

文章编号: 1674-2869(2016)03-0240-04

健那绿 B 的合成及其中放流程的设计

姚 思, 李延东, 胡琦薇, 赵光然, 万春杰*, 吴风收, 汪宇航

武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074

摘 要: 为了实现健那绿 B 的大规模生产, 填补国内该领域的产业缺口, 借助于模拟类推法, 设计了健那绿 B 的两条合成路线. 以 4-氨基-N, N-二乙基苯胺或对苯二胺(含 N, N-二乙基苯胺)为起始原料, 在重铬酸钾的存在下, 与苯胺环合, 得到亚甲基紫 3RAX, 再经过重氮化、偶合反应制备了健那绿 B, 总收率分别为 29.5% 和 24.9%. 同时, 对健那绿 B 的工艺过程进行了中放流程设计, 编制了工艺流程框图以及带控制点的工艺流程图, 并提出了生产过程中含铬废水的初步处理方法, 为工业化实施奠定了工艺基础.

关键词: 健那绿 B; 合成; 亚甲基紫 3RAX; 中放流程

中图分类号: TQ620.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2016.03.001

Synthesis of Janus Green B and Pilot Scale Process Design

YAO Si, LI Yandong, HU Qiwei, ZHAO Guangran, WAN Chunjie*, WU Fengshou, WANG Yuhang

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: To achieve mass production of Janus Green B and fill the domestic gap in the field of industry production, we designed two synthetic routes for Janus Green B through analogy. N, N-diethyl-1, 4-phenylenediamine, or p-phenylenediamine (containing N, N-diethylaniline) was subjected to cyclization reaction with aniline to obtain 3RAX in the presence of potassium dichromate, then Janus Green B was prepared after diazotization and coupling reaction. The total yields of Janus Green B obtained are 29.5% and 24.9%, respectively. At the same time, the pilot technological procedure of Janus Green B was designed, and the technological process and process diagram with control points were drawn up. Meanwhile a preliminary approach was proposed for treating process wastewater containing chromium, which lays the foundation for the implementation of the industrialization process.

Keywords: Janus Green B; synthesis; 3RAX; pilot technological procedure

1 引 言

健那绿 B (Janus green B) 是专一性线粒体的活细胞染料, 可使线粒体呈现蓝绿色, 而细胞质接近无色, 以在高倍显微镜下观察线粒体分布和形态^[1]. 它还包含偶氮发色团, 作为一种有机染料可以用作结构的有效探针^[2], 生物大分子的功能探针^[3]和一些生物过程的研究模型^[4]. 近年来, 染料-蛋白质相互作用也引起了蛋白质化学和超分子化学

极大的兴趣^[5]. 此外, 由于其本身带有正电荷, 在电镀材料方面^[6]也逐渐凸现它的应用价值.

经过前期的文献查阅, 发现关键中间体亚甲基紫 3RAX 的合成方法没有文献报道, 且国内没有大规模生产, 主要是依赖进口. 参考苯基吩嗪类化合物的合成方法^[7-8], 结合制药工艺路线设计中的模拟类推法, 设计了健那绿 B 的全合成路线 (如图 1), 成功地制备了健那绿 B.

