



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104876892 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201510253751. 9

(22) 申请日 2015. 05. 19

(71) 申请人 山东理工大学

地址 255086 山东省淄博市高新技术开发区  
高创园 A 座 313 室

(72) 发明人 崔洪友 朱丽伟 王建刚 刘然升  
杨涌 王杨

(51) Int. Cl.

C07D 295/088(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法

(57) 摘要

本发明属于有机物制备技术领域,特别涉及一种利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法。所述方法是先将 2- 羟乙基磺酸或 2- 羟乙基磺酸盐和 N- 羟乙基哌嗪发生缩合反应获得 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸盐;采用酸化剂,将 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸盐转化为 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸和相应酸化剂的盐,得到酸化母液;再将酸化母液用去离子水稀释至 1 ~ 10wt. % 的溶液,并用纳滤除去剩余的相应酸化剂的盐,经蒸发浓缩得到 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸粗品;最后经洗涤、干燥得到高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸。本发明制得的 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸不仅纯度高,操作工艺简便,而且生产过程环保,纯化成本低,收率高,适合于工业批量生产。

1. 一种利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于包括以下步骤:
  - (1) 4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐的制备:将 2-羟乙基磺酸或 2-羟乙基磺酸盐和 N-羟乙基哌嗪发生缩合反应获得 4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐;
  - (2) 酸化:采用酸化剂,将 4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐转化为 4-羟乙基哌嗪乙磺酸和相应酸化剂的盐,得到酸化母液;
  - (3) 纳滤:将酸化母液用去离子水稀释至 1 ~ 10wt. % 的溶液,并用纳滤除去相应酸化剂的盐,经蒸发浓缩得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸粗品;
  - (4) 后处理:4-羟乙基哌嗪乙磺酸粗品经洗涤、干燥得到高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸。
2. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述 2-羟乙基磺酸盐为 2-羟乙基磺酸钠、2-羟乙基磺酸钾或 2-羟乙基磺酸铵。
3. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述缩合反应是在低沸点的极性溶剂中进行的,所述溶剂包括水、甲醇、乙醇、丙酮、乙腈。
4. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述 2-羟乙基磺酸或 2-羟乙基磺酸盐与 N-羟乙基哌嗪的摩尔比为 1.0 ~ 1.2:1。
5. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述缩合反应温度为 40 ~ 120℃,反应时间为 2 ~ 6 小时。
6. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述酸化剂为 pKa 小于 4.5 的强酸。
7. 根据权利要求 6 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述酸化剂包括盐酸、硫酸、硝酸、甲酸或乙酸。
8. 根据权利要求 7 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:以硫酸为酸化剂时,得到的酸化母液先降温结晶去除相应酸化剂的盐;再将酸化母液,采用可溶性钡盐或钙盐沉淀除去硫酸根,最后将酸化母液用去离子水稀释。
9. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述酸化剂与 4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐的摩尔比为 0.9 ~ 1.2:1,所述酸化反应温度为 0 ~ 40℃,酸化反应时间 1 ~ 2h。
10. 根据权利要求 1 所述的利用纳滤制备高纯度 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,其特征在于:所述纳滤采用的纳滤膜是孔径为 1 ~ 2nm,截留分子量为 150 ~ 300 的纳滤膜;所述纳滤膜的材质为聚酰胺、醋酸纤维素、磺化聚砜、磺化聚醚砜或聚乙烯醇;膜组件的形式为中空纤维膜或卷式膜。

## 利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机物制备技术领域,特别涉及一种利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法。

