



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111072455 B

(45) 授权公告日 2022.06.07

(21) 申请号 201911379804.6 CN 110606798 A, 2019.12.24
(22) 申请日 2019.12.27 CN 103936559 A, 2014.07.23
(65) 同一申请的已公布的文献号 CN 102887817 A, 2013.01.23
 申请公布号 CN 111072455 A CN 105348045 A, 2016.02.24
(43) 申请公布日 2020.04.28 CN 104774140 A, 2015.07.15
 CN 105384603 A, 2016.03.09
(73) 专利权人 大连奇凯医药科技有限公司 审查员 李敏
 地址 116620 辽宁省大连市经济技术开发
 区双D4街19-8号-1
(72) 发明人 张绥英 张洪学 姜殿宝
(51) Int. Cl.
 C07C 37/02 (2006.01)
 C07C 39/27 (2006.01)
 B01J 19/00 (2006.01)
(56) 对比文件
 CN 109369346 A, 2019.02.22

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称
 一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法,属于化工生产工艺领域。用计量泵分别将六氟苯与无机碱水溶液同时泵入微通道反应器中混合进行水解反应,保持反应器温度130-170℃,出口定量压力控制阀控制维持管道压力0.5-1.0Mpa,出口连接换热器,从换热器出口得到五氟苯酚盐的水溶液,加入盐酸水汽蒸馏得油层,油层精馏脱水得五氟苯酚。本发明过程简单,成本低廉,无放大效应,可实现连续化生产。

1. 一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法,其特征在于,包括如下步骤:向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾52.5g和水78.0g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯75.0g;设定微反应器工作温度160℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.6Mpa;氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按体积流量比2:1,用时5小时全部泵入,在微反应器中停留时间为3min;收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸146g,水汽蒸馏得油层103g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%,精馏脱水得五氟苯酚72.0g。

2. 一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法,其特征在于,包括如下步骤:向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾271g和水321g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g;设定微反应器工作温度140℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa;氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按体积流量比2.2:1,用时4小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min;收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏得油层405g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%;精馏脱水得五氟苯酚284g。

3. 一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法,其特征在于,包括如下步骤:向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾95g、氢氧化钠68g和水320g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g;设定微反应器工作温度150℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa;氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按体积流量比2:1,用时4小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min,收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏得油层411g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%;精馏脱水得五氟苯酚288g。

一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及微反应器连续制备五氟苯酚的方法,属于化工生产工艺领域,

背景技术

[0002] 2,3,4,5,6-五氟苯酚,简称五氟苯酚,是一种重要精细化工中间体,多用于制备多肽合成的五氟代苯基活性酯,从而促进肽键的形成;还可用于医药、农药、液晶材料中间体。

[0003] 目前,五氟苯酚的合成方法主要有:(1)、催化氧化法,如专利CN106588577A以五氟苯为原料,高铜MCM-41分子筛为催化剂,双氧水为氧化剂,反应生成五氟苯酚。该工艺催化剂制备过程复杂,成本高,不适合工业化生产;(2)、醚化裂解法,如专利CN105016983A以六氟苯为原料,经烷基醚化、裂解制五氟苯酚。该工艺低级烷基醚裂解过程易产生易燃、易爆气体,危险性大,存在安全隐患;(3)、水解法,如专利CN102718635A以2,3,4,5,6-五氟-1-取代苯为原料,经锂化、酯化、水解、氧化一锅法反应得到五氟苯酚,该方法原料成本高,收率低,不适合工业化生产;(4)、格氏试剂法,如专利CN 103420801A将烷基卤化镁与五氟溴苯进行格式交换,制得格氏试剂与硼酸酯进行酯化反应后酸化,接着与过氧化物反应生成五氟苯酚,最后精馏得到合格产品。该方法路线长,格氏反应要求无水无氧体系,生产成本低;(5)、催化水解法,如专利CN104693010A以2,3,4,5,6-五氟-1-卤苯在催化剂和碱存在下水解得到2,3,4,5,6-五氟苯酚钠盐,然后在沸石催化剂的存在下处理得到2,3,4,5,6-五氟苯酚,该方法催化剂制备复杂,产品收率低。

[0004] 针对上述情况,申请人在专利201811481959.6中公开了将六氟苯、强碱与水置于密封容器中配置成混合溶液,100~150℃保温反应,得体系溶液;将体系溶液中和至pH值不高于6后,提取粗产品,精馏得到五氟苯酚。该方法操作方便,收率高,然而产品中单杂仍然在0.5-0.8%,不能满足作为液晶中间体99.9%以上纯度要求。对产品多次蒸馏后收率下降明显,尤其是该方法在放大至几十公斤规模时,多取代酚副产物明显增加。

[0005] 因此,在现有合成方法基础上,仍需要开发更适合工业化放大的五氟苯酚的生产工艺,降低反应过程中单杂含量,以满足医药和液晶领域对高纯产品的要求。

发明内容

[0006] 为了解决上述问题,本发明提供了一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法。用计量泵分别将六氟苯与无机碱水溶液同时泵入微通道反应器中混合进行水解反应,保持反应器温度130-170℃,出口定量压力控制阀控制维持管道压力0.5-1.0Mpa,出口连接换热器,从换热器出口得到五氟苯酚盐的水溶液,加入盐酸水汽蒸馏得油层,油层精馏脱水得五氟苯酚。本发明过程简单,成本低廉,无放大效应,可实现连续化生产。

