

Overview on the Synthesis of Morpholine and Its *N*-Alkyl Derivatives

Beibei Zhu^{1*}, Qi Zhang^{1,2}, Suolian Shi², Xiaoming Ye^{1,2}, Chao Qian¹, Xinzhi Chen¹

¹Zhejiang Provincial Key Laboratory of High Efficiency Chemical Engineering Manufacturing Technology, College of Chemical Engineering and Bioengineering, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Sichuan Zhijiang High-Tech Material Co., Ltd., Suining Sichuan

Email: beibeizhu512@163.com

Received: Jan. 1st, 2017; accepted: Jan. 19th, 2017; published: Jan. 22nd, 2017

Abstract

Morpholine and its *N*-Alkyl derivatives are a class of important intermediates for many fine chemicals, which have been widely used in rubber, medicine, pesticide and other fields. This paper summarized several methods to synthesize these compounds according to their structural characteristics: the etherification of C-O-C bond linkage, the amination of C-N-C bond linkage and the *N*-alkylation of morpholine. The features of each method were analyzed. Finally, the development in the synthesis technology of morpholine and its *N*-alkyl derivatives was proposed.

Keywords

Amine, Etherification, Amination, *N*-Alkylation

吗啉及其*N*-烷基衍生物的合成工艺总结

竺贝贝^{1*}, 张琪^{1,2}, 施锁连², 叶小明^{1,2}, 钱超¹, 陈新志¹

¹浙江大学化学工程与生物工程学院, 浙江省化工高效制造技术重点实验室, 浙江 杭州

²四川之江高新材料股份有限公司, 四川 遂宁

Email: beibeizhu512@163.com

收稿日期: 2017年1月1日; 录用日期: 2017年1月19日; 发布日期: 2017年1月22日

*通讯作者。

摘要

吗啉及其*N*-烷基衍生物是重要的精细化工中间体,已广泛应用于橡胶、医药与农药等领域。本文根据吗啉及其*N*-烷基衍生物的结构特点,将其合成方法概括为:C-O-C键合的醚化法、C-N-C键合的仲胺化法和*N*-烷基化法,分析了各种方法的工艺特点,并指出了吗啉及其*N*-烷基衍生物合成工艺的发展趋势。

关键词

有机胺, 醚化, 胺化, *N*-烷基化

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

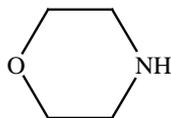
1. 引言

吗啉及其*N*-烷基衍生物在常温常压下是油状液体,呈碱性,多数与水互溶,也能溶于大多数的有机溶剂[1] [2] [3]。吗啉及衍生物可用于制造橡胶助剂、金属腐蚀抑制剂、杀虫剂、除草剂、杀菌剂、润滑油冷却剂、表面活性剂、纤维处理剂等,广泛应用于医药、石油、化工行业[2] [4] [5] [6] [7] [8]。随着这些行业的快速发展,吗啉及其衍生物的需求量将越来越大。

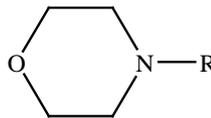
为此,众多研究者致力于吗啉及其*N*-烷基衍生物的合成路线的探索,旨在寻找一条经济、环保、操作简单、高收率的合成路线。目前国内已有研究人员总结了吗啉的合成工艺[9] [10] [11] [12] [13],但以国内工艺概况为主,且文献多是上世纪90年代左右的,因此本文补充了近年来国内外吗啉合成研究方面的相关进展。

2. 吗啉及其*N*-烷基衍生物的合成工艺

吗啉分子同时具有仲胺与醚的结构特征[1],如S-1所示,而甲基吗啉、乙基吗啉等是吗啉的*N*-烷基衍生物,为叔胺类化合物[14],如S-2所示。



S-1



S-2

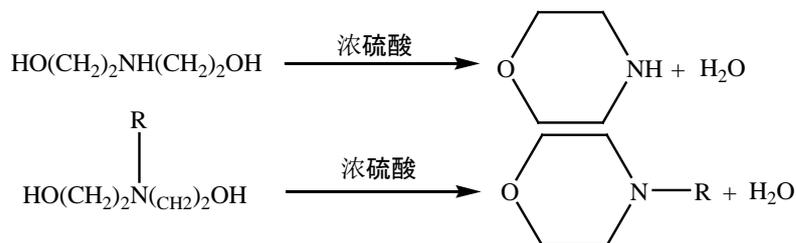
因此,本文根据吗啉的结构特点,将其合成方法分为以下几种:C-O-C键合的醚化法、C-N-C键合的仲胺化法,以及以吗啉为母体的*N*-烷基化法。

