

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 51/15 (2006.01)

C07C 65/03 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480011830.9

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100363322C

[22] 申请日 2004.3.2

[21] 申请号 200480011830.9

[30] 优先权

[32] 2003.3.4 [33] JP [31] 057260/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/002554 2004.3.2

[87] 国际公布 WO2004/078693 日 2004.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.1

[73] 专利权人 株式会社上野制药应用研究所
地址 日本大阪府

[72] 发明人 上野隆三 北山雅也 大塚良一
白井健

[56] 参考文献

JP 58-203937A 1983.11.28

JP 35-6211A 1965.6.1

JP 11-140015A 1999.5.25

JP 3-178947A 1991.8.2

US 6392090B1 2002.5.21

US 5599971A 1997.2.4

审查员 王晓东

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

生产羟基苯甲酸化合物的方法

[57] 摘要

本发明提供一种关于生产羟基苯甲酸化合物的方法,包括:从酚类化合物制备酚类化合物的碱金属盐,和使所得酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳反应,其中,从酚类化合物制备酚类化合物碱金属盐的步骤包括以下步骤:a)使碱金属醇盐与过量酚类化合物反应,所述酚类化合物过量于碱金属醇盐,形成酚类化合物碱金属盐;和 b)在进行步骤 a)的同时,从反应中蒸馏出所形成的醇。本发明方法能够不采用疏质子极性有机溶剂以高收率生产羟基苯甲酸化合物。

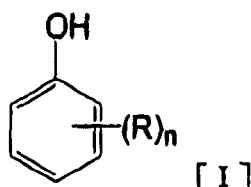
1. 一种生产羟基苯甲酸化合物的方法，包括：从酚类化合物制备酚类化合物的碱金属盐，和使所得酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳反应，其中，从酚类化合物制备酚类化合物碱金属盐的步骤包括以下步骤：

a) 使一摩尔份选自 $C_1\sim C_4$ 醇钠和 $C_1\sim C_4$ 醇钾的碱金属醇盐与 2~30 摩尔份酚类化合物反应，形成酚类化合物碱金属盐；和

b) 在进行步骤 a) 的同时，蒸馏出反应所生成的醇，
条件是不使用任何疏质子极性有机溶剂用作反应溶剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中，酚类化合物与碱金属醇盐在 $80\sim 300^\circ\text{C}$ 下进行反应，生成酚类化合物的碱金属盐。

3. 权利要求 1 的方法，其中，酚类化合物是通式 (I) 所表示的化合物：



其中，R 选自直链或支化 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 链烯基和 $C_1\sim C_{20}$ 烷基；n 是整数 1~4。

4. 权利要求 3 的方法，其中，酚类化合物是烷基取代的酚。

5. 权利要求 3 的方法，其中，酚类化合物是二烷基取代的酚。

6. 权利要求 4 或 5 的方法，其中，烷基取代的酚的烷基部分选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正辛基和叔辛基。

7. 权利要求 3 的方法，其中，酚类化合物选自邻甲酚、对甲酚、间甲酚、2,6-二甲基苯酚、3,5-二甲基苯酚、2,5-二甲基苯酚、邻-异丙基苯酚、2,6-二叔丁基苯酚、2,4-二叔丁基苯酚、2,5-二叔丁基苯酚、4-正辛基苯酚和 4-叔辛基苯酚。

8. 权利要求 3 的方法，其中，酚类化合物是 2,6-二叔丁基苯酚或 2,4-二叔丁基苯酚，而羟基苯甲酸化合物是 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸或 3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸。

9. 权利要求 1 的方法，其中，碱金属醇盐是甲醇钠。

生产羟基苯甲酸化合物的方法

技术领域

本发明涉及一种生产羟基苯甲酸化合物的方法。

背景技术

具有诸如烷基的取代基的羟基苯甲酸化合物用于制造各种材料，例如，用于聚合物材料的紫外线吸收剂和抗氧剂，如用于聚丙烯的，用于压敏记录纸的显影剂以及农业化学品。

作为制备羟基苯甲酸化合物的方法，传统上应用柯尔柏-施密特反应，它包括使酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳反应。这个反应的起始物料，酚类化合物的碱金属盐，传统上通过使用碱金属化合物如碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐等来制备。酚类化合物和碱金属化合物的反应引起水的生成，水抑制柯尔柏-施密特反应并且使羟基苯甲酸化合物收率下降。含在酚类化合物的碱金属盐中的水难以有效并完全地除去。所以，已经提出各种各样的关于除去在制备酚类化合物碱金属盐中生成的水的方法。

