



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112645842 B

(45) 授权公告日 2022.08.19

(21) 申请号 202011555328.1

C07C 255/19 (2006.01)

(22) 申请日 2020.12.25

B01J 19/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112645842 A

(56) 对比文件
CN 106397189 A, 2017.02.15

(43) 申请公布日 2021.04.13

审查员 刘彦明

(73) 专利权人 复旦大学
地址 200433 上海市杨浦区邯郸路220号

(72) 发明人 陈芬儿 程荡 刘敏杰 黄华山
姜梅芬

(74) 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司
31200

专利代理师 陆飞 陆尤

(51) Int. Cl.
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 253/34 (2006.01)

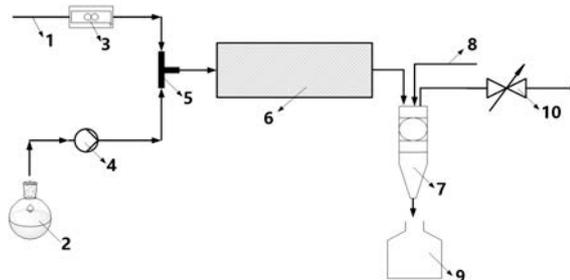
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法

(57) 摘要

本发明属于有机化学技术领域,具体为一种氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法。本发明将含氰乙酸和路易斯酸的底物液与异丁烯同时输送到包括依次连通的微混合器和微通道反应器的微反应系统内,进行连续催化酯化反应得到氰乙酸叔丁酯。本发明的连续流制备方法相比传统间歇釜式合成方法,具有反应时间短,产物收率高,自动化程度高,过程连续效率高,时空产率高,能耗低和易于工业放大的优势,易于工业化应用。



1. 一种氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法, 其特征在于, 使用依次连通的微混合器和微通道反应器组成的微反应系统, 所述微反应系统还包括进料泵、气体质量流量控制器、气液分离器和背压阀, 所述微混合器的一个入口与底物液进料泵连接, 所述微混合器的另一个入口与气体质量流量控制器连接, 所述微混合器的出口与微通道反应器的入口连接, 所述微通道反应器的出口与气液分离器的顶部第一接口连接, 所述气液分离器的顶部第二接口接入氮气, 用于给所述气液分离器提供压力, 接入氮气的压力可调范围为0.1~2.5 Mpa, 所述背压阀与所述气液分离器的顶部第三接口连接; 所述背压阀的背压范围为0.1~2 Mpa; 接入氮气的压力值要比背压阀设定的背压值大0.2~0.5 Mpa;

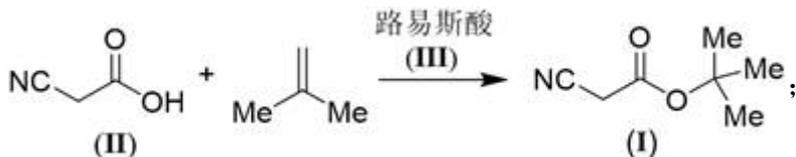
所述方法具体步骤为:

(1) 将含氰乙酸和路易斯酸的底物液与异丁烯分别同时输送到微混合器内进行混合, 得到混合反应物料;

(2) 步骤(1)中从微混合器流出的混合反应物料紧接着直接进入微通道反应器内进行连续催化酯化反应;

(3) 收集从所述微反应系统流出的反应混合液, 经分离纯化处理, 得到目标产物氰乙酸叔丁酯(I);

其中, 所述氰乙酸叔丁酯为式(I)所示的化合物, 所述氰乙酸为式(II)所示的化合物; 所述方法涉及的化学反应式为:



步骤(1)中所述的底物液为由氰乙酸和路易斯酸溶于有机溶剂制成的溶液; 所述有机溶剂为醚类、酯类和酮类溶剂中的任何一种; 所述醚类溶剂选自异丙醚、四氢呋喃和1,4-二氧六环, 所述酯类溶剂选自醋酸甲酯、醋酸乙酯和醋酸叔丁酯, 所述酮类溶剂选自丙酮、甲基丁酮和甲基异丁酮;

