

微通道反应器中合成 2,4-二甲基-6-硝基苯酚的连续流工艺的研究

王晓东^{1,2}, 刘 健^{1,2}, 宋智谦^{1,2}, 孙毓韬^{1,2}, 李艳秋^{1,2}, 乔奇伟^{1,2*}

(1.常州工程职业技术学院,江苏常州 213164;

2.常州市微流控芯片技术及装备重点实验室,江苏常州 213164)

摘要:在碳化硅材质微通道反应器中进行了 2,4-二甲基-6-硝基苯酚合成研究。以 2,4-二甲基苯酚、硝酸、二氯乙烷为原料,研究了硝酸质量分数、反应温度、反应物料摩尔比、反应停留时间等工艺参数对反应的影响并对其进行了优化。实验结果表明,当硝酸质量分数为 30%、 $n(2,4\text{-二甲基苯酚}):n(\text{硝酸})=1:1.2$ 、反应温度为 40℃、停留时间为 88 s 时,反应效果最佳,产物收率为 90.5%,纯度为 98.4%。该工艺充分利用了微通道反应器在传质传热方面的优势,非常利于生产的安全及经济性的提高。

关键词:2,4-二甲基苯酚;硝化;微通道反应器;安全性;优化

中图分类号:TQ203.9

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2021)11-0188-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2021.11.039

Continuous synthesis of 2,4-dimethyl-6-nitrophenol in a microchannel reactor

WANG Xiao-dong^{1,2}, LIU Jian^{1,2}, SONG Zhi-qian^{1,2}, SUN Yu-tao^{1,2},

LI Yan-qiu^{1,2}, QIAO Qi-wei^{1,2*}

(1.Changzhou Vocational Institute of Engineering, Changzhou 213164, China;

2.Changzhou Key Laboratory of Microfluidic Chip Technology and Device, Changzhou 213164, China)

Abstract:2,4-Dimethyl-6-nitrophenol is synthesized through continuous flow process in a silicon carbide-based microchannel reactor with 2,4-dimethyl phenol as raw material, nitric acid as the nitrating agent and dichloroethane as solvent. The influences of process parameters such as the concentration of nitric acid, the molar ratio of reaction materials, reaction temperature, and residence time on the reaction are investigated and optimized. The results show that the best reaction effect is realized with a product yield of 90.5% and a product purity of 98.4% when 30% nitric acid is used as the nitrating agent, $n(2,4\text{-dimethyl phenol}):n(\text{nitric acid})=1:1.2$, the temperature of reaction system remains at 40℃, and the residence time is 88 s. This process makes full use of the excellent mass and heat transfer characteristics of microchannel reactor, which is conducive to the precise control on reaction, the reduction of energy consumption, and the occurrence of side reactions.

Key words:2,4-dimethyl phenol; nitrification reaction; microchannel reactor; continuous flow process; scale effect

2,4-二甲基-6-硝基苯酚(DMNT)是一种在医药、化工行业广泛使用的有机合成中间体^[1-4],其合成工艺主要以 2,4-二甲基苯酚为原料、冰醋酸为溶剂、发烟硝酸为硝化剂在低温下制备^[5-7],反应收率为 87%,但是反应后的废酸难以回收,不利于节能减排。在此基础上研究人员对硝化反应工艺进行了优化改进^[8],提出了在有机溶剂中稀硝酸硝化 2,4-二甲基苯酚制备工艺,平均收率为 83.2%,有机溶剂回收再利用降低了生产成本,起到了节能减排的效果;但是为了提高硝化操作的稳定性,研究者在反应工艺中加入了添加剂,该方法增加了工艺复杂性

和生产成本^[8]。所以 2,4-二甲基苯酚硝化反应需要在一种具有强化传质、传热的反应器中操作,以提高生产的安全性和经济性。

微通道反应器是一种具有毫米级微细反应腔体的连续流化学反应装备,因其特有的“三传一反”性能,备受研究者的关注^[9-12]。目前在微反应器中进行硝化合成工艺的报道较多^[13-15],刘洋艺红等^[16]在微反应器中合成 1-甲基-4,5-二硝基咪唑,有效控制了硝化反应的进程及温度,产物收率显著提升;尚朝晖等^[17]研究了在微反应器中合成邻硝基对叔丁基苯酚,在温度为 90℃、停留时间为 10 s 条件下,

