



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103588706 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201310505599. X

(22) 申请日 2009. 05. 14

(30) 优先权数据

08. 53419 2008. 05. 26 FR

(62) 分案原申请数据

200980119112. 6 2009. 05. 14

(71) 申请人 阿肯马法国公司

地址 法国科隆布

(72) 发明人 T. 奥贝尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 黄念 林森

(51) Int. Cl.

C07D 227/087(2006. 01)

C07D 225/02(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

包括光亚硝化步骤然后贝克曼重排作用步骤的制备内酰胺的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备内酰胺的方法,其中环烷烃的光亚硝化通过使用亚硝酰氯(NOC1)来进行。根据本发明这种光亚硝化借助于发射单色光的LEDs来进行。根据本发明的方法另外可包括在这种光亚硝化期间产生的脞盐酸盐的贝克曼重排作用/脱氯作用步骤,优选地在玻璃制成的微型反应器中进行。

1. 制备内酰胺的方法,其包括在环烷烃的预先光亚硝化期间产生的胍盐酸盐的贝克曼重排作用 / 脱氯作用,特征在于使用微型反应器来进行这种贝克曼重排作用 / 脱氯作用。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述环烷烃是环十二烷。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,特征在于该微型反应器主体包含钽、含氟聚合物、玻璃钢或者玻璃。
4. 根据权利要求 1-3 任一项的方法,特征在于该微型反应器的主体用玻璃制成。
5. 根据权利要求 1-4 任一项的方法,特征在于其包括通过使用亚硝酰氯 (NOCl) 的环烷烃的光亚硝化步骤,其中这种光亚硝化借助于发射单色光的 LEDs 来进行。
6. 根据权利要求 5 的方法,特征在于由 LEDs 发射的单色光具有 550-650nm 的平均波长值。
7. 根据权利要求 6 的方法,特征在于由 LEDs 发射的单色光具有 585-595nm 的平均波长值。
8. 根据权利要求 5 的方法,特征在于该微型反应器用来进行环烷烃的光亚硝化。
9. 根据权利要求 8 的方法,特征在于该微型反应器的主体用玻璃制成。

包括光亚硝化步骤然后贝克曼重排作用步骤的制备内酰胺的方法

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日 2009 年 5 月 14 日，申请号 200980119112.6，发明名称“包括光亚硝化步骤然后贝克曼重排作用步骤的制备内酰胺的方法”。

[0002] [发明领域]

本发明涉及用于制备内酰胺的方法，其特别地包括在电至发光二极管（在本下文中称为 LEDs）存在下环烷烃的光亚硝化步骤，然后在微型反应器中，优选地在玻璃微型反应器中进行的贝克曼重排作用的步骤。

[0003] [现有技术和技术问题]

内酰胺的工业有用性是已知的。举例来说，己内酰胺和十二内酰胺分别是聚酰胺 6 和 12 的前体。

[0004] 在工业水平上，用于从环烷烃合成内酰胺的方法可以连续地实施以下两个反应步骤：

- 在第一反应步骤中，环烷烃的光亚硝化使用亚硝酰氯 (NOCl) 进行。这种光亚硝化通常在有机溶剂 / 硫酸两相介质中使用水银灯或者钠灯来进行。肟因此在有机相中产生并且随后以肟盐酸盐的形式通过硫酸相萃取出；

在第二反应步骤中，萃取的肟盐酸盐的贝克曼重排作用在浓硫酸介质中进行以获得内酰胺。这种由贝克曼重排作用产生的内酰胺随后进行分离并且纯化以便提供高纯度产品。

- 这类方法例如描述在 W0200613699、W09901424、EP0989118 和 US3553091 中。

[0005] 注意的是，这类方法不是最通常使用以生产内酰胺，和通常地该贝克曼重排作用从由环烷酮获得的肟开始来进行而不是通过环烷烃的光亚硝化来进行；因此，一方面，肟不是盐酸盐形式而是“游离碱”（非成盐的）或者硫酸盐形式，另一方面，它不包含由光亚硝化产生的氯化杂质。

