

文章编号:1008-1542(2012)01-0020-03

1,1-二钾硫基二硝基乙烯的合成

李军章,谷中芳,孙轩飞

(河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018)

摘要:1,1-二钾硫基二硝基乙烯是合成雷尼替丁中间体 *N*-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯胺的中间产品。通过主、副反应的对比选择性方程分析反应温度和反应物浓度对产品收率的影响,采取 3 项措施提高反应的选择性:1)使反应温度由目前的 25 °C 提高到 40 °C;2)将一次性加入二硫化碳改为滴加;3)将氢氧化钾乙醇溶液的体积分数由 30% 降为 20%。改进后的新工艺产品收率达到 90%,具有很好的工业前景。研究表明,通过主、副反应对比选择性方程的温度效应和浓度效应分析,调整工艺条件和加料方法,达到了提高产品收率的目的。

关键词:1,1-二钾硫基二硝基乙烯;对比选择性方程;合成工艺优化

中图分类号:TQ450.45 文献标志码:A

Synthesis of dipotassium salt of 1-nitro-2,2-bismercaptoethylene

LI Jun-zhang, GU Zhong-fang, SUN Xuan-fei

(College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: Dipotassium salt of 1-nitro-2,2-bismercaptoethylene is the key intermediate which can be used to produce *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenamine. The selectivity equations of main and side reactions were developed to analyze the effect of temperature and concentration, and for reducing side-product and enhancing product yield the following improving measures are taken: 1) increasing the temperature from 25 °C to 40 °C; 2) adding CS₂ slowly and dropwisely; 3) diluting the concentration of KOH/C₂H₅OH from 30% to 20%. With adopting new synthesis technology, the product yield increases to over 90%. The new synthesis technology is of potential for industrial-scale production. Current results indicate that, via analyzing the effect of temperature and concentration, then taking correspondent means to adjust and modify the reaction conditions and the feeding fashions, the aim of increasing product yield can be achieved.

Key words: dipotassium salt of 1-nitro-2,2-bismercaptoethylene; selectivity equation; optimization of synthesis technology

1,1-二钾硫基二硝基乙烯(俗称二钾盐)是一种葡萄紫色固体,性质不稳定,主要用于合成消化性溃疡药物雷尼替丁的中间体 *N*-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯胺^[1-6]。目前工业生产主要是在 25 °C 左右将氢氧化钾乙醇溶液滴入硝基甲烷、二硫化碳混合溶液中反应而成。由于氢氧化钾与二硫化碳发生竞争性副反应,二钾盐中杂质多,收率不足 70%,因而严重影响了 *N*-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯胺的合成。

笔者由硝基甲烷、二硫化碳和氢氧化钾合成二钾盐,采用动力学方法,由主、副反应速率方程推导出主、副反应对比选择性方程^[6],通过实验确定了主、副反应活化能和反应物级数的相对大小,以最少的实验次数确定了反应温度和反应物浓度对选择性的影响。在此基础上调整了合成二钾盐的工艺条件和加料方式,使产品收率提高到 90%,具有很好的工业前景。

收稿日期:2010-12-28;修回日期:2011-11-10;责任编辑:张士莹

作者简介:李军章(1969-),男,河北石家庄人,讲师,博士研究生,主要从事精细化学品合成方面的研究。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

二硫化碳, 硝基甲烷, 氢氧化钾, 40% (体积分数) 甲胺, 硫酸二甲酯, 无水乙醇等, 均为工业品。

HP1050 高效液相色谱仪 (美国惠普公司提供), 紫外检测器, HP9153A 数据处理机, 流动相 ($n(\text{甲醇}) : n(\text{水}) = 1 : 1$), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 275 nm。

1.2 合成工艺

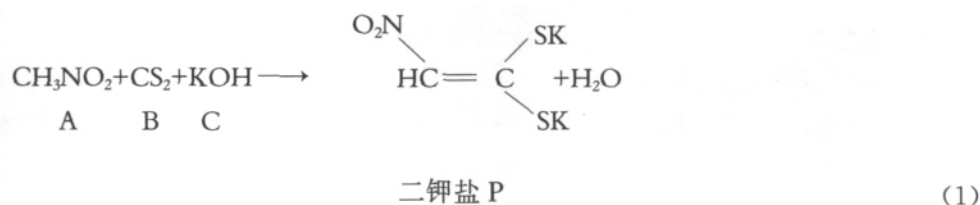
在装有回流冷凝管和机械搅拌器的 500 mL 四口烧瓶中加入一定量的无水乙醇和 61 g 硝基甲烷, 搅拌下升温到回流温度, 由 2 个恒压漏斗分别加入 100 g 二硫化碳的乙醇溶液和 20% (质量分数) 氢氧化钾乙醇溶液 (220 mL), 滴加过程冷却控温, 使反应保持回流状态。滴加完毕, 保温反应至无回流。冷却到 20 °C, 过滤, 得到葡萄紫色固体 200 g, 收率为 90%。

