



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111205225 A

(43)申请公布日 2020.05.29

(21)申请号 202010147248.6

(22)申请日 2020.03.05

(71)申请人 山东豪迈化工技术有限公司

地址 266045 山东省青岛市市北区瑞昌路
226号环湾大厦15层

(72)发明人 孙克娜 张本松 王致峰 葛源
张海波

(74)专利代理机构 山东华君知识产权代理有限公司 37300

代理人 武欢欢

(51)Int.Cl.

C07D 219/06(2006.01)

B01J 19/00(2006.01)

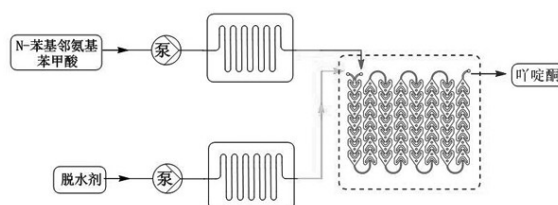
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种连续合成吡啶酮的方法

(57)摘要

本发明提供一种连续合成吡啶酮的方法,采用的反应器为微通道反应器;所述方法,包括进料。本发明采用碳化硅材质微通道反应器,采用N-苯基邻氨基苯甲酸环合法,以N-苯基邻氨基苯甲酸为原料,浓硫酸或对甲苯磺酸为脱水剂,温度80-130℃,在连续流反应器中停留30-60s,得到收率88%-93.1%,纯度为94-99.7%的吡啶酮。本发明缩短N-苯基邻氨基苯甲酸环合法的反应时间、减少溶剂用量、减少脱水剂用量、提高收率,实现连续化生产。



1. 一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:采用的反应器为微通道反应器;所述方法,包括进料。

2. 根据权利要求1所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述进料,N-苯基邻氨基苯甲酸与脱水剂的摩尔比为1:1.0-1.5,微通道反应器温度为80-130℃,停留时间为30-60s。

3. 根据权利要求1所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述进料,微通道反应器的物料总流速为46 ml/min -3L/min,背压为0.18-0.22MPa。

4. 根据权利要求2所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述进料,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与脱水剂或脱水剂溶液的进料体积比为:1.06-16.4:1。

5. 根据权利要求4所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述脱水剂为对甲苯磺酸或浓硫酸;N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液的进料体积比为:1.06-1.4:1;N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与浓硫酸的进料体积比为:16-16.4:1。

6. 根据权利要求5所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述N-苯基邻氨基苯甲酸溶液、对甲苯磺酸溶液进料前保持温度为103-107℃。

7. 根据权利要求5所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:

所述N-苯基邻氨基苯甲酸溶液的进料流速为24.6ml/min-1.6L/min,所述对甲苯磺酸溶液的进料流速为21.4ml/min-1.4L/min;所述浓硫酸的进料流速为3.5-4.5ml/min。

8. 根据权利要求2所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述方法,还包括溶解;所述溶解,在加热条件下,将N-苯基邻氨基苯甲酸采用溶剂溶解,得到N-苯基邻氨基苯甲酸溶液;所述脱水剂为对甲苯磺酸时,在加热条件下,将对甲苯磺酸采用溶剂溶解,得到对甲苯磺酸溶液。

9. 根据权利要求8所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述N-苯基邻氨基苯甲酸与溶剂的摩尔体积比为:1mol:0.85-0.95L;所述对甲苯磺酸与溶剂的摩尔体积比为1mol:0.55-0.65L。

10. 根据权利要求1所述的一种连续合成吡啶酮的方法,其特征在于:所述方法,还包括出料,所述出料,进料30-60s后,开始出料,出料1.4-2.5min之后,开始收集产品。

一种连续合成吡啶酮的方法

技术领域

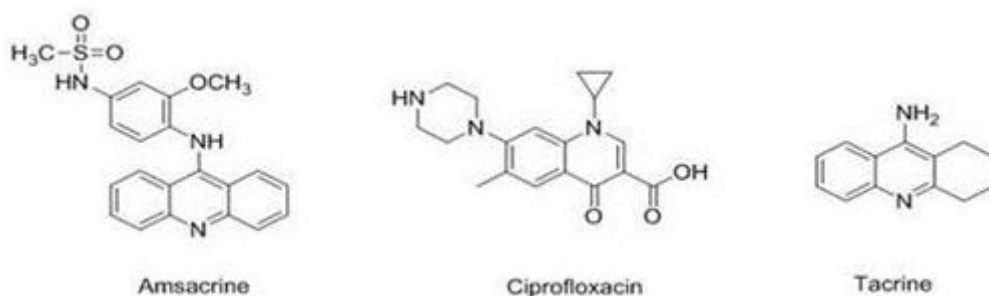
[0001] 本发明属于化工设备应用与有机化学合成技术领域,更为具体的,涉及一种在连续流微通道反应器中,N-苯基邻氨基苯甲酸发生闭环反应,生成吡啶酮的工艺方法。