步骤(1)中所述的路易斯酸为三氯化铝、三氯化铝络合物、三氟化硼、三氟化硼络合物、五氯化锑、五氯化锑络合物、三溴化铁、三溴化铁络合物、三氯化铁、三氯化铁络合物、四氯化锡、四氯化锡络合物、四氯化钛、四氯化钛络合物、二氯化锌和二氯化锌络合物中的任何一种。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 步骤(1)中所述的底物液中氰乙酸与路易斯酸的摩尔比为1:0.01~0.5; 所述步骤(1)中控制输送到微混合器内的底物液和异丁烯的流量比使得氰乙酸与异丁烯的摩尔比在1:(1.0~1.5)范围内。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 步骤(1)中所述的微混合器为静态混合器、T型微混合器、Y型微混合器、同轴流动微混合器和流动聚焦微混合器中的任何一种。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 步骤(1)中所述的微混合器内的温度控制在-20~50 °C范围内。

5. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 步骤(2)中所述的微通道反应器是管式微通道反应器或板式微通道反应器。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其特征在于, 所述管式微通道反应器的内径为100微米~

10毫米;所述板式微通道反应器包括从上至下依次设置的第一换热层、反应层和第二换热层;所述反应层设有反应流体通道,所述反应流体通道的水力直径为100微米~10毫米。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(2)中所述的微通道反应器内的温度控制在-20~50 °C范围内,混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为0.1~30分钟。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(3)中所述“收集从所述微反应系统流出的反应混合液,经分离纯化处理,得到目标产物氰乙酸叔丁酯(I)”具体包括:收集从所述微反应系统流出的反应混合液,再往反应混合液加入无机碱的水溶液进行中和,待反应混合物分层后回收有机相,蒸馏有机相得无色油状产物氰乙酸叔丁酯。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述无机碱为碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾中的至少一种。

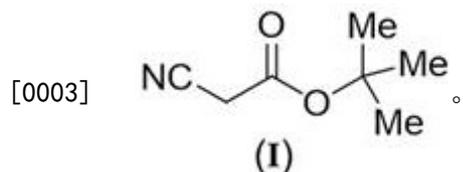
一种氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法

技术领域

[0001] 本发明属有机化学技术领域,具体涉及一种氰乙酸叔丁酯的制备方法。

背景技术

[0002] 氰乙酸叔丁酯是一种重要的精细化工中间体,在医药、农药和染料等行业具有广泛的应用前景。氰乙酸叔丁酯的结构式如(I)式所示:



[0004] Bowie等(*Tetrahedron*, 1967, 23, 305)报道了氰乙酸和叔丁醇在浓硫酸催化作用下直接酯化合成化合物(I)的方法。此法化合物(I)的收率仅20%。Shelkov等(*J. Org. Chem.*, 2002, 67, 8975)报道了氰乙酸与叔丁醇在 N,N' -二环己基碳二亚胺(DCC)存在下脱水酯化制备氰乙酸叔丁酯的方法。该法所用DCC价格昂贵,产生大量固废1,3-二环己基脲(DCU)。中国专利CN 102633681、ZL 94191232.9、日本专利JP 3026407、Imwinkelried等(*Org. Synth.*, 1987, 65, 230)、Schnurrenberger等(*Helv. Chim. Acta*, 1982, 65, 1197)和Seebach等(*Synthesis*, 1982, 2, 138)分别叙述了氰乙酸酯与叔丁醇在叔丁醇钠/叔丁醇钾、锡化合物和钛酸盐等催化剂催化作用下进行酯交换制备化合物(I)的方法。该法存在反应时间长,温度高,能耗高,操作繁复,收率偏低以及锡化合物和钛酸盐等催化剂制备复杂和成本高等缺点。Beech等(*J. Chem. Soc.* 1955, 423)和Ireland等(*Org. Synth.*, 1961, 41, 5)描述了一种氰乙酰氯与叔丁醇反应制备化合物(I)的方法。此法所用原料氰乙酰氯来源受限,产物(I)的收率仅63~67%。Dahn等(*Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 1214)和美国专利US 3773808均描述了卤代乙酸叔丁酯与氰化物反应制备化合物(I)的方法。此法不但使用剧毒氰化物,产生极难处理的含氰废水,而且产物(I)的收率偏低。德国专利DE2403483公开了一种氯乙腈与一氧化碳和叔丁醇进行烷氧羰基化制备化合物(I)的工艺,但此法反应条件苛刻,需在高压条件下进行,收率未超过66%。

