

高职高专 制药技术类专业 教学改革系列教材

制药工艺设计基础

● 厉明蓉 主 编 ● 陈学棣 副主编

● 崔文彬 主 审



化学工业出版社

高职高专 **制药技术类专业** 教学改革系列教材

制药工艺设计基础

厉明蓉 主 编 陈学棣 副主编

崔文彬 主 审



化学工业出版社

· 北 京 ·

化学制药工艺设计基础是制药专业核心课程之一,本教材是以提高学生综合素质为基础,以技能训练为核心,强化人才的职业能力培养,以工作任务为单元进行设计,以岗位工作过程为导向而编写的。本教材共设四个工作任务,结合工业生产实例,对对乙酰氨基酚、布洛芬、氯霉素和磺胺甲噁唑等典型药物的生产技术进行了详细讨论,并通过其引出与工艺过程密切相关的环节,即制药工艺设计基本技能、生产环节技能和车间工艺设计。

本教材涉及面较广,由浅入深,实用性强,既可作为高职高专化学制药类专业教材,也可供与之相关专业及有关生产、技术、管理人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药工艺设计基础/厉明蓉主编. —北京:化学工业出版社, 2010. 7

(高职高专制药技术类专业教学改革系列教材)

ISBN 978-7-122-08791-1

I. 制… II. 厉… III. 制药工业-工艺学-高等学校: 技术学院-教材 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 106830 号

责任编辑: 于 卉
责任校对: 陈 静

文字编辑: 周 侗
装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 10¼ 字数 263 千字 2010 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 20.00 元

版权所有 违者必究

前 言

随着科学技术的发展, 以及社会对应用型操作技能人才的需求迅速增长, 我国高等职业教育也得以迅猛发展。高等职业技术教育的课程体系和教学内容要突出职业教育的特点, 注重实训技能, 加强针对性和实用性。本教材在编写中把握知识够用的原则, 注重学生职业能力的培养, 顺应时代变化, 有助于学生自主学习, 最大可能地实现学习与岗位工作的对接。特别是与国家职业资格考试和职业技能等级认定等国家职业准入制度的内容连接与融通, 成为学生掌握岗位工作所需要的知识、技能、素质以及培养良好职业能力的必读图书。

本教材涉及面较广, 既有典型药物生产技术, 又有化学制药理论, 同时还有与之相关环节, 如化学制药工艺路线设计、化学制药反应器、生产过程中的安全知识和生产车间的工艺布置等。通过对对乙酰氨基酚、布洛芬、氯霉素和磺胺甲噁唑等几种典型药物的生产技术具体阐述, 使学生从中认识工艺路线选择的重要性和工艺过程中影响因素对产品质量的影响; 体会实验室小试与工业放大的区别。在生产环节方面, 结合实训, 培养学生反应器操作能力, 以及简单的维修养护知识, 并具有常规的车间工艺设计能力, 为学生走向工作岗位后能更快地适应实际操作和技术应用工作打下坚实基础。

本教材共分四个工作任务, 任务 1 由金华职业技术学院陈鉴、承德石油高等专科学校夏万东、河北化工医药职业技术学院马丽锋、天津渤海职业技术学院厉明蓉编写; 任务 2 由夏万东、马丽锋、陈鉴编写; 任务 3 由厉明蓉编写; 任务 4 由天津医药集团津康制药有限公司陈学棣编写。本教材由厉明蓉主编, 陈学棣任副主编, 崔文彬主审。

本教材在编写过程中得到了高职高专制药技术专业规划教材编审委员会、化学工业出版社和各编者所在单位的大力支持, 在此对他们的帮助表示衷心的感谢。

本教材在使用过程中, 恳请广大读者提出建议, 相互交流与探讨, 使教材更加丰富与完善。

编者

2010 年 3 月

目 录

任务1 典型化学合成药物生产工艺	1
1.1 对乙酰氨基酚	1
1.1.1 对乙酰氨基酚的应用	1
1.1.2 对乙酰氨基酚生产工艺路线介绍	2
1.1.3 对乙酰氨基酚生产工艺	5
1.2 布洛芬	15
1.2.1 布洛芬的应用	15
1.2.2 布洛芬生产工艺路线介绍	15
1.2.3 布洛芬生产工艺	17
1.3 氯霉素	19
1.3.1 氯霉素的应用	19
1.3.2 氯霉素生产工艺路线介绍	20
1.3.3 氯霉素生产工艺	23
1.4 磺胺甲噁唑	33
1.4.1 磺胺甲噁唑的应用	33
1.4.2 磺胺甲噁唑生产工艺路线介绍	33
1.4.3 磺胺甲噁唑生产工艺	34
训练项目	39
任务2 制药工艺设计基本技能	41
2.1 化学制药工艺路线的选择	41
2.1.1 工艺路线设计方法	41
2.1.2 工艺路线选择依据	47
2.1.3 工艺路线的改造	53
2.2 化学制药生产工艺条件的探索	57
2.2.1 工艺过程中的影响因素	57
2.2.2 实验室小试过程	73
2.2.3 中试放大过程	80
2.3 生产工艺规程与岗位标准操作规程	95
2.3.1 生产工艺规程	95
2.3.2 岗位标准操作规程	98
2.3.3 生产工艺规程和岗位标准操作规程的制定与修订	99
训练项目	100
任务3 生产环节技能	104
3.1 化学制药反应器	104

