



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115784963 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 22

(21) 申请号 202211407215.6

(22) 申请日 2022.11.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115784963 A

(43) 申请公布日 2023.03.14

(73) 专利权人 河南省科学院高新技术研究中心
地址 450002 河南省郑州市金水区红专路
56号

专利权人 河南省科学院

(72) 发明人 宋跃 靳瑞文 李中贤 余学军
王俊伟 刘小培 董学亮

(74) 专利代理机构 郑州联科专利事务所(普通
合伙) 41104

专利代理师 时立新

(51) Int. Cl.

C07D 207/448 (2006.01)

B01J 31/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 109305933 A, 2019.02.05

CN 110683980 A, 2020.01.14

审查员 陈文瑞

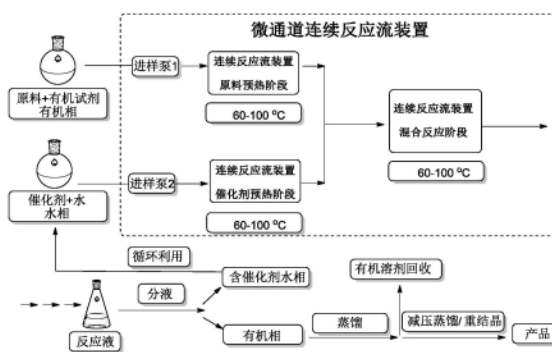
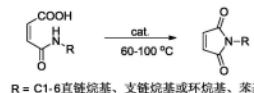
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种利用微通道反应器连续化制备N-取代马来酰亚胺的方法

(57) 摘要

本发明属于精细化工领域,公开了一种制备N-取代马来酰亚胺的微通道连续流反应工艺。该工艺以原料N-取代马来酰胺酸溶于有机溶剂配制有机相,以催化剂两性离子葡聚糖溶于水配制水相,两相在微通道连续流反应器中反应制备N-取代马来酰亚胺。该方法反应条件温和、操作简便,产品收率高、质量稳定,催化剂和溶剂可循环使用,清洁安全高效,适用于大规模工业化生产需要。



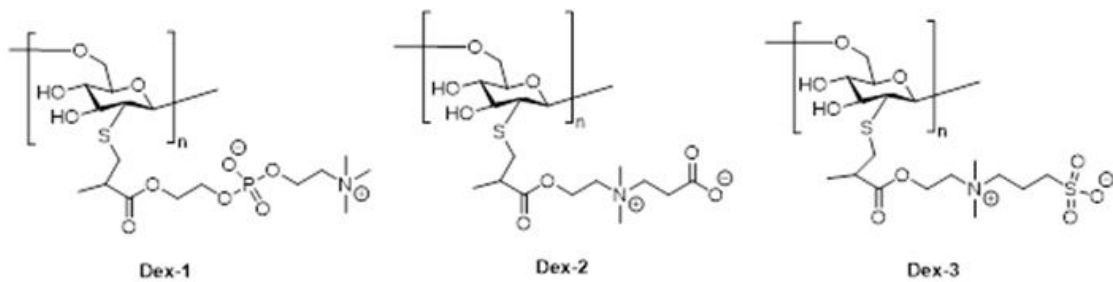
1. 一种制备N-取代马来酰亚胺的微通道连续流反应工艺,其特征在于,通过如下方法实现:

(1) 将N-取代马来酰胺酸溶解在有机溶剂中配制成有机相溶液,将两性离子葡聚糖溶解在水中配制成水相溶液;

(2) 通过计量泵将两相物料按流量分别送入微通道反应器,经预热阶段后同步进入混合反应阶段,停留反应,反应结束后,反应液从微通道反应器流出;分离有机相,蒸馏回收有机溶剂,减压蒸馏或重结晶得到N-取代马来酰亚胺;水相催化剂循环使用;

