



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104402746 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201410612303. 9

(22) 申请日 2014. 11. 03

(71) 申请人 陕西嘉禾植物化工有限责任公司

地址 710075 陕西省西安市高新区高新二路
25 号枫叶苑别墅区 C 座 157 号

(72) 发明人 郭文华 肖金霞 肖红 王晓莹
邓尚勇

(74) 专利代理机构 西安智邦专利商标代理有限
公司 61211

代理人 赵逸宸

(51) Int. Cl.

C07C 229/34(2006. 01)

C07C 227/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐酸盐的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐酸盐的合成方法,该合成方法包括步骤:制备苯甲酰乙酸乙酯、制备硝基苯乙烯及制备加成产物后经处理得产物。该合成方法创建了一条合成 4-氨基-3-苯基丁酸盐酸盐的完整工艺,工艺简单,收率高,成本较低,主要解决了现有工艺使用的起始原料价格高,操作步骤繁冗以及生产过程污染大的问题。

1. 一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

1] 制备苯甲酰乙酸乙酯

在低于 15℃的条件下,向水中加入乙酰乙酸乙酯搅拌,搅拌时加入氢氧化钠溶液和苯甲酰氯并使反应体系的PH维持在 9~11 之间;所述水与乙酰乙酸乙酯的质量比为 1:0.2~0.3,乙酰乙酸乙酯与苯甲酰氯质量相同;

反应完成后将反应体系升温至 50~60℃静置 4~5h;

静置完成后将反应体系降温至 25℃以下,加入饱和食盐水搅拌 10~30h,搅拌完成后进行分液处理,油状物水洗,无水硫酸钠干燥,即得苯甲酰乙酸乙酯;所述乙酰乙酸乙酯与饱和食盐水的质量比为 1:0.3~0.5;

2] 制备硝基苯乙烯

2.1] 取硝基甲烷、苯甲醛、氢氧化钠和甲醇在 0℃环境下反应 2~4h,反应完成后加入水、盐酸,离心处理得黄色硝基苯乙烯成品;所述硝基甲烷、苯甲醛、氢氧化钠和甲醇的质量比为 1:1.6~2.0:3.1~3.4:6.3~6.6,硝基甲烷与水的质量比为 1:1.5~1.7,水与盐酸质量相同;

2.2] 取步骤 2.1 制得的硝基苯乙烯与甲苯、苯甲酰乙酸乙酯、三乙胺回流反应 3~5h,浓缩回收甲苯,浓缩液加入甲醇冷却放置结晶,得迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯;所述硝基苯乙烯与甲苯、苯甲酰乙酸乙酯、三乙胺的质量比为 1:4~6:1.5~2:0.1~0.3;

3] 制备加成产物

将步骤 2 制备所得的 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯与甲醇以 1:4~6 的质量比于干燥高压环境下进行 10~30min 的保压处理,压力为 1.3~1.8Mpa;保压完成后向干燥高压环境内通入 4.0Mpa 氢气冲排 2~4 次,冲排完成后搅拌升温至 38~42℃并进行加氢反应 6~8h,完成后静置 1~2h,静置完成后浓缩甲醇至小体积结晶,离心得粗品;

4] 将经步骤 3 制备所得的粗品和纯化水搅拌升温至 90~100℃后滴加盐酸,滴加完成后继续搅拌 1~2h,搅拌完成后降温至 30℃以下离心出料,离心后所得母液集中收集,温度控制 80~90℃减压回收盐酸,待物料粘稠,降温至 30℃以下离心出料,对所得物料通过无水乙醇重结晶得精品。

2. 根据权利要求 1 所述的 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤 1 中,低于 15℃的条件下向水中加入乙酰乙酸乙酯搅拌具体是通过冰浴方式在反应釜中将水控制在低于 15℃,然后加入乙酰乙酸乙酯。

3. 根据权利要求 2 所述的 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤 1 中,搅拌时加入氢氧化钠溶液的浓度为 40%,PH 维持在 10。