发明内容

[0005] 为克服传统间歇釜式合成方式反应时间长、安全隐患大、能耗高和效率低的不足,本发明提供一种氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法,该方法的反应时间极大缩短,产物氰乙酸叔丁酯的收率大幅提高,工艺过程的自动化程度和效率显著提高,能耗大幅降低,安全性极大提升,易于工业化应用。

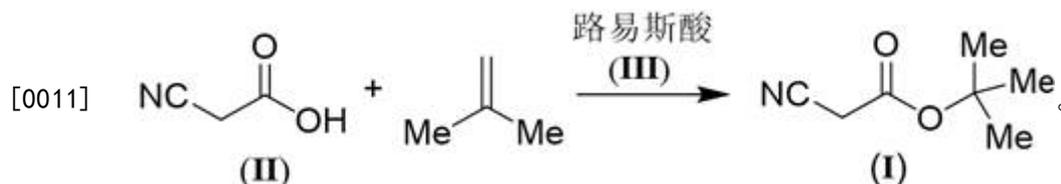
[0006] 本发明提供的氰乙酸叔丁酯的连续流制备方法,使用依次连通的微混合器和微通道反应器组成的微反应系统,所述方法的具体步骤为:

[0007] (1)将含氰乙酸和路易斯酸的底物液与异丁烯分别同时输送到微混合器内进行混合,得到混合反应物料;

[0008] (2)步骤(1)中从微混合器流出的混合反应物料紧接着直接进入微通道反应器内进行连续催化酯化反应；

[0009] (3)收集从所述微反应系统流出的反应混合液，经分离纯化处理，得到目标产物氰乙酸叔丁酯(I)；

[0010] 其中，所述氰乙酸叔丁酯为式(I)所示的化合物，所述氰乙酸为式(II)所示的化合物；所述方法涉及的化学反应式为：



[0012] 步骤(1)中所述的底物液为由氰乙酸和路易斯酸溶于有机溶剂制成的溶液；所述有机溶剂为醚类(如异丙醚、四氢呋喃和1,4-二氧六环等)、酯类(如醋酸甲酯、醋酸乙酯和醋酸叔丁酯等)和酮类(如丙酮、甲基丁酮和甲基异丁酮等)溶剂等中的任何一种；优选地，所述有机溶剂为醚类溶剂。

[0013] 步骤(1)中所述的路易斯酸为三氯化铝、三氯化铝络合物、三氟化硼、三氟化硼络合物、五氯化锑、五氯化锑络合物、三溴化铁、三溴化铁络合物、三氯化铁、三氯化铁络合物、四氯化锡、四氯化锡络合物、四氯化钛、四氯化钛络合物、二氯化锌和二氯化锌络合物等中的任何一种；优选地，所述路易斯酸为三氟化硼络合物，如三氟化硼乙醚络合物、三氟化硼四氢呋喃络合物、三氟化硼二甲醚络合物、三氟化硼丁醚络合物和三氟化硼哌啶络合物等。

[0014] 步骤(1)中所述的底物液中氰乙酸与路易斯酸的摩尔比为1:(0.01~0.5)。

[0015] 步骤(1)中所述的微混合器为静态混合器、T型微混合器、Y型微混合器、同轴流动微混合器(coaxial flow micromixer)和流动聚焦微混合器(flow-focusing micromixer)等中的任何一种。

[0016] 步骤(1)中所述控制输送到微混合器内的底物液和异丁烯的流量比使得氰乙酸与异丁烯的摩尔比在1:(1.0~1.5)范围内。

[0017] 步骤(1)中所述将微混合器内的温度控制在-20~50℃范围内；优选地，将微混合器内的温度控制在0~30℃范围内。

[0018] 步骤(2)中所述的微通道反应器是管式微通道反应器或板式微通道反应器；所述管式微通道反应器的内径为100微米~10毫米；优选地，所述管式微通道反应器的内径为120微米~5.35毫米；所述板式微通道反应器包括从上至下依次设置的第一换热层、反应层和第二换热层；所述反应层设有反应流体通道；所述反应流体通道的水力直径为100微米~10毫米；优选地，所述反应流体通道的水力直径为120微米~5.35毫米。

