

# [康寧AQL案例]

## 硝基鄰二甲苯的連續流合成

### 研究背景

硝基鄰二甲苯是廣泛應用於醫藥、農藥、染料等許多領域的重要成分與中間體。例如，

- 1,2-二甲基-3-硝基苯 (圖1.1) 是非類固醇抗發炎藥甲芬那酸 (圖1.3) 的原料。
- 1,2-二甲基-4-硝基苯 (圖1.2) 廣泛用於生產核黃素 (圖1.4)，除草劑二甲戊樂靈 (圖1.5) 和心血管藥物托伐普坦 (圖1.6) 等藥物。

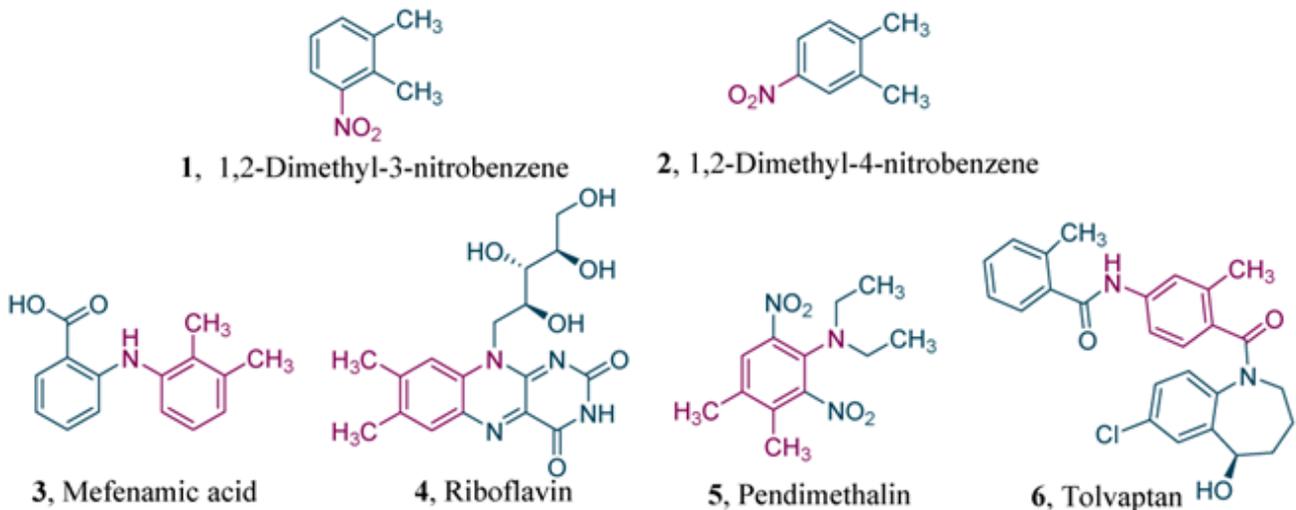


圖1：硝基-鄰二甲苯及其下游產物的結構

硝基鄰二甲苯主要由鄰二甲苯硝化合成。硝化反應作為十八類危化反應之一，急需新的研究和生產方式的更替。連續流微反應器的高效傳質和熱傳遞的性能，以及在線反應體積小的特點，越來越得到業界的認可，已成為實現工業化硝化反應的有力工具。

由於鄰二甲苯含有兩個供電子基團，極易發生脫硝副反應，使其單硝化產物產率難以提高到90%以上。單硝基鄰二甲苯是大宗化學原料，全球年需求量超過10萬噸。將產量提高幾個百分點可以顯著降低生產成本，因而，二甲苯硝化的連續流製程有著重要的意義。

近期康寧同西華大學共同成立「西華大學-康寧反應器技術應用認證實驗室(AQL)」。西華大學引進多台康寧微通道設備，逐漸建造了西南片區最全的連續流微反應平台。

在本文中，康寧AQL王周玉教授和宋巧老師團隊透過使用康寧G1-Glass反應器，展示了一種具有高產率和高生產量的鄰二甲苯硝化工藝，同時也詳細研究了該過程的主要雜質。此外，此方法也應用於對二甲苯、甲苯和氯苯的硝化反應。

## 連續流程開發

作者透過初步實驗研究了溫度、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 與 $\text{HNO}_3$ 比值、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 濃度和流速等對反應影響較大的參數。

