



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101830793 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201010177430. 2

53-56 页.

(22) 申请日 2010. 05. 13

审查员 朱洁

(73) 专利权人 中科院广州化学有限公司

地址 510650 广东省广州市天河区兴科路
368 号

(72) 发明人 邹永 陈煜 魏文 肖春芳
孙洪宜 吕泽良

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 杨晓松 付晔

(51) Int. Cl.

C07C 51/367(2006. 01)

C07C 59/52(2006. 01)

C07C 59/64(2006. 01)

C07C 59/56(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1733674 A, 2006. 02. 15, 说明书第 3-4 页
实施例 11-21, 权利要求 1, 19.

蒋培华 等. 对羟基苯乙酸的合成研究. 《精
细石油化工进展》. 2002, 第 3 卷 (第 7 期), 第

权利要求书1页 说明书4页

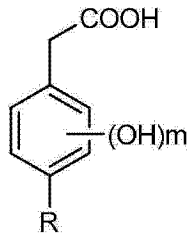
(54) 发明名称

一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法

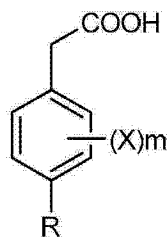
(57) 摘要

本发明公开了一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法, 是在常压、温度为 80 ~ 120℃、氮气保护的条件下, 卤代苯乙酸类化合物在 8-羟基喹啉铜(II)及碱存在下发生取代反应, 得到羟基取代苯乙酸类化合物。本发明具有原子经济性好、操作简单、反应时间短、条件温和、收率高、成本低、污染小等优点, 易于实现规模化制备。

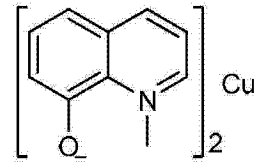
1. 一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于包括下述步骤:在氮气保护下,以 8-羟基喹啉铜(II)(式 3)为催化剂,卤代苯乙酸类化合物(式 2)与碱发生取代反应,所述取代反应的温度为 80 ~ 120°C,反应时间为 4 ~ 20 小时;然后冷却、抽滤、萃取、脱色、重结晶,得到羟基取代苯乙酸类化合物(式 1);



式(1)



式(2)



式(3)

其中, $m = 1$ 或 2 ; $R = H, OMe, Cl$ 或 Me ; $X = Br$ 或 Cl , X 可处于苯环 2、3、5、6 的任意一个或两个位置。

2. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述催化剂 8-羟基喹啉铜(II)是采用 8-羟基喹啉和 $Cu(II)$ 盐在水-乙醇或水-甲醇体系中制取,其中 $Cu(II)$ 盐为 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 、 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 或 $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述卤代苯乙酸类化合物与 8-羟基喹啉铜(II)的摩尔比为 $1 : (0.05 \sim 1)$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述碱是质量浓度为 $10\% \sim 50\%$ 的 KOH 或 $NaOH$ 水溶液。

5. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述卤代苯乙酸类化合物与碱的摩尔比为 $1 : (6 \sim 20)$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述萃取,是将滤液酸化到 $PH=2 \sim 3$,用乙酸乙酯萃取,合并有机层,干燥,减压浓缩得到粗产物。

7. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述脱色,是将萃取得到的粗产物采用 5% 的活性炭脱色;用于活性炭脱色的溶剂为乙醇或乙酸乙酯;脱色时间为 $10 \sim 30min$ 。

8. 根据权利要求 1 所述的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,其特征在于:所述重结晶,采用的溶剂为水、或乙酸乙酯和石油醚的混合物、或乙酸乙酯和氯仿的混合物、或乙醇和氯仿的混合物。

一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化工领域,特别涉及一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 羟基取代的苯乙酸类化合物是重要的有机合成中间体,广泛应用于医药、农药和香料等行业。例如:以 3-羟基-4-甲氧基苯乙酸为原料合成具有镇痛和催眠作用的生物碱二氢蒂巴因酮;3,5-二羟基苯乙酸是合成具有抗氧化、抗血栓、抗自由基和抗癌等功效的天然产物白黎芦醇的重要原料。

[0003] 目前,羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法主要有以下几种:(1)取代法:以卤代苯乙酸为原料,五水合硫酸铜或铜粉为催化剂,在高压、高温、碱性条件下,进行取代反应生成羟基取代的苯乙酸;但是,此方法需要高温高压,对设备的要求很高(精细石油化工进展,2002,3:53-56)。(2)氰化法:以羟基取代的苯甲醛为原料,与罗丹宁脱水缩合得到含硫的衍生物,该衍生物经水解成相应的硫代羧酸,与羟胺反应生成羟肟酸,再经酰化、水解,得到羟基取代的苯乙酸类化合物;但是,此方法步骤繁多,收率低,环境污染大(郑州大学学报(医学版),2004,39(2):261-263)。