3.1.1 化学制药反应器材料与防腐方法	104
3.1.2 化学制药反应器	107
3.1.3 化学制药反应器的物料与热量计算	109
3.1.4 釜式反应器的搅拌器	111
3.1.5 反应器的操作技能与维护	114
3.2 安全生产和“三废”防治	117
3.2.1 安全生产	117
3.2.2 “三废”防治	121
训练项目	133
任务4 车间工艺设计	134
4.1 工艺流程图	134
4.2 车间工艺布置	136
4.2.1 生产工艺要求	136
4.2.2 建筑要求	137
4.2.3 设备安装检修要求	139
4.2.4 安全、环保技术要求	139
4.3 车间洁净区布置	139
4.3.1 洁净区	140
4.3.2 洁净区工艺平面布置	141
4.3.3 洁净区厂房要求	141
4.4 车间水、电、汽布置	141
4.4.1 水或其他冷却剂的消耗量计算	142
4.4.2 电能消耗量计算	142
4.4.3 蒸汽消耗量计算	142
4.5 车间工艺管路布置	143
4.5.1 车间工艺管路布置内容	143
4.5.2 管道设计中的图纸和说明书	143
4.5.3 管道设计的基本要求	144
4.5.4 管道设计方法	144
4.5.5 管道安装	148
4.5.6 洁净区管道安装	151
训练项目	152
参考文献	153

任务 1 典型化学合成药物生产工艺

教学目标:

1. 掌握化学原料药或中间体基本制备工艺。
2. 理解反应条件对化学制药工艺过程的影响。

能力目标:

1. 培养岗位操作技能。
2. 典型操作规程的训练。
3. 正确运用化工单元操作技能进行中间体或产品的分离、提纯。

1.1 对乙酰氨基酚

1.1.1 对乙酰氨基酚的应用

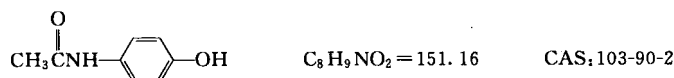
解热镇痛药是临床上常用的一类药物,种类繁多,有水杨酸类、酚类、乙酰苯胺类、苯丙酸类、吲哚类、嘧啶类等。这些药物能使升高的体温降至正常水平,并可解除某些躯体疼痛。其解热原理是作用于下丘脑的体温调节中枢,通过皮肤血管扩张、散热、出汗,而使升高的体温恢复正常。对乙酰氨基酚属于乙酰苯胺类的解热镇痛药,是重要的非甾体解热镇痛药。对乙酰氨基酚于 20 世纪 40 年代开始在临床上广泛使用,现已成为全世界应用最为广泛的药物之一,成为国际医药市场上头号解热镇痛药,现已收入各国药典。目前对乙酰氨基酚已被列为国家第一批非处方药目录和国家基本医疗保险药品目录。我国已有含对乙酰氨基酚治疗感冒的制剂达 30 多种,如对乙酰氨基酚片(泰诺、必理通)、对乙酰氨基酚分散片、对乙酰氨基酚咀嚼片、对乙酰氨基酚滴液、对乙酰氨基酚混悬滴剂、对乙酰氨基酚混悬液、对乙酰氨基酚口服液、对乙酰氨基酚凝胶、对乙酰氨基酚注射液、复方氨酚烷胺胶囊(快克)、双分伪麻片(日片)/美扑伪麻片(夜片)(百服宁)等。

对乙酰氨基酚,化学名:对乙酰氨基苯酚;*N*-(4-羟基苯基)乙酰胺;对羟基苯基乙酰胺。

曾用名:扑热息痛(APAP);醋氨酚。

英文名:4-acetamino phenol; *N*-(4-hydroxyphenyl)-acetamide; *p*-hydroxyphenyl acetamide。

结构式:



理化性质:从乙醇中得棱柱体结晶。熔点为 168~172℃,相对密度 1.293 (21℃/4℃)。能溶于乙醇、丙酮和热水,难溶于冷水,不溶于石油醚及苯。无气味,味苦。饱和水溶液 pH 值 5.5~6.5。

对乙酰氨基酚通过抑制环氧酶,选择性抑制下丘脑体温调节中枢前列腺素的合成,导

致外周血管扩张、出汗而达到解热的作用，其解热作用强度与阿司匹林相似；通过抑制前列腺素等的合成和释放，提高痛阈而起到镇痛作用，属于外周性镇痛药，作用较阿司匹林弱，仅对轻、中度疼痛有效。本品无明显抗炎作用。

对乙酰氨基酚口服后吸收迅速而完全，吸收后在体内分布均匀。口服后 0.5~2h 血药浓度达峰值。血浆蛋白结合率为 25%~50%。本品 90%~95% 在肝脏代谢，主要代谢产物为葡萄糖醛酸及硫酸结合物。主要以与葡萄糖醛酸结合的形式从肾脏排泄，24h 内约有 3% 以原形随尿排出。其血浆半衰期为 1~3h，肾功能不全时半衰期不受影响，但肝功能不全患者及新生儿、老年人半衰期有所延长，而小儿半衰期则有所缩短。能通过乳汁分泌。

常规剂量下，对乙酰氨基酚的不良反应很少，偶尔可引起恶心、呕吐、出汗、腹痛、皮肤苍白等，少数病例可发生过敏性皮炎（皮疹、皮肤瘙痒等）、粒细胞缺乏、血小板减少、高铁血红蛋白血症、贫血、肝肾功能损害等，很少引起胃肠道出血。

对乙酰氨基酚对胃无刺激作用，故胃病患者宜用；无阿司匹林的过敏反应，婴儿、儿童及妇女用于退烧、镇痛较为安全，对乙酰氨基酚是世界卫生组织推荐的小儿首选退热药。至目前为止，未见有明显的危害和致病性的报道。

可用于治疗发热，也可用于缓解轻、中度疼痛，如头痛、肌肉痛、关节痛以及神经痛、痛经、癌性痛和手术后止痛等。也可用于对阿司匹林过敏或不能耐受的患者。对各种剧痛及内脏平滑肌绞痛无效。

