



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107739313 A

(43)申请公布日 2018.02.27

(21)申请号 201711226642.3

(22)申请日 2017.11.29

(71)申请人 黑龙江鑫创生物科技开发有限公司

地址 150028 黑龙江省哈尔滨市哈尔滨高新技术开发区迎宾集中区南湖街3号

(72)发明人 任吉秋 杨昆 李海涛

(74)专利代理机构 哈尔滨市阳光惠远知识产权代理有限公司 23211

代理人 邓宇

(51) Int. Cl.

C07C 215/76(2006.01)

C07C 213/02(2006.01)

C07C 303/32(2006.01)

C07C 309/46(2006.01)

B01J 19/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法

(57)摘要

一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,属于有机合成中抗癌类药物合成领域。本发明解决了现有技术在合成4-氨基-3-氯苯酚过程中存在的原料不易制得、催化剂成本高、合成的中间产物中重氮盐不稳定,从而造成的产物产率低、纯度低、成本高及产物安全性能差等问题,本发明利用微通道反应器,以对氨基苯磺酸为起始原料,经过重氮化、重氮盐的偶联、偶氮化合物的还原三步反应得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚。本发明方法可应用于4-氨基-3-氯苯酚规模化生产。

1. 一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将对氨基苯磺酸、亚硝酸钠和无机碱I溶于水,获得的混合溶液作为物料I,将浓盐酸稀释液作为物料II,物料I和物料II进行重氮化反应,反应温度为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ ,停留时间为 $30\text{s}\sim 60\text{s}$ ,生成重氮盐;

(2) 将间氯苯酚和无机碱II溶于水,获得的混合溶液作为物料III,步骤(1)得到的重氮盐与物料III进行偶联反应,反应的温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,停留时间为 $20\text{s}\sim 45\text{s}$ ,得到偶氮化合物;

(3) 向步骤(2)得到的偶氮化合物物料液中加入金属还原剂与化学还原剂,还原后得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚;

其中,步骤(1)、(2)中所述重氮化反应、偶联反应在微通道反应器中进行。

2. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(1)所述无机碱I为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或其中几种的混合,对氨基苯磺酸与无机碱I的摩尔比为 $(1:0.5)\sim (1:1.0)$ 。

3. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(1)所述对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为 $1:1$ ,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为 $(1:2.5)\sim (1:4.0)$ 。

4. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(1)所述的重氮化反应的反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(2)所述无机碱II为强碱弱酸盐与强碱的混合,所述强碱弱酸盐为碳酸钠或碳酸钾中的一种,所述强碱为氢氧化钠或氢氧化钾中的一种,间氯苯酚与强碱弱酸盐的摩尔比为 $1:0.75$ ,间氯苯酚与强碱的摩尔比为 $(1:1)\sim (1:1.5)$ 。

6. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(2)所述物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为 $1:1$ 。

7. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,步骤(2)所述的重氮盐偶联反应的温度为 $10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

8. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,物料I中对氨基苯磺酸与金属还原剂的摩尔比为 $(1:3.0)\sim (1:6.0)$ ,对氨基苯磺酸与化学还原剂的摩尔比为 $(1:3.0)\sim (1:10.0)$ ;所述金属还原剂为锌粉、铁粉、锡粉中的一种或其中几种的混合,化学还原剂为甲酸或甲酸铵中的一种或两种的混合。

9. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,所述物料I、物料II和物料III流速均用液体流量泵计量控制。

10. 根据权利要求1所述的一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,其特征在于,所述微通道反应器包括一个以上预热模块和一个以上反应模块组,所述预热模块为直型结构,所述反应模块组由 $1\sim 3$ 个反应模块串联而成,反应模块为两进一出或单进单出的心型结构模块;所述预热模块与反应模块组之间为串联或并联组合,不同的预热模块间是并联关系,预热模块与反应模块组之间连接的顺序为预热模块、两进一出结构

的反应模块、单进单出结构的反应模块；所述模块材质为有机玻璃或碳硅陶瓷材质。

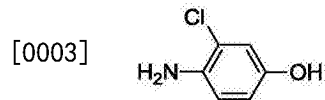
# 一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于有机合成中抗癌类药物合成领域,具体涉及一种合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

## 背景技术

[0002] 4-氨基-3-氯苯酚是制备酪氨酸激酶抑制剂替沃扎尼及晚期肝癌类药物乐伐替尼的关键中间体,化学结构如下:



[0004] 作为一种重要的医药化工中间体,4-氨基-3-氯苯酚也广泛的运用到抗肿瘤、心血管疾病、神经疾病等药物的设计合成中。

[0005] 目前关于该化合物的合成方法主要有如下几种:

[0006] 1).J Chem Soc,Perkin Trans II,1981,(2):1596-1598报道了一种通过Bamberger重排反应合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,但是该方法使用了昂贵的重金属铂为催化剂,同时原料N-(2-氯苯基)羟胺不易制得。

[0007] 2).US2446519(1944)报道了一种以邻氯硝基苯为原料,在强酸与钼盐作催化剂的情况下引入羟基合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,该方法有大量的副产物存在,实用性不高。

[0008] 3).国内专利CN201310310007.9报道了一种以间氯苯酚为原料,经过重氮化与偶联的方法在苯环上引入羟基来合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。该方法虽然路线短,但是重氮盐不稳定、易爆等属性使得工业规模化生产时难度较大。

[0009] 由于4-氨基-3-氯苯酚在合成过程中存在反应路线长、反应条件苛刻、工艺副产物多等问题使得其售价在市场上一直居高不下,间接也提高了乐伐替尼及替沃扎尼原料药的成本。因此探索一条高效、绿色、环保的4-氨基-3-氯苯酚的合成方法意义巨大。

## 发明内容

[0010] 为解决上述问题,本发明提供了一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0011] 该方法是以对氨基苯磺酸为起始原料,经过重氮化、重氮盐的偶联、偶氮化合物的还原三步反应得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚,合成路线如下:

[0012]



[0013] 包括如下步骤:

[0014] (1)将对氨基苯磺酸、亚硝酸钠和无机碱I溶于水,获得的混合溶液作为物料I,将

浓盐酸稀释液作为物料II,物料I和物料II进行重氮化反应,反应温度为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ ,停留时间为 $30\text{s}\sim 60\text{s}$ ,生成重氮盐;

[0015] (2)将间氯苯酚和无机碱II溶于水,获得的混合溶液作为物料III,步骤(1)得到的重氮盐与物料III进行偶联反应,反应的温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,停留时间为 $20\text{s}\sim 45\text{s}$ ,得到偶氮化合物;

[0016] (3)向步骤(2)得到的偶氮化合物料液中加入金属还原剂与化学还原剂,还原后得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚;

[0017] 其中,步骤(1)、(2)中所述重氮化反应、偶联反应在微通道反应器中进行。

[0018] 优选地:

[0019] 步骤(1)所述无机碱I为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或其中几种的混合,对氨基苯磺酸与无机碱I的摩尔比为 $(1:0.5)\sim (1:1.0)$ 。

[0020] 步骤(1)所述对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为 $1:1$ ,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为 $(1:2.5)\sim (1:4.0)$ 。

[0021] 步骤(1)所述的重氮化反应的反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

[0022] 步骤(2)所述无机碱II为强碱弱酸盐与强碱的混合,所述强碱弱酸盐为碳酸钠或碳酸钾中的一种,所述强碱为氢氧化钠或氢氧化钾中的一种,间氯苯酚与强碱弱酸盐的摩尔比为 $1:0.75$ ,间氯苯酚与强碱的摩尔比为 $(1:1)\sim (1:1.5)$ 。

[0023] 步骤(2)所述物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为 $1:1$ 。

[0024] 步骤(2)所述的重氮盐偶联反应的温度为 $10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

[0025] 物料I中对氨基苯磺酸与金属还原剂的摩尔比为 $(1:3.0)\sim (1:6.0)$ ,对氨基苯磺酸与化学还原剂的摩尔比为 $(1:3.0)\sim (1:10.0)$ ;所述金属还原剂为锌粉、铁粉、锡粉中的一种或其中几种的混合,当金属还原剂为混合物时,各种金属还原剂之间按任意比混合,化学还原剂为甲酸或甲酸铵中一种或两种的混合,当化学还原剂为混合物时,两种化学还原剂之间按任意比混合。

