

2-甲基-5-氨基苯酚的半连续流合成

吴军辉¹, 吴佳佳¹, 潘双叶², 陈见爱¹, 谭成侠¹

(1. 浙江工业大学化学工程学院, 杭州 310000;

2. 浙江省宁波生态环境监测中心, 宁波 315000)

摘要 2-甲基-5-氨基苯酚是一种重要的活性中间体, 可广泛应用于染料、医药及化妆品领域, 市场需求持续增长. 然而, 其传统工业生产存在能耗高、反应时间长及安全性等问题. 本文基于连续流反应器的技术优势, 开发了一种2-甲基-5-氨基苯酚的半连续流合成工艺. 通过将3个关键中间体的生产工艺改造为连续流工艺, 使反应时间从12 h大幅缩短至4 min, 最终产物的分离收率达78.5%. 该工艺不仅显著提升了反应效率, 还优化了工艺条件, 使产物生成更加稳定, 同时有效降低了能耗和安全隐患. 研究结果为连续流技术与绿色高效工业生产的结合提供了重要参考.

关键词 微通道反应器; 固定床反应器; 催化加氢; 硝化反应

中图分类号 O625.31 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20250053

Semi-continuous Flow Synthesis of 2-Methyl-5-aminophenol

WU Junhui¹, WU Jiajia¹, PAN Shuangye², CHEN Jianai^{1*}, TAN Chengxia^{1*}

(1. College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310000, China;

2. Zhejiang Ningbo Ecological And Environmental Monitoring Center, Ningbo 315000, China)

Abstract 2-Methyl-5-aminophenol is a crucial high-activity intermediate extensively utilized in the fields of dyes, pharmaceuticals and cosmetics, with a continuously increasing market demand. However, traditional industrial production methods are characterized by high energy consumption, long reaction times and safety concerns. Based on the technical advantages of continuous flow reactors, a semi-continuous flow synthesis process was developed in this work. By transforming the production processes of three key intermediates into continuous flow processes, the reaction time was significantly reduced from 12 h to just 4 min, and the final product separation yield reached 78.5%. This innovative approach not only significantly improved the reaction efficiency, but also optimized the process conditions, making the product generation more stable, while effectively reducing energy consumption and safety risks. The research results provide an valuable reference for the integrating continuous flow technology with green and efficient industrial production.

Keywords Micro-channel reactor; Fixed-bed reactor; Catalytic hydrogenation; Nitration reaction

2-甲基-5-氨基苯酚因其氨基和酚羟基双活性位点而具有优异的化学活性^[1-4], 是一种不可替代的重要原料和中间体^[5], 可广泛应用于染料、医药、摄影、橡胶、塑料、化妆品和农业等领域. 在日化领域, 其作为抗氧化剂和功能性成分的前体, 可提升产品的稳定性和功效^[6,7], 并用于制备增味剂、防腐剂及保鲜剂等添加剂. 随着相关行业的快速发展, 2-甲基-5-氨基苯酚作为高性能原料的需求持续增长, 市场前景广阔. 因此, 开发绿色、安全且高效的合成工艺对其工业化生产具有重要意义和经济价

收稿日期: 2025-02-26. 网络首发日期: 2025-04-09.

联系人简介: 谭成侠, 男, 博士, 教授, 主要从事精细化工方面的研究. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

陈见爱, 女, 博士, 助理研究员, 主要从事连续流和手性识别方面的研究. E-mail: chenjianai@zjut.edu.cn

基金项目: 浙江工业大学企业委托项目(批准号: KYY-HX-20230804)和绿色化学合成与转化技术全国重点实验室开放课题资助.

Supported by the Industry Sponsored Research Program of Zhejiang University of Technology, China(No.KYY-HX-20230804) and the Open Project of the State Key Laboratory of Green Chemical Synthesis and Conversion, China.

值。目前, 2-甲基-5-氨基苯酚的工艺生产路线主要是通过氢化、硝化、重氮化以及水解完成, 整条生产工艺以浓硫酸为溶剂, 不可避免地导致生产过程中的热效应、酸性和腐蚀性问题, 反应条件苛刻复杂^[8-12]。在当前采用的釜式反应中, 一般需要同时控制原料的滴加速度、低温条件和机械搅拌等措施来控制化学反应热的释放, 使其工业生产需要耗费大量的时间和能耗。而且低温带来的混合效果不佳、无法对反应温度精准把控以及散热差导致热量积累进而发生副反应等问题一直难以解决。釜式反应所需要的高温高压条件、三废的后处理、生产过程安全性以及精细化工的可持续性发展等各项要求都在迫切地推动对当前生产工艺的优化和改进。

近年来, 微通道连续流技术在化学^[13-16]、医药^[17-19]和材料^[20-22]等领域受到广泛关注, 尤其是在涉及到危险系数较高、反应链较长的工艺时更加突出了连续流技术优越的反应效果^[23,24]。微通道反应器比传统的釜式反应器具有优越的传热和传质性能、分散效果好、反应参数小且可控、时空产率高、安全性高且副产物少, 可以达到传统的车间生产设备达不到的条件^[25-27]。目前, 微通道连续流技术在催化氢化还原^[28,29]、硝化反应^[30,31]、卤化反应^[32,33]等各种条件苛刻的反应类型中已经得到了成功的实践并逐渐得到产业化应用。值得注意的是, 微通道连续流技术的显著优势恰好能够有效解决2-甲基-5-氨基苯酚生产工艺中存在的效率低、安全性差等问题, 为该工艺的优化提供了新的方向。

本文基于当前2-甲基-5-氨基苯酚的釜式生产工艺, 结合连续流技术, 实现了2-甲基-5-氨基苯酚的半连续流合成。以邻硝基甲苯为原料经过固定床催化加氢, 在微通道反应器中完成硝化反应, 后经间歇式的重氮化和水解反应, 通过处理后再经固定床还原得到目标产物。与传统的釜式反应相比, 利用连续流反应器的高效传热传质等性能可以更加高效、环保地合成2-甲基-5-氨基苯酚, 最终的分离收率达到78.5%。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

