

医药中间体 DM 的清洁生产工艺研究

孙 刚 (重庆春瑞医药化工有限公司, 重庆 401137)

摘 要: 医药中间体是药品合成领域中的重要组成部分, 是一种可用于药品合成的化工产品。本文以二硫化二苯噻唑 (DM) 为例, 对医药中间体的清洁生产工艺进行了研究。文章对医药中间体进行了概述, 分析了二硫化二苯噻唑的性质、特点和用途, 还对该物质的多种合成方法进行了论述, 希望能为相关工作人员带来参考。

关键词: 医药中间体; 二硫化二苯噻唑; 生产工艺; DM 制备

0 前言

在医药合成领域中, DM 主要扮演新型医药中间体的角色, 可以有效提高药品合成质效, 促进医药合成产业的可持续发展。在实践中, 保持 DM 的安全环保生产与稳定供应十分重要, 所以相关工作人员应该对医药中间体 DM 的生产工艺加以研究, 以便于找到最为适用的清洁生产工艺。

1 医药中间体概述

医药中间体的本质是化工产品或化工原料, 但它们具有特殊的药用价值, 当此类化工产品的品质较高时可用于药品合成, 即充当医药中间体。医药中间体的出现, 为提高药品合成质效奠定基础, 而医药中间体类型和数量的快速增长, 也源自于精细化工行业的飞速发展。我国是世界上最为重要的原料药生产中心, 医药中间体的出现, 我国医药行业和药品市场实现了进一步繁荣。不过, 医药中间体的出现和应用也并非全无弊端, 这种化工产品合成过程中十分容易产生有毒有害物质, 将会对大气、水和土壤环境造成严重的污染与破坏, 不仅会威胁人体健康, 更可能阻碍社会的可持续发展, 所以提高医药中间体生产工艺的安全性、环保性十分必要^[1]。

2 医药中间体 DM 的基本情况

医药中间体 DM 就是二硫化二苯噻唑, 分子式为 $C_{14}H_8N_2S_4$ 。普通的 DM 可充当天然胶、再生胶与合成胶的通用型促进剂, 轮胎、胶鞋和胶带生产中应用广泛; 而纯度高、品质好的 DM 则可用于医药生产, 是生产头孢类消炎药的重要医药中间体。二硫化二苯噻唑是一种相对密度 (20/4℃) 为 1.45~1.50 的浅黄色针状结晶, 毒性分级为中毒, 与皮肤接触时有刺激性, 这种物质不溶于水、遇明火可燃烧、粉尘易爆炸。药用级二硫化二苯噻唑就是医药中间体 DM, 它可代替 $(PyS)_2$ 合成 β -内酰胺化合物, 为提高青霉素类、菌素类抗生素的产量和质量提供了巨大帮助。

3 医药中间体 DM 的环保生产技术

现阶段, 促进剂 M 是工业制备 DM 的主要原料, 在生产过程中可选用不同类型的氧化剂。随着绿色生产理念的普及, 人们开始关注医药中间体生产工艺的环保性和节能性特质, 所以在生产 DM 时相关工作人员也需要合理筛选现有工艺, 并积极开发新型清洁生产工艺。

3.1 基于溴酸钾制备 DM

在特定温度之下, M 与溴酸钾可发生氧化反应, 从而生成 DM, 所以以溴酸钾作为氧化剂生产 DM 十分可行。在实际应用环节, M 与溴酸钾的氧化反应温度应该控制在 30~100℃之内, 而且制备环节可用水或低级脂肪醇溶液作

为溶剂。

通常来说, 利用溴酸钾制备 DM 时, 研究人员会以 60℃ 为反应温度, 并且将 M 与溴酸钾的摩尔配比控制在 6:1 的状态, 然后选用异丙醇充当反应溶剂。此时, 该溶剂与水之间的体积之比为需控制在 25:75~75:25。同时, 生产单位还需要控制溴酸钾溶液的 pH 值和反应时间。在实践中, 溴酸钾溶液的 pH 值不应超过 3.7, 即溶液整体应该呈酸性; 当溴酸钾与 M 进行充分反应并冷却以后, 可将固体过滤、水洗和干燥, 获得高品质的 DM。这种生产工艺的时效性较高, 反应时间相对较短, 而且反应过程中不会产生有毒有害物质, 更不会对环境造成污染, 属于环保性、安全性较高的生产方法。

