

2- 甲基咪唑环合液的硝化工艺研究

罗开华

黄冈银河阿迪药业有限公司, 中国·湖北 黄冈 438000

摘要: 2- 甲基 -5- 硝基咪唑是一种重要的有机精细化工中间体, 主要用于合成硝基咪唑类抗厌氧菌药物的关键医药中间体, 如甲硝唑、替硝唑等。还可用于制造高性能材料, 如活性染料、金属催化剂、精细化学品和无机试剂等。传统工业上大多采用 2- 甲基咪唑固体作原料, 在高温下用浓硫酸与浓硝酸硝化反应而得, 论文采用乙二醛、乙醛、氨水合成的 2- 甲基咪唑环合液在除去大部分水后, 在反应器内硝化得 2- 甲基 -5- 硝基咪唑, 2- 甲基咪唑不被损耗, 反应安全环保, 质量稳定, 产率增加, 工艺流程简化, 经济效益提高。

关键词: 2- 甲基咪唑; 硝化反应; 2- 甲基 -5- 硝基咪唑; 工艺研究

Research on Nitration Process of 2-Methylimidazole Cyclization Solution

Kaihua Luo

Huanggang Galaxy Adi Pharmaceutical Co., Ltd., Huanggang, Hubei, 438000, China

Abstract: 2-methyl-5-nitroimidazole is an important organic fine chemical intermediate, mainly used as a key pharmaceutical intermediate for the synthesis of nitroimidazole antibiotics, such as metronidazole and tinidazole. It can also be used to manufacture high-performance materials such as reactive dyes, metal catalysts, fine chemicals, and inorganic reagents. In traditional industry, 2-methylimidazole solid is mostly used as raw material, which is obtained by nitration reaction with concentrated sulfuric acid and concentrated nitric acid at high temperature. In this paper, a 2-methylimidazole cyclization solution synthesized by acetaldehyde, acetaldehyde, and ammonia water is used to remove most of the water and nitration in the reactor to obtain 2-methyl-5-nitroimidazole. 2-methylimidazole is not lost, the reaction is safe and environmentally friendly, the quality is stable, the yield is increased, the process flow is simplified, and the economic benefits are improved.

Keywords: 2-methylimidazole; nitration reaction; 2-methyl-5-nitroimidazole; process research

1 2- 甲基咪唑硝化工艺国内外研究背景

近几年, 2- 甲基 -5- 硝基咪唑行业在中国取得了长足的发展, 且该行业的需求量和消费量持续增长, 中国逐渐成为全球 2- 甲基 -5- 硝基咪唑行业的重要发展中心。随着下游硝基咪唑类药物制剂和兽药领域需求的不断增长, 2- 甲基 -5- 硝基咪唑的市场需求也随之增长。如何优化 2- 甲基 -5- 硝基咪唑的工艺生产路线 (更经济、生产效率更高, 生产率更高) 成为企业需要探索研究的问题^[1]。

传统生产 2- 甲基 -5- 硝基咪唑的工艺以 2- 甲基咪唑为原料, 在浓硫酸介质中, 高温条件下滴加浓硝酸进行硝化反应得到。但该反应需要对 2- 甲基咪唑环合液进行过滤水洗等操作才能得到原料, 工艺流程长, 生产成本增加^[2]。

1970 年, 德国的 BASF 公司在 2- 甲基咪唑、混酸加入尿素进行反应, 在 120℃~150℃反应下可得到 2- 甲基 -5- 硝基咪唑。而后在 1978 年又申请专利报道, 在 125℃~130℃反应 6 小时, 后处理过程与波兰实验相同, 反应得到 2- 甲基 -5- 硝基咪唑收率为 75% 左右^[3-9]。

1994 年, 蔡汉明等人^[10]用乙二醛方法制得环合液, 减压蒸发除去大量水, 得到浓缩液, 在搅拌下滴加浓硫酸, 加

入尿素, 在 120℃以下, 滴加浓硝酸反应, 分两步先后滴加硝酸以及混酸进行硝化, 反应完后进行后处理得到收率为 75.1%。1996 年, 杨艺虹、宋斌^[11]采用“一勺烩”, 用乙二醛、乙醛和氨水为原料, 得 2- 甲基咪唑环合液, 浓缩后直接加入硫酸制成 2- 甲基咪唑的硫酸盐溶液, 再加入硝酸脲溶液进行分段升温硝化, 得到硝化物, 产率可达到 78%。

