

# 间苯二酚的工艺开发现状及其在中国医药领域的研究进展



李小清<sup>1</sup>, 梁国栋<sup>2</sup>, 贾蕾<sup>1</sup>, 韩文杰<sup>1</sup>, 刘卫东<sup>1</sup>, 赵粉荣<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> 内蒙古大唐药业股份有限公司, 内蒙古盛唐国际蒙医药研究院, 内蒙古自治区蒙药新药研发企业重点实验室, 内蒙古呼和浩特 010010

<sup>2</sup> 内蒙古医科大学药学院, 基于化学生物学的候选药物设计与筛选重点实验室, 内蒙古呼和浩特 010110

**摘要:** 间苯二酚作为一种精细化工原料, 广泛应用于医药、橡胶、塑料、染料等领域。而在中国药品制剂领域, 间苯二酚目前仅作为原料药应用于复方外用制剂, 在其他方面的应用较少。目前, 合成间苯二酚的主要工业化方法为苯磺化碱溶法和间二异丙苯氧化法, 二者具有产率高、副产物少等优势, 但同时也具有反应条件苛刻、化工污染等缺点。因此, 如何设计出更简单、更绿色、更环保的合成方法, 来弥补苯磺化碱溶法和间二异丙苯氧化法的缺陷已经成为当前研究热点。随着对间苯二酚合成方法的研究, 目前已经发现了间苯二胺水解法、间二氯苯水解法、硫酸铜水解法、间二苯甲酸氧化法、芳化法、苯酚羟基化法等各具不同优势的能够用于间苯二酚工业合成的方法。本文概括了现有间苯二酚的工艺合成方法, 并对间苯二酚在中国医药领域的研究进展总结并展望。

**关键词:** 间苯二酚; 研究进展; 医药应用; 合成工艺

**DOI:** [10.57237/j.se.2024.03.005](https://doi.org/10.57237/j.se.2024.03.005)

## The Process Development Current Status and Research Progress in the Chinese Medicine Field of Resorcinol

Li Xiaoqing<sup>1</sup>, Liang Guodong<sup>2</sup>, Jia Lei<sup>1</sup>, Han Wenjie<sup>1</sup>, Liu Weidong<sup>1</sup>, Zhao Fanrong<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Inner Mongolia Datang Pharmaceutical Co., Ltd, Inner Mongolia Shengtang International Research Institute of Mongolian Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region Key Laboratory for Research and Development of New Mongolian Medicines, Hohhot 010010, China

<sup>2</sup> Key Laboratory for Candidate Drug Design and Screening Based on Chemical Biology, School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

**Abstract:** As the fine chemical raw material, resorcinol is widely used in pharmaceuticals, rubber, plastics, dyestuffs and other fields. In Chinese medicine field, resorcinol is currently only used as an API in compounded topical preparations, with fewer applications in other areas. At present, the main industrial methods for synthesizing resorcinol are benzene sulfonation alkaline dissolution method and *m*-diisopropylbenzene oxidation method, which have advantages such as

基金项目: 呼和浩特市重大科技专项 (2022-社-重-3-1); 内蒙古医科大学学科建设项目 (YKD2024XK006).

\*通信作者: 赵粉荣, 454962527@qq.com

收稿日期: 2024-05-22; 接受日期: 2024-06-17; 在线出版日期: 2024-06-18

<http://www.sciandeng.com>

high yield and few by-products. However, it also has the disadvantages of harsh reaction conditions and chemical pollution. Therefore, how to design a simpler, greener and more environmentally friendly synthetic method to make up for the shortcomings has become a hot research topic at present. With the study of synthetic methods for resorcinol, resorcinolamine hydrolysis, *m*-dichlorobenzene hydrolysis, copper sulfate hydrolysis, *m*-dibenzoic acid oxidation, aromatization, phenol hydroxylation, etc. could also be used for the industrial synthesis of resorcinol. This paper outlines the current process synthesis methods of resorcinol, and summarizes and prospects the research progress of in our country.

**Keywords:** Resorcinol; Research Progress; Medicine Applications; Synthesis Process

## 1 引言

间苯二酚( $C_6H_6O_2$ ), 又名 1,3-苯二酚, 俗称为雷琐辛(resorcinol), 是一种重要的有机化工原料, 广泛应用于医药、橡胶、染料、涂料、塑料等领域[1]。目前, 工艺技术成熟并能够规模化生产间苯二酚的方法主要有磺化碱熔法、间二异丙苯氧化法, 但二者存在反应条件苛刻、化工污染等缺点, 因此如何更高效率的合成间苯二酚, 提高其在工业领域的“新质生产力”成为了当前工艺开发的热点。在医药领域, 间苯二酚已广泛在合成间氨基苯酚、对氨基水杨酸、间苯二酚苯甲酸盐、间苯二酚水杨酸盐的中间体中应用, 开发消炎、镇痛、降糖、抗虫、抗结核病药物[2]; 而在药品制剂领域, 间苯二酚目前仅作为化学原料药应用于复方外用制剂, 中国对其在其他方面的研究较少。本文讨论了现有间苯二酚的合成工艺, 对其在中国医药领域的研究总结并展望。

