

连续流微反应技术在 2,4-二氯氟苯的硝化中的应用

舒鑫琳, 徐登铅, 顾海宁

(杭州新本立医药有限公司, 浙江 杭州 311100)

摘要: 在微通道反应器中, 由 2,4-二氯氟苯、硫酸和硝酸连续硝化合成 2,4-二氯-5-氟硝基苯。先后考察硝酸摩尔比、反应温度、停留时间等因素的影响, 优化了工艺条件。结果表明, 当 $n(\text{硝酸}) : n(2,4\text{-二氯氟苯}) = 1.1 : 1$ 、反应温度 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 、停留时间 75 s 时, 2,4-二氯氟苯转化率达到 100% , 收率达到 95.3% 。与传统间歇釜式工艺相比, 微通道工艺提高了 2,4-二氯-5-氟硝基苯的收率和选择性, 大大缩短了反应时间, 减少了原料消耗, 实现全连续, 提高了生产安全性。

关键词: 微通道; 硝化; 连续流

中图分类号: TQ246

文献标志码: A

文章编号: 1001-9677(2021)014-0073-03

Application of Continuous Flow Microreaction Technology in Nitration of 2,4-dichlorofluorobenzene

SHU Xin-lin, XU Deng-qian, GU Hai-ning

(Hangzhou Xinbenli Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Hangzhou 311100, China)

Abstract: In a micro-channel reactor, 2,4-dichloro-5-fluoronitrobenzene was synthesized by continuous nitration of 2,4-dichlorofluorobenzene, sulfuric acid and nitric acid. The effects of the molar ratio of nitric acid, reaction temperature and residence time were investigated, and the process conditions were optimized. The results showed that when $n(\text{nitric acid}) : n(2,4\text{-dichlorofluorobenzene}) = 1.1 : 1$, reaction temperature was $110\text{ }^\circ\text{C}$ and residence time was 75 s , the conversion of 2,4-dichlorofluorobenzene reached 100% and the yield reached 95.3% . Compared with the traditional batch reactor process, the micro-channel process improved the yield and selectivity of 2,4-dichloro-5-fluoronitrobenzene, greatly shortened the reaction time, reduced the consumption of raw materials, realized full continuous production, and improved the production safety.

Key words: micro-channel; nitrification; continuous flow

2,4-二氯氟苯经过硝化、氟化等步骤得到的 1,2,4-三氟苯^[1], 是制备农药、医药重要的中间体, 可用于生产降糖药磷酸西他列汀, 还可以用于合成克林沙星和西他沙星等氟喹诺酮类抗菌药, 也可用于液晶材料原料。传统釜式硝化工艺反应放热量大, 需要严格控制混酸滴加速度避免局部热量聚集, 从而减少爆炸风险, 另一方面也容易造成混酸在反应体系中局部过量, 易产生多硝基副产物^[2], 多硝基苯更容易产生爆炸, 因此传统釜式工艺安全隐患极大, 这对于工业生产而言无疑是十分致命的。而采用微反应技术进行反应可以很好地解决这个问题, 微反应技术是指以微反应器为核心部件的连续流动反应技术, 而不同原料通过微反应器可实现超高效的传质和传热, 并且能精确控制化学反应的温度、时间和物料配比, 这是传统釜式反应无法做到的, 毕竟我们无法实时监测釜内每个部位的反应情况, 搅拌桨也不能保证反应液百分百均匀混合, 而微反应器的反应则以单次少量反应, 连续同步进料的方式精确控制每一刻反应物料的配比, 极大地提高了化学反应的转化率和收率, 在反应温度控制、反应时间控制、反应安全控制等方面优

势巨大。

采用连续流微反应技术进行硝化反应时, 由于 2,4-二氯氟苯和混酸在并行多通道微混合器中接触反应, 混合器内体积小、物料混合均匀, 反应时间短, 传热速率快, 产物和混酸可实现连续自动分离, 反应十分安全, 而且过程重复性好, 产品质量稳定, 效率较高, 且不存在放大效应。这种技术十分在工业生产方面操作较为灵活, 可以通过增加或减少微反应单元来灵活适应生产量的变化需要, 同时也可以通过改变管线的连接方式来进行不同的反应, 安全且高效。

连续流微反应技术有着传统釜式工艺无法比拟的多项优点, 自微反应技术出现以后就有无数研究者对使用微反应代替传统工艺进行了研究, 如谢沛等^[3]通过构建模块化微反应系统进行溴化间甲基苯甲醚连续合成; 万邦隆^[4]等人使用微反应技术改进传统工艺合成三氯氧磷; 唐杰等^[5]通过自主设计的混沌式微混合器, 研究了微反应系统连续合成硝化甘油的工艺; 陈光文^[6]利用微通道反应器开发了微化工技术硝化合成硝酸异辛酯工艺。随着研究的不断深入和工业化配套设施不断完善, 传

