

Илия Манолов

**ПРОЦЕСИ И АПАРАТИ
В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ
ТЕХНОЛОГИИ**

**Учебно помагало за студенти, изучаващи лекарствените
продукти и тяхното индустриално производство**



Централна медицинска библиотека, Медицински университет

София • 2017

ПРОЦЕСИ И АПАРАТИ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Учебно помагало за студенти, изучаващи лекарствените
продукти и тяхното индустриално производство

Българска

Първо издание

©Илия Манолов Илиев, автор, 2017

©Централна медицинска библиотека, МУ – София – издател, 2017 г.

ISBN 978-954-9318-83-8

ПРЕДГОВОР

Учебното помагало е предназначено за студенти по химия и фармация в Медицинските университети в София, Пловдив, Варна и Плевен, както и във Факултета по химия и фармация в Софийския университет „Св. Кл. Охридски“.

Разработването на материала е съобразено с производството и необходимостта от лекарствени продукти на българския фармацевтичен пазар. Тъй като програмите на различните университети, свързани със синтез на лекарствени продукти, на практика не се различават съществено една от друга, помагалото може да се ползва от по-широк кръг студенти, както и от специалисти с интереси в областта на синтетичната органична химия и специфичните особености на индустриалното производство на лекарствата.

Синтетичните схеми за производството на някои лекарствени продукти са представени твърде уедрено, без детайлно описание на технологичния процес. Този подход би мотивирал студентите да прилагат придобитите знания от технологични схеми на аналогични продукти; да представят не само оборудването и необходимата апаратура за производство, но и да предложат условия за обезвреждане на евентуално отделените токсични продукти.

Логичното и последователно усвояване на материала, както и създаването на умение за комплексно прилагане на знанията при решаване на технологични задачи, ще помогне за по-завършеното оформяне на бъдещите специалисти, независимо от конкретната област на тяхната реализация.

И. Манолов

Съдържание

Суровини за химико-фармацевтичната индустрия	7
Отпадъци при химико-фармацевтичното производство	7
Разработване на технология за синтез на лекарствени продукти	8
Какво съдържа една технология	9
Пътища за създаване на оригинални лекарствени продукти	11
Добрата производствена практика	13
Добрата лабораторна практика	14
Апарати в химико-фармацевтичната индустрия	15
Реактори	15
Бъркалки	16
Салник	17
Загриване на реакторите	17
Щуцер	20
Гилза за термометър	20
Наблюдателно стъкло	21
Реактори под налягане (автоклави)	22
Хладници	23
Емайлиран хладник с единичен патрон	24
Хладник тръба в тръба	25
Спирален хладник	26
Многотръбни хладници	26
Хладник със свещи (система Никекс)	27
Открити реактори и изпарители	27
Кристализатори	28
Дестилатори	29
Вакуумен циркуляционен изпарител	31
Вакуумен тънкослоен изпарител	32
Барометричен кондензатор	32
Сборници (резервоари, приемници)	34
Цистерни	34
Монтежута	34
Мерници	35
Дозатори на твърди вещества	36
Съоръжения за филтруване	36
Вакуумни филтри	37
Филтри под налягане (друкфилтри)	37
Филтърпреси	39
Зайцфилтри	40
Центрофуги	41
Екстрактори	42
Делителна фуния	42
Методи за синтез и технологии за производство на антипиретици и аналгетици от ароматния ред: парацетамол, ацетизал, метилсалицилат	43
Методи за синтез и технологии за производство на аналгетици и антипиретици от хетероцикления ред, производни на пиразолонa	45
Получаване на фенилхидразин от анилин	45

Получаване на ацетоцетов естер.....	46
Кондензация и циклизация.....	47
Метилиране до 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 с диметилсулфат.....	49
Друг метод за синтез.....	50
Получаване на 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламино-5-пиразолон (амидофен, пирамидон, амидопирин).....	50
Синтез на Аналгин (Новалгин).....	55
Фенилбутазон (Бутадион).....	60
Нестероидни противовъзпалителни вещества.....	62
Технология за производство на Индометацин.....	62
Волтарен.....	69
Пироксикам.....	70
Ибупрофен.....	72
Методи за синтез и технологии за производство на локални анестетици.....	73
Новокаин (Прокаин).....	73
Бензокаин.....	79
Синтез и производство на ноотропни лекарствени вещества.....	79
Технология за производство на Пирамем.....	79
Производство на вазодилататори.....	81
Промислена схема за получаване на Цинаризин.....	81
Калциеви антагонисти. Флунаризин.....	85
Метилксантинови производни. Теофилин.....	86
Синтез на нитропроизводни – антистенокардни средства.....	87
Изосорбид динитрат.....	87
Нитроглицерин.....	87
Технологични особености и подходи при производство на бета-блокери.....	87
Пропранолол.....	87
Атенолол.....	88
Калциеви антагонисти – дихидропиридинови производни.....	89
Получаване на Нифедипин и Нитрендипин.....	89
Технологични особености и подходи при производство на АСЕ инхибитори.....	93
Каптоприл.....	93
Еналаприл.....	94
Синтез и производство на класически противотуберкулозни средства.....	94
p-Аминосалицилова киселина (ПАСК).....	95
Хидразиди на пиридинкарбоксилните киселини. Хидразид на изоникотиновата киселина (ХИНК).....	97
Фтивазид.....	100
Салиназид (САХ).....	100
Тубигал (Контебен).....	100
Пиразинамид.....	102
Сулфонамиди.....	102
Бял стрептоцид.....	103
Сулфацил (Сулфанилацетамид).....	105
Сулфагуанидин.....	107
Сулфонамиди с тиазолов хетероцикъл.....	108
Норсулфазол (Сулфатиазол).....	108
Фталазол.....	111
Етазол.....	111

Сулфонамиди с шестатомни хетероцикли.....	114
Сулфинин (Сулфапиридин).....	114
Сулфазин (Сулфадиазин, Сулфапиримидин).....	115
Метилсулфазин (Сулфамеразин).....	118
Получаване на Сулфадимезин.....	120
Сулфонамиди с депо-действие	
Сулфадиметоксин.....	121
Сулфаметоксипиридазин.....	124
Сулфонамиди антидиабетици.....	126
Толубутамид.....	126
Антидиабетни лекарствени продукти.....	128
Глипизид.....	128
Диуретици. Сулфонамиди диуретици. Други диуретици – триамтерен, индапамид.....	129
Фурантрил.....	129
Индапамид.....	132
Триамтерен.....	132
Производни на 4-хинолоните.....	133
Норфлоксацин.....	133
Ципрофлоксацин.....	134
Противогъбични и антипротозойни имидазолони производни.....	135
Миконазол.....	135
Синтез и производство на барбитурати.....	136
Циклични уреиди. Производни на барбитуровата киселина.....	136
Барбитал (Веронал).....	137
Фенобарбитал.....	141
Тиобарбитурати.....	146
Тиопентал натрий.....	147
Хексамидин.....	147
Синтез и производство на някои бензодиазепини.....	149
Диазепам.....	149
Алпразолам.....	151
Клоназепам.....	151
Получаване и технология за производство на някои невролептици.....	152
Хлорпротиксен.....	152
Халоперидол.....	154
Дроперидол.....	155
Технология за производство на антикоагуланти от кумаринов тип.....	156
Алкилиращи вещества с противотуморно действие.....	157
Хлорамбуцил.....	157
Мелфалан.....	158
Циклофосфамид.....	160
Ломустин.....	160
Платинови комплекси.....	161
Цисплатин.....	161
Карбоплатин.....	162
Оксалиплатин.....	163
Производство на водноразтворими витамини.....	164
Витамин С.....	164

Суровини за химико-фармацевтичната индустрия

Република България не разполага с необходимите суровини за химико-фармацевтичната индустрия. Има на разположение ацетон, бензен, минерални киселини и основи, някои алкохоли, естери, но основните реагенти са вносни. Във всяка технология техническите изисквания към качеството на суровините са високи, с висока (фармакопейна) чистота. Най-евтини са суровините с техническа квалификация, но това оскъпява значително лекарствената субстанция поради допълнително пречистване.

Суровините се съхраняват в складови помещения, някои от тях многоетажни, обслужвани с асансьор. В тези помещения е трудно товаренето и разтоварването. Най-добри са едноетажните сгради със стелажи, между които се движат обслужващите със съответната техника или роботизирани системи.

Всяка суровина изисква определени условия за съхранение. Необходимо е да се знае, че киселините и основите се съхраняват в различни помещения. Нискокипящи разтворители и реактиви се съхраняват при ниски температури. Много често разтворителите се съхраняват в цистерни и по специални линии се свързват с апаратите в производственото помещение.

Отпадъци при химико-фармацевтичното производство

Химико-фармацевтичната индустрия е сериозен замърсител на околната среда. По агрегатно състояние отпадъците се делят на газообразни, течни и твърди.

Газообразните отпадъци се улавят в абсорбери. Токсичните газове постъпват в тези колони на принципа на противотока и се превръщат в нетоксични, немиришещи вещества и оттам се прехвърлят за преработка в пречиствателни станции. При производство на лекарствени продукти често се отделят хлороводород, серен диоксид или сероводород. Пагубно за живеещите и околната среда е тези газове да попаднат в атмосферата.

Твърдите отпадъци се обработват най-трудно. Обикновено на твърдия остатък се прави елементарен анализ – съдържание на въглерод, водород, азот, сяра, фосфор и др. Твърдите органични отпадъци се обезвреждат чрез изгаряне и газовете се улавят и обезвреждат по описания по-горе способ. Неорганичните твърди отпадъци се съхраняват в близост до завода.

Обезвреждането на **течните органични отпадъци** започва още в производствения цех. Пречистването им се реализира чрез дестилация и ректификация.

Водата е универсален разтворител и реакционна среда. Водните разтвори носят твърди вещества – соли, и липсва ефективен метод за пречистването им. Водните разтвори предварително трябва да са освободени от органични разтворители. Водата преминава през етап на микробиологично пречистване чрез т.нар. буби. Най-сигурният начин за пречистване на водата са пречиствателните станции. Съществен е начинът за изграждане на пречиствателна станция.

Водата постъпва в басейн-усреднител. След определена продължителност на престой евентуалната утайка се отделя. Пречистената от твърди остатъци вода постъпва в следващ съд, измерва се рН и ако се налага, се коригира с киселина или основа. Следва въвеждане в усредняващо стъпало – биологично стъпало – течността от утайтеля се ръси в кула, запълнена с пластмасови парченца, въздушна флора. С малка скорост и наличие на много кислород водата преминава през цялата колона. Установено е, че около 60 % от органичните отпадъци се разлагат. Второто биологично стъпало е голям ферментатор – течността е силно аерирана, интензивно се разбърква и остатъкът от органичната материя се елиминира. Следва утаяване и филтруване и водата може да се изпусне в близко течащата река или в градската пречиствателна станция.

Разработване на технология за синтез на лекарствени продукти

Изследователската работа се разделя на няколко етапа:

1. Необходимостта на диагностичната и терапевтичната практика от даден лекарствен препарат определя задачата на работещите изследователи в това направление. За да се изработи проектът, е необходима изчерпателна литературна справка.

2. Проектът включва общи положения, мотиви за бъдещата разработка, качествата на суровините, материалите и продукта, добив, перспектива на разработката. Например, ако трябва да се синтезира цинамилхлорид:

От литературната справка е известно, че той се получава по няколко начина:

а) канелен алкохол се обработва с концентрирана солна киселина (кипяща солна киселина);

б) канелен алкохол се третира с тионилхлорид в присъствие на пиридин. Взаимодействието на алкохоли с тионилхлорид е съпроводено с отделяне на значителни количества серен диоксид и хлороводород и поради това се използват базичните свойства на пиридина за свързване на отделящите се газове с киселинни свойства;

в) стирен взаимодействия с метанал (формалдехид) и солна киселина. Според литературните данни продуктът на това взаимодействие е фенилдиоксан, но е показано, че при определени експериментални условия се получава цинамилхлорид.

На основата на проучванията се прави списък на необходимите реактиви и химикали (български и вносни). Отбелязват се съобщаваните добиви.

Прави се материално-разходен норматив за производството на 1 кг продукт.

Анализът на данните е показал предимството на третата схема, но получаването на фенилдиоксан сериозно затруднява пречистването на цинамилхлорида. Поради тази причина получаването на цинамилхлорид при взаимодействие на стирен, формалдехид и солна киселина отпада.

Вторият метод, основаващ се на взаимодействието между канелен алкохол с тионилхлорид е бил внедрен в производството, но силното замърсяване на околната среда е послужило като сериозна предпоставка за отказ.

Най-добри са показателите на превръщането на канеления алкохол в цинамилхлорид при обработка с кипяща солна киселина.

1. Проведените опити в лабораторни условия и получените резултати служат за разработване и написване на лабораторна технология. Тази технология се експериментира в заводски условия, но в пилотни апаратури.

2. На базата на полузаводските опити пак се изготвя регламент за технологичния процес, обхващащ пълно описание на апаратура, процес, реакционни условия.

3. Документация за производство на дадения лекарствен продукт.

Отраслова нормала (ОН) – съдържа аналитичните методи и качествените показатели за охарактеризиране на продукта.

На основание на документацията се проектира и строи завод за производство на даден лекарствен продукт.

При внедряването на дадена технология процесът е трудоемък. Работи се с изключително внимание и наред с това трябва да се обучава работещият в цеха персонал.

Какво съдържа една технология?

1. Характеристика на готовия краен продукт – име, генерично наименование, търговска марка, химическо наименование, структурна и брутна формула, свойства, точка на топене (т.т.), точка на кипене (т.к.), мирис, външен вид (своеобразна справка за съединението).

2. Характеристика на изходните суровини и материали
3. Химическа схема на процеса – кратко описание на отделните фази.
4. Технологична част – точно описание на всяка фаза последователно – материалите, апаратурата. Описание на технологичния процес – по Нормала 15001.

В тази част се отбелязват и случаи при аварийни ситуации – напр. спиране на електрическия ток, водата и т.н.

5. Отпадъци от производствения процес – представят се в табличен вид. Задължително е да се предвидят инсталации за пречистване.

6. Описание на начините за очистване на отпадъците – описва се вътрезаводското очистване.

7. Описание на процесите по време – твърде важно за изчисляване на икономическия ефект – какъв труд е необходим за производството на определено количество продукт.

8. Методи за анализ – БДС, фармакопейни статии. За крайния продукт описанието трябва да е най-пълно и детайлно.

9. Техника за безопасност – всички вещества в производствения цикъл са с определена степен на вредност и токсичност. За всяко от тях се описват мерките за безопасност, дори и най-известните неща.

10. Списък на инструкциите

11. Материално-разходен норматив – отбелязват се количествата суровини и материали, необходими за производството на 1 кг продукт.

12. Списък на необходимата апаратура и оборудване, за да работи цехът по време на производствения процес.

13. Необходим брой хора, обслужващи даденото производство.

14. Валутна план-сметка на основата на материално-разходния норматив. Поддръждането е по азбучен ред на вносни и български материали.

15. Калкулация – стига се до фабрично-заводска цена (ФЗЦ):

- материали;
- заплати на работещите;
- 30 % ДОО;
- цехови разходи.

Пътища за създаване на оригинални лекарствени продукти

Три са основните подходи за създаване на оригинални лекарствени вещества:

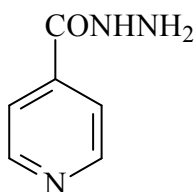
1. Случаен – изследват се всички новосинтезирани вещества;
2. По пътя на имитацията – синтезират се аналози на известни препарати;
3. Използват се съвременните познания за заболяването, механизма на действие на лекарствата и на тази основа се търси съединение с определена фармакология.

Необходимо е не просто активно вещество, а с висока активност, голяма терапевтична ширина, без да се достига LD_{50} , с конкретно действие върху дадено заболяване. Изучава се зависимостта химична структура–биологично действие.

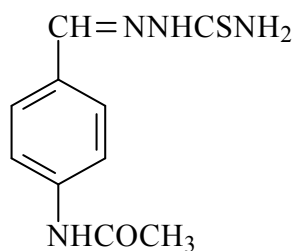
- Новосинтезираното и охарактеризирано съединение се предава на фармаколог за скринингово изследване. Първоначално се провеждат серия от тестове за определяне на LD_{50} .
- Следва разширен скрининг.
- Преди клиничното изпитване е необходимо представяне пред специална комисия – КЛС с документи, доказващи чистотата и индивидуалността на продукта, както и ефектите, получени при изследване върху експериментални животни.
- При положителни резултати от клиничните изпитвания следва разработване на технология, производство.

До ново лекарствено средство в световен мащаб се достига след синтез и изследване на около 10 000 нови съединения.

През годините са създадени оригинални препарати и в България. Подходите са поне два – получаване по аналогия на съществуващи известни препарати или установяване на ново действие на известни биологично активни вещества, например в борбата с туберкулозата.



- хидразид на изоникотиновата киселина;



- тиосемикарбазон на р-ацетиламинобензалдехид (Тубигал),
разработен от Л. Желязков, М. Агова и Св. Зиколова (НИХФИ-София)

След създаване на оригинален препарат в условията на пазарна икономика е необходима защита: 1. Създаване на оригинална търговска марка и 2. Патентоване – основен начин за запазване на приоритет.

Какво се патентова?

1. Ново техническо решение – напр. вещество;
2. Патент за състав;
3. Патент за метод;
4. Ново приложение на вещество, състав, метод.

Патентоване по територия – в сила само за страната, в която е издаден; по време – 15 до 20 години в зависимост от националния закон.

Авторско свидетелство – собственост на държавата, макар че са отбелязани имената на авторите. Патент – издава се на автора и е негова собственост.

Какво съдържа един патент?

1. Описание на съществуващи методи или подобни съединения, довели до създаване на изобретението.
2. Кратко описание на метода или новото вещество.
3. Примери – нещо, което се прави експериментално.
4. Патентни претенции – след израза „характеризиращ се“ следва новото, което авторът е направил, то е най-същественото за бъдещата защита.

У нас ИНРА – патентно ведомство – предлага се в писмен вид текст, започва да тече правото на държавата – приоритет, важи за страните, подписали съответното съглашение. Преди да е одобрено в страната, не се прави заявка в други държави, защото има опасност от разгласяване.

Патентоване се прави почти във всички страни, тъй като новият лекарствен продукт може да намери пазарна ниша. Обикновено се патентова в Западна Европа, САЩ, Япония, Латинс-

ка Америка. В Източна Европа почти не се практикува такава защита. Не се отразява съществено върху количеството и качеството на стоката. Европейският патент запазва приоритета във всички западни страни. Подадената заявка се подлага на щателна експертиза и изчерпателно литературно проучване.

Друг начин за защита – запазена (търговска) марка. Марката може да се разглежда подобно на патент, но няма неговата юридическа сила, а главно е указание за производителя:

1. Социално-икономически функции;
2. Идентифицираща функция;
3. Стимулираща функция;
4. Активизираща функция.
5. Рекламна функция.
6. Юридически функции: защитна и гаранционна функция.

Марките показват произхода на стоката, нейното качество.

Добрата производствена практика

Производството на лекарствени продукти е комплекс от разнообразни процеси и крайният резултат е средство за лечение, профилактика и диагностика на хора и животни. Изискванията в това отношение са твърде строги – свързано е със здравето на хората и на тяхното изхранване. Във всички страни се регламентира процесът да се контролира строго, задълбочено, професионално и с висока отговорност. Независимо от това се допускат грешки. Поради това СЗО е изработила правила, желателни за всички, които осигуряват възможност за получаване на висококачествени препарати. Правилата се усъвършенстват ежегодно.

Колкото повече условията на производството отговарят на правилата, толкова повече са гаранциите за качеството на продукта.

1. **Лекарство** е всяка субстанция или състав, произведени, продавани или представяни за употреба за лекуване, профилактика или диагностика при човека или животните.
2. **Производство** – включва всички операции за производството на едно лекарство – обработка на суровини, състав на смеси, разпределение в опаковки, етикетирание и др.
3. **Суровини** – всички субстанции, използвани при производството на лекарствения продукт – активни и неактивни.

4. **Определение за партида** – надпис – цифров, азбучен, буквен или цифрово-буквен, който определя партидата, към която принадлежи суровината, опаковката и др., и позволява да се узнае всеки детайл (за целите на една анкета) и цялата серия от операции при производството и контрола.
5. **Персонал** – специалисти, отговорни за производството на съответния лекарствен препарат. Задължително е да притежават съответната квалификация.
6. **Помещения** – всички операции по производството на лекарството да се осъществяват в подходящи помещения – да разрешават съвместимост с други производствени операции, но да не си пречат; да има достатъчно пространство, стените да са гладки, да се почистват редовно. Да се осигурят отопление, вентилация, подходящо осветление и хигиена.
7. **Складове** – достатъчно обширни, добре осветени, добре вентилирани, подредени, сухи и чисти. Да са разделени запалими и незапалими, отровни от неотровни химикали, разрешени за употреба от неразрешени.
8. **Битови условия** – начини за почистване. Забрана за пушене, хранене, пиене. Брой тоалетни и чистотата им, брой бани.

Добрата лабораторна практика

Това е система от правила, свързани с качеството на крайните продукти, изработени от СЗО. Бившият ДИКЛС (Държавен институт за контрол на лекарствени средства) и днешната ИАЛ (Изпълнителна агенция за лекарствата) изработват система под формата на методични указания. Правилата се спазват и осигуряват точната оценка на качеството на препаратите. Тя се основава на следните показатели:

1. **Представителност** на предоставената за анализ проба;
2. **Документация;**
3. **Точно спазване** методиката за анализи;
4. **Компетентна** оценка на резултата от анализа.

Анализите се извършват в Централна заводска лаборатория – общи или по направления, ако това е възможно. И тук са необходими висококвалифицирани специалисти.

От съществено значение е пробата да е регистрирана с номер, място на вземане, дата, име на аналитика.

В крайния протокол са вписани всички данни, резултатите от анализа, окончателна оценка.

Изследваните проби се съхраняват, за да може да се прави контролен анализ при необходимост.

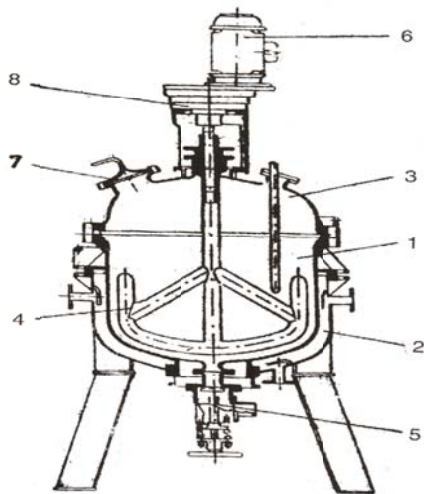
Апарати в химико-фармацевтичната индустрия

Реактори

Основният апарат при производството на лекарствени субстанции е реакторът. В него се осъществяват химичните реакции. Реакторите са няколко типа и се различават по форма и конструкция. Сравнително малкият обем на производство в химико-фармацевтичната промишленост налага да се използват реактори с периодично действие. Най-широко разпространени са реакторите от типа на казаните, които са открити и закрити. Откритите могат да се използват само в случаи, при които нито един от компонентите на реакционната смес не е летлив при температурата на провеждания процес, не се отделят вредни и токсични газове, замърсяващи околната среда. Закритите са по-сложно устроени и са пригодени за работа в затворена система. Когато се използва повишено налягане, апаратите се наричат автоклави.

В зависимост от естеството на реагиращите вещества реакторите са метални и неметални. Съществува зависимост между използвания материал за изработване на реактора и формата му, начина за свързване с необходимата арматура. Трайно емайлно покритие може да бъде нанесено само върху заоблени гладки стоманени или чугунени повърхности.

В химико-фармацевтичното производство се използват главно металните закрити реактори с цилиндрична форма и заоблено или конусовидно дъно и заоблен капак. Капаците се изработват отделно и се монтират с помощта на болтове, които пристягат двете части.

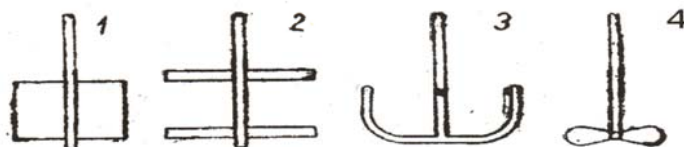


Реактор

1. Казан; 2. Кожух; 3. Капак; 4. Бъркалка; 5. Долен отвор за източване;
6. Електромотор; 7. Люк; 8. Предавателна кутия

Бъркалки

В много случаи реакционната смес не е хомогенна и е необходимо да бъде разбърквана. Разбъркването улеснява и топлообмена между стените на апаратурата и реакционната смес. Това налага реакторите да бъдат снабдени с бъркалки.



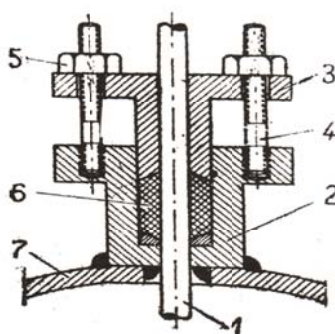
Типове бъркалки 1. Лопатна; 2. Раменна; 3. Котвена; 4. Пропелерна

Най-често употребяваните описват кръгово движение около отвесен вал, минаващ през центъра на капака на реактора. При по-малки апарати бъркалката е укрепена само в горния край. Бъркалките на по-големите реактори, особено когато са предназначени за хомогенизиране на вискозни смеси, се укрепват допълнително и в лагер, лежащ на дъното на реактора в т.нар. лагерна пета. Универсалната бъркалка е с формата на котва и се върти около отвесната си ос с 30-50 оборота/мин. Колкото диаметърът на бъркалката е по-близък до вътрешния диаметър на реактора, с по-малко обороти се постига ефектът на хомогенизирането.

Често употребявана е пропелерната бъркалка. Тя е с малък диаметър и е високооборотна. Размесването на реакционната смес се постига чрез образуване на вихри около сравнително

малките перки на бъркалката. Те работят добре не само в течности с малък вискозитет, но и в суспензии. За увеличаване ефикасността на разбъркването във вътрешността на реактора могат да се монтират различни неподвижни лопатки, ребра или прегради, които пречат за увличането на цялата маса във въртливо движение. Монтирането на подобни прегради зависи от материала на апаратурата и от вътрешното покритие.

Валът на бъркалката се уплътнява при излиза му от реактора (обикновено през центъра на капака) посредством салник. Така се възпрепятства както излизането на пари или газове в околната среда, така и достъпът на въздух в реактора.



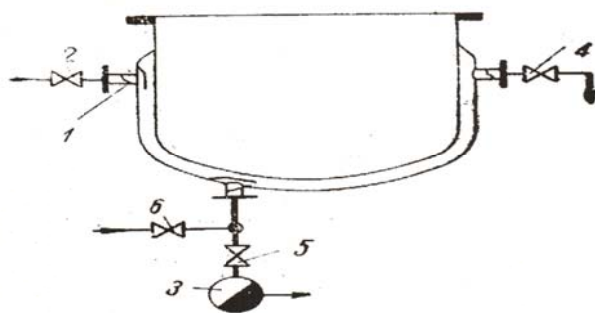
Салник

1. Вал на бъркалката; 2. Гилза на салника; 3. Салник; 4. Шпилки;
5. Притягащи гайки; 6. Уплътнител (набивка); 7. Капак на реактора

Валът на бъркалката (1) минава през гилза (2), разширена в горната част. В пространството между гилзата и вала се поставя уплътнител (6), който се притиска отгоре със същинския салник (3). Притягането на салника се извършва с няколко шпилки (4) и с гайки (5).

За привеждане на бъркалките в движение се използват електромотори. Те са влагонепропускливи и взривообезопасени.

Загряване на реакторите и на останалата химическа апаратура се осъществява с прегрята водна пара и с електричество. Най-масово като топлоносител се използва водната пара. Обикновено реакторите са снабдени с кожух за загряване с пара. Кожухът е заварен към стените на реактора или е свързан посредством болтове към допълнителен фланец, намиращ се върху тялото му.



Свързване на кожуха на реактор с пара и с вода за охлаждане

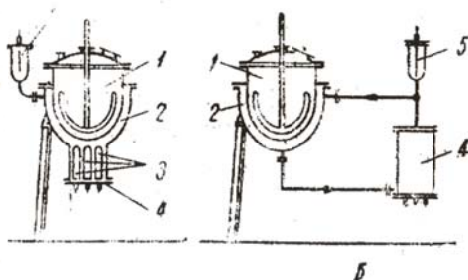
1. Входящ отвор за парата; 2. Вентил за регулиране на парата; 3. Кондензно гърне;
4. Отдушник и излаз на водата; 5. Вентил към кондензното гърне;
6. Вентил за регулиране на водата

Кожухът може да бъде използван и за охлаждане с вода или разсол. На фигурата е показано принципното свързване на кожуха на реактора с пара и вода. Парата се подава през горния отвор (1) и се регулира с помощта на вентила (2). Кондензатът се отвежда през кондензното гърне (3), което е така устроено, че пропуска само вода (кондензат) и не позволява излизането на парата. Вентилът (4) служи за продухване на кожуха в началото на загряването. При отварянето му парата отстранява намиращия се в кожуха въздух, в резултат на което се подобрява топлопредаването.

При охлаждане вентилите (2) и (5) са затворени. Студената охлаждаща течност постъпва отдолу през вентил (6), изпълва целия кожух и изтича през вентил (4). Основният принцип при реакторите е флуидът да постъпва в долната част на кожуха, а да се отвежда от горната. По този начин количествено се отстранява въздухът и цялото пространство на кожуха се изпълва с флуид.

Възможностите за нагряване с пара са ограничени. В химико-фармацевтичната индустрия се използва пара с налягане 4–6 атм. Кожусите на апаратите серийно производство са разчетени за посоченото налягане. По-високо налягане на парата се прилага само при специални случаи. За голяма част от операциите температура около 140-150°C е достатъчна. Икономически не е оправдано да се премине към работа с пара с по-високо налягане за целия цех, тъй като ще бъде необходимо съответно да се оразмерят и оскъпят всички инсталации и апарати, вкл. и парният котел.

Когато за провеждане на процесите е необходима по-висока температура, се прибегва до електрическо загряване.



Електрическо загряване на реакторите

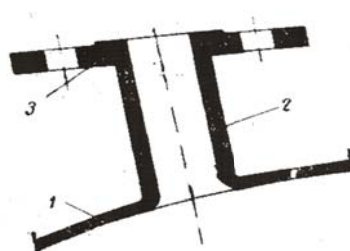
1. Реактор; 2. Кожух; 3. Електронагревателни патрони;
4. Електронагревателно устройство; 5. Разширител за топлоносителя

Електрическото загряване се постига чрез загряване на подходящ топлоносител с нагреватели. Прилагат се две принципни схеми:

- С нагреватели, монтирани в самия кожух или в подходящо разширение на дъното му. Теплоносителят изпълва кожуха и загряването се осъществява чрез естествената топлинна конвекция на топлоносителя;
- С електронагревателно устройство, изнесено странично от реактора. В този случай топлоносителят циркулира последователно през нагревателното устройство и през кожуха на реактора. Най-често циркулацията е принудителна.

Като топлоносители се използват висококипящи течности, напр. минерални масла с голяма специфична топлина, евтектична смес дифенил и дифенил оксид, силиконови масла. Не бива да се използват смеси, които са твърди при обикновена температура. Работата с тях е крайно неикономична. В някои случаи като топлоносител в апарати със специална конструкция се използва циркулираща под налягане прегрята вода.

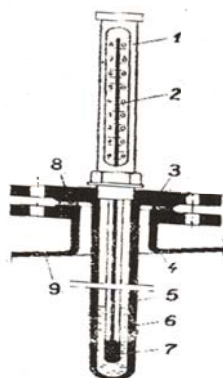
За връзка с останалите съоръжения и за обслужване на реакторите служи съответната арматура. С изключение на един долен отвор за източване, всички останали арматурни приспособления са монтирани на капака на реактора. Най-често използваните са:



Щуцер

1. Стена на реактора; 2. Щуцер; 3. Фланец

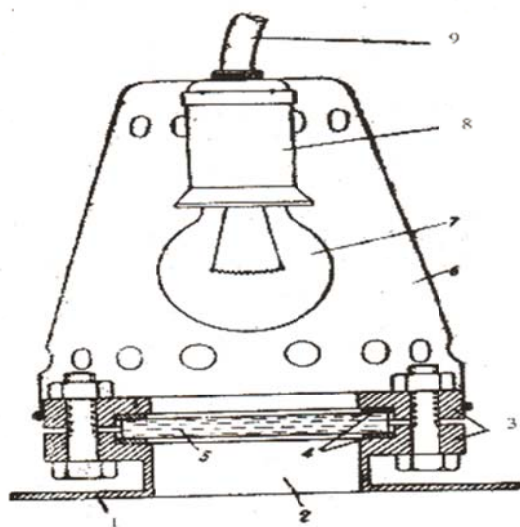
Щуцерите представляват къси тръби, излизащи от тялото на реактора или капака и завършващи накрая с фланец. Чрез тях се осъществява връзката със захранващите и отвеждащите тръбопроводи и вентили и с допълнителните съоръжения като хладници, мерници, приемници измерителни уреди и др.



Гилза за термометър

1. Предпазител; 2. Щоктермометър; 3. Фланец; 4. Щуцер;
5. Гилза; 6. Масло; 7. Термометър; 8. Уплътнител; 9. Стена на реактора

Най-често гилзата за термометър е монтирана посредством фланец на някой от щуцерите на капака на реактора. Така тя може лесно да се монтира, демонтира и подменя. Необходимо е да се обърне внимание, че в гилзата за термометър при работа се налива масло, което осигурява топлопредаването от стените на гилзата към термометъра. Термометърът, поставен в суха гилза, реагира на измененията на температурата в реактора със значително закъснение.



Наблюдателно стъкло с електрическо осветление

1. Стена на реактора; 2. Прозорец; 3. Фланци; 4. Уплътнители; 5. Стъкло;
6. Рефлектор; 7. Електрическа крушка; 8. Фасонка; 9. Електропроводник

Наблюдателните стъкла са отвори, разположени върху капака на реактора, по-рядко върху стените на реактора. През тях може да се наблюдават вътрешността на реактора и ходът на реакцията. Обикновено два наблюдателни прозореца се разполагат на 180°C на капака. Върху единия от тях е монтирана електрическа крушка с рефлектор, която осветява вътрешността на реактора. През срещуположния прозорец се извършва наблюдението. Електрическото осветление към реакторите в помещения, в които се работи с вещества, образувачи експлозивни смеси, трябва да бъде взривообезопасено така, както е обезопасена цялата електрическа инсталация. В останалите случаи обикновено се използват подвижни лампи с рефлектори, прикрепени към фланците на наблюдателните стъкла. Много често в помещенията, в които се работи с химически вещества, има кородиращи пари или влага, поради което употребата на лампи, захранвани с ток от мрежата и свързани с гумирани кабели, е опасно. Дори и при употребата на бронирани кабели фасонката и особено крушката не са защитени и нещастни случаи винаги са възможни. Трябва да се използват само електрически лампи, захранвани с променлив ток, който е практически безопасен за работещите. За целта е необходимо да се трансформира напрежението от мрежата и да се предвидят на съответните места излази за свързване на осветлението.

Люковете са разположени най-често върху капака на реактора. Обикновено те представляват отвори с по-голям диаметър, снабдени с фланец. Затварят се с капак, който се притяга с

болтове и се уплътнява към фланеца с уплътнител (гарнитура). Люковете се използват за поставяне на твърди вещества в реактора, за преглед и за почистване на апаратурата.

Реактори под налягане (автоклави)

Голям брой химични реакции се провеждат при повишено налягане. Използват се специални реактори, наречени автоклави. Те не се различават съществено от реакторите. Изчислени са за съответното работно (вътрешно) налягане. Освен изброените при реакторите арматурни особености, автоклавите трябва да бъдат снабдени с манометър и предпазен вентил. Предпазният вентил се регулира така, че при превишаване на нормалното работно налягане се отваря и по този начин се предотвратява по-нататъшното покачване на налягането и свързаната с това опасност от експлозия. Всички предпазни вентили след регулирането им следва да се пломбират, така че да не могат да бъдат регулирани без скъсване на пломбата. Абсолютно е забранено да се работи с автоклави, чиито предпазни вентили не са пломбирани. Друга особеност при автоклавите е, че на тях обикновено не се поставят наблюдателни стъкла.

Съдовете, работещи под налягане, подлежат на узаконяване и периодична проверка от специални контролни органи. Пускането им в действие без надлежно разрешение е забранено.

Забранено е притягането на болтове и салници по автоклавите по време на работа, когато съдът се намира под налягане, тъй като евентуално скъсване на болт при тези условия би се отразило зле върху напрежението в съседните болтове. То може да доведе и до тяхното скъсване, до избиване на капака, свързано с опасни последствия. При затваряне на автоклава трябва щателно да се провери доброто уплътняване, като болтовете се притягат последователно, равномерно и постепенно два по два на кръст. След това налягането в апарата се покачва бавно при непрекъснато наблюдение. В случай че се установи пропуск при уплътняването, работата трябва да се прекъсне и след като налягането се изравни с атмосферното, се вземат необходимите мерки. Същото правило е валидно и при отваряне на автоклава. То се извършва само при охладен апарат и понижено налягане.

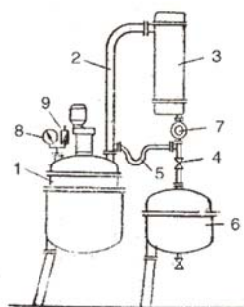
Съгласно предписанията за работа с автоклави манометърът трябва да бъде периодично проверяван и пломбиран. Не бива да се разчита само на показанията на манометъра, а автоклавът трябва да бъде снабден и с термометър. Така се осъществява двоен контрол върху режима на процеса и може лесно да се установи кога някой от уредите не отчита вярно.

Хладници

Хладниците са топлообменни апарати, които служат за отнемане на топлина от пари или течности. По този начин парите кондензират, а течностите се охлаждат. За охлаждане се използва студена вода, а за постигане на по-ниски температури – циркулиращ през хладилната инсталация разсол.

Обратните хладници се използват директно свързани към реакторите. Те охлаждат образуващите се в реактора пари и ги връщат обратно. Парите навлизат през долния край на хладника, влизат в контакт с охладителната повърхност и кондензират. Кондензатът се стича обратно надолу и още горещ се връща в реактора.

Правите хладници се използват за кондензиране на парите и отвеждане на втечените пари в приемник. В някои случаи е необходимо реакционната смес да кипи известно време на обратен хладник, а след това да се отдестилира част от разтворителя или продуктът. Следователно след известно време трябва да се изключи обратният хладник и към реактора да се включи прав хладник. За да се опрости и поевтини апаратурата в подобни случаи се употребява само един хладник, който е свързан така, че може да се използва като прав или обратен.



Реактор с прав и обратен хладник

1. Реактор; 2. Тръбопровод; 3. Хладник; 4. Кран; 5. U-видна съединителна тръба; 6. Приемник; 7. Наблюдателен фенер; 8. Манометър; 9. Предпазен вентил

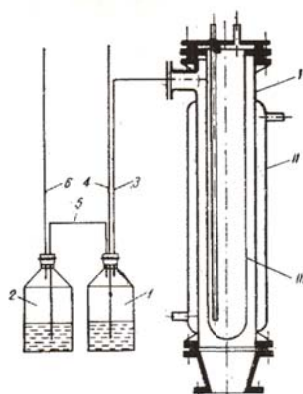
При работа на хладника като обратен вентилът (4) е затворен. Напускащите реактора (1) пари се отвеждат по тръбопровода (2) в хладника (3). Кондензатът се събира над крана (4) и по съединителната тръба (5) се връща в реактора (1). U-Видната част на тръбата (5) винаги е пълна с кондензат и служи като хидравличен затвор, който предотвратява преминаването на горещи пари от реактора направо в пространството над крана (4). При превключване на хладника като прав, т.е. когато от кипене на обратен хладник се премине към дестилация, кранът (4) се отваря

и кондензатът се отвежда в приемник (6). Фенерът за наблюдение (7) помага да се следи ходът на дестилацията.

Недостатък при използването на тази система обратни хладници е, че не само парите кондензират, но и кондензатът се охлажда и загряването му до реакционната температура изразходва допълнително количество топлина. Този тип апаратура е затворена, без отдушник, поради което тя е непригодна за провеждане на реакции с отделяне на газове. Нежелателно повишаване на налягането в апаратурата може да настъпи при спиране циркулацията на водата в хладника.

При обслужване на такъв тип апаратура кранът (4) се затваря едва след като реакционната смес закипи, веднага след започване на дестилацията. В противен случай налягането се повишава и въздухът, смесен с горещи пари, се изтласква през предпазния вентил.

Във връзка с процеса „кипене на обратен хладник“ от значение са температурата на кипене и разбъркването на реакционната смес. От гледна точка на топлинния баланс е неикономично да се поддържа буйно кипене на реакционната смес, т.е. най-благоприятно е да се поддържа умерено кипене.



Емайлиран хладник с единичен патрон

I. Тяло на хладника; II. Външен кожух; III. Вътрешен охлаждащ патрон

Състои се от две стъкленици (1) и (2), свързани помежду си. Първата е съединена с изходящия отвор на обратния хладник посредством тръба (3). При загряване на реактора намиращият се в него въздух се разширява и навлиза по тръбата (3) в стъкленицата (1) и по съединителната тръба (5) барботира през течността, която се намира в стъкленицата (2), след което напуска системата през отводната тръба (6). Обратно, при охлаждане на реакционната смес в реактора налягането се понижава. Течността от съда (2) започва да се изкачва в тръбата (5). Едновременно нивото на течността в тръбата (4) спада, докато започне барботиране на въздух през тръбата

(4), който навлиза от околното пространство в системата. Същите явления се наблюдават и при засилване или отслабване на кипенето и се дължат на увеличаване или намаляване на обема на парите в хладника. Следователно при засилване на кипенето барботира въздух в стъкленницата (2), а при отслабване – в (1). Стъкленниците се поставят на видно място и по този начин апаратчикът получава указание за изменения в режима на реактора по време на кипене.

В конструктивно отношение хладниците биват:

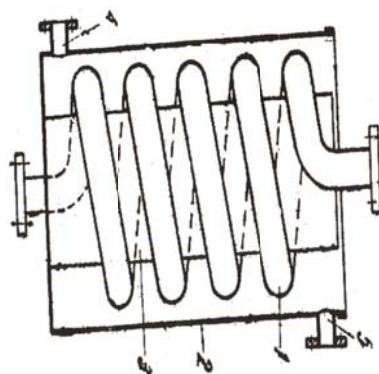


Хладник тръба в тръба

1. Входящ щуцер за охлаждаща вода; 2. Изходящ щуцер за водата;
3. Входящ щуцер за парите; 4. Изходящ щуцер за кондензат

Това е най-простата, но най-малко ефективната система. В пространството между двете тръби се движи охлаждащата течност, а парите навлизат във вътрешната тръба. За осигуряване на по-голяма охладителна повърхност съществуват две възможности: хладникът да се направи извънредно дълъг (това затруднява монтажа му) или да се увеличи диаметърът на тръбата. С увеличаване на диаметъра повърхността на тръбата расте, но през централната зона на хладника ще преминават пари, които няма да влизат в контакт с охладителната повърхност.

За да се избегнат тези недостатъци са разработени спирални и сноповидни хладници, при които се постига голяма охлаждаща повърхност в малък обем.

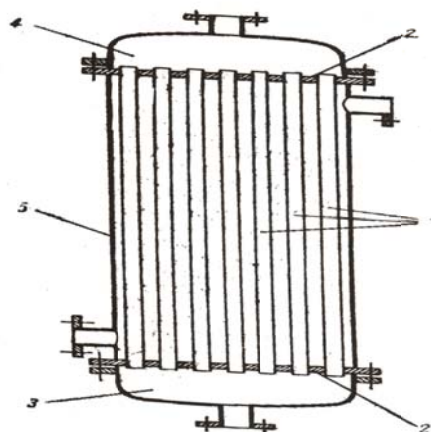


Спирален хладник

1. Спирала; 2. Кожух; 3. Вътрешна преграда;
4. Входящ щуцер за охлаждащата вода; 5. Изходящ щуцер за водата

Парите навлизат през горния отвор на спиралата (1). Спиралата е потопена в съда (2), в който циркулира охлаждащата течност. Този тип хладници се използват най-често при дестилаторите. За други случаи са непригодни, понеже стичащият се кондензат среща в долния край на спиралата навлизащите в хладника пари. Получава се „задавяне” и това води до неравномерно кипене на реакционната смес, а понякога и до изхвърляне на течност през горния край на хладника. Този модел хладник се избягва при вакуумдестилация.

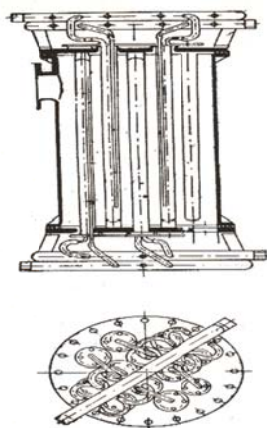
Многотръбни хладници



1. Тръби; 2. Съединителни плочи; 3. Долен капак;
4. Горен капак; 5. Тяло на хладника (кожух)

Този тип хладници са изградени от голям брой тръби, разположени в шахматен ред в общ пакет успоредно една на друга. Краищата на тръбите (1) са заварени или развалцовани в отворите на две надупчени плочи (2). По този начин се образуват две разделени пространства. Едното се намира между долния капак (3), вътрешността на тръбите и горния капак (4). Второто е между тръбите (1) и цилиндричното тяло на хладника (5). То се нарича междутръбно пространство. Многоотръбните хладници работят според начина на свързване, така че охлаждащата течност да циркулира или през вътрешността на тръбите, или през междутръбното пространство. И при двата начина на свързване охлаждащите пари навлизат в незаетото пространство.

Хладник със свещи (система Никекс)

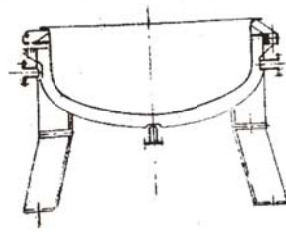


Това е модификация на многоотръбния хладник. Вътрешността на тръбите и особено междутръбното пространство при многоотръбния хладник са труднодостъпни за почистване, преглед и ремонт. При хладниците със свещи всяка тръба е изработена като отделна гилза, която се монтира чрез фланец в шахматно разположените отвори на горния или долния капак на хладника. Те се ремонтират лесно и при повреда може да бъде подменена само дефектната част. Недостатък е сложният монтаж и големият брой уплътнители. Не е подходящ за работа при понижено налягане. Сложна е и системата на хранване и отвеждане на охлаждащата вода.

Открити реактори и изпарители

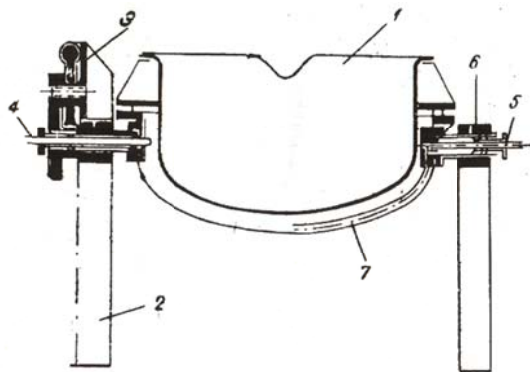
Откритите реактори не се различават съществено от долните части на закритите реактори. Те се използват често като изпарители на водни разтвори. Предпочита се да имат такава форма, че изпарителната повърхност да е увеличена. Когато в процеса на работата се отделят

газове или пари, в помещението трябва да има аспирационна уредба, монтирана над реактора, за да не се замърсява атмосферата.



Изпарител

Интересна е конструкцията на обръщаемите или наклоняеми открити реактори.



Обръщаем открит реактор

1. Реактор; 2. Статив; 3. Червяк. 4. Връзка за парата; 5. Връзка за кондензата. 6. Лагери;
7. Тръба за отвеждане на кондензата от дъното на кожуха

Те са монтирани върху подходящ статив (2) и двустранно са свързани с лагери, за да могат да се наклоняват при необходимост. Така съдържанието на казана лесно се изсипва в друг съд. Наклоняването се осъществява при въртене на ръчка, задвижваща червяк (3).

Бъркалките на откритите реактори се монтират на мост върху казана и се наклоняват заедно с него.

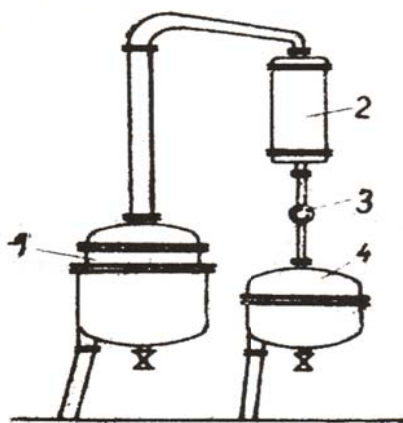
Кристализатори

Това са открити съдове с правоъгълна или кръгла форма. За ускоряване на кристализацията често се прибегва до външно охлаждане и разбъркване на реакционната смес. Процесът на кристализация е извънредно капризен и получаването на продукт с определена големина на кристалите изисква строго съблюдаване на предписания режим. Външният вид на кристалите е

показател, който определя качеството му. Изискванията при отделните производства са различни. Понякога получаването на едри кристали е нежелателно. В някои случаи външният вид на кристалите не се диктува от съображения да се получи по-чист продукт, а се поддържа традиционно възприетият в търговията вид на лекарственото вещество, за да се изключи и сянка на съмнение върху безупречността на качеството. Ще бъдат разгледани най-съществените фактори, влияещи при оформянето на кристалите. Сравнително интензивното разбъркване води до получаване на ситно кристална маса. Престояването на разтвора в покой благоприятства образуването на едри кристали, но е свързано и с опасността да се получи сбита кристална маса. Това налага да се прибегва до периодично или много бавно разбъркване. Концентрацията на разтвора, температурата и скоростта на охлаждане са от съществено значение. Ако при охлаждането температурният интервал, при който започва кристализацията, се премине бързо, разтворът остава преситен, след което настъпва момент на спонтанна кристализация, най-често в сбита ситно кристална маса. При бавно преминаване на тази зона кристализацията е по-бавна, но получените кристали са по-едри. Внасянето на кристален зародиш е фактор, чрез който може да се направлява ходът на кристализацията.

Дестилатори

Те служат за дестилация на течности и концентриране на разтвори. Състоят се от три основни агрегата: изпарител, кондензатор и сборник. Съществуват апарати с непрекъснато и периодично действие. По отношение режима на дестилация те са предназначени за работа при обикновено, понижено или повишено налягане.



Дестилатор

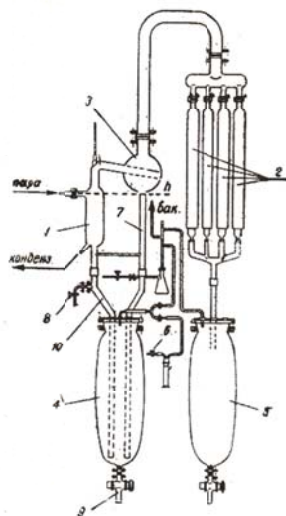
1. Дестилационен казан; 2. Хладник; 3. Фенер за наблюдение; 4. Приемник за дестилата

Обикновеният дестилационен апарат представлява изпарител, отговарящ по устройство на затворен реактор, свързан с хладник и приемник за дестилата. Апаратът е пригоден само за периодична работа. Остатъкът в дестилатора е подложен на продължително топлинно въздействие, което е нежелателно при концентриране на разтвори на термолабилни вещества.

Редица химични съединения не издържат продължително нагряване при температурата им на кипене. В други случаи е необходимо концентриране на разтвори, в които има вещества, нестабилни при температурата на кипене на разтворителя. В тези случаи се използва вакуумдестилацията. Преимуществото на дестилацията под вакуум е, че температурата на кипене на веществото се понижава, но топлинна енергия не се пести. Необходимо е да се имат предвид и няколко извънредно важни за практиката правила. Когато се казва, че дадено вещество не е стабилно при 100°C, се разбира, че скоростта на разлагането му при тази температура е значителна. Това не означава, че веществото е стабилно при по-ниски температури, а че скоростта на разлагането при по-ниска температура е по-малка. Количеството вещество, което ще претърпи термично разлагане, зависи от скоростта на разлагане и времето, през което веществото ще бъде подложено на действието на дадената температура. Следва да се прецени дали да се проведе продължителна дестилация при по-ниска температура или кратковременно загреване при висока температура.

Често се използват бързодействащи дестилационни апарати. Изпаряваната течност влиза в кратковременен контакт с високо нагрятa повърхност. Течността се нагрива бързо и започва буйно кипене. Междувременно сместа напуска зоната на нагряване и в резултат на парообразуването температурата ѝ се понижава. Парите се отвеждат в хладник, а незпарената течност се събира и ако не е достатъчно концентрирана, се връща отново в нагревателното устройство.

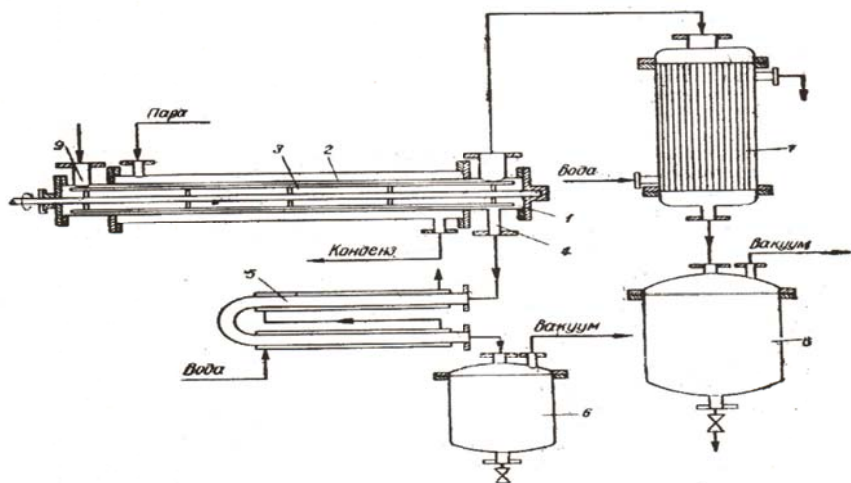
Съществуват дестилатори с нагревателни устройства по типа на многотръбните хладници или с нагреватели, представляващи успоредно наредени на малки разстояния нагрети плочи, между които преминава разтворът за изпаряване.



Вакуумен циркуляционен изпарител

1. Нагревател-Изпарител; 2. Хладници; 3. Разширител;
4. Приемник; 5. Приемник на дестилата

Разтворът, подлежащ на концентриране, се подава от приемник (4). Със слаб приток на въздух през крана (6) се нарушава вакуумът в приемник (4) и течността се изкачва по двете тръби до постоянно ниво h в изпарителя (1). Изпарителят (1) е изработен като многотръбен хладник, нагряван с пара или топла вода, пускана в междутръбното пространство. Течността, намираща се в тръбите на изпарителя (1), се загрева бързо и се превръща в пенеца се смес от течност и пари. При това относителната ѝ плътност е по-ниска от тази на течността в тръбата (7) и сместа преминава в разширителя (3). Свободният обем тук рязко се увеличава, настъпва интензивно изпарение, свързано с разрушаване на пяната и понижение на температурата на оставащия концентриран разтвор. Парите се отвеждат в хладниците (2), където кондензират. Кондензатът се събира в приемника (5). Концентрираният разтвор се стича от разширителя (3) в тръбата (7). Прииждащата непрекъснато в тръбата (7) течност и необходимостта да се уравни нивата на течностите в скачените съдове (1) и (7) са причина да се създаде циркуляция на подлежащия на концентриране разтвор по посоката (3) – (7) – (4) – (1) – (3). Непрекъснато по време на дестилацията се долива пресен разтвор през крана (8), а от приемник (4) може да се отвежда концентрат. За целта се използва приемник, свързан с долния отвор (9).



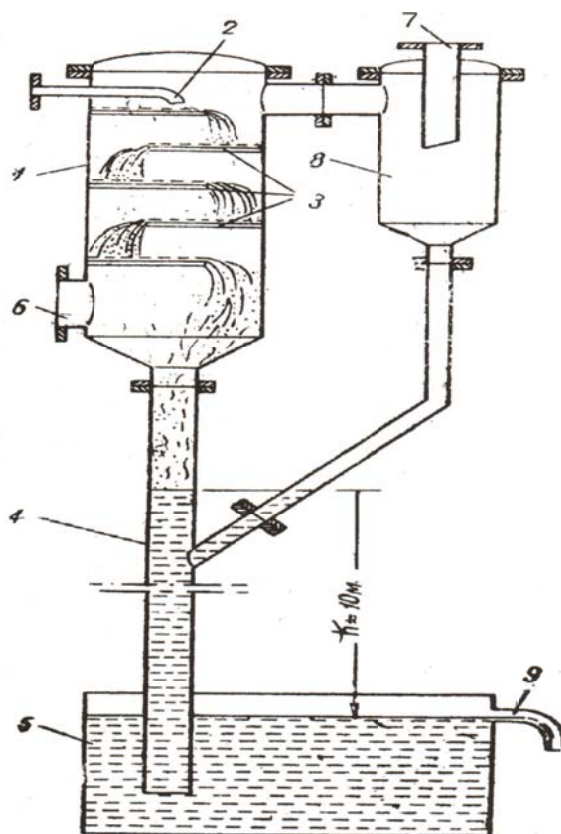
Вакуумен тънкослоен изпарител

1. Изпарител; 2. Кожух; 3. Бъркалка; 4. Изходящ щуцер за концентрата; 5. Хладник;
6. Приемник за концентрата; 7. Хладник; 8. Приемник за дестилата;
9. Входящ щуцер за изпарявания разтвор

Представеният вакуумен изпарител работи на различен принцип. За нагревател и изпарител служи цилиндричният съд (1), снабден с кожух за нагряване с пара (2). Разтворът за концентриране се подава през отвор (9), поема се от бъркалката (3) и се разпределя на тънък слой по стените на съда. Слабият наклон на изпарителя по посока на изходящия отвор (4) осигурява придвижването на разтвора, който непрекъснато се концентрира и се събира в приемник за концентрат (6). Концентратът минава през хладник от системата тръба в тръба (5) и температурата му бързо се понижава. Отделящите се пари кондензират в хладник (7) и кондензатът се отвежда в приемник (8).

Барометричен кондензатор

Състои се от: 1. Кондензатор; 2. Душ; 3. Прегради; 4. Барометрична тръба; 5. Басейн; 6. Входящ щуцер за парите; 7. Изходящ щуцер към вакуумпмпата; 8. Капкоуловител; 9. Преливник



Често на концентриране се подлагат водни разтвори. В такъв случай могат да се използват кондензатори, при които парите влизат в контакт с ръсеща вода, охлаждаат се и кондензират. Директната кондензация може да се използва и при концентриране на разтвори при понижено налягане. Отстраняването на значителното количество вода за охлаждане затруднява и по тази причина се използват т.нар. барометрични кондензатори. Парите навлизат в долната част на цилиндричното тяло на кондензатора (1), а вакуум помпата засмуква от горния край. В горния край на кондензатора през душ (2) се впръсква водата за охлаждане. За осъществяване на подобър контакт между парите и течността в тялото на кондензатора се монтират прегради (3). Във вакуум помпата се отвеждат само газовете, а кондензатът и охлаждащата вода се събират в барометричната тръба (4). Барометричният кондензатор се монтира високо, така че разликата между нивата на течността в тръбата (4) и в преливния съд (5) да бъде 10 м. Долният край на тръбата (4) е потопен в съда (5), напълнен с вода, и при създаване на вакуум в апаратурата водата се изкачва в тръбата (4). Прииждащата от кондензатора вода не може да повиши нивото, защото равно количество на постъпващата вода изтича през долния край на барометричната тръба (4) в съда (5) и през преливника се отвежда в канализацията.

