根据权利要求1-6中任一项的方法，其中所述铜配合物基于甲醛的量以0.01-5mol％的量使用。

8.根据权利要求1-7中任一项的方法，其中所述反应混合物包含有机溶剂。

9.根据权利要求1-8中任一项的方法，其中在1-20巴的压力下将乙炔供入所述反应中。

10.根据权利要求1-9中任一项的方法，其中所述反应在50-200℃的温度下进行。

11.根据权利要求1-10中任一项的方法,其中所述反应在含有两种液相的体系中进行,其中一相为富水相且另一相富含有机溶剂。

12.根据权利要求10的方法,其中所述铜催化剂在反应之后富含在有机相中且炔丙醇富含在水相中。

13.根据权利要求10或11的方法,其中在反应之后富含在有机相中的所述铜催化剂在炔基化反应中重新用作催化剂。

通过在均相铜催化剂存在下使甲醛与乙炔反应而合成炔丙醇的方法

[0001] 本发明的目的是一种通过均相催化生产炔丙醇的方法,其中在包含至少一种膦作为配体的铜配合物存在下使乙炔与甲醛反应。

[0002] 炔丙醇目前使用非均相乙炔铜催化剂由乙炔和甲醛生产,但选择性通常较低并且作为副产物形成显著量的1,4-丁炔二醇。因此,对于由乙炔和甲醛经济地合成炔丙醇要求更具选择性的合成方法以满足炔丙醇的不断增长的市场需求。

[0003] Justus Liebigs Annalen der Chemie,1955,596,25-38描述了含水甲醛与乙炔在20巴的压力下使用非均相乙炔铜催化剂和作为溶剂的四氢呋喃在100℃下反应。在分离产物之后,可以得到62%炔丙醇和30%1,4-丁炔二醇(根据所用甲醛)(炔丙醇:1,4-丁炔二醇之比=2.1:1)。该方法的缺点是30%不想要的1,4-丁炔二醇和必需20巴的高乙炔压力,这要求高度安全措施。

[0004] US2996552A公开了在大气压力下使用乙炔,10% KOH作为催化剂,二甲亚砜作为溶剂和固体仲甲醛作为合成炔丙醇的甲醛源。仲甲醛到炔丙醇的转化率为40%且到1,4-丁炔二醇的转化率为9%(炔丙醇:1,4-丁炔二醇之比=4.4:1)。该方法的缺点是仲甲醛的转化率低,形成不想要的1,4-丁炔二醇量以及在反应结束时必须中和催化剂,因此不能再循环并且产生盐废物。

[0005] DE 4415380公开了乙炔在最大1.4巴的压力下与含水甲醛使用非均相乙炔铜催化剂和二甲基甲酰胺作为溶剂的反应。公开了仲甲醛到炔丙醇和1,4-丁炔二醇的转化率高达75%,炔丙醇与1,4-丁炔二醇的最大比率为3:1。该方法的缺点是仍然形成较大量不想要的1,4-丁炔二醇。

[0006] EP1658256公开了乙炔在3.3巴的压力下与含水甲醛使用非均相乙炔铜催化剂在使用四氢呋喃作为溶剂的移动床中的反应。得到的炔丙醇与1,4-丁炔二醇的最高比率为0.17:1。该方法的缺点是形成大量不想要的1,4-丁炔二醇,这在该方法中为主产物。

[0007] 为了基于末端链炔烃合成其他炔醇,已知一些过渡金属催化体系。

[0008] 在Organic Letters,2005,7,4395-4398中,在作为溶剂的水中使用均匀溶解的具有膦配体的银催化剂和三烷基胺作为添加剂由末端链炔烃如苯基乙炔和不同醛合成一系列炔醇。该体系的缺点是无法证明其以选择性方式对乙炔和甲醛起作用得到炔丙醇并且在这种情况下银可能形成高爆炸性乙炔银,当试图将该体系用于乙炔的反应时。

[0009] 在the Journal of Organic Chemistry,2007,72,9560-9596中,在作为溶剂的二噁烷中使用均匀溶解的具有膦配体的铑催化剂由末端链炔烃以及不同的酮和醛合成一系列炔醇。该体系的缺点是无法证明其以选择性方式对乙炔和甲醛起作用得到炔丙醇并且将非常昂贵的贵金属铑用于该催化剂。

[0010] 在RSC Advances,2015,5,13220-13223中,在二甲亚砜作为溶剂中在一当量无机碱和一当量三烷基胺碱存在下使用碘化铜(I)由末端链炔烃和仲甲醛合成一系列炔醇。在该著作中描述了在膦(PPh_3)作为配体存在下,在给定条件下没有形成炔丙醇,而是仅发生链炔烃的二聚。该体系的缺点是无法证明其以选择性方式对乙炔和甲醛起作用得到炔丙醇

以及还有必需化学计算量的碱作为添加剂,这导致更高的生产成本和废物。

[0011] 本发明的目的是要提供一种由甲醛和乙炔合成炔丙醇的方法,该方法可以在低乙炔压力下以高炔丙醇选择性进行而不使用其他化学剂量的辅助试剂。

[0012] 因此,发现了一种生产炔丙醇的方法,其中在液相中在铜催化剂和至少一种膦存在下使乙炔与甲醛反应。

[0013] 优选该方法用具有至少一种膦作为配体的均相铜催化剂进行。

[0014] 甲醛

[0015] 甲醛可以以不同形式用于所公开的方法。它可以作为甲醛含量至多50重量%的工业水溶液,作为在不同醇如甲醇(至多55重量%甲醛)、丁醇(至多40重量%甲醛)中的溶液,作为仲甲醛、三噁烷、缩醛(例如二甲氧基甲烷、二乙氧基甲烷)或者作为纯气态甲醛用于该方法中。

[0016] 铜催化剂

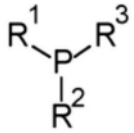
[0017] 均相铜催化剂Cu(I)可以以包含铜、所要求的膦配体和一种或多种其他配体的预制铜配合物形式使用。替换地,该催化体系通过将本文也称为预催化剂的铜化合物与一种或多种合适的膦配体合并以在反应混合物中形成催化活性铜配合物而在反应混合物中原位形成。

[0018] 合适的预催化剂选自中性铜配合物、铜氧化物和铜盐。可以用作预催化剂的铜化合物例如为[CuBr(Me$_2$S)]、[Cu(CF$_3$SO$_3$)$_2$]、[CuBr]、[CuCl]、[CuI]、[CuF]、[Cu(OAc)$_2$]、[Cu(OAc)$_2$]*H$_2$O、[Cu(OAc)]、[(PPh$_3$)$_2$Cu][NO$_3$]、[Cu(AcAc)$_2$]、[Cu((CH$_3$)$_2$CHCOO)$_2$]、[CuCl$_2$]、[CuCl$_2$]*2H$_2$O、[Cu(CN)]、[Cu(HCOO)$_2$]*(H$_2$O)$_x$、[Cu(OCH$_3$)$_2$]、[Cu(CO$_3$)$_2$]*3H$_2$O、[Cu(O$_2$CCO$_2$)]*0.5H$_2$O、[Cu(ClO$_4$)$_2$]*6H$_2$O、[Cu(CCPh)]、[Cu$_2$C$_2$]*H$_2$O[Cu(SO$_4$)]、[Cu(SO$_4$)]*5H$_2$O、[Cu(NO$_3$)$_2$]、[Cu(BF$_4$)$_2$]*H$_2$O$_x$、[Cu(SCN)]、[Cu(CF$_3$SO$_3$)$_2$]、[Cu(CH$_3$CN)$_4$][PF$_6$]、[Cu(CH$_3$CN)$_4$][BF$_4$]、[Cu(CH$_3$CN)$_4$][NO$_3$]和[Cu(CH$_3$CN)$_4$][ClO$_4$]。

