



绿色肟化反应的综合实验设计

范士明¹, 余伟², 李傲齐¹, 董思凡¹, 韩天佼^{3*}

- (1. 河北科技大学 省部共建国家重点实验室培育基地-河北省药用分子化学实验室, 石家庄 050018;
2. 河北远大九孚生物科技有限公司 研发中心, 保定 072150;
3. 华北制药股份有限公司 新制剂分厂, 石家庄 050000)

摘要: 根据科研成果, 针对传统肟化反应中存在的问题设计了一种绿色肟化反应的综合实验, 对所用的碱和反应装置进行了改进。首先利用湿法研磨制备可循环利用的高活性纳米碳酸钾, 通过激光粒径分布仪, 扫描电子显微镜(SEM), CO₂-程序升温实验(CO₂-TPD)进行表征; 然后利用纳米碳酸钾为碱合成 α -羟亚胺芳基丙酸酯, 通过串联装置实现亚硝酸酯的制备与苄基丙二酸二乙酯的肟化反应同步进行。实验避免了醇钠不能回收、腐蚀设备的缺点, 解决了亚硝酸酯易挥发造成的贮存、转运困难、容易污染环境的问题。该综合实验利于学生建立环境友好的绿色化学的理念, 提高学生综合能力和素质, 培养科研创新思维能力。

关键词: 纳米颗粒; 绿色化学; 肟化反应; 碳酸钾; 综合实验

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

DOI: 10.12179/1672-4550.20220452

Design on the Comprehensive Experiment for the Green Oximation Reaction

FAN Shiming¹, YU Wei², LI Aoqi¹, DONG Sifan¹, HAN Tianjiao^{3*}

- (1. State Key Laboratory Breeding Base-Hebei Province Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. R & D Center, Hebei Grand Jiufu Biotechnology Co., Ltd., Baoding 072150, China;
3. New Preparation Branch Factory, North China Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: According to some research achievements, a green oximation comprehensive experiment was designed to overcome the shortcomings of the traditional oximation reaction, and the base and reaction equipment were improved. Recyclable nano-K₂CO₃ was prepared firstly by ultrafine wet milling and characterized by the laser particle size analyzer, scanning electronic microscopy (SEM), and CO₂-TPD. The synthesis of ethyl α -(hydroxyimino)benzenepropanoate was performed using nano-K₂CO₃ as the base. The preparation of ethyl nitrite and oximation of diethyl benzylmalonate were carried out simultaneously by series devices. The experiment avoids the shortcomings of sodium alkoxides that cannot be recovered and corrodes equipment, and solves the problems of storage and transportation difficulties and easy environmental pollution of volatile nitrite. This comprehensive experiment is beneficial for students to learn the idea of environment-friendly green chemistry, improve the students' comprehensive ability and quality, and cultivate their scientific research innovation thinking ability.

Key words: nanoparticles; green chemistry; oximation reaction; potassium carbonate; comprehensive experiment

随着社会的发展, 对化工制药等对环境污染较大的产业提出了更严苛的要求和标准。绿色化学处于当前国际化学的前沿领域, 通过对合成工艺和技术的改进从源头上达到减少废物排放的目的^[1-2]。因此对于高校的有机合成实验教学, 迫切

需要在传统化学合成实验基础上, 开展新型的、能够减少化工制药行业中污染的绿色合成实验, 以加强学生对绿色化学的认识和理解, 提高以后工作中开发绿色合成工艺的能力和科研创新能力, 形成良好的环保、安全意识。本综合实验将

