



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108358798 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201810145480.9

(22)申请日 2018.02.12

(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 227/04(2006.01)

C07C 229/64(2006.01)

C07C 253/30(2006.01)

C07C 255/59(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图1页

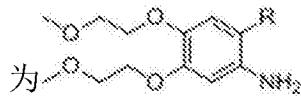
(54)发明名称

一种微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法

(57)摘要

一种微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,属于有机合成中的抗肿瘤药物合成领域。本发明解决了现有技术在合成厄洛替尼中间体时存在的收率低、纯度差、能耗高、易发生剧烈爆炸产生危险、催化剂回收套用次数低等问题,所述合成厄洛替尼中间体的方法:1)硝化反应:将原料加入冰乙酸中溶解,与浓硫酸与浓硝酸的混合物在微通道反应器中进行硝化反应,收集从降温模块流出的反应液,后处理得到硝化产物;2)催化加氢反应:将上述硝化产物加入至有机溶剂中溶解,随后加入负载有活性炭的贵金属催化剂与H<sub>2</sub>在反应模块内与硝化产物进行氢化还原反应,收集从降温模块流出的反应液,后处理得到目标产物。本发明适用于厄洛替尼中间体的生产。

1. 一种微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,所述厄洛替尼中间体



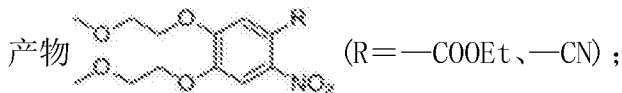
所述方法包括如下步骤:

1) 硝化反应:将原料



(R=—COOEt、—CN) 加入冰乙酸中溶解,混合溶液

作为物料I进入微通道反应器的预热模块,将浓硫酸与浓硝酸分别作为物料II和物料III进入微通道反应器的预热模块,原料与浓硫酸与浓硝酸的混合物进行硝化反应,收集从降温模块流出的反应液,后处理得到硝化



所述原料在冰乙酸中的浓度为0.1~0.3mol/L;原料与浓硝酸的摩尔比为(1:1.0)~(1:2.0);所述浓硝酸与浓硫酸质量比为(1:2.0)~(1:5.0);

2) 催化加氢反应:将上述硝化产物加入至有机溶剂中溶解,随后加入负载有活性炭的贵金属催化剂作为物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V经预热后在模块内与硝化产物进行氢化还原反应,

收集从降温模块流出的反应液,后处理得到目标产物

(R=—COOEt、—CN) ;

所述硝化产物在有机溶剂中的浓度为0.2~0.3mol/L;硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为(1:3.0)~(1:4.0)。

2. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤1)所述的反应温度为40~90℃,反应停留时间为15~60s。

3. 根据权利要求2所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤1)所述的反应温度为70℃。

4. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或其中几种的混合。

5. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述负载有活性炭的贵金属催化剂为Pd/C、Pt/C、Rh/C中的一种或其中几种的混合;其中贵金属质量占催化剂总质量的1%~10%。

6. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述硝化产物与负载有活性炭的贵金属催化剂的质量比为(1:0.01)~(1:0.10)。

7. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的反应的压力为0.5~1.5Mpa。

8. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的反应温度为60~120℃,物料在反应模块组中的总停留时间为15~50s。

9. 根据权利要求8所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述物料在反应模块组中的总停留时间为25~35s。

10. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,其特征在于,步骤1)、2)所述降温模块的温度为20~30℃。

## 一种微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法

## 技术领域

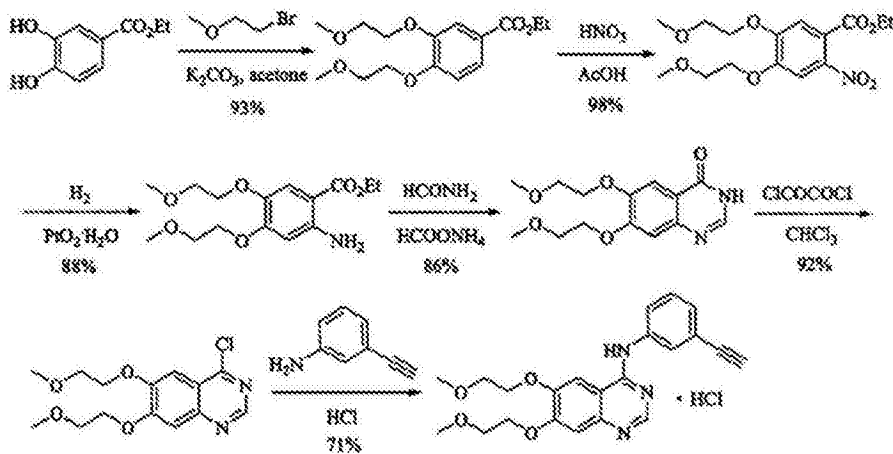
[0001] 本发明属于有机合成中的抗肿瘤药物合成领域,具体涉及一种厄洛替尼中间体的合成方法。

