



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112920078 A

(43)申请公布日 2021.06.08

(21)申请号 201911235656.0

(22)申请日 2019.12.05

(71)申请人 武汉珈汇精化科技有限公司

地址 430024 湖北省武汉市江汉区江兴路  
79号2号楼6楼

(72)发明人 吴琼友 赵帅 谭平 许蔚

胡浪浪 洪昕林

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限

公司 11283

代理人 陈静 刘依云

(51)Int.Cl.

C07C 253/30(2006.01)

C07C 253/20(2006.01)

C07C 255/50(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法和一种  
制备4-氰基苯甲酸的方法

(57)摘要

本发明涉及合成领域,公开了一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法和一种制备4-氰基苯甲酸的方法,包括:(1)在第一碱性物质存在下,将对苯二甲酸二甲酯进行第一水解反应,得到对苯二甲酸单甲酯;(2)将所述对苯二甲酸单甲酯依次与氯化试剂和氨水进行接触反应,得到4-氨甲酰基苯甲酸甲酯;(3)将所述4-氨甲酰基苯甲酸甲酯进行脱水反应,得到所述4-氰基苯甲酸甲酯。本发明提供的制备4-氰基苯甲酸甲酯和制备4-氰基苯甲酸的方法反应原料廉价易得,原料经水解、氨化、脱水,任选以及进一步水解的工艺能够高效、环保地制得目标化合物。

1. 一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法,其特征在于,该方法包括:

(1) 在第一碱性物质存在下,将对苯二甲酸二甲酯进行第一水解反应,得到对苯二甲酸单甲酯;

(2) 将所述对苯二甲酸单甲酯依次与氯化试剂和含氨物流进行接触反应,得到4-氨甲酰基苯甲酸甲酯;

(3) 将所述4-氨甲酰基苯甲酸甲酯进行脱水反应,得到所述4-氰基苯甲酸甲酯。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述第一碱性物质选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾和碳酸铯中的至少一种;

优选地,在步骤(1)中,所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一碱性物质的用量摩尔比为1:(0.8-1.5)。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述第一水解反应在第一溶剂存在下进行,所述第一溶剂选自甲醇、乙醇、甲苯和水中的至少一种;

优选地,在步骤(1)中,所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一溶剂的用量摩尔比为1:(10-100)。

4. 根据权利要求1-3中任意一项所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述第一水解反应的温度为10-80°C。

5. 根据权利要求1-4中任意一项所述的方法,其中,在步骤(2)中,与所述氯化试剂进行的所述接触反应为第一接触反应,所述第一接触反应的温度为80-120°C;

优选地,在步骤(2)中,所述对苯二甲酸单甲酯与所述氯化试剂的用量摩尔比为1:(1.2-4);

优选地,在步骤(2)中,所述氯化试剂选自三光气、二氯亚砷、三氯化磷、三氯氧磷和五氯化磷中的至少一种;

优选地,在步骤(2)中,所述含氨物流为氨水和/或氨气。

6. 根据权利要求1-5中任意一项所述的方法,其中,在步骤(2)中,与所述氨水进行的所述接触反应为第二接触反应,所述第二接触反应的条件包括:反应温度为-5°C至25°C,反应时间为0.5-30min。

7. 根据权利要求1-6中任意一项所述的方法,其中,在步骤(3)中,所述脱水反应在选自五氧化二磷、三氯氧磷、三氯化磷和醋酸酐中的至少一种脱水剂存在下进行;

优选地,在步骤(3)中,所述脱水剂与所述4-氨甲酰基苯甲酸甲酯的用量重量比为(3-10):1。

8. 根据权利要求1-7中任意一项所述的方法,其中,在步骤(3)中,所述脱水反应在回流状态下进行。

9. 一种制备4-氰基苯甲酸的方法,其特征在于,该方法包括:

(a) 采用权利要求1-8中任意一项所述的方法制备4-氰基苯甲酸甲酯;

(b) 在第二碱性物质存在下,将所述4-氰基苯甲酸甲酯进行第二水解反应,得到所述4-氰基苯甲酸。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,在步骤(b)中,所述第二碱性物质选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾和碳酸铯中的至少一种;

优选地,在步骤(b)中,所述4-氰基苯甲酸甲酯与所述第二碱性物质的用量摩尔比为1:

(0.8-1.5)；

优选地,在步骤(b)中,所述第二水解反应的温度为10-80℃。

## 一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法和一种制备4-氰基苯甲酸的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及合成领域,具体涉及一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法和一种制备4-氰基苯甲酸的方法。