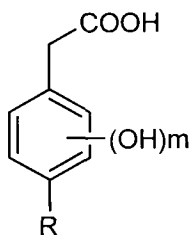
发明内容

[0004] 本发明的目的在于克服现有技术中存在的缺点,提供一种操作简单、反应条件温和、成本低、环境友好的羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法。

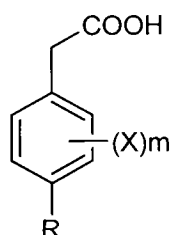
[0005] 本发明的目的通过下述技术方案实现:

[0006] 一种羟基取代苯乙酸类化合物的制备方法,包括下述步骤:在氮气保护下,以 8-羟基喹啉铜(II)(结构式为式 3)为催化剂,卤代苯乙酸类化合物(结构式为式 2)与碱发生取代反应;然后冷却、抽滤、萃取、脱色、重结晶,得到羟基取代苯乙酸类化合物(结构式为式 1)。

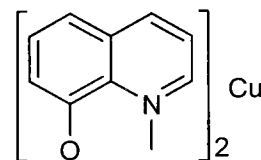
[0007]



式(1)



式(2)



式(3)

[0008] 其中, $m = 1$ 或 2 ; $R = H, OMe, Cl$ 或 Me ; $X = Br$ 或 Cl , X 可处于苯环 2、3、5、6 的任意一个或两个位置。

[0009] 所述催化剂 8-羟基喹啉铜(II)是采用 8-羟基喹啉和 $Cu(II)$ 盐在水-乙醇或水-甲醇体系中制取,其中 $Cu(II)$ 盐为 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 、 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 或 $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ 。

[0010] 所述卤代苯乙酸类化合物与 8-羟基喹啉铜(II)的摩尔比为 $1 : (0.05 \sim 1)$,优

选摩尔比为 1 : 0.1。

[0011] 所述碱是质量浓度为 10%~50%的 KOH 或 NaOH 水溶液,优选质量浓度为 30%。

[0012] 所述卤代苯乙酸类化合物与碱的摩尔比为 1 : (6~20),优选摩尔比为 1 : 10。

[0013] 所述取代反应的温度为 80~120℃,优选为 110℃;由于不同的卤代苯乙酸类化合物发生取代的难易程度不同,故所需取代反应的时间也不同,优先反应时间为 4~20 小时。

[0014] 所述萃取,是将滤液酸化到 PH = 2~3,用乙酸乙酯萃取,合并有机层,干燥,减压浓缩得到粗产物。所述滤液酸化,采用的酸为盐酸或硫酸。

[0015] 所述脱色,是将萃取得到的粗产物采用 5%的活性炭脱色。用于活性炭脱色的溶剂为乙醇或乙酸乙酯,优选乙醇;脱色时间为 10~30min,优选脱色时间为 20min。

[0016] 所述重结晶,采用的溶剂为水、乙酸乙酯和石油醚的混合物、乙酸乙酯和氯仿的混合物、或乙醇和氯仿的混合物;优选重结晶的溶剂为乙酸乙酯和氯仿的混合物。

[0017] 本发明合成路线如下:

[0018]



[0019] 本发明与现有技术相比具有如下优点和效果:

[0020] (1) 本发明采用的原料和试剂均是易得的化工产品,尤其是催化剂的用量小且可以重复利用。

[0021] (2) 本发明的反应条件温和,实现了常压下高效的进行羟基取代反应。

[0022] (3) 本发明的反应操作简单,反应时间短,转化率高,污染小、成本低,对设备的要求不高,易于实现规模化制备。

具体实施方式

[0023] 下面结合实施例对本发明做进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0024] 实施例 1

[0025] 将 3,5-二溴苯乙酸 (23.44g, 0.08mol)、8-羟基喹啉铜 (2.82g, 0.008mol) 和 30%的氢氧化钠溶液 (175mL, 1.44mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 120℃,搅拌加热回流反应 6 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 PH = 2~3,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙醇溶解,5%的活性炭脱色,乙醇-氯仿重结晶,得白色固体 3,5-二羟基苯乙酸 12.77g,收率约 95%。M. p. 123~124℃。¹HNMR(CD₃COCD₃, 400MHz) δ 8.208(s, 2H, OH), 6.303~6.297(d, 2H, J = 2.4Hz, 2,5-ArH), 6.241~6.230(t, 1H, J = 2.4Hz, 4-ArH), 3.427(s, 2H, CH₂)。MS, m/z (%): 168(M⁺)。

[0026] 实施例 2

[0027] 将 3,5-二溴苯乙酸 (23.44g, 0.08mol)、8-羟基喹啉铜 (2.82g, 0.008mol) 和 30%的氢氧化钠溶液 (75mL, 0.8mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 110℃,搅拌加热回

流反应 6 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙醇溶解,5%的活性炭脱色,乙醇-氯仿重结晶,得白色固体 3,5-二羟基苯乙酸 13.03g,收率约 97%。