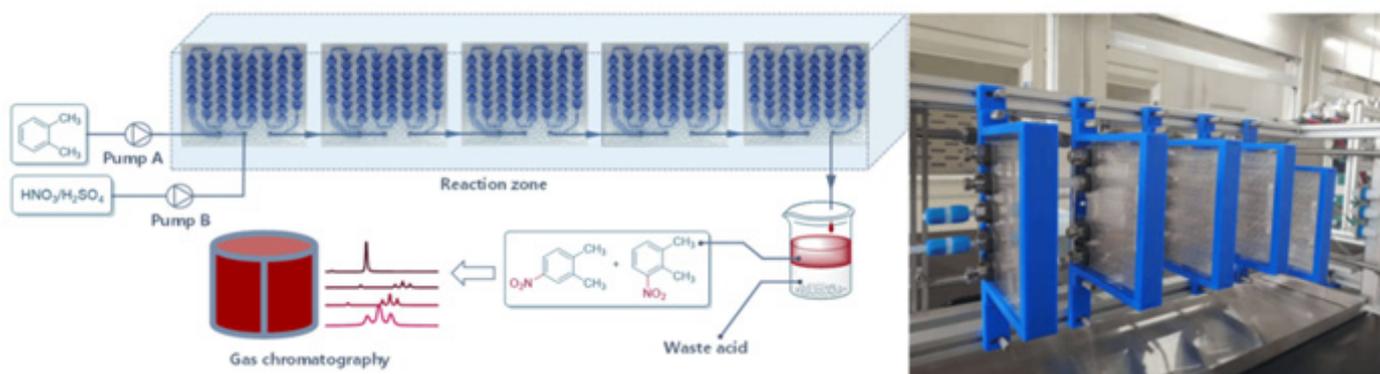


圖2：用於條件最佳化的連續流反應器裝置

如圖2所示，將 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 稀釋至一定濃度並與 $\text{HNO}_3$ 混合，製得混酸。然後將混酸和鄰二甲苯泵入連續反應器(康寧AFR G1-Glass反應器，帶有五個標準反應模組)。將反應溶液收集在容器中。分離有機相，先後用水和鹽水洗滌，再用氣相層析分析樣本。

### 01 製程條件篩選

在不同出口採集樣品，表1顯示，延長停留時間在一定程度上提高了轉換率。然而，反應幾乎是平衡的，因為出口III的轉化率與出口IV的轉化率非常接近(表1)。

Table 1. Influence of residence time on the reaction <sup>a</sup>.

Entry	Outlet	Residence Time (s)	Conversion (%) <sup>b</sup>	Selectivity of Products (%) <sup>c</sup>	Mol Ratio of 4-Nitro/3-Nitro Product
1	I	33	51.8	91.9	0.83
2	II	55	66.5	94.3	0.83
3	III	77	74.5	94.2	0.85
4	IV	110	76.1	94.1	0.87

<sup>a</sup> Reaction conditions:  $T = 100^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentration = 70%,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  mole ratio = 3.0,  $\text{HNO}_3/o\text{-xylene}$  mole ratio = 1.2, and flow rate of  $o\text{-xylene}$  = 10 g/min; <sup>b</sup> conversion was calculated by GC; <sup>c</sup> selectivity of products = total yield of 4-nitro and 3-nitro products/conversion.

表1：停留時間對反應的影響

為了打破平衡並實現高產品產率，作者增加了一組反應器9(共有10個反應模組)。在第六個模組處將另一股具有不同濃度 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 和 $\text{HNO}_3$ 的混酸泵入系統(圖5)。

