

# 熔融结晶法提纯邻碘苯胺工艺

许奎<sup>1</sup>,朱静<sup>1</sup>,胡雪<sup>1</sup>,王睿哲<sup>1</sup>,李红果<sup>1</sup>,李天祥<sup>1,2\*</sup>

(1.贵州大学化学与化工学院,贵州 贵阳 550025;

2.中低品位磷矿及其共伴生资源高效利用国家重点实验室,贵州 贵阳 550005)

**摘要:**利用熔融结晶法对邻碘苯胺混合物进行分离提纯,考察并分析了降温速率、结晶终温、养晶时间、升温速率和发汗终温对产品收率和纯度的影响。邻碘苯胺质量分数为70.95%时的最佳结晶工艺:以降温速率0.3 K/5 min 降温到结晶终温301.15 K,使固体熔融液结晶,养晶时间为2 h;再升温发汗,升温速率为0.2 K/5 min,升到发汗终温至313.15 K结束。实验得到质量分数为99.07%的邻碘苯胺,产品收率为61.75%。

**关键词:**邻碘苯胺;对碘苯胺;熔融结晶;分离提纯

中图分类号:TQ226

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2019)03-0136-03

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2019.03.030

## Purification of *o*-iodoaniline by melt crystallization

XU Kui<sup>1</sup>, ZHU Jing<sup>1</sup>, HU Xue<sup>1</sup>, WANG Rui-zhe<sup>1</sup>, LI Hong-guo<sup>1</sup>, LI Tian-xiang<sup>1,2\*</sup>

(1.School of Chemistry and Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China;

2.National Key Laboratory for Efficient Utilization of Low Grade Phosphate Rocks and Their Associated Resources, Guiyang 550005, China)

**Abstract:** Crude *o*-iodoaniline mixtures are separated and purified by melt crystallization. Effects of cooling rate, final temperature in the crystallization process, crystal growing time, heating rate and final temperature in the sweating process on the yield and purity of the product are investigated and analyzed. The results show that 99.07% *o*-iodoaniline can be obtained with a yield of 61.75% when the initial concentration of *o*-iodoaniline in crude mixtures is 70.95%, the cooling rate is 0.3 K·min<sup>-1</sup>, the final crystallization temperature is 301.15 K, crystal growing time is 2 h and the heating rate in sweating process is 0.2 K·min<sup>-1</sup> and the final sweating temperature is 313.15 K.

**Key words:** *o*-iodoaniline; *p*-iodoaniline; melt crystallization; separation and purification

邻碘苯胺是一种重要的药物合成中间体,在药物合成中用于合成喹啉<sup>[1]</sup>、吲哚类<sup>[2]</sup>、苯并咪唑<sup>[2]</sup>、苯并噻唑<sup>[3]</sup>、苯并咪唑<sup>[4]</sup>和脲<sup>[5]</sup>等,因此在医药和农药领域应用广泛。直接取代合成邻碘苯胺伴随有同分异构体对碘苯胺生成,目前对异构物组分分离提纯的方法有工艺复杂、生产周期长和效率低等问题。碘苯胺异构体常见的分离方法有柱层析法、重结晶法和深冷结晶法等<sup>[6-8]</sup>,这些方法需要大量的溶剂,增加了成本和污染环境,而熔融结晶分离提纯则没有这些问题,因此考虑采用简单、低能耗的熔融结晶技术提纯邻碘苯胺来降低生产成本。

熔融结晶技术作为工业结晶技术的一种,由于不需要使用溶剂,具有绿色环保的优势而备受重视<sup>[9]</sup>。熔融结晶技术是将固体混合物熔液冷却结晶,再通过升温发汗使部分晶体熔化并利用熔液洗涤晶体,然后将杂质排出,进一步提纯产品。具有低能耗、无需溶剂和产品纯度高优点,对一些传统分离方法难以分离的物系如同分异构物、热敏物系和

共沸物系可进行分离,或用于一些高纯有机物的制备<sup>[10-13]</sup>。目前还未见有用熔融结晶技术提纯邻(对)碘苯胺的文献和发明专利的相关报道。

邻碘苯胺与对碘苯胺同分异构体的熔程分别是325.15~329.25 K和331.95~332.75 K<sup>[14]</sup>,因此用熔融结晶技术在理论上可以分离提纯邻碘苯胺,为了确保邻碘苯胺生产成本的降低和产品纯度的提高,对碘苯胺熔融结晶工艺进行了研究,为提纯邻碘苯胺的工业应用提供实验依据。

