

# 响应面法优化对硝基氯苯水解工艺的研究

郑 潘, 蔡宇昊, 刘肖妍, 刘径源, 蒋文伟\*  
(四川大学化学工程学院, 四川 成都 610207)

**摘要:**通过对硝基氯苯(NCB)水解制备对硝基苯酚钠(SNP)。以 SNP 收率为指标,考察了碱质量分数、水油质量比、水解温度和水解时间对 SNP 收率的影响,筛选出对 SNP 收率影响较大的因素进行响应面实验,得出各因素与 SNP 收率之间的数学模型及最优工艺条件下的收率。结果表明,碱质量分数为 10%、水油质量比为 4.9、水解温度为 155℃时,SNP 收率最高,此时预测值为 96.43%,实验值为 96.52%。优化后的工艺稳定可靠,碱用量降低 5%~10%,水解温度降低 10~15℃,提高了生产效益。

**关键词:**对硝基氯苯;氢氧化钠;对硝基苯酚钠;水解;响应面法

**中图分类号:**TQ246.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**0253-4320(2023)S2-0247-05

**DOI:**10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.S2.049

## Optimization of p-nitrochlorobenzene hydrolysis process by response surface methodology

ZHENG Pan, CAI Yu-hao, LIU Xiao-qian, LIU Jing-yuan, JIANG Wen-wei\*  
(School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610207, China)

**Abstract:**Sodium p-nitrophenol (SNP) is prepared via the hydrolysis of p-nitrochlorobenzene (NCB), and the effects of alkali concentration, water-oil ratio, hydrolysis temperature and hydrolysis time on SNP yield are investigated. The factors that have a greater influence on SNP yield are screened out for response surface experiments. Mathematical models between each factor and SNP yield are obtained to predict the yield under optimal process conditions. It is shown by the results that SNP yield reaches the highest when the alkali concentration is 10%, the water-oil ratio is 4.9, and the hydrolysis temperature is 155℃. Under these conditions, the predicted value of SNP yield is 96.43% and the experimental one is 96.52%. The optimized process performs stable and reliable, reducing the alkali consumption by 5%~10% and the hydrolysis temperature by 10~15℃, which improves the production efficiency.

**Key words:** p-nitrochlorobenzene; sodium hydroxide; sodium p-nitrophenol; hydrolysis; response surface methodology

对硝基苯酚钠(SNP)是一种重要的化工中间体,可用作植物生长调节剂和肥料<sup>[1-3]</sup>,促进农作物生长。高纯度的 SNP 还可用作非线性光学材料<sup>[4-5]</sup>。SNP 经酸化、还原得到对氨基苯酚,对氨基苯酚不仅是解热镇痛药物扑热息痛的主要原料<sup>[6-8]</sup>,还可用于制造偶氮染料<sup>[9]</sup>。

对硝基氯苯(NCB)水解反应是一个液液非均相反应,在高温强碱条件下极易产生黑料,影响产物质量。秦圣英等<sup>[10]</sup>以 Cu<sub>2</sub>O 为催化剂,使反应有一定的改善,但 Cu<sub>2</sub>O 毒性较大,不利于工业化生产。郑从钦<sup>[11]</sup>通过增加碱用量来提高产能,但碱用量过多会使产物产生黑料,同时产生大量的废水。陈斌等<sup>[12]</sup>向反应中加入季铵盐表面活性剂,同时降低碱液浓度,防止局部反应过快产生黑料,产物质量有一定提升,但生产能力下降。工业上目前主要是通过 NCB 在高温高压下碱性水解生产 SNP,经济成本较高<sup>[13]</sup>。笔者以 NCB 和氢氧化钠为原料,在常压条件下高温水解制备 SNP,考察了碱质量分数、水油质

