



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104496895 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 08

(21) 申请号 201410797446. 1

(22) 申请日 2014. 12. 18

(71) 申请人 天津汉德威药业有限公司

地址 300350 天津市津南区二八公路翟家甸
桥北

(72) 发明人 王立峰

(74) 专利代理机构 天津滨海科纬知识产权代理
有限公司 12211

代理人 韩敏

(51) Int. Cl.

C07D 213/803(2006. 01)

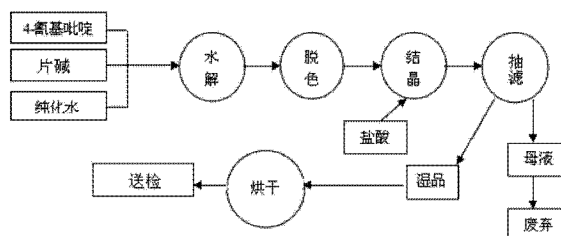
权利要求书1页 说明书7页 附图5页

(54) 发明名称

一种水解制备异烟酸的方法

(57) 摘要

本发明提供一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0. 39 ~ 0. 80:2 ~ 4;启动搅拌开始加热,当温度升至 90 ~ 115℃ 时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃ ~ 115℃,水解反应 1 ~ 3 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;2)、脱色;3)、结晶;4)、分离;5)、烘干。该方法副产物少,产品纯度高,且能耗大幅度降低,在有效降低生产成本的同时,工艺的安全性也大幅度提高。



1. 一种水解制备异烟酸的方法,其特征在于:包括如下制备步骤,

1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.39 ~ 0.80:2 ~ 4;启动搅拌开始加热,当温度升至 90 ~ 115℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解释体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃~ 115℃,水解反应 1 ~ 3 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

2)、脱色

水解反应完毕后将温度降至 70 ~ 80℃,加入活性炭开始计时保温 0.5 ~ 1.5 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

3)、结晶

将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.5 ~ 4.0 后,5 ~ 15 分钟后复测,其 pH 值仍为 3.5 ~ 4.0,则停止滴加盐酸;

4)、分离

结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品;

5)、烘干

将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,即得到异烟酸成品。

2. 根据权利要求 1 所述的水解制备异烟酸的方法,其特征在于:步骤 1) 中,水解反应为 2 个小时。

3. 根据权利要求 1 所述的水解制备异烟酸的方法,其特征在于:步骤 2) 中,加入活性炭后保温 1 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的水解制备异烟酸的方法,其特征在于:步骤 5) 中,将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中在 105 ~ 110℃进行烘干,即得到异烟酸成品。

一种水解制备异烟酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及异烟酸制备技术领域,尤其是涉及一种水解制备异烟酸的方法。

背景技术

[0002] 异烟酸又名 4-吡啶甲酸,是一种重要的医药中间体,主要用于合成抗结核药物异烟肼,也用于合成酰胺、酰肼、酯类等衍生物。长期以来,异烟酸主要通过 4-甲基吡啶氧化法生产,需要使用由多种化合物组成的触媒,耗能高,污染大,且产品所含杂质较多,质量也不稳定。通过应用本专利,可大幅度减少能耗,有效降低污染物的排放,同时产品的质量能得到有效控制,大幅度减少了产品所含的杂质。

[0003] 传统的异烟酸氧化工艺的主要原料是 4-氰基吡啶、蒸汽和热空气,其基本工艺流程如图 1 所示,4-氰基吡啶经过加热气化,与锅炉房输送的蒸汽和热风炉加热的空气按 1:10:100 的比例进行混合,经过氧化塔内预先铺好的触媒,在 200℃,0.02~0.035MPa 下完成氧化反应,直接生成粉末状的异烟酸固体,经漩涡管道在 1 至 4 号辅集器下依次收集,尾气经盐酸塔回收,再经压滤、中和生成异烟酸副品。

[0004] 该工艺存在明显的缺陷,1)、氧化反应需要借助触媒催化,触媒主要由硫酸钾、偏钒酸铵、草酸、硫酸、硅胶等多种物质组成,反应完成后直接生成固体粉末状成品,没有过滤工序,异烟酸中含有的触媒无法去除,杂质较多,异烟酸正品含量 $\geq 98.0\%$,异烟酸副品含量 $\geq 97.0\%$,产品炽灼残渣 $\leq 1.0\%$;2)、生成的固体粉末在漩涡管道中极易挂壁,造成管道堵塞,使用接收器需要工人用铁锤敲击管道震荡,管壁上的铁锈随同敲击混入成品,使产品含金属较高,影响产品质量,同时敲击声对附近的村庄也构成一定的噪音;3)、反应过程中一直需要锅炉供应蒸汽,而车间也配备热风炉和引风用的罗茨风机,耗煤、耗电、耗水都非常高,只要在生产过程中,蒸汽、热风炉和风机必须 24 小时连续工作,能耗很大;4)、尾气吸收生成大量液体,需要蒸馏浓缩,再经过压滤和中和,生产副品。其蒸馏过程耗能很大,收率却很低,但尾气吸收液也不能直接排放。因此尾气吸收回收一直都是亏损。

