



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102153459 B

(45) 授权公告日 2013.04.24

(21) 申请号 201110068726.5

(22) 申请日 2011.03.22

(73) 专利权人 常州吉恩化工有限公司

地址 213127 江苏省常州市新北区江边化工
园区滨江一路8号

(72) 发明人 王玉琴 詹玉俊

(74) 专利代理机构 常州市维益专利事务所
32211

代理人 何学成

(51) Int. Cl.

C07C 53/50 (2006.01)

C07C 55/36 (2006.01)

C07C 51/60 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1757624 A, 2006.04.12, 说明书第1页第

1段-第3页最后1段.

CN 1760167 A, 2006.04.19, 说明书第1页第

1段-第3页最后1段.

CN 101665427 A, 2010.03.10, 说明书第1页
第1段-第8页最后1段.

崔天放等. 异丁酰氯的合成. 《辽宁化
工》. 2000, 第29卷(第6期), 第333-334页.

牛宇岚等. 4-氯丁酰氯的合成研究. 《精细化
工中间体》. 2006, 第36卷(第3期), 第21-22
页.

审查员 彭英桂

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的
方法

(57) 摘要

本发明公开了利用一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的方法, 以 1,4- 二氯丁烷为原料, 在相转移催化剂存在下, 向反应釜中逐渐滴加氰化钠的水溶液, 生成 5- 氯戊腈和己二腈的 1,4- 二氯丁烷溶液; 将得到的有机相与水相分相, 水解生成 5- 氯戊酸与己二酸 1,4- 二氯丁烷溶液; 得到的氯化铵固体加水至完全溶解, 分出水相; 得到的 5- 氯戊酸和己二酸的 1,4- 二氯丁烷溶液加入氯化亚砷进行酰氯化反应, 得到 5- 氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4- 二氯丁烷溶液; 将上述得到的 5- 氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4- 二氯丁烷溶液投入减压精馏塔釜中蒸出馏份温度为 105-107℃ 的己二酰氯产品。本发明以 1,4- 二氯丁烷为原料, 采用“一锅法”同时生产 5- 氯戊酰氯与己二酰氯二个中间体产品, 此方法收率高、单釜产能大、溶剂循环量小、能耗低、“三废”少。

1. 一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)以 1,4-二氯丁烷为原料,在相转移催化剂存在下,控制滴加反应温度在 70-90℃ 范围内,向反应釜中逐渐滴加氰化钠的水溶液,控制滴加反应时间为 4.5-6.5 小时,滴加完成后继续反应 0.8-1.2 小时,生成 5-氯戊腈和己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液;

(2)将上述步骤(1)中得到的有机相与水相在 20-30℃ 的条件下分相 0.5-1.0 小时,分去水相后,将得到的 5-氯戊腈与己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液与浓盐酸在 50-90℃ 下,水解反应 3-6 小时,生成 5-氯戊酸与己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液;

(3)将上述步骤(2)中得到的氯化铵固体加水至完全溶解,在温度为 30-60℃ 条件下,静置 0.5-1.0 小时,分出水相;

(4)将上述步骤(2)中得到的 5-氯戊酸和己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液,控制温度在 10-50℃ 范围内,时间在 5-20 小时范围内,加入氯化亚砷进行酰氯化反应,得到 5-氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4-二氯丁烷溶液;

(5)将上述步骤(4)中得到的 5-氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4-二氯丁烷溶液投入减压精馏塔釜中,在真空度 20mmHg 蒸出过量的氯化亚砷与 1,4-二氯丁烷,再将真空度提高至 2mmHg 蒸出馏份温度为 69-71℃ 的 5-氯戊酰氯产品,然后提高釜温,蒸出馏份温度为 105-107℃ 的己二酰氯产品;

所述的相转移催化剂为四丁基溴化铵;其用量为 0.75%-1.3%;

所述的氰化钠与 1,4-二氯丁烷的摩尔比为 0.45-0.65:1.0;

所述的加入浓盐酸中 HCl 的摩尔数与 5-氯戊腈、己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液中所含氰基的摩尔数之比为 1.5-2.2:1.0;

所述的加入的氯化亚砷的摩尔数与 5-氯戊酸、己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液中所含羧基的摩尔数的比为 1.8-2.2:1.0。

2. 根据权利要求 1 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,其特征在于:所述的浓盐酸选用 30-35% 的工业盐酸,其加入方式可选择滴加,也可以一次性加入。

