

邻二氯苯合成3,4-二氯硝基苯的连续流工艺研究

马凯旋^{1,2}, 张跃^{2*}, 严生虎^{1,2}, 刘建武^{1,2}, 沈介发^{1,2}, 马晓明^{1,2}, 辜顺林^{1,2}, 陈代祥^{1,2}

(1.常州大学制药与生命科学学院, 江苏常州 213164;

2.石油和化工行业连续流技术工程实验室, 江苏常州 213164)

摘要:以邻二氯苯为原料, 硝酸为硝化剂、浓硫酸为溶剂, 研究了在脉冲混合结构微通道反应器中合成3,4-二氯硝基苯的连续流工艺, 考察了反应物料摩尔比、硝硫酸摩尔比、反应温度、反应停留时间等工艺条件。结果表明, 当 $n(\text{邻二氯苯}) : n(\text{硝酸}) : n(\text{硫酸}) = 1 : 2 : 4$ 、反应体系温度为 60°C 、停留时间为135 s时, 反应效果最佳。该工艺充分利用了微通道反应器优良的传质传热特点, 缩短了反应时间, 扩大了工艺条件选择区间, 实现了对反应过程的有效控制, 增加了安全系数。

关键词:邻二氯苯; 硝酸; 浓硫酸; 微通道反应器; 连续流工艺

中图分类号: TQ227.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2020)08-0154-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2020.08.032

Continuous flow process for synthesis of 3,4-dichloronitrobenzene from o-dichlorobenzene

MA Kai-xuan^{1,2}, ZHANG Yue^{2*}, YAN Sheng-hu^{1,2}, LIU Jian-wu^{1,2}, SHEN Jie-fa^{1,2},
MA Xiao-ming^{1,2}, GU Shun-lin^{1,2}, CHEN Dai-xiang^{1,2}

(1.School of Pharmaceutical Engineering & Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

2.Continuous Flow Engineering Laboratory of National Petroleum and Chemical Industry, Changzhou 213164, China)

Abstract: The continuous flow process for synthesizing 3,4-dichloronitrobenzene in pulse mixed structure microchannel reactor is studied by using o-dichlorobenzene as raw material, nitric acid as nitrating agent and concentrated sulfuric acid as solvent. Through studying the molar ratio of reactive materials, the molar ratio of nitric acid to sulfuric acid, the reaction temperature, the residence time etc., the optimum process conditions are obtained as follows: $n(\text{o-dichlorobenzene}) : n(\text{nitric acid}) : n(\text{sulfuric acid}) = 1 : 2 : 4$, the reaction system temperature is at 60°C , and the residence time is 135 s. This process fully utilizes the excellent mass transfer and heat transfer characteristics of the microchannel reactor, greatly shortens the reaction time, increases the reaction rate, expands the selection interval of the process conditions, realizes effective control of the reaction process, and increases the safety factor.

Key words: o-dichlorobenzene; nitric acid; concentrated sulfuric acid; microchannel reactor; continuous flow process

3,4-二氯硝基苯是合成3-氯-4-氟苯胺的重要中间体,3-氯-4-氟苯胺是制备喹诺酮类抗菌药的原料,该类物质广泛应用于我国医药领域,喹诺酮类抗菌素杀菌谱广、毒副作用小、价格适中,为近年发展较快的一类抗菌素^[1-2]。由3,4-二氯硝基苯制得的3,4-二氯苯胺主要用作农药和医药的中间体。

目前文献报道的合成3,4-二氯苯胺的路线有2种:一种以对硝基氯苯为原料合成3,4-二氯硝基苯。该方法工艺复杂、设备成本较高、产品外观不一致、质量也难以控制,在反应过程中会生成大量废液,严重污染环境;另一种合成路线是由邻二氯苯硝

化得到3,4-二氯硝基苯,硝化过程中会产生一定量的异构体,温度不易控制。其原因是浓硝酸硝化邻二氯苯合成3,4-二氯硝基苯是强放热反应,反应温度不易控制,反应热约为126 kJ/mol,经常会造成温度失控现象,所以该反应需要具有稳定且快速传热效果的反应器来控制反应温度^[8-9]。邻二氯苯硝化反应需要具有良好传质、传热效果的反应器。因此,笔者研究了邻二氯苯微通道连续硝化反应工艺,探究了不同的参数条件对该反应的影响,得到了最佳的工艺条件^[9-11]。与传统间歇方法相比,该工艺具有反应效率高、时间短、混合效果佳等特点,反应过程中温度和原料可精确配比,从进料、预热、混合到

