

乙二醛起始合成尿囊素的工艺及装置改进

师红亮

新天地药业股份有限公司

摘要：本文基于乙醛酸-尿素环合生成尿囊素的反应机理，重点论述了以乙二醛为起始物料，通过氧化反应、环合反应及精制提纯的方式，合成医药级尿囊素工艺及装置的创新设计细节与改进效果。

关键词：乙二醛；尿囊素；环合反应；闭路循环

尿囊素是乙内酰脲衍生物的一种，白色晶体或白色粉末，纯品无毒、无味、无刺激、无过敏性，分子式 $C_4H_6O_3N_4$ ，分子量 158.12，结构式^[1]如图 1 所示。

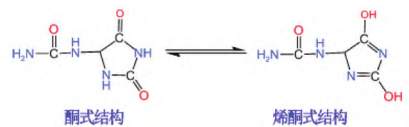


图 1 尿囊素结构式

尿囊素名字中虽然有“尿”，其实和尿没有任何关系。它广泛应用于合成医药、美容化妆品等领域。具有促进细胞生长、加快伤口愈合、保持皮肤水分的作用，国内外许多商家已把尿囊素列为高档化妆品的首选添加剂。

尿囊素的合成路线主要有：1) 尿素高锰酸钾氧化法；2) 乙醛酸钙盐酸溶解法；3) 尿素二氯乙酸加热法；4) 三氯乙醛合成法；5) 尿素-乙醛酸直接缩合法等。其中以尿素-乙醛酸环合法产业化价值最高。

1 对尿囊素现行生产工艺的技术解读

鉴于企业生产成本控制的考虑，尿素-乙醛酸环合法生产尿囊素的工艺经过多次创新改进，逐渐演变成成为“乙二醛氧化成乙醛酸，乙醛酸再与尿素环合

生成尿囊素”的工艺^[2]。

现行工艺合成尿囊素的反应机理是：乙二醛先经稀硝酸或双氧水氧化成乙醛酸，乙醛酸与尿素在催化剂作用下发生环合反应生成尿囊素^[3]。以乙二醛为起始物料二步合成尿囊素的化学反应式如图 2 所示。



图 2 合成尿囊素的化学反应式

2 现行尿囊素生产工艺的不足

虽然“乙二醛氧化再与尿素环合成尿囊素”的产业化价值较高，但也存在几个明显不足。

1) 现在惯用的乙二醛硝酸氧化法或双氧水氧化法合成乙醛酸的工艺因过度氧化的原因会有 $\pm 20\%$ 的草酸副产物生成，同时作为氧化剂的硝酸对常规釜式反应器的腐蚀也是比较严重的，这对尿囊素品质控制和生产成本计算不利。

2) 尿素与乙醛酸环合生成尿囊素的收率只有 $\pm 69.0\%$ ，收率较低，不利于生产成本的节降。

3) 废水量较大，处理废水所直接带来的不利因素是生产成本持续走高。

3 对尿囊素合成工艺的创新设计

结合现行乙二醛氧化和尿素环合工艺存在的工艺或设备缺陷，再联想到乙醛酸与尿素环合的前沿技术及装置的联动改进，设计出几项切实可行的技术创新方案：1) 利用微通道反应器取代间歇式反应釜进行乙醛酸的合成，快速高效杂质少；2) 文丘里喷射器巧妙运用到本设计中，乙二醛氧化反应产生的氮氧化物尾气 NO_x 由“文丘里喷射器+喷淋吸收填料塔”形成的尾气吸收塔组合进行强制吸收；3) 尿素与乙醛酸的环合反应采用“氨基磺酸+磷钨酸”作为复合催化剂^[4]；4) 乙醛酸生产中产生的复用水转移至乙二醛预混釜利用，尿囊素精制离心母液作为尿素的溶剂重复利用，尿囊素粗品离心母液经浓缩、脱色、除杂后套用到接下来的环合反应中，套用 4 ~ 6 次后转入乙醛酸合成工艺中的 E 和 F 级吸收塔作为氮氧化物吸收剂使用。本创新改进的尿囊素合成工