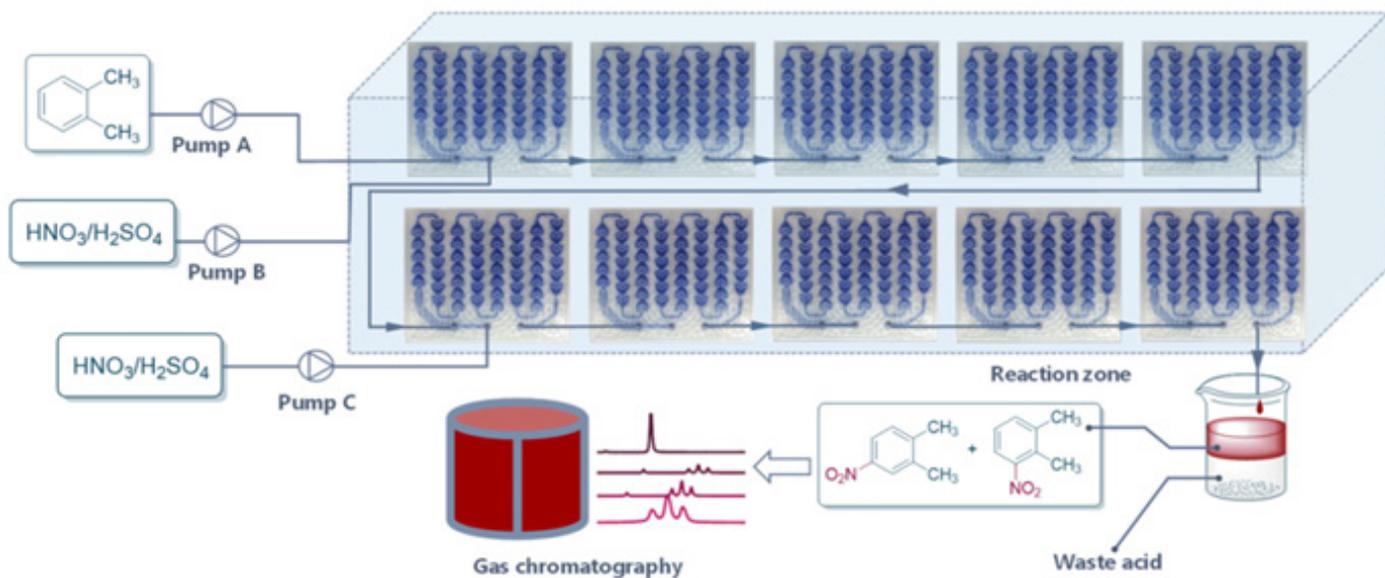


圖5：最優製程連續流反應器設置

在連續流系統中添加混酸明顯促進了反應（表2），當泵B的初始混酸和泵C的補充混酸為70% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>和HNO<sub>3</sub>/o-xylene=1.2時，產品收率達到94.1%，目標產物的產能為800 g/h（table 2，entry 3）。

Table 2. The influence of the added mixed acid on the reaction <sup>a</sup>.

Entry	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Concentration from Pump C (%)	Mol Ratio of HNO <sub>3</sub> /o-Xylene from Pump C	Yield (%) <sup>b</sup>	Selectivity of Products (%) <sup>c</sup>	Mol Ratio of 4-Nitro/3-Nitro Product
1	70%	0.8	93.2	95.5	0.84
2	70%	1.0	91.3	95.3	0.84
3	70%	1.2	94.1	95.5	0.84
4 <sup>d</sup>	/	/	85.7	86.0	0.86
5	80%	0.8	88.2	88.3	0.89
6	80%	1.0	91.2	91.5	0.86
7	80%	1.2	83.2	83.2	0.94

<sup>a</sup> Uniform reaction conditions unless otherwise noted: T = 100 °C, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentration = 70%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/HNO<sub>3</sub> mole ratio = 3.0, HNO<sub>3</sub>/o-xylene mole ratio = 1.2 from pump B, and flow rate of o-xylene = 10 g/min; <sup>b</sup> yield was calculated by GC; <sup>c</sup> selectivity of products = total yield of 4-nitro and 3-nitro products/conversion. <sup>d</sup> reaction conditions: T = 100 °C, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentration = 70%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/HNO<sub>3</sub> mole ratio = 3.0, HNO<sub>3</sub>/o-xylene mole ratio = 2.4 from pump B, no mixed acid from pump C, and flow rate of o-xylene = 10 g/min.

表2：加入混合酸對反應的影響

作者也進行了混酸初始雙倍流速的比較實驗。結果如表2所示，混酸雙流速直接泵入會產生更多的硝化產物，導致產率和產物選擇性顯著降低（table 2，entry 4）。

## 02 雜質研究

作者也詳細研究了該過程的雜質。先分離主要雜質，透過<sup>1</sup>H NMR和X射線晶體結構測定鑑定其結構。結果表明，它們都是鄰二甲苯的二硝基產物（圖6,7-10）。

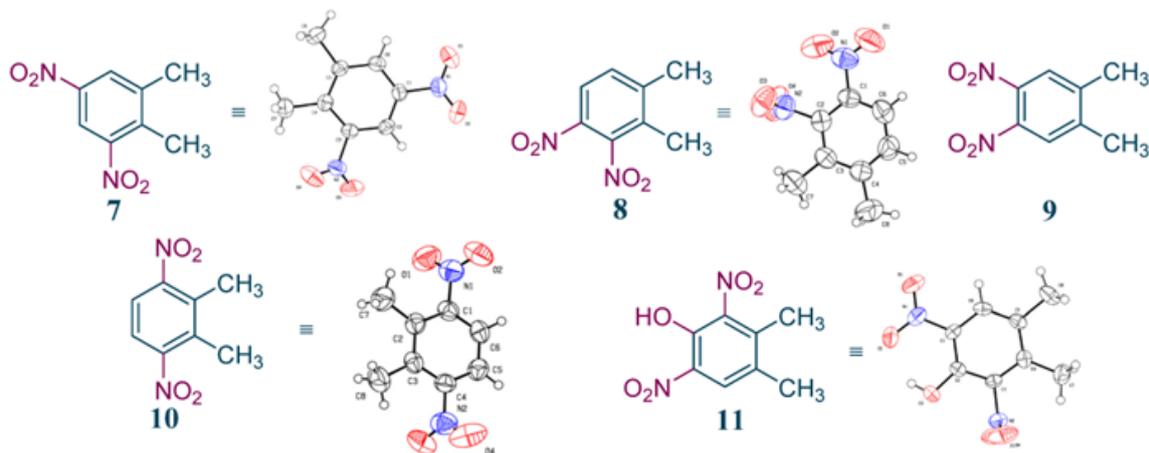


圖6：鄰二甲苯硝化反應中主要雜質的結構

與這種連續過程不同，間歇反應過程中另一種酚類雜質11達到2%（圖6,11），嚴重影響了產品品質。酚類雜質11可能是由雜質7被 $\text{HNO}_3$ 氧化產生的。為了去除它，後處理需要大量的 $\text{NaOH}$ 水溶液，這會產生大量的廢液。

