DOI:10.19789/j.1004-9398.2023.03.006
文献引用:许宝明,王欣辉,王娜,等.医药级橡胶硫化促进剂DM的精制工艺研究[J].首都师范大学学报(自然科学版),2023,44(3):36-40.
XU B M, WANG X H, WANG N, et al. Refining process of pharmaceutical grade rubber vulcanization accelerator DM[J]. Journal of Capital Normal University(Natural Science Edition),2023,44(3):36-40.

医药级橡胶硫化促进剂DM的精制工艺研究*

许宝明[1], 王欣辉[1], 王 娜[1], 代振旭[1], 张 恒[1,2**]

(1. 青岛科技大学海洋科学与生物工程学院, 山东 青岛 266042;
2. 广东省绿色化学产品技术重点实验室, 广东 广州 510641)

摘要:医药级2,2'-二硫化二苯并噻唑(2,2'-dibenzothiazoledisulfde,DM)是一种重要的医药中间体,可由工业级的橡胶硫化促进剂DM精制而成。为了更高效地生产医药级DM,本文采用多种溶剂耦合吸附剂对DM粗品进行了精制提纯,研究了不同溶剂、吸附剂、溶剂的循环次数对精制后DM熔点的影响。实验结果表明,以四氯乙烯为溶剂、活性炭为吸附剂的实验效果最佳,制得的DM熔点为180.1~182.6 ℃、纯度为99.48%,完全达到医药级DM的产品标准,溶剂循环使用次数以1~2次为宜。本文的重结晶-吸附耦合工艺能有效精制DM,重结晶的溶剂可以重复使用,工艺过程对环境污染较小,所得产物纯度高,是一种绿色、高效、低成本的生产医药级DM的生产工艺。

关键词:医药级橡胶硫化促进剂DM;精制;吸附;重结晶;工艺研究
中图分类号:O6-322;TQ460.4 **文献标识码**:A

Refining process of pharmaceutical grade rubber vulcanization accelerator DM*

XU Baoming[1], WANG Xinhui[1], WANG Na[1], DAI Zhenxu[1], ZHANG Heng[1,2**]

(1. College of Marine Science and Biological Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao Shandong 266042; 2. Guangdong Provincial Key Lab of Green Chemical Product Technology, Guangzhou Guangdong 510641)

Abstract: Pharmaceutical grade 2, 2'-dibenzothiazoledisulfde (DM) is an important pharmaceutical intermediate that can be refined from industrial grade rubber vulcanization accelerator DM. In order to produce pharmaceutical grade DM more efficiently, the crude DM was refined and purified by using various solvent-coupled adsorbents in this paper. And the effects of different solvents, adsorbents, and the number of solvent cycles on the melting point of DM after refining were investigated. The experimental results showed that tetrachloroethylene was the best solvent and activated carbon was the adsorbent. The melting point of DM produced was 180.1 to 182.6 ℃, and the purity was 99.48%, which fully met the standard of pharmaceutical grade DM. The number of solvent cycles was one. This recrystallization-adsorption coupling process can effectively refine DM. The recrystallized solvent can be reused. The process is less polluting to the environment, and the purity of product is high, which is a

收稿日期:2022-07-04
* 山东省自然科学基金项目(ZR2022MB135);广东省绿色化学产品技术重点实验室开放基金资助项目(GC202112)
** 通信作者:hgzhang@sina.com

green, efficient and low-cost production process for pharmaceutical grade DM.

Keywords: pharmaceutical grade rubber vulcanization accelerator DM; refining; adsorption; recrystallization; process research

CLC: O6-322; TQ460.4 **DC**: A

0 引 言

2,2'-二硫化二苯并噻唑(2,2'-dibenzothiazole-disulfide,DM)是一种良好的中速硫化促进剂,也是目前应用广泛的硫化促进剂之一[1-2],除应用于橡胶行业,其还是一种重要的医药合成中间体[3]。作为一种医药中间体,高纯度、医药级别的DM被广泛应用于生产AE-活性酯、头孢类抗生素[4]等产品,是重要的医药材料之一。AE-活性酯是用于合成头孢类抗菌素药物的前驱体,是生产头孢曲松钠、头孢匹美和头孢噻肟等的重要中间体原料[5-6];此外,DM还可以替代2-硫醇基嘧啶来合成β-内酰胺[7],β-内酰胺类抗生素具有抗菌活性强、抗菌谱广、毒性低等优点,在国内外被广泛应用于临床医学。随着社会对高纯度DM的需求越来越多,研究医药级DM更为高效的生产工艺显得愈发紧迫。

