

二乙基甲氧基硼烷的工业合成

谢贤清*, 钟 前, 邱曾焯, 廖维林

(国家单糖化学合成工程技术研究中心, 江西 南昌 330027)

摘要:以溴乙烷和镁粉为原料制备格式试剂,与硼酸三甲酯发生亲核取代反应,经甲醇后处理得到二乙基甲氧基硼烷。通过多次中试实验,获得了各步反应的最佳工艺参数。

关键词:硼酸三甲酯;溴乙烷;二乙基甲氧基硼烷

中图分类号:TQ263.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)07-0115-03

Study on industrial synthesis of diethylmethoxyborane

XIE Xian-qing*, ZHONG Qian, QIU Zeng-ye, LIAO Wei-lin

(National Monosaccharide Chemical Synthesis Engineering Research Center, Nanchang 330027, China)

Abstract: By using bromoethane and magnesium as griganrd reagent, diethylmethoxyborane is synthesized through the nucleophilic substitution reaction between trimethylborate and griganrd reagent and the subsequent treatment with methanol. The optimum process parameters are finally obtained based on several pilot plant experiments.

Key words: trimethylborate; bromoethane; diethylmethoxyborane

二乙基甲氧基硼烷可作为还原剂用于有机合成,已有大量的文献报道了本品在不对称还原^[1-2]、不对称催化偶联^[3-4]、自由基反应等方面的应用。此外二乙基甲氧基硼烷还可以作为非对应选择性还原剂还原 β -羟基酮到二醇,广泛用于原料药阿托伐他汀^[5]、瑞苏伐他汀^[6-7]、氟伐他汀^[8]等原料药的合成。近年来,二乙基甲氧基硼烷的需求量越来越大,市场供不应求,而其合成方法的文献报道甚少,其规模化生产未见报道,因此建立工业化生产工艺路线迫在眉睫。

1 实验部分

1.1 原料

原料与投料量见表1。

表1 原料与投料量

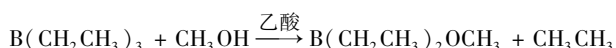
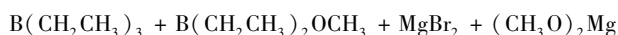
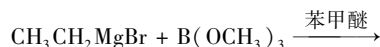
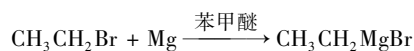
原料名称	投料量	备注
苯甲醚(1)/kg	500	作溶剂
Mg/kg	120	起反应
碘/g	600	引发剂
苯甲醚(2)/kg	600	溶解溴乙烷
溴乙烷/kg	600	起反应
硼酸三甲酯/kg	300	起反应
苯甲醚(3)/kg	700	溶解硼酸三甲酯
甲醇/kg	100	起反应
乙酸/kg	20	起反应

1.2 仪器

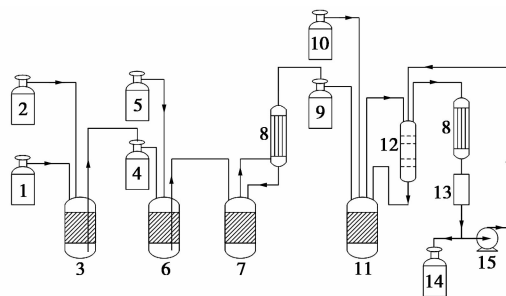
产品纯度由FULI GC9790气相色谱仪测定;相对分子质量由岛津LCMS 2010型质谱仪测定。

1.3 化学方程式及工艺流程

化学议程式如下:



工艺流程如图1,主要合成路线是:格液制备^[9-11]→硼烷合成→粗蒸→精馏→成品。本项目



1—投料罐(Mg + I₂); 2—投料罐(苯甲醚 + 溴乙烷); 3—格液制备釜(带搅拌); 4—格液滴加罐; 5—投料罐(硼酸三甲酯); 6—反应釜(带搅拌); 7—粗蒸釜(带搅拌); 8—冷凝器; 9—硼烷粗品接收罐; 10—投料罐(乙酸 + 甲醇); 11—精馏釜(带搅拌); 12—精馏塔; 13—回流罐; 14—成品硼烷接收罐; 15—回流泵

图1 二乙基甲氧基硼烷的生产工艺流程图

收稿日期:2015-01-03

基金项目:国家科技支撑计划资助项目(2009BAI75B02);江西省青年成长基金项目(YC2014)

作者简介:谢贤清(1980-),男,硕士,助理研究员,研究方向为精细化学品合成,0791-88507246,xxqhjh117@163.com。

旨在实现工业化,并在大生产装置中进行大生产。

1.3.1 格液的制备

(1) 投料

打开格液制备釜釜盖,投入 120 kg 镁粉。盖好釜盖,打开制备釜的真空,抽真空到 -0.08 MPa,关闭真空阀门,停止抽真空,再慢慢通入氮气对格液制备釜进行置换。调节流量,将氮气流量控制在 20 L/h,慢慢充入氮气,到常压。重复以上操作连续置换 3 次。

