

吡啶 及其衍生物

*Pyridine and
Pyridine Derivatives*

肖国民 张进 编著



化学工业出版社

东南大学科技出版基金资助

吡啶 及其衍生物

*Pyridine and
Pyridine Derivatives*

肖国民 张进 编著



化学工业出版社

·北京·

本书详细介绍了吡啶及甲基吡啶、吡啶氯化物等衍生物的合成工艺,探讨了各种条件对合成的影响,并对各种吡啶化合物合成催化剂的选用、3-甲基吡啶和4-甲基吡啶的分离技术进行了较为系统的阐述。在此基础上,介绍了吡啶及其衍生物在医药、农药及其他方面的应用。本书是作者多年研究经验的总结,力求将本行业的一些新观点、新技术、新工艺汇于一体,内容具有系统性、科学性、新颖性,可供化工、医药、农药等领域的科研和生产人员参考,也可作为高等学校精细化工、有机合成等专业研究生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

吡啶及其衍生物/肖国民,张进编著. —北京:化学工业出版社, 2006. 12
ISBN 978-7-5025-9777-1

I. 吡… II. ①肖…②张… III. 吡啶-衍生物-合成化学 IV. TQ253. 21

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 151853 号

责任编辑:傅聪智 路金辉

责任校对:吴 静

装帧设计:潘 峰

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

850mm×1168mm 1/32 印张6¼ 字数139千字 2007年1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:28.00 元

版权所有 违者必究

前 言

吡啶及其衍生物是具有高附加值的精细化工产品，在医药、农药、香料、染料、表面活性剂、橡胶助剂、饲料添加剂等的生产中都扮演着重要的角色。近年来，吡啶及其衍生物的应用领域不断扩大。

目前我国的吡啶及其衍生物产品依赖进口，为缓和国内供需矛盾，研制和生产吡啶及其衍生物已是迫在眉睫。研究开发合成吡啶及其衍生物的工艺技术有着广阔的市场前景，对我国精细化工行业的发展也有重要的意义。

本书介绍了合成吡啶及其衍生物的工艺技术，书中材料的主要来源是作者及其所领导的课题组成员公开发表的论文或尚未公开发表的资料，也是作者十二年来，特别是近五年来的工作实践的总结。

本书第1章对醛（酮）-氨法合成吡啶的合成工艺，尤其是吡啶合成催化剂的发展进行了详细的阐述，探讨了催化剂表面酸性与催化活性间的关系。第2章介绍了2,4,6-三甲基吡啶、2,3,5-三甲基吡啶、2-乙基-3,5-二甲基吡啶等多种烷基吡啶的合成工艺及催化剂的选用方法。由于烷基吡啶彼此沸点相近，不易分离，第2章还专门对3-甲基吡啶与4-甲基吡啶的分离方法进行了总结，并对单级解离萃取工艺研究结果进行了正交分析，对多级解离萃取分离建立了数学模型。

第3章和第4章介绍了2-氯吡啶、2,6-二氯吡啶、3,5-二氯吡啶、2,3,6-三氯吡啶、2,3,5-三氯吡啶、2,3,5,6-四氯吡啶、五氯吡啶、3-甲基吡啶氯化衍生物等多种吡啶氯化物的合成,尤其是固定床催化反应器气固相合成吡啶氯化物。

本书力求将本行业的一些新观点、新技术、新工艺汇于一体,内容尽可能具有系统性、科学性、新颖性。在书稿的编写过程中结合笔者的研究工作参考了国内外的相关资料。特别是赵欢、朱伟、王齐、杨亿等硕士研究生为本书做了大量资料整理和科学研究工作,在此特向他们表示衷心地感谢。

鉴于作者水平所限,疏漏之处在所难免,敬请读者批评指正。

作 者

2007年1月

目 录

1 吡啶	1
1.1 吡啶的性质	2
1.2 吡啶的合成方法	3
1.2.1 传统生产方法	3
1.2.2 现代合成方法	4
1.2.3 吡啶合成工艺进展	8
1.3 吡啶合成催化剂	8
1.3.1 非晶形硅铝酸盐催化剂	8
1.3.2 晶形硅铝酸盐催化剂	9
1.3.3 催化剂的表面酸性	13
1.3.4 催化剂表面酸性与催化活性间的关系	18
1.4 吡啶的应用	21
参考文献	22
 2 烷基吡啶化合物	25
2.1 2,4,6-三甲基吡啶	25
2.1.1 性质	25
2.1.2 合成方法	25
2.2 奥美拉唑及其原料 2,3,5-三甲基吡啶	29

