

文章编号:1674-2869(2018)03-0259-04

美乐托宁微反应合成系统的开发

杨 昭,祝 宏*,曾祥聪,潘晓涵,李 洁,史潇月

武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

摘 要:以5-甲氧基色胺为原料,在微反应器中制备美乐托宁,设计了3种合成方案,采用均匀设计法对反应工艺进行了优化。在原料配比,停留时间和反应温度一样的条件下,对3个反应系统的收率进行比较。确定了3#微反应合成系统合成美乐托宁的最优工艺条件:5-甲氧基色胺:二氯甲烷质量体积比为 5.0×10^{-4} mg/L,乙酸酐与5-甲氧基色胺摩尔比为4:1,反应段停留时间45 s,分离段停留时间5 s,合成过程仅需50 s即可完成,收率为83.8%。而传统工业生产需5 h,收率仅为70.2%。利用微反应器合成美乐托宁极大的缩短了反应时间,且能直接得到产品,简化了操作,对美乐托宁的连续化工业生产具有重要意义。

关键词:微反应器;酰化反应;美乐托宁;工艺设计;均匀设计试验法

中图分类号:O622 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.03.005

Development of Melatonin Microreaction System

YANG Zhao, ZHU Hong, ZENG Xiangcong, PAN Xiaohan, LI Jie, SHI Xiaoyue*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: Melatonin was prepared in a microreactor with 5-metroxytryptamine as raw material. Three synthetic schemes were designed and compared under the same mixture ratio, residence time and reaction temperature. The reaction process in 3# microreactor was also optimized by the uniform design experimentation: the mass concentration of 5-methoxy and methylene chloride was 5.0×10^{-4} mg/L, the mole ratio of acetic anhydride and 5-methoxy was 4:1, the residence time of the reaction stage was 45 s, and the residence time of the separation stage was 5 s. Compared with the traditional process, the synthesis process time shortened from 5 h to 50 s, and the yield of melatonin in the new microreactor rose from 70.2% to 83.82%. Melatonin could be easily obtained in the microreactor with simplified operation, which is meaningful for its continuous industrial production.

Keywords: microreactor; acylation reaction; melatonin; process design; uniform design experimentation

美乐托宁,又名褪黑素(Melatonin, MT),是哺乳动物脑松果体分泌的一种激素^[1-5],其制备主要有生物提取与化学合成两类方法,由于生物提取的来源有限,工业上多采用化学合成法进行生产。微反应器,又称微通道反应器,是近年来发展起来的一种新技术,由于其管径在0.1 mm~1 mm之间,同传统化工技术相比,微流体化工技术易实现传质传热的强化,显著减少或消除副产物,提高

选择性和收率,反应过程密闭连续,瞬间持有量小,较易精确控制操作参数和安全环保等特点^[6-12]。目前对微反应系统的研究大多停留在反应阶段,对后处理过程鲜有报道。本文针对美乐托宁合成生产工艺复杂的问题,设计开发了微反应合成分离提纯新工艺,并利用均匀设计法对此工艺进行了优化,期望达到绿色环保、节能降耗的目的。

收稿日期:2018-01-04

作者简介:杨 昭,硕士研究生。E-mail: yang_zhao168@126.com

*通讯作者:祝 宏,教授,硕士研究生导师。E-mail: z13871447010@163.com

引文格式:杨昭,祝宏,曾祥聪,等.美乐托宁微反应合成系统开发[J].武汉工程大学学报,2018,40(3):259-262,266.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

5-甲氧基色胺(湖北金赛药业有限公司,工业产品),乙酸酐(西陇化工股份有限公司,AR),无水碳酸钠(天津市福晨化学试剂厂,质量分数99.8%),二氯甲烷(天津富宇精细化工有限公司,AR),无水乙醇(天津富宇精细化工有限公司,AR)。Nicolet 380 型傅立叶红外光谱仪(KBr压片法),安捷伦 1260 高效液相色谱仪。

医用注射泵, microinfusion pump WZ-50C6/WZ-50C2(浙江大学医学仪器有限公司),注射泵 BYZ-810S(长沙比扬医疗器械有限公司),PTFE 微管(内径 0.5 mm,外径 1.5 mm),PTFE 三通接头,一次性使用无菌溶液注射器(上海金塔医用器材有限公司,50 mL),超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 合成美乐托宁的微反应系统

