

β -内酰胺类抗生素生产废液处理 工艺研究

周宝强, 刘冬, 曾嵘, 高瑞昶*

(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要:以应用于工业化生产为目的,得到了以化学合成和精馏分离的循环操作来处理 β -内酰胺类抗生素生产废液的新工艺。直接从含有六甲基二硅醚的甲苯废液出发,以甲苯作为反应溶剂,体系中不引入新的组分直接合成目标产物 N,N' -双三甲基硅脲,每个循环周期产物收率达到74.3%。讨论了不同精馏操作方式对纯甲苯收率的影响,使每个循环过程甲苯回收率达到80%以上。

关键词:六甲基二硅醚;甲苯; N,N' -双三甲基硅脲;催化剂;连续精馏

中图分类号:TQ465

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2014)06-0126-03

Treatment of wastewater from β -lactam antibiotics

ZHOU Bao-qiang, LIU Dong, ZENG Rong, GAO Rui-chang*

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: For the purpose of industrial production, the new cyclic process of chemical synthesis and distillation on treatment of wastewater from β -lactam antibiotics has been obtained. Using toluene wastewater containing hexamethyl disiloxane as raw material and toluene as solvent, the target product bis(trimethylsilyl) urea is directly synthesized without addition of any new substances. The yield of the product for each cycle reaches 74.3%. And the effects of different distillation operations on the yield of pure toluene are also studied. The optimized yield of toluene for each cycle is over 80%.

Key words: hexamethyldisiloxane; toluene; bis(trimethylsilyl) urea; catalyst; continuous distillation

随着有机硅化学的快速发展,可置换活泼氢的硅烷化试剂在当前的 β -内酰胺类抗生素选择性合成工艺中应用广泛^[1]。 N,N' -双三甲基硅脲,又称六甲基二硅脲(BSU),纯品为白色针状结晶,熔点222~224℃,无毒略带胺味,溶于乙醇、苯,易水解,是有机合成中用于保护各种有机官能团的一类硅烷化试剂^[2],可用于各种有机结构中的一OH、—SH、—NH₂的保护与活化。采用BSU为保护基,具有反应条件温和、操作简便、收率高、易脱去等优点^[3],而且其活性较大,可提高被保护化合物的稳定性且易于合成,目前在 β -内酰胺类抗生素合成中广泛应用。在 β -内酰胺类抗生素的生产过程中,BSU作为硅烷化试剂通过Morin-Jackson反应后转化成六甲基二硅醚(HMDO)而溶于甲苯溶液中,形成了含有HMDO的甲苯溶液^[4],即待处理抗生素废液。

经Aspen Plus模拟可得出HMDO、甲苯物系存在着明显共沸,后经过实验室小型精馏塔实验证实了这一点。在塔顶得到了质量分数为HMDO 85%、甲苯 15%的塔顶共沸物,2个组分无法用常规的精

馏进行分离。若选择共沸精馏的方法,一是本物系的共沸剂选择是一个问题,二是共沸剂的加入必定引入新的组分,加大了分离的复杂程度。

本研究考虑以甲苯作为溶剂,将废液中的HMDO经过一系列合成反应最终转换成产品,零引入零排放的同时高效回收甲苯,考察了各步反应条件和收率情况,并对精馏过程做了探讨,为该工艺的工业化应用提供依据。

1 HDMO/甲苯废液处理新工艺

1.1 工艺流程

整个工艺的流程示意图如图1所示。

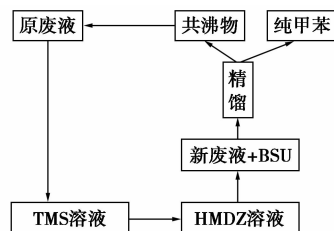
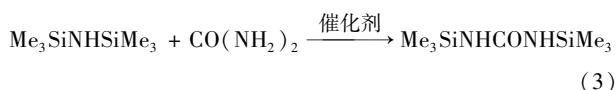
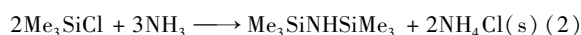
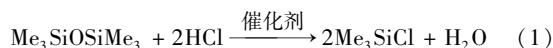


图1 工艺流程图

首先是向废液里通氯化氢气体进行氯化反应,将 HDMO 转化为三甲基氯硅烷,简称 TMS(式 1)。然后向 TMS 溶液里通入氨气进行反应得到六甲基二硅氮烷,简称 HDMZ(式 2)。之后在 HDMZ 溶液里加入尿素进行液固反应将 HDMZ 转化成 BSU 得到产品(式 3),并将最终的废液进行精馏操作,塔顶得到共沸物,通过循环工艺返回到初始废液,塔釜得到纯甲苯。



