

氯酮缩合反应绿色催化工艺的研究

王 宁, 岳金彩*, 周东健, 郑世清

(青岛科技大学计算机与化工研究所, 山东 青岛 266042)

摘要:在三氟甲基磺酸催化下对氯酮、新戊二醇缩合反应合成缩酮进行了研究。采用单因素实验考察了三氟甲基磺酸质量、带水剂用量、醇酮摩尔比、油浴温度等因素对反应时间及收率的影响。结果表明,随着催化剂质量的增加,反应时间缩短,收率提高;带水剂用量、醇酮摩尔比对反应时间基本无影响,对收率有一定影响;油浴温度提高有利于缩短反应时间,147.5℃时收率出现 99.85% 的最高值。对缩合液洗水中 H⁺ 含量进行分析表明,平均 98.5% 的三氟甲基磺酸进入洗水中,4 次套用洗水作催化剂,反应活性没有下降,收率均在 99% 左右。与硫酸相比,采用三氟甲基磺酸作催化剂,反应时间缩短约 70 min,且催化剂可重复使用。

关键词:三氟甲基磺酸; 催化剂; 氯酮; 缩合反应; 绿色工艺

中图分类号: O622.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2020)09-0168-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2020.09.034

Green catalytic process for condensation reaction of chlorone

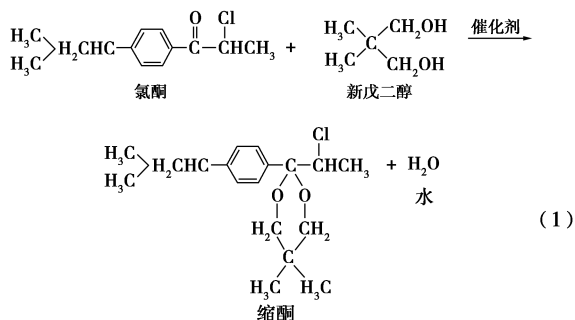
WANG Ning, YUE Jin-cai*, ZHOU Dong-jian, ZHENG Shi-qing

(Research Center for Computer and Chemical Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract: Synthesis of ketal by condensation reaction between chlorone and neopentyl glycol is catalyzed by trifluoromethylsulfonic acid. The influences of the dosages of trifluoromethylsulfonic acid and water-carrying solvent, the molar ratio of neopentyl glycol to chlorone and the temperature of oil bath on the reaction time and yield are investigated by single factor experiment. The results show that with the increase of catalyst dosage, the reaction time needed shortens and the yield improves. Both the amount of water-carrying solvent and the molar ratio of neopentyl glycol to chlorone have negligible effect on the reaction time, but have some effect on the yield. The increasing oil bath temperature is beneficial to shorten the reaction time, and the yield reaches the highest value of 99.85% at 147.5℃. Analysis on H⁺ content in the condensation reaction liquid washing water shows that about 98.5% trifluoromethylsulfonic acid on average enters the washing water, and the reactivity does not decrease even if the washing water has been reused as the catalyst for 4 times, and the yield remains about 99%. Compared with sulfuric acid, trifluoromethylsulfonic acid as catalyst shortens the reaction time by about 70 min and can be reused.

Key words: trifluoromethylsulfonic acid; catalyst; chlorone; condensation reaction; green process

布洛芬 (Ibuprofen) 是一种非甾体消炎镇痛药,属于新一代非抗体药物^[1],可用于关节炎、类风湿性关节炎等的治疗,疗效好、副作用小^[2-4]。目前国内生产布洛芬主要采用芳基 1,2-转位重排法^[5-6],该法以异丁苯为原料,经付克酰基化反应、缩合反应、催化重排、水解和酸化 5 步制得布洛芬,其中缩合反应是以氯酮和新戊二醇为原料,在催化剂作用下生成缩酮和水^[6],反应式为:



缩合反应为缩羰基化反应,羰基在催化剂作用下与醇类发生亲核加成生成缩酮^[7-8],催化剂一般用无机质子酸,其中硫酸是最常用的催化剂。硫酸在体系中易分散、活性好。笔者对条件进行优化后可在 150 min 左右完成反应,但硫酸腐蚀性强,具有一定的氧化性且副反应多,使产品颜色加深、收率降低。缩合反应完成后经水洗处理,硫酸和过量醇进入洗水中,杂质多循环使用困难、处理难度大,造成很大的环境问题。