美乐托宁合成路线如图 1 所示。

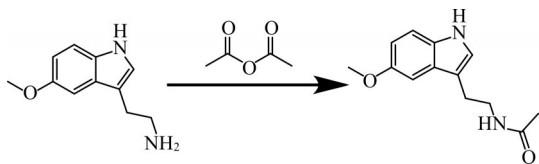


图 1 美乐托宁合成路线

Fig. 1 Synthetic route of Melatonin

常规反应器中,5-甲氧基色胺为固相,不能在微反应管道内进行反应,因此,笔者寻找了几种溶剂,如二氯甲烷,正丁醇等,最终确定了以乙醇或二氯甲烷为溶剂溶解 5-甲氧基色胺进入微反应器。常规反应产物中有乙酸生成,需将乙酸除去,因此我们设计了一套在微通道中除去乙酸的方法,方法来源于传统的分离方法。使用不同的溶剂所采取的分离方法也不相同,当反应使用乙醇作溶剂的时候,需将溶剂除去,再与水接触,而二氯甲烷与水不溶,因此可以直接与水混合,除去乙酸。以乙醇做溶剂为例,反应液从 2[#]微反应器中出来,含有美乐托宁、5-甲氧基色胺、乙酸、乙酸酐、乙醇等,相比于传统的反应器中,多了乙醇这种类型,因此,笔者先在 90 ℃油浴中使乙醇蒸发,接着进入微型旋风分离器中,使乙醇分离。分离出来的液体中含有乙酸、乙酸酐、美乐托宁、5-甲氧基色胺等,为了使反应产物能萃取,需要与水不互溶的溶剂二氯甲烷溶解,溶解之后再与碳酸钠溶液汇

合,将乙酸、乙酸酐等除去,最后进入分液漏斗中,分液之后,得到下层有机相液体,结晶即得到美乐托宁成品。

根据微反应器系统合成路线,设计了几种方式进行合成分离,如图 1 所示。1[#]美乐托宁微反应合成系统将 5-甲氧基色胺溶于一定量的溶剂中,与乙酸酐分别同时泵入反应段,反应段在 20 ℃水浴中,反应液出来直接用烧杯接住。分离提纯用传统方法进行分离。

2[#]美乐托宁微反应合成系统将 5-甲氧基色胺溶于乙醇中,与乙酸酐分别同时泵入反应器中,经 20 ℃水浴进行反应,90 ℃油浴除乙醇,进入微型旋风分离器中,在重力作用下进入分离提纯段,先与二氯甲烷溶解,再与 30% 碳酸钠溶液混合除反应生成的乙酸,吸收段用超声加强混合效率。反应器出口接入分液漏斗进行分液,取下层二氯甲烷层液体进行重结晶,结晶为美乐托宁。

