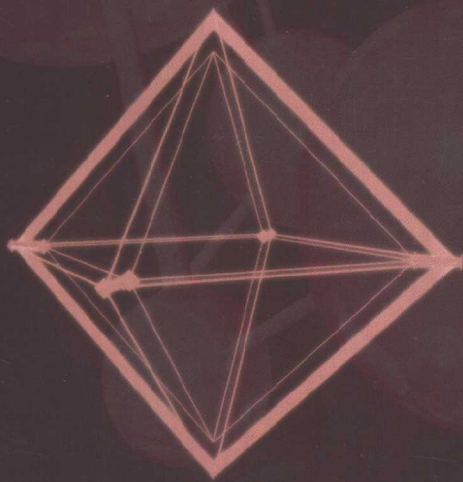


精细化学品精编

张 跃 王丽娟 主编



化学工业出版社

精细化学品精编

张 跃 王丽娟 主编

化学工业出版社

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

精细化学品精编/张跃, 王丽娟主编. —北京: 化学工业出版社, 2003.1
ISBN 7-5025-4063-6

I. 精… II. ①张…②王… III. 精细化工-化工产品 IV. TQ072

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 100713 号

精细化学品精编

张 跃 王丽娟 主编

责任编辑: 张玉崑

责任校对: 凌亚男

封面设计: 潘 峰

*

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)

发行电话: (010) 64982530

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

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

北京市彩桥印刷厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 9¼ 字数 244 千字

2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4063-6/TQ·1602

定 价: 26.00 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

京工商广临字第 2003—003 号

前 言

《精细化学品精编》是根据市场发展前景及国内技术生产现状，从数千种精细化学品中筛选出来的部分品种，本书详细介绍了 56 种具有代表性的精细化学品的工业化合成方法，并对大部分品种进行了较全面的市场分析和经济分析，对各种合成路线进行了对比，从中选择出最经济可行的合成路线予以介绍，绝大部分实例绘制了工艺流程图或工艺流程简图，重点介绍了真实可靠的反应条件。这是执笔者多年理论研究和实践探索的结果。书中大部分实例都已经过了中试或工业化验证。对化工企业开发新产品和科研院所开发项目有较高的参考价值。

在编写本书的过程中，编者收集了国际、国内的大量文献资料，并结合多年工作经验，精心编写了此书。作者本意在于既求反映学科发展前沿，又力图溶进本人实际工作成果。有利读者开阔视野，提高本书实用性。本书由江苏石油化工学院张跃博士和中国石化总公司王丽娟副处长担任主编工作，负责整体方案的设计、内容的确立和审核工作。上海高桥石化丙烯酸厂厂长邵敬铭高级工程师编写了 6 万余字内容，南京化工师范大学莫详银博士、南京工业大学景苏博士、王侠博士、金陵石化公司韩松博士及江苏石油化工学院周国平、严生虎、袁文媚同志均编写了 3 万字以上的内容。袁文媚同志担任了本书的文字处理及 CAD 绘图工作。编写工作得到了江苏石油化工学院、中国石化总公司、江苏省化学化工学会、南京工业大学、金陵石化公司等单位的大力支持，在此表示衷心感谢！

由于本书品种不是很多，所以没有严格考虑编排次序，如有可能，今后我们还将再行收集、编写新的内容，希望读者关心今后该书的后续内容。

内 容 提 要

本书对国内外最有发展前景的部分精细化学品进行了较全面的市场分析和技术分析，并重点对每一化学品的工业化合成路线进行了详细的介绍，列出了物料配比、反应条件等重要数据，同时绘制了十分直观的工艺流程图。本书特点是集市场、工业化技术于一体，具双向性，更加适合精细化工生产企业选择投资项目，也适用于精细化工科研部门工程技术人员和管理人员参考，化工院校师生确立科研课题和毕业论文题目时亦可作为参考用书。

