

化学制药液液萃取工艺的放大考虑

李爱军^{1,2*}, 于东山¹, 刘宝擅³

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018;
2. 河北省药用分子化学重点实验室, 省部共建国家重点实验室培育基地, 河北 石家庄 050018;
3. 石家庄凯赛医药科技有限公司, 河北 石家庄 050000)

摘要: 针对化学制药工艺放大过程中液液萃取容易出现的问题进行了分析, 并对工艺改进提出了意见和建议。

关键词: 化学制药; 液液萃取; 传质效率; 工艺放大

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2023)07-0225-03

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.07.042

Scale-up of liquid-liquid extraction process for chemical pharmacy

LI Ai-jun^{1,2*}, YU Dong-shan¹, LIU Bao-shan³

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. State Key Laboratory Breeding Base, Hebei Provincial Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Shijiazhuang 050018, China; 3. Shijiazhuang Cansav Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: This paper analyzes the problems that are prone to occur in liquid-liquid extraction during process scale-up of chemical pharmacy, and puts forward opinions and suggestions for process improvement.

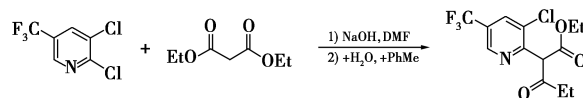
Key words: chemical pharmacy; liquid-liquid extraction; mass transfer efficiency; scale-up of process

1 液液萃取过程尽量简单高效

从水溶液中萃取产物时, 如果原始溶剂是极性水溶性溶剂和水的混合溶剂, 萃取剂应只萃取产物, 而不萃取水溶性极性溶剂, 这样, 可避免水溶性溶剂和萃取剂的分离操作。例如, 从 DMF 或 DMSO 等极性非质子溶剂与水的混合溶剂中萃取产物时, 萃取剂的极性很关键。极性强的二氯甲烷、二氯乙烷和乙酸乙酯作为萃取剂时, 萃取相中会含有较多的极性非质子溶剂, 这会严重影响下游工艺中的浓缩或结晶。因此, 需要用纯净水多次洗涤萃取相中的极性非质子溶剂, 才能将其从萃取相中清除。这样的重复洗涤操作在工业化生产中是低效率的, 操作时间大大延长, 会成为整个生产工艺的时间瓶颈。采用弱极性的甲苯、苯、正庚烷、异丙醚、甲基叔丁基醚等作为萃取剂是比较合适的, 极性非质子溶剂在这些弱极性溶剂中的分配因子极低, 不会被大量萃取。因此, 针对不同的极性非质子溶剂, 选择合适极性的萃取剂是必须要做的工作。

案例 1 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶与丙二酸二乙酯的烷基化反应在 DMF 中进行。反应完毕后, 加入水, 淬灭反应, 然后用有机溶剂萃取。萃取剂为

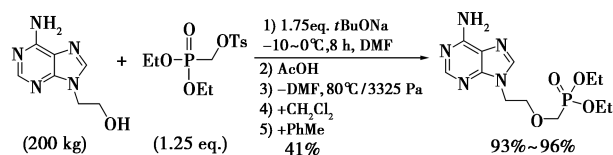
二氯甲烷时, 萃取相最少需要用纯净水洗涤 5 次, 才能将萃取相中 DMF 清除。采用甲苯为萃取剂, 只需洗涤 2 次即可。



液液萃取的次数与产物在萃取剂中的分配因子大小有关。分配因子大, 萃取次数少, 分配因子小, 萃取次数多。所以, 选择分配因子大的萃取剂是减少液液萃取次数的最主要因素。一些极性很强的产物, 在水溶液中的溶解度很大, 在弱极性萃取剂中的溶解度很小, 产物在弱极性萃取剂中的分配因子必然很小, 因此, 需要多次液液萃取才行。如果相同的产物包裹在固体混合物中, 采用相同的萃取剂进行固液萃取时, 由于固体混合物对产物的“溶解能力”差, 产物在萃取剂中的分配因子会变大, 因而萃取次数必然少。可见, 当液液萃取次数较多时, 可以考虑将液液萃取改为固液萃取, 或考虑双水相萃取、加盐萃取。

