

2, 6-二羟基甲苯的合成

刘林学^{a*} 陈宝绒^b 刘毅锋^a

(^a 西北大学应用化学研究所 西安 710069; ^b 陕西金阳化工公司 西安)

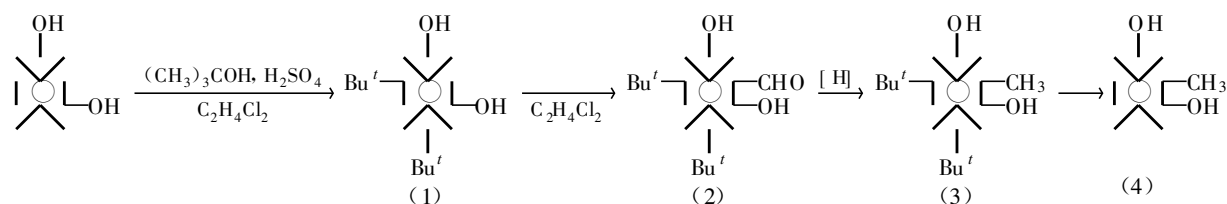
关键词 二羟基甲苯, 间苯二酚, 二氯乙烷, 烷基化, 甲酰化, 黄鸣龙反应, 转移烷基化

中图分类号: O625.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2004)10-1075-03

2, 6-二羟基甲苯是重要化工原料, 其衍生物已广泛应用于化妆品等的制备^[1]。2, 6-二羟基甲苯的制法主要有: (a) 甲苯二胺水解^[2]; (b) 以 1, 3-环己二酮为原料通过 CH_3I 或 Mannich 反应在 2 位引入甲基再脱氢^[3]; (c) 间苯二酚和甲醇直接反应得到^[4]; (d) 间苯二酚先在 4, 6-位引入叔丁基, 再用甲醛经高压催化加氢将 2 位烷基化后再脱去叔丁基^[5]等等。以上这些方法中有的成本太高, 有的实际操作比较困难, 均不能满足工业化生产的要求。本文在(d)法基础上将所生成的醛分离出来, 然后用改良的黄鸣龙反应还原成甲基, 从而使操作条件温和、安全、产率高、选择性也高, 得到的产品纯度可达 98% 以上。本合成路线尚未见文献报道。

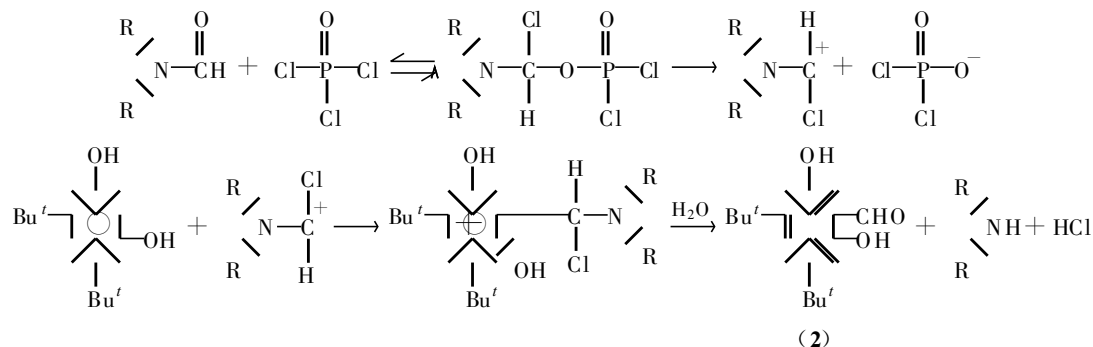


JJ-2 增力电动搅拌器(江苏金坛医疗仪器厂), WC-1 型显微熔点测定仪(温度计未校正)(四川大学科仪厂), GC6890-MS5973 气质联用仪(美国), HP 1100 液相色谱仪(美国), EQUINOX55 型红外光谱仪(德国)。