## 背景技术

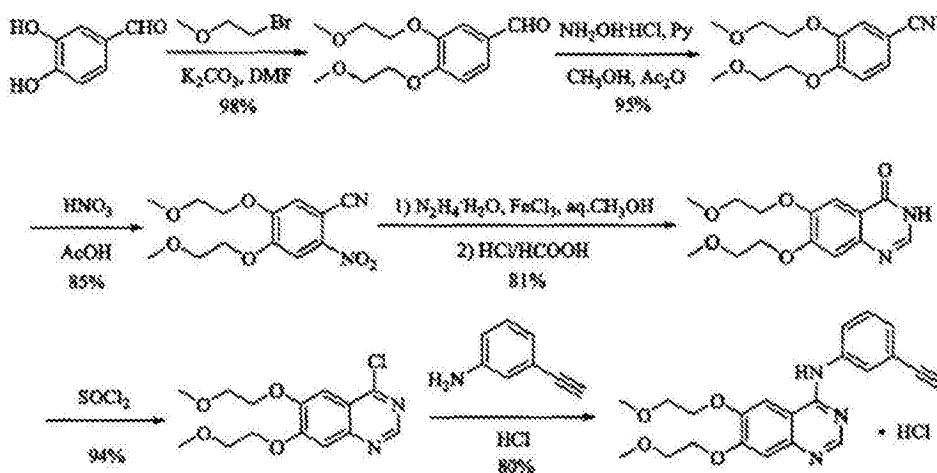
[0002] 厄洛替尼由瑞士罗氏制药公司研制开发,商品名为特罗凯,化学名为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺,临床上使用其盐酸盐,是一种选择性作用于肝表皮生长因子受体的酪氨酸激酶的选择性抑制剂,该药物与2004年11月在美国获FDA批准上市,2006年在我国批准上市,对各类别非小细胞肺癌患者均有效,且耐受性良好。同时该药经肝脏代谢,无骨髓抑制和神经毒性,可明显延长患者的生存期,改善患者的生活质量。因此,研究一种厄洛替尼的新合成方法有一定的现实意义。

[0003] 目前厄洛替尼的合成方法主要有以下两种:

[0004] 路线一:

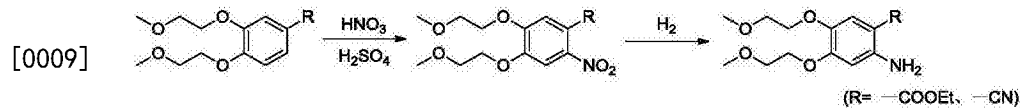


[0006] 路线二:



[0008] 上述两条合成厄洛替尼的合成路线在吡唑关环前均涉及一个关键中间体氨基物的制备,其氨基的引入过程均是首先通过硝化反应在苯环上引入硝基,随后通过硝基还原

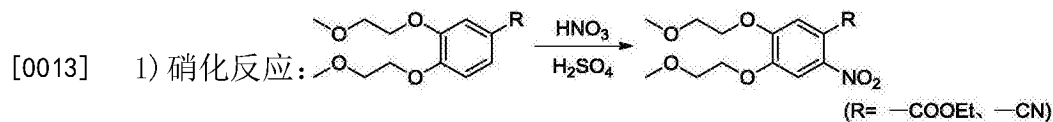
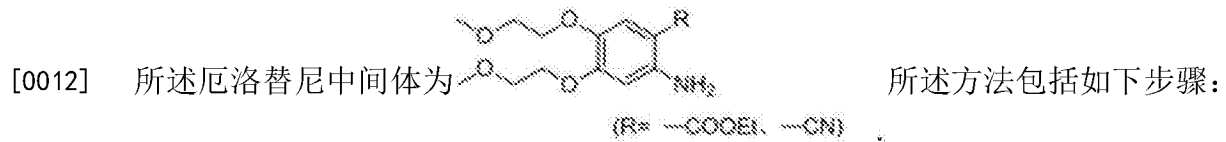
反应得到氨基产物, 化学反应式可以表述如下:

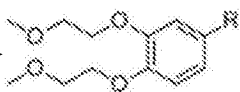


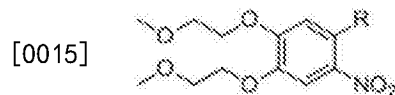
[0010] 该方法引入氨基的过程是通过在苯环上先引入硝基, 随后还原为氨基来实现, 而目前文献报道两步反应一般是通过硝酸硝化与加氢还原来实现厄洛替尼工业规模的生产。由于传统的间歇式搅拌反应釜存在传热及物料混合效果不佳的情况, 导致上述提到的硝化与氢化还原这类“高危”化学反应操作隐患极大, 常发生局部浓度高导致的飞温、冲料甚至燃烧爆炸等生产安全问题。

### 发明内容

[0011] 为了解决传统搅拌反应釜合成厄洛替尼中间体过程中存在的收率低、纯度差、能耗高、易发生剧烈爆炸产生危险、催化剂回收套用次数低等问题, 本发明提供了一种微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法,



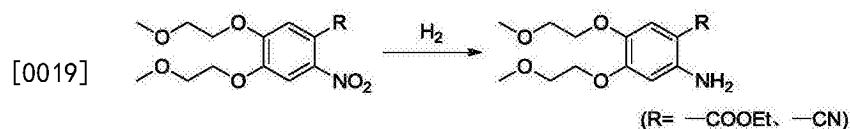
[0014] 将原料  加入冰乙酸中溶解, 混合溶液作为物料I进入微通道反应器的预热模块, 将浓硫酸与浓硝酸分别作为物料II和物料III进入微通道反应器的预热模块, 原料与浓硫酸与浓硝酸的混合物进行硝化反应, 收集从降温模块流出的反应液, 后处理得到硝化产物