案例 2 烷基化反应中用氢氧化钠作为碱, DMF 作为反应溶剂时, 用乙酸-水淬灭反应后, 首先用正己烷萃取淬灭混合物中氢氧化钠带来的矿物油, 然后

再用二氯甲烷萃取 12 次水相, 才能将产物从水溶液中完全萃取出来。这样烦琐的操作显然与采用氢氧化钠有很大的关系。



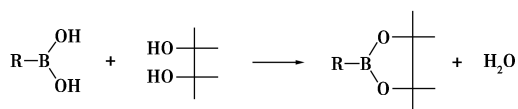
分析: 产物的极性很强, 因此水溶性大, 造成产物在弱极性萃取剂中的分配因子小, 所以需要多次萃取。固液萃取时不需要加入水, 用萃取剂萃取固体混合物中的极性产物时, 产物在萃取剂中的分配因子大, 萃取次数必然减少。

分离工艺: 采用叔丁醇钠作为碱, 省去了萃取矿物油的操作, 分离工艺变得相对简单一些。真空浓缩出大部分 DMF 后, 在得到的浆状物中加入二氯甲烷, 用固液萃取方式萃取固体混合物中包裹的产物。过滤, 除去不溶解的固体乙酸钠和对甲苯磺酸钠。二氯甲烷溶液用水萃取洗涤, 除去有机相中的少量盐和 DMF。浓缩二氯甲烷, 用甲苯进行溶剂置换, 除去二氯甲烷。冷却甲苯, 产物析晶, 过滤, 得到产物晶体^[1]。

2 传质效率是主要关注的问题

液液萃取属于不互溶液液两相间的平衡传质过程, 搅拌因素对传质效率的影响就不能被忽视。在化学制药分离工艺中, 间歇式液液萃取一般在装有搅拌装置的萃取罐(搅拌釜)中进行, 为了达到良好的分散效果, 必须满足 2 个条件, 一是必须有流体的总体流动, 以保证萃取罐内不存在静止区, 二是必须有一个高剪切区, 以保证 2 种不互溶流体能够充分接触。化学制药的液液萃取物料通常是低黏度的, 也有部分物料的黏度较高。对于高黏度的物料来说, 为了保证传质效率, 首先要保证降低黏度, 在降低黏度的基础上, 再考虑如何改善传质速率。通过选择合适的搅拌器形式(推进式搅拌器、涡轮式搅拌器、桨式搅拌器)、提高搅拌速度、安装挡板等强化液体分散的手段, 可使传质速率和传质效率提高。

案例 3 硼酸频哪醇酯的合成如下:



反应完毕, 浓缩脱溶, 收率可达 97% 以上, 如果不将过量的频哪醇洗涤干净, 结晶时, 频哪醇会造成硼酸酯的分解, 造成产品质量不合格。小试工艺中

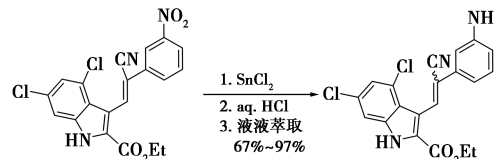
通过热水萃取反应液中的频哪醇后, 冷冻结晶是可以一次性得到合格产品的, 工业化生产时不能得到合格产品。重结晶不合格产品, 虽然能够提高产品纯度, 但结晶收率会损失 20%。造成收率降低的根本原因是工业化生产时的萃取效果不理想, 主要根源是有机相和水相之间的传质速率低造成的。解决了传质速率, 就解决了收率和纯度问题。通过选择推进式搅拌器形式、装挡板等强化液体分散的手段, 可使反应液中的频哪醇完全萃取到水相中。总收率从原来的 75% 提高到 95%, 基本上达到了小试水平。

3 极易乳化的萃取体系不宜放大

小试中不发生乳化, 并不意味着生产中不会发生。在小试中极易乳化的萃取体系, 在放大时更易发生, 且更加严重, 尤其是在工业生产中, 乳化现象的频繁发生成为常态。为了考察和预测工业生产时的乳化程度, 可通过仔细观察小试萃取过程的乳化程度及分相时间。如果小试时的分相时间超过 1 h, 工业化生产萃取工艺基本上不可行。小试时的分相时间控制在 15 min 以下, 生产中产生的乳化就不会严重, 小试分相时间越短, 生产越顺利。

