

# 连续流高效制备成核剂中间体二芳基磷酸氯

姚翰林<sup>1</sup>, 辛 忠<sup>1,2\*</sup>

(1. 华东理工大学 上海市多相结构材料化学工程重点实验室, 上海 200237; 2. 华东理工大学 化工学院 化学工程联合国家重点实验室, 上海 200237)

**摘要:** 设计了一种内嵌特殊连续螺旋式静态混合片的盘管式连续流反应器, 并应用于成核剂中间体 2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基苯氧基)磷酸氯 (简称二芳基磷酸氯) 的高效合成中。在流速  $\geq 0.4$  m/s (180 mL/min) 且沉淀含量  $< 10\%$  时, 沉淀产物三乙胺盐酸盐在强湍动流场中可随液相稳定流动, 成功解决了反应通道易堵塞的难题。毫米级尺度保持了反应器良好的传质特性, 高流速下可实现反应物料的快速均匀混合, 同时又大幅增加了生产通量。得到了在此连续流反应系统中的最佳合成工艺: 盘管后 20% 管段使用空管以减小系统整体的压降, 混合采用 T 型射流, 停留时间 3.5 min, 反应温度 90 °C,  $n[2,2'$ -亚甲基-双(4,6-二叔丁基)苯酚 (简称二芳基酚)] :  $n$ (三乙胺) :  $n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , 二芳基酚和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L。产物收率从间歇式反应的 90% 提升至连续流反应的 96%, 空时产率提升了约 43 倍。

**关键词:** 二芳基磷酸氯; 连续流制备; 静态混合; 工艺优化; 沉淀反应; 强湍动流场; 精细化工中间体  
**中图分类号:** TQ265.1   **文献标识码:** A   **文章编号:** 1003-5214 (2022) 06-1290-07

## Highly effective preparation of nucleating agent intermediate diaryl phosphate chloride in continuous flow

YAO Hanlin<sup>1</sup>, XIN Zhong<sup>1,2\*</sup>

(1. Shanghai Key Laboratory of Multiphase Materials Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. State Key Laboratory of Chemical Engineering, School of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** A coil-tube continuous flow reactor embedded with a special type of continuous spiral static mixing piece was designed and used to efficiently prepare nucleating agent intermediate 2,2'-methylene-bis(4,6-di-*tert*-butylphenyl) phosphate chloride (abbreviated as diaryl phosphoate chloride). Under the conditions of flow rate  $\geq 0.4$  m/s (180 mL/min) and precipitation content  $< 10\%$ , the precipitation triethylamine hydrochloride could flow stably with liquid phase in strong turbulent flow field, which successfully solved the serious clogging problem in reaction channel. Millimeter scale of the reactor maintained the good mass transfer characteristics, and the rapid and uniform mixing of reactive materials could be realized at high flow rate, meanwhile greatly increased the throughput. The optimum synthesis process in this continuous flow reaction system was obtained. Empty pipe was used in the last 20% section of the coil tube to reduce the overall pressure drop of the reaction system, T-jet was used to mix the reaction materials, residence time was 3.5 min, reaction temperature was 90 °C,  $n[2,2'$ -methylene-bis(4,6-di-*tert*-butylphenyl) phenol (abbreviated as diaryl phenol)] :  $n$ (triethylamine) :  $n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , initial feed concentration of diaryl phenol and  $\text{POCl}_3$  were 0.29 and 0.32 mol/L, respectively. The product yield increased from nearly 90% in batch reactor to 96% in continuous flow reactor, and the space time yield increased by about 43 times.

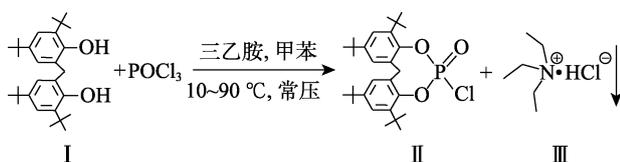
**Key words:** diaryl phosphate chloride; continuous-flow synthesis; static mixing; process optimization; precipitation reaction; strong turbulent flow field; fine chemical intermediates

收稿日期: 2021-12-17; 定用日期: 2022-01-25; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211296

基金项目: 上海市领军人才 (2013); 超限制造: 新一代微化工芯片应用基础及器件设计评价 (Y100-2-20075)

作者简介: 姚翰林 (1993—), 男, 博士生, E-mail: 18818205845@163.com. 联系人: 辛 忠 (1962—), 男, 教授, E-mail: xzh@ecust.edu.cn.

