〔19〕中华人民共和国专利局

〔51〕Int.Cl.⁴
C07C 121/52

CN 85 1 01310 A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 85 1 01310 A

〔43〕公开日 1987 年 1 月 24 日

〔21〕申请号 85 1 01310
〔22〕申请日 85.4.1
〔71〕申请人 埃格伊特吉奥格伊斯泽威格伊斯泽特
地址 匈牙利布达佩斯克雷兹塞图 30—38
〔72〕发明人 意斯特文俄布
〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部
代理人 唐 越 穆德俊

〔54〕发明名称 3,4,5—三甲氧基苯甲腈的制法

〔57〕摘要

本发明涉及由 3,4,5— 三甲氧基苯甲酸制备 3,4,5— 三甲氧基苯甲腈的方法，它包括用 3,4,5— 三甲氧基苯甲酸和尿素及氨基磺酸进行反应，然后分离出生成的 3,4,5— 三甲氧基苯甲腈。

3,4,5— 三甲氧基苯甲腈是化学工业，特别是制药工业中已知的重要中间产品。本发明方法的优点是易于工业化实施，投资少，产率高。

242/8701172/20

北京市期刊登记证第1405号

权　利　要　求　书

1、由3，4，5——三甲氧基苯甲酸制备3，4，5——三甲氧基苯甲腈的方法，其特征包括；用3，4，5——三甲氧基苯甲酸与尿素及氨基磺酸反应，然后分离出生成的3，4，5——三甲氧基苯甲腈。

2、如权项1所述的方法，其特征包括，用氯磺酸与尿素就地反应制得氨基磺酸。

3、如权项1所述的方法，其特征包括，在190°C到210°C之间进行该反应需3至5小时。

4、如权项2所述的方法，其特征包括，在190°C到210°C之间进行该反应需3至5小时。

5、如权项1所述的方法，其特征包括，对于1克分子的3，4，5——三甲氧基苯甲酸，使用1．5至2．5克分子，最好为2克分子，的尿素及1．5至3．0克分子，最好为2．0至2．50克分子，的氨基磺酸。

6、如权项2所述的方法，其特征包括，对于1克分子的3，4，5——三甲氧基苯甲酸，使用2．5至3．5克分子，最好为3克分子，的尿素及1．5至3．0克分子，最好为1。5至2．5克分子，的氯磺酸。

7、如权项1所述的方法，其特征包括，在所说的反应混合物中加入沸点高于200°C的溶剂，最好加入二乙二醇的一烷基或二烷基醚。二元醇、二元醇的醚或芳香烃化合物。

8、如权项7所述的方法，其特征包括，所用的沸点高于200°C的溶剂为二乙二醇一甲醚。

9、如权项1所述的方法，其特征包括，采用下述步骤分离3，4，5——三甲氧基苯甲腈：将反应混合物中的无机盐类和未反应的

3，4，5——三甲氧基苯甲酸溶解在碱金属氢氧化物的水溶液中，然后以过滤或者离心分离法分出3，4，5——三甲氧基苯甲肼。

10、如权项1所述的方法，其特征包括，3，4，5——三甲氧基苯甲肼的分离是使用一种合适的溶剂（最好是甲苯）进行萃取，然后蒸发此萃取液。

11、如权项1至10项中任一项所述的方法，其特征包括，将3，4，5——三甲氧基苯甲肼过滤分离后，酸化所得到的含水滤液，将沉淀出的3，4，5——三甲氧基苯甲酸分离出来，重新使用。

说　　明　　书

3，4，5——三甲氧基苯甲腈的制法

本发明是制备3，4，5——三甲氧基苯甲腈的一种新的改进方法。

3，4，5——三甲氧基苯甲腈是化学工业，特别是制药工业中一种已知的中间产品。例如，它可用于合成2，4——二氨基—5—（3，4，5——三甲氧苄基）—嘧啶（即三甲氧苄二氨嘧啶），该产品是一种众所周知的抗菌剂和磺胺增效剂。3，4，5——三甲氧基苯甲腈还可以用于制造化学工业上普遍使用的3，4，5——三甲氧基苯甲醛。3，4，5——三甲氧基苯甲醛是一种不易获得的化合物，通常是由3，4，5——三甲氧基苯甲腈制备的。