三氟甲基磺酸 (CF₃SO₃H) 属于化工中间体,与其他超强酸相比,具有很高的耐热性和耐氧化还原性,作为超强酸催化剂用途越来越广泛^[9-10],在催化烷基化^[11]、异构化^[12]、水解^[13]等反应中得到应用。用其替代传统的硫酸催化剂,用量小、活性高、性质稳定,起到优化改进工艺的作用^[14],但其用于布洛芬氯酮缩合反应的研究尚无文献报道。

收稿日期: 2019-11-29; 修回日期: 2020-07-15

作者简介: 王宁 (1994-), 女, 硕士研究生, 研究方向为系统工程, 958342240@qq.com; 岳金彩 (1969-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为系统工程、反应工程、分离工程等, 通讯联系人, yjc@putech.com.cn。

笔者以三氟甲基磺酸为催化剂催化氯酮缩合制缩酮,考察了催化剂三氟甲基磺酸质量、带水剂用量、醇酮摩尔比、油浴温度等因素对缩合反应时间和收率的影响,并对催化剂的重复使用活性进行考察。

1 实验部分

1.1 试剂与方法

1.1.1 实验试剂与仪器

主要试剂:三氟甲基磺酸(纯度为98%)、氯酮(纯度为95.98%)、新戊二醇(工业级, HG/T 2309—92级)、带水剂A(纯度为99%),国药集团化学试剂有限公司生产。

主要仪器:高效液相色谱仪, U3000型, 赛默飞世尔生产;电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司生产;艾科浦超纯水系统, 美国艾科浦国际有限公司生产;油浴锅(集热式恒温加热磁力搅拌器);瑞士万通785电位滴定仪;苏州台华恒温箱。

1.1.2 实验装置和实验方法

实验装置由装有玻璃丝填料的精馏柱、1 000 mL三口烧瓶、搅拌器、回流冷凝器、分水器、温度计和油浴锅组成。

实验时将氯酮和一定量的催化剂加入到1 000 mL的四口烧瓶中,按实验方案制定的质量比加入新戊二醇和带水剂,开启搅拌器,冷凝器通冷却水。用油浴锅进行加热,反应液温度达到约80℃时开始反应并沸腾,带水剂和水汽化进入填料柱,冷凝液在分水器中分相,上层带水剂回流到四口烧瓶中,水间歇采出。

缩合液温度达到80℃作为实验计时起点,每隔20 min取样分析缩合液中氯酮和缩酮的峰面积比,当氯酮峰面积比小于2.0%时视为实验终点,停止实验。将缩合液中的过量醇和催化剂水洗至水中,得到缩酮溶液,称重后取样分析计算缩酮收率,水相称重后取样分析新戊二醇质量浓度以及H⁺质量浓度,计算洗水中H⁺量。

根据前期探索试验确定了催化剂三氟甲基磺酸的质量、带水剂用量、醇酮摩尔比、油浴温度。每次实验固定氯酮质量为100 g,选取催化剂三氟甲基磺酸质量为2.1 g、带水剂用量为190 mL、醇酮摩尔比为1.5、油浴温度为140℃作为基准点进行单因素实验,考察各因素对反应时间和缩酮收率的影响。

1.2 分析方法与收率计算

实验过程中所取样品用液相色谱仪分析,按照面积归一化方法计算样品中的缩酮及氯酮的质量分

数^[15],用于监控实验进程和判定反应终点。

利用内标法测量反应完成后样品中的缩酮质量,分析3次取平均值。缩酮理论生成量计算式为:

$$m_{ST} = [(m_{OLT} \times p_{LT} - m_{ILT}) / M_{LT}] \times M_{ST} \quad (2)$$

其中: m_{ST} 为缩酮理论生成量; m_{OLT} 为原料氯酮的质量; m_{ILT} 为反应结束后氯酮的剩余质量; M_{ST} 为缩酮相对分子质量; M_{LT} 为氯酮相对分子质量; p_{LT} 为原料氯酮的纯度。

