(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104230702 A
(43)申请公布日 2014.12.24

(21)申请号 201410389822.3

(22)申请日 2014.08.08

(30)优先权数据
1401206 2014.05.26 FR

(71)申请人 罗地亚运作公司
地址 法国巴黎

(72)发明人 J-P. 维达尔 P. 皮蒂奥

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 黄念 徐厚才

(51)Int.Cl.
C07C 59/52(2006.01)

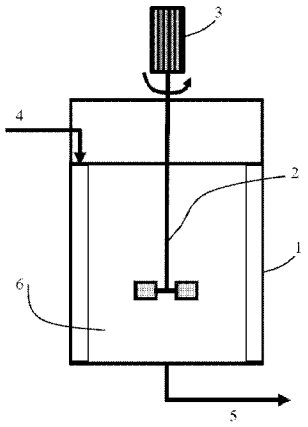
权利要求书1页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

用于在搅拌反应器中制备对羟基扁桃酸化合物的方法

(57)摘要

允许制备对羟基扁桃酸化合物的方法，该方法包括将带有至少一个羟基并且其对位为空的至少一种芳香族化合物与乙醛酸缩合的至少一个步骤，该缩合反应在配备有至少一个混合工具的至少一个反应器中进行，比混合功率是在 0.1kW/m^3 与 15kW/m^{3}之间。此外，本发明还涉及通过将这种对羟基扁桃酸化合物氧化制备 4- 羟基芳香族醛的一种方法。



CN 104230702 A

1. 用于制备在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物的一种方法，该方法包括将带有至少一个羟基并且其对位为空的至少一种芳香族化合物与乙醛酸缩合的至少一个步骤，该缩合反应在配备有至少一个混合工具的至少一个反应器中进行，比混合功率是在 0.1kW/m^3 与 15kW/m^3 之间。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于该带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物是选自下组，该组由以下各项组成：苯酚、邻甲苯酚、间甲苯酚、3- 乙基苯酚、2- 叔丁苯酚、愈创木酚以及乙基愈创木酚，并且甚至更优选地是愈创木酚或乙基愈创木酚或其混合物。

3. 如权利要求 1 和 2 中任一项所述的方法，其特征在于该缩合反应是在一个反应器中以批次方式或以半连续方式进行的。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于以并联运行若干个反应器。

5. 如权利要求 1 和 2 中任一项所述的方法，其特征在于该缩合反应是在一个反应器中以连续方式进行的。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于该反应是以若干个反应器，优选地至少两个反应器并且更优选地至少三个反应器串联进行的。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于该反应器串联的最后一个反应器是一个最终处理反应器。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法，其特征在于该比混合功率是在 0.1kW/m^3 与 12kW/m^3 之间，更优选地在 0.1kW/m^3 与 10kW/m^3 之间并且甚至更优选地在 0.1kW/m^3 与 5kW/m^3 之间。

9. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的方法，其特征在于该反应器混合工具是一个搅拌转子，该搅拌转子优选地选自下组，该组由以下各项组成：径流转子、轴流转子、组合转子、机械混合转子以及适合于不同的介质或含固体介质的转子。

10. 用于制备在羟基的对位带有至少一个醛基团 -CHO 的芳香族化合物的一种方法，该方法包括以下步骤，这些步骤在于：

- 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法制备在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的一种芳香族化合物，并且然后

- 将该化合物氧化。

用于在搅拌反应器中制备对羟基扁桃酸化合物的方法

[0001] 发明的技术领域

[0002] 本发明涉及制备对羟基扁桃酸化合物，即，在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物。更确切地，本发明涉及一种通过将带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物与乙醛酸进行缩合制备对羟基扁桃酸化合物的方法。

[0003] 优选地，该对羟基扁桃酸化合物是 4- 羟基 -3- 甲氧基扁桃酸或 4- 羟基 -3- 乙氧基扁桃酸。

现有技术

[0004] 香草醛可以从天然来源（例如木质素或阿魏酸）获得，但是很大比例的香草醛是化学生产的。

[0005] 在文献中描述了许多并且不同的制备方法 (Kirk(科克)-Othmer(奥思默)-Encyclopedia of Chemical Technology(化学技术百科全书)24，第 4 版，第 812-825 页 (1997))。

[0006] 一种获得香草醛的常规路径涉及在碱性介质中乙醛酸在愈创木酚上的缩合反应以获得 4- 羟基 -3- 甲氧基扁桃酸。然后将这种产物氧化以给出香草醛。

[0007] 这种反应的技术困难之一在于缩合产率受其缺乏选择性的限制的事实。除了对羟基扁桃酸，该反应还产生了邻羟基扁桃酸（衍生自寄生反应的一种产物）以及还有二扁桃酸（生成自后续反应，即，乙醛酸与扁桃酸的第二次缩合）。此外，乙醛酸可以经由坎尼扎罗反应转化成草酸和乙醇酸。

[0008] 为了特别是获得改进的选择性的目的，国际专利申请 WO 2009/077383 提出了使用一种活塞流反应器（具有或不具有填料）。然而这种溶液会具有某些缺点。首先，在活塞流反应器中反应的进展总体上是不灵活的：难以在大程度上改变反应器进料速率，这意味着生产不能总是很容易适应于需要。其次，配备有填料的反应器可能会被积垢。

[0009] 这就是为什么在某些情况下可能优选的是在配备有搅拌的反应器中进行该缩合步骤。然而，所希望的是保持良好的反应选择性。优选地，所希望的是实现以下这些目标中的至少一个：

[0010] - 高乙醛酸转化程度，

[0011] - 高的反应性羟基化芳香族化合物的转化程度，

[0012] - 相对于所转化的羟基化的芳香族化合物和 / 或相对于所转化的乙醛酸，对所形成的对羟基扁桃酸化合物的高选择性，

[0013] - 相对于所转化的羟基化的芳香族化合物和 / 或相对于所转化的乙醛酸，对所形成的邻羟基扁桃酸副产物化合物的低选择性，

[0014] - 相对于所转化的羟基化的芳香族化合物和 / 或相对于所转化的乙醛酸，对所形成的二羟基扁桃酸寄生化合物的低选择性。

[0015] 此外，不希望这种方法具有非常高的操作成本。

[0016] 在这种背景下，本发明的诸位发明人寻求一种用于制备对羟基扁桃酸化合物的方

法，该方法可以克服以上提到的活塞流反应器的一个或多个缺点。

[0017] 发明简要说明

[0018] 本发明的一个目的是用于制备在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物的一种方法，该方法包括将带有至少一个羟基并且其对位为空的至少一种芳香族化合物与乙醛酸缩合的至少一个步骤，该缩合反应在配备有至少一个混合工具的至少一个反应器中进行，比混合功率是在 0.1kW/m^3 与 15kW/m^3 之间。

