

综述与专论

DOI: 10.11949/j.issn.0438-1157.20180554

微反应器内连续重氮化/偶合反应进展

丁云成^{1,2}, 王法军², 艾宁¹, 徐建鸿²

(1 浙江工业大学化学工程学院, 浙江 杭州 310014;

² 化学工程联合国家重点实验室, 清华大学化学工程系, 北京 100084)

摘要: 微反应器一般是指通过微加工和精密加工技术制造的小型反应器, 其为微化工技术的核心部件之一。与传统的釜式反应器相比, 微反应器具有很大的优势, 顺应了高技术含量和可持续发展的要求。在化学化工、材料、生物等诸多领域的研究和生产过程中, 微反应器都有着广泛的应用前景, 这其中一大部分涉及到了危险或不稳定物质的合成过程及高放热反应过程等。本文主要介绍了国内外利用微反应器技术进行重氮化反应连续化的研究进展, 以及利用微反应器进行连续重氮化/偶合反应合成偶氮染料及颜料的研究进展。微反应器技术使化学反应过程变得更快速、更安全、更环保, 所以具有很高的工业应用价值, 也是化工领域未来的发展方向之一。

关键词: 微反应器; 微通道; 微尺度; 重氮化反应; 偶合反应; 偶氮颜料; 偶氮染料

中图分类号: TQ 052.5

文献标志码: A

文章编号: 0438—1157 (2018) 11—4542—11

Research progress on continuous diazotization/azo-coupling reaction in microreactors

DING Yuncheng^{1,2}, WANG Fajun², AI Ning¹, XU Jianhong²

(¹School of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, Zhejiang, China; ²State Key Laboratory of Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Microreactor is generally referred to a mini-reactor made by microfabrication and precision machining technology. It is one of the core components of microchemical technology. Compared with the traditional batch reactor, the microreactor has many advantages, which complies with the requirements of high technology content and sustainable development. In chemical engineering, materials, biology and many other fields of research and production process, the microreactor has a broad application. It involves the synthesis process of the dangerous or unstable chemical compounds and the high exothermic reaction process. In this paper, two parts are introduced respectively, involving the research progress of continuous diazotization and continuous diazotization/coupling reaction for synthesis of azo dyes and azo pigments. The microreactor technology makes the chemical reaction process become faster, safer and more environmentally friendly, so it has high industrial application value and is one of the future development directions of the chemical industry.

Key words: microreactor; microchannels; microscale; diazotization; azo-coupling reaction; azo pigment; azo dye

2018-05-25 收到初稿, 2018-07-19 收到修改稿。

联系人: 徐建鸿。第一作者: 丁云成 (1994—), 男, 硕士研究生;
王法军 (1995—), 男, 博士研究生。

基金项目: 国家自然科学基金项目(21476121)。

Received date: 2018-05-25.

Corresponding author: Prof. XU Jianhong, xujianhong@mail.tsinghua.edu.cn

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (21476121).

引 言

微反应器一般是指通过微加工和精密加工技术制造的小型反应器, 其为微化工技术的核心部件之一^[1]。微通道的特征尺寸为 10~500 μm , 比常规的釜式反应器小很多, 但远远大于分子水平。因此, 微反应器不会改变反应的机理和反应的内在动力学特性。微反应器是一类新型的反应设备, 与传统的反应器相比具有很大的优势, 顺应了高技术含量和可持续发展的要求, 其特性包括^[2-4]: (1) 比表面积大, 换热效率和混合效率高; (2) 数量放大, 减小放大效应; (3) 可高度集成; (4) 精确控制反应时间; (5) 提高反应过程的安全性; (6) 过程环保绿色等。微反应器通过将扩散控制转变为动力学控制, 可以有效地减短反应时间, 其很好的传热效果可以对反应过程的温度进行较为精确的调控, 所以它可以实现传递过程的强化及提高反应过程的安全性、可控性。目前, 在化学化工、材料、生物等诸多领域的研究和生产过程中, 微反应器都有着广泛的应用, 这其中一大部分涉及到了危险或不稳定物质的合成过程及高放热反应过程^[5], 如硝化反应、氧化反应、氟化反应、重氮化反应、重氮环化反应、偶合反应、过氧化反应等。本文以微反应器内重氮化反应及偶合反应过程为重点, 系统介绍和分析了微反应器技术在重氮化及偶合反应连续化中的应用及研究进展。

1 微反应器内重氮化反应研究进展

1.1 重氮化反应

芳香族伯胺与亚硝酸作用生成重氮盐的反应称为重氮化反应, 其中重氮组分为芳香族伯胺, 重氮化试剂为亚硝酸。反应中常用亚硝酸钠和盐酸或者硫酸反应生成亚硝酸, 亚硝酸与芳伯胺立即反应生成重氮盐, 避免因亚硝酸分解导致产率下降。反应方程式如图 1。

在许多化学反应中, 重氮化反应都是一个重要的中间步骤^[6-7], 如 Sandmeyer 反应、Gomberg-Bachmann 反应、Balz-Schiemann 反应、Meerwein

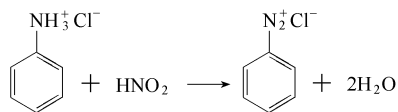


图 1 重氮化反应方程式

Fig.1 Simplified reaction for diazotization

arylation 反应、Suzuki-coupling 反应等, 这些反应的产物在精细化工和药物合成中都有着广泛而且重要的应用, 在 Mo 等^[5]的论文中对芳香族重氮盐的应用已经有了详细的介绍。

一般来说重氮化反应是一个放热反应 (ΔH 为 $-65 \sim -150 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 重氮化反应的机理是芳香胺与重氮化试剂结合, 通过一系列质子转移, 最后生成重氮盐。根据芳香族胺类的碱性强弱, 需要选用不同强度的酸, 当用较弱的酸时, 亚硝酸在溶液中与 N_2O_3 达成平衡, 有效的重氮化试剂是 N_2O_3 。当用较强的酸时, 重氮化试剂是质子化的亚硝酸和亚硝酰正离子。对于传统釜式反应器, 由于反应过程中不易精确地调控温度, 且存在比较严重的返混现象, 所以会有比较多的副反应发生, 如发生自偶合反应, 降低了重氮化反应的收率。且生成的重氮盐具有热不稳定性及冲击敏感性, 当温度升高时则会引起重氮化反应失控, 生成的重氮盐分解放出氮气, 若采用间歇釜式反应器, 则会使反应器中压力增大, 容易发生爆炸等危险^[8-9]。而在微反应器中, 流体流动时的传热、传质效率都会大大提高。对于圆管内的层流流动, 当温度维持恒定时, 满足如下公式^[1]

