

21世纪药用辅料学应用新视角

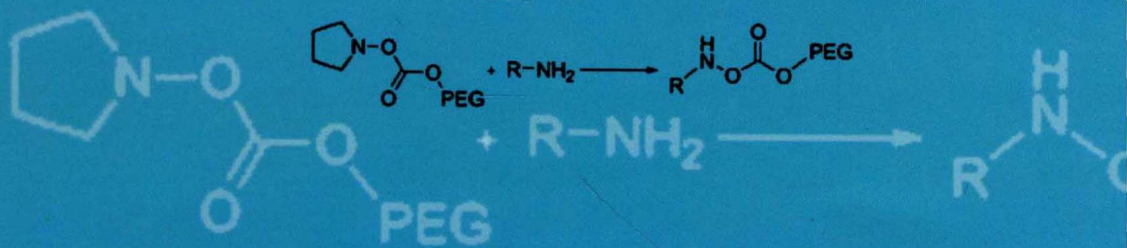
供药学、药物制剂、制药工程、临床医学、临床检验专业用

# 聚乙二醇

## 在医药学领域的应用与技术

JUYIERCHUN ZAI YIYAOXUE LINGYU DE  
YINGYONG YU JISHU

薛大权 王振军 肖厚平 缪立德 主



华中科技大学出版

<http://www.hustp.com>

# 聚乙二醇在医药学领域的应用与技术

主 编 薛大权 王振军 肖厚平 缪立德

副主编 曹阳虎 张广琴 杨远荣 汪德银

洪 怡

编 委 (按姓氏笔画排序)

王振军 李 萍 吴志勇 吴胜林

肖厚平 汪德银 杨远荣 张广琴

张桂芝 周 言 胡小戎 胡 翔

施 璐 夏俊梅 曹阳虎 符棘玉

谢 云 缪立德 颜春潮 操燕明

薛大权

主 审 夏鸿林 张先洲

## 内 容 简 介

本书较为全面地介绍了聚乙二醇在制备药用辅料、药物制剂、药物修饰、临床便秘治疗与术前肠道处理、医学基础研究及临床检验中的应用,提示发明、创造一个新物质,对于人类生产、生活产生着多么巨大的作用。

### 图书在版编目(CIP)数据

聚乙二醇在医药学领域的应用与技术/薛大权 王振军 肖厚平 缪立德 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2011.4

ISBN 978-7-5609-6882-7

I. 聚… II. ①薛… ②王… ③肖… ④缪… III. 乙醇-应用-药理学 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 017467 号

聚乙二醇在医药学领域的应用与技术

薛大权 王振军 肖厚平 缪立德 主编

策划编辑:胡章成

责任编辑:胡章成

封面设计:潘 群

责任校对:何 欢

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:武汉佳年华科技有限公司

印 刷:华中科技大学印刷厂

开 本:710mm×1000mm 1/16

印 张:11

字 数:231 千字

版 次:2011 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:20.00 元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换  
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务  
版权所有 侵权必究

# 前 言

聚乙二醇是一系列化合物,由于其几乎无任何毒副作用,已被中国、美国及英国药典收录。聚乙二醇被广泛应用于药学、临床医学、临床检验等许多专业领域,其产生的作用给人以巨大启迪,为此,我们在学习、工作之余,将其在医药学领域的应用整理并出版,与同仁共享。更重要的是,在今天构建创新型社会之时,聚乙二醇具有更巨大的社会意义及经济意义。

在 21 世纪的今天,全球已承载 60 多亿人口,人类在物质文明方面面临的压力越来越大,人们要以全新的思想、创新意识的意识,向未来世界进军,为人类千秋万代幸福美好的生活去奋斗。聚乙二醇起始仅仅是环氧乙烷,在相关诱发剂、一定的反应条件下,不断聚合而成的大分子链物质,而这样不同的分子链结构,对人类医药学事业作出了巨大的贡献。

从聚乙二醇的合成,以及在药用辅料上的应用,在药剂学的应用,在医学临床与检验学上及其他方面的应用,尤其在药物结构修饰方面的应用,给人以开拓创新的新视野,更为医药研究搭建了一个崭新的平台。

本书充分引用文献进行编著,通过大量实例与研究方法的介绍,使读者了解应用方法的科学性,并为读者应用时提供借鉴。全书共分六章,第一章介绍了聚乙二醇系列产品的合成工艺,其中交代了合成的条件以及聚乙二醇系列产品的性质,对全面了解与掌握聚乙二醇提供参考。第二章介绍了聚乙二醇在药用辅料中的应用,在这其中充分体现了聚乙二醇的结构和性能,更多展现了其亲水性,为药物制剂的研究与生产提供越来越多可用的辅料。第三章介绍了聚乙二醇在药物制剂生产方面的应用,由于聚乙二醇分子大小不等,可以从液态到固态变化,其在液体、半固体及固体制剂中应用十分广泛,尤其能提高制剂稳定性,加快药物溶出速率。第四章介绍了聚乙二醇在修饰药物中的作用。药物经修饰后可以提高制剂的稳定性、溶解度,加快药物溶出速率,延长体内作用时间,降低毒副作用等,为药物性能改造提供了不可多得的崭新平台。第五章介绍了聚乙二醇在临床上的应用,其原理仍是聚乙二醇结构中氧与水以氢键形式结合,而将肠道中一部分水分固定住,不被吸收,以使便秘患者大便容积增加,解除排便痛苦,疗效好,经济,是临床上治疗便秘较好的药物之一。应用聚乙二醇进行术前肠道处理过程中,发现其能减轻患者痛苦,护理大为简便,颇受临床医生和患者的欢迎。第六章介绍了聚乙二醇在临床生化中的应用,应用固体聚乙二醇固定病理组织进行切割、蛋白分化与提取等,具有操作简便、结果可靠、经济等特点。

本书的编著得到许多学者、医药学工作者的关注与支持,更有许多参与本书编著的作者付出大量艰辛的劳动,在此表示衷心的感谢。由于编者水平有限,加之时间仓促,聚乙二醇所涉及的应用领域还远未完整地介绍给读者,应用的实例也是挂一漏万,在此恳请读者谅解,并提出批评、指正。

