

# 医药中间体制备方法

第 一 册

抗菌药中间体（一）

苏为科 何潮洪 编著

化 学 工 业 出

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

医药中间体制备方法 第一册: 抗菌药中间体(一)/苏为科, 何潮洪编著. —北京: 化学工业出版社, 2000. 10  
ISBN 7-5025-3002-9

I / 卷… I. ①苏… ②何… III. ①医药-中间体-制备  
②药物: 抗菌药-中间体-制造 IV. TQ465

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第 49169 号

---

医药中间体制备方法

第一册

抗菌药中间体(一)

苏为科 何潮洪 编著

责任编辑: 廖叶华 吴 刚

责任校对: 陶燕华

封面设计: 于 兵

\*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行  
现代生物技术与医药科技出版中心

(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

三河市东柳装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 46 字数 1165 千字

2001 年 1 月第 1 版 2001 年 1 月北京第 1 次印刷

印 数: 1—4000

ISBN 7-5025-3002-9/R·78

定 价: 105.00 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

随着人们生活水平的不断提高和对身体健康的日益注重，医药行业发展很快，对医药中间体的需求也越来越大，尤其是出口市场前景广阔。作者多年从事医药中间体的研究和开发工作，除大量实验室研究外，还成功地使一些实验室成果实现了工业化生产，从中积累了初步的心得和体会，期间也深知实验室有机合成及其工业化过程中的一些方法、技巧对医药中间体行业发展的重要性，为此萌生出编写一本内容较广泛又较有实用价值的医药中间体制备方面的参考书。

本书按条目编写，顺序介绍中英文名称（包括化学名、别名）、结构式、分子式、相对分子质量、化学文摘登录号（CAS）、理化性质、制备方法（含反应原理、流程方框图、投料比、操作步骤、注意事项）、产品规格、用途及参考文献，并附有中文名称、英文名称、分子式和化学文摘登录号索引。

为满足读者对实用性强、信息量大的要求，本书着重突出制备方法，力求面向工业化生产，其中工艺流程方框图、详细投料比及注意事项是该书的一个特色。

本书由苏为科、何潮洪编写。李景华、齐植清、金爱琴、朱剑秋、李伟、危凤参与了部分资料的收集工作，在此特致谢意！

必须指出，由于该书涉及范围较广，编者所掌握和查阅的资料不全，加上编者专业知识和水平所限，书中难免有疏漏和错误之处，恳请读者指正。

此外，本书引用的有关专利技术，只供读者参考，在应用时，请按照知识产权保护有关规定执行。

编 者

浙江工业大学化工学院 苏为科

浙江大学化工系 何潮洪

2000年5月

# 凡 例

## 一、条目安排

本手册条目依据分子式的规则排列，分子式书写依据希尔体系 (Hill convention)。具体如下：

- (1) 分子式前两位依据 C、H 个数递增顺序编排，即 C 个数相同，按 H 递增顺序排。
- (2) 自第三位起按字母顺序排列。
- (3) 分子式相同者，按中文名的汉语拼音顺序排列。
- (4) 系统名称中的阿拉伯数字、希腊字母、斜体英文字母以及表示构型的 D、L、DL、R、S 等均不参与排序。
- (5) 对立体化学中的顺反异构现象，则先排反式 (E) 构型化合物，后排顺式 (Z) 构型化合物。

## 二、制备方法

- (1) 本书中涉及到的混合溶剂配比，如无特别说明均指体积比。
- (2) 如无特别说明，本书中出现的盐酸均指工业盐酸，即 30% 的盐酸；液碱均指 30% 的 NaOH 溶液；片碱均指片状 NaOH；乙醇均指 95% 的工业乙醇。

## 三、产品规格

本书所列出的产品规格除少量为行业标准外，大部分为企业标准，部分则由外商提供。

## 四、常用符号说明

$d_4$	参考 4°C 水的相对密度	L	升
DMF	二甲基甲酰胺	min	分
DMSO	二甲基亚砷	ml	毫升
Et	乙基	$n_D^{20}$	20°C 钠 D 线的折光率
g	克	Ph	苯基
GC	气相色谱	pK	$= -\lg K$
h	小时	R	烷基
HNMR	核磁共振氢谱	THF	四氢呋喃
HPLC	高效液相色谱	TMSCl	三甲基氯硅烷
IR	红外光谱	TLC	薄层色谱
K	电离常数	$[\alpha]_D^{20}$	20°C 钠 D 线的旋光指数

## 内 容 提 要

本套图书较全面地提供了医药中间体的制备方法，部分中间体直接面向新药。全套图书共有4册。第一册：抗菌药中间体（一）、（二）；第二册：抗寄生虫、抗肿瘤药中间体；第三册：神经系统、心血管系统药物中间体；第四册：呼吸系统、消化系统、泌尿系统及其他药物中间体。

