

丙二烯磷酸水相介质中催化合成 顺丙烯磷酸的工艺研究

王 骁^{1,2}, 丁一刚^{1,2*}, 刘生鹏^{1,2}

(1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘要:丙二烯磷酸选择加氢生成顺丙烯磷酸是化学合成磷霉素的关键步骤。在以水为溶剂的丙二烯磷酸选择加氢过程中, 重点考察了自制的核壳催化剂与5%的Pd/C催化剂在重复利用、反应时间、反应温度、反应压力方面对反应的影响。在 $V(\text{原料}):V[\text{溶剂}(\text{水})]=1:5$ 、反应时间为8 h、反应温度为45℃、压力为0.4 MPa时, 自制催化剂催化加氢反应具有最佳结果, 丙二烯磷酸的选择性达69.95%, 顺丙烯磷酸的收率达54.38%。

关键词:丙二烯磷酸; 顺丙烯磷酸; 水介质; 核壳型催化剂; 催化加氢

中图分类号:TQ462

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2020)11-0190-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.11.040

Study on catalytic synthesis of cis-1-propenyl phosphonic acid in propadienyl-phosphonic acid aqueous medium

WANG Xiao^{1,2}, DING Yi-gang^{1,2*}, LIU Sheng-peng^{1,2}

(1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

Abstract: Selective hydrogenation of propadienyl phosphonic acid to cis-1-propenyl phosphonic acid is a key step in the chemical synthesis of Fosfomycin. Comparison between self-made core-shell catalyst and 5% Pd/C catalyst in the selective hydrogenation of propadienyl phosphonic acid with water as solvent is studied. The effects of catalyst reuse, reaction time, temperature and pressure on the reaction are investigated. The self-made catalyst achieves the best catalytic hydrogenation effect, the selectivity of 1,2-propadienyl phosphonic acid reaches 69.95% and the yield of cis-1-propenyl phosphonic acid reaches 57.38% when the volumetric ratio of raw materials to water is 1:5, reaction temperature at 45℃, pressure at 0.4 MPa and the reaction lasts for 8 h.

Key words: propadienyl phosphonic acid; cis-1-propenyl phosphonic acid; water medium; core-shell catalyst; catalytic hydrogenation

磷霉素类广谱抗生素因其独特的三元环氧环结构及抗菌作用机制, 在全球的医药行业中有着特殊的地位^[1-3]。以丙二烯磷酸为原料, 通过顺式加氢反应合成顺丙烯磷酸是磷霉素及其盐合成的关键步骤^[4-7]。该反应通常以乙醇作溶剂、Pd/C为催化剂对丙二烯磷酸进行选择性加氢^[8-12]。因乙醇易挥发而导致溶剂的大量浪费, 使得实际的工业生产成本较高, 所以在水介质中合成顺丙烯磷酸的绿色化工生产具有十分重要的意义^[13-16]。但是如果直接将介质用水代替, Pd/C催化剂在溶液中的流失率较高, 从而导致成本提高, 所以寻找一种新型的催化剂是本反应能够应用于工业生产的关键^[17-19]。解决催化剂在水中的流失问题则需要载体具有更强的吸附性, 比较容易解决的方法是制作纳米级的钯催化剂, 但是由于纳米载体的颗粒尺寸太小, 钯催化剂在

制备的过程中会面临烧结、聚集及流失等问题而导致催化剂活性欠佳, 而具有核壳结构的钯纳米催化剂则可以解决这一问题^[20-21]。

笔者以纯化水为溶剂替代传统的乙醇, 并对Pd/C进行了改性, 自制核壳型钯催化剂, 并拟定了丙二烯磷酸选择性加氢的新工艺, 详细考察了反应温度、反应压力、反应时间等因素的影响, 以期得到一条绿色化丙二烯磷酸加氢合成顺丙烯磷酸的工业化生产路线。

1 实验部分

1.1 原料与试剂

FeCl₃·6H₂O, 上海麦克林生化科技有限公司生产; CoCl₂·6H₂O, 上海沃凯生物技术有限公司生产; 氢氧化钠、丙醇、己烷、乙醇、异丙醇, 国药集团化学

收稿日期:2020-01-09; 修回日期:2020-09-10

作者简介:王骁(1994-), 男, 硕士研究生, 研究方向为制药化学, 417244166@qq.com; 丁一刚(1963-), 男, 博士, 教授, 研究方向为磷化工及资源综合利用, 通讯联系人, dygzhangli@163.com。

