



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109836334 A

(43)申请公布日 2019.06.04

(21)申请号 201910113412.9

(22)申请日 2019.02.14

(71)申请人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区中关村北大街  
清华大学

(72)发明人 徐建鸿 黄晋培 耿宇昊

(74)专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理  
有限公司 11246

代理人 陈波

(51) Int. Cl.

C07C 209/62(2006.01)

C07C 209/58(2006.01)

C07C 211/35(2006.01)

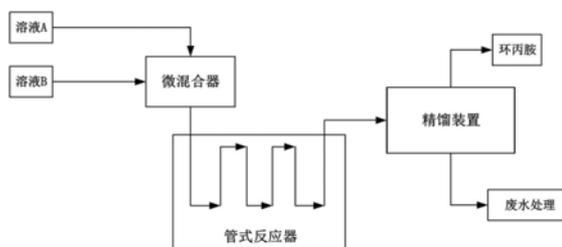
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种连续制备环丙胺的方法

(57)摘要

本发明公开了属于化工生产技术领域的一种连续制备环丙胺的方法。具体包括以下步骤：(1)将环丙甲酰胺溶于水，配制得到溶液A；(2)混合次氯酸钠、氢氧化钠和水，配制得到溶液B；(3)将溶液A与溶液B连续通入微混合器混合得到反应液C，反应液C进入管式反应器反应；(4)精馏步骤(3)所得物料，得到环丙胺。本发明仅需一步高温反应，就可通过精馏装置分离得到环丙胺，且环丙胺收率达到94%以上，高效经济，解决了现有工艺中的流程繁琐、生产效率低、产品不稳定等问题。



1. 一种连续制备环丙胺的方法,其特征在于,包括以下步骤:
  - (1) 将环丙甲酰胺溶于水,配制得到溶液A;
  - (2) 混合次氯酸钠、氢氧化钠和水,配制得到溶液B;
  - (3) 将溶液A与溶液B连续通入微混合器混合得到反应液C,反应液C进入管式反应器反应;
  - (4) 精馏步骤(3)所得物料,得到环丙胺。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)溶液A中环丙甲酰胺的质量分数为20~50%,溶液A的配制温度为30-70℃。
3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)溶液A中环丙甲酰胺的质量分数为20-30%,溶液A的配制温度为40-60℃。
4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(2)溶液B中,次氯酸钠与氢氧化钠的摩尔比为1:(2~3),溶液B中次氯酸钠的摩尔浓度为0.5~6mol/L,配制温度为10~50℃。
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)溶液A和溶液B连续通入微混合器的体积流量比为1:(1~5)。
6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)反应液C中次氯酸钠、环丙甲酰胺与氢氧化钠的初始摩尔比为(0.96~1.1):1:(1.8~3.3)。
7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)中微混合器为微通道反应器、膜分散微反应器或微筛孔反应器。
8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)微混合器中的混合温度为20~90℃,混合时间为0.1~1s。
9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)管式反应器中的反应温度为50~100℃,反应液C停留时间为0.5~60min。
10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)管式反应器中的反应温度为80~90℃,反应液C停留时间为3~8min。

## 一种连续制备环丙胺的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于化工生产技术领域,特别涉及一种连续制备环丙胺的方法。

### 背景技术

[0002] 环丙胺是生产环丙沙星、加替沙星等氟喹诺酮类抗菌药必不可少的中间体,同时环丙胺还可应用于植物保护剂、饲料添加剂的合成。环丙胺的应用非常广泛的,随着下游产品的开发与应用,其在药物及有机合成领域有非常大的市场前景。

[0003] 霍夫曼重排反应是合成环丙胺工艺的最后一步反应。虽然目前开发了许多像四乙酸铅、N-溴代丁二酰亚胺、高价碘试剂等改良条件用于霍夫曼重排反应,但基于经济因素的考虑,工业上仍主要采用氢氧化钠与次氯酸钠作为霍夫曼重排的反应试剂。该种条件下的霍夫曼重排反应存在较多副反应,如羧酰胺的水解,过度氧化和形成酰基脲。为了抑制这些副反应,工业上霍夫曼重排反应通常以复杂的多步法进行,大大限制了生产效率与产能。