1.2 试剂和仪器

试剂: β -内酰胺类抗生素合成废液(石药集团中润制药有限公司提供),氯化氢气体(由浓硫酸和氯化钠发生),固体催化剂[按照 m (氯化锌): m (活性炭) = 1:1 自制],氨气(由浓氨水和固体氢氧化钠发生),尿素。

仪器:福立 9750 气相色谱仪,超级恒温油浴锅,恒温冷却液循环泵,英峪高科合成反应器(2 L 四口反应釜,附夹套、冷凝管和搅拌器),间歇精馏塔(有效填料段高度 1 200 mm,塔径 20 mm,内装 2 mm \times 2 mm 的不锈钢环填料),真空泵,抽滤瓶,烘箱,北京泰克熔点仪,红外光谱仪。

2 合成反应

2.1 TMS 的合成

向合成反应器中加入 1.5 L(1 164.3 g) β -内酰胺类抗生素合成废液,经气相色谱测定质量分数 HDMO 54%,甲苯 46%。向废液中加入固体催化剂 5.28 g^[5],其中 n (HDMO): n (氯化锌) = 1:0.005,将恒温冷却液循环泵连接到合成反应器的夹套并启动,设置恒定冰盐水温在 0℃。向反应液底部通入氯化氢气体并开启搅拌,在此低温反应 6 h 左右至废液中 HDMO 的质量分数不再减少为止。最终得

到 TMS 溶液各物质组成见表 1,本步反应 HDMO 的转化率为 76%。

表 1 TMS 溶液各物质组成

物质	TMS	HDMO	甲苯
质量分数/%	41	13	46

此处取出 10 mL TMS 溶液放置在冰盐浴中低温保存,留作合成 BSU 的催化剂^[6]。

2.2 HDMZ 的合成

将上一步合成的 TMS 溶液静置分层,从合成反应器底部放液口将水相放出。将超级恒温油浴锅连接到合成反应器的夹套并启动,设置水温为 50℃。向反应液底部通入氨气^[7],在此温度下加热回流反应 3 h 左右至溶液中 TMS 接近反应完全停止通入氨气。最终得到的 HMDZ 溶液各物质组成见表 2,本步反应 TMS 的转化率 98.7%。

表 2 HMDZ 溶液各物质组成

物质	HDMZ	TMS	HDMO	甲苯
质量分数/%	35	0.54	14.4	50

2.3 BSU 的合成

用质量分数为 10% 的 NaOH 溶液溶解氯化铵沉淀,收集有机相作反应液。称量 177.0 g 尿素,使得 n (HDMZ): n (尿素) = 1:1,加入到反应液中,称量第一步取出备用的 TMS 溶液 1.7 g(1.98 mL),使 m (尿素): m (催化剂 TMS) = 1:0.005。从室温开始升至甲苯沸点 110℃,同时开启搅拌,反应不断有固体析出,加热回流反应 6 h 至溶液中 HDMZ 接近反应完全,终止反应。水洗反应液,抽滤并用容器收集得到 711.36 mL(623.7 g)有机相(称新废液),取样气相色谱检测,新废液各物质组成见表 3,本步反应 HDMZ 的转化率为 98.9%。

表 3 新废液各物质组成

物质	HDMZ	HDMO	甲苯
质量分数/%	0.38	22.8	76.7

(上接第 125 页)

[3] 陈海淼. 涡轮除尘技术[J]. 现代化工, 2003, 23(1): 49-51.

[4] 郑国, 吴少华, 周荣志. 二次分离对细粉分离器性能的影响[J]. 电站系统工程, 2003, 19(6): 17-18.

[5] 陈民生. 动态旋风分离器的初步研究[D]. 北京: 中国石油大学, 2002.

[6] 王军. 细粉旋风分离器的研究[D]. 北京: 中国石油大学, 2005.

[7] Leith D, Licht W. The collection efficiency of cyclone-type particle collectors—a new theoretical approach[J]. AIChE Symp Ser, 1972, 68(126): 196-206.

[8] Dirgo J, Leith D. Performance of theoretically optimized cyclones[J]. Filtration and Separation March, 1985, 22(2): 119-125.

