

化工技术

3-硝基-4-羟基苯砷酸的合成新工艺研究

陈 区 胡华南*

(台州学院医药化工学院, 临海 317000)

摘 要 研究了重要的饲料添加剂 3-硝基-4-羟基苯砷酸合成的新工艺, 以邻硝基苯酚为原料, 通过利用苯甲酰基对其羟基进行保护, 在 155 °C 下与砷酸反应制得 3-硝基-4-羟基苯砷酸, 总收率 54 %。同时研究了反应温度及时间对 3-硝基-4-羟基苯砷酸收率的影响。

关键词 3-硝基-4-羟基苯砷酸 洛克沙砷 饲料添加剂 砷化

中图分类号 TQ265.21; **文献标志码** A

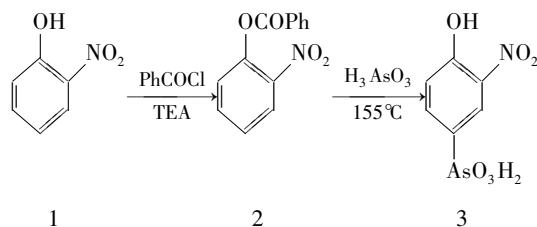
洛克沙砷(Roxarsone)的化学名为 3-硝基-4-羟基苯砷酸, 分子式: $C_6H_5AsNO_6$, 分子量: 263.04, 原料药含量: $\geq 98.5\%$, 亚砷酸盐: $\leq 0.025\%$ (以 As_2O_3 计)。它是无臭、无味的浅黄色或浅黄褐色粉末。它作为饲料添加剂具有促进畜禽生长, 提高饲料利用率, 防止球虫病和提高色素沉积等多种功效, 作为有机砷制剂, 除具有阿散酸所有的特性外, 还有用量少, 更经济, 更显著的抗球虫性。因此, 作为一种优良的饲料添加剂, 洛克沙砷在美国、加拿大的许多国家和地区得到了广泛应用^[1-6]。

有关其合成方法已有一些报道, 主要有以下几条路线^[7-9]: 1) 重氮化法: 将 3-硝基-4-羟基苯胺重氮化, 并慢慢加入亚砷酸钠悬浮液, 制得 3-硝基-4-羟基苯砷酸。此方法做出来的产品纯度高, 颜色好, 但是总收率低。2) 硝化法: 将对羟基苯砷酸与混酸反应一小时, 得洛克沙砷。此实验做出来产量高, 但是纯度不高, 颜色较深。3) 直接缩合法: 将邻硝基苯酚与砷酸反应, 在 155 °C 下反应 (3—4) h, 得洛克沙砷, 产量极低。4) 邻硝基苯胺于砷酸缩合: 将邻硝基苯胺与砷酸反应, 在 155 °C 下保温反应 2 h 30 min, 反应完毕, 再用 NaOH 水解 5 小时, 用活性

炭脱色之后, 得粗品, 重结晶之后得纯品, 此种方法收率高, 且纯度也较高。

从原料来源、成本高低、路线长短、收率高低和操作难易等衡量, 第四种方法具有优势, 产量高, 纯度高, 适合于工业化。目前, 中国最大的洛克沙砷生产企业主要采用的也是这条合成路线。但是第四种方法唯一的缺点就是三废太多, 不利于环保。

直接缩合法原料便宜, 合成工艺简单, 考虑到邻硝基苯酚在高温下容易氧化而导致收率降低的因素, 尝试先用保护基保护邻硝基苯酚上的羟基, 然后在 155 °C 下反应 4 h, 顺利地得到洛克沙砷, 收率适中。合成路线见反应式如下



1 实验部分

1.1 实验仪器及药品

XT—4A 型显微镜熔点测定仪 (温度计未校正), 瓦里安 Mercury—vx 200 型核磁共振仪 ($CDCl_3$

2010 年 7 月 26 日收到

* 通信作者简介: 胡华南 (1976—), 男, 汉族, 讲师, 博士, 研究方向: 有机及药物中间体的合成。E-mail: hhn12192000@yahoo.com.cn。

溶剂,TMS 作内标), FT—IR 由岛津 8 400 型红外分析仪测定,WRS—1A 数字熔点仪(上海物理光学仪器厂生产)。

邻硝基苯酚(≥98.0%)、砷酸(≥70%)均为工业品(荣耀化工有限公司),苯甲酰氯、三乙胺均为化学纯,所用溶剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物 2 的合成

