



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114950548 B

(45) 授权公告日 2023.09.22

(21) 申请号 202210868143.9	C07C 37/055 (2006.01)
(22) 申请日 2022.07.22	C07C 39/15 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07C 39/17 (2006.01)
申请公布号 CN 114950548 A	C07C 39/24 (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.08.30	C07C 39/27 (2006.01)
(73) 专利权人 宁夏中星显示材料有限公司	(56) 对比文件
地址 750409 宁夏回族自治区银川市宁东	WO 2021097200 A1, 2021.05.20
能源化工基地化工新材料园区曙光路	WO 2011080756 A1, 2011.07.07
(72) 发明人 丁秋月 岳刚 王志强 王利民	CN 108950091 A, 2018.12.07
禹凯 陈少华 关登仕	CN 113292400 A, 2021.08.24
(74) 专利代理机构 河北国维致远知识产权代理	US 2011247494 A1, 2011.10.13
有限公司 13137	CN 112374980 A, 2021.02.19
专利代理师 墨伟	CN 112569632 A, 2021.03.30
(51) Int. Cl.	CN 101020619 A, 2007.08.22
B01J 31/02 (2006.01)	审查员 魏莹菲

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用

(57) 摘要

本发明涉及有机合成技术领域,具体公开一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用。所述低共熔离子液体由乙醇酸和柠檬酸制备而成。以上述低共熔离子液体复配低沸点有机酸作为脱除烷基的水解酸,有效降低了烷基脱除反应的难度,使得在较低温度下就可以实现苯酚烷基醚类化合物中烷基的脱除,且选择低沸点有机酸配合适当的真空环境,使得水解脱保护生成的小分子醇和低沸点有机酸不断移出反应体系,促进反应快速正向进行,使得反应时间大大缩短,显著提高了生产效率,且低共熔离子液体和低沸点有机酸形成的特定弱酸环境,还有利于降低杂质的生成,提高了产品的收率和纯度,且工艺简单,环境友好,具有极高的推广应用价值。

1. 一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用，其特征在于，所述低共熔离子液体由乙醇酸和柠檬酸制备而成；

所述乙醇酸与柠檬酸的摩尔比为1:2~4；

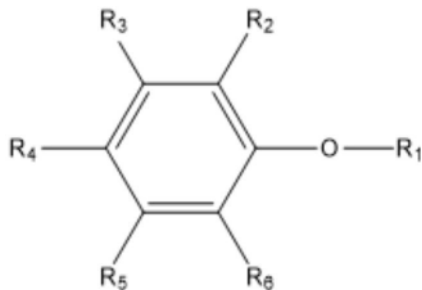
所述低共熔离子液体的制备方法包括如下步骤：将乙醇酸和柠檬酸加入有机溶剂中，混合均匀，回流反应至体系均一透明，旋蒸去除有机溶剂，即得所述低共熔离子液体；

所述有机溶剂为正己烷、正庚烷、石油醚、甲苯、环己烷、四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃中至少一种；

所述有机溶剂与乙醇酸的体积质量比为3~5:1，其中，体积的单位是毫升，质量的单位是克。

2. 如权利要求1所述的低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用，其特征在于，所述苯酚烷基醚类化合物中烷氧基为C1-C4烷氧基。

3. 如权利要求2所述的低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用，其特征在于，所述苯酚烷基醚类化合物的结构式如式I所示：



式I

其中， R_1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、环己基、苯基、硝基、羟基或羧基。

4. 一种用于苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物的水解酸，其特征在于，包括权利要求1-3任一项中所述的低共熔离子液体和低沸点有机酸。

5. 如权利要求4所述的用于苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物的水解酸，其特征在于，所述低沸点有机酸为甲酸、乙酸或三氟乙酸；和/或

所述低共熔离子液体与低沸点有机酸的摩尔比为0.01~0.05:0.01~0.2。

6. 一种利用权利要求4-5任一项所述的水解酸制备苯酚或其衍生物的方法，其特征在于，包括如下步骤：

将苯酚烷基醚类化合物加入溶剂S和水的混合溶剂中，混合均匀，加入所述水解酸，于30°C~80°C，-0.1MPa~-0.05MPa条件下进行反应，至溶剂S除尽，得苯酚或其衍生物。

7. 如权利要求6所述的制备苯酚或其衍生物的方法，其特征在于，所述苯酚烷基醚类化合物、低共熔离子液体和低沸点有机酸的摩尔比为1:0.01~0.05:0.01~0.2；和/或