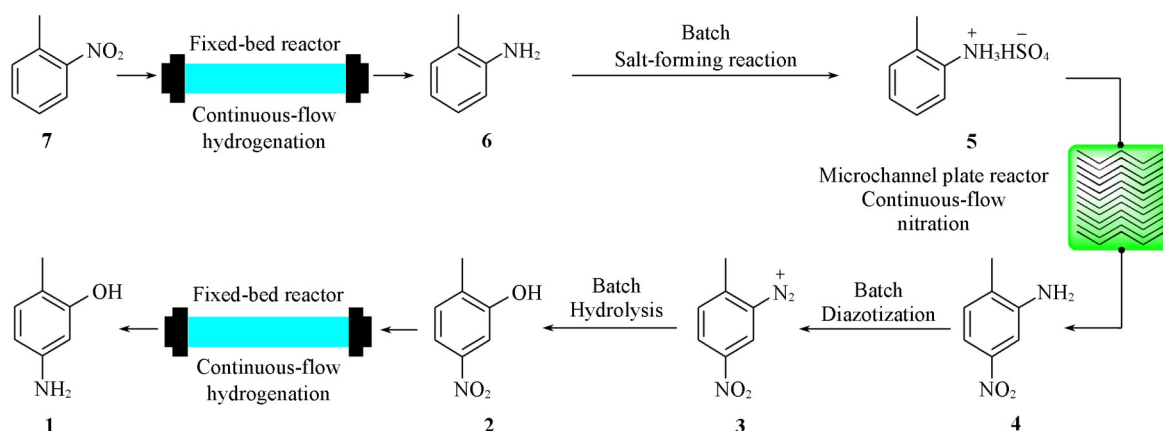
邻硝基甲苯和雷尼镍(Raney Ni), 分析纯, 杭州双木化工有限公司; 2-甲基-5-硝基苯酚, 分析纯, 上海百灵威化学技术有限公司; 亚硝酸钠、甲醇(MeOH)和邻甲苯胺(OT), 分析纯, 上海泰坦科技股份有限公司; 浓硫酸, 分析纯, 上海凌峰化学试剂有限公司; 发烟硝酸, 分析纯, 杭州邦易化工有限公司; 亚硝酰硫酸, 42%(质量分数), 浙江鼎龙科技有限公司。

JJRZ-10005F型精睿高压四氟泵, 杭州精进科技有限公司; AP0010型高压输液泵, 上海三为科学仪器有限公司; VCO-HL50型高低温循环机, 杭州庚雨仪器有限公司; N-121GB型旋转蒸发器, 上海艾朗仪器有限公司; Ezone MF300型连续流微通道固定床反应器和Plantrix MR555型连续流反应器, 深圳市一正科技有限公司; Agilent 1260型高效液相色谱仪(HPLC)和Agilent 8860型气相色谱仪(GC), 美国安捷伦公司。

1.2 实验过程

Scheme 1为合成2-甲基-5-氨基苯酚的连续流-釜式实验总流程示意图。以邻硝基甲苯为起始反应物, 流经固定床反应器完成催化氢化, 得到的化合物**6**(OT)在釜式反应器中生成硫酸铵盐溶液, 再经过流量泵泵入到板式微通道反应器中完成硝化反应得到化合物**4**, 化合物**4**在釜式反应器中完成重氮化和水解反应得到化合物**2**, 将其后处理后溶于甲醇配制成溶液, 再经过固定床反应器完成催化氢化, 最终得到目标产物**1**。反应过程中用HPLC和GC全程跟踪监测反应进程。

1.2.1 连续流催化加氢合成邻甲苯胺(化合物6**)的一般操作** 称取40 g(0.29 mol)邻硝基甲苯, 将其溶解于甲醇中制成0.291 mol/L的溶液待用; 在固定床中负载Raney Ni作为催化氢化的催化剂。用气体流量计控制氢气的流速为40.5 mL/min, 将邻硝基甲苯的甲醇溶液以0.775 mL/min的流速泵入到预热管中, 当两股物料预热温度达到25 °C并混合均匀后, 在1.0 MPa的压力下流经固定床反应器30 s完成催化氢化, 反应液经过气液分离装置后得到邻甲苯胺的甲醇溶液, 通过旋转蒸发除去甲醇, 得到化合物**6**, 原料转化率为100%, 产物相对含量100%, 收率为99.8%。



Scheme 1 Flow chart of semi-continuous flow synthesis of 2-methyl-5-aminophenol

1.2.2 连续流硝化反应合成 2-甲基-5-硝基苯胺(化合物 4)的一般操作 在 20~30 °C 条件下, 将 50 g (0.46 mol) 邻甲苯胺滴入到 275 g (2.75 mol) 浓硫酸中, 生成白色的硫酸铵盐溶于浓硫酸中, 制得邻甲苯胺硫酸盐的硫酸溶液, 备用。在冰浴下, 将 50 g (0.50 mol) 浓硫酸缓慢滴入到 31.2 g (0.48 mol) 发烟硝酸中, 得到 38.4% 硝-硫混酸。将邻甲苯胺硫酸盐的硫酸溶液的流速设定为 15.7 mL/min, 硝-硫混酸的流速设定为 4.3 mL/min, 同时泵入到微通道反应器中, 控制反应温度为 20 °C, 流出的反应液即为化合物 4 的硫酸溶液, 原料转化率为 100%, 化合物 4 的相对含量为 83.30%, 其异构体 2-甲基-3-硝基苯胺的相对含量为 16.70%。随后再将其滴入到提前预热至 45 °C 的 200 g 水中, 待有固体析出后升高温度至 75 °C, 保温反应 30 min, 冷却后低温保存。

1.2.3 釜式反应合成重氮盐(化合物 3)的一般操作 称取质量分数为 42% 的亚硝酰硫酸 141.1 g (0.46 mol), 控制反应温度在 35~40 °C 范围内, 缓慢滴加到化合物 4 的硫酸溶液中, 使析出的固体物料慢慢溶解, 适时补加亚硝酰硫酸直至固体物料完全溶解, 保温反应 30 min。配制浓度为 1.19 mol/L 的尿素水溶液, 滴加到反应体系中与过量的亚硝酰硫酸反应, 当不再有气泡产生时, 结束滴加, 低温保存。原料转化率为 100%, 产物相对含量为 98.6%。

