

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041591.5

[51] Int. Cl.

- B01J 23/02 (2006.01)*
- B01J 23/04 (2006.01)*
- B01J 23/08 (2006.01)*
- B01J 23/00 (2006.01)*
- B01J 21/00 (2006.01)*
- B01J 21/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 11 月 4 日

[11] 公开号 CN 101573179A

[51] Int. Cl. (续)

B01J 20/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.9.10

[21] 申请号 200780041591.5

[30] 优先权

[32] 2006.9.8 [33] US [31] 60/824,964

[86] 国际申请 PCT/US2007/078048 2007.9.10

[87] 国际公布 WO2008/031101 英 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.8

[71] 申请人 西格纳化学有限责任公司

地址 美国纽约州

共同申请人 迈克尔·莱芬费尔德

詹姆斯·L·戴伊 帕塔·南迪

詹姆斯·杰克逊

[72] 发明人 迈克尔·莱芬费尔德

詹姆斯·L·戴伊 帕塔·南迪

詹姆斯·杰克逊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲 韦欣华

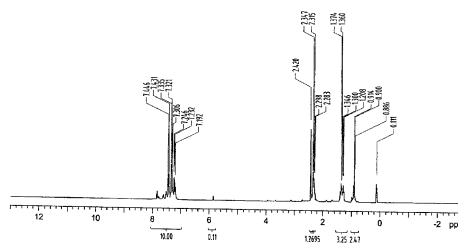
权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图 11 页

[54] 发明名称

锂-多孔金属氧化物组合物和锂剂-多孔金属组合物

[57] 摘要

本发明涉及锂金属/多孔金属氧化物组合物。这些锂金属组合物通过在足以吸收液体锂金属进入多孔金属氧化物孔中的放热条件下，在惰性气氛中，混合液体锂金属和多孔金属氧化物，进行制备。本发明的锂金属/多孔金属氧化物组合物优选地装载有至多按重量计大约 40% 的锂金属，按重量计大约 20% 至 40% 是最优选的装载量。本发明也涉及锂剂-多孔金属氧化物组合物，其具有吸收进多孔氧化物中的 RLi。在式 RLi 中，R 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 NR¹R² 基团；R¹ 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基；以及 R² 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基和烷芳基。也描述了这些组合物的制备和用途。



1. 锂金属/多孔金属氧化物组合物，其通过包括下述步骤的方法制成：在足以吸收液体锂金属进入多孔金属氧化物孔中的放热条件下，在惰性气氛中，混合所述液体锂金属和多孔金属氧化物。

2. 如权利要求 1 所述的锂金属/多孔金属氧化物组合物，其中所述锂金属装载量至多按重量计大约 40%，所述多孔金属氧化物的孔具有 30 Å 到 500 Å 的平均孔径，并且所述多孔金属氧化物选自多孔氧化铝、多孔氧化钛、多孔氧化钙、多孔氧化锆、多孔氧化铁、多孔 Co_3O_4 、多孔金属磷酸盐、多孔混合型磷硅酸盐、多孔铝酸盐、多孔钒酸盐和钼酸盐。

3. 如权利要求 2 所述的锂金属/多孔金属氧化物组合物，其中所述锂金属装载量为按重量计大约 20% 至 40%。

4. 如权利要求 2 所述的锂金属/多孔金属氧化物组合物，其中所述多孔金属氧化物是氧化铝。

5. 如权利要求 2 所述的锂金属/多孔金属氧化物组合物，其中所述多孔金属氧化物的孔具有 60 Å 到 190 Å 的平均孔径。

6. 锂剂-多孔金属氧化物组合物，包括吸收进多孔氧化物中的 RLi ，其中：

R 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 NR^1R^2 基团；

R^1 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 基团；

R^2 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 基团；和

R^3 是烷基、烯基、炔基、芳基或烷芳基。

7. 如权利要求 6 所述的锂剂-多孔金属氧化物组合物，其中 R 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、乙烯基、烯丙基、环戊基、环己基、苯基和苄基。

8. 如权利要求 6 所述的锂剂-多孔金属氧化物组合物，其中 R 是 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ ， R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、乙烯基、烯丙基、环戊基、环己基、苯基和苄基； R^2 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、乙烯基、烯丙基、环戊基、环己基、苯基和苄基。

9. 制备锂剂-多孔金属氧化物组合物的方法，包括步骤：

在足以吸收液体锂金属进入多孔金属氧化物中的放热条件下，在惰性气氛中，混合所述液体锂金属和所述多孔金属氧化物，和

使形成的锂金属/多孔金属氧化物组合物与化合物RX在大约-80 °C至0 °C的温度下反应,

其中R是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或NR¹R²基团;

R¹是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或Si(R³)₃基团;

R²是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或Si(R³)₃基团;

R³是烷基、烯基、炔基、芳基或烷芳基; 和

X是卤素。

10. 权利要求9所述的制备锂剂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述锂金属装载量至多按重量计大约40%, 所述多孔金属氧化物的孔具有30 Å到500 Å的平均孔径, 并且所述多孔金属氧化物选自多孔氧化铝、多孔氧化钛、多孔氧化钙、多孔氧化锆、多孔氧化铁、多孔Co₃O₄、多孔金属磷酸盐、多孔混合型磷硅酸盐、多孔铝酸盐、多孔钒酸盐和钼酸盐。

11. 权利要求9所述的制备锂剂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述锂金属装载量为按重量计大约20%至40%。

12. 权利要求9所述的制备锂剂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述多孔金属氧化物是氧化铝。

13. 权利要求9所述的制备锂剂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述多孔金属氧化物的孔具有60 Å到190 Å的平均孔径。

14. 制备有机锂-多孔金属氧化物组合物的方法, 包括步骤:

在足以吸收锂进入所述多孔金属氧化物的孔的条件下, 在溶剂存在下, 混合锂金属、多孔金属氧化物和烷基卤溶液, 和

蒸发任何多余的溶剂。

15. 如权利要求14所述的制备有机锂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述锂金属装载量至多按重量计大约40%, 所述多孔金属氧化物的孔具有30 Å到500 Å的平均孔径, 并且所述多孔金属氧化物选自多孔氧化铝、多孔氧化钛、多孔氧化钙、多孔氧化锆、多孔氧化铁、多孔Co₃O₄、多孔金属磷酸盐、多孔混合型磷硅酸盐、多孔铝酸盐、多孔钒酸盐和钼酸盐。

16. 如权利要求14所述的制备有机锂-多孔金属氧化物组合物的方法, 其中所述锂金属装载量为按重量计大约20%至40%。

17. 如权利要求14所述的制备有机锂-多孔金属氧化物组合物的方

法，其中所述多孔金属氧化物是氧化铝。

18. 如权利要求 14 所述的制备有机锂-多孔金属氧化物组合物的方法，其中所述多孔金属氧化物的孔具有 60 Å 到 190 Å 的平均孔径。

19. 吸收有机锂物种进入多孔材料的孔的方法，包括：

使所述有机锂物种与所述多孔材料在冷条件下接触，其中所述多孔材料选自多孔硅胶和多孔金属氧化物，

蒸馏任何多余的溶剂，和

干燥形成的有机锂材料。

20. 使用有机锂剂或氨基化锂的化学反应，改进包括使用权利要求 6 所述的锂剂-多孔金属氧化物组合物。

21. 如权利要求 20 所述的化学反应，其中所述化学反应选自亲核加成反应、聚合反应和碱催化反应。

22. 如权利要求 20 所述的化学反应，其中所述化学反应选自：

亲核加成为碳中心的亲电体；

制备有机铜酸盐或 Gilman' s 试剂；

由合适的亲电体制备有机磷、有机硫、有机硼、有机锡化合物；

制备氨基化锂；

定向邻位锂化和随后用亲电体淬灭；

制备烯醇化物或其它脱质子化作用；

阴离子聚合用引发剂；

在 Wittig 反应中产生内鎓盐；

产生卡宾；

同位素标记；

Shapiro 反应；

非亲核碱反应；

通过卤素-金属交换或 C-O、C-S 或 C-P 键的还原性断裂，制备有机锂化合物；

羰基化物或芳族化物的还原(Birch 还原)；和

产生活性中间体。

23. 如权利要求 20 所述的化学反应，其中所述化学反应在常规的间歇式反应或过程流反应器中发生。

锂-多孔金属氧化物组合物和锂剂-多孔金属组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及通过金属锂与多孔金属氧化物粉末例如氧化铝凝胶相互作用制成的锂金属-多孔氧化物组合物,以及它们用于制备有机锂和氨基化锂剂的用途(原位使用以及作为固体自由流动容易控制和贮存的材料)。这些组合物不需要可燃性溶剂和/或用于贮存、运输和使用的冷条件,而所吸收的锂和锂剂保持它们的反应性和合成效用。

发明背景

[0002] 有机锂和氨基化锂化合物是合成化学转化中常规使用的重要试剂。传统上,有机锂剂通过在低温下结合细分的锂金属和卤代有机物溶液或通过金属-卤素交换反应制备。氨基化锂最常常使用有机锂剂通过胺的脱质子化作用制备。然而,有机锂化合物的稳定性、贮存和管理仍有问题,经常使它们难以用于有机合成,包括它们难以用于制氨基化锂。

[0003] 有机锂,如此处所用以及如本领域通常使用的,指以碳为中心的阴离子的锂化合物。有机锂剂在合成上是有用的,因为它们是强碱、有效的亲核体、和自由基聚合以及阴离子聚合的有效催化剂。然而,这种试剂非常活泼,在空气中常常自燃。为了控制这些危险,它们在商业上仅仅以在烃或醚溶剂中的溶液得到。这些溶剂可以缓和有机锂的自燃性质,但它们本身是挥发性的和可燃性的,这增加了与有机锂剂使用相关的另外危险。

[0004] 氨基化锂,如此处使用,指伯胺和仲胺的锂盐。氨基化锂剂在合成上是有用的,因为它们是强碱、在普通有机溶剂中自由地可溶以及高度多用。然而,这些试剂非常活泼,难以控制。一些例外是,它们在商业上不可得,必须在使用它们之前不久通过加入伯胺或仲胺到有机锂剂如丁基锂中合成。

[0005] 锂金属通常用于产生有机锂剂,其是在碳和锂原子之间具有直接键的有机金属化合物。由于锂的正电性质使得键的大部分电荷密度在碳原子上,形成了负碳离子。这使得有机锂剂起着极强的碱和亲核体

的作用。一般地，有机锂剂在商业上通过卤代有机物与锂金属按照 $R-X + 2Li \rightarrow R-Li + LiX$ 进行反应而合成(见，Weiss 等的美国专利 5,523,447 和 Emmel 等的美国专利申请公布 20060049379)。合成过程中发生的副反应，特别是与烷基碘，是 Wurtz 反应，其中 R 基团自身偶联。该副反应通过使用低温或者氯或溴作为卤素，可以几乎消除。形成有机锂剂的其它方法包括，例如：(i) 有机卤化物与自由基阴离子锂盐反应，(ii) 在有机卤化物和有机锂物种之间进行金属-卤素交换(例如，Gilman, H. 等 *J. Am. Chem. Soc.* 1932; 54, 1957)，(iii) 有机锂物种和另一有机金属化合物之间交换，(iv) 有机化合物用有机锂剂的脱质子化作用，(v) 碳-杂原子(例如硫、氧、磷或硅)键的还原性断裂(例如，Gilman, H. 等, *Org. Chem.* 1958; 23, 2044)，或(vi) 在 DMSO 中，来自 LiOH 和甲苯的锂-氢交换以制备苄基锂 (美国专利申请公布 20060170118, Everett 等)。

[0006] 有机锂剂，特别是丁基锂(BuLi)、甲基锂(MeLi)、苯基锂(PhLi)和其它，在制药工业和商业制造工业中，广泛用作化学筑块和用作强碱。氨基化锂具有相关的应用；例如，二异丙基氨基锂(LDA)和六甲基二硅叠氮基锂(LiHMDS)都是强碱，也能够通过锂的强配位能力进行对映选择性烷基化 (Hilpert, H. *Tetrahedron*, 2001, 57, 7675)。碳中心有机锂例如 nBuLi 被认为同时是强亲核体和强碱(Askin, D.; Wallace, M. A.; Vacca, J. P.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2771)。这些特征使得它们可用作阴离子聚合的引发剂(Hungenberg, Klaus-Dieter; Loth, Wolfgang; Knoll, Konrad; Janko, Lutz; Bandermann, Friedhelm. *Method for producing statistical styrene-butadiene copolymers*. PCT 国际申请 WO9936451A1。

