



## 合成间甲基苯甲酸的微通道连续流工艺

程昊<sup>1,2</sup>, 严生虎<sup>1,2</sup>, 张跃<sup>2</sup>, 刘建武<sup>1,2</sup>, 张勇超<sup>1,2</sup>, 沈介发<sup>1,2</sup>, 陈代祥<sup>1,2</sup>, 魏进<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>常州大学制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164; <sup>2</sup>石油和化工行业连续流技术工程实验室, 江苏 常州 213164)

**摘要:** 目前, 对合成间甲基苯甲酸的研究主要局限于氧化釜的间歇反应工艺, 对连续流反应工艺少有报道。针对这一问题, 本文提出了在脉冲混合结构微通道反应器中液相氧化合成间甲基苯甲酸的连续流工艺。采用间二甲苯为原料, 过氧乙酸为氧化剂, 乙酸钴和溴化钠为催化剂, 通过对反应物料比、催化剂的用量、反应停留时间、反应温度、溶剂用量等条件的考察, 获得最佳工艺条件。得出当  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{乙酸钴}) : n(\text{溴化钠}) : n(\text{乙酸}) = 1 : 4 : 0.015 : 0.02 : 5$ 、反应温度  $120^\circ\text{C}$ 、反应停留时间  $15\text{min}$  时, 反应效果最佳。研究结果表明: 此工艺充分利用微通道连续流反应器优良的传质传热特点, 大大缩短了反应时间, 提高了反应速率, 扩大工艺条件选择区间, 增加了安全系数, 实现对氧化反应过程的有效控制。

**关键词:** 微通道反应器; 连续流; 氧化; 传质; 传热

中图分类号: O625.51 文献标志码: A 文章编号: 1000-6613(2018)11-4168-06

DOI: 10.16085/j.issn.1000-6613.2018-0471

## Microchannel continuous process for synthesis of *m*-methyl benzoic acid

CHENG Hao<sup>1,2</sup>, YAN Shenghu<sup>1,2</sup>, ZHANG Yue<sup>2</sup>, LIU Jianwu<sup>1,2</sup>, ZHANG Yongchao<sup>1,2</sup>, SHEN Jiefu<sup>1,2</sup>,  
CHEN Daixiang<sup>1,2</sup>, WEI Jin<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> School of Pharmaceutical and Life Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, Jiangsu, China; <sup>2</sup> Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou 213164, Jiangsu, China)

**Abstract:** At present, the research on synthesis of *m*-methyl benzoic acid is mainly limited to the intermittent reaction process of the oxidation vessel, and there are few reports on the continuous flow reaction process. In response to this problem, a continuous flow process for the synthesis of *m*-methyl benzoic acid in liquid-phase oxidation in pulsed hybrid microchannel reactors was proposed. Using *m*-xylene as the raw material, peracetic acid as the oxidant, cobalt acetate and sodium bromide as catalysts. Through the inspection of the reaction material ratio, the amount of catalyst, the reaction residence time, the reaction temperature and the amount of solvent, etc, the optimum process conditions were obtained. When  $n(\text{m-xylene}) : n(\text{peracetic acid}) : n(\text{cobalt acetate}) : n(\text{sodium bromide}) : n(\text{acetic acid}) = 1 : 4 : 0.015 : 0.02 : 5$ , reaction temperature at  $120^\circ\text{C}$ , the residence time at  $15\text{min}$ , the reaction performance was the best. The results showed that this process takes full advantage of the excellent mass and heat transfer characteristics of the microchannel continuous flow reactor, greatly shortens the reaction time, increases the reaction rate, expands the selection range of the process conditions, increases the safety factor and realizes the effective control of the oxidation reaction process.