医药级DM产品的行业要求是熔点>180.0 ℃,纯度>99.00%[3]。目前国内外制取医药级DM的方法主要有2种:一种是氧化法,通过氧化剂氧化2-巯基苯并噻唑(2-Mercaptobenzothiazole,M)或M钠盐生成高纯度DM,该方法相关研究较为广泛,目前已有工艺使用H_2O_2[5,8]、O_2[9]和$NaNO_2$[3,10-11]等生产医药级DM,但此方法对合成DM的原料M要求纯度较高,生产成本较高;另一种是提纯法,通过精制价格低廉的工业级橡胶硫化促进剂粗DM提纯得到医药级DM。宋玉叶等[12]分别使用多种混合溶液作为溶剂,使用溶剂法对粗DM进行精制提纯,其中,以甲苯和四氯乙烯混合溶液作溶剂得到的产品熔点最高,为179.0 ℃;杨晓玲[13]使用重结晶的方法将DM粗产品精制提纯,但所得产品熔点较低,为172.7 ℃。目前国内外生产医药级DM的主要方式是使用甲苯为溶剂精制工业级DM[14],但该方法得到的DM产品纯度不够理想,一般低于氧化法得到的产品纯度。因此,研究更为高效、环保而且低成本的新型精制工艺已成为行业的发展新趋势。

本文拟采用重结晶法对粗DM进行精制,所用粗DM熔点为170.4 ℃,纯度为87.83%,粗DM中的杂质主要是M,还存在树脂、未完全反应的原料及过氧化产生的磺酸或亚磺酸物质[10]。选择的溶剂既要满足不与DM发生反应,又要满足DM与杂质在溶剂中的溶解度存在较大差异,保证DM结晶后的晶体易与溶液分离。因此,拟对比6种溶剂对DM进行精制,包括乙酸乙酯-乙醇、异丙醇、正己醇、甲苯、甲醇和四氯乙烯。由于DM的溶解度随着温度的上升而增大,为了使更多DM溶解到溶剂中从而获得最佳精制效果,因此实验温度接近各溶剂的沸点。DM纯品熔点约为186.0 ℃[15],其他杂质如M、树脂等的熔点均<186.0 ℃。当样品中混有少量杂质时,对熔点测试结果有较大影响,且随着纯度的降低,熔点会明显下降[16]。DM产物的熔点可在一定程度上表明该产物纯度的高低。因此,本文将通过优化溶剂、吸附剂和溶剂使用次数研究重结晶-吸附耦合工艺,并通过测量DM产品的熔点判断是否符合医药中间体要求,寻找对环境污染小、溶剂可回收使用的医药级DM的精制工艺。

1 实验部分

1.1 试剂

分析纯乙酸乙酯、甲苯、甲醇和乙醇,色谱纯乙腈、KH_2PO_4均购自国药集团化学试剂有限公司;分析纯98.00%正己醇、99.50%异丙醇和98.00%四氯乙烯购自上海麦克林生化科技有限公司;DM粗产品购自山东尚舜化工有限公司;活性炭购自江苏南林炭业科技有限公司,黑色颗粒状,粒径2~4 mm;活性白土购自河南维科特利环保科技有限公司,白色粉末状,粒度200目,比表面积≥155 m^2/g。

1.2 仪器

使用巩义市予华仪器有限责任公司生产的ZNCL-G型智能磁力搅拌器搅拌溶液,搅拌速度300 r/min;使用上海一恒科学仪器有限公司生产的DZF-6020型真空干燥箱真空干燥样品,干燥温度为80 ℃,真空度为-100 KPa;使用上海申光仪器仪表有限公司生产的JY50002型电子天平称样品质量;使用美国沃特斯公司生产的VERTEX 70型傅里叶变换红外光谱仪测量样品的红外光谱,最高分辨率0.4 cm^{-1},信噪比55 000∶1,检测器为DigiTectTM;使

