

中文摘要

乙酰丙酸 (Levulinic acid, LA) 是一种以生物质资源为原料的新型绿色平台化合物, 分子结构中含有羰基、羧基、甲基和亚甲基官能团, 使其具有良好的反应性能, 从而衍生出多种价值的下游产品。5-氨基乙酰丙酸是乙酰丙酸的下游产品之一, 它不仅是一种无毒、无公害、在环境中易降解无残留的绿色农用化学品, 而且在医学上作为新型光动力治疗药物, 用于多种疾病的治疗。

本文对以乙酰丙酸为原料合成 5-氨基乙酰丙酸的过程进行了研究, 该过程包括溴化、氨化和酸解三个过程。

首先对乙酰丙酸溴化反应的产物中各个成份用气质联用仪进行定性分析, 确定溴化反应产物的成份是乙酰丙酸甲酯, 3-溴乙酰丙酸甲酯, 5-溴乙酰丙酸甲酯, 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯和 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。采用质谱、核磁共振和红外吸收光谱分析手段对溴化产物纯品进行定性, 确定提纯产品即是目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯。对影响乙酰丙酸溴化反应的工艺条件进行实验研究, 并通过正交实验对工艺条件进行了优化, 优化的工艺条件是: 物料摩尔配比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 反应温度为 35℃, 反应时间为 4h, 溶剂用量为 300ml/molLA。同时在此条件下, 乙酰丙酸几乎全部转化, 5-溴乙酰丙酸的选择性为 60.4%~60.9%。对溴化反应机理进行了初步探讨, 乙酰丙酸溴化过程是烯醇式的亲电取代反应。

选用六亚甲基四胺为氨化试剂, 对 5-溴乙酰丙酸甲酯进行氨化, 通过核磁共振、红外吸收光谱和元素分析等分析手段对氨化产物进行分析, 确认氨化产物是目的产物 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐。并对影响氨化反应的各因素进行考察, 确定氨化反应的工艺条件为: 原料配比 1:1, 溶剂用量为 20ml/0.01molMBL, 反应时间为 1.5h, 在此条件下, 季胺盐的收率为 93.5%。

采用 delepine 反应进行季胺盐的酸解反应, 通过核磁共振和红外吸收光谱等分析手段对酸解提纯产物进行分析, 确认该提纯产物是目的产物 5-氨基乙酰丙酸盐, 并对影响酸解过程的因素进行考察, 确认酸解反应条件为: $\text{PH}<1$, 温度为 25℃。在酸解产物中 5-氨基乙酰丙酸乙酯是影响 5-氨基乙酰丙酸纯度的主要杂质。

关键词: 乙酰丙酸 液溴 乌洛托品 5-氨基乙酰丙酸盐 Delepine 反应

ABSTRACT

Levulinic acid (LA) is regarded as a new green platform chemical, which can be prepared from biomass. Owing to the special functional groups such as carbonyl, carboxyl, methyl and methylene groups, it exhibits excellent reactive ability and can produce a large of useful chemicals. 5-Aminolevulinic acid is one of the downstream products of LA. It is not only a kind of green agrochemicals featuring non-toxicity, easy degradation in the environment, but also a novel photodynamic therapeutic medicine used to treat several kinds of diseases.

In this work, the synthesis progresses of 5-aminolevulinic acid from LA were studied. The progresses mainly include the following three reaction steps: bromination reaction, ammoniation reaction and hydrolysis reaction.

Firstly, the bromination mixtures generated from bromination reaction of LA were qualitatively analyzed by GC-MS, which confirmed that it contained levulinic acid methyl ester, 3-bromolevulinic acid methyl ester, 5-bromolevulinic acid methyl ester, 3, 5-bromolevulinic acid methyl ester and 5, 5-bromolevulinic acid methyl ester. The purified product of bromination mixtures was qualitatively analyzed by MS, NMR and IR, which made sure that it was 5-bromolevulinic acid methyl ester. The reaction conditions of the bromination reaction of LA were optimized by orthogonal experiments. The optimized reaction conditions were at $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 1:1, temperature 35 °C, time 4h and solvent 300ml/0.25molLA. In these conditions, the LA nearly went to its end and the selectivity of 5-bromolevulinic acid methyl ester was 60.4~60.9%. The mechanism of levulinic acid bromination was preliminary discussed.

Ammoniation reaction of 5-bromolevulinic acid methyl ester with urotropine was studied. The ammoniation product was determined to be the target product 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester, through the characterization of NMR, IR and elemental analysis. The reaction conditions of the ammoniation reaction were studied. The optimized reaction conditions were at $n(5\text{-MBL}):n(\text{urotropine})$ 1:1, solvent 20ml/0.01molMBL and reaction time 1.5h, under which conditions the yield of the 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester was 93.5% at most.

Acid catalyzed the hydrolysis reaction of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester was studied by NMR and IR. The purification product of hydrolysis reaction was

determined to be the target product 5-aminolevulinic acid hydrochloride. The reaction conditions of the hydrolysis reaction were investigated. The optimized reaction conditions were at pH<1, temperature <35°C. It was found that the 5-aminolevulinic acid ethyl ester was the major impurity in the hydrolysis product.

KEY WORDS: levulinic acid, liquid bromine, urotropine, 5-aminolevulinic acid hydrochloride, delepine reaction

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作和取得的研究成果，除了文中特别加以标注和致谢之处外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得 天津大学 或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名：贾保印

签字日期：2009 年 6 月 2 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 天津大学 有关保留、使用学位论文的规定。特授权 天津大学 可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，并采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘。

（保密的学位论文在解密后适用本授权说明）

学位论文作者签名：贾保印

签字日期：2009 年 6 月 2 日

导师签名：刘东章

签字日期：2009 年 6 月 2 日

第一章 文献综述

1.1 课题研究背景

平台化合物(Platform Chemicals)是指那些来源丰富、价格低廉、用途众多的一类基本有机化合物。从它们出发,可以合成一系列具有巨大市场和高附加价值的产品。

在十九世纪及二十世纪初,有机化学工业的基础是煤化工,许多平台化合物都来源于煤,如苯、萘、乙炔、甲烷等。到了二十世纪中叶以后,来自石油化工的平台化合物,如乙烯、丙烯、苯等,取代了煤化工,成为平台化合物的主要提供者。众所周知,煤、石油、天然气是当今社会正在利用的三大主要能源,这些能源都属于不可再生资源,在地球上的贮藏量非常有限,目前我国已探明的石油贮藏量 62 亿吨,煤炭资源为 1000 亿吨,也只好开采近百年的时间^[1]。随着人口不断增长和经济的持续发展,人类对能源的需求不断增加,已经对依赖于煤化工,石油化工的有机化工、精细化工、医药化工等工业部门敲起了警钟,这些工业部门将不能再维持其原料低廉的价格,它们的生产成本将不可避免地大幅度上升^[2,3]。

生物质资源以其可再生性、来源广泛和无公害等优点,被认为是替代化石资源的最佳选择^[4]。据世界能源组织统计,地球上植物生物质的储量为 18000 多亿吨,相当于 6400 亿吨的石油。每年绿色生物增加量约为 1170 亿吨,相当于 400 亿吨石油,其中 800 亿吨分布在森林中,其余分布在海洋、草原、田野、沼泽及荒漠中^[5]。

以生物质资源出发,通过化学、物理或生物的方法可以得到众多的有机化合物,如乙醇、丙二醇、糠醛、谷氨酸、木糖醇、乙酰丙酸^[6,7]等。这些产品具有非常好的反应特性,可以衍生出种类众多的下游产品,为化工行业开辟出新的应用领域,这些基础有机化合物都有可能成为未来新型的绿色平台化合物,发展成为以生物质资源为原料的庞大的化学工业,逐步取代以化石资源为原料的化学工业。

美国国家能源部(西北太平洋国家实验室和美国可再生资源实验室)^[8]对生物质的利用的报告中提出了最有可能成为平台化合物的 12 种化学品,如表 1-1

所示。这 12 种化学品都是通过生物和化学的方法从生物质中的糖（主要是以木糖为主的五碳糖和以葡萄糖为主的六碳糖）转化而来。这些化合物是凭借它们的物性，合成的途径，以及它们衍生物的市场前景从 300 多种生物质产品中严格筛选出来的，可以转变为其它的具有高反应活性和市场前景的物质以及衍生物。

表 1-1 十二种潜在的平台化合物
Table 1-1 Potential building block chemicals

Building Block	平台化合物	结构式
1,4-diacyds(succinic, fumaric, and malic acids)	丁二酸、反丁烯二酸、苹果酸	
2,5-furan dicarboxylic acid	2, 5-二羧基呋喃（FDCA）	
3 -hydroxypropionic acid	3-羟基丙酸（3-HPA）	
Aspartic acid	天门冬氨酸	
glucaric acid	葡萄糖二酸	
glutamic acid	谷氨酸	
itaconic acid	衣康酸	
levulinic acid	乙酰丙酸	
3-hydroxybutyrolactone	3-羟基丁内酯	
glycerol	丙三醇	
sorbitol	山梨醇	
xlitol/arabinitol	木糖醇	

这些化学品有些本身就可以直接利用，有些可通过生物或化学方法衍生出很多其它有用的化学品。通过对这12种平台化合物的生产技术及下游产品的开发，将形成以生物质为原料，延伸出众多化学品的生物化工工业。

乙酰丙酸是这12种平台化合物之一，由于乙酰丙酸的特殊的化学结构，使其具有良好的化学反应性能，从而衍生出多种有价值的化合物。同时，又由于乙酰丙酸生产技术的改进和提高，使得乙酰丙酸的生产成本大幅度降低，为其下游产品的开发提供了条件。正是基于此背景，本课题对乙酰丙酸的下游产品的开发进行研究。

1.2 乙酰丙酸

1.2.1 乙酰丙酸物理性质

乙酰丙酸(levulinic acid, LA), 又名4-氧戊酸、左旋糖酸或 γ -戊酮酸, 它是一种重要的化工原料^[9]。

乙酰丙酸结构式如图1-1所示:

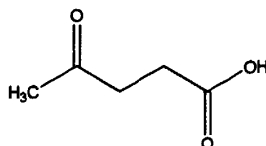


图 1-1 乙酰丙酸结构式

Fig.1-1 Structure formula of levulinic acid

传统生产乙酰丙酸的工艺路线是以木质纤维素为原料, 先在较温和的条件下将半纤维素水解为木糖, 将木糖溶液分离后, 提高水解温度和压力, 将纤维素水解为葡萄糖, 或采用纤维素酶将纤维素水解为葡萄糖。木糖和葡萄糖在高温下脱水环化可得糠醛和羟甲基糠醛, 然后在高温高压下进一步水解即得到乙酰丙酸。在传统工艺中, 乙酰丙酸只是作为木质纤维素水解过程中的副产物, 未引起人们的重视^[4]。乙酰丙酸另一种生产方法是采用糠醇催化水解, 该方法工艺流程长, 压力高, 收率低, 经济性差^[10]。

美国Biofine公司^[11,12]开发出生物质直接水解的工艺生产乙酰丙酸, 以废弃纤维素为原料酸性水解制备乙酰丙酸, 生产工艺如图1-2所示。

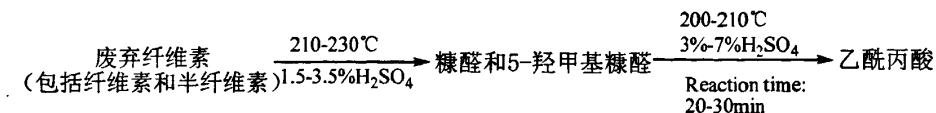


图1-2 Biofine生产乙酰丙酸的工艺流程

Fig.1-2 Biofine process

该生成工艺流程短, 收率较高(可达70%以上)、生产成本低, 适合于大规模生产乙酰丙酸, 从而大大的降低了乙酰丙酸的生产成本^[4]。这就为乙酰丙酸的下游产品的开发和应用提供了有利的条件。

1.2.2 乙酰丙酸的下游产品

从乙酰丙酸的结构中可以看出, 乙酰丙酸的分子中含有一个羰基, 一个羧基, 一个甲基和两个亚甲基。由于乙酰丙酸的特殊化学结构, 使得乙酰丙酸具有良好的反应活性, 使得其可以发生成盐、酯化、卤化、加氢、氧化、缩合等化学

反应。

利用上述反应乙酰丙酸可以用于生产出手性试剂、生物活性材料、聚合物、润滑剂、吸附剂、涂料、电池、油墨、电子品等品种繁多的产品。乙酰丙酸优良的反应性能使它具备了成为一种新型平台化合物的潜力。图1-3列举了几种重要的乙酰丙酸的下游产品。

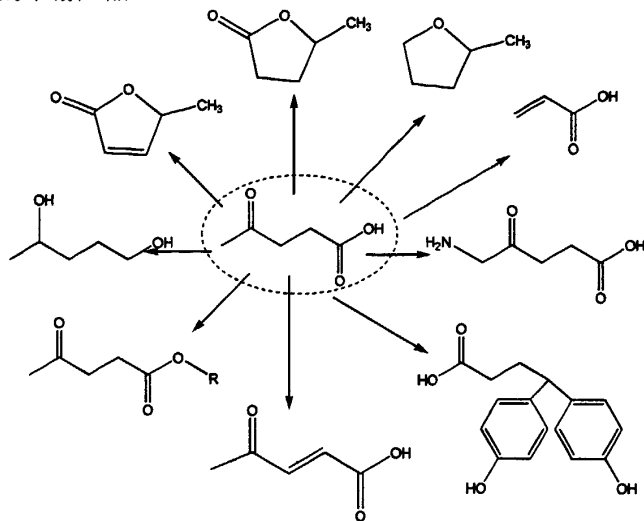


图 1-3 乙酰丙酸的重要下游产品

Fig.1-3 Derivative products of levulinic acid

其中，乙酰丙酸的应用最广泛的下游产品主要有甲基四氢呋喃(MTHF)、5-氨基乙酰丙酸(DALA)、双酚酸(DPA)、1, 4-戊二醇(PDO)、四氢呋喃（THF）、 γ -戊内酯^[13-15]等，这几种衍生物的市场需求量如下表1-2所示。过去由于乙酰丙酸价格高，生产这些衍生物需采用其它途径，现在随着生成乙酰丙酸新工艺的应用，使得乙酰丙酸的生产成本降低，这就为这些衍生物的开发提供了一条新途径。

表 1-2 乙酰丙酸重要的衍生物^[16]

Table 1-2 Derivations of levulinic acid

合成物	用途	美国潜在的市场需求量（万吨/年）
甲基四氢呋喃（MTHF）	燃料添加剂	500-1000
5-氨基乙酰丙酸（DALA）	光动力药和农用化学品	10-20
双酚酸（DPA）	高分子材料单体	2
四氢呋喃（THF）	溶剂	10
1, 4-戊二酸（PDO）	高分子材料单体	10

甲基四氢呋喃(MTHF)可以作为汽车燃料添加剂,能够和汽油和乙醇任意比混合,用它可以代替部分汽油。由于MTHF的比重高于汽油,这种燃料燃烧单位体积的行程也与普通汽油相当,具有优异的氧化和蒸气压等性质^[17,18]。

双酚酸(diphenolic acid, DPA)是乙酰丙酸和两个苯酚分子合成的具有广泛用途的高分子材料单体。双酚酸可以用于热塑性材料、聚酯树脂、电子品、香味剂、润滑剂、燃料、粘合剂、涂料等, DPA在许多领域可以代替双酚A(biphenol A, BPA)。

5-氨基乙酰丙酸是乙酰丙酸的一种重要衍生物,它是一种天然存在于所有的植物与动物细胞中的氨基酸,是一类环境友好,选择性高的广谱除草剂和生物调节作用的活性组分,也可用作杀虫剂和治疗癌症。

目前市场上5-氨基乙酰丙酸的价格很高,价格大约为80美元/g,主要由美国与日本的制药化工企业生产,国内至今还未有商业化的产品上市。因此,找到一种可以廉价合成它的方法就变得极具实际意义。

本课题就对由生物质平台化合物乙酰丙酸合成下游产品5-氨基乙酰丙酸的过程进行研究。

1.3 5-氨基乙酰丙酸

1.3.1 5-氨基乙酰丙酸的物理性质

5-氨基乙酰丙酸(5-ALA),又名 δ -氨基乙酰丙酸,5-氨基-4-氧戊酸, δ -氨基戊酸酮。5-氨基乙酰丙酸的物性如下表 1-3 所示。

表 1-3 5-氨基乙酰丙酸的物性

Table 1-3 The properties of 5-aminolevulinic acid

性质	数值
分子量	131.13
熔点(℃)	118
酸强度(pK _a)	4.05
酸强度(pK _b)	8.90
气化热(KJ/g)	0.586/149.5℃
状态	白色或类白色固体

该物质分子极不稳定,一般应保存在密封避光的4℃条件下。目前市售产品都是以该盐酸盐的形式存在,是将其分子上的氨基质子化形成的,这时其稳定性有较大的提高。

1.3.2 5-氨基乙酰丙酸的用途

5-氨基乙酰丙酸在农业和医药中有着广泛的应用，下面进行分别综述。

1.3.2.1 5-氨基乙酰丙酸在农业上的应用

农业生产中目前使用的杀虫剂农药，残留量大且环境污染严重，易在人体内积累，难于生物降解，直接危害人体健康，并且大多数杀虫剂都是作用于害虫胃或者其神经系统，效果有限；再者，由于长期反复使用，害虫易产生抗药性，致使药效降低。5-氨基乙酰丙酸作为杀虫剂，可以在光激活下产生活性氧，通过植物光合作用过程或触发害虫的细胞化学合成使阳光转变为射线杀虫剂而除虫。

5-氨基乙酰丙酸或其衍生物作为一种对环境无污染的绿色光活除草剂，即除草需在有光条件下进行，5-氨基乙酰丙酸的除草具有一定的选择性，它对双子叶植物有较高的活性，而对单子叶的农作物，如玉米、小麦或大麦则几乎没有活性。

5-氨基乙酰丙酸也可作为植物生长调节剂，农作物种子经过 5-氨基乙酰丙酸及其衍生物处理后，种子的出芽率、耐低温性、耐盐碱及耐寒性均得到很大提高^[19,20]。国外有人用适当浓度的 5-氨基乙酰丙酸处理不同生长阶段的多种农作物，结果发现施用 5-氨基乙酰丙酸对小麦、土豆等均有增产的效果，尤其在小麦生长期和水稻幼穗期、开花期，增产效果最高可达 11%~15%^[21]。

1.3.2.2 5-氨基乙酰丙酸在医药上的应用

在医学领域，5-氨基乙酰丙酸或其酯类衍生物具有选择性杀死癌细胞的作用，被称为第二代光动力治疗药（Photodynamic-medicine），具有许多显著优点。在治疗皮肤癌具有非常明显的效果。美国已于 1999 年底正式批准 5-氨基乙酰丙酸用于皮肤癌前期的治疗，它在治疗其它表皮癌症中的应用也倍受关注。