1.2.4 釜式反应合成 2-甲基-5-硝基苯酚(化合物 2)的一般操作 称取水 56.7 g (3.15 mol) 和浓硫酸 78.3 g (0.78 mol), 配制成质量分数为 58% 的硫酸水溶液, 并提前将其预热至 85 °C。控制温度在 80~85 °C 范围内, 向硫酸水溶液中滴加化合物 3 的硫酸溶液, 反应体系中逐渐有固体析出, 滴加结束后保持温度反应 1 h。反应结束后向反应体系中加入 285 g 水, 外用冷水冷却降温, 待温度降至 40 °C 后转移至冷阱中搅拌 30 min 使产物充分析出, 最后抽滤并反复用水冲洗得到目标产物 2-甲基-5-硝基苯酚(化合物 2)。原料转化率为 100%, 产品相对含量为 98.8%, 收率为 91.8%。

1.2.5 连续流催化加氢反应合成 2-甲基-5-氨基苯酚(化合物 1)的一般操作 称取 10 g (0.06 mol) 化合物 2 溶解于甲醇溶液中, 配制成 0.065 mol/L 的溶液待用; 在固定床中填充 Raney Ni 作为催化剂, 用气体流量计控制氢气流速为 14.1 mL/min, 化合物 2 的甲醇溶液的流速设定为 1.211 mL/min, 压力为 1.0 MPa, 将其泵入到预热管中加热至 30 °C 并混合均匀, 之后流入到固定床反应器中催化还原 100 s, 反应液经过气液分离装置得到 2-甲基-5-氨基苯酚的甲醇溶液, 再将反应溶液中的甲醇减压蒸干得到目标产物 1。原料转化率为 100%, 产品相对含量为 100%, 收率为 99.9%。

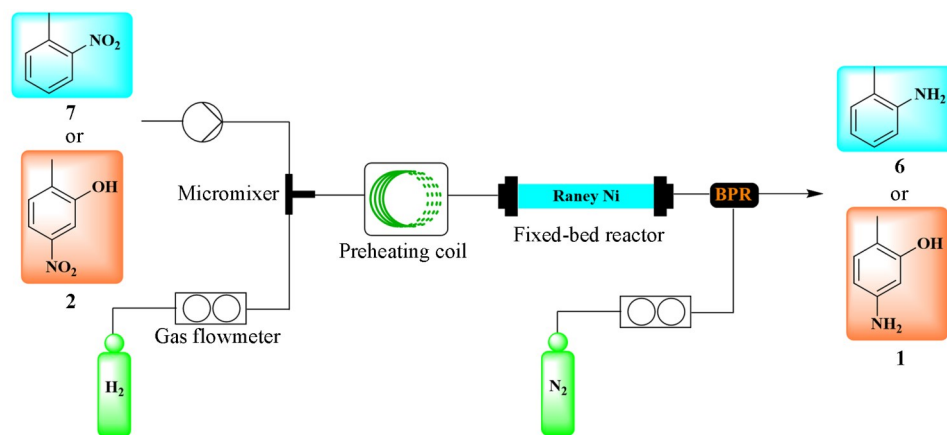
1.2.6 分析方法 高效液相色谱仪: Agilent eclipse XDB-C18 色谱柱 (5 μm, 4.6 mm×250 mm), 流速 0.7 mL/min, 进样量 5 μL, 柱温 45 °C, 检测波长 230 nm, 流动相水/甲醇体积比为 1:1, 运行时间 25 min。

气相色谱仪: Agilent HP-5 毛细管柱, 320 μm×30.0 m×5 μm; 进样口温度 250 °C; FID 检测器温度 280 °C; 柱温 80 °C, 保持 2 min, 以 20 °C/min 升至 280 °C 保持 19 min; 载气: 高纯氮气, 流速 25 mL/min; 氢气流速 30 mL/min; 空气流速 400 mL/min; 顶空平衡温度 80 °C, 时间 20 min; 进样量 0.5 μL。

2 结果与讨论

2.1 固定床反应器催化氢化条件的探索

Scheme 2为化合物7和化合物2催化氢化的连续流工艺示意图。通过跟踪监测原料的转换率和目标产物的相对含量探索了氢气投量比、反应温度、停留时间和压力4个因素对催化氢化连续流的影响。



Scheme 2 Continuous flow fixed-bed synthesis of *o*-toluidine and 2-methyl-5-aminophenol

考察了温度、氢气投料比、压力和停留时间对化合物6的影响,结果列于表1。当温度低于15℃时,反应受到明显抑制,但反应效果随着温度的升高而提高,在25℃时效果最佳,继续提升温度氢化效果反而会受到略微抑制(表1中Entries 1~4)。在氢气投料比条件筛选中,可能是受到背压的影响导致气体体积被压缩,无法使气液两相充分混合,所以等量的氢气条件反应效果不佳,逐步提高氢气的用量可明显改善反应效果,当氢气投料比为8时,可以使原料完全转化为目标产物(表1中Entries 5~8)。考虑到压力在一定程度上可以促进催化反应的发生,但同时又影响氢气的体积导致混合效果的变化,当压力低于1.0 MPa时,产物相对含量随着压力升高而提高,压力超过1.0 MPa后,混合效果成为主要受限因素,反应效果也随压力升高而下降(表1中Entries 9~12)。在确定了最佳反应温度、压力和氢气投料比条件后,通过改变邻硝基甲苯的甲醇溶液和氢气两股物料的流速探究了停留时间的影响,发现控制最短的停留时间在30 s左右为最佳停留时间(表1中Entry 16)。将反应体系旋转蒸发除去甲醇,测得分离收率为99.8%。

Table 1 Optimization of the conditions for the synthesis of compound 6

Entry	Temperature/°C	Molar ratio	Pression/MPa	Residence time/s	Conversion(%)*
1	15	1:8	1.0	60	11.45
2	25	1:8	1.0	60	100
3	35	1:8	1.0	60	96.31
4	45	1:8	1.0	60	96.06
5	25	1:1	1.0	60	54.12
6	25	1:3	1.0	60	81.52
7	25	1:5	1.0	60	96.83
8	25	1:7	1.0	60	98.91
9	25	1:8	0.5	60	98.81
10	25	1:8	2.0	60	99.64
11	25	1:8	3.0	60	98.74
12	25	1:8	4.0	60	95.25
13	25	1:8	1.0	90	100
14	25	1:8	1.0	70	100
15	25	1:8	1.0	50	100
16	25	1:8	1.0	30	100
17	25	1:8	1.0	20	79.53

* Determined by GC analysis of the reaction mixture.

