



(21) 申请号 202011116527.2

(22) 申请日 2020.10.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112225642 A

(43) 申请公布日 2021.01.15

(73) 专利权人 内蒙古盛唐国际蒙医药研究院有
限公司

地址 010000 内蒙古自治区呼和浩特市如
意开发区大唐药业有限公司院内205
室

(72) 发明人 梁国栋 刘卫东

(74) 专利代理机构 北京细软智谷知识产权代理
有限责任公司 11471

专利代理师 宋艳艳

(51) Int.Cl.

C07C 37/045 (2006.01)

C07C 39/08 (2006.01)

C07C 245/20 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 110818533 A, 2020.02.21

CN 111592447 A, 2020.08.28

CN 101412662 A, 2009.04.22

审查员 王宝庆

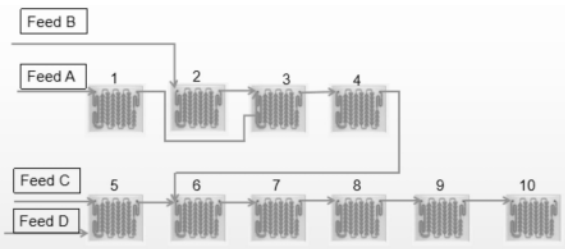
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法

(57) 摘要

本发明提供一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法,所述方法以间氨基苯酚为原料,通过微通道反应制备间苯二酚,在0℃及以上合成重氮盐,在90℃及以下进行重氮盐水解,降低反应条件;反应时间由传统的10小时左右缩减至2分钟以内,反应时间得到极大缩短;产品的纯度在75%以上,纯度得到极大的提高。本发明提供的方法换热效率高,传质速率高,反应的效率获得数百倍的提高,反应体系温度和压力得到了精确控制,工艺安全可靠,同时还能够对重氮化等危险工艺控制平稳,促进工业安全生产,降低能耗,能够大幅减少工业有害排放,实现生态绿色发展。



1. 一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 制备重氮盐:取间氨基苯酚与硫酸溶液混合,得到第一混合物,然后将第一混合物输送至微反应器中的第一反应模块中预冷至5~15℃;

取亚硝酸钠水溶液输送至微反应器的第二反应模块预冷至5~15℃;

将第一反应模块和第二反应模块得到的预冷物料输送至微反应器中的第三反应模块进行混合,所述第三反应模块的温度为5~30℃,然后输入微反应器中的第四反应模块反应得到间氨基苯酚重氮盐,所述第四反应模块的温度为5~30℃;

(2) 重氮盐水解:分别取有机溶剂和水,输送至微反应器中的第五反应模块预热至60~90℃,然后输送至微反应器的第六反应模块,同时将步骤(1)中得到的间氨基苯酚重氮盐输送至第六反应模块进行混合,得到水解反应物,所述第六反应模块的温度为60~90℃,将水解反应物输送至第七反应模块继续进行水解反应,所述水解反应的温度为60~90℃,最后输送到冷却模块进行冷却,收集产物,得到所述间苯二酚;

步骤(1)中,所述硫酸溶液的浓度为20~35%,所述间氨基苯酚与硫酸溶液的摩尔比为1:2~3.5。

2. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述第一混合物的输送速率为0.02~12kg/min。

3. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述亚硝酸钠水溶液的输送速率为0.012~6.79kg/min。

4. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述亚硝酸钠与间氨基苯酚的摩尔比为0.95~1.2:1。

5. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述第四反应模块的反应温度为5~30℃,反应时间15~40s。

6. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(2)中,所述有机溶剂选自醋酸乙酯、正丁醇和醋酸正丁酯中的一种,所述有机溶剂的输送速率为0.0014~13.59kg/min,所述水的输送速率为0.003~3.09kg/min。

7. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(2)中,所述有机溶剂与间氨基苯酚重氮盐的摩尔比为6~9:1。

8. 根据权利要求1所述的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,其特征在于,步骤(2)中,所述水解反应的时间为20~45s。

一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法

技术领域

[0001] 本发明属于化工医药技术领域,具体涉及一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法。