用上海衡平仪器仪表有限公司生产的WRS-3B型熔点仪测量样品的熔点;使用美国沃特斯公司生产的WATERS-e2695型高效液相色谱仪测量样品的纯度,色谱分析采用Hypersil BDS-C18色谱柱,流动相体积比为V(乙腈):V(0.1 mol/L KH_2PO_4)=3:2,进样量为20 μL,流速为1 mL/min,检测波长为254 nm。

1.3 实验步骤

1.3.1 溶剂选择

使用乙酸乙酯-乙醇(体积比为1:6)、异丙醇、正己醇、甲苯、甲醇和四氯乙烯6种溶剂对DM粗品进行精制实验,统一以活性炭为吸附剂。以下实验以四氯乙烯溶剂进行操作说明。称取10.0 g粗DM加入三口烧瓶,加入150 mL四氯乙烯,搅拌后得到质量浓度为66.7 g/L的粗DM溶液,加入5.0 g活性炭吸附剂(吸附剂的质量是DM质量的1/2),边搅拌边升温至110.0 ℃,继续搅拌2 h后结束反应。趁热过滤除去不溶物,待滤液温度降至室温,有大量白色固体析出,再次过滤,收集固体并置于80.0 ℃真空干燥箱中烘干,得到最终精制DM产品,待测熔点。实验重复3次。以乙酸乙酯-乙醇、异丙醇、正己醇、甲苯和甲醇为溶剂重复上述实验,保持DM粗溶液的质量浓度不变,反应温度接近各溶剂的沸点,分别为66.0、73.0、148.0、100.0和55.0 ℃,其他操作均相同。

1.3.2 吸附剂选择

待得出精制效果最佳的溶剂后,分别使用活性炭和活性白土作为吸附剂进行实验优化。其余实验条件不变,实验重复3次。

1.3.3 溶剂循环次数选择

为了研究溶剂循环次数对于精制DM熔点的影响,在得到最佳溶剂和吸附剂后,进行溶剂循环次数优化,即将抽滤后的溶剂重复用于下一次的精制实验中。每次精制操作结束后,滴加新的溶剂以补充消耗部分,保证每次实验时溶剂体积一致,实验重复4次。最后一次重复实验结束后,将溶液加热至130.0 ℃以蒸馏回收溶剂,记录回收溶剂体积,按照每15 mL溶剂精制1.0 g粗产品的比例加入粗DM,以1.3.1节中相同的实验条件进行一次精制实验。记录样品的熔点、过滤液浑浊情况。

1.4 参数测量

(1)性能分析。将最终得到的样品采用溴化钾压片法制备固体粉末样品,用红外光谱仪对所得产物结构进行表征,光谱范围为500~4 000 cm^{-1}。

将所测样品填充到毛细玻璃管中,填充高度为3~4 mm,设定初始温度为165.0 ℃,升温速率为1 ℃/min,设置完成后,将毛细玻璃管插入到熔点仪中,测量结束后,分别读取初熔点和终熔点温度。重复测量3次,分别计算初熔点与终熔点的平均值和温差。

(2)纯度测量。称取12.5 mg终样品加入25 mL容量瓶中,加乙腈超声溶解,得到0.5 mg/mL待测溶液。利用高效液相色谱分析法对所得到的数据图进行分析,使用面积归一法[17-18],确定样品纯度。

1.5 数据处理

所有数据以平均值表示。使用Origin软件进行数据处理和绘图分析。

2 结 果

2.1 溶剂优化

不同溶剂所得产品的熔点如图1所示。可知,粗DM的初熔点和终熔点分别为169.6和171.2 ℃,与粗DM相比,6种溶剂所得产物的初熔点提升了2.4~10.5 ℃,终熔点提升了3.4~11.4 ℃,6种溶剂均能精制粗DM,但精制效果有所差别。乙酸乙酯-乙醇、异丙醇、正己醇、甲苯、甲醇和四氯乙烯所得产品的终熔点分别为175.9、178.5、176.4、178.7、174.6和182.6 ℃,与DM纯品熔点(约186.0 ℃[15])相比,四氯乙烯溶剂所得样品熔点最接近文献值。由样品熔点越接近纯品,则精制效果越佳可知,四氯乙烯溶剂的精制效果最佳,对应产物的初熔点和终熔点分别为180.1和182.6 ℃,温度差为2.5 ℃,达到了医药中间体的标准。因此,后续实验以四氯乙烯为最优溶剂。

