

การแยกและทำให้ไตรเอทิลเอมีนบริสุทธิ์จากของเหลวเข้มข้นของการ
ผลิตยาแอมมอกซิซิลินไตรไฮเดรต



นางสาวนันทิชา วิจารณ์ปรีชา

ศูนย์วิทยพัทยาการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ หลักสูตรปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0347-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**RECOVERY AND PURIFICATION OF TRIETHYLAMINE FROM MOTHER
LIQUOR OF AMOXICILLIN TRIHYDRATE PRODUCTION**

Miss Nunthiwa Wijanprecha

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Petrochemistry and Polymer Science
Program of Petrochemistry and Polymer Science**

**Faculty of Science
Chulalongkorn University**

Academic Year 2001

ISBN 974-03-0347-1

นนธิวา วิจารณ์ปรีชา : การแยกและทำให้ไตรเอทิลเอมีนบริสุทธิ์จากของเหลวเข้มข้นของการผลิตยาแอมมอกซิซิลินไตรไฮเดรต (RECOVERY AND PURIFICATION OF TRIETHYLAMINE FROM MOTHER LIQUOR OF AMOXICILLIN TRIHYDRATE PRODUCTION) อ.ที่ปรึกษา : ศ.ดร. กัทรพรรณ ประศาสน์สารกิจ; ที่ปรึกษาร่วม : นายอิสรา อิวรัตน์; 80 หน้า. ISBN 974-03-0347-1

การศึกษาการแยกไตรเอทิลเอมีนจากของเหลวเข้มข้นของการผลิตยาแอมมอกซิซิลินไตรไฮเดรต สามารถแยกไตรเอทิลเอมีนจากของเหลวเข้มข้นได้โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ในการทำปฏิกิริยา โดยศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการแยกไตรเอทิลเอมีนคือ ความเข้มข้นของของเหลวเข้มข้น อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยา ระยะเวลาในการทำปฏิกิริยาและพีเอชในการแยกเฟส ไตรเอทิลเอมีนถูกแยกออกจากสารผสมของไตรเอทิลเอมีนและน้ำ โดยให้ความร้อนแก่สารละลายที่อุณหภูมิสูงกว่าจุดที่สารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกัน (ประมาณ 55 องศาเซลเซียส) เวลาที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ที่เวลามากกว่า 15 นาที และพีเอชอยู่ในช่วง 9-13

นอกจากนี้ได้ศึกษาการทำไตรเอทิลเอมีนให้บริสุทธิ์โดยการกลั่นแยกไตรเอทิลเอมีนและกำจัดน้ำจากไตรเอทิลเอมีน โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ แคลเซียมไฮไดรด์ โพแทสเซียมคาร์บอเนต แบเรียมออกไซด์ โมเลกุลลาร์ซีพชนิด 4 อังสตรอม เมื่อแยกสารอินทรีย์ออกจากของเหลวเข้มข้นของการผลิตยาแอมมอกซิซิลินไตรไฮเดรต จะทำให้ค่าซีโอดีของน้ำเสียลดลงประมาณ 50-60 เปอร์เซ็นต์ของค่าซีโอดีเริ่มต้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลักสูตร ..ปีโทรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์.....
สาขาวิชา ..ปีโทรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์.....
ปีการศึกษา 2544

ลายมือชื่อนิติ นนธิวา วิจารณ์ปรีชา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4273405923 : MAJOR PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE

KEY WORD : RECOVERY / TRIETHYLAMINE / PURIFICATION

NUNTHIWA WIJARPHECHA : RECOVERY AND PURIFICATION OF TRIETHYLAMINE FROM MOTHER LIQUOR OF AMOXICILLIN TRIHYDRATE PRODUCTION. THESIS ADVISOR : PROF. PATTARAPAN PRASASSARAKICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : MR.ISRA ITTARAT. 80 pp. ISBN 974-03-0347-1

The triethylamine (TEA) separation from residual mother liquor of amoxicillin trihydrate process was studied. The triethylamine could be separated from the residual mother liquor by mixing with the sodium hydroxide. The effects of distillation, the residual mother liquor concentration, the reaction temperature, the reaction time and the pH on triethylamine recovery were investigated. The triethylamine was separated from the water-triethylamine mixture by heating the solution to temperatures above the miscibility point (about 55°C), the triethylamine separation occurred completely at reaction time greater than 15 minutes, and the pH in the range of 9 to 13.

