(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102040499 A
(43)申请公布日 2011.05.04

(21)申请号 201010594173.2

(22)申请日 2010.12.18

(71)申请人 宁波尖锋紫星生物科技有限公司
地址 315800 浙江省宁波市保税区兴业一路5号1幢10楼1003室

(72)发明人 张华星 杨志杰 余巍峰 陈金虎 徐亚萍 柴胜利

(74)专利代理机构 宁波市鄞州甬致专利代理事务所 33228
代理人 代忠炯

(51)Int.Cl.
C07C 49/825(2006.01)
C07C 45/64(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54)发明名称

3-羟基苯乙酮的合成方法

(57)摘要

本发明公开一种3-羟基苯乙酮的合成方法，其合成步骤为：向反应容器中加入浓硫酸，控制反应容器中的浓硫酸至-5～0℃，然后向反应容器中滴加苯乙酮，滴加完毕后在-5~0℃下继续搅拌反应20~40分钟；然后缓慢升温反应容器中的温度至55~65℃继续反应18~22小时；反应完毕后将反应混合物缓慢滴加到冰水中，收集沉淀、水洗、得3-磺酸基苯乙酮；将3-磺酸基苯乙酮加入到碱性溶液中，加热至原料溶解，然后在95~105℃下继续反应28~32小时；反应完毕后冷却到8~12℃，调节pH值至4.8~5.2，过滤，所得固体干燥后得3-羟基苯乙酮。本发明具有反应条件温和，反应步骤少，原料便宜、易得、成本低的优点。

CN 102040499 A

1. 一种 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：其合成步骤为：

（1）向反应容器中加入浓硫酸，控制反应容器中的浓硫酸至 -5-0℃，然后向反应容器中滴加苯乙酮，滴加完毕后在 -5~0℃下继续搅拌反应 20~40 分钟；然后缓慢升温反应容器中的温度至 55~65℃继续反应 18~22 小时；反应完毕后将反应混合物缓慢滴加到冰水中，有沉淀析出，收集沉淀、水洗、得 3- 磺酸基苯乙酮；

（2）将步骤（1）所得的 3- 磺酸基苯乙酮加入到碱性溶液中，加热至原料溶解，然后在 95~105℃下继续反应 28~32 小时；反应完毕后将反应混合物冷却到 8~12℃，滴加浓盐酸调节 PH 值至 4.8~5.2，过滤，所得固体干燥后得 3- 羟基苯乙酮。

2. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（1）中所加的苯乙酮在所加的浓硫酸中的浓度为 2.8~3.2 mol/l。

3. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（1）中的浓硫酸为质量分数为 98% 以上的浓硫酸。

4. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（1）中在滴加苯乙酮前的浓硫酸温度控制在 0℃。

5. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（1）中滴加完苯乙酮后，在 0℃下继续搅拌反应 30 分钟。

6. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（1）中所述的反应容器中温度为升温至 60℃继续反应 20 小时。

7. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（2）中的碱性溶液为浓度 5mol/l 的氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液。

8. 根据权利要求 7 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（2）中所述的 3- 磺酸基苯乙酮在 5mol/l 的氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中的浓度为 0.7~0.8 mol/l。

9. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（2）中反应条件为在 100℃下反应 30 小时。

10. 根据权利要求 1 所述的 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其特征在于：步骤（2）中反应完毕后反应混合物冷却到 10℃；所述 PH 值为 5。

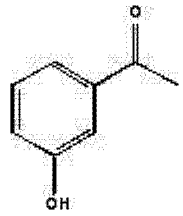
3- 羟基苯乙酮的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 3- 羟基苯乙酮的合成方法。

背景技术

[0002] 3- 羟基苯乙酮，结构式如下，又名间羟基苯乙酮，间羟基乙酰苯，间乙酰苯酚，3- 羟基乙酰苯，3- 乙酰苯酚，3- 对羟基苯乙酮，3- 羟基乙酸苯酮，主要用作药物苯肾上腺素的中间体，市场需求量很大。



[0003]

