

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 307/88 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98811259.0

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1280282C

[22] 申请日 1998.9.18 [21] 申请号 98811259.0

[30] 优先权

[32] 1997. 9. 19 [33] DE [31] 19741423.0

[32] 1997. 10. 15 [33] DE [31] 19745579.4

[86] 国际申请 PCT/EP1998/005983 1998.9.18

[87] 国际公布 WO1999/015515 德 1999.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.17

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 D·鲍曼 H·皮特 H·汉尼鲍姆

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵红 周慧敏

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

苯并呋喃酮类的纯化方法

[57] 摘要

本发明涉及从合成苯并呋喃酮得到的反应混合物中回收纯苯并呋喃酮的方法, 该方法包括: (a). 从反应混合物中蒸馏沸点低于苯并呋喃酮沸点的化合物, 只要这类化合物存在于反应混合物中, 以得到作为底部产物的粗苯并呋喃酮; (b). 从粗苯并呋喃酮熔化物中结晶苯并呋喃酮。

1. 从合成苯并呋喃酮得到的反应混合物中回收苯并呋喃酮的方法，该方法包括：

5 (a). 从所述反应混合物中蒸馏沸点低于所述苯并呋喃酮沸点的化合物以得到作为底部产物的粗苯并呋喃酮；

(b). 从所述的粗苯并呋喃酮熔化物中结晶所述的苯并呋喃酮，其中所述方法不需要使用溶剂或其它助剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述的结晶过程在晶体生长的冷却表面上进行。

10 3. 权利要求 1 的方法，其中所述的结晶过程以悬浮结晶方式进行。

4. 权利要求 1-3 之一的方法，其中所述的结晶过程以分步结晶法多步进行。

5. 权利要求 1-3 之一的方法，其中步骤(b)得到的晶体通过洗涤和/或热析进一步纯化。

15 6. 权利要求 1-3 之一的方法，其中所述的反应混合物来自电解还原。

7. 权利要求 6 的方法，其中所述的反应混合物含有溶剂、导电盐、阳极去极化剂、介质或其混合物。

20 8. 权利要求 1-3 之一的方法，其中所述的反应混合物来自邻苯二甲酸衍生物的均相催化氧化反应。

9. 权利要求 1-3 之一的方法，其中所述的反应混合物来自邻苯二甲酸衍生物的多相催化氧化反应。

## 苯并呋喃酮类的纯化方法

本发明涉及了一种从合成苯并呋喃酮 得到的反应混合物中回收苯并呋喃酮类的方法。

苯并呋喃酮类，即取代的 2-(羟甲基)苯甲酸内酯，和苯并呋喃酮类本身（异苯并呋喃-1(3H)-酮）主要是作为合成农作物保护剂或药物的中间体。

已知有多种制备苯并呋喃酮类的方法。苯并呋喃酮类主要通过电化学法，通过均相或多相催化氢化而制备的。

DE-A 2144419 描述了一种电化学制备苯并呋喃酮类的方法。该方法在高达 65℃ 的电解温度下，在氢超电势大于铜的氢超电势的金属上阴极还原苯并呋喃酮铵的水溶液。高纯铅特别用作阴极材料。为了进行处理，蒸馏除去过量的铵和溶剂以及部分水。剩余的初级反应产物的溶液，即邻-氨基甲基苯甲酸的铵盐，用强酸处理以沉淀出苯并呋喃酮。过滤分离苯并呋喃酮，仍在溶液中的产物可用苯萃取，得到的产物可用热水通过重结晶进一步纯化。

DE-A 2510920 描述了一种电化学制备苯并呋喃酮的方法。该方法在高达 100℃ 下，在氢超电势大于铜的氢超电势的金属上，阴极还原邻苯二甲酸酐或酸的氨水溶液。反应混合物的处理方法为：从电解混合物中蒸馏出过量的铵和/或水以分离苯并呋喃酮，并在 35~100℃ 酸化剩余物。