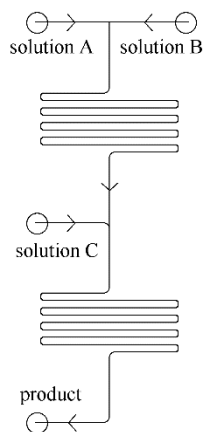
$$Nu = hd/k = 3.66 \quad (1)$$

$$Sh = k_c d/D_{AB} = 3.66 \quad (2)$$

当温度恒定时, 传热系数 h 、传质系数 k_c 与通道的特征尺寸 d 呈反比。通道的特征尺寸越小, 其传热、传质系数越高。当通道的特征尺寸在 $100 \mu\text{m} \sim 1 \text{ mm}$ 时, 水的传热系数可达 $2000 \sim 20000 \text{ W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$ 。相对于传统釜式反应器, 微反应器具有更好的传热性能, 有利于调控反应温度。近些年, 随着微反应器技术的发展, 微反应器的优良特性受到大家的广泛关注, 一些研究人员开始研究微反应器中重氮化反应的连续化合成, 并取得了一系列的研究成果。

1.2 重氮化反应连续化研究进展

最早在微反应器内进行重氮化反应的是 de Mello 等^[10]。2002 年, 他们使用微反应器进行重氮盐及偶氮染料的连续化合成, 反应流程图如图 2 所示。以苯胺为重氮组分, 在酸性介质中与亚硝酸钠进行重氮化反应, 然后生成的苯胺重氮盐再与 β -萘酚进行偶合反应, 最终生成偶氮染料 (苏丹 I)。最终得到偶氮染料转化率约为 52%。重氮化试剂亚硝酸钠需要溶解在水与二甲基甲酰胺混合溶液中, 以防止反应过程中产物堵塞微通道及重氮盐的分解。虽然 de Mello 等合成偶氮染料的转化率并不高, 但

图 2 微反应器内连续合成偶氮染料流程^[10]Fig.2 Schematic diagram of microreactor channel pattern used in all azo dyes syntheses^[10]

是他们为重氮化反应及偶合反应连续化提供了很好的思路。

在上述研究中作者提到, 由于没有对重氮化反应过程进行优化, 所以反应过程中生成交叉偶联副产物, 导致了反应产率的变化^[10]。为了减小副反应的发生, de Mello 等^[11]在新的研究中将重氮化试剂换成有机相中的亚硝酸异戊酯, 优化了反应条件后, 在微反应器中进行 Sandmeyer 反应, 得到三种氯化芳烃, 产率在 55%~70%, 比在传统釜式反应器中

合成产率提高 20%, 反应方程式如图 3 所示。

如果 Sandmeyer 反应使用铜离子作催化剂则需要在反应体系中加入二甲基甲酰胺 (DMF) 作为溶剂, 以保证反应过程中不会产生沉淀堵塞通道。在后来的研究中, Routier 等^[12]使用乙腈作为溶剂在微通道反应器中进行 Sandmeyer 反应的连续化研究, 作者首先研究了重氮化反应进行的优化条件 (step 1), 以亚硝酸叔丁酯为重氮化试剂分别考察了反应温度、重氮化试剂用量、反应停留时间这三个影响因素, 最终得到结论: 在室温下, 等量的两种反应物在微通道中停留 1 min 就可以完成苯胺的全部转化, 反应流程如图 4 所示。

作者接着利用单纯形优化法对第二步氯化反应进行优化 (step 2), 在优化条件下产率可以达到 86%。最后, 作者利用乙二醇作为氯化铜催化剂的共溶剂, 提高了氯化铜在乙腈中的溶解度, 建立了微反应器内 Sandmeyer 反应连续合成过程, 产物产率可以达到 87%。反应流程如图 5 所示, 首先在 20℃ 下, 溶液 A 与溶液 B 在盘管中反应, 停留 1 min 后合成苯胺类重氮盐, 溶液 C 为溶解在乙二醇/乙腈混合溶液中的氯化铜催化剂, 与前一步生成的重氮盐在 82℃ 下反应, 停留 4 min 后得到氯化产物, 由于反应过程中会放出氮气, 影响了反应停留时间的准

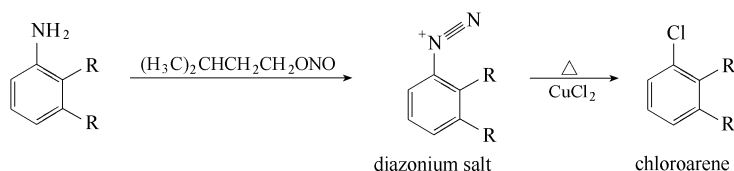
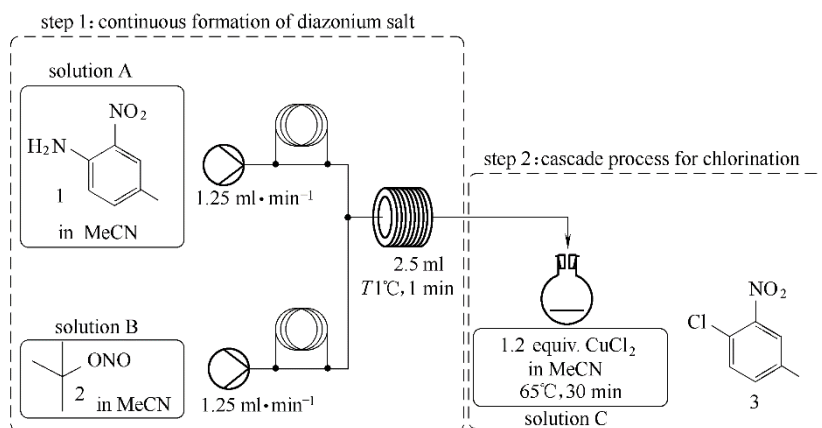
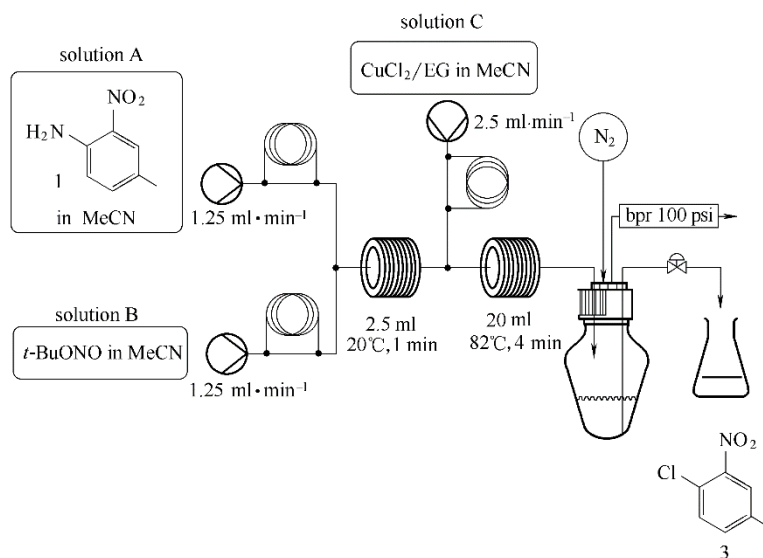