## 1 实验材料和分析方法

### 1.1 主要药品和仪器

对碘苯胺、邻碘苯胺,均为分析纯,山东潍坊精细化工品有限公司生产。

夹套熔融结晶器(2×20 cm,自制);电子天平HX-T(100Z,可读0.1 mg);0~50℃温度计(精度±0.05℃);低温恒温槽,DC-4006型,上海衡平仪器仪表厂生产;显微熔点测定仪,X-5型,巩义市雨花

收稿日期:2018-06-22;修回日期:2019-01-07

基金项目:贵州大学研究生创新基金资助项目[研理工2017009号];贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2017]2317)

作者简介:许奎(1990-),男,硕士研究生,研究方向为化学工程,3405920488@qq.com;李天祥(1965-),男,博士,教授,主要研究方向为化学工程和工艺,通讯联系人,txli@gzu.edu.cn。

仪器有限责任公司生产。

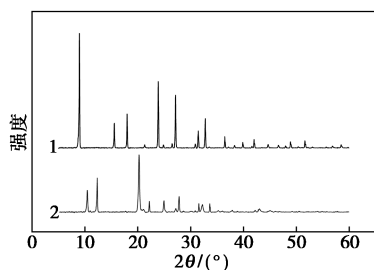
## 1.2 检测仪器和分析方法

### 1.2.1 气相色谱分析

利用安捷伦 4890D 气相色谱仪分析产物组成, SE-54 毛细管柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm), 柱长 30 m, 内径 0.25 mm, 膜厚 0.25 μm; FID 检测器; 柱温为 453.15 K; 进样温度为 513.15 K; 检测器温度为 533.15 K; 高纯氮气作载气, 载气压力为 0.5 MPa, 氢气压力为 0.15 MPa, 空气压力为 0.3 MPa; 进样量: 1 μL; 溶剂: 甲醇。

### 1.2.2 X 射线粉末衍射分析 (XRPD)

利用 X'Pert Powder (PANalytical B.V. 荷兰) 对碘苯胺进行晶态分析。CuKα 射线 (0.154 06 nm), 2θ 的范围为 5~60°, 扫描速度为 8°/min。碘苯胺的 XRPD 图如图 1 所示。由图 1 可以看出, 所用药品晶型有明显区别, 可以进行结晶分离。



1—邻碘苯胺; 2—对碘苯胺

图 1 邻碘苯胺和对碘苯胺的 PXRD 图

## 1.3 实验方法

熔融结晶分离提纯需要体系高于最低共熔点, 由图 2 可知实验原料需要浓缩至邻碘苯胺质量分数高于 50%<sup>[14]</sup>, 经实验分析比较选择邻碘苯胺质量分数为 70.95% 为宜, 原料纯度不高又可一次熔融结晶得到高纯度的产品。