本册介绍抗菌药中间体的详细制备方法，共收集了380余个医药中间体，涉及青霉素类、头孢菌素类、硝基咪唑类、氟霉素类、磺胺类、噻吩类等的中间体。

对每个中间体，先介绍中英文名称（包括化学名、别名）、结构式、分子式、相对分子质量、化学文摘号（CAS）和理化性质，再重点说明制备方法：包括反应原理、流程方框图、投料比、详细操作步骤和注意事项，并对中间体的产品规格、用途和生产厂家也进行了简单的介绍，最后列出了相关的参考文献。

为了查阅方便，本书正文按分子式字母顺序排列，书末附有中文名、英文名、分子式及CAS号索引。

本书的实用性较强，可供医药及化工行业中科研、设计、企业、信息、外贸、供销以及各级管理部门和大专院校的工程技术人员、科研人员和供销人员参考。

# 目 录

第一章 不含 C 化合物 .....	1
第二章 C <sub>1</sub> 化合物 .....	6
第三章 C <sub>2</sub> 化合物 .....	20
第四章 C <sub>3</sub> 化合物 .....	63
第五章 C <sub>4</sub> 化合物 .....	123
第六章 C <sub>5</sub> 化合物 .....	207
第七章 C <sub>6</sub> 化合物 .....	299
第八章 C <sub>7</sub> 化合物 .....	393
第九章 C <sub>8</sub> 化合物 .....	487
第十章 C <sub>9</sub> 化合物 .....	543
第十一章 C <sub>10</sub> 化合物 .....	581
第十二章 C <sub>11</sub> 化合物 .....	603
第十三章 C <sub>12</sub> 化合物 .....	622
第十四章 C <sub>13</sub> 化合物 .....	625
第十五章 C <sub>14</sub> 化合物 .....	651
第十六章 C <sub>15</sub> 化合物 .....	663
第十七章 C <sub>16</sub> 化合物 .....	665
第十八章 C <sub>17</sub> 化合物 .....	668
第十九章 C <sub>18</sub> 化合物 .....	670
第二十章 C <sub>19</sub> 化合物 .....	676
第二十一章 C <sub>20</sub> ~C <sub>46</sub> 化合物 .....	679
中文名索引 .....	708
英文名索引 .....	713
分子式索引 .....	719
CAS 索引 .....	724

\* \* \* \*

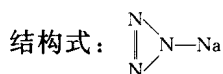
具体中间体的查阅请充分利用文后索引。

# 第一章 不含C化合物

## 叠氮化钠<sup>[1~13]</sup>

### Sodium Azide

化学名：叠氮化钠；Sodium azide



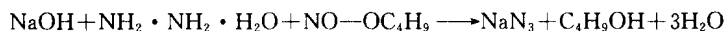
分子式： $\text{N}_3\text{Na}$  相对分子质量：65.01 CAS：[26628-22-8]

#### 一、理化性质

叠氮化钠为无色六方形晶体，相对密度 1.846。加热分解成钠和氮气。易溶于水，水中溶解度如下：10°C，40.16%；17°C，41.7%。pK=4.8，水溶液含  $\text{NH}_3$ ，加热至 37°C，氨气逸走。溶于液氨，微溶于乙醇，不溶于乙醚。

#### 二、制备方法

反应原理



流程方框图见图 1-1。

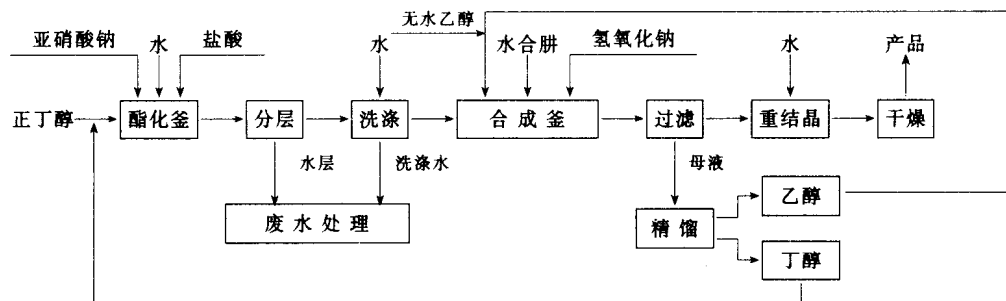


图 1-1 叠氮化钠生产流程

投料比 (质量)

正丁醇：亚硝酸钠：工业盐酸：水=1：1：(1.3~1.8)：1

无水乙醇：亚硝酸正丁酯：水合肼：氢氧化钠=1：(1~1.5)：(0.6~1.0)：(0.6~0.8)

操作过程

#### (1) 酯化工段

将水、亚硝酸钠和正丁醇依次加到搪玻璃反应釜中，开启搅拌及冷冻盐水冷却系统，使反应液温度降至 0°C 以下，然后开始慢慢滴加工业盐酸，滴加速度控制在使料液温度不超过 4~5°C 为宜。盐酸加毕，继续搅拌 45min，再静置分层 30~45min。分去水层，有机层留在酯化釜内，并加水搅拌 20~30min，然后静置 30min，分去水层，有机层仍留在酯化釜内，加水搅拌

