

一种光学活性的香茅醛的制备方法

技术领域

本发明涉及一种制备光学活性香茅醛的方法，具体涉及一种不对称氢化橙花醛和/或香叶醛制备光学活性香茅醛尤其是 R-香茅醛的方法。

背景技术

香茅醛是一种重要的香料成分，广泛用于饮料、糖果、食品等的加香和配制。同时也是重要的中间体化合物，特别是具有光学活性的香茅醛是用来合成 L-薄荷醇的重要中间体。

EP 0000315 公开了一种通过在催化剂配合物存在下氢化香叶醛或橙花醛而制备光学活性的 R-香茅醛的方法，所述催化剂配合物溶于反应体系且由铑和手性膦组成。

J. Mol. Cat. 16 (1982) 51-59 和 Helv. Chim. Acta. 84 (2001) 230-242 报道了 α,β -不饱和醛的均相催化氢化，并将该方法用于制备光学活性的 R-香茅醛。该研究所用催化剂为羰基铑和手性膦的配合物。

CN 101039894 公开了使用羰基铑和手性膦的配合物均相催化氢化橙花醛制备光学活性的 R-香茅醛，催化剂先经过 CO 与 H₂ 混合气预制，反应在混有少量 CO 的 H₂ 中进行。

上述报道的方法具有高化学选择性和立体选择性的优点，但是采用过渡金属化合物和手性配体制得的均相过渡金属催化剂存在氢化效率低的弊端，特别是在高摩尔比的底物/催化剂的条件下，催化剂转化频率明显降低，导致催化剂需要多次循环套用，工艺操作复杂，并且催化剂容易发生金属偶联失活等问题，周转数低，以工业规模进行应用时，催化剂成本高昂。

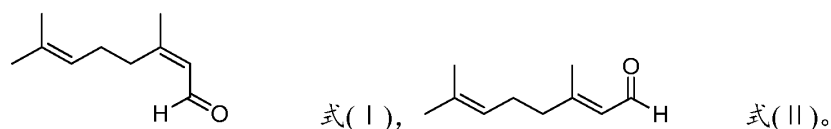
因此，需要寻找一种用于香叶醛和/或橙花醛不对称氢化制光学活性香茅醛的方法，实现催化剂的高周转数，从而降低催化剂成本至工业化规模生产可以接受的程度。

发明内容

本发明的目的在于提供一种光学活性的香茅醛的制备方法，采用该制备方法可以显著提高用于均相催化的不对称氢化的光学活性过渡金属催化剂的催化稳定性，从而实现更高的周转数。

本发明为达到其目的，提供如下技术方案：

一种光学活性的香茅醛的制备方法，其中底物在过渡金属催化剂存在下发生不对称氢化反应生成所述光学活性的香茅醛，所述过渡金属催化剂通过过渡金属化合物与包含两个磷原子的光学活性配体反应而获得，所述底物选自式(I)的橙花醛和式(II)的香叶醛中的一种或两种的组合，控制用于所述不对称氢化反应的所述底物中的羟值 ≤ 6 mgKOH/g 和/或铁含量 ≤ 50 ppm (基于质量的 ppm)，



本申请发明人惊讶地发现，通过控制底物原料（橙花醛和/或香叶醛）中羟值 ≤ 6 mgKOH/g（例如 6 mgKOH/g、4 mgKOH/g、1 mgKOH/g 等）（在这种情况下，无需考虑铁含量，铁含量例如可以 ≤ 50 ppm 或者 > 50 ppm），或控制底物原料（橙花醛和/或香叶醛）中

5 铁（即铁元素）含量 ≤ 50 ppm（例如 50 ppm、10 ppm、1 ppm 等）（在这种情况下，羟值无需考虑，羟值例如可以 ≤ 6 mgKOH/g 或 > 6 mgKOH/g），或者同时控制底物原料（橙花醛和/或香叶醛）中羟值 ≤ 6 mgKOH/g 且铁（即铁元素）含量 ≤ 50 ppm，采用这几种方式的任一种来控制底物原料（橙花醛和/或香叶醛）中羟值和/或铁含量，可以显著提高用于均相催化的不对称氢化的光学活性过渡金属催化剂（该催化剂具体指过渡金属化合物与包含两个磷原子的光学活性配体反应而获得的）的催化稳定性，从而实现更高的周转数。

