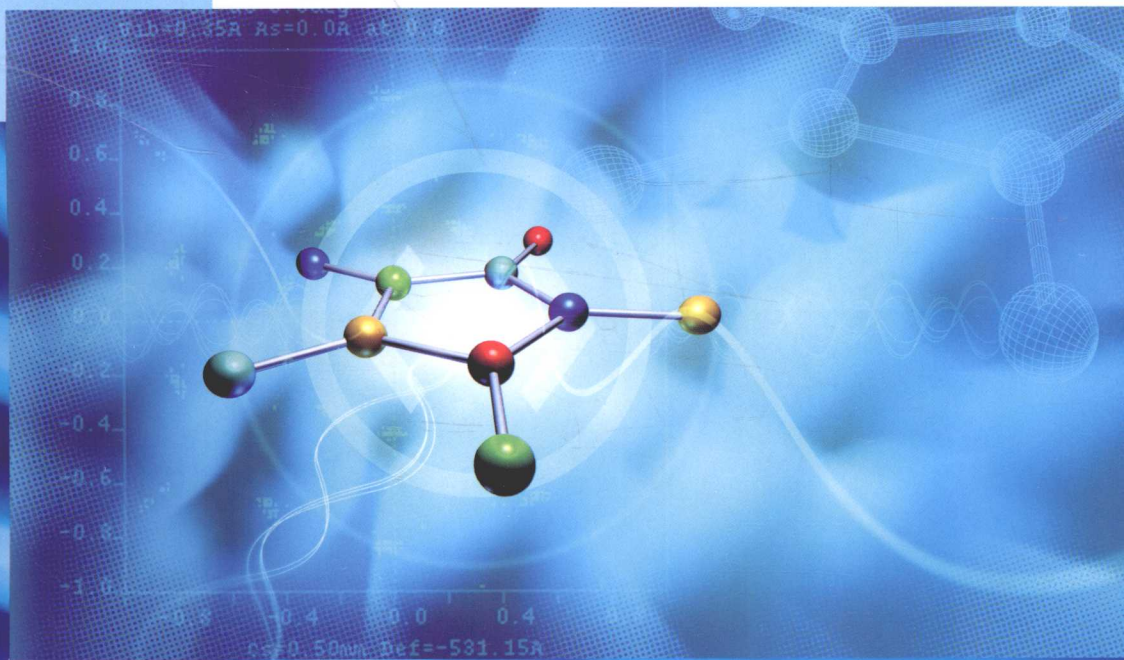


精细有机合成化学与工艺学

主 编 俞马金 崔 凯



南京大学出版社

精细有机合成化学与工艺学

主 编 俞马金 崔 凯
编 者 马洁洁 苏长会 周建豪

图书在版编目(CIP)数据

精细有机合成化学与工艺学 / 俞马金, 崔凯主编. — 南京:
南京大学出版社, 2015.9

ISBN 978-7-305-15928-2

I. ①精… II. ①俞… ②崔… III. ①精细化工—有机合成—
教材 IV. ①TQ202

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 231307 号

出版发行 南京大学出版社
社 址 南京市汉口路 22 号 邮 编 210093
出 版 人 金鑫荣
书 名 精细有机合成化学与工艺学
主 编 俞马金 崔 凯
责任编辑 揭维光 吴 汀 编辑热线 025-83686531
照 排 南京南琳图文制作有限公司
印 刷 丹阳市兴华印刷厂
开 本 787×1092 1/16 印张 14 字数 341 千
版 次 2015 年 9 月第 1 版 2015 年 9 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-305-15928-2
定 价 32.00 元

网址: <http://www.njupco.com>
官方微博: <http://weibo.com/njupco>
官方微信号: njupress
销售咨询热线: (025) 83594756

* 版权所有, 侵权必究
* 凡购买南大版图书, 如有印装质量问题, 请与所购
图书销售部门联系调换

前 言

本教材是应用化学专业培养“以‘产学研’结合为主线,能力培养为核心,培养高素质具有创新精神的应用化学人才”为目标而编写,该教材具有如下特色:

1. 作为应用化学的专业课教材,以基本合成反应为基础,侧重于各反应的运用,合理的合成路线的设计,合理的工艺路线的开发及小试工艺的确定。既吸收了国内外优秀教材的相关知识,又结合了应用化学专业的特点,并体现了从事精细有机合成教学及研究的知识积累。内容既包括各种基本有机合成反应的应用,又包括具体的合成过程的展示。从目标化合物的结构剖析,到合理合成路线的确定,至小试工艺的确立,进而形成具有实际生产意义的工艺路线。

