

3,4,5-三甲氧基苯甲醛的合成工艺改进

戴勇

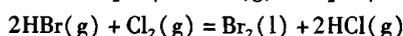
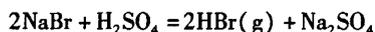
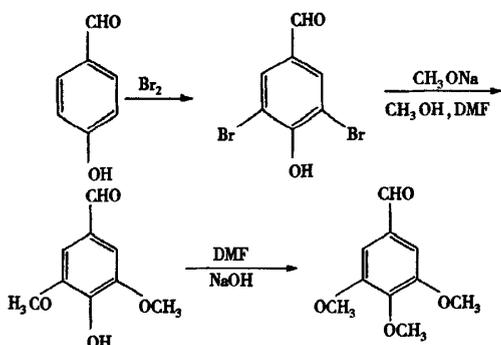
(盐城工学院 化学与生物工程学院,江苏 盐城 224003)

摘要:用对羟基苯甲醛与溴反应生成3,5-二溴-4-羟基苯甲醛和HBr,3,5-二溴-4-羟基苯甲醛用氯化亚铜作催化剂,在DMF溶剂中与甲醇钠反应生成3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛(丁香醛),丁香醛在pH=9用硫酸二甲酯甲基化得到3,4,5-三甲氧基苯甲醛。反应中生成的HBr和NaBr氧化成溴供循环使用。

关键词:3,4,5-三甲氧基苯甲醛;甲氧基化;甲基化;溴;回收

中图分类号:TQ463 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-5322(2007)04-0001-03

3,4,5-三甲氧基苯甲醛(TMB)是磺胺类药物增效剂TMP的中间体。其合成方法较多,常用的有香兰素法、对羟基苯甲醛法和塔拉粉直接合成法,其中对羟基苯甲醛法中以对羟基苯甲醛为原料,经溴化、甲氧基化、甲基化得到TMB,此法的产率较高,但溴的消耗量非常大。本研究旨在改进对羟基苯甲醛法,即对每步反应的工艺条件进行改进,并在工艺中加入了溴的回收新方法,有效地降低了成本,取得了满意的结果。反应原理如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

显微熔点测定仪(北京光学仪器厂),红外光

谱仪,核磁共振仪。

甲醇钠溶液(自制);溴素,氯化亚铜,DMF,硫酸二甲酯,氯气,硫酸均为市售化学纯试剂。

1.2 溴化反应

往250 mL四口烧瓶中加入100 mL溶剂,25 g对羟基苯甲醛,搅拌使之溶解,滴加溴素34.4 g,用水浴控制反应温度35~45℃,滴加速度以溴的红色不停留为宜,约1 h加完。再继续搅拌2 h。冷至室温,过滤、滤饼洗涤至中性、烘干,得3,5-二溴-4-羟基苯甲醛54.4 g(产率95%)。熔点180~182℃(文献值^[2]180~181℃)。

1.3 溴的回收

溴素在反应后分别生成HBr和NaBr,在甲氧基化反应后的溶液中加入 H_2SO_4 ,NaBr又反应生成HBr,将两步反应生成的HBr气体和理论量的氯气通入反应器,用水冷却反应器后,将生成的溴和氯化氢混合气体通过冷冻盐水温度为265 K的冷却阱,溴冷凝成液体供循环使用。

1.4 甲氧基化反应

将3,5-二溴-4-羟基苯甲醛28.0 g,DMF50 mL及氯化亚铜1.30 g放入一圆底烧瓶中,加热并不断搅拌使均匀混合,烧瓶内液体呈红褐色(备用)。向四口烧瓶中加入50 mL甲醇钠甲醇溶液,油浴加热,于85~95℃滴入上述备用混合溶液,同时蒸出大部分甲醇(含少量DMF)。滴毕,在95~100℃反应3 h,趁热把反应物转移