对于容易乳化的体系, 在生产中要严格控制搅拌速度和搅拌强度。一旦发生乳化, 分相时间会很长。一旦乳化层较厚, 可将大部分重相放掉, 其余部分再行过滤, 过滤之后的萃取液再行分相。这样做的好处是能够减少过滤时有机溶剂的挥发, 对于易挥发溶剂尤其如此。生产时, 批次间的乳化程度不同, 造成分离收率的不稳定和大幅波动。

案例 4 用氯化锡还原硝基, 酸性水溶液淬灭反应后, 用萃取剂萃取产物时, 乳化现象严重。通过过滤法消除乳化时, 由于萃取体系的黏度较大, 过滤速度极其缓慢, 即使加入助滤剂, 也不能提高过滤速度。所有这些不好的现象造成了分离收率在 67%~97% 之间大幅波动^[2]。



4 被萃相的颜色较深

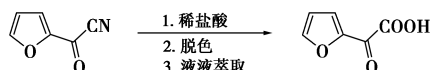
有些反应中的反应组分存在较多的相互反应基团, 会产生深颜色的色素、杂质或多聚物, 用水淬灭反应后的被萃相颜色同样很深。如果色素在萃取剂

中的溶解度同样很大,萃取相和被萃相的颜色就会非常接近,这会给分相带来极大的困难。小试萃取实验中,萃取器和分液器是透明的玻璃分液漏斗,被萃相颜色较浅时,仔细观察还可以看清两相的分界面。颜色很深时,也无济于事。生产车间中的萃取罐是不透明的,萃取深颜色的被萃相时,观察两相分界面更加困难,极易造成两相间的相互“串相”,非常容易造成目标相的污染,而导致产品不合格。因此,遇到这种情况,不要急于萃取,而应采用如下的方法解决之后,再行萃取^[3]。

4.1 吸附脱色

根据色素的极性大小,将被萃相用合适极性的脱色剂进行脱色,待萃取相颜色变浅后,再加入萃取剂萃取。或者加入萃取剂后搅拌脱色,过滤之后,再行分相。这样做的好处是过滤可以破乳,利于分相。

案例5 呋喃酮酸的萃取

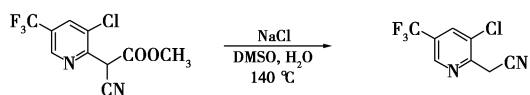


由于呋喃环在酸性条件下极易聚合,反应液颜色呈褐色,用乙酸丁酯或甲基叔丁基醚萃取产物时,很难观察到两相间是否分层。萃取时加入活性炭搅拌脱色一段时间,过滤后,静置,分相时间短,可以明显观察到界面清晰的两相。

4.2 溶剂稀释

两相的颜色可通过稀释而变浅,应选择颜色相对较浅的其中一相进行稀释。当两相颜色接近时,可将被萃相用原始溶剂稀释。如果稀释萃取相,会给溶剂和产物的分离带来压力。如果萃取相的颜色相对较浅,初次萃取时,可增加萃取剂的用量,从而使颜色变浅,再次萃取时,萃取剂的用量可降低。

案例6 氟吡菌酰胺中间体的萃取分离



反应在 140℃ 的高温下进行,会生成颜色很深的杂质色素。反应完毕后,向反应液中加入水 100 mL,二氯甲烷 60 mL。搅拌 10 min,静置。由于颜色很深,几乎观察不到是否分层。再加入二氯甲烷 60 mL,稀释有机相,颜色变浅,能够看到清晰的两相界面。

4.3 萃取前蒸馏

如果被萃产物的沸点不是很高,在萃取之前,将被萃物预先在减压下简单蒸馏,然后再行萃取。由于色素的极性较大,挥发性差,不会被蒸馏出来。

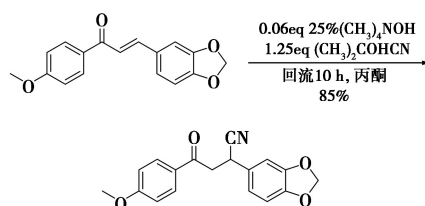
4.4 强光照射

对于萃取相颜色不是很深的情况,实验室中萃取可用强光从侧面照射萃取液,辅助观察两相界面。对于工业化生产,可在分液器出口安装细长状的玻璃分水器等,放料时用强光照射观察两相界面。