2 结果与讨论

通过动力学实验可以确定主反应的规律, 从而优化合成工艺条件, 提高产品收率。但是, 传统的方法需要进行大量的实验, 费时费力。根据有关文献^[6], 通过主、副反应动力学方程推导出主、副反应对比选择性方程, 再通过少量实验可以确定主、副反应活化能和反应级数的相对大小。据此, 采用数学分析方法就可以确定反应温度和反应物浓度对主、副反应速率的影响, 进而改进工艺条件。

2.1 反应动力学分析

由硝基甲烷(A)、二硫化碳(B)和氢氧化钾(C)合成二钾盐(P)的主要副反应是生成副产物(S), 反应式如下:



根据化学反应动力学, 主反应(式(1))的化学反应速率方程为

$$r_P = k_{OP} \exp\left(-\frac{E_{VP}}{RT}\right) C_A^\alpha C_B C_C \quad (3)$$

副反应(式(2))的化学反应速率方程为

$$r_S = k_{OS} \exp\left(-\frac{E_{VS}}{RT}\right) C_B^{b'} C_C^{c'} \quad (4)$$

主、副反应的竞争就是主、副反应速率的竞争, 设 \bar{S} 为对比选择性, 则主、副反应对比选择性方程为

$$\bar{S} = \frac{r_P}{r_S} = \frac{dC_P}{dC_S} = \frac{k_{OP}}{k_{OS}} \exp\left(\frac{E_{VS} - E_{VP}}{RT}\right) C_A^\alpha C_B^{b-b'} C_C^{-c'}. \quad (5)$$

由式(5)可以看出, 对比选择性 \bar{S} 是反应物浓度 C_i 和反应温度 T 的函数, 即 $\bar{S} = f(C_i, T)$, 该函数具有连续、可导、无极值特性。

2.2 温度效应

由式(5)可知, 当反应物浓度一定时, 主、副反应对比选择性 \bar{S} 是反应温度 T 的单元函数, 见式(6)。

$$\bar{S} = K \exp\left(\frac{E_{VS} - E_{VP}}{RT}\right), \quad K = \frac{k_{OP}}{k_{OS}} C_A^\alpha C_B^{b-b'} C_C^{-c'}. \quad (6)$$

反应温度对产品收率的影响见表1。

由表1可知,随着反应温度 T 的升高,产品收率增加,也就是说提高反应温度对主反应有利,即 $E_{VS} - E_{VP} < 0$, 那么 $T \uparrow$, $\frac{E_{VS} - E_{VP}}{RT} \uparrow$,

$\exp(\frac{E_{VS} - E_{VP}}{RT}) \uparrow$, $\bar{S} \uparrow$ 。传统工艺在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 左右开

始反应,不符合动力学要求,产品收率较低。实验得知,回流温度应控制在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.3 浓度效应

由式(5)可知,当反应温度 T 一定时,主、副反应对比选择性 \bar{S} 是反应物浓度 C_i 的单元函数:

$$\bar{S} = K' C_A^a C_B^{b-b'} C_C^{c-c'}, K' = \frac{k_{OP}}{k_{OS}} \exp(\frac{E_{VS} - E_{VP}}{RT}) \quad (7)$$

由式(7)可知,对于硝基甲烷,由于反应级数为正值,则 $C_A \uparrow$, $C_B \uparrow$, $\bar{S} \uparrow$, 即高浓度利于主反应,因此选择将硝基甲烷一次性加入反应器内。

二硫化碳浓度(体积分数)对产品收率的影响见表2。

由表2可知,随着二硫化碳体积分数的升高,产品收率降低,也就是说降低二硫化碳在反应液中的体积分数对主反应有利,即 $b - b' < 0$, $C_B \uparrow$, $C_B^{b-b'} \downarrow$, $\bar{S} \downarrow$ 。降低二硫化碳在反应系统中的体积分数,既提高反应的选择性,又减少单位时间内的热效应,使反应容易控制。

