

邻藜芦醛的绿色合成研究

潘书刚, 董燕敏, 程琦, 尹振燕, 陈兴权^{2*}

(1. 江苏工业学院江苏石油化工重点实验室, 江苏常州213164; 2. 宁夏大学能源化工重点实验室, 宁夏银川750021)

摘要 [目的] 开发一种绿色合成邻藜芦醛(oV)的工艺。[方法] 采用碳酸二甲酯(DMC)作为甲基化试剂,以邻位香兰素为原料,无水碳酸钾为催化剂,合成邻藜芦醛,研究物料配比、反应时间、反应温度和催化剂用量对反应的影响。[结果] K_2CO_3 作为催化剂时,oV的选择性和产率最高,分别为78.1%和58.4%。当邻位香兰素和DMC的摩尔比在1.0~1.3时,邻位香兰素的转化率最大。反应11 h时,oV产率和选择性达到78%和95%。oV的产率和DMC的转化率随温度升高而增加,在150℃时,分别为83%和100%。催化剂最佳用量是 K_2CO_3 /邻位香兰素的摩尔比为0.02。[结论] 制备oV的最佳工艺条件为:邻位香兰素和DMC的摩尔比为1.0~1.3,反应时间11 h,反应温度为150℃, K_2CO_3 用量与邻位香兰素摩尔比值为0.02。

关键词 碳酸二甲酯; 邻位香兰素; 邻藜芦醛

中图分类号 S132 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2009)01-00013-03

Study on Green Synthesis of O-veratraldehyde

PAN Shu-gang et al (Key Petrochemical Laboratory of Jiangsu, Jiangsu Industry University, Changzhou, Jiangsu 213164)

Abstract [Objective] The aim was to develop a kind of process for green synthesis of o-veratraldehyde (oV). [Method] Dimethyl carbonate (DMC) was used as the methylating reagent, o-varillin as the material and K_2CO_3 as the catalyzer to synthesize oV. The effect of material ratio, reaction time, reaction temperature and catalyzer dosage on its synthesis reaction was investigated. [Result] When K_2CO_3 was used as catalyzer, the selectivity and yield rate of oV were the highest, being 78.1% and 58.4% resp. When the molar ratio of o-varillin to DMC was 1.0~1.3, the translation rate of o-varillin was the biggest. When the reaction was for 11 h, the yield rate and selectivity of oV reached 78% and 95% resp. The yield rate of oV and the translation rate of DMC were increased with the rise of temperature. At 150℃ they were 83% and 100% resp. The optimal amount of was that molar ratio of K_2CO_3 to o-varillin was 0.02. [Conclusion] The optimum process condition to prepare oV was as follows: the molar ratio of o-varillin to DMC was 1.0~1.3, the reaction time was 11 h, the reaction temperature was 150℃ and the molar ratio of K_2CO_3 amount to o-varillin was 0.02.

Key words Dimethyl carbonate; O-varillin; O-veratraldehyde

黄连素是一种天然的异喹啉生物碱,存在于很多重要的用于临床的植物中如黄连、晶状小檗属植物以及普通小檗属植物等^[1],具有抗泻痢、抗心率失常、抗癌以及抗菌作用^[2]。邻藜芦醛(oV)作为合成黄连素的中间体,可在强酸催化的条件下,通过酚和甲醇在高温下发生O-甲基化反应制得,但过程转化率通常较低,并且伴有C-甲基化反应^[3-4]。目前,工业上主要的生产方法是采用邻位香兰素与硫酸二甲酯(DMS)在碱性条件下制备。由于DMS属于剧毒化学品,使用过程中稍有不慎即会对人体和环境造成极大危害。同时,尚需用大量的碱去中和合成过程所产生的硫酸,不仅严重腐蚀反应设备,还增加了反应分离与提纯的难度。随着人们对环境保护的日益重视及环境保护法规的日趋严格,研究开发一种绿色的合成邻藜芦醛的工艺就十分必要。

碳酸二甲酯(DMC)是近年来快速发展的一种绿色化工原料,具有无毒无腐蚀等特点,其分子结构中含有甲基、羰基等活性基团,作为DMS、光气及卤代甲烷等传统试剂的替代品在有机合成中得到了广泛的应用^[5-7]。因此,笔者利用DMC代替DMS作为甲基化试剂,以邻位香兰素为原料来合成oV。通过单因素试验,考察物料摩尔比、反应时间、反应温度、催化剂种类及用量对催化反应过程的影响,旨在开发一条绿色的合成oV的工艺,克服传统合成方法的不足,改善操作环境,同时提高生产过程的安全性。