收稿日期:2020-12-16;修回日期:2021-10-12

基金项目:常州市微流控芯片技术及装备重点实验室资助项目(CM20183001);江苏省产学研合作项目(BY2019089;BY2019066);常州市科技计划项目(CJ20200009)

作者简介:王晓东(1978-),男,博士,副研究员,研究方向为微流控芯片及微反应器,wangxd-2014@126.com;乔奇伟(1987-),男,博士,讲师,研究方向为化工工艺,通讯联系人,qiaoqw87@126.com。

实现了连续安全生产;Russo 等^[18]以苯甲醇为原料在微反应器中合成单硝基苯甲醛,目标物收率远高于传统釜式硝化所达到的水平。可见,微反应器因其尺度强化效应,显著改善传统硝化反应难控制、收率低等问题。

笔者研究了 2,4-二甲基苯酚在微通道反应器中的连续硝化反应工艺,以二氯乙烷为溶剂、稀硝酸为硝化剂硝化合成 DMNT。并通过优化物料流速、摩尔比和反应温度等参数得到了较好的实验结果。

1 实验部分

1.1 实验试剂与器材

2,4-二甲基苯酚(>98%)、浓硝酸(98%)、二氯乙烷,分析纯,南京化学试剂有限公司生产。

电子天平(AL104),梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司生产;加热制冷一体机(HR-50N),无锡冠亚恒温制冷技术有限公司生产;恒流泵(TBP1010S),上海同田生物技术股份有限公司生产;真空干燥箱(DZF-6020),上海捷呈实验仪器有限公司生产;气相色谱仪(GC-6890A),日本岛津生产;碳化硅微通道反应器(CS2),山东豪迈机械科技有限公司生产。

1.2 实验操作

操作流程如图 1 所示^[19]。常温、常压下,将反应物料 2,4-二甲基苯酚溶于 3 倍质量的二氯乙烷溶剂中,与计量的硝酸分别放于原料罐 A 和 B;在反应器达到预设温度后,启动计量泵将原料泵入反应器,产物在出口处经冰浴淬灭、抽滤、干燥得粗品,称重、检测含量。

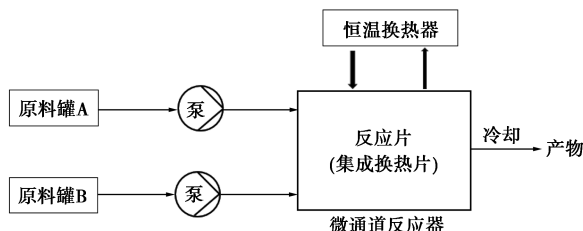
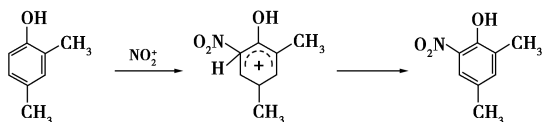


图 1 连续流制备 DMNT 流程

1.3 反应过程及分析方法

稀硝酸硝化 2,4-二甲基苯酚制备 DMNT 反应机理如下:



由于酚羟基的邻、对位定位作用,在适当条件下,DMNT 是主要产物^[20]。

气相色谱分析条件:色谱柱为 SE-30 毛细管柱(30 m×250 μm×0.33 μm);柱温为 200℃;进样口温度为 260℃;检测器温度为 280℃;进样量为 0.2 μL。

2 结果与讨论

在微通道反应器中以 2,4-二甲基苯酚为原料连续化合成 DMNT 并考察了各反应条件对反应的影响。

2.1 硝酸质量分数的影响

在反应温度为 35℃、 $n(2,4\text{-二甲基苯酚}) : n(\text{HNO}_3) = 1 : 1.2$ 的条件下,考察了硝酸质量分数(20%、25%、30%、35%、40%)对反应的影响,结果如图 2、表 1 所示,进料流量为 20 mL/min。