目 录

丙二酸二乙酯	1
氮嘧肟酸	5
2-噻吩乙胺	10
香豆素	14
咪唑	19
DL-苏氨酸	24
硝酸胍	28
异烟肼	31
甲氧基乙酸甲酯	34
氯甲酸三氯甲酯	37
甲基异丁基酮	41
甲乙酮	51
双酚 A	66
咖啡因	84
三聚氰胺	101
草酸二乙酯	113
扁桃酸	120
2-氨基-4,6-二甲基嘧啶	125
2-氨基-5-甲氧基嘧啶	129
4-氨基-2, 6-二氯嘧啶	134
苯氧乙酸	138
苯甲酰胺	141
苯胺	144
对甲苯磺酰胺	150
对甲苯磺酰氯	154
2, 4-二氯-5-氟苯乙酮	158
对硝基苯甲酰氯	163

对氨基苯甲醛	168
对硝基苯甲醛	173
苯并咪唑	180
邻异丙基酚	183
1,4-丁二醇	191
金刚烷	201
聚碳酸酯	208
碳酸二甲酯	215
烷基二苯醚	231
氯乙酸异丙酯	233
叶醇	236
环丙烷甲酰氯	239
对硝基苯乙醇	242
羟基乙酸	245
2-氯乙醇	248
对甲基苯乙酮	251
2,4-二羟基二苯甲酮	254
邻氯苯乙酮	257
二苯基乙酸	260
2,4-二羟基苯甲酸	263
间溴甲苯	265
间羧基苯甲酸	268
4,4'-二氨基二苯醚	271
邻氟苯腈	274
富马酸	277
对羟基苯甲酸乙酯	279

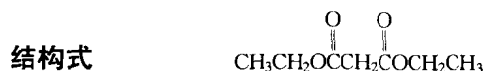
丙二酸二乙酯

(diethyl malonate)

一、简介:

丙二酸二乙酯是重要的精细化工原料, 有机合成的中间体。在染料、香料、农药、医药、化学分析试剂等生产中应用广泛, 是合成氯喹、保泰松和巴比妥的原料, 还可用作气相色谱的固定相。

分子式 $C_7H_{12}O_4$



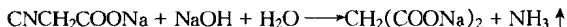
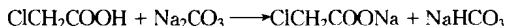
相对分子质量 160.17

二、性质

具有香味的无色液体, 熔点 -50°C , 沸点 198.8°C , 相对密度 1.055 (25°C), 折射率 1.4150 (20°C), 闪点 93.3°C 。不溶于水, 易溶于乙醇、乙醚、氯仿和苯等有机溶剂。毒性较低, 在机体内会水解成酸, 应避免接触。大鼠 LD_{50} (经口) 为 $1.609/\text{kg}$ 。

三、主要合成路线

1. 氯乙酸钠法



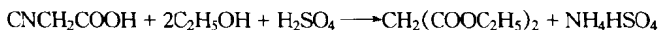
制备实例

(1) 将 1000g 氯乙酸加水搅拌溶解, 缓慢加入含 600g 的碳酸钠饱和水溶液于 70°C 保温反应 0.5h, 得氯乙酸钠溶液。再将 360g 氯化钠和水投入反应锅中, 加热搅拌溶解, 于 40°C 加入氯乙酸钠

溶液，加热至 85~95℃ 搅拌反应 1h，得氰乙酸钠溶液。用预先配制好的氢氧化钠溶液于 105℃ 水解 3h，再减压浓缩、干燥得丙二酸钠，收率为 90%~95%。

(2) 配料比为：丙二酸钠：乙醇：硫酸：三氯乙烯：水 = 1:0.9:1.4:3.2:4.4。向反应锅中加入丙二酸钠、乙醇和三氯乙烯，开启搅拌器，预热至 45℃，开始缓慢加入硫酸，硫酸的加入速度以维持 60~65℃ 为宜，加毕后慢慢升温至 68℃，保温 4h，加水冷至 35℃ 以下，静置分层。分去碱水层，有机层进行常压蒸馏，回收三氯乙烯，再减压蒸馏，收集相对密度为 1.0548~1.0560 的馏分，此即为丙二酸二乙酯，收率为 90%。