收稿日期:2019-10-11;修回日期:2020-06-05

作者简介:马凯旋(1995-),男,硕士研究生,研究方向为医药中间体合成,1609560124@qq.com;张跃(1964-),男,博士,研究员,研究方向为制药工程工艺学、化学工艺的优化,通讯联系人,zyjs@cczu.edu.cn。

反应全程为连续化操作,采用微通道反应器模块材质传质传热效果好、耐腐蚀性强,避免了常规反应器中设备严重腐蚀的问题,过程清洁,反应区持液量少,安全性高,废水排放,无废气污染,实现整个工艺过程的零排放。

1 实验部分

1.1 实验试剂与器材

邻二氯苯, CP 级; 浓硝酸 (97%)、浓硫酸 (97%), 均为分析纯。电子天平, BSA223S 型, 渡扬精密仪器有限公司生产; 恒温循环换热器, HR-50 型, 晟泽理化器械公司生产; GC-6890A 型气相色谱仪, 日本岛津生产; 玻璃仪器, 江苏华海玻璃仪器生产。

微通道反应器系统由 Corning AFR G1 脉冲型微通道模片及相关连接件组成, 通过微通道模块、连接配件、物料输送泵的组合, 组成适用于本反应的反应系统。微通道特征尺寸 $a=1\text{ mm}$, $b=10\text{ mm}$, 如图 1 所示。微通道反应器热传导液经换热器进口流进, 换热器出口流出, 实现热传导液的闭路循环流动, 如图 2 所示。



图 1 微通道脉冲混合结构

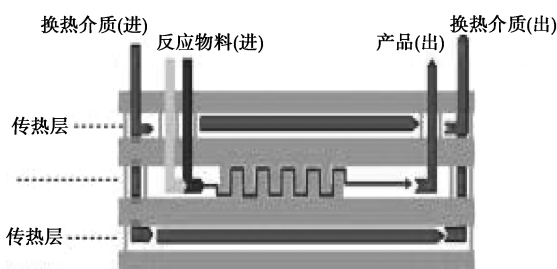
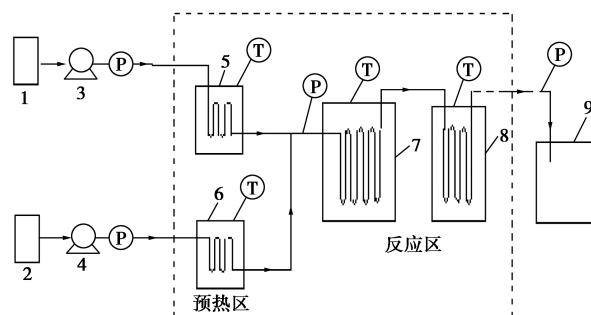


图 2 模片的换热结构

1.2 实验操作

在室温下, 邻二氯苯为原料 A, 混酸 (浓硝酸和浓硫酸) 为原料 B。在预热区和反应区加装恒温循环换热器装置, 以导热油作为换热介质。待预热区和反应区达到反应温度后, 调整流速, 使流量与反应物料的摩尔比一致, 等待流量流速稳定。在温度和流速稳定后, 原料 A 与原料 B 同时流入反应模块, 原料 A 与原料 B 先在物料预热区进行混合及预热, 后进入反应区, 在微通道模块中反应。反应结束后, 在产物淬灭区利用冷却设备淬灭反应, 收集反应液

进行气相分析。反应装置及流程如图 3 所示。



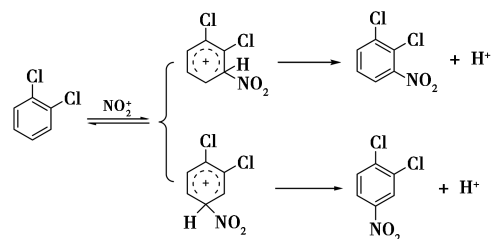
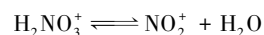
1, 2—储存罐; 3, 4—计量泵; 5, 6—预热区; 7—反应区;
8—产物淬灭区; 9—产物收集区