将 13.9 g(0.1 mol)邻硝基苯酚溶解在 40 mL 甲苯溶剂中,在剧烈搅拌下缓慢滴加 16.8 g(0.12 mol)苯甲酰氯,缓慢加热至回流冷凝(带有干燥管和气体吸收装置),有 HCl 不断逸出,待反应不太激烈时,逐步提高温度至 120 ℃,维持(1.5—2) h,直至无 HCl 逸出为止。将反应液冷却至室温后加水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3 x 30 mL),合并有机层,减压蒸馏得到 20.9 g 粗产品化合物 2,收率为 86 %,淡黄色液体,1 H NMR:δ = 8.24—8.22 (m, 1H), 8.18—8.20 (m, 1H), 8.12—8.17 (m, 1H), 7.58—7.78 (m, 2H), 7.38—7.57 (m, 4H). IR (KBr):ν = 3 045, 1 609, 1 568, 1 235, 1 130, 1 035 cm⁻¹。

1.2.2 化合物 3 的合成

将 50 mL 砷酸加入三口烧瓶中,搅拌升温到 155 ℃,然后将 12.2 g(0.05 mol)化合物 2 加到反应瓶中,在此条件下搅拌反应 4 h。反应结束后将反应液冷却,减压蒸去部分水后,冰浴冷却放置过夜,析出结晶,过滤,得到产品 3—硝基—4—羟基苯肿酸粗品。粗品加水升温使其溶解,加入少量活性炭脱色,趁热过滤,滤液冰浴冷却、过夜、过滤,得到产品 3—硝基—4—羟基苯肿酸精品 3:淡黄色固体,收率 63 %,熔点 > 270 ℃,¹HNMR:δ = 9.50 (b, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.86—7.89 (m, 1H), 7.35—7.38 (m, 1H). IR (KBr):ν = 3 266, 3 060, 2 885, 2 348, 1 617, 1 538,1 330, 1 105 cm⁻¹。

2 结果与讨论

2.1 温度对反应的影响

从表 1 结果可看出,反应温度要控制在 155℃左右,产物的收率最高;大于 155℃时产物的收率反而下降,可能是在此温度下苯酚被氧化了,所以收率下降。

表 1 温度对合成化合物 3 的影响			
Entry	Temperature/℃	Time/h	Yield of 3/% *
1	110	4	11
2	120	4	20
3	130	4	36
4	140	4	50
5	150	4	61
6	160	4	58
7	155	4	63

* 以化合物 2 计算

2.2 时间对反应的影响

从表 2 结果可看出,反应时间小于 4 h,产物的收率降低;大于 4 h 产物的收率略微降低。所以时间控制在 4 h 左右最佳。

表 2 时间对合成化合物 3 的影响			
Entry	Temperature/℃	Time/h	Yield of 3/% *
1	155	1	22
2	155	2	32
3	155	3	55
4	155	4	63
5	155	5	61

* 以化合物 2 计算

3 结论

现有的洛克沙肿合成路线产生大量的废水废酸废渣,不利于环保。考虑到邻硝基苯酚在高温下容易氧化而导致收率降低的因素,以邻硝基苯酚为原料,经过酰基化来保护羟基,防止其在高温下被

氧化,然后在温度 155 ℃下加砷酸,反映 4 h 后得到产物 3-硝基-4-羟基苯肿酸,收率适中。此路线产生三废较少,有利于环保,适合工业化生产。

参 考 文 献

1 杨振海,蔡辉益.饲料添加剂安全使用规范.北京:中国农业出版社,1986;210—215
2 顾云中,薛松,郭彦杰.阿散酸和洛克沙生对猪的促生长效果.郑州牧专学报,1996;16(1):26—27
3 张心如,杜干英.砷化物在养猪生产上的应用.养猪,1996;2:6—9

4 中国兽药典.北京:化学出版社,2005
5 夏尚培.肿制剂在饲料中的应用研究.中国饲料,1996;(3):29—30
6 潘穗华,梁玲.康乐1康乐3及其喹乙醇合用饲养黄羽肉鸡的效果.饲料工业,1994;(12):31—32
7 章恩规主编.精细有机化学品技术手册(下册).北京:科学出版社,1992;1148
8 朱敏,严捷.4-羟基-3-硝基苯肿酸的合成.精细化工,1997;14(2):27—28
9 殷斌烈,黄晓云,刘桂桂,等.饲料添加剂 3-硝基-4-羟基苯肿酸的合成.饲料与粮食工业,1996;(11),29—30

Study on Synthesis of 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic Acid

CHEN Qu, HU Hua-nan*

(Department of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Linhai 31700, P. R. China)

[Abstract] 3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid is a valuable feed additive. It's new synthetic technology is researched. 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid was prepared from 2-nitrophenol through protecting phenol by benzoate group and arsenite reaction unedr 155℃, with total recovery of 54%. Effect factors on the yield of product such as temperature and time were studied respectively.
[Key words] 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid Roxarsone feed additive arsenic cured