步骤(1)所述的有机溶剂为二氯乙烷、氯仿、乙酸正丙酯、甲基异丁基酮中的一种或多种;

步骤(1)所述的两性离子葡聚糖是分子结构如下的化合物之一:



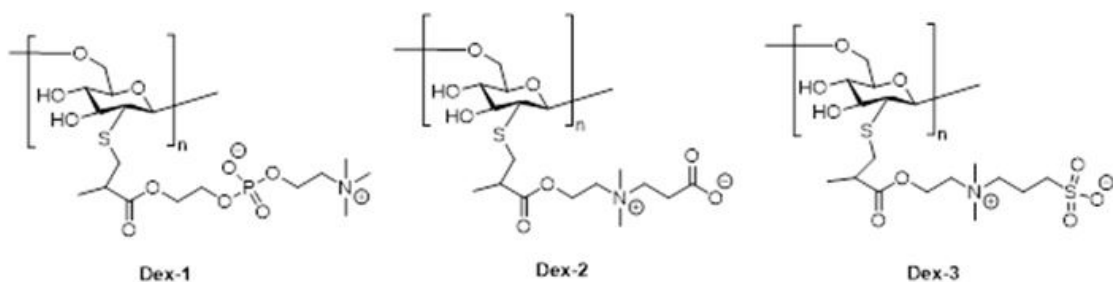
所述结构式中巯基葡聚糖分子量在 2k~70k Da;

所述的N-取代马来酰胺酸的N-取代基为C1-6直链烷基、C3-6支链烷基、C3-6环烷基或苯基;

步骤(2)所述的混合反应阶段液-液传质系数高于 2.0s^{-1} ;预热阶段和混合反应阶段的温度为 $60-100^\circ\text{C}$;有机相预热阶段的停留时间为10-20s,水相预热阶段的停留时间为15-35s,混合反应阶段的停留时间为90-150s。

2. 根据权利要求1所述的制备N-取代马来酰亚胺的微通道连续流反应工艺,其特征在于,步骤(1)所述的N-取代马来酰胺酸、两性离子葡聚糖质量比为100:(1-5);有机相和水相的体积比为1:(0.3-0.6)。

3. 根据权利要求1或2所述的两性离子葡聚糖在制备N-取代马来酰亚胺中的应用,其特征在于,其分子结构式分别为:



所述结构式中巯基葡聚糖分子量在 2k~70k Da,巯基取代度为 20%。

一种利用微通道反应器连续化制备N-取代马来酰亚胺的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备N-取代马来酰亚胺的微通道连续流反应工艺,属于精细化工领域。

背景技术

[0002] N-取代马来酰亚胺作为共聚单体可提高ABS、PVC、PS、PMMA、SAN等树脂的耐热性和力学性能,是一类优异的高分子材料改性剂,广泛应用于特种树脂的改性,同时还用作医药、农药、染料等的原料或中间体。

[0003] N-取代马来酰亚胺的合成方法主要有乙酸酐法、活化酯或酰氯法、共沸脱水法等。乙酸酐法以乙酸酐为脱水剂,醋酸钠等无机盐催化制备N-取代马来酰亚胺;活化酯或酰氯法是将N-取代马来酰胺酸和甲醇或二氯亚砷等反应形成活化中间体,然后再催化闭环反应;共沸脱水法是以硫酸、对甲苯磺酸、磷酸等或锌/锡及其化合物为催化剂,在惰性溶剂(甲苯、二甲苯、氯苯等)沸点下进行闭环反应,生成的水通过分水装置从反应体系中分离。

[0004] 以上三种方法制备N-取代马来酰亚胺各有优缺点,在以往的专利中也有报道。例如,德国西门子的专利DE4040995A1采用醋酐法:在丙酮中用乙酸钠作为催化剂,醋酐为脱水剂合成N-叔丁基马来酰亚胺。该方法需要大量的醋酐,不能够回收利用,生产成本低、产生废水较多,污染严重,且产品收率较低。

