

4-乙酰氨基苯亚磺酸合成新工艺研究

陈焕章^{1,2*}, 冯雪¹, 张悦¹, 孙朝利¹

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018;

2. 河北省药用分子化学重点实验室, 河北 石家庄 050018)

摘要:以乙酰苯胺和SO₂为原料,一步合成4-乙酰氨基苯亚磺酸。自制了催化效果良好的催化剂,并考察了溶剂种类、溶剂用量、反应温度、反应时间、催化剂用量、通SO₂的时间等单因素对产品收率的影响。通过正交实验确定了最佳反应条件,并进行了验证试验。最佳反应条件为:反应温度为60℃、反应时间为6.5 h、通SO₂时间为4 h、催化剂质量分数为6.75%、溶剂质量与乙酰苯胺的质量比为7:1。在最佳反应条件下,产品的收率>70%。对目标产物进行了熔点测定、IR、LCMS、HNMR等分析。新工艺反应路线短,原子利用率高,三废量减少,符合绿色化学宗旨,应用前景广阔。

关键词:4-乙酰氨基苯亚磺酸;乙酰苯胺;SO₂;合成;新工艺

中图分类号:O625.74;TQ612

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)03-0187-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2018.03.041

Study on new process for synthesis of *para*-acetamidobenzenesulfonic acid

CHEN Huan-zhang^{1,2*}, FENG Xue¹, ZHANG Yue¹, SUN Zhao-li¹

(1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Shijiazhuang 050018, China)

Abstract: *para*-Acetamidobenzenesulfonic acid is directly synthesized by one-step method using acetanilide and SO₂ as starting materials and using high efficient self-prepared catalyst. The effects of solvent species, solvent dosage, reaction temperature, reaction time, catalyst dosage and the time to add SO₂ on the product yield are investigated. The product is analyzed by melting point determination, IR, LCMS, HNMR and so on. The optimum reaction conditions are determined by orthogonal experiments, and the verification tests are performed too. The optimum reaction conditions are as follows: reaction temperature is 60℃, reaction time being 6.5 h, time to add SO₂ being 4 h, catalyst dosage 6.75% and the mass ratio of solvent to raw materials 7:1. Under the optimum reaction conditions, the product yield exceeds 70%. The new synthetic process has significant advantages, such as short reaction route, high atom utilization rate and fewer wastes and so on, which conforms to the green chemistry aim and has broad application prospect.

Key words: *p*-acetamidobenzenesulfonic acid; acetanilide; sulfur dioxide; synthesis; new process

4-乙酰氨基苯亚磺酸是乙酰苯胺路线合成对氨基苯基-β-羟乙基砷硫酸酯(简称“对位酯”)的重要中间体^[1-4],对位酯的合成路线有乙酰苯胺路线、巯基乙醇路线、硫醚氧化路线、β-羟乙基砷路线等,其中乙酰苯胺路线是工业上应用较成熟的路线。对位酯能够合成多种乙烯砷型活性染料^[5-7],随着活性染料需求量的日益增长,对位酯需求量也逐渐增加。乙酰苯胺合成对位酯的路线如图1所示。从