3，4，5——三甲氧基苯甲腈的制法已知有数种。其中之一是以3，4，5——三甲氧基苯甲酸为原料，按照已知的方法，使3，4，5——三甲氧基苯甲酸与氯化亚砜作用，获得3，4，5——三甲氧基苯甲酰氯。再使3，4，5——三甲氧基苯甲酰氯与氢氧化铵反应转化为3，4，5——三甲氧基苯甲酰胺。此酰胺用三氯氧磷脱水即生成3，4，5——三甲氧基苯甲腈（《有机化学》杂誌第24卷，1959年第387页）（J. Org. Chem 24，387（1959））。上述方法的缺点是反应须经过三个步骤，并且需要分离出中间产物。三步中生成酰氯的一步要使用强腐蚀的氯化亚砜，因此，在工业化生产中将产生设备材料选择上的种种问题。此三反应的总产率只是中等水平。根据另一个已知方法，3，4，5——三甲氧基苯甲酸与等量的硫氰酸铅一同加热后转变为3，4，5——三甲氧基苯甲腈。此法的缺点是，所用的铅化合物有很强的毒性，并且在反应中产生硫化氢。此法亦不宜用于工业规模的生产，由于它会造成环境污染并对健康有害（《德国化

学会誌》第３８卷，第３６３５页）（Berichte 38，3635）。另一个生产方法（德国制药学会会誌，１９３４年，２７７期，２２１～２２３页）（Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft ２７７，２２１～２２３（１９３４））是将3，4，5——三甲氧基苯甲酸与硫氢酸铅在２００°C一同加热。此法有与上法相同的缺点，由于使用了强毒性的铅化合物，也不宜用于工业规模的生产。在上述参考文献中，皆未谈到产率。

另外还有不少3，4，5——三甲氧基苯甲腈的制法采用3，4，5——三甲氧基苯甲醛为起始原料。其中之一是将3，4，5——三甲氧基苯甲醛转变为相应的肟，再将所得之3，4，5——三甲氧基苯甲醛肟与１０倍量的乙酐一同加热至沸。此法缺点在于，把3，4，5——三甲氧基苯甲醛肟在乙酐中加热是对水极为敏感的强腐蚀性操作法。因此用于工业规模的生产时，将面临设备材料的选择问题，并且成本高。文献中也未谈到各步的产率（德国化学会誌，４１卷，1921页）（Berichte 41，１９２１）。根据另一些文献的报导（《美国化学会誌》１９６１年８３卷，２２０３页；奥地利《化学家报》，１９６２年６３卷（６），１７７～１８２页）（J. Am. Chem Soc 83，２２０３／１９６１／；sterr. Chemiker. Zeitung 63，（６），１７７～１８２（１９６２））3，4，5——三甲氧基苯甲醛在冰醋酸介质中与硝基丙烷和磷酸氢二铵反应，生成3，4，5——三甲氧基苯甲腈，产率为７４%。此反应需在加热回流条件下进行较长时间（１６小时）。此方法的缺点是，反应介质冰醋酸的侵蚀性和腐蚀性很大，另外，硝基丙烷是易爆炸的危险物质，难以处理。

综上所述，可以说，用3，4，5——三甲氧基苯甲醛作原料的3，4，5——三甲氧基苯甲腈的工业规模生产，除了有上述种种缺点外，其不经济性还在于3，4，5——三甲基苯甲醛是一种难得的物质。

以3，4，5——三甲氧基苯甲酸为原料可以经济地、以工业规模生产3，4，5——三甲氧基苯甲腈。然而已知的以其为原料的制法是不适合用于工业规模生产的，其理由已在前面详细讨论过。

