

文章编号: 1006-3080(2019)03-0374-08

DOI: 10.14135/j.cnki.1006-3080.20180425001

响应曲面法优化 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯结晶工艺

黄克骄, 贺理珀, 宋兴福, 于建国

(华东理工大学国家盐湖资源综合利用工程技术研究中心, 上海 200237)

摘要: 现有的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯产品质量与后续工艺需求有一定差距, 如产品粒度小、粒度分布不均匀等。本文利用工厂提供的原料, 采用响应曲面中的 CCD(Central Composite Design)设计实验, 分析了搅拌速率、降温速率、晶种质量、陈化时间等因素对结晶产品的影响, 研究了工艺参数之间的交互影响, 确定了多因素下最优工艺操作条件, 对优化产品进行了分析, 结果表明产品可满足工艺需求。

关键词: 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯; 响应曲面法; 结晶工艺

中图分类号: TQ457.2^{†1}

文献标志码: A

芳氧苯氧丙酸酯类(Aryloxyphenoxy Propionate, APP)除草剂是属于乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂除草剂中应用最为广泛的一类, 主要作用于阔叶作物田间禾本科杂草。这类除草剂具有高效低毒等特点, 是一类发展趋势迅速、前景良好的除草剂类型^[1], 据顾林玲等^[2]的预计, 2019 年此类除草剂销售额将达到 12.30 亿美元。

生产 APP 类除草剂的中间体之一是 2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯。在对除草剂工艺提出新要求的同时, 对其中间体 2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯的纯度、颗粒的粒度和粒径分布等也提出了更高的要求。目前对 2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯的研究集中在合成与手性拆分方面^[3-5], 相关文献中对 2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯类物质的纯化研究报道较少^[6-9]。因此深入研究 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯结晶工艺, 不但对制备高质量的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯产品十分必要, 而且对整个 APP 类除草剂产业链的发展也具有非常重要的意义。

目前对结晶工艺的研究主要集中在过饱和度^[10-11]、降温速率^[12-14]、晶种^[15]、搅拌速率^[16]等方面。与单因素分析^[17]相比, 响应曲面法在分析多个影响因素及其交互作用影响时十分有效^[18-19]。响应曲面法包括

了实验设计、建模等过程, 它采用多元二次回归方程来拟合因素与响应值之间的函数关系, 通过对过程的回归拟合和响应曲面的绘制定量分析各个因素之间的交互作用, 从而确定优化条件。

本文以工厂提供的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯的甲苯溶液作为原料, 根据之前单因素法的研究基础, 确定搅拌速率、降温速率、晶种质量、陈化时间为考察变量, 以体积平均粒径和变异系数作为响应值。由于所用产品原料纯度已经较高(95%以上), 因此本文主要以粒度以及粒度分布作为考察目标, 优化后分析产品纯度。单因素实验中以搅拌速率 350~400 r/min、降温速率 5 °C/h、晶种加入质量 2 g、陈化时间 20~40 min 等条件作为 CCD 实验设计基础, 采用响应曲面法研究工艺参数之间交互影响及其对 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体粒度及粒度分布的影响, 确定多因素条件下最优结晶工艺操作条件。

1 实验原料和方法

1.1 实验原料

实验主要原料为 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯的

收稿日期: 2018-04-25

基金项目: 上海市优秀学术/技术带头人计划(18XD1424600)

作者简介: 黄克骄(1994-), 男, 湖北孝感人, 硕士生, 主要研究方向为分离工程。E-mail: kejiachuang@163.com

通信联系人: 于建国, E-mail: jgyu@ecust.edu.cn

引用本文: 黄克骄, 贺理珀, 宋兴福, 等. 响应曲面法优化 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯结晶工艺[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2019, 45(3): 374-381.

Citation: HUANG Kejiao, HE Lipo, SONG Xingfu, *et al.* Optimization of Crystallization Process of Methyl-2-(4-Hydroxyphenoxy) Propionate Based on Responsive Surface Methodology[J]. Journal of East China University of Science and Technology, 2019, 45(3): 374-381.

甲苯溶液, 由企业提供。晶种由多次重结晶的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯筛分得到。晶种样品的特征数据如表 1 所示。其中 $D_{[3, 2]}$ 表示表面积平均粒径; $D_{[4, 3]}$ 表示体积平均粒径; C.V. (Coefficient of Variation) 表示变异系数, 定义为:

$$C.V.=\frac{D_x(84)-D_x(16)}{2D_x(50)}\tag{1}$$

表 1 所用晶种样品的特征数据

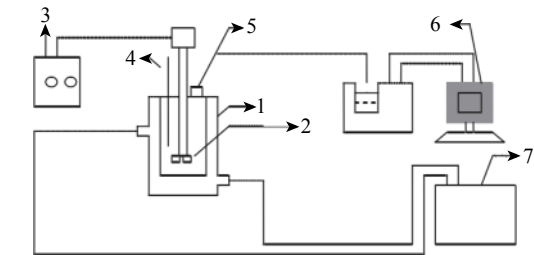
Table 1 Featured parameters of seed			
$D_{[3, 2]}/\mu\text{m}$	$D_{[4, 3]}/\mu\text{m}$	C.V.	Purity
288.9	302.3	0.222 0	>98%