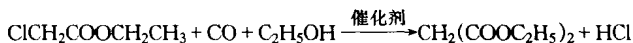
2. 氰乙酸钠法



制备实例

将氰乙酸钠用盐酸酸化，得氰乙酸溶液，经减压蒸出水后，直接加入工业乙醇，然后于 75℃ 左右滴加浓硫酸。加毕后在 85℃ 左右反应 3h；反应结束后，降温到 70℃ 以下，加水溶解无机盐，静置，分出上层液。用 20%~80% 碳酸钠中和至中性，进行减压分馏而得成品，收率 80%。

3. 氯乙酸乙酯羰基合成法



制备实例

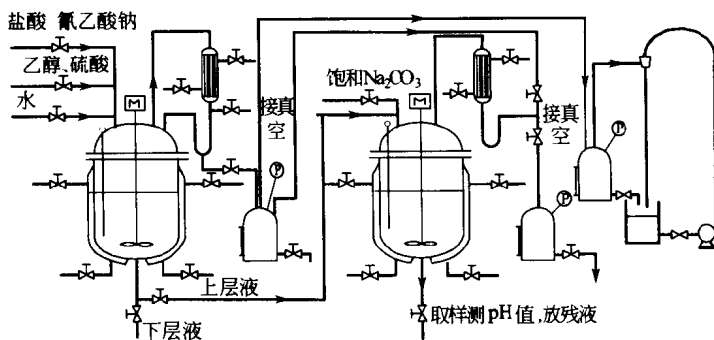
在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 碳酸钠、10g 八羰基钴、72ml (57g, 1.25mol) 乙醇和 53ml (61g, 0.5mol) 氯乙酸乙酯，以 50ml/min 的流速通入 CO 气体 6h，反应完毕后向体系中加入 5ml 浓硫酸，振荡 15min，然后对反应液进行减压蒸馏，收集 80℃/4mmHg 的馏分。在馏出物中加入 60ml 稀碳酸钠水溶液，用浓硫酸调节 pH 值为 0.3，振荡分出有机层。再进行减压蒸馏，收取 80℃/4mmHg 的馏分，得丙二酸二乙酯 66~69ml，产率约为 87%~91%。

四、工艺路线选择

丙二酸二乙酯的合成方法较多，最常用的合成方法有以上三种。其中，氯乙酸钠法是从氯乙酸出发，经中和、氯化、水解、酯化等步骤而制得，生产工艺流程长，总收率不高，而且使用剧毒NaCN，产物的分离与后处理麻烦，因此不宜采用，有待改进。氯乙酸乙酯羰基合成法是通过采用催化剂 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 对氯乙酸乙酯进行羰基化反应，然后再酯化而制得，但反应中使用的催化剂难以制得，而且在后处理中采用了浓硫酸进行酸化分层，大大地增加了酸化废水，对环境保护不利目前正处于研究阶段，因而也不宜采用。氰乙酸钠法是由氰乙酸与乙醇直接酯化而得，工艺流程短，投资相对减少，而且避免了使用剧毒物NaCN，三废量少，操作简单，便于生产控制，产率比较高，是目前较理想的方法之一。

五、工艺流程图及操作步骤

1. 工艺流程图



2. 操作步骤

(1) 将 214kg 的氰乙酸钠投入 1000L 的反应釜内，加入 220kg 的盐酸进行酸化，开动搅拌，酸化 2h 后进行下步操作。

(2) 启动水冲泵，打开真空，保持真空度在 -0.09MPa 以上，减压脱水，待脱水结束后，关闭真空泵，进行下步操作。

(3) 打开进料阀，将 185kg 的工业乙醇加入反应釜内，然后关闭进料阀，升温到 25°C 左右，开始滴加 200kg 98% 的硫酸。加

毕，在 85℃ 反应 3h，反应结束后，降温至 70℃ 以下，加入 100kg 水溶解无机盐，静置 1h 后，分出下层液。

(4) 将上层液抽入中和釜内，用 Na_2CO_3 饱和溶液中和釜内酸液，调节 pH 值在 7~5 范围。

(5) 启动水冲泵，打开真空泵，保持真空度在 -0.095MPa 以上，进行减压分馏，前馏分收集在水贮罐内，成品收集在成品罐内，整个收率约 80%。

氨噻肟酸

[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetic acid]

