

微反应器中合成 1-甲基-4,5-二硝基咪唑的连续流工艺

刘阳艺红, 李斌栋*

(南京理工大学化工学院, 江苏 南京 210094)

摘要:在以内交叉多层式微反应器为核心的微反应体系中进行 1-甲基-4,5-二硝基咪唑(4,5-MDNI)的合成研究。以甲基咪唑和硝硫混酸为原料,通过对层流流体中分子质量分布的掌控,加强该反应的传质传热过程,使 4,5-MDNI 的产率提升至 87%。考察了硝化剂与原料的摩尔比、反应温度和体积流速对反应转化率的影响,实现了发烟硝酸及发烟硫酸高危性试剂的安全使用,且较常规反应条件下用量显著减少;在 100℃ 精确的温度控制下,单个微反应器以 18 mL/h 的总体积流速可连续操作高效合成 4,5-MDNI,单位时间及单位体积的生产能力显著提高,具有广阔的工业应用前景。

关键词:微反应器;硝化反应;1-甲基-4,5-二硝基咪唑

中图分类号:TQ612.3;TQ242.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)06-0140-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2018.06.032

Continuous process for preparation of 1-methyl-4,5-dinitroimidazole in microreactor

LIU Yang-yihong, LI Bin-dong*

(School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract: 1-Methyl-4,5-dinitroimidazole (4,5-MDNI) is synthesized in the microreaction system with internal intersection multi-layer microreactor as a core. The yield of 4,5-MDNI is increased to 87% through controlling molecular weight distribution in the laminar flow fluid to enhance the mass and heat transfer processes in the reaction when raw materials 1-methylimidazole and nitric-sulfuric mixed acid are mixed in the microreactor. The effects of the molar ratio between nitration agent and raw material, reaction temperature and volume flow on the reaction conversion ratio are evaluated. The safe usages of fuming nitric acid and fuming sulfuric acid are achieved, and the consumptions are significantly reduced compared with the conventional reaction conditions. The continuous and efficient synthesis of 4,5-MDNI can be achieved when the temperature is controlled accurately at 100℃ and the total volume flow is 18 mL·h⁻¹ in a single microreactor. The production capacity of unit time and unit volume is significantly improved, and the prospect of industrial application will be broad.

Key words: microreactor; nitration; 1-methyl-4,5-dinitroimidazole

硝化反应过程是将有机化工原料转化为精细化工中不同专用化学品的主要途径,其应用范围涉及染料^[1]、香料^[2]、药物^[3]、中间体^[4]、含能材料^[5]等。目前,在经典混酸硝化工艺的基础上出现了含能硝酸盐^[6]及五氧化二氮^[7]等新的硝化工艺,弥补了混酸在绿色硝化和生产安全等方面的不足,但其在涉及含能材料、精细化工、药物合成等重要化工产品硝基官能团引入的过程中仍处于不可或缺的地位。硝硫混酸的任何等级用量都存在安全风险,特别是工业中的大批量使用,混合不均和冷却不充分会使热量囤积,造成热失控的风险。

微反应器是在内部特征尺寸为微米级的几何结构中发生化学反应的装置^[8],较大的比表面积确保

了整个反应流程的热均性,以及反应器件与内部流体之间的快速热传递,因此,在微反应体系中进行强放热反应和危险化工品的研发与生产成为近年来含能材料合成方法的新方向^[9-12]。

1-甲基-4,5-二硝基咪唑(MDNI)酸性低(pH 6.77 丙酮)、熔点低(77℃)^[13]、摩擦感度低(0%)^[14],是一种性能良好的高能钝感炸药和极具应用价值的熔铸炸药载体^[15]。目前,4,5-MDNI的合成路线主要有2种:一是以咪唑为原料,先硝化后甲基化^[13];二是以甲基咪唑为原料,直接硝化^[15]。这2种合成路线4,5-DNI的总收率都偏低,约为60%,硝化剂均使用了硝硫混酸,反应底物与硝化剂混合的瞬间即会释放大量的热^[16],反应温度难以精