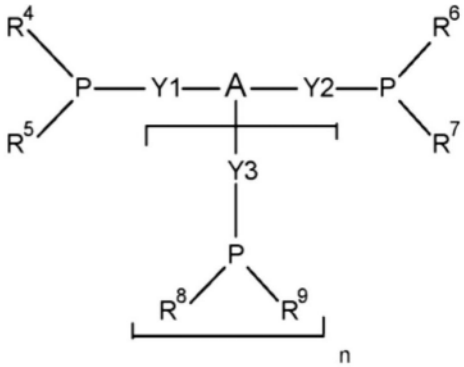
[0019] 对于本发明方法的炔基化,合适的膦配体必须与铜组合使用。

[0020] 在本发明方法中适合甲醛炔基化的催化体系的膦配体例如为如下所示式I和II的单齿、二齿、三齿和四齿膦:

[0021]



(I)



(II)

[0022] 其中

[0023] n为0或1;

[0024] R^1-R^{9}相互独立地为未被取代或至少单取代的C$_1$-C$_{10}$烷基,C$_3$-C$_{10}$环烷基,包含至少

一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基，C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基，

[0025] 其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

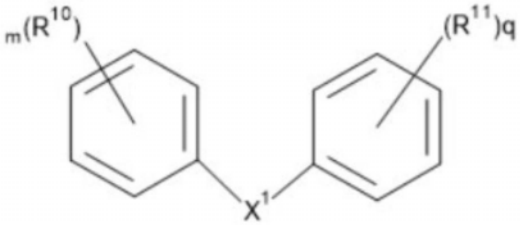
[0026] A为：

[0027] i)选自未被取代或者至少单取代的N,O,P,C_1-C_6链烷烃,C_3-C_{10}环烷烃,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环烷烃,C_5-C_{14}芳族基团和包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_6杂芳族基团的桥接基团，

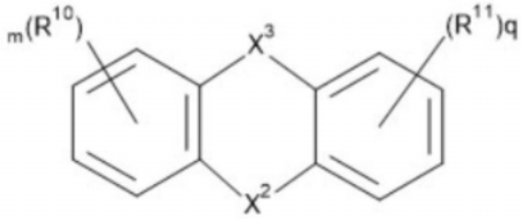
[0028] 其中取代基选自C_1-C_4烷基、苯基、F、Cl、Br、OH、OR^{15}、NH_2、NHR^{15}或$N(R^{15})_2$，

[0029] 其中R^{15}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基；或者

[0030] ii)式(III)或(IV)的桥接基团：

[0031] 

(III)



(IV)

[0032] m、q相互独立地为0、1、2、3或4；

[0033] R^{10}、R^{11}相互独立地选自C_1-C_{10}烷基、F、Cl、Br、OH、OR^{18}、NH_2、NHR^{18}和$N(R^{18})_2$，

[0034] 其中R^{18}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基；

[0035] X^1、X^2相互独立地为NH、O或S；

[0036] X^3为键、NH、NR^{17}、O、S或$CR^{18}R^{19}$；

[0037] R^{17}为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基,C_3-C_{10}环烷基,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基,C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基，

[0038] 其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

[0039] R^{18}、R^{19}相互独立地为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基,C_1-C_{10}烷氧基,C_3-C_{10}环烷基,C_3-C_{10}环烷氧基,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基,C_5-C_{14}芳基,C_5-C_{14}芳氧基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基,其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基；

[0040] Y^1、Y^2、Y^3相互独立地为键,未被取代或至少单取代的亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或六亚甲基，

[0041] 其中取代基选自F、Cl、Br、OH、OR^{15}、CN、NH_2、NHR^{16}、$N(R^{16})_2$和C_1-C_{10}烷基，

[0042] 其中R^{16}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基。

[0043] A为桥接基团

[0044] 对于A选自未被取代或至少单取代的C_1-C_6链烷烃、C_3-C_{10}环烷烃、C_3-C_{10}杂环烷烃、C_5-C_{14}芳族基团和C_5-C_6杂芳族基团的情形,该桥接基团的两个氢原子对于情形(n＝0)被与相邻取代基Y^1和Y^2的键替代。该桥接基团的三个氢原子对于情形(n＝1)被与相邻基团Y^1、Y^2和Y^3的三根键替代。

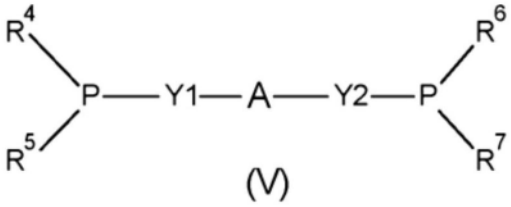
[0045] 对于A为P(磷)的情形,该磷对于情形(n=0)与相邻取代基Y^1和Y^2形成两根键并与选自C_1-C_4烷基和苯基的取代基形成一根键。该磷对于情形(n=1)与相邻取代基Y^1、Y^2和Y^3形成三根键。

[0046] 对于A为N(氮)的情形,该氮对于情形(n=0)与相邻取代基Y^1和Y^2形成两根键并与选自C_1-C_4烷基和苯基的取代基形成一根键。该氮对于情形(n=1)与相邻取代基Y^1、Y^2和Y^3形成三根键。

[0047] 对于A为O(氧)的情形,n=0。该氧与相邻取代基Y^1和Y^2形成两根键。

[0048] 在优选实施方案中,本发明方法在铜配合物催化剂以及还有至少一种通式(II)的磷供体配体存在下进行。

[0049] 在优选实施方案中,本发明方法在至少一种铜配合物催化剂和至少一种通式(V)的磷供体配体存在下进行:

[0050] 

(V)

[0051] 其中

[0052] R^4-R^7相互独立地为未被取代或至少单取代的C_1-C_{10}烷基,C_3-C_{10}环烷基,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环基,C_5-C_{14}芳基或包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基,

[0053] 其中取代基选自F、Cl、Br、OH、CN、NH_2和C_1-C_{10}烷基;

[0054] A为:

[0055] i)选自未被取代或者至少单取代的N,O,P,C_1-C_6链烷烃,C_3-C_{10}环烷烃,包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{10}杂环烷烃,C_5-C_{14}芳族基团和包含至少一个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_6杂芳族基团的桥接基团,

[0056] 其中取代基选自C_1-C_4烷基、苯基、F、Cl、Br、OH、OR^{16}、NH_2、NHR^{16}或$N(R^{16})_2$,

[0057] 其中R^{16}选自C_1-C_{10}烷基和C_5-C_{10}芳基;

[0058] 在一个实施方案中,本发明方法在铜配合物催化剂和式I的单齿配体存在下进行,所述配体在本文优选为其中R^1、R^2和R^3各自为任选带有1或2个C_1-C_4烷基取代基的苯基或烷基的那些以及其中R^1、R^2和R^3各自为C_5-C_8环烷基或C_2-C_{10}烷基的那些。基团R^1-R^3可以不同或相同。优选基团R^{5a}-R^6相同并且选自本文所提到的取代基,尤其选自作为优选所示的那些。优选单齿配体I的实例为三苯基膦(TPP)、三乙基膦、三正丁基膦、三正辛基膦、三叔丁基膦和三环己基膦,三金刚烷基膦,二金刚烷基正丁基膦。

[0059] 在另一实施方案中,本发明方法在铜配合物催化剂和至少选自如下配体的式V的二齿配体存在下进行:1,2-二(二苯基膦基)乙烷(dppe)、1,3-二(二苯基膦基)丙烷(dppp)、1,4-二(二苯基膦基)丁烷(dppb)、1,2-二(二环己基膦基)乙烷(dcpe)、1,3-二(二环己基膦基)丙烷(dcpp)、1,4-二(二环己基膦基)丁烷(dcpb)、1,2-二(二叔丁基膦基)乙烷(dtpe)、1,3-二(二叔丁基膦基)丙烷(dtpp)、1,4-二(二叔丁基膦基)丁烷(dtpb)、1,2-二(二异丙基膦基)乙烷(dcpe)、1,3-二(二异丙基膦基)丙烷(dcpp)、1,4-二(二异丙基膦基)丁烷

