碳酸二甲酯甲基化合成乙酰甲氧胺的反应研究

申宏丹[1]，朱　驯[1]，项东升[1]，王　群[2]，王　涛[1]
（1. 盐城工业职业技术学院，江苏盐城 224005；2. 盐城市绿洲环保科技有限公司，江苏盐城 224005）

摘　要： 用绿色化学原料碳酸二甲酯（DMC）代替硫酸二甲酯（DMS）等传统有毒有害试剂作为甲基化试剂、以1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯（DBU）作为催化剂、聚乙二醇（PEG-600）作为相转移催化剂，研究DMC与乙酰羟胺的甲基化反应。考察物料配比、反应时间、反应温度等因素对反应的影响，得到的优化反应条件为：n（乙酰羟胺）：n（DMC）：n（PEG-600）：n（DBU）=1.00：2.00：0.12：0.80，反应温度120 ℃，反应时间6 h，收率最高可达78.1%，转化率为99.3%。

关键词： 碳酸二甲酯；DBU催化；绿色合成；乙酰甲氧胺
中图分类号： TQ225.5　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1004-0439（2022）02-0023-04

Study on synthesis of acetyl methamphetamine with as methyl carbonate as methyl reagents

SHEN Hongdan[1], *ZHU Xun*[1], *XIANG Dongsheng*[1], *WANG Qun*[2], *WANG Tao*[1]
(1. Yancheng Industry Vocational Technology College, Yancheng 224005, China;
2. Yancheng Lüzhou Technology Co. Ltd., Yancheng 224005, China)

Abstract: Use the green chemical raw material dimethyl carbonate (DMC) instead of traditional toxic and harmful reagents dimethyl sulfate (DMS) as methylation reagents. With 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene (DBU) as the catalyst, polyethyl glycol (PEG-600) as the phase transfer catalyst, the methylation reaction of DMC and acetylamide was studied. The effects of material ratio, reaction time, reaction temperature, etc. on the reaction were investigated. The optimized reaction conditions were as follows: n(acetylamide)：n(DMC)：n(PEG-600)：n(DBU)=1.00：2.00：0.12：0.80, reaction temperature 120 ℃, reaction time 6 h. The highest yield was 78.1%, and the conversion rate was 99.3%.

Key words: dimethyl carbonate; DBU catalysis; green synthesis; acetyl methamphetamine

乙酰甲氧胺是一种重要的医药化合物，是制备甲氧胺盐酸盐的化工中间体，甲氧胺盐酸盐主要用于合成头孢呋辛、头孢地尼、新诺明、炔诺明、苯氧菌酯等医药产物。随着市场需求不断增加，国内外对甲氧胺盐酸盐的需求量也逐步增加。甲氧胺盐酸盐主要由乙酰羟胺和硫酸二甲酯（DMS）通过甲基化反应合成[1-7]，但是硫酸二甲酯毒性较大。碳酸二甲酯（DMC）是一种环境友好的新型化学试剂，具有独特的理化性质，越来越多的学者开展用绿色化学原料DMC代替DMS等传统有毒试剂作为甲基化试剂的研究。陈兴权等[8]以DMC为甲基化试剂合成邻氯苯甲醚，其收率可达88.4%；胡彦汝等[9]以DMC为甲基化试剂合成咖啡因，其收率可达96.0%。本课题主要研究以DMC为甲基化试剂合成乙酰甲氧胺的反应，筛选优化的催化剂和相转移催化剂，并进一步优化反应条件，为绿色生产甲氧胺盐酸盐提供技术参考。

1　实验

1.1　材料

乙酰羟胺、甲醇钠（自制），DMC（分析纯，常州傲

收稿日期： 2021-01-05
基金项目： 江苏省产学研合作项目、江苏省大学生实践创新项目（202013752029Y）
作者简介： 申宏丹（1983—），女，河北保定人，讲师，硕士，主要从事医药化工方面的研究，E-mail：shenhongdan1983@163.com。

万方数据

华化工有限公司)，苄基三乙基氯化铵(TEBA)、四丁基硫酸氢铵(TBAB)、聚乙二醇(PEG-600)、氢氧化钠、18-冠醚-6、碳酸氢钠、丙酮、石油醚、二氯化碳、二甲基亚砜(DMSO)、DMF、DBU(分析纯，天津市凯通化学试剂有限公司)。