口服一次 0.3~0.6g，一日用量不宜超过 2g，不宜长期服用，退热疗程一般不超过 3 天，镇痛不宜超过 10 天。

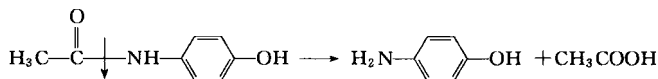
目前在欧美解热镇痛药品市场上，对乙酰氨基酚与阿司匹林和布洛芬成为解热镇痛药物三大支柱产品，占全球解热镇痛药市场销售额的 95% 以上，目前市场比例为：对乙酰氨基酚 45%，阿司匹林 25%~27%，布洛芬 23%~25%。近年来关于对乙酰氨基酚的临床应用研究也发现新的临床适应证，许多权威机构报道说长期服用对乙酰氨基酚可以减少卵巢癌发病率；还可以降低心肌梗死或中风发病率；作为一种优异的抗氧化剂，能抵御自由基在体内造成的伤害。因此更加促进对乙酰基苯酚在世界药品中销售额快速持续增加。

全世界每年对乙酰氨基酚消耗量为 9 万~10 万吨，主要生产企业有美国的麦林克劳特公司、龙·布朗公司，德国赫司特公司，英国司丹令公司等，这些企业均拥有规模化的生产装置、核心制备技术和丰富经营管理水平，成为世界对乙酰氨基酚生产与发展的主导者。

我国于 1959 年开始生产对乙酰氨基酚，作为我国医药原料药产量最大的品种之一，自 20 世纪 80 年代以来，其产量持续稳步上升。从 2004 年以来，我国实际上已成为全球最大对乙酰氨基酚出口和生产国，出口的对乙酰氨基酚原料占国际对乙酰氨基酚原料市场 38%~40% 的份额。2007 年我国主要的对乙酰氨基酚生产能力达 8 万吨，实际产量约为 6.4 万吨，出口约 4.64 万吨。2008 年的出口量达 5 万吨，成为我国仅次于维生素 C 的第二大原料生产品种。规模最大的 4 家生产商为山东安丘鲁安药业公司、河北衡水冀衡药业公司、罗迪亚（无锡）制药公司和浙江康乐药业公司，4 家公司的对乙酰氨基酚原料的年产量均在 7000t 以上，其产量合计约占全国对乙酰氨基酚原料药总产量和出口量的 80%。

1.1.2 对乙酰氨基酚生产工艺路线介绍

合成路线根据形成对乙酰氨基酚功能基——乙酰氨基和羟基的化学反应类型来区分。

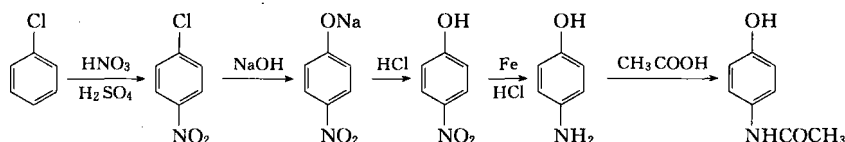


在苯环上引入氨基和羟基所得到的对氨基苯酚是各条合成路线共同的中间体,该中间体再经乙酰化反应即可得对乙酰氨基酚。无论用哪条合成路线制备对乙酰氨基酚,最后一步乙酰化是相同的。

中间体对氨基苯酚有刺激性,能引起皮炎及过敏症,处理时应避免与皮肤或呼吸道接触。

1.1.2.1 以对硝基氯苯为原料的路线

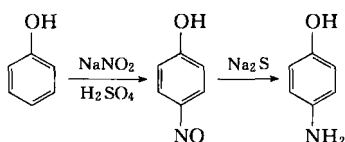
经过几十年的生产实践,对乙酰氨基酚的生产已经形成了一套较为成熟的工艺路线,即传统二步生产法。国内外生产企业多年来基本按照此条工艺路线生产。传统二步法是以对硝基氯苯为原料,经水解、酸化、还原制得对氨基酚,再经酰化得到对乙酰氨基酚。该法以铁粉为还原剂,虽然技术成熟,工艺简单,但在酸性介质(盐酸、硫酸或乙酸)中进行,因为对氨基苯酚在水中的溶解度较低,需制成钠盐后才能使成品溶解,但钠盐在水中极易氧化,导致产品收率低、质量较差、毒性大、成本高;严重的是,生产过程中会产生大量含酚、胺的铁泥和污水,几乎每产 1t 对氨基苯酚就有 2t 铁泥,污染严重。因此,改变原料来源,改革生产工艺是当前对乙酰氨基酚生产中迫切需要解决的问题。近年来,在对绿色、环保、节能、减排等越来越重视的新形势下,对对乙酰氨基酚几十年来沿用的生产工艺进行了重新审视,不少新工艺、新方法、新专利不断涌现。在新的合成工艺中,人们更多地从环保和经济上来考虑问题,以适应时代的发展。



1.1.2.2 以苯酚为原料的路线

(1) 苯酚亚硝化法

苯酚在冷却($0\sim 5^{\circ}\text{C}$)下与亚硝酸钠和硫酸作用生成对亚硝基苯酚,再经 Na_2S 还原得对氨基苯酚。此条合成路线较成熟,收率为 $80\%\sim 85\%$,但使用硫化钠作还原剂,成本偏高,同时产生大量碱性废水。在对硝基苯酚钠供应不足的情况下,本法还是有应用价值的。



(2) 苯酚硝化法

由苯酚硝化可得对硝基苯酚,还原得对氨基苯酚,苯酚硝化反应时需冷却($0\sim 5^{\circ}\text{C}$),且有二氧化氮气体产生,需要耐酸设备及废气吸收装置。

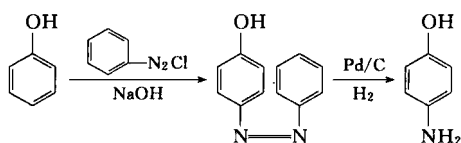
由对硝基苯酚还原成对氨基苯酚,有两种方法:铁屑还原法和加氢还原法。目前,发达国家采用加氢工艺代替铁屑还原,特别是用 Pd/C 催化剂,可以将对硝基酚加氢还原,乙酰化同时进行,一步合成对乙酰氨基酚。加氢还原法是目前工业上优先采用之法。