[0004] 为了减少原料环丙甲酰胺的水解,专利文献例如US3711549中的做法是首先在低温( $<5^{\circ}\text{C}$ )条件下缓慢向次氯酸钠溶液中滴加环丙甲酰胺溶液,反应一段时间,然后加入氢氧化钠(固体或溶液)并逐渐升温继续反应。由于反应中间产物异氰酸酯存在与氢氧化钠反应的主反应以及与原料、产物反应的副反应,需要在升温前加入足够的碱以抑制酰基脲的产生。由于存在过度氧化的副反应,次氯酸钠通常以稍过量为宜,进一步降低了低温下的反应速率。以上间歇工艺在实际操作过程中存在温度难以控制、流程繁琐、生产效率低、产品不稳定等一系列棘手的问题,大幅度增加了生产过程的能耗物耗。

[0005] 为了解决以上间歇工艺常出现的问题,已有一些专利文献提出可以通过连续工艺来完成环丙甲酰胺的霍夫曼重排。专利CN1498884A描述了一种两阶段反应的连续工艺:环丙甲酰胺溶液与含次氯酸钠和氢氧化钠的溶液混合后,经过第一反应区( $30\sim 55^{\circ}\text{C}$ ),通过检测反应物浓度控制两股原料进料比,保证环丙甲酰胺大部分反应( $>90\%$ )。混合液通入第二反应区( $60\sim 150^{\circ}\text{C}$ )继续反应,最终混合液供至精馏柱,塔顶得到环丙胺。该种连续工艺参照了间歇工艺的反应条件,分低温和高温两个反应阶段,并没有有效地简化反应过程,并且环丙胺产率偏低(85%)。专利CN108129330A描述了另一种连续工艺:含有环丙甲酰胺、次氯酸钠和氢氧化钠的混合液通过低温( $-15\sim 30^{\circ}\text{C}$ )管式反应器后直接进入精馏塔继续反应。该种工艺对精馏塔的蒸馏能力有更大的要求,需要有两个精馏塔配合以达到令人满意的分离效果,并且精馏塔内反应会存在明显的返混,反应过程较难有效控制。以上工艺虽然将环丙甲酰胺霍夫曼重排过程连续化,但仍存在反应速率慢、反应时间长的低温反应阶段,对于设备要求比较高等问题,并且没有真正实现反应过程的强化。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种连续制备环丙胺的方法,具体技术方案如下:

[0007] 一种连续制备环丙胺的方法包括以下步骤:

[0008] (1) 将环丙甲酰胺溶于水,配制得到溶液A;

- [0009] (2) 混合次氯酸钠、氢氧化钠和水, 配制得到溶液B;
- [0010] (3) 将溶液A与溶液B连续通入微混合器混合得到反应液C, 反应液C进入管式反应器反应;
- [0011] (4) 精馏步骤(3) 所得物料, 得到环丙胺。
- [0012] 所述步骤(1) 溶液A中环丙甲酰胺的质量分数为20~50%, 溶液A的配制温度为30~70℃; 优选地, 步骤(1) 溶液A中环丙甲酰胺的质量分数为20~30%, 溶液A的配制温度为40~60℃。
- [0013] 环丙甲酰胺的溶解度随温度的升高有较大的提升, 且在不加入酸或碱的条件下环丙甲酰胺溶液具有非常好的热稳定性, 本发明选择在较高温度下配置环丙甲酰胺水溶液, 能得到更高浓度的溶液A。
- [0014] 所述步骤(2) 溶液B中, 次氯酸钠与氢氧化钠的摩尔比为1:(2~3), 溶液B中次氯酸钠的摩尔浓度为0.5~6mol/L, 优选为0.5~3.5mol/L; 配制温度为10~50℃, 优选为10~40℃。
- [0015] 所述步骤(3) 溶液A和溶液B连续通入微混合器的体积流量比为1:(1~5)。
- [0016] 所述步骤(3) 反应液C中次氯酸钠、环丙甲酰胺与氢氧化钠的初始摩尔比为(0.96~1.1):1:(1.8~3.3); 优选地, 步骤(3) 反应液C中次氯酸钠、环丙甲酰胺与氢氧化钠的初始摩尔比为(0.98~1.05):1:(2.1~2.4); 所述反应液C中次氯酸钠、环丙甲酰胺与氢氧化钠的初始摩尔比是指溶液A与溶液B在微混合器中快速混合均匀、各组分还未参加反应的摩尔比。
- [0017] 所述步骤(3) 中微混合器为微通道反应器、膜分散微反应器或微筛孔反应器。
- [0018] 所述步骤(3) 中管式反应器为控温盘管等。
- [0019] 所述步骤(3) 微混合器中的混合温度为20~90℃, 优选为40~90℃; 混合时间为0.1~1s。
- [0020] 所述步骤(3) 管式反应器中的反应温度为50~100℃, 反应液C停留时间为0.5~60min; 优选地, 所述步骤(3) 管式反应器中的反应温度为80~90℃, 反应液C停留时间为3~8min。
- [0021] 本发明的有益效果为:
- [0022] (1) 碱性条件下, 温度越高, 环丙甲酰胺水解速率越快, 现有技术存在低温反应阶段是为了减少环丙甲酰胺的水解; 本发明通过环丙甲酰胺进行霍夫曼重排反应制备环丙胺, 反应过程则不需要低温反应阶段, 反应液直接在高温条件下进行反应; 反应过程中, 环丙甲酰胺的碱性水解与环丙甲酰胺的氯化是一个平行反应, 发明人实验发现该步反应中氯化反应的活化能要高于水解反应的活化能, 提高温度更有利于氯化反应的进行, 因此本发明高温反应并无较多水解副反应发生。
- [0023] (2) 在本发明中, 环丙甲酰胺与次氯酸钠和氢氧化钠高效混合后, 仅需一步高温反应, 就可通过精馏装置分离得到环丙胺, 且环丙胺收率达到94%以上。本发明方法流程简单、连续操作、可行性强; 不需要低温模块、设备投资低、节能; 高温反应、反应周期短、生产效率高; 产品收率高、质量稳定; 有效解决了环丙胺现有间歇生产方法流程繁琐、生产效率低、产品不稳定等问题, 实现了制备环丙胺的过程强化。