一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法

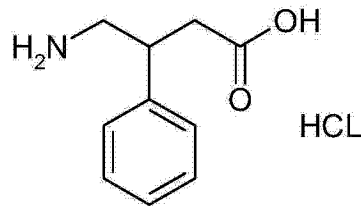
技术领域

[0001] 本发明涉及一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法。

背景技术

[0002] 4-氨基-3-苯基丁酸盐的结构式如下：

[0003]



[0004] 目前,已经公开的 3-苄氧基叫-丁基苯胺盐酸盐的合成方法如下:以间氨基苯酚为原料,经过丁酰化反应, Fries 重排,得到 2-丁酰基-5-丁酰胺基苯酚;在碱的作用下, 2-丁酰基-5-丁酰胺基苯酚和卤化苄作用生成 2-丁酰基-5-丁酰胺基苯基苄基醚,然后水解得到 3-苄氧基-4-丁酰基苯胺,最后经过黄鸣龙还原反应,成盐得到 3-苄氧基-4-丁基苯胺盐酸盐。以上工艺使用的起始原料价格高,操作步骤繁冗,生产过程污染大。

发明内容

[0005] 本发明提供一种 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法,主要解决了现有工艺使用的起始原料价格高,操作步骤繁冗以及生产过程污染大的问题。

[0006] 本发明的具体技术解决方案如下:

[0007] 该 4-氨基-3-苯基丁酸盐的合成方法包括以下步骤:

[0008] 1] 制备苯甲酰乙酸乙酯

[0009] 在低于 15℃ 的条件下,向水中加入质量浓度为 99% 乙酰乙酸乙酯搅拌,搅拌时加入质量浓度为 40% 氢氧化钠溶液和质量浓度为 99% 苯甲酰氯并使反应体系的 PH 维持在 9~11 之间;所述水与乙酰乙酸乙酯的质量比为 1:0.2~0.3,乙酰乙酸乙酯与苯甲酰氯质量相同;

[0010] 反应完成后将反应体系升温至 50~60℃ 静置 4~5h;

[0011] 静置完成后将反应体系降温至 25℃ 以下,加入饱和食盐水搅拌 10~30h,搅拌完成后进行分液处理,油状物水洗,无水硫酸钠干燥,即得苯甲酰乙酸乙酯;所述乙酰乙酸乙酯与饱和食盐水的质量比为 1:0.3~0.5;

[0012] 2] 制备硝基苯乙烯

[0013] 2.1] 取硝基甲烷、苯甲醛、氢氧化钠和甲醇在 0℃ 环境下反应 2~4h,反应完成后加入水、盐酸,离心处理得黄色硝基苯乙烯成品;所述硝基甲烷、苯甲醛、氢氧化钠和甲醇的质量比为 1:1.6~2.0:3.1~3.4:6.3~6.6,硝基甲烷与水的质量比为 1:1.5~1.7,水与盐酸质量相同;

[0014] 2.2] 取步骤 2.1 制得的硝基苯乙烯与甲苯、苯甲酰乙酸乙酯、三乙胺回流反应 3 ~ 5h, 浓缩回收甲苯, 浓缩液加入甲醇冷却放置结晶, 得迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯; 所述硝基苯乙烯与甲苯、苯甲酰乙酸乙酯、三乙胺的质量比为 1 : 4 ~ 6 : 1.5 ~ 2 : 0.1 ~ 0.3 ;

[0015] 3] 制备加成产物

[0016] 将步骤 2 制备所得的 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯与甲醇以 1:4 ~ 6 的质量比于干燥高压环境下进行 10 ~ 30min 的保压处理, 压力为 1.3 ~ 1.8Mpa ; 保压完成后向干燥高压环境内通入 4.0Mpa 氢气冲排 2 ~ 4 次, 冲排完成后搅拌升温至 38 ~ 42°C 并进行加氢反应 6 ~ 8h, 完成后静置 1 ~ 2h, 静置完成后浓缩甲醇至小体积结晶, 离心得粗品 ;