式中, $D_x(84)$ 表示当颗粒累计体积分数达到 84% 时所对应的颗粒直径, $D_x(50)$ 、 $D_x(16)$ 等以此类推。

1.2 实验步骤

称量一定质量的工厂原料加至结晶器内, 固定装置, 控制恒温水浴温度使原料中固体全部溶解, 开启搅拌器并固定搅拌速率, 在高于溶解温度 5℃ 时恒温至少 1 h。开启恒温水浴温度控制程序, 使结晶器以指定速率降温, 至设定温度时加入一定量晶种并继续降温至终点温度。结晶完毕后, 取出晶体产品用布氏漏斗进行抽滤, 在真空烘箱中进行干燥, 分装、编号保存并进一步分析。

结晶器为四口夹套反应器, 有效体积为 700 mL, 装配机械搅拌以保证结晶器内物料均匀混合。结晶器的温度变化由系统的程序控温恒温水浴控制, 控制精度为 0.01℃。体系温度通过水银温度计测量, 测量精度为 0.01℃。实验装置如图 1 所示。



1—Jacketed reactor; 2, 3—Agitator; 4—Thermometer; 5—Sample outlet; 6—Particle size analyzer; 7—Thermostatic bath

图 1 实验装置图

Fig. 1 Schematic diagram of experimental setup

在单因素实验的基础上, 选择影响最大的 4 个因素: 搅拌速率(A)、降温速率(B)、晶种加入质量(C)和陈化时间(D)作为考察变量, $D_{[4, 3]}$ 和 C.V. 作为响应值。采用响应曲面法研究工艺参数之间交互影响及其对 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体粒度及粒

度分布的影响, 确定多因素条件下最优结晶工艺操作条件。采用 Design-Expert 软件进行实验设计和数据分析, 4 因素 5 水平 CCD (Central Composite Design) 实验设计方案如表 2 所示。

表 2 CCD 实验设计

Table 2 Chart of central composite design

Level	Factor			
	$A/(r\cdot\text{min}^{-1})$	$B/(\text{℃}\cdot\text{h}^{-1})$	C/g	D/min
−2	350	4.0	2.00	0
−1	375	4.5	2.25	10
0	400	5.0	2.50	20
1	425	5.5	2.75	30
2	450	6.0	3.00	40

1.3 分析方法

本文采用美国马尔文公司生产的 Mastersize3000 激光粒度分析仪测量 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体粒度分布 (Crystal size distribution, CSD)。粒度分布可以用来表示产品中颗粒大小以及分布情况。采用 $D_{[4, 3]}$ 、C.V. 值作为判断标准。采用美国 FEI 公司生产的 Quanta 250 扫描电子显微镜对晶体形貌进行分析。采用德国安捷伦公司生产的 1260SL 高效液相色谱仪分析产品的纯度。

2 结果与讨论

2.1 结晶工艺响应曲面法优化

根据表 2 设计实验, 实验条件以及结果如表 3 所示。

对表 3 中数据进行拟合回归, 得到 $D_{[4, 3]}$ 和 C.V. 的预测模型分别为:

$$D_{[4, 3]}=1\,006.19+2.32A+3.62B+28.88C+4.81D+36.76AB+36.49AC-25.40AD+1.48BC+58.02BD-52.03CD-55.54A^2-18.96B^2-55.90C^2-123.72D^2\tag{2}$$

$$C.V.=0.89-0.061A-0.016B-0.026C+0.025D-3.251\times10^{-3}AB-0.080AC-0.082AD+0.021BC+3.159\times10^{-3}BD-6.965\times10^{-3}CD+0.038A^2-0.024B^2+0.043C^2+0.02D^2\tag{3}$$