5-氨基乙酰丙酸还可以作为检验铅中毒的主要试剂，随着生活环境的改变，铅作为一种隐形的杀手已经悄悄地潜入每一个家庭。铅作用于人体后产生神经毒性，对中枢和周围的神经系统均有明显的损害作用。铅与人体中的巯基紧密结合，从而对含巯基的各种酶的活性产生严重影响，首先是乙酰胆碱的合成和释放减少，而乙酰胆碱是和学习、记忆等过程密切相关的，是正常智力发育所必须的一种神经递质。铅还可抑制血红素代谢过程中的 5-氨基乙酰丙酸脱水酶，使 5-氨基乙酰丙酸转化成卟啉的过程受阻，从而使本身具有假性神经递质作用的 5-氨基乙酰丙酸大量堆积。因此，可以通过测定尿液中 5-氨基乙酰丙酸的含量来进行检测铅中毒以及其中毒程度。

1.3.3 5-氨基乙酰丙酸的合成方法

5-氨基乙酰丙酸的合成可分为生物合成法与化学合成法。生物合成法中的特

点是具有原料价廉易得，环境相容性好的特点，但目前收率很低，生化反应条件较难调控，所以近期难以进行大规模工业化生产。

化学合成法主要以杂环物质衍生物、 β -酮酯类化合物为原料。可用于合成5-氨基乙酰丙酸的起始原料很多，从上一世纪50年代开始，研究者就先后以马尿酸、琥珀酸、四氢糠胺及乙酰丙酸等为原料合成了5-氨基乙酰丙酸，其中最具有工业化前景的是以糠醛和乙酰丙酸为原料的路线，两者都可以从可再生生物质资源水解获得，来源广泛。

传统的5-氨基乙酰丙酸的化学合成法有多种不同的起始原料和几条路线，具体合成路线见下表1-4所示。

表 1-4 5-氨基乙酰丙酸的合成方法

Table 1-4 The routes of synthesing 5-aminolevulinic acid

合成方法	特点
丁二酸酐衍生物 ^[22]	分离难度甚大，需要 5 步反应，产率低，现阶段实现工业化难。
糠胺合成法 ^[23-27]	该法在实验室中容易实施，但是在工业生产中存在着氧化剂的成本及含铬废水的处理等问题。
多肽合成法 ^[28]	三步反应总产率为13%，现阶段难于实现大规模工业化。
四氢糠胺法 ^[29]	该法所用的氯化钨价格昂贵，且回收困难，其次，其大量使用碘酸钠作为氧化剂，增加生产成本。
马尿酸合成法 ^[30-32]	此路线的反应条件苛刻，LDA（二异丙基氨基锂）试剂制备困难，价格昂贵，不适合于工业应用。
糠醛衍生物（5-羟甲基糠醛） ^[33-34]	缩合，光氧化，还原，水解四步反应，反应的总收率为24%
吡啶的衍生物 ^[35-36]	此路线只有3步反应，但总收率仅12%，且2-羟基吡啶价格高，来源困难，工业应用意义较小。
甘氨酸 ^[37]	该过程使用到了有机锌试剂，但是它的制备比较困难，阻碍了其在工业生产中的应用。此外，均相催化剂三苯基膦氯化钨价格高昂，使得这一路线难以实现工业化生产。
乙酰丙酸 ^[38-41]	原料价格低，转化率高，反应条件温和，不易燃易爆，有很好的应用前景。

从表1-4中可以看出，上述这些方法在收率，选择性，环境友好，经济成本上都无法与以生物质平台化合物乙酰丙酸为原料合成5-氨基乙酰丙酸的方法竞争。

以乙酰丙酸为原料的合成工艺广泛采用的是先将乙酰丙酸合成卤代乙酰丙酸烷基酯,通常为5-溴乙酰丙酸甲酯^[41],然后再利用5-溴乙酰丙酸烷基酯进行氨化和酸解过程来合成5-氨基乙酰丙酸,如图1-4所示。

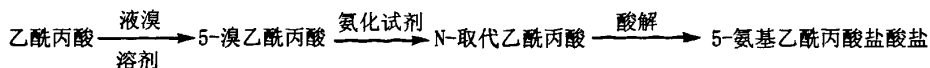


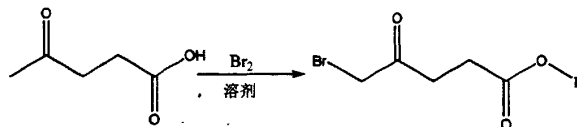
图1-4 以乙酸丙酸为原料的工艺路线

Fig.1-4 5-Aminolevulinic acid synthesis from levulinic acid

1.3.4 乙酰丙酸合成 5-氨基乙酰丙酸的研究

以乙酰丙酸为原料合成5-氨基乙酰丙酸主要分为三个过程,分别是溴化过程、氨化过程和酸解过程。

5-溴乙酰丙酸甲酯的合成:将乙酰丙酸,液溴和溶剂在一定的条件下反应即可得到5-溴代乙酰丙酸或其衍生物。反应方程式为:



在该反应过程中,溴的取代位置可以是 3-位或者 5-位,因此得到的产物是一个混合物,还需要采取方法进行分离。

5-氨基乙酰丙酸的合成:以 5-溴乙酰丙酸或其衍生物为反应物,根据选择氨化试剂的不同,分为盖布瑞尔合成法(Gabriel)^[41]、二甲基甲酰胺金属盐保护法^[41]、叠氮化物保护法^[42]和六亚甲基四胺保护法^[43],将分别进行介绍。

1.3.4.1 盖布瑞尔合成法(Gabriel)

1974年,McDonald^[39]在甲醇溶液中直接溴化乙酰丙酸,利用蒸馏的方法得到5-溴乙酰丙酸甲酯。然后以5-溴代乙酰丙酸甲酯为原料,通过盖布瑞尔反应合成及水解两步反应制取得到5-氨基乙酰丙酸盐,反应过程如图1-5所示。

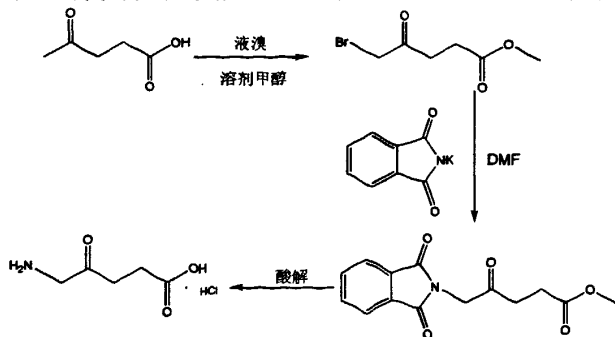


图 1-5 盖布瑞尔反应合成 5-氨基乙酰丙酸

Fig.1-5 Synthesis 5-aminolevulinic acid from levulinic acid by Gabriel reaction

首先, 乙酰丙酸和液溴反应合成中间体5-溴代乙酰丙酸甲酯和3-溴代乙酰丙酸甲酯, 将二者分离, 5-溴乙酰丙酸甲酯在二甲基甲酰胺 (DMF) 介质中与邻苯二甲酰亚胺盐反应, 生产邻苯二甲酰亚胺乙酰丙酸甲酯, 然后酸性水解得到产物。这个反应方法收率为35%~45%, 导致生产成本高, 不易实现工业化生产, 并且使用这种方法合成5-氨基乙酰丙酸的过程中, 产生邻苯二甲酸副产物, 总反应的原子利用率低, 不符合绿色化学的基本原则。

1.3.4.2 二甲酰亚胺盐法

1998年, Moens和Luc在美国堪萨斯州中西研究中心的实验室里十分成功地合成了5-氨基乙酰丙酸盐^[41]。他们对5-溴代乙酰丙酸甲酯用二甲酰胺碱金属(锂, 钠, 钾, 铷, 铯)盐进行氨基保护, 惰性气体(氩)环境, 有机溶剂选用乙腈、甲醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和甲酸甲酯, 形成5-(N, N-二甲酰胺)乙酰丙酸烷基酯, 再酸解得到5-氨基乙酰丙酸盐。该工艺选用二甲酰胺钠, 二甲酰胺钾等作氨化剂, 反应过程如图1-6所示。

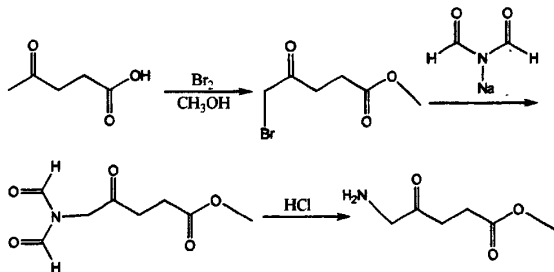


图 1-6 利用二甲酰亚胺盐法合成 5-氨基乙酰丙酸

Fig.1-6 Synthesis 5-aminolevulinic acid from levulinic acid by sodium diformylamide

这种方法已在 α -氨基酮类的制备中有良好的应用^[44]。此合成方法与盖布瑞尔法合成法类似, 它在氨化步骤中避免使用邻苯二甲酰亚胺, 降低了反应毒性及成本, 提高了原子经济性。但酸解过程产生了无机废液, 同时作为反应的原料二甲酰亚胺盐目前还没有商品化, 二甲酰亚胺盐是通过甲醇钠和甲酰胺合成的, 这就造成反应步骤复杂, 原料价格高和后处理困难。

1.3.4.3 叠氮化物保护法

Hyun-joon Ha将5-溴乙酰丙酸甲酯与溶于干燥二甲基甲酰胺(DMF)的叠氮化钠反应, 得到5-叠氮乙酰丙酸甲酯^[45], 再进行还原, 水解, 最终产物是5-氨基乙酰丙酸盐, 反应过程如图1-7所示。

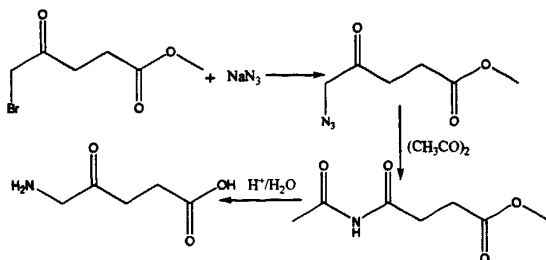


图 1-7 利用叠氮钠法合成 5-氨基乙酰丙酸

Fig.1-7 Synthesis 5-aminolevulinic acid from levulinic acid by sodium azide

该反应的不足之处是反应原料叠氮化钠具有高毒性,受热易爆炸,不易操作。

1.3.4.4 六亚甲基四胺法

Delepine反应是获取伯胺的又一种非常方便的方法^[46],该反应中使用的氨化试剂是六亚甲基四胺,该方法具有产物纯度高,试剂价格低廉,反应操作简单,易于实现工业化等优点。六亚甲基四胺(乌洛托品)作为氨化试剂,与5-溴乙酰丙酸甲酯反应形成定量铵盐,再酸解形成5-氨基乙酰丙酸盐^[47],反应过程如图1-8所示。

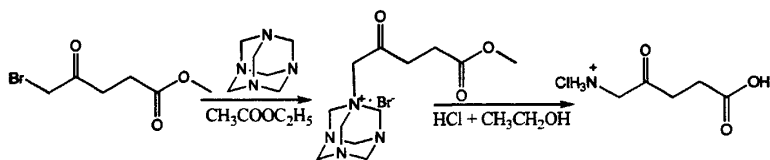


图 1-8 利用乌洛托品法合成 5-氨基乙酰丙酸

Fig.1-8 Synthesis 5-aminolevulinic acid from levulinic acid by urotropine

六亚甲基四胺作为氨化试剂,水解后不产生无机废液,反应路线简单,不需要氧化和胺基保护,原料六亚甲基四胺价格低廉,这就降低了成本和毒性。采用此条合成路线最具有工业化生产价值。

本课题主要是对生物质平台化合物乙酰丙酸合成5-氨基乙酰丙酸的过程进行研究,包括乙酰丙酸溴化反应生成5-溴乙酰丙酸甲酯的研究、5-溴乙酰丙酸甲酯和乌洛托品发生氨化反应生成季铵盐的研究和季铵盐的酸解生成5-氨基乙酰丙酸的研究三个主要部分。

第二章 实验与分析

2.1 实验试剂、装置与操作步骤

2.1.1 实验试剂

实验试剂规格如下表 2-1 所示。

表 2-1 实验试剂一览表

Table 2-1 List of experiential material

试剂名称	规格	生产厂家
无水甲醇	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
无水乙醚	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
乙酰丙酸	分析纯（AR）	廊坊豪科科技发展有限公司
液溴	分析纯（AR）	天津市联星生物技术公司
无水乙醇	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
亚硫酸氢钠	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
无水硫酸钠	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
乙酸乙酯	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
六亚甲基四胺	分析纯（AR）	天津大学科威试剂公司
硝酸银	分析纯（AR）	天津市联星生物技术公司
氢气	>99.5%（AR）	天津六方高科技气体公司

实验试剂和产品物性见表 2-2 所示。

表 2-2 原料、试剂和产品物性

Table 2-2 The properties of material, reagents and products

试剂名称	外观与形态	沸点 (°C)	相对密度(水=1) (g/cm ³)	折射率 (20 °C)
无水甲醇	无色透明液体	64.7	0.7915	1.3287
无水乙醚	无色透明液体	34.5	0.7145	1.3527
乙酸乙酯	无色透明液体	77.06	0.9004	1.3708-1.3730
乙酰丙酸	白色片状结晶, 易燃, 有吸湿性	139-140(1kPa)	1.1335	1.4396
液溴	棕红色发烟液体	58.76	3.119	
六亚甲基四胺	白色吸湿性结晶粉末	升华点 263-295	1.331	
无水乙醇	无色透明液体	78.32	0.7893	1.3614

2.1.2 实验仪器及装置

实验中所用的实验设备的规格及生产厂家见表 2-3 所示。

表 2-3 实验仪器一览表

Table 2-3 Experiment Apparatus for experiments

仪器名称	规格型号	生产厂家
电子天平	AEU-210	SHIMADZU
气相色谱仪	Agilent6820	安捷伦科技有限公司
气相色谱-质谱仪	Agilent-6890N-5973N	安捷伦科技有限公司
高效液相色谱	Agilent-1100	安捷伦科技有限公司
循环水真空泵	SHZ-D(III)	巩义市予华仪器有限责任公司
超级恒温水浴槽	CS501 型	重庆实验设备厂
熔点测试仪	XT-4 表显双目显微熔点仪	北京泰克仪器有限公司
元素分析仪	Vairo EL 型元素分析仪	德国 Elementar 元素分析系统公司
低温恒温槽	DWKF	辽阳市科学仪器设备厂
超导核磁共振仪	INOVA500MHZ	Varian 公司
傅里叶红外仪	MAGNA-560	NICOLET 公司生产
马弗炉	BF51866C-1	英国 Lindberg

本实验所涉及的主要装置是反应装置, 减压蒸馏和低温结晶装置。主要反应

过程在玻璃三口烧瓶中进行，反应装置如图 2-1 所示。

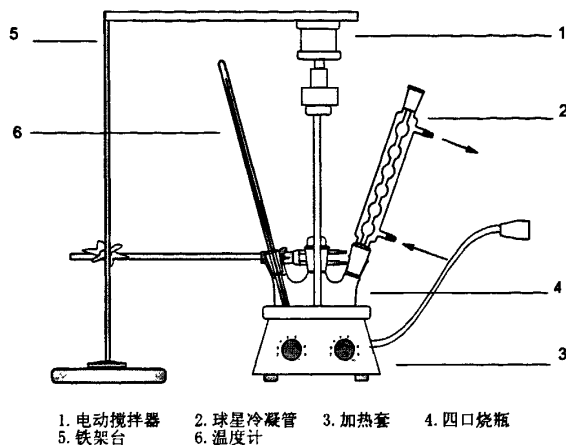


图 2-1 反应装置图

Fig.2-1 The chart of reaction experiment equipment

在反应结束后，需要将反应溶剂蒸出的情况下，将三口烧瓶加装冷凝管，进行减压蒸馏。减压蒸馏装置如图 2-2 所示。

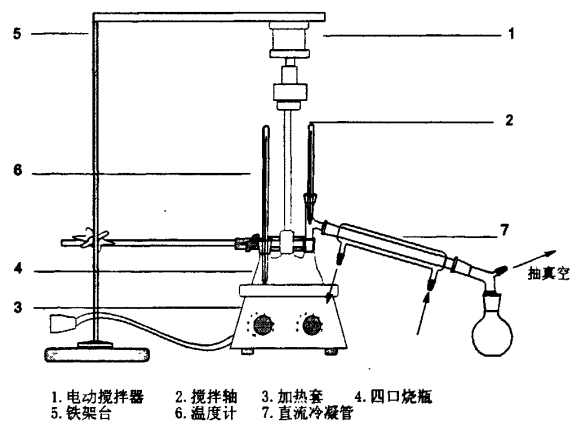


图 2-2 减压蒸馏装置图

Fig.2-2 The chart of vacuum distillation equipment

反应产物的提纯需要进行低温结晶，低温结晶装置如图 2-3 所示。

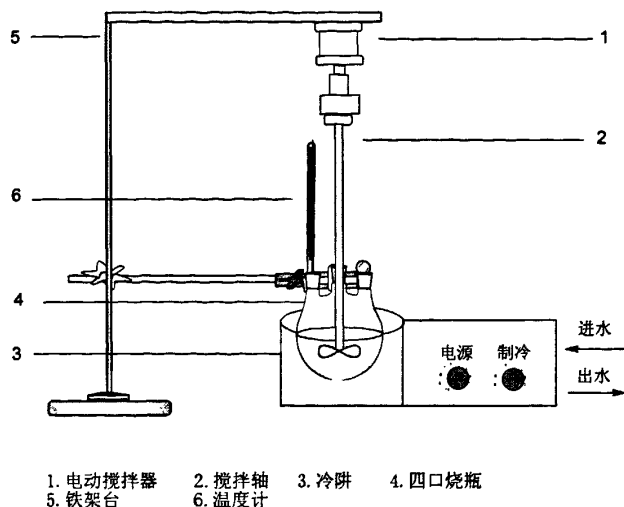


图 2-3 结晶提纯装置图

Fig.2-3 The chart of crystallization equipment

2.1.3 实验步骤

本实验主要分为三个反应过程：乙酰丙酸溴化合成 5-溴乙酰丙酸甲酯、5-溴乙酰丙酸甲酯与乌洛托品进行氨化反应得到季胺盐和季胺盐酸解生成目的产物 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐。

2.1.3.1 5-溴乙酰丙酸甲酯的合成

- (1) 反应：反应装置如图 2-1 所示，向烧瓶中加入既定量的乙酰丙酸和溶剂，开启机械搅拌，加热达到设定的温度后，滴加液溴，进行溴化反应
- (2) 减压蒸馏：反应结束后，加装冷凝管，减压蒸出溶剂，装置如图 2-2 所示。
- (3) 萃取：向反应产物中加入乙醚和去离子水进行萃取，分层，得到有机相（乙醚层）。
- (4) 中和：有机层使用过量的饱和碳酸氢钠洗涤，直至有机相的 PH 显示中性为止。
- (5) 蒸馏：蒸出乙醚得到溴化混合物。
- (6) 结晶：将溴化混合物溶解到的乙醚和环己烷的混合物中，在冷阱中缓慢的降温结晶（如图 2-3），得到白色结晶物质。
- (7) 重结晶：根据产物的纯度要求，对结晶产物进行重结晶，得到纯品。

2.1.3.2 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐合成

- (1) 反应：向烧瓶中加入 5-溴乙酰丙酸甲酯和溶剂乙酸乙酯，室温搅拌，

再加入定量的六亚甲基四胺（乌洛托品），在设定温度下反应四个小时。

- (2) 过滤：反应结束，烧瓶的底部有沉淀物形成，过滤。
- (3) 洗涤：用乙酸乙酯洗涤滤饼，然后将此滤饼溶解到氯仿中，搅拌，过滤，收集滤饼。
- (4) 干燥：将滤饼放入真空干燥箱中干燥，即得季胺盐。

