

## 由4-羟基苯乙酮制备对乙酰氨基酚的两步合成实验设计

匡永清\*, 刘劫, 冯见君, 杨文, 蔡双莲, 史玲

湖南大学化学化工学院, 长沙 410082

**摘要:** 设计了由4-羟基苯乙酮制备对乙酰氨基酚的两步合成实验, 并应用于本科教学。先由4-羟基苯乙酮与羟胺缩合产生4-羟基苯乙酮肟, 再由三聚氰氨催化4-羟基苯乙酮的Beckmann重排反应得到对乙酰氨基酚。实验应用了回流、萃取、干燥、过滤、旋转蒸发、薄层色谱和柱层析等重要有机实验操作, 可综合训练学生的有机合成技术。通过制备具有重要医学和经济价值的目标化合物, 向学生展示了有机合成技术在实际生活中的应用, 有利于提高他们学习有机化学的兴趣。Beckmann重排采用了有机小分子催化剂, 有助于学生加深理解有机催化的意义和Beckmann重排反应的机理。

**关键词:** 对乙酰氨基酚; 酮肟化; Beckmann重排; 有机催化

**中图分类号:** G64; O6

## Experimental Design for the Two-Step Synthesis of Paracetamol from 4-Hydroxyacetophenone

Yongqing Kuang\*, Jie Liu, Jianjun Feng, Wen Yang, Shuanglian Cai, Ling Shi

College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China.

**Abstract:** A two-step synthetic experiment to produce paracetamol from 4-hydroxyacetophenone was designed for undergraduate organic chemistry courses. The experiment begins with the condensation of 4-hydroxyacetophenone with hydroxylamine to form 4-hydroxyacetophenone oxime. This oxime then undergoes a Beckmann rearrangement catalyzed by cyanuric chloride to yield paracetamol. The experiment incorporates several essential organic laboratory techniques, such as reflux, extraction, drying, filtration, rotary evaporation, thin-layer chromatography, and column chromatography, providing students with comprehensive training in organic synthesis. By synthesizing a compound of significant medical and economic value, the experiment demonstrates practical applications of organic synthesis, thereby enhancing student interest in organic chemistry. Additionally, the use of a small molecule organic catalyst for the Beckmann rearrangement deepens students' understanding of the principles of organic catalysis and the mechanism of the Beckmann rearrangement.

**Key Words:** Paracetamol; Ketone oximation; Beckmann rearrangement; Organic catalysis

许多天然产物、药物和材料分子都含有酰胺结构单元, 据统计约25%的已知上市药物含有酰胺官能团<sup>[1,2]</sup>。酮的肟化和Beckmann重排是构建酰胺键的有效途径, 反应转化率高、副反应少、原子经济性好, 现已应用于大规模工业生产<sup>[3]</sup>。同时, 此类反应也是大学有机化学理论及实验教学的重要内容。现有实验教材大多选择在强酸催化下由环己酮制备己内酰胺<sup>[4-6]</sup>, 该方法具有原料易得、反应

收稿: 2024-03-03; 录用: 2024-05-22; 网络发表: 2024-06-11

\*通讯作者, Email: yqkuang@hnu.edu.cn

基金资助: 湖南省普通高校教学改革研究立项项目(HNJG-2020-0109)

时间短等优点,但反应需用强腐蚀性催化剂,且反应放热剧烈,温度高,存在安全风险。Yamamoto等<sup>[7]</sup>报道了在乙腈中使用无水氯化锌负载的三聚氯氰催化酮肟的Beckmann重排,反应条件温和,转化率高。2010年Taber等<sup>[8]</sup>在此基础上设计了由环十二酮经肟化、Beckmann重排制备十二内酰胺的本科教学实验。但由于环己酮和环十二酮及其相应的酮肟和Beckmann重排产物均不含生色基团,采用薄层层析法(Thin Layer Chromatography, TLC)对其进行分析时需选用适当的显色剂加以显色,对于低年级本科生而言操作相对复杂且过程较慢。为了方便学生利用TLC动态监测反应进程及产物的柱层析分离过程,孙娜娜等<sup>[9]</sup>以具有强紫外吸收的萘乙酮为原料,开发了基于酮的肟化和Beckmann重排的教学实验,薄层层析结果可直接在紫外灯下观察,但其中的Beckmann重排需用到四氯化碳等毒性试剂。