## 2 间苯二酚的合成工艺

间苯二酚最早通过天然的树脂碱熔或蒸馏获得, 但合成方法粗糙、产率低, 经过多年技术革新, 工业领域现多采用苯磺化碱熔法和间二异丙苯氧化法工业化合成。近年来研究者们也探索发现了一些能够反应简便、产率高、污染低的工艺生产技术, 例如: 间苯二胺水解法、间二氯苯水解法、硫酸铜水解法、间二苯甲酸氧化法、芳化法、苯酚羟基化法、基因取代法等, 但至今无法真正实现工业化大生产。

### 2.1 苯磺化碱溶法工艺

苯磺化碱溶法是第一个开发应用的间苯二酚生产工艺, 最早投产于德国, 其工艺流程主要为利用苯与

20%发烟硫酸在 70℃~80℃ 进行第一次磺化反应, 在 130℃~160℃ 与 65%的发烟硫酸进行二次磺化反应, 生成间苯二磺酸中间体, 再经过碱中和、与氢氧化钠共熔、酸化生成间苯二酚粗品(图 1)。粗品通过稀释过滤→酸化处理→萃取蒸馏等一系列处理最终获得间苯二酚纯品[3]。该工艺因对生产条件要求低、投资小、产量较高, 经成熟技术推广, 迅速在全球普及应用, 并且时至今日仍然是全世界间苯二酚的主要工业生产方法之一。然而, 苯磺化碱溶法工艺仍然存在很多问题, 在磺化过程所消耗大量磺化剂会增加生产成本, 生产过程产生大量的废硫酸腐蚀设备并可能对环境污染, 反应中形成固体状颗粒状的间苯二磺酸钠盐和高粘度固形物状的间苯二酚钠盐后处理非常困难[4]。因此, 多年来, 研发人员相继开发了多种改进工艺以解决上述问题, 主要包括: ① $SO_3$ 磺化工艺: 用  $SO_3$  代替发烟硫酸作为磺化剂, 该方法最大的优点是减少了强硫酸的使用、降低了中和碱的用量, 避免了生产设备的腐蚀, 从而大大降低了生产成本, 减少了污染排放[5]; ②间苯二酚与苯酚联产工艺, 该工艺采用先液相磺化再气相磺化的方法, 重复循环使用反应液中的磺化剂而大大降低生产成本, 该工艺抛弃了中和反应减少副产物的生成, 简化了操作[6]; ③间苯二酚与对甲酚联产工艺, 该工艺采用两次液相磺化再汽化的甲苯进行第三次磺化, 甲苯能够消耗硫酸, 减少中和硫酸所需碱的使用量、副产物的生成以及污染排放。甲苯磺化生成的甲苯磺酸会进一步生成钠盐可以转化为对甲酚, 因此该工艺不仅降低了生产成本、减少污染, 而且还可以联产对甲酚, 提高经济效益[7]。目前, 中国以基于苯磺化碱溶法的改进工艺生产间苯二酚[8]。

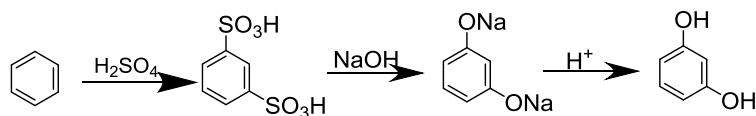
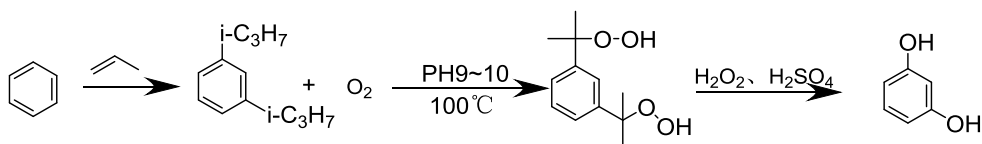


Figure 1 Synthesising resorcinol by benzenesulphonation alkali solubilisation method

## 2.2 间二异丙苯氧化法工艺

间二异丙苯氧化法是二十世纪八十年代由日本开发的新工艺技术。该工艺以苯为原料，与丙烯烷基化生成间二异丙苯，再经氧化、催化水解生成间苯二酚（图2）。该工艺污染少、成本低、产率高，并且能够副产常用有机溶剂丙酮，经济效益高，是日本和西方国家生产间苯二酚的主流方法。但该工艺技术被日本和西方国家垄断，且设备造价昂贵，在中国仍处于研究阶段，尚无此技术的成熟应用[9]。目前公开报道的改进工艺研究，大多是改变不同的氧化方法来提高收

率，或者选取不同的萃取剂、分解催化剂、以及溶剂来提高回收率[10-13]。例如，Nakagawa 等[14]将氧化中间体用过氧化氢在酸性催化剂下进行二次氧化，使用甲苯作为溶剂将副产物水以与甲苯共沸的方式蒸馏除去，反应体系中水的量不断减少导致反应向右移动，从而能够有效提高间苯二酚的产率。该方法强酸强碱用量较少，没有大量的副产物产生，与苯磺化碱溶法工艺相比，更加环保经济，是中国今后在间苯二酚工业生产领域高质量发展所需要开发的主要方法。