[0006] 上面描述的包括光亚硝化步骤的方法是更快速的，但是具有缺点。例如，光亚硝化步骤是特别昂贵的。

[0007] 这是因为使用的水银或者钠灯是易碎的并且具有短的使用寿命。另外，它们需要相当大的并因此昂贵的冷却和电力供应（考虑到它们很高的功率）。

[0008] 而且，这种光亚硝化步骤不是非常选择性的并且产生 5%-10% 氯化衍生物，特别地氯代肟盐酸盐，其通过硫酸与希望的肟盐酸盐，以及 5%-10% 其它杂质一起被萃取出。

[0009] 这种氯化衍生物被转化 - 在后面称为脱氯反应的反应 - 在与贝克曼重排作用有关的第二反应步骤期间，这降低了这种重排的产率。

[0010] 因此，术语“脱氯反应”是用来表示可以除去与碳主链连接的一个或多个氯原子的任何化学反应。

[0011] 事实上，因为为脱氯作用所需的温度和停留时间的条件是比较于进行贝克曼重排作用所要求的条件更严格的，这由此导致最后的内酰胺和由该光亚硝化步骤产生的肟盐酸盐被水解的副反应。

[0012] 因此,它在该第二反应步骤中难以同时获得优良的重排产率和优良的脱氯产率。事实上,无论在传统的容量反应器中研究的温度条件和停留时间的条件是什么,脞盐酸盐的重排成内酰胺的最大产率是大约 90%(对于约 70%的脱氯作用产率),注意到导致脱氯作用产率的增大的条件引起重排产率的下降,这从经济观点来看是完全地不能接受。

[0013] 另一方面,在脱氯反应期间没有被转化的残余氯化杂质在随后的纯化步骤期间必须被去除,所述步骤在氯化杂质的量是大的情况下是更昂贵的。

[0014] 而且应该注意的是,该贝克曼重排作用反应,其通常在浓硫酸中在高于 100℃的温度下进行,是极其放热的。

[0015] 这种环境由于存在于介质中的盐酸是更困难的,该盐酸来源于脞盐酸盐和 / 或在去除氯化衍生物期间放出,使得该介质极其腐蚀性的。该第二步骤因此需要特别昂贵的安全材料和装置。

[0016] 关于 LEDs 用于进行光化反应的用途,读者将在以下参考文献中找到一些现有技术:“Leuchtdioden in der Chemie-Ein Hochzeit verschiedener Technologien” Chemie Ingenieur Technik(2007),79(1-2),153-159 或者“Recent progress on photoreactions in microreactors”, Pure and Applied Chemistry,79(11),1959-1968(2007), 或由 Professor Teijiro Ichimura 小组的研究,其中心集中在 LEDs 在紫外线区域中用于进行各种化学反应的用途(主要地还原, N-烷基化和氧化);例如参看:Chemistry Letters, Vol. 35 No.4(2006) p.410 或“Photoreactions”在“Microchemical Engineering in Practice”, T.R.Dietrich, Ed. Blackwell Publishing(2006) 中。

[0017] 更特别地关于微型反应器的用途,专利 W00174758 描述了微型反应器用于苯乙酮脞(游离碱)的贝克曼重排作用的用途;在这种情况下,没有与贝克曼重排作用同时地进行的脱氯反应,因此易于优化反应产率。

[0018] 在文章 Studies in Surface Science and Catalysis(2007),172(Science and Technology in Catalysis 2006),129-132 中,描述了在微型反应器中脞(游离碱)的贝克曼重排作用的动力学研究;还在这种情况下,没有与贝克曼重排作用同时地进行的脱氯反应。

[0019] 在金属微型反应器中环己烷脞(游离碱)的重排描述在文章 *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin,1988,576 中,以及在 Chemfiles, Vol. 5, No. 7, Sigma Aldrich 出版物中;还是在这里,没有与贝克曼重排作用同时地进行的脱氯反应,并且因此易于优化该反应的产率;而且,该脞盐酸盐和氯代脞的混合物的重排,其产生大量腐蚀性盐酸,不能在金属材料中进行。