2. 内容包含精细有机化学品从开发到生产的整个流程,并侧重于开发阶段。既有基本有机合成反应的运用,又有具体的合成实验过程。

3. 选取的各种实例,均为市场前沿项目,具有较高的实用价值。这样使得本教材更贴近工厂中的实际情况,使学生在进入工作单位后能更快地适应实际工作岗位。

4. 在每章之末附列有一定数量的教学参考书和相关的参考文献。精细有机合成的发展日新月异,为体现本教材的先进性,我们尽可能选取可靠的较新的参考文献资料,必要时读者可以依从这些文献索引到国内外早期相关文献。

本书的基础部分由南京大学俞马金老师编写,并在教学实践中作为教材试教了三届学生,效果良好。部分同学在毕业后的工作中对相关实例进行了验证,收效甚佳,这也促动了我们尽快将其完善,编撰成书。南京大学金陵学院崔凯、马洁洁、苏长会,南京理工大学周建豪等老师参加了各章节的充实、完善、编写工作。其中马洁洁老师负责第1、2章,崔凯老师负责第3~5章,周建豪、苏长会老师共同负责第6章,苏长会老师负责第7、8章。崔凯老师负责全书统稿,最后由俞马金、崔凯通读定稿。

鉴于精细有机合成涉及面广、种类繁多,理论研究和应用技术发展迅速,文献资料极多。限于编者水平,书中定有疏漏和不妥之处,诚恳读者批评指正。

编 者

目 录

第一章 绪论	1
第一节 精细化学品的概述	1
第二节 精细有机合成的基础工艺	2
第三节 绿色精细化工	4
第四节 精细有机合成工艺从小试到工业	5
第五节 精细有机合成新工艺及精细化学品的发展趋势	8
第二章 精细有机合成基础反应与工艺例举	10
第一节 芳环上的取代反应	10
第二节 饱和碳原子上的取代反应	24
第三节 氧化还原反应	36
第三章 精细有机合成的合理路线选择与工艺例举	54
第一节 合成目标化合物的途径	54
第二节 合成目的化合物的思路	60
第三节 合理合成路线的设计	68
第四节 精细有机合成中反应的选择性及其控制	75
第五节 多步合成——抗精神病药阿立哌唑的合成与工艺研究	84
第四章 精细有机不对称催化反应与工艺	92
第一节 概述	92
第二节 不对称催化单元反应例举	102
第三节 小试工艺示范	110
第五章 医药及其中间体的合成反应与工艺研究	118
第一节 概述	118
第二节 杂环类药物及其中间体合成例举	124
第三节 磺胺类药物及其中间体的合成例举	127
第四节 β -内酰胺类抗生素药物及其中间体简述	129
第五节 甾族药物及其中间体例举	135
第六节 药物合成小试工艺研究	138

第六章 农药及其中间体的合成反应与工艺研究	146
第一节 农药的发展.....	146
第二节 农药的分类.....	148
第三节 基本有机化学反应在农药以及中间体合成中的应用.....	155
第四节 农药及其中间体类别合成.....	161
第五节 农药合成小试工艺研究.....	172
第七章 精细有机合成工艺优化	187
第一节 精细有机合成绿色化.....	187
第二节 精细有机合成工艺优化.....	192
第三节 工艺优化实例.....	199
第八章 精细有机合成新方法新技术	203
第一节 真空实验技术.....	203
第二节 微波催化技术.....	209
第三节 微反应器技术.....	213

第一章 绪 论

第一节 精细化学品的概述

一、精细化学品的释义

化学品可分为通用化学品和精细化学品。通用化学品是指那些应用广泛,生产中化工技术要求高、产量大的基础化工产品,如无机化工中的化肥、硫酸、烧碱、盐等以及石油化学工业中的合成纤维、合成树脂、合成橡胶、通用塑料等产品。其特点为:原料是廉价易得的天然资源(如煤、石油、天然气、矿物质和农副产品等),加工过程相对比较简单,而且批量大、用途广。精细化学品在我国特指深度加工的、技术密集度高、产率小、附加值大、一般具有特定应用性能的化学品,如染料、颜料、农药、医药的原药或复合农药、医药、感光材料、功能化工材料、香料等。其特点为起始原料大多为通用化学品,合成工艺中步骤繁多、反应复杂、产量小、产值高,并有特定应用性能。研究精细化学品的组成、结构、性质、变化、制备及应用的科学称为精细化学品化学。

二、精细化学品的分类

1986年,我国原化学工业部将精细化学品分为农药、染料、涂料(包括油漆和油墨)、颜料、试剂和高纯物、信息用化学品(包括感光材料和磁性材料等)、食品和饲料添加剂、黏合剂、催化剂和各种助剂、化学药品、日用化学品、功能高分子材料(包括功能膜和偏光材料等)几大类。但该分类未包含精细化学品的全部内容,如医药制剂、酶制剂、精细陶瓷等。

