

# 2,2-二甲基-3-氯丙醇皂化反应及副反应机理研究

鹿永华<sup>1</sup>, 秦利涛<sup>2</sup>, 寇祖星<sup>1</sup>, 周波<sup>2</sup>, 岳金彩<sup>3\*</sup>

(1. 山东新华制药股份有限公司, 山东 淄博 255005;  
2. 青岛银科恒远化工过程信息技术有限公司, 山东 青岛 266042;  
3. 青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042)

**摘要:** 2,2-二甲基-3-氯丙醇(简称 LBC)是 1,2-转位重排法生产布洛芬过程中产生的副产物。采用卤代醇皂化水解路线将 LBC 转化成新戊二醇,能够提高布洛芬生产工艺的原子经济性,降低生产成本,但目前 LBC 皂化反应收率较低。对 LBC 皂化反应开展研究,通过单因素实验探究了相转移催化剂(PTC)浓度、反应初始压力、温度、碱浓度、原料配比(氢氧化钠与 LBC 摩尔比)对目标产物 2,2-二甲基-1,3-环氧丙烷(简称 HBM)收率的影响规律,在优化条件下 HBM 收率达到 94.47%。首次使用气质联用技术(GC-MS)对副反应产物进行研究,发现有甲醇、甲酸钠和异丁烯等副产物生成。根据副产物推断副反应路径如下:LBC 首先生成一氯甲醇与异丁烯,然后一氯甲醇与氢氧化钠反应生成甲醛和氯化钠,甲醛在碱性条件下继续发生 Cannizzaro 反应最终生成甲醇和甲酸钠。

**关键词:** 布洛芬; 2,2-二甲基-3-氯丙醇; 皂化反应; 副反应机理

**中图分类号:** TQ223.2

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2025)S1-0286-05

**DOI:** 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2025.S1.053

## Study on 2,2-dimethyl-3-chloropropanol saponification reaction and side reaction mechanism

LU Yong-hua<sup>1</sup>, QIN Li-tao<sup>2</sup>, KOU Zu-xing<sup>1</sup>, ZHOU Bo<sup>2</sup>, YUE Jin-cai<sup>3\*</sup>

(1. Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd., Zibo 255005, China;

2. Qingdao Yinke Hengyuan Chemical Process Information Technology Co., Ltd., Qingdao 266042, China;

3. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

**Abstract:** 2,2-Dimethyl-3-chloropropanol (LBC) is a by-product in the production of ibuprofen through 1,2-migration rearrangement method. LBC is converted into neopentyl glycol via halohydrin saponification hydrolysis route, which can effectively solve environmental problems, improve atomic economy and reduce production cost of ibuprofen. However, the yield of LBC saponification reaction is low. LBC saponification reaction of ibuprofen production process is studied, and the influences of the concentration of phase transfer catalyst (PTC), initial pressure, temperature, the concentration of alkali and the molar ratio of sodium hydroxide to LBC on the yield of 2,2-dimethyl-1,3-epoxypropane (HBM), the target product, are investigated by means of single factor experiments. The yield of HBM reaches 94.47% under the optimized conditions. GC-MS is used to study the products of side reactions for the first time, and it is found that by-products such as methanol, sodium formate and isobutylene are generated. According to the by-products, the side reaction mechanism is deduced as follows: LBC firstly generates monochloromethanol and isobutylene, and then monochloromethanol reacts with sodium hydroxide to form formaldehyde and sodium chloride, finally formaldehyde continues to undergo Cannizzaro reaction under alkaline conditions to form methanol and sodium formate.

**Key words:** ibuprofen; 2,2-dimethyl-3-chloropropanol; saponification reaction; side reaction mechanism

氯代醇或称氯醇是碳链中带有有一个或几个氯原子和一个或几个羟基的有机化合物<sup>[1]</sup>,常见的氯代醇有氯乙醇、氯丙醇、氯丁醇、甘油氯代醇、苯乙烯氯代醇等。一般而言,氯代醇类化合物既具有醇的性质又具有氯代烃的性质,能够与碱发生皂化反应生成环氧化物,比如氯乙醇生成环氧乙烷,氯丙醇生成环氧丙烷<sup>[2-3]</sup>。皂化过程中还有副反应存在,如氯丙醇皂化时存在生成丙醛的副反应<sup>[4]</sup>,不同氯代醇

