

# 利用微反应器合成外消旋2-氨基丁醇的研究

臧力, 于荣华\*, 乔浩, 刘存礼

(南京工业大学生物与制药工程学院, 江苏南京211816)

**摘要:**采用一种管道式微反应器对2-氨基丁醇的合成进行了研究。在该反应器中,以1-硝基丙烷和甲醛原料,三甲胺为催化剂合成2-硝基丁醇。在加氢反应釜中通过加氢反应将2-硝基丁醇还原为2-氨基丁醇。考察了不同催化剂对重要中间体2-硝基丁醇合成的影响,最终选择成本低廉、易于回收的三甲胺为催化剂。在单因素条件下考察了在微反应器中不同的原料配比、保留时间对2-氨基丁醇合成的影响,并重点考察了反应的终止条件。在最优条件下,2-氨基丁醇的收率达到82.4%。

**关键词:**1-硝基丙烷;微反应器;2-氨基丁醇

中图分类号:O623.7

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)09-0125-03

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2015.09.030

## Synthesis of racemic of 2-amino-butanol with the microreactor

ZANG Li, YU Rong-hua\*, QIAO Hao, LIU Cun-li

(Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China)

**Abstract:** A kind of continuous flow tubular microreactor is applied to synthesize 2-amino-butanol in this study. 2-Nitro-butanol is firstly synthesized in the microreactor by using 1-nitropropane and formaldehyde as raw materials and trimethylamine as an alkaline catalyst. Then, it is reduced to 2-amino-butanol through hydrogenation reaction. The effect of different catalysts on the synthesis of 2-nitro-butanol is investigated. And the effects of reaction time and the ratio of raw materials on the synthesis of 2-amino-butanol, especially on the termination conditions of the reaction, are also studied based on single factor experiment. Under the optimal conditions, the final yield of 2-amino-butanol can reach 82.4%.

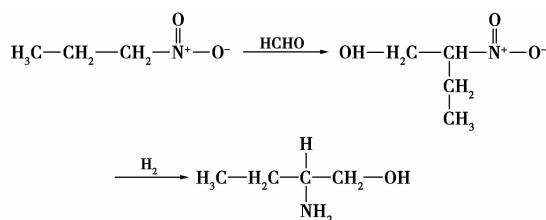
**Key words:** 1-nitropropane; microreactor; 2-amino-butanol

乙胺丁醇是广泛应用的抗结核药物,其化学结构特殊,与其他抗结核菌无交叉耐药作用。由于其毒性低,耐药性小,长期服用可以耐受,乙胺丁醇已经成为治疗各种结核病的主要药物<sup>[1]</sup>。2-氨基丁醇作为制造乙胺丁醇的主要原料,不仅可以用于乙胺丁醇的合成,还可用于制备乳化剂、表面活性剂、硫化促进剂和酸性气体吸收剂等,市场前景非常广阔<sup>[2-3]</sup>。2-氨基丁醇的结构并不复杂,合成路线较多,然而大多合成路线步骤繁琐,成本偏高,且收率较低,不利于工业化生产<sup>[4-5]</sup>。笔者利用微反应技术在管道式微反应器中合成2-硝基丁醇,再通过加氢反应釜将2-硝基丁醇还原成2-氨基丁醇。与传统的搅拌式反应器相比,微反应器具有高效的传质和传热特性,可以实现物料的瞬间均匀混合和高效传热,很好地解决了2-氨基丁醇合成过程中物料混合不均匀的问题,并且能够精确控制反应时间,减少反应副产物的生成。

## 1 实验部分

### 1.1 合成路线

2-氨基丁醇合成路线为:



### 1.2 主要试剂与仪器

试剂:1-硝基丙烷,工业品,上海博景化工有限公司生产;雷尼镍催化剂,工业品,大连通用化工有限公司生产;三甲胺、三乙胺、甲醇、甲醛、碳酸钠、氢氧化钠,AR,国药集团化学试剂有限公司生产。

仪器:反应产生的产品均为液相,选用高效液相色谱进行分析。戴安高效液相色谱仪(美国戴安公司生产),色谱柱为Phecda-C18,检测波长为270 nm,流动相为V(甲醇):V(水)=40:60,流速为1 mL/min,柱温为20℃。目的产物通过气相色谱(福立,GC1690)确定其纯度。