温度、氢气投料比、压力和停留时间对化合物 **1** 的影响如表 2 所示, 最佳实验条件与邻硝基甲苯 (化合物 **7**) 的连续流催化氢化条件相似, 即压力为 1.0 MPa, 氢气投料比为 1:8, 停留时间为 100 s, 反应温度为 25 °C, 经后处理后得到其分离收率为 99.9% (表 2 中 Entry 18). 按该工艺获得的最终产物的分离收率为 78.5%. 可见, 通过连续流技术实现了催化氢化反应的高效合成.

Table 2 Optimization of the conditions for the synthesis of compound **1**

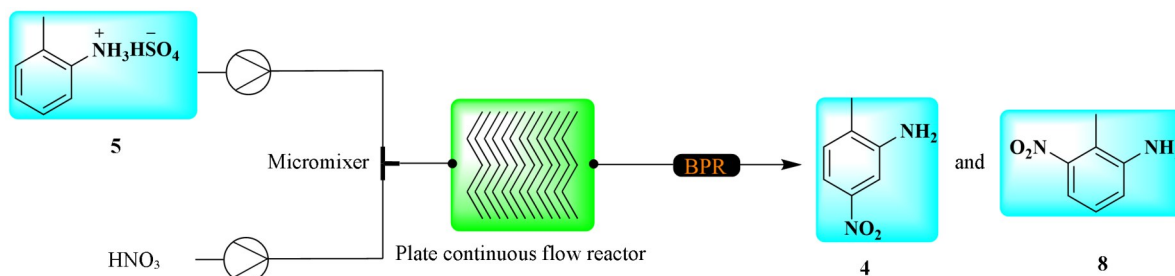
Entry	Temperature/°C	Molar ratio	Pression/Mpa	Residence time/s	Conversion(%)*
1	25	1:8	1.0	60	96.01
2	25	1:8	1.5	60	92.11
3	25	1:8	2.0	60	91.41
4	25	1:8	3.0	60	90.47
5	25	1:8	4.0	60	89.61
6	10	1:8	1.0	60	90.89
7	20	1:8	1.0	60	98.74
8	30	1:8	1.0	60	100
9	40	1:8	1.0	60	100
10	25	1:1	1.0	60	43.91
11	25	1:3	1.0	60	58.60
12	25	1:5	1.0	60	73.69
13	25	1:7	1.0	60	83.12
14	25	1:9	1.0	60	92.67
15	25	1:8	1.0	20	45.78
16	25	1:8	1.0	40	70.98
17	25	1:8	1.0	70	95.26
18	25	1:8	1.0	100	100
19	25	1:8	1.0	120	100

*Determined by GC analysis of the reaction mixture.

与传统的釜式工艺相比, 连续流催化氢化工艺在反应条件上实现了显著优化. 反应温度从 70~90 °C 大幅降低至室温, 反应压力也从 1.5~2.0 MPa 稳定控制在 1.0 MPa, 不仅降低了能耗, 还显著提升了生产安全性. 从反应效率来看, 传统高压釜催化加氢反应需要 2 h 以上, 且后处理步骤繁琐; 而连续流工艺将反应时间缩短至 30~100 s, 后续仅需通过一步减压蒸馏即可获得产物, 极大地简化了后处理流程. 这一改进不仅提高了生产效率, 还进一步降低了操作复杂性和成本.

2.2 微通道反应器硝化条件的探索

Scheme 3 为制备 2-甲基-5-硝基苯胺的硝化连续流工艺示意图. 该反应以硫酸为溶剂, 选择盘管式反应器、常规的微通道反应器以及 Plantrix MR555 型微通道反应器进行优化, 结果表明, 在传统的盘管式反应器和常规的微通道反应器中由于硫酸的黏度较大, 导致输料泵的压力超载, 混合效果不佳, 实验效果不稳定. 硝化反应条件的优化采用 Plantrix MR555 型微通道反应器进行的, 该反应器的内径较大 (206 mm×435 mm×720 mm), 可以有效改善物料黏度过大导致的压力超载, 其碳化硅的材质提高了压力上限, 并且通过其内部管路结构的设计可以加强物料的混合效果, 从而取得良好的反应结果.



Scheme 3 Continuous flow synthesis of 2-methyl-5-nitro-aniline

2.2.1 硝酸浓度及投料比对硝化反应的影响 通过改变硝-硫混酸的流速考察了硝酸与2-甲基苯胺投料比对反应的影响,结果如表3所示.当硝酸与2-甲基苯胺的投料比为1:1.00时,原料的转换率为93.3%(表3中Entry 1),逐步提高硝酸的投料量后,反应效果也得到了提升,硝酸与2-甲基苯胺的投料比为1:1.20时,实现了原料的完全转换,产物的相对含量为83.2%(表3中Entry 5).

Table 3 Optimization of nitric acid concentration for the synthesis of compound 4

Entry	Molar ratio of nitric acid to 2-methylaniline	Conversion(%)	Relative content of compound 4(%)*	Relative content of compound 8(%)*
1	1:1.00	93.3	77.2	16.0
2	1:1.05	94.5	78.2	16.0
3	1:1.10	95.3	79.1	16.1
4	1:1.15	97.2	80.5	16.3
5	1:1.20	100	83.2	16.8

* Determined by HPLC analysis of the reaction mixture.