2.1.3.3 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的合成

- (1) 反应：向烧瓶中加入一定量的季胺盐和浓盐酸，在设定温度下搅拌反应 10min，加入过量的无水乙醇，缓慢升温至 40℃，进行酸化反应。
- (2) 过滤：反应结束后，冷却至室温，过滤，除去氯化铵沉淀，使用无水乙醇洗涤滤饼，收集滤液。
- (3) 减压蒸馏：将滤液减压蒸馏（真空度-0.095MPa），得到黄色的残留物。
- (4) 结晶：加入少量的甲醇溶解该残留物，得到一个淡黄色的溶液，在低温-10℃下，开始缓慢的加入乙醚，出现黄色的沉淀，继续加入乙醚直至沉淀完全。除去溶剂后，得到一个淡黄色的固体，即为粗产品 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐。
- (5) 重结晶：将此固体溶解到少量甲醇，然后缓慢加入乙醚，出现沉淀，除去溶剂，重复几次，得到白色的固体粉末，即为 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐纯品。

2.2 分析方法

2.2.1 定性分析

2.2.1.1 溴化产品混合物的定性分析

乙酰丙酸溴化的反应产物中，除了反应主产物 5-溴乙酰丙酸甲酯之外，还含有其它的溴化物，反应产物采用气-质（GC-MS，AGILENT-6890-5973）联用仪进行定性分析，经反应混合物提纯得到的 5-溴乙酰丙酸甲酯通过核磁共振（NMR）和红外分析（IR）进行定性分析。

GC-MS 分析条件：

仪器名称：气相色谱-质谱联用仪（Agilent6890N-5973N）

色谱柱：HP-5MS 毛细色谱柱（30m×0.25mm×0.25μm）

柱温：60℃维持 2min，以 10℃/min 的速率升温至 260℃，维持 20min

载气: He, 载气流速: 1ml/min

进样口温度: 280℃

离子源温度: 230℃

扫描质量数范围: 10-600amu

核磁共振分析:

仪器名称: Varian 公司的 INOVA500MHZ 超导核磁共振仪

溶剂: 氘代氯仿, 内标 TMS

磁场强度: 11.75TSLA

磁场漂移: $\leq 3\text{Hz/h}$

灵敏度: 正相探头: $1\text{H} \geq 330:1$, $^{13}\text{C} \geq 250:1$

分辨率: $1\text{H} \leq 0.45\text{Hz}$

反向探头: $1\text{H} \geq 900:1$

分辨率: $1\text{H} \leq 0.45\text{Hz}$

分析项目: ^1H NMR、 ^{13}C NRM、DEPT-NMR

红外分析:

仪器名称: MAGNA-560 (尼高立 560E.S.P) 傅里叶变换红外光谱仪

分析条件: KBr 压片, 分辨率为 4cm^{-1} , 扫描次数为 32, 光谱范围为 $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$

2.2.1.2 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐的定性分析

季胺盐通过核磁共振 (NMR), 红外吸收光谱 (IR) 和元素分析来定性分析。

核磁共振分析:

仪器名称: Varian 公司的 INOVA500MHZ 超导核磁共振仪

溶剂: 重水 (D_2O)

分析项目: ^1H NMR、 ^{13}C NRM

红外分析:

仪器名称: MAGNA-560 (尼高立 560E.S.P) 傅里叶变换红外光谱仪

分析条件: KBr 压片, 分辨率为 4cm^{-1} , 扫描次数为 32, 光谱范围为 $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$

元素分析: Vairo EL 型元素分析仪

2.2.1.3 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的定性分析

5-氨基乙酰丙酸盐酸盐通过使用核磁共振 (NMR) 和红外吸收光谱 (IR) 进行定性分析。

核磁共振分析:

仪器名称: Varian 公司的 INOVA500MHZ 超导核磁共振仪

溶剂：重水 (D₂O)

分析项目：¹HNMR、¹³CNRM

红外分析：

仪器名称：MAGNA-560 (尼高立 560E.S.P) 傅里叶变换红外光谱仪

分析条件：KBr 压片，分辨率为 4cm⁻¹，扫描次数为 32，光谱范围为 4000-400 cm⁻¹

2.2.2 定量分析

2.2.2.1 溴化产品混合物的定量分析

采用 Agilent 科技有限公司生产的 Agilent6820 气相色谱仪对溴化反应混合物进行定量分析，按照面积归一法处理后得到溴化产品混合物中各个组分的含量（质量分数）。

色谱分析条件：

柱前压：0.09MPa

色谱柱：AC-5 (长度为 30m，涂层厚度为 0.25μm，直径 0.32mm)

柱温：60℃维持 2min，以 10℃/min 的速率升温至 260℃，维持 20min

进样口温度：280℃

热导检测器温度：250℃

载气：氢气

进样量：0.5μl

载气的流量：5ml/min

分流比：5:1

2.2.2.2 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐和 5-氨基乙酰丙酸的定量分析

在氨化和酸解过程中，通过质量称量法来分别对季胺盐和 5-氨基乙酰丙酸进行定量，进而计算出季胺盐和 5-氨基乙酰丙酸的产率。

2.3 转化率，选择性和收率

2.3.1 转化率

2.3.1.1 乙酰丙酸的转化率

$$X_{LA} = \frac{M_{In-LA} - M_{Out-LA}}{M_{In-LA}} \times 100\% \quad (2-1)$$

M_{In-LA} ---投入原料中乙酰丙酸的摩尔数

M_{Out-LA} ---未转化的乙酰丙酸的摩尔数

X_{LA} ---乙酰丙酸的转化率

2.3.1.2 5-溴乙酰丙酸甲酯的转化率

$$X_{5-MBL} = \frac{M_{In-5-MBL} - M_{Out-5-MBL}}{M_{In-5-MBL}} \times 100\% \quad (2-2)$$

$M_{In-5-MBL}$ ---投入原料中 5-溴乙酰丙酸甲酯的摩尔数

$M_{Out-5-MBL}$ ---未转化的 5-溴乙酰丙酸甲酯的摩尔数

X_{5-MBL} ---5-溴乙酰丙酸甲酯的转化率

2.3.2 选择性

5-溴乙酰丙酸的选择性:

$$S = \frac{M_{Id-5-MBL}}{M_{Id-5-MBL} + M_{Id-3-MBL} + M_{Id-3,5-MBL} + M_{Id-5,5-MBL} + M_{Id-MLA}} \times 100\% \quad (2-3)$$

MBL---溴代乙酰丙酸甲酯 (bromolevulinic acid methyl ester)

MLA---乙酰丙酸甲酯 (levulinic acid methyl ester)

M_{Id-MLA} ---反应生成乙酰丙酸甲酯所消耗掉的乙酰丙酸的摩尔数

$M_{Id-3-MBL}$ ---反应生成 3-溴乙酰丙酸甲酯所消耗掉的乙酰丙酸的摩尔数

$M_{Id-5-MBL}$ ---反应生成 5-溴乙酰丙酸甲酯所消耗掉的乙酰丙酸的摩尔数

$M_{Id-3,5-MBL}$ ---反应生成 3,5-二溴乙酰丙酸甲酯所消耗掉的乙酰丙酸的摩尔数

$M_{Id-5,5-MBL}$ ---反应生成 5,5-二溴乙酰丙酸甲酯所消耗掉的乙酰丙酸的摩尔数

2.3.3 收率

2.3.3.1 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐的摩尔收率

$$Y_J = \frac{M_J}{M_{J理论}} \times 100\% \quad (2-4)$$

Y_J ---5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐的收率

M_J ---提纯得到的季胺盐的摩尔数

$M_{J理论}$ ---理论上计算得到的季胺盐的摩尔数

2.3.3.2 5-氨基乙酰丙酸盐的摩尔收率

$$Y_{5-ALA} = \frac{M_{5-ALA}}{M_{5-ALA理论}} \times 100\% \quad (2-5)$$

Y_{5-ALA} ---5-氨基乙酰丙酸的收率

M_{5-ALA} ---反应生成的 5-氨基乙酰丙酸的摩尔数

$M_{5-ALA理论}$ ---理论上计算得到的 5-氨基乙酰丙酸的摩尔数

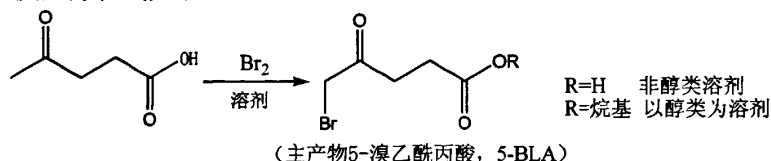
第三章 5-溴乙酰丙酸甲酯的合成研究

本文主要是对以乙酰丙酸为原料合成 5-氨基乙酰丙酸的过程进行研究，5-氨基乙酰丙酸的合成主要分为三个过程：溴化过程，氨化过程和酸解过程，本章主要是对乙酰丙酸发生溴化反应合成 5-溴乙酰丙酸甲酯的溴化过程进行研究。

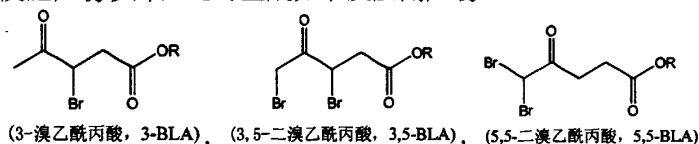
3.1 乙酰丙酸溴化过程

对乙酰丙酸溴化反应已有较多的研究，将乙酰丙酸溶解到一定量的溶剂中，加入液溴进行溴化，由于液溴可以取代乙酰丙酸上的多个位置，因此反应产物是一组溴化混合物。根据不同的溴化目的产物，采用不同的反应条件，可得到不同比例的多种溴化产物。在本研究中，目的产物为 5-溴乙酰丙酸，因此本研究以提高 5-溴乙酰丙酸的选择性为研究目标。

在使用醇类（甲醇，乙醇等）为溶剂的情况下，在发生溴化反应的同时，在反应过程中形成的氢溴酸的作用下，乙酰丙酸还可以发生酯化反应生成溴代乙酰丙酸酯。反应方程式如下：



除了主反应产物以外，还可生成如下反应副产物：



除了上述的产物外，还有可能存在其它含量较少的多溴产物。

本章对乙酰丙酸的溴化过程的溶剂选择、溴化原料摩尔比、反应温度、反应时间和溶剂用量等反应条件进行研究，以期高选择性的获得 5-溴乙酰丙酸或其衍生物。

3.1.1 溴化反应溶剂的选择

乙酰丙酸溴化过程中可使用的溶剂种类较多，如：甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、乙醚等，选择一种合适的溶剂对目的产物的合成和提纯是非常重要的。

在乙酰丙酸的溴化过程中, Manny^[48]等系统考察了溶剂种类对乙酰丙酸溴化产物分布的影响, 结果如表3-1所示。

表 3-1 不同溶剂中溴化乙酰丙酸的分布情况

Table 3-1 Distribution of bromide mixture synthesized in different solvents

Solvent	Br ₂ /LA (mol/mol)	Bromide, %						
		1	2	3	4	5	6	7
MeOH(a)	1	28	61	3				
CHCl ₃ (b)	1	21	41	22				
MeOH	2	trace	9	63	20		8	
CHCl ₃	2	trace		72	9		19	
CHCl ₃ (without AcOH)	2	10		64	trace	24	2	trace
CH ₂ Cl ₂	2	19		49	2	22	7	trace
Petroleum ether(60-80℃)	2	22	70		1	6	1	
AcOH	2	4		66	5	7	19	
CH ₂ Cl ₂	3	18		43	4	28	6	trace
CHCl ₃ (without AcOH)	3	4		34	1	38	21	3
CHCl ₃ (c)	3	trace		35	1	28	23	12

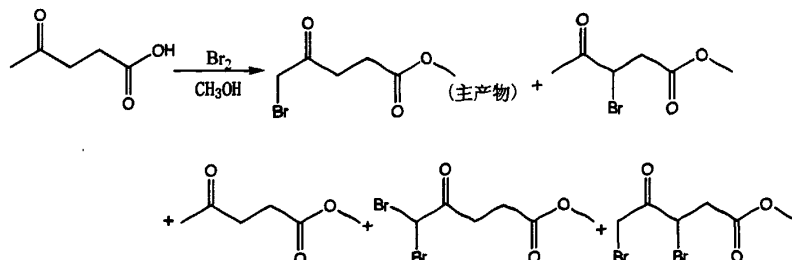
备注: 在 50 ℃下反应 1 小时; BLA-溴代乙酰丙酸

(a) Drying by Mg (b)Acetacetic recovered (c)Reflux 7h

1: 3-BLA; 2: 5-BLA; 3:3, 5-BLA; 4: 5, 5-BLA; 5:3, 3-BLA; 6: 3, 5, 5-BLA; 7:3, 3, 5-BLA

由上表 3-1 可知, 采用无水甲醇为溶剂, 乙酰丙酸的溴化产物 5-溴乙酰丙酸的选择性最好, 因此在本实验研究过程中, 选择无水甲醇作为反应溶剂。

乙酰丙酸在溶剂无水甲醇中进行溴化取代反应时, 在溴化反应副产物氢溴酸的催化作用下, 乙酰丙酸与溶剂甲醇发生酯化反应, 生成溴代乙酰丙酸甲酯, 反应过程包括取代反应和酯化反应两个过程, 以无水甲醇为溶剂, 乙酰丙酸溴化的反应方程式如下:



乙酰丙酸的 4-羰基的 α 位(即 3 位和 5 位)的氢原子较活泼, 在酸性条件下进

行溴化反应时，会形成 5-溴乙酰丙酸甲酯，3-溴乙酰丙酸甲酯，3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯，5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯等多种溴化产物。由于反应过程中产生溴化氢，故该反应可以不用加入无机酸，一旦反应发生以后，产生的氢溴酸会自动催化反应的进行。

3.1.2 反应产物的定性分析

将乙酰丙酸溶于无水甲醇中，加入液溴进行溴化反应，除去溶剂得到反应产品的混合物，将产品混合物做气相色谱-质谱分析，得到的质谱总离子流图如图 3-1 所示。

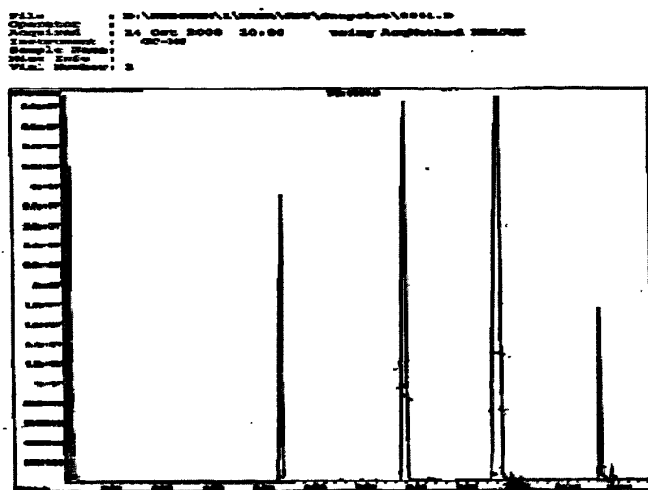


图 3-1 溴化产品的 GC-MS 的总离子流图

Fig.3-1 GC-MS total ion chromatograms of the bromination reaction products

由图 3-1 上看出，溴化反应产品混合物通过 GC-MS 能够分离开来，并且峰形较好。由于反应产物混合物中，只有乙酰丙酸甲酯存在标准品，而其余的溴化混合物目前无标准品或者标准谱图，因此本文采用质谱法对反应产物各组份进行逐一定性分析。

质谱 (mass spectrum, MS) 是指样品分子 (或原子) 在电离室中离子化后形成各种质荷比 m/z (离子质量 m 与其所带电荷 z 之比) 的离子，经过分析器在电场和磁场的作用下得到分离聚焦，将收集到的离子按照质荷比和相对丰度的大小记录下来，排列成谱。质谱图纵坐标代表各离子的相对丰度，横坐标表示质荷比。通常化合物的质谱图是以棒图形式记录它电离后收集到的各种不同质荷比的离子及其相对丰度。

在质谱中，含有同位素的物质的相对分子离子峰的丰度取决于分子中所含有

的同位素的数目和天然丰度，由于溴的同位素间的比值是 1:1，所以它的存在从质谱图中很容易判别。含有一个溴原子，各种同位素峰的相对丰度比值 $M:M+2$ 接近于 1:1，含有两个溴原子，各种同位素峰的相对丰度比值接近于 $M-2:M:M+2=1:2:1$ ，这是溴化物质谱中的明显特征。

由图 3-1 中可以看出，从左到右各峰的保留时间依次是：5.324min, 7.821min, 9.65min, 11.699min, 11.873min，下面通过质谱分析来定性反应产物。

保留时间为 5.324min 峰的质谱图如图 3-2 所示。

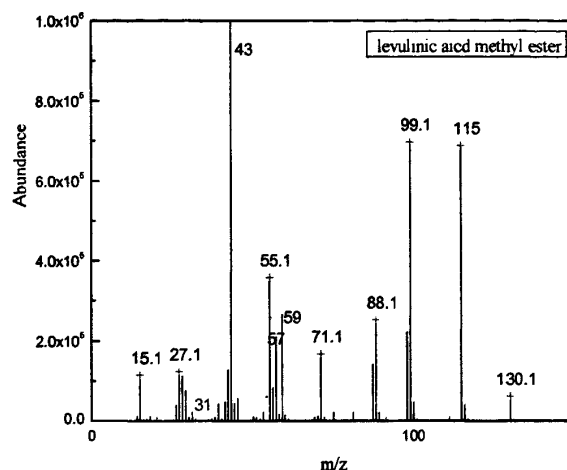


图 3-2 乙酰丙酸甲酯的质谱图

Fig.3-2 MS of levulinic acid methyl ester

由上图可以看出检测到的分子碎片的质荷比 m/z 为 14, 15, 26, 27, 28, 29, 31, 41, 42, 43, 44, 45, 55, 56, 57, 59, 71, 87, 88, 98, 99, 100, 115, 116, 130 (M^+)。分子碎片中并没有相对丰度为 1:1 的 M 和 $M+2$ 同位素峰，说明没有溴同位素的存在，同时分子碎片质荷比最大为 130，与乙酰丙酸甲酯的分子量相等，推测该物质为乙酰丙酸甲酯。又由上面的数据分析，高质量端碎片离子有 M^+ (m/z 130), $M-15$ (m/z 115), $M-31$ (m/z 99), $M-59$ (m/z 71) 等，可能失去的相应碎片为 CH_3 , CH_3O , CH_3OCO ，该质谱图中失去碎片的规律与乙酰丙酸甲酯标准质谱图一样，说明该物质为乙酰丙酸甲酯，同时也说明了这种质谱分析方法的正确性。

