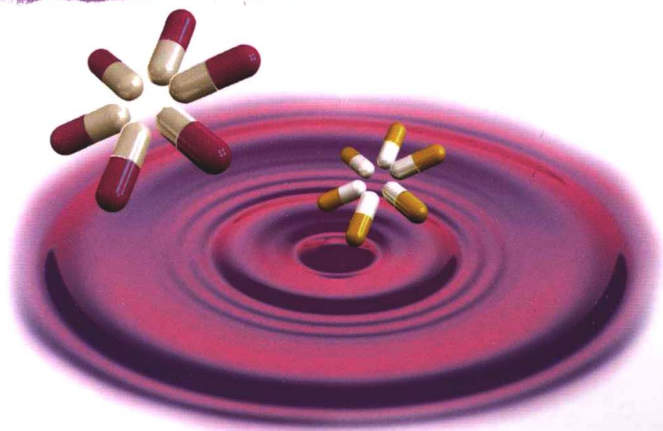


Lū Se  
Yī Yao Hua Xue Pin

绿色

◆ 汪多仁 编著

医药化学品



# 绿色医药化学品

编 著 汪多仁

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

**图书在版编目(CIP)数据**

绿色医药化学品/汪多仁编著.-北京:科学技术文献出版社,  
2008.7

ISBN 978-7-5023-5980-5

I. 绿… II. 汪… III. ①医用化学-化工产品-生产工艺②药物化学-化工产品-生产工艺 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 043694 号

- 出 版 者** 科学技术文献出版社  
**地 址** 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038  
**图书编辑部电话** (010)51501739  
**图书发行部电话** (010)51501720,(010)51501722(传真)  
**邮 购 部 电 话** (010)51501729  
**网 址** <http://www.stdph.com>  
E-mail:stdph@istic.ac.cn
- 策 划 编 辑** 孙江莉  
**责 任 编 辑** 孙江莉  
**责 任 校 对** 唐 炜  
**责 任 出 版** 王杰馨
- 发 行 者** 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销  
**印 刷 者** 北京高迪印刷有限公司  
**版 ( 印 ) 次** 2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷  
**开 本** 850×1168 大 32 开  
**字 数** 277 千  
**印 张** 11.25  
**印 数** 1~5000 册  
**定 价** 20.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

# 前 言

我国医药化学品目前已成为欧洲市场上的抢手货,且价格比西方同类产品平均低三成,具有竞争力。

医药化学品与人民生活健康和国民经济各部门的发展息息相关,必须在进一步推进现代工业生产与各行业协调发展的同时,加速开发绿色产品的应用进程。通过设计绿色化的反应条件,以达到全程化“绿色”高新产品的水平,这是占领现代市场的前提。

医药化学品绿色生产技术的关键在于可生产更高品级的产品。目前,国内由于清洁产品开发不力、环境危害严重,以及绿色生产技术没有得到推广,致使一些企业难于生存。而绿色生产是促进医药化学品生产发展的关键,同时也是绿色医药业今后发展的方向。

为适应现代形势快速发展的要求,作者编写了此书。书中各篇的内容都是以生产工艺与实际应用为主,全书从市场效益出发,特别注重市场的开拓,这是新产品开发能具有更强生命力和由此得以持续发展的必要保证。

全书所阐述的绿色工艺更为经济实用,这些新产品具有原料

易得,生产工艺简单和高性能、高附加值的发展优势。由于具有投资少、见效快的特点,特别适用于企业自主开发,可以满足读者的迫切需求,相信会由此带动科技的发展。

此书与生产实践相结合,普及与提高并重,国内外技术兼收并蓄,对推荐开发与人民生活密切相关的医药化学品具有重要的意义。本书可供医药、化工等相关行业和边缘产业的人员、以及有志于新产品开发的人员学习和使用。全书集中了多种产品的最新成果,具有知识性和针对性,及潜在的应用价值,是供高级管理人员、技术人员、供销人员、开发人员参考的一部工具书,也是各图书馆、资料室、技术开发部门、管理部门等必备的检索资料,是一部实用的新产品开发指南。