Figure 2 Synthesising resorcinol by Oxidation of *m*-Diisopropylbenzene method

## 2.3 其他方法工艺

### 2.3.1 间苯二胺水解法工艺

间苯二胺水解法是一种近年来新兴的间苯二酚合成方法，具有反应设备简单、操作方便、价格低廉等优点，解决了传统间苯二酚合成方法路线较长，难度较大的问题。间苯二胺水解法共三个反应过程，首先

以苯为原料经硝化后生成间二硝基苯，随后间二硝基苯加氢还原生成间苯二胺，最后间苯二胺在高温高压、氮气保护条件下经酸催化水解为间苯二酚（图3）。该方法为常见的串联反应，其中，第一、二步是相对成熟的工业技术，但间苯二胺水解为间苯二酚的高温高压及酸性、氮气保护等条件要求苛刻，且对设备的腐蚀较大，因此该方法的工业化开发困难重重[15]。

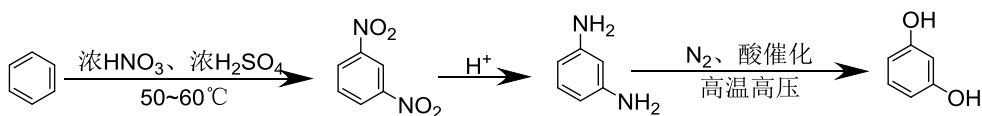


Figure 3 Synthesising resorcinol by resorcinolamine hydrolysis method

### 2.3.2 间二氯苯水解法工艺

间二氯苯水解法是一种较为先进的间苯二酚合成工艺，其主要分为两种。一种是以间二氯苯为原料，在高温碱性条件下水解为间苯二酚钠，然后加压酸化制备成间苯二酚（图4），本种方法反应步骤简单，过程易于自动化，但反应条件较为苛刻[16]。另一种是以

间二氯苯为原料，在弱酸性体系和高温高压条件下，氧化亚铜催化水解制备间苯二酚（图5）[17]。该方法经实验室水平研究证明是一种原料价格低廉、工艺路线简单、污染小、副产物少、产物选择性高的绿色合成路线，但大生产构建高温高压反应条件困难较大，且间苯二酚收率较低，规模化生产风险高、经济效益低。

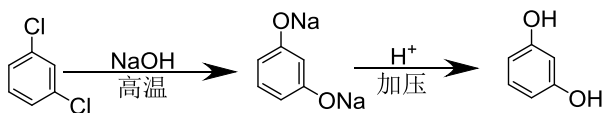


Figure 4 Synthesising resorcinol by m-dichlorobenzene hydrolysis method under high-temperature alkaline conditions

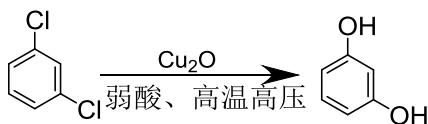


Figure 5 Synthesising resorcinol by m-dichlorobenzene hydrolysis method under acidic system

### 2.3.3 硫酸铜水解法工艺

硫酸铜水解法是以内含间氨基苯酚的重氮液为原

料，以硫酸铜为催化剂，在常压条件下通过重氮盐水解反应合成间苯二酚的一种方法，其最大的优势是可以在常压状态下反应，对工艺条件及设备要求不高（图 6）[18]。研究者还发现随着硫酸铜循环利用次数的增加，产率并没有明显变化，但硫酸铜的回收率高于 90%，表明这种合成工艺能够有效降低生产成本[19]。Tang 等[20]通过使用亚硝酸乙酯代替传统的亚硝酸钠作为重氮源优化工艺，这种优化的优势在于不会产生对水解过程有影响的硫酸钠和硫酸氢钠混合盐。目前已报道的实验室水平研究成果表明，当反应条件满足“硫酸铜的质量分数为 30%、硫酸铜与间甲基苯酚的比例为 3.75:1，萃取剂用量与间甲基苯酚的比例为 8:1”，在 85 °C~88 °C 温度条件下反应 3 小时，可获得最大产率[19]。