$D_{[4, 3]}$ 模型和 C.V. 模型的方差分析分别列于表 4 和表 5 中。由表可以看出, $D_{[4, 3]}$ 模型显著性高 (P 值

表 3 CCD 实验结果
Table 3 Experimental results of CCD

No.	$A/(\text{r}\cdot\text{min}^{-1})$	$B/(\text{°C}\cdot\text{h}^{-1})$	C/g	D/min	$D_{[4,3]}/\mu\text{m}$		C.V.	
					Actual value	Predicted value	Actual value	Predicted value
1	375	4.5	2.25	10	618.475	767.756 5	0.948 5	0.898 9
2	425	4.5	2.25	10	579.282	676.702 2	1.110 3	1.109 3
3	375	5.5	2.25	10	568.025	582.487 7	0.942 3	0.825 8
4	425	5.5	2.25	10	713.348	638.464 7	1.059 2	1.023 2
5	375	4.5	2.75	10	959.972	853.639 4	0.991 8	0.979 0
6	425	4.5	2.75	10	905.673	908.535 3	0.957 3	0.868 8
7	375	5.5	2.75	10	605.062	674.294 3	0.883 3	0.989 2
8	425	5.5	2.75	10	687.985	876.221 5	0.882 2	0.865 9
9	375	4.5	2.25	30	906.467	816.201 4	1.077 4	1.120 4
10	425	4.5	2.25	30	655.996	623.534 3	1.125 4	1.001 7
11	375	5.5	2.25	30	829.098	863.006 3	0.989 3	1.059 9
12	425	5.5	2.25	30	613.067	817.370 5	0.888 6	0.928 2
13	375	4.5	2.75	30	582.319	693.973 0	1.154 6	1.172 7
14	425	4.5	2.75	30	563.748	647.256 2	0.590 0	0.733 3
15	375	5.5	2.75	30	746.151	746.701 7	1.167 7	1.195 5
16	425	5.5	2.75	30	959.527	847.016 2	0.711 3	0.743 0
17	350	5.0	2.50	20	803.275	779.400 1	1.203 8	1.164 9
18	450	5.0	2.50	20	899.527	788.660 3	0.893 1	0.922 9
19	400	4.0	2.50	20	963.582	923.119 6	0.790 5	0.830 4
20	400	6.0	2.50	20	1 031.890	937.610 8	0.816 0	0.767 1
21	400	5.0	2.00	20	808.347	724.835 0	1.025 9	1.117 1
22	400	5.0	3.00	20	891.593	840.363 5	1.112 3	1.012 1
23	400	5.0	2.50	0	604.445	501.676 0	0.810 2	0.922 1
24	400	5.0	2.50	40	552.888	520.915 5	1.141 6	1.020 7
25	400	5.0	2.50	20	971.361	1 006.187 0	0.902 5	0.892 8
26	400	5.0	2.50	20	1 103.420	1 006.187 0	0.763 8	0.892 8
27	400	5.0	2.50	20	1 054.270	1 006.187 0	0.891 3	0.892 8
28	400	5.0	2.50	20	1 069.460	1 006.187 0	0.913 2	0.892 8
29	400	5.0	2.50	20	915.894	1 006.187 0	0.950 6	0.892 8
30	400	5.0	2.50	20	922.719	1 006.187 0	0.935 5	0.892 8

0.026 6, $P<0.05$), 失拟项不显著(P 值 0.094 9, $P>0.05$), 表明此模型响应信号强烈, 可以分析影响因素。 $D_{[4,3]}$ 模型中, A^2 、 C^2 、 D^2 影响显著, 其余影响不显著, 即影响 $D_{[4,3]}$ 的各因素显著性顺序为陈化时间>晶种质量>搅拌速率>降温速率。

C.V.模型显著性高(P 值 0.017 8, $P<0.05$), 失拟项不显著(P 值 0.116 7, $P>0.05$), 表明此模型响应信

号强烈, 可以分析影响因素。 A 、 AC 、 AD 影响显著, 其余影响不显著, 即影响 C.V.的各因素显著性顺序为搅拌速率>陈化时间>晶种质量>降温速率。

图 2 示出了 $D_{[4,3]}$ 模型及 C.V.模型预测值与实验值的对比。从图 2 中可以看出, 实验值均匀分布在预测直线两侧, 相对误差较小, 说明此模型预测精度较为理想。

表 4 $D_{[4,3]}$ 模型方差分析
Table 4 Variance analysis of $D_{[4,3]}$ regression model

Source	Sum of squares	Degree of freedom	Mean square	F	P
Model	664 854	14	47 489.5	2.849 42	0.026 6
A	128.626	1	128.626	$7.717\ 69\times 10^{-3}$	0.931 2
B	314.991	1	314.991	$1.889\ 98\times 10^{-2}$	0.892 5
C	20 020.3	1	20 020.3	1.201 23	0.290 4
D	555.238	1	555.238	$3.331\ 48\times 10^{-2}$	0.857 6
AB	21 618.2	1	21 618.2	1.297 11	0.272 6
AC	21 301.5	1	21 301.5	1.278 11	0.276 0
AD	10 325.2	1	10 325.2	0.619 520	0.443 5
BC	35.090 8	1	35.090 8	$2.105\ 48\times 10^{-3}$	0.964 0
BD	53 858.2	1	53 858.2	3.231 55	0.092 4
CD	43 310.3	1	43 310.3	2.598 66	0.127 8
A^2	84 606.4	1	84 606.4	5.076 47	0.039 7
B^2	9 855.38	1	9 855.38	0.591 332	0.453 8
C^2	85 699.8	1	85 699.8	5.142 08	0.038 6
D^2	419 859	1	419 859	25.191 9	0.000 2
Residual	249 996	15	16 666.4	—	—
Lack of fit	217 894	10	21 789.4	3.393 73	0.094 9
Pure error	32 102.4	5	6 420.48	—	—
Cor total	914 850	29	—	—	—