2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基苯氧基)磷酰氯(II)(简称二芳基磷酰氯)是 NA-40、NA-45 等一系列成核剂的合成中间体,与聚丙烯、聚乙烯等多种塑料树脂的机械性能和热性能的改性过程密切相关,在精细化工中占有重要地位<sup>[1-3]</sup>。它通常由 2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基)苯酚(I)(简称二芳基酚)和  $\text{POCl}_3$  在溶剂甲苯中以三乙胺作缚酸剂经磷酰化缩合反应制备,同时生成沉淀产物三乙胺盐酸盐(III)<sup>[4-6]</sup>,如下所示。虽然间歇式反应中的产物收率已优化至接近 90%,但此过程中仍存在传热效果差、过程安全性低、反应时间长、生产效率低等缺陷<sup>[7-8]</sup>。



连续流微反应器由于具有更大的比表面积、强化的传热和传质性能以及良好的密封性和工艺耐受性,已成为建立高效、安全工艺流程的强大工具,在精细化工和制药领域得到了广泛应用,为反应过程的强化提供了巨大的潜力<sup>[9-16]</sup>。然而,在管式通道等连续流反应器中操作此类沉淀工艺仍是目前面临的巨大挑战,沉淀产物(如卤化盐)的沉积极易造成反应器压降的急剧增加,进而导致流道堵塞并迫使生产停工<sup>[17-20]</sup>。由于沉淀反应在精细化工和制药过程中极为常见,极大限制了连续流反应器在此领域中的应用。虽然连续搅拌和振荡流技术的使用在一定程度上缓解了反应流道堵塞的风险,但工艺过程中存在的机械松动、磨损以及能量消耗增加了工艺的不稳定性,且流动的返混较大<sup>[21-26]</sup>;而对反应器施加超声的方法又面临噪音污染和难以工程放大等困难<sup>[27-29]</sup>。

在管式通道中内嵌静态混合片已成为过程设备强化的重要手段,目前已广泛应用于各种混合和换热工艺中<sup>[30-31]</sup>。混合片的存在使物料在高流速下形成强烈的湍动,可明显强化传递过程,同时保持极小的返混和较高的生产通量;而高速剪切形成的强旋流场为含固物料的稳定均质流提供了极为有利的条件和可能性。然而,静态混合的主要用途仍局限于促进反应物的快速混合,特别是对浓度效应敏感的反应,以及快速结晶过程,因此,其长度和对应的物料停留时间通常很短<sup>[32-33]</sup>。

本文设计了一种特殊的连续螺旋式静态混合片,内嵌于盘管式连续流反应器中。通过与其他类型静态混合片的对比,发现内嵌此种混合片可使管式通道内流动的压降更小,且流动形成的高剪切流

场成功克服了沉淀产物极易在反应管路内积聚这一难题,避免了流道堵塞。混合片的填充长度较长:入口段可用于促进反应物的快速混合,之后的填充段产生的强湍动流场可保证含固物料的稳定流动,使整个反应器可处理“分钟级”的沉淀反应。通过测量反应器的压降确定了合适的填充长度,并优化了连续流合成二芳基磷酰氯(II)的工艺条件。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

甲苯、三乙胺、 $\text{POCl}_3$ , AR, 上海泰坦科技股份有限公司; 2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基)苯酚(质量分数 $\geq 99\%$ ), 工业品, 上海晟馨新材料科技有限公司; 实验用水为超纯水, 自制。

NP7000 型柱塞泵, 江苏汉邦科技有限公司; HH-WO 型恒温水浴锅, 巩义市予华仪器有限责任公司; 反应器由曲率直径 50 cm、长 85 m 的 316 L 不锈钢盘管(内径 4 mm, 壁厚 1 mm)内置约 0.5 mm 厚、3 mm 宽的同材质连续螺旋混合片制得,若定义每旋转  $180^\circ$  为一节螺旋片,则单节螺旋片的长度约 10 mm,总反应体积约 650 mL; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; WRS-1C 型熔点仪, 上海仪电科学仪器股份有限公司; AVANCE III 500 MHz 型核磁共振波谱仪, 德国布鲁克公司。

### 1.2 合成方法

实验流程示意如图 1 所示。

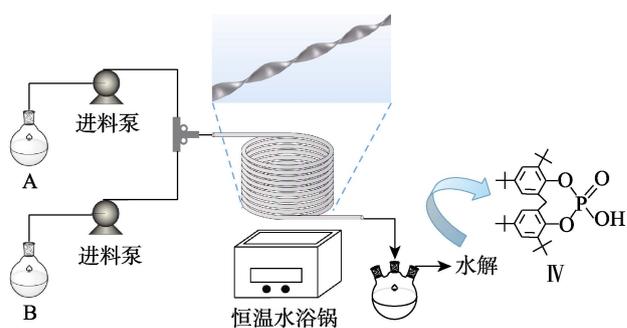


图 1 实验流程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of experimental process

称取二芳基酚(I) 63.72 g (0.15 mol) 于圆底烧瓶 A 中,再加入 275 mL 溶剂甲苯和 58.38 mL (0.42 mol) 三乙胺,混合均匀;量取 15.38 mL (0.165 mol)  $\text{POCl}_3$  于圆底烧瓶 B 中,再加入 78 mL 溶剂甲苯,混合均匀。两股物料经 T 型射流式预混合器汇合后通入反应器,通过设置两台进料泵的流量来控制反应停留时间,控制原料 A、B 的体积流量比为 4.5 : 1。若进料泵的压力传感器检测到系统压降快速上升并超过设置的压力上限(比初始压降

