



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113788750 B

(45) 授权公告日 2024.04.16

(21) 申请号 202111253584.X

(22) 申请日 2021.10.27

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113788750 A

(43) 申请公布日 2021.12.14

(73) 专利权人 安庆朗坤药业有限公司  
地址 246005 安徽省安庆市高新区管委会8号A座301室

(72) 发明人 岳永力 沈艳阳 饶经纬 鲁飞  
林立 陈冰 张建

(74) 专利代理机构 江苏圣典律师事务所 32237  
专利代理师 杨文晰

(51) Int. Cl.  
C07C 51/367 (2006.01)  
C07C 59/70 (2006.01)  
C07C 51/42 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104151152 A, 2014.11.19

CN 106397177 A, 2017.02.15

CN 105622396 A, 2016.06.01

CN 113248370 A, 2021.08.13

CN 104447290 A, 2015.03.25

CN 104829447 A, 2015.08.12

张宪成, 刘晓忠. 对氯苯氧醋酸钠的合成. 应用化工. 2001, (05), 第34-36页.

邓忠明, 汪静. 苯氧乙酸钠合成工艺研究. 湖北化工. 2003, (01), 第31-32页.

王春杰; 李坤; 张肖静; 王运生; 张辉. 邻硝基苯氧乙酸的合成工艺研究. 周口师范学院学报. 2016, (02), 第102-102、110页.

孙昌俊, 陈再成, 李吉海, 谢新记. Williamson法合成对氯苯氧乙酸. 精细化工中间体. 1989, (02), 第49-50页.

审查员 杨森杰

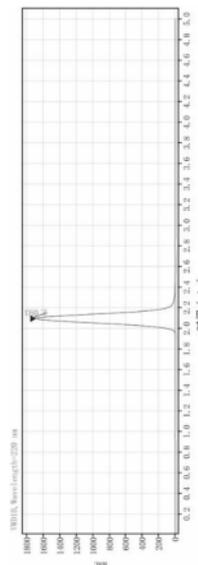
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种苯氧乙酸钠的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种苯氧乙酸钠制备方法, 该方法利用苯酚和氯乙酸在氢氧化钠溶液中加热反应, 冷却析晶, 一步反应制备得到苯氧乙酸钠, 所得苯氧乙酸钠纯度高, 收率高; 该方法操作简单, 生产安全, 绿色环保, 适合大规模生产。



1. 一种苯氧乙酸钠的制备方法,其特征在于,具体步骤如下:

1) 向氢氧化钠溶液中依次加入苯酚和氯乙酸,75-95℃保温反应;反应完成后,溶液冷却析晶,获得苯氧乙酸钠悬浊液;

所加入的氯乙酸和苯酚的摩尔比为1.3-1.75:1;氢氧化钠与苯酚的摩尔比为3-3.125:1;

所述冷却析晶是指析晶温度为25-30℃;

2) 将步骤1)获得的苯氧乙酸钠悬浊液固液分离,所获得的固体于70-80℃干燥后,即为苯氧乙酸钠。

2. 根据权利要求1所述苯氧乙酸钠的制备方法,其特征在于,步骤2)所述固液分离是指通过抽滤或离心的方式实现苯氧乙酸钠悬浊液固液分离。

3. 根据权利要求1所述苯氧乙酸钠的制备方法,其特征在于,步骤1)所述氢氧化钠溶液浓度为9%-25%。

## 一种苯氧乙酸钠的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种医药中间体苯氧乙酸钠的制备方法。

### 技术背景

[0002] 苯氧乙酸钠是一种重要的化工原料,可用于食用香精和日化香精配方中,也可用作杀菌剂是用来生产青霉素V,植物生长调节剂,多种降脂药的医药中间体,用途十分广泛。