3.2 基于氯气制备 DM

制备 DM 时, 相关工作人员也可以让氯气成为氧化剂, 然后通过它与 M 之间的有效反应获得高纯度的 DM, 进而满足医药中间体 DM 的清洁生产需要。在以氯气充当氧化剂的 DM 制备过程中, 借助于碱溶母液可以直接将氯气转化为次氯酸钠, 这种物质与 M 在悬浮液反应后即可生活才能 DM。基于这种方法制备的 DM 纯度高达 96%, 可以满足药用级 DM 标准。当然, 利用氯气制备 DM 时, 还可以基于氯气转化的氢氧化钠, 生成 M 的钠盐, 然后再利用该物质与氯气含量不超过 5% 的空气混合物之间的有效反应, 生成 DM。基于这种方法制备的 DM 纯度最高可达 98%, 但由于产出的 DM 存在熔点低的问题, 所以无法满足医药中间体 DM 的选用标准。

3.3 基于双氧水和异丙醇制备 DM

当前, DM 的工业生产方法十分多样, 大多数方法都可以制备出高纯度的 DM, 但在生产环节却存在各种各样的问题, 技术特点与问题如表 1 所示。在众多方法当中, 最为适用、性价比最高的是基于双氧水氧化制备 DM 的技术, 应用这种工艺不仅不会污染环境, 也无需消耗大量成本, 更有利于循环生产。为了提高医药中间体 DM 生产工艺的实用性与环保性, 相关工作人员需要以现有的 DM 制备技术为基础, 推进技术优化和创新, 提出更具安全性、高效性和环保性的清洁生产工艺。比如, 以双氧水为氧化剂, 以异丙醇为溶剂制备医药中间体 DM^[2]。

表 1 DM 制备方法与问题

制备方法	发展困境
基于空气氧化 M 制备 DM	容易产生环境污染
基于氯气制备 DM	容易出现过氧化
基于电解法制备 DM	生产成本过高
基于氧气制备 DM	生产设备要求极高

在生产过程中, 需要先混合异丙醇和 (下转第 79 页)

乙炔在农林化工产业中具有较强的应用范围,且没有其他同类物质可以取代。

4 新型煤化工技术的未来发展趋势

在煤化工技术的发展趋势中,未来的新型煤化工技术将逐渐绿色化。煤化工工业发展过程当中,实现煤化工产品的技术革新转变传统的煤化工发展模式,提升煤化工的竞争能力,实现煤化工的绿色化。煤化工的技术研发过程当中应当以绿色化以及强烈的环保意识作为发展主线,利用互联网及计算机技术对煤化工产业进行信息化管理。

在煤化工工业生产过程中,应当淘汰落后的煤化工技术和设备,将耗能较高的设备更新为现代机械装置,不再参与高污染、低效能的生产领域。可充分利用煤化工集团的各方资源,加大自主知识产权技术的研究;二是要自觉遵循节能减排原则,不以环境为代价来发展经济,贯彻落实科学发展观,走可持续发展道路,处理好经济发展与生态环境之间的关系,将绿色理念付诸实践。

5 结束语

在我国科技水平持续提高的前提下,新型煤化工产业

(上接第 77 页)混合,在时间分布较宽的情况下将造成各宏观颗粒中高分子共混物比例差异过大,引发颗粒间不均匀性。受静电、“热点”等因素影响,可能发生结块问题。

2 气相法聚丙烯生产技术应用分析

经过数十年的发展,国内聚丙烯生产已经形成了大、中、小规模共存局面。大型生产装置多采用国外引进技术,中小型装置多采用国产化技术。从总体上来看,国产装置规模偏小,采用的工艺技术较为单一,造成生产成本较高,因此气相法聚丙烯生产装置总体向规模化、大型化的方向发展,需要引入多元化技术实现小装置的扩能改造。但值得注意的是,聚丙烯产能的不断提升,引发了产品结构失衡问题,呈现出结构性过剩或短缺两种不同现象。发展至 2020 年,聚丙烯产能已经从 2016 年的 2036 万 t 提高至 2600 万 t 以上,呈现出逐年上涨趋势。而主要产品为通用型产品,如拉丝料等,出现产能过剩问题,包含高抗冲注塑料、CPP 专用料等高端产品专用料存在短缺问题。归根究底,与国内引进的工艺以 Innovene 和 Unipol 两种产能高的技术为主有关。因此在未来发展中,还应优先选用