高 1.3 MPa), 则表示流道逐渐堵塞。反应温度由恒温水浴锅控制。整个反应系统预先充满溶剂甲苯, 然后在反应条件下运行 3 个停留时间以达到稳态。

由于产物 II 很难分离和分析, 因此使用其水解产物 2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基苯氧基)磷酸(IV)来评价反应结果。II 的水解反应可认为是完全彻底地全部转化为 IV, 这种方法已被广泛应用于 II 的合成反应表征中。从反应器出口收集约 90 mL 流出液至 250 mL 四口烧瓶中, 加热至 95 °C 并用水蒸气蒸馏充分水解, 自然冷却至室温后将反应混合物抽滤、水洗并在 80 °C 下真空干燥 6 h 以上。将干燥产物用甲苯重结晶并在 80 °C 下真空干燥 6 h 以上得白色粉末状产物 IV。将产物称重并计算分离收率。若计算反应混合物中沉淀的含量, 则将流出液称重后抽滤、洗涤, 然后将滤饼在 80 °C 下真空干燥 6 h 以上并称重, 所得质量与流出液质量的比值即为沉淀在物料中的含量。

### 1.3 表征方法

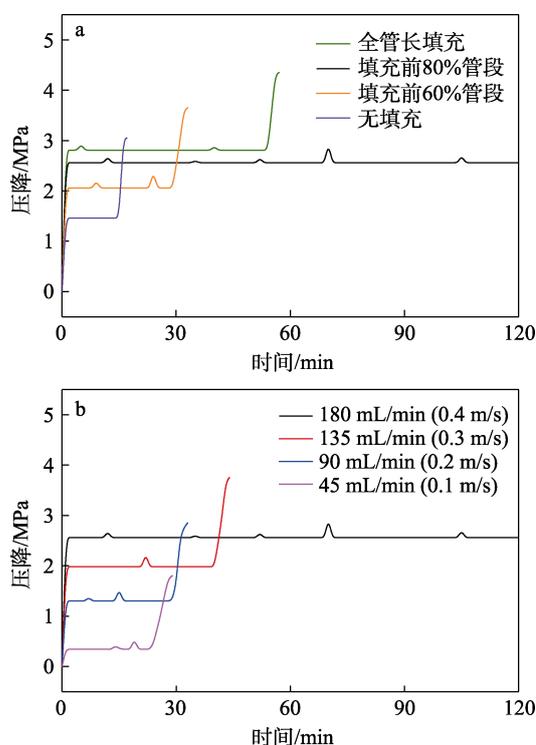
高效液相色谱仪的测试条件为: 毛细管柱 Phenomenex Polar-RP C18 4.6 mm × 150 mm, 流动相采用甲醇和水的混合物(体积流量比为 94 : 6), 总流量为 1 mL/min, 通过面积归一法估算产物纯度 >99%。取少量产物装入毛细管, 在熔点仪中从室温以 5 °C/min 升温测试, 测定产物的熔程为 339.7~340.3 °C。在核磁共振波谱仪中确定产物的分子结构, 以氘代氯仿为溶剂、三甲基硅烷为内标: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.29 (dd, *J* = 2.5、1.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.44 (s, 18H), 1.32 (s, 18H)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 混合片填充方式和物料流速对反应器压降(堵塞情况)的影响

相比于微米通道, 毫米尺度的连续流反应器虽然比表面积略有降低, 但仍可保持良好的传质性能。而连续螺旋式静态混合片的填充更强化了这一优势, 同时高速流体在管中连续地做高频翻转螺旋运动, 使截面存在较强的二次流; 且反应管的盘绕状态可诱导流体产生离心力, 在一定程度上改善径向二次流, 因此, 促进了径向的完全混合, 径向浓度分布趋于均匀, 而轴向逆扩散(返混)却被有效抑制, 使整体流动趋于平推流<sup>[34-36]</sup>。然而, 较长的流道和混合片对流体产生了阻力, 增大了反应器的压降, 并使整个流程的能耗更集中于进料泵。因此, 为缓解混合片对流体产生的压降, 分别只填充反应器前 60%、80% 长度的管段, 并与全管长填充和无填充的方式进行对比。图 2a 为反应器压降随操作时

间的变化(各条件下的初始压降有所不同)。从图 2a 可以看出, 不填充混合片的普通管式反应器在 15 min 左右即堵塞; 适当增加混合片的长度有利于扩大强湍动流场的范围, 使含固物料形成稳定的均质流, 延缓堵塞发生, 当填充反应器前 80%、后 20% 长度的管段不作填充时, 则可使反应器连续稳定运行 2 h 以上; 但在反应器的后段由于反应较为完全, 沉淀颗粒的质量分数相对较高, 管道内构件对沉淀流产生的阻力比纯液相更大, 不利于沉淀流的整体流动, 因此, 全管长填充的方式反而加剧了堵塞。需要注意的是, 在流动反应的过程中, 反应器压降也会由于颗粒的无规则团聚行为而随时波动。



注: 反应温度 50 °C,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 3 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L。a—流速为 180 mL/min (0.4 m/s), 停留时间 3.5 min; b—填充反应器前 80%、后 20% 长度的管段不作填充

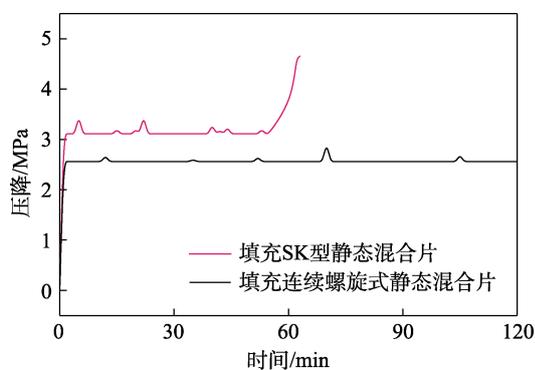
图 2 不同填充长度 (a) 和流速 (b) 下反应器压降随操作时间的变化

Fig. 2 Change of pressure drop with time at different loading lengths (a) and flow rates (b)