(dcpb)、1,2-二(二苯基膦基)苯、1,2-二(二环己基膦基)苯、1,2-二(二异丙基膦基)苯、1,2-二(二叔丁基膦基)苯、1,2-二(二苯基膦基亚甲基)苯、1,2-二(二异丙基膦基亚甲基)苯、1,2-二(二叔丁基膦基亚甲基)苯、1,2-二(二环己基膦基亚甲基)苯,尤其是1,4-二(二环己基膦基)丁烷(dcpb)和1,2-二(二叔丁基膦基亚甲基)苯。

[0060] 在本发明上下文中,C_1-C_{10}烷基应理解为是指支化、未支化的饱和和不饱和基团。优选具有1-6个碳原子的烷基(C_1-C_6烷基)。更优选具有1-4个碳原子的烷基(C_1-C_4烷基)。

[0061] 饱和烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0062] 不饱和烷基(链烯基、炔基)的实例为乙烯基、烯丙基、丁烯基、乙炔基和丙炔基。

[0063] C_1-C_{10}烷基可以未被取代或者被一个或多个选自如下的取代基取代:F,Cl,Br,羟基(OH),C_1-C_{10}烷氧基,C_5-C_{10}芳氧基,C_5-C_{10}烷芳氧基,包含至少一个选自N、O、S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳氧基,氧代,C_3-C_{10}环烷基,苯基,包含至少一个选自N、O、S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基,包含至少一个选自N、O、S的杂原子的C_5-C_{10}杂环基,萘基,氨基,C_1-C_{10}烷基氨基,C_5-C_{10}芳基氨基,包含至少一个选自N、O、S的杂原子的C_5-C_{10}杂芳基氨基,C_1-C_{10}二烷基氨基,C_{10}-C_{12}二芳基氨基,C_{10}-C_{20}烷基芳基氨基,C_1-C_{10}酰基,C_1-C_{10}酰氧基,NO_2,C_1-C_{10}羧基,氨基甲酰基,羧酰胺,氰基,磺酰基,磺酰氨基,亚磺酰基,亚磺酰氨基,硫醇,C_1-C_{10}烷基硫醇,C_5-C_{10}芳基硫醇或C_1-C_{10}烷基磺酰基。

[0064] C_1-C_{10}烷基的上述定义相应地适用于C_1-C_{30}烷基和C_1-C_6链烷烃。

[0065] C_3-C_{10}环烷基在本案中应理解为是指饱和、不饱和单环和多环基团。C_3-C_{10}环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。环烷基可以未被取代或者被一个或多个上面已经就C_1-C_{10}烷基所定义的取代基取代。

[0066] 活性铜催化剂可以通过将配体加入上述前体中而在反应混合物中原位产生。铜金属和配体之间的摩尔比在2:1-1:50,优选1:1-1:10,最优选1:2-1:5范围内。

[0067] 活性铜催化剂还可以通过在25-120℃的温度下将配体加入在提供与水的混合间隙的合适有机溶剂如苯、甲苯、二甲苯类、氯苯或氯仿中的上述前体中10分钟至10小时而在炔基化反应之前的步骤中产生。在一个实施方案中,在该催化剂活化步骤中存在乙炔。乙炔溶于有机溶剂中而加入或者在1-20巴的压力下在活化中加压到该混合物中。在一个实施方案中,滤除在催化剂产生之后的不溶性材料(若形成的话)。然后将具有活性催化剂的所得溶液用于炔基化反应中。

[0068] 除了该一种或多种选自上述配体的配体外,本发明方法的催化体系还可以包括至少一种选自卤化物,链炔烃,酰胺类,羧酸盐,乙酰丙酮化物,芳基-或烷基磺酸盐,氢化物,CO,烯烃,二烯,环烯烃,腈类,芳族化合物和杂芳族化合物,醚类,PF_3,磷杂环戊二烯类,磷杂苯类以及单齿、二齿和多齿次膦酸盐,亚膦酸盐,亚磷酰胺和亚磷酸盐配体的其他配体。

[0069] 该活性催化剂还可以在专用合成步骤中预制。合适的预制催化剂可以为[Cu_2(dcpb)$_3$][PF_6]$_2$、[Cu_2(dcpb)$_3$][NO_3]$_2$、[Cu_2(dcpb)$_3$][BF_4]$_2$、[Cu_2(dcpb)$_3$][ClO_4]$_2$、[Cu_2(dppe)$_3$][PF_6]$_2$、[Cu_2(dppe)$_3$][NO_3]$_2$、[Cu(dcpb)Cl]、[Cu(dcpb)Cl]、[Cu(PPh_3)$_2$][NO_3]和[Cu(PCy_3)$_2$][NO_3]、

[0070] [CuCCPh]和[Cu_2C_2]*H_2O。

[0071] 若使用预制活性催化剂,则还可以有益的是将式I或V的额外配体加入反应混合物

中。

[0072] 在本发明方法中,铜催化剂的用量基于所用甲醇可以在宽范围内变化。铜催化剂通常相对于甲醛以不足化学计算量使用。铜催化剂的量基于甲醛的量通常不大于50mol%,常常不大于20mol%,尤其不大于10mol%或者不大于5mol%。在本发明方法中优选使用铜催化剂的量基于甲醛的量为0.001-50mol%,常常为0.001-20mol%,尤其是0.005-5mol%。优选使用的铜催化剂量为0.01-5mol%。所示铜催化剂的所有量作为铜金属计算并且基于甲醛的量。

[0073] 甲醛与乙炔的反应原则上可以根据本领域熟练技术人员已知适合甲醛与乙炔反应的所有方法进行。

[0074] 用于还原反应的乙炔可以以纯净形式使用或者需要的话还可以以与其他气体,优选惰性气体,如氮气、甲烷、乙烷、丙烷、丁烷或氩气的混合物形式使用。优选使用未稀释形式的乙炔。

[0075] 乙炔可以不连续或连续应用,例如通过使乙炔气体鼓泡通过反应混合物。

[0076] 乙炔还可以溶于有机溶剂中而应用于该反应。该溶剂可以在反应之前用乙炔饱和,然后以溶于该有机溶剂中而引入炔基化反应中。

[0077] 本文所述的方法还可以用于生产取代的炔丙醇,例如苯基炔丙醇或三甲基甲硅烷基炔丙醇。对于该方法代替乙炔将相应地取代的乙炔如苯基乙炔或三甲基甲硅烷基乙炔用于与甲醛反应(见实施例1-7和实施例8)。

[0078] 该反应通常在0.1-20巴,优选0.5-20巴,更优选0.5-10巴冷压范围内的乙炔压力下进行。

[0079] 在本发明方法中,该反应在有机溶剂存在下进行。“溶剂”是溶解溶质(化学上不同的液体、固体或气体)而得到溶液的物质。溶液是其中气态、液态或固态溶质溶于溶剂中的均相混合物。均相混合物又由两种或更多种物质构成,其中溶质的颗粒由肉眼看不见并且不散射光。在本发明上下文中,溶剂在20℃下为液体。

[0080] 有机溶剂优选选自链烷烃、环烷烃、芳烃、卤代链烷烃、卤代芳烃。

[0081] 合适有机溶剂的实例为苯、甲苯、二甲苯类(异构体的混合物和纯异构体)、氯仿、(环)己烷、庚烷或氯苯。

[0082] 甲醛相对于炔基化反应中所用所有溶剂的总重量优选以0.1-25重量%,更优选0.5-20重量%,尤其是1-20重量%,例如1-15重量%的量存在。

[0083] 本发明方法的反应混合物的后处理和炔丙醇的分离当然也可以以另一常规方式进行,例如通过过滤或含水萃取后处理或者蒸馏。炔丙醇通常通过应用该类措施或其组合而以足够的纯度得到,避免了额外的提纯步骤。例如在蒸馏储槽中或在含水萃取之后残留在有机相中的剩余铜催化剂可以再循环到炔基化反应。