背景技术

[0002] 现有技术中关于间苯二酚的制备以间氨基苯酚为原料,通过间歇釜制备得到。通常包括重氮盐制备、重氮盐水解和溶剂回收。由于间氨基苯酚制备间苯二酚使用传统间歇釜设备,反应中重氮盐的制备需低温进行,因此重氮盐制备过程中需要保持体系温度在0℃以下;水解反应剧烈放热并有大量气体生成,生产能耗高,工艺安全风险高,自动化程度低。重氮化工艺属于首批重点监管的危险化工工艺目录,安全防护设备多,反应剧烈,温度、搅拌不易控制,短时间重氮盐不及时进入下一步反应,易出现大量副反应,影响收率。由于不能及时移走反应热导致滴加时间过长,副反应增多,生产周期被拉长,重氮化合物反应活性高,副产物很多,分离困难,有机萃取溶剂用量大,不能连续生产,因此产率低,并不适宜产业化生产,也很难制备出质量高的间苯二酚。

发明内容

[0003] 为了解决以上的技术问题,本发明采用微通道反应器,由间氨基苯酚合成间苯二酚,本发明提供的方法反应条件容易实现,反应周期极大缩短,产率显著提高。

[0004] 本发明的目的是提供一种通过微通道反应制备间苯二酚的方法。

[0005] 本发明提供的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,包括以下步骤:

[0006] (1) 制备重氮盐:取间氨基苯酚与硫酸水溶液混合,得到第一混合物,然后将第一混合物输送至微反应器中的第一反应模块中预冷至5~15℃;

[0007] 取亚硝酸钠水溶液输送至微反应器的第二反应模块预冷至5~15℃;

[0008] 将第一反应模块和第二反应模块得到的预冷物料输送至微反应器中的第三反应模块进行混合,所述第三反应模块的温度为5~30℃,然后输入微反应器中的第四反应模块反应得到间氨基苯酚重氮盐,所述第四反应模块的温度为5~30℃;

[0009] (2) 重氮盐水解:分别取醋酸丁酯和水,输送至微反应器中的第五反应模块预热至60~90℃,然后输送至微反应器的第六反应模块,同时将步骤(1)中得到的间氨基苯酚重氮盐输送至第六反应模块进行混合,得到第二混合物,所述第六反应模块的温度为60~90℃,将第二混合物输送至第七反应模块进行水解反应,所述水解反应的温度为60~90℃,最后输送到冷却模块进行冷却,收集产物,得到所述间苯二酚。

[0010] 本发明以间氨基苯酚为原料,首先,间氨基苯酚在低浓度硫酸溶液中,与亚硝酸钠的水溶液进行反应,得到重氮盐,然后进行重氮盐的水解,得到间苯二酚。合成路线如下所示:



[0012] 本发明通过微通道反应器进行,与传统间歇釜相比,得到的反应混合液中产品含量提升较为显著,由于微通道反应器持液体积小、换热效率高、传质速率高,使该放热反应压力稳定,工艺更加安全可靠。由于微通道反应器的持液体积小、传热效率高、传质速率高,因此,在反应过程中能够控制重氮盐的制备温度控制在 0°C 及以上,在重氮盐水解过程中控制温度在 90°C 及以下,反应条件可控易实现,降低反应的能耗,提升反应的安全性能;同时本发明提供的方法还能够减少有害副产物产生,提高产物的纯度及得率,能够大幅减少工业有害排放,实现生态绿色发展。本发明提供的方法能够将间苯二酚的纯度提升至75%以上,因此具有广阔的应用前景。

[0013] 优选地,步骤(1)中,所述硫酸溶液的浓度为20~35%。本发明提供的上述浓度的稀硫酸粘度低,流动性好,可以促进重氮化反应的充分进行,能够提粗品的收率,且具有较低的腐蚀性,对设备要求低,绿色高效。

[0014] 优选地,步骤(1)中,所述间氨基苯酚与硫酸溶液的摩尔比为1:2~3.5。本发明中间氨基苯酚与硫酸溶液以上述的摩尔比配合,得到的粗品的收率高,纯度高。

[0015] 优选地,步骤(1)中,所述第一混合物的输送速率为0.02~12kg/min。

[0016] 本发明采用在微通道反应器中进行反应,从试验到规模化生产不需要修改反应的参数,适用于规模化的工业生产。

[0017] 优选地,步骤(1)中,所述亚硝酸钠水溶液的输送速率为0.012~6.79kg/min。优选地,所述亚硝酸钠水溶液的浓度为20~40%,最优选择为36%。第一混合物的输送速率决定了亚硝酸钠溶液的输送速率,本发明提供的亚硝酸钠水溶液的输送速率能够保证亚硝酸钠水溶液与间氨基苯酚的摩尔比在最佳比例范围内,从而保证反应的充分进行。