[0003] 目前制备苯氧乙酸钠的主要包括:利用苯酚和氢氧化钠反应苯酚钠,氯乙酸和碳酸钠制备氯乙酸钠溶液,然后将苯酚钠溶液和氯乙酸钠溶液混合进行反应(如中国专利CN1044458A),该方法操作繁琐,氯乙酸钠溶解度较低,完全溶解需要大量溶剂,不利于工业化生产;中国专利CN109180491A公开了利用苯酚钠和氯乙酸钠溶液在甲苯中除水制备制备苯氧乙酸钠的方法,但该方法需要用到大量甲苯作为有机溶剂,甲苯存在毒性,且其体积浓度在较低范围时即可发生爆炸,同样存在安全生产隐患。中国专利CN106397177A公开了在苯酚钠和氯乙酸钠溶液全循环制备苯氧乙酸钠,该方法使用过量的苯酚钠,析晶获得的苯氧乙酸钠中含有大量苯酚钠,需要使用大量氯苯洗涤纯化,同时该方法洗涤母液回收套用,操作步骤繁琐;文献“SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 27 (2i), 3729-3736(1997)”,公开了在微波条件下,苯酚钠和氯乙酸钠制备苯氧乙酸钠的方法,但该方法对反应设备、条件要求较高、同样不利于大规模生产。

[0004] 因此,提供一种操作简便、安全可靠、适宜于大规模工业化生产的苯氧乙酸钠制备方法,已成为本领域亟待解决的技术难题。本发明工艺收率较高,达95%以上,纯度较高,达到99%以上,适合大规模工业化生产。

### 发明内容

[0005] 针对上述问题,本发明提供一种苯氧乙酸钠的制备方法。本申请方法采用苯酚和氯乙酸在过量氢氧化钠水溶液环境下反应。与苯酚和氯乙酸的量相比,当氢氧化钠当量或更低的量时,产品的收率和纯度均较低。当氢氧化钠过量时,苯酚反应较完全,少量未反应氯乙酸在碱性条件下转化成羟基乙酸钠,水溶性较好,实现产品和副产物良好分离。由于苯氧乙酸钠在碱性条件下溶解度较低,产品苯氧乙酸钠收率大幅提高,收率高达95%以上;苯酚钠在碱性条件下溶解度较高,产品纯度高,高达99%以上,苯酚含量低于万分之一,产品不需进一步精制;操作简单,所用溶剂为水,绿色环保安全,适合大规模生产。

[0006] 具体而言,上述发明目的是通过如下方法获得,

[0007] 一种苯氧乙酸钠的制备方法,其具体步骤如下:

[0008] 1) 向氢氧化钠溶液中依次加入苯酚和氯乙酸,75-95℃保温反应2-4h,反应生成苯氧乙酸钠溶液和少量羟基乙酸钠;保温反应完成后,溶液冷却析晶,获得苯氧乙酸钠悬浊液;

[0009] 2) 将步骤1)获得的苯氧乙酸钠悬浊液固液分离,将固液分离所获得的固体干燥

后,即为苯氧乙酸钠。

[0010] 上述反应涉及的化学式如下:



[0012] 进一步,上述苯氧乙酸钠的制备方法中,步骤2)所述固液分离是指通过抽滤或离心的方法实现苯氧乙酸钠悬浊液固液分离,将所得滤饼/干燥后,即获得苯氧乙酸钠。

[0013] 进一步,上述苯氧乙酸钠的制备方法中,步骤1)所述氢氧化钠浓度优选9%-25%;氢氧化钠能够使得苯酚转化成苯酚钠,氯乙酸转化成氯乙酸钠,剩余的氢氧化钠提供必要的碱性反应环境,氢氧化钠浓度过低收率明显降低,浓度过高反应液流动性较差。

[0014] 进一步,上述苯氧乙酸钠的制备方法中,氯乙酸和苯酚的摩尔比例为1-1.75:1;氢氧化钠与苯酚的摩尔比例为2.5-3.125:1。氢氧化钠的摩尔数量高于苯酚摩尔数和氯乙酸摩尔数量之和,使得生产制备的苯氧乙酸钠在碱性条件下更易析晶,以实现较高收率和更好纯度;

[0015] 进一步,上述苯氧乙酸钠的制备方法中,步骤1)反应温度优选80-90℃;步骤1)所述溶液冷却析晶是指在0-40℃条件下冷却析晶,优选25-30℃温度下析晶(一般析晶时间为1-8h)。

[0016] 进一步,上述苯氧乙酸钠的制备方法中,步骤2)所述干燥包括鼓风干燥或真空干燥,干燥温度为优选70-80℃,温度过低需要较长得干燥时间才能除去产品中得水分。