[0007] 几乎没有什么可以做，来改变普通有机锂和氨基化锂剂的反应性或选择性，而改变在许多化学工业，特别是制药和聚合工艺中日益需要。使用这些类型化合物中任一种的传统的搅拌-间歇合成模式产生大量的溶剂废料，这是任何化学过程不期望的。更清洁的过程，会涉及无溶剂有机锂或氨基化锂材料或者填充床流动反应器装置，对于大规模工业合成会是理想的，因为它会减少溶剂处理问题并且可能消除了繁重的提纯或加工步骤。一种方案会是形成有机锂剂的固体来源，其可以用于流动化学方法中且控制试剂在工艺中的效率和效益。这种想法在近年已得到尝试，以开发结晶 Grignard 试剂(Marcus, V. 等, *Angew Chem, Int. Ed.*

2000, 39, 3435)以及其它固体负碳离子源(Davies, S. G.等, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 4, 135 和 Eaborn, C.等 *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 12071)。然而, 制备这些结晶试剂的方法通常复杂, 对于特定负碳离子系统是专用的, 限制了它们在大规模应用中的使用以及它们作为一般负碳离子源的适用性。Grignard 试剂——类型最广泛的负碳离子给体, 进一步在两当量的烷基或芳基镁卤化物(2 RMgX)和一当量的二烷基-或二芳基镁化合物(RMgR)和镁卤化物盐(MgX_2)中每一种之间进行 Schlenk 平衡。该歧化反应增加了存在的反应物种, 在它们作为负碳离子源的应用上有时存在有问题的复杂性。

[0008] 仅仅少数已知的有机锂化合物例如丁基锂、甲基锂和苯基锂是商业可得的。许多商业上不可得的有机锂必须由金属-卤素交换反应制备(一般性参考, 见 Wakefield, B. *Organolithium Methods*; Academic Press: London, 1988), 该反应使用一种有机锂剂和有机卤化物于交换反应中。可选地, 纯锂金属和有机卤化物可反应, 形成有机锂。这些转化代表有机卤化物、锂金属、卤化锂和有机锂化合物之间的平衡反应。合成清洁的有机锂产品是困难的, 因为常常存在未反应有机卤化物的污染, 这对开发任何大规模工艺增加了难度。锂化也可以通过下述进行: 脱质子化反应或醚和硫醚的还原性断裂(Schlosser, M. *Organometallics in Syntheses*; Wiley and Sons: Chichester, 1994, 47)、Shapiro 方法(Shapiro, R. H. *Org. React.* 1976, 23, 405)或芳烃催化的锂化(Yus, M.; Ramon, D. J.; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1991, 398)。这些方法开始于使用有机锂本身, 其起碱的作用, 因此从合成观点看它们不是原子经济的。锂金属与卤化形式的目标有机基团直接反应的方法在大多数工业中是高度避免的, 因为细分 Li 金属的高反应性和自然性。在回流烃中制备的分散锂也使得扩大规模困难。(Joshi, D. K.; Sutton, J. W.; Carver, S.; Blanchard, J. P. *Org. Process Res. Dev.*; 2005; 9(6); 997- 1002.)。可选地, 汞-锂(Schollkopf, U.; Gerhart, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 795)、碲锂(Shiner, C. S.; Berks, A. H.; Fisher, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 957, Hiroy, T.; Mogami, T.; Kambe, N.; Fujiwara, S-L; Sonoda, N. *Synth. Commun.* 1990, 20, 703)和锡-锂(Hoffmann, R. W.; Breitfelder, S.; Schlapbach, A. *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 346)介导的金属转移作用也是可能的, 但是汞、碲和锡化合物通常有毒, 使得这些试剂不适合于大规模工业过程。

[0009] 在与本发明不同的方法中, 通过将烷基锂吸收在无孔无机载体例如 SiO_2 、 CaO 或 Al_2O_3 的表面上使烷基锂(MeLi 、 EtLi)稳定, 然后涂上石蜡(Deberitz 等, 美国专利 5,149,889)。然而, 在此情况, 必须使用预制的烷基锂剂。然后, 为了激活反应性, 使用者必须除去油、蜡或烃, 这可能增加了另一不期望的单独步骤。另外的与本发明的主要区别是下述事实: 烷基锂吸附在无机载体的表面, 而不是吸收进入载体中。该法着眼于化学工业对稳定的和使用简便的烷基锂剂的需要和期望。

[0010] 与有机锂化合物一样, 氨基化锂具有有限的商业利用性。虽然它们可以从锂和伯胺或仲胺困难地制得, 但它们最方便是通过用有机锂剂处理伯胺或仲胺制得。因此, 氨基化锂的使用遇到许多与它们的典型来源的有机锂剂一样的局限性。用于产生氨基化锂的三种最普通的有机锂剂是甲基锂、丁基锂和苯基锂, 其在反应过程中分别产生甲烷、丁烷和苯。所有这些副产物提出了在生产环境方面的问题, 因为它们都是挥发性的、可燃的物质。甲烷和丁烷在室温是可燃气体, 它们在大规模生产中作为化学计量的副产物产生是有问题的和不经济的。苯是有毒的且是已知的致癌物。

[0011] 因此存在拥有这样的有机锂和氨基化锂剂的需要: 其可以以干的形式获得, 可以容易进行控制、贮存和使用, 而它们的反应性没有明显损失。本发明针对此需要。

发明概述

[0012] 在一个实施方案中, 本发明涉及锂金属/多孔金属氧化物组合物。这些锂金属组合物如下制备: 在足以吸收液体锂金属进入多孔金属氧化物孔中的放热条件下, 在惰性气氛中, 混合液体锂金属和金属氧化物。优选地, 本发明的锂金属/多孔金属氧化物组合物装载有至多按重量计大约 40% 的锂金属, 按重量计大约 20% 至 40% 是最优选的装载量。

[0013] 在另一个实施方案中, 本发明也涉及锂剂-多孔金属氧化物组合物, 其具有吸收进多孔氧化物中的 RLi 。在式 RLi 中, R 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 NR^1R^2 基团; R^1 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基; R^2 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基。

[0014] 因此, 本发明也涉及形成和贮存在多孔金属氧化物如氧化铝

(Al₂O₃、氧化铝凝胶)内的锂、有机锂和氨基化锂物种的新组合物的形成方法。吸收进多孔 Al₂O₃ 中的锂可用于在孔内制备和形成有机锂和氨基化锂化合物, 以及原位产生负碳离子, 用于亲核加成和聚合。预制的有机锂化合物也可以被吸收到固体无机载体例如氧化硅或氧化铝凝胶的孔中, 使得它们能够无溶剂地贮存和传送, 用于合成转化中。这些新组合物是固态自由流动粉末, 适合用于间歇反应器和流动反应器。

附图简述

[0015] 图 1 A-1C 显示实施例 3 结果的光谱图。

[0016] 图 2 显示实施例 4 结果的 ¹H NMR 谱图。

[0017] 图 3A -3C 显示实施例 7 结果的 ¹H NMR、¹³C NMR 和 ESI-MS 谱图。

[0018] 图 4 显示实施例 8 结果的 ¹H NMR 谱图。

[0019] 图 5A-5C 显示实施例 9 结果的 ¹H NMR、GC-MS 和 ¹³C NMR 谱图。

发明详述

[0020] 利用便利形式的碱金属、它们的等价物和它们的衍生物的能力继续在学术、化学工业以及氢生产方面成为需要。针对该需要, 本发明涉及吸收锂金属进入多孔金属氧化物中。在该组合物发明中使用的多孔金属氧化物是不可还原的多孔金属氧化物, 多孔氧化铝是特别优选的多孔金属氧化物。本发明也涉及锂剂-多孔金属氧化物组合物, 吸收在多孔金属氧化物中的有机锂剂和氨基化锂。这些锂剂-多孔金属氧化物组合物提供更多物种的可用的亲核体, 并在管控和贮存方面比起目前已知的锂剂具有明显的优势。

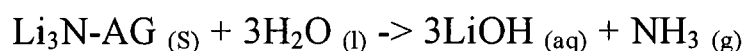
[0021] 锂金属-多孔金属氧化物组合物

[0022] 锂, 符号为 Li 的化学元素, 位于元素周期表的 I 族, 属于碱金属。它是所有金属中最轻的, 密度只有水的一半。锂是软的、似银的金属, 具有单个价电子, 容易失去该电子而成为正离子。由于此, 锂在暴露于氧或氮, 特别是在水中时, 可燃且活泼。因此, 该金属应当贮存在非反应性气氛中或在非反应性液体中, 例如烃或石脑油中。虽然位于 I 族, 但锂也表现一些 II 族碱土金属的特性。

[0023] 在制备锂-多孔金属氧化物组合物时，锂金属优选与多孔金属氧化物(例如多孔氧化铝凝胶)混合，然后加热，直到锂金属熔融且被吸收进金属氧化物孔中。一种实现方法是在与多孔金属氧化物混合之前，在惰性气氛中加热锂金属，例如在氩气或氮气中。可选地，锂金属可以以固体与多孔氧化铝混合，加热该混合物以融化锂金属。吸收锂金属的加热处理可以是 160-325℃，优选 160-225℃。将锂金属引入多孔氧化铝的另一可能的途径是从气相，如对沸石进行处理那样(见，A. S. Ichimura, J. L. Dye, M. A. Cambor 和 L. A. Villaescusa, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 1170-1171 (2002)和 D. P. Wernette, A. S. Ichimura, S. A. Urbin 和 J. L. Dye, *Chem. Mater.* 15, 1441-1448, (2003))。在另一可能的方法中，锂金属可从金属-氨溶液沉积进多孔氧化铝中(见，M. Makesya 和 K. Grala, *Syn. Lett.* 1997, pp. 267-268)。

[0024] 锂多孔金属氧化物组合物，例如优选的锂-氧化铝凝胶(Li-AG)可以如下制备：直接加热大块的或切削的锂金属与煅烧的多孔金属氧化物如氧化铝的混合物，以形成疏松的黑色粉末，其保持母体金属大部分的还原能力。该反应优选在惰性气氛中进行，例如在氩气或氮气中。相信，锂-多孔金属氧化物组合物具有吸收在多孔金属氧化物孔中的中性锂金属的小簇，以及位于孔壁的可能离子化的锂金属 (Li^+)，其中电子脱离了该原子。这些物质是自燃的，但不如细分纯锂金属在空气中活泼。锂金属与多孔氧化铝凝胶的加热发生在大约 160℃和大约 325℃之间，优选地大约 160℃和大约 225℃之间。加热可以进行一段时间，直到全部锂金属被吸收，甚至加热过夜。

[0025] 相信锂金属充分地细分散在氧化铝凝胶或其它多孔金属氧化物内。锂-氧化铝凝胶能够几乎彻底地与氮气(N_2)反应。锂-氧化铝凝胶与氮气的反应产物在氧化铝孔内产生细分的氮化锂(Li_3N)。需要时，该 Li_3N 与水的反应静静地产生清洁的氨气，反应如下(其中 AG 表示氧化铝凝胶)：



因此，该原料通过避免其运输、传送和贮存危险的方法产生氨。这种纯的氨可以用于多种应用，包括但不限于，处理来自矿物燃料燃烧过

程的、含有氮的氧化物(NO_x)的烟道气。本发明的锂-多孔金属氧化物组合物因此可用于从惰性环境中净化氮气。

[0026] 本发明的锂金属-多孔金属氧化物组合物优选地装载有至多按重量计大约 40% 的锂金属, 按重量计大约 10% 到 20% 是最优选的装载量。

[0027] 可用的多孔金属氧化物可以是任何不被锂金属还原的金属氧化物。本发明中使用的、最优选的多孔金属氧化物粉末是多孔氧化铝(也称为氧化铝凝胶, 具体是 γ -氧化铝凝胶)。其它可用于本发明的多孔金属氧化物粉末是不被锂金属还原的任何过渡金属氧化物, 例如多孔氧化钛(即 TiO 、 TiO_2 、 Ti_2O_3 、 Ti_3O_5), 多孔氧化钙(CaO), 多孔氧化锆(即 ZrO_2), 多孔氧化铁(即 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4), 多孔 Co_3O_4 , 多孔金属磷酸盐(MPO), 多孔混合型磷硅酸盐, 多孔铝酸盐, 多孔铝硅酸盐, 多孔钒酸盐, 钼酸盐, 等。硅胶只能用于吸收预制的溶剂化的有机锂剂, 因为氧化硅和纯锂金属之间的高反应性。由于它们的多孔性, 这些多孔金属氧化物可以占有大量的吸收物质。本发明的组合物具有吸收在氧化物孔内的锂金属, 以及形成的负碳离子或酰胺物种。多孔氧化铝可以从许多公司买到, 例如 W.R. Grace & Co. 或 Almatris AC。

[0028] 用于本发明的多孔金属氧化物组合物中的多孔金属氧化物优选地具有范围在 30 Å 至 500 Å 的平均孔径。更优选地, 平均孔径可以从 60 Å 到 190 Å。

