

重氮乙酸乙酯的连续合成工艺研究

岳家委^{1,2}, 辜顺林^{1,2}, 刘建武^{1,2}, 朱佳慧^{1,2}, 李孟金^{1,2}, 张跃², 严生虎^{1,2*}

(1.常州大学药学院医学院(筹),江苏常州 213164;

2.石油和化工行业连续流技术工程实验室,江苏常州 213164)

摘要:以甘氨酸乙酯盐酸盐和亚硝酸钠为原料,研究了在微通道反应器中重氮乙酸乙酯的连续流合成工艺。考察了亚硝酸钠用量、反应温度、酸用量、停留时间等工艺条件对反应结果的影响。由于该反应为强放热反应,且产物在高温下稳定性差,因此,若采用传统釜式间歇操作容易造成局部过热,存在较大的安全隐患和产物分解的缺陷;普通的管道反应器又难以克服非均相的传质障碍导致收率偏低。微通道反应器在保持良好的传热效率同时,能打破相界面障碍,保证反应液充分混合,非常适合该工艺的开发。利用微通道反应器的上述优点,进行工艺条件的筛选,提高了反应效率并得到较高的收率。

关键词:重氮乙酸乙酯;微通道反应器;连续流

中图分类号:TQ227.4

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2021)06-0205-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2021.06.042

Continuous synthetic process for ethyl diazoacetate

YUE Jia-wei^{1,2}, GU Shun-lin^{1,2}, LIU Jian-wu^{1,2}, ZHU Jia-hui^{1,2}, LI Meng-jin^{1,2},
ZHANG Yue², YAN Sheng-hu^{1,2*}

(1.School of Pharmacy & School of Medicine, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

2.Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou 213164, China)

Abstract:A continuous flow synthetic process for ethyl diazoacetate is studied in a microchannel reactor by using glycine ethyl ester hydrochloride and sodium nitrite as raw materials. The effects of the dosage of sodium nitrite, reaction temperature, acid dosage and residence time on the reaction yield are investigated. Since this reaction is highly exothermic and the product is unstable under higher temperature, traditional kettle batch operation is very easy to cause locally overheated, leaving major hidden danger and leading to product decomposition. Ordinary pipeline reactors are hard to overcome mass transfer obstacle due to heterogeneity, resulting in lower yield. Microchannel reactors maintain good heat transfer efficiency while fully break through the phase interface obstacle to ensure the sufficient mixing of heterogeneous reaction liquids. So microchannel reactors are very suitable for the development of this synthetic process. By means of the advantages of the microchannel reactor, novel process for ethyl diazoacetate is developed and the process conditions are optimized in order to improve the reaction efficiency and yields.

Key words:ethyl diazoacetate; microchannel reactor; continuous flow process

重氮羰基化合物是一类高活性卡宾前体,在加热或光照等条件下,可脱氮气生成卡宾中间体,随后会与其他底物或中间体发生偶联反应^[1-6]。在过渡金属盐存在条件下,重氮化合物可在温和条件下生成卡宾,随后发生卡宾的经典反应,如插入反应、环丙烷化、叶立德重排等一些类型的反应^[7]。这些反应在精细化工、制药及染料等行业具有广泛而重要的应用^[8-9]。

作为一个已商业化重氮化合物,重氮乙酸乙酯在有机合成中具有非常重要的作用,它的特色主要体现在 C-H 键的插入反应和不饱和键上的环化反应。重氮乙酸乙酯在路易斯酸催化剂的存在下,与醛发生的 C-H 键插入反应具有十分重要的应用价值,因为产物 β -酮酸乙酯是多种原料药的中间

体^[11-13]。文献报道多种路易斯酸可催化该插入反应,其中应用最广的催化剂是无水 SnCl_2 ^[14]。

目前重氮乙酸乙酯的生产主要采用间歇式工艺,即将溶剂、甘氨酸乙酯盐酸盐、酸先加入到釜中,再向其中滴入亚硝酸钠水溶液,由于该滴加过程放出大量热^[15],若不能及时有效地移走这些热量,将会造成局部飙温,导致产物分解,严重时甚至引起安全事故,所以反应器须有快速且稳定的传热效果,微通道反应器恰好符合本工艺的要求。与传统釜式反应器相比,微通道反应器的面积/体积比提高了上千倍,此外,由于采用连续操作方式,生成的产物能够及时移出反应器进行冷却处理,从而最大限度地避免产物分解。本课题组经过多年的积累,已在微通道重氮化、硝化和氧化等反应过程强化工艺上积累