工业上实现加氢还原有两种不同的工艺,即气相加氢法与液相加氢法。前者仅适用于沸点较低、容易气化的硝基化合物的还原;后者则不受硝基化合物沸点的限制,适用范围更广。一般用水作溶剂并添加无机酸、 NaOH 或 Na_2CO_3 ,催化剂可采用骨架镍、铂、钯、铑、锆(以活性炭为载体)或其氧化物。为了使反应时间缩短、催化剂易于回收、消耗能量降低,并使产品质量提高,可添加不溶于水的惰性溶剂如甲苯,反应后成品在水层中,催化

剂则留在甲苯中。催化氢化反应可在常压或低压 ($\leq 0.5\text{MPa}$) 下进行, 反应温度在 $50\sim 100^{\circ}\text{C}$, 产率在 85% 以上, 高者可接近理论量。加氢还原法的优点是生产工序少、产品质量好、收率高、节省能源、废液少、环境污染小、生产成本低。

(3) 苯酚偶合法

苯酚与苯胺重氮盐在碱性环境中偶合, 然后将混合物酸化得对羟基偶氮苯, 再用钯/炭为催化剂在甲醇溶液中氢解得对氨基苯酚。



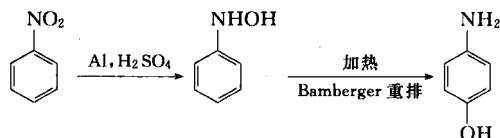
本法原料易得, 工艺简单, 收率很高 ($95\%\sim 98\%$), 氢解后生成的苯胺可回收套用。

1.1.2.3 以硝基苯为原料的路线

硝基苯为价廉易得的化工原料, 它可由铝屑还原或电解还原或催化氢化等方法直接制成中间体对氨基苯酚。用电解还原法生产对氨基苯酚的装置于 1979 年由 Hurting Chemicals 公司建成。

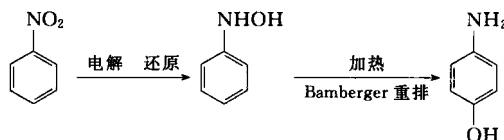
(1) 铝屑还原法

硝基苯在硫酸中经铝屑还原得苯胺, 无需分离经 Bamberger 重排得对氨基苯酚。此路线流程短, 所得对氨基苯酚质量较好, 副产物氢氧化铝可通过加热过滤回收。



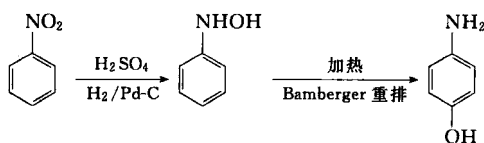
(2) 电解还原法

此法也是经苯胺一步合成对氨基苯酚。一般采用硫酸为阳极溶剂, 铜作阴极, 铅作阳极, 反应温度为 $80\sim 90^{\circ}\text{C}$, 除日本某些公司采用外, 在工业生产中应用不多, 一般仅限于实验室合成或中型规模生产。原因是电解设备要求高, 须用密闭电解槽以防止有毒的硝基苯蒸气溢出, 且电极腐蚀较多等。但在电力资源充足, 成本可进一步降低的情况下, 用该法是可行的。优点是可对还原过程进行控制, 收率较高, 副产物少。



(3) 催化氢化法

此法同样是经苯胺一步合成对氨基苯酚。但苯胺能继续加氢, 在酸性介质中生成苯胺, 这是本法最主要的副反应, 其副产物生成量达 $10\%\sim 15\%$ 。铁、镍、钴、锰、铬等金属有利于苯胺转化成苯胺, 而铝、硼、硅等元素及其卤化物可使硝基苯加速转化成对氨基苯酚, 并使苯胺生成苯胺的反应降至最低。生成的苯胺等副产物可加少量氯仿、氯乙烷处理除去。



目前生产上一般采用贵金属为催化剂,如铂、钯、铑等,以活性炭为载体,在常压或低压下进行,如催化剂活性低,要求反应压力为5~10MPa,有时甚至更高,操作不安全。山东新华制药厂从德国引进的设备和工艺就是采用铂/炭为催化剂。河北工业大学王延吉等的发明专利,以三氟化硼-乙醚-水溶液为介质,Pd/C为催化剂,在表面活性剂中氢化,使硝基苯转化为对氨基苯酚。前苏联专利以硫化物(如PtS₂/C)为催化剂。Kappe公司则采用MoS₃/C为催化剂,优点是价格便宜,不易中毒,可多次循环使用而不丧失活性。

如要节约贵金属用量,降低成本,可以采用双金属或多金属型催化剂(如Pt-V,Pd-V等)或“薄壳型”钯、铂催化剂,可部分抑制副反应并减少对氨基苯酚的进一步加氢。近年来对镍的研究增多,主要原因是它的性能较温和,可以只还原硝基而不影响其他官能团。国内曾对硝基苯催化氢化制备对氨基苯酚的工艺路线进行过系统研究,分别选用钯、铂、镍等催化剂进行试验,发现在温和条件下,用镍催化剂也可获得较好效果,收率可达70%。镍催化剂试验成功,为对氨基苯酚的生产提供了十分有价值的工艺。

在反应条件方面,原料硝基苯应分批缓慢加入,这样可以缩短反应时间,如将硝基苯一次加入,反应时间延长1倍以上。反应温度一般在80~90℃,氢压较低,仅0.1~0.2MPa。

添加表面活性剂有利于加快反应速度和提高收率,一般采用溶于水且在硫酸中稳定的季铵盐,如三甲基十二烷基氯化铵等。在反应物料中加入一部分不溶于水的有机溶剂如正丁醇、二甲基亚砜(DMSO)等,可提高对氨基苯酚的质量和收率。

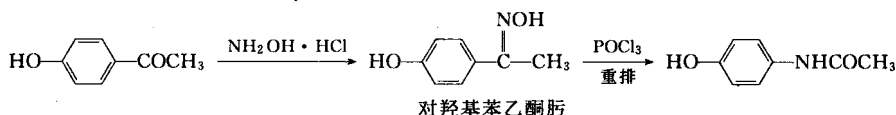
1.1.2.4 近年来的新工艺

(1) 加氢催化一步合成法

以对硝基苯酚、乙酸为原料,在Pd-La/C催化剂作用下,加氢反应,一步得到对乙酰氨基酚,收率97%。或以对硝基苯酚和醋酐为原料,以5%Pd-C或5%Pt-C作催化剂,于85℃的温度下反应,收率可达82.3%。

