

工艺热安全风险评估实践

——氯硝柳胺制备过程酰胺化反应

黄 梅*, 李广学

恒诚制药集团淮南有限公司, 安徽 淮南

收稿日期: 2022年4月6日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月18日

摘 要

药物氯硝柳胺的老药新用, 使得其生产扩大规模。企业的精细化工生产工艺, 各国政府对其热安全风险进行评估, 以便安全管理。氯硝柳胺制备过程中, 酰胺化反应是放热过程, 站在企业生产安全的角度对原料、中间体和产品中的危险化学品进行分类, 对酰胺化反应的工艺热安全进行风险评估。

关键词

氯硝柳胺, 反应热安全, 风险评估

Process Thermal Safety Risk Assessment Practice

—Niclosamide Preparation Process Amidation Reaction

Mei Huang*, Guangxue Li

Hengcheng Pharmaceutical Group Huainan Co., Ltd., Huainan Anhui

Received: Apr. 6th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

The new use of the drug chloronitrosamide has led to an expansion of its production. The fine chemical production process of enterprises, the governments assess their thermal safety risks for safe management. In the preparation process of niclosamide, the amidation reaction is an exothermic process, which classifies the hazardous chemicals in raw materials, intermediates and products from the perspective of enterprise production safety, and evaluates the process heat

*通讯作者。

safety risk assessment of the amidation reaction.

Keywords

Niclosamide, Thermal Safety of Reaction, Risk Assessment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氯硝柳胺(Niclosamide, CAS No. 50-65-7), 结构见图 1, 为仲酰胺结构, 同时有多个功能团[1], 是老药新用[2]开发的结构基础。