三、精细化学品的特点

精细化学品具有以下特点:

1. 品种多、批量小、大量采用复配技术

精细化学品大多是有特定使用功能的,所以产量小,更新换代快,而且要求经常开发产品新品种、新剂型,以适应不断产生的对精细化学品特定品种的需要。实际生产中也广泛采用多品种、综合流程、多用途的生产装置,以适应精细化工批量小、品种多的生产要求。精细化学品的产量和产品品种也增加很快,如合成洗涤剂的产量从1985~1995年的10年中,世界年产量从100万吨左右增加到220万吨左右,目前仍以年平均8%左右的速度快速增长。在产品品种上,合成香料的发展速度非常迅速,从1950年的300种到目前已增加到6000多种,其销售额年均增长13%左右。因此,多品种既是精细化工生产的一个重要特征,也是

一个国家或地区精细化工综合水平的一个重要标志。精细化工产品的另一个重要标志是大量采用复配技术,如化妆品是由油脂、乳化剂、保湿剂、香料、色素等复配而成的,以满足其不同场合不同功能的需求。

2. 高技术密集度

精细化工工业是技术密集型工业。其生产过程原料复杂,生产流程长,中间过程控制要求严格,并且涉及到多个学科、多个领域的专业知识和专门技能。如涉及多步合成、各种分离方法、各种分析测试方法、性能筛选技术、复配技术、剂型研制、商品化加工等。它要求在化学合成中筛选出不同结构的化学物质,在后续复配或剂型加工中,不仅要发挥原有物质的良好功能,还要和其他物质间有良好的协同作用。这些内在和外在因素既相互关联又相互制约,形成了精细化学品高技术密集度的一个重要特征。而且精细化学品开发的时间长、费用高、成功率低,这也是导致其高技术密集度的另一个重要因素。据美国和德国的医药和农药的研发报道,该类新产品的开发成功率仅为万分之一至三万分之一。随着对生物安全性要求越来越严,新品种开发时间越来越长,如 20 世纪 50 年代共开发农药新品种 18 个,60 年代 19 个,到 70 年代则只有 4 个新品种。在 1964 年开发一个农药新品种的时间为 3 年,而 1975 年就需要 8 年的时间。

3. 经济效益显著

精细化工工业附加值高,其附加值一般在 50% 以上,比化肥和石油化工的附加值 20%~30% 高很多。表 1-1 所列为日本化学工业中各行业的原材料费率和附加值率。

表 1-1 日本化学工业各行业的原材料费率和附加值率

类别	精细化工	无机化工	化肥和石油化工	平均
原材料费率/%	33	65	71	60
附加值率/%	50	35	20	36

从表 1-1 可见,精细化学品的附加值在化学工业的各行业中是最高的,以氮肥为基数推算的附加值指数为:氮肥 100,石油化学品 335.8,涂料 732.4,医药制剂 4 078,农药 310.6,感光材料 589.4。

精细化工工业的投资效率高;精细化工投资少,效率高,属于资本密集度高的行业;其资本密集度仅为化学工业平均指数的 0.3~0.5,是化肥工业的 0.2~0.3。

精细化工工业也是高利润行业,主要原因是技术上有垄断性,而且精细化学品的专用性很强、功能性很强、商品性很强、服务性很强、利润率很高。日本石油化工行业 1 美元加工合成材料可增值 8 美元,而加工成精细化学品,可增值 106 美元。

第二节 精细有机合成的基础工艺

精细有机合成的原料资源包含煤、石油、天然气和动植物原料等。

煤的主要成分是碳、氢,还含有氧、硫、氮等其他元素。煤通过高温干馏生成焦炭、煤焦

油等,从而提供化工原料。其中煤焦油是黑色黏稠液体,它的主要成分是芳烃、杂环化合物及它们的衍生物,如苯、甲苯、二甲苯、萘、蒽、菲、吡啶、喹啉等。

石油是黄色或黑色的粘稠液体,它的主要成分是碳氢化合物,还含有一些含硫、氧、氮的化合物。石油加工的第一步是用常压和减压精馏的方式将馏分分为催化重整原料油和催化裂化原料油等供二次加工使用。提供化工原料的石油加工过程主要是催化重整和热裂解。催化重整是将沸程为 $60\sim 165\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的轻汽油馏分或石脑油馏分在高温高压及催化剂存在下使原料油中的一些环烷烃和烷烃转化为芳烃的过程。重整汽油可以作为高辛烷值汽油,也可分离得到苯及其衍生物。乙烷、石脑油、直馏汽油、轻柴油、减压柴油等基本原料在 $750\sim 800\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行热裂解时,发生C—C键断裂、脱氢、缩合、聚合等反应,可制备得乙烯、丙烯、丁二烯、苯及其衍生物等化工原料。

