



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103664542 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310680136. 7

(22) 申请日 2013. 11. 26

(71) 申请人 南京工业大学

地址 210009 江苏省南京市新模范马路 5 号

(72) 发明人 郭凯 方正 何伟 欧阳平凯

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所

(普通合伙) 32204

代理人 肖明芳

(51) Int. Cl.

C07C 43/247(2006. 01)

C07C 41/22(2006. 01)

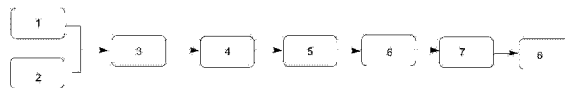
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴-6- 甲氧基萘的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴-6- 甲氧基萘的方法, 将 2- 甲氧基萘和冰醋酸混匀, 再将溴和上述混合物分别泵入到微通道模块化反应装置的第一微结构反应器中, 2- 甲氧基萘与溴的摩尔比为 1:1. 5-4, 于 40-60℃ 下停留 5-10min; 第一微结构反应器出料注入到填充有铁粉的第二微结构反应器中, 在 65 ~ 95℃ 下停留 4 ~ 8min, 第二微结构反应器出料导入冰水中, 析出大量固体, 抽滤, 水洗, 滤饼用氯仿溶解, 再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤, 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 蒸去氯仿, 残留物用无水乙醇重结晶, 得白色针状结晶。



1. 一种利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法, 其特征在于, 将 2- 甲氧基萘和冰醋酸混匀, 再将溴和上述混合物分别泵入到微通道模块化反应装置的第一微结构反应器中, 2- 甲氧基萘与溴的摩尔比为 1:1.5-4, 于 40-60℃ 下停留 5-10min; 第一微结构反应器出料注入到填充有铁粉的第二微结构反应器中, 在 65 ~ 95℃ 下停留 4 ~ 8min, 第二微结构反应器出料导入冰水中, 析出大量固体, 抽滤, 水洗, 滤饼用氯仿溶解, 再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤, 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 蒸去氯仿, 残留物用无水乙醇重结晶, 得白色针状结晶。

2. 根据权利要求 1 所述的利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法, 其特征在于, 所述的微通道模块化反应装置包括第一原料储罐、第二原料储罐、微结构混合器、热交换器、管状温度控制模块、第一微结构反应器、第二微结构反应器和产品收集瓶; 其中, 第一原料储罐与第二原料储罐分别通过管道与微结构混合器串联, 微结构混合器依次通过管道与热交换器、管状温度控制模块、第一微结构反应器串联、第二微结构反应器和产品收集瓶串联; 收集瓶用冰水混合物冷却来终止反应。

3. 根据权利要求 1 所述的利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法, 其特征在于, 2- 甲氧基萘与溴的摩尔比为 1:2.5-4。

4. 根据权利要求 1 所述的利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法, 其特征在于, 第一微结构反应器中的温度为 50-60℃。

5. 根据权利要求 1 所述的利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法, 其特征在于, 第二微结构反应器中的温度为 75-85℃。

利用微通道模块化反应装置制备 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法

技术领域

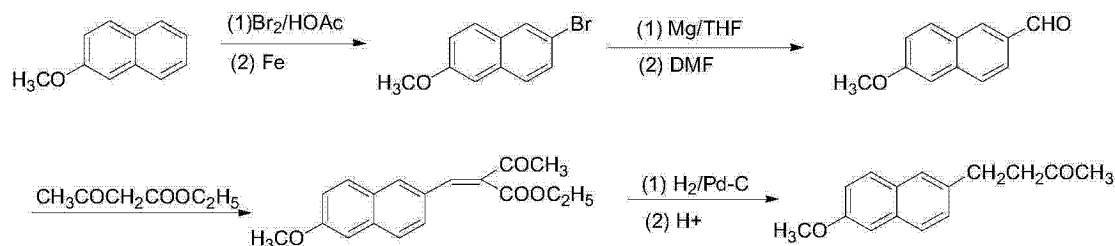
[0001] 本发明属于化学合成技术领域,涉及利用微通道模块化反应装置制备萘丁美酮中间体 2- 溴 -6- 甲氧基萘的方法。