10

本发明中，羟值 ≤ 6 mgKOH/g 和/或铁含量 ≤ 50 ppm 的底物原料（橙花醛和/或香叶醛）是由底物原料（橙花醛和/或香叶醛）精馏纯化而得到，所述精馏操作是已知的且已在文献中得到了充分的描述（例如 CN 101687751 B 等）或可由本领域熟练技术人员采用类似于已知工艺条件实现，通过在精馏中控制合适的回流比以及轻重组分与橙花醛、香叶醛的采出

15 比例，可以控制橙花醛、香叶醛中的羟值和铁含量（例如下文中的实施例 1-6 所示例的）。一些实施方式中，通过对用于所述不对称氢化反应的所述底物预先进行精馏处理来使底物原料中的羟值 ≤ 6 mgKOH/g 和/或铁含量 ≤ 50 ppm。

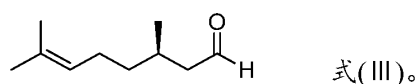
本发明中，所述底物可以是橙花醛或香叶醛也可以是橙花醛和香叶醛的混合物。优选

20 通过不对称氢化橙花醛/香叶醛摩尔比至少为 90:10 的橙花醛原料或香叶醛/橙花醛摩尔比至少为 90:10 的香叶醛原料来制备所述光学活性的香茅醛。

本发明中，所述光学活性的香茅醛的光学纯度至少为 70ee%，优选为 80ee%-99.9ee%，本领域技术人员所知晓的，能得到的光学纯度取决于原料中橙花醛与香叶醛的比例、手性配体的种类和纯度，例如橙花醛/香叶醛的摩尔比例高于 90:10 且手性配体的纯度高于 99%，

25 能使香茅醛的光学纯度达到 80ee%-99.9ee%。

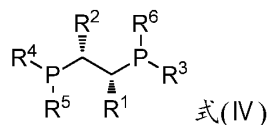
所述光学活性的香茅醛为如下式（III）的光学活性的 R-香茅醛：



本发明在至少一种可溶于所述不对称氢化反应的反应混合物的过渡金属化合物与包含两个磷原子的光学活性配体反应而获得的过渡金属催化剂存在下进行。这种催化剂具体可以为本技术领域已公开的。一些实施方式中，所述过渡金属化合物中的过渡金属原子与

30 所述光学活性配体的摩尔比为 (0.5-10): 1，优选为 (0.5-2): 1。

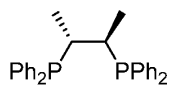
一些实施方式中，所述包含两个磷原子的光学活性配体为通式(IV)的配体：



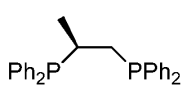
其中，

- 5 R^1 和 R^2 各自独立地为氢原子或具有 1-20 个碳原子的未支化烷基、支化烷基（具体指 3-20 个碳原子的支化烷基）或环状烷基（具体指 3-20 个碳原子的环状烷基），并且可任选地带有一个或多个例如 1 至 4 个烯属双键，和/或任选地带有一个或多个例如 1 至 4 个相同或不同的选自卤素、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_3 - C_9 杂芳基的取代基；或 R^1 和 R^2 可一起形成一个或多个 4-20 元环，优选该环中含有不饱和双键且该环上的成环原子为 C 原子；
- 10 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 彼此相同或不同的为 C_6 - C_{10} 芳基，并且各自任选地带有一个或多个通常 1-8 个优选 1-4 个选自 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和氨基的取代基。

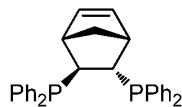
例举的，如下化合物或其对映异构体为优选使用的包含两个磷原子的光学活性配体：



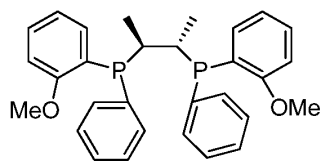
式(V)