Сборници (резервоари, приемници)

Сборниците са разнообразни по форма съдове. В зависимост от предназначението им те могат да бъдат открити и закрити. Закритите приемници са снабдени с нивопоказателно стъкло или с наблюдателни прозорци. Включен към дестилационна апаратура за работа под налягане или вакуум, приемникът трябва да е изпитан за съответното налягане. Дестилационна апаратура при обикновено налягане е достатъчно да има само един сборник, който може да бъде изпразван, без да се спира дестилацията. Вакуумните дестилационни апаратури най-често са снабдени с два приемника. Докато единият е под вакуум и събира дестилата, във втория се възстановява атмосферното налягане, след което се изпразва. При напълване на първия приемник се създава вакуум във втория и събирането на дестилати се превключва към него. По този начин процесът продължава без смущения и прекъсване.

Цистерни

Течностите, използвани в производството на лекарствени субстанции, се съхраняват в цистерни. Най-често това са цилиндрични съдове, снабдени с отвори за напълване и източване. Цистерните имат и големи люкове за преглеждане и почистване. За контрол на количеството течност в цистерните служат специални нивопоказателни устройства. От цистерните течностите се придвижват до съответните съдове в производството с помощта на помпи и монтежута.

Монтежута

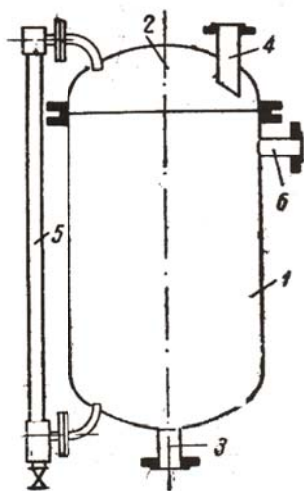
Монтежута представлява цилиндричен съд с подходящ обем и служи за прехвърляне на течности от един съд в друг чрез изтласкване с газ под налягане. Използва се най-често за преращане на течности от цистерните в мерниците. По принцип монтежута е разположено по-ниско от цистерната.

Ако цистерната (1) е на кота нула, монтежута (2) се поставя в сутерена на производствената сграда. На капака на монтежута са монтирани вентили за зареждане (4), за източване (5), за компримиран въздух или инертен газ (6) и за изпускане на компримирания газ (7). С помощта на гравитацията при отворени кранове (4) и (7) монтежута се запълва с течност от цистерната или от други съдове. Когато монтежута е на нивото на цистерната, за напълването му се използва и

вакуум, свързан на отвора (7). През крана (8) се пуска компримираният газ, в пространството над течността налягането се повишава и течността се изкачва по тръбопровода (9) в мерника (3).

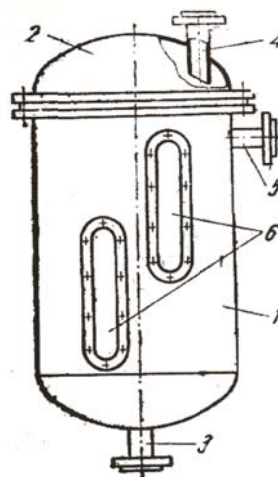
Мерници

Мерникът служи за отмерване на необходимото количество течност, което трябва да се влее в даден реактор, както и за контролиране и регулиране на скоростта, с която се прибавя тази течност.



Мерник

1. Мерник; 2. Капак; 3. Връзка към реактора;
4. Връзка с монтежуто; 5. Нивопоказателно
стъкло; 6. Преливник-отдушник



Мерник

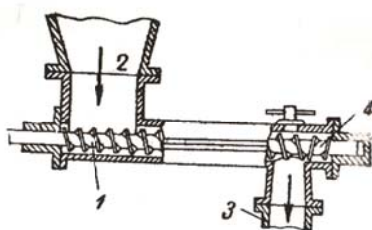
1. Мерник; 2. Капак; 3. Връзка към
реактора; 4. Връзка с монтежуто;
5. Преливник-отдушник; 6. Нивопо-
казателни прозорци

Мерникът представлява цилиндричен съд, разположен над реактора. Напълва се чрез монтежу или помпа. За да се избегне преливане на течността при препълване на мерника по невнимание, необходимо е той да бъде свързан с преливна тръба, която отвежда обратно в цистерната. За отчитане на нивото служи външна нивопоказателна тръба или овално наблюдателно стъкло. Въпреки по-сложната конструкция този тип мерник е за предпочитане при работа с вискозни течности, напр. техническа сярна киселина. Изпразването на мерника се осъществява по гравитационен път.

При дозирането на по-големи количества кородиращи течности (вода, алкохол, органични разтворители) мерникът може да се замени с водомерен часовник. Така се избягва двойното преточване на течността първо от източника в мерника и оттам в реактора. Преимущество на водомерния часовник е, че не само отчита, но и сумира дозирания материал.

Дозатори на твърди вещества

Твърди вещества се внасят в реактора в раздробено или смляно състояние, след като е прибавена течност. Така се избягва механично увреждане на вътрешната повърхност на апарата.



Шнеков дозатор

1. Шнек; 2. Бункер; 3. Люк на реактора; 4. Обратна витка на шнека

Удобен за дребнозърнести и прахообразни материали е шнековият дозатор. Той се състои от къс шнек (1), който придвижва материала от бункера (2) в люка на реактора (3). Слабо увеличаване на диаметъра на шнековия ръкав по посока на движението на материала, както и увеличаването на стъпката на шнека в същото направление изключват възможността за задръстването му, тъй като материалът все повече се разрохква.

Съоръжения за филтруване

Филтруването се прилага за разделяне на твърда от течна фаза. Съществуват различни системи за филтруване.

Филтрувални торби. Това са най-простите съоръжения за филтруване с малка производителност. Намират все по-ограничено приложение. Представяват торби от подходящ текстилен материал, закрепени с горния си край върху четириъгълна рамка. Сместа, подлежаща на филтруване, се насипва в торбата. Бистрият филтрат преминава през платното и се събира в поставен под торбата съд, а твърдите съставки се задържат в торбата. Първоначално минава не напълно бистър филтрат, поради което първото количество филтрат трябва да се връща обратно на

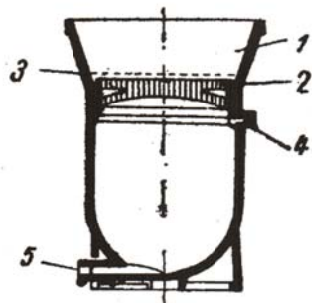
филтъра, докато започне да тече съвсем бистра течност. За по-добро избистряне може да се прибави активен въглен. Всъщност добро филтруване се получава само след като върху тъканта се е наслоил пласт от утайка или въглен, който играе ролята на филтруващ слой. Обслужването на тези съоръжения е трудоемко. Скоростта на филтруване е малка. Течната фаза се стича по гравитация, като нивото на течността е ниско и хидростатичното налягане е нищожно. Съпротивлението, което оказват филтруващата тъкан и пластът утайка, се преодолява трудно. Особено трудно е откапването на последното количество течност и винаги остава много матерна луга в утайката.

На същия принцип почива и филтруването върху нагънат книжен филтър. То е още по-бавно и се прилага само при филтруване на малки количества разтвори, когато се цели висока степен на избистряне.

За подобряване процеса на филтруване и повишаване на производителността и механизацията са разработени редица други съоръжения за филтруване.

Вакуумни филтри

Вакуумният филтър е известен под наименованието нучфилтър. Представлява открит цилиндричен съд, разделен на две части с надупчена плоча (2), върху която се поставя филтруващият материал (3). Принципът на действие е същият както на лабораторните бюхнерови фунии.

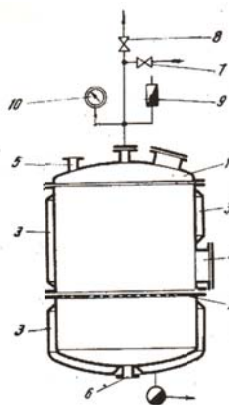


1. Вакуумен филтър; 2. Надупчена плоча; 3. Филтруваща материя;
4. връзка към вакуумната инсталация; 5. Отвор за източване на филтрата

Филтри под налягане (друкфилтри)

Филтърът под налягане, познат с немското наименование „друкфилтър”, се различава от вакуумния филтър само по това, че пространството над филтъра е затворено. Филтруването се

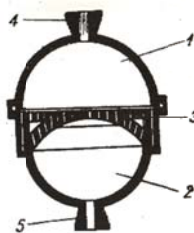
основава на разликата в налягането – пространството под филтриращата тъкан е атмосферно, а над нея се създава повишено налягане. Друкфилтърът е снабден с кожух за нагряване, така филтруването може да се извърши и при повишена температура.



Друкфилтър

1. Капак; 2. Перфорирана плоча; 3. Кожуси за нагряване с пара; 4. Страничен люк;
5. Отвор за зареждане; 6. Отвор за отвеждане на филтрата; 7. Вентил за компримирания газ;
8. Отдушник; 9. Предпазен вентил; 10. Манометър

В случая е затруднено отстраняването на утайката в края на филтруването. За целта са предвидени широки странични люкове. В по-ново време се използва и друкфилтър, снабден с пропелерна бъркалка и с нейна помощ утайката се размива в подходящи разтворители и се източва.



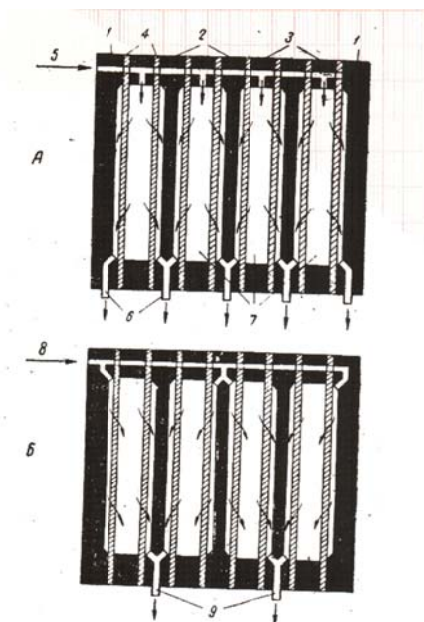
Лешов друкфилтър

1. Капак; 2. Дъно; 3. Перфорирана плоча; 4. Входящ отвор за сместа;
5. Изходящ отвор за филтрата

Той се свързва с казан и приемник за филтрата. Представлява два полусферични съда, фланците на които са притегнати един към друг посредством болтове. Между тях е монтирана перфорираната плоча, покрита с филтруваща тъкан.

Филтърпреси

Филтърпресата е предназначена за филтруване на големи количества течности при сравнително малък примес от твърдо вещество (напр. активен въглен). По начина на действие може да бъде разглеждана като множество лещови друкфилтри, свързани паралелно.



Филтърпреса в разрез

А. Процес на филтруване; Б. Процес на промиване на утайката

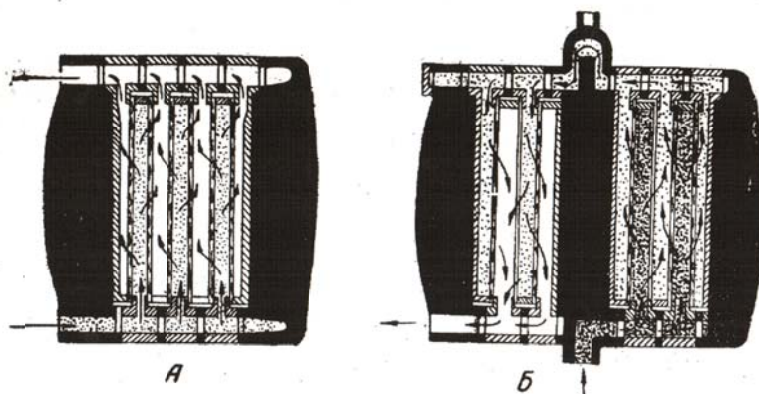
1. Крайни плочи; 2. Междинни плочи; 3. Рамки; 4. Филтруваща тъкан;
5. Входящ отвор за сместа; 6. Изходящи отвори за филтрата; 7. Камери за събиране на утайките;
8. Входящ отвор за промивната течност; 9. Изходящи отвори за промивната течност

Създава се почти неограничена възможност за увеличаване на филтруващата повърхност. Филтърпресите се състоят от плочи, свързани в пакет, с перфорирани или набраздени вътрешни повърхности. Върху тях са опънати платната за филтруване. Чрез система от канали, образувани в стените на отделните елементи, в пространството между два елемента, обградено с две фил-

търни платна, се подава разтворът за филтруване. Помпа създава налягането и нагнетява разтвора във филтърпресата. Филтратът се събира във вътрешността на елементите и изтича през друга система от канали.

Зайцфилтри

На същия принцип са изградени и т.нар. зайцфилтри, използвани във фармацевтичната индустрия главно при избистряне на инжекционни разтвори. Материята за филтруването представлява плаки от влакнест материал, както и бактериални филтри. При филтруването филтратът трябва да бъде не само свободен от утайки, но и стерилен. Често от зайцфилтрите попадат влакънца във филтратата. Поради тази причина при филтруване на инжекционни разтвори се налага след зайцфилтъра да се включи патрон с филтруваща гилза от порьозна керамична или стъклена материя, който задържа влакъncата. На фигурата по-долу е показан разрез на зайцфилтър, чийто пакет е изграден от две степени.



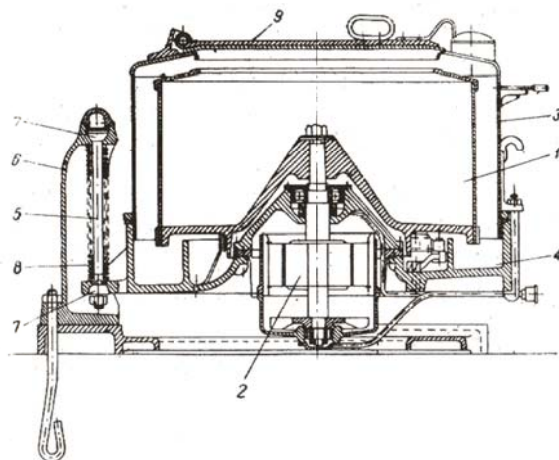
Зайцфилтри

- А. Обикновен зайцфилтър с шест филтруващи плаки;
Б. Комбиниран зайцфилтър с четири плаки за предварително филтруване в първата степен (дясната част) и три плаки за бактериално филтруване във втората степен

Първата задържа грубите онечиствания, след което разтворът преминава през втората степен и там се задържат бактериите. По такъв начин се избягва опасността от бързо изхабяване на финопорестите „бактериални” плаки с груби механични примеси на разтвора.

Отделните елементи (плочи) на филтърпресите и зайцфилтрите са разположени върху рамка и са свързани в общ пакет посредством шпиндел.

Центрофуги



1. Ротор (кош); 2. Електромотор; 3. Черупка; 4. Платформа; 5. Прът;
6. Стойка; 7. Ябълковидни съединения; 8. Пружина; 9. Капак

Разделянето на твърда от течна фаза чрез центрофугиране почива на принципа на центробежната сила. Роторът (1) представлява цилиндричен съд, стеснен отгоре дотолкова че да остане отвор за манипулиране. Цилиндричната му част (кошът) е перфорирана и от вътрешната ѝ страна е опъната филтруваща тъкан. Оттук произлиза и друго наименование на този тип центрофуги – центрофуги с перфориран кош. Роторът е монтиран директно върху вала на електромотора (2) и е разположен в черупка (3).

Подлежащата на филтруване маса се насипва в коша на центрофугата и апаратът се пуска в движение. В резултат на центробежната сила материалът се изтласква встрани и образува равномерен пласт върху перфорираната цилиндрична част на коша. Твърдите частици се задържат върху филтруващата тъкан, а течността преминава през отворите на коша и се събира във вътрешността на кожуха (3), стича се надолу и напуска центрофугата през отливната тръба. След пълното отцеждане на течността в коша остава твърдата фаза, която е значително по-суха от тази, която се получава на вакуумен или друкфилтър. Често материалът се промива с подходящ разтворител.

Основно правило за безопасна работа с центрофугата е да се пуска в движение само при затворен капак (9). Най-трудоемката работа при обслужване на центрофугата е изпразването след края на центрофугирането. Известна е центрофуга с отвор в дъното на коша, през който в спряно положение твърдата маса се отделя в съд, намиращ се под центрофугата.

Съществуват сифонни центрофуги, сепаратори и суперцентрофуги, чашкови центрофуги.

Екстрактори

Екстракцията от твърда фаза е известна още от древността. При нея се извличат определени вещества, като се използва свойството им да се разтварят в някакъв разтворител. Процесът включва физични и физикохимични явления като разтваряне, дифузия, десорбция, осмоза, както и разпределение между две течни фази. Разнообразието в методите на екстракция включва три основни типа апаратури и три основни принципа на контакт между твърдата и течната фаза:

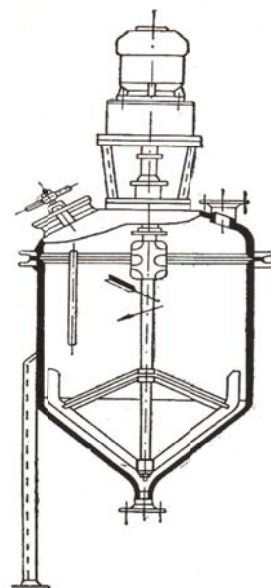
- Единични екстракционни апарати, при които зареденото количество материал се екстрахира до пълно извличане на веществото;
- Серия от единични апарати, всеки от които е зареден с материал, достигнал различна степен на екстрахиране. Прилага се принципът на противотока и разтворителят преминава последователно през всички екстрактори. Към тази група се отнасят и дифузионните батерии;
- Непрекъснато действащи екстракционни апарати, при които е осъществено движение както на течната, така и на твърдата фаза.

Трите основни принципа на контакт между течната и твърдата фаза могат да се представят така:

- Непрекъснатата, същинска перкуляция, при която течността ръси върху насипания твърд материал, просмуква се между частиците му и се стича надолу към дъното на апарата;
- Накисване на твърдия материал в течност, която непрекъснато се движи и подменя;
- Твърдият материал се накисва в течност, оставя се известно време да престои, след което течността се отстранява и материалът се налива с нова порция течност.

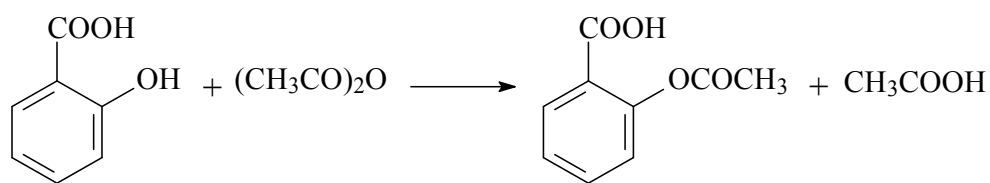
Делителна фуния

Делителните фунии са най-простите, но и най-трудоемките апарати, използвани за разделяне на несмесващи се течности. Те са подходящи за екстракция при малки, периодично протичащи технологически процеси.



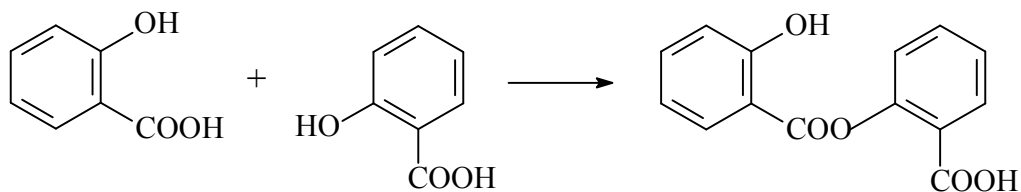
**Методи за синтез и технологии за производство
на антипиретици и аналгетици от ароматния ред:
парацетамол, ацетизал, метилсалицилат**

Антипиретиците са вещества, които регулират температурата на топлокръвните. Производни са на бензена и ароматни въглеводороди, които проявяват фармакологичното си действие, без да са токсични.

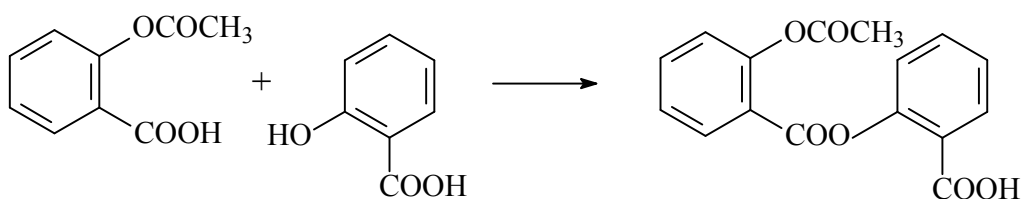


Аспирин – фирмено наименование на лекарствената форма на фирма „Bayer“.

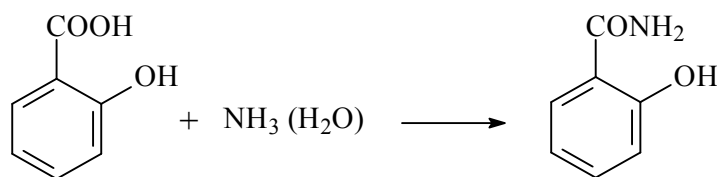
Странични продукти: диплозал и ацесал



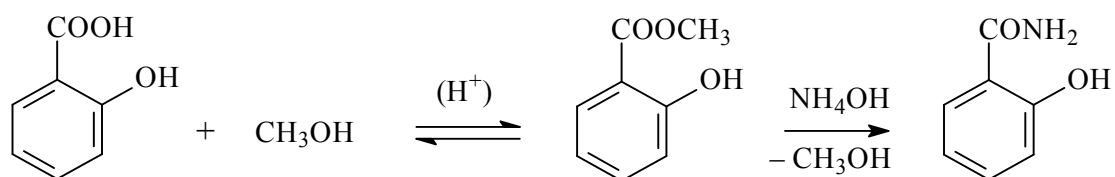
Диплозал



Ацесал

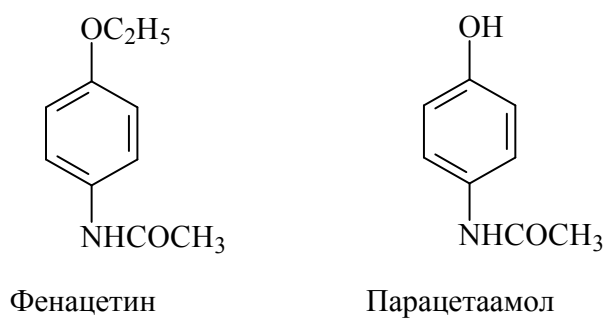


Салициламид

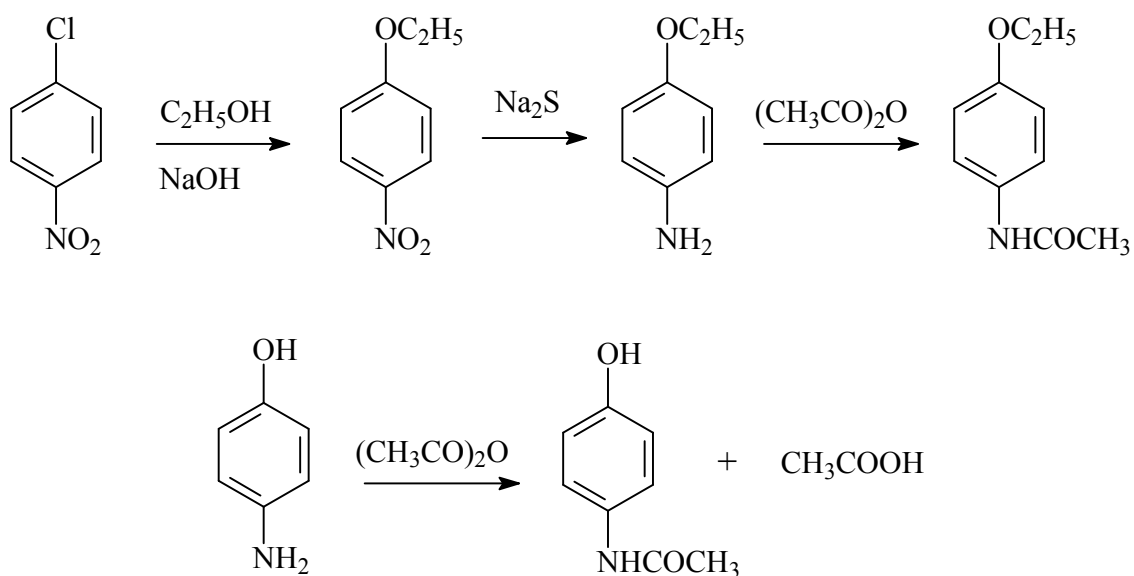


Проявява аналгетични и противоревматични свойства.

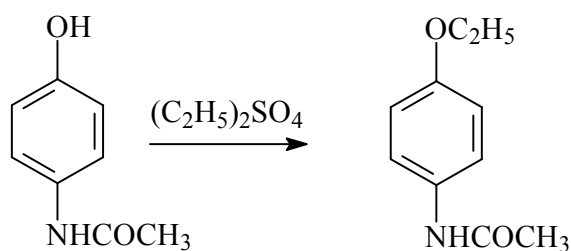
Фенацетин и парацетамол



Получаване:



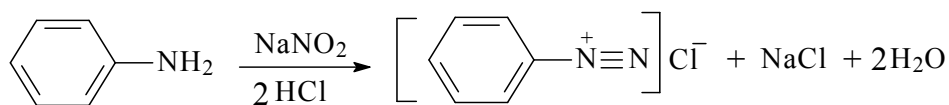
Необходимо е да се пречисти крайният продукт от примеси. За анализа се използват фармакопейни методи.



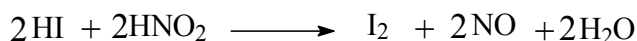
Методи за синтез и технологии за производство на аналгетици и антипиретици от хетероцикления ред, производни на пиразолона

Получаване на фенилхидразин от анилин

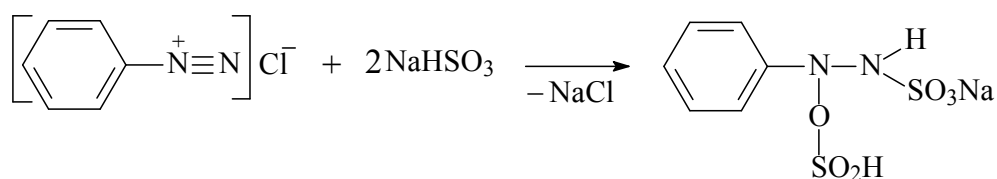
Диазотиране на анилин до фенилдиазониев хлорид

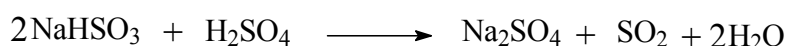
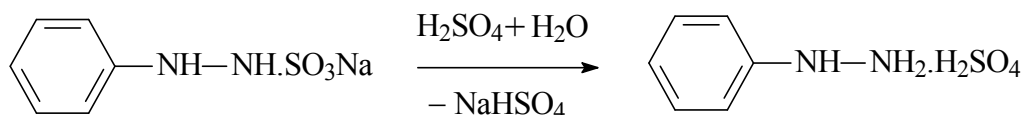
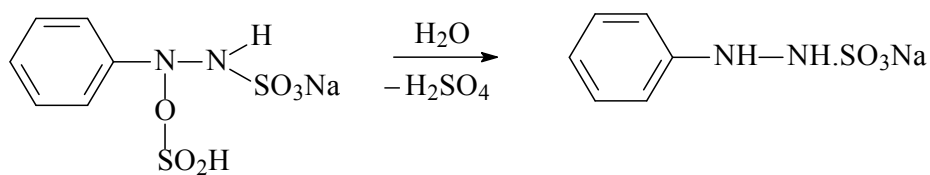


В апарат от неръждаема стомана, снабден с бъркалка, се смесват анилин и солна киселина при температура около 15° C, сместа се охлажда до 0-2° C и се прибавя 30 % разтвор на натриев нитрит при същата температура. С йод-нишестена хартия се открива наличие на азотиста киселина. Реакцията е молекулна и затова протича бавно.



Редукция на фенилдиазониев хлорид до фенилхидразин сулфат

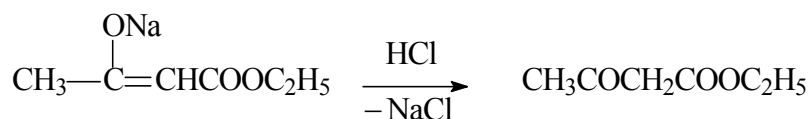
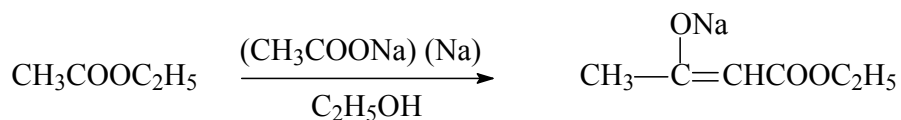




Редукцията се извършва при ниска температура – до 18° С в апарат с кожух и пропелерна бъркалка. В апарата се прибавят натриев хидрогенсулфит и студеният разтвор на фенилдиазониевия хлорид. При тези условия сместа се разбърква около 1 ч. Получава се мононатриева сол на дисулфофенилхидразина. Температурата на реакционната смес бавно се повишава до 80° С – процесът е известен като гореща редукция. Започва бурно отделяне на серен диоксид, който се отвежда в поглътители, оросявани с разтвор на натриева основа.

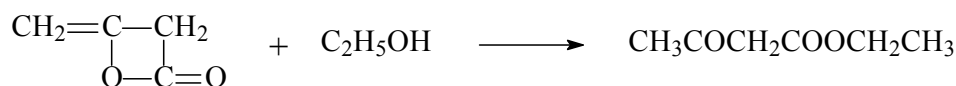
Натриевата сол на N-фенилхидразинсулфаминовата киселина след хидролиза се превръща във фенилхидразин сулфат. Разбъркването продължава при 50-60° С и към сместа се прибавя внимателно сярна киселина. Температурата се повишава до 100° С и при тази температура сместа се поддържа още два часа. След завършване на горещата редукция реакционната смес съдържа хидрогенсулфит и сулфат. Охлажда се до 75° С, свободната (излишната) сярна киселина се неутрализира с натриева основа или динатриев карбонат до слабокисела реакция по конго червено.

Получаване на ацетоцетов естер



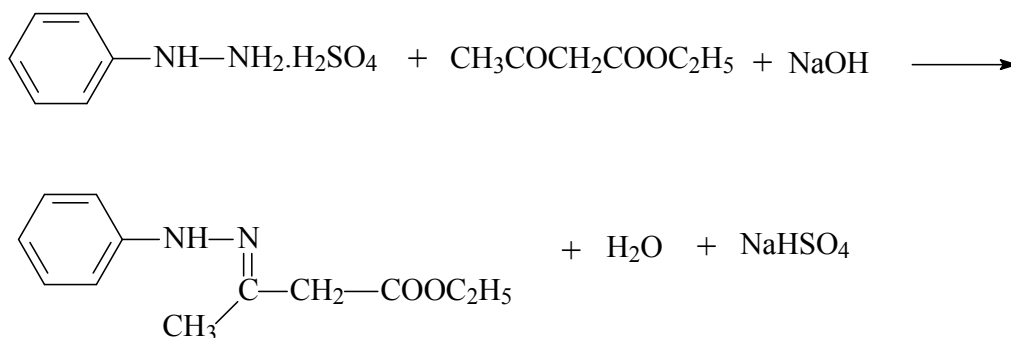
Метален натрий се диспергира в парафин и се поставя в апарат за кондензация с мощен обратен хладник. Прибавя се безводен натриев етилат при температура около 50° С. Реакцията е екзотермична и температурата се повишава до 80° С (т.к. на етанола). Обратният хладник се превключва в прав и етанолът се отдестилира. След изразходване на натрия реакционната маса се прехвърля върху друкфилтър с медна мрежа и след това в неутрализатор. Ацетоцетовият естер се обработва със солна киселина и лед, за да се освободи от енолната форма. Излишъкът от солната киселина се неутрализира с динатриев карбонат и сместа се прехвърля в делителна фуния. Разделя се на три слоя: водно-парафинов, технически ацетоцетов естер (среден слой) и водно-етанолен. Двата слоя – горен и долен – се изпращат за регенериране на парафина и етанола. Средният слой се подлага на дестилация на естера. В началото дестилират етанол и етилацетат, а при 30 мм и 88° С чист ацетоцетов естер – 96-99 % с добър практически добив.

Ацетоцетов естер може да се получи и от дикетен и етанол по схемата:

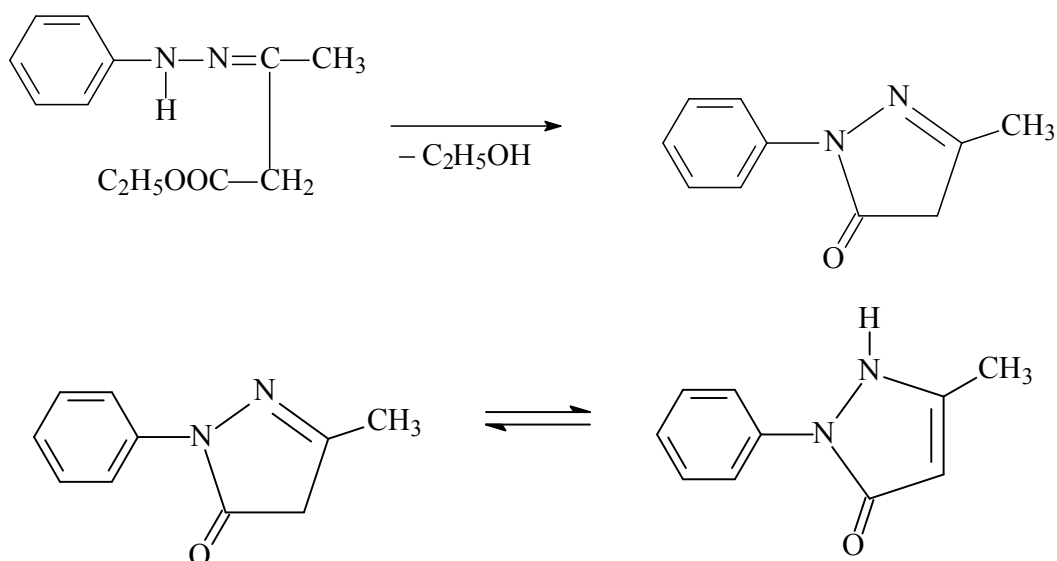


Кондензация и циклизация

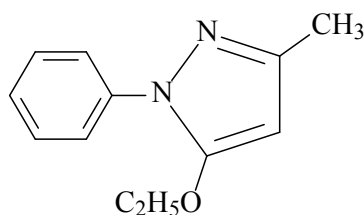
Използват се фенилхидразин сулфат и ацетоцетов естер. В резултат на кондензацията се получава 1-фенил-3-метилпиразолон-5:



Хидразонът на ацетоцетовия естер се циклизира до 1-фенил-3-метилпиразолон-5

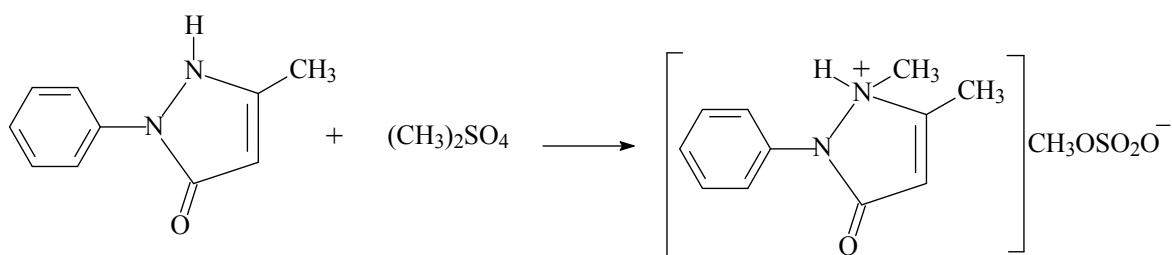


Ако средата е по-силно кисела, кондензацията протича в друга посока – получава се 1-фенил-3-метил-5-етоксипиразол:



Пречистеният разтвор на фенилхидразин сулфат се поставя в апарат с бъркалка и кожух за нагряване с водна пара. Неутрализира се с 40 % разтвор на натриева основа при индикатор конго червено. Разтворът е кафяво оцветен. От мерник на тънка струя и при енергично разбъркване се прибавя ацетоцетов естер. Следи се рН на реакционната смес чрез самопищещ рН-метър. В продължение на 2 часа реакционната смес се поддържа при обикновена температура (25-30°C), след което разбъркването се преустановява и сместа се оставя да се разслои. Долният слой, съдържащ динатриев сулфат, подлежи на отвеждане в канализационната система. Горният (маслен) слой, съдържа хидразон. Към него се прибавя равно количество вода и на обратен хладник се нагрява до 100°C за 3 часа. Критерий за края на реакцията – проба от сместа при охлаждане изкрystalизира. Реакционната смес (стопилка от пиразолон) се излива във вода, продуктът изкрystalизира, филтрува се, промива се с вода и се суши при ниска температура. Техническият продукт е с около 90 % чистота, жълтооцветен, онечистен е с пиразол.

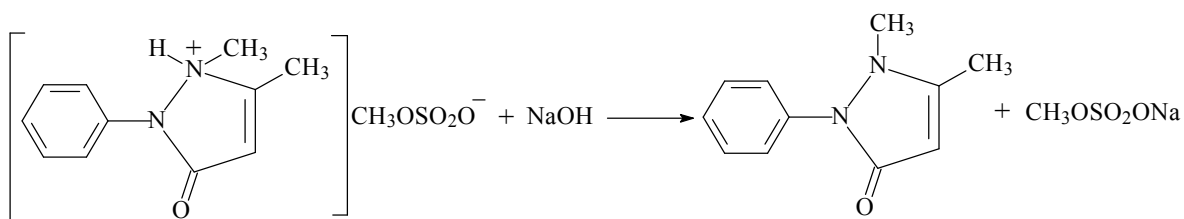
Метилиране до 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 с диметилсулфат



сол на монометилсярната киселина

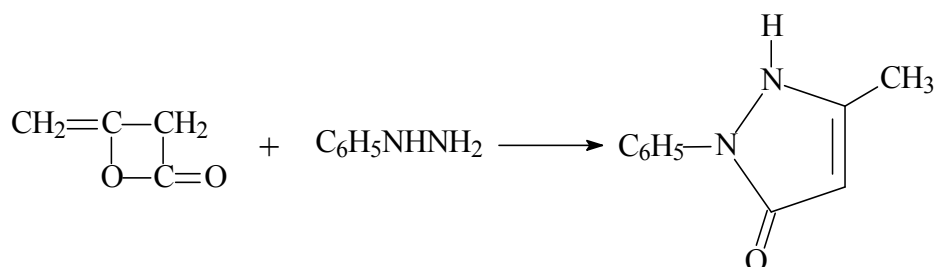
Метилиране освен с диметилсулфат може да се осъществи с метилхалогениди, с метилов естер на бензенсулфоновата киселина. Процесът се осъществява в реактор с механична бъркалка, кожух за електромаслено нагряване, обратен хладник. Хладникът е свързан с поглътителна система, за да се улавят токсичните пари на диметилсулфата. Скруберът се оросява с разреден разтвор на натриева основа.

В реактора се поставя сух фенилметилпиразолон, нагрява се до около 120°C и към стопилката, при енергично разбъркване, на тънка струя се прибавя диметилсулфат. Температурата на реакционната смес не бива да превишава $160\text{--}170^\circ\text{C}$. След като привърши прибавянето на диметилсулфат, температурата на реакционната смес се повишава до 180°C за около 3 часа. Топла, стопилката се излива в съд с вода, охлажда се до стайна температура и се алкализира с натриева основа. Получава се антипирин – 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон.

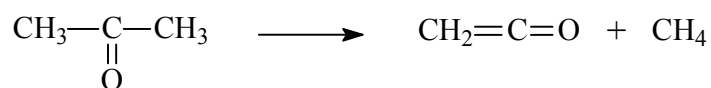


Антипиринът е лесно разтворим във вода. След алкализиране разтворът се поставя в делителна фуния и двукратно се екстрахира с дихлороетан. Следва дестилация на дихлороетана. Полученият технически антипирин се пречиства чрез прекристализация из етанол. Монометилсярнокиселата сол се влага за синтез на амидофен и аналгин.

Друг метод за синтез е използването на дикетен:



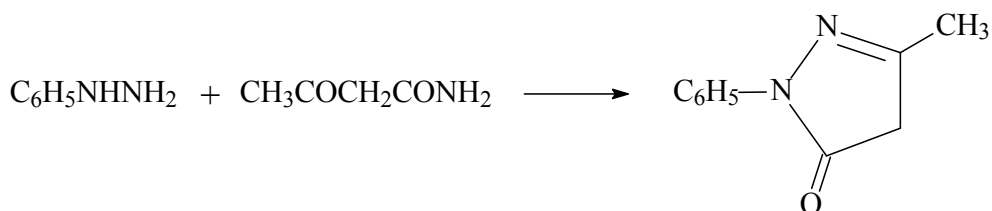
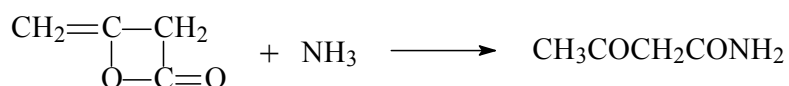
Дикетен се получава от ацетон – пиролиза при 600°C:



Кетенът спонтанно димеризира в дикетен.



Получаването на антипирин може да се осъществи при кондензация на фенолхидразин с амида на ацетоцетната киселина. Последният се получава при взаимодействие на дикетен с амоняк по схемата:

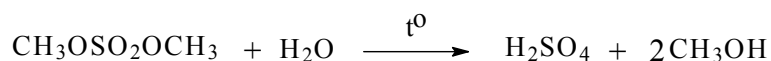


Получаване на 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламино-5-пиразолон (амидофен, пирамидон, амидопирин)

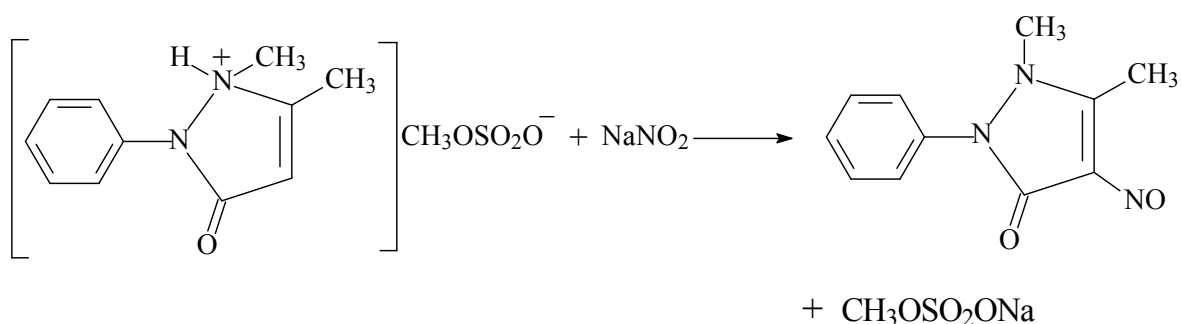
Намира широко приложение в практиката. Въпреки употребата – токсичен.

Синтезът обхваща следните етапи:

- Нитрозиране на антипирин до 4-нитрозоантипирин. Използва се монометилсярнокиселата сол – метилсулфоантипирин. След метилирането на метилпиразолон до антипирин реакционната смес се охлажда до 110°C, прибавя се вода, разбърква се добре, прехвърля се в емайлиран реактор с обратен хладник и се кипи 2 часа. Целта е да се освободи изходният метилпиразолон от евентуално останал диметилсулфат.

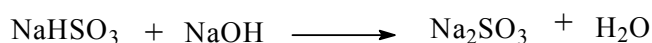


След хидролизата остава пиразолон сярнокисела сол. Солта се подлага на нитрозиране. Необходимо е средата да има киселинен характер:

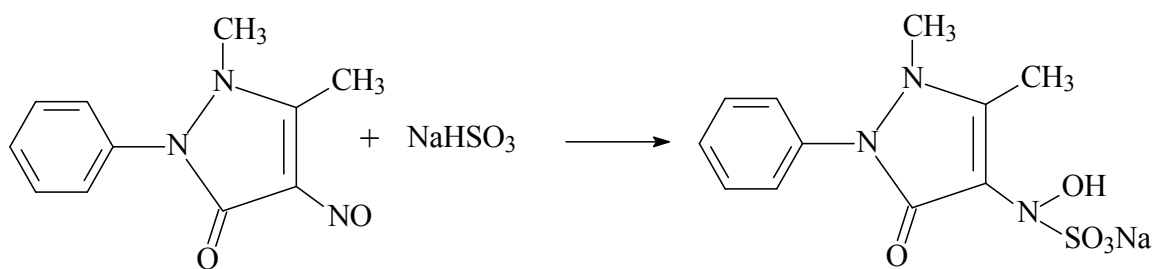


1,5-диметил-4-нитрозо-2-фенил-1,2-дихидро-3Н-пиразол-3-он

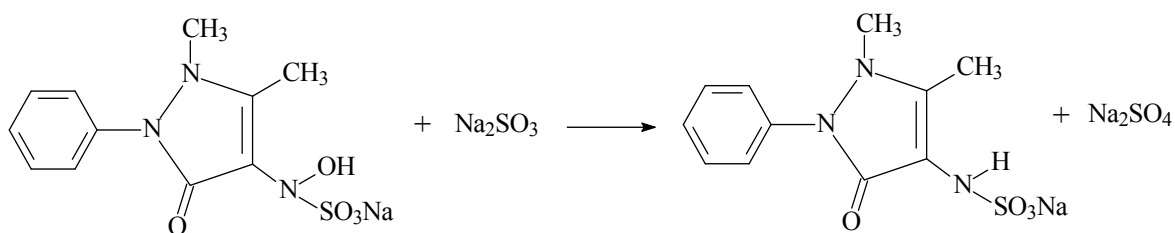
Процесът се извършва в реактор, аналогичен на реактора за диазотиране на анилин – емайлиран съд с бъркалка. Реакционната маса се охлажда до 1-2°C с лед и при енергично разбъркване се прибавя 30 % воден разтвор на натриев нитрит. Поддържа се киселинен характер на средата и към края на процеса се прибавя допълнително количество солна киселина до pH ~ 2. Краят на нитрозирането се установява с йод-нишестена хартия. Отделя се утайка с изумрудено зелен цвят. Добивът е почти количествен. Филтрува се, промива се и суровият, неизсушен нитрозоантипирин се прехвърля в апарат от киселинно устойчива стомана за редукция до 4-аминоантипирин. Редукцията се осъществява във водна среда със сулфит-бисулфитна смес на два етапа.



Отначало се провежда студена редукция при обикновена температура:

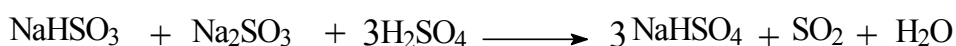


Вторият етап се нарича гореща редукция – при температура 75-80 °С.:

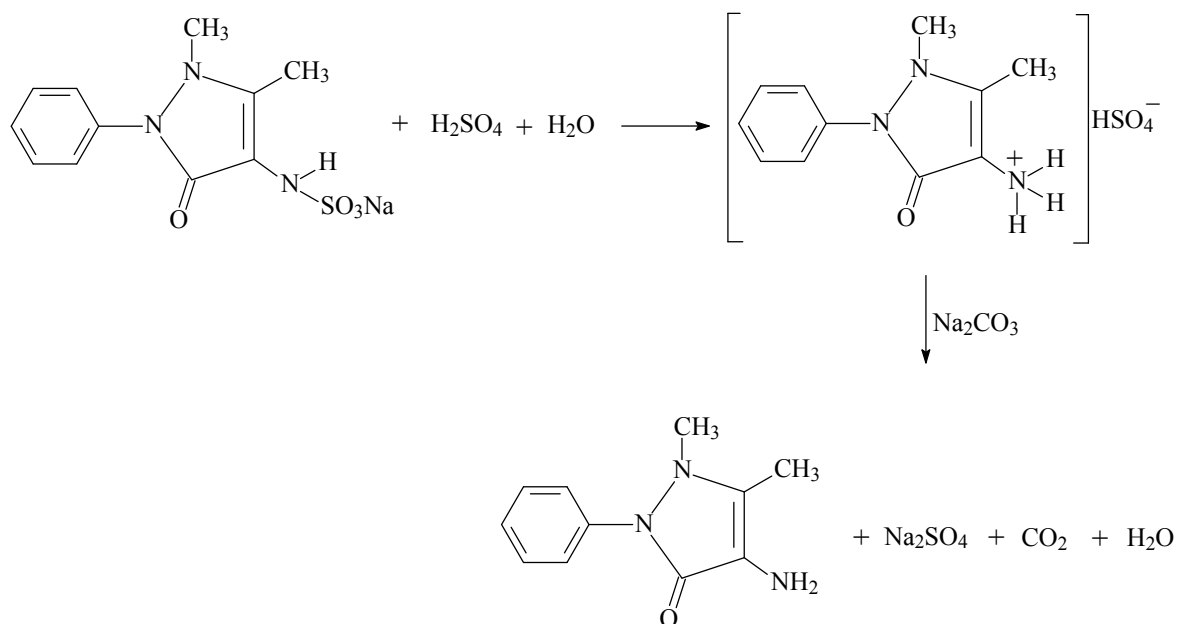


Натриев (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1Н-пиразол-4-ил)сулфамат

Използва се стоманен апарат с оловен змиевик и раменна бъркалка. В апарата се поставя сулфит-бисулфитната смес и се охлажда до 18°C. Прибавя се неизсушеният, суров нитрозоантипирин. Температурата не бива да е по-висока от 25-30°C. Реакционната смес се разбърква 3 часа при тази температура, при което нитрозоантипиринът с изумрудено зелен цвят получава жълто-кафяв цвят и утайката преминава в разтвор. След разтварянето температурата се повишава до 75-80°C, разбърква се 1-2 часа до завършване на редукцията. Определя се количеството на сулфаминоантипирин. След завършване на редукцията следва хидролиза със сярна киселина при температура 95-100°C, при която едновременно протича и разлагането на нереагиралата сулфит-бисулфитна смес от наличната сярна киселина. Отделя се голямо количество серен диоксид:



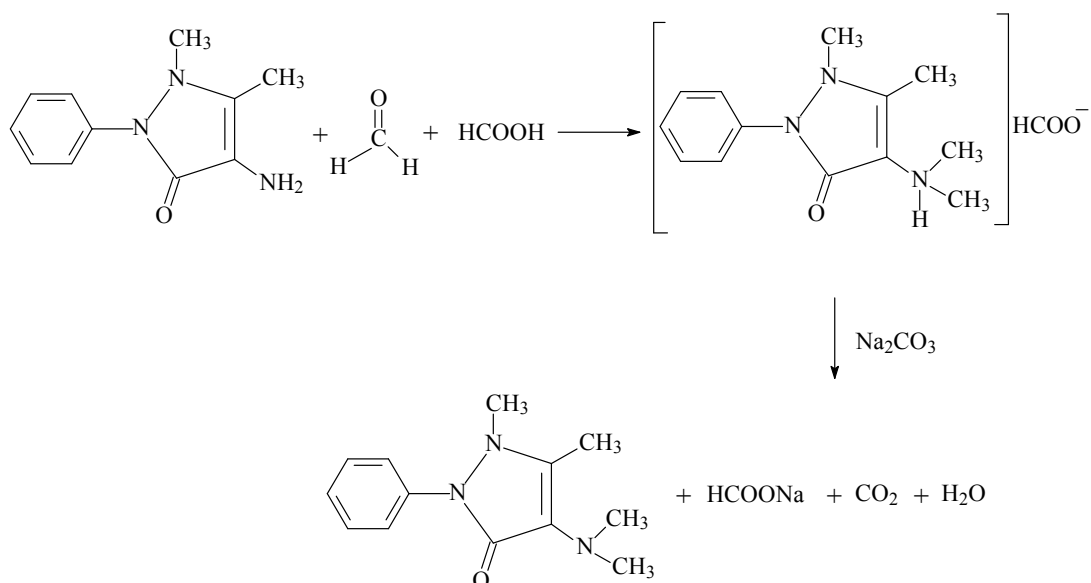
Как технологично се осъществява хидролизата? След края на редукцията реакционната смес се охлажда до 40-50°C. При разбъркване от мерник се прибавя сярна киселина до кисела реакция по конго червено. Една част от киселината се предвижда за разлагане на сулфит-бисулфитната смес, а другата – за хидролиза. Продуктът се обработва с натриев карбонат:



Реакционната смес се нагрява до 100°C и температурата се поддържа, докато спре отделянето на серен диоксид. Отделените газове се обезвреждат в скруббер. Температурата се понижава до 70°C. Разтворът се неутрализира до pH = 6. 4-Аминоантипиринът се получава с добив 95 %.

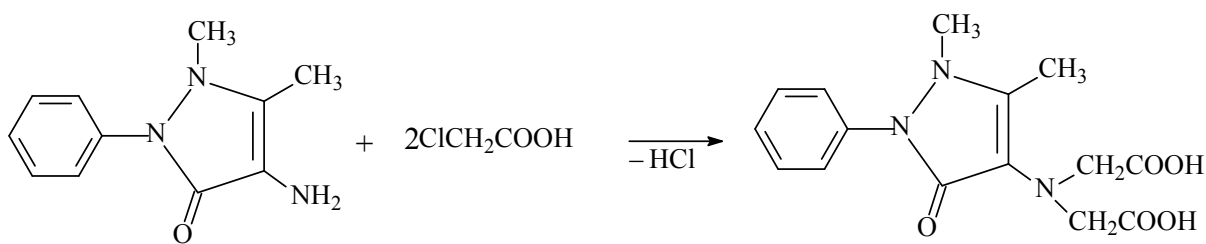
Метилиране на аминогрупата на 4-аминоантипирин до амидофен

Метилирането се осъществява със смес формалдехид-мравчена киселина и е съпроводено с бурно отделяне на въглероден диоксид.



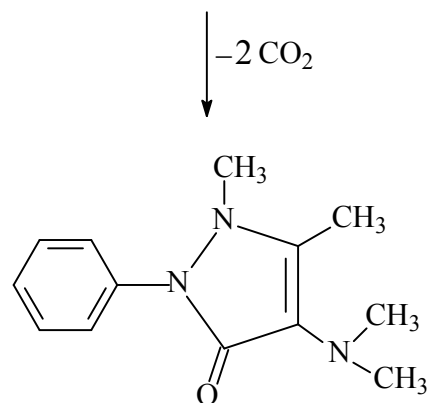
4-Аминоантипиринът се поставя в киселинно устойчив апарат, снабден с кожух за нагряване, мощен хладник и мерници за формалдехид и мравчена киселина. При работеща бъркалка се прибавят аминокантипиринът и мравчената киселина. Сместа се нагрява до 105°C за около 1 час и на порции се прибавя 40 % разтвор на формалдехид, съпроводено с бурно отделяне на въглероден диоксид. Когато се прибави цялото количество формалдехид, сместа се загрева още един час на 100°C. Реакционната маса се обработва с активен въглен, филтрува се и към получения разтвор на амидофен формиат се прибавя безводен динатриев карбонат до алкална реакция по фенолфталеин. Амидофенът се отделя като маслен слой, водният слой се изхвърля. Масленият слой се поставя в тави и там изкрystalизира. Техническият амидофен се прекристализира из етанол или изопропилов алкохол. Суровият продукт се смилва, промива се с вода до гъста каша, центрофугира се и се прекристализира. Прекристализираният продукт се промива с леденостудена вода (разтворим във вода) и накрая се прекристализира из чист етанол. Матерните луги се използват за прекристализиране на следваща порция продукт.

Метилиране може да се осъществи и с други метилиращи средства:



4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дихидро-3Н-пиразол-3-он

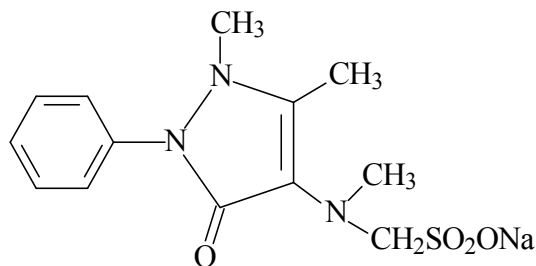
2,2'-[(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1Н-пиразол-4-ил)имино]диоцетна к-на



4-(диметиламино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дихидро-3Н-пиразол-3-он

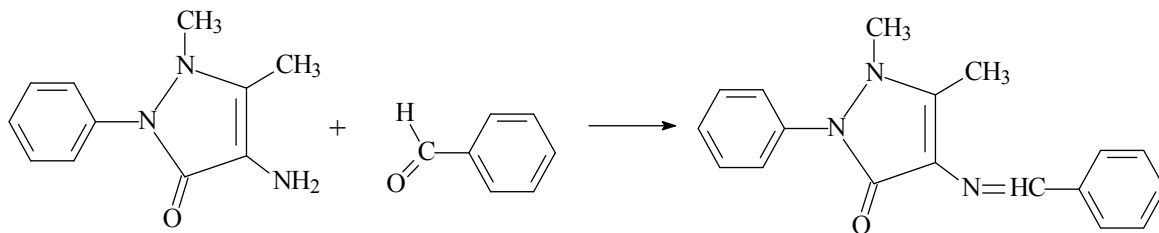
Други метилиращи средства не се предпочитат (напр. CH_3Cl), защото при метилирането се получават кватернерни соли и продуктът трудно се освобождава от тях. Освен това те са и високотоксични.