[0018] 优选地,步骤(1)中,所述亚硝酸钠与间氨基苯酚的摩尔比为0.95~1.2:1。

[0019] 优选地,步骤(1)中,所述第四反应模块的反应温度为 $5\sim 30^{\circ}\text{C}$,反应时间15~40s。本发明提供的方法,能够保证重氮盐的快速生成,当反应温度在 $5\sim 30^{\circ}\text{C}$,反应时间在15~40s就能够保证反应的充分进行。

[0020] 优选地,步骤(2)中,所述有机溶剂的纯度在99.8%以上。

[0021] 优选地,步骤(2)中,所述有机溶剂包括醋酸乙酯、正丁醇和醋酸正丁酯中的一种,所述有机溶剂的输送速率为0.0014~13.59kg/min,所述水的输送速率为0.003~3.09kg/min。

[0022] 优选地,步骤(2)中,所述有机溶剂与间氨基苯酚重氮盐的摩尔比为6~9:1。

[0023] 优选地,步骤(2)中,所述水解反应的时间为20~45s。

[0024] 本发明的有益效果为:

[0025] 1. 本发明提供的通过微通道反应制备间苯二酚的方法,以间氨基苯酚为原料,通过微通道反应制备间苯二酚,在 0°C 及以上合成重氮盐,在 90°C 及以下进行重氮盐水解,降低反应条件;反应时间由传统的10小时左右缩减至2分钟以内,反应时间得到极大缩短;产

品的纯度在75%以上,纯度得到极大的提高。

[0026] 2.本发明提供的方法换热效率高,传质速率高,反应的效率获得数百倍的提高,反应体系温度和压力得到了精确控制,工艺安全可靠,同时还能够对重氮化等危险工艺控制平稳,促进工业安全生产,降低能耗,能够大幅减少工业有害排放,实现生态绿色发展。

附图说明

[0027] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0028] 图1是本发明提供的通过微通道反应制备间苯二酚的方法的进料反应流程示意图。

具体实施方式

[0029] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明的技术方案进行详细的描述。显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所得到的所有其它实施方式,都属于本发明所保护的范围。

[0030] 本发明以下实施例使用康宁G1-10FM反应器(即AFR®-G1-10FM反应器),使用4台康宁泵进行物料输送,使用2台康宁®换热器对反应器进行控温,最后一个模块使用空气进行冷却。

[0031] 本发明提供一种通过微通道反应器制备间苯二酚的方法,包括以下步骤:

[0032] (1)重氮盐制备:取间氨基苯酚与浓度为20~35%的硫酸水溶液混合,所述间氨基苯酚与硫酸溶液的摩尔比为1:2~3.5,得到第一混合物,由第一进料泵(Feed A)以0.02~12kg/min的输送速率输送至G1反应器第一反应模块进行预冷至5~15℃;

[0033] 取浓度为20~40%的亚硝酸钠水溶液由第二进料泵(Feed B)以0.006~3.4kg/min的输送速率输送至G1反应器第二反应模块进行预冷至5~15℃;

[0034] 将第一反应模块和第二反应模块得到的预冷物料输送至微反应器中的第三反应模块进行混合,所述亚硝酸钠与间氨基苯酚的摩尔比为0.95~1.2:1,所述第三反应模块的温度为5~30℃,然后输入微反应器中的第四反应模块反应得到间氨基苯酚重氮盐,所述第四反应模块的温度为5~30℃,反应时间为15~40s;

[0035] (2)重氮盐水解:分别取纯度在99.8%以上的有机溶剂和水,所述有机溶剂为醋酸乙酯、正丁醇和醋酸正丁酯中的一种,分别由第三进料泵(Feed C)以0.0014~13.59kg/min的输送速率和第四进料泵(Feed D)以0.003~3.09kg/min的输送速率输送至第五反应模块预热至60~90℃,第三进料泵输送有机溶剂,第四进料泵输送水,同时将步骤(1)中得到的间氨基苯酚重氮盐输送至第六反应模块进行混合,所述有机溶剂与重氮盐的摩尔比为6~9:1,得到第二混合物,所述第六反应模块的温度为60~90℃,将第二混合物输送至第七反应模块,并经过第七反应模块流经第八反应模块和第九反应模块,进行水解反应,从第七反应模块至第九反应模块的温度均保持在60~90℃,水解反应的时间为20~45s,然后进入冷

却模块,最后流出反应器进入收集罐,得到所述间苯二酚。

[0036] 本发明提供以下实施例和对比例,其中实施例1-5见表1,实施例6-9以及对比例1-2见表2,实施例10-13以及对比例3-4见表3。

[0037] 表1实施例1-5的参数

[0038]

