

生态安全环保产品系列

药用中间体

汪多仁
著



海洋出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药用中间体/汪多仁著. -北京:海洋出版社,2008.1
(生态安全环保产品系列)

ISBN 978 - 7 - 5027 - 6960 - 4

I. 药… II. 汪… III. 药品—中间体—生产工艺
IV. TQ460.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 200371 号

责任编辑:魏京华

责任印制:刘志恒

海洋出版社 出版发行

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

北京市海淀区大慧寺路8号 邮编:100081

北京华正印刷有限公司印刷 新华书店北京发行所经销

2008年1月第1版 2008年1月第1次印刷

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:27

字数:454千字 定价:48.00元

发行部:62147016 邮购部:68038093 总编室:62114335

海洋版图书印、装错误可随时退换

前 言

药物品种繁多，生产工艺复杂，三废处理较难。医药行业对各种中间体需求品种较多，虽然量不大，但经济效益可观。

化学合成药是化工产业中最具特色的分支，化学制药的发展，必需有中间体的配套保证。在我国出口化学原料药的同时，每年还需进口部分化工原料和中间体，以满足制药用品种之不足。

国内需用的药用中间体，既包括产量比较大的通用中间体，也包括用途比较窄、产量比较小、专用性强的中间体，它们在合成过程中大多生产工艺较长，且需要相应的催化剂、催化反应技术和分离精制技术，这也是我国药物中间体行业要去研究开发的热点、弱点和难点问题。

由于市场需求迅速扩大，而国内不能生产满足要求的中间体品种。因此，我们应采用新技术、新工艺扩大生产能力，以达到经济规模。这些中间体品种包括无水哌嗪、烟酸、四氢呋喃、喹啉、氨基酸中的蛋氨酸、赖氨酸等。

我国化学医药及中间体目前已成为欧洲市场上的抢手货，且价格比西方同类产品平均低三成，具有竞争力。在若干关键医药与化工中间体的产量上，我国产量足以左右欧洲的产品市场行情。

随着国民经济的快速增长，社会发展对医药中间体的需求十分强劲，我国的国内市场潜力很大。这是加快发展药用中间体的有利条件，我们应振兴其发展，使之成为国民经济新的增长点。

“绿色”将是赢得客户的一个重要品牌。因此，当今世界的发展方向是各公司都在着力营造“绿色化”企业。目标是在

2010年实施高新技术并赋予工业以更新的内涵，促使升级换代。同时，绿色新产品的市场将会越来越大。

此书是应广大读者之需，使之与生产实践相结合、普及与提高并重、国内外技术兼收并蓄，对推荐开发与发展高新产品具有极其重要的意义。本书可供医药工业、农药业、饲料业、兽药业等诸多相关行业的人员和有志于新产品开发的人员学习和使用。本书作为一部必备科技工具书，也为高新技术产业等的设计、研究、生产管理、教育和信息部门的管理技术、供销人员、开发人员提供了十分难得的宝贵资料。

全书提供的最新资料准确翔实，并尽量使各种产品的内容全面、实用，在更好地体现出综述性、专用性、实用性、普及性、代表性与权威性的基础上，促进各行业的发展和拓展应用领域。全书提供的绿色药用中间体，对环境保护，同样具有积极和进步意义。

作为一种最新的尝试，书中特别介绍的许多新产品都会具有发展优势，不少产品采用了全新的工艺，可以促进企业的发展和适应日益竞争的市场变化从而加速新产品的开发进程。

本书作者力图将21世纪的新产品、新技术尽可能完整地收入此系列丛书，相信作为知识创新和技术革新的源泉，能够发挥更加有益的巨大推动作用，并为推进高新技术的发展进程做出贡献。