图 1 3 一羟基苯乙酮结构式

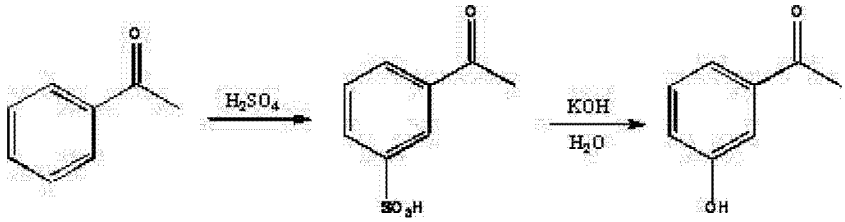
以苯或苯的衍生物为原料合成 3 一羟基苯乙酮的常见方法是先在 3 一羟基上引入保护基团，然后再经脱去 3 一羟基上的保护基来获得 3 一羟基苯乙酮。这些保护基有甲基 [Park, Jiyeon; Chae, Junghyun. Synlett, 2010, 11:1651-1656]、苄基 [Zhou,Linna;Wang,Wenjing;et.al.,TetrahedronLetters,vol.49,33;(2008);4876-4878]、乙酰基 [Narender, T.; Reddy, K. P.; Madhur, G.; Synthetic Communications, 2009, 11:1949-1956]、硅烷基 [Wang, Bing; Sun, Hui-Xia; Sun, Zhi-Hua, Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(4):1781-1784; Ohgiya, Tadaaki; Nishiyama, Shigeru, Tetrahedron Letters, 2004, 45(33):6317-6320] 等，这些方法中羟基的引入都比较困难，并且引入后还需要进行保护和脱保护反应，整个过程步骤多，产率低。在乙酰基的间位引入羟基是合成 3 一羟基苯乙酮较为简单有效的方法。羟基的引入分为直接法和间接法两种。直接法是在苯乙酮的间位直接引入羟基 [Palmisano, Giovanni; Addamo, Maurizio, et. al., Chemical Communications, 2006, 9: 1012-1014; Mita, Shuichi; Sakanoto, Takao; Yamada, Shingo; Sakaguchi, Satoshi; Ishii Yasutaka, Tetrahedron Letters, 2005, 46(45): 7729-7732; Gesson, Jean-Pierre; Jacquesy, Jean-Claude; Jouannetaud, Marie-Paule; Morellet, Guy, Tetrahedron Letters, 1983, 24(30): 3095-3098; Kurata, Tsunehiko; Watanabe, Yasumasa; Katoh, Makoto; Sawaki, Yasuhiko, Journal of the American Chemical Society, 1988, 110(22): 7472-7478; Fujimoto, Kazuo; Tokuda, Yuichiro; Maekawa, Hirofumi; Matsubara, Yoshiharu; Mizuno, Takumi; Nishiguchi, Ikuzo, Tetrahedron, 52(11): 3889-3896]，该方法虽然步骤少，但产率低，含有大量副产物、产物复杂，难于分离，而且反应条件苛刻，不适于工业化生产；间接法是将苯乙酮间位上的其它基团转换为羟基，这种方法反应条件相对温和，易于实现工业化生产。该方法目前文献报导的有将卤素转化为羟基 [Sun Li; Pei, Wen; Shen, Chen, Journal of Chemical Research, 2006, 6: 388-389; Anderson,

Kevin W.; Ikawa, Takashi; Tundel, Rachel E.; Buchwald, Stephen L. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(33): 10694-10695]、将硝基转化为羟基[King; Mcwhirter; Barton, Journal of the American Chemical Society, 1945, 67: 2089-2090]和将硼酸酯转化为羟基[Jung, Young Chun; Mishra, Ragesh Kumar; Yoon, Cheol Hwan; Jung, Kyung Woon, Organic Letters, 2003, 5(13): 2231-2234]。这些方法存在原料较为昂贵，反应过程还需要用到钯等价格高的催化剂，生产成本高。

发明内容

[0004] 本发明针对现有技术的上述不足，提出一种反应条件温和，反应步骤少，原料便宜、易得、成本低的 3- 羟基苯乙酮的合成方法。

[0005] 为了解决上述技术问题，本发明 3- 羟基苯乙酮的合成方法的合成路线如下：



本发明的具体技术方案为：一种 3- 羟基苯乙酮的合成方法，其合成步骤为：

(1)向反应容器中加入浓硫酸，控制反应容器中的浓硫酸至 -5-0℃，然后向反应容器中滴加苯乙酮，滴加完毕后在 -5~0℃下继续搅拌反应 20~40 分钟；然后缓慢升温反应容器中的温度至 55~65℃继续反应 18~22 小时；反应完毕后将反应混合物缓慢滴加到冰水中，有沉淀析出，收集沉淀、水洗、得 3- 磺酸基苯乙酮(3- 乙酰基苯磺酸)；