[0017] 4] 将经步骤 3 制备所得的粗品和纯化水搅拌升温至 90 ~ 100°C 后滴加浓盐酸, 控制 30-60 分钟滴加完毕, 控制反应体系 PH 值在 1-2 左右, 滴加完成后继续搅拌 1 ~ 2h, 搅拌完成后降温至 30°C 以下离心出料, 离心后所得母液集中收集, 温度控制 80 ~ 90°C 减压回收盐酸, 待物料粘稠, 降温至 30°C 以下离心出料, 对所得物料通过无水乙醇重结晶得精品。

[0018] 上述步骤 1 中, 低于 15°C 的条件下向水中加入乙酰乙酸乙酯搅拌具体是通过冰浴方式在反应釜中将水控制在低于 15°C, 然后加入乙酰乙酸乙酯。

[0019] 上述步骤 1 中, 搅拌时加入氢氧化钠溶液的浓度为 40%, PH 维持在 10。

[0020] 本发明的优点在于 :

[0021] 本发明创建了一条合成 4-氨基-3-苯基丁酸盐酸盐的完整工艺, 工艺简单, 收率高, 成本较低。

附图说明

[0022] 图 1 是本发明实例 1 中的液相检测图 ;

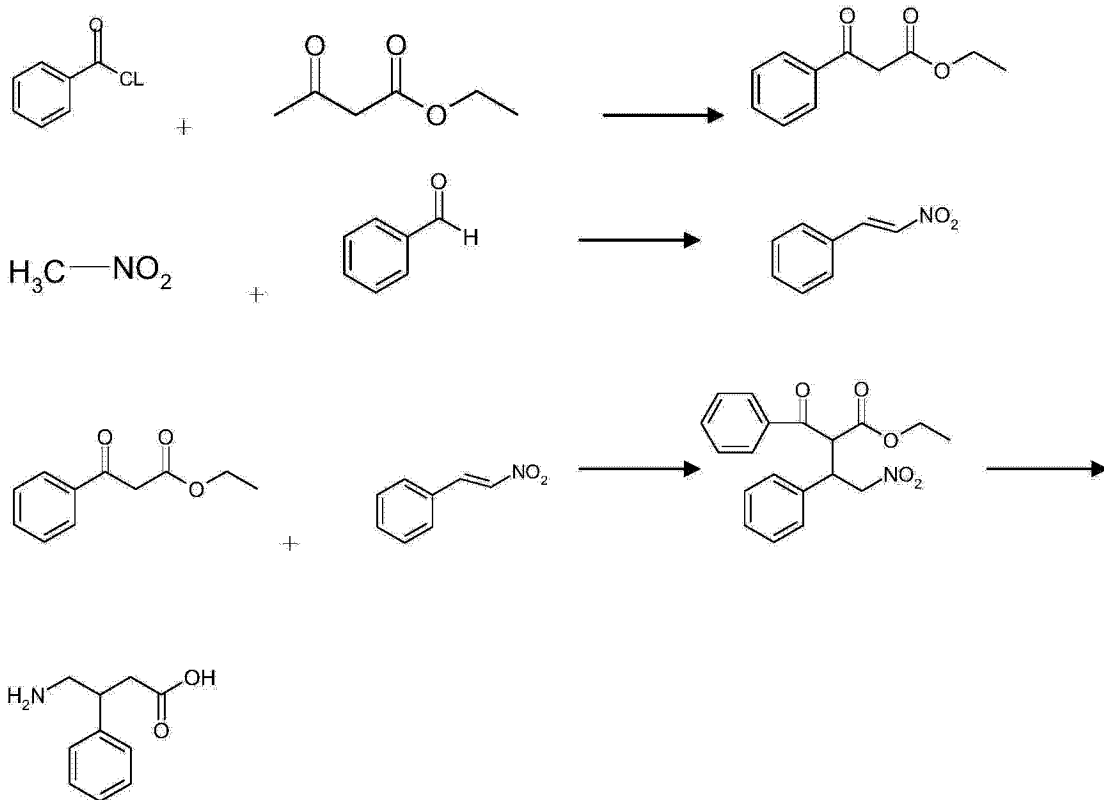
[0023] 图 2 是本发明实例 2 中的液相检测图 ;