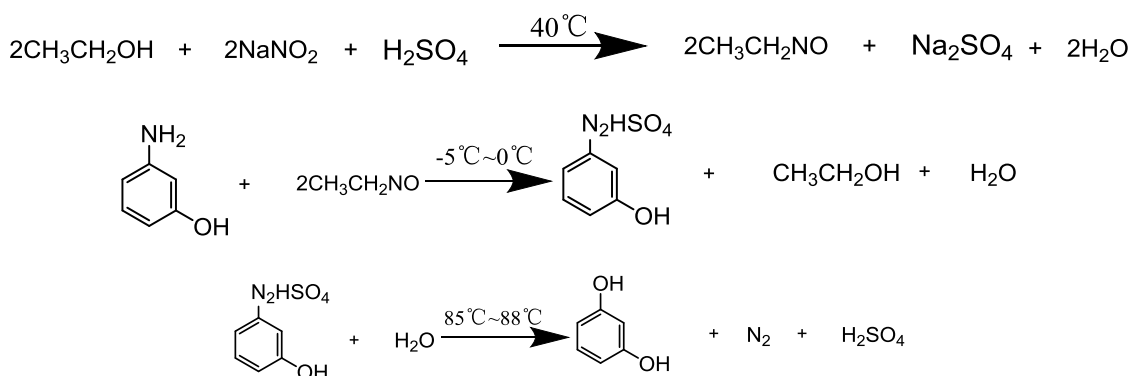


Figure 6 Synthesising resorcinol by copper sulphate hydrolysis method

### 2.3.4 间二苯甲酸氧化法工艺

天津理工大学肖如亭教授提出了间苯二甲酸合成间苯二酚的工艺路线，并通过热力学计算及相关研究证明可以通过液相催化氧化间苯二甲酸生成间苯二酚。间二苯甲酸氧化法是以间苯二甲酸和苯甲酸为原料，以  $\text{CuO}$  为催化剂、 $\text{MgO}$  为助催化剂，以苯甲酸作为溶剂，在 250 °C 高温下反应五小时得到间苯二酚，其产率为 19.5%（图 7）。该方法原料易得，反应设备便宜，合成路线简单且绿色。但间苯二酚的转化率和收率低，经济收益少，是限制其工业化大生产的主要障碍[21]。

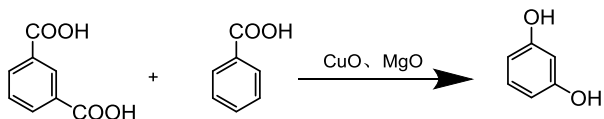


Figure 7 Synthesising resorcinol by m-dibenzoic acid oxidation method

### 2.3.5 芳化法工艺

芳化法是一种创新性较高的间苯二酚合成方法，已开发的方法有两种。一种方法是以 1,3-环己二酮和醋酸为原料，以硫酸为催化剂，催化脱氢制备间苯二酚二酯，最后水解制得间苯二酚（图 8）。另一种方法是以 1,3-环己二酮为原料，在 Pd 等催化剂的作用下脱氢制得间苯二酚（图 9）。芳化法基于绿色化学理念开发，创新性高，因而对环境污染较小，但该方法目前仍然产率低且对设备要求高，建立工业化生产还有很长的路要走[22-23]。

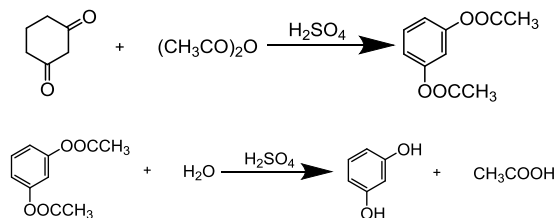


Figure 8 Synthesising resorcinol by aromatisation method from 1,3-cyclohexanedione and acetic acid



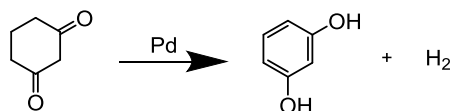


Figure 9 Synthesising resorcinol by aromatisation method of 1,3-cyclohexanedione as raw material and Pd as catalyst

### 2.3.6 苯酚羟基化法工艺

二十世纪 70 年代以来, 苯酚羟基化法由于反应条件温和以及副产物是水而无污染等优势, 被认为是二十一世纪最有前途的“清洁”工艺路线, 是国内外研究机构竞相研究的热点之一[24]。苯酚羟基化法是以苯酚为原料, 以氧气或一氧化二氮为氧化剂, 在 Fe-ZSM-5 分子筛催化作用下直接羟基化生成间苯二酚 (图 10)。该方法原料价格便宜且容易获得, 工艺简单且污染小, 而且副产物邻苯二酚和对苯二酚是工业常用化工产品[25]。该方法工艺尚不完全成熟, 仍在改进开发中, 因此并未广泛使用。

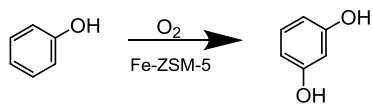


Figure 10 Synthesising resorcinol by Phenol hydroxylation method catalyst

### 2.3.7 基团取代法

基团取代法可分为氯的取代法和氨基的取代法。前者以邻氯苯酚为原料, 通过 170 °C 高温反应提取间苯二酚, 反应条件虽苛刻, 但其优势在于选择性好、原料易得 (图 11)。后者是以间二硝基苯为原料, 先加氢获得间苯二胺, 然后采用氨基取代方式获得间苯二酚 (图 12)。近期, Wang 等[2]对高温密闭氨基取代法进行研究, 通过正交试验得到最佳反应条件: 以盐酸为催化剂、与样品物质的量比为 2.1: 1, 240 °C 反应 6h, 即可获得最大产率。虽然此种方式已经比较成

熟, 但以二硝基苯为原料, 容易造成比较严重的污染。除此之外, 这种方法操作比较复杂、反应时间较长、反应条件较苛刻且对设备的要求较高, 很难实现规模化效益, 因此应用也比较少[3]。

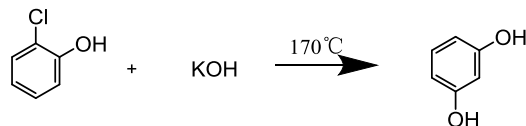


Figure 11 Synthesising resorcinol by by group substitution method from o-chlorophenol

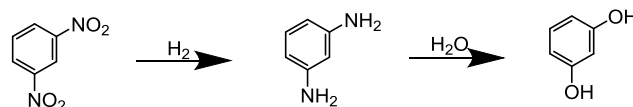


Figure 12 Synthesising resorcinol by by group substitution method from m-Dinitrobenzene