在本发明优先权日之前未公开的在先申请 DE-A 19618854 描述了一种通过阴极还原邻苯二甲酸衍生物制备苯并呋喃酮类的方法。还原在未分隔的电解池内，含小于 50%（重量）水的有机溶剂中进行。可通过蒸馏、沉淀或重结晶进行处理。此外，可将苯并呋喃酮类溶解在氨水溶液中，然后分离水相，酸化水相后再沉淀出苯并呋喃酮。举例的处理方法涉及蒸馏除去溶剂混合物，以及真空蒸馏苯并呋喃酮。

蒸馏必须在苯并呋喃酮类沸点区的高温下进行，从而使得产物长时间经受相当大的热应力。此外，蒸馏并不是在所有情况下都适于得到纯苯并呋喃酮。具体地说，在以邻苯二甲酸甲酯为原料，电化学制备苯并呋喃酮类时，未转化的邻苯二甲酸二甲酯和苯并呋喃酮形成了

无法通过蒸馏分离的共沸物。如果通过进行反应而使产物中剩余的邻苯二甲酸二甲酯的比例最小化,则苯并呋喃酮类的产率将降低并会出现其它副产物。

5 苯并呋喃酮类重结晶涉及将它们溶于溶剂中,并冷却溶液使其再结晶。因此这样必需提供一种溶剂,并在任何不便的情况下将其从纯的苯并呋喃酮中再次分离。在封闭式循环系统中处理溶剂需要复杂的工艺技术。当晶体从母液中分离后,浓缩母液使其得到进一步处理。得到的产物包括剩余溶剂,该溶剂可通过干燥除去。

10 本发明的目的是提供一种从合成苯并呋喃酮得到的反应混合物中回收苯并呋喃酮类的方法,且没有任何现有工艺的缺点。更具体地说,该方法不需要使用溶剂或其它助剂,可将苯并呋喃酮类的热应力保持在最小,从能量上可以经济地进行操作。

我们已经发现本发明的目的可以通过从合成苯并呋喃酮得到的反应混合物中回收苯并呋喃酮的方法实现,该方法为:

15 (a). 从反应混合物中蒸馏沸点低于苯并呋喃酮沸点的化合物,只要这类化合物存在于反应混合物中,从而得到作为底部产物的粗苯并呋喃酮;

(b). 从粗苯并呋喃酮熔融物中结晶苯并呋喃酮。

20 从粗苯并呋喃酮熔融物中结晶苯并呋喃酮,即不需要使用其它溶剂或助剂,例如重结晶所需的溶剂或助剂。

通过蒸馏除去沸点低于所需苯并呋喃酮类沸点的化合物,可从反应混合物中依次得到无溶剂的粗苯并呋喃酮。如果这些化合物存在于反应混合物中,则它们可在结晶前通过蒸馏除去。蒸馏的底部产物是粗苯并呋喃酮,除去低沸点化合物时涉及的热应力远小于在随后另外的苯并呋喃酮蒸馏中所涉及的热应力。因此,结晶所用的粗苯并呋喃酮基本上或优选完全除去溶剂或低沸点化合物。

在本发明一个实施方案中,结晶过程在晶体生长的冷却表面上进行。

30 因此,当液态粗苯并呋喃酮与冷却表面接触时,在其上面生成了苯并呋喃酮晶体。结晶过程完成后,除去剩余的液体(母液)。残留在冷却表面上的苯并呋喃酮晶体的纯度可通过部分熔融除去(熔化)相对不纯的晶体部分而获得提高。此外,冷却表面上的晶体纯度可通

过洗涤，例如用粗苯并呋喃酮物料，或用更高纯度的液态苯并呋喃酮洗涤而获得提高。最终，纯化后的晶体加热液化，得到的纯苯并呋喃酮熔融物从冷却表面除去。

5 进行结晶过程的冷却表面不受任何限制，其可为任何所需的合适形状。在结晶过程中熔化的温度优选在 $-10\sim 75^{\circ}\text{C}$ ，特别优选在 $20\sim 70^{\circ}\text{C}$ 。结晶器中每100克粗苯并呋喃酮物料的固体的含量通常为 $10\sim 90$ 克，优选为 $30\sim 80$ 克。