[0029] 虽然多孔金属氧化物在购买时是自由流动粉末, 但它们通常含有气体物质, 例如水和空气。这些优选地在混合多孔氧化物粉末和锂金属以形成本发明的组合物之前除去。多孔金属氧化物可以使用本领域已知的方法脱气。例如, 为了除去气体物质, 多孔金属氧化物可以在可抽空的烧瓶中在真空下加热, 先用热风烘干机, 再用火。这样加热达到大约 300°C 的温度。也可能的是, 并且实际上优选的是, 通过在空气中加热多孔金属氧化物至 600°C 或更热 (~900 °C)(煅烧), 更容易除去气体并钝化活性位点。在制备本发明组合物之前, 多孔金属氧化物通常在干燥(且优选地惰性)气氛中冷却到室温。

[0030] 锂剂-多孔金属氧化物组合物

[0031] 本发明也涉及锂剂-多孔金属氧化物组合物, 其具有吸收到多孔金属或非金属氧化物中的 RLi 。在式 RLi 中, R 是烷基、烯基、炔

基、芳基、烷芳基或 NR^1R^2 基团； R^1 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、 XR_n 基团(其中 X 可以是杂原子，例如，举例而言，Si、S、Sn、Ge、P，和 n 为整数)或 $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 基团； R^2 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基或 $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 基团；以及 R^3 是烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基。锂试剂-多孔金属氧化物组合物可以如下制备：通过锂金属-多孔金属氧化物组合物与有机卤化物 RX 反应；通过锂金属、多孔金属氧化物与有机卤化物 RX 原位结合；通过吸收锂试剂 RLi 进多孔金属氧化物中；或通过锂金属-多孔氧化物组合物与伯胺或仲胺 HNR^1R^2 反应。基团 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 可以进一步被官能团取代，或者包含杂原子例如 N、O、S 等，其不与锂以阻碍形成本发明的锂试剂-多孔金属氧化物组合物的方式反应。 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的优选的和示例性的实施方案在下面描述。

[0032] 为制备本发明的锂试剂-多孔金属氧化物组合物，如上所述制备的 Li-多孔金属氧化物组合物可以在反应容器中在大约 0°C 和大约 -78°C 之间冷却。然后，卤代有机化合物，或在 $\text{R} = \text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ 时伯胺或仲胺，(二者属于 RX)，被缓慢加入到 Li-多孔金属氧化物中，或者以纯的形式，或者在溶剂中。卤代有机物或胺移向孔内，并与锂金属反应，在金属氧化物孔内形成有机锂化合物。将反应加热到室温后，任何多余的卤代有机物、胺和/或溶剂被蒸馏掉，以完成形成干燥的、自由流动的 Li 试剂-多孔金属氧化物组合物粉末。如下面的实施例 8 所示，有机锂-多孔金属氧化物组合物也可以通过还原性断裂碳-杂原子键制备，例如由乙基乙烯基醚制备乙烯基锂。

[0033] 当锂试剂是有机锂化合物时，可以使用的卤代有机化合物 RX 包括但不限于，烷基卤、烯基卤、芳基卤和烷芳基卤。优选的卤素是氯、溴和碘。烷基、烯基和炔基可以是直链的或支链的以及环状的和杂环的烷基、烯基或炔基。芳基和烷芳基可以是杂芳基和烷杂芳基。烷基优选地可以是 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基或 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 环烷基。烯基优选地可以是 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基。炔基优选地可以是 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环炔基。芳基和烷芳基可以是杂芳基和烷杂芳基。烷芳基的"烷"部分可以是烷基、烯基或炔基，如上所述的。

[0034] 优选的烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。

优选的烯基包括乙烯基、烯丙基和丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环辛烯基、环辛二烯基等等的异构体。优选的烯基包括乙炔基和丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基的异构体。优选的芳基和烷芳基是苯基、苄基和甲苯基、茴香基、analinyl、萘基、茛基、蒽基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻吩、N-烷基化的吡咯、 α -烷基化的吡啶、吲哚基、喹啉基、异喹啉基等的异构体。

[0035] 当 RLi 是 R^1R^2NLi 时，用于形成氨基化 Li-氧化铝凝胶组合物的伯胺或仲胺包括但不限于，烷基胺、二烷基胺、烷芳基胺和二芳基胺，以及环状仲胺。结合到这些胺中氮的有机基团或者甲硅烷基 $Si(R^3)_3$ 中 R^3 有机基团可以包括对于 R 所述的那些。优选的烷基优选地是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基、异丁基、仲丁基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。优选的芳基和烷芳基是苯基、苄基和甲苯基、茴香基、analinyl、萘基、茛基、蒽基的异构体。优选的环状仲胺是吡咯烷、哌啶和 2,2,5,5-四甲基哌啶。

[0036] 不与锂反应的任何惰性溶剂都可用于制备本发明的锂剂组合物。例如，可以使用非反应性烃，例如己烷或庚烷，或者非反应性醚例如 THF。THF 一般是优选的。当形成锂剂-多孔金属氧化物组合物时，高极性溶剂可能与试剂 RX 不利地竞争。

[0037] 产生本发明的有机锂-多孔金属氧化物组合物的另一方法是通过碳-氢活化，意思是有机锂-氧化铝凝胶进行所加试剂的碳原子的脱质子化以产生新的负碳离子物种。这种有机锂交换通常在冷温度（例如大约 23°C 至大约 -80°C ）下进行。一旦新有机锂剂形成，它然后可以用作与可用底物进行后续反应的亲核体或碱。该反应可以在间歇或流动反应器装置中进行。

[0038] 产生本发明有机锂-多孔金属氧化物组合物的另一方法是进行原位的金属-卤素(金属-元素)交换，以转化一种有机锂-多孔金属氧化物为第二种有机锂-多孔金属氧化物。单个反应容器，或者间歇或者流动式，被装入卤代有机化合物 RX，或者任何具有 C-Z 键的活物种(其中

Z可以是任何卤化物或酸性氢等)可以先在冷温度下溶于 THF,再将有机锂-多孔金属氧化物加入容器。在冷(即大约 23°C和大约-80°C之间)浆液充分混合一定时间后,有机锂可以按传统方式与后加入的试剂反应。

[0039] 有机锂-氧化铝凝胶也可以使用锂切片、多孔氧化铝凝胶和烷基卤溶液(优选地,例如烃或醚)进行原位反应,并蒸发掉溶剂,进行制备。

[0040] 本发明的有机锂剂-多孔金属氧化物组合物也可以通过在冷条件下将溶剂中的预制有机锂物种吸收到硅胶或氧化铝凝胶的孔中进行制备。然后蒸馏多余溶剂,真空干燥粉末。产物是非自燃的,且优选地称为有机锂-硅胶或有机锂-氧化铝凝胶。该方法通过使有机锂物种与多孔材料在冷条件下(例如大约 23°C至大约-80°C)接触、蒸馏任何多余的溶剂和干燥形成的有机锂材料,将有机锂物种吸收进多孔金属氧化物材料的孔中。

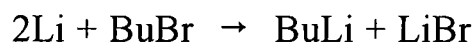
[0041] 形成的自由流动粉末,即具有吸收进多孔金属氧化物中的 RLi 的有机锂-多孔金属氧化物组合物,进行传统有机锂化合物的所有反应类型,例如亲核加成至亲电体、引发聚合和碱催化反应,等等。当材料中没有残余锂金属时,粉末在氮气下也是稳定的。无论有或没有残留锂,该材料与商业可得的和常规的有机锂化合物溶液相比,具有室温下延长的贮存期限,后者往往在贮存它们的溶剂中聚集、反应和分解。

[0042] 产生本发明氨基化锂-多孔金属氧化物的另一方法是,使用有机锂-多孔金属氧化物脱质子化伯胺或仲胺。在单一反应容器中,无论间歇式还是流动式,伯胺或仲胺优选地溶于溶剂中,加料到有机锂-多孔金属氧化物的搅拌批料中。在浆液充分混合和反应后,任何多余的胺和/或溶剂倾倒掉、在真空下去除或在低温下蒸馏,以完成干燥、自由流动的氨基化锂-多孔金属氧化物粉末的形成。

[0043] 氨基化锂-多孔金属氧化物组合物($R=R^1R^2N$) (自由流动粉末)进行对于常规氨基化锂化合物而言已知的反应。这些反应包括但不限于,最常见碳氢酸包括醇和羰基化合物(醛和酮)的脱质子化作用。当材料中没有残留锂金属时,粉末在氮气下也是稳定的。无论有或没有残留锂,该材料与商业可得的或常规的氨基化锂化合物相比,具有室温下延长的贮存期限,后者往往缓慢聚集和分解。制备这些氨基化锂的有用方法包括烷基锂物种与相应的胺反应(例如,国际专利申请公布 WO

03033505, Detlef等)、在金属的熔点以上加热锂和胺的混合物(Chiu等, 美国专利 5,420,322)或用少量异戊二烯作为电子载体(Corella等, 美国专利 6,169,203)。

[0044] 如上所述, 锂-多孔金属氧化物组合物, 例如锂-氧化铝凝胶组合物, 可以用作产生本发明的相应锂剂组合物例如相应的有机锂-氧化铝凝胶或氨基化锂-氧化铝凝胶组合物的起始组分。作为这种相应组合物的更具体的制备例子, 锂-氧化铝凝胶被冷却到大约-80°C到大约 0°C并搅拌数分钟。卤代有机物, 无论是纯的形式或在非反应性烃或醚溶剂例如四氢呋喃(THF)的溶液中, 被缓慢加入搅拌的锂-氧化铝凝胶中。该反应混合物在冷温下搅拌数小时。任何多余的未反应的卤代有机物或溶剂可以在真空下蒸馏掉, 同时系统温度被升至室温。最终有机锂-氧化铝凝胶组合物的浓度(每克反应当量)通过在单独的反应装置中进行亲核加成至亲电体来测量。在丁基溴的情况, 反应如下:



使用纯化合物密度: LiBr (3.464 g/cm³)和 BuLi (0.67 g/cm³), 产物的摩尔体积是 LiBr 为 25.1 cm³和 BuLi 为 95.5 cm³, 共 120.6 cm³/摩尔。氧化铝凝胶的孔体积(汞孔隙率测量法)是 1.56 cm³/g。假设产物进入孔而没有增加体积, 则对于质量 8.0g 的氧化铝凝胶样品, 存在 12.5 cm³ 的最大孔隙空间。意味着, 8.0 g AG 可以容纳 12.5/120.6 = 0.110 摩尔的反应, 这需要 1.53 克 Li。这对应于 Li 装载量为(1.53/9.53) x 100 = 16.0 wt %。BuLi 的装载量则为 0.110/9.53 = .0115 摩尔/g 锂-氧化铝凝胶或 11.5 mmol/g 锂-氧化铝凝胶。

[0045] 对于两个示例性系统, 丁基锂-氧化铝凝胶和甲基锂-氧化铝凝胶, 有机锂-氧化铝凝胶的最大装载量示于下面表 1, 这基于所用锂-氧化铝凝胶的 10g 总重量:

表 1: 最大装载量

对 BuLi: $2\text{Li} + \text{BuBr} \rightarrow \text{BuLi} + \text{LiBr}$		
锂氧化铝凝胶装载量	15.0%	
总有效体积	13.26	cc
产生的 BuLi 摩尔体积	95.52	cc/mol
产生的 LiBr 摩尔体积	25.12	cc/mol
氧化铝中的反应能力(mol)	0.11	摩尔
为完成反应的 Li 的量(g)	1.54	g
产生的 BuLi 的体积	10.50	cc
产生的 LiBr 的体积	2.76	cc
氧化铝中的 BuLi 的量	10.99	mmol/g 的 Li-AG

对 MeLi: $2\text{Li} + \text{MeI} \rightarrow \text{MeLi} + \text{LiI}$		
锂氧化铝凝胶装载量	17.2%	
总有效体积	12.92	cc
产生的 MeLi 摩尔体积	66.67	cc/mol
产生的 LiI 摩尔体积	38.35	cc/mol
氧化铝中的反应能力(mol)	0.12	摩尔
为完成反应的 Li 的量(g)	1.72	g
产生的 MeLi 的体积	8.20	cc
产生的 LiI 的体积	4.72	cc
氧化铝中的 MeLi 的量	12.30	mmol/g 的 Li-AG

[0046] 锂金属装载量取决于实际使用的多孔金属氧化物的孔尺寸和孔密度。通常，锂金属在本发明组合物中的存在量可以至多按重量计大约 40%。优选地，如果材料用于典型的还原和原位锂化应用，金属的量为按重量计 20%到 40%。产生有机锂-多孔金属氧化物和氨基化锂-氧化铝凝胶组合物的优选装载量为按重量计 10%至 20%的锂。在本发明的锂-多孔金属氧化物组合物中，按重量计高于大约 40%的装载量可能导致一些游离金属残留在多孔金属氧化物表面。