对硝化试剂浓度进行了筛选,对比了67%浓硝酸、80%硝酸和97%发烟硝酸,其结果用转化率和产物相对含量表示.如图1所示,随着硝酸浓度的增加,产物的相对含量逐渐提高.当硝酸的浓度达到97%时反应效果最好,可以在实现原料完全转化的同时保证目标产物的相对含量达到83.2%.这可能因为在相同的反应时间内,硝化能力随硝酸的浓度下降而降低,导致原料无法及时完全转化.

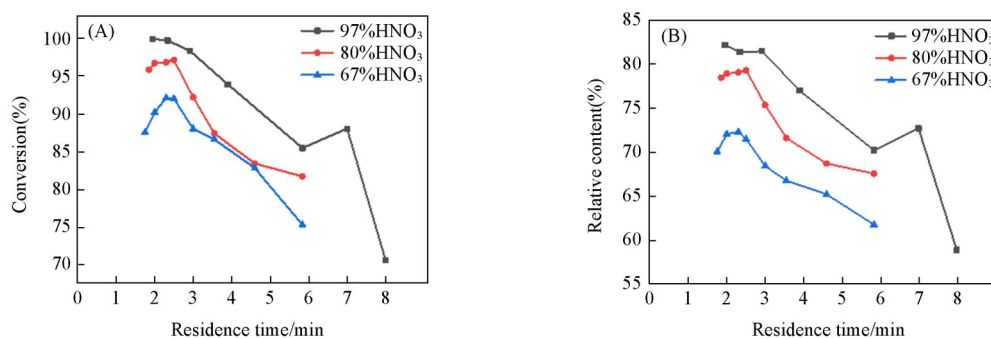


Fig. 1 Effect of nitric acid concentration on the conversion(A) and the relative content(B) of compound 4

2.2.2 反应温度对硝化反应的影响 为了兼顾反应选择性与物料黏度的双重影响,探究了提高反应温度对反应的影响,其结果如表4所示.在5℃时,反应转化率仅为83.5%(表4中Entry 1),温度在20~25℃范围内可使原料完全转化,转化率达到100%(表4中Entries 4和5).同时,硝化反应中2个异构体的比例也受到温度的影响,在5℃时,反应效果虽然不好,但低温却可以很好地抑制异构体化合物8的产生,2个异构体质量比约为5.6;而在25℃时,该比例下降为4.8.基于原料转换率、异构体比例和时空产率的综合考虑,最终确定最佳反应温度为20℃.

Table 4 Optimization of temperature for the synthesis of compound 4

Entry	Temperature/°C	Conversion(%)	Relative content of compound 4(%)*	Relative content of compound 8(%)*	Isomer ratio
1	5	83.5	70.8	12.6	5.6
2	10	93.7	79.0	14.6	5.4
3	15	95.3	80.1	15.2	5.3
4	20	100	83.3	16.7	5.0
5	25	100	82.8	17.2	4.8

* Determined by HPLC analysis of the reaction mixture.

2.2.3 硫酸投料量对硝化反应的影响 图2为当硫酸投料量分别为5和6 mol时对反应效果影响的折线图.在硝化反应的釜式反应中,当硫酸的投料量为5 mol时,可完全溶解硫酸铵盐,满足连续流工艺的条件.但是,在后续连续流的探索中,投料量为5的硫酸会使物料变得黏稠,加大了流量泵泵入物料的压力,停留时间只能缩短至2.92 min,原料转化率为100%,目标产物相对含量最高为78.5%;而延长

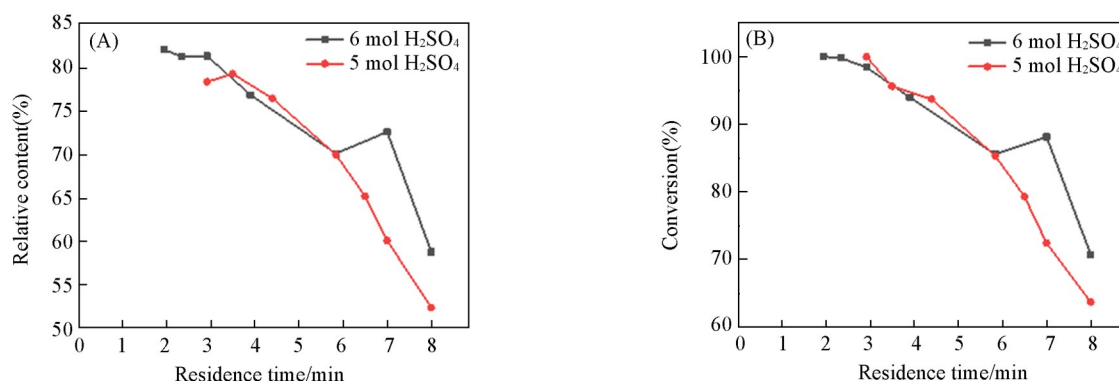


Fig. 2 Effect of molar ratio of sulfuric acid on the relative content(A) and the conversion(B) of compound 4

停留时间后由于混合效果变差, 实验结果并不理想, 并且在反应液流出时仍有较高的温度, 反应液累积后的温度高达 80 °C. 当硫酸的投料量为 6 mol 时, 停留时间可进一步缩短至 1.95 min, 目标产物的相对含量为 82.2%, 传递散发热量的效果更好.

2.2.4 停留时间对硝化反应的影响 当硫酸的投料比为 6 mol, 以 97% 发烟硝酸为硝化剂, 硝酸投料量为 1.2 以及 20 °C 的条件下, 等比缩短停留时间直到流量泵的压力极限, 所得结果如表 5 所示. 可见, 反应效果随着停留时间的缩短而提升, 1.95 min 是最佳的停留时间(表 5 中 Entry 7). 在流速大、停留时间短时, 两股物料可得到充分接触, 混合效果变好, 反应转化率和相对含量更高.