### 背景技术

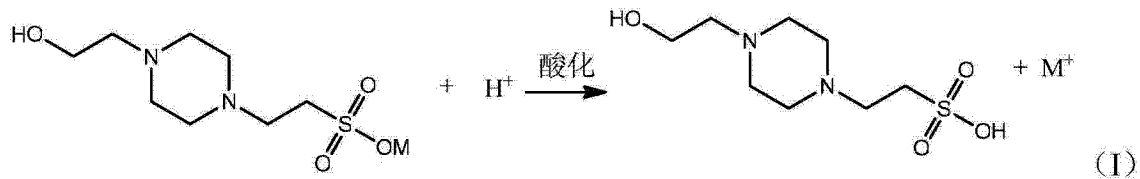
[0002] 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES) 是一种重要的氢离子缓冲剂,其在 pH 为 6.8 ~ 8.2 的范围内具有良好的缓冲能力,能较长时间控制恒定的 pH。使用浓度为 10 ~ 50mmol/L,一般培养液内含 20mmol/L HEPES 即可具有良好的缓冲能力,且对细胞无毒性作用。

[0003] HEPES 的其它应用也比较广泛。专利 CN201310477071.6 公开了一种利用 HEPES 作为模板剂制备了多孔氧化锌微球的方法。该法操作简单,所制备的微球尺寸均匀,具有多级孔结构等优点,可用于生产催化剂和气敏元件。专利 CN201080052103.2 将 HEPES 及其衍生物用于治疗癌症疼痛和抑制化疗后的副作用。

[0004] 目前还未发现有文献记载 HEPES 的合成方法。

[0005] 另外,由 HEPES 的钠盐或钾盐制取 HEPES 的最有效方法是离子交换纯化法,其反应方程式如方程式 (I) 所示。

[0006]



HEPES 盐

HEPES

[0007] 离子交换树脂法存在着离子交换树脂寿命短、更换频繁、处理量小,并伴有大量工业废水产生,导致成本高;且废水含盐量高,难处理,对环境污染严重。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,不仅制得的 HEPES 纯度高,而且生产成本低、工艺简便、易于操作、收率高。

[0009] 本发明所述的利用纳滤制备高纯度 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸的方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸盐的制备:将 2- 羟乙基磺酸或 2- 羟乙基磺酸盐和 N- 羟乙基哌嗪发生缩合反应获得 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸盐;

[0011] (2) 酸化:采用酸化剂,将 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸盐转化为 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸和相应酸化剂的盐,得到酸化母液;

[0012] (3) 纳滤:将酸化母液用去离子水稀释至 1 ~ 10wt. % 的溶液,并用纳滤除去相应酸化剂的盐,经蒸发浓缩得到 4- 羟乙基哌嗪乙磺酸粗品;

[0013] (4) 后处理:4-羟乙基哌嗪乙磺酸粗品经洗涤、干燥得到高纯度4-羟乙基哌嗪乙磺酸。

[0014] 其中,优选的技术方案如下:

[0015] 所述2-羟乙基磺酸盐为2-羟乙基磺酸钠、2-羟乙基磺酸钾或2-羟乙基磺酸铵,所述2-羟乙基磺酸或2-羟乙基磺酸盐与N-羟乙基哌嗪的摩尔比为1.0~1.2:1。

[0016] 所述缩合反应是在低沸点的极性溶剂中进行的,所述溶剂包括水、甲醇、乙醇、丙酮、乙腈。优选的反应温度为40~120℃,优选的反应时间为2~6小时。

[0017] 所述酸化剂为pKa小于4.5的强酸,包括盐酸、硫酸、硝酸、甲酸或乙二酸,最优选的酸化剂是盐酸、甲酸和乙二酸。所述酸化剂与4-羟乙基哌嗪乙磺酸盐的摩尔比为0.9~1.2:1,优选0.95~1.05:1。所述酸化反应温度为0~40℃,酸化反应时间1~2h。

[0018] 以硫酸为酸化剂时,得到的酸化母液先降温结晶去除相应酸化剂的盐;再将酸化母液,采用可溶性钡盐或钙盐沉淀除去硫酸根,最后将酸化母液用去离子水稀释。优选的可溶性钡盐或钙盐包括氯化钡、氯化钙、硝酸钙、硝酸钡、醋酸钙、醋酸钡等。