1 材料与仪器

1.1 试剂和仪器 原料:DMC,质量分数99%,由常州傲华化工有限公司生产;邻位香兰素,工业级,由上海嘉辰化工有

限公司生产;无水 K_2CO_3 ,分析纯,由宜兴市第二化学试剂厂生产;氢氧化钾,分析纯,由上海试四赫维化工有限公司生产;氧化镁、氧化钙、甲醇钠、氢氧化钠,分析纯,由国药集团化学试剂有限公司生产。

仪器:79-2磁力加热搅拌器,由常州国华电器有限公司生产;气相色谱仪SP-6890,由鲁南瑞虹化工仪器有限公司生产;BS124S精密电子天平,由北京赛多利斯仪器有限公司生产;ZF7三用紫外分析仪,由巩义市予华仪器有限公司生产。

1.2 合成方法 该反应在装有温度计、磁力搅拌转子和冷凝器的250 ml四口烧瓶中进行。在一个典型试验中,常压下向反应瓶中加入0.05 mol邻位香兰素,0.065 mol DMC,搅拌下将混合物升温至120℃,继续保温至反应结束。取样进行分析,计算oV的收率和选择性。

1.3 分析方法 采用GC分析,OV-17毛细管色谱柱(0.25 mm×30 m),FID检测,检测器温度270℃,汽化室温度270℃,载气为纯氮气,柱室程序升温,初始温度50℃,维持1 min,以10℃/min的速率升至150℃,维持2 min,再以10℃/min的速率升至280℃,维持5 min。产物的定量计算统一采用内标因子校正的面积归一化方法。

2 结果与分析

2.1 催化剂的筛选 Bautista等认为不同酸碱性催化剂催化下的酚甲基化反应得到的产物不同(图1)^[8]。碱性条件下发生的苯酚甲基化反应的主要产物是苯甲醚,而酸性条件下会导致环甲基化,生成甲酚。首先,研究了催化剂种类对邻位香兰素和DMC甲基化反应的影响(表1)。KOH等催化剂能有效地催化DMC和邻位香兰素的反应,但MgO和CaO不能催化该甲基化反应。综合比较4种碱性催化剂后,结果表明, K_2CO_3 是邻位香兰素的O-甲基化反应最有效的催化剂,在此反应条件下,oV的选择性和产率是最高的,分别达到

基金项目 江苏省教育厅高校自然科学基金研究项目(06KJB150023)。

作者简介 潘书刚(1983-),男,江苏淮安人,硕士研究生,研究方向:精细有机合成。* 通讯作者,教授。

收稿日期 2008-10-27

78.1%和58.4%。Ouk 等考察了多种路易斯碱催化剂对烷基酚与 DMC 反应合成烷基芳基醚过程的影响,结果表明, CaCO₃和 KNO₃ 对该反应没有活性,当分别以 KOH、KHCO₃ 以及 NaCO₃ 为催化剂时,目的产物的收率分别是 47%、69% 和 21%,而以 K₂CO₃ 为催化剂时,在同样的反应条件下,目的产物的收率可达 90%,因此, K₂CO₃ 是该类反应有效的催化剂^[9]。