有机催化是指有机小分子催化的有机反应,它一般不需要低温、惰性气体氛围和绝对无水等苛刻条件,且不存在有毒金属残留和排放等风险,现已成为有机合成化学中最活跃的研究领域之一,尤其是手性有机小分子催化的不对称反应已被广泛用于药物及天然产物的合成<sup>[10,11]</sup>。2021年度诺贝尔化学奖被授予德国有机化学家利斯特和美国有机化学家麦克米伦,以表彰他们在发展不对称有机催化方面做出的卓越贡献<sup>[12]</sup>。近年来,文献报道了多种用于Beckmann重排反应的有机小分子催化剂<sup>[3,13,14]</sup>。

对乙酰氨基酚(又称扑热息痛)属于*N*-芳基酰胺类化合物,是一种具有百余年历史的解热镇痛药,也是数百种处方药和非处方药的活性成分之一,被列入世界卫生组织的基本药物清单<sup>[15]</sup>。同时它也是全球消费量最大的药物之一,全球年产量超过20万吨,年销售额超过10亿美元<sup>[16]</sup>。为了向学生展示有机合成技术在实际生活中的应用,激发他们学习有机化学的兴趣,国外已有高校将合成对乙酰氨基酚的部分传统工艺(4-氨基酚的*N*-乙酰化)引入本科有机化学实验教学<sup>[17,18]</sup>。4-羟基苯乙酮的肟化、Beckmann重排是工业生产对乙酰氨基酚的另一种重要方法<sup>[15,16]</sup>,反应转化率高,原子经济性好,但其中Beckmann重排需使用具有较强毒性及腐蚀性的催化剂二氯亚砷。迄今尚未见文献报道基于该方法开发的教学实验。

鉴于对乙酰氨基酚的重要临床和经济价值、广泛的社会认知度以及有机催化在有机合成中的重要意义,我们参考相关科研报道<sup>[7]</sup>,拓展底物范围,改进反应条件,设计开发了用于本科教学的两步合成实验,以水为肟化反应溶剂,以三聚氯氰为Beckmann重排反应的有机催化剂,综合运用多种有机合成实验技术,由4-羟基苯乙酮制备对乙酰氨基酚。反应条件温和,反应进程易于跟踪,反应效率高。

## 1 实验部分

### 1.1 实验目的

- (1) 掌握Beckmann重排反应原理;
- (2) 了解有机催化的概念及特点;
- (3) 学习运用薄层层析法动态监测有机反应进程及柱层析分离过程;
- (4) 学习运用柱层析法分离纯化有机反应产物。

### 1.2 实验原理

酮的肟化反应是先由羟胺的氨基与酮羰基进行亲核加成,再脱去一分子水形成酮肟。经典的酮肟贝克曼重排反应机理如图1所示<sup>[6,13,14]</sup>,在布朗斯台德酸存在下,与肟羟基处于反位的烃基(芳基或烷基)从碳氮双键的碳原子迁移到氮原子上,将酮肟转化为*N*-取代的酰胺。被迁移基团越富电子,重排越容易进行。也可用其他试剂活化羟基使之易于离去,进而导致烃基迁移<sup>[7,14]</sup>。

本实验先由4-羟基苯乙酮与羟胺在水中反应制备4-羟基苯乙酮肟,再用廉价的有机小分子三聚氯氰催化4-羟基苯乙酮肟的Beckmann重排制备对乙酰氨基酚,合成路线如图2所示。

三聚氯氰催化的Beckmann重排反应机理如图3所示，含有多个吸电子基团的三聚氯氰，通过形成高活性的O-芳基酮肟1、O-芳基亚胺酸酯中间体2以及Meisenheimer复合物3来促进Beckmann重排<sup>[7]</sup>。