[0019] 步骤(2)中所述将微通道反应器内的温度控制在-20~50℃范围内，控制混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为0.1~30分钟；优选地，将微通道反应器内的温度控制在0~30℃范围内，控制混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为0.2~25分钟。

[0020] 本发明所用微反应系统还包括进料泵、气体质量流量控制器、气液分离器和背压阀，所述微混合器的一个入口与底物液进料泵连接，所述微混合器的另一个入口与气体质量流量控制器连接，所述微混合器的出口与微通道反应器的入口连接，所述微通道反应器的出口与气液分离器的顶部第一接口连接，所述气液分离器的顶部第二接口接入氮气，用

于给所述气液分离器提供压力,接入氮气的压力可调范围为0.1~2.5 Mpa,所述背压阀与所述气液分离器的顶部第三接口连接;所述背压阀的背压范围为0.1~2 Mpa;接入氮气的压力值要比背压阀设定的背压值大0.2~0.5 Mpa。

[0021] 步骤(3)中,所述“收集从所述微反应系统流出的反应混合液,经分离纯化处理,得到目标产物氰乙酸叔丁酯(I)”具体包括:收集从所述微反应系统流出的反应混合液,再往反应混合液加入无机碱的水溶液进行中和,待反应混合物分层后回收有机相,蒸馏有机相得无色油状产物氰乙酸叔丁酯。

[0022] 所述无机碱为碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾中的至少一种。

[0023] 本发明使用微反应系统连续制备氰乙酸叔丁酯(I)的方法,可以方便地通过多通道并行放大的策略实现氰乙酸与异丁烯连续催化酯化反应制备氰乙酸叔丁酯的工业大规模生产。

[0024] 有益效果

[0025] 本发明提出的采用包括依次连通的微混合器和微通道反应器的微反应系统进行氰乙酸与异丁烯连续催化酯化反应制备氰乙酸叔丁酯的方法,相比采用传统间歇式反应釜的合成方法具有以下优势:

[0026] 1. 微通道反应器具有优异的传质、传热和物料分子混合性能,使得氰乙酸与异丁烯连续催化酯化的反应时间大大缩短,从传统间歇釜式反应的数小时缩短到十分钟以内即可定量完成,同时副反应得到最大程度抑制,产物氰乙酸叔丁酯的收率从传统间歇釜式合成方法的约85~90%提高到95%以上;

[0027] 2. 采用微反应系统连续制备氰乙酸叔丁酯能精确控制异丁烯气体的用量,实现异丁烯在微通道反应器内的完全定量转化,避免了传统间歇釜式合成方式中通气反应过程中气体往往大量过量,浪费严重,回收困难的问题;

[0028] 3. 实现从原料到产物的连续合成,工艺过程连续不间断进行,自动化程度高,中间无需外部干预,时空效率高,大幅减少操作工人数量和劳动强度,显著降低生产成本;

[0029] 4. 氰乙酸与异丁烯的连续催化酯化反应在微通道反应器的反应流体通道内完成,总反应容积小,使得在线持液量小,反应过程本质安全;

[0030] 5. 反应过程的多相混合、传质与反应过程在微混合器和微通道反应器内完成,操作简便,无需搅拌装置,大幅减小工艺过程能耗;

[0031] 6. 采用微通道反应器能方便的通过多通道并行放大的策略实现本发明合成方法的工业放大,能快速实现工业生产。

附图说明

[0032] 图1为本发明实施例所用的微反应系统结构示意图。

[0033] 图2为本发明实施例所用的板式微通道反应器示意图。

[0034] 图中标号:1为异丁烯管路,2为底物液储罐,3为气体质量流量控制器,4为进料泵,5为微混合器,6为微通道反应器,7为气液分离器,8为氮气管路,9为产物液储罐,10为背压阀。6-1为第一温控介质层,6-2为反应层,6-3为第二温控介质层。

具体实施方式

[0035] 为详细说明技术方案的技术内容、构造特征、所实现目的及效果,以下结合具体实施例并配合附图作进一步说明。本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0036] 实施例所用微反应系统的结构如附图1所示,包括异丁烯管路1,底物液储罐2,气体质量流量控制器3,进料泵4,微混合器5,微通道反应器6,气液分离器7,氮气管路8,产物液储罐9,背压阀10。