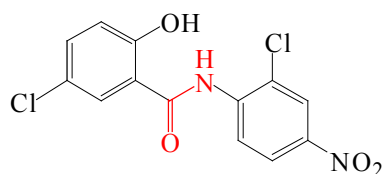


Figure 1. Niclosamide

图 1. 氯硝柳胺

许多药物中有酰胺结构, 如图 2 [3]。

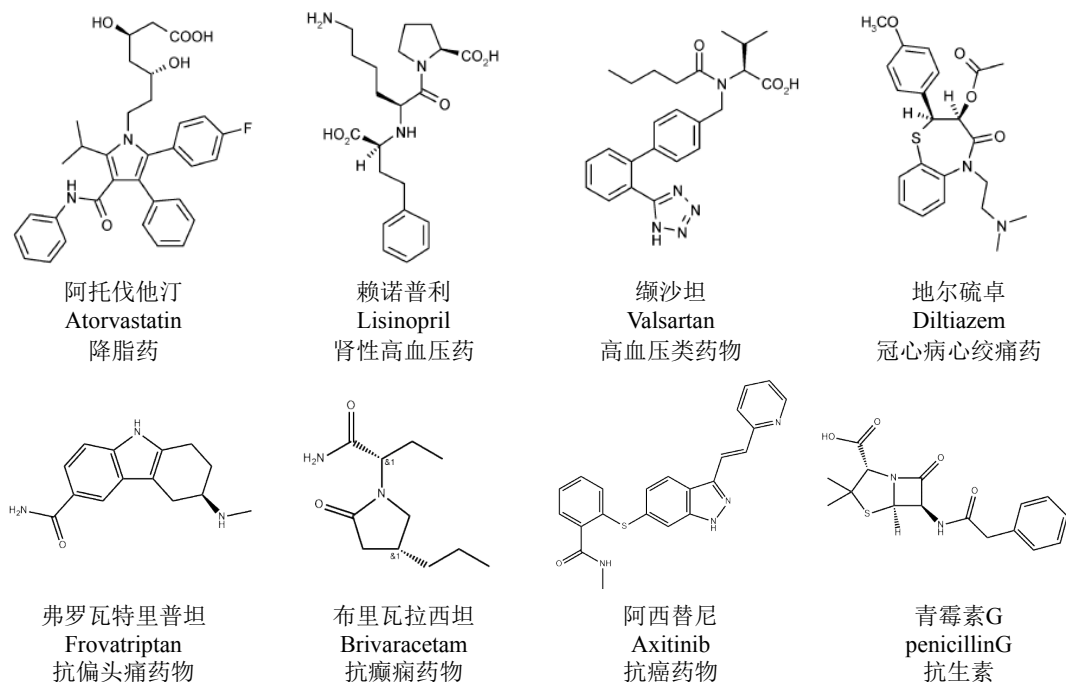


Figure 2. Pharmaceuticals with amide bond

图 2. 含酰胺键的一些药物

合成药物的酰胺化反应, 传统方法常将胺与羧酸、酸酐、酰氯、酯等反应, 也有许多新的合成方法[4]。

随着经济发展和氯硝柳胺老药新用的用量增加, 许多生产厂家有扩大生产规模的需求, 为了安全生产, 企业需要从操作人员、设备、及环境等方面, 对原辅料及中间体危险化学品类别, 合成反应工艺安全等方面进行规范分析评估。本文对氯硝柳胺的涉及的危险化学品、工艺生产安全评估进行分析, 对其他酰胺类药物的安全生产有参考作用。

2. 反应中涉及的危险化学品

氯硝柳胺制备的酰胺化反应中, 原料及产物共有及 7 种, 按照中国应急管理部规定, 其中 5 种属于危险化学品[5]、2 种属于重点监管的危险化学品[6] [7], 不含特别管控危险化学品[8], 见表 1。

美国劳工部, 按照职业安全和卫生标准类别、危险物品亚类(1910.119) [9] [10], 同时按照建筑安全和卫生管理类别、职业卫生和环境保护亚类(1926.64) [10], 制定高度危险化学品过程安全管理规范, 同时附列了同一附表 A《高度危险化学品、毒物和反应物清单(强制性)》, 按此附表, 氯硝柳胺制备的酰胺化反应中, 有 3 种属于高度危险化学品、毒物和反应物清单, 见表 1。

Table 1. Hardous chemicals classification for raw materials and products prepared by niclosamide in China and the United States

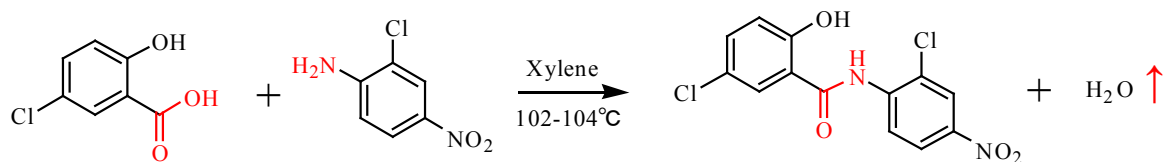
表 1. 氯硝柳胺制备的原料及产物危险品中国、美国分类情况

序号	物料名称	物料产物	CAS	2828种危险化学品目录(2018)序号	74种重点监管的危险化学品目录(2013)序号	20种特别管控危险化学品目录(2020)序号	137种美国高度危险化学品、毒物和反应物清单(2019)
1	5-氯水杨酸		321-14-2	-	-	-	-
2	2-氯-4-硝基苯胺	原料	121-87-9	1413	-	-	-
3	氯化亚砷		7719-09-7	1493	-	-	132
4	甲苯		108-88-3	1014	19	-	-
5	氯硝柳胺		50-65-7	-	-	-	-
6	二氧化硫	产物	7446-09-5	639	11	-	123
7	氯化氢		7647-01-0	1475	-	-	63

盖德化学网[9]提供大多数化学品的安全数据表。

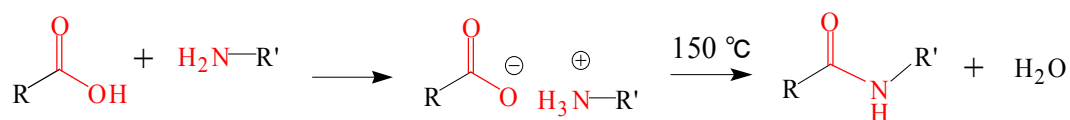
3. 氯硝柳胺合成工艺的酰胺化反应分析

德国拜耳提出的方法之一: 羧酸与胺的缩合反应[11] [12], 加入甲苯及两原料, 加入反应一段时间, 蒸出水。甲苯与水共沸, 有抽提微量水的作用, 使可逆反应的转化率提高, 但仍有一定量的原料浓度降低而未转化。