洗涤，共用水洗3~4次。有机层去亚硝酸丁酯高位槽，水层合并后去废水处理工段。

### (2) 合成工段

先把无水乙醇和氢氧化钠加到搪玻璃合成釜中，开启搅拌及冷却系统，慢慢加入水合肼。加毕开始滴加亚硝酸丁酯，滴加速度控制在使料液温度不超过60℃。待亚硝酸丁酯滴加完毕，继续搅拌30~45min，冷却降温，使反应混合液温度尽可能降至5℃（一般不高于10℃，降温时间不宜过快）。过滤，滤饼用去离子水重结晶，再过滤、真空干燥，得无色结晶。含量≥99%。

### (3) 合成母液处理工段

合并过滤母液去精馏或蒸馏，以回收乙醇和正丁醇。

#### 注意事项

(1) 亚硝酸丁酯沸点较低且易挥发，故酯化过程的冷冻盐水冷却体系必须保证完好，反应温度尽可能控制在5℃以下，最好不超过5℃。

(2) 亚硝酸钠、亚硝酸丁酯、甲醇、叠氮钠等毒性较大，设备严禁跑、冒、漏，车间内应加强通风，操作人员须做好安全防护工作。

(3) 叠氮化钠为易爆品，严禁敲击、摩擦、高热或接触明火。

(4) 叠氮化钠湿品应在真空下干燥。

### 三、产品规格（见表 1-1）

表 1-1 叠氮化钠产品规格

指标项目	美国 MIL-S-20552B-83		中国新标准		
	A 级	B 级	优等品	一等品	合格品
主含量(NaN <sub>3</sub> ), %	≥ 99.0	99.0	99.0	98.0	96.0
碱度(以 NaOH 计), %	≤ 0.3	0.3	0.3	0.6	1.0
水不溶物, %	≤ 0.2	—	0.2	0.2	0.5
氯化物含量, %	无	无	无	—	—
硫酸盐(以 Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 计), %	≤ 0.1	0.1	0.1	0.3	0.5
硝酸盐含量, %	无	—	无	—	—
铁(Fe)含量, %	≤ 0.05	—	0.05	—	—
水分, %	≤ 0.5	—	0.5	1.0	1.0

### 四、用途

叠氮化钠主要用于合成四唑乙酸、5-巯基-1*H*-1-甲磺酸二钠盐、头孢替胺侧链、甲基巯基四唑、叠氮酸、叠氮铅和高纯钠等，是头孢类的重要中间体。广泛用于自动血球计数仪、防腐、杀菌、汽车安全气囊及农用杀虫、杀菌剂。

### 五、生产厂家

浙江省桐庐亚泰化工厂；浙江省野风化工有限公司；浙江省东阳市有机化工四厂；浙江省临海市新星化工厂。

### 参 考 文 献

- 1 Audrieth L E. Chem Rev, 1934, 15: 169
- 2 冯渐超等. 黎明化工, 1995, (5): 27
- 3 游贤德. 化工商业科技情报, 1995, 18(1): 52
- 4 Biermanns F S. US 5176895. 1993
- 5 Sasaki M, et al. US 5208002. 1993



- 6 Rothgery E F, et al. WO 92242. 1992  
 7 三井东压化学株式会社. 日本公开特许公报, 平 5-85707. 1993  
 8 三井东压化学株式会社. 日本公开特许公报, 平 5-319811. 1993  
 9 三井东压化学株式会社. 日本公开特许公报, 平 6-64908. 1994  
 10 三井东压化学株式会社. 日本公开特许公报, 平 6-183707. 1994  
 11 三井东压化学株式会社. 日本公开特许公报, 平 6-199507. 1994  
 12 东洋化成工业株式会社. 日本公开特许公报, 平 4-342404. 1992  
 13 东洋化成工业株式会社. 日本公开特许公报, 平 9-12309. 1997

## 盐 酸 羟 胺

### Hydroxylamine Hydrochloride

化学名: 盐酸羟胺; Oxammonium hydrochloride

结构式:  $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$

分子式:  $\text{H}_4\text{ClNO}$  相对分子质量: 69.49 CAS: [5470-11-1]

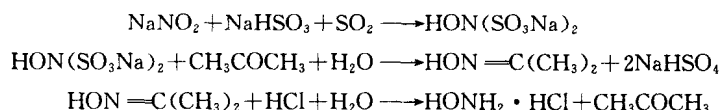
#### 一、理化性质<sup>[1,2]</sup>

盐酸羟胺为无色单斜柱状结晶, 熔点 $151^\circ\text{C}$ 。相对密度  $d_{17}$  1.67。在 $17^\circ\text{C}$ 时, 100g 水中可溶解 83.3g, 本品溶于醇, 不溶于醚。

