

4-氨基吡啶合成过程的绿色评价

郭玉良, 胡熙恩

(清华大学核能与新能源技术研究院, 北京 100084)

摘要: 采用原子利用率、环境因子和环境商以及 GREENSCOPE 法对 4-氨基吡啶的不同合成工艺过程进行了绿色评价。与传统的铁粉还原和催化氢化过程相比, 电化学还原方法具有明显的优势: 工艺操作简单, 反应收率高, 生产成本低, 具有环境友好和可持续性。采用电化学方法还原硝基化合物制备氨基化合物符合绿色化学发展的趋势, 满足可持续发展要求, 在精细化工领域具有良好的应用前景。

关键词: 4-氨基吡啶; 绿色评价; 原子经济; 环境因子

中图分类号: TQ150.6

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2006)02-0272-05

1 前言

绿色化学是当今国际化学研究的前沿。20 世纪 90 年代, 绿色化学的兴起为人类解决化学工业对环境的污染问题、实现经济与社会的可持续发展提供了有效手段。绿色化学又称“环境友好化学”^[1], 其核心内涵是将现有化学和化工生产的技术路线从“先污染、后治理”改变为“从源头上根除污染”, 即从源头上减少或消除对生态环境有毒有害的原料、催化剂、溶剂和试剂的使用及产物、副产物的产生, 力求使化学反应具有“原子经济性”, 实现废物的减排以至“零排放”。与现有技术相比, 绿色化工技术可大大减少对人类健康的危害及对环境的污染。

4-氨基吡啶是一种重要的精细化工产品, 在医药、农药及其他领域具有广泛的应用前景, 其传统合成过程是在酸性体系中经铁粉或催化氢化还原 4-硝基吡啶氧化物制得^[2,3]。铁粉还原工艺比较简单, 技术较成熟, 但反应结束后铁粉变成了 Fe_3O_4 铁泥, 后处理过程繁琐, 且产生较多的废水和废渣, 环境污染严重。采用 Raney Ni 或贵金属作氢化催化剂容易中毒, 反应后回收困难, 消耗较大, 且反应过程需要无水、高压操作, 条件较苛刻。另外催化加氢需外设制氢系统, 氢气的贮存和输送存在一系列安全问题。如何降低生产成本, 提高反应收率及减少环境污染是发展 4-氨基吡啶合成绿色工艺的主要问题。有机电合成是以电子作为试剂(世界上最清洁的试剂)^[4], 通过电子的得失实现有机化合物合成的一种新技术。从本质上说, 有机电合成有可能消除传统有机合成产生污染的根源。为此, 本工作以泡沫铜作阴极, 在硫酸钛介质中采用电化学方法对 4-硝基吡啶氧化物的还原过程进行了研究, 讨论了其工业过程绿色评价的

定量方法, 比较了 4-氨基吡啶的各种合成工艺, 从而表明“绿色化学”所带来的经济和环境双重效益, 取得了良好效果。

2 工业过程绿色化的定量评价方法

通常采用产物选择性或产率作为评价某个过程工艺优劣的标准^[5]。该指标未充分考虑对环境的影响, 无法估算所排放的废物数量和毒性对环境造成的影响, 忽视可持续发展性。显然, 将选择性或产率当作唯一评价指标已不能满足现代过程工业发展的需要。实际上, 绿色化学给人类环境和经济带来的好处是很难用一般定性或定量尺度描述的。目前对评价标准的研究主要从工业生态全局分析和局部量化比较两方面说明绿色化学过程的优势。

2.1 原子利用率法

Trost^[6]首先提出了原子经济性(Atom economy)的概念, 即原料中有百分之几的原子转化成了产物, 可用来估算不同工艺路线的原子利用程度。不同的化学反应类型具有不同的原子经济潜力。理想的原子经济性反应是原料原子全部转变为产物, 不产生副产物和废物, 实现废物的零排放。实际上 Trost 指的原子经济性应为原子利用率, 因为它只强调原料中的原子有多少比例转化到产物中去了, 而未提及原子利用的经济性。

利用化学计量式可算出过程工业的理论原子利用率, 但对于传统过程工业的实际计算则要复杂得多。不仅因为资源中含有大量有价值的伴生组分, 而且还因为化学反应的实际产率总小于 100%, 为使昂贵的反应物充分利用, 往往将另一反应物过量。另外, 受分离技术的限制, 实际不可能达到完全分离, 部分产品将随产物进入环境。为此, 张懿^[7]和郑诗礼等^[8]对理论原子效率进

