

咖啡因的连续合成工艺研究

王亚江 武胜 周金萍 任茂宾 林琳 张滢滢

津药药业股份有限公司, 中国·天津 300462

摘要: 本文探讨了一种咖啡因的连续合成方法, 该方法基于微通道反应器技术, 通过精确控制反应物料的流速和反应条件, 实现了咖啡因的高效合成。该工艺具有传质效率高、反应速度快、散热快、安全系数高等优点, 且避免了传统间歇反应中的繁琐操作和大量废液的产生。

关键词: 咖啡因; 连续合成; 微通道反应器; 甲基化反应

Continuous synthesis process research of caffeine

Wang Yajiang, Wu Sheng, Zhou Jinping, Ren Maobin, Lin Lin, Zhang Yingying

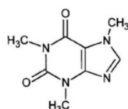
Jinyao Pharmaceutical Co., Ltd. China Tianjin 300462

Abstract: This paper explores a continuous synthesis method of caffeine. Based on the microchannel reactor technology, this method accomplished the efficient synthesis of caffeine by precisely controlling the flow rate of reaction materials and reaction conditions. This process has the advantages of high mass transfer efficiency, fast reaction speed, rapid heat dissipation and high safety factor. Moreover, it avoids the cumbersome operations in traditional batch reactions and the generation of a large amount of waste liquid.

Keywords: Caffeine; Continuous synthesis; Microchannel reactor; Methylation reaction

0 引言

咖啡因是一种生物碱, 主要存在于茶叶、咖啡豆等中, 小剂量的咖啡因能增强大脑皮层兴奋过程、减少疲劳、改善思维^[1]。目前咖啡因的口服及食品级需求巨大, 主要应用在食品领域, 日常生活中的很多饮料都含有咖啡因^[2]。国内生产咖啡因的主要生产厂家为石药集团新诺威制药股份有限公司, 山东新华制药股份有限公司, 吉林舒兰合成药业股份有限公司, 湖南尔康制药股份有限公司, 酒泉大得利制药股份有限公司、河北广祥制药有限公司、佑华制药(乐山)有限公司等 7 家。其结构式如下:



咖啡因最初从植物中提取制得^[3]。咖啡因的制备方法有提取法及合成法^[4]。国内主要采用人工合成的方法生产, 但近年来原材料价格出现上涨, 一方面由于原料药生产企业减产或者停产, 另一方面受到环保安全影响, 生产成本升高。因此研究一条能安全环保生产的工艺路线十分必要。

咖啡因的合成主要有两种合成路线^[5-10]:

(1) 氰乙酸为起始物, 中和、氰化、酸化处理后与二甲胺缩合, 环化后亚硝化、还原、甲酰化等后处理合成咖啡因。

(2) 以氰乙酸为起始物, 与二甲胺缩合、环化, 再进行酸化、甲酰化、还原等后处理合成咖啡因。

不论采用哪种路线, 合成咖啡因的最后一步都是用茶碱在碱性条件下使用硫酸二甲酯进行甲基化而得到, 反应式如下:

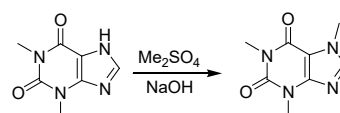


图1 咖啡因的甲基化合成反应

在该步反应中, 需要保持反应体系在弱碱性, 而硫酸二甲酯反应过程中会使体系酸化, 这需要多次补加 NaOH 溶液。工业化生产时操作繁琐, 而且需要占用大量反应釜, 反应过程中集热量大、散热慢, 有安全隐患。因此, 我们开发一种连续合成工艺来克服这些缺点。

微通道技术, 是当前行业科技创新的热点之一, 被认为是 21 世纪化工产业的革命性技术。原料药生产目前面临的最大问题之一是安全环保, 如何解决生产中的低效、不安全是重中之重。而微通道技术作为一项革命性的创新技术, 核心就是本质安全, 为行业转型升级、提升创新能力、实现绿色发展提供了有效的技术手段^[11]。因其高效的传热和传质能力, 低成本在化学合成领域受到越来越多的关注^[12,13]。

1 实验部分

1.1 仪器

电子天平 JEB502 (上海浦春计量仪器有限公司); G1 碳化硅 / 玻璃反应器 (康宁 (上海) 管理有限公司); 制冷加热控温系统 HC-G1-B-2T (无锡冠亚恒温制冷技术有限公司); 精睿哈氏合金泵 JJRZ-10020C (杭州精进科技有限公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪。

1.2 试剂

茶碱 (无水, $\geq 99\%$, 阿拉丁), 氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、1,8- 二氮杂双环[5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、碘甲烷均为分析纯。

