药物中间体对羟基苯甲醛的连续流合成

刘　毅[1]，陈剑力[2*]

（1. 台州市星明药业有限公司，浙江台州 318000；2. 嘉兴南湖学院，新材料工程学院，浙江嘉兴 314000）

摘要：对羟基苯甲醛（**1**）是重要的药物中间体，在药物合成中应用广泛，如盐酸艾司洛尔、甲氧苄啶、阿莫西林的合成等。工业生产中，**1** 通常由对甲苯酚（**2**）氧化制备，反应在高压釜中进行，存在安全隐患、传质 / 传热效果差、生产效率低下等问题。文章采用连续流管式反应器代替高压釜，以氯化钴、偶氮异丁腈为催化剂，在温度 120 ℃、液体流量 5 mL/min、氧气压力 2.0 MPa、氧气流量 14.4 mL/min、背压 1.5 MPa、停留时间 21.4 s 的优化条件下制备 **1**。该连续工艺与传统釜式工艺相比较，产物收率由 85.57%升至 95.15%，纯度达 99.72%，生产效率从 12 $g\cdot h^{-1}\cdot L^{-1}$ 提升至 3 878 $g\cdot h^{-1}\cdot L^{-1}$，且高压氧化过程更加安全。

关键词：连续流；管式反应器；对羟基苯甲醛；氧化；中间体

中图分类号：TQ612.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0180-04

引用：刘　毅, 陈剑力. 药物中间体对羟基苯甲醛的连续流合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 180-183. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.006

Continuous Flow Synthesis of Pharmaceutical Intermediate *p*-Hydroxybenzaldehyde

LIU Yi[1], CHEN Jianli[2*]

(*1. Taizhou Xingming Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000; 2. School of Advanced Materials Engineering, Jiaxing Nanhu University, Jiaxing 314000*)

ABSTRACT: *p*-Hydroxybenzaldehyde (**1**) is a crucial pharmaceutical intermediate widely used in drugs such as esmolol hydrochloride, trimethoprim, and amoxicillin. Industrial production of **1** typically employs oxidation of *p*-cresol (**2**) in batch, which suffers from safety risks, inefficient mass/heat transfer, and low productivity. This study implemented a continuous-flow tubular reactor. The optimized conditions were determined as follows: cobalt chloride and azoisobutyronitrile as catalysts, the temperature was 120 ℃, the liquid flow rate was 5 mL/min, the oxygen pressure was 2.0 MPa, the oxygen flow rate was 14.4 mL/min, the back pressure was 1.5 MPa, and the residence time was 21.4 s. Compared with the traditional batch process, this continuous process improves yield of product with the purity of 99.72% from 85.57% to 95.15%, and production efficiency from 12 $g\cdot h^{-1}\cdot L^{-1}$ to 3 878 $g\cdot h^{-1}\cdot L^{-1}$. Furthermore, the high-pressure oxidation process is safer.

Key Words: continuous flow; tubular reactor; *p*-hydroxybenzaldehyde; oxidation; intermediate

对羟基苯甲醛（**1**）结构中含活泼的醛基和酚羟基，表现出特殊的反应活性，是药物合成中重要的中间体[1]。如图 1 所示，选择性 β_1 肾上腺素受体阻滞剂盐酸艾司洛尔（esmolol hydrochloride，**2**），以 **1** 作为中间体，再经 Perkin 反应、还原、酯化、亲核取代、胺化、酸化等反应制得[2]；抗菌增效剂甲氧苄啶（trimethoprim，**3**）的中间体 3,4,5- 三甲氧基苯甲醛（**4**）可由 **1** 经溴代、亲核取代反应制得[3]；抗菌药阿莫西林（amoxicillin，**5**）的中间体 D- 对羟基苯甘氨酸（**6**）可由 **1** 经加成、氨解、水解反应制备得到[4]。

工业生产中多以对甲苯酚（**7**）为原料，甲醇为溶剂，氧化钴为催化剂，加入氢氧化钠，在 70 ℃下经氧化后再酸化制备 **1**。该路线（图 2）收率 93%[5]，但需在密闭高压釜（0.2 MPa）内反应 8 h，安全性差、