将 500 kg 已精制的苯甲醚(1)由高位槽加入格液制备釜中,并将 600 g 碘由高位槽投入制备釜中,投完后关闭投料阀门。

(2) 反应

开启格液制备釜搅拌,制备釜夹套中通入冷冻盐水将釜温降到 $10 \sim 15^\circ\text{C}$ 。将 600 kg 溴乙烷以及 600 kg 已精制的苯甲醚(2)打入高位槽中,开始滴加混合液,滴加量调节到 50 L/h,当滴加量约为 50 L 时,注意温度的变化,当制备釜内温度上升 10°C 时,反应引发。

将滴加流量调节到 $80 \sim 100$ L/h,将滴加的温度控制在 $10 \sim 15^\circ\text{C}$,滴加速度不能太快。每小时做 1 次记录。当滴加结束后,恒温维持 3 h。

将釜内温度升到 $40 \sim 45^\circ\text{C}$,恒温反应 3 h,待制备釜内的镁粉完全溶解后,反应结束。恒温反应结束后,制备釜夹套中慢慢加入冷冻盐水将釜温降到

$10 \sim 15^\circ\text{C}$ 。

1.3.2 二乙基甲氧基硼烷的合成

打开反应釜的真空,抽真空到 -0.08 MPa,关闭真空阀门,停止抽真空,再慢慢通入氮气对格液制备釜进行置换。调节流量,将氮气流量控制在 20 L/h,慢慢充入氮气,到常压。重复以上操作连续置换 3 次。将 700 kg 已精制的苯甲醚(3)由高位槽加入反应釜中,并将 300 kg 硼酸三甲酯由高位槽投入反应釜中。

开启反应釜搅拌,反应釜夹套中通入冷冻盐水将釜温降到 $-2 \sim 2^\circ\text{C}$ 时,开始滴加格液,调节流量计的流量为 $250 \sim 300$ L/h,温度控制在 $-2 \sim 2^\circ\text{C}$ 。当滴加结束后,控制温度为 $-2 \sim 2^\circ\text{C}$,恒温反应 5 h。

1.3.3 常压粗蒸

恒温结束后,将反应釜中的物料转到粗蒸釜中,并打开冷凝器的冷却剂进出口阀门,通入冷却剂,对冷凝器进行冷却降温。将粗蒸釜内氮气流量调节到 $30 \sim 50$ L/h,粗蒸釜夹套中通入热油,对物料进行加热升温,并开启二乙基甲氧基硼烷接收罐阀门。

当釜内温度升到 $100 \sim 115^\circ\text{C}$ 时,有物料蒸出。当粗蒸釜内的固体物料全部析出来后,搅拌困难时,停止搅拌。观察冷凝器出料口的视筒,没有看到物料蒸出时,说明此时粗蒸釜内的物料已经基本蒸完,停止加热。

(上接第 114 页)

$2 \sim 4^\circ\text{C}$,导致乙烷产品中 CH_4 含量升高。但不影响乙烷整体产品质量。

(2) 低温分离器底部节流阀前后温度均有升高,且节流阀后温度的随节流阀动作的变化不如以前灵敏,但是不影响甲烷塔的温度控制。

4 结语

从投运所得的数据证明,该工艺对提高乙烷收率作用明显,虽然也会造成 C_3+ 收率稍有降低,乙烷中 CO_2 含量升高,但是从整体装置收率来计算,达到了预期的目的。若对本工艺进一步改进和完善,在提高乙烷收率的同时保证 C_3+ 收率效果会更好。如当原料气中 CO_2 体积分数高于 3% 时,在塔顶引入防冻介质,将现有的液体进料位置下移,气相进料位置不变,这样脱甲烷塔顶基本可以不夹带乙烷,同时大部分 CO_2 被带至塔底物料。若脱乙烷塔

的乙烷产品对 CO_2 含量有要求,可以将 CO_2 和乙烷分离后,再进入脱乙烷塔等。

由于油田储量下降, CO_2 气举采油技术正在逐步推广,伴生气中 CO_2 含量会逐年升高,必定会产生设备腐蚀、影响操作等后果。本工艺虽然存在乙烷产品 CO_2 含量稍有增加等问题,但总体来看是一种工艺简单、施工方便、投入产出比较高的新方法,可为同类天然气处理装置选择脱 CO_2 方法提供参考。

参考文献

- [1] 刘元直,郭庆省. 中压深冷天然气处理装置的冻堵与防冻堵[J]. 河南化工,2004,(3):44-65.
- [2] 王遇冬. 天然气处理与加工工艺[M]. 北京:石油工业出版社,1999.
- [3] 张勇,武艳,张振普,等. NGL 回收装置的冻堵及解决[J]. 科技资讯,2008,(8):15.
- [4] 朱利凯. 天然气处理加工[M]. 北京:石油工业出版社,1997. ■