1.3 合成优化

1.3.1 通用反应流程

室温条件下, 将茶碱加入碱溶液中, 得到茶碱盐的碱溶液, 记为溶液 A; 硫酸二甲酯 (也可使用碳酸二甲酯或碘甲烷) 加入溶剂中稀释, 记为溶液 B。微通道反应模块控制一定的温度, 分别以一定的流速将溶液 A 和溶液 B 通过泵 1 和泵 2 泵入反应模块中, 两溶液在模块中接触并反应, 待流出液 pH 值稳定后, 连续收集流出液一定时间, 合并流出液, 冰浴降温析晶, 过滤, 干燥, 得到目标物咖啡因。反应系统图如下。

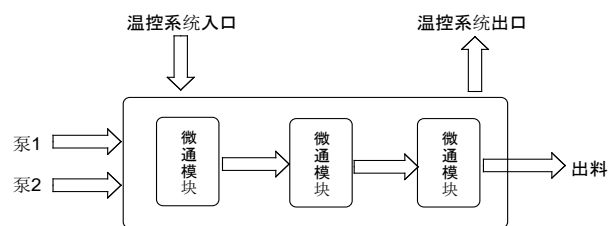


图2 微通道反应流程

如上图所示, 微通道反应是靠将反应液泵入微通道模块中, 在微通道模块管路中通过流动混合均匀, 达到快速反应的目的。将不同的反应试剂泵入微通道模块后, 反应即开始, 待液体流出微通道模块后, 即反应完成。

反应时间是通过改变模块体积和流速来调节的。总的模块体积即称保留体积, 保留体积是所有微通道模块内的管路容积, 通过选择模块个数来增大或减少保留体积。保留体积 / 流速, 即反应液在微通道模块内的停留时间, 称之为保留时间, 与我们常了解的反应时间对应。

反应试剂的配比通过调节不同泵的流速来实现, 将需要调整配比的试剂分别通过两个不同的泵泵入微通道模块, 泵的不同流速决定了进入微通道模块的试剂的量, 因此可以通过流速控制试剂配比。

通常所使用反应模块的保留体积为 8.2ml, 最多可以串联 10 组, 即总保留体积最大为 82ml。保留时间控制在 1~2min, 流速在 5~30ml/min。

1.3.2 流速优化

对于连续反应来说, 流速是非常重要的参数, 流速的关系着反应试剂的配比与保留时间。调整总流速, 会影响保留时间, 即反应时间; 调整每个泵的流速比例, 会影响反应试剂的配比。

以最常见的 NaOH 作为碱, 硫酸二甲酯作为甲基化试剂, 将 NaOH 与硫酸二甲酯分别通过不同的泵进入微通道模块, 通过调整两个泵的流速来进行反应配比和保留时间的考察, 结果如下表。

表1 流速对反应的影响

序号	反应配比 (NaOH)	反应配比 (Me ₂ SO ₄)	保留时间 /min	收率/%	纯度/%
1	3.6	2.7	1.6	80.2	96.4
2	3.6	4.6	1	88.3	98.2
3	3.6	3.8	1.3	92.5	98.7

从表中可知, 第一个条件收率低, 因为碱性不够, 未反应完; 第二个条件, 硫酸二甲酯不够, 也未反应完; 第三个条件, 硫酸二甲酯过量了, 有未知杂质生成, 产品质量较差; 第四个条件, 两者用量合适, 收率较高。

1.3.3 碱和溶剂优化

配制溶液 A 时用到的碱, 如 NaOH、KOH、三乙胺、1,8- 二氮杂双环[5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU), 一般使用水作溶剂。对于溶液 B, 硫酸二甲酯 (也可使用碳酸二甲酯或碘甲烷) 既可以溶于水, 又可以溶于甲苯、四氢呋喃 (THF)、乙腈等溶剂。分别使用不同碱和溶剂进行连续反应的结果如下表。

表2 碱和溶剂对收率的影响

序号	溶液A溶剂		溶液B溶剂		收率/%
	碱	溶剂	甲基化试剂	溶剂	
1	NaOH	水	硫酸二甲酯	水	92.5
2	NaOH	水	硫酸二甲酯	THF	92.5
3	NaOH	水	硫酸二甲酯	甲苯	93.0
4	KOH	水	硫酸二甲酯	乙腈	92.6
5	三乙胺	水	碳酸二甲酯	二氯甲烷	91.7
6	DBU	水	碘甲烷	氯仿	90.8