保留时间为 7.821min 峰的质谱图如图 3-3 所示。

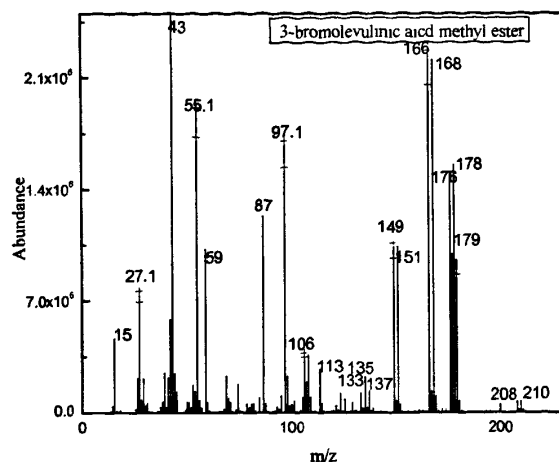


图 3-3 3-溴乙酰丙酸甲酯的质谱图

Fig.3-3 MS of 3-bromolevulinic acid methyl ester

由上图可以看出检测到的分子碎片的质荷比 m/z 为: 15, 27, 43, 55, 59, 73, 87, 97, 106, 108, 113, 135, 137, 149, 151, 166, 168, 176, 177, 178, 179, 208, 210, 其中, 106, 108; 135, 137; 149, 151; 166, 168; 176, 178; 177, 179; 208, 210 的分子碎片的分子量相差为 2, 并且丰度比 $M: M+2$ 为 1:1, 说明该物质中包含有单溴原子, 并且最大分子碎片的质量为 210, 与乙酰丙酸甲酯单溴代物分子量相同, 分析产生的其它分子碎片的分子量及其裂解的规律, 推断该物质是 3-溴乙酰丙酸甲酯。

保留时间为 9.654min 峰的质谱图如图 3-4 所示。

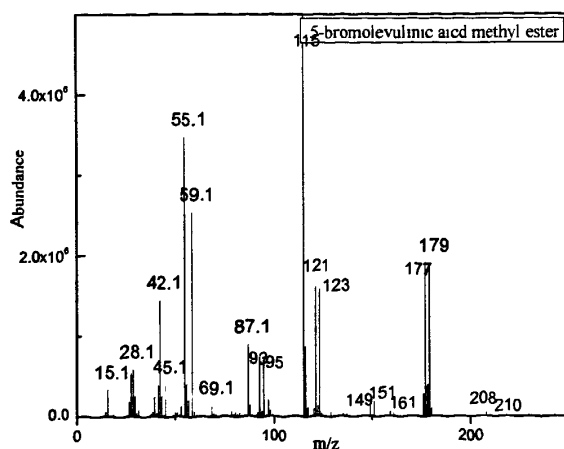


图 3-4 5-溴乙酰丙酸甲酯的质谱图

Fig.3-4 MS of 5-bromolevulinic acid methyl ester

由上图可以看出检测到的分子碎片的质荷比 m/z 为: 15, 28, 42, 45, 55, 59, 69, 87, 93, 95, 115, 121, 123, 149, 151, 161, 177, 179, 208, 210, 其中, 93, 95; 121, 123; 149, 151; 177, 179; 208, 210 的分子碎片的分子量相差为 2, 并且丰度比 $M: M+2$ 为 1:1, 说明该物质中包含有单溴原子, 根据产生的分子碎片 93, 95 的分子量推断出含有溴亚甲基, 并且最大分子碎片的质量为 210, 与乙酰丙酸甲酯单溴代物分子量相同, 推断该物质是 5-溴乙酰丙酸甲酯。

保留时间为 11.699min 峰的质谱图如图 3-5 所示。

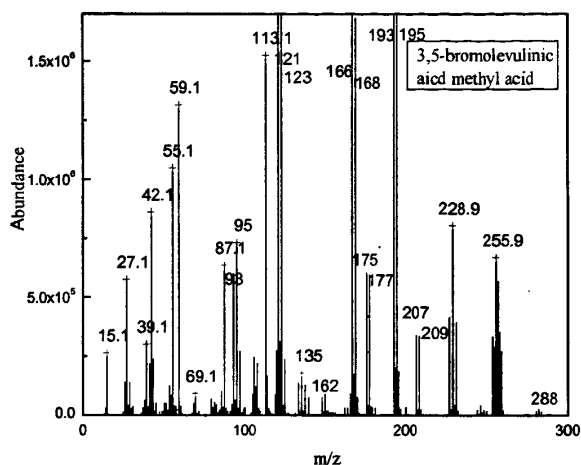


图 3-5 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯的质谱图

Fig.3-5 MS of 3, 5-bromolevulinic acid methyl ester

由上图可以看出检测到的分子碎片的质荷比 m/z 为: 15, 27, 39, 42, 55, 59, 69, 87, 93, 95, 113, 121, 123, 135, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 175, 177, 193, 195, 207, 209, 227, 229, 231, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 286, 288, 290, 其中, 227, 229, 231; 254, 256, 258; 255, 257, 259; 286, 288, 290 的分子碎片的分子量相差为 2, 并且丰度比 $M-2: M: M+2$ 为 1:2:1, 符合含有 2 个溴的分子同位素质谱规律, 说明是二溴取代物, 最大分子碎片质量为 290, 与二溴乙酰丙酸甲酯分子量相同, 然后分析到分子碎片中含有 93, 95 的分子量, 推断该物质为 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。

保留时间为 11.873min 峰的质谱图如图 3-6 所示。

由下图 3-6 中可以看出检测到的分子碎片的质荷比 m/z 为: 15, 27, 42, 45, 55, 59, 87, 92, 94, 115, 120, 122, 171, 173, 175, 199, 201, 203, 227, 229, 231, 255, 257, 259 其中, 171, 173, 175; 199, 201, 203; 227, 229,

231; 255, 257, 259 的分子碎片的分子量相差为 2, 并且丰度比 $M-2: M: M+2$ 为 1:2:1, 符合含有 2 个溴的分子同位素质谱规律, 说明是二溴取代物, 然后分析分子碎片中含有 171, 173, 175 的分子量, 推断该峰为 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。

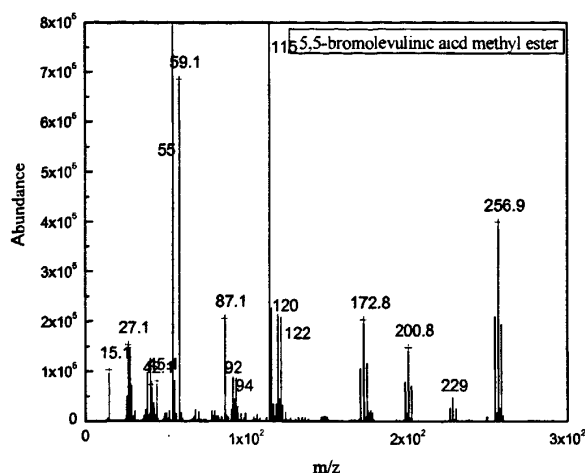


图 3-6 5, 5-溴乙酰丙酸甲酯的质谱图

Fig.3-6 MS of 5, 5-bromolevulinic acid methyl ester

通过对上面质谱谱图的分析发现, 乙酰丙酸溴化的反应产物可以通过质谱推测出来, 从左到右分别为乙酰丙酸甲酯、3-溴乙酰丙酸甲酯、5-溴乙酰丙酸甲酯、3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯和 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。

在反应生成混合物的气相色谱图中未检测到原料乙酰丙酸, 说明原料乙酰丙酸几乎完全反应, 乙酰丙酸的转化率接近 100%。

3.2 结晶提纯产品的结构鉴定

对溴化反应的产物, 用本文第二章所述方法, 进行重结晶提纯, 得到白色结晶固体, 将此物质进行气相色谱分析, 由气相色谱谱图可知, 它的保留时间与溴化混合物气相色谱图中的 5-溴乙酰丙酸甲酯的保留时间相同, 推测该纯品物质是 5-溴乙酰丙酸甲酯。为了进一步确认该物质的结构, 本文采用质谱、核磁共振和红外吸收光谱等手段进一步来对该产品进行结构鉴定。

3.2.1 质谱图谱

图 3-7 为提纯结晶产品的质谱总离子峰质谱图。

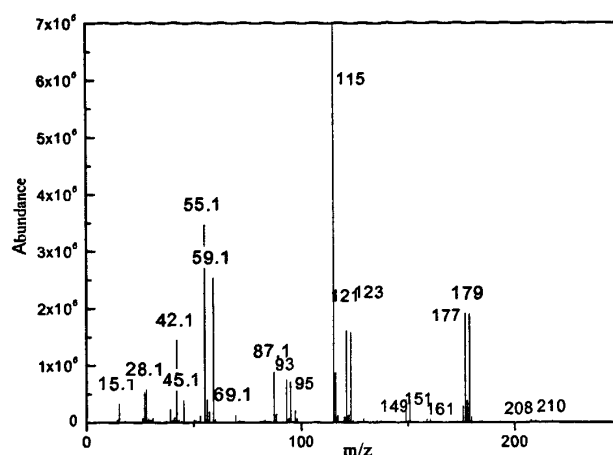


图 3-7 结晶产品的 MS 图

Fig.3-7 MS of crystallization product

由图 3-7 中可以看出, 图中的主要离子峰的分子量是 15.1, 28.1, 42.1, 45.1, 55.1, 59.1, 69.1, 87.1, 93, 95, 115, 121, 123, 149, 151, 159, 161, 177, 179, 208, 210, 从图中明显看出该化合物中含有单个溴元素, 同时该化合物的最大分子碎片的质量是 210, 而 5-溴乙酰丙酸甲酯的分子量也为 210, 推测该结晶提纯产品是 5-溴乙酰丙酸甲酯。

3.2.2 核磁共振谱

核磁共振是指处在某个磁场中的物质的原子核系统受到相应频率的电磁辐射作用时, 在它们的磁场能级之间发生的共振跃迁现象。当外界提供的能量等于能级差时, 则核就从低能级自旋状态跃迁到高能级, 即发生核磁共振 (NMR), 记录其共振跃迁讯号位置和强度的谱图就是核磁共振波谱, 以此原理建立起来的分析方法称为核磁共振法。

结晶提纯后的产品的 ¹HNMR 谱图 (溶剂为氘代氯仿) 如图 3-8 所示。

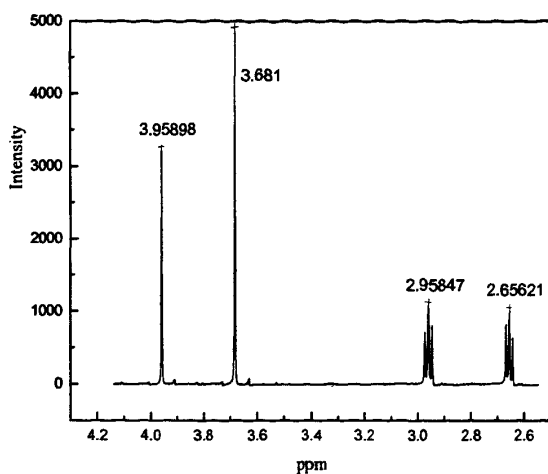


图 3-8 结晶产品的核磁共振氢谱图

Fig.3-8 ^1H NMR of crystallization product

由核磁共振氢谱图中各个峰的积分值可以判断出饱和碳原子上所连接的氢原子个数比值为 2:3:2:2, 结合本实验产物的氢原子数, 可以推断出它们分别连有 2 个, 3 个, 2 个, 2 个氢原子, 从氢谱中可以看到有 3 重耦合峰出现, 说明有两个亚甲基相连, 具体分析结果如下:

$\delta=3.959$, 2H; $\delta=3.681$, 3H;

$\delta=2.945$, 2.958, 2.971, 2H, $J=6.5\text{Hz}$;

$\delta=2.256$, 2.656, 2.669, 2H, $J=6.5\text{Hz}$ (J 为耦合常数)

结晶提纯后的产品的 ^{13}C NMR 谱图 (溶剂氘代氯仿) 如图 3-9 所示。

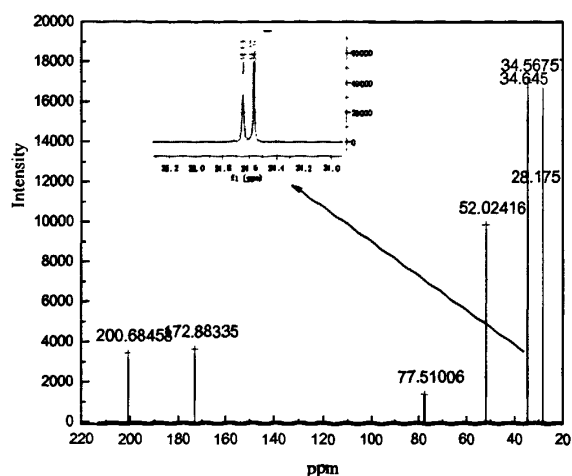


图 3-9 结晶产品的核磁共振碳谱图

Fig.3-9 ^{13}C NMR of crystallization product

通过对上面核磁共振碳谱的分析得知,该化合物结构式中含有 6 种不同化学环境的碳原子。化学位移 $\delta=200.684$, 说明结构式中含有醛或酮基; $\delta=172.884$, 说明结构式中含有与杂原子相连的羰基, 结合本反应元素种类, 判断该处的杂原子为氧, 确定此处的碳原子为酯羰基碳原子, 其余四个化学位移值都为饱和碳的化学位移。

结合核磁共振碳谱, 氢谱以及反应原料, 可以推断出该化合物的结构, 如图 3-10 所示。

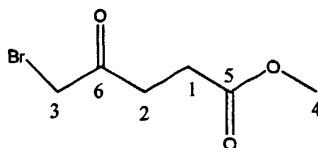


图 3-10 5-溴乙酰丙酸甲酯的结构式

Fig.3-10 Structure of 5-bromolevulinic acid methyl ester

将此结构图与核磁共振氢谱和核磁共振碳谱进行对照分析, 结果如下:

核磁共振氢谱分析:

$\delta=3.959$, 2H, 3 号位的 ^1H 的化学位移

$\delta=3.681$, 3H, 4 号位的 ^1H 的化学位移

$\delta=2.945$, 2.958, 2.971, 2H, $J=6.5\text{Hz}$, 2 号位的 ^1H 的化学位移

$\delta=2.256$, 2.656, 2.669, 2H, $J=6.5\text{Hz}$, 1 号位的 ^1H 的化学位移

核磁共振碳谱分析:

$\delta=200.684$, 6 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=172.884$, 5 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=52.024$, 4 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=34.645$, 3 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=34.568$, 2 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=28.175$, 1 号位上 ^{13}C 的化学位移

$\delta=77.51006$, 溶剂氘代氯仿的化学位移

5-溴乙酰丙酸甲酯的结构式中的 3 号位和 2 号位的碳的化学位移非常的接近, 分别为 34.645, 34.568。

通过上面的分析, 得出结晶产品的核磁共振氢谱和核磁共振碳谱与图 3-10 的结构式吻合, 说明该物质是 5-溴乙酰丙酸甲酯。

为了进一步验证上述的核磁共振碳谱分析, 现在对结晶提纯产物做核磁共振-DEPT 分析, 核磁共振-DEPT 谱图如图 3-11 所示。

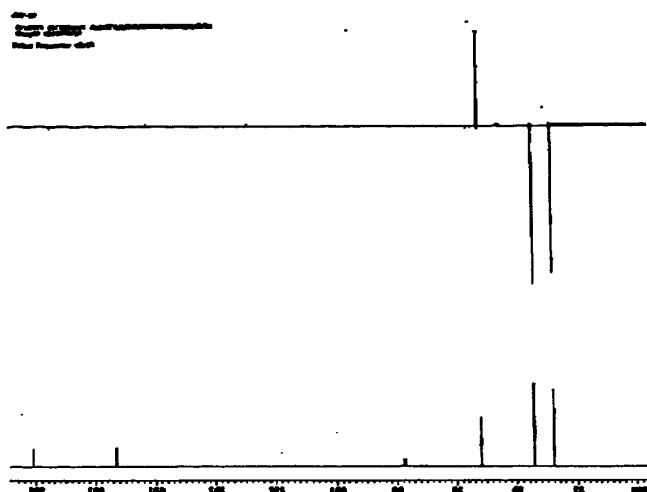


图 3-11 结晶产品的核磁共振-DEPT 图

Fig.3-11 DEPT of crystallization product

DEPT(Distortionless Enhanced by Polarization Transfer)是极化转移增强与谱编辑技术,是用来分辨碳谱中的甲基,亚甲基和次甲基。通常,DEPT 实验分为 DEPT-45、DEPT-90 和 DEPT-135 三种。在 DEPT-45 中,甲基,亚甲基,次亚甲基均为正吸收峰;在 DEPT-90 中,只有次亚甲基的吸收峰;在 DEPT-135 中,甲基,次亚甲基为正吸收峰,而亚甲基为负吸收峰。

通过核磁共振碳谱和 DEPT 谱图的对比,各个峰所处的化学位移吻合,并且由图 3-11 中可以看出, $\delta=28.175$, $\delta=34.568$ 和 $\delta=34.645$ 的吸收峰是负吸收峰,代表亚甲基; $\delta=52.024$ 处的吸收峰是正吸收峰,说明是甲基,与上面图 3-9 的碳谱的分析一致,进一步确定了该物质为 5-溴乙酰丙酸甲酯。

3.2.3 红外吸收光谱

当分子受到一定的能量级的光线照射是会被激发跃迁到比较高的能级,只有照射的光子能量 $h\nu$ 和能级之间的 ΔE 相等时才会被吸收,因此可以利用物质对特定的红外光吸收的红外光谱图来进行特定物质分析。红外光谱具有高度的特征性,除光学异构体外,每种化合物都有自己的红外吸收光谱,可以根据峰值、峰强以及峰形来判断是否存在某些官能团,进而推断其结构。

对 5-溴乙酰丙酸甲酯做红外吸收光谱分析,其谱图如 3-12 所示。

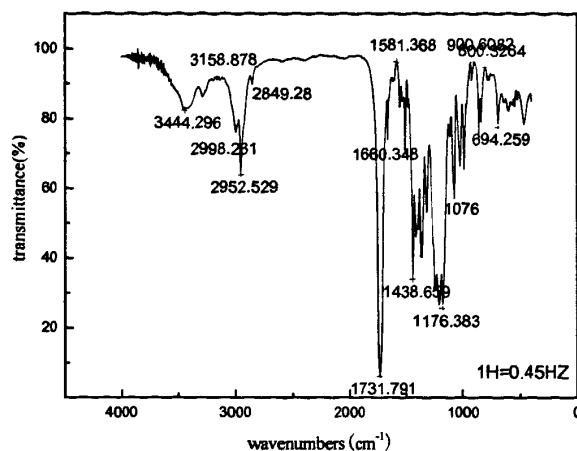


图 3-12 结晶产品的红外吸收图

Fig.3-12 IR of crystallization product

红外谱图中, 在 1731.791cm^{-1} 处为酯羰基的特征吸收峰, 并且在指纹区 1176.383cm^{-1} 有酯的 C-O 伸缩振动强吸收峰; 在 1660.348cm^{-1} 处为酮羰基的伸缩吸收峰; 在 2998.231cm^{-1} 处为溴代甲基的碳氢键的伸缩振动的吸收峰, 在 2952.529cm^{-1} 和 2849.28cm^{-1} 处为饱和碳氢伸缩振动区, 在 1438.659cm^{-1} 处为 3 个亚甲基的弯曲振动吸收峰, 通过红外分析, 得到的红外数据与 5-溴乙酰丙酸甲酯的结构式是相符合的。

综上所述, 通过质谱确定了结晶产品的分子量, 并对结晶产品结构进行了初步的分析; 通过核磁共振谱图的分析确定了结晶产品的结构式, 为 5-溴乙酰丙酸甲酯; 红外光谱进一步佐证了 5-溴乙酰丙酸甲酯结构式的正确性。