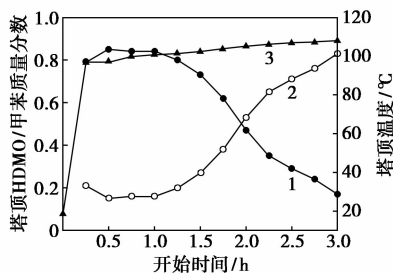
[9] Overcamp T J, Mantha S V. A simple method of estimating cyclone efficiency[J]. Environmental Progress, 1998, 17(2): 77-79. ■

将滤饼多次水洗减压抽滤,烘干得到针状晶体 447.1 g,通过熔点仪测定熔点为 225℃,经红外光谱分析,IR(σ , KBr) 3 335、2 960、2 843、1 665、1 610、1 492、1 377、1 247、846、701、684 cm^{-1} 与 BSU 标准谱图^[8]吻合,可确定产品即为目标产品,每个循环的产品 BSU 收率为 74.3%。

3 分离过程

3.1 间歇精馏回收纯甲苯

将上一步得到的有机相(新废液)放置到 1 个 1 L 的精馏釜中,进行常压间歇精馏操作。在精馏过程中,全回流 0.5 h 之后,塔顶温度为 99.5℃,开始塔顶采出,采取恒回流比操作方式(回流比为 3),进行 3 h 精馏操作停止加热。过程中塔顶塔釜组成变化如图 2。



1—塔顶 HDMO 质量分数;2—塔顶甲苯质量分数;3—塔顶温度

图 2 塔顶组成、温度随精馏时间的变化

塔釜得到纯甲苯,塔顶得到的共沸物以及过渡馏分。将塔顶得到的物质收集起来加入到原始废液中进行下一个循环操作。得到的塔顶和塔釜组成见表 4。

表 4 间歇精馏得到的塔顶和塔釜组成

位置	容积/mL	质量/g	甲苯质量分数/%	HDMO 质量分数/%
塔顶	316.4	257.4	46.3	53.7
塔釜	368.9	317.3	99.1	0.9

3.2 连续精馏回收纯甲苯的模拟

由实验室间歇精馏实验可知,运用精馏方法分离新废液从而得到纯甲苯的工艺具有实际可行性。考虑到间歇精馏要想得到塔釜高纯度甲苯,需要蒸出大量的过渡馏分,大大降低了纯甲苯的回收率,造成大量的甲苯循环套用,降低产量的同时浪费了能源。而连续精馏一方面可提高处理量,降低成本,另一方面因为没有过渡馏分,因而可得到相对更多的纯甲苯,提高回收率。因此选用 Aspen Plus 中 NRTL

物性方程对本物系组成进行常压连续精馏模拟,得到连续精馏塔的最优工艺参数及塔内工艺指标分别如表 5、表 6 所示。

表 5 连续精馏塔的设定工艺参数

理论板	进料板	回流比	进料量/($\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$)
30	20	4	1000

表 6 连续精馏塔塔内工艺指标

位置	温度/℃	质量分数/%		采出量/ ($\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$)
		HDMO	甲苯	
塔顶	100.39	75.1	24.9	300
塔釜	113.42	0.7	99.3	700

整个连续精馏过程甲苯回收率可达 90.6%,每个循环甲苯总回收率可达 80.9%。可以看出,连续精馏不仅能提高产量,降低成本,而且大幅提高了甲苯收率,因此连续精馏应用于本工艺可以达到更好的效果。

4 结语

本工艺直接从含有 HDMO 的甲苯废液出发,以甲苯为溶剂进行一系列的合成反应,直接将甲苯废液里的 HDMO 重新转化成为 BSU 进一步使用,同时精馏分离得到纯甲苯产品,而且体系里不增加新的组分,用简单易行的合成反应和分离操作达到 HDMO 的完全利用以及纯甲苯的高效回收,做到零排放的同时大大节约了生产成本,提高效率。

参考文献

- [1] 孙铭宇,刘少杰,毕研英,等. 硅烷化试剂在制药上的应用[J]. 有机硅材料,2001,15(5):18-20.
- [2] Cooper B E. Silylation as a protective method in organic synthesis [J]. Chemistry and Industry,1978,(20):794-797.
- [3] 单建华. 由六甲基二硅氧烷制备 *N,N*-双三甲基硅脲的工艺过程研究[D]. 天津:天津大学化工学院,2003.
- [4] 李■,孙治荣,陈庆琰. 利用头孢氨苄废液制备六甲基硅脲的研究[J]. 哈尔滨工业大学学报,1996,28(5):112-115.
- [5] 张宝华,史兰香. 副产物六甲基二硅醚制备三甲基氯硅烷新技术[J]. 河北工业科技,2007,24(2):63-65.
- [6] 李永刚,孟冬燕. *N,N'*-双(三甲基甲硅基)脲的合成[J]. 化学工业与工程,2000,17(2):106-108.
- [7] Ellis C A, Foster R S. Continuous process for the synthesis of hexamethyldisilazane: US,4644076[P]. 1987-02-17.
- [8] 夏易君. 三甲基氯硅烷及其下游产物的合成研究[D]. 太原:太原理工大学,2007. ■