



精细有机 合成工艺

■ 精细有机合成理论基础 ■ 精细化工单元操作 ■ 精细有机合成中的检测与分析技术 ■ 精细有机合成基本反应及工艺
■ 精细有机不对称催化反应与工艺 ■ 医药中间体合成反应与工艺 ■ 农药及其中间体合成工艺
■ 有机色素及其中间体合成工艺 ■ 精细化工清洁生产过程 ■ 精细有机合成新方法新技术 ■

王利民 邹刚 等编



化学工业出版社

精细有机 合成工艺

王利民 邹刚 等编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

精细有机合成工艺/王利民, 邹刚等编. —北京:
化学工业出版社, 2007. 11
ISBN 978-7-122-01392-7

I. 精… II. ①王…②邹… III. 精细化工-有机
合成 IV. TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 168624 号

责任编辑: 路金辉 傅聪智
责任校对: 徐贞珍

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 装: 化学工业出版社印刷厂

720mm×1000mm 1/16 印张 23½ 字数 564 千字 2008 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: 46.00 元

版权所有 违者必究

前言

19 世纪末 20 世纪初, E. Fischer 和 A. von Baeyer 两位化学家因分别在糖和嘌呤化合物以及有机染料靛蓝的合成方面的贡献而获得 1902 年第 2 届和 1905 年第 5 届诺贝尔化学奖。这一时期正是第二次工业革命时期, 以煤焦油为原料先后合成了染料、医药、香料、炸药等, 这时的化学工业是“王冠”工业, 而合成染料是“王冠”上的“明珠”, 这时是精细有机合成工业初出茅庐的第一次发展时期。

100 多年来, 化学工作者们创造了无数形形色色的精细化学品, 精细化学工业成为了人类赖以生存的产业。近年来, 由于生命科学、信息科学和材料科学的迅速发展, 精细化工发展的主流是涉及生命科学、信息科学、电子学等所需的高新精细化学品, 其现代精细化学品表现为基于分子水平乃至超分子水平的分子器件和机器、有机电致发光材料、有机太阳能电池、非线性光学材料、分子识别与组装、超分子功能材料、新型高效催化剂以及手性医药中间体等, 这些已成为目前精细化学品的研究热点和研究前沿, 有的已经产业化。因此, 精细化工不仅具有工业革命的资历, 而且代表着化学工业的发展前沿, 前途十分广阔。

有机合成和化学工程是精细有机合成工艺的基础。本书的主线是以精细有机合成反应而展开的, 同时重点介绍精细有机合成中经常使用的几个基础性的单元合成反应, 如磺化、硝化、卤化等, 对其反应原理和生产工艺做了详细的阐述和讨论。与此同时, 对精细化工中的化学工程单元操作也做了叙述, 这样可以建立起精细有机合成原理和反应与工业合成技术和工艺之间的有机联系, 读者可以获得从精细化学品的分子设计、合成小试、分析检测到中试放大与生产工艺的思路和方法, 提高读者在精细化工工艺基础研究, 特别是中试和工业化生产方面的兴趣和能力。

在众多的精细化学品中, 有机色素、农药以及医药所用中间体是重要的精细化学品, 是目前精细化学品的主体, 本书对其合成机理和合成方法以及工业化工艺进行了介绍, 使读者学会应用基础知识, 探讨结构和工艺路线设计, 如何进行精细有机合成的工艺研究, 从而培育对精细有机合成“工业化”的概念。

21 世纪全球共同的呼声是回归自然, 从而涉及生态、科技、经济、环境等可持续发展, 而精细化学工业是当今世界各国所重视的高新技术产业, 由于其会对环境产生不良的影响, 因此, 对化学化工技术提出新的更高的要求, 于是, 近年来, 绿色化学、清洁生产、环境友好过程等已成为化学化工工作者重要的研究课题。本书涉及了精细化工的新模式、清洁工艺的选择以及精细化工的废水处理, 这将有助于培养读者的绿色化学理念, 并掌握清洁性精细化工生产的技术和方法。