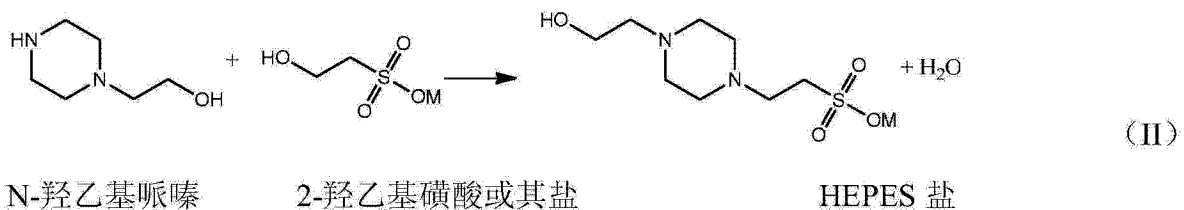
[0019] 4-羟乙基哌嗪乙磺酸粗产品中可能还残留少量的杂质,再用洗涤剂洗涤得到纯化后的HEPES。适宜的洗涤剂包括甲醇、乙醇、丙醇等。最后经干燥得到高纯度的HEPES产品,其纯品最高可达99.9%。

[0020] 本发明所用的纳滤膜是孔径为1~2nm,截留分子量为150~300的纳滤膜,优选截留分子量范围为200~250的纳滤膜,纳滤膜的材质可以是聚酰胺、醋酸纤维素、磺化聚砜、磺化聚醚砜,也可以是聚乙烯醇(PVA);优选的材质是磺化聚醚砜膜。膜组件的形式可以是中空纤维膜,也可以是卷式膜。

[0021] 本发明中HEPES的合成方法如下:

[0022] 由N-羟乙基哌嗪与2-羟乙基磺酸、2-羟乙基磺酸钠、2-羟乙基磺酸铵或2-羟乙基磺酸钾发生缩合反应获得,其反应方程式如(II)所示, $M = K, Na, NH_4$ 或H。

[0023]



[0024] 在本发明所提供的HEPES合成工艺中,即使是采用乙烯基磺酸或2-羟乙基磺酸,反应通常也是在碱性条件下进行,因而得到的通常也是HEPES的钠盐、钾盐或铵盐。由于N-羟乙基哌嗪价格较高,为提高反应的转化率,通常会采用2-羟乙基磺酸盐的方法,但这会使得在反应产物中残留未转化的原料,导致分离困难。此外,原料2-羟乙基磺酸、2-羟乙基磺酸钠、2-羟乙基磺酸钾或2-羟乙基磺酸铵中还通常含有一定量的其它无机盐杂质。这都使得产物分离和纯化更加困难。

[0025] 本发明的有益效果如下:

[0026] 本发明制得的4-羟乙基哌嗪乙磺酸不仅纯度高,操作工艺简便,而且生产过程环保,纯化成本低,收率高,适合于工业批量生产。

## 具体实施方式

[0027] 以下结合实施例对本发明作进一步描述。

[0028] 实施例 1 ~ 5 为 HEPES 盐合成实施例。

[0029] 实施例 1

[0030] 将 0.5mol N-羟乙基哌嗪和 0.525mol 2-羟乙基磺酸钠和 500mL 去离子水加入带回流管的 1000mL 四口烧瓶中,在充分搅拌下进行缩合反应;先在 60℃ 下反应 1.0 小时,然后逐渐升温沸腾回流,并继续反应 2.0 小时;然后降温得到含 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的反应母液。经高效液相色谱分析,计算得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的产率为 88.4%。

