

文章编号:1000-5862(2020)02-0174-04

# 微反应器中双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的连续合成

芮培欣,许招会,郭晓红,胡石金,廖维林\*  
(江西师范大学国家单糖化学合成工程技术研究中心,江西 南昌 330027)

**摘要:**以 *N,N*-二甲基苯胺和甲醛为原料,以对氨基苯磺酸为催化剂,在微反应器中连续合成双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷. 通过对反应温度、停留时间、原料物质的量配比、催化剂用量等反应因素的考察,确定了较优的工艺参数:反应温度为 120 ℃,停留时间为 90 s,  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$ ,  $n(\text{催化剂}):n(\text{甲醛})=3\%$ ,此时反应收率为 95.2%,产品 HPLC 纯度为 98.2%. 与传统间歇釜式合成工艺相比,连续流工艺实现了双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷合成反应的连续稳定进行,大大缩短了反应时间,适合工业化生产.

**关键词:**双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷;*N,N*-二甲基苯胺;甲醛;微反应器;连续合成

**中图分类号:**O 624;TQ 246.3      **文献标志码:**A      **DOI:**10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2020.02.11

## 0 引言

双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷是一种用途广泛的精细化学品,是合成热敏与压敏染料结晶紫内酯、碱性荧光黄 GR 和四甲基米氏酮等产品的重要原料. 近年来,双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷在制备高纯金属有机化合物和 *N*-异硫氰酸酯的催化合成中也有广泛应用<sup>[1-3]</sup>. 在前期的研究中,主要集中在控制生产以降低工业化的生产成本,因此开展微反应器中双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的连续合成研究具有重要的意义.

双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的合成方法主要有二苯甲烷二胺甲基化法<sup>[4]</sup>和 *N,N*-二甲基苯胺与甲醛缩合法<sup>[5]</sup>. 迄今为止,*N,N*-二甲基苯胺与甲醛缩合法是工业生产双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的常用路线. 该路线是在酸性催化剂的催化下完成的,主要的酸性催化剂有硫酸、盐酸、对氨基苯磺酸、酸性树脂、甲酸<sup>[5-8]</sup>等.

微反应器是利用精密加工技术制造的一种微通道反应器,是流体通道的特征尺度在数百微米内的化学反应器<sup>[9]</sup>. 因此,微反应器比表面积比传统反应釜有极大增加,保证了优越的传质、传热效

率<sup>[10-11]</sup>,便于过程强化,从而可以大幅度缩短反应时间,减少副产物的产生. 此外,由于微反应器基本没有放大效应,从而大大缩短了从实验室到工业化的进程,极大提高了工业化的安全性<sup>[12-13]</sup>. 基于以上特点,微反应器在硝化反应、氧化反应、光化反应、卤化反应、药物合成中已得到了广泛的应用<sup>[14-18]</sup>.

目前,采用微反应器连续合成双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷鲜有文献报道. 因此,为了克服双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷生产过程中的不足,充分利用微反应器自身的优势,本文拟以对氨基苯磺酸为催化剂,利用康宁 G1 微反应器的微通道来达到 *N,N*-二甲基苯胺与甲醛等原料充分混合,并利用微反应器具有极大换热效率的特点,通过配套的温控系统来精确控制反应温度,以达到反应时间缩短、反应效率提高的目的,为工业化生产双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷提供一种简便、高效的方法.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

G1 型玻璃微通道反应器(美国,康宁公司); NP7100C 型计量泵(江苏,汉邦科技有限公司); HC-G1-A型制冷加热控温系统(无锡,冠亚恒温制冷

收稿日期:2019-11-04  
基金项目:国家重点研发计划(2017YFB0404300)和江西省教育厅科学技术研究(GJJ160291)资助项目.  
通信作者:廖维林(1963-),男,江西抚州人,教授,博士生导师,主要从事精细化学品的研究. E-mail:44330684@qq.com

技术有限公司);HPLC-LC-20A 高效液相色谱仪(日本,岛津公司)。

对氨基苯磺酸、甲醛(质量分数为 37% ~ 40%)、*N,N*-二甲基苯胺、乙醇,以上试剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

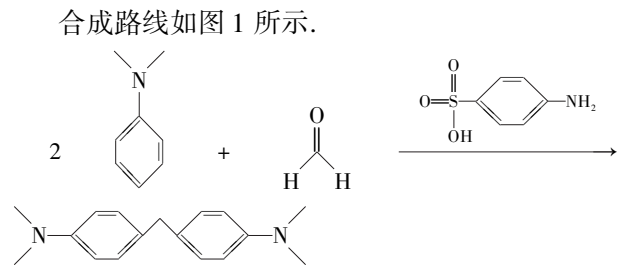


图 1 双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷合成路线

1.2.1 传统的间歇釜式合成 参照文献[1],按间歇釜式反应中得到的最佳工艺参数制备双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷:将 24.24 g *N,N*-二甲基苯胺和 11.86 g 甲醛溶液加入三口瓶中,然后加入 0.18 g 对氨基苯磺酸和 50 mL 水,在 75 ℃ 条件下反应 6 h,最后将反应液倒入盛有 150 mL 蒸馏水的烧杯中,静置,将析出固体过滤,滤饼分别用水、乙醇洗涤,干燥后得到白色固体,反应收率为 95.13%,HPLC 纯度为 97.4%。