现代有机合成新方法和新技术的出现, 为精细有机合成工艺提供了强有力的手段, 现

在已有一些新方法新技术应用到精细有机合成领域，如现代生物技术、电解精细有机合成技术、不对称催化技术、微型反应技术、微波技术等，这些将有力地推动精细化工的健康发展。本书也介绍了一些精细有机合成新方法和新技术，如微波技术等。

本书共分9章，各章的编写分工如下：王利民（绪论、第8章、第10章），邹刚（第1章、第3章和第7章），赵平（第2章），张大德（第4章），伍新燕（第5章），杨先金（第6章），陈锋（第9章）。

囿于编者水平，且时间仓促，书中难免有疏漏之处，诚请广大读者和同仁教正，不胜感谢。

编 者

2007年12月

目 录

常见缩略语及其化学结构	1
绪论	3

第 1 章 精细有机合成理论基础

1.1 引言	10
1.1.1 有机合成、精细有机合成和精细有机化学品的释义	10
1.1.2 精细有机合成的原料资源	10
1.2 精细有机合成的基础理论	11
1.2.1 共价键的基本特性	11
1.2.2 影响共价键性质的因素	12
1.2.3 精细有机合成单元反应的分类	14
1.2.4 有机反应活性中间体	15
1.3 精细有机合成的基础工艺学	22
1.4 精细有机合成中的金属有机化学	23
1.4.1 主族金属有机试剂及其在精细有机合成中的应用	23
1.4.2 过渡金属有机配合物及其在精细有机合成中的应用	29
1.5 精细有机合成中的溶剂效应	41
1.5.1 溶剂对有机反应的影响	41
1.5.2 溶液的形成	41
1.5.3 溶剂的分类	42
1.6 精细有机合成路线与工艺设计	43
1.6.1 有机合成设计基本原理	43
1.6.2 合成路线的评价	53
1.7 精细有机合成中的催化技术	54
1.7.1 均相催化	55
1.7.2 异相催化	58
1.7.3 相转移催化	60
1.8 精细有机合成中的选择性及其控制	62
1.8.1 有机合成反应的选择性	63
1.8.2 有机合成反应选择性的控制机制	64
1.8.3 化学选择性控制的途径	65

1.8.4 对映立体选择性控制	69
参考文献	71

第2章 精细化工单元操作

2.1 引言	72
2.2 精馏	72
2.2.1 概述	72
2.2.2 双组分理想体系的气液平衡	73
2.2.3 双组分精馏物料衡算	74
2.2.4 操作线方程	74
2.2.5 最小回流比及回流比的选择	76
2.2.6 理论塔板数的计算	78
2.2.7 板式塔	79
2.2.8 特殊精馏	80
2.3 萃取	81
2.3.1 概述	81
2.3.2 相平衡与三角形相图	83
2.3.3 萃取的工艺流程与计算	84
2.3.4 萃取设备	89
2.4 结晶	91
2.4.1 结晶原理	91
2.4.2 结晶的工业方法以及常用的结晶设备	92
2.5 过滤	94
2.5.1 概述	94
2.5.2 过滤理论	95
2.5.3 过滤介质	99
2.5.4 过滤设备	100
2.6 干燥	102
2.6.1 概述	102
2.6.2 基本原理	102
2.6.3 干燥过程的物料与热量衡算	104
2.6.4 干燥速率和干燥时间	105
2.6.5 干燥设备	107
2.7 特殊分离技术	108
2.7.1 膜分离技术	109
2.7.2 超临界萃取技术	109
参考文献	109