对于形式确定的静态混合管式反应器, 其各项性能主要取决于物料的流速。图 2b 为不同流速下反应器压降随操作时间的变化, 其中后 20% 长度的管段不作填充。从图 2b 可以看出, 流速较低时因未形成有效的剪切流场, 颗粒更容易聚集和沉积, 而内构件本身对颗粒流的“阻碍”作用又增大了压降, 因此堵塞更容易发生; 提高流速至 180 mL/min (0.4 m/s) 时, 由于加剧了强剪切流场中的湍动,

有利于延缓堵塞。

在另外同样的反应盘管中, 将前 80% 长度的管段填充工业中常用且构型较为简单的 SK 型静态混合片 (直径 3 mm), 并与本文设计的特殊连续螺旋式静态混合片作对比, 结果如图 3 所示。从图 3 可以发现, 在同一工艺条件下, SK 型静态混合片对物料的反复切割作用增大了沉淀流的流动阻力, 使管路中的初始压降更大, 且更容易堵塞。综上所述, 将本文设计的连续螺旋式静态混合片填充于前 80% 长度的管段, 后 20% 的管段不作填充, 并保持  $\geq 0.4$  m/s (180 mL/min) 的流速, 则堵塞风险将大幅降低。将反应器定型后, 在保证流道不发生堵塞的条件下, 优化了连续流合成 II 的工艺条件。



注: 反应温度 50 °C, 流速为 180 mL/min (0.4 m/s), 停留时间 3.5 min,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 3 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L, 后 20% 长度的管段不作填充

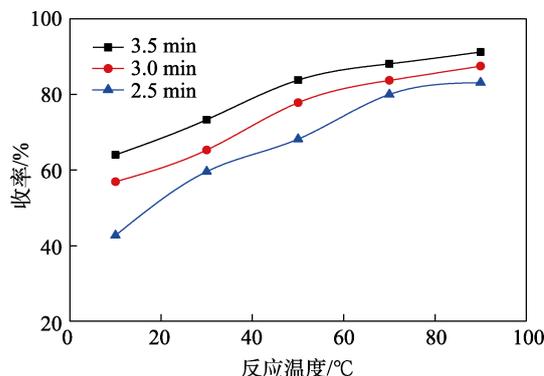
图 3 填充不同静态混合片时反应器压降随操作时间的变化

Fig. 3 Change of pressure drop with time when loaded different static mixing pieces

## 2.2 反应温度和停留时间对产物收率的影响

反应温度和停留时间是影响产物收率的核心因素。图 4 为反应温度和停留时间对产物收率的影响。如图 4 所示, 升高反应温度和延长停留时间均有利于提高产物收率, 说明反应本身较快, 且升高温度可以明显加速反应, 同时停留时间对收率的影响随温度升高而变弱。在 90 °C、停留时间 3.5 min 时产物收率达到 91.2%, 降低停留时间引起收率的下降可通过提高反应温度来补偿。若反应温度继续升高, 则明显超过三乙胺的沸点 (89 °C), 在反应器出口压力较低处可能引起混合液的明显共沸汽化, 造成物料损失和停留时间失准; 而背压阀一般不能耐受含沉淀的物料, 若背压阀堵塞则会导致工艺流程的中断。若继续延长停留时间, 则需降低流速, 此时湍动流场的削弱会增加管路堵塞的风险; 而延长管路和混合片的长度会继续增加反应器的压降, 这对连接件处甚至整个工艺流程的压力耐受性

都具有极大的考验。因此, 需尽可能调节其他工艺条件来提升产物的收率。



注:  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 3 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L, 收率均为分离收率, 下同

图 4 反应温度和停留时间对产物收率的影响

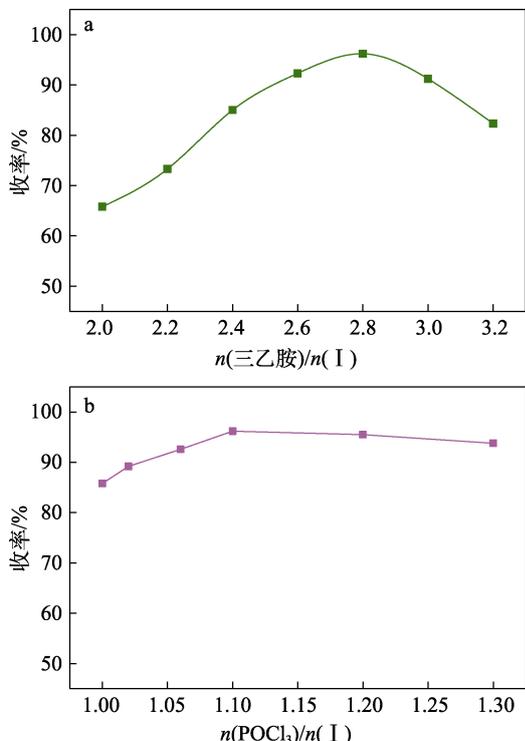
Fig. 4 Effects of reaction temperature and residence time on product yield

