

文章编号: 1000-5862(2015)04-0488-04

合成二乙基甲氧基硼烷的工艺优化

谢贤清, 范乃立, 邱曾焯, 钟 前, 廖维林*

(江西师范大学国家单糖化学合成工程技术研究中心, 江西 南昌 330027)

摘要: 通过工业新工艺合成, 以溴乙烷和镁粉为原料制备格氏试剂, 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。考察了溶剂、原料配比、反应时间及温度等因素对二乙基甲氧基硼烷收率的影响, 通过多次中试实验, 获得了各步反应的最佳工艺参数, 产品收率为 84.4%, 产物 GC 纯度为 98.9%。

关键词: 硼酸三甲酯; 溴乙烷; 二乙基甲氧基硼烷

中图分类号: TQ 26 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2015.05.10

0 引言

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该品在不对称还原^[1,2]、不对称催化偶联^[3]、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, 广泛用于阿托伐他汀^[4]、瑞苏伐他汀^[5-6]、氟伐他汀^[7] 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, 而其合成方法文献报道甚少, 未见其规模化生产报道, 因此建立工业化生产工艺路线迫在眉睫。

本文以溴乙烷和镁粉为原料制备格氏试剂, 再与硼酸三甲酯发生亲核取代反应, 最后添加甲醇使反应完全, 得到二乙基甲氧基硼烷。系统考察了溶剂、原料配比、反应时间及温度等因素对二乙基甲氧基硼烷收率的影响, 得到了最优的反应条件, 为二乙基甲氧基硼烷的工业化生产提供了可靠的数据。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

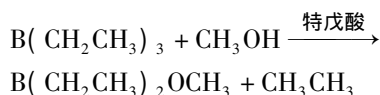
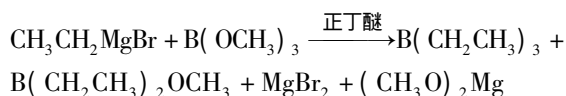
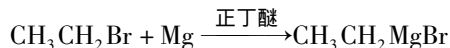
正丁醚、溴乙烷、硼酸三甲酯、甲醇均为化学纯; 碘、特戊酸均为分析纯; 镁粉质量分数为 99.99%。

产品纯度由 FULI GC979 气相色谱仪测定; ESI-

MS 由岛津 LCMS 2010 型质谱仪测定。

1.2 化学方程式及工艺流程

主要合成路线是: 格液制备^[8-10] → 硼烷合成 → 粗蒸 → 精馏^[11-13] → 成品。



工艺流程如图 1 所示。

1.2.1 格液的制备 打开格液制备釜的釜盖, 投入 12 kg 镁粉、60 g 碘。反应釜内氮气置换 3 次。将 34 kg 已精制的正丁醚(1) 由高位槽加入格液制备釜中, 投完后关闭投料阀门。开启搅拌, 向制备釜夹套中通入冷冻盐水将釜温降到 10 ~ 15 °C。滴加 60 kg 溴乙烷以及 34 kg 正丁醚(2) 混合液, 滴加速率为 5 L · h⁻¹, 观察温度变化, 当制备釜内温度上升 10 °C 时, 反应引发。将滴加速率调节为 8 ~ 10 L · h⁻¹, 将滴加的温度控制在 10 ~ 15 °C, 滴加结束后, 恒温维持 3 h。然后将釜内温度升至 40 ~ 45 °C, 恒温反应 3 h, 待制备釜内的镁粉完全溶解后, 结束反应。

1.2.2 二乙基甲氧基硼烷的合成 反应釜用氮气置换 3 次, 将 48 kg 已精制的正丁醚(3) 由高位槽加入反应釜中, 并将 30 kg 硼酸三甲酯由高位槽投入反应釜中。开启搅拌, 往反应釜夹套中通入冷冻盐水将

收稿日期: 2015-03-20

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

通信作者: 廖维林(1963-) 男, 江西抚州人, 教授, 博士生导师, 主要从事精细化学品及糖化学研究。

釜温降到 $-2 \sim 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,开始滴加格液,调节流量计的流速为 $25 \sim 30\text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,温度控制在 $-2 \sim 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。当滴

