

## 合成羟基苯甲醛新方法的研究进展

邬 国 英

### 摘 要

本文介绍了国内外改进 Reimer—Tiemann 反应以及催化合成羟基苯甲醛的新方法, 并进行了较详细的评述。合成羟基苯甲醛的研究进展, 涉及到有机合成化学的边缘学科领域, 因此, 深入了解并研究这方面的课题, 有重要的意义。

芳核上引入醛基(甲酰化)制备芳香醛, 是一个十分重要的化工过程, 这类产品中最重要的是邻羟基苯甲醛(水杨醛)、对羟基苯甲醛、 $\beta$ -萘酚醛等。它们是化工、医药、农药、香料、染料等许多行业的重要中间体。

目前工业上要求以苯酚为原料, 与氯仿 + NaOH 反应, 制备羟基苯甲醛(即 Reimer-Tiemann 反应, 简称 R—T 反应)。也有用甲醛代替氯仿的<sup>[1]</sup>。这种方法反应复杂, 选择性较低。如 R—T 反应的生成产物, 主要是水杨醛(收率 20—35%)和对羟基苯甲醛(8—12%), 伴有较多的焦油生成<sup>[2]</sup>。因此, 过程原料消耗大, 产品分离工艺复杂。这些特点与其它的芳核甲酰化过程类似。如在  $AlCl_3$  存在下, 用  $CO + HCl$  进行苯的甲酰化过程(Gatterman-Koch 反应); 用 DMF 和  $POCl_3$  制备取代苯甲醛(Vilsmaier 反应)等。

(接第 44 页)

## Application of Operator Method in Polymeric Reaction Kinetics

Li Guoying

### ABSTRACT

How to handle the problems of the polymeric reaction kinetics, the article introduces a mathematic method --- operator method, gives common formulas, solving programs and analysis of practical examples.

国外主要采用 Gatterman-Adams 方法制备对羟基苯甲醛<sup>[3]</sup>。该法用  $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$ , 在  $\text{AlCl}_3$  催化下, 在酚的苯环对位引入醛基, 其缺点是原料氰化物毒性很大。

对甲酚选择性氧化, 选择性地生成对羟基苯甲醛, 需要特殊的氧化剂和大量溶剂, 并受甲酚原料来源的限制<sup>[4]</sup>。

鉴于上述原因, 改进羟基苯甲醛合成工艺的研究工作一直比较活跃, 其着眼点大都旨在改进传统的 R—T 法, 即围绕苯酚原料, 设法提高反应选择性, 生产邻位或对位产品, 以增加收率, 降低原料消耗。

采用的新方法有

(i) 引进质子溶剂或非质子溶剂, 以改变反应介质;

(ii) 采用催化剂, 如相转移催化剂和利用环糊精 (CD) 包接作用的新有机合成法;

(iii) 变换甲酰化试剂以提高反应的选择性。通常 R—T 反应是由几种处于互不相溶的两种溶剂中的物质发生的反应, 故辅以某种表面活性剂, 以改进反应效果。

表 1 汇总了有代表性的各种方法的工艺条件, 下面就其基本作用原理介绍如下:

#### 1. 溶剂与反应介质<sup>[5-7]</sup>

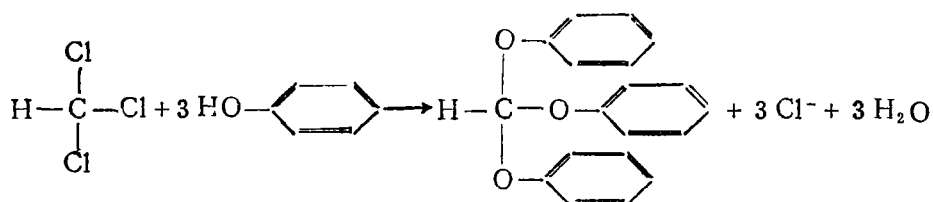
近年来, 溶剂在有机合成反应中的作用越来越受到重视。选用不同的混合溶剂作为反应介质, 是人们改进 R—T 反应的有效途径。最早获得结果的是用乙醇或乙醇—水等作为水不溶性的硝基酚、萘酚的反应溶媒, 它不仅使反应物溶解形成均相体系, 还可提高产物醛的收率, 并有效地减少副产物焦油的生成。不过, 乙醇对苯酚的甲酰化过程, 效果并不明显。