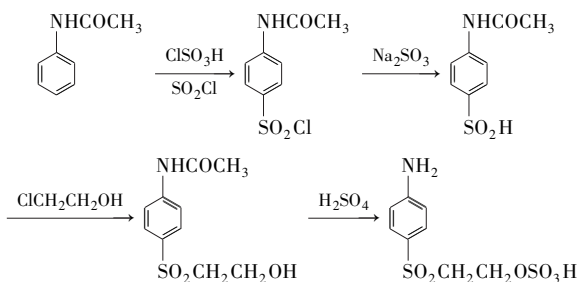


图1 乙酰苯胺路线合成对位酯的流程

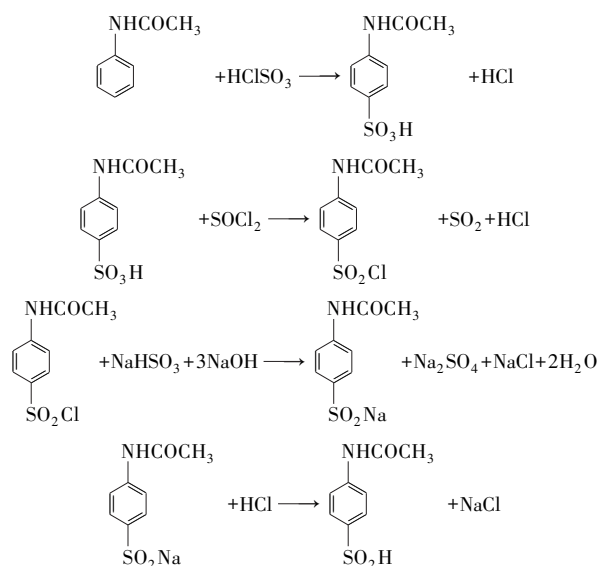


图2 传统工艺合成4-乙酰氨基苯亚磺酸流程

图1可以看出,合成4-乙酰氨基苯亚磺酸可分为2

步:磺化反应和还原反应。但是工业上需要 4 步完成^[8-13],如图 2 所示。乙酰苯胺先经过磺化反应、氯化反应,再经还原反应,再酸化得到 4-乙酰氨基苯亚磺酸。从路线来看,需要进行 4 步反应才能实现。路线长,而且每生产 1 t 产品会产生 5~6 t 的含酸、含盐废水,难以处理,环境污染问题不容忽视。

从原路线可以看出,由乙酰苯胺到目标产品 4-乙酰氨基苯亚磺酸,4-乙酰氨基苯亚磺酸只是比乙酰苯胺多了对位上的亚磺酸基,联想到苯环的磺化反应^[14],发烟硫酸或 SO_3 与苯环直接反应生成苯磺酸,因此,笔者提出一种乙酰苯胺和 SO_2 亚磺化直接合成 4-乙酰氨基苯亚磺酸的新工艺,如图 3 所示。乙酰苯胺中含有给电子基团乙酰氨基,相对苯分子电子密度更高,而 SO_2 是亲电试剂,因此乙酰苯胺和 SO_2 存在直接亚磺化合成 4-乙酰氨基苯亚磺酸的可能性。

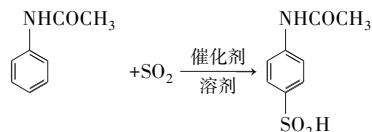


图 3 合成 4-乙酰氨基苯亚磺酸新工艺路线

新工艺路线短,生产过程中三废少,对环境友好,符合绿色可持续发展的理念^[15],有望推动染料工业的发展,具有显著的经济效益和社会效益,应用前景广阔。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙酰苯胺、 SO_2 为工业品;四氯化碳、环己烷、无水乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、甲醇、KBr 均为分析纯;催化剂 SAC 为自制。

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器;RE-52AA 旋转蒸发器;98-1-B 电子调温电热套;101-2AB 电热鼓风干燥箱;BSA124S-CW 电子天平;X-4 精密显微熔点测定仪;FTS-135 红外光谱仪;Avance 500 MHz 核磁共振仪;500-MS 液相色谱-质谱连用仪。

1.2 实验方法

以乙酰苯胺为原料,加入适量的溶剂、催化剂,置于 500 mL 四口烧瓶中搅拌加热,达到所需反应温度后通入 SO_2 气体,尾气用氢氧化钠溶液吸收,反应条件为常压,反应终止后抽滤出催化剂,蒸馏出溶

剂,产物重结晶,过滤,干燥可得白色产品。

1.3 分析方法

用熔点仪、IR、LCMS、HNMR 等分析方法测定目标产物。

2 实验结果与讨论

2.1 溶剂筛选

本实验中,原料中乙酰苯胺为固态, SO_2 为气态,需要合适的溶剂介质进行反应。在进行了多次试验后发现,四氯化碳、乙醇、环己烷、DMF、DMSO 对实验结果有显著影响,结果如表 1 所示。