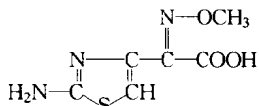
一、简介

2-(2-氨基-4-噻唑)-2-甲氧亚胺乙酸(简称氨噻肟酸)及其衍生物是重要的医药中间体,主要用于氨噻肟头孢菌素的合成。20世纪80年代中期,人们发现由氨噻肟酸类化合物合成的第三代头孢菌类具有令人瞩目的抗菌活性,而且对人的毒副作用小,有耐 β -内酰胺酶的作用,其疗效比青链霉素高数十倍。此后,以氨噻肟酸类化合物作为抗生素侧链备受青睐。

二、性质

分子式 $C_6H_7N_3O_3S$

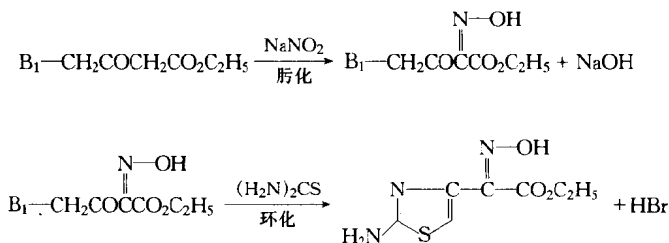
结构式

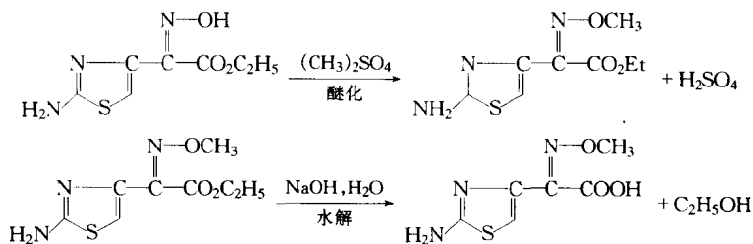


外观为白色或微黄色结晶性粉末,或针状结晶。熔点 $134 \sim 150^\circ\text{C}$ 。

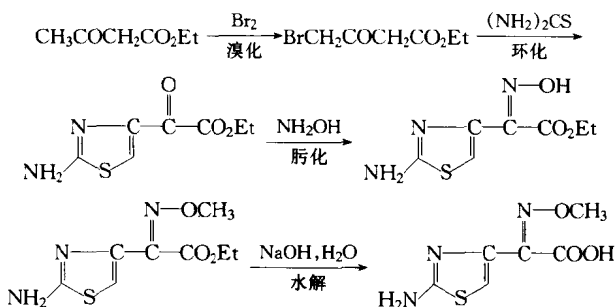
三、主要合成路线

1. 肟化、环化、醚化、水解合成法

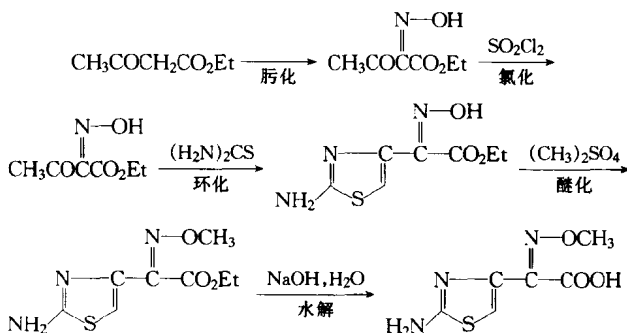




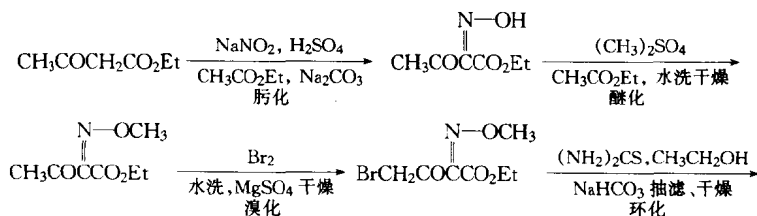
2. 溴化、环化、肼化、醚化和水解制得

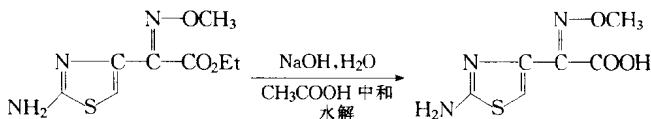


3. 肼化、氯化、环化、醚化和水解而制得



4. 肼化、醚化、溴化、环化和水解而制得





四、工艺路线选择