第3章 精细有机合成中的检测与分析技术

3.1 引言	110
3.2 物理性质分析	110

3.2.1	物理性质的初步考察	110
3.2.2	物理常数的测定	111
3.3	化学分析法	113
3.3.1	元素定性分析	113
3.3.2	溶度试验	114
3.3.3	官能团化学分析	115
3.3.4	常见官能团的分析	116
3.3.5	有机物中水分的分析	121
3.4	色谱技术	123
3.4.1	色谱法原理	124
3.4.2	色谱的分类	124
3.4.3	薄层色谱	124
3.4.4	纸色谱	129
3.4.5	气相色谱法	131
3.4.6	高效液相色谱	136
3.5	有机化合物结构的波谱鉴定	140
3.5.1	核磁共振波谱	140
3.5.2	质谱分析法	149
3.5.3	红外光谱法	154
3.5.4	紫外-可见吸收光谱法 (UV-Vis)	159
	参考文献	164

第4章 精细有机合成基本反应及工艺

4.1	引言	165
4.2	磺化反应	165
4.2.1	磺化剂	165
4.2.2	磺化反应的一般原理	166
4.2.3	影响磺化反应的一些重要因素	168
4.2.4	磺化反应的实际过程	170
4.2.5	磺化过程的控制与产品分析	173
4.2.6	实验室中磺化反应举例	174
4.2.7	工业生产中的磺化反应	175
4.3	硝化反应	177
4.3.1	硝化剂	177
4.3.2	硝化反应原理	178
4.3.3	影响硝化反应的因素	179
4.3.4	实际生产过程的一般讨论	183
4.3.5	实验室硝化反应过程	186
4.3.6	实际生产过程的反应装置	187
4.3.7	其他引入硝基的方法	188
4.3.8	亚硝化反应	189

4.4 卤化反应	191
4.4.1 芳环上的取代卤化	191
4.4.2 影响因素	194
4.4.3 卤素置换磺酸基	196
4.4.4 其他卤化反应	197
4.4.5 实验室卤化反应过程	199
4.4.6 工业生产中的反应过程	202
4.5 烷基化反应	202
4.5.1 烷基化反应机理	202
4.5.2 实验室烷基化实例	205
4.5.3 工业上的烷基化过程	206
参考文献	207

第5章 精细有机不对称催化反应与工艺

5.1 引言	208
5.1.1 手性的重要性	208
5.1.2 手性的形成	209
5.1.3 对映体的表示方法	210
5.1.4 对映体纯度测定方法	211
5.1.5 绝对构型的测定	213
5.1.6 获得手性化合物的方法	213
5.2 不对称催化单元反应	215
5.2.1 不对称催化氢化反应	215
5.2.2 不对称硅氢化反应	222
5.2.3 不对称氢转移反应 (asymmetric hydrogen transfer)	223
5.2.4 不对称硼氢化反应 (asymmetric hydroboration)	224
5.2.5 烯炔的不对称环氧化反应 (asymmetric epoxidation)	225
5.2.6 烯炔的不对称双羟基化反应 (AD 反应)	230
5.2.7 烯炔的不对称氨基羟基化反应	231
5.2.8 硫醚的氧化	231
5.2.9 烯炔的不对称异构化反应	232
5.2.10 不对称催化环丙烷化反应	232
5.2.11 Michael 加成反应	237
5.2.12 Mannich 反应	239
5.2.13 Diels-Alder 反应	240
5.2.14 其他反应	242
5.3 应用举例	242
5.3.1 不对称催化反应实验室操作举例	242
5.3.2 工业化应用举例	244
参考文献	245