1.2 仪器

反应釜(500 mL)，布氏漏斗，SHB-ⅢA型循环水真空泵，SPN-3001F电子天平。

1.3 实验方法

将一定量乙酰羟胺加入反应釜中，再加入定量DMC、相转移催化剂和催化剂，保持一定温度搅拌反应2~6 h，取样分析。按照下列公式计算乙酰羟胺转化率和乙酰甲氧胺收率：

$$乙酰羟胺转化率=\frac{m_0-w_1V}{m_0}\times100\%$$

$$乙酰甲氧胺收率=\frac{w_2V}{m_2}\times100\%$$

式中：m_0为乙酰羟胺反应前的质量；w_1为乙酰羟胺反应后的质量分数；w_2为反应后乙酰甲氧胺的质量分数；m_2为乙酰羟胺完全反应后理论生成乙酰甲氧胺的质量。

1.4 测试

采用Waters-515型高效液相色谱仪(配置Waters2487型紫外检测器，美国Waters公司)进行定量分析，色谱柱为Waters Symmetry Shield RP18型(0.15 m×3.90 mm)，流动相为甲醇与水的混合溶液(体积比为7∶3)，流量0.4 mL/min，柱温40 ℃，紫外光波长254 nm。

2 结果与讨论

2.1 相转移催化剂的筛选

DMC作为甲基化试剂，是进行甲基化反应时通常使用的相转移催化剂[10]，主要作用是将反应物从一相转移到能够发生反应的另一相中，加快异相系统反应速率。报道较多的相转移催化剂有聚醚类、季铵盐类、季铵碱类等[11-12]。本文选择几种效果较好的相转移催化剂，考察其对转化率和收率的影响。由表1可以看出，无相转移催化剂时，该反应进展比较慢，收率很低。加入相转移催化剂后，转化率和收率都有大幅度提升。从转化率和收率上来看，PEG-600优于TEBA、TBAB、18-冠醚-6等。从热稳定性上来看，聚醚类也优于季铵盐类，原因是季铵盐类在高温下容易分解。18-冠醚-6由于分子质量较大主要用于金属络合物的相转移反应[13]，对该反应催化效果较弱。故本课题相转移催化剂选择PEG-600。

表1 相转移催化剂对反应的影响

相转移催化剂	转化率/%	收率/%
TEBA	80.1	60.9
TBAB	88.5	63.1
PEG-600	99.3	78.1
18-冠醚-6	65.2	58.2
无	33.5	14.4

注：催化剂为DBU，反应温度为120 ℃，反应时间为6 h。

2.2 催化剂的筛选

碳酸二甲酯甲基化一般使用路易斯碱性催化剂[14-15]。本课题选择乙酰羟胺甲基化反应催化效果较好的几种催化剂，考察其对转化率和收率的影响。由表2可以看出，在无催化剂时，甲基化反应进行得很慢，转化率和收率都很低。加入催化剂后，转化率和收率都有明显提升。从转化率和收率上来看，$NaOCH_3$、K_2CO_3、DBU效果均较好，NaOH、$NaHCO_3$效果欠佳。其中，DBU效果相对最佳，主要原因是DBU由于π键作用催化性更强，可能DMC中的第二甲基也发生了甲基化反应[16-17]。故本课题催化剂选择DBU。

表2 催化剂对反应的影响

催化剂	转化率/%	收率/%
NaOH	70.1	56.9
$NaHCO_3$	68.5	55.1
$NaOCH_3$	98.3	68.1
K_2CO_3	98.0	70.1
DBU	99.3	78.1
无	8.2	0.5

注：相转移催化剂为PEG-600，反应温度为120 ℃，反应时间为6 h。

2.3 甲基化反应工艺优化

2.3.1 原料物质的量比

由于DMC是一种绿色溶剂，在该反应中既是反应物，也可以作为溶剂[18-19]，改变DMC与乙酰羟胺物质的量比，考察其对甲基化反应的影响。由表3可知，随着DMC与乙酰羟胺物质的量比增加，收率和转化率也随之增大，当物质的量比增加至2.0∶1.0时，转化率达到最高且趋向平稳，而收率达到最高后略有下降。主要原因是DMC浓度较低时反应不充分，浓度较高时，由于DMC沸点较低，气化现象明显，局部副反应增加。故选择n(DMC)∶n(乙酰羟胺)=2.0∶1.0。

万方数据

表3　原料物质的量比对反应的影响

n(DMC)∶n(乙酰羟胺)	转化率/%	收率/%
1.0∶1.0	80.5	56.4
1.5∶1.0	89.7	60.2
2.0∶1.0	99.3	78.1
2.5∶1.0	99.1	78.0
3.0∶1.0	99.1	77.0