## 3 间苯二酚在中国医药领域的研究进展

### 3.1 医药中间体和产物的制备

#### 3.1.1 间苯二酚制备 1,3-环己二酮中间体

1,3-环己二酮主要应用于医药领域, 是合成卡维地洛、葱丹西酮、异那朵林、美他齐诺、昂丹司琼等常用原料药的中间体, 目前间苯二酚催化加氢法为其主流的工艺合成方法, 原料价廉易得、成本低、反应易控制 (图 13) [26]。工艺优化方面, Wei 等[27]发现了一种新型还原氧化石墨烯负载采用共还原法制备 Pd 催化剂, 应用于此合成工艺发现, 间苯二酚的转化率可达到 99%, 并且 1,3-环己二酮的选择性可达到 94.2%, 该方法进一步推动了间苯二酚作为医药中间体合成 1,3-环己二酮的发展。

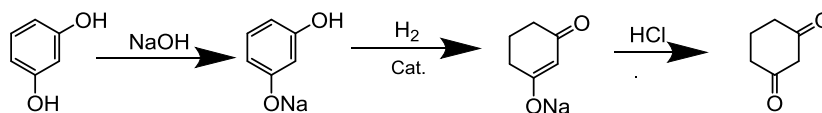


Figure 13 1, 3-Cyclohexanedione intermediate prepared from resorcinol

#### 3.1.2 间苯二酚制备驱虫药己雷琐辛

4-己基间苯二酚 (4-hexylresorcinol), 化学名为 4-己基-1, 3-苯二酚, 又称己雷琐辛, 是一种传统的驱虫药, 此外还具有止咳、抗肿瘤、抗菌和抗氧化等作

用[28-31]。目前, 4-己基间苯二酚的合成常以间苯二酚和正己酸作为原料, 在 120 °C 和 93 kPa 的反应条件下以无水氯化锌为催化剂, 经酰化反应和锌汞齐还原反应制得, 产率可达到 81% (图 14) [32]。此方法虽原料易得, 但是需要高温低压条件, 还原剂锌汞齐毒

性大、污染环境。因此, 该工艺路线的优化一直在进行。Jian 等[33]将酰化反应中的传统催化剂替换为三氟化硼乙醚复合物, 反应温度可由 120 ℃ 降低到 100 ℃, 常压下即可反应。在还原反应中, 使用雷尼镍/氢气代

替锌汞齐, 有效缩短反应时间, 降低反应成本。改进后的工艺条件温和, 原料易得, 无需使用特殊的低温或加压装置, 产物易于分离, 4-己基间苯二酚总收率可达到 86%, 适合工业化生产。

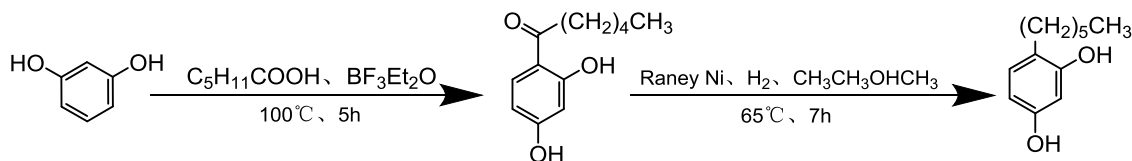


Figure 14 Synthesising 4-hexylresorcinol from resorcinol

### 3.2 间苯二酚的质量标准

间苯二酚作为化学原料药, 作为中间体在医药产品的制备中应用广泛, 并且是中国部分外用制剂处方的主要原料药之一, 因此各国均陆续建立了间苯二酚的质量标准。中国首次颁布了间苯二酚的质量标准最早是在 1953 年, 收录于中国药典 1953 年版 238 页[34]。随着中国药典版本的更迭代, 国家药典委对间苯二酚作为原料药的各項标准进行优化, 目前现行标准为中国药典 2020 版质量标准。

### 3.3 间苯二酚的毒理研究

间苯二酚作为原料药或者处方成分应用于临床需要考察其安全性和有效性, 根据国内外已报道对间苯二酚的药理研究, 其具有杀真菌、止痒、镇痛以及角质软化等药理作用[35], 而毒理研究方面, 国内外研究进展存在较大差距。中国对间苯二酚的毒理研究起步较晚且研究较少, 在上世纪 90 年代, 原中山医科大学 Xu 等[36]对间苯二酚在急性毒性、局部刺激、致敏、毒性蓄积以及亚急性毒性等方面开展较为全面的毒理研究并得出结果: 在急性毒性实验中, 大鼠经口 LD<sub>50</sub> 为 745.3mg/kg, 小鼠经口 LD<sub>50</sub> 是 286.9mg/kg, 按经口 LD<sub>50</sub> 毒性分级, 本品属于中等毒性; 在局部刺激实验中, 间苯二酚对皮肤原发刺激指数为 2~3, 属于中等强度刺激, 对眼结膜属于强刺激; 在致敏性实验中, 各浓度的实验组均显示本品不具有致敏性; 在毒性蓄积实验中, 蓄积系数大于 5.3, 具有弱蓄积性; 在亚急性毒性实验中, 间苯二酚低浓度组动物并无明显症状, 高浓度组动物出现眼结膜充血、呼吸加快、活动增加、肾小管上皮细胞玻璃样变等症状。因此, 中国研究说明, 间苯二酚具有中等毒性、中强度刺激、弱蓄积性但并无致敏作用。