## 2.3 物料用量和初始反应物浓度对产物收率的影响

反应物用量对反应结果有明显的影响。为进一步提高产物收率, 在 90 °C、停留时间 3.5 min 的条件下进行了工艺优化实验。首先, 考察了  $n(\text{三乙胺})/n(\text{I})$  对产物收率的影响, 结果见图 5a。三乙胺用量变化引起的反应体积变化通过改变反应溶剂甲苯用量来抵消 (对  $\text{POCl}_3$  同)。从图 5a 可以看出, 当  $n(\text{三乙胺})/n(\text{I})$  从 2.0 增加到 2.8 时, 产物收率明显提升并达到 96.2%, 这是因为三乙胺作为缚酸剂, 需要不断结合磷酸化反应释放的 HCl, 推动反应平衡向正方向移动。当  $n(\text{三乙胺})/n(\text{I})=2.0$  时, 虽然已达到缚酸剂的理论用量, 但仍不足以将反应产生的 HCl 及时除去, 致使反应混合物呈酸性, 抑制了反应向正方向进行, 此时收率仅为 65.8%。但当  $n(\text{三乙胺})/n(\text{I})$  从 2.8 增加到 3.2 时, 收率明显下降, 这可能是由于过量的三乙胺提前消耗了反应物  $\text{POCl}_3$ , 导致反应无法完全进行。因此,  $n(\text{三乙胺}) : n(\text{I})=2.8 : 1$  为最佳。其次, 考察  $n(\text{POCl}_3)/n(\text{I})$  对产物收率的影响, 结果如图 5b 所示。从图 5b 可以看出, 当  $n(\text{POCl}_3)/n(\text{I})$  从 1.00 增加到 1.30 时, 收率先升而后降, 当  $n(\text{POCl}_3)/n(\text{I})=1.10$  出现拐点。显然, 适当过量的  $\text{POCl}_3$  有利于 I 的完全转化, 但用量继续增加可能导致非 1 : 1 缩合的副反应发生<sup>[37]</sup>, 同时考虑到反应物的成本, 确定  $n(\text{POCl}_3) : n(\text{I})=1.10 : 1$  为最佳。

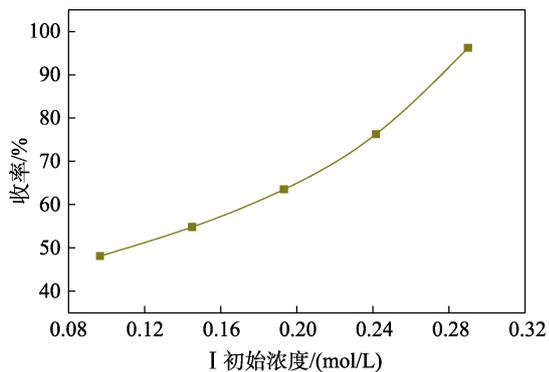
反应物浓度对反应速率和产物收率一般较大的影响。图 6 为固定停留时间下反应物 I 初始浓度对产物收率的影响。从图 6 可以看出, 提高反应物 I 初始浓度 (同比例) 可明显加速反应, 并提高产物收率, 符合液相反应的一般规律。然而, 在实验

中观察到 I 在溶剂甲苯中溶解缓慢,且溶解度有限,反应物保持固相又不利于反应进行,而柱塞泵不能输送含固相颗粒的物料(蠕动泵和隔膜泵的脉冲式进料会导致流量和物料配比失准),因此,反应物的初始浓度不宜继续提高。



注: 反应温度 90 °C, 停留时间 3.5 min, I 和 POCl<sub>3</sub> 的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L。a— $n(\text{I}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 1.10$ ; b— $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) = 1 : 2.8$

图 5 三乙胺 (a) 和 POCl<sub>3</sub> (b) 用量对产物收率的影响  
Fig. 5 Effects of triethylamine dosage (a) and POCl<sub>3</sub> dosage (b) on product yield



注: 反应温度 90 °C, 停留时间 3.5 min,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$