**Key words:** microchannel reactor; continuous flow process; oxidation; mass transfer; heat transfer

间甲基苯甲酸 (*m*-toluic acid, MTA) 是重要的有机化工原料, 主要用于合成除草剂和昆虫驱逐剂。文献报道的间甲基苯甲酸合成方法主要有硝酸氧化

收稿日期: 2018-03-08; 修改稿日期: 2018-07-06。

第一作者: 程昊 (1991—), 男, 硕士研究生。通讯作者: 严生虎, 教授级高级工程师, 硕士生导师, 研究方向为流动合成化学、连续流工程与工艺。E-mail: ysh@cczu.edu.cn。

法<sup>[1]</sup>、碘化钾-氧气氧化法<sup>[2]</sup>、氯代甲苯氧化法<sup>[3]</sup>和间甲基苯甲醛氧化法<sup>[4]</sup>等。目前工业上生产间甲基苯甲酸主要采用间二甲苯空气氧化法<sup>[5]</sup>，此法反应速度慢，反应装置大，反应区物料量大，安全性系数低，副反应多，产物选择性较低。

随着间甲基苯甲酸应用的广泛，工业上对间甲基苯甲酸的需求也越来越大，为了突破间甲基苯甲酸间歇生产方式的限制，朱益民<sup>[6]</sup>在现有工艺的基础上探索了多级串联塔式连续生产工艺，但其反应速度仍然较慢，反应系统复杂，连续化操作稳定性较差，过程控制响应慢，该工艺方案仍处于探索阶段。

本文选用脉冲混合结构（Corning AFR）微通道组件构建连续流反应器系统，在其中连续氧化间二甲苯合成间甲基苯甲酸，合成路线如图 1 所示。

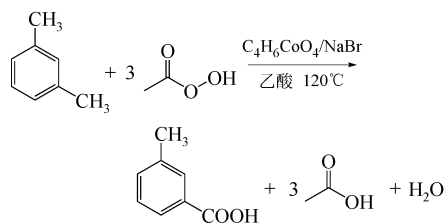


图 1 反应方程式

微通道反应器与常规反应器相比，其内部通道直径只有 1~10mm，这种结构特性使其比表面积可达  $2500\text{m}^2/\text{m}^3$ ，换热效率 [换热系数可达  $1700\text{kW}/(\text{m}^3\cdot\text{K})$ ] 和传质效率都极高，在外部换热系统的协助下可以精确控制温度，促进物料高效混合。因此其在传质传热方面对本反应都有着极为有效的强化<sup>[7]</sup>。严生虎等<sup>[8-9]</sup>利用微通道反应技术研究了硝基胍的连续生产工艺和己二酸的过程强化生产技术，取得了良好的效果。在此基础上，本文研究了间二甲苯连续流微通道液相氧化反应工艺，考察了各参数条件的影响，获得了最佳工艺条件。该工艺具有工艺简洁、反应区物料少、系统简单、易于连续化操作、安全性高等特点。

## 1 实验部分

### 1.1 实验器材与试剂

间二甲苯，工业级，上海凌峰化学试剂有限公司；乙酸钴，国药集团化学试剂有限公司；溴化钠，阿法埃莎(中国)化学有限公司；15%过氧乙酸，试剂 CP 级，上海哈勃化工技术有限公司；乙酸(冰乙酸)，试剂 AR 级，上海申博化工有限公司；二氯甲烷，

分析纯，上海凌峰化学试剂有限公司。

HR-50 型恒温循环换热器，无锡晟泽理化学机械公司；FA2004 型分析天平，常州科源电子仪器有限公司；NP7030P 型液相计量泵，江苏汉邦科技有限公司；Agilent 高效液相色谱仪，安捷伦扬州华明仪器有限公司；常规玻璃仪器。

微通道反应器系统，由 Corning AFR G1 脉冲型微通道模块及相关连接件组成，通过微通道模块、连接配件、物料输送装置的组合，形成适用于本反应的反应器系统。微通道特征尺寸  $a=1\text{mm}$ ， $b=10\text{mm}$ （图 2），反应器比表面积  $2500\text{m}^2/\text{m}^3$ ，换热系数  $1700\text{kW}/(\text{m}^3\cdot\text{K})$ 。微通道模块经特殊加工而成，由管程和壳程组成，物料经计量泵在管程区域内预热、混合并反应，壳程区域内的热传导介质控制微通道内物料温度；其中换热器中的热传导液从进口流进，由换热器出口流出，实现热传导液的闭路循环流动（图 3）。