表 5 C.V.回归模型方差分析
Table 5 Variance analysis of C.V. regression model

Source	Sum of squares	Degree of freedom	Mean square	F	P
Model	0.460 085	14	$3.286\ 32\times 10^{-2}$	3.133 29	0.017 8
A	$8.786\ 13\times 10^{-2}$	1	$8.786\ 13\times 10^{-2}$	8.376 99	0.011 1
B	$6.025\ 99\times 10^{-3}$	1	$6.025\ 99\times 10^{-3}$	0.574 538	0.460 2
C	$1.653\ 41\times 10^{-2}$	1	$1.653\ 41\times 10^{-2}$	1.576 41	0.228 5
D	$1.460\ 10\times 10^{-2}$	1	$1.460\ 10\times 10^{-2}$	1.392 11	0.256 4
AB	$1.693\ 68\times 10^{-4}$	1	$1.693\ 68\times 10^{-4}$	$1.614\ 81\times 10^{-2}$	0.900 6
AC	0.102 827	1	0.102 827	9.803 89	0.006 9
AD	0.108 357	1	0.108 360	10.331 4	0.005 8
BC	$6.936\ 18\times 10^{-3}$	1	$6.936\ 18\times 10^{-3}$	0.661 318	0.428 8
BD	$1.597\ 19\times 10^{-4}$	1	$1.597\ 19\times 10^{-4}$	$1.522\ 81\times 10^{-2}$	0.903 4
CD	$7.761\ 27\times 10^{-4}$	1	$7.761\ 27\times 10^{-4}$	$7.399\ 86\times 10^{-2}$	0.789 3
A^2	$3.913\ 80\times 10^{-2}$	1	$3.913\ 80\times 10^{-2}$	3.731 55	0.072 5
B^2	$1.517\ 46\times 10^{-2}$	1	$1.517\ 46\times 10^{-2}$	1.446 80	0.247 7
C^2	$5.058\ 35\times 10^{-2}$	1	$5.058\ 35\times 10^{-2}$	4.822 79	0.044 2
D^2	$1.058\ 72\times 10^{-2}$	1	$1.058\ 72\times 10^{-2}$	1.009 41	0.331 0
Residual	0.157 326	15	$1.048\ 84\times 10^{-2}$	—	—
Lack of fit	0.135 017	10	$1.350\ 17\times 10^{-2}$	3.026 11	0.116 7
Pure error	$2.230\ 87\times 10^{-2}$	5	$4.461\ 75\times 10^{-3}$	—	—
Cor total	0.617 411	29	—	—	—

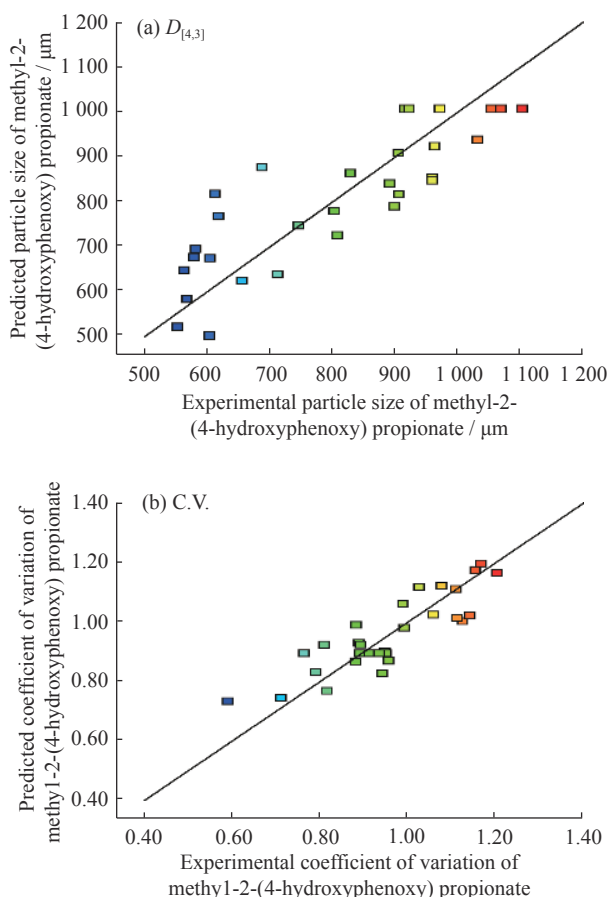


图2 模型预测值与实验值的对比

Fig. 2 Comparison of predicted and experimental values

2.2 响应面分析

3D 曲面图是响应值与各个实验因素所构成的三维空间图,可以反映两个因素之间的交互作用强弱。搅拌速率、降温速率、品种加入质量和陈化时间相互作用对体积平均粒径影响如图3所示。颜色由绿变黄表明 $D_{[4,3]}$ 增大,等高线越接近椭圆表明交互作用越显著。