编 者

2011 年 3 月于湖北中医药大学药学院

# 目 录

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 第一章 聚乙二醇的制备与性质.....           | (1)   |
| 第一节 聚乙二醇的生产.....              | (1)   |
| 第二节 聚乙二醇的性质与含量测定 .....        | (21)  |
| 第二章 聚乙二醇在制备药用辅料中的应用 .....     | (27)  |
| 第一节 概述 .....                  | (27)  |
| 第二节 聚乙二醇在制备吐温类表面活性剂中的应用 ..... | (27)  |
| 第三章 聚乙二醇在药剂学中的应用 .....        | (37)  |
| 第一节 聚乙二醇在液体制剂和注射剂中的应用 .....   | (37)  |
| 第二节 聚乙二醇在片剂中的应用 .....         | (43)  |
| 第三节 聚乙二醇在软膏剂及栓剂中的应用 .....     | (51)  |
| 第四节 聚乙二醇在滴丸剂中的应用 .....        | (56)  |
| 第五节 聚乙二醇在固体分散体中的应用 .....      | (65)  |
| 第四章 聚乙二醇在制备药物中的应用 .....       | (79)  |
| 第一节 概述 .....                  | (79)  |
| 第二节 药物的聚乙二醇修饰技术 .....         | (82)  |
| 第三节 聚乙二醇修饰蛋白药物的应用 .....       | (92)  |
| 第四节 聚乙二醇对小分子药物的修饰 .....       | (99)  |
| 第五章 聚乙二醇在临床上的应用.....          | (115) |
| 第一节 聚乙二醇在便秘治疗中的应用.....        | (115) |
| 第二节 聚乙二醇在临床术前肠道准备中的应用.....    | (129) |
| 第六章 聚乙二醇在医学基础研究及临床检验中的应用..... | (140) |
| 第一节 聚乙二醇对人体大体标本的塑化.....       | (140) |
| 第二节 聚乙二醇在生物切片技术中的应用.....      | (146) |
| 第三节 聚乙二醇与细胞融合、单克隆抗体 .....     | (153) |
| 第四节 聚乙二醇与生物大分子物质的分离、纯化 .....  | (157) |
| 第五节 聚乙二醇在医学临床检验中的应用.....      | (163) |

# 第一章 聚乙二醇的制备与性质

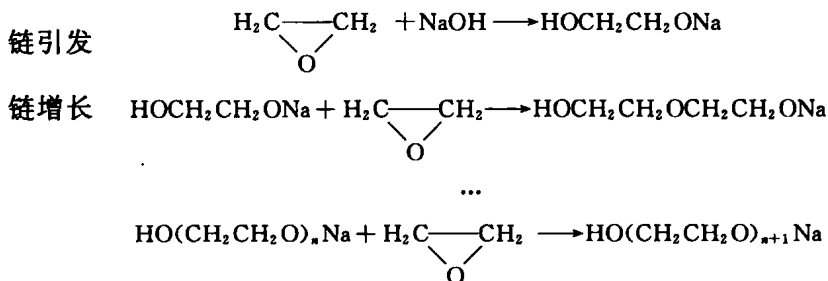
## 第一节 聚乙二醇的生产

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的分子式为 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,是相对分子质量在 200~8 000 或 8 000 以上的乙二醇高聚物的总称。随着相对分子质量的不同,其性质也存在差异,在医药、食品、纺织、日化、造纸、农业等领域有着广泛的应用。

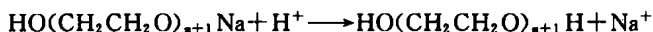
欧美和日本各国聚乙二醇生产较早且产量增长较快,如美国早在 1982 年聚乙二醇的销售量为 4.7 万吨,到 1999 年时已为 7 万吨;日本早在 1983 年销售量为 1.8 万吨,到 1999 年时已为 3.7 万吨。而我国的聚乙二醇生产能力不强,仅有少数几家化工厂生产,如北京焦化厂、常州化工厂、上海高桥石化公司化工三厂和天津石化公司第三石油化工厂等,年产量大约为 1 800 吨,主要生产低相对分子质量聚乙二醇。目前国内聚乙二醇多数尚需进口,主要是日本产品,其售价为每吨 10 万元以上。

1859 年, Lournco 合成了聚乙二醇,他把乙二醇、溴二醇、二溴乙烯放在密封的管中加热到 115~120 °C,得到了相对分子质量相当于 6 个乙二醇的产物; A. Wurtz 于 1895 年报告了把环氧乙烷和乙二醇或水与乙酸酐封在试管中一起加热,几周后得到了聚乙二醇及其乙酸酯;后来 Mohs 从 2-羟基-乙酸酯和乙二醇钠的反应中得到聚合产物。

目前工业上聚乙二醇是由环氧乙烷与水或乙二醇,以氢氧化钠或氢氧化钾为催化剂,在聚合釜内进行加成聚合得到的。反应按阴离子聚合机理进行:



链终止(加入酸性中和剂)



$n$  值根据 PEG 的相对分子质量来确定: PEG 400 的聚合度( $n$ )为 8~9; PEG 1 500 的聚合度( $n$ )为 33; PEG 6 000 的聚合度( $n$ )为 136。上述反应为不可逆的强放热反应,实际合成过程中,由于受反应器体积、环氧乙烷通入量及催化剂浓度等因素的影响,不能一步合成相对分子质量较高的聚乙二醇,需要分步合成。制备相对分子质量较高的产品时,通常使用相对分子质量较低的聚乙二醇作引发剂。

## 一、制备环氧乙烷<sup>[1,2]</sup>

1859 年法国化学家 Wurtz 首次发现氯乙醇与氢氧化钾作用可制得环氧乙烷,此法经过改进和开发成为早期用于工业生产的氯醇法。1922 年美国联合碳化物公司建成半工业性工厂,已能提供小量商品环氧乙烷;1925 年建成第一个工业规模工厂。德国 I. G. Farben 等工厂在第一次世界大战时已经用氯醇法生产环氧乙烷,但规模较小。我国也有用小规模氯醇法生产环氧乙烷的工厂。氯醇法生产环氧乙烷的主要缺点是容易造成污染。