量比、水解温度和水解时间对 SNP 收率的影响,并根据实验结果设计了响应面实验<sup>[14-16]</sup>。

## 1 仪器及试剂

电热恒温鼓风干燥箱、循环水式真空泵,巩义市予华仪器有限责任公司生产;高压反应釜,山东威海自控反应釜有限公司生产;液相色谱仪, Prominence LC-20A 型,日本岛津公司生产;傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR), INVENIO R 型,德国布鲁克公司生产;TG 热分析仪,德国 NETZSCH 公司生产。

对硝基氯苯、氢氧化钠、乙酸乙酯,分析纯,成都科隆化学品有限公司生产;乙腈,色谱纯,成都科隆化学品有限公司生产;去离子水、超纯水,自制。

## 2 实验方法

### 2.1 对硝基氯苯水解的工艺优化

称取 49.8 g NCB 和一定量的氢氧化钠和水,使氢氧化钠质量分数分别为 10%、15%、20%、25%、

收稿日期:2023-03-21;修回日期:2023-06-15

作者简介:郑潘(1997-),男,硕士生,研究方向为精细有机合成, zhengpan@stu.scu.edu.cn;蒋文伟(1968-),男,博士,教授,研究方向为精细化工,通讯联系人, jiangwenwei@scu.edu.cn。

30% (占水质量), 使水油比分别为 3、5、6、7、8 (水与 NCB 质量比), 加入反应釜中, 分别在 135、140、145、150、155℃ 下反应 1、2、3、4、5、6 h。水解结束后冷却至室温, 溶液中析出橙黄色晶体, 过滤, 滤饼用 50 mL 乙酸乙酯洗涤, 干燥得到 SNP。

## 2.2 产物分析与表征

利用日本岛津 Prominence LC-20A 液相色谱仪对产物进行分析。色谱条件: ZORBAX SB-C18 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 检测波长为 310 nm, 流动相为乙腈和水, 流速为 0.8 mL/L, 柱温为 30℃, 进样量为 20 μL。流动相 A 为超纯水, 流动相 B 为乙腈, 梯度洗脱方案: 0~3 min 时流动相 B 为 10%, 4~

20 min 时流动相 B 为 70%, 22~25 min 时流动相 B 为 10% (均为体积分数)。采用外标法计算 NCB 的转化率和 SNP 的收率与选择性。

利用傅里叶红外光谱仪对产物的功能基团进行表征, 溴化钾压片, 波数范围为 400~4 000 cm<sup>-1</sup>; 利用 TG 热分析仪对产物的热力学性质进行分析, 氮气氛围下, 升温速率为 10℃/min, 升温范围为室温到 500℃。

## 3 结果与分析

### 3.1 NCB 水解反应机理

NCB 水解反应机理如图 1 所示。

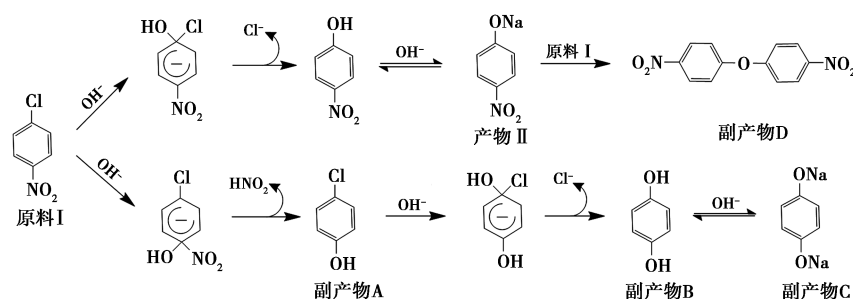


图 1 NCB 水解反应机理

由图 1 中可以看出, NCB 水解反应属于 S<sub>N</sub>2Ar 反应, 碱性环境下, OH<sup>-</sup> 进攻 NCB C—Cl 键的碳原子生成 σ 负离子。Cl<sup>-</sup> 离去生成对硝基苯酚, 对硝基苯酚酸性较强, 在碱存在下立刻转化为 SNP。同时, OH<sup>-</sup> 也会进攻 NCB C—N 键的碳原子, 生成 σ 负离子, HNO<sub>2</sub> 离去生成副产物 A 对氯苯酚, 对氯苯酚 C—Cl 键的碳原子会被 OH<sup>-</sup> 进攻, Cl<sup>-</sup> 离去生成副产物 B 对苯二酚, 碱性条件下转化为副产物 C 对苯二酚二钠盐。由于 SNP 具有一定的亲核性, 会与原料 NCB 发生 S<sub>N</sub>2Ar 反应生成副产物 D 4,4'-二硝基二苯醚。