收稿日期:2007-03-27

作者简介:戴勇(1975-),男,江苏建湖县人,讲师,南京工业大学博士研究生,主要研究方向为绿色化工。

至蒸馏瓶中,减压蒸出 DMF。加水 50 mL,煮沸,冷后结晶出丁香醛的钠盐。过滤,将黄色结晶溶于 50 mL 热水中,并趁热滤去少量不溶物,滤液冷后用盐酸酸化,得丁香醛 15.4 g,熔点 110 ~ 112 °C (文献值^[2] 112 ~ 113 °C), IR (cm⁻¹): 3290、1 750、1 329、1 101 和 728 (与 Sadler 标准图谱一致)。另将母液用乙醚萃取,干燥,再蒸去溶剂,又得丁香醛 1.1 g,合计收率 90%。

1.5 甲基化反应

将丁香醛的钠盐 18.2 g、碳酸钠 5.3 g,放入反应瓶中。加少量水溶解,滴加硫酸二甲酯 37.8 g,用质量分数 10% 的氢氧化钠溶液调节反应液 pH 在 9 ~ 10,在 45 ~ 60 °C 搅拌反应 3 h。反应产生白色沉淀。冷却,过滤,水洗、烘干,得 3,4,5-三甲氧基苯甲醛(TMB) 18.6 g (95%)、熔点 71 ~ 73 °C。粗品用乙醇水重结晶得针状晶体。熔点 74 ~ 76 °C (文献值^[2] 71 ~ 74 °C), IR (cm⁻¹): 2 900、2 861、1 685、1 584、1 455、1 223 和 1 120 (与 Sadler 标准图谱一致)。

2 结果与讨论

2.1 溴化反应

2.1.1 溶剂的影响

溴化反应的溶剂通常有乙醇、二氯乙烷、氢溴酸及含卤有机溶剂。其中含卤有机溶剂因不溶于水,易于回收而较受欢迎。本实验用邻二氯苯作溴化反应溶剂。研究表明,以此作溴化反应的溶剂,产品质量好、收率高,而且溶剂可以回收,故成本低,污染相对较少。所以,用该溶剂是方便、有效的。

2.1.2 反应温度的影响

反应温度对溴化反应的收率有很大的影响。研究表明,温度在 30 ~ 50 °C 时,收率在 90% (质量分数) 以上,温度高于 60 °C,副反应增加产品收率下降。温度太低对羟基苯甲醛及单溴化产物的溶解度降低,反应速度很慢。所以溴化反应宜在 40 °C 左右进行。

2.2 甲氧基化反应

2.2.1 温度的影响

研究表明,当反应温度低于 80 °C 时,反应混合物不易搅拌,反应速度很慢,温度高于 105 °C,反应有焦油状物产生而使产率下降。我们最后确定反应温度在 85 ~ 100 °C,反应 4 h,产率达 90%。

2.2.2 溶剂的影响

要使芳环上的溴原子被甲氧基取代,必须满足两个条件,一是甲氧基负离子亲核性要强;二是溴原子较易从苯环上离去。使用 DMF 作溶剂,一方面该极性非质子溶剂能使甲氧负离子更加裸露,增加了亲核性;另一方面它可以与 Cu 形成配位不饱和络合物,再与苯环上的溴原子形成配合物,从而使其碳-溴键易断裂。所以 DMF 的使用是较合理的。

2.2.3 反应时间的影响

实验证明,甲氧基化反应时间为 3.5 ~ 4.5 h。延长反应时间,对产品收率无明显影响。相反,反应时间长,产物经处理会有黑色焦油状物质产生,给产品的分离增加了困难。

2.3 甲基化反应

2.3.1 甲基化试剂的选择

在本实验中使用的硫酸二甲酯作甲基化试剂,因为硫酸二甲酯廉价、易得,是很强的甲基化试剂。

2.3.2 反应温度的影响

由于硫酸二甲酯容易水解,所以溶剂水应尽量少,而且反应温度不宜高,否则因水解严重增加了硫酸二甲酯消耗量,而且还会影响产品质量。但温度过低,反应液粘稠,也不能顺利反应。故我们确定其较佳温度为 45 ~ 60 °C。