结晶可连续或间歇，一步或多步进行。

10 冷却表面上的结晶过程可按静态结晶法或动态层结晶法进行。在第一种方法中，所用的粗苯并呋喃酮熔化物为静态的。这种静态的结晶方法可由例如 BEFS/Prokem（法国）或 Sulzer Chemtech（瑞士）提供。在动态层结晶中，粗苯并呋喃酮熔化物受到强制对流。这种方法可由 Sulzer Chemtech（瑞士）提供。在两种方法的变体中，冷却表面设置在结晶装置的内部，从而使生成的晶体固定在装置内部。15 优选使用静态结晶法，其中粗苯并呋喃酮类的熔化物为静态的，且仅有自然对流发生。

本发明的优点在于产物仅承受极低的热应力且所需的温度较低，从而使能量需求很低。而且无需额外的设备即可进行母液中的晶体分离。

20 冷却表面上的结晶过程优选以分步结晶法多步进行。分步结晶也可用于其它合适的结晶过程中，例如悬浮结晶。

如果一步纯化过程不足以得到所需的最终纯度，分步结晶则可以提高苯并呋喃酮类的纯度。重复结晶分批制得的纯组分，然后液化，可用于达到所需的最终纯度。

25 在分步结晶中，所有制备纯度高于粗苯并呋喃酮物料的晶体的步骤通常被称为纯化步骤，而所有其它步骤可认为是汽提步骤。多步过程根据逆流原理操作是有利的，其中，在每一步中，晶体在结晶过程后从母液中分离，然后晶体送入具有更高纯度级的步骤中，同时结晶剩余物送入具有较低纯度级的特定步骤中。

30 分步结晶优选以 $2\sim 10$ 步进行，特别优选以 $2\sim 4$ 步进行，尤其是3步。

在悬浮结晶过程中，熔融的粗苯并呋喃酮通过散热而结晶。生成

的晶体位于残余液相(母液)的悬浮液中。为了达到所需的晶体含量,通常为 10~40%(重量),晶体从母液中分离。分离后,晶体可液化并在下一步中结晶。

5 散热可通过热交换器中的冷却进行,优选在管束热交换器中,其中通以悬浮液,优选在管壁上通过。如果可能在冷却表面发生结壳,可平行连接多个热交换器,优选 3 个热交换器。其中一个热交换器总在装置之外,附着的苯并呋喃酮晶体可通过加热熔融除去。这使得连续操作成为可能。例如热交换器的热导率可在操作中测得。当因为生成结晶层而使得热导率非常低时,转向第二个热交换器进行操作,并  
10 以此类推。与熔融除去附着的晶体一样,也可以通过用苯并呋喃酮的物料溶液冲洗热交换器而除去附着的晶体,这也使得物料同时被预冷。

晶体生长所需的停留时间由结晶器决定,优选强制循环结晶器,其悬浮液回路包括热交换器。

15 此外,悬浮液的散热可通过具有刮板式冷却表面的热交换器实现。通过与搅拌罐或与没有搅拌器的容器相连的刮板冷却器散发热量。在这种情况下,通过泵来保证晶体悬浮液的循环。也可通过具有闭式间隙搅拌器的搅拌罐的壁来散发热量。另一种可能是将散热和停留时间控制组合在一个设备中。这种情况例如冷却盘结晶器,由例如  
20 Goudsche Machinefabrik B.V.(荷兰)提供。通过冷却盘散热,该冷却盘通过两边刮擦来避免结壳。冷却盘设置在立方形容器中,将容器分为等体积部分,每一部分的两边为冷却表面。悬浮液在各部分间流动,并有着很窄的停留时间段。冷却盘间流动的冷却介质按与悬浮液流动方向相反的方向流动。结果,流经设备的悬浮液经历着事实上  
25 连续地温降,并相应地增加了晶体含量。