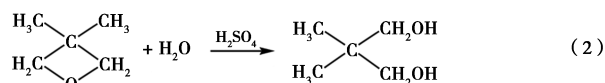
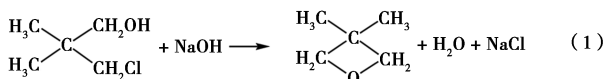
皂化的副反应情况各不相同。

2,2-二甲基-3-氯丙醇(简称 LBC)是 1,2-转位重排法生产布洛芬<sup>[5-6]</sup>工艺中的副产物。转位重排法用到了原料新戊二醇,但新戊二醇最终并没有进入到产品布洛芬中,而是以副产物 LBC 的形式离开反应体系<sup>[6]</sup>。作为一种氯代醇,LBC 能够与碱发生皂化反应生成 2,2-二甲基-1,3-环氧丙烷(简称 HBM),HBM 在硫酸催化作用下发生水解反应,可

收稿日期:2025-02-26;修回日期:2025-03-28

作者简介:鹿永华(1980-),男,硕士,高级工程师,研究方向为化学与生物制药,luyonghua@xhzy.com;岳金彩(1969-),男,博士,副教授,研究方向为过程系统工程,通讯联系人,yjc@putech.com.cn。

重新转化生成新戊二醇,可以重复利用。这种方法提高了原子经济性,较为科学合理,已在工业生产中得到应用,但目前皂化反应这一步的收率只有60%左右。LBC皂化反应方程式如式(1)所示,HBM水解反应方程式如式(2)所示。



HBM沸点(79.7℃)比LBC低很多,刘义勇等<sup>[7-9]</sup>采用边反应边蒸出HBM的方式在常压下对LBC皂化反应进行研究,考察了相转移催化剂(PTC)种类及用量、氢氧化钠用量及浓度等因素对反应速度和HBM收率的影响规律,得出较优的反应条件,HBM收率达到91.6%。限于实验条件,未考察压力的影响,也没有对副反应进行研究。通过查阅文献未发现有关于LBC皂化过程中的副反应产物、机理等方面的研究报道。

本研究采用常压装置进行LBC皂化实验时,观察到反应过程中有不凝气体排出,怀疑是副反应产物,因此改用密闭耐高压反应釜进行研究,探究PTC浓度、反应初始压力、温度、碱浓度、配比(NaOH与LBC摩尔比)等因素对HBM收率的影响,并对副反应产物进行定性定量研究,确定其反应机理。

## 1 主要仪器和试剂

### 1.1 主要仪器

油浴(德国优莱博公司)、MC-1000型反应釜(瑞士Buchi公司)、气相色谱仪(安捷伦科技有限公司)、TRACE1300型气质联用技术色谱仪(赛默飞世尔公司)、电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司)、艾科浦超纯水系统(美国艾科浦国际有限公司)。

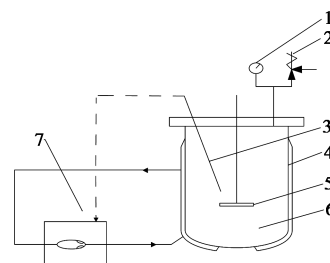
### 1.2 主要试剂

2,2-二甲基-3-氯丙醇精制品(纯度96.71%,由粗品精制得到)、氢氧化钠(纯度96.0%,国药集团化学试剂有限公司)、1,3,5-三甲苯(纯品,国药集团化学试剂有限公司)、异丁烯(15%四氢呋喃溶液,东京仁成工业株式会社)、十二烷基三甲基溴化铵(纯度99%,国药集团化学试剂有限公司)。

## 2 实验装置和方法

皂化反应过程在不锈钢材质的密闭反应釜内进

行,反应釜体积为1 L,压力最高耐受10 MPa,温度最高耐受250℃。反应釜顶部设有进气口、排气口、安全阀、压力表,釜内设有搅拌器,釜外带夹套,夹套与油浴控温箱连接,对反应釜温度进行控制,控温精度0.01℃。实验装置如图1所示。