一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药、农药中间体领域,更具体地说是涉及一种采用一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的方法。

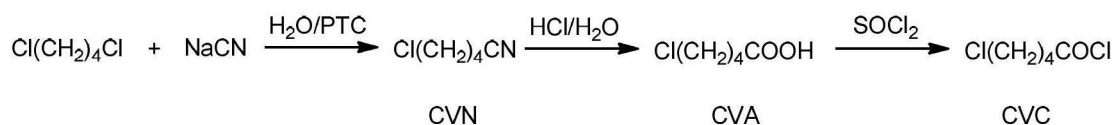
背景技术

[0002] 5- 氯戊酰氯, CAS :[1575-61-7], 英文名 5-Chlorovaleryl Chloride 是一种重要的医药、农药中间体。5- 氯戊酰氯在医药上主要用于制造抗血小板凝聚、保护血管内皮细胞、防止动脉粥样硬化的药物西洛他唑 (Cilostazol)。5- 氯戊酰氯还用于生产水稻用新型广谱除草剂双唑草腈 (Pyraclonil)。

[0003] 己二酰氯, CAS :[111-50-2], 英文名 :Adipoyl Chloride, 是一种医药中间体, 用于制造水溶性静脉注射显影剂胆影酸 (Iodipamide), 后者广泛用于 X 光与 CT 对各种病症的诊断。

[0004] 现有工艺中采用 1, 4- 二氯丁烷为原料制造 5- 氯戊酰氯需经过三步反应。首先使 1, 4- 二氯丁烷与氰化钠水溶液生成 5- 氯戊腈, 然后再使 5- 氯戊腈在浓盐酸中水解生成 5- 氯戊酸 (以下简称 5- 氯戊酸), 最后 5- 氯戊酸与氯化亚砷进行酰氯化反应, 生成 5- 氯戊酰氯产品。反应过程示意如下:

[0005]



[0006] 由于 1, 4- 二氯丁烷的二个端基氯均有反应活性, 很难控制反应使不产生副产物己二腈, 因此只有在原料 1, 4- 二氯丁烷大量过量, 反应转化率很低的情况下, 才能使副产物己二腈的量控制在较低水平。事实上, 当 1, 4- 二氯丁烷转化率达 30% 时, 副产物己二腈的产生量已在 10% 以上。这就造成氰化反应收率低, 溶剂循环量大, 单釜产能很低, 能耗大。

[0007] 此外, 由于在精馏分离原料 1, 4- 二氯丁烷、收集 5- 氯戊腈时, 副产物己二腈在釜中长时间受热, 最终变成焦油状物质, 无法回收, 只能作为废渣处理。这不仅浪费原料, 也增加了“三废”处理成本。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种利用一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的方法。

[0009] 为实现上述目的, 本发明采用如下技术方案:

[0010] 一锅法同时制备 5- 氯戊酰氯和己二酰氯的方法, 包括如下步骤:

[0011] (1) 以 1, 4- 二氯丁烷为原料, 在相转移催化剂存在下, 控制滴加反应温度在 1-100℃ 范围内, 向反应釜中逐渐滴加氰化钠的水溶液, 控制滴加反应时间为 1-100 小时, 滴加完成后继续反应 0. 1-10 小时, 生成 5- 氯戊腈和己二腈的 1, 4- 二氯丁烷溶液;

[0012] (2) 将上述步骤(1)中得到的有机相与水相在 1-100℃的条件下分相 0.5-1.0 小时,分去水相后,将得到的 5-氯戊腈与己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液与浓盐酸在 1-100℃下,水解反应 1-100 小时,生成 5-氯戊酸与己二酸 1,4-二氯丁烷溶液;

[0013] (3) 将上述步骤(2)中得到的氯化铵固体加水至完全溶解,在温度为 30-60℃条件下,静置 0.5-1.0 小时,分出水相;

[0014] (4) 将上述步骤(2)中得到的 5-氯戊酸和己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液,控制温度在 0-90℃范围内,时间在 1-100 小时范围内,加入氯化亚砷进行酰氯化反应,得到 5-氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4-二氯丁烷溶液;

[0015] (5) 将上述步骤(4)中得到的 5-氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4-二氯丁烷溶液投入减压精馏塔釜中,在真空度 0-20mmHg 蒸出过量的氯化亚砷与 1,4-二氯丁烷,再将真空度提高至 2mmHg 蒸出馏份温度为 69-71℃的 5-氯戊酰氯产品,然后提高釜温,蒸出馏份温度为 105-107℃的己二酰氯产品;