背景技术

[0002] 吡啶酮类化合物是一种含氮元素的大环共轭化合物,因其刚性平面结构,不仅使其具有良好的生物活性,而且还具有优良的光学性能。吡啶酮类化合物具有抗肿瘤、抗病毒、抗过敏、镇痛等活性,同时,该类化合物在治疗老年痴呆上也具有一定的药理活性。到目前为止,吡啶酮衍生物已经作为抗肿瘤药物应用于动物实验和人体肿瘤治疗,国内外很多文献对吡啶酮类衍生物的生物活性做了报道,因此,人们对吡啶酮及其衍生物的研究一直保持着浓厚的兴趣。

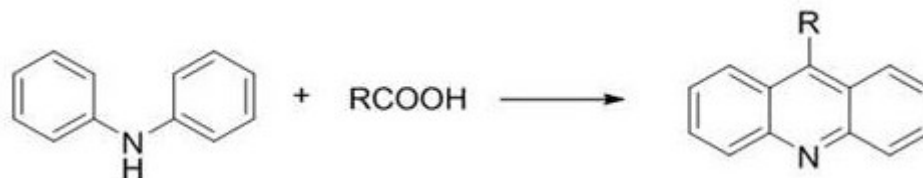
[0003] 目前,多种含吡啶酮的药物已经广泛应用于临床。其中,安吡啶(Amsacrine)是第一个被合成并应用于临床的吡啶酮类抗癌药物,通过吡啶酮类衍生物与DNA拓扑异构酶相结合而发挥抗癌作用,可用于治疗急性白血病;环丙沙星(Ciprofloxacin)是一种吡啶酮环类抗菌药物,目前已经广泛用于临床,具有抗菌谱广、副作用小、给药方便等特点;他克林(Tacrine),专门用于治疗早期老年痴呆症,是经过美国FDA批准上市的首个乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0004]

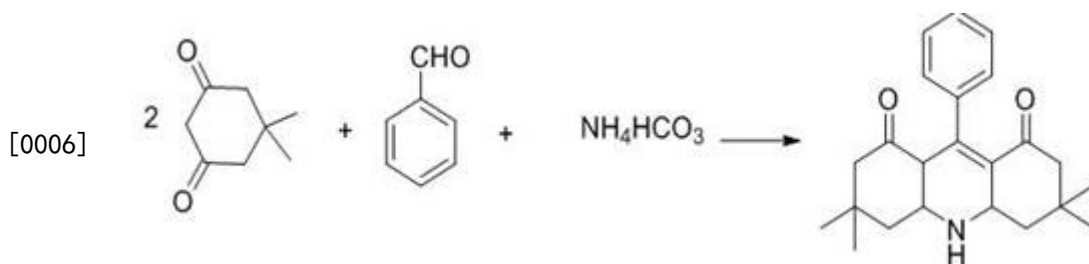


吡啶酮的合成方法主要有3种,分别为伯恩特森吡啶合成法、微波合成法、N-苯基邻氨基苯甲酸环合法,其中伯恩特森吡啶合成法较为普遍,在路易斯酸的催化作用下采用羧酸类化合物与二苯胺进行缩合,但该方法需要较高的温度,且反应时间很长,在反应温度200-270℃条件下,需要反应24h。

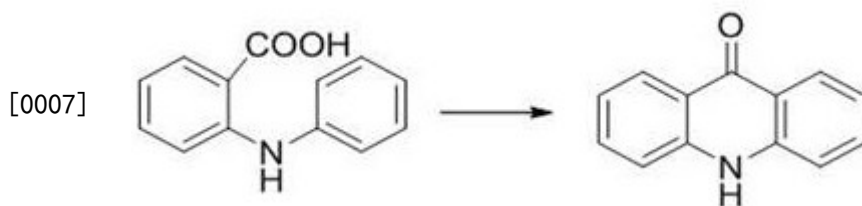
[0005]



