



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105001293 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201510316931. 7

(22) 申请日 2015. 06. 10

(71) 申请人 浙江仙居君业药业有限公司  
地址 317300 浙江省台州市仙居县君业路 1 号(河埠大桥头)

(72) 发明人 张峥斌 胡明晖

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务  
所(普通合伙) 11350  
代理人 汤东风

(51) Int. Cl.  
C07J 1/00(2006. 01)

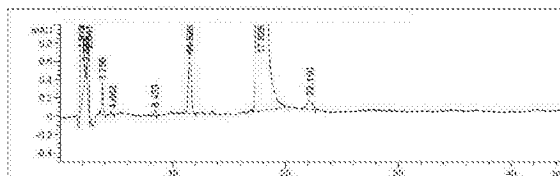
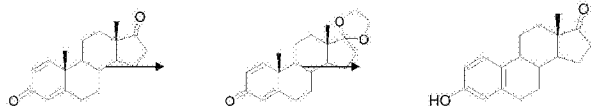
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

雌酚酮的制备方法

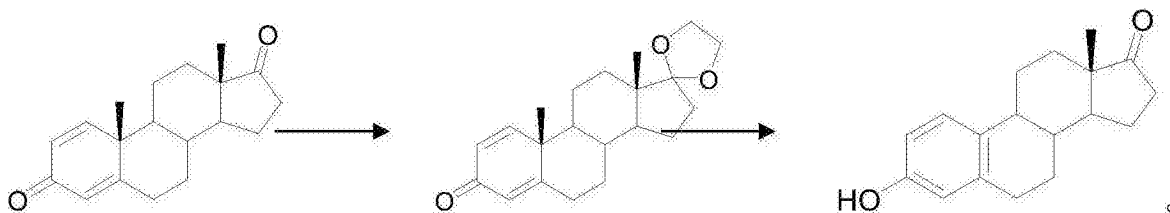
(57) 摘要

本发明提出了一种雌酚酮的制备方法,该合成工艺路线如下:



本发明用大豆油的下脚料 ADD 作为原料替换双烯,仅通过两步化学反应,快速合成雌酚酮,降低能耗,减少污染,其三废产量仅为传统工艺的十分之一;而且原料来源广泛,成本低廉,适合于工业化推广运用。得到的产品,其总收率高;经过后处理之后纯度高达 99.0%,单杂小于 0.1%,符合美国药典标准;质量得率为 60-65%。

1. 一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,该合成工艺路线如下:



2. 根据权利要求 1 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,该雌酚酮的工艺条件和步骤如下:

缩酮反应:

混合原料,并将原料搅拌均匀;所述原料为 ADD、乙二醇、原甲酸三乙酯和三氯甲烷;在混合均匀后的所述原料中加入 PTS,然后在氮气保护下反应;其中反应条件为:温度 10-30℃,时间 15-20 小时;在反应完毕后,再加入有机碱并搅拌均匀,控制真空度在 0.08-0.1MPa,减压浓缩至糊状,在搅拌下加入水,继续浓缩,最后将温度降至 5-10℃,放料,其中放料的滤饼经过水冲洗后进行干燥,得到黄色缩酮物;

芳构化反应:

将上述的黄色缩酮物溶解在溶剂中,得到缩酮料液;

将溶剂、二苯甲烷和联苯混合并搅拌均匀,通氮气,加入金属锂,保温,然后降温至 50-65℃,滴加上述的缩酮料液,保温反应;反应结束后降温至 < 0℃,滴加淬灭试剂,调 pH 至酸性,滴毕升温回流,减压浓缩,洗涤,烘干即得雌酚酮粗品。

3. 根据权利要求 2 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,该制备方法还包括后处理步骤:将雌酚酮粗品中加入重结晶溶剂,加热溶清,加入活性炭,加热回流,过滤,浓缩,降温,过滤即得雌酚酮。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述乙二醇用量为 0.9-1.7v/w,所述原甲酸三乙酯用量为 0.4-1.2v/w,其中基准为 ADD;所述三氯甲烷的量以混合后的所述原料澄清为止。

5. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述乙二醇用量为 1.1-1.4v/w,所述原甲酸三乙酯用量为 0.6-1.0v/w,其中基准为 ADD。

6. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述有机碱为三乙胺或吡啶。

7. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃中的一种。

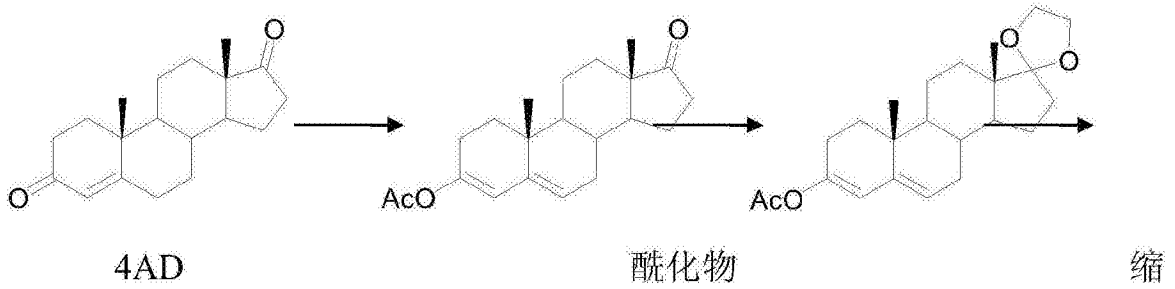
8. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述金属锂的用量为 0.2-0.4w/w,基准为缩酮料液。

9. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述金属锂先在回流温度下反应,之后降温至 55-60℃,在滴加缩酮料液继续反应;其中所述回流温度为 66-70℃。

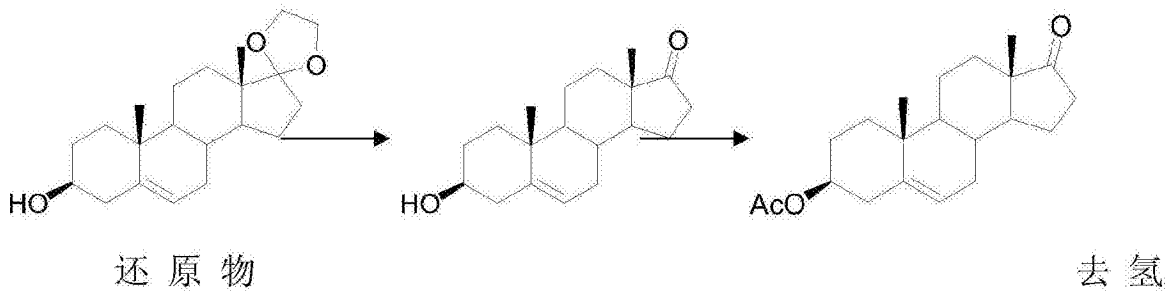
10. 根据权利要求 2 或 3 所述的一种雌酚酮的制备方法,其特征在于,所述淬灭试剂为乙醇、甲醇或异丙醇,用量为 5-10v/w,基准为黄色缩酮物;所述重结晶溶剂为乙醇、甲醇、丙酮或乙酸乙酯;用量为 10-30v/w,基准为雌酚酮粗品。



[0008]