收稿日期: 2022-07-21; 修回日期: 2023-11-26

基金项目: 国家自然科学基金(21978068); 河北省自然科学基金(H2020208030); 河北科技大学研究生课程思政项目(1200769)。

作者简介: 范士明(1985-), 男, 博士, 讲师, 主要从事不对称合成方面的研究。

* 通信作者: 韩天佼(1987-), 女, 硕士, 工程师, 主要从事多肽药物的研究。E-mail: hantianjiao_2005@126.com

纳米材料的制备及其在有机合成反应中的应用结合起来, 对传统的脬化反应进行改进, 设计新型的绿色化学合成实验^[3-5]。

1 实验设计背景

脬是一类应用极为广泛的精细化工产品 and 制药中间体, 可用来合成氨基酸、硝基、腈、胺、杂环和酰胺类化合物, 同时脬在杀虫、抗肿瘤和抗炎等方面也有着广泛应用^[6-9]。 α -羟亚胺芳基丙酸酯是一种非常重要的脬, 用于合成多种 β -芳基- α -氨基酸^[10-13]。传统 α -羟亚胺芳基丙酸酯的合成方法是以醇钠为碱, 丙二酸二乙酯的单取代衍生物与亚硝酸酯进行脬化反应^[14-16], 如图 1 所示。

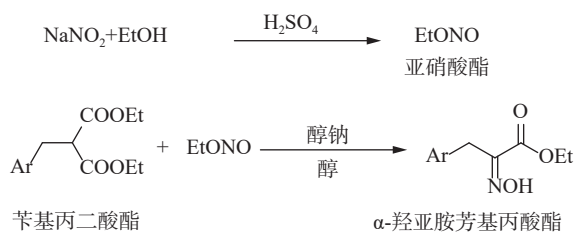


图 1 传统脬化反应

然而此方法面临着以下两大问题。

1) 反应需要以醇钠为碱催化, 然而醇钠在实际生产中有以下缺点: 易潮解, 后处理过程中产生大量废水, 醇钠不能回收利用, 容易对生产设备造成腐蚀。

2) 亚硝酸酯的问题: 传统方法是将亚硝酸酯制备后再投入到脬化反应中, 但亚硝酸酯室温下为气体, 制备时需要在低温下收集, 造成能源浪费。亚硝酸酯有毒, 易挥发污染环境, 且易分解, 收集和转运困难。因此, 对传统脬化进行改进解决上述问题有着较强的理论和实际价值。

相比于醇钠, 无机的碳酸钾具有易回收利用、安全、成本低的优点, 但在有机溶剂中难以溶解, 表现出较弱的碱性, 无法在脬化反应中代替醇钠。通过对碳酸钾进行纳米化, 增大比表面积、暴露负电荷中心, 能够大大增强在有机溶剂中反应活性^[17]。本教学综合实验设计首先制备能循环使用的纳米级碳酸钾, 然后以纳米碳酸钾为碱, 通过设备串联的方法进行脬化来避免亚硝酸酯的收集、储存和转运带来的问题, 并通过普通碳酸钾与纳米碳酸钾为碱进行脬化反应的对比, 使学生直观了解纳米材料的特性。实验涉及纳米材

料、有机化学、药物合成和仪器分析多方面的知识, 可以提高学生对所学知识的综合应用能力, 培养学生在制药过程中安全环保的绿色化学理念和创新思维意识。

2 实验原理

1) 碳酸钾在有机溶剂中溶解性小、活性较低, 难以替代乙醇钠进行脬化反应。将碳酸钾纳米化, 可增大比表面积产生较强的碱性。由于颗粒小, 能在有机溶剂中悬浮, 增加反应中分子间有效碰撞的概率, 减少非均相反应速率慢的缺点。反应后产生的碳酸氢钾经煅烧生成碳酸钾, 对其研磨重新生成纳米碳酸钾, 循环使用。

2) 对脬化反应装置进行改进, 如图 2 所示, 将亚硝酸酯的制备和脬化反应同时进行, 通过导管将产生亚硝酸酯气体的反应装置与脬化反应装置串联, 产生的亚硝酸酯直接进入脬化装置参与反应, 避免亚硝酸酯液体的收集和转运。图 2 左侧为产生亚硝酸酯气体的装置, 产生的亚硝酸酯通过导管进入右侧脬化反应装置, 在较低温度下转化为液体参与脬化反应。通过恒压滴液漏斗控制产气速度, 使得亚硝酸酯的生成与参与脬化反应的消耗处于基本平衡状态。