1—压力表;2—安全阀;3—热电偶;4—夹套;5—搅拌桨;  
6—反应釜;7—温控装置

图1 实验装置

本研究采用的相转移催化剂为十二烷基三甲基溴化铵(DTAB)。根据实验方案分别加入相应质量的物料于反应釜中,其中LBC加入量固定为150 g,NaOH、水以及DTAB的加入量根据方案计算得到。反应釜螺丝拧紧密封,以氮气置换釜内空气后,通氮气到实验方案要求的初始压力。固定搅拌转速为400 r/min,设置反应温度后开始升温,达到反应温度后继续反应3 h结束,记录反应釜压力。物料降温至50℃,打开排气阀排出气体至常压。向反应釜中加入一定质量的水将反应生成的氯化钠固体全部溶解。取出反应物料称重,使用分液漏斗分相,分别记录水相质量 $m_w$ 和油相质量 $m_o$ 。

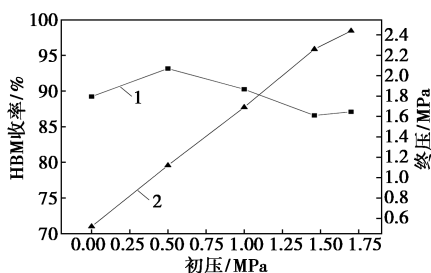
分别取水相和油相样品,以1,3,5-三甲苯为内标物,气相色谱仪测定LBC、HBM含量,计算HBM收率。使用气质联用技术色谱(GC-MS)对副产物进行定性。

## 3 实验结果及讨论

根据文献<sup>[8,10]</sup>、前期探索试验确定考察变量,选取初始反应压力0.5 MPa(表压)、相转移催化剂DTAB质量浓度2.0%、温度100℃、碱质量浓度50%、配比(NaOH与LBC摩尔比)1.6作为基准点进行单因素实验。以目标产物HBM收率为考察指标并记录反应终了压力。

### 3.1 初始反应压力的影响

在基准条件下,改变初始反应压力分别为0、0.5、1、1.46、1.7 MPa,考察其对HBM收率及反应终了压力的影响,结果如图2所示。



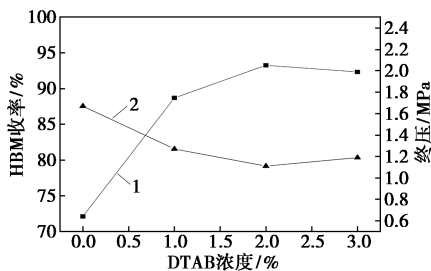
1—HBM 收率;2—终压

图 2 HBM 收率、终压随初压的变化曲线

HBM 收率随着反应初压的增加呈现先升后降的趋势,在 0.5 MPa 下收率达到最高为 93.15%。实验发现反应终了压力比初压有异常增加,说明皂化过程中存在产生气体的副反应。应用 GC-MS 技术对气相样品进行分析,确定副产物气体为异丁烯。

### 3.2 DTAB 浓度的影响

在基准条件下,改变 DTAB 浓度分别为 0、1%、2%、3%,考察其对 HBM 收率及反应终了压力的影响,结果如图 3 所示。



1—HBM 收率;2—终压

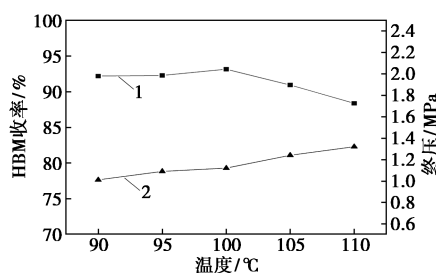
图 3 HBM 收率、终压随 DTAB 浓度的变化曲线

DTAB 加入与否对 HBM 收率影响极大。不加入 DTAB 时,HBM 收率只有 72.23%。由于反应为液液两相反应,DTAB 起到了搬运 OH<sup>-</sup> 离子的作用,不但加快了反应,且使 HBM 收率大大提高<sup>[8]</sup>。当加入 DTAB 时,加入量对收率影响程度变小。由图 3 还可以看出,HBM 收率与反应终了压力有一定对应关系,收率越高终了压力越低,即生成不凝气的副反应越少。