1.2.2 微反应器中连续合成 本文采用的 G1 型玻璃微通道反应器包括 2 块直流形微通道模块和 8 块心形微通道模块。在双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的连续合成实验中,首先通过温控系统控制达到反应所需温度,然后用计量泵将 *N,N*-二甲基苯胺和对氨基苯磺酸的甲醛溶液(对氨基磺酸溶解在甲醛溶液中)分别从直流形模块中泵入反应系统中,后进入串联的心型模块中进行混合反应,待微通道反应器有物料流出,并且计量泵运行稳定后,开始双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的连续合成。从心型模块中出来的物料直接流入冰水中,待白色固体析出后,静置 30 min,过滤,滤饼以乙醇重结晶,真空干燥,得到白色片状晶体,计算收率,测定其 HPLC 纯度。

2 结果与讨论

以对氨基苯磺酸为催化剂,以 *N,N*-二甲基苯胺和甲醛溶液为原料连续合成双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷,分别考察了反应温度、停留时间、原料物质的量配比和催化剂用量对反应的影响。

2.1 反应温度对反应的影响

以对氨基苯磺酸为催化剂,在催化剂的摩尔分

数为甲醛的 3%、停留时间为 90 s、*n*(甲醛):*n*(*N,N*-二甲基苯胺)=0.6:1.0 的条件下,考察了反应温度变化对产品收率和纯度的影响,实验结果如图 2 所示。

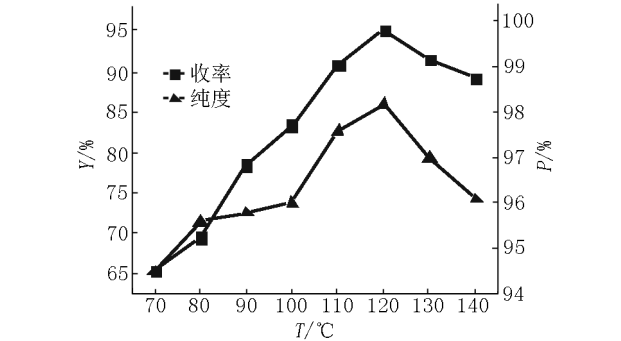


图 2 反应温度对反应的影响

从图 2 可看出,随着反应温度的升高,反应收率和纯度都先升高后下降,在 120 ℃ 时收率和纯度最高。当温度低于 100 ℃ 时,收率较低,原因是没有直接得到白色的晶体产品,需要用溶剂萃取,后经浓缩、乙醇重结晶得到固体。此反应为 2 相反应,在间歇釜式反应中,最佳温度为 75 ℃<sup>[1]</sup>,反应需要 6 h 才能反应完全。而微反应器的比表面积较大,具有优良的传质、传热效率<sup>[10-11]</sup>,使得在温度升高时,加快了反应速度,但反应温度过高,则会引起副反应的发生,产生难以除去的杂质导致收率和纯度下降<sup>[5]</sup>。因此,反应的最佳温度为 120 ℃。

2.2 停留时间对反应的影响

以对氨基苯磺酸为催化剂,在催化剂的摩尔分数为甲醛的 3%、反应温度为 120 ℃、*n*(甲醛):*n*(*N,N*-二甲基苯胺)=0.6:1.0 的条件下,考察了停留时间变化对反应收率和纯度的影响,实验结果如图 3 所示。

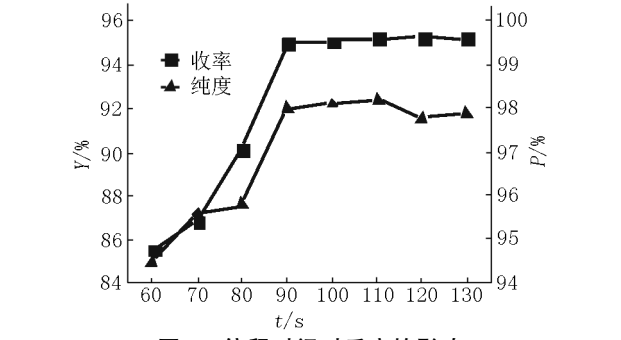


图 3 停留时间对反应的影响

从图 3 可看出,随着停留时间的增长,反应收率呈逐渐增加的趋势,而产物纯度先上升后略有下降。最佳停留时间为 90 s,反应收率为 95.2%,产物 HPLC 纯度为 98.0%。由于 *N,N*-二甲基苯胺和甲醛水溶液在微通道流动时为液-液 2 相反应,流速越