(2) 新型二步合成法,即对羟基苯乙酮肟重排法

以对羟基苯乙酮为原料,经肟化和Beckmann重排反应制取对乙酰氨基酚。对羟基苯乙酮在pH值3~7的缓冲溶液中101℃下与羟胺盐酸盐进行肟化得对羟基苯乙酮肟,再在亚硫酸胺或三氯磷酰催化下于乙酸乙酯溶剂中进行重排得对乙酰氨基酚。为抑制副反应,重排反应中加入少量碘化钾。产品精制后总收率约为60%。



该法是一环境友好的合成工艺,没有副产物产生,产品后处理简单,生产成本低,可以提高生产企业的技术水平,降低成本,减少污染。

1.1.3 对乙酰氨基酚生产工艺

1.1.3.1 对氨基苯酚制备工艺路线

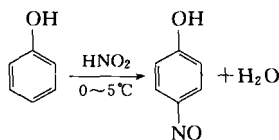
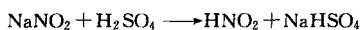
(1) 以苯酚为原料的路线

① 对亚硝基苯酚的制备

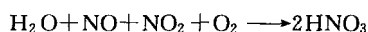
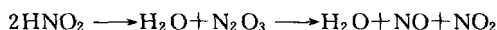
a. 工艺原理 苯酚的亚硝化反应过程是亚硝酸钠先与硫酸在低温下作用生成亚硝酸和硫酸氢钠。生成的亚硝酸即在低温下与苯酚迅速反应生成对亚硝基苯酚。由于亚硝酸不稳

定,故在生产上采用直接加亚硝酸钠和硫酸进行反应。亚硝化反应的副反应是亚硝酸在水溶液中分解成一氧化氮和二氧化氮,后者为红色有强烈刺激性的气体,它们与空气中的氧气及水作用可产生硝酸。

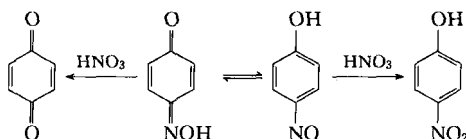
主反应:



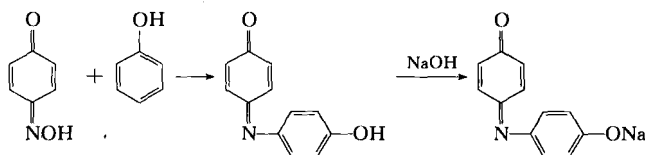
副反应:



反应生成的硝酸又可氧化对亚硝基苯酚,生成苯醌或对硝基苯酚。



苯醌能与苯酚聚合生成有色聚合物,对亚硝基苯酚也可与苯酚缩合生成醌酚(在碱性溶液中呈蓝色)。



b. 工艺过程 配料比:苯酚:亚硝酸钠:硫酸=1:1.3:0.8(摩尔比)。

反应罐中加入规定量的冷水和亚硝酸钠(4:1),剧烈搅拌下加入碎冰,然后倾入酚溶液[液态酚中加入水(约酚重的10%)使成均匀絮状微晶]。维持温度在 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下约在2h内滴加规定量的40%硫酸。酸加完后,反应液pH为 1.5 ± 0.3 ,呈红棕色,有大量红烟(NO_2)出现。此后再继续搅拌1.5~2.0h,反应液色泽变浅,反应毕。静置,经离心分离得浅黄色对亚硝基苯酚固体,于冰库中存放,供短期内使用,避免暴露于空气及日光中,防止变黑和自燃。

c. 反应条件与影响因素 在生产中如果注意工艺条件的优化选择和控制,就能尽量避免副反应的发生。

(a) 温度的控制 亚硝化反应是放热反应,同时亚硝酸又不稳定,容易引起产物对亚硝基苯酚的氧化和聚合等副反应。苯酚的亚硝化反应也是放热反应。因此,亚硝化时温度的控制($-5\sim 0^{\circ}\text{C}$)很重要。生产上用冰-盐水冷却,也可用亚硝酸钠与冰形成低熔物(溶液温度可达 -20°C)达到降温的目的。同时在反应时通过向反应罐投入碎冰,控制投料速度和强烈搅拌,避免反应液的局部过热。

(b) 原料苯酚的分散状况 工业用苯酚的熔点为 40°C 左右,当加入1/10的水(质量

比)时即液化,为无色或微红色的液体($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$),相对密度为 1.065 ($D_{20/20}$),在 0°C 下又凝为固体。因此,亚硝化反应是在固态(苯酚)与液态(亚硝酸水溶液)间进行,必须注意苯酚的分散状况。若苯酚凝结成较粗的晶粒,则亚硝化时仅在其表面生成一层对亚硝基苯酚,阻碍亚硝化反应的继续进行,这将影响对亚硝基苯酚的质量和收率。所以必须采用强力搅拌使苯酚分散成均匀的絮状微晶,同时投入碎冰块,进行亚硝化反应。