著者

2007年1月

目 次

第 1 章 苯甲醛及其衍生物	(1)
1.1 苯甲醛	(1)
1.2 邻氯苯甲醛	(7)
1.3 对氯苯甲醛	(10)
1.4 3,4,5-三甲氧基苯甲醛	(14)
第 2 章 吡啶及其衍生物	(19)
2.1 吡啶	(19)
2.2 2-甲基吡啶	(25)
2.3 3-甲基吡啶	(28)
2.4 烟酸	(36)
第 3 章 乙酸及其衍生物	(42)
3.1 乙酸	(42)
3.2 氯乙酸	(54)
3.3 氯乙酰氯	(61)
3.4 二羟基乙酸	(71)
第 4 章 顺酐衍生物	(83)
4.1 四氢呋喃	(83)
4.2 γ -丁内酯	(89)
4.3 α -吡咯烷酮	(97)
4.4 聚乙烯吡咯烷酮	(99)
第 5 章 苯乙酸及其衍生物	(107)
5.1 苯乙酸	(107)
5.2 对羟基苯乙酸	(112)
第 6 章 氨基酸	(118)
6.1 蛋氨酸	(118)
6.2 氨基乙酸	(121)
6.3 丝氨酸	(131)

6.4	双硫丙氨酸	(135)
6.5	对羟基苯甘氨酸	(144)
第7章	蓖麻油及其衍生物	(157)
7.1	蓖麻油	(157)
7.2	聚甘油蓖麻油酸酯	(166)
7.3	蓖麻油酸烷醇酰胺	(171)
7.4	蔗糖酯肪酸聚酯	(175)
7.5	山梨醇脂肪酸酯	(181)
第8章	抗菌剂	(187)
8.1	戊二醛抗菌剂	(187)
8.2	新型抗菌剂	(191)
第9章	醇类精细化学品	(197)
9.1	无水乙醇	(197)
9.2	异丙醇	(205)
9.3	甘露醇	(210)
9.4	麦芽糖醇	(221)
9.5	叶醇	(232)
9.6	聚乙二醇及其衍生物	(235)
第10章	酯类精细化学品	(243)
10.1	碳酸二甲酯	(243)
10.2	丙二酸二乙酯	(255)
10.3	原甲酸三乙酯	(262)
第11章	酚类中间体	(267)
11.1	邻苯二酚	(267)
11.2	对氨基苯酚	(276)
第12章	含氯精细中间体	(287)
12.1	苯甲醛氯	(287)
12.2	氯化亚砷	(291)
12.3	氟氯苯胺	(297)
第13章	胺类精细中间体	(301)
13.1	双氰胺	(301)
13.2	环丙胺	(309)
第14章	农副化学品	(314)

14.1	糠醛	(314)
14.2	紫罗兰酮	(317)
14.3	壳聚糖与 N-乙酰-D-葡糖胺	(321)
14.4	二十二碳六烯酸	(331)
第 15 章	其他	(344)
15.1	水合联氨	(344)
15.2	丙醛	(353)
15.3	环己酮	(357)
15.4	二甲基亚砷	(365)
15.5	富马酸	(370)
15.6	尿囊素	(373)
15.7	哌嗪	(381)
15.8	三甲基氢醌	(389)
15.9	泊洛沙姆	(393)
15.10	纳米氧化锌	(402)
15.11	生物微胶囊	(411)

第 1 章 苯甲醛及其衍生物

1.1 苯甲醛

1.1.1 理化性质

苯甲醛 (Benzaldehyde) 分子式 C_6H_5CHO 。相对分子质量 106.13, 为无色挥发性油状液体, 具有强烈的苦杏仁气味。相对密度为 1.050 (15℃), 熔点 -26℃, 沸点 179℃, 闪点 64℃, 折射率 (20℃) 1.545 6。

苯甲醛与 60% 乙醇以 1:2.5 混溶, 与 50% 乙醇以 1:8 混溶, 以 1:300 溶于水中。苯甲醛能溶于乙醚等常用有机溶剂。遇空气逐渐氧化为苯甲酸, 能与水蒸气一同挥发。