所述苯酚烷基醚类化合物与溶剂S的质量体积比为1:1~3，其中，质量的单位是克，体积的单位是毫升；和/或

所述苯酚烷基醚类化合物与水的质量体积比为1:1~5，其中，质量的单位是克，体积的单位是毫升；和/或

所述溶剂S为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯中至少一种。

一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,尤其涉及一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用。

背景技术

[0002] 在化工合成领域,苯酚类衍生物是一类重要的液晶及医药中间体,由苯酚类衍生物进而拓展的酚羟基保护以及脱保护也是有机合成领域很重要的一类反应。无论是苯酚类衍生物的制备还是酚羟基保护和脱保护反应,都会涉及苯酚烷基醚类化合物的水解脱烷基过程,但是这个水解脱烷基过程受诸多因素的影响。

[0003] C1-C4烷基取代的苯酚烷基醚类化合物由于结构简单、易于制备、成本较低得到了广泛应用,是制备苯酚类衍生物的重要原料。但是,C1-C4烷基取代的苯酚烷基醚类化合物很难完全脱除烷基制备得到对应的苯酚类衍生物。以取代苯甲醚为例,目前脱除取代苯甲醚中甲基的方法主要有三溴化硼脱除甲基、氢碘酸脱除甲基等,还有三氟甲磺酸、硫酸等加热水解脱除甲基等等,但是上述方法存在反应过程复杂、反应时间长、产物收率低以及能耗高等缺陷。此外,还有一些利用特殊试剂替换原有烷基保护基团后再水解制备苯酚类衍生物的报道,例如采用二苯膦锂、三仲丁基硼氢化锂或者格氏试剂甲基碘化镁替换烷基基团后再水解制备苯酚类衍生物。但是,这一类脱除烷基保护的方法步骤较长,反应条件苛刻,且需要引入昂贵不易得的试剂,导致产品的收率较低,且制备成本显著增加。因此,有必要寻找一种工艺简单、成本低、且可提高苯酚类衍生物产品收率和纯度的制备苯酚类衍生物的方法。

发明内容

[0004] 针对现有技术中由C1-C4烷基取代的苯酚烷基醚类化合物制备对应的苯酚类衍生物存在的反应过程复杂、反应条件苛刻、生产成本高以及产品收率纯度低的问题,本发明提供一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用。

[0005] 为解决上述技术问题,本发明提供的技术方案是:

[0006] 一种低共熔离子液体在苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物中的应用,所述低共熔离子液体由乙醇酸和柠檬酸制备而成。

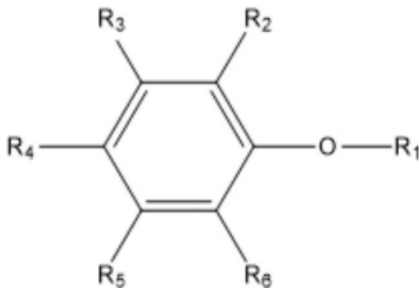
[0007] 相对于现有技术,本发明以廉价易得的乙醇酸和柠檬酸为原料,制备得到了化学稳定性良好的酸性低共熔离子液体,其体系均一性好,有利于反应物接触更充分,促进反应的进行;更重要的是,本发明提供的上述低共熔离子液体可有效降低苯酚烷基醚类化合物中烷氧键的活化能,使此类化合物中烷基更易脱除,从而有效降低苯酚烷基醚类化合物脱除烷基所用水解酸的用量,实现苯酚烷基醚类化合物一步脱除烷基制备苯酚或其衍生物的目的,极大地简化了制备苯酚或其衍生物的工艺路线,有效提高了产品的收率和纯度,降低了生产成本和能耗,且低毒环保,为苯酚或其衍生物类化合物的制备提供了一条低成本、高

效率、生态友好且节能降耗的新工艺,市场前景广阔。

[0008] 进一步地,本发明提供的上述低共熔离子液体尤其适用于烷氧基为C1-C4烷氧基的苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物。

[0009] C1-C4烷基取代的苯酚烷基醚类化合物是一种廉价易制备的原料,但是,这类饱和烷基取代的苯酚烷基醚类化合物的烷基较难实现完全脱除,本发明提供的低共熔离子液体可有效降低这类化合物中烷氧键的活化能,促进其烷基的完全脱除,扩大了苯酚烷基醚类化合物的应用范围。

[0010] 优选的,所述苯酚烷基醚类化合物的结构式如式I所示:



式 I

[0012] 其中, R_1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基;

[0013] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、环己基、苯基、硝基、羟基或羧基。

[0014] 优选的,所述乙醇酸和柠檬酸的摩尔比为1:2~4。

[0015] 优选的,所述低共熔离子液体的制备方法包括如下步骤:将乙醇酸和柠檬酸加入有机溶剂中,混合均匀,回流反应至体系均一透明,旋蒸去除有机溶剂,即得所述低共熔离子液体。