[0047] 已知用于稳定有机锂剂的各种添加剂也可以与锂剂-多孔金

属氧化物一起使用。这些包括但不限于稳定剂，例如四甲基乙二胺 (TMEDA)、二氮杂双环十一烷(DBU)、鹰爪豆碱(见，Tsumaki 等，美国专利 6,024,897)，也可以加入以进一步提高这些固体中负碳离子的稳定性。例如，稳定形式的有机锂物种可以通过使用四甲基乙二胺(TMEDA)作为加入到合成中的添加剂而进行制备。通常，对于每两 (2) 摩尔锂，使用一 (1) 摩尔卤代有机物和一 (1) 摩尔 TMEDA 制备有机锂-TMEDA-多孔金属氧化物。TMEDA 的分子结构相应于用两个甲基在两个胺氮原子的每一个上进行烷基化的一个 1,2-二氨基乙烷分子。TMEDA 或其它叔胺稳定剂可以用作添加剂，以通过叔氮与锂阳离子配位来帮助稳定这些试剂。潜在地，这种离子络合扩大了有效半径并减小了锂阳离子的亲电性，使得它与负碳离子部分分离并因此限制其从烷基负碳离子夺取 β 氢的能力。这种稳定模式也被认为增加负碳离子与外加试剂进行反应的可得性。

[0048] 锂-和锂剂-多孔金属氧化物组合物的用途

[0049] 本发明的锂-多孔金属氧化物组合物和锂剂-多孔金属氧化物组合物可以用于与锂金属、有机锂剂和氨基化锂剂所应用的相同的反应。这些包括但不限于亲核加成反应、聚合反应和碱催化反应。表 2 提供了这些反应的示例性清单。但是本发明的组合物具有作为自由流动粉末和更稳定贮存的优势。

表 2

试剂	用途	反应例子	参考文献
RLi-AG	(1) 亲核加成至碳中心亲电体	$\text{RLi} + \text{R}_2\text{CO} \rightarrow \text{R}_3\text{COLi}$ $\text{RLi} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{RCO}_2\text{Li}$	Wu, G. Huang, M. <i>Chem. Rev.</i> 2006, 106, 2596
	(2) 制备有机铜酸盐或 Gilman' s 试剂	$2\text{RLi} + \text{CuX} \rightarrow$ $\text{R}_2\text{CuLi} + \text{LiX}$	Walborsky, H. M.; Ronman, P. <i>J. Org. Chem.</i> , 1978, 43, 731
	(3) 由合适的亲电体制备有机磷、有机硫、有机硼、有机锡化合物	$\text{RLi} + \text{PX}_3 \rightarrow \text{PR}_3 +$ 3LiX $\text{RLi} + \text{RSCN} \rightarrow \text{RSR}$ $+ \text{LiCN}$	

	(4) 制备氨基化锂, 例如 LDA 和 LiHMDS	$R\text{Li} + R_2\text{NH} \rightarrow R_2\text{NLi} + \text{RH}$	House 等, <i>J. Org. Chem.</i> , 1978, 43, 700
	(5) 定向邻位-锂化和随后用亲电体淬灭		
	(6) 制备烯醇化物和 其它脱质子化作用 (例如通过 Li-H 交换制备其它有机锂)	$n\text{BuLi} + \text{甲苯} \rightarrow \text{BnLi} + n\text{BuH}$	Eisch, J. <i>J. Organomet. Synth.</i> 1981, 2, 95
	(7) 阴离子聚合用引发剂		
	(8) 在 Wittig 反应中产生内盐	$R_3\text{PCH}_3\text{Br} \rightarrow R_3\text{P}=\text{CH}_2$	Maercker, A. <i>Org. React.</i> 1965, 14, 270
	(9) 产生卡宾	$R_2\text{CX}_2 \rightarrow R_2\text{C}$	Xu, L.; Tao, F.; Yu, T. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1985, 26, 4231
	(10) 同位素标记 (例如 D、T)	$R\text{Li} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow \text{RD} + \text{LiOD}$	
	(11) Shapiro 反应		
$R_2\text{NLi-AG}$	(1) 作为非亲核碱反应, 如 LDA	消去作用 (如 $\beta\text{-H}$)、 σ 迁移负碳离子重排、负碳离子的产生、醚的还原性断裂、邻位锂化、醛醇缩合反应、阴离子聚合	Lochmann 等, <i>J. Organometallic Chem.</i> 1979, 123

Li-AG	<p>(1) 通过卤素-金属交换或 C-O、C-S 或 C-P 键的还原性断裂, 制备有机锂化合物</p> <p>(2) 羰基或芳烃的还原(Birch 还原)</p> <p>(3) 产生活性中间体, 例如 arenide</p>	$\text{RX} + 2\text{Li} \rightarrow \text{LiX} + \text{RLi}$ $\text{RSR} + \text{Li} \rightarrow \text{RLi} + \text{RSLi}$ $\text{R}_2\text{CO} \rightarrow \text{R}_2\text{CHOH}$ $\text{NpH} + \text{Li} \rightarrow \text{Np(-)Li(+)}$	Main Group Metals in Organic Synthesis, Tomooka, K.; Ito, M. 2005, Wiley-Verlag, GmbH
-------	--	---	---

[0050] 另外, 作为固态试剂, 本发明的锂-多孔金属氧化物组合物和锂剂-多孔金属氧化物组合物可以以数种途径用于反应目的。最简单的方式是常规间歇式反应, 其中固体试剂与底物(一种或多种)的溶液在浆液中搅拌。这里, 比起商业可得的固体锂试剂或者有机锂或氨基化锂剂的溶液的主要优势在于(a)容易掌控固体和(b)最小化有机溶剂在反应、淬灭以及加工过程中的使用。在有利的情况, 当固体酸包括在浆液中时, 仅含有被中和产物的有机溶液的直接分离由于固体氧化物凝胶(例如氧化铝或氧化硅)对于离子副产物的亲和性而得到促进, 所述离子副产物因此不必通过单独的有机物/水分配和洗涤步骤进行除去。

[0051] 第二种使用模式是在工艺流动反应器中(例如柱式流动反应器), 其中反应物溶液渗透通过固体锂氧化铝凝胶、有机锂-固体氧化物或氨基化锂-固体氧化物试剂的填充床。使用流动工艺反应器或连续流动反应器, 新的反应物溶液连续地加入到反应器固态试剂中。反应产物连续地移出, 同时废料要么留下与负载的试剂结合, 要么与所要产物一起洗脱。使用流动工艺反应器的优势有许多。例如, 反应器确保有效使用所有试剂材料, 当其反应能力充分用尽时只需要将其关掉。结果是, 比起常规间歇式反应, 在凝胶材料和在溶剂中, 工艺既更多产又更有效。流动工艺反应器的例子是固定床流动反应器, 其中反应底物的液体溶液渗透通过固体试剂的柱, 例如, 诸如有机锂-氧化铝凝胶的柱, 在柱出口直接收集产物溶液。虽然基本上任何类型的反应工艺和反应器可以用于这里描述的反应, 但流动工艺反应器例如固定床流动柱式反应器是对于本发明的反应优选的反应器类型。

[0052] 取决于溶剂的选择和有机部分的性质,通过卤代有机物或有机胺与锂-氧化铝凝胶反应形成的有机锂或氨基化锂物种可以是足够可溶以便洗脱的,从而提供对于纯有机锂或氨基化锂剂的新制备溶液的灵活利用。可选地,当预期目标有机锂物种特别不稳定或存在短暂时,其亲电伙伴(例如质子源、酮等)可以直接包括在填充柱的床中的固体形式中,同样在柱出口提供淬灭的纯形式的中性产物。

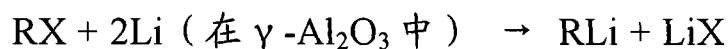
[0053] 可选地,顺序反应方案是可能的,其中由锂-氧化铝凝胶原位形成的固体氧化物结合的有机锂或氨基化锂然后被允许与在相同或不同溶剂中进料的底物溶液进行反应,形成产物,产物随后从柱中洗脱。该方法因此具有下述优势:(a)有效利用锂的反应性,(b)安全性,因为洗脱的产物不含锂金属,(c)用于需要不稳定有机锂物种的中间性的应用中,和(d)允许负载反应物的连续形成和反应,然后它们从极性/离子性副产物和未反应锂金属中洗脱。

[0054] 实施例

[0055] 实施例 1: 制备 Li-AG (10% w/w)

[0056] 在 He 手套箱中, 3.16g 锂条(1.425g/ft)被称量并切成小片,在放入钢反应器之前用 28.4g 氧化铝凝胶(AG)完全涂覆。钢反应器被加热到 100°C 持续 6 小时、165°C 过夜、182°C 持续 8 小时以及 190°C 过夜。将钢反应器冷却并转移到手套箱中。对 76.7mg 代表性小样测量因水释放的 H₂。收集的 H₂ 量结果等价于 9.2%Li。锂装载量的变化通过改变锂金属与多孔氧化铝凝胶的化学计量比进行,范围从 5 wt % 至 40 wt %。

[0057] 实施例 2: 制备在锂-氧化铝凝胶内稳定的有机锂物种

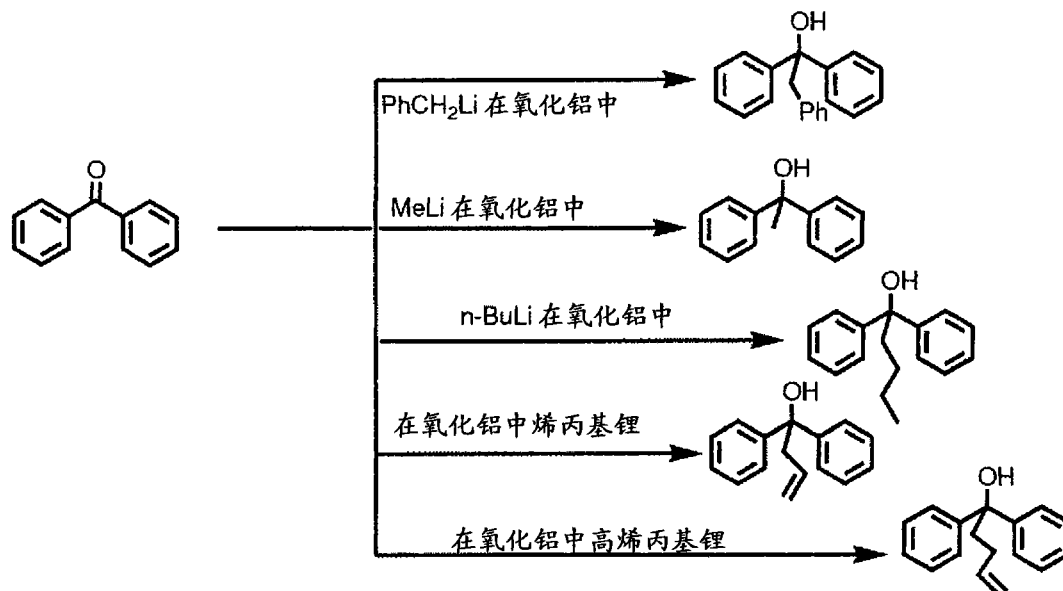


其中 RX 可以是脂肪族基团(甲基、丁基等)、芳香族基团(苯基)、苄型基团、烯丙型基团、高烯丙型基团、炔丙基型基团、仲烷基、叔烷基或新戊基的卤化物(氯化物、溴化物或碘化物)。

[0058] $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 中 1g 10% (14 毫摩尔 Li)Li 被放入圆底烧瓶中,在干冰-丙酮浴中、-78°C 下骤冷,然后滴加碘甲烷(2mL)(纯的)到搅拌的浆液中。反应在冷状态搅拌 2 小时。在加料完成后蒸馏掉过量的碘甲烷,混合物达到室温。在此制备中产生了少量的乙烷和 I₂, 但该 Wurtz 相关产物可通过保持低温更长时间而最小化。氧化铝中 MeLi 的浓度通过用过量二苯甲酮的亲核加成反应进行测量。在各次试验之间,氧化铝中

MeLi 的装载量(由 γ - Al_2O_3 中 10-25% Li 来制备)测定为在 3-7 mmol/g 之间。对于有机锂和二苯甲酮的化学计量反应, 亲核加成产物收率在 75%-90%之间, 伴随痕量的邻位锂化产物。

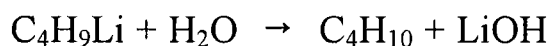
[0059] 用同样的方法制备 PhCH_2Li 、 $n\text{-BuLi}$ 、烯丙基锂和高烯丙基锂, 并测试与二苯甲酮的反应性。



