

钱旭红 编著

工业精细有机合成原理

Advanced Industrial and Experimental
Organic Chemistry

化学工业出版社

工业精细有机合成原理

Advanced Industrial and Experimental
Organic Chemistry

钱旭红 编著

化学工业出版社

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

工业精细有机合成原理/钱旭红编著. —北京: 化学工业出版社, 2000. 3
ISBN 7-5025-2738-9

I. 工… II. 钱… III. 有机化工-有机合成-精制处理 N. TQ206

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 55660 号

工业精细有机合成原理

Advanced Industrial and Experimental Organic Chemistry

钱旭红 编著

责任编辑: 夏叶清

责任校对: 李 丽 郑 捷

封面设计: 田彦文

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

北京市燕山印刷厂装订

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 7 字数 182 千字

2000 年 3 月第 1 版 2000 年 3 月北京第 1 次印刷

印 数: 1—4000

ISBN 7-5025-2738-9/TQ · 1025

定价: 20.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

现有的有机化学、药物化学、精细化工类书籍大多比较注重论述实验室合成方法和合成路线设计的理论，但很少涉及工业经济性、工业化与工业可行性思想，易使读者认为有机合成反应均可被工程放大，并实现工业化，进而造成不注意有机合成的工业与工程概念；另一方面，现有书籍多着重于传授宏观的合成设计过程，却忽视了具体的合成操作技术。

《工业精细有机合成原理》是在“合成反应设计与实践”（已给四届硕士生讲授过，效果良好，受到普遍欢迎）的基础上编写而成的。

本书一方面阐述精细化工合成技术的原理、方法，以求建立起有机合成化学与工业合成技术之间联系的桥梁；另一方面论述了关于工业及实验室中反应与分离过程的理论和方法，意在建立起合成过程与制备技术之间联系的桥梁，从而力求解决实验室与工厂技术的严重脱节的问题，提高读者在实验室与工业规模上开发有机制备过程技术的能力。

从宏观布局来看，本书首先引入了工程观点，介绍了精细化工合成的经济性，阐述了判断有机合成反应的工程适用性与可放大性的原则。针对常见的精细有机合成单元反应，从反应本身和精细化工过程特点出发，分析这些反应的工业可行性，并分别阐述了在实验室与工业过程中操作与控制这些反应的方法，比较它们的异同之处。最后，介绍实验室与实际工业过程中，反应后处理及产物分离、产物的鉴定与表征的方法，并介绍了这方面的最新进展。

整个内容从理论到实践，从实验室和工业过程两方面比较系统和完整地介绍了常见的精细化工制备过程，帮助读者建立起有机合成技

术的“工业概念”，同时，可提高大家在单元反应制备、分离、鉴定与表征中的操作与分析能力。

本书供有机与精细化工类科研院所、企业的研究开发人员使用，也适用于有机化学、药物化学、精细化工专业的师生学习与参考。

钱旭红

1999 年 12 月

00年10月17日

11:00

内 容 提 要

本书在阐述精细化工合成技术的原理、方法的同时也介绍了其在工业和实验室中反应与分离过程操作的理论与方法，重点介绍了有机化学、药物化学等精细化工中的合成方法与路线的设计及其工业经济性、工业化与工业可行性等许多内容，建立起“工业概念”。故是将理论与工业实际相结合的优秀教材。通过引入“工程观点”，针对精细化工有机合成反应提出了判断反应的工程适用性与可放大性的原则等。

本书可供精细化工行业的研究院所、企业研究开发技术人员使用，也适用于有机、药物、精细化工专业师生学习与参考。

目 录

第一篇 精细化工过程与合成反应

第 1 章 精细化工的发展趋势及关键技术	1
1.1 趋势与展望	1
1.2 分子设计	3
1.3 化学合成	4
1.4 剂型配方	5
1.5 工业制造技术	6
第 2 章 精细有机化学工业	8
2.1 从实验室到工业	8
2.2 精细化工过程	13
2.3 精细化工过程放大与优化	20
2.4 精细化工经济学	22
第 3 章 精细有机合成反应的工业应用	26
3.1 常用的合成反应分类统计分析	26
3.2 合成反应的工程适用性与放大性	35
3.3 精细有机单元合成反应选择原则	36

第二篇 合成反应及工业可行性

第 4 章 卤化反应及其工业可行性	38
4.1 氯化反应	38
4.2 溴化反应	44
4.3 碘化反应	47
4.4 氟化反应	48
第 5 章 芳族取代反应及工业可行性	52
5.1 硝化反应	52
5.2 磺化反应	56