2.1. 醚化法

2.1.1. 二乙醇胺及其*N*-烷基衍生物的强酸催化脱水法

二乙醇胺及其*N*-烷基衍生物在强酸催化剂作用下有脱水反应,由于醇胺物质本身是一种有机碱,在过量的浓硫酸中加热至150℃以上可得到吗啉产品[9] [15]。当原料为二乙醇胺时可制得吗啉;为*N*-烷基二乙醇胺时可制得*N*-烷基吗啉,文献中研究的烷基包括了甲基、乙基、丙基等,所得到的产物为重要的

有机原料，如甲基吗啉，就是生产医药、织物处理剂等原料。由二乙醇胺合成吗啉的反应方程式如下：

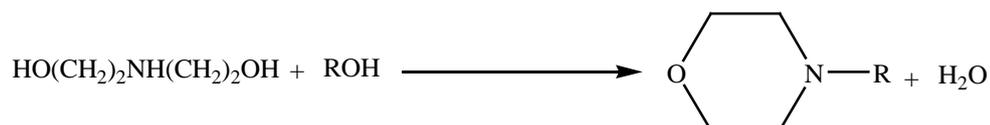


1977年波兰专利[16]提出了以烷基二乙醇胺为原料制取*N*-烷基吗啉的方法，烷基可以是甲基、乙基、丁基或苯基。此专利中用氯化氢或盐酸替代硫酸作催化剂，获得较好的产品收率。例如，*N*-甲基二乙醇胺与氯化氢在200℃作用2.5 h，制得98% *N*-甲基吗啉。但这种无机酸催化工艺，要消耗多于计量的酸，而且最后需要用碱中和，消耗多，环保压力较大。

有中国专利[17]最新公开了*N*-甲基吗啉的循环制备法。以*N*-甲基二乙醇胺与浓硫酸在配料比1:1.1~1.2、反应温度150℃~180℃条件下，反应6~8 h冷却后返滴加*N*-甲基二乙醇胺和铵盐转移剂使*N*-甲基吗啉完全游离进行减压蒸馏，得到*N*-甲基吗啉。该工艺方法可循环利用浓硫酸催化合成*N*-甲基吗啉，改进了普通二乙醇胺酸催化的缺点，具有进一步研究的价值。

2.1.2. 二乙醇胺伯醇环化缩合法

此外以二乙醇胺与C1-4伯醇为原料，经环化缩合也可制得*N*-烷基二乙醇胺[18]。反应方程式如下：



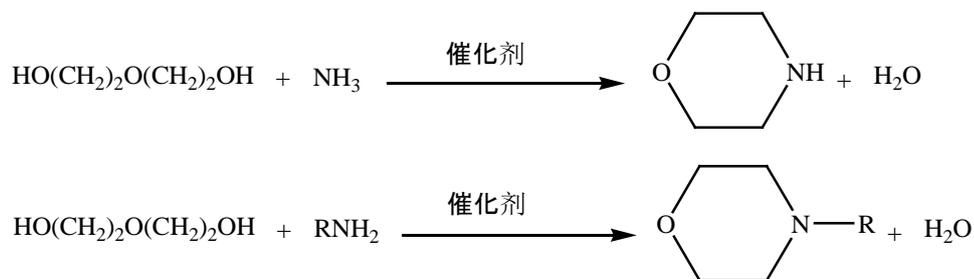
1987年美国专利[19]提出以二乙醇胺与甲醇为原料，以负载磷的TiO₂为催化剂，反应温度为250℃~400℃，压力为20 MPa，混合溶液通过填有催化剂的固定床反应得到*N*-甲基吗啉，二乙醇胺转化率99%以上，*N*-甲基吗啉反应的选择性为57%。

该方法采用固体酸催化剂替代了无机酸，一种用催化反应替代计量反应的绿色工艺，是合成吗啉工艺的清洁化发展的方向之一。

2.2. 仲胺化法

2.2.1. 二甘醇催化氨解环化法

二甘醇催化仲胺环合法是以二甘醇和胺化剂为原料，在催化剂和临氢的条件下，在200℃~250℃和1~10 MPa条件下，完成环合反应[20] [21]。胺化剂主要有氨或伯胺，制得的产物有吗啉或*N*-烷基吗啉，常用的伯胺有甲胺、乙胺或丙胺等，其反应式如下：