书中的内容新颖、准确、翔实,尽量使各种产品的内容全面、实用,更好地体现出综述性、专业性、实用性、普及性、代表性。全书提供的绿色产品,对环境保护同样具有积极和进步意义。

本书特别介绍的许多新产品具有发展优势,相信作为知识创新和技术革新的源泉,能够发挥日益有用的推动作用,并为推进绿色医药工业等的发展进程做出贡献。

本书涉及产品品种广泛,限于编者水平,错误之处在所难免,敬请广大读者指正。

# 目 录

<b>第一单元 醛</b> .....	(1)
一、低聚合度的多聚甲醛 .....	(1)
二、对羟基苯甲醛 .....	(9)
三、香草醛.....	(15)
<b>第二单元 酸</b> .....	(26)
一、乙醛酸.....	(26)
二、丙酮酸.....	(33)
三、柠檬酸.....	(41)
四、苯醋酸.....	(59)
五、L-乳酸.....	(64)
六、对羟基苯乙酸.....	(73)
七、L-羟基苯二酸.....	(77)
八、高级多不饱和脂肪酸.....	(87)
九、对硝基苯甲酸.....	(98)
十、左旋对羟基苯甘氨酸 .....	(103)
<b>第三单元 多糖</b> .....	(118)
一、活性多糖 .....	(118)
二、低聚果糖 .....	(125)
三、纳米水性生物甲壳胺 .....	(133)

---

四、羧甲基壳聚糖 .....	(145)
<b>第四单元 氨基酸</b> .....	(153)
一、L-谷氨酰胺 .....	(153)
二、L-异亮氨酸 .....	(163)
三、L-谷氨酸 .....	(166)
四、L-脯氨酸 .....	(175)
五、L-氨基丙酸 .....	(181)
六、L-半胱氨酸 .....	(187)
七、L-胱氨酸 .....	(194)
八、2-氨基乙磺酸 .....	(206)
<b>第五单元 维生素</b> .....	(215)
一、维生素 PP .....	(215)
二、虾青素 .....	(223)
三、核黄素 .....	(232)
四、 $\beta$ -胡萝卜素 .....	(240)
<b>第六单元 其他</b> .....	(253)
一、尿囊素 .....	(253)
二、辅酶 Q <sub>10</sub> .....	(259)
三、麦芽糖醇 .....	(265)
四、蔗糖聚酯 .....	(276)
五、月桂氮酮 .....	(283)
六、乙腈 .....	(287)
七、双二甲胺 .....	(293)
八、乙氧基甲烷 .....	(300)
九、改性环己六醇 .....	(305)
十、烷基吡啶 .....	(322)
十一、微胶囊 .....	(334)
十二、大豆多肽 .....	(346)

# 第一单元 醛

## 一、低聚合度的多聚甲醛

用甲缩醛法生产甲醛,产品收率接近 100%。由于无污染,可称为绿色工艺。低聚合度多聚甲醛(PF)是甲醛水溶液经脱水缩聚形成的粉末产物,具有纯度高、水溶性好、解聚完全、产品疏松、颗粒均匀等特点,是工业甲醛理想的替代品。作为重要的有机化工原料和精细化工十分有用的中间体,市场需求已越来越大。用易得的甲醛生产低聚合度的多聚甲醛,可以适应现代农业、医药和合成树脂等快速增长的市场需求,具有广阔的发展前景。

### 1 理化性能

多聚甲醛,又称固体甲醛或仲甲醛,是工业上最重要的线型甲醛聚合物,主要分为低聚合度多聚甲醛和固体甲醛两种类型,是一种相当短链长度的线性聚氧化甲烷。多聚甲醛的聚合度一般为 8~100,具有甲醛气味,溶解于水。在热水中的溶解速度较快,溶于水的速率在 pH 值为 4 时最小,高于或低于 3~5 时速率快速增加。多聚甲醛的熔点为 121~123 °C,闪点为 71.11 °C,自燃点为 299 °C。