#### 二、制备方法

##### (一) 亚硫酸盐还原三步法<sup>[1,3]</sup>

反应原理



流程方框图见图 1-2。

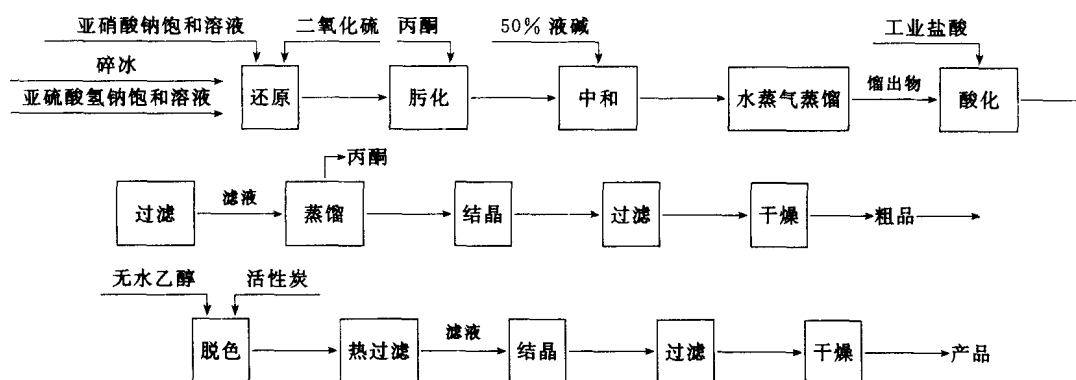


图 1-2 亚硫酸盐还原三步法制备盐酸羟胺的工艺流程图

投料比 (质量)

亚硝酸钠 : 亚硫酸氢钠 : 碎冰 : 丙酮 : 工业盐酸 = 1 : 1.46 : 1.25 : (0.75~0.80) :

13.0

操作过程

在搪玻璃还原反应釜中加入碎冰和亚硫酸氢钠的饱和水溶液, 开启搅拌, 夹套通冷冻盐水冷却。当料液温度降至 $-5^\circ\text{C}$ 时, 慢慢滴加亚硝酸钠的饱和溶液, 釜内温度控制在 $5^\circ\text{C}$ 以下。

亚硝酸钠滴加完后,将混合物冷却至 $-5^{\circ}\text{C}$ 以下,并在保证反应温度不超过 $0^{\circ}\text{C}$ 的前提下尽可能地通入二氧化硫,直到反应混合物的pH值为2.5左右,时间为 $(3\pm 0.5)\text{h}$ 。通二氧化硫结束后,将料液放到肟化釜内。

在肟化釜内加入丙酮,慢慢升温至 $70^{\circ}\text{C}$ ,然后在 $70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应2h,停止搅拌,自然冷却过夜。第二天用50%液碱中和至中性,然后用 $250^{\circ}\text{C}$ 的蒸汽进行水蒸气蒸馏。馏出液加工业盐酸酸化后,减压蒸馏回收丙酮,再将残留物继续真空蒸发至结晶性浆状物,冷却、过滤、干燥,得粗品盐酸羟胺(粗品收率约50%),熔点为 $148^{\circ}\text{C}$ 左右。用无水乙醇重结晶,熔点为 $150\sim 151^{\circ}\text{C}$ ,含量 $\geq 99\%$ 。

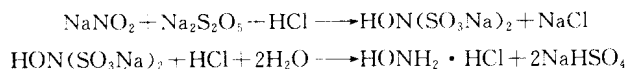
#### 注意事项

(1) 加亚硝酸钠溶液时,温度应尽可能控制低些,否则副反应大大增加。

(2) 反应过程中尾气含有二氧化硫,可用碱吸收。

#### (二) 亚硫酸盐还原二步法<sup>[4~7]</sup>

##### 反应原理



流程方框图见图1-3。

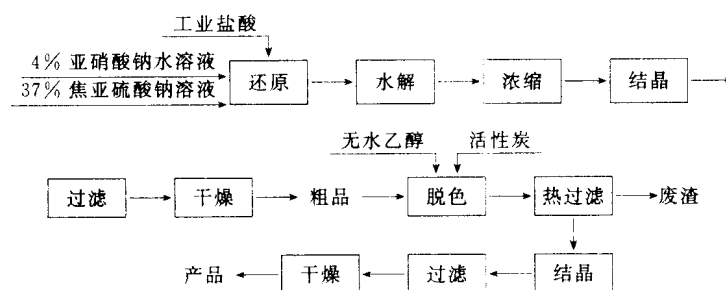


图1-3 亚硫酸盐还原二步法制备盐酸羟胺的工艺流程图

#### 投料比(质量)

40%亚硝酸钠水溶液:37%焦亚硫酸钠水溶液=1:3.2

粗品:无水乙醇:活性炭=1:(5~8):(0.01~0.05)

#### 操作过程

在搪玻璃还原反应釜中,先加入40%亚硝酸钠水溶液,搅拌冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ ,开始滴加37%焦亚硫酸钠溶液,反应温度控制在 $15^{\circ}\text{C}$ 以下。焦亚硫酸钠加完后,继续搅拌冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ 以下,再滴加工业盐酸,调节pH值至2,温度控制在 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ ,搅拌30min后测pH值仍为2,料液放至水解釜。

开启水解釜搅拌和蒸汽加热系统,将料液温度升至 $100\sim 105^{\circ}\text{C}$ ,并在该温下水解3~4h,然后真空浓缩,冷却结晶,过滤,干燥,得粗品。