微波法在近年来的改进方法中具有代表性,此法反应快、污染少,但反应不易控制限制了本法的应用,反应过程中,微波吸收因环境不同而改变,反应体系中水蒸发的快慢,都会影响可重复性。



N-苯基邻氨基苯甲酸环合法,是N-苯基邻氨基苯甲酸在脱水剂的作用下,脱去一份子水,闭环生成吡啶酮。其中,反应以甲苯为溶剂,以多聚磷酸、浓硫酸、对甲苯磺酸等强酸为脱水剂。传统的生产工艺,采用常规间歇性反应釜进行反应,反应时间长,收率低,反应需要3小时,溶剂用量较多,收率只有80%左右。



连续流微通道反应器,是指利用精密加工技术制造的一种特征尺寸介于毫米、微米,将化学反应控制在微小反应空间内的装置。微通道反应器具有:高传质效果、高转热效果、可在短时间内实现流体间的快速均匀混合等特点,可以增加分子间的碰撞次数,提高反应速率,且因为较强的换热效果,可以快速移除热量,从而可以适当提高反应温度。微通道反应器的特性使其能最大程度地强化化学反应过程、提高反应效率,从而使得化学反应速率接近其反应动力学极限。

发明内容

[0008] 针对现有技术存在的不足,本发明提供一种连续合成吡啶酮的方法,实现以下发明目的:

提高反应收率,缩短反应时间。

[0009] 减少脱水剂、溶剂用量。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明采取以下技术方案:

一种连续合成吡啶酮的方法,采用的反应器为微通道反应器;所述方法,包括进料。

[0011] 所采用的微通道反应器材质为碳化硅,持液量为46 mL,或者92mL或者工业化反应片(3L),通道形式为伞形,但不仅限于伞形,还包括心形、方形等,换热结构为双面换热,但不仅限于双面换热,还可以是单面换热、浸泡式换热等。

[0012] 所述进料,N-苯基邻氨基苯甲酸和脱水剂分为两股进料,且两者按一定的流速比通过微通道反应器进行连续化反应。

[0013] 所述N-苯基邻氨基苯甲酸可以无取代基,也可以含有取代基,所有取代情况均可使用该工艺进行合成,因此得到的产品是无取代吡啶酮或有取代基的吡啶酮衍生物;

所述进料,为了达到对反应的精准控制,必须严格控制进入微通道反应器的反应物的温度、流速及物料配比。其中,N-苯基邻氨基苯甲酸与脱水剂的摩尔比为1:1.0-1.5;优选为1:1.0-1.3,微通道反应器温度80-130℃,优选为100-130℃;

所述进料,微通道反应器的物料总流速为46ml/min-3L/min,背压为0.18-0.22MPa,停留时间为30-60s。

[0014] 所述进料,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与脱水剂或脱水剂溶液的进料体积比为:1.06-16.4:1。

[0015] 所述脱水剂为对甲苯磺酸或浓硫酸;N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液的进料体积比为:1.06-1.4:1;N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与浓硫酸的进料体积比为:16-16.4:1。

[0016] 所述N-苯基邻氨基苯甲酸溶液、对甲苯磺酸溶液进料前保持温度为103-107℃。

[0017] 所述N-苯基邻氨基苯甲酸溶液的进料流速为24.6ml/min-1.6L/min,所述对甲苯磺酸溶液的进料流速为21.4-ml/min-1.4L/min;所述浓硫酸的进料流速为3.5-4.5ml/min。

[0018] 所述方法,还包括溶解;所述溶解,将N-苯基邻氨基苯甲酸与溶剂混合,用热泵对混合物进行加热至完全溶解后,得到N-苯基邻氨基苯甲酸溶液;所述脱水剂为对甲苯磺酸时,将对甲苯磺酸与溶剂混合,用热泵对混合物进行加热至完全溶解后,得到对甲苯磺酸溶液。

[0019] 所述N-苯基邻氨基苯甲酸与溶剂的摩尔体积比为:1mol:0.85-0.95L;所述对甲苯磺酸与溶剂的摩尔体积比为1mol:0.55-0.65L。

[0020] 所述浓硫酸浓度为70-100%;

所述溶剂为甲苯;