技术背景

[0002] 萘丁美酮又叫萘普酮,化学名为 4-(6- 甲氧基 -2- 萘基)-2- 丁酮,是英国 Beecham 公司研究开发的一种非甾体抗炎药,于上世纪 80 年代初上市,该药有较好的抗炎活性和中强度的镇痛、解热作用,毒副作用小,有良好的耐受性,可用于各种类型的风湿性关节炎、肌腱炎、颈椎炎、软组织风湿病,以及由这些疾病引起的疼痛;其还可以用于运动型软组织损伤、扭伤和挫伤等,以及由这些病症所引起的疼痛和发炎。近年国内外市场需求连年大幅度增长,发展前景十分乐观。国内外文献对萘丁美酮的合成路线及改进方法报道较多,但这些方法存在着产率较低,工艺路线过长,产品分离较复杂,反应后处理困难,成本过高等缺点。

[0003] 现如今常用的合成路线如下:

[0004]



[0005] 常规合成法是 2- 萘酚溴化,得二溴物,再经锡粉还原、甲基化得到 2- 溴 -6- 甲氧基萘,但此法成本高;EP179447 以 2- 甲氧基萘为原料,经过溴化,再用铁粉还原得到粗品再经过二氯甲烷提取、异丁醇重结晶得到 2- 溴 -6- 甲氧基萘。陈万杰在原有基础上改用氯仿提取、乙醇重结晶,使得工艺稳定,操作方便。以上合成 2- 溴 -6- 甲氧基萘的过程都是常规釜式间歇反应,滴加溴时需要严格控制温度,以防止较多副产物的生成。同时溴化反应和脱溴反应是一个强放热反应,如果反应温度过高有发生爆炸的危险。因此为使产物产率高、副产物较少且安全性较高,反应温度必须严格控制,不能太高。目前存在的问题主要表现在:①设备及自控水平低②安全性差③难以避免的副产物导致产率不高④反应时间相对较长,控温不准确。

[0006] 微反应器均有一个根本特点,那就是把化学反应控制在尽量微小的空间内,化学反应空间的尺寸数量级一般为微米甚至纳米。微反应器具有一系列的优势:极大的比表面积,实时在线量小,流体在微反应器中呈连续流,几乎无返混,传质/传热效率高,易于控制过程,控制副反应,易于工业化。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题针对 2- 溴 -6- 甲氧基萘合成过程中不能准确控制反应温度、选择性低、反应时间长、安全性不高、不能连续生产而提出的一种利用微通道模块

化反应装置制备 2-溴-6-甲氧基萘的方法。

[0008] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案如下:

[0009] 一种利用微通道模块化反应装置制备 2-溴-6-甲氧基萘的方法,将 2-甲氧基萘和冰醋酸混匀,再将溴和上述混合物分别泵入到微通道模块化反应装置的第一微结构反应器中,2-甲氧基萘与溴的摩尔比为 1:1.5-4,于 40-60℃下停留 5-10min;第一微结构反应器出料注入到填充有铁粉的第二微结构反应器中,在 65~95℃下停留 4~8min,第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶。

[0010] 其中,所述的微通道模块化反应装置包括第一原料储罐、第二原料储罐、微结构混合器、热交换器、管状温度控制模块、第一微结构反应器、第二微结构反应器和产品收集瓶;其中,第一原料储罐与第二原料储罐分别通过管道与微结构混合器串联,微结构混合器依次通过管道与热交换器、管状温度控制模块、第一微结构反应器串联、第二微结构反应器和产品收集瓶串联;收集瓶用冰水混合物冷却来终止反应。反应原料和产物通过精确且低脉动的泵(如 HPLC 泵或注射泵)实现输入和输出。所述微结构混合器为 slit plate mixer LH25(Hastelloy C);微结构热交换器为 coaxial heat exchanger(Hastelloy C);第一微结构反应器为 meander reactor HC、sandwich reactor HC、fixed bed meander reactor HC,优选 sandwich reactor HC;第二微结构反应器为 fixed bed meander reactor HC。