[0017] 与现有苯氧乙酸钠制备方法相比,本申请具有以下有益效果:

[0018] 1、本申请提供的苯氧乙酸钠制备方法是水作为反应溶剂,氢氧化钠碱性水溶液能搞较好得溶解苯酚,产品苯氧乙酸钠能够在碱性氢氧化钠溶液充分析晶,水溶剂价格低廉,同时反应中无需加入乙醇,乙二醇,甲苯,氯苯等有毒、有害有机溶剂,安全绿色环保,易于工业生产;

[0019] 2、本申请一次性将苯酚和氯乙酸一次性加入氢氧化钠溶液中反应,不必滴加氯乙酸或氯乙酸钠溶液,反应步骤简便;

[0020] 3、本申请反应完成后生成苯氧乙酸钠直接从溶液中分离,不必通过生成苯氧乙酸制备苯氧乙酸钠,缩短反应路径,简化工艺流程,提高收率;

[0021] 4、本申请反应收率高,高达95%以上;所获得的苯氧乙酸钠纯度高,达99%以上,适合大规模工业化生产。

## 附图说明

[0022] 图1为实施例6制备获得苯氧乙酸钠的高效液相色谱图。

## 具体实施方式

[0023] 除非特别说明,以下实施例使用的试剂和原料均为市售产品。

[0024] 实施例1

[0025] 500ml反应瓶中加入282ml水,28g氢氧化钠,搅拌,配制浓度为9.0%的氢氧化钠溶液,固体溶解,氢氧化钠溶解放热明显,降至室温,加入28.2g苯酚(0.30mol),37.8g氯乙酸

(0.40mol),加入至80℃,保温反应4h,停止加热,过夜30℃析晶,抽滤,将获得的滤饼70℃鼓风干燥(在具体实施中,也可以采用真空干燥的方式),得白色固体16.8g,收率为32.2%(收率计算公式=(苯氧乙酸钠摩尔数/苯酚摩尔数\*100%,下同),纯度为92.85%(采用面积归一法计算获得,下同)。

[0026] (色谱柱YMC 250\*4.6,5um,流动相85%的磷酸二氢钾,pH=3.5,磷酸调节,流速1.5ml/min,柱温50℃,检测波长220nm,下同)。

[0027] 实施例2

[0028] 1000ml反应瓶中加入纯化水400ml,搅拌,加入88g(2.2mol)氢氧化钠,制备浓度为18%的氢氧化钠溶液,待固体溶解,降至室温,加入75g(0.8mol)苯酚,76g(0.8mol)氯乙酸,加热至75℃,保温搅拌2h,停止加热,搅拌30℃过夜析晶,有大量固体析出,抽滤,将获得的滤饼70℃鼓风干燥8h,停止干燥,得白色固体粉末112g,收率为68.0%,纯度为99.14%。

[0029] 实施例3

[0030] 1000ml反应瓶中加入纯化水400ml,搅拌,加入88g(2.2mol)氢氧化钠,配置18%的氢氧化钠溶液(百分比浓度),固体溶解后,降至室温,加入75g(0.8mol)苯酚,95g(1.0mol)氯乙酸,加热至80℃,保温搅拌3h,停止加热,搅拌28℃过夜,有大量固体析出,抽滤,滤饼70℃鼓风干燥8h,停止干燥,得白色固体粉末122.0g,收率为87.6%,纯度为99.32%。

[0031] 实施例4

[0032] 1000ml反应瓶中加入纯化水400ml,搅拌,加入100g(2.5mol)氢氧化钠,配置质量百分数为25%的氢氧化钠溶液,固体溶解后,降至室温,加入75g(0.8mol)苯酚,132g(1.4mol)氯乙酸,加热至90℃,保温搅拌6h,停止加热,搅拌25℃过夜析晶,有大量固体析出,抽滤,滤饼80℃鼓风干燥8h,停止干燥,得白色固体粉末132.6g,收率为95.2%,纯度为99.80%。

[0033] 实施例5

[0034] 3000ml反应瓶中加入纯化水1500ml,搅拌,加入480g(12.0mol)氢氧化钠,配制浓度为24.2%的氢氧化钠溶液,固体溶解,降至室温,加入376g(4mol)苯酚,491g(5.2mol)氯乙酸,加热至95℃,保温搅拌4h,停止加热,搅拌25℃过夜析晶,有大量固体析出,抽滤,滤饼80℃鼓风干燥8h,停止干燥,得白色固体粉末660.1g,收率为94.8%,纯度为99.72%。