[0005] 蔚林新材料科技股份有限公司的专利CN 107573274 B中采用酰氯法:利用氯化亚砷和N-叔丁基马来酰胺酸发生氯代反应,然后在N,N-二甲基苯胺作用下脱氯化氢闭环得到产品N-叔丁基马来酰亚胺。该方法的产品收率和纯度都很高,但中间体酰氯易被水解,对反应体系中的含水量要求很高;中和产生的氯化氢需要大量的有机碱,后处理需要水洗,产生较多的含盐废水。

[0006] 湘潭大学的专利CN 1208320C采用共沸脱水法:采用无机酸、相转移剂催化体系,用苯、甲苯等溶剂对环己基马来酰胺酸共沸脱水合成N-环己基马来酰亚胺,这是工业应用较多的方法,具有较高的反应收率。但是,反应后处理需要大量的水除去酸催化剂,产生大量的酸性废水。

[0007] N-取代马来酰亚胺的合成关键步骤在于马来酰胺酸闭环形成酰亚胺,目前该步反应均在酸性条件下进行,容易发生聚合等副反应,造成产品收率低,色泽透明度差等问题。宋克东等[合成化学,2004,04,372-374.]用三乙胺部分中和浓硫酸催化环己基马来酰胺酸脱水关环合成环己基马来酰亚胺,获得了中等的收率。

[0008] 综上所述,现有方法均为间歇工艺,操作复杂,成本较高,在环保和安全方面都存在一些缺陷,不利于工业化生产。为了满足市场需求,急需克服现有合成方法的缺点,开发高效清洁适合工业生产的新工艺。

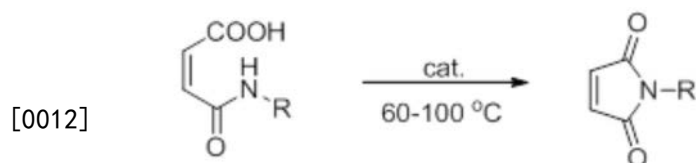
发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种可连续化制备高收率、高纯度的N-取代马来酰亚胺的

方法。

[0010] 为实现本发明目的,本发明以N-取代马来酰胺酸为原料,两性离子葡聚糖为催化剂,采用微通道连续流反应工艺强化两相混合反应制备N-取代马来酰亚胺。

[0011] 本发明的合成路线为:



R = 烷基或芳基

[0013] R优选C1-6直链烷基、C3-6支链烷基、C3-6环烷基或苯基。更优选:正丁基,叔丁基,环己基,苯基。

[0014] 所述方法采用微通道连续流反应工艺,包括以下步骤:

[0015] (1) 巯基葡聚糖和两性离子通过巯基-烯点击反应制备两性离子葡聚糖。

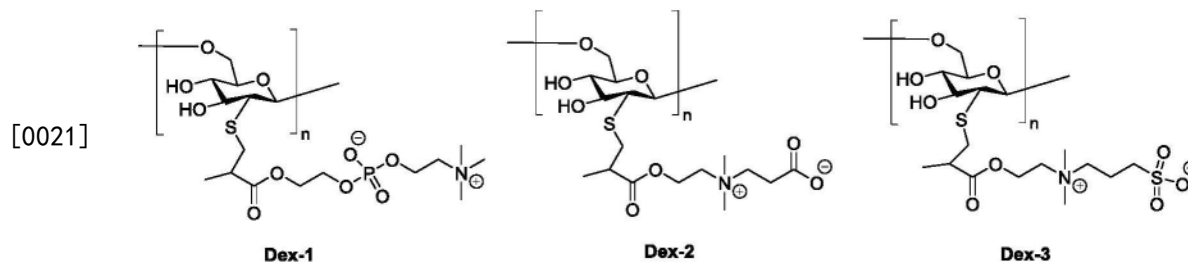
[0016] (2) 50-70°C下,将N-取代马来酰胺酸溶解在有机溶剂中配制一定浓度的有机相溶液,将两性离子葡聚糖溶解在水中配制一定浓度水相溶液。