### 背景技术

[0002] 4-氰基苯甲酸甲酯一种重要的化工原料,呈白色片状晶体,经水解后可得4-氰基苯甲酸。4-氰基苯甲酸是一种白色叶状结晶,熔点为217-222℃,与水部分混溶,溶于醇、醚、热水和冰乙酸。

[0003] 4-氰基苯甲酸作为止血芳酸的中间体,可用于纤维蛋白溶解过程亢进所致出血的治疗,同时也是合成口服高选择性凝血因子Xa抑制剂贝曲西班(Betrixaban)的重要中间体,贝曲西班目前正在美国、英国等50多个国家用于预防与治疗高风险急性内科病患者的急性静脉血栓栓塞(VTE)的III期临床试验以及用于预防与治疗肺栓塞(PE)临床试验。

[0004] 另外,4-氰基苯甲酸也是合成嘧啶类液晶显示材料的重要原料,该类材料具有低启动电压,向列温度宽及较宽的介晶区域等显著优点。

[0005] 4-氰基苯甲酸的现有合成方法主要有如下几种方法:

[0006] 一是Sandmeyer法,以对氨基苯甲酸为原料, $K_2Cu_2(CN)_4$ 、 $Na_2Cu_2(CN)_4$ 为氰化试剂,通过Sandmeyer氰化反应将氨基转化为氰基,但该方法使用剧毒的金属氰化物,生产中存在重大隐患,环境污染严重。

[0007] 二是以4-氯甲基苯腈为原料,浓硝酸为氧化剂,合成4-氰基苯甲酸,该合成路线虽然简单,但是副产物过多,污染严重,三废不易处理,不适合工业化应用;

[0008] 三是以对4-甲基苯氰或4-羟甲基苯氰为原料经氧化制备4-氰基苯甲酸。该合成路线简洁,但是起始原料4-甲基苯氰或4-羟甲基苯氰难以获取,并且氧化过程中往往需要用的高锰酸钾类强氧化剂,造成环境污染严重。

[0009] 四是以对羟甲基苯甲酸为原料,合成4-氰基苯甲酸,但是起始原料对羟甲基苯甲酸难以大量获取并且该合成方法中,使用了甲酸,甲酸腐蚀性强,不适于工作操作。

[0010] 五是采用氨氧化法制备合成4-氰基苯甲酸,但是这种方法存在的最大问题是反应条件苛刻,反应过程中需要很高的压力和温度,会增加工业生产的设备要求,不适合工业化大生产。

[0011] 六是采用催化芳基卤代烃氰基化法,以卤代芳烃为原料,在催化下转化为芳基氰类,该方法收率高、反应步骤少,但反应需要使用昂贵的催化剂并且所使用的氰化试剂存在剧毒、环境污染大、价格昂贵等问题,目前仍处于实验室研究阶段。

[0012] 综上所述,目前合成4-氰基苯甲酸的方法存在起始原料价格昂贵,不易得,反应过程副产物过多,使用剧毒氰化试剂或使用试剂腐蚀性强以及高温高压等限制条件,现有的方法不能满足现代化生产4-氰基苯甲酸的需求。

## 发明内容

[0013] 本发明的目的是为了解决4-氰基苯甲酸制备收率低、副产物多、三废污染大、原料不易得等问题。

[0014] 为了实现上述目的,本发明的第一方面提供一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法,该方法包括:

[0015] (1)在第一碱性物质存在下,将对苯二甲酸二甲酯进行第一水解反应,得到对苯二甲酸单甲酯;

[0016] (2)将所述对苯二甲酸单甲酯依次与氯化试剂和含氮物流进行接触反应,得到4-氨甲酰基苯甲酸甲酯;

[0017] (3)将所述4-氨甲酰基苯甲酸甲酯进行脱水反应,得到所述4-氰基苯甲酸甲酯。

[0018] 本发明的第二方面提供一种制备4-氰基苯甲酸的方法,该方法包括:

[0019] (a)采用本发明前述第一方面中所述的方法制备4-氰基苯甲酸甲酯;

[0020] (b)在第二碱性物质存在下,将所述4-氰基苯甲酸甲酯进行第二水解反应,得到所述4-氰基苯甲酸。

[0021] 本发明提供的制备4-氰基苯甲酸甲酯和制备4-氰基苯甲酸的方法反应原料廉价易得,原料经水解、氨化、脱水,任选以及进一步水解的工艺能够高效、环保地制得目标化合物。

[0022] 本发明的方法还具有目标产物纯度高的优点,并且,本发明提供的工艺具有后处理简单,反应收率高,原料可回收利用,三废排放少的优势。因此,本发明的工艺适合于工业化生产。

## 具体实施方式

[0023] 在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值,这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说,各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间,以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围,这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