Синтез на Аналгин (Новалгин)



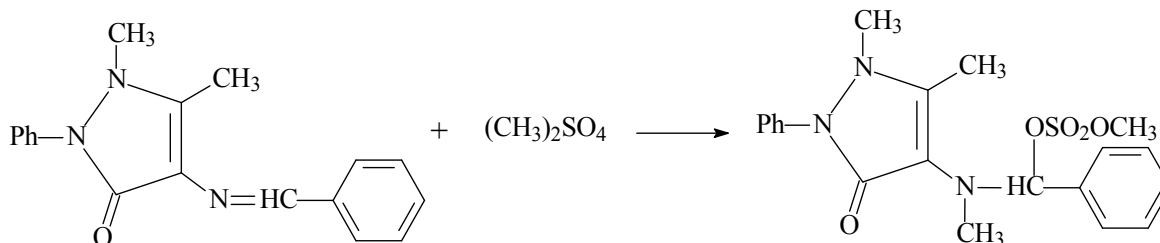
Натриев [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1Н-пиразол-4-ил)(метил)амино]-метансулфонат

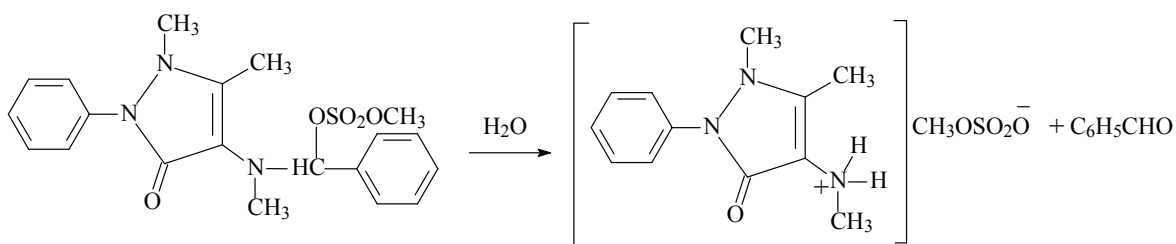
4-Аминоантипирин се превръща в бензилиденаминоантипирин:



4-(бензилиденамино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дихидро-3Н-пиразол-3-он

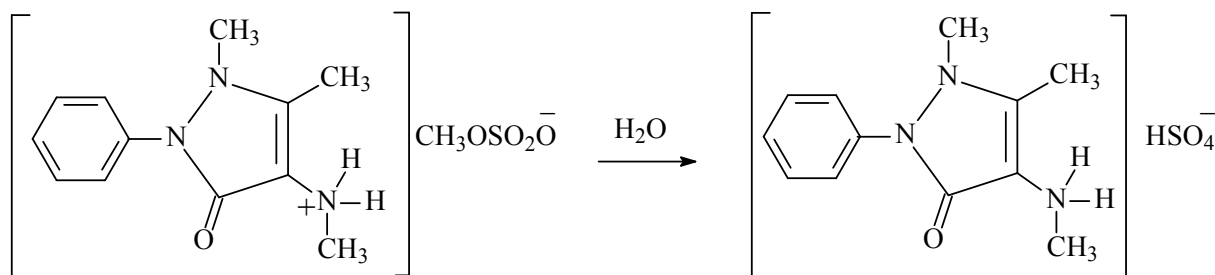
1. Метилиране на бензилиденовото производно до монометиламиноантипирин



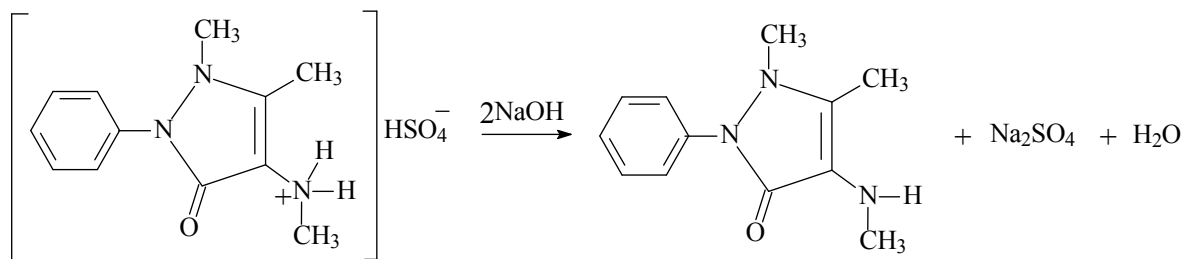


Продуктът се отделя под формата на сяроокисела сол.

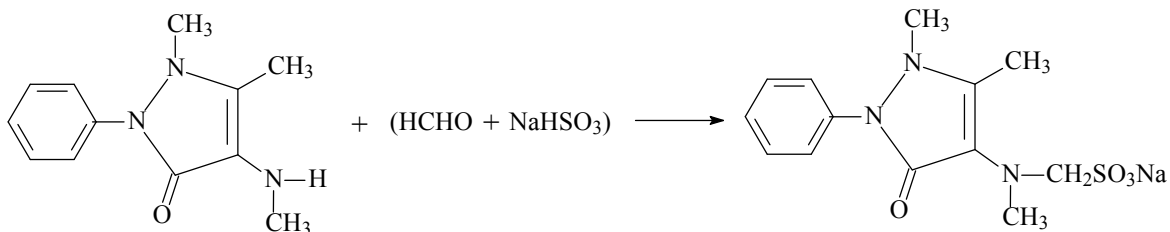
Метилирането се извършва в киселинно устойчив апарат с бъркалка, кожух за нагряване. В реактора се прибавят бензилиденовото производно и диметилсулфатът. Нагрява се до 95-100°C за 4 ч. Реакционната смес се оцветява в червено и се сгъстява. Следва охлаждане, прибавя се гореща вода и се подлага на дестилация с водна пара за отделяне на бензалдехида (той се използва повторно):



След края на дестилацията и отделянето на бензалдехида реакционната смес се излива в неутрализатор и при 40-50°C се прибавя натриева основа до pH = 3.5 по конго червено. Температурата трябва да е в посочения интервал, защото при по-ниска температура изкрystalизира метилираният продукт. Разтворът се обработва с активен въглен и се довършва неутрализацията с натриева основа до пълно отделяне на монометиламиноантипирина.



При охлаждане и престой сместа се разслоява – горен слой – маслен – база монометиламиноантипирин, долният воден слой съдържа динатриев сулфат. Провежда се екстракция с хлоробензен и екстрактът се смесва с масления слой – получава се разтвор на метиламиноантипирин в хлоробензен. Разтворът се суши с динатриев сулфат и изсушен се използва за получаване на аналгин.

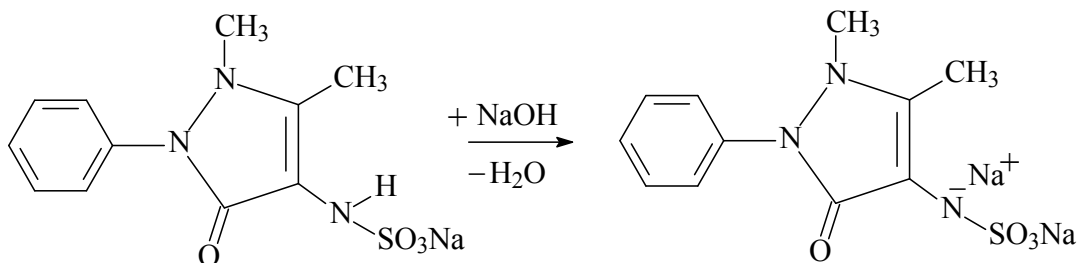


Към разтвора на метиламиноантипирин в хлоробензен при разбъркване и температура около 20°C на порции се прибавя сместа формалдехид – натриев хидрогенсулфит, известна под наименованието формалдехид-бисулфитна смес. Температурата се повишава до ~ 35 °C. Сместа се разбърква около 4 ч. При тези условия аналгинът преминава във водния слой. При изсолване намалява разтворимостта му във вода. Отделя се утайка от технически аналгин. Утайката се филтрува и прекристализира из разреден етанол. Част от аналгина остава в матерната луга. Тя се оползотворява. Концентрира се на вакуум, охлажда се и изкрисализира допълнително количество технически продукт. Следва филтруване и неколккратно концентриране до пълно извличане на аналгина (тази манипулация се налага поради разтворимостта на натриевата сол във вода).

II. Съществува и друга схема за производство на аналгин. Като изходен продукт се използва натриевата сол – междинен продукт при производство на амидофен.

Основните етапи са:

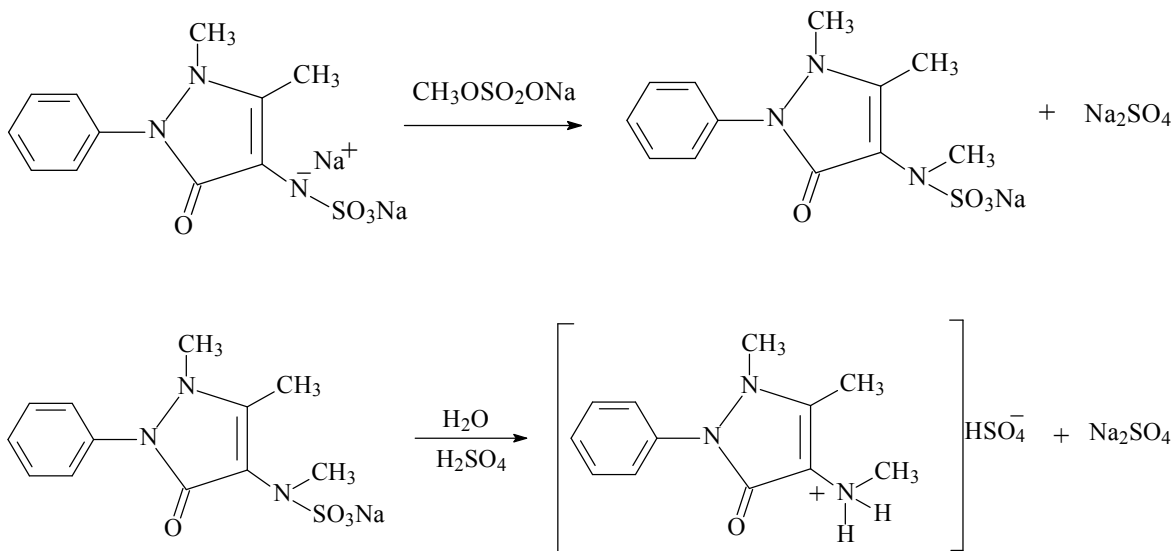
1) Получаване на динатриева сол на сулфаминоантипирина



Динатриев (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1Н-пиразол-4-ил)азанидсулфонат

Към концентрирания разтвор на мононатриевата сол при температура около 70 °C и енергично разбъркване се прибавя изчислено количество разтвор на натриева основа. След охлаждане динатриевата сол изкрystalизира добре. Отделените кристали се филтрат и се използват без допълнителна обработка в следващия етап.

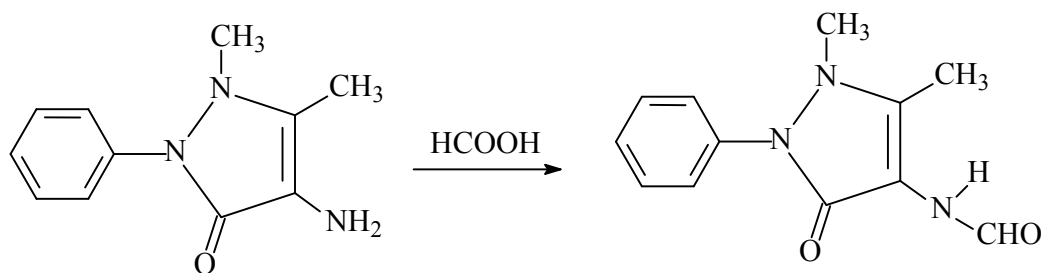
2) Метилиране на динатриевата сол до монометиламиноантипирин



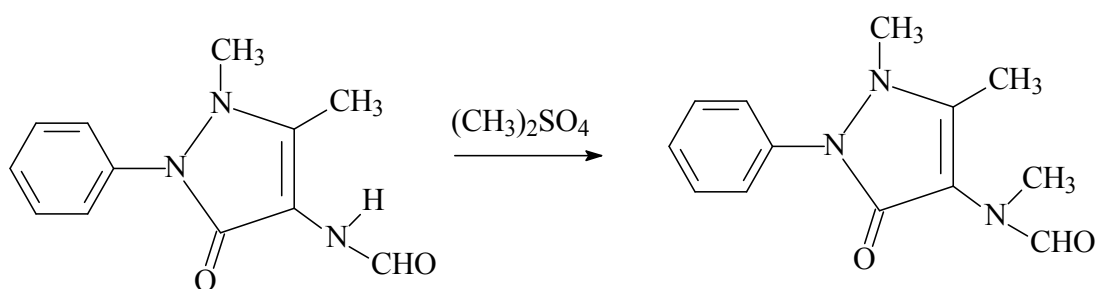
В емайлиран чугунен апарат, снабден с бъркалка, обратен хладник и скруббер за поглъщане на диметилсулфат, оросяван с разтвор на натриева основа, се прибавя хлоробензен като разтворител и към него – динатриевата сол на сулфамино-антипирин и диметилсулфатът. Нагрява се за около 5 ч. Реакцията може да се проведе и без използване на разтворител. В края на петия час се прибавят вода и сярна киселина и загряването продължава още два часа. Осъществява се хидролиза и монометиламиноантипиринът като сярно кисела сол преминава във водния слой, а слой хлоробензен се отделя. Водният разтвор се неутрализира и се обработва с бензалдехид. При хидролизата може да има нереагирала динатриева сол и да се получи аминокантипирин. С бензалдехида той се отделя като бензилиденово производно. Пречистеният разтвор се алкализира и метиламиноантипиринът се отделя като маслен слой. Както и в горния случай – взема се за получаване на аналгин. Този начин за получаване на аналгин има своите предимства:

1. Натриевата сол не се хидролизира до аминокантипирин;
2. Динатриевата сол добре кристализира в почти количествени добиви;
3. Не се минава през бензилиденото производно, а направо динатриевата сол се метилира;
4. Метилсулфаминовата киселина се хидролизира по-лесно в сравнение с предишния подход.

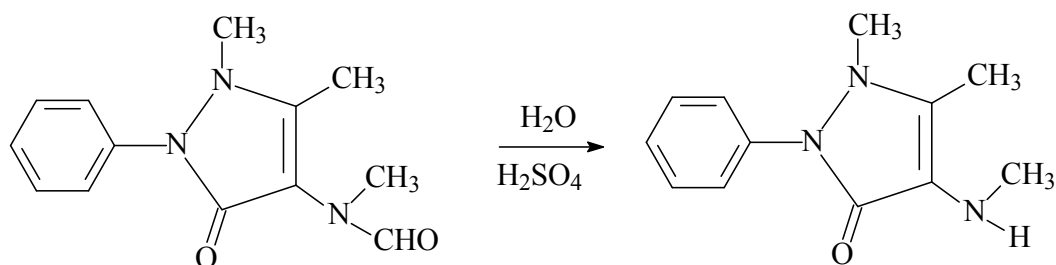
III. Известен е и друг начин за получаване на аналгин:



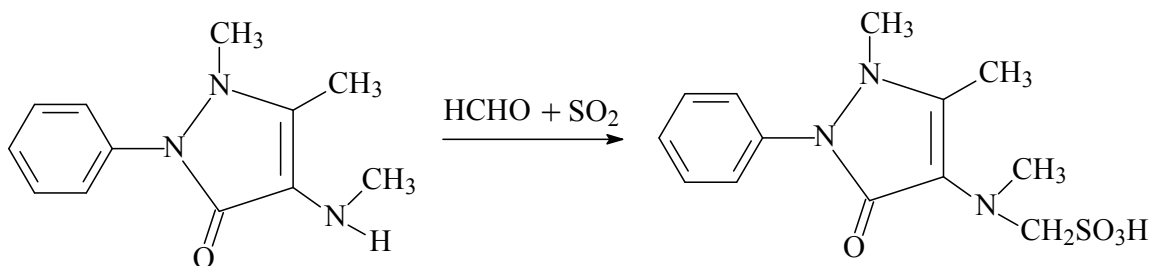
N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1H-пиразол-4-ил)формаид



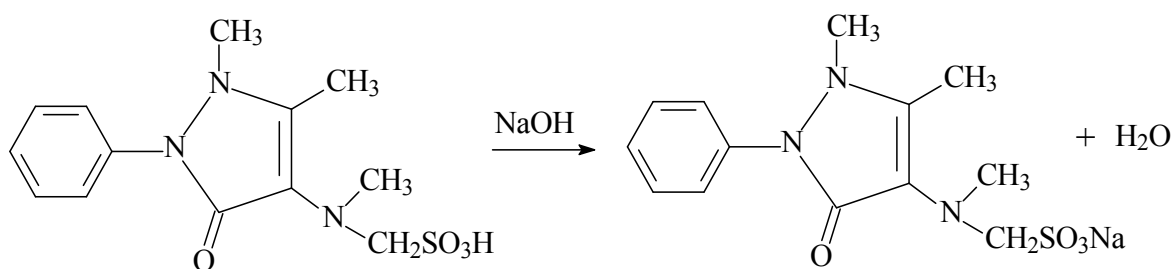
N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1H-пиразол-4-ил)-N-метилформаид



1,5-диметил-4-(метиламино)-2-фенил-1,2-дихидро-3H-пиразол-3-он



[(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1H-пиразол-4-ил)(метил)амино]метансулфонова киселина

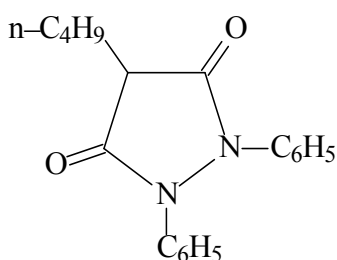


Натриев [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1H-пиразол-4-ил)(метил)амино]метансулфонат

Монометиламиноантипиринът се разтваря в безводен етанол и към разтвора се прибавя етанол, наситен с формалдехид. През разтвора се пропуска дозирано количество серен диоксид. Получената метансулфонова киселина изкрystalлизира. По този начин се работи, когато е необходимо получаването на свободна метансулфонова киселина.

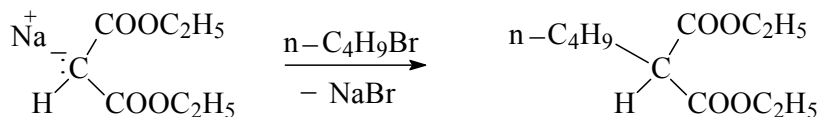
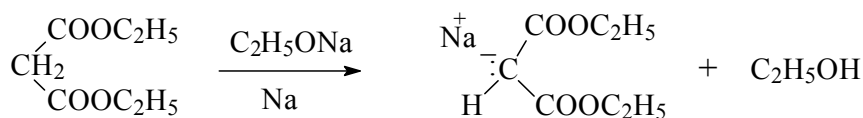
Фенилбутазон (Бутадион)

Препаратът проявява аналгетично и главно противоревматично действие.



1,2-Дифенил-4-н-бутил-3,5-пиразолидиндион

Получаване:

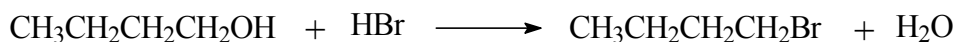


Кипенето на реакционната смес продължава до изчерпване на металния натрий.

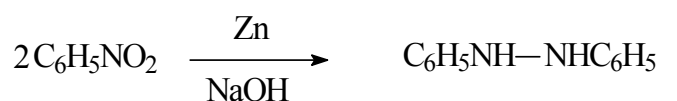
Смесват се малонов естер, бутилбромид, хидразобензен и натриев бромид. Сместа се нагрява при 70°C и непрекъснато се прибавя натриев етилат. Кипи се известно време (1-2 ч),

разрежда се с вода и изкрystalизира технически бутадиион. Разтворим в еквимолекулно количество натриева основа (реагира с енолната си форма). Натриевата сол се използва за приготвяне на инжекционни разтвори.

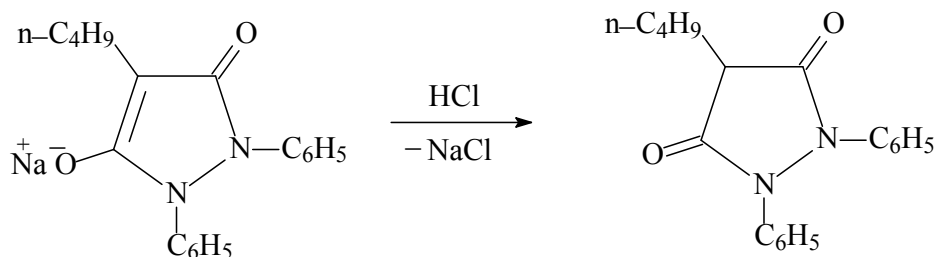
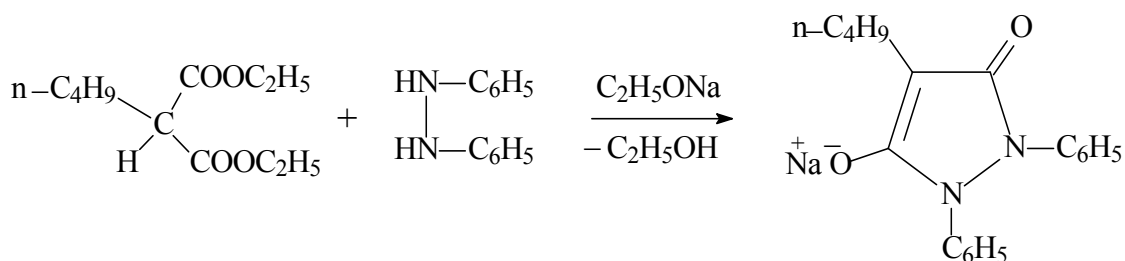
n-Бутилбромид се получава по схемата:



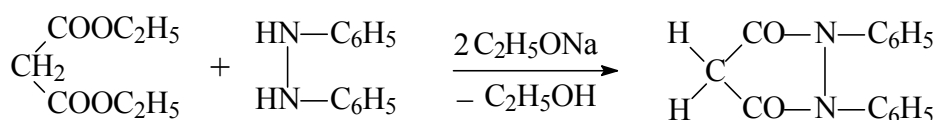
Следва редукция на нитробензен с цинк и натриева основа до получаване на хидрозабензен (1,2-дифенилхидразин):

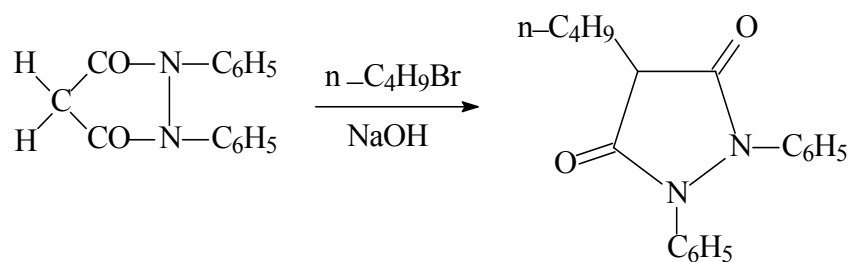


1,2-дифенилхидразин



Още една възможност за получаване:





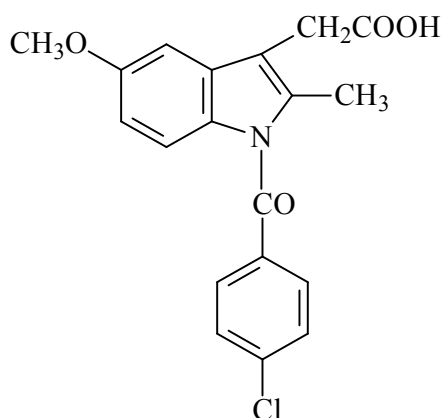
Понижава се СН-киселинният характер и по-трудно се осъществява алкилирането. Вместо естер може да се използва и хлоранхидрида на бутилмалоновата киселина. Проведени са опити и със смесения анхидрид на бутилмалоновата киселина и оцетен анхидрид.

Нестероидни противовъзпалителни вещества

Технология за производство на индометацин

Противовъзпалителните средства проявяват и антипиретично действие и могат да се използват като аналгетици. Към тази група се причисляват Индометацин, Фелоран (Волтарен) и Пироксикам (Фелден).

Полиморфизъм е способност на определени химични съединения да кристализират в различни кристални системи. При лекарствените продукти полиморфизмът има съществено значение. За готовите лекарствени форми се избират определени полиморфни структури.



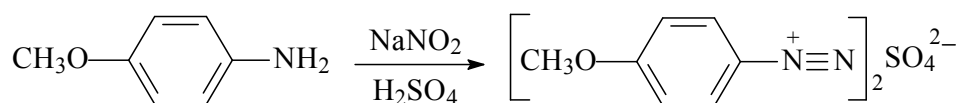
Индометацин

1. Получаването на натриев р-метоксидазобензенсулфонат се осъществява в два етапа:

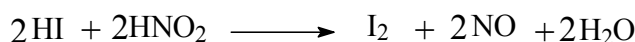
а) **Диазотиране** на р-анизидин до р-метоксибензендиазониев сулфат. Процесът се провежда при ниска температура – около 0°C, рН на средата – силно кисела, за да не протече реакция на купелуване до азосъединения.

Използва се емайлиран апарат с вода, бъркалка, охлаждане. Внимателно се прибавят сярна киселина и р-анизидин, предварително смлян. Получава се суспензия от р-анизидинсулфат.

Реакционната смес се охлажда до -5°C и в дъното на апарата се прибавя 30 % разтвор на натриев нитрит, без да се повишава температурата.

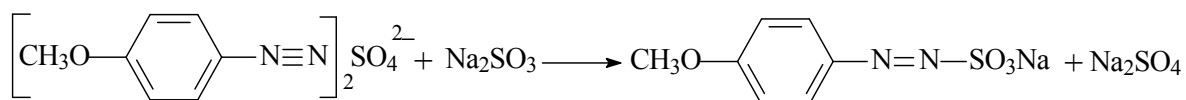
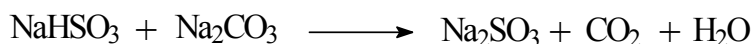


Краят на диазотирането се установява с йод-нищестена хартия. Необходимо е да мине определено време, защото реакцията е молекулна.



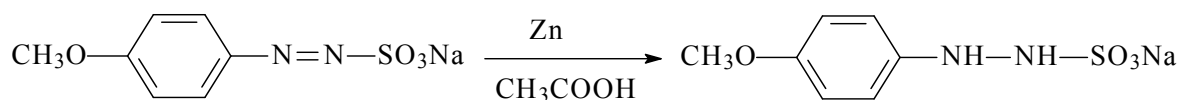
Студена редукция

Получаване на натриев диазобензенсулфонат – температура около 5–10°C и сулфит-бисулфитна смес, която се получава по схемата:



След приготвяне на сулфит-бисулфитната смес разтворът се охлажда до около 5°C и се прибавя към разтвора на р-метоксибензендиазониев сулфат. Дозирането на сулфита става бавно. Реакционната смес се пени, рН = 6.5 (слабо кисела среда). Разбърква се около 3 часа, центрофугира се и кристалната маса се влага в следващата фаза.

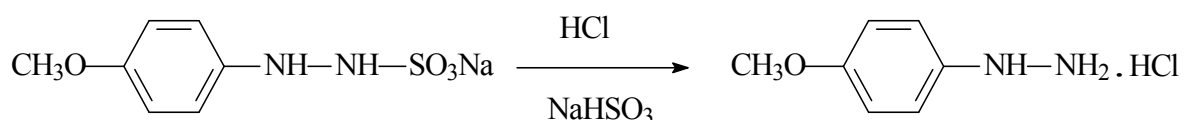
Получаване на натриев р-метоксифенилхидразин сулфонат:



В апарат с бъркалка и кожух за нагряване с водна пара се прибавя вода и натриев р-метоксидиазобензенсулфонат и реакционната смес се нагрява до около 80°C или до кипене. Продуктът се разтваря и от мерник се прибавя оцетна киселина. На порции се прибавя цинк. Необходимо е енергично разбъркване заради цинка. Краят на редукцията се установява при обезцветяване на разтвора. Филтрува се и филтратът се прехвърля в кристализатор. Разтворът бавно се охлажда отначало с вода, след това с разсол до около 8°C. При тези условия продуктът изкрисализира. Бързо се филтрува, промива се неколкократно с етанол и изсушеният хидразинсулфонат се влага в следващия етап.

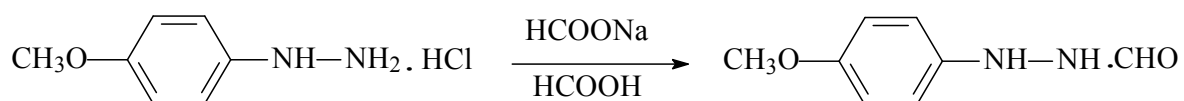
N,N'-формил-р-метоксифенилхидразин

а) Получаване на р-метоксифенилхидразин, хлороводородна сол (хидрохлорид)



В апарат се поставя изчислено количество метанол, прибавят се натриев р-метоксифенилхидразинсулфонат и солна киселина. Реакционната смес се загрева, след което се разбърква 10-15 мин. Сместа се охлажда до около 30°C (в кожуха на апарата тече студена вода), а покъсно и до 15°C. Получената суспензия от р-метокси-фенилхидразин хидрохлорид се отделя чрез центрофугиране. Утайката се промива с етанол. Солта е нетрайна и веднага се влага в следващия етап.

N''-формил-р-метоксифенилхидразин

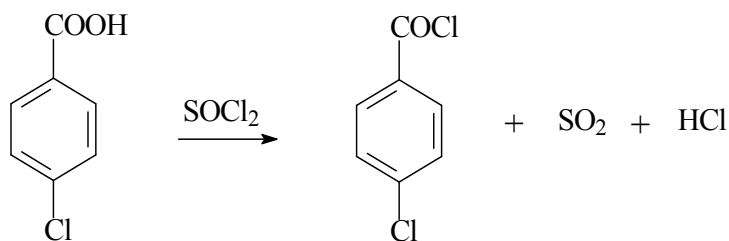


Формиатът превръща хлороводородната сол в база, а освободената метанова киселина извършва формилирането. Защо е необходим този процес на формилиране? По този начин се блокира аминогрупата, за да може в следващия етап да се извърши бензоилиране на съответното място – при първия азотен атом.

Едновременно с получаването на хлороводородната сол се приготвя и разтворът на натриевия формиат. Сместа натриев формиат/мравчена киселина се получава, като във вода се разтваря изчислено количество натриева основа и към разтвора се прибавя мравчена (метанова) киселина. Температурата се поддържа 60-70°C, защото при по-ниска температура разтворимостта на натриевия формиат намалява и той изкрystalизира.

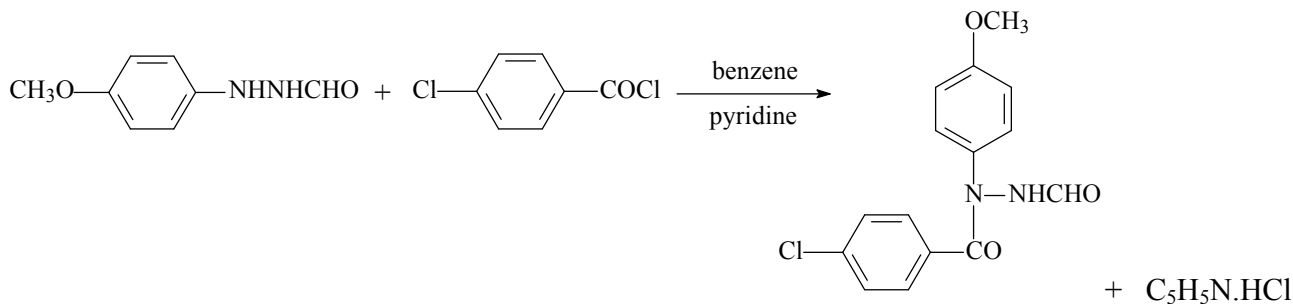
Сместа мравчена киселина/натриев формиат се прехвърля в апарат за формилиране и към нея се прибавя бавно, на порции хлороводородна сол на р-метоксифенилхидразина при посочената температура (~60°C). След прибавяне на цялото количество хлороводородна сол на р-метоксифенилхидразина, температурата на реакционната смес се повишава до 80°C, разбърква се енергично и след около 10 мин се прибавя определено количество вода, предварително загрята до 80°C. Апаратът се оставя на режим самоохлаждане до около 30°C и при тази температура отделената утайка се центрофугира, промива се неколккратно с вода. Кристалите се сушат на въздуха за 10-12 ч, а след това в сушилня.

Получаване на р-хлорбензоил хлорид

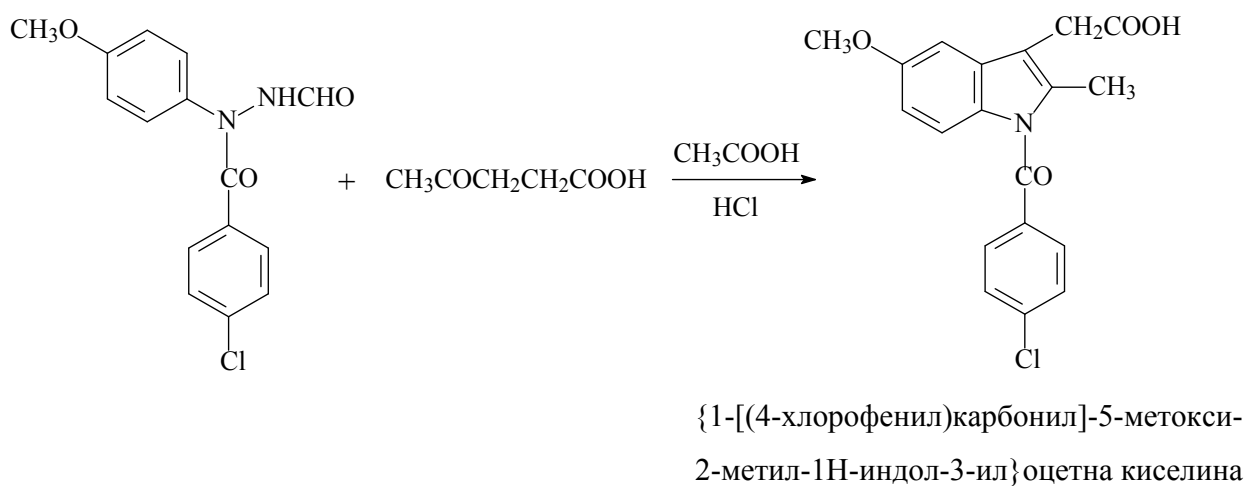


р-Хлорбензоилхлоридът вече е търговски продукт и това облекчава в значителна степен производството.

Получаване на N'-(р-хлорбензоил)-N''-формил-р-метоксифенилхидразин



В сух апарат, снабден с бъркалка и обратен хладник, се прибавят сух бензен, безводен пиридин и предварително добре изсушено формилно производно. Сместа се загрява до 60°C и от делителна фуния (суха) се прикапва р-хлоробензоилхлоридът. Реакцията е екзотермична и скоростта на прибавяне на р-хлоробензоилхлорида е съобразена с поддържане на постоянна температура (60°C). В края на реакцията сместа се охлажда до 30°C. Охладена се излива в обръщаемо шале (пресича се с вода). Пиридин хидрохлоридът се разтваря във водата, а бензоилформилното производно изкрystalизира. Кристалите се филтруват на нуч-филтър, десеткратно се промиват с вода, за да се отделят напълно пиридин хидрохлоридът и пиридинът. Кристалите се сушат на въздуха и се влагат в следващия етап – получаване на технически индометацин.



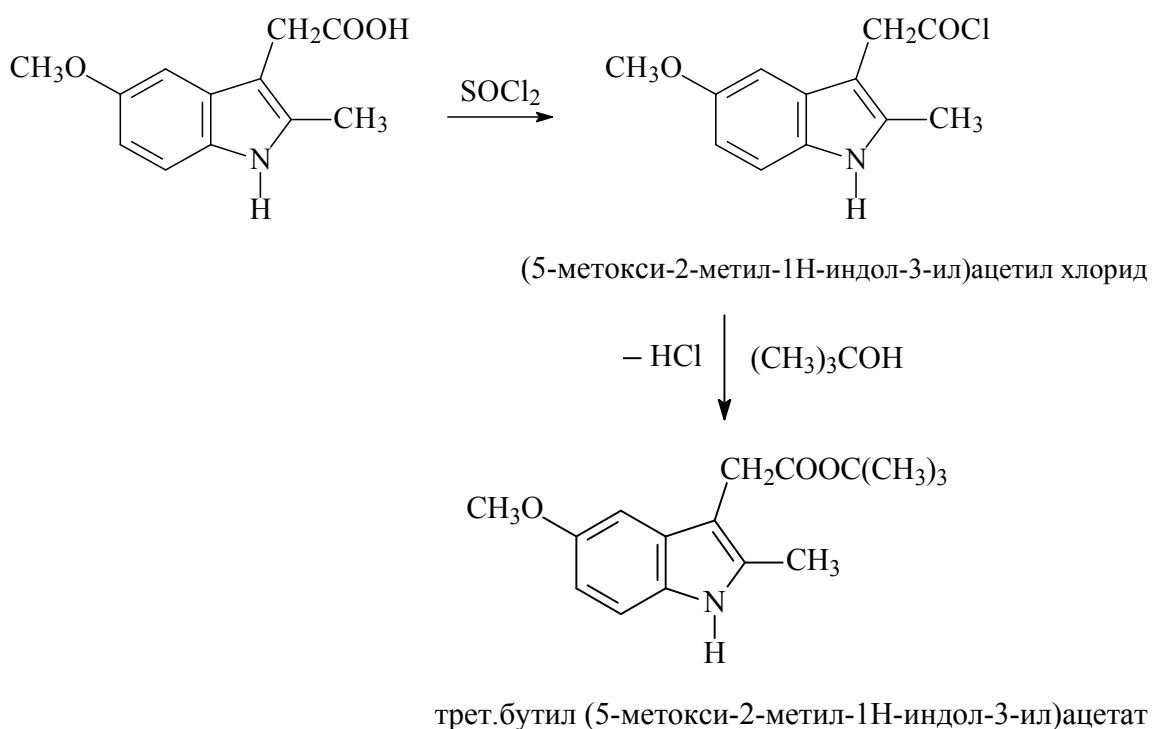
В емайлиран апарат се дозират леулинова киселина (4-оксопентанова) и бензоилформилното производно. От мерник се прибавят оцетна и солна киселина. Сместа се загрява и се разбърква около 3 ч при 80°C. Следва охлаждане до около 30°C. При тази температура реакционната смес се излива в обръщаемо шале. Оцетната киселина се разрежда и се отделя технически индометацин. Кристалната маса се центрофугира и продуктът се прекристализира из ацетон (1:10) в емайлиран апарат. Сместа се нагрива до кипене, филтрува се на горещо през зайц-филтър и се оставя да изкрystalизира. Но преди кристализацията пак се пресича с вода в съотношение ацетон:вода = 1:1. Кристалната маса се центрофугира, кристалите се промиват с вода, за да се отстранят следи от ацетона, суши се и се изпраща за получаване на γ-формата на индометацина.

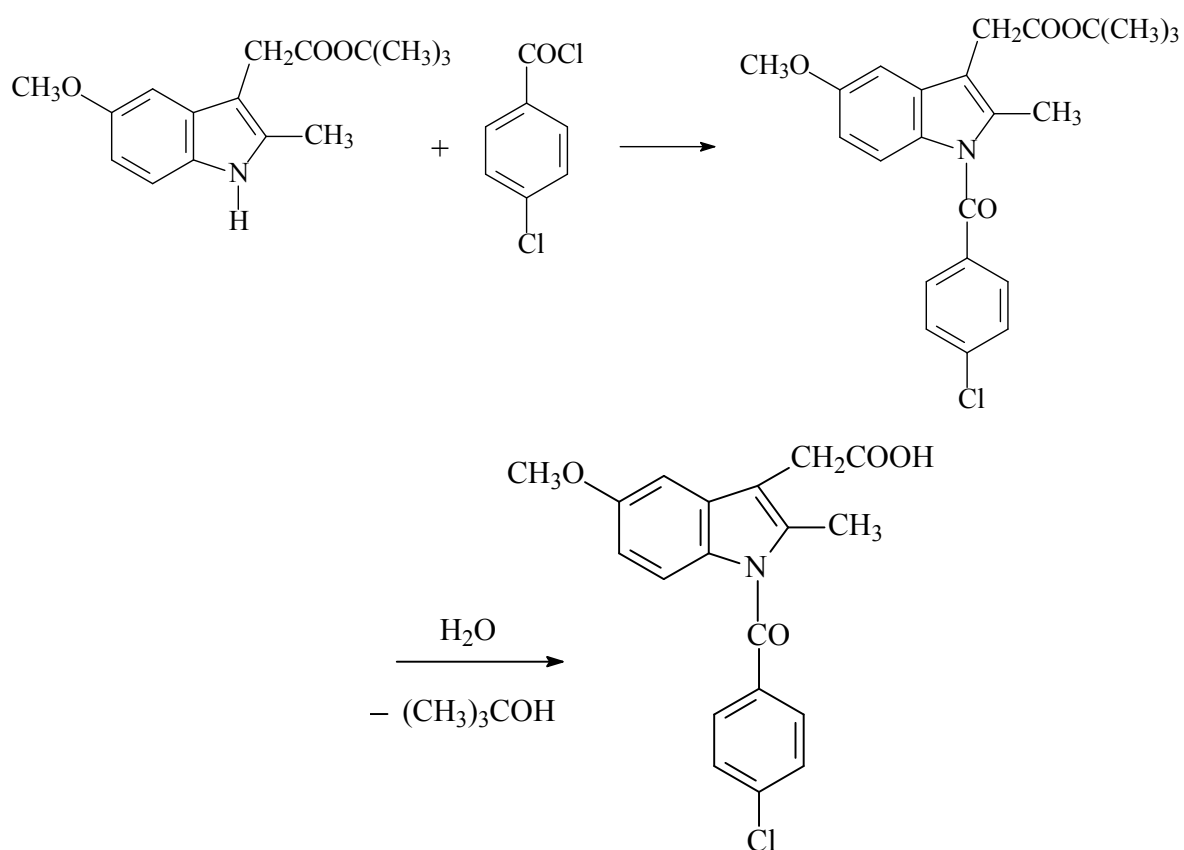
Продуктът кристализира в три форми – α, β и γ. Най-мощна активност проявява γ-формата.

За получаване на γ -формата много важно значение има процесът на кристализация в определен температурен интервал. В емайлиран апарат с кожух, обратен хладник и бъркалка се поставят дестилиран ацетон, вода и индометацин в определено съотношение. Разтворът се нагрява до кипене, кипи половин час, след което започва охлаждането. Най-напред се охлажда до 55°C и при тази температура престоива час и половина. След това се охлажда до 50°C – така престоива един час, отново се охлажда до 45°C за един час, до 40°C , след което разтворът се оставя на самоохлаждане. γ -формата кристализира в температурен интервал $55\text{-}45^{\circ}\text{C}$. Подчертава се, че ако не се спазват горните изисквания, добивът на γ -формата е нисък и продуктът е онечистен с α -и β -формите. Получените кристали се филтруват, промиват се, сушат се и се охарактеризират и идентифицират.

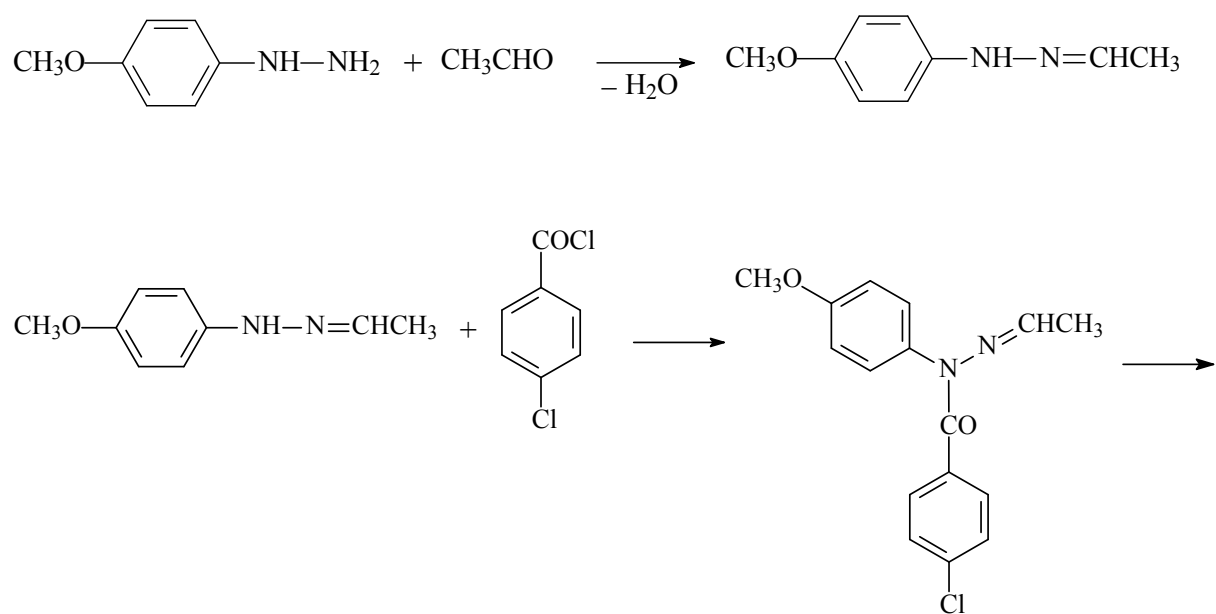
Индометацинът е противоревматично лекарство. Странично действие – силно дразни стомаха.

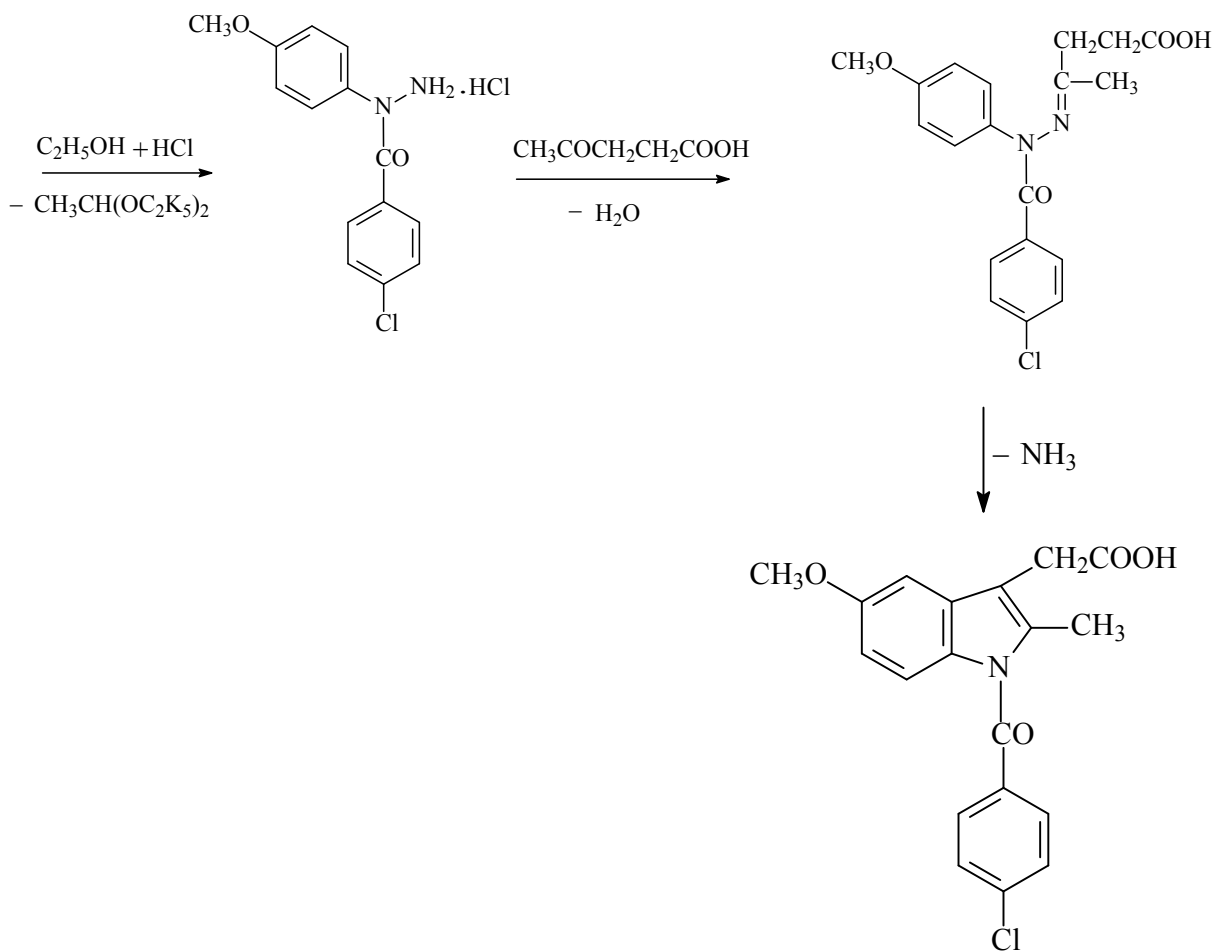
Друга синтетична схема за производство на индометацин:



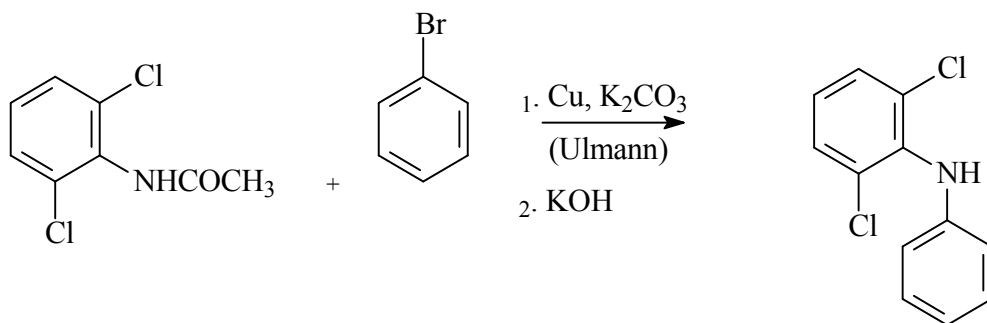
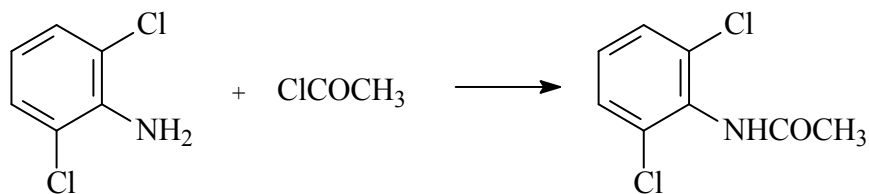


Блокирането на аминогрупата може да се осъществи и с използването на ацеталдехид:

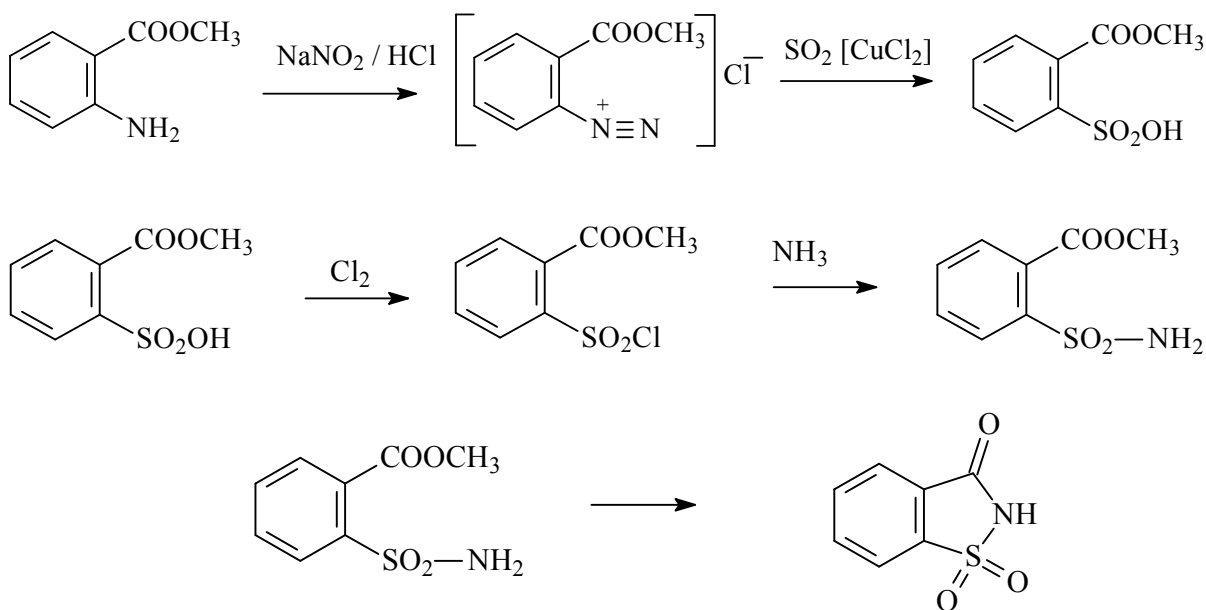




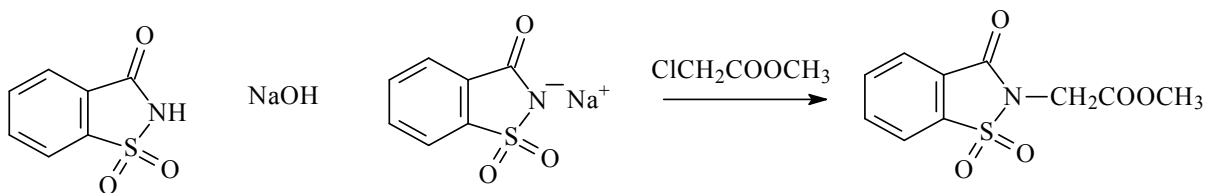
Волгарен

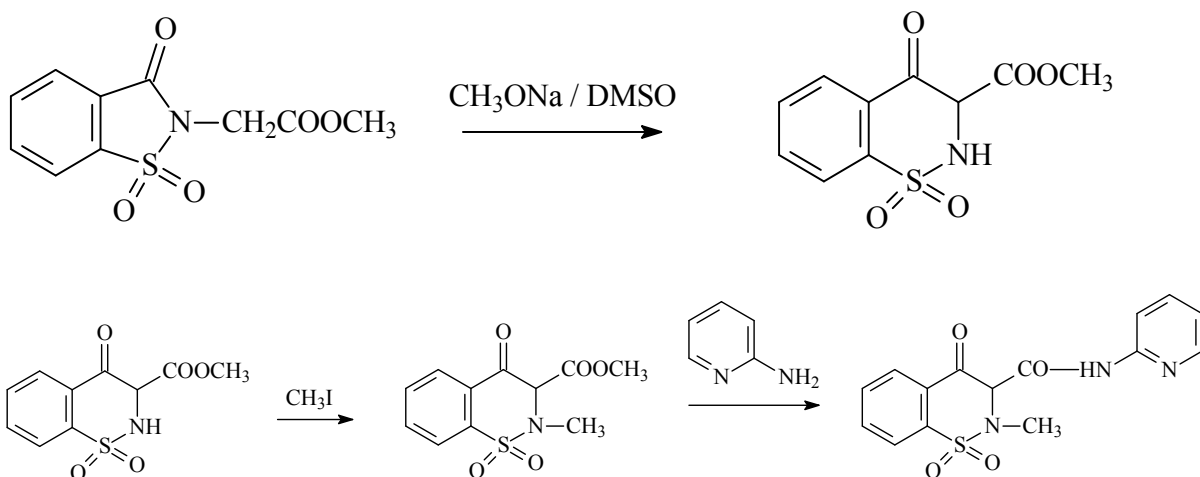


Друга възможност за получаване на захарин е използването на метиловия естер на о-аминобензоената (антраилова) киселина. Първоначално се подлага на диазотиране с помощта на азотиста киселина. Диазониевата сол взаимодейства със серен диоксид при катализатор меден дихлорид до метилов естер на о-сулфобензоената киселина. Обработката на продукта с хлор води до метилов естер на о-хлоросулфонилбензоената киселина, който при реакция с амоняк дава метилов естер на о-сулфонамидобензоената киселина. В присъствие на хлороводород продуктът претърпява циклизация до захарин.



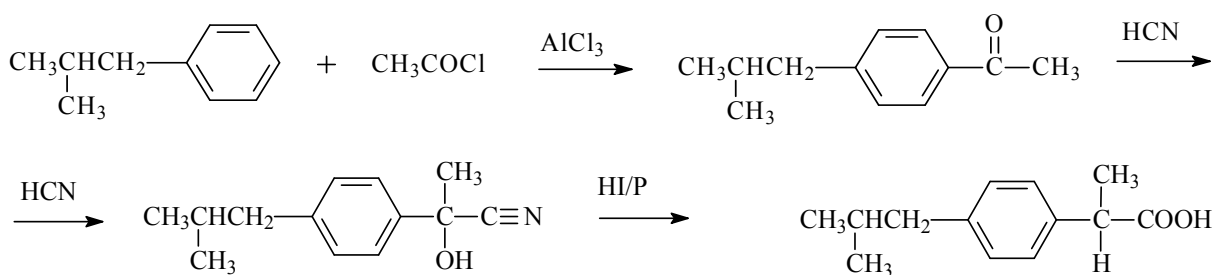
Реакцията на захарина с натриева основа осъществява заместването на водороден атом от имидната група с натриев йон. Солта взаимодейства с метил хлороацетат и се получава метилов естер на захаринсубституирана оцетна киселина. По-нататък следва обработка с натриев метоксид в диметилсулфоксид, продуктът претърпява прегрупировка и се получава 1,1-диоксид 3-метоксикарбонил-3,4-дихидро-2Н-1,2-бензотиазин-4-он. Следва метилиране при азотния атом с метилйодид. Последният етап се осъществява с 2-аминопиридин до изолиране на крайния продукт Пироксикам:



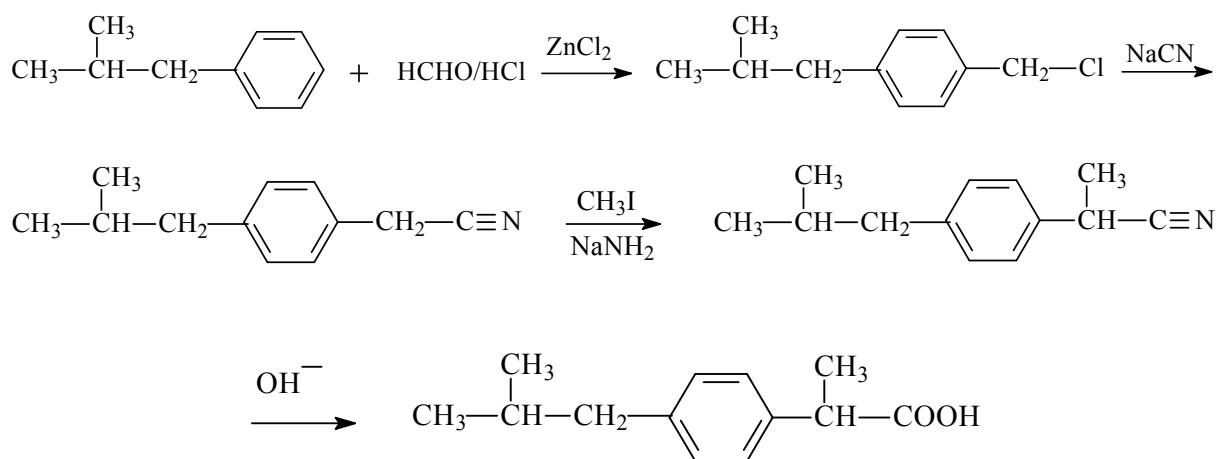


Ибупрофен

Ибупрофен, 2-(4-Изобутилфенил)пропанова киселина може да бъде синтезирана по различни начини. Най-простият метод за синтез на Ибупрофен представлява ацилиране на изобутилбензен с ацетилхлорид. Полученият изобутилацетофенон взаимодейства с циановодород, а хидроксинитрилът реагира с йодоводородна киселина в присъствие на фосфор и се превръща в 2-(4-изобутилфенил)пропанова киселина, като превръщането преминава през дехидратиране, хидрогениране и хидролиза:



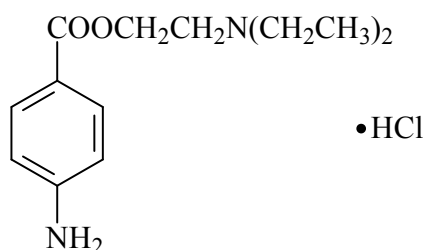
Друга възможност за синтез на Ибупрофен включва хлорометилиране на изобутилбензен с формалдехид и солна киселина до получаване на 4-изобутилбензилхлорид. Продуктът реагира с натриев цианид. Изолира се 4-изобутилбензил цианид. Нитрилът се алкилира с метилйодид в присъствие на натриев амид и се превръща в 2-(4-изобутилбензил)пропаннитрил. Хидролизата на нитрила в присъствие на база води до получаване на Ибупрофен.