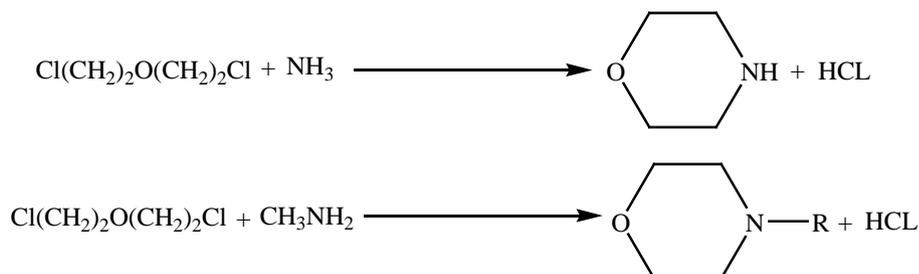


该法所用原料二甘醇来自于环氧乙烷水合制乙二醇的副产物[15]。根据操作压力的不同,以二甘醇为原料的合成路线又可分高压液相法、低压汽液相接触法、常压气相法 3 种。根据文献报道,二甘醇合成吗啉及其 *N*-烷基衍生物的工艺经过十多年的研究,低压法的工艺属较为先进的工艺[20]。但是就目前为止,该工艺的催化剂在活性、稳定性和选择性等方面尚存在很多不足之处,在反应生成的粗产品中除生成少量二甘醇氨外,还有醚类杂质,其沸点与吗啉类产品沸点相近,给粗品的分离带来难度。因此,为提高产物的选择性,相关催化剂的研究受到重视;另一方面,结合分离技术,将分离出的有用组分进行衍生提高附加值,如本课题组将二甘醇氨化产生的副产物二甘醇胺,经 *N*-甲基化反应转化成重要的聚氨酯发泡催化剂 *N,N*-二甲基二甘醇胺(DMAEE),具有良好的应用前景[22]。

美国空气化工产品有限公司在专利 EP0036331 中[23]公开了以 γ - Al_2O_3 为载体, Ni、Co 和 Cr 为活性组分的吗啉合成催化剂;德国的巴斯夫公司在公开号为 DE3125662 的专利中[24]公开了以 Al_2O_3 为载体, Co、Ni 和 Cu 为活性组分的胺化催化剂,用于仲胺化法合成吗啉,收率达 86.06%;吉化集团公司[25]开发出一种高性能催化剂,其专利表明,载体主要采用天然的膨润土酸化制备的无定型 SiO_2 ,活性成分为 Ni、Co、Cu,在胺化温度为 $180^\circ\text{C}\sim 280^\circ\text{C}$,系统压力为 1.7 MPa 以上的条件下,原料二甘醇的转化率为 99.10%~99.60%,吗啉收率达 94.14%,具有较好的工业化应用价值。

2.2.2. 二氯乙醚环化法

以二氯乙醚为原料,经胺化与环化可制得吗啉及其 *N*-烷基衍生物[12] [26]。胺化剂为氨可制得吗啉,为伯胺可制得 *N*-烷基吗啉。反应式如下:



该方法的技术难度较小,但原料来源较少,价格较高,且毒性较大,除此之外,反应的原子经济性差,限制了该法的工业化应用。

2.3. *N*-烷基化法

以吗啉为原料,与烷基化试剂(如卤代烃、醇、醛或酮等)反应可以制备 *N*-烷基吗啉[27],分别总结如下。

2.3.1. 吗啉与卤代烃反应

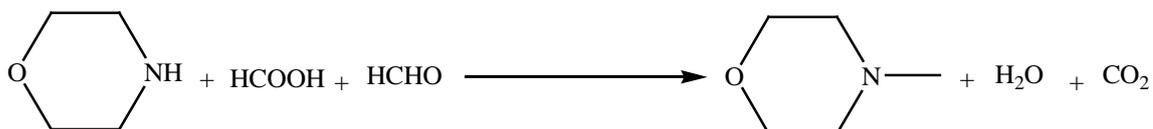
张想竹等[28]以吗啉与氯甲烷为原料在低于 30°C 的反应温度下制得 *N*-甲基吗啉。吗啉与氯甲烷、氢氧化钠的摩尔比分别为 1:1.1:1.5。Khan 等[29]以氯丙烷为烷基化试剂,THF 为溶剂,用碳酸钾调节反应液 PH,使混合液在室温反应回流 48 h 制得 *N*-丁基吗啉,经后处理所得的丙基吗啉收率为 81%。



