

Industrial Production Methods of Chloromethylpyridine Derivatives

Xiangying Chen, Fangfang Fan, Jiamei Xia, Qianfeng Zhang*

Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology,
Ma'anshan Anhui
Email: zhangqf@ahut.edu.cn

Received: Nov. 1st, 2016; accepted: Nov. 20th, 2016; published: Nov. 23rd, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

In view of the problems existing in the prior technology, this paper provides an industrial production method of chloromethylpyridine derivatives. The synthetic product of this method is relatively low in cost, friendly to environment, and can make the best use of waste. The production process is divided into five sections: N-oxidation, nitration, nucleophilic substitution, rearrangement hydrolysis and chloromethylation.

Keywords

Chloromethylpyridine Derivatives, Industrial, Production Technology

氯甲基吡啉衍生物的工业化生产方法

陈向莹, 范芳芳, 夏佳美, 张千峰*

安徽工业大学分子工程与应用化学研究所, 安徽 马鞍山
Email: zhangqf@ahut.edu.cn

收稿日期: 2016年11月1日; 录用日期: 2016年11月20日; 发布日期: 2016年11月23日

*通讯作者。

文章引用: 陈向莹, 范芳芳, 夏佳美, 张千峰. 氯甲基吡啉衍生物的工业化生产方法[J]. 化学工程与技术, 2016, 6(6): 154-158. <http://dx.doi.org/10.12677/hjct.2016.66021>

摘要

针对现有技术存在的问题,本文提供一种生产成本相对较低、对环境友好、对废物进行最大限度的循环利用的氯甲基吡啶衍生物的工业化生产方法。该生产工艺主要分为N-氧化、硝化、亲核取代、重排水解和氯甲基化五个工段。

关键词

氯甲基吡啶衍生物, 工业化, 生产工艺

1. 引言

消化系统疾病一直是威胁人类健康且难以治愈的一类疾病, 其中消化性溃疡的发病率占全人类的5%, 而拉唑类药物是目前治疗消化性溃疡最有效的药物, 因此拉唑类药物一直跻身于21世纪十大畅销药之列[1]。这直接导致其药物前体氯甲基吡啶衍生物的市场大量需求。而中国几乎没有生产此类中间体的厂家, 需求大多从印度进口。据调查, 造成这一现象的主要原因是工艺流程长、生产成本低、在工业化生产该产品中产生的“三废”难以处理、环境污染严重、重复利用困难等。

中国专利申请 CN102603620A(201210010970)公开了一种氯甲基吡啶或其吡啶衍生物盐酸盐的合成方法, 但此方法只适用于2号位和6号位均为氢的吡啶原料[2]。发明专利 CN200910035011.2公开了一种2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐的纯化方法[3], 提出了以丙酮和石油醚按照2~3:1的体积配比作为最终产物的洗涤剂的方法, 得到的产品质量好、收率高, 但是没有提出其它步骤的具体操作方法。而其它相关报道也非常少。

为弥补此类化合物合成技术的空缺, 本文从环境保护以及原材料的最大限度循环使用等方面出发, 设计了一套完整的氯甲基吡啶衍生物合成工艺流程。氯甲基吡啶衍生物的生产方法工艺流程如下图1所示。

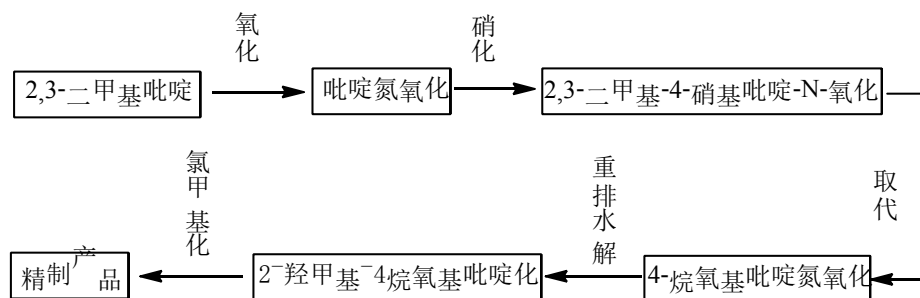


Figure 1. Process flow chart of production method of Chloromethylpyridine derivatives

图1. 氯甲基吡啶衍生物的生产方法工艺流程图

2. 氧化反应

将2,3-二甲基吡啶用3倍体积乙酸稀释, 滴加催化量的浓硫酸, 升温到80℃~100℃, 再滴加质量浓度为28%~32%的双氧水, 滴加完毕保温反应4~5 h, 反应完毕, 用还原剂淬灭, 减压蒸馏回收溶剂, 残留液——吡啶氮氧化物直接进行下步反应; 蒸馏出来的乙酸和水用共沸精馏法分离, 得到的乙酸重复利用。双氧水的质量浓度一般以30%为佳。氧化反应工艺流程图如图2所示。