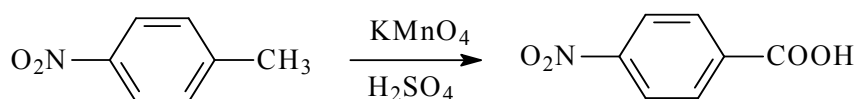
Методи за синтез и технологии за производство на локални анестетици

Новокаин (Прокаин)

Новокаинът е широко използван препарат от групата на локалните анестетици. Съдържа структурни елементи от кокаина, определящи локаланестетичното му действие, най-важният от които е остатъкът от бензоената киселина. Новокаинът е естер на диетиламиноетанола и р-аминобензоената киселина. В клиничната практика се използва под формата на хлороводородна сол.



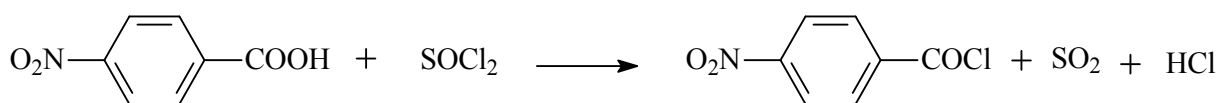
Методите за синтез на Новокаин могат да се представят със следните схеми:



Основна изходна суровина за синтез на препарата е р-нитротолуенът. Окислително-редукционният процес може да се осъществи както с калиев перманганат, така и с бихромат. Успешно може да се използва и природен манганов диоксид (пиролузит).

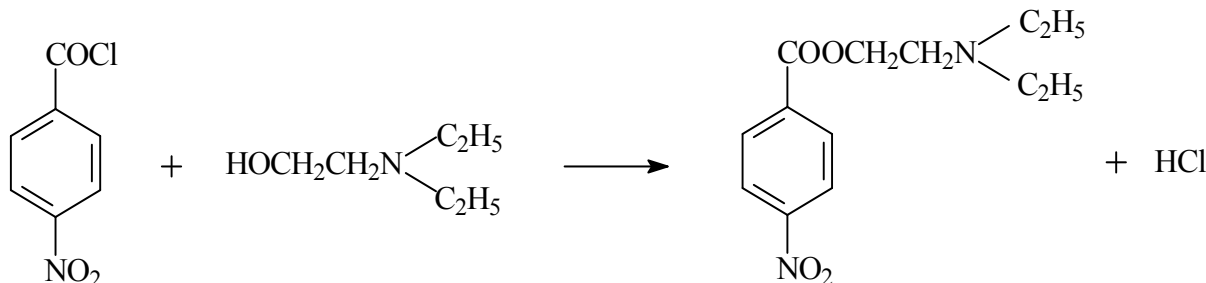
За естерификацията на р-нитробензоената киселина се използва диетиламиноетанол. Може да се приложи и последователно естерифициране, като първо се използва етиленхлорхидрин, а след това се използва диетиламин.

Естерификацията може да се осъществи, като киселината се превръща в киселинен хлорид при обработка с тионилхлорид:



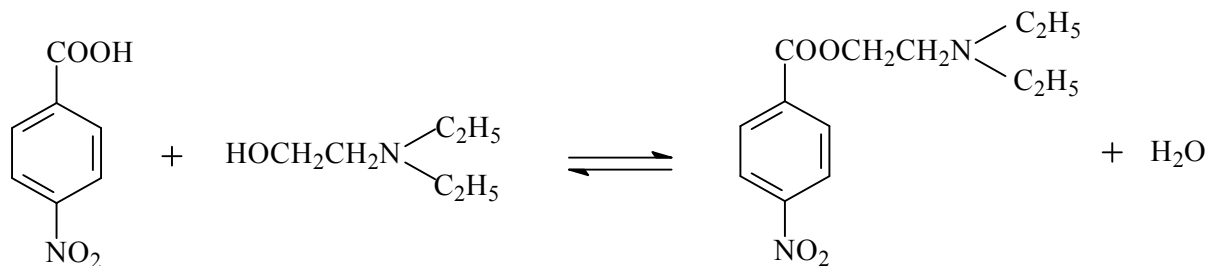
Реакцията протича с добър добив и е удобна, тъй като страничните продукти са газове и теоретично в реакционната смес остава главният продукт. Недостатъци на метода – силно агресивното действие на тионилхлорида, серния диоксид и хлороводорода.

Естерификацията на киселинния хлорид протича по уравнението:



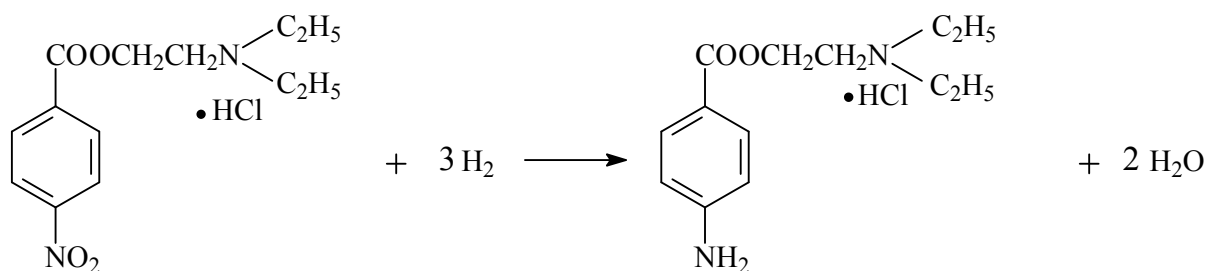
Естерът се получава с висок добив.

Въпреки добрите добиви по описаната схема на естерификацията употребата на тионилхлорид създава сериозни затруднения и опасности в производството. Предпочита се директната естерификация на р-нитробензоената киселина с диетиламиноетанол:

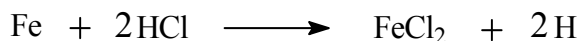


Процесът е бавен, молекулен, обратим, катализиран от минерални киселини. Може да протече докрай, ако се отстранява образуваната вода (страничен продукт). При съвременните технологии се използва ацеотропна дестилация на реакционната вода. За целта се подбира подходящ органичен разтворител, който образува ацеотропна смес с водата и кипи при по-ниска температура от т.к. на диетиламиноетанола.

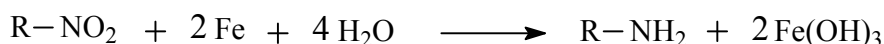
Редукцията на нитрогрупата може да се осъществи в неутрална среда по схемата:



Необходимият водород се образува при взаимодействието на хлороводорода от солнокиселата сол на естера и желязото:



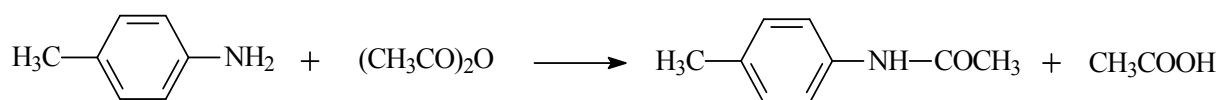
По-нататък железният дихлорид взаимодейства с водата и се отделя железен трихидроксид. Освобождава се водород и се възстановява солната киселина. Редукцията на нитрогрупата до аминокгрупа може да се представи със следното брутно уравнение:



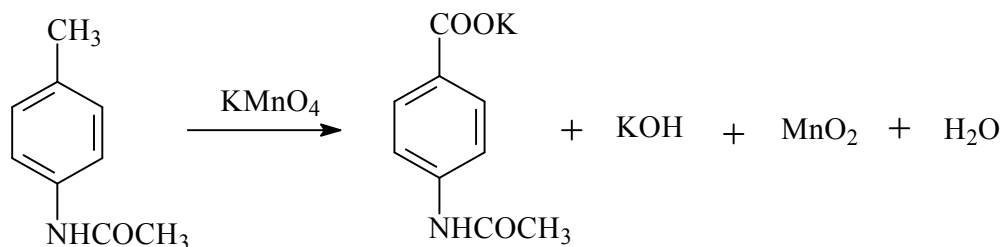
Солната киселина играе ролята на катализатор и не се изразходва. От хлороводородната сол на нитроестера се получава хлороводородната сол на аминокестера, така че допълнително солна киселина не се прибавя.

Редукцията е най-чувствителната част от описания производствен цикъл. Тя протича при сравнително твърди условия и добивът е около 85 %. Този добив е сравнително нисък, тъй като се отнася до последната фаза на процеса, когато са вложени всички материали, вкл. и скъпият диетиламиноетанол.

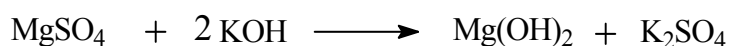
Новокаин може да се синтезира от р-толуидин като изходна суровина. Окислението му до р-аминобензоена киселина може да се проведе пряко, без да се засяга аминокгрупата. Поради това първоначално се блокира аминокгрупата чрез ацетилиране по реакцията:



Ацетиленият продукт се окислява до р-аминобензоена киселина с калиев перманганат:



Калиевата сол на р-ацетиламинобензоената киселина е в разтворено състояние. Изолира се чрез подкиселяване. От уравнението личи, че окислително-редукционният процес започва в неутрална среда, но протича в алкална среда, дължащо се на отделената по време на реакцията калиева основа. Провеждането на окислително-редукционния процес в алкална среда е нежелателно, защото може да настъпи хидролиза на ацетилната група, а освободената аминогрупа може да се окисли до нитрогрупа. За да се запази неутралният характер на средата, по време на реакцията се прибавя някаква разтворима метална сол, която образува неразтворим хидроксид (напр. магнезиев сулфат). По този начин калиевата основа се свързва и изразходва по уравнението:

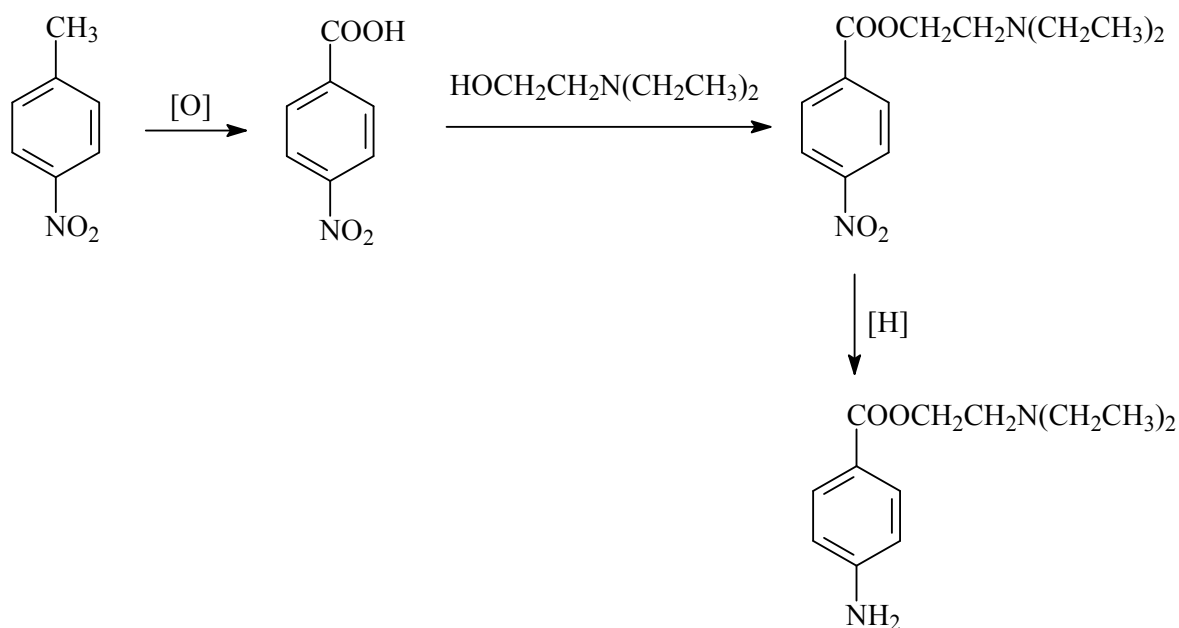


Недостатък на метода е, че паралелно се отделят под формата на твърда фаза мангановият диоксид и магнезиевият дихидроксид, което сериозно затруднява по-нататъшното му използване.

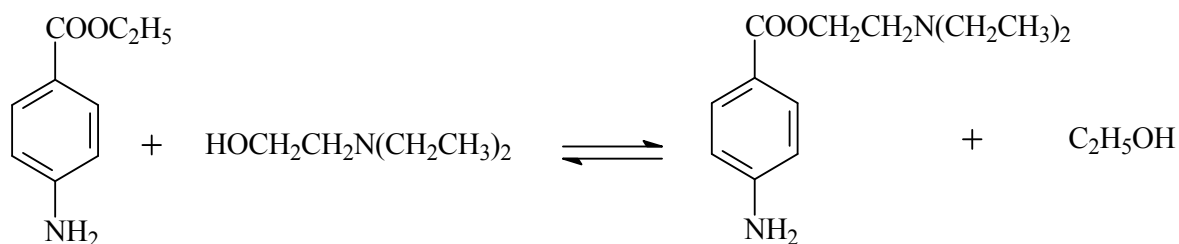
Използването на калиев бихромат за окисление на ацилирания р-толуидин е практически невъзможно, тъй като ще се засегне и ацилираната аминогрупа.

Естерифицирането на р-ацетиламинобензоената киселина с диетиламиноетанол се осъществява в кисела среда. Това осигурява и едновременната хидролиза на ацетилната група.

Когато изходната суровина е р-нитротолуен най-добре е да се работи по схемата:



Друга възможност за получаване на Новокаин е преестерификацията на Анестезин или метиловия му аналог с диетиламиноетанол:



Процесът е равновесен и за да протече докрай, е необходимо използването на излишък от диетиламиноетанол, като непрекъснато се отдестилира отделящият се етанол, който е и най-ниско кипящият компонент в реакционната смес.

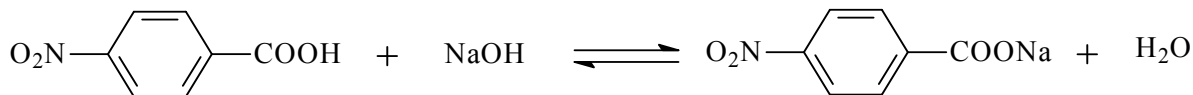
Технология за производство на Новокаин

Получаване на р-нитробензоена киселина

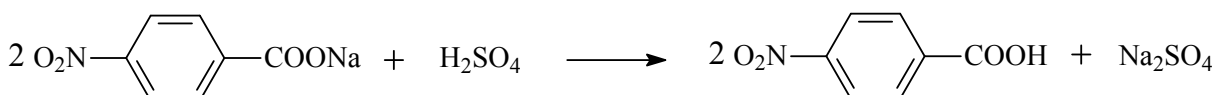
В реактор с оловно покритие, снабден с бъркалка и обратен хладник, при загряване, се приготвя разтвор на калиев бихромат във вода. Прибавя се р-нитротолуен и реакционната смес се загрява при непрекъснато разбъркване до кипене. Следва прибавяне на техническа сярна киселина. След 2-3 ч реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода.

р-Нитробензоената киселина е неразтворима в матерната луга и се отделя чрез филтруване през тъкан от стъклена вата. Кристалният продукт се промива обилно с вода до пълно отст-

раняване на солите на хрома. Суровата влажна р-нитробензоена киселина се пречиства чрез разтваряне на горещо във вода и прибавяне на натриева основа до образуване на натриев р-нитробензоенат:



Разтворът се филтрува и из бистрия филтрат се утаява р-нитробензоената киселина при подкисляване:



Продуктът се отделя от матерната луга чрез центрофугиране и се суши.

Получаване на диетиламиноетилов естер на р-нитробензоената киселина

Естерификацията на р-нитробензоената киселина се провежда в ксилол при непрекъснато ацеотропно отдестилиране на отделящата се реакционна вода. Реакторът представлява дестилатор, снабден с прав хладник и приемник. В реактора се зареждат безводен ксилол, р-нитробензоена киселина и диетиламиноетанол. Сместа се загрява до кипене и температурата се регулира така, че да се поддържа непрекъсната умерена дестилация. Ацеотропната смес вода:ксилол се събира в приемника. Кондензатът се разделя на два слоя: горен от ксилол и долен – вода. Приемникът така е устроен, че слойт ксилол по съединителна тръба се връща в реактора. По количеството на отделената вода се съди за хода на процеса. Естерификацията се счита за завършена, след като количеството на водата остава непроменено. Реакционната смес се охлажда и се излива в киселиноустойчив открит апарат във вода. При разбъркване сместа се подкислява с концентрирана солна киселина. Нитроестерът, разтворен в ксилола, се превръща във водоразтворима хлороводородна сол. Малкото количество неестерифицирана р-нитробензоена киселина се утаява. Сместа се оставя в покой няколко часа до пълно разслояване и след това пластове се разделят.

Редукция на диетиламиноетиловия естер на р-нитробензоената киселина до Новокаин

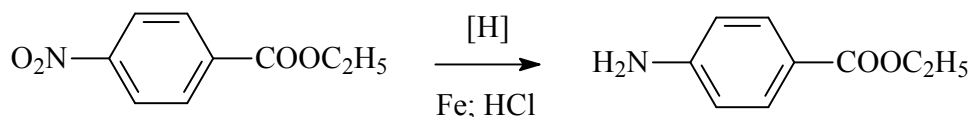
Редукцията на естера на р-нитробензоената киселина се извършва с железни стружки в неутрална среда, като необходимата солна киселина се осигурява от хлороводородната сол на естера.

Реакционната смес се филтрува, бистрият филтрат съдържа Новокаин хидрохлорид. Алкализира се с амоняк до pH = 9 при охлаждане и Новокаинът изкрystalизира. Продуктът се изолира чрез центрофугиране и се промива обилно с вода.

Получаване на хлороводородна сол на Новокаин

Новокаин база се разтваря в подходящо количество абсолютен етанол, нагрят до 50°C. Добавя се активен въглен и топлият разтвор се филтрува. Бистрият филтрат се концентрира под вакуум и към него се прибавя изчислено количество концентрирана солна киселина при температура не по-висока от 60°C. Остатъкът се охлажда и хлороводородната сол на Новокаина изкрystalизира. Продуктът се филтрува под вакуум и се промива с абсолютен етанол. Суши се.

Бензокаин представлява етилов естер на 4-аминобензоената киселина. Класическият метод за синтез на Бензокаин е редукцията на нитрогрупата в етиловия естер на 4-нитробензоената киселина с водород, който се получава директно в реакционния съд от железни стружки с разредени минерални киселини.

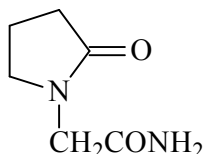


Намира приложение като локаланестетик. Известен е под наименованието Анестезин, Дермопласт и др.

Синтез и производство на ноотропни лекарствени вещества

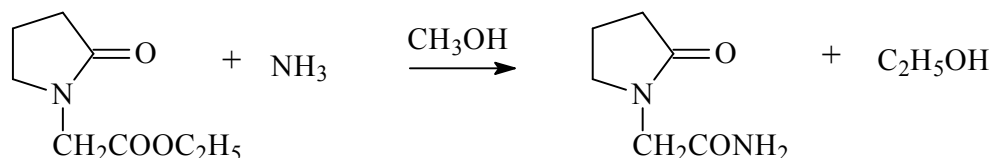
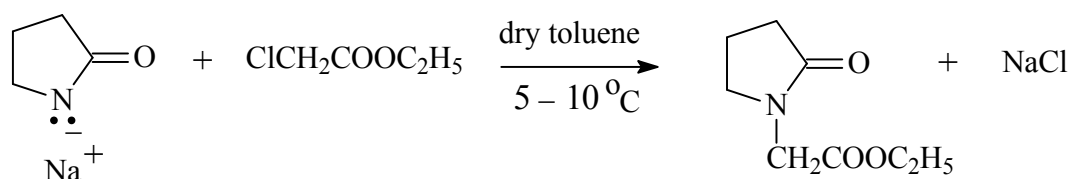
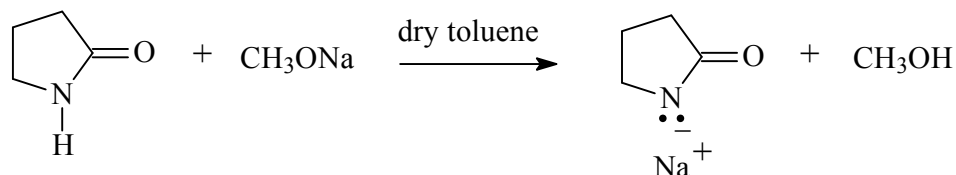
Технология за производство на Пирамем

Химическо наименование: 2-Оксо-1-пиролидинацетамид

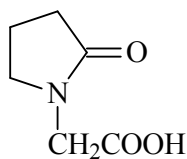


Отнася се към психотропните ноотропни лекарствени средства. Улеснява запаметяването, възстановява интелектуалните функции на мозъка. Прилага се широко при състояние на старческо деградиране, наранявания на мозъка, хроничен алкохолизъм.

Химическа схема:



Страничен продукт:



I фаза – Получаване на 2-оксопирилодин етилацетат (ПЕА) – Осъществява се взаимодействие на 2-оксо-1-пирилодин натрий с етилхлороацетат в среда от безводен толуен при ниска температура. Междинният продукт 2-оксо-1-пирилодин натрий се получава при взаимодействие между 2-пирилодон с натриев метилат. Натриевото производно не се изолира поради високата му хигроскопичност.

II фаза – Получаване на 2-оксо-1-пирилодинацетамид (Ругатем). Съдържа примес (до 1 % 2-оксо-1-пирилодиноцетна киселина).

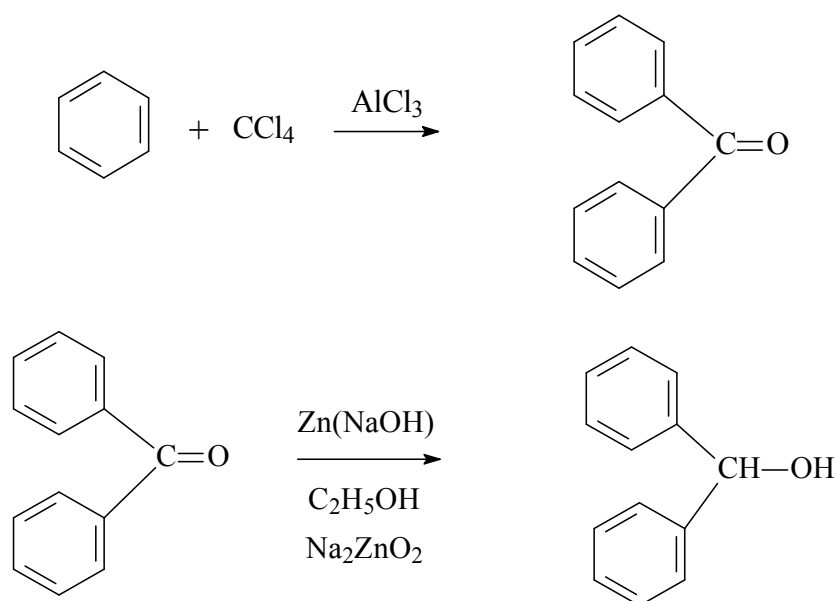
Методът за получаване на Ругатем се осъществява чрез взаимодействие на 2-оксо-1-пирилодин етилацетат с газообразен амоняк в метанолна среда при атмосферно налягане. Продуктът се прекристализира из 1-бутанол.

Производство на вазодилататори

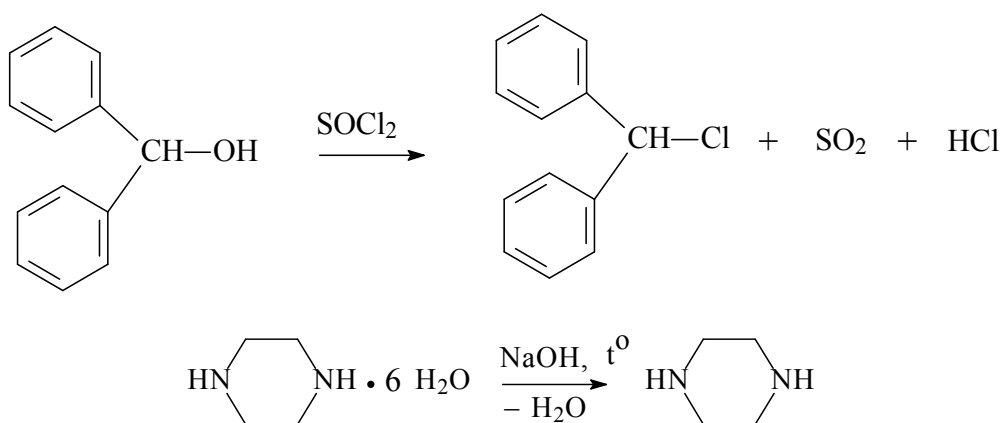
Промислена схема за получаване на Цинаризин

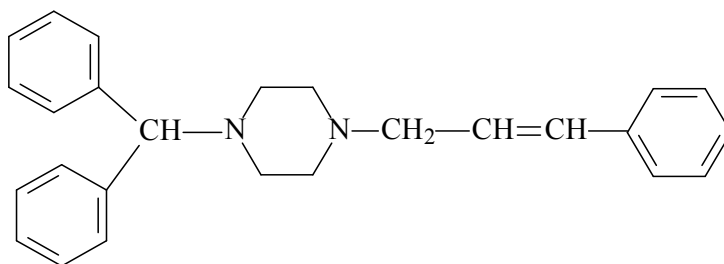
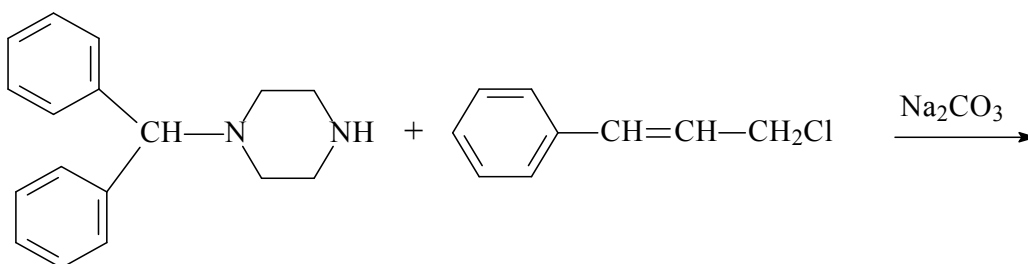
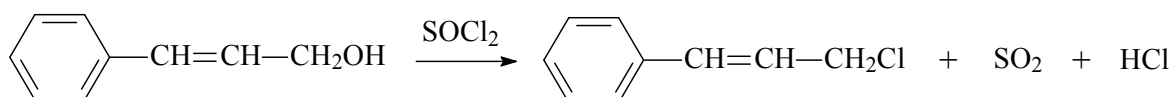
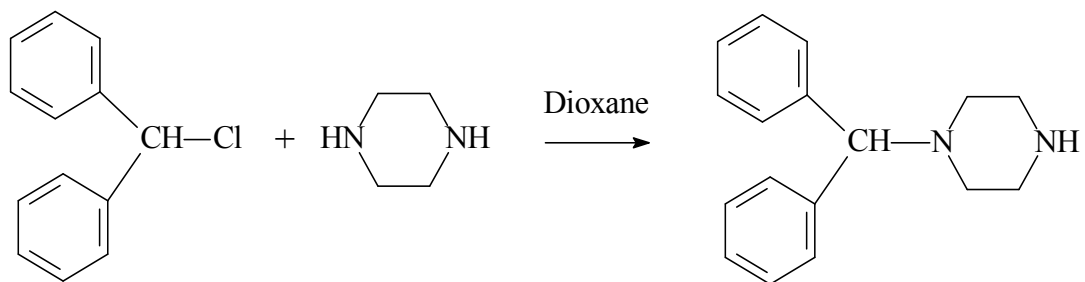
Основни изходни суровини за получаване на Цинаризин са: бензен, тетрачлорометан, пиперазин, канелен алкохол и тионил хлорид. Голяма част от суровините и материалите са местно производство.

Цинаризинът се получава по следната химическа схема:

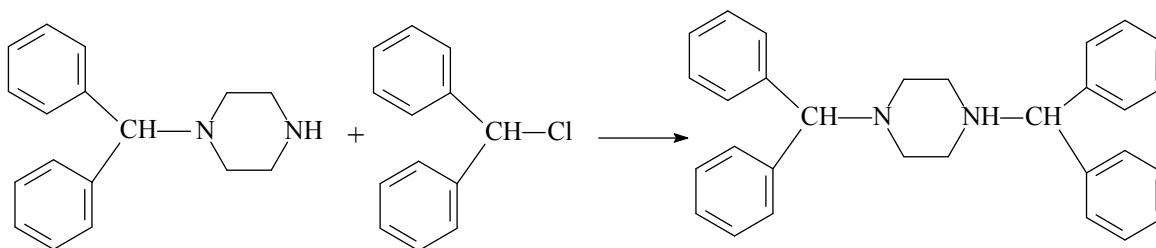


Ако редукцията се проведе в кисела среда, вместо бензхидрол ще се получи пинакол (пинакол-пинаколинова прегрупировка).





Като страничен продукт се получава



На базата на горната схема е разработена промишлена технология в два варианта.

ПРОМИШЛЕНА СХЕМА:

I фаза: Получаване на бензофенон

В реактор се зареждат сух тетрахлорометан и алуминиев трихлорид. След охлаждане до 8°C при разбъркване за няколко часа се изкапва смес от сух бензен и сух тетрахлорометан. След приключване на изкапването (температурата не бива да бъде по-висока от 20°C) сместа се разбърква още 3 часа, оставя се да престои 12 ч без разбъркване. Бензофенонът, получен по предложената схема, представлява гъста каша. Излива се върху смес от вода и лед за разлагане на алуминиевия трихлорид. Температурата бавно се повишава, докато започне да дестилира първоначално тетрахлорометан, а след това смес от тетрахлорометан и вода. Накрая през реактора се пропуска пара в продължение на 30 мин за довършване на хидролизата. Охлажда се, при което полученият бензофенон изкрystalизира.

II фаза: Получаване на бензхидрол

В реактор с пропелерна бъркалка се зареждат последователно етанол, бензофенон, натриева основа и цинк на прах. Веднага температурата на сместа започва да се повишава (екзотермична реакция) и достига 65–70°C. След 2.5–3 часа реакцията завършва и температурата на сместа започва постепенно да се понижава. След като се охлади до 30°C, сместа се изпуска в шале за утаяване, откъдето се засмуква през филтър в реактор с предварително приготвена смес от вода и концентрирана солна киселина. Утаеният бензхидрол се центрофугира. Масата се оставя в покой и бистрият разтвор (горен слой) се изсмуква. Утайката Zn/NaOH се излива в бидони и се залива с вода. Бензхидролът има ниска т.т. Такива вещества се сушат чрез стапяне.

III фаза: Получаване на бензхидрилхлорид

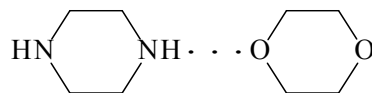
В реактор се зареждат сух бензен и бензхидрол. За около 2 часа бавно се изкапват 25 л тионилхлорид, като се следи температурата на реакционната смес да не е по-висока от 20°C. След изкапването разтворът се разбърква още 2 ч при същата температура, след което бавно се загрива до 80°C и в продължение на 1 ч се загрива на обратен хладник. Следва дестилация на бензена и излишния тионилхлорид, накрая се прилага вакуум дестилация. Към остатъка се прибавя активен въглен, разбърква се половин час и се филтрува. Полученият продукт представлява кафеникаво-зелено масло със специфична миризма. Взаимодействието на алкохоли с тионилхлорид създава проблеми с опазване на околната среда. Отделените газове HCl и SO₂ не трябва да се изпускат в атмосферата.

Бензхидролът може да се превърне в бензхидрилхлорид не с тионилхлорид, а с концентрирана солна киселина.

IV фаза: Получаване на бензхидрилпиперазин

В делителна фуния се зареждат последователно пиперазин хексахидрат и натриева основа. При загряване до 120°C сместа се стапя, разбърква се 30 мин и се оставя да се разслои на горещо. Долният слой се отстранява (концентрирана натриева основа), а горният слой – сух пиперазин – се излива върху диоксан. След понижаване на температурата до 60–65 °C за около 5 мин се прибавя бензхидрилхлорид. Температурата се повишава (екзотермична реакция) и започва да дестилира диоксан. Нагряването на обратен хладник продължава 2 часа. След отдестилиране в реактора се прибавя етанол, а след охлаждане и концентрирана солна киселина. Отделената утайка се филтрува и събира като отпадък от производството, а филтратът се концентрира до определен обем. Остатъкът се подлага на екстракция с бензен. След екстракцията разтворът се разрежда, прибавя се активен въглен и отново се филтрува. Филтратът се излива върху предварително приготвен и охладен воден разтвор на натриева основа. Отделя се безцветна утайка от бензхидрилпиперазин, която се центрофугира и суши.

Получаването на монозаместени диамини е сериозен проблем. Различни са подходите за решаването му. Единият от тях е използването на различни стехиометрични количества. Най-подходящо за конкретния случай е използването на диоксан. По този начин се блокира едната функционална група чрез образуване на междумолекулна водородна връзка:



Показано е, че дихидрохлоридите на дизаместения дибензхидролпиперазин и незаместения пиперазин са неразтворими в реакционната среда. Това позволява лесното им изолиране.

V фаза: Получаване на цинамилхлорид

В реактор се зарежда пиридин, след охлаждане и разбъркване се прибавя тионилхлорид. Към охладената смес бавно се изкапва канелен алкохол, разтворен в хлороформ (температурата на реакционната смес не бива да е по-висока от 25°C. Следва повишаване на температурата до т.к. на хлороформа и се нагрява на обратен хладник 1 час. Охлажда се и в делителна фуния се промива с вода. Хлороформеният слой (долен) се отделя и суши с калциев дихлорид. След филтруване и отдестилиране на хлороформа и вакуумдестилация на остатъка се получава цинамилхлорид.

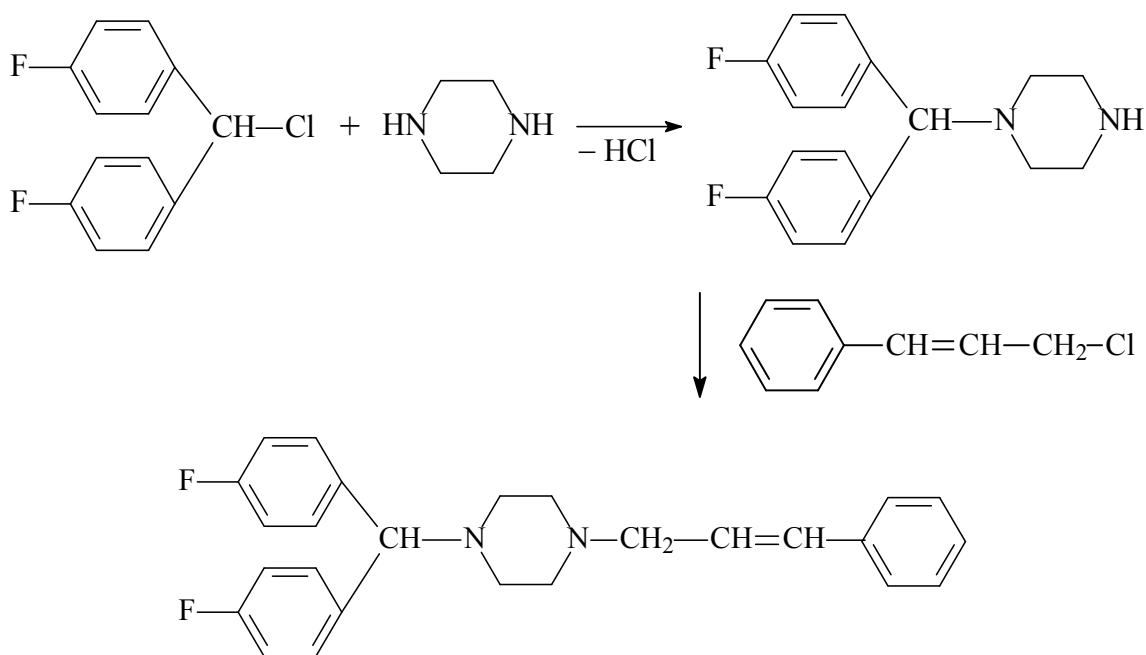
Канеленият алкохол може да се превърне в цинамилхлорид не с тионилхлорид, а с концентрирана солна киселина.

VI фаза: Получаване на цинаризин

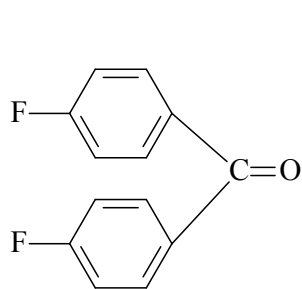
В реактор се приготвя разтвор на бензхидрилпиперазин в етанол. Прибавя се динатриев карбонат и при разбъркване и температура 60°C цинамилхлорид. Разбърква се още 3 часа. След това се охлажда до 0°C и се центрофугира. Промива се с етанол и накрая с вода.

Във всички етапи на производството центрофугите могат да бъдат заменени с делителни фунии.

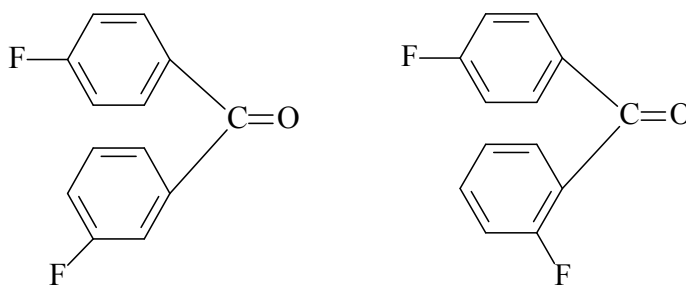
Калциеви антагонисти. Флунаризин



Флунаризин



Главен продукт

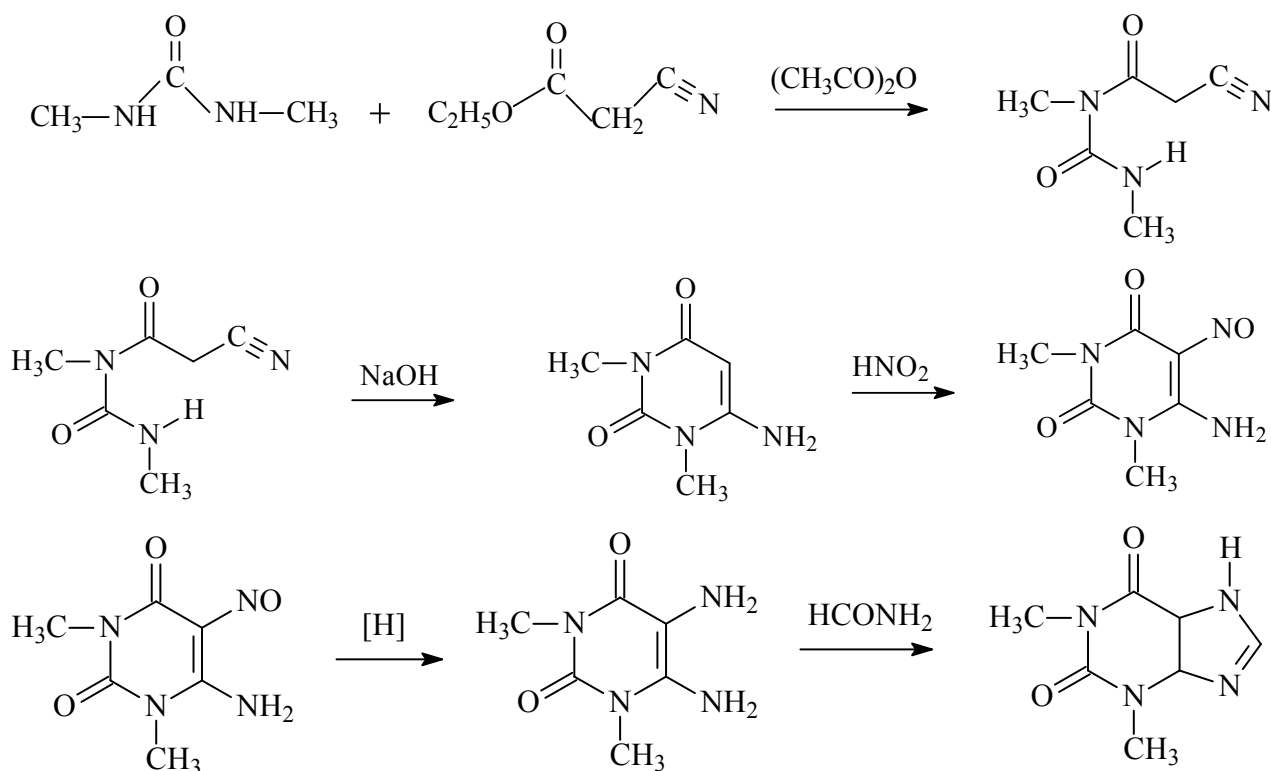


Позиционни изомери

Главният продукт се пречиства от позиционните изомери чрез прекристализация. Добивите са сравнително по-ниски. Установено е, че активността на флунаризина е петкратно по-висока от тази на цинаризина. Предимството на флунаризина в сравнение с цинаризина е добрата му разтворимост.

Метилксантинови производни. Теофилин

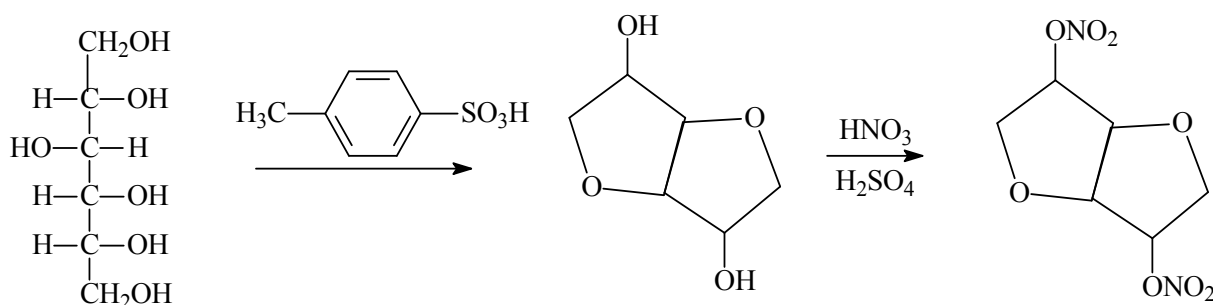
Теофилин, 1,3-диметилксантин се намира в малки количества в листата на чая. Синтезира се по метода на Траубе. В конкретния случай се осъществява взаимодействие между N,N-диметилкарбамид с етилцианацетат в присъствие на оцетен анхидрид. Продуктът е цианоацетилметилкарбамид, който се циклизира до 6-амино-1,3-диметилурацил. Съединението се превръща в 5-нитрозо-6-амино-1,3-диметилурацил и при следваща реакция с формамид образува крайният Теофилин.



Синтез на нитропроизводни – антистенокардни средства

Изосорбид динитрат

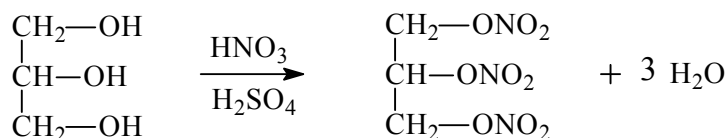
Изосорбид динитрат, 1,4:3,6-дианхидросорбат-2,5-динитрат се синтезира чрез вътрешно-молекулна дехидратация на D-сорбит до изосорбид, използвайки р-толуенсул-фонова киселина и последващо нитриране на двете хидроксилни групи с нитрирна смес:



Изосорбид динитрат се прилага при хронична сърдечна недостатъчност за предотвратяване на атаки от ангина пекторис.

Нитроглицерин

Нитроглицерин, 1,2,3-пропантриол тринитрат се синтезира чрез нитриране на глицерол с нитрирна смес:



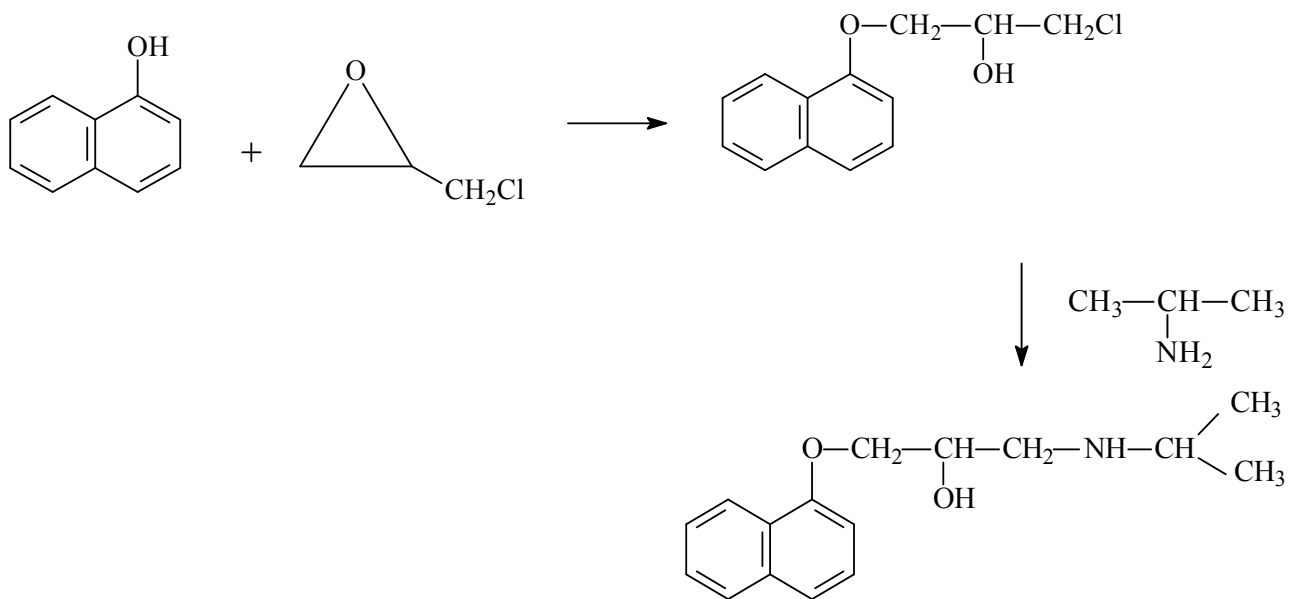
Технологични особености и подходи при производство на бета-блокери

Пропранолол

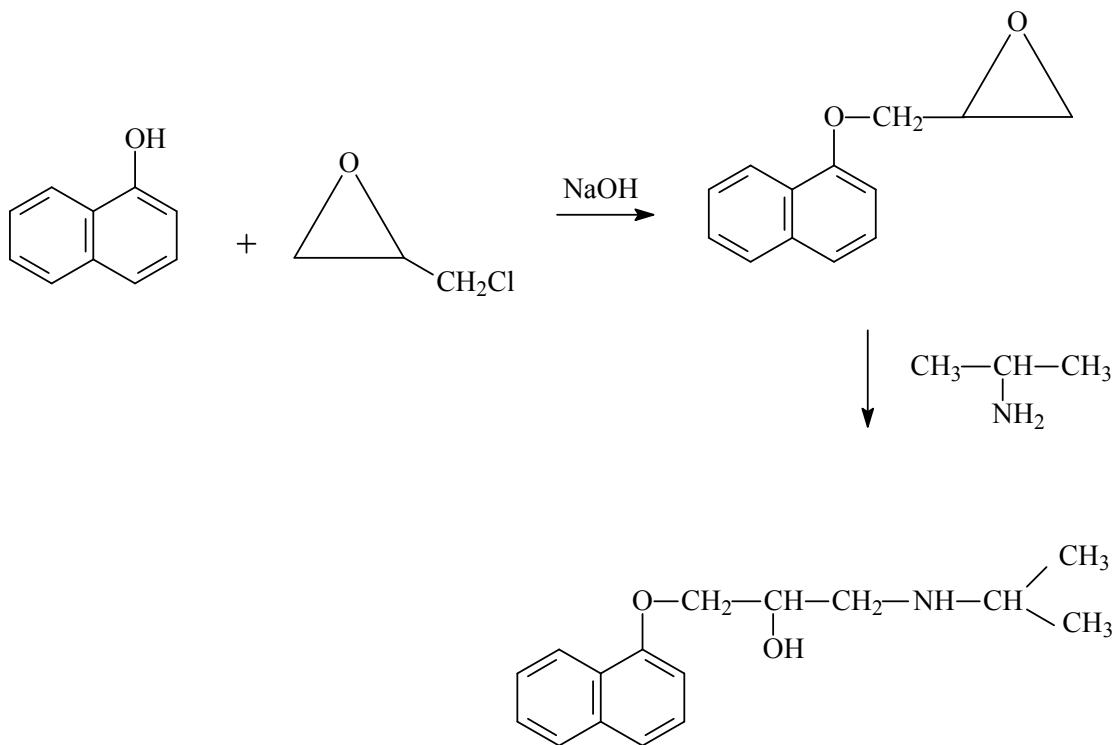
Пропранолол е най-старият и най-широко използван неселективен β-адреноблокер. Проявява антиангинална, хипотензивна и антиаритмична активност.

Пропранолол, 1-(изопропиламино)-3-(1-нафтилокси-2-пропанол се синтезира по два различни начина с еднакви изходни суровини. Първият включва взаимодействие на 1-нафтол с

епихлорхидрин. При отварянето на епоксидния пръстен се получава 1-хлоро-3-(1-нафтилокси)-2-пропанол. Следва взаимодействие с 2-аминопропан до получаване на Пропранолол:

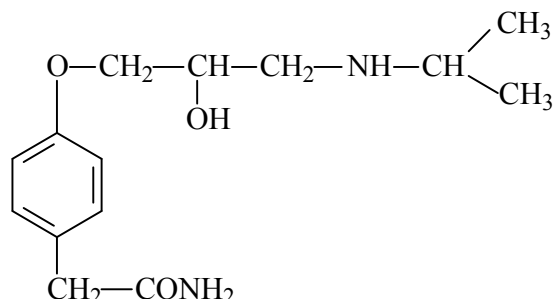


При втория метод се използват същите изходни вещества, но процесът се провежда в присъствие на натриева основа. В края на първия етап се получава 3-(1-нафтилокси)пропиленоксид, който при взаимодействие с 2-аминопропана води до същия краен резултат – Пропранолол.



Атенолол

Атенолол е 2-[4',2'-[2-хидрокси-3-(изопропиламино)пропокси]фенил]ацетамид:



Той е селективен β_1 -адреноблокер. Проявява антиангинално, антихипертензивно и антиаритмично действие.

Калциеви антагонисти – дихидропиридинови производни

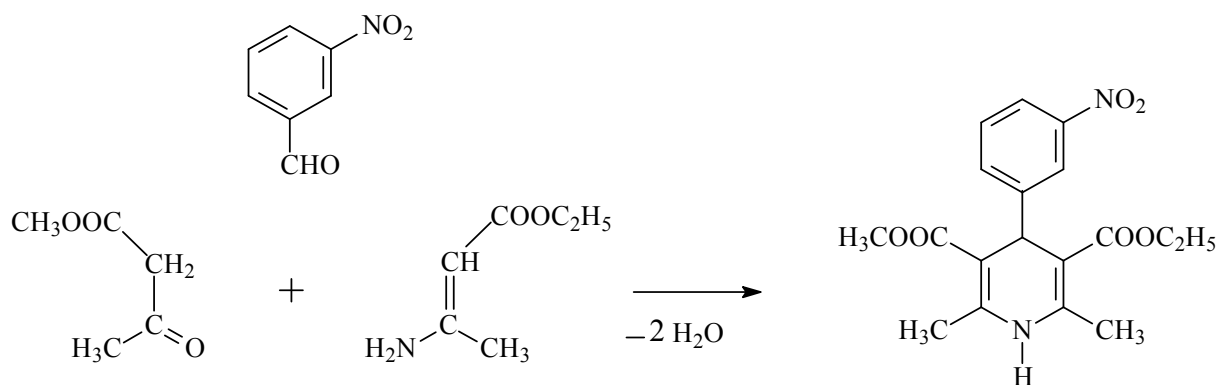
Получаване на Нифедипин и Нитрендипин

През седемдесетте години на миналия век е открита нова група вещества със сърдечно-съдова активност – групата на 1,4-дихидропиридините, антагонисти на калциевите йони. Синтезът на най-простите представители е осъществен през 1882 г. от А. Ханч чрез кондензация на β -кетоестери с алдехид и амоняк. Синтезираните 1,4-дихидропиридинови навлизат в клиничната практика поради проява на съдоразширяваща, спазмолитична, антиаритмична, антиангинална и антихипертензивна активност. След появата на коронарния вазодилатор Нифедипин (Адалат) усилията на изследователите се насочват върху синтеза, химичните и фармакологичните свойства на дихидропиридините. В различни държави са внедрени около 10 лекарствени продукта от този клас. У нас се произвежда Нифедипин по класическия трикомпонентен метод на Ханч.

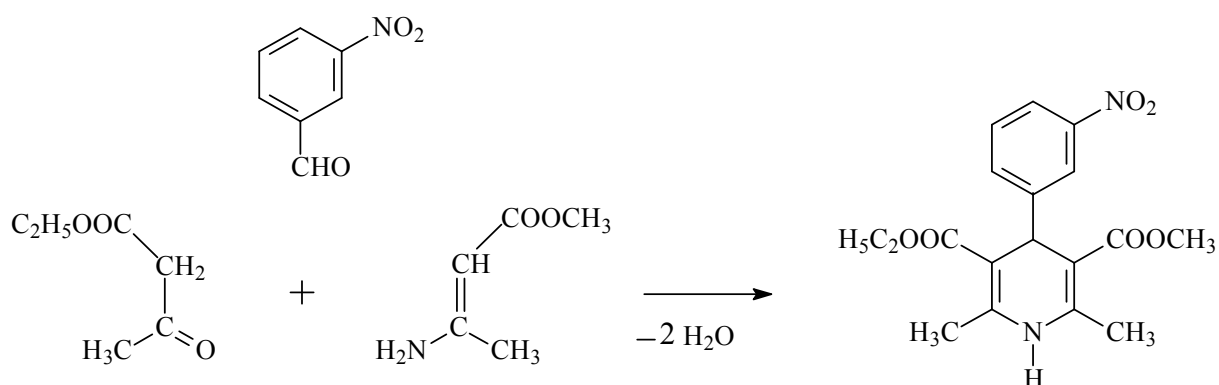
Във Фармацевтичния факултет на Медицински университет – София е разработен метод за синтез на Нитрендипин чрез хетероциклизация на ароматен алдехид, β -кетоестер и енамин.

Методът се основава на възможността за включване на 3-нитробензалдехид, ацетоцетов естер и 3-аминокротонат в модифицирания вариант на синтеза на Ханч:

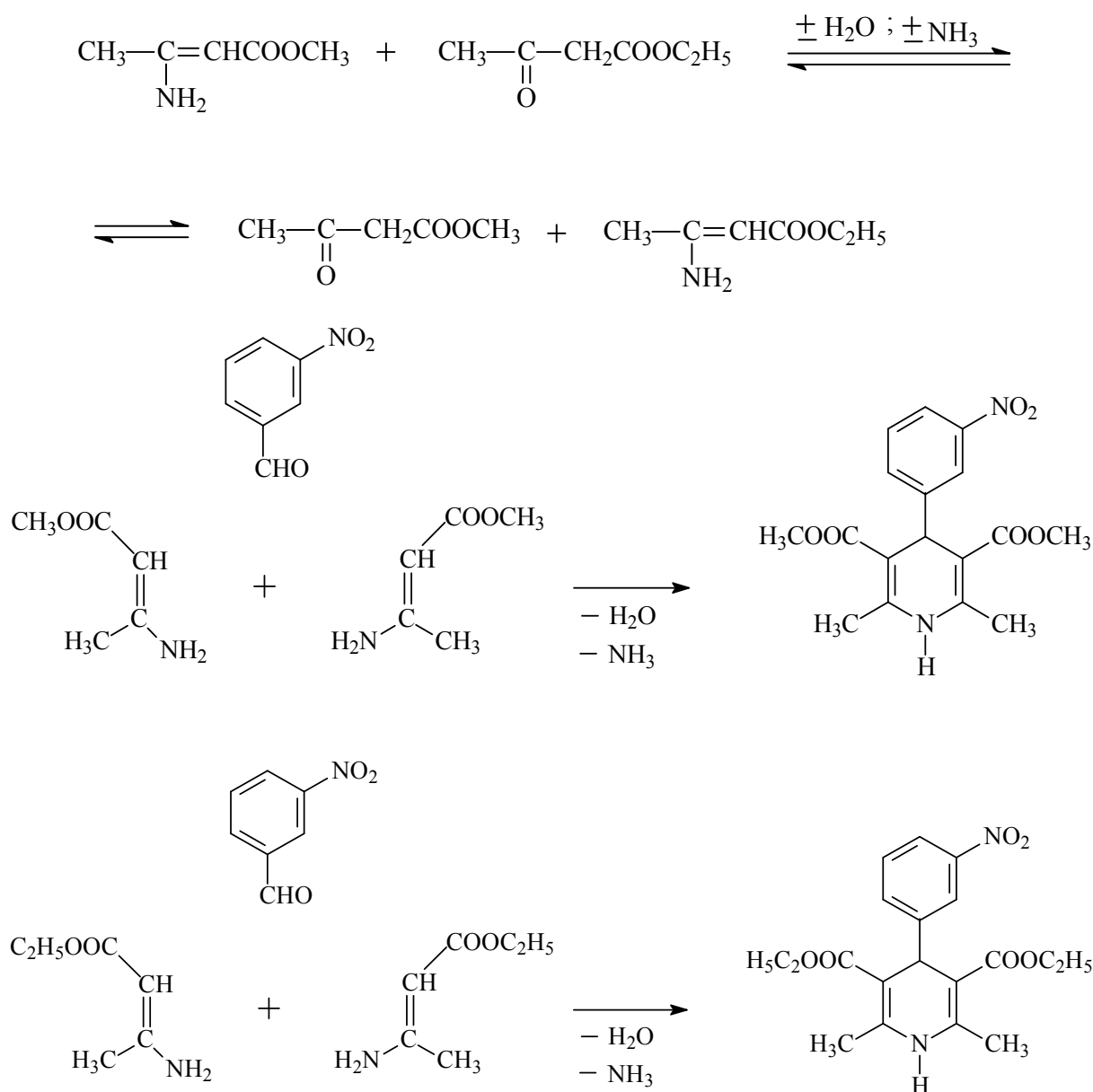
Първи вариант:



Втори вариант:



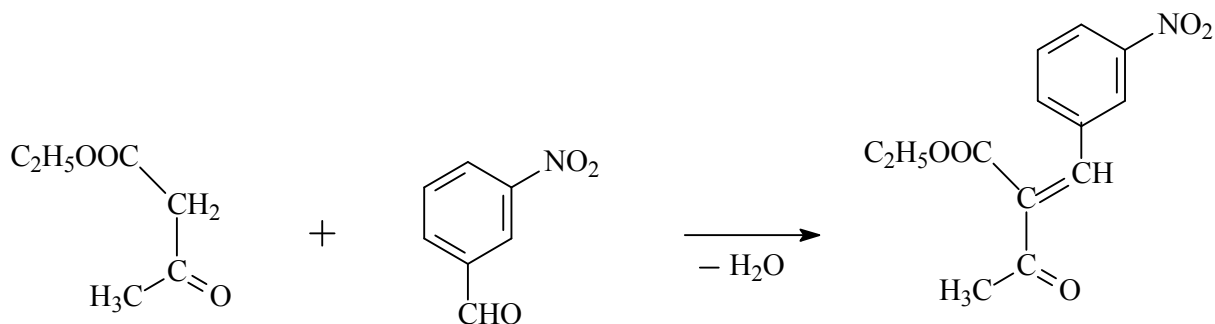
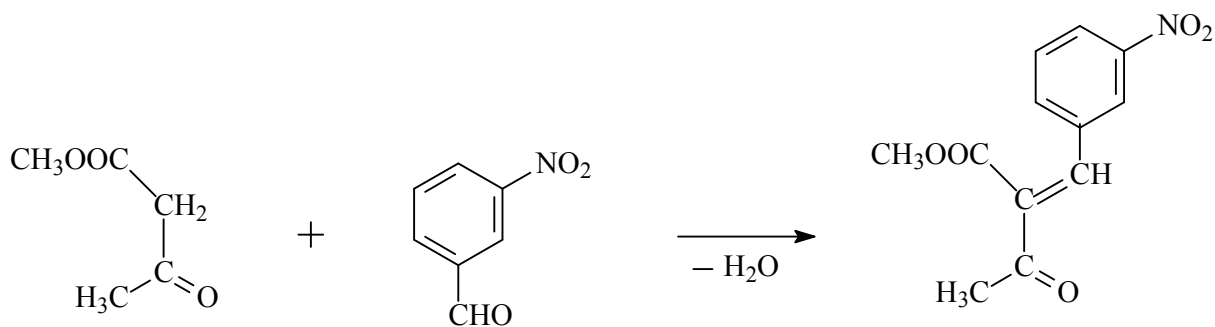
В зависимост от изходните съединения методът се осъществява в два варианта, при възпроизвеждането на които се установява, че изолираните продукти се топят в широк температурен интервал (147-153°C). Температурата на топене не се променя съществено след неколнократна прекристализация. Съгласно хроматографския контрол както суровият, така и прекристализираните продукти са еднородни, а инфрачервените спектри (в нуйол) са идентични със спектъра на чист Нитрендипин с т.т. 158-159°C. Хроматографски изследвания дават основание да се намерят подходящи условия, при които продуктите се разделят на три компонента. Чрез мас-спектрални изследвания се доказва, че изолираният продукт представлява смес, съдържаща Нитрендипин и съответните симетрични 3,5-диметил и 3,5-диетил естери. Това може да се обясни с взаимното равновесно превръщане на ацетоцетовия и енаминокротоновия естер. По-нататък симетричните дихидропиридины се образуват по реакцията между 3-нитробензалдехид и два мола енамин.