[0084] 在一个实施方案中,该反应在水存在下进行,这在该反应中以及还在该反应之后形成第二液相。在该实施方案中,使用提供与水的混合间隙的上述有机溶剂之一。水可以作为纯水加入或者经由甲醛水溶液加入,若将含水甲醛用作甲醛源的话。在该实施方案中,在反应之后铜催化剂优选溶于有机溶剂中且炔丙醇优选溶于水相中。

[0085] 有机溶剂和水的理想混合比取决于具体的有机溶剂、所用甲醛源、催化剂、其相应浓度和相分离方法并且可以由本领域熟练技术人员确定。

[0086] 在炔基化反应中加入的有机溶剂和水的合适量以优选为95:5-5:95,更优选80:20-20:80的总重量比存在。

[0087] 这两个液相通常通过重量相分离而分离。这可以使用例如在E.Müller等人,“液-液萃取”,Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,2005,Wiley-VCH Verlag GmbH&Co KGaA,DOI:10.1002/14356007.b03_06,第3章“设备”中描述的标准设备和标准方法进行。

[0088] 在实验室规模上,相分离例如可以在分液漏斗中进行;在工业规模上,逆流萃取设备,如混合器-沉降器设备、萃取塔、搅拌萃取塔、连续填充床液-液萃取设备等是合适的。

[0089] 富含在有机溶剂相中的铜催化剂是指铜催化剂的分配系数P=[铜催化剂在有机相中的浓度]/[铜催化剂在水相中的浓度]>1。该分配系数优选>2,特别优选>5。

[0090] 富含在水相中的炔丙醇是指炔丙醇的分配系数P=[炔丙醇在水相中的浓度]/[炔丙醇在有机相中的浓度]>1。该分配系数优选>2,特别优选>5。

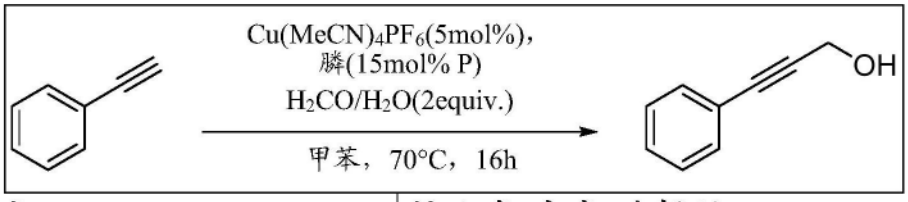
[0091] 炔丙醇可以从水相中分离。例如,可以通过蒸馏或萃取得到该产物。

[0092] 在第一次周转之后具有铜催化剂的有机相可以重新用于炔基化反应中作为具有令人满意转化率的催化剂相。甚至在几次周转之后催化活性仍然令人满意。

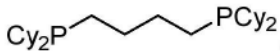
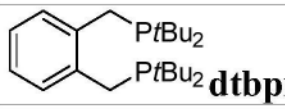
[0093] 该反应原则上可以连续、半连续或不连续进行。优选连续方法。

[0094] 该反应原则上可以在本领域熟练技术人员已知用于该类反应的所有反应器中进行并且因此相应选择反应器。合适的反应器在相关现有技术,例如K.Henkel,“反应器类型及其工业应用”,Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,2005,Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA,第3.3章:“气-液反应用反应器”中描述和评述。

[0095] 本发明方法可以在宽温度范围内进行。优选该反应在20-200℃,更优选50-180℃,尤其是60-120℃范围内的温度下进行。



[0096]

实施例	膦	转化率/产率(选择性)
1	-	17%/2%(10%)
2	$P(nBu)_3$	34%/34%(98%)
3	 dcpb	90%/88%(99%)
4	 dtbpx	50%/48%(97%)
5	$P(Cy)_3$	69%/64%(93%)
6	$P(nOct)_3$	93%/88%(95%)

[0097] 筛选配体的试验程序(实施例1-6):

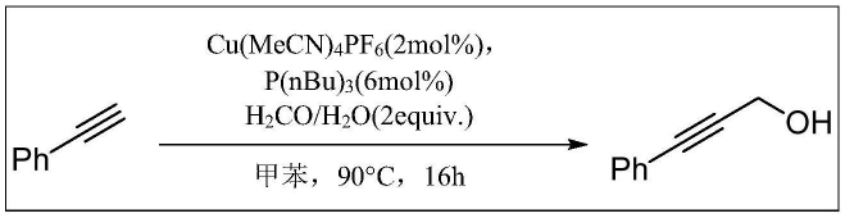
[0098] 在充满氩气的手套箱内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(18.6mg,50.0μmol,5.00mol%)和配体(单齿:150μmol,15.0mol%;二齿:75.0μmol,7.50mol%;例如

三丁基膦,30.3mg,150μmol,15.0mol%)。然后将催化剂体系溶于无水甲苯(5.00mL,47.2mmol,47.2equiv.)中并加入苯基乙炔(102mg,1.00mmol,1.00equiv.)。加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒,将小瓶密封并将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物转移出手套箱并经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,0.200mL,2.00mmol,2.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用乙酸乙酯(约10mL)稀释并用氢氧化铵溶液(约10mL)洗涤两次和盐水(约10mL)洗涤一次。然后将有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤并加入均三甲苯(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析反应混合物(t_R(苯基乙炔)=5.70min;t_R(苯基炔丙醇)=10.83min)。

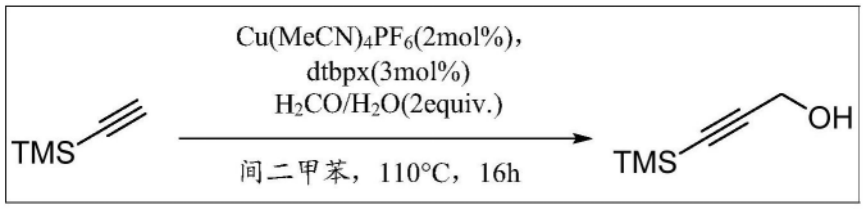
[0099] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies 6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-1毛细管柱(30m*0.25mm,1μm),以氦气作为载气。

[0100] GC方法:分流:50/1,1.1mL/min,恒定压力,80℃-1min-15℃/min-250℃-5min。

[0101] 对比例1显示在没有膦配体下仅形成痕量产物。实施例2-6显示通过加入膦配体,形成作为主产物的炔丙醇。

[0102] 

[0103] 实施例7:GC面积:原料/产物:4/96

[0104] 

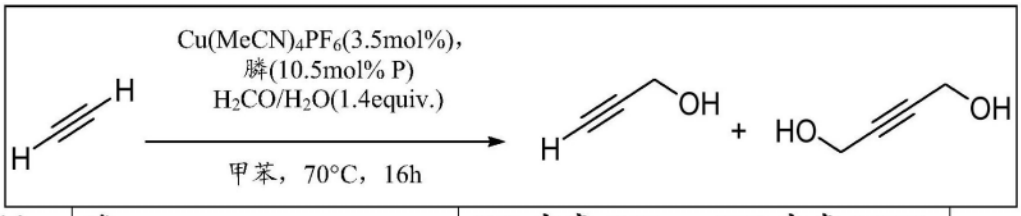
[0105] 实施例8:GC面积:原料/产物:22/78

[0106] 用乙炔衍生物将甲醛乙炔基化的试验程序(实施例7和8):