例如：日本专利申请特开昭 62-61949 公开一种方法，包括：使 2,4-二叔丁基苯酚与氢氧化钠混合，通过在减压下加热所得混合物进行脱水，和使这样得到的固体形式的 2,4-二叔丁基苯酚的钠盐与二氧化碳进行反应。日本专利申请特开平 3-178947 公开一种方法，包括：在低级醇存在下使 2,4-二烷基酚与碱金属氢氧化物进行反应，然后从系统中蒸馏出醇和水，和使这样得到的无水 2,4-二烷基酚的碱金属盐与二氧化碳进行反应。

在这些方法中，酚类化合物碱金属盐的脱水以固相进行并且化费相当长的时间。这种去除方法不能完全从系统中除去水。另外，酚的碱金属盐与二氧化碳的反应还存在一些问题，例如需要的反应时间长，原因在于是固-气相反应；反应物料损失大，原因在于出自反应的热不均匀性的副反应；以及收率波动，原因在于难以控制该反应。

采用未取代酚和碱金属氢氧化物，能够容易地在含水溶剂中形成酚的碱金属盐。但是，具有诸如烷基的取代基的酚类化合物的碱金属盐难以在含水溶剂中形成，原因是：所述取代酚类化合物，与未取代

酚相比,显示较低的在水中的溶解度和较低的酸度。

为了克服固-气相柯尔柏-施密特反应的这些问题,已经提出一种方法,其中,采用疏质子极性有机溶剂,在溶剂中或以淤浆的形式进行酚类化合物碱性金属盐制备,和该碱金属盐与二氧化碳的反应。

例如,日本专利申请特开平 3-90047 公开一种关于制备 3,5-二烷基水杨酸的方法,包括:在自烃和 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(imidazolydinone)的混合溶剂中加热 2,4-二烷基酚和碱金属氢氧化物,使所得混合物借助共沸脱水进行脱水形成无水碱金属 2,4-二烷基酚盐,和使所述金属盐与二氧化碳在所述混合溶剂中进行反应形成 3,5-二烷基水杨酸。

虽然在所述反应中应用疏质子极性有机溶剂如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮,能够获得水杨酸碱金属盐的高反应收率,但是所述方法也有一些在从反应混合物收集产物和回收所述溶剂方面的问题。就是说,尽管反应收率高,但是,3,5-二烷基水杨酸的碱金属盐通过结晶不能得到充分收集,其原因是所述盐在疏质子极性有机溶剂中的溶解度高。另外,在反应中获得的 3,5-二烷基水杨酸的碱金属盐的水溶液,含有大量疏质子极性有机溶剂,和在以后的分离酸(aciding out)的步骤中,溶剂转移到滤液中。因此,难以从反应系统中收集昂贵的疏质子极性有机溶剂。

为了解决上述问题,日本专利申请特开平 10-231271 提出一种关于制备羟基苯甲酸化合物的方法,其中,疏质子极性有机溶剂用作关于酚类化合物和碱金属化合物之间的反应的反应溶剂,该方法的特征在于:酚类化合物对碱金属化合物和疏质子极性有机溶剂的总量的摩尔比大于 1。

然而,通过所述方法得到的羟基苯甲酸化合物的收率仍然不足,虽然该方法采用,相对于碱金属化合物和疏质子极性有机溶剂的总量计,过量的酚类化合物。还有关于副产物的问题,例如,在存在疏质子极性有机溶剂下柯尔柏-施密特反应过程中生成的酚类化合物二聚体,和,所以,难以得到高纯度羟基苯甲酸化合物。

此外,疏质子极性有机溶剂如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮含有氮等,和,所以,在废溶液中即使少量这类溶剂也会引起海洋湖泊的富营养化。所以,在使用疏质子极性有机溶剂时,总需要进行许多工作来处