图 3 重氮化氯化反应方程式

Fig.3 Chlorination-de-diazotisation reaction

图 4 半连续反应流程下的 Sandmeyer 反应^[12]Fig.4 Sandmeyer reaction under semi-continuous processing mode^[12]

图 5 连续反应流程下的 Sandmeyer 反应^[12]Fig.5 Sandmeyer reaction under continuous processing^[12] (1 psi=6894.76 Pa)

确性,所以作者设计了一种液体/气体分离器容器^[13],保证了氯化反应的顺利进行,将此合成流程推广到其他苯胺类衍生物的氯化反应,都可以得到氯化产品,证明了此合成工艺的通用性。

与氯代芳烃不同,碘代芳烃的连续化合成可以在无铜离子作催化剂的条件下进行,反应方程式如图 6 所示。Malet-Sanz 等^[14]对此过程进行了研究,在优化条件下以碘单质作为碘源进行反应,12 种芳香胺及杂环芳香胺都能够得到中等至良好的产率(43%~91%),反应流程如图 7 所示。

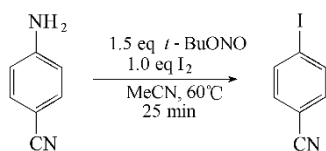


图 6 碘脱氨基反应方程式

Fig.6 Iodine deamination reaction

Malet-Sanz 等^[15]也对微反应器内磺酰氯化反应连续化过程进行了研究,采用 SO₂ 进行 Sandmeyer 反应,反应方程式如图 8 所示。在间歇釜式反应器中,此反应一般采用高浓度盐酸/醋酸混合溶液与亚硝酸钠溶液进行重氮化反应,因为这个条件不适合在微反应器中进行,容易对微通道造成腐蚀,所以作者采用苄基三乙基氯化铵作为氯源,反应流程如图 9 所示。首先氯化铜溶液与苯胺/苄基三乙基氯化铵/二氧化硫混合物在 T 型混合器中进行混合,然后再向混合溶液中加入亚硝酸叔丁酯进行反应,在冰水浴下(0℃),优化的反应系统可以制备一系列的

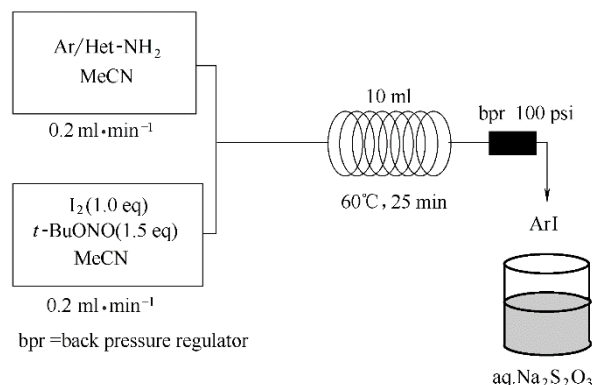
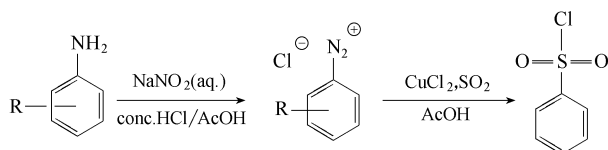
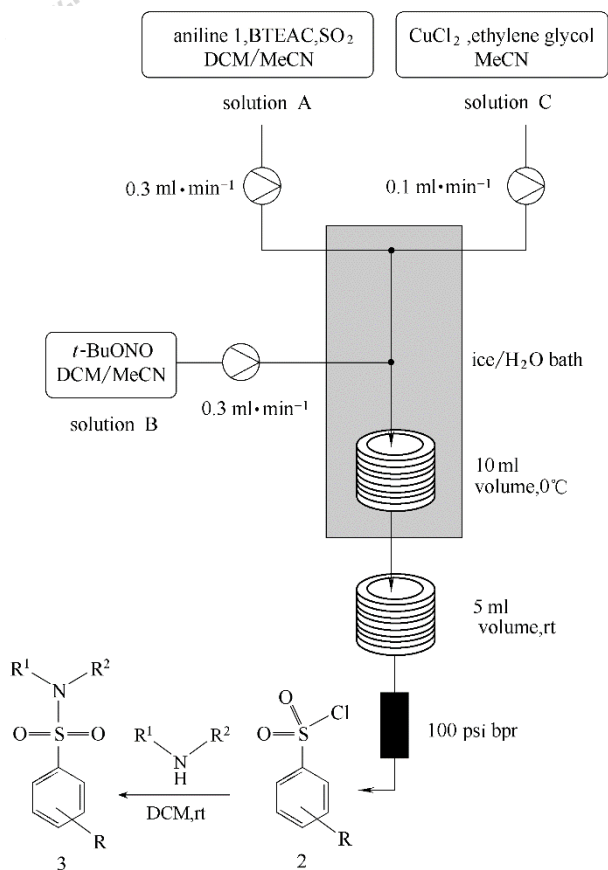
图 7 碘脱氨基反应流程示意图^[14]Fig.7 Reaction set-up for flow iododeamination^[14]
(1 psi=6894.76 Pa)

图 8 重氮化磺酰氯化反应方程式

Fig.8 Chlorosulfo-de-diazotisation reaction

芳基磺酰氯类化合物,产率在 25%~90%。

芳基重氮盐也可以用于 Balz-Schiemann 反应,利用相对稳定的四氟硼酸盐的热分解来制备芳香族氟化物,但是就像利用重氮盐中间体进行反应的过程一样,这个反应在大规模的生产过程中也存在一些风险。Yu 等^[16-17]提出在微反应器内进行 Balz-Schiemann 反应的连续化合成,主要分为两步反应,首先是芳香胺的重氮化反应生成四氟硼酸盐,然后

图 9 重氮化磺酰氯化连续化反应流程^[15]Fig.9 Set-up for flow chlorosulfo-de-diazotisation reaction^[15]
(1 psi=6894.76 Pa)

四氟硼酸盐热分解得到芳香族氟化物。结果表明,在微反应器内进行此反应的芳基氟化物的产率在 72%~95%,与间歇釜式反应器中合成相比有了较

大提高。

Wirth 等^[18-19] 在微反应器中利用分段流的操作条件来进行 Heck 反应的强化,反应方程式如图 10 所示。作者利用与反应混合溶液不相溶的液体对微通道中的反应液进行分段,使反应液形成分段流,以此加强每段反应液间的混合以增强反应速率。如图 11 所示,苯胺类反应物溶液在与重氮化试剂亚硝酸叔丁酯混合之前利用正己烷进行分段,形成分段流,分段流形成示意图见图 12。然后再与重氮化试剂作用,在第一部分盘管中 (section 1) 合成芳基重氮化乙酸盐。在加入烯烃和醋酸钯之后,第二部分盘管中 (section 2) 发生 Heck-Matsuda 偶合反应,在环境温度下只需停留 27 min 就可以合成苯乙烯类化合物。