将粗品投入搪玻璃脱色釜内,加入无水乙醇,升温回流30min。稍冷却后,加入活性炭,并继续升温回流20min,热过滤,滤液冷却至 $15^{\circ}\text{C}$ 。待结晶充分析出后,过滤,滤饼真空干燥,得无色单斜柱状结晶。熔点 $150\sim 151^{\circ}\text{C}$ ,收率 $\geq 50\%$ 。

#### (三) 其他生产方法

包括硝酸或硝酸盐电解还原法<sup>[8]</sup>,亚硝酸钠在丙酮中用锌粉还原法<sup>[9]</sup>,BASF公司的加氢

还原法<sup>[10]</sup>, DSM 公司的硝酸盐离子催化还原法<sup>[10]</sup>等。

### 三、产品规格 (见表 1-2)<sup>[11]</sup>

表 1-2 盐酸羟胺产品规格

指标项目	HGB 3044—76		指标项目	HGB 3044—76		
	二级品	三级品		二级品	三级品	
外观	白色结晶	白色结晶	铁(Fe <sup>3+</sup> ), %	<	0.0003	0.0007
含量, %	≥ 98.5	97.0	硫酸盐(SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ), %	<	0.002	0.005
水不溶物, %	< 0.002	0.005	砷(As <sup>3+</sup> ), %	<	0.0001	0.0001
灼烧残渣(硫酸盐), %	< 0.01	0.05	重金属(Pb <sup>2+</sup> ), %	<	0.0003	0.001
氯化铵(NH <sub>4</sub> Cl), %	< 0.1	0.3				

### 四、用途

盐酸羟胺主要用于制备苯唑西林(Oxacillin)、氯苯唑青霉素、新诺明(SMZ)、磺胺异噁唑(SIZ)、磺胺西考(Sulfacecole)、磺胺异噁唑二乙醇胺盐(Sulfisoxazole Diolamine)和磺胺乙酰异噁唑(Acetyl Sulfisooxazole)等药物, 也广泛用于合成农药和染料。

### 五、生产厂家

上海第三制药厂。

### 参 考 文 献

- 1 Semon W L. J Am Chem Soc, 1923, 45: 188
- 2 Budavari S, ed. The Merck Index. 12th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc, 1996. 4874
- 3 Semon W L. Org Syn Coll. Vol I. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1932. 318
- 4 Raschig F. Ann, 1887, 241: 183
- 5 Divers E, Haga T. J Chem Soc, 1896, 69: 1665
- 6 Divers E, Haga T. J Chem Soc, 1900, 77: 637
- 7 Adams R, Kamm O. J Am Chem Soc, 1918, 40: 1283
- 8 Tafel J. J Inorg Chem, 1902, 31: 322
- 9 Ogata A, et al. J Pharm Soc Jap, 1930, 50: 555
- 10 湖南医药化工研究所. 医药工业, 1974, (5): 39
- 11 化学工业出版社组织编写. 中国化工产品大全(上). 第二版. 北京: 化学工业出版社, 1998. 697

## 第二章 C<sub>1</sub> 化合物

### 氰 氨 Cyanamide

化学名：氨基氰；Cyanamide

别名：Carbodi-imide；Hydrogen cyanamide；Carbimide；Cyanogenamide；Amido-cyanogen

结构式： $\text{H}_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$

分子式： $\text{CH}_2\text{N}_2$  相对分子质量：42.04 CAS：[420-04-2]

#### 一、理化性质<sup>[1,2]</sup>

从邻苯二甲酸二甲酯中析出的氰氨为正交的、伸长的六边形结晶，易吸湿。熔点45~46℃，沸点83℃/0.0667kPa，升温至122℃聚合成双氰胺。相对密度 $d_4^{20}$  1.282。在20℃苯中的偶极距为3.8；冰点降低常数（水中）为26.8~28.4，0~39℃的比热容为2.29kJ/kg·K，25℃时生成热为58.8kJ/mol；25℃时燃烧热为-738.6kJ/mol；熔化热为8.8kJ/mol；蒸发热68.7kJ/mol；在不同溶剂、不同温度下的溶解度见表2-1。

表 2-1 氰氨溶解度（以 100g 溶剂为基准）

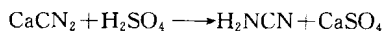
溶剂	水		1-丁醇	2-丁醇	乙酸乙酯
温度, °C	15	43	20	20	20
溶解度, g	77.5	100	28.8	50.5	42.4

氰氨溶于醇、酚、氨、醚和酮，不溶于环己烷。固体氰氨应贮存在阴凉干燥处。保存液体氰氨的最佳 pH 值为 4，氰氨溶液与磷酸、硫酸、乙酸和硼酸一起贮放在玻璃容器内很稳定。