2.3.2. 吗啉与羰基化合物的还原 *N*-烷基化

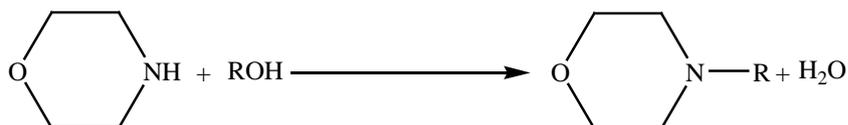
吗啉与醛、酮等羰基化合物反应,在还原剂作用下生成 *N*-烷基吗啉。张想竹等[30]以吗啉、多聚甲

醛和甲酸于 115℃ 温度下反应 20 min 制得 *N*-甲基吗啉, 产物收率可达 95% (反应式如下)。Heshmatollah Alinezhad 等人[31]以甲醛和自制备的 *N*-甲基哌啶锌硼氢化合物于常温下进行 *N*-甲基化反应 6 min, 产物收率可达到 80%



2.3.3. 吗啉与醇反应制备 *N*-烷基吗啉

Del Zotto 等人[32]以吗啉和甲醇进行烷基化反应, 以 Ru 的三苯基磷配体为催化剂, 反应几乎可以定量地完成, 但此方法所用的催化剂价格昂贵, 制约其应用。陈新志等[33]以吗啉与低碳醇为原料, Cu-Ni/Al₂O₃ 为催化剂, 醇胺摩尔比为 3:1, 反应体系氢压为 0.9~1.2 MPa, 反应温度为 220℃, 空速为 0.15~0.20/h 时, 制得的 *N*-烷基吗啉的总收率在 78%~93%。



2.4. 其他方法

2.4.1. 环氧乙烷催化氨化法

以硅铝为催化剂, 环氧乙烷与氨或伯胺可直接在水蒸气、CO、N₂、H₂ 甲烷等共存条件下反应, 反应温度为 250℃~500℃, 即可制得吗啉以及 *N*-烷基衍生物等产品[1]。



2.4.2. 双氰甲基醚催化加氢法

以 Ni 为催化剂, 甲醛与氰化氢在低于 3.5 MPa 压力下反应, 也能得到吗啉[12]。



3. 总结

本文基于吗啉及衍生物的结构特点, 总结其主要合成方法: C-O-C 键合的醚化法、C-N-C 键合的仲胺化法和 *N*-烷基化法。合成吗啉及 *N*-烷基衍生物的方法之间虽然相互联系, 但各有特点, 对相关工艺的评价总结于表 1 [12] [34] [35] [36]。

上述吗啉及衍生物的合成工艺特点, 对选择技术先进性、经济性好、绿色高效的工艺路线具有指导意义。随着技术发展和创新, 我国吗啉及其衍生物在数量与品质上有较大规模发展[37] [38] [39]。目前吗啉衍生物主流生产路线是: 二乙醇胺醚化和二甘醇仲胺化。这两种方法都是向着采用高性能的固体酸催化剂、以及在此基础上的连续固定床反应过程发展。

Table 1. Evaluation of synthesis of morpholine and its *N*-alkyl derivatives**表 1.** 吗啉及其 *N*-烷基衍生物的合成工艺评价

方法	主要原料	特点	产物
醚化法	乙二醇胺衍催化	反应较简单, 但原料价格相对较高, 酸用量大, 腐蚀性大、副产物多、污染大。酸循环技术对工艺的改进值得重视。	吗啉或 <i>N</i> -烷基吗啉
	乙二醇胺、醇	技术难度大, 催化剂要求高, 工艺过程尚待改进。	<i>N</i> -烷基吗啉
仲胺化法	二甘醇、氨(伯胺)	原料易得、固体酸催化的连续固定床工艺, 一般需在压力下进行, 催化剂是关键技术。该工艺已得到规模化工业应用。	吗啉或 <i>N</i> -烷基吗啉
	二氯乙醚、氨(伯胺)	剧毒原料, 原料价格较高, 生成氯化铵等强腐蚀难处理的副产物, 对环境造成较大的危害。	吗啉或 <i>N</i> -烷基吗啉
	二甘醇胺	原料价格较高, 较少采用。	吗啉
烷基化法	吗啉、卤代烃	收率较高、工艺简单, 原子经济性较差, 三废较多。	<i>N</i> -烷基吗啉
	吗啉、醛或酮	收率较高、工艺简单, 发展方向是采用催化加氢胺化替代甲酸还原胺。	<i>N</i> -烷基吗啉
其他方法	吗啉、醇	副产物是水, 是理想的 <i>N</i> -烷基吗啉生产路线, 应重视固体酸催化的连续化固定床烷基化。	<i>N</i> -烷基吗啉
	氰化氢、甲醛	原料简单, 成本低, 但涉及剧毒原料, 在有条件情况下采用。	吗啉
	环氧乙烷、氨(伯胺)	反应条件苛刻, 副产物多, 收率较低。	吗啉或 <i>N</i> -烷基吗啉