1.1.2 工艺开发

1.1.2.1 苯甲酸 (甲酯) 加氢法

苯甲酸甲酯由苯甲酸与甲醇在绿色催化剂催化下进行酯化反应制得。

苯甲酸甲酯加氢制苯甲醛以二氧化锆及 M/二氧化锆为催化剂 (M 为金属元素)。催化剂的制备方法可分为浸渍法及共沉淀法。

二氧化锆是由 $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 用氨水沉淀、老化, 经过滤、水洗, 得到无定型的二氧化锆·X 水凝胶, 经干燥、焙烧制得。

金属改性催化剂是氧化锆用金属硝酸盐溶液浸渍后, 经干燥、焙烧而得。

苯甲酸甲酯加氢制苯甲醛在固定床反应装置上进行。催化剂装填量 8mL (20~40 目)。催化剂用纯氢在规定条件下升温还原。苯甲酸甲酯用微量注射泵打入。氢气与苯甲酸甲酯同时由上部进入反应器。苯甲酸甲酯量以液体空速计。氢气流量以湿式流量计计量, 以此计算气体空速。产物经冷凝、分离, 放出, 计量并分析其组成。

1.1.2.2 臭氧化法

在鼓泡反应器内放入已经混溶好的反应混合物肉桂油和无水乙醇, 置

于恒定的低温浴槽水浴中 10min。开机制臭氧，通入鼓泡反应器内，进行臭氧化反应。控制反应温度，未反应完的臭氧以碘化钾溶液吸收之。臭氧化反应结束后，不分离出臭氧化物中间体，关掉臭氧发生器电源，并继续通臭氧 5min，紧接着进行还原反应。

向带有温度计、搅拌器、保温加料漏斗的四口烧瓶中装入硫脲水溶液，由保温加料漏斗慢慢加入臭氧化物中间体，进行还原反应。由于有部分缩醛生成，所以用 0.1mol 草酸水溶液水解，反应完毕后，静置分层，油层在氮气保护下减压蒸馏，得产品苯甲醛。

1.1.2.3 硝酸氧化法

往四口烧瓶上安装搅拌器、温度计、滴液漏斗及 30cm 长的分馏柱，分馏柱上安装分水器，并连在回流冷凝管上，加入 200g 苯甲醇下脚料，催化剂，水 300mL，十二烷基苯磺酸钠 0.05g，搅拌加热至 100℃，慢慢滴加 50% 硝酸水溶液 160mL，从分水器收集粗醛，酸液返回反应系统，直到反应烧瓶油状物基本上被蒸完为止，约 3.5~4.5h。收集到粗醛 210g。向得到的粗醛中加入 30% 尿素水溶液，搅拌加热，有气体放出，再补加尿素溶液，直到溶液中无气体放出及酸性消失为止。约需 50mL 尿素溶液。然后分去水层，油层用 10% 碳酸钠 100mL 洗涤 1 次，最后收集减压馏分 194g，含量 98.3%。

1.1.2.4 氧气氧化法

在 500mL 四口烧瓶中加入 200g 苯甲醇下脚料，200mL 9mol/L 硫酸，滴加催化剂，同时通入氧气，反应温度为 70℃，约 3h，冷却分去有机层，用水蒸气蒸馏方法把苯甲醛分离出来。剩余的油层再滴加催化剂，通氧气氧化。重复两次，得 177g 苯甲醛粗品，减压蒸馏得 165g 含量为 97.8% 的苯甲醛。

1.1.2.5 苯甲醇氧化法

低浓度的 30% 双氧水是催化氧化合成反应中理想的清洁氧源，它的还原产物是水，易于处理，不会给环境带来任何污染。在用 30% 双氧水、钨酸钠为催化剂，与相转移催化剂氧化苯甲醇作用下，得到产率为 87% 的苯甲醛。采用钨酸钠为催化剂，在不同酸性配体存在下，用 30% 双氧水作为氧源，催化氧化苯甲醇可制苯甲醛。

在 100mL 反应瓶中添加 0.825g 钨酸钠和所需量的配体 30% 的双氧水 13mL，常温下在磁力搅拌器上搅拌 10~15min 后再加入 10.4mL 苯甲醇，在高速搅拌下加热回流 4h 后取出，用乙酸乙酯萃取，水洗，取样。