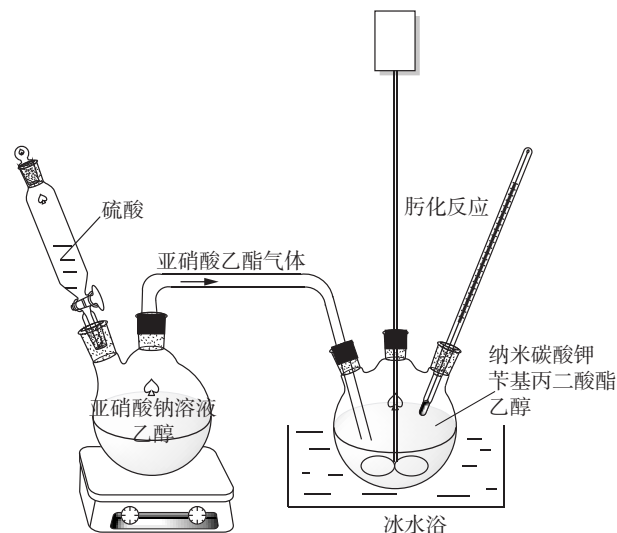


图 2 脬化反应串联装置

3 实验仪器与药品

3.1 仪器

高频共振研磨机(北京开源技术发展有限公司, GZM-5), 激光粒度分布仪(英国马尔绍公

司), 全自动化学吸附仪 (Micromeritics Instrument Corp, Chemisorb 2720), 扫描电子显微镜 (德国 LEO 公司 1530VP), 核磁共振仪 (瑞 Bruker AVANCE 500 型)。

3.2 试剂

碳酸钾、苜基丙二酸二乙酯、亚硝酸钠、浓硫酸、乙酸乙酯、正己烷、无水乙醇均为分析纯 (购自国药化学试剂有限公司)。

4 实验内容

4.1 纳米碳酸钾的制备

将 300 g 普通碳酸钾 (平均粒径 53 μm), 120 mL 无水乙醇, 0.8 g 月桂酸一起加入共振研磨机中, 开启研磨, 室温下研磨 4 h, 即可获得纳米碳酸钾。

4.2 纳米碳酸钾为碱的脲化反应

在脲化反应瓶中加入 69.1 g 纳米碳酸钾, 50.1 g 苜基丙二酸二乙酯, 200 mL 无水乙醇溶液, 冷却到 10 $^{\circ}\text{C}$ 。在造气装置中加入 20.7 g 亚硝酸钠, 100 mL 水, 14 mL 无水乙醇。然后配置 15 g 硫酸、200 mL 水和 10 mL 乙醇的混合溶液, 缓慢滴加到造气瓶中, 产生的亚硝酸乙酯气体通入到脲化反应中, 脲化反应保持低温反应 5 h。反应完成后过滤, 滤液经减压蒸馏回收乙醇, 加入 30 mL 冷水, 用 0.5 mol/L 的盐酸调节 pH 值至 5, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次后合并有机相, 无水硫酸镁干燥、浓缩, 经正己烷/乙酸乙酯重结晶得到产品。

4.3 对照实验

按照 3.2 节方法用市售普通碳酸钾代替纳米碳酸钾作为对照, 进行脲化反应。

4.4 纳米碳酸钾的再生

脲化反应完成后过滤得到的滤饼在马弗炉中煅烧 4 h, 温度设定为 250 $^{\circ}\text{C}$ 。再次按照 3.1 节中所述方法研磨后可循环使用。