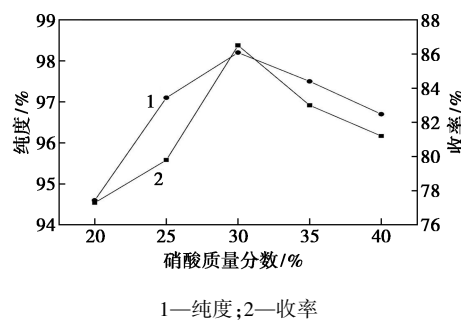


图 2 硝酸质量分数对反应的影响

表 1 硝酸质量分数对反应工艺条件的影响

$\omega(\text{HNO}_3)/\%$	进料流量/(mL·min ⁻¹)		停留时间/s
	A	B	
20	20	22.4	70
25	20	17.0	81
30	20	14.0	88
35	20	11.6	95
40	20	10.0	100

由图 2 中可以看出,当硝酸质量分数为 30% 时收率最佳,硝酸质量分数低于 30% 时,反应速率慢,硝化反应迟迟不能引发;当硝酸质量分数大于 30% 时,氧化能力过强,副产物增多,目标产物收率下降,因此,30% 硝酸较为合适。目前,生产 DMNT 的硝化反应主要在反应釜中进行,加料方式是滴加 2,4-二甲基苯酚,这样会导致局部反应液浓度过高,副反应较多,反应速率不稳定,反应不易控制;而采用微通道反应器通过高比表面积强化传质,反应物料混合

效率高、返混小,可始终维持硝酸体系的稳定。

2.2 反应温度的影响

固定反应投料比为 $n(2,4\text{-二甲基苯酚}):n(\text{硝酸})=1:1.2$,其中 HNO_3 的质量分数为 30%,泵 A、B 的流速分别为 20、14 mL/min(停留时间 88 s),考察温度对反应的影响,结果如图 3 所示。

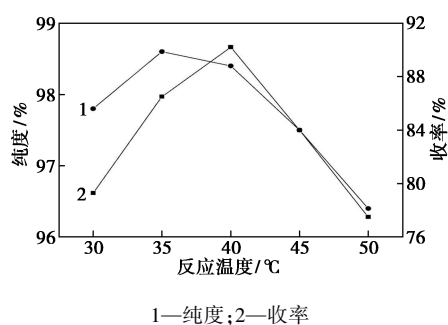


图 3 温度对反应的影响

由图 3 中可以看出,低温降低了反应动力学速率,导致收率不高;温度超过 40°C 后,硝化反应速率加快,生成的硝化产物黏度很高,影响纯度和收率,所以 40°C 为适宜的反应温度。传统生产中采取机械搅拌混合原料,局部温度控制难度大,会发生飞温,而微通道反应器可以强化原料的混合且传热系数高,有效抑制反应过程中温度骤升,利于安全生产。

2.3 反应物摩尔比的影响

在硝酸质量分数为 30%、反应温度为 40°C 时,考察了反应物硝酸与 2,4-二甲基苯酚摩尔比(1、1.1、1.2、1.3、1.4)对硝化反应的影响,结果如图 4、表 2 所示,选择的进料流量为 20 mL/min。

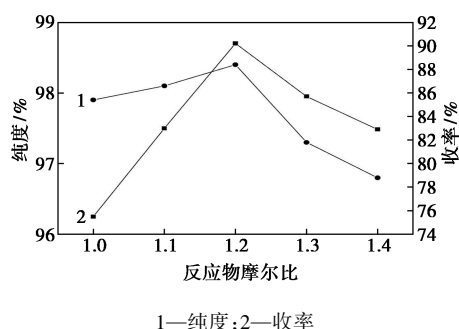


图 4 物料摩尔比对反应的影响

由图 4 中可以看出,反应物 $n(\text{硝酸}):n(2,4\text{-二甲基苯酚})=1.2$ 时效果最佳。当 $n(\text{硝酸}):n(2,4\text{-二甲基苯酚})$ 小于 1.2 时,硝酸分解产生的 NO_2^+ 浓度较低,反应速率慢,反应物反应不完全;当 $n(\text{硝酸}):n(2,4\text{-二甲基苯酚})$ 大于 1.2 时,分解产