[0035] 实施例6

[0036] 100L的反应釜中,加入40.0kg纯化水,搅拌,加入10.0kg(250mol)氢氧化钠,配制浓度为20.0%的氢氧化钠溶液,固体溶解后,降至室温,一次加入苯酚9.4kg(100.0mol),氯乙酸11.3kg(120.0mol),升温至90℃,保温搅拌反应4h,转速为100转/分钟,停止加热,继续20℃搅拌析晶8h以上,大量固体析晶,离心分离,稍许纯化水洗涤滤饼(转速15000转/分钟,几乎无液体流出后,继续离心10分钟以上),滤饼80℃鼓风干燥8h以上,停止干燥,得白色固体粉末16.4kg,收率为94.2%,纯度为100%。

[0037] 本实施例获得的苯氧乙酸钠色谱图如图1所示,验证所获得的终产物为苯氧乙酸钠。

[0038] 以上所述的具体实施方式,对本发明的目的、技术方案和有益效果进行了进一步详细说明,所应理解的是,以上所述仅为本发明的具体实施方式而已,并不用于限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明

的保护范围之内。

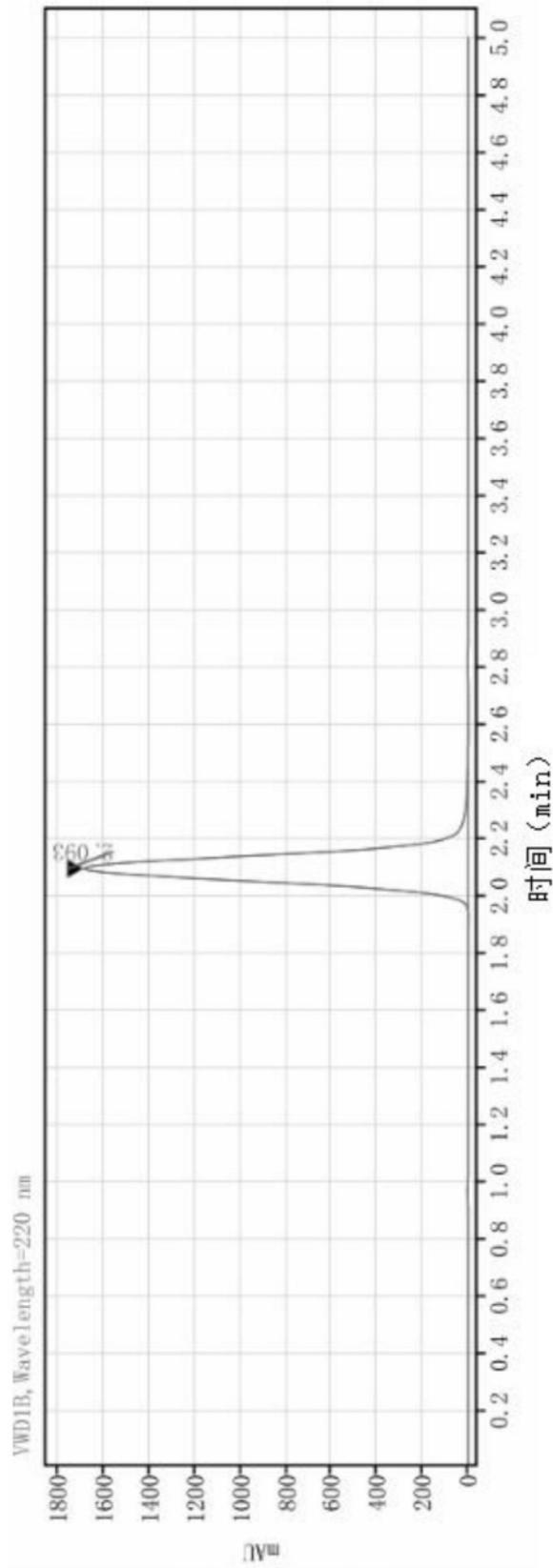


图1