根据缩酮理论生成量和实际生成量计算得到反应收率。

2 结果与讨论

2.1 催化剂质量的影响

在基准条件下,催化剂三氟甲基磺酸不同质量下氯酮相对峰面积百分比随时间的变化曲线如图1所示,收率变化曲线如图2所示。

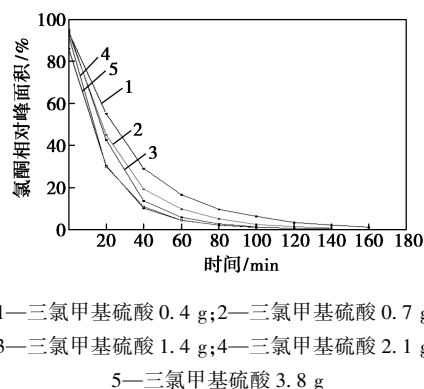


图1 不同催化剂加入量下氯酮相对峰面积随时间变化曲线

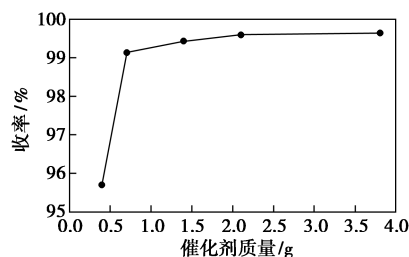
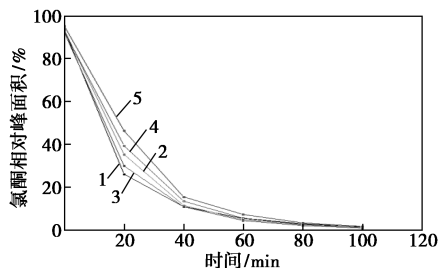


图2 不同催化剂质量下的收率变化曲线

由图1、图2中可以看出,催化剂质量对反应速度和收率均有很大影响,加入量过少时起催化作用的活性中心少,反应进行较慢,收率也较低。当催化剂质量达到1.4 g以上时,反应均可在80 min左右完成,收率达到99.5%以上,继续提高催化剂质量对反应时间和收率的影响不再明显。同样操作条件下用硫酸作催化剂进行实验,优化后的硫酸质量为6.56 g,需要反应150 min左右才能达到要求的转化率,收率为98.5%。从催化剂质量、反应时间和收率来看,三氟甲基磺酸均优于硫酸。

2.2 带水剂用量的影响

在基准条件下,不同带水剂用量下氯酮相对峰面积百分比随时间的变化曲线如图 3 所示,收率变化曲线如图 4 所示。



1—带水剂用量为 130 mL;2—带水剂用量为 160 mL;
3—带水剂用量为 190 mL;4—带水剂用量为 220 mL;
5—带水剂用量为 250 mL

图 3 不同带水剂用量下氯酮相对峰面积
随时间变化曲线

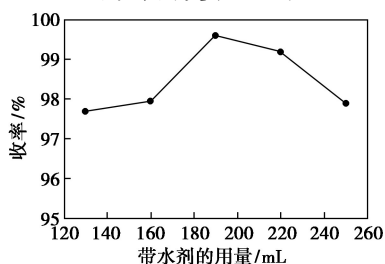
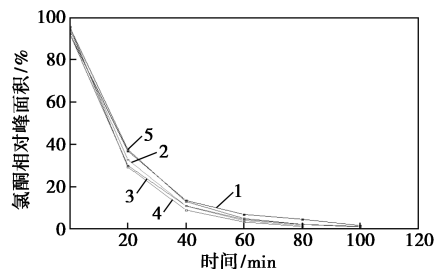


图 4 不同带水剂用量下的收率变化曲线

由图 3、图 4 中可以看出,带水剂用量影响反应温度和带水效果,从而影响反应速度和收率。带水剂量少有利于反应速度的提高,尤其是在反应前期表现的更加明显,反应后期则影响不显著,均可在 80 min 左右达到要求。带水剂用量对收率存在一个最佳点,此时收率达到 99.5%,带水剂用量过多或过少收率均有所降低。