脱水剂使用浓硫酸时,用四氟柱塞泵直接进料。

[0021] 所述方法,还包括出料,所述出料,进料30-60s(停留时间)后,开始出料,出料1.4-2.5min之后,开始收集产品。

[0022] 本发明提供了一种利用微通道反应器连续制备吡啶酮的方法,该工艺中使用溶剂甲苯,当反应温度超过溶剂沸点时,应当在微通道反应器后接背压阀,背压至溶剂在此温度下的饱和蒸气压,防止溶剂气化,影响反应效果。

[0023] 本发明提供了一种利用微通道反应器连续制备吡啶酮的方法,在使用同一种脱水剂的前提下,升高微通道反应器的温度,反应速率变快,纯度和收率增加;提高脱水剂的摩尔量,纯度和收率增加。两种脱水剂作对比,在其他所有条件都相同的前提下(包括与N-苯基邻氨基苯甲酸的摩尔比、反应温度、停留时间等),对甲苯磺酸的脱水性能好于浓硫酸。

[0024] 上述合成过程中,用于输送N-苯基邻氨基苯甲酸溶液、脱水剂的两台泵,分别与微通道反应器第1个反应片的两个进料口相连;微通道反应器达到设定温度后,开启两台泵,两股物料接触后即开始发生反应,两股物料在细小的通道中进行充分混合,反应片两侧的换热片对反应进行严格的温度控制;微通道反应器最后1个反应片的出料口接储罐,收集到储罐中的物料即为反应完全后得到的吡啶酮粗品;两台进料泵连续进料,出料口连续出料得到产品。与传统釜式反应器相比,微通道反应器具有传质效率高、传热效率好、自动控制精准、安全性高、放大效应小等优点。

[0025] 优选的技术方案为:

所述进料,N-苯基邻氨基苯甲酸与脱水剂的摩尔比为1:1.2-1.3;微通道反应器温度120-130℃,背压为0.19-0.21MPa;微通道反应器的物料总流速为46ml/min-3L/min,停留时间为40-60s。

[0026] 所述脱水剂为对甲苯磺酸；N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液的进料体积比为：1.06-1.15:1；所述N-苯基邻氨基苯甲酸溶液、对甲苯磺酸溶液进料前保持温度为104-106℃。

[0027] 其余条件同上述技术方案。

[0028] 该优选的技术方案，制备的产品纯度为99.4-99.7%，收率为93.0-93.1%。

[0029] 与现有技术相比，本发明取下以下有益效果：

(1) 本发明采用碳化硅材质微通道反应器（哈氏合金微通道反应器也可以，具备耐腐蚀即可），采用N-苯基邻氨基苯甲酸环合法，以N-苯基邻氨基苯甲酸为原料，浓硫酸或对甲苯磺酸为脱水剂，温度80-130℃，在连续流反应器中停留30-60s，得到收率88%-93.1%，纯度为94-99.7%的吡啶酮。传统合成方法中，反应温度90-120℃，反应时间2-3h，得到收率75-85%的吡啶酮。

[0030] (2) 本发明缩短N-苯基邻氨基苯甲酸环合法的反应时间、减少溶剂用量、减少脱水剂用量、提高转化率和收率，实现连续化生产。

[0031] 以脱水剂为浓硫酸为例进行说明，反应时间由现有技术采用间歇反应的1.45当量浓硫酸，溶剂2.3L/mol（每摩尔N-苯基邻氨基苯甲酸需要溶剂2.3L）所需反应时间3h；收率为82%；缩短到本发明1.2当量浓硫酸，溶剂0.9L/mol（每摩尔N-苯基邻氨基苯甲酸需要溶剂0.9L），反应时间40s，溶剂用量大大减少，收率由82%提高到91.5%（本发明实施例10）。

附图说明

[0032] 图1为本发明的工艺流程图；

图2为本发明采用的微通道反应器的结构示意图。

具体实施方式

[0033] 下面的具体实施方式将对本发明予以进一步的说明，但并不因此而限制本发明。

[0034] 实施例1：

两台泵与微通道反应器连接好，用甲苯对泵及微通道反应器进行清洗；微通道反应器温度设置为120℃，N-苯基邻氨基苯甲酸与对甲苯磺酸摩尔比1:1.2，停留时间40s；具体工艺为：

(1) 溶解

将N-苯基邻氨基苯甲酸与一定量甲苯（甲苯用量为0.9L/mol）混合后置于热泵的储料罐中，设置储料罐温度为105℃，设置热泵进出口管线温度均为105℃；

对甲苯磺酸与一定量甲苯（甲苯用量为0.6L/mol）混合后置于热泵的储料罐中，设置储料罐温度为105℃，设置热泵进出口管线温度均为105℃。

[0035] (2) 进料

待N-苯基邻氨基苯甲酸、对甲苯磺酸完全溶解后，同时开启两台泵，体系背压0.2MPa；

N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比为1.15:1，二者流速分别为36.9 ml/min、32.1ml/min。