改用 10—75% 的甲醇和水, 提高了羟基苯甲醛的总收率, 并加速对位产品的生成, 即产物的邻/对比下降 (表 1)。这可提高原料利用率, 从而简化分离程序。另外甲醇本身也易于回收。不过, 过量的甲醇 (>75% 的甲醇水溶液) 和使用纯水的反应效果一致。

甲醇和水同属于质子溶剂。用甲醇部分代替水, 对 R—T 反应影响的作用机理, 目前还不能只从溶剂化作用简单地加以解释。

我们发现, 换用某些非极性溶剂, 如二甲苯, 效果比用甲醇还要显著, 羟基苯甲醛收率可增至 65—76%。可以推测, 二甲苯本身不易与  $\text{CCl}_3$ 、 $\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle\text{O}^-$  负离子发生溶剂化, 而且还能阻止  $\text{H}_2\text{O}$  对负离子的溶剂化, 减弱  $\text{CCl}_3$  离子的水解, 保证体系中二氯卡宾 ( $:\text{CCl}_2$ ) 的浓度和足够的活性。众所周知,  $:\text{CCl}_2$  是 R—T 反应的活性中间体。

溶剂与氯仿混溶后, 物相分散较均匀, 有利于氯仿在碱作用下转变成  $\text{CCl}_3$  和  $:\text{CCl}_2$ 。其间接效果, 还可减少下述副反应<sup>[15]</sup>:



有机溶剂的另一个作用可抑制产品在碱水相中继续发生二次反应, 即缩合和醛的康尼查罗歧化反应, 从而降低焦油和副产物的量。

毫无疑问, 改变反应介质必须与选择适宜工艺条件相结合。

表 1 合成羟基苯甲醛工艺条件一览表

名 称	原 料 量 ( 摩 尔 比 )	其 它 组 份 ( 摩 尔 % ) <sup>(1)</sup>	反 应 条 件		酚转化率 (%)	(邻+对) <sup>(2)</sup> 收率(%)	邻/对比	文 献
			温度(℃)小时					
1. R-T 法	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 10% NaOH		55	3		~35	3~5	
2. 反应介质	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 2-4/3-8/1	10-75% 甲醇水溶液	55	3.5	83.9	53.7	2	5
	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 3/7/1	20-50% 二甲苯	55	3-4	80-90	65-75	2.5	6
	酚钠 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 0.17/1/1 (无水苯为溶剂)	SPan 85 (0.50)	75-80	4.5	82.7	53.7	5.1	7
		C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N Me <sub>3</sub> Cl (1.0)	75-80	4.5	92.1	61.0	7.4	
		Tween 80 (0.70)	85-90	4.5	75.7	53.9	8.4	
3. PCT	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 0.6/1.2/0.2 (正丁醚为溶剂)	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NCl (0.33)	55	3.5	94.1	75.2	4.4	8
	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 0.6/2.4/1.2 (苯为溶剂)	十二烷基二甲基铵乙内酯 (1.0)	75	4.0	78.3	61.0	0.4	
4. 环糊精 (CD)	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 1/12/3.5	β-CD (0.2)	60	8-10	92	65 <sup>(3)</sup>		9-
	酚 /NaOH/CHCl <sub>3</sub> = 1/12/3.5	α-CD (0.2)	60	8-10	86	72	0.16	12
5. Lewis 酸	酚/聚甲醛 /SnCl <sub>2</sub> = 1/0.1/2.2	三正辛胺 (0.40)	100	8	100	78 <sup>(4)</sup>		13
	酚/二噁烷 /BF <sub>3</sub> = 1/4/0.6	40 ml 二叔甲胺含 15 毫摩尔 BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	室温	14	100	87	0.33	14

① 括号内数字指相对于酚的用量 (摩尔%)

② “邻”指水杨醛, “对”指对羟基苯甲醛

③ 指“对位”产物

④ 指“邻位”产物

选用质子溶剂与非极性溶剂作为反应介质的例子是乙二醇-苯<sup>[16]</sup>。

用预先制备的苯酚碱金属盐与氯仿, 粉末 NaOH 浆液在无水惰性溶剂中一步反应, 可选择性地生成水杨醛(表 1)。此法的特点是不要使用过量的酚, 副产物少, 惰性溶剂以苯或甲苯效果最好, 如果配合使用催化量的表面活性剂, 如脱水山梨糖醇三油酸酯(Span 型)、脱水山梨糖醇三油酸酯聚乙二醇的衍生物(Tween 型)或四级铵盐, 可提高反应活性, 并使反应平稳。