#### 二、制备方法<sup>[2~4]</sup>

##### （一）石灰氮硫酸法

反应原理



流程方框图见图 2-1。

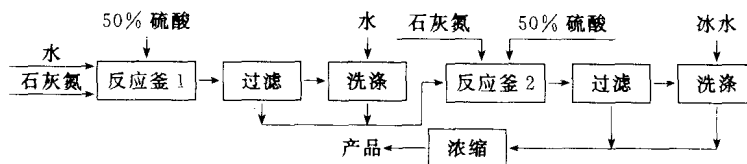


图 2-1 石灰氮硫酸法制备氰氨的工艺流程图

投料比（质量）

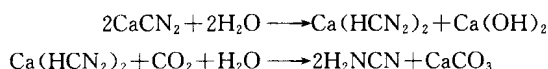
60%石灰氮：水：50%硫酸=1：3.0：0.31

### 操作过程

先在搪玻璃反应釜 1 内投入 4/5 的水，开启搅拌及冷冻盐水冷却系统。当温度降至 0°C 时投入 1/2 的石灰氮，并搅拌溶解，然后滴加 50% 硫酸调节 pH ≈ 6，再在 10~20°C 下搅拌 30~45min。接着过滤、水洗，将滤液和洗液直接抽至反应釜 2，于 10~20°C 下加入另一半的石灰氮，再滴加入剩余的硫酸使 pH 值为 5~6，并搅拌 30~45min。然后真空抽滤，用少量冰水洗涤滤饼，再合并滤液和洗液，直接抽至浓缩釜，于真空下浓缩至指定的浓度。

### (二) 石灰氮、二氧化碳法

#### 反应原理



流程方框图见图 2-2。

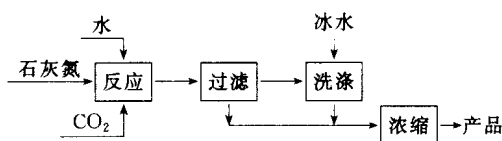


图 2-2 石灰氮、二氧化碳法制备氰氨的工艺流程图

#### 投料比 (质量)

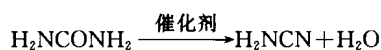
60% 石灰氮 : 水 : CO<sub>2</sub> = 1 : 3.0 : 过量

#### 操作过程

在搪玻璃反应釜内加入水，开启搅拌及冷冻盐水冷却系统，冷却至 10°C 以下，然后加入工业石灰氮 (含氮 21%)，搅拌溶解，再通入 CO<sub>2</sub>，并控制温度在 10~25°C。待反应完全后，过滤除去碳酸钙，即得氰氨溶液。该溶液可按不同的浓度要求进行真空浓缩以制得产品。

#### 注意事项

- (1) 反应终点可用气相色谱跟踪分析或 TLC 分析来判断。
- (2) 一般工业品的含量为 50% 左右。
- (3) 其他合成方法有尿素法。反应原理如下



根据催化床层的不同又可分为流化床法和固定床法。生产时催化剂选用改性的分子筛，其转化率几乎为 100%，氰氨选择性也达 50%，是较经济的工业化生产方法之一。

### 三、产品规格

#### (一) 5% 水溶液

相对密度	1.082	折光率	1.4050
------	-------	-----	--------

#### (二) 固体

外观	无色结晶	干燥失重, %	≤ 0.5
熔点, °C	45~46	硫酸盐灰分, %	≤ 0.3
含量, %	≥ 99.0		

### 四、用途

氰氨主要用于合成医药和染料，是重要的有机合成中间体。在医药工业上主要用于制备

胍哌甲基四环素 (Guamecycline) 及阿糖胞苷盐酸盐等。

### 五、生产厂家

东北制药总厂；江苏省启东市宇林化工厂；江苏吴县市石灰氮厂。

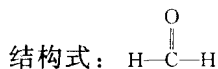
### 参 考 文 献

- 1 Aldrich. Handbook of Fine Chemicals. 1998-1999. 452
- 2 Budavari S. ed. The Merck Index. 12 th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc, 1996. 2754
- 3 Am Cyanamid Co. ed. Brochure Cyanamide. New York, 1959. 19
- 4 Liebknecht O. Angew Chem. 1932. 45: 584

## 甲 醛 Formaldehyde

化学名：甲醛；Methanal

别 名：Oxomethane；Oxymethylene；Methylene oxide；Methyl aldehyde



分子式：CH<sub>2</sub>O 相对分子质量：30.03 CAS：[50-00-0]

### 一、理化性质<sup>[1]</sup>

纯甲醛在常温下为无色气体，有强刺激性气味。相对密度  $d_4^{20}$  1.067； $d_4^{-20}$  0.815。熔点 -92°C。极易溶于水，溶于乙醇和乙醚。易聚合，反应性强。沸点见表 2-2。

表 2-2 甲醛在不同压力下的沸点

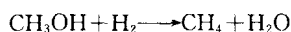
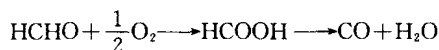
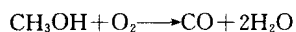
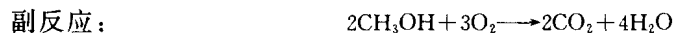
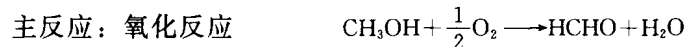
压力, kPa	1.333	2.666	5.332	7.998	13.33	26.66	53.32	101.3
沸点, °C	-88.0	-79.6	-70.6	-65.0	-57.6	-46.0	-33.0	-19.5