图 2 微通道脉冲混合结构

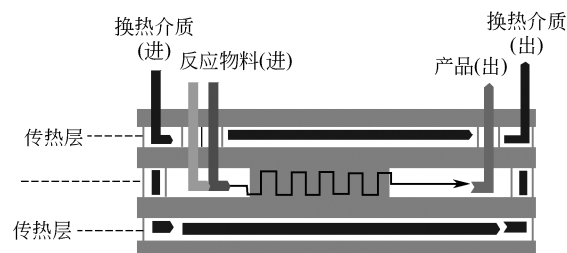


图 3 模片的换热结构

### 1.2 分析方法

采用高效液相色谱法（HPLC）进行定量分析，条件为：4.6mm×250mm C18 柱；检测波长 254nm、220nm；流动相 A，0.03mol/L  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  水溶液；流动相 B，乙腈水溶液；柱温  $25^\circ\text{C}$ ；流速  $1\text{mL}/\text{min}$ ；进样量  $10\mu\text{L}$ ，以 15%的淋洗液 B 和 85%的淋洗液 A 淋洗 5min 后，进行梯度淋洗 20min 内达到淋洗液 B 为 85%，淋洗液 A 为 15%<sup>[10-11]</sup>。

### 1.3 实验操作

按图 4 流程搭建连续流反应装置。首先在室温下将定量的乙酸钴和溴化钠溶于定量乙酸，然后将原料间二甲苯加入混合均匀形成体系 1；将 15%浓度的过氧乙酸记为体系 2。然后利用外部恒温循环



缓，反应物料摩尔比  $n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{间二甲苯}) = 4 : 1$  效果最佳。随着氧化剂量的增加，过氧乙酸体系浓度会逐渐增加，这促进了  $\text{Co}^{2+}$  被氧化成  $\text{Co}^{3+}$ ，进而与间二甲苯反应生成苄基自由基，然后与活性氧化成分接触生成后续氧化产物，所以间二甲苯转化率随过氧乙酸量的增加而增加，最终趋于平缓；在微通道连续流反应器中没有物料堆积的情况，虽然氧化剂浓度增加，但是间甲基苯甲酸的生成速率依然不会低于杂质的生产速率，所以间甲基苯甲酸的选择性会趋于平缓而不是降低。因此，本实验反应物料摩尔比  $n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{间二甲苯}) = 4 : 1$  较为合适。

## 2.2 催化剂用量对反应的影响

取  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{溴化钠}) : n(\text{乙酸}) = 1 : 4 : 0.02 : 5$ ，反应温度为  $120^\circ\text{C}$ ，反应停留时间  $15\text{min}$ ，通过改变乙酸钴和间二甲苯的摩尔比，考察了催化剂用量对反应的影响，结果如图 7。

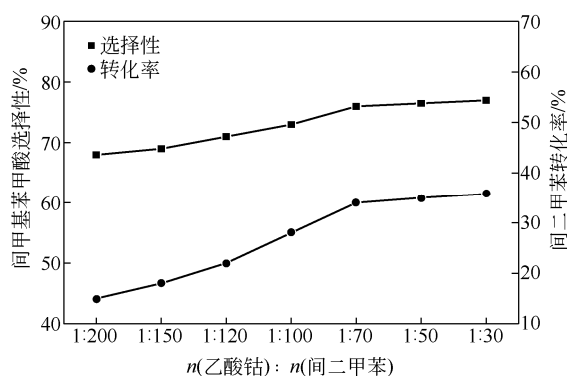


图 7 催化剂用量对反应的影响

由图 7 可见，间二甲苯的转化率随乙酸钴量的增加而升高，但是间甲基苯甲酸的选择性则先升高后降低，当  $n(\text{乙酸钴}) : n(\text{间二甲苯}) = 1 : 70$  效果达到最佳。钴离子浓度的增加有利于苄基自由基的生成而促进后续氧化的进行，因此间二甲苯转化率呈升高趋势；但当催化剂用量较大时，主反应所需的催化剂量已足够，因此反应转化率和选择性都趋于平缓。因此，本实验催化剂用量  $n(\text{乙酸钴}) : n(\text{间二甲苯}) = 1 : 70$  较为合适。

## 2.3 引发剂用量对反应的影响

取  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{乙酸钴}) : n(\text{乙酸}) = 1 : 4 : 0.015 : 5$ ，反应温度为  $120^\circ\text{C}$ ，反应停留时间  $15\text{min}$ ，通过改变溴化钠与间二甲苯摩尔比，考察引发剂对反应的影响，结果如图 8。