[0024] 图 3 是本发明实例 3 中的液相检测图。

具体实施方式

[0025] 合成工艺如下 :

[0026]



[0027] 实例一

[0028] 1] 在 1000L 反应釜中加入 250kg 水,冰浴控温在低于 15℃,然后向反应釜中加入乙酰乙酸乙酯 70kg,剧烈搅拌并控制温度不超过 15℃;搅拌同时滴加质量浓度为 40% 氢氧化钠溶液和 70kg 质量浓度 99% 苯甲酰氯溶液,使反应体系 pH 维持在 10 左右。滴加完成后在 55℃ 条件下静置 4-5h;然后降温至 25℃ 下,加入饱和食盐水 100kg,慢慢搅拌 10 ~ 30 小时后进行分液处理,油状物水洗,无水硫酸钠干燥,即得苯甲酰乙酸乙酯。

[0029] 2.1] 取硝基甲烷 62kg 和苯甲醛 110kg 甲醇 400kg 加入到步骤 1 的 1000L 反应釜中并降温至 0℃,然后再加入浓度 40% 的氢氧化钠溶液 200kg,加完后反应三小时,加水和质量浓度为 37% 浓盐酸各 100kg,然后离心处理得黄色硝基苯乙烯成品;

[0030] 2.2] 取干燥的硝基苯乙烯 50kg,甲苯 250kg,苯甲酰乙酸乙酯 80kg,三乙胺 10kg,投入到 500L 反应釜中回流反应四小时,浓缩回收甲苯得到浓缩液,向浓缩液中加入 95% 甲醇 50kg,并冷却放置结晶,得迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯。

[0031] 3] 制备加成产物

[0032] 在干燥高压反应器中,依次按照原料和甲醇比例为 1:5 的比例加入迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯,同时加入原料重量 5% 的雷尼镍催化剂,然后用氮气 1.5Mpa 保压 15 分钟;保压完成后,采用氢气冲排 3 次,冲排完成后在 38 ~ 42℃ 条件下通 4.0Mpa 氢气反应 7 小时加氢完成后,静置 1 小时,350 目压滤出料得液体料约 700kg,集中收集催化剂,浓缩甲醇至小体积结晶,离心得粗品。

[0033] 4] 合成 4-氨基-3-苯基丁酸盐盐酸盐

[0034] 将经步骤 3 制备的粗品和纯化水加入干净反应器中。搅拌物料升温至 90 ~ 100℃,达到温度条件后开始滴加质量浓度为 37% 的盐酸,滴加完成后搅拌 1 小时,搅拌完成后降温至 30℃ 以下离心出料约 480 ~ 500kg。对离心所得的母液集中收集,具体是在 80 ~ 90℃

条件下减压回收盐酸,待物料粘稠后,降温至 30℃并离心出料;对离心出料所得产物采用无水乙醇重结晶得精品。

[0035] 实例二

[0036] 1] 在 2000L 反应釜中加入水 500kg 冰浴控温在低于 15℃,加入乙酰乙酸乙酯 140kg,剧烈搅拌,滴加质量浓度为 40%氢氧化钠,控制温度不超过 15℃,开始同时滴加质量浓度为 99%苯甲酰氯 140kg 控制二者的滴加速度,使反应体系 ph 维持在 10 左右乙酸乙酯,滴完在 55℃条件下静置 4-5h。然后在 25℃下,加入饱和食盐水 200kg,慢慢搅拌过夜,反应 20 小时,分液,油状物水洗,无水硫酸钠干燥。即得苯甲酰乙酸乙酯。

[0037] 2.1] 硝基甲烷 124kg 和苯甲醛 220kg 甲醇 800kg 加入到 2000L 反应釜中降温至 0 度,加入质量浓度为 40%氢氧化钠 200kg,加完后反应三小时,加水 200kg,加盐酸 200 公斤,离心得黄色硝基苯乙烯成品。