理废液。

而且，疏质子极性有机溶剂昂贵，采用它则导致成本较高。

发明内容

本发明的目的是提供一种具有高收率的制备高纯度羟基苯甲酸化合物的方法。本发明的另一个目的是提供一种具有简单程序的、不采用昂贵的疏质子极性有机溶剂的制备羟基苯甲酸化合物的方法。

本发明提供一种关于生产羟基苯甲酸化合物的方法，包括：从酚类化合物制备酚类化合物的碱金属盐，和使所得酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳反应，其中，从酚类化合物制备酚类化合物碱金属盐的步骤包括以下步骤：

a) 使碱金属醇盐与过量酚类化合物反应，所述酚类化合物过量于碱金属醇盐，形成酚类化合物碱金属盐；和

b) 在进行步骤 a) 的同时，蒸馏出反应所生成的醇。

在本发明方法中，采用过量于碱金属醇盐的酚类化合物促进酚类化合物碱金属盐的生成，和，必然地，能够以高收率得到酚类化合物碱金属盐。剩余的酚类化合物能够再用作反应溶剂。

本发明方法，通过采用碱金属醇盐作为碱金属化合物，而能够得到高纯酚类化合物碱金属盐，并且不形成水。水总会抑制柯尔柏-施密特反应。所以，能够以高收率得到羟基苯甲酸。

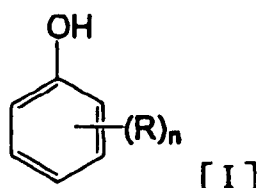
按照本发明的方法，在酚类化合物与碱金属醇盐的反应中，形成相应于碱金属醇盐的醇。然而，与酚类化合物和碱金属氢氧化物的反应的副产物，水，相比，所形成的醇较容易蒸馏出。

具体实施方式

在本说明书和权利要求书中，“过量”酚类化合物意指酚类化合物的量为每1摩尔份碱金属醇盐二或更多摩尔份。在本发明中，优选，酚类化合物的量为每1摩尔份碱金属醇盐2~30摩尔份，更优选为3~20摩尔份，甚至更优选4~15摩尔份。在酚类化合物的量小于2摩尔份的情况下，酚类化合物的碱金属盐会沉淀并且妨碍均匀搅拌，因为反应混合物的粘滞度高。使用30摩尔份以上酚类化合物是许可的，但是与应用较少量酚类化合物相比，不会产生更好的结果，所以这是不经济的。

在本发明方法中，优选酚类化合物与碱金属醇盐的反应在 80~300℃ 下进行，更优选在 120~200℃ 下进行。如果反应温度低于 80℃，那末从系统中蒸馏出所形成醇的速度就会降低。相反，如果反应温度高于 300℃，那末酚类化合物就会从反应系统中蒸馏出来，并且鉴于如此高的温度酚类化合物的碱金属盐会热分解。而且，高反应温度会引起副反应。

在本发明中，优选用于与碱金属醇盐的反应的酚类化合物以通式 (I) 表示：



其中，R 选自直链或支化 C_1 ~ C_{20} 烷基、 C_1 ~ C_{20} 链烯基和 C_1 ~ C_{20} 烷氧基；n 是整数 1~4。

其中，烷基取代的酚类化合物 (R=烷基)、二烷基取代的酚类化合物适用于本发明方法。适用作取代基的烷基的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正辛基和叔辛基。

优选应用于本发明的烷基取代酚类化合物的例子是邻甲酚、对甲酚、间甲酚、2,6-二甲基苯酚、3,5-二甲基苯酚、2,5-二甲基苯酚、邻-异丙基苯酚、2,6-二叔丁基苯酚、2,4-二叔丁基苯酚、2,5-二叔丁基苯酚、4-正辛基苯酚和 4-叔辛基苯酚。

在酚类化合物上有两个或多个取代基的情况下，取代基可以是相同或不同的。

用于本发明的优选碱金属醇盐是 C_1 ~ C_4 醇钠或 C_1 ~ C_4 醇钾。尤其优选甲醇钠，原因是其易得价廉，并且在与酚类化合物反应期间形成的醇能够容易地被蒸馏出。碱金属醇盐可以以固体或醇溶液的形式应用。

在本发明方法中，优选将在酚类化合物与碱金属醇盐反应过程中形成的、或者作为碱金属醇盐溶剂应用的醇从反应系统中除去，直至系统基本不含醇。除去醇可以促进酚类化合物碱金属盐的形成。