相比中国, 国外对间苯二酚的毒理研究起步较早。早在 1953 年, Doniach 等[37]将大鼠作为实验动物进行间苯二酚亚急性毒性研究, 取 6 只大鼠经表皮涂抹 12.5% 间苯二酚软膏, 每天两次, 每次 15 分钟, 给药三个星期, 大鼠的甲状腺重量没有发生改变。随后, Samuel 等[38]更换给药变量, 将大鼠每天两次涂抹 6g 含 12.5% 的药膏, 经皮 28 天治疗, 发现大鼠的甲状腺增加了 2.5~4 倍。Flickinger 等[39]在一项急性毒性试验中发现, 按兔子体重给予剂量 1000 mg/kg 以上的间苯二酚, 会对兔子造成刺激, 当药物量达到 2000 mg/kg 时, 会出现局部坏死; 在进行局部刺激实验中发现, 用生理盐水混合 500mg 间苯二酚成糊状药物涂在兔子的完整皮肤上, 在 24 小时内并未发现对兔子有明显刺激, 但当该物质涂在兔子破损皮肤上时, 会对兔子造成如坏死症状等严重的影响。在另一项间苯二酚的局部刺激实验中, Lloyd 等[40]用含 2.5% 间苯二酚的制剂反复进行局部用药, 在 72 小时的观察期内, 未观察到对兔子有明显影响。随后, Windhager [41]使用豚鼠作为实验动物, 在 10 头雄性 Pirbright 豚鼠的耳朵和侧腹每天涂含 3% 的间苯二酚凡士林油剂, 最多进行 14 天, 豚鼠的病理切片上可发现浓度依赖性棘皮症、肉芽肿、角化过度等症状, 并在耳朵的表皮中发现“乳头状瘤病”以及角化细胞增殖。值得注意的是, 研究者们发现, 含有 0.1%~10% 间苯二酚的水溶液不会对豚鼠造成刺激[42]。除上述研究以外, Merker 等[43]还进行了间苯二酚的药代动力学研究, 并得出结论: 在大鼠皮下注射间苯二酚水溶液可以迅速清除到血浆尿液, 不会在组织中积聚。国外研究者关于间苯二酚的毒理研究相对于中国更为细致和精确, 间苯二酚具有一定的急性毒性、局部刺激性以及亚急性毒性。

## 4 间苯二酚在中国医药领域发展的展望



Figure 15 Resorcinol demand and application areas

1、中国近年来间苯二酚需求结构发生变化：近年来中国间苯二酚行业市场规模整体呈增长态势，据华经产业研究院对间苯二酚市场规模分析数据显示，2017 年中国间苯二酚市场规模约为 7.73 亿元，2022 年国间苯二酚市场规模增长至约 18.67 亿元，期间复合年增长率达到 19.3%。间苯二酚作为重要的化工产品中间体，下游涉及到橡胶、塑料、医药、农药、燃料等多个领域。目前中国间苯二酚最大的消费领域为橡胶加工、木材粘合剂，两大领域合计占比在 70% 以上。不过近年来间苯二酚的需求结构也在发生改变，在医药等领域的需求量逐年增加。（图 15）

2、间苯二酚化工产品产能过剩，但化学原料药产品形成垄断：在化工产品领域，据观研天下数据中心统计，中国间苯二酚化工产品主要生产企业有浙江龙盛、山东科盛、乌海时联、四川联龙等，浙江鸿盛以

55% 的市场占有率排在首位，合计产能约 5.5 万吨/年，达到全球产能 50% 以上，约等于正常年份时全球范围内对间苯二酚市场需求总量，因此中国间苯二酚化工产品产能严重大于需求。而在化学原料药领域，据国家药品审批中心原料药登记平台数据显示，中国目前已批准间苯二酚原料药生产资质的公司仅有湖南湘易康制药有限公司（以下简称“湘易康”）一家，内蒙古格林特制药有限公司于 2020 年和 2023 年两次申报间苯二酚原料药注册登记，但至今仍未获批，间苯二酚原料药多年来已形成湘易康独家垄断态势。而间苯二酚作为化学原料药，是复方间苯二酚乳膏、复方水杨酸擦剂、复方间苯二酚水杨酸酐等外用制剂处方中主要原料，中国人口众多，皮肤病外用制剂市场需求巨大。间苯二酚化学原料药供应定价权在独家企业，下游医药工业生产受制，突破间苯二酚的研究上市，成为了工业企业打破市场封锁的必由之路。（图 15）

自 2020 年以来，美国药品食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）与欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）要求所有药物研发需满足国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布指导原则要求，尤其是药品的安全性和有效性。中国自 2017 年 6 月正式加入 ICH 组织后，中国药企的研发和注册过程与结果必须符合 ICH 的指南和国际标准，包括临床试验、药物警戒、注册申报、以及整个药品生产过程中的有效监管等，这给中国药企的研发提出了非常高的要求。药品生产企业若想获批间苯二酚原料药登记，突破垄断封锁，需要以国家药监部门所发布一系列 ICH 指导原则开展间苯二酚原料药开发，提高产品全生命周期管理水平。