工业甲醛溶液为 37% 水溶液，俗称福尔马林 (Formalin；Formol；Morbidic；Vercacur)，为无色透明液体，遇冷聚合变混，具刺激性气体味使眼流泪。能和水、乙醇任意混合，在空气中能逐渐被氧化成甲酸，是强还原剂。37% 甲醛水溶液相对密度  $d_4^{20}$  1.1； $d_{25}^{25}$  1.081~1.085。沸点 96°C，折光率  $n_D^{20}$  1.3746。

### 二、制备方法<sup>[2~8]</sup>

目前工业生产中最常用的方法是：以甲醇为原料，采用电解银作催化剂。甲醇在 630~730°C 高温下，发生氧化和脱氢反应，生成的甲醛气体经吸收处理得成品。

#### 反应原理



流程方框图见 2-3。

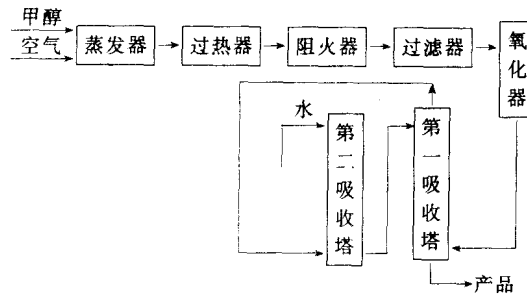


图 2-3 甲醛生产流程图

### 工艺条件

空气 (m<sup>3</sup>) : 甲醇 (kg) : 水蒸气 (kg) = 1.32 : 1.0 : 0.70

氧醇比: 0.36~0.45

蒸发器温度: 43~58°C; 压力: 980.7~3432Pa

氧化器温度: 630~660°C; 出口温度: ≤160°C

过热器出口温度: 110°C

第一吸收塔: 塔顶温度≤40°C, 塔底温度 30~40°C

第二吸收塔: 塔顶温度 5~15°C, 塔底温度 15~25°C

废气成分: CO<sub>2</sub><0.5%; O<sub>2</sub><0.8%; CO<0.5%; H<sub>2</sub>18%~23%; CH<sub>4</sub><0.5%

催化剂组成: Ag99.99% Fe<30μg/g

### 操作过程

#### (1) 混合气制备过程

来自甲醇高位槽的甲醇经流量计计量后进入蒸发器底部, 同时从蒸发器底部送入一定量的空气, 间接加热至 43~58°C, 并从蒸发器顶部经阻雾网除去雾滴, 然后通入一定量的水蒸气, 进入过热器加热到 110°C, 再经阻火器和过滤器进入氧化器。

#### (2) 氧化

从氧化器顶部进入的三元气, 在银催化剂上进行接触反应, 反应温度为 630~660°C。反应混合气经氧化器底部冷却器冷却至 120~160°C 后, 进入吸收系统。

#### (3) 吸收

来自氧化器底部的混合气, 依次进入第一、第二吸收塔, 用软水逆流接触吸收, 在一塔底部制成合格的成品, 经冷却, 一部分送成品槽, 另一部分作为一塔自身循环。

软水经泵打入氨冷器冷却后, 进入软水高位槽, 借位差流入第二吸收塔顶部, 吸收来自一塔顶部的混合气, 未被吸收的气体从尾气管放出, 去尾气处理系统。二塔底部的稀醛液用泵打至冷却器冷却后, 一部分去一塔顶部作为一塔的吸收剂, 另一部分则自身循环。

### 注意事项

(1) 水蒸气虽不参与反应, 但能带走反应热。为了防止催化剂失活, 水蒸气必须保证无铁锈和水滴。

(2) 蒸发器的温度由系统的阻力和氧醇比来决定。一般蒸发温度在开车时因阻力小而较低, 随着阻力的增加, 蒸发器上方的压力上升, 为了确保一定的氧醇比, 只有相应地提高蒸发温度。蒸发温度控制在 48°C 左右比较合适。

(3) 空气进入蒸发器前最好先进行洗涤, 以防带入杂质。

#### (4) 反应温度对平衡转化率的影响

甲醇氧化为甲醛的反应在200°C以上就可进行,甲醇脱氢反应的平衡转化率则随温度升高增加很快,但当温度升至625°C以后,温度再升高,平衡转化率增加变缓慢,另一方面,温度升得太高,副反应要增加。因而对于电解银法生产甲醛,较佳的氧化温度为630~660°C,而对发泡银法生产甲醛,较佳的氧化温度为630~730°C。

#### (5) 反应温度对反应速度的影响

甲醇氧化反应和一般化学反应一样,随着温度的升高,反应速度显著加快,同时副反应也加快。另外温度升高,催化床层阻力会显著上升;且温度过高也会降低银的活性和寿命。对于电解银,活性高、寿命长又能保证甲醇的平衡转化率高、反应速度快的合适温度为630~660°C。