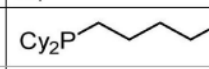
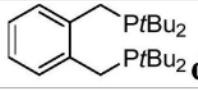
[0107] 在充满氩气的手套箱内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(3.7mg,10.0μmol,2.00mol%)和膦配体(三丁基膦:6.1mg,30.0μmol,6.00mol%或1,2-二(二叔丁基膦基)二甲苯:5.9mg,15.0μmol,3.00mol%)。然后将催化剂体系溶于无水甲苯(5.00mL,47.2mmol,94.4equiv.)或间二甲苯(5.00mL,41.0mmol,82.0equiv.)中并加入苯基乙炔(51.1mg,500μmol,1.00equiv.)或三甲基甲硅烷基乙炔(49.1mg,500μmol,1.00equiv.)。加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒,将小瓶密封,搅拌该溶液,加热至90℃并保持几分钟。然后将反应混合物冷却至室温,转移出手套箱并经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,0.100mL,1.00mmol,2.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在90℃或110℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温并通过GC分析反应混合物(t_R(苯基乙炔)=3.52min;t_R(苯基炔丙醇)=9.50min;t_R(TMS-乙炔)=1.39min;t_R(TMS-炔丙醇)=4.83min)。

[0108] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0109] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。



[0110]

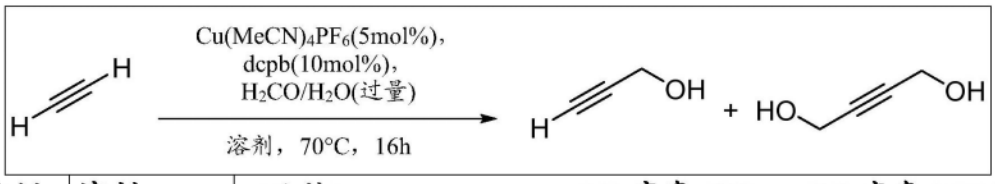
实施例	膦	GC 产率 OH	GC 产率 2OH
9	 dcpb	43%	10%
10	 dtbpx	25%	12%
11	$P(Cy)_3$	10%	无
12	$P(nOct)_3$	12%	无

[0111] 用乙炔筛选配体的试验程序(实施例9-12):

[0112] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(6.5mg,17.5μmol,3.50mol%)和膦配体(单齿:52.5μmol,10.5mol%;二齿:35.0μmol,7.00mol%;例如三丁基膦,10.6mg,52.5μmol,10.5mol%)。然后将催化剂体系溶于无水溶剂(5.00mL)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将小瓶密封并将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物转移出手套箱并通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物在室温下搅拌额外10分钟并经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,70.1μL,0.700mmol,1.40equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释并搅拌额外10分钟。然后分离水相,过滤并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析水相(t_R(炔丙醇)=2.59min;t_R(丁炔二醇)=6.75min)。

[0113] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies 6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-1毛细管柱(30m*0.25mm,1μm),以氦气作为载气。

[0114] GC方法:分流:50/1,1.1mL/min,恒定压力,80℃-1min-15℃/min-250℃-5min。



[0115]

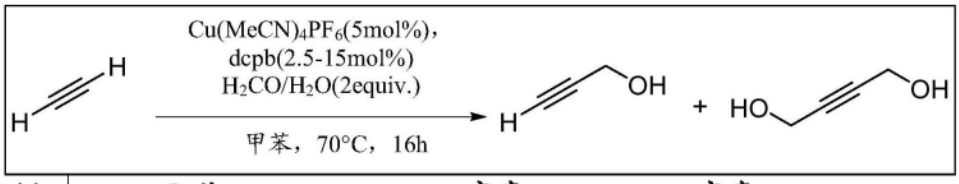
实施例	溶剂	c(乙炔)	GC 产率 OH	GC 产率 2OH
13	间二甲苯	0.075M(0.23 重量%)	52%	47%
14	苯	0.1M(0.30 重量%)	42%	45%
15	$CHCl_3$	0.11M(0.19 重量%)	37%	3%
16	环己烷	0.05M(0.17 重量%)	23%	12%
17	氯苯	0.09M(0.21 重量%)	39%	14%
18	甲苯	0.1M(0.30 重量%)	43%	21%

[0116] 筛选溶剂的试验程序(实施例13-18)：

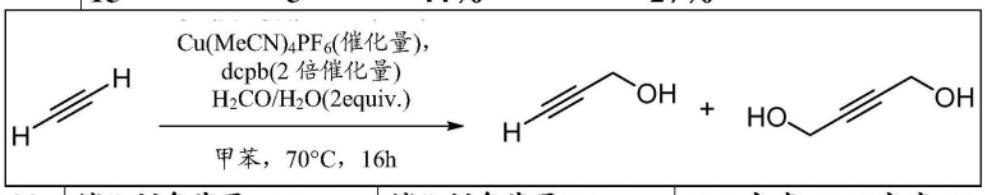
[0117] 在充满氩气的手套箱内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(量由乙炔在溶剂中的浓度确定,对于甲苯(0.100M C_2H_2,0.500mmol C_2H_2,1.00equiv.)的实施例:9.3mg,25.0μmol,5.00mol%)和1,4-二(二环己基膦基)丁烷(量由乙炔在溶剂中的浓度确定,对于甲苯(0.100M C_2H_2,0.500mmol C_2H_2,1.00equiv.)的实施例:22.5mg,50.0μmol,10.0mol%)。然后将催化剂体系溶于无水溶剂(5.00mL)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将小瓶密封并将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物转移出手套箱并通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定)。然后将反应混合物在室温下搅拌额外10分钟并经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,0.100mL,1.00mmol,2.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约1mL)稀释并搅拌额外10分钟。然后分离水相,过滤并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析水相(t_R(炔丙醇)=2.59min;t_R(丁炔二醇)=6.75min)。

[0118] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-1毛细管柱(30m*0.25mm,1μm),以氦气作为载气。

[0119] GC方法:分流:50/1,1.1mL/min,恒定压力,80℃-1min-15℃/min-250℃-5min。

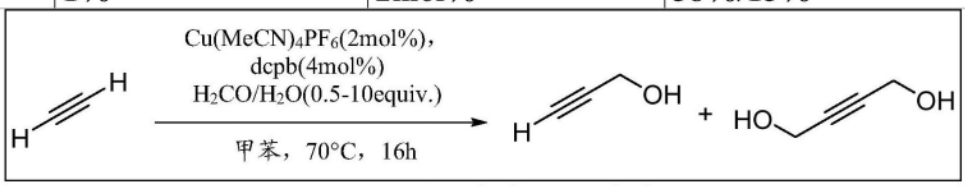


实施例	mol%配体	x[Cu]	GC 产率 OH	GC 产率 2OH
19	7.5	1.5	38%	15%
20	10	2	44%	29%
21	15	3	44%	27%



[0120]

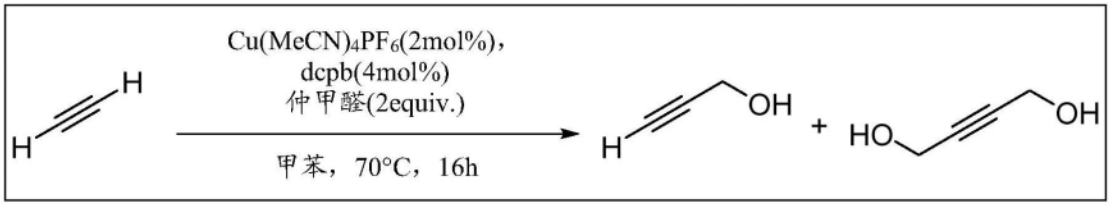
实施例	催化剂负载量[Cu]:	催化剂负载量[P]:	GC 产率 OH/产率 2OH
22	5%	10mol%	45%/26%
23	2%	4mol%	46%/18%
24	1%	2mol%	38%/15%