氨噻肟酸的合成方法较多，它都是通过溴化或氯化、肟化、环化、醚化和水解单元操作完成，各单元操作复杂，各步反应处理多采用乙酸乙酯萃取，再经干燥、蒸发溶剂等繁杂操作，不利于生产的应用，且总收率低（30%~60%）等缺点，第一种合成方法还存在原料难得的困难，第三种方法由于使用了 SO_2Cl_2 ，导致制备成本增高和三废严重等问题。醚化反应系采用乙酸乙酯萃取亚硝化产物，再利用过量的 Na_2CO_3 溶液反萃，在甲醇和水溶液中与过量的硫酸二甲酯反应，此法硫酸二酯和甲醇消耗量大，不利于反应的进行。为此，必须采用新的工艺路线，以易得的乙酰乙酸乙酯为起始原料，采用“一锅煮”的方法，在同一反应器内完成卤化、肟化、环化、醚化反应，合成氨噻肟酸乙酯，然后水解制得氨噻肟酸，这一工艺采用乙醇和四氢呋喃为混合溶剂，亚硝酸乙酯为肟化剂，避免了单元操作复杂，使整个反应在酸性条件下一次性完成。

该工艺具备操作简单、原料易得、成本低、总收率高（70%）、三废少，生产方便等优点。

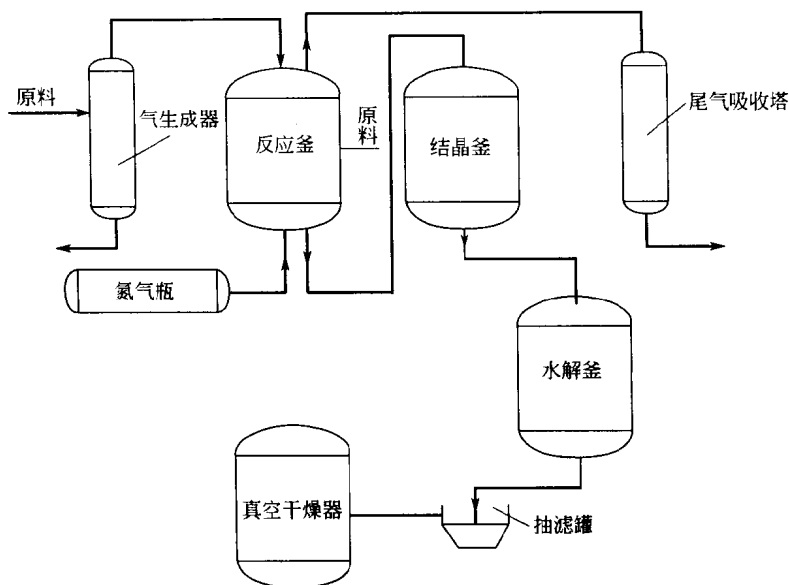
五、工艺流程图及操作步骤

1. 工艺流程图（见下页图）

2. 操作步骤

（1）亚硝酸乙酯制备，在气体生成器内装入 8.2kg NaNO_2 (0.12kmol)、80kg 水以及 6L $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ，然后再滴加 80kg H_2O ，6L $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 及 98% H_2SO_4 6L 的混合液，即生成亚硝酸乙酯。