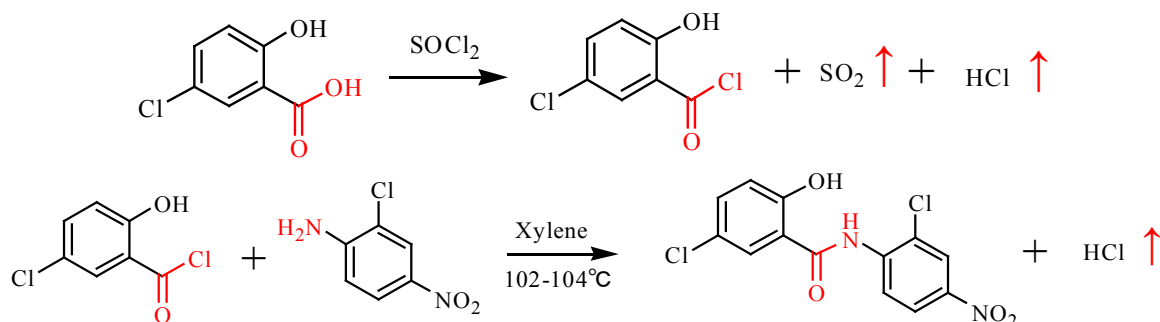
羧酸是强酸, 胺是强碱、也是好的亲核试剂。两者混合时, 快速的酸碱反应形成羧酸铵盐。进一步

加热, 经亲核取代反应才能形成酰胺。



一般来说, 酸和胺之间的酰胺键 C(O)-N 需要在与胺偶联之前激活酸。许多酸活化剂, 如 DCC、POCl₃、(COCl)₂, TiCl₄、1,1-羰基二咪唑(CDI)和分子筛[13], 工艺操作条件有多种[14][15]。

在各种活化方法中, 将酸转化为相应的酸氯化物是迄今为止最常见的方法。酰胺化反应用于氯硝柳胺合成, 前述反应一定时间后, 转化率高, 原料浓度低, 酰化反应能力、反应速率均下降。为提高酰化反应能力, 再加入二氯亚砷[16], 少量的 5-氯水杨酸形成酰氯, 提高对胺的酰化能力, 原料转化几近完成。若是新鲜物料酰氯与胺反应, 形成酰胺, 反应很剧烈[17]。



其中酰氯与胺的反应也是 Schotten-Baumann 人名反应[18], 也是德国拜耳提出的方法[19]。当然, 这种亲核取代反应中, 胺有立体电子效应[20]。

企业的具体生产工艺, 是上述反应的组合, 各家有所区别。

4. 工艺热安全分析

企业的安全生产, 首先遵守两大要求: 一是《中华人民共和国安全生产法》[21], 2021 年第三次修订, 共 118 条。二是国务院《危险化学品安全管理条例》[22], 2013 年第三次修订, 共 102 条。

氯硝柳胺制备的酰胺化反应, 虽然不在中国应急管理部的 18 种重点监管的危险化工工艺(2013)目录[23][24]中, 但是属于精细化工反应。根据国家安全监管总局关于加强精细化工反应安全风险评估工作的指导意见(安监总管三〔2017〕1 号)的附件《精细化工反应安全风险评估导则》[25]要求进行, 导则引用 8 篇参考文献全部为英文。导则指出, 精细化工生产的主要安全风险来自工艺反应的热风险, 开展反应安全风险评估, 就是对反应的热风险进行评估; 反应安全风险评估, 资质单位要按照经 3 个流程、5 个标准如表 2 进行, 具体企业的结果以反应热安全风险评估检验报告形式告知。

Table 2. Fine chemical reaction safety risk assessment processes and standards

表 2. 精细化工反应安全风险评估流程和标准

评估内容	序号	评估指标	备注
评估流程	1	单因素反应安全风险评估	依据反应热、失控体系绝热温升、最大反应速率到达时间
	2	混合叠加因素反应安全风险评估	以最大反应速率到达时间作为风险发生的可能性, 失控体系绝热温升作为风险导致的严重程度

Continued

	3	反应工艺危险度评估	依据四个温度参数(即工艺温度、技术最高温度、最大反应速率到达时间为 24 小时对应的温度, 以及失控体系能达到的最高温度)
评估标准	1	物质分解热评估	
	2	严重度评估	反应能量释放造成破坏
	3	可能性评估	反应导致危险事故发生
	4	风险矩阵评估	反应安全
	5	反应工艺危险度评估	