[0017] (3) 通过计量泵将两相物料按一定的流量分别送入微通道反应器,经预热阶段后同步进入混合反应阶段,停留一定时间后,反应液从微通道反应器流出;分离有机相,蒸馏回收有机溶剂,减压蒸馏或重结晶得到N-取代马来酰亚胺;

[0018] 水相催化剂循环使用;

[0019] 步骤(1)所述巯基葡聚糖分子量在2k~70k Da,更优选为10k~20k Da,巯基取代度为20%。

[0020] 步骤(1)所述两性离子为2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯、磺酸甜菜碱甲基丙烯酸酯中的一种。所对应制备的两性离子葡聚糖结构式分别为:



[0022] 步骤(2)所述的有机溶剂为二氯乙烷、氯仿、乙酸正丙酯、甲基异丁基酮中的一种或多种。

[0023] 步骤(2)所述的N-取代马来酰胺酸、两性离子葡聚糖质量比为100:(1~5);

[0024] 有机相和水相的体积比为1:(0.3~0.6)。

[0025] 步骤(3)所述的微通道反应器混合反应阶段液-液传质系数高于 2.0s^{-1} 。预热阶段和混合反应阶段的温度为60~100°C。有机相预热阶段的停留时间为10~20s,水相预热阶段的停留时间为15~35s,混合反应阶段的停留时间为90~150s。

[0026] 本发明具有以下优点:

[0027] 1. 采用两性离子葡聚糖作为催化剂,催化效率高,减少聚合等副反应,副产物少,产品收率达96%以上,简化后处理操作,催化剂易回收、可重复利用;

[0028] 2. 所用有机相和水相在反应完成后, 经分液可分别重复循环使用, 基本没有废水、废液的产生;

[0029] 3. 采用微通道连续流反应工艺, 安全高效, 易实现自动化控制, 适合工业化推广应用。

附图说明

[0030] 图1为本发明微通道连续流反应系统流程图;

[0031] 图2为本发明制备的两性离子葡聚糖催化剂的红外光谱图;

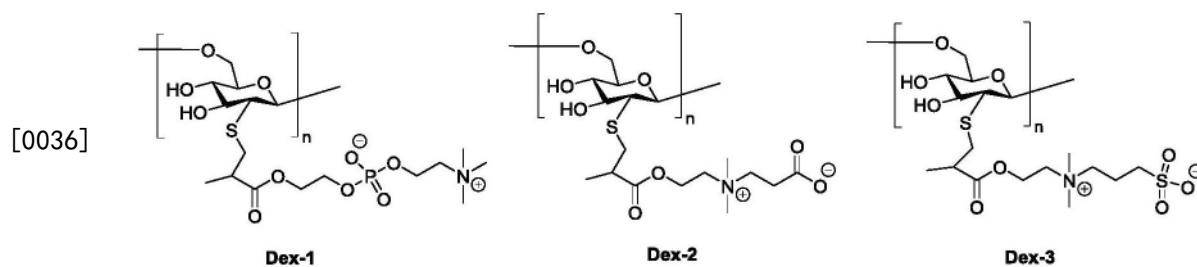
[0032] 图3为本发明制备的两性离子葡聚糖催化剂的热失重曲线图。

具体实施方式

[0033] 以下通过实施例对本发明进行具体的描述, 有必要在此指出的是本实施例只用于对本发明进行进一步说明, 不能理解为对本发明保护范围的限制, 该领域的技术熟练人员根据上述本发明的内容做出一些非本质的改进和调整, 均在本发明保护范围内。