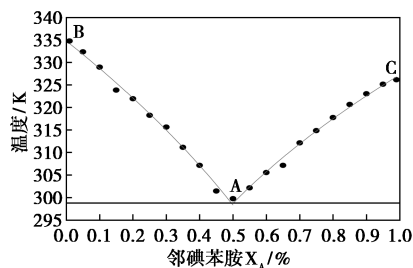


图 2 邻碘苯胺与对碘苯胺二元系固液平衡相图<sup>[14]</sup>

(1) 将邻碘苯胺质量分数为 70.95% 的原料研磨成粉, 放入熔融结晶器内, 实验装置如图 3 所示。

(2) 开启低温恒温槽循环水, 加热到 326.15 K,

控制熔融结晶器中温度, 待原料完全熔融后, 按一定速率降低结晶器内温度, 使原料温度降至稍高于 306 K (原料的熔化温度)。

(3) 按一定降温速率控制结晶器内温度, 使原料的熔融液按一定的速率降温结晶。

(4) 达到结晶终温和养晶时间, 放出母液。

(5) 按一定升温速率逐步提高结晶器内温度, 杂质随汗液排出, 直到发汗终温, 放出汗液, 称量并用气相色谱进行分析。

(6) 升温使产品熔化排出, 收集称量并用气相色谱进行分析。

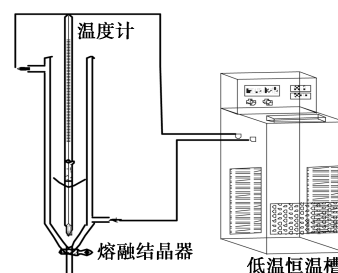


图 3 邻碘苯胺熔融结晶提纯实验装置

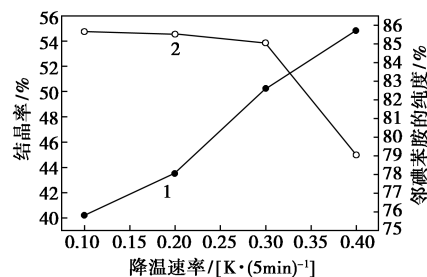
## 2 实验结果与讨论

### 2.1 评价指标

主要评价指标包括: 结晶率 = (粗晶质量/原料质量) × 100%; 发汗率 = (汗液质量/粗晶质量) × 100%; 产品收率 = [(晶体质量 × 晶体纯度)/(原料质量 × 原料纯度)] × 100%; 晶体纯度指邻碘苯胺的质量分数。

### 2.2 降温速率对结晶的影响

降温速率对结晶率和邻碘苯胺的纯度的影响如图 4 所示。从图 4 中可以看出, 结晶率因降温速率的增大而增大, 而纯度却因此而降低。结晶率的提高是由于当降温变快, 固体熔液很快跨越介稳区, 易快速结晶, 熔融液中的杂质被包藏在晶体中, 使结晶率增大而纯度降低。综合考虑结晶率、纯度和能耗



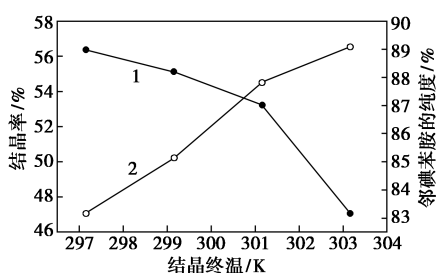
1—结晶率; 2—邻碘苯胺的纯度

图 4 降温速率的影响

等因素,降温速率宜为 0.3 K/5 min。

### 2.3 结晶终温对结晶的影响

在降温速率为 0.3 K/5 min 的条件下,考察结晶终温对结晶率和晶体纯度的影响,结果如图 5 所示。由图 5 可以看出,随着结晶终温的提高,晶体纯度升高而结晶率降低。结晶终温越低,结晶出的晶体越多,包夹的杂质也越多,同时低熔点杂质也会结晶出来,晶体的纯度就低。相反结晶终温越高,晶体的纯度越高,但结晶率低。综合考虑结晶率和纯度,将结晶终温定为 301.15 K。

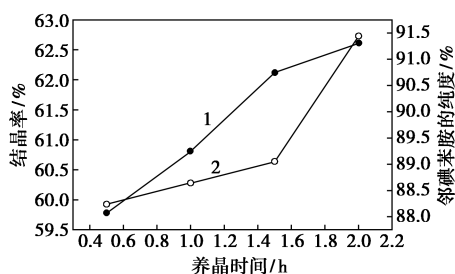


1—结晶率;2—邻碘苯胺的纯度

图 5 结晶终温的影响

### 2.4 养晶时间对结晶的影响

固液平衡的建立需要一定时间,因此需要在结晶终温保留一段时间,使晶体得到充分生长。养晶时间对结晶率和晶体纯度的影响如图 6 所示。由图 6 可以看出,在实验所测的时间范围内,晶体的纯度和结晶率随养晶时间的增加而升高,但养晶时间过长会增加能耗和生产周期,因此,选定养晶时间为 2 h。



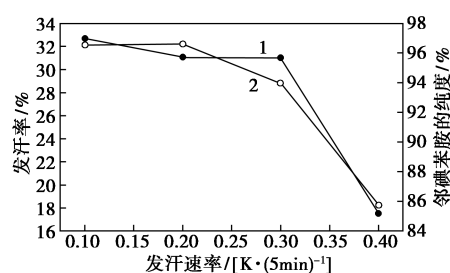
1—结晶率;2—邻碘苯胺的纯度

图 6 养晶时间的影响

### 2.5 升温速率对结晶的影响

升温速率对结晶率和邻碘苯胺的纯度的影响如图 7 所示。从图 7 中可以看出,粗晶的发汗率和纯度随着升温速率的增大而减小。升温越快,发汗时间越短,包夹在晶体内部的杂质不能及时溶解析出,汗液量减少,使发汗率降低,同时粗晶纯度也降低。所以发汗过程要慢,使固液平衡中杂质充分分离。