[0020] 由 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology 写的多篇文章 (Materials Chemistry in Supercritical Fluids(2005),123-144, CA:146:358239;International Journal of Chemical React or Engineering (2005),3, Nopp. given, CA:144:88591;Gurin Kemisutori Shirizu(2004),3(Chorinkai Ryutai no Saishin Oyo Gijutsu),45-67, CA:142:410655;Kurin Tekunoroji(2004),14(6),47-50, CA:141:123911;Petrotech(Tokyo, Japan) (2003),26(9),721-725, CA:140:423523; Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)(2002), (19),2208-2209, CA:138:73570) 描述了微型反应器用于在超临界的 H₂O 介质中(并因此在极端温度和压力

条件下)环己酮肟(游离碱)的重排用途。该工艺不适用于由光亚硝化步骤产生的肟盐酸盐(其是在浓硫酸中的溶液形式)的重排。

[0021] 最后,在包含固定床 B203/TiO₂-ZrO₂ 的金属微型反应器中的环己酮肟(游离碱)的重排描述在 Applied Catalysis, A:General(2004),263(1),83-89 中;这种方法不再适用于肟盐酸盐和氯代肟的混合物的重排,因为产生的盐酸与使用的催化剂和该微型反应器的材料不相容。

[0022] [发明的简要说明]

本发明涉及用于制备内酰胺的方法,其中环烷烃的光亚硝化通过使用亚硝酰氯(NOCl)来进行,这种光亚硝化借助于发射单色光的 LEDs 来进行。在本发明的范围内不排除多个不同波长的 LEDs 的组合,只要每个 LEDs 具有单色发射光谱。

[0023] 使用 LEDs 具有许多优点;特别地,使用成本比水银或者钠灯更低。这是因为 LEDs 具有的使用寿命比这些灯的使用寿命更长并且需要更少冷却和能量消耗。

[0024] 另外,LEDs 不包含任何水银,其是极其毒性产品,其使用和复杂回收进一步提高使用成本。

[0025] LEDs 还具有是单色光源的优点,具有相对窄的发射光谱,因此可以令人惊讶地改善光亚硝化反应的选择性。

[0026] 例如,使用具有 590nm 波长的 LEDs 可以使对于光亚硝化反应的选择性提高 1-2%。

[0027] 根据本发明的方法还可以具有一个或多个以下特征,其分别考虑或者根据所有的在技术上可能的组合:

- 根据一个实施方案,由 LEDs 发射的单色光具有 550-650nm 的平均波长值;
- 根据一个实施方案,由 LEDs 发射的单色光具有 585-595nm 的平均波长值;
- 根据另一实施方案,微型反应器,其主体优选地由玻璃制成,用来进行环烷烃的光亚硝化。
- 根据另一实施方案,根据本发明的方法还包括在该光亚硝化期间产生的肟盐酸盐的贝克曼重排作用步骤;
- 根据一个变型,微型反应器用来进行贝克曼重排作用步骤,该微型反应器的主体可以有利的包含钽、含氟聚合物、玻璃钢或者玻璃,优选地用玻璃制成。

[0028] 明确说明的是,术语“微型反应器的主体”用来表示与光亚硝化步骤和/或贝克曼重排步骤的反应介质接触的该微型反应器部分。

[0029] 根据第二个独立方面,本发明还涉及用于制备内酰胺的方法,其包括在环烷烃的预先光亚硝化期间产生的肟盐酸盐的贝克曼重排作用步骤和同时的脱氯作用步骤,其在后面表示为贝克曼重排作用/脱氯作用,其中使用其主体包含钽、含氟聚合物、玻璃钢或者玻璃的微型反应器来进行这种贝克曼重排作用/脱氯作用。

[0030] 借助于本发明的第二个方面,在该反应剂的流速、温度和停留时间的精确控制的条件下可以进行贝克曼重排作用/脱氯作用,其提高了这种反应的安全性和产率。

[0031] 特别地,令人惊讶地已经注意到,脱氯作用的产率和贝克曼重排作用的产率同时地得到改善,与用于进行环烷烃的预先光亚硝化步骤的条件无关,无论其是否使用 LEDs 或者现有技术的水银或者钠灯。