表 1 溶剂种类对产品收率的影响

溶剂	四氯化碳	乙醇	环己烷	DMF	DMSO
收率/%	40	52	74	60	45

由表 1 可以看出,不同溶剂体系对 4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率有较大影响。当采用环己烷溶剂体系时收率最高,可达到 74%,其他溶剂体系收率较低。接下来的实验中溶剂体系为环己烷。

2.2 溶剂质量比对产品收率的影响

溶剂质量比是指溶剂质量与乙酰苯胺的质量比。选取环己烷作为溶剂,没有考虑溶剂的量对反应的影响。当乙酰苯胺为 13.5 g,通 SO_2 时间固定,催化剂 SAC 质量分数为 6%,环己烷的溶剂质量比为 5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1 时,4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率变化情况如图 4 所示。

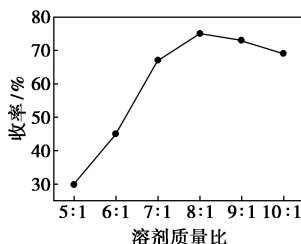


图 4 溶剂质量比对产品收率的影响

由图 4 可以看出,溶剂质量比从 5:1 增加到 10:1 的范围内,产品的收率呈现先增加后减小的趋势,当溶剂质量比为 8:1 时收率可达 75%。继续增加溶剂质量比,收率呈下降趋势,主要原因是,溶剂质量比太大,降低了反应物浓度,反应速率下降,收率随之降低。溶剂质量比确定为 8:1。

2.3 反应温度对产品收率的影响

当乙酰苯胺质量为 13.5 g,通 SO_2 时间固定,催化剂 SAC 质量分数为 6%,加入环己烷的溶剂质量

比为7:1时,反应温度为30、40、45、50、55、60、70℃时,4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率变化情况如图5所示。

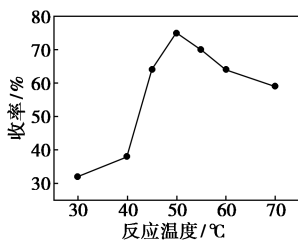


图5 反应温度对产品收率的影响

由图5可以看出,温度较低时,产品收率较低,随着反应温度升高,收率呈现上升趋势,当反应温度为50℃左右时收率最大可达75%。继续升高温度,收率呈下降趋势,原因是低温时主反应占主导地位,随着温度升高,速率加快,平衡常数增大,收率增高;温度高到一定程度,主反应速率及平衡常数升高幅度有限,副反应的速率、平衡常数升高显著,收率下降。因此较适宜的反应温度为50℃。

2.4 反应时间对产品收率的影响

有机反应是慢反应,反应速率较慢,需要充足的时间来进行反应,但是时间过长会引发副反应,生产效率太低,影响生产能力。当乙酰苯胺质量为13.5 g,通SO₂时间固定,催化剂SAC质量分数为6%,加入环己烷的溶剂质量比为7:1,反应温度为50℃,反应时间为2、3、4、5、6、7、8 h时,4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率变化情况如图6所示。

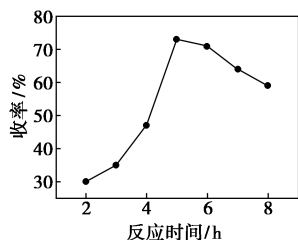


图6 反应时间对产品收率的影响

由图6可以看出,收率随反应时间的增加先升高后下降,当反应时间为5 h左右时收率最大可达73%。继续延长时间,收率呈下降趋势,原因是短时间内主反应占主导地位,副反应速率较慢,时间进一步延长,副反应加剧,产物进一步反应,使收率下降。