5 结果与讨论

5.1 纳米碳酸钾的制备和表征

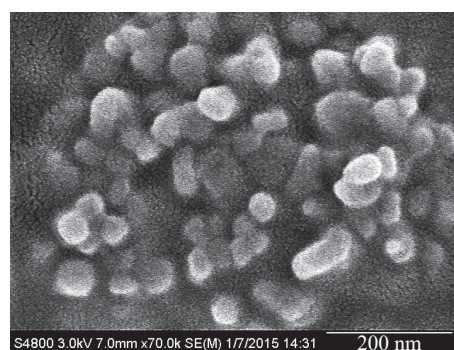
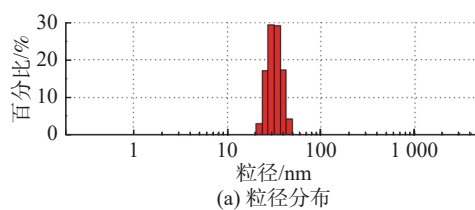
实验测定了研磨时间、研磨溶剂与平均粒径的关系, 结果如表 1 所示。随着研磨时间的增加, 碳酸钾的平均粒径逐渐减小, 4 h 后粒径不再发生变化。在纳米级的颗粒制备过程中, 由于颗粒间存在静电引力和范德华力, 非常容易导致纳米颗粒的团聚, 在纳米颗粒的制备过程中加入表面活性剂是克制团聚常用的有效方法^[18-19]。月桂

酸是一种常用的表面活性剂, 其结构为十二烷羧酸, 其羧酸部分能够通过氢键或静电引力与纳米碳酸钾颗粒结合, 而尾部较大的脂肪链具有较大的空间位阻, 在一定程度上阻碍了纳米颗粒的聚集, 因此在纳米碳酸钾的制备中加入微量的月桂酸, 有利于纳米颗粒的分散。

表 1 研磨溶剂、时间对纳米碳酸钾平均粒径的影响

编号	溶剂	时间/h	平均粒径/nm
1	月桂酸/乙醇	0	53 000
2	月桂酸/乙醇	1	893
3	月桂酸/乙醇	2	364
4	月桂酸/乙醇	3	95
5	月桂酸/乙醇	4	64
6	月桂酸/乙醇	5	64
7	乙醇	4	266

通过激光粒度分布仪和扫描电子显微镜测定研磨后碳酸钾的形貌、粒径分布与粒径大小。如图 3 所示, 研磨后的碳酸钾的平均粒径达到 64 nm, 粒径分布范围较窄, 颗粒大小均匀。



(b) 扫描电镜 (SEM)

图 3 Nano- K_2CO_3 的粒径分布与扫描电镜

通过 CO_2 -TPD 确定纳米碳酸钾的碱强度与碱量, 与普通碳酸钾作对比, 发现纳米碳酸钾所吸收的 CO_2 总量是普通碳酸钾的四倍之多。相比普通碳酸钾只在 60~160 $^{\circ}\text{C}$ 出 α 峰, 纳米碳酸钾还在 170~220 $^{\circ}\text{C}$ 出 β 峰, 如图 4 所示。60~160 $^{\circ}\text{C}$ 是对 CO_2 的物理吸附, 而 170~220 $^{\circ}\text{C}$ 可能为纳米碳酸钾有部分阴离子电荷裸露造成的化学吸附。因此, 相比于普通碳酸钾, 纳米碳酸钾

具有更多的碱性位点, 表现出了更强的碱性, 如表 2 所示。

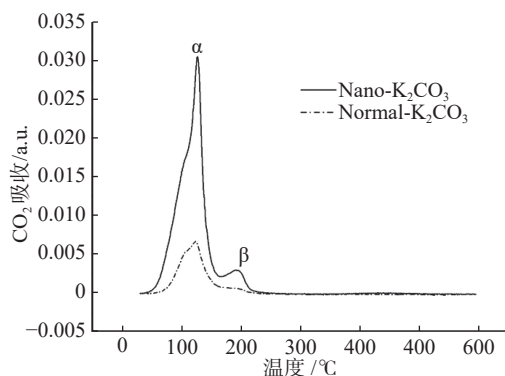


图 4 纳米碳酸钾与普通碳酸钾的 CO₂-TPD

表 2 CO₂ 吸收 (mmol/g)

对比物	α峰	β峰	总碱度
Nano-K ₂ CO ₃	0.385	0.032	0.417
Normal-K ₂ CO ₃	0.105		0.105

5.2 肼化反应

以研磨不同时间段的碳酸钾为碱进行肼化反应, 发现随着粒径的减小, 肼化收率升高。其中普通碳酸钾为碱的收率仅为 13.1%, 当以粒径 64 nm 的纳米碳酸钾进行反应时收率为 94.5%, 结果如表 3 所示, 表明纳米碳酸钾的反应活性远高于普通碳酸钾。