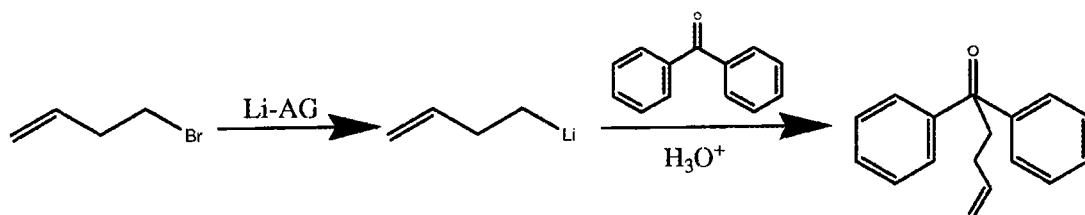
[0060] 实施例 3: 用 TMEDA 稳定剂制备有机锂-氧化铝凝胶

[0061] 在含有 2g Li-AG (按重量计 25% Li) 的烧瓶中, 蒸馏 2g TMEDA、3g 正丁基溴在 20mL 戊烷中的混合物, 并在 -80°C 搅拌 3 小时, 然后换为在 -40°C 的干冰浴, 并搅拌反应过夜, 直到达到室温。真空下除去溶剂, 得到灰色自由流动粉末。将 200 mg 此材料与 1.1 毫摩尔(200mg) PhCOPh 反应, 得到丁基二苯基醇, 产率为 60%。图 1A 显示该丁基二苯基醇产物的 ^1H NMR。

[0062] 通过进行该材料与水的气体释放反应并用 GC-MS 分析气体, 也证实了丁基阴离子的存在, GC-MS 表明形成了丁烷 (MW = 58), 如下反应。见图 1A-1B。



[0063] 实施例 4: 有机锂-多孔金属氧化物组合物的产生和单罐亲核加成至酮

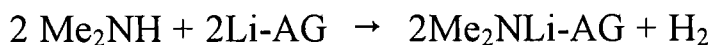


[0064] 1.5 毫摩尔高烯丙基溴(195 mg)溶解在 5mL 干燥和蒸馏的 THF 中, 该溶液冷却到 -78°C 。向该冷却溶液, 通过固体加料管, 加入 0.5g 在 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 中的 Li (8-12% w/w, 7-10 毫摩尔 Li), 持续 15 分钟时间。在相同的冷条件下, 在真空下搅拌该浆液 30 分钟。向该冷的搅拌浆液中, 在 15 分钟内加入溶解在 3mL THF 中的 1 毫摩尔二苯甲酮 (182mg)。将反应缓慢(6h)温热到室温, 然后用冷水淬灭, 用 EtOAc 萃取。有机层在氮气下蒸发, 产生 200 mg (85%) 油状残余物。

[0065] 图 2 显示产物 1H 高烯丙基二苯基甲基酮的 ^1H NMR (δ , ppm), 峰如下: 7.2-7.8 (m, 10H), 5.8-6.0 (m, 1H), 5.0-5.2(m, 2H), 2.4- 2.6(m, 2H), 2.05-2.15(m, 2H)。

[0066] 实施例 5: 从仲胺与氧化铝凝胶中锂反应, 产生有机锂(氨基化锂)

[0067] 1 g 锂-氧化铝凝胶(装载 25 wt.% Li)与二甲胺($\sim 4\text{mL}$)在 -60°C 反应, 产生深蓝色溶液。逐渐温热至室温后, 溶液混合物开始鼓泡, 推测是由于形成氢气。在室温停留又 1 小时后, 溶液的蓝色完全消失。真空下蒸发多余的未反应的二甲胺, 形成的固体被称重。得到 1.35g Me_2NLi -氧化铝凝胶($\sim 40\%$ 收率, 相对于所用的 Li 量而言)。



[0068] 比较实施例 1: 试图从仲胺与锂金属反应产生二甲基氨基锂

[0069] 30 mg 新的且细分的锂金属被放入装有真空塞的圆底烧瓶中, Me_2NH 被冷凝到其中。反应容器先保持在 -60°C 数分钟, 然后逐渐温热到室温并在此温度保持过夜, 利用压力计。没有观察到 Me_2NH 或 H_2 气体释放的着色迹象。

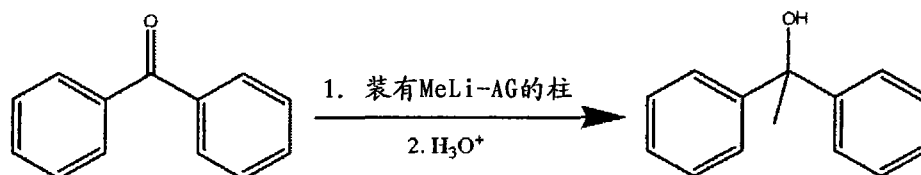
[0070] 比较实施例 2: 试图在氧化铝凝胶的存在下从仲胺与锂金属的反应产生二甲基氨基锂

[0071] 30mg 多孔氧化铝凝胶与 20 mg 细分锂金属在装有真空塞的烧瓶中混合, 向此混合物冷凝 Me_2NH 。反应容器最初保持冷却, 然后逐

渐至室温，并保持 2h。没有观察到 Me_2NH 或 H_2 气体释放的着色迹象。

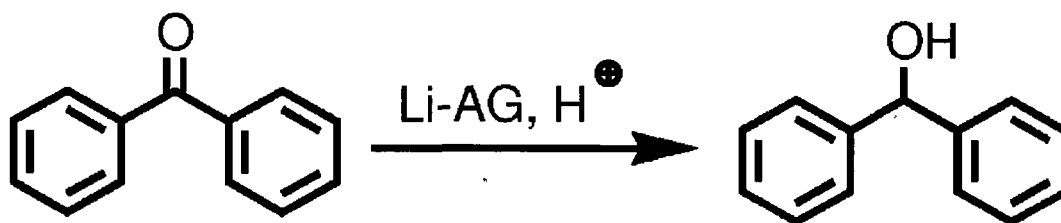
[0072] 比较实施例 1 和 2 表明，锂金属，单独或在氧化铝存在下，没有从二甲胺起始形成氨基化锂。

[0073] 实施例 6: 有机锂在柱中的连续流动反应



[0074] 使 1 毫摩尔(182 mg)溶于 5mL THF 中的二苯甲酮通过有冷夹套的柱(-40°C)，柱中装填有氧化铝中的 MeLi (5mM, 2g)，持续 1h 时间。用过量的 THF 洗涤该柱，使收集的产物在冷水中骤冷，然后在 EtOAc 中萃取，并蒸发有机层，得到油状液体(185mg)，粗收率为 92% (含有痕量邻锂化产物)。通过反相(C_{18})柱层析，用 MeOH (73%)洗脱，分离纯的醇。

[0075] 实施例 7: 用锂-氧化铝凝胶还原酮:



[0076] 1 毫摩尔(182 mg)溶于 5mL THF 中的二苯甲酮与 0.5g 12% Li-AG 和固态质子源例如 NH_4Cl 、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 一起搅拌，或者在产生深蓝色溶液后，在室温下滴加入冰 AcOH。反应容器的颜色逐渐消失，最终变灰，表明锂彻底用完。过滤反应混合物，用己烷洗涤固体，将溶剂在真空下从混合的有机溶液中除去，得到白色固体，对应于二苯基甲醇，如通过 ^1H 、 ^{13}C NMR 和 ESI-MS 证实的。见图 3A-3C。

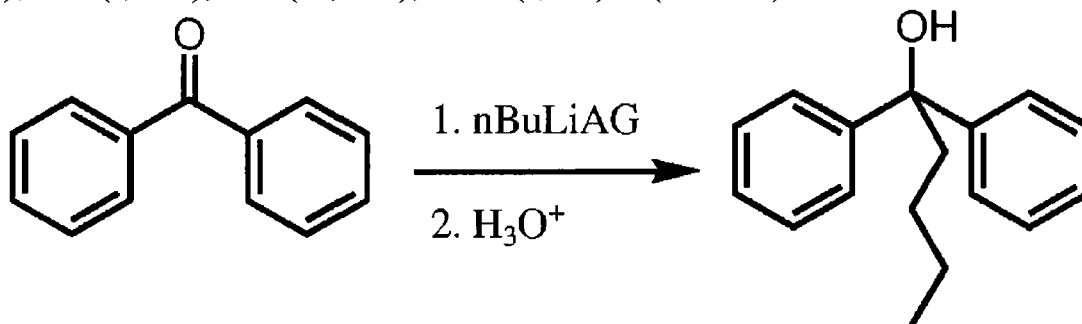
[0077] 实施例 8: 从 RX、锂金属和氧化铝凝胶的三组分反应制备 RLi-AG

[0078] 烧瓶含有 2g 煅烧的氧化铝凝胶和切成 5 小片的 202 mg 锂条，并装有玻璃涂层的磁搅拌子和橡胶隔膜。将该烧瓶在低温浴中急冷

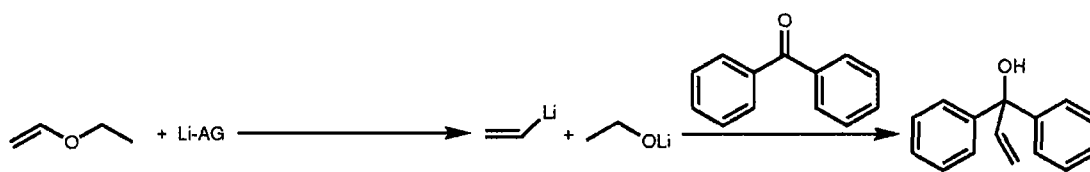
至 -10°C ，10分钟。向该烧瓶中，加入40 mL干燥己烷，然后加入另一200 μL n-BuBr。将反应搅拌30分钟，使锂片变亮。下一个1hr加入又一500 μL n-BuBr，然后在下一20分钟加入另一800 μL n-BuBr。反应混合物在冷状态搅拌另一3hr，直到所有锂和有机衍生物被并入氧化铝凝胶。此时，停止反应，保持冷状态，分析己烷层的n-BuLi。

[0079] 212.5 mg THF 中的二苯基乙酸溶液加入圆底烧瓶中，向烧瓶中加入来自反应混合物的己烷层中的n-BuLi。需要15.5 mL 己烷溶液，以产生二苯基乙酸的颜色改变，其相应于2 mmol n-BuLi。基于此发现，总的己烷层应具有5.16 mmol n-BuLi，使得吸收进固体氧化铝凝胶的n-BuLi应等于8.84 mmol。

[0080] 609 mg BuLiAG 当与 1mmol PhCOPh (182 mg) 反应时产生将近90%的期望亲核加合物的转化率， ^1H NMR 测得。 δ (ppm): 7.2-7.5 (m, 10H), 2.3 (t, 2H), 1.4 (m, 4H), 0.95 (t, 3H)。(见图4)。



[0081] 实施例 9: 从乙基乙烯基醚的还原性断裂制备乙烯基锂



[0082] 500 mg Li-AG(12% w/w)被称重，放入装有磁搅拌棒和橡胶隔膜的圆底烧瓶中。往烧瓶中，通过注射器，在 -40°C 加入2 mL 乙基乙烯基醚。在 -40°C 搅拌混合物20分钟后，向反应混合物滴加入1 mmol 二苯甲酮在3 mL 乙基乙烯基醚中的溶液。加入速率保持在这样的方式：不允许苯醌基自由基阴离子的蓝色持续(每次滴入后等待直到蓝色消失)。总加入时间大约一小时，此后，反应颜色开始变红。在冷状态下搅拌反应另一1小时，然后至室温，之后用水淬灭。用醚萃取有机层(多次)、干燥和记录粗收率为200 mg (57%)。

[0083] 粗混合物的 ^1H NMR (图 5A)也表明了 54%的转化率, 并显示 ^1H NMR (δ , ppm)峰如下: 2.27 (br, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H)。

[0084] GC-MS (图 5B)表明形成了亲核加合物, 对应于其 210 处的 m/z 峰。

[0085] CDCl_3 中的 ^{13}C NMR (δ , ppm) (图 5C) 显示峰位于 145.7、143.5、128.6、127.9、126.9、114、79.4 处。