[0026] 所述物料I、物料II和物料III流速均用液体流量泵计量控制。

[0027] 所述微通道反应器包括一个以上预热模块和一个以上反应模块组,所述预热模块为直型结构,所述反应模块组由 $1\sim 3$ 个反应模块串联而成,反应模块为两进一出或单进单出的心型结构模块;所述预热模块与反应模块组之间为串联或并联组合,不同的预热模块间是并联关系,预热模块与反应模块组之间连接的顺序为预热模块、两进一出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块;所述模块材质为有机玻璃或碳硅陶瓷材质。

[0028] 有益效果

[0029] 1.本发明利用连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,很好地利用了微反应器传质传热效率更高的优势,将重氮化反应放出的大量热量通过导热介质及时转移,反应温度能够稳定的控制在安全、可控的范围之内,避免重氮盐因局部高温导致部分分解;同时连续流反应的本质也可以保证重氮盐在生产后可以不经过停留而直接进入下步偶联反应,该设计能够有效的抑制重氮化反应过程中出现的水解、脱氮等副反应的发生。而多温区的设定也保证了即使两步反应的温度不同也能够实现安全、连续、稳定的生产。

[0030] 2.众所周知,传统间歇釜氏的生产方式往往存在传质传热效率低下的问题,重氮盐极不稳定的特点,也使得制备重氮盐的过程存在极大生产安全隐患,由于反应放热十分

剧烈,在反应釜内局部热点形成后会导致大量的重氮盐分解变成杂质,影响产品的质量,更严重者甚至会进一步引发重氮盐的爆炸,该类反应在化工生产领域被归类为“危险工艺”,而受限于反应原子经济性和过程实用性等因素,这些“危险工艺”的替代方法往往成本高昂且路线更长。而微通道反应器因其设计的独特性能够很好的避免本提案中涉及的化学反应在反应釜中操作时存在的上述缺陷,对比后本发明产生了如下有益的技术效果:

[0031] 1).借助于微通道反应器高效的传质传热作用能够将反应放出的热量借助于导热介质及时带走,将反应温度始终控制在一个稳定、安全的范围内,保证重氮盐的制备及后续反应过程中不会因为局部浓度过大或温度过高而导致分解甚至爆炸。

[0032] 2).通过流量泵及换热器的调整可以实现工艺参数的精制控制,例如物料比,能够实现在线物料的理论混合,而精确的控制反应的停留时间也从根本上保障了重氮盐在反应完毕后马上进行后续的偶联反应,几乎不存在副反应,反应液中重氮盐的降解杂质同常规釜氏反应相比得到了大幅度下降,所生产的产品纯度高达99%以上、收率高达80%以上。

[0033] 3).微通道反应器的多温区设计保证即便两步反应的温度不同,通过不同温区之间的预热也能保证反应温度在设定的范围内进行,在安全的情况下实现了反应过程的精确控制。同时实现两步不同反应温度的反应连续进行。

[0034] 4).在线物料少,持液体积量通常只有常规反应釜的两千分之一左右,安全系数提高了20倍以上,发生危险的破坏力也呈几何基数的下降,能够真正实现连续流本质安全生产。

[0035] 5).没有放大效应,可根据小试研究工艺直接进行连续流工业规模的放大生产,借助于电子控制终端可实现一天24小时不间断工业生产,提高设备使用效率,操作用工可减少一半以上,生产成本得以降低,生产经济性得到保障。

## 附图说明

[0036] 图1是重氮盐的制备及还原反应连续流微通道反应器链接关系和反应流程示意图,其中A、B、C分别为物料I、物料II、物料III的液体流量控制泵,1~4的直型模块分别是三股物料及重氮盐反应液的预热模块,5~7为重氮化的反应模块组,8~10为重氮盐偶联的反应模块组;虚线所示的部分为两步反应不同的反应温区。

[0037] 图2有机玻璃材质微通道反应器的模块物料流通管道形状结构示意图,其中(a)为心型单进单出模块,(b)为心型两进一出模块,(c)为直型模块。

## 具体实施方式

[0038] 下面结合具体实施例进一步阐明本技术发明;应该理解以下所列举的实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围;此外应理解,在阅读本发明所描述的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种修改或变动,但这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0039] 实施例1.本实施例所述为一种多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,包括如下步骤:

[0040] (1)将对氨基苯磺酸、亚硝酸钠和无机碱I溶于水,获得的混合溶液作为物料I,将浓盐酸稀释液作为物料II,物料I和物料II进行重氮化反应,反应温度为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ ,停留