### 3.2 单因素实验

#### 3.2.1 碱质量分数对反应的影响

控制水油质量比为 5、水解温度为 145℃、水解时间为 6 h, 考察不同碱质量分数对反应的影响, 结果如图 2 所示。

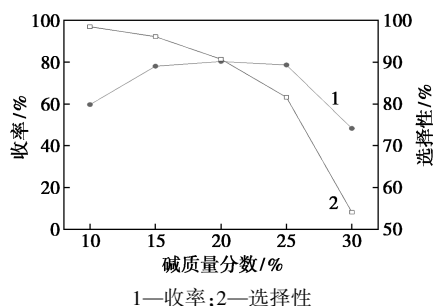


图 2 碱质量分数对反应收率和选择性的影响

由图 2 中可以看出, 碱质量分数为 10%~20% 时, SNP 收率随着碱质量分数的增加而增加, 但碱质量分数超过 20% 之后, 收率反而降低。这是由于碱质量分数增大, 反应物浓度增大, 越有利于反应的进行; 而碱质量分数过高会使硝基发生水解<sup>[17-19]</sup>, 生成副产物 A 和 B, 导致收率下降。SNP 选择性随碱质量分数的增加呈下降趋势, 这是由于碱质量分数增加导致副反应的发生。综合考虑收率和选择性, 最佳碱质量分数为 15%。

#### 3.2.2 水油质量比对反应的影响

控制碱质量分数为 15%、水解温度为 145℃、水解时间为 6 h, 考察不同水油质量比对反应的影响, 结果如图 3 所示。

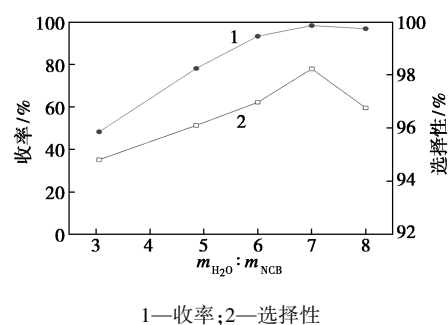


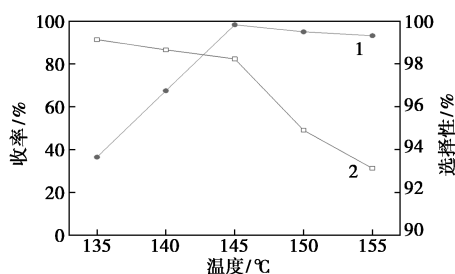
图 3 水油质量比对反应收率和选择性的影响

由图 3 中可以看出, 水油质量比为 3 时, SNP 收

率不到 50%,水相的增加有利于 NCB 的分散,减少传质对反应的影响<sup>[20]</sup>;当水油质量比为 7 时,SNP 收率达到最大,而后趋于稳定。这是由于水相过多会导致 NCB 的浓度下降,不利于水解反应的进行。SNP 选择性随水相增加先上升后下降,这是由于水相的增加会减少副产物 A、B 和 C 的产生,但水相过多会导致副产物 D 的生成,综合考虑收率和选择性,最佳水油质量比为 7。