3.3 5-溴乙酰丙酸甲酯合成工艺影响因素的研究

本节对乙酰丙酸溴化反应的物料配比、反应温度、反应时间以及溶剂的用量等各因素对 5-溴乙酰丙酸甲酯合成反应的影响进行了实验研究。由于在反应过程中, 乙酰丙酸完全参与反应, 转化率几乎为 100%, 因此本实验以目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性为实验指标。

3.3.1 物料对比对反应的影响

在反应温度是 35°C , 反应时间 4h, 甲醇用量 $250\text{ml}/0.25\text{mol/LA}$ 的条件下, 考察了物料配比 $n(\text{LA}): n(\text{Br}_2)$ 分别为 0.8:1、0.9:1、1:1、1.1:1、1.2:1 时对反应产

物溴化混合物的各种组分含量（质量分数）的影响，所得到的实验结果见图 3-13 所示。

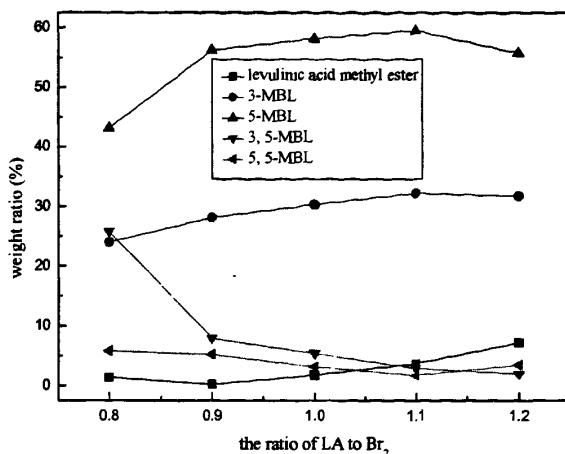


图 3-13 物料比对反应产物含量的影响

Fig.3-13 The effect of molar ratio on the weight ratio of reaction products

原料比对目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性的影响，如图 3-14 所示。

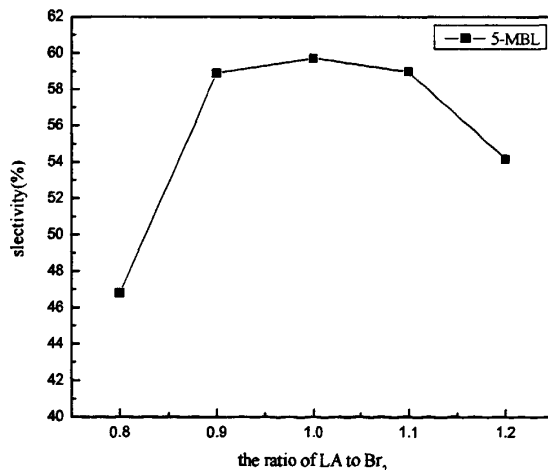


图 3-14 物料比对 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响

Fig.3-14 The effect of molar ratio on the selectivity of 5-MBL

由图 3-13 看出，随着物料配比从 0.8:1 逐渐增大，5-溴乙酰丙酸甲酯的含量是先是逐渐增大，然后再降低，当物料 $n(\text{LA}): n(\text{Br}_2)$ 为 1.1:1 时，5-溴乙酰丙酸甲酯的质量含量达到最大值。与此同时，5-溴乙酰丙酸甲酯的同分异构体 3-溴乙酰丙酸甲酯的含量也是逐渐增大的，随着 3-溴乙酰丙酸甲酯的含量的增大，5-溴乙酰丙酸甲酯的分离越困难。在图 3-14 中可以看出在 $n(\text{LA}): n(\text{Br}_2)$ 为 1:1 的时

候, 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性达到最大值, 在此条件下 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性最大, 对产物的提纯非常有利。

3.3.2 反应温度对反应的影响

在物料比 $n(\text{LA}): n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 反应时间 4h, 甲醇用量 250ml/0.25molLA 的条件下, 考察了反应温度对反应产物溴化混合物的各种组分质量分数的影响, 温度点分别为: 30℃、35℃、40℃、45℃、50℃, 所得到的实验结果见图 3-15 所示。

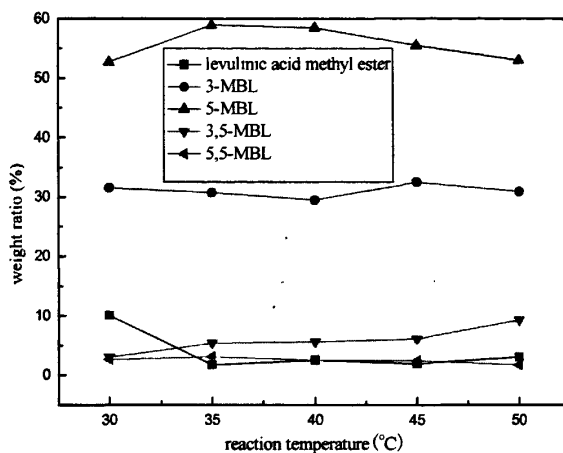


图 3-15 反应温度对反应产物含量的影响

Fig.3-15 The effect of reaction temperature on the weight ratio of reaction products

反应温度对目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响, 所得实验结果如图 3-16 所示。

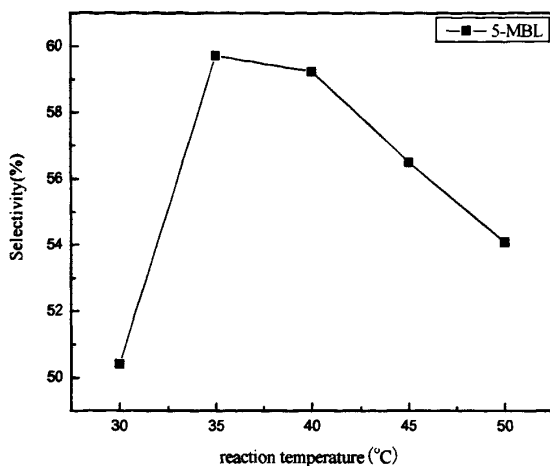


图 3-16 反应温度对目的产物选择性的影响

Fig.3-16 The effect of reaction temperature on the selectivity of 5-MBL

由图 3-15 可以看出,随着反应温度从 30℃到 50℃递增过程中,5-溴乙酰丙酸甲酯的含量是先增大后减小,由图中可以看出乙酰丙酸甲酯的含量是随着温度的升高不断降低的,由此说明升高温度有利于乙酰丙酸甲酯的溴化,与此同时二溴取代物的含量随着温度的升高而逐渐增大。在实验过程中,如果温度过高,液溴消失速度非常快,一方面是由于高温有利于液溴进行反应,另一方面就是温度越高,液溴的挥发速度越快。由图 3-15 和图 3-16 得到当温度为 35℃时,5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性最大,在此条件下 5-溴乙酰丙酸甲酯的质量分数也是最大,因此最适宜的反应温度为 35℃。

3.3.3 反应时间对反应的影响

在物料比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1,反应温度为 35℃,溶剂甲醇用量为 250ml/0.25molLA 下,考察了反应时间对反应产物溴化混合物的各种组分质量分数的影响,时间点分别为:2h、4h、5h、6h、8h,所得到的实验结果见图 3-17 所示。

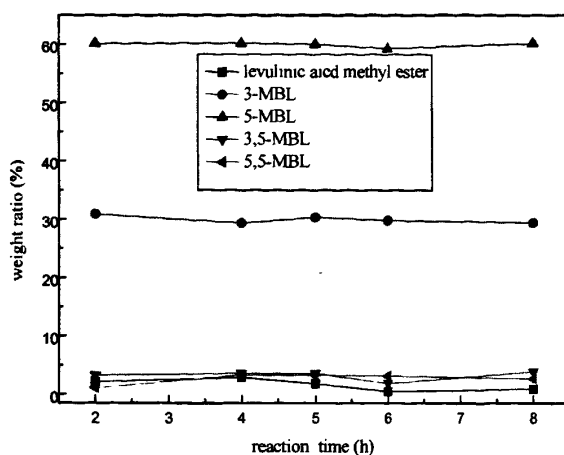


图 3-17 反应时间对反应产物含量的影响

Fig.3-17 The effect of reaction time on the weight ratio of reaction products

反应时间对目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响，所得实验结果如图 3-18 所示。

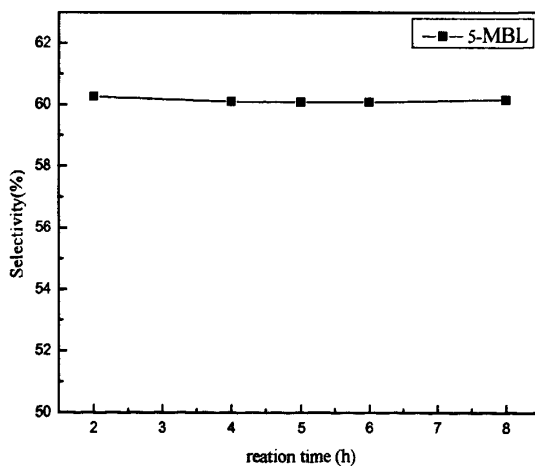


图 3-18 反应时间对目的产物选择性的影响

Fig.3-18 The effect of reaction time on the selectivity of 5-MBL

将溴化混合物中 5-溴乙酰丙酸甲酯与 3-溴乙酰丙酸甲酯的相对含量作图 3-19 所示。

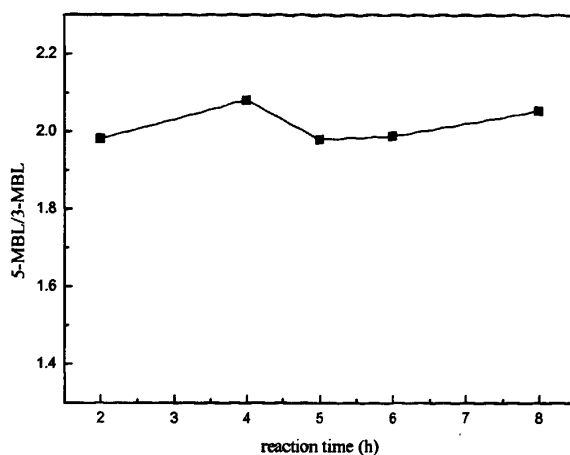


图 3-19 反应时间对 5-MBL/3-MBL 的影响

Fig.3-19 The effect of reaction time on the selectivity of 5-MBL/3-MBL

由图 3-17 看出, 溴化混合物中各组分的含量随着反应时间的变化较小, 5-溴乙酰丙酸甲酯的含量在 60%左右, 并且由图 3-18 可以看出目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性随着反应的进行变化较小。在实际反应过程中, 当反应 2h 的时候反应溶液中还含有一些未反应的溴, 说明溴没有转化完全, 当反应 4h 后, 液溴基本转化完全, 同时从图 3-19 中可以看出反应时间是 4h 时, 5-溴乙酰丙酸甲酯和 3-溴乙酰丙酸甲酯的含量比最大, 这时有利于分离提纯 5-溴乙酰丙酸甲酯; 随着反应时间的延长, 目的产物的含量变化不大, 因此适宜的反应时间为 4h。

3.3.4 溶剂用量对反应的影响

在物料比 $n(\text{LA}): n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 反应温度为 35℃, 反应时间为 4h 的条件下, 考察了 0.25mol 乙酰丙酸所用溶剂用量分别为 100ml、150ml、200ml、250ml、300ml 时对反应产物含量的影响, 所得到的实验结果如图 3-20 所示。

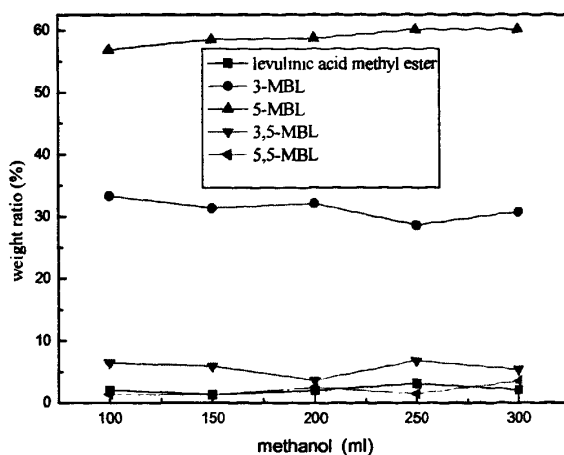


图 3-20 溶剂用量对反应物含量影响

Fig.3-20 The effect of solvent volume on the weight ratio of reaction products

反应溶剂用量对 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响，如图 3-21 所示。

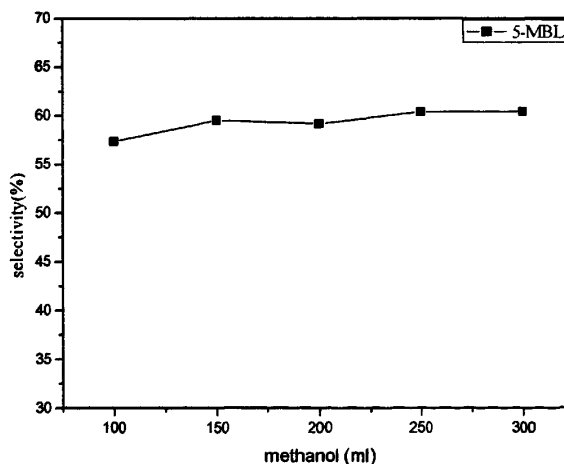


图 3-21 溶剂用量对 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响

Fig. 3-21 The effect of solvent volume on the selectivity of 5-MBL

在反应体系中，甲醇除了作为反应的溶剂外，同时还作为反应物与乙酰丙酸进行酯化反应，溴化取代反应的副产物氢溴酸可以作为酯化反应的催化剂，进一步提高了乙酰丙酸的转化率。由图 3-20 可以看出，随着甲醇用量的增大，目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯的含量增大，3-溴乙酰丙酸甲酯的含量变小，说明了溶剂甲醇用量的增大有利于提高 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性；随着甲醇的用量的减

少, 乙酰丙酸与溴反应就会发生二溴取代, 造成反应产物中的二溴代物的增加, 降低了 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性。由图 3-21 可以看出当甲醇用量是 250ml/0.25molLA 时, 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性最大。综上所述, 溶剂甲醇的适宜用量是 250ml/0.25mol LA。

3.4 正交实验法对生成主要产物工艺条件的优化

正交实验法也叫正交实验设计法, 它是运用数理统计法观点, 应用正交性原理, 从大量实验中挑选适量的具有代表性、典型性的实验点, 应用“正交表”来合理安排实验的一种有效方法。这种方法的优点是实验次数少, 效果好, 方法简单, 使用方便, 效率高。因此, 正交实验法在科学领域中的应用非常广泛。

为了优化制备 5-溴乙酰丙酸甲酯的较佳工艺条件, 采用正交实验法对制备 5-溴乙酰丙酸甲酯的条件进行实验研究。

3.4.1 正交实验

我们设计了四因素三水平的正交实验, 选择的因素有 A 为物料配比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$, B 为反应温度, C 为反应时间, D 为溶剂甲醇用量。有关因素水平安排见表 3-2 所示。

表 3-2 正交实验的水平和因素

Table 3-2 Factors and levels of orthogonal experiment design

因素 水平	原料配比 $n(\text{LA}:\text{Br}_2)$	反应温度 ($^{\circ}\text{C}$)	反应时间 (h)	溶剂用量 (ml/0.25molLA)
1	0.9:1	35	2	200
2	1:1	40	4	250
3	1.1:1	45	6	300

以选择性为研究指标的正交实验表如表 3-3 所示。

表 3-3 $L_9(3^4)$ 正交实验表Table 3-3 Result of the $L_9(3^4)$ orthogonal experiment

实验号	原料摩尔 配比	反应温度 ($^{\circ}\text{C}$)	反应时间 (h)	溶剂用量 (ml)	选择性 (S_i)
1	0.9	35	2	200	S_1
2	0.9	40	4	250	S_2
3	0.9	45	6	300	S_3
4	1	35	4	300	S_4
5	1	40	6	200	S_5
6	1	45	2	250	S_6
7	1.1	35	6	250	S_7
8	1.1	40	2	300	S_8
9	1.1	45	4	200	S_9

3.4.2 正交实验的结果

采用级差分析正交实验数据可以得到以下几方面的信息^[49]:

- (1) 在实验范围内, 各因素对实验指标的影响从大到小的排列;
- (2) 实验各指标随着各因素的变化趋势;
- (3) 使实验指标最佳的操作条件。

级差分析的计算结果列于表 3-4 中, 有关级差分析的计算方法参照附录一。

表 3-4 正交实验的级差计算结果

Table 3-4 Result of 5-MBL selectivity range calculation in orthogonal experiment

实验号	原料摩尔 配比	反应温度 (℃)	反应时间 (h)	溶剂用量 (ml)	选择性 $S_i \times 100$
1	0.9	35	2	200	58.12119888
2	0.9	40	4	250	57.98435688
3	0.9	45	6	300	57.59012049
4	1	35	4	300	60.46516342
5	1	40	6	200	58.34272667
6	1	45	2	250	57.91902896
7	1.1	35	6	250	58.51222906
8	1.1	40	2	300	58.35140721
9	1.1	45	4	200	51.76961215
K_{1i}	1.736956	1.770985	1.74391	1.682335	
K_{2i}	1.767269	1.746784	1.70219	1.7441561	
K_{3i}	1.686332	1.672787	1.74445	1.7640669	
$\overline{K_{1i}}$	0.578985	0.590328	0.58130	0.5607784	
$\overline{K_{2i}}$	0.589089	0.582261	0.56739	0.5813853	
$\overline{K_{3i}}$	0.562110	0.557595	0.58148	0.5880223	
R	0.026978	0.032732	0.01408	0.0206069	$A_2B_1C_3D_3$

从表 3-4 中直接看出，在考察的因素范围内，第 4 号实验的选择性最好，为 0.605，其实验条件为： $A_2B_1C_2D_3$ ，即物料比 1:1，反应温度为 35℃，反应时间为 4h，溶剂用量为 300ml/0.25molLA。也可以通过简短的计算方法得到最佳的工艺条件，在表 3-4 中各列的下方分别计算出了各水平相应的三次实验的平均选择性 $\overline{K_{1i}}$ 、 $\overline{K_{2i}}$ 、 $\overline{K_{3i}}$ 及级差 R，级差 R 的大小是用来衡量试验中相应因素作用的大小，级差大的因素，说明他的三个水平对选择性所造成的差别大，通常是重要因素，而级差小的因素，则往往是次要因素。由表中级差的大小可以看出反应温度对选择性的影响比较大，因此是重要因素，而原料配比，反应时间和溶剂用量对 5-溴乙酰丙酸甲酯选择性的影响相对较小。根据级差分析得出适宜的反应条件是 $A_2B_1C_3D_3$ ，与直观分析的结果 $A_2B_1C_2D_3$ 有出入。由于时间为影响选择性的次要因素，从图 3-18 和图 3-19 中可以看出反应时间是 4h 和 6h 的 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性非常相近，而在反应 4h 时候 5-溴乙酰丙酸甲酯和 3-溴乙酰丙酸甲酯的

含量比最大，这也有利于分离提纯 5-溴乙酰丙酸甲酯；随着反应时间的延长，目的产物的含量变化不大，因此反应的适宜时间为 4h。因此最优化的反应条件是 $A_2B_1C_2D_3$ 。