时间为30s~60s,生成重氮盐;

[0041] (2) 将间氯苯酚和无机碱II溶于水,获得的混合溶液作为物料III,步骤(1)得到的重氮盐与物料III进行偶联反应,反应的温度为0℃~30℃,停留时间为20s~45s,得到偶氮化合物;

[0042] (3) 向步骤(2)得到的偶氮化合物物料液中加入金属还原剂与化学还原剂,还原后得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚;

[0043] 步骤(1)、(2)中所述重氮化反应、偶联反应在微通道反应器中进行。

[0044] 本实施例所述的方法是以对氨基苯磺酸为起始原料,经过重氮化、重氮盐的偶联、偶氮化合物的还原三步反应得到目标产物4-氨基-3-氯苯酚,利用连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法,很好地利用了微反应器传质传热效率更高的优势,将重氮化反应放出的大量热量通过导热介质及时转移,反应温度能够稳定的控制在安全、可控的范围之内,避免重氮盐因局部高温导致部分分解。在还原偶氮化合物的过程中使用了工业上廉价易得的金属与甲酸及甲酸盐作为还原剂,整个制备过程更安全、环保、成本低,最终产品收率、纯度更佳。

[0045] 实施例2.下面具体描述多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0046] (1) 称取173g的对氨基苯磺酸加入2.2L水,随后加入53g的碳酸钠与69g的亚硝酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料I;称取300g的浓盐酸加入2L水,获得的稀释液作为物料II;其中,对氨基苯磺酸与碳酸钠的摩尔比为1:0.5,对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为1:1,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为1:3.0,在微通道反应器中,如图1所示,物料I通过液体流量控制泵A进入预热模块1,控制计量泵A使物料I的流速为16mL/min,物料II通过液体流量控制泵B进入预热模块2,控制计量泵B使物料II的流速为15mL/min,随后,物料I和物料II共同流入反应模块组5~7进行重氮化反应,生成重氮盐。

[0047] 在重氮化反应过程中,温区I内重氮化反应的反应温度为-5℃,重氮化反应的停留时间为48秒。

[0048] (2) 称取128g的间氯苯酚加入2.2L的水,随后加入40g的氢氧化钠和80g的碳酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料III;其中,物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为1:1,间氯苯酚与碳酸钠的摩尔比为1:0.75;间氯苯酚与氢氧化钠的摩尔比为1:1,在微通道反应器中,如图1所示,物料III通过液体流量控制泵C进入预热模块3,控制计量泵C使物料III的流速为14mL/min,步骤(1)得到的重氮盐通过预热模块4后与物料III共同流入反应模块组8~10进行偶联反应,得到偶氮化合物。

[0049] 在偶联反应过程中,温区II内偶联反应的反应温度为10℃,重氮盐偶联反应的停留时间为33秒。

[0050] (3) 收集步骤(2)中从反应模块10流出的偶氮化合物物料液,随后加入325g的锌粉和630g甲酸铵,对氨基苯磺酸与锌粉的摩尔比为1:5;对氨基苯磺酸与甲酸铵的摩尔比为1:10,室温下搅拌3小时,进行还原反应,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品。

[0051] 本实施例获得的4-氨基-3-氯苯酚精制品产量117.89g,纯度99.22%,总收率

82.11%。

[0052] 实施例3.多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0053] (1)称取173g的对氨基苯磺酸加入2.2L水,随后加入69g的碳酸钾与69g的亚硝酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料I,称取300g的浓盐酸加入2L水,获得的稀释液作为物料II;其中,对氨基苯磺酸与碳酸钾的摩尔比为1:0.5,对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为1:1,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为1:3.5,在微通道反应器中,如图1所示,物料I通过液体流量控制泵A进入预热模块1,控制计量泵A使物料I的流速为20mL/min,物料II通过液体流量控制泵B进入预热模块2,控制计量泵B使物料II的流速为12mL/min,随后,物料I和物料II共同流入反应模块组5~7进行重氮化反应,生成重氮盐。