Table 5 Optimization of residence time for the synthesis of compound 4

Entry	Residence time/min	Conversion (%)	Relative content of compound 4 (%) [*]	Relative content of compound 8 (%) [*]
1	8.00	70.7	58.9	11.8
2	7.00	88.1	72.7	15.4
3	5.84	85.5	70.2	14.6
4	3.90	94.0	77.0	17.4
5	2.92	98.4	81.5	17.0
6	2.34	99.8	81.4	16.9
7	1.95	100	82.2	17.8

* Determined by HPLC analysis of the reaction mixture.

2.3 釜式反应中重氮化条件的探索

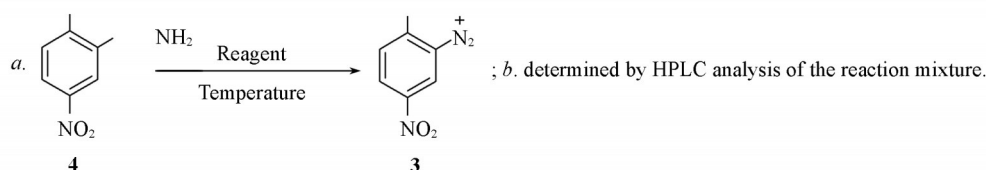
在对 2-甲基-5-硝基苯胺重氮化的条件探索中, 受限于压力限制和固体析出造成管路堵塞的原因, 重氮化的合成以釜式反应进行, 主要对反应过程中重氮化试剂的选择和反应温度 2 个因素进行了探究, 结果如表 6 所示.

传统的重氮化通常以亚硝酸钠进行, 但在实验过程中需要 1.3 mol 亚硝酸钠才可使原料转化完全, 产物相对含量为 92.5% (表 6 中 Entry 4), 产生的 Na₂SO₄ 会影响后续的水解而导致收率偏低. 将重氮试剂更换为亚硝酰硫酸后, 仅需 1.05 mol 便可以实现原料的转化, 产物相对含量为 98.6% (表 6 中 Entry 7), 过量的亚硝酰硫酸可以通过尿素水溶液淬灭, 不会影响水解反应. 对反应温度进行筛选发现, 在相同的反应时间下, 不同的温度均可达到 85% 以上的转化率, 但对产物相对含量的影响较大 (表 6 中 Entries 7~13). 随着温度的升高, 原料转化率和产物相对含量均逐渐提高. 40 °C 是最佳的反应温度, 原料可以完全转化, 重氮盐的相对含量高达 98.6%; 但高于 40 °C 后重氮盐开始分解, 导致相对含量下降.

相较于传统釜式工艺中使用亚硝酸钠进行重氮化, 本实验采用亚硝酰硫酸作为重氮试剂, 将转化率和产物相对含量分别提升至 100% 和 98.6%, 避免了后续 Na₂SO₄ 对水解反应的干扰, 使产物更加稳定. 此外, 反应温度从 60 °C 降至室温, 进一步降低了能源消耗. 值得一提的是, 亚硝酰硫酸在反应后会以硫酸和氮氧化物的形式被排放和回收, 不仅减少了对环境的污染, 还体现了绿色化学的理念. 这一改进在提升反应效率的同时, 兼顾了环保和可持续性.

Table 6 Optimization of reaction conditions for the synthesis of compound 3^a

Entry	Reagent	Temperature/°C	Molar ratio	Conversion (%)	Relative content (%) ^b
1	NaNO ₂	40	1:1.00	92.7	88.6
2	NaNO ₂	40	1:1.10	97.2	92.0
3	NaNO ₂	40	1:1.20	98.8	93.6
4	NaNO ₂	40	1:1.30	100	92.5
5	NaNO ₂	40	1:1.40	99.6	94.0
6	NOHSO ₄	40	1:1.00	95.4	92.1
7	NOHSO ₄	40	1:1.05	100	98.6
8	NOHSO ₄	-10	1:1.05	86.0	80.7
9	NOHSO ₄	0	1:1.05	91.5	87.0
10	NOHSO ₄	10	1:1.05	96.7	92.1
11	NOHSO ₄	15	1:1.05	99.4	95.5
12	NOHSO ₄	25	1:1.05	100	95.4
13	NOHSO ₄	50	1:1.05	99.7	91.4

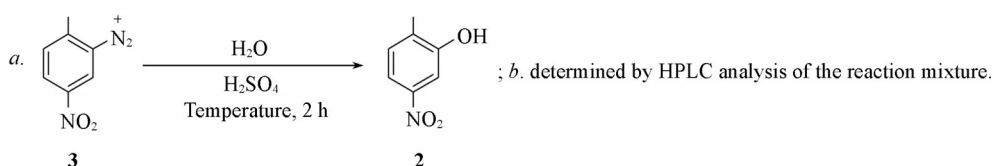


2.4 釜式反应中水解条件的探索

在重氮液的水解反应中, 目标产物2-甲基-5-硝基苯酚以棕黑色固体粉末的形态析出于反应液中, 不规则粉末会造成微通道反应器的堵塞, 因此采用釜式反应的合成工艺. 在水解反应中, 酸度是有益于反应进行的, 因此通过改变硫酸质量分数进行了条件优化, 结果如表7所示. 当硫酸的质量分数达到70%时, 水解反应即可达到完全转化和92.3%的产物相对含量(表7中Entry 3). 后续对反应温度进行了优化, 由于工业生产通常需要较高温度条件下的催化, 因此设置了70~120 °C实验组(表7中Entries 7~12). 结果表明, 在80 °C下, 原料的转化率达到100%, 产物相对含量为92.3%; 随着温度的升高, 在85 °C下, 实验效果最佳, 原料完全转化, 产物相对含量为94.2%(表7中Entry 8). 通过调控反应体系的酸度和温度两者之间的关系, 可有效降低传统工艺中的温度, 在保证良好反应效果的同时改善了工艺生产的安全性.