[0031] 实施例 2

[0032] 将 0.5mol N-羟乙基哌嗪、0.575mol 2-羟乙基磺酸钠和 500mL 甲醇加入带回流管的 1000mL 四口烧瓶中,在充分搅拌下进行缩合反应;先在 50℃ 下反应 2.0 小时,然后逐渐升温沸腾回流,并继续反应 3.0 小时;然后降温得到含 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的反应母液。经高效液相色谱分析,计算得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的产率为 93.6%。

[0033] 实施例 3

[0034] 将 0.5mol N-羟乙基哌嗪、0.5mol 2-羟乙基磺酸和 500mL 丙酮加入带回流管的 1000mL 四口烧瓶中,然后在充分搅拌下缓慢滴加入氢氧化钠水溶液(质量浓度为 30%,含有 1.1mol 氢氧化钠);然后在 40℃ 下反应 2.0 小时,然后逐渐升温沸腾回流,并继续反应 1.5 小时;然后降温得到含 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的反应母液。经高效液相色谱分析,计算得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的产率为 89.9%。

[0035] 实施例 4

[0036] 将 0.5mol N-羟乙基哌嗪、0.6mol 2-羟乙基磺酸钾和 400mL 乙醇加入带回流管的 1000mL 四口烧瓶中,在充分搅拌下进行缩合反应;先在 50℃ 下反应 1.5 小时,然后逐渐升温沸腾回流,并继续反应 2.0 小时;然后降温得到含 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钾的反应母液。经高效液相色谱分析,计算得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钾的产率为 94.2%。

[0037] 实施例 5

[0038] 将 0.5mol N-羟乙基哌嗪、0.55mol 2-羟乙基磺酸铵和 300mL 乙腈加入带回流管的 1000mL 四口烧瓶中,在充分搅拌下进行缩合反应;先在 60℃ 下反应 1.5 小时,然后逐渐升温沸腾回流,并继续反应 2.5 小时;然后,降温得到含 4-羟乙基哌嗪乙磺酸铵的反应母液。经高效液相色谱分析,计算得到 4-羟乙基哌嗪乙磺酸铵的产率为 86.4%。

[0039] 实施例 6 ~ 10 为 4-羟乙基哌嗪乙磺酸分离纯化实施例,实施例 6 ~ 10 中的纳滤膜是孔径为 1 ~ 2nm,截留分子量为 150 ~ 300 的中空纤维膜。实验中选用的是美国 GE 公司生产的 DL1812C 型号三层复合膜,由聚酰胺、聚砜等材质复合而成。

[0040] 实施例 6

[0041] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠,质量浓度为 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在搅拌作用下,缓慢滴加 46.5g 浓盐酸(37wt%),然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 2wt% 的浓度经纳滤透析除去氯化钠;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水甲醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0042] 实施例 7

[0043] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸铵,质量浓度为约 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在充分搅拌作用下缓慢加入 27.3g 乙二酸,然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 2wt% 的浓度经纳滤透析除去乙二酸铵;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水乙醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0044] 实施例 8

[0045] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钾,质量浓度为约 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在充分搅拌作用下缓慢滴加 51.8g 浓盐酸 (37wt%),然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 1wt% 的浓度经纳滤透析除去氯化钾;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水乙醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0046] 实施例 9

[0047] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钾,质量浓度为约 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在充分搅拌作用下缓慢滴加 55.0g 硝酸 (63wt%),然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 5wt% 的浓度经纳滤透析除去硝酸钾;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水乙醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0048] 实施例 10

[0049] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸铵,质量浓度为约 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在充分搅拌作用下缓慢滴加 28.4g 甲酸 (85wt%),然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 10wt% 的浓度经纳滤透析除去甲酸铵;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水乙醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0050] 实施例 11

[0051] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠,质量浓度为约 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在充分搅拌作用下缓慢加入 23.9g 乙二酸,然后在常温下搅拌酸化 1 小时。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 4wt% 的浓度经纳滤透析除去乙二酸钠;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水甲醇洗涤三次,并经真空干燥得到高纯度 HEPES。