2.2.1	奥美拉唑的合成方法	30
2.2.2	2,3,5-三甲基吡啶的合成	33
2.3	2-乙基-3,5-二甲基吡啶	36
2.3.1	液相合成法	36
2.3.2	气相合成法	38
2.4	3-甲基吡啶与4-甲基吡啶的合成	40
2.4.1	性质	41
2.4.2	合成方法	41
2.5	3-甲基吡啶与4-甲基吡啶的分离	42
2.5.1	分离方法综述	42
2.5.2	分离方法的比较	55
2.5.3	单级解离萃取工艺	56
2.5.4	多级解离萃取分离过程	64
2.6	烷基吡啶的应用	78
2.6.1	在医药方面的应用	78
2.6.2	在农药方面的应用	79
2.6.3	在香料方面的应用	80
2.6.4	其他用途	80
	参考文献	81

3	吡啶氯化物	87
3.1	一氯代吡啶	87
3.1.1	2-氯吡啶的性质	87
3.1.2	2-氯吡啶的合成	87
3.2	二氯代吡啶	89
3.2.1	2,6-二氯吡啶	89
3.2.2	3,5-二氯吡啶	90

3.3	三氯代吡啶	95
3.3.1	2,3,6-三氯吡啶	96
3.3.2	2,3,5-三氯吡啶	96
3.4	四氯吡啶	101
3.4.1	2,3,5,6-四氯吡啶的合成方法	101
3.4.2	2,3,5,6-四氯吡啶合成条件优化	104
3.5	五氯吡啶	111
3.5.1	合成路线	111
3.5.2	合成装置	111
3.5.3	合成条件优化	113
3.6	3,5,6-三氯吡啶-2-酚	125
3.6.1	合成方法	126
3.6.2	合成条件的优化	130
3.7	吡啶氯化物的应用	132
3.7.1	2-氯吡啶的应用	132
3.7.2	2,6-二氯吡啶的应用	134
3.7.3	3,5-二氯吡啶的应用	134
3.7.4	2,3,5-三氯吡啶的应用	136
3.7.5	2,3,5,6-四氯吡啶的应用	136
	参考文献	138

4	3-甲基吡啶氯化衍生物	141
4.1	2-氯-5-甲基吡啶	142
4.1.1	合成路线	142
4.1.2	反应机理	146
4.1.3	合成工艺	148
4.1.4	2-氯-5-甲基吡啶的分离提纯方法	151

4.2	2-氯-5-氯甲基吡啶	152
4.2.1	合成路线	152
4.2.2	合成反应机理	158
4.2.3	合成工艺研究	159
4.3	2-氯-5-氯甲基吡啶	162
4.3.1	2-氯-5-氯甲基吡啶合成路线	162
4.3.2	反应机理	165
4.3.3	合成工艺	167
4.4	2-氯-5-三氯甲基吡啶	171
4.4.1	3-甲基吡啶气固相催化氯化法	172
4.4.2	氯化过程和机理	175
4.4.3	合成工艺	177
4.4.4	合成工艺优化	181
4.5	3-甲基吡啶氯化衍生物的应用	183
4.5.1	2-氯-5-氯甲基吡啶的应用	183
4.5.2	2-氯-5-氯甲基吡啶的应用	184
4.5.3	2-氯-5-三氯甲基吡啶的应用	189
参考文献		190

1 吡啶

随着科学技术的发展，吡啶广泛应用于医药、农药、化工等领域，近年来，随着经济的发展，我国对吡啶的需求量逐年增长^[1,2]。

世界吡啶总生产能力超过 80kt/a，其产量主要集中在美国、日本和西欧，最大的生产厂商有美国的 Reily Tar&Chem. 公司、Nepera 公司、日本的大赛璐公司等。我国的吡啶产量很少，国内上海焦化厂、首钢焦化厂和抚顺石油二厂，仅有少量从焦油中回收的吡啶，年总产量不足 200t，主要用于制药和试剂，少量作溶剂。目前，北京、东北、上海、广州各制药厂都对烟酸、烟酰胺、异烟酸、异烟肼等产品需求迫切，但由于原料吡啶的数量、质量都不能满足，只能暂缓建设。至于生产农药（如百草枯、吡虫啉、敌草快等），需要大吨位吡啶，更加受到制约。