在 2000 年, 沙耀武^[12]研究出一种 2- 甲基 -5- 硝基咪唑合成方法。首先, 在 2- 甲基咪唑中, 加入硝酸、尿素和硫酸铵的混合物。等反应体系温度下降后缓慢加入 2- 甲基咪唑, 再继续滴加浓硫酸, 反应一段时间后补加硝酸和硫酸组成的混酸, 继续反应。得硝化物。这种方法消除了反应过程中产生的烟雾, 而且反应过程中的温度容易控制, 反应再现性好, 收率有所提高。

2 2- 甲基咪唑环合液硝化原理

环合液加入浓硫酸中和, 环合液中的 2- 甲基咪唑与硫酸反应生成咪唑盐。浓缩后, 加入硫酸铵, 硫酸, 再浓缩, 然后用浓硝酸作硝化试剂, 发生亲电反应, 生成 2- 甲基 -5- 硝基咪唑 (见图 1)。反应的方程式为:

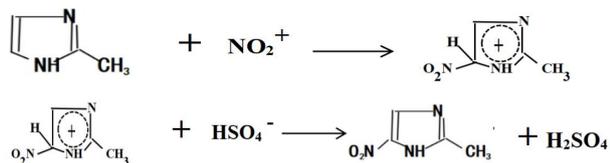
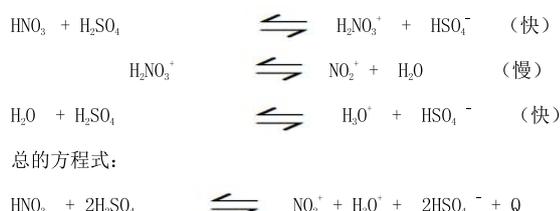


图 1 2- 甲基咪唑硝化过程

3 实验部分

①实验仪器 (见表 1)。

表 1 实验主要仪器

实验试剂	纯度	生产厂家
电热套	SHJ-10A	常州高德仪器制造有限公司
pH 计	PHS-3C	上海仪电分析仪器有限公司
烘箱	GHP-9270	常州高德仪器制造有限公司
超纯水机	ZOOMAC-L	湖南中沃水务环保有限公司
蠕动泵		
旋转蒸发仪		
真空泵		

②实验试剂 (见表 2)。

表 2 实验主要试剂

实验试剂	纯度	生产厂家
2- 甲基咪唑环合液	分析纯	广州市恒创化工有限公司
98% 浓硫酸	分析纯	广州市恒创化工有限公司
硫酸铵	分析纯	广州市恒创化工有限公司
93% 浓硝酸	分析纯	广州市恒创化工有限公司
氨水	分析纯	广州市恒创化工有限公司

③实验方法。

首先以乙醛、乙二醛和氨水为原料合成 2- 甲基咪唑环合液。

第一步: 2- 甲基咪唑环合液与浓硫酸中和。

安装好 1000mL 的四口烧瓶实验装置, 在 80℃ 以下加入 2- 甲基咪唑环合液溶液 618g (含量 19.2%), 然后缓慢滴加浓硫酸 (98%) 105g, 得中和液。

第二步: 中和液旋蒸浓缩脱水。

安装好负压减压旋蒸浓缩装置, 设置真空度 -0.9Mpa, 水浴温度从 50℃ 开始, 缓慢升温到 85℃ 结束, 直到旋蒸冷凝管几乎不出水结束。得到浓缩物约 240~250g。

第三步: 浓缩液加硫酸铵、滴加浓硫酸酸化。

准备 2000mL 的四口反应瓶, 配好搅拌器, 温度计, 放入电热套中, 架好真空冷凝装置, 加入浓缩液,

硫酸铵 150g, 真空泵带负压到 -0.9Mpa, 逐渐升温到 120℃ ~130℃, 减压浓缩脱水, 当釜内料液比较黏稠, 几乎不发泡, 釜壁溅留物也变干, 停止真空蒸馏。此为关键控制点, 两次浓缩总脱水水量应在 500g 左右。然后在 120℃ ~130℃ 缓慢滴加浓硫酸。