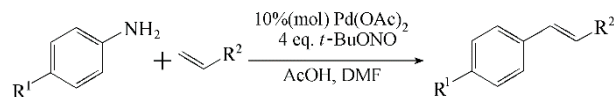
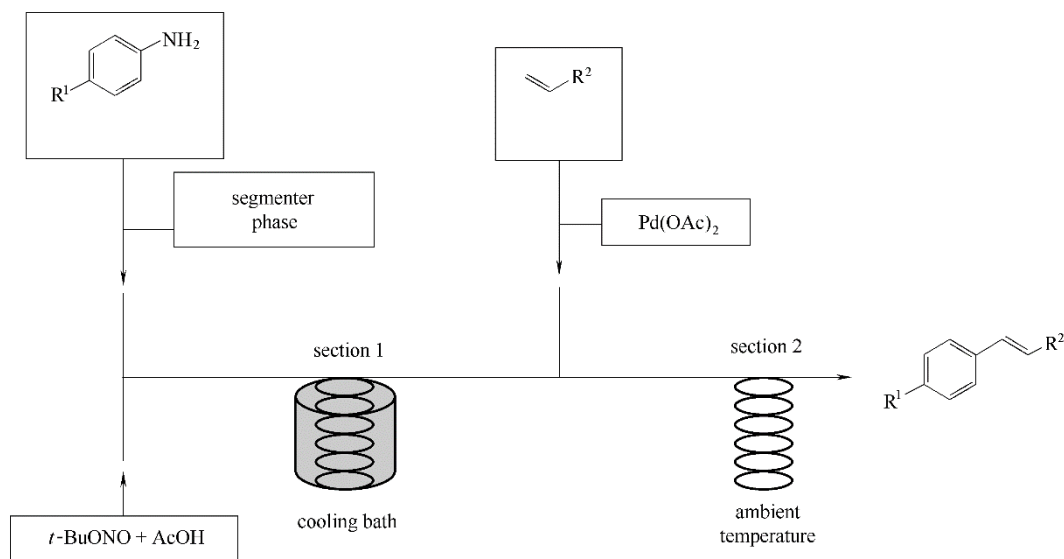


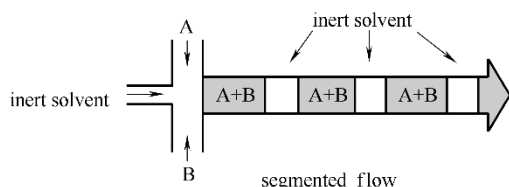
图 10 Heck-Matsuda 反应方程式

Fig.10 Heck-Matsuda coupling reaction

对于芳基重氮盐离子,一个共同的反应途径就是氮气作为离去基团,形成芳基自由基,而 Meerwein 芳基化反应就是一种在较温和的条件下产生芳基自由基的反应。Chernyak 等^[20]研究了此反应在微反应器中的连续化合成过程,反应方程式如图 13 所示,反应流程如图 14 所示,首先使用注射泵 (泵 1、泵 2) 将苯胺类化合物的盐酸溶液与亚硝酸钠溶液在 T 型混合器中进行混合反应,在通道内

图 11 Heck-Matsuda 偶合连续化反应流程^[18]Fig.11 Set-up for flow Heck-Matsuda coupling reaction^[18]

停留 2.5 min 后, 生成重氮盐离子。然后利用注射泵 3 向反应液中加入偶合组分乙烯基乙醚, 与重氮盐溶液进行混合, 最后利用注射泵 4 向体系中加入 10% 的二茂铁催化剂, 催化芳基自由基的产生及 Meerwein 芳基化反应的进行, 停留时间在 8.5 min, 连续化合成单芳基乙醛的产率在 59%~76%。

图 12 分段流形成示意图^[18]Fig.12 Schematic diagram of segmented flow^[18]

芳基重氮盐水解制苯酚类化合物也是一个应用比较广泛的反应。Yu 等^[21]研究了一种连续重氮化水解反应的工艺来合成对甲基苯酚, 反应方程式如图 15 所示, 与前文所提到的反应相似, 该反应工艺流程也是以对甲基苯胺重氮化反应开始, 在 20℃ 下形成对甲基苯胺重氮盐, 接着重氮化反应被尿素淬灭, 最后在 130℃ 下发生水解反应生成对甲氧基苯酚, 产物经 20℃ 下冷却后收集。作者发现反应过程中会产生 3 种副产物, 在对反应过程进行纯化分析

后重新对反应过程进行优化, 结果副产物基本消失, 总产率可达到 91%, 产量可以达到 388 g·h⁻¹。在间歇釜式反应器中苯酚产率为 75%~80%, 连续化合成过程与其相比产率有了较大的提高, 反应流程如图 16 所示。