[0024] 如前所述,本发明的第一方面提供了一种制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法,该方法包括:

[0025] (1)在第一碱性物质存在下,将对苯二甲酸二甲酯进行第一水解反应,得到对苯二甲酸单甲酯;

[0026] (2)将所述对苯二甲酸单甲酯依次与氯化试剂和含氮物流进行接触反应,得到4-氨甲酰基苯甲酸甲酯;

[0027] (3)将所述4-氨甲酰基苯甲酸甲酯进行脱水反应,得到所述4-氰基苯甲酸甲酯。

[0028] 优选情况下,在步骤(1)中,所述第一碱性物质选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾和碳酸铯中的至少一种;特别优选所述第一碱性物质为氢氧化钾。

[0029] 优选地,在步骤(1)中,所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一碱性物质的用量摩尔比为1:(0.8-1.5)。

[0030] 优选地,在步骤(1)中,所述第一水解反应在第一溶剂存在下进行,所述第一溶剂选自甲醇、乙醇、甲苯和水中的至少一种。本发明所述第一溶剂例如可以为甲醇、乙醇、甲

醇-甲苯、乙醇-甲苯、甲醇-水、乙醇-水等。

[0031] 根据一种优选的具体实施方式,在步骤(1)中,所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一溶剂的用量摩尔比为1:(10-100)。

[0032] 优选情况下,在步骤(1)中,所述第一水解反应的温度为10-80℃。

[0033] 本发明的发明人发现,在步骤(1)中,通过控制所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一溶剂的用量摩尔比为1:(10-100),以及控制所述对苯二甲酸二甲酯与所述第一碱性物质的用量摩尔比为1:(0.8-1.5)时,能够使得步骤(1)的一步反应收率在95%以上;并且,具有后处理简单的优势。

[0034] 优选地,在步骤(2)中,与所述氯化试剂进行的所述接触反应为第一接触反应,所述第一接触反应的温度为80-120℃。

[0035] 优选情况下,在步骤(2)中,所述对苯二甲酸单甲酯与所述氯化试剂的用量摩尔比为1:(1.2-4)。

[0036] 优选地,在步骤(2)中,所述氯化试剂选自三光气、二氯亚砷、三氯化磷、三氯氧磷和五氯化磷中的至少一种。特别优选所述氯化试剂为二氯亚砷。

[0037] 特别优选情况下,本发明所述步骤(2)的接触反应的溶剂为甲苯,并且,所述步骤(2)的接触反应的溶剂还可以为例如苯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等。

[0038] 根据一种特别优选的具体实施方式,在与所述氨水进行接触反应之前,先将所述对苯二甲酸单甲酯与所述氯化试剂进行接触反应(也即前文定义的第一接触反应)后所得混合物进行除溶剂处理;然后再将除溶剂处理后所得产物与所述氨水进行接触反应(也即后文定义的第二接触反应)。

[0039] 优选地,在步骤(2)中,与所述氨水进行的所述接触反应为第二接触反应,所述第二接触反应的条件包括:反应温度为-5℃至25℃,反应时间为0.5-30min。

[0040] 优选情况下,在步骤(2)中,所述含氨物流为氨水和/或氨气。

[0041] 优选地,在步骤(2)中,所述第一接触反应在催化剂存在下进行,所述催化剂特别优选为DMF(N,N-二甲基甲酰胺)。对所述催化剂的用量没有特别的要求,本领域技术人员可以结合催化剂的常规用量进行选择。

[0042] 特别优选情况下,本发明的所述步骤(2)中使用的氯化试剂使得步骤(2)的接触反应具有反应清洁、环保、高效、无副产物的优势。本发明步骤(2)中使用的氯化试剂获得的酰氯再与含氨物流(例如氨水和/或氨气)进行第二接触反应,第二接触反应的反应迅速,通常仅需5-10min即可。本发明的工艺能够避免现有技术中使用对苯二甲酸二甲酯直接氨化所导致的副产物多、产率低,甚至需加压反应的弊端,本发明的工艺适合工业化放大。

[0043] 优选情况下,在步骤(3)中,所述脱水反应在选自五氧化二磷、三氯氧磷、三氯化磷和醋酸酐中的至少一种脱水剂存在下进行。

[0044] 优选地,在步骤(3)中,所述脱水剂与所述4-氰基苯甲酸甲酯的用量重量比为(3-10):1。

[0045] 优选地,在步骤(3)中,所述脱水反应在回流状态下进行。

[0046] 如前所述,本发明的第二方面提供一种制备4-氰基苯甲酸的方法,该方法包括:

[0047] (a) 采用本发明第一方面中所述的方法制备4-氰基苯甲酸甲酯;

[0048] (b) 在第二碱性物质存在下,将所述4-氰基苯甲酸甲酯进行第二水解反应,得到所

述4-氰基苯甲酸。

[0049] 为了避免重复,本发明在此不再赘述有关制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法的相关特征,有关制备4-氰基苯甲酸甲酯的方法的相关特征均与前述第一方面中所述相同,本领域技术人员不应理解为对本发明的限制。

[0050] 优选情况下,在步骤(b)中,所述第二碱性物质选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾和碳酸铯中的至少一种。

[0051] 本发明所述第一碱性物质和所述第二碱性物质可以相同或者不同,本发明特别优选所述第一碱性物质和所述第二碱性物质相同。

[0052] 优选情况下,在步骤(b)中,所述4-氰基苯甲酸甲酯与所述第二碱性物质的用量摩尔比为1:(0.8-1.5)。

[0053] 优选地,在步骤(b)中,所述第二水解反应的温度为10-80℃。

[0054] 根据一种特别优选的具体实施方式,本发明提供一种制备4-氰基苯甲酸的方法,该方法包括:

[0055] (a1)在第一碱性物质存在下,将对苯二甲酸二甲酯进行第一水解反应,得到对苯二甲酸单甲酯;

[0056] (a2)将所述对苯二甲酸单甲酯依次与氯化试剂和含氮物流进行接触反应,得到4-氮甲酰基苯甲酸甲酯;

[0057] (a3)将所述4-氮甲酰基苯甲酸甲酯进行脱水反应,得到所述4-氰基苯甲酸甲酯;

[0058] (b)在第二碱性物质存在下,将所述4-氰基苯甲酸甲酯进行第二水解反应,得到所述4-氰基苯甲酸。

[0059] 本发明中,在没有特别说明的情况下,使用的溶剂可以为含水溶剂(若含水,含水量可以为本领域市售常规的含水量),也可以为无水溶剂。

[0060] 本发明所述的制备方法中还可以包括本领域内常规采用的各种后处理步骤,例如水洗,过滤,蒸发,重结晶,搅拌,调节pH值等操作,本发明对此没有特别的限制,本发明的实例部分提供了几种具体的后处理操作,本领域技术人员不应理解为对本发明的限制。

[0061] 本发明的所述步骤(1)的后处理步骤例如可以为:将进行所述第一水解反应后所得的混合物进行溶剂回收,并将回收溶剂后所得的剩余产物用水(或其他可溶性溶剂)溶解,经过或者不经过过滤处理后,向溶液中加入例如盐酸(对浓度没有特别的要求)调节pH值至酸性,例如至pH值为约4,以获得所述对苯二甲酸单甲酯。

[0062] 同样地,针对本发明的所述步骤(b)中的后处理步骤也可以采用与步骤(1)的后处理步骤相似的操作。

[0063] 在没有特别说明的情况下,本发明对各步骤的反应时间没有特别的要求,本领域技术人员可以根据实际情况,综合原料反应情况,确定合适的反应时间,本领域技术人员不应理解为对本发明的限制。

[0064] 在没有特别说明的情况下,本发明所述的“第一”、“第二”等不代表先后次序,仅是为了清楚地表达所述操作(所述内容)是两处独立的操作。

[0065] 以下将通过实例对本发明进行详细描述。以下实例中,在没有特别说明的情况下,使用的各种原料均为分析纯的市售品。

[0066] 实施例1

[0067] (1) 对苯二甲酸单甲酯的制备

[0068] 向反应瓶内加入1.35L甲醇,56g(1mol)的KOH,升温使KOH全部溶解,然后加入194.2g(1mol)对苯二甲酸二甲酯,继续升温至回流反应(温度为 $65\pm 1^{\circ}\text{C}$ ),TLC监控反应进程,保温反应4h后,减压蒸馏回收甲醇。所得白色固体加水溶解,搅拌30min后过滤,回收未反应原料约11g。滤液加盐酸(36质量%)酸化至pH值为约4,产品析出,搅拌1h过滤,水洗,得到对苯二甲酸单甲酯,一步反应产率95.3%(剔除回收原料后产率),纯度98.0%。

[0069] (2) 4-氨基酰基苯甲酸甲酯的制备

[0070] 向反应瓶内加入40g(0.22mol)对苯二甲酸单甲酯,200mL甲苯,0.44mol二氯亚砷,0.5mL的DMF,升温至回流反应2h,反应液变澄清,反应结束后,降温至 $45^{\circ}\text{C}$ ,减压蒸出甲苯回收,将酰氯缓慢滴加到冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 的氨水中(136mL),尾气用稀碱液吸收,产生白色固体,滴加完毕后 $25^{\circ}\text{C}$ 反应1h后过滤,滤出白色固体,水洗烘干得4-氨基酰基苯甲酸甲酯,纯度98.0%,一步反应产率97.1%。