C.V.模型中响应面的等高线图和3D 曲面图如图4所示,颜色由绿变黄表明 C.V.值增大,等高线越接近椭圆表明交互作用越显著。

2.3 优化设计结果与分析

由 $D_{[4,3]}$ 和 C.V.的预测模型进行优化计算,得出优化工艺见表6。单独将 $D_{[4,3], \max}$ 和 C.V._{min} 作为优化目标时,结果相矛盾。较低的过饱和度水平有利于晶体生长,较高的搅拌速率和相对较长的陈化时间,可以使产品 C.V.值变低,即晶体粒度分布集中。相反,较为适宜的搅拌速率和陈化时间有利于晶体整体粒度的增加。本文选择 $D_{[4,3], \max}$ 作为晶体尺寸的主优化目标,同时考虑 C.V.值不宜过大(取其值小于 0.9,此时优于 CCD 设计实验结果的 60% 以上),即晶体粒度分布相对集中,满足工业应用。

综上所述,为了获得较大尺寸且分布相对集中的晶体,最佳结晶工艺条件为搅拌速率 400 r/min,降

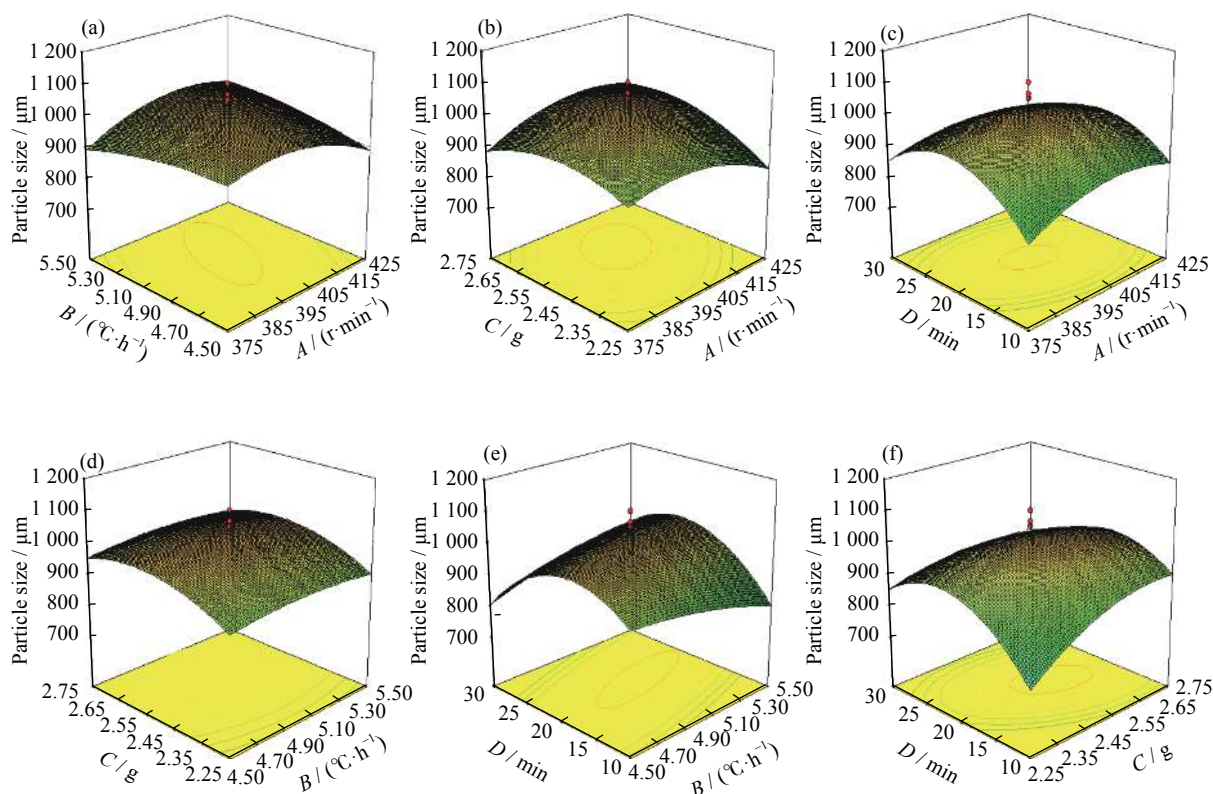


图3 不同因素相互作用对体积平均粒径影响的曲面图

Fig. 3 Effects of binary interactions among different factors on the responsive $D_{[4,3]}$ value