加结束后,控制温度为 $-2 \sim 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,恒温反应 5 h。

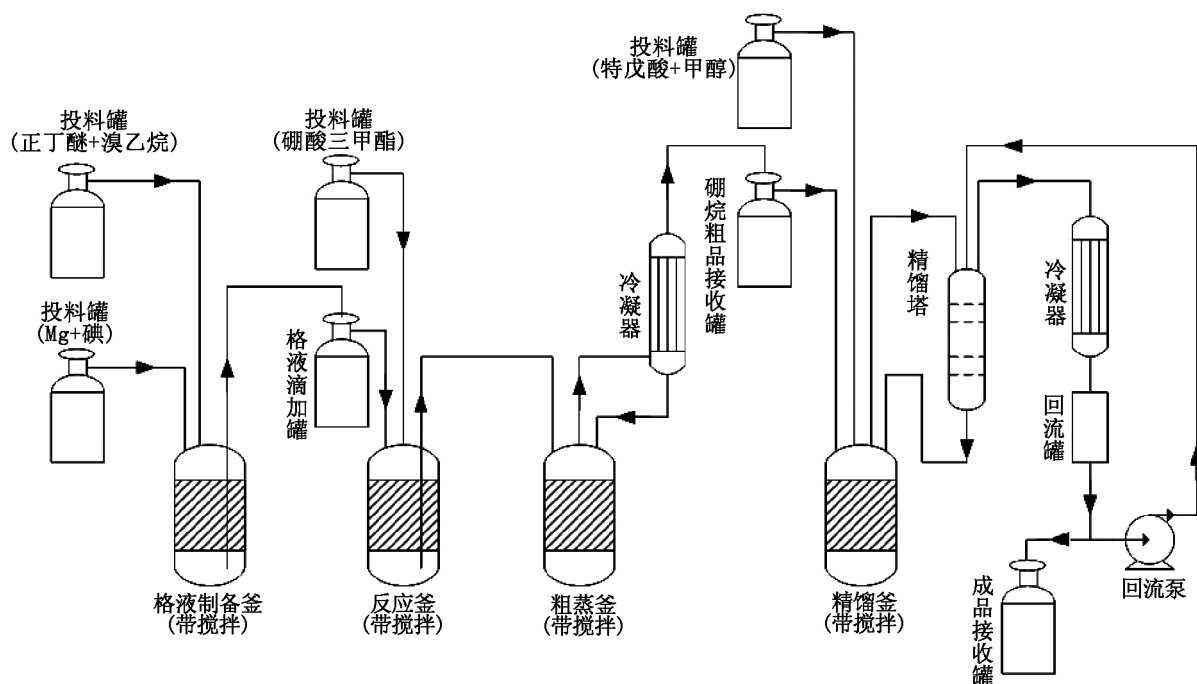


图1 二乙基甲氧基硼烷的合成工艺示意图

1.2.3 粗蒸 恒温反应结束后,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 $10 \sim 15\text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。粗蒸釜夹套中通入导热油加热,当釜内温度升至 $100 \sim 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右时,开启二乙基甲氧基硼烷接收罐阀门收集馏分。

1.2.4 精馏 精馏釜用氮气置换 3 次,依次将粗蒸二乙基甲氧基硼烷、2 kg 特戊酸、10 kg 甲醇压入精馏釜中,开启搅拌,先常温搅拌 1 h,然后将精馏釜升温至 $80 \sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$,全回流 1 h。全回流结束,开始精馏并取样分析,待产品合格后,控制出料速度为 $5 \sim 10\text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,当塔顶温度达到 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,二乙基甲氧基硼烷已基本上经精馏完全,停止出料,停止加热。最终得到无色透明液体 21.3 kg,产品转化率为 84.4%,产品的 GC 纯度为 98.9%。

2 产品分析

2.1 质谱分析

ESI-MS 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): calcd for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OB}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 101.0,是化合物 1 的去水分子离子峰。

2.2 HPLC 分析

产品纯度使用 FULI GC979 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 $30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$ 石英毛细管柱;汽化温度 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$,检测温度 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$,柱温 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$;载气 N_2 总压 0.06 MPa ,空气流量: $300\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,氢气流量: $30\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,尾吹气 N_2 流量: $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。分析方法为面积归一法,数据处理在 N2000 色谱工作站进行。