组别	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
间氨基苯酚重量(g)	281.2	365.5	281.2	365.5	281.2
硫酸浓度(%)	30	30	30	30	30
间氨基苯酚与硫酸的摩尔比	1:2.5	1:2.5	1:2.5	1:2.5	1:2.5
Feed A 输送速率(kg/min)	0.02	0.5	6	12	2
第一反应模块预冷温度	10	10	10	5	15

[0039]

亚硝酸钠重量(g)浓度(%)	528.5/26.6	635.5/26.6	513.7/26.6	644.87/26.6	528.5/26.6
Feed B 输送速率(kg/min)	0.006	0.5	3.4	1.0	0.06
第二反应模块预冷温度(°C)	10	10	10	5	15
亚硝酸钠与间氨基苯酚的摩尔比	1.07:1	0.99:1	1.05:1	1.05:1	1.15:1
第三反应模块的温度(°C)	10	5	15	30	15
第四反应模块的温度(°C)	10	5	15	30	15
步骤(1)的反应时间(s)	34.7	35.8	17.4	34.8	34.7
Feed C 输送速率(kg/min)	0.016	0.0014	13.59	2	0.15
Feed D 输送速率(kg/min)	0.005	0.02	1.05	3.09	2.84
第五反应模块温度(°C)	60	90	80	80	60
有机溶剂种类	醋酸正丁酯	醋酸乙酯	正丁醇	醋酸正丁酯	醋酸正丁酯
有机溶剂与间氨基苯酚重氮盐的摩尔比	7.6:1	6.43:1	7.58:1	7.3:1	9:1
第六反应模块温度(°C)	60	90	80	80	60
水解反应温度(°C)	60	90	80	80	60
水解时间(s)	40.4	43	22.6	40.5	45

[0040] 实施例6-9以及对比例1-2中反应的其他的变量与实施例1完全相同,不同的是硫酸的浓度,其中实施例6-9以及对比例1-2中硫酸的浓度见表2。

[0041] 表2实施例6-9以及对比例1-2的硫酸的浓度

[0042]

组别	对比例1	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	对比例2
硫酸量	2.5eq	2.5eq	2.5eq	2.5eq	2.5eq	2.5eq
硫酸浓度(%)	15	20	25	30	35	40

[0043] 实施10-13以及对比例3-4中反应的其他变量与实施例1完全相同,不同的是,间氨基

基苯酚与硫酸的摩尔比,具体见表3。

[0044] 表3实施例10-13及对比例3-4部分参数

组别	对比例 3	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	对比例 4
间氨基苯酚量	1.0eq	1.0eq	1.0eq	1.0eq	1.0eq	1.0eq
硫酸量	1.5eq	2.0eq	2.5eq	3.0eq	3.5eq	4.0eq

[0046] 试验例

[0047] 利用高效液相色谱对实施例1-13以及对比例1-4得到的间苯二酚(反应液)进行检测。其具体的检测条件为:

[0048] 流速:0.8mL/min

[0049] 色谱柱:C18 4.6×250mm(岛津WondaCrastr ODS-2色谱柱)

[0050] 检测波长:274nm

[0051] 柱温:30℃

[0052] 流动相:A相:水;B相:甲醇

[0053] 进样量:10μL

[0054] 1.分别取实施例1-5步骤(2)得到的间苯二酚反应产物(反应液)100g,进行萃取等后处理,然后稀释5000倍,采用岛津高效液相色谱仪检测纯度,结果见表4。

[0055] 表4实施例1-5得到的间苯二酚纯度检测结果

组别	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
纯度(%)	82.0	75.0	79.24	78.04	75.14

[0057] 从表4的结果可以看出,本发明提供的间苯二酚重氮化、水解的连续流微通道新工艺的制备方法,制备的时间在两分钟以内,得到的间苯二酚的纯度在75%以上,制备周期短,制备效率高,得到的产物纯度高。

[0058] 2.分别取实施例6-9以及对比例1-2步骤(2)得到的间苯二酚反应产物(反应液)100g,检测反应液,粗品的纯度及收率,结果见表5。

[0059] 表5实施例6-9及对比例1-2的检测结果

	硫酸量	硫酸浓度	反应液纯度	粗品纯度	粗品量	粗品收率
对比例1	2.5eq	15%	69.2%	81.2%	4.9g	44.5%
实施例6	2.5eq	20%	80.1%	97.9%	6.3g	57.3%
实施例7	2.5eq	25%	81.3%	98.5%	6.4g	58.2%
实施例8	2.5eq	30%	80.3%	98.4%	6.3g	57.3%
实施例9	2.5eq	35%	79.7%	99.6%	5.9g	53.6%
对比例2	2.5eq	40%	58.7%	76.5%	3.6g	32.7%