式(VI)



式(VII)



式(VIII)

- 15 其中 Ph 指苯基， Ph_2 是指与 P 相连的两个苯基。

一些实施方式中，所述过渡金属化合物为元素周期表第 VIII 族的金属的那些化合物，尤其是 Ru、Rh、Pd、Ir 和 Pt 的化合物中的一种或多种，更优选 Rh 的化合物。

- 所述过渡金属的合适化合物尤其为那些可溶于所选反应介质（即底物和任选存在的溶剂）的化合物，例如盐或与合适配体如羧基、乙酰丙酮化物、羟基、环辛二烯、降冰片二烯、环辛烯、甲氧基、乙酰基或其它脂族或芳族羧酸盐的配合物。在本发明方法中优选的过渡金属化合物为 Rh(I)和 Rh(III)和 Rh(0)化合物。优选那些已具有至少一个 CO 配体的过渡金属化合物。根据本发明可使用的过渡金属化合物的实例为： $RhCl_3$ 、 $Rh(OAc)_3$ 、 $[Rh(cod)Cl]_2$ 、 $Rh(CO)_2acac$ 、 $[Rh(cod)OH]_2$ 、 $[Rh(cod)OMe]_2$ 、 $Rh_4(CO)_{12}$ 或 $Rh_6(CO)_{16}$ ，其中“acac”为乙酰丙酮化物配体，“cod”为环辛二烯配体。所述的过渡金属化合物和配合物以及
- 25 它们的其它实例是已知的且已充分在文献中描述或可由本领域熟练技术人员类似于已知化合物制备。

根据本发明，基于待氢化的底物的量（即橙花醛和香叶醛二者总量），所述过渡金属化合物的用量以过渡金属原子的摩尔量计通常为约 0.0001 mol% 至约 0.1mol%。可以通过本身为本领域技术人员已知的方法对催化剂进行循环套用，例如通过蒸馏从反应混合物中取出所得反应产物，而留下的催化剂可用于进一步反应过程，在本发明的方法中，所述过渡金属催化剂的周转数大于 50000，例如催化剂可以达到的总周转数为 100000-2000000。

本发明中，所述不对称氢化反应中，所用溶剂的选择并不重要，优选在无溶剂条件下进行所述不对称氢化反应。

本发明中，将过渡金属化合物和光学活性的配体加入到待氢化的底物中，通入氢气进行不对称氢化。用于不对称氢化的氢气纯度为 90-100% (v/v)，所述杂质包括氮气、一氧化碳、二氧化碳等气体，杂质的含量为 0-10% (v/v)。所述不对称氢化反应的绝对压力为 0.1-10MPa，优选 5-8MPa；反应温度为 0-120℃，例如 25-120℃，优选 50-90℃。通常而言，本发明不对称氢化的反应时间为约 1 h 至约 150 h，优选为约 2 h 至约 24 h，但并不局限于此。