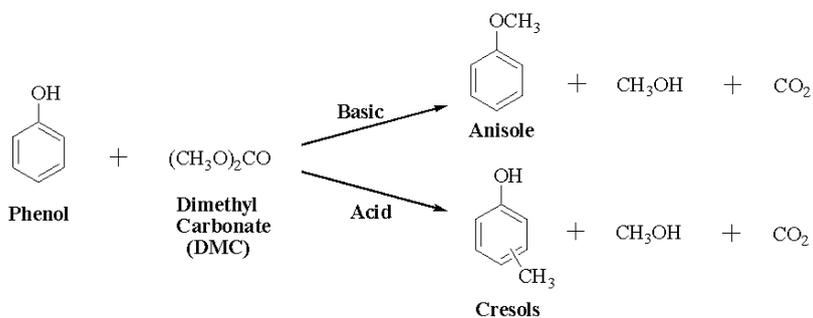


图1 苯酚与 DMC 的甲基化反应

Fig.1 Phenol methylation with dimethyl carbonate

表1 催化剂类型对 oV 产率和选择性的影响

Table 1 Effect of catalyst types on yield and selectivity of oV %

催化剂类型 Catalyst type	oV 选择性 Selectivity of oV	oV 收率 Yield of oV
-	0	0
氢氧化钾 Potassium Hydroxide	73.4	44.1
氢氧化钠 Sodium Hydroxide	74.3	20.0
碳酸钾 Potassium carbonate	78.1	58.4
甲醇钠 Sodium methoxide	75.7	48.7
氧化镁 Magnesium oxide	0	0
氧化钙 Calcium oxide	0	0

注:反应条件:oV:DMC 为1.0 1.3;120 °C;8 h。

Note: Reaction conditions: o-varillin: DMC is 1.0 1.3; 120 °C; 8 h.

2.2 邻位香兰素与 DMC 摩尔比对 oV 收率的影响 由图 2 可知,当邻位香兰素和 DMC 的摩尔比较小时,原料的转化率较低,这可能是因为反应条件下的 DMC 发生汽化导致实际参加反应的邻位香兰素较 DMC 过量。当邻位香兰素和 DMC 的摩尔比增加到 1.0 1.3 时,邻位香兰素的转化率迅速增长,但随邻位香兰素和 DMC 的摩尔比增大,邻位香兰素的转化率减小。因此,邻位香兰素和 DMC 的最佳摩尔比是 1.0 1.3。当邻位香兰素和 DMC 的摩尔比超过 1.0 1.3 时,邻位香兰素的转化率和 oV 的产率逐渐降低。这可能是由反应温度的下降所造成,因为反应体系存在中大量的 DMC 时,由于 DMC 的汽化使反应温度很难达到 120 °C。因此,反应温度较低时,反应速率可能在某种程度上较低。

2.3 反应时间对 oV 收率的影响 由图 3 可知,oV 收率在反应时间小于 11 h 以前迅速增加,并在反应时间为 11 h 时达到 78%。oV 的选择性与产率同时增加,在反应时间为 11 h 时达到 95%。另外,反应时间为 4 h 时 DMC 转化率接近 50%,反应时间为 11 h 时却达到 70%。同时,基于 DMC 的选择性在反应时间为 4 h 时是 69%,而反应时间为 11 h 时是 72%

(图 4)。反应时间达 11 h 时,DMC 的转化率不再增加,这表明 K₂CO₃ 是 DMC 分解的催化剂。该甲基化反应在反应时间达到 11 h 后反应达到平衡,得到的 oV 的收率是 80%。反应混合物组成在反应时间增加到 15 h 后几乎不再改变。