### 3.3 温度的影响

在基准条件下,改变温度分别为 90、95、100、105、110℃,考察其对 HBM 收率及反应终了压力的影响,结果如图 4 所示。

温度低于 100℃ 时,对 HBM 收率影响不大;高于 100℃ 后,HBM 收率随着温度的升高而降低。反应终了压力受温度和副反应两个因素影响,呈现单调上升趋势。

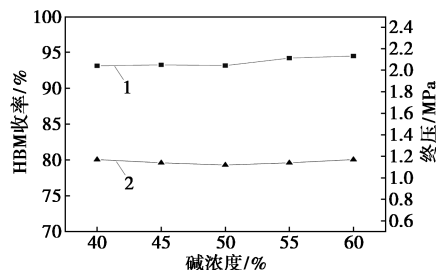


1—HBM 收率;2—终压

图 4 HBM 收率、终压随温度的变化曲线

### 3.4 碱浓度的影响

在基准条件下,改变碱质量浓度分别为 40%、45%、50%、55%、60%,考察其对 HBM 收率及反应终了压力的影响,结果如图 5 所示。



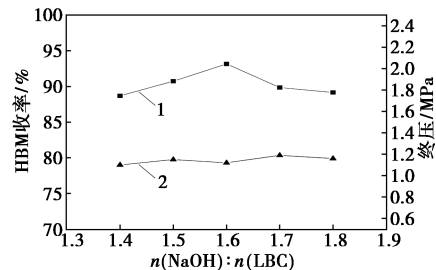
1—HBM 收率;2—终压

图 5 HBM 收率、终压随碱浓度的变化曲线

在实验范围内,随着碱浓度增加,HBM 收率呈现提高趋势,但幅度不大。碱浓度为 60% 时,HBM 收率达到最高,为 94.47%;反应终了压力受气相空间和副反应共同影响,呈现由高到低再高的变化趋势,但幅度很小。

### 3.5 原料配比的影响

在基准条件下,改变原料配比 (NaOH 与 LBC 摩尔比) 分别为 1.4、1.5、1.6、1.7、1.8,考察其对 HBM 收率及反应终了压力的影响,结果如图 6 所示。



1—HBM 收率;2—终压

图 6 HBM 收率、终压随原料配比的变化曲线

随着原料配比的增加,HBM 的收率先上升后下降,在配比为 1.6 时取得最大值。反应终了压力受

气相空间和副反应影响,呈现锯齿形变化趋势。

## 4 副反应产物的确定

### 4.1 副反应产物分析

由上述实验可知,不同 HBM 收率下反应终了压力不同,表明 LBC 皂化过程中存在有气体产生的副反应,此现象未见文献报道。为此本研究在基准条件下进行实验,分别取气体、水相和油相样品,使用 GC-MS 进行定性分析,确定副反应产物。

#### (1) 气体样品的分析

气体样品的色谱图见图 7,保留时间 2.14 min 处出现一个大峰,GC-MS 系统自带数据库判定为异丁烯。为进一步确认,与异丁烯标准品进行对比,发现两者质谱碎片图吻合良好,确认副产物气体为异丁烯,质谱碎片见图 8。