注：反应时间为6 h，反应温度为120 ℃。

2.3.2　温度

DMC作为甲基化试剂时，反应温度一般高于DMC的沸点[20]。由表4可以看出，随着反应温度的升高，收率以及转化率均逐渐增加，当温度为120 ℃时，收率以及转化率达到最高值。温度继续升高，转化率几乎不变，收率反而下降。主要原因是该反应是放热反应，从热力学角度来看，升高温度对反应不利，但是从动力学角度来看，升高温度对反应有利，同时温度升高也会使DMC的气化现象更加明显，造成局部接触不充分。另外，温度过高，DMC有可能部分分解。因此，反应温度控制在120 ℃为宜。

表4　温度对反应的影响

温度/℃	转化率/%	收率/%
100	83.2	58.2
110	88.1	61.4
120	99.3	78.1
130	99.3	78.0
140	99.2	77.6

注：反应时间为6 h，n(DMC)∶n(乙酰羟胺)=2.0∶1.0。

2.3.3　反应时间

由表5可知，随着反应时间的延长，收率提高，当反应时间为6 h时，收率最高，继续延长反应时间，收率缓慢降低。主要原因是当反应温度较高、反应时间较长时，产物乙酰甲氧胺可能发生分解（发生副反应）。因此，反应时间控制在6 h为宜。

表5　反应时间对反应的影响

反应时间/h	收率/%	反应时间/h	收率/%
3	45.3	7	78.0
4	60.2	8	76.2
5	76.4	9	60.9
6	78.1		

注：n(DMC)∶n(乙酰羟胺)=2.0∶1.0，反应温度为120 ℃。

2.3.4　PEG-600用量

由表6可以看出，在不加相转移催化剂的条件下，收率较低，仅为14.4%。随着PEG-600用量增加，收率以及转化率快速增大，当n(PEG-600)∶n(乙酰羟胺)=0.12∶1.00时，收率最高（78.1%），转化率也增加到99.3%。继续增加PEG-600用量，收率以及转化率下降。主要原因是增加PEG-600用量后，反应液黏度增加，可能会造成局部浓度过高进而生成副产物，以致目标产物收率有所下降。

表6　n(PEG-600)∶n(乙酰羟胺)对反应的影响

n(PEG-600)∶n(乙酰羟胺)	转化率/%	收率/%
0	33.2	14.4
0.04∶1.00	88.6	46.3
0.08∶1.00	98.3	73.8
0.12∶1.00	99.3	78.1
0.16∶1.00	98.9	74.6

注：n(DMC)∶n(乙酰羟胺)=2.0∶1.0，反应温度为120 ℃，反应时间6 h。

2.3.5　DBU用量

催化剂用量对反应也有一定影响[21]。由表7可知，随着DBU用量增加，收率和转化率快速增大，主要原因是催化中心增加；当n(DBU)∶n(乙酰羟胺)=0.08∶1.00时，转化率和收率均最高，继续增加DBU用量，收率和转化率均有所下降，表明此时活性中心已经饱和，再增加催化剂可能发生不必要的副反应。

表7　n(DBU)∶n(乙酰羟胺)对反应的影响

n(DBU)∶n(乙酰羟胺)	转化率/%	收率/%
0	8.2	0.5
0.02∶1.00	68.6	52.3
0.06∶1.00	92.3	73.8
0.08∶1.00	99.3	78.1
0.10∶1.00	99.2	73.5

注：n(DMC)∶n(乙酰羟胺)=2.0∶1.0，反应温度为120 ℃，反应时间6 h。

3　结论

（1）用DMC代替DMS等传统的有毒试剂作为甲基化试剂，取得了一定成效。以DBU为催化剂，选择合适的反应条件，可使乙酰羟胺与DMC进行甲基化反应，为绿色生产甲氧胺盐酸盐提供技术参考。

（2）优化反应工艺条件：以DBU为催化剂，PEG-600为相转移催化剂，n(乙酰羟胺)∶n(DMC)∶n(PEG-600)∶n(DBU)=1.00∶2.00∶0.12∶0.80，反应温度120 ℃，

万方数据

反应时间6 h,收率最高可达78.1%,转化率为99.3%。

参考文献:

[1] 匡滨海,张和安.2-甲氧亚胺-2-呋喃乙酸铵的合成[J].江西医药学报,2003,43(3):86-90.

[2] WESSELBAUM S,THORSTEN V S,KLANKERMAY J,et al.Hydrogenation of carbon dioxide to methanol by using a homogeneous ruthenium-phosphine catalyst[J].Angewandte Chemie,2012,51(30):7499-7502.

[3] 尤启东.药物化学[M].北京:化学工业出版社,2004.