行了修正, 提出采用下式计算传统过程工业的原子利用率:

$$AU = \frac{\sum_i P_i}{\sum_i F_i}, \quad (1)$$

式中, AU为原子利用率, P 为产物涉及的原子总数, F 为原料涉及的原子总数, i 为产物或原料所涉及物质种数。

2.2 环境因子和环境商法

环境 E-因子的概念, 即相对于每种化工产品而言, 期望产品以外的任何物质均为废物, 一个产品生产过程对环境的影响可用 E-因子衡量^[9]。E-因子定义为产生废物的量与期望产品的量之比, 即

$$E\text{-因子} = \frac{\text{废料质量(kg)}}{\text{产品质量(kg)}}. \quad (2)$$

不同化工生产部门的 E-因子不同, 表 1 列出了不同生产部门生产中环境可接受的 E-因子。

表 1 不同化工生产部门的 E-因子

Chemical fields	Production quantities (t)	E-factor
Oil refining	$10^6 \sim 10^8$	~0.1
Basic chemical	$10^4 \sim 10^6$	<1~5
Fine chemical	$10^2 \sim 10^4$	5~50
Pharmaceutical	$10 \sim 10^3$	25~100 ⁺

废物排放于环境中对环境的污染程度还与相应的废物性质以及在环境中的毒性行为有关, 更为精确地评价一种合成方法相对于环境的影响必须同时考虑废物的排放量和废物的环境行为本质, 综合表现为环境商(EQ)^[10]:

$$EQ = E \times Q. \quad (3)$$

式中 E 为 E-因子, Q 为根据废物在环境中的行为给出的对环境不友好度, 如无害的无机盐为 1, 重金属盐类基于毒性大小, 其 $Q=100 \sim 1000$ 。

2.3 GREENSCOPE 法

GREENSCOPE(Gauging Reaction Effectiveness for the Environmental Sustainability of Chemistries with a Multi-objective Process Evaluator)为美国环保局提出的评估方法, 并通过环境(Environment)、能量(Energy)、效率(Efficiency)和经济(Economics)4 个方面来评价一个反应或过程的可持续性^[11-13]。评价效率可持续性的方法有原子经济性、转化率、选择性、产品收率、原料利用率及其他方法。能量的可持续性评价可通过能量守恒的方法实现, 包括加热、冷却需要的能量以及反应效率。GREENSCOPE 对环境可持续性的评价仅限于特定的反

应或过程, 不包括该过程涉及的原料的环境影响情况。评价环境的方法有环境因子法、副产物和废物的生成情况、能量的利用情况以及溶剂、试剂、原料的毒性情况。评价经济可持续性的方法有原材料成本、过程的操作费用、废物处置费用以及过程中溶剂、试剂的损失等。

3 4-氨基吡啶合成工艺过程

为了便于比较, 以下给出了代表性的铁粉还原、催化氢化和电化学还原 4-硝基吡啶氧化物制备 4-氨基吡啶的工艺过程数据。

3.1 铁粉还原法

在 1000 mL 三口瓶中加入 4-硝基吡啶氧化物 10 g, 冰醋酸 300 mL, 铁粉 22 g, 开始反应。2 h 后升温至 100 °C, 保温 1 h, 冷却。加入 500 mL 水, 用 30% 氢氧化钠溶液调 pH 值至强碱性。用有机溶剂萃取 3 次, 合并萃取液用无水碳酸钾干燥。蒸出溶剂, 减压蒸馏得 4-氨基吡啶(180 °C, 1.7 kPa), 沸点 157~158 °C, 产率 89.0%^[14]。

该过程产生的废物主要有醋酸钠、铁氧化物和反应副产物, 可循环利用的原料有乙醚、无水碳酸钾和部分冰醋酸。

3.2 催化氢化法

在 2 L 高压釜中加入 4-硝基吡啶氧化物 16.6 g, Raney Ni 5 g, 无水乙醇 900 mL。先用 N₂ 换气 8 次, 再用 H₂ 换气 8 次。开动搅拌器, 升温, 温度控制在 80 °C 左右, 压力 0.8 MPa, 反应 5 h。降温至室温, 出料、过滤、降温析晶、滤出固体、常温干燥, 即可得成品 4-氨基吡啶 9.3 g, 收率 83.8%^[15]。