（2）氨噻肟酸乙酯的制备，在返回反应釜内加入 10.4kg $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ，溶液冷却下滴加 12.5kg Br_2 及 20L 溶剂，搅拌，通 N_2 以带走生成的 HBr 气体。加完后，继续搅拌，直至体系呈无色，停止通 N_2 。在 5°C 以下，把上述制备的亚硝酸乙酯气体



通入反应釜中，加完后，于 15℃ 以下搅拌 24h，通氮气 1h，以除去未反应的脲化剂。于 15℃ 以下分批加入 6kg (80L) 硫脲，加完后，自然升至室温，搅拌 2h，放置过夜，在所得的溶液中，加入相转移催化剂溴化四丁基胺 50g，碳酸钠 2.9kg，开动搅拌器在室温下滴加 3.4kg $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 和 5L 混合溶剂，加完后，继续搅拌 2h，冷却、结晶，得到固体产物氨噻脲酸乙酯 13.8kg，产率 75.0%，熔点 160~161℃。

(3) 氨噻脲酸制备 将 13.8 kg $^{\circ}\text{C}$ 氨噻脲酸乙酯与 40 L $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 及 10L 2mol/L NaOH 溶液混合，在 45℃ 的水解釜中加热搅拌 45min，然后于夹套中进冷冻盐水冷却，用盐酸调节 pH=6 析出沉淀，真空抽滤，先用 50% 酒精洗涤，再用乙醚洗涤，干燥后得到白色粉末氨噻脲酸 10.5kg，总收率 70%。

主要参考文献

- 1 Water Diirekheimer, Jiirgn Blumboch. Recent Development in the Field of β -lactam

- Antibiotics [J]. Angew Chem. Int Ed Engl, 1985, 24: 180~202
- 2 JP 03 42278 [P]
 - 3 JP 58 131975, JP 59 65095 [P]
 - 4 DE 2921316, US 4376203 [P]
 - 5 精细有机化学品技术手册, 上册[M]. 北京: 科学出版社, 1991. 345
 - 6 王之德. 氨噻肟酸的用途和制法[J]. 四川化工, 1995, (1):45~47
 - 7 刘志平, 金惠明, 周振国, 去甲氨噻肟酸乙酯生产新工艺的研究 [J], 上海化工, 1998, (3): 22~26
 - 8 徐克勋主编. 精细有机化工原料及中间体手册. 北京: 化学工业出版社, 1997

2-噻吩乙胺

(2-thiopheneethylamin)

一、简介:

2-(2-噻吩)乙胺是很多具生物活性药物的关键中间体。主要是乙胺中引进了噻吩基团,利用它可以合成多种抗菌药、降血脂药、抗溃疡药以及血小板凝集抑制剂、心血管舒张药和 5-脂氧合酶抑制剂等。目前,市场行情看好,有利于开发生产。

二、性质

分子式 C_6H_9SN

结构式



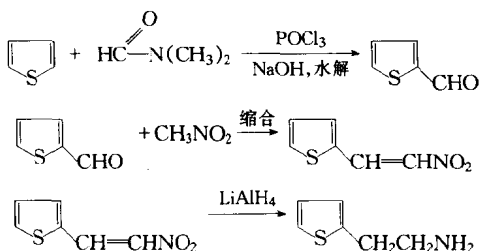
相对分子质量 127.21

性状 棕红色固体,沸点 $200 \sim 201^\circ\text{C}$ 750mm(Hg), 折射率 1.5510, 相对密度 1.087。

三、主要合成路线

1. 噻吩甲醛与硝基甲烷反应得 2-硝基乙烯基噻吩,再以 $\text{BF}_3 \cdot \text{EtONaBH}_4/\text{KBH}_4$ 或 LiAlH_4 为还原剂,一步还原为噻吩乙胺。

噻吩甲醛是由噻吩和 DMF 在 POCl_3 存在下反应得到。反应式如下:



2. 以噻吩乙醇为原料,经对甲苯磺酰氯磺化,然后再氨解而