[0034] 两性离子葡聚糖催化剂的制备[J. Mater. Chem. B, 2018, 6 (20) : 3262-3273.]: 室温下, 将巯基葡聚糖、两性离子、光引发剂安息香双甲醚 (DMPA) 加入到二甲酰胺 (DMF) 中, 搅拌溶解, 在320-400nm紫外光灯下照射下发生巯基-烯点击反应, 光照时间为1h。然后将反应液转移到透析袋中, 先用DMF透析12h, 再用去离子水透析12h, 冷冻干燥得到两性离子葡聚糖催化剂。

[0035] 为了便于描述, 以下实施例中所说的两性离子葡聚糖催化剂均采用分子量为10kDa、巯基取代度20%的葡聚糖分别和2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯、磺酸甜菜碱甲基丙烯酸酯通过巯基-烯点击反应制备, 依次用Dex-1、Dex-2、Dex-3表示。



[0037] 实施例1-5

[0038] 称取N-叔丁基马来酰胺酸 (TBMA) 50g溶于300mL有机溶剂得有机相; 称取两性离子葡聚糖催化剂Dex-1溶解于一定量的水中得水相。有机相和水相分别通过进样泵1和进样泵2进入微通道连续流反应装置的有机相预热阶段和水相预热阶段; 通过预热后有机相和水相同时进入混合反应阶段中进行脱水环化反应, 预热阶段和混合反应阶段的温度由外部温控设备控制; 收集反应液分离有机相, 蒸馏回收有机溶剂, 减压蒸馏得到产品N-叔丁基马来酰亚胺 (TBMI)。

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
[0039] TBMA: Dex-1 (质量比)	100:1	100:3	100:4	100:5	100:5
有机溶剂	二氯乙烷	氯仿	乙酸正丙酯	甲基异丁基 酮	甲基异丁基 酮
TBMA 溶解温度 (°C)	60	50	70	60	60
有机相: 水相 (体积比)	1:0.3	1:0.4	1:0.5	1:0.5	1:0.6
[0040] 原料预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
原料预热阶段停留时间 (s)	10	15	15	15	20
催化剂预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
催化剂预热阶段停留时间 (s)	15	20	25	30	35
混合反应阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
混合反应阶段停留时间 (s)	90	100	120	140	150
产品 HPLC 收率 (%)	97.6	96.5	99.1	97.3	97.9
产品 HPLC 纯度 (%)	99.6	99.5	99.5	99.7	99.6

[0041] 实施例6-10

[0042] 称取N-环己基马来酰胺酸 (CHMA) 50g溶于300mL有机溶剂得有机相;称取两性离子葡聚糖催化剂Dex-2,溶解于一定量的水中得水相。有机相和水相分别通过进样泵1和进样泵2进入到微通道连续流反应装置的有机相预热阶段和水相预热阶段;通过预热后有机相和水相同时进入混合反应阶段中进行脱水环化反应,预热阶段和混合反应阶段的温度由外部温控设备控制;收集反应液分离有机相,蒸馏回收有机溶剂,重结晶得到产品N-环己基马来酰亚胺 (CHMI)。

	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10
CHMA: Dex-2 (质量比)	100:1	100:3	100:4	100:5	100:5
有机溶剂	二氯乙烷	氯仿	乙酸正丙酯	甲基异丁基 酮	甲基异丁基 酮
CHMA 溶解温度 (°C)	60	50	70	60	60
有机相: 水相 (体积比)	1:0.3	1:0.4	1:0.5	1:0.5	1:0.6
原料预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
原料预热阶段停留时间 (s)	10	15	15	15	20
催化剂预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
催化剂预热阶段停留时间 (s)	15	20	25	30	35
混合反应阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
混合反应阶段停留时间 (s)	90	100	120	140	150
产品 HPLC 收率 (%)	97.2	96.4	98.2	97.5	97.1
重结晶产品 HPLC 纯度 (%)	99.3	99.7	99.5	99.2	99.6