第6章 医药中间体合成反应与工艺

6.1 引言	246
6.1.1 医药中间体的范畴和分类	246
6.1.2 合成药研究的方法	246
6.1.3 世界药物开发的发展趋势	247
6.1.4 我国化学合成药物研究的现状和出路	248
6.2 药物中间体开发基本知识和基本原理	249
6.2.1 医药中间体制备研发过程的六个阶段	249
6.2.2 医药中间体化学合成研究的具体内容	249
6.3 医药中间体结构确证的方法	252
6.3.1 医药中间体结构确证研究的一般过程	252
6.3.2 医药中间体结构确证研究的基本内容	253
6.3.3 对测试样品的要求	254
6.3.4 医药中间体结构确证的主要方法	254
6.3.5 综合解析	258
6.4 医药中间体中的杂质	258
6.4.1 杂质的种类	258
6.4.2 杂质分析方法	259
6.4.3 杂质检测数据的积累	260
6.4.4 杂质限度的制订	261
6.4.5 有机杂质的限度确定	261
6.4.6 无机杂质的限度确定	262
6.4.7 杂质的定量方法	262
6.4.8 临床研究申请与上市生产申请阶段的杂质研究	263
6.5 药物中间体合成工艺实例分析	263
6.5.1 抗精神病药阿立哌唑的合成与工艺研究	263
6.5.2 氯吡格雷的合成工艺研究	270
参考文献	274

第7章 农药及其中间体合成工艺

7.1 引言	275
7.2 有机磷农药	275
7.2.1 磷酸酯类农药	276
7.2.2 硫代磷酸酯类农药	277
7.2.3 有机磷农药合成工艺举例	280
7.3 甲酸衍生物类农药	280
7.3.1 氨基甲酸酯类农药	280
7.3.2 硫代氨基甲酸酯	281
7.3.3 二硫代甲酸盐类农药	282

7.3.4	脲类农药	283
7.3.5	取代脲类农药的合成工艺举例	285
7.4	拟除虫菊酯类农药	286
7.4.1	第一菊酸类拟除虫菊酯类农药	286
7.4.2	二卤代菊酸类拟除虫菊酯	287
7.4.3	非环丙烷酸类拟除虫菊酯	288
7.5	杂环化合物农药	288
7.5.1	吡啶杂环农药	289
7.5.2	嘧啶杂环农药	290
7.5.3	唑类农药	291
7.5.4	杂环农药的合成工艺举例	293
	参考文献	294

第8章 有机色素及其中间体合成工艺

8.1	引言	295
8.2	有机染料中间体	295
8.2.1	H 酸及其合成工艺	296
8.2.2	蒽醌及其合成工艺	298
8.2.3	乙烯砜活性基中间体及其合成工艺	301
8.2.4	芳香二胺中间体及其合成工艺	304
8.3	有机颜料中间体	310
8.3.1	喹吡啶酮类颜料所用中间体的合成工艺	311
8.3.2	1,4-吡咯并吡咯二酮系颜料 (DPP) 所用中间体的合成工艺	314
8.3.3	茈系颜料中间体的合成工艺	315
8.3.4	酞菁颜料中间体邻苯二腈的合成工艺	317
8.3.5	芳香磺酸及羧酸衍生物中间体的合成工艺	318
8.4	功能色素	320
8.4.1	有机电致发光材料	320
8.4.2	光盘用色素	321
8.4.3	医疗诊断用色素	322
8.4.4	化学发光色素	322
8.4.5	光致变色色素	323
8.4.6	热致变色色素	323
	参考文献	324

第9章 精细化工清洁生产过程


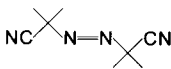
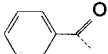
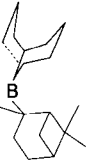
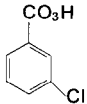
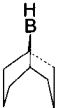
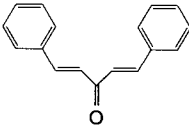
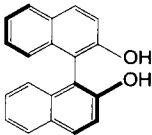
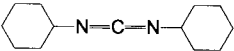
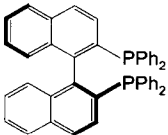
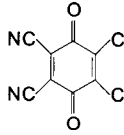