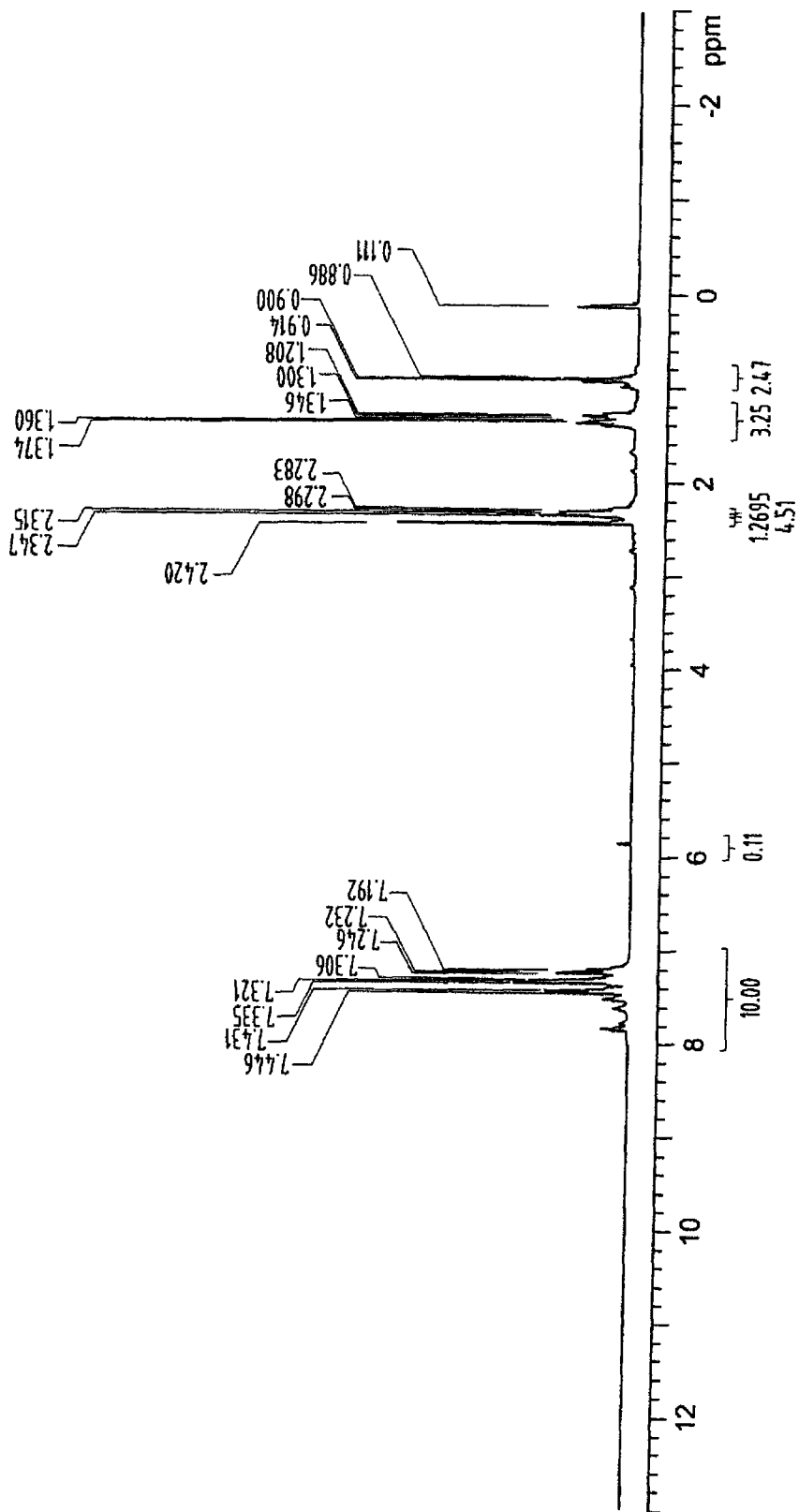


图 1A

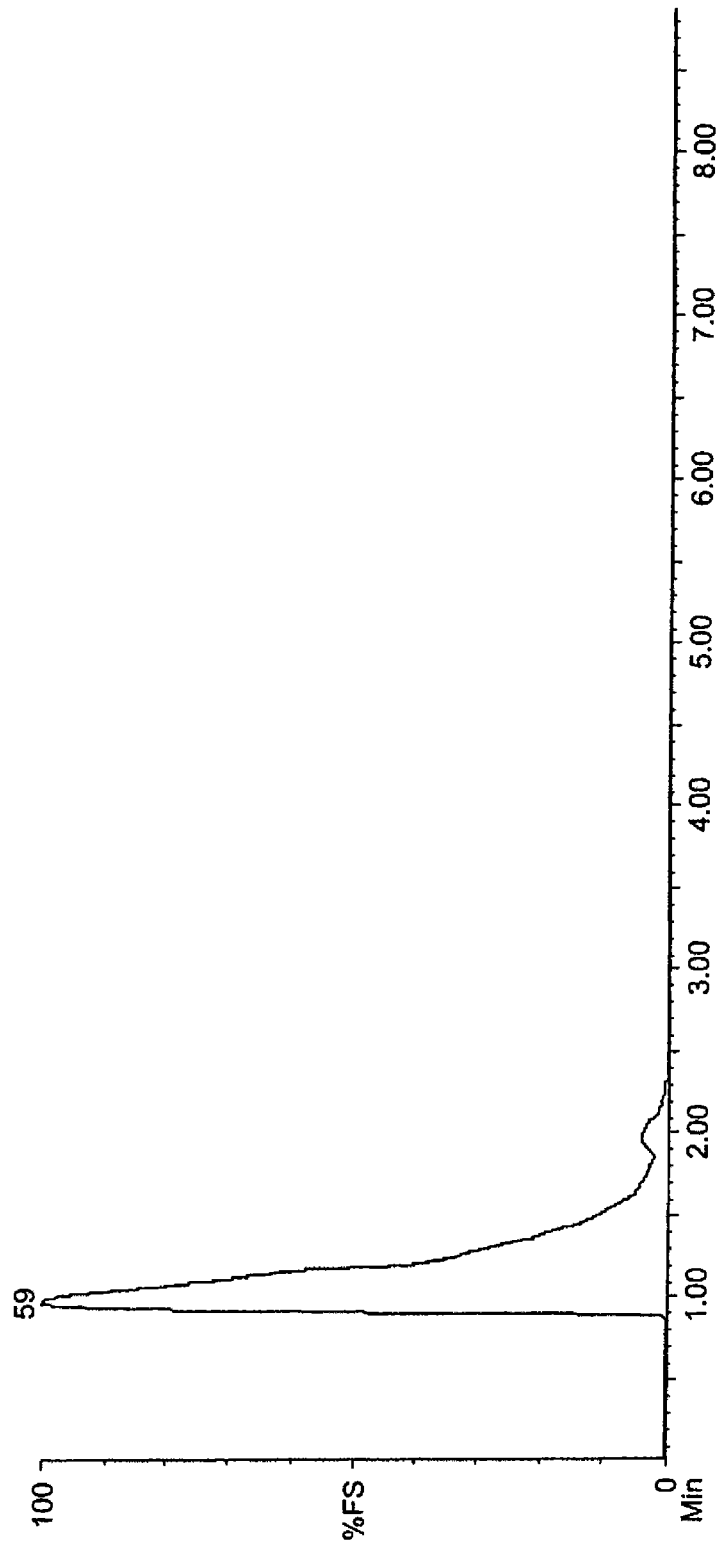


图 1B

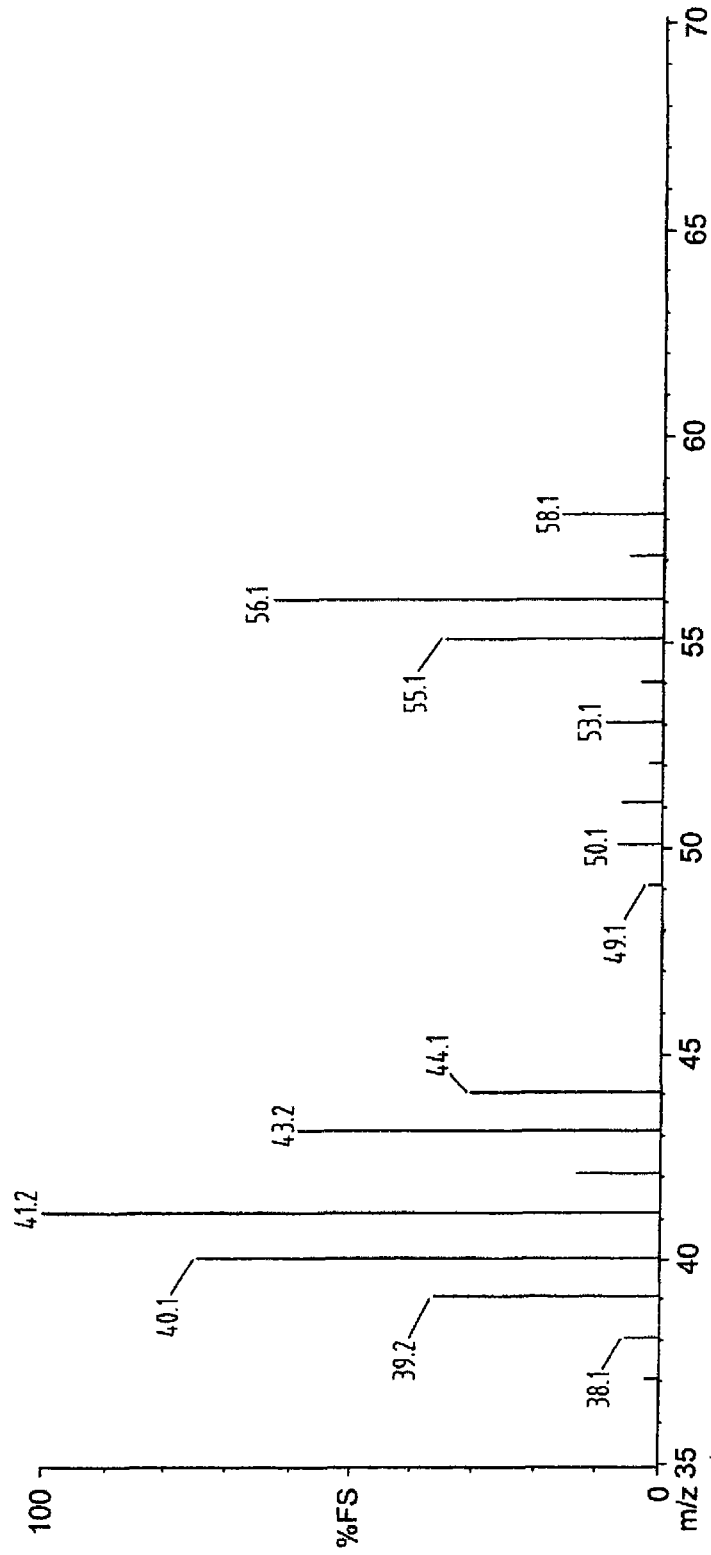


图 1C

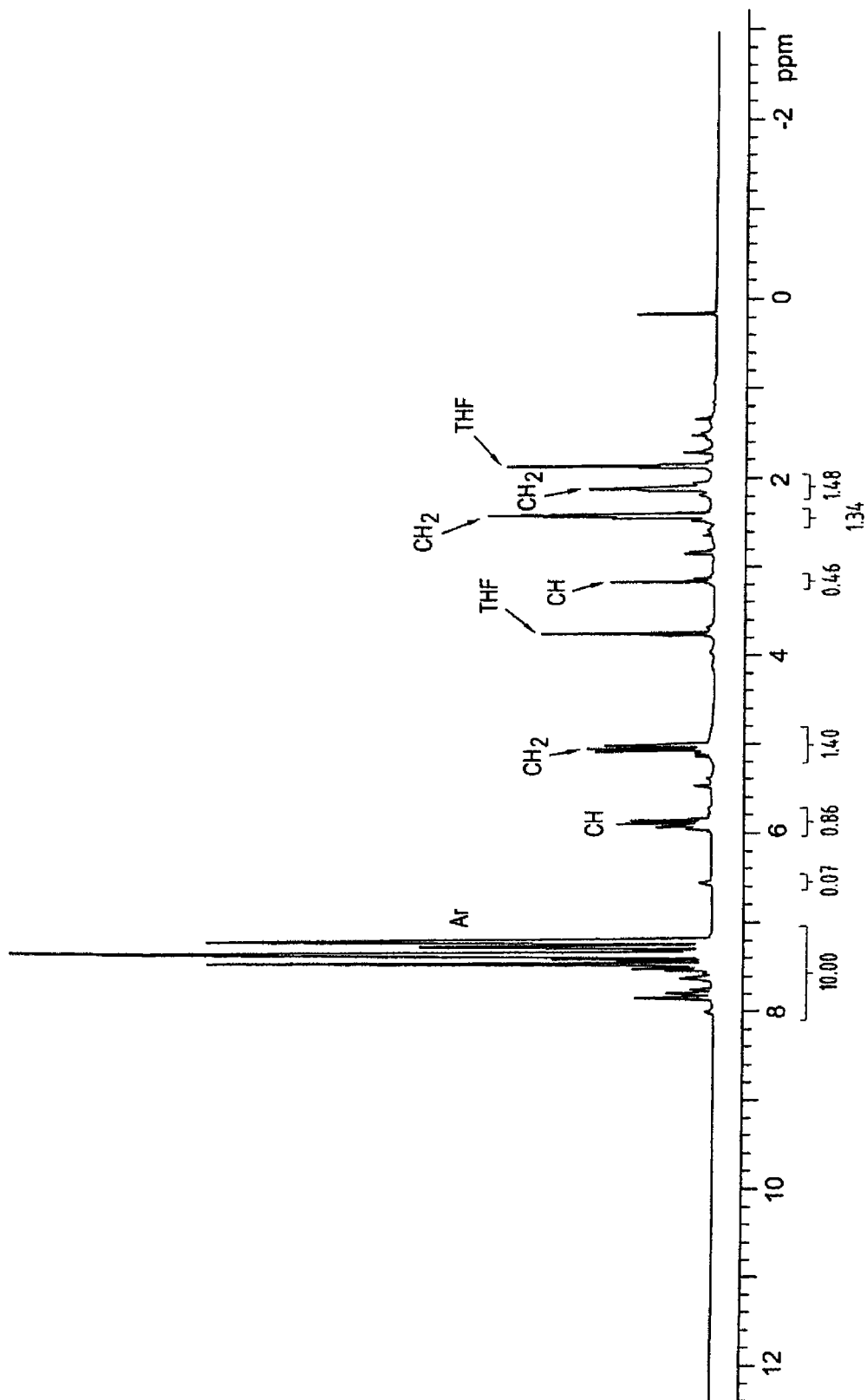
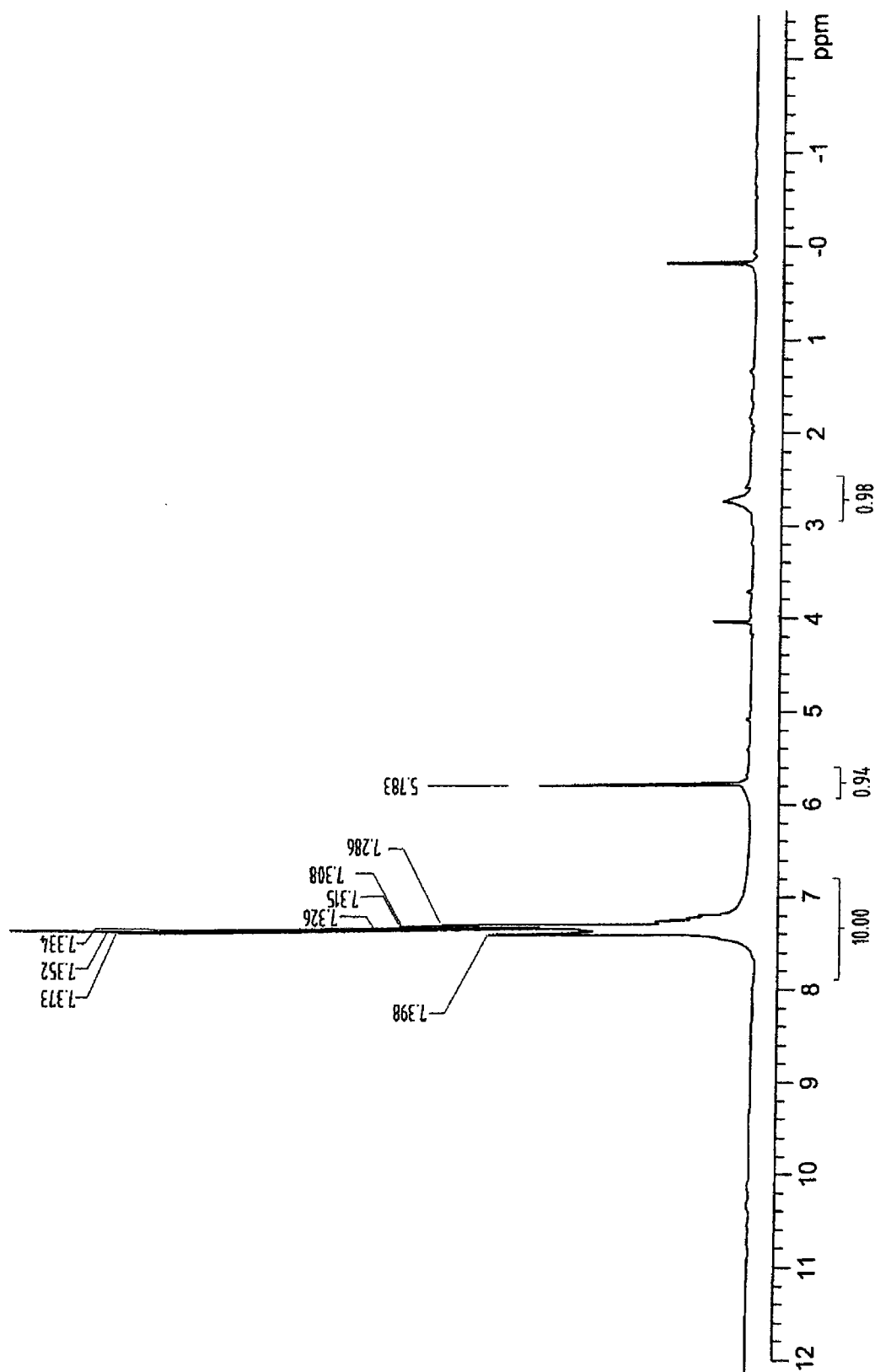