2.3.3 pH 值的影响

实验证明,在酸性介质中,丁香醛不能被硫酸二甲酯甲基化,碱性太强,又会加速硫酸二甲酯的水解。所以,应选择弱碱性介质。另外,在甲基化反应过程中,因硫酸二甲酯的水解,溶液的酸性会增加。故我们加入碳酸钠来缓冲,并不断用氢氧化钠溶液调节 pH 在 9 ~ 10 之间。

2.3.4 其他

为了研究各步反应的较佳工艺条件,我们在甲氧基化反应后将丁香醛的钠盐酸化得到丁香醛,但实际应用中,丁香醛钠盐应直接用于下步甲基化反应。这样,以对羟基苯甲醛为原料,经过 3 步反应,1 步精制,便可得 TMB 精品。

2.4 溴的回收

2.4.1 冷凝温度与溴的冷凝量的关系

采用冷凝法得到液溴的量与温度有关,根据溴的饱和蒸气压与温度的关系可从理论上得到气相中(HCl)残留溴蒸气与冷却温度的关系,即混合气体的冷凝温度越低,被冷凝溴的比例就越高,

考虑到实际操作条件,冷却到 273 K 为宜(冷冻盐水的温度在 265 K 左右),大约 80% 的溴被冷凝。

2.4.2 氯气通入量与溴的回收率和质量的关系

氯气与 HBr 反应的体积比也是 1:2。通过改变氯气加入量,测定冷凝的溴、吸收的溴、总的溴和盐酸中氯气的含量,并计算溴的回收率,从其结果可见,氯气加入量不足时,HBr 没有被完全置换,回收率低,随着氯气加入量的增加,回收率提高,但氯气加入量超过 120% 后,溴中氯气的含量和盐酸中氯气的含量也增加,回收率也有所降低。对溴而言,氯气的含量大于 3.0% 就要精制除氯。因此,适宜的氯气加入量为 100% ~ 120%,回收

的溴中氯气的含量 < 3.0%,达到 1 级品标准。

3 结论

对羟基苯甲醛在 35 ~ 45 °C 下,以邻二氯苯为溶剂,溴化生成 3,5-二溴-4-羟基苯甲醛,上述产物在溶剂 DMF 中,以氯化亚铜为催化剂,与甲醇钠在 85 ~ 100 °C 反应,可得丁香醛钠盐,丁香醛钠盐在 pH 9 ~ 10 下与硫酸二甲酯反应,得 TMB 粗品,粗品用重结晶可制得含量 > 99% 的 TMB 精品。用此方法合成 TMB,总收率可达 80%。同时,利用此溴的回收方法,可以回收 80% 的溴供循环使用,大大降低了成本,减少了污染。

参考文献:

- [1] Durvasula V R, Kociolk Z. Solvlysisofacylhalides[J]. Tetrahedron, 1984, 40(9):1433 - 1441.
- [2] Heilbron I, Bunhury H M. Dictionary of organic compounds. 4th ed[M]. London: Eyre & spottis woode, 1953.
- [3] Borgankar H, Lhandlia S B. Preparation of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde from aniline T chem[J]. Technol Biotechnol Ldem Technol, 1984(8):446 - 452.
- [4] 王遵尧,翟志才,肖鹤鸣. 用氯气直接氧化 HBr 回收溴的新工艺研究[J]. 南京理工大学学报, 2000, 24(2):181 - 184.

Improvement of the Synthetic Process of 3,4,5-Trimethoxy Benzaldehyde

DAI Yong

(School of Chemistry and Biology, Yancheng Institute of Technology, Jiangsu Yancheng 224003, China)

Abstract: p-hydroxy benzaldehyde reacts with bromine to form 3,5-bromo-4-hydroxy benzaldehyde, then fwthes reaction occurs with sodium methylate to obtain 3,5-methoxy-4-hydroxy benzaldehyde in the solution of DMF and employing cuprous chloride as catalyst. In the end, this compound is methylafed by bimethyl sulphade to synthesize 3,4,5-trimethoxy benzaldehyde at pH 9. The sodium bromine and hydrobromine in the reaction can circularly use.

Keywords: 3,4,5-trimethoxy benzaldehyde; methoxylation; methylation; bromine; reclaim