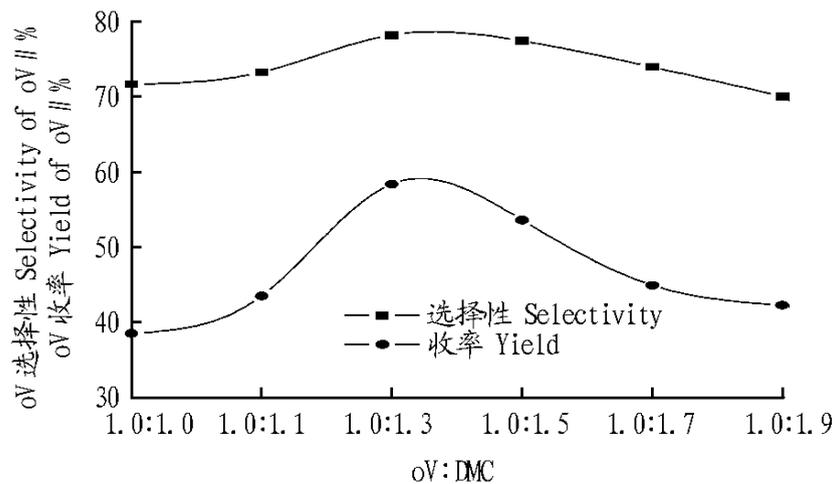


图2 投料比对 oV 收率和选择性的影响

Fig.2 Effect of reactants ratio on yield and selectivity of oV

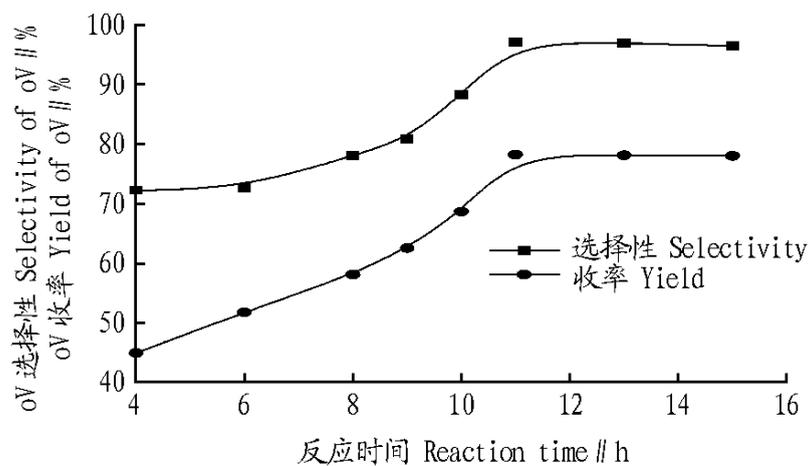


图3 反应时间对 oV 收率和选择性的影响

Fig.3 Effect of reaction time on yield and selectivity of oV

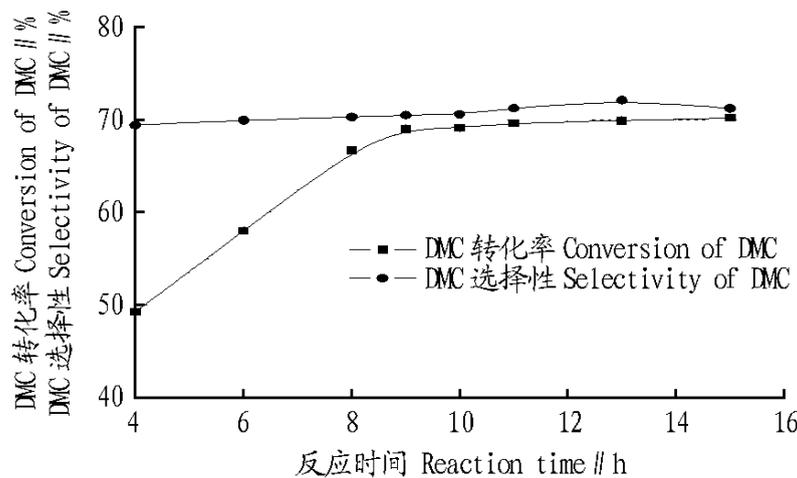


图4 反应时间对 DMC 转化率和选择性的影响

Fig.4 Effect of reaction time on conversion and selectivity of DMC

2.4 反应温度对 oV 收率的影响 由图 5 可见,oV 收率随温度的增加而迅速增加,表明高温有利于邻位香兰素的转化。当温度达到 150 °C 时,oV 收率最大,达到 83%。随温度继续增加,oV 收率逐渐降低。因为该反应是吸热反应,因此,从热力学角度来说,升高温度有利于 oV 的合成。然而,高温会使 DMC 分解,随着温度的升高,DMC 的转化率达到 100%,但温度超过 150 °C 后,其甲基化的选择性持续降低。因此,反应温度控制在 150 °C 为宜(图 6)。

2.5 催化剂对 oV 收率的影响 由图 7 可知,当 K₂CO₃/ 邻位香兰素的摩尔比小于 0.02 时,邻位香兰素转化率迅速增加。当 K₂CO₃/ 邻位香兰素的摩尔比大于 0.02 时,邻位香兰素的转化率基本不变化,但 oV 收率保持增加,因此,催化剂最佳用量可能是 K₂CO₃/ 邻位香兰素的摩尔比等于 0.02。