## 2 工艺开发

多聚甲醛产品通常是从甲醛溶液开始,经真空浓缩、聚合、造粒干燥等工序制备的。因此,按获得甲醛溶液的方法来分,可分为甲醇氧化法与甲缩醛法。

### 2.1 甲醇氧化法

甲醇氧化法即以甲醇溶液为原料,经蒸发与空气混合,混合气体经装有催化剂的反应器氧化,生产甲醛气体进入吸收塔,用水吸收后,从塔底收集甲醛溶液,进行尾气循环处理,可得到45%以上的甲醛溶液,常用催化剂有铁铝系催化剂和银催化剂两种。

生成的甲醛溶液通过喷射干燥的方法,至一冷的干燥室,与大约30~40℃的氮气或空气接触后,把它从喷淋塔移至多段流化床。每段流化床的温度较前段略高,第一段最好是振动流化床,温度40~70℃,颗粒在第一段同时固化、干燥,得90%~91%的甲醛,再移至第二段,使甲醛从90%进一步浓缩至95%。最后的产品是不黏、自由流动和分散的小颗粒。

### 2.2 甲缩醛氧化法

甲缩醛氧化法所用的含氧化铜的催化剂可直接用于反应,但为提高催化剂活性,以将氧化铜负载在载体上使用为好。

负载氧化铜和复合氧化物的载体,可以用活性炭、氧化硅、氧化铝、氧化硅-氧化铝、沸石和斑脱土等黏土类矿物,氧化镁、氧化硅-氧化镁、氧化钛和氧化锆等无机载体,以及离子交换树脂和螯合树脂等有机载体。这些载体可单独或几种混配使用。

催化剂负载在载体上的方法,有沉淀法、浸渍法、离子交换法和混练法等常规方法。

催化剂的负载量可在保证甲缩醛生成效率不会下降的较宽范

围内选择。如载体重 100 份,负载催化剂量可为 5~80 份。固体催化剂可制成粉末状、颗粒状、片状、棒状、椭圆状和球状等。

在上述固体催化剂存在下,甲醇在液相悬浮系统中反应。该反应在液相悬浮系统中几乎 100% 高选择性地生成甲缩醛。

反应可在减压、常压和加压下进行,方式有间歇式、流动反应式和反应蒸馏式。在连续制取甲缩醛的反应方式中,从反应混合物连续导出甲缩醛的反应蒸馏方式最好。

催化剂用量可在甲缩醛生成效率不下降的范围内选择。

反应在氮、氦、氩之类惰性气氛中,于 100~300 °C 下进行。为维持悬浮系统,溶剂用量应较催化剂多。只要对反应没有不良影响的各种惰性溶剂都可使用,如醇类、脂族烃、环烃、芳烃、卤代烃、酯系溶剂和酮系溶剂以及它们的混合物等。最好用醇类,特别是直接用反应原料甲醇作溶剂为最好。

制得的甲缩醛,可以通过氧化反应制取高浓度甲醛。甲缩醛在 Mo 系复合氧化物等催化剂存在下进行氧化,比甲醇或二甲醚氧化时制得的甲醛水溶液的浓度高。甲缩醛氧化制得的甲醛,由于浓度高、纯度高,特别是在固体催化剂中含氧化铜和氧化锌时,催化活性高,可使甲醇转化成甲缩醛的转化率增大。

催化剂的制备方法为:将醋酸铜 200 g、碳酸锌 15 g、氧化硅 10 g 和水 80 mL 混炼 3 h,在氮气气氛中于 80 °C 干燥 8 h,于 650 °C 煅烧 3 h,制得催化剂 CuO-ZnO/SiO<sub>2</sub>,组成为 CuO 80%(质量)、ZnO 10%(质量)和 SiO<sub>2</sub> 10%(质量)。