## 5 结论

综上所述，间二苯酚在医药领域是一种重要的有机化工原料。目前，工艺技术成熟且能够规模化生产间苯二酚的方法主要有碘化碱熔法、间二异丙苯氧化法，但二者存在反应条件苛刻、化工污染较严重等缺点，因此如何能更高效率的合成间苯二酚，降低化工污染，推动其在医药领域的发展，是当前中国研究的热点。随着间苯二酚在医药领域需求量的日益增加，国内外对其安全性与有效性的要求也在提高，各国均陆续建立了间苯二酚的质量标准并对其进行药理学



理研究。间苯二酚在国内外的应用和生产都面临机遇和挑战, 这需要企业不断提高自己的技术水平、产品质量, 降低生产成本, 从而能够适应市场的变化。本文概括了间苯二酚在医药领域的进展并对其进行展望, 重点阐述了现有的间苯二酚合成工艺及优缺点。可以预见, 未来对间苯二酚的研究仍然充满挑战, 但其必定会在医药领域扮演越来越重要的角色。

## 参考文献

- [1] 王莉. 间苯二酚合成技术现状及发展趋势 [J]. 化工文摘, 2005(6): 43-45. (WANG L. Synthetic process and progressive trend of resorcin [J]. Automation Application, 2005(6): 43-45.)
- [2] 王悦, 王韧韧. 间苯二酚的合成工艺 [J]. 天津化工, 2015, 29(4): 16-20. (WANG Y, WANG R R. The synthesise process of resorcinol [J]. Tianjin Chem Ind, 2015, 29(4): 16-20.)
- [3] 李传奇. 间苯二酚的低污染合成工艺研究 [J]. 化工管理, 2015(21): 176.
- [4] TAKAHASHI S, WADA M, KODERA N. Process for preparation of resorcinol: Japan, JP52023032 [P]. 1977-2-21.
- [5] 杨宏, 徐宗富. 间苯二酚生产工艺的改进试验 [J]. 黎明化工, 1996(5): 39.
- [6] 殷华芝, 杨宏. 间苯二酚合成新工艺 [J]. 陕西化工, 1997, 2(9): 28-29. (YIN H Z, YANG H. New process in resorcinol synthesis [J]. Ying Yung Hua Kung, 1997, 2(9): 28-29.)
- [7] 朱恒实. 磺化法生产间苯二酚联产对甲酚 [J]. 安徽化工, 1996(2): 35-37.
- [8] RAY S K, TIWARI, KAUSHAL K. Disulfonation and alkali-fusion process for the production of resorcinol from benzene: India, DE00110 [P]. 2005.
- [9] 程侣柏, 胡家振. 精细化工产品的合成与应用 [M]. 第二版大连, 大连理工大学出版社, 1997: 26.
- [10] NAKAGAWA H, HIROWATARI N, NAKAURA N. Process for preparing resorcinol: America, US4283570A [P]. 1981-08-11.
- [11] WU C Y. Process for the preparation of resorcin: America, US4849549A [P]. 1989-07-18.
- [12] OLAH. Superacid catalyzed preparation of resorcinol from metaisopropyl-epheo: Japan, JP02270831 [P]. 1990-11-15.
- [13] OGINO T. Preparation of phloroglucin and resorcin from 1,3,5-triisoprop-ylbenzene and mdiisopropylbenzene: Japan, JP02270831 [P]. 1990-11-15.
- [14] FELLMANN, JERE D, SAXTON, et al. Process for manufacture of resorcinol: America, US5233095A [P]. 1993-08-03.
- [15] BRACK B, GAMMON D W, STEEN E V. Synthesis of resorcinol from metaphe-nylenediamine in the presence of zeolites [J]. J Mol Catal, 2000, 154(1/2): 73-83.
- [16] SATO H, KAWASHIMA Y. Preparation of hydroxybenzezes: Japan, JP63267740 [P]. 1988-11-04.
- [17] 孙雪山, 刘双双, 王娟, 等. 铜催化间二氯苯水解制备间苯二酚的研究 [J]. 广州化工, 2022, 50 (19): 90-92+105. (SUN X S, LIU S S, WANG J, et al. Study on preparation of resorcinol by hydrolysis of M-DCB Catalyzed by copper [J]. Guangzhou Chem Ind, 2022, 50 (19): 90-92+105.)
- [18] 王芳, 孙诚, 徐林. 催化水解合成间苯二酚的研究 [J]. 山西化工, 2016, 36 (5): 31-34. (WANG F, SUN C, XU L. Research on synthesis of resorcinol by the reaction of catalytic hydrolysis [J]. Ying Yung Hua Kung, 2016, 36 (5): 31-34.)
- [19] 葛茜云. 催化水解合成间苯二酚的分析 [J]. 化工管理, 2017(5): 136-137.
- [20] 汤国帮, 王芳, 孙诚, 等. 重氮水解合成间苯二酚的研究 [J]. 上海化工, 2016, 41(11): 17-20. (TANG G B, WANG F, SUN C, et al. Research on synthesis of resorcinol by diazo hydrolysis [J]. Shanghai Chem Ind, 2016, 41(11): 17-20.)
- [21] 崔建新. 间苯二甲酸合成间苯二酚研究 [D]. 天津: 天津理工大学, 2007.
- [22] MEIJER P, VANHOLSAET A, WOLTERS E. Process for the preparation of resorcinol or alkylsubstituted derivatives thereof: America, US4154965A [P]. 1979-05-15.
- [23] IRKHIN B, AGABEKOV V E, PONOMARENKO V, et al. Method of producing resorcin: USSR, SU806671A1 [P]. 1981-02-23.
- [24] 刘红, 卢冠中, 胡冠玖. 苯酚羟基化反应催化剂研究进展 [J]. 应用化学, 2003, 32(2): 4-8. (LIU H, LU G Z, HU G J. Development of catalysts for hydroxylation of phenol [J]. Chin J Appl Chem, 2003, 32(2): 4-8.)
- [25] COSTINE A, O'SULLIVAN T, HODNETT B K. Oxidative competition between aliphatic and aromatic CH bonds in the N2O-Fe-ZSM-5 system [J]. Catal Today, 2005, 99(1-2): 199-208.
- [26] 赖慧荣. 纳米 Pd 基催化剂的设计及应用用于间苯二酚选择性加氢的催化研究 [D]. 上海: 上海师范大学物理化学专业, 2022.
- [27] WEI Z, PAN R, HOU Y, et al. Graphene-Supported Pd catalyst for highly selective hydrogenation of resorcinol to 1, 3-cyclohexanedione through giant pi-conjugate interactions [J]. Sci Rep, 2015, 5, 178-183.