[0038] 2.2] 干燥的硝基苯乙烯 100kg,甲苯 500kg,苯甲酰乙酸乙酯 160kg,三乙胺 24kg,投入到 1000L 反应釜中回流反应四小时,浓缩回收甲苯,浓缩液加入甲醇冷却放置结晶,得迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯。

[0039] 3] 制备加成产物

[0040] 在干燥高压反应器中,依次按照原料和甲醇比例为 1:5 的比例加入原料,加入原料重量 1%的钨碳催化剂,用氮气 1.5Mpa 保压 15 分钟。保压毕,氢气冲排 3 次,通氢气 4.0Mpa,在 38~42℃加氢反应 7 小时。加氢毕,静置 1 小时,350 目压滤出料得液体料约 700kg。集中收集催化剂,浓缩甲醇至小体积结晶,离心得粗品。

[0041] 4] 合成 4-氨基-3-苯基丁酸盐盐酸盐

[0042] 将经步骤 3 制备的粗品和纯化水干净反应器中加。搅拌升温物料至 90~100℃,开始滴加质量浓度为 37%的浓盐酸盐酸,滴加毕搅拌 1 小时,降温至 30℃以下离心出料约 480~500kg。离心后的母液集中收集,温度控制 80~90℃减压回收盐酸,待物料粘稠,降温至 30℃离心出料。无水乙醇重结晶得精品。

[0043] 实例三

[0044] 1] 在 3000L 反应釜中加入水 750kg 冰浴控温在低于 15℃,加入乙酰乙酸乙酯 210kg,剧烈搅拌,滴加质量浓度为 40%氢氧化钠,控制温度不超过 15℃,开始同时滴加质量浓度为 99%的苯甲酰氯 210kg 控制二者的滴加速度,使反应体系 ph 维持在 10 左右乙酸乙酯,滴完在 55℃条件下静置 4-5h。然后在 25℃下,加入饱和食盐水 300kg,慢慢搅拌过夜,反应 20 小时,分液,油状物水洗,无水硫酸钠干燥。即得苯甲酰乙酸乙酯。

[0045] 2.1] 硝基甲烷 186kg 和苯甲醛 360kg 甲醇 1200kg 加入到 3000L 反应釜中降温至 0 度,加入质量浓度为 40%氢氧化钠 200kg,加完后反应三小时,加水 300kg,加浓盐酸 300 公斤,离心得黄色硝基苯乙烯成品。

[0046] 2.2] 干燥的硝基苯乙烯 150kg,甲苯 900kg,苯甲酰乙酸乙酯 255kg,三乙胺 45kg,投入到 200L 反应釜中回流反应四小时,浓缩回收甲苯,浓缩液加入甲醇冷却放置结晶,得迈克尔加成产物 α -苯基- β -苯基- γ -硝基丁酸甲酯。

[0047] 3] 制备加成产物在干燥高压反应器中,依次按照原料和甲醇比例为 1:5 的比例加入原料,加入原料重量 1%的钨碳催化剂,用氮气 1.5Mpa 保压 15 分钟。保压毕,氢气冲排 3 次,通氢气 4.0Mpa,在 38~42℃加氢反应 7 小时。加氢毕,静置 1 小时,350 目压滤出料得

液体料约 700kg。集中收集催化剂,浓缩甲醇至小体积结晶,离心得粗品。

[0048] 4] 合成 4-氨基-3-苯基丁酸盐盐酸盐

[0049] 将经步骤 3 制备的粗品和纯化水干净反应器中加。搅拌升温物料至 90 ~ 100℃,开始滴加盐酸,滴加毕搅拌 1 小时,降温至 30℃以下离心出料约 480 ~ 500kg。离心后的母液集中收集,温度控制 80 ~ 90℃减压回收盐酸,待物料粘稠,降温 30℃离心出料。无水乙醇重结晶得精品。