传统工艺采用一次性将二硫化碳加入反应器的加料方式,这样会造成反应系统中二硫化碳体积分数很高,不符合动力学要求,容易引起副反应。根据动力学分析和研究结果,同时考虑二硫化碳易挥发的特点,选择将 20% (体积分数)的二硫化碳乙醇溶液滴加到硝基甲烷中,以降低反应液中二硫化碳的体积分数,减少氢氧化钾与二硫化碳的副反应。氢氧化钾对产品收率的影响见表3。

表3 氢氧化钾对产品收率的影响

Tab.3 Effect of the concentration of KOH on product yield

项目	指标			
$w(\text{氢氧化钾})/\%$	15	20	25	30
收率/ $\%$	80	73	64	56

由表3可知,随着氢氧化钾质量分数的升高,产品收率降低,也就是说降低氢氧化钾的质量分数对主反应有利,即 $c - c' < 0$, $C_C \uparrow$, $C_C^{c-c'} \downarrow$, $\bar{S} \downarrow$ 。传统工艺采用 30% (质量分数)的氢氧化钾乙醇溶液,不符合动力学要求。综合考虑,选择滴加 20% (质量分数)的氢氧化钾乙醇溶液。

2.4 二钾盐的液相色谱分析

由于二钾盐性质不稳定,所以通常以湿固体直接用于后续反应。一直以来,人们在工业生产中都是根据经验来判断二钾盐的品质。本研究通过大量实验,采用高效液相色谱法对二钾盐进行分析研究,在流动相为 $n(\text{甲醇}) : n(\text{水}) = 1 : 1$ 、流速为 1.0 mL/min 和检测波长为 275 nm 的条件下,可以快速、准确分析二钾盐的含量(见图1),为工业生产提供帮助。实验得知,二钾盐的收率由传统工艺的不足 70% 提高到 90% 。

表1 反应温度对产品收率的影响

Tab.1 Effect of temperature on product yield

项目	指标		
反应温度/ $^\circ\text{C}$	20	30	40
收率/ $\%$	55	67	88

表2 二硫化碳浓度对产品收率的影响

Tab.2 Effect of the concentration of CS_2 on product yield

项目	指标		
$\varphi(\text{二硫化碳})/\%$	20	40	60
收率/ $\%$	78	62	51

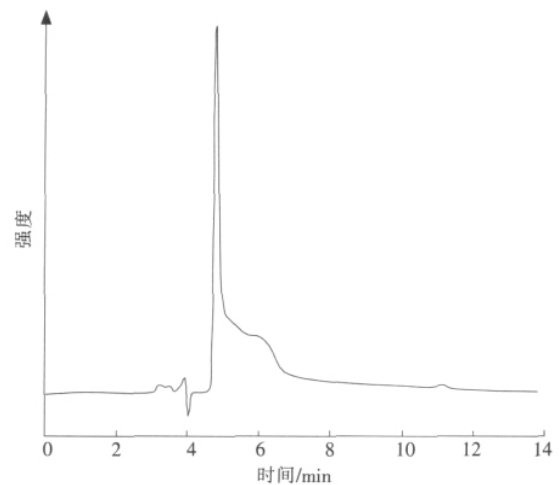


图1 二钾盐液相色谱图

Fig.1 HPLC spectrum of dipotassium salt of 1-nitro-2,2-bismercaptoethylene

在流动相为 $n(\text{甲醇}) : n(\text{水}) = 1 : 1$ 、流速为 1.0 mL/min 和检测波长为 275 nm 的条件下,可以快速、准确分析二钾盐的含量(见图1),为工业生产提供帮助。实验得知,二钾盐的收率由传统工艺的不足 70% 提高到 90% 。

(下转第39页)

参考文献:

- [1] 吴新安, 赵毅民, 朱捷, 等. 短瓣金莲花中一个新的黄酮碳苷化合物[J]. 天然药物研究与开发(Natural Product Research and Development), 2009, 21(1): 1-5.
- [2] WANG R F, YANG X W, MA C M, et al. Trollioside, a new compound from the folwers of trollius Chinensis[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2004, 6(2): 139-144.
- [3] 任正博, 张振学, 周伟利, 等. 金莲花化学成分研究[J]. 中国现代中药(Modern Chinese Medicine), 2006, 8(2): 14-15.
- [4] 颜娟, 胡海娜, 田嘉铭, 等. 金莲花中总黄酮抗氧化作用的研究[J]. 时珍国医国药(Lishizhen Medicine and Materia Medica Research), 2010, 21(2): 20-22.
- [5] 杨国栋, 饶娜, 田嘉铭, 等. 金莲花中苾草苷和牡荆苷体外抗氧化作用研究[J]. 时珍国医国药(Lishizhen Medicine and Mareria Medica Research), 2011, 22(9): 110-111.
- [6] 孙黎, 刘芳, 刘华, 等. 金莲花黄酮对人体乳腺癌细胞作用的研究[J]. 中国老年学杂志(Chinese Journal of Gerontology), 2009, 29(9): 1 098-1 099.
- [7] 孙黎, 程建贞, 罗强, 等. 金莲花黄酮对 K562, HeLaEc-109, NCI-H446 细胞增殖的影响[J]. 郑州大学学报(医学版)(Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)), 2009, 44(5): 981-983.
- [8] 孙黎, 罗强, 张力, 等. 金莲花黄酮对 A549 细胞生长及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志(Chinese Journal of Gerontology), 2011, 31(1): 82-83.
- [9] 曲彩红, 颜娟, 田嘉铭, 等. HPLC 测定金莲花中三种黄酮苷的含量[J]. 中成药(Traditional Chinese Meaicine Patent Prescription), 2010, 32(3): 162-164.
- [10] 付晓春, 王希, 郑辉, 等. 苾草苷对缺血缺氧心肌的保护作用[J]. 南方医科大学学报(Journal of Southern Medical University), 2007, 27(8): 1 173-1 175.
- [11] 付晓春, 李少鹏, 汪小根, 等. 苾草苷的抗血栓作用研究[J]. 中国药房(China Pharmacy), 2006, 17(17): 1 292-1 293.
- [12] LI X Q, HUO T G, QIN F, et al. Determination and pharmacokinetics of orientin in rabbit plasma by liquid chromatography after intravenous administration of orientin and *Trollius Chinensis Bunge* extract[J]. Journal of Chromatography B, 2007, 853: 221-226.

(上接第 22 页)

3 结 语

通过合成二钾盐过程中的主、副反应对比选择性方程, 以少量的实验确定了主、副反应的活化能和反应级数相对值, 并确定了温度和反应物浓度对反应的影响。得到的二钾盐的合成新工艺如下: 在 40 °C 将二硫化碳的乙醇溶液和 20% (质量分数) 氢氧化钾乙醇溶液分别滴加到硝基甲烷中进行反应, 二钾盐的收率由传统工艺的不足 70% 提高到 90%, 具有很好的工业前景。

参考文献:

- [1] JAMES I G, GRAHAM H, ARTHUR J, et al. Preperation of Substitued Ethenes[P]. UK:5112995, 1992-05-12.
- [2] HE Hong-xia, LIU Meng-jia, ZHENG Zhi-bing, et al. Synthesis and analgesic activity evaluation of some agmatine derivatives[J]. Molecules, 2006, 11(6): 393-402.
- [3] DESHMUKH A, RAKKEB A S, BHAWAL B M, et al. Preparation of 1-(substituted amino)-1-(substituted thio)-2-nitroalkenes from Nitroalkanes and Carbonimidodithioic Acid Esters[P]. IN:172604, 1993-07-10.
- [4] OOTSUKA Y, MORITA H, MORI H. Preparation of *N*-substituted-1-methylthio-2-nitroethenamines as Intermediates for Antiulcer Agents[P]. JP:07157465, 1995-10-09.
- [5] DESHMUKH A, RAKEEB A S, REDDY T, et al. Zeolites in organic syntheses: A novel route to functionalized ketene S, *N*-acetals[J]. Journal of the Chemical Society, 1990 (4): 1 217-1 218.
- [6] 陈荣业. 有机合成工艺优化[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [7] 王淑月, 于涛, 耿富富. 非甾体抗炎药中间体合成技术研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2004, 25(4): 24-25.
- [8] 姚军, 张显, 王颖明, 等. 手性药物富马酸比索洛尔的合成研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 31(4): 317-320.