[0005] 综上所述,异烟酸氧化反应主要缺点是杂质较高、耗能过大、有一定的污染,同时,这一氧化反应属于危险化学工艺,其使用的基本原料 4-甲基吡啶也属于危险化学品,使得这一工艺在生产和储存方面都存在着一定的危险性。因此,急需研发一种新的制备异烟酸的方法,以克服以上缺陷。

发明内容

[0006] 本发明要解决的问题是提供一种水解制备异烟酸的方法,该方法副产物少,产品纯度高,且能耗大幅度降低,在有效降低生产成本的同时,工艺的安全性也大幅度提高。

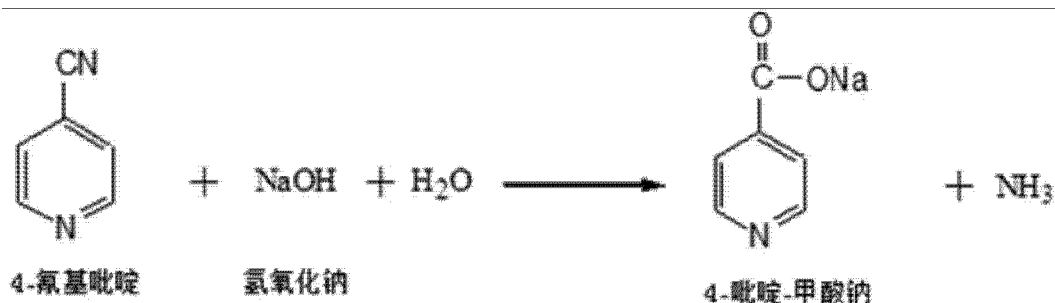
[0007] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,

[0008] 1)、水解反应将称量好的 4-氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4-氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.39~

0.80:2 ~ 4;启动搅拌开始加热,当温度升至 90 ~ 115℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解释体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃ ~ 115℃,水解反应 1 ~ 3 小时后,得到 4-吡啶-甲酸钠;

[0009] 水解反应的化学方程式如下:

[0010]



[0011] 2)、脱色

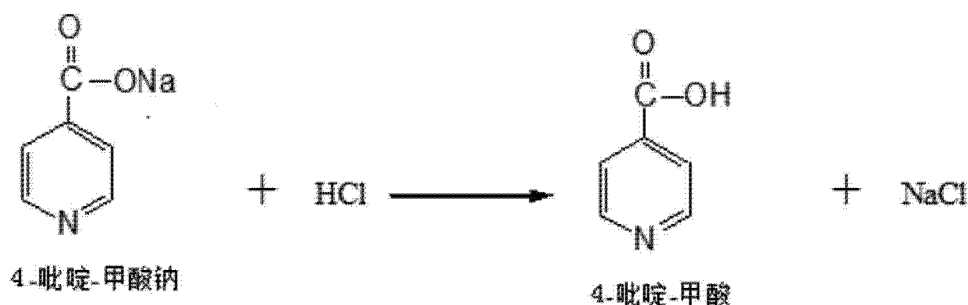
[0012] 水解反应完毕后将温度降至 70-80℃,加入活性炭开始计时保温 0.5 ~ 1.5 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0013] 3)、结晶

[0014] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.5 ~ 4.0 后,5 ~ 15 分钟后复测,其 pH 值仍为 3.5 ~ 4.0,则停止滴加盐酸;并记录盐酸的消耗量,因为盐酸作为生产原料之一,记录盐酸的消耗量,主要是用于计算单耗以及成本。

[0015] 结晶步骤中的化学反应方程式如下:

[0016]



[0017] 4)、分离

[0018] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品;

[0019] 5)、烘干

[0020] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,即得到异烟酸成品。

[0021] 优选的,步骤 1) 中,水解反应为 2 个小时。

[0022] 优选的,步骤 2) 中,加入活性炭后保温 1 小时。

[0023] 优选的,将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中在 105 ~ 110℃进行烘干 4 ~ 6 小时,即得到异烟酸成品。