该过程产生的废物主要有 Raney Ni、氮气、氢气和反应副产物, 可循环利用的原料有无水乙醇和部分 Raney Ni。

3.3 电化学还原法

以泡沫铜为阴极, 钛基二氧化铅电极为阳极, 在隔膜电解槽中采用恒电流电解方式制备 4-氨基吡啶。对电合成工艺条件进行了优化, 实验结果见表 2。在优化条件下, 以含 5 g 4-硝基吡啶氧化物和 4 g 硫酸钛的 100 mL 硫酸溶液(3 mol/L)作阴极液, 25 mL 硫酸溶液(1 mol/L)作阳极液, 电解温度 55 °C, 电解 125 min 后, 检测产品收率为 96.0%, 电流效率 88.2%。反应完毕后浓缩、降温结晶出 4-氨基吡啶硫酸盐, 补充硫酸。阴极液循环利用 5 次。用氢氧化钠中和得到的浆状物, 干燥后用氯仿萃取, 得到成品 4-氨基吡啶。

该过程产生的废物主要有硫酸钠和反应副产物, 可循环利用的原料有硫酸钛和氯仿。

表2 电解条件对4-氨基吡啶合成过程的影响

Table 2 Effects of electrolysis conditions on the synthesis of 4-aminopyridine

Run	Cathodic apparent current density (A/cm ²)	H ₂ SO ₄ concentration (mol/L)	Ti(SO ₄) ₂ concentration (mol/L)	Temperature (°C)	Current efficiency (%)	Electrolysis yield (%)
1	7	4	0.125	55	65.7	81.6
2	14	4	0.125	55	83.9	94.5
3	14	3	0.125	55	82.9	90.2
4	14	3	0.167	55	90.3	98.2
5	14	3	0.167	40	76.3	83.1
6	14	3	0.167	55	88.2	96.0

4 4-氨基吡啶过程绿色评价

采用上述工业过程绿色化的定量评价方法对3种工艺过程进行绿色化评价。

4.1 三种工艺过程的成本核算

根据上述工艺过程,以生成1 kg 4-氨基吡啶为基准进行工艺技术经济比较,结果见表3。

表3 4-氨基吡啶不同合成过程的工艺技术经济比较

Table 3 Technical economies of the different preparation processes of 4-aminopyridine

Item	Iron powder reduction	Catalytic hydrogenation	Electroreduction
4-Nitropyridine N-oxide (kg)	1.67	1.79	1.55
Glacial acetic acid (kg)	43.97	—	—
Iron powder (kg)	3.68	—	—
Sodium hydroxide (kg)	29.31	—	1.52
Diethyl ether (kg)	351	—	—
Potassium carbonate (kg)	1.67	—	—
Hydrogen gas (kg)	—	1.51	—
Nitrogen gas (kg)	—	1.2	—
Raney Ni (kg)	—	0.027	—
Anhydrous ethanol (kg)	—	60.97	—
Titanous sulfate (kg)	—	—	0.21
Sulfuric acid (kg)	—	—	1.86
Chloroform (kg)	—	—	37.27
Electrolysis quantity (kW·h/t)	—	—	9.5
Yield (%)	89	83.8	96
Production cost (¥/kg)	147.3	110.1	101.8

铁粉还原工艺的成本计算中,冰醋酸和氢氧化钠的消耗量以小试消耗结果的10%估算.在催化氢化工艺的成本中Raney Ni按消耗5%计算。

由表3可以看出,铁粉还原工艺成本最高,催化氢化工艺次之,电化学还原工艺成本最小.由于铁粉用量较大,且冰醋酸从反应液中的回收率难以达到100%,因此铁粉还原成本较高.值得指出的是,由于缺少必要的实验和数据,铁粉还原工艺成本中不包括反应完毕后铁泥的处置费用.因此,实际生产中的成本要高于表中的结果.催化氢化法大多采用一些贵重的金属作催化剂,且催化剂容易失活和中毒,回收较困难;此外,由于反应的收率较低,原料4-硝基吡啶氧化物的用量较大,因此,催化氢化法成本也较高.在电化学还原过程中,由于存在硫酸钛,使4-硝基吡啶氧化物的转化率达到了96%,因此降低了原料用量.同时硫酸钛在电解过程中起到了催化剂的作用,可重复利用,节省了生产成本.因此,对小规模精细化工产品的合成过程而言,电化学合成方法具有较大优势。