收稿日期：2025-07-02

作者简介：刘　毅，工程师，从事药物合成的研究。

通信作者：陈剑力，博士，讲师，从事药物合成的研究。

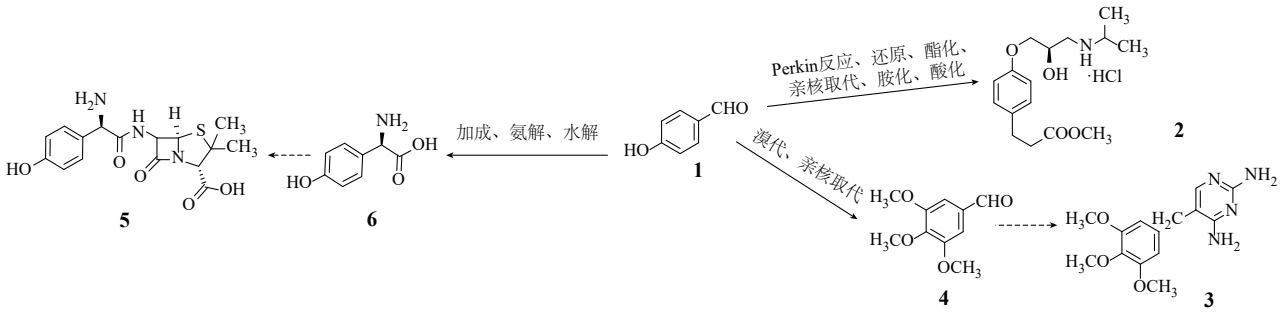


图 1　1 在药物合成中的应用

Fig.1　Application of **1** to Drug Synthesis

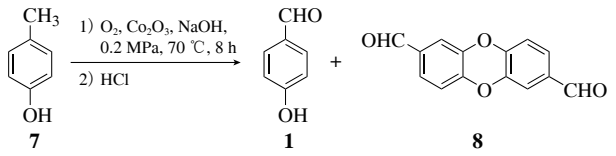


图 2　1 的合成路线

Fig.2　The Synthetic Route of **1**

生产效率低。

目前，连续流技术在有机合成工艺的改进中发挥着重要作用[6]。其中，管式反应器具备更高效的传质 / 传热和混合性能，操作环境更安全、参数控制更精准[7]。连续流技术在硝化、重氮化、氧化、氢化等反应中已有广泛应用[8-10]。

首先，本课题组在釜式反应器中进行 **7** 的氧化反应。在投料量 50 g、反应釜体积 500 mL、反应温度 70 ℃和压力 0.2 MPa 的条件下，反应 8 h 可实现原料的完全转化，最后分离得 **1**(48 g)，收率 85.57%，纯度 99.32%，生产效率为 12 g · h^{-1}·L^{-1}。釜式过程中的放热现象明显，会生成副产物二苯并[*b*,*e*][1,4] 二噁英 -2,7- 二甲醛 (**8**)，ESI-MS(*m*/*z*): 241.05[M+H]$^+$。液相色谱法测得 **8** 的含量约为 8%，是造成终产品收率低的主要原因。

本研究采用连续流管式反应器对该氧化反应进行优化，反应流程如图 3 所示。通过参数考察，进一步优化其连续合成工艺。

以氯化钴、偶氮异丁腈为催化剂，甲醇为溶剂，考察了液体流量、气体流量、温度、反应压力、停留时间对 **1** 收率的影响。其中，停留时间的计算公式如式①所示[11]。

$$\tau=\frac{V\times 60}{Q_l+Q_g} \qquad 式①$$

式中：τ 为停留时间 /s；V 为反应段的体积 /mL；Q_l 为液体流量 /(mL·min^{-1})；Q_g 为实际气体流量 /(mL·min^{-1})，需根据气体质量流量控制器的读数 (Q/sccm) 换算，公式如式②所示；60 为分钟和秒的换算系数。

$$Q_g=\frac{0.1\times Q\times T}{P\times 273.15} \qquad 式②$$

式中：0.1 表示常压 0.1 MPa；273.15 表示常温 273.15 K；T 为反应温度 /K；P 为背压 /MPa；Q_g 为实际气体流量 /(mL·min^{-1})。本试验中，压力为氧气输出压力，背压为反应段内压力即反应压力，两者设置为相差 0.5 MPa，以防止液体倒流，从而保护气体质量流量控制器。

在设定条件（温度 100 ℃、氧气输出压力 1.5 MPa、背压 1.0 MPa、液体流量 (10 mL/min 和管长 3 m，反应体积 10.38 mL）下，改变氧气流量会导致停留时间和氧气与底物的流量比发生变化。通过式②折算，实际的 Q_g 分别为 20.5、27.3、34.2 和 41.0 mL/min，实际的氧气与底物的流量比为 2.05、2.73、3.42、4.10（表 1）。

表 1　气体流量考察

Fig.1　Gas Flow Investigation

序号	Q/sccm	Q_g/(mL·min^{-1})	氧气与底物的流量比	停留时间 /s	产率 /%
1	150	20.5	2.05	20.4	37.6
2	200	27.3	2.73	16.7	53.1
3	250	34.2	3.42	14.1	67.8
4	300	41.0	4.10	12.2	71.2