[0045] 实施例11-15

[0046] 称取N-正丁基马来酰胺酸 (NBMA) 50g溶于300mL有机溶剂得有机相;称取两性离子葡聚糖催化剂Dex-3,溶解于一定量的水中得水相。有机相和水相分别通过进样泵1和进样泵2进入到微通道连续流反应装置的有机相预热阶段和水相预热阶段,通过预热后有机相和水相同时进入连续流反应装置的混合反应阶段中进行脱水环化反应,预热阶段和混合反应阶段的温度由外部温控设备控制;收集反应液,分离有机相,蒸馏回收有机溶剂,减压蒸馏得到产品N-正丁基马来酰亚胺 (NBMI)。

[0047]

	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15
NBMA: Dex-3 (质量比)	100:1	100:3	100:4	100:5	100:5
有机溶剂	二氯乙烷	氯仿	乙酸正丙酯	甲基异丁基 酮	甲基异丁基 酮
NBMA 溶解温度 (°C)	60	50	70	60	60
有机相: 水相 (体积比)	1:0.3	1:0.4	1:0.5	1:0.5	1:0.6
原料预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
原料预热阶段停留时间 (s)	10	15	15	15	20
催化剂预热阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
催化剂预热阶段停留时间 (s)	15	20	25	30	35
混合反应阶段温度 (°C)	60	60	70	70	80
混合反应阶段停留时间 (s)	90	100	120	140	150
产品 HPLC 收率 (%)	97.5	96.6	98.4	98.0	97.2
产品 HPLC 纯度 (%)	99.3	99.6	99.5	99.6	99.7

[0048] 实施例16-20

[0049] 称取N-苯基马来酰胺酸 (NPMA) 50g溶于300mL有机溶剂得有机相;称取两性离子葡聚糖催化剂Dex-3,溶解于一定量的水中得水相。有机相和水相分别通过进样泵1和进样泵2进入到微通道连续流反应装置的有机相预热阶段和水相预热阶段,通过预热后有机相和水相同时进入连续流反应装置的混合反应阶段中进行脱水环化反应,预热阶段和混合反应阶段的温度由外部温控设备控制;收集反应液,分离有机相,蒸馏回收有机溶剂,重结晶得到产品N-苯基马来酰亚胺 (NPMI)。

	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
NPMA: Dex-3 (质量比)	100:1	100:3	100:4	100:5	100:5
有机溶剂	二氯乙烷	氯仿	乙酸正丙酯	甲基异丁基 酮	甲基异丁基 酮
NPMA 溶解温度 (°C)	60	50	70	60	60
有机相: 水相 (体积比)	1:0.3	1:0.4	1:0.5	1:0.5	1:0.6
原料预热阶段温度 (°C)	60	60	70	90	100
原料预热阶段停留时间 (s)	10	15	15	15	20
催化剂预热阶段温度 (°C)	60	60	70	90	100
催化剂预热阶段停留时间 (s)	15	20	25	30	35
混合反应阶段温度 (°C)	60	60	70	90	100
混合反应阶段停留时间 (s)	90	100	120	140	150
产品 HPLC 收率 (%)	98.4	96.5	99.2	98.8	99.6
产品 HPLC 纯度 (%)	99.7	99.5	99.8	99.7	99.6

[0050]

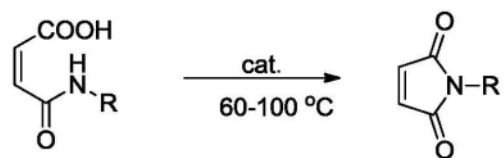
[0051] 实施例21-25

[0052] 实施例21-24实验条件和实施例20相同,进行实施例20中的催化剂循环实验研究。

[0053]

	实施例 20 催化剂反应 第一轮	实施例 21 催化剂循环 第二轮	实施例 22 催化剂循环 第三轮	实施例 23 催化剂循环 第四轮	实施例 24 催化剂循环 第五轮
产品 HPLC 收率 (%)	99.6	97.2	97.0	97.2	97.8
产品 HPLC 纯度 (%)	99.6	99.6	99.3	99.5	99.2