2.5 催化剂质量分数对产品收率的影响

催化剂质量分数是指催化剂占乙酰苯胺的质量分数。催化剂可以显著提高反应速率,促进反应迅

速进行,缩短反应时间,提高反应的效率。但是催化剂的量太多,除了浪费之外,还会加剧副反应的进行,效果反而不佳。当乙酰苯胺质量为13.5 g,通SO₂时间固定,加入环己烷的溶剂质量比为7:1,催化剂质量分数为5%、6%、7%、8%、9%、10%时,4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率变化情况如图7所示。

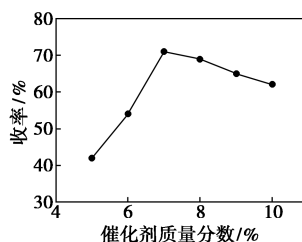


图7 催化剂质量分数对产品收率的影响

由图7可以看出,当催化剂加入量较少时,活性位相对较少,导致催化活性不高,随着催化剂质量分数的增加,收率也逐渐升高,当催化剂质量分数为7%时收率可达71%。继续增加催化剂质量分数,收率呈下降趋势,这是因为催化剂加入过多,催化剂对主反应选择性降低,加剧副反应的进行,致使收率降低。

2.6 通SO₂时间对产品收率的影响

反应物SO₂在通入过程中,用流量计计量SO₂的气速。当乙酰苯胺质量为13.5 g,加入环己烷的溶剂质量比为7:1,催化剂质量分数为7%时,在一定的气速下探究SO₂通入时间的变化对产品收率的影响,结果如图8所示。

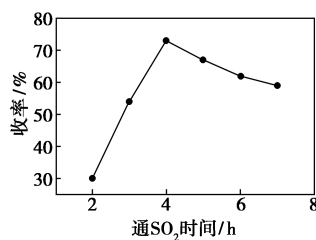


图8 SO₂通入时间对产品收率的影响

由图8可以看出,当SO₂通入时间为4 h时收率最大可达73%。继续增加SO₂通入时间,收率呈下降趋势,原因是通入时间太长,SO₂与乙酰苯胺反复接触,甚至可能与产物继续接触,引发连锁反应,导致副反应发生,使收率降低。

2.7 正交试验

根据单因素实验的结果可知,反应温度(A)、反应时间(B)、通SO₂时间(C)、催化剂质量分数(D)以及溶剂质量比(E)是影响4-乙酰氨基苯亚磺酸

收率的最主要因素,因此选取反应温度、反应时间、通 SO_2 的时间、催化剂加入量和溶剂加入量 5 个因素进行正交试验设计,每个因素选 4 个水平,因素水平设计如表 2 所示。以 4-乙酰氨基苯亚磺酸的收率为考察指标,选用 $L_{16}(4^5)$ 正交设计表进行试验,正交试验结果如表 3 所示。

表 2 正交试验 $L_{16}(4^5)$ 因素与水平

位级	因素				
	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/h	通 SO_2 时间/h	催化剂质量分数/%	溶剂质量比
1	40	3.5	2	6.00	7:1
2	50	5.0	3	6.75	8:1
3	60	6.5	4	7.50	9:1
4	70	8.0	5	8.25	10:1

表 3 正交试验结果

序号	A	B	C	D	E	收率/%
1	1	1	1	1	1	33.2
2	1	2	2	2	2	47.6
3	1	3	3	3	3	43.3
4	1	4	4	4	4	38.1
5	2	1	2	3	4	45.3
6	2	2	1	4	3	52.6
7	2	3	4	1	2	59.3
8	2	4	3	2	1	65.2
9	3	1	3	4	2	73.2
10	3	2	4	3	1	77.3
11	3	3	1	2	4	74.3
12	3	4	2	1	3	64.8
13	4	1	4	2	3	36.7
14	4	2	3	1	4	43.3
15	4	3	2	4	1	52.5
16	4	4	1	3	2	35.9
K_{1j}	40.6	47.1	49.0	50.2	57.1	
K_{2j}	62.6	55.2	52.6	55.9	54.0	
K_{3j}	72.4	57.4	56.2	50.4	49.4	
K_{4j}	42.1	51.0	52.8	54.1	50.2	
极差 R_j	31.8	10.3	7.2	5.7	7.7	
因素主次	A>B>E>C>D					
优方案	A_3	B_3	C_3	D_2	E_1	