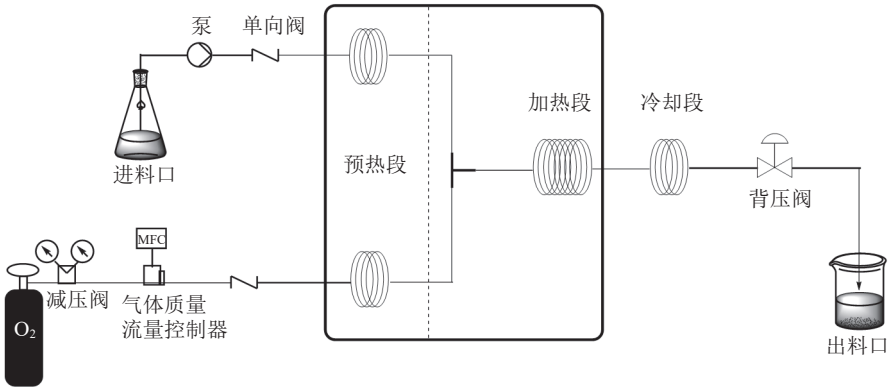


图 3　连续流反应器示意图

Fig.3　Schematic Diagram of Continuous Flow Microreactor

由表 1 可知，随着气体流量增加，即使停留时间减少，**1** 的产率仍呈上升趋势，从 37.6%提升至 71.2%，这表明更高的气体与底物流量比有利于反应进行。但当实际气体流量与液体流量之比超过 3.42，**1** 的产率提升不再明显，可能需要更长的停留时间或者更高的反应温度。在此基础上，将液体流量降为 5 mL/min，确保实际气体流量（14.4 mL/min）与液体流量之比大于 4，对温度、压力和管长进行调整，考察其对反应收率的影响，结果如表 2 所示。

在 100 ℃，**1** 的产率只有 75.4%（表 2，序号 1），相较于表 1 序号 3 的试验条件，收率提升并不显著。当温度升至 120 ℃，**1** 的产率升至 88.4%（表 2，序号 2），提升较明显，但仍有原料剩余。提升背压可增加停留时间以及提高氧气在液体中的溶解度。从试验结果可见，将背压提高至 1.5 MPa，**1** 的产率提升明显，基本保持在 98%左右，且适当减少管长不会导致产率降低（表 2，序号 3 ～ 5）。基于上述考察结果，初步确定在液体流量 5 mL/min，温度 120 ℃，氧气输出压力 2.0 MPa，氧气流量 14.4 mL/min，背压 1.5 MPa，管长 2 m 的条件下能得到较好反应结果。

将背压升至 1.5 MPa 后的产率升高被认为是液体溶氧量和停留时间的增加导致的，故有必要在提升背压的前提下，适当降低氧气流量，观察是否在较低氧气流量下仍能保持高产率。在温度 120 ℃、氧气输出压力 2.0 MPa、背压 1.5 MPa、管长 2 m、反应体积 6.92 mL 的条件下，降低氧气流量至 9.6 mL/min，**1** 的产率降至 80.1%（表 3，序号 1）。更多的温度可能有利于该氧化反应的进行，从而能使其在较低氧气流量下保持高产率。将温度提升至 140 ℃，其他条件保持不变的情况下，观察到副产物 **8** 生成量增大，且仍有少量原料剩余，**1** 产率仅 90.8%（表 3，序号 2）。基于上述考察结果，表明该连续氧化工艺需要保持一定的氧气与底物流量比，并且温度增加会导致副产物增加。

综上所示，优化后的工艺参数如下：反应温度

表 2　温度和压力的考察

Fig.2　Investigation of Temperature and Pressure

序号	温度 /℃	氧气输出压力 /MPa	背压 /MPa	Q_g/(mL·min^{-1})	管长 /m	反应体积 /mL	停留时间 /s	产率 /%
1	100	1.5	1.0	20.5	4	13.84	32.6	75.4
2	120	1.5	1.0	21.6	4	13.84	31.2	88.4
3	120	2.0	1.5	14.4	4	13.84	42.8	98.6
4	120	2.0	1.5	14.4	3	10.38	32.1	98.3
5	120	2.0	1.5	14.4	2	6.92	21.4	98.4

表 3 不同温度对反应收率的影响

Fig.3 The Influence of different temperatures on the reaction yield

序号	温度/℃	氧气输出压力 / MPa	背压 / MPa	Q_g/ (mL·min^{-1})	停留时间 / s	产率/%
1	120	2.0	1.5	9.6	28.4	80.1
2	140	2.0	1.5	10.1	27.5	90.8