天然气的主要成分甲烷是重要的化工原料,经过卤代可制得用途广泛的卤代烃。

动植物油脂经水解可得到各种偶数酸及甘油,其中酸经过还原可制得各种高级醇;它们都是重要的化工原料。另外,从某些动植物还可以提取得到各种药物、香料、食品添加剂以及制备它们的中间体。

精细有机合成的工艺是指从原料获得目标产品的合成路线、分离纯化处理过程和所使用的技术设备。精细有机合成的工艺学包括为目标产品确定在技术上和经济上更合理的合成路线、对合成路线中的单元反应选择更佳条件、技术和设备以使其高收率地完成反应,对产物进行后处理以使其达到需要的形态。其中主要涉及的基本概念如下:

1. 合成路线

合成路线是指从原料出发经由一系列单元反应最后获得目标产品的化学反应的组合路线。

2. 工艺

工艺是指对原料的预处理(纯化、粉碎、干燥、溶解、脱气等)和反应物的后处理(产物的分离纯化、副产物的处理、溶剂和催化剂的回收等),应采用哪些化工过程(单元操作)、使用什么设备和生产流程等。

3. 预处理

预处理是指为使反应物即原料得到适合进行目标合成反应的状态。不同的有机合成反应对原料的状态有不同的要求,商品化的原料不一定适合特定的反应条件,因此一般都需要进行预处理。

4. 反应条件

反应条件是指使有机合成反应进行涉及的各种实际因素,如反应物的比率、反应物的浓度、反应过程的温度、时间、压力以及体系的干燥情况、溶剂和气氛等。

5. 反应物的物质的量比

反应物的物质的量比指的是加入反应器中的几种反应物之间的物质的量的关系。反应物的物质的量比可以和化学反应式的物质的量比相同,即相当于化学计量比;但对于大多数有机反应而言,投料的各种反应物的物质的量比并不等于化学计量比。

6. 限制反应物和过量反应物

化学反应物不按化学计量比投料时,其中以最小化学计量数投入的反应物叫做限制反应物;而投入超过限制反应物完全反应需要的理论量的反应物称为过量反应物。

7. 过量百分数

过量反应物超过反应所需理论量部分与所需理论量的百分比就是该反应物的过量百分数。

8. 转化率(以 x 表示)

某一反应物反应转化的量(消耗)占投入量的百分数为该反应物的转化率。

9. 选择性(以 s 表示)

选择性指的是某一反应物转变为目标产物消耗的物质的量占该反应物在反应中消耗的总物质的量的百分数。

10. 物质的量收率(以 y 表示)

物质的量收率指的是生成的目标产物占限制反应物物质的量的百分数,又叫做理论收率。转化率、选择性和理论收率三者之间的关系是: $y=s \cdot x$ 。

11. 重量收率

实际生产中也常常采用重量收率更直观地评价反应的效率。重量收率是生成的目标产物的质量占限制反应物质量的百分数。

另外,在实际化工生产中,我们还必须对所涉及物料的性质有充分的了解,包括物料稳定性、物理性质(熔点、沸点、蒸汽压、密度、折光率、比热、导热系数、蒸发热、挥发性和黏度等)、安全性(闪点、爆炸极限、毒性、必要的防护措施以及急救措施等)。

第三节 绿色精细化工

20世纪90年代后期兴起的绿色化学,是在对“传统”化学反思的基础上提出来的。它是针对“传统”化学对环境和人类的负面因素,从源头上减少、清除污染的产生,依靠新的化学理念,通过研究和改进化学化工过程及相关的技术,使其一切化学活动,从原料、化学化工过程直至最终产品以及对产品使用后,对人类、社会和环境都应该是友好的。作为化学工作者,应该以绿色化学为理念,以实现科技、经济、社会、环境和人类的可持续发展为宗旨,将其行动付诸化学化工教育、研究、生产及应用等各个环节,维护自然界的和谐,达到“天人合一”的生态化的境界。

绿色化学化工的核心是实现原子经济反应,但并非所有的化学反应的原子经济性都达到100%,因此,要不断寻找新的反应途径来提高合成反应过程的原子利用率,或对传统的化学反应过程不断提高化学反应的选择性,仍然是目前重要的方法。这就要求开展从新合成原料、新催化剂到新合成方法、新化工设备等化学工程的研究,以及各学科交叉结合,由知识创新到技术创新,来不断实现精细有机化工合成过程的绿色化。