一些实施方式中，所述不对称氢化反应在含有 100-10000ppm（基于体积）一氧化碳的氢气存在下进行。

本发明中，不对称氢化的产物化学选择性最高可达 99.8%，转化率最高可达到 99.9%。

适合进行本发明的不对称氢化反应的反应器原则上为所有允许在所述条件，尤其是压力和温度下反应且适合氢化反应的那些容器，例如高压釜、管式反应器、泡罩塔等。

一些实施方式中，所述制备方法具体包括如下步骤：

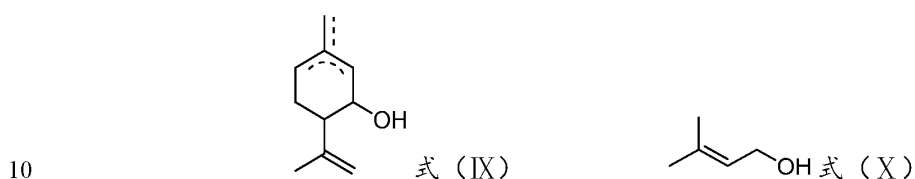
在惰性气体（例如氮气）氛围下，将所述过渡金属化合物和所述包含两个磷原子的光学活性配体溶解于所述底物中，从而获得含有所述催化剂的混合物料；在进行所述不对称氢化反应前，在 CO/H₂ 体积比为 1/2-3/1（例如 1:1）和压力为 0.5-5MPa（例如 0.8MPa）的条件下，于 40-80℃（例如 60℃）下搅拌所述混合物料 1-6h（例如 3h），之后冷却至室温，完成催化剂的预处理，得到含有经预处理的催化剂的混合物料；

然后将所述含有经预处理的催化剂的混合物料置于进行所述不对称氢化反应所需的反应条件下进行反应，获得所述具有光学活性的香茅醛。根据生产需要，可向反应体系中补充底物进料。反应结束后，可将产物蒸出，继续补充底物进行下一轮反应。

本发明提供的技术方案具有如下有益效果：

市售人工合成的橙花醛/香叶醛大都是以异戊烯醇和异戊烯醛为原料在酸性催化剂的作用下发生缩合反应生成相应缩醛，再在酸性催化剂的催化下发生裂解反应，得到的产物通过重排反应得到的。此过程橙花醛/香叶醛易发生分子内的 ene 反应（烯反应），生成类似式 (IX) 的含羟基化合物；裂解、重排过程中亦有异戊烯醇式 (X) 不断生成。由于酸性

催化剂对装置材质腐蚀问题，橙花醛/香叶醛中会有含铁杂质，这些杂质容易在反应条件下生成羰基铁化合物。本申请发明人发现，在以橙花醛和/或香叶醛作为底物原料制备香茅醛时，这种底物原料中包括但不限于式(IX)、式(X)的含羟基的杂质以及在反应条件下生成的羰基铁化合物，能够与制备香茅醛所用催化剂中的光学活性配体竞争从而与过渡金属络合，进而破坏催化剂的结构，造成催化剂的逐渐失活。本申请发明人发现，通过控制底物原料橙花醛和/或香叶醛中的羟值和/或铁含量，可以显著减少原料中微量含羟基、羰基铁化合物杂质在高周转数下对催化剂的累积毒化作用，提高用于均相催化的不对称氢化的光学活性过渡金属催化剂的催化稳定性，一方面显著提高该催化剂的催化活性，另一方面显著提高该催化剂的使用寿命，有利于该均相催化剂的可再使用性，从而实现更高的周转数。



本发明的制备方法可间歇、半连续或连续地操作，且尤其适合工业规模的生产。

具体实施方式

15 以下通过具体实施例对本发明方法做进一步说明，但本发明不限于所列出的实施例，还应包括在本发明的权利要求范围内其他任何公知的改变。

文中涉及的压力均指绝对压力。

分析仪器

20 气相色谱仪：Agilent7890，色谱柱 DB-5（用于转化率测定），色谱柱 Supelco β-DEX™ 225（用于光学纯度测定），进样口温度：300℃；分流比 50:1；载气流量：52.8 ml/min；升温程序：95℃下保持 40 min，以 10℃/min 的速率升至 180℃，保持 40 min，检测器温度：280℃。

羟值测定方法：GBT12008.3-2009 中的方法 A，邻苯二甲酸酐法。

铁含量测定方法说明如下：

25 硝酸：优级纯；

铁标准溶液：由中国国家标准物质研究中心研制，浓度为 1000 mg/L；

30 标准曲线建立：准确吸取 12.5 mL 铁标准溶液于 1000 mL 容量瓶中，用 2% HNO₃ 稀至 1000 mL，配制成 12.5 ppm 的铁标准使用液。准确移取 0、1.00、2.00、3.00、4.00 mL 上述 12.5 ppm 铁标准使用液，分别置于 5 只 25 mL 容量瓶中，分别加入 5 mL 1% HNO₃，用水稀释至刻度，摇匀备用；得到铁的浓度分别为 0、0.5、1、1.5、2.0 ppm 的标准溶液系列。使用原子吸收分光光度计 AA-6300（岛津）测定上述标准溶液的吸光度，以铁的浓度为纵坐标，吸光度