1.1.2.6 气相氧化甲苯

甲苯气相氧化制苯甲醛所用催化剂种类繁多,大致有复合氧化物、稀土元素氧化物、负载型氧化物及复合氧化物,在添加第三或第四组分后通常显示更高的活性。采用稀土元素氧化物催化剂,在505℃,反应转化率约40%,选择性为64%。用二氧化硅为载体,选用钼基催化剂,载体含量80%,温度500℃,空气与甲苯比为610,催化剂体积为30mL时,苯甲醛选择性为71%。选用(钼-锶-磷-氧)负载二氧化硅,苯甲醛的选择性大于73%。

使用(五氧化二钒-硫酸钾)-二氧化硅、(五氧化二钒-硫酸钾-三氧化钼)-二氧化硅等复合催化剂,甲苯单程转化率为21%,苯甲醛最高选择性为91%。

由于膜反应器在采用适当进料方式时优于固定床反应器,为该应用的工业化提供了依据。

苯甲醛是甲苯氧化反应中的副产品,生产成本十分低廉、利润空间大,提高苯甲醛产量能够为企业带来巨大的经济效益。在工艺上,甲苯氧化生产苯甲醛具有工艺简单、产品纯度高(纯度为苯甲醛含量99%以上,不含有氯化物)、设备腐蚀低、反应器密封、没有环保问题等优势。苯甲醛是目前甲苯氧化反应器中副产量最高的副产品,在今后的发展中应努力提高苯甲醛、苯甲醇的产量,多生产高附加值产品,以提高企业的经济效益。

1.1.2.7 氯化苄法

向装有搅拌器、温度计与回流冷凝器的反应瓶内加入氯化苄副产物,升温至60℃。在此温度下滴入六次甲基四胺水溶液,控制六次甲基四胺与氯化苄摩尔比约为1.1:1,在10~15min内加完,然后升温至约100℃反应约3h。将反应物倒入分液漏斗中,分出油层,用水洗涤,分出下层棕黄色液体。

将上述液体加入反应釜内,加入约0.05%~0.1%锌盐催化剂。升温至90~100℃,在搅拌下滴加定量水进行水解,反应产物导出用碱中和。反应过程中,在95℃反应3h,产率为最大值。产物用水蒸气蒸馏得粗品,减压蒸馏得精制苯甲醛。

1.1.2.8 氯苄联合水解法

在500mL三口瓶中安装搅拌器、温度计和回流冷凝器,冷凝器上口与盛有水的吸收瓶相连。三口烧瓶中分别放有250mL水,63g氯苄及56g碳

酸钠,快速搅拌,使氯苄油层乳化,并将反应物加热至95℃微沸,生成的二氧化碳通过洗气瓶溢出,当气泡停止逸出时即为反应终点。将反应物再加热0.5h,使残余的氯苄水解完全,然后冷却,分出油层,再用水洗涤数次,得粗品。将粗品再蒸馏得精品苯甲醇,冷却至60℃,加入重铬酸钠冰水溶液,于40℃搅拌下滴入40%硫酸,滴毕以水蒸气蒸馏不再有苯甲醛馏出为止,分取馏液下层油状物,用水洗,再用6%碳酸钠洗涤,分去水层后,加无水碳酸钠干燥,过滤,再将滤液进行蒸馏,收集178~180℃馏分而得成品。

以甲苯为原料,在光照下进行氯化后,再经酸碱联合水解而得。工艺过程如下。

先将甲苯放入串联的玻璃合成器中,在光照下通入氯气进行氯化。氯化为放热反应,利用反应热维持反应温度在110~115℃,控制氯化液相对密度在1.28~1.30,即为反应终点。所得反应液为一氯苄、二氯苄和三氯苄的混合物,将混合氯化苄溶液加入搪瓷罐内,再加入氯化苄重量的0.2%的氧化锌与磷酸锌混合催化剂,于130℃在搅拌下向罐内滴加定量的水,反应中生成的盐酸气用水吸收,约10h结束。测定反应液油层相对密度达1.1g/cm³为反应终点,然后降温至60℃,加入碱液进行中和,当pH值为7~8时即为终点,中和时间为1h,中和完毕即出料。将上述中和液在水解锅内用纯碱进行水解,回流约8h,当油层含侧链氯微量时即进行水蒸气蒸馏,约需12h。苯甲醛即随水蒸气蒸完,粗品经精馏处理即得苯甲醛产品,含醛量99%以上。