[4] OTTSTIEIN G,WILLIAM J.Bactericidal cephemacarboxylates:EP27-39080[P].1978-08-02.

[5] 樊能庭.有机合成事典[M].北京:北京理工大学出版社,1992.

[6] 崔立君.甲氧胺盐酸盐的合成工艺研究[D].石家庄:河北科技大学,2009.

[7] NIX D E,TSYMOND W,HYATT J M,et al.Comparative pharmacokinetics of oral ceftibuten,cefixime,cefaclor,and cefuroxime axetil in healthy volunteers[J].Pharmacotherapy,1997,17(1):121-126.

[8] 陈兴权,刘洋,董燕敏,等.碳酸二甲酯作甲基化试剂合成邻氯苯甲醚[J].精细化工,2008,25(8):817-820.

[9] 胡彦汝,魏鹏飞,唐甜,等.茶碱钠盐甲基化反应的工艺研究[J].精细化工,2017,34(11):1316-1320.

[10] LISSEL M,SCHMIDT S,NEUMANN B.Use of dimethyl carbonate as a methylating agent under phase tran sfer catalysed conditions[J].Synthesis,1986,17(43):382-383.

[11] OUK S,THIEBAUD S,BORREDON E,et al.O-Methylationofphenolic compounds with dimethyl carbonate under solid/liquid phase transfer system[J].Tetrahedron Letters,2002,43(14):2661-2663.

[12] 董燕敏,尹振燕,程琦,等.碳酸二甲酯作甲基化试剂合成2,6-二氯苯甲醚[J].精细化工,2010,27(7):667-671.

[13] 赵地顺.相转移催化原理及应用[M].北京:化学工业出版社,2007.

[14] 龚文虎.有机反应溶剂选择原理和方法[J].南京高师学报,1996,12(4):44-49.

[15] OUK S,THIEBAUD S,BORREDON E,et al.High performance method for O-methylation of phenol with dimethyl carbonate[J].Applied Catalysis A:General,2003,241(1/2):227-233.

[16] 申宏丹,刘德驹,朱驯,等.医药中间体甲氧胺盐酸盐的绿色合成工艺[J].精细石油化工,2019,36(3):9-12.

[17] 张晓晓.吡唑酮的甲基化工艺研究[D].青岛:青岛科技大学,2013.

[18] 石雪龙.不同溶剂条件下苯乙烯与马来酸酐的共聚合[D].青岛:青岛科技大学,2019.

[19] 陆志刚.硫酸二甲酯节能环保生产新工艺介绍[J].硫酸工业,2010(2):10-13.

[20] 王公应,刘绍英,陈彤,等.碳酸酯绿色合成技术研究进展[J].精细化工,2013(4):420-424.

[21] 舒婷,李光兴.碳酸二甲酯作甲基化试剂的研究进展[J].化工中间体,2008(1):20-23.

本 期 广 告 索 引

拓信有机硅……(封面)
浙江赢科新材料……(封二)
威海诺葳信和……(封三)
桐乡贝思特化工……(封底)
张家港启江化工……(彩)
上海洁宜康……(彩)
珠海华大浩宏……(彩)
浙江超宇新材料……(彩)
常州宁河新材料……(彩)
杭州琼天……(彩)
苏州致远新科……(彩)
天源化工……(彩)
福可新材料……(彩)
乐诗图化工……(彩)
张家港托普化工……(彩)
常州中策纺织助剂……(彩)
上海谷茵新材料……(彩)
上海允继化工……(彩)
浙江普斯顿科技……(彩)
上海凯诺威……(彩)
大金氟化工……(彩)
清远宏图助剂……(彩)
张家港德宝化工……(彩)
湖北集发新材料……(彩)
绍兴九洲科技……(彩)
江苏奥斯佳……(彩)
深圳迪威科技……(彩)
上海雅运……(彩)
《印染助剂》……(彩)
江苏海云花新材料……(彩)
《印染助剂》38届年会征文……(彩)
常州美胜生物……(彩)
广州莱宝硅材料……(彩)
沙索(中国)化学……(彩)
江阴锦昌……(彩)
常州纤染助剂……(彩)
武汉奥克特种化学……(彩)
嵊州宇盛高分子……(彩)
安徽科光新材料……(彩)

黑白广告

上海晟越化工(1/2)……
常州春江化学(1/2)……
福建广文科技(1/2)……
《染整技术》……
常州信安达……
海安科锐新材料……
浙江昌宇新材料……
苏州联胜化学……
山东鑫泰水处理……
江阴锦昌化学……
杭州科成化工……
上海东旖新材料……
西安楚龙达化工……

万方数据