用任何已知的固-液分离法可将母液和结晶的苯并呋喃酮适当地分离。例如,晶体从悬浮液中的分离可通过离心机,特别是推进式离心机,或过滤器,特别优选带式过滤器或转式过滤器进行。过滤或离心之前可将悬浮液预增稠,例如通过水力旋流分离器。与一步或多步  
30 推进式离心机一样,还可使用螺旋式离心机或螺旋排放式离心机(萼析器)。过滤可在超大气压或减压下,间歇或连续地进行。如果使用吸滤器,它们可配有搅拌器。

固-液分离后可伴随着和/或紧接着进一步处理以增加晶体或晶体滤饼的纯度。步骤(b)得到的晶体可进一步纯化,例如通过洗涤和/或热析。在洗涤中,洗涤液的量优选为 10~500 克洗涤液/100 克晶体,特别优选为 30~200 克洗涤液/100 克晶体。合适的洗涤液为例如通过熔化得到的晶体而得到的液态纯产物,或液态粗苯并呋喃酮,洗涤介质的纯度应比除去晶体的母液的纯度要高。洗涤或热析(sweat)在某些情况下可以省掉进一步的纯化或结晶步骤。

洗涤可在常规洗涤装置中进行,使用洗涤塔是有利的,其中除去母液和洗涤在一个及相同的装置、离心机或吸滤器或带式过滤器中进行,离心机能一步或多步操作。洗涤可在离心机或带式过滤器中一步或多步进行。洗涤液以逆流方式流过晶体滤饼。

热析是指晶体杂质区的局部熔化并除去。有利的热析量为 5~35 克熔化除去晶体/100 克热析前的晶体。特别优选在带式过滤器中进行热析。将洗涤和热析结合在一个装置中也是合适的。

另一种增加纯度的方法是浆化除去的晶体并将浆液再次分离。浆液可以纯产物形式或以粗苯并呋喃酮熔化物形式生成。

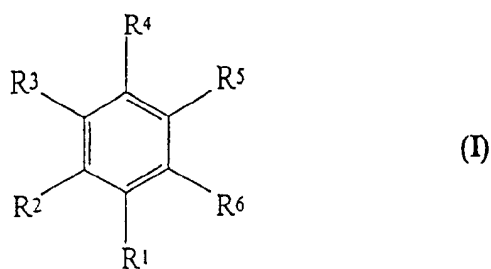
得到的苯并呋喃酮的纯度优选为 97~99.9% (重量),特别是为 98.5~99.5% (重量)。

从粗苯并呋喃酮的熔化物中结晶苯并呋喃酮的步骤(b)特别优选通过三步静态熔化结晶过程进行。

分离出苯并呋喃酮的反应混合物可来自任何所需的苯并呋喃酮类的制备方法。例如,按 DE-A 21 44 419 和 DE-A 25 10 920 或 DE-A 196 18 854 中所述的电解还原法制备。在这种情况下,反应混合物可以含有溶剂、导电盐、阳极去极剂、介质或其混合物。

在电解还原方法中,特别是邻苯二甲酸或邻苯二甲酸衍生物被溶解在电解液中并在未分隔的电解池中的阴极上还原,其中邻苯二甲酸或邻苯二甲酸衍生物的羧基在缩合反应中可被衍生自羧基的单元取代,一个或多个邻苯二甲酸的邻亚苯基的氢原子可被惰性基团取代。

制备苯并呋喃酮类所用的原料为那些通式(I)所示的化合物:



其中取代基具有下述含义：

$R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基或卤素，

$R^5, R^6$ ：(a) 各自独立为  $-COOH$  或  $COOX$ ，其中  $X$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基，