导则所涉及的实验室测试标准, 有化学物质的热稳定性测定差示扫描量热法[26], 有等效 2002 年美国标准, 2020 也有修订[27]; 用于化学品热稳定性的评价的加速量热仪法[28]; 以及精细化工反应绝热温升(ΔT_{ad})及失控体系能达到的最高温度(MTSR)的测试方法[29]。

Leggett [30]指出, 尽管导致反应化学品事故的原因复杂, 使用如下 3 种技术, 多数情况仍然能够预测: 实验室测试, 风险分析, 反应工程技术, 国外更多的实验室方法见表 3。

Table 3. Summary of response risk test methods [31]

表 3. 反应风险测试方法汇总[31]

风险测试阶段	方法	典型信息	评价
风险筛选	计算	• 反应焓, ΔH_{rxn}	• 需要生成能数据或获取 • 须知道精确的化学计量 • 仅知反应, 无速率信息
	混合量热	• 瞬时混合热 ΔH_{mixing} • 气体产生速率	• 恒温, 环境温度到 150°C • 无混合 • 无法测试多相液体
	热重分析	• 应焓, ΔH • 反应起始温度 T_{onset}	• 非常快(约 2 小时), 几乎不需要样品 • 无混合、无压力数据、无多相 • 难以获得具有代表性的混合物。
	绝热筛选	• $\Delta H_{undesired}$, T_{onset} , ΔT_{adiab} • P , T , t , dP/dt , dT/dt • 简单动力学, E_A , A	• 样本量~约几克 • 测试速度相当快(~1/2 天) • 样本搅拌不良/中度 • 放大不可靠(高系数)。
发展期望反应	反应量热	• $\Delta H_{undesired}$ • 动力输出, Q_{rxn} • 传热速率 • 累计, X_{ac}	• 通常为 0.1 至 2 升规模 • 模拟正常操作 • 安全放大的基本信息 • 对流程开发非常有用。
详细风险评估	低热内值(ϕ -因子)绝热量热计	• $\Delta H_{undesired}$, ΔT_{onset} , ΔT_{adiab} • dP/dt , dT/dt • T_{sadt} , T_{nr} , t_{nr} • 排空大小数据	• 样本量~100 毫升 • 对一般实验室工作安全 • 对大规模失控的良好模拟 • 非常适合“假设”情景研究。
特殊研究	高敏感量热	• $\Delta H_{desired}$, $\Delta H_{undesired}$, dT/dt , ΔT_{adiab} • 动力学, E_A , A	• 样本量~1~50 ml, $\mu W/g$ 灵敏度 • 加速老化的保质期研究 • 与低绝热结合, 确保固体降低自热速率研究

除上述程序之外, 企业技术人员为安全生产及设计需要, 仍然需要对从以下多方面了解反应热安全风险。

反应热的理论计算[32], 有多种热力学方法。

其一, 反应热, 所有产物与反应物的形成热或焓变之差:

$$\Delta H_r = (v_r H_{fr} + v_s H_{fs} + \dots) - (v_a H_{fa} + v_b H_{fb} + \dots)$$

其二, 反应热, 是正逆反应的活化能之差:

$$\Delta H_r = E_f - E_b$$

其三, 根据 van't Hoff 方程, $\ln K_{eq} \sim 1/T$ 直线斜率给出 ΔH_r

$$\ln K_{eq} = \frac{-\Delta H_r}{RT} + C$$

标准反应热与温度的关系:

$$\Delta H_r(T) = -\Delta H_r(T_0) + \int_{T_0}^T \Delta c_p dT$$

热容差为所有产物与反应物:

$$\Delta c_p = (v_r c_{pr} + v_s c_{ps} + \dots) - (v_a c_{pa} + v_b c_{pb} + \dots)$$

部分有机物的标准摩尔形成热或焓 ΔH_f 、热容 C_p 可以从手册查找[33]。

氯硝柳胺的生成动力学及热力学数据, 未见报道。相似研究有, Lai C. Chan 给出[34]耦合剂催化下羧酸与胺反应形成酰胺的典型量热记录见图 3, 给出酰胺形成是强放热 ($\Delta H = -135 \text{ kJ/mol}$), 酰胺键标准形成热 $\Delta_f H_{298.15\text{K}}^0 = 112.08 \pm 0.34 \text{ kJ/mol}$ [35]。

