

【二硝化新案例】 3,5-二硝基苯甲酸的連續合成！

3,5-二硝基苯甲酸是重要的有機合成中間體，其主要用於生產診斷用藥泛影酸，泛影酸為X線診斷用陽性造影劑，主要用於泌尿系統造影；同時也可用作樹脂衍生化和氨苄青黴素測定等用途的分析試劑，是替米沙坦等藥物的主要中間體，屬於新興的高附加值精細化工產品。

傳統工藝

3,5-二硝基苯甲酸合成工藝主要有兩種：

1. 採用濃硝酸作為硝化劑直接硝化苯甲酸生成3,5-二硝基苯甲酸
2. 間硝基苯甲酸經一步硝化生成3,5-二硝基苯甲酸

目前工業上兩種工藝均採用間歇釜式反應，

- 存在反應時間長、物料易積蓄、過程控制不穩定及反應釜持液量大等問題；
- 苯甲酸硝化合成3,5-二硝基苯甲酸是強放熱反應，反應熱約為278.96 kJ/mol，反應溫度不易控制，易產生“飛溫”現象；
- 溫度是影響硝化反應的重要因素，該反應需要具有穩定且快速的傳熱效果的反應器來控制反應溫度；

微通道連續流工藝

與傳統釜式反應器相比，微通道反應器：

- 面積/體積比提高了上千倍，反應傳熱快速且穩定，避免局部溫度過高造成的反應失控，提高反應的安全性；
- 微通道反應器通過對物料充分混合及對時間精確把控，可極大地提升整個反應體系的傳質，相比傳統間歇反應器收率和選擇性都有所提高；
- 反應時間短，控制精準，生成的產物能夠及時移出反應器進行冷卻處理，從而最大限度地避免副產物的產生。

本文將向讀者介紹今年10月《天然氣化工—C1 化學與化工》上的一篇文章，“微通道反應器中3,5-二硝基苯甲酸的連續合成工藝”。該新工藝成果已申請專利，專利公開號：CN112679358A。

研究者以苯甲酸和發煙硫酸為底物，應用了連續流微通道反應器系統，以探究不同工藝條件對苯甲酸硝化製備3,5-二硝基苯甲酸反應的影響，並獲得3,5-二硝基苯甲酸連續合成的較優工藝條件，反應流程如下圖所示。

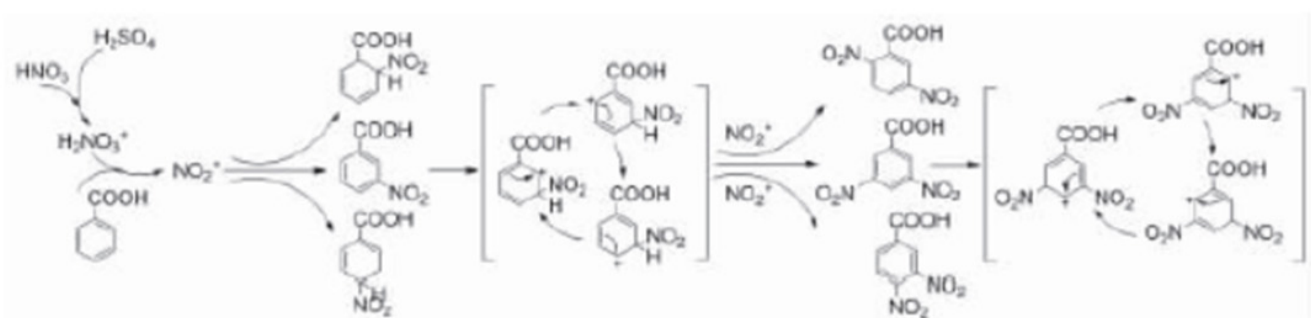
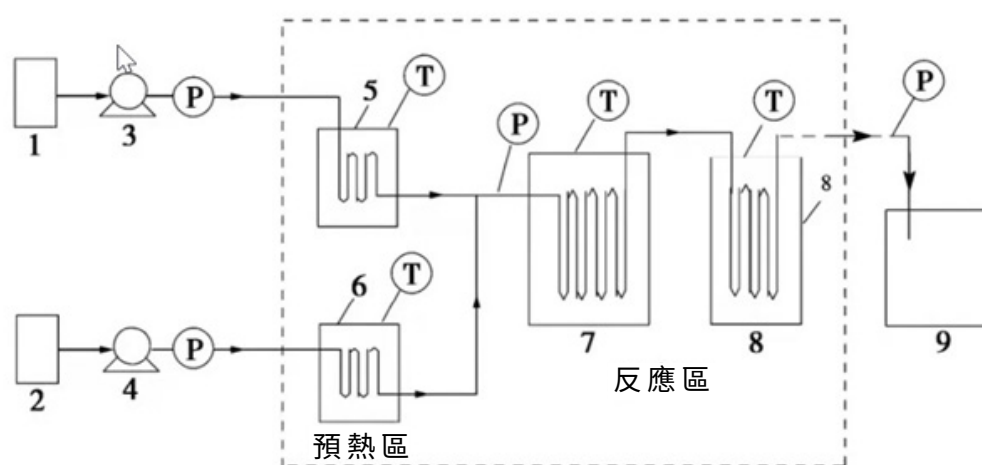