3.5 较适宜工艺条件下的重复实验

通过正交实验得到适宜的工艺条件见表 3-5 所示。

表 3-5 适宜的工艺条件

Table 3-5 The optimum conditions

工艺条件	数据
物料摩尔配比	1:1
反应温度	35℃
反应时间	4h
溶剂用量	300ml/0.25molLA

在适宜的工艺条件物料比 1:1，反应温度 35℃，反应时间 4h，溶剂甲醇 300ml/0.25molLA 下，重复五次试验，得到的实验结果如图 3-22 所示。

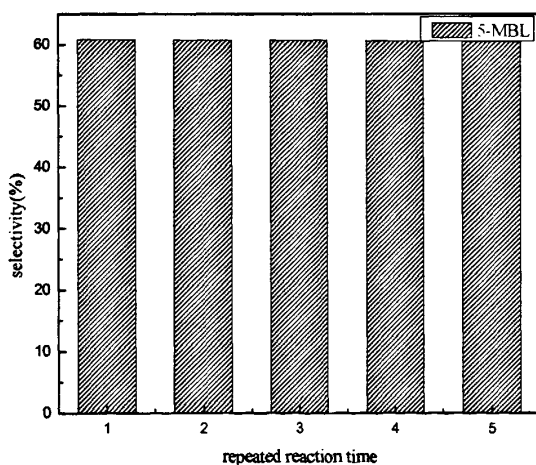


图 3-22 最优反应条件的重复实验

Fig.3-22 The repeated reaction in the suitable reaction conditions

由图 3-22 可知，五次重复实验得到的目标产物的选择性保持在 60.4%-60.9%，因此由正交试验得到的优化的工艺条件具有稳定性，可以得到较高选择性的目标产物。

3.6 乙酰丙酸溴化反应机理探讨

3.6.1 脂肪酮溴化机理

脂肪酮的溴化过程是酮的 α -氢原子，在碱和酸的催化下被溴原子取代，生成 α -溴代酮。由于卤素是一个亲电试剂，因此卤素取代了 α -氢原子而不是羰基加成。这类反应随着反应条件的不同，其反应机理也不同，碱催化的卤代机理如图 3-23 所示。

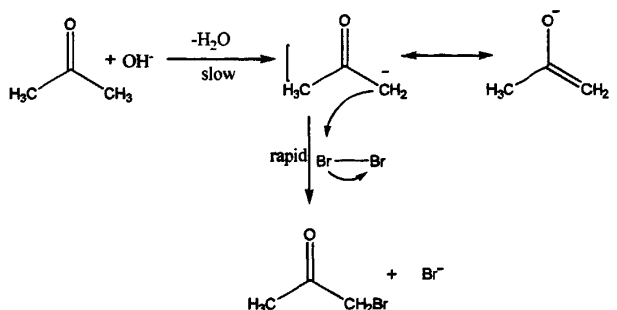


图 3-23 碱催化的脂肪酮的溴化反应

Fig.3-23 Bromination of Aliphatic ketones in alkaline situation

在碱性条件下催化时，溴化反应的速率很大，一般不容易控制生成一卤或者二卤代物。因为酮的一个 α -氢原子被取代后，由于卤原子是吸电子，它所连接的 α -碳上的氢原子在碱的作用下更容易离去，因此第二、第三个 α -氢原子更容易被取代生成 α, α, α -三卤代物。

酸性条件下的反应机理如下：

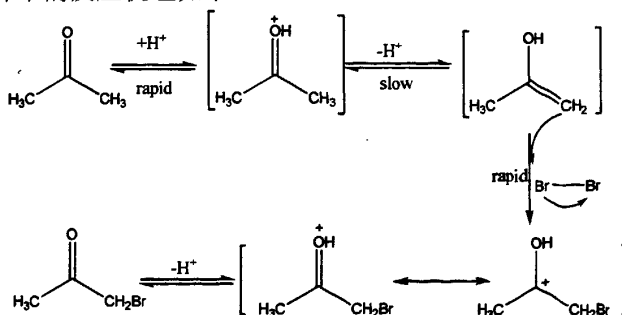


图 3-24 酸催化的脂肪酮的溴化反应

Fig.3-24 Bromination of Aliphatic ketones in acidic situation

酸的催化作用是加速形成烯醇，这是决定反应速率的一步，然后卤素和烯醇上的碳碳双键加成形成稳定的碳正离子，它很快失去质子得到 α -卤代酮。利用酸进行催化时，可以通过控制反应条件，如卤素的用量等，使得主要生成一卤、二

卤或三卤代物。

脂肪酮的卤化过程是一个亲电取代过程，脂肪酮与卤素（氯和溴）在溶剂^[51]（如：无水甲醇、无水乙醇、2-丙醇、2, 2-二甲基-1-丙醇、乙二醇、丁二醇等）中进行亲电取代反应，得到卤素一取代物、二取代物和三取代物等产品。在不同的溶剂中得到的反应产物的结构以及产物含量是不同，这主要取决于脂肪酮的结构，卤素的种类和溶剂的种类。

丙酮等脂肪酮可以在不同的溶剂中进行溴化和氯化，但是在溶剂甲醇中得到的产品明显不同于其它溶剂中产品的种类和含量，在甲醇中进行的氯化反应，甲醇对氯化产品的定位作用非常明显，反应产品具有很高的选择性，Toullec 和 Dubois^[51]总结到，在普通溶剂中的氯化 and 溴化过程，溴化产物的组成取决于烯醇式的形成，而在溶剂甲醇中，对溴化和氯化起着控速步骤的是烯醇醚式的形成，而烯醇醚的稳定性取决于它的空间位阻效应，但它并不是影响取代产品分布的唯一因素。因此，烯醇式虽然在上述的取代过程中只是一种的竞争机制，但是如果烯醇醚式的空间位阻非常的大，烯醇醚式形成非常的困难，导致氯化 and 溴化过程以烯醇式的过程来实现。文献中列举出了丙酮在甲醇中的溴代过程，如图 3-25 所示。

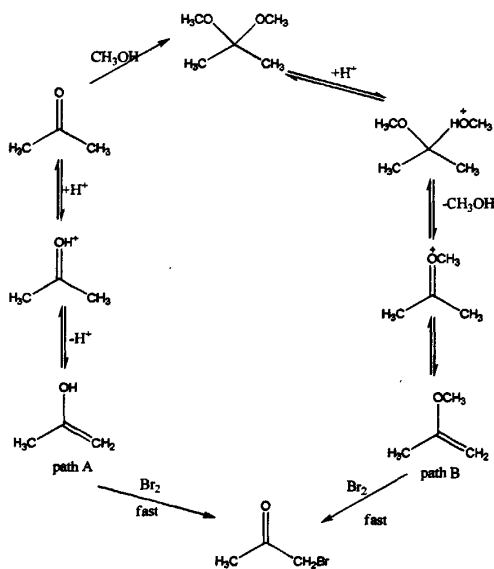


图 3-25 烯醇和烯醇醚式反应机理

Fig.3-25 Enol mechanism and enol ether mechanism of acetone

通过对脂肪酮溴化机理的探讨发现，以甲醇作为溴化反应的溶剂，对提高产物的选择性有利，由表 3-1 可知，甲醇作为乙酰丙酸溴化反应的溶剂提高了 5-

溴乙酰丙酸的选择性, 另外, 在酸性条件下, 可以控制反应条件来获得单溴取代物, 这就对乙酰丙酸溴化过程有一定的指导意义, 在乙酰丙酸的溴化过程中, 作为副产物产生的氢溴酸可以作为酸性催化剂, 有利与乙酰丙酸的溴化取代反应。

3.6.2 乙酰丙酸溴化机理

5-溴乙酰丙酸与液溴在溶剂甲醇中进行的取代反应的机理属于酸性催化下的烯醇式反应机理 (烯醇式机理):

首先是 H^+ 与羰基上的氧结合 (质子化), 增强了羰基碳的正电性, 有利于亲核试剂甲醇的进攻, 形成一个四面体中间体, 然后失去一分子水和 H^+ 生成甲基酯。

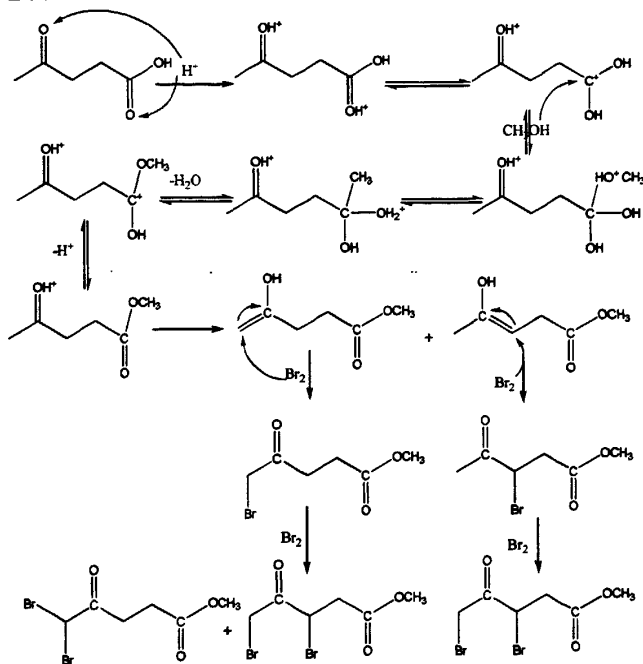


图 3-26 乙酰丙酸的溴化机理图

Fig.3-26 Bromide mechanism of levulinic acid

然后, 液溴进攻乙酰基的 α -碳, 得到 3-溴乙酰丙酸甲酯和 5-溴乙酰丙酸甲酯, 进一步溴化得到 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯和 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。

通过对溴化混合物的气相色谱图分析发现, 溴化反应的主产物是 5-溴乙酰丙酸甲酯, 主要的副产物是乙酰丙酸甲酯, 3-溴乙酰丙酸甲酯, 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯, 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯, 并且由气相色谱中看出 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯的含量要远大于 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯, 这与此处乙酰丙酸溴化的烯醇式反应机理是吻合的。

3.7 本章小结

本章对乙酰丙酸溴化过程进行实验研究,首先通过质谱、核磁共振、红外吸收光谱对乙酰丙酸溴化产物组份进行定性分析。在建立分析方法的基础上,对乙酰丙酸溴化反应的工艺条件进行了研究,并采用正交实验法对工艺条件进行了优化,得出以下结论:

1. 采用气质联用仪对乙酰丙酸溴化的反应产物中各个成份进行定性分析,确定反应产物的成份是乙酰丙酸甲酯, 3-溴乙酰丙酸甲酯, 5-溴乙酰丙酸甲酯, 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯和 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。
2. 采用质谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、DEPT-核磁共振和红外吸收光谱分析手段对提纯结晶产品进行定性,确定提纯产品即是目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯。
3. 对乙酰丙酸溴化过程的工艺条件进行实验研究,确定了乙酰丙酸溴化过程较适宜的工艺条件为:物料摩尔比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 温度为 35°C , 反应时间为 4h, 甲醇用量为 250ml/0.25molLA。
4. 采用正交实验法,对乙酰丙酸溴化反应的工艺条件进一步优化,确定的最佳工艺条件为:物料摩尔比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 反应温度为 35°C , 反应时间为 4h, 溶剂用量为 300ml/molLA。在此条件下进行了 5 次重复实验, 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性保持在 60.4%-60.9%之间,重复性好。
5. 对溴化反应机理进行了初步探讨,乙酰丙酸溴化过程是烯醇式的亲电取代反应。

第四章 5-氨基乙酰丙酸盐的合成研究

4.1 合成 5-氨基乙酰丙酸盐

本章在第三章制备的 5-溴乙酰丙酸甲酯的基础上, 对 5-溴乙酰丙酸甲酯进行氨化, 酸解合成 5-氨基乙酰丙酸盐。卤代烃与乌洛托品反应生成相应的季胺盐, 可被盐酸和乙醇溶液水解生成伯胺盐酸盐, 称为 Delepine 反应, Delepine^[50,52]反应是获得伯胺的一种方法, 其反应过程如图 4-1 所示。

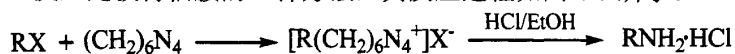


图 4-1 Delepine 反应的过程

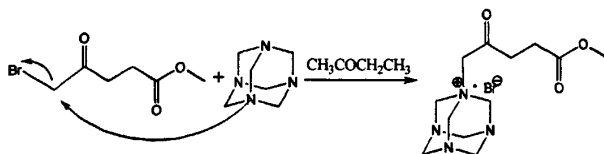
Fig.4-1 Delepine reaction process

对于 β -位具有吸电子官能团如 ArCH_2X , RCOCH_2X ($\text{X}=\text{Br}$, Cl , I) 等尤其适合采用 delepine 反应制备氨基化合物, 此方法合成伯胺具有独特的优点: 产物纯度高, 不含仲胺和叔胺杂质, 试剂价格低廉, 反应操作简单, 易于实现工业化等。合成 5-氨基乙酰丙酸盐主要包括氨化过程和季胺盐酸解过程。

4.1.1 反应原理

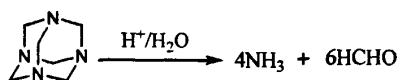
4.1.1.1 氨化过程

5-溴乙酰丙酸甲酯和氨化试剂六亚甲基四胺进行氨化反应, 生成 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐, 反应方程式如下:

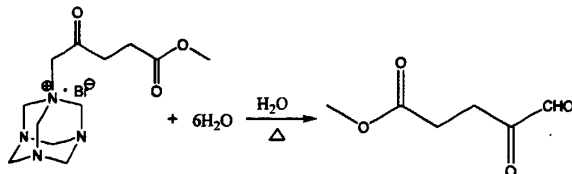


5-溴乙酰丙酸甲酯中的溴原子, 处在羰基的 α -碳原子上, 相当活泼, 较易与六亚甲基四胺发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核加成反应生成 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐, 简称“季胺盐”。

原料六亚甲基四胺要避免酸和水的存在, 否则会发生分解, 生成甲醛和氨气, 因此使用之前必须干燥。



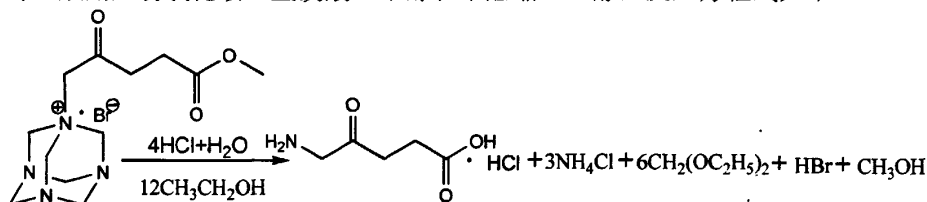
在氨化的反应过程中,也应该避免酸和水的存在,它们的存在会使得“季胺盐”发生副反应,分解生成醛,很容易聚合变成胶状物,具体反应方程式如下:



因此,氨化过程一定要避免酸和水的存在,原料乌洛托品和产物季胺盐需要干燥保存。

4.1.1.2 酸解过程

季胺盐在浓盐酸和无水乙醇的作用下,水解得到 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐,同时生成副产物氯化铵,氢溴酸,甲醇和甲醛缩二乙醇,反应方程式如下:



反应机理如图 4-2 所示。

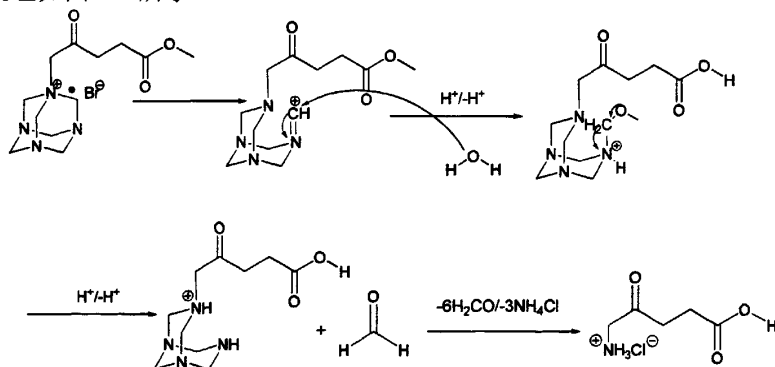
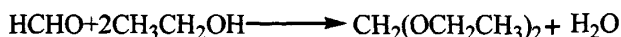


图 4-2 季胺盐合成 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐机理

Fig.4-2 Mechanism of synthesing 5-aminolevulinic acid hydrochloride from 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

由上面的反应方程式知道,反应的副产物中含有甲醛缩二乙醇,甲醛缩二乙醇是由甲醛和溶剂乙醇在酸性条件下发生羟醛缩合反应生成的(甲醛是由乌洛托品环遇酸分解产生的),甲醛缩二乙醇形成的反应方程式如下:



甲醛缩二乙醇易溶于水及乙醚,乙醇,丙酮等有机溶剂,在反应处理过程中通过减压蒸馏容易除去。

4.1.2 合成实验

5-溴乙酰丙酸甲酯和乌洛托品在发生氨化反应的过程中，溶剂的选用对季胺盐的产率有一定的影响，本文通过对溶剂氯仿，乙醇和乙酸乙酯的实验结果的比较，得出在溶剂乙酸乙酯中季胺盐的产率较高，因此本章节选用乙酸乙酯作为氨化过程的溶剂。

将 5-溴乙酰丙酸甲酯和乌洛托品溶于乙酸乙酯中，室温下反应四个小时，得到白色沉淀物，过滤，干燥，即得到季胺盐，收率为 93.5%。本章采用核磁共振，红外光谱和元素分析对季胺盐进行定性分析。

酸解过程按照 *delepine* 反应的条件进行反应，采用浓盐酸和无水乙醇作为反应的溶剂，在 40℃ 反应两个小时，反应结束后，除去氯化铵和溶剂，得到黄色的沉淀物，即为 5-氨基乙酰丙酸粗品，然后通过结晶得到纯品 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐。本章采用核磁共振和红外光谱对 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐进行定性分析。

4.2 季胺盐的定性

本文采用核磁共振，元素分析和红外吸收光谱等手段来对季胺盐产品进行定性分析。

4.2.1 核磁共振氢谱

季胺盐的核磁共振氢谱（氘代溶剂为重水）如下图 4-3 所示。

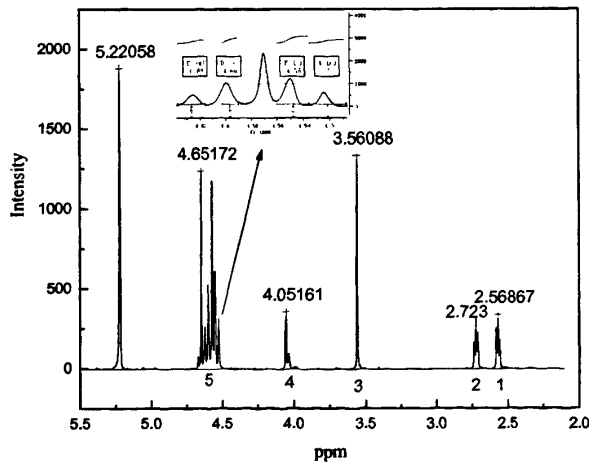


图 4-3 季胺盐的核磁共振氢谱

Fig.4-3 ¹H NMR of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

原料 5-溴乙酰丙酸甲酯和乌洛托品发生 S_N2 亲核加成反应生成季胺盐, 推测产物结构如下图 4-4 所示。

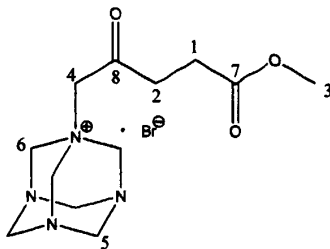


图 4-4 季胺盐的结构式

Fig.4-4 Structure of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

将核磁共振氢谱的化学位移与结构式图对照, 具体分析如下:

$\delta=2.557, 2.569, 2.582, 2H, J=6.5Hz$, 1 号位的 1H 的化学位移

$\delta=2.710, 2.723, 2.735, 2H, J=6.5Hz$, 2 号位的 1H 的化学位移

$\delta=3.561, 3H$, 3 号位的 1H 的化学位移

$\delta=4.052, 2H$, 4 号位的 1H 的化学位移

$\delta=4.525, 4.551, 4.600, 4.626(AB-Spectrum), 6H, J=13Hz$, 5 号位的 1H 的化学位移

$\delta=5.221, 6H$, 6 号位的 1H 的化学位移

由于季胺盐的 5 号位碳的两个氢具有不同的化学环境, 在核磁共振氢谱中会发生同碳耦合, 得到 AB 二旋体系的核磁谱图 (AB-Spectrum)。AB-Spectrum 谱图的特点就是四条谱线的高度不同, 内侧两条高, 外侧两条短, 呈对称状, 实际得到的 1HNMR 与 AB-Spectrum 谱图的特点完全符合。文献^[53]中也是利用 delepine 反应合成季胺盐, 最后季胺盐产物的核磁共振氢谱同样也是 AB-Spectrum, 与此处核磁共振氢谱的谱图特点一致。

4.2.2 核磁共振碳谱

季胺盐的核磁共振碳谱 (氘代溶剂重水) 如下图 4-5 所示。

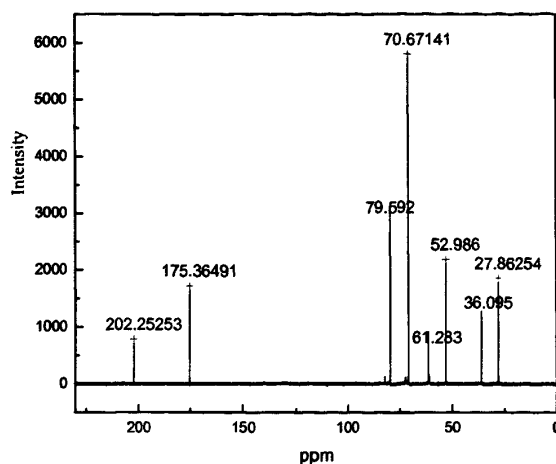


图 4-5 季胺盐的核磁共振碳谱

Fig.4-5 ^{13}C NMR of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

从图 4-5 中看出该化合物中含有 8 个不同化学位移的碳原子，结合季胺盐的结构，具体分析如下：

$\delta=27.862$ ，1 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=36.095$ ，2 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=52.982$ ，3 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=61.283$ ，4 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=70.671$ ，5 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=79.592$ ，6 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=175.365$ ，7 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=202.252$ ，8 号位的 ^{13}C 的化学位移

通过 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的化学位移与季胺盐的结构进行对比，非常符合。由此说明所推测出的季胺盐的结构式是正确的。

4.2.3 红外吸收光谱

对氨化产物季胺盐做红外分析，得到的谱图如图 4-6 所示。

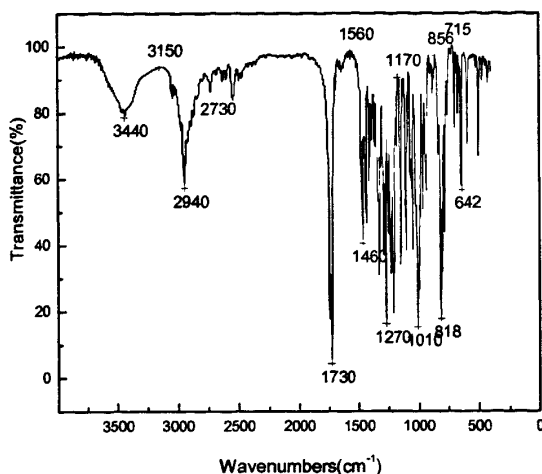


图 4-6 季胺盐的红外吸收光谱

Fig.4-6 IR of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

红外谱图 4-6 中, 在 1730cm^{-1} 处为酯羰基的特征吸收峰, 在 2940cm^{-1} 和 2730cm^{-1} 处为饱和碳氢键的伸缩振动的吸收峰, 在 1143cm^{-1} 处为碳氮键的伸缩振动的红外吸收峰, 进一步佐证了产物季胺盐结构式的正确性。

4.2.4 元素分析

季胺盐的分子式为: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{Br}$

理论计算各元素的含量为如下表:

表 4-1 季胺盐的元素分析表

Table4-1 Elemental analysis of 5-urotropiniumlevulinic acid methyl ester

分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{Br}$		
元素种类	理论值 (%)	测量值 (%)
C	41.27	41.59
N	16.04	17.43
H	6.06	7.28

从表格 4-1 可以看出, 元素分析的理论值和实际测量值有一定的误差, 但误差在可允许范围之内, 进一步佐证了季胺盐的正确性。

4.3 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的定性

本文采用核磁共振和红外吸收光谱对酸解产物 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐进行定性分析。

4.3.1 核磁共振氢谱

酸解产物的核磁共振氢谱（氘代溶剂重水）如下图 4-7 所示。

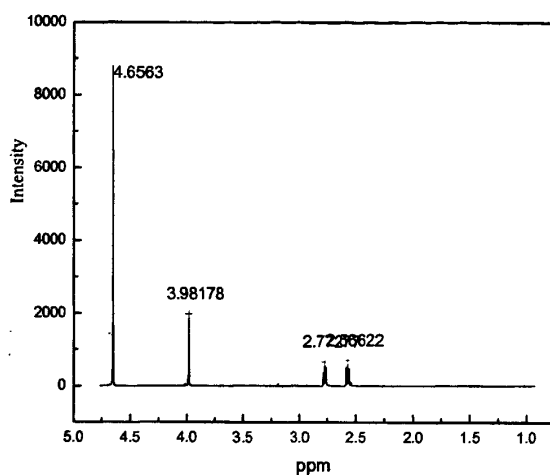
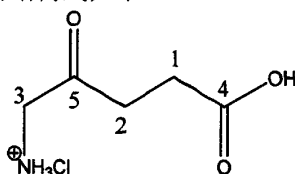


图 4-7 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的核磁共振氢谱

Fig.4-7 ^1H NMR of 5-aminolevulinic acid hydrochloride

5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的结构式如下：



将得到的核磁共振氢谱的化学位移与 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐结构式进行对照，具体分析如下：

$\delta=2.554, 2.567, 2.580, 2\text{H}, J=6.5\text{Hz}$, 1 号位的 ^1H 的化学位移

$\delta=2.760, 2.773, 2.785, 2\text{H}, J=6.5\text{Hz}$, 2 号位的 ^1H 的化学位移

$\delta=3.982, 2\text{H}$, 3 号位的 ^1H 的化学位移

由图 4-7 得到核磁共振氢谱的化学位移与文献^[54]中所提到的 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的核磁共振氢谱的化学位移一致。

4.3.2 核磁共振碳谱

酸解产物的核磁共振碳谱（氘代溶剂重水）如下图 4-8 所示。

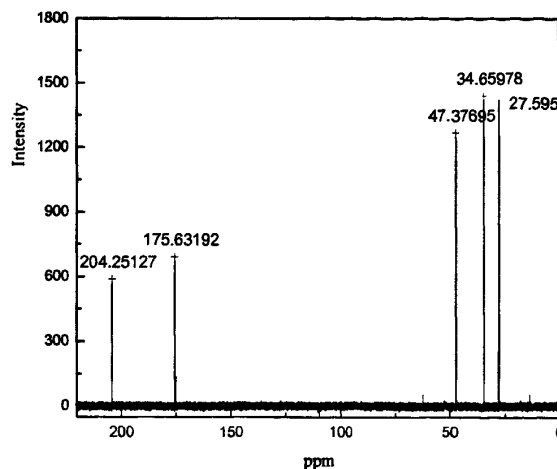


图 4-8 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的核磁共振碳谱

Fig 4-8 ^{13}C NMR of 5-aminolevulinic acid hydrochloride

从核磁共振碳谱中可以看出，该化合物的结构式中含有 5 个不同化学环境的碳原子，结合 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的结构式，具体分析如下：

$\delta=27.595$ ，1 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=34.659$ ，2 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=47.376$ ，3 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=175.632$ ，4 号位的 ^{13}C 的化学位移

$\delta=204.251$ ，5 号位的 ^{13}C 的化学位移

与文献^[55]中所提到的 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐的核磁共振碳谱一致。

通过对核磁共振氢谱，核磁共振碳谱的化学位移以及文献数据的分析，可以确定合成的产物是 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐。

4.3.3 红外吸收光谱

对提纯后的 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐进行红外吸收光谱分析，得到红外吸收光谱图如图 4-9 所示。

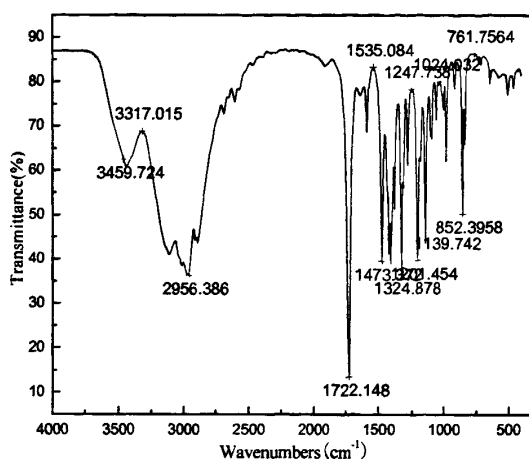


图 4-9 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐的红外吸收光谱

Fig.4-9 IR of 5-aminolevulinic acid hydrochloride

红外谱图 4-9 中, 在 1722.148 cm^{-1} 处为羧基的特征吸收峰, 并且在指纹区 1201.454 cm^{-1} 有酯的 C-O 伸缩振动强吸收的峰, 在 2956.386 cm^{-1} 附近处为饱和碳氢的伸缩振动的红外吸收峰, 同时羧酸的羟基的伸缩振动的吸收峰也在该区域, 在 1139.742 cm^{-1} 处为碳氮伸缩振动的红外吸收峰。

与文献^[56]中提供 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐的数据一致, 进一步佐证了结晶提纯产物为 5-氨基乙酰丙酸盐盐酸盐。

4.4 合成 5-氨基乙酰丙酸工艺条件的考察

4.4.1 氨化过程的工艺条件的考察

氨化过程的主要考察的因素是物料配比、溶剂乙酸乙酯的用量和反应时间三个因素。

4.4.1.1 物料配比对反应的影响

反应时间为 4h, 反应温度为 15°C , 溶剂用量为 20ml/0.01molMBL, 分别考察了 n(5-溴乙酰丙酸甲酯): n(乌洛托品) 为 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1, 1.2:1 对季胺盐产率(以 5-溴乙酰丙酸甲酯为基准)的影响, 以季胺盐产率为指标作图, 如图 4-10 所示。

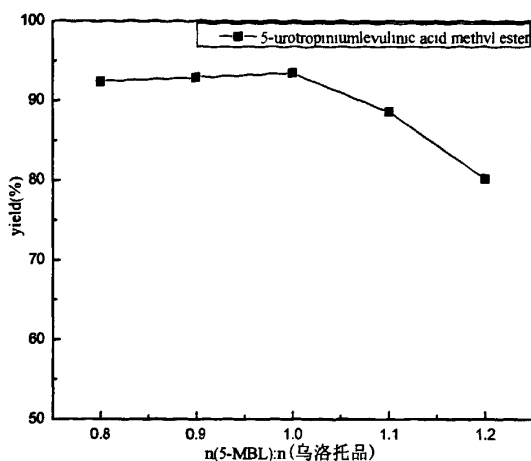


图 4-10 物料对比对季胺盐产率的影响

Fig.4-10 The effect of molar ratio on the yield of the product

从图 4-10 上可以看出, 当 $n(5\text{-溴乙酰丙酸甲酯}):n(\text{乌洛托品})$ 从 0.8 到 1.2 变化的过程中, 季胺盐的产率先增大后变小。当 $n(5\text{-溴乙酰丙酸甲酯}):n(\text{乌洛托品})$ 为 0.8 时, 过滤得到的季胺盐产率达到 92.4%, 由于乌洛托品是过量的, 所以最终得到的产物中含有一些未反应的乌洛托品, 使季胺盐提纯困难。当摩尔比为 0.9 时, 产率略有提高, 但情况与摩尔比为 0.8 时类似。由此可以看出, 采用过量六亚甲基四胺, 不但不能提高季胺盐收率, 反而使反应产品分离困难。

当 $n(5\text{-溴乙酰丙酸甲酯}):n(\text{乌洛托品})$ 为 1 时, 季胺盐的产率最大。再增大摩尔比, 季胺盐的产量下降, 主要由于乌洛托品用量不足, 不能使 5-溴乙酰丙酸甲酯完全氨化, 使 5-溴乙酰丙酸甲酯的转化率降低, 从而造成收率降低。

综上所述, 最合适的原料摩尔配比是 $n(5\text{-溴乙酰丙酸甲酯}):n(\text{乌洛托品})$ 为 1:1。

4.4.1.2 反应溶剂乙酸乙酯的用量对氨化反应的影响

在原料配比为 1:1, 反应时间为 4h, 反应温度为 15°C , 考察了每 0.01mol 5-溴乙酰丙酸甲酯所用乙酸乙酯的量分别为 10ml, 15ml, 20ml, 25ml, 30ml 时, 季胺盐的产率的变化, 如图 4-11 所示。

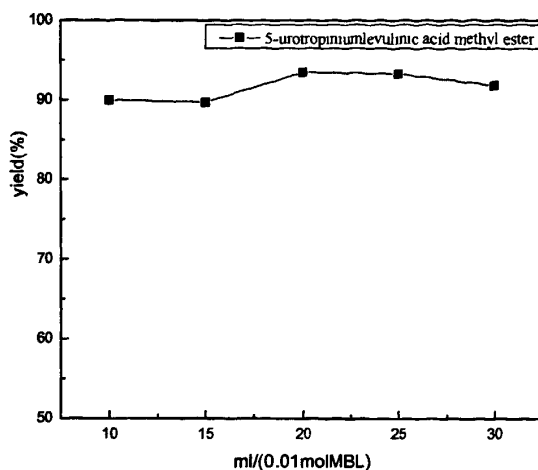


图 4-11 溶剂用量对季胺盐产率的影响

Fig.4-11 The effect of solvent volume on the yield of the product

从图 4-11 中看出随着溶剂乙酸乙酯用量的增大, 产品季胺盐的收率在溶剂用量为 20ml 时出现最大值。5-溴乙酰丙酸甲酯易溶于乙酸乙酯, 而乌洛托品在乙酸乙酯中的溶解度小, 在低溶剂用量的情况下, 乌洛托品不能完全溶解反应体系中, 使其不能充分参与反应, 造成目的产物产率降低。随着溶剂乙酸乙酯量的增加, 当溶剂用量达到 20ml 时, 5-溴乙酰丙酸甲酯和乌洛托品能够充分的混合溶解, 产率达到最高。随着乙酸乙酯的用量进一步增大, 溶到乙酸乙酯中的反应物的浓度逐渐降低, 季胺盐的收率有所下降。由上表看出, 适宜的溶剂乙酸乙酯的用量是 20ml/0.01molMBL。

4.4.1.3 反应时间对氨化反应的影响

在原料配比为 1:1, 反应温度为 15℃, 溶剂乙酸乙酯用量为 20ml/0.01molMBL, 考察了反应时间为 0.5h, 1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h 时, 季胺盐的产率的变化, 如图 4-12 所示。

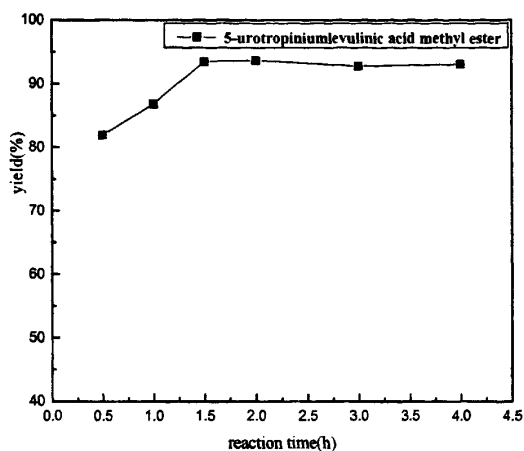


图 4-12 反应时间对季胺盐产率的影响

Fig.4-12 The effect of reaction time on the yield of the product

从图 4-12 中可以看出,随着反应时间的延长,季胺盐的收率逐渐增大,当反应进行到 1.5h 后,继续延长反应时间,季胺盐的产率变化很小,因此合适的反应时间为 1.5h。

通过上述反应的考察,得到氨化过程中较适宜的反应条件:原料配比 1:1,溶剂乙酸乙酯用量为 20ml/0.01molMBL,反应时间为 1.5h。

4.4.2 酸解过程的影响因素的考察

影响季胺盐酸解反应的主要因素有溶液 PH 值,反应的温度以及溶剂。

4.4.2.1 PH 值、温度对酸解过程的影响

季胺盐的酸解过程与副产物 2, 5-(β -羧乙基)二氢吡嗪 (DHPY) 和 2, 5-(β -羧乙基)吡嗪 (PY) 的形成密切相关的。酸解过程中生成的 5-氨基乙酰丙酸是一个氨基酮酸,存在活泼的氨基和羧基,因此化学性质比较活泼,5-氨基乙酰丙酸在弱酸性条件下会发生自身的二聚缩合反应,该反应的过程如图 4-13 所示。

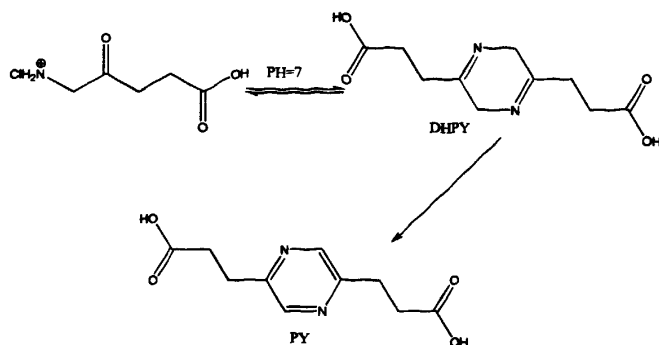


图 4-13 5-氨基乙酰丙酸合成 DHPY 和 PY

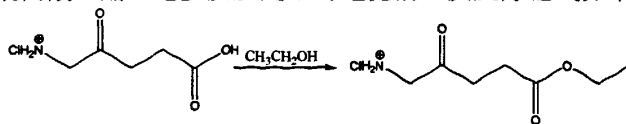
Fig.4-13 Mechanism of synthesing DHPY and PY from 5-aminolevulinic acid