[0019] 此外，本发明的一个目的还是用于制备在羟基的对位带有至少一个醛基团 -CHO 的芳香族化合物的一种方法，该方法包括以下步骤，这些步骤在于：

[0020] - 根据以上所述的方法制备在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的一种芳香族化合物，并且然后

[0021] - 将该化合物氧化。

[0022] 附图简要说明

[0023] 图 1 示意性地代表本发明的一个实施例，其中该缩合反应在一个搅拌反应器中进行。

[0024] 图 2 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在一个配备有外部再循环回路的反应器中进行。

[0025] 图 3 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在串联的多个搅拌反应器中进行。

[0026] 图 4 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在并联的若干个搅拌反应器中进行。

发明内容

[0027] 在以下说明书中，表述“在 ... 与 ... 之间”应理解为包括所提及的限制值。

[0028] 本发明的一个主题是用于制备在羟基对位上带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物的一种方法。为此，在以下项之间进行一种缩合反应：

[0029] - 一方面，带有至少一个羟基并且其对位为空的至少一种芳香族化合物，

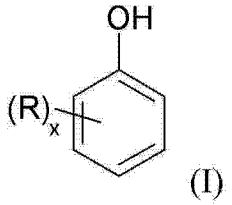
[0030] - 并且，另一方面，乙醛酸。

[0031] 在以下说明书中，术语“芳香族化合物”尤其表示一种如在文献中定义的带有离域双键的环状化合物，尤其是 M.Smith（史密斯）和 J.March（马奇），Advanced Organic Chemistry（高级有机化学），第 5 版，John Wiley&Sons（约翰威利父子出版社），1992，第 46 页，以及下列等等。

[0032] 该反应性的芳香族化合物可以是苯酚，但是也可以是在羟基的对位具有至少一个未取代的位置的一种取代的酚。该反应性的芳香族化合物的芳香核带有至少一个羟基，但是它也可以带有一个或多个其他取代基。总体来说，术语“若干个取代基”定义每个芳香核少于四个取代基。可以存在任何取代基，条件是它不会干涉本发明的反应。

[0033] 因此，在本发明的方法中，这种带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物可以是一种具有式 (I) 的化合物：

[0034]



(I)

[0035] 其中：

[0036] -至少羟基的对位为空的，

[0037] -R 表示一个氢原子或一个或多个相同或不同的取代基，

[0038] -x 是一个小于或等于 4 的数，

[0039] -当 x 大于 1 时，位于两个邻位碳原子上的两个 R 基团可以与携带它们的碳原子一起形成一个包含从 5 至 7 个原子并且任选地包含一个或多个杂原子的饱和的、不饱和的或芳香族环。

[0040] 在式 (I) 中，相同或不同的 R 基团可以表示一个氢原子、烷基、烯基、烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、芳基或芳烷基，羟基、硝基、卤素原子、卤代或全卤代烷基、甲酰基、包含从 2 至 6 个碳原子的酰基、羧基、或任选地被一个或两个烷基或苯基取代的氨基或酰氨基。应指出的是，羧基可以是成盐的，优选地使用碱金属（钠或钾），或酯化的，例如使用烷基或苯基。

[0041] 在式 (I) 中，当 x 大于 1 时，位于两个邻位碳原子上的两个 R 基团可以经由含有从 3 至 5 个碳原子的亚烷基、亚链烯基 (alkenylene) 或亚链烯叉基 (alkenylidene) 连接到一起形成一个包含从 5 至 7 个原子的饱和的、不饱和的或芳香族的环：一个或多个（优选 2 或 3）碳原子有可能被一个杂原子（优选氧）替代。

[0042] 在本发明的背景下，术语“烷基”理解为指一个直链的或支链的烃基，该链具有从 1 至 15 个碳原子并且优选 1 或 2 至 10 个碳原子。烷基的优选实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0043] 术语“烷氧基”是指基团烷基 -O-，其中术语“烷基”具有上面给出的含义。烷氧基的优选实例是甲氧基以及乙氧基。

[0044] 术语“烯基”是指包含从 2 至 15 个碳原子，包含一个或多个双键（优选地 1 至 2 个双键）的直链或支链的基于烃的基团。

[0045] 术语“环烷基”是指一个基于环烃的基团，该基团包括从 3 至 8 个碳原子，优选地一个环戊基或环己基。

[0046] 术语“芳基”是指包括从 6 至 12 个碳原子的单或多环（优选单或二环）芳香族的基团，优选苯基或萘基。

[0047] 术语“芳烷基”是指带有单环芳香族环并且包括从 7 至 12 个碳原子的直链的或支链的烃基，优选苄基。

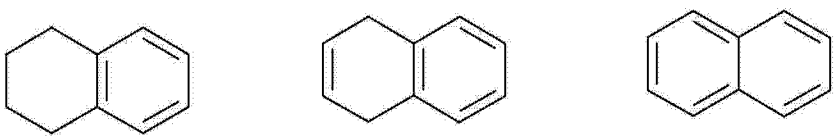
[0048] 术语“卤代”和“全卤代烷基”是指以下基团之一：

[0049] □ CX_3、□ $[CX_2]_p$ □ CX_3 或□ $C_pH_aF_b$；在所述基团中，X 表示一个卤素原子，优选地氯或氟原子，p 表示范围从 1 至 10 的一个数，b 表示范围从 3 至 21 的一个数并且 a+b = 2p+1。

[0050] 当 x 大于 1 时，位于两个邻位碳原子上的两个 R 基团可以经由亚烷基、亚链烯基 (alkenylene) 或亚链烯叉基 (alkenylidene) 连接到一起形成一个包含从 5 至 7 个原子的

饱和的、不饱和的或芳香族的环，由此与该芳香族化合物的环形成一个二环。优选的二环骨架的实例如下：

[0051]



[0052] 在本发明的方法中，这种带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物可以有利地选自如以上所述的具有式（I）的化合物，其 R 可以是相同或不同的，表示：

[0053] - 一个氢原子，

[0054] - 一个羟基，

[0055] - 一个直链或支链的包含从 1 至 6 个碳原子，并且更优选从 1 至 4 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，

[0056] - 一个直链或支链的包含从 2 至 6 个碳原子并且优选从 2 至 4 个碳原子的烯基，例如乙烯基或烯丙基，

[0057] - 一个直链或支链的包含从 1 至 6 个碳原子，并且优选从 1 至 4 个碳原子的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基以及叔丁氧基，