[0054] 可以看出,本发明制备的葡聚糖负载两性离子型催化剂具有高效的催化效果,且可以多轮循环利用,采用微通道连续流工艺制备N-取代马来酰亚胺具有很好的工业化应用前景。



R = C1-6直链烷基、支链烷基或环烷基、苯基

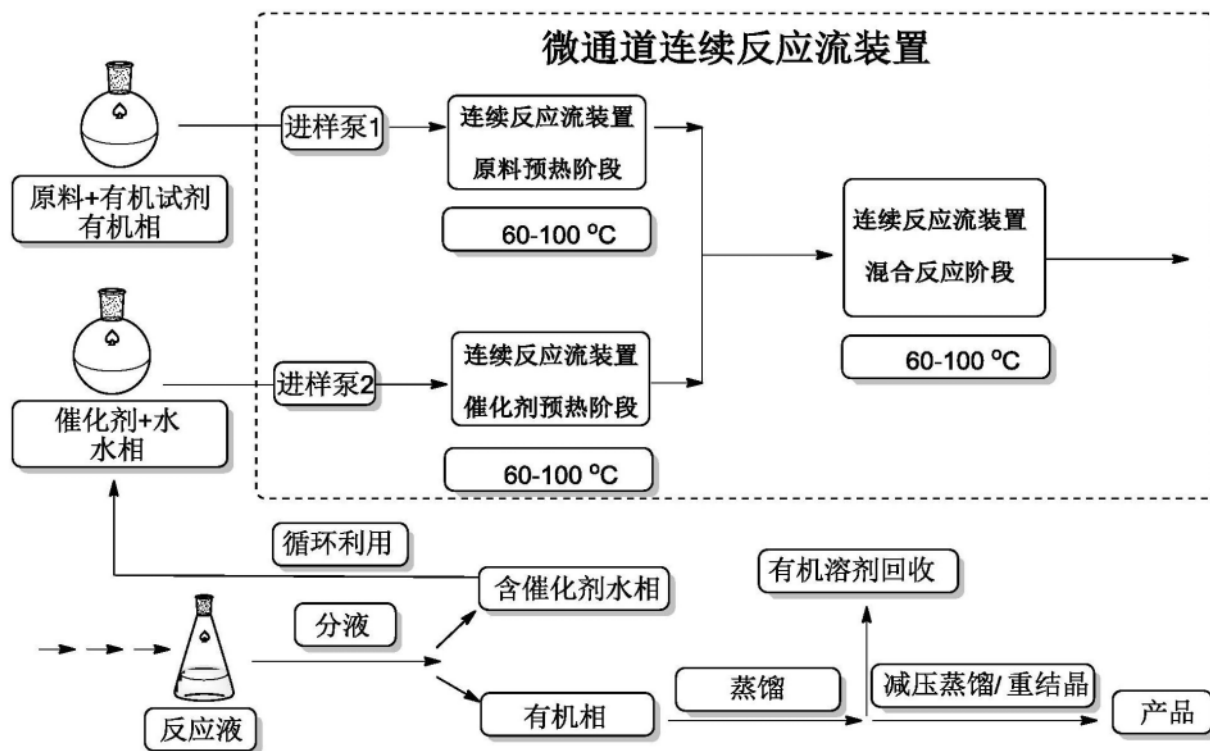


图1

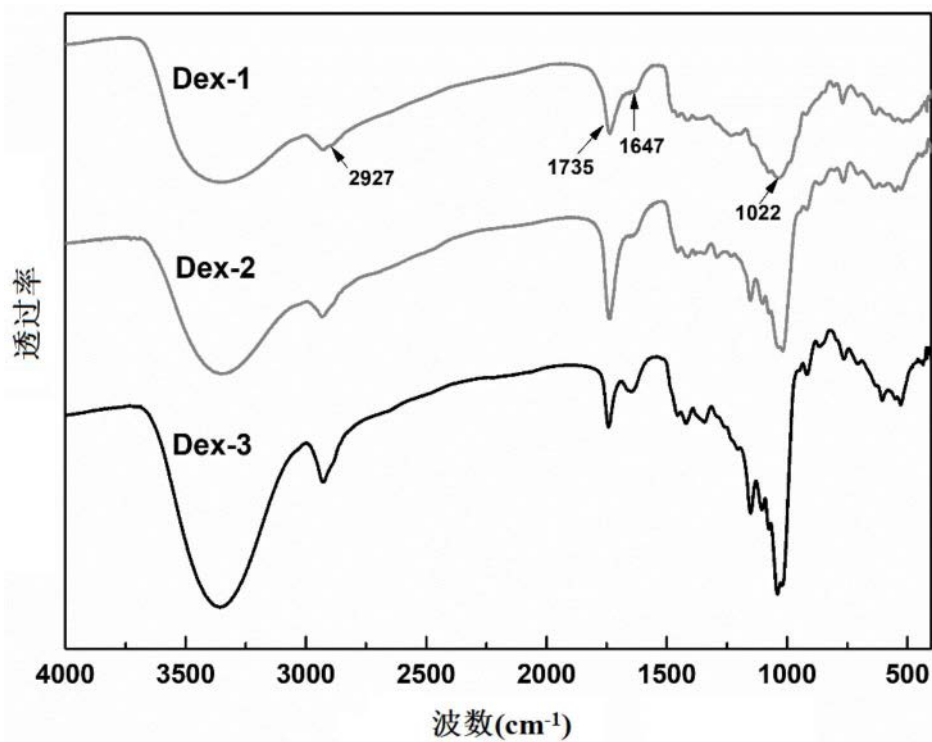


图2

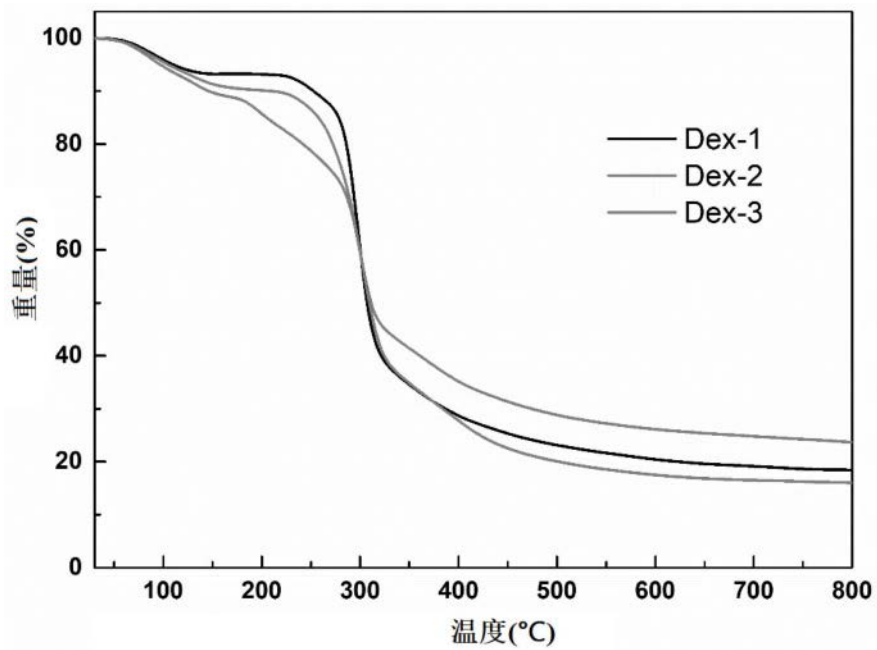


图3