取制得的催化剂 CuO-ZnO/SiO<sub>2</sub> 1 g 和甲醇 150 mL,装入 500 mL 的高压釜中,在氩气氛中于 200 °C 反应生成甲缩醛。

甲缩醛氧化法是由日本旭化成公司开发的新工艺,装置由 6 个反应器和一个蒸馏塔连结而成,每个反应器分别与蒸馏塔的中部连通,并且每个反应器装填有固体酸催化剂(大孔网状阳离子交换树脂 Amberlite200C)。向反应器内输入反应物料甲醇与淡

甲醛溶液,控制蒸馏塔塔温为 42 °C,在塔顶获得高纯度的甲缩醛,收率超过 99.8%。

甲缩醛法生产甲醛的优势在于:

①可以使用含甲醇的稀甲醛作为原料,因此不需回收稀甲醛和甲醇的工序。

②整个工序生成的水及吸收过程中从外部加入的水,都由蒸馏塔底抽出,因而分离水分消耗的能量少。

③反应在较低的温度下进行,几乎无甲酸生成,因此也不存在设备腐蚀的问题。

④由于制得 3mol 甲醛和 1mol 水,使甲醛浓度达 70%以上,特别适用生产多聚甲醛与聚甲醛。日本已将此甲醛用于生产均聚甲醛和共聚甲醛的原料。

其具体操作过程如下:

整个反应生成的甲缩醛,通过蒸馏连续从塔顶进入甲缩醛氧化反应器,塔底为 0.03%废液。

反应选用二个或多个反应器连结一个蒸馏塔,在反生成甲缩醛后,进行气液相接触后使甲缩醛浓度不断增加,生成高浓度甲醛,再经精制成 100%甲醛。未反应的甲醇和稀甲醛液循环至甲缩醛合成塔。

在整个反应系统中,不需增加附属设备提浓甲醛,而且成功地避免了能源超耗和在整个系统内使用防腐设备等问题,使甲醛氧化获得高的转化率和高选择性。解决了浓甲醛吸收和后处理的技术问题,从而实现了大幅度降低生产成本,并使蒸汽消耗量大大降低。

生成的甲缩醛进入装填有钼酸铁-三氧化钼催化剂的管式反应器中,于 330 °C 下氧化生成甲醛气体,然后进入一个装有 Dickson 填料的吸收塔,用脱盐水吸收得到 67%甲醛溶液。高浓度的甲醛在 2%~8%的碳酸钠存在下,于 80~100 °C 和 88~93 kPa 压

力条件下蒸发聚合,经过滤、水洗、真空干燥得多聚甲醛。

美国专利报道:将甲醛溶液加热浓缩至 85%,然后与钠离子混合加热至 100~130 °C 后,经喷嘴喷入造粒塔中,甲醛液滴与 55 °C 的氮气呈逆流状态接触,固化成圆形固体颗粒,收集于流化床中,温度为 45~60 °C,然后转移至一老化器中被逆流气体(氮气或空气)冷却至 15~30 °C,进一步聚合和干燥 3~5 h 即得成品。用该法生产的产品,流动性好、表面不黏、甲醛含量至少为 91%,有较长的储存期,且相对分子质量明显增大。

印度 Konkan Chemical Private Ltd 的专利技术是将 45% 的甲醛溶液经一搅拌式薄膜蒸发器,在 53~69 kPa 真空下,于 85~95 °C 浓缩至 75% 后,送入一旋转式真空干燥器中进行聚合、干燥,在催化剂作用下进行聚合,温度为 85~105 °C,得固体产品,再经预粉碎、筛分、研磨等工序得到多聚甲醛成品。因与洗涤器相连,反应无气体污染物;最终产品浓度为 91%~96%,并可达到任何理想浓度,且产品具有良好的反应活性、溶解性和其他特性。