由正交试验 $L_{16}(4^5)$ 结果分析可知,影响 4-乙酰氨基苯亚磺酸收率的因素的大小顺序为 $A>B>E>$

$C>D$,即反应温度对反应收率的影响差异最显著,是整个反应过程的关键条件。正交试验所确定的反应条件为 $A_3B_3C_3D_2E_1$,即反应温度为 60°C ,反应时间为 6.5 h,通 SO_2 时间为 4 h,催化剂质量分数为 6.75%,溶剂质量比为 7:1。

2.8 验证试验

根据正交试验的最优方案 $A_3B_3C_3D_2E_1$,进行 3 次试验,取一定量的乙酰苯胺,加入乙酰苯胺质量分数为 6.75% 的催化剂,溶剂质量比为 7:1,置于 500 mL 四口烧瓶中搅拌加热,达到反应温度为 60°C 后通 4 h SO_2 气体,反应 6.5 h。计算 4-乙酰氨基苯亚磺酸的平均收率为 79%,证明该工艺为最佳条件。因此,确定的最佳条件为:反应温度为 60°C ,反应时间为 6.5 h,通 SO_2 时间 4 h,催化剂质量分数为 6.75%,溶剂质量比为 7:1。

2.9 产品表征

(1)通过熔点测定仪测得目标产物的熔点为 $151\sim 160^{\circ}\text{C}$,文献[16]的值为 $155\sim 157^{\circ}\text{C}$ 。初步说明合成的产物为目标产物 4-乙酰氨基苯亚磺酸。

(2)IR(KBr):利用红外光谱分析对目标产物 4-乙酰氨基苯亚磺酸进行表征,得到的红外光谱图如图 9 所示。由图 9 可以看出, 817 cm^{-1} 处的吸收峰为芳环的对位二取代的弯曲振动。 1582 、 1492 cm^{-1} 处吸收峰为芳环骨架振动。 3058 cm^{-1} 处的吸收峰为芳环 C—H 伸缩振动。 1377 cm^{-1} 处的吸收峰为乙酰氨基中— CH_3 的弯曲振动。 3197 cm^{-1} 处的吸收峰为乙酰氨基中 N—H 的伸缩振动。 1275 cm^{-1} 处的吸收峰为乙酰氨基中 C—N 的伸缩振动。 3110 cm^{-1} 处的吸收峰为亚硫酸基中 S=O 的伸缩振动。结果表明与 4-乙酰氨基苯亚磺酸的分子结构相一致。

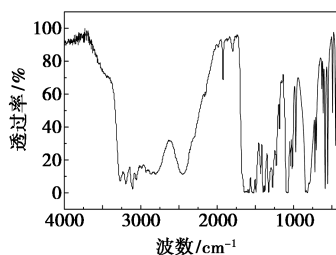


图 9 产品的红外光谱图

(3)MS m/z (甲醇): $199.9(\text{M}+1)^-$ 、 $197.9(\text{M}-1)^-$ 、 $396.8(2\text{M}-1)^-$ 。产物质谱图如图 10 所示。产品分子质量与质谱图相符。

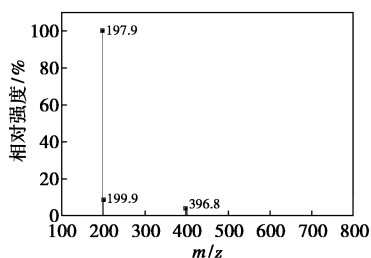


图10 产品的质谱图

(4)产品的核磁共振图谱如图11所示。由图11可以看出, $\delta=2.010\sim 2.100$ ppm的共振峰为乙酰氨基中的甲基峰($\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-$); $\delta=2.450\sim 2.550$ ppm为溶剂DMSO的峰, $\delta=7.550\sim 7.950$ ppm为苯环上4个氢的峰, $\delta=10.100\sim 10.300$ ppm为乙酰氨基中的氨基峰($\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-$)。通过以上分析,进一步确定了产品为4-乙酰氨基苯亚磺酸。