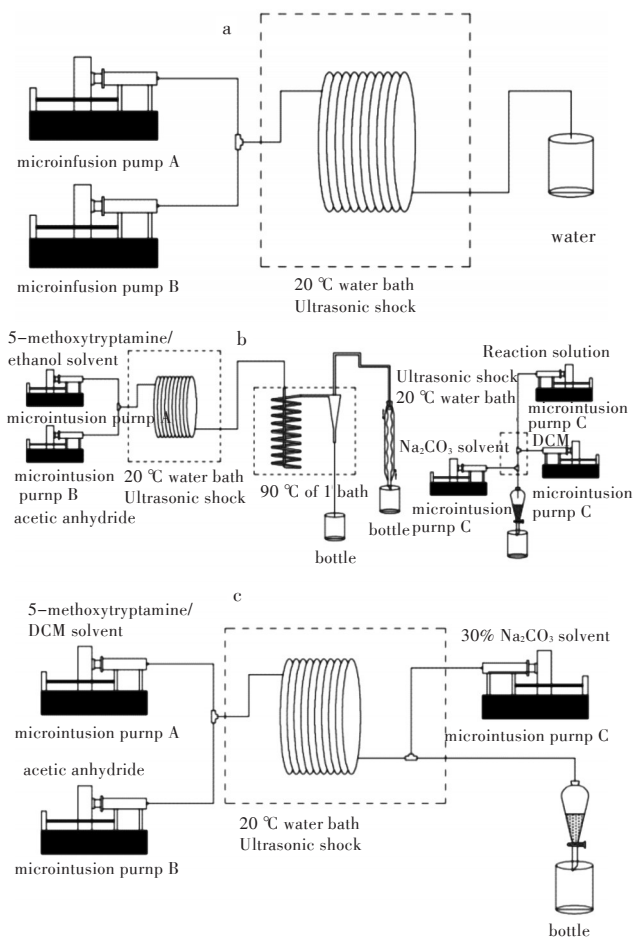


图 2 美乐托宁微反应合成系统:(a)1[#];(b)2[#];(c)3[#]

Fig. 2 Microreaction synthesis system of melatonin:

(a)1[#];(b)2[#];(c)3[#]

3[#]美乐托宁微反应合成分离系统中,将5-甲氧基色胺溶于二氯甲烷中,与乙酸酐分别同时泵入反应器中,经20℃水浴后与10%碳酸钠溶液混合,吸收反应生成的乙酸,吸收段用超声加强混合效率。从反应器出来的液体进入分液漏斗,取下层二氯甲烷层进行重结晶,结晶为美乐托宁。

1.3 方 法

1.3.1 反应段工艺优化 设计的三种反应器在反应段的工艺都是一样的,对反应段的优化,能使对反应系统进行拆分变得更为简便,有利于对反应系统进行比较。因此我们采用了均匀设计法对工艺进行优化,采取的纯化方式是传统的人工纯化方法。

1)均匀设计法优化微反应器工艺条件

根据单因素考察结果选择对收率有影响的流量比,5-甲氧基色胺/乙醇溶液质量密度,停留时间3个因素为考察对象,每个因素取5个水平按均匀设计 $U_5(5^4)$ 进行实验安排,安排表见表1。

表 1 均匀设计实验

Tab. 1 Arrangement of uniform design experimentation			
水平	因素		
	质量密度 / ($\times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	停留时间 / s	配料比
1	1(2.5)	2(45)	4(1:4)
2	2(5.0)	4(75)	3(1:3)
3	3(7.5)	1(30)	2(1:2)
4	4(10.0)	3(60)	1(1:1)
5	5(12.5)	5(90)	5(1:5)

注:质量密度为5-甲氧基色胺/乙醇溶液质量密度;配料比为 $m(5\text{-甲氧基色胺})/m(\text{乙酸酐})$

2)反应段优化结果

均匀实验中的10批5-甲氧基色胺是由同一批次生产的。实验结果见表2。

表 2 均匀设计实验结果

Tab. 2 Results of uniform design experimentation				
水平	$X_1 / (\times 10^4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1})$	X_2 / s	X_3	产率 / %
1	1(2.5)	2(45)	4(1:4)	70.07
2	2(5.0)	4(75)	3(1:3)	50.56
3	3(7.5)	1(30)	2(1:2)	54.47
4	4(10.0)	3(60)	1(1:1)	21.53
5	5(12.5)	5(90)	5(1:5)	38.88

注:质量密度为5-甲氧基色胺/乙醇溶液质量密度;配料比为 $m(5\text{-甲氧基色胺})/m(\text{乙酸酐})$

利用统计学软件SPSS以收率为目标函数进行分析,结果如图3所示:

从图上可以看出,5-甲氧基色胺/乙醇溶液质量密度越低,收率越大,停留时间在45 s时收率最

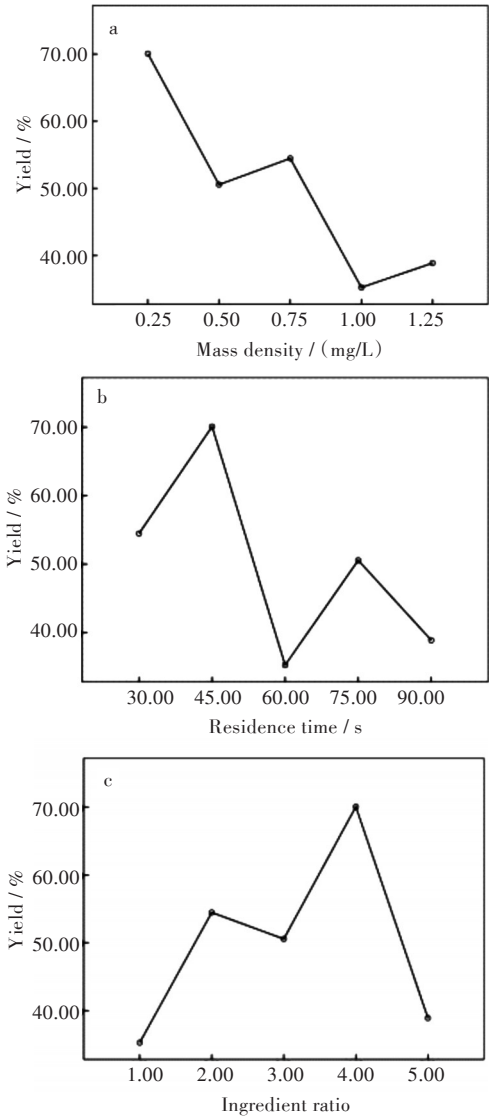


图3 (a)5-甲氧基色胺/乙醇溶液质量密度与收率;(b)停留时间-收率;(c)配料比-收率的关系

Fig. 3 Relationship between (a) mass density of 5-metroxytryptamine / ethanol solution and the yield, (b)residence time and yield, (c) ingredient ratio and yield

大,配料比在1:4[$v(5\text{-甲氧基色胺}):v(\text{乙酸酐})$]时收率最大,整个工艺的最优工艺条件为5-甲氧基色胺-乙醇溶液质量密度: $2.5 \times 10^{-4} \text{ mg/L}$,停留时间45 s,配料比:1:4[$v(5\text{-甲氧基色胺}):v(\text{乙酸酐})$],以此条件下收率为70.07%。但考虑到此溶液质量密度下,所需的溶剂量较大,因此在接下来的反应中,采用 $5.0 \times 10^{-4} \text{ mg/L}$ 的量来进行实验。

1.3.2 1[#]美乐托宁微反应合成系统 1)采用乙醇做溶剂:5-甲氧基色胺取0.5 g,溶剂乙醇取10 mL,溶解5-甲氧基色胺,用注射器吸入后,置入注射泵上,乙酸酐取5 mL,用注射器吸入后,置入注射泵上。流量设置:5-甲氧基色胺/乙醇溶液43.01 mL/h,乙酸酐4.26 mL/h。微通道长3 m,有效长度(在水

浴中的长度)2.5 m,设置停留时间为 45 s。烧杯中的反应液经旋转蒸发,将乙醇除尽。接着,用 10 mL 二氯甲烷溶解,与 2 mL 质量分数 30%的碳酸钠溶液混合,用分液漏斗进行分液,取下层有机相,减压蒸馏至 1 mL。旋蒸后的液体在-20 ℃下结晶。

2)采用二氯甲烷做溶剂:5-甲氧基色胺取 0.5 g,溶剂二氯甲烷取 10 mL,溶解 5-甲氧基色胺,用注射器吸入后,置于注射泵上,乙酸酐取 5 mL,用注射器吸入后,置入注射泵上。流量设置:5-甲氧基色胺/二氯甲烷溶液 43.01 mL/h,乙酸酐 4.26 mL/h。微通道长 3 m,有效长度(在水浴中的长度)2.5 m,设置停留时间为 45 s。反应液从微反应器中出来之后,用烧杯收集,烧杯中的反应液加入质量分数 30%的碳酸钠溶液,用分液漏斗进行分液,取有机相,减压蒸馏至 1 mL,于-20 ℃结晶。