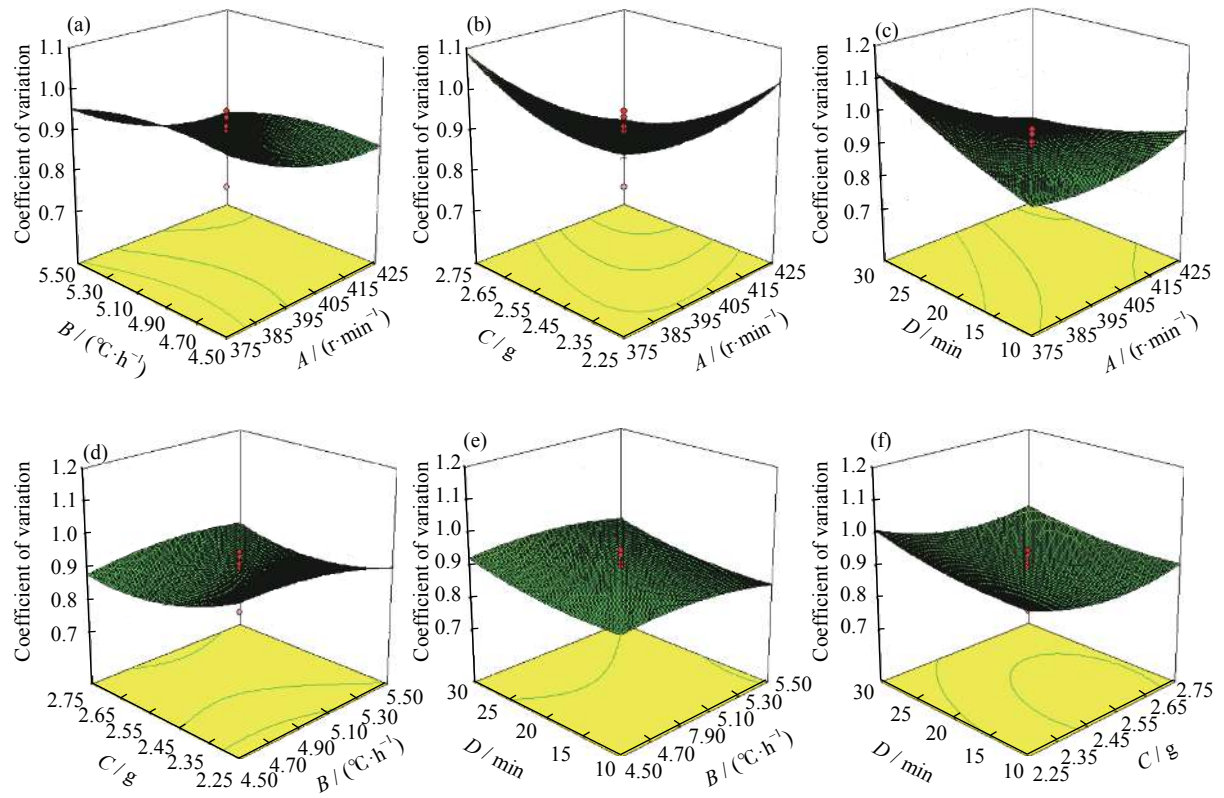


图 4 不同因素相互作用对变异系数影响的曲面图

Fig. 4 Effects of binary interactions among different factors on responsive C.V. value

表 6 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯结晶工艺优化结果

Table 6 Optimization results of the methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate crystallization					
Item	A/(r·min ⁻¹)	B/(°C·h ⁻¹)	C/g	D/min	Optimized value
D _{[4, 3], max}	406.35	5.18	2.59	20.07	1 021.1
C.V. min	425.00	4.50	2.75	30.00	0.767

温速率 5 °C/h, 晶种加入质量 2.5 g, 陈化时间控制为 20 min。在优化的条件下, 进行 3 组平行实验, 取样表征。

粒度分布测试结果如图 5 所示, 可以看到优化后的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体呈单峰分布状态, 且分布较为集中, 实验测定值 $D_{[4, 3]}=1\,054.27\,\mu\text{m}$ 、C.V.=0.891 3。

2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的 HPLC 分析如图 6 所示。从图中可以看出, 在实验所用分析条件下, 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯的出峰时间在 2.74 min 附近, 主要的杂质峰在 1.713 min。结合峰面积计算可以知道经过结晶优化后 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯的纯度在 98% 以上, 杂质峰推测为结晶产品吸附母液甲苯中杂质导致。

图 7 给出了结晶前后 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的扫描电镜图。结晶优化前, 从扫描电镜图