除去醇的方法不限。当在常压下除醇时，优选除醇方法包括：向

酚类化合物和碱金属醇盐的反应混合物中喂入惰性气体如氮、氩或氦气。替代地，醇可以通过在减压下进行反应除去。反应压力应该在酚类化合物不严重蒸馏出的水平，可以优选不小于 10 托。

可以将通过上述方法除去的气体醇冷却并以液体醇形式收集。如此回收的醇可以再用作溶剂或者用作起始物料，如果必须的话，则通过诸如蒸馏等措施先进行对回收醇的精制。

在本发明方法中，应用液态的取代酚，并将所述酚类化合物作为溶剂。所以，在获得酚类化合物碱金属盐的步骤中不必加入任何其它溶剂。然而，应用另外的溶剂而不是取代酚的情况也包含在本发明范图中。在酚类化合物与碱金属醇盐的反应中应用的除酚类化合物之外的溶剂，可以是任何除疏质子极性有机溶剂之外的溶剂。这些溶剂的例子是轻油、煤油、汽油、白油、烷基苯、烷基萘、联苯、二苯基烷烃、烷基联苯、三联苯 (triphenyl)、氯化三联苯、二苯基醚、烷基苯基醚、烷基二苯基醚、高沸点高级醇如异辛醇及其混合物。

在本发明方法中，通过酚类化合物与碱金属醇盐反应得到的酚类化合物碱金属盐，然后与二氧化碳反应。

对于使酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳反应的方法没有特别限制，可以使用任何传统方法，包括间歇法和连续法。

例如，酚类化合物的碱金属盐与二氧化碳的反应可以在高压釜中进行，其中二氧化碳压力为大气压至 50.0 kgf/cm^2 (G)，优选 $2.0\sim 10.0 \text{ kgf/cm}^2$ (G)，反应温度为 $160\sim 300^\circ\text{C}$ ，优选 $170\sim 290^\circ\text{C}$ 。反应时间可以根据二氧化碳压力和反应温度变化，一般说，可以为 $0.5\sim 6 \text{ hr}$ ，优选为 $1\sim 4 \text{ hr}$ 。

在酚类化合物的碱金属盐和二氧化碳之间的反应的反应混合物，包含苯甲酸化合物的相应碱金属盐。向如此得到的反应混合物加入水，并分离成溶剂层和含水层。然后，向含水层，即，含有羟基苯甲酸化合物的碱金属盐的水溶液，加入酸，以使羟基苯甲酸化合物沉淀。用于酸沉淀步骤的酸的非限制性实例包括无机酸，如盐酸、硫酸和硝酸。可以通过过滤、离心分离等回收沉淀物，得到结晶羟基苯甲酸化合物。

从反应混合物分离的溶剂层主要由起始酚类化合物组成，所以，溶剂层可以直接再用作起始酚类化合物，或者，如果需要，在用诸如

过滤、蒸馏或碳处理等措施精制之后再行用。

通过本发明方法生产的羟基苯甲酸化合物的非限制性实例是 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸、3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸、3-甲基-2-羟基苯甲酸、3-甲基-4-羟基苯甲酸、3,5-二甲基-4-羟基苯甲酸、2,6-二甲基-4-羟基苯甲酸、2-乙基-4-羟基苯甲酸、3,5-二乙基-4-羟基苯甲酸、3-异丙基-2-羟基苯甲酸。其中，本方法能够优选使用于从 2,6-二叔丁基苯酚制备 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸和从 2,4-二叔丁基苯酚制备 3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸。

按照本发明方法，仅仅生成少量副产物，和，所以，能够以高收率得到高纯度羟基苯甲酸化合物。此外，本发明方法不使用昂贵的疏质子极性溶剂，并且能够以低成本简单的步骤生产羟基苯甲酸化合物。另外，在本方法中从反应混合物分离的溶剂层几乎不含副产物，所以，能够将它再用作起始酚类化合物。

