

富马酸二甲酯的合成研究

唐先忠* 杨邦朝

(电子科技大学应用化学系 成都 610054)

【摘要】 简述了富马酸二甲酯的各种合成方法。详细研究了以对甲基苯磺酸和硫脲作为催化剂、以马来酸酐和甲醇作为原料合成富马酸二甲酯的反应条件,探讨了各种因素对合成反应的影响规律,得出了相应的最佳工艺条件,产品得率为 92%。

关键词 催化剂; 醇解; 酯化; 异构化; 合成; 富马酸二甲酯

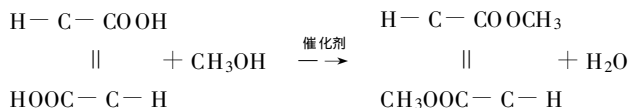
中图分类号 O621.36

富马酸二甲酯(Dimethyl Fumarate, 简称 DMF, 学名反丁烯二酸二甲酯)是 80 年代国外开发出的一种优良防腐保鲜剂,它具有广谱、高效的杀菌抗菌特性,对霉菌有特殊的抑制效果,能抑制 30 多种霉菌、酵母菌和细菌,尤其是对黄曲霉素的抑制效果最佳。一般抑菌浓度为 $500 \times 10^{-6} \sim 1000 \times 10^{-6}$, 优于目前国内普遍使用的苯甲酸、山梨酸、脱氢醋酸、丙酸、对羟基苯甲酸及其盐类和酯类等防腐剂^[1]。它具有升华性,因此具有接触杀菌和熏蒸杀菌的双重作用,这是一般防霉剂难得的特性^[2]。它的毒性很低,该物质进入人体以后能很快变成人体新陈代谢的正常成份富马酸,因此应用安全性极高^[3]。此外,该物质还具有杀虫和抗病毒、化学稳定性好、适用 pH 值范围较宽等许多特点^[4~6]。美国食品和药物管理局已批准将其作为食品添加剂并已得到广泛使用。国内食品、饲料等行业对其已引起高度重视,拟用作食品添加剂的防腐剂、饲料添加剂和果蔬保鲜剂。因此广泛探索富马酸二甲酯的合成方法,改进工艺、降低成本具有很重要的意义。

1 合成方法与原理

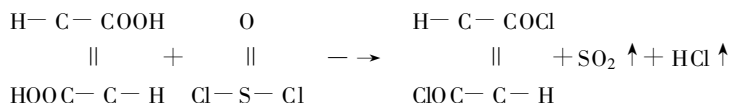
DMF 的合成方法已有许多报道^[2, 5~7], 概括起来主要有以下几种。

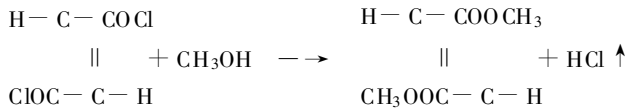
1) 直接酯化法 富马酸与甲醇在催化剂存在下酯化得到 DMF。作为催化剂主要有浓硫酸、三氟化硼等,其反应如下:



这种方法的特点是步骤少、得率较高。但是要大量使用浓硫酸、三氟化硼等催化剂,设备腐蚀很严重;甲醇需十倍甚至数十倍的大过量,必须回收大量甲醇。此外,反应时间很长,一般需十几小时。

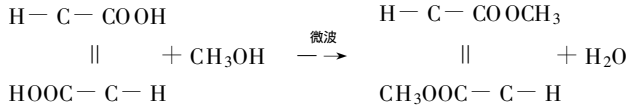
2) 酰化酯化法 首先用氯化亚砷、邻苯二甲酰氯等酰化试剂将富马酸转变为酰氯衍生物,然后再与甲醇发生醇解反应得到 DMF,其反应式如下:





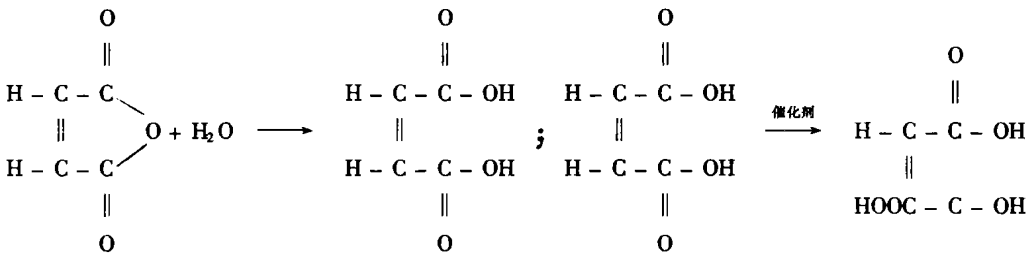
这种方法的特点是得率较高、甲醇用量接近于理论量。但是反应过程中将产生大量的二氧化硫和氯化氢气体,不仅严重腐蚀设备,而且操作非常困难。此外,相对于直接酯化法增加了步骤,而且酯化时需使用过量的酰化试剂,酰化结束后还必须将过量酰化剂蒸出。