[0016] 进一步优选的,所述有机溶剂为正己烷、正庚烷、石油醚、甲苯、环己烷、四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃中至少一种。

[0017] 进一步优选的,所述有机溶剂与乙醇酸的体积质量比为3~5:1,其中,体积的单位是毫升,质量的单位是克。

[0018] 可选的,回流反应的时间为3h~5h。

[0019] 可选的,在真空条件下进行旋蒸以去除有机溶剂,真空度为-0.1MPa~-0.05MPa。

[0020] 本发明提供的低共熔离子液体的制备方法可降低制备过程中副产物的生成,从而提高制备的低共熔离子液体的催化效果,且制备方法简单,无特殊设备要求,原料廉价易得,可大规模工业化生产,具有广阔的应用前景。

[0021] 本发明还提供了一种用于苯酚烷基醚类化合物脱烷基制备苯酚或其衍生物的水解酸,包括上述任一项所述的低共熔离子液体和低沸点有机酸。

[0022] 优选的,所述低沸点有机酸为甲酸、乙酸或三氟乙酸。

[0023] 优选的,所述低共熔离子液体和低沸点有机酸的摩尔比为0.01~0.05:0.01~0.2。

[0024] 本发明中低共熔离子液体与低沸点有机酸协同,可有效降低C1-C4烷基取代的苯酚烷基醚类化合物中烷氧键的活化能,降低其烷基脱除的难度,从而有利于实现温和条件

下一步脱除此类化合物中烷基的目的,且低共熔离子液体与低沸点有机酸协同,还可显著降低水解酸的加入量,从而降低制备苯酚或其衍生物的生产成本。

[0025] 本发明还提供了一种利用上述任一项所述的水解酸制备苯酚或其衍生物的方法,包括如下步骤:将苯酚烷基醚类化合物加入溶剂S和水的混合溶剂中,混合均匀,加入所述水解酸,于30℃~80℃,-0.1MPa~-0.05MPa条件下进行反应,至溶剂S出净,得苯酚或其衍生物。

[0026] 优选的,所述苯酚烷基醚类化合物、低共熔离子液体和低沸点有机酸的摩尔比为1:0.01~0.05:0.01~0.2。

[0027] 优选的,所述苯酚烷基醚类化合物与溶剂S的质量体积比为1:1~3,其中,质量的单位是克,体积的单位是毫升。

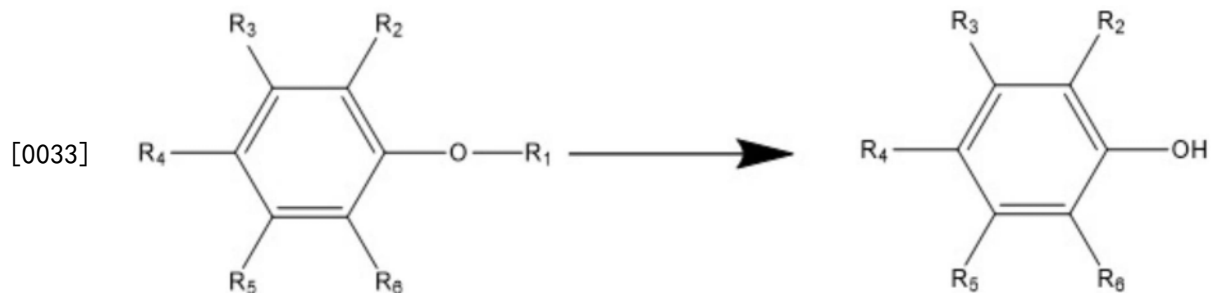
[0028] 优选的,所述苯酚烷基醚类化合物与水的质量体积比为1:1~5,其中,质量的单位是克,体积的单位是毫升。

[0029] 优选的,所述溶剂S为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯中至少一种。

[0030] 可选的,溶剂S出净后降温析晶,降温析晶的温度为0℃~5℃,降温析晶的时间为1h~2h。

[0031] 需要说明的是,溶剂S出净以回流装置中观察不到冷凝液体流出为准。

[0032] 本发明由苯酚烷基醚类化合物制备苯酚或其衍生物的反应式如下所示:



[0034] 其中,R₁为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基;R₂、R₃、R₄、R₅、R₆为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、环己基、苯基、硝基、羟基或羧基。