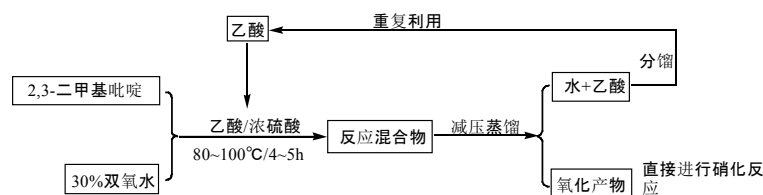


Figure 2. Process flow chart of Oxidation reaction
图 2. 氧化反应工艺流程图

3. 硝化反应

将氧化反应所得的吡啶氮氧化物在温度 $<10^{\circ}\text{C}$ 下加入浓硫酸, 随后升温至 $80^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加浓硫酸与浓硝酸体积比为 $2.5\sim 3.5:1$ 的混酸, 在该反应步骤注意添加 NO_2 尾气吸收设备以利于环境保护, 滴加完毕保温反应 $4\sim 8\text{ h}$, 以 6 h 为佳, 中控终点; 反应结束将反应液冷却后倒入冰水中, 搅拌下用碱中和至 $\text{pH} = 8\sim 10$, 加入乙酸乙酯或其他利于工业化的有机溶剂萃取并分离出有机相, 干燥并减压蒸干有机相, 得到黄色固体粗产物, 用乙醇重结晶, 即得纯品 $2,3\text{-二甲基-4-硝基吡啶-N-氧化物}$; 萃取剂经减压蒸馏可重复利用, 水相进一步处理得到 Na_2SO_4 、 NaNO_3 及其它无机盐。滴加的混酸中以浓硫酸的质量浓度为 98% 、浓硝酸的质量浓度为 65% 为宜, 混酸中浓硫酸与浓硝酸体积比以 $3:1$ 为佳。硝化反应工艺流程如图 3 所示。

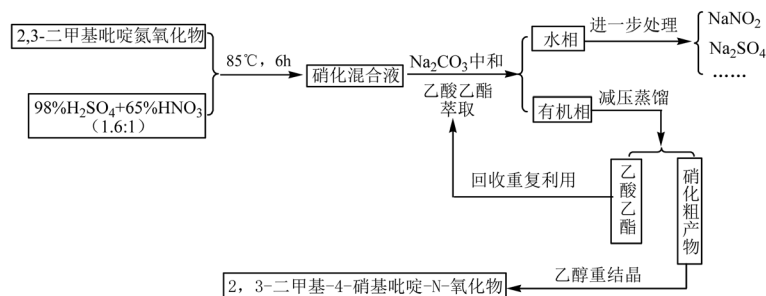


Figure 3. Process flow chart of Nitration reaction
图 3. 硝化反应工艺流程图

4. 取代反应

将硝化反应中得到的 $2,3\text{-二甲基-4-硝基吡啶-N-氧化物}$ 加入到碳酸钾、醇、乙腈和 TBAB 的混合溶液中, $60^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 反应 $5\sim 6\text{ h}$, 中控终点; 反应完全后, 冷却并减压蒸馏, 所得馏分确定醇含量后可重复利用; 减压蒸馏后得到的粘稠物用甲苯萃取并过滤, 滤液减压蒸馏, 得到 4-烷氧基吡啶氮氧化物 , 回收的甲苯重复利用, 滤饼为无机盐, 与硝化反应中的废水合并处理。取代反应工艺流程如图 4 所示。

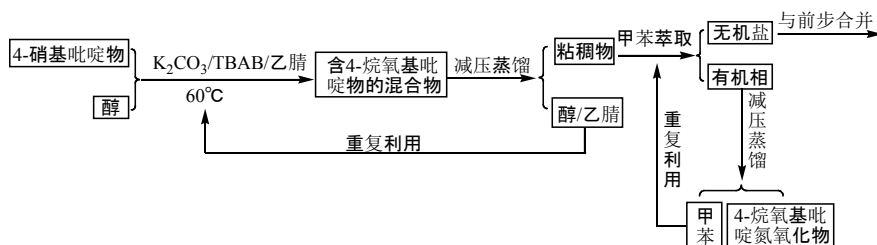


Figure 4. Process flow chart of Substitution reaction
图 4. 取代反应工艺流程图

5. 重排水解反应

向取代反应得到的 4-烷氧基吡啶氮氧化物中加入乙酸酐和浓硫酸, $90^{\circ}\text{C}\sim 105^{\circ}\text{C}$ 反应 8~12 h, TLC 检测反应终点, 减压蒸馏得到重排产物和少量残留乙酸与乙酸酐的混合溶液, 向其中加入 NaOH 溶液调节 PH 至中性, 再加入 3 当量的 10%~15% NaOH 溶液进行水解反应, $55^{\circ}\text{C}\sim 65^{\circ}\text{C}$ 反应 7~15 h, TLC 检测反应终点, 反应完全后, 冷却并用乙酸乙酯萃取, 萃取液干燥、过滤、滤液减压蒸馏, 得 2-羟甲基-4-烷氧基吡啶化合物。减压蒸馏所得的乙酸和乙酸酐的混合液通过分馏分离回收, 重复利用; 萃取剂乙酸乙酯亦重复利用; 得到的醋酸钠废水, 做进一步环保处理后排放。重排水解反应工艺流程如图 5 所示。