2.2 Pd 纳米颗粒的制备

将 0.2 g 的聚氧丙烯聚氧乙烯共聚物(P123)加入到 10 mL 去离子水中,随后利用超声将其溶解。在上述溶液中加入浓度为 0.1 mol/L 的 Na_2PdCl_4 溶液。常温下搅拌 12 h。并用 $V(\text{丙醇}):V(\text{正己烷})=2:1$ 的混合液洗涤反应液 2~3 次。得到约 6.5 mL 含有 Pd 纳米颗粒的分散液。

2.3 $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}$ 的制备

首先对 CoFe_2O_4 基团进行修饰,将 0.25 mL APTES 和 90 mL 异丙醇混合,然后将 0.5 g 含有 CoFe_2O_4 的溶液加入到上述溶液中,在 80℃ 的条件下搅拌 2 h。将反应液冷却至室温之后用磁铁分离即可得到粗产品,将粗产品分别用乙醇和蒸馏水洗涤 2 次之后得到精品,随后加入到 25 mL 的去离子水中。将含有 Pd 纳米颗粒的分散液(24.5 mL)加入到上述被氨基修饰之后的 CoFe_2O_4 的分散液(125 mL)中,并超声 20 min。用磁铁分离之后分别用乙醇和去离子水各洗涤 2 次即可得 $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}$,干燥 12 h。

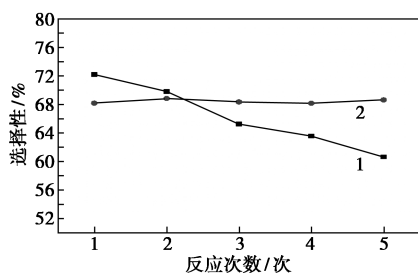
2.4 $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}@\text{NC}$ 核壳型结构催化剂的制备

将 5 mg 的盐酸多巴胺加入到含有 30 mg CoFe_2O_4 的分散液中,在搅拌的条件下用 1 mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 为 9。这时盐酸多巴胺会在 CoFe_2O_4 的表面聚合。维持搅拌 12 h 之后,用磁铁分离产物并用蒸馏水洗涤,干燥。最后将干燥的产物放于管式炉中进行碳化,在氮气的保护下升温到 500℃ (2℃/min) 并保持 1 h,得 $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}@\text{NC}$ 催化剂。

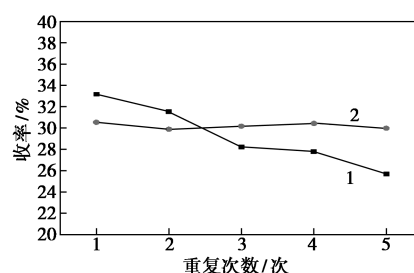
2.5 重复利用实验

重复次数对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响如图 3 所示。

从图 3 中可以看出,在水介质中 Pd/C 催化剂的选择性和产率随重复利用次数的增加而降低,这是由于 Pd/C 催化剂中的 Pd 原子会在反应过程中脱落,并随着溶液分离开,不仅导致工业成本的升高,还会让反应液中的 Pd 含量增高,不利于回收。而自制的核壳型催化剂则能在水中多次重复



(a) 对顺丙烯磷酸选择性的影响



(b) 对顺丙烯磷酸收率的影响

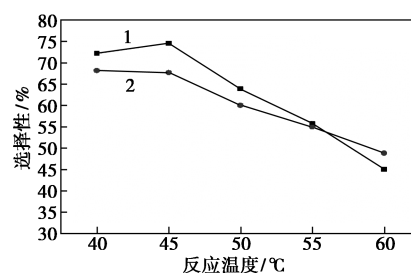
1—Pd/C 催化剂;2— $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}@\text{NC}$ 催化剂

图 3 重复次数对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响利用,不仅能降低工业上的成本,还更加安全。故采用自制催化剂取代 Pd/C 催化剂用于本反应具有可行性。

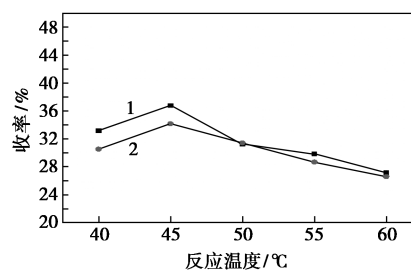
3 不同反应条件对反应结果的影响

3.1 反应温度对丙二烯磷酸催化加氢的影响

在相同压力、时间的条件下,设定温度梯度进行单因素试验,结果如图 4 所示。



(a) 对顺丙烯磷酸选择性的影响



(b) 对顺丙烯磷酸收率的影响

1—Pd/C 催化剂;2— $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{Pd}@\text{NC}$ 催化剂