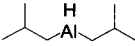
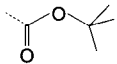
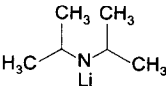
9.1	引言	325
9.2	绿色精细化工原理和技术	326
9.2.1	绿色精细化工的内涵	326
9.2.2	绿色化学原理	328

9.2.3 绿色化工过程	328
9.2.4 绿色化学化工过程的评价指标	329
9.2.5 精细化学工业中的绿色化学过程	331
9.3 精细化工生产废物排放及控制技术	336
9.3.1 工业废水的评估	336
9.3.2 废水处理工艺	339
9.3.3 废水的化学处理工艺	341
参考文献	346

第 10 章 精细有机合成新方法新技术

10.1 引言	347
10.2 无水无氧实验操作技术	347
10.2.1 真空线操作技术	347
10.2.2 Schlenk 操作	347
10.2.3 手套箱操作	348
10.2.4 惰性气体的纯化	348
10.2.5 无水无氧溶剂、试剂的处理	349
10.2.6 惰性气氛下进行反应的技术	350
10.2.7 无水无氧条件下的合成实例	353
10.3 用于精细有机化学反应的微波实验技术	355
10.3.1 微波装置和反应容器	355
10.3.2 微波促进的合成技术	356
10.3.3 微波反应的一般装置	357
10.4 微反应器技术在精细化工中的应用	358
10.4.1 微反应器技术的结构	358
10.4.2 微反应器的特殊用途	359
10.4.3 微反应器适合的反应类型	360
10.4.4 微反应器的应用实例	360
10.4.5 结语	362
参考文献	362

常见缩略语及其化学结构

序号	缩略语	化学结构	序号	缩略语	化学结构
1	Ac		10	-tBu	-C(CH ₃) ₃
2	AIBN		11	Bz	
3	Alp-B		12	m-CPBA	
4	9-BBN		13	DBA(dba)	
5	BINOL		14	DCC	
6	BINAP		15	DDQ	
7	Bn		16	DIBAL-H	
8	Boc		17	-Et	-CH ₂ CH ₃
9	-Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	18	LDA	

续表

序号	缩略语	化学结构	序号	缩略语	化学结构
19	-Me	-CH ₃	28	Ph	
20	NBS		29	PTSA (TsOH)	
21	NCS		30	TBAB	
22	-OTs		31	TBAF	
23	-OMs		32	TBS (TBDMS)	
24	PCC		33	TBDPS	
25	PDC		34	THP	
26	-Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	35	TMS	
27	-iPr				

绪论

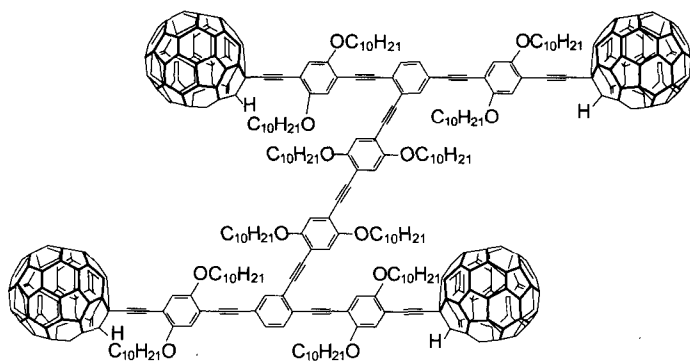
1. 精细化工的含义

化工产品可分为两大类：一是通用化学品或大宗化学品 (heavy chemicals)，是利用石油、天然气、煤、农产品、林产品等天然资源为原料，经过简单初步的化学加工得到吨位的产品，也属于基础化工产品。另一类是精细化学品 (fine chemicals)，是以通用化学品为原料经过进一步加工，从而得到具有潜在应用性能的化学品，通过技术支持，生产这样产品的化学工业，称为精细化工。精细化学品的下游产品称为专用化学品 (special chemicals)，用途明确而专一，如化妆品、香精、洗涤剂、涂料等。