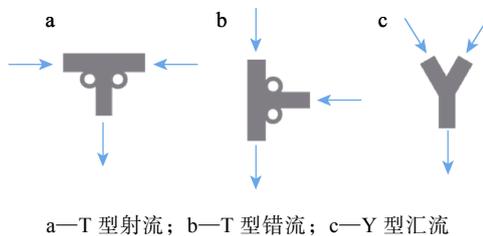
图 6 物料初始浓度对产物收率的影响

Fig. 6 Effects of material initial concentration on product yield

### 2.4 混合方式对产物收率的影响

由于所有反应试剂均可溶于甲苯,因此,此反应的特征为“均相反应,非均相流动”。虽然均相反

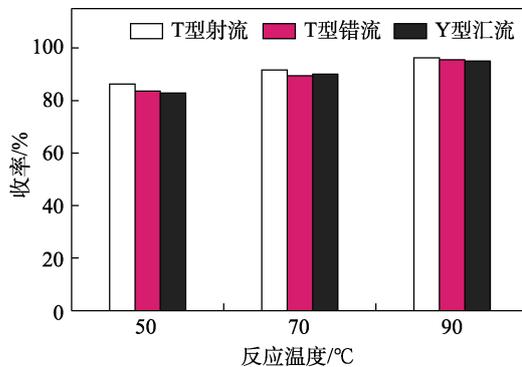
应的混合往往比非均相过程更容易,但由于反应物分为两股进料,促进反应物料的快速均匀混合仍是十分必要的。连续流反应器常用的物料预混合方式见图 7,主要有 T 型射流式、T 型错流式以及 Y 型汇流式。除 T 型射流混合外,也探究了不同反应温度下分别改用另外两种预混合方式对反应结果的影响,结果见图 8。从图 8 可以看出,T 型射流混合由于消耗了物料更多的动能,因此达到了更好的混合效果,对应的产物收率比其他两种混合方式更高,但总体上差别并不是太大。这说明均相反应的混合效果较好,得益于高流速下反应器中的静态混合片使流动物料产生了剧烈湍动并快速混合;而这同时保证了颗粒与流动相形成稳定的均质流,防止管路堵塞。



a—T 型射流; b—T 型错流; c—Y 型汇流

图 7 不同类型的混合器

Fig. 7 Different types of mixers



注: 停留时间 3.5 min,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , I 和 POCl<sub>3</sub> 的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L

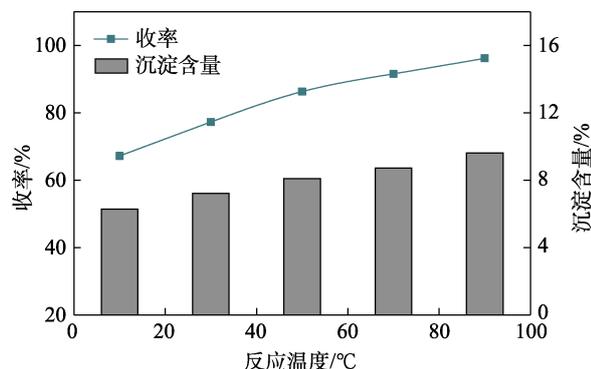
图 8 混合器结构对产物收率的影响

Fig. 8 Effect of mixer structure on product yield

### 2.5 反应混合物的沉淀含量

基于以上所探究连续流反应的最优工艺条件,研究了不同温度下反应混合物的沉淀含量,结果如图 9 所示。从图 9 可以看出,沉淀含量在 6%~10%,且与产物收率正相关,因为沉淀产物三乙胺盐酸盐(III)的生成量本身就与目标产物 II 成正比,转化率越高,则沉淀含量越高。由于反应物 I 溶解性的缘故,反应物浓度和沉淀含量未进一步提高,但根据实验过程可以预见,若沉淀含量继续提升至 > 10%,则会显著增加管路的堵塞风险;若增加流速,则反应器的压降本身也会继续增加,有可能对进料

泵和各连接处造成破坏,严重影响反应系统的稳定性。因此,反应的沉淀含量应 $<10\%$ 。



注: 停留时间 3.5 min,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L, 预混合方式为 T 型射流混合

图 9 不同温度下产物收率和反应混合物沉淀含量

Fig. 9 Product yield and precipitation content of reaction mixture at different temperatures

## 2.6 与间歇式合成的比较

将本文设计的特殊连续螺旋式静态混合片内嵌于盘管式连续流反应器中,且后 20%长度的管段不作填充,物料混合采用 T 型射流方式,总流速控制在 0.4 m/s (180 mL/min) 以上,且沉淀含量控制在 10% 以下,停留时间 3.5 min,反应温度 90 °C,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L,采用间歇式和连续流方式反应,结果列于表 1。

表 1 连续流合成与间歇式合成的比较

Table 1 Comparison between continuous-flow and batch synthesis

	连续流合成	间歇式合成
收率/%	96	90
空时产率/[kg/(m <sup>3</sup> ·s)]	0.654	0.015 <sup>①</sup>
$n(\text{三乙胺})/n(\text{I})$	2.8	3.0
氮气需求	无需	大量

①反应釜装填系数为 0.6, 反应时间至少 1 h, 辅助操作时间为 1 h。

由表 1 可见,产物收率从间歇式反应的接近 90% 提升至 96%,反应系统实现了连续稳定运行而不发生堵塞。另外,间歇式反应器中需要不断通入氮气来防止 I 的氧化<sup>[38]</sup>,而连续流反应器良好的密封性避免了氮气的大量使用,从而大幅节约了辅助原料的成本并简化了操作流程。空时产率定义为单位反应时间和体积下的产量,是表征反应器生产能力的重要指标。采用优化后的连续流合成工艺,产物的空时产率约为间歇式反应的 44 倍。此外,间歇式反应通常不能实现反应空间的全部利用,且反应时间