所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂, 分析用色谱纯试剂。

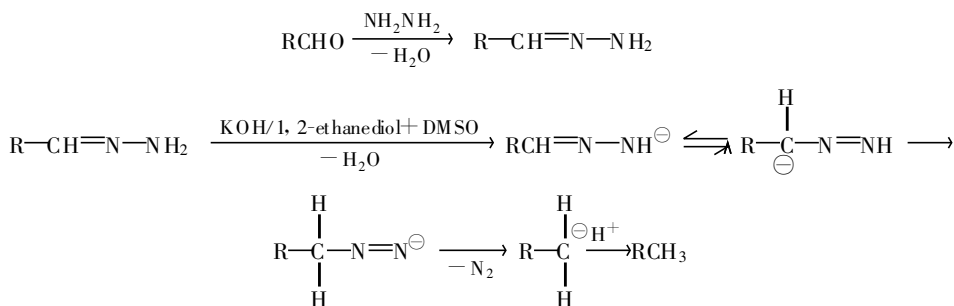
4, 6-二叔丁基间苯二酚(1)的制备: 在装有搅拌器、温度计、滴液漏斗、回流冷凝器的反应瓶中, 加入 44.0 g (0.4 mol) 间苯二酚、200 mL 1, 2-二氯乙烷、74.0 g (1.0 mol) 叔丁醇。水浴加热, 搅拌使固体物充分溶解, 当温度达到 65 °C 时, 开始滴加浓硫酸 39.2 g (0.4 mol), 1.5 ~ 2 h 内加完后保温 4 h。降温, 分去下层硫酸。将剩余的反应液倒入约 200 mL 冷水中, 立即有大量白色固体析出, 溶液为红色, 放置约 1 h 使产品充分结晶, 过滤得类白色固体。所得固体用 200 mL 热水充分洗涤, 得白色固体 85.3 g, 收率 96%, mp 104 ~ 105 °C, 红外光谱图与标准图谱一致。所得滤液分去上层水后, 蒸馏回收再用。

2, 6-二羟基-3, 5-二叔丁基苯甲醛(2)的制备反应原理如下所示:



2,6-二羟基-3,5-二叔丁基苯甲醛(2)的制备:在带有搅拌器、温度计、带干燥管回流冷凝器的干燥反应瓶中,加入111.0 g(0.5 mol)4,6-二叔丁基间苯二酚、115 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、160 mL 1,2-二氯乙烷,搅拌均匀后,控制10℃以下滴加60 mL(0.65 mol)三氯氧磷,约1 h加完。加完后继续保温1 h,逐步升温至40℃左右,再保温4~6 h。然后在搅拌下慢慢滴加200 mL水,抽滤,滤饼用质量分数为3%~5%的NaHCO₃水溶液洗至pH值为7~8,再用水洗至中性,即得浅黄色粗品,用乙醇重结晶得104.0 g产品,收率83%,mp 126~128℃。

2-甲基-4,6-二叔丁基间苯二酚(3)的制备:以(2)为原料,经改良的黄鸣龙反应制备^[6]。首先生成醛腙然后再还原,反应过程如下:



醛腙的生成:在装有搅拌器、回流冷凝器及滴液漏斗的反应瓶中,加入25.0 g(0.1 mol)2,6-二羟基-3,5-二叔丁基苯甲醛(2),30 mL乙醇,加热搅拌使原料充分溶解。在65℃左右慢慢滴加20 mL 80%的水合肼,很快有桔黄色固体生成,加完后继续搅拌回流4 h。冷却至室温,抽滤得浅黄色结晶产品,干燥备用。

醛腙的还原:在装有搅拌器、温度计及带干燥管和气泡检测管的回流冷凝器的反应瓶中,加入25 mL乙二醇、17.0 g氢氧化钾、15 mL二甲亚砜,搅拌加热至均一体系。在小于100℃下加入上步制成的腙(已干燥),再缓慢加热,约120℃时已开始有N₂气放出,继续缓慢加热至150~160℃,并维持约3 h无N₂气放出后停止加热。将反应液冷却至室温,倒入150 mL冷水中,用盐酸中和至(pH=1)。稍冷,即有棕黄色半固态物析出。用100 mL甲苯溶解并萃取水相中的产品。所得甲苯溶液用水洗3~4次后,用超吸水树脂干燥备用。

2,6-二羟基甲苯(4)的制备:在干燥的三口反应瓶中,加入上述制备的含有4,6-二叔丁基-2-甲基间苯二酚(3)的100 mL甲苯溶液、13.0 g硝基甲烷,搅拌下于10~20℃分次加入30.0 g无水三氯化铝,加完后在室温下搅拌5 h。然后慢慢加入150 mL水,分出水层,油层用50 mL水洗1次,水洗液并入水层。在水相加入50 mL浓盐酸后用200 mL甲基异丁基酮分3次萃取,合并萃取液,蒸除溶剂后得2,6-二羟基甲苯粗品,粗品经减压蒸馏收137~139℃/10 mmHg馏分,可得9.67 g产品(纯度99.4%),mp 118~120℃,以上2步总收率为78%。最终产物的红外光谱图与标准谱图一致,质谱与质谱仪数据库中2,6-二羟基甲苯的质谱图一致。