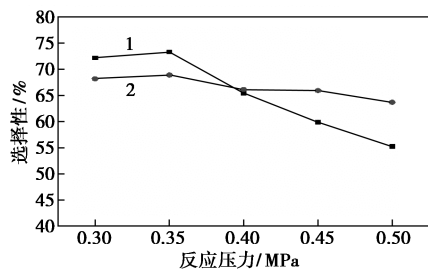
图 4 反应温度对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响注: $p_{\text{H}_2}=0.3\text{ MPa}, t=2\text{ h}$ 。

从图 4 中可以看出,在反应温度为 45℃ 左右时,自制催化剂和 Pd/C 催化剂的选择性和产率达到最高,自制催化剂的选择性和产率略低于 Pd/C 催化剂。主要原因是升温加剧了分子的热运动,使反应物更快地吸附到催化剂的表面活性中心,并且产物也能更快地脱离活性中心,有利于丙二烯磷酸氢化反应的进行。但是,随着反应温度的升高,氢气

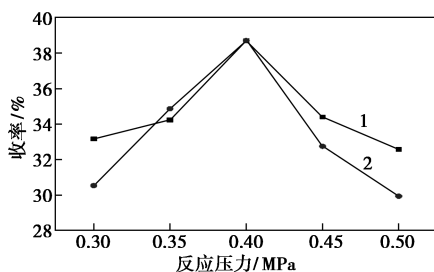
在体系中的溶解性会降低,使得副反应加剧,从而导致选择性和产率下降。故最佳的反应温度为 45℃。

3.2 反应压力对丙二烯磷酸催化加氢的影响

反应压力主要影响主、副反应的反应速率。相同时间与相同温度下,反应压力对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响如图 5 所示。



(a) 对顺丙烯磷酸选择性的影响



(b) 对顺丙烯磷酸收率的影响

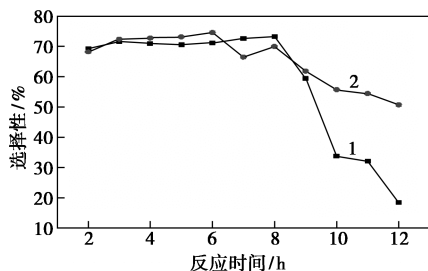
1—Pd/C 催化剂;2—CoFe₂O₄/Pd@NC 催化剂

图 5 反应压力对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响
注: $T=45^{\circ}\text{C}$, $t=2\text{ h}$ 。

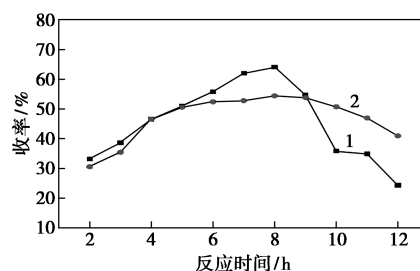
从图 5(a)中可以看出,随着压力的增加,自制催化剂和 Pd/C 催化剂的选择性都是先增大后减小,这是由于增加压力导致反应体系中的氢气溶解度升高,有利于反应的进行,但是继续加压则会导致顺丙烯磷酸在催化剂的表面富集,不利于反应的发生。从图 5(b)中可以看出,在压力为 0.4 MPa 时,产率达到最高,此时自制催化剂和 Pd/C 催化剂的产率和收率基本相同。故最佳的反应压力为 0.4 MPa。

3.3 反应时间对丙二烯磷酸催化加氢的影响

在相同压力、温度的条件下,反应时间对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响如图 6 所示。



(a) 对顺丙烯磷酸选择性的影响



(b) 对顺丙烯磷酸收率的影响

1—Pd/C 催化剂;2—CoFe₂O₄/Pd@NC 催化剂

图 6 反应时间对顺丙烯磷酸选择性与收率的影响
注: $T=45^{\circ}\text{C}$, $p_{\text{H}_2}=0.4\text{ MPa}$ 。

从图 6(a)中可以看出,随着反应时间的增加,顺丙烯磷酸的选择性先升高后降低,这是由于随着反应的进行,体系中顺丙烯磷酸的含量增加,但是到达一定时间之后,顺丙烯会被进一步的氧化,从而导致产率和选择性都降低。从图 6(b)中可以看出,在反应时间为 8 h 左右时,产率达到最高。故最佳反应时间为 8 h。