[0061] 从表5的结果可以看出,实施例6-9的硫酸浓度在20-35%之间,得到的反应液的纯度在79.7%以上,粗品的纯度在98.4%以上,粗品的得率在53.6%以上;而当硫酸的浓度为15%得到的反应液的纯度为69.2%,粗品纯度为81.2%,粗品收率为44.5%;当硫酸的浓度为40%,反应液的纯度在58.7%,粗品纯度为76.5%,粗品收率为32.7%,由此可见当硫酸的浓度小于20%或大于35%,严重影响得到的间苯二酚的纯度及得率。

[0062] 3.分别取实施例10-13以及对比例3-4步骤(2)得到的间苯二酚反应产物(反应液)100g,检测反应液,粗品的纯度及收率,结果见表6。

[0063] 表6实施例10-13及对比例3-4的检测结果

[0064]		间氨基苯 酚量	硫酸量	反应液纯 度	粗品纯度	粗品量	粗品收率
	对比例 3	1.0 eq	1.5eq	70.1%	89.2%	5.1 g	46.3%
	实施例 10	1.0 eq	2.0 eq	75.6%	99.2%	5.5 g	50.0%
	实施例 11	1.0 eq	2.5 eq	78.2%	98.9%	6.4 g	58.2%
	实施例 12	1.0 eq	3.0 eq	80.4%	98.9%	6.5 g	59.1%
	实施例 13	1.0 eq	3.5 eq	80.6%	98.7%	6.4 g	58.2%
[0065]	对比例 4	1.0 eq	4.0eq	65.3%	82.5%	4.2 g	38.1%

[0066] 从表6的结果可以看出,当间氨基苯酚与硫酸的摩尔比在1:2-3.5之间,反应液的纯度在75.6%以上,粗品的纯度在98.7%以上,粗品的收率在50%以上,而当间氨基苯酚与硫酸的摩尔比小于1:3.5或大于1:2,其纯度以及收率都大大降低,这说明本发明提供的间氨基苯酚与硫酸在上述的范围内能够有效提高粗品的收率和纯度。

[0067] 以上所述,仅为本发明的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此,本发明的保护范围应以所述权利要求的保护范围为准。

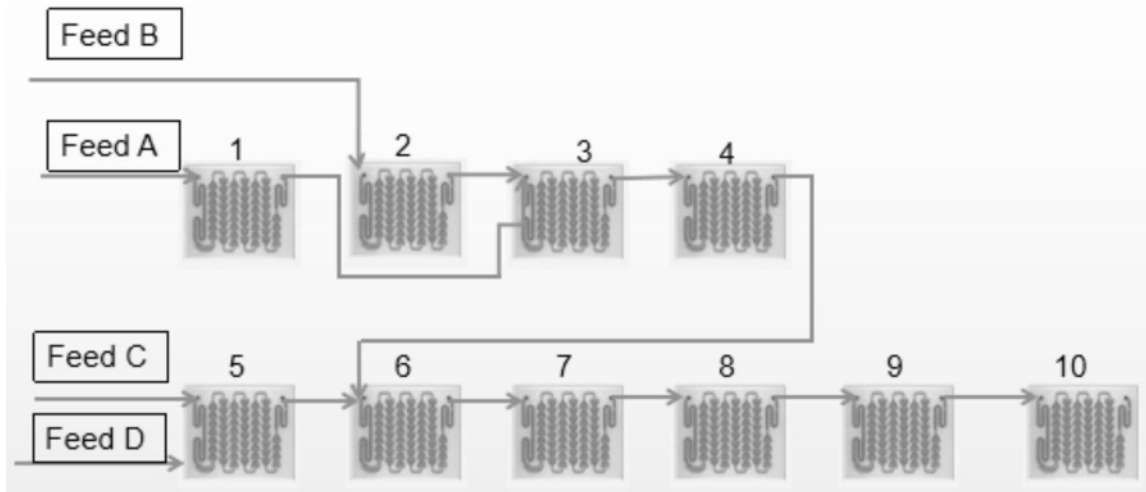


图1