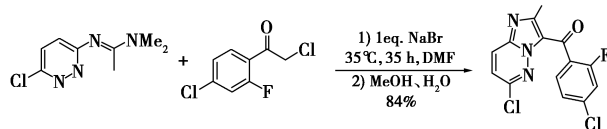
4.5 优化工艺减少有色物质的生成

颜色是通过化学反应生成有色物质造成的,许多深颜色的体系,是由于反应工艺不正确造成的,因此,一旦发现被萃体系颜色较深,应首先考虑反应工艺是否存在问题,在排除反应工艺的问题后,才能采取以上所述的措施。任何分离方法都是辅助手段,都应该在工艺已经优秀的前提下进行,否则会增加分离难度。

案例7 在乙氧基乙醇溶剂中, α,β -烯酮物与氯化钾在 1.5 当量乙酸作用下回流反应,行迈克尔加成反应,会产生极难除去的大量褐色物质,液液萃取时,几乎看不到两相界面。丙酮为溶剂时,采用 1.25 当量的丙酮氰醇及 0.05 当量的四甲基氢氧化铵时,回流反应 10 h 即可完成反应,不会生成有色物质,液液萃取顺利进行^[4]。



案例8 亚胺和氯代苯乙酮在 DMF 中于 120℃ 反应时,反应液为深褐色,液液萃取根本无法判断两相分界面,深颜色物质的产生主要是反应温度太高引起的。加入等当量的溴化钠,在 35℃ 下反应 35 h,大大减少了有色物质的生成,分相界面很容易看清^[5]。



5 分相的“干净程度”对后续反应的影响

用有机溶剂从水相中萃取产物,静置分相后,要求两相间的界面清晰,同时分相时放料速度也不能太快,以便避免放料过程中轻相混入重相中。如果有机相中混入水相,水相中的杂质就会污染产物。如果萃取液直接用于下步反应,有机相中混入的水有可能会影响下一步反应,造成收率的降低。在这种情况下,萃取液应该首先用合适的干燥剂吸附脱水,过滤之后的滤液才能投入下一步反应。

(下转第 232 页)

5 结论

(1) 本项目采用陶粒窑协同处置+异位化学氧化修复联合技术共修复方量为 76 500 m³, 修复深度为 6 m。该技术通过异位化学氧化有效去除有机及复合污染土中的有机污染物, 再使用陶粒窑协同处置修复重金属污染物, 降低了修复成本, 缩短了修复工期, 大大提高后续的污染物去除效率, 同时在处置复合污染土时避免产生有毒有害的有机废气造成对周边环境的影响。

(2) 为保证达到修复目标, 同时降低药剂添加过量带来二次污染, 本项目最终确定过硫酸钠的药剂添加比例为 2%。陶粒窑协同处置污染土壤投加比例在 20%~40%, 更有利于陶粒产品质量及性能的稳定, 实现高效的污染土处置能力。

(3) 采用逐一对比法对基坑及异位修复土进行效果评估, 所有点位目标污染物含量均低于修复目标值, 修复效果评估合格。整个修复过程的环保措施均得到了有效落实, 未发生环境污染事故及居民投诉事件。

参考文献

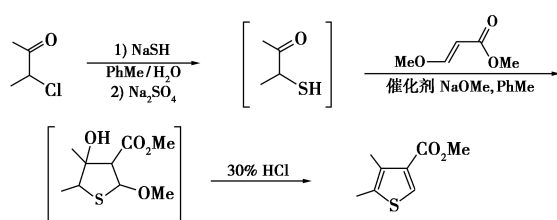
[1] 杨强. 有机物-重金属复合污染土壤植物修复技术研究[D]. 杭

州: 浙江大学, 2004.