收稿日期: 2016-01-26

作者简介: 姚 思, 硕士研究生. E-mail: 1119021628@qq.com

*通讯作者: 万春杰, 博士, 副教授. E-mail: 13607134766@126.com

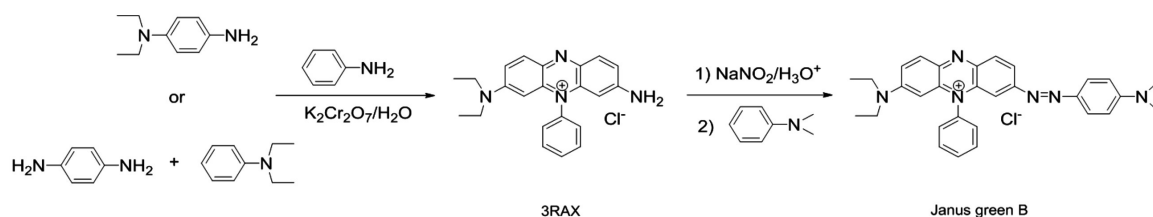


图1 健那绿 B 的全合成路线

Fig. 1 Synthesis route of Janus Green B

2 实验部分

2.1 实验仪器和试剂

AGILENT 1100 高效液相色谱仪; Vario EL III 元素分析仪; TSQ 7000 质谱仪; Bruker ARX-300 (300 MHz) 核磁共振仪, 化学位移 (δ) 以四甲基硅烷 (TMS) 为内标; 4-氨基-N, N-二乙基苯胺购于美国 ACROS 公司, 其它原料均为国药集团的分析纯或化学纯; 水为二次蒸馏水。

2.2 合成

2.2.1 亚甲基紫 3RAX 的制备 方法一: 先将对苯二胺 5 g (46.3 mmol) 和 N, N-二乙基苯胺 6.9 g (46.3 mmol) 溶于 12 mL 6 mol/L 盐酸, 滴入 200 mL 醋酸-醋酸钠缓冲溶液 (pH 5.1) 溶液, 再加入重铬酸钾 16.0 g, 20 °C 下, 搅拌 5 h。随后加入苯胺 4.3 g (46.3 mmol), 升温至 100 °C, 继续反应 4 h 后, 趁热过滤, 用 200 mL 水洗涤滤饼, 合并滤液, 减压浓缩至 50 mL, 盐析, 得到紫色粉末 3.8 g, 纯度 94.9% (HPLC)。收率 29.9%, MS(ESI^+): 343[M-Cl] $^+$ 。

方法二: 将 4-氨基-N, N-二乙基苯胺 10 g (61.0 mmol) 和苯胺 5.7 g (61.0 mmol) 溶于 16 mL 浓盐酸, 直接用 500 mL 醋酸-醋酸钠缓冲溶液 (pH

5.1) 稀释, 加入重铬酸钾 22.0 g, 40 °C 下, 搅拌 2 h。随后再加入苯胺 5.7 g (61.0 mmol), 升温至 100 °C, 继续反应 1 h 后, 趁热过滤, 300 mL 水洗涤滤饼, 合并滤液, 减压浓缩至 60 mL, 盐析, 得到紫色固体粉末 4.5 g, 收率 35.4%, 纯度 94.9% (HPLC)。MS (ESI^+): 343[M-Cl] $^+$ 。

2.2.2 健那绿 B 的合成 冰浴下, 将亚甲基紫 3RAX 3 g (7.9 mmol) 溶于 20 mL 6 mol/L 盐酸中, 缓慢滴加含有 0.7 g 亚硝酸钠的 10 mL 水溶液。待溶液由紫红色变为深蓝色后, 继续搅拌 1 h。再加入 N, N-二甲基苯胺 1.0 g (7.9 mmol) 继续反应 8 h。减压至干, 残余物分散于饱和盐水中, 过滤, 滤饼干燥, 得到暗绿色固体粉末 3.3 g, 收率 82.1%, 纯度 83.3% (HPLC)。MS(ESI^+): 476[M-Cl] $^+$ 。

3 结果与讨论

3.1 中放流程设计

工艺流程框图, 见图 2。根据健那绿 B 的实验室工艺, 进行了初步的中放流程设计, 以 kg 级为标准。通过对其生产方法工艺分析和处理, 绘制了工艺流程框图 (如图 2), 定性表示出由反应原料变为最终产品的过程。