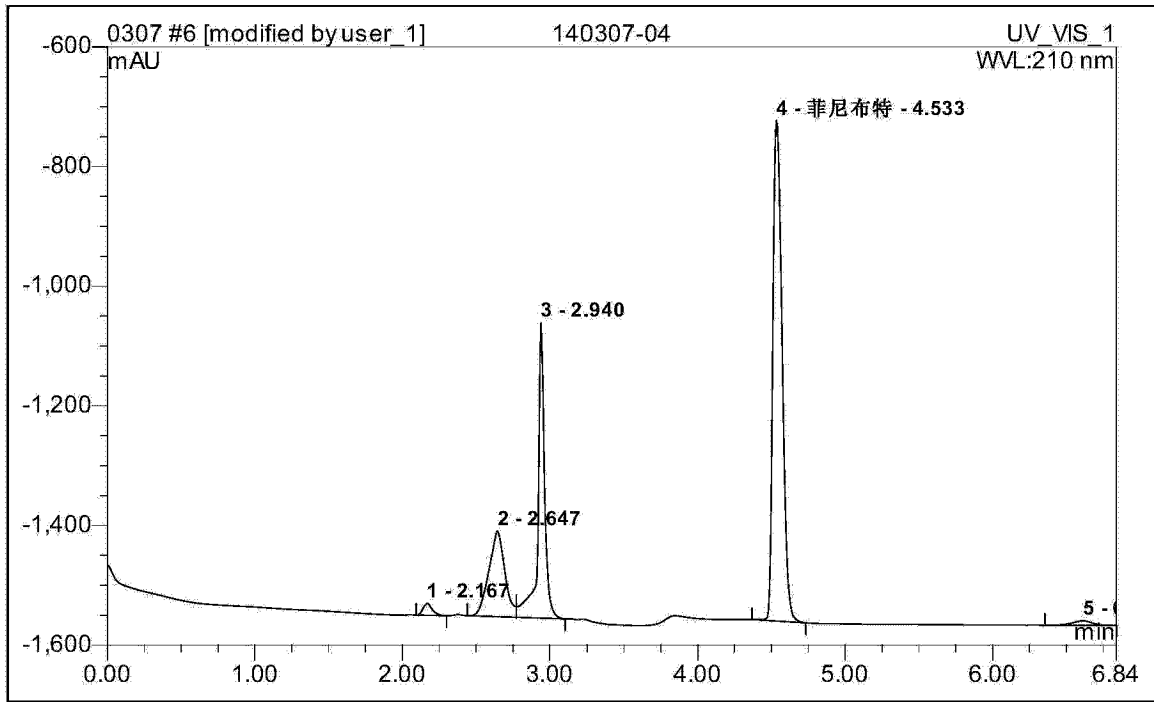


图 1

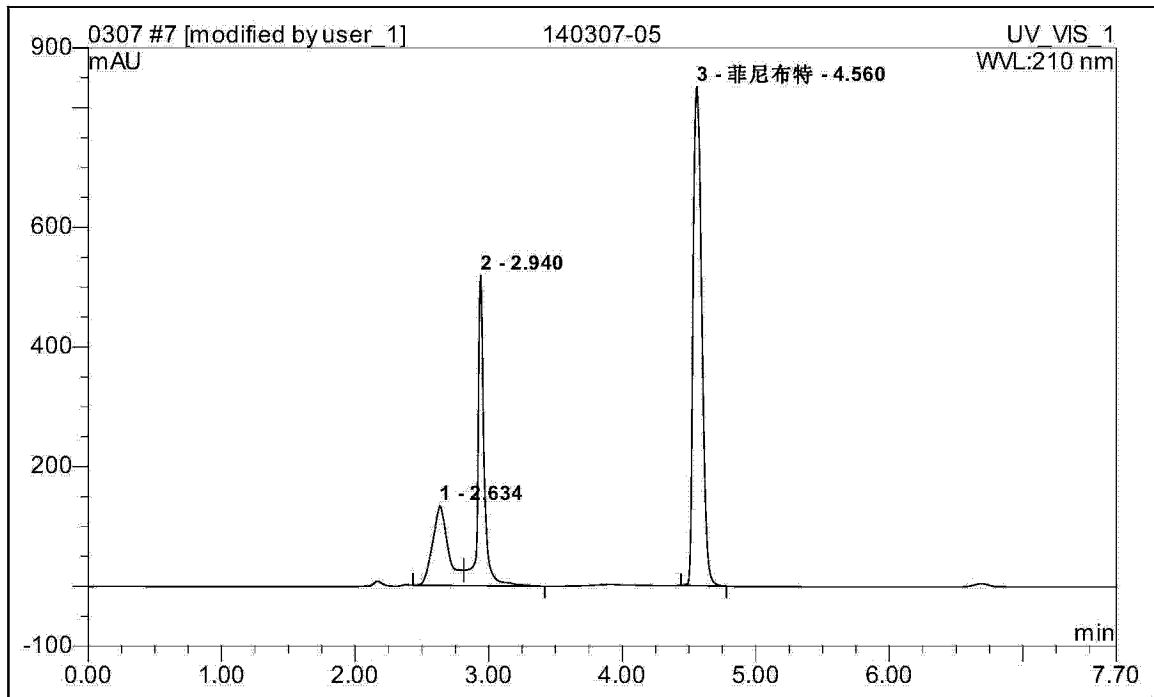