[0016] 所述的相转移催化剂的用量为原料 1,4-二氯丁烷重量的 0.01%-10%;

[0017] 所述的氰化钠与 1,4-二氯丁烷的摩尔比为 0.45-0.65:1.0;

[0018] 所述的加入浓盐酸中 HCl 的摩尔数与 5-氯戊腈、己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液中所含氰基的摩尔数之比为 1-10:1;

[0019] 所述的加入的氯化亚砷的摩尔数与 5-氯戊酸、己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液中所含羧基的摩尔数的比为 1-10:1.0;

[0020] 所述的相转移催化剂为四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四乙基氯化铵、四乙基溴化铵、苄基三甲基溴化铵、苄基三乙基溴化铵、四苯基溴化磷中的一种。

[0021] 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,步骤(1)中所述的滴加反应温度优选为 70-90℃,所述的滴加反应时间优选 4.5-6.5 小时,所述的后继续反应时间优选 0.8-1.2 小时。

[0022] 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,步骤(1)中所述的相转移催化剂优选为四丁基溴化铵;优选用量为 0.75%-1.3%。

[0023] 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,步骤(2)中所述的分相温度优选为 20-30℃。

[0024] 所述的浓盐酸选用 30-35% 的工业盐酸,其加入方式可选择滴加,也可以一次性加入。

[0025] 所述的浓盐酸中 HCl 的摩尔数与 5-氯戊腈、己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液中所含氰基的摩尔数之比优选为 1.5-2.2:1.0。

[0026] 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,步骤(2)所述的水解反应优选温度为 50-90℃,所述的水解反应时间优选为 3-6 小时。

[0027] 所述的一锅法同时制备 5-氯戊酰氯和己二酰氯的方法,步骤(4)所述的酰氯化反应温度优选为 10-50℃,反应时间优选为 5-20 小时。

[0028] 所述的加入的氯化亚砷的摩尔数与 5-氯戊酸、己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液中所含羧基的摩尔数的比优选 1.8-2.2:1.0。

[0029] 本发明的工艺中,氰化钠与 1,4-二氯丁烷的摩尔比决定了产物中 5-氯戊腈与己二腈的比例,氰化钠与 1,4-二氯丁烷的摩尔比越大,产物中己二腈的含量也越高。一般情

况下,若考虑以 5-氯戊腈为主要产物并综合考虑单釜生产能力与能耗,则需要严格控制氰化钠与 1,4-二氯丁烷的摩尔比;本发明采用的工艺中,由于不把氰化反应后的 5-氯戊腈与己二腈的 1,4-二氯丁烷进行精馏处理,而是直接加入浓盐酸对其进行水解反应,可以几乎定量生成 5-氯戊酸与己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液,且杂质低于 0.2%;另外,本发明采用的工艺中,水解反应产生的 5-氯戊酸与己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液在分去水相后,可直接与氯化亚砷进行酰氯化反应,也几乎定量地生成 5-氯戊酰氯与己二酰氯的 1,4-二氯丁烷溶液,同样杂质小于 0.35%;因此,本发明以 1,4-二氯丁烷为原料,采用“一锅法”同时生产 5-氯戊酰氯与己二酰氯二个中间体产品,此方法收率高、单釜产能大、溶剂循环量小、能耗低、“三废”少。

具体实施方式

[0030] 实施例 1:

[0031] 1270Kg 1,4-二氯丁烷和 9.5Kg 四丁基溴化铵催化剂投入 3000L 反应釜中,搅拌下升温至 80-85℃,于 5 小时内均匀滴加 30% 氰化钠水溶液 730Kg。加完后再于 80-85℃ 反应 1 小时。

[0032] 将釜内料液冷却到 25℃,用真空抽吸或输送泵打入高位 3000L 分相槽中。下层有机相为 5-氯戊腈与己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中。上层水相排入废水系统处理。

[0033] 在反应釜中加入 30% 工业盐酸 820Kg,搅拌下升温至 55-70℃ 反应 5 小时。反应完后冷却至 45℃,加入 110Kg 水使固体氯化铵溶解完全,静止分出下层有机相为 5-氯戊酸与己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中,在反应釜中加入氯化亚砷 960Kg,于 20-30℃ 反应 18 小时。将反应料液转入塔釜为 2000L 的减压精馏塔中。先常压蒸出过量的氯化亚砷,再将真空度提高至 20mmHg,蒸出 1,4-二氯丁烷可用于下一批氰化反应,将真空度提高至 2mmHg 蒸出 5-氯戊酰氯 421kg、己二酰氯 158Kg。