В условията на циклокондензационния процес наличието на вода и амоняк не може да се предотврати и получаването на трудноотстранимите странични продукти е неизбежно.

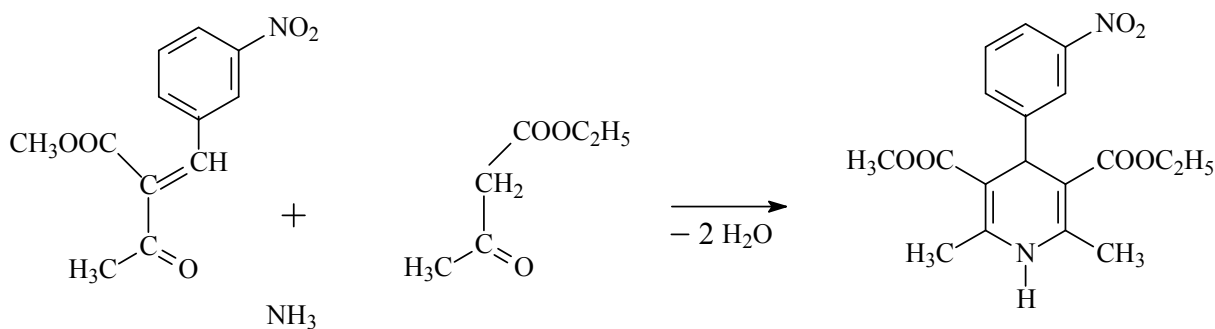
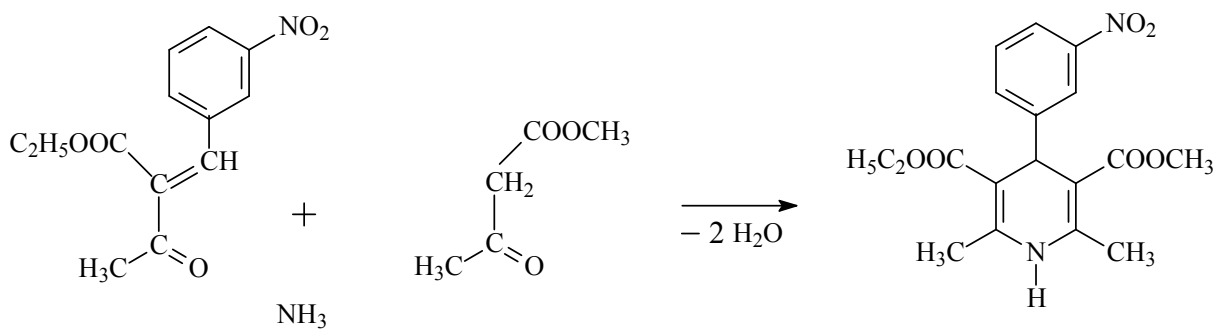
Взаимодействие на Михаелови рецептори с ацетоцетови естери и амоняк (метод Б)

Вторият подход за синтез на Нитрендипин включва циклоприсъединяване на ацетоцетов естер и амоняк към 3-нитробензилиденацетоцетовите естери. Последните се получават в отделен стадий по реакцията на Кнъовенагел:



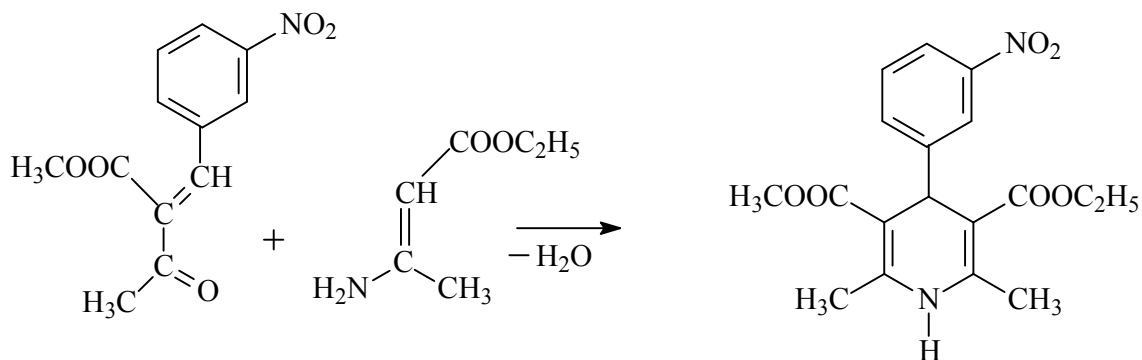
Взаимодействието между ацетоцетовите естери и 3-нитробензалдехида се осъществява при продухване на газообразен хлороводород през охладен при 0-5°C разтвор в толуен.

В следващия етап Нитрендипин може да се получи в два варианта чрез комбинация на изходните реагенти с различни естерни функции:



Циклоприсъединяване на енаминоестери към арилиденацетоацетати

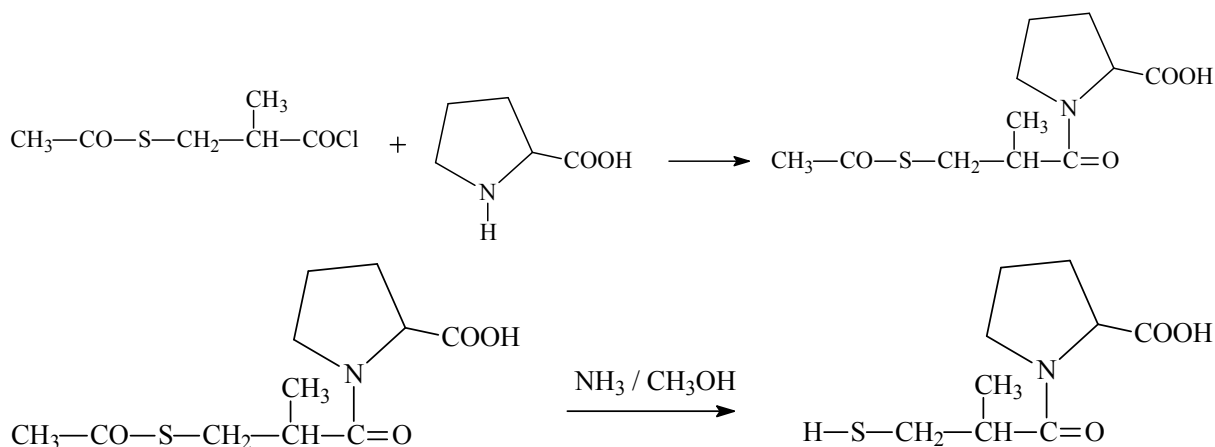
Третият метод за синтез на Нитрендипин включва взаимодействие на продукта на циклизация по реакцията на Кньюенагел с 3-аминокротонови естери. И в този случай са възможни два подхода при съчетаването на влаганите в реакцията вещества:



Технологични особености и подходи при производство на ACE инхибитори

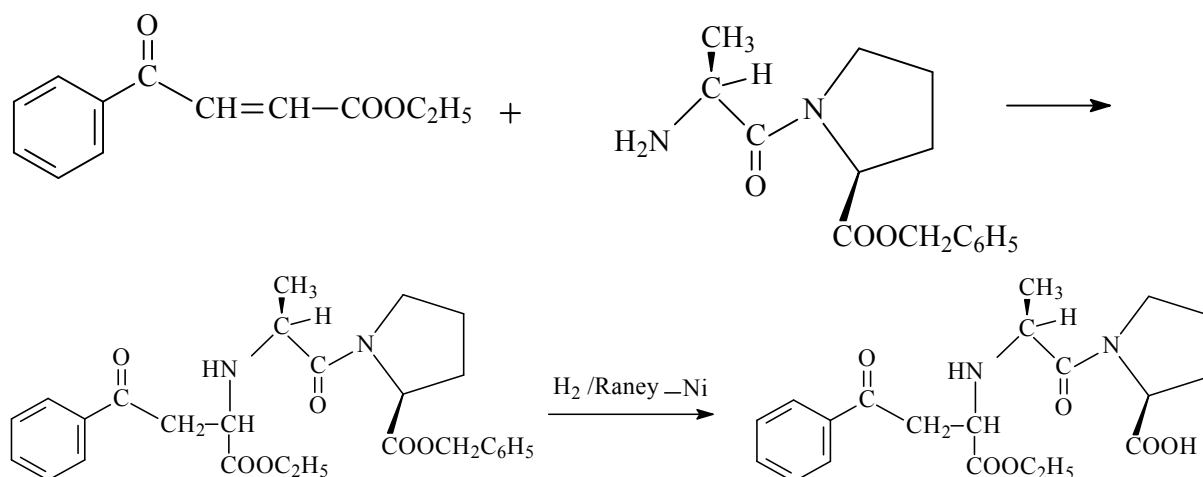
Каптоприл

Каптоприл, 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин се синтезира чрез директно ацилиране на L-пролин с 3-ацетилтио-2-метилпропаноил хлорид.



Еналаприл

Еналаприл, (S)-1-[N-[1-(етоксикарбонил)-3фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин се синтезира чрез взаимодействие на бензилов естер на L-аланил-L-пролин с етилов естер на 3-бензоилакриловата киселина и се получава продукт, който след редукция с водород при катализатор Raney /Ni отделя защитната бензилова група и се получава очакваният Еналаприл.



Синтез и производство на класически противотуберкулозни средства

Противотуберкулозните лекарствени средства действат върху причинителя на туберкулозата (*Mycobacterium tuberculosis hominis*), без да засягат макроорганизма при лечението.

Химиотерапията на туберкулозата се разви много по-късно от химиотерапията на другите инфекциозни заболявания. В началото на 50-те години на миналия век вече се знаеше достатъчно за биохимията на туберкулозния микобактерий, за да се направят опити за по-рационален подход към търсене на препарати с туберкулостатична активност.

Бернхайм установява (1940 г.), че салициловата киселина усилва дишането на патогенните микобактерии, а p-аминобензоената киселина е важен метаболитен продукт в развитието на *Mycobacterium tuberculosis*.

Леман (1946 г.) установява, че p-аминосалициловата киселина не само че не стимулира, но притежава ясно изразен бактериостатичен ефект в концентрации 1: 2 000 000. Вижда се, че въвеждането на една аминогрупа в p-положение спрямо карбоксилната група превръща един

биокатализатор в мощен антибактериален агент. Преместването на аминогрупата в друго положение силно намалява или съвсем премахва антибактериалната активност на препарата.

С ПАСК се поставя началото на приложението на противотуберкулозните препарати. И до днес ПАСК е едно от основните лекарствени средства в борбата срещу туберкулозата.

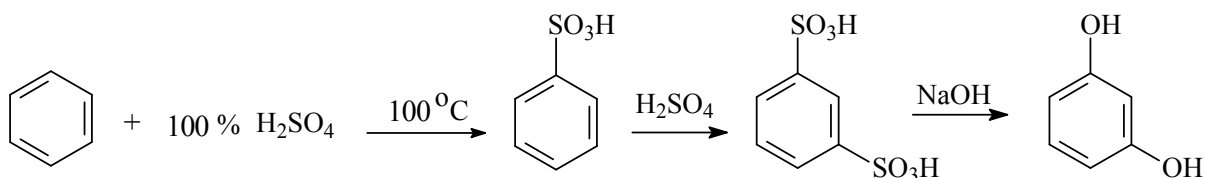
Най-широко употребяваните противотуберкулозни средства могат да се класифицират според химичния им строеж в следните групи:

1. Производни на ПАСК
2. Тиосемикарбазони
3. Хидразиди и хидразони на пиридинкарбоксилните киселини
4. Синтетични противотуберкулозни средства с различен строеж
5. Антибиотици.

р-Аминосалицилова киселина (ПАСК)

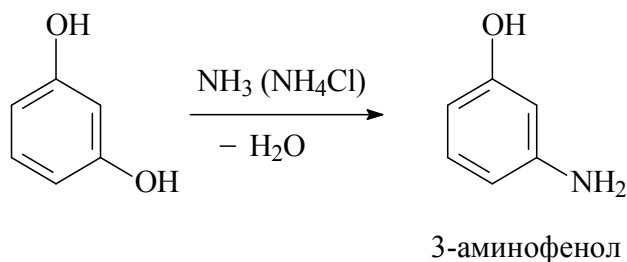
Основна суровина за производство на ПАСК е *m*-аминофенолът. Той се получава по няколко начина:

1.

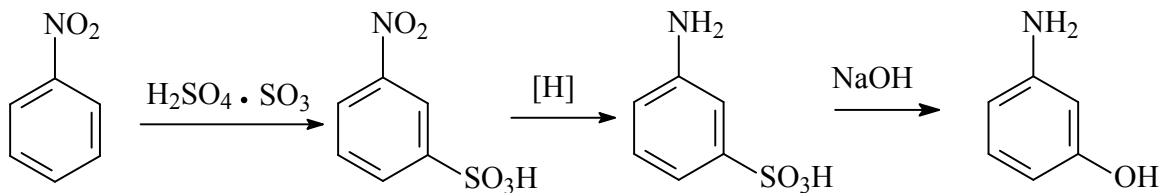


Полученият след двустепенното сулфониране на бензена до 1,3-бензендисулфонова киселина и последващо алкално стапяне резорцин (бензен-1,3-диол) се използва за получаване на *m*-аминофенол. Превръщането на резорцина се осъществява под налягане в присъствие на амониев хлорид и амоняк, при което едната фенолна хидроксилна група се замества с аминогрупа.

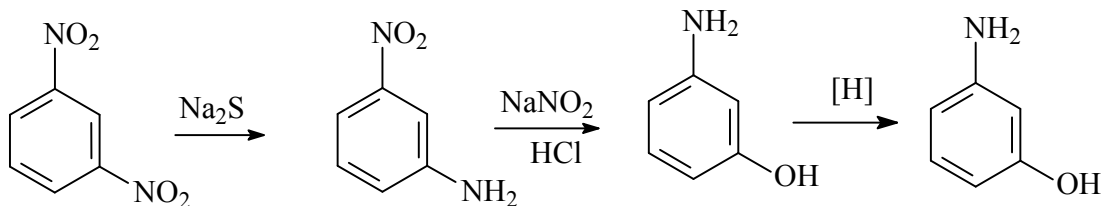
1.



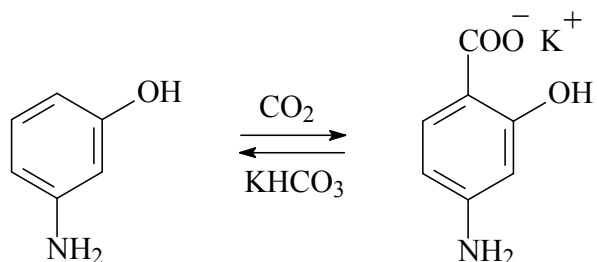
2.



3.



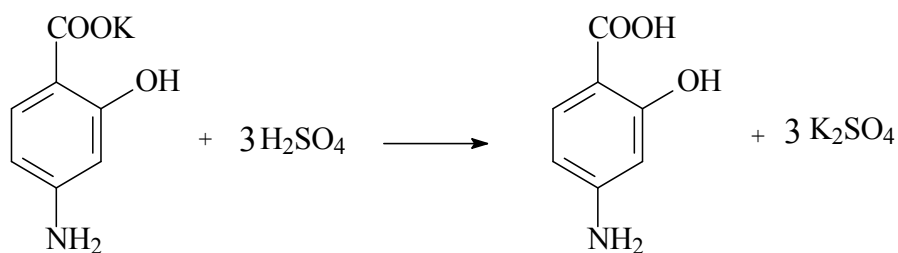
Карбоксилиране на *m*-аминофенол



Процесът протича при температура около 100°C в атмосфера от въглероден диоксид под налягане. Реакцията е обратима и равновесието се измества по посока към образуване на продукта (калиев *p*-аминосалицилат) при излишък на калиев хидрогенкарбонат не по-малко от един мол на един мол *m*-аминофенол.

При охлаждане на реакционната маса до 0°C нереагиралият *m*-аминофенол и излишъкът от калиев хидрогенкарбонат се отделят като утайка и след филтруване отново се връщат в реактора за карбоксилиране.

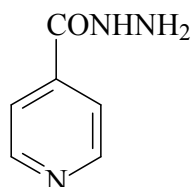
Разтворът се неутрализира на студено с 50% сярна киселина, прибавя се активен въглен за почистване и се филтрува.



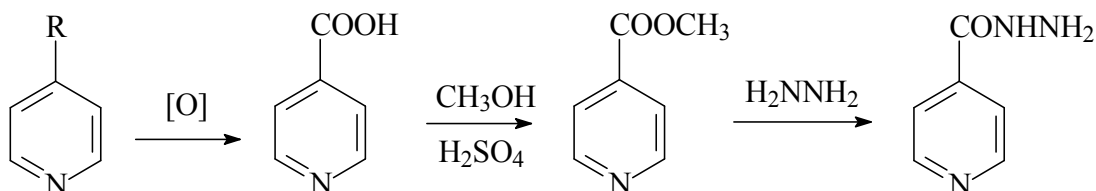
Хидразиди на пиридинкарбоксилните киселини

Хидразид на изоникотиновата киселина (ХИНК)

Продуктът е синтезиран през 1912 г., а фармакологичното му действие е открито от Домагк през 1951 г.

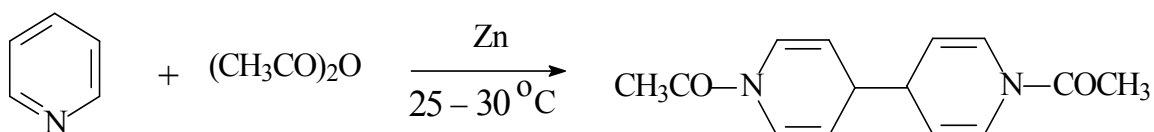


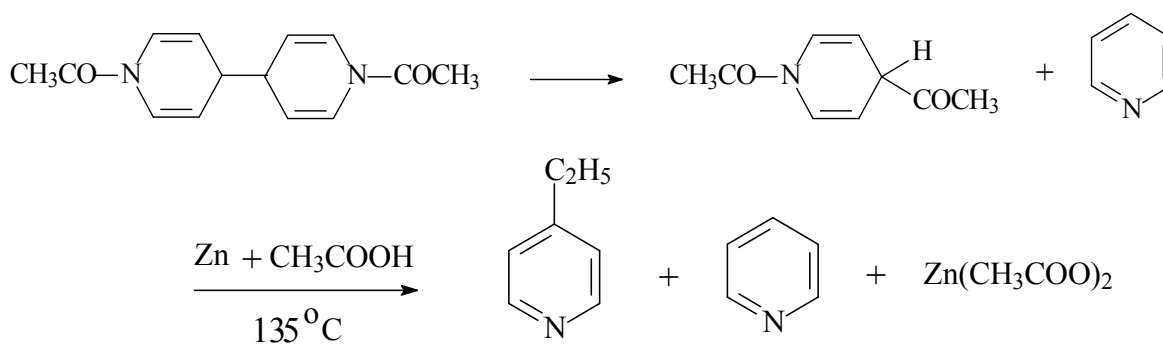
Етапи за получаване



а) Като суровина за посочения синтез се използват γ -алкиловите производни на пиридина, главно γ -пиколин, съдържащ се в пиколиновата фракция на каменовъгления катран. По метод, разработен от Рубцов и сътр., от пиколиновата фракция се изолират метилолните производни на γ -пиколина и се подлагат на окисление с азотна киселина.

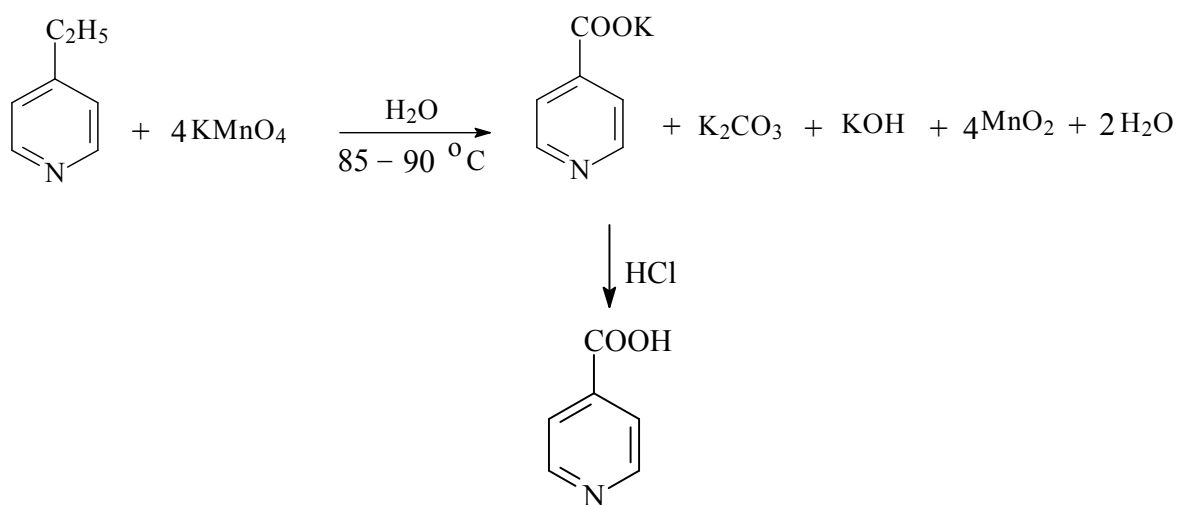
б) Изоникотиновата киселина може да се получи и при окисление на γ -етилпиридин, получен по метода на Вибо-Аренс от пиридин:



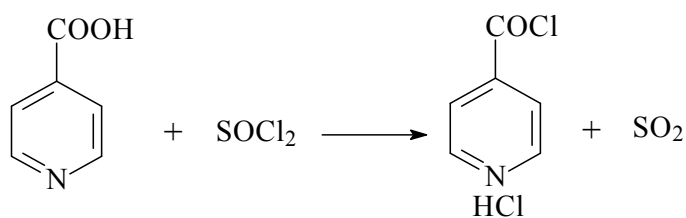


При използване на желязо вместо цинк добивът се повишава.

Окислението на γ -етилпиридин протича по схемата:

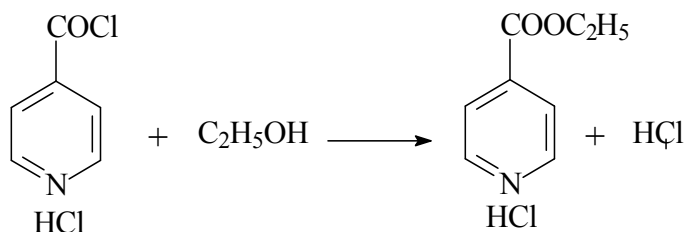


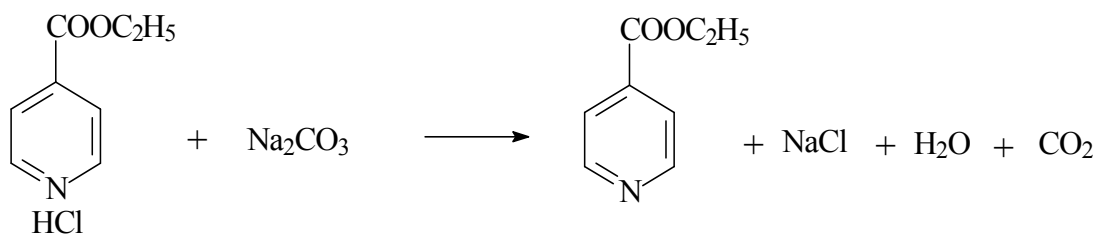
Получаване на хидрохлорид на хлоранхидрида на изоникотиновата киселина:



Реакцията е екзотермична. Провежда се при охлаждане и енергично разбъркване.

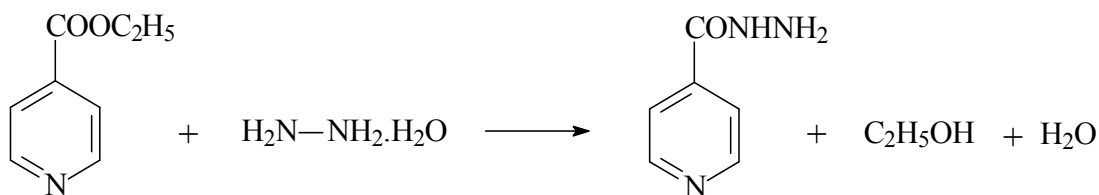
Получаване на хидрохлорид на етиловия естер на изоникотиновата киселина



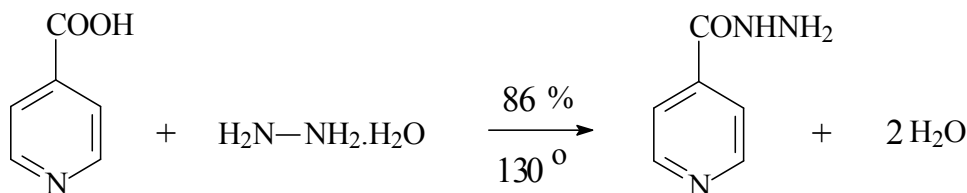


Превръщането на хлороводородната сол в база се провежда при обикновени условия с оглед предпазване на естерната група от хидролиза.

Хидразидът на изоникотиновата киселина се получава по схемата:



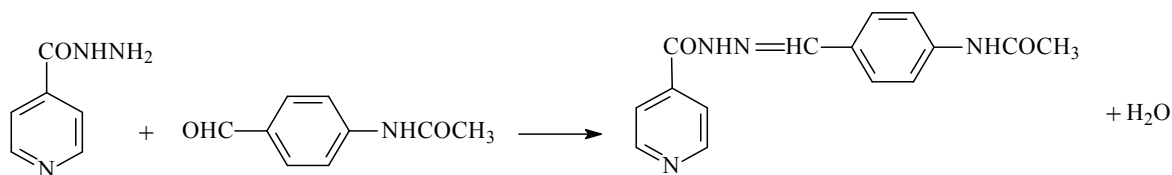
Друг начин за получаване на ХИНК е прякото ацилиране на хидразин хидрата с изоникотинова киселина:



Неспазването на реакционните условия води до получаване на странични продукти – диацилно производно.

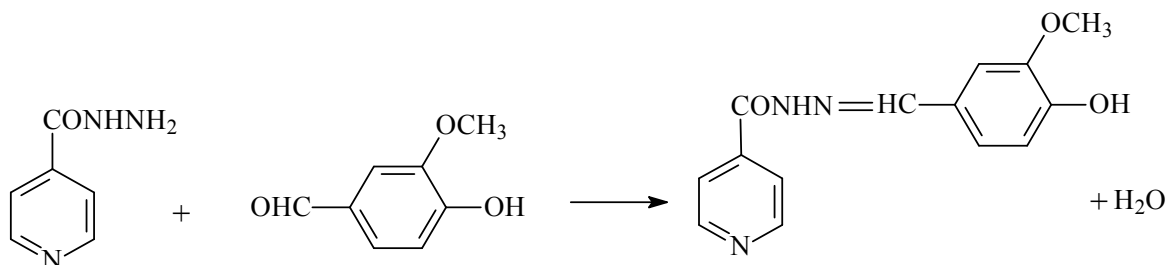
От групата на хидразоните ще представим следните препарати:

- Българският препарат ИНХА-17 – представлява р-ацетиламинобензалдехид-изоникотиноилхидразон. Получава се по следната схема:



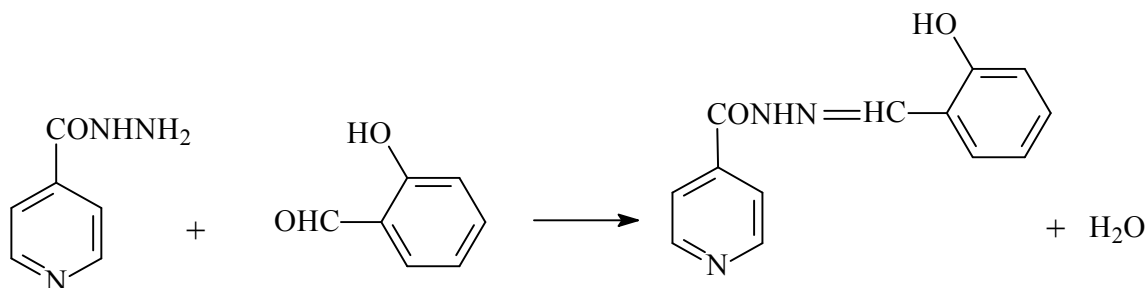
Фтивазид – Хидразон на изоникотиновата киселина
с ванилин Изоникотиноил-(3-метокси-4-хидроксibenзалхидразон

Хидразонът се получава по схемата:



Препаратът съчетава висока активност при липса на странични действия.

Салиназид (САХ) – Салицилалдехидизоникотиноил хидразон

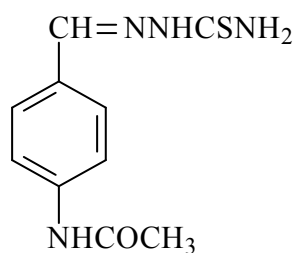


Хидразоните се получават по следния начин:

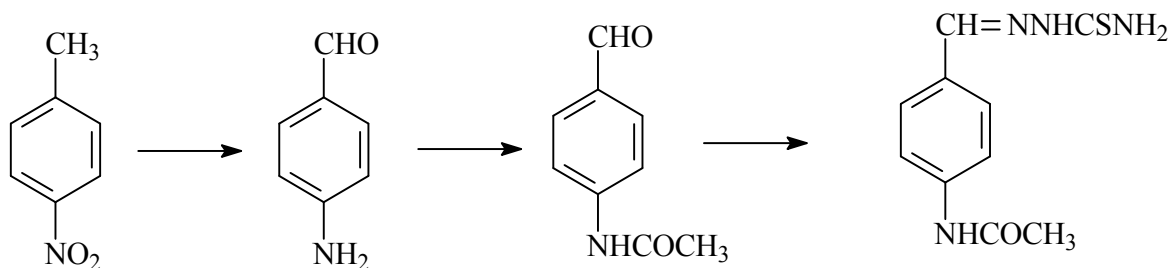
Към воден разтвор на ХИНК при нагряване се прибавя алкохолен разтвор на ароматния алдехид. Почти веднага започва отделянето на хидразон. Реакционните условия могат да варират в зависимост от разтворимостта на ароматния алдехид и неговата реакционна способност. Хидразоните могат да се получат и при смесване на ХИНК и съответно алдехид. Сместа се нагрява, докато започне взаимодействието – наблюдава се буйно отделяне на водни пари.

Тубигал (Контебен)

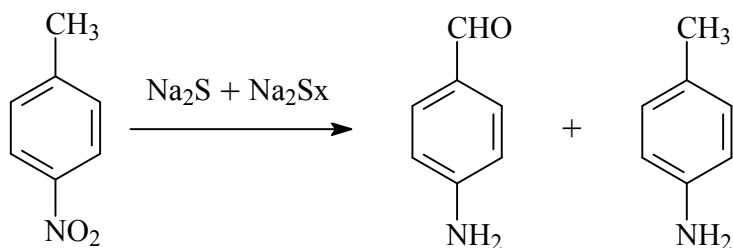
Тубигалът е препарат от групата на тиосемикарбазоните. През 1946 г. Домагк показва, че продуктите на кондензация на тиосемикарбазида с карбонилни съединения (алдехиди и кетони) проявяват подчертано туберкулостатично действие. С особена активност се откроява Тубигал, който представлява тиосемикарбазон на р-ацетиламинобензалдехида.



Получаването на препарата може да се представи със следната схема:

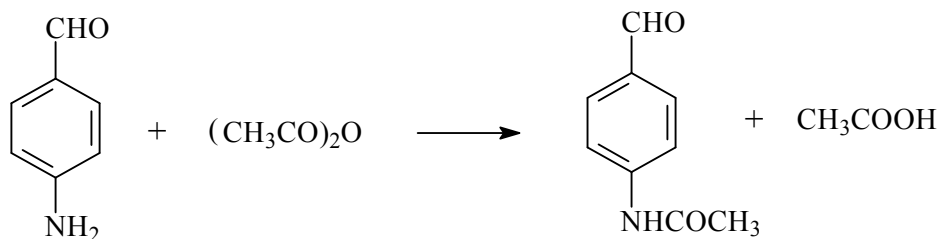


p-Нитротолуен се получава при нитриране на толуен с нитрирна смес, а от него чрез автоокисление – p-аминобензалдеhid за сметка на кислородния атом от нитрогрупата и вътрешномолекулна прегрупировка:



p-Нитротолуенът се разтваря в алкохол и към него се прибавя разтвор на натриев сулфид и натриев полисулфид. Реакционната смес кипи на обратен хладник около 1.5 часа. След края на процеса започва отдестилирането на алкохола, а накрая образувалият се p-толуидин като страничен продукт се отдестилира с водна пара.

Полученият p-аминобензалдеhid се екстрахира с органичен разтворител. Алдеhidът не се изолира, защото лесно полимеризира (получава се тримерен продукт), а след концентриране на органичния разтворител се извършва ацетилирането на аминогрупата с оцетен анхидрид:

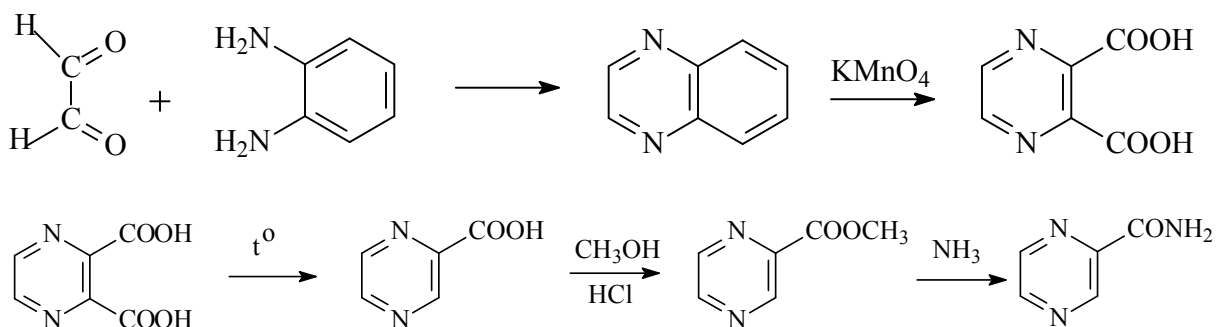


Кристалният р-ацетиламинобензалдехид може да се отдели по различни начини – чрез отдестилиране на органичния разтворител и оцетната киселина или чрез изливане в студена вода и последващо прекристализиране из вода с активен въглен.

Последният стадий – получаването на тиосемикарбазона се извършва, като алдехидът се разтвори в 50 % етанол на горещо и към него се прибави стехиометрично количество горещ воден разтвор на тиосемикарбазид. Реакцията се катализира чрез прибавяне на капки солна киселина.

Пиразинамид

Пиразинамид (пиразинкарбоксамид) се синтезира от хиноксалин, получен при взаимодействие на о-фенилендиамин и глиоксал. При окисляването на съединението с калиев перманганат се получава пиразин-2,3-дикарбоксилна киселина. Декарбоксилирането на продукта при нагриване води до пиразин-2-карбоксилна киселина. При естерификацията на киселината с метанол в присъствие на хлороводород и последващо взаимодействие на естера с амоняк се получава Пиразинамид:



Пиразинамид е синтезиран през 1952 г. и е азотен аналог на Никотинамид. Препаратът проявява хепатотоксичност.

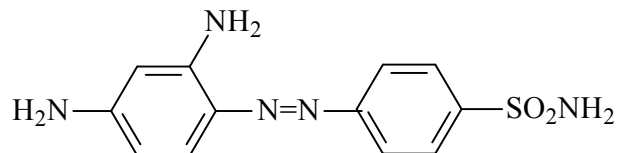
Сулфонамиди

Сулфонамидите съдържат в молекулата - SO₂NH₂; - SO₂NHR; R-SO₂NHR₁. Познати са от 30-те години на XX век като:

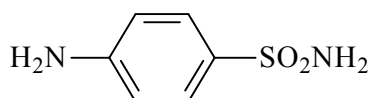
- Химиотерапевтици;
- Диуретици;

- Антидиабетици

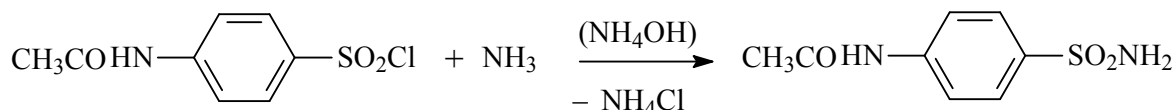
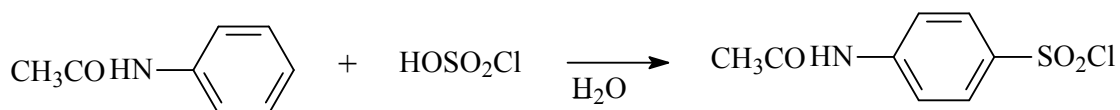
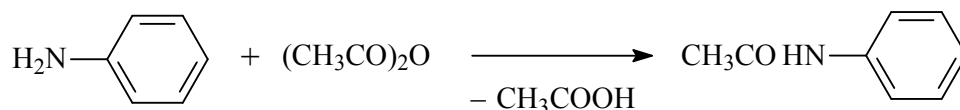
Първият препарат – Пронтозил



Бял стрептоцид



Получаване на Бял стрептоцид:



В киселинноустойчив, сух апарат, снабден с бъркалка и кожух за охлаждане се поставя хлорсулфонова киселина и при температура не по-висока от 18-25°C и енергично разбъркване от дозатор за твърда маса се прибавя стрит ацетанилид. Реакцията е екзотермична и температурата се поддържа чрез охлаждане. Отделеният хлороводород се използва за получаване на техническа солна киселина. След смесването на реактивите в реактора температурата се повишава до 60-70°C за около 2 ч и след това се охлажда до около 20°C.

Отделянето на сулfoxлорида и разлагането на излишъка от хлорсулфонова киселина се осъществява в апарат с оловен змиевик, в който има охладена до 5°C вода. Към нея при разбъркване се излива охладената реакционна смес. Задължително изискване е температурата да е 0-

5°C, като в оловния змиевик се пропуска разсол или парчета лед. Не бива да се допуска хидролиза на сулfoxлорида. Сулfoxлоридът се отделя като паста (каша), филтрува се на вакуум филтър или се центрофугира и се промива с ледена вода. Продуктът е нестабилен и лесно се хидролиза. Затова се влага в следващ етап.

Ако кондензационният процес се извършва в органичен разтворител, се налага предварително почистване и изсушаване на продукта. Най-добре сулfoxлоридът се суши, като се разтвори в подходящ органичен разтворител (бензен, ацетон, етер). Сулfoxлоридът преминава в органичната фаза. Промива се с разтвор на калциев дихлорид за премахване на следи от сярна киселина и накрая с вода. След сушене се концентрира, охлажда и кристализира чист сулfoxлорид.

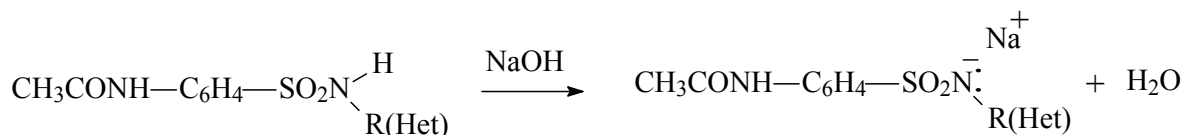
Амидиране на сулfoxлорида



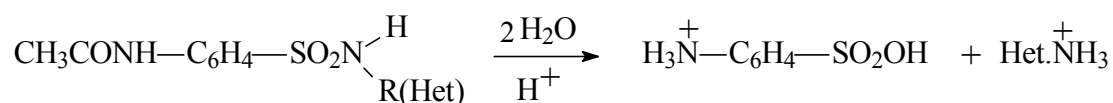
В стоманен апарат с бъркалка се поставя сулfoxлоридната паста и концентриран разтвор на амоняк. Взаимодействието се осъществява при обикновена температура, не по-висока от 30°C. Средата е хетерогенна, тъй като сулfoxлоридът не се разтваря в амоняк. Необходимо е енергично разбъркване, а за отделяне на хлороводорода се използва излишък от амоняк. Полученият продукт се центрофугира, промива се с вода и без да се суши се подлага на хидролиза.



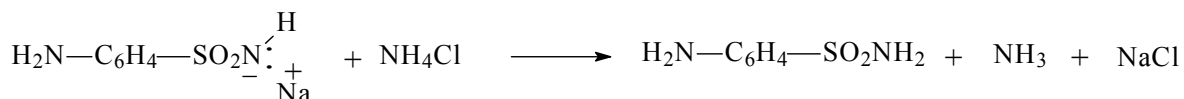
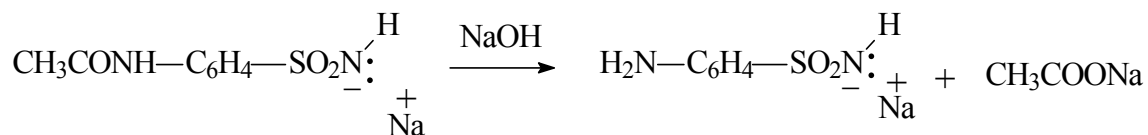
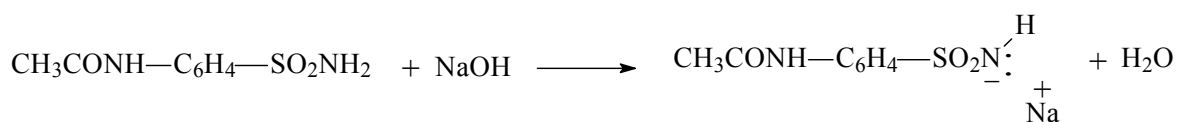
Хидролизата може да се осъществи както в кисела, така и в алкална среда. Това зависи от типа сулфонамиден препарат. Ако в структурата на продукта се съдържа хетероцикъл, за предпочитане е алкалната хидролиза, защото се получава натриева сол, която се разтваря във вода и процесът протича в хомогенна среда:



В много от тези случаи, ако хидролизата се провежда в кисела среда, се получава съответната сулфонова киселина:

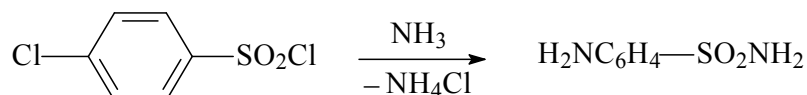
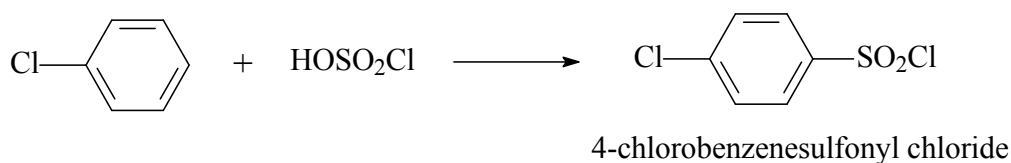


Алкалната хидролиза протича в два етапа:



Изолирането на продукта се осъществява при меки (щадящи) условия.

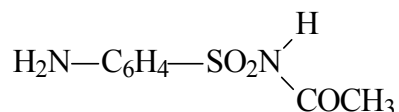
Съществуват и други технологични схеми за получаване на бял стрептоцид:



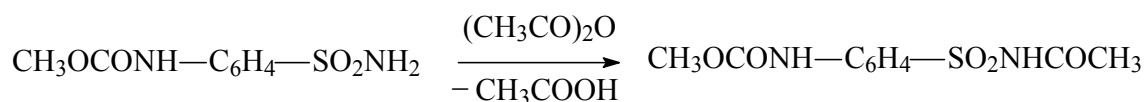
Процесът се извършва при повишено налягане (около 35 атм.) и температура 160°C. Този метод има твърде големи недостатъци – голям разход на енергия, апаратура за високо налягане и трудно технологично изпълнение.

Сулфацил (Сулфанилацетамид)

Продуктът се прилага както в киселата форма, така и като натриева сол.

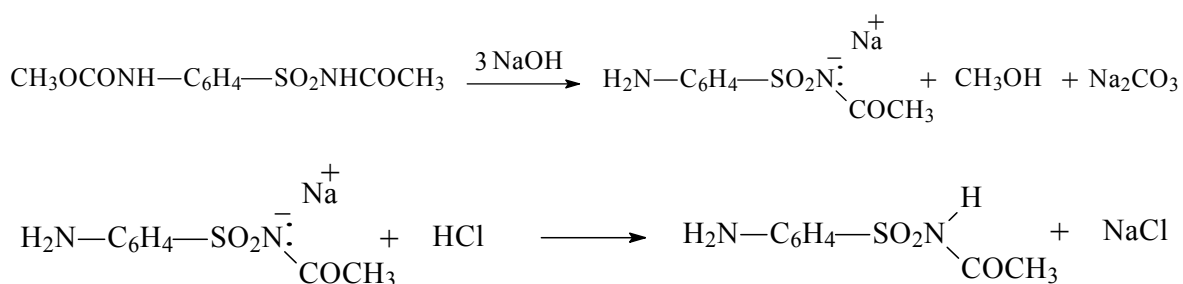


Първият етап при синтеза е ацетилиране на ацетилсулфаниламида.



Ацетилирането се извършва в безводна среда с оцетен анхидрид и катализатор безводен пиридин или 50% безводен цинков дихлорид в ледена оцетна киселина. Използва се реактор от неръждаема стомана, снабден с кожух, бъркалка и обратен хладник. В сухия апарат се поставя

оцетен анхидрид и към него, при непрекъснато разбъркване, предварително стрит ацетилсулфаниламид. Разбъркването продължава 1 ч. Към постепенно сгъстяващата се маса се прибавя катализаторът. Сгъстяването на реакционната смес продължава до пълно втвърдяване. Нагрива се при 80-90°C няколко часа, докато проба от реакционната смес не се разтваря напълно в студен амоняк. Прибавя се вода, температурата се поддържа 60-80°C, катализаторът се разтваря във водата, а оцетният анхидрид се хидролизира до оцетна киселина. Отделя се кристален, двойно ацилиран продукт, който се филтрува и се промива с вода (за измиване на следи от катализатора и оцетната киселина) и като влажна паста се подлага направо на частична хидролиза по схемата:



Следва частична хидролиза на ацетилното производно на сулфацила. Хидролизата се извършва с 10 % разтвор на натриева основа при меки условия – 20-25°C – избирателна хидролиза. При по-твърди условия може да се извърши пълна хидролиза. Процесът продължава 10-12 ч, дотогава, докато проба от реакционната смес се разтвори в разредена солна киселина (наличие на свободна аминогрупа).

Реакционната смес внимателно се неутрализира със солна киселина за освобождаване на киселата форма и се отделя кристална маса. Прибавя се активен въглен, неголямо количество натриев хидрогенсулфит за обезцветяване на разтвора, филтрува се и пречистеният филтрат се подкислява до слабо кисела реакция – така се освобождава крайният продукт. Филтрува се, промива се с вода до отрицателна реакция за хлоридни йони, след което се суши.

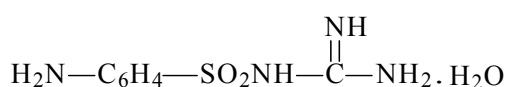
В практиката намира приложение натриевата сол на сулфацила. Получава се по следния начин:

Пречистеният сулфацил се разтваря в 8-9 % натриева основа при около 60°C до слабо алкална реакция по фенолфталеин. Излишната основа се неутрализира с допълнителна добавка на сулфацил. Неразтвореният сулфацил се филтрува и това е гаранция, че цялото количество основа е свързана в натриева сол на сулфацила. Следва прибавяне на активен въглен и натриев хидрогенсулфит, разтворът се обезцветява и филтрува през филтър под налягане и филтратът се

поставя в кристализатор при ниска температура – 7-8 °С. Продуктът изкрисализира, филтрува се, промива се с етанол (да се отдели водата или непревърнат под формата на сол сулфацил), суши се при понижено налягане при температура около 60°С (да се избегне евентуална хидролиза) за 10-12 ч.

От матерните луги може да се изолира допълнително количество продукт. Важно е да не се допусне наличието на натриева основа, тъй като продуктът се използва в офталмологията (очни капки или ампули).

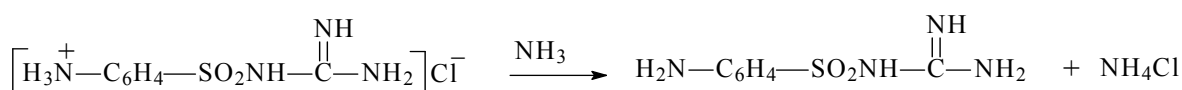
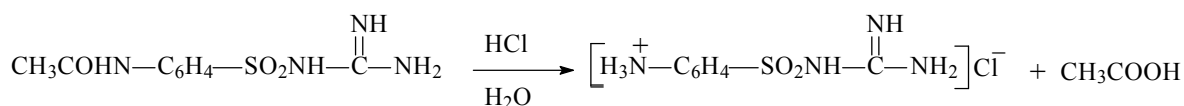
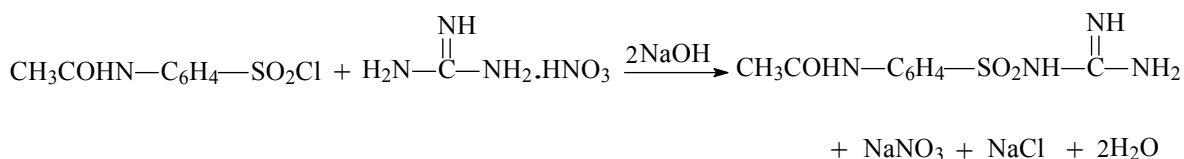
Сулфагуанидин (сулгин)



p-Аминобензенсулфагуанидин, монохидрат

Продуктът действа в алкалната среда на червата и то само при инфекции на чревния тракт.

Класическа схема за получаване:



Гуанидин нитратът се разтваря във водна натриева основа, разтворът се охлажда и се прибавя ацетон. Към разтвора на малки порции при непрекъснато разбъркване и охлаждане се прибавя ацетонов разтвор на сулфохлорида. Разбърква се определено време. Ацетоновият разтвор се разрежда с вода, при което ацетилсулфогуанидинът се отделя като дребнокристална утайка. Изчаква се пълно изкрисализиране за около 24 ч. Следва филтруване, промиване с вода и сушене.

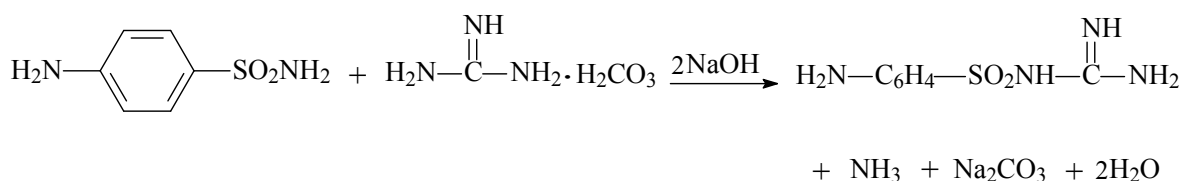
Провежда се киселинна хидролиза на ацетилсулфагуанидин до свободен сулфагуанидин. Процесът се осъществява със солна киселина (образуват се разтворими във вода соли, докато в алкална среда не се образуват разтворими натриеви соли).

Ацетилното производно се поставя в киселинно устойчив апарат, снабден с бъркалка и обратен хладник с предварително прибавена разредена солна киселина. Кипи се около 2-3 ч, след което разтворът на хлороводородната сол се обработва с активен въглен, филтрува се и след охлаждане се утаява с амоняк. Отделят се сулфагуанидин и амониев хлорид.

Продуктът се филтрува на нуч филтър или се центрофугира, промива се със студена вода до отсъствие на хлоридни йони, суши се и е готов за производство на лекарствена форма.

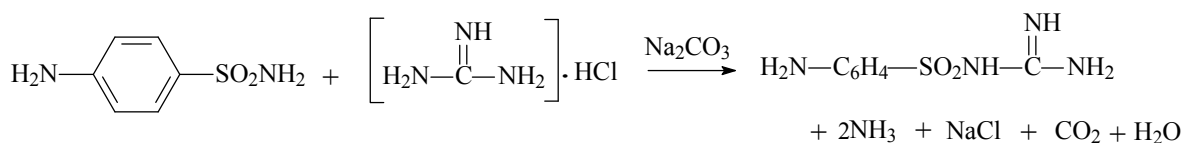
Класическият метод за получаване на сулфагуанидин има сериозен недостатък, че се работи с взривоопасни вещества (нитрати, ацетон).

Друг метод за получаване е стапяне на сулфаниламид с гуанидин карбонат:



Реакционната смес се стапя при около 160-165°C, стопилката се охлажда до 100°C, прибавя се гореща вода, нереагиралият сулфаниламид се извлича с алкален воден разтвор. При тези условия сулфагуанидинът е неразтворим. Отделя се и се пречиства чрез превръщане в хлороводородна сол, както е в класическата схема.

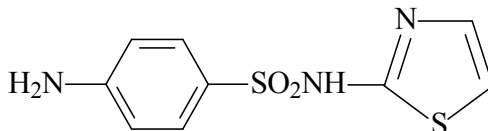
III схема:



Гуанидинът се стапя с амониев хлорид при 180-200°C за около половин час. Без да се изолира гуанидин хидрохлоридът, стопилката се охлажда до 170°C и се прибавят сулфаниламид и натриев карбонат. Сместа се охлажда, прибавя се предварително кипната вода. Получената суспензия от хлороводородна сол се охлажда до 40°C, прибавя се натриева основа, охлажда се до 18-20°C и се филтрува. Полученият продукт се промива с вода до неутрална реакция по фенолфталеин и техническият продукт се прекристализира из вода и активен въглен. Методът е удобен за производство, тъй като процесът протича в една фаза.

Производство на сулфонамиди с тиазолов хетероцикъл

Норсулфазол (Сулфатиазол)

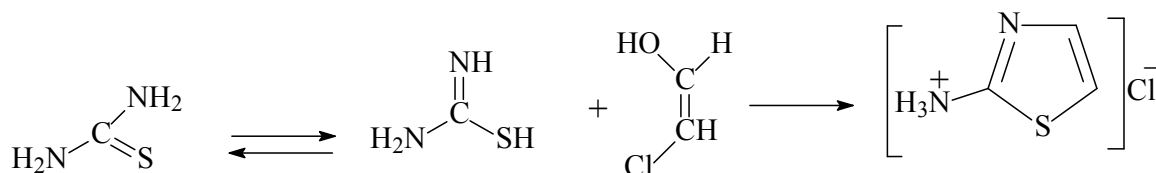


2-р-сулфаниламидотиазол

Получаването на Сулфатиазол се осъществява в два етапа:

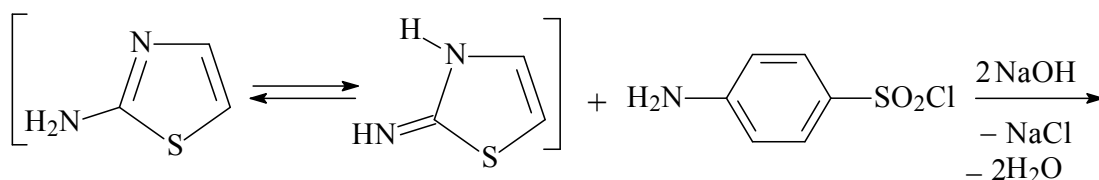
- Синтез на 2-аминотиазол;
- Ацилиране на 2-аминотиазол с р-ацетиламинобензен сулfoxлорид.