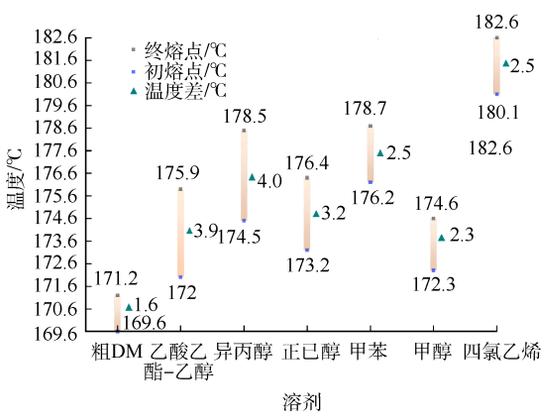


图1 不同溶剂所得产品的熔点

2.2 吸附剂优化

吸附剂为活性炭和活性白土时,所得DM产物初熔点分别为180.1和174.6 ℃,终熔点分别为182.6和178.6 ℃,温度差分别为2.5和4.0 ℃。与活性白

土吸附剂相比,吸附剂为活性炭时,所得样品的初熔点和终熔点均较高,因此,活性炭的吸附效果更佳,且所得产物符合医药级DM的标准,后续以活性炭为最优吸附剂。

2.3　溶剂循环次数优化

当溶剂为四氯乙烯、吸附剂为活性炭时,其他实验条件不变,溶剂循环不同次数时,产物的熔点和过滤液澄清情况列于表1。可知,当溶剂使用1次时,所得产品熔程为180.1~182.6 ℃,过滤液澄清无浑浊;随着溶剂循环次数的增加,所得产品的熔点在逐渐降低,且温度差均有所增加,过滤液中的悬浊物增加;将使用多次的溶剂蒸馏后重新使用,所得产品熔程为180.2~181.8 ℃,温度差为1.6 ℃。与使用1次溶剂相比,蒸馏后的溶剂精制效果略逊。

表1　重复使用的溶剂所得产品的熔点

溶剂使用次数	熔程/℃	温度差/℃	溶液澄清情况
1	180.1~182.6	2.5	无悬浊物
2	178.6~181.5	2.9	微量悬浊物
3	173.7~178.3	4.6	少量悬浊物
4	172.7~176.5	3.8	大量悬浊物
蒸馏回收	180.2~181.8	1.6	无悬浊物

2.4　产物结构分析

粗DM和四氯乙烯法精制的DM红外光谱图如图2所示。与文献数据相比[15],可知,3 057 cm^{-1}处的吸收峰为芳烃的伸缩振动峰,2 600~2 500 cm^{-1}处的吸收峰为疏基化合物中的S—H伸缩振动峰,1 622 cm^{-1}处的吸收峰为—C═N的伸缩振动峰,1 464~1 428 cm^{-1}处的吸收峰为芳环吸收峰,740~680 cm^{-1}处的吸收峰由C—S—C伸缩振动引起。与粗DM的光谱图相比,四氯乙烯精制的DM在2 547 cm^{-1}处没有出现—S—H—的吸收峰,说明DM粗品中有一定量的M,而精制后DM的谱图中在此区域没有出峰,表明产品中没有或存在极少M[7-8]。

2.5　产物纯度

测量可知,粗DM纯度为87.83%,粗DM中存在大量杂质,其中主要杂质为M,还有部分可能是DM合成过程中未完全反应的氧化剂,或者过氧化产生的磺酸或亚磺酸类物质;四氯乙烯精制的DM纯度为99.48%,较粗DM纯度提高了11.65%,仅存在少部分未被除去的促进剂M,所得产物熔点>180.0 ℃,纯度>99.00%,符合医药中间体标准。