一般来说,对绿色化学化工的评价主要由以下几个基本因素所决定:①原料的绿色化;②合成条件的绿色化;③反应条件的选择;④产品和目标分子绿色化。因此,绿色化工及其技术是指减少对人类健康和环境影响而进行的化学物质和制品的可再生原料、生产、废弃、回收的全部循环技术。

1. 原料的绿色化

有机合成反应类型或合成路径的特性在很大程度上是由初始原料的选择性决定的。一旦选定初始原料,就可以确定以后的合成步骤。因此,原料的选择十分重要,不仅对合成路径的能效具有巨大的影响,也对人类健康及环境的影响起重要作用,也是绿色化学所要求的一个重要的方面。寻找环境无害的原料是绿色化学的主要研究方向之一。

2. 试剂的绿色化

在有机合成中,将原料转换成目标分子,实现一个变换的试剂可以是多种多样的,因此,应确定试剂的一些选择标准。绿色化学在选择试剂时,不仅要求高的反应效率与原子经济性,而且要充分考虑试剂的危害性及该试剂的使用对整个合成过程的影响。

3. 产品的绿色化

在环境友好产品方面,从1996年美国化学挑战奖来看,设计更安全化学品奖授予Rohm & Hass公司,由于其成功开发了一种环境友好的海洋生物防垢剂;小企业奖授予Donlar公司,因其开发了两个高效工艺以生产热聚天冬氨酸,它是一种代替丙烯酸的可生物降解物。例如,联苯胺是很好的染料中间体,但具有极强的致癌作用,已被很多国家禁用;但其分子结构加以改造,变成二乙基联苯胺后,既保持了染料的功能,又消除了致癌性。

4. 绿色催化和高效催化

80%以上的化学反应是通过催化进行的,催化剂在当今化学化工生产中占有极为重要的地位。新催化剂是进行绿色化学化工技术的重要基础。通过新催化剂的研究形成新工艺新技术,最终提高反应的原子经济性。

5. 绿色溶剂

在传统的有机合成反应中,有机溶剂是最常用的反应介质,主要是因为其能很好地溶解有机化合物。通常所用的有机溶剂中,含卤原子的氯仿、四氯化碳等溶剂被质疑为有毒,芳香烃溶剂如二甲苯也有致癌性,这就对人和环境造成危害。而这些有毒溶剂难以回收利用使之对环境成为更有害的因素。因此,选择无毒无害的溶剂是绿色化学化工的重要原则之一。

第四节 精细有机合成工艺从小试到工业

精细有机合成从实验室开始的分子结构设计、小试到中试乃至工业化生产,涉及多个方面的研究和开发:①精细化学品的结构与合成;②精细化学品的合成工艺研究;③精细化工的工程开发。此外,还有精细化学品的应用研究。

一、精细化学品的结构设计与合成

精细化学品有的是已知结构的物质,主要研究其合成方法;新的精细化学品则利用构效关系进行分子设计,然后再研究其合成方法。也有的精细化学品其结构未知,还要进行剖析以确定其结构。

精细化学品合成的研究与开发首先是在实验室进行。精细化学品的实验室研究(小试)就是以有机合成为基础,验证有机合成的设想,选择合适的起始原料,打通合成路线,寻找适宜的技术路线,为小规模放大(中试)和工业化生产打下基础。

二、精细化学品的合成工艺研究

从实验室研究(小试)到工业化生产不是呈线性关系,不仅仅是量的变化,而且涉及到质的突变。因此,研究开发精细化学品,首先要做好小试研究,探索反应规律,积累反应经验,加快其工业化的开发。在小试阶段主要的研究方向是原料和工业路线的选择,从而研究出更佳的工艺路线。

1. 原料的选择

精细化学品的成本中原料成本要占70%以上,因此,在实验室研究选择原料和试剂时要关注原料的来源,如石油产品、煤化工产品或天然气原料等。否则成本过高或原料来源受到限制,都会造成无法进行工业化生产。其次,要合理地选择原料。建设节约型生态化的社会就是要提高资源的利用率,综合利用可再生资源,同时要利用二次资源,如造纸业中木质素的回收利用等。

此外,秉承绿色化学的理念,寻找对环境和人类无害的原料。生物质是理想的石油替代原料。生物质包括农作物、植物及其他任何通过光合作用生成的物质。由于其含有较多的氧元素,在产品制造中可以避免或减少氧化步骤的污染。同时,用生物质做原料的合成过程较石油作原料的过程危害小得多。