第四步: 滴加浓硝酸硝化。

硫酸完毕后, 将溶液温度升高到反应温度, 用蠕动泵滴加浓硝酸 (93%) 通过细管伸入液面下滴加, 防止硝酸的分解。控制滴加速度, 滴加到 80g 和 120g 浓硝酸时分别进行中控, 记下检测转化率。继续滴加剩余的硝酸, 滴加到 160g 时监控一次转化率, 并保温 1h。

第五步: 对反应液后处理。

将降温的反应液加入 400mL 水后及洗涤水转入另一 2000mL 反应瓶, 滴加氨水 410g 左右, 滴加过程中维持瓶内温度在 60℃ ~80℃, 当 pH 在 3.5~4.0 停止滴加氨水, 搅拌 30min 后, 用布氏漏斗过滤, 洗涤, 干燥, 称重, 置磨粉机中磨细后测含量, 计算净重, 得产率^[13]。

④实验结果及讨论。

2- 甲基咪唑环合液用量 618g, 硝酸用量为 160g, 硫酸总用量为 236g (混酸的摩尔比为 1 : 1), 反应温度为 140℃ ~145℃, 保温时间为 1.5h, 脱水总量为 500g 左右。

第一, 浓硝酸滴加速度对 2- 甲基 -5- 硝基咪唑产率影响的研究。

在本实验中硝酸滴加速度最佳为 0.3mL/min, 即对应滴加时间为 6h。由表 3 可知, 当滴加速度变快后, 对应滴加的反应时间缩短, 产率有下降的趋势。

表 3 硝酸滴加速度对产率的影响

实验	滴加速度 /mL/min	产率 /%
1	0.3	79.2
2	0.45	77.6
3	0.6	75.1
4	0.75	74.5

第二, 硝化反应温度对 2- 甲基 -5- 硝基产率的影响的研究。

在本实验中最佳温度为在滴加前 80g 硝酸时保持反应温度在 145℃, 后 80g 温度在 140℃, 产率达到 79.8%。反应体系前后温度设置不统一的原因是: 反应前期硝化物浓度小, 温度可以稍微偏高, 到后期, 硝化物与 2- 甲基咪唑竞争硝化反应, 硝化物会发生二硝化副反应, 产生二硝化副产物, 所以在滴加后期需要降低温度避免竞争反应, 且避免硝化物的分解。

由表 4 可知, 在反应温度为 130℃ 以及 160℃ 产率偏低, 且温度为 160℃ 时硝化反应实验过程进行剧烈, 易冲瓶产生危险情况, 且温度升高容易生成二硝化副产物 2- 甲基 -4,5- 二硝基咪唑, 降低产品的纯率和产率。

表 4 硝化反应温度对产率的影响

实验	滴前 80gHNO ₃ 温度 /°C	滴后 80gHNO ₃ 温度 /°C	产率 /%
1	130	130	76.1
2	135	135	76.4
3	140	140	77.8
4	145	140	79.8
5	145	145	76.8
6	150	150	74.2
7	160	160	73.8

第三,不同混酸配比下对产率的影响的研究。

第一步中和环合液硫酸量不变,由表 5 可知,混酸摩尔比在 4 : 5 (1 : 1.25) 时,产率最高,为 81.1%。硝化反应的硝化能力取决于体系中硝基正离子的浓度,硝酸与硫酸构成的硝化剂,硫酸作为活化剂以及强吸水能力,促进硝酸的碱式电离,因而反应液中硝基正离子 NO₂⁺ 浓度增大。但是当混酸摩尔比增大到 1 : 1.5、1 : 2 产率反而下降,是由于硫酸加入过多会将硝酸稀释,从而造成 NO₂⁺ 浓度减小,硝化能力降低,造成产率下降。

表 5 混酸摩尔比对产率的影响

实验	93%HNO ₃ /g	98%H ₂ SO ₄ /g	HNO ₃ /H ₂ SO ₄ (mol/mol)	产率 /%
1	160	236	1 : 1	79.8
2	160	295	4 : 5	81.1
3	160	355	2 : 3	80.3
4	160	470	1 : 2	78.6