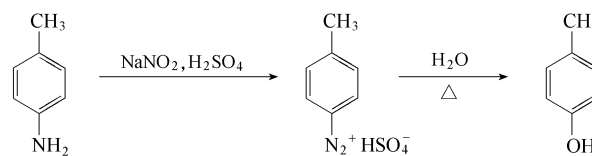
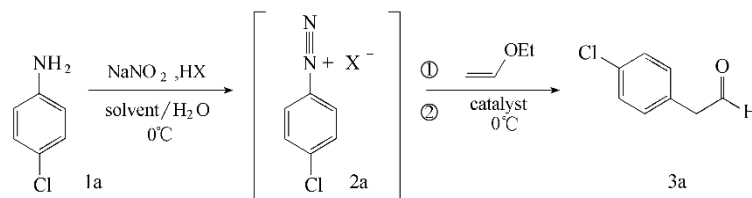
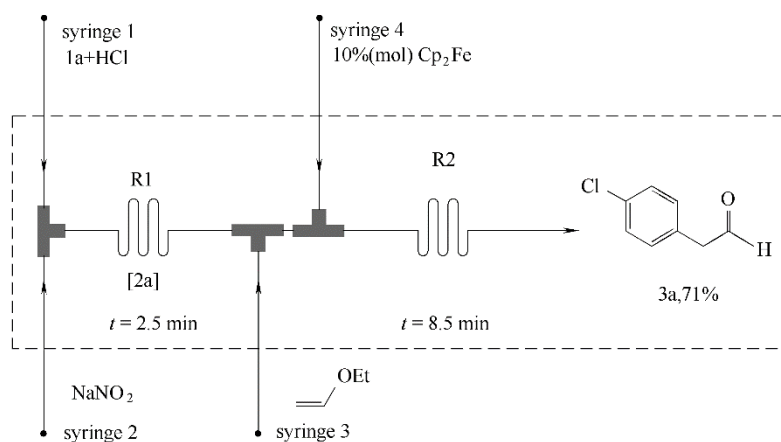
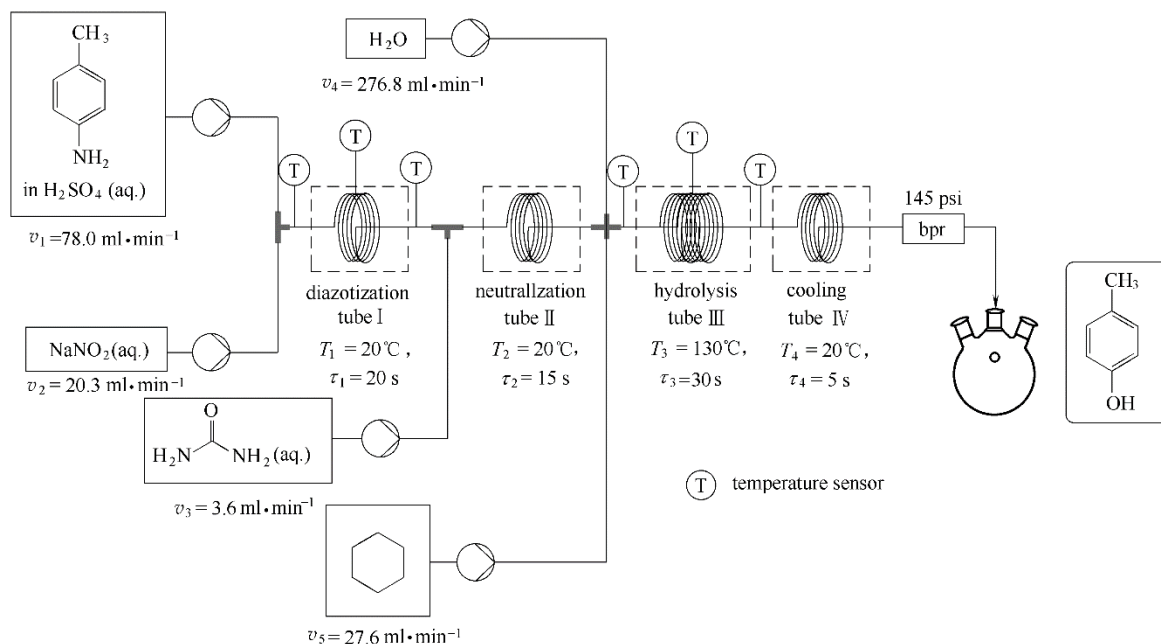


图 15 芳基重氮盐水解反应

Fig.15 Diazotization-hydrolysis reaction

在文中所提到的研究中并没有提及单独对重氮化反应产率进行评价的工作, 而是利用第二步反应的收率来表征重氮化反应的产率高低, 以此来优化重氮化反应条件。这是由于重氮化反应生成的重氮盐稳定性差, 容易分解, 直接进行定量分析比较困难。但是对一些特定的重氮盐可以采用偶合反应的方法来实现对重氮盐的定量分析, 例如, 在研究苯胺重氮化反应转化率时^[22], 可将苯胺重氮盐在极稀浓度条件下与甲萘酚进行偶合反应, 然后测定其吸光度, 根据苯胺标准溶液偶合反应测定的吸光度标准曲线, 可以计算出苯胺的转化率。但是此方法

图 13 Meerwein 芳基化反应方程式^[20]Fig.13 Meerwein arylation reaction^[20]图 14 Meerwein 芳基化连续化反应流程^[20]Fig.14 Set-up for flow Meerwein arylation reaction^[20]

图 16 重氮盐水解制苯酚连续化反应流程^[21]Fig.16 Set-up for flow diazotization-hydrolysis reaction^[21] (1 psi=6894.76 Pa)

在文献中只提到对苯胺重氮盐适用，并未提及到其他重氮盐，所以对于其他重氮盐的直接定量分析仍需要探索新的方法。

综上所述，近些年来一直都在进行重氮化反应的连续化研究。重氮盐因为它的高反应活性，已经成为有机合成中重要的反应中间体，在许多芳香族化合物合成中都有着重要的作用，所以对于重氮化化合物的高效、安全、绿色的合成也一直都是研究中的重点。

2 微反应器内重氮化-偶合连续化反应研究进展

2.1 偶合反应

用芳香族伯胺与亚硝酸反应生成的重氮盐进一步与芳胺、酚类发生的反应称为偶合反应，偶合反应多用来合成分子内含有偶氮基团（—N=N—）的偶氮染料或颜料。偶合反应方程式如图 17 所示。

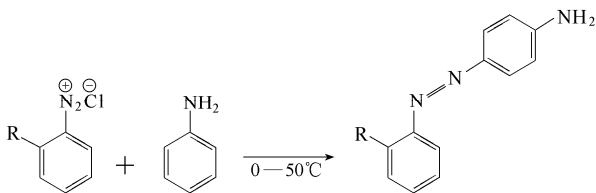


图 17 重氮盐偶合反应方程式

Fig.17 Simplified reaction for azo-coupling

利用重氮化-偶合反应合成偶氮型染、颜料是目前工业上普遍采用的方法^[23-25]。近年来也有采用非“重氮-偶合”法生产偶氮颜料的研究^[26]，但是目前此法未被广泛采用，开展的研究相对较少，工艺尚未成熟，还有待进一步研究。

偶合反应是重氮盐与偶合组分在一定条件下发生的亲电取代反应，取代的位置与芳环上的电子云密度以及偶合组分的分子结构有关，某些特殊的反应底物发生偶合反应时，其取代的位置还与体系的 pH 有关系。与重氮化反应速率相比，偶合反应速率较慢且反应产物溶解度变化较大，既有水溶性产物——偶氮染料，也会有非水溶性的产物——偶氮颜料，且偶氮颜料析出后物料黏度提高，易形成物料包裹造成反应不彻底^[27]。

偶合反应过程需要很好地控制反应温度、反应溶液 pH 等反应条件，避免批次间产品的性能差异。与间歇釜式反应器相比，微反应器可以精确控制反应条件，保持反应过程的稳定^[28]。因此将微反应器应用到偶合反应，以此强化反应物的混合、提高反应过程的稳定性，有利于增大偶合反应的反应速率，并且可以减少重氮盐的分解，提高产品收率。