### 1.3 实验装置

微混合器和微反应管(大连微凯化学有限公司生产)如图1所示。两股物料由不锈钢平流泵(上海灏运仪器设备有限公司生产)同时泵入反应通道

内;微反应器的温度由温度显示装置(北京高斯达机电有限公司生产)监控。

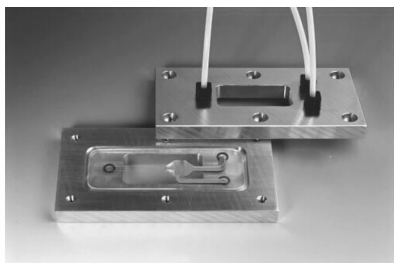


图 1 微混合器的实物图

## 1.4 实验方法及步骤

### 1.4.1 中间体 2-硝基丁醇的合成

将 41.1 g (0.46 mol) 1-硝基丙烷和 0.5 g 三甲胺溶于 10 mL 甲醇中,配置成 1-硝基丙烷溶液。通过平流泵将 1-硝基丙烷溶液和 47.1 g 的 37% 的甲醛同时注入到微反应器中,温度控制在 40℃,反应停留时间为 30 min,粗产物通过盐酸缓冲液,终止反应。将粗产物进行蒸馏,蒸馏温度为 100℃,除去低沸点物质,得到化合物 1。

### 1.4.2 2-氨基丁醇的合成

将化合物 1、120 mL 甲醇和 3 g 雷尼镍催化剂加入加氢釜中,密封。将加氢釜氮气置换 3 次,氢气置换 3 次。将加氢反应釜温度升到 70℃,通氢气将压力保持在 4.0 ~ 4.5 MPa。反应至氢气不再被吸收,降至室温并泄压至微正压。

对加氢釜进行空气置换后,停止搅拌,打开反应釜大盖出料,得到化合物 2。

### 1.4.3 2-氨基丁醇的收集

将化合物 2 过滤除去雷尼镍催化剂,并对过滤后的化合物进行蒸馏,回流比为 3:1,蒸馏温度

为 100℃。

收集蒸馏后的母液进行减压蒸馏,分离反应副产物 2-乙基-2-氨基-1,3-丙二醇。收集 0.98 kPa、96 ~ 98℃ 的馏分(2-氨基丁醇),馏分总质量为 28.8 g,从中取样进行气相检测。

## 2 结果与讨论

### 2.1 原料比对 2-硝基丁醇收率的影响

1-硝基丙烷和甲醛进行缩合反应时,粗产品中除了所需的产物 2-硝基丁醇外,还会存在副产物 2-乙基-2-硝基-1,3-丙二醇,由于副产物 2-乙基-2-氨基-1,3-丙二醇沸点(文献值为 273.3℃)远高于 2-氨基丁醇沸点(文献值为 178℃),所以可以通过减压蒸馏除去副产物。

过量的 1-硝基丙烷难以回收,并且在加氢反应时会生成 2-氨基-2-甲基-1-丙醇,2-氨基-2-甲基-1-丙醇的沸点与 2-氨基丁醇沸点相近,难以与目的产物分离,所以 1-硝基丙烷不宜过量。但过量的甲醛也不利于反应,过量甲醛在碱性条件下会缩合,并且使得副产物 2-乙基-2-硝基-1,3-丙二醇收率提高,2-硝基丁醇收率下降。而且在加氢反应中,如果存在过量的甲醛,甲醛会烷基化氨基集团,且得到的烷基化氨基难以分离。当甲醛量过低时,1-硝基丙烷仍有残留,影响后续反应。不同原料摩尔比对 2-氨基丁醇收率的影响如表 1 所示。

表 1 不同原料摩尔比对 2-氨基丁醇收率的影响

$n(1\text{-硝基丙烷}):n(\text{甲醛})$	1:1	1:1.1	1:1.2	1:1.3	1:1.4
2-氨基丁醇收率/%	50.4	71.7	82.4	76.5	70.1
1-硝基丙烷残留/%	6.4	3.4	0	0	0

(上接第 124 页)

[8] Ogura M, Shinomiya S Y, Tateno J, *et al.* Alkali-treatment technique-new method for modification of structural and acid-catalytic properties of ZSM-5 zeolites[J]. *Appl Catal A*, 2001, 219(1/2): 33-43.

[9] Suzuki T, Okuhara T. Change in pore structure of MIF zeolite by treatment with NaOH aqueous solution[J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2001, 43:83.

[10] Ni Y M, Sun A M, Wu X L, *et al.* Preparation of hierarchical mesoporous Zn/HZSM-5 catalyst and its application in MTG reaction[J]. *J Nat Gas Chem*, 2011, 20:237.

[11] Perez-Ramirez J, Verboelend D, Bonilla A, *et al.* Zeolite Catalysis with tunable hierarchy factor by pore-growth moderators[J]. *Adv*

*funct Mater*, 2009, 19(24):3972-3979.

[12] 杨少华, 崔英德, 陈循军, 等. ZSM-5 沸石分子筛的合成和表面改性研究进展[J]. *精细石油化工进展*, 2003, (4):47-50.

[13] 王海瑾. 多孔 ZSM-5 分子筛的制备及催化苯/乙烯烷基化反应性能的研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2010.

[14] Groen J C, Moulijn J A, Perez-Ramirez J. Desilication: On the control generation of mesoporosity in MFI zeolites[J]. *J Mater Chem*, 2006, 16(2):2121-2131.