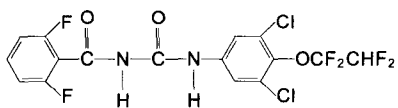
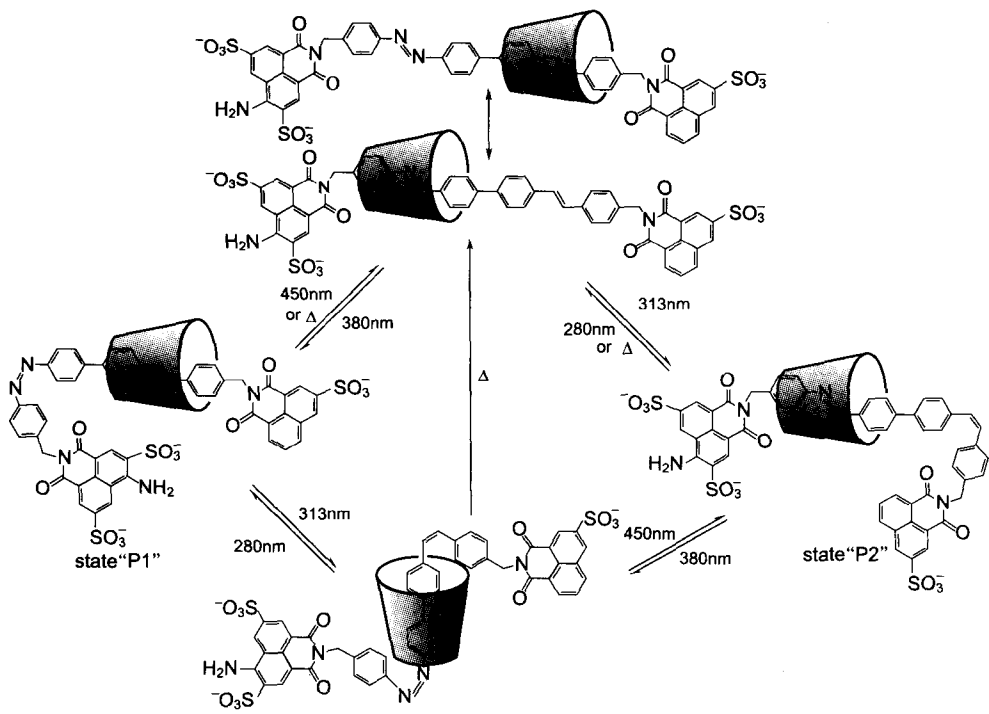
2. 精细化学品的发展

随着科技与经济的日益发展，化学工业的产业结构不断得以调整，精细化工的主流地位日益突出。传统的精细化学品 (如染料、普通颜料、香料等) 由于产量的不断增长已逐渐转化为基本精细化工产品；而现代精细化学品则涵盖了医药、农药、催化剂、信息化学品、电子化学品以及其他专用化学品等，既是高新技术产业的组成部分，又是其重要的支撑点，其学科基础是现代有机化学、生命科学、信息学和电子学等学科，因而代表着精细化工的发展前沿。

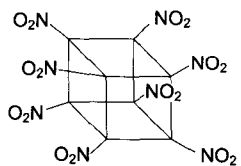
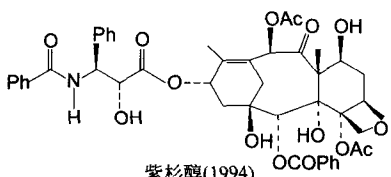
几个高等精细化学品的结构如下：



“纳米汽车” (2005)



Hexaflumuron (第一个被登记的无公害杀虫剂, 2000)



八硝基立方烷(高密度高性能炸药, 2000)