1.3.4 精馏

(1) 投料

打开精馏釜的真空,抽真空到 -0.08 MPa,关闭真空阀门,停止抽真空,再慢慢通入氮气对精馏釜进行置换。调节流量,将氮气流量控制在 20 L/h,慢慢充入氮气,到常压。重复以上操作连续置换 3 次。

依次将粗蒸二乙基甲氧基硼烷、 20 kg 乙酸、 100 kg 甲醇压入精馏釜中。开启搅拌,常温搅拌 1 h。

(2) 回流

粗蒸硼烷加料搅拌 1 h 后,精馏釜夹套通入热油,对物料进行升温。并将冷却剂通入冷凝器夹套中,对冷凝器进行降温。当精馏釜温度上升到 $80 \sim 100^\circ\text{C}$ 时,开始有少量回流,继续加热升温。当全面开始回流后,全回流 1 h。

(3) 出料

全回流 1 h 后,进行出料,出料速度为 $50 \sim 100$ L/h,当塔顶温度达到 110°C 时,说明物料里面的硼烷基本上已经精馏完全,停止出料,停止加热。最终得到无色透明液体 210 kg,产品产率高达 83.2% ,产品质量分数为 98.5% 。

2 产品分析

2.1 质谱分析

相对分子质量由岛津 LCMS 2010 型质谱仪分析。精馏出料阶段,在产品接收罐前的取样口多次取样,并进行质谱分析。HRMS-ESI(m/z):实验值 $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OB}[\text{M} + \text{H}^+]$ 101.0 ,是 H^+ 的去水分子离子峰。即该化合物的相对分子质量为 100 。

2.2 GC 分析

产品纯度使用 FULI GC9790 气相色谱仪分析。分析条件:FID 检测器,毛细管分流进样,色谱柱 OV-101, $30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\ \mu\text{m}$ 石英毛细管柱;气化温度 200°C ,检测温度 200°C ,柱温 50°C ;载气 N_2 总压 0.06 MPa,空气流量 300 mL/min,氢气流量 30 mL/min,尾吹气 N_2 流量 30 mL/min。方法为面积归一法。数据处理 N2000 色谱工作站。

3 结论

经过多次中试实验,获得了各步反应的最佳工艺参数,各项工艺参数确定如下:

(1) 格液制备

$m(\text{溴乙烷}):m(\text{Mg})=5:1$,溴乙烷滴加流量为

$80 \sim 100$ L/h,滴加温度为 $10 \sim 15^\circ\text{C}$,恒温反应温度为 $40 \sim 45^\circ\text{C}$,恒温反应 $2 \sim 3$ h。

(2) 硼烷合成

$m(\text{溴乙烷}):m(\text{硼酸三甲酯})=2:1$,格液滴加流量为 $250 \sim 300$ L/h,恒温温度为 $-2 \sim 2^\circ\text{C}$,恒温反应 5 h。

(3) 精馏

釜温控制在 $80 \sim 100^\circ\text{C}$,全回流时间为 1 h,出料速度为 $50 \sim 100$ L/h。

在格液制备、硼烷合成、粗蒸、精馏等各步完善的基础上,产品产率高达 83.2% ,质量分数高达 98.5% 。反应所得的产物经过分析测试合格后,可直接灌装,符合工业化生产要求。

参考文献

- [1] Smith III A B, Pitram S M. Multicomponent linchpin couplings of silyl dithianes: Synthesis of the schreiber C(16-28) trisacetone subtarget for mycoticins A and B [J]. *Org Lett*, 1999, 1(12), 2001-2004.
- [2] Itssuno S, Hirao A, Nakahama S. Asymmetric reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane [J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1983, 8(4): 469-470.
- [3] Corey E J. New enantioselective routes to biologically interesting compounds [J]. *Pure Appl Chem*, 1990, 62(7): 1209-1216.
- [4] Corey E J, Bakshi R K. A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. Synthesis of chiral α -hydroxy acids [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31(5): 611-614.
- [5] 蔡正艳, 宁奇. 降血脂药物研究新进展 [J]. *世界临床药物杂志*, 2004, 25(1): 23-27.
- [6] 张丽春. 瑞舒伐他汀的临床应用 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(7): 526-527.
- [7] Hunninghake D B, Stein E A, Bays H E. Rosuvastatin improves theatherogenicand atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia [J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15(2): 115-123.
- [8] Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74: 186-194.
- [9] 徐祖民. 格氏试剂的合成、检验及其在有机合成中的应用 [J]. *黔西南民族师专学报*, 1998, 12(3): 72-85.
- [10] 元伟梅, 郑文红. 格氏试剂的制备及应用 [J]. *河南化工*, 2010, 27(7): 20-21.
- [11] 赵娟, 万红, 谷玉杰, 等. 卤素镁交换制备多官能团格氏试剂的研究进展 [J]. *化学试剂*, 2013, 35(1): 27-31. ■