[0058] - 一个苯基，

[0059] - 一个卤素原子、优选一个氟、氯或溴原子。

[0060] 在式（I）中，符号“x”表示在该环上的取代基的数目，并且可以有利地是在 0 与 4 之间的数，优选地等于 0、1 或 2 并且甚至更优选地等于 1。

[0061] 优选地，在本发明的方法中，这种带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物可以选自具有式（I）的化合物，其中 x 是等于 1 并且 R 表示一个氢原子抑或包含从 1 至 4 个碳原子的烷基。

[0062] 作为对应于式（I）的化合物的说明，可以提及：

[0063] - 对应于式（I）的其中 x 是等于 0 的那些，例如：

[0064] . 苯酚，

[0065] - 对应于式（I）的其中 x 是等于 1 的那些，例如：

[0066] . 儿茶酚

[0067] . 间苯二酚

[0068] . 邻甲苯酚

[0069] . 间甲苯酚

[0070] .2- 乙基苯酚

[0071] .3- 乙基苯酚

[0072] .2- 丙苯酚

[0073] .2- 仲 - 丁基苯酚

[0074] .2- 叔 - 丁基苯酚

[0075] .3- 叔 - 丁基苯酚

[0076] .2- 甲氧基苯酚（也称为愈创木酚）

[0077] .3- 甲氧基苯酚

[0078] .2- 乙氧基苯酚（也称为乙基愈创木酚）

[0079] .2- 异丙氧基苯酚

[0080] . 水杨醛

[0081] . 水杨酸甲酯

[0082] .2- 氯苯酚

[0083] .3- 氯苯酚

[0084] .3- 硝基苯酚

[0085] - 对应于式 (I) 的其中 x 是等于 2 的那些，例如：

[0086] .2,3- 二甲苯酚

[0087] .2,5- 二甲苯酚

[0088] .3,5- 二甲苯酚

[0089] .2- 羟基 -5- 乙酰氨基苯甲醛

[0090] .2- 羟基 -5- 乙酰胺基苯甲醛

[0091] .2,3- 二氯苯酚

[0092] .2,5- 二氯苯酚

[0093] .3,5- 二氯苯酚

[0094] . 连苯三酚

[0095] - 对应于式 (I) 的其中 x 是等于 3 的那些，例如：

[0096] .2,3,5- 三甲基苯酚

[0097] .3,5- 二叔 - 丁基苯酚

[0098] .2,3,5- 三氯苯酚

[0099] - 对应于式 (I) 的带有一个萘基团的那些，例如：

[0100] .1- 萘酚

[0101] .2- 萘酚

[0102] .1,2- 二羟基萘

[0103] .1,5- 二羟基萘

[0104] .2,3- 二羟基萘

[0105] .2,6- 二羟基萘

[0106] .2,7- 二羟基萘

[0107] .6- 溴 -2- 萘酚

[0108] - 对应于式 (I) 的具有苯核序列的那些：

[0109] .2- 苯氧基苯酚

[0110] .3- 苯氧基苯酚

[0111] 非常优选地，在本发明的方法中，这一带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物可以是选自下组，该组由以下各项组成：苯酚、邻甲苯酚、间甲苯酚、3- 乙基苯酚、2- 叔丁苯酚、愈创木酚以及乙基愈创木酚，并且甚至更优选地是愈创木酚或乙基愈创木酚或其混合物。

[0112] 根据按照本发明的方法的一个优选实施例，有可能在该缩合步骤中仅使用一种反应性芳香族化合物。然而不排除同时使用若干种反应性芳香族化合物。根据另一个实施例，

可以使用若干种反应性芳香族化合物的一种混合物，优选地两种反应性芳香族化合物的混合物。非常优选地，它可以是愈创木酚和乙基愈创木酚的一种混合物。

[0113] 在根据本发明的方法中，这种带有至少一个羟基并且其对位为空的芳香族化合物经历与乙醛酸的一种缩合反应。该羟基化芳香族化合物与乙醛酸之间的摩尔比可以范围在1.0与4.0之间并且优选地在1.2与2.2之间。

[0114] 该缩合步骤可以在水性介质中在至少一种碱剂的存在下进行。

[0115] 在使用水性介质的情况下，该反应性羟基化的芳香族化合物的浓度优选地可以在0.5与1.5mol/升之间并且更优选地约1mol/升。

[0116] 乙醛酸能够以水性溶液使用，其浓度范围是例如在按重量计15％与70％之间。优选地使用商业溶液，其浓度是按重量计约50％。

[0117] 该碱剂首先导致该羟基化的芳香族化合物的醇官能团成盐，并且其次乙醛酸的羧酸官能团成盐以及然后最终扁桃酸的产物成盐。该碱剂可以是，例如一种碱金属的氢氧化物，尤其是氢氧化钠或氢氧化钾。出于经济的原因，氢氧化钠是优选的。所使用的碱金属氢氧化物溶液可以具有按重量计在10％与50％之间的浓度。引入反应介质中的碱金属氢氧化物的量考虑了将该羟基化的芳香族化合物的羟基官能团以及乙醛酸的羧酸官能团成盐所要求的量。总体而言，该碱金属氢氧化物的量范围是在化学计算量的80％与120％之间。

[0118] 一个可能的变体在于在一种二羧酸类型的催化剂（优选草酸）的存在下进行该反应，如在国际专利申请WO 99/65853中描述的。所使用的催化剂的量，由催化剂的摩尔数与乙醛酸的摩尔数之间的比率表示，可以有利地选自在0.5％与2.5％之间，并且优选在1％与2％之间。

[0119] 根据本发明的一个实施例，将该反应性羟基化芳香族化合物与该碱剂混合到一起，之后将该反应性羟基化芳香族化合物与该乙醛酸相接触。因此，根据本发明的方法可以包括在一个第一阶段将该反应性羟基化芳香族化合物与一种碱金属氢氧化物水溶液相接触，随后将所得的溶液与乙醛酸相接触。这个实施例有利地使之有可能更好地控制反应温度，因为乙醛酸成盐反应是放热的。

[0120] 根据另一个实施例，根据本发明的方法包括在一个第一阶段将乙醛酸与一种碱金属氢氧化物水溶液相接触，随后将所得的溶液与该反应性羟基化芳香族化合物相接触。

[0121] 根据仍另一个实施例，根据本发明的方法包括首先将该反应性羟基化芳香族化合物与碱剂水溶液相接触，并且其次将乙醛酸与碱剂水溶液相接触，随后将这两个所得的溶液相接触。

[0122] 这些将乙醛酸与碱金属氢氧化物水溶液相接触和/或将该反应性羟基化芳香族化合物与碱剂相接触的任选的步骤可以在10℃与40℃之间，例如在15℃或35℃的温度下进行。