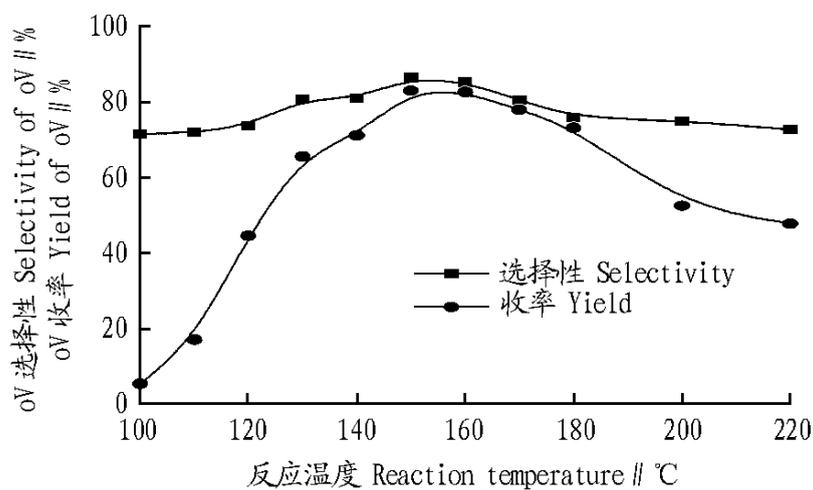


图5 反应温度对oV收率和选择性的影响

Fig. 5 Effect of reaction temperature on yield and selectivity of oV

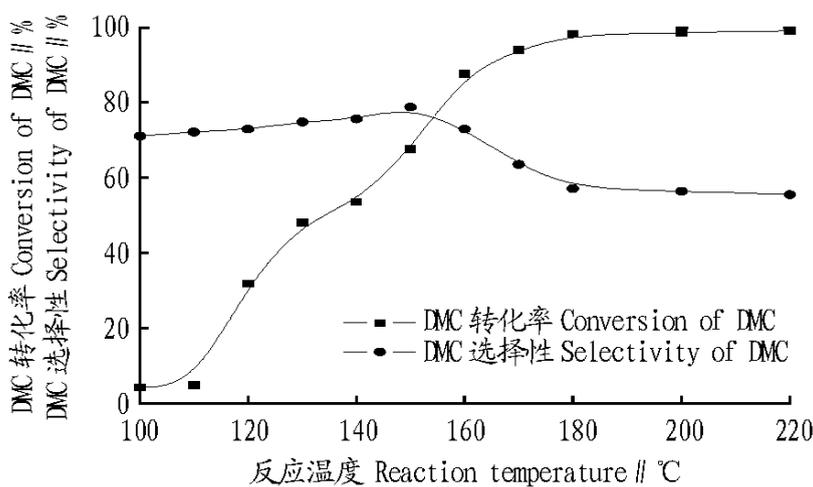


图6 反应温度对DMC转化率的影响

Fig. 6 Effect of reaction temperature on conversion and selectivity of DMC

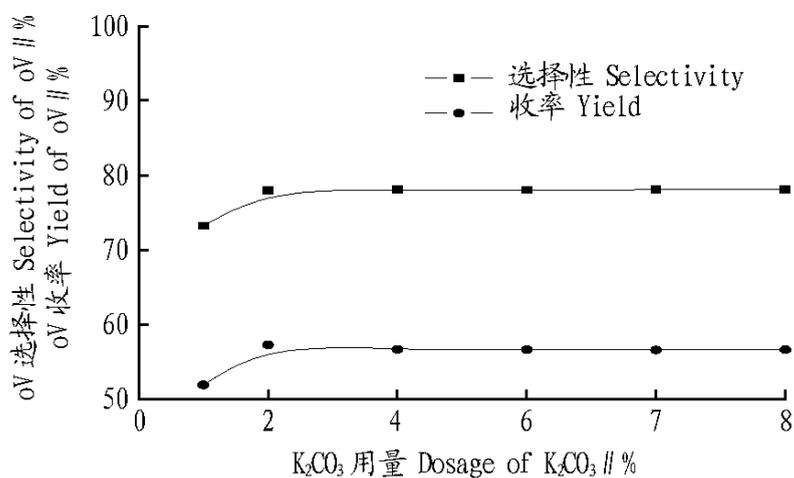


图7 催化剂用量对oV收率和选择性的影响

Fig. 7 Effect of K₂CO₃ dosage on yield and selectivity of oV

2.6 重复试验 由表2 数据看出,最佳工艺条件下目的产物oV的平均收率为88.1%,表明所得试验结果重现性较好。

表2 重复试验结果

试验	oV 选择性	oV 收率
Experimental times	Selectivity of oV	Yield of oV
1	94.3	88.1
2	94.4	88.1
3	94.5	88.0
4	94.5	88.1
平均 Mean	94.4	88.1

