医药中间体甲氧胺盐酸盐的绿色合成工艺

申宏丹，刘德驹，朱 驯，项东升
（盐城工业职业技术学院九洲药学院，江苏 盐城 2240051）

摘要：以1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯为催化剂，硫酸二甲酯（Me_2SO_4）作为甲基化试剂，制备了甲氧胺盐酸盐。分析了反应机理，考察了溶剂、反应温度、反应时间、pH值及摩尔配比等因素对实验结果的影响。结果表明，较佳合成工艺为：以二氯甲烷和甲醇（体积比2∶1）混合物为溶剂，反应物摩尔比1∶0.7，pH值9～10，反应温度10 ℃，反应时间6 h，总收率达到86.2%。

关键词：甲基化　1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯　硫酸二甲酯　催化　绿色合成
中图分类号：TQ463^{+}.5　　**文献标识码**：A

甲氧胺盐酸盐是一种重要的医药化工中间体，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。目前，甲氧胺盐酸盐的生产方法[1-4]普遍存在工艺落后，三废严重产品成本高等问题。本课题组经过前期对比，确定了环保节能的合成路线，其中硫酸二甲酯对乙酰羟胺甲基化为第二步反应，也是关键反应。在实际生产中由于硫酸二甲酯第一个甲基的反应速率较快，硫酸二甲酯甲基化基本利用第一个甲基[5-7]。张晓晓等[8]在吡唑酮的甲基化研究过程中，发现硫酸二甲酯的两个甲基都能参与反应，并做了大量动力学实验。石玉香等[9]通过改变加料方式，在不需要相转移催化剂的条件下，也可以部分利用硫酸二甲酯的第二个甲基，进而提高产品收率。

硫酸二甲酯是优良的甲基化试剂，但也是2A类致癌物。本课题研究了硫酸二甲酯甲基化乙酰羟胺反应，对比传统催化剂与1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯（DBU）区别，分析溶剂效应及反应机理，优化了反应条件，意在提高收率，减少硫酸二甲酯用量，实现绿色生产。

1 实 验

1.1 试验原料

乙酰羟胺，自制；硫酸二甲酯、氢氧化钠、碳酸氢钠、丙酮、石油醚、二氯化碳、二甲基亚砜（DMSO）、*N*,*N*-二甲基甲酰胺（DMF）、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯（DBU），分析纯，天津市凯通化学试剂有限公司。

1.2 实验步骤

将一定量乙酰羟胺加入四口烧瓶，加入定量溶剂，降温至10 ℃，搅拌下，滴加硫酸二甲酯，时刻检测pH值，并控制在10左右，6 h滴加完毕，室温下继续搅拌反应2 h。过滤出固体，用50 mL甲醇洗涤，洗涤液与滤液合并。

1.3 分析方法

采用美国Waters公司的Waters-515型高效液相色谱仪进行定量分析，配置Waters2487型紫外检测器，色谱柱为Waters Symmetry Shield RP18型（0.15 m×3.9 mm），流动相为甲醇与水体积比为7∶3的混合溶液，流量为0.4 mL/min，柱温为40 ℃，紫外光波长为254 nm。

2 结果与讨论

2.1 反应机理

目前，文献中硫酸二甲酯甲基化—N—OH基团反应机理报道较少，与酚羟基反应机理[10-11]类似，反应历程是：由于溶剂的极化作用，氧原子中电子向氮方向移动，与碱性催化剂形成络合物，O负离子攻击硫酸二甲酯中的甲基基团，形成产物，催化剂与氢正离子络合物和$CH_3SO_4^-$或SO_4^{2-}反应形成副产物。

收稿日期：2019-01-02；修改稿收到日期：2019-04-29。
作者简介：申宏丹（1983-），女，讲师，从事医药化工方面的研究。E-mail：shenhongdan1983@163.com。
基金项目：盐城工业职业技术学院科研基金项目资助。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.2 催化剂的影响