[0054] 在重氮化反应过程中,温区I的反应温度为20℃,重氮化反应的停留时间为60秒。

[0055] (2)称取128g的间氯苯酚加入2.2L的水,随后加入56g的氢氧化钾和166g的碳酸钾,搅拌溶解后的混合溶液作为物料III;其中,物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为1:1,间氯苯酚与碳酸钾的摩尔比为1:0.75;间氯苯酚与氢氧化钾的摩尔比为1:1.2,在微通道反应器中,如图1所示,物料III通过液体流量控制泵C进入预热模块3,控制计量泵C使物料III的流速为17.5mL/min,步骤(1)得到的重氮盐通过预热模块4后与物料III共同流入反应模块组8~10进行偶联反应,得到偶氮化合物。

[0056] 在偶联反应过程中,温区II内偶联反应的反应温度为20℃,重氮盐偶联反应的停留时间为26秒。

[0057] (3)收集步骤(2)中从反应模块10流出的偶氮化合物物料液,随后加入260g的锌粉和368g甲酸,对氨基苯磺酸与锌粉的摩尔比为1:4;对氨基苯磺酸与甲酸的摩尔比为1:8,室温下搅拌3小时,进行还原反应,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品。

[0058] 本实施例获得的4-氨基-3-氯苯酚精制品产量118.82g,纯度99.22%,总收率83.09%。

[0059] 实施例4.多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0060] (1)称取173g的对氨基苯磺酸加入2.2L水,随后加入40g的氢氧化钠与69g的亚硝酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料I;称取300g的浓盐酸加入2L水,获得的稀释液作为物料II;其中,对氨基苯磺酸与氢氧化钠的摩尔比为1:1.0,对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为1:1.0,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为1:3.0,在微通道反应器中,如图1所示,物料I通过液体流量控制泵A进入预热模块1,控制计量泵A使物料I的流速为25mL/min,物料II通过液体流量控制泵B进入预热模块2,控制计量泵B使物料II的流速为25mL/min,随后,物料I和物料II共同流入反应模块组5~7进行重氮化反应,生成重氮盐。

[0061] 在重氮化反应过程中,温区I内重氮化反应的反应温度为10℃,重氮化反应的停留时间为30秒。

[0062] (2)称取128g的间氯苯酚加入2.2L的水,随后加入40g的氢氧化钠和159g的碳酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料III;其中,物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为1:1,间氯苯酚与碳酸钠的摩尔比为1:0.75;间氯苯酚与氢氧化钠的摩尔比为1:1.5,在微通道反应器中,如图1所示,物料III通过液体流量控制泵C进入预热模块3,控



制计量泵C使物料III的流速为24mL/min,步骤(1)得到的重氮盐通过预热模块4后与物料III共同流入反应模块组8~10进行偶联反应,得到偶氮化合物。

[0063] 在偶联反应过程中,温区II内偶联反应的反应温度为0℃,重氮盐偶联反应的停留时间为20秒。

[0064] (3)收集步骤(2)中从反应模块10流出的偶氮化合物料液,随后加入220g的铁粉和504g甲酸铵,对氨基苯磺酸与铁粉的摩尔比为1:4;对氨基苯磺酸与甲酸铵的摩尔比为1:8,室温下搅拌3小时,进行还原反应,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品。

[0065] 本实施例获得的4-氨基-3-氯苯酚精制品产量117.32g,纯度99.17%,总收率82.04%。

[0066] 实施例5.多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0067] (1)称取173g的对氨基苯磺酸加入2.2L水,随后加入56g的氢氧化钾与69g的亚硝酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料I,称取300g的浓盐酸加入2L水,获得的稀释液作为物料II;其中,对氨基苯磺酸与氢氧化钾的摩尔比为1:1,对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为1:1,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为1:3.0,在微通道反应器中,如图1所示,物料I通过液体流量控制泵A进入预热模块1,控制计量泵A使物料I的流速为16mL/min,物料II通过液体流量控制泵B进入预热模块2,控制计量泵B使物料II的流速为15mL/min随后,物料I和物料II共同流入反应模块组5~7进行重氮化反应,生成重氮盐。

[0068] 在重氮化反应过程中,温区I重氮化反应的反应温度为0℃,重氮化反应的停留时间为48秒。

[0069] (2)称取128g的间氯苯酚加入2.2L的水,随后加入56g的氢氧化钾和104g的碳酸钾,搅拌溶解后的混合溶液作为物料III;其中,物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为1:1,间氯苯酚与碳酸钾的摩尔比为1:0.75;间氯苯酚与氢氧化钾的摩尔比为1:1,在微通道反应器中,如图1所示,物料III通过液体流量控制泵C进入预热模块3,控制计量泵C使物料III的流速为14mL/min,步骤(1)得到的重氮盐通过预热模块4后与物料III共同流入反应模块组8~10进行偶联反应,得到偶氮化合物。