2.2 微反应器内重氮化/偶合反应连续化研究进展

随着我国工业生产力、科技发展水平的逐年提高，染料、颜料工业已经基本解决了发展规模的问题，正朝着改进生产方法，提高生产效率，生产高

端高性能染料、颜料的发展方向。目前,利用微反应器技术连续化“重氮-偶合”制备偶氮染料、颜料已成为合成高附加值产品的一大热点技术问题,国内外有很多相关的报道。

在上文提到过, de Mello 等^[10]2002 年首次的微反应器中进行偶氮染料的合成,以芳香族伯胺为重氮组分, β -萘酚为偶合组分合成三支染料产品,产率在 9%~52%,为偶氮染料的连续化合成工艺提供了新的思路。微反应器也被用于水相与有机相的相转移重氮化偶合反应,因在相界面有很大的接触面积,强化了传质过程,所以在停留时间仅为 2.3 s 时,偶合反应转化率接近 100%^[29],该反应相界面如图 18 所示。

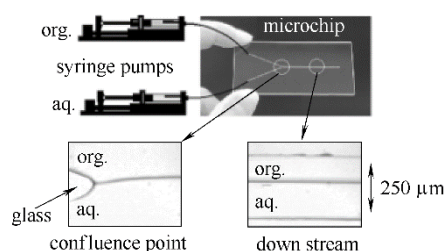


图 18 微反应器及微通道液液界面示意^[29]

Fig.18 Photographs showing glass microchip and liquid-liquid interface formed inside microchannel^[29]

2003 年,克莱恩公司^[30]利用微反应器进行偶氮颜料的合成,与传统间歇釜式反应器中合成出的产品相比具有产品纯度高、反应选择性高、反应过程安全性高等特点,偶氮颜料力份提高 19%~39%,亮度提高了 5~6 级,透明度提高了 5~6 级,微反应器在偶氮颜料的合成中体现出了良好的应用性能。

偶氮颜料的性质主要受其颜料粒径及粒径分布影响,而微反应器在制备粒径均一的颜料方面有着很大的优势。2005 年, Pennemann 等^[31]利用微反应器(图 19)加快反应物料的混合过程,制备高品质的颜料黄 12 产品,结果如图 20 所示,其粒径分布与釜式反应器相比更加均一,与市场上的颜料黄 12 商品相比,其光泽度提高了 73%,透明度提高了 66%。与传统釜式方法生产的产品相比,采用微通道反应器合成有机颜料,产品收率及各项性能均有所提高^[32]。

2008 年,赵卫国等^[33]利用微反应器成功在较高温度下(10~25℃)合成了活性深红 C-D。其使用的微反应器中设有许多直径为 10~500 μm 的并联微通道,微通道两端为封头。该方法制得的产品与传统间歇釜式反应器中制备的产品相比具有更好的

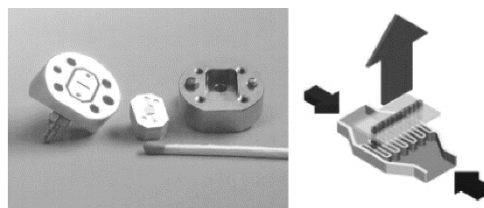


图 19 IMM 指状组合型微混合器^[31]

Fig.19 Interdigital micromixer from IMM^[31]

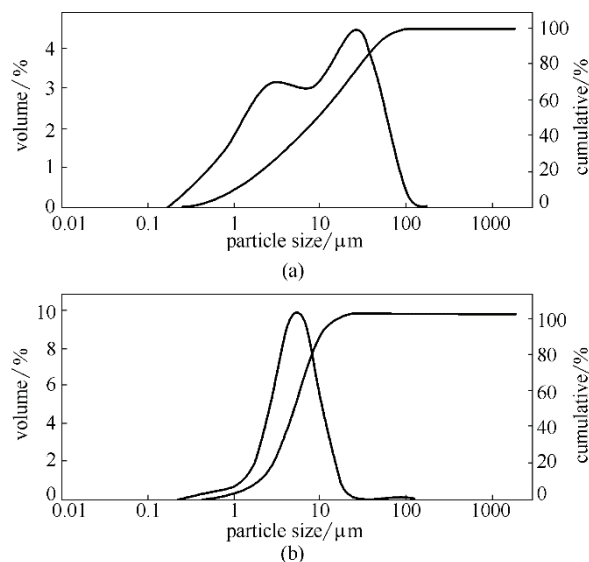


图 20 间歇釜式反应器 (a) 及微反应器 (b) 合成颜料黄 12 粒径分布^[31]

Fig.20 Particle size distribution of batch process (a) and micromixer-based process (b)^[31]

鲜艳度、性能稳定性、极高的固色率等优点,且反应过程中无须对偶合反应加装冷却装置,极大地降低了生产成本,取得了良好的经济效益。

2012—2014 年,大连理工大学梁栋等^[34-35]设计了一种缩放螺旋混合器,利用流体力学模拟法和离集指数法对所设计的混合器的混合效果及 1-萘酚与对氨基苯磺酸重氮盐的偶合反应进行了研究。结果表明在螺旋混合器中,重氮组分与偶合组分的混合过程得到了较大的强化,加入了缩放结构使得流体在管道时产生了更多的“二次流”,反应物能够快速混合,将这种缩放螺旋反应器用来合成颜料,收率可以较传统间歇釜式反应器有较大的提高。

酚类化合物的偶合过程通常需要在碱性条件下完成,而偶合反应通常是强放热反应,如果重氮盐在反应器中不能快速地与偶合组分接触反应,局部过热将会使重氮盐分解导致颜料的收率下降、产品性能受到影响。梁栋等设计的这种缩放螺旋管式反应器不但强化了物料的传质过程,而且微反应器比表面积大、传热系数高,能够快速“移除”偶

合反应产生的热量,避免了因局部过热导致的重氮盐分解问题,偶合反应在常温下即可进行,具有很好的应用前景。

2015 年,浙江工业大学的余武斌等^[36]报道了关于 C.I.酸性红 54 连续偶合反应小试工艺研究,重点考察了重氮化试剂配比、重氮化温度、反应时间和酸配比及管道偶合反应中流速、停留时间、微反应器内径等因素对反应收率的影响,反应流程如图 21 所示,并在优化工艺条件的前提下与杭州吉华江东化工有限公司合作建立了一套连续化偶合反应中试生产装置。

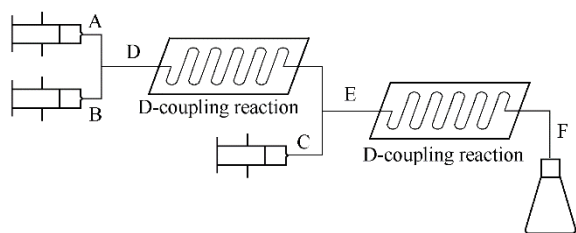


图 21 酸性红连续偶合反应流程^[36]

Fig.21 Set-up for acid red azo-coupling reaction^[36]