[0032] 另外,使用微型反应器可以提供最佳的安全条件,这是由于使用的反应剂的小容

积和该反应的放热性的优异控制。

[0033] 根据更特别优选的方面,使用由玻璃制成的微型反应器,其是价格比较低廉的。

[0034] 本发明的其它特征和优点通过阅读在下面通过非限制性说明所指出的本发明实施方案的描述将变得明显。

[0035] [本发明的实施方案的详细说明]

根据本发明的制备内酰胺的方法包括使用 LEDs 以进行环烷烃的光亚硝化,然后是在微型反应器中,优选地在玻璃微型反应器中进行的贝克曼重排作用 / 脱氯作用的步骤。

[0036] 在下文中将用于以串联或并联安装的微结构化反应器的任何集合体称为“微型反应器”,和将其特征尺寸的至少一种为 1 微米 -15 毫米的任何化学反应器称为“微结构化反应器”或者仅仅“微结构”,其通过以下进行表征:

与传统的容积反应器相比较,它的内表面积和它的内容积之间的比的极其高的值,更精确地约 $1000\text{m}^2\text{m}^{-3}$ 或更高,与对于传统反应器通常为 $100\text{m}^2\text{m}^{-3}$ 或者更低相对比;

非常小的全部内容积,通常几微升至几十毫升;

短的特征时间(停留时间、搅拌时间等等),通常低于大约 10 分钟。

[0037] 如先前指出的,使用 LEDs 可以降低制备内酰胺的方法的成本,考虑到与水银灯或者钠灯相比较的它们的低消耗和它们的长寿命。

[0038] 另外,LEDs 具有可使它们用于微型反应器中以提高反应的选择性的尺寸和功率。

[0039] 用于该实施方案的 LEDs 具有大于大约 1 瓦特的电功率并且其特征为大于 10 流明 / 瓦特的光效能。

[0040] 这种 LEDs 可从许多供应商获得,如 Philips Lumileds (例如 Luxeon® 系列), Cree Inc. 或 Nichia Corporation。

[0041] 而且,使用微型反应器可以均匀搅拌该反应介质并且特别地提供使脞盐酸盐从有机相更好转移至硫酸相。

[0042] 最后,控制存在的化合物的反应温度和停留时间在微型反应器中是更容易的,这是对于高度地放热反应(如贝克曼重排作用)来说的优点。

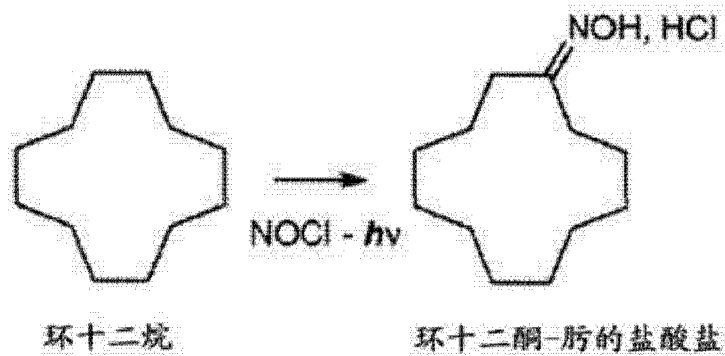
[0043] 有利地,该两步(一方面光亚硝化和,另一方面贝克曼重排作用 / 脱氯作用)中的至少一步,在这种微型反应器中进行。

[0044] 在本发明的一优选实施方案中,该两个反应步骤(一方面光亚硝化和,另一方面贝克曼重排作用 / 脱氯作用)的每一步,在这种微型反应器中进行。

[0045] 关于第一反应步骤,环烷烃的光亚硝化使用亚硝酰氯 (NOCl) 来进行。这种光亚硝化在有机溶剂 / 硫酸两相介质中在本领域的技术人员熟知的温度和浓度条件下进行,如例如在文献 EP0993438 中描述的那些。

[0046] 由此在有机相中产生脞,这种脞随后以脞盐酸盐的形式通过硫酸相被萃取出。

[0047] 根据本发明的一个优选的形式,该环烷烃是环十二烷;然后通过光亚硝化根据以下反应获得环十二酮脞盐酸盐:



应当注意的是,根据本发明,光子的来源 ($h\nu$) 由单色发射的 (即主要地根据显著地比水银或者钠灯发射范围更窄的波长范围或者光谱,一般地约 15-30nm) LEDs 组成。

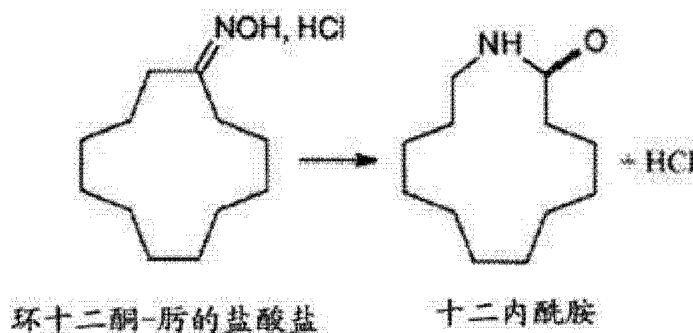
[0048] 因此,在根据本发明进行的光亚硝化的情况下,这种 LEDs 的发射光谱特征为一般地为 550-650nm 的值的平均波长。

[0049] 因此,平均波长值可以是 585-595nm。

[0050] 另外,使用微型反应器可以获得由 LEDs 发射的光子在该反应介质中更好的空间分布,其是对于光化反应 (如光亚硝化) 来说的优点。

[0051] 关于第二反应步骤,由第一光亚硝化步骤产生的肟盐酸盐的贝克曼重排作用 / 脱氯作用在浓硫酸介质中进行。

[0052] 继续由环十二烷制备内酰胺的上面的本发明优选形式,根据以下反应获得月桂基内酰胺或者十二内酰胺:



出人意料地,由于精确控制温度和停留时间用于贝克曼重排作用 / 脱氯作用步骤的微型反应器的使用令人惊奇地可以改善脱氯作用的产率和贝克曼重排作用本身的产率,其可以显著地降低副反应 (肟盐酸盐和内酰胺的水解)。

[0053] 因此,可以达到 70%-80% 的脱氯作用产率和大于 90% 的贝克曼重排作用产率,这当在传统的容积反应器中进行这种反应时是不可能的。

[0054] 例如在以下条件下,可以获得这些意外的结果:

- 或者以单个反应步骤,其在 160-230°C 的温度下和在 2 秒 -10 分钟的停留时间 (根据组合的微型反应器的数目) 时进行,

- 或者在两个反应步骤中: 第一步,主要对应于贝克曼重排作用,在 100-160°C 的温度和 2 秒 -10 分钟的停留时间 (根据组合的反应器的数目) 进行; 第二步,主要对应于脱氯反应,在 160-240°C 的温度和 2 秒 -8 分钟的停留时间 (根据组合的微型反应器的数目) 下

进行。

[0055] 而且,使用微型反应器明显地改善了该方法的安全性,这是由于使用的小容积和放热性的特别精确的控制。

[0056] 上面描述的步骤 - 贝克曼重排作用和脱氯作用 - 有利地在玻璃微型反应器中进行。这是因为使用玻璃作为材料可以解决使用传统的材料(如金属)时通常观察到的腐蚀问题。

[0057] 在这里应当注意到,使用微型反应器需要补偿投资,这是由于改善上面描述的合成内酰胺的不同反应(光亚硝化和 / 或贝克曼重排作用和脱氯作用)的产率。

[0058] 相似地,与这些操作的腐蚀、安全性和高成本有关的问题的减少补偿这些投资。

[0059] 可制备这些玻璃微型反应器的工艺当今对于本领域的技术人员是熟知的,例如由 Corning 或者 Invenios 公司提供的玻璃微型反应器可用于进行上述反应。

[0060] 典型地,使用的微型反应器可以是平板形式,其表面积为 100-2500cm²;它们具有其直径为 50 微米-10 毫米的通道和使用可以获得能达到 250℃ 的温度的传热流体的加热系统。

[0061] 可用于制备这些微型反应器的玻璃是所有类型的玻璃,如硼硅酸盐玻璃(例如 Pyrex®)、钠钙玻璃、铅玻璃、石英玻璃或者玻璃陶瓷。

实施例

[0062] 实施例 1 :借助于 LEDs 的环十二烷的光亚硝化 :