[0037] 微混合器5的一个入口与气体质量流量控制器3连接,微混合器5的另一个入口与进料泵4连接,微混合器5的出口与微通道反应器6的入口连接,微通道反应器6的出口与气液分离器7的顶部第一接口连接,气液分离器7的顶部第二接口连接氮气管路8接入氮气,背压阀10与气液分离器7的顶部第三接口连接。

[0038] 其工作过程为:

[0039] (A) 配制含氰乙酸和路易斯酸的底物液,并将其置于底物液储罐2内;

[0040] (B) 用进料泵4和气体质量流量控制器3分别将底物液与异丁烯同时输送到微混合器5内,底物液与异丁烯经微混合器5混合后形成混合反应物料,流出微混合器5的混合反应物料紧接着直接进入所述微通道反应器6进行连续催化酯化反应,流出微通道反应器6的混合物料接着进入气液分离器7,废气经气液分离器7顶部的第三接口和背压阀10排出,反应混合液从气液分离器7的底部出口导出并被收集,经分离纯化处理,得到目标产物氰乙酸叔丁酯。

[0041] 为更好的说明本发明的目的、技术方案和优点,下面将结合具体实施例对本发明作进一步说明。

[0042] 实施例1

[0043] 将固体状氰乙酸(3.4 kg,40 mol)和三氟化硼乙醚(0.284 kg,2 mol)与17 L四氢呋喃混合配制成底物液,然后将底物液与异丁烯分别同时输送到T型微混合器,T型微混合器内的温度控制为10 °C,调节底物液与异丁烯的流量比使得底物氰乙酸与异丁烯的摩尔比为1:1.1,底物液和异丁烯经T型微混合器混合后紧接着直接进入管式微通道反应器(长度为20 cm,内径为0.6 mm),背压阀的背压值设定为1.6 Mpa,气液分离器接入氮气的压力调节为1.9 Mpa,微通道反应器内温度控制为10 °C,反应8分钟后(即混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为8分钟),混合反应物料从微通道反应器出口流出,并经气液分离器分离气体组分后,于产物液收集罐收集,加饱和碳酸氢钠溶液中和,分层,回收有机相蒸馏得无色油状氰乙酸叔丁酯,经分析,底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率97.8%,纯度大于99%(GC)。

[0044] 实施例2

[0045] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器用的是Y型微混合器。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率97.2%,纯度大于99%(GC)。

[0046] 实施例3

[0047] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器用的是同轴流动微混合器。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率97.5%,纯度大于

99%(GC)。

[0048] 实施例4

[0049] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器用的是流动聚焦微混合器。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率97.6%,纯度大于99%(GC)。

[0050] 实施例5

[0051] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器用的是静态混合器。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率98%,纯度大于99%(GC)。

[0052] 实施例6

[0053] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微通道反应器是

[0054] 316L不锈钢板式微通道反应器。所述板式微通道反应器是长为12厘米、宽为10厘米、高为3厘米的长方体(图2),包括从上至下依次设置的第一温控介质层、反应层和第二温控介质层;第一温控介质层和第二温控介质层用于调节和控制反应层的温度,所述反应流体通道设于所述反应层。反应流体通道横截面的尺寸为400微米(宽)×600微米(深),水力直径为480微米,反应流体通道总长100毫米。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得产物氰乙酸叔丁酯收率97.9%,纯度大于99%(GC)。

[0055] 实施例7

[0056] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器和微通道反应器内的温度控制为20℃,反应7.3分钟(即混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为7.3分钟)底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率97.2%,纯度大于99%(GC)。

[0057] 实施例8

[0058] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中微混合器和微通道反应器内的温度控制为30℃,反应6.6分钟(即混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为6.6分钟)底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率96.7%,纯度大于99%(GC)。

[0059] 实施例9

[0060] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中所用溶剂为丙酮(17 L)。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率97.6%,纯度大于99%(GC)。

[0061] 实施例10

[0062] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中所用溶剂为醋酸叔丁酯(17 L)。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率97.1%,纯度大于99%(GC)。