图 2



3A

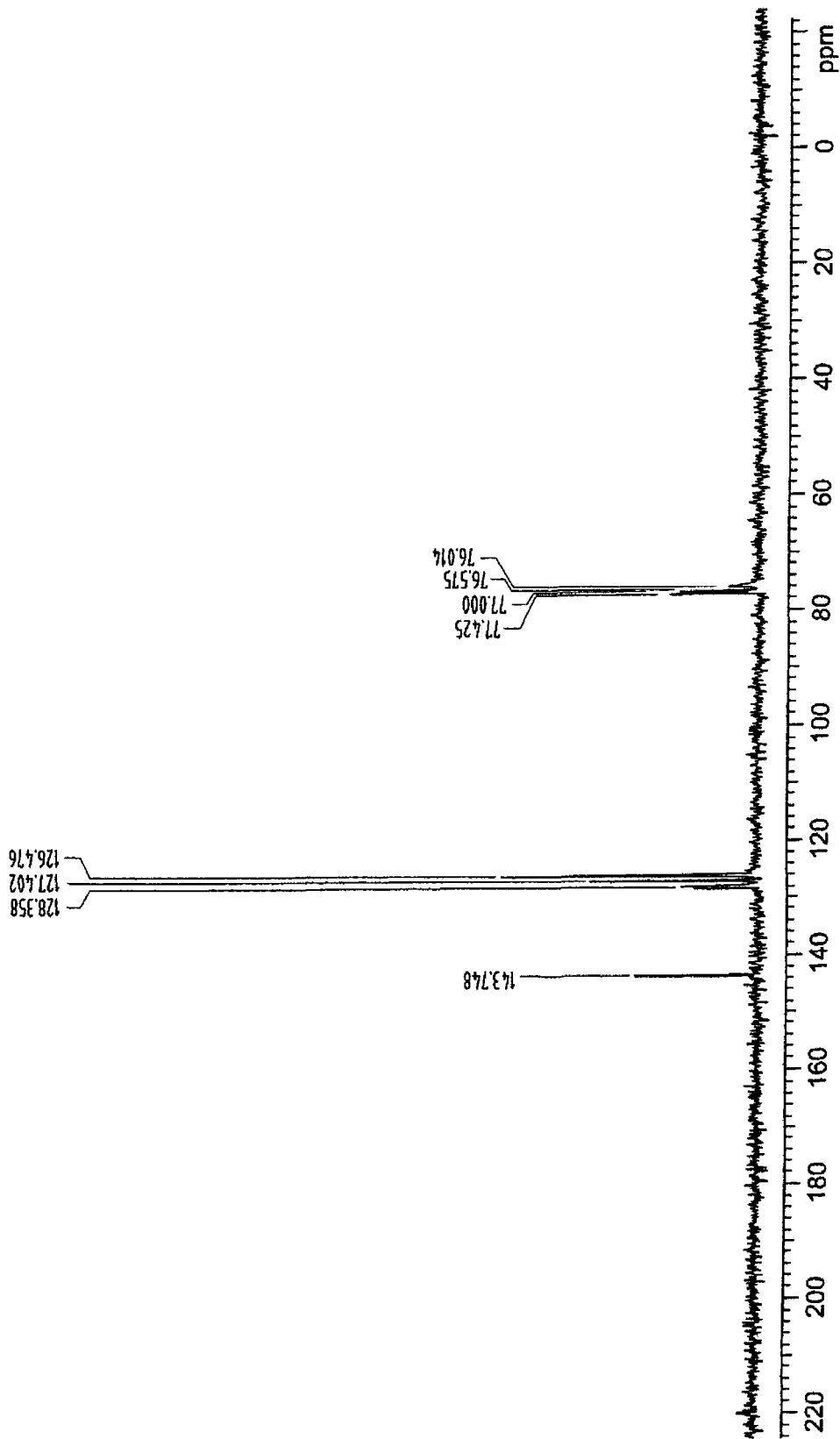


图 3B

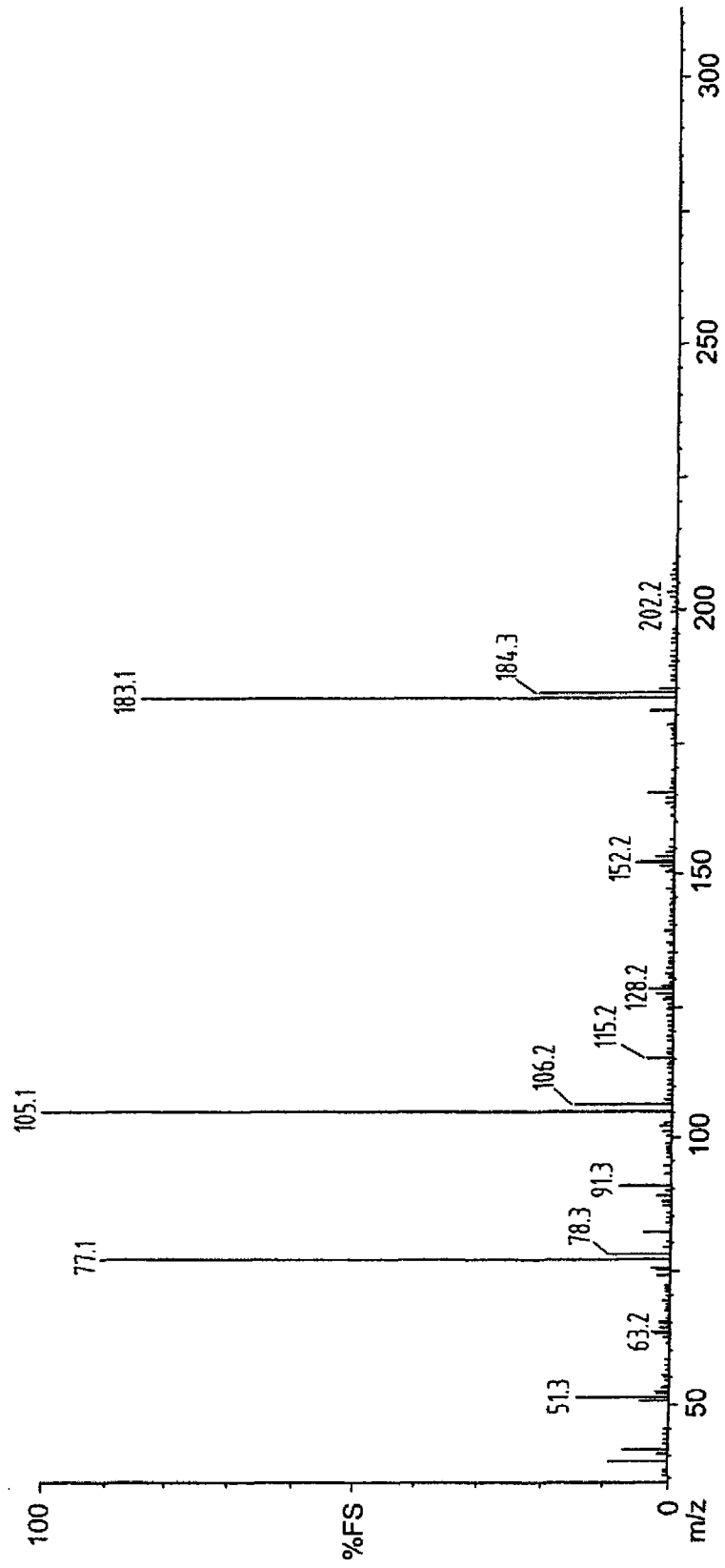


图 3C

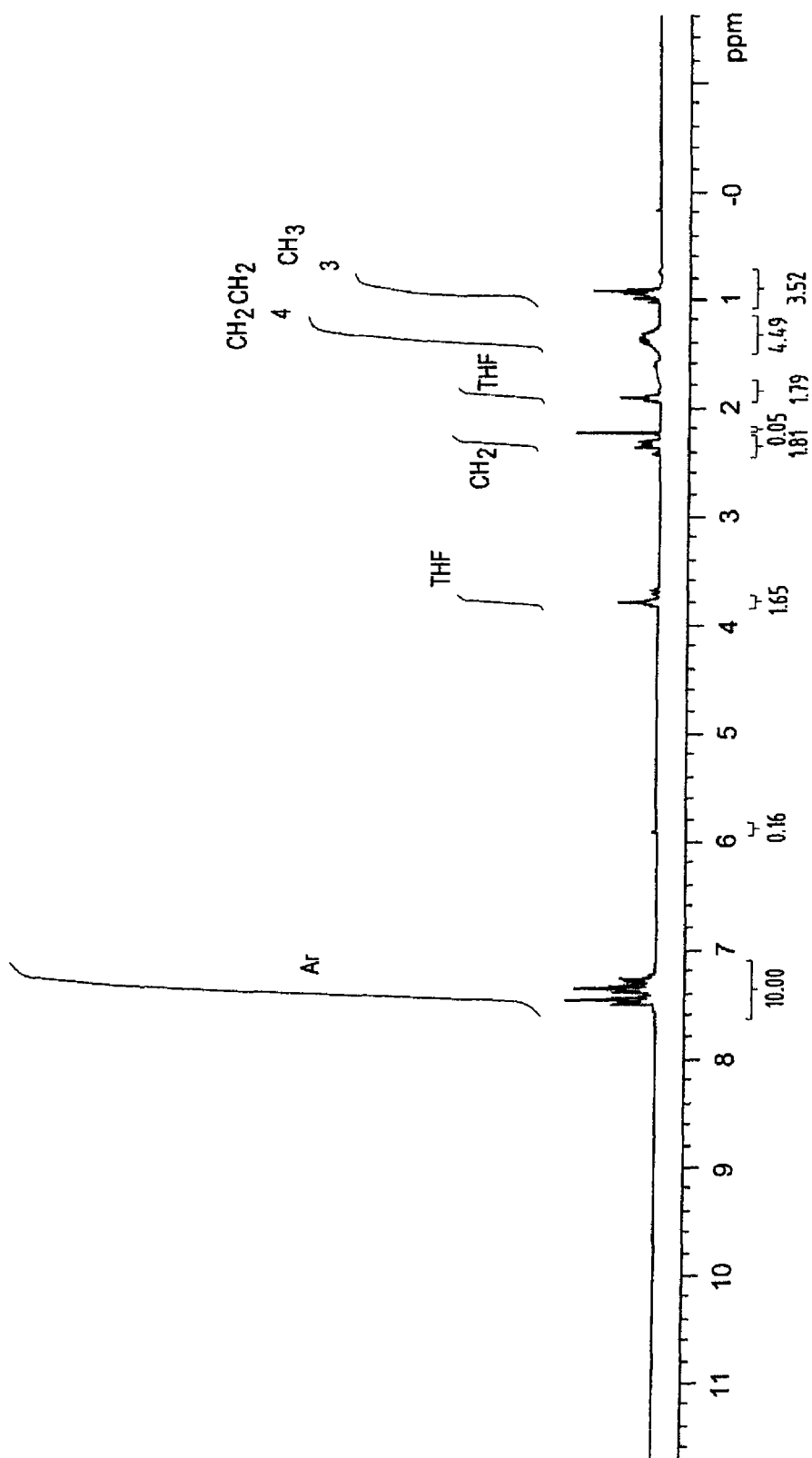