1.1.2.9 锌粉还原法

该法采用锌粉作为硝基苯还原的催化剂。过程为:先向反应釜中加入一定量的氯化铵及水,在不断搅拌下加入硝基苯和锌粉,于约65℃进行反应,热过滤后将滤液加至稀硫酸中进行重排反应;之后加氨水调节溶液pH值进行结晶。得粗产品后再进行重结晶后可得苯甲醛。该法总收率在70%以上,产品质量分数达97%以上,同时兼得氧化锌和硫酸铵。其中氧化锌经处理后可达工业一级品标准,硫酸铵可达农用标准。该法对生产设备无特殊要求,不需高压加氢设备,投资相对减少,成本相对也低些,操作简便。

1.1.2.10 硝基苯电解还原法

有机电化学合成法可以分为直接电合成法和间接电合成法。由于某些有机化合物的物理化学性质的特殊性,利用直接电合成法难以获得满意的效果,因此可借助媒质进行有机化合物的间接电合成。

间接电合成法是通过一种传递电子的媒质 (M) 与有机化合物反应, 生成目的产物。与此同时, 媒质发生价态的变化, 变化后的媒质进行电解以再生, 再生后的媒质又可重新与反应物反应, 生产目的产物, 如此反复。

该法具有易实现连续化等优点, 是一种较为先进的技术。反应过程为: 以硝基苯为主要原料, 加入 0.1% ~ 0.5% 的乳化剂, 在稀硫酸介质中进行反应, 反应条件为: 电流强度约为 16A。电流密度为 $1.54\text{kA}/\text{m}^2$, 阴极液的搅拌速度 $700\text{r}/\text{min}$, 可得到产品。

对硝基苯酚加氢还原法和硝基苯催化氢化法较为成熟, 我国也均有生产厂家。但电解还原法具有较大的发展前途。

间接电合成法与直接电合成法相比有以下优点: ①由于媒质可以降低主反应的活化能, 抑制副反应, 因而提高了反应的选择性, 可以大大提高产率与电流效率; ②媒质可以循环使用, 从原理上讲媒质本身并不被消耗, 因而不但可以降低生产成本, 而且几乎无污染物排放。

随着人类对环境的重视, 一些新的有机物的合成方法相继出现。其中电化学合成方法与传统的合成方法相比有以下优势: ①利用无污染的电子来替代易对环境造成污染的致癌性重金属盐等氧化剂和硫化碱等化学还原剂; ②反应条件温和、工艺简单、产率高、产物纯度高、分离提纯方便、工业利润较高; ③可以从外部控制反应路线及反应历程 (通过控制电极电位)。

1.1.3 应用拓展

1.1.3.1 中间体

苯甲醛是目前国内外用途最为广泛和开发最早的芳香醛产品之一。在医药工业中可以合成氯霉素、丁胺卡那霉素、尼群地平、间孢三嗪钠、胃复康、麻黄碱、乙妥英、乳酸心可定、盐酸普罗帕酮、硫代三嗪、间羟胺、三苯乙醇酮苯琥胺、苯唑青霉素钠、苯基甘氨酸、胃复康、中枢神经兴奋药匹莫林、苯妥英钠以及麻黄碱肾上腺素钠等。

以苯甲醛和苯乙酮为原料, 以乙醇作溶剂经羟胺化而得肉桂醛肟, 再脱水、精制, 收率 90%。

苯甲醛的用途很广, 用于合成各种医药中间体如间硝基苯甲醛等, 用于合成农药中间体如甲基胂硫酸盐、3, 5 - 二苯基吡唑、除草剂敌溴隆、草吡唑以及其他农药抗倒胺等。