酮物

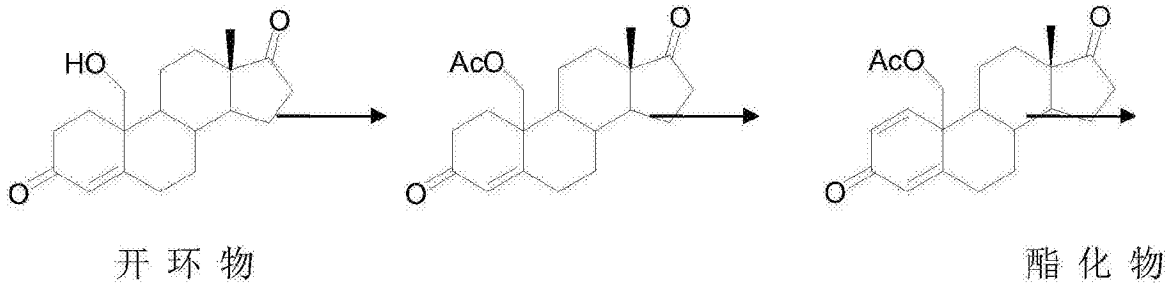


重排

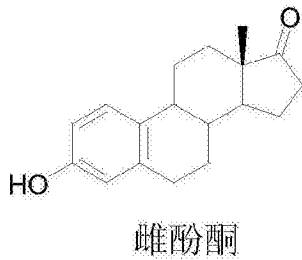
[0009] 1997 年 Templeton 小组报道了利用 retro-aldol 反应,以开环物为原料,经过酯化、脱氢、芳构化三步反应合成雌酚酮。但其每一步产率不高,脱氢反应用到了重金属硒,污染大。

[0010] 合成路线如下:

[0011]



脱氢物



发明内容

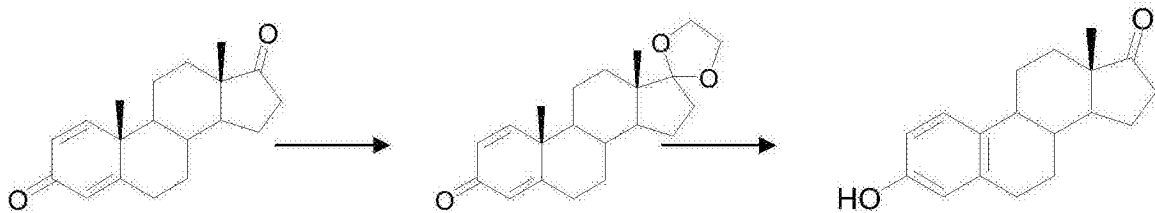
[0012] 本发明提出一种雌酚酮的制备方法,解决了现有技术中原料资源短缺、反应步骤

长,生物转化产率低等的问题。

[0013] 本发明的技术方案是这样实现的:

[0014] 一种雌酚酮的制备方法,其合成工艺路线如下:

[0015]



[0016] 作为优选的技术方案,该雌酚酮的工艺条件和步骤如下:

[0017] 缩酮反应:

[0018] 混合原料,并将原料搅拌均匀;所述原料为 ADD、乙二醇、原甲酸三乙酯和三氯甲烷;在混合均匀后的所述原料中加入 PTS,然后在氮气保护下反应;其中反应条件为:温度 10-30℃,时间 15-20 小时;在反应完毕后,再加入有机碱并搅拌均匀,控制真空度在 0.08-0.1MPa,减压浓缩至糊状,在搅拌下加入水,继续浓缩,最后将温度降至 5-10℃,放料,其中放料的滤饼经过水冲洗后进行干燥,得到黄色缩酮物;

[0019] 芳构化反应:

[0020] 将上述的黄色缩酮物溶解在溶剂中,得到缩酮料液;

[0021] 将溶剂、二苯甲烷和联苯混合并搅拌均匀,通氮气,加入金属锂,保温,然后降温至 50-65℃,滴加上述的缩酮料液,保温反应;反应结束后降温至 < 0℃,滴加淬灭试剂,调 pH 至酸性,滴毕升温回流,减压浓缩,洗涤,烘干即得雌酚酮粗品。

[0022] 作为优选的技术方案,该制备方法还包括后处理步骤:将雌酚酮粗品中加入重结晶溶剂,加热溶清,加入活性炭,加热回流,过滤,浓缩,降温,过滤即得雌酚酮。该步骤中优选的浓缩为 2 倍当量重结晶溶剂时较佳。