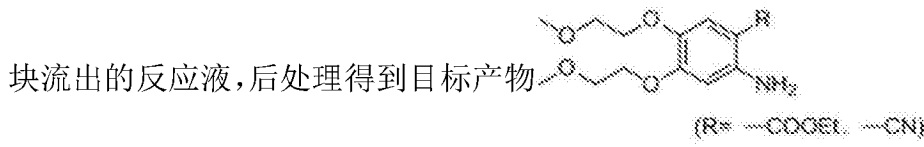
[0016] (R = -COOEt, -CN);

[0017] 所述原料在冰乙酸中的浓度为0.1~0.3mol/L; 原料与浓硝酸的摩尔比为(1:1.0)~(1:2.0); 所述的浓硝酸与浓硫酸质量比为(1:2.0)~(1:5.0)。

[0018] 2) 催化加氢反应:



[0020] 将上述硝化产物加入至有机溶剂中溶解, 随后加入负载有活性炭的贵金属催化剂作为物料IV, H<sub>2</sub>作为物料V经预热后在模块内与硝化产物进行氢化还原反应, 收集从降温模



[0021] 所述硝化产物在有机溶剂中的浓度为0.2~0.3mol/L;硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为(1:3.0)~(1:4.0)。

[0022] 优选地,步骤1)所述的反应温度为40~90℃,反应停留时间为15~60s。

[0023] 步骤2)所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或其中几种的混合,当有机溶剂为一种以上的混合物时,各有机溶剂之间以任意比例混合。

[0024] 步骤2)所述负载有活性炭的贵金属催化剂为Pd/C、Pt/C、Rh/C中的一种或其中几种的混合;其中贵金属质量占催化剂总质量的1%~10%,当贵金属催化剂为一种以上时,各金属催化剂之间以任意比混合。

[0025] 步骤2)所述硝化产物与负载有活性炭的贵金属催化剂的质量比为(1:0.01)~(1:0.10)。

[0026] 步骤2)所述的反应的压力为0.5~1.5Mpa。

[0027] 步骤2)所述的反应温度为60~120℃,物料在反应模块组中的总停留时间为15~50s。

[0028] 步骤1)、2)所述降温模块的温度为20~30℃。

[0029] 更优选的,步骤1)所述的反应温度为70℃。

[0030] 步骤2)所述物料在反应模块组中的总停留时间为25~35s。

[0031] 本发明所使用的微通道反应器包括预热模块、反应模块组和降温模块,预热模块与反应模块组串联,反应模块组有1-8个单元模块根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联,降温模块与反应模块组串联,反应模块的材质为特种玻璃、碳化硅陶瓷、涂有耐腐蚀层的不锈钢金属或聚四氟乙烯中的一种以上,可承受的最大安全压力为1.5~1.8MPa;所述反应模块组有1-8个单元模块根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联或并联组合而成。

[0032] 当反应在微通道反应器中进行时,所述预热模块为单进单出或两进一出的心型结构模块;所述反应模块及降温模块为两进一出或单进单出的心型结构模块,连接顺序为预热模块、两进一出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块,两进一出结构的反应模块用于预热后混合反应,单进单出结构的反应模块用于延长反应停留时间及将料液由高温降至室温,使用的微通道反应器包括预热模块组和反应模块组,预热模块组与反应模块组串联,预热模块组包括一个预热模块或两个以上并联的预热模块,反应模块组包括一个反应模块或两个以上串联的反应模块。

[0033] 有益效果

[0034] 传统的间歇式反应釜由于设备尺寸的关系往往存在反应器传质传热效率低下的问题,容易造成温度、浓度不均匀,导致收率低、生产效率低、间歇操作产品质量稳定性差等缺点,尤其在处理“危险工艺”时,釜式反应过程安全隐患大,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。本文中所述硝化反应与催化加氢反应就属于工业生产中过程控制最复杂中的“危险工艺”,本发明利用一种创新型的微通道或微反应器,提供了一种本质安全和绿色环保的厄洛替尼中间体合成方

法。利用微通道反应器本身高效的传质传热效率,这类危险工艺可以通过微通道反应器特点设计在线实时检测反应过程,将反应温度、反应时间等参数控制在理想的范围内,从根本上控制安全隐患的同时还能够进一步提高反应收率、降低能耗、优化生产参数,其优点远远多余目前间歇式搅拌设备。

[0035] 本发明还产生了其它有益的技术效果:

[0036] 1). 高效的传质传热能力保证反应放出大量的热可以被换热介质及时带走,其中混酸的配制与硝化反应可以通过在线进料的过程实现同步进行,保证反应在安全反应温度区间内稳定、连续的生产。

[0037] 2). 精制的控制反应温度与停留时间,配合反应器的在线降温技术,能够从根本上控制硝基引入的立体选择性,即使在高温下也能够保证有效控制硝化异构体及多硝化杂质的含量。

[0038] 3). 催化加氢反应的时间能够从十几小时缩短为20s,能耗大幅降低,节约经济成本。

[0039] 4). 反应时间短,不会因长时间的搅拌与高温导致催化剂的表面结构发生很大的改变,催化剂的活性可以最大限度的保留,本发明中以Pd/C为例考察了催化剂的循环套用结果,实验数据表面经过8次循环后催化剂仍然有很高的活性。

[0040] 5). 在线物料少,特点的微通道本身固有阻燃性能,可以根据反应器的类型单独设计防爆装置,即便发生小范围内的燃烧或爆炸也能够保证对操作人员的零伤害,实现了连续流本质安全生产。