4.2 原子利用率法

结合式(1)和表3,对3种工艺过程中主要原子的利用率以及整个工艺过程的原子利用率进行计算,结果见表4。

表4 4-氨基吡啶合成过程的原子利用率比较

Table 4 Atom utilization efficiency of the different preparation processes of 4-aminopyridine (%)

Element	Iron powder reduction	Catalytic hydrogenation	Electroreduction
C	~31.21	~83.4	~95.9
N	~89.0	~19.1	~95.9
H	~16.1	~4.2	~53.0
O	0	0	0
Fe	0	—	—
Na	0	—	0
K	~1	—	—
Ni	—	~0.95	—
S	—	—	~8.3
Ti	—	—	~1
AU	19.6	8.2	35.8

由表可知,电化学还原工艺的原子利用率最高,铁粉还原工艺次之,催化氢化工艺最小.由于4-氨基吡啶合成过程原料中包含的氧原子最终转化为水,因此导致

3 个工艺过程的原子利用率均相对较低. 催化氢化工艺的氢气和氮气分子量较小, 因此在整个反应过程中占原子总数的比重较大. 由于实际用于反应消耗的氢原子较少, 大部分原子以废气的形式被释放, 导致催化氢化工艺的原子利用率最低. 电化学还原工艺如果中和过程生成的硫酸钠能以副产物的形式分离出来, 则原子利用率可达到 68.0% 以上. 比较 3 种不同的还原过程可知, 电化学还原过程的原子利用率最高, 因此具有较好的发展前景.

4.3 环境因子和环境商法

由于反应过程和萃取过程使用的溶剂可全部或部分回收, 因此计算生产废物时扣除了相应部分. 根据物质守恒原理和式(2), 对 3 个工艺过程的环境因子进行了计算. 催化氢化过程的环境因子最小(3.53), 电化学还原过程次之(3.94), 铁粉还原过程最大(11.68).

铁粉还原法产生的废物主要为铁泥, 催化氢化法废

物主要为失活的催化剂, 电化学还原法废物主要为无机盐, 三者对环境的污染程度不同, 因此还需用环境商的方法对其进行修正. 由于废物在环境中的不友好度没有量化的标准, 环境商的大小难以实行定量计算, 只能估算.

4.4 GREENSCOPE 法

GREENSCOPE 法主要从环境、能量、效率和经济四方面来评价一个反应或过程的可持续性, 且评价方法很多. 由于有关能量的评价方法尚无量化标准, 难以进行实际的定量计算, 只能对工艺操作条件进行简单对比, 结果见表 5. 从反应条件看, 催化氢化的操作条件最苛刻, 但从反应液中分离最终产品的过程相对容易; 电化学还原过程的操作条件较简单, 但为了回收产品, 当阴极液循环利用完毕后需要中和与萃取. 因此二者各有利弊.

表 5 不同 4-氨基吡啶合成过程的能量消耗比较

Table 5 Energy consumption of different preparation processes of 4-aminopyridine

Reduction methods	Conditions of reaction and operations		
	Temperature (°C)	Pressure (MPa)	Others
Iron powder reduction	100	0.1	Diethyl ether extraction and vacuum distillation
Catalytic hydrogenation	80	0.8	-
Electroreduction	55	0.1	Chloroform extraction

如果以原子利用率和产品收率代表效率的可持续性, 以环境因子代表环境的可持续性, 以生产成本代表经济的可持续性, 则可对铁粉还原、催化氢化和电化学还原过程进行可持续性评价, 结果见图 1. 由图可以看出, 催化氢化法和电化学还原法的可持续性明显优于铁粉还原; 电化学还原方法的收率、原子利用率和成本明显优于催化氢化, 环境因子稍逊于催化氢化法. 这一结果与电还原反应完毕后需要进行中和反应以达到分离产品的目的有关, 如果中和过程生成的硫酸钠能以副产

品的形式分离出来, 不但可以降低环境因子, 还可以进一步提高原子利用率.

5 结论

与传统的铁粉还原和催化氢化过程相比, 小规模电化学还原 4-硝基吡啶氧化物制备 4-氨基吡啶具有明显优势. 不但操作简单、容易控制, 而且可以提高反应收率, 降低生产成本, 具有环境友好和可持续性. 如果中和过程生成的无机盐能以副产物的形式分离出来, 则有利于提高原子利用率, 降低环境因子. 因此, 采用电化学方法还原硝基化合物制备氨基化合物, 符合绿色化学发展的趋势, 满足可持续发展的要求, 预计将在精细化工领域得到应用.