[0123] 获得的反应混合物可以具有在20℃下在0.5mpa.s与50mpa.s之间，并且更优选地在1.5mpa.s与3mpa.s之间的粘度。根据本发明，将该混合物引入到至少一个反应器中，其中发生该缩合反应。

[0124] 根据一个第一实施例，该缩合反应至少部分地在一个反应器中以批次方式，或半连续方式（也称为批次加料方式）进行。在一个批次方式中，在反应过程中即不存在材料的输入也不存在材料的输出。在一个半连续方式中，在反应过程中加入或移出某些成分。

例如，可以在反应过程中进行一种或多种试剂的引入，但是不存在材料的输出，或者反之亦然。为了能够实现所希望的流速，有可能并联运行若干个反应器。这些反应器可以是相同或不同的。从工业角度，批次或半批次方式的生产可能不是最佳的。为了克服这个困难，可以并联运行若干个反应器并且其实施可以随时间移动以具有随时间更连续的产物生产。

[0125] 根据一个第二实施例，该缩合反应至少部分地在一个反应器中以连续方式进行。该反应非常优选地是以若干个反应器，优选地至少两个反应器并且更优选地至少三个反应器的串联进行的。在串联中反应器的数目可以在 3 与 20 之间，更优选地在 4 与 10 之间并且甚至更优选地在 5 与 8 之间。当使用反应器的串联时，这些反应器可以是相同或不同的。它可以但并不是唯一地是搅拌反应器的串联。此外，该反应器串联的最后一个反应器可以是一个最终处理反应器，该最终处理反应器具有不同于其他反应器的体积，例如一个更大的体积。该最终处理反应器有利地使之有可能根据需要调节过程输出特征，例如过程产率和选择性。

[0126] 该反应的运行条件可以设定为随着所使用的试剂以及反应器或反应器序列的类型的变化而变化。

[0127] 反应温度可以在10℃与90℃之间。根据一个实施例，反应温度可以在10℃与20℃之间。根据另一个实施例，温度可以在 30℃与 40℃之间。此外，该温度可以在反应过程中改变。例如，该反应可以在 10℃与 20℃之间的温度下进行某一时间，并且该温度然后升高到 30℃与 50℃之间持续一个最终阶段。

[0128] 该反应可以在大气压下，但是在惰性气体（优选氮气或任选地稀有气体，特别是氩气）的受控气氛下进行。优选地选择氮气。

[0129] 在连续方式中试剂的总停留时间以及批次方式中运行或循环时间可以非常大的变化，例如从几分钟至若干小时，或甚至若干天，尤其是取决于运行条件，特别是取决于反应温度。当温度在10℃与20℃之间时，这些试剂的总停留时间可以在 10 小时与 100 小时之间。当温度在 30℃与 50℃之间时，这些试剂的总停留时间可以在 30 分钟与 30 小时之间。

[0130] 在根据本发明的方法中，该缩合反应在配备有至少一个混合工具的至少一个反应器中进行。该混合工具可以选自本领域普通技术人员已知的不同工具。

[0131] 本发明的诸位发明人已经发现了将反应器内的流体混合是根据本发明的生产方法的一项重要参数。为了在带有至少一个羟基并且其对位为空的至少一种芳香族化合物与乙醛酸缩合反应过程中获得良好的产率和良好的选择性，本发明的诸位发明人已经确定了该反应应该在配备有至少一个混合工具的至少一个反应器中进行，向该混合工具施加在 0.1kW/m^3 与 15kW/m^3 之间的比混合功率。优选地，该比混合功率是在 0.1kW/m^3 与 12kW/m^3 之间，更优选地在 0.1kW/m^3 与 10kW/m^3 之间并且甚至更优选地在 0.1kW/m^3 与 5kW/m^3 之间。

[0132] 已经发现了当该功率降低到低于阈值的一个值时，该缩合反应产率显著下降。本发明的诸位发明人还已经发现了存在一个上平台值：增加该比混合功率超过这个阈值则导致过程能量的过度消耗，而对反应产率没有任何益处。

[0133] 总体而言，比混合功率，表达为千瓦 / 立方米待混合流体，可以定义为相对于所混合的流体体积，流体耗散的功率。流体耗散的功率可以从混合工具的进料系统（典型地发动机和 / 或泵）所消耗的功率估算。例如，耗散的功率典型地表示工业规模上由发动机或泵消耗的电功率的 80％。

[0134] 取决于所以使用的混合工具，本发明的若干实施例是可能的。在本发明中，该缩合反应器可以配备有一个或多个混合工具，这些工具有可能是相同或不同的。

[0135] 根据第一个实施例，该混合工具是一个搅拌转子。该反应然后在一个搅拌反应器中进行。不同的搅拌转子技术对于本领域的普通技术人员而言是已知的并且是可商购的。搅拌转子尤其可以选自下组，该组由以下各项组成：径流转子、轴流转子、组合转子、双流转子、机械混合转子以及适合于不同的介质或含固体介质的转子。

[0136] 在径流转子中，可以提及的实例包括平桨式涡轮混合器（称为鲁什顿 (Rushton) 混合器）、弯桨式 (incurved-paddle) 涡轮混合器、曲桨式 (curved-paddle) 涡轮混合器以及来自伊喀拓 (Ekato) 公司的相射流式转子 (phase-jet rotor)。

[0137] 在轴流转子中，可以提及的实例包括船舶式叶轮、薄大桨叶轮、来自莱宁 (Lightnin) 公司的转子 A310 和 A320、来自 Mixel 公司的转子 TTP 和 TT、来自伊喀拓公司的转子 Isojet 和 Viscoprop-F®、来自凯米尼尔公司 (Chemineer) 的转子 XE-3、HE-3 和 SC-3、以及来自 Lumpp 公司的转子 LA、LB 和 LC。

[0138] 在组合转子中，可以提及的实例包括具有 2、4 或 6 个斜桨的涡轮混合器。

[0139] 在双流转子中，可以提及来自伊喀拓公司的 Intermig® 转子。

[0140] 在机械混合转子中，可以提及的实例包括锚、框架、叶轮和来自住友 (Sumitomo) 公司的 Maxblend 转子。

[0141] 在适合于不同介质或含固体介质的转子中，可以提及的实例包括螺旋式双边带转子和来自伊喀拓公司的 Paravisc 和 Koaxial 转子。

[0142] 搅拌转子的设计和尺寸可以由本领域的普通技术人员根据所希望的混合性能选择。转子的尺寸可以尤其是选择为使得在径流、轴流或组合转子的情况下 D（转子直径）/T（反应器直径）的比率是在 0.3 与 0.7 之间。在机械混合转子的情况下，该比率 D/T 可以更优选地是在 0.9 与 1 之间。