但发汗时间过长会延长生产周期。因此,升温速率以 0.2 K/5 min 为宜。

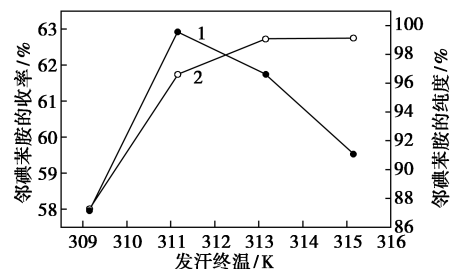


1—发汗率;2—邻碘苯胺的纯度

图 7 升温速率的影响

### 2.6 发汗终温对结晶的影响

发汗终温对结晶率和邻碘苯胺的纯度的影响如图 8 所示。由图 8 可以看出,除温度点 309.15 K 外,随着发汗终温的提高,所得晶体纯度越高而收率变低,因为发汗终温高,发汗的时间延长,更多的晶体熔化溶解杂质使其排除,提高了晶体的纯度(在 309.15 K 处,因为发汗终温较低,杂质不能及时排出使晶体的纯度低,所以出现了收率最低的情况)。综合产品收率和纯度两个方面,以 313.15 K 为发汗终温。



1—邻碘苯胺的收率;2—邻碘苯胺的纯度

图 8 发汗终温的影响

在最佳实验条件下重复进行 3 次验证实验,得到邻碘苯胺的收率在 61.75%,质量分数达 99.07%。用显微熔点仪测定产品的熔程为 326.35~328.45 K,与文献[14]的值相符。

## 3 结论

通过熔融结晶法分离提纯邻碘苯胺,其最佳工艺条件是:将原料磨成粉加入到夹套熔融结晶器中,升高温度到 328.15 K 使原料熔化;以 3.6 K/h 降温速率使熔融液降温,降至结晶终温为 301.15 K;再让原料养晶 2 h,加压放出母液;以 1.2 K/h 升温速率发汗,直到发汗终温为 313.15 K,排除汗液,升温

(下转第 140 页)

重要<sup>[10]</sup>。以粉煤灰材料为载体的催化剂虽然未用于 VOCs 催化燃烧的研究,但在其他反应中已有报道。李伟峰等<sup>[11]</sup>研究发现,酸化后的粉煤灰负载的 Cu 催化剂在催化印染废水氧化中表现出了较好的效果。袁森卉等<sup>[12]</sup>研究发现,以粉煤灰为载体负载的 NiO、CuO、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在臭氧氧化亚甲基蓝的研究中具有优异的催化性能。施云芬等<sup>[13]</sup>报道了以粉煤灰与膨润土混合载体负载的钒氧化物 V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/FA-BT 在 SCR 法脱硝反应中具有很好的低温脱硝效果,且乙酸酸化会优化催化剂的性能。这些研究为粉煤灰及其所负载金属氧化物催化剂进行结构与性能调变提供了理论基础与技术参考。

## 1 材料与试剂

粉煤灰取自于内蒙古锡林郭勒盟热电厂,组成: SiO<sub>2</sub> 质量分数为 60.3%, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 质量分数为 21.8%, CaO 质量分数为 7.8%, FeO<sub>x</sub> 质量分数为 3.6% 等<sup>[14]</sup>。Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, AR, 天津市科密欧化学试剂有限公司生产;盐酸, GR, 天津北联精细化学品开发有限公司生产;硝酸, GR, 国药集团化学试剂有限公司生产;碳酸钠, GR, 天津市化学试剂研究所有限公司生产;硝酸钠, AR, 国药集团化学试剂有限公司生产;甲苯, AR, 天津市申泰化学试剂有限公司生产。

(上接第 138 页)

使产品熔化排除、收集产品称量计算,收率为 61.75%。通过气相色谱检测产品纯度为 99.07%。熔融结晶法分离提纯邻碘苯胺操作简单、无需添加溶剂、产品纯度较高,是一个绿色的结晶工艺。