现参考如下实施例进一步叙述本发明。

实施例 1

将 1155 g (5.6 mol) 2,6-二叔丁基苯酚和 154 g (0.8 mol) 在甲醇中的 28% 甲醇钠喂到 2L、装有磁力搅拌器、温度计、压力表和醇分离器的不锈钢容器中。将所得反应混合物在氮气流下加热至 180℃。在该温度下，使反应进行 5 hr，同时蒸馏出副产物，甲醇。将所得 2,6-二叔丁基苯酚的钠盐淤浆加热至 210℃，和用二氧化碳代替容器中的氮气。在二氧化碳压力为 6 kgf/cm² (G) 下进行羧基化反应，同时搅拌 2 hr。在反应完成之后，将反应混合物冷却至 90℃，并向其中加入 1200 g 水。将所得混合物加热至 85℃，并将该混合物分离成含水层和溶剂层。

向如此得到的含水层加入 73% 硫酸水溶液，调节 pH 至 3.8 并使结晶沉淀。将结晶过滤出，用水洗涤和干燥。结果得到 176 g 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸。相对于甲醇钠喂入量计收率为 90%。

实施例 2

向在实施例 1 中与含水层分离后的溶剂层中，加入 138 g (0.67 mol) 2,6-二叔丁基苯酚和 154 g (0.8 mol) 在甲醇中的 28% 甲醇钠。按照与实施例 1 相同的方法得到 173 g 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸。相对

于甲醇钠喂入量计收率为 87%。

这证明过量酚类化合物能够再用作本发明方法的起始物料。

实施例 3

采用与实施例 1 相同的方法,只是 2,6-二叔丁基酚与甲醇钠的反应在 120℃ 下进行,得到 164 g 3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸。相对于甲醇钠喂入量计收率为 82%。

这证明,即使反应在较低的温度下进行,也以高收率得到羟基苯甲酸化合物。

实施例 4

在与实施例 1 所用相同容器中喂入 966 g (4.7 mol) 2,4-二叔丁基苯酚和 69.5 g (0.36 mol) 在甲醇中的 28% 甲醇钠。将所得反应混合物在氮气流下加热至 180℃,并在该温度下进行反应 2 hr,同时蒸馏出副产物,甲醇。

将所得 2,4-二叔丁基苯酚的钠盐淤浆加热至 200℃,和用二氧化碳代替容器中的氮气。在二氧化碳压力为 6 kgf/cm²(G) 下进行羧基化反应,同时搅拌 2 hr。在反应完成之后,将反应混合物冷却至 90℃,并向其中加入 1000 g 水。此后,按照与实施例 1 相同的程序,得到 85 g 3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸。相对于甲醇钠喂入量计收率为 94%。

实施例 5

在与实施例 1 所用相同容器中喂入 984 g (9.1 mol) 邻甲酚和 135 g (0.7 mol) 在甲醇中的 28% 甲醇钠。将所得反应混合物在氮气流下加热至 180℃,并在该温度下进行反应 2 hr,同时蒸馏出副产物,甲醇。

将所得邻甲酚的钠盐淤浆加热至 200℃,和用二氧化碳代替容器中的氮气。在二氧化碳压力为 6 kgt/cm²(G) 下进行羧基化反应,同时搅拌 2 hr。在反应完成之后,将反应混合物冷却至 90℃,并向其中加入 1000 g 水。此后,按照与实施例 1 相同的程序,得到 91.5 g 3-甲基-2-羟基苯甲酸。相对于甲醇钠喂入量计收率为 86%。

实施例 6

在与实施例1所用相同容器中喂入 953 g (7 mol) 邻异丙基苯酚和 106 g (0.55 mol) 在甲醇中的 28% 甲醇钠。将所得反应混合物在氨气流下加热至 180℃，并在该温度下进行反应 4 hr，同时蒸馏出副产物，甲醇。

将所得邻异丙基苯酚的钠盐淤浆加热至 200℃，和用二氧化碳代替容器中的氨气。在二氧化碳压力 6 kgf/cm²(G) 下进行羧基化反应，同时搅拌 2 hr。在反应完成之后，将反应混合物冷却至 90℃，并向其中加入 1000 g 水。此后，按照与实施例1相同的程序，得到 65.4 g 3-异丁基-2-羟基苯甲酸。相对于甲醇钠喂入量计收率为 66%。

工业应用可能性

通过本发明方法得到的羟基苯甲酸化合物能够用来合成各种材料，例如，用于诸如聚丙烯等聚合物材料的紫外线吸收剂和抗氧剂，用于压敏记录纸的显影剂以及农业化学品。