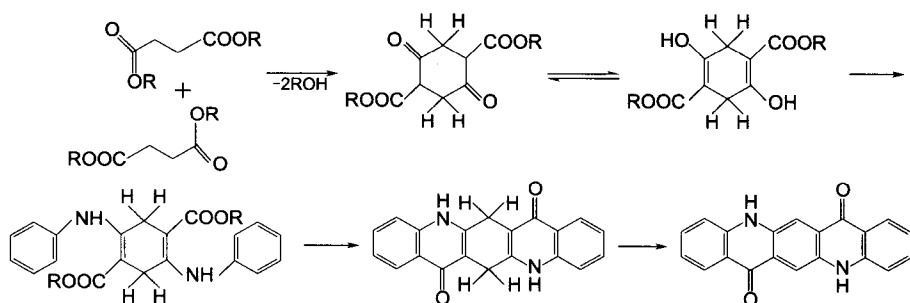
3. 精细化学品的特点

精细化学品不同于基础化工产品，它是由通用化学品为原料，经过精细有机化学合成、剂型加工和商品化处理而形成的，同时伴随着技术服务和技术支持，因此，具有技术

含量高、附加价值高等特点。

下面以高性能颜料喹吡啶酮的合成为例来说明精细化学品的特点。

喹吡啶酮 (quinacridone) 颜料是性能优异的杂环类高性能有机颜料之一。该类产品色谱包括橙色、黄色、红色和紫色, 其色光鲜艳, 着色力高, 具有优异的耐热、耐气候、耐溶剂、耐迁移等性能, 是国际颜料界公认的高档颜料。以丁二酰基丁二酸酯为起始原料合成 γ 型紫 19 (γ -PV19) 的工艺最初由美国杜邦公司开发, 目前 Clariant、Ciba、DIC、Sun Chemical、Bayer 等公司几乎都在使用该基本工艺, 反应过程如下:



经过化学合成后, 最后要进行颜料化处理, 在闭环结束后, 加入到水中回流 2h 形成 α 晶型的喹吡啶酮, 同时在水中提前放入助剂, 有利于结晶完善且粒径均匀; 选择合适的溶剂, 并加入晶体成长诱导剂, 在碱性条件下, 升温保持数小时, 使得最终产物为大粒径的 γ 型喹吡啶酮 (γ -PV19), 选择合适的表面处理剂, 对颜料表面实施包敷, 制成适合不同用途的商品剂型。

从以上分析可以看出, 精细化学品与普通化工产品相比具有其显著的特征, 即合成工艺线路长、后处理复杂、商品剂型多样化。

精细化学品具有以下诸多特点。

(1) 批量小、品种多 大宗的精细化学品的年产量可达几万吨, 而高等精细化学品仅以千克计, 有的甚至以克来计。染料和表面活性剂的品种可达 5000 多种, 而且不断有新品种涌现。

(2) 技术含量高 精细化工产品合成工艺长, 所采用的单元反应多, 从基础原料到商品剂型涉及多学科多技术领域, 大多数精细化学品的合成均受专利保护, 技术垄断性强, 如分子设计、工程设计、多步合成、分析测试、性能检测、剂型研究、商品化处理、应用研究以及技术支持等方面都有高新技术的参与和渗透。同时, 精细化工重点在于为下游工业服务, 注重其功能, 即为“用户化工”。

(3) 附加价值高 大多数精细化学品的附加价值都很高, 随着加工深度的增加, 附加价值也愈来愈大。精细化工率的高低是一个国家化学工业发达与否的标志。因此, 精细化工迅猛发展, 目前已成为全球化学工业争夺国际市场的焦点。

(4) 采用间歇性多功能设备 精细化工设备的通用性强, 为了适应小批量、多品种、更新快等生产特点, 通常采用灵活性较大的间歇性多功能设备, 同时按照单元反应操作来组装反应设备。随着精细化工的长足发展, 精细化工设备已由间歇性向连续化、自动化以及智能化的方向发展, 特别是一些多功能组合设备的应用, 使得有些精细化工设备朝