圖2. 苯甲酸硝化反應機理

苯甲酸和混酸溶液在發生一硝化反應時，可以在苯環的鄰、間、對位上進行親電取代反應，一硝產物以間硝基苯甲酸為主；該反應在室溫下即可快速進行，但在引入一個硝基後，由於NO₂⁺也是吸電子基團，會使苯環上電子云密度進一步下降，使得二硝化速度大大降低，需要更為強化的反應條件。

本文採用的發煙硫酸中的三氧化硫比硫酸的脫水能力更強，使濃硝酸在發煙硫酸中盡可能完全轉化為NO₂⁺，加快反應進程，提高反應速率。

2 實驗步驟



1,2—原料罐；3,4—原料計量泵；5,6—預熱區；
7—反應區；8—產物淬滅區；9—產物收集區

圖3. 連續流反應裝置流程

1. 連續流反應裝置如圖3所示。將苯甲酸溶於發煙硫酸中，記為原料A；
2. 將發煙硫酸加入濃硝酸中組成混合溶液，記為原料B；
3. 此裝置主要分為預熱區和反應區，溫度通過恆溫循環換熱器裝置設定和調節；
4. 待溫度達到設定值，將原料A與原料B通過泵3和泵4同時流入反應模塊，依次經過預熱區、反應區，產物由出口處連續流出，然後利用冰水淬滅，冷卻、結晶、過濾得到產物；
5. 產物進行HPLC分析。

3 反應條件研究

研究者對3,5-二硝基苯甲酸的微通道連續合成工藝多個影響因素進行了考察，探究發煙硫酸用量、反應物料配比、反應溫度、停留時間對合成3,5-二硝基苯甲酸收率和選擇性的影響。