4 结论

(1) 对自制催化剂进行水介质中丙二烯磷酸催化加氢制备顺丙烯磷酸进行了工艺研究,确定了本催化剂取代 Pd/C 催化剂在水介质中进行丙二烯磷酸催化加氢的可行性。

(2) 采用单因素实验察了时间、温度、压力对丙二烯磷酸催化加氢的影响。结果表明,在 $V(\text{原料}):V[\text{溶剂(水)}]=1:5$ 、反应时间为 8 h、反应温度为 45℃、反应压力为 0.4 MPa 时,催化加氢反应具有最佳结果,丙二烯磷酸的选择性达到 69.95%,顺丙烯磷酸的收率达到 54.38%。

参考文献

- [1] 周迎,徐晓刚.磷霉素的抗菌作用、耐药机制及临床应用[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(6):709-712.
- [2] Asazza C, Steigel A, Sauer J. A process for the preparation of fosfomycin salts; EP, 1762573A1[P]. 2007-03-14.
- [3] 包宇,马仁智.磷霉素的临床应用[J].山东医药,2002,42(34):70-71.
- [4] Christensen B G, Leanza W J, Beat Tie T R, et al. Phosphonomycin-structure and synthesis[J]. Science, 1969, 166: 123-125.
- [5] Deubel D V, Jörg Sundermeyer, Frenking G. Mechanism of the olefin epoxidation catalyzed by molybdenum diperoxo complexes: Quantum-chemical calculations give an answer to a long-standing question[J]. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(41): 10101-10108.

(下转第 199 页)

4.0 h⁻¹、H₂/Oil 体积比为 500 的条件下, Ni 对于磷化钴催化剂有活化效果, 添加镍后相比 CoP/MCM-41, 对 BF 的 HDO 反应转化率和加氢脱氧效果大幅提升。