3 结果与讨论

3.1 格液制备过程中溶剂对实验结果的影响

主要对醚类溶剂作了考察,其中有苯甲醚、正丁醚、正戊醚等。试验结果表明:正丁醚比较适合作该反应的溶剂,与苯甲醚相比较,其优点是:1) 与反应物及反应产物之间的溶解性好;2) 在产物分离中,由于正丁醚能够较好地携带热量,因此产物分离容易进行。

3.2 格液制备过程中恒温反应温度、时间对产率的影响

恒定投料比 $m_{\text{溴乙烷}} : m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{Mg}} : m_{\text{甲醇}} = 6.0 : 3.0 : 1.2 : 1.0$,其他反应条件不变,单独考察格液制备过程中恒温反应温度对产率的影响,结果见

图2. 由图2可以看出,随着反应温度升高,产率随之升高,这是由于该反应为吸热反应的缘故.当温度升高到50℃时,因反应温度超过溴乙烷的沸点(b. p. 38.4℃),溴乙烷蒸发,从而影响反应的产率.因此格液制备恒温反应的适宜温度为40~45℃.

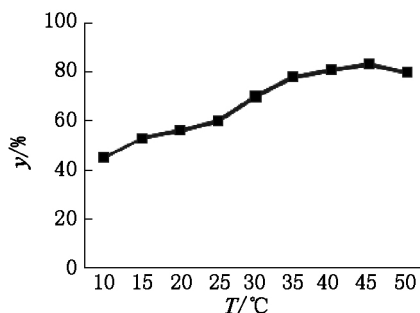


图2 格液制备过程中恒温反应温度对产率的影响

恒定投料比 $m_{\text{溴乙烷}} : m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{Mg}} : m_{\text{甲醇}} = 6.0 : 3.0 : 1.2 : 1.0$, 其他反应条件不变,单独考察格液制备过程中恒温反应时间对产率的影响,结果见图3. 由图3可以看出,产品收率随着反应时间的延长而增加,反应3.0 h时,收率达到最大值84.4%;继续延长反应时间,如反应时间为4.0 h时,收率降低了1.2%.因此,格液制备过程中适宜的恒温反应时间为3.0 h.

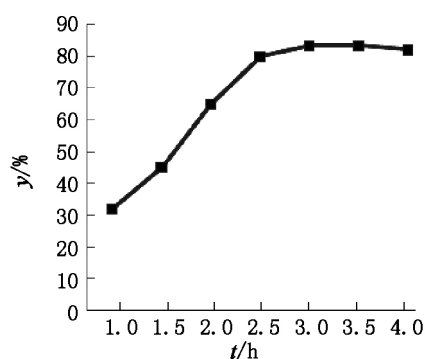


图3 格液制备过程中恒温反应时间对产率的影响

3.3 硼烷合成过程中恒温反应时间对产率的影响

恒定投料比 $m_{\text{溴乙烷}} : m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{Mg}} : m_{\text{甲醇}} = 6.0 : 3.0 : 1.2 : 1.0$, 其他反应条件不变,单独考察硼烷合成过程中反应时间对产率的影响,结果如图4所示. 由图4可以看出,产率随着反应时间的延长而增加,当反应5.0 h时,达到最大值84.4%;继续反应时间,产率增加不明显.因此,硼烷合成过程中适宜的反应时间为5.0 h.

3.4 精馏过程中甲醇量对产率的影响

恒定投料比 $m_{\text{溴乙烷}} : m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{Mg}} = 5.0 : 2.5 : 1.0$, 其他反应条件不变,单独考察精馏过程中 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}}$ 对产率的影响,结果见图5. 由图5可

以看出,产品收率随着 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}}$ 减小而增大,即甲醇投入量增加,产率随之增加.当 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}} = 3 : 1$ 时,达到最大值83.3%;当继续增加甲醇量时,产率不再增加.因此,当恒定投料比 $m_{\text{溴乙烷}} : m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{Mg}} = 5.0 : 2.5 : 1.0$ 时,精馏过程中投料比 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}} = 3 : 1$ 最为适宜.