120 ℃，液体流量 5 mL/min，氧气输出压力 2.0 MPa，氧气流量 14.4 mL/min，背压 1.5 MPa，管长 2 m，停留时间 21.4 s。在此优化条件下，**1** 的收率由 85.57%升至 95.15%，HPLC 纯度 99.72%，生产效率达 3 878 g·h^{-1}·L^{-1}。管式反应器的传质 / 传热性能强，不仅显著促进了反应的进行，而且有利于避免氧化过程中副产物 **8** 的生成[12]。

实验部分

对羟基苯甲醛（**1**）

将化合物 **7**（50 g，0.46 mol，上海阿拉丁生化科技有限公司）和甲醇（200 g）加至 5 00 mL 锥形瓶中，分批加入氢氧化钠（70 g），搅拌至溶清，再加入氯化钴（1 g）、偶氮异丁腈（1 g），搅拌 3 h，得黑色液态原料。设置连续流工艺参数如下：温度 120 ℃，液体流量 5 mL/min，氧气输出压力 2.0 MPa，氧气流量 14.4 mL/min，背压 1.5 MPa，管长 2 m，停留时间 21.4 s。原料由进料口泵入管道反应器中，另一进料口通入氧气，出料口连接收瓶。反应液完全泵入后再用甲醇对管道进行清洗，收集所有液体，总用时 2.0 h。反应液减压蒸除溶剂后，加水（100 mL），在 －5 ～ 0 ℃加盐酸调至 pH 3，析出固体，过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **1**（53.7g，95.15 %）。mp 117 ～ 118 ℃（文献[13]：117 ～ 119 ℃）。纯度 99.72 %［HPLC 归一化法：Hypersil BDS C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 30 ∶ 70），等度洗脱；检测波长 230 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 25 μL；**1** 的保留时间为 8.5 min］。生产效率 3 878 g · h^{-1}·L^{-1}。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.58（s, 1H）, 9.79（s, 1H）, 7.51 ～ 7.76（d, *J*=5.6 Hz, 2H）, 6.92 ～ 6.94（d, *J*=5.6 Hz, 2H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 123.04［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 雷东卫, 赵志利, 惠 悦, 等. 对羟基苯甲醛的制备方法研究进展[J]. 工业催化, 2022, **30**(5): 7-14.

［2］ 邹 霈, 罗世能, 谢敏浩, 等. β-受体阻滞剂盐酸艾司洛尔的合成[J]. 中国现代应用药学, 1999, (6): 32-33.

［3］ 吴爱祥, 殷 红, 张 铖, 等. 甲氧苄啶中间体3,4,5-三甲氧基苯甲醛的合成[J]. 中国现代应用化学, 2020, **37**(13): 1584-1589.

［4］ 张翠红, 郑庚修, 徐立臣, 等. D-对羟基苯甘氨酸研究进展及开发应用[J]. 山东化工, 2013, **42**(5): 54-59.

［5］ 胡天忠, 裴红霞, 张晓磊, 等. 一种对羟基苯甲醛生产工艺: 中国, 106554256A [P]. 2017-04-05.

［6］ 金诗馨, 蔡鸿铭, 刘毓彬, 等. 地美硝唑的连续流合成工艺及有关物质制备[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(9): 1139-1144.

［7］ GUIDI M, SEEBERGER P H, GILMORE K. How to approach flow chemistry [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, **49**: 8910-8932.

［8］ DUAN X, WANG X, CHEN X, *et al*. Continuous and selective hydrogenation of heterocyclic nitroaromatics in a micropacked bed reactor [J]. *Org Process Res Dev*, 2021, **25**(9): 2100-2109.

［9］ GUO S, CAO Y, LIU M, *et al*. Intensification and kinetic study of trifluoromethylbenzen nitration with mixed acid in the microreactor [J]. *Chem Eng Prpcess*, 2023, **183**: 109239.

［10］ CHEN J, XIE X, LIU J, *et al*. Revisiting aromatic diazotization and aryl diazonium salts in continuous flow: Highlighted research during 2001-2021 [J]. *React Chem Eng*, 2022, **7**(6): 1247-1275.

［11］ YUN L, ZHAO J, TANG X, *et al*. Selective oxidation of benzylic sp^3 C-H bonds using molecular oxygen in a continuous-flow microreactor [J]. *Org Process Res Dev*, 2021, **25**(7): 1612-1618.

［12］ YU Z, CAO C, ZHAO X, *et al*. Continuous flow synthesis of crotonic acid from crotonaldehyde [J]. *Org Process Res Dev*, 2024, **28**(5): 1773-1782.

［13］ GANGADURAI C, ILLA GT, REDDY D S. $FeCl_3$-catalyzed oxidative decarboxylation of aryl/heteroaryl acetic acids: preparation of selected API impurities [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, **18**(41): 8459-8466.