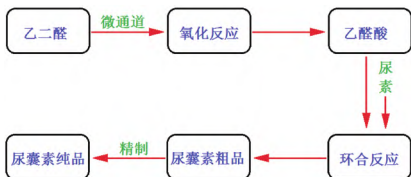


图 3 创新改进的尿囊素合成工艺流程

艺流程示意如图3所示。

由于尿素-乙醛酸环合反应需要在强酸催化条件下进行,所以乙二醛硝酸氧化法合成乙醛酸工艺中的硝酸残余无须清除,它能直接应用到下个工序的环合反应。所以,相比于双氧水来说,现在采用的乙二醛氧化剂选择浓度适中的稀硝酸。基于硝酸的强腐蚀性,对乙二醛氧化合成乙醛酸的工艺及装置进行创新改进,采用反应速率高的连续流工艺,利用能耐强酸腐蚀且传质、剪切性能特别优越的微通道反应器及系列组合实现硝酸快速氧化乙二醛来高效合成乙醛酸,采用分段截取的连续流技术合成乙醛酸的工艺基本上没有草酸生成。

乙醛酸合成工艺改进的核心是引入微通道反应器组合,利用绿色连续流微反应工艺快速合成乙醛酸^[5]。由于微通道反应器相对间歇式反应釜的独特优势,在微通道反应器中利用硝酸氧化乙二醛时能够选择性地避开更多的乙醛酸继续氧化成副产物草酸的机会。草酸的零生成或大幅度减少对乙醛酸品质来说是非常大的技术进步,对接下来的尿囊素环合过程和尿囊素品质更是超级利好。

乙醛酸合成的另一创新设计是基于微通道反应器基础上的绿色合成工艺,通过对硝酸用量的智能计算和给料,借助预设温度、适当压力的反应通道分段

氧化,就能得到品质更加优良的乙醛酸。乙醛酸合成全流程实现闭路循环,即氧化反应产生的氮氧化物 NO_x 尾气通过A~F级的6级吸收塔组合的梯度吸收,其中A~D级属文丘里喷射器的强制水吸收^[6],E~F级属尿素水溶液吸收还原。这样的设计就能使98.5%的氮氧化物 NO_x 尾气转化成稀硝酸再利用,另有约1.0%或以下的氮氧化物尾气经F级尿素水溶液的还原转化成无害化的氮气和二氧化碳^[7]。而分离提浓乙醛酸产生的部分复用水通过管道转移至乙二醛溶液预混釜,继续参加乙醛酸的合成反应。

本着绿色合成和无害化排放的目的,在本设计中还引用文丘里喷射器,用于稀硝酸的匀速给料,确保避免过氧化发生,避免过多草酸的产生;本创新设计把文氏喷射原理应用于尾气吸收,组合成“文丘里喷射器+喷淋吸收填料塔”,在A~D级对氮氧化物尾气 NO_x 进行强制的高效吸收。利用A~D四级串联对氮氧化物尾气吸收的方法,吸收效果能够达到98.5%,回收所得稀硝酸重新返回流程前端的稀硝酸进料口,然后匀速进入微通道反应器对乙二醛进行氧化。改进后的乙二醛硝酸氧化合成乙醛酸工艺流程示意如图4所示。

经过多次试验筛选,确定以“氨基磺酸+磷钨酸”作为复合催化剂用于

尿素和乙醛酸的环合反应。这样的催化剂组合克服了之前“浓硫酸+硝酸”催化对反应器及管路的严重腐蚀,同时,也使环合反应条件变得温和了许多,对反应速率和收率也有了很大提高。

闭路循环也是本设计的亮点:1)乙二醛氧化合成乙醛酸所产生的复用水转移至乙二醛预混釜重复利用;2)尿囊素精制离心母液作为尿素及复合催化剂的溶剂重复循环使用;3)含有尿素的尿囊素粗品离心母液套用和转入乙醛酸合成工艺中的E和F级吸收塔作为吸收剂使用,等其中的尿素耗尽,剩余的水继续作为A~D级尾气吸收用水重复利用。

尿囊素粗品精制提纯工序采用重结晶工艺^[8],会使尿囊素产品质量有极大提高,品质符合医药级标准。精制工序及后续的干燥、包装等全流程设置于GMP车间洁净区,所用纯水必经微孔膜精密过滤器再处理。纯水与尿囊素粗品采用大比例混合,结晶过程采用缓慢降温-自然结晶的工艺,这样精制得到的尿囊素纯品具有晶形好、品质高的优点。

与本设计合成工艺相适应的装置创新点主要表现为:1)把微通道反应器引入乙二醛氧化合成乙醛酸工艺中,使得合成反应条件温和易控,所得乙醛酸杂质低、品质高;2)引入文丘里喷射器用于硝酸给料和尾气吸收,能恰到好处地发挥文氏喷射高效传质的特性,为氧化效果和尾气0排放创造坚实的硬件基础;3)几乎所有液体物料管道上均设置了精密过滤器^[9],这样能最大限度地避免机械杂质进入流程,为高品质医药级尿囊素的生产创造良好装备条件。尿囊素合成及提纯精制流程示意如图5所示。