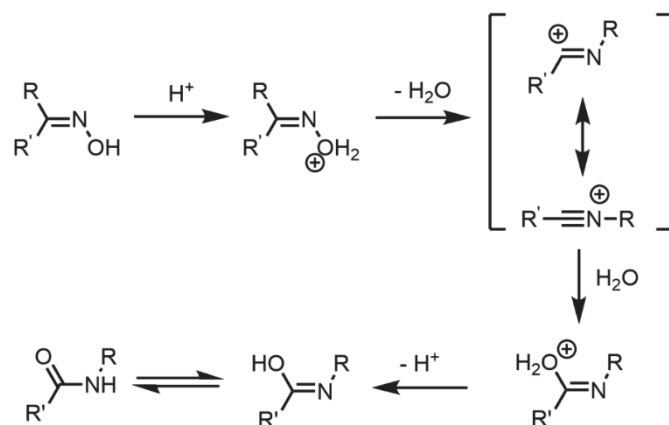


图1 经典Beckmann重排反应机理

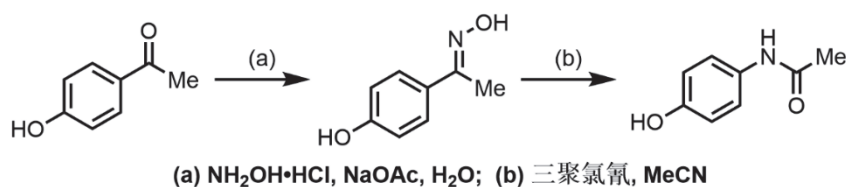


图2 对乙酰氨基酚的合成路线

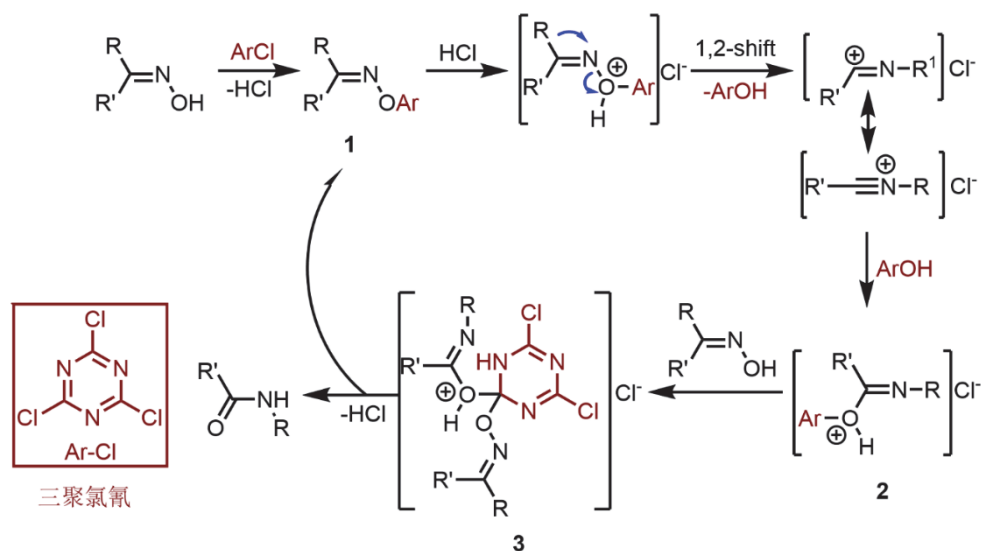


图3 三聚氯氰催化的Beckmann重排反应机理<sup>[7]</sup>

### 1.3 试剂及仪器

主要试剂及材料：薄层层析硅胶板(HSGF254)购自上海盛亚化工有限公司；柱层析用硅胶(200–300目)、三水合乙酸钠(99%)和盐酸羟胺(98.5%)购自国药集团化学试剂有限公司；4-羟基苯乙酮(98%)、三聚氯氰(99%)和无水乙腈(99%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

主要仪器：暗箱式紫外线分析仪(ZF-1, 杭州齐威仪器有限公司), 加热磁力搅拌器(Heidolph MR Hei-tec, 德国), 旋转蒸发仪(Yamato RE212BW-B, 重庆雅马拓科技有限公司), 核磁共振波谱仪(Bruker AVANCE NEO 400, 瑞士)。