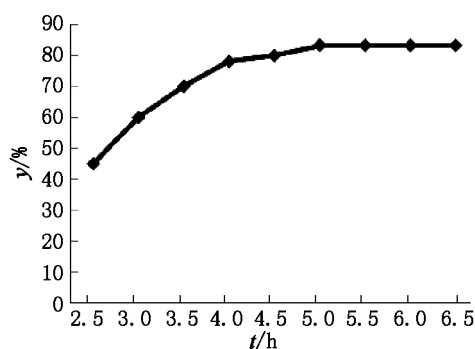


图4 硼烷合成过程中反应时间对产率的影响

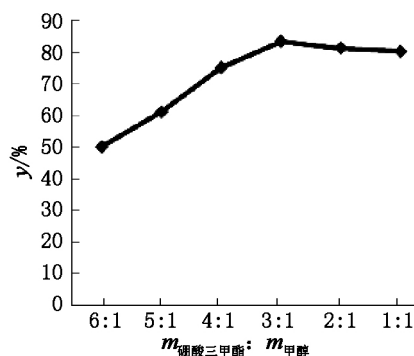


图5 硼烷合成过程中 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}}$ 对产率的影响

4 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 $8 \sim 10 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 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 $2 \sim 3 \text{ h}$;

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 $25 \sim 30 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 恒温温度为 $-2 \sim 2^\circ\text{C}$, 恒温反应 5 h .

3) 精馏 $m_{\text{硼酸三甲酯}} : m_{\text{甲醇}} = 3 : 1$, 釜温控制在 $80 \sim 100^\circ\text{C}$, 全回流时间为 1 h , 出料速度为 $5 \sim 10 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$.

在格液制备、硼烷合成、粗蒸、精馏等各步完善的基础上,产品产率转化率为84.4%,产物GC纯度为98.9%.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.

5 参考文献

- [1] Smith III A B ,Pitram S M. Multicomponent linchpin couplings of silyl dithianes: synthesis of the schreiber C(16-18) trisacetone subtarget for mycoticins A and B [J]. Org Lett ,1999(1) : 2001-2004.
- [2] Chen K M ,Hardtmann G E. 1 β -*syn* diastereoselective reduction of β -hydroxyketones utilizing alkoxydialkylboranes [J]. Tetrahedron Lett ,1987 28: 155.
- [3] Corey E J. New enantioselective routes of biologically interesting compounds [J]. Pure & Appl Chem ,1990 62: 1209-1216.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Kirchheiner J ,Kudlicz D ,Meisel C ,et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3*S* ,5*R*-fluvastatin and (+)-3*R* ,5*S*-fluvastatin in healthy volunteers [J]. Clin Pharmacol Ther 2003 74: 186-194.
- [8] 尚坚,赵岩,张强. 在单一溶剂乙醚中用氯苯制备格氏试剂 [J]. 烟台大学学报: 自然科学版 ,1999 ,12(1) : 93-94.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 罗淑娟,李东风. 催化精馏技术新进展 [J]. 石油化工 , 2011 40(1) : 1-6.
- [12] 王伟,毛伟,吕娟,等. 萃取精馏法分离乙二醇和 H₂O 的共沸物 [J]. 化学工程 2014 42(10) : 25-28.
- [13] 白力英,金鑫,谢京林. 硼酸三甲酯制备中的分离新方法 [J]. 上海化工 ,1998 23(13) : 37-38.

The Process Improvent on the Synthesis of Diethylmethoxyborane

XIE Xianqing ,FAN Naili ,QIU Zengye ,ZHONG Qian ,LIAO Weilin*

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

Abstract: Treated with methanol ,diethylmethoxyborane is synthesized via the new industrial synthesis process by nucleophilic substitution reaction between trimethylborate and griganrd reagent which prepared by bromoethane and magnesium as raw materials. The effects of solvent ,the ratio of raw materials ,reaction time and temperature on the yield were investigated. The optimum process parameters were obtained based on several pilot plant experiments ,the yield of product was 84.4% and the purity was 98.9% .

Key words: trimethylborate; bromoethane; diethylmethoxyborane

(责任编辑: 刘显亮)