[0041] 6). 可连续生产和实现自动化,没有放大效应,可直接进行工业规模的放大生产,易于连续生产和易于实现自动化控制,节约劳动资源。

## 附图说明

[0042] 图1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。

[0043] 图2为硝化反应流程及微通道反应器连接关系示意图,反应模块1、3为两进一出模块,反应模块2、4~8为单进单出模块,其中A、B、C分别为物料I、物料II和物料III的液体进料泵,模块1为物料II和物料III的预热模块,用于浓硫酸与浓硝酸的混合与预热,模块2为物料I的预热模块,用于原料的预热,反应模块3~7为硝化反应的反应模块组,用于原料与混酸的硝化反应,反应模块8为降温模块,用于高温料液的降温。

[0044] 图3为催化加氢反应流程及微通道反应器连接关系示意图,反应模块2为两进一出模块,模块1、3~7为单进单出模块,其中E为气体流量计,用于该步氢化 $H_2$ 的输送,D为浆料泵,用于物料IV的输送,模块1为预热模块,用于物料IV中间体硝基物的预热,反应模块2~6为氢化还原反应的反应模块组,用于硝化产物与氢气的还原反应,反应模块7为降温模块,用于高温料液的降温。

## 具体实施方式

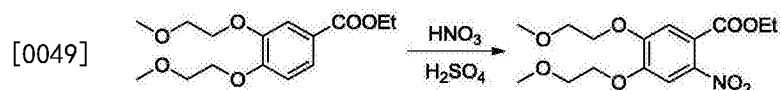
[0045] 下面结合具体实施例进一步阐明本技术发明;应该理解以下所列举的实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围;此外应理解,在阅读本发明所描述的内容之后,

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。

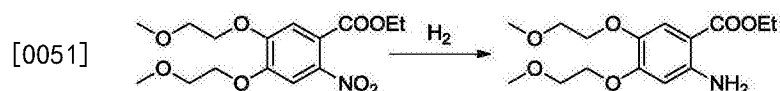
[0046] 下述各实施方式所利用的微通道反应器的反应模块的材质为特种玻璃、碳化硅陶瓷、涂有耐腐蚀层的不锈钢金属或聚四氟乙烯中的一种以上,可承受的最大安全压力为1.5~1.8MPa;所述反应模块组有1-8个单元模块根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联或并联组合而成。

[0047] 当反应在微通道反应器中进行时,所述预热模块为单进单出或两进一出的心型结构模块;所述反应模块及降温模块为两进一出或单进单出的心型结构模块,连接顺序为预热模块、两进一出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块,两进一出结构的反应模块用于预热后混合反应,单进单出结构的反应模块用于延长反应停留时间及将料液由高温降至室温,使用的微通道反应器包括预热模块组和反应模块组,预热模块组与反应模块组串联,预热模块组包括一个预热模块或两个以上并联的预热模块,反应模块组包括一个反应模块或两个以上串联的反应模块。

[0048] 实施例1.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。



[0050] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为20ml/min,物料II的流速为10ml/min,物料III的流速为6ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:3,反应温度为60℃,反应的停留时间为60秒,降温模块的温度为25℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物215.21g,收率93.50%,纯度99.13%。



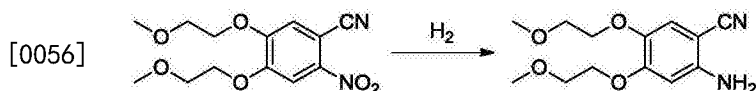
[0052] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入10g Pd含量为10%的Pd/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为40.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为700ml/min,硝基物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.5,反应温度为90℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为25s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Pd/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物160.83g,收率87.79%,纯度99.43%。

[0053] 实施例2.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。



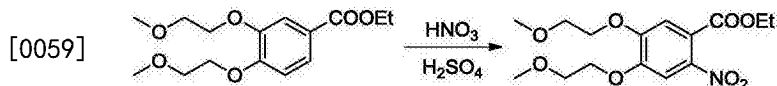


[0055] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为20ml/min,物料II的流速为10ml/min,物料III的流速为6ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:4,反应温度为60℃,反应的停留时间为60秒,降温模块的温度为20℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物215.21g,收率90.58%,纯度98.95%。

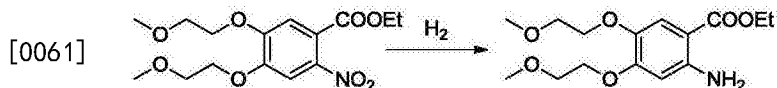


[0057] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入15g Pd含量为10%的Pd/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为40.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为700ml/min,硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.5,反应温度为100℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为25s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Pd/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物160.83g,收率90.31%,纯度99.61%。

[0058] 实施例3.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。



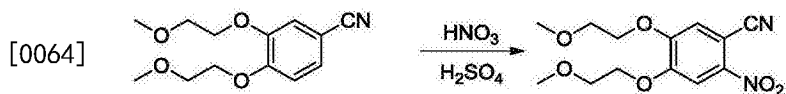
[0060] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为30ml/min,物料II的流速为15ml/min,物料III的流速为12ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:2.0,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:2.0,反应温度为90℃,反应的停留时间为30秒,降温模块的温度为30℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物215.37g,收率93.36%,纯度99.11%。



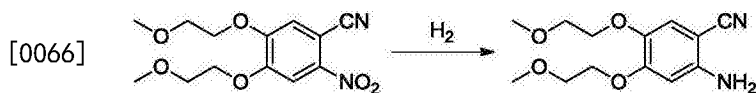
[0062] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入20g的Rh含量为2%的Rh/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为50.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为800ml/min,硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.8,反应温度为80℃,降温模块的温度为20℃,反应的停留时间为15s,反应压力为0.5Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Rh/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,

搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物151.38g,收率82.93%,纯度98.11%。

[0063] 实施例4.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。

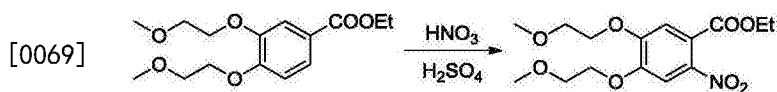


[0065] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为25ml/min,物料II的流速为15ml/min,物料III的流速为6ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:4,反应温度为80℃,反应的停留时间为45秒,降温模块的温度为30℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物212.09g,收率91.17%,纯度98.22%。

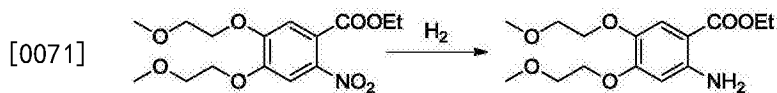


[0067] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入15g的Pd含量为10%的Pd/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为40.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为700ml/min,硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.5,反应温度为120℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为25s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Pd/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物160.97g,收率88.18%,纯度99.51%。

[0068] 实施例5.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。

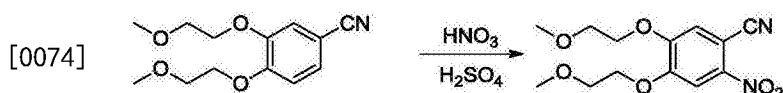


[0070] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为35ml/min,物料II的流速为20ml/min,物料III的流速为18ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:2,反应温度为70℃,反应的停留时间为28s,降温模块的温度为30℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物214.44g,收率93.17%,纯度99.22%。

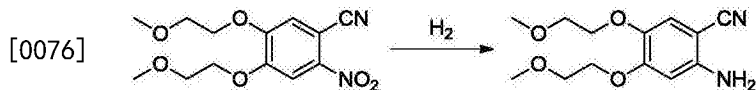


[0072] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入15g的Pt含量为10%的Pt/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV, H<sub>2</sub>作为物料V, 调节浆料泵的流速使物料IV的流速为42.0g/min, 调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为600ml/min, 硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.4, 反应温度为90℃, 降温模块的温度为25℃, 反应的停留时间为35s, 反应压力为1.5Mpa, 收集从降温模块出口流出的反应液, 进行后处理, 所述后处理是指过滤回收催化剂Pt/C, 减压蒸馏回收有机溶剂, 残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂, 加入450ml的浓盐酸, 搅拌析晶1h, 过滤, 将滤饼投入至2L的水中, 加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右, 加入2L的乙酸乙酯萃取两次, 每次添加1L乙酸乙酯, 合并有机相, 经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物161.12g, 收率88.27%, 纯度99.59%。

[0073] 实施例6. 微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。

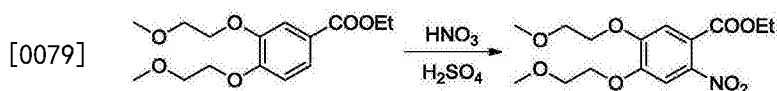


[0075] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I, 浓硫酸作为物料II, 浓硝酸作为物料III, 调节流量泵的流速使得物料I的流速为32ml/min, 物料II的流速为16ml/min, 物料III的流速为12ml/min, 原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.6, 浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:2.0, 反应温度为50℃, 反应的停留时间为40s, 降温模块的温度为30℃, 收集从降温模块出口流出的反应液, 进行后处理, 所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸, 残余物加入1.2L水中, 加入1L的乙酸乙酯萃取两次, 每次加入乙酸乙酯500ml, 有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到硝化产物213.41g, 收率90.50%, 纯度98.82%。



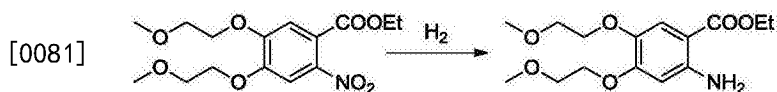
[0077] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的异丙醇溶解, 随后加入8gPt含量为10%的Pt/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV, H<sub>2</sub>作为物料V, 调节浆料泵的流速使物料IV的流速为35.0g/min, 调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为550ml/min, 硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.0, 反应温度为70℃, 降温模块的温度为25℃, 反应的停留时间为50s, 反应压力为1.0Mpa, 收集从降温模块出口流出的反应液, 进行后处理, 所述后处理是指过滤回收催化剂Pt/C, 减压蒸馏回收有机溶剂, 残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂, 加入450ml的浓盐酸, 搅拌析晶1h, 过滤, 将滤饼投入至2L的水中, 加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右, 加入2L的乙酸乙酯萃取两次, 每次添加1L乙酸乙酯, 合并有机相, 经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物151.73g, 收率84.41%, 纯度98.02%。

[0078] 实施例7. 微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。



[0080] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I, 浓硫酸作为物料II, 浓硝酸作为物料III, 调节流量泵的流速使得物料I的流速为22ml/min, 物料II的流速为10ml/min, 物料III的流速为5ml/min, 原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.1, 浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:4.0, 反应温度为50℃, 反应的停留时间为60秒, 降温模块的温度为30℃, 收集从降

温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物201.88g,收率87.71%,纯度98.52%。