[0143] 根据此实施例，该比混合功率是等于由搅拌转子传递的比功率。这可以从搅拌转子生产商提供的技术数据知识、转子的旋转速度、转子直径、每单位体积待混合流体的质量以及待混合液体的体积计算。以下公式可以尤其适用：

[0144] $$\varepsilon = \frac{P}{V} = \frac{N_p \times \rho \times N^3 \times D^5}{V}$$

[0145] 其中：

[0146] ε 是比功率，以瓦特 /m^3 计，

[0147] P 是功率，以瓦特计，

[0148] V 是待混合的液体的体积，以 m^3 计，

[0149] Np 是功率数，即构建者给出的随着转子和水力条件变化而变化的无量纲的并且表列的值，

[0150] ρ 是每单位体积待混合的流体的质量，以 kg/m^3 计，

[0151] N 是搅拌速度，以 Hz 或 rpm 计，并且

[0152] D 是转子直径，以 m 计。

[0153] 当将若干个转子安排到同一搅拌轴上时，其比功率加到一起。

[0154] 每单位质量的比搅拌功率（以瓦特 /kg 计）对应于比功率（以瓦特 /m^3 计）除以由每单位体积的流体质量。

[0155] 实际上，由转子传递的比搅拌功率可以从以瓦特计的搅拌功率 P 计算，即，该混合流体耗散的功率除以在该反应器中包含的流体体积。该搅拌功率 P 可以从驱动该转子的发动机消耗的功率（例如由发动机消耗的电功率）估算。P 典型地表示在工业规模上由发动机消耗的功率的 80％。

[0156] 根据该第一实施例，该缩合反应在配备有搅拌转子的至少一个搅拌反应器中进行，比搅拌功率是在 0.1kW/m^3 与 15kW/m^3 之间。更优选地，该比搅拌功率是小于 10kW/m^3，并且甚至更优选地，该比搅拌功率是小于 5kW/m^3。对于标准的搅拌转子，该比搅拌功率更优选地在 0.5kW/m^3 与 10kW/m^3 之间并且甚至更优选地在 0.3kW/m^3 与 5kW/m^3 之间。对于具有低能量消耗的搅拌转子（称为水翼 (hydrofoil)），该比搅拌功率更优选地在 0.1kW/m^3 与 5kW/m^3 之间并且甚至更优选地在 0.1kW/m^3 与 2kW/m^3 之间。来自莱宁公司的轴流转子 A310 和 A320、来自 Mixel 公司的轴流转子 TTP 和 TT、来自伊喀拓公司的轴流转子 Isojet 知 Viscoprop-F®、来自凯米尼尔公司的轴流转子 XE-3，HE-3 和 SC-3 包含在这些水翼中。

[0157] 作为搅拌转子的替代方案，反应介质的混合可以通过其他混合工具进行，这些混合工具可以被认为是该搅拌转子的等效物。

[0158] 根据本发明的一个第二实施例，该混合工具是一个外部再循环回路。其中进行缩合反应的反应器在这种情况下配备有至少一个带有泵的外部再循环回路。在这个泵的作用下，抽出该反应器中包含的一部分流体，通过一个外部管进行循环并且再注射到该反应器中。这种运动确保了这部分流体，并且更普遍地该反应器中包含的所有流体的混合。有可能在该外部再循环管上设置一个换热器，以便将该流体保持在一个所希望的温度。此外或可替代地，可以在该外部再循环类型上安排另一个混合装置，例如转子 - 定子。根据这个实施例，该反应器能够以批次、半连续或连续方式运行。

[0159] 根据一个第三实施例，根据本发明的反应器混合工具是一种振动装置。DRM 公司尤其在商标名 Fundamix® 下出售振动转子。反应器中的转子的振动确保反应介质的混合。另一种类型的振动装置由一个脉冲柱组成，例如一种 COBR 反应器（连续振动流板反应器）。此种反应器例如由 Nitech 公司出售。根据这个实施例，该反应器能够以批次、半连续或连续方式运行。当该反应器是一种脉冲柱类型的反应器时，该方法可以通过反应器入口与出口之间的循环回路以批次方式进行。

[0160] 根据一个第四实施例，根据本发明的配备有混合工具的反应器是一种行星式混合器。行星式混合器由一个配备有分散器和总再循环转子两者的反应器组成。根据这个实施例，该反应器能够以批次、半连续或连续方式运行。

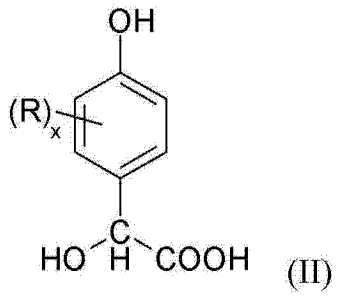
[0161] 在以上三种情况下，由混合工具配置的功率不是所有这种流体而是这种流体某一体积耗散的。例如，当该混合工具是一种外部再循环回路时，仅该泵体的体积中所包含的流体接收该泵传递的功率。然而，对于本发明的目的，这些实施例的比混合功率定义为该混合工具产生的由该流体耗散的功率除以该流体的总体积。因此，当该混合工具是一种外部再循环回路时，本发明的意义内的比混合功率是由再循环泵产生的该流体耗散的功率除以该反应器内的流体总体积。当该混合工具是一种振动转子时，本发明的意义内的比混合功率

是由转子发动机产生的该流体耗散的功率除以该反应器内的流体总体积。当该混合工具是一种 COBR 时，在本发明的意义内的比混合功率是通过驱动反应器内运动流体的泵以及产生脉冲的装置所产生的流体耗散的总功率除以反应器内的流体总体积。最后，当该反应在一个行星式混合器中进行时，本发明的意义内的比混合功率是由分散器发动机以及再循环转子产生的该流体耗散的功率除以该反应器内的流体总体积。

[0162] 最后，根据本发明的一个第五实施例，该混合工具由反应器结构化组成。然后在一个结构化的反应器中进行该缩合反应。这种结构化可以选自 2D 或 3D 静态混合器、金属或陶瓷泡沫、本体填料以及几何结构化物。例如苏尔寿公司 (Sulzer)、肯尼斯凯米尼尔 (Kenics-Chemineer) 公司和弗尔德公司 (Verder) 提出了许多类型的结构化。此外，该反应可以在一个薄直管中进行。根据这个实施例，本发明的意义内的比混合功率是由驱动反应器中运动流体的泵产生的流体耗散的功率除以反应器内流体总体积。这个比功率在此可以通过计算在该结构化反应器中由流体受到的压力损失推算出。优选地，在此实施例中，该反应器以批次方式运行，这通过反应器入口与出口之间的循环回路成为可能。