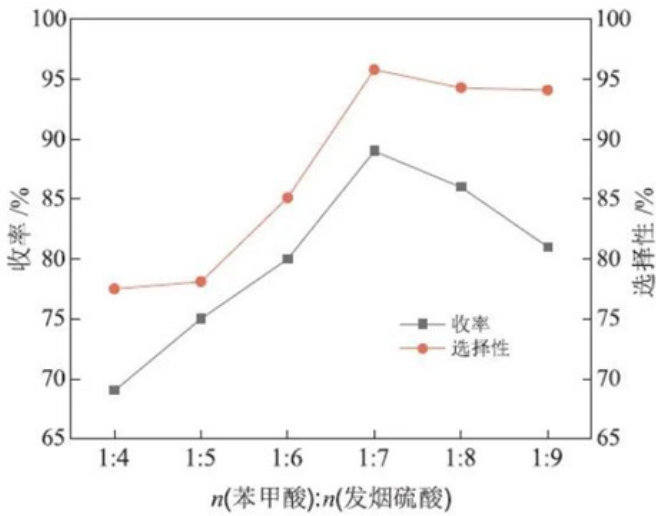


圖4. 發煙硫酸用量對反應的影響

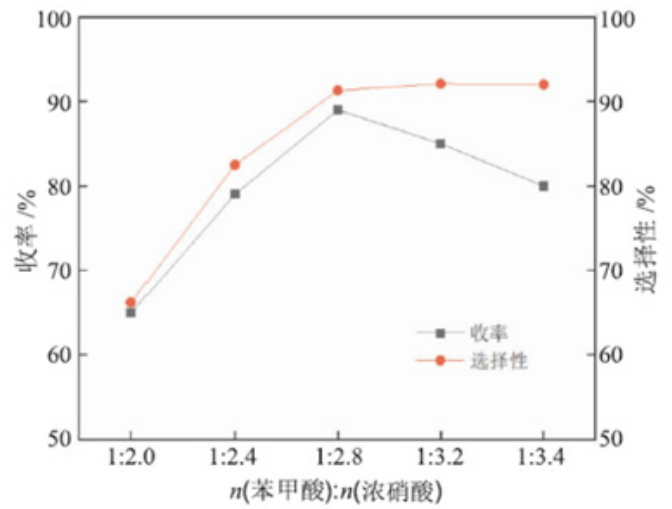


圖5. 反應物料比對反應的影響

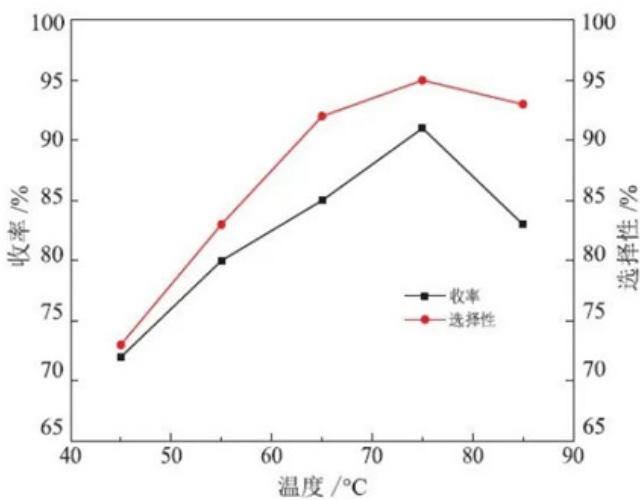


圖6. 溫度對反應的影響

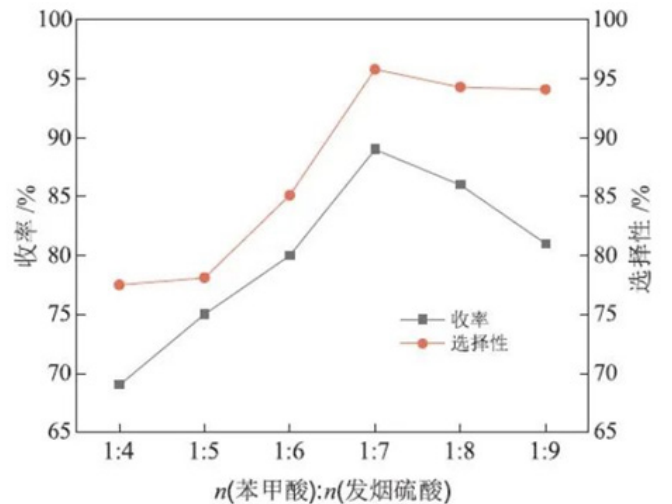


圖7. 停留時間對反應的影響

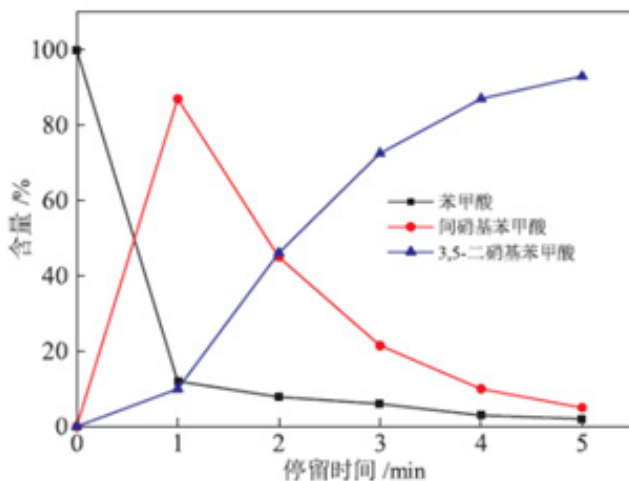


圖8. 體系各組分含量隨時間變化關係

最終研究者獲得了該合成工藝的最佳條件：取用 $n(\text{苯甲酸}):n(\text{發煙硫酸}):n(\text{濃硝酸}) = 1:7:2.8$ ，反應停留時間4min，反應體系溫度為75°C，此時3,5-二硝基苯甲酸收率為91.0%，選擇性達97.2%。

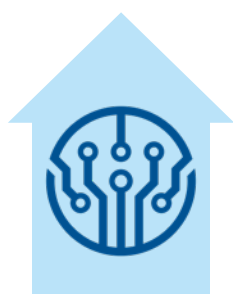
結果討論與小結

- 本文以苯甲酸為原料，濃硝酸為硝化劑，發煙硫酸為催化溶劑，應用微通道反應器探究了苯甲酸硝化合成3,5-二硝基苯甲酸反應的工藝條件；
- 與傳統間歇方法相比，該工藝具有反應時間短、效率高、混合效果佳等優點，提升了苯甲酸硝化過程的本質安全性；
- 對於單因素實驗，均選最優結果，得到的最終工藝條件非常接近理論上的較優工藝條件。
- 在 $n(\text{苯甲酸}):n(\text{濃硝酸}):n(\text{發煙硫酸})=1:2.8:7$ ，溫度 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，停留時間 4 min 的較優工藝條件下，3,5-二硝基苯甲酸收率為 91.0% ，選擇性達 97.2% 。

參考文獻：《天然氣化工—C1 化學與化工》：第46 卷第2 期

Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



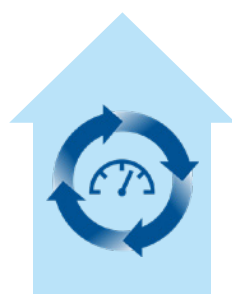
製程強化



減少佔地



無縫放大



連續生產



本質安全

- ✓ 質傳效率 $\uparrow 100\text{X}$
- ✓ 熱傳效率 $\uparrow 1000\text{X}$
- ✓ 達到反應極限而非設備限制

- ✓ 減少反應器佔地 $1/1000$
- ✓ 實現未來工廠的可能

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術

