



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102992982 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 14

(21) 申请号 201210534372. 3

(22) 申请日 2012. 12. 12

(73) 专利权人 京博农化科技股份有限公司

地址 256500 山东省滨州市博兴县陈户镇京博工业园京博农化科技股份有限公司

(72) 发明人 刘鹏 郭龙龙 吴文雷 马韵升
史庆苓 门振 高洪奎

(74) 专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公司 37205

代理人 苗峻

(51) Int. Cl.

C07C 47/565 (2006. 01)

C07C 45/51 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102617313 A, 2012. 08. 01, 参见说明书第 [0025] 和 [0026] 段.

CN 101456853 A, 2009. 06. 17, 说明书第 2 页.

李东凤等. 醛、酮、醌. 《有机化学》. 2007, 第 326 页.

李东凤等. 醛、酮、醌. 《有机化学》. 2007, 第 326 页.

Gurnos Jones et al.. The vilsmeier reaction of fully conjugated carbocycles and heterocycles. 《Organic reactions》. 1997, 第 49 卷 1-44, 308-330.

库梦尧等. 对羟基苯甲醛的合成研究新进展. 《化学试剂》. 2011, 第 33 卷 (第 12 期), 1087-1094.

审查员 罗小亮

权利要求书1页 说明书4页

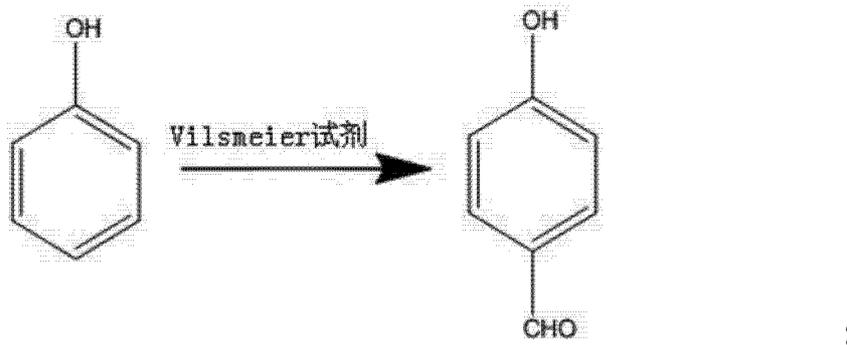
(54) 发明名称

对羟基苯甲醛的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,与 Vilsmeier 试剂反应合成对羟基苯甲醛。本发明原料易得,反应周期短,操作步骤简单,反应条件温和,反应过程安全,对设备要求低,相对其他对羟基苯甲醛的方法更适用于工业上生产对羟基苯甲醛;在合成过程中没有副产物产生,后期处理过程中分离提纯简单,降低了后期处理的成本,提高了目标产物对羟基苯甲醛的收率和纯度,收率在 90% 以上,纯度在 98% 以上,解决了现有的苯酚法合成对羟基苯甲醛方法中存在后期分离和提纯困难,造成对羟基苯甲醛的收率偏低,成本较高的问题。

1. 一种对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,其特征在于:采用 Vilsmeier 试剂和苯酚反应制备对羟基苯甲醛,反应方程式如下:



具体步骤包括:

(1) 以甲苯为溶剂,加入 DMF 和试剂 I 在温度为 10 ~ 30°C 下反应,得 Vilsmeier 试剂;
(2) 将苯酚缓慢加入步骤 (1) 中生成的 Vilsmeier 试剂中进行保温反应,降温至 25°C -50°C,再加水搅拌反应;

(3) 反应完成后加水水洗、分液、脱溶剂、干燥,得淡黄色固体,即为目标产物;

所述步骤 (1) 中试剂 I 为 POCl_3 或 SOCl_2 或 PCl_5 或 PCl_3 的一种;

所述步骤 (1) 和步骤 (2) 中苯酚:DMF:试剂 I 的摩尔比为 1:1 ~ 1.2:1 ~ 1.3;

所述步骤 (2) 中的反应温度为 60 ~ 110°C;

所述步骤 (2) 中的反应时间为 30min ~ 180min;

所述步骤 (2) 中加入的水的温度为 0-83°C;

所述步骤 (3) 中水洗温度为 40 ~ 80°C。

2. 根据权利要求 1 所述的对羟基苯甲醛的合成方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中甲苯的体积用量为 DMF 的 3 ~ 10 倍。

3. 根据权利要求 1 所述的对羟基苯甲醛的合成方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中的加料顺序为甲苯中加入试剂 I 再滴加 DMF,或试剂 I 滴加到甲苯和 DMF 的混合液中。