[0035] 本发明提供的水解酸制备苯酚或其衍生物的方法,以乙醇酸和柠檬酸制备的低共熔离子液体复配低沸点有机酸作为脱除烷基的水解酸,有效降低了烷基脱除反应的难度,使得在较低温度下就可以实现苯酚烷基醚类化合物中烷基的脱除,且选择低沸点有机酸配合适当的真空环境,使得水解脱保护生成的小分子醇和低沸点有机酸不断移出反应体系,促进反应快速正向进行,使得反应时间大大缩短,显著提高了生产效率,且低共熔离子液体和低沸点有机酸形成的特定弱酸环境,还有利于降低杂质的生成,提高了产品的收率和纯度,且工艺简单,环境友好,具有极高的推广应用价值。

具体实施方式

[0036] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0037] 为了更好的说明本发明,下面通过实施例做进一步的举例说明。

[0038] 实施例1

[0039] 本发明实施例提供一种低共熔离子液体,所述低共熔离子液体由摩尔比为1:2的乙醇酸和柠檬酸制备而成,具体包括如下步骤:

[0040] 将0.5mol (38g) 乙醇酸和1mol (192g) 柠檬酸混合后加入烧瓶中,加入114mL正己烷,氮气保护下搅拌,加热回流反应4h,使体系均一透明,然后将反应液置于单口瓶中,真空旋蒸去除正己烷,得低共熔离子液体A。

[0041] 利用上述低共熔离子液体A制备2-氟-4-溴苯酚的方法具体包括如下步骤:

[0042] 将2-氟-4-溴苯甲醚205g加入三口瓶中,加入300mL四氢呋喃和纯水500mL,混合均匀,然后加入5.36g上述制备的低共熔离子液体A和4.6g甲酸,加热至50℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.06MPa条件下进行反应,1h后体系透明,反应结束,然后将反应液降温至0~5℃,析晶1~2h,抽滤,烘干,得白色晶体182.6g,纯度99.7%,收率95.6%。

[0043] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.88 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.41 (brs, 1H)。

[0044] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 150.9 (d, $J_{\text{C-F}}=240.2\text{Hz}$), 142.9 (d, $J_{\text{C-F}}=14.0\text{Hz}$), 128.0 (d, $J_{\text{C-F}}=3.7\text{Hz}$), 119.0 (d, $J_{\text{C-F}}=21.1\text{Hz}$), 118.6 (d, $J_{\text{C-F}}=2.3\text{Hz}$), 111.6 (d, $J_{\text{C-F}}=8.2\text{Hz}$)。

[0045] 实施例2

[0046] 本发明实施例提供一种低共熔离子液体,所述低共熔离子液体由摩尔比为1:4的乙醇酸和柠檬酸制备而成,具体包括如下步骤:

[0047] 将0.5mol (38g) 乙醇酸和2mol (384g) 柠檬酸混合后加入烧瓶中,加入190mL正庚烷,氮气保护下搅拌,加热回流反应4h,使体系均一透明,然后将反应液置于单口瓶中,真空旋蒸去除正庚烷,得低共熔离子液体B。

[0048] 利用上述低共熔离子液体B制备2-氯-1,4-苯二酚的方法具体包括如下步骤:

[0049] 将2-氯-4-羟基苯乙醚172.5g加入三口瓶中,加入173mL 2-甲基四氢呋喃和纯水173mL,混合均匀,然后加入2.78g上述制备的低共熔离子液体B和0.6g乙酸,加热至40℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.08MPa条件下进行反应,40min后体系透明,反应结束,然后将反应液降温至0~5℃,析晶1~2h,抽滤,烘干,得白色晶体139.0g,纯度99.5%,收率96.2%。

[0050] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 6.57-6.79 (m, 2H), 6.55-6.57 (m, 1H)。

[0051] ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d_6) δ : 150.1, 145.4, 119.3, 117.0, 115.9, 114.6。

[0052] 实施例3

[0053] 本发明实施例提供一种低共熔离子液体,所述低共熔离子液体由摩尔比为1:3的乙醇酸和柠檬酸制备而成,具体包括如下步骤:

[0054] 将0.5mol (38g) 乙醇酸和1.5mol (288g) 柠檬酸混合后加入烧瓶中,加入152mL石油醚,氮气保护下搅拌,加热回流反应4h,使体系均一透明,然后将反应液置于单口瓶中,真空旋蒸去除石油醚,得低共熔离子液体C。

[0055] 利用上述低共熔离子液体C制备2,3,4-三氯苯酚的方法具体包括如下步骤:

[0056] 将2,3,4-三氯苯丙醚239.5g加入三口瓶中,加入720mL甲基叔丁基醚和纯水1200mL,混合均匀,然后加入13.5g上述制备的低共熔离子液体C和22.8g三氟乙酸,加热至30℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.08MPa条件下进行反应,1.5h后体系透明,反应结束,然后将反应液降温至0~5℃,析晶1~2h,抽滤,烘干,得白色晶体188.4g,纯度99.6%,收率95.4%。

[0057] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.93 (d, 1H)。

[0058] 实施例4

[0059] 本发明实施例提供一种低共熔离子液体,所述低共熔离子液体由摩尔比为1:3.5的乙醇酸和柠檬酸制备而成,具体包括如下步骤:

[0060] 将0.5mol (38g) 乙醇酸和1.75mol (336g) 柠檬酸混合后加入1000mL烧瓶中,加入133mL环己烷,氮气保护下搅拌,加热回流反应4h,使体系均一透明,然后将反应液置于1000mL单口瓶中,真空旋蒸去除环己烷,得低共熔离子液体D。

[0061] 利用上述低共熔离子液体D制备4,4'-二羟基联苯的方法具体包括如下步骤:

[0062] 将4-羟基-4'-叔丁氧基联苯242g加入2000mL三口瓶中,加入332mL二氯甲烷和纯水498mL,混合均匀,然后加入5.36g上述制备的低共熔离子液体D和1.38g甲酸,加热至30℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.05MPa条件下进行反应,1h后体系透明,反应结束,然后将反应液降温至0~5℃,析晶1~2h,抽滤,烘干,得白色晶体178.7g,纯度99.8%,收率96.1%。

[0063] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ : 6.80 (dd, $J=2.0\&6.5\text{Hz}$, 4H, ArH), 7.37 (dd, $J=2.0\&6.5\text{Hz}$, 4H, ArH), 9.38 (s, 2H, -OH)。

[0064] 实施例5

[0065] 本发明实施例提供一种低共熔离子液体,所述低共熔离子液体由摩尔比为1:2.5的乙醇酸和柠檬酸制备而成,具体包括如下步骤:

[0066] 将0.5mol (38g) 乙醇酸和1.25mol (240g) 柠檬酸混合后加入1000mL烧瓶中,加入171mL甲苯,氮气保护下搅拌,加热回流反应4h,使体系均一透明,然后将反应液置于1000mL单口瓶中,真空旋蒸去除甲苯,得低共熔离子液体E。

[0067] 利用上述低共熔离子液体E制备4-环己基苯酚的方法具体包括如下步骤:

[0068] 将4-环己基苯基正丁醚232g加入2000mL三口瓶中,加入470mL甲苯和纯水350mL,混合均匀,然后加入10.75g上述制备的低共熔离子液体E和3.7g甲酸,加热至50℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.1MPa条件下进行反应,1.5h后体系透明,反应结束,然后将反应液降温至0~5℃,析晶1~2h,抽滤,烘干,得白色晶体167.7g,纯度99.6%,收率95.3%。

[0069] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.58 (s, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 4H), 1.41-1.13 (m, 5H)。

[0070] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 153.4, 140.5, 127.8, 115.0, 43.7, 34.7, 26.9, 26.1。

[0071] 对比例1

[0072] 本发明对比例提供一种制备2-氟-4-溴苯酚的方法,具体包括如下步骤:

[0073] 将2-氟-4-溴苯甲醚205g加入三口瓶中,加入300mL四氢呋喃和纯水500mL,混合均匀,然后加入9.96g甲酸,加热至50℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.06MPa条

件下进行反应,2h后体系仍为分层状态无法形成均一透明体系,2-氟-4-溴苯甲醚的转化率仅为0.3%。

[0074] 对比例2

[0075] 本发明对比例提供一种制备2-氟-4-溴苯酚的方法,具体包括如下步骤:

[0076] 将2-氟-4-溴苯甲醚205g加入三口瓶中,加入300mL四氢呋喃和纯水500mL,混合均匀,然后加入5.36g 1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐和4.6g甲酸,加热至50℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.06MPa条件下进行反应,2h后体系仍为分层状态无法形成均一透明体系,2-氟-4-溴苯甲醚的转化率仅为15.4%。

[0077] 对比例3

[0078] 本发明对比例提供一种制备2-氟-4-溴苯酚的方法,具体包括如下步骤:

[0079] 将2-氟-4-溴苯甲醚205g加入三口瓶中,加入300mL四氢呋喃和纯水500mL,混合均匀,然后加入50g 1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐,加热至50℃,不断搅拌,隔膜泵抽真空,控制真空度为-0.06MPa条件下进行反应,2h后体系仍为分层状态无法形成均一透明体系,2-氟-4-溴苯甲醚的转化率仅为25.4%。

[0080] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换或改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。