2.3 醇酮摩尔比的影响

在基准条件下,不同醇酮摩尔比下氯酮相对峰面积百分比随时间的变化曲线如图 5 所示,收率的



1—醇酮摩尔比为 1.3;2—醇酮摩尔比为 1.4;
3—醇酮摩尔比为 1.5;4—醇酮摩尔比为 1.6;
5—醇酮摩尔比为 1.7

图 5 不同醇酮摩尔比下氯酮相对峰面积
随时间的变化曲线

变化曲线如图 6 所示。

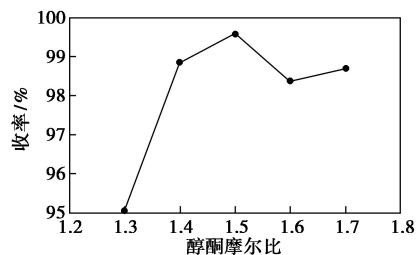
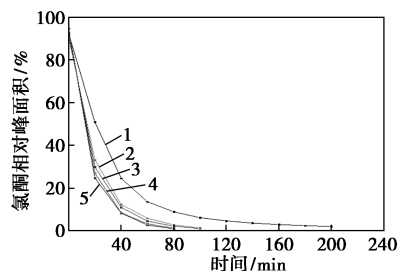


图 6 不同醇酮摩尔比下的收率变化图

由图 5、图 6 可以看出,醇酮摩尔比为 1.3 时,反应时间稍长,收率较低,只有 95.06%。醇酮摩尔比大于 1.3 对反应时间基本没有影响,均在 80 min 左右达到要求,收率也都较高,在 99% 左右。

2.4 油浴温度(给热温差)的影响

在基准条件下,不同油浴温度下氯酮相对峰面积百分比随时间的变化曲线如图 7 所示,收率的变化曲线如图 8 所示。



1—油浴温度为 125°C;2—油浴温度为 132.5°C;
3—油浴温度为 140°C;4—油浴温度为 147.5°C;
5—油浴温度为 155°C

图 7 不同油浴温度下氯酮相对峰面积
随时间变化曲线

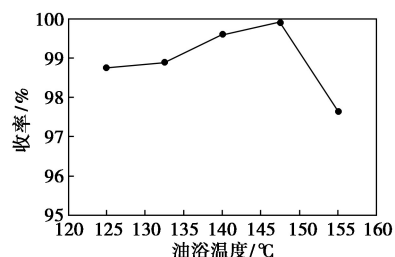


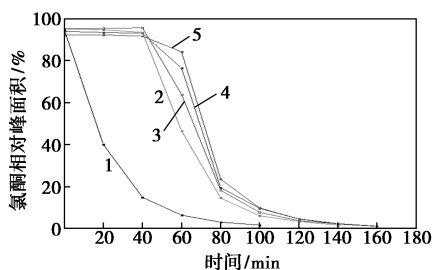
图 8 不同油浴温度下的收率变化曲线

由图 7、图 8 中可以看出,油浴温度增加,给热温差增大,带水剂汽化量大,有利于提高带水效果,加快反应速度,缩短反应时间。当油浴温度为 125°C 时,汽化量较小,反应需要 200 min 才能达到要求;当油浴温度大于 132.5°C 后,反应可在 80~100 min 内完成,油浴温度对反应时间的影响不再明显。随着油浴温度的增高,收率呈现上升趋势,当温

度为 147.5℃ 时,收率达最高值 99.85%,但温度超过 147.5℃ 后,收率呈快速下降趋势,说明高温下副反应增多。

3 催化剂的重复利用性

根据催化剂质量可计算出反应液中的总 H^+ 量,反应完成后对反应液进行水洗,过量的新戊二醇和催化剂进入洗水中,通过酸碱滴定可得到洗水中的 H^+ 量,根据反应前后 H^+ 的量计算得到催化剂回收率。对各次实验洗水中 H^+ 含量进行测定,结果表明 H^+ 平均回收率为 98.5%,回收率较高,说明催化剂三氟甲基磺酸损失较少。使用洗水作催化剂代替三氟甲基磺酸在基准条件下进行了 4 次套用实验,结果如图 9 所示。



1—基准条件下;2—第 1 次循环;3—第 2 次循环;
4—第 3 次循环;5—第 4 次循环

图 9 催化剂循环使用时氯酮相对峰面积
随时间变化曲线

由图 9 可以看出,反应前 1 h 为带水过程,1 h 后随洗水进入系统的水基本被带出,氯酮与新戊二醇开始反应,反应过程与基准条件下的反应基本吻合,反应活性几乎没有下降,4 次实验的反应收率均在 99% 左右,证明洗水中的三氟甲基磺酸可重复使用。