5.3	重氮偶合及重氮分解	60
5.4	芳环上的亲核取代反应	63
第6章	烷化与酰化及其工业可行性	66
6.1	C-烷基化	66
6.2	C-酰基化	67
6.3	氧上(烃)基化	71
6.4	氮原子上的烷基化反应	78
6.5	氮与氧上的酰化反应方法及工艺分析	86
第7章	水解反应及工业适用性	93
7.1	水解合成醇(硫醇)、酚	93
7.2	水解制备醛、酮	99
7.3	水解合成羧酸	102
7.4	水解反应合成酰胺	104
7.5	水解合成胺	105
7.6	醇解合成酯	105
第8章	缩合与环构反应及工业可行性	107
8.1	酯酯缩合反应	107
8.2	醛-醛缩合(此包括 α -氢与羰基缩合以及羰-羰缩合)	109
8.3	醛(酮)与羧酸衍生物间生成烯键的缩合	113
8.4	醛(酮)-醇(酚)缩合	115
8.5	其他缩合反应	116
8.6	环合反应	117
第9章	氧化与还原反应及工业可行性	123
9.1	空气氧化	123
9.2	化学氧化	124
9.3	电解氧化	131
9.4	脱氢	131
9.5	化学还原	132
9.6	催化氢化	137
9.7	电化氢化	138
第10章	相转移催化反应及工业可行性	139
10.1	鎓盐类相转移催化剂	139
10.2	冠醚	141

10.3	聚乙二醇及醚	142
10.4	三类相转移催化剂比较	144
10.5	三相相转移催化剂	145
10.6	相转移催化剂的分离与再生	146

第三篇 工业及实验室合成制备典型操作

第 11 章	反应过程的实现与操作	148
11.1	敏感试剂的实验室操作	148
11.2	低温及升温实验室操作	152
11.3	平衡反应实验室操作	155
11.4	实验室中反应跟踪	156
11.5	工业反应过程的实现与操作	161
第 12 章	分离过程的操作	175
12.1	实验室反应的淬灭	175
12.2	粗产物的实验室分离方法	176
12.3	实验室中产品精制及纯化	179
12.4	工业经典分离及特殊分离技术	195
第 13 章	实验室及工业环境中的产物分析及表征	205
13.1	气相色谱	205
13.2	液相色谱	206
13.3	红外光谱	206
13.4	紫外光谱与荧光光谱	207
13.5	核磁共振氢谱、碳谱	208
13.6	质谱分析	210
13.7	自动元素分析	211
13.8	X 单晶衍射方法	211
13.9	电子自旋光谱	211
13.10	工业样品取样及分析	212
参考文献		213

第一篇 精细化工过程与合成反应

第 1 章 精细化工的发展趋势及关键技术

精细化工（包括制药工程）传统上仅是农药、染料、香料、制药、助剂等精细化学品生产、制造工业的简称。现在，也是精细化学工程这一学科名称的简称。随着精细化工技术在国家社会、经济发展中的地位日显突出，犹如早期的化学工程由单元操作形成完整的“三传一反”理论体系一样，精细化工的理论体系正在逐步形成^①。作者认为，精细化工可定义为：以农药、医药、染料及颜料为代表的精细及专用化学品的分子设计、化学合成、剂型配方及工业制造技术。它是介于化学科学与化学工程之间的应用化学技术分支之一。

围绕着具有特定应用性能的精细及专用化学品这一核心所开展的工作通常包括：合成筛选的分子设计理论与方法；具有工业实用价值的合成方法与路线；提高与强化最终应用性能的剂型配方技术及保证质量和降低能耗物耗的工业制造技术（见图 1-1）。

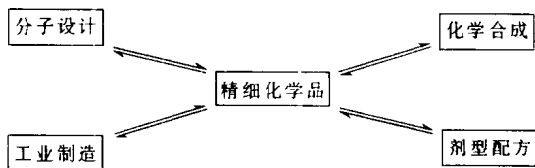


图 1-1 精细化工示意图

1.1 趋势与展望

早期的精细化工所强调的是技术本身的深化与密集，为竭力满足

① 此由作者《化工学报》上同名论文修改而来。

消费者的需求，对精细化学品在功能或性能上均有较全面的要求。而现代精细化工发展趋势则表现为在环境友好、生态相容的前提下追求技术的高效、专一；同样，对产品的要求是对环境、生态、使用对象作用上的高度和谐统一。准确地说，精细化工技术目前正经历着由“人与技术”概念向“人与技术及生态环境”概念转变的过程。下面仅以几个领域的进展为例加以说明。