3) 微波催化酯化法 富马酸在微波辐照下与甲醇直接酯化得到 DMF, 其反应式如下:



这种方法的特点是步骤少、反应时间短、无设备腐蚀。但存在收率太低、设备较复杂、难以实现工业化生产等问题。

上述几种方法,除了分别介绍的特点以外,尚存在一个共同的问题,作为起始原料的富马酸,用途很广,来源有限,价格较贵。而富马酸可以由马来酸酐(Maleic anhydride)制备,马来酸酐经水解、异构化即得富马酸,其反应式如下:



目前马来酸酐的生产发展较快,已出现过剩。若由马来酸酐经富马酸制备富马酸二甲酯,显然存在着先要加水水解,然后又要脱水酯化的问题;若能由马来酸酐直接与甲醇酯化得到相应的酯则可减少许多步骤。我们认为,在理论上羧酸酐很容易通过醇解反应及酯化反应得到相应的酯。关键是催化剂的选择。这里以对甲基苯磺酸和硫脲作为酯化和异构化催化剂,对其反应条件进行了研究。

2 实验

2.1 实验试剂

马来酸酐,国产化学纯;甲醇,国产化学纯;硫脲,国产分析纯;对甲基苯磺酸,自制。

2.2 实验步骤

2.2.1 对甲基苯磺酸的制备

在装有温度计、回流冷凝管和恒压滴液漏斗的三颈烧瓶中加入 20 mL 甲苯,搅拌下缓慢滴加 98% 硫酸 5 mL,水浴加热回流 3.0 h。稍冷后倒入盛有约 2 mL 冷水的烧杯中,冷却,抽滤,真空干燥,得到对甲基苯磺酸约 15 g,干燥保存备用。

2.2.2 富马酸二甲酯的制备

在装有温度计、回流冷凝管的 100 mL 三颈烧瓶中加入一定量马来酸酐、对甲基苯磺酸,硫脲和甲醇,水浴加热,回流搅拌 3 h。反应结束后蒸出大部分过量甲醇,剩余物趁热倾入 30 mL 冷水中,析出大量白色固体,用 10% 碳酸氢钠中和,冷却至室温抽滤,水洗,干燥,得富马酸二甲酯,产品可用甲醇重结晶提纯。

3 结果与讨论

3.1 DMF 的结构表征

经甲醇重结晶的富马酸二甲酯为白色鳞片状晶体; 熔点为 $102^{\circ}\text{C} \sim 103^{\circ}\text{C}$, 与文献一致; 其红外光谱与核磁共振谱分别如图 1 和图 2 所示, 与 Sadtler 标准谱图一致^[8]。上述结果表明了所得产物为富马酸二甲酯。

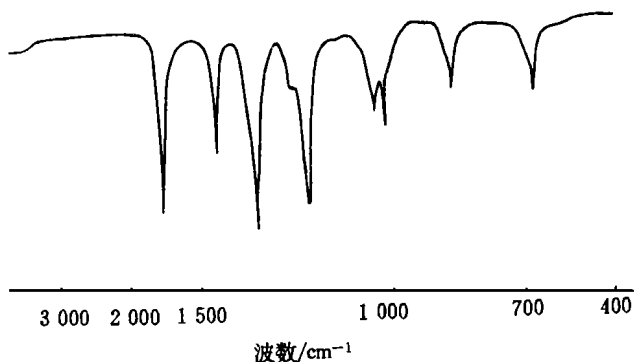


图 1 富马酸二甲酯的红外光谱

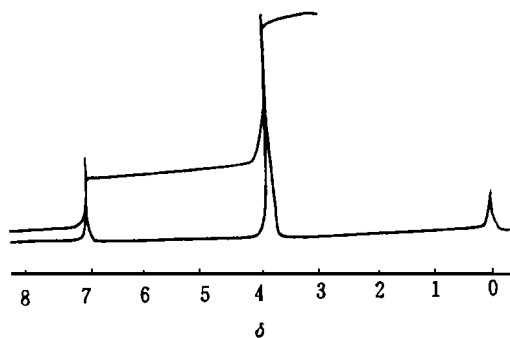


图 2 富马酸二甲酯的核磁共振谱

3.2 催化剂硫脲对反应的影响

在实验中, 对马来酸酐、甲醇、对甲基苯磺酸的用量分别为 10 g、20 g 和 0.3 g 固定不变, 改变硫脲的用量, 按实验步骤进行操作, 所得结果见表 1。