3　讨　论

不同溶剂对DM的精制效果存在较大差异,本文选取的6种溶剂均对粗DM有精制作用,其极性由大到小依次为甲醇、乙酸乙酯-乙醇、异丙醇、正己醇、甲苯和四氯乙烯,按照相似相溶原则,DM为非极性物质,非极性分子组成的溶质更易溶于非极性分子组成的溶剂,难溶于极性分子组成的溶剂,因此,DM更易溶解到极性较小的四氯乙烯中。DM与四氯乙烯的分子间作用力相似,由于范德华力的作用,DM更易溶解在四氯乙烯中,而其他杂质如磺酸、亚磺酸和树脂等在四氯乙烯中的溶解度较小,在重结晶过程中,杂质更易被过滤除去,因此使用四氯乙烯作为溶剂的精制效果最佳[19-20]。

活性炭和活性白土是目前常用的吸附剂。活性炭的吸附效果分为物理吸附和化学吸附。物理吸附主要利用活性炭的多孔结构提供大量表面积,在分子间作用力的影响下,杂质被吸附在细小孔径上;化学吸附主要依靠活性炭表面的各种官能团与杂质形成化学键来吸附杂质。活性炭表面往往存

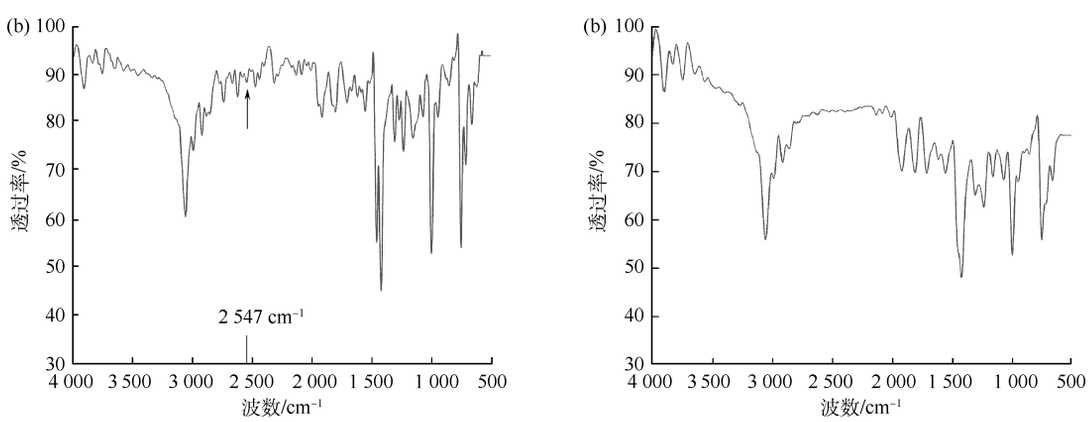


图2　2,2'-二硫化二苯并噻唑(DM)样品的红外光谱图

(a)粗DM;(b)精制DM

在如O、N、H、S和P等原子,与表面边缘的碳原子及有缺陷碳环共同构建成活性炭表面的各种官能团。活性白土的吸附主要是物理吸附,既可以发生单分子吸附,也可以形成多分子层吸附,吸附的速率较快。活性白土的化学吸附是由于其呈负电性,难以吸附带负电的有机物,更适合吸附小分子杂质[21],广泛用于油脂工业中的脱色环节。活性白土活性较高,由膨润土处理加工而成,能够有效吸附碱性原子团和极性原子团,其对油脂中的色素,尤其是胶性杂质吸附能力很强。文中结果表明,2种吸附剂中,活性炭的吸附效果更好。活性炭既可在气相中除杂,也可在液相中除杂,由于没有选择性,活性炭对各种分子量的杂质都有一定吸附作用[22],活性炭更易吸附原料中分子量较大的可溶性树脂。