### 3.2.3 水解温度对反应的影响

控制碱质量分数为 15%、水油质量比为 7、水解时间为 6 h,考察水解温度对反应的影响,结果如图 4 所示。



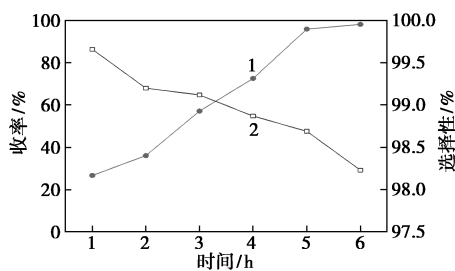
1—收率;2—选择性

图 4 水解温度对反应收率和选择性的影响

由图 4 中可以看出,温度在 NCB 水解反应中起着极其重要的作用,温度从 135°C 上升到 145°C, SNP 收率显著上升;温度超过 145°C 时,收率有略微下降。这是由于 NCB 水解反应是一个放热反应<sup>[11]</sup>,升高温度有利于增加反应速率,但不利于反应的进行。SNP 选择性随温度的升高呈下降趋势,这是由于温度升高会导致副产物的生成。综合考虑收率和选择性,最佳水解温度为 145°C。

### 3.2.4 水解时间对反应的影响

控制碱质量分数为 15%、水油质量比为 7、水解温度为 145°C,考察水解时间对反应的影响,结果如图 5 所示。



1—收率;2—选择性

图 5 水解时间对反应收率和选择性的影响

由图 5 中可以看出,随着水解时间的增加,SNP

收率也逐渐增加,在 5 h 后变化较为缓慢,这是由于随着水解时间的增加,NCB 水解反应已达到平衡,继续增加水解时间对 SNP 收率影响较小。SNP 选择性随水解时间增加而降低,这是由于随着水解时间的增加,SNP 在体系中的浓度越大,越有利于副产物 C 的生成。综合考虑收率和选择性,最佳反应时间为 6 h。

## 3.3 产物表征

### 3.3.1 SNP 的 FT-IR 分析

SNP 的红外光谱图如图 6 所示。

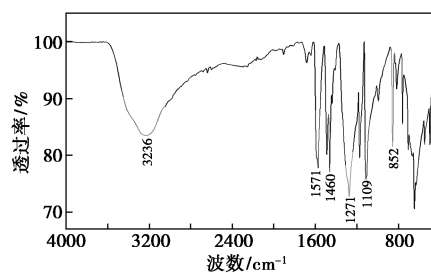


图 6 SNP 的 FT-IR 图谱

由图 6 中可以看出,在 3 100~3 300  $\text{cm}^{-1}$  范围出现的宽吸收峰对应羟基 O—H 的伸缩振动,表明有结晶水的存在;在 1 571  $\text{cm}^{-1}$  和 1 460  $\text{cm}^{-1}$  处出现的吸收峰对应苯环 C=C 的伸缩振动,在 1 271  $\text{cm}^{-1}$  处出现的吸收峰对应  $\text{NO}_2$  的对称伸缩振动,在 1 109  $\text{cm}^{-1}$  处出现的吸收峰对应 C—O 键的伸缩振动,在 852  $\text{cm}^{-1}$  处出现的吸收峰对应 C—N 键伸缩振动。通过 FT-IR 和 LC 综合分析,证明 NCB 水解制得纯度达到 99.5% 的 SNP。

### 3.3.2 SNP 的 TG 分析

SNP 的热重分析谱图如图 7 所示。

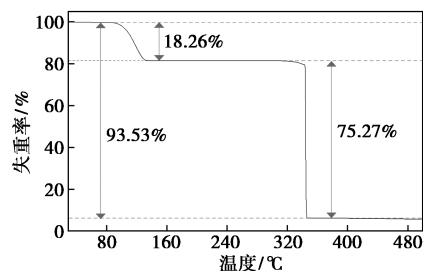


图 7 SNP 的 TG 图谱

由图 7 中可以看出,SNP 在温度为 89.53~134.46°C 范围内失重 18.26%,对应 SNP 中两分子结晶水的含量。SNP 在 344.26°C 出现分解,失重 75.27%,剩余物质为  $\text{Na}_2\text{O}$ <sup>[21]</sup>。