4. 根据权利要求 1 所述的对羟基苯甲醛的合成方法,其特征在于:所述的步骤 (2) 中苯酚的加入方法为加入苯酚固体,或加入苯酚的甲苯溶液。

对羟基苯甲醛的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于精细化工技术领域,涉及化学品合成方法,具体涉及对羟基苯甲醛的合成方法。

背景技术

[0002] 对羟基苯甲醛是医药工业和香料工业的重要中间体,在医药工业中可用于合成羟氨苄青霉素(阿莫西林)、抗菌增效剂甲氧苄胺嘧啶(TMP)、3,4,5-三甲氧基苯甲醛、对羟基甘氨酸、羟氨苄头霉素、人造天麻、杜鹃素、艾思洛儿等;在香料工业中用于合成香兰素、乙基香兰素、洋茉莉醛、丁香醛、茴香醛和复盆子酮等香料。在国外还用于农药除草剂溴苯腈和羟敌草腈的合成,以及生产杀菌剂、照相乳化剂、镀镍光泽剂、液晶等。

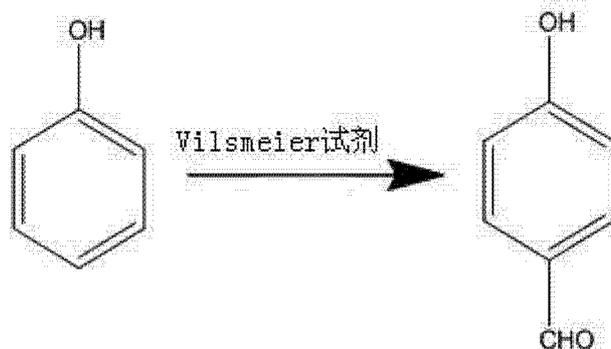
[0003] 目前工业上生产对羟基苯甲醛主要以苯酚、对甲酚、对硝基甲苯等为原料的工艺路线。现有的苯酚法原料易得,制造工艺较简单,但是后期的分离和提纯比较困难,造成对羟基苯甲醛的收率偏低,成本较高。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种以苯酚为原料,通过简单的工艺合成对羟基苯甲醛,该合成方法原料转化率高,产品收率高,是以苯酚为原料制备对羟基苯甲醛的一种全新的方法,即采用 Vilsmeier 试剂和苯酚反应制备对羟基苯甲醛,解决了现有的苯酚法合成对羟基苯甲醛工艺中存在后期分离和提纯困难,造成对羟基苯甲醛的收率偏低,成本较高的问题。

[0005] 本发明提供了一种对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,采用 Vilsmeier 试剂和苯酚反应制备对羟基苯甲醛,反应方程式如下:

[0006]



[0007] 具体步骤包括:

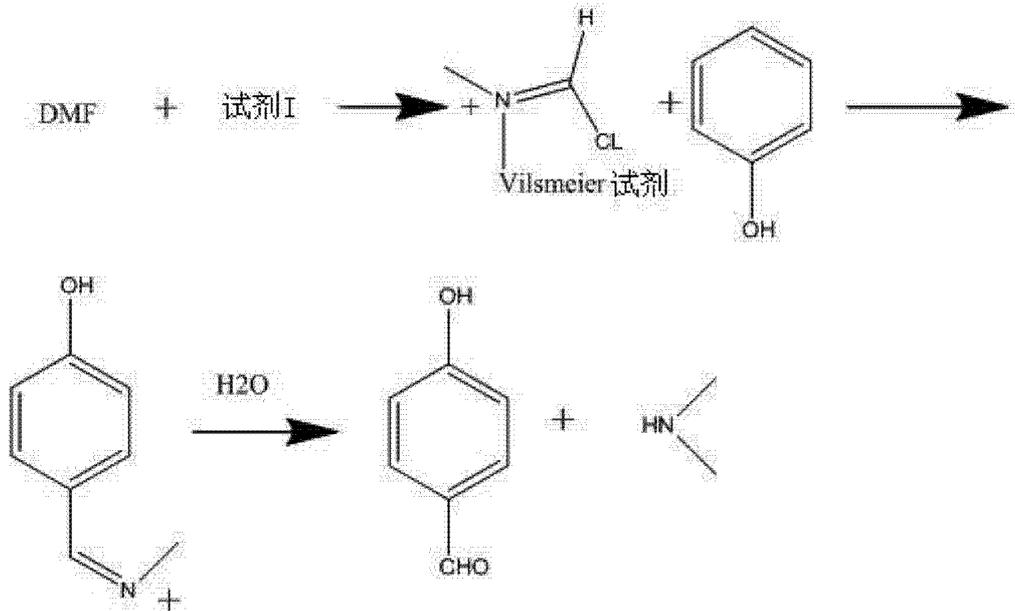
[0008] (1) 以甲苯为溶剂,加入 DMF 和试剂 I 在温度为 10 ~ 30℃ 下反应,得 Vilsmeier 试剂;