表 3 碳酸钾平均粒径对收率的影响

平均粒径/nm	收率/%
53 000	13.1
893	32.1
364	67.3
95	89.1
64	94.5

相比普通碳酸钾, 纳米碳酸钾能够更好地促进反应, 原因有以下两点。

1) 纳米碳酸钾的粒径小, 比表面积增加, 具有在有机溶剂中悬浮的特征, 反应时类似于均相反应, 这导致反应中有效扩散和碰撞的概率大大增加, 极大提高了反应速率。静置状态下, 肼化反应瓶中纳米碳酸钾和普通碳酸钾的状态如图 5 所示, 可见纳米碳酸钾基本上全部悬浮在乙醇溶液中, 而普通碳酸钾则沉淀于反应瓶底部。

2) 通过 CO₂-TPD 测定, 相比于普通碳酸钾, 纳米碳酸钾具有更多的碱性位点, 表现出了更强

的碱性。

产物的表征: 肼化产物为黄色固体, 熔点 54~56 °C。核磁共振氢谱 (¹H NMR) 用 Bruker AVANCE 500 型核磁共振仪测定, 以 CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标。化学位移 (δ) 在 4.28 和 1.32 处是乙基 (-OCH₂CH₃) 氢质子的吸收峰, 3.98 处是苯环相邻亚甲基的峰 (-CH₂-) 氢质子的吸收峰, 7.21~7.33 处是苯环上氢质子的吸收峰, 9.63 处是羟基 (-OH) 上氢质子的吸收峰, 如图 6 所示。

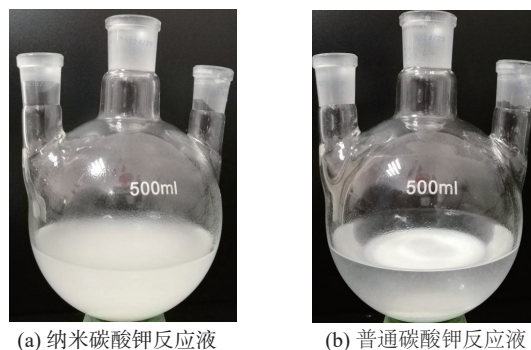


图 5 两种碳酸钾肼化反应液比较

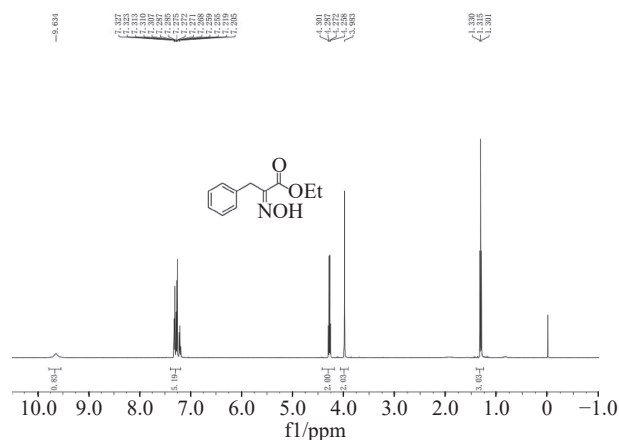


图 6 α-羟亚胺苯丙酸乙酯的 ¹H NMR

6 结束语

本次实验教学项目设计了一种新的绿色肼化合成反应方法, 具有以下 3 点特征。

1) 符合绿色化学理念

传统肼化反应中使用乙醇钠具有难以回收、有腐蚀性、易吸潮、易产生大量废水、亚硝酸乙酯收集转运困难、容易污染环境的缺点。本实验利用可循环利用的纳米碳酸钾和串联反应装置对肼化进行改进, 减少了环境污染和资源浪费, 符合绿色制药理念。

2) 培养学生的创新思维意识

实验将纳米材料以及药物合成反应有机结合起来, 并利用了扫描电镜和激光粒度仪, 核磁共振等仪器分析等技术进行表征, 让学生学习从不同学科的交叉领域进行创新的思维方法。