为缓和国内供需矛盾，研制和生产吡啶已是迫在眉睫。合成吡啶所需的原料如醛、酮、氨是大宗化工基本原料，国内供应充足，价格低廉。因此，充分利用现有原料，研究开发合成吡啶的工艺技术有着广阔的市场前景，对我国精细化工行业的发展有重要的意义。

1.1 吡啶的性质^[3]

吡啶及其衍生物广泛分布在自然界中，主要存在于某些酶及生物碱内。天然物质如煤、油页岩等，降解时有吡啶类产物生成。1851年 Anderson 从骨油中分离出吡啶并做了鉴定。

吡啶分子式为 C_5H_5N ，结构式为  是无色液体，很苦，有特殊的臭味。吡啶与水互溶，呈现碱性；易吸收空气中水分，可用苯共沸蒸馏，也可用 KOH 或 BaO 脱水进行干燥。吡啶易燃、易爆，爆炸范围（与空气混合物）：低限 1.7%（体积分数），高限 12.4%（体积分数）。吡啶系化合物能经消化道、呼吸道及皮肤吸收。有强烈刺激性，对皮肤有光感作用。吸入高浓度吡啶蒸气会引起头晕、头胀、口苦、咽干、无力、恶心、呕吐、步态不稳、呼吸困难、意识模糊、大小便失禁、血压下降等症状。空气中最高允许浓度我国规定为 $4mg/m^3$ 。吡啶的其他物理性质见表 1-1。

表 1-1 吡啶的物理性质

熔点 /℃	沸点 /℃	密度(20℃) /(g/cm ³)	pK _a (25℃, 水)	溶解度 /(g/100g 水)	水共沸物	
					沸点/℃	水/(质量分数)
-41.6	115.3	0.9830	5.22	20(互溶)	93.6	41.3

我国国家标准 (GB 3694—83) 颁布的是煤焦油分离得到的纯吡啶的标准，其技术指标见表 1-2。

合成吡啶 (2℃) 是指包括标准沸点在内的沸程为 2℃、实际上的沸点范围小于 1℃ 的吡啶，经气相色谱法分析纯度大于 99.8%。

表 1-2 纯吡啶技术指标

指 标 名 称	指 标
外观, 铂-钴单位	≤ 40
密度(20℃)/(g/mL)	0.980~0.984
总馏程范围/℃	≤ 2
初馏点/℃	≤ 114.0
终点/℃	≤ 116.5
水分/%	≤ 0.20

1.2 吡啶的合成方法

1.2.1 传统生产方法

早期吡啶的生产主要是由煤炼焦副产品中提取^[4,5]。从煤高温干馏所得挥发性副产物——煤焦油和焦炉气中可分离出吡啶及其衍生物, 主要是吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶。焦炉气用硫酸吸收后, 在生成硫酸铵的同时, 使吡啶及其衍生物成盐, 通过饱和器, 吡啶及其衍生物的回收率为 90%~95%。尾气中吡啶碱含量仅为 0.02~0.05g/m³, 然后用 10%~20% 氨气中和, 使吡啶及其衍生物分离出来, 冷凝得粗产品, 含吡啶及其衍生物约 60%~63%, 最后用纯苯共沸蒸馏脱水, 再精馏, 截取 110~160℃ 馏分。煤炼焦时得到的煤气及煤焦油内含有吡啶类化合物, 其量约为每吨煤 100~150g。煤焦油、骨油或页岩油中吡啶及其衍生物含量低, 又因其组成复杂, 且沸点相近, 分离提纯难度大, 此种方法产率低, 所得产物纯度差。因此, 随着需求量的增大, 这种方法已不适应大批量工业化生产, 自从吡啶合成方法工业化以后, 由炼焦副产回收吡啶只占较小的比重。目前我国吡啶生产仍主要采用此法。

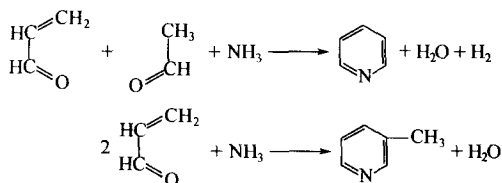
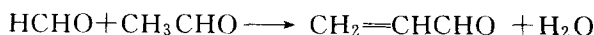
1.2.2 现代合成方法

20 世纪 40 年代以来,世界能源结构发生“以油代煤”的变化,吡啶来源受限。目前来自煤的天然吡啶碱产量仅占世界吡啶碱总产量的 5%,95% 以上的吡啶碱均由合成法生产^[6~13]。