(c) 配料比 理论上,亚硝酸钠与苯酚的分子比应为 1:1,但由于亚硝酸钠易吸潮和氧化,反应过程中难免有少量分解,为使亚硝化反应完全,在生产工艺上应适当增加亚硝酸钠用量。根据实践,亚硝酸钠与苯酚用量的比为 1.20:1.00 时,收率为 75%;1.32:1.00 时,收率为 80%左右;1.39:1.00 时,收率则为 80%~85%。

d. 工艺流程简易方框图 见图 1-1。

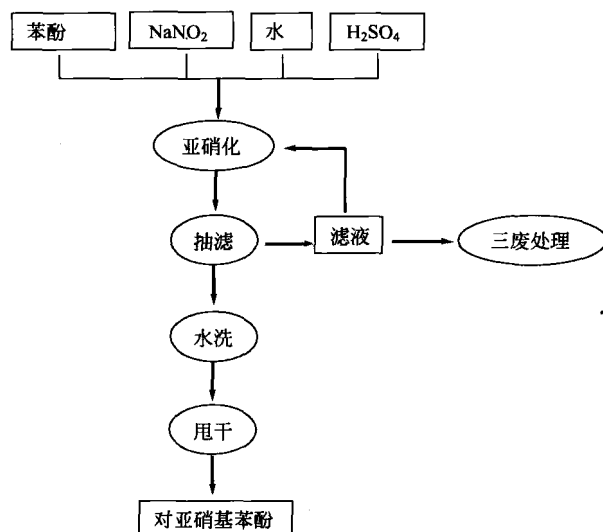
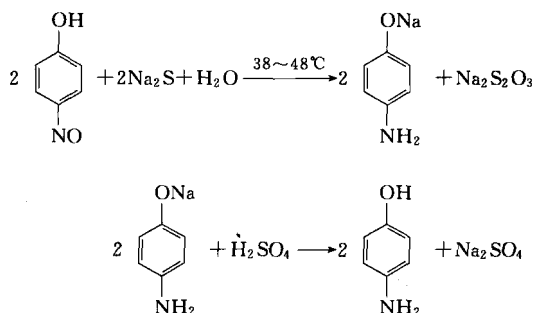


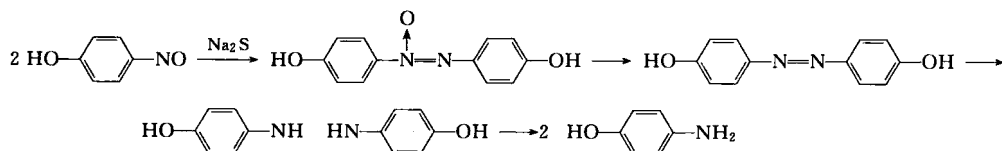
图 1-1 对亚硝基苯酚的制备工艺流程简易方框图

② 对氨基苯酚的制备

a. 工艺原理 对亚硝基苯酚与硫化钠溶液共热,在碱性条件下还原生成对氨基苯酚钠,用稀硫酸中和,即析出对氨基苯酚。此为放热反应,温度控制在 $38\sim 48^\circ\text{C}$ 就能进行。



若反应不完全, 则有 4,4-二羟基氧化偶氮苯、4,4-二羟基偶氮苯和 4,4-二羟基氢化偶氮苯等中间产物生成。



b. 工艺过程 对亚硝基苯酚还原成对氨基苯酚的工艺过程分两步进行。

(a) 粗对氨基苯酚制备 还原配料比: 对亚硝基苯酚: 硫化钠=1:1.2 (摩尔比)。

在 38~50℃ 搅拌下, 将对亚硝基苯酚缓缓加入盛有 38%~45% 硫化钠溶液的还原罐中, 约 1h 加毕, 继续搅拌 20min, 检查终点合格, 升温至 70℃ 保温反应 20min, 冷至 40℃ 以下, 用 1:1 硫酸中和至 pH=8, 析出结晶, 抽滤, 得粗对氨基苯酚。

(b) 精制对氨基苯酚制备 配料比: 粗对氨基苯酚: 硫酸: NaOH: 活性炭=1:0.477:0.418:0.108 (摩尔比)。

将粗对氨基苯酚加入水中, 用硫酸调节 pH=5~6, 加热至 90℃, 加入用水浸泡过的活性炭, 继续加热至沸腾, 保温 5~10min, 静置 30min, 加入重亚硫酸钠, 压滤, 滤液冷却至 25℃ 以下, 用 NaOH 调节 pH=8, 离心, 用少量水洗涤, 甩干得对氨基苯酚精品。收率为 80%。

c. 反应条件与影响因素 为了避免许多中间副产物混入还原产物中, 必须注意反应温度、配料比和 pH 值的控制。

(a) 反应温度 还原反应是放热反应, 若反应温度超过 55℃, 不仅使生成的对氨基苯酚钠易被氧化, 且对亚硝基苯酚有自燃的危险。一般控制在 38~50℃ 为好。若低于 30℃, 则该还原反应不易完成。生产上采取缓慢加入对亚硝基苯酚、加强搅拌和冷却等措施来控制反应温度。

(b) 配料比 生产中硫化钠的投料应比理论量高些。若硫化钠用量过少, 反应有停留在中间还原状态的可能。实际生产中, 对亚硝基苯酚与硫化钠的分子配料比为 1.00: (1.16~1.23), 若低于 1.00:1.05, 则反应不完全, 影响产品质量。

(c) 中和时的 pH 值、温度和加酸速度 对氨基苯酚钠生成后, 须用硫酸中和析出。pH 为 10 时, 对氨基苯酚已基本游离完全; pH 为 8 时析出少量硫黄和对氨基苯酚; 继续中和到 pH 为 7.0~7.5 时, 则有大量硫化氢有毒气体产生。因此, 调节 pH 值, 必须考虑加酸速度, 注意避免硫黄析出或局部硫酸浓度过大, 防止硫酸加入反应液时放出热量而使局部温度过高。温度过高产生的另一个副反应是反应生成的硫代硫酸钠遇酸分解析出硫黄, 其析出速度与温度有关, 40℃ 左右析出较快。工艺上利用对氨基苯酚在沸水中溶解度较大 (100℃ 时 59.95mg/100ml, 0℃ 时 1.10mg/100ml) 的性质与析出的硫黄和活性炭分离。析出的对氨基苯酚以颗粒状结晶为好。

d. 工艺流程简易方框图 见图 1-2。

(2) 以对硝基苯酚钠为原料的路线

① 对硝基苯酚的制备

a. 工艺原理 对硝基苯酚钠用酸中和, 即析出对硝基苯酚, 其易溶于热水中。因此, 向对硝基苯酚钠中加入强酸, 中和到 pH≤3 以后, 放置冷却, 对硝基苯酚结晶析出。