收稿日期:2017-11-07;修回日期:2018-04-15

作者简介:刘阳艺红(1992-),女,硕士研究生,研究方向为微通道中杂环化合物的合成,18251956176@163.com;李斌栋(1972-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向为微反应器在有机合成中的应用,通讯联系人,libindong@njust.edu.cn。

确掌控。为了避免冒料,须严格控制加料时间,反应时间冗长,易产生副反应及过反应,产物收率低,无法实现高产量工业化生产。而微反应器在传热方面因其尺寸优势,能为混酸硝化中所遇问题提供良好的解决方案^[16-18],目前,已有许多利用微反应器进行硝化研究的成果^[19-20],但在微反应器中合成1-甲基-4,5-二硝基咪唑还未见报道。在微玻璃反应器中进行甲苯绿色硝化研究的基础上^[21],笔者利用微反应器优异的传质传热性能以及对有毒有害危险试剂的安全使用和易于放大的潜能,进一步研究了4,5-MDNI连续化合成新工艺。

1 实验部分

1.1 微反应装置的构建

经过对进样驱动设备、微混合及反应模块和流体管线的甄选,构建了以HPIMM为核心的微反应体系,如图1所示。该微反应体系以2台高压恒流泵(Dalian Elite Analytical Instruments Co.Ltd.)为驱动液体进料的动力单元,HPIMM及PTFE微流体停留管道(1/16 in.)提供原料反应区间,结合温度传感器、背压调节器、过滤器等构成了可高效安全生产4,5-MDNI的连续流微反应操作装置。

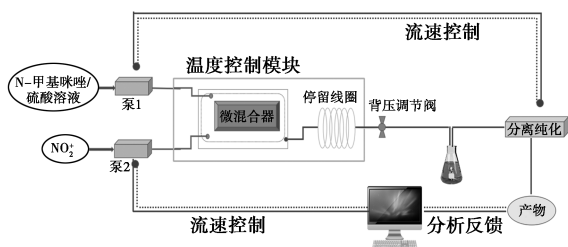


图1 实验装置流程图

1.2 试剂及仪器

试剂:发烟硫酸(分析纯,质量分数为20%);发烟硝酸(分析纯,质量分数为98%);*N*-甲基咪唑(分析纯);二氯甲烷(分析纯);丙酮(分析纯)。

仪器:IR Prestige-21 红外光谱仪;Waters 高效液相色谱仪;Bruker 500 Avance 核磁共振波谱仪;JB90-SH 数显恒温强力自动搅拌机;RE-52 旋转蒸发器;SHZ-CD 循环水式多用真空泵;FA/JA 系列(精度0.1 mg)分析天平。

1.3 反应流程及方法

溶液A:在冰水浴中配制5 mol/L的*N*-甲基咪唑硫酸溶液;溶液B:体积比为1:1的硝硫酸溶液。反应之初,先用溶液B净化整个微反应体系,确保管道中无水与气泡存在。之后将溶液A和溶液B

分别经由高压恒流泵输送至微通道反应器的2个入口,HPIMM混合器及停留线圈浸没油浴中(根据所需精确控制反应温度),两股液体在微通道反应器中瞬间混合接触发生反应后流经一段停留线圈,进入内含碎冰的接收瓶,精确计时,收集30 min流出液,用二氯甲烷萃取接收瓶中的溶液,干燥有机相,过滤,除去二氯甲烷,用丙酮重结晶,真空干燥可得到4,5-MDNI的黄色晶体。

2 实验结果与讨论

所用HPIMM微混合器为内交叉指并联多层化式微混合器的一种,其依靠内部狭缝状交叉型微结构对流体重建改组进而提高混合性能。两股待混合流体分别经由高压恒流泵输送至微混合器的两处进料口(inlet)(图2),由于该微混合器的内部层压结构为交叉指状狭缝式微通道,溶液在入口处即被层压为微米级厚度的2种待混合流体的流动周期性薄层,此细分流体薄层的产生使其单位体积的接触面积显著增加,薄层间的相互接触堆叠令分子间的扩散距离显著下降,从而强化了传质过程,实现了快速混合。混合后的层流流体于垂直于两股流体的入口方向上流出微混合器(outlet),即进入与之相连的微通道延时管线,根据反应所需停留时间调节微通道长度。整个微反应体系所展现的优异的传质传热性能极适用类于*N*-甲基咪唑硝化等强放热反应,微米级别的内部特征结构使反应过程中产生的大量热瞬间传递,并保证了物料混合的均一性,进而无热量囤积,无反应混合死区,从而实现了反应温度的精确调节,反应进程的高效掌控。通过对反应温度、体积流速、硝化剂用量等影响反应收率因素的探究,确定了硝化*N*-甲基咪唑的最佳工艺条件。