高,混合速度越快,停留时间短,有利于反应的进行。但若停留时间太短,则反应不完全;若停留时间过长,在 120 ℃ 温度下反应,容易产生杂质,导致产物的纯度下降。从实验结果来看,停留时间 90 s 为最佳。

### 2.3 物料物质的量对比对反应的影响

以对氨基苯磺酸为催化剂,在催化剂的摩尔分数为甲醛的 3%、反应温度为 120 ℃、停留时间为 90 s 的条件下,考察了物料物质的量对比对产物收率和纯度的影响,实验结果如图 4 所示。

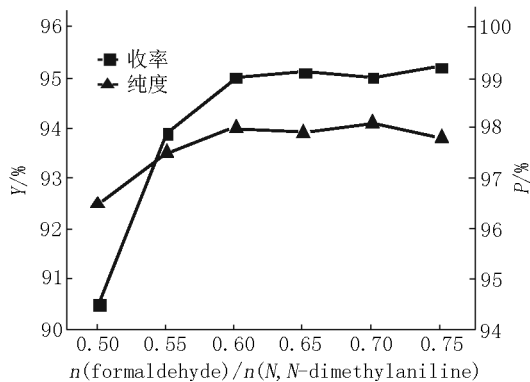


图 4 物料物质的量对比对反应的影响

从图 4 可看出,随着甲醛用量的增加,反应的收率和产物纯度均逐渐增加,当  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$  时,反应的收率为 95.0%,产物 HPLC 纯度为 98.0%。当反应中甲醛用量增加时,加大了甲醛与  $N,N\text{-二甲基苯胺}$  的接触,因此收率和产物纯度均增加,当  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})$  增加到 0.6:1.0 时,继续增加甲醛用量产物的收率和产物纯度开始变化不大。因此,以  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$  为最佳。

### 2.4 催化剂用量对反应的影响

以对氨基苯磺酸为催化剂,在反应温度为 120 ℃、停留时间为 90 s、 $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$  的条件下,考察了催化剂用量对产物收率和纯度的影响,实验结果如图 5 所示。

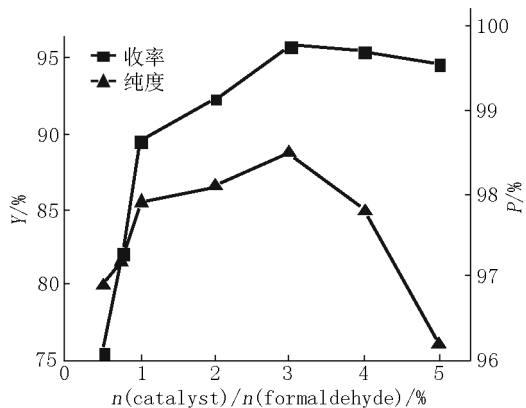


图 5 催化剂用量对反应的影响

从图 5 可看出,随着催化剂用量的增加,反应产物的收率和产物纯度均先逐渐增加后下降。当催化剂的摩尔分数为甲醛的 3% 时,产物的收率和纯度均为最高,分别为 95.8% 和 98.4%。该反应是在酸性催化剂存在下才能发生的,在微反应器中反应时,2 种物料接触非常均匀。随着催化剂用量的增加,产物收率和纯度均增加。但当催化剂用量过多时,在 120 ℃ 高温下,可能发生一些副反应,导致产物收率和纯度均下降。因此,催化剂的最佳摩尔分数为甲醛的 3%。

### 2.5 优化参数后验证试验

根据实验得到的最佳工艺参数:反应温度为 120 ℃,  $N,N\text{-二甲基苯胺}$  进料速度为  $30.67 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 37% 甲醛进料速度为  $10.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 保持停留时间为 90 s,  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$ , 催化剂的摩尔分数为甲醛的 3%, 微反应器连续运行 30 min, 得到 877.8 g 白色片状双-(4- $N,N\text{-二甲基氨基苯基}$ ) 甲烷晶体, 反应收率为 95.2%, 产物 HPLC 纯度为 98.2%。

## 3 结论

本文以对氨基苯磺酸为催化剂,以  $N,N\text{-二甲基苯胺}$  和甲醛溶液为原料,通过微通道反应器技术简便高效地合成了双-(4- $N,N\text{-二甲基氨基苯基}$ ) 甲烷,并确定了最佳反应条件:反应温度为 120 ℃,停留时间为 90 s,物料配比为  $n(\text{甲醛}):n(N,N\text{-二甲基苯胺})=0.6:1.0$ ,催化剂的摩尔分数为甲醛的 3%。与传统间歇釜式合成工艺相比,微反应连续流制备双-(4- $N,N\text{-二甲基氨基苯基}$ ) 甲烷操作方便、成本较低、大大缩短了反应时间,适合工业化生产。