1.1.1 染料与颜料

革新与拓展是染料、颜料发展的主旋律，早期的染料与颜料主要用于染色和装饰，其鲜艳度、使用寿命是人们关心的焦点；随着技术的发展，染料、颜料正经历着历史性的变革，一方面在染色、装饰与标识等应用领域中发生突进式的深化，另一方面向生物与光电等应用领域不断延伸。

在传统的纺织染色应用领域，主要有：①无公害染料，由于可能致癌的偶氮类染料的大规模禁用，环境友好的无害染料的设计与生产摆在研究者面前；②超真纤维染料，比天然纤维更加优越的超细旦类“超真”纤维的出现，要求寻找匀染性好的高效、专一的“超真”纤维染料；③聚合染料，由于高分子材料的发展，聚合型染料正以优异的使用与加工性能而引起人们的关注。

而在非传统领域，染料向生物与光电技术领域的延伸表现在：①生物染料，用于核酸与蛋白质结构研究的生物染色及测序染料，治疗皮肤病、癌症等的 DNA 嵌入反应型染料，通过催化单线态氧而杀灭农牧渔业害虫的光敏染料和用于杀菌的 DNA 嵌入型染料；②光电功能性染料，由于其结构中的大 π 电子共轭表现出对光、电、磁的敏感性，从而用于半导体光电敏化与照相感光、太阳能聚集、激光调谐与光盘记录用的光电功能性染料。

1.1.2 农药与生物调节剂

由对病虫害的“杀生”到“控制”的观念转变是农药发展的主旋律。早期的农药用量大、毒性高、环境污染大、抗性严重，有着破坏自然平衡的危险。人类的目的是控制与限制病虫害对粮食生产的危害，而不是消灭生物物种。因而现代农药以不给自然界带来异源物

质的危害为方针，出现了超高效、低残留、低污染的特异性农药。由早期研究工作中类同作用机制农药分子结构的改进、优化到现代不断推出多样性作用机制化学新农药是目前发展中的明显特点。

主要进展表现在：①昆虫生长调节剂，它为高效、低毒的新一代杀虫剂，与传统的攻击昆虫神经系统的杀虫剂不同，它模拟昆虫激素的作用，专门攻击昆虫的生长发育过程；②超低毒、超高效速效杀虫剂，此类化合物安全性很高，作用机制新，如硝基烟碱（吡虫灵）等通过与烟碱乙酰胆碱受体的作用而显示出比天然类似物强的活性；③磺酰脲类除草剂，不同于以前相对用量大、效果较差的激素类及需光类除草剂，它选择性地抑制植物体内乙酰乳酸合成酶的作用，超高效、低毒、低用量、杀草谱广，已大量用于水旱地。

1.1.3 医药与酶及受体调节剂

由随机合成筛选化学合成医药发展到在分子水平上设计出能调节生命过程中大分子（酶、核酸和受体）及小分子（激素、神经传感调节物质和微量元素）作用的各类生物合理性药物是当今医药发展的主要趋势。目前医药的品种很多，但真正基本无副作用、见效快的品种并不多，因此疗效确切的优良药物已成为人们追求的目标。

主要关键发展领域包括：①酶抑制剂，酶是生命过程中绝大多数化学转换反应的高度选择性高效催化剂，如其结构已知，人们可从酶活性点的阻断或键合二个方面设计干扰酶作用的物质。它在高血压、动脉硬化、哮喘病治疗药方面已有很好进展；②受体的拮抗剂，它能阻止激动剂与受体结合从而在心血管治疗药、癌症等治疗药方面发展迅速。

1.2 分子设计

精细及专用化学品的分子设计可分为三个阶段：①早期的完全依赖于经验进行随机合成筛选的定性阶段；②现代的由经验性随机筛选与定量构效关系相结合的半定量阶段，并创造出了许多指导合成筛选的各类基团等排原理；③未来的以三维定量构效关系为基础的合理分子设计的定量阶段。

构效关系是分子设计的基础，与有机化学不同，精细及专用化学品的构效关系所强调的是结构与应用性能间的关系，并在此基础上借助于量子化学、分子力学探索基于生物应用性能（如杀菌剂抑菌选择性）、物理应用性能（如染料的光色、照相增感性能）及化学应用性能（如反应染料的上染及水解）合理的分子设计。

1.3 化学合成

由于精细及专用化学品一般价格较高，生产规模小，周期短，过去人们常常忽视了其合成过程对环境的污染及操作经济成本。目前精细化工合成技术除强调工程可放大性，工业经济可行性以外，更强调低成本、高单程转化率、高选择性，尽可能地采用环境友好的常温、常压温和反应条件。