第一作者: 鑫琳, 工程师, 从事药物研发。

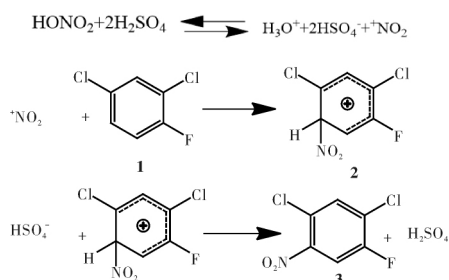
统工艺中那些安全风险高,反应稳定性差的传统生产工艺慢慢被连续流微反应技术所替代,实现安全、高效、可控的现代化化工技术。同时这也反映出微反应技术是最有希望快速应用现代工业生产,对传统工艺进行更新换代的技术。

1 实验

1.1 仪器与药品原料

脉冲混合模块式微通道结构组件,玻璃 G1 型(5FM),美国 Corning Inc.; GC-2010 Pro Shimadzu 气相色谱仪; 2,4-二氯氟苯; 浓硝酸; 浓硫酸。

1.2 反应机理



1.3 微反工艺流程

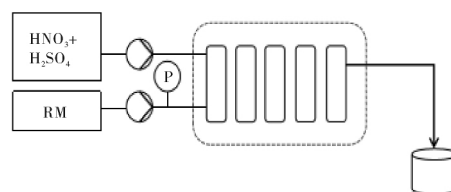


图1 工艺流程

Fig. 1 Process flow

1.4 实验方法

将2,4-二氯氟苯(1)和硝磺混酸经计量泵输入反应模块中反应,控制反应温度,根据反应所需的各原料摩尔比和停留时间调节计量泵的流速,待体系稳定后,在反应器出口收集连续流出的粗品,粗品经分酸、水洗、碱洗、干燥后得到成品,对产品进行检测。

1.5 检测条件

HP-5 石英毛细管色谱柱(30 m×0.32 mm ID),液膜厚 1 μm,分流比 40,气化室温度 250 °C,检测器温度 280 °C,程序升温:起始温度 120 °C,维持 2 min,以 10 °C/min 升至 230 °C,维持 10 min,载气 N₂。出峰时间: 1 为 6.109 min; 2 为 12.093 min; 3 为 12.202 min,由不同条件下 1, 2, 3 各化合物含量考察其转化率和选择性。

2 结果与讨论

2.1 温度对反应影响

表1 温度对反应结果的影响

Table 1 Effect of temperature on reaction results

温度/°C	停留时间/s	6.109 min(1)	12.093 min(2)	12.202 min(3)	1的转化率/%	选择性/%
80	37.5	47.909	1.535	50.317	52.09	96.59
90	37.5	33.425	2.286	64.008	66.58	96.14
100	37.5	19.216	3.231	77.313	80.78	95.70
110	37.5	18.018	3.401	78.581	81.98	95.85
120	37.5	20.000	3.286	75.931	80.00	94.91
130	37.5	24.937	3.178	71.491	75.06	95.24

相同的硝酸当量和停留时间(37.5 s)条件下,考察不同反应温度对反应结果的影响,通过图2和图3可见,即使温度提高至130 °C仍然无法反应完全,高于110 °C后转化率反而下降,同时选择性也随着降低,应该是高温下硝酸分解导致。因此最佳反应温度为110 °C。

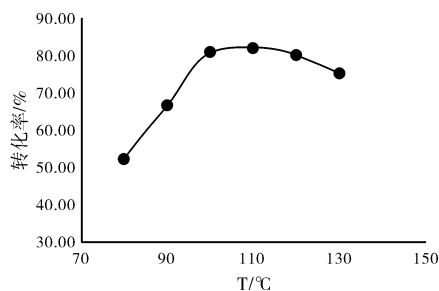


图2 温度-转化率趋势图

Fig. 2 Temperature conversion trend

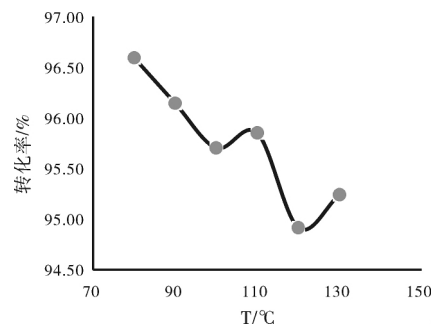


图3 温度-选择性趋势图

Fig. 3 Temperature selectivity trend

2.2 停留时间对反应影响

表 2 停留时间对反应结果的影响

Table 2 Effect of residence time on reaction results

温度/℃	停留时间/s	6.109 min(1)	12.093 min(2)	12.202 min(3)	1 的转化率/%	选择性/%
110	18.7	39.435	4.28	55.345	60.57	91.38
110	37.5	18.018	3.401	78.581	81.98	95.85
110	56.0	1.34	2.723	95.3	98.66	96.59
110	75.0	0	2.909	96.628	100.00	96.63