- [2] Song Y F, Wilke B M, Song X Y, *et al.* Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and heavy metals (HMs) as well as their genotoxicity in soil after long-term wastewater irrigation [J]. *Chemosphere*, 2006, 65 (10): 1859-1868.
- [3] 赵述华. 土壤环境中重金属与有机物复合污染修复对策研究[J]. *广东化工*, 2019, 46(4): 119-121.
- [4] 陈博, 王凌燕. 某有色金属冶炼厂场地土壤铅、砷污染修复技术及修复效果评估[J]. *绿色科技*, 2021, 23(20): 153-154.
- [5] 林雅洁, 胡靖琳. 有机污染场地化学氧化处置方法综述[J]. *环境工程*, 2016, 34(S1): 1003-1007.
- [6] 刘贤力, 侯昭胤. 重金属污染土壤回转窑协同处置和资源化利用[J]. *化工进展*, 2020, 39(S1): 279-285.
- [7] 马明亮, 孙晓南, 权宗刚, 等. 我国工业固废制备陶粒资源化利用的研究进展[J]. *硅酸盐通报*, 2020, 39(8): 2492-2500.
- [8] 周虹, 欧阳晶, 袁芳沁, 等. 湖南某锰渣工业污染场地综合治理工程实例[J]. *广东化工*, 2020, 47(14): 131-136.
- [9] 袁芳沁. 西南某铝厂污染场地异位修复工程案例[J]. *湖南有色金属*, 2021, 37(1): 58-62.
- [10] 全旭. 拉森钢板桩基坑支护的应用探讨[J]. *四川建材*, 2012, 38(3): 43-44.
- [11] 赖冬麟, 张奇, 陈亭亭, 等. 张家口市某机械厂原址电镀污染场地土壤修复工程实践[J]. *环境工程*, 2022, 38(6): 75-80.
- [12] 孟祥瑞, 许超, 杨远强, 等. 云南某铬渣污染场地土壤修复工程实例[J]. *环境工程学报*, 2017, 11(12): 6547-6553. ■

(上接第 227 页)

案例 9 采用“一锅煮”工艺制备噻吩化合物时, 三步反应采用共同的溶剂甲苯。第一步的巯基化反应在甲苯/水两相中反应, 反应完成后, 分相得到的甲苯萃取液必须用干燥剂(无水硫酸钠、无水硫酸镁、分子筛、氯化钙等)进行吸附干燥, 以便除去甲苯相中溶解的和漂浮的少量水分, 然后才能投入下步反应原料进行环合加成反应。因为环合加成反应对水和质子型杂质非常敏感, 质子的存在会大量形成中间体, 大幅度降低环合反应的收率。仅仅凭借仔细分相来避免甲苯相中混入水分, 在工业放大时几乎是不可能的, 只能通过吸附干燥这种非常保险的方式除去甲苯相中存在的水分才行^[6]。



参考文献

- [1] Richard H, Yu Lisa, Schultze M, *et al.* Process optimization in the synthesis of 9-[2-(diethylphosphonomethoxy) ethyl] adenine: Replacement of sodium hydride with sodium tert-butoxide as the base for oxygen alkylation[J]. *Organic Process Research & Development*, 1999, 3(1): 53-55.
- [2] Timothy J N Watson, Stephen W Horgan, Ramnik S Shah, *et al.* Chemical development of mdl 103371: An N-methyl-d-aspartate-type glycine receptor antagonist for the treatment of stroke[J]. *Organic Process Research & Development*, 2000, 4(6): 477-487.
- [3] 李爱军. 有机合成工艺研发: 副反应抑制法[M]. 北京: 中国石化出版社, 2019, 420-421.
- [4] James E, Ellis Edward M, Davis Gary J, *et al.* Development of a scalable process for CI-1020, A novel endothelin antagonist1[J]. *Organic Process Research & Development*, 2001, 5: 266-233.
- [5] Mitchell D, Cole K P, Pollock P M, *et al.* Development and a practical synthesis of the JAK2 inhibitor LY2784544[J]. *Organic Process Research & Development*, 2016, 16(1): 70-81.
- [6] Phillips, Fevig T L, Lau P H, *et al.* Process research on the synthesis of siltthiofam: A novel fungicide for wheat[J]. *Organic Process Research & Development*, 2002, 6(4): 357-366. ■