第四,保温时间对 2-甲基-5-硝基咪唑产率影响。

从表 6 可知,保温时间为 1h 时产率最高,30min 时略低,1h 以及 1.5h 所得到的产率与 1h 差别不大。

表 6 保温时间对产率的影响

实验	保温时间 /min	产率 /%
1	30min	79.3
2	1h	81.1
3	1h30min	80.9
4	2h	80.7

4 结论

论文对由 2-甲基咪唑环合液进行硝化得 2-甲基-5-硝基咪唑的工艺过程进行研究,对影响硝化反应的各种因素进行了单因素实验,确定最佳反应条件。主要得出以下结论:

①改用环合液直接硝化得到目标产物,减少环合液的多次浓缩结晶、离心等操作,没有 2-甲基咪唑损失,会进一步提高硝化反应的产品得率,提高经济效益。工艺流程变简洁,有利于减少设备和操作人员以及设备占用厂房面积,

降低投入成本,且降低反应温度减少副反应,反应易操控,过程平稳。

②硝化反应中硝基正离子 NO₂⁺ 浓度是影响硝化能力的主要因素,而混酸配比以及反应体系中的含水量是影响浓度的主要因素,混酸比例的调整可能影响反应的经济性、环保性、安全性。实验过程中需做好脱水处理,且混酸摩尔比为 1 : 1.25 时,产率最高。

③需控制好硝化过程的反应温度,温度过高会导致副产物的生成量增多,硝化物分解,且反应过程剧烈,不易控制。需要分两个控制温度的过程,避免咪唑竞争反应,且避免二硝化和硝化物的分解,从而提高产物产率。

通过实验探究对工艺流程进行优化,2-甲基-5-硝基咪唑产率为 81.1%,相比其他环合液制 2-甲基-5-硝基咪唑工艺收率由七成提高至八成。生产得到的 2-甲基-5-硝基咪唑在军事、航天、烟火和药物等领域都有重要的应用价值。

参考文献:

- [1] 杨建国,金众,徐琰,等.碳酸丙烯酯改性 2-甲基咪唑固化剂的制备与应用[J].高分子材料科学与工程,2022,38(1):90-96+104.
- [2] Dr Jai, Prakash. High Energy Materials: Propellants, Explosives and Pyrotechnics[M]. Wiley-VCH,2010.
- [3] 陈先明,段长生,胡宝妹.2-甲基-5-硝基咪唑的性质、合成和应用[J].湖北化工,1993(2):22-23.
- [4] 段小六,尹国平.2-甲基咪唑工艺探讨[J].湖北化工,2002(2):34.
- [5] 姚凯.几种芳烃及氮杂环化合物的硝化反应研究[D].南京:南京理工大学,2015.
- [6] 沙耀武.2-甲基-5-硝基咪唑合成工艺改进[J].精细石油化工,2000(3):2.
- [7] 宋磊.1-甲基-2,4,5-三硝基咪唑的合成[D].太原:中北大学,2010.
- [8] 刁莹.1-甲基-2,4,5-三硝基咪唑合成工艺研究[D].太原:中北大学,2012.
- [9] 张焱,张玉泉,沈剑波.2-甲基-5-硝基咪唑生产工艺的研究[J].河南职业技术学院学报,1997(1):42-44+59.
- [10] 蔡汉民,刘传生,蔡蔚.2-甲基-4(5)-硝基咪唑合成的改进[J].中国医药工业杂志,1994(8):362.
- [11] 杨艺虹,宋斌.2-甲基-5(4)-硝基咪唑合成工艺改进[J].河南化工,1996(7):10-11.
- [12] 沙耀武.一种 2-甲基-5-硝基咪唑合成方法:CN99125513.5[P].CN1256269[2024-11-08].
- [13] 蔡绍安.2-甲基-5-硝基咪唑合成工艺研究及应用[J].化工技术与开发,2012,41(11):2.

作者简介:罗开华(1973-),男,中国湖北黄冈人,本科,中级工程师。