[0063] 实施例11

[0064] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中路易斯酸采用三氟化硼二甲醚络合物(0.228 kg, 2 mol)。本实施例中底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率97.8%,纯度大于99%(GC)。

[0065] 实施例12

[0066] 本实施例与实施例1相同,唯一不同之处是本实施例中三氟化硼乙醚的用量为0.568 kg (4 mol)。反应7.2分钟(即混合反应物料在微通道反应器内的停留时间为7.2分钟)底物氰乙酸完全转化,所得氰乙酸叔丁酯收率97.9%,纯度大于99%(GC)。

[0067] 需要说明的是,尽管在本文中已经对上述各实施例进行了描述,但并非因此限制

本发明的专利保护范围。因此,基于本发明的创新理念,对本文所述实施例进行的变更和修改,或利用本发明说明书及附图内容所作的等效结构或等效流程变换,直接或间接地将以上技术方案运用在其他相关的技术领域,均包括在本发明的专利保护范围之内。

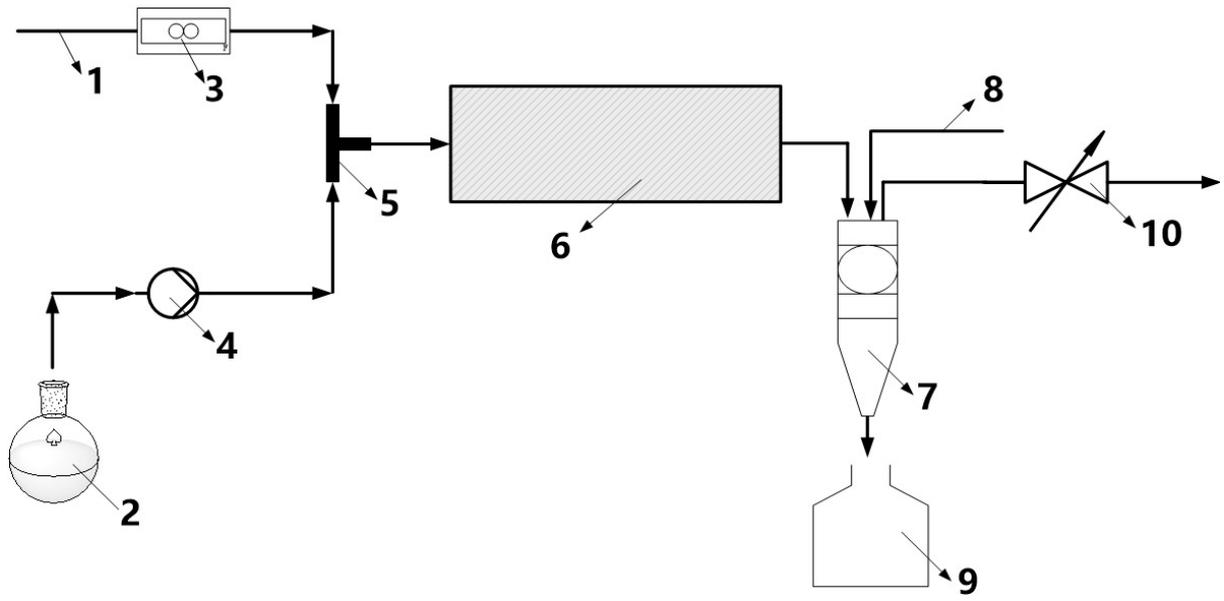


图1

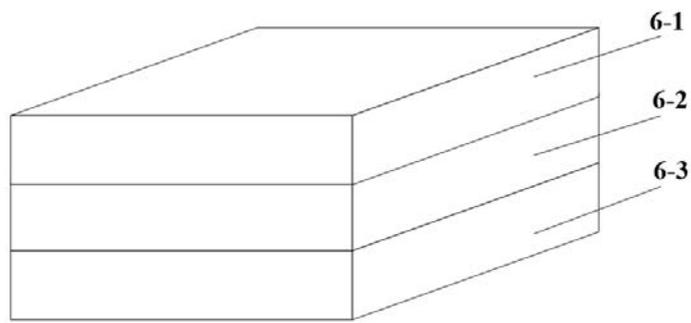


图2