实施例	H_2CO equiv.	GC 产率 OH/产率 2OH
25	1	52%/9%
26	2	57%/40%
27	5	57%/29%
28	10	40%/5%

[0121] (*对H_2CO计算)

[0122]



[0123] 实施例29:GC产率OH:46%/2OH:10%

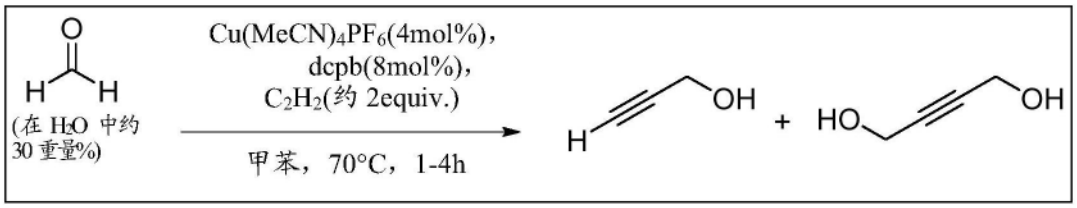
[0124] 用乙炔筛选试验的试验程序(实施例19-29):

[0125] 在充满氩气的手套箱内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(0.2-9.3mg,0.500-25.0μmol,0.100-5.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(0.5-22.5mg,1.00-50.0μmol,0.200-10.0mol%)。然后将催化剂体系溶于无水甲苯(5.00mL,47.2mmol,94.4equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将小瓶密封并将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物过滤到具有新鲜特氟隆涂敷磁力搅拌棒的新鲜钳口小瓶中。需要的话加入仲甲醛(30.0mg,1.00mmol,2.00equiv.)。将小瓶密封并转移出手套箱。然后通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓

度约0.100M,0.500mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物在室温下搅拌额外10分钟并且必要的话经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25-500μL,0.250-5.00mmol,0.500-10.0equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约1mL)稀释并搅拌额外10分钟。然后分离水相,过滤并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析水相(通常而言t_R(炔丙醇)=3.90min;t_R(丁炔二醇)=8.60min)。

[0126] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-1毛细管柱(30m*0.25mm,1μm),以氦气作为载气。

[0127] GC方法:分流:50/1,1.1mL/min,恒定压力,80℃-1min-15℃/min-250℃-5min。结果示于图1中。

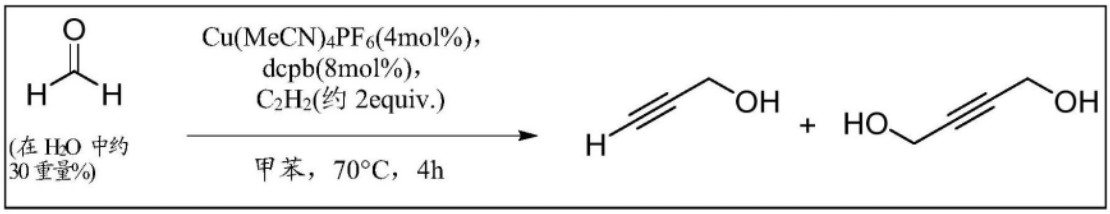
[0128] 

[0129] 动力学研究的试验程序(实施例30):

[0130] 在手套箱(Ar)内向圆底烧瓶(50mL体积)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(18.6mg,50.0μmol,4.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(45.1mg,100μmol,8.00mol%)。然后将催化剂体系溶于无水甲苯(25.0mL,236mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物过滤到4个具有特氟隆涂敷搅拌棒的弯曲小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中(各5mL)。将小瓶密封并转移出手套箱。然后通过使无溶剂且分子筛**3Å**干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后将反应混合物在室温下搅拌额外10分钟并经由注射器通过各反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,4×25.0mg,4×0.250mmol,4×1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热1-4小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(各约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相(t_R(炔丙醇)=3.40min;t_R(丁炔二醇)=9.15min)。

[0131] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0132] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0133] 

[0134] 实施例31:第一轮操作:GC产率OH/产率2OH:60％/5％;第二轮操作:GC产率OH/产率2OH:59％/8％

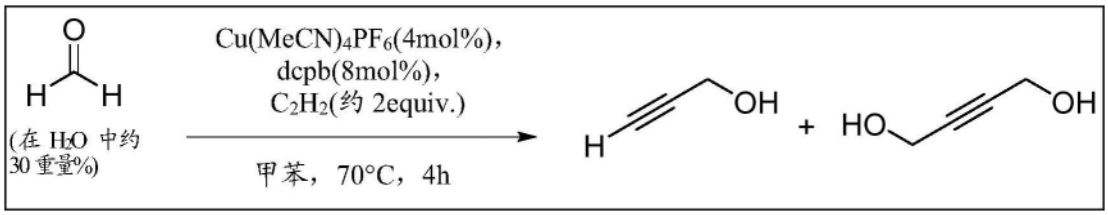
[0135] 催化剂再循环的试验程序(实施例31):

[0136] 将通过4小时动力学试验(见上)得到的有机相放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封,然后通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量％,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热4小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相(t_R(炔丙醇)＝3.40min;t_R(丁炔二醇)＝9.15min)。此外,对水相和有机相均进行感应耦合等离子体质谱法(ICP MS),这在德国Ludwigshafen的BASF SE的认证中央分析部门进行。

[0137] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0138] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0139] ICP-MS结果:在甲苯中的[Cu]:15mg/kg;在H_2O中的[Cu]:<1mg/kg。

[0140] 

[0141] 实施例32:在环境条件下的试验制备,GC产率OH/产率2OH:62％/2％在环境条件下甲醛乙炔化的试验程序(实施例32):

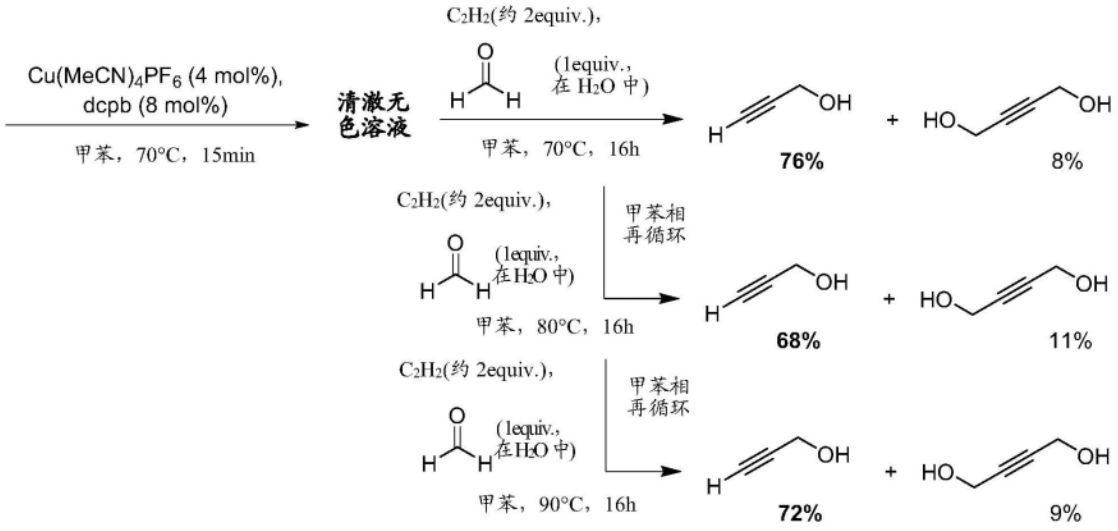
[0142] 向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(3.7mg,10.0μmol,4.00mol％)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(9.0mg,20.0μmol,8.00mol％)。然后将催化剂体系溶于甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物过滤到具有新鲜特氟隆涂敷磁力搅拌棒的新鲜钳口小瓶中。然后将小瓶密封并通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC

测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热4小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相(t_R(炔丙醇)=3.40min;t_R(丁炔二醇)=9.15min)。

[0143] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0144] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0145]



[0146] (产率通过校准的GC测定)

[0147] 催化剂再循环的试验程序(实施例33):

[0148] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(3.7mg,10.0μmol,4.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(9.0mg,20.0μmol,8.00mol%)。然后将催化剂体系溶于甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将反应混合物过滤到具有新鲜特氟隆涂敷磁力搅拌棒的新鲜钳口小瓶中。然后将小瓶密封并转移出手套箱。然后将反应混合物加热至70℃并保持15分钟,冷却至室温,然后通过使无溶剂且分子筛**3Å**干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相。

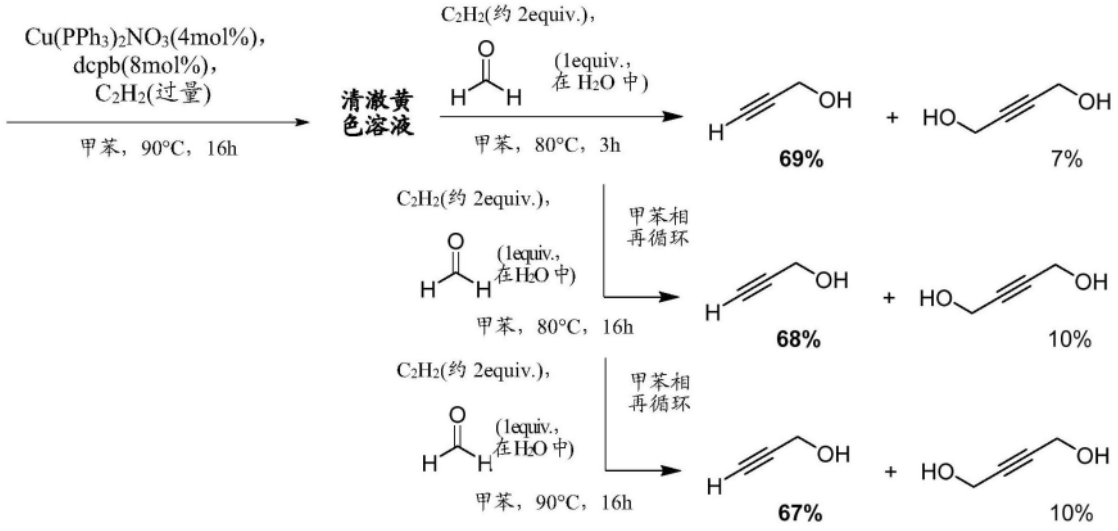
[0149] 将有机相放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封并通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在80℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,进行标准后处理程序(见上)并在加入DMSO(30.0μL)作为GC内标之后通过校准的GC分析合并的水相。

[0150] 将有机相再次放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封,然后通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在90℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,进行标准后处理程序(见上)并在加入DMSO(30.0μL)作为GC内标之后通过校准的GC分析合并的水相。

[0151] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0152] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0153]



[0154] (产率通过校准的GC测定)

[0155] 用二(三苯基膦)硝酸铜(I)再循环催化剂的试验程序(实施例34):

[0156] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入二(三苯基膦)硝酸铜(I)(6.5mg,10.0μmol,4.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(9.0mg,20.0μmol,8.00mol%)。然后将催化剂体系溶于甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将小瓶密封并转移出手套箱。然后通过使无溶剂且分子筛

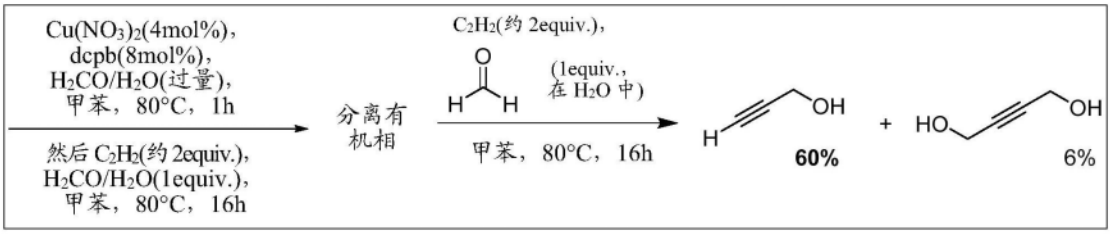
3Å 干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后将反应混合物加热至90℃并保持16小时。然后在冷却至室温之后再次向反应混合物中加入乙炔(见上)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在80℃下加热3小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相。

[0157] 将有机相放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封,然后通过使无溶剂且分子筛3Å 干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在80℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,进行标准后处理程序(见上)并在加入DMSO(30.0μL)作为GC内标之后通过校准的GC分析合并的水相。

[0158] 将有机相再次放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封,然后通过使无溶剂且分子筛3Å 干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在90℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,进行标准后处理程序(见上)并在加入DMSO(30.0μL)作为GC内标之后通过校准的GC分析合并的水相。

[0159] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0160] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0161] 

[0162] (产率通过校准的GC测定)

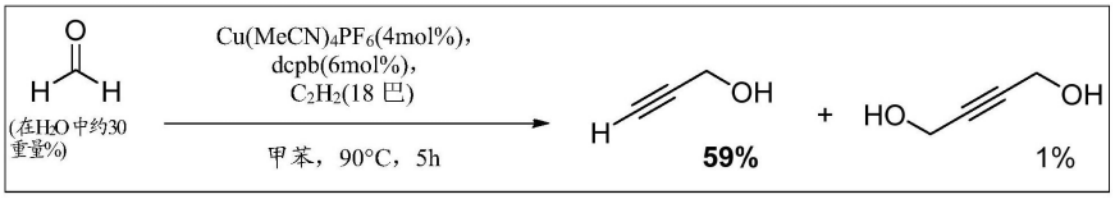
[0163] 用硝酸铜(II)乙炔化甲醛的试验程序(实施例35):

[0164] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入三水合硝酸铜(II)(2.4mg,10.0μmol,

4.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(9.0mg,20.0μmol,8.00mol%)。然后将催化剂体系溶于无水甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌几分钟。然后将小瓶密封并转移出手套箱。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在80℃下加热1小时。在冷却至室温之后,通过使无溶剂且分子筛**3Å**干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向反应混合物中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.),然后将反应混合物加热至80℃并保持16小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水洗涤两次(2×1mL)。将有机相放入具有特氟隆涂敷磁力搅拌棒的钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中。将小瓶密封,然后向反应混合物中加入乙炔(见上)。然后经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在80℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次,在加入DMSO(30.0μL)作为GC内标之后通过校准的GC分析合并的水相。

[0165] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0166] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

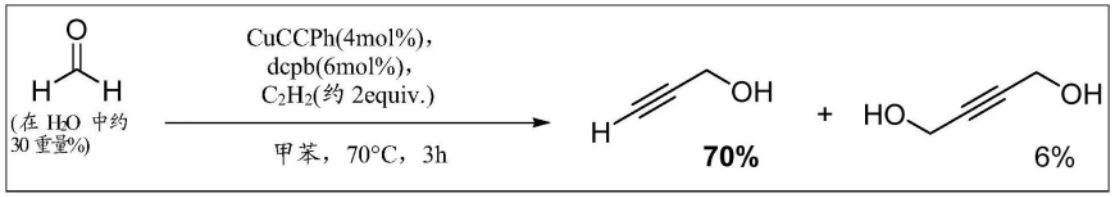
[0167] 

[0168] (产率通过校准的GC测定)

[0169] 用高乙炔压力乙炔化的试验程序(实施例36):