[0023] 作为优选的技术方案,所述乙二醇用量为 0.9-1.7v/w,更优选为 1.1-1.4v/w,其中基准为 ADD。

[0024] 作为优选的技术方案,所述原甲酸三乙酯用量为 0.4-1.2v/w,更优选为 0.6-1.0v/w,其中基准为 ADD。

[0025] 作为优选的技术方案,所述三氯甲烷的量以混合后的所述原料澄清为止。

[0026] 作为优选的技术方案,加入有机碱反应完毕后,体系的 pH 为 6-9,更优选为 7-8。

[0027] 作为优选的技术方案,所述有机碱为三乙胺或吡啶。

[0028] 作为优选的技术方案,所述干燥为热风干燥,温度 60-80℃,更优选为 65-75℃。

[0029] 作为优选的技术方案,所述溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃中的一种。

[0030] 作为优选的技术方案,所述缩酮料液的浓度为 15% -20% w/v。

[0031] 作为优选的技术方案,所述金属锂的用量为 0.2-0.4w/w,更优选为 0.25-0.35w/w,基准为缩酮料液。

[0032] 作为优选的技术方案,加入金属锂后的反应温度为回流温度,更优选为 66-70℃

[0033] 作为优选的技术方案,所述金属锂先在回流温度下反应,之后降温至 55-60℃,在

滴加缩酮料液继续反应；其中所述回流温度为 66-70℃。

[0034] 作为优选的技术方案，所述淬灭试剂为乙醇、甲醇或异丙醇；用量为 5-10v/w，更优选为 7-8v/w，基准为黄色缩酮物。

[0035] 作为优选的技术方案，所述重结晶溶剂为乙醇、甲醇、丙酮或乙酸乙酯；用量为 10-30v/w，优选为 15-25v/w，基准为雌酚酮粗品。

[0036] 作为优选的技术方案，所述 pH 值为 3-5。

[0037] 本发明与现有技术相比，具有如下有益效果：

[0038] (1) 使用大豆油的下脚料 ADD 作为原料替换双烯，仅通过两步化学反应，快速合成雌酚酮，降低能耗，减少污染，其三废产量仅为传统工艺的十分之一；而且原料来源广泛，成本低廉，适合于工业化推广运用。

[0039] (2) 本发明方法制备得到的产品，其总收率高；经过后处理之后纯度高达 99.0%，单杂小于 0.1%，符合美国药典标准；质量得率为 60-65%。

### 附图说明

[0040] 为了更清楚地说明本发明实施方案或现有技术中的技术方案，下面将对实施方案或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施方案，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动性的前提下，还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0041] 图 1 为本发明制得的雌酚酮的谱图。

### 具体实施方式

[0042] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0043] 实施例 1

[0044] 将 10 克 ADD、14 毫升乙二醇、6 毫升原甲酸三乙酯、100 毫升三氯甲烷混合，搅拌均匀加入 0.2 克 PTS。氮气保护下于 15℃ 保温反应 16 小时，去样检测（流动相：苯：丙酮=4:1），反应完毕加入三乙胺搅拌 30 分钟。控制真空度在 0.08MPa 以上，减压浓缩至糊状，搅拌下缓慢加水，继续浓缩至内温 70℃ 以上，继续缓慢加水，降低温度到 5—10℃，过滤，滤饼用水冲洗，在热风循环烘箱中干燥，得到黄色缩酮物，收率 112%，含量 99.2%。

[0045] 往玻璃烧瓶中投入 100 毫升四氢呋喃、10 克二苯甲烷、20 克联苯搅拌均匀，通氮气，加入 2 克金属锂，反应放热，温度缓慢升温至回流，保温 1 个小时，降温至 55℃，滴加 10 克缩酮料液（其中缩酮料液为将黄色缩酮物溶于四氢呋喃中，浓度为 15% w/v），保温反应 2 小时。保温结束，降温至 t<0℃，滴加 70 毫升乙醇，滴加过程有大量气泡冒出，再滴加盐酸溶液，滴毕升温回流，减压浓缩，离心过滤，用热水洗涤。烘干，得到雌酚酮粗品 7.5 克。

[0046] 将雌酚酮粗品和 150 毫升甲醇投入到反应瓶中，加热溶清，加入活性炭，加热回流 30 分钟，过滤，浓缩，至 2 倍当量溶剂时，降温，过滤，70 度烘干，得到精品 6.1 克，含量 99.2%。