## 参考文献

- [1] Larock R C, Kuo M Y. Palladium-catalyzed synthesis of quinolines from allylic alcohols and *o*-iodoaniline [J]. *Tetrahedron Letters*, 1991, 32(5): 569-572.
- [2] Kabalka G W, Wang L, Nambodiri V, et al. Rapid microwave-enhanced, solventless Sonogashira coupling reaction on alumina [J]. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(27): 5151-5154.
- [3] Deng H, Li Z, Ke F, et al. Cu-catalyzed three-component synthesis of substituted benzothiazoles in water [J]. *Chemistry-A European Journal*, 2012, 18(16): 4840-4843.
- [4] 谭文. 邻卤苯胺与芳香腈环化反应合成苯丙咪唑衍生物及其应用研究 [D]. 成都: 四川师范大学, 2014.
- [5] Alonso D A, Nájera C, Pacheco M C. Oxime-derived palladium complexes as very efficient catalysts for the heck-mizorokireaction [J].

## 2 实验方法

### 2.1 粉煤灰活化处理

为了更好地建立催化剂结构及其催化性能之间的关系,除采用粉煤灰原灰 FA 为载体,也参考文献 [15-16],采用无机酸和盐为活化剂制备 4 个活化粉煤灰样品为载体进行对比。考虑到碱处理过程耗水量大,且废碱液会带来二次污染,因此未使用常用的碱活化处理技术。盐酸活化粉煤灰 (HCFA) 的制备:将 1 g FA 加入 0.15 mol/L 盐酸溶液中,于水浴恒温振荡器 (SHA-CA, 常州朗越仪器制造有限公司生产) 中 80℃ 振摇 4 h,之后将溶剂蒸干,所得固体置于马弗炉中,于 750℃ 恒温处理 1 h,所得样品研磨标记为 HCFA,待用。硝酸活化粉煤灰 (HNFA) 采用同样方法进行制备。

碳酸钠活化粉煤灰 (SCFA) 的制备:将 1 g FA 与 0.4 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 混合研磨,置于马弗炉 (YX-MFL 7300, 长沙友欣仪器制造有限公司生产) 中 750℃ 恒温焙烧 1 h,得到 SCFA。硝酸钠活化粉煤灰 (SNFA) 也采用同样方法进行制备。

### 2.2 催化剂制备

催化剂以工业应用为最终目标,CoO<sub>x</sub> 催化剂采用机械混合法制备。CoO<sub>x</sub>/FA 的制备:将 0.46 g 六水合硝酸钴与 1gFA 混合研磨,所得混合物用刚玉

*Advanced Synthesis & Catalysis*, 2002, 344(2): 172-183.

- [6] Xu K, Zhu J, Li T. Measurement and correlation of dissolution equilibrium of *o*-iodoaniline and *p*-iodoaniline in pure solvents [J]. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2018, 63(1): 217-224.
- [7] 史成玲, 刘秀杰, 孟杰, 等. 邻碘和邻溴苯胺的合成 [J]. *天津理工大学学报*, 2010, 26(6): 60-62.
- [8] 朱静, 李天祥, 张耀, 等. 一种邻碘苯胺的制备方法: CN, 106542958A [P]. 2017-3-29.
- [9] 孙少文, 杨光军, 丁建生, 等. 熔融结晶工艺开发 [J]. *化学工程*, 2008, 36(12): 18-20.
- [10] 李士雨, 秦文军. 熔融结晶技术用于制备高纯对二氯苯 [J]. *化工装备技术*, 1994, (4): 1-4.
- [11] Wynn Nicholas P. Separate organics by melt crystallization [J]. *Chemical Engineering Progress*, 1992, 88(3): 52-60.
- [12] Wellinghoff G, Wintermantel K. Melt crystallization theoretical premises and technical limitations [J]. *International Chemical Engineering*, 1994, 34(1): 17-27.
- [13] Berry David A, Ng Ka M. Synthesis of crystallization-distillation hybrid separation process [J]. *AIChE*, 1997, 43(7): 1751-1762.
- [14] 许奎, 朱静, 刘博文, 等. 邻碘苯胺与对碘苯胺固液相图测定及数据关联 [J]. *化学工程*, 2018, 46(1): 43-45. ■