3) 培养学生安装复杂反应装置的动手能力

肟化实验需要安装造气和肟化两个反应装置, 需要导管进行连接, 比传统的单一反应装置安装复杂, 大大强化了学生的动手能力。

参考文献

- [1] 杨俊平. 化工制药工艺优化方式与相关问题研究论述[J]. 当代化工研究, 2022(2): 126-128.
- [2] 裴秀. 绿色化学在环境污染治理中的应用[J]. 化工设计通讯, 2022, 48(5): 178-180.
- [3] 郭杰. 高校化学教育中绿色化学理念的应用分析[J]. 生物化工, 2022, 8(2): 174-176.
- [4] 覃江克, 莫青媛, 杨政敏, 等. 浅谈制药工程专业《药物合成实验》教学实践改革与探索[J]. 教育教学论坛, 2019(47): 119-120.
- [5] 赵宙兴. 绿色制药理念下的制药工艺学课程建设与思考[J]. 广东化工, 2020, 47(16): 219.
- [6] VESSALLY E, SAEIDIAN H, HOSSEINIAN A, et al. A review on synthetic applications of oxime Esters[J]. Current Organic Chemistry, 2017, 21(3): 249-271.
- [7] SCHEPETKIN I A, PLOTNIKOV M B, KHLEBNIKOV A I, et al. Oximes: Novel therapeutics with anticancer and anti-inflammatory potential[J]. Biomolecules, 2021, 11(6): 777.
- [8] DEBNATH P. Recent advances in the synthesis of amides via oxime rearrangements and its applications[J]. Current Organic Synthesis, 2018, 15(5): 666-706.
- [9] 关丽辉, 王相晶, 向文胜. 抗生素类驱虫药米尔贝肟的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(6): 157-159.
- [10] LIU S X, YANG Y H, ZHEN X L, et al. Enhanced reduction of C-N multiple bonds using sodium borohydride and an amorphous nickel catalyst[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10(3): 663-670.
- [11] ULLAH H, FERREIRA A V, BENDASSOLLI J A, et al. A versatile approach to noncoded β -hydroxy- α -amino esters and α -amino acids/esters from Morita-Baylis-Hillman adducts[J]. Synthesis, 2015, 47(1): 113-123.
- [12] COUTANT E P, HERVIN V, GAGNOT G, et al. Unnatural α -amino ethyl esters from diethyl malonate or ethyl β -bromo- α -hydroxyiminocarboxylate[J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2018(14): 2853-2860.
- [13] DE SALAS C, HEINRICH M R. Fixation and recycling of nitrogen monoxide through carbonitrosation reactions[J]. Green Chemistry, 2014, 16(6): 2982-2987.
- [14] TIAN X, FENG J, FAN S M, et al. Synthesis and activity evaluation of the cyclic dipeptides arylidene N-alkoxydiketopiperazines[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2016, 24(21): 5197-5205.
- [15] LIU S X, LIU H, YAN W Y, et al. Design, synthesis, and anti-tumor activity of (2-O-alkyloxime-3-phenyl) -propionyl-1-O-acetylbritannilactone esters[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2005, 13(8): 2783-2789.
- [16] 刘守信, 韩建荣, 田霞, 等. α -肟酮酸酯的制备方法: CN200710185670.5[P]. 2008-07-09.
- [17] LI J Z, FAN S M, SUN X F, et al. Nano- K_2CO_3 : preparation, characterization and evaluation of reactive activities[J]. RSC Advances, 2016, 6(3): 1865-1869.
- [18] XIA Y, SHI J, SUN Q, et al. Controllable synthesis and evolution mechanism of monodispersed Sub-10 nm ZrO_2 nanocrystals[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 394: 124843.
- [19] TSAI C L, LIOU G S. Highly transparent and flexible polyimide/ ZrO_2 nanocomposite optical films with a tunable refractive index and Abbe number[J]. Chemical Communications, 2015, 51(70): 13523-13526.

编辑 张俊