多聚甲醛的生产可采用甲醛浓缩的方法。将浓甲醛通过喷射的方法至一冷的干燥室内,在 35 °C 下与空气接触后,生成的粗品由喷淋冷却塔移至多段流化床内。控制每段床的温度较前一段为高,用氮气为流化介质。在 60 °C 左右使颗粒在第一段同时固化、干燥、浓缩至 92% 的甲醛浓度。浓缩的甲醛再在第二段流化床内在 80~90 °C 下浓缩到含甲醛 95%~97%。

反应也可以用三乙胺为催化剂,用量为甲醛的 0.44%。可在低温如 5~8 °C 或室温下缩聚,生成多聚甲醛的收率为 60%,多聚时间为 48 h。在制备不同浓度的甲醛时只要稍加蒸馏,可使甲醛浓度升高,甲醇浓度减少,可以提高产品的收率,且在催化法生产多聚甲醛时,对甲醛的损失很少。

将含 37% 的甲醛水溶液在 65~80 °C 下进行减压浓缩成含 80% 的多聚甲醛浓水溶液,以 1.5% 的浓度加入悬浮液。悬浮液

的制备是用氧化镁细粉末分散在甲醛中,制成浓度为 50 mg/kg 的甲醛悬浮液。再加入到挤压机中,生成 3~4 mm 的颗粒,再经干燥后制成浓度为 80% 的甲醛,继续干燥生成 92% 的多聚甲醛。

将获得的多聚甲醛投入精密粉碎机内进行粉碎制成 0.4 mm 的颗粒,加入减压干燥机内干燥近 2 h 后得成品。选用喷雾干燥机可以使挤压、干燥、造粒三步并作一步完成。可以瞬间制成具有良好流动性、溶解性与分散性的粉体产品。

更先进的方法是采用微波进行干燥。将含 37% 的甲醛水溶液在 80 °C 下进行减压浓缩成含 80% 的多聚甲醛浓水溶液,再经干燥固化经造粒塔造粒,向塔内加入浓甲醛,使之在塔中经喷出后使微粒在空气中冷却,生成球状或多聚甲醛颗粒状产品。用热水将生成的多聚甲醛溶解 5 min 后,再将 1000 g 的多聚甲醛投入微波干燥器内,在空气下于 40~45 °C 下干燥 10 min,在微波干燥器内振荡 5 s,再在第二振荡器内干燥后制成 92% 的多聚甲醛。

多聚甲醛最优异的性能是在热水中可制成性能优良的溶液。将 37% 的甲醛在减压下浓缩成含 80% 的多聚甲醛浓液,再加入含氧化镁的甲醛溶液,混合后进行冷却固化,制成多聚甲醛。再经加热和在 65 °C 下进行空气干燥 40 min,在 85 °C 下干燥 20 min 后制成含量 92% 的多聚甲醛。

将含 37% 的甲醛水溶液在 80 °C 下进行减压浓缩成含 80% 的多聚甲醛浓水溶液。再加入二异丙胺水溶液,混合后经冷却、干燥,制成多聚甲醛。

可以将甲醛溶液放入混合机内,在 90 °C 下加入少量的三乙胺与三羟乙胺。经均匀混合后,将此混合物倾倒在金属传送带上。第一区温度较热,随后冷却,终端温度为 30 °C。再在破碎机中破碎成所要求的颗粒产品。例如将浓度为 80.4%、温度为 84 °C 的多聚甲醛与浓度为 10% 的氢氧化钠水溶液 1.5 L/h 加入到混合

机内,将制成的混合物喷洒在  $10\text{ m}\times 1\text{ m}$ 、以  $200\text{ m/h}$  的速率运行的不锈钢带上。钢带第一区稍热,第三区温度为  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,用水冷却,产品经储料箱,再在研磨机内研磨至所要求的粒度。