[0024] 本发明具有的优点和积极效果是:本发明提供的水解制备异烟酸的方法,具有以下优点:

[0025] 1. 经过水解反应和滴酸结晶反应后,反应产物只有异烟酸、氨气和氯化钠,氨气通

过回收塔回收可以制成氨水,是一种重要的农业肥料,也可以用于锅炉房锅炉去硫除尘,而氯化钠可以通过冲洗大部分被去除,无论是产物中的氯化钠还是废液中的氯化钠,浓度都很低,不会对产品质量和环境造成影响。

[0026] 2. 水解后经过过滤工序,使得水解反应中可能产生的杂质被去除,大幅度提高了产品的质量,异烟酸湿品含量 $\geq 99.0\%$,异烟酸干品含量 $\geq 99.0\%$,炽灼残渣 $\leq 0.5\%$ 。

[0027] 3. 蒸汽只用于水解反应的升温和保温,每天的使用时间有限,结晶使用循环水降温,没有氧化反应中大量耗费燃煤和电力的情况,整个工艺流程中能耗大幅度降低,也有效的降低了生产成本。

[0028] 4. 水解法反应在密闭的反应罐中进行,通过蒸汽的大小控制温度,生产工艺被简化,整个生产工艺的安全性大幅度提高。

附图说明

[0029] 图 1 是传统制备异烟酸的工艺流程图;

[0030] 图 2 是本发明中水解制备异烟酸的工艺流程图;

[0031] 图 3 是实施例一中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0032] 图 4 是实施例二中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0033] 图 5 是实施例三中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0034] 图 6 是实施例四中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0035] 图 7 是实施例五中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0036] 图 8 是实施例六中制备的产品的高效液相色谱谱图;

[0037] 图 9 是实施例七中制备的产品的高效液相色谱谱图;

具体实施方式

[0038] 实施例一

[0039] 一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,

[0040] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.8:4,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g;启动搅拌开始加热,当温度升至 108℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 108℃~115℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

[0041] 2)、脱色

[0042] 水解反应完毕后将温度降至 75℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0043] 3)、结晶

[0044] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.6 后,10 分钟后复测,其 pH 仍为 3.7,盐酸的消耗量为 162mL,其中盐酸的质量分数为 36.0%;

[0045] 4)、分离

[0046] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 175g;

[0047] 5)、烘干

[0048] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 105℃,即得到异烟酸成品 115g。

[0049] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量:99.8%,炽灼残渣:0.04%,氯化物: $\leq 0.05\%$,外观:白色粉末,溶液色:合格,澄明度:合格,鉴别:合格,各项指标均已合格。且异烟酸转化率:97.25%。

[0050] 实施例二

[0051] 一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,

[0052] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.6:3,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g;启动搅拌开始加热,当温度升至 100℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 100℃~108℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

[0053] 2)、脱色

[0054] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70~80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0055] 3)、结晶

[0056] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.5 后,10 分钟后复测,其 pH 值为 3.6,则停止滴加盐酸并记录盐酸的消耗量,盐酸的消耗量为 132mL,其中盐酸的质量分数为 36.0%;

[0057] 4)、分离

[0058] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 185g;

[0059] 5)、烘干

[0060] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 105℃,即得到异烟酸成品 114.9g。

[0061] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量:99.9%,炽灼残渣:0.05%,氯化物: $\leq 0.05\%$,外观:白色粉末,溶液色:合格,澄明度:合格,鉴别:合格,各项指标均已合格。异烟酸转化率:97.17%。

[0062] 实施例三

[0063] 一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,

[0064] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.5:3,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g;启动搅拌开始加热,当温度升至 95℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃~100℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

[0065] 2)、脱色

[0066] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70~80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0067] 3)、结晶

[0068] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.7 后,10 分钟后复测,其 pH 值为 3.7,则停止滴加盐酸,盐酸的消耗量为 102mL,其中盐酸的质量分数为 36.0% ;

[0069] 4)、分离

[0070] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 180g ;

[0071] 5)、烘干

[0072] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 108℃,即得到异烟酸成品。

[0073] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量 :99.9%, 炽灼残渣 :0.06%, 氯化物 : $\leq 0.05\%$, 外观 :白色粉末, 溶液色 :合格, 澄明度 :合格, 鉴别 :合格, 各项指标均已合格。异烟酸转化率 :97.45%。