基金项目

国家自然科学基金(21376213, 21476194); 四川省省级科技计划项目(2016GZ0382); 四川省预算内基本建设投资计划“有机胺功能材料工程实验室”; 国家重点研发计划项目(2016YFB0301800)。

参考文献 (References)

- [1] 王勋章, 田振生. 吗啉国内外现状及发展前景[J]. 化工科技, 2005, 13(5): 63-67.
- [2] Xue, S. (2011) The Properties of Morpholine and Its Application in Metalworking Lubricant. *Lubrication Engineering*, **36**, 116-118.
- [3] 邢鹏, 王勇, 陈立功. 吗啉衍生物的合成研究[J]. 化学工业与工程, 2003, 20(6): 347-350.
- [4] Kozin, V.G. and Mukhamadiev, A.A. (2001) Dissolving and Selective Properties of Morpholine-Based Mixed Solvents. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **74**, 1289-1294. <https://doi.org/10.1023/A:1013798011256>
- [5] Subramanian, A., et al. (1998) Morpholine and Its Derivatives as Vapor Phase Corrosion Inhibitors for Mild Steel. *Bulletin of Electrochemistry*, **14**, 289-290.
- [6] 薛绍玲, 薛中. 吗啉的性能及其在金属加工液中的应用[J]. 润滑与密封, 2011, 36(2): 118-119.
- [7] 蔡映杰, 林丽娜, 李进, 等. *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物去除苧麻残胶研究[J]. 印染助剂, 2011, 28(9): 36-38.
- [8] 梁诚. 我国橡胶助剂原料的生产现状与发展趋势[C]//中国橡胶工业协会. 全国橡胶工业新材料技术交流暨 2003 年橡胶助剂专业委员会会员大会论文集: 2004 年卷. 桂林, 2003: 11-31.
- [9] 高树藩, 王田君, 王丽, 等. *N*-烷基吗啉的合成[J]. 化学通报, 1998(3): 30-33.
- [10] 韩秀山. 吗啉的应用及生产科研概况[J]. 化工中间体网刊, 2002, 5(5): 33-36.
- [11] 赵丽梅, 王秉臣, 何少文. 吗啉的生产应用及市场分析[J]. 化工中间体, 2005(10): 11-14.
- [12] 李春生, 刘彦彦, 周春晖, 等. 吗啉的合成方法及工艺评述[J]. 浙江化工, 2002(1): 14-16.
- [13] 李正西. 吗啉的生产路线和国内生产概况[J]. 当代石油石化, 1996(3): 39-40.
- [14] 陈汉庚, 张涛, 罗明, 等. Cu-Ni-Co/Al₂O₃ 气固相催化合成 *N*-甲基吗啉[J]. 高校化学工程学报, 2009, 23(5): 801-806.