2016 年, Akwi 等^[37]用苏丹 II 偶氮染料作为研究的模型反应,研究微反应器内连续合成偶氮化合物的优化方法。测定最佳偶合反应温度和 pH,以及重氮化和偶合反应的反应物的最佳流速。最终实现了在约 2.4 min 内 98% 的转化率。文中还研究了偶氮化合物在 PTFE 管中的放大合成,反应转化率达到 66%~91%。同年作者又利用相转移催化剂对偶合组分为非水溶性的偶合反应进行研究^[38],设计随机实验,用统计模型对反应结果进行预测,并用实验进行验证,最终在优化条件下,反应产率达 99% 以上。

2017 年,沈阳化工研究院杨林涛等^[27]运用微通道反应器进行重氮化、偶合反应研究。杨林涛等利用微反应器来增加物料接触面积、减小物料扩散距离以实现反应中传质传热过程强化。在微通道反应器中,作者实现了溶液、乳液、悬浮液等状态芳胺的连续重氮化反应,生成的重氮盐溶液外观清澈透明、无分解物,进一步与相应的偶合组分反应,以重氮盐计偶合反应产率可达 98%~100%。作者也对在微通道反应器内偶合反应过程进行了研究,制备多种有机颜料和分散染料,收率也都达到 98% 以上,且与间歇釜式反应器合成相比粒径分布更集中,粒径更小,各项性能也都有所提高。

2018 年,清华大学王法军等^[28]利用微反应器连续化合成了几种染料产品,选用苯胺为重氮组分与

偶合组分[1-(4-磺酸基苯基)-3-甲基-5-吡啶酮]进行反应,研究反应液混合速率、温度、偶合组分 pH 及停留时间对偶合反应产率的影响。然后重氮组分仍为苯胺,将偶合组分变成 β -萘酚、H 酸单钠盐进行偶合反应。再将重氮组分改成对硝基苯胺,偶合组分为活泼亚甲基化合物进行偶合反应。分别测定此三组染料产品的反应停留时间对产率的影响。以偶合反应研究得到的优化条件为基础,研究重氮化反应连续化过程,最终实现对模型染料进行两步的连续化生产。最后,选取两种市场上的染料商品(橙黄 II、甲基橙)进行连续化合成,以此来验证所得优化条件的准确性。王法军等的工作实现了在较高流量条件下合成偶氮染料,而且将重氮化与偶合两个反应装置连接起来,实现了两级连续化合成,避免了重氮盐溶液在储存、转移的过程中的分解问题。

此外,在很多专利^[39-43]中也有在微反应器内进行偶氮染料及染料的连续化合成的报道,且都取得了很好的效果,说明微反应器技术在重氮化偶合反应制备偶氮染料及偶氮颜料中具有很好的应用价值。

3 前景展望

采用微反应器进行连续重氮化反应合成重氮盐中间体及利用连续化偶合反应制备偶氮染料、颜料,都具有产率高、能耗低、反应条件精确控制以及原子经济性高等许多优点。微反应器技术使许多化学反应过程变得更经济、更快速、更安全、更环保,所以具有很高的工业应用价值。我国作为制造业大国,应该推动微反应器技术研发与应用进程,促进精细化工产业不断升级,让中国不仅仅有生产大宗化学品的能力,也具有生产高功能化、高附加值化工产品的能力,为国民经济、社会发展、国防建设做出贡献。当然,微反应器技术目前仍存在一些需要解决的关键问题,如怎样扩大微反应器在各类反应中的应用范围、如何通过提高加工技术开发新型的微反应器、怎样将微反应器技术与人工智能结合以提高实时监测及自动控制能力等。因此,对于以偶氮染料和有机颜料为代表的精细化工领域,微反应器技术仍然有很广阔的发展与应用空间。

References

- [1] 陈光文, 袁权. 微化工技术[J]. 化工学报, 2003, 54(4): 427-439.
CHEN G W, YUAN Q. Micro-chemical technology[J]. Journal of Chemical Industry and Engineering(China), 2003, 54(4): 427-439.
- [2] 郑亚峰, 赵阳, 辛峰. 微反应器研究与展望[J]. 化工进展, 2004, 23(5): 461-466.