[0074] 实施例四

[0075] 一种水解制备异烟酸的方法,包括如下制备步骤,

[0076] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.39:2,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g ;启动搅拌开始加热,当温度升至 90℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃~95℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠 ;

[0077] 2)、脱色

[0078] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除 ;

[0079] 3)、结晶

[0080] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.6 后,10 分钟后复测,其 pH 值仍为 3.6,则停止滴加盐酸,盐酸的消耗量为 80mL,其中盐酸的质量分数为 36.0% ;

[0081] 4)、分离

[0082] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 190g ;

[0083] 5)、烘干

[0084] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 110℃,即得到异烟酸成品 115.3g。

[0085] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量 :99.8%, 炽灼残渣 :0.04%, 氯化物 : $\leq 0.05\%$, 外观 :白色粉末, 溶液色 :合格, 澄明度 :合格, 鉴别 :合格, 各项指标均已合格。异烟酸转化率 :97.50%。

[0086] 实施例五

[0087] 一种水解制备异烟酸的方法,其特征在于 :包括如下制备步骤,

[0088] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.35:2,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g ;启动搅拌开始加热,当温度升至 90℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 90℃~95℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠 ;

[0089] 2)、脱色

[0090] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0091] 3)、结晶

[0092] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.7 后,10 分钟后复测,其 pH 值仍为 3.8,则停止滴加盐酸,盐酸的消耗量为 72mL,其中盐酸的质量分数为 36.0%;

[0093] 4)、分离

[0094] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 160g;

[0095] 5)、烘干

[0096] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 110℃,即得到异烟酸成品 101.5g。

[0097] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量:94.8%,炽灼残渣:0.03%,氯化物: $\leq 0.05\%$,外观:白色粉末,溶液色:合格,澄明度:合格,鉴别:不合格。异烟酸转化率:85.83%。

[0098] 实施例六

[0099] 一种水解制备异烟酸的方法,其特征在于:包括如下制备步骤,

[0100] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.39:2,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g;启动搅拌开始加热,当温度升至 100℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 100℃~ 108℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

[0101] 2)、脱色

[0102] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0103] 3)、结晶

[0104] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.6 后,10 分钟后复测,其 pH 值为 3.7,则停止滴加盐酸,盐酸的消耗量为 84mL,其中盐酸的质量分数为 36.0%;

[0105] 4)、分离

[0106] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 182g;

[0107] 5)、烘干

[0108] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 110℃,即得到异烟酸成品 114.9g。

[0109] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量:99.7%,炽灼残渣:0.05%,氯化物: $\leq 0.05\%$,外观:白色粉末,溶液色:合格,澄明度:合格,鉴别:合格,各项指标均已合格。异烟酸转化率:97.17%。

[0110] 实施例七

[0111] 一种水解制备异烟酸的方法,其特征在于:包括如下制备步骤,

[0112] 1)、水解反应将称量好的 4- 氰基吡啶、氢氧化钠投入四口瓶中,再用量筒量取相应量的纯化水投入四口瓶中,其中 4- 氰基吡啶、氢氧化钠、纯化水的质量比为 1:0.39:2,其中 4- 氰基吡啶的质量为 100g ;启动搅拌开始加热,当温度升至 95℃时,开始计时,在水解反应过程中,根据原水解体积向四口瓶中补纯化水,保证体积无变化,且温度控制在 95℃~100℃,水解反应 2 小时后,得到 4- 吡啶 - 甲酸钠;

[0113] 2)、脱色

[0114] 水解反应完毕后将温度降至 80℃,加入 2g 活性炭开始计时保温 1 小时,温度控制在 70 ~ 80℃,脱色完毕后抽滤将活性炭去除;

[0115] 3)、结晶

[0116] 将步骤 2) 得到的滤液重新放入已清洁的四口瓶中,用盐酸进行滴加,边滴加盐酸边测量四口瓶内溶液的 pH 值,直至其 pH 达到 3.7 后,10 分钟后复测,其 pH 值为 3.8,则停止滴加盐酸,盐酸的消耗量为 83mL,其中盐酸的质量分数为 36.0% ;

[0117] 4)、分离

[0118] 结晶完毕后将四口瓶内的溶液进行抽滤水洗,得到湿品 170g ;

[0119] 5)、烘干

[0120] 将步骤 4) 得到的湿品放入烘干箱中烘干,烘干温度为 110℃即得到异烟酸成品 115.1g。

[0121] 通过以上方法制备的异烟酸主要理化指标如下,异烟酸的含量 :99.8%, 炽灼残渣 :0.05%, 氯化物 :≤ 0.05%, 外观 :白色粉末, 溶液色 :合格, 澄明度 :合格, 鉴别 :合格, 各项指标均已合格。异烟酸转化率 :97.34%。