[0070] 在偶联反应过程中,温区II内偶联反应的反应温度为15℃,重氮盐偶联反应的停留时间为33秒。

[0071] (3)收集步骤(2)中从反应模块10流出的偶氮化合物料液,随后加入195g的锡粉和378g甲酸铵,对氨基苯磺酸与锡粉的摩尔比为1:3;对氨基苯磺酸与甲酸铵的摩尔比为1:6,室温下搅拌3小时,进行还原反应,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品。

[0072] 本实施例获得的4-氨基-3-氯苯酚精制品产量118.73g,纯度99.19%,总收率83.03%。

[0073] 实施例6.多温区连续流微通道反应器合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0074] (1)称取173g的对氨基苯磺酸加入2.2L水,随后加入53g的碳酸钠与69g的亚硝酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料I;称取300g的浓盐酸加入2L水,获得的稀释液作为物

料II;其中,对氨基苯磺酸与碳酸钠的摩尔比为1:0.5,对氨基苯磺酸与亚硝酸钠的摩尔比为1:1,对氨基苯磺酸与氯化氢的摩尔比为1:3.5,在微通道反应器中,如图1所示,物料I通过液体流量控制泵A进入预热模块1,控制计量泵A使物料I的流速为15mL/min,物料II通过液体流量控制泵B进入预热模块2,控制计量泵B使物料II的流速为15mL/min,物料I和物料II共同流入反应模块组5~7进行重氮化反应,生成重氮盐。

[0075] 在重氮化反应过程中,温区I内重氮化反应的反应温度为20℃,重氮化反应的停留时间为30秒。

[0076] (2) 称取128g的间氯苯酚加入2.2L的水,随后加入40g的氢氧化钠和80g的碳酸钠,搅拌溶解后的混合溶液作为物料III;其中,物料III中间氯苯酚与物料I中的对氨基苯磺酸的摩尔比为1:1,间氯苯酚与碳酸钠的摩尔比为1:0.75;间氯苯酚与氢氧化钠的摩尔比为1:1,在微通道反应器中,如图1所示,物料III通过液体流量控制泵C进入预热模块3,控制计量泵C使物料III的流速为10mL/min,步骤(1)得到的重氮盐通过预热模块4后与物料III共同流入反应模块组8~10进行偶联反应,得到偶氮化合物。

[0077] 在偶联反应过程中,温区II内偶联反应的反应温度为30℃,重氮盐偶联反应的停留时间为45秒。

[0078] (3) 收集步骤(2)中从反应模块10流出的偶氮化合物料液,随后加入325g的锌粉和630g甲酸铵,对氨基苯磺酸与锌粉的摩尔比为1:5;对氨基苯磺酸与甲酸铵的摩尔比为1:10,室温下搅拌3小时,进行还原反应,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品。

[0079] 本实施例获得的4-氨基-3-氯苯酚精制品产量117.15g,纯度99.15%,总收率81.91%。

[0080] 实施例7. 本实施例所述为4-氨基-3-氯苯酚的合成方法,是对具体实施方式2-6任意实施方式的进一步限定,本实施例所述的微通道反应器含有的反应模块、预热模块、反应模块组可以根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联或并联组合而成。微通道反应器的模块材质为有机玻璃或碳硅陶瓷材质,物料流通管道的形状结构中预热模块的结构为直型结构,如图2c所示;反应模块的结构为两进一出的心型结构,如图2b所示,两进一出结构的反应模块用于预热后混合反应;反应模块的结构也可以是单进单出的心型结构,如图2a所示,单进单出结构的反应模块用于延长反应停留时间。物料经过预热模块后,进入反应模块组,从最终的反应模块组流出反应器。

[0081] 预热模块和反应模块组之间可采用串联或并联组合,所述预热模块1、2、3、4之间是并联关系,预热模块与反应模块组之间连接的顺序为预热模块、两进一出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块。