## 4 参考文献

- [1] 王帅,钟宏,唐联兴,等. 双-(4- $N,N\text{-二甲基氨基苯基}$ ) 甲烷的合成 [J]. 精细化工中间体,2004,34(4):26-27.
- [2] Sharmistha Dutta Choudhury, Samita Basu. Caging of phenazine by 4,4'-bis(dimethylamino) diphenylmethane: a comparative study with phenazine- $N,N\text{-dimethylaniline}$  [J]. Chemical Physics Letters, 2004, 383(5/6):533-536.
- [3] 安华. 我国 MO 源发展状况 [J]. 低温与特气,1999(4):1-6.
- [4] 邱泽刚,王军威,亢茂青,等. 4,4'-二苯甲烷二胺与碳酸二甲酯甲基化反应合成 4,4'-双(二甲氨基)二苯甲

烷 [J]. 精细化工,2008,25(8):821-824.

[5] 苏广武,李梅香,罗先金. 高纯度 4,4'-*N,N'*-二甲基二苯甲烷的合成 [J]. 染料工业,2000,37(5):19-20.

[6] 王萍,张小华,齐广辉,等. 双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷的合成研究 [J]. 河北化工,2007,30(9):61-62.

[7] 张复兴. 相转移催化合成 *N,N,N',N'*-四甲基二氨基二苯基甲烷 [J]. 化学世界,1997,10:526-528.

[8] 王帅,钟宏,文彦龙,等. D002 树脂催化法合成双-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)甲烷 [J]. 应用化工,2011,40(6):962-964.

[9] 黑瑟尔·沃尔克,勒韦·霍尔格. 微反应器研究与应用新进展 [J]. 现代化工,2004,24(7):9-18.

[10] Roberge D M,Ducry L,Bieler N,et al. Micro-reactor technology:a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries [J]. Chem Eng Technology,2005,28(3):318-323.

[11] Avon E D L,Cesson P W. Process intensified microfluidic devices [P]. US7939033B2,2011.

[12] Hisamoto H,Saito T,Tokeshi M,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.

[13] 穆金霞,殷学锋. 微通道反应器在合成反应中的应用 [J]. 化学世界,2008,20(1):60-75.

[14] 张跃,张菁,辜顺林,等. 微通道中硝基胍的连续流合成 [J]. 精细化工,2016,33(8):946-950.

[15] 张照坡,于洋,杨明霞,等. 连续流微通道反应合成 2,2-二氟乙醇 [J]. 河南化工,2017,34(7):25-28.

[16] Paul Dingwall,Andreas Greb,Lore'ne N S Crespín,et al. C-H functionalisation of aldehydes using light generated, non-stabilised diazo compounds in flow [J]. Chem Commun,2018,54:11685-11688.

[17] Hannes P L Gemoets,Su Yuanhai,Shang Mingjing,et al. Liquid phase oxidation chemistry in continuous-flow microreactors [J]. Chem Soc Rev,2016,45:83-117

[18] Kevin P Cole,Jennifer McClary Groh,Martin D Johnson,et al. Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow CGMP conditions [J]. Science,2017,356:1144-1150.

The Continuous Synthesis of

Bis-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl) Methane in Microreactor

RUI Peixin,XU Zhaohui,GUO Xiaohong,HU Shijin,LIAO Weilin\*

(National Monosaccharide Chemical Synthesis Engineering Research Center,Jiangxi Normal University,Nanchang Jiangxi 330022,China)

**Abstract:** Bis (4-*N,N*-dimethylaminophenyl) methane is continuously synthesized by *N,N*-dimethylaniline with formaldehyde using *p*-aminobenzene sulfonic acid as catalyst in a microreactor. The optimal reaction conditions are obtained through the influences of reaction temperature, residence time, ratio of two raw materials and amount of catalyst investigated. When the reaction temperature at 120 ℃, residence time of 90 s, *n*(formaldehyde):*n*(*N,N*-dimethylaniline) =0.6:1.0, amount of catalyst is 3mol% of formaldehyde, the yield of reaction is 95.2% and the purity of product is 98.2%. Compared with the traditional batch reaction process, this continuous synthesis procedure can provide the advantages such as stable reaction, shorten reaction time and suitable industrial production.

**Key words:** bis(4-*N,N*-dimethylaminophenyl) methane; *N,N*-dimethylaniline; formaldehyde; microreactor; continuous synthesis

(责任编辑:刘显亮)