1.2.2.1 醛(酮)-氨法

醛(酮)-氨法,统称奇奇巴宾反应,通过氨、醛或酮气相环化缩合,生成吡啶类化合物。对于这个反应的探索始于 19 世纪,对其详细的研究由奇奇巴宾在 20 世纪的前半叶进行,20 世纪 50 年代开始工业生产。

气相下,乙醛、甲醛与氨反应,主要产物为吡啶及 3-甲基吡啶,反应式如下。催化剂早期使用非晶形硅铝酸盐,现多采用晶形硅铝酸盐,尤其是具有一定约束指数的沸石(如 ZSM-5)作催化剂^[14]。



该法采用固定床/流化床的多相催化法生产吡啶及其衍生物,仅需通过改变原料,就能在同一装置中生产出各种吡啶衍生物。醛-氨法生产吡啶的原料价廉易得,工艺较为成熟,生产工艺流程如图 1-1。生产吡啶通常先用氮气加热催化剂,并将乙醛、甲醛(40%水溶液)和氨预热后引入反应器,反应温度通常控制在 300~600℃,最好是 350~550℃,气体混合物

空速 $200 \sim 20000 \text{h}^{-1}$ ，最好是 $500 \sim 3000 \text{h}^{-1}$ ，反应压力在 $0.02 \sim 2 \text{MPa}$ ，最好是 $0.8 \sim 1 \text{MPa}$ ，乙醛、甲醛和氨的摩尔比为 $2:1:4$ ，经催化缩合，主要生成吡啶和 3-甲基吡啶，二种产物的比例取决于甲醛和乙醛的摩尔配比。

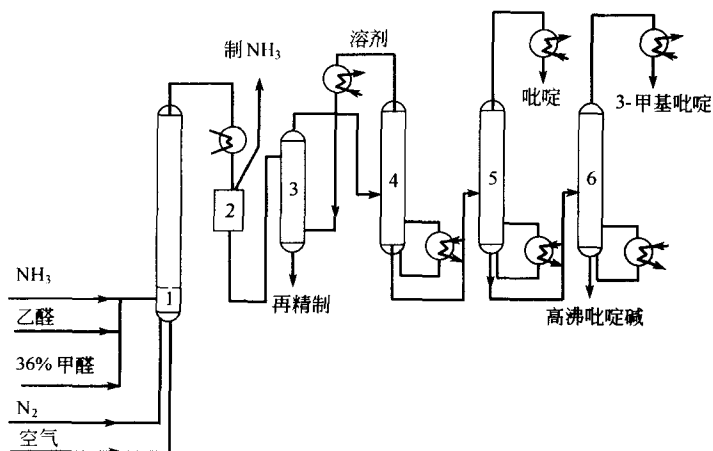


图 1-1 醛-氨法生产吡啶、3-甲基吡啶工艺流程

1—反应塔；2—贮槽；3—萃取塔；4—溶剂蒸馏塔；5,6—精制塔

醛(酮)-氨法还可根据市场需求，调整合成路线，生产多种产品，见表 1-3。

1.2.2.2 不饱和烃法

该法是以烯烃、炔烃为原料生产吡啶的方法，常见的有以下 4 种。

(1) 丙烯首先在多组分催化剂作用下高选择性地转化为丙烯醛(产率 90%)，然后丙烯醛再和氨缩合。通常的酸性催化剂对缩合反应催化效果不佳(产率 $< 30\%$)，当采用载铂催化

表 1-3 不同醛/酮原料合成不同的吡啶碱产品

醛、酮	主 产 物
乙醛	2-甲基吡啶, 3-甲基吡啶
乙醛 + 甲醛	吡啶, 3-甲基吡啶
丙烯醛	3-甲基吡啶, 吡啶
丙烯醛 + 乙醛	吡啶
丙烯醛 + 丙醛	3-甲基吡啶
丙醛 + 甲醛	3,5-二甲基吡啶
丁烯醛 + 丙酮	2,4-二甲基吡啶
丙酮 + 甲醛	2,6-二甲基吡啶
丙酮	2,4,6-三甲基吡啶

剂或在原料中加入丙酮、丙醛等羰基化合物时, 产率可达 70% 以上。该方法要求压力较高, 通常在 3~10MPa^[15,16]。

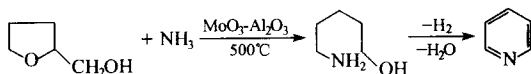
(2) 采用硅铝酸盐和碲氧化物为催化剂, 烯烃可直接通过氨氧化一步合成吡啶碱, 但此法产率较低 (最高 17.5%), 难以工业化^[17]。