[0082] 对比例. 本对比例所述为常规反应釜合成4-氨基-3-氯苯酚的方法。

[0083] (1) 称取对氨基苯磺酸174g加入2.2L的水中,随后加入58g的碳酸钠与72.5g的亚硝酸钠,搅拌溶解;称取300g的浓盐酸加入2L水,控制内温-5~5℃的情况下将盐酸滴入反应体系,大约4h滴加完毕,随后保温搅拌1h;

[0084] (2) 然后,称取128g的间氯苯酚加入2.2L水溶解,随后加入40g的氢氧化钠和80g的碳酸钠,搅拌溶解,控制温度0~10℃下将间氯苯酚缓慢滴入步骤(1)的反应体系中,大约3h

滴加完毕,升至室温保温搅拌3h;

[0085] (3) 随后,向步骤(2)反应体系中加入358g的锌粉和693g的甲酸铵,室温下搅拌3小时,反应完毕加入1.2L的乙酸乙酯,搅拌15分钟,过滤,滤液分层后水相加入400ml的乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后旋干溶剂,得到粗品,随后用800ml的体积比1:1的乙酸乙酯-正己烷重结晶得到4-氨基-3-氯苯酚精制品98.63g,纯度97.25%,总收率68.97%。

[0086] 表1常规反应釜合成方法及本发明方法制备的4-氨基-3-氯苯酚产量统计

[0087]

样品组	产量(g)	纯度(%)	总收率(%)
实施例2	117.89	99.22	82.11
实施例3	118.82	99.22	83.09
实施例4	117.32	99.17	82.04
实施例5	118.73	99.19	83.03
实施例6	117.15	99.15	81.91
对比例	98.63	97.25	68.97

[0088] 常规反应釜与微通道反应器相比由于传质传热效率低且重氮盐极不稳定的特点导致反应中产生了大量的重氮盐分解杂质,最终产品的收率及纯度均大幅的下降,而本发明方法采用了微通道反应器,能够将反应温度始终控制在一个稳定、安全的范围内,通过流量泵及换热器的调整精制控制工艺参数,制备获得的4-氨基-3-氯苯酚的产量及纯度均明显高于常规反应釜,且总收率大幅增加,见表1所示。因此,微通道反应器与间歇釜式反应器相比有安全环保、时空效率高、收率高、纯度高等优势。

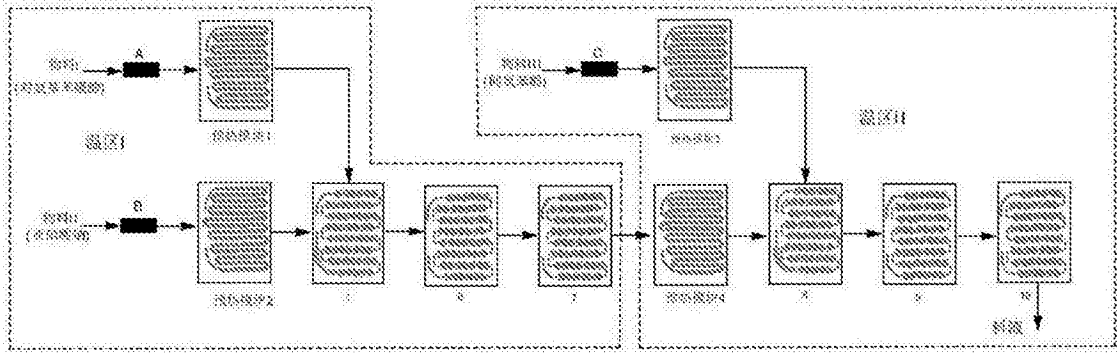


图1

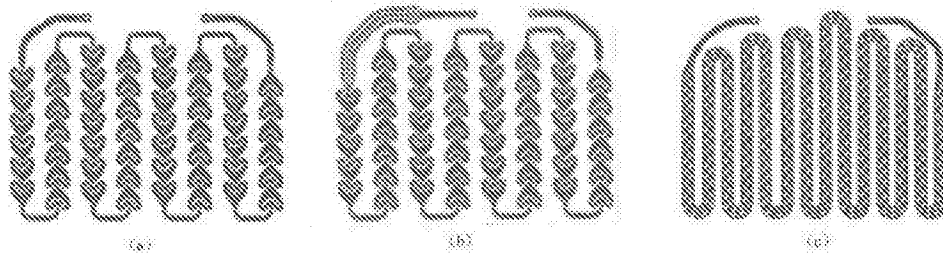


图2