[0007] 本发明所述一种微反应器连续制备五氟苯酚的方法,所采用的技术方案,通过包括以下步骤的方法实现:

[0008] (1) 在微反应器碱液釜中加入无机碱和水配成溶液;

[0009] (2) 在微反应器原料釜中加入六氟苯;

- [0010] (3) 将步骤(1)与步骤(2)所得溶液同时打入微通道反应器中水解;
- [0011] (4) 向步骤(3)所得体系液中加入盐酸后水汽蒸馏;
- [0012] (5) 将步骤(4)水汽蒸馏油层精馏脱水,脱水后即产品。
- [0013] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(1)中,微反应器碱液釜无机碱与水的质量比为1:1.4-4.3。
- [0014] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(1)无机碱选自氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾或氟化钾中的一种或多种。
- [0015] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(2)中,微反应器原料釜中六氟苯与步骤(1)无机碱摩尔比为1:2-5。
- [0016] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(3)中,将步骤(1)与步骤(2)所得溶液通过计量泵同时打入微通道反应器中,其中碱液釜计量泵与原料釜计量泵流量设定与体积成反比。
- [0017] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(3)中,微反应器反应温度130-170℃,压力0.5-1.0Mpa,以提高六氟苯与水的临界状态。
- [0018] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(4)中,盐酸质量分数范围5-36%,盐酸用量为能够维持水汽蒸馏母液pH<7。
- [0019] 进一步地,在上述技术方案中,本发明所述步骤(5)中,油层脱水采用精馏方式脱水。
- [0020] 发明有益效果
- [0021] 本发明与以往技术相比具有如下显著优点:
- [0022] (1) 反应收率高,五氟苯酚收率大于95%;纯度大于99.90%。
- [0023] (2) 微通道连续反应抑制了反应过程中其它氟原子水解,从而方便了产品纯化。
- [0024] (3) 本反应为连续反应,避免了放大效应,生产效率高且易于操作。
- [0025] (4) 无催化剂及溶剂,生产成本低,相较其它方法更加绿色环保。

具体实施方式

- [0026] 本发明将通过以下具体实施例进行说明,但并不受下列实施例的限制。
- [0027] 实施例1
- [0028] 向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾52.5g(0.94mol)和水78.0g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯75.0g(0.40mol)。设定微反应器工作温度160℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.6Mpa。氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按按体积流量比2:1,用时5小时全部泵入,在微反应器中停留时间为3min。收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸146g,水汽蒸馏得油层103g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%,精馏脱水得五氟苯酚72.0g。收率为97.0%,纯度为99.95%。
- [0029] 实施例2
- [0030] 向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾271g(4.83mol)和水321g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g(1.61mol)。设定微反应器工作温度140℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa。氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按按体积流量比2.2:1,用时4小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min。收集微

反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏得油层405g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%。精馏脱水得五氟苯酚284g。收率为95.7%,纯度为99.96%。

[0031] 实施例3

[0032] 向微反应器碱液釜中加入氢氧化钾95g (1.69mol)、氢氧化钠68g (1.70mol) 和水320g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g (1.61mol)。设定微反应器工作温度150℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa。氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按按体积流量比2:1,用时4小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min。收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏得油层411g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%。精馏脱水得五氟苯酚288g。收率为97.0%,纯度为99.95%。

[0033] 实施例4

[0034] 向微反应器碱液釜中加入氢氧化钠195g (4.88mol) 和水320g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g (1.61mol)。设定微反应器工作温度150℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa。氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按按体积流量比2:1,用时4小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min。收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏回收前馏六氟苯45g,油层343g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%,精馏脱水得五氟苯酚240g。收率为81%,纯度为99.95%。

[0035] 实施例5

[0036] 向微反应器碱液釜中加入碳酸钠180g (1.70mol) 和水420g配成溶液,向微反应器原料釜中加入六氟苯300g (1.61mol)。设定微反应器工作温度150℃,微反应器管道出口由定量压力控制阀控制,设定微反应器管道工作压力0.8Mpa。氢氧化钾水溶液与六氟苯由计量泵按按体积流量比3:1,用时5小时全部泵入,在微反应器中停留时间为5min。收集微反应器换热器出口体系液,加入30%盐酸516g,水汽蒸馏回收前馏六氟苯225g,油层107g,油层检测体系组成为:水30%、五氟苯酚70%,精馏脱水得五氟苯酚73g。收率为25%,纯度为99.92%。

[0037] 对比实施例1

[0038] 向2L压力釜中加入氢氧化钾271g (4.83mol) 和水321g六氟苯300g (1.61mol)。140℃保温反应25小时,向体系液中加入30%盐酸516g调pH=1-2,经水汽蒸馏、精馏后得五氟苯酚267g,收率92%,纯度为99.0%,五氟苯酚收率与纯度均低于微反应器制备五氟苯酚。

[0039] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的仅为本发明的优选例,并不用来限制本发明,在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。