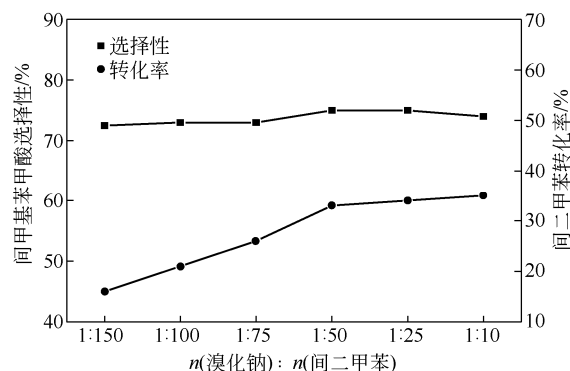


图 8 引发剂用量对反应的影响

由图 8 可见，引发剂溴化钠在间二甲苯液相氧化反应链引发阶段的作用与乙酸钴相似，随着溴离子浓度的增加，苄基自由基积累量增加，间二甲苯转化率随之增加。并且，溴化钠作为引发剂，主要在链引发阶段起作用，参与链增长阶段后续反应的溴元素很少，故不会对间甲基苯甲酸的选择性产生明显影响。因此，本实验引发剂用量  $n(\text{溴化钠}) : n(\text{间二甲苯}) = 1 : 50$  较为合适。

## 2.4 溶剂用量对反应的影响

取  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{乙酸钴}) : n(\text{溴化钠}) = 1 : 4 : 0.015 : 0.02$ ，反应温度为  $120^\circ\text{C}$ ，反应停留时间  $15\text{min}$ ，通过改变乙酸与间二甲苯摩尔比，考察了溶剂用量对反应的影响，结果如图 9。

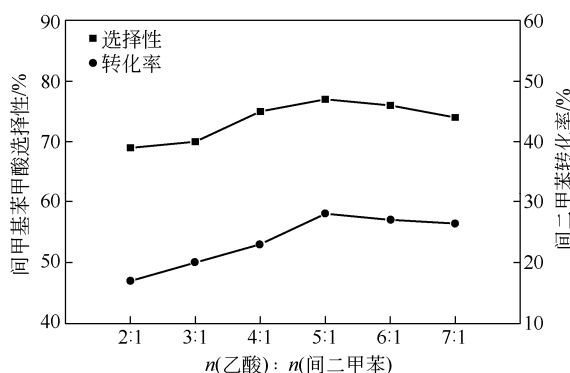


图 9 溶剂用量对反应的影响

由图 9 可见，间二甲苯转化率和间甲基苯甲酸选择性随乙酸量的增加均呈现先增大后减小的趋势，当溶剂  $n(\text{乙酸}) : n(\text{间二甲苯}) = 5 : 1$  时效果最佳。这是因为乙酸作为间二甲苯体系和过氧乙酸体系的相间传质介质，有助于形成反应液的均相状态，在微通道混合结构的作用下反应传质效果得到优化。当溶剂量过多时，物料体系已变成均相之后，多余乙酸则会稀释氧化成分与催化成分，使间二甲

苯氧化的主反应变缓，导致间二甲苯转化率和间甲基苯甲酸选择性降低。因此本实验溶剂用量  $n(\text{乙酸}) : n(\text{间二甲苯}) = 5 : 1$  较为合适。

### 2.5 温度对反应的影响

取  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{乙酸钴}) : n(\text{溴化钠}) : n(\text{乙酸}) = 1 : 4 : 0.015 : 0.02 : 5$ ，反应停留时间 15min，考察了不同温度对反应的影响，结果如图 10。