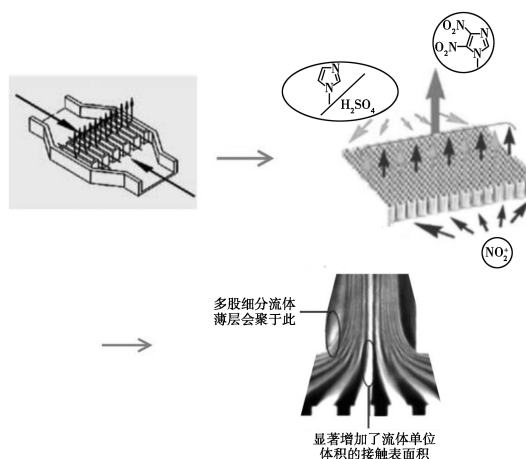


图2 HPIMM微混合器中反应的混合原理

2.1 硝化剂用量对转化率的影响

超酸体系中活化硝化剂硝酰阳离子(NO_2^+)的宏观载体为发烟硫酸,部分 NO_2^+ 以 $[(\text{NO}_2^+)(\text{HS}_2\text{O}_7^-)]$ 离子对形式存在,在进行硝化反应时,会不断释放出 NO_2^+ 。在固定反应温度为 100°C , N -甲基咪唑的体积流速为 0.2 mL/min ,通过对反应体系中发烟硫酸及发烟硝酸用量的调节,探究了硝化体系中发烟硝酸的用量对 4,5-MDNI 收率的影响,如图 3 所示。由图 3 可以看出,随着发烟硝酸与 N -甲基咪唑摩尔比的增加,4,5-MDNI 的收率显著增加,在 $n(\text{发烟硝酸}):n(N\text{-甲基咪唑})=4.6:1$ 时,其收率达最高,之后再增加发烟硝酸的用量,产物收率提升不明显,并有轻微下降趋势,因此当溶液 B 中发烟硝酸与发烟硫酸的体积比为 1:1,发烟硝酸与 N -甲基咪唑的摩尔比为 4.6:1 时为最佳硝化剂用量。

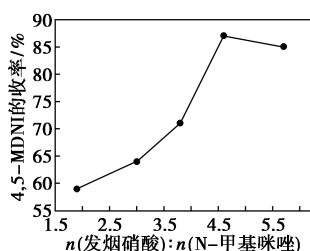


图 3 发烟硝酸与 N -甲基咪唑的摩尔比对反应收率的影响

2.2 反应温度和体积流速对转化率的影响

温度是调控反应进程的一个重要变量,微反应体系可实现对温度的精确掌控。通过调节液体的体积流速可以改变其在微通道内的停留时间。固定溶液 B 中发烟硝酸与发烟硫酸的体积比为 1:1,溶液 B 与溶液 A 的体积流速比为 1:2,考察反应温度和体积流速对转化率的影响,结果表 1 所示。

表 1 温度和体积流速对反应收率的影响

温度/ $^\circ\text{C}$	溶液 A 的 体积流速/ ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	4,5- MDNI 的 收率/%	温度/ $^\circ\text{C}$	溶液 A 的 体积流速/ ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	4,5- MDNI 的 收率/%
80	0.1	52.4	100	0.1	78.2
	0.2	71.4		0.2	87.0
	0.3	64.5		0.3	84.0
90	0.1	62.6	110	0.1	67.1
	0.2	80.3		0.2	82.0
	0.3	74.3		0.3	77.0