[15] 李莎, 李玉平, 狄春雨, 等. TPAOH/NaOH 混合碱体系对 ZSM-5 沸石的改性及其催化性能的研究[J]. *燃料化学学报*, 2012, 40:583.

[16] 黄先亮. 二次晶化法改性 TS-1 及催化环己酮氨氧化反应的研究[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2008. ■

由表1可知,当1-硝基丙烷和甲醛的摩尔比为1:1.2时,2-氨基丁醇的收率最高。

## 2.2 2-氨基丁醇合成中不同催化剂的催化效果

催化剂的选择对2-氨基丁醇的合成有较大的影响。分别考察了有机碱三甲胺、三乙胺和无机碱氢氧化钠、碳酸钠对2-氨基丁醇产率的影响,结果如表2所示。

表2 不同催化剂对2-氨基丁醇收率的影响

催化剂	碳酸钠	三甲胺	三乙胺	氢氧化钠
2-氨基丁醇收率/%	36.4	82.4	67.3	74.7

由表2可知,有机碱的催化效果明显强于无机碱,这是因为有机碱能够与反应物充分混合,从而催化效果更佳。而有机碱中三甲胺的催化效果最好。

## 2.3 2-硝基合成反应的终止

由于1-硝基丙烷与甲醛的反应并非立刻停止,在反应不变的条件,1-硝基丙烷会与过量的甲醛继续反应生成反应副产物,从而导致目的产物收率降低。由于该反应是在碱性催化剂条件下进行,笔者从反应的pH入手,考察反应溶液pH对反应的影响,结果如表3所示。

表3 溶液pH对2-氨基丁醇收率的影响

pH	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	8.7
2-氨基丁醇收率/%	0	0	0	0	9.8	34.5	79.8	82.4

由表3可知,当溶液的pH呈酸性时,1-硝基丙烷与甲醛并未反应生成2-硝基丁醇。因此当1-硝基丙烷与甲醛在微反应器内完成反应后,可以将其通入pH为6.0~6.5的盐酸缓冲液以终止反应。

## 2.4 2-氨基丁醇合成中反应停留时间的影响

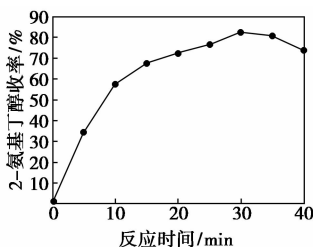


图2 反应时间对2-氨基丁醇收率的影响

固定反应温度为40℃,1-硝基丙烷和甲醛的摩

尔比为1:1.2,催化剂为三甲胺。通过调节反应管道的长度来控制反应的停留时间。不同反应停留时间对应的2-氨基丁醇收率如图2所示。由图2可以看出,随着反应时间的增长,2-氨基丁醇的收率逐渐提高,当反应时间达到30 min时,2-氨基丁醇收率最高;反应时间超过35 min时,2-氨基丁醇收率下降。

## 2.5 2-氨基丁醇的气相色谱分析

将得到的2-氨基丁醇用气相色谱检测并与标准品进行对照,结果如图3所示。

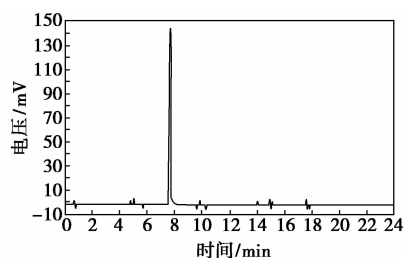


图3 2-氨基丁醇的气相色谱图

## 3 结论

(1)以1-硝基丙烷和甲醛为原料,利用微反应器合成2-氨基丁醇,精确控制反应时间、反应温度及反应物比例,使得反应物能够充分混合,提高产物收率。

(2)中间体2-硝基丁醇的反应可以利用盐酸来调节反应pH来终止反应的进行。

(3)反应物1-硝基丙烷与甲醛的最优摩尔比为1:1.2,以三甲胺为催化剂,在40℃反应30 min后进行加氢反应,2-氨基丁醇最高收率为82.4%,通过色谱检测其纯度为99.3%。

## 参考文献

- [1] 王世玉. 世界手性药物选集[M]. 北京: 国家医药管理中心局信息中心, 1998. 115-116.
- [2] 白国义, 陈立功, 邢鹏, 等. 乙胺丁醇的合成[J]. 精细化工, 2004, 21(12): 944-945.
- [3] 张世和, 白国义. 乙胺丁醇的合成研究进展[J]. 精细与专用化学品, 2005, 13(8): 13-25.
- [4] 闫喜荣. 手性邻氨基醇类化合物及相关药物合成的研究[D]. 天津: 天津大学, 2004.
- [5] Balwant Singh, Synthesis of d, l-2-Amino-Butanol: US, 3944617[P]. 1976-03-16. ■