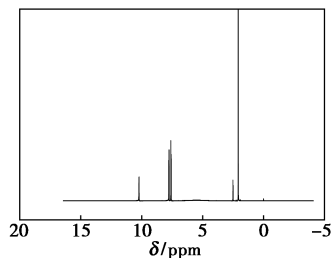


图11 产品的核磁共振图谱

通过熔点测定、红外、质谱、核磁共振表征,确定产物为4-乙酰氨基苯亚磺酸。

3 结论

(1)通过熔点测定、IR、LCMS、HNMR等分析表征,确定以乙酰苯胺为原料和 SO_2 一步反应可以得到4-乙酰氨基苯亚磺酸。

(2)单因素实验得到的最佳反应条件:溶剂为环己烷,溶剂质量比为8:1,反应温度为 50°C ,反应时间为5 h,催化剂质量分数为7%,通 SO_2 时间为4 h。

(3)正交试验确定的影响因素由主到次为 $A>B>E>C>D$,最优组合为 $A_3B_3C_3D_2E_1$,即反应温度为

60°C ,反应时间为6.5 h,通 SO_2 时间为4 h,催化剂质量分数为6.75%,溶剂质量比为7:1。

(4)相对于传统工艺,该工艺收率高,纯度高,污染小,产业化后可以推动染料工业的发展,具有显著的经济和社会效益,应用前景广阔。

参考文献

- [1] 田勇,刘传玉,胡永玲,等.对位酯的合成技术与生产现状[J].化学与粘合,2011,33(1):63-66.
- [2] 冯雪,张丽娜,陈焕章.对氨基苯基- β -羟乙基砷硫酸酯合成工艺研究进展[J].河北科技大学学报,2017,38(3):255-262.
- [3] 吴珍.4-氨基苯基- β -羟乙基砷硫酸酯的合成研究[D].大连:大连理工大学,2008.
- [4] 吴忠忠.对氨基苯基- β -羟乙基砷硫酸酯的合成新工艺研究[D].成都:成都理工大学,2009.
- [5] 陈荣圻.活性染料发现六十年回顾(四)[J].染料与染色,2014(5):26-43.
- [6] Lewis D M. Developments in the chemistry of reactive dyes and their application processes[J]. Handbook of Textile & Industrial Dyeing, 2011, 130(6):303-364.
- [7] Hossen M, Imran. Study on color strength of different reactive dyes[J]. Journal of Textile Science & Engineering, 2017, 7(2):1-5.
- [8] 郑伟,闵长春,谭春伟.反相离子抑制色谱法分离对位酯[J].化工科技,2002,10(4):34-36.
- [9] 薄涛.乙烯砷型活性染料中间体的合成[D].上海:东华大学,2015.
- [10] 邹晶,魏顺安,谭世语,等.合成对乙酰氨基苯磺酰氯的新工艺[J].世界科技研究与发展,2012,34(2):226-228.
- [11] 李工安,刘锦贵,李娟.有机染料中间体对乙酰氨基苯磺酰氯的合成工艺改进[J].河南师范大学学报(自然版),2007,35(4):182-184.
- [12] 孔祥文,滕雅娣,张志刚,等.对乙酰氨基苯磺酰氯的合成[J].沈阳化工学院学报,1998,12(2):117-122.
- [13] 孟歌.对乙酰氨基苯磺酰氯合成工艺改进[J].开封医学学报,1995,14(3):179-181.
- [14] 伍丹,韦瑞松,王莹.有机化学合成反应原理及新技术研究[M].北京:中国水利水电出版社,2015:87-92.
- [15] 杨贺勤,刘志成,谢在库.绿色化工技术新进展[J].化工进展,2016,35(6):1575-1586.
- [16] 樊能廷.有机合成事典[M].北京:北京理工大学出版社,1992:675. ■