此外, 苯甲醛在有机合成中应用非常广泛, 许多衍生产品都是重要的精细化工原料, 是一种重要的有机合成中间体, 可用于制备肉桂酸、肉桂醛和苯甲酸苄酯等。

1.1.3.2 合成香料香精

苯甲醛分子中含活泼的羰基, 在羰基上的碳氧键, 因键的电子密度往氧上转移而被强力极化, 能与许多化合物反应, 如进行亲核加成、羟醛加成、康尼查罗反应、硝化、氯化等, 合成新的香料产品, 各自具有重要用途。

在香料工业中, 主要用于合成椰子油香料、杏仁油香料、樱桃油香料等。

苯甲醛用于香料占总应用量的 10%, 苯甲醛常用于日用、食品和烟草三大香精中。在日用香精中主要用于苦杏仁香味的皂用香精, 也用于洋茉莉、果实及其他香精中。在食用香精中可用于软饮料、酒类饮料、冰淇淋、冰制食品、糖果、烘烤食品、胶桂皮油的主要成分。苯甲醛可用于开发下述产品。

(1) 肉桂醛

肉桂醛是一种重要的合成香料和有机中间体。由苯甲醛和乙醛在稀碱作用下发生交叉羟醛缩合反应制得。

向反应锅内加入 133kg 苯甲醛, 400kg 水, 于 20℃ 加入 50% 的氢氧化钠 10kg, 乙醛 66kg; 然后加入苯 50kg, 搅拌反应 5h, 静置分层, 取苯层中和, 减压蒸馏, 收集 130℃ (2.67kPa) 馏分, 得肉桂醛 60kg。

肉桂醛广泛用于食品香料、配制苹果、樱桃等水果香精, 化妆品的香精和香皂、牙膏等, 也用于防腐剂、杀菌剂的原料, 可用于合成苯丙酮等。

肉桂醛也是医药的中间体, 可用于制造新型多功能杀菌剂碘代苯烯醛, 该品是强碱性卤化物, 具有杀菌防霉, 防蛀除臭等多种功能, 对蛀虫有广谱高效抑菌作用。它是细菌真菌病毒的噬菌体。

(2) 二苄基山梨糖醇

使用相转移催化剂, 用量为 2%, 基质浓度 24% ~ 26%, 山梨醇与苯甲醛的摩尔比为 2.2, 反应温度 60 ~ 70℃, 反应时间 4 ~ 6h, 生成二苄基山梨糖醇的收率为 99.6%。

使用二苄基山梨糖醇可以方便制成长效缓释型空气清新剂、除臭剂、抑汗棒等日用化工产品, 它能借助低级醇把混有香精、除臭剂、杀菌剂的组分凝胶成固体, 也能把一些烯烃和某些酯类香精凝成固体。

(3) 戊基肉桂醛

用正戊醛与肉桂醛缩合可制成高收率的产品。与甲基、乙基和丙基肉桂醛类似,具有显著的花香香调(如茉莉花、百合花)与浓郁的茉莉香味,广泛用于茉莉香味调料和香料。作为较贵重的合成香料,可用于配制香水、香精和皂用香精。

(4) 肉桂醇

肉桂醇具有温和、持久而舒适的香气,应用于化妆品及皂用香精中。肉桂醇有时也以液体存在。以肉桂醛为原料,用醇铝(乙醇铝、异丙醇铝、丁醇铝)为还原剂,可制成高产率的肉桂醇。

将肉桂醇与乙酸酯化制成乙酸肉桂酯,具有特有的香脂-花香香气和较优雅的如风信子、茉莉花样的香气,用于日用化妆香精与食用香料中。

(5) 苯乙醛

苯乙醛,又名苯基甲醛、风信子醛,为无色或微黄色油状液体,由苯甲醛经缩水甘油酸酯合成或将苯甲醛与氯乙酸乙酯缩合,先制得环氧丙酸酯,然后脱二氧化碳而成。

苯甲醛作为精细化工中间体,可开发系列香料、医药、农药、染料等,应注重苯甲醛及深加工产品的开发和衍生产品的应用,这是有前途的发展方向。

1.1.4 市场展望

香料、香精工业已成为快速增长的产业之一,无论国内和国外都存在着巨大的市场需求,年均需求增长率为8%,并呈现快速发展之势。苯甲醛及其衍生物以它优良性能,在香料、医药、农药、染料用中间体行业中的应用前景看好,有条件的厂家,应利用原料优势,进行苯甲醛系列产品的开发,将会获得较好的社会效益与经济效益。