硫酸二甲酯甲基化一般使用碱性催化剂[12]，主要作用一是在碱性环境下，反应物容易生产氧负离子，从而发生亲核反应。二是碱可以和生成物反应，降低反应物浓度，使反应向右移动。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，用于甲基化的反应，实验结果见表 1。

表 1 催化剂对反应的影响

催化剂	转化率，%	选择性，%	收率/%	备注
无	10.2	5.2	0.5	
NaOH	40.1	92.1	36.9	
$NaHCO_3$	38.5	91.3	35.1	催化剂用量较大
DBU	65.2	92.3	60.2	

注：以二氯甲烷为溶剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5，pH＝10，反应温度 10 ℃，反应时间 6 h。

从表 1 可以看出，无催化剂时，甲基化反应进行得很慢，转化率和收率都很低。上述催化剂都为消耗性催化剂，从选择性指标看，效果均佳。其中，用 DBU 为催化剂时，转化率超过 50%，意味着硫酸二甲酯第一个甲基被取代后部分第二个甲基也被取代，可以减少硫酸二甲酯用量。DBU 催化机理有两种可能，一是 DBU 不但呈碱性还有催化效果，使部分硫酸二甲酯的两个甲基同时反应，而其它催化剂仅显碱性；二是由于 DBU 是一个强碱性试剂，但却是一个弱的亲核试剂[13]，易与质子结合而不易与碳原子结合，当与甲基磺酸结合后，由于 π 键作用，仍具有一定甲基化活性。

2.3 溶剂的影响

溶剂的种类对亲核反应有很大影响[14]。结合反应机理，考虑到反应物中的氮羟基要脱氢形成亲核基团，质子性溶剂容易给出质子，抑制氮羟基中 H^+ 的游离，反而降低反应活性，因此实验选择非质子型溶剂为佳。

以 DBU 为催化剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5、pH＝10、反应温度 10 ℃、反应时间 6 h 时，考察溶剂种类对甲基化反应的影响，结果见表 2。从表 2 可以看出，溶剂不同时，反应效果也不相同，溶剂不同，转化率、收率也不相同。从表中看出，选择性较好的溶剂有二氯化碳、DMSO、DMF 都达到 90%以上，转化率较好的有甲醇、二氯化碳都达到 65%以上。

在上述溶液中，石油醚和丙酮的极性较小，转化率和选择性均较差，主要因为极性小，对—N—OH 极化影响程度弱，不宜形成 O 负离子，阻碍反应进程[15-18]；DMSO 和 DMF 为强极性溶剂，选择性较高，但转化率较低，原因可能是加快 DBU 和酸反应进程，使得硫酸二甲酯的第二甲基来不及取代，进而降低转化率。甲醇和二氯化碳为中极性溶剂，反应效果较佳。

表 2 溶剂对反应的影响

溶剂	转化率，%	选择性，%	收率，%	备注
丙酮	48.2	81.3	39.2	
石油醚	51.3	80.6	41.3	溶解性较差
甲醇	66.2	86.5	57.3	
二氯化碳	65.2	92.3	60.2	
DMSO	52.3	93.3	48.8	
DMF	54.3	91.8	49.8	

2.4 工艺条件的优化

2.4.1 温度的影响

以 DBU 为催化剂，二氯甲烷为溶剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5，pH＝10，反应时间为 6 h 时，考察温度对甲基化反应的影响，结果见表 3。

表 3 温度对反应的影响

温度/℃	收率，%	温度/℃	收率，%
0	56.4	30	45.3
10	60.2	40	42.6
20	50.3		

从表 3 可见，收率先增加后降低，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，但从动力学角度升高温度对反应有利，同时温度升高也会加快硫酸二甲酯分解。因此，较好的反应温度为 10 ℃。

2.4.2 反应时间的影响

以 DBU 为催化剂，二氯甲烷为溶剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5，pH＝10，反应温度为 10 ℃时，考察反应(滴加)时间对甲基化反应的影响，结果见表 4。