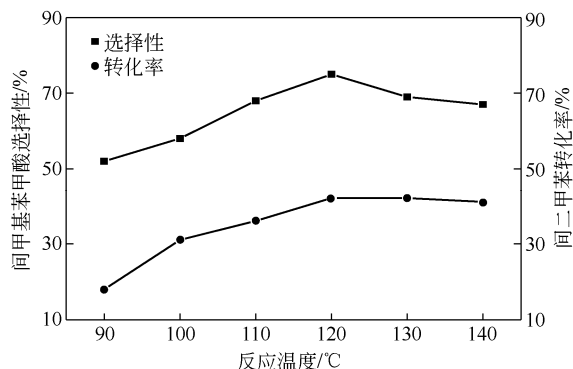


图 10 温度对反应的影响

由图 10 可见，间二甲苯转化率先升高后趋于平缓，间甲基苯甲酸的选择性呈现先增加后降低的趋势，当反应温度为 120°C 时效果最佳。与文献[12]报道的高温高压反应对比，本反应相对温和，过程更容易控制。在相对密闭的反应过程中，微通道反应器依靠换热系统控制反应过程温度均匀分布，大大提高了反应物被活化的概率，间二甲苯转化率升高，加之产物  $\alpha$  位的氢不易被活化，反应更易于向间甲基苯甲酸转化，导致间甲基苯甲酸选择性增加。但是，当温度过高时，反应中过氧乙酸无效分解加剧，导致间二甲苯转化率不会继续升高；另外，过高的温度使得第二个甲基上的氢被活化，反应更趋向于副反应方向，导致间甲基苯甲酸的选择性降低。因此，本实验反应温度取 120°C 较为合适。

### 2.6 停留时间对反应的影响

取  $n(\text{间二甲苯}) : n(\text{过氧乙酸}) : n(\text{乙酸钴}) : n(\text{溴化钠}) : n(\text{乙酸}) = 1 : 4 : 0.015 : 0.02 : 5$ ，反应温度 120°C，考察了不同停留时间对反应的影响，结果如图 11。

由图 11 可见，间二甲苯转化率随停留时间先增加后趋于平缓，间甲基苯甲酸的选择性先增加后有所降低，停留时间为 15min 效果最佳。与传统间歇反应器相比<sup>[5]</sup>，反应时间大大缩短，生产效率提升。当停留时间小于 15min 时，在微通道内部脉冲混合

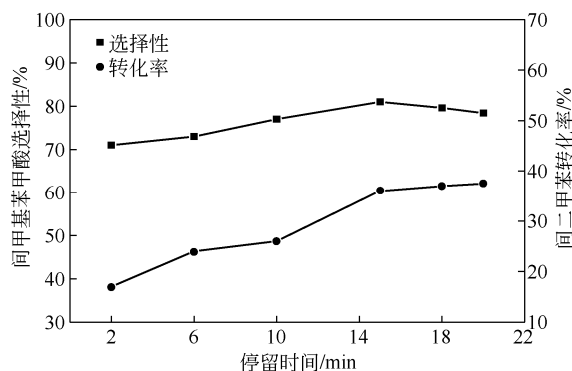


图 11 停留时间对反应的影响

结构的作用下，分子动能可支持分子间的快速碰撞，从而使反应正常进行，间二甲苯转化率随时间延长而逐渐升高，但是，停留时间继续延长，随着流速的降低，传质效果减弱，间二甲苯转化率趋于平缓，并且随着时间的延长，体系间甲基苯甲酸量的增加，副反应相应增多，副产物的增加使得间甲基苯甲酸的选择性开始有所降低。因此，本实验反应停留时间 15min 较为合适。

### 2.7 与传统间歇反应的对比分析

目前，现有工艺采用空气作氧化剂，氧化釜作反应装置，间歇生产间甲基苯甲酸，与本研究采用的脉冲混合结构微通道反应器的连续流方式参数对比结果如表 1 所示。

表 1 间歇方式与连续方式参数对比

参数	传统间歇方式	连续流方式
反应装置	氧化釜	微通道反应器
反应温度/°C	190~200	120
反应时间/min	>120	15
单次转化率/%	<45	45

由表 1 参数可以看出，传统间歇反应温度要求高，反应时间久，单次转化率较低，而采用微通道连续流反应器由于其内部特殊结构，反应在传质传热方面得到极大强化，单次反应时间大大缩短，有效提高反应的效率，为工业化生产提供了较为有力的数据支持。

## 3 结论

(1) 以间二甲苯为原料，过氧乙酸为氧化剂，乙酸钴与溴化钠为催化体系，在脉冲混合结构微通道反应器中研究了间二甲苯液相氧化制备间甲基苯甲酸的连续流反应工艺，为其后续应用提供了技术基础。