## 1.4 实验步骤

### 1.4.1 4-羟基苯乙酮肟的制备

在50 mL三口圆底烧瓶中加入盐酸羟胺(1.75 g, 25 mmol)、三水合乙酸钠(5.75 g, 42 mmol)、4-羟基苯乙酮(1.03 g, 7.5 mmol)和水(9 mL), 安装温度计和球形冷凝管。将混合物搅拌加热, 温度升至90 °C时固体全溶。继续搅拌10 min, 取样做TLC分析(硅胶GF<sub>254</sub>层析硅胶板, 展开剂为3:2的氯仿-乙酸乙酯), 在254 nm紫外线照射下观察层析板。结果显示反应液中已无原料(图4, 从左至右依次为4-羟基苯乙酮、反应液和4-羟基苯乙酮肟), 说明反应完全。反应液在空气中冷却至室温, 析出大量无色针状晶体(图5), 继续用冰水冷却, 使晶体充分析出。抽滤收集晶体, 用少量冰水淋洗2次, 干燥, 称重, 计算产率。



图4 肟化反应TLC监测结果

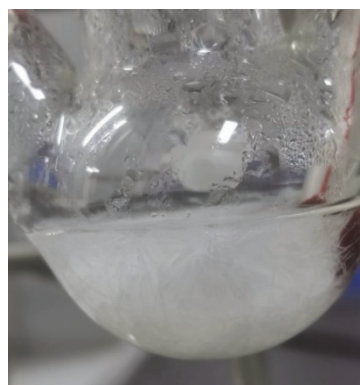


图5 肟化反应液冷却后析出的针状晶体

### 1.4.2 对乙酰氨基酚的制备

4-羟基苯乙酮肟的Beckmann重排反应: 在25 mL干燥的三口圆底烧瓶中加入4-羟基苯乙酮肟(454 mg, 3.0 mmol)、三聚氰氰(28 mg, 0.15 mmol)和无水乙腈(6 mL), 安装温度计、球形冷凝管及无水氯化钙干燥管, 将混合物搅拌回流。

反应进程的动态监测: 回流30、45 min分别采样进行TLC分析(GF<sub>254</sub>层析硅胶板; 展开剂为1:3的石油醚-乙酸乙酯), 在254 nm紫外线照射下观察层析板。结果显示: 回流30 min后反应液中仍有少量4-羟基苯乙酮肟(图6, 从左至右依次为4-羟基苯乙酮肟、反应液、对乙酰氨基酚); 回流后45 min反应液中已无4-羟基苯乙酮肟(图7, 点样顺序同图6), 说明反应完全。



图6 Beckmann重排TLC监测(30 min)



图7 Beckmann重排TLC监测(45 min)

反应的后处理：将反应液冷却至室温，加入3 mL饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液水解三聚氯氰。反应液用乙酸乙酯萃取2次(每次5 mL)。合并有机相，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，旋转蒸发除去溶剂，得粗产物。

粗产物的分离纯化：取200–300目硅胶，湿法装柱。将粗产物溶于少量乙醇后加适量硅胶拌匀，除去溶剂，干法上样。用1:2的石油醚-乙酸乙酯洗脱，TLC分析所收集的各管洗脱液中所含组分。合并含对乙酰氨基酚单一组分的洗脱液，旋转蒸发除去溶剂。剩余物干燥，称重，计算产率。

#### 1.4.3 4-羟基苯乙酮肟和对乙酰氨基酚的核磁共振氢谱测定

使用AVANCE NEO 400 (Bruker)核磁共振波谱仪测定两种化合物的<sup>1</sup>H NMR，以DMSO-*d*<sub>6</sub>为溶剂，TMS为内标。

## 2 结果与讨论

(1) 以4-羟基苯乙酮和盐酸羟胺为原料，以水为溶剂，在乙酸钠存在下，通过肟化反应可快速得到4-羟基苯乙酮肟，其中乙酸钠的作用是将羟胺从盐酸羟胺中游离。TLC监测显示在90 °C搅拌10 min反应即可完成。停止加热后将反应液在空气中冷却即可析出4-羟基苯乙酮肟的白色针状晶体，避免了文献所用的繁琐纯化操作<sup>[19,20]</sup>。但热的反应液不能直接用冰水等加速冷却，否则会快速析出大量粉末状固体，其表面易吸附杂质，影响产品纯度。反应所用溶剂绿色环保，纯化方法简便，分离产率为87%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.09 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 6.74 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 9.61 (s, 1H; OH), 10.85 (s, 1H; OH)。谱图与4-羟基苯乙酮肟结构特征相符(图8)。