1.3.3 2[#]美乐托宁微反应合成系统 实验采用乙醇做溶剂:取 5-甲氧基色胺 0.5 g,取溶剂乙醇 10 mL,溶解 5-甲氧基色胺,用注射器吸入后,置入注射泵上,乙酸酐取 5 mL,用注射器吸入后,置入注射泵上,二氯甲烷 20 mL(过量),置入注射泵上,质量分数 30%碳酸钠溶液 20 mL(过量),置入注射泵上。流量设置:5-甲氧基色胺/乙醇溶液 43.01 mL/h,乙酸酐 4.26 mL/h,二氯甲烷 40 mL/h,质量分数 30%碳酸钠溶液 30 mL/h。反应段全长 3 m,有效长度(水浴中的长度)2.5 m,蒸发段长度 1.4 m,有效长度(油浴中的长度):1.25 m。由于实验压力不够,无法将分离器里的反应液压入分离段,因此,手动将反应液吸入注射器中以持续操作。分液漏斗中取下层有机相,减压蒸馏至二氯甲烷 1 mL,-20 ℃结晶得美乐托宁。

1.3.4 3[#]美乐托宁微反应合成系统 采用二氯甲烷作溶剂:取 5-甲氧基色胺 0.5 g,取溶剂二氯甲烷 10 mL,溶解 5-甲氧基色胺,用注射器吸入后,置于注射泵上,取乙酸酐 5 mL,用注射器吸入后,置入注射泵上。流量设置:5-甲氧基色胺/二氯甲烷溶液 43.01 mL/h,乙酸酐 4.26 mL/h,10%碳酸钠溶液 10.5 mL/h。微通道长 3 m,有效长度(在水浴中的长度)2.5 m,分离段长度 0.5 m,设置停留时间为 45 s。分离段出来的液体直接进入分液漏斗进行分液,取下层有机相,减压蒸馏至 1 mL,-20 ℃结晶得美乐托宁。

2 结果与讨论

2.1 美乐托宁表征

1)将结晶出的美乐托宁成品与现有成品(由

湖北金赛药业有限公司提供)分别用两种不同的展开剂 $V(\text{DCM}):V(\text{Me})=5:1$ 和 $V(\text{DCM}):V(\text{Me})=10:1$ 做 TLC 检测。

2)红外光谱(KBr 压片法)表征。3 300(N—H 伸缩振动),3 080~2 880(饱和 C—H 伸缩振动),1 629(酰胺 C=O 伸缩振动),1 555(仲酰胺 C—N 伸缩振动),1 213(芳香醚 C—O—C 伸缩振动),与文献报道一致。

3)高效液相色谱表征。HPLC 分析条件为:HPLC 为 Agilent 1260 高效液相色谱仪,色谱柱采用 ZORBAX SB-C18 柱,流动相为 $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=1:1$,流动相流量为 1 mL/min,柱温 30 ℃,检测波长 260 nm。在此条件下,美乐托宁的保留时间在 3 min 左右。而 1.5 min 左右的小峰为合成美乐托宁的原料 5-甲氧基色胺的残留,峰面积小于 2%,可忽略不计。

2.2 结果分析

以乙醇为溶剂时,1[#]微反应系统收率比 2[#]微反应系统收率高,这是由于 3[#]微反应系统采用了人工手动操作,导致不可避免的浪费,且在分离过程中,乙醇与水不可能完全的分离,在分液漏斗进行分液的时候,水相中仍然会残留部分乙醇,这部分乙醇会溶解一部分美乐托宁至水相中,导致收率降低。

由表 3 可以看出,以二氯甲烷为溶剂的收率整体比以乙醇做溶剂时的高,是由于二氯甲烷与水不溶,进行分离时,美乐托宁仅存在于二氯甲烷中,不会造成美乐托宁的损失。二氯甲烷做溶剂时,1[#]微反应系统收率比 3[#]微反应系统收率高,可能是由于 3[#]微反应系统结晶段产生的随机性误差导致的。但由于 3[#]微反应系统操作比 1[#]微反应系统操作简便,能直接得到分离的产品,可以得出结论,3[#]微反应系统为最佳反应系统。

表 3 各反应器系统收率比较			
Tab. 3 Comparison of yield of each reactor system			
溶剂	1 [#] 收率	2 [#] 收率	3 [#] 收率
乙醇	79.31	24.90	—
二氯甲烷	83.82	—	70.61

3 结 语

在系统开发中,笔者采用了均匀设计法对工艺进行了优化,得到了最佳反应系统 3[#]美乐托宁微反应合成系统,其操作条件为:5-甲氧基色胺/二氯甲烷溶液 5.0×10^{-4} mg/L,配料比:1:4,反应段停留

(下转第 266 页)