## 附图说明

[0024] 图1为本发明连续制备环丙胺的工艺流程图。

## 具体实施方式

[0025] 本发明提供了一种连续制备环丙胺的方法,下面结合附图和实施例对本发明做进一步的说明。

[0026] 本发明所述微反应器为微通道反应器,或专利ZL00105779.0、ZL200510012114.9中所介绍的微反应器,以提供能实现两股流体间的高效混合、瞬间达到均一的反应环境;本发明所述微混合器不仅包括微通道反应器、膜分散微反应器或微筛孔反应器,其他能实现快速混合的器件也可用于本发明。

[0027] 本发明所述水优选为去离子水、蒸馏水、纯水等。

[0028] 实施例1

[0029] 按照如图1所示工艺连续制备环丙胺:

[0030] (1) 配制溶液A:向22g环丙甲酰胺中加入75g水,在40℃水浴控温以及搅拌下,溶清,再用水定容至100mL,配制得到环丙甲酰胺溶液密度接近1的溶液A;

[0031] (2) 配制溶液B:在10~20℃水浴控温以及搅拌下,缓慢将23.5g氢氧化钠固体加入到186g有效氯含量为10.1%的次氯酸钠溶液中并加入少量水,溶清,再用水定容至160mL,配制得到溶液B;

[0032] (3) 将步骤(1)所得溶液A与步骤(2)所得溶液B分别以5mL/min和8mL/min的流量连续通入微反应设备中,微反应设备主要由40℃微筛孔反应器和90℃控温盘管组成;两股溶液在微筛孔反应器内实现快速混合,得到反应液C,反应液C在微筛孔反应器内停留时间约为0.3s,其中溶液A为分散相,溶液B为连续相;随后反应液C直接通入控温盘管内,停留时间为4min。

[0033] (4) 从盘管出来的物料进入精馏装置,最终分离得到环丙胺产品;通过气相色谱分析及质量衡算得到环丙胺产率为95.5%。

[0034] 实施例2

[0035] 按照如图1所示工艺连续制备环丙胺:

[0036] (1) 配制溶液A:向25g环丙甲酰胺中加入70g水,在40℃水浴控温以及搅拌下,溶清,再用水定容至100mL,配制得到溶液A;

[0037] (2) 配制溶液B:在10~20℃水浴控温以及搅拌下,缓慢将25.9g氢氧化钠固体加入到175g有效氯含量为12.5%的次氯酸钠溶液中并加入少量水,溶清,再用水定容至200mL,配制得到溶液B;

[0038] (3) 将步骤(1)所得溶液A与步骤(2)所得溶液B分别以5mL/min和10mL/min的流量连续通入微反应设备中,微反应设备主要由40℃膜分散微反应器和80℃控温盘管组成;两股溶液在膜分散微反应器内实现快速混合,得到反应液C,反应液C在膜分散微反应器内停留时间约为0.2s,其中溶液A为分散相,溶液B为连续相;随后反应液C直接通入控温盘管内,停留时间为6min。