当今较为关键的发展领域有以下几个方面。

（1）芳香氟化学合成技术，事实证明，含氟的农药、医药具有更好的生物活性，相应的染料、颜料具有更好的色光、坚牢度及使用性能。国内许多亟待开发的含氟精细化学品都涉及到多氟芳香中间体，而其合成上的低收率、苛刻的反应条件、工业上较差的重复性使之成为发展氟精细化工的难点。如用于喹诺酮医用杀菌剂、高级液晶显示材料及拟除虫菊酯合成的多氟芳酸及其类似物的工业开发正成为热点。

（2）相转移催化合成技术，精细化工中多数反应为多相过程，收率一般较低，例如由于芳环上电子云密度较高，一般亲核反应难度较大，为便于反应在易于放大的近似均相条件下进行并获取较高收率，常使用价格昂贵的非质子极性溶剂以溶解反应体系中的碱或催化剂金属离子。为降低成本及简化操作，利用相转移催化技术，即采用普通芳香族溶剂、水及低廉的相转移催化剂可使同类反应以很高的收率完成，使一个多相反应以一个类似均相过程而进行，在工业上很有吸引力。目前此方法对于许多亲电反应过程亦有明显效果。

（3）气相加氢和氧化技术，金属粉末（如铁屑）还原和金属盐氧化合成均是规模上不经济、环境上有污染、产品质量差且不稳定的陈旧技术。目前有大量的类似制备过程需用气相催化加氢和催化氧化方

法予以革新。

(4) 杂环合成技术, 近年来多项成果表明杂环相对于类似的苯类芳烃而言, 更能使农药、医药、染料、颜料具有卓越的应用性能。因而其高收率的制备方法成为人们关心的热点。在我国, 具有工业化价值的吡啶及其衍生物的制备技术仍需进一步攻关, 即是典型的例子。

(5) 光学异构体的选择性合成及转化, 医药和农药的作用可归结为其与生物体受体间的相互作用。由于后者的组成基本单元主要为具有光学活性的氨基酸, 因此当前者中一半作为医药和农药可以发挥作用时, 另一半不发挥作用甚至产生副作用, 这在拟除虫菊酯农药中表现得尤为突出。不对称合成的目的就是在医药和农药的合成过程中只选择性合成那些发挥作用的活性对映体。然而对于已制备出的外消旋体, 则需采用适当的方式拆分, 并将非活性对映体消旋化后逐次转化成活性对映体, 这样既减少环境污染, 提高药效, 同时又降低成本, 在工业上有重要意义。

1.4 剂型配方

与普通或基本化工不同, 精细化工中的剂型配方技术左右着最终产品的性能, 因而一直被人们所重视, 所不同的是, 过去人们仅仅视其为上述技术的补充, 这一倾向在我国尤为突出, 导致我国在此领域与国外差距甚大。实际上应将剂型配方视作与分子设计、化学合成及工业制造技术同等重要的精细化工技术。其核心是, 单一化合物通过剂型配方而发挥出更为明显、有效的实际应用效果, 并降低对非应用对象及环境、生态的有害影响。

主要关键领域有:

(1) 加和增效与助剂增效, 在精细化工中, 加和增效是较为普遍的现象, 其特点是在多组分混合后, 各组分比其单独使用时的简单加和效果还要好, 如分散染料与荧光增白剂在色光强度上的二组分或多组分的加和增效现象, 照相菁染料多组分组合后的超增感现象, 农药中二组分或多组分的专门针对抗性病虫害草害的多元配方农药等。前二者与不同分子间轨道的相互作用特性有关, 后者与不同分子靶标作用

的差异及协同性有关。而助剂增效是指某些没有应用效果的助剂与精细化学品混合后,可显著增强后者的应用效果,如染料在助剂促进下的载体染色过程,农药中有机磷及拟除虫菊酯的杀虫活性的助剂促进作用。

(2) 固体与液体形态控制与应用,颜料的色光与坚牢度不仅仅取决于分子结构,更与应用时其固体晶型的类别有非常大的关系,而这都是我国工业及研究开发所忽视的弱项。又如为便于使用及运输,固体粉末染料用分散剂可加工成液体染料。此外,固体颗粒的超细化明显会提高染料的上染速度、农药、医药的生物利用度及活性。

(3) 控制释放技术,为便于控制使用精细及专用化学品并稳定其使用效果,这已成为精细化工中极为重要的配方技术,在长效杀虫剂、缓释医用镇痛药、热敏及压敏染料中已有重要应用。目前制约其发展的主要因素是助剂辅料及制备技术的缺乏与不成熟。