**[0047] 实施例 2**

[0048] 将 20 克 ADD、22 毫升乙二醇、18 毫升原甲酸三乙酯、200 毫升三氯甲烷混合，搅拌均匀加入 0.4 克 PTS。氮气保护下于 10℃ 保温反应 15 小时，去样检测（流动相：苯：丙酮=4:1），反应完毕加入吡啶搅拌 30 分钟。控制真空度在 0.1MPa，减压浓缩至糊状，搅拌下缓慢加水，继续浓缩至内温 60℃，继续缓慢加水，降低温度到 5℃，过滤，滤饼用水冲洗，60℃ 干燥，得到黄色缩酮物，收率 110%，含量 98.9%。

[0049] 往玻璃烧瓶中投入 100 毫升二氯甲烷、16 克二苯甲烷、40 克联苯搅拌均匀，通氮气，加入 4.0 克金属锂，反应放热，温度缓慢升温至回流，保温 2 个小时，降温至 50℃，滴加 10 克缩酮料液（其中缩酮料液为将黄色缩酮物溶于二氯甲烷中，浓度为 20% w/v），保温反应 3 小时。保温结束，降温至 -1℃，滴加 180 毫升异丙醇，滴加过程有大量气泡冒出，再滴加盐酸溶液，pH 值为 3-5，滴毕升温回流，减压浓缩，离心过滤，用热水洗涤。烘干，得到雌酚酮粗品 16.3 克。

[0050] 将雌酚酮粗品和 800 毫升丙酮投入到反应瓶中，加热溶清，加入活性炭，加热回流 30 分钟，过滤，浓缩，至 2 倍当量溶剂时，降温，过滤，80℃ 烘干，得到精品 12 克，含量 99.5%。

**[0051] 实施例 3**

[0052] 将 20 克 ADD、34 毫升乙二醇、24 毫升原甲酸三乙酯、200 毫升三氯甲烷混合，搅拌均匀加入 0.5 克 PTS。氮气保护下于 30℃ 保温反应 20 小时，去样检测（流动相：苯：丙酮=4:1），反应完毕加入吡啶搅拌 30 分钟。控制真空度在 0.1MPa，减压浓缩至糊状，搅拌下缓慢加水，继续浓缩至内温 65℃，继续缓慢加水，降低温度到 10℃，过滤，滤饼用水冲洗，60℃ 干燥，得到黄色缩酮物，收率 113%，含量 99.1%。

[0053] 往玻璃烧瓶中投入 100 毫升三氯甲烷、18 克二苯甲烷、38 克联苯搅拌均匀，通氮气，加入 4.0 克金属锂，反应放热，温度缓慢升温至回流，保温 2 个小时，降温至 50℃，滴加 20 克缩酮料液（其中缩酮料液为将黄色缩酮物溶于三氯甲烷中，浓度为 15% w/v），保温反应 3 小时。保温结束，降温至 -1℃，滴加 180 毫升甲醇，滴加过程有大量气泡冒出，再滴加盐酸溶液，pH 值为 3-5，滴毕升温回流，减压浓缩，离心过滤，用热水洗涤。烘干，得到雌酚酮粗品 16.8 克。

[0054] 将雌酚酮粗品和 750 毫升甲醇投入到反应瓶中，加热溶清，加入活性炭，加热回流 40 分钟，过滤，浓缩，至 2 倍当量溶剂时，降温，过滤，80℃ 烘干，得到精品 12.4 克，含量 99.2%。

**[0055] 实施例 4**

[0056] 将 20 克 ADD、18 毫升乙二醇、8 毫升原甲酸三乙酯、100 毫升三氯甲烷混合，搅拌均匀加入 0.2 克 PTS。氮气保护下于 25℃ 保温反应 20 小时，去样检测（流动相：苯：丙酮=4:1），反应完毕加入三乙胺搅拌 30 分钟。控制真空度在 0.1MPa，减压浓缩至糊状，搅拌下缓慢加水，继续浓缩至内温 65℃，继续缓慢加水，降低温度到 10℃，过滤，滤饼用水冲洗，60℃ 干燥，得到黄色缩酮物，收率 113%，含量 99.0%。