小试的原料通常是化学试剂,这些试剂有时是纯度高的工业品,杂质少,反应使用前要进行预处理,这样可以保证反应不受干扰;有的工业品杂质含量高,更要提纯后方可使用。

2. 有机反应

有机合成是一门实验性很强的科学,首先对目标分子结构特征有充分的了解,从概念、方法、结构与功能等多个方面入手,发展新的合成反应和新的方法学,使得精细有机合成设计策略得以实现。选择有机反应应当具有以下特点:温和的反应条件、原子经济性反应、高选择性、高效率、高产率、操作简单易行、符合绿色化学的要求。

3. 反应溶剂

在进行溶剂选择时,首先应考虑是否适合反应;其次,应考虑到溶剂本身的危害性,由于溶剂在合成过程中被大量的使用,因此其危害性及安全性是溶剂选择的一个必须考虑的因素,包括毒性、易燃、易爆性等;此外,在溶剂选择时应充分考虑其对人类健康及环境的影响。有的反应可以考虑使用绿色溶剂,如水、乙醇和超临界流体等。

4. 反应条件

通过实验室的实验,确定工艺条件和工艺路线,如反应的物质的量比、反应温度、反应压力、反应时间、催化剂的选择、催化剂的用量、催化剂的回收、产物的分离提纯等,同时摸索出反应的产量、选择性,这些都可以通过多种实验方法进行研究,最后获得最佳的实验方法。

5. 反应的机理

通过小试实验,可以进行反应的机理的研究。如有机合成机理的动力学控制或热力学控制等,如化学反应的工程方面的传质传热等。只有熟悉反应机理,才能更好地控制反应以提高反应效率。

6. 分析检测

通过实验室的研究可以建立起精细化工生产的质量控制体系,如原材料、中间体半成品及产品的分析检测方法,同时建立工艺流程中间控制体系。

7. 后处理

通过实验室的研究可以初步确定目标产物的分离提纯以及产物的特殊处理,如不同的晶型有不同的结晶方法。

8. 复配增效

精细化工的复配增效技术,俗称“ $1+1>2$ ”技术。精细化工产品在多组分混合后,各组分比单独使用时的简单加和效果更好。特别是精细化学品经过相应助剂的处理,可以显著提高使用效果。如染料经过助剂进行商品化加工后其上染率、颜色鲜艳度、染色坚牢度等均可大幅度提高。

9. 应用技术

在研究开发精细化学品的同时要研究开发出其应用技术,这样可以更好地发挥出精细化学品的使用功能。

为了使小试方案应用到大生产,一般都要进行中试放大实验,这是过渡到工业化生产的重要阶段,往往放大一级,都伴随着放大效应,因此,一些工艺参数都要进行适当的调整。

在小试已取得一定技术资料和经验的基础上,设计和选择较为合理的工艺路线,而工艺路线通常由若干个工序所组成,每个工序又包括若干个单元反应,再将单元反应和单元操作有机组合起来,从而形成了工艺操作流程,中试旨在不断优化工艺,以达到最佳工艺。与此同时,中试阶段还要考虑设备的选型定型,成本估算和投资估算,进行项目的可行性分析,据此进行车间设计乃至厂房设计。

需特别指出的是,当工艺规程确定之后,设备和辅助设备选型和设计也起着相当重要的作用,因为从实验室的玻璃仪器到工业装置,不仅是空间体积的简单放大,实际上涉及化学工程领域的诸多问题,即具有所谓的放大效应。

目前中试放大的方法一般有经验放大法、部分解析法和数学模型放大法等。

经验放大法是根据精细化学品生产的实践经验,模拟类似的装置实现放大的方法,其放大的比例较小。当放大的规模较小时,根据经验可不通过中试直接由小试到生产。

部分解析法是通过模型试验提供设计反应设备和反应装置所需要的数据和数学模型,

用以解决放大过程中的系列化学工程技术问题,然后在小型装置中进行实验验证,同时结合生产经验,探索出校正因子,最后确定实验方案。

教学规模放大法是针对精细有机合成过程利用数学模型进行模拟,再用计算机辅助设计,经过从小试到中试实验的多次检验修正,方可达到工程的要求。

三、精细化工的工程开发

工业化实验是投入工业化生产的最后环节,俗称试生产。生产性实验是验证中试成果,为工业化生产打下扎实的基础。

工业化实验中化工设备和装置的设计愈来愈重要。实验室阶段在小型玻璃仪器中进行,化学反应过程的传热传质都比较简单。对于精细化工的单元反应装置,在工业化生产时,传热传质以及化学反应过程都有很大的变化,不同的反应对设备的要求也不同,而且工艺条件与设备条件之间是相互关联、相互影响的,情况较为复杂,需要经过数学模型进行反应器的设计,以及反复中试的基础上,方可进行工业化试验。精细化工的工业性试验的难点也在于此。对于精细化工的单元操作和设备经过中试后,比较容易进入工业化设计和工业化试验。此外,对于复配性精细化工产品,其在反应装置内进行简单的化学反应,经过中试后可直接进入工业化生产,技术难度不大。