[0009] (2) 将苯酚缓慢加入步骤(1)中生成的 Vilsmeier 试剂中进行保温反应,降温至 25℃ -50℃,再加水搅拌反应;

[0010] (3) 反应完成后加水水洗、分液、脱溶剂、干燥,得淡黄色固体,即为目标产物。

[0011] 所述对羟基苯甲醛的合成原理为:

[0012]



[0013] 本发明涉及的对羟基苯甲醛的合成方法,是以苯酚为原料制备对羟基苯甲醛的一种全新的方法,即采用 Vilsmeier 试剂和苯酚反应制备对羟基苯甲醛。从热力学角度来说, Vilsmeier 试剂和苯酚反应最先生成苯酚的对位产物对羟基苯甲醛,这时醛基占据苯环的对位位置,对位上的醛基使得苯环钝化,所以不会有其他副产物产生。

[0014] 所述步骤(1)中试剂 I 为 POCl_3 或 SOCl_2 或 PCl_5 或 PCl_3 的一种。

[0015] 所述步骤(1)中甲苯的体积用量为 DMF 的 3 ~ 10 倍。

[0016] 所述步骤(1)和步骤(2)中苯酚:DMF:试剂 I 的摩尔比为 1:1 ~ 1.2:1 ~ 1.3,原料过少反应不完全,过多成本增高,也会使副产物增多。

[0017] 所述步骤(1)中的加料顺序为甲苯中加入试剂 I 再滴加 DMF,或试剂 I 滴加到甲苯和 DMF 的混合液中。这是因为步骤(1)中的反应是强放热反应,只能是一种原料滴加到另一种原料中,这样有利于控制体系的反应温度。

[0018] 所述步骤(1)中体系的反应温度为 10 ~ 30℃。由于步骤(1)中体系的反应较剧烈,放热比较多,温度过高时不易控制反应,会使温度瞬间升高发生冲料,所以把温度控制在此范围内。

[0019] 所述的步骤(2)中苯酚的加入方法为加入苯酚固体,或加入苯酚的甲苯溶液。

[0020] 所述步骤(2)中的反应温度为 60 ~ 110℃,优选为 110℃。当温度低于 60℃时,会增大反应时间,能耗增加;由于甲苯的沸点是 110℃,选择甲苯为溶剂,当进行回流反应时,最佳的反应温度为 110℃。

[0021] 所述步骤(2)中的反应时间为 30min ~ 180min,这是反应的最佳时间范围,时间过短,致使反应不完全,产品收率过低,成本增加;时间过长,会增加能耗,相应的成本也会增加。

[0022] 所述步骤(2)中加入的水的温度为 0~83℃,经过发明人长期大量的试验发现,当加入的水的温度大于 83℃时,会出现暴沸甚至冲料现象。

[0023] 所述步骤(3)中水洗温度为 40 ~ 80℃,当水洗温度过低时,甲苯中的产品会析出,当水洗温度过高时,达到甲苯和水的共沸点,不安全。一般水洗两到三次,由于产品溶于甲苯中,取上层甲苯相,在负压下脱除溶剂甲苯,回收甲苯并套用,最后得淡黄色固体,通过液质和核磁氢谱检测所得淡黄色固体为对羟基苯甲醛。后期处理过程中的分离和提纯操作简单,回收后的溶剂甲苯可套用,降低了后期处理的成本,从而降低了生产成本。

[0024] 本发明是以苯酚为原料,和 Vilsmeier 试剂制备对羟基苯甲醛,原料易得,反应周期短,操作步骤简单,反应条件温和,反应过程安全,对设备要求低,相对其他对羟基苯甲醛的方法更适用于工业上生产对羟基苯甲醛;在合成过程中没有副产物产生,后期处理过程中分离提纯简单,降低了后期处理的成本,提高了目标产物对羟基苯甲醛的收率和纯度,收率在 90% 以上,纯度在 98% 以上,解决了现有的苯酚法合成对羟基苯甲醛方法中存在后期分离和提纯困难,造成对羟基苯甲醛的收率偏低,成本较高的问题。