为横坐标，绘制标准曲线，标准曲线记为 $Y=aX+b$ （Y：铁的浓度，X：吸光度，a：标准曲线的斜率，b：标准曲线的截距）。

- 样品前处理：称取原料约 0.5 g（精确到 0.0001 g，记为 m_1 ）于聚四氟乙烯消解罐中，加入硝酸 10-12 mL（缓慢加入防止剧烈反应），待消解罐内体系稳定后，盖上密封盖，放入 Atonpaar Multiwave 3000 微波消解仪中在 1000W 的功率下消解 30 分钟，完成后取出聚四氟乙烯消解罐，冷却后，转移至 25 mL 容量瓶中，用超纯水冲洗消解罐 3 次转移至容量瓶中，称摇匀得到样品，此时样品总质量记为 m_2 。使用原子吸收分光光度计测定上述样品的吸光度 X_1 ，根据上述标准曲线计算得到样品的铁含量 $= (aX_1+b)*m_2/m_1$

转化率：

- 转化率 $= 1 - (\text{气相色谱中橙花醛峰面积} + \text{气相色谱中香叶醛峰面积}) / \text{气相色谱中总峰面积}$ （除溶剂）。

光学纯度：

光学纯度 ee% $= (\text{气相色谱中 R-香茅醛峰面积} - \text{气相色谱中 S-香茅醛峰面积}) / (\text{气相色谱中 R-香茅醛峰面积} + \text{气相色谱中 S-香茅醛峰面积})$

- 15 产率：

产率 $= \text{气相色谱中香茅醛峰面积} / \text{气相色谱中总峰面积}$ （除溶剂）

周转数：

周转数 $= \text{反应得到的香茅醛摩尔量} / \text{所用催化剂中铑的摩尔量}$

试剂：

- 20 原料（橙花醛）：99%，百灵威。

原料（香叶醛）：99%，百灵威。

$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 、 $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 、 $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ ，98wt%，Aldrich；式(V)-式(VIII)化合物及式(V)化合物的异构体（式(V)化合物具体为(R,R)-chiraphos，其对映异构体为(S,S)-chiraphos），99wt%，百灵威。

- 25 实施例 7-18 中所用的具体羟值和铁含量的底物，本领域技术人员可如前文所述的根据现有精馏工艺获得，也可参照实施例 1-6 中所示例的精馏工艺。

实施例 1（底物原料预处理）

- 用于精馏纯化原料橙花醛、香叶醛的精馏塔由长 1 米、内径 50 毫米的真空夹套精馏柱构成，内部设置有直径 1.5 毫米三角螺旋散堆填料，使用十氢萘顺反异构体混合物（顺反异构体的摩尔比是 1:1）在 1000Pa 的顶部压力下进行的分离效能测量中，测出整塔的分
- 30 离效能 41 块理论塔板。该塔装备有油加热的薄膜蒸发器（蒸发面积为 0.07m²）和用冷却水冷却的冷凝器。

在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的橙花醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发

器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 100:1 进行塔顶采出，塔顶采出 40 g 前馏分后切换至橙花醛产品收集罐，持续采出 400 g 后停止精馏，精馏得到的橙花醛测得羟值为 6 mgKOH/g，铁含量为 80 ppm。

5 实施例 2（底物原料预处理）

使用实施例 1 中所述的精馏塔，在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的香叶醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 100:1 进行塔顶采出，塔顶采出 80 g 前馏分后切换至香叶醛产品收集罐，持续采出 380 g 后停止精馏，精馏得到的香叶醛测得羟值为 1 mgKOH/g，
10 铁含量为 60 ppm。