5-氨基乙酰丙酸盐在中性条件下,先生成 DHPY, DHPY 不稳定,可以在氧的作用下,再生成 PY^[57-59]。因此,在酸解过程中,需要尽量抑制缩合环化产物的生成。DHPY 和 PY 都是有色物质,在 5-氨基乙酰丙酸缩合环化时会发生颜色的变化,溶液会逐渐变黄。如果 PH 值接近中性,靠近空气的上层液面会逐渐显红甚至是褐色。在本实验中,以颜色判断为依据,对酸解反应的用酸量进行考察,发现在控制体系 PH 值小于 3 的情况下,基本可以控制缩合环化产物的生成。为了更好的控制缩合环化,实验中控制 PH 值在 1 左右。

反应温度对环化产物的生成也有影响,当反应温度越高,缩合环化反应进行的越快,溶液的颜色越深,最后产品的收率也较低。在酸解反应过程中,当温度分别为 50℃, 40℃, 25℃时,发现在 50℃下溶液在 30min 内颜色变为深黄色,继续反应,溶液略显红色,得到的 5-氨基乙酰丙酸粗产品的质量较少;而在 25℃下,反应 2 个小时后溶液颜色为淡黄色,得到的 5-氨基粗产品的产率也高。由于时间关系,没有进一步考察低温对酸解反应的影响。由于这些副产品的标准品无处购买,目前还没有找到一个合适的方法对反应产物的每一个组分进行定性,只能采用重结晶的方法提纯目的产品 5-氨基乙酰丙酸盐。

4.4.2.2 溶剂乙醇对酸解过程的影响

溶剂无水乙醇对酸解过程的影响主要表现在两个方面。首先,作为 *delepine* 反应的溶剂,氯化铵在乙醇中的溶解度非常小,有利于过滤回收氯化铵;同时也可以调节溶液的 PH 并且在反应结束后与水形成共沸物,对除去水非常有利。其次,反应的目的产物 5-氨基乙酰丙酸和乙醇在酸性条件下容易发生酯化反应,生成 5-氨基乙酰丙酸乙酯,这步反应是不可避免的。反应方程式如下:



通过核磁共振分析确定结晶产品中含有 5-氨基乙酰丙酸乙酯,经过多次重结晶仍有 5-氨基乙酰丙酸乙酯的存在,通过不断的重结晶最终获得 5-氨基乙酰丙酸纯品。但是对于季胺盐的酸解反应,尤其是产物的提纯来说,还有待进一步的研究。

4.4.3 氨化和酸解过程存在的问题与讨论

Delepine 反应是获得伯胺的一种非常便利的方法,产物纯度高,不含仲胺和叔胺等杂质,并且原料价格低廉,反应操作简单,易于实现工业化等优点。但是在本课题中,由于 5-氨基乙酰丙酸盐是一个氨基酸,分子中含有一个羧基,在酸性条件下,羧基非常容易与溶剂乙醇发生酯化反应生成 5-氨基乙酰丙酸乙酯,对目的产物 5-氨基乙酰丙酸的提纯造成了很多的障碍,是造成 5-氨基乙酰丙酸的收率低的主要原因。

副产物 5-氨基乙酰丙酸乙酯的存在并不影响 5-氨基乙酰丙酸发挥除草剂,杀虫剂,植物生长促进剂的作用,因为 5-氨基乙酰丙酸乙酯作为 5-氨基乙酰丙酸的衍生物,具有同样的功效^[60]。但是 5-氨基乙酰丙酸在医药上的应用,必须提纯至 5-氨基乙酰丙酸的纯品。

为了提高 5-氨基乙酰丙酸的纯度和产率,需要对酸解过程进行改进。结合实验过程,对酸解过程 delepine 反应的改进有二个方面:寻求一种能够代替无水乙醇的有机溶剂,避免与产品 5-氨基乙酰丙酸发生酯化反应,如丙酮等;在酸解过程中不使用有机溶剂,而寻求一种能够分离出 5-氨基乙酰丙酸的分离方法。

4.5 本章小结

1. 选用六亚甲基四胺为氨化试剂,对 5-溴乙酰丙酸甲酯进行氨化,得到了目的产物 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐。
2. 通过核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、红外吸收光谱和元素分析等分析手段对氨化产物进行分析,确认氨化产物是目的产物季胺盐。
3. 对影响氨化反应各因素进行考察,确定氨化反应的工艺条件为:原料配比 1:1,溶剂用量为 20ml/0.01molMBL,反应时间为 1.5h。
4. 对影响酸解过程的因素进行考察,确认酸解反应条件为:PH<1,温度为 25℃。
5. 5-氨基乙酰丙酸乙酯是影响 5-氨基乙酰丙酸纯度的主要杂质。

第五章 结论

乙酰丙酸合成 5-氨基乙酰丙酸盐的工艺过程由溴化、氨化和酸解过程三步完成, 本文对三步过程分别进行研究, 得出以下结论:

1. 采用气质联用仪对乙酰丙酸溴化的反应产物中各个成份进行定性分析, 确定反应产物的成份是乙酰丙酸甲酯, 3-溴乙酰丙酸甲酯, 5-溴乙酰丙酸甲酯, 3, 5-二溴乙酰丙酸甲酯和 5, 5-二溴乙酰丙酸甲酯。
2. 采用质谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、DEPT-核磁共振和红外吸收光谱分析手段对提纯结晶产品进行定性, 确定提纯产品即是目的产物 5-溴乙酰丙酸甲酯。
3. 对乙酰丙酸溴化过程的工艺条件进行实验研究, 确定了乙酰丙酸溴化过程较适宜的工艺条件为: 物料摩尔配比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 温度为 35°C , 反应时间为 4h, 甲醇用量为 250ml/0.25molLA。
4. 采用正交实验法, 对乙酰丙酸溴化反应的工艺条件进一步优化, 确定的最佳工艺条件为: 物料摩尔比 $n(\text{LA}):n(\text{Br}_2)$ 为 1:1, 反应温度为 35°C , 反应时间为 4h, 溶剂用量为 300ml/molLA。在此条件下进行了 5 次重复实验, 5-溴乙酰丙酸甲酯的选择性保持在 60.4%-60.9%之间, 重复性好。
5. 对溴化反应机理进行了初步探讨, 乙酰丙酸溴化过程是烯醇式的亲电取代反应。
6. 选用六亚甲基四胺为氨化试剂, 对 5-溴乙酰丙酸甲酯进行氨化, 得到了目的产物 5-乌洛托品乙酰丙酸甲酯季胺盐。
7. 通过核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、红外吸收光谱和元素分析等分析手段对氨化产物进行分析, 确认氨化产物是目的产物季胺盐。
8. 对影响氨化反应各因素进行考察, 确定氨化反应的工艺条件为: 原料配比 1:1, 溶剂用量为 20ml/0.01molMBL, 反应时间为 1.5h。
9. 对影响酸解过程的因素进行考察, 确认酸解反应条件为: $\text{PH}<1$, 温度为 25°C 。
10. 5-氨基乙酰丙酸乙酯是影响 5-氨基乙酰丙酸纯度的主要杂质。

参考文献

- [1] 中国林木生物质能源资源研究专题组, 中国林木生物质能源资源培育与发展潜力调查, 中国林业产业, 2006, 1: 12~21
- [2] 石定环, 中国能源的发展现状和未来, 中国科技产业, 2005, 10: 10~12
- [3] 常春, 生物质制备新型平台化合物乙酰丙酸的研究: [博士学位论文], 浙江; 浙江大学, 2006
- [4] 岑沛霖, 穆江华, 赵春晖等, 从可再生资源获得新型绿色“平台化合物”乙酸丙酸的研究与开发, 生物加工过程, 2003, 1(1): 17~23
- [5] 张炎治, 聂锐, 我国可再生能源发展战略思考, 煤炭经济研究, 2005, 11: 32~33
- [6] 谭天伟, 王芳, 生物炼制发展现状及前景展望, 现代化工, 2006, 26(4): 6~11
- [7] 黄环玫, 山梨醇的开发应用, 淀粉与淀粉糖, 1999, 3: 4~7
- [8] The Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) and the National Renewable Energy Laboratory (NREL), Top Value Added Chemicals From Biomass Volume I: Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas, 2004-08
- [9] 乔东宇, 尹先清, 黄小溪, δ -氨基乙酰丙酸, 精细与专用化学品, 2006, 14(16): 11~16
- [10] 张艳, 5-羟基乙酰丙酸及其新型可生物降解聚合物的合成与表征: [博士学位论文], 浙江; 浙江大学, 2006
- [11] FITZPATRICK, Production of levulinic acid from carbohydrate containing materials, WO9640609, 1996-12-19
- [12] FITZPATRICK STEPHENW, Production of levulinic acid from carbohydrate containing materials, US5608105, 1997-03-04
- [13] Lee C.W., Urakawa R, Copolymerization of γ -valerolactone and β -butyrolact one, Eur.Polym.J., 1998, 34(1): 117~122
- [14] Lin W.J., Comparison of thermal characteristics and degradation properties of ϵ -caprolactone copolymers, Journal of Biomedical Material Research, 1999, 47(3): 420~423
- [15] 张萍, 吴林波, 李伯耿, 三氟化硼-乙醚络合物催化 γ -戊内酯与 ϵ -己内酯开环共聚的研究, 高分子学报, 2006, 3: 510~515

- [16] 常春, 马晓建, 岑沛霖, 新型绿色平台化合物乙酰丙酸的生产及应用研究进展, 化工进展, 2005, 24 (3): 350~356
- [17] Olah George A., Fung Alexander P., Malhotra R., Synthetic methods and reactions; 98. Improved Solid Super Acid (Nafion-H) Catalyzed Rupe Rearrangement of α -Ethynyl Alcohols to α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds, Synthesis, 1981, (6): 473~475
- [18] D.C. Elliott, J.G.Frye., Hydrogenated 5-carbon compound and method of making oxopentanoic acid, catalytic hydrogenation and ring opening and withdrawal of a hydrogenated product, US5883266, 1999-03-16
- [19] Watanabe K, Tanaka T, Hotta Y, et al., Plant Growth Regul, 2000, 32(1): 99~103
- [20] Honda T H, Tomoda Y, Tanaka T., JP200100010, 2001
- [21] Tanaka T T, Hotta Y, Takeuchi Y, et al., Plant Growth Regul Am, 1992, 19: 237~242
- [22] Ayelet Nudelaman, Abraham N., Convenient Synthesis of δ -Aminolevulinic acid, Synthesis, 1999, 4: 568~570
- [23] Pichat L., Loheac J., Herbert M., Production of 5-aminolevulinic acid, Bull.Soc. Chim. Fr., 1966, (11): 3564-3567
- [24] Awruch J., Frydman B., Concerning the structure of 5-aminodehydrolevulinic acid and its derivatives, Tetrahedron Letters, 1976, (46): 4121~4124
- [25] Suzuki, Kojiro., Preparation of 5-aminolevulinic acid derivatives, JP0276841, 1990-03 -16
- [26] Takeya H., Ueki H., Miyanari S., et al., A new synthesis of 5-aminolevulinic acid via dyesensitized oxygenation of N-furfurylphthalimide, J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry, 1996, 94 (2, 3): 167~171
- [27] Takeya H., Shimizu T., Ueki H., Process for preparing 5-aminolevulinic acid, EP607952, 1994-07-27
- [28] 沈卫真, 陈玲玲, 徐杰诚, 5-氨基乙酰丙酸的多肽合成法, 有机化学, 1987, 4: 278~280
- [29] Kawakami H., Ebata T., Matsushita H., A new synthesis of 5-aminolevulinic acid, Agric. Biol. Chem., 1991, 55(6): 1687~1688
- [30] Evans, David A., Sidebottom, Philip J., A simple route to α -aminoketones and related derivatives by dianion acylation reaction, J. Chem. Soc. Commun., 1978, (17): 752~754
- [31] Zav'yalov S. I., Aronova N. I., Makhova N. N., et al., Synthesis of δ -aminolevulinic acid hydrochloride, Izv. Akad. Nauk SSSR., Ser. Khim., 1973, (3): 657~658
- [32] Gutman, Arie L., Nisnevicii, Genady, et al., Preparation of alkyl 4, 5-dihydro- γ , 5-dioxo-2-aryl-4-oxazolebutanoates, W09854162, 1998-12-03

- [33]Gerand Descotes, Louis Cottier, Laurent Eynard, et al., Process for the preparation of N-acyl derivatives of 5-aminolevulinic acid, as well as the hydrochloride of the free acid, US5344974, 1994-09-06
- [34]Cottier L., Descotes G., Eymard L., et al., Application to the synthesis of 5-aminolevulinic hydrochloride, *Synthesis*, 1995, (3): 303~306
- [35]Herdeis Claus, Dimmerling, Anna, A three step synthesis of 5-aminolevulinic acid, *Arch. Pharm. (Weinheim. Ger.)*, 1984, 317(4): 304~306
- [36]Suzuki K., Takeya H., Preparation of 5-aminolevulinic acid and its intermediates, JP0372450, 1991-05-27
- [37]Jianji Wang, A. Tan Scott, An efficient synthesis of δ -aminolevulinic acid and its tsotopomers, *Tetrahedron Letters*, 1997, 38(5): 739~740
- [38]Benedikt, Koest, Peter H., Synthesis of 5-aminolevulinic acid, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.*, 1986, 41B (12):1593~1594
- [39]Zav'yalov S. I., Zavozin A. G., Synthesis of 5-amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1987, (18): 1796~1799
- [40]Brain W., Jerry L., Production of intermediates for enzyme inhibitors, US4325877, 1982-04-20
- [41]Moens L., Colo L., Synthesis of an acid addition salt of δ -aminolevulinic acid from 5-bromolevulinic acid ester, US5907058, 1999-05-25
- [42]Metacalf, Brian W, Adams, et al., Production of intermediates for enzyme inhibitors, US4325877, 1982-04-20
- [43]Luc Moens, Synthesis of acid addition salt of delta- aminolevulinic acid from 5-bromolevulinic acid esters. US6583317B1, 2003-06-24
- [44]Han Yinglin, Hu Hongwen, A Convenient Synthesis of Aminomethyl Ketones (α -Amino Ketones), *Synthesis*, 1990, (7): 615~618
- [45]Hyun-Joon Ha, Sung-Koo Lee, Young-Jin Ha, et al., Selective bromination of ketones a convenient synthesis of 5-aminolevulinic acid, *Synthetic Communications*, 1994, 24(18): 2557~2562
- [46]Svante Brandange, Benito Rodriguez, A Convenient Route to 3-Pyrroline Utilizing the Delepine Reaction, *Synthesis*, 1988, 347~348
- [47]Dr Sven Aldenkortt, Wenkheim, Method for obtaining 5-halolevulinic acid alkyl esters, US2005/0070727A1, 2002-11-22
- [48]Manny A. J., Kjelleberg S., Kumar N.,et al., Reinvestigation of the Sulfuric Acid-Catalyzed Cyclisation of Brominated 2-Alkyllevulinic Acid to 3-Alkyl-5-methylene-2(5-H)-furanones, *Tetrahedron*, 1997, 53(46): 15813~15826
- [49]成岳, 夏光华, 科学研究与工程实验设计方法, 武汉: 武汉理工大学出版社, 2005, 54~122

- [50] E. Reimann, Justus Liebigs Ann. Chem., 1975, (7-8): 1252
- [51] R. R. Gallucci, R. Going., Chlorination of Aliphatic Ketones in Methanol, J. Org. Chem., 1981, 46, 2532~2538
- [52] Nikola Blazevic, Hexamethylenetetramine, a versatile reagent in organic synthesis, Synthesis, 1979, 161-176
- [53] Svante Brandange, Benito Rodriguez, A Convenient Route to 3-Pyrroline Utilizing the Delepine Reaction, Synthesis, 1988, 347~348
- [54] Hiroshi KAWAKAMI, Takashi EBATA, Hajime MATSUSHITA, A New Synthesis of 5-Aminolevulinic Acid. Agric. Biol. Chem., 1991, 55(6): 1687~1688
- [55] Ayelet Nudelman, Abraham Nudelman, Convenient Syntheses of δ -Aminolevulinic Acid, Synthesis, 1999, (4): 568~570
- [56] A. Bunke, O. Zerbe, H. Schmid, et al., Degradation mechanism and stability of 5-aminolevulinic acid, Journal of pharmaceutical Sciences, 2002, 89(10): 1335~1341
- [57] Mercedes Novo, Gereon Huttman, Heyke Diddens, Chemical instability of 5-aminolevulinic acid used in the fluorescence diagnosis of bladder tumours, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 1996, 34: 143~148
- [58] Franck, Burchard, Stratmann, et al., Condensation products of the porphyrin precursor 5-aminolevulinic acid, Hererocycles, 1981, 15(2): 919~923
- [59] 范理, 林建平, 刘晓侠, 秦刚, 岑沛霖, 5-氨基乙酰丙酸在发酵液中的稳定性研究, 第二届全国化学工程与生物化工年会, 2005 年 11 月, 北京, 年会论文集
- [60] 弗托库尔公司, 5-氨基乙酰丙酸或其衍生物的酸加成盐。CN1938264A, 2007-3-28

发表论文和科研情况说明

发表的论文：

[1] [XXXX...], “[XXXX...]”, 《XXXXX...》, [XXXX...] 年[XX] 月

参与的科研项目：

本人参与了生物质平台化合物乙酰丙酸合成 5-氨基乙酰丙酸的研究

附录一 正交实验极差计算方法

附表 正交实验的极差计算方法

实验 序号	实验因素				实验指标 (S_i)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	S_1
2	1	2	2	2	S_2
3	1	3	3	3	S_3
4	2	1	2	3	S_4
5	2	2	3	1	S_5
6	2	3	1	2	S_6
7	3	1	3	2	S_7
8	3	2	1	3	S_8
N=9	3	3	2	1	S_9
K_{1i}	相应水平的实验指标之和				
K_{2i}					
K_{3i}					
$\overline{K_{1i}}$	相应水平的实验指标的平均值				
$\overline{K_{2i}}$					
$\overline{K_{3i}}$					
R	相应水平的实验指标的平均值中大数减去小数				

备注:

K_{1i} : 代表第 i 个因素的 1 水平的选择性相加之和;

K_{2i} : 代表第 i 个因素的 2 水平的选择性相加之和;

K_{3i} : 代表第 i 个因素的 3 水平的选择性相加之和;

R: 相应水平的实验指标的平均值大数减去小数

致 谢

本论文的工作是在我的导师刘宗章教授的悉心指导下完成的,刘老师严谨的治学态度和科学的工作方法给了我极大的帮助和影响。从刘老师身上,我深深感受到了他严以律己、平易近人的人格魅力和认真严谨的治学态度,领会了基本的思考方式,并明白了很多为人处事的道理。在此衷心感谢两年来刘老师对我的关心和指导。

刘成教授在科研方面给予了我很大的关心和鼓励,刘老师踏实、勤劳的工作作风深深激励着我,值得我终生学习。李复生老师、汪宝和老师、魏东炜老师和刘潇雅老师在产品分析、设备的使用和维护等方面给予我很多的帮助。在此真诚感谢各位老师给予我的无私帮助。

感谢课题组曹文江、王丽娜、回俊博、严逢春等同学,他们在我的生活、学习、实验和论文撰写过程中都给予热情帮助,在此向他们表达我的感激之情。

在实验室工作和撰写论文期间,王召红等师弟对我的实验及论文修改工作给予了热情帮助,在此向他们表达我的感激之情,另外也感谢我的父母和女友陈文娟的理解和支持。

最后,感谢承担本论文评审、复审和参加答辩的全体老师!