

文章编号: 1671-683X(2002)04-0095-03

2,6-二氯苯胺的合成研究

王训道¹, 王 斌²

(1. 郑州大学化工学院, 河南 郑州 450002 2. 昆山双鹤药业有限责任公司研究所, 江苏 昆山 215315)

摘 要: 对 2,6-二氯苯胺的生产工艺路线进行了比较, 提出以苯胺和尿素为起始原料, 经缩合, 得二苯脲; 二苯脲经磺化、氯化、水解脱碳酰基、再水解脱磺酸基, 得 2,6-二氯苯胺, 总收率 60%, 其纯度达 99% 以上, 与传统工艺相比 2,6-二氯苯胺合成成本大幅下降。

关键词: 苯胺; 二苯脲; 2,6-二氯苯胺

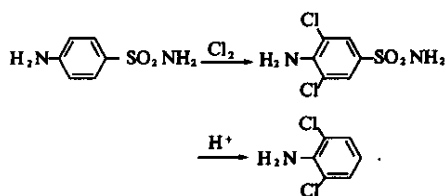
中图分类号: TQ 246.34 **文献标识码:** A

2,6-二氯苯胺(化合物 A)是合成双氯芬酸、2,3,4-三氯硝基苯的重要中间体, 是第三代含氟喹诺酮酸类药物的基础产品。2,6-二氯苯胺为白色针状结晶或晶体, 溶于醇、酮等有机溶剂, 微溶于水, 有毒, 可燃, 熔点 37.0~39.0℃。

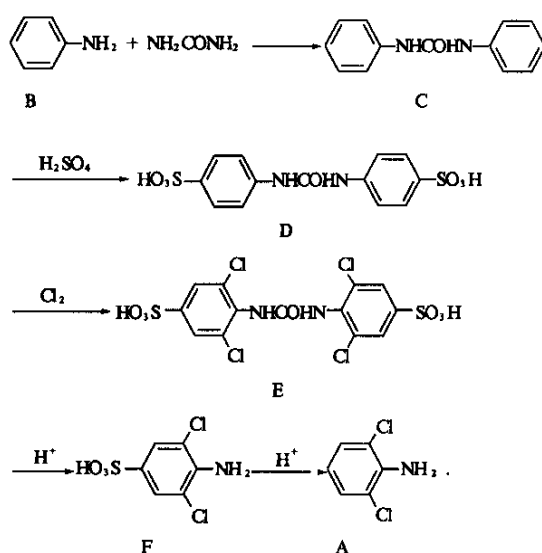
近年来, 随着含氟喹诺酮酸类新型抗菌药物的兴起, 特别是氧氟沙星(氟嗟酸, Ofloxacin)、洛美沙星(Lomefloxacin)的大量投产上市, 其起始原料 2,6-二氯苯胺的生产技术研究进展较快, 年需求量也不断增加, 同时对 2,6-二氯苯胺的生产技术和产品质量提出更高的要求。

工业上生产 2,6-二氯苯胺一般都采用路线 1, 即以对氨基苯磺酰胺为起始原料, 经氯化、水解得 2,6-二氯苯胺, 收率 60% 左右。由于对氨基苯磺酰胺价格高, 导致 2,6-二氯苯胺的生产成本较高。因此, 作者参考有关文献[1~7], 采用路线 2, 用价格低廉的苯胺为起始原料, 经与尿素缩合得二苯脲, 二苯脲经磺化、氯化, 再经水解脱碳酰基和水解脱磺酸基, 得 2,6-二氯苯胺, 收率 60%, 成本较低。

工艺路线 1:



工艺路线 2:



1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Shimadgu 14C 气相色谱仪; HSGF254 高效薄层色谱板(烟台芝罘黄务硅胶开发实验厂)。苯胺、尿素、二甲苯、浓硫酸、氯气、盐酸均为工业品。

1.2 二苯脲(C)的合成

在容积为 1500 ml 圆底烧瓶中加入苯胺 191 g (2.05 mol)、尿素 60 g (1.0 mol) 和二甲苯 600 g (5.66 mol), 升温至 130℃, 回流反应 6 h。然后在搅拌下冷至常温, 再过滤, 滤饼用 100 ml 二甲苯洗涤, 抽干, 于 100℃ 烘干得白色针状结晶 202 g, 收率 93%, 熔点高于 235℃(文献值 235℃^[3])。

收稿日期 2002-08-10, 修订日期 2002-09-21

作者简介: 王训道(1969-), 男, 湖南省洞口县人, 郑州大学讲师, 硕士, 主要从事分离工程和药物及药物中间体方面的研究。

1.3 4,4'-二苯脲二磺酸(D)的制备

在容积为 250 ml 圆底烧瓶中加入 98% 浓硫酸 146.9 g (1.469 mol), 然后慢慢加入二苯脲 34 g (0.16 mol), 加料温度不超过 50 °C. 加毕, 搅拌 0.5 h 使其全溶, 再升温至 60 °C, 反应 0.5 h, 再升温至 65 ~ 70 °C, 保温反应 5 h 毕, 冷至室温, 即得 4,4'-二苯脲二磺酸的磺化液, 备用.

1.4 2,6-二氯苯胺(A)的制备

向 1000 ml 圆底烧瓶中加入水 300 ml 和 36% 的浓盐酸 118 g (1.164 mol), 将上述制备的一批磺化液慢慢加入反应瓶, 控制加料温度不超过 50 °C. 加毕, 将反应液冷至 35 °C, 通入氯气, 控制通氯温度在 35 ~ 40 °C, 约通氯 6 h 后, 通入氯气约 55 g (0.77 mol), 停止通氯, 然后在 35 ~ 40 °C 继续搅拌 2 h. 打开反应瓶塞, 搅拌下敞口排出多余氯气约 1 h 后, 再加入 4 g (0.0317 mol) 亚硫酸钠, 搅拌 0.5 h, 即得 2,2',6,6'-四氯-4,4'-二磺酸基-二苯脲(E)的溶液.