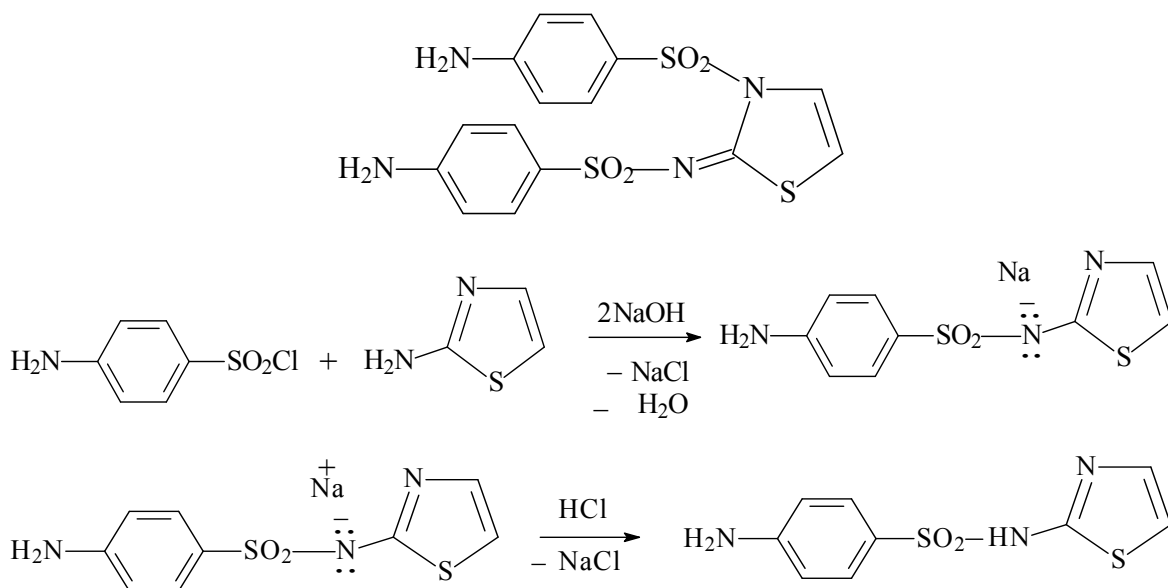
В първия етап взаимодействат тиокарбамид с енолната форма на хлороацеталдехид:



Процесът между хлороетанала и тиокарбамида се провежда в емайлиран чугунен апарат, снабден с кожух, бъркалка и обратен хладник. В апарата се поставят последователно вода и тиокарбамид. При разбъркване и охлаждане се прибавя хлороетаналът със скорост, която да осигури температура в реактора не по-висока от 40°C. Сместа кипи на обратен хладник 2 ч, след това хладникът се превключва като прав и излишният етанол се отдестилира. Остатъкът след дестилацията се прехвърля в кристализатор, охлажда се до 5°C и изкристализира хлороводородната сол на 2-аминотиазола. Продуктът се филтрува, промива се с вода. За получаване на базата кристалите се разтварят във вода и разтворът се алкализира с амоняк до получаване на 2-аминотиазол и амониев хлорид. 2-Аминотиазолът се филтрува, промива се с вода и се суши.

Ацилиране на 2-аминотиазола със сулfoxлорид



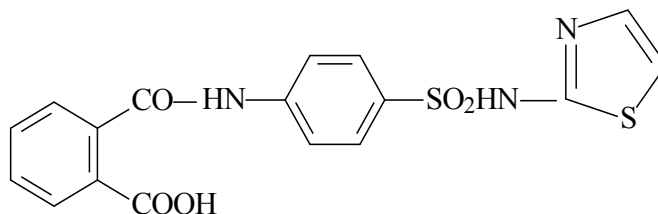


Ацилирането се извършва в реактор от неръждаема стомана, снабден с кожух и бъркалка. В апарата се прибавя 2-аминотиазол. Разтворът внимателно се алкализира с 40 % натриева основа до алкална реакция по фенолфталеин. Загрива се до около 50-60°C и се прибавя сулfoxлоридът. Разбърква се около 2 ч. Накрая се подкислява със солна киселина по конго червено, при което се утаява моноацилираното производно като натриева сол. Диацилното производно не претърпява промени.

Норсулфазол натрий се получава, като пречистеният норсулфазол се прибавя към воден разтвор на натриева основа. Разтворът се нагрива до около 70°C и е задължително да има неутрален характер по фенолфталеин. Поради тази причина след разтваряне на норсулфазола се прибавя допълнително количество норсулфазол. Излишният (неразтвореният) се филтрува. Това означава, че липсва свободна натриева основа. Разтворът се охлажда до 5-6°C. Изкрystalизира норсулфазол натрий. Следва филтруване, промиване с дестилирана вода и сушене. Натриевата сол се използва за приготвяне на инжекционен разтвор.

Ацилиране на аминокгрупата на норсулфазола с фталова киселина

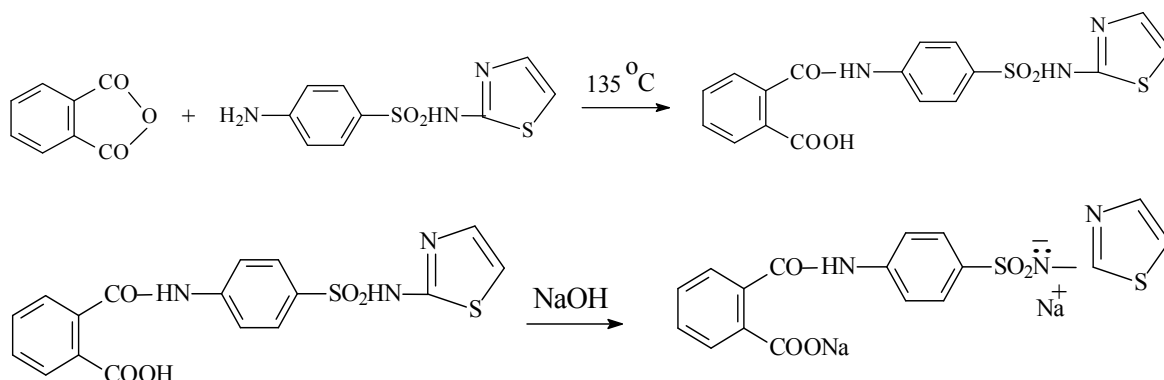
Фталазол



2-{[4-(1,3-тиазол-2-илсулфамойл)фенил]карбамоил}бензоена киселина

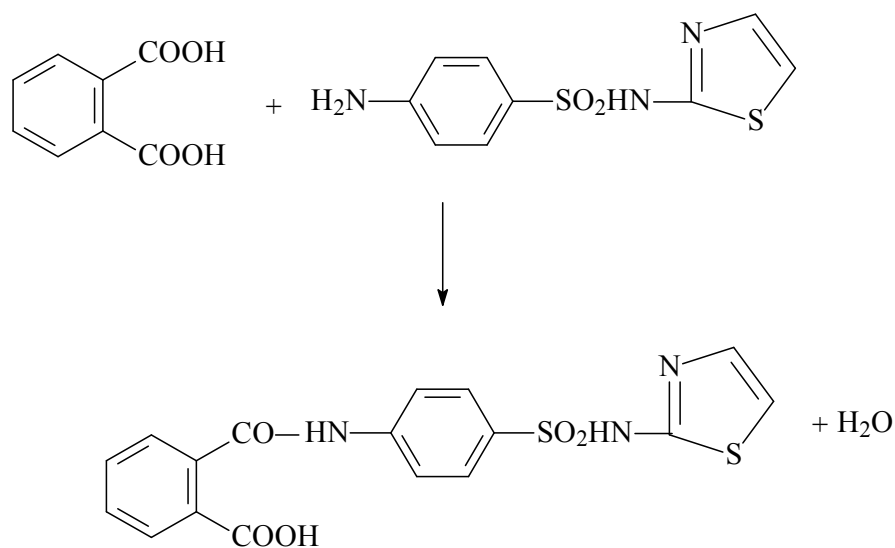
Разработени са две технологии за производството на продукта:

- Ацилиране на норсулфазол с фталов анхидрид:

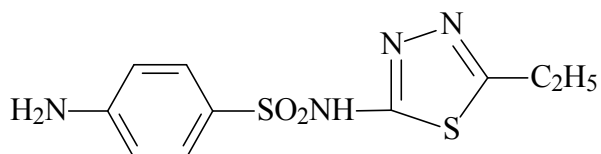


Следва утаяване на фталазол от натриевата сол с оцетна киселина. Нагретият до 60°C разтвор се подкислява с 50 % оцетна киселина. Отделят се кристали от фталазол, които се филтрират, промиват и сушат.

Описана е и друга технология за директна кондензация на фталова киселина с норсулфазол:



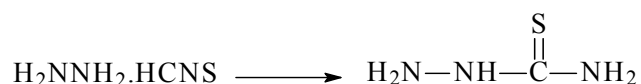
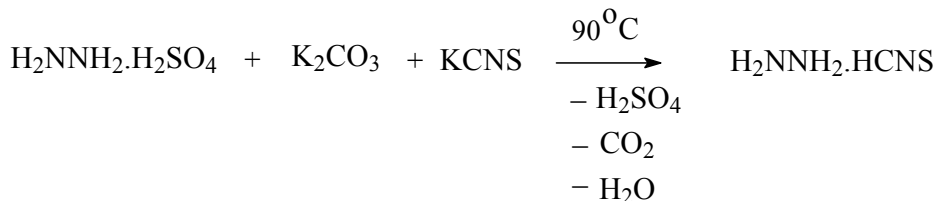
Етазол



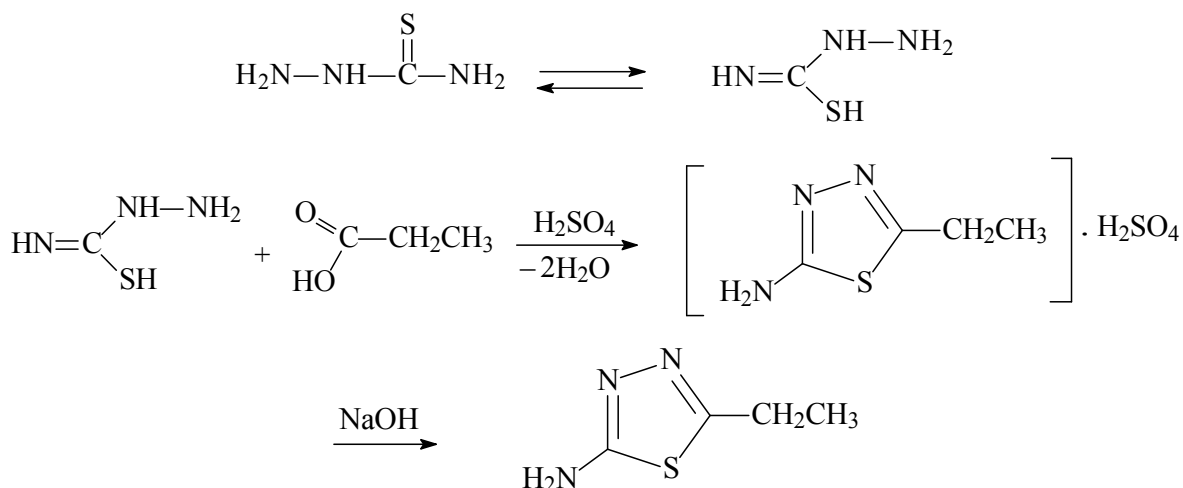
4-амино-N-(5-етил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензенсулфонамид

2-р-Сулфаниламино-5-етил-1,3,4-тиадиазол е сулфонамиден препарат с широк спектър на действие. Технологията му се свежда до изграждане на тиадиазоловия пръстен.

1) Получаване на тиосемикарбозид:

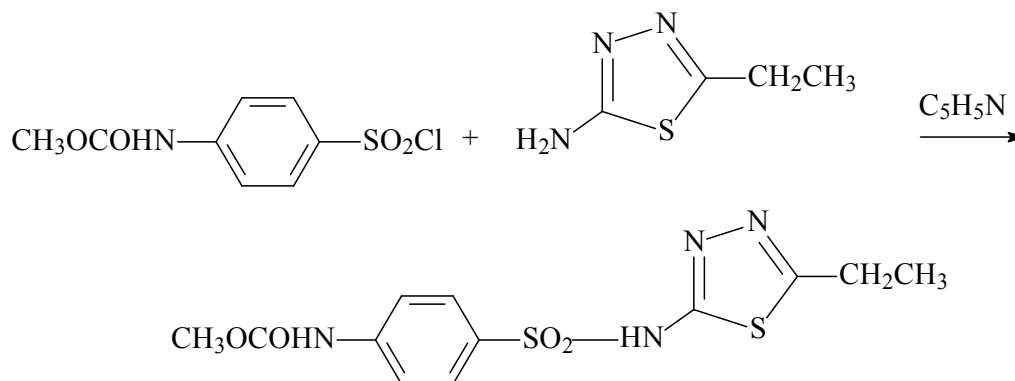


Хидразинроданидът в условията на реакцията претърпява прегрупировка и се превръща в тиосемикарбозид.

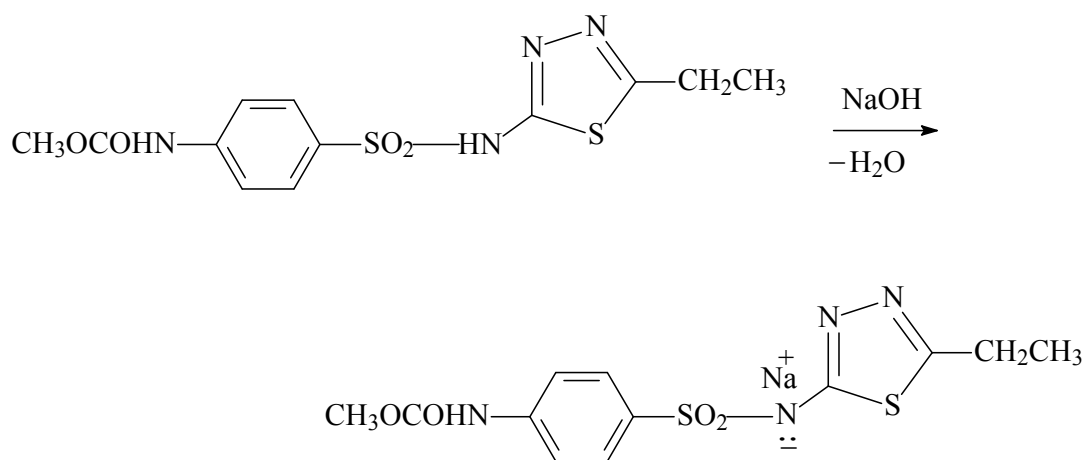


Пропионова киселина, смесена със сярна киселина, се нагрява до около 50–70°C и към сместа се прибавя тиосемикарбозид. При тази температура се разбърква около 3 ч, след което се прибавя вода и активен въглен. Във филтратата продуктът е под формата на сярнокисела сол. След това се алкализира с натриева основа. След охлаждане до ~ 30°C базата изкрystalизира. Полученият чист продукт се филтрува, промива със студена вода и се суши.

Кондензация на 5-етил-2-амино-1,3,4-тиадиазол със сулfoxлорид



Тиадиазолът се разбърква около половин час в безводен пиридин, температурата се повишава до $85-90^\circ\text{C}$ и се прибавя сулfoxлоридът. След това се прибавя вода – пиридин хидрохлоридът се разтваря, подкислява се със солна киселина (пиридинът изцяло се превръща в хлороводородна сол) и се промива с вода. Кондензационният продукт е твърда, пастообразна маса, която се влага в следващия етап. Получава се натриева сол на етазола и се провежда алкална хидролиза:

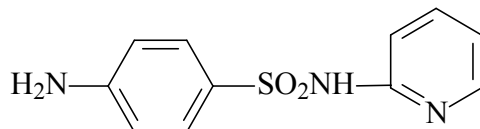


Натриевата сол на етазола се разтваря във вода при температура около 70°C , подкислява се със солна киселина до $\text{pH} = 4.5-5.0$. Получава се пречистен етазол.

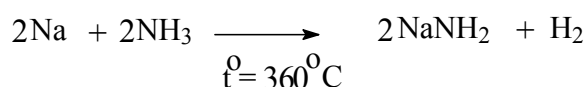
В практиката се прилага натриевата сол – Етазол натрий.

Сулфонамиди с шестатомни хетероцикли

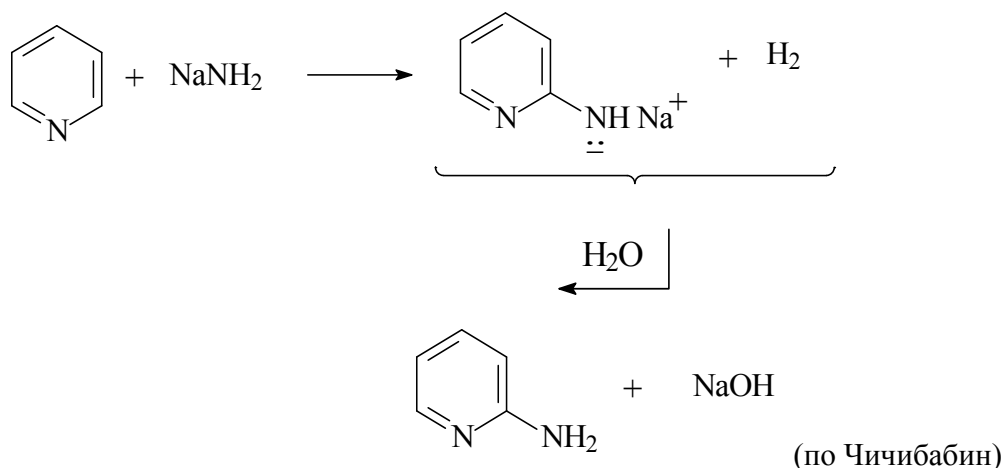
Сулфинин (Сулфапиридин)



2-(p-аминобензенсулфаниламино)-пиридин

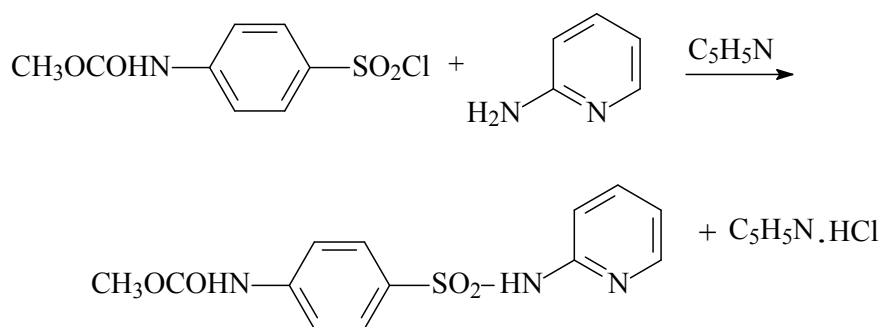


В киселинноустойчив апарат се стапя натрий и се пропуска амоняк, сушен над натриева основа. Реакцията се провежда при 360°C. Отделяният се водород се отвежда по специален начин и се изгаря през филтър. По интензитета на горенето се следи ходът на реакцията.



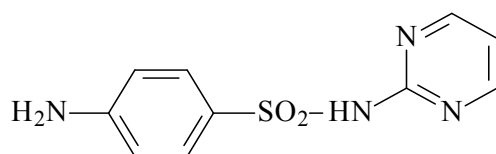
В апарат, изолиран от достъп на влага и въздух (въглероден диоксид), снабден с мощна бъркалка и обратен хладник се прибавят сух толуен, безводен пиридин и натриев амид и сместа се нагрява до 90-100°C.

При тази температура масата започва да се втвърдява, разбъркването спира, реакционната смес се охлажда почти до стайна температура и **внимателно** се прибавя вода (амидът бурно реагира с вода). Сместа се прехвърля в делителна фуния. Разслоява се на долен воден слой и горен органичен слой. Горният слой се отделя – съдържа толуен с разтворен в него 2-аминопиридин. В резултат на дестилация първо се отделя толуенът, а след това при понижено налягане - 2-аминопиридинът. Той изкристализира в специални тави.



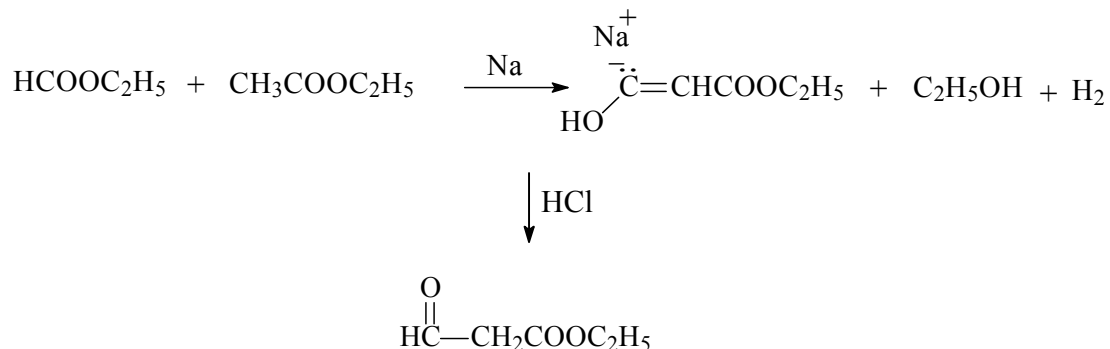
Препаратът има широк спектър на действие, но е токсичен.

Сулфазин (Сулфадиазин, Сулфапиримидин)



2-(p-аминобензенсулфамидо) пиримидин

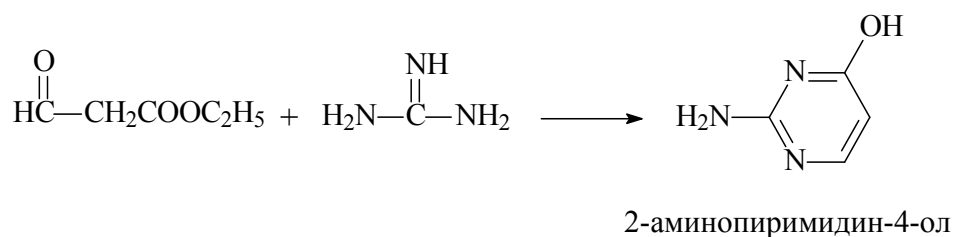
Препаратът съдържа пиримидинов пръстен.

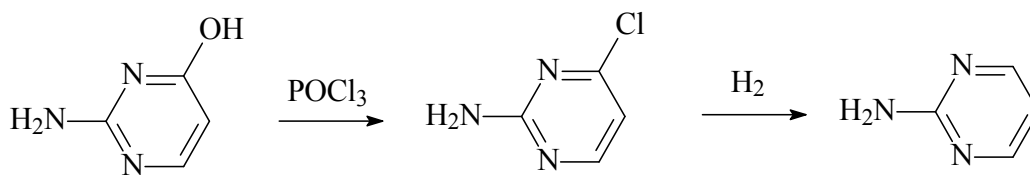


Етил 3-оксопропаноат (формацетат)

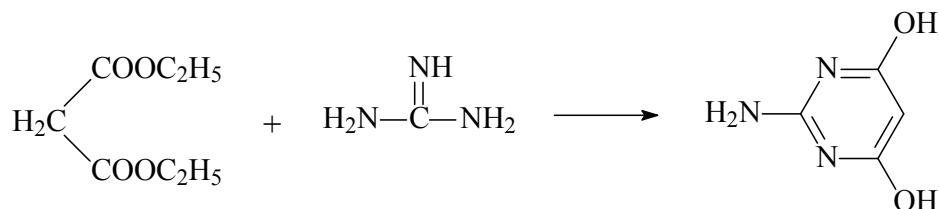
Осъществява се кондензация на формацетат с гуанидин до 4-хидрокси-2-аминопиримидин, последващо заместване на хидроксилната група с хлорен атом и редукция до 2-аминопиримидин. Предлагаме една от класическите схеми за синтез на препарата. Протича Клайзенова естерна кондензация:

а)

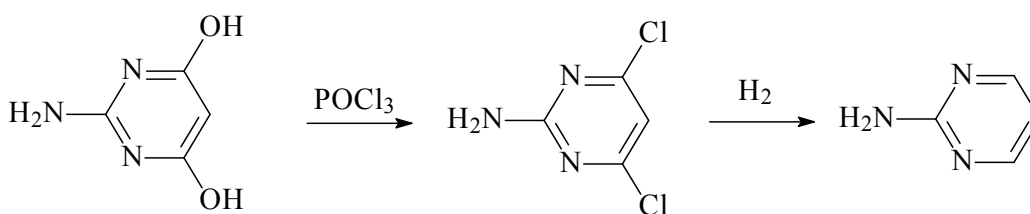




б)

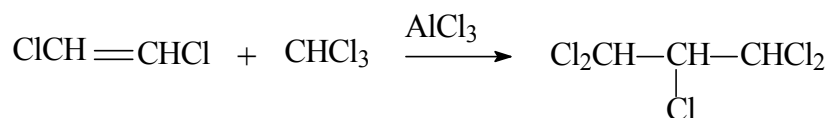


2-аминопиримидин-4,6-диол

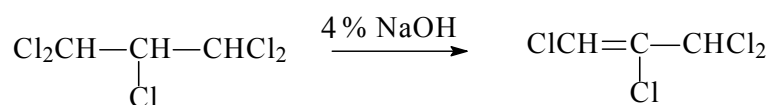


2-амино-4,6-дихлоропиримидин

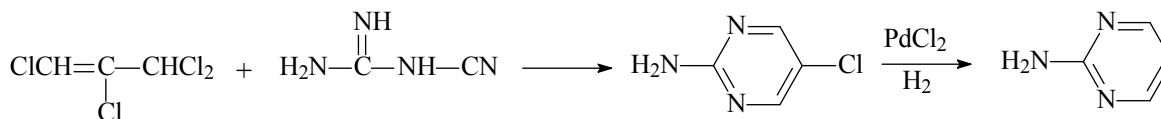
в)



1,1,2,3,3-пентахлоропропан



(1Z)-1,2,3,3-тетрахлоро-1-пропен

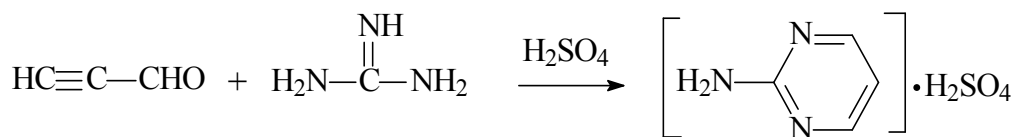
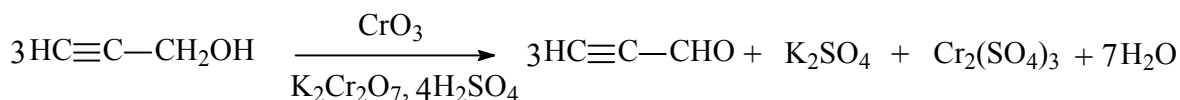
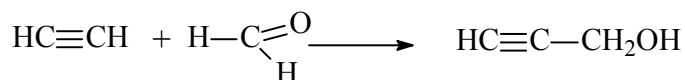


1-цианогванидин

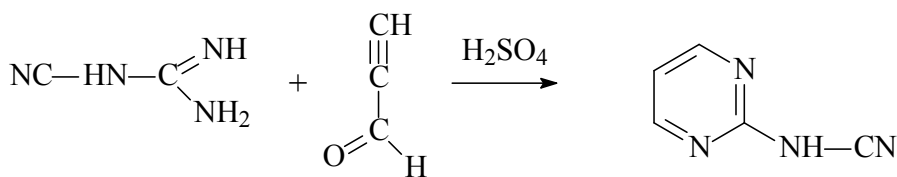
93 % сярна киселина се смесва с дициандиаמיד при 20°C, нагрява се 1 час при 110-120°C, охлажда се до стайна температура, разрежда се с вода и се прибавя пропаргилов алкохол, хромен триоксид. 2-Аминопиримидинът е под форма на сяронокисела сол. При енергично охлаждане се

неутрализира с амоняк до слабо алкална реакция – рН = 8.5-9.0. Хроменият трихидроксид се отделя под формата на утайка. Филтрува се и се промива.

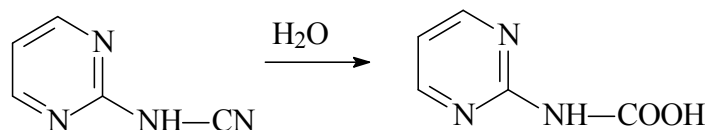
От водния разтвор 2-аминопиридинът се извлича с дихлороетан, суши се и се подлага на дестилация.



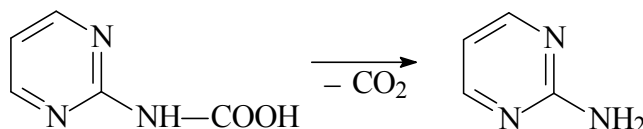
Присъединяване може да бъде осъществено и между пропинал и дициандиамид (цианогуанидин):



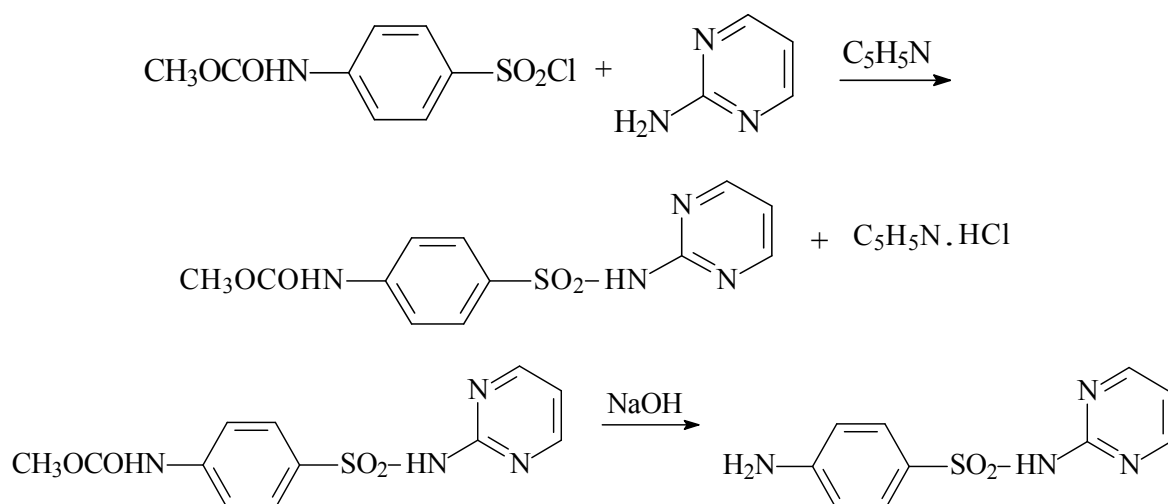
пиримидин-2-илцианамид



пиримидин-2-илкарбаминова киселина

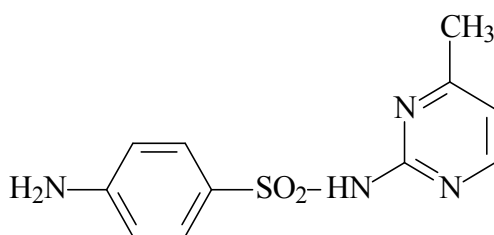


След кондензация със сулfoxлорида се получава продукт, който подлежи на алкална хидролиза за освобождаване на блокираната аминогрупа. Ацилирането на 2-аминопиримидина със сулfoxлорида (предварително пречистен) се провежда в среда от дихлороетан в присъствие на пиридин:



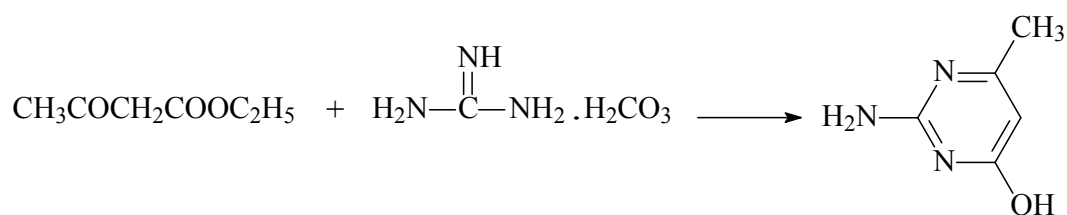
В резултат на хидролизата се отделят метанол и динатриев карбонат като странични продукти.

Метилсулфазин (Сулфамеразин)

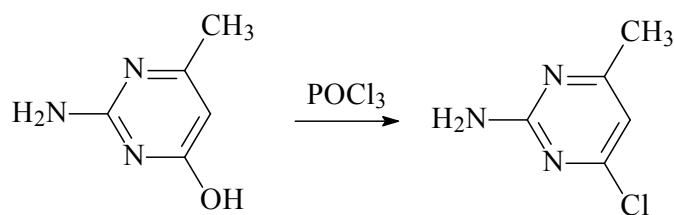


2-(сулфаниламино)-4-метилпиримидин

Кондензация на ацетоцетов естер с гуанидин карбонат до 2-амино-4-метил-6-хидроксипиримидин

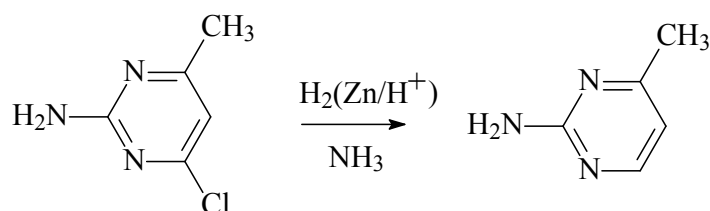


Смес от етанол, гуанидин карбонат и ацетоцетов естер се кипи около 10 часа, след което част от етанола се отдестилира, остатъкът се охлажда и към него се прибавя вода. Отделя се кристална маса, разбърква се около час, филтрува се, промива се с вода и се суши. Следва обработка на продукта с фосфорен оксихлорид:

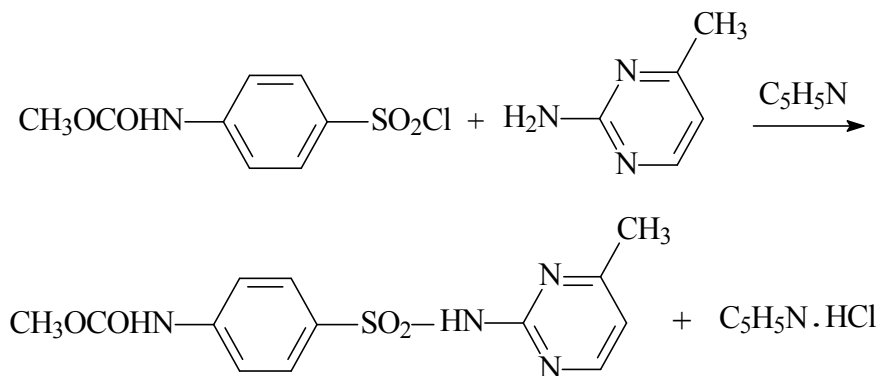


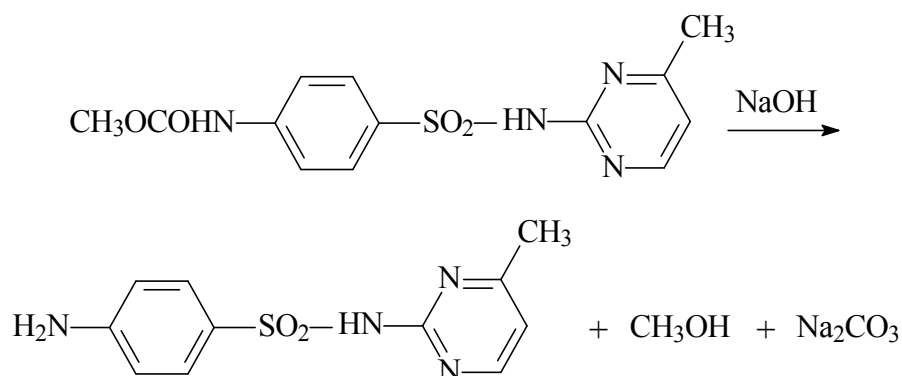
2-амино-4-метил-6-хлоропиримидин

Към разтвор на фосфорен оксихлорид в дихлороетан при разбъркване се прибавя 2-амино-4-метил-6-хидроксипиримидин. Сместа се нагрява до около 90°C до пълно разтваряне на кристалната маса. Реакционната смес се охлажда до около 20°C и се излива в ледена вода, разбърква се известно време и дихлороетановият слой се отделя от водния (разтворът се разслоява). Водният слой съдържа 2-амино-4-метил-6-хлоропиримидин, обработва се с активен въглен, филтрува се и филтратът се алкализира с 18% разтвор на амоняк, 2-амино-4-метил-6-хлоропиримидинът изкрystalлизира. Филтрува се, промива се и се суши.



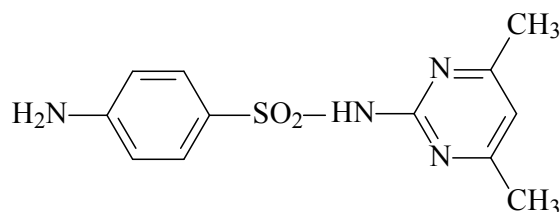
Смес от амоняк, амониев хлорид и 2-амино-4-метил-6-хлоропиримидинът се нагрява при около 80°C и се прибавя на порции цинк на прах, предварително обработен със солна киселина. Следва охлаждане до стайна температура, неутрализира се със солна киселина до $\text{pH} \sim 8.0$ и се продухва със серен диоксид до бисулфитно съединение на 2-амино-4-метилпиримидина. Продуктът се филтрува и междинният продукт се пречиства. Към него се прибавя вода, 25 % натриева основа, леко се нагрява до $25\text{-}30^{\circ}\text{C}$, разбърква се 2-3 часа и се отделя 2-амино-4-метилпиримидин. Продуктът се прекристаллизира из дихлороетан.





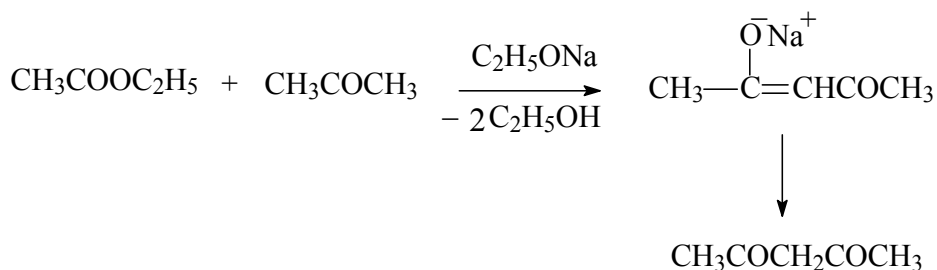
В киселинно устойчив апарат се смесват пиридин, дихлороетан, 2-амино-4-метилпиридин, сулfoxлорид при температура около 45°C. Сместа се разбърква 5 часа, охлажда се до 20°C, прибавя се вода и се оставя да кристализира. Прибавената вода разтваря получения пиридин хидрохлорид. Отделената утайка от ацилното производно се филтрува, промива се с вода и се подлага на алкална хидролиза с натриева основа при нагряване. Получава се натриева сол на метилсулфазина. След филтруване разтворът се подкислява до неутрална реакция и се получава метилсулфазин.

Получаване на Сулфадимезин



2-(p-сулфаниламида)-4,6-диметилпиридин

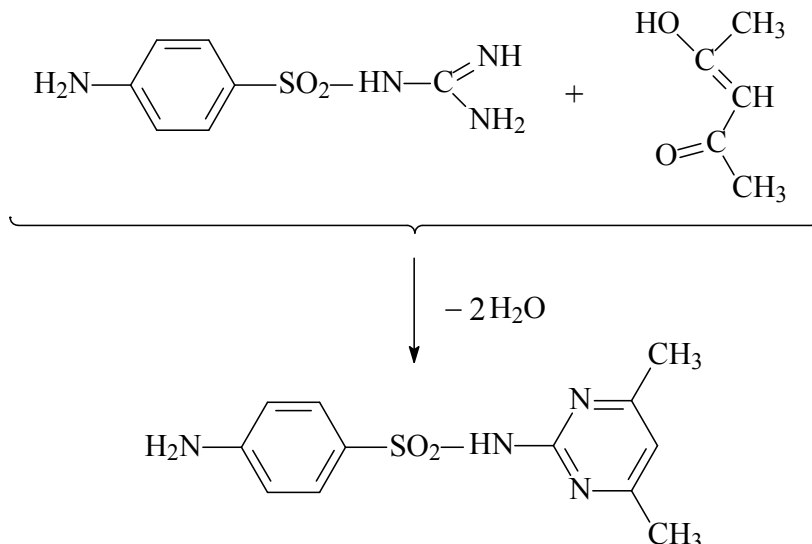
Ацетилацетонът се получава по схемата:



В апарат, снабден с бъркалка и обратен хладник се прибавят натриев етилат, ацетон, етилацетат и сух толуен и сместа се загрява до около 70°C. Реакционната смес се прехвърля в апа-

рат за дестилация и се отдестилрат нереагиралите етилацетат и ацетон, както и етанол и толуен. Остатъкът се подкислява и се отделя ацетилацетон, който се дестилира.

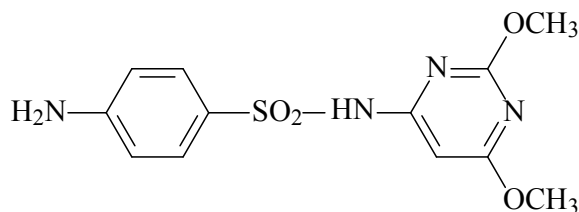
Получаване на Сулфадимезин от ацетилацетон и Сулфагуанидин (Сулгин):



Изходните материали – сулфагуанидин и ацетилацетон се смесват в среда от ледена оцетна киселина в реактор, снабден с бъркалка и обратен хладник, с кожух за нагряване. Сместа при разбъркване се нагрява до 95-100°C и кипи в продължение на 24 часа. Към сместа се прибавя гореща вода, температурата е около 80°C и се подлага на дестилация. Нереагираният ацетилацетон при тези условия дестилира с вода като ацеотропна смес. Отново се прибавя гореща вода към остатъка, разбърква се един час и горещата смес се филтрува. При охлаждане се отделя технически продукт. Пречистването му преминава през образуване на натриева сол чрез обработка с разтвор на натриева основа, разтворът се третира с активен въглен и натриев хидрогенсулфит.

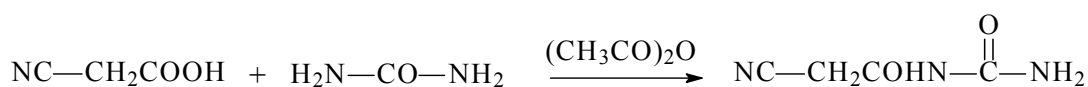
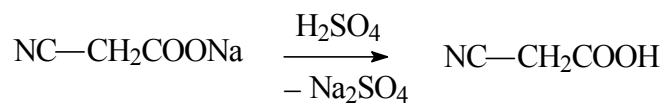
Сулфонамиди с депо-действие

Сулфадиметоксин (Мадрибон, Депо-сулфамид-М)



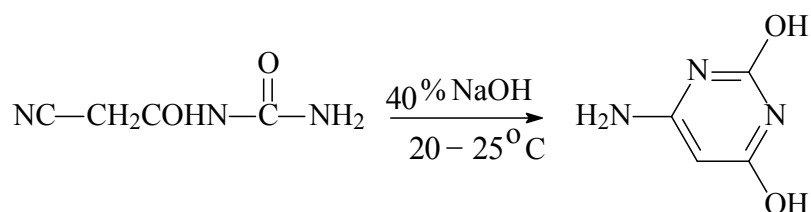
p-сулфаниламидо -2,6-диметоксипиримидин

Синтез на цианацетилкарбамид



Към воден разтвор на натриев цианацетат се прибавя 60 % сярна киселина. Отделя се цианоцетна киселина. Към разтвора се прибавя карбамид и на вакуум се отдестилира водата при около 50°C. Получава се сиропообразна маса, която се охлажда до 30-35°C и се прибавя оцетен анхидрид. Температурата се понижава до около 18°C и при продължително разбъркване се повишава отново до 30-35°C. Масата се нагрява до 70°C и разбъркването продължава още 2 часа. Следва вакуумдестилация за отделяне на оцетната киселина и nereагиралия оцетен анхидрид. Към остатъка се прибавя вода. Отделя се утайка от технически цианацетилкарбамид.

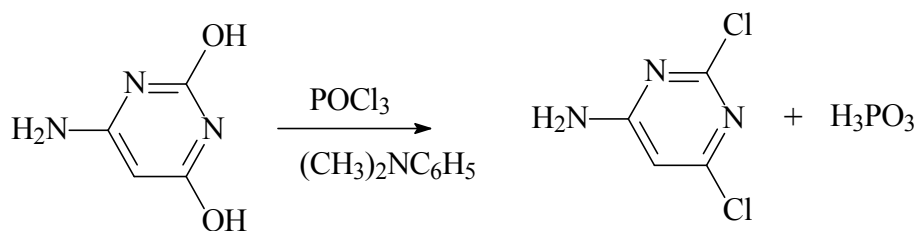
Циклизация на цианацетилкарбамида до 4-амино-2,6-дихидроксипиримидин
(4-аминоурацил)



6-аминопиримидин-2,4-диол

Към концентриран разтвор на натриева основа при разбъркване и при стайна температура се прибавя цианацетилкарбамидът. Разбърква се 2-3 часа. Прибавя се вода, филтрува се, неутрализира се (подкисляване до pH=6), след което продуктът се отделя във вид на кристална маса. Следва филтруване, промиване и сушене.

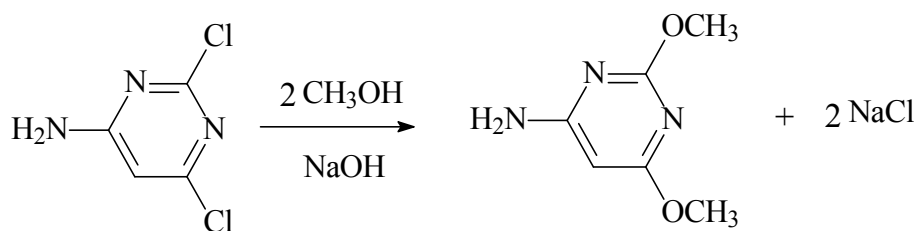
Получаване на 4-амино-2,6-дихлоропиримидин



4-амино-2,6-дихлоропиримидин

Към дихидроксилното производно се прибавя диметиланилин и при разбъркване и температура около 35°C се прибавя фосфорен оксихлорид. Сместа кипи на обратен хладник 2 часа, охлажда се до 20°C и постепенно внимателно се прибавя вода. рН се коригира до 3.5-3.8 с прибавка на амоняк. Полученият разтвор се кипи, докато престане да се отделя утайка. След охлаждане се филтрува, промива и суши.

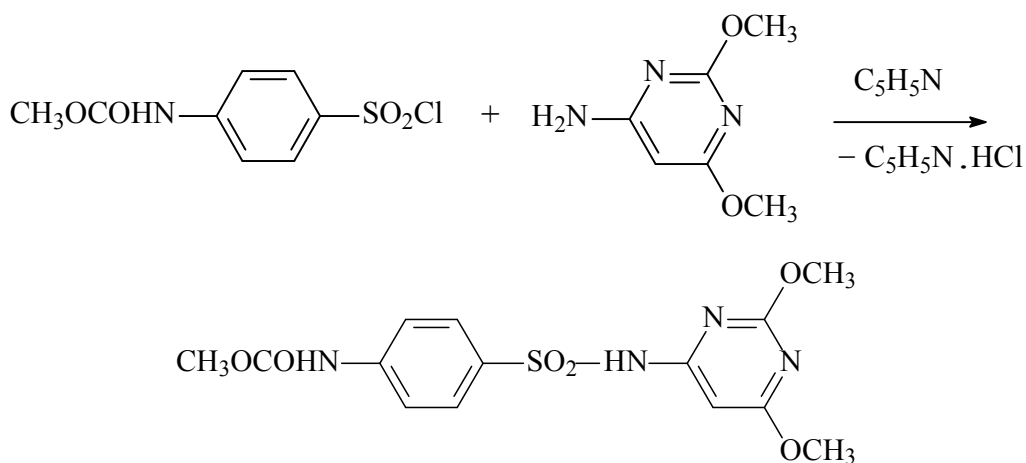
Получаване на 4-амино-2,6-диметоксипиримидин



4-амино-2,6-диметоксипиримидин

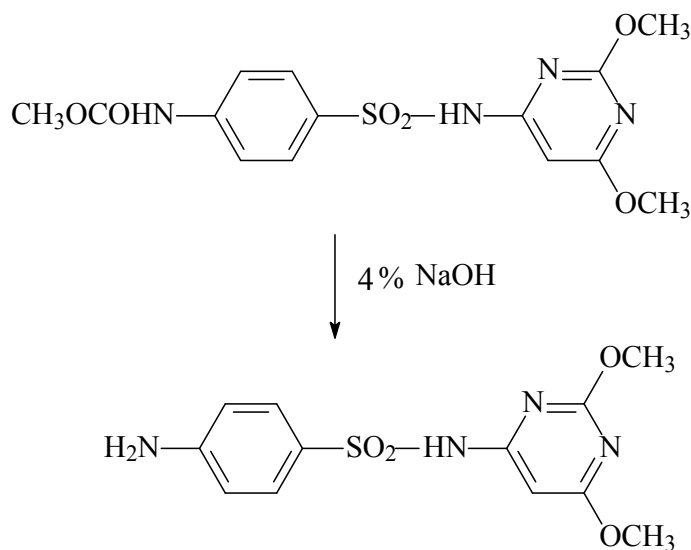
Разтворът на дихлорното производно и натриева основа в метанол при разбъркване се кипи 20 часа. Част от метанола се отдестилира и към остатъка се прибавя вода. Дестилацията продължава до пълно отдестилиране на метанола. Метоксипроизводното е неразтворимо. След охлаждане се филтрува, промива се с вода до неутрална реакция (до пълно отделяне на натриевата основа).

Кондензация на 4-амино-2,6-диметоксипиримидина със сулфохлорид да получаване на ацетил (уретилан)сулфадиметоксин.

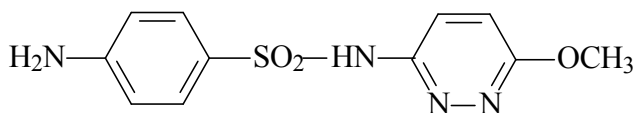


Метоксипроизводното се разтваря в пиридин при разбъркване. Разтворът се охлажда и към него се прибавя сулfoxлоридът. Температурата се повишава до 50-60°C и разбъркването продължава. Реакционната смес се охлажда, прибавя се вода (разтваря се пиридин хидрохлоридът), получава се утайка от ацилиран сулфадиметоксин. Утайката се залива със солна киселина, разбърква се и главният продукт се освобождава от нереагирал аминметоксипиридин.

Хидролиза на ацилирания сулфадиметоксин - Ацилираният продукт се нагрява с 4 % натриева основа.

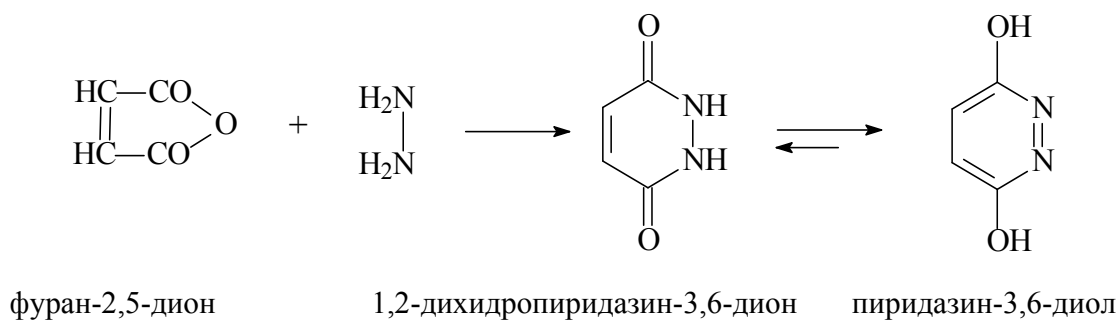


Сулфаметоксипиридазин (Кинекс, Депосулфамид К)

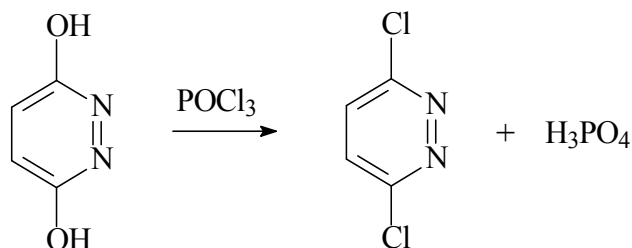


4-амино-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензенсулфонамид

Получаване на 3,6-дихидроксипиридазин

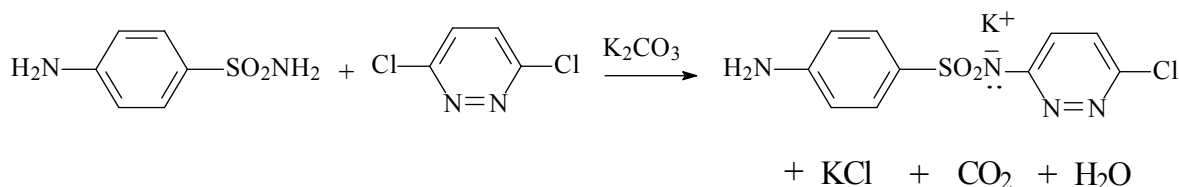


Получаване на 3,6-дихлоропиридазин

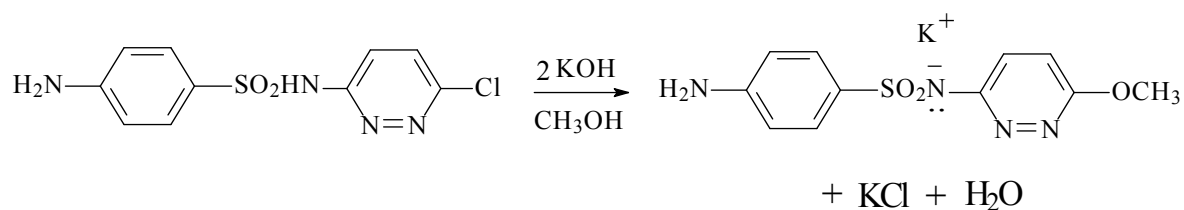


Превръщането на 3,6-дихидроксипиридазин в 3,6-дихлоропиридазин се осъществява при кипене с фосфорен оксихлорид.

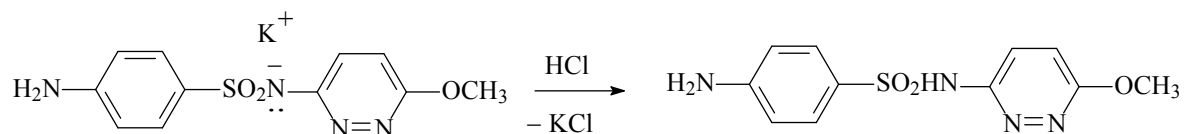
Кондензация на бял стрептоцид с 3,6-дихлоропиридазин в присъствие на дикалиев карбонат. Получава се калиева сол



Кондензацията се осъществява, като изходните материали (бял стрептоцид, дихлоропиридазин и дикалиев карбонат) се стапят при 140°C. Реакцията завършва, когато престане отделянето на въглероден диоксид, стопилката се разтваря в топла вода, при което нереагиралият бял стрептоцид остава неразтворен, а калиевата сол на продукта преминава в разтвор. Нереагиралият сулфаниламид се филтрува, а от филтрата при подкисляване с оцетна киселина се отделя 3-сулфаниламидо-6-хлоропиридазин.

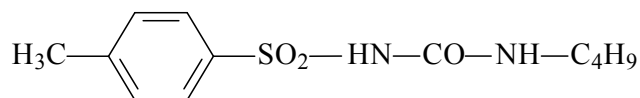


Изходните вещества кипят в продължение на 10 часа при постоянно прибавяне на калиева основа, като се поддържа алкална среда. Метанолът се отдестилира и от водния разтвор на калиевата сол на продукта при неутрализиране с концентрирана солна киселина се отделя крайният продукт.



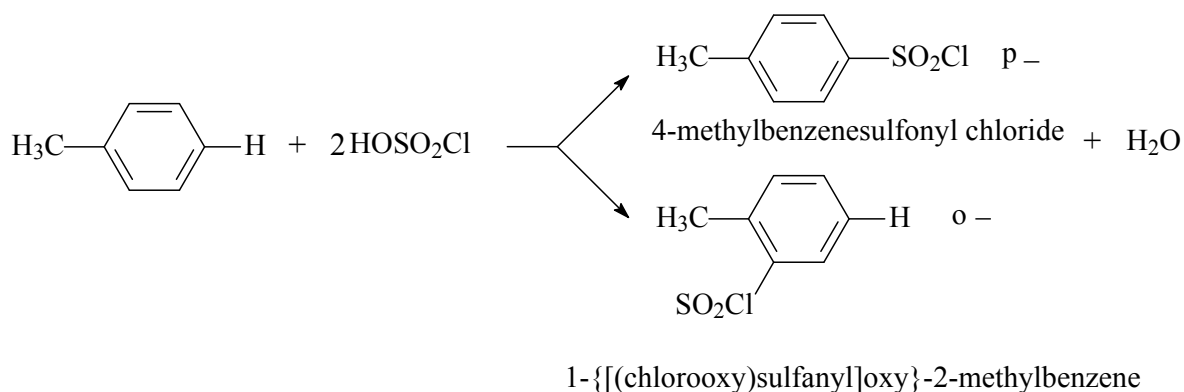
Суфонамиди антидиабетици

Толубутамид (Бутамид, Растинон, Диабецид-К)



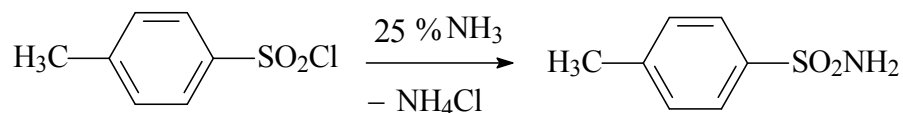
N²-(p-толуенсулфанил)-N¹-n-бутилкарбамид

1. Сулfoxлориране на толуен



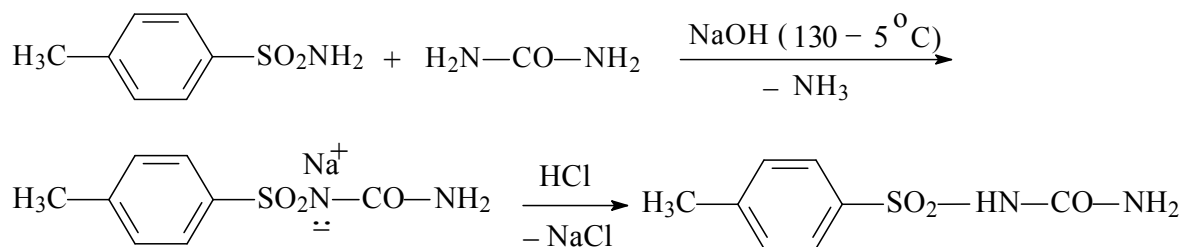
Разделянето на изомерите се осъществява сравнително лесно. p-Изомерът изкрystalизира. o-Изомерът се използва за получаване на Захарин. p-Изомерът се използва и за получаване на Хлорамин-Т.

2. Амидиране на толуенсулfoxлорида до p-толуенсулфамид:



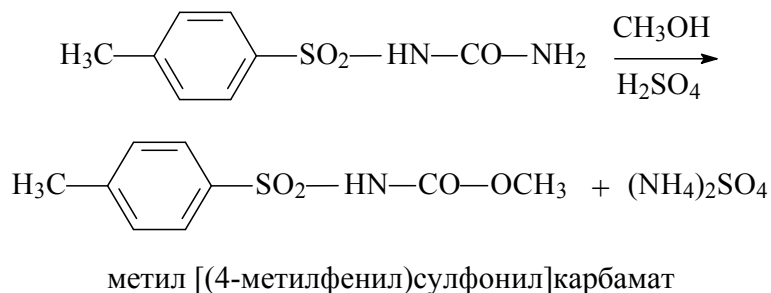
За пречистване на амида се минава през натриева сол. Амидът се разтваря в натриева основа при около 90°C, след това се обработва с активен въглен, реакционната смес се филтрува, филтратът се подкислява със солна киселина и се отделя чист продукт.