- [15] 张龙传, 邹纪丞. 国内吗啉生产工艺现状[J]. 中国石油和化工, 2007(9): 56-59.
- [16] Bukala, M., Witek, S. and Bogdal, S. (1977) N-Alkylmorpholine from Alkyldiethanolamine. PL Patent No. 83092.
- [17] 陈新志, 竺贝贝, 叶小明, 等. N-甲基吗啉的循环制备法[P]. 中国专利, 201611073210.9. 2016-11-07.
- [18] Petro, M., Mravec, D. and Ilavsky, J. (1983) Kinetics of Esterification of 1-Pentanol by Isobutyric Acid and Benzyl Alcohol by Acetic-Acid. *Chemicke Zvesti*, **37**, 461-466.
- [19] Steven, H.V. and Robert, L.Z. (1987) Catalytic Method for the Manufacture of N-Alkylmorpholines. US Patent No. 4647664.
- [20] Jun, L. and Wu, M.L. (2009) Advances in the Comprehensive Utilization of Diethylene Glycol. *Guangzhou Chemical Industry*, **37**, 35-38.
- [21] 王硕, 侯淑兰, 王勋章, 等. 二甘醇氨化合成 1,4-氧氮杂环己烷催化剂及其工艺[P]. 中国, 1241683C. 2006-02-15.
- [22] 叶小明, 张超, 陈新志, 等. N, N-二甲基二甘醇胺的合成法[P]. 中国专利, 201710010662.0. 2017-01-06.
- [23] Daughenbaugh, R.J., Dixon, D.D. and Fowlkes, R.L. (1981) Synthesis of Morpholine and Derivatives There of via the Reaction of Dialkylene Glycol and Ammonia. EP Patent No. 0036331.
- [24] Schroeder, W.D. and Lengsfeld, W.D. (1985) Process and Catalyst for the Preparation of Cyclicimines. DE Patent No. 3125662.
- [25] 赵淑梅, 张福康. N-甲基吗啉合成工艺的研究[J]. 精细化工, 1999, 16(3): 63-64.
- [26] 田怀广. 吗啉的技术进展和市场前景[J]. 安徽化工, 2001(6): 19-20.
- [27] Mesropyan, E.G., *et al.* (2005) New Morpholine Derivatives. *Khimiya Geterotsikl-icheskikh Soedinenii*, **11**, 1691-1692.
- [28] 张想竹, 张继昌, 吴明书. N-甲基吗啉的合成[J]. 应用化学, 2003, 20(9): 917-918.
- [29] Khan, K.M., *et al.* (2009) Leishmanicidal Potential of N-Substituted Morpholine Derivatives: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *Natural Product Research*, **23**, 479-484. <https://doi.org/10.1080/14786410802090359>
- [30] 张想竹, 吴明书. N-甲基吗啉的合成研究[J]. 精细石油化工, 2002(4): 4-5.
- [31] Alinezhad, H., Tajbakhsh, M. and Zamani, R. (2006) Efficient and Mild Procedure for Reductive Methylation of Amines Using N-Methylpiperidine Zinc Borohydride. *Synthetic Communications*, **36**, 3609-3615. <https://doi.org/10.1080/00397910600943667>
- [32] Delzotto, A., Baratta, W., Sandri, M., Verardo, G. and Rigo, P. (2004) Cyclopentadienyl Ru II, Complexes as Highly Efficient Catalysts for the N-Methylation of Alkylamines by Methanol. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2004**, 524-529. <https://doi.org/10.1002/ejic.200300518>
- [33] Chen, X.Z., Luo, H., Qian, C. and He, C. (2011) Research on the N-Alkylation of Morpholine with Alcohols Catalyzed by CuO-NiO/ γ -Al₂O₃. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, **104**, 163-171. <https://doi.org/10.1007/s11144-011-0325-0>
- [34] Jiratova, K., Solcova, O., Snajdaufova, H., Moravkova, L. and Zahradnikova, H. (1993) Reductive Amination of Diethylene Glycol to Morpholine on Supported Nickel Catalysts—Its Activity, Selectivity, Stability and Possibility of Reactivation. *Studies in Surface Science & Catalysis*, **75**, 1235-1245. [https://doi.org/10.1016/S0167-2991\(08\)64447-X](https://doi.org/10.1016/S0167-2991(08)64447-X)
- [35] 李颖. 二乙醇胺脱水环化法制取吗啉工艺条件的探讨[J]. 科技情报开发与经济, 2002, 12(5): 174-175.
- [36] 罗虎. 吗啉及其烷基衍生物的合成工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学化工系, 2012.
- [37] Mesropyan, E.G., Ambartsumyan, G.B., Avetisyan, A.A., Galstyan, A.S. and Kirakosyan, A.N. (2005) New Morpholine Derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **41**, 1424-1425. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0013-6>
- [38] 黄金霞, 王宏伟, 宋长华, 等. 吗啉市场与技术进展[J]. 化学工业, 2012(9): 22-25.
- [39] Wang, X.Z. and Tian, Z.S. (2005) Situation and Development Trend of Morpholine. *Science and Technology in Chemical*, **13**, 63-67.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjctet@hanspub.org