若仅以生产效率和产品效果为导向,以四氯乙烯作为溶剂仅使用1次的效果最佳;在综合考虑生产成本、环境保护、产品效果和生产效率的前提下,第1次实验后的四氯乙烯溶液可重复使用1次,而第2次及以后所得产品熔点有很大程度下降,造成上述现象的原因可能是粗DM中的可溶性杂质在四氯乙烯中富集,当杂质的浓度达到一定值后,会在溶液冷却时随DM一同析出,从而降低产物的纯度和熔点;在突出强调绿色环保的前提下,为达到较好的产品效果,可对四氯乙烯溶液进行蒸馏回收,再次进行实验,所得产品熔点>180 ℃,符合医药级要求标准,即蒸馏回收的溶剂对于DM精制效果无影响。重复使用溶剂时,连续多次使用的溶剂经过蒸馏回收后,仍可用于粗DM的精制实验中。

4 结束语

高纯度DM对于抗生素类药物开发具有重要意义,其在医药中间体行业具有良好的发展前景。本文分析了不同溶剂、吸附剂和溶剂使用次数对精制DM效果的影响,通过条件优化,得到了最佳制作工艺。本工艺简单可行,具有工业化生产的可能,有助于进一步提升医药级DM的生产效率。今后可对更多其他溶剂或混合溶剂进行研究,深入分析杂质成分,采取分步法将其逐一去除,进一步优化实验操作流程,以获得纯度更高的医药级DM。

参 考 文 献

[1] 周学良.精细化工产品手册 橡塑助剂[M].北京:化学工业出版社,2002:327-355.

[2] 莫力瑛,金在琴.橡胶活化剂M和DM在轮胎胶料中的应用[J].橡胶工业,1996(10):600-601.

[3] 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(6):20-21.

[4] 刘立英.头孢克肟合成工艺的研究[D].石家庄:河北科技大学,2010:80.

[5] 郑晓迪.医药级二硫代二苯并噻唑合成工艺研究[D].青岛:青岛科技大学,2015.

[6] 徐缓,于涛,张伟,等.AE-活性酯的合成及检测方法的建立[J].北华大学学报(自然科学版),2011,12(6):656-658.

[7] 董庆,吴松,孙颖,等.二硫化二苯并噻唑在β-内酰胺合成中的应用[J].华西药学杂志,1990(1):30-31.

[8] 杨兰.医药中间体DM的清洁生产工艺[D].青岛:青岛科技大学,2007.

[9] 蒋士峰,黎振球.2-硫醇基苯并噻唑铵盐氧气氧化法制备2,2'-二硫代二苯并噻唑[J].合成橡胶工业,2015,38(5):345-347.

[10] 孟冬,谢晓霞,陈学玺.药用二硫化二苯并噻唑的质量控制[J].应用化工,2013,42(9):1618-1619.

[11] 张维仁,岳姝雅,高强,等.一种医药级二硫化二苯并噻唑DM的生产工艺:CN104327011A[P].2015-02-04.

[12] 宋玉叶,黎振球,肖海焕.2,2′-二硫代二苯并噻唑的精制[J].江苏化工,2008(3):23-25.

[13] 杨晓玲.一种二硫化二苯骈噻唑的合成方法:CN107365281A[P].2017-11-21.

[14] 陈江.高品质二巯基苯并噻唑及其衍生物合成工艺研究[D].青岛:青岛科技大学,2012:47.

[15] 孟冬.药用二硫化二苯并噻唑(DM)工业生产关键技术[D].青岛:青岛科技大学,2013:1.

[16] 张恒,李素香,张天,等.橡胶硫化促进剂M新型精制工艺研究[J].化工科技,2016,24(3):19-24.

[17] 李娜然,孟祥军.HPLC法测定硫化促进剂DM的含量[J].光谱实验室,2003(1):85-87.

[18] 孙桂英,朱军,马淑伟.促进剂DM纯度的测定[J].橡胶科技市场,2012,10(6):25-27.

[19] 李俊山,孙军,张大龙.橡胶配合剂的溶解度参数[J].橡胶参考资料,2007(5):28-45.

[20] 李俊山,孙军,张大龙.估算橡胶助剂溶解度参数用基团贡献值的研究[J].橡胶工业,1995(7):393-395+423.

[21] 罗智文,陈琳,莫小平.硅藻土的吸附机理和研究现状[J].内江科技,2008(9):110-123.

[22] 王露,丁小婷,陈凯.活性炭的吸附机理评述[J].科学大众(科学教育),2018(12):30-31.

(责任编辑:王 媛)