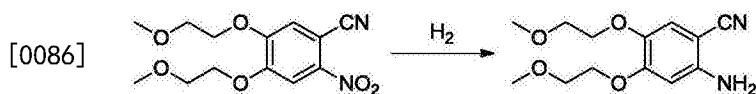


[0082] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入5gPd含量为10%的Pd/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为30.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为650ml/min,硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:4.0,反应温度为80℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为40s,反应压力为0.8Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Pd/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物158.80g,收率87.00%,纯度98.54%。

[0083] 实施例8.微通道反应器合成厄洛替尼中间体的方法。



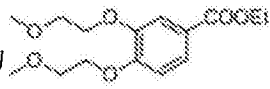
[0085] 1) 硝化反应:将200g原料溶解于3L的冰乙酸中溶解作为物料I,浓硫酸作为物料II,浓硝酸作为物料III,调节流量泵的流速使得物料I的流速为30ml/min,物料II的流速为12ml/min,物料III的流速为10ml/min,原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.2,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:2.0,反应温度为90℃,反应的停留时间为35秒,降温模块的温度为30℃,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次加入乙酸乙酯500ml,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物212.33g,收率90.04%,纯度98.19%。

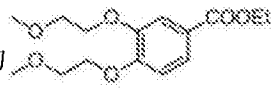


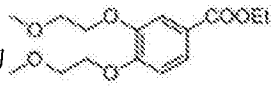
[0087] 2) 催化加氢反应:将上步得到的硝化产物200g加入5L的无水甲醇溶解,随后加入20gPt含量为5%的Pt/C催化剂充分搅拌混合形成物料IV,H<sub>2</sub>作为物料V,调节浆料泵的流速使物料IV的流速为38.0g/min,调节气体流量计使H<sub>2</sub>的流量为600ml/min,硝化产物与H<sub>2</sub>的摩尔比为1:3.2,反应温度为100℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为30s,反应压力为1.2Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂Pt/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加1L乙酸乙酯,合并有机相,经过无水硫酸钠干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物162.32g,收率90.30%,纯度99.50%。

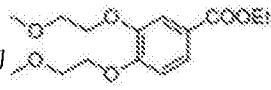
[0088] 1.考察反应温度对硝化反应的影响:尝试不同的反应原料在其他工艺参数相同的


情况下(原料与HNO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5,浓硝酸与浓硫酸的质量比为1:4,反应的停留时间为60秒),不同的反应温度对硝化产物收率及纯度的变化。

[0089] 实施例9.重复实施例2,与实施例2的不同在于,反应原料为  硝化反应温度为40℃。

[0090] 实施例10.重复实施例2,与实施例2的不同在于,反应原料为  硝化反应温度为50℃。

[0091] 实施例11.重复实施例2,与实施例2的不同在于,反应原料为  硝化反应温度为70℃。

[0092] 实施例12.重复实施例2,与实施例2的不同在于,反应原料为  硝化反应温度为80℃。

[0093] 实施例13.重复实施例2,与实施例2的不同在于,反应原料为  硝化反应温度为90℃。

[0094] 实施例14.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为40℃。

[0095] 实施例15.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为50℃。

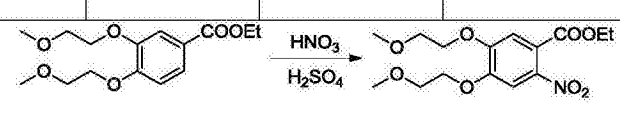
[0096] 实施例16.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为60℃。

[0097] 实施例17.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为70℃。

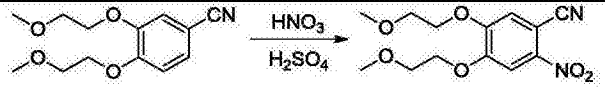
[0098] 实施例18.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为80℃。

[0099] 实施例19.重复实施例2,与实施例2的不同在于,硝化反应温度为90℃。

[0100] 表1不同反应温度下本方法获得的硝化产物收率及纯度统计

实验编号	反应温度	收率(%)	纯度(%)
反应式:			
实施例 9	40℃	85.22	98.06
实施例 10	50℃	87.37	98.55
实施例 2	60℃	90.58	98.95
实施例 11	70℃	93.21	99.19
实施例 12	80℃	91.45	99.02
实施例 13	90℃	89.98	98.79

[0101]

反应式: 

实施例 14	40℃	83.26	96.66
实施例 15	50℃	88.59	98.05
实施例 16	60℃	90.16	98.73
实施例 17	70℃	92.33	99.56
实施例 18	80℃	91.11	98.81
实施例 19	90℃	90.28	98.12

[0102]

[0103] 由表1可知,当反应温度为70℃时,硝化产物的收率及纯度均超出了其他温度水平,反应温度在过高的情况下会明显观察到多硝化的产物,反应温度太低原料不能完全反应,故目前反应温度最优选为70℃。

[0104] 2.考察反应停留时间对效果的影响:以不同的硝化产物为原料,保证反应温度为90℃,氢气的用量为3.5eq,反应压力为1.5MPa,选择Pd含量为10%的Pd/C催化剂,其中Pd/C催化剂与硝化产物的质量比为0.05:1,在此基础上采用不同的停留时间,进而考察反应停留时间对收率和纯度的影响。

[0105] 实施例20.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为15s。

[0106] 实施例21.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为20s。

[0107] 实施例22.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为30s。

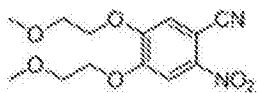
[0108] 实施例23.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为35s。