3. Получаване на толуенсулфокарбамид



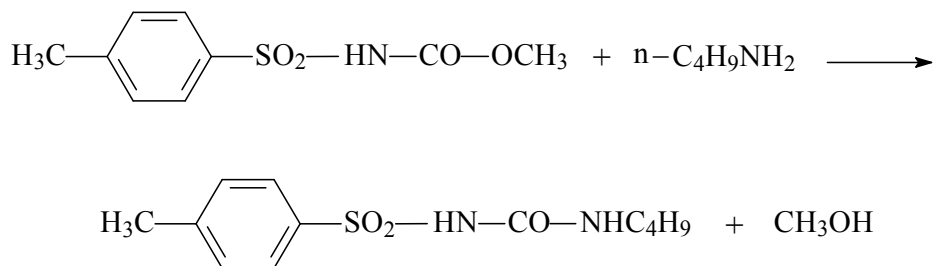
В топкова мелница се размесват амидът, карбамидът и твърда натриева основа за около 2 часа, след което сместа се стапя и нагряването продължава, докато престане отделянето на амониак. Стопилката се разтваря във вода ($\sim 25^\circ\text{C}$) и от водния разтвор при подкисляване със солна киселина се утаява заместеният карбамид.

Получаване на толуенсулфанилуретилан:



p-Толуенсулфокарбамидът се поставя в реактор към метанол и сместа се нагрява при разбъркване до 64°C за 1 час. Бавно се прибавя смес от концентрирана сярна киселина и метанол. Следва охлаждане до обикновена температура. Отделеният амониев сулфат е неразтворим в метанол. От основния филтрат се отдестилира част от метанола, след което се прибавя гореща вода ($\sim 70^\circ\text{C}$). Охлажда се до обикновена температура и продуктът се отделя като кристална маса. Пречистването на продукта се извършва чрез превръщането му в натриева сол и последващо подкиселяване.

Получаване на крайния продукт Бутаמיד

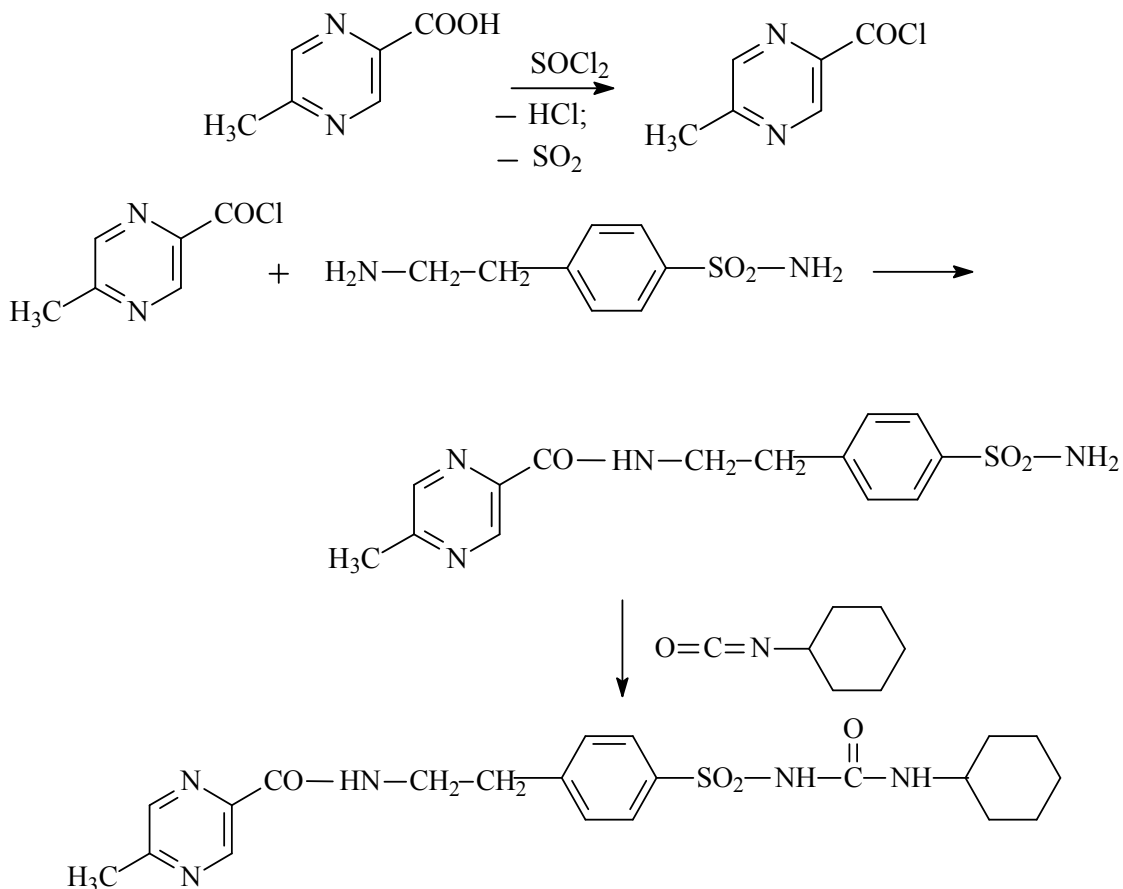


Реакционните продукти се кипят в продължение на 2 часа, отдестилират се летливите вещества (бутиламин, толуен). Температурата се повишава над 104°C. След това Бутаамидът се извлича с 6% натриева основа. Водният разтвор се пречиства с активен въглен, филтрува се и след подкисляване със солна киселина се отделя крайният продукт. Ако пречистването трябва да се повтори, продуктът трябва се разтвори в натриева основа, т.е. да се превърне в разтворима във вода натриева сол.

Антидиабетни лекарствени продукти

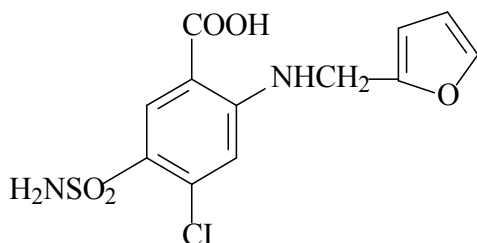
Глипизид

Глипизид, 1-циклохексил-3-[[p-[2-(5-метилпиразинкарбоксамидо)етил]фенил]-сулфонил] карбамид се различава от други препарати по структурата на amidната група, в която фрагмент на 2-метокси-5-хлоробензоената киселина е заместен с 6-метилпиразинкарбоксилна киселина. 6-Метилпиразинкарбоксилната киселина реагира с тионилхлорид. Киселинният хлорид взаимодейства с 4-(2-аминоетил)бензенсулфонамид. Сулфонамид реагира с циклохексилизоцианат до Глипизид.



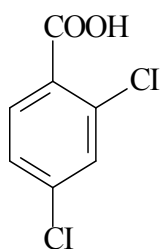
Диуретици. Сулфонамиди диуретици.
Други диуретици – триамтерен, индапамид

Фурантрил (Фуросемид, Лазикс)

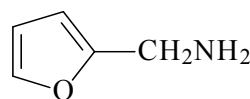


N-(2-фурилметил)-4-хлоро-5-сулфамоилантранилова киселина.

Исходни материали:

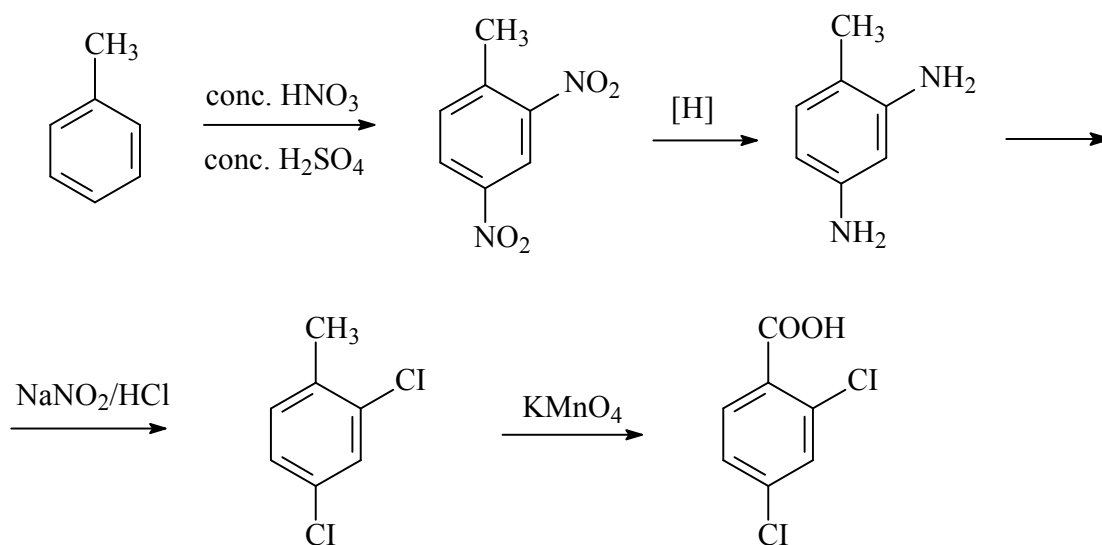


2,4-Дихлоробензоена киселина

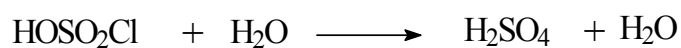
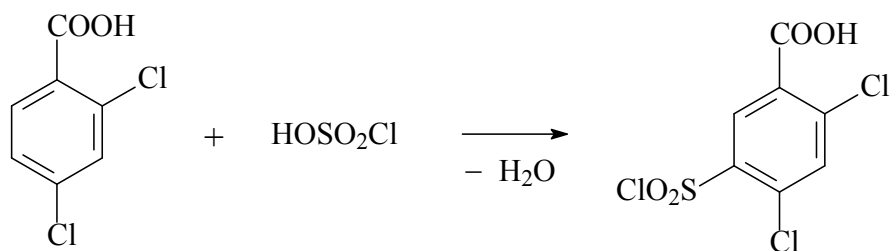
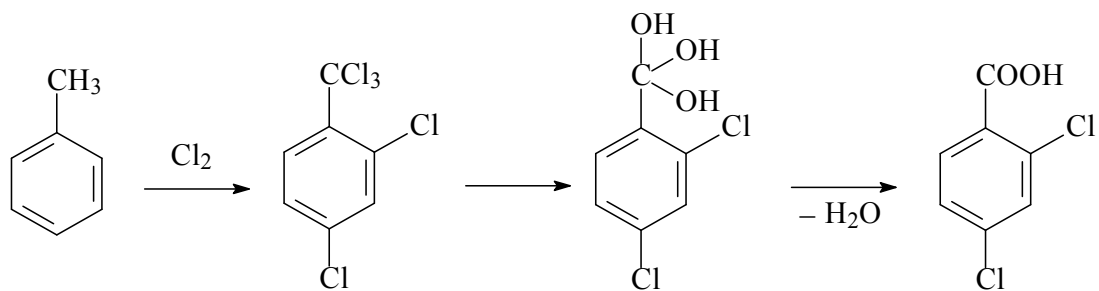


Фурфуриламин

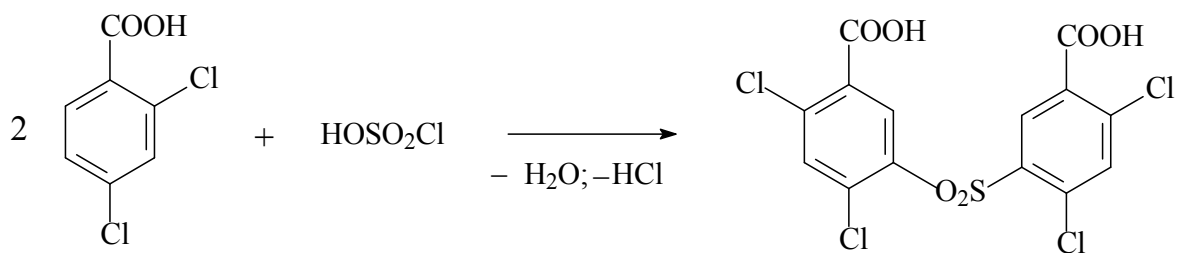
A:



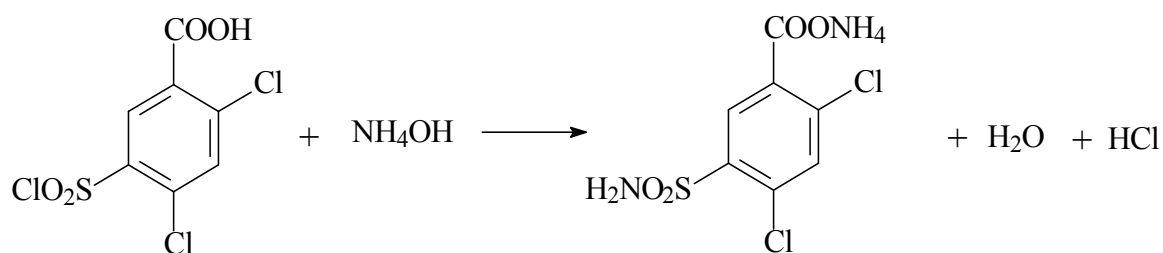
Б:

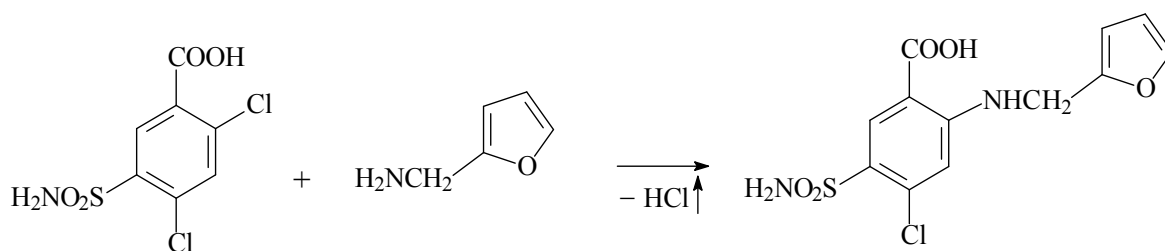
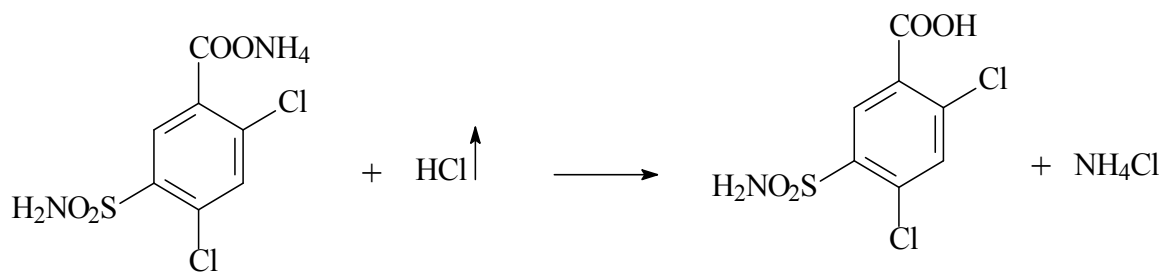


При неспазване на температурния режим се получава страничен продукт - сулфон



Страничен продукт: сулфон





Необходими материали: 2,4-Дихлоробензоена киселина, хлорсулфонова киселина, фурфуриламин, натриев хидрогенсулфит, пирогалол, активен въглен, солна киселина, натриева основа, амоняк, динатриев сулфат, ледена оцетна киселина, дихлороетан, етанол, азот, лед.

Първа фаза – Реактор за сулfoxлориране. Поставя се деветкратен излишък от хлорсулфоновата киселина – пречи на образуването на страничния дифенилсулфон и компенсира частичната загуба на киселина от отделената реакционна вода. При стайна температура към хлорсулфоновата киселина се прибавя на порции 2,4-дихлоробензоената киселина. Реакционната смес се разбърква до пълното разтваряне на 2,4-дихлоробензоената киселина и разтворът под налягане се прехвърля в друг реактор, който се нагрява на маслена баня до 180-200°C в продължение на 3 ч. При неспазване на температурния режим се образуват сулфони, което води до рязко намаляване добива на сулfoxлорида. След края на процеса в кожуха на реактора се пуска студена вода, сулfoxлоридът се охлажда до стайна температура, след което внимателно се излива в лед при енергично разбъркване. Излишъкът от хлорсулфонова киселина се разлага с отделяне на голямо количество хлороводород. Температурата не бива да надвишава 35°C.

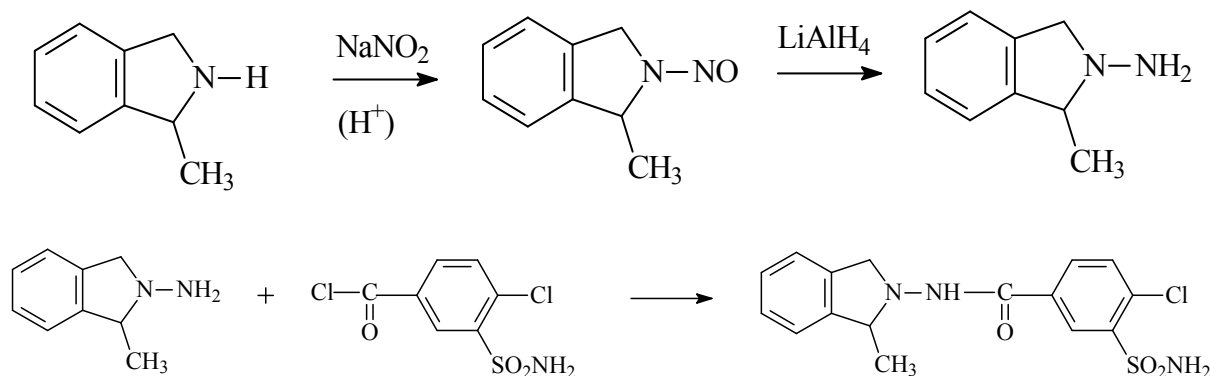
Втора фаза – Получаване на техническа 2,4-дихлоро-5-сулфамойлбензоена киселина. Реактор с кожух (охлаждане с разсол), бъркалка и излишък от амоняк, температурата в реактора е около 0°C. Сулfoxлоридът и амонякът образуват светлокафяв разтвор, който се оставя в покой 10-12 часа. За отстраняване на цветни продукти се прибавя активен въглен на студено. Към бистрия филтрат от мерник се прибавя концентрирана солна киселина до достигане на pH = 1. Отделената утайка престоива около 2 часа, центрофугира се и се промива с вода.

Трета фаза – Прекристализация на техническата 2,4-дихлоро-5-сулфамойл-бензоена киселина. Прекристализацията се извършва из вода с активен въглен на горещо.

Четвърта фаза – Получаване на N-(2-фурилметил)-4-хлоро-5-сулфамоил-антрапилова киселина. Кондензацията се осъществява при 130°C (без разтворител) за 4 часа. При по-ниска температура добивът е по-нисък, а при по-висока температура се получават странични продукти. Реакцията се провежда в азотна атмосфера, така че се предотвратява осмоляване. Процесът е екзотермичен. Продуктът се изолира, промива се с вода. Суши се във вакуум сушилня при 60-70°C.

Индапамид

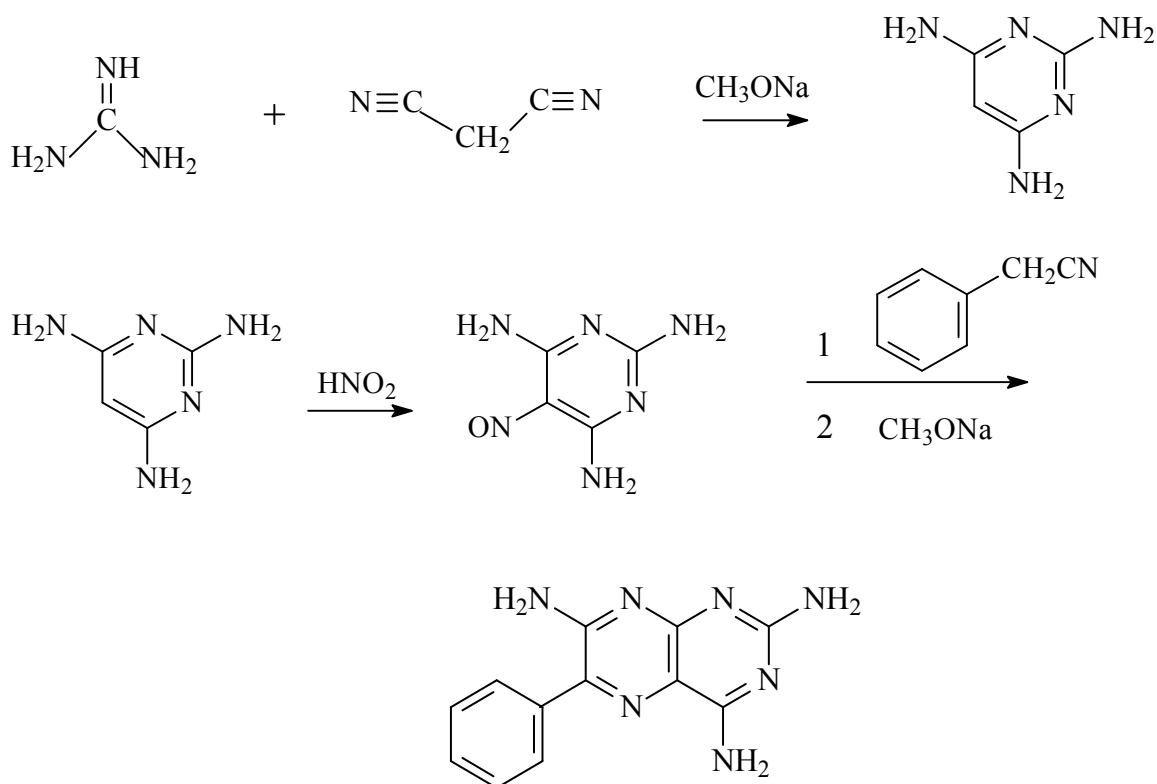
Индапамид, 4-хлоро-N-(2-метил-1-индолинил)-3-сулфамоилбензамид, се синтезира от 2-метилиндол, който след нитрозиране се превръща в 2-метил-1-нитрозоиндол. След редуцията на последния с литиево алуминиев хидрид се образува 1-амино-2-метилиндол. Ацилирането на аминометилиндола с 3-сулфониламино-4-хлоробензоил хлорид води до получаването на крайния продукт.



Индапамид е производно на бензолсулфонамида и механизмът на действие е аналогичен на тиазидите. Препоръчва се за понижаване на артериалното налягане.

Триамтерен

Триамтерен, 2,4,7-триамино-6-фенилптеридин се синтезира по следната схема: гуанидин реагира с малонитрил и се получава 2,4,6-триаминопиримидин. Следва нитрозиране при взаимодействие с азотиста киселина (натриев нитрит и солна киселина). Получава се 5-нитрозо-2,4,6-триаминопиримидин, който участва в кондензационен процес с бензилцианид в присъствие на натриев метоксид до получаване на птеридиновият продукт Триамтерен.



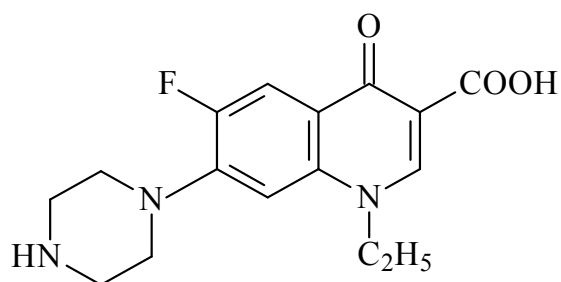
Препаратът може да се разглежда и като продукт на пиразина. Той потиска реабсорбцията на натриевите йони, без да увеличава екскрецията на калиевите йони, т.е. той е селективен калий съхраняващ диуретик. Близък е по действие със Спиринолактон.

Производни на 4-Хинолоните

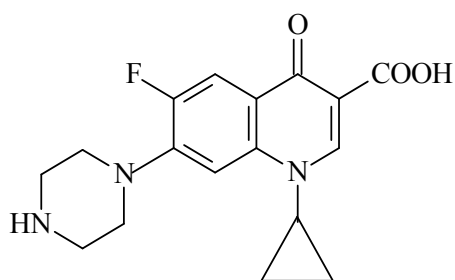
Норфлоксацин

Норфлоксацин, 1-етил-6-флуоро-1,4-дихидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил-3-хинолин карбоксилна киселина е представител на поредица флуорсъдържащи хинолони. Получава се по следната схема:

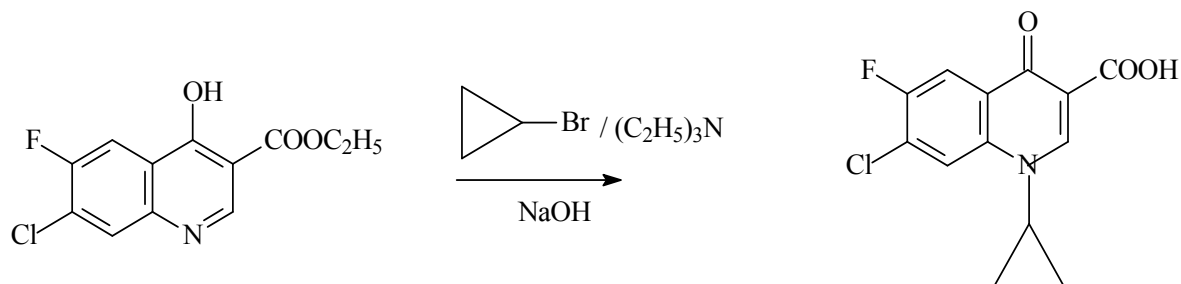
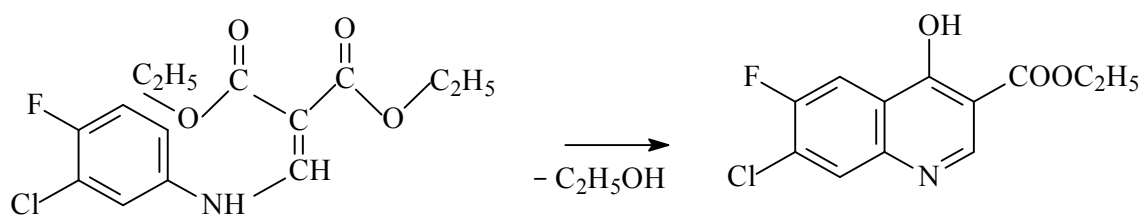
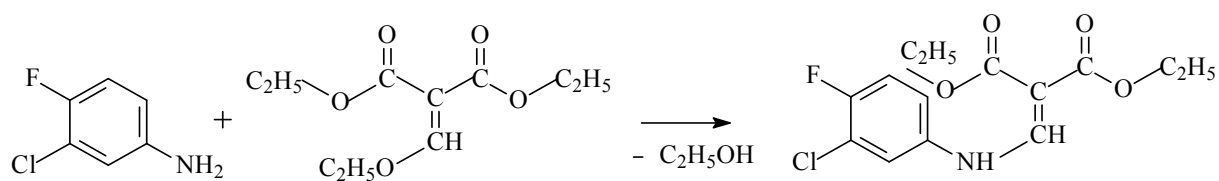
3-Хлоро-4-флуороанилин взаимодейства с етил етоксиметиленмалонат и се получава субституиран продукт, който при нагряване в среда от бифенил се циклизира и превръща в етилов естер на 6-флуоро-7-хлоро-1,4-дихидро-3-хинолин-4-он карбоксилна киселина. Взаимодействието на продукта с етил йодид в присъствие на триетиламин, последвано от алкална хидролиза дава 1-етил-6-флуоро-7-хлоро-1,4-дихидро-3-хинолин-4-он кароксилна киселина. Реакцията с пиперазин води до крайния продукт Норфлоксацин.

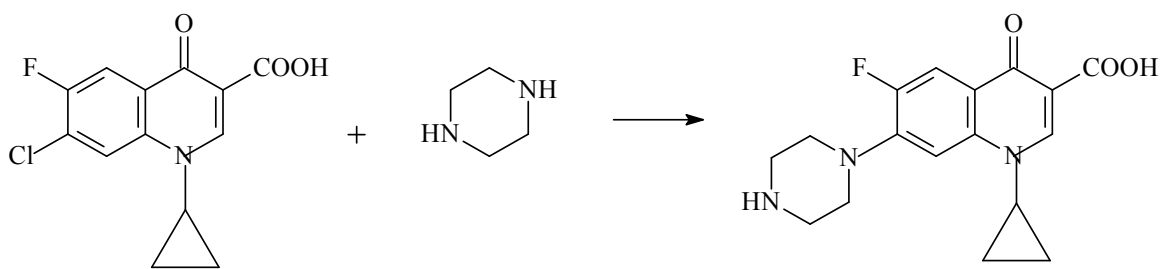


Ципрофлоксацин



Ципрофлоксацин, 1-циклопропил-6-флуоро-1,4-дихидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоксилна киселина, се синтезира по схемата:

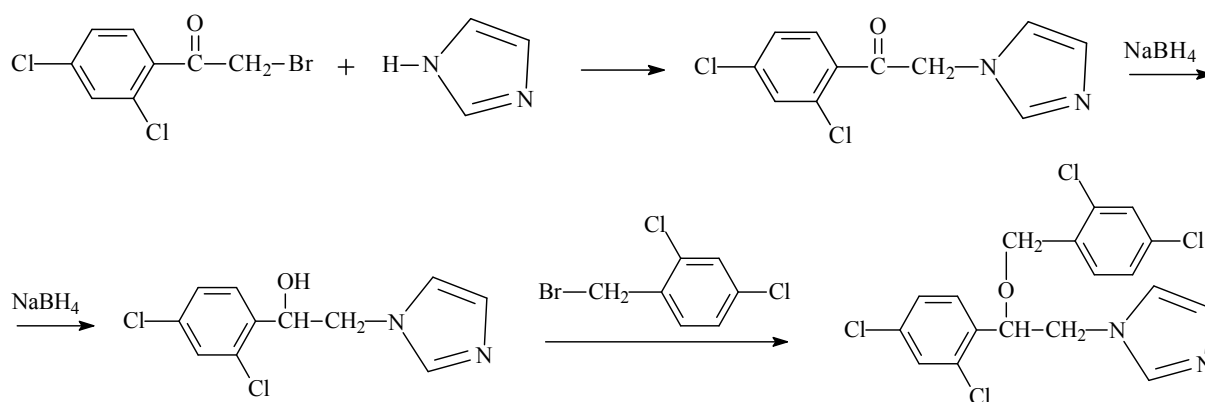




Противогъбични и антипротозойни имидазолови производни

Миконазол

Миконазол, 1-[2,4-дихлоро-*R*-[(2,4-дихлоробензил)окси]фенетил]имидазол се синтезира от 2,4-дихлорофенацилбромид, който реагира с имидазол до 1-(2,4-дихлоробензоилметил)-имидазол[2,4-дихлоро-(1-имидазолил)-ацетофенон]. Редукцията на карбонилната група в молекулата с натриев борохидрид води до 1-(2,4-дихлорофенил)-3-(1-имидазолил)-етанол. Хидроксилната група се алкилира с 2,4-дихлоробензилбромид в присъствие на силна база (натриев хидрид) и се получава крайният продукт Миконазол.

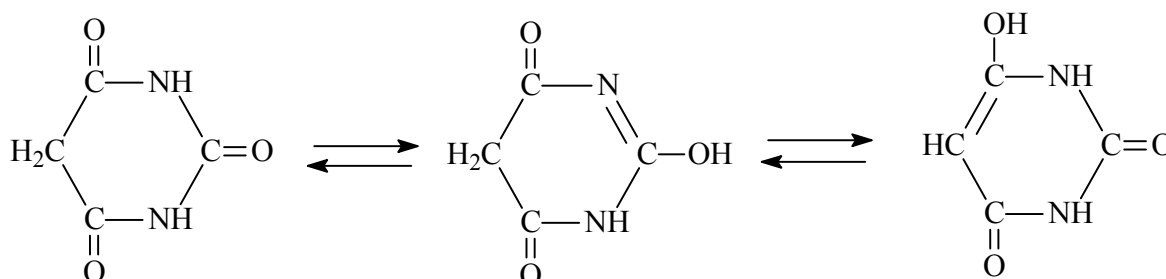
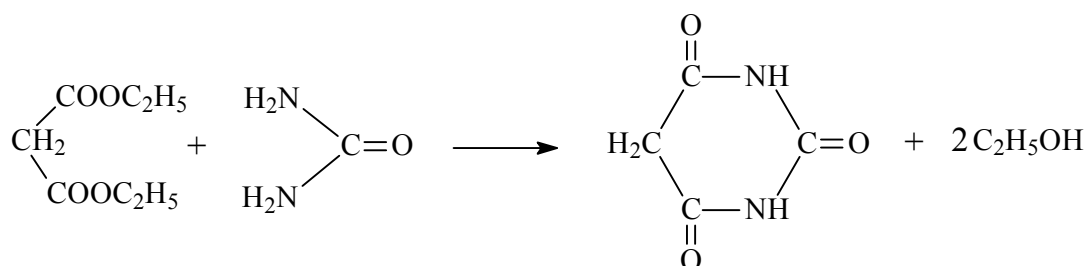
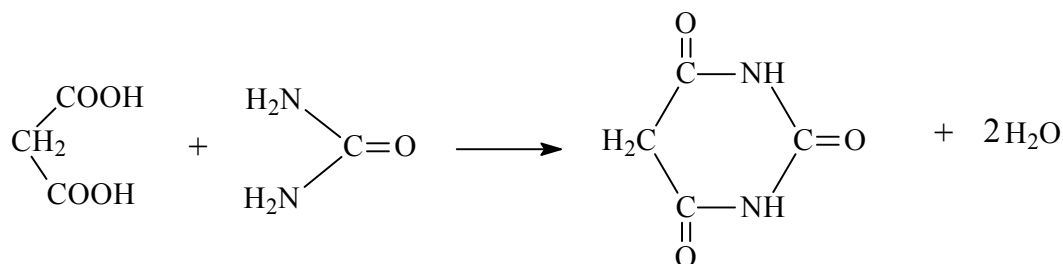


Миконазол е първият препарат, използван външно при третиране на кандидозни и дерматофитни инфекции на кожата, вагинални кандидози, както и при остри вътрешни микози. Синоними: Акнидазил, Дактар, Дермонистат.

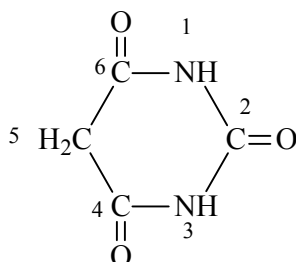
Синтез и производство на барбитурати

Циклични уреиди. Производни на барбитуровата киселина

Барбитуровата киселина е цикличен уреид на малоновата киселина

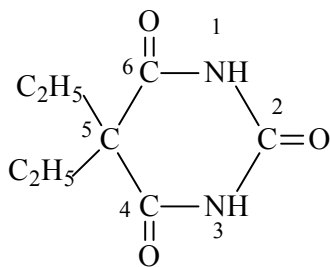


Барбитуровата киселина не проявява сънотворно действие.



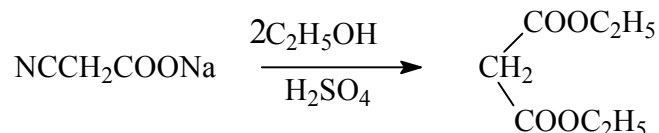
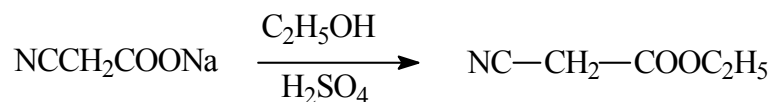
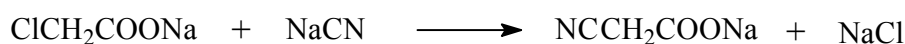
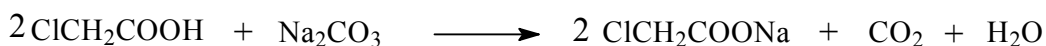
Ако водородните атоми на пето място се заместят с алкилови или ароматни остатъци, много от производните на барбитуровата киселина проявяват хипнотично и сънотворно действие. В молекулата на тиобарбитуратите могат да се заместват и водородни атоми, свързани с азотните атоми от хетероцикъла.

Барбитал (Веронал)

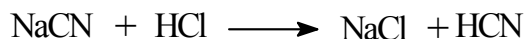


5,5-Диетилбарбитурова киселина

Първият етап от производството на препарата е получаването на диетиллов естер на малоновата киселина:



Хлорооцетната киселина се разтваря във вода и се неутрализира с динатриев карбонат до слабо алкална реакция по фенолфталеин. Разтворът се прехвърля в реактор с хладник, бъркалка и люк. Температурата се повишава до 90°C, прибавя се натриев цианид и сместа се разбърква около 4 ч. Охлажда се, неутрализира се със солна киселина до слабо алкална реакция по фенолфталеин. Едновременно с неутрализацията се разлага и nereагиралия натриев цианид.

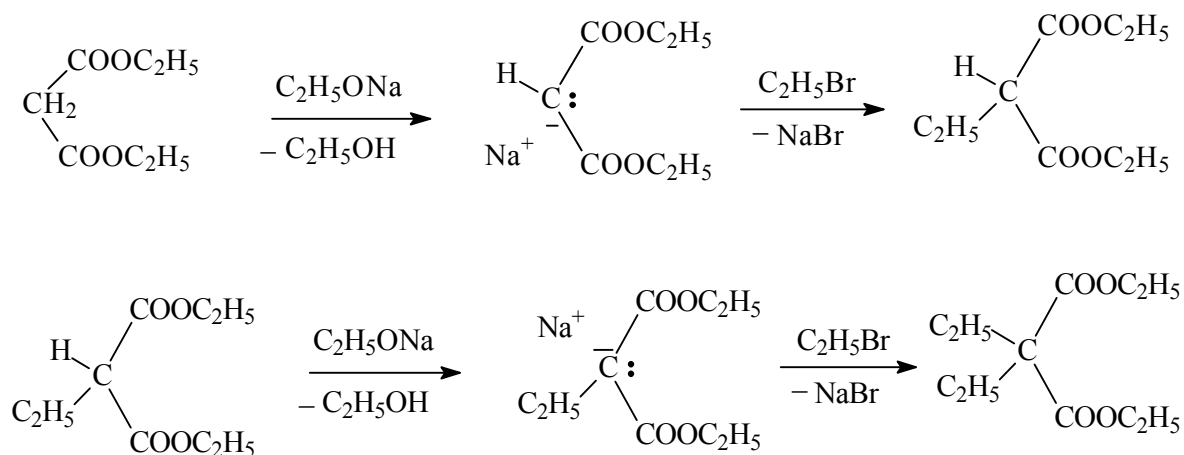


Реакционната смес се продухва с въздух, циановодородът се смесва с въздуха и се отправя към поглътител с натриева основа за неутрализация. Продушването продължава, докато проба от въздуха не даде реакция за цианидни аниони.

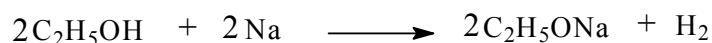
Разтворът през филтър под налягане се прехвърля в изпарителен апарат до получаване на сух натриев цианацетат, който е хигроскопичен и лесно се овлажнява. Това налага бързото

включване в следващия етап. В сух, покрит с олово апарат се провежда естерификацията. Прибавят се етанол и 20 % олеум. Температурата не бива да превишава 40°C. Към разтвора се прибавя сухият натриев цианацетат, сместа се нагрява до около 80°C при разбъркване. Следва охлаждане, освобождаване от сярната киселина и nereагиралата цианоцетна киселина чрез неутрализация с динатриев карбонат. Прибавя се наситен разтвор на натриев хлорид, при което естерът се изсолва. Разтворът се разслоява: долен – воден слой на натриев хлорид и горен слой, съдържащ естера. След разделяне горният слой се подлага на вакуумдестилация и се получава чист диетилмалонат.

Следващият етап включва етилиране на диетилмалоновия естер:

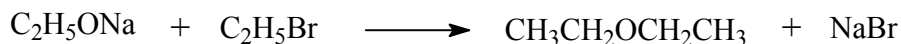


В реактора се поставят абсолютен етанол и парченца натрий.



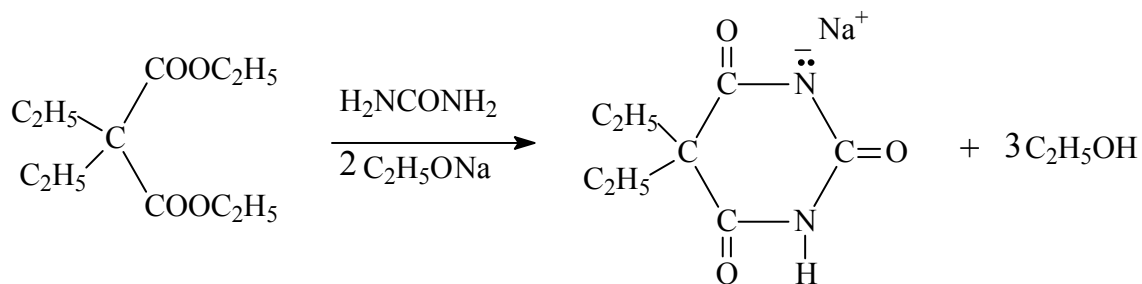
Отделеният водород се отвежда през специален филтър и така се предпазва от запалване. Накрая сместа се нагрява до изчерпване на натрия (напълно изолиран от влага и въздух). Под налягане натриевият етилат се прехвърля в следващ реактор – апарат от неръждаема стомана, снабден с бъркалка. Разтворът се охлажда и към него се прибавя дестилираният малонов естер. Сместа се разбърква половин час и след това се прибавя етилбромидът. Разбърква се и се нагрява до кипене два-три часа. Краят на етилирането се установява, като се проверява алкалността по фенолфталеин. Ако средата е алкална, се добавя нова порция етилбромид и нагряването продължава до неутрална реакция. Обратният хладник се превключва в прав. Излишният етилбро-

мид и етанол се отдестилират. Същата реакция се провежда за въвеждане на втората етилова група. Защо степенно етилиране?

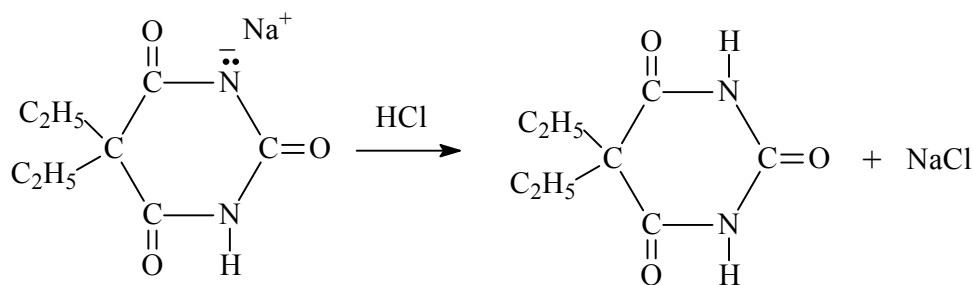


Протича нежелана реакция – получава се диетиллов етер. По тази причина реакцията се провежда двустепенно с внимателно дозиране на изходните материали. Накрая се прибавя вода, натриевият бромид се разтваря, реакционната смес се прехвърля в делителна фуния. След разделянето горният (органичен) слой се суши с безводен динатриев сулфат. Изсушената течност се подлага на дестилация. Първо дестилира непромененият естер, след него моноестерът и накрая главният продукт. Последният, за сигурност в чистотата му, се подлага на фракционна дестилация.

Третият етап е свързан с получаването на технически барбитал:



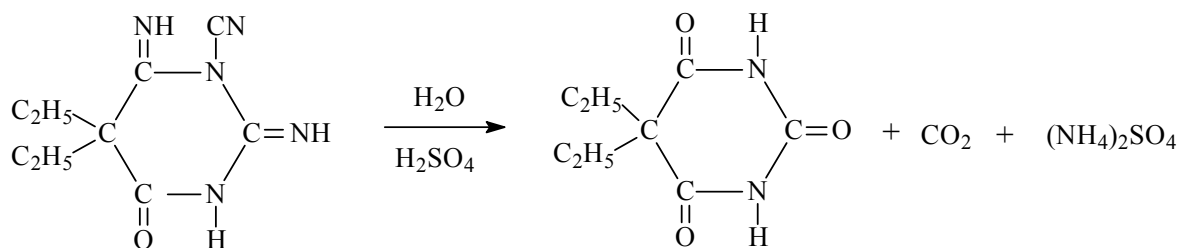
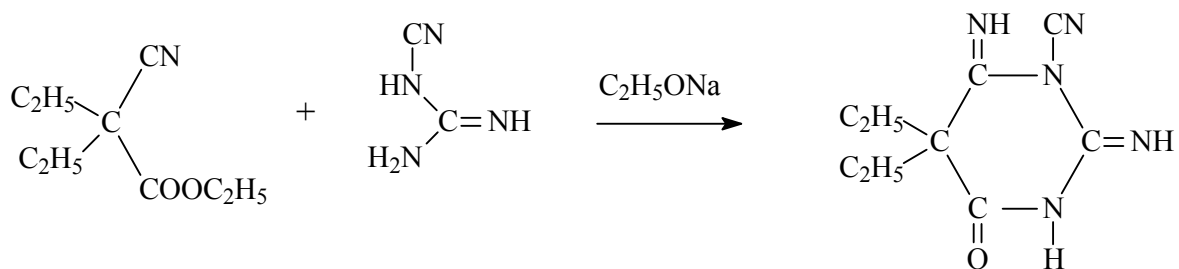
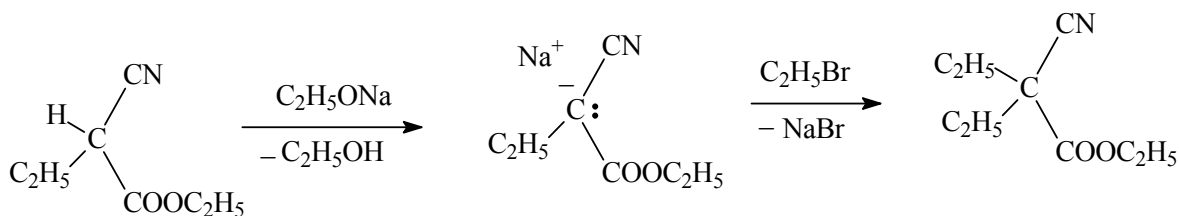
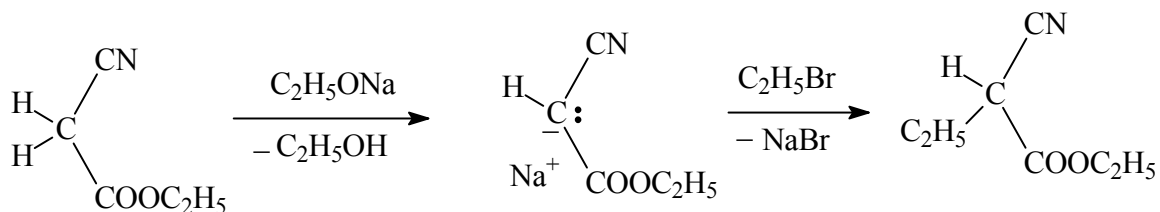
Веронал натрий (Мединал)



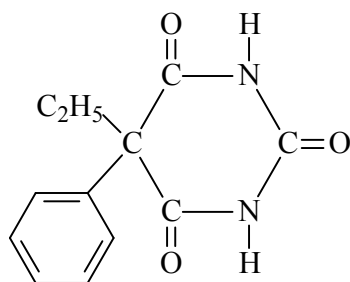
Процесът се осъществява в абсолютно суха среда, а натриевият етилат е кондензационно средство. В апарат с обратен хладник се прибавят предварително приготвеният натриев етилат и диетилдиетилмалонатът. След около половин час се прибавя предварително изсушен и стрит карбамид. Постепенно температурата на реакционната смес се повишава до умерено кипене на етанола. Едновременно се отдестилира и етанол. В края на процеса етанолът се отстранява с вакуум. Реакционната маса започва да се сгъстява до твърда, суха, прахообразна маса. Продуктът се охлажда и се прибавя вода. Веронал натрият се разтваря във вода и преминава във водния

слой. В делителна фуния сместа се разделя. Водният слой се обработва със солна киселина. Отделя се кристална утайка от Веронал. Утайката се отделя чрез центрофугиране, промива се с вода до неутрална реакция по конго червено. Получава се технически Веронал. Техническият продукт се подлага на прекристализация из дестилирана вода.

Възможен е друг начин за получаване на Веронал:



Фенобарбитал

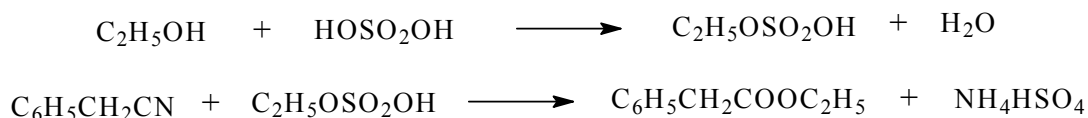


5-Етил-5-фенилбарбитурова киселина

Получаване на бензилцианид

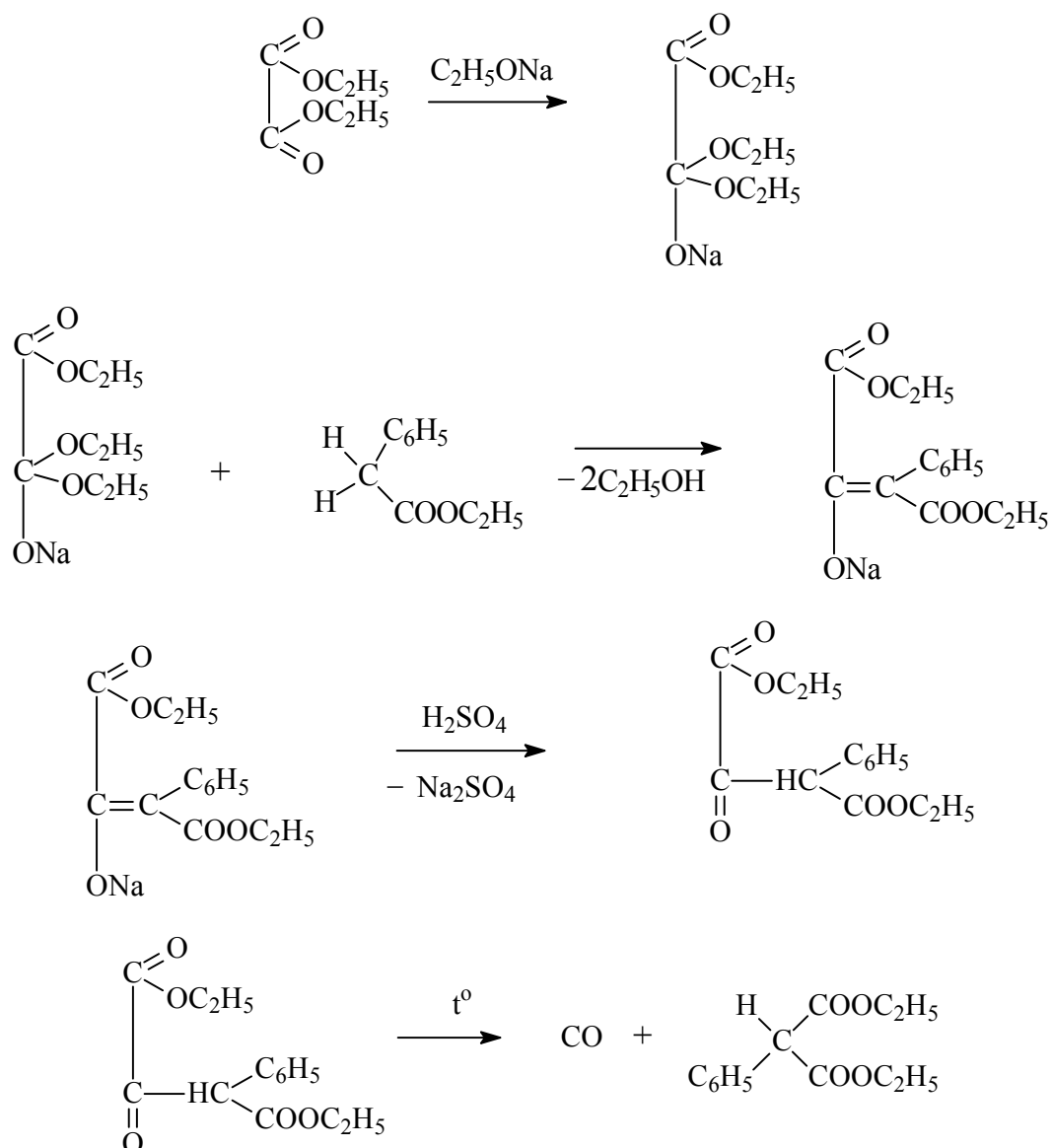
В реактор с бъркалка, кожух за нагряване и обратен хладник се поставят натриев цианид, бензилхлорид и етанол като разтворител. Реакционната смес се нагрява няколко часа при кипене, след което обратният хладник се превключва като прав и етанолът се отдестилира. Към остатъка в апарата се прибавя вода, за да се разтвори натриевият хлорид и нереагиралият натриев цианид. След добро размесване разтворът се прехвърля в делителна фуния. Долният воден слой съдържа натриев хлорид и натриев цианид. Органичният (горен) слой съдържа бензилцианид.

Получаване на етилов естер на фенилоцетната киселина



В реактор с бъркалка, кожух за нагряване и охлаждане, обратен хладник в етанол при температура $\sim 40^\circ\text{C}$ се прибавят от мерник концентрирана сярна киселина и бензилцианид и сместа кипи няколко часа. След охлаждане се прибавя вода, за да се разтвори амониевият хидрогенсулфат. Разтворът след размесване се прехвърля в делителна фуния. Горният органичен слой съдържа естера и евентуално нереагирал бензилцианид. Той се неутрализира с 10 % динатриев карбонат за освобождаване от излишната сярна киселина. След това се суши с калциев дихлорид и се подлага на вакуумдестилация.

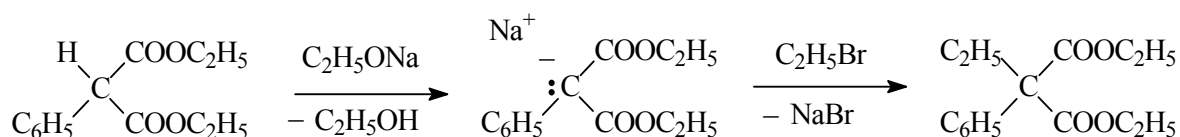
Получаване на фенилдиетил малонат



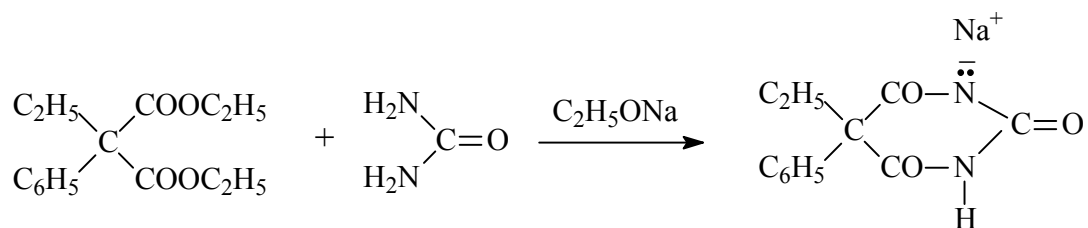
Оксалова киселина (добре изсушена от кристализационна вода) се смесва с алкохол и разтворът се кипи, докато спре да се отделя вода.

В сух емайлиран апарат с бъркалка се прибавят диетилоксалат, етилов естер на фенолоцетната киселина и натриев етилат (предварително приготвен). Сместа се разбърква и след известно време започва да се сгъстява и при охлаждане се превръща в твърда маса. Така престоява около 8 часа. Масата представлява натриева сол на фенилоксалилетилацетат. Твърдият продукт се натрошава на дребно. Прехвърля се в друг апарат с предварително прибавена 2 % сярна киселина. По време на разлагането средата трябва да е кисела. Разтворът се прехвърля в делителна

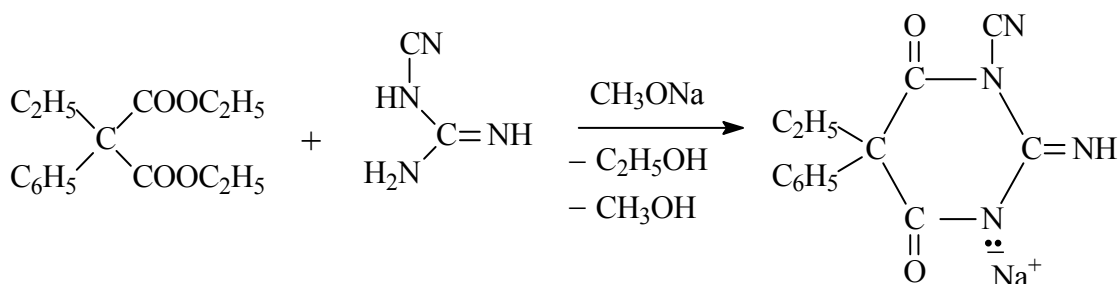
фуния: горният слой е водно-алкохолен, а долният съдържа фенилоксалилацетат. Долният слой се прехвърля във вакуумдестилационен апарат с електрически нагревател. Сместа се нагрява до 100°C при 50 мм живачен стълб. Реакционната смес буйно се пени, отделя се въглероден оксид. Когато сместа спре да се пени, реакцията е завършила. Пречистването на продукта завършва с вакуумдестилация при определени параметри.

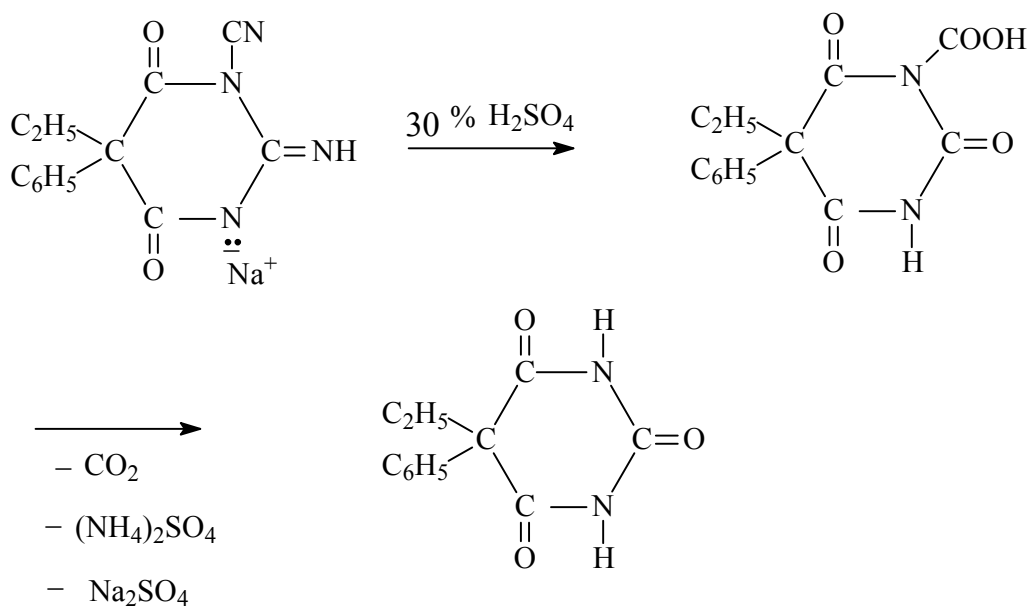


Въвеждането на етилова група се осъществява както при етилиране на малонов естер в сух емайлиран апарат, с кожух за охлаждане и бъркалка. В апарата се поставят натриев етилат, фенилмалонов естер и етилбромид. На обратен хладник сместа кипи до неутрална реакция на средата (до пълно изчерпване на натрия). Обратният хладник се превключва в прав и се отдестилират нереагиралният етилбромид и етанолът. Следва процедурата по етилирането – прибавя се 1/10 част от изчисленото количество натриев етилат и етилбромид. Сместа кипи до неутрална реакция, отдестилират се етилбромидът и етанолът. Накрая се провежда и вакуумдестилация за пълното им отделяне. Към остатъка се прибавя вода за разтваряне на натриевия бромид. Прехвърля се в делителна фуния: долен воден слой, съдържащ натриев бромид и горен, органичен слой – суши се с динатриев сулфат. Следва вакуумдестилация за получаване на чист фенилетилдиетилмалонат при 10 мм и 150°C.