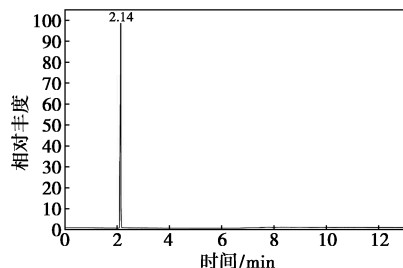


图 7 气体样品气相色谱图

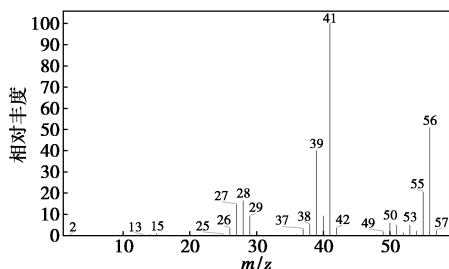


图 8 异丁烯质谱图

#### (2) 水相样品的分析

水相样品用磷酸调节 pH 值小于 2,用乙醚萃取后用乙腈作流动相进行分析,色谱图见图 9。通过与系统自带数据库对比,确定保留时间 1.22 min 处

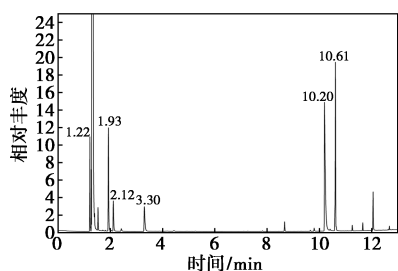


图 9 水相样品气相色谱图

为乙醚,1.93 min 处为产品 HBM,2.12 min 处为甲醇,3.30 min 处为溶剂乙腈,10.20 min 处为甲酸,10.61 min 处为原料 LBC,其余峰为原料带来的杂质。

#### (3) 油相样品的分析

油相样品色谱图见图 10,通过与系统自带数据库对比,确定保留时间 1.25 min 处为异丁烯,1.95 min 处为产品 HBM,2.13 min 处为甲醇,3.33 min 处为溶剂乙腈,10.62 min 为未反应的 LBC,其余峰为原料带来的杂质。

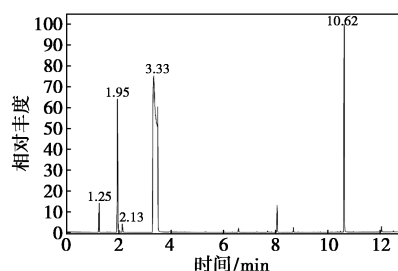


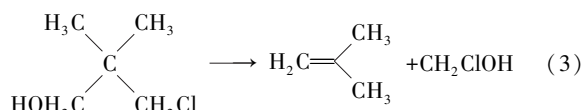
图 10 油相样品气相色谱图

根据 3 个样品的分析谱图,除外乙腈、乙醚以及原料带来的杂质,可以判定 LBC 皂化反应时的副反应产物主要为异丁烯、甲醇和甲酸。

### 4.2 副反应过程及机理

根据副产物,推测皂化过程中的副反应如下:

(1) LBC 首先生成异丁烯和一氯甲醇,如式(3):



副反应(3)机理类似于 E2 消去反应<sup>[11-12]</sup>。首先水相中的氢氧化钠电离成 OH<sup>-</sup>进入有机相,OH<sup>-</sup>进攻 LBC 中的—CH<sub>2</sub>OH 形成过渡态的过程中,使—C—Cl 键变弱<sup>[13]</sup>的同时也使—C—CH<sub>2</sub>OH 键变弱,而后两键断裂生成 CH<sub>2</sub>ClOH。

(2) CH<sub>2</sub>ClOH 极不稳定<sup>[14]</sup>,分解生成甲醛和氯化氢,氯化氢又与氢氧化钠反应,如式(4):



(3) 甲醛在强碱性溶液中易发生 Cannizzaro<sup>[15]</sup>反应,生成甲酸钠和甲醇,如式(5):



实验样品中未检测到中间产物一氯甲醇和甲醛,这是因为在实验条件下(4)、(5)反应速度较快,实验结束取样时,它们都已消耗完。

在碱性条件下,副反应产物甲酸以甲酸钠的形式溶解在水相样品中,对甲酸进行定量分析比较准

确和方便。使用气相色谱对实验得到的水相和油相中 LBC、HBM 以及甲酸钠的含量进行定量分析,结果如表 1 所示。油相样品质量为 90.2 g,水相样品质量为 550.6 g。根据样品中 LBC 含量计算得到 LBC 转化率为 98.05%,即有 142.23 g 的 LBC 参加了反应。

表 1 水相和油相样品定量分析结果

物质	油相含量/%	水相含量/%
LBC	3.02	0.02
HBM	91.29	1.42
HCOONa	—	0.63

由表 1 数据根据反应式(1)计算得到主反应消耗 LBC 量为 128.43 g。根据反应式(3)、(4)、(5)计算得到生成甲酸钠的副反应消耗 LBC 量为 12.50 g,主副反应共消耗 LBC 140.93 g,与根据转化率得到的 LBC 消耗量相差不大,说明本研究提出的副反应路径是正确的。