Table 7 Optimization of reaction conditions for the synthesis of compound 2^a

Entry	Mass fraction of H ₂ SO ₄ (%)	Temperature/°C	Conversion (%)	Relative content (%) ^b
1	90	80	99.7	92.6
2	80	80	99.8	92.6
3	70	80	100	92.3
4	60	80	100	91.5
5	50	80	100	91.4
6	40	80	96.7	84.4
7	70	70	91.5	87.5
8	70	85	100	94.2
9	70	90	99.7	93.5
10	70	100	100	94.0
11	70	110	100	94.1
12	70	120	100	93.7



2.5 半连续流工艺与传统工艺的对比

为了充分评估半连续流工艺相较于传统工艺在工业生产中的经济价值优势,对2种工艺路线的反应条件和实验结果进行了对比分析,结果如表8所示。

Table 8 Comparison between batch and self-continuous procedures for the synthesis of 2-methyl-5-aminophenol

No.	Step	Temperature/°C	Pressure/MPa	Molar ratio	Residence time/min	Relative content(%)	Space-time yield/(g·L ⁻¹ ·h ⁻¹)
1	Batch	70	1.5	1:5.50	120	96.2	0.3
	Continuous	25	1.0	1:8.00	0.5	99.8	1.4
2	Batch	-10	—	1:1.05	240	85.3	35.5
	Continuous	20	—	1:1.20	1.9	83.2	368.9
3	Batch	25	—	1:1.05	180	98.6	34.5
4	Batch	85	—	—	180	94.2	21.1
5	Batch	90	2.0	1:6.33	120	97.8	0.28
	Continuous	25	1.0	1:8.00	1.6	99.9	0.58

研究结果表明,连续流工艺在多个关键参数上均显著优于传统的间歇式工艺。在Step 1和Step 5两个氢化反应步骤中,连续流工艺以略高的投料比为代价,将反应温度分别从70和90 °C降低至25 °C,压力从1.5和2.0 MPa降低至1.0 MPa,反应产物的相对含量进一步提高至99.8%和99.9%,在大幅度缩短了反应时间的同时显著地提升了时空产率。对于Step 2硝化反应,间歇式工艺中需要-10 °C的低温和240 min的反应时间控制较低的反应速率以保证热量的转移,而连续流工艺则突破了传统工艺中放热效应限制的技术瓶颈,在20 °C下仅需要1.9 min便可完成反应,且时空产率提高了近10倍,达到368.9 g·L⁻¹·h⁻¹。

进一步采用绿色化学评价体系,对工艺中每个反应步骤的可持续性进行了评估。基于原子经济性(AE)、反应质量效率(RME)、工艺质量强度(PMI)和环境因子(E)4项关键指标,全面量化分析了该工艺的绿色化程度。如表9所示,从原子经济性来看,Step 1, 2, 3和5四步反应均高于70%,具有良好的原子经济性;从反应质量效率来看,Step 1, 2和5控制在约70%的良好水平,而Step 3则是由于产生了硫酸导致RME值偏低;从工艺质量强度来看,Step 1, 2, 3和5的工艺强度非常低,符合工艺生产的简便性;从环境因子来看,Step 1, 2, 3和5的E值均控制在2左右,是相对绿色、可接受的水平。Step 4的绿色指标分别为AE=51.9%, RME=11.7%, PMI=4.67, E=8.6,这主要是因为在水解反应中引入了大量的水使产物析出,但在本工艺路线中并没有引入多余的杂质,反应体系中的硫酸可以通过蒸发水分而重新回收利用,因此在实际生产中,4个指标将显著优于理论数值。这些数据不仅为评估工艺的环境友好性提供了科学依据,同时也为后续工业化放大生产奠定了重要的基础数据支撑。

Table 9 Sustainability metrics of the self-continuous flow synthesis of 2-methyl-5-aminophenol^a

Step	AE(%)	RME(%)	PMI	E
1	74.8	69.3	0.69	1.7
2	89.4	71.8	0.88	3.0
3	99.3	59.3	0.08	1.5
4	51.9	11.7	4.67	8.6
5	77.4	72.7	1.36	1.4

^a AE: Atom economy; RME: reaction mass efficiency; PMI: process mass intensity; E: environmental factor.

3 结 论

基于目前2-甲基-5-氨基苯酚的工业生产路线,结合当下热点的连续流微通道技术,对当前工艺生产中存在的问题进行优化改进,开发了一种经济效益高、生产效率更高且更安全的连续流-釜式结合的工艺路线。设计了两步催化氢化固定床反应和一步硝化连续流微通道反应代替传统的釜式反应,提高了2-甲基-5-氨基苯酚合成工艺的安全性和高效性。考察了连续流反应和釜式反应中温度、停留时间、浓度和物料比等因素的影响,将催化氢化的反应时间缩短至1 min,硝化反应的时间缩短至2 min,得到最终产物的分离收率达78.5%,能耗远低于传统的反应条件,在提高反应安全性的同时显著提升了目标产物的生产效率。利用连续流-釜式结合的工艺路线合成2-甲基-5-氨基苯酚是对工业放大生产技术