图 3 连续流反应装置流程图

2 结果与讨论

2.1 反应机理

浓硝酸硝化邻二氯苯合成 3, 4-二氯硝基苯反应机理如下:



硝酸在硫酸的催化下质子化, 释放出活性组分 NO_2^+ 及水。

氯原子是使苯环钝化的邻对位定位基, 理论上可以生成等量的 2, 3-二氯硝基苯和 3, 4-二氯硝基苯。受邻二氯苯上氯离子定位效应的影响, 在生成 3, 4-二氯硝基苯时, NO_2^+ 进攻氯原子的对位; 在生成 2, 3-二氯硝基苯时, NO_2^+ 进攻氯原子的邻位, 此过程中也可能产生多硝基杂质, 但由于氯原子的位阻效应, 3, 4-二氯硝基苯仍然是主要产物^[12-14]。

2.2 反应物摩尔比对反应的影响

传统邻二氯苯硝化采用釜式反应器间歇生产, 反应发热量大、升温速度快, 故只能采用匀速滴加邻二氯苯的方式控制反应温度。微通道反应器模块比表面积为 $2\ 500\text{ m}^2/\text{m}^3$, 换热系数为 $1\ 700\text{ kW}/(\text{m}^3 \cdot \text{K})$, 使反应区的温度保持稳定。在此选用纯度为 98% 邻二氯苯、97% 硝酸、97% 硫酸, 取 $n(\text{硝酸}) : n(\text{硫酸}) = 1 : 1$ 、反应温度为 55°C 、反应停留时间 120 s、反应体系温度为 50°C , 探究不同反应物摩尔比对该反

应的影响,结果如图4所示。

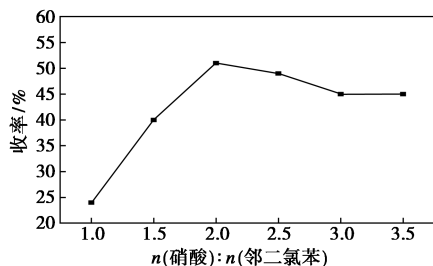


图4 物料摩尔比对反应的影响

由图4可以看出,反应物 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸})=1:2$ 效果最佳。当 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸})$ 大于 $1:2$ 时,分解产生的硝酰阳离子 NO_2^+ 减少,无法有效地进攻邻二氯苯的活性位点。当 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸})$ 小于 $1:2$ 时,分解产生过量的硝酰阳离子 NO_2^+ ,打破氯原子的位阻效应,生成少量的2,3-二氯硝基苯。因此,反应物料 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸})=1:2$ 较为合适。

2.3 硝酸与硫酸的摩尔比对反应的影响

3,4-二氯硝基苯的传统生产工艺中,由于硝化反应放热量高,只能采用匀速滴加邻二氯苯的方式控制反应温度,因此在反应体系中,随着反应进行,硝酸和硫酸的摩尔比随时发生着改变,且反应速率不稳定,反应不易控制。而微通道反应器比表面积大、换热系数高,因此可以连续进料,保证混酸体系稳定在最佳的摩尔比。取 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸})=1:2$ 、反应体系温度为 55°C 、反应停留时间 120 s ,考察硝酸与硫酸摩尔比对反应的影响,结果如图5所示。

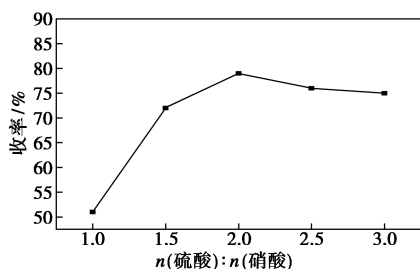


图5 混酸摩尔比对反应的影响

由图5可以看出,当 $n(\text{硝酸}):n(\text{硫酸})=1:2$ 时效果最佳,当摩尔比小于 $1:2$ 时,收率趋于平缓。硫酸量过少时,硝酸在硫酸催化作用下分解出的活性硝酰阳离子 NO_2^+ 不足,反应速率慢。当硫酸量过多时,硝酸在硫酸催化作用下分解出的活性硝酰阳离子 NO_2^+ 过量,大量 NO_2^+ 进攻邻二氯苯的不同活性位点,产生副产物2,3-二氯硝基苯。而采用的微通道

反应器可连续进料、无物料堆积,始终维持混酸体系的稳定,保证反应速率,生成目标产物。因此,混酸体系中 $n(\text{硝酸}):n(\text{硫酸})=1:2$ 较为合适。