由表 1 可以看出,停留时间固定时,4,5-MDNI

的收率随温度升高而逐渐增加。 100°C 为最佳反应温度,低于或高于此温度的反应收率均明显降低。温度升高会促使反应速率的加快,同时也会促进硝酸分解,因此该反应于此微反应体系中的温度最优优点为 100°C 。在溶液 A 的体积流速为 0.2 mL/min ,总体积流速为 0.3 mL/min 时,4,5-MDNI 的收率达最高。这是由于体积流速的增加有助于分子在平行流相中的扩散,传质传热效率随之提升,流体的混合效果增强。但随着流速的继续增加,停留时间变短,流层间易产生沉积生长或架桥现象,会限制流体流动,影响混合效率并提高压降,故最佳反应温度为 100°C ,最优体积流速为 0.3 mL/min 。

2.3 常规反应器中 N -甲基咪唑的硝化反应对比

不同反应器内硝化 N -甲基咪唑合成 4,5-MDNI 的对比如表 2 所示。

表 2 不同反应器内硝化 N -甲基咪唑合成 4,5-MDNI 的对比

反应容器	反应 体积/ m^3	反应 时间/h	反应 温度/ $^\circ\text{C}$	4,5-MDNI 产率/%
微反应器	1.5×10^{-9}	8.3×10^{-4}	100	87
常规反应器	1×10^{-4}	2	110	60

由表 2 可以看出,常规反应器中,以体积比为 1:1 的 20% 发烟硫酸和 98% 发烟硝酸为硝化剂,反应温度为 110°C ,反应时间为 2 h 时,4,5-MDNI 的收率为 60%。

反应过程中物料高效均一的混合是保证目标产物高收率的前提。混合效率可由无量纲的雷诺准数预估:

$$Re = \rho v D_H / \mu$$

式中: ρ 为流体密度; v 为流体流速; D_H 为水力直径; μ 为流体黏度。

在传统容器中反应,流体以湍流状态混合 ($Re > 5\ 000$)。而微反应器中则表现为层流状态 ($Re < 100$),在这种体制中,由于对流几乎或完全不存在,所以混合是以扩散为主,为了提高混合效率,可定量增加体系的 Re 值。该混酸反应体系中的流体密度及流体黏度为定值,管道直径及流体流速为可调参数,若在直径为 $200\ \mu\text{m}$ 的圆柱形微通道中实现 $Re > 1\ 000$,在相关流体密度为 1.8 g/mL ,黏度为 $20\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 时,所需平均流速的预估值为 62.5 m/s ,此流速所产生的高压在反应过程中无法满足。而所用 HPIMM 微反应器的内部层压元件中的微通道可将流体液压

为微米级的薄层,显著增加了单位体积的接触表面积,极大地改善了流体的混合效率,令流体可在毫秒内急速混合,实现对反应温度及反应过程的精确掌控,从而显著提升了4,5-MDNI的收率。