长,而等数量级的辅助操作时间(如卸料、清洗等)又会使生产效率进一步降低<sup>[39]</sup>。

## 3 结论

设计了一种内嵌特殊连续螺旋式静态混合片的盘管式连续流反应器,并高效合成了一种聚合物成核改性剂的重要中间体——2,2'-亚甲基-双(4,6-二叔丁基苯氧基)磷酰氯(II)。在流速 $\geq 0.4$  m/s (180 mL/min)且沉淀含量 $<10\%$ 时,反应生成的沉淀产物三乙胺盐酸盐(III)颗粒在强湍动流场的作用下可随液相形成稳定的均质流,成功解决了反应通道易堵塞这一棘手难题,在保证反应系统连续稳定运行的同时,整个流程不需要施加除了维持进料泵运行之外的其他能量。反应器的尺度在毫米级,保持了良好的传质特性;混合片的填充长度较长,可处理“分钟级”的沉淀反应。高流速下反应物料可实现快速均匀混合,同时生产通量大幅增加。与连续搅拌或振荡的方式相比,静态混合通常可有效抑制返混,增加了反应器的容积效率和反应效率,同时又避免了机械松动和磨损等不稳定因素。得到了连续流合成工艺的最佳条件为:盘管最后 20%的管段中不作填充以减小反应系统整体的压降,物料混合采用 T 型射流方式,停留时间 3.5 min,反应温度 90 °C,  $n(\text{I}) : n(\text{三乙胺}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2.8 : 1.10$ , I 和  $\text{POCl}_3$  的初始进料浓度分别为 0.29 和 0.32 mol/L。相比间歇式反应,产物收率从接近 90% 提升至 96%,空时产率提升了约 43 倍,且连续流反应器良好的密封性节省了防止原料 I 氧化所需的大量氮气,这些都对提升流程的经济性有巨大的帮助。

为适应市场需求,若考虑将工艺流程进行放大,则最直接的方式为扩大管径,在增加产能的同时亦可延缓沉淀产物在管道中的沉积和聚集效应,大幅扩展反应器处理液固流的能力边界。但为避免如混合不良、热点飞温等恶性放大效应的出现,可改用结构更为复杂的静态混合片来改善传递效果,而扩大管径本身又缓解了压降的升高。对于沉淀工艺,这种方式与超声等技术相比无疑展现出了更大的潜力。

## 参考文献:

- [1] ZHANG X, ZHAO S C, MENG X, *et al.* The mechanical properties, crystallization and rheological behavior of isotactic polypropylene with nucleating agent supported on polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS)[J]. *Journal of Polymer Research*, 2020, 27(10): 303-312.
- [2] KAARTO J, CHEN L F, LEUNG T W. Thermoformed article with high stiffness and good optics composed of polypropylene containing a substituted phenylene aromatic diester: US8378045[P]. 2013-02-19.
- [3] LI C, TONG C C, MENG X, *et al.* Effect of nucleating agent