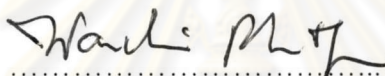
Purification of recovered triethylamine by distillation and demineralization were studied. 2,6-Lutidine was separated by distillation and NaOH, CaH₂, K₂CO₃, BaO and molecular sieve type 4°A were used for demineralization. When organic compounds were separated from mother liquor, the COD values of wastewater could be decreased approximately 50% to 60%.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

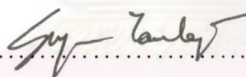
Program of... Petrochemistry and Polymer Science... Student's signature Nunthiwa Nijarphecha
Field of study... Petrochemistry and Polymer Science... Advisor's signature
Academic year... 2001... Co-advisor's signature

Thesis Title RECOVERY AND PURIFICATION OF TRIETHYLAMINE
FROM MOTHER LIQUOR OF AMOXICILLIN TRIHYDRATE
PRODUCTION
By Miss Nunthiwa Wijanprecha
Field of study Petrochemistry and Polymer Science
Thesis Advisor Professor Pattarapan Prasassarakich, Ph.D.
Thesis Co-advisor Mr. Isra Ittarat


Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

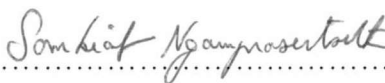

..... Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)

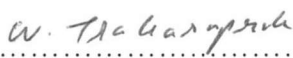
Thesis Committee


..... Chairman
(Associate Professor Supawan Tantayanon, Ph.D.)


..... Thesis Advisor
(Professor Pattarapan Prasassarakich, Ph.D.)


..... Thesis Co-advisor
(Isra Ittarat, M.S.)


..... Member
(Assistant Professor Somkiat Ngamprasertsith, Ph.D.)


..... Member
(Associate Professor Wimonrat Trakarnpruk, Ph.D.)

ACKNOWLEDGEMENT

The author would like to express her sincere gratitude appreciation to her advisor, Professor Dr. Pattarapan Prasassarakich, and her co-advisor, Mr. Isra Ittarat, for their invaluable guidance, supervision and helpful suggestion throughout of research. In addition, the author is also grateful all members of the thesis committee for their valuable suggestion and comments.

The author also thanks United Pharma Antibiotics Industries Co., Ltd. for material supply and Faculty of Science, Chulalongkorn University for the research financial supports.

Thanks go towards her friends and everyone whose names are not mentioned here for their suggestions, assistance, and advice concerning the experimental technique and equipments throughout this research.

Last, the author would like to express her heartfelt gratefulness and appreciation to her family for their kind moral support love, understanding, inspiration, and the final of encouragement during the period of this study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT (IN THAI).....	iv
ABSTRACT (IN ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	x
LIST OF FIGURES.....	xii
ABBREVIATIONS.....	xv
CHAPTER 1: INTRODUCTION.....	1
1.1.1 Introduction.....	1
1.1.2 Objectives.....	2
1.1.3 Scope of the Investigation.....	2
CHAPTER 2: THEORY AND LITERATURE REVIEW.....	3
2.1 Process of Amoxicillin Trihydrate.....	3
2.2 Structure of Chemicals.....	5
2.3 Typical Physical and Chemical Properties.....	6
2.4 Fraction of Non-Ideal Solutions.....	6
2.5 Salts of Amines.....	9
2.6 Phase-Transfer Catalysis.....	11
2.7 Drying Agents.....	12
2.8 Adsorption and Absorption.....	13
2.9 Literature Review.....	14
CHAPTER 3: EXPERIMENTAL.....	17
3.1 Chemicals.....	17
3.2 Glasswares.....	18
3.3 Equipments.....	18
3.4 Gas Chromatography.....	19
3.5 Experimental Procedures.....	20

CONTENTS (continued)