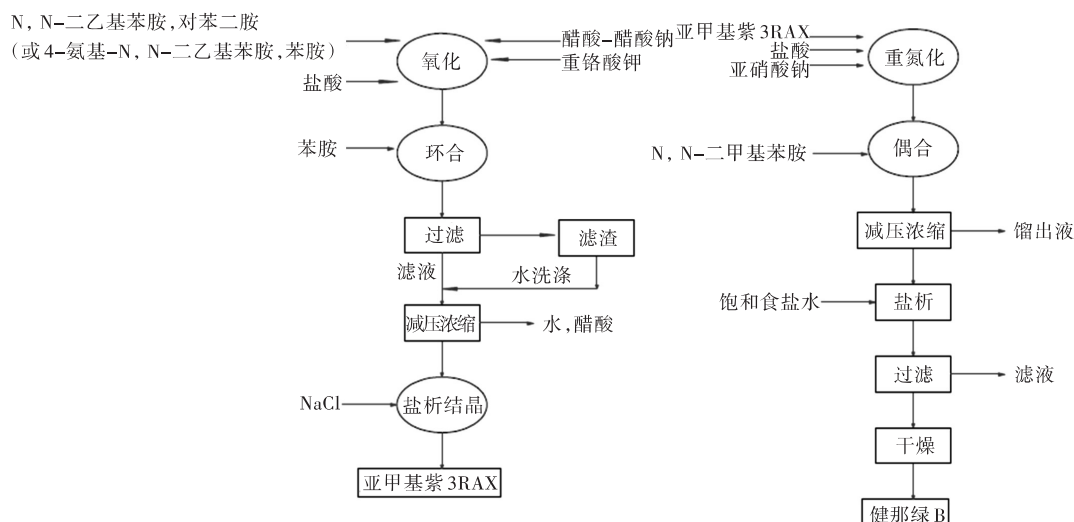


图2 健那绿 B 的工艺流程框图

Fig. 2 Technological process diagram of Janus Green B

3.2 带控制点的工艺流程图

带控制点的工艺流程图(PID)是用图示的方法把工艺流程中所需要全部设备,管道,阀门,管件和仪表及其控制方法等表示出来,是工艺设计中必须完成的图样,它是施工,安装和生产过程中的设备操作,运作和检修的依据.由于篇幅的限制,在工艺流程图的展示过程中,将图例略去.

3.2.1 亚甲基紫 3RAX 的工艺流程 结合氧化环合反应,设计亚甲基紫 3RAX 的带控制点的工艺流程,如图 3 所示.

3.2.2 健那绿 B 的工艺流程 结合重氮化偶合反应,设计健那绿 B 的带控制点的工艺流程,如图 4 所示.