另一种方法是将  $37\%$  的甲醛水溶液经减压浓缩至  $80\%$  以上,在  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  时加入稳定缩合剂,加量为  $100\text{ mg/kg}$ ,控制反应温度为  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,继续反应  $25\text{ min}$  后,再将溶液用冰急冷到  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,再粉碎至所要求的粒度。

低聚合度多聚甲醛通常采用喷雾干燥法生产,固体甲醛则聚合度较高,一般采用耙式或刮片式干燥法生产,这是国内的传统生产方法。国内产品目前尚以固体甲醛为主。固体甲醛较低聚合度,多聚甲醛解聚难度大,作合成原料反应效果差。国外进口产品大多是低聚合度类型。

多聚甲醛以稀甲醛溶液为原料,经减压蒸发,在催化剂存在下缩合,再经过滤、水洗和真空干燥,制得成品。其中真空干燥工序较为关键,现有耙式真空干燥和喷雾干燥两种,喷雾干燥生产出的产品颗粒均匀、溶解度好,占主导地位。

每吨固体甲醛消耗  $37\%$  的甲醛溶液  $3.18\text{ t}$ 。主要生产设备有:浓缩釜、冷凝器、蒸发器。过滤用含水量大的甲醛,而通常使用低聚合度多聚甲醛作甲醛源。

### 3 应用拓展

应用低聚合度多聚甲醛代替普通工业甲醛水溶液,在合成医药及制取熏蒸消毒剂等多种多样的甲醛下游产品中,既可减少脱水的能耗,又可大大减少废水处理量,这是一项利国利民绿色环保工程。低聚合度多聚甲醛因其较工业甲醛有效成分高,是固体颗粒,有利于化工、制药等化学合成及其他工业领域的应用,特别是在要求使用无水甲醛作原料的合成方面,用途广泛。

醛类杀菌剂使用 pH 值的范围宽,耐较高温度,是杀硫酸盐还

原菌的特效药剂。多聚甲醛为固体,易于储存和运输,且纯度高,固体最高含量为 95%~97%。水溶性好,解聚完全,产品疏松,颗粒均匀,用于代替甲醛水溶液,这方面的需求量不断增加,将固体甲醛以颗粒或粉末状在密闭容器中干燥储存,在使用时溶解于水,十分方便。《中华人民共和国药典》(1995 年版)规定甲醛溶液含甲醛不得少于 36.0%,并规定在甲醛中应有 10%~12%以防止聚合,将固体甲醛配制成 40%的甲醛水溶液。8%甲醛加入 70%醇中杀菌速度更快,可在 3 h 内杀灭芽胞。

多聚甲醛替代甲醛用于消毒防腐药,具有强大的杀菌作用。可用于病房、衣服和被褥等的消毒及避孕药膏的有效成分。另外,还可用于制取防腐和消毒的混合剂,例如用于外科医疗器械的消毒和其他方面的消毒等,也用于固定解剖标本及保存疫苗和血清等。甲醛特别是高浓度甲醛易于参与化学反应,用多聚甲醛替代甲醛和三聚甲醛反应速度快和产品质量好,并可节约甲醛用量 7%~17%,在制药业用于药物合成中间体将会大有可为。

将多聚甲醛加热至 180~200 °C 时,可解聚成无水的甲醛气体,可以很方便地作为反应的化学试剂用于替代甲醛生产高级的甲醛下游产品,特别是可获得高收率的下游产品。

多聚甲醛不但在替代三聚甲醛方面显示出较大的潜力,而且在替代工业甲醛方面亦有较大的市场潜力。国内许多制药等生产企业已经成功地采用多聚甲醛替代三聚甲醛和工业甲醛,并已取得良好的效果。在合成工艺中,用多聚甲醛替代工业甲醛,能有效地简化缩醛工艺。可用于合成乙二醇、甘油、氯甲基苯乙烯基酮等众多的甲醛下游产品。多聚甲醛在化学合成方面能够大面积取代工业甲醛,市场容量将不可估量。