而在連續流製程中，雜質11減少到約0.1%，這使得省略鹼性溶液洗滌步驟並減少了廢水排放。雜質11的急遽減少與反應液在G1反應器中反應時間短有關。

### 03 拓展底物，擴展應用範圍

作者對此連續流過程的應用範圍進行了拓展研究（表3）。

Table 3. Synthesis of analogues <sup>a</sup>.

Entry	Substrate	Nitro-Product(s)	Selectivity of Products (%) <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1			95.5	94.1 (3-nitro = 54.3) <sup>d</sup> (4-nitro = 45.7) <sup>d</sup>
2			94.0	93.8
3			97.3	96.0 (o = 59.2) <sup>d</sup> (p = 40.8) <sup>d</sup>
4			98.9	97.2 (o < 1) <sup>d</sup> (p > 99) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: T = 100 °C,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentration = 70%,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  mole ratio = 3.0,  $\text{HNO}_3/o$ -xylene mole ratio = 1.2 from both pump B and pump C, and flow rate of substrates = 10 g/min; <sup>b</sup> selectivity of products = total yield of mononitro-products/conversion. <sup>c</sup> yield and selectivity was calculated by GC; <sup>d</sup> number in parentheses is regioselectivity.

表3：拓展底物的合成

研究結果顯示：

- 對二甲苯轉化為2-硝基對二甲苯，產率為**93.8%**（表3，條目2）。
- 甲苯轉化為硝基甲苯，產率為**96.0%**，主要產品為鄰硝基和對硝基產品。與鄰二甲苯類似（表3，條目1），甲苯在這些條件下表現出較差的區域選擇性（表3，條目3）。
- 然而，氯苯硝化的情況卻發生了很大變化。氯苯不僅獲得了**97.2%**的單硝化產率，而且還獲得了**>99%**的對選擇性（表3，條目4）。
- 苯上的輕微吸電子基團環而非電子供體基團可能是極高選擇性的原因。

## 研究總結

- 作者詳細研究了鄰二甲苯及其主要雜質的連續流動硝化過程。
- 在這種連續流動硝化製程的最佳條件下，產品產率達**94.1%**，產量為**800 g/h**。
- 與間歇法相比，酚類雜質從**2%**降低到**0.1%**，省略了鹼溶液洗滌步驟，從而**減少了廢水排放**。
- 此連續流反應系統適用於多種不同底物，對二甲苯、甲苯和氯苯的硝化反應，該製程**具有重要的工業應用潛力**。

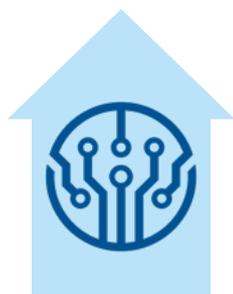
參考文獻：

Molecules 2022, 27(16), 5139;

<https://doi.org/10.3390/molecules27165139>.

# 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。



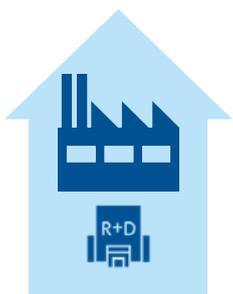
製程強化

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制



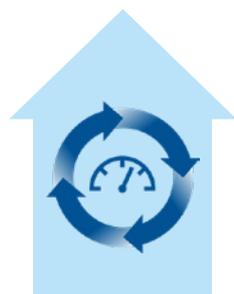
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 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)



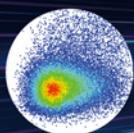
本質安全

- ✓ 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

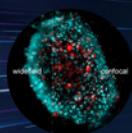


## THE FUTURE LAB | FUTURE CMC

進階與您一同邁入新未來



Multi-color Flow



Confocal Live Image



Energy Metabolism



Bioreactor



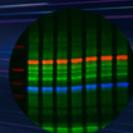
Organ Chip



Digital PCR



Multiplex Assay



IP Western



進階生物科技股份有限公司

台北總公司 02-26959935

免付費專線 0800251302

傳真 02-26958373

[www.level.com.tw](http://www.level.com.tw)



進階官網



FB粉絲團