[0122] 以上对本发明的实施例进行了详细说明,但所述内容仅为本发明的较佳实施例,不能被认为用于限定本发明的实施范围。凡依本发明范围所作的均等变化与改进等,均应仍归属于本专利涵盖范围之内。

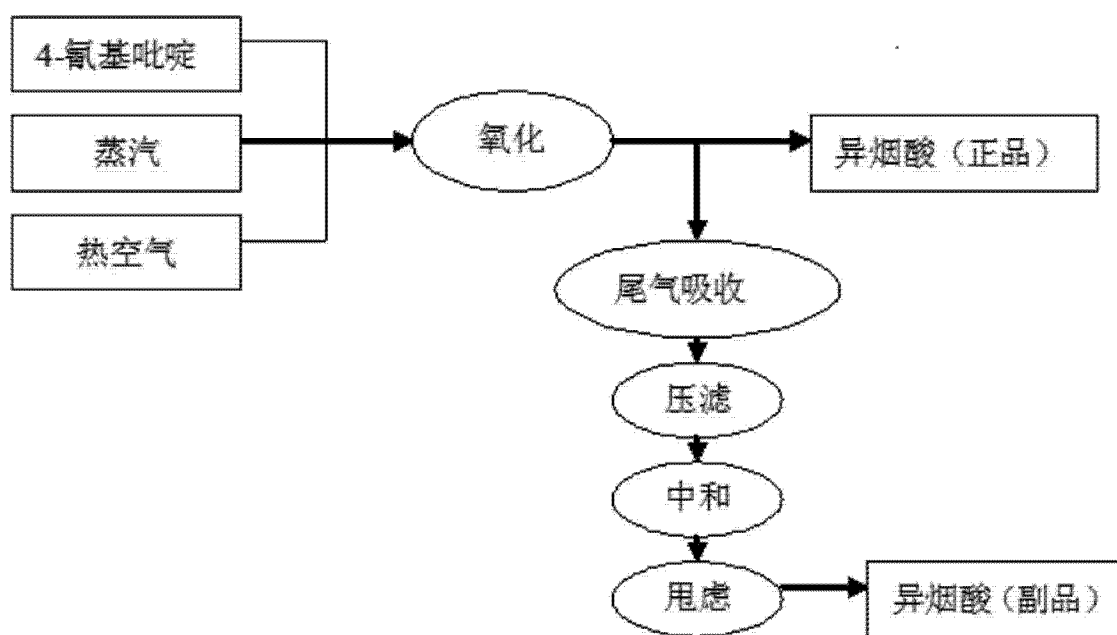


