

管道化氨解合成对乙酰氨基酚新工艺

陆杨¹, 王萍萍¹, 李新阳² (1. 杭州第四医院, 杭州 310002; 2. 建业有机化工有限公司, 浙江 建德 311611)

摘要: 目的 采用管道化氨解工艺合成对乙酰氨基酚。方法 将对硝基苯酚钠的 40% 水溶液、液氨及催化剂氯化铵的 1% 水溶液以体积流量比 9.25 : 1 : 1.85 经预混合器后以 $0.15 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ 的总流量流经外径 6 mm, 内径 3 mm, 总长 50 m 的管道反应器进行反应, 反应温度 220°C , 反应压力 6.0 MPa, 反应停留时间 40 min, 脱除溶剂重结晶后得对氨基苯酚钠固体, 再经酸化、乙酰化后得到对乙酰氨基酚。结果 得到的对乙酰氨基酚熔点 $167\sim 169^\circ\text{C}$, 三步总收率 72.7%。结论 新工艺避免了还原步骤, 减少了环境污染, 安全性好, 反应条件容易控制, 并能得到良好的反应效果。

关键词: 对乙酰氨基酚; 对硝基苯酚钠; 管道化; 氨解

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)05-0412-02

Synthesis of *p*-Acetylamino phenol with Pipeline Reactor

LU Yang¹, WANG Pingping¹, LI Xinyang² (1. Hangzhou Fourth Hospital, Hangzhou 310002, China; 2. Jianye Chemical Co., Ltd, Jiande 311611, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare *p*-aminophenol sodium based on *p*-nitrophenol sodium by amination in pipeline reactor. **METHODS** The solution mixed with 40% *p*-nitrophenol sodium solution-ammonia-1% ammonium chloridesolution solution(9.25 : 1 : 1.85) passed through the pipeline reactor(6 mm $\times$ 3 mm $\times$ 50 m) at the speed of $0.15 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ for 40 min with the temperature of 220°C , pressure of 6.0 MPa. Then *p*-nitrophenol sodium was prepared by the solution via desolventize, recrystallization, acidification and acetylation. **RESULTS** The melting point of *p*-aminophenol sodium achieved was $167\sim 169^\circ\text{C}$, and the total yield was 72.7%. **CONCLUSION** The new process avoids the reduction step, reduces environmental pollution, and is more safety, controllable and the results are better than the normal process.

KEY WORDS: *p*-acetylamino phenol; *p*-nitrophenol sodium; pipeline reactor; amination

对乙酰氨基酚(扑热息痛, PCM)属于乙酰苯胺类解热镇痛药物, 传统的生产工艺是以对硝基酚为原料经还原得到对氨基酚, 再经乙酰化得到。还原反应一般以铁粉为还原剂, 污染严重^[1]; 也有报道采用催化加氢来制备对氨基酚, 但是所需催化剂价格昂贵, 并且操作压力高, 生产安全性较差^[2]。针对上述 2 种方法存在的问题, 在参考文献[3]的基础上, 本试验以对硝基酚钠为原料, 直接氨解制备对氨基酚钠, 再经酸化和乙酰化得到目标产物对乙酰氨基酚。

根据文献[3], 硝基直接氨解可以采用釜式氨解工艺, 但是存在的反应时间长、反应条件苛刻、设备腐蚀严重、产物色泽较差等缺陷。本试验采用管道化的装置来生产对氨基酚, 用合适直径的空管替代反应釜, 承压能力强, 安全性好, 反应条件容易控制, 还可以适当地降低反应温度, 使得产物的色泽好。

1 仪器与试剂

氯化铵为工业级; 对硝基酚钠为自制, 含量 $\geq$

98%; WRR 熔点仪(上海精密仪器有限公司); 管道化氨解装置如图 1, 盘管 18 的外径 6 mm, 内径为 3 mm, 总长 50 m。其他试剂均为市售化学纯。

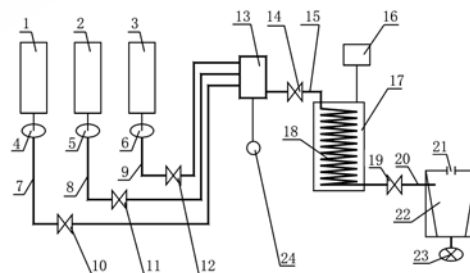


图 1 管道化氨解装置图

1-对硝基酚钠计量罐; 2-催化剂计量罐; 3-液氨的计量罐; 4,5,6-高压计量泵; 7,8,9,15,20-管路; 10,11,12,14,19-截止阀; 13-预混合器; 16-压力表; 17-油浴加热; 18-反应盘管; 21,23-物料出口; 22-保温膨胀器; 24-压力表

Fig 1 Special tubular reactor for experiment

1-measuring tank of *p*-nitrophenol sodium; 2-measuring tank of catalyst; 3-measuring tank of liquid ammonia; 4,5,6-measuring pump; 7,8,9,15,20-pipeline; 10,11,12,14,19-stop valve; 13-pre-mixer; 16-manometer; 17-oil bath; 18-reaction tube; 21,23-exit; 22-expander; 24-pressure gauge