[0036] (3) 出料

进料40s后，开始出料，出料1.5min之后，开始收集产品；液相检测纯度为99.5%。

[0037] (4) 后处理

后处理:将收集的产品通入冰水中,会有沉淀析出,将沉淀加到2.5%的碳酸钠溶液中,加热、过滤、水洗后干燥,称重,得到吡啶酮,计算收率为93.0%。

[0038] 上述收率为质量收率,以N-苯基邻氨基苯甲酸计。

[0039] 实施例2:

将微通道反应器温度设置为110℃,其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为96.0%,后处理后,计算收率为90%。降低反应温度10℃,相同时间内,原料反应不完。

[0040] 实施例3:

将微通道反应器温度设置为130℃,其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为99.5%,后处理后,计算收率为93%。升高反应温度10℃,相同时间内,反应无明显改善。

[0041] 实施例4:

将N-苯基邻氨基苯甲酸与对甲苯磺酸摩尔比降为1:1.0,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比变为1.39:1,二者流速分别为40.1 ml/min、28.9ml/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为95.5%,后处理后,计算收率为89%。酸用量减少,相同时间内,原料反应不完。

[0042] 实施例5:

将N-苯基邻氨基苯甲酸与对甲苯磺酸摩尔比增加为1:1.3,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比变为1.06:1,二者流速分别为35.5 ml/min、33.5ml/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为99.6%,后处理后,计算收率为93%。酸用量增加,相同时间内,反应无明显改善。

[0043] 实施例6:

将停留时间缩短为30s,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比为1.15:1,二者流速分别为49.2 ml/min、42.8ml/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为94.0%,后处理后,计算收率为88%。缩短反应时间,原料反应不完。

[0044] 实施例7:

将停留时间延长为60s,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比为1.15:1,二者流速分别为24.6 ml/min、21.4ml/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料2.5min后,收集产品,液相检测纯度为99.7%,后处理后,计算收率为93.1%。延长反应时间,反应无明显改善。

[0045] 实施例8:

将微通道反应器持液量增加为92ml,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体积比为1.15:1,二者流速分别为73.8 ml/min、64.2ml/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为99.4%,后处理后,计算收率为93.0%;提高进料流速,微通道反应器换热效果可以满足。

[0046] 实施例9:

将微通道反应器持液量增加为3L,N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与对甲苯磺酸溶液进料体

积比为1.15:1,二者流速分别为1.605L/min、1.395L/min;其他条件(包括反应部分和后处理部分)与实施例1相同;稳定出料1.5min后,收集产品,液相检测纯度为99.5%,后处理后,计算收率为93.1%。

[0047] 实施例10:

两台泵与微通道反应器连接好,微通道反应器后接背压阀,用甲苯对整套设备进行清洗;微通道反应器温度设置为120℃,N-苯基邻氨基苯甲酸与浓硫酸摩尔比1:1.2,停留时间40s;具体工艺如下:

(1) 溶解

将N-苯基邻氨基苯甲酸与一定量甲苯混合后置于热泵的储料罐中,设置储料罐温度为105℃,设置热泵进出口管线温度均为105℃;浓硫酸用四氟柱塞泵进料;

上述浓硫酸质量浓度是70-100%。

[0048] (2) 进料

N-苯基邻氨基苯甲酸溶液与浓硫酸进料体积比16.25:1,二者流速分别为65 ml/min、4ml/min;待N-苯基邻氨基苯甲酸完全溶解后,同时开启两台泵,背压阀背压0.2MPa。

[0049] (3) 出料

进料40s后,开始出料,出料1.5min之后,开始收集产品;液相检测纯度为98.0%。

[0050] (4) 后处理

将收集的产品通入冰水中,会有沉淀析出,将沉淀加到2.5%的碳酸钠溶液中,加热、过滤、水洗后干燥,称重,得到吡啶酮,计算收率为91.5%。

[0051]