(上接第 76 页)双氧水,达到降低氧化剂氧化电位、提高产品质量的效果。在化工领域,异丙醇是一种十分常见的生产原料,这种液体属于有机化合物 C_3H_8O ,无色透明、具有乙醇气味,而且还具有轻微毒性、易燃性,但对人体基本无害也不会污染环境,可被归于绿色化学溶剂之列。当前,异丙醇被广泛应用在药品、香料、化妆品和塑料生产领域。在制备 DM 时,异丙醇主要发挥稀释双氧水和氧化 M 的作用,其作业原理是基于 M 和氢氧化钠的反应,生成 M 的钠盐,然后以“酸化+氧化”方式处理水溶性 M 的钠盐,从而提取高纯度的 DM。制备过程中,相关人员可通过监控反应混合液 pH 值来判断反应进度,而且在产出固体 DM 以后,还需要以清水洗涤直至固体呈中性 (pH 值 = 7) 后才可在 80℃ 的条件下进行烘干。

也在稳步发展,占据国际领先地位,为了适应新时代表绿色要求,还需要继续坚持环保节能理念,针对新型煤化工技术进行更加深入的分析研究,不断进行煤化工技术的优化与改进,致力于强化煤化工核心生产技术,以便在煤化工行业生产过程中,最大限度的降低对煤炭资源的耗用,实现煤化工产业可持续发展。

参考文献:

- [1] 李会强. 探析新型煤化工技术的现状及其发展 [J]. 环球市场, 2016(7):144-144.
- [2] 刘刚, 王宁, 高宝宝. 探索新型煤化工技术及其应用 [J]. 智能城市, 2020, 6(11):126-127.
- [3] 翟倩倩. 探索新型煤化工技术及其应用 [J]. 中国化工贸易, 2019, 11(23):124.
- [4] 宛秀仁. 探析煤化工技术发展现状及其新型技术研究 [J]. 中国化工贸易, 2019, 11(15):53-54.

作者简介:

董彦伟 (1980-), 女, 汉族, 河北保定人, 本科, 工程师, 研究方向: 化工工艺设计。

Horizone 等工艺技术实现高端产品生产, 同时在国产装置研发上加快引进技术的吸收和消化, 推动聚丙烯市场向着高质量的方向发展, 逐步摆脱对高端聚丙烯产品的进口依赖。

3 结论

气相法聚丙烯生产工艺流程简单、操作容易, 同时具有较高单线生产力和灵活性, 所以在聚丙烯新增产能方面具有重要价值。但实际 Innovene、Horizone 等生产技术拥有各自优缺点, 在技术引进过程中还应从产能、品质等多方面进行综合考量, 结合市场发展需求合理选择生产技术, 促进聚丙烯产品结构的优化调整, 为推动行业的可持续发展提供保障。

参考文献:

- [1] 张波, 王景哲. 透明聚丙烯在气相法装置上的开发生产 [J]. 化工管理, 2020(29):35-38.
- [2] 吕海龙, 刘林朔. 气相聚丙烯 Spherizone 工艺和 Horizone 工艺的技术对比 [J]. 石化技术与应用, 2020, 38(04):280-283.

4 结论

总而言之, 医药中间体 DM 在药品合成领域应用广泛, 虽然该物质属于化工产品但高品质的 DM 拥有极高的药用价值。现阶段, 医药中间体 DM 的制备方法十分多样, 但生产环节容易产生污染物甚至有毒有害物质, 所以深度分析现有的 DM 生产工艺, 选定清洁生产工艺开展工业生产十分必要。

参考文献:

- [1] 黄擎宇, 徐铮, 李莎, 等. 医药中间体 L-核糖的生物制造研究进展 [J]. 工业微生物, 2019, 49(03):61-69.
- [2] 岳姝雅, 王伟, 刘赛. 医用二硫化二苯并噻唑生产工艺研究 [J]. 天津化工, 2016, 30(06):20-21.