图 1

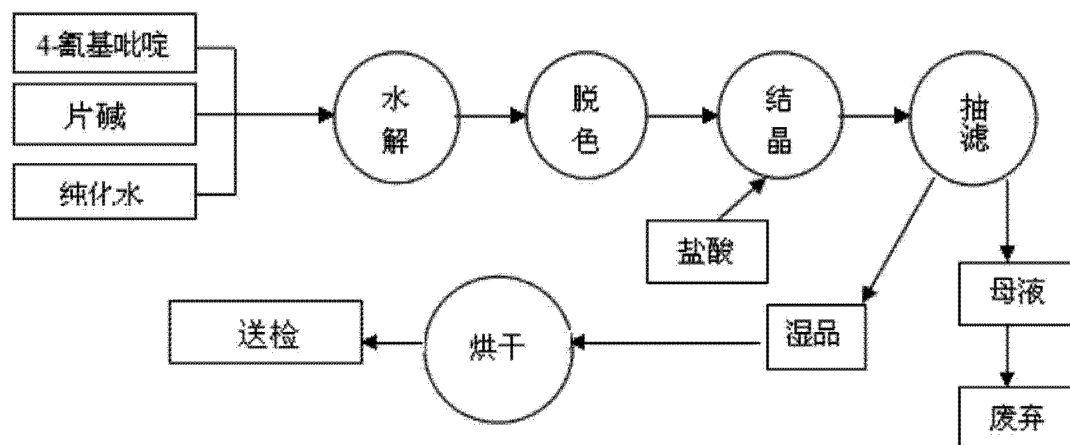


图 2

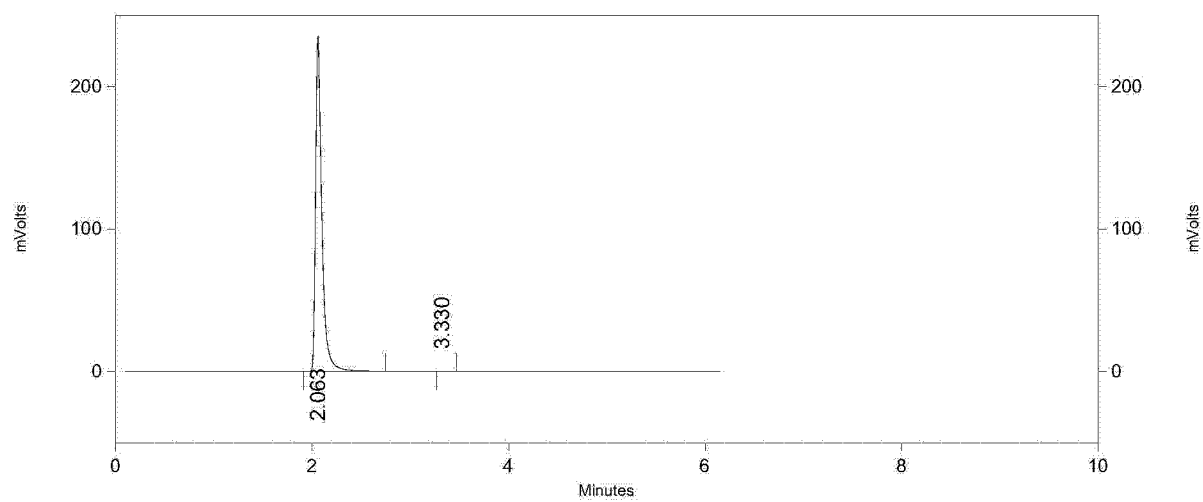


图 3

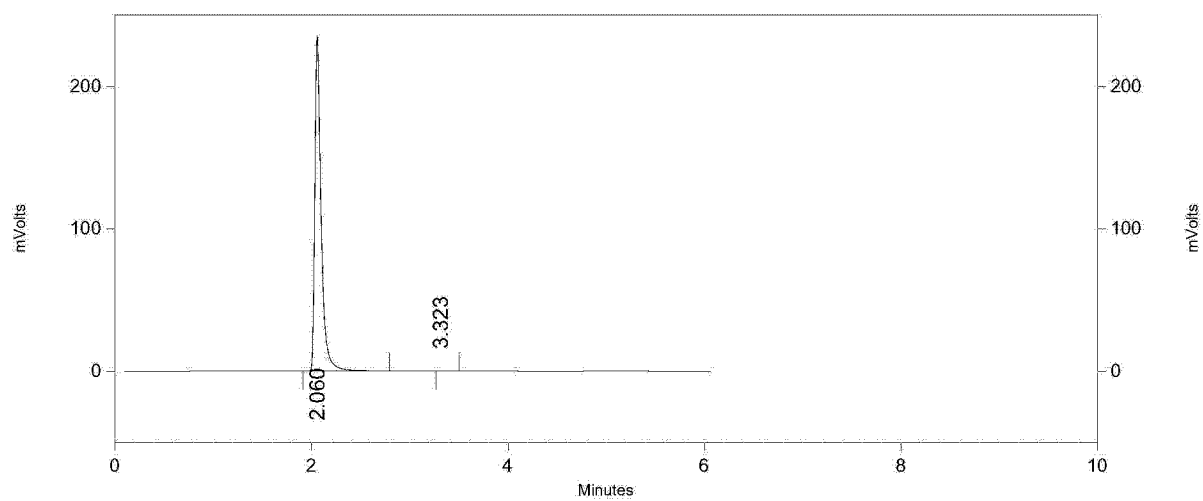