在搅拌下,将 3806g 包含在四氯化碳中的 32 质量 % 环十二烷的溶液和 200g 90% 的硫酸引入到在其中心装备有来自 Philips Lumileds 公司的 80 个 Luxeon LXML-PL01-0030 LEDs 束的两升反应器中,每个 LED 提供 30 流明(对于 350mA 电流)和发射中心在 590nm 的单色光,打开灯,然后将 10 l/h 无水氯化氢气体和 10 l/h 亚硝酰氯连续地引入 3h,通过冷却该反应介质使得温度不超过 25℃。

[0063] 该反应的选择性,由环十二酮肟的百分比相对于环十二酮肟和该反应副产品的百分比的总和的比率(在硫酸相中通过 HPLC 测定)表示,是 89%,并因此大于当使用现有技术的水银蒸气或者钠蒸气灯时观察到的比率。

[0064] 实施例 2 :贝克曼重排作用 / 脱氯作用 :

- 以 1 l/h 的流速和在环境温度下,使用 Grundfos DME-2-18 进料泵将 90% 硫酸注入到具有 9ml 内容积(反应回路)的“DT”类型的微结构中,其由 Corning 公司制备并且例如描述在 P. Barthe 等的文章中 :Chem. Eng. Technol. 2008,31, No. 8,1146-1154。

- 以 6 升 / 分钟流速将 205℃ 的油(借助于 Lauda Integral XT 350 HW 浴)注入传热流体回路中。一旦在该传热流体回路中的微结构的出口达到 200℃ 的温度,停止注入硫酸,并借助于两个并联安装的 Grundfos DME-2-18 泵以大约 2.5 l/h 的流速将在 90% 硫酸中包含 30.1%(以质量计)环十二酮肟(通过 HPLC 测定)的溶液注入。

- 在 25 分钟(在此期间已经注入了 1017.9g 肟溶液)之后,在反应回路的出口回收 964.8g 棕色的内酰胺溶液,所述内酰胺溶液的 HPLC 分析如下 :

内酰胺 :30.2%(以质量计)。

[0065] 重排产率因此是 95.1%。

[0066] 在通过沉淀和洗涤所述肟和内酰胺的硫酸溶液获得的固体内酰胺和肟中的氯百分比分别为 2.18% 和 0.65%；脱氯作用产率因此是 70%。

[0067] 实施例 3：贝克曼重排作用 / 脱氯作用：

- 在环境温度下使用 Grundfos DME-2-18 进料泵以 1 l/h 流速将 90% 硫酸注入到串联安装的 4 个“DT”类型微结构中，微结构中每个具有 9ml 内容积（反应回路），由 Corning 公司制备并且描述例如在 P. Barthe 等的文章 Chem Eng. Technol. 2008, 31, No. 8, 1146-1154 中。

- 使 190°C 的油（借助于 Lauda Integral XT 350 HW 浴）以 6 l/min 流速注入到该传热流体回路中。一旦在该传热流体回路中的微结构的出口达到 185°C 的温度，停止注入硫酸，并借助于 1 个 Grundfos DME-2-18 泵以大约 1 l/h 的流速将在 90% 硫酸中包含 30.9%（以质量计）环十二酮肟（通过 HPLC 测定）的溶液注入。

- 在 1 小时（在此期间已经注入 766g 肟溶液）之后，在反应回路的出口回收 738g 棕色的内酰胺溶液，所述内酰胺溶液的 HPLC 分析如下：

内酰胺：29.3%（以质量计）。

重排产率因此是 91.3%。

[0068] 在通过沉淀和洗涤肟和内酰胺的硫酸溶液获得的固体内酰胺和肟中的氯百分比分别为 2.62% 和 0.48%；脱氯作用产率因此是 81.7%。

[0069] 使用微型反应器因此表明：与现有技术相比较，观察到对于 70% 的脱氯作用产率，改善了贝克曼重排作用的产率（95.1%，与在现有技术中 90% 相比较），或者对于 91.3% 的贝克曼重排作用产率，改善了脱氯作用（81.7%，与在现有技术中 70% 相比较）。