(3) 乙炔和氨环化制备吡啶, 反应温度为 500℃, 催化剂为 $\text{ZnF}_2\text{-ZnO-Cr}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$, 吡啶产率为 32%, 乙炔转化率为 80%^[18]。

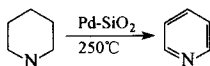
(4) 丁二烯与 HCN 在高温下, 用三氧化二铝作催化剂, 环合得吡啶, 反应温度 400~500℃。此反应收率低, 其他共轭二烯与腈反应, 也可形成吡啶环, 收率较低, 且毒性大, 故实用意义较小^[19]。

1.2.2.3 环状化合物转化法

(1) 四氢化糠醇与氨反应, 在 $\text{MoO}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化作用下, 反应温度为 500℃, 可得羟胺化合物, 再脱水脱氢得吡啶, 吡啶收率达 45%^[20]。



(2) 哌啶脱氢制吡啶，用 Pd-SiO_2 作催化剂，吡啶收率可达 96%。但哌啶较难得到，所以此反应无实用价值。



1. 2. 2. 4 醇-氨法

用含碳原子数为 1~4 的醇为原料与氨反应通过氧化、脱水环化和脱氢作用亦可合成吡啶及其衍生物。例如 Kulkarni 等人以乙醇、甲醛、氨为原料，反应温度 420°C ，用改性的 ZSM-5 作催化剂合成吡啶和甲基吡啶，ZSM-5 的硅铝比分别为 30、150、280，用 Pb、W 对其进行改性，吡啶和 3-甲基吡啶产率分别为 20%~40%、10%~25%，吡啶和 3-甲基吡啶的比例与 ZSM-5 的硅铝比有关^[21]。还用乙醇、氨、水蒸气和氧反应，用 Cd-ZSM-5 作催化剂，反应温度 377°C ，吡啶产率为 16.5%，2-甲基吡啶产率为 4.1%^[22]。

醇-氨法反应产率低，是因为醇首先需氧化成醛，然后与氨作用合成吡啶，使得相同反应条件下以醇为原料的反应产率相对较低。

1. 2. 2. 5 烷基吡啶脱烷基法^[23,24]

烷基吡啶可通过脱烷基作用而生成吡啶。这类反应多在高温、氢或水蒸气或空气存在下，使用催化剂或不用催化剂等情况下进行，未反应的烷基吡啶可循环使用。

例如将 1 : 16 : 12 的 3-甲基吡啶、蒸汽和空气的混合物通

过催化剂 V-Cr-Ag-TiO₂，温度 450℃，吡啶的产率为 88.4%，甲基吡啶转化率达 98.5%。相比之下，只用 TiO₂ 作催化剂，吡啶产率仅为 75.9%，甲基吡啶转化率为 87.7%。

1.2.3 吡啶合成工艺进展

醛（酮）-氨法工艺技术最为成熟，是世界上应用最为广泛的工艺路线。目前，醛（酮）氨法主要研究工作集中在工艺及设备的改进以及新催化材料的开发。其中，在工艺上进行了如下改进：①将固定床反应器改为流化床反应器。该反应在高温下进行，催化剂表面结炭一直是其活性和选择性迅速下降的主要原因，现采用流化床反应器，置反应与再生在同一系统的两个部分进行。②在原料里加入较大比例的水蒸气，有利于吡啶生成比率的提高。③在原料中加入氢气，也可提高其产率，并且可延长催化剂的使用周期。④在原料中加入氧气，可提高吡啶的选择性。

1.3 吡啶合成催化剂

催化剂在化工生产中起着至关重要的作用，一种新型催化剂的开发，将会大大提高反应的活性和选择性，并带来巨大的经济效益。醛（酮）-氨法早期采用非晶形硅铝酸盐（SiO₂-Al₂O₃）作催化剂，现多采用晶形硅铝酸盐，尤其是具有一定约束指数的沸石（如 ZSM-5）作催化剂。

1.3.1 非晶形硅铝酸盐催化剂

醛（酮）-氨法合成吡啶，早期使用非晶形硅铝酸盐（SiO₂-Al₂O₃）作催化剂。采用非晶形硅铝酸盐作催化剂，反