序号	N-苯基邻氨基苯甲酸溶液:脱水剂(摩尔比)	温度/℃	压力/MPa	总流速ml/min	停留时间/s	产品含量%	收率/%
1	1:1.2 对甲苯磺酸	120	0.2	69	40	99.5	93.0
2	1:1.2 对甲苯磺酸	110	0.2	69	40	96.0	90.0
3	1:1.2 对甲苯磺酸	130	0.2	69	40	99.5	93.0
4	1:1.0 对甲苯磺酸	120	0.2	69	40	95.5	89.0
5	1:1.3 对甲苯磺酸	120	0.2	69	40	99.6	93.0
6	1:1.2 对甲苯磺酸	120	0.2	92	30	94.0	88.0
7	1:1.2 对甲苯磺酸	120	0.2	46	60	99.7	93.1
8	1:1.2 对甲苯磺酸	120	0.2	138	40	99.4	93.0
9	1:1.2 对甲苯磺酸	120	0.2	3000	40	99.5	93.1
10	1:1.2 浓硫酸	120	0.2	69	40	98.0	91.5

除非特殊说明,本发明采用的比例均为质量比例,采用的百分比均为质量百分比。

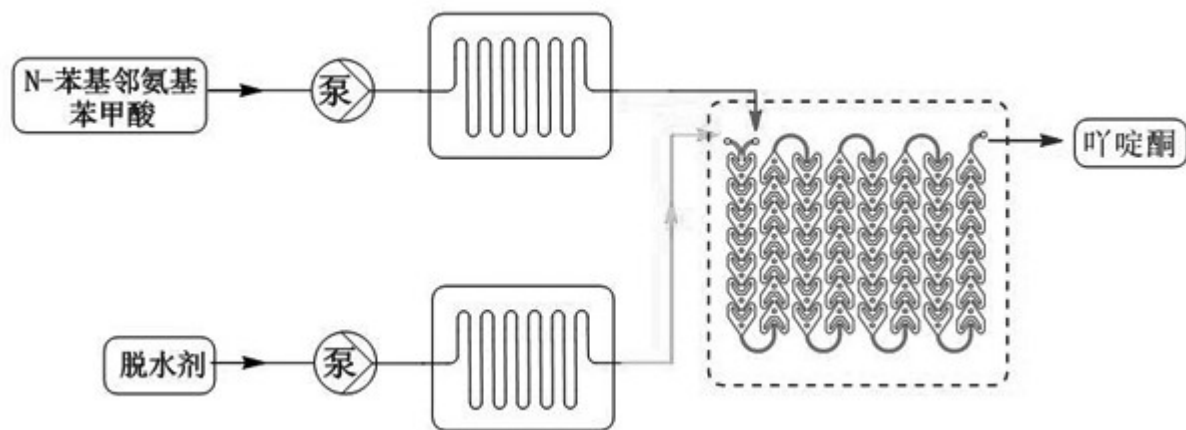


图1

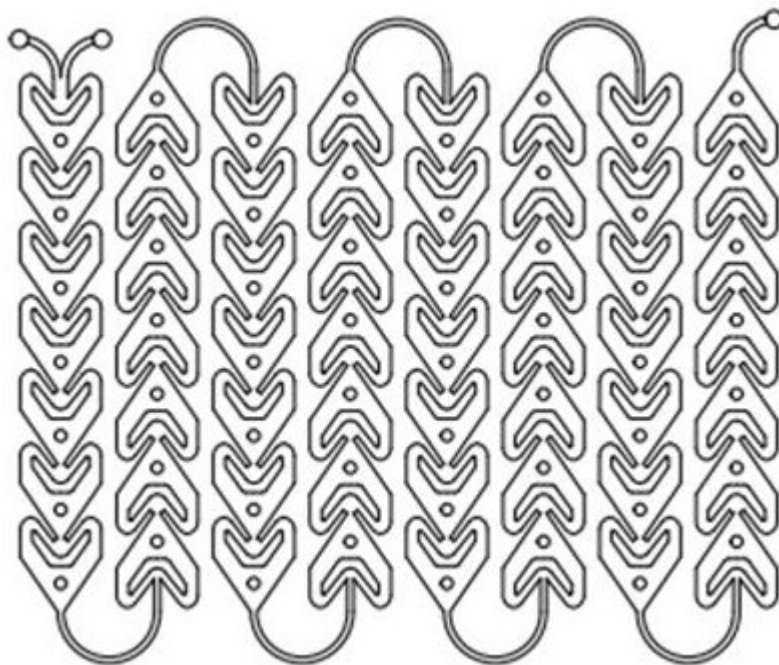


图2