## 2. 相转移催化作用(PTC)

氢氧化钠水溶液和氯仿在相转移条件下作用, 生成二氯卡宾, 并进一步反应, 可显著地改进 R-T 反应。

用于 R-T 反应的相转移催化剂有下述几类物质:

(i) 阳离子型: 四级铵盐、四级磷盐, 吡啶盐, 如苄基三乙基氢氧化铵, 十六烷基三丁基溴化磷, 十六烷基三甲基氯化铵。

(ii) 两性化合物: 三甲铵乙内酯类(betaine)  $(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{COO}$ 、氨基酸类。

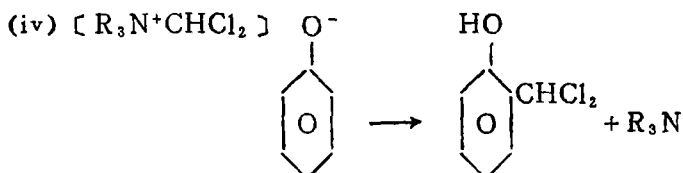
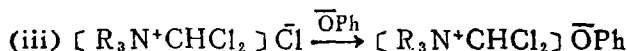
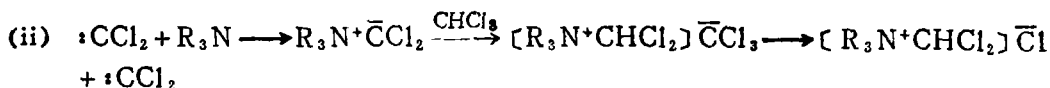
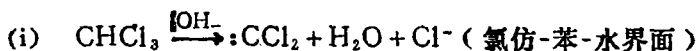
(iii) 阴离子型: 烷基磺酸盐, 高级醇的硫酸酯。

### (1) 催化机理

催化量的(相对于氯仿量 0.5—5 摩尔%)四级铵盐作用下, R-T 的反应速度可提高 0.5—3 倍。反应时, 四级铵盐  $(\text{Q}^+\text{X}^-)$  与  $\text{CCl}_3$  ( $\text{HCCl}_3 \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{CCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$ ) 形成  $[\text{Q}^+\text{CCl}_3^-]$ , 该中间体在有机相中可分解为  $:\text{CCl}_2$  和四级铵盐。因此, 催化剂可加速  $:\text{CCl}_2$  活性中间体的生成速度和甲酰化过程<sup>[17]</sup>。

但 Sasson 等<sup>[18]</sup>认为, 在酚盐存在下, 氢氧化四级铵的氢氧根不易进入有机相, 而酚氧离子的碱性又太弱, 不能有效地把氯仿转化为二氯卡宾。他发现, 低级三级胺比四级铵催化效果好。反应介质是苯-水混合物。

其催化反应机理为:



第四步类似 Sommelet 重排<sup>[19]</sup>

### (2) 反应条件的影响

反应的产品总收率、邻/对比、回收酚的量等与下列因素有关:

#### 1) 碱的种类和浓度

使用40—30%氢氧化物水溶液时, 产物邻/对比依下列碱的次序下降:



碱浓度升高, 有利于水杨醛的生成。

不过, 用三级胺型催化剂时, 碱量过大, 易促使三级胺分解, 而加速副产物烷基苯醚的生成<sup>[20]</sup>。

## 2) 催化剂种类

阳离子型催化剂, 如四级铵型氢氧化物比较适宜于制备水杨醛; 两性化合物如十二烷基二甲胺乙内酯显著增高对位的选择性。

表 2 示出了不同烷基三级胺的催化效果。

表 2 三级胺对 R-T 反应的影响<sup>[10]</sup>

催 化 剂	( 邻 + 对 ) %	邻 / 对 比
无	30.1	6.3
(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> N	70.3	11.1
(n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ) <sub>3</sub> N	58.6	10.3
(n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> N	52.9	12.6

反应条件: 酚/NaOH/CHCl<sub>3</sub>=1/6/6 (摩尔比); 苯为溶剂; 三级胺的量为苯酚的 1/50; 60℃ 反应 25 分钟。

可见, 上述结果表明产物以水杨醛为主。不过, 也有报道使用三级胺时, 邻/对比为0.067, 即对位产品的收率是邻位的15倍<sup>[21]</sup>。出现这种反常现象可能与各自使用的条件不同有关。