1.2 邻氯苯甲醛

1.2.1 理化性质

邻氯苯甲醛,别名2-氯苯甲醛。为无色或浅黄色油状液体,微溶于水,溶于乙醇、乙醚、丙酮和苯。有强烈的醛味。

1.2.2 工艺开发

邻氯苯甲醛的原料是邻氯甲苯，生产工艺方法主要有三种：氯化水解法、直接氧化法和间接电氧化法。

1.2.2.1 氯化水解法

第一步氯化反应是游离基反应，为了适合工业化，采用加催化剂的光引发法，先将邻氯甲苯、三氯化磷加热至 150℃，在紫外光照射下，制成邻氯苄叉二氯。

使用锌盐催化剂，加入量为水解底物的 12.5%，将制得的邻氯苄叉二氯与氯化锌混合后加热，保持温度为 125℃。在此恒温下，搅拌滴加 1% 的三氯化铁水溶液，滴加完毕，加热带水回流，分出油层，即为精制邻氯苯甲醛。水解收率为 96%。产品总收率为 78.9%，纯度为 98%。

1.2.2.2 直接氧化法

直接氧化法是指以二氧化锰为氧化剂，将苯环上的甲基氧化为醛基。从邻氯甲苯氧化可制得邻氯苯甲醛。

先将邻氯甲苯加入四口反应瓶中，再加入 80% 硫酸，在 70℃ 以下慢慢加入二氧化锰，加毕反应 0.5h 再进行抽滤、洗涤、减压、蒸馏，使双氧水在碱性下氧化。硫酸锰或用高锰酸钾在中性下氧化硫酸锰得二氧化锰。反应液中的锰离子再经处理后使用。

反应是将 1.69g $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 与 5mL 水室温下搅拌至全溶，再加入双氧水（30%）0.01mol，在搅拌下慢慢滴加 0.8g 氢氧化钠和 5mL 水溶液。

MnSO_4 在中性或碱性溶液中，立即与锰盐发生反应，锰即沉淀为 MnO_2 。在 45℃ 下反应 10min 为宜。

称取 25.35g $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 15.8g 硫酸锰分别溶于 50mL 水中，加热硫酸锰溶液使其充分溶解，待两者完全溶解后，将硫酸锰溶液慢慢加入高锰酸钾溶液，不断搅拌，在 45℃ 下充分反应 10min，温度下降后开始抽滤。在滤液无色时，反应完成，加水洗涤，烘干待用。

当温度上升至 65℃，开始将 18g 二氧化锰分批加入，加完后，控制反应温度为 68~70℃ 继续反应 0.5h 之后，停止反应，冷却，抽滤。将滤液洗涤至中性。先常压蒸馏回收苯，然后进行减压蒸馏，第一馏分为邻氯甲苯，当温度下降后，关闭真空泵，再慢慢放气。

直接氧化法制备邻氯苯甲醛，主要是能解决催化剂的浪费污染及再生

问题。用化学氧化媒体使催化剂再生循环使用。而催化剂再生的方法简单、方便、经济，且不造成新的环境污染。

1.2.2.3 间接电氧化法

间接电氧化法是间接电氧化取代甲苯分子中的甲基，用铈（IV）或锰（III）盐类在强酸溶液中氧化甲基或其衍生物，可得到高收率的醛。氧化剂可通过电解法再生。

即二价锰离子在硫酸水溶液中，经电解被氧化为具有强氧化性的三价锰离子，它又以极高的氧化选择性氧化取代甲苯分子中的甲基而制得取代苯甲醛化合物，被还原的二价锰离子又可在硫酸水溶液中重新电解再生为三价锰离子，进入下一循环的氧化还原反应。间接电氧化法可以用锰盐为中介体。