我国低聚合度多聚甲醛产品市场前景看好,但产品生产技术必须快速发展提高。在 21 世纪,我国低聚合度多聚甲醛产品的生产与开发会获得突破性进展。

### 参考文献

- 1 汪多仁. 甲缩醛法生产多聚甲醛. 江苏农药, 1997, 1: 9~11
- 2 Murata. Kazuhiss etc. preparation by catalytic condensation of formaldehyde. JP63179839
- 3 陈复发. 甲醛下游产品开发设想. 甲醛与甲醇, 2000, 5: 1~4
- 4 德国专利 800399
- 5 德国专利 1177126
- 6 公开特许昭 97—29309

## 二、对羟基苯甲醛

对羟基苯甲醛(PHB)是一种重要的有机合成中间体,广泛用于医药、农药、液晶、食品、杀菌剂等的生产及新产品的开发,产品供不应求,价格一直居高不下。由对甲酚催化氧化生产对羟基苯甲醛的绿色工艺具有发展优势,其产品开发将具有前途。

近年来该产品国际市场的需求量大幅增加,价格不断上涨,产品出口欧美等国。随着中国医药、香料及染料等精细化工的迅速发展,对羟基苯甲醛的需求急剧上升,仅江浙一带年需求该产品约千吨,而中国产量仅有数百吨,应进一步开发生产。

### 1 理化性能

对羟基苯甲醛,分子式为  $C_7H_6O_2$ , 纯品为白色或无色结晶,具有芳香气昧,熔点  $116\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 相对密度 1.129, 易溶于乙醇、乙醚、丙酮、乙酸乙酯等常用溶剂中。

毒性:小鼠腹腔注射  $LD_{50}$  为 500 mg/kg。



## 2 工艺开发

### 2.1 苯酚法

此法是在碱金属氢氧化物的催化作用下,使苯酚与氯仿于 80 °C 下反应,经 2 h 后生成邻羟基苯甲醛与对羟基苯甲醛的混合物,主要产品为邻羟基苯甲醛。

改进的方法是使用甲醇为溶剂,并且选用聚乙二醇、叔胺等催化剂,工艺的关键仍是选用高效绿色催化剂和用膜分离等方法降低成本和提高内在质量。

采用  $Zn(CN)_2$  代替氢氰酸。先使苯酚与三氯乙醛反应,再在碳酸钾催化下缩合后与甲酚反应,或使苯酚在三氯化铝催化作用下,将干燥氯化氢通入,与  $Zn(CN)_2$  反应后水解。由于避免了有毒的物质氢氰酸,对环境保护有积极作用。

用环糊精定位对羟基苯甲醛的方法是:将 319 mmol 苯酚, 240 g 环糊精和 1000 mL 10% 的氢氧化钠水溶液搅拌并升温至 60 °C,采用滴加方式加入 150 mL 氯仿,随着滴加时间延长,产物中对羟基苯甲醛比例不断增大,用 10 h 时间滴完,生成产物中对羟基苯甲醛占 100%。滴完后再回流 0.5 h,反应结束。用 1 mol/L 盐酸酸化反应液至 pH 值为 2,水蒸气蒸馏,馏出液用乙醚提取,剩余液趁热过滤,滤液用 50 mL 乙醚提取 3 次,合并乙醚提取液,蒸除乙醚,得对羟基苯甲醛。由于可达到转化率为 100%,是一种绿色工艺。

### 2.2 甲醛法

此法是使苯酚、甲醛、间硝基苯磺酸等与还原剂盐酸和三氯化铝等金属混合物反应,使用的一氧化碳和氯化氢可由甲酸与氯磺酸作用而成,由于苯环不发生反应可起溶剂的作用,改用甲酰氯作