6. 氯甲基化反应

将重排水解反应得到的 2-羟甲基-4-烷氧基吡啶化合物溶于二氯甲烷中, 并加入催化量的 DMF, 添加碱液吸收装置, 在 $-10^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ 条件下加入氯化亚砷, 保温反应 3~6 h, 反应完全后, 蒸馏浓缩至五分之一到七分之一的体积, 再向其中滴加乙酸乙酯, 慢慢析出白色晶状固体, 过滤, 滤饼用丙酮-乙醇重结晶, 得到精制的氯甲基吡啶衍生物产品, 滤液加入冷的 NaOH 溶液处理排放, 乙酸乙酯亦可通过减压蒸馏进行回收; 蒸馏回收的氯化亚砷和二氯甲烷的混合物, 再加入适量的氯化亚砷确定比例后重复利用。氯甲基化反应流程如图 6 所示。

7. 结论

综上所述, 本文通过 *N*-氧化、硝化、亲核取代、醇化和氯甲基化五个步骤合成出氯甲基吡啶衍生物, 并对它的合成工艺进行了详细优化, 总产率可达到 53.0%, 相比于传统工艺的产率 37.0% [4] 有了较大的提高, 且纯度可达 97% 以上。氯甲基吡啶衍生物采用以上技术方案后, 过程中产生的废物得到循环利用,

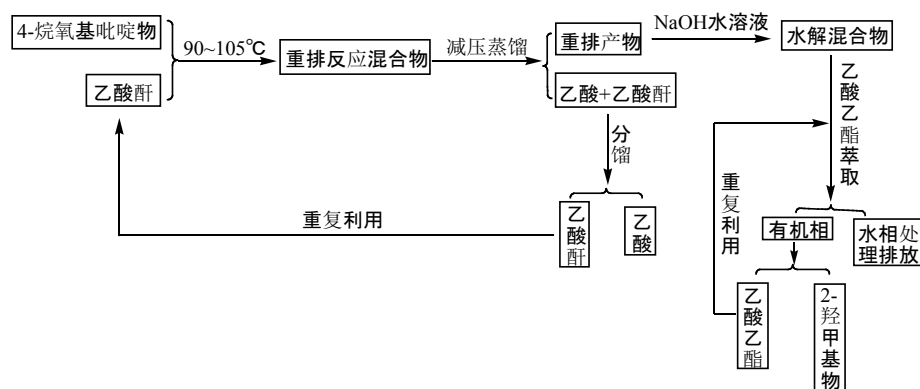


Figure 5. Process flow chart of Rearrangement hydrolysis reaction

图 5. 重排水解反应工艺流程图

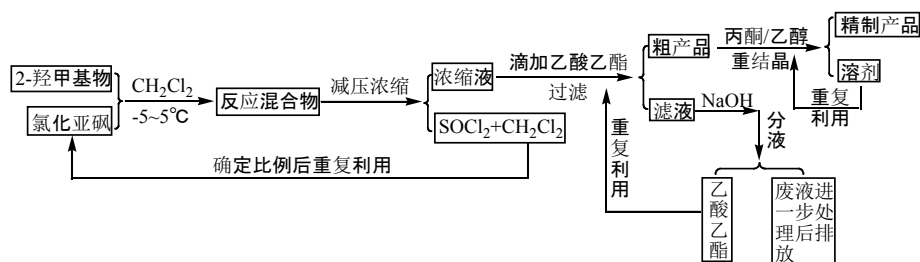


Figure 6. Process flow chart of Chlorine methylation reaction

图 6. 氯甲基化反应工艺流程图

既保护了环境，又综合利用废物资源，变废为宝，化害为利，且大幅度的降低了生产成本。研究表明，采用本文所提供的一种氯甲基吡啶衍生物的工业化生产方法，生产出的氯甲基吡啶衍生物比进口产品的价格降低了 40%~60%，极大的提高了产品生产的市场竞争力。

基金项目

国家自然科学基金(21372007)。

参考文献 (References)

- [1] 劳国琴, 王佳良, 唐志华. 4 种拉唑类药物治疗消化性溃疡的成本-效果比较[J]. 医学导报, 2006, 25(2): 160-162.
- [2] 秦必政, 薛谊, 徐强, 等. 一种氯甲基吡啶或其吡啶衍生物盐酸盐合成方法[P]. 中国专利, CN102603620A, 2012-01-13.
- [3] 薛谊, 秦必政, 王文奎, 等. 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐的纯化方法[P]. 中国专利, CN101648907, 2009-09-14.
- [4] 徐宝财, 张冬海, 周智明. 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐的合成[J]. 精细化工, 2004, 21(1): 67-69.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjctet@hanspub.org