图 4

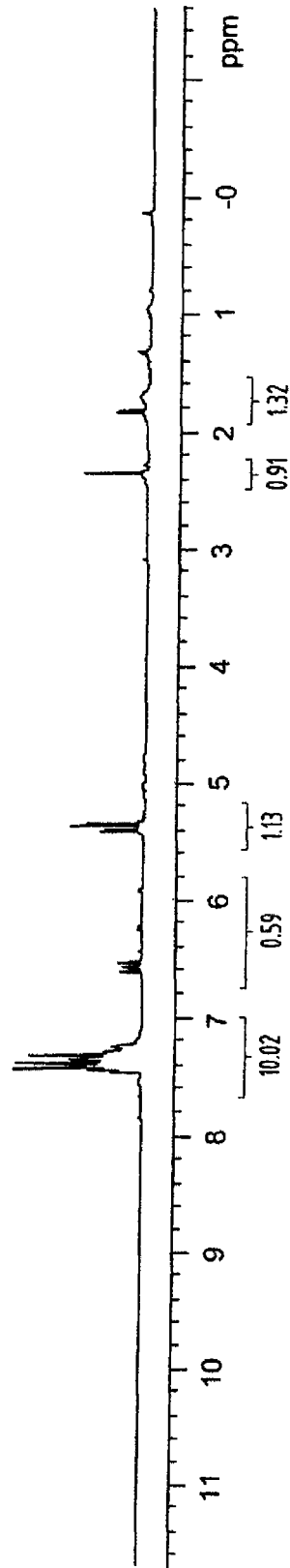


图 5A

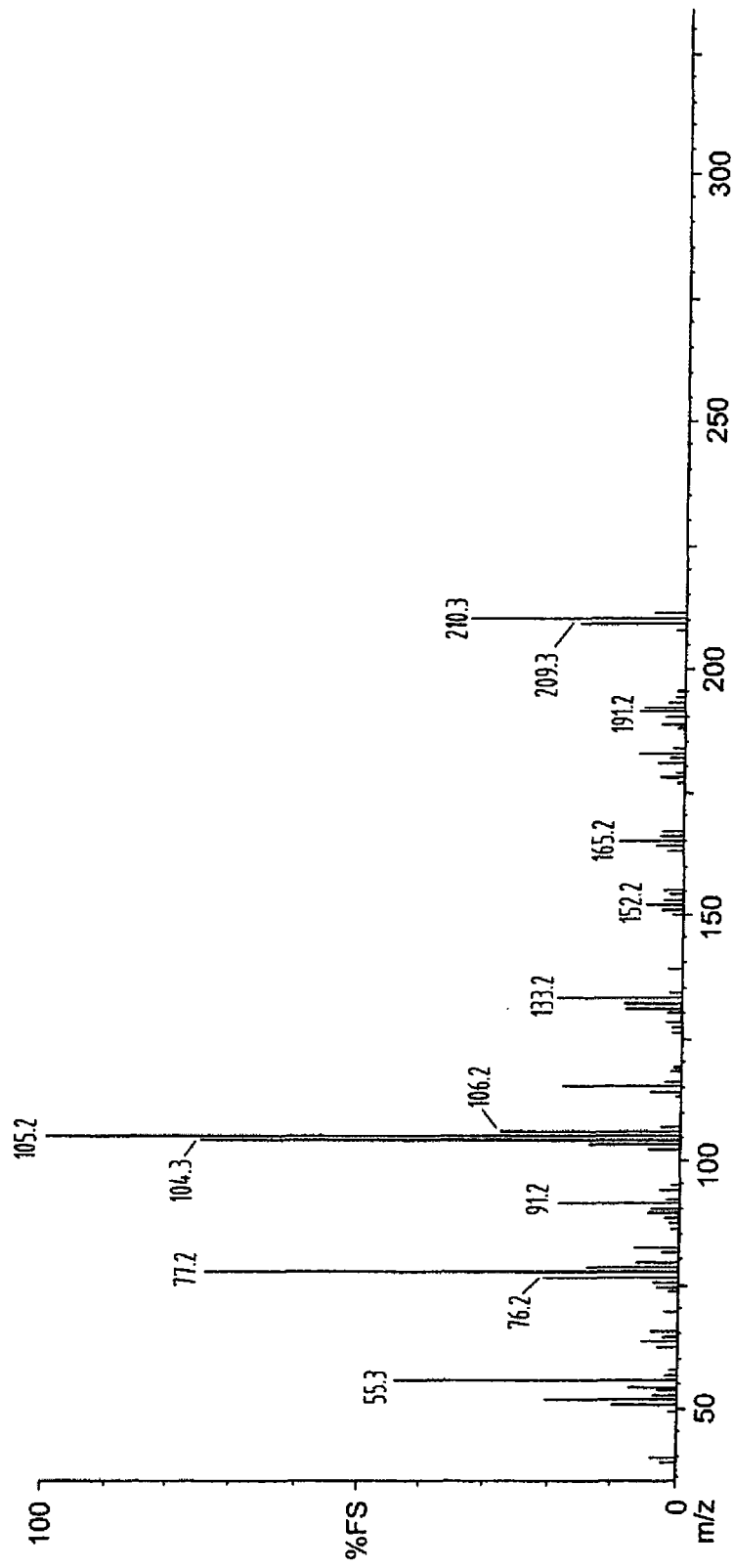


图 5B

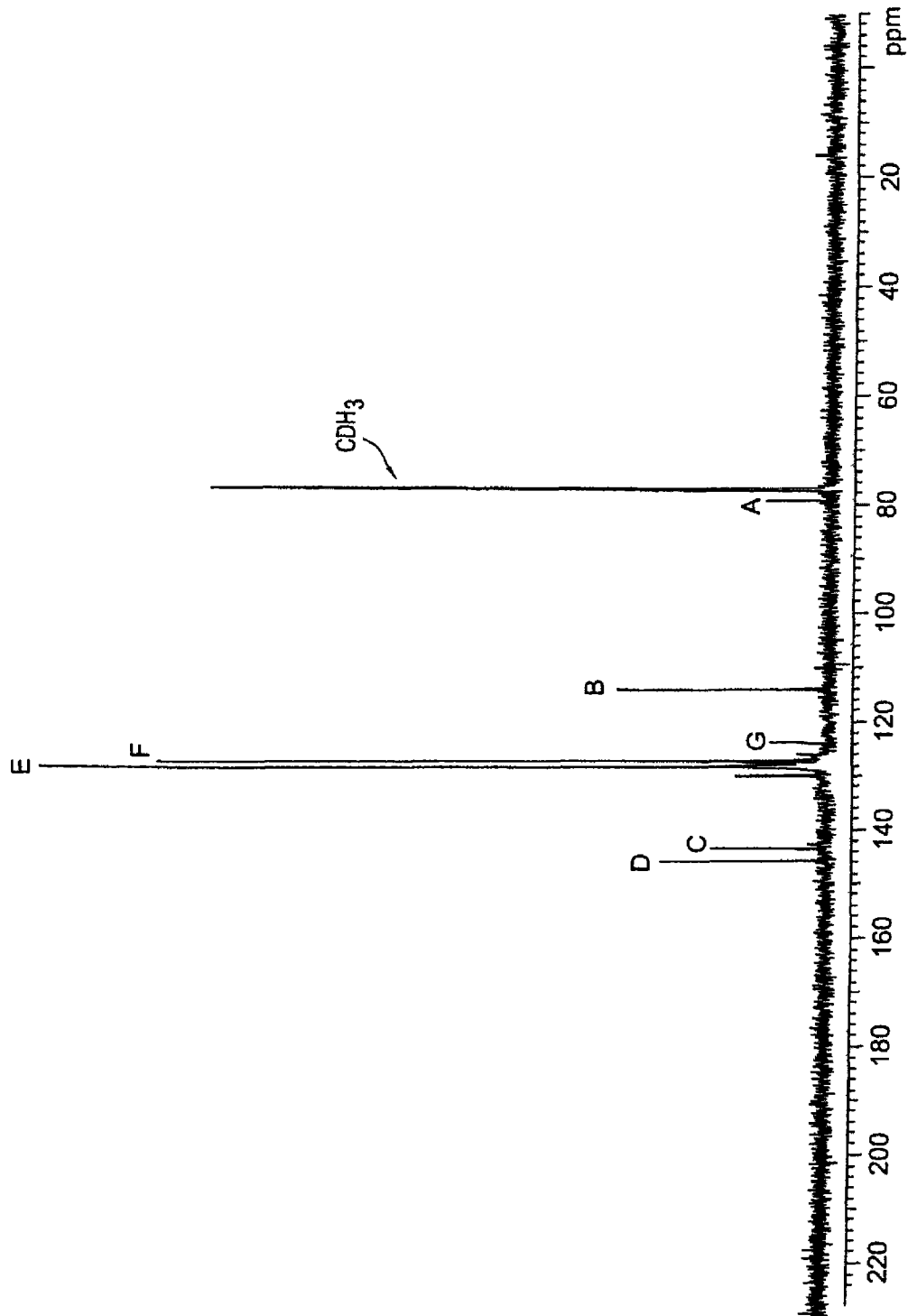


图 5C