4 乙二醛作为起始物料合成尿囊素的全流程操作

4.1 乙二醛氧化合成乙醛酸的反应

首先向乙二醛预混釜加入含量为40.0%的乙二醛水溶液4500 kg,再加入纯水或蒸馏水或乙醛酸浓缩复用水N kg

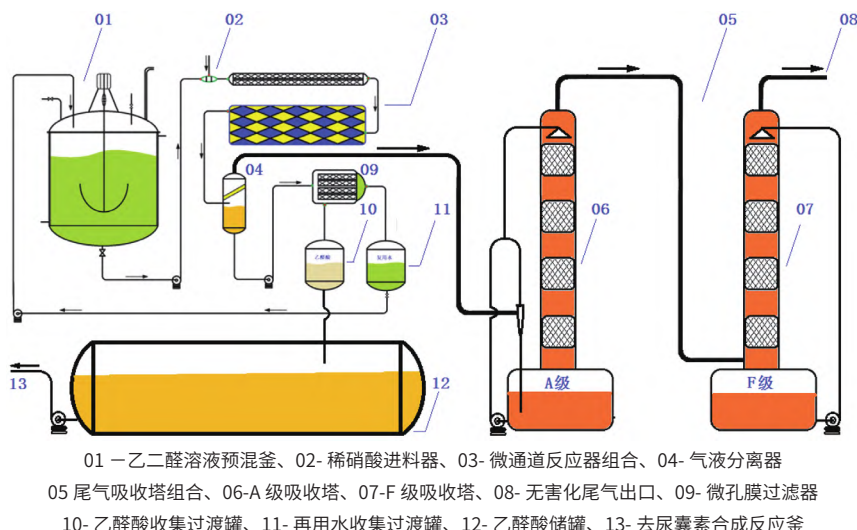
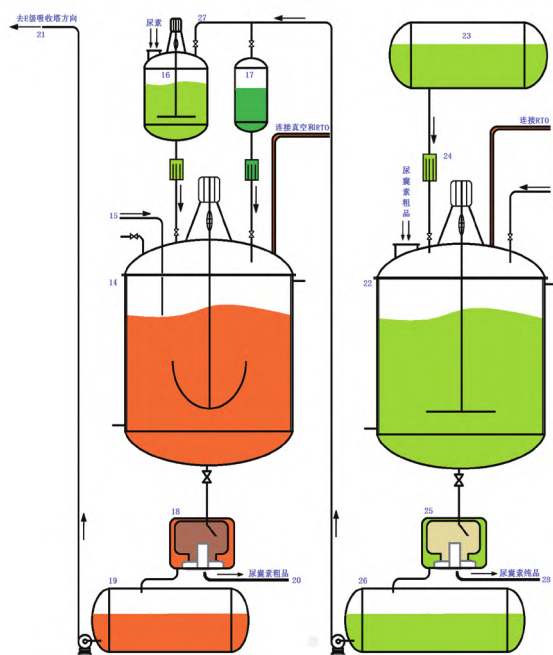


图4 改进后的乙二醛硝酸氧化合成乙醛酸工艺流程



14- 环合反应釜、15- 乙醛酸进口、16- 尿素溶解釜、17- 催化剂溶解釜、18- 粗品离心机、19- 粗品母液中转罐、20- 粗品尿囊素出口、21- 粗品母液去 E 级吸收塔管线、22- 尿囊素粗品精制釜、23- 蒸馏水罐、24- 精密过滤器、25- 纯品离心机、26- 精制母液中转罐、27- 精制母液去环合釜管线、28- 尿囊素纯品出口

图 5 尿囊素合成及提纯精制流程

和辅助催化剂 M kg, 启动搅拌 30 min 使几种物料充分混合备用; 接下来开启微通道反应器, 借助循环泵将预混均匀的乙醛酸溶液以高速喷射流进入基于文丘里喷射原理升级改进而成的硝酸进料器, 经硝酸进料器混合有大量空气的气-液混合流体高速向微通道反应器组合给料, 混合物料经微通道反应器组合中分段加压、加热, 在 $0.3 \sim 0.6$ MPa 压力、 $30 \sim 70^\circ\text{C}$ 反应温度条件下, 通过快速、分段选择氧化程度并及时终止乙醛酸被继续氧化; 微通道反应器组合流出的氧化反应液经气液分离器升清降浊, 含有氮氧化物 NO_x 尾气进入尾气吸收塔组合, 经 A ~ D 级强制吸收转化成稀硝酸重复利用, 1.5% 左右的残余尾气再经 E ~ F 级尿囊素水溶液无害化处理; 含有乙醛酸的反应液经微孔膜过滤器分离出 $40\% \sim 45\%$ 的乙醛酸 $4\,900$ kg 和 $2\,500$ kg 左右的水, 或经蒸馏浓缩分离出乙醛酸和水; $45\% \sim 50\%$ 的乙醛酸顺着管线进入尿囊素环合反应釜, 分离出来的水转