当采用硫酸作催化剂时,洗水中 H^+ 的回收率仅为 50% 左右,这是因为硫酸与新戊二醇可发生酯化反应生成硫酸单酯,导致 H^+ 损失约一半,使得催化性能下降,循环使用困难。硫酸单酯的生成也导致洗水后处理难度大、环境风险大,不利于可持续发展。而采用三氟甲基磺酸为催化剂,明显缩短了缩合反应时间且可重复利用,属于绿色反应工艺。

4 结论

(1) 三氟甲基磺酸作催化剂用于氯酮缩合反应,在较优条件下反应时间缩短至 80 min 左右,收率达 99.5% 以上。从催化剂质量、反应时间和收率来看,催化剂三氟甲基磺酸均优于硫酸。

(2) 考察了三氟甲基磺酸质量、带水剂用量、醇酮摩尔比、油浴温度等因素对反应时间及收率的影响。在三氟甲基磺酸质量为 2.1 g、带水剂用量为 190 mL、醇酮摩尔比为 1.5、油浴温度为 147.5℃ 条件下,收率达到了最高值 99.85%。

(3) 三氟甲基磺酸性质稳定、副反应少,在洗水中的回收率平均达 98.5%。将洗水作催化剂循环套用 4 次,反应活性无明显下降,三氟甲基磺酸催化氯酮缩合反应属于绿色工艺。

参考文献

- [1] Rainsford K D, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects [J]. *Inflammopharmacology*, 1995, 3 (2): 169-190.
- [2] Santos H, Veiga F, Ma Eugénia Pina, et al. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent [J]. *International Journal of Pharmaceutics (Kidlington)*, 2005, 295 (1-2): 15-27.
- [3] Dill J, Patel A R, Yang X L, et al. A Molecular mechanism for ibuprofen-mediated rho inhibition in neurons [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30 (3): 963-972.
- [4] 张娇. 布洛芬的临床研究进展 [J]. *中国药业*, 2010, 19 (5): 63-64.
- [5] 郑士才. 布洛芬、右旋布洛芬及其衍生物的合成进展 [J]. *精细化工中间体*, 2010, 40 (3): 22-28.
- [6] 姜卓文. 布洛芬合成工艺改进研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [7] Bruvoll M, Hansen T, Uggerud E. Organocatalysis: Quantum chemical modeling of nucleophilic addition to α , β -unsaturated carbonyl compounds [J]. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2007, 20 (3): 206-213.
- [8] Gopinath R, Haque S J, Patel B K. Tetrabutylammonium tribromide (TBATB) as an efficient generator of hbr for an efficient chemoselective reagent for acetalization of carbonyl compounds [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67 (16): 5842-5845.
- [9] Howells R D, Cown J D M. Trifluoromethanesulfonic acid and derivatives [J]. *Chemical Reviews*, 1977, 77 (1): 69-92.
- [10] Venkatesan C, Singh A P J. Condensation of acetophenone to α , β -unsaturated ketone (dypnone) over solid acid catalysts [J]. *Molecular Catalysis*, 2002, 181 (1): 179-187.
- [11] 宋上飞, 刘青才, 吕升阳. 三氟甲磺酸催化萘烷基化研究 [J]. *石油炼制与化工*, 2018, 49 (5): 74-77.
- [12] 张洪涛, 刘记言, 谷利军, 等. 三氟甲磺酸催化香芹酮异构化反应探究 [J]. *云南民族大学学报 (自然科学版)*, 2015, (4): 22-24.
- [13] 姜亚, 吴清洲, 陈关喜, 等. 苯基三甲氧基硅烷水解动力学研究 [J]. *有机硅材料*, 2011, (4): 12-15.
- [14] 金树余, 丁洪生, 赵春明, 等. 三氟甲磺酸催化 1-己烯齐聚反应的研究 [J]. *工业催化*, 2012, 20 (2): 41-43.
- [15] 曹雅晴, 汤鲁宏. 布洛芬甲酯的绿色合成工艺 [J]. *精细化工*, 2013, 30 (1): 56-60, 98. ■