表 4 反应时间对反应的影响

滴加时间/h	收率，%	滴加时间/h	收率，%
3	35.3	7	60.1
4	50.2	8	56.2
5	56.4	9	50.9
6	60.2		

随着反应时间的增加，收率先增加后降低。甲基化反应和硫酸二甲酯分解反应竞争，如果硫酸二甲酯滴加过快，就会造成浓度过高，分解速度加快。因此，硫酸二甲酯加入方式一定要缓慢，充

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

分搅拌，时间控制在 6 h 较佳。

2.4.3　pH 值的影响

以 DBU 为催化剂，二氯甲烷为溶剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5，反应温度为 10 ℃，反应时间 6 h，考察 pH 值对反应的影响，结果见表 5。

表 5　pH 值对反应的影响

pH 值	收率，%	pH 值	收率，%
6	17.2	9	60.2
7	40.4	10	58.3
8	56.9	11	56.3

在酸性条件下，副反应较多，降低产物的收率，同时增加了分离的难度，因此必须在碱性条件下。反应过程中时刻监测溶液的 pH 值，当发生变化时，要通过催化剂调节，若控制 pH 值较高，需加入 DBU 量也将加大，副反应也会增加。从表 5 可见，乙酰羟胺甲基化反应 pH 控制在 9～10 为佳。

2.4.4　混合溶剂对反应的影响

实验所选用的溶剂中，甲醇的转化率较高，二氯甲烷选择性最好。以 DBU 为催化剂，n(乙酰羟胺)：n(硫酸二甲酯)＝1：0.5，反应温度为 10 ℃，反应时间 6 h，考察甲醇与二氯甲烷混合比对反应的影响，结果见表 6。

表 6　混合溶剂比对反应的影响

V(甲醇)：V(二氯甲烷)	转化率，%	选择性，%	收率，%
1：3	66.2	94.3	61.5
1：2	67.9	94.1	63.9
1：1	67.9	90.6	61.5
2：1	68.3	88.6	60.5
3：1	67.2	87.5	58.8

从表 6 可看出，混合溶剂组成比例不同，对反应的影响也不同，对比单溶剂的时候，不管是转化率还是选择性都有提高，说明两溶剂之间有相互促进作用。当溶剂按照甲醇与二氯甲烷体积比为 1：2 时，乙酰甲氧胺收率最高，为 63.9%，比单溶剂时最高提升 6.2%。

2.4.5　物料配比比对收率的影响

以 DBU 为催化剂，混合溶剂为溶剂，反应温度为 10 ℃，反应时间 6 h，考察物质的量比对反应的影响，结果见表 7。

用硫酸二甲酯对盐酸羟胺甲基化时，硫酸二甲酯的用量对产品的收率会产生一定影响。当硫酸二甲酯用量少时收率低，过量时会造成甲基体副产物的含量增加。由表 7 可见，当硫酸二甲酯与盐酸羟胺的摩尔比为 1：0.7 时，收率最高。

表 7　物料配比对反应的影响

n(盐酸羟胺)：n(硫酸二甲酯)	收率，%	n(盐酸羟胺)：n(硫酸二甲酯)	收率，%
1：0.5	63.9	1：0.7	86.2
1：0.6	71.6	1：0.8	79.2

3　结　论

a. 硫酸二甲酯的两个甲基都能参与甲基化反应，但其贡献的难易及程度不同，第一个甲基的反应速率较快。以 DBU 为催化剂，选择合适反应条件，可以使硫酸二甲酯的第二个甲基也能部分参与反应，进而减少了硫酸二甲酯的用量，为绿色生产甲氧胺盐酸盐提供技术参考。

b. 除催化剂影响外，此反应的硫酸二甲酯滴加速度也是关键，滴速的快慢会影响硫酸二甲酯的第二个甲基取代效果，在加入过程中时刻监测溶液的 pH 值，滴加时间应控制在 6 h 为易。

c. 混合溶剂对反应有促进作用，甲醇与二氯甲烷体积比为 1：2 时，乙酰甲氧胺收率最好，比单溶剂时最高提升 6.2%，其促进机理有待进一步探讨。

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)：86-87.