## 3.4 响应面法优化工艺条件

### 3.4.1 响应面实验设计

在单因素实验结果的基础上,以 SNP 收率为指

标,选取碱质量分数、水油质量比和水解温度为考察因素,根据 Box-Behnken 实验设计原理<sup>[22]</sup>,进行三因素三水平的响应面实验,利用 Design-Expert 13.0 软件对实验数据进行分析,实验因素和水平如表 1 所示,实验设计及结果如表 2 所示。

表 1 响应面因素设计水平表

水平	因素		
	碱质量分数 (A)/%	水油质量比 (B)/(g·g <sup>-1</sup> )	水解温度 (C)/℃
-1	10	3	135
0	15	5	145
1	20	7	155

表 2 响应面实验设计及结果

编号	碱质量分数 (A)/%	水油质量比 (B)/(g·g <sup>-1</sup> )	水解温度 (C)/℃	Y/%	
				实验值	预测值
1	0	-1	-1	14.63	14.43
2	0	1	1	93.12	93.32
3	1	0	1	94.40	94.20
4	-1	0	-1	23.36	23.56
5	0	-1	1	93.56	93.76
6	0	0	0	76.95	76.89
7	0	0	0	78.06	76.89
8	0	0	0	77.23	76.89
9	0	0	0	73.99	76.89
10	0	0	0	78.26	76.89
11	0	1	-1	36.46	36.26
12	1	-1	0	48.03	48.03
13	1	1	0	95.43	95.43
14	-1	-1	0	35.31	35.31
15	-1	1	0	89.77	89.77
16	1	0	-1	30.24	30.44
17	-1	0	1	96.38	96.18

利用 Design-Expert 13.0 软件对实验结果进行回归分析后得到碱质量分数、水油质量比和水解温度的三次多项式回归方程:

$$Y = 76.9 + 4.6A + 25.47B + 34.1C - 1.77AB - 2.21AC - 5.57BC - 4.06A^2 - 5.71B^2 - 11.75C^2 - 3.37AC^2 - 20.12BC^2$$

### 3.4.2 方差分析

回归方程的方差分析结果如表 3 所示。

表 3 回归方程的方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
模型	13112.22	11	1192.02	492.95	<0.0001	**
A	84.46	1	84.46	34.93	0.0020	**
B	2593.86	1	2593.86	1072.67	<0.0001	**
C	9300.43	1	9300.43	3846.11	<0.0001	**
AB	12.46	1	12.46	5.15	0.0724	*
AC	19.62	1	19.62	8.12	0.0359	*
BC	123.99	1	123.99	51.27	0.0008	**
A <sup>2</sup>	69.24	1	69.24	28.63	0.0031	**
B <sup>2</sup>	137.17	1	137.17	56.73	0.0007	**
C <sup>2</sup>	581.09	1	581.09	240.31	<0.0001	**
AC <sup>2</sup>	22.71	1	22.71	9.39	0.0279	*
BC <sup>2</sup>	809.43	1	809.43	334.73	<0.0001	**
残差	12.09	5	2.42			
失拟项	0.3160	1	0.3160	0.1074	0.7596	
纯误差	11.77	4	2.94			
总差	13124.31	16				

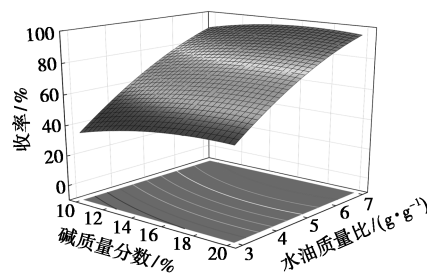
$R^2 = 0.9991$

注: \*\* 表示差异极显著 ( $P < 0.01$ ); \* 表示差异显著 ( $P < 0.05$ )。

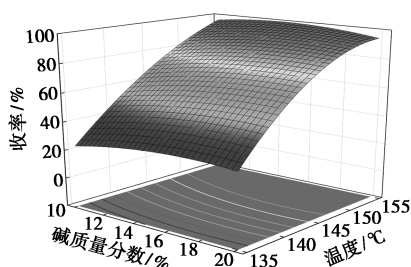
由表 3 可以看出,模型的  $P$  小于 0.000 1,说明模型拟合极显著,失拟项  $P$  为 0.759 6,大于 0.05,说明模型失拟不显著。该模型  $R^2$  为 0.999 1,说明收率与回归方程的预测值非常接近,拟合效果较好。对于收率来说,碱质量分数、水油质量比和水解温度  $P < 0.01$ ,对收率影响极其显著,从方差分析结果来看,各因素对收率的影响由大到小的顺序为:水解温度 > 水油质量比 > 碱质量分数。