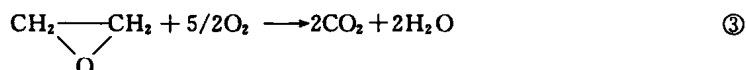
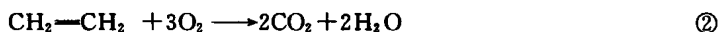
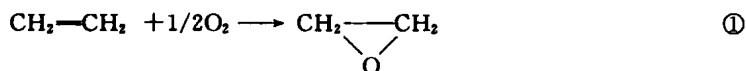
1930 年法国催化剂公司的 Lefort 发现,乙烯和氧在适当载体银催化剂上作用可生成环氧乙烷。Lefort 进一步研究和开发,完成了乙烯在银催化剂上,用空气直接氧化制取环氧乙烷的试验,并取得了专利。与此同时,美国联合碳化物公司积极从事乙烯直接氧化制环氧乙烷的研究和开发工作,取得了一系列专利,并由此成功开发了一种能用于工业生产的方法,1938 年首次建厂投产,但各方面还不够完善。经过进一步研究和开发,直到 1953 年才有第二套直接氧化法在法国石脑油化学公司投产。

1958 年美国壳牌公司成功开发了氧气氧化法,并建厂生产。自此以后,乙烯直接氧化法在环氧乙烷工业生产中占据绝对统治地位,基本上取代了传统的氯醇法。根据氧化剂不同,乙烯直接氧化法又分为空气法和氧气法。

### (一) 乙烯直接氧化法

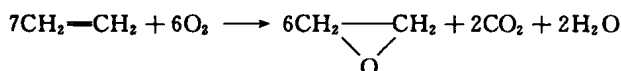
#### 1. 反应原理

在载体银催化剂存在下,乙烯与空气或氧气作用,可直接氧化生成环氧乙烷,反应为气相催化反应。在此过程中所发生的一系列反应如下:



上述一系列反应中,主要发生反应①和反应②,其他反应只在有限程度上进行,甚至可以忽略不计。

目前,虽然乙烯在银催化剂上直接氧化生成环氧乙烷的反应机理还没有定论,但大多数人认为可以用氧吸附理论进行阐述。根据这一理论,乙烯和氧气反应的总反应式如下:



即 7 mol 乙烯中有 6 mol 乙烯氧化生成环氧乙烷,还有 1 mol 乙烯在氧化时生成了二

氧化碳,也就是生成环氧乙烷的选择性为85.7%。这是乙烯直接氧化生成环氧乙烷选择性的极限值,实际选择性由于其他副反应的关系而低于此值。

## 2. 生产过程

空气法和氧气法的生产过程基本相似,都包括反应、吸收、汽提和蒸馏精制等工序,但细节上又不尽相同,各具特点。

(1) 空气法。此法由于以空气为氧化剂,因此必须安装空气净化装置,以防止空气中的有害杂质带入反应器而影响催化剂的活性。空气法制备环氧乙烷的工艺流程如图 1-1 所示。

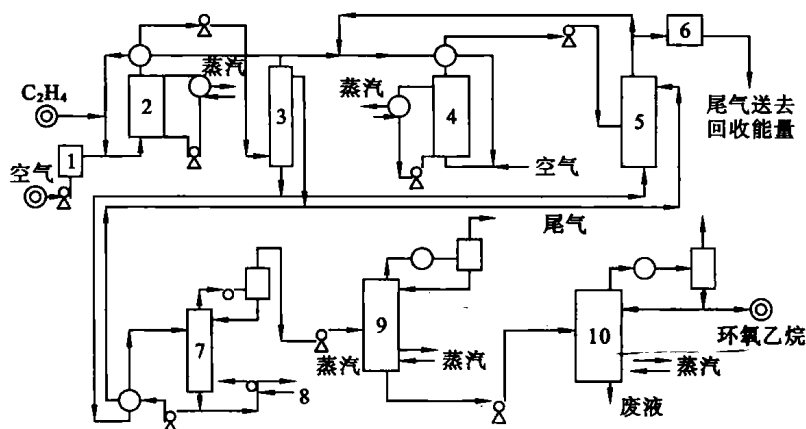


图 1-1 空气法制备环氧乙烷工艺流程设备图

1. 空气净化器;2. 主反应器;3. 第一吸收塔;4. 副反应器;5. 第二吸收塔;
6. 催化转化器;7. 解吸塔;8. 再沸器;9. 汽提塔;10. 精馏塔

空气法的特点是有两台或多台串联的反应器,即主反应器和副反应器,为使主反应器催化剂的选择性保持在较高水平(63%~75%),通常以低转化率进行操作,转化率一般保持在 20%~50% 范围内。

空气法包括反应、回收和提纯精制三个工序。

第一个工序是空气经过压缩和净化,与乙烯一起分别送入循环气流中,然后进入主反应器。在反应器进口处加入二氯乙烷以抑制二氧化碳的生成。反应时放出大量的热,用专控冷却系统调控,使反应尽可能在恒温下进行,反应器顶部出来的含环氧乙烷的气体在换热器中冷却到 30~40℃,然后经压缩后送入吸收塔。

第二个工序是从反应器出来的气体中回收环氧乙烷。气体在高 18~20 m 的填料塔中由冷水吸收,环氧乙烷与少量二氧化碳以及微量的烃和醛溶解于水中,吸收液从塔底流出,送入汽提塔。吸收塔塔顶出来的未被吸收的气体分成两股:大部分在冷却后经循环压缩机返回主反应器;小部分在换热升温后送入副反应器,并补充加入空气以提高氧含量。从副反应器出来的气体与循环器换热后,送入第二吸收塔用水吸收。副反应器的主要作用是使放空气体中的乙烯进一步反应,以提高

乙烯的利用率和环氧乙烷的总收率。

在某些情况下,最后副反应器出来的放空气体中的乙烯含量较高,为了提高经济效益,热能可加以回收,即将含少量乙烯的尾气加热到约 200 ℃,然后通过内装含贵金属(铂)氧化催化剂的燃烧室,这种催化剂能使乙烯和乙烷完全燃烧,可使温度升高到400~600 ℃,再从中回收热量。这种方法不但可以回收热能,而且可以降低烃类的排放量。