[2] Ottstiein G，William J. Bactericidal Cephemacarboxylates：EP 2739080[P]. 1978-08-02.

[3] 尤启东. 药物化学[M]. 北京：化学工业出版社，2004：181-186.

[4] 樊能庭. 有机合成事典[M]. 北京：北京理工大学出版社，1992：85-86.

[5] 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.

[6] 王鹏鹏. 嗪草酮的合成工艺研究[D]. 南京：东南大学，2017.

[7] Wolfenden R，YuanMonoalky Y. Monoalkyl sulfates as alkylating agents in water，alkylsulfatase rate enhancements，and the energy-rich nature of sulfate half-esters[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences，2007，4 (1)：83-86.

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

[9] 石玉香，王春林，林枫玲. 对甲氧基苯甲醛合成新工艺[J]. 应用化工，2001，02(7)：1007-4325.

[10] Dong Yue，Holm Jana，Krkkinen J，et al. Dissolution and

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

hydrolysis of fibre sludge using hydroxyalkylimidazolium hydrogensulphate ionic liquids[J]. Biomass and Bioenergy. 2014,10(3):461-467.

[11] Sebastian Wesselbaum, Thorsten vom Stein, Jürgen Klankermayer, et al. Hydrogenation of carbon dioxide to methanol by using a homogeneous ruthenium-phosphine catalyst[J]. Angewandte Chemie. 2012,10(30):7617-7620.

[12] 胡彦汝. 1,3-二甲基黄嘌呤甲基化的合成工艺优化[D]. 青岛:青岛科技大学,2016.

[13] 陈国才,王之建,王肇中,等. DBU-一种多功能的碱性试剂[J]. 化学试剂,1999,21(6):339-346.

[14] Michael B S,Jerry M. 高等有机化学[M]. 北京:化学工业出版社,2010:220-223.

[15] 胡科诚,金松寿,郑浩,等. 三乙胺与碘乙烷及三甲胺与对硝基氯苯等反应的溶剂效应机理[J]. 杭州大学学报,1985,12(4):497-501.

[16] 张雨蒙,王桂荣,贾晓强,等. 碳酸酯法合成甲苯-2,4-二氨基甲酸苯酯反应的溶剂效应[J]. 石油化工,2017,(8),973-975.

[17] 陈慧敏. 4-乙酰吡啶和 2-乙酰噻唑的溶剂效应研究[D]. 浙江:浙江大学,2016.

[18] 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.

STUDY ON GREEN SYNTHESIS TECHNOLOGY OF PHARMACEUTICAL INTERMEDIATES METHYLAMINE HYDROCHLORIDE

Shen Hongdan, Liu Deju, Zhu Xun, Xiang Dongsheng

(*Yancheng Industry Vocational Technology College Jiuzhou Pharmacy Institute*,*Yancheng* 224005,*Jiangsu*,*China*)

Abstract: The methylation reaction of Hydroxylamine was studied by using 1,8—diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) as catalyst and dimethyl sulfate (Me_2SO_4) as methylation reagent. The reaction mechanism was analyzed, and the effects of solvent, reaction temperature, reaction time, pH value and molar ratio on the experimental results were investigated. The result showed that the optimumreactions were as follows: a mixture of two chloromethane and methanol (volume ratio 2∶1) as a solvent, hydroxylamine hydrochloride and dimethyl sulfate methylation, with molar ratio of 1∶0.7, pH value of 9-10, reaction temperature 10 ℃, reaction time 6 h, the total yield reached 86.2%. This process can use the second methyl of some dimethyl sulfate to reduce the amount of dimethyl sulfate, and provide a technical reference for the industrial production of methylamine hydrochloride.

Key words: methylation; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; dimethyl sulfate; catalysis; green synthesis

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net