具体实施方式

[0025] 下面结合具体实施例对发明作进一步说明,但不作为对发明内容的限制,凡基于本发明所述提纯原理的技术均属于本发明的组成部分。

[0026] 实施例一

[0027] 对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,具体步骤包括:

[0028] (1) 向干燥的四口烧瓶中加入 300mL 甲苯,然后加入 100mL DMF,量取 93.79mL SOCl_2 于恒压滴液漏斗中,向四口烧瓶中滴加 SOCl_2 ,反应温度为 30℃,搅拌 30min,得 Vilsmeier 试剂;

[0029] (2) 称取 121.68g 苯酚加入四口烧瓶中,在温度为 60℃ 下保温反应 80min,再降温到 50℃,加入体积为 250mL、温度为 83℃ 的水搅拌 100min;

[0030] (3) 将步骤(2) 四口烧瓶内的溶液移入分液漏斗中静置,切去下层水相,加体积为 300mL、温度为 80℃ 的水进行水洗;然后切去下层水相,取甲苯相于负压下脱除甲苯,干燥,得淡黄色固体,即得到对羟基苯甲醛 143.85g,纯度 98.9%,收率 91.1%。

[0031] 实施例二

[0032] 对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,具体步骤包括:

[0033] (1) 向干燥的四口烧瓶中加入 100mL 甲苯,然后加入 12.05mL POCl_3 ,量取 10mL DMF 于恒压滴液漏斗中,向四口烧瓶中滴加 DMF,反应温度为 10℃,搅拌 45min,得 Vilsmeier 试剂;

[0034] (2) 称取 10.15g 苯酚加入四口烧瓶中,在温度为 110℃ 下保温反应 30min,再降温到 25℃,加入体积为 200mL、温度为 0℃ 的水搅拌 100min;

[0035] (3) 将步骤(2) 四口烧瓶内的溶液移入分液漏斗中静置,切去下层水相,加体积为 280mL、温度为 60℃ 的水进行水洗;然后切去下层水相,取甲苯相于负压下脱除甲苯,干燥,得淡黄色固体,即得到对羟基苯甲醛 12.21g,纯度 98.7%,收率 92.7%。

[0036] 实施例三

[0037] 对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,具体步骤包括:

[0038] (1) 向干燥的四口烧瓶中加入 200mL 甲苯,然后加入 48.61mL PCl_5 ,量取 50mL DMF 于恒压滴液漏斗中,向四口烧瓶中滴加 DMF,反应温度为 20℃,搅拌 70min,得 Vilsmeier 试

剂；

[0039] (2)称取 60.84g 苯酚溶于 100mL 甲苯溶液中加入四口烧瓶中,在温度为 85℃下保温反应 180min,再降温到 40℃,加入体积为 150mL、温度为 40℃的水搅拌 65min；

[0040] (3)将步骤(2)四口烧瓶内的溶液移入分液漏斗中静置,切去下层水相,加体积为 180mL、温度为 40℃的水进行水洗；然后切去下层水相,取甲苯相于负压下脱除甲苯,干燥,得淡黄色固体,即得到对羟基苯甲醛 73.18g,纯度 98.4%,收率 92.7%。

[0041] 实施例四

[0042] 对羟基苯甲醛的合成方法,以苯酚为原料,具体步骤包括：

[0043] (1)向干燥的四口烧瓶中加入 300mL 甲苯,然后加入 60mL DMF,量取 73.33mL PCl_3 于恒压滴液漏斗中,向四口烧瓶中滴加 PCl_3 ,反应温度为 15℃,搅拌 70min,得 Vilsmeier 试剂；

[0044] (2)称取 60.84g 苯酚加入四口烧瓶中,在温度为 100℃下保温反应 60min,再降温到 30℃,加入体积为 150mL、温度为 60℃的水搅拌 65min；

[0045] (3)将步骤(2)四口烧瓶内的溶液移入分液漏斗中静置,切去下层水相,加体积为 200mL、温度为 50℃的水进行水洗；然后切去下层水相,取甲苯相于负压下脱除甲苯,干燥,得淡黄色固体,即得到对羟基苯甲醛 72.55g,纯度 98.1%,收率 91.9%。

[0046] 从实施例 1-4 可以看出,以苯酚为原料,采用本发明合成对羟基苯甲醛,所得对羟基苯甲醛的纯度在 98% 以上,收率在 90% 以上。