的一次创新和突破,也为连续流技术在工业生产方面的应用潜力奠定了基础。

感谢浙江鼎龙科技股份有限公司对项目的经费支持以及柯淼林博士的技术支持等。

参 考 文 献

- [1] Yuan H. Y., Yin W. H., Hu J. L., Li Y., *Nat. Commun.*, **2023**, *14*(1), 1841
- [2] Li X. C., Cheng Y., Wang X. D., Tong S., Wang M. X., *Chem. Sci.*, **2024**, *15*(10), 3610—3615
- [3] Fnaiche A., Mélin L., Suárez N. G., Paquin A., Vu V., Li F. L., Allali-Hassani A., Bolotokova A., Allemand F., Gelin M., Cotel P., Woo S., LaPlante S. R., Barsyte-Lovejoy D., Santhakumar V., Vedadi M., Guichou J. F., Annabi B., Gagnon A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2023**, *95*, 129488
- [4] Raza M. A., Farwa U., Ashraf A., Poyraz E. B., Yesilbag S., Agar E., Al-Sehemi A. G., *Spectrochim. Acta A*, **2023**, *299*, 122864
- [5] Rak M., Menge A., Tesch R., Berger L. M., Balourdas D. I., Shevchenko E., Krämer A., Elson L., Berger B. T., Abdi I., Wahl L. M., Poso A., Kaiser A., Hanke T., Kronenberger T., Joerger A. C., Müller S., Knapp S., *J. Med. Chem.*, **2024**, *67*(5), 3813—3842
- [6] Jiang D. L., Zhao X. Y., *Chemical Safety Environment*, **2024**, *37*(07), 30—37(江丹灵, 赵祥有. 化工安全与环境, **2024**, *37*(07), 30—37)
- [7] Yu H. W., Zhao J. Y., Zhou P. C., Yu Z. Q., *Zhejiang Chemical Industry*, **2020**, *51*(11), 26—31(俞航伟, 赵金阳, 周朋成, 余志群. 浙江化工, **2020**, *51*(11), 26—31)
- [8] Zeng L. Y., Mao M. Z., Wang W., Wang L., Zhang J. G., Ning B. K., *Chemical Reagents*, **2018**, *40*(11), 1054—1058(曾丽媛, 毛明珍, 王威, 王伦, 张建功, 宁斌科. 化学试剂, **2018**, *40*(11), 1054—1058)
- [9] Mo F. Y., Qiu D., Jiang Y. B., Zhang Y., Wang J. B., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*(4), 518—522
- [10] Yu Z. Q., Lu G. J., Chen J. Y., Xie S. T., Su W. K., *J. Flow Chem.*, **2018**, *8*(2), 51—57
- [11] Liu H., Liu D. M., Sun H. T., Xia C., Su X. B., *Chem. J. Chinese Universities*, **2024**, *45*(07), 20240024(刘豪, 刘冬梅, 孙浩田, 夏超, 苏贤斌. 高等学校化学学报, **2024**, *45*(7), 20240024)
- [12] Yang Q., Li W. Q., Huang S. T., Li J. P., Liu T., Huang C., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, *44*(6), 20220671(杨棋, 李伟强, 黄顺桃, 李靖鹏, 刘腾, 黄超. 高等学校化学学报, **2023**, *44*(6), 20220671)
- [13] Li S. J., Yang Y., Cui Y. Y., Su X. B., *Chem. J. Chinese Universities*, **2020**, *41*(7), 1559—1566(李士杰, 杨洋, 崔营营, 苏贤斌. 高等学校化学学报, **2020**, *41*(7), 1559—1566)
- [14] Cameron A., Fisher B., Rizzacasa M., *Tetrahedron*, **2018**, *74*(12), 1203—1206
- [15] Cheng D., Chen F. E., *Chemical Industry and Engineering Progress*, **2019**, *38*(1), 556—575(程荡, 陈芬儿. 化工进展, **2019**, *38*(1), 556—575)
- [16] Deng H., Liao Q., Lin Y. B., *Chin. J. Pharmaceuticals*, **2005**, *36*(3), 140—147(邓洪, 廖齐, 林原斌. 中国医药工业杂志, **2005**, *36*(3), 140—147)
- [17] Lindeque R. M., Woodley J. M., *Catalysts*, **2019**, *9*(3), 262
- [18] Hu Y. J., Chen J., Wang Y. Q., Zhu N., Fang Z., Xu J. H., Guo K., *Chem. Eng. J.*, **2022**, *437*, 135400
- [19] Sugisawa N., Nakamura H., Fuse S., *Catalysts*, **2020**, *10*(11), 1321
- [20] Campbell Z. S., Parker M., Bennett J. A., Yusuf S., Al-Rashdi A. K., Lustik J., Li F. X., Abolhasani M., *Chem. Mater.*, **2018**, *30*(24), 8948—8958
- [21] Britton J., Raston C. L., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*(5), 1250—1271
- [22] Liu M. L., Wan L., Gao L., Cheng D., Jiang M. F., Chen F. E., *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2023**, *11*(40), 14682—14690
- [23] Feng K. B., Chen J., Gu S. X., Wang H. F., Chen F. E., *Chin. J. Org. Chem.*, **2024**, *44*(2), 378—397(冯康博, 陈炯, 古双喜, 王海峰, 陈芬儿. 有机化学, **2024**, *44*(2), 378—397)
- [24] Baumann M., Baxendale I. R., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 1194—1219
- [25] Baumann M., Moody T. S., Smyth M., Wharry S., *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*(10), 1802—1813
- [26] Duan X. N., Yin J. B., Huang M. M., Wang P. X., Zhang J. S., *Chem. Eng. Sci.*, **2022**, *251*, 117483
- [27] Rahman M. D. T., Wharry S., Smyth M., Manyar H., Moody T. S., *Synlett*, **2020**, *31*(6), 581—586
- [28] Song Q., Lei X. G., Yang S., Wang S., Wang J. H., Chen J. J., Xiang Y., Huang Q. W., Wang Z. Y., *Molecules*, **2022**, *27*(16), 5139
- [29] Jiang R., Dong Y. M., Yang J. H., Zhao T. S., Chen X. Q., *Speciality Petrochemicals*, **2013**, *30*(1), 12—16(蒋锐, 董燕敏, 杨金会, 赵天生, 陈兴权. 精细石油化工, **2013**, *30*(1), 12—16)
- [30] D'Attoma J., Camara T., Brun P. L., Robin Y., Bostyn S., Buron F., Routier S., *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, *21*(1), 44—51
- [31] Majeed M. H., Shayesteh P., Tunã P., Persson A. R., Gritcenko R., Wallenberg L. R., Ye L., Hultberg C., Schnadt J., Wendt O. F., *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*(59), 13591—13597
- [32] Akhtar R., Zahoor A. F., Rasool N., Ahmad M., Ali K. G., *Mol. Divers.*, **2022**, *26*(3), 1837—1873
- [33] Li W. J., Jiang M. F., Liu M. J., Ling X., Xia Y. Q., Wan L., Chen F. E., *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*(33), e202200700

(Ed.: L, V, K)