作者简介: 陆杨, 男, 药师 Tel: 13958130620 E-mail: xxm1978ly@126.com

2 方法

2.1 对氨基酚钠的合成

计量罐 1 内加入对硝基酚钠(161.0 g, 1.0 mol)水溶液, 此处对硝基酚钠的质量浓度为 40%, 计量罐 2 内加入水, 此水中含有 1%质量浓度氯化铵, 计量罐 3 内加入液氨。同时开启高压计量泵 4, 5, 6, 控制 3 个计量罐内的物料以体积流量比 9.25:1:1.85 均匀地通过各自的管路 7, 8, 9 注入预混合器 13, 在预混合器 13 中进行搅拌, 预混合器 13 的压力保持在 6 MPa。然后, 从预混合器 13 出来的混合物通过管 15 进入盘管 18, 在盘管 18 内保持约 $0.15 \text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$ 的物料流量, 混合物从进盘管 18, 到出盘管 18 的时间, 即氨解反应停留时间约为 40 min。盘管 18 内的反应温度为 220 °C, 压力为 6.0 MPa。通过开启减压阀 19, 使得反应物减压后通过管 20 进入保温膨胀器 22, 从出口 21 处收集多余的氨气; 从出口 23 处收集反应产物。

反应混和液旋转蒸发除去大部分水之后, 以乙醇和水的混合溶剂重结晶, 得到对氨基酚钠粗品 111.6 g, 粗品收率 85.2%。

2.2 对乙酰氨基酚的合成

将上述对氨基酚钠粗品(111.6 g, 0.85 mol), 加至 1 000 mL 三口烧瓶中, 加入 400 mL 水, 冷却条件下滴加浓盐酸至 pH 6 左右后加热回流 30 min。将上述混合液冷却至 25 °C 后, 滴加醋酐(130.4 g, 1.28 mol), 滴加完毕后回流 1 h, 冷却后析出晶体, 过滤, 洗涤, 真空干燥, 得对乙酰氨基酚 109.74 g, 熔点 167~169 °C(文献值^[4]166.5~170 °C), 收率(以对氨基酚钠计)72.7%。

3 结果与讨论

3.1 反应器材质的选择

在管道化氨解反应连续化的生产操作中, 反应盘管承受高温高压碱腐蚀, 所以材料确定为铁素体的不锈钢, 其耐腐蚀性能好。随着铁素体不锈钢中 C, N 含量下降, Cr, Mo 含量增加, 钢体在高温下抗氧化抗硫化性能有显著改善。同时, 高 Cr, Mo 钢可耐强碱腐蚀, 切削加工性能优于 18-8 钢, 焊接也亦无特殊困难, 采用奥氏体不锈钢焊条进行氩弧焊即可^[3]。

3.2 催化剂对反应的影响

从实验结果来看, 加入催化剂如: 氯化铵、溴化铵、三甲基氯化铵或三乙基氯化铵都可以显著提高反应收率, 采用上述的 4 种催化剂均可以

达到很好的效果, 考虑到成本等因素, 选择氯化铵作为氨解反应催化剂, 加入量为 1%。

3.3 温度和压力对反应的影响

温度和压力对本反应有重要的影响, 高温高压对反应进程有利, 但是, 过高的温度会影响最终产物的色泽, 而过高的压力则会带来设备的安全问题, 所以选择合适的反应温度和反应压力是本实验的重点。当采用“2.1”相同试验操作条件下, 温度和压力对反应的影响见表 1。

表 1 温度和压力对反应的影响

Tab 1 Effect of temperature and press on yield

序号	反应温度/°C	反应压力/ MPa	粗品收率/%
1	180	4.0	61
2		5.1	71
3		5.2	77
4	220	6.0	85
5		6.1	87
6	260	7.3	88

由实验结果可以看到, 较低的反应温度和压力下难以达到理想的反应效果, 高温高压对于反应有利。但是, 实验也发现, 当温度升高至 250 °C 以上后, 压力的增高并没带来收率的明显增加, 这可能是因为更强烈的反应条件下, 过剩氨的存在会与对氨基酚钠反应生成一定量的对苯二胺, 从而影响反应的收率。

4 结论

针对乙酰氨基酚原工艺存在的问题, 本试验采用管道化氨解反应装置来生产乙酰氨基酚, 虽然反应总收率与传统工艺比较没有显著的优势, 但是新工艺避免了还原步骤, 减少了环境污染, 并且用合适直径的空管替代反应釜, 承压能力强, 安全性好, 反应条件容易控制, 并得到良好的反应效果。

REFERENCES

- [1] YU S W. Synthesis and detection of *p*-acetaminophenol [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2007, 19(11): 41-43.
- [2] FANG Y X, ZHANG W Y, LIU C Y, et al. The influence of preparation conditions for Pd/C catalyst on the synthesis of *p*-acetamidophenol [J]. Science & Technology in Chemical Industry (化工科技), 2000, 8(2): 20-22.
- [3] QIAN C, LIU J Q, CHEN X Z. Preparation of N-alkyl-substituted 3,5-dinitroanilines by amination of 1,3,5-trinitrobenzene [J]. J Chem Res, 2008, (2): 70-71.
- [4] GONG D C, ZHOU Q, HU W M, et al. A new process of synthesis of *p*-acetylaminophenol [J]. J Jilin Ins Chem Tech (吉林化工学院学报), 2000, 17(2): 9-11.

收稿日期: 2009-10-26