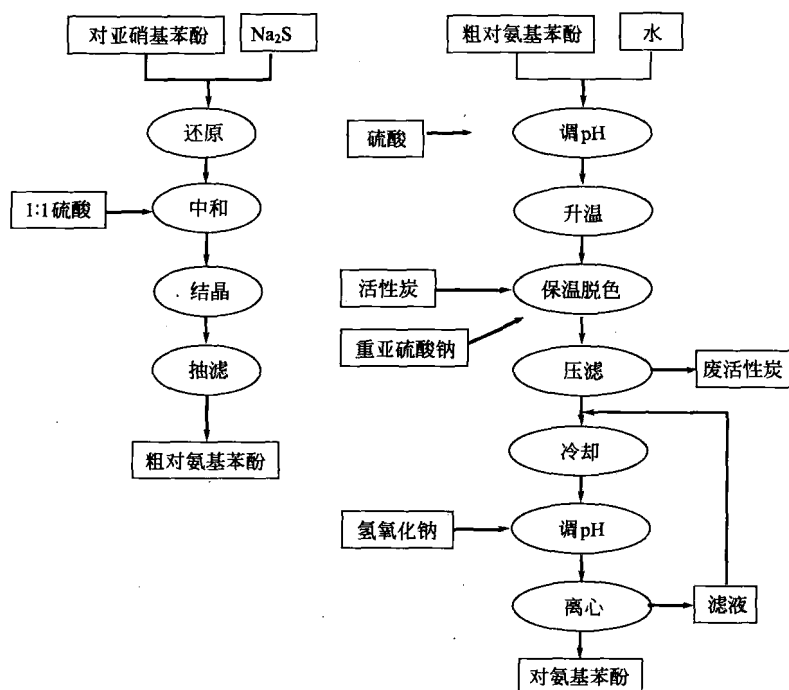


图 1-2 以苯酚为原料的对氨基苯酚制备工艺流程简易方框图

b. 工艺过程 配料比：对硝基苯酚钠：盐酸（工业）：水=1：0.5：1.7（质量比）。

在酸化罐中，先投常水及盐酸，开动搅拌将对硝基苯酚钠投入，加热到 48~50℃，滴加盐酸，调 pH=2~3，继续升温至 75℃，复调 pH=2~3，保温 30min，降温到 25℃。为防止结晶时出现结晶挂壁现象，应渐渐冷却。放料，过滤，得对硝基苯酚湿品。

c. 工艺流程简易方框图 见图 1-3。

② 对氨基苯酚的制备

a. 工艺原理 用加氢还原法将对硝基苯酚还原成对氨基苯酚。

b. 工艺过程 对硝基苯酚：水：3% Pd/C：十六烷基三甲基氯化铵=1：3：0.0322：0.0264（质量比）。

向高压反应罐中投入水、对硝基苯酚和 3% Pd/C 催化剂及助催化剂十六烷基三甲基氯化铵，密闭，用氮气置换空气 3 次，再用氢气置换氮气 3 次，搅拌，升温至 85℃，加氢至 0.6MPa，连续通氢还原至终点（反应中随时用棒蘸取反应液滴在洁净滤纸上，观察尚未反应的对硝基苯酚的黄色判断反应终点）。达到终点后，用氮气置换氢气 3 次，放料过滤，回收催化剂，滤液加活性炭脱色，压滤，滤液冷却结晶，离心，干燥，得对氨基苯酚。

c. 反应条件与影响因素

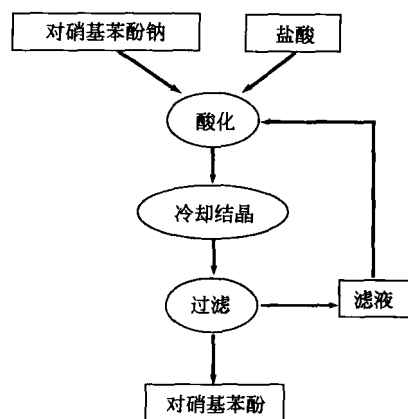


图 1-3 对硝基苯酚制备工艺流程简易方框图

(a) 试压防漏 加氢反应在一定压力 (0.6MPa) 下进行, 因此, 加氢前必须试压防漏。

(b) 除空气 氢气易燃易爆, 如加氢前不把空气赶尽, 容易发生爆炸, 通氢前必须先用氮气置换空气 3 次, 再用氢气置换氮气 3 次, 反应结束必须用氮气置换氢气 3 次后方可出料。

d. 工艺流程简易方框图 见图 1-4。

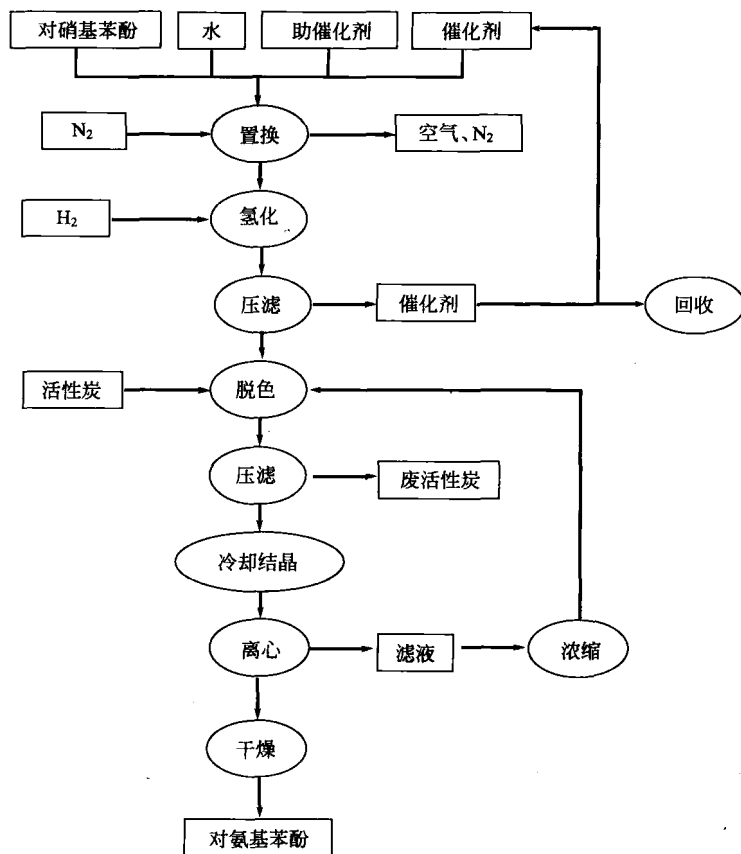
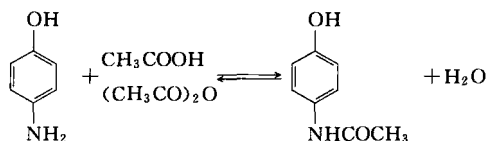