将反应液缓缓升温至 105 °C, 保温水解 3 h, 即得 3,5-二氯-4-氨基苯磺酸(F)的溶液. 然后将溶液加热蒸至内温 120 ~ 122 °C, 缓缓加入 92.5% 的浓硫酸 100 ml (1.732 mol), 此时有大量 HCl 气体放出. 加毕, 升温至 155 ~ 160 °C, 保温水解 3 h. 然后通入水蒸气, 于内温 108 ~ 110 °C 进行水蒸气蒸馏. 约 2 h 蒸毕, 过滤出固体, 即得 2,6-二氯苯胺湿品. 将湿品放入烧杯中, 于 50 °C 热熔, 自然冷却结块, 倾出上层水液, 即得干品 34 g, 白色固体, 收率 65% (以苯脲计), 产品纯度达 99% 以上 (气相法), 熔点高于 37.5 °C (文献 [7] 的值为 38 °C).

2 结果与讨论

(1) 在二苯脲的合成中, 苯胺略过量可确保尿素完全反应, 否则有未反应的尿素存在会导致二苯脲质量下降.

(2) 磺化时, 二苯脲不能加入太快, 否则导致升温过快, 不仅影响收率, 还容易冲料产生危险.

(3) 氯化反应时, 通入氯气速度不能太快, 否

则不仅反应温度难以控制, 也影响氯化效果.

(4) 进行碳酰水解时, 升温速度不能太快, 否则极易冲料.

(5) 进行磺酸基水解时, 加入硫酸速度不可太快, 否则极易冲料, 极难控制, 且水解回流温度不宜低于 155 °C, 否则影响收率.

3 结论

(1) 以苯胺为起始原料, 与尿素缩合, 得二苯脲; 二苯脲经磺化、氯化、水解脱碳酰基、再水解脱磺酸基, 得 2,6-二氯苯胺, 熔点 > 37.5 °C, 纯度 ≥ 99%, 总收率 60%.

(2) 与传统工艺相比, 合成 2,6-二氯苯胺的原料成本每吨约下降 2 万元.

参考文献:

- [1] SHELUDYAKOV V D, KIRILIN A D, KOKUCOCHRIKOVA N B, et al. Diphenylurea [P]. SU Patent :583126, 1977-12-05.
- [2] OGURA Haruo, TAKEDA Kazugoshi, TOKUE Reiko, et al. A convenient direct synthesis of ureas from carbon dioxide and amine [J]. Synthesis, 1978 (5) 394-396.
- [3] HINTERMAIER Helmut, MICHAUD Horst, OBINGER Matthias. Substituted Ureas [P]. Germany Patent :2742158, 1979-04-05.
- [4] HULGER Guenther, HEIDRICH Suergen, KNAUTHE Gerd, et al. Manufacture of 2,6-dichloroaniline with Simultaneous Isolation of 2,4,6-trichloroaniline [P]. East Germany Patent 247670A1, 1987-07-15.
- [5] AYYANGAR Nagaraj Ramanuj, CHOUDHARY Anil Ramkumar. Process for the Preparation of N,N'-disubstituted Diarylurea Compounds [P]. Indian Patent :161612, 1988-01-02.
- [6] LZDEBSKI Jan, PAWLAK Danuta. A New Convenient Method for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical N,N'-disubstituted Urea [J]. Synthesis, 1989, 6: 423-425.
- [7] 唐培, 刘振华. 2,6-二氯苯胺的制备 [P]. 中国专利 :CN1111235, 1995-11-08.

A New Method for the Preparation of 2,6-dichloroaniline

WANG Xun-qiu¹, WANG Bin²

(1. College of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. Research Institute, Kunshan Double-crane Pharmaceutical Co., Ltd., Kunshan 215315, China)

Abstract : Based on the comparison of the various producing processes of 2,6-dichloroaniline , a new method for the preparation of 2,6-dichloroaniline is put forward in this paper. Aniline as the raw material and urea are combined to produce N,N'-diphenylurea. N,N'-diphenylurea is sulfonated by concentrated sulfuric acid ,then chlorinated by Cl₂ ,after hydrolytic desulfonation , 2,6-dichloroaniline is obtained with overall yield of 60% and its purity was enhanced up to 99% . Compared with the traditional process ,the cost of preparation of 2,6-dichloroaniline has been greatly reduced.

Key words : aniline ; N,N'-diphenylurea ; 2,6-dichloroaniline

(上接第 78 页)

[2] 严熙世 ,赵洪宾 . 给水管网理论与计算[M]. 北京 : [3] 薛履中 . 工程最优化设计[M]. 天津 :天津大学出版社 ,1986. 社 ,1988.

Directly Optimum Calculation Method of Enlarging Water Supply Pipe Net

LI Li¹ , ZHU Fang²

(1. Zhengzhou Sino - French Water Supply Co. Ltd , Zhengzhou 450002 , China 2. Henan Hydrology & Water Resource Bureau , Yellow River Water Resource Conservancy Committee , Zhengzhou 450003 , China)

Abstract : In this paper ,we constructed an optimum object design function of pipe diameter according to character of enlarging pipe net . we used condition of restraint of water power character ,adopted optimum general roughness gradient (GRC) Method to calculate ,and changed the object function to solve the problem of pipe diameter standard.

Key words : enlarge pipe net ; optimizatic design ; general roughness gradient ; pipe diameter standard