精细有机合成反应放大都是在釜式反应器中进行,而釜式反应器存在着显著的放大效应。从常规的反应温度和加料方式来看,工业试验的温度控制和加料方式与实验室相同,但是温度效应和浓度效应则不一致。从宏观方面来看,小试和工业化没有区别,而在微观上,在局部两者在温度和浓度上差异很大。因此,工业化试验就是关注且解决工业化和小试的差异。对于放热反应,由于要放出热量,而且所进行的化学反应不是在整个釜内均匀进行,往往集中在某一个区域,要解决这一问题,就要采取加强搅拌、改变加料方式(如采用喷雾的方式滴加液体物料)、实现反应温度的低限控制、物料稀释等措施。

工业化试验的注意要点如下:首先,进行充分的工业化前的准备工作,中试可靠性要高,一切可能出现的偏差和事故,在小试和中试中发现并解决,从而保证工业化试验的顺利进行;其次,人员进行培训,设备要进行模拟操作,生产工序配套,从原料投入到商品化包装乃至三废处理等辅助工序都要到位;生产试验完成后,确定操作规程,进行原料的可行性评价、设备和装置的可行性评价、安全的可行性评价,同时进行经济分析,为以后工业化大生产提供技术和经济资料。

第五节 精细有机合成新工艺及精细化学品的发展趋势

一、精细有机合成新工艺

精细有机合成的方法和手段来自于有机合成反应、反应试剂、反应条件、反应设施和合成策略。有机合成是一门实验性很强的科学,首先对目标分子结构特征有充分的了解,从概念、方法、结构与功能等多方面入手,发展新的合成反应和新的方法学,使得有机合成设计策

略得以实现。现代有机合成方法应当具有如下特点:温和的反应条件、原子经济性反应、高选择性、高效率、高产率、操作简单易行、满足绿色化学的要求等。除传统的反应技术和方法,现代有机合成新方法和新技术,如光、电、微波、超声波、机械摩擦等也渗入到有机合成的实践中,为有机合成方法增添了新的内容,这将更好地促进有机合成的发展。

精细有机合成工艺是以精细有机合成化学为理论基础,以化学工程为依托,又因为精细化学品的特异性,同时涉及其他相关学科的理论和技术,因此,是一门综合性较强的学科和技术。特别是现代有机合成新方法和新技术的出现,为精细有机合成提供了强有力的手段,现在已有一些新方法新技术应用到精细有机合成领域,如现代生物技术、电解精细有机合成技术、不对称催化技术、微型反应技术、微波技术等,这些将有力地推动精细化工的健康发展。

21世纪精细有机合成面临着新的发展机遇,其一,有机化学学科本身的发展以及新的分析方法、物理方法和生物学方法不断涌现;其二,生命科学、材料科学的发展以及人类对环境友好的新要求,不断为精细有机合成提出新的课题和挑战。因此,精细有机合成的新方法和新技术将不断涌现从而为精细化工服务。

二、精细化学品的发展趋势

精细化学品的发展趋势是产品品种门类继续增加、结构调整取向与优化、发展速度继续领先、大力采用高新技术。

精细化学品的应用领域越来越广,从普通的食物添加剂、胶黏剂到感光材料、催化剂。目前,在太阳能、氢能、燃料电池、核能、生物质能、海洋能、地热能、风能等新资源的开发中,都越来越依赖新型精细化学品的开发和应用。航天航空业、飞机制造业、火箭、导弹、各种汽车零部件的制造水平都随着特种、新型精细化学品的开发而提高。各种精细化学品在生物、医用人工器官上的应用日趋成熟。市场的需求导致精细化学品品种继续增加,其在化学化工总产值中的比例也快速增加,如发达国家20世纪80年代的精细化率为45%~55%,目前已上升到55%~65%。很多国营企业、合资企业和独资企业也在调整产品结构,增加精细化学品的产量或品种,以提高企业的竞争能力,使企业的结构更优化。随着精细化学品品种的增加和发展速度的加快,高新技术的采用对化工行业尤其是精细化工行业来说成为焦点问题。各国都以生命科学、材料科学、能源科学和空间科学等相关的学科为重点进行开发研究,以促进高新技术的应用。

第二章 精细有机合成基本反应与工艺例举

精细有机合成中的基本反应主要包括芳环上的取代反应、饱和碳原子上的取代反应、氧化还原反应等,本章主要介绍各类反应的反应机理并对相应的反应进行工艺例举。

第一节 芳环上的取代反应

由于苯环具有闭合的大 π 键结构,具有特殊的稳定性;苯环本身是富含电子的区域,易被缺电子的亲电试剂进攻;而加成反应会导致共轭体系的破坏,所以难以发生;取代反应可以保持苯环的结构,故芳环上最主要的反应类型是取代反应。从机理上主要包括亲电取代、亲核取代及自由基取代三种类型。