	PAGE
3.5.1 Distillation of Mother Liquor and Triethylamine.....	20
3.5.2 Separation of Triethylamine.....	20
3.5.3 Analysis of Impurity Triethylamine.....	20
3.5.4 Demoisurization of Triethylamine by Adsorption and Absorption.....	21
3.5.5 COD Analysis.....	21
3.5.6 Preparation of Amoxicillin Trihydrate.....	22
CHAPTER 4: RESULTS AND DICUSSION.....	24
4.1 Fractional Distillation of Solvent.....	24
4.2 Effect of Separation of Triethylamine.....	26
4.2.1 Effect of Mother Liquor Concentration on Triethylamine Separation.....	26
4.2.2 Effect of pH on Triethylamine Separation	30
4.2.3 Effect of Reaction Temperature on Triethylamine Separation.....	33
4.2.4 Effect of Reaction Time on Triethylamine Separation.....	37
4.3 Analysis of Impurity of Triethylamine.....	41
4.4 Purification of Triethylamine.....	43
4.4.1 Fractional Distillation of Triethylamine.....	43
4.4.2 Demoisurization of Triethylamine by Adsorption and Absorption.....	45
4.5 COD Analysis.....	51
4.6 Preparation of Amoxicillin Trihydrate.....	55
CHAPTER 5: CONCLUSION AND SUGGESTION.....	57
5.1 Conclusion.....	57
5.2 Suggestion for Future Work.....	59
REFERENCES.....	60

CONTENTS (continued)

	PAGE
APPENDICES.....	62
APPENDIX A.....	63
APPENDIX B.....	65
APPENDIX C.....	68
APPENDIX D.....	70
APPENDIX E.....	73
APPENDIX F.....	74
APPENDIX G.....	75
VITA.....	80



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
2.1 Typical physical and chemical properties.....	7
4.1 Distillation of fresh mother liquor by control temperature-top column for methylene chloride and acetone separation	25
4.2 Effect of mother liquor quantity on the triethylamine separation from residual mother liquor.....	27
4.3 Effect of pH on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	31
4.4 Effect of reaction temperature on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	34
4.5 Effect of reaction time on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	38
4.6 Purification of triethylamine by distillation (temperature 60°C to 140°C), original volume of triethylamine = 300 ml.....	44
4.7 Purification of triethylamine by distillation (temperature 60°C to 92°C), original volume of triethylamine = 150 ml.....	44
4.8 Demoisturization of triethylamine by drying agents.....	46
4.9 Demoisturization of triethylamine by solid of NaOH absorption.....	46
4.10 Demoisturization of triethylamine by CaH ₂ absorption.....	47
4.11 Demoisturization of triethylamine by K ₂ CO ₃ absorption.....	47
4.12 Demoisturization of triethylamine by BaO absorption.....	47
4.13 Comparison the COD of mother liquor before and after treatment.....	52
4.14 Comparison of amoxicillin trihydrate prepared from fresh triethylamine and recovered triethylamine (triethylamine was demoistured by solid of NaOH).....	55
4.15 Comparison of amoxicillin trihydrate prepared fresh triethylamine and recovered triethylamine (triethylamine was demoistured by 50%w/vNaOH).....	56
4.16 Comparison of amoxicillin trihydrate prepared from fresh triethylamine and recovered triethylamine (triethylamine was demoistured by CaH ₂).....	56

LIST OF TABLES (continued)

TABLE	PAGE
A-1 Distillation of fresh mother liquor by control temperature-top column for methylene chloride and acetone separation	64
B-1 Effect of mother liquor quantity on triethylamine separation from residual mother liquor.....	67
C-1 Effect of pH on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	69
D-1 Effect of temperature on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	71
D-2 Effect of reaction time on triethylamine separation from residual of mother liquor.....	72