[0170] 向圆底烧瓶(500mL体积)中加入四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(149mg,400μmol,4.00mol%)和1,4-二(二环已基膦基)丁烷(270mg,600μmol,6.00mol%)。然后将催化剂体系溶于甲苯(200mL,1.89mol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。将该溶液在室温下搅拌5分钟,然后滗入具有特氟隆涂敷搅拌棒的新鲜圆底烧瓶(500mL体积)中。然后通过油浴将催化剂混合物加热至80℃并搅拌30分钟。然后将反应混合物冷却至室温并转移到装有机械搅拌器的不锈钢高压釜(300mL体积)中。加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,1.00mL,10.0mmol,1.00equiv.),然后将高压釜密封并在90℃下用乙炔(16巴)和氮气(2巴;18巴总压力)加压。将反应混合物搅拌并在90℃下加热5小时,同时保持恒定乙炔压力。然后将高压釜冷却至室温并减压。将反应混合物用水(约40mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2x40mL)。然后分离水相并将有机相用水萃取两次(各40mL)。收

集水相并通过校准的GC分析。

[0171] 

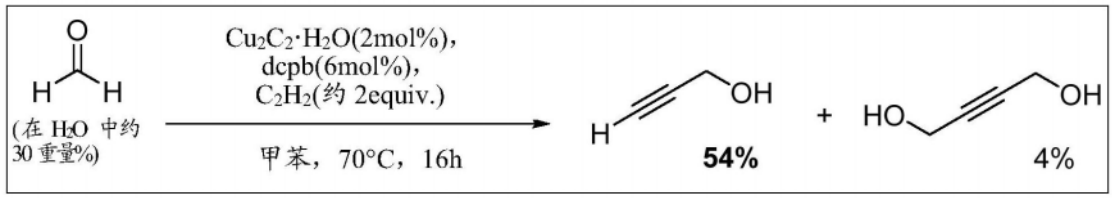
[0172] (产率通过校准的GC测定)

[0173] 用苯基乙炔铜(I)乙炔化甲醛的试验程序(实施例37)：

[0174] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入苯基乙炔铜(1.6mg,10.0μmol,4.00mol％)和1,4-二(二环己基膦基)丁烷(6.8mg,20.0μmol,6.00mol％)。然后将催化剂体系溶于甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。然后将小瓶密封并转移出手套箱。然后将反应混合物加热至70℃并保持20分钟,直到所有固体溶解,冷却至室温,然后通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量％,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热3小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相(t_R(炔丙醇)＝3.27min;t_R(丁炔二醇)＝8.97min)。

[0175] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies 6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0176] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

[0177] 

[0178] (产率通过校准的GC测定)

[0179] 用水合乙炔铜(I)乙炔化甲醛的试验程序(实施例38)：

[0180] 在手套箱(Ar)内向钳口小瓶(10mL体积,带卷边的一次性玻璃小瓶,用具有特氟隆/丁基橡胶隔垫密封件的可钳口铝盖密封)中加入水合乙炔铜(0.8mg,5.00μmol,2.00mol％)和1,4-二(二环己基膦基)丁烷(6.8mg,20.0μmol,6.00mol％)。然后将催化剂体系溶于甲苯(5.00mL,47.2mmol,189equiv.)中并加入特氟隆涂敷磁力搅拌棒。然后将小瓶密封并转移出手套箱。然后将反应混合物加热至70℃并保持30分钟,得到深色悬浮液。在冷却至室温之后,通过使无溶剂且分子筛3Å干燥的乙炔料流经由套管鼓泡通过该溶液2分钟而向小瓶中加入乙炔(乙炔浓度达到大气压下饱和,饱和浓度事先通过校准的GC测定,乙

炔在甲苯中的浓度约0.100M,0.500mmol,2.00equiv.)。经由注射器通过反应容器的隔垫加入甲醛溶液(在H_2O水中约30重量%,痕量甲醇,25.0mg,0.250mmol,1.00equiv.)。然后将反应混合物搅拌并通过金属加热块在70℃下加热16小时。然后将小瓶冷却至室温,将反应混合物用水(约2mL)稀释,然后转移到分液漏斗中。将反应容器用水洗涤(2×1mL)。然后分离水相并将有机相用水(2mL)萃取两次。收集水相并加入DMSO(30.0μL)作为GC内标。然后通过校准的GC分析合并的水相(t_R(炔丙醇)=3.27min;t_R(丁炔二醇)=8.97min)。

[0181] 在具有分流/无分流注射器和FID检测器的Agilent Technologies6890N气相色谱仪上进行分析。所用柱为Agilent Technologies DB-FFAP毛细管柱(30m*0.32mm,0.25μm),以氦气作为载气。

[0182] GC方法:分流:50/1,2.3mL/min,恒定压力,80℃-1min-20℃/min-250℃-5min。

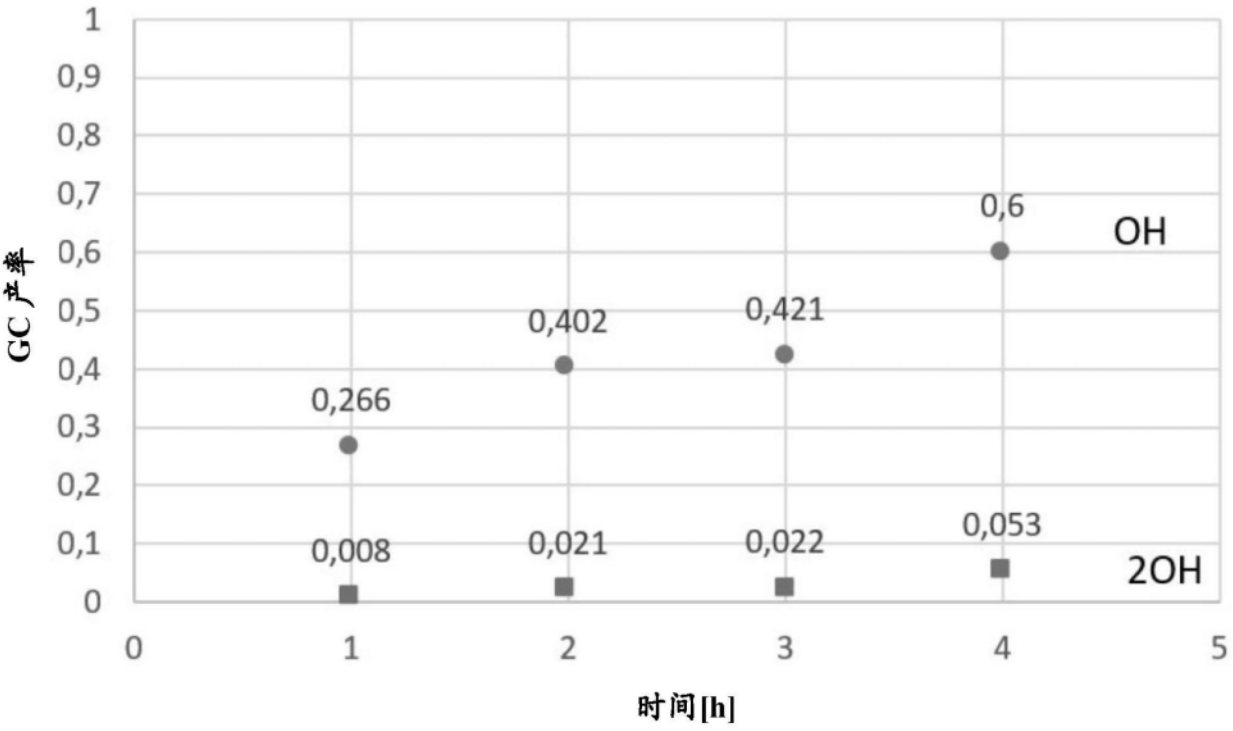

1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
GC 产率
0,266
0,402
0,421
0,6
OH
0,008
0,021
0,022
0,053
2OH
0
1
2
3
4
5
时间[h]

图1