一、芳环上的亲电取代反应

苯环碳原子所在平面的上下方都集中着电子,易于向亲电试剂提供电子,因此苯环易发生亲电取代反应。芳环上的典型亲电取代反应主要包括:卤化、硝化、磺化及 Fridel-Crafts 烷基化和酰基化反应。^[1-3]

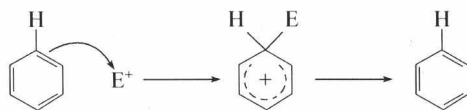
1. 一般反应机理

芳环发生亲电取代反应的机理如下:

首先,在催化剂的作用下产生有效的亲电试剂 E^+ 。

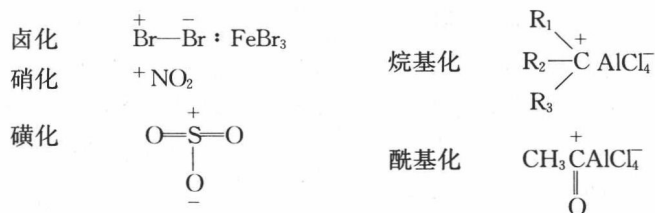


亲电试剂进攻芳环发生亲电取代时绝大多数是经由形成 σ 配合物的两步历程进行的,可用如下通式表示:



首先是 σ 配合物的生成,当亲电试剂进攻苯环时,它与苯环提供的两个电子结合形成 σ 键从而形成 σ 配合物,相应碳原子的杂化轨道由 sp^2 转化成 sp^3 ,苯环原有的大的闭合的 π 键结构遭到破坏。 σ 配合物的能量较高,不稳定,易从 sp^3 杂化的碳原子上失去一个质子,生成取代产物,恢复稳定的大 π 键。在反应过程中,第二步几乎总是比第一步快,所以第一步是速率决定步骤,该类反应为二级反应类型。^[2]

芳环的四类典型的亲电取代反应所对应的亲电试剂分别为:



2. 定位规则

(1) 常见的三类取代基

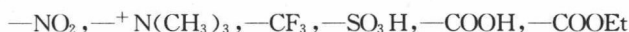
当亲电取代反应发生在单取代苯上时,新基团可能主要被引入邻、间或对位。而取代反应可能比与苯的反应慢或快。苯环上已有取代基决定了新取代基团的进入位置和反应快慢。可增加反应速率的基团称为活化基团;减慢反应速率的基团称为钝化基团。邻对位定位基有些是钝化基团,但大部分是活化基团;而间位定位基都是钝化基团。据此将取代基分为三类:

第一类定位基:活化苯环的邻对位定位基。它们是通过共轭或超共轭效应使苯环活化,并且新引入的基团主要进入原取代基的邻位和对位,如:



第二类定位基:弱钝化苯环的邻对位定位基。这类取代基主要包括 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 。苯环受到卤原子给电子的共轭作用和吸电子的诱导效应的共同影响所呈现出的结果。

第三类定位基:钝化苯环的间位定位基。这类取代基主要指带正电荷或具有强吸电子作用的基团,如:



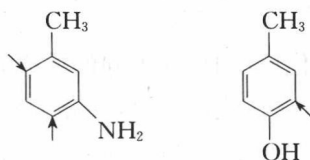
以溴苯为例,当溴苯发生硝化反应时,由于溴为弱钝化苯环的邻对位定位基,所以其一硝化产物主要位于溴的邻位和对位。

(2) 二取代苯的取代反应取向

当苯环上连有两个取代基时,当其再次发生亲电取代反应时,两个取代基都会对产物有所影响,可分为以下三种情况。

① 两个取代基同属于第一类取代基——活化苯环的邻对位取代基

当两个取代基定位取向一致时,则第三个取代基主要进入指定位置,当有多个位置可选时,还应注意空间位置等问题;当两个取代基定位取向不一致时,第三个取代基的位置由活化苯环强的取代基决定;当两个取代基活化苯环能力相当时,会得到混合物,无合成意义。以间甲基苯胺为例,由于氨基和甲基的定位取向一致,均为2位和4位,其发生亲电取代的产物主要在这两个位置上;而对甲基苯酚中,甲基和羟基的定位取向不一致,且羟基活化苯环能力更强,故其亲电取代产物主要进入羟基的邻位。



② 两个取代基同属于第三类取代基——钝化苯环的间位定位基