本发明的目的是，克服已有制备方法的各种缺陷，研究出一种以3，4，5——三甲氧基苯甲酸为原料能经济地以工业规模生产3，4，5——三甲氧基苯甲腈的方法。

本发明提供一种由3，4，5——三甲氧基苯甲酸制备3，4，5——三甲氧基苯甲腈的方法。该法包括用3，4，5——三甲氧基苯甲酸与尿素及氨基磺酸进行反应，然后分离出生成的3，4，5——三甲氧基苯甲腈。

本发明是基于如下的认识，以3，4，5——三甲氧基苯甲酸与尿素及氨基磺酸反应可一步生成所需的3，4，5——三甲氧基苯甲腈，产率也好。

氨基磺酸既可直接用于反应，也可在反应混合物中制得，于原反应器中继续反应。

本发明的具体做法是将1克分子3，4，5——三甲氧基苯甲酸与1．5～2．5克分子尿素及1．5～3．0克分子氨基磺酸反应。用2克分子尿素和2．0～2．5克分子氨基磺酸反应结果更好。反应可在温度为190～210℃时进行，特别是在约200℃时进行更好。反应需进行几个小时，一般反应时间为3～5小时。

最好在反应混合物中加入一种沸点高于200℃的溶剂。为此，宜选用二（脂肪二醇）的一烷基或二烷基醚（例如，二乙二醇二甲醚或二乙二醇二乙醚）、二元醇（例如，丙二醇）或十氢化萘。已证明选用二乙二醇一甲醚特别有利。

实施本发明的另一方式，是用尿素与氯磺酸反应制备氨基磺酸。反应可在加热到约100℃的条件下进行，待不再有气体放出后，于该

反应物中加入3，4，5——三甲氧基苯甲酸。再于190～210°C下进行反应，较佳反应温度约为200°C。在该反应中，1克分子3，4，5——三甲氧基苯甲酸可用2．5～3．5克分子的尿素和1．5～3．0克分子的氯磺酸。较好的配比是1克分子3，4，5——三甲氧基苯甲酸用3克分子尿素和1．5～2．5克分子氯磺酸。

反应混合物可采用几种方法处理。一种是将反应混合物倾入水中然后碱化（例如加入碱金属氢氧化物水溶液）。无机盐类及未反应的3，4，5——三甲氧基苯甲酸溶入水溶液中，沉淀出的3，4，5——三甲氧基苯甲腈可用过滤或离心分离法分离。另一种方法是用合适的溶剂（例如甲苯）把3，4，5——三甲氧基苯甲腈萃取出来，然后蒸发所得的萃取液。

以本发明方法制得的3，4，5——三甲氧基苯甲腈一般可用于多种反应而不需经过任何纯化过程。但需要时也可采用重结晶的方法将其纯化（如可用甲醇重结晶）。

实施本发明的较好方式，是在分离出3，4，5——三甲氧基苯甲腈后，酸化剩下的水溶液以回收3，4，5——三甲氧基苯甲酸。酸化最好使用无机酸（如盐酸）。回收的3，4，5——三甲氧基苯甲酸可重新用于制备3，4，5——三甲氧基苯甲腈。

本发明方法的优点是，它可以工业规模实施，费用少，产率高。

从下面几个实例可以进一步了解本发明，但这并不意味着要求保护的范围仅限于所列的这些实例。

例1

在140°C 熔融125公斤（0．59公斤分子）3，4，5——三甲氧基苯甲酸、71公斤（1．18公斤分子）尿素和144公斤（1．48公斤分子）氨基磺酸的混合物，然后升温到190°C。在此温度下搅拌反应混合物2小时。加入90升二乙二醇一甲醚，再将