收稿日期:2020-06-12;修回日期:2021-04-06

作者简介:岳家委(1995-),男,硕士生;严生虎(1972-),男,硕士,研究级高工,研究方向为连续流化工过程技术开发,通讯联系人, ysh@cczu.edu.cn。

了丰富经验^[16-18]。本文中以甘氨酸乙酯盐酸盐和亚硝酸钠、硫酸为原料,合成重氮乙酸乙酯,采用具有脉冲混合结构微通道组件构建连续流反应器系统以研究重氮乙酸乙酯的连续合成工艺,考察了亚硝酸钠用量、反应温度、酸用量、停留时间对反应的影响,得到了较佳工艺条件,提高了产品收率。该工艺具有系统结构简单、操作简便、安全性高、易于自动化控制等优点。

1 实验部分

1.1 实验器材及试剂

甘氨酸乙酯盐酸盐(质量分数 99%),苏州滢科生物科技有限公司;亚硝酸钠,浓硫酸(分析纯),国药集团化学试剂有限公司;二氯甲烷(GC 含量 99.5%),上海艾锐化工有限公司;去离子水,实验室自制。

柱塞计量泵,SP2010,上海三为科学仪器有限公司;质量流量计,M13V14I-AGD-11-K-S,荷兰 Bronkhorst 公司 FA2104 型;电子天平,常州科源电子仪器有限公司;UV230 II 型紫外-可见检测器,大连依利特分析仪器有限公司;Agilent 1260 型高效液相色谱,美国 Agilent 公司。

微通道反应系统由一系列特定的模块以及连接件组成,通过微通道模块、连接配件、物料输送装置的组合,形成适用于本反应的反应器系统。该微通道反应器特征尺寸 $a=1\text{ mm}$, $b=10\text{ mm}$ (图 1),反应器比表面积 $2\ 500\text{ m}^2/\text{m}^3$,换热系数 $1\ 700\text{ kW}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$ 。热传导液从换热器中流出后,经由换热孔道进口流入传热层,由出口流出并流回换热器中,从而实现热传导液的闭路循环流动(图 2)。



图 1 微通道脉冲混合结构

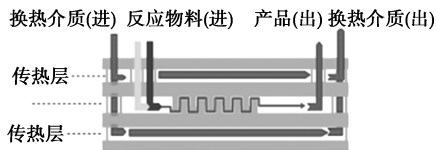
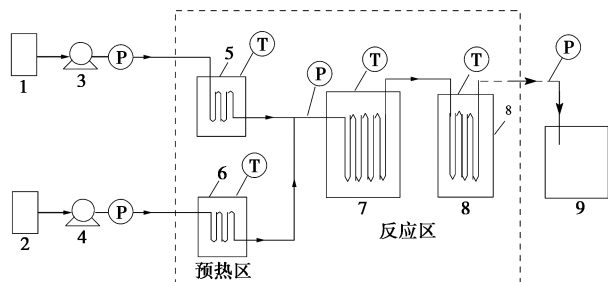


图 2 模片的换热结构

1.2 实验操作

在室温下,将甘氨酸乙酯盐酸盐溶于定量的水记为原料 1;按照物料配比将亚硝酸钠溶于水记为

原料 2。再按照物料配比将浓硫酸配制成 5% 硫酸记为原料 3。在进行实验前将原料 1 和原料 3 混合在一起记为混合原料,待换热器系统温度稳定后,混合原料与原料 2 分别通过质量计量泵进入预冷模片,在 2 股物料分别充分预冷后,进入反应区中进行重氮化反应。产物从出口连续出料,系统运行稳定后取样进行分析检测。反应装置及流程如图 3 所示。