2.4 温度对反应的影响

邻二氯苯和混酸的传统混合方式是机械搅拌,反应液物料不均匀、温度不易控制、易局部升温。而微通道反应器可以实现快速转移体系多余热量,防止飙温失控带来的安全隐患。在 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸}):n(\text{硫酸})=1:2:4$ 、停留时间为 120 s 时,考察温度对反应的影响,结果如图6所示。

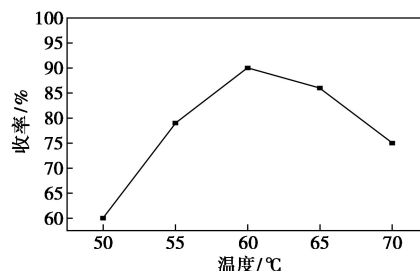


图6 温度对反应的影响

由图6可以看出,反应温度为 60°C 时效果最佳。在较为封闭的反应环境条件下,微通道反应器依靠外界恒温循环换热装置使反应体系温度恒定,提高了邻二氯苯被硝化的速率。与传统工艺相比,反应过程容易控制,缩短了反应时间。反应温度超过 60°C 后,邻二氯苯的不同位点活性增大,反应生成二硝化产物。所以反应温度为 60°C 较为合适。

2.5 停留时间对反应的影响

邻二氯苯硝化生成3,4-二氯硝基苯的传统生产工艺是向混酸中滴加邻二氯苯,且是在釜式反应器中进行机械搅拌,体系中反应物料分布不均匀,反应时间长。采用微通道反应器,通过调节模块数量改变反应器持液量,通过调节邻二氯苯和混酸的流速来控制停留时间,即物料反应时间,且该体系传质效果较好。在 $n(\text{邻二氯苯}):n(\text{硝酸}):n(\text{硫酸})=1:2:4$ 、反应温度为 60°C 时,考察停留时间对反应的影响,结果如图7所示。

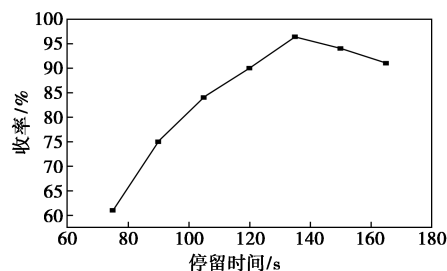


图7 停留时间对反应的影响

由图7可知,3,4-二氯硝基苯收率随停留时间的增长逐渐增加至峰值96.4%后缓慢下降,停留时间为135 s时,反应效果最佳。传统间歇反应器完全反应所需时间为3~4 h,而微通道反应器只需要2~3 min,生产效率显著提升。反应时间过长,会增加NO₂⁺二次进攻的可能,生成二硝基产物。因此,反应停留时间135 s较为合适。

3 结论

(1)以邻二氯苯为原料,浓硝酸为硝化剂,浓硫酸为溶剂,在脉冲混合结构微通道反应器中,研究了硝酸硝化邻二氯苯制备3,4-二氯硝基苯的连续反应工艺。

(2)对硝酸硝化邻二氯苯合成3,4-二氯硝基苯的连续工艺各个影响因素进行了考察,获得该合成工艺的最佳条件: $n(\text{邻二氯苯}) : n(\text{硝酸}) : n(\text{硫酸}) = 1 : 2 : 4$ 、反应体系温度为60℃、停留时间为135 s,此时收率可达96.4%。