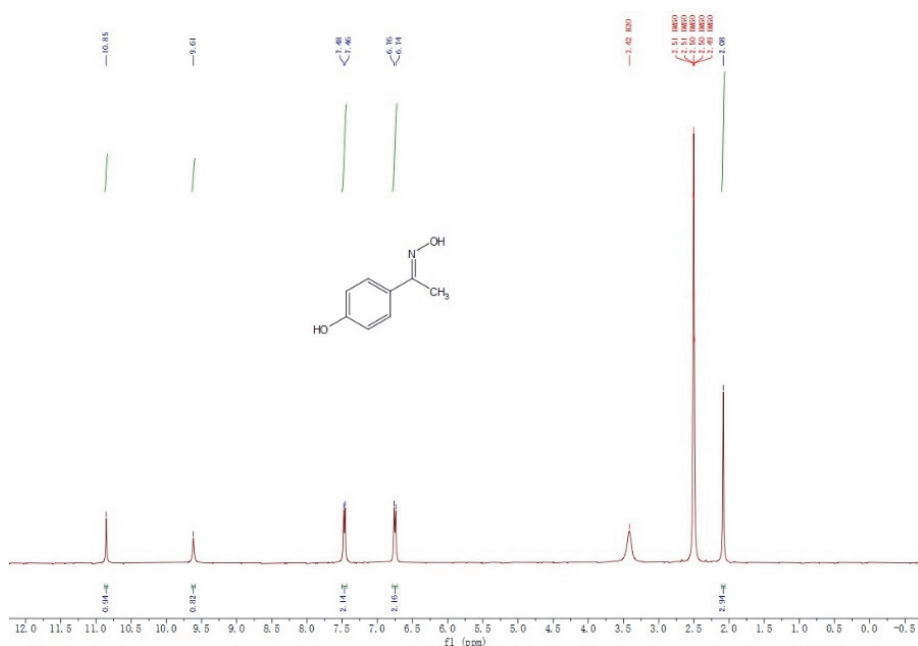


图8 4-羟基苯乙酮肟的<sup>1</sup>H NMR谱图

(2) 在无水乙醇中，4-羟基苯乙酮肟经三聚氯氰催化的Beckmann重排反应转化为对乙酰氨基酚。TLC分析表明，搅拌回流45min反应即可完成。此反应速度较快是因为富电子的4-羟基苯基很容易从碳原子迁移至氮原子上。产物用柱层析纯化，分离效果好，产率为82%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 6.66 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.325 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 9.14 (s, 1H; OH), 9.65 (s, 1H; NH)<sup>[17]</sup>。谱图与对乙酰氨基酚结构特征相符(图9)。值得注意的是，尽管三聚氯氰为固体形态，挥发性较弱，其危害性不如二氯亚砷明显，但其腐蚀性、刺激性等健康危害及水体污染等环境危害