- [28] 张兰, 郑永华. 4-己基间苯二酚最新研究进展 [J]. 食品科技, 2005, (2): 36-38. (ZHANG L, ZHENG Y H. Newly study on 4-hexyl-1, 3-benzenediol [J]. Shih P'in K'o Chi, 2005, (2): 36-38.)
- [29] KWEON H Y, JO Y Y, RYU K S, et al. Dental membrane comprising 4-hexylresorcinol and silk proteins and method of manufacturing the same: WO, 2012081944 [P]. 2012-06-21.
- [30] CHHABRA R S, HUFF J E, HASEMAN J, et al. Inhibition of some spontaneous tumors by 4-hexylresorcinol in F344/N rats and B6C3F1 mice [J]. Fundam Appl Toxicol, 1988, 11(4): 685-690.
- [31] GHIDELLIA C, ROJAS-ARGUDO A C, MATEOSB M, et al. Effect of antioxidants in controlling enzymatic browning of minimally processed persimmon 'Rojo Brillante' [J]. Postharvest Biol Technol, 2013, 86: 487-493.
- [32] WASSMANN-WILKEN S, SCHMID H J, WILKEN J, et al. Process for the synthesis of alkylresorcinols: America, 20060129002 [P]. 2004-12-15.
- [33] 简杰, 杨晖, 许文东, 等. 4-己基间苯二酚的合成工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(6): 685-686. (JIAN J, YANG H, XU W D, et al. Improved synthetic process of 4-hexylresorcinol [J]. Chin J Pharm, 2016, 47(6): 685-686.)
- [34] 药品标准查询 [EB/OL].  
<https://www.yaopinnet.com/tools/yaodian.asp>.
- [35] 张流明, 周建芳. 复方间苯二酚搽剂的制备与质量控制 [J]. 海峡药学, 2003, 15(5): 11-12.
- [36] 许发茂, 张桥, 邓丽霞. 间苯二酚毒性研究 [J]. 卫生毒理学杂志, 1989, 3(2): 80-82. (XU F M, ZHANG Q, DENG L X. Studyies on the toxicity of m-Dihydroxybeuzene [J]. J Health Toxicol, 1989, 3(2): 80-82.)
- [37] DONIACH I, LOGOTHETOPOULOS J. The goitrogenic action of resorcinol in rats [J]. Br J Exp Pathol, 1953, 34: 146-151.
- [38] SAMUEL K C. Experimental production of goiter in rats: with resorcinol and its derivatives [J]. Lab Invest, 1955, 4: 90-105.
- [39] FLICKINGER C W. The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone — a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits [J]. Am Ind Hyg Assoc J, 2010, 37(10): 596-606.
- [40] LLOYD G K, LIGGET M P, KYNOCH S R, et al. Assessment of the acute toxicity and potential irritancy of hair dye constituents [J]. Food Cosmet Toxicol, 1977, 15(6): 607-610.
- [41] WINDHAGER K, PLEWIG G. Wirkung von schmitteln (resorcin, kristalliner schwefel, salicylsure) auf meerschweinchenepidermis [J]. ARCH DERMATOL RES, 1977, 259(2): 187-198.
- [42] 5: Final Report on the Safety Assessment of 2-Methylresorcinol and Resorcinol [J]. J Am Coll Toxicol, 2016, 5(3): 167-203.
- [43] MERKER P C, YEUNG D, DOUGHTY D, et al. Pharmacokinetics of resorcinol in the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1982; 38(3): 367-388.

## 作者简介

### 李小清

1992 年生, 硕士研究生. 研究方向为新药研究与开发.

E-mail: 2936080108@qq.com

### 赵粉荣

1979 生, 在读博士, 高级工程师. 研究方向为新药研究与开发.

E-mail: 454962527@qq.com