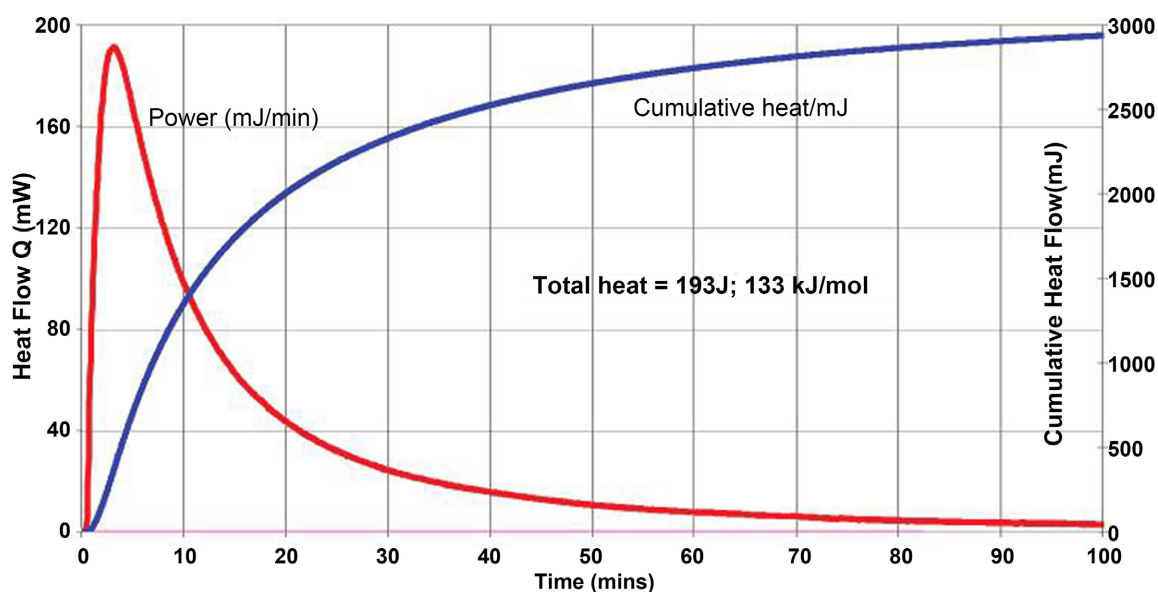


Figure 3. A typical calorimetric trace for reaction of 5-amino-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]benzoic acid at 20°C with 0.4 mol HOBT (N-hydroxybenzotriazole) and 3.2 molar equiv of N-methylmorpholine as base

图 3. 20°C 下 5-氨基-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯甲酸与 0.4 mol HOBT (N-羟基苯并三唑) 和 3.2 摩尔当量的 N-甲基吗啉反应的典型量热示踪

Issadaporn [36]对酰胺化反应研究表明, 反应的可逆性, 平衡常数随温度升高而微升, 表明反应微吸

热。Das [37]的研究, 也证明酰胺化反应可逆性的相似情况。

5. 工艺安全设计

安全设计, 能够有效地将工艺事故的可能性降至最低, 并减轻其后果, 一直是工艺行业的优先事项 [38]。涉及工业活动的环境、健康和安全。需要设计基础, 正式的安全管理系统和安全实践、程序和培训。

美国化学工程师学会 AIChE 下属的化学工艺安全中心(CCPS) [39], 一直致力于在处理、使用、加工和储存危险材料的人员中促进工艺安全。给出的基于风险的成本效益设计的九个步骤, 它是工艺设计工程师特有的问题解决方法, 可以应用于最简单到最复杂的所有设计案例, 具有严格的思维过程和灵活应用, 包括一系列决策树形式的分析和测试步骤, 如图 4:

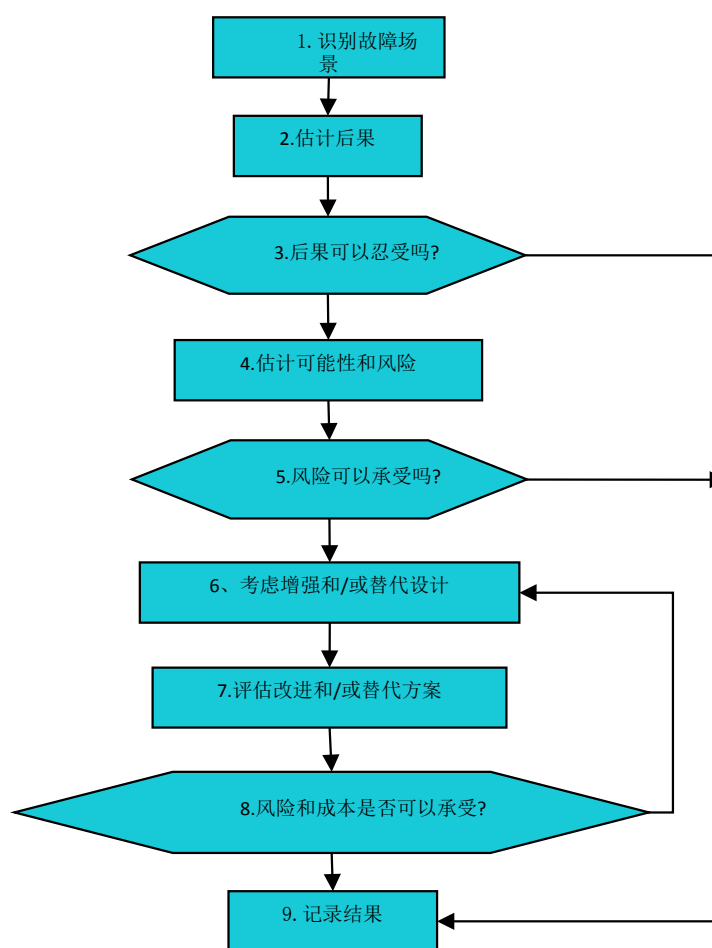


Figure 4. Nine steps to cost-effective risk-based design
图 4. 基于风险的成本效益设计的九个步骤

工艺安全管理方面, 加拿大的危险识别和风险评估指南[40], 特别指出雇主、经理、主管、工人等 4 类角色的责任。反应性化学危害手册[41]给出更多指导原理和数据。