第三个工序是环氧乙烷的提纯和精制。由第一吸收塔和第二吸收塔出来的含环氧乙烷的吸收液汇合后在环氧乙烷解吸塔内解吸,再送到汽提塔塔顶,吸收液在减压下真空汽提,环氧乙烷在塔顶蒸出,压缩后进行进一步精制。汽提塔釜液基本上不含环氧乙烷,可循环返回到第一吸收塔和第二吸收塔。

从汽提塔塔顶回收得到的环氧乙烷中仍含有少量二氧化碳、氮气、醛类和极微量乙烯和乙烷。这些气体在汽提塔塔顶排出,而汽提塔塔釜的环氧乙烷则送入精馏塔,最后得到的产品纯度可达 99.5%以上。

空气法总的经济效益主要取决于反应系统的设计和采用的操作条件,而这两者又取决于催化剂的性能。操作参数见表 1-1。

表 1-1 空气法制备环氧乙烷的操作参数

| 操作条件     | 参数      | 操作条件               | 参数          |
|----------|---------|--------------------|-------------|
| 乙烯/(%)   | 2~10    | 压力/MPa             | 1~3         |
| 氧气/(%)   | 4~8     | 空速/h <sup>-1</sup> | 2 000~4 500 |
| 二氧化碳/(%) | 5~10    | 压力降/kPa            | 41~152      |
| 乙烷/(%)   | 0~1.0   | 转化率/(%)            | 20~65       |
| 温度/℃     | 220~277 | 选择性/(%)            | 63~75       |

(2) 氧气法。氧气法不需要空气净化系统,而需要附设空气分离装置或其他氧源。生产过程与空气法大致相同,流程如图 1-2 所示。

氧气法由于用纯氧作氧化剂,连续引入系统的惰性气体大为减少,未反应的乙烯基本上可以全部循环反应。从吸收塔塔顶出来的气体必须经过脱碳以除去二氧化碳,然后循环返回反应器。若二氧化碳的摩尔分数超过 15%,将严重影响催化剂的活性。

氩是氧气中的主要杂质,在循环气中亦不能积累过多,若摩尔分数达到 30%~40%,催化剂的选择性将明显下降。同时由于氩的热容量较小,循环气可能会达到燃烧程度,所以也必须排出一部分循环气,以防止氩的积聚,但排放量远远小于空气法。由于排放量小,就有可能不用氮气作稀释剂,而用热容量较大的其他气体作稀释剂,如壳牌法用甲烷作稀释剂,使其排放气中烃类含量较高,可直接用作锅炉燃料。氧气法的操作参数如表 1-2 所示。

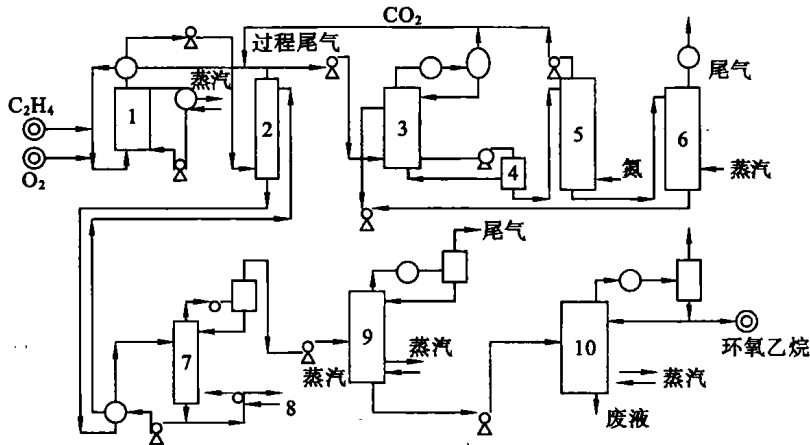


图 1-2 氧气法制备环氧乙烷工艺流程设备图

1. 反应器; 2, 3. 吸收塔; 4. 闪蒸塔; 5. 中间释吸塔;  
6, 7. 释吸塔; 8. 再沸器; 9. 汽提塔; 10. 精馏塔

表 1-2 氧气法制备环氧乙烷的操作参数

| 操作条件     | 参数    | 操作条件               | 参数          |
|----------|-------|--------------------|-------------|
| 乙烯/(%)   | 15~40 | 甲烷/(%)             | 1~60        |
| 氧气/(%)   | 5~8.5 | 温度/℃               | 120~275     |
| 二氧化碳/(%) | 5~15  | 压力/MPa             | 1~2.2       |
| 乙烷/(%)   | 0~2   | 空速/h <sup>-1</sup> | 2 000~4 000 |
| 氩/(%)    | 5~15  | 转化率/(%)            | 7~15        |
| 氮/(%)    | 2~60  | 选择性/(%)            | 70~77       |

以上空气法和氧气法的操作参数只能作为参考,因为反应器的管径、管长和催化剂颗粒大小都有较大变化,现在的趋势是以较大的空速进行生产操作。

### 3. 生产过程中的设备和技术问题

(1) 反应器。反应器是关键性设备,与反应效果密切相关。不论是空气法还是氧气法,都毫无例外地采用列管式固定床反应器。列管的材质可以为碳钢或高强度的低合金钢,管径一般为20~50 mm,管长为6~12 m。现在的趋势是采用较大的管径,配以较大颗粒的催化剂。目前单台反应器的生产能力已有了较大的提高。

(2) 催化剂。催化剂是乙烯直接氧化法的关键。长期以来,对催化剂的研究和开发进行了大量工作,新催化剂的开发和改进仍在不断进行。工业催化剂通常由四个基本组分组成。

① 金属银 这是催化剂的活性组分。不同公司生产的催化剂,含银量有很大不同,最低约10%,最高约20%,一般为13%~14%。

② 载体 由于金属银在反应温度下容易烧结,导致活性下降,所以工业催化剂的

金属银都负载于适当的载体上。载体的表面积通常小于  $1 \text{ m}^2/\text{g}$ , 最常用的是  $\alpha$ -氧化铝, 也可用碳化硅作载体。载体的表面积、孔隙率和孔径大小对载体表面银颗粒大小有决定性影响, 关系到催化剂的最终性能。此外, 载体还必须有一定强度。