[0163] 在反应结束后，获得了在羟基对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物。这种化合物可以选自由以下式 (II) 表示的化合物：

[0164]



(II)

[0165] 其中 R 和 x 具有在式 (I) 中给出的含义。

[0166] 优选地，该在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的芳香族化合物是选自 4- 羟基 -3- 甲氧基扁桃酸和 4- 羟基 -3- 乙氧基扁桃酸、以及其混合物。

[0167] 当该反应在水性介质中在碱剂的存在下进行时，所获得的对羟基扁桃酸化合物可以处于成盐的形式。然后可以进行一个中和步骤以获得如以上所述的带有酸官能的对羟基扁桃酸化合物。

[0168] 这些产物是特别有利的，因为它们除其他之外，是通过还原用于获得羟基芳基乙酸、或通过氧化用于获得羟基芳基乙醛酸（即，羟基 α- 氧代乙酸）或羟基芳香族醛的中间产物。

[0169] 本发明的一种优选的应用是经由根据本发明获得的具有式 (II) 的化合物氧化来制备羟基芳香族醛。

[0170] 缩合反应之后，可以将获得的对羟基扁桃酸化合物从反应混合物中经由标准的分离技术，尤其是通过结晶或通过使用适合的有机溶剂萃取而分离。可以进行一个中和步骤。

[0171] 可替代地，将缩合反应后获得的反应混合物以其存在形式使用。然而，优选的是回收未反应的羟基化芳香族化合物。

[0172] 为此，可以使用现有技术中描述的处理，尤其是在专利 FR 2 379 501 中描述的处理。它在于加入一种矿物酸（例如盐酸或硫酸）以将 pH 调节到在 5 与 7 之间，并且然后在

一种有机溶剂（尤其是醚或甲苯）中萃取未反应的羟基化的芳香族化合物。萃取之后，可以分离水相和有机相。

[0173] 本发明的一个目的还是用于制备在羟基的对位带有至少一个 -CHO 醛基团的芳香族化合物的一种方法，该方法包括以下步骤，这些步骤在于：

[0174] - 根据前述的方法制备在羟基的对位带有至少一个 -CHOH-COOH 基团的一种芳香族化合物，并且然后

[0175] - 将该化合物氧化。

[0176] 氧化可以根据在文献中描述的技术进行。因此，可以参考 P.Hebert（赫伯特）(Bull.Soc.Chim.France（法国化学学会会志），27，pp.45-55，1920) 以及 Nagai Shigeki（长井茂树）等人 (JP-A 76/128 934)。该氧化总体而言在一种氧化气氛（例如氧气或空气）下在碱性介质中并且在适合的催化剂的存在下进行。

[0177] 因此本发明通过相应地氧化对羟基扁桃酸和 4- 羟基 -3- 甲氧基扁桃酸、3- 乙氧基 -4- 羟基扁桃酸和 4- 羟基 -3- 异丙氧基扁桃酸很容易地获得了 4- 羟基苯甲醛和香草醛以及其类似物，例如 3- 乙基香草醛或 3- 异丙基香草醛。

[0178] 实例

[0179] 图 1 示意性地代表本发明的一个实施例，其中该缩合反应在一个搅拌反应器中进行。反应器 1 配备有一个由搅拌转子 2 组成的搅拌工具。该转子由发动机 3 驱动。该搅拌转子 2 允许反应介质 6 混合。在图 1 中，反应器 1 是以连续方式运行的：将试剂经由入口 4 引入并且经由出口 5 移出。然而，本发明不局限于该实施例，并且这种搅拌反应器还可能够以批次或半连续方式使用。

[0180] 图 2 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在一个配备有外部再循环回路 8 的搅拌反应器 7 中进行。将流体通过泵 9 在外部再循环回路 8 中运动。该外部再循环回路 8 确保反应介质 10 混合。

[0181] 图 3 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在串联的多个搅拌反应器 11 中进行。每个反应器 11 配备有一个混合工具，在这种情况下是搅拌转子 12。在图 3 中，示出了三个搅拌反应器 11。然而，这个数目并不局限于三个。在最后一个搅拌反应器 11 的出口，将该反应介质引入到一个最终处理反应器 13 中。在图 3 中，该最终处理反应器 13 是一个使用活塞型流的管式反应器。然而，本发明不局限于该实施例，并且该最终处理反应器可以是例如一个搅拌反应器。

[0182] 图 4 示意性地代表本发明的另一个实施例，其中该缩合反应在并联的若干个搅拌反应器中进行。搅拌反应器 14、15、16 和 17 以并联安排并且以批次或半连续方式运行，每一个分别经由管 18、19、20 和 21 加入试剂。通过四个反应器的并联运行，获得的产物流可以在 22 处平稳。