[0071] (3) 4-氰基苯甲酸甲酯的制备

[0072] 在三颈瓶中加入4-氨基酰基苯甲酸甲酯179.17g(1mol),三氯氧磷896g(5.8mol),升温至回流,TLC检测反应至原料消失后,减压蒸馏回收三氯氧磷,残液倾入1L冰水中持续搅拌30min,过滤,滤饼水洗两次,所得固体用甲醇重结晶后得4-氰基苯甲酸甲酯,一步反应产率94.2%,HPLC检测纯度为99.0%。

[0073] (4) 4-氰基苯甲酸的制备

[0074] 向三颈瓶中加入4-氰基苯甲酸甲酯161g(1mol),乙醇1.9L,搅拌30min,待原料都溶解后, $25^{\circ}\text{C}$ 下缓慢滴加2.9mol/L的NaOH溶液345mL,TLC跟踪反应,2h后反应结束。减压旋蒸回收乙醇,加水溶解所得固体钠盐,用二氯甲烷洗涤溶液两次,水相调节pH值为4左右,析出固体,过滤,水洗,干燥,得目标产物144g,一步反应产率98.1%,HPLC纯度99.0%。

[0075] 实施例2

[0076] (1) 对苯二甲酸单甲酯的制备

[0077] 向反应瓶内加入40mol的乙醇,1.1mol的KOH,升温使KOH全部溶解,然后加入1mol对苯二甲酸二甲酯,继续升温至回流反应,TLC监控反应进程,保温反应4.5h后,减压蒸馏回收溶剂。所得白色固体加水溶解,搅拌30min后过滤,回收未反应原料约10g。滤液加盐酸(36质量%)酸化至pH值为约4,产品析出,搅拌1h过滤,水洗,得到对苯二甲酸单甲酯,一步反应产率95.5%(剔除回收原料后产率),纯度98.1%。

[0078] (2) 4-氨基酰基苯甲酸甲酯的制备

[0079] 向反应瓶内加入0.22mol对苯二甲酸单甲酯,200mL甲苯,升温至 $60^{\circ}\text{C}$ ,向反应液中缓慢滴加0.3mol三氯化磷,后升温至 $80^{\circ}\text{C}$ 反应2h,反应结束后,减压蒸出甲苯回收,将所得酰氯缓慢滴加到冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 的氨水中(150mL),尾气用稀碱液吸收,产生白色固体,滴加完毕后 $25^{\circ}\text{C}$ 反应1h后过滤,滤出白色固体,水洗烘干得4-氨基酰基苯甲酸甲酯,纯度98.1%,一步反应产率97.2%。

[0080] (3) 4-氰基苯甲酸甲酯的制备

[0081] 在三颈瓶中加入4-氨基酰基苯甲酸甲酯179.17g(1mol),醋酸酐7.2mol,升温至回流,TLC检测反应至原料消失后,减压蒸馏回收醋酸酐,残液倾入1L冰水中持续搅拌30min,过滤,滤饼水洗两次,所得固体用甲醇重结晶后得4-氰基苯甲酸甲酯,一步反应产率

94.3%，HPLC检测纯度为99.0%。

[0082] (4) 4-氰基苯甲酸的制备

[0083] 向三颈瓶中加入4-氰基苯甲酸甲酯161g (1mol)，乙醇1.9L，搅拌30min，待原料都溶解后，25℃下缓慢滴加2.9mol/L的NaOH溶液380mL，TLC跟踪反应，2h后反应结束。减压旋蒸回收乙醇，加水溶解所得固体钠盐，用二氯甲烷洗涤溶液两次，水相调节pH值为4左右，析出固体，过滤，水洗，干燥，得目标产物144g，一步反应产率98.0%，HPLC纯度99.0%。

[0084] 由此可知，本发明提供的制备方法原料廉价易得，原料经水解、氨化、脱水，任选以及进一步水解的工艺能够高效、环保地制得目标化合物。

[0085] 本发明的方法还具有目标产物纯度高的优点。

[0086] 以上详细描述了本发明的优选实施方式，但是，本发明并不限于此。在本发明的技术构思范围内，可以对本发明的技术方案进行多种简单变型，包括各个技术特征以任何其它的合适方式进行组合，这些简单变型和组合同样应当视为本发明所公开的内容，均属于本发明的保护范围。