图 1-4 以对硝基苯酚钠为原料的对氨基苯酚制备工艺流程简易方框图

1.1.3.2 对乙酰氨基酚的生产工艺原理及其过程

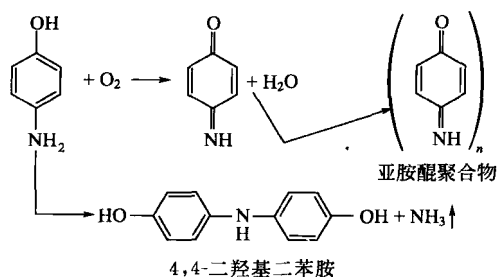
a. 工艺原理 对氨基苯酚与乙酸或乙酸酐加热脱水, 反应生成对乙酰氨基酚。



这是一步可逆反应, 通常采用蒸去水的方法, 使反应趋于完全, 以提高收率。

该反应在较高温度下 (达 148℃) 进行, 未乙酰化的对氨基苯酚有可能与空气中的氧作用, 生成亚胺醌及其聚合物等, 致使产品变成深褐色或黑色, 故需加入少量抗氧剂 (如亚硫酸氢钠等)。

此外, 在较高温度下, 对氨基苯酚也能缩合, 生成深灰色的 4,4'-二羟基二苯胺。



如用乙酸酐为乙酰化剂，反应迅速，反应也可在较低温度下进行，且容易控制以上副反应的发生。

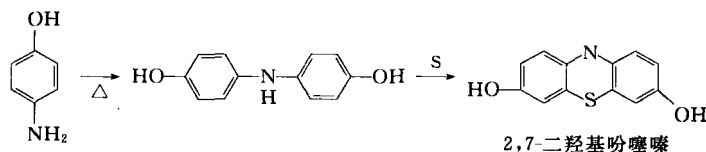
如用乙酸酐-乙酸作乙酰化剂，可在 80℃ 下进行反应；用乙酸酐-吡啶作乙酰化剂，在 100℃ 下可以进行反应；用乙酰氯-吡啶-甲苯作乙酰化剂，反应在 60℃ 以下就能进行。

因为乙酸酐成本高，生产上一般采用稀乙酸（35%~40%）与乙酸酐混合使用，即先套用回收的稀乙酸，蒸馏脱去反应生成的水（生产上称为一次脱水），再加入冰乙酸回流去水（生产上称为二次脱水），最后加乙酸酐减压，蒸出稀乙酸。取样测定反应终点，即测定对乙酰氨基酚的剩余量和反应液的酸度。该工艺充分利用了生产中过量的乙酸，但也增加了氧化等副反应发生的可能性。为避免氧化等副反应的发生，保证对乙酰氨基酚的质量，反应前可先加入少量抗氧剂。

由于乙酰化反应是一个可逆反应。因此，乙酸用量、蒸馏速度和蒸出酸的浓度三者有密切关系。蒸馏过快，蒸出乙酸的浓度较高，蒸出水量就相应降低，冰乙酸用量就要相应增加，才能达到同一脱水量。蒸馏速度适当，有适量的乙酸回流，蒸出的乙酸浓度就会适当降低，蒸出的水量就相应增加，达到同一脱水量的乙酸用量就相应减少。如稀乙酸和冰乙酸的用量不变，蒸馏速度不同，回流比不同，蒸馏出的稀乙酸浓度不同，脱水量也就不同。虽然蒸馏出的稀乙酸相似，但收率不同，收集的稀乙酸浓度较小者，脱水量较多，收率也较高；反之，收率则降低。

乙酰化时，采用适量的分馏装置严格控制蒸馏速度和脱水量，是反应的关键。也可利用三元共沸的原理把乙酰化生成的水及时蒸出，使乙酰化反应完全，节约成本。

乙酰化反应温度一般控制在 120~140℃ 为好。用硫化钠还原法制备对氨基苯酚时，若混有硫黄，会使收率降低。这是由于对氨基苯酚与硫黄发生下述反应的缘故，环合生成的 2,7-二羟基吩噻嗪在空气中易氧化，初呈红色、蓝紫色，最后可呈深褐色，影响成品质量。



b. 工艺过程 配料比：对氨基苯酚：冰乙酸：母液（含酸 50% 以上）= 1 : 1 : 1（质量比）。

将配料液投入乙酰化罐内，加热至 110℃ 左右，打开反应罐上冷凝器的冷凝水，回流反应 4h，控制蒸出稀乙酸速度为每小时蒸出总量的 1/10，待内温升至 135℃ 以上，取样检查对氨基苯酚残留量低于 2.5% 时为反应终点，加入稀乙酸（含量 50% 以上），转入结晶罐冷却结晶。离心，先用少量稀乙酸洗涤，再用大量水洗涤至滤液近无色，得对乙酰氨基酚粗品。

搅拌下将粗品对乙酰氨基酚、水及活性炭加热至沸腾，用 1 : 1 盐酸调节 pH=5~5.5，