仍须给予足够重视，应避免身体各部位直接接触，实验操作须在通风柜中进行。同时，因三聚氯氰遇水易分解，反应须在无水溶剂中进行，并用无水氯化钙干燥管进行隔水保护。

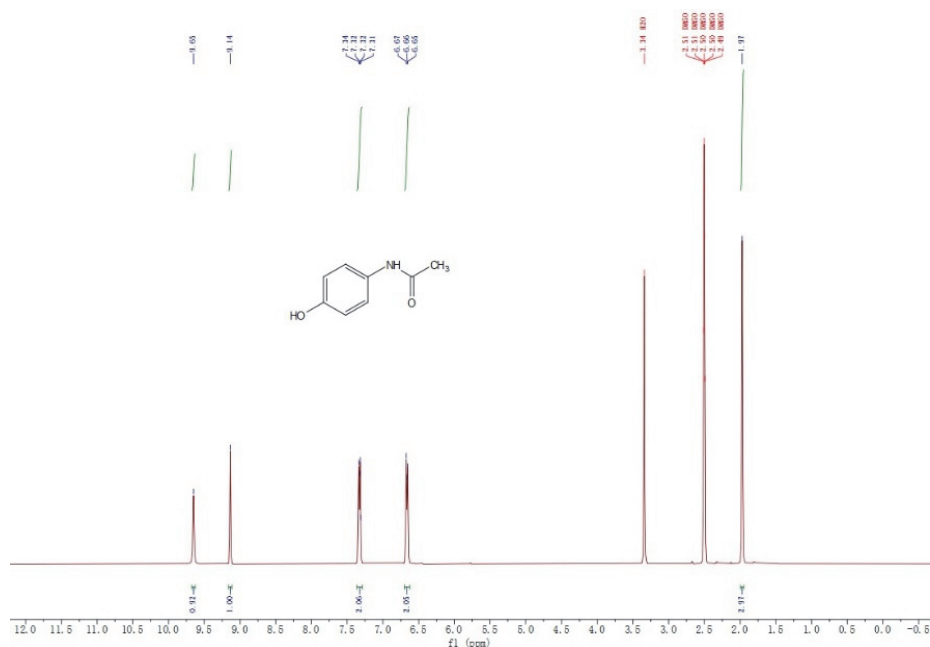


图9 对乙酰氨基酚的<sup>1</sup>H NMR谱图

(3) 工业制备对乙酰氨基酚的经典方法是先将4-硝基苯酚还原为4-氨基苯酚，再用乙酸酐对4-氨基苯酚的氨基进行酰化制备对乙酰氨基酚，实验过程产生大量废弃物<sup>[15,16]</sup>。相比较而言，本实验所采用的制备对乙酰氨基酚的方法原子经济性更好。

### 3 结语

设计开发了基于酮的脲化和Beckmann重排反应制备对乙酰氨基酚的本科有机化学实验。其中，4-羟基苯乙酮脲的Beckmann重排采用了有机小分子催化剂，可加深学生对Beckmann重排反应机理的认识和对有机催化意义的理解。实验过程涉及多种重要有机实验操作，可综合训练学生的有机合成技术。4-羟基苯乙酮脲及对乙酰氨基酚均有很强的紫外吸收，易于通过TLC跟踪反应进程。所选的目标化合物具有重要的社会价值和经济价值，与实际生活密切相关，有助于增强学生学习有机化学的兴趣。

### 参 考 文 献

- [1] Wang, X. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 98.
- [2] Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2714.
- [3] 张健, 刘园园, 冯维春, 武玉民. *有机化学*, **2019**, 39, 961.
- [4] 张奇涵, 关焯第, 关玲. *有机化学实验*. 第3版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 187.
- [5] 孙尔康, 张剑荣. *有机化学实验*. 第3版. 南京: 南京大学出版社, 2018: 148.
- [6] 王清廉, 李瀛, 高坤, 许鹏飞, 曹小平. *有机化学实验*. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2010: 327.
- [7] Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11240.
- [8] Taber, D. F.; Straney, P. J. *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, 1392.

- [9] 孙娜娜, 邓力克, 孙悦, 顾玮瑾, 王炳祥, 谢兰贵. *大学化学*, **2022**, *37* (6), 2108077.
- [10] Monge, D. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*, 1390.
- [11] Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20618.
- [12] 杨慧, 游书力. *科学(上海)*, **2022**, *74* (1), 35.
- [13] 周婷婷, 刘霞, 叶子航, 周奕鹏, 杨雅淇, 徐清. *有机化学*, **2021**, *41*, 688.
- [14] Kaur, K.; Srivastava, S. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 18530.
- [15] Taily, I. M.; Saha, D.; Banerjee, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2310.
- [16] Park, J.; Kelly, M. A.; Kang, J. X.; Seemakurti, S. S.; Ramirez, J. L.; Hatzell, M. C.; Sievers, C.; Bommaricus, A. S. *Green Chem.* **2021**, *23*, 7488.
- [17] Fabián, G. P.; Yovanny, Q. A.; Diego, G. S. *J. Chem. Educ.* **2022**, *99*, 2385.
- [18] Parveen, I.; Rose, M.; Phillips, H. C.; Flower, S. E.; Woodman, T. J.; Garty, C. A.; Threadgill, M. D. *J. Chem. Educ.* **2023**, *100*, 3955.
- [19] Zhang, G. F.; Wen, X.; Wang, Y.; Mo, W. M.; Ding, C. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4665.
- [20] Gao Y.; Liu, J. J.; Li, Z. J.; Guo, T. F.; Xu, S. Q.; Zhu, H.; Wei, F. L.; Chen, S. M.; Guo, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2040.