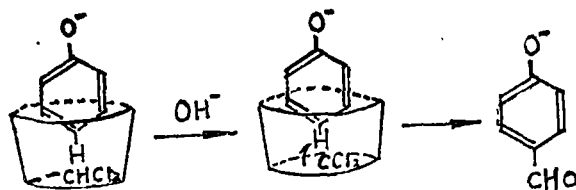
## 3) 溶剂

反应要使用酚用量 1—5 倍的惰性溶剂, 对于与水不互溶的溶剂如芳香烃、脂肪烃、醚等, 不仅酚回收率高, 而且羟基苯甲醛收率也高。其中以二正丁醚、二异丙醚效果较好; 对于如DMF、乙腈、环醚等极性溶剂, 可形成均相反应体系, 不过酚回收率较低。

4) 应仔细选择投料的酚/碱/氯仿比例。氯仿量太大, 焦油量增大; 最好氯仿量适当低一些, 碱量稍大一点。

## 3. 包含复合物 (Inclusion Complexes) <sup>[9-12]</sup>

利用环糊精 (CD) 包接作用催化酚环上的甲酰化反应, 其机理为:



酚氧离子与 CD 分子作为主体, 氯仿作为客体, 在笼中形成酚-氯仿-CD 的三分子包含复合物。然后完成化学转化, 再进一步水解, 可专一地生成对位产物, 表 3。因负氧极性端

对 CD 分子的亲合力弱,故位于复合物中笼的外面,从而使  $\text{:CCl}_2$  的邻位进攻受到立体阻碍。 $\beta$ -CD 的对位产品的选择性比  $\alpha$ -CD 的高,据推测, $\beta$ -CD 分子调解苯酚及其同系物分子与氯仿分子之间构象的能力比  $\alpha$ -CD 的高。

表 3 CD 催化的羟基酚与氯仿反应的结果<sup>[1,2]</sup>

反 应 物	CD 种 类	1 小 时 的 氯仿耗量 %	收 率 %		对 位 产 品 的选择性 %
			对 位	邻 位	
a. 苯 酚	$\beta$ -CD	12	65 (92)	0 (0)	100
	$\alpha$ -CD	13	62 (72)	10 (12)	86
	无	24	18 (25)	35 (49)	34
b. 间 苯 二 酚	$\beta$ -CD	—	96 (97)	0 (0)	100
	无	—	24 (31)	40 (52)	38
c. 邻 甲 酚	$\beta$ -CD	12	11 (85)	0 (0)	100
	$\alpha$ -CD	17	12 (78)	2 (13)	86
	无	24	28 (38)	18 (24)	61
d. 间 甲 酚	$\beta$ -CD	13	15 (52)	8 (28)	65
	$\alpha$ -CD	16	—	—	—
	无	23	31 (47)	26 (39)	54
e. 间 叔 丁 基 酚	$\beta$ -CD	13	16 (41)	16 (41)	50
	$\alpha$ -CD	17	—	—	—
	无	23	15 (40)	16 (43)	48

动力学实验表明,苯环对位上甲酰化速度基本上不因  $\beta$ -CD 的存在而变化。从产物中不含水杨醛这一事实出发,说明 CD 只是抑制了邻位的反应,从而保证了对位产物的高选择性。有趣的是,与不加 CD 相比, $\alpha$ -和  $\beta$ -CD 的氯仿消耗速度变慢 1.4 倍和 1.9 倍。不过,该速度与酚的种类无关。说明 CD 可保护氯仿,并避免它的水解。

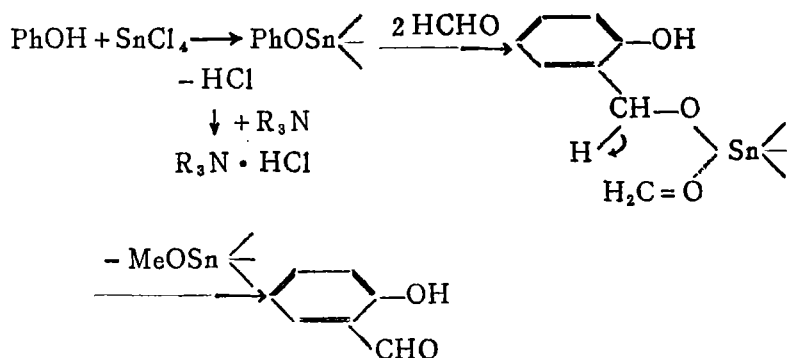
由表 3 可见,间位上有取代基时,对位产品的选择性明显下降,这反映了反应过程中包含复合物的立体化学作用<sup>[22,23]</sup>。