1.5 工业制造技术

精细化工与大型石油化工目前最大区别在于前者过程间歇、以釜式反应器为主,功能集成,而后者则是过程连续、以管床式反应器为主,功能独立。由于精细化学品多品种、小批量、更替轮换迅速,就需要综合性生产流程和多功能生产装置,精细化学品一般直接面对消费者,所以必须有诸如 GMP 这样严格的质量保证体系和为防止环境污染所采取的特殊分离与反应工程技术。

主要关键领域有以下几方面。

(1) 模块式多功能集成制造技术,一次性投入大,长期投入小,按不同反应、分离过程分成不同的模块,采用多储槽、多管道实现不同模块间的连接与切换,通过自动清洗装置,实现产品间交替,但目前的难题在于进行合理的车间布局设计。

(2) GMP 技术,是精细化工中制药工程领域最为重要的技术,通过对生产每一过程的原始记录,采取档案的形式,对药品生产整个过程进行科学、严密的管理和控制,保证工厂能始终如一地稳定生产出符合医用规格和目标的产品。

(3) 特殊分离技术, 包括 (a) 膜分离, 用天然或合成的高分子膜, 在外界能量推进下可用电渗析、超过滤、反渗透等方法对混合物进行分离; (b) 超临界萃取, 如二氧化碳等在超临界条件下具有与液体相当的萃取容量, 更好的流动性和连续性, 且萃取后的分离简单, 无溶剂残留, 特别在香精香料等天然产物提取中尤为重要, 近来具有挑战性的方向是中药成分的纯化与分离; (c) 光学异构体拆分, 虽然不对称合成是一个具有许多优点的方法, 但有时传统的拆分方法也不可避免, 拆分方法有 (i) 有机配体法, 拆分需要等摩尔量的光学活性有机配体与其中一异构体组成有机复盐的方式加以分离, 生产过程对环境和生态具有较大影响, 有机配体的回收成本较高; (ii) 将生物酶用于有机化合物的拆分是一个具有相当吸引力的研究方向, 其催化某一构型异构体的水解、分解等转化反应, 从而达到拆分的目的, 其优点一是不使用对环境有污染的有机物, 二是反应条件温和, 如常温常压、pH 中性等。

(4) 特殊反应工程技术, 将一些除光、电、热以外的特殊技术引入合成反应, 形成新的反应技术如超声化学合成、微波化学合成等, 这方面已有工业应用实例。

以上简要介绍了精细化工工业及技术的未来总体发展趋势, 下面将重点介绍具体的技术原理。由于分子设计学及剂型配方在其他书籍中已有介绍, 本书的篇章将重点涉及其中的化学合成及工业制造两部分。

本书可看作精细化工中化学合成及工业制造技术这部分的入门导论。将重点论述及介绍精细化工制备技术过程从实验室研究、开发、工程放大、经济性; 各类有机合成反应及其工业可行性分析实验室及工业中的反应过程、分离过程以及定性、定量分析过程。

第 2 章 精细有机化学工业

精细有机化学工业中由实验室走向工业规模的研究开发主要涉及两个大的方面，一是精细化学品本身的开发，如香料、农药、染料的分子设计与合成；二是精细化工合成过程的开发。如某一香料的工业合成路线、工程放大等。下面主要论述后一方面。

2.1 从实验室到工业

2.1.1 实验室研究与工业化生产的差异

精细化工过程的研究与开发，无论是研制新产品、探索新的生产方法或新的工艺过程，或是开辟新的原料来源，改造原有的生产方法和工艺过程等，都是在化学理论和应用基础之上从有机化学实验室开始的。

从化学实验室到实现工业化生产，不仅有量的变化，而且有着质的飞跃。以新产品开发为例，要将实验室研制的新产品实现工业化生产，至少要研究和解决如下问题。

(1) 原料路线 在现代化的精细化工厂，原料消耗费用往往要占产品成本的 60%~85%，所以，选择何种起始原料来实现工业化生产，有着十分重要的意义。如有机合成工业过去曾以农副产品和煤为主要原料，现在大都以天然气和石油为原料。选择原料路线不仅要考虑技术经济方面的可靠性和合理性，而且还要考虑国家的资源情况。化学实验室的研究，若不事先考虑工业原料来源，往往会使研究结果无法实现工业化生产，因而也就失去了实用价值。

(2) 工艺流程 即生产方法的操作程序、物料走向以及各种机械设备的组合关系。例如，在实验室用氯化钾和硝酸钠制备硝酸钾时，只要按一定配比将两种原料和水倒入烧杯中加热搅匀，反应后滤去氯化钠即可。但是，即使将这样简单的过程实现工业化生产，也必须考虑