[0028] 实施例 3

[0029] 将 3,5-二溴苯乙酸 (23.44g, 0.08mol)、8-羟基喹啉铜 (2.82g, 0.008mol) 和 30% 的氢氧化钠溶液 (75mL, 0.8mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 80°C , 搅拌加热回流反应 12 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙酸乙酯溶解,5%的活性炭脱色,乙酸乙酯-氯仿重结晶,得白色固体 3,5-二羟基苯乙酸 11.15g,收率约 83.0%。

[0030] 实施例 4

[0031] 将 3,5-二溴苯乙酸 (23.44g, 0.08mol)、8-羟基喹啉铜 (1.41g, 0.004mol) 和 30% 的氢氧化钠溶液 (75mL, 0.8mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 110°C , 搅拌加热回流反应 7 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙酸乙酯溶解,5%的活性炭脱色,乙酸乙酯-氯仿重结晶,得白色固体 3,5-二羟基苯乙酸 10.94g,收率约 81.47%。

[0032] 实施例 5

[0033] 将 3,5-二溴苯乙酸 (23.44g, 0.08mol)、8-羟基喹啉铜 (2.82g, 0.008mol) 和 10% 的氢氧化钠溶液 (173mL, 0.48mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 120°C , 搅拌加热回流反应 20 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙酸乙酯溶解,5%的活性炭脱色,乙酸乙酯-氯仿重结晶,得白色固体 3,5-二羟基苯乙酸 10.08g,收率约 75.0%。

[0034] 实施例 6

[0035] 将 3-溴-4-甲氧基苯乙酸 (24.5g, 0.1mol)、8-羟基喹啉铜 (3.52g, 0.01mol) 和 30% 的氢氧化钠溶液 (94mL, 1.0mol) 投入到不锈钢反应瓶中,油浴温度升至 110°C 之间,搅拌加热回流反应 10 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩,得红色粘稠状液体,用适当乙酸乙酯溶解,5%的活性炭脱色,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色粉末状晶体 3-羟基-4-甲氧基苯乙酸 17.93g,收率约 98%。M. p. $127.5 \sim 129^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (CD_3COCD_3 , 400MHz) δ 7.54 (s, 1H, OH), 6.85 ~ 6.87 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5-ArH), 6.81 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$, 2-ArH), 6.70 ~ 6.73 (dd, 1H, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.0\text{Hz}$, 6-ArH), 3.80 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.55 (s, 2H, CH₂)。MS, m/z (%) : 182 (M^+), 183 ($\text{M}^+ + 1$), 137, 122, 94, 77.

[0036] 实施例 7

[0037] 将 3-溴-4-甲氧基苯乙酸 (24.5g, 0.1mol)、8-羟基喹啉铜 (3.52g, 0.01mol) 和 30% 的氢氧化钠溶液 (94mL, 1.0mol) 投入到不锈钢反应瓶当中,油浴温度升至 $110^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 之间,搅拌加热回流反应 10 小时。停止反应,过滤(回收催化剂),用盐酸酸化滤液至 $\text{PH} = 2 \sim 3$ 之间,冷却结晶,抽滤得粗产物,用适当乙醇溶解,5%的活性炭脱色,用水重结晶可得白色针状的固体 3-羟基-4-甲氧基苯乙酸 16.74g,收率约 92%。

[0038] 实施例 8

[0039] 将 2,4-二氯苯乙酸 (10.25g, 0.05mol), 8-羟基喹啉铜 (17.6g, 0.05mol) 和 30%

的氢氧化钠溶液 (94mL, 1.0mol) 投入到不锈钢反应瓶中, 油浴温度升至 110°C -120°C 之间, 搅拌加热回流反应 4 天。停止反应, 过滤 (回收催化剂), 用盐酸酸化滤液至 PH = 2 ~ 3 之间, 冷却结晶, 抽滤得粗产物, 用 5% 的活性炭脱色, 经重结晶可得进一步纯化的产品 2-羟基-4-氯苯乙酸 4.0g, 收率约 43%。¹H NMR (CD₃COCD₃, 400MHz) δ 7.20 ~ 7.18 (d, 1H, J = 8.0Hz, 6-ArH), 6.89 (d, 1H, J = 2.0Hz, 3-ArH), 6.84 ~ 6.82 (dd, 1H, J₁ = 8.0Hz, J₂ = 2.0Hz, 5-ArH), 3.60 (s, 2H, CH₂)。MS, m/z (%) : 186 (M⁺)。

[0040] 实施例 9

[0041] 将 2,4-二氯苯乙酸 (10.25g, 0.05mol), 8-羟基喹啉铜 (17.6g, 0.05mol) 和 40% 的氢氧化钠溶液 (60mL, 1.0mol) 投入到不锈钢反应瓶当中, 油浴温度升至 120°C, 搅拌加热回流反应 20h。停止反应, 过滤 (回收催化剂), 用盐酸酸化滤液至 PH = 2 ~ 3 之间, 冷却结晶, 抽滤得粗产物, 用 5% 的活性炭脱色, 经重结晶可得进一步纯化的产品 2-羟基-4-氯苯乙酸 2.1g, 收率约 22.6%。