表 2 物料摩尔比对反应工艺条件的影响

$n(\text{HNO}_3):$ $n(2,4\text{-二甲基苯酚})$	进料流量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)		停留时间/s
	A	B	
1.0	20	11.7	94
1.1	20	13.0	91
1.2	20	14.0	88
1.3	20	15.2	85
1.4	20	16.4	82

生过量 NO_2^+ ,突破了酚羟基的邻定位效应,生成多硝化副产物,同时降低了目标产物的收率。因此,反应物料 $n(\text{硝酸}):n(2,4\text{-二甲基苯酚})=1.2$ 较为合适。

2.4 停留时间的影响

反应采用 30% 的 HNO_3 ,在 $n(2,4\text{-二甲基苯酚}):n(\text{硝酸})=1:1.2$ 、反应温度为 40°C 时,设定不同的进料泵流速,考察停留时间对反应的影响,结果如图 5 所示,此时工艺条件如表 3 所示,

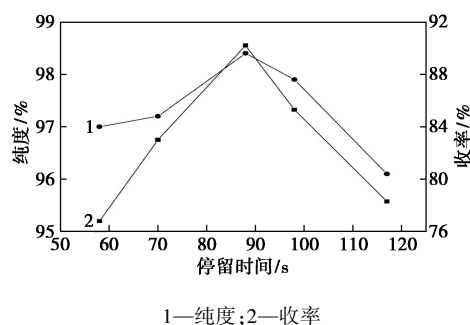


图 5 停留时间对反应的影响

表 3 停留时间对反应工艺条件的影响

进料流量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)		停留时间/s
A	B	
15	10.5	117
18	12.6	98
20	14.0	88
25	17.5	70
30	21.0	58

由图 5 中可以看到,2,4-二甲基-6-硝基苯酚的收率随着停留时间的增加逐渐升高至 90.2%,当停留时间继续延长时,收率开始下降,停留时间为 88 s 时,反应效果最佳。反应时间过短,反应不完全;反应时间过长,会增加生成多硝基副产物的几

率,两者都会导致收率的降低。因此,反应停留时间88 s较为合适。与传统间歇反应所需的2~3 h相比,微通道反应器只需要1.5 min就可以完成反应,生产效率得到显著提升。

2.5 与传统间歇釜工艺对比

目前DMNT的生产主要还是在搅拌釜中采用滴加反应物料的方式进行,其与微通道连续流方式对比结果如表4所示。

表4 间歇反应与连续反应对比

工艺参数	间歇反应	连续反应
设备	搅拌釜	微通道反应器
硝酸质量分数/%	25	30
稳定剂	十二烷基苯磺酸	—
反应温度/℃	33~35	40
反应时间	2~3 h	~1.5 min
收率/%	83.2	90.2

由表4可以看出,间歇反应为了使硝化反应更加平稳,添加了十二烷基苯磺酸作为温度稳定剂,反应时间长、收率低;连续流反应器从根本上强化了反应的传质和换热,保证了反应温度的稳定;同时,微反应器的持液量很低,能更好地保证工艺的安全性。此外,微反应器在提高产品收率的同时,显著缩短了反应时间,节省了工艺的研发周期和成本,为进一步规模化生产提供了数据支持。

3 结论

(1)以2,4-二甲基苯酚为原料在微反应器中连续合成了2,4-二甲基-6-硝基苯酚,与传统的间歇工艺相比,连续工艺的传热传质效率与安全性显著提升,生产效率大幅提高,只需1.5 min即可达到90%以上的收率。

(2)对该连续流工艺各个影响因素进行了考察,获得了该合成工艺的最优反应条件:采用30% HNO₃作为硝化剂,在 $n(2,4\text{-二甲基苯酚}):n(\text{硝酸})=1:1.2$ 、反应体系温度为40℃、停留时间为88 s时(2,4-二甲基苯酚溶液流速为20 mL/min、稀硝酸流速为14 mL/min),粗品收率为90.2%,目标产物的纯度为98.4%。

参考文献

[1] 戴宝江. 新农药介绍[J]. 农药科学与管理, 2005, 26(8): 45-47.