移至乙二醛预混釜和尾气吸收塔组合重复利用。

4.2 乙醛酸与尿素环合生成尿囊素的反应

首先在尿素溶解釜中配制 60% 的尿素溶液 $3\,100 \sim 6\,200$ kg, 在催化剂溶解釜中配制足量的复合催化剂“氨基磺酸+磷钨酸”溶液; 同时将乙二醛氧化得到的 $40\% \sim 45\%$ 的乙醛酸 $2\,000$ kg 通过管道定量转入乙醛酸与尿素的环合反应釜, 开启环合搅拌器, 加入经过管道过滤器的尿囊素水溶液和经过管道过滤器的复合催化剂“氨基磺酸+磷钨酸”溶液; 启动蒸汽加热, 控制反应温度 75°C 左右进行合成尿囊素的环合反应, 保温反应 $2 \sim 4$ h,

用 PLC 检测乙醛酸含量在 0.5% 以下时视为环合反应完成; 接下来, 切换冷却水降温至 $25 \sim 30^\circ\text{C}$, 然后借助粗品离心机进行高速固-液分离, 粗品离心母液经减压浓缩和活性炭脱色除杂套用到接下来的环合反应中, 套用 $4 \sim 6$ 次后再经管线转移至尾气吸收塔组合的 E ~ F 级进行氮氧化物尾气的无害化处理, 湿的尿囊素粗品通过密闭料桶转移至洁净区进行精制提纯。

4.3 尿囊素粗品的精制提纯

尿囊素粗品精制提纯工艺的核心是重结晶, 精制装置设置于 GMP 车间的洁净区。先向粗品尿囊素精制釜中加入粗品质量 $2 \sim 4$ 倍的纯水或蒸馏水, 启动搅拌, 投入需要重结晶的尿囊素粗品, 升温至 $95 \sim 98^\circ\text{C}$, 保温 1 h, 在线检测精制溶液是否清亮透明; 接下来缓慢降温并投入晶种 0.2 kg, 温度降至 $40 \sim 45^\circ\text{C}$ 时再保温养晶 $0.5 \sim 1$ h; 然后, 借助纯品离心机进行高速固-液分离, 湿品再经干燥即为尿囊素纯品。对

离心精制母液进行减压浓缩, 然后全批套用到上工序的环合反应中; 浓缩蒸馏水重复利用到乙醛酸合成工序及氮氧化物尾气吸收塔系统中。

5 创新改进的有益效果

针对尿囊素合成工艺及装置创新改进的有益效果主要表现 3 方面: 1) 纯品尿囊素采收率和质量都有较大提高; 2) 选择复合催化剂使环合反应更加温和易控; 3) 氮氧化物尾气 100% 吸收处理实现无害化排放, 对大气环境的保护有利; 4) 流程中产生的母液和水实现了闭路循环, 对保护水资源非常有利。

参考文献:

- [1] 于海深. 化学合成尿囊素及应用的研究[J]. 新技术新工艺, 2001 (04): 39-41.
- [2] 史高峰, 王青宁, 杨云裳, 等. 尿囊素合成新工艺[J]. 日用化学工业, 2003 (04): 271-274.
- [3] 赵地顺, 董兰芬等. 乙二醛氧化-缩合环化生成尿囊素的研究进展[J]. 现代化工, 2010, 30 (08): 28-31.
- [4] 刘丽秀, 何爱江, 李相彪. 氨基磺酸催化合成尿囊素[J]. 化工技术与开发, 2012, 41 (11): 18-20.
- [5] 师红亮. 利用微通道合成乙醛酸的工艺及组合装置[J]. 流程工业, 2023 (01): 26-28.
- [6] 衡振平, 衡晓帆, 等. 用于处理高浓度氮氧化物的成套设备: CN201910738619.5[P]. 2019-10-25.
- [7] 曾舟华, 刘张娜, 等. 尿囊素生产中废水和废气的减排方法: CN201910391453.4[P]. 2019-09-17.
- [8] 师红亮, 张芦苇. 浅析原料药中间体精制提纯装置的改进[J]. 流程工业, 2023 (10): 68-71.
- [9] 师红亮. 一种管道过滤器: CN201720651080.6[P]. 2017-12-26.