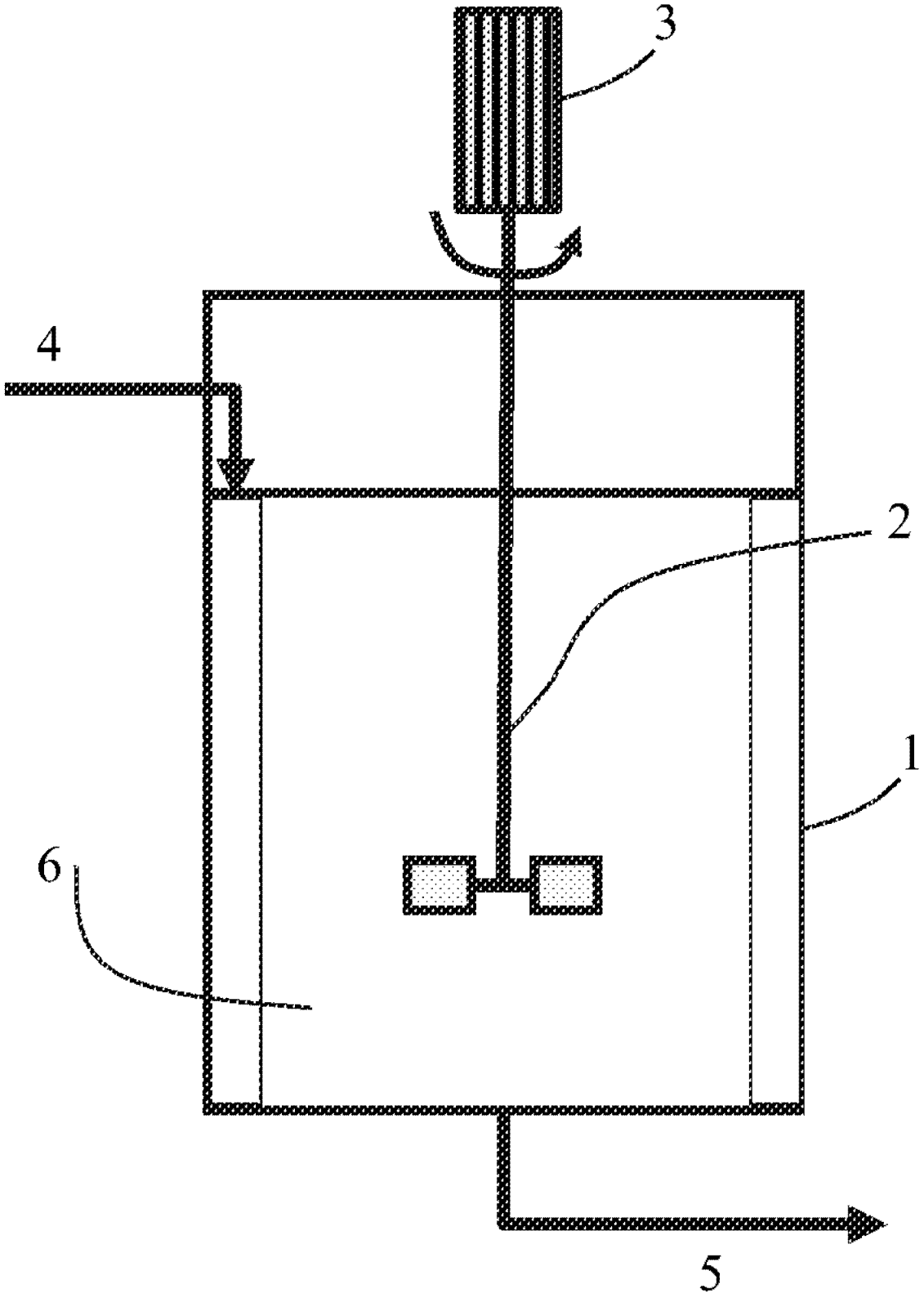


图 1

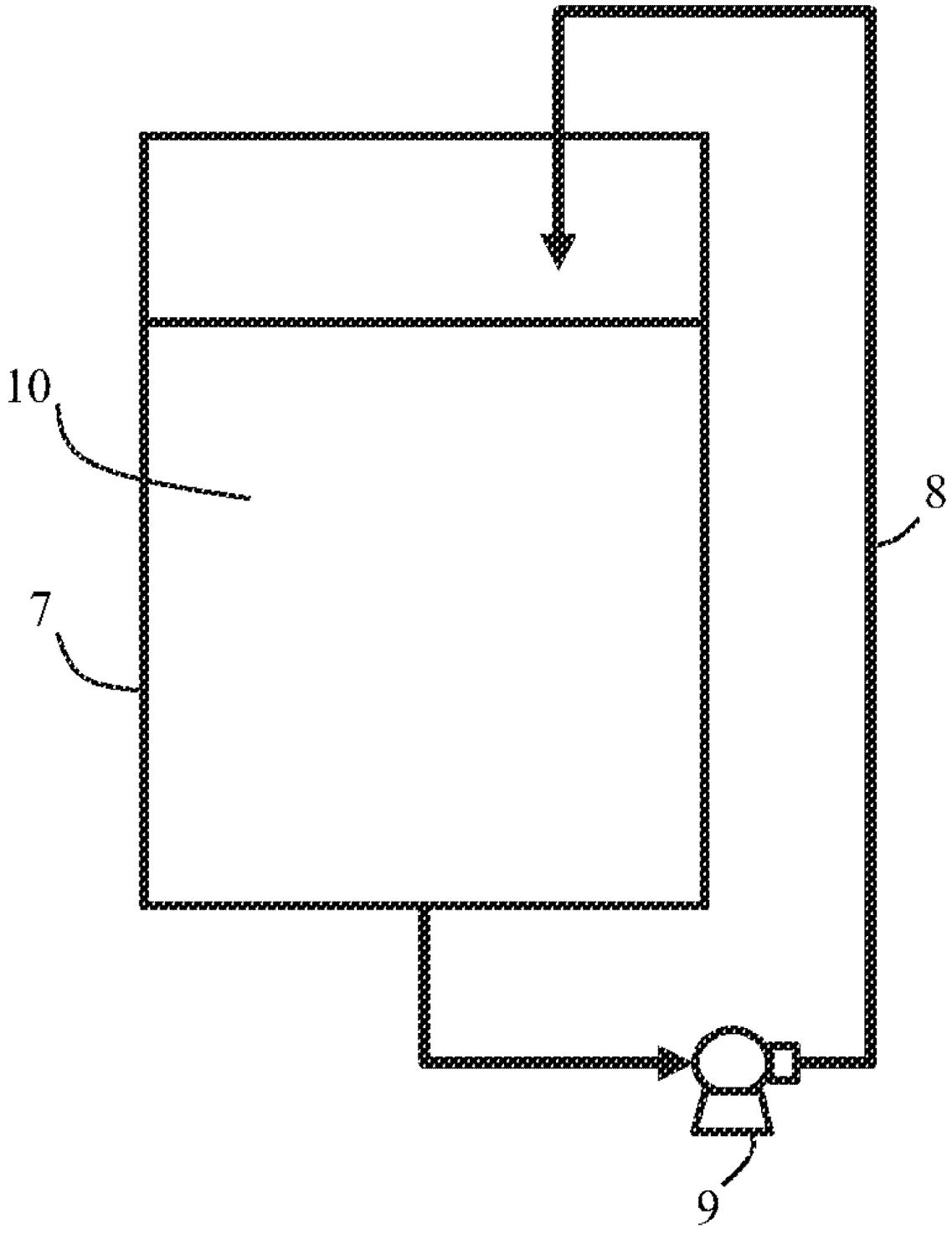


图 2