[0057] 往玻璃烧瓶中投入 100 毫升 2-甲基四氢呋喃、16 克二苯甲烷、40 克联苯搅拌均匀，通氮气，加入 3.0 克金属锂，反应放热，温度缓慢升温至回流，保温 2 个小时，降温至 50℃，滴加 10 克缩酮料液（其中缩酮料液为将黄色缩酮物溶于 2-甲基四氢呋喃中，浓度为

18% w/v), 保温反应 3 小时。保温结束, 降温至  $-1^{\circ}\text{C}$ , 滴加 160 毫升甲醇, 滴加过程有大量气泡冒出, 再滴加盐酸溶液, pH 值为 3-5, 滴毕升温回流, 减压浓缩, 离心过滤, 用热水洗涤。烘干, 得到雌酚酮粗品 15.8 克。

[0058] 将雌酚酮粗品和 600 毫升乙酸乙酯投入到反应瓶中, 加热溶清, 加入活性炭, 加热回流 40 分钟, 过滤, 浓缩, 至 2 倍当量溶剂时, 降温, 过滤,  $80^{\circ}\text{C}$  烘干, 得到精品 12.8 克, 含量 99.1%。

[0059] 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、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。



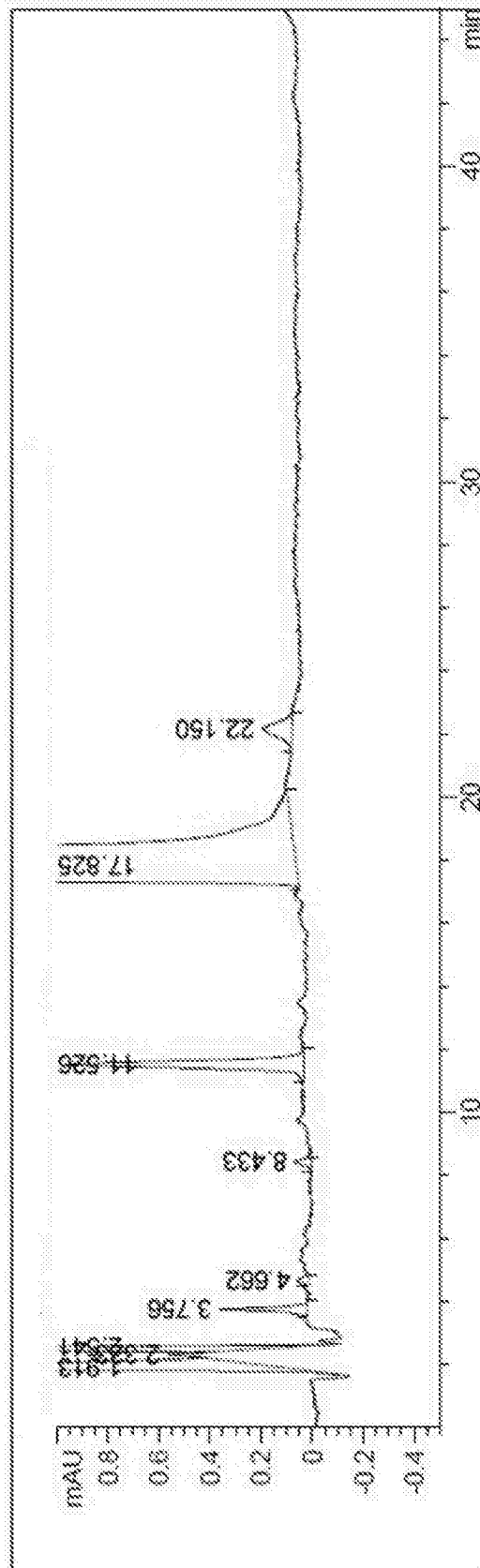


图 1