- [2] Gao Mingzhang, Wang Min, Gary D H, *et al.* Synthesis of new carbon-11 labeled benzoxazole derivatives for PET imaging of 5-HT₃ receptor[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(4): 1570-1574.
- [3] Khurshid K, Gupats K. Effects of alternative carbon sources on biological transformation of nitrophenols[J]. *Biodegradation*, 2002, 13(5): 353-360.
- [4] Atsushi N, Toshiaki M, Masaki I, *et al.* Optimization of sulfonamide derivatives as highly selective EP₁ receptor antagonists[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 7771-7789.
- [5] Cross G G, Fischer A, Henderson G N, *et al.* ipso nitration. XXIV. nitration of 2-methylphenols. formation and rearrangement of 6-methyl-6-nitrocyclohexa-2,4-dienones[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1984, 62(8): 1446-1451.
- [6] Englmaier P. Nitrate analysis by gas-liquid chromatography using the nitration of 2,4-dimethylphenol in sulphuric acid[J]. *Journal of Chromatography A*, 1983, 270: 243-251.
- [7] Hartshorn M P. Reactions of substituted phenols with nitrogen dioxide; rearrangements and addition reactions[J]. *Acta Chemica Scandinavica*, 1998, 52: 2-10.
- [8] 陶贤平, 刘金红, 王健伟. 2,4-二甲基-6-硝基苯酚的合成[J]. *化学世界*, 2012, 53(5): 297-299.
- [9] 陈光文. 微化工技术研究进展[J]. *现代化工*, 2007, (10): 8-13.
- [10] 孙宏伟, 陈建峰. 我国化工过程强化技术理论与应用研究进展[J]. *化工进展*, 2011, 30(1): 1-15.
- [11] 孙冰, 朱红伟, 姜杰, 等. 微混合与微反应技术在提升化工安全中的应用[J]. *化工进展*, 2017, 36(8): 2756-2763.
- [12] 刘兆利, 张鹏飞. 微反应器在化学化工领域中的应用[J]. *化工进展*, 2016, 35(1): 10-17.
- [13] 马凯旋, 张跃, 严生虎, 等. 邻二氯苯合成3,4-二氯硝基苯的连续流工艺研究[J]. *现代化工*, 2020, 40(8): 154-157.
- [14] 郭冰蒙, 张跃, 严生虎, 等. 微通道反应器中3,5-二硝基苯甲酸的连续合成工艺[J/OL]. *天然气化工(C1化学与化工)*: 1-5 [2021-04-13].
- [15] 张跃, 张菁, 辜顺林, 等. 微通道中硝基胍的连续流合成[J]. *精细化工*, 2016, 33(8): 946-950.
- [16] 刘阳艺红, 李斌栋. 微反应器中合成1-甲基-4,5-二硝基咪唑的连续流工艺[J]. *现代化工*, 2018, 38(6): 140-143.
- [17] 尚朝辉, 张峰, 张利雄. 微反应器中硝酸硝化对叔丁基苯酚制备邻硝基对叔丁基苯酚的工艺[J]. *南京工业大学学报(自然科学版)*, 2019, 41(5): 613-619.
- [18] Russo D, Di Somma I, Marotta R, *et al.* Intensification of nitrobenzaldehydes synthesis from benzyl alcohol in a microreactor[J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(3): 357-364.
- [19] 王晓东, 刘健, 蒋涛, 等. 间硝基苯乙酮在微通道反应器中的连续流合成研究[J]. *现代化工*, 2021, 41(9): 165-167.
- [20] 郎代治, 张志坚, 冯泳兰, 等. 羟基在苯酚亲电取代反应中的定位作用[J]. *化学教学*, 2010, (3): 1-3. ■