[0109] 实施例24.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为40s。

[0110] 实施例25.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为45s。

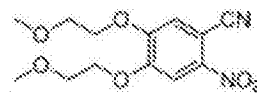
[0111] 实施例26.重复实施例1,与实施例1的不同在于,催化反应停留时间为50s。

[0112] 实施例27.重复实施例1,与实施例1的不同在于,所述硝化产物为



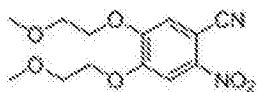
催化反应停留时间为15s。

[0113] 实施例28.重复实施例1,与实施例1的不同在于,所述硝化产物为



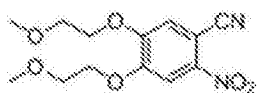
催化反应停留时间为20s。

[0114] 实施例29.重复实施例1,与实施例1的不同在于,所述硝化产物为



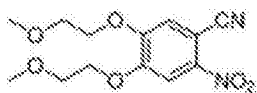
催化反应停留时间为25s。

[0115] 实施例30.重复实施例1,与实施例1的不同在于,所述硝化产物为



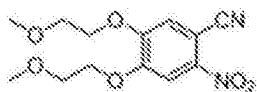
催化反应停留时间为30s。

[0116] 实施例31.重复实施例1,与实施例1的不同在于,所述硝化产物为



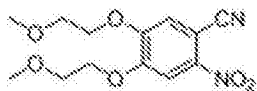
催化反应停留时间为35s。

[0117] 实施例32. 重复实施例1, 与实施例1的不同在于, 所述硝化产物为



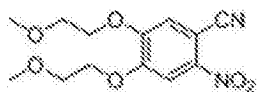
催化反应停留时间为40s。

[0118] 实施例33. 重复实施例1, 与实施例1的不同在于, 所述硝化产物为



催化反应停留时间为45s。

[0119] 实施例34. 重复实施例1, 与实施例1的不同在于, 所述硝化产物为



催化反应停留时间为50s。

[0120] 比较结果如表2所示。

[0121] 表2不同反应停留时间下本方法获得的最终产物收率及纯度统计

实验编号	停留时间	收率(%)	纯度(%)
反应式:			
实施例 20	15s	82.46	98.17
实施例 21	20s	84.37	98.74
实施例 1	25s	87.79	99.43
实施例 22	30s	88.12	99.37
实施例 23	35s	88.20	99.50
实施例 24	40s	86.98	98.79
实施例 25	45s	86.45	98.32
实施例 26	50s	84.33	97.97

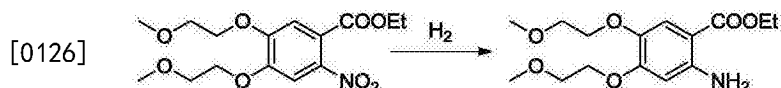
[0122]

[0123]

反应式:			
实施例 27	15s	85.65	97.97
实施例 28	20s	87.59	98.05
实施例 29	25s	90.16	99.57
实施例 30	30s	90.42	99.62
实施例 31	35s	90.12	99.54
实施例 32	40s	88.28	99.06
实施例 33	45s	87.06	98.32
实施例 34	50s	85.33	97.78

[0124] 由表2可知,反应的停留时间对反应的收率与纯度影响很大,在时间过短的情况下,反应有原料剩余,而时间过长,在催化剂的作用下均发现了侧链醚氧键断裂的产物,其含量随着时间的延长而逐渐升高,因此反应的停留时间为该步反应的关键工艺参数,反应停留时间为25~35s最合适。

[0125] 3. 考察催化剂的循环套用效率:重点考查循环套用多次的活性炭负载的贵金属催化剂与反应收率、产物纯度间的关系,具体方法如下:



[0127] 以上述催化加氢反应为例,Pd/C为催化剂,共进行8次循环套用实验,即:将催化剂Pd/C用于实施例1中的加氢反应为第一次套用试验,然后将经过第一次套用试验后回收的催化剂Pd/C再次用于实施例1即为第二次套用试验,将经过第二次套用试验后回收的催化剂Pd/C再次用于实施例1即为第三次套用试验,以此类推,共进行8次循环套用实验;每次套用试验均按照实施例1进行,保证每次催化剂循环套用的过程在反应温度为90℃,氢气的用量为3.5eq,反应压力为1.5MPa,停留时间为25s,所用的Pd/C催化剂的质量含量为10%,循环套用实验结果如表3所示:

[0128] 表3 Pd/C催化剂循环套用试验

[0129]

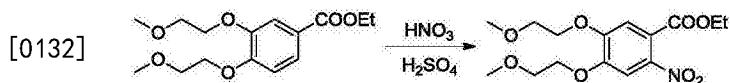
催化剂循环套用试验	纯度	收率
第一次套用试验	99.46%	88.23%
第二次套用试验	99.41%	87.96%
第三次套用试验	99.52%	88.13%
第四次套用试验	99.61%	88.36%
第五次套用试验	99.55%	88.71%
第六次套用试验	99.49%	88.18%
第七次套用试验	99.57%	88.67%
第八次套用试验	99.53%	88.22%