### 3.4.3 响应面分析

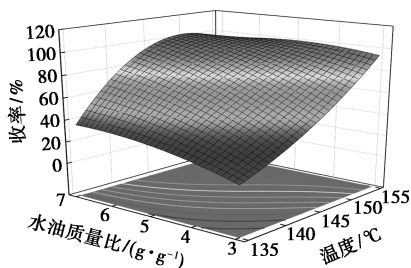
各因素与收率的交互响应面图如图 8 所示。曲线越陡峭,影响就越显著,曲线越平缓,影响则越小<sup>[15]</sup>。从图 8 中可以看出,水解温度影响最显著,其次为水油质量比,碱质量分数的影响最小,这与方差分析结果一致。



(a) 碱质量分数与水油质量比



(b) 碱质量分数与水解温度



(c) 水油质量比与水解温度

图8 各因素与收率响应面图

### 3.5 工艺条件的确定及模型验证

为减少原料的使用量,固定反应物料比为2.1,经过响应面分析和模型预测,NCB水解的最佳工艺条件为:碱质量分数为10.27%、水油质量比为4.87、水解温度为154.99℃,在该条件下,SNP收率为96.43%。在该条件下进行实验并对模型预测值进行对比,得到SNP收率为96.52%,与预测值的相对误差为0.093%,表明该模型可靠。

## 4 结论

(1)通过单因素实验和响应面法优化实验,得到最佳工艺条件为:碱质量分数为10%、水油质量比为4.9、水解温度为155℃。在该条件下得到SNP收率为96.52%,与模型预测值相对误差为0.093%。

(2)通过对模型方差分析和响应面分析,得到各因素对SNP收率影响顺序为:水解温度>水油质量比>碱质量分数。

(3)优化后的工艺稳定可靠,提高了产物收率且纯度高,并使碱用量减少5%~10%,水解温度降低10~15℃,提高了生产效益。

### 参考文献

[1] Liu S. Plant growth regulator comprises 5-sodium nitroguaiacolate, sodium o-nitrophenolate, sodium p-nitrophenolate, amino acid ester, magnesium sulfate, boric acid, and silica; CN103975950-A [P]. 2014-08-13.  
[2] Yang W. Special nutrient solution for transplantation of dendrobium candidum comprises sodium p-nitrophenolate, sodium-o-nitrophenol, 5-nitroguaiacol sodium, brassinolide, indolebutyric acid, 6-benzylad-

enine and water; CN105994306-A [P]. 2016-10-12.