1,2—原料罐;3,4—原料计量泵;5,6—预热区;7—反应区;8—产物淬灭区;9—产物收集区

图 3 连续流反应装置流程

1.3 反应机理

甘氨酸乙酯盐酸盐重氮化生成重氮乙酸乙酯的反应机理如图 4 所示。

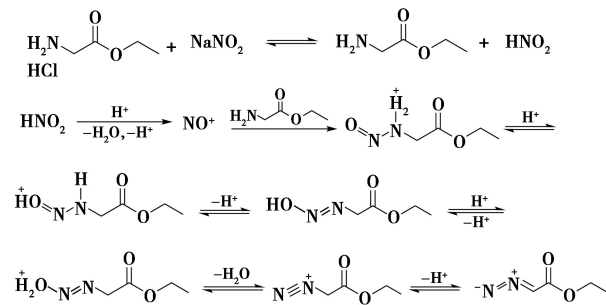


图 4 重氮化生成重氮乙酸乙酯的反应机理

1.4 分析方法

采用高效液相色谱法进行定量分析,条件为:4.6 mm×250 mm C18 柱;检测波长 205 nm;流动相乙腈:水=9:1;柱温 25℃;流速 1 mL/min;进样量 20 μL。

$$Y = mw/M$$

式中, Y 为产率; m 为重氮乙酸乙酯粗品量, g; w 为质量分数, %; M 为反应生成重氮乙酸乙酯理论量, g。

2 结果与讨论

2.1 亚硝酸钠用量对反应的影响

取 $n(\text{甘氨酸乙酯盐酸盐}) : n(5\% \text{硫酸}) = 1 : 2$, 反应停留时间 120 s, 反应温度为 10℃, 考察了不同

了反应时间,扩大工艺条件选择区间,实现对重氮化反应的有效控制,增加了安全系数,提高了反应效率并得到较高的收率,为后续工业化应用提供了研究基础。

(2)对重氮乙酸乙酯的微通道连续合成工艺多个影响因素进行了考察,探究亚硝酸钠用量、反应温度、酸用量和停留时间对反应的影响,获得了该合成工艺的最佳条件:取用 n (甘氨酸乙酯盐酸盐): n (亚硝酸钠): n (5%硫酸)=1:1.1:2,反应停留时间 120 s,反应体系温度为 10℃,此时收率可达 92.8%。

参考文献

- [1] Liu Z, Tan H, Wang L. Transition-metal-free intramolecular carbene aromatic substitution/buchner reaction: Synthesis of fluorenes and [6,5,7] benzo-fused rings [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3056–3060.
- [2] Zhang Z, Yu W, Wu C. Reaction of diazo compounds with difluorocarbene: An efficient approach towards 1, 1-difluoroolefins [J]. *Angew Chem*, 2016, 128: 281–285.
- [3] Xiao Q, Zhang Y, Wang J. Diazo compounds and N-tosylhydrazones: Novel cross-coupling partners in transition-metal-catalyzed reactions [J]. *Acc Chem Res*, 2012, 46: 236–247.
- [4] Zhang D, Zhou J, Xia F. Bond cleavage, fragment modification and reassembly in enantioselective three-component reactions [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5801–5809.
- [5] Rodriguez J. Tetraethyl vinylidenebisphosphonate: A versatile synthon for the preparation of bisphosphonates [J]. *Synthesis*, 2014, 46: 1129–1142.
- [6] Hashimoto T, Maruoka K. Development of synthetic transformations by control of acid-catalyzed reactions of diazocarbonyl compounds [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 2013, 86: 1217–1230.

(上接第 204 页)

(3)新系统每年可从换热及共燃过程最多可获得相当于 587.6 t 标准煤的热量,并实现每年减排 CO₂ 量为 1 539.5 t、减排 SO₂ 量为 4.99 t、减排 NO_x 量为 4.35 t,环境效益明显。

参考文献

- [1] 丛宏斌,赵立欣,孟海波,等.农林废弃物高效循环利用模式与效益分析[J].*农业工程学报*, 2019, 35(10): 199–204.
- [2] 王敬茹,马腾,丛宏斌,等.生物质热解气重整试验平台设计与试验[J].*可再生能源*, 2019, 37(4): 482–487.
- [3] Akhil Tumbalam Goofy, Dongbing Li, Cedric Brims, et al. Fractional condensation of bio-oil vapors produced from birch bark pyrolysis [J]. *Separation and Purification Technology*, 2014, 124(18): 81–88.
- [4] 谭洪,王树荣,骆仲决,等.生物质整合式流化床热解制油系统试验研究[J].*农业机械学报*, 2005, 36(4): 30–33.
- [5] 马善为.生物质热解气建模与分级冷凝研究[D].合肥:中国科学技术大学, 2018.
- [6] Chen T, Deng C, Liu R. Effect of selective condensation on the char-