表 1 硫脲用量对反应的影响

硫脲用量/g	0	0.2	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.5
产品得率/(%)	6.8	47.4	63.2	81.0	89.7	92.4	92.7	92.5

由表 1 可见, 硫脲对反应的影响较大, 少量的硫脲对反应就有明显的催化效果, 随着硫脲用量的增加产品得率也显著增加。当硫脲用量超过 1.6 g 时产品得率无明显变化。因此, 硫脲用量以 1.6 g 为宜。

3.3 催化剂对甲基苯磺酸对反应的影响

在实验中, 对马来酸酐、甲醇、硫脲的用量分别为 10 g、20 g 和 1.6 g 固定不变, 改变对甲基苯磺酸的用量, 按实验步骤进行操作, 所得结果见表 2。

表 2 对甲基苯磺酸用量对反应的影响

对甲基苯磺酸用量/g	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	1.0	1.5
产品得率/(%)	0	52.3	84.7	92.4	92.1	89.6	83.9	80.4

由表 2 可见, 对甲基苯磺酸对反应的影响很大, 无催化剂时酯化反应不能发生, 随着催化剂用量的微小增加产品得率也显著增加。但当催化剂用量过大时产品得率反而有所下降, 这可能是由于过量的对甲基苯磺酸使另一催化剂硫脲发生分解以及其他副反应所致。因此, 对甲基苯磺酸的用量以 0.3 g 为宜。

3.4 甲醇对反应的影响

在实验中, 对马来酸酐、硫脲和对甲基苯磺酸的用量分别为 10 g、1.6 g 和 0.3 g 固定不变, 改变甲醇的用量, 按实验步骤进行操作, 所得结果见表 3。

表 3 甲醇用量对反应的影响

甲醇用量/g	5	6.7	13.5	20	27	33.5
产品得率/(%)	22.0	54.4	81.3	92.7	93.1	93.2

由表 2 可见, 甲醇用量为 6.7 g 相当于理论用量, 用量为 20 g 相当于过量 2 倍。由表 3 可见, 当甲醇用量低于理论用量时, 产品得率很低; 甲醇过量越多产品得率也越高。但超过理论用量 2 倍以后, 得率已无多大变化。因此, 甲醇的用量以理论量的 3 倍即 20 g 为宜。

3.5 时间对反应的影响

在实验中, 对马来酸酐、甲醇、硫脲和对甲基苯磺酸的用量分别为 10 g、20 g、1.6 g 和 0.3 g 固定不变, 改变回流反应的时间, 按实验步骤进行操作, 所得结果见表 4。

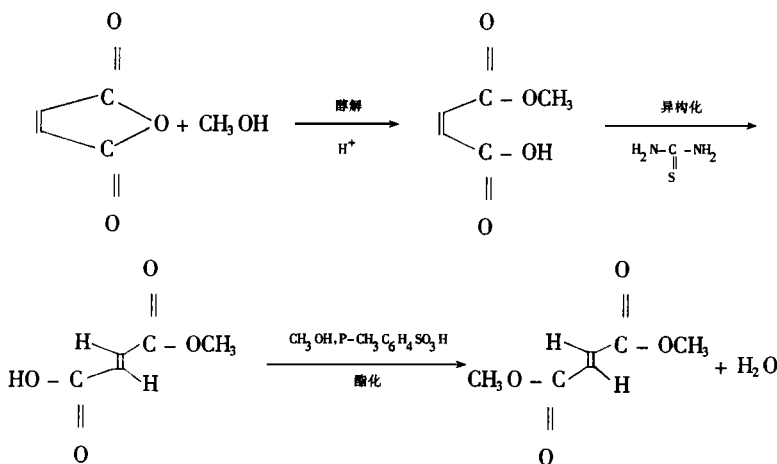
表 4 回流反应时间对反应的影响

回流时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0
产品得率/(%)	3.0	25.4	54.0	76.1	88.7	92.7	92.3	92.1