[0052] 实施例 12

[0053] 将含 0.5mol 4-羟乙基哌嗪乙磺酸钠的质量浓度约为 40wt% 的反应母液置于 1000mL 烧杯中,在搅拌作用下,缓慢滴加 25.0g 浓硫酸 (98wt%),然后在常温下搅拌酸化 1 小时。酸化后的物料降温到  $-10^{\circ}\text{C}$  结晶 0.5 小时,过滤除去结晶硫酸钠。然后在不断搅拌下向滤液中缓慢滴加 5wt%  $\text{BaCl}_2$  的水溶液,将物料中含的硫酸根通过生成硫酸钡沉淀除去。然后向滤液中加入 5g 活性炭脱色。抽滤后的滤液用去离子水稀释到 2wt% 的浓度经纳滤透析除去硫酸钠;最后经蒸发浓缩得到的 HEPES 粗品,最后用 500ml 无水甲醇洗涤三次,并经真空干燥得到纯化后的 HEPES。

[0054] 将纯化处理后的 HEPES 样品配制为溶液,然后测试纯度,结果见表 1。

[0055] 表 1 纳滤纯化后的 HEPES 收率及产品质量指标

[0056]

样品	纯度, %	收率, %	pH	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , ug/g	Cl <sup>-</sup> , ug/g	吸光度
实施例 6	99.9	88.4	6.36	6.5	25.3	0.01
实施例 7	99.8	66.2	6.46	4.6	10.8	0.02
实施例 8	99.6	83.7	6.11	4.2	21.9	0.02
实施例 9	99.9	75.6	6.66	5.2	6.9	0.01
实施例 10	99.9	85.6	6.89	4.8	12.9	0.02
实施例 11	98.6	68.9	6.32	6.3	15.9	0.04
实施例 12	99.8	78.6	7.2	26.9	9.7	0.03

[0057] HEPES 的纯度检测 :准确称取 0.5 ~ 1.0g HEPES 样品,并溶解于 25ml 去离子水中,用 0.1mol/L 的氢氧化钠滴定 HEPES 溶液。滴定过程中用 pH 酸度计记录 pH 的变化,记录下突跃点的体积 V。HEPES 的纯度计算按下式计算 :

$$[0058] \quad HEPES\% = \frac{0.1 \times V / 1000}{m / 238.3} \times 100$$

[0059] 式中, V 为消耗 0.1mol/L 氢氧化钠溶液的体积, ml ;

[0060] 0.1 为氢氧化钠溶液的摩尔体积浓度, mol/L ;

[0061] 238.3 是 HEPES 的分子量, g/mol ;

[0062] m 为所称出 HEPES 样品的质量, g

[0063] HEPES 的收率按下式计算

$$[0064] \quad HEPES\% = \frac{m_1 C_1 / 238.3}{m_0 C_0 / M_w} \times 100$$

[0065] 其中, m<sub>0</sub>和 m<sub>1</sub>分别为提纯前 HEPES 母液质量和提纯后 HEPES 固体物的质量, g ;

[0066] C<sub>0</sub>为提纯前 HEPES 母料中的 HEPES 盐的质量百分比 ;

[0067] C<sub>1</sub>为提纯后 HEPES 产品的纯度, wt% ;

[0068] 238.3 是 HEPES 的分子量 ;

[0069] M<sub>w</sub>是 HEPES 盐的分子量。

[0070] HEPES 样品中硫酸根的含量采用络合滴定法测定。

[0071] HEPES 样品的 pH 值测定采用 pH 酸度计测定 5wt% HEPES 水溶液的 pH 值来表示。

[0072] HEPES 的色度检测采用紫外分光光度计法。在 280nm 波长下和 1cm 厚吸收池,测定 1mol/L 浓度的 HEPES 水溶液的吸光度。

[0073] HEPES 中氯离子的含量测定采用 Ag(NO<sub>3</sub>) 滴定法。