结果与讨论

烷基化反应:1)反应过程中硫酸的滴加时间在1.5~2 h之间为宜。因为两相反应,搅拌效果越好产率越高;2)用二氯乙烷作溶剂比文献[5]报道用异丙醚作溶剂安全、方便、而且成本低;3)*n*(间苯二酚)*n*(叔丁醇)理论比为12,增大叔丁醇用量有利于产率提高,当其摩尔比达到12.5时收率最高可达到96%。回收溶剂中含有的过量未反应的叔丁醇,通过必要的生产控制分析可重新套用。

甲酰化反应:1)经典的甲酰化反应是加过量的*N,N*-二甲基甲酰胺既作溶剂,又作反应物,但反应结束后,需要加大量水方可使产品析出,再加上水溶性的DMF不易回收,使生产成本加大,而且设备利用率也降低。而以对原料溶解性较好的二氯乙烷作溶剂,降低了DMF用量,而且回收方便,产品纯度较高,未反应的原料也可回收利用。作为反应物,DMF用量与主料的理论摩尔比为11;增加DMF可使收率增加,超过3F后对收率影响不大。

2)POCl₃用量对产物形成影响较大,增加它与主料的比例可使产率提高,但是当*n*(POCl₃):*n*(主料)增加为1.41:0时,再继续增加POCl₃用量对产率影响不大。

3) 温度对该反应影响较大, 必须严格控制, 滴加 POCl_3 应在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 范围内进行, 否则有很多油状物生成, 不仅影响产率且后处理比较困难。

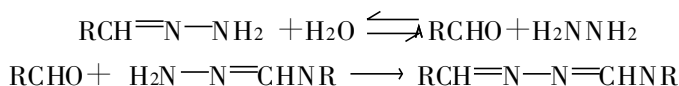
4) 产物(2)用乙醇重结晶熔程较短, 经分析纯度达 99% 以上。红外光谱显示苯环上所有取代基的特征峰均能说明其结构, 只是 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 波数比一般芳醛基竟低 70 cm^{-1} 。这是因为醛基与其邻位的羟基形成六员环的分子内氢键, 使羰基双键性减弱。另外该芳环强烈的供电子性与羰基发生共轭, 也使羰基的双键性减弱, 故其振动频率波数较低。

质谱分析结果也证明该产物为目标化合物, 其主要特征峰为 m/z 250, m/z 235, m/z 207, m/z 105, m/z 77, 分别为该产物的分子离子峰、芳醛特征峰 $\text{R}^+(\text{M}-15)$, $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{Ar}-\text{C}^+=\text{O}$, Ar^+ 等。

该化合物的元素分析实测值(计算值)/%: C 72.1(71.97), H 8.70(8.86), O 19.20(19.17)。实测值与计算值基本一致。

还原反应: 1) 成腙时, 由于反应较快易包裹, 适当加大溶剂用量或将少量醇分配到水合肼中滴加, 有利于提高产率, 更主要的是使产物更纯。同样道理, 反应必须在充分搅拌下缓慢滴加水合肼, 避免包裹。

2) 腙分解之前一定要除尽水, 以免发生下面副反应影响收率和产物质量,



3) 腙分解时, 若用传统的二甘醇作溶剂, 反应进行很慢, 约需 $15 \sim 20\text{ h}$, 而且得到的是比较复杂的混合物, 收率仅 15%。改用乙二醇作溶剂, 不仅使反应时间大大缩短, 反应温度也降低了, 减少了副反应, 产率和产物的质量都相应得到提高。

参 考 文 献

- 1 Iwakura K, Kurimoto I, Minami M. JP 05 170 685[P], 1993
- 2 Goldstein S, Babel J Jr. US 4 118 584[P], 1978
- 3 Nakamatsu T, Nishida Y, Kometani N. EP 529 517[P], 1993
- 4 Enomoto S, Kamiyama T, Mitsui N. JP 7 988 227[P], 1979
- 5 Takeshita A, Masaki S, Fujii T. JP 63 222 138[P], 1988
- 6 ZHONG Tong-Sheng(仲同生). *Chemistry*(化学通报)[J], 1986(1): 35

Synthesis of 2, 6-Dihydroxy toluene

LIU Lin-Xue^{a*}, CHEN Bao-Rong^b, LIU Yi-Feng^a

(^a*Institute of Applied Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069;*

Shaanxi Goldsun Chemical Co. Ltd, Xi'an)

Abstract 2, 6-Dihydroxy toluene was synthesized from resorcinol in 4 steps: alkylation, methylacylation, Huang Ming-Long reaction and dealkylation. In first two steps ethylene dichloride was used as the solvent. This made the two reactions easy and the yields high, and also decreased the amount of DMF used in second step. The third step was a modified Huang Ming-Long reaction carried out at more mild condition. The total yield of the title compound was 62%.

Keywords dihydroxy toluene, resorcinol, ethylene dichloride, alkylation, methylacylate, Huang Ming-Long reaction, dealkylation