③ 助催化剂 助催化剂是仅由银和载体组成的催化剂, 乙烯氧化时单以银作催化剂不能收到很好的效果, 通常必须加入一种碱金属或碱土金属的化合物作为助催化剂, 其作用是提高催化剂的选择性和活性, 并增加催化剂的寿命。常用的助催化剂是钡, 壳牌法为铯、钾或铷。例如, 以  $\alpha$ -氧化铝为载体、直径为  $8 \text{ mm}$  的环状催化剂, 银颗粒大小为  $50 \sim 200 \text{ nm}$ , 另含  $105 \text{ }\mu\text{g/g}$  铯助催化剂, 这种催化剂的选择性约可达  $80\%$ 。

④ 氧化抑制剂 它的作用主要是抑制乙烯过度氧化生成二氧化碳和水等副反应, 这类抑制剂主要是有机卤化物, 如二氯乙烷。早期二氯乙烷在制备时加入催化剂中, 现在一般在操作过程中以气相形式将二氯乙烷加入反应物料中。

(3) 反应温度。乙烯直接氧化法有强烈的放热反应, 因此散热好是氧化反应顺利进行和保持高选择性的关键因素, 如不能很好地控制反应温度, 床层有时会出现温度远高于正常反应温度(飞温)的现象, 引起银粒烧结, 造成活性下降, 有时甚至会造成设备损坏而被迫停产。催化剂的实际温度取决于反应中产生热量的速度与从反应器中移走热量速度之间的平衡。

(4) 原料气纯度。原料乙烯的纯度至少应在  $98\%$  以上, 同时必须除去硫和硫化物等对催化剂有害的杂质, 这些杂质即使含量极微, 亦能使催化剂中毒。原料乙烯中若含有丙烯, 则易生成乙醛、丙酮、环氧丙烷和丙醛等; 若含有乙炔, 即使是痕量亦能使催化剂中毒; 其他的烃类会造成催化剂表面积炭。因此, 乙烯原料中不得含高于三个碳的烃类。

进料气中还必须不含含氧化合物。氢和一氧化碳含量必须保持在最低限度, 因为它们在反应温度下容易被氧化。循环气中甲烷、二氧化碳和乙烷亦应加以控制, 否则会引起操作麻烦。氮气和氩气是空气中的主要杂质, 虽然对催化剂无害, 但在氧气进料气中必须保持很低浓度, 否则会增大放空气体中乙烯的损失。空气法的空气净化系统是为了保持催化剂的活性和寿命的。进料气中二氯乙烷抑制剂的浓度必须严格控制, 以防催化剂过热或失活。

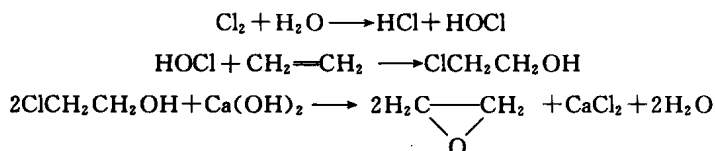
(5) 空速。空速取决于许多因素, 如催化剂类型、粒径、管径、温度、压力、反应物浓度和乙烯转化率以及催化剂寿命等, 这些因素不是独立的, 而是互相关联的, 实际操作中需根据经验确定。近年来, 由于催化剂的改进和采用大颗粒催化剂, 空速有提高的趋势, 提高空速既有利于反应器床层传热, 又能提高反应器的生产能力。

(6) 操作压力。乙烯直接氧化法的物料总分子数是减少的, 所以采用加压操作对完成反应是有利的。另外, 加压反应还可以使单位体积反应空间的产量较大, 传热较好, 有利于从乙烯的循环气中回收环氧乙烷和除去二氧化碳(氧气法)。但加压会降低循环气的爆炸极限, 故只能在较低的安全氧浓度下进行操作。

(7) 循环稀释剂。加入稀释剂可以使乙烯和氧的工作浓度降至爆炸极限之内, 从而保证反应体系的安全性。反应气组成的浓度范围是稀释剂 30%~60%, 乙烯 15%~30%, 氧气 4%~15%, 主要取决于气体混合物的爆炸极限。氧气法放空量小, 若不采用氮气作稀释剂, 而采用热容量较大的甲烷, 则有利于撤走反应热, 降低局部温度, 增加反应体系的安全性。但是用甲烷作稀释剂时首先要脱硫和分离高级烃类, 操作费用略高。另外, 离开反应器气体的显热损失较大, 以致蒸汽发生量较少。

## (二) 氯醇法

氯醇法生产环氧乙烷在工业上分两步进行: 氯气与水反应生成次氯酸, 后者再与乙烯反应生成氯乙醇; 氯乙醇用 40.5% 的石灰乳皂化即生成环氧乙烷。化学反应式如下:



氯乙醇的生产是将乙烯和氯同时通入水中, 最常用的是有部分填料的塔式反应器, 反应温度为 27~43 °C, 压力为 0.2~0.3 MPa。水从塔底引入, 氯从近底处进入反应器, 使其与水反应生成次氯酸; 乙烯从较高处送入, 与次氯酸反应生成氯乙醇, 所生成的氯乙醇水溶液在塔顶溢流离开反应器。氯乙醇水溶液的浓度一般为 4%~6%, 可直接用于皂化生产环氧乙烷。若要得到高浓度的氯乙醇, 则需将含 4%~6% 氯乙醇的水溶液进行分馏, 收集氯乙醇与水的共沸物(沸点 97.8 °C, 含氯乙醇 43.2%), 然后用苯共沸蒸馏进一步脱水。

皂化在皂化釜中进行, 皂化釜可以是立式、卧式或塔式。同时向皂化釜中加入氯乙醇水溶液和石灰乳, 皂化釜直接用蒸汽加热, 釜温保持在 100~102 °C, 停留时间约 30 min。生成的环氧乙烷经分离器部分冷凝, 水回流入皂化釜, 少量水与环氧乙烷在分离器中形成液相(水)和气相(环氧乙烷), 同时送入精馏塔, 环氧乙烷产品在塔顶蒸出, 水和杂质则流入塔釜。生产流程如图 1-3 所示。