[0130] 结果显示,经过多次循环套用的催化剂Pd/C在使用过程中反应的转化率都没有出

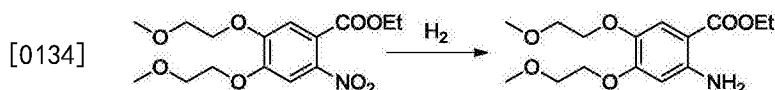


现明显的下降,说明催化剂经过8次循环套用依然有很高的活性,能够保证较高的产品收率和纯度。

[0131] 对比例.常规反应设备生产厄洛替尼中间体的方法:



[0133] 1) 量取300ml的浓硫酸,控制在0~20℃下滴入100ml的浓硝酸中配制混酸,待用,将200g原料溶解于3L的冰乙酸中,控制体系内温在10~20℃的情况下将配制完毕的混合缓慢滴入反应体系,大约2h滴加完毕,随后将反应内温升至60℃下反应1h,降至室温,减压蒸馏回收冰乙酸,残余物加入1.2L水中,加入1L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加500ml乙酸乙酯,有机相用饱和碳酸氢钠溶剂洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到硝化产物186.27g,收率81.37%,纯度98.13%。



[0135] 2) 将上步反应得到的硝化产物150g加入3.5L的无水甲醇中搅拌溶解,随后加入20gPd含量为10%的Pd/C,向高压釜内通入H<sub>2</sub>,保证反应釜内的压力为3.0Mpa左右,升温至120℃并保温反应12小时,反应完毕降至室温,排除未反应完的H<sub>2</sub>,收集料液,过滤回收催化剂Pd/C,减压蒸馏回收有机溶剂,残余物加入1.2L的丙酮搅拌溶剂,加入450ml的浓盐酸,搅拌析晶1h,过滤,将滤饼投入至2L的水中,加入2mol/L的NaOH溶液调节体系的pH值为8.0左右,加入2L的乙酸乙酯萃取两次,每次添加乙酸乙酯1L,合并有机相,经过无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后减压蒸馏回收溶剂得到氨基产物122.36g,收率78.92%,纯度98.02%。

[0136] 通过将本发明实施例与对比例进行比较可知:微通道反应器反应可以实现混酸的制备与硝化反应的在线连续进行,无需繁琐的滴加操作来配制混酸与进行硝化反应,节省了操作工序与操作时长,同时能更好的控制多硝化副产物的产生,硝化产物的收率与纯度更佳;而催化加氢反应反应时间可以由12h降低为20s左右,反应釜持液量大(5L)进行加氢操作非常危险,极容易发生爆炸,而微通道反应器由于持液量小(不到50ml),大大降低了危险系数,即便有少量氢气泄露也不会有太大危险;因此,微通道反应器与常规操作设备相比具有反应能耗低、速度快、持液量小、安全环保等优点,最终产品的收率高、质量更佳。

[0137] 虽然本发明已以较佳的实施例公开如上,但其并非用以限定本发明,任何熟悉此技术的人,在不脱离本发明的精神和范围内,都可以做各种改动和修饰,因此本发明的保护范围应该以权利要求书所界定的为准。

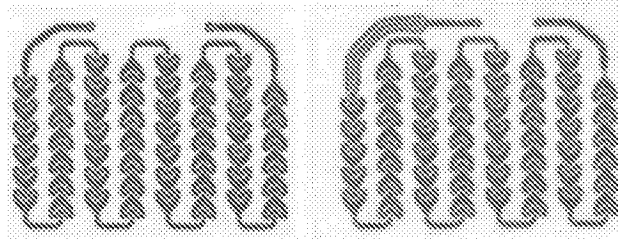


图1

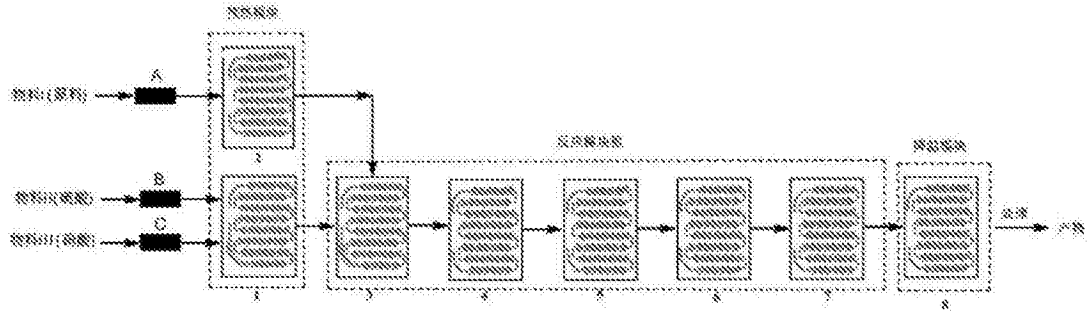


图2

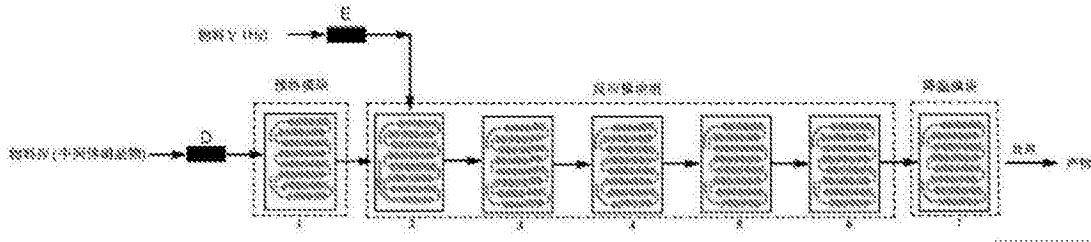


图3