酚-氯仿-CD 三元包含复合物不是一个共价键型的中间体,这和 CD 催化的  $\alpha$ -羟基酮的氧化、氰基乙酸的脱羧基作用等类似。其作用原理可认为是 CD 分子中“微多相”笼中的“微溶剂”(microsolvent)效应<sup>[24]</sup>和中间复合物的立体效应。基于这一作用原理,在体系中 CD 浓度上升时,反应速度会趋向一个极限值。实验中,应控制氯仿的加入速度,使  $\text{CHCl}_3/\beta$ -CD 的摩尔比始终小于 1,才能得到高的选择性。

CD 催化本领的专一性,与酶的模型比较相似,引起人们的兴趣<sup>[25]</sup>。已有固定化的  $\beta$ -CD 催化合成对羟基甲醛的报导<sup>[26]</sup>。

#### 4. Lewis 酸-碱催化

在  $\text{SnCl}_4$  等 Lewis 酸作用下,苯酚和聚甲醛在非水相中可发生 Friedel-Crafts 反应,在酚羟基的邻位引入醛基。通常在 Lewis 酸催化下,多得到酚醛树脂类缩合产品。为控制反应方向,需复合一种有机碱,以吸收反应过程中释放的  $\text{HCl}$ 。



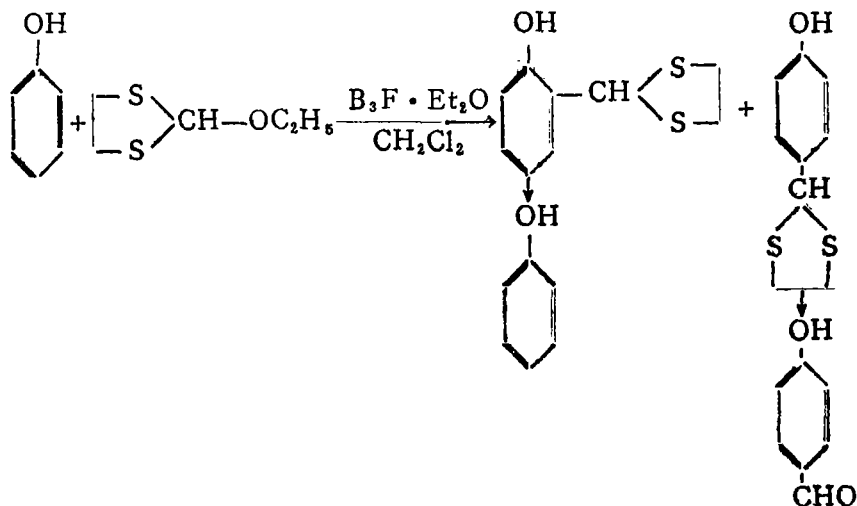
生成的  $-\text{MeOSn} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$  与第二分子的酚作用, 重新生成  $\text{PhOSn} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ , 进行循环, 同时生成一分子甲醇。不用有机碱, 会大量生成焦油, 甚至得不到产物。表 4 列出了使用不同有机碱的反应结果<sup>[13]</sup>。

表 4 添加剂对 Lewis 烯催化的酚聚甲醛反应的影响

名 称	收 率 %	1. 反应条件: 100℃: 8 小时
三 甲 胺	58 (84)	酚 100 mmol
三 丁 胺	56 (94)	聚甲醛 220 mmol
三 辛 胺	78 (100)	$\text{SnCl}_4$ 10 mmol
吡 啶	40 (81)	添加剂 40 mmol
$\alpha$ -甲基吡啶	68 (90)	甲 苯 200 ml
2,6-二甲基吡啶	80 (99)	2. 括号内数据以未回收酚的量为基准求得
三丁基磷	28 (60)	
二甲氧基乙烷	15 (34)	
甘醇二甲醚	14 (33)	

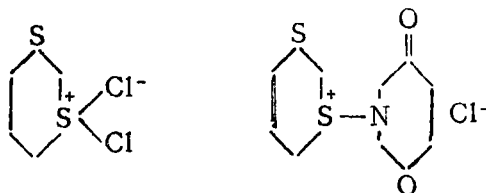
反应最好用弱电子给与体苯、甲苯、十氢化蔡等作溶剂。从工艺、原料等方面着眼, 此法有其工业使用价值。此外, 这种反常的 Friedel-Crafts 反应, 也具有理论研究价值。