反应混合物的温度升至１９０°C，并保持此温度继续搅拌2小时。

把反应混合物倾入１０００升水中，将所得悬浮液冷却至２０°C，再加入６７０公斤２５％的氢氧化钠水溶液。无机盐类和未反应的3，4，5——三甲氧基苯甲酸进入水相。离心分离形成的悬浮液，可得到９５公斤3，4，5——三甲氧基苯甲腈，产率为８３．５％。熔点：９０°C。用甲醇重结晶后，得3，4，5——三甲氧基苯甲腈７６．５公斤，产率为６７．２２％。熔点：９４°C。

将离心分离后的碱性母液加热至沸腾，再冷却到４０～５０°C，用浓盐酸调 P^H 至1。所得悬浮液冷却至0～5°C，沉淀出的3，4，5——三甲氧基苯甲酸以离心法分离，并水洗去酸。这样可得５０公斤湿的3，4，5——三甲氧基苯甲酸。加水２００升于此产品，形成悬浮液，在该悬浮液中加入２５升氢氧化铵水溶液直至产品完全溶解。过滤或者离心分离所得溶液并用浓盐酸调节滤液的 P^H 值。沉淀出来的3，4，5——三甲氧基苯甲酸以离心法分离并水洗去酸然后干燥，这样可获得２５公斤3，4，5——三甲氧基苯甲酸；此酸可重新用于3，4，5——三甲氧基苯甲腈的生产。反应了的3，4，5——三甲氧基苯甲酸中转化为3，4，5——三甲氧基苯甲腈的转化率为84．0％（此处3，4，5——三甲氧基苯甲腈为经过重结晶的产品）。

例2

将３９６克（6．6克分子）尿素、６３９克（6．59克分子）氨基磺酸和７００克（3．30克分子）3，4，5——三甲氧基苯甲酸的混合物在１９０°C加热4小时。再将此反应混合物冷却至室温并向其中加入1．5升水、5升甲苯和１００克碳酸钙。生成的3，4，5——三甲氧基苯甲腈进入甲苯相。在１００°C加热反应混合物２０分钟，再冷却至室温，向其中加入２００毫升浓氢氧化铵水溶液和２５克活性炭。过滤，滤液分成有机层和水层。在真空条件下蒸发甲苯相，将

剩余物悬浮于1。5升丙酮中，并加入25克活性炭，温热并过滤此混合物。滤液在搅拌下注入水中，滤出并干燥沉淀的产品。这样可得3，4，5——三甲氧基苯甲腈510克，产率为80%。熔点：93°C。

在搅拌下于滤液中加入浓盐酸调节 P^H 值至2。静置此混合物，然后滤出沉淀的产品，并水洗至中性再干燥。这样可得3，4，5——三甲氧基苯甲酸35克，此酸可重新用于制备3，4，5——三甲氧基苯甲腈。反应了的3，4，5——三甲氧基苯甲酸中转化为3，4，5——三甲氧基苯甲腈的转化率为84．3%。

例3

在搅拌、水冷却及低于50°C的条件下向18．0克（0．3克分子）尿素中滴入20．4克（0．18克分子）氨磺酸。将此混合物加热到100°C并在此温度下搅拌到不再有气体放出为止。加入21．2克（0．10克分子）3，4，5——三甲氧基苯甲酸并在190～200°C下搅拌反应混合物4小时。然后将其冷却至室温并加入100毫升10%的氢氧化钠溶液。过滤形成的悬浮液，产品在过滤器上水洗然后干燥。如此可得15克3，4，5——三甲氧基苯甲腈，产率为77.7%。熔点：92°C。粗产品用甲醇重结晶后，可得12．5克3，4，5——三甲氧基苯甲腈，产率为64．7%。熔点：94°C。

3，4，5——三甲氧基苯甲酸可按例1的方法从滤液中回收（4．5克）。反应了的3，4，5——三甲氧基苯甲酸中转化为3，4，5——三甲氧基苯甲腈的转化率为82．2%（重结晶过的3，4，5——三甲氧基苯甲腈）。