(b) 取代基  $R^5$  或  $R^6$  之一为  $-COONY_2$ ，另一为  $CONH_2$ ，其中  $Y$  为  
5  $C_1$ - $C_4$  烷基或氢，

(c)  $R^5$  和  $R^6$  一起形成  $-CO-O-CO-$ 。

特别优选  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自为氢的邻苯二甲酸衍生物，特别是邻苯二甲酸二- $(C_1$ - $C_3$ -烷基)酯，尤其是邻苯二甲酸二甲酯。

这些原料的电化学转化可通过例如 DE-A 196 18 854 中描述的方法进行。  
10

在该方法中，所用的电极材料（阴极和阳极）尤其是由石墨和碳组成的可商购电极。

电解液通常为有机溶剂中或有机溶剂与水的混合物中，2-40%（重量）的邻苯二甲酸，或邻苯二甲酸衍生物溶液，该混合物通常含有低于 50%（重量），优选低于 25%（重量），特别优选低于 5%（重量）的水。  
15

有用的有机溶剂特别为脂族  $C_1$ - $C_4$  醇，特别是甲醇或乙醇，或这些醇与羧酰胺如二甲基甲酰胺或叔丁基甲酰胺的混合物。

电解液中导电盐的例子为季铵盐，如四- $(C_1$ - $C_4$  烷基) 卤化铵或四  
20 氟硼酸盐，优选甲基三丁基铵或甲基三乙基铵甲硫酸盐（methosulfate），以电解液为计，通常用量为 0.4~10%（重量）。\*

对于阳极共产物过程，建议使用作为阳极去极化剂的常用有机化合物，其适用于电化学氧化过程的性质是本领域熟练技术人员已知的。一些阳极共产物过程优选在介质存在下进行。合适的阳极共产物  
25 过程如 D. Kyriakou, 《现代电有机化学》，Springer, 柏林 1994, 4.2 章中所述。



合适的阳极共产物过程尤其是指为 C-O 或 C-N 单键或双键的氧化, 例如羧酸的氧化, 或可氧化 C-C 偶合键的氧化, 尤其是萘或活性 CH 基团的氧化, 以及连接在芳核上甲基的氧化生成醛。

使用甲苯或甲苯的环取代衍生物是特别有利的, 其中苯基的 1-3 个氢原子可被 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基取代。这种阳极去极化剂的例子为对二甲苯及对叔丁基甲苯。

当制备作为共产物的醛时, 推荐使用提及的醇作为溶剂, 因为醛可被缩醛化, 并被保护以避免进一步氧化。

合适的介质特别为卤代化合物, 特别是溴化物或碘化物。

其它工艺参数, 如温度和电流密度并不关键, 只要它们保持在常用的有机化合物电化学转化的范围内, 它们更具体地在例如 DE-A 25 10 920 中描述。

当反应进行到这一阶段, 即在电解液中, 苯并呋喃酮部分与苯并呋喃酮和邻苯二甲酸或邻苯二甲酸衍生物的总和的摩尔比(M)为 0.8:1~0.99:1, 优选为 0.88:1~0.95:1 时, 从电解池中排出电解液。

反应可间歇或连续进行。

如果反应连续进行, 调节电解液的连续排放和电解液的内部组分如溶剂、导电盐和原料的连续加入, 并调节反应速率使得电解液的所有组分的浓度保持基本上不变是有利的。这特别适用于在上述定义范围内变化的摩尔比(M)。

通常, 排出的电解液, 即反应混合物, 在结晶前如上所述进行蒸馏处理。

在本发明的纯化步骤中生成的母液以及得到的洗涤液可循环至电解池且无需进一步处理, 因为它们基本上由苯并呋喃酮和相应原料的混合物组成。

纯化所用的反应混合物可通过邻苯二甲酸衍生物的均相或多相催化氢化反应得到。

反应混合物的组成, 基本的反应方式和所用的催化剂如 EP-A-0 542 037、EP-A-0 089 417、EP-A-0 420 062 和 DE-A-32 45 544 中所述。