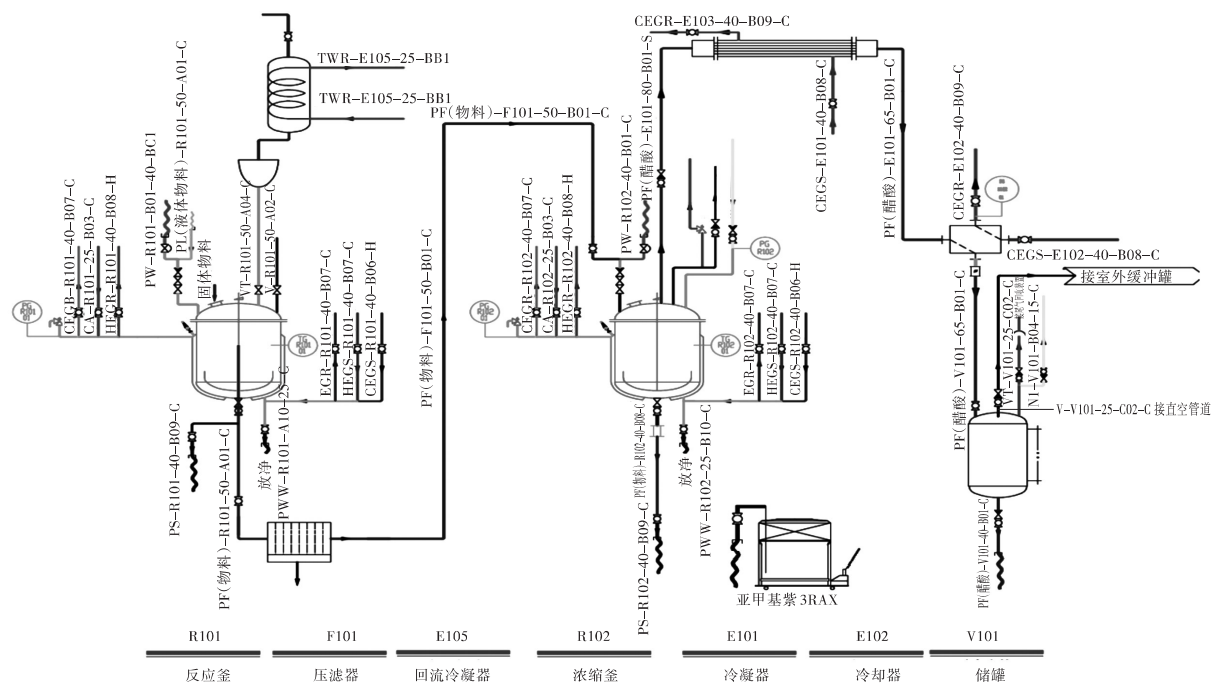


图3 亚甲基紫 3RAX 的带控制点的工艺流程

Fig. 3 Technological process of methylene violet (3RAX) with control points

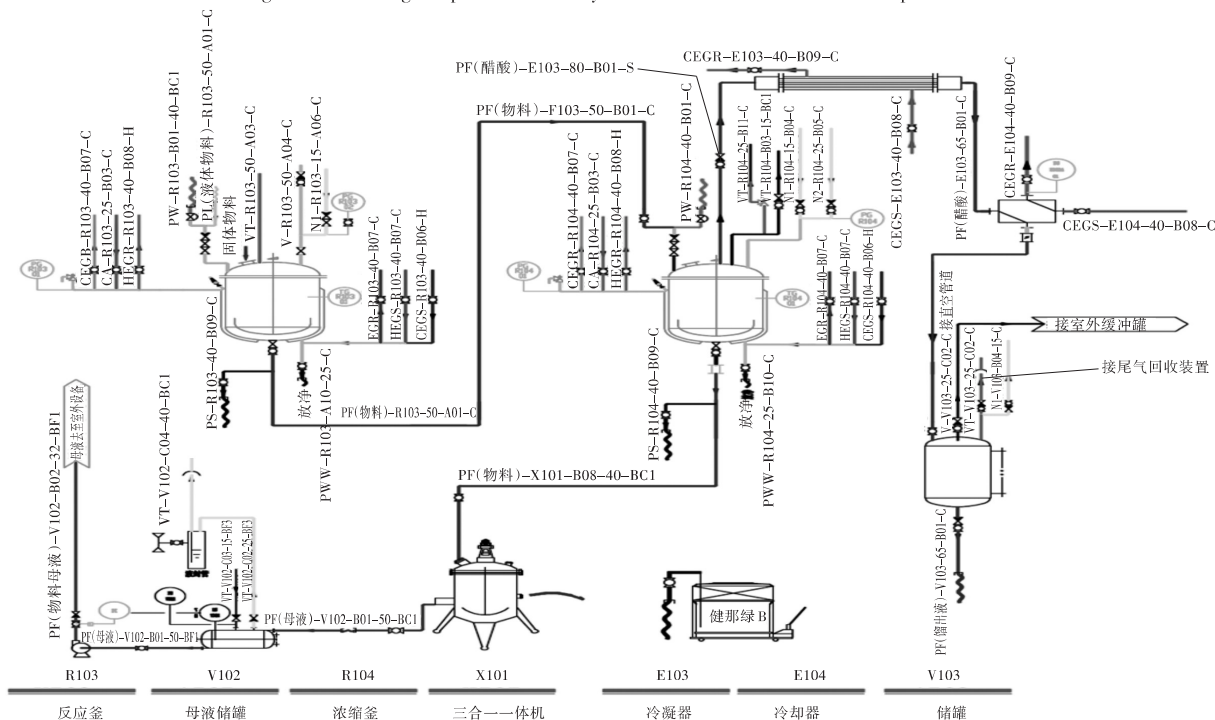


图4 健那绿 B 的带控制点的工艺流程

Fig. 4 Technological process of Janus Green B with control points

3.3 含铬废水处理

健那绿B的制备中,主要的三废处理是铬离子的处理.目前处理含铬废水的方法有化学还原沉淀法、吸附法、离子交换法、电解法、膜分离法等^[9].其中,传统的化学还原沉淀法、电解法存在二次污染,铬离子难以回收利用;生物法^[10]、膜分离法前景广阔,但目前还处在研究试用阶段;而吸附法^[11]是目前处理含铬废水比较好的方法,吸附容量相对较大,对环境也无二次污染,应用广泛技术成熟,故在健那绿B的制备中,可采用吸附法(活性炭或粉煤灰)进行含铬废水的处理.