图 4

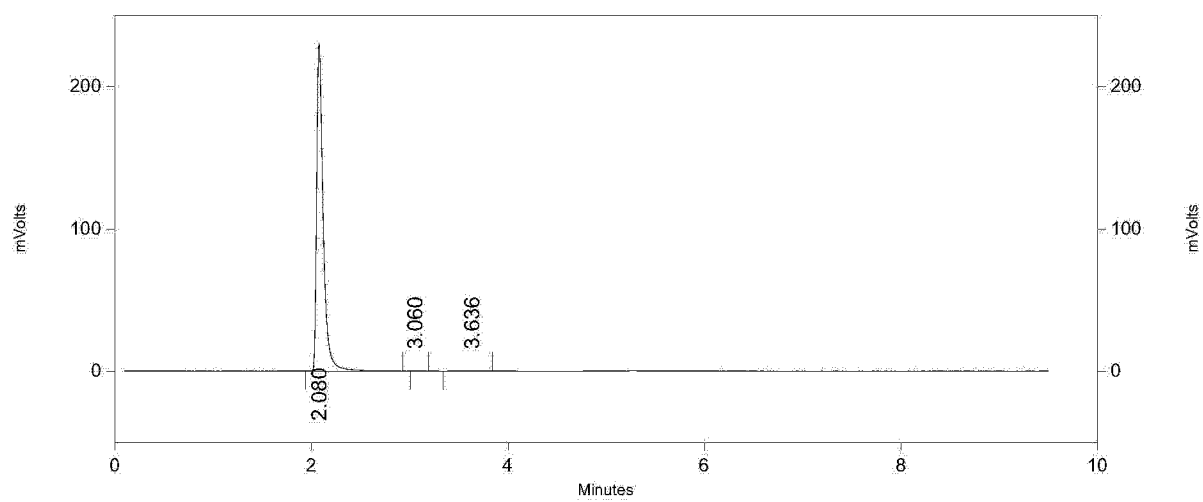


图 5

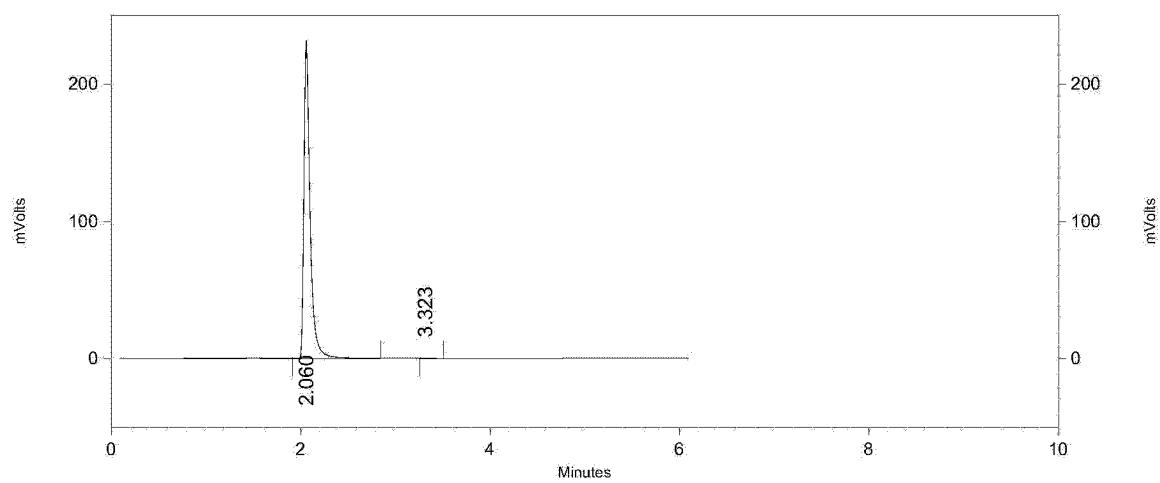


图 6