6. 结论

随着对精细化工反应热安全的重视, 在遵守政府管理评价工作的基础上, 了解其它国家管理情况, 以及具体的学术研究, 对企业精细化工反应热安全管理工作, 有所裨益。

参考文献

- [1] Chen, W., Mook Jr., R.A., Premont, R.T., *et al.* (2018) Niclosamide: Beyond an Anthelmintic Drug. *Cellular Signaling*, **41**, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.04.001>
- [2] 黄梅, 李广学. 氯硝柳胺的老药新用开发[J]. 化学工程与技术, 2022, 12(2): 81-87. <https://doi.org/10.12677/HJCET.2022.122012>
- [3] Valeur, E. and Bradley, M. (2009) Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chemical Society Reviews*, **38**, 606-631. <https://doi.org/10.1039/B701677H>
- [4] Guo, Y., Wang, R.Y., Kang, J.X., *et al.* (2021) Efficient Synthesis of Primary and Secondary Amides via Reacting Esters with Alkali Metal Amidoboranes. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5964.
- [5] 《危险化学品名录》(2018版)》国家安全生产监督管理总局等十部门[2015]5号[Z].
- [6] 国家安全监管总局关于公布首批重点监管的危险化学品名录的通知安监总管三[2011]95号[Z].
- [7] 国家安全监管总局关于公布第二批重点监管危险化学品名录的通知安监总管三[2013]12号[Z].
- [8] 应急管理部等部门联合发布《特别管控危险化学品目录(第一版)》[2020]1号[Z].
- [9] <https://china.guidechem.com>
- [10] <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.119AppA>
- [11] Bayer (1959) Gastropod Combating Compositions. GB 824345.
- [12] Decker, S. (1999) Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Sixth Edition—Electronic Release. *Materials and Manufacturing Processes*, **14**, 626-626. <https://doi.org/10.1080/10426919908907571>
- [13] Zhao, W.Y. (2017) Handbook for Chemical Process Research and Development. CRC Press, Boca Raton.
- [14] Schluafstatter, E. and Gonnert, R. (1963) Method of Combating Gastropods. US3079297.
- [15] Schluafstatter, E. and Gonnert, R. (1964) Gastropod Combating Salicylanilides. US3147300.
- [16] <https://study.com/academy/lesson/amides-reactions.html>
- [17] <https://www.chemistrysteps.com/amides-preparation-and-reactions-summary>
- [18] <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/schotten-baumann-reaction.shtm>
- [19] Schluafstatter, E., Meiser, W. and Gonnert, R. (1961) Untersuchungenubereinnes Molluscicid (Studies on a New Molluscid). *Zeitschrift fuer Naturforschung (Journal for Nature Research) B (ZNB)*, **16**, 95-108. (In Germany) <https://doi.org/10.1515/znb-1961-0205>
- [20] Brotzel, F., Cheng Chu, Y. and Mayr, H. (2007) Nucleophilicities of Primary and Secondary Amines in Water. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 3679-3688. <https://doi.org/10.1021/jo062586z>
- [21] 全国人民代表大会常务委员会关于修改《中华人民共和国安全生产法》的决定[Z/OL]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202106/70607d335a464c4fa053d0d514392254.shtml>
- [22] 危险化学品安全管理条例[Z/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-12/26/content_5574251.htm
- [23] 国家安全监管总局关于公布首批重点监管的危险化工工艺目录的通知安监总管三[2009]116号[Z].
- [24] 国家安全监管总局关于公布第二批重点监管危险化工工艺目录和调整首批重点监管危险化工工艺中部分典型工艺的通知安监总管三[2013]3号[Z].
- [25] 国家安全监管总局关于加强精细化工反应安全风险评估工作的指导意见[Z/OL]. https://www.mem.gov.cn/gk/gwgg/201701/t20170112_241639.shtml
- [26] https://cn.insci.cn/materials_science_35959.html
- [27] 中华人民共和国广东出入境检验检疫局. SN/T 3078.1-2012 化学品热稳定性的评价指南. 第1部分: 加速量热仪法[S]. 2012.
- [28] 申桂英. 中国化学品安全协会公布第三批精细化工反应安全风险评估单位信息[J]. 精细与专用化学品, 2019, 27(10): 30.
- [29] 国家安全监管总局关于加强精细化工反应安全风险评估工作的指导意见[J]. 国家安全生产监督管理总局国家煤矿安全监察局公告, 2017(2): 13-16.
- [30] Leggett, D. (2002) Chemical Reaction Hazard Identification and Evaluation: Taking the First Steps. *Process Safety Progress*, **23**, 21-28.
- [31] 中化化工标准化研究所, 江西出入境检验检疫局, 广东出入境检验检疫局. 化学物资的热稳定测试差示扫描量

- 热法: GB/T 22232-2008 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [32] ASTM E 537-2020 Standard Test Method for the Thermal Stability of Chemicals by Differential Scanning Calorimetry.
- [33] Perry and Chilton (2018) Chemical Engineers' Handbook. 9th Edition, McGraw-Hill, New York.
- [34] Chan, L.C. and Cox, B.G. (2007) Kinetics of Amide Formation through Carbodiimide/N-Hydroxybenzotriazole (HOBt) Couplings. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 8863-8869. <https://doi.org/10.1021/jo701558y>
- [35] Haynes, W.M. (2016) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 97th Edition, CRC Press, Boca Raton.
- [36] Wongwanichkangworn, I., Limtrakul, S., Vatanatham, T., *et al.* (2021) Amidation Reaction System: Kinetic Studies and Improvement. *ACS Omega*, **6**, 30451-30464. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03843>
- [37] Das, H.P., Neeharika, T.S.V.R., Sailu, C., Srikanth, V., Kumar, T.P. and Rani, K.N.P. (2017) Kinetics of Amidation of Free Fatty Acids in Jatropha Oil as a Prerequisite for Biodiesel Production. *Fuel*, **196**, 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2017.01.096>
- [38] ioMosaic Corporation (2002) Risk Based Process Safety Design. <https://www.chemicalprocessing.com/assets/Media/MediaManager/RiskBasedProcessSafetyDesign.pdf>
- [39] Center for Chemical Process Safety. <https://www.aiche.org/ccps>
- [40] Guidelines for Hazard Identification and Risk Assessment. <https://taskroom.sp.saskatchewan.ca/Documents/HazardGuideline.pdf>
- [41] Urben, P.G. (2017) Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards. 8th Edition, Elsevier Ltd., Amsterdam, 1522.