参考文献

- [1] 赵伟杰. Ni/MgO 催化木质素选择性加氢解聚[D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [2] Murillo J D, Biernacki J J, Northrup S, *et al.* Biomass pyrolysis kinetics: A review of molecular-scale modeling contributions[J]. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 2017, 34(1): 1-18.
- [3] 王安杰, 王瑶, 遇治权, 等. 生物质油提质加氢脱氧催化剂研究进展[J]. *大连理工大学学报*, 2016, 56(03): 321-330.
- [4] Raldine L, Soizic B, Julie R, *et al.* Effect of the presence of ionic liquid during the NiMoS bulk preparation in the transformation of decanoic acid[J]. *Appl Catal A: Gen*, 2017, 532: 120-132.
- [5] Donniss B, Egeberg R G, Blom P, *et al.* Hydroprocessing of bio-oils and oxygenates to hydrocarbons. understanding the reaction routes [J]. *Topics in Catalysis*, 2009, 52: 229-240.
- [6] Arora P, Ojagh H, Woo J, *et al.* Investigating the effect of Fe as a poison for catalytic HDO over sulfided NiMo alumina catalysts[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2018, 227: 240-251.
- [7] Coumans A E, Hensen E J M. A model compound (methyl oleate, oleic acid, triolein) study of triglycerides hydrodeoxygenation over alumina-supported NiMo sulfide[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2017, 201: 290-301.
- [8] Donniss B, Egeberg R G, Blom P, *et al.* Hydroprocessing of bio-oils and oxygenates to hydrocarbons. understanding the reaction routes [J]. *Topics in Catalysis*, 2009, 52: 229-240.
- [9] Laurent E, Delmon B. Study of the hydrodeoxygenation of carbonyl, carylic and guaiacyl groups over sulfided CoMo/ γ -Al₂O₃ and NiMo/ γ -Al₂O₃ catalysts: I. Catalytic reaction schemes[J]. *Applied Catalysis A: General*, 1994, 109: 77-96.
- [10] Kubička D, Kaluža L. Deoxygenation of vegetable oils over sulfided Ni, Mo and NiMo catalysts[J]. *Applied Catalysis A: General*, 2010, 372: 199-208.
- [11] Oyama S T T, Gott H Y, Zhao, Lee Y K. The role of NiO in reactive adsorption desulfurization over NiO/ZnO-Al₂O₃ adsorbent[J]. *Catal Today*, 2009, 143: 94-107.
- [12] Furimsky E. Catalytic hydrodeoxygenation[J]. *Applied Catalysis A: General*, 2000, 199(2): 147-190.
- [13] Foster A J, Do P T M, Lobo R F. The synergy of the support acid function and the metal function in the catalytic hydrodeoxygenation of m-cresol[J]. *Topics in Catalysis*, 2012, 55(3-4): 118-128.
- [14] Senol O İ, Viljava T R, Krause A O I. Effect of sulphiding agents on the hydrodeoxygenation of aliphatic esters on sulphided catalysts [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2007, 326(2): 236-244.
- [15] Zhao H Y, Li D, Bui P, *et al.* Novel MoP/HY catalyst for the selective conversion of naphthalene to tetralin[J]. *Appl Catal A: Gen*, 2011, 391: 305-310.
- [16] 颜子金, 宋华, 李锋, 等. Zr 改性 Ni₂P/SBA-15 催化剂的制备及其加氢脱氧性能[J]. *燃料化学学报*, 2018, (7): 809-817.
- [17] Zhang W, Zhang Y, Zhao L, *et al.* Catalytic activities of NiMo carbide supported on SiO₂ for the hydrodeoxygenation of ethyl benzoate, acetone, and acetaldehyde [J]. *Energy & Fuels*, 2010, 24(3): 2052-2059. ■
- [6] 严晶, 黄晨, 杜治平. 磷霉素合成的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2015, (3): 114-117.
- [7] Macomber R S, Kennedy E R. Cheminform abstract: Phosphorus-containing products from the reaction of propargyl alcohols with phosphorus trihalides. 4. alkyl substituent effects on oxaphospholene formation [J]. *Chemischer Informationsdienst*, 1976, 41(19): 3191-3197.
- [8] Derek R. Heterocyclic systems bearing phosphorus substituents synthesis and chemistry[J]. *Chem Rev*, 1971, 71(3): 315-337.
- [9] 古凤强. (R)-(+)- α -苯乙胺和 (1R,2S)-(-)-1,2-环氧丙基膦酸-(R)-(+)- α -苯乙胺盐合成新工艺[D]. 广州: 广州大学, 2013.
- [10] Smith D G, Smith D J H. The preparation and acid-catalysed rearrangements of epoxy-phospholanes[J]. 1973, 14(15): 1249-1252.
- [11] Glamkowski E J, Gal G, Purick R, *et al.* A new synthesis of the antibiotic phosphonycin[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1970, 35(10): 3510-3512.
- [12] 刘辉, 裴世红, 桑国龙, 等. 高效液相色谱法测定磷霉素关键中间体丙二烯磷酸和顺丙烯磷酸[J]. *分析试验室*, 2014, 33(3): 300-302.
- [13] 冯晓玲, 韩亮, 李郁锦, 等. 1-丙二烯磷酸选择性催化加氢新工艺研究[J]. *浙江工业大学学报*, 2010, (1): 15-18.
- [14] Ghaffarian F, Ghasemzadeh M A, Aghaei S S. An efficient synthesis of some new curcumin based pyrano [2,3-d] pyrimidine-2,4(3H)-dione derivatives using CoFe₂O₄@OCMC@Cu (BDC) as a novel and recoverable catalyst[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2019, 1186: 204-211.
- [15] Liu S, Guo M X, Shao F, *et al.* Water-dispersible and magnetically recoverable Fe₃O₄/Pd@nitrogen-doped carbon composite catalysts for catalytic reduction of 4-nitrophenol [J]. *RSC Adv*, 2016, 10: 1039.
- [16] 李双, 刘生鹏, 丁一刚. 水介质中丙二烯磷酸的氢化工艺研究[J]. *化工与医药工程*, 2019, 40(3): 16-19.
- [17] 刘思. 高稳定、易回收贵金属核壳结构催化剂的构筑与性能研究[D]. 上海: 东华大学, 2017.
- [18] 苏运来, 赵立红, 裴素朋, 等. Pd/C 的制备条件对丙二烯磷酸选择加氢催化性能的影响[J]. *郑州大学学报(理学版)*, 2006, (2): 87-91.
- [19] 苏运来, 赵立红, 裴素朋, 等. 丙二烯磷酸选择加氢制丙烯磷酸催化剂[J]. *化工科技*, 2005, (5): 34-38.
- [20] Sainz-Diaz C I, Galvez-Ruano E, Hernandez-Laguna A, *et al.* Synthesis, molecular structure, and spectroscopical properties of alkenylphosphonic derivatives. I. vinyl-, propenyl-, (bromoalkenyl)-, and (cyanoalkenyl) phosphonic compounds[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60(1): 74-83.
- [21] 冯晓玲. 磷霉素和左氟沙星关键中间体合成新工艺研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2009. ■

(上接第 193 页)