根据副反应路径,推断机理如图 11。

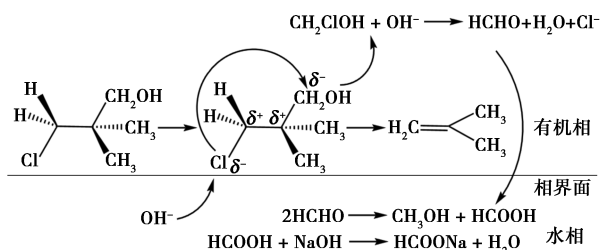


图 11 LBC 皂化副反应机理图

实验表明加入相转移催化剂或提高碱液浓度,有利于提高反应速度和目标产物收率。根据反应机理,可以认为有机相中—OH 浓度增加,LBC 中的—C—CH<sub>2</sub>—OH 中—OH 键相对于—CCl 键和—CCH<sub>2</sub>OH 更易断裂,使 HBM 生成速度增加值大于 CH<sub>2</sub>ClOH 生成速度增加值,使目标产物 HBM 选择性提高。关于 HBM 选择性提高的详细机理还需要深入研究。

## 5 结论

在密闭反应釜中考察了初始反应压力、相转移催化剂 DTAB 浓度、反应温度、碱浓度以及原料配比对 2,2-二甲基-3-氯丙醇皂化反应生成 2,2-二甲基-1,3-环氧丙烷的影响规律,在优化条件下 HBM

收率达到 94.47%。

除了皂化反应,LBC 同时发生类似 E2 消去反应的副反应,产生不凝气体异丁烯,导致反应终了压力大幅上升。分析得到副反应产物主要为异丁烯、甲醇和甲酸,提出副反应过程如下:LBC 首先生成一氯甲醇与异丁烯;一氯甲醇不稳定,与氢氧化钠溶液反应生成甲醛和氯化钠;甲醛在氢氧化钠溶液中发生 Cannizzaro 反应生成甲醇和甲酸钠。

## 参考文献

- [1] 孙金鱼,赵三虎,赵明根.有机化学中的亲核取代反应[J].海南师范大学学报(自然科学版),2012,25(1):109-114.
- [2] 刘家祺,孙广智,刘禾.氯丙醇减压皂化生产环氧丙烷[J].高校化学工程学报,1997,(1):94-97.
- [3] 罗会烈,张笑一.氯乙醇在碱作用下转化为环氧乙烷的反应机理研究[J].贵州科学,1987,(1):9-17.
- [4] 蔡振兴.氯丙醇皂化制环氧丙烷反应过程研究[J].化学工业与工程技术,2014,35(4):53-55.
- [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):1-7.
- [6] 王风军.布洛芬新工艺研究[D].济南:山东大学,2014.
- [7] 刘义勇.2,2-二甲基-3-氯丙醇两步法制备新戊二醇研究[D].青岛:青岛科技大学,2010.
- [8] 姜艳丽,刘义勇,吕志果.相转移催化合成 2,2-二甲基-1,3-环氧丙烷[J].青岛科技大学学报(自然科学版),2012,33(6):579-583.
- [9] 吕志果,郭振美,刘义勇.一种制备新戊二醇的方法:CN102249853A [P].2011-11-23.
- [10] 韩恩山,栾蕊,高长虹.有机合成中相转移催化剂的研究进展[J].河北工业大学学报,2001,(2):89-95.
- [11] 尹红,王刚,戴思远,等.六氟环氧丙烷的合成及主副反应机理研究[J].高校化学工程学报,2015,29(4):830-836.
- [12] Pielichowski J, Popielarz R, Chrzaszcz R. A novel synthesis of N-vinylcarbazoles: Reaction conditions and mechanism of the side reaction[J]. Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition, 1985, 23(7):387-393.
- [13] Rossi R A, Pierini A B, Peññory A B. Nucleophilic substitution reactions by electron transfer[J]. Chemical Reviews, 2003, 103(1): 71-167.
- [14] Wallington T, Schneider W, Barnes I, et al. Stability and infrared spectra of mono-, di-, and trichloromethanol[J]. Chemical Physics Letters, 2000, 322(1):97-102.
- [15] Martin R. The mechanism of the Cannizzaro reaction of Formaldehyde[J]. Australian Journal of Chemistry, 1954, 7(4): 335-347. ■