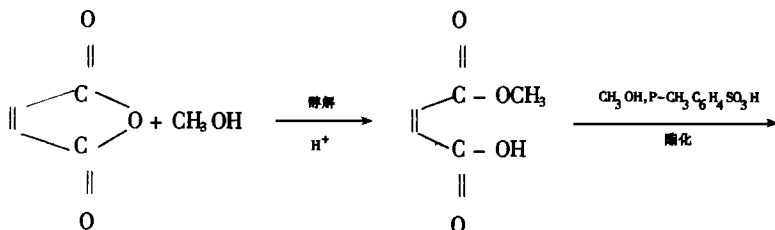
由表 4 可见, 反应的前 0.5 h 生成的酯的量很少, 然后随着时间的推移生成的酯越来越多, 到 3.0 h 时反应已达平衡。当回流时间超过 3.0 h 时产品得率反而下降, 这可能是由于 DMF 部分升华及其他副反应所致。因此, 回流反应时间以 3.0 h 为宜。

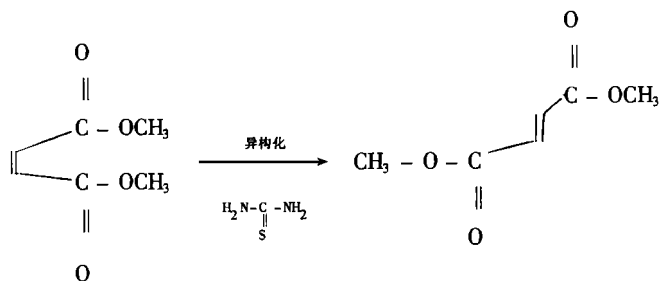
3.6 反应机理的探讨

马来酸酐与甲醇反应生成富马酸二甲酯可能的机理有两种。一种是首先发生醇解反应形成马来酸单甲酯, 然后是顺式结构的单酯异构化为反式结构的富马酸单甲酯, 最后再酯化为双酯, 其反应式如下:



另一种则可能是首先发生醇解反应形成马来酸单酯, 然后是单酯进一步酯化形成马来酸双酯, 最后马来酸双酯异构化为富马酸二甲酯, 其反应式如下:





顺式结构的马来酸及其衍生物转化为反式结构的相应化合物的异构化是较快的, 在浓盐酸或硫脲催化下一般都在 0.5 h 以内即可转变完全。而由表 4 可以看到, 在回流反应 0.5 h 时 DMF 的量极少, 很显然酯化较异构化慢得多。由此可推测到, 该合成反应的机理应该是前述第一种即醇解、异构化、酯化历程。

4 结 论

通过对反应条件的探讨, 得出的最佳工艺条件是硫脲 1.6 g、对甲基苯磺酸 0.3 g、马来酸酐 10 g、甲醇 20 g, 反应时间为 3.0 h。这一工艺既无特殊的设备要求, 也无严重的设备腐蚀, 步骤少而且简单, 甲醇的过用量低, 反应时间短, 产品得率高, 因此易于实现工业化生产。

参 考 文 献

- 1 屈利华, 刘学钢. 富马酸二甲酯合成工艺及应用. 化学世界, 1994, (4): 190~192
- 2 刘文奇, 愈善信. 富马酸二甲酯的合成. 现代化工, 1995, (7): 25~27
- 3 汪锦帮. 食品保鲜技术的研究与应用. 北京: 中国科学技术出版社, 1989
- 4 陈廉生. 富马酸二甲酯的应用. 广东化工, 1994 (1): 30~33
- 5 史好新, 王忠义. 反- 烯二酸二甲酯的合成研究. 精细化工, 1990, (6): 12~14
- 6 郑之彦, 傅晓明. 富马酸酯的合成及其薄层分析. 精细化工, 1990, (2): 73~76
- 7 Mir N, Islam. Dimethyl fumarate. Journal of Food Science, 1982, 47: 1710~1712
- 8 Grasselli J G, Ritchey W M. Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds 2nd ed. CRC Press Inc, 1975(III), 342

Study on Synthesis of Dimethyl Fumarate

Tang Xianzhong Yang Bangcao

(Dept. of Appl. Chem., UEST of China Chengdu 610054)

Abstract This paper presents the many kinds of synthesis methods of Dimethyl Fumarate. The reaction condition is investigated in detail with p-toluenesulfonic acid, Thiourea as a catalysts and Maleic anhydride, Methanol as the reaction materials. The affection law of synthetic reaction is also discussed. Optimization technological condition is obtained. The production yield reaches 92% with Thiourea 1.6 g, p-toluenesulfonic acid 0.3 g, Maleic anhydride 10.0 g, Methanol 20.0 g and reaction time 3 hours.

Key words catalyst; alcoholysis; esterification; isomerization; synthesis; dimethyl fumarate