可以看到, 此时产品中存在大量细小颗粒, 粒度分布不均一。结晶后的产物颗粒增大, 小颗粒大部分被去除, 符合后续生产需求。

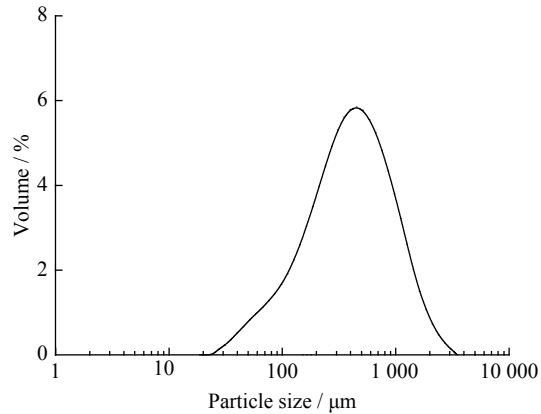


图 5 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的粒度分布

Fig. 5 Crystal size distribution of methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate

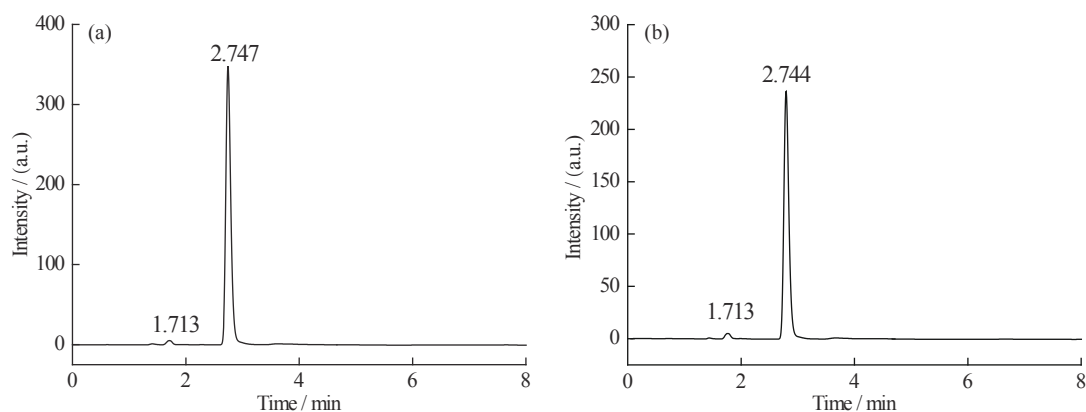
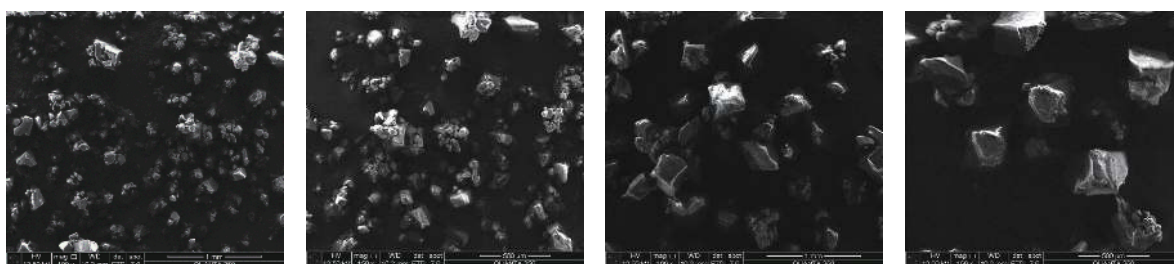


图6 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的 HPLC 分析图

Fig. 6 HPLC measurement of methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate



(a) Before crystallization (100 ×) (b) Before crystallization (150 ×) (c) After crystallization (100 ×) (d) After crystallization (150 ×)

图7 结晶前后 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的 SEM 图

Fig. 7 SEM images of the crystallizing and non-crystallizing methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate

3 结 论

(1)根据之前单因素法的研究基础,确定了搅拌速率、降温速率、晶种质量、陈化时间作为考察变量,体积平均粒径和变异系数作为响应值进行 CCD 实验设计。采用响应曲面法研究工艺参数之间交互影响及其对 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体粒度及粒度分布的影响,确定多因素条件下最优结晶工艺操作条件并建立了预测模型。

(2)最佳结晶工艺条件为搅拌速率 400 r/min,降温速率 5°C/h,晶种加入质量 2.5 g,陈化时间控制为 20 min。最优条件下得到的 2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯晶体的 $D_{[4,3]}=1\ 054.27\ \mu\text{m}$, C.V.=0.891 3,纯度大于 98%。原料中小颗粒基本去除,符合后续生产需求。

参考文献:

- [1] 刘博宏,叶非.芳氧苯氧基丙酸酯类除草剂的应用进展[J]. *农药科学与管理*, 2011, 32(2): 20-25.
- [2] 顾林玲,王欣欣.全球除草剂市场、发展概况及趋势(I)[J]. *现代农药*, 2016, 15(2): 8-12.
- [3] 徐群.除草剂中间体R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸甲酯的合成[D]. 南京: 南京理工大学, 2009.
- [4] WETTLING T, DIMMLER M, HUPFELD B, *et al.* Preparation of 2-(4-hydroxyphenoxy) propionates: US, US5886209 [P]. 1999.
- [5] 刘祈星,柳爱平,胡艾希,等. 2-(4-芳氧苯氧基)丙酸类化合物的研究进展[J]. *农药*, 2015, 54(8): 551-558.
- [6] 董婕.R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸合成过程质量监控体系的建立[D]. 上海: 华东理工大学, 2007.
- [7] 秦永华.R-(+)-对羟基苯氧基丙酸甲酯的不对称合成[J]. *农药*, 2004, 43(12): 555-556.
- [8] 韩翠平,孙杰,黄统辉. R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸酯衍生物的合成与晶体结构研究[J]. *化学试剂*, 2015, 37(4): 354-356.
- [9] 申永存,李燕霞,王平. R-(+)-2-(4-羟基苯氧基)丙酸的合成工艺改进[J]. *合成化学*, 2006, 14(4): 398-401.
- [10] HOJJATI H, ROHANI S. Cooling and seeding effect on supersaturation and final crystal size distribution (CSD) of ammonium sulphate in a batch crystallizer[J]. *Chemical Engineering & Processing*, 2005, 44(9): 949-957.
- [11] ZHANG Q, CUI G, YUE Z, *et al.* Preparation of beclomethasone dipropionate nanoparticles in T-junction micro-reactor[J]. *CIESC Journal*, 2011, 38(10): 69-74.
- [12] DOKI N, KUBOTA N, SATO A, *et al.* Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization

- of potassium alum[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2001, 81(1/3): 313-316.
- [13] MOHAMEED H A, ABU B. Effect of cooling rate on unseeded batch crystallization of KCl[J]. *Chemical Engineering & Processing*, 2002, 41(4): 297-302.
- [14] NOWEE S M, ABBAS A, ROMAGNOLI J A. Optimization in seeded cooling crystallization: A parameter estimation and dynamic optimization study[J]. *Chemical Engineering & Processing Process Intensification*, 2007, 46(11): 1096-1106.
- [15] LUNG-SOMARRIBA B L M, MOSCOSA-SANTILLAN M, Porte C, *et al.* Effect of seeded surface area on crystal size distribution in glycine batch cooling crystallization: A seeding methodology[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2004, 270(3/4): 624-632.
- [16] ZHANG X Y, WANG X, HAO L, *et al.* Solubility and metastable zone width of DL-tartaric acid in aqueous solution[J]. *Crystal Research & Technology*, 2012, 47(11): 1153-1163.
- [17] 杨丰航, 曾连荪, 彭彦, 等. 低温结晶法对染料中间体磺化工艺母液的资源化利用[J]. *华东理工大学学报(自然科学版)*, 2016, 42(1): 79-84.
- [18] QI F F, HUANG M H, ZHENG Y, *et al.* Optimization of an A(2)/O process for tetracycline removal via response surface methodology coupled with a Box-Behnken design[J]. *Journal of Environmental Science and Health: Part A. Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 2015, 50(7): 735-743.
- [19] 钱媛媛. 氯化锶冷却结晶过程研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2015.

Optimization of Crystallization Process of Methyl-2-(4-Hydroxyphenoxy) Propionate Based on Responsive Surface Methodology

HUANG Kejiao, HE Lipo, SONG Xingfu, YU Jianguo

(National Engineering Research Center for Integrated Utilization of Salt Lake Resource,
East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate is an important intermediate for the synthesis of aryloxyphenoxy propionate (APP), a high efficiency herbicides. There is a certain gap between the existing products and the ideal one, such as the particle size and the size distribution. Central composite design (CCD), a kind of responsive surface methodology, was used to explore the effects of stirring rate, cooling rate, seeding quantity and aging time on the particle size and the coefficient of variation (C.V.) of methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate. On the basis of regression analysis, regression equations related to responsive values and factors were developed, respectively. For control of crystal size, the most important parameters were aging time, seeding quantity, stirring rate and cooling rate, respectively. For control of crystal size distribution, the most important parameters were stirring rate, seeding quantity, aging time and cooling rate, respectively. The interactions between stirring rate and seeding quantity, stirring rate and aging time, were important as well. The crystallization process was optimized using the following parameters: Stirring rate of 400 r/min, cooling rate of 5 °C/h, seeding quantity of 2.5 g, and aging time of 20 min. In the above conditions, methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate were prepared, with a purity of above 98%, an average particle size of 1 054.27 μm in narrow size distribution, and 0.891 3 in C.V. The predicted values well fit the experimental values, which thereby demonstrates that the established models were accurate and reliable for the analysis and prediction of the reactive crystallization process.

Key words: methyl-2-(4-hydroxyphenoxy) propionate; response surface methodology; crystallization process