- [3] Cui X. Fertilizer synergistic additive comprises da-6 (amine fresh ester), sodium nitrophenolate, sodium p-nitrophenolate, sodium o-nitrophenolate, sodium 5-nitrotoluene, a-sodium naphthaleneacetate, and indole acetic acid; CN109984127-A [P]. 2018-03-16.  
[4] Vanishri S, Reddy J N B, Bhat H L, *et al.* Laser damage studies in nonlinear optical crystal sodium p-nitrophenolate dihydrate [J]. Applied Physics B-Lasers and Optics, 2007, 88(3): 457-461.  
[5] Dalal J, Sinha N, Yadav H, *et al.* Structural, electrical, ferroelectric and mechanical properties with hirshfeld surface analysis of novel nlo semiorganic sodium p-nitrophenolate dihydrate piezoelectric single crystal [J]. RSC Advances, 2015, 5(71): 57735-57748.  
[6] 张晓阳, 辛纪衡, 刘晓莲, 等. 常温下合成对乙酰氨基苯酚 [J]. 煤炭与化工, 2017, 40: 30-32.  
[7] Pasquarella K, Jardine K, Hill K, *et al.* Synthesis and characterization of acetaminophen: An experimental and theoretical laboratory for the undergraduate curriculum [J]. Journal of Chemical Education, 2022, 99(2): 910-916.  
[8] Nasiri E, Kooshki F, Kooti M, *et al.* Functionalized nanomagnetic graphene by ion liquid containing phosphomolybdic acid for facile and fast synthesis of paracetamol and aspirin [J]. Applied Organometallic Chemistry, 2021, 35(12): e6413.  
[9] Selivanova G, Skolyapova A, Wang J Y, *et al.* Azo dyes containing 1, 3, 4-thiadiazole fragment: Synthesis and properties [J]. New Journal of Chemistry, 2022, 46(4): 1929-1942.  
[10] 秦圣英, 张克胜. 对硝基氯苯水解制对硝基酚的研究 [J]. 四川化工, 1994, (S1): 11-13.  
[11] 郑从钦. 对硝基苯酚钠生产工艺分析研究 [J]. 广东化工, 2014, 41: 76-77.  
[12] 陈斌, 陈永贵, 过学军, *et al.* 一种对硝基苯酚钠的合成工艺; CN: 113200862A [P]. 2021-08-03.  
[13] 饶先花, 王贤文, 黄华鹏. 一种对硝基苯酚钠盐的制备方法; CN: 111004126A [P]. 2020-04-14.  
[14] 袁璐璇, 康荫子, 王彦博, 等. 响应面法优化三醋酸纤维素合成工艺的研究 [J]. 现代化工, 2021, 41: 175-179.  
[15] 弓浩宇, 杨幸川, 方鑫, 等. 响应面法优化己二酸二甲酯低压催化加氢工艺研究 [J]. 现代化工, 2022, 42: 172-176.  
[16] 卢琪霖, 马浩然, 李启彬, 等. 响应面法优化三维螺旋板式微通道乳状液膜萃取 Zn<sup>2+</sup> 的研究 [J]. 现代化工, 2022, 42: 130-134.  
[17] Zotova N V, Kushakova P M, Kuznetsov V A, *et al.* Specific features of nucleophilic substitution in 1-chloro-3, 4-dinitrobenzene [J]. Russian Journal of Organic Chemistry, 2004, 40(10): 1473-1476.  
[18] Dutov M D, Shevelev S A, Koshelev V N, *et al.* Dual reactivity of 1-chloro- and 1-bromo-3, 5-dinitrobenzenes in aromatic nucleophilic substitution [J]. Mendelevov Communications, 2017, 27(2): 160-162.  
[19] Blasko A, Bunton C A, Gillitt N D, *et al.* The reaction of 1, 2-dichloro-4, 5-dinitrobenzene with hydroxide ion: Roles of meisenheimer complexes and radical pairs [J]. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2013, 24(7): 1146-1159.  
[20] Sunami K, Horiuchi S, Nishimura N, *et al.* Effect of operating factors on liquid-liquid mass transfer and dispersion pattern of sedimentary liquid in a mechanically stirred vessel [J]. Canadian Journal of Chemical Engineering, 2022, 101(6): 3479-3489.  
[21] Ben Salah M, Becker P, Carabatos-Nedelec C. Thermal analysis, raman scattering and infrared spectroscopy versus temperature of hydrogen bonds in sodium p-nitrophenolate dihydrate (npna), Na (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ONO<sub>2</sub>) center dot 2H<sub>2</sub>O [J]. Physica Status Solidi B-Basic Research, 2003, 239(2): 470-479.  
[22] Lucas J M. Discussion of "response surface design evaluation and comparison" by christine anderson-cook, connie horror and douglas montgomery [J]. Journal of Statistical Planning and Inference, 2009, 139(2): 660-661. ■