[0011] 其中,2-甲氧基萘和冰醋酸混匀后,2-甲氧基萘的浓度控制在 15-25wt%。

[0012] 其中,2-甲氧基萘与溴的摩尔比优选为 1:2.5-4。

[0013] 其中,第一微结构反应器中的温度优选为 50-60℃。

[0014] 其中,第二微结构反应器中的温度优选为 75-85℃。

[0015] 本发明所述的反应停留时间为微结构反应器中的停留时间。

[0016] 有益效果:

[0017] 通过使用微反应技术,本发明所提供的 2-溴-6-甲氧基萘的制备方法为连续过程,二溴物直接进行脱溴反应,制备工艺易操作控制,安全性高,反应条件温和,反应停留时间短,产品质量稳定,产率高。具有生产装置简单,易拆装,便于携带和移动的特点。可以通过简单的增减微通道数量进行方便的调节,不存在类似工业生产的“放大效应”。

[0018] 鉴于微结构反应器具有以上优点,将之用于合成 2-溴-6-甲氧基萘,能够克服现有生产存在的问题,缩短反应时间,降低生产成本,降低副产物的含量,大大提高 2-溴-6-甲氧基萘生产过程的安全性,同时提高产品的品质,产品的产率较高。

附图说明

[0019] 图 1 是微通道模块化反应装置的示意图;其中,1 第一原料储罐、2 第二原料储罐、3 微结构混合器、4 交换器、5 管状温度控制模块、6 第一微结构反应器、7 第二微结构反应器、8 产品收集瓶。

具体实施方式

[0020] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实

施例所描述的内容仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0021] 以下实施例所适用的微通道模块化反应装置如图1所示。微通道模块化反应装置包括第一原料储罐1、第二原料储罐2、微结构混合器3、热交换器4、管状温度控制模块5、第一微结构反应器6、第二微结构反应器7和产品收集瓶8;其中,第一原料储罐1与第二原料储罐2分别通过管道与第一微结构混合器3串联,第一微结构混合器3依次通过管道与第一热交换器4、第一管状温度控制模块5、第一微结构反应器6串联,第一微结构反应器6出料口与第二微结构反应器7和产品收集瓶8通过管道串联。

[0022] 反应原料通过精确且低脉动的泵(如HPLC泵或注射泵)实现输入微混合器及其之后的设备中,从而使物料能够实现连续通过微通道模块化反应装置同时控制其停留时间。第二微结构反应器7和产品收集瓶8之间由一段长度的聚四氟毛细管连接,可以使其浸没在冰水浴以终止反应。

[0023] 所述微结构混合器为slit plate mixer LH25(Hastelloy C)、valve-assisted mixer(Hastelloy C);购自于Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号分别为0109-4-0004-F;0111-2-0014-F。

[0024] 所述微结构热交换器为coaxial heat exchanger(Hastelloy C);购自于Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号为0309-3-0314-F。

[0025] 微结构反应器为meander reactor HC、sandwich reactor HC、fixed bed meander reactor HC、哈氏合金毛细管;优选sandwich reactor HC,购自于Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号分别为0211-2-0314-F;0213-1-0004-F;0222-2-2004-F。

[0026] 管状温度控制模块,购自于Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH,型号为0501-2-1004-F。实施例1:

[0027] 将溴(第一原料储罐1)和2-甲氧基萘的乙酸溶液(其中2-甲氧基萘占乙酸溶液的20wt%(第二原料储罐2)按照2-甲氧基萘和溴的摩尔比为1:4依次通过微结构混合器3、热交换器4、管状温度控制模块5和第一微结构反应器6,在第一微结构反应器6中在常压和50℃下停留7min进行反应。与此同时,第一微结构反应器6出料第二微结构反应器7,在第二微结构反应器7中在常压和75℃下停留6min进行反应,第二微结构反应器7出料通过一段长的聚四氟毛细管进入产品收集瓶8,聚四氟毛细管浸没在冰水浴以终止反应。第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经过10wt%NaOH水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,收率85.4%。

[0028] 实施例2:

[0029] 将溴(第一原料储罐1)和2-甲氧基萘的乙酸溶液(其中2-甲氧基萘占乙酸溶液的20wt%(第二原料储罐2)按照2-甲氧基萘和溴的摩尔比为1:3依次通过微结构混合器3、热交换器4、管状温度控制模块5和第一微结构反应器6,在第一微结构反应器6中在常压和55℃下停留8.5min进行反应。与此同时,第一微结构反应器6出料第二微结构反应器7,在第二微结构反应器7中在常压和85℃下停留8min进行反应,第二微结构反应器7出料通过一段长的聚四氟毛细管进入产品收集瓶8,聚四氟毛细管浸没在冰水浴以终止反应。第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经

过 10wt%NaOH 水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,收率 90.2%。

[0030] 实施例 3:

[0031] 将溴(第一原料储罐 1)和 2-甲氧基萘的乙酸溶液(其中 2-甲氧基萘占乙酸溶液的 20wt%(第二原料储罐 2)按照 2-甲氧基萘和溴的摩尔比为 1:2.5 依次通过微结构混合器 3、热交换器 4、管状温度控制模块 5 和第一微结构反应器 6,在第一微结构反应器 6 中在常压和 40℃下停留 5min 进行反应。与此同时,第一微结构反应器 6 出料第二微结构反应器 7,在第二微结构反应器 7 中在常压和 65℃下停留 6min 进行反应,第二微结构反应器 7 出料通过一段长的聚四氟毛细管进入产品收集瓶 8,聚四氟毛细管浸没在冰水浴以终止反应。第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,收率 80.7%。

[0032] 实施例 4:

[0033] 将溴(第一原料储罐 1)和 2-甲氧基萘的乙酸溶液(其中 2-甲氧基萘占乙酸溶液的 15wt%(第二原料储罐 2)按照 2-甲氧基萘和溴的摩尔比为 1:2.5 依次通过微结构混合器 3、热交换器 4、管状温度控制模块 5 和第一微结构反应器 6,在第一微结构反应器 6 中在常压和 40℃下停留 5min 进行反应。与此同时,第一微结构反应器 6 出料第二微结构反应器 7,在第二微结构反应器 7 中在常压和 65℃下停留 6min 进行反应,第二微结构反应器 7 出料通过一段长的聚四氟毛细管进入产品收集瓶 8,聚四氟毛细管浸没在冰水浴以终止反应。第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,收率 78.7%。

[0034] 实施例 5:

[0035] 将溴(第一原料储罐 1)和 2-甲氧基萘的乙酸溶液(其中 2-甲氧基萘占乙酸溶液的 25wt%(第二原料储罐 2)按照 2-甲氧基萘和溴的摩尔比为 1:2.5 依次通过微结构混合器 3、热交换器 4、管状温度控制模块 5 和第一微结构反应器 6,在第一微结构反应器 6 中在常压和 40℃下停留 5min 进行反应。与此同时,第一微结构反应器 6 出料第二微结构反应器 7,在第二微结构反应器 7 中在常压和 65℃下停留 6min 进行反应,第二微结构反应器 7 出料通过一段长的聚四氟毛细管进入产品收集瓶 8,聚四氟毛细管浸没在冰水浴以终止反应。第二微结构反应器出料导入冰水中,析出大量固体,抽滤,水洗,滤饼用氯仿溶解,再经过 10wt%NaOH 水溶液洗涤,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸去氯仿,残留物用无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,收率 87.7%。

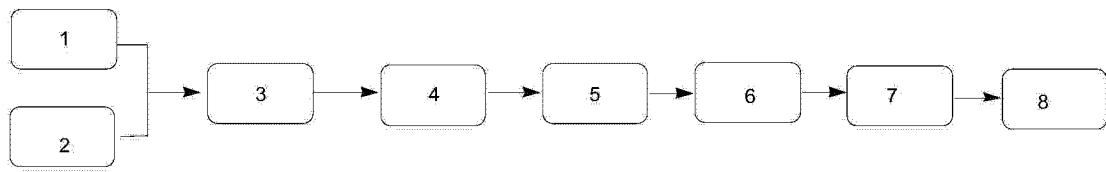


图 1