- supported on zeolite *via* the impregnation on the crystallization ability of isotactic polypropylene and its mechanism[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2019, 30(11): 2674-2685.
- [4] SVARA J. An easy preparation of pure cyclic diaryl phosphate: CA2030179[P]. 1991-06-10.
- [5] TAJIMA K, TAKAHASHI M. Diaryl phosphate metal salts: JP61210090[P]. 1986-09-18.
- [6] XIN Z (辛忠), WAN L (万力), YAO H L (姚翰林), *et al.* A continuous preparation method for substituted diaryl phosphate compounds: CN202010644937. 8[P]. 2020-07-06.
- [7] XIN Z (辛忠). Process for one-stage synthesizing substituted diaryl organic metal phosphate: CN1358728A[P]. 2002-07-17.
- [8] GONG X H (龚小红), HUANG Y G (黄艳刚), YUE D J (乐道进). New preparation process of 2, 2'-methylene-bis (4, 6-di-*tert*-butylphenol) phosphate[J]. *Chemistry & Bioengineering (化学与生物工程)*, 2012, 29(2): 62-63, 76.
- [9] BAI R (白瑞), LIU D S (刘定胜). Preparation of fluorescent polymer nanoparticles based on capillary array microreactor[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(11): 2227-2232.
- [10] LIU J W (刘建武), ZHANG Y (张跃). Continuous flow process for ammoxidation of acetone in liquid phase[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(5): 1074-1080.
- [11] ADAMO A, BEINGESSNER R L, BEHNAM M, *et al.* On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system[J]. *Science*, 2016, 352(6281): 61-67.
- [12] WANG K, LUO G S. Microflow extraction: A review of recent development[J]. *Chemical Engineering Science*, 2017, 169(21): 18-33.
- [13] MAO M M, ZHANG L, YAO H L, *et al.* Development and scale-up of the rapid synthesis of triphenyl phosphites in continuous flow[J]. *Acs Omega*, 2020, 5(16): 9503-9509.
- [14] YAO C Q, ZHAO Y C, CHEN G W. Multiphase processes with ionic liquids in microreactors: Hydrodynamics, mass transfer and applications [J]. *Chemical Engineering Science*, 2018, 189(2): 340-359.
- [15] ONISURU O R, ALIMI O A, POTGIETER K, *et al.* Continuous-flow catalytic degradation of hexacyanoferrate ion through electron transfer induction in a 3D-printed flow reactor[J]. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 2021, 30(7): 4891-4901.
- [16] COLEY C W, THOMAS D A III, LUMMISS J A M, *et al.* A robotic platform for flow synthesis of organic compounds informed by AI planning[J]. *Science*, 2019, 365(6453): eaax1566.
- [17] BO X F (薄晓帆), WAN L (万力), XIN Z (辛忠). Sol-gel prepared mesoporous Pd/m-TiO<sub>2</sub> for continuous-flow Suzuki coupling reaction [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(8): 1613-1620.
- [18] POMMELLA A, TOMAIUOLO G, CHARTOIRE A, *et al.* Palladium-N-heterocyclic carbene (NHC) catalyzed C-N bond formation in a continuous flow microreactor. Effect of process parameters and comparison with batch operation[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2013, 223(1): 578-583.
- [19] PERAZZO A, TOMAIUOLO G, SICIGNANO L, *et al.* A microfluidic approach for flexible and efficient operation of a cross-coupling reactive flow[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(78): 63786-63792.
- [20] DONG Z Y, FERNANDEZ R D, KUHN S. Acoustophoretic focusing effects on particle synthesis and clogging in microreactors [J]. *Lab on a Chip*, 2019, 19(2): 316-327.
- [21] MAO M M (茅梦梅), WAN L (万力), XIN Z (辛忠). Highly efficient synthesis of antioxidant 168 in continuous flow[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(10): 2151-2154.
- [22] YAO H L, WAN L, ZHAO X Y, *et al.* Effective phosphorylation of 2, 2'-methylene-bis(4,6-di-*tert*-butyl) phenol in continuous flow reactors [J]. *Organic Process Research & Development*, 2021, 25(9): 2060-2070.
- [23] HARVEY A P, MACKLEY M R, STONESTREET P. Operation and optimization of an oscillatory flow continuous reactor[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2001, 40(23): 5371-5377.
- [24] LEY S V, FITZPATRICK D E, MYERS R M, *et al.* Machine-assisted organic synthesis[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2015, 54(35): 10122-10136.
- [25] POMBERGER A, MO Y M, NANDIWALE K Y, *et al.* A continuous stirred-tank reactor (CSTR) cascade for handling solid-containing photochemical reactions[J]. *Organic Process Research & Development*, 2019, 23(12): 2699-2706.
- [26] CRUZ P C, SILVA C R, ROCHA F A, *et al.* Mixing performance of planar oscillatory flow reactors with liquid solutions and solid suspensions[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2021, 60(6): 2663-2676.
- [27] HARTMAN R L, NABER J R, ZABORENKO N, *et al.* Overcoming the challenges of solid bridging and constriction during Pd-catalyzed C—N bond formation in microreactors[J]. *Organic Process Research & Development*, 2010, 14(6): 1347-1357.
- [28] NOEL T, NABER J R, HARTMAN R L, *et al.* Palladium-catalyzed amination reactions in flow: Overcoming the challenges of clogging *via* acoustic irradiation[J]. *Chemical Science*, 2011, 2(2): 287-290.
- [29] KUHN S, NOEL T, GU L, *et al.* A teflon microreactor with integrated piezoelectric actuator to handle solid forming reactions[J]. *Lab on a Chip*, 2011, 11(15): 2488-2492.
- [30] GHANEM A, LEMENAND T, DELLA V D, *et al.* Static mixers: Mechanisms, applications, and characterization methods-A review[J]. *Chemical Engineering Research & Design*, 2014, 92(2): 205-228.
- [31] MENG H B, HAN M Q, YU Y F, *et al.* Numerical evaluations on the characteristics of turbulent flow and heat transfer in the lightning static mixer[J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2020, 156(2020): 119788.
- [32] DONG Y C, NG W K, HU J, *et al.* A continuous and highly effective static mixing process for antisolvent precipitation of nanoparticles of poorly water-soluble drugs[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 386(1/2): 256-261.
- [33] VAN WAGENINGEN W F C, MUDDE R F, VAN DEN AKKER H E A. Numerical simulation of growing Cu particles in a Kenics static mixer reactor in which Cu<sup>2+</sup> is reduced by carbohydrates[J]. *Chemical Engineering Science*, 2004, 59(22/23): 5193-5200.
- [34] GOBERT S R L, KUHN S, BRAEKEN L, *et al.* Characterization of milli- and microflow reactors: Mixing efficiency and residence time distribution[J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(4): 531-542.
- [35] JIN D (金丹), FU H L (付海玲), WU J H (吴剑华), *et al.* Analysis for the effect of factors on residence time distribution in kenics static mixer[J]. *Journal of Petrochemical Universities (石油化工高等学校学报)*, 2011, 24(3): 70-74.
- [36] MENG H B (孟辉波), WU J H (吴剑华), YU Y F (禹言芳). Numerical simulation of residence time distribution in Kenics static mixer[J]. *Journal of Petrochemical Universities (石油化工高等学校学报)*, 2008, 21(2): 59-62, 67.
- [37] HUANG J (黄金), ZHANG K (张凯), YU J (于杰), *et al.* Preparation and characterization of 2,2'-methylene-bis(4-*tert*-butylphenyl) phosphate chloride[J]. *China Plastics Industry (塑料工业)*, 2014, 42(9): 84-87.
- [38] WANG L, PAN Y Z, FENG K C, *et al.* The new synthetic method of sodium 2,2'-methylene-bis (4, 6-di-*t*-butylphenyl) phosphate[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni (中山大学学报: 自然科学版)*, 2007, 46(1): 136-138.
- [39] LEVENSPIEL O. *Chemical reaction engineering*[M]. New York: Wiley-VCH, 1999.