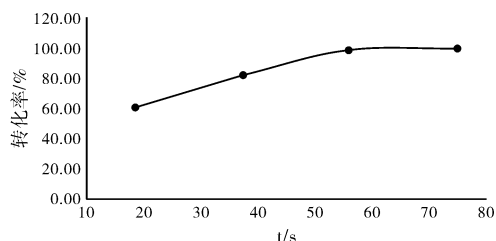


图 4 停留时间趋势图

Fig. 4 Residence time trend

相同硝酸当量和反应温度(110 ℃)条件下进行反应时间的对照实验,发现时间延长至 75 s 可以达到 100% 转化率,可见该反应在后期是一个时间反应,时间起主导因素,反应温度对反应转化率有一定的推进作用,但是高温会影响选择性。因此最佳反应时间为 56 ~ 75 s。

2.3 硝酸当量对反应影响

表 3 硝酸当量对反应结果的影响

Table 3 Effect of nitric acid equivalent on reaction results

温度/℃	硝酸当量	6.109 min(1)	12.093 min(2)	12.202 min(3)	1 的转化率/%	选择性/%	收率/%
110	1.0	26.639	2.961	70.123	73.36	95.59	67.5
110	1.05	16.235	2.723	80.797	83.77	96.46	77.5
110	1.1	0	2.909	96.628	100.00	96.63	95.3
110	1.2	0	2.936	96.733	100.00	96.73	95.1

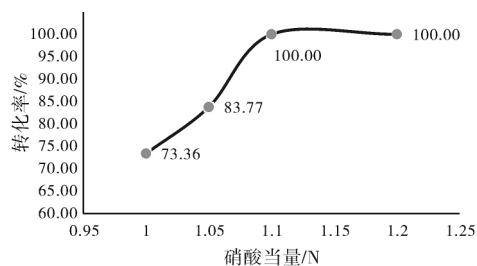


图 5 硝酸当量趋势图

Fig. 5 Nitrate equivalent trend chart

相同反应温度(110 ℃)和反应时间条件下,考察不同比例硝酸比例对反应结果的影响,从实验结果可见硝酸当量到达 1.1 时就可以达到 100% 转化率。

2.4 对比实验

在冷水浴中向 77.05 g 95% (1.17 mol) 浓硝酸加入 199.68 g 98% 浓硫酸(2 mol) 配置成混酸,随后在 500 mL 四颈烧瓶加入 175.44 g (1.06 mol) 2,4-二氯氟苯,升温至 70 ℃,开始滴加混酸,维持温度在 70 ~ 75 ℃ 之间,滴加 2 h,滴加完成后保温 1 h,将产物倒入分液漏斗分离下层废液,加入 60 ℃ 热水洗涤,再加入 200 g 3% 碳酸钠溶液洗涤,最后用热水再洗一次得到 200.6 g 产物,收率 90.1%。

工艺	温度/℃	反应时间	硝酸当量	选择性/%	收率/%
微反	110	75 s	1.1	96.63	95.3
釜式	70	3 h	1.1	92.73	90.1

相同硝酸当量条件下,釜式工艺反应时间需要 3 h,微反只需 75 s,相同产能下,微反工艺时间仍然缩短了 54%,大大

提高了生产效率。同时釜式工艺收率只有 90.1%,微反收率为 95.3%,收率也提高了 5.2%。

3 结论

(1) 研究和优化了微通道连续合成工艺条件,当 $n(\text{硝酸}) : n(2,4\text{-二氯氟苯}) = 1.1 : 1$ 、反应温度 110 ℃、停留时间 75 s 时,2,4-二氯氟苯转化率达到 100%,产品收率达到 95.3%。

(2) 与常规间歇式反应工艺相比,连续流微通道反应工艺极大地降低了工业化应用的难度,在向工业化放大时,无需经历繁琐复杂的多次逐级放大和工艺条件、参数的调整优化,即可一次放大到所需要的生产规模,极大地节约了人力物力和项目开发时间。同时相对较小的持液量和优良的传热特性,加之较短的反应时间(75 s 以内)使得该工艺过程更为安全。反应时间大大缩短,反应时间缩短了 50% 以上,大幅度提高了生产效率,在一体化连续流反应器中,由于流速稳定、生产过程稳定,因而产品质量稳定、重现性好。

参考文献

- [1] 侯茜茜,冯双双,张明云. 西他列汀关键中间体 2,4,5-三氯苯乙酸的合成研究[J]. 安徽医药 2019, 23(08): 1513-1515.
- [2] 姜新亮. 硝基苯生产过程中的安全性探讨[J]. 甘肃石油和化工, 2009, 23(01): 34-40.
- [3] 谢沛,王凯,邓建,等. 模块化微反应系统内溴化间甲基苯甲醚连续合成[J]. 化工学报 2020, 71(09): 4168-4176.
- [4] 万邦隆,马航,杨东. 微反应合成三氯氧磷[J]. 无机盐工业 2018, 50(12): 41-43.
- [5] 唐杰,魏应东,吴兴龙,等. 微反应系统合成硝化甘油的工艺研究[J]. 爆破器材 2020, 49(05): 36-41.
- [6] 陈光文. 微反应技术硝化合成硝酸异辛酯[J]. 当代化工 2019, 48(6): 1173.