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
2.1 The overall schematic of amoxicillin trihydrate process.....	4
2.2 Distillation of 100 g of a 50% solution of ethyl alcohol through an efficient column.....	8
2.3 Distillation of acetone-chloroform mixture through a column.....	8
2.4 Negative deviation.....	9
2.5 Phase-transfer catalysis.....	11
3.1 The overall schematic experiment of recovery triethylamine from amoxicillin trihydrate.....	23
4.1 Effect of mother liquor quantity on the percentage recovery of triethylamine separation	28
4.2 Effect of mother liquor quantity on the percentage TEA content of triethylamine separation	28
4.3 Effect of mother liquor quantity on the percentage water of triethylamine separation	29
4.4 Effect of mother liquor quantity on the percentage impurity of triethylamine separation	29
4.5 Effect of pH on the percentage recovery of triethylamine separation	32
4.6 Effect of pH on the %w/v NaOH concentration of triethylamine separation	32
4.7 Effect of reaction temperature on the percentage recovery of triethylamine separation	35
4.8 Effect of reaction temperature on the percentage TEA content of triethylamine separation	35
4.9 Effect of reaction temperature on the percentage water of triethylamine separation	36

LIST OF FIGURES (continued)

FIGURE	PAGE
4.10 Effect of reaction temperature on the percentage impurity of triethylamine separation	36
4.11 Effect of reaction time on the percentage recovery of triethylamine separation	39
4.12 Effect of reaction time on the percentage TEA content of triethylamine separation	39
4.13 Effect of reaction time on the percentage water of triethylamine separation	40
4.14 Effect of reaction time on the percentage impurity of triethylamine separation	40
4.15 GC chromatogram of recovered triethylamine recovery	42
4.16 GC chromatogram of recovered triethylamine mixed with 2,6-lutidine	42
4.17 Comparison of the purity of triethylamine by used drying agents.....	48
4.18 Comparison of the impurity of triethylamine by used drying agents.....	48
4.19 Comparison of the percentage water of triethylamine by using drying agents.....	49
4.20 Comparison of triethylamine by using solid NaOH by absorption.....	49
4.21 Comparison of triethylamine by using CaH_2 , K_2CO_3 , BaO by absorption.....	50
4.22 Comparison of the COD values between before and after the solvent separation.....	53
4.23 Comparison of the COD values between before and after the triethylamine separation.....	53
4.24 Comparison the percentage of COD values between reduction after distillation of solvents and NaOH treatment.....	54
G-1 Distillation of mother liquor from amoxicillin trihydrate process.....	75
G-2 Triethylamine was separated from residual mother liquor.....	76

LIST OF FIGURES (continued)

FIGURE	PAGE
G-3 Recovered triethylamine.....	76
G-4 Peak of amoxicillin trihydrate (standard) from HPLC analysis.....	77
G-5 Peak of amoxicillin from HPLC analysis (fresh triethylamine).....	78
G-6 Peak of amoxicillin trihydrate from HPLC analysis (recovered triethylamine).....	79



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATIONS

AxTH	= Amoxicillin trihydrate
Ag ₂ SO ₄	= Silver sulphate
6-APA	= 6-Aminopenicillanic acid
CaH ₂	= Calcium hydride
C ₁₂ H ₈ N ₂ .H ₂ O	= 1,10 – Phenanthroline monohydrate
COD	= Chemical oxygen demand
DMAC	= N,N – Dimethylacetamide
DMK	= Acetone
2- EHA	= 2- Ethyl hexanoic acid
FeSO ₄ .7H ₂ O	= Ferrous sulfate hydrate
FAS	= Standard ferrous ammonium sulfate
GC	= Gas Chromatography
HPLC	= High-Performance Liquid Chromatography
HCl	= Hydrochloric acid
HPG. DS.	= P-OH Phenylglycine methyl potassium dane salt
H ₂ NSO ₃ H	= Amido sulfonic
H ₂ SO ₄	= Sulfuric acid
KF	= Karl Fischer
K ₂ CO ₃	= Anhydrous potassium carbonate
K ₂ Cr ₂ O ₇	= Potassium dichromate
2,6-LTD	= 2,6-Lutidine
MDC	= Methylene chloride
NaOH	= Sodium hydroxide
(NH ₄) ₂ Fe(SO ₄) ₂ .6 H ₂ O	= Ammonium sulfate iron (II) hexahydrate
PVCl	= Pivaloyl chloride
TEA	= Triethylamine
UV/VIS	= UV – VIS Spectrometer