间接电氧化法是比较好的一种工艺方法，贵金属催化剂可通过电解氧化达到再生的目的，使催化剂在体系中循环，既降低了生产成本，又改善了环境，基本上无环境污染。

电化学技术作为一种还在迅速发展的手段，本质是利用电子与溶液有关的氧化还原反应提供清洁、通用和有效的试剂。它是最强的氧化还原试剂，为净化环境提供了有利的武器。电化学法采用清洁工艺，利用反应选择电解质的路线替代有毒的反应物和苛刻的反应条件，以此减少环境污染物产生的可能性或用于某些特殊的方面。利用电化学技术与其他物理化学技术结合起来，可以清除污染物及防腐。间接电氧化法反应速度可在几秒至几分钟内完成，反应速度快，反应条件温和，产品纯度高。

1.2.3 应用拓展

邻氯苯甲醛是合成农药、医药、染料的重要中间体。邻氯苯甲醛还可以用于合成邻氯青霉素（氯唑西林）。另外，邻氯苯甲醛肟化可得邻氯苯甲肟，是药物中间体。

目前，国内生产厂家较少，市场需求量大，有着广阔的市场前景。

邻氯苯甲醛在农药工业中主要用于制备杀螨剂螨死净；邻氯苯甲醛肟化制备邻氯苯甲肟，再进一步氯化可得邻氯苯甲肟氯，都是重要的医药中间体，在医药行业邻氯苯甲醛还可以合成氯苯唑青霉素钠等。国内需求量较大，还有相当数量的出口。

1.3 对氯苯甲醛

1.3.1 理化性质

对氯苯甲醛，又名4-氯苯甲醛，分子量140.57。外观为无色片状结晶。熔点47.5℃。沸点213~214℃。相对密度1.196(61/4℃)。易溶于乙醇、乙醚和苯，微溶于水、丙酮，能随水蒸气蒸发，挥发性强，且有刺激气味。

1.3.2 工艺开发

对氯苯甲醛的生产方法有多种，大多是用对氯甲苯为原料的合成路线。合成方法主要有氯化水解法、氯化氧化法、直接氧化法与氧化水解法。

1.3.2.1 氯化水解法

该法是先将对氯甲苯在紫外光或引发剂的存在下，对其侧链甲基进行氯化。

氯化反应的引发剂可选用偶氮二异丁腈或五氯化磷等，前者的反应温度一般为160~170℃，后者需在紫外光照下进行氯化，反应温度为165℃。

水解反应可以在酸性条件下进行，如用盐酸催化剂可选用金属卤化物，如二氯化铜等，用二氯化铜或四氯化锡，具有较高的收率与选择性。

该法是以对氯甲苯为原料，高锰酸钾作为氧化剂将其氧化为对氯苯甲酸，然后再与氯化亚砷反应得对氯苯甲酰氯（简称P-CBOC），最后经水解得对氯苯甲醛，总收率为70.0%。

如将高锰酸钾溶液分批加入对氯甲苯与水的混合物中，在搅拌下回流6.5h，反应完毕后用盐酸酸化至pH值为2，过滤得粗品，用乙醇重结晶后得对氯苯甲酸。再将氯化亚砷慢慢加到对氯苯甲酸中，加热回流，在80℃反应3.5h，然后蒸出氯化亚砷，得对氯苯甲酰氯粗品，再经精馏收集220℃馏分，用活性炭纤维脱色后而得精制物。将此精制物经水解、离心分离、烘干即得对氯苯甲醛产品。

高锰酸钾氧化法不用相转移或载体催化剂，在普通有机溶剂中反应很容易进行。工艺过程是先将高锰酸钾与三乙胺加入反应釜内，搅拌，依次加入蒸馏水、三氯甲烷或1,2-二氯丙烷，然后滴加定量的硫酸，氧化反