实施例 3（底物原料预处理）

使用实施例 1 中所述的精馏塔，在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的橙花醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流
15 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 150:1 进行塔顶采出，塔顶采出 100 g 前馏分后切换至橙花醛产品收集罐，持续采出 350 g 后停止精馏，精馏得到的橙花醛测得羟值为 1 mgKOH/g，铁含量为 60 ppm。

实施例 4（底物原料预处理）

使用实施例 1 中所述的精馏塔，在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的橙花醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 120:1 进行塔顶采出，塔顶采出 10 g 前馏分后切换至橙花醛产品收集罐，持续采出 250 g 后停止精馏，精馏得到的橙花醛测得铁含量为 50 ppm，羟值为 10 mgKOH/g。
25

实施例 5（底物原料预处理）

使用实施例 1 中所述的精馏塔，在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的香叶醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 150:1 进行塔顶采出，塔顶采出 35 g 前馏分后切换至香叶醛产品收集罐，持续采出 200g 后停止精馏，精馏得到的香叶醛测得铁含量为 10 ppm，羟值为 8 mgKOH/g。
30

实施例 6（底物原料预处理）

使用实施例 1 中所述的精馏塔，在 1000Pa 的顶部压力下，对 500 g 纯度为 99% 的橙花

醛进行间歇精馏，塔底薄膜蒸发器的加热温度为 100℃，顶部冷凝器温度为 20℃。全回流 1 小时建立塔平衡后调节回流比为 150:1 进行塔顶采出，塔顶采出 100 g 前馏分后切换至橙花醛产品收集罐，持续采出 200 g 后停止精馏，精馏得到的橙花醛测得铁含量为 1 ppm，羟值为 8 mgKOH/g。

5

实施例 7 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 7.5 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 18.6 mg (R,R)-chiraphos (式(V)化合物) (二者摩尔比 0.66:1) 溶于 441.8 g 来自实施例 1 的羟值为 6 mgKOH/g、铁含量为 80 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1;底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=100000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积)混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h, 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8 MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8 MPa 三次。升温至 60℃反应 18h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 88ee% 的 R-香茅醛的产率为 99%。

10
15

基于 R-香茅醛与 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 整个反应的周转数为 99000。

实施例 8 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 7.5 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 18.6 mg (S,S)-chiraphos 二者摩尔比 0.66:1) 溶于 441.8 g 来自实施例 2 的羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 60 ppm 的香叶醛(香叶醛/橙花醛双键异构体的摩尔比例=99:1;底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=100000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积)混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h, 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 60℃反应 18h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 87ee% 的 R-香茅醛的产率为 99%。

20
25

蒸出产物后, 加入 441.8 g 羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 60 ppm 的香叶醛(香叶醛/橙花醛双键异构体的摩尔比例=99:1 并在 5MPa 合成气体($\text{H}_2/\text{CO}=1:1$, 体积/体积) 压力和 60℃下将其在高压釜中搅拌 6h。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.5MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 5MPa 三次。升温至 90℃反应 24h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 85ee% 的 R-香茅醛的产率为 99%。

30

再次蒸出产物后, 加入 441.8 g 羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 60 ppm 的香叶醛(香叶醛

/橙花醛双键异构体的比例=99:1 并在 5MPa 合成气体($H_2/CO=1:1$, 体积/体积) 压力和 60°C 下将其在高压釜中搅拌 6h。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。在 25°C 反应 48h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 95ee% 的 R-香茅醛的产率为 99%。

基于 R-香茅醛与 $Rh(CO)_2acac$ 整个反应的周转数为 29700。

实施例 9 (制备 R-香茅醛)

串联的高压釜 1 和高压釜 2 中, 在高压釜 1 中引入已在 60°C 和 5MPa 1:1 CO/H_2 (体积/体积) 压力下, 通过预先搅拌 3 小时溶于 500 g 来自实施例 3 的羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 60 ppm 橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1)的 213 mg $Rh(CO)_2acac$ 和 180 mg (R,R)-chiraphos (式(V)化合物) (二者摩尔比 1.95: 1) 的混合物 (底物/催化剂 (以催化剂中过渡金属计) 的摩尔比例=3984), 然后将釜中的气体混合物调节至氢气(8MPa) 中有 10000ppm 一氧化碳, 温度调为 60°C。在与高压釜 1 串联的高压釜 2 中, 设置氢气(8MPa) 中有 1000ppm 一氧化碳的气体混合物和 80°C 的温度。

将羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 60 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1)的进料调节为 70 g/h。依次经过串联的高压釜 1 和高压釜 2 后进入蒸馏釜, 在绝压 1KPa 的条件下以 70 g/h 的速率连续蒸出含有产物的馏分。在 145 天的生产过程中, 获得 243600 g 光学纯度为 80ee% 的 R-香茅醛。

基于 R-香茅醛与 $Rh(CO)_2acac$ 整个反应的周转数为 1941215。

实施例 10 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 7.5 mg $Rh(CO)_2acac$ 和 18.6 mg (R,R)-chiraphos (式(V)化合物) (二者摩尔比 0.66:1) 溶于 441.8 g 来自实施例 4 的羟值为 10 mgKOH/g、铁含量为 50 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1; 底物/催化剂 (以催化剂中过渡金属计) 的摩尔比例=100000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积) 混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60°C 下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 50°C 反应 15h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.2%, 光学纯度为 87ee%, R-香茅醛的产率为 98.2%。

基于 R-香茅醛与 $Rh(CO)_2acac$ 整个反应的周转数为 98186。

实施例 11 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 7.5 mg $Rh(CO)_2acac$ 和 18.6 mg (S,S)-chiraphos (二者摩尔比 0.66:1)

溶于 441.8 g 来自实施例 5 的羟值为 8 mgKOH/g、铁含量为 10 ppm 的香叶醛(香叶醛/橙花醛双键异构体的摩尔比例=99:1; 底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)比例=100000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积)混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 CO/H₂ 压力和 60°C 下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。通过
5 注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 50°C 反应 15h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 88ee% 的 R-香茅醛的产率为 99%。

蒸出产物后, 加入 441.8 g 羟值为 8 mgKOH/g、铁含量为 10 ppm 的香叶醛(香叶醛/橙花醛双键异构体的摩尔比例=99:1), 并在 5MPa 合成气体(H₂/CO=1:1, 体积/体积) 压力和 60°C 下将其在高压釜中搅拌 6h。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.5MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 5MPa 三次。升温至 80°C 反应 24h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为 86ee%, R-香茅醛的产率为 99%。
10

再次蒸出产物后, 加入 441.8 g 羟值为 8 mgKOH/g、铁含量为 10 ppm 的香叶醛(香叶醛/橙花醛双键异构体的比例=99:1)并在 5MPa 合成气体(H₂/CO=1:1, 体积/体积) 压力和 60°C 下将其在高压釜中搅拌 6h。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。在 45°C 反应 24h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 99.9%, 光学纯度为
15 91ee%, R-香茅醛的产率为 99%。
20

基于 R-香茅醛与 Rh(CO)₂acac 整个反应的周转数为 297000。

实施例 12 (制备 R-香茅醛)

在串联的高压釜 1 和高压釜 2 中, 在高压釜 1 中引入已在 60°C 和 5MPa 1:1 CO/H₂(体
25 积/体积) 压力下预先搅拌 3 小时溶于 500 g 来自实施例 6 的羟值为 8 mgKOH/g、铁含量为 1 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1)的 213 mg Rh(CO)₂acac 和 600 mg (R,R)-chiraphos (式(V)化合物)(二者摩尔比 0.59:1) 的混合物(底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=3984), 然后将釜中的气体混合物调节至氢气(8MPa) 中有 10000ppm 一氧化碳, 温度调为 60°C。在串联的高压釜 2 中, 设置氢气(8MPa) 中有
30 1000ppm 一氧化碳的气体混合物和 80°C 的温度。

将羟值为 8 mgKOH/g、铁含量为 1 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1)的进料调节为 70 g/h。依次经过串联的高压釜 1 和高压釜 2 后进入蒸馏釜, 在绝压 1KPa 的条件下以 70 g/h 的速率连续蒸出含有产物的馏分。在 145 天的生产过程中, 获得 236292 g 光学纯度为 91ee% 的 R-香茅醛。