从表中得知, 溶液 A 中碱的种类、溶液 B 中甲基化试剂种类和溶剂均取得了好的收率, 说明碱和溶剂的影响不大, 从经济角度上来说, 使用 NaOH 和水成本低, 优选 NaOH 和水进行反应。

1.3.4 反应温度优化

微通道反应与间歇反应的显著差别是微通道反应停留

在反应模块中的总反应液体积较小，保留时间较短（仅有 1~2min），因此可以通过升高微通道模块的温度来加速反应。微通道反应往往比间歇反应温度要高。

反应温度关系反应速率，如果温度过低则容易反应不完，温度过高容易生成杂质。由于微通道反应保留时间短、热交换快，因此可以将温度控制在较高水平，考察结果如下表。从结果看，反应温度在 70~80℃时，收率与纯度最高。

表3 反应温度的影响

序号	反应温度/℃	收率/%	纯度/%
1	20	82.6	98.2
2	50	92.5	98.7
3	70	92.6	99.1
4	80	93.0	99.2
5	95	91.4	98.5

在间歇式反应中，由于反应时间较长，因此反应温度控制在 38~45℃，防止生成过度杂质。

2 讨论

合成咖啡因的最后一步为茶碱的甲基化反应，传统工艺中需要不断加入氢氧化钠来调节 pH，造成反应集热量大，散热慢，导致操作繁琐，而使用连续化设备可以克服此缺点。

将茶碱盐的碱溶液和甲基化试剂分别同时通入微通道反应器，两者在微通道反应模块中混合并进行甲基化反应，得到咖啡因。通过对各反应物料的精确控制，反应过程中不需要反复补加碱来调节 pH 值，避免了繁琐的操作，减少废液的产生，不需要占用大量反应釜，整个反应过程为连续反应，反应过程中传质效率高，反应速度快，散热快，安全系数高。本发明与原规模化生产相比，设备占地小、生产过程高效、安全保障高、环境更友好。

3 展望

微通道反应技术有望在咖啡因合成及药物领域发挥更为关键的作用。在咖啡因合成方面，随着技术的不断创新与优化，微通道反应器的性能将进一步提升，反应效率和产品质量将得到更大程度地提高。通过对微通道结构的精细设计以及反应参数的精准调控，有望实现咖啡因合成的全流程自动化和智能化生产，从而大幅降低生产成本，提高生产效率，增强咖啡因产品在全球市场的竞争力。

参考文献：

[1] Parente, R. M.; Tarantino, P. M.; Sippy, B. C.;

Burdock, G. A. Food Chem. Toxicol. 2022, 160, 112774.

[2] Nawrot, P.; Jordan, S.; Eastwood, J.; Rotstein, J.; Hugenholtz, A.; Feeley, M. Food Addit. Contam. 2003, 20, 1.

[3] E. A. Rogozin, K. W. Lee, N. J. Kang, H. Yu, M. Nomura, K. I. Miyamoto, A. H. Conney, A. M. Bode, Z. Dong, Carcinogenesis 2008, 29, 1228.

[4] 韩佳宾, 陈静, 王康. 化工时刊, 2003, 17(3), 13-16.

[5] M. A. Zajac, A. G. Zakrzewski, M. G. Kowal, N. P. D. Saraswathi, Cheminform 2003, 33, 3291.

[6] J. W. Daly, I. Hide, C. E. Müller, M. Shamim, Pharmacology 1991, 42, 309.

[7] S. Schwimmer, R. H. Kurtzman Jr., E. Heftmann, Arch. Biochem. Biophys. 1971, 147, 109.

[8] 中华人民共和国卫生部药典委员会 (编). 药典注释. 1990 版 (二部) 北京: 化学工业出版社, 1996. 348-349.

[9] Yang, S.-Z., Dong, Z.-Q., Yin, C.-C., Yue, H.-J., Gao, W.-W., & Yang, F.-K. (2020). Green synthesis of caffeine based on methylating reagent dimethyl carbonate and environmental friendly separating method. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 1-6.

[10] Tarasca, M. V., Tomlinson, C. J., Gris, P., & Murphy, G. K. (2023). One-Step, Gram-Scale Synthesis of Caffeine— from Xanthine and CD₃I *Synthesis*, 55, 821-825.

[11] EHRFELD W, HESSEL V, LÖWE H. Microreactors: new technology for modern chemistry[M]. New York: Wiley-VCH, 2000.

[12] POECHLAUER P, MANLEY J, BROXTERMAN R, et al. Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms: an industry perspective[J]. *Organic Process Research & Development*, 2012, 16: 1586-1590.

[13] MASCIA S, HEIDER P L, ZHANG H, et al. End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: integrated synthesis, purification, and final dosage formation[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2013, 52: 12359-12363.