图 2

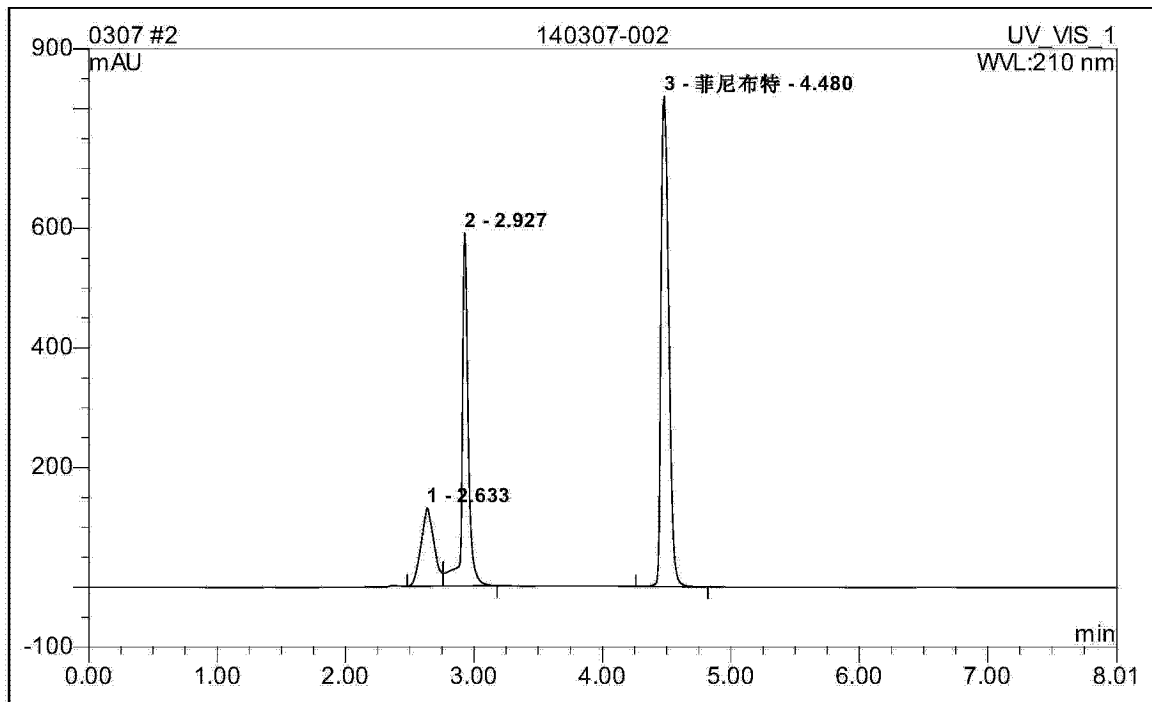


图 3