4 结 语

通过两条合成路线制备了健那绿B,总收率分别为29.5%和24.9%.提出了在亚甲基紫3RAX的制备中,反应本身是自由基氧化的机理.低pH的反应体系可增强氧化剂的氧化程度,导致反应物结构的破坏,而不利于反应的进行.因此,在制备方法中,采用了醋酸-醋酸钠缓冲体系,控制体系的pH条件.同时,随着氧化反应的进行,氧化剂的氧化性逐渐减弱,因此,通过增加反应体系的温度到100℃而达到后续反应的持续进行.

同时,对小试路线进行了初步工艺流程设计,并提出了初步的含铬废水的初步处理方法,为中放的实施奠定一定的应用基础.

参考文献:

- [1] ÖZDEMİR N, ÖZDEMİR S, BIÇER E. Interaction between janus green b and bovine serum albumin: electrochemistry and spectroscopy studies [J]. Chinese chemical letters, 2011, 22(6): 717-720.
- [2] WEI Y J, TONG S Y, LI K A. Study on the interaction of bioactive substances with spectroscopic probes—interaction of serum albumin with chromazurol S in acidic solution[J]. Acta Chemia Sinica, 1995, 53: 83-89.
- [3] TUIE E, KELLY J M. The interaction of methylene blue, azure B, and thionine with DNA: formation of complexes with polynucleotides and mononucleotides as model systems [J]. Biopolymers, 1995, 35 (5) : 419-433.
- [4] GAO H W, XU W Q. Langmuir aggregation of Evans blue on cetyltrimethylammonium bromide and on proteins and its application [J]. Analytica chimica acta, 2002, 458(2): 417-424.
- [5] SUN W, JIAO K, HAN J, et al. A linear sweep voltammetric determination of proteins with thorin [J]. Acta chimica slovenica, 2006, 53(3): 367.
- [6] SAITO T, TSUJIMOTO Y. Electrochemical study of multi-component additive behavior during copper electrodeposition with a microfluidic device and an electrochemical quartz crystal microbalance[J]. Japanese journal of applied physics, 2015, 54: 1-5.
- [7] 茅晓晖, 史鸿鑫, 武宏科, 等. 吩嗪的合成及其应用 [J]. 化工生产与技术, 2009, 16(3): 42-47.
MAO X H, SHI H X, WU H K, et al. Synthesis and application of phenazine [J]. Chemical production and technology, 2009, 16(3): 42-47.
- [8] 李陶琦, 解秋莲, 刘建利, 等. 3, 7-二氨基-2, 8-二甲基-5-苯基吩嗪盐酸盐合成研究 [J]. 应用化工, 2011, 40(1): 124-127.
LI T Q, XIE Q L, LIU J L, et al. Study on synthesis of 3, 7-diamino-2, 8-dimethyl-5-phenylphenium chloride [J]. Applied chemical industry, 2011, 40 (1) : 124-127.
- [9] 王谦, 李延, 孙平, 等. 含铬废水处理技术及研究进展 [J]. 环境科学与技术, 2013, 36(12): 150-156.
WANG Q, LI Y, SUN P, et al. The treatment technology and research progress of hexavalent chromium-containing wastewater [J]. Environmental science & technology, 2013, 36(12): 150-156.
- [10] KANMANI P, ARAVIND J, PRESTON D. Remediation of chromium contaminants using bacteria [J]. International journal of environmental science and technology, 2012, 9(1): 183-193.
- [11] BARAKAT M A. New trends in removing heavy metals from industrial wastewater [J]. Arabian journal of chemistry, 2011, 4(4): 361-377.

本文编辑:张 瑞