(2) 研究获得了该合成工艺的最佳条件： $n$ (间二甲苯)： $n$ (过氧乙酸)： $n$ (乙酸钴)： $n$ (溴化钠)： $n$ (乙酸)=1：4：0.015：0.02：5，反应温度 120℃，停留时间 15min；此时间二甲苯转化率达 50%，间甲基苯甲酸选择性达 77.5%。

### 参考文献

- [1] 丁音琴, 陈天明. 驱蚊剂 *N,N*-二乙基间甲基苯甲酰胺的合成条件[J]. 福州大学学报(自然科学版), 1999, 27(2):101-103.  
DING Y Q, CHEN T M. Synthesis conditions of mosquito repellent *N,N*-diethyl-*m*-methyl benzamide[J]. Journal of Fuzhou University (Natural Science), 1999, 27(2): 101-103.
- [2] SUN W Z, SUN J H, XU Z M, et al. Experimental study and modeling of homogenous catalytic oxidation of *m*-xylene to isophthalic acid[J]. Ind. Eng. Chem. Res., 2015, 54: 3293-3298.
- [3] 潘志彦, 林春绵. 间甲基苯甲酸的合成研究[J]. 浙江工业大学学报, 1996(2):154-159.  
PAN Z Y, LIN C M. Synthesis of *m*-methyl benzoic acid[J]. Journal of Zhejiang University of Technology, 1996(2): 154-159.
- [4] 钟敏, 马玉龙, 廖振宇. 液相氨氧化法一步合成间甲苯甲腈[J]. 武汉大学学报(理学版), 2004, 50(6): 707-710.  
ZHONG M, MA Y L, LIAO Z Y. One-step synthesis of *m*-tolunitrile using liquid ammonia oxidation method[J]. Journal of Wuhan University (Science Edition), 2004, 50(6): 707-710.
- [5] 于水仙. 间二甲苯气相选择性氧化催化剂的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2007.  
YU S X. Study on the gas-phase selective oxidation catalyst of *m*-xylene[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2007.
- [6] 朱益民. 间甲基苯甲酸连续生产工艺: CN105061187A[P]. 2015-11-18.  
ZHU Y M. Continuous production process of *m*-methyl benzoic acid: CN105061187A[P]. 2015-11-18.
- [7] 刘冠颖, 方玉诚, 郭辉进, 等. 微反应器发展概况[J]. 当代化工, 2010, 39(3):315-318.  
LIU G Y, FANG Y C, GUO H J, et al. Overview of the development of microreactors[J]. Contemporary Chemicals, 2010, 39(3): 315-318.
- [8] 严生虎, 陈代祥, 沈卫, 等. 微通道反应器中苄亚甲基二氯水解制苯甲醛连续流工艺[J]. 化工进展, 2013, 32(2):299-302.  
YAN S H, CHEN D X, SHEN W, et al. Process for the continuous flow of benzaldehyde from benzylidene dichloride hydrolysis in microchannel reactors[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2013, 32(2): 299-302.
- [9] 严生虎, 沈卫, 张跃, 等. 微通道反应器内乙苯连续氧化反应工艺研究[J]. 现代化工, 2012, 32(4): 94-97.  
YAN S H, SHEN W, ZHANG Y, et al. Study on continuous oxidation of ethylbenzene in microchannel reactor[J]. Modern Chemical Industry, 2012, 32(4):94-97.
- [10] 李伟, 林素琴, 肖文德. 高效液相色谱法分析间二甲苯氧化过程的产物[J]. 聚酯工业, 2004, 17(6): 36-37.  
LI W, LIN S Q, XIAO W D. High-performance liquid chromatographic analysis of metaxylene oxidation products[J]. Polyester Industry, 2004, 17(6):36-37.
- [11] 周洁. 高效液相色谱法测定间苯二甲酸残留[J]. 科技创新与应用, 2016(32): 75.  
ZHOU J. Determination of isophthalic acid residue by high performance liquid chromatography[J]. Science, Technology and Innovation, 2016(32): 75.
- [12] 王忠元, 阎丽梅. 间二甲苯氧化制间甲基苯甲酸的研究[J]. 化学与粘合, 1998(2): 92-94.  
WANG Z Y, YAN L M. Study on the oxidation of *m*-xylene to *m*-methyl benzoic acid[J]. Chemistry and Adhesives, 1998(2): 92-94.