参考文献

- [1] 张跃,张勇超,严生虎,等.微通道反应器中甲苯连续液相氧化工艺研究[J].现代化工,2018,38(5):85-89.
- [2] 周伟澄,张秀平.氟喹诺酮类药物研究的新进展[J].中国医药工业杂志,1997,28(2):75-78.
- [3] Blank H U, Judat H. Process for adiabatic preparation of mononitrohalogenbenzenes; EP, 0675104[P]. 1995-10-04.
- [4] Zirnigle E, König B M, Weber H M. Process for adiabatic preparation of 3,4-dichloronitrobenzene; US, 6353142[P]. 2002-03-05.
- [5] 朱明华.相转移催化剂氟化合成3-氯-4-氟硝基苯的研究[J].化学工业与工程技术,2006,27(3):29-31.
- [6] 魏进,吴飞,严生虎,等.硫酸催化法C4烷基化的管式反应工艺研究[J].现代化工,2018,38(7):159-161.
- [7] Politzer P, Jayasuriya K, Sjöberg P, *et al.* Properties of some possible intermediate stages in the nitration of benzene and toluene [J]. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 1174-1177.
- [8] 于洋,杨明霞,张照坡.连续流微通道反应合成3,4-二氯硝基苯[J].河南化工,2016,33(6):23-25.
- [9] 薛鹏博,严生虎,刘建武,等.过氧化氢氧化二甲基亚砷合成二甲基砷的连续流工艺[J].现代化工,2019,39(3):202-205.
- [10] Watts P, Haswell S J. The application of micro reactors for organic synthesis [J]. *Chem Soc Rev*, 2005, 34(3): 235-246.
- [11] 张水泉.3-氯-4-氟苯胺的生产与研究概况[J].中国医药工业杂志,1991,22(7):327-330.
- [12] 杜友兴,孙天孜,何立,等.3-(二氯甲基)-1-甲基-4-氟基-1H-吡啶的连续化合成[J].现代化工,2018,38(8):198-201.
- [13] Chen L T, Xiao H M, Xiao J J. DFT study on nitration mechanism of benzene with nitronium ion [J]. *J Phys Chem A*, 2003, 107(51): 11440-11444.
- [14] Szabo K J, Hornfeldt A B, Gronowitz S. Theoretical study on mechanism and selectivity of electrophilic aromatic nitration [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 6827-6834.
- [15] 陈丽涛,肖鹤鸣,居学海,等.苯硝化反应机理及其溶剂效应的理论研究[J].中国科学(B),2003,33(3):192-200. ■
- [16] 王家芳,章西海,管海华,等.光合细菌G3菌株固定化保存方法的研究[J].安徽农业科学,2011,(2):58-60.
- [17] 黄业翔,莫创荣,胡文科,等.光合细菌絮凝及污水净化研究[J].广西大学学报(自然科学版),2018,43(5):385-392.
- [18] Cai J, Guan Y, Li F, *et al.* Biomass and pigments production of a newly isolated photosynthetic bacterium *Ectothiorhodospira shaposhnikovii* P2 from saline wastewater [J]. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2019, 16: 7487-7496.
- [19] 程树培,耿小六,史阳巍,等.球形红假单胞菌沉降性能诱导及絮凝效率研究[J].南京大学学报(自然科学版),1994,(3):469-476.
- [20] Guojun X, Bingfeng L, Hanquan W, *et al.* Bioflocculation of photofermentative bacteria induced by calcium ion for enhancing hydrogen production [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2013, 38(19): 7780-7788.
- [21] 董姗姗.球形红细菌沉降特性分析及其处理啤酒废水的研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2012.
- [22] 闫海,马翠杰,孙旭东,等.铝絮凝剂絮凝沉降红假单胞菌研究[J].化学与生物工程,2008,25(6):53-55.
- [23] 陈亚松.化学除磷中混凝剂对活性污泥活性的影响[J].环境工程,2011,29(4):23-25,45.
- [24] Suzuki H, Daimon M, Awano T, *et al.* Characterization of extracellular DNA production and flocculation of the marine photosynthetic bacterium *Rhodovulum sulfidophilum* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2009, 84(2): 349-356.
- [25] 汤正帅.沼泽红假单胞菌R2的培养工艺及应用效果研究[D].泰安:山东农业大学,2018.
- [26] Hamed I, Ozogul F, Regenstein J M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2016, 48: 40-50.
- [27] Nharingo T, Moyo M. Application of *Opuntia ficus-indica* in bioremediation of wastewaters. A critical review [J]. *Journal of Environmental Management*, 2016, 166: 55-72.
- [28] Yang R, Li H, Huang M, *et al.* A review on chitosan-based flocculants and their applications in water treatment [J]. *Water Research*, 2016, 95: 59-89.
- [29] Sahraee S, Milani J M, Regenstein J M, *et al.* Protection of foods against oxidative deterioration using edible films and coatings: A review [J]. *Food Bioscience*, 2019, 32: 100451.
- [30] De Farias B S, Sant'Anna Cadaval Junior T R, De Almeida Pinto L A. Chitosan-functionalized nanofibers: A comprehensive review on challenges and prospects for food applications [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 123: 210-220. ■

(上接第153页)