基于 R-香茅醛与 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 整个反应的周转数为 1882979。

实施例 13 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 3.75 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 9.3 mg (R,R)- chiraphos (式(V)化合物) (二者摩尔比 0.66:1) 溶于 441.8 g 羟值为 6 mgKOH/g、铁含量为 50 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1; 底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=200000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积) 混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h, 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 50℃反应 15h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 91.8%, 光学纯度为 87ee%, R-香茅醛的产率为 90.6%。

基于 R-香茅醛与 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 整个反应的周转数为 181175。

实施例 14 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 3.75 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 9.3 mg (R,R)- chiraphos (式(V)化合物) (二者摩尔比 0.66:1) 溶于 441.8 g 羟值为 1 mgKOH/g、铁含量为 10 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1; 底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=200000)并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积) 混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 50℃反应 15h 后, 使用气相色谱法测得转化率为 91.9%, 光学纯度为 87ee%, R-香茅醛的产率为 90.7%。

基于 R-香茅醛与 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 整个反应的周转数为 181375。

实施例 15-18 (制备 R-香茅醛)

在氩气气氛下将 0.015mmol 过渡金属化合物(具体见下表 1) 和 0.03 mmol 两个磷原子的光学活性配体(具体见下表 1 的“配体”)溶于 456 g 羟值为 6 mgKOH/g、铁含量为 50 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1; 底物/催化剂(以催化剂中过渡金属计)的摩尔比例=200000), 并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积) 混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 (体积/体积) CO/H_2 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。通过注入包含一定浓度(具体见下表 1 的“CO 浓度”)的一氧化碳的氢气将反应压力调节至一定压力(具体见下表 1 的“压力”)。为降低 CO 分压, 将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含一定浓度(具体见下表 1 的“CO 浓度”)

的一氧化碳的氢气恢复至一定压力（具体见下表 1 的“压力”）三次。升温至一定温度（具体见下表 1 的“温度”），反应结束后，使用气相色谱法测得 R-香茅醛的产率，基于生成 R-香茅醛的摩尔量与所用过渡金属化合物的摩尔量计算整个反应的周转数，具体的工艺参数和实验结果列于下表 1 中：

5

表 1

实施例	过渡金属化合物	配体	CO 浓度 (ppm)	压力 (MPa)	温度 (°C)	产率 (%)	周转数
15	[Rh(cod)OH] ₂	式(V)	100	8	120	75	150000
16	[Rh(cod)OMe] ₂	式(VI)	1000	6	90	68	136000
17	Rh ₄ (CO) ₁₂	式(VII)	10000	5	55	92	184000
18	Rh ₆ (CO) ₁₆	式(VIII)	1000	5	25	91	182000

对比例 1

在氢气气氛下将 7.5 mg Rh(CO)₂acac 和 18.6 mg(R,R)-chiraphos（式(V)化合物）溶于 441.8 g 羟值为 10 mgKOH/g、铁含量为 70 ppm 的橙花醛(橙花醛/香叶醛双键异构体的摩尔比例=99:1；底物/催化剂的摩尔比例=100000)并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气(1:1 体积/体积) 混合物吹扫 3 次的 1000mL 高压釜中。在 0.8MPa 的 1:1 CO/H₂ 压力和 60℃下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。通过注入包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 8MPa。为降低 CO 分压,将压力降低至 0.8MPa 三次并通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气恢复至 8MPa 三次。升温至 60℃反应 18h 后，使用气相色谱法测得转化率为 12%，光学纯度为 80ee% 的 R-香茅醛的选择性为 92%。

15

基于 R-香茅醛与 Rh(CO)₂acac 整个反应的周转数为 11038。

本领域技术人员可以理解,在本说明书的教导之下,可对本发明做出一些修改或调整。这些修改或调整也应当在本发明权利要求所限定的范围之内。

25