3 结论

(1) 采用DMC代替DMS作为甲基化试剂,以邻位香兰素为原料,在无水碳酸钾的作用下,能够合成邻藜芦醛(oV),反应条件温和,过程容易控制,所得目标产物通过GC检测后定量计算,收率较高。

(2) 制备oV的最佳工艺条件为:邻位香兰素和DMC的摩尔比为1.0:1.3,反应时间11 h,反应温度为150℃,催化剂K₂CO₃用量相对于邻位香兰素摩尔比是0.02。

参考文献

- [1] ROISANGA P, GRITSANAPAN W, SUNTORNSUK L. Determination of berberine content in the stem extracts of *Cosciniumferestratum* by TLC densitometry [J]. *The Pharmacologic Principles of Medical Practice*, 2006, 15(5): 373-378.
- [2] FUKUDA K, HIBYA Y, MUTOH M, et al. Inhibition of activator protein 1 activity by berberine in human hepatoma cells [J]. *Harta Medica*, 1999, 65(4): 381-383.
- [3] BAL R, CHAUDHARI K, SVASANKER S. Vapor phase O methylation of 2 naphthol over the solid bases alkali-loaded silica and Cs-loaded MCM41 [J]. *Catalysis Letters*, 2000, 70(1/2): 75-78.
- [4] BALASUBRAMANIAN V V, PANDURANGAN A, PALANCHAMY M, et al. Methylation of phenol over ion exchanged beta zeolites [J]. *Indian Journal of Chemical Technology*, 2000, 7(4): 149-154.
- [5] 薛建荣, 钟宏, 符剑刚. 碳酸二甲酯的用途及合成研究进展 [J]. *化工技术与开发*, 2006, 35(3): 8-13.
- [6] TUNDO P, SELVA M. The chemistry of dimethyl carbonate [J]. *Accounts of chemical Research*, 2002, 35(9): 706-716.
- [7] MEMOI S, SELVA M, TUNDO P. Dimethyl carbonate for eco-friendly methylation reactions [J]. *Chemosphere*, 2001, 43(1): 115-121.
- [8] BAUISTA F M, CAMPELO J M, GARCIA A, et al. Alkylation of phenol with dimethyl carbonate over APO4, A2O3 and APO4-A2O3 catalysts [J]. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, 1998, 63(2): 261-269.
- [9] SAMEDI O, SOPHET, ELISABETH B, et al. Dimethyl carbonate and phenols to alkyl aryl ethers via clean synthesis [J]. *Green Chemistry*, 2002, 4: 431-435.
- [9] 郝月, 杨翔华, 洪新. 秸秆纤维素分解菌的分离筛选实验 [J]. *中国饲料*, 2005(11): 15-17.
- [10] 沈雪亮, 夏黎明. 产纤维素酶细菌的筛选及酶学特性研究 [J]. *林产化学与工业*, 2002(22): 47-51.
- [11] 陈敏. 一种改进的纤维素分解菌鉴别培养基 [J]. *杭州师范学院学报: 自然科学版*, 2001, 18(6): 11-12.
- [12] 顿宝庆, 吴薇, 王旭静, 等. 一株高纤维素酶活力纤维素分解菌的分离与鉴定 [J]. *中国农业科技导报*, 2008, 10(1): 113-117.
- [13] PENG Y, HUANG Y C, CAI Y M, et al. Screening for *Streptomyces hygroscopicus* strains with high production of agricultural antibiotics by streptomycin resistance [J]. *Agricultural Science & Technology*, 2008, 9(1): 146-149.

(上接第12页)

- [4] 张宇昊, 王颀, 张伟, 等. 一种改良得纤维素分解菌鉴别培养基 [J]. *纤维素科学与技术*, 2004(12): 33-35.
- [5] 叶姜瑜. 一种纤维素分解菌鉴别培养基 [J]. *微生物学通报*, 1997, 24(4): 251-252.
- [6] 严文岱, 周东凯, 杨翔华. 玉米秸秆纤维素分解菌的选育研究 [J]. *生物学杂志*, 2005, 22(6): 29-31.
- [7] 管斌, 孙艳玲, 谢来苏, 等. 纤维素高产菌株的选育 [J]. *中国酿造*, 2002, 120(4): 18-20.
- [8] 李日强, 辛小芸. 天然秸秆纤维素分解菌的分离选育 [J]. *上海环境科学*, 2002, 21(1): 8-11.