另一类似的例子是用 2-乙氧基-1,3-二噻茂烷作甲酰化试剂<sup>[14]</sup>。在  $\text{BF}_3$  的催化作用下, 反应:



用苯酚作原料,生成混合羟基苯甲醛。当用邻甲酚为原料时,由于邻位甲基的立体位阻,产物中检不出邻位甲酰化产品,只生成 3-甲基-4-羟苯甲醛。

用下述活性试剂<sup>[27]</sup>



可专一地得到水杨醛。

综上所述,羟基苯甲醛合成方法的改进,在若干方向上都取得了较大的进展,它拓宽了这项研究工作,开始接触到某些边缘领域。可以预见,这项工作的深入,定会给羟基苯甲醛的工业生产带来新的生机。

## 参 考 文 献

- [1] Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical technology. 3rd edn., New york: interscience, 1978; 79
- [2] Ferguson L.N., Chemical Reviews. 1966; 60: 169
- [3] 化学工业部科技情报研究所. 世界精细化工手册, 化学工业出版社, 1982; 443
- [4] Ohara M., Watanabe K., Angew. Chem., 1975; 86: 386
- [5] USP 3,365,500 (1968)
- [6] 郭国英. 化学工程师, 1988; 2: 6
- [7] EP 68725 (1983)
- [8] EP 74272 (1983)
- [9] WO 82—03073 (1982).
- [10] 李明威. 化学世界, 1984; 106: 3
- [11] Makoto Komiyama, Hidefumi Hikai, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1981; 54: 2053—2056
- [12] Makoto Komiyama, Hidefumi Hirai. JACS, 1983; 105: 2018—2021
- [13] Casiraghi G, Casnati G, J.C.S. Perkin I, 1980; 1862—1865
- [14] Makoto Komiyama, Hidefumi Hirai. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1981; 54: 2053—2056
- [15] 曹显国等译. 近代实验有机化学导论. 第 13 章
- [16] 日特公昭 48—3829 (1973)
- [17] 邢其毅等. 基础有机化学. 高等教育出版社, 1983; 917
- [18] Yonovich M., Sasson Y, Tetrahedron Letters, 1980; 1875
- [19] Kantor S.M, Hauser C.R, J.Am. Chem. Soc., 1951; 73: 4122
- [20] Tabushi I, Shimokawa K., Fujita K., Tetrahedron Letfers, 1979; 3753
- [21] 丁新腾, 张琳, 葛羽. 化学学报, 1988; 45: 155



# 活性氧化亚锡催化合成 二苯甲酸二甘醇酯\*

孟 启 张飞霞 王娟琳

## 摘 要

本文介绍了用固体非酸性催化剂活性氧化亚锡催化合成二苯甲酸二甘醇酯的方法。研究了活性氧化亚锡对苯甲酸和二甘醇酯化的催化效果,通过正交实验对反应条件进行了优选,使得在160~165℃的温度下反应6小时的酯产率达到98%以上,同时采用有效的后处理方法解决了乳化问题,实际收率>94%。

(接第52页)

- [22] Tabushi I., Yamamura K., J. Am. Chem. Soc., 1979; 101: 2511
- [23] Ohara M., Fukuda J., Pharmazie, 1978; 33: 467
- [24] Saenger W., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980; 19: 344—362
- [25] P.C.A Kan, A.B. Richard. tetrahedron, 1983; 39: 1417—1474
- [26] Makoto, Hivai Hidefumi. Polymer Journal, 1986; 18: 375
- [27] Gassman P.G., Amick D.R. J. Am. Chem. Soc., 1978; 100: 7611

## The Latest Development in the Synthesis of Hydroxybenzaldehyde

Wu Guoying

## ABSTRACT

This paper has reviewed the newly synthetic methods of hydroxybenzaldehyde both theoretically and practically. A number of active reagents or/and catalysts have been incorporated in the system of Phenol-CHCl<sub>3</sub> - NaOH for the preparation of hydroxybenzaldehyde. The approaches to this classical reaction can obviously increase the yield and selectivity of products. It is an attractive work that the special catalysts with various solvents improve the reaction. It has showed that these researches are both practical interests and theoretical significance.

\* 本项目是江苏化工学院发展基金项目。