参考文献:

- [1] 陈恒芳, 李佐虎, 张懿, 等. 遵循绿色化学原理开发的铬酸酐清洁生产工艺 [J]. 环境保护, 2004, 10: 19-21.
- [2] 郭玉良, 胡熙恩. 4-氨基吡啶的合成技术进展及其应用 [J]. 现代化工, 2004, 24(5): 16-18, 20.
- [3] 葛春华, 张鹏, 关伟, 等. 4-氨基吡啶的合成工艺进展 [J]. 辽宁化工, 2003, 32(1): 34-36.
- [4] 陈敏元. 有机化学将成为 21 世纪的热门化学 [J]. 化学时刊, 1999, 13(5): 40-43.
- [5] 邝生鲁. 催化与清洁工艺 [J]. 现代化工, 1999, 19(5): 30-33.
- [6] Trost B M. The Atom Economy: A Search for Synthetic Efficiency [J].

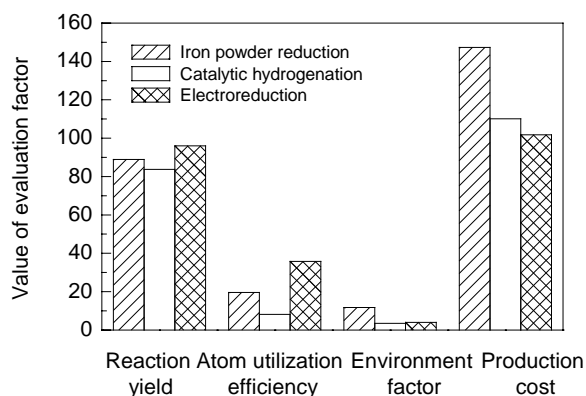


图 1 三种不同还原方法的可持续性评价

Fig.1 The sustainable evaluation of three different reduction methods

- Science, 1991, 254: 1471–1474.
- [7] 张懿. 绿色过程工程 [J]. 过程工程学报, 2001, 1(1): 10–15.
- [8] 郑诗礼, 张懿, 李佐虎. 传统过程工业绿色化的定量评价 [J]. 化工学报, 2000, 51(Suppl.): 343–347.
- [9] Sheldon R A. Atom Utilization E-factors and Catalytic Solution [J]. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Series IIC: Chemie, 2000, 3(7): 541–555.
- [10] 曾庭英, 宋心琦. 化学家应是“环境”的朋友—介绍绿色化学工艺 [J]. 大学化学, 1995, 10(6): 25–31.
- [11] Gonzalez M A, Smith R L. A Methodology to Evaluate Process Sustainability [J]. Environ. Prog., 2003, 22(4): 269–273.
- [12] Constable D J C, Curzons A D, Cunningham V L. Metrics to “Green” Chemistry—Which Are the Best? [J]. Green Chem., 2002, 4: 521–527.
- [13] Curzons A D, Constable D C, Mortimer D N, et al. So You Think Your Process Is Green, How Do You Know? Using Principles of Sustainability to Determine What Is Green—A Corporate Perspective [J]. Green Chem., 2001, 3: 1–6.
- [14] 李永强, 陈煦, 张和, 等. 4-氨基吡啶合成工艺及结构测定研究 [J]. 天津化工, 2000, (4): 23–24.
- [15] 山东新华制药股份有限公司. 4-氨基吡啶及衍生物的制备方法 [P]. 中国专利: CN1 311 185A, 2001–09–05.

Green Evaluation of Different Preparation Processes of 4-aminopyridine

GUO Yu-liang, HU Xi-en

(*Institute of Nuclear and New Energy Technology, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

Abstract: The green evaluation of different synthesis technologies for preparing 4-aminopyridine was carried out by means of atom utilization efficiency, environment factor and environment quotient and GREENSCOPE methods. Contrasted with the traditional processes such as iron powder reduction and catalytic hydrogenation, the electro-reduction technology has some evident advantages, which can be characterized as simple process, high yield, low production cost, benignity to environment and well sustainable development. The electrochemical technology for reduction of nitro compounds to corresponding amines meets with the trend of green chemistry and the demand of sustainable development, and will have a promising prospect in fine chemical field.

Key words: 4-aminopyridine; green evaluation; atom economy; environment factor