- ZHENG Y F, ZHAO Y, XIN F. Research and prospects of microreactors[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2004, **23**(5): 461-466.
- [3] 刘兆利, 张鹏飞. 微反应器在化学化工领域中的应用[J]. 化工进展, 2016, **35**(1): 10-17.
- LIU Z L, ZHANG P F. Applications of microreactor in chemistry and chemical engineering[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2016, **35**(1): 10-17.
- [4] BOU-DIAB L, FIERZ H, GWERDER C, *et al.* A new multipurpose microreactor for process safety studies[J]. Organic Process Research & Development, 2003, **7**: 1077-1078.
- [5] MO F Y, DONG G B, ZHANG Y, *et al.* Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis[J]. Org. Biomol. Chem., 2013, **11**: 1582-1593.
- [6] DEADMAN B J, COLLINS S G, MAGUIRE A R. Taming hazardous chemistry in flow: the continuous processing of diazo and diazonium compounds[J]. Chem. Eur. J., 2015, **21**: 2298-2308.
- [7] MULLER S T R, WIRTH T. Diazo compounds in continuous-flow technology[J]. ChemSusChem., 2015, **8**: 245-250.
- [8] SHUKLA C A, KULKARNI A A, RANADE V V. Selectivity engineering of the diazotization reaction in a continuous flow reactor[J]. React. Chem. Eng., 2016, **1**: 387-389.
- [9] PARTINGTON S, WALDRAM S P. Runaway reaction during production of an azo dye intermediate[J]. Trans IChemE., 2002, **80**: 33-39.
- [10] WOOTTON R C, FORTT R, DE MELLO A J, *et al.* On-chip generation and reaction of unstable intermediates-monolithic nanoreactors for diazonium chemistry: azo dyes[J]. Lab Chip, 2002, **2**: 5-7.
- [11] WOOTTON R C, FORTT R, DE MELLO A J. Continuous-flow generation of anhydrous diazonium species: monolithic microfluidic reactors for the chemistry of unstable intermediates[J]. Organic Process Research & Development, 2003, **7**: 762-768.
- [12] ATTOMA J D, CAMARA T, ROUTIER S, *et al.* Efficient transposition of the Sandmeyer reaction from batch to continuous process[J]. Org. Process Res. Dev., 2017, **21**: 44-51.
- [13] KARNEY M J, PORTER K A, VANIER G S, *et al.* Meso-scale microwave-assisted continuous flow reactions utilizing a selective heating matrix[J]. RSC Advances, 2013, **3**: 7106-7111.
- [14] MALET-SANZ L, MADRZAK J, HOLVEY R S, *et al.* A safe and reliable procedure for the iododeamination of aromatic and heteroaromatic amines in a continuous flow reactor[J]. Tetrahedron Letters, 2009, **50**: 7263-7267.
- [15] MALET-SANZ L, MADRZAK J, LEY S Y, *et al.* Preparation of arylsulfonyl chlorides by chlorosulfonylation of *in situ* generated diazonium salts using a continuous flow reactor[J]. Org. Biomol. Chem., 2010, **8**: 5324-5332.
- [16] YU Z Q, LV Y W, YU C M, *et al.* Continuous flow reactor for Balz-Schiemann reaction: a new procedure for the preparation of aromatic fluorides[J]. Tetrahedron Letters, 2013, **54**: 1261-1263.
- [17] YU Z Q, LV Y W, YU C M. A continuous kilogram-scale process for the manufacture of o-difluorobenzene[J]. Org. Process Res. Dev., 2012, **16**: 1669-1672.
- [18] AHMED-OMER B, BARROW D A, WIRTH T. Heck reactions using segmented flow conditions[J]. Tetrahedron Letters, 2009, **50**: 3352-3355.
- [19] AHMED B, BARROW D, WIRTH T. Enhancement of reaction rates by segmented fluid flow in capillary scale reactors[J]. Adv. Synth. Catal., 2006, **348**: 1043-1048.
- [20] CHERNYAK N, BUCHWALD S L. Continuous-flow synthesis of monoarylated acetaldehydes using aryldiazonium salts[J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**: 12466-12469.
- [21] YU Z Q, YE X, XU Q, *et al.* A fully continuous-flow process for the synthesis of *p*-cresol: impurity analysis and process optimization[J]. Org. Process Res. Dev., 2017, **21**: 1644-1652.
- [22] 杨玉宇. 重氮化管式反应器试验研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2008.
- YANG Y Y. Experimental study on diazotization in a tubular reactor[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2008.
- [23] CHENICEK J A, GLEIM W K T. Preparation of *p*-alkylaminoazobenzenes: US2714104[P]. 1955-7-26.
- [24] MAHAJAN A J, KIRWAN D J. Micromixing effects in a two-impinging-jets precipitator[J]. AIChE Journal, 1996, **42**(7): 1801-1814.
- [25] BEHRINGER H, KARRENBAUER K, REHBERG H. Continuous production of azo pigments: US4454067[P]. 1984-6-12.
- [26] 何旭斌, 欧其, 王新武, 等. 非重氮-偶联法合成偶氮染料[J]. 上海染料, 2012, **40**(5): 36-40.
- HE X B, OU Q, WANG X W, *et al.* Azo dyes are synthesized by non-diazo-coupling method[J]. Shanghai Dyestuff, 2012, **40**(5): 36-40.
- [27] 杨林涛, 刘东, 王永华. 微通道反应器在重氮化偶合反应中的应用研究[J]. 染料与染色, 2017, **54**(2): 57-61.
- YANG L T, LIU D, WANG Y H. Application of microchannel reactors in diazotization and coupling[J]. Dyestuffs and Coloration, 2017, **54**(2): 57-61.
- [28] WANG F J, HUANG J P, XU J X. Continuous-flow synthesis of azo dyes in a microreactor system[J]. Chemical Engineering & Processing: Process Intensification, 2018, **127**: 43-49.
- [29] HISAMOTO H, SAITO T, KITAMORI T, *et al.* Fast and high conversion phase-transfer synthesis exploiting the liquid-liquid interface formed in a microchannel chip[J]. Chem. Commun., 2001, 2662-2663.
- [30] DIETZ E, WEBER J, SCHNAITMANN D, *et al.* Process for fine division of organic pigments by precipitation: US6537364[P]. 2003-3-25.
- [31] PENNEMANN H, FORSTER S, KINKEL J, *et al.* Improvement of dye properties of the azo pigment Yellow 12 using a micromixer-based process[J]. Organic Process Research & Development, 2005, **9**(2): 188-192.
- [32] 王永华, 于兴春, 杨林涛. 加强工程化研究打造高品质颜料[J]. 上海染料, 2014, **42**(2): 50-53.
- WANG Y H, YU X C, YANG L T. Strengthen the engineering study to making high quality azo pigment[J]. Shanghai Dyestuff, 2014, **42**(2): 50-53.
- [33] 赵卫国, 苏金奇, 鞠苏华. 一种利用微反应器制备活性染料活性深红 C-D 方法: 101284950[P]. 2008-10-15.
- ZHAO W G, SU J Q, JU S H. A method for the preparation of Active Red C-D dyes by using a microreactor: 101284950[P]. 2008-10-15.
- [34] 张淑芬, 梁栋, 吕荣文, 等. 水溶性偶氮染料的螺旋管混沌混合的连续化制备方法: 102618063A[P]. 2012-08-01.
- ZHANG S F, LIANG D, LYU R W, *et al.* A continuous preparation

- method for the chaotic mixing of water-soluble azo dyes: 102618063A[P]. 2012-08-01.
- [35] 梁栋. 缩放螺旋混合器用于偶氮染料连续化制备的研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2014.
- LIANG D. Contraction-expansion helical mixer and its application in continuous preparation of azo dyes[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2014.
- [36] 余武斌, 郑明明, 叶青. 微通道反应器内偶氮活性染料连续偶合工艺研究[J]. 染料与染色, 2015, 52(1): 1-4.
- YU W B, ZHENG M M, YE Q. Study on the continuous coupling reaction for synthesis of azo reactive dyes in microreactor[J]. Dyestuffs and Coloration, 2015, 52(1): 1-4.
- [37] AKWI F M, WATTS P. The *in situ* generation and reactive quench of diazonium compounds in the synthesis of azo compounds in microreactors[J]. Beilstein J. Org. Chem., 2016, 12: 1987-2004.
- [38] AKWI F M, BOSMA C, WATTS P. A facile optimization of diazotization and phase transfer catalyzed azo-coupling reactions in microreactors[J]. J. Flow Chem., 2016, 6(2): 73-79.
- [39] NICKEL U, JUNG R, SAIMACHER K, *et al.* Preparation of azo colorants in microreactors: US6469147[P]. 2002-10-22.
- [40] NICKEL U, KUND K, ALFTER F. Preparation of disazo condensation pigments in microreactors: US6437104[P]. 2002-8-20.
- [41] NICKEL U, UNVERDORBEN L, WEBER J, *et al.* Preparation of diketopyrrolopyrrole pigments: US6723138[P]. 2004-4-20.
- [42] 徐建鸿, 王法军, 黄晋培, 等. 一种微反应器内连续化制备偶氮染料的方法: 107488361[P]. 2017-12-19.
- XU J H, WANG F J, HUANG J P, *et al.* A method for the continuous preparation of azo dyes in a microreactor: 107488361[P]. 2017-12-19.
- [43] 杜长森, 梁栋, 卢圣国, 等. 偶氮颜料在分支螺旋管中的连续化制备方法: 104479394[P]. 2015-04-01.
- DU C S, LIANG D, LU S G, *et al.* The continuous preparation method of azo pigment in the branch spiral tube: 104479394[P]. 2015-04-01.