氯醇法的主要缺点有: 需消耗氯气和石灰, 造成严重的污水排放问题, 严重影响环境卫生; 需要使用造价昂贵的耐腐蚀设备; 环氧乙烷的总收率较低, 乙烯消耗定额高, 无法与乙烯直接氧化法竞争; 氯醇法生产的环氧乙烷含醛量高, 质量不如乙烯直接氧化法, 不能用于生产许多精细化学品(如表面活性剂), 必须经过脱醛处理, 才能应用。因此, 除了某些具有特殊条件的地区和工厂(指有廉价的氯气供应、副产物二氯乙烷和氯化钙等有销售市场)仍在小规模采用氯醇法外, 氯醇法基本上已废弃不用。

## (三) 产品规格和分析方法

目前, 我国对环氧乙烷产品尚无国家或部级规格标准, 仅有各生产厂的产品出厂质量标准。氯醇法和直接氧化法制备环氧乙烷的质量指标列于表 1-3 中。

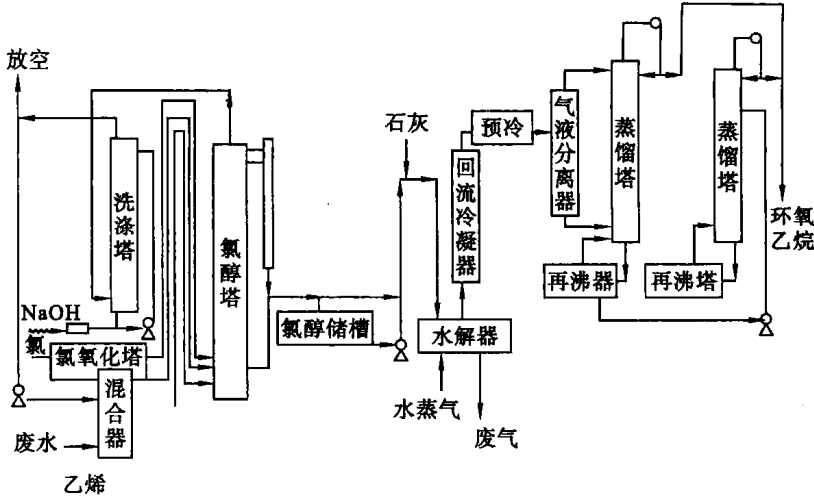


图 1-3 氯醇法制备环氧乙烷工艺流程设备图

表 1-3 不同方法制备环氧乙烷的质量指标

|                          | 氯醇法       | 直接氧化法  |
|--------------------------|-----------|--------|
| 外观                       | 无色透明液体    | 无色透明液体 |
| 环氧乙烷/(%)                 | 98.5~99.5 | >99.5  |
| 水分/( $\mu\text{g/g}$ )   | <100      | <10    |
| 含醛量/( $\mu\text{g/g}$ )  | <500      | <20    |
| 二氧化碳/( $\mu\text{g/g}$ ) | <100      | <10    |

环氧乙烷和副产物可用气相色谱仪分析,色谱柱长 2.438 m,内径 4.76 mm,内充填 Porapak N,采用程序升温法使柱温从室温升至 150  $^{\circ}\text{C}$ ,升温速度为 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ,载气为氦气,流速为 50 mL/min,检测器为热导检测器,汽化室温度为 240  $^{\circ}\text{C}$ ,检测室温度为 250  $^{\circ}\text{C}$ 。

二、制备乙二醇<sup>[3,4]</sup>

乙二醇(EG)是合成聚乙二醇的重要原料,1859 年 Wurtz 第一次由乙二醇二乙酸酯与氢氧化钾作用制得乙二醇。次年 Wurtz 又由环氧乙烷水合制得乙二醇,此法经过改进,现在仍然是工业生产乙二醇的主要方法。

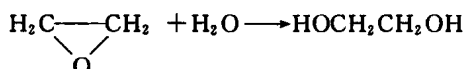
1915 年美国的 Mc Elory 提出由氯乙醇皂化制乙二醇;1917 年 Commercial Research 公司进一步开发,并建成半工业规模生产装置;1922 年美国的 Carbide and Carbon 公司用氯醇法生产乙二醇,开始提供商品乙二醇,1925 年开始大规模生产。

1940 年杜邦公司成功开发了一种用合成气为原料生产乙二醇的方法,并建厂投产,但现已关闭停产。近年来,合成气化学又重新受到各方面的注意和重视。美国联合碳化物公司已成功开发用铈簇配合物催化剂,由合成气直接合成乙二醇的方法。

另外, Halcon S D 开发了一种新方法, 即用环氧乙烷与二氧化碳反应生成乙二醇碳酸酯, 乙二醇碳酸酯水解即得到乙二醇。

### (一) 环氧乙烷水合法

环氧乙烷水合法是由石油乙烯气体经气相氧化制得环氧乙烷, 再经水合制得乙二醇的, 又称为乙烯路线, 其化学反应式如下:

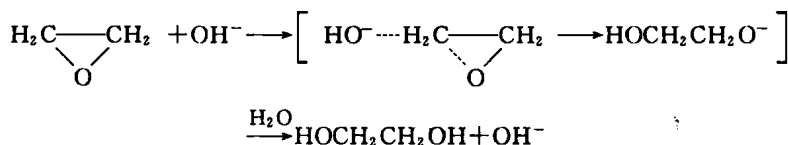


早期曾用硫酸作催化剂, 但由于其存在腐蚀设备、污染环境, 以及生产的乙二醇产品精制麻烦和产品质量较差等问题, 现已不再使用。现在工业规模采用的水合法是在高温和加压条件下进行的, 不使用催化剂, 通常称为直接法。

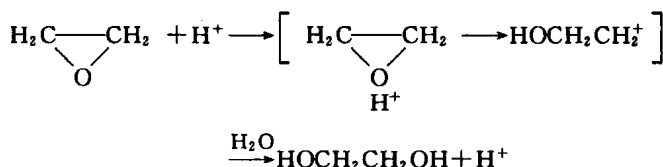
#### 1. 反应机理

理论上环氧乙烷在中性、碱性和酸性条件下都能水合生成乙二醇。

在碱性和中性条件下, 反应机理相同, 按以下方式进行反应:



在酸性条件下则按下列方式进行反应:



环氧乙烷水合时还生成不同比例的二甘醇(一缩乙二醇)、三甘醇(二缩乙二醇)和少量相对分子质量更高的聚乙二醇, 这与水合时水和环氧乙烷的物质的量比有关。

#### 2. 参数的影响

水合温度对产物的分布不会有明显的影响。在通常工业生产的压力范围内, 反应压力对产物分布亦不会有明显的影响, 但随着反应压力的升高, 反应速度会加快。碱催化时, 水合反应的速度远远大于酸催化和直接法的速度, 而且乙二醇的醇解速度甚至会超过水合速度, 从而导致产物分布发生变化, 在同样稀释度的条件下, 得到乙二醇较少, 而相对分子质量较高的聚乙二醇则较多。同时碱性催化剂的影响随其浓度的增加而增大, 在浓度低于 0.1% (质量分数) 的条件下影响最大。

#### 3. 生产过程

环氧乙烷直接水合法制备乙二醇的工艺流程如图 1-4 所示。

水合时, 将环氧乙烷与水以 1 : 10 的物质的量比(质量比 1 : 6)在混合器中混合, 然后与离开水解器的乙二醇和水的混合物换热, 预热到 120~160 °C 后进入水解器, 在 190~200 °C 水解, 停留时间约为 30 min, 操作压力约为 2.23 MPa。

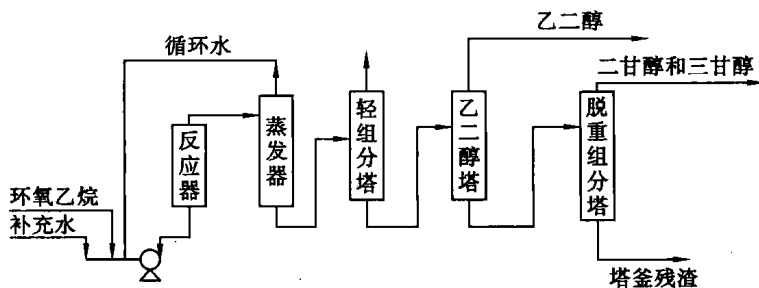


图 1-4 制备乙二醇工艺流程图

水解器为塔式反应器，内有两组盘管，一组供加热用，另一组供进料预热用。反应器出料不采取溢流方式，而由底部乙二醇水溶液出料控制。蒸汽直接由底部导入，塔底温度保持在 190℃，塔顶温度保持在 200℃。

环氧乙烷水合是放热反应（反应热为 96.3 kJ/mol）。30 min 后乙二醇水溶液在与进料换热后离开水解器，降温至约 100℃，同时降压，流入蒸发系统，工业上一般采用多效蒸发器（图 1-4 中未标示），离开最后一效的浓溶液中约含乙二醇 85%，随后进入精馏系统，在乙二醇塔塔顶得到纯度 98% 以上的产品，塔釜为副产物二甘醇、三甘醇和高相对分子质量的聚乙二醇，送入另一塔进行回收。

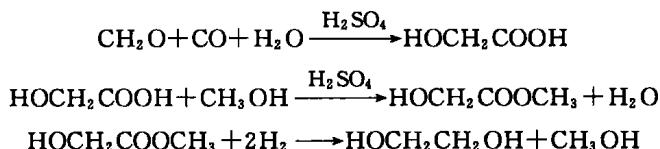
新改进的水合法以氧化银为催化剂，氧化铝为载体，采用气相催化反应制得乙二醇。

## （二）甲醛法<sup>[5,6]</sup>

虽然目前国内外的乙二醇生产主要采用乙烯路线，但是石油原料将供应不足。以甲醛为原料制取乙二醇是目前国外的热点研究项目之一。

### 1. 甲醛羧基化法

美国 Du Pont 公司在 1968 年曾开发成功以甲醛为原料生产乙二醇的方法，并建成小规模工厂进行工业生产，但由于污染问题现已停产。该方法是使甲醛和一氧化碳在硫酸或三氟化硼等酸性催化剂存在下，在 150~225℃ 及 50~100 MPa 下反应生成乙醇酸，然后乙醇酸在硫酸催化下，于 210~220℃、80~90 MPa 下用甲醇酯化即得乙醇酸甲酯。将所得的乙醇酸甲酯以亚铬酸铜为催化剂，在 200~225℃ 和 2.03~4.05 MPa 下气相催化加氢，可以高收率制取乙二醇，甲醇可循环使用。反应方程式如下：



在第一步反应中若以甲醇代替水进行反应，则可直接得到乙醇酸甲酯。

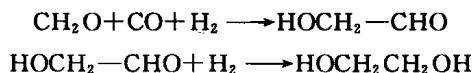
目前改进的制法是采用多聚甲醛。在三乙胺催化下，多聚甲醛、水和二氧杂环己烷于高压釜内，氧压 100 MPa、150℃ 反应 3 h 后，一步反应生成乙二醇，产物组成（质

量分数)如下:乙二醇为 17.9%,甘油为 16.1%,1,2,3,4-丁四醇为 5.5%。改进后的工艺用三乙胺代替硫酸,使两步反应并为一步完成,同时大大减轻了对设备的腐蚀,反应压力也大为下降,副产物甘油也是有用的产品。

## 2. 甲醛加氢甲酰化法

Shell 发明的甲醛加氢甲酰化法是将甲醛与氢气、氧气组成的合成气体先进行加氢甲酰化反应,合成乙醇醛,再将后者加氢得到乙二醇。

反应的第一步是以羰基镍与膦配位聚合物为催化剂的液相反应;第二步是将催化剂从反应中萃取出来后,在镍作催化剂下将乙醇醛加氢生成乙二醇。反应方程式如下:



具体流程如下:将新制的甲醛水溶液和回收的甲醛与循环的催化剂一起送入 5 台串联的反应器中的第一台内,反应液为镍配合物、膦配位体、乙酸和二甲基乙酰胺(DMA)混合溶剂,反应液从第一台流向最后一台,每台釜内滞留的时间均为 42 min,合成气( $\text{H}_2$  与  $\text{CO}$  的物质的量比为 1:1)鼓泡通入各台反应器内,通过夹套中的冷却水移走反应热(9.63 kJ/mol),反应液出口温度控制在 88 °C 左右。

流出的反应液经闪蒸,压力从 6.9 MPa 降至 0.4 MPa,气体经冷却后放空,闪蒸液进入蒸馏段,从塔顶蒸出的副产物甲醇回收用于合成甲缩醛,残留在塔釜液中没有反应的甲醛,将在减压状态下蒸出再利用。将汽提液(含乙醇醛、水、乙酸、二甲基乙酰胺、催化剂和重组分)冷却到 40 °C,加入苯萃取出全部的催化剂和质量分数为 50% 的 DMA,以及质量分数为 33% 的乙酸,真空蒸馏回收苯,将反应液送往加氢工序。

将苯萃取液送至回收塔,从塔顶得到由 89.2% (质量分数,下同) 的苯、8.8% 的水和 2% 的乙酸组成的共沸物,返回萃取器。

在串联的 5 个搅拌罐中进行乙醇醛催化加氢,氢气鼓泡输入每一搅拌罐内,含微粒镍的浆液依次流经各罐,由夹套冷却水移走反应热,将反应液在 0.5 MPa 压力下闪蒸后,用旋转分离器滤出催化剂,得到乙二醇的透明过滤液,再在精制塔内精制得到产品。

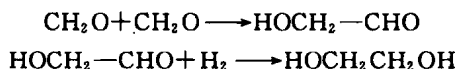
## 3. 甲醛电化学加氢二聚法

此法最早由 Tomiltov 于 1973 年发明,是在一定的有机溶剂中加入适当的电解质电解甲醛溶液而制得乙二醇的。反应采用质量分数为 52% 的甲醛水溶液,在 pH 为 5.5~6.5 及温度为 80~90 °C 的条件下,用 0.5%~2.0% 的季铵盐作促进剂,在玻璃电解槽中,以石墨为阴极,铂为阳极,当以 1 mol/L 甲酸钠和 2% 的  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  与甲醛组成电解液时,电流效率可达到 90%,乙二醇质量分数可由 15%~20% 提高到 23%。目前加拿大已实现了甲醛电化学加氢二聚法的工业化生产。

## 4. 甲醛偶联法

此法是将 30% 的甲醛水溶液与等体积的 2% 氢氧化钠溶液混合,将此混合液滴

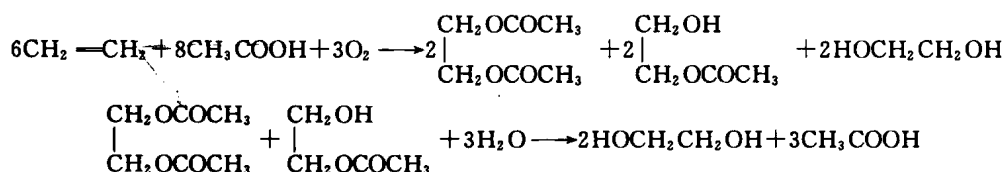
入装有沸石催化剂的固定床反应器(反应器的上部和下部为瓷环)中,用电感应加热,控制反应条件如下:温度 94 °C、压力 0.1 kPa、空速(LHSV)1.21~2.36 mL/min。在此条件下缩合,将甲醛转化为乙醇醛,再由乙醇醛加氢制取乙二醇,甲醛转化率为 100%,生成乙醇醛的选择性为 75%,反应方程式如下:



前苏联曾有报导:可采用铅氧化物如硝酸铅、乙酸铅、氧化铅等作催化剂,在温度为 80 °C、pH 值为 8.0~8.5,铅化合物与甲醛的物质的量比为 1:1 000 的条件下,经 2 h 后由甲醛生成乙醇醛,甲醛的转化率为 98%,乙醇醛的选择性为 98%,产率为 97%,再由乙醇醛加氢制取乙二醇。甲醛偶联法是当今比较先进的乙二醇合成方法。

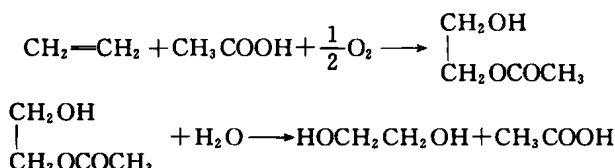
### (三) 乙烯乙酐氧化法

这是美国 Halcon 国际公司开发的方法,工业上称为“Oxirane”法。此法是乙烯在  $\text{TeO}_2$  和 48% HBr 催化剂存在下,在乙酸溶液中于 160 °C 和 2.84 MPa 条件下氧化生成乙二醇二乙酸酯、乙二醇单乙酸酯和乙二醇的混合物,选择性分别为 60%、35.4% 和 4.5%。乙二醇二乙酸酯和乙二醇单乙酸酯在 107~130 °C 和 0.12 MPa 时水解即得乙二醇。乙烯的转化率为 60%,总选择性约为 97%,乙二醇收率约为 94% (以乙烯计)。反应方程式如下:



此法的优点是选择性高,乙烯消耗定额低,生产 1 kg 乙二醇消耗乙烯约 0.47 kg,与乙烯直接氧化法相比,可降低 40%。此外,不需高纯度乙烯,可减少乙烯的精制费用。缺点是腐蚀严重,腐蚀主要是由 HBr 所引起的,要求特殊设备和材质,而且水解副产物稀乙酸的提浓和精制要耗用大量热能。Halcon 国际公司曾采用此法建设年产 36 万吨乙二醇装置,但投产不久即告停产。

日本开发的类似方法是将乙烯在  $\text{PdCl}_2/\text{NO}_3^-$  催化系统的存在下,在乙酸溶液中氧化生成乙二醇单乙酸酯,水解后即得乙二醇。



### (四) 合成气法

美国联合碳化物公司开发了以合成气为原料直接合成乙二醇的方法。此法有以下两种方式。

(1) 合成气在 300 °C 和 50.7~55.7 MPa 下反应生成乙二醇,副产物为甲醇。