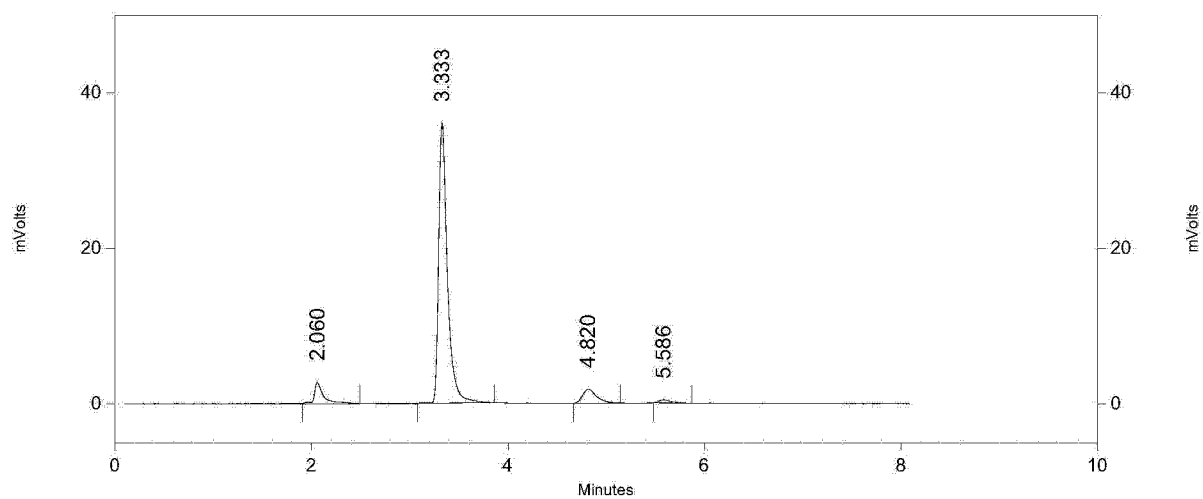


图 7

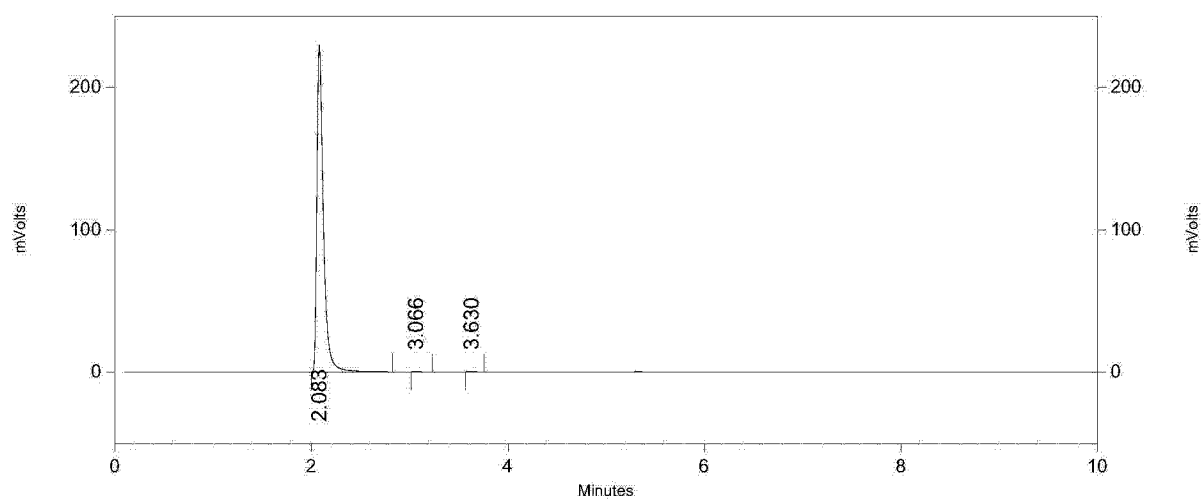


图 8

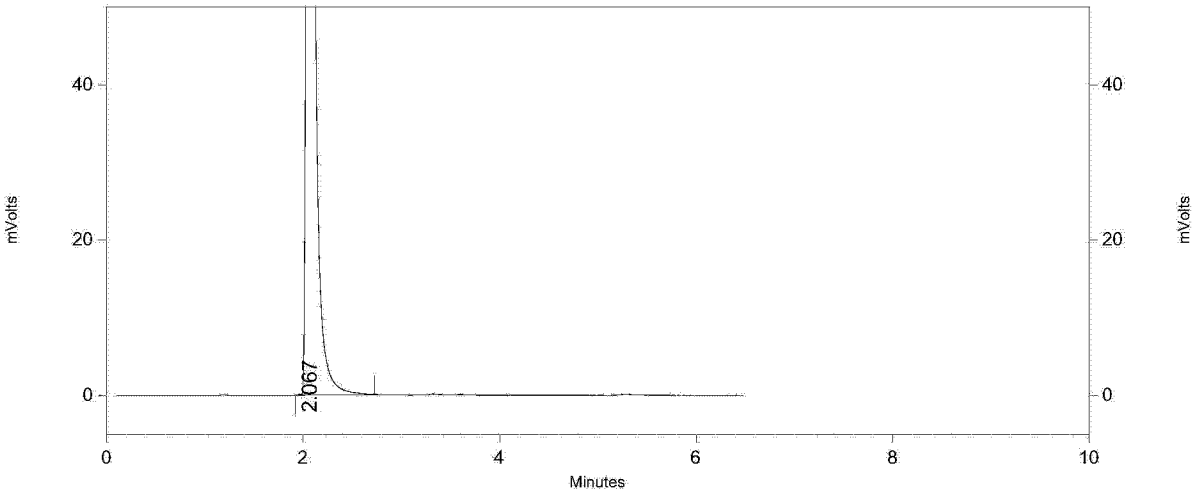


图 9