[0039] (4) 从盘管出来的物料进入精馏装置,最终分离得到环丙胺产品;通过气相色谱分析及质量衡算得到环丙胺产率为94.0%。

[0040] 实施例3

[0041] 按照如图1所示工艺连续制备环丙胺:

[0042] (1) 配制溶液A: 向30g环丙甲酰胺中加入68g水, 在50℃水浴控温以及搅拌下, 溶清, 再用水定容至100mL, 配制得到溶液A;

[0043] (2) 配制溶液B: 在20~30℃水浴控温以及搅拌下, 缓慢将36.7g氢氧化钠固体加入到216g有效氯含量为12.5%的次氯酸钠溶液中并加入少量水, 溶清, 再用水定容至250mL, 配制得到溶液B;

[0044] (3) 将步骤(1)所得溶液A与步骤(2)所得溶液B分别以5mL/min和12.5mL/min的流量连续通入微反应设备中, 微反应设备主要由60℃膜分散微反应器和70℃控温盘管组成; 两股溶液在膜分散微反应器内实现快速混合, 得到反应液C, 反应液C在膜分散微反应器内停留时间约为0.2s, 其中溶液A为分散相, 溶液B为连续相; 随后反应液C直接通入控温盘管内, 停留时间为15min。

[0045] (4) 从盘管出来的物料进入精馏装置, 最终分离得到环丙胺产品; 通过气相色谱分析以及质量衡算得到环丙胺产率为94.2%。

[0046] 实施例4

[0047] 按照如图1所示工艺连续制备环丙胺:

[0048] (1) 配制溶液A: 向250g环丙甲酰胺中加入700g水, 在40℃水浴控温以及搅拌下, 溶清, 再用水定容至1L, 配制得到溶液A;

[0049] (2) 配制溶液B: 在10~20℃水浴控温以及搅拌下, 缓慢将259g氢氧化钠固体加入到1.8kg有效氯含量为12%的次氯酸钠溶液中并加入少量水, 溶清, 再用水定容至1.8L, 配制得到溶液B;

[0050] (3) 将步骤(1)所得溶液A与步骤(2)所得溶液B分别以50mL/min和90mL/min的流量通入微反应设备中, 微反应设备主要由60℃微反应器和90℃控温盘管组成; 利用专利ZL 200510012114.9所示微反应器结构: 含有10个平行通道, 以50微米的不锈钢微滤膜为分散介质。两股溶液在微反应器内实现快速混合, 得到反应液C, 反应液C在微反应器内停留时间约为0.6s, 其中溶液A为分散相, 溶液B为连续相; 随后反应液C直接通入控温盘管内, 停留时间为5min。

[0051] (4) 从盘管出来的物料进入精馏装置, 最终分离得到环丙胺产品; 通过气相色谱分析以及质量衡算得到环丙胺产率为96.0%。

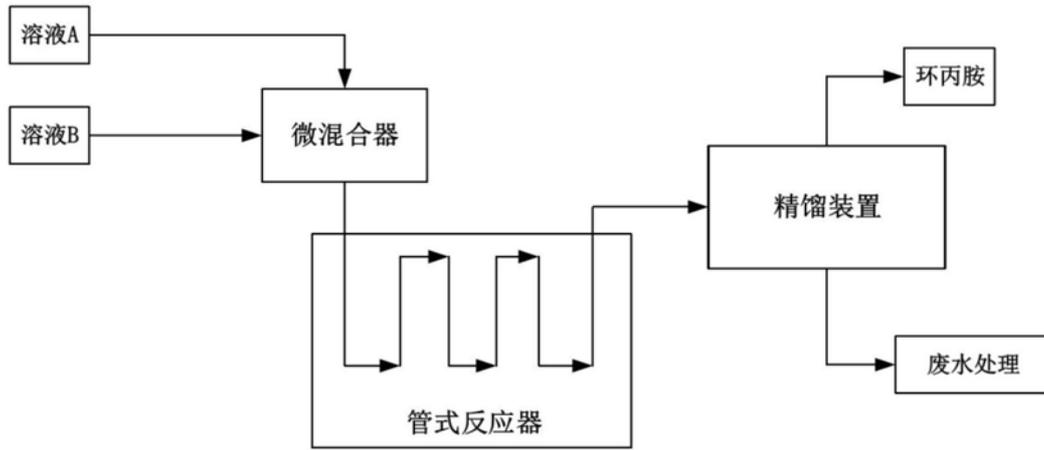


图1