(6) 甲醛在水中的溶解是一个放热反应,为了达到良好的吸收效果,必须不断地移走吸收热,要求一塔顶部控制在40°C以下,二塔控制在15°C以下。

(7) 吸收液的喷淋量和气相气速将影响吸收塔的生产能力和吸收能力。甲醛吸收属于气膜控制,所以塔内气速在可能的条件下,尽可能取大一些,同时为了润湿填料,还必须有一定的喷淋量。一般喷淋密度不小于 $4\sim 5\text{m}^3/\text{h}\cdot\text{m}^2$ 。

(8) 工业甲醛中通常含10%~15%的甲醇,以防止甲醛自聚。

### 三、产品规格 (见表 2-3)<sup>[9]</sup>

工业甲醛溶液应符合 GB 9009—88,外观:清晰无悬浮物液体,低温时允许白色混浊。

表 2-3 甲醛产品规格

指 标 项 目	GB 9009—88		
	优等品	一等品	合格品
色度(铂-钴),号	≤ 10	—	—
甲醛含量,%	37.0~37.4	36.7~37.4	36.5~37.4
甲醇含量,%	≤ 12	12	12
酸度(以甲酸计),%	≤ 0.02	0.04	0.05
铁含量,μg/g	≤ 1(槽装) 5(桶装)	3(槽装) 10(桶装)	5(槽装) 10(桶装)
灰分,%	≤ 0.005	0.005	0.005

### 四、用途

工业甲醛溶液是医药、合成纤维、酚醛树脂、尿醛树脂、三聚腈胺、乌洛托品等的原料。

### 五、生产厂家

浙江巨化集团公司;扬州化工厂;上海溶剂厂。

### 参 考 文 献

- 1 Budavari S, ed. The Merck Index. 12th ed. Whitehouse Station NJ: Merck & Co, Inc, 1996. 4262
- 2 杨仲春. 石油化工, 1988, 17: 112
- 3 李峰. 甲醛与甲醇, 1986, 5: 1
- 4 庞先桑等. 石油化工, 1981, 13: 161
- 5 杨秉申. 甲醛与甲醇, 1987, 2: 1



- 6 朱聘冠. 石油化工, 1984, 13: 412  
 7 阎云霞. 化工时刊, 1987, 3: 8  
 8 Pomerantz M, et al. J Org Chem, 1982, 47: 2217  
 9 化学工业标准汇编. 有机化工(下). 北京: 中国标准出版社, 1996. 1063

## 甲基氯化镁<sup>[1,2]</sup>

### Methylmagnesium Chloride

化学名: 甲基氯化镁; Methylmagnesium chloride

结构式:  $\text{CH}_3\text{MgCl}$

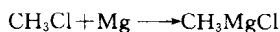
分子式:  $\text{CH}_3\text{ClMg}$  相对分子质量: 74.80 CAS: [676-58-4]

#### 一、理化性质

甲基氯化镁为灰色结晶, 能与含活泼氢的化合物(如水、醇、硫醇、胺、酰胺、酸、磺酸等)的氧上、氮上、硫上和炔碳上的酸性氢反应; 能与活泼卤代烷(如烯丙基溴等)发生偶联反应; 能与氧和二氧化碳、醛、酮等反应。

#### 二、实验制备方法

反应原理



操作过程

在装有良好密封机械搅拌、温度计、回流冷凝管(顶部装有氯化钙干燥管)和伸到烧瓶底部导气管的5L四口烧瓶中, 加入1.7L无水乙醚和61g镁条, 并将烧瓶置于冰盐水中, 搅拌下冷却至0°C。然后加入1粒碘晶, 在良好搅拌下慢慢通入氯甲烷, 直至镁条全部消失。随着反应的进行, 灰色的甲基氯化镁沉淀不断析出, 收率大于85%。

注意事项

- (1) 整个反应必须在无水条件下进行, 以防生成的甲基氯化镁水解。
- (2) 氯甲烷常温下为气体, 最好提纯后再使用(提纯方法: 先冷凝除去不凝性气体再蒸发), 而且通过导气管的氯甲烷速度必须控制得当, 以防氯甲烷来不及反应就跑掉。回流冷凝管的冷却介质可选用丙酮或乙醇, 经低温浴槽冷却至-40°C以下循环使用。
- (3) 通氯甲烷的速度取决于回流量, 一般控制在缓和回流下通入氯甲烷。氯甲烷用量约为镁的2.15~2.2倍。
- (4) 反应溶剂也可选用四氢呋喃或四乙二醇二甲醚。
- (5) 产品应充氮包装。

#### 三、产品规格

- (1) 3mol/L的四氢呋喃溶液。
- (2) 3mol/L的乙醚溶液。

#### 四、用途

甲基氯化镁是用途极广的格氏试剂, 广泛用于药物合成, 例如喹诺酮类抗生素的合成。

#### 参 考 文 献

- 1 Coburn E R, Org Synth Coll, Vol III. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1955. 696
- 2 Marvel C S, et al. J Am Chem Soc, 1940, 62: 45