(2)将步骤(1)所得的 3- 磺酸基苯乙酮加入到碱性溶液中，加热至原料溶解，然后在 95~105℃下继续反应 28~32 小时；反应完毕后将反应混合物冷却到 8~12℃，滴加浓盐酸调节 PH 值至 4.8~5.2，过滤，所得固体干燥后得 3- 羟基苯乙酮。

[0006] 本发明上述步骤(1)中所加的苯乙酮在所加的浓硫酸中的浓度为 2.8~3.2 mol/l (摩尔 / 升)，即每 1 升浓硫酸中含有 2.8~3.2 mol 的苯乙酮。

[0007] 本发明上述步骤(1)中的浓硫酸为质量分数为 98% 以上的浓硫酸。

[0008] 本发明上述步骤(1)中在滴加苯乙酮前的浓硫酸温度优选控制在 0℃。

[0009] 本发明上述步骤(1)中滴加完苯乙酮后，优选在 0℃下继续搅拌反应 30 分钟。

[0010] 本发明上述步骤(1)中反应容器温度优选升温至 60℃继续反应 20 小时。

[0011] 本发明上述步骤(2)中的碱性溶液为氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液，优选为浓度 5mol/l 的氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液。

[0012] 本发明上述步骤(2)中 3- 磺酸基苯乙酮在 5mol/l 的氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中的浓度为 0.7~0.8 mol/l，即每 1 升的 5mol/l 氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中含有 3- 磺酸基苯乙酮 0.7~0.8 mol。

[0013] 本发明步骤(2)中 3- 磺酸基苯乙酮溶解后，优选在 100℃下继续反应 30 小时 .

本发明步骤(2)中反应完毕后反应混合物优选冷却到 10℃。

[0014] 本发明步骤(2)中滴加浓盐酸调节 PH 值优选至 5。

[0015] 本发明的优点和有益效果：

（1）本发明以苯乙酮为反应原料，价格便宜、容易获得；反应过程不使用钯等昂贵物质作为催化剂，因此，生产成本低。

[0016] （2）本发明反应过程，先生成 3- 乙酰基苯磺酸，然后在碱性条件下将磺酸基置换为羟基，无需在羟基上引入保护基再脱保护，产物后处理简单，无需结晶、过色谱柱等；因此，反应路线短、反应条件温和、操作简单、收率高。

具体实施方式

[0017] 下面通过实施例进一步详细描述本发明，但本发明不仅仅局限于以下实施例。

[0018] 实施例 1

1）向装有机械搅拌器、恒压滴液漏斗和温度计的三口烧瓶中加入 100 毫升浓硫酸，将烧瓶置于冰盐浴中，待浓硫酸温度降至 0℃后向三口烧瓶中滴加苯乙酮 36 克（0.30mol）。滴加完毕后 0℃下继续搅拌反应 30 分钟，然后缓慢升温至 60℃继续反应 20 小时。反应完毕后将反应混合物缓慢滴加到 1000 毫升冰水中，收集沉淀，水洗，得产物 3 －磺酸基苯乙酮 39 克（0.195mol），产率 65％。

[0019] 2）将 3 －磺酸基苯乙酮 30 克（0.15mol）加入到 200 毫升 5mol/1 的氢氧化钾溶液中，加热使其溶解后在 100℃下继续反应 30 小时。反应完毕后将反应混合物冷却到 10℃，滴加浓盐酸调节 PH 值至 5，过滤，所得固体干燥后得产物 3 －羟基苯乙酮 16.32 克（0.12mol），产率 80％。

[0020] 实施例 2

步骤（1）同实施例 1；

步骤（2）中将氢氧化钾改为氢氧化钠，其它不变，得固体产物 3 －羟基苯乙酮 15.3 克（0.11mol），产率 73％。