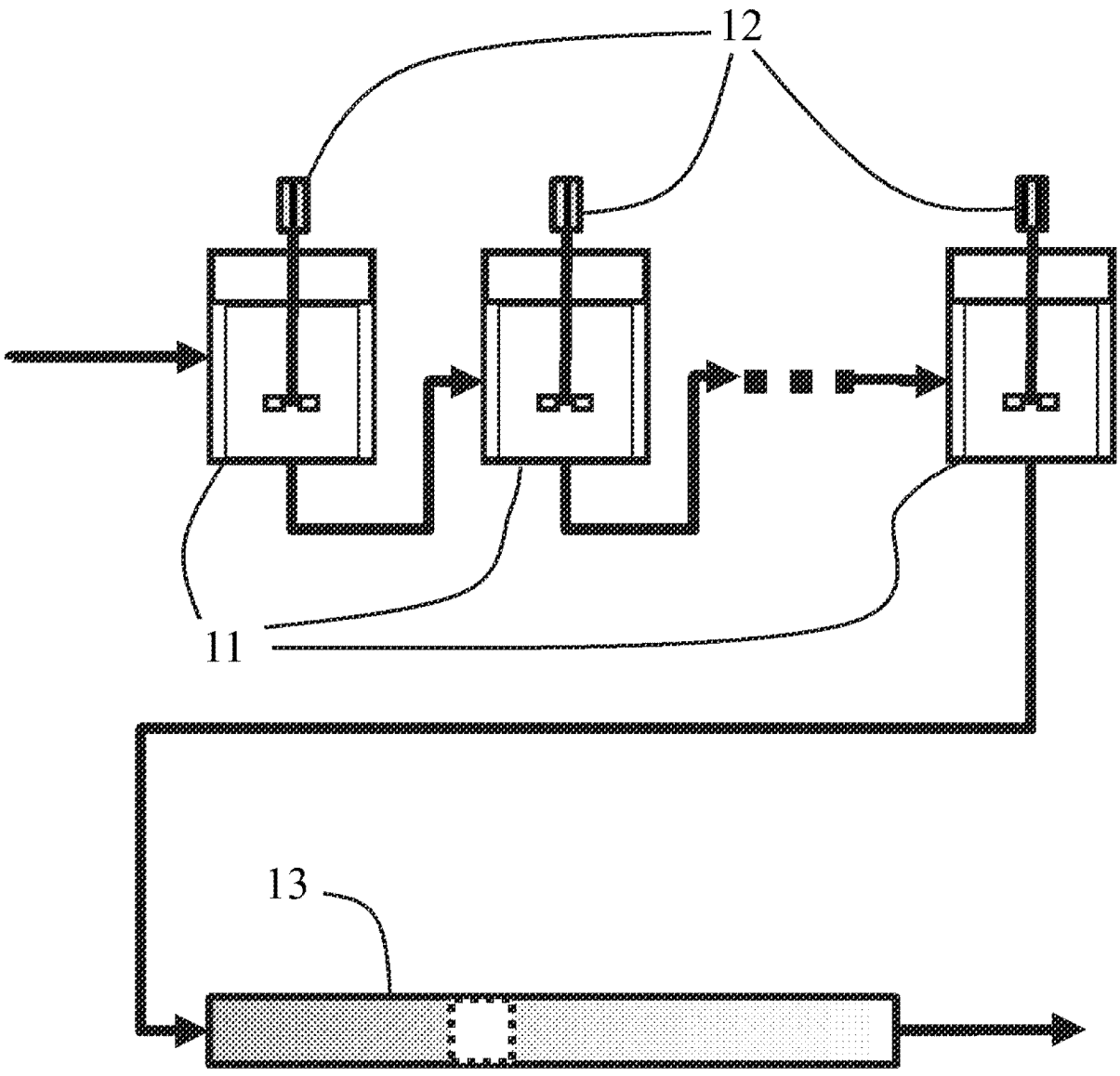


图 3

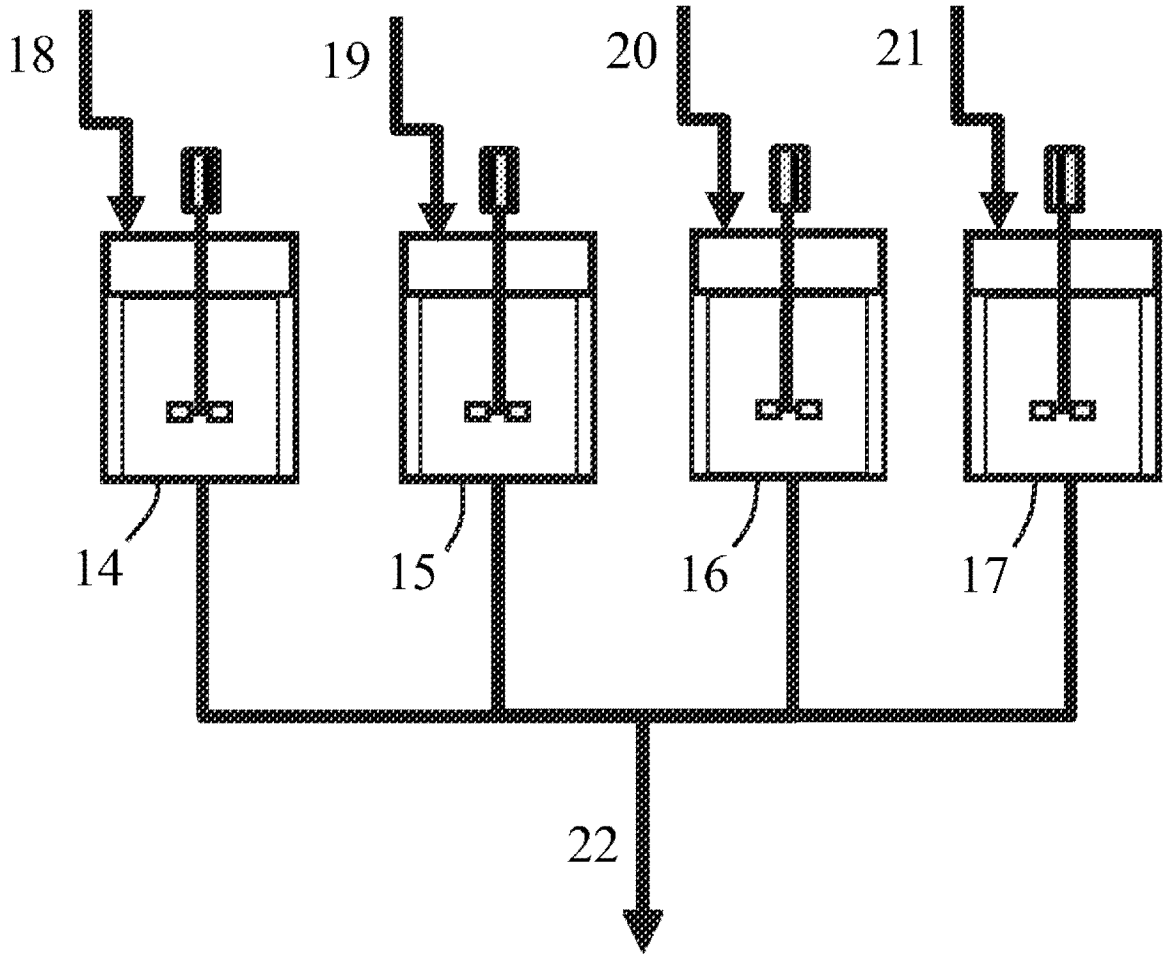


图 4