- [7] Hu W, Xu X, Zhou J. Cooperative catalysis with chiral brønsted acid-Rh₂(OAc)₄: Highly enantioselective three-component reactions of diazo compounds with alcohols and imines [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 7782–7783.
- [8] 陈荣圻.微通道反应及工艺与偶氮型染料合成智能化[J].*上海染料*, 2017, 12(9): 205–207.
- [9] 李斌.连续化微通道反应器在染料颜料合成中的应用[J].*染料与染色*, 2006, 3(8): 36–39.
- [10] Someswarao B, Rasvan K P, Reddy B J M, et al. Tandem prins-type cyclization for the stereoselective construction of fused polycyclic ring systems [J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2018, 5: 110–116.
- [11] Hoashi Y, Yabuta T. Bifunctional thiourea-catalyzed enantioselective double michael reaction of γ, δ -unsaturated β -ketoester to nitroalkene: Asymmetric synthesis of (-)-epibatidine [J]. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45(50): 9185–9188.
- [12] Bretschneider T, Zoicher G, Unger M, et al. A ketosynthase homolog uses malonyl units to form esters in cervimycin biosynthesis [J]. *Nature Chemical Biology*, 2011, 8: 154–157.
- [13] Risso M, Mazzini M, Seoane G, et al. Microwave-assisted solvent-free lipase catalyzed transesterification of β -ketoester [J]. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2012, 5(4): 539–543.
- [14] 贾宏葛,徐晨曦,徐双平,等.一种重氮乙酸乙酯聚合物的制备方法:CN, 107556460A [P]. 2018–01–09.
- [15] Simpson J H, Kotnis A S, Deshpande R P, et al. Development of a multi-kilogram procedure to prepare, use, and quench ethyl diazoacetate [J]. *ACS Symposium Series*, 2014, 1181: 235–244.
- [16] 严生虎,沈卫,张跃,等.微通道反应器内乙苯连续氧化反应工艺研究[J].*现代化工*, 2012, 32(4): 94–97.
- [17] 薛鹏博,严生虎,刘建武.过氧化氢氧化二甲基亚砷合成二甲基砷的连续流工艺[J].*现代化工*, 2019, 39(3): 208–211.
- [18] 张跃,张菁,辜顺林,等.微通道中硝基胍的连续流合成[J].*精细化工*, 2016, (8): 946–950.
- [19] 王红利,刘改玲,李争宁,等.重氮乙酸乙酯的合成与含量分析[J].*精细化工中间体*, 2008, 38(1): 40–46. ■

acterization of bio-oil from pine sawdust fast pyrolysis using a fluidized-bed reactor [J]. *Energy & Fuels*, 2010, 24(12): 6616–6623.

- [7] Pollard A S, Rover M R, Brown R C. Characterization of bio-oil recovered as stage fractions with unique chemical and physical properties [J]. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2012, 93: 129–138.
- [8] 陆强,朱锡锋,李文志,等.生物质快速热解产物在线催化提质研究[J].*科学通报*, 2009, 54(8): 1139–1146.
- [9] Adjaye J D, Bakhshi N N. Catalytic conversion of a biomass-derived oil to fuels and chemicals I: Model compound studies and reaction pathways [J]. *Biomass and Bioenergy*, 1995, 8(3): 131–149.
- [10] Herod A A, Bartle K D, Kandiyoti R. Characterization of heavy hydrocarbons by chromatographic and mass spectrometric methods: An overview [J]. *Energy & Fuels*, 2007, 21(4): 2176–2203.
- [11] 龙潭.生物质热解气冷凝及生物油燃烧的实验研究与数值模拟[D].合肥:中国科学技术大学, 2014.
- [12] 姚宗路,仇利,赵立欣,等.生物质热解气燃烧装置设计与燃烧特性试验[J].*农业机械学报*, 2017, 48(12): 299–305.
- [13] 王松汉.石油化工设计手册(第三卷)[M].北京:化学工业出版社, 2001: 562–739.
- [14] 国家计委能源所.能源基础数据汇编[Z]. 1999: 16. ■