[0034] 实施例 2:

[0035] 1270Kg 1,4-二氯丁烷和 12Kg 四丁基溴化铵催化剂投入 3000L 反应釜中,搅拌下升温至 80-85℃,于 5 小时内均匀滴加 30% 氰化钠水溶液 950Kg。加完后再于 80-85℃ 反应 1 小时。

[0036] 将釜内料液冷却到 25℃,用真空抽吸或输送泵打入高位 3000L 分相槽中。下层有机相为 5-氯戊腈与己二腈的 1,4-二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中。上层水相排入废水系统处理。

[0037] 在反应釜中加入 30% 工业盐酸 1400Kg,搅拌下升温至 55-70℃ 反应 5 小时。反应完后冷却至 45℃,加入 110Kg 水使固体氯化铵溶解完全,静止分出下层有机相为 5-氯戊酸与己二酸的 1,4-二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中,在反应釜中加入氯化亚砷 1380Kg,于 20-30℃ 反应 18 小时。将反应料液转入塔釜为 2000L 的减压精馏塔中。先常压蒸出过量的氯化亚砷,再将真空度提高至 20mmHg,蒸出 1,4-二氯丁烷可用于下一批氰化反应,将真空度提高至 2mmHg 蒸出 5-氯戊酰氯 420kg、己二酰氯 160Kg。

[0038] 实施例 3:

[0039] 1270Kg 1,4-二氯丁烷和 16.5Kg 四丁基溴化铵催化剂投入 3000L 反应釜中,搅拌下

升温至 80–85℃，于 5 小时内均匀滴加 30% 氰化钠水溶液 1060Kg。加完后再于 80–85℃ 反应 1 小时。

[0040] 将釜内料液冷却到 25℃，用真空抽吸或输送泵打入高位 3000L 分相槽中。下层有机相为 5- 氯戊腈与己二腈的 1, 4- 二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中。上层水相排入废水系统处理。

[0041] 在反应釜中加入 30% 工业盐酸 1740Kg，搅拌下升温至 55–70℃ 反应 5 小时。反应完后冷却至 45℃，加入 110Kg 水使固体氯化铵溶解完全，静止分出下层有机相为 5- 氯戊酸与己二酸的 1, 4- 二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中，在反应釜中加入氯化亚砷 1700Kg，于 20–30℃ 反应 18 小时。将反应料液转入塔釜为 2000L 的减压精馏塔中。先常压蒸出过量的氯化亚砷，再将真空度提高至 20mmHg，蒸出 1, 4- 二氯丁烷可用于下一批氰化反应，将真空度提高至 2mmHg 蒸出 5- 氯戊酰氯 422kg、己二酰氯 163Kg。

[0042] 实施例 4：

[0043] 1270Kg 1, 4- 二氯丁烷和 16. 5Kg 四丁基溴化铵催化剂投入 3000L 反应釜中，搅拌下升温至 80–85℃，于 5 小时内均匀滴加 30% 氰化钠水溶液 1000Kg。加完后再于 80–85℃ 反应 1 小时。

[0044] 将釜内料液冷却到 25℃，用真空抽吸或输送泵打入高位 3000L 分相槽中。下层有机相为 5- 氯戊腈与己二腈的 1, 4- 二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中。上层水相排入废水系统处理。

[0045] 在反应釜中加入 35% 工业盐酸 1400Kg，搅拌下升温至 55–70℃ 反应 5 小时。反应完后冷却至 45℃，加入 110Kg 水使固体氯化铵溶解完全，静止分出下层有机相为 5- 氯戊酸与己二酸的 1, 4- 二氯丁烷溶液。将有机相分出并返回到反应釜中，在反应釜中加入氯化亚砷 1080Kg，于 20–30℃ 反应 18 小时。将反应料液转入塔釜为 2000L 的减压精馏塔中。先常压蒸出过量的氯化亚砷，再将真空度提高至 20mmHg，蒸出 1, 4- 二氯丁烷可用于下一批氰化反应，将真空度提高至 2mmHg 蒸出 5- 氯戊酰氯 422kg、己二酰氯 163Kg。