3 结论

传统反应容器中进行的*N*-甲基咪唑硝化反应放热剧烈,在滴加硝化剂时会极速飞温,为控制温度需缓慢逐滴加料,反应时间冗长,产物收率低。而微反应器的内部几何结构特征及其微米级的尺寸所呈现出的高传热特性可实现对热量的快速输入输出,从而维持几乎恒定的反应温度,可有效控制反应温度和反应进程,在低于常规发烟硝酸和发烟硫酸用量的条件下,显著提高了4,5-MDNI的收率。在发烟硝酸与*N*-甲基咪唑的摩尔比为4.6:1,总体积流速为0.3 mL/min,反应温度为100℃的条件下,合成的4,5-MDNI的产率最高为87%。在进一步的工业化应用中,可通过并行放大增加产量,具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] Adamiak J. Controlled nitration of anisole over $\text{HNO}_3/\text{PO}_4/\text{MoO}_3/\text{SiO}_2/\text{solvent}$ systems [J]. *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, 2015, 407: 81–86.
- [2] Sreedhar I, Singh M, Raghavan K V. Scientific advances in sulfuric acid free toluene nitration [J]. *Catalysis Science & Technology*, 2013, 3(10): 2499–2508.
- [3] Fan Z, Li J, Lu H, *et al.* Monomeric octahedral ruthenium(II) complex enabled meta-C-H nitration of arenes with removable auxiliaries [J]. *Organic Letters*, 2017, 19(12): 3199–3202.
- [4] Cantillo D, Wolf B, Goetz R, *et al.* Continuous flow synthesis of a key 1,4-benzoxazinone intermediate via a nitration/hydrogenation/cyclization sequence [J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(1): 125–132.
- [5] Hermann T S, Klapoetke T M, Krumm B, *et al.* The reagent-dependent nitration of 1,3-dihydroxyacetone dimer [J]. *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie*, 2017, 643(2): 149–151.
- [6] Tang Y, Zhang J, Mitchell L A, *et al.* Taming of 3,4-di(nitramino) furazan [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(51): 15984–15987.
- [7] Zelenov V P, Bukalov S S, Subbotin A N. A new type of the dinitrogen pentoxide-acid interaction [J]. *Mendeleev Communications*, 2017, 27(4): 355–356.
- [8] Elvira K S, Solvas I X C, Wootton R C R, *et al.* The past, present and potential for microfluidic reactor technology in chemical synthesis [J]. *Nature Chemistry*, 2013, 5(11): 905–915.
- [9] Hannes P L, Gemoets A Y S A. Liquid phase oxidation chemistry in continuous flow microreactors [J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(1): 1–226.
- [10] Mueller S T R, Wirth T. Diazo compounds in continuous-flow technology [J]. *ChemSuschem*, 2015, 8(2): 245–250.
- [11] Zhang J, Wang K, Teixeira A R, *et al.* Design and scaling up of microchemical systems: A review [J]. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 2017, 8: 285–305.
- [12] Baumann M, Baxendale I R. A continuous flow synthesis and derivatization of 1,2,4-thiadiazoles [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25(23): 6218–6223.
- [13] 宋磊, 王建龙, 李永祥, 等. 1-甲基-4,5-二硝基咪唑的合成及表征 [J]. *含能材料*, 2009, (5): 531–533.
- [14] 王小军, 鲁志燕, 王建龙, 等. 1-甲基-4,5-二硝基咪唑的晶体结构与感度性能 [J]. *含能材料*, 2012, (1): 40–43.
- [15] 曹端林, 王小军, 杨彩云, 等. 1-甲基-4,5-二硝基咪唑合成工艺 [J]. *含能材料*, 2009, (6): 678–680.
- [16] Brocklehurst C E, Lehmann H, La Vecchia L. Nitration chemistry in continuous flow using fuming nitric acid in a commercially available flow reactor [J]. *Organic Process Research & Development*, 2011, 15(6): 1447–1453.
- [17] Gage J R, Guo X, Tao J, *et al.* High output continuous nitration [J]. *Organic Process Research & Development*, 2012, 16(5): 930–933.
- [18] Knapkiewicz P, Skowerski K, Jaskolska D E, *et al.* Nitration under continuous flow conditions: Convenient synthesis of 2-isopropoxy-5-nitrobenzaldehyde, an important building block in the preparation of nitro-substituted hoveyda-grubbs metathesis catalyst [J]. *Organic Process Research & Development*, 2012, 16(8): 1430–1435.
- [19] Sharma Y, Joshi R A, Kulkarni A A. Continuous-flow nitration of *o*-xylene: Effect of nitrating agent and feasibility of tubular reactors for scale-up [J]. *Organic Process Research & Development*, 2015, 19(9SI): 1138–1147.
- [20] Cantillo D, Damm M, Dallinger D, *et al.* Sequential nitration/hydrogenation protocol for the synthesis of triaminophloroglucinol: Safe generation and use of an explosive intermediate under continuous-flow conditions [J]. *Organic Process Research & Development*, 2014, 18(11): 1360–1366.
- [21] Li B D, Wu J, Ma X M. Study on the green nitration of toluene in a microglass reactor [J]. *Advanced Materials Research*, 2011, 396–398(12): 2018–2022. ■