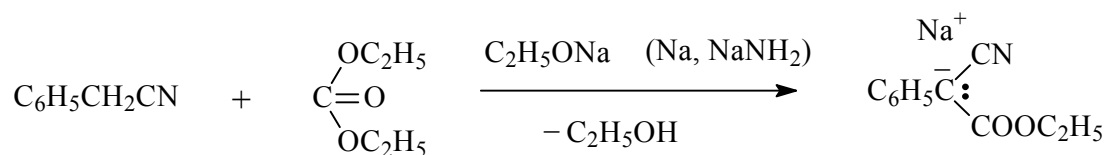
Възможен е и друг метод за получаване на съединението:



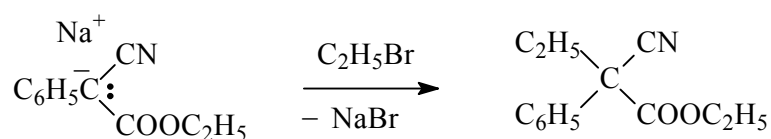


В сух апарат с кожух за нагряване, бъркалка и обратен хладник се прибавят фенилетил-малоновият естер, предварително стрит сух дициандиамид и натриев метилат. Сместа кипи на обратен хладник около 3 часа, след което се отдестилират отделените метилов и етилов алкохол. Към охладения остатък се прибавя вода и се разтваря натриевата сол на 2-имино-3-циано-5-етил-5-фенилбарбитуровата киселина. Разтворът се прехвърля в делителна фуния. В долния воден слой се съдържа продуктът, прибавя се 30 % сярна киселина и бавно се загрява до 100°C. Протича хидролиза на цианогрупата до карбоксилна киселина. Следва бурно отделяне на въглероден диоксид, поради декарбоксилиране. Краят на процеса се определя от спиране на отделяне на газове. След приключване на хидролизата сместа се охлажда до 20°C, разрежда се с вода и се отделя технически луминал. Продуктът се филтрува на вакуум филтър, промива се с вода и се прекристализира из вода с активен въглен.

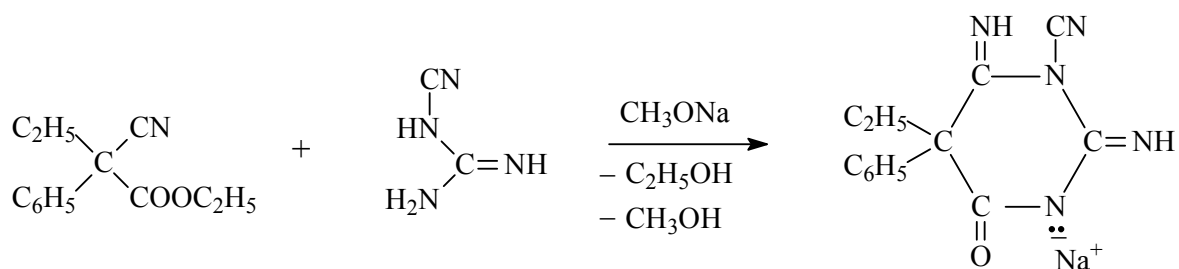
Третият метод за получаване на фенобарбитал може да се представи така:



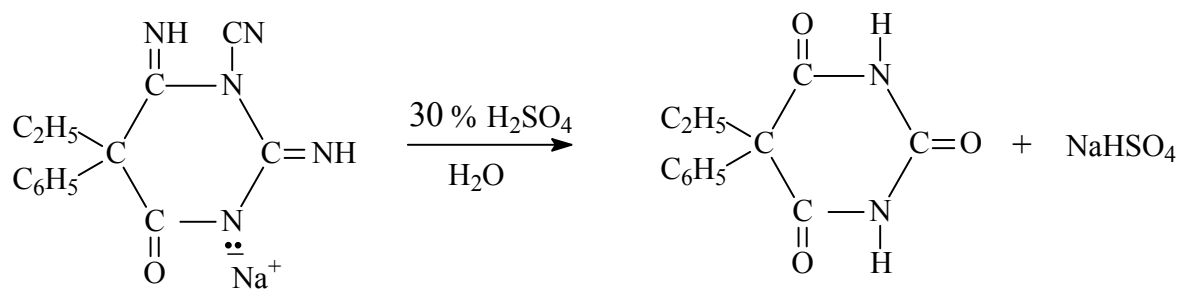
Натриева сол на
фенилцианетилацетат



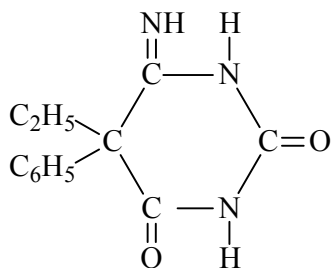
Фенилетилицянетилацетат



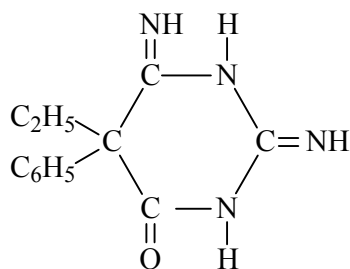
Натриева сол на 2,4-диимино3-циан-5-етил-5-фенилбарбитуровата киселина



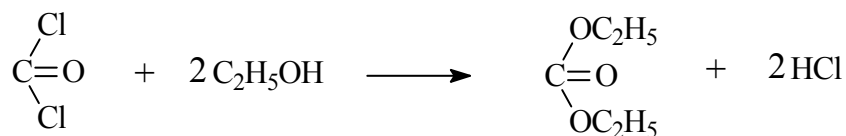
Ако вместо дициандиаמיד се използва карбамид, продуктът е:



А с гуанидин ще се получи следният продукт:

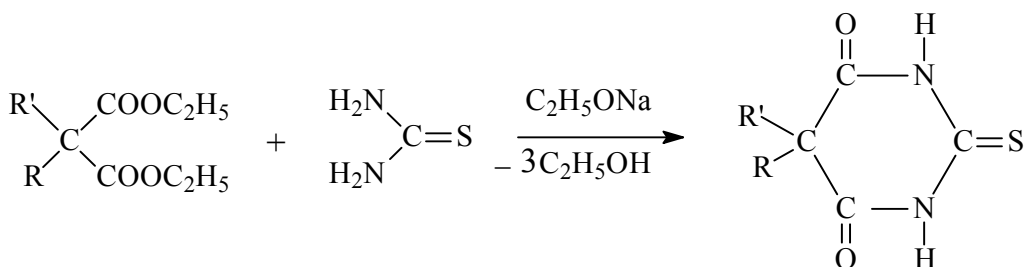
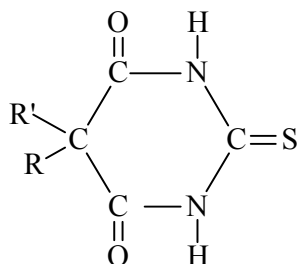


Диетилкарбонат може да се получи от фосген (бойно отровно вещество):

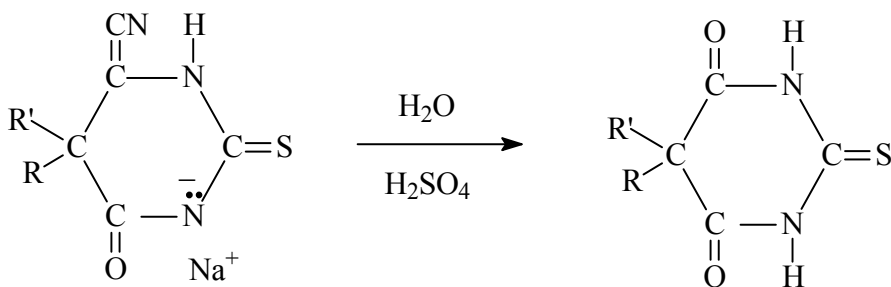
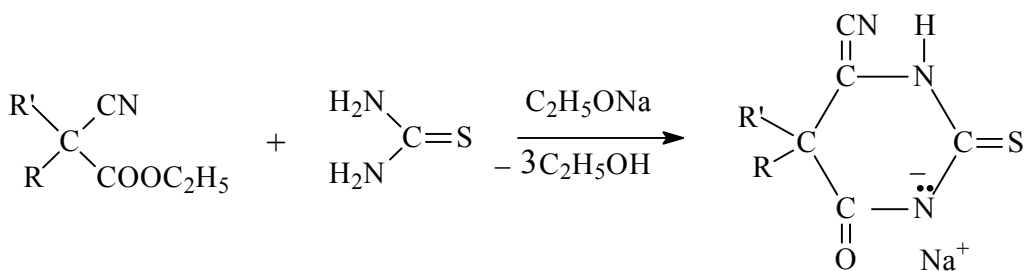


Тиобарбитурати

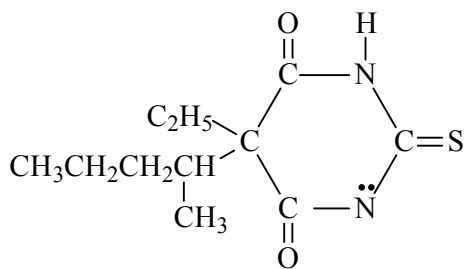
Тиобарбитуратите са инхалационни наркотици. Отличават се от барбитуратите по това, че на второ място в хетероцикъла се съдържа тиокарбонилна група:



Или:

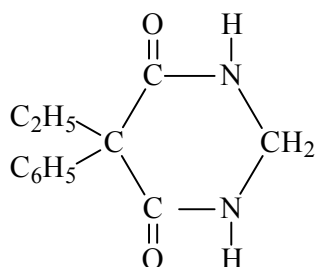


Тиопентал натрий



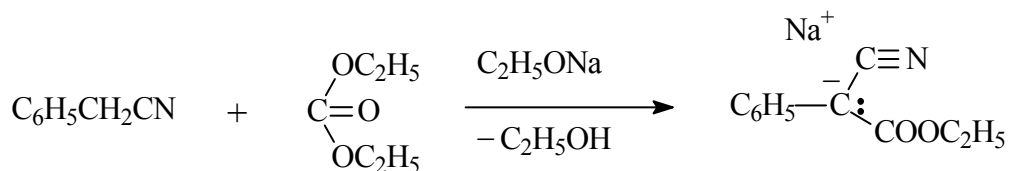
5-Етил-5-втор.пентилтиобарбитурова киселина, натриева сол

Хексамидин



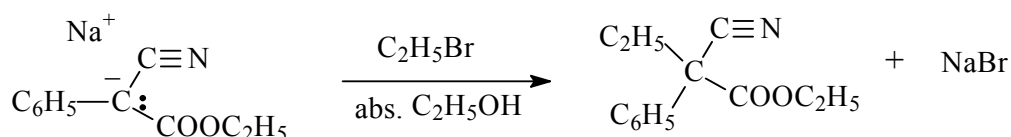
5-Етил-5-фенил-4,6-диоксотетраhidропиримидин

Антиконвулсивно средство (противогърчово, противоепилептично)



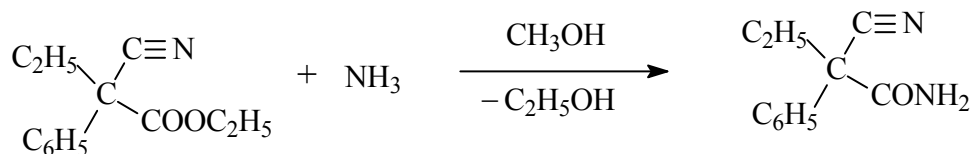
В емайлиран апарат, снабден с кожух за нагряване и охлаждане и обратен хладник се поставят бензилцианид, диетилкарбонат и натриев етилат, суспендиран в толуен. Нагрява се до 75-80°C. Реакцията е екзотермична.

Получената сол на фенилцианоцетната киселина е кристално вещество, което остава в реактора. Продуктът е нетраен и веднага се подлага на етилиране. Към твърдия остатък се прибавят етилбромид и абсолютен етанол. Сместа кипи на обратен хладник до неутрална реакция.



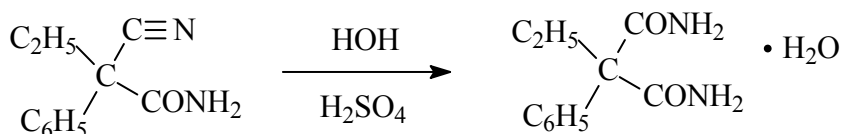
Обратният хладник се превключва в прав и се отделира етанолът. Остатъкът се превърля в делителна фуния, прибавя се вода, в която се разтваря натриевият бромид. Неутрализира

се с техническа солна киселина. Долният воден слой се изхвърля. Горният слой се суши с калциев дихлорид и се получава безводен маслообразен естер. Той се подлага на следваща операция – получаване на амида на фенилетилцианоцетната киселина.



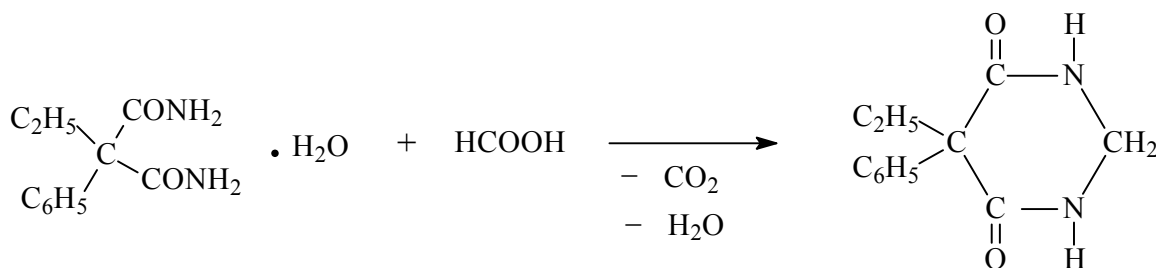
Процесът се провежда в реактор от неръждаема стомана, кожух и бъркалка в среда от метанол. Прибавя се естерът. През реакционната смес от бутилка барботира амоняк (газ). Амонякът преминава през сушителна колона с Рашидови пръстени и твърда натриево основа. В края на амидирането метанолът и етанолът (отделен при амидирането) се отдестилрат. Към остатъка се прибавя сух толуен, за разтваряне на странични органични продукти. Следва филтруване през нуч-филтър.

Амидът се включва в следваща операция – получаване на монохидрат на диамида на фенилетилмалоновата киселина:



В чугунен емайлиран реактор с кожух и бъркалка се поставят моноамидът и сярната киселина. Нагрява се при 100°C около 4 часа. След завършване на хидролизата реакционната смес се излива в съд със студена вода (~ 10 °C), за да не се хидролизира диамидът. Продуктът се центрофугира, промива се с 5 % разтвор на динатриев карбонат за неутрализиране на сярната киселина. Суши се при ~ 60 °C, за да не се отдели кристализационната вода.

Краиният продукт (Хексамидин) се получава по схемата:



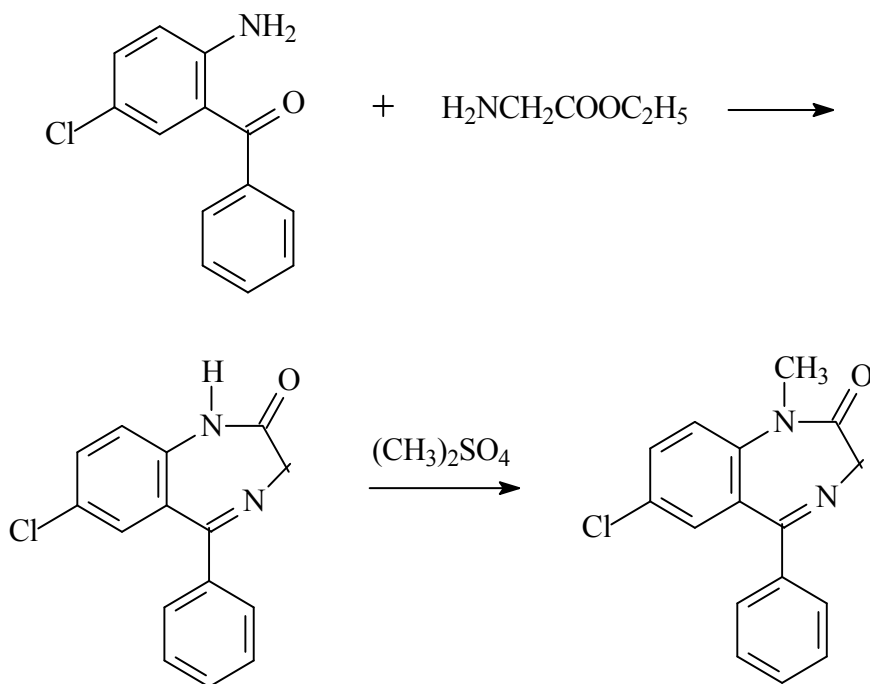
В емайлиран апарат с кожух за нагряване и бъркалка към диамида от мерник се прибавя мравчена киселина. Циклизацията се осъществява при 190-200°C. При тази температура част от

мравчената киселина отдестилира и се отделя въглероден диоксид. Когато престане отделянето на въглероден диоксид, процесът е завършил. Хексамидинът се отделя като кристална маса.

Синтез и производство на някои бензодиазепини

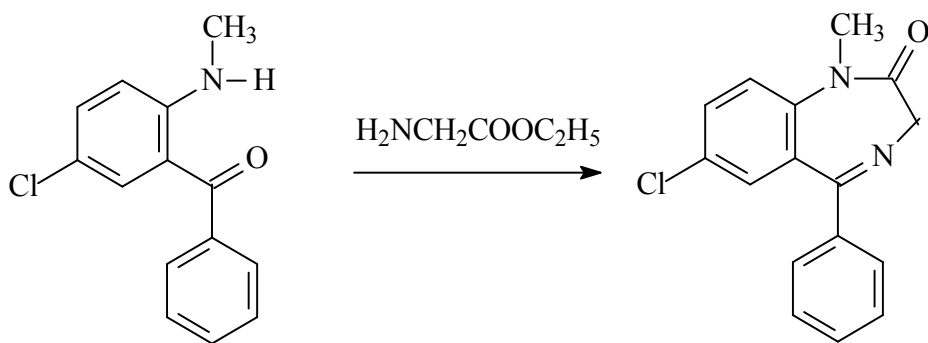
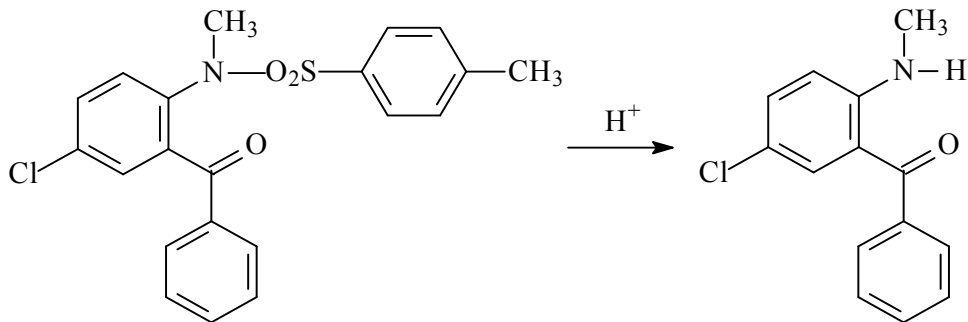
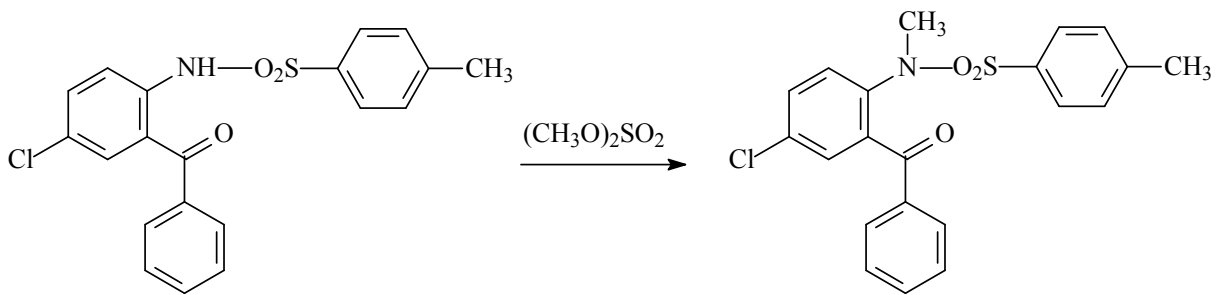
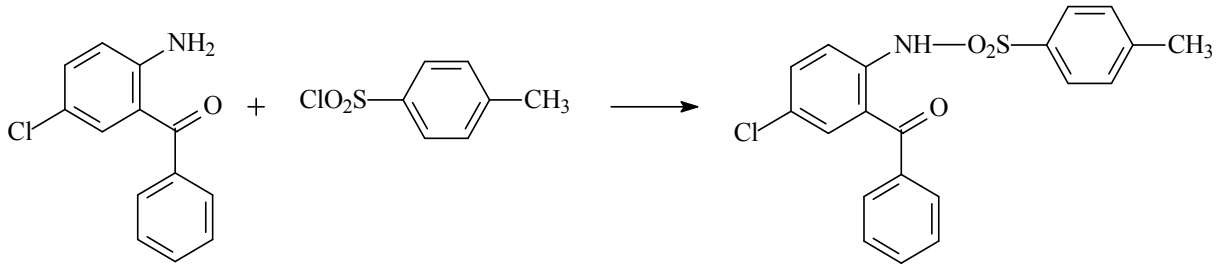
Диазепам

Диазепам, 7-хлоро-1,3-дихидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он е най-простият представител на производните на 1,4-бензодиазепин-2-он. Описани са различни методи и подходи за синтез на Диазепам от 2-амино-5-хлоробензофенон. Първите два подхода се състоят от директна циклокондензация на 2-амино-5-хлоробензофенон или 2-метиламино-5-хлоробензофенон с хлороводородната сол на етиловия естер на глицина (аминоетановата киселина). Азотният атом от amidната група на получения 7-хлоро-1,3-дихидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он се метилира с диметилсулфат, което води до образуване на Диазепам.



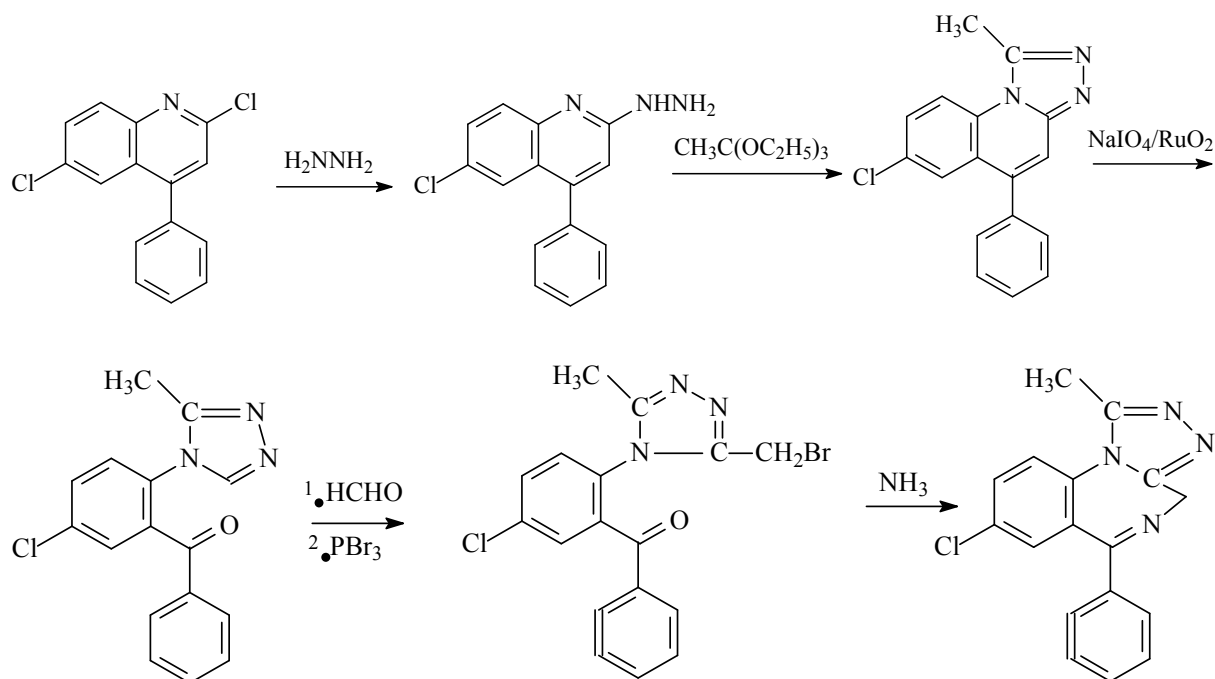
Вторият подход се различава от първия с това, че метилирането на азотния атом се осъществява преди циклокондензационния процес. Изходният 2-амино-5-хлоробензофенон се тозилира с *p*-толуенсулфонил хлорид и полученият тозилат се превръща в натриева сол, която се подлага на алкилиране с диметилсулфат. Полученият 2-N-тозил-N-метил-5-хлоробензофенон се

подлага на хидролиза в кисела среда до 2-метиламино-5-хлоробензофенон, който се подлага на хетероциклизация с етилглицинат хидрохлорид до крайния Диазепам.



Алпразолам

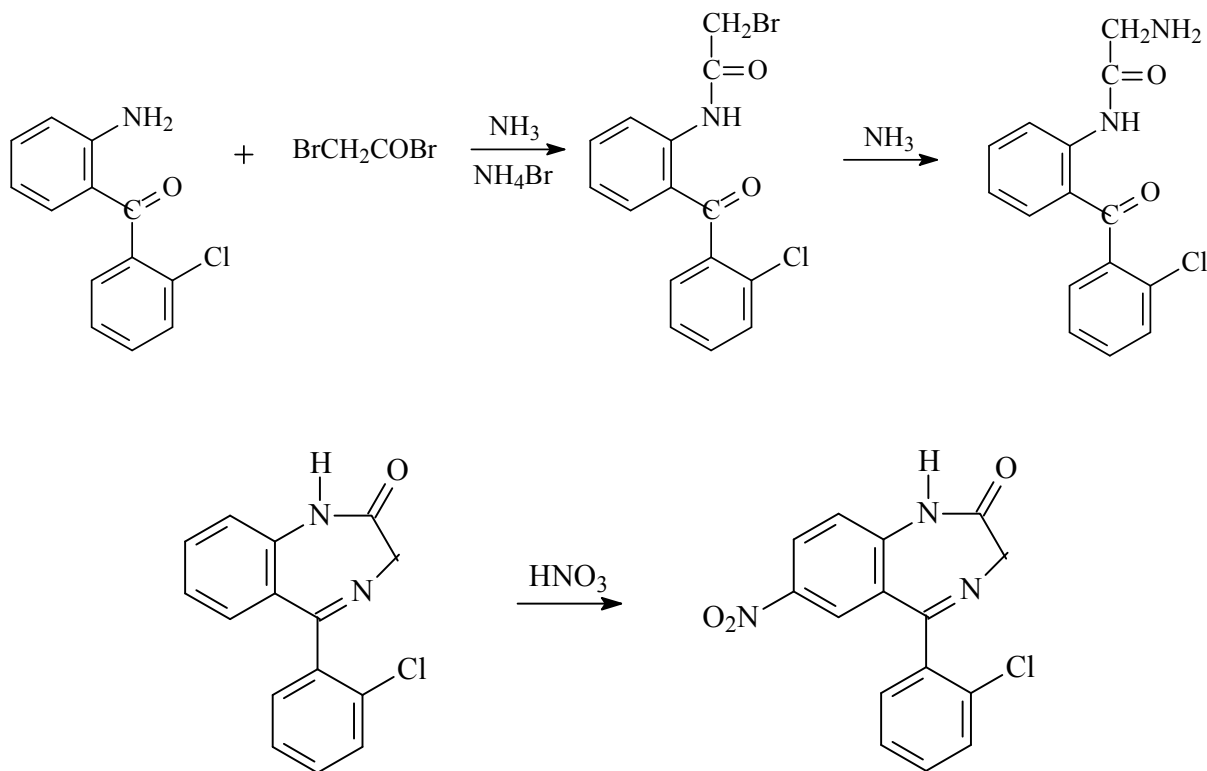
Алпразолам, 8-хлоро-1-метил-6-фенил-4Н-s-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин е химически аналог на Триазолам, който се различава по липсата на хлорен атом в о-положение на 6-фениловия цикъл. При метода за получаване на Алпразолам се използва 2,6-дихлоро-4-фенилхинолин и реакцията с хидразин дава 6-хлоро-2-хидразино-4-фенилхинолин. При кипене с триетил ортоацетат в ксилен се осъществява хетероциклизация до производно на триазол. Продуктът се подлага на окисление с натриев перйодат и рутениев диоксид в среда ацетон:вода и се получава 2-[4-(32-метил-1,2,4-триазоло)]-5-хлоробензофенон. Оксиметилирането на последния става с формалдехид и последващо заместване на хидроксилната група с помощта на фосфорен трибромид. Получава се 2-[4-(32-метил-52-бромометил-1,2,4-триазоло)]-5-хлоробензофенон. За заместването на бромния атом с аминогрупа се използва амоняк и след спонтанна междумолекулна хетероциклизация се получава Алпразолам.



Клоназепам

Клоназепам, 5-(2-хлорофенил)-1,3-дихидро-7-нитро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он се получава от 2-хлоро-2'-нитробензофенон, който се подлага на редукция до 2-хлоро-2'-аминобензофенон с водород при катализатор Raney-Ni. Аминогрупата се обработва с 2-бромоацетилбромид до бромоацетамид и по-нататък се превръща в aminoацетамид при взаимо-

действие с амоняк. В присъствие на пиридин продуктът се циклизира до 5-(2-хлорофенил)-2,3-дихидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-он. Нитрирането се осъществява при меки условия (калиев нитрат и сярна киселина) и се получава Клоназепам.



Получаване и технология за производство на някои невролептици

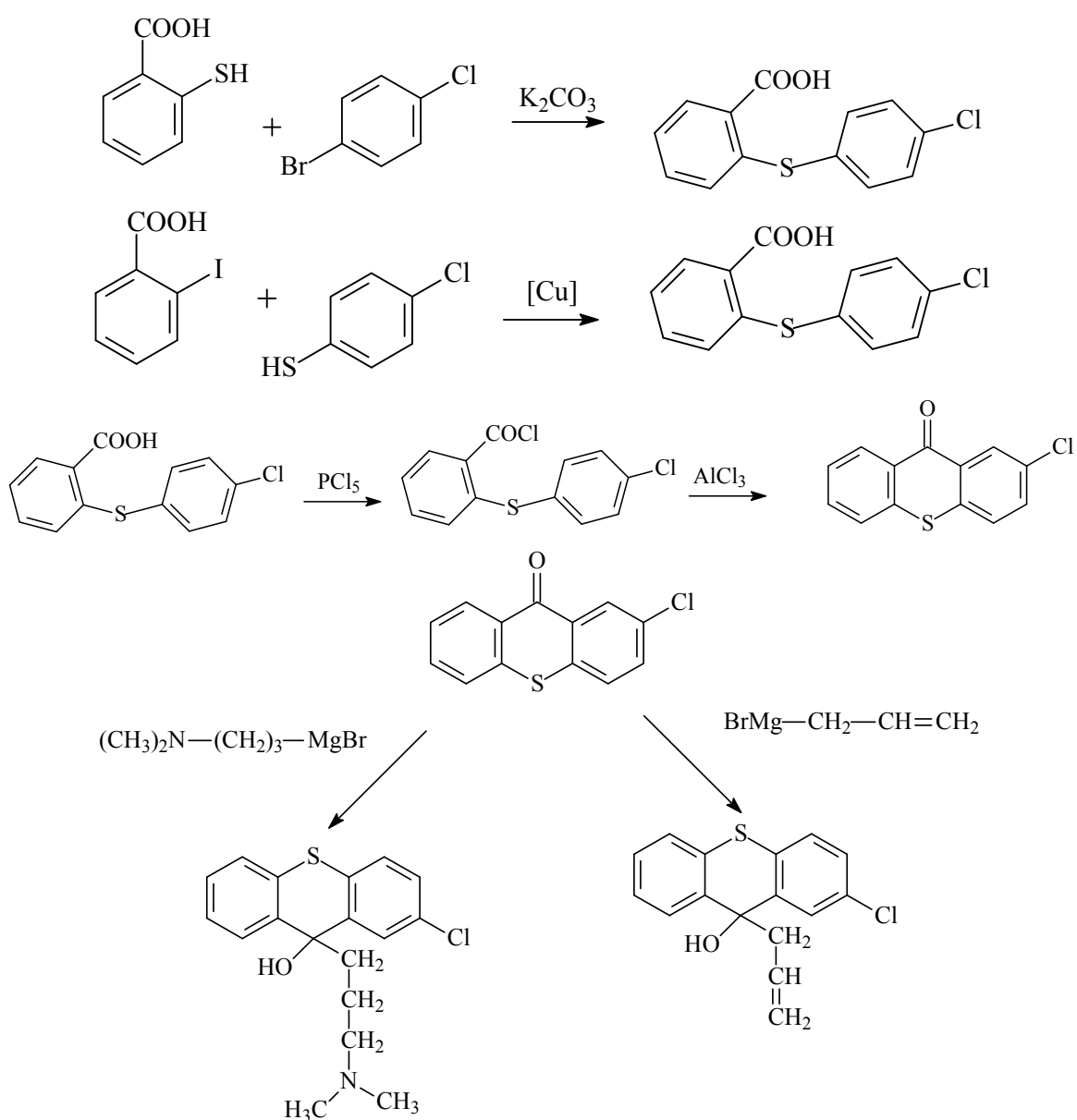
Хлорпротиксен

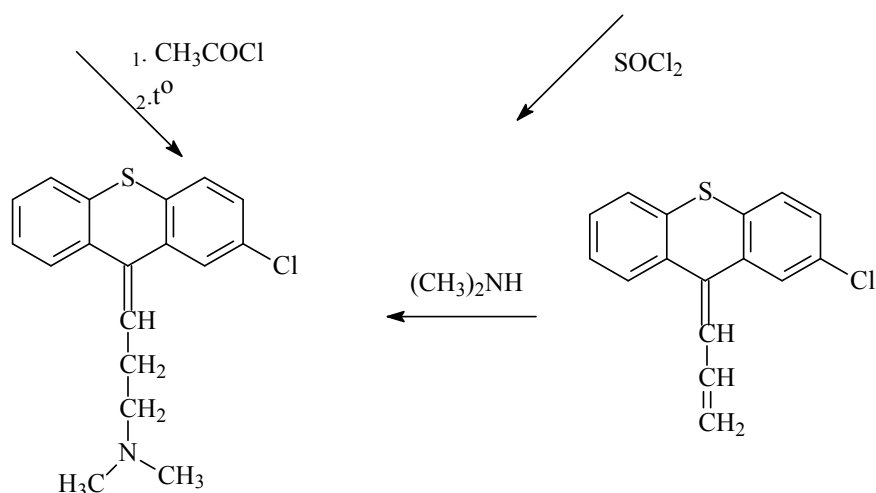
Хлорпротиксен, 2-хлоро-9[(1-диметиламино)-3-пропилиден]тиоксантен се синтезира от 2-хлоротиоксантон. Изходният 2-хлоротиоксантон се получава от 2-меркаптобензоена киселина при взаимодействие с 1-бromo-4-хлоробензен и се образува 2-(4-хлорофенилтио)бензоена киселина, която в реакция с фосфорен пентахлорид се превръща в киселинен хлорид. Той по-нататък чрез вътрешномолекулна циклизация с участието на амониев хлорид се получава 2-хлоротиоксантон.

Алтернативен път за получаване на 2-хлоротиоксантон е да се достигне до 2-(4-хлорофенилтио)бензоена киселина чрез взаимодействие на 2-йодобензоена киселина с 4-

хлоротиофенол. Полученият 2-хлоротиоксантон реагира като карбонилен компонент с 3-диметиламинопропил магнезиев бромид или с алилмагнезиев бромид, давайки съответния третичен алкохол. Дехидратирането на първия се извършва чрез ацилиране на третичната хидроксилна група с ацетилхлорид и последваща пиролиза на образувания ацетат, което води до получаването на желания Хлорпротиксен.

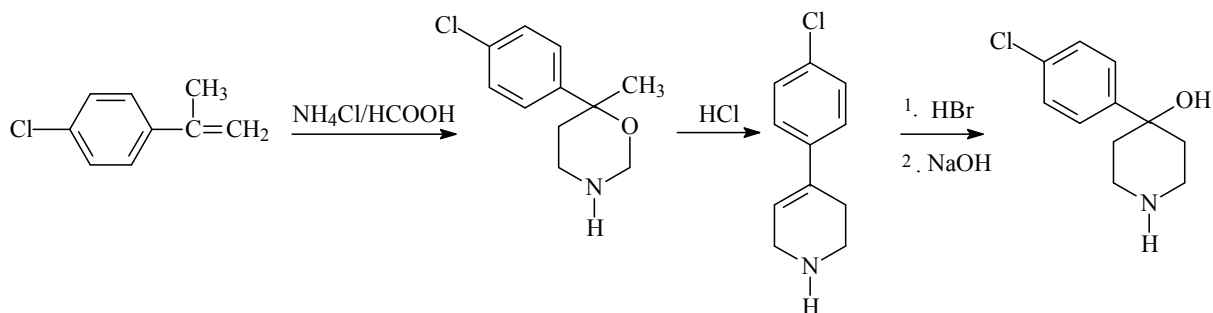
Дехидратирането на третичния алкохол (Б) се осъществява чрез хлориране с тионилхлорид. Образува се диен 2-хлоро-9-(3-пропен-1-илиден)тиоксантен, който реагира с диметиламин при висока температура до получаване на крайния продукт.

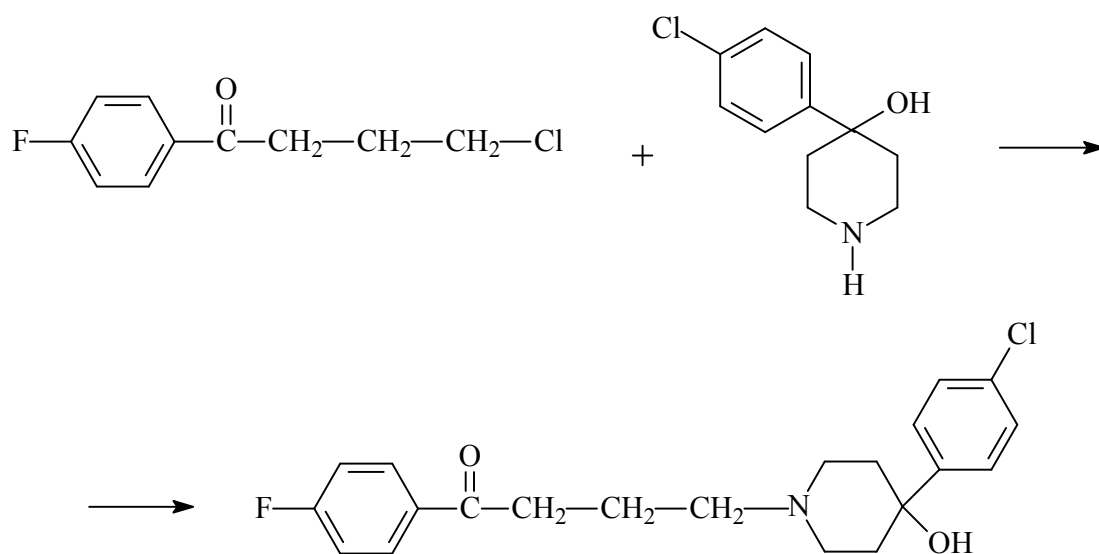




Халоперидол

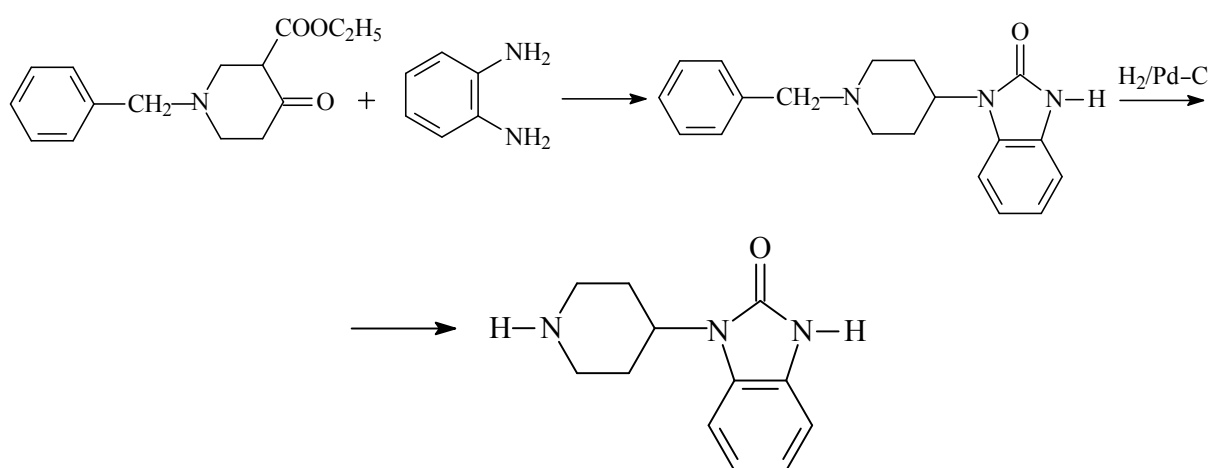
Халоперидол, 4-[4-(*p*-хлорофенил)-4-хидроксипиперидино]-4'-флуоробутиро-фенон, се синтезира чрез алкилиране на 4-(4-хлорофенил)-4-хидроксипиперидин с 4'-хлоро-4-флуоробутирофенон. 4-(4-Хлорофенил)-4-хидроксипиперидин се получава от 2-(4-хлорофенил)пропен и с последващо взаимодействие с мравчена киселина и амониев хлорид дава интермедиата 4-метил-4-(4-хлорофенил)-1,3-оксазин. След обработването на продукта със солна киселина се образува 4-(4-хлорофенил)-1,2,3,6-тетрахидропиперидин, което преминава през отваряне на хидрогенирания 1,3-оксазинов пръстен. Този етап е последван от дехидратация и рециклизация. Присъединяването на бромоводород към двойната връзка от 4-(4-хлорофенил)-1,2,3,6-тетрахидропиперидин и следваща алкална хидролиза на 4-(4-хлорофенил)-4-бромопиперидин дава 4-(4-хлорофенил)-4-хидроксипиперидин. Последният взаимодейства с 4'-хлоро-4-флуоробутирофенон до получаването на крайния продукт Халоперидол.

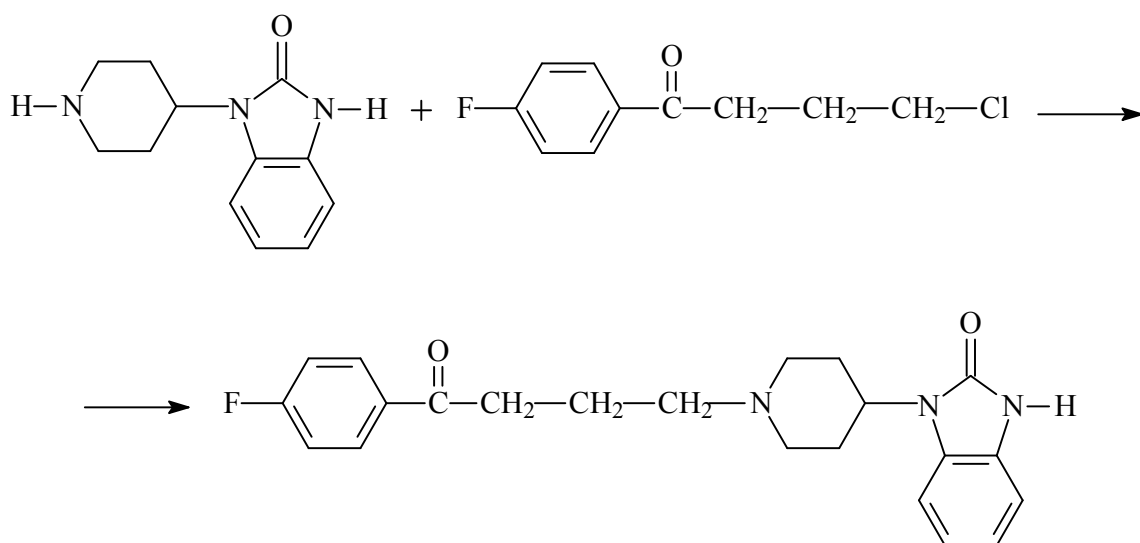




Дроперидол

Дроперидол, 1-[1-[3-(*p*-флуоробензоил)пропил]-1,2,3,6,4-пиридил]-2-бензилимидазолинон се синтезира от 1-бензил-3-карбетоксипиперидин-4-он, който реагира с *o*-фенилендиамин. Продуктът, който се получава при тези реакционни условия, е 1,5-бензодиазепин. Последният се превръща в 1-(бензил-1,2,3,6-тетрахидро-4-пиридил)-2-бенз-имидазолон. Дебензилирането на продукта с водород и катализатор паладий в 1-(1,2,3,6-тетрахидро-4-пиридил)-2-бензилимидазолон и алкилирането му с 4'-хлоро-4-флуоробутирофенон води до крайния продукт Дроперидол.





Технология за производство на антикоагуланти от кумаринов тип

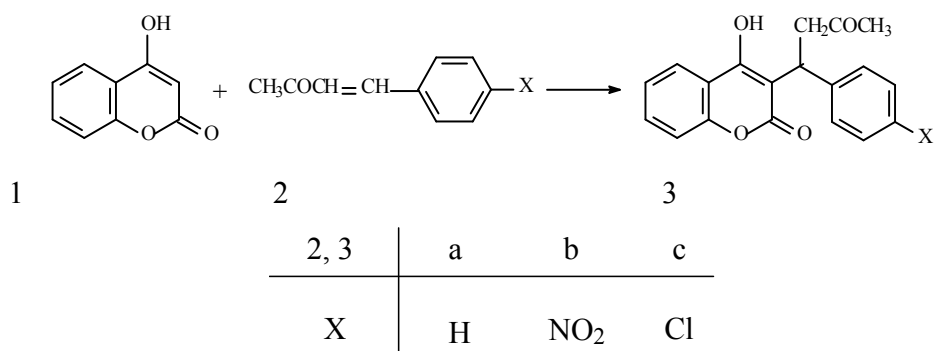
Разработена е патентно чиста лабораторна технология за получаване на 4-хидрокси-3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-2H-хромен-2-он, известен в клиничната практика с наименованията Аценокумарол, Синтром, Синкумар, а впоследствие и с българското наименование Ниффкумар.

В литературата се съобщават различни методи за получаване на Аценокумарол: Еквимолекулна смес от 4-хидроксикумарин и 4-(4-нитрофенил)-3-бутен-2-он се нагрява на маслена баня при температура 135-140°C в продължение на 12 до 14 ч. След охлаждане твърдата маса се разтваря във възможно малко количество ацетон и се прибавя към разреден разтвор на натриева основа при разбъркване. Обработва се с активен въглен, разрежда се с вода, филтрува се от въглена и неразтворените смолисти вещества. Бистрият разтвор се подкислява със солна киселина, при което продуктът се утаява и филтрува. Добивът е много нисък, продуктът – силно онечистен.

По-различен е методът за получаване на Аценокумарол, при който 4-хидроксикумарин се разтваря в оцетна киселина, към разтвора се прибавя сярна киселина, фосфорна киселина или борен трифлуорид етерат и сместа се нагрява при температура 100–110°C. Към горещия разтвор се прибавя 1-(4-нитрофенил)-3-бутин-1-ол. Сместа се нагрява при температура 110°C и след охлаждане се излива върху лед. Добивът на Аценокумарол е около 70 %. Продуктът се използва като родентицид.

Разработеният във Фармцевтичния факултет при МУ – София метод за синтез на Аценокумарол се състои във взаимодействие на 4-хидроксикумарин и 4-(4-нитрофенил)-3-бутен-2-он в еквимоларни количества при кипене във водна среда и разбъркване до втвърдяване на органичната фаза. След охлаждане на реакционната смес суровият продукт се изолира и пречиства чрез прекристализация из ледена оцетна киселина.

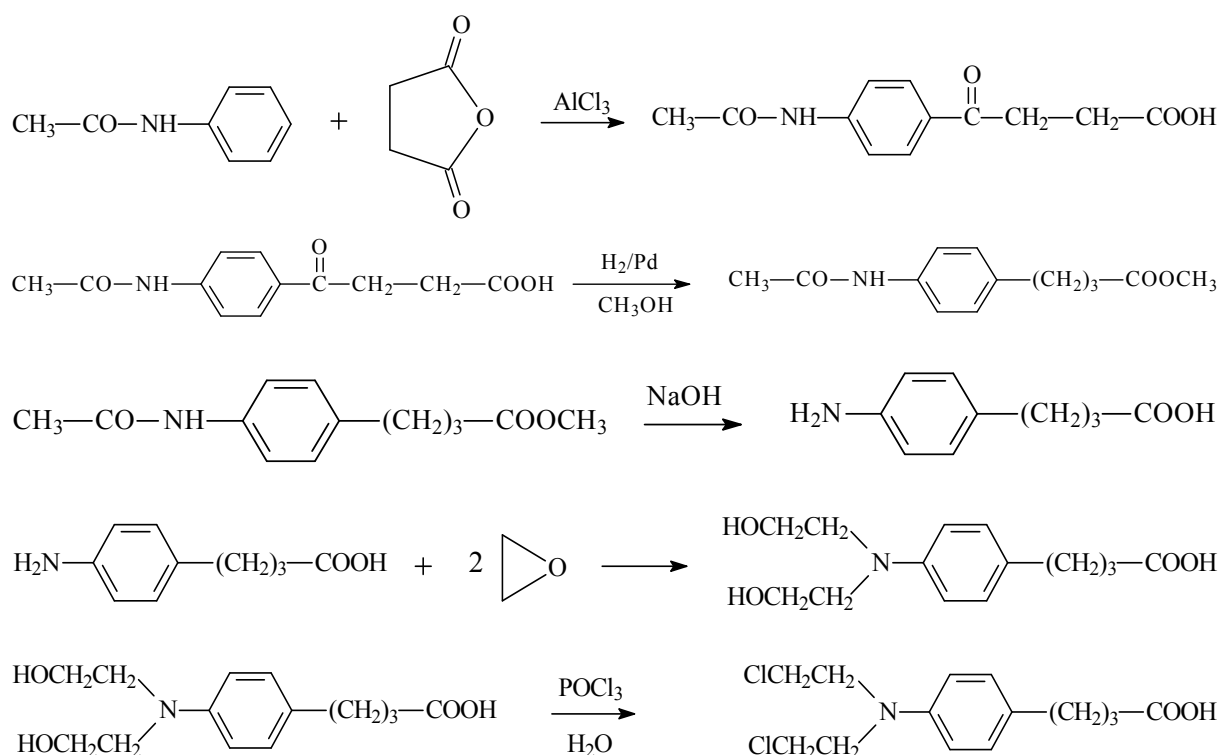
Предимствата на метода са няколко: използва се вода като реакционна среда, работи се при по-ниска температура, намалено е най-малко наполовина времетраенето на реакцията, съкратени са многобройните операции по изолирането и пречистването на продукта, не се използват големи обеми за получаване на малки количества продукт, полученият продукт е чист и с добър добив.



Алкилиращи вещества с противотуморно действие

Хлорамбуцил

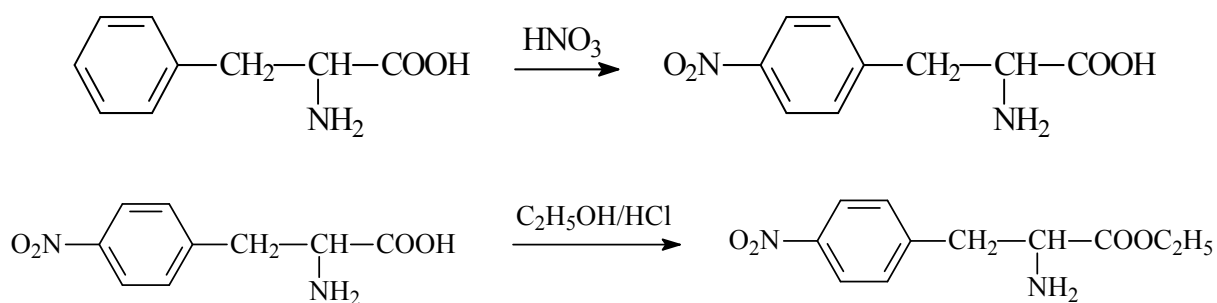
Хлорамбуцил, 4-[p-[бис-(2-хлоретил)амино]фенил]бутанова киселина се получава от ацетанилид и анхидрида на янтарната киселина. В първата стъпка се получава 4-(4-ацетаминофенил)-4-оксобутанова киселина. Кетогрупата в това съединение се редуцира с водород при катализатор Pd/C в среда от метанол. Така се образува метилов естер на 4-(4-ацетаминофенил)бутанова киселина.

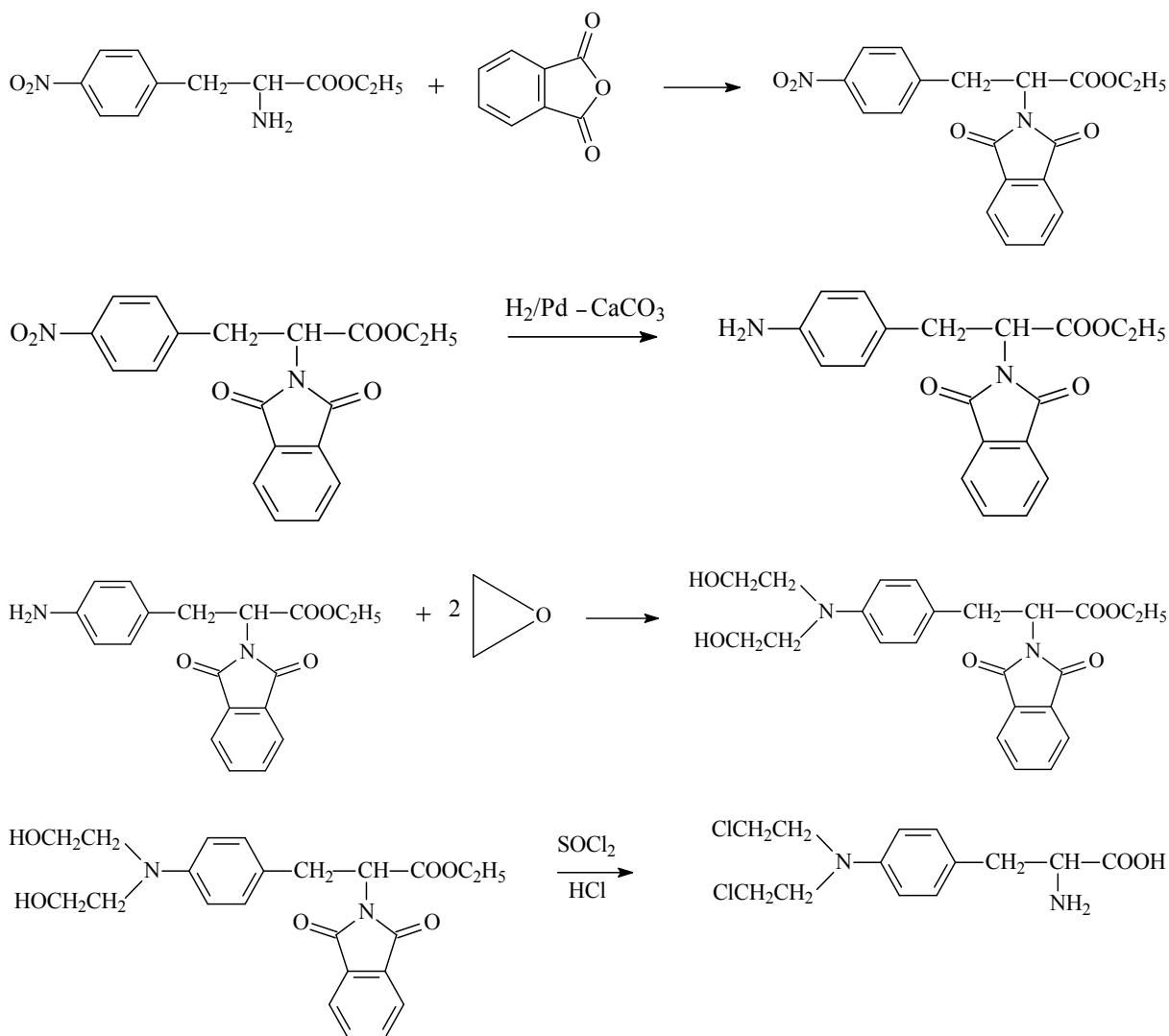


Метиловият естер на 4-(4-ацетиламинофенил)бутановата киселина се подлага на хидролиза в алкална среда, в резултат на което се получава 4-аминофенилбутанова киселина. Аминогрупата се третира с етиленоксид до 4-[p-бис(2-хидроксиетил)амино]фенил]бутанова киселина. Хидроксиетиламиногрупата се обработва с фосфорен оксихлорид и се изолира крайният продукт Хлорамбуцил.

Мелфалан

Мелфалан, L-3-[p-[бис-(2-хлороетил)амино]фенил]аланин е структурен аналог на Хлорамбуцил, в чиято структура фрагментът на бутановата киселина е заместен с остатък на аланина. Лекарственият продукт се синтезира от L-фенилаланин по схемата:

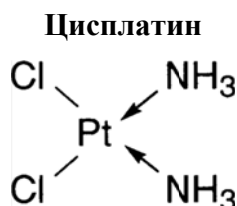




Нитрирането се осъществява с концентрирана азотна киселина до 4-нитрофенилаланин. При взаимодействие с етанол в присъствие на хлороводород (газ) се изолира етилов естер на 4-нитрофенилаланин, хлороводородна сол. Аминогрупата се защитава чрез обработване с фталов анхидрид и превръщането му във фталимид. Нитрогрупата се редуцира до аминогрупа с катализатор паладий, нанесен върху калциев карбонат. Полученият ароматен амин взаимодейства с етиленоксид, при което се получава бис-(2-хидроксиетил)амино производно. Хидроксилните групи се заместват с хлорни атоми при третирането им с тионилхлорид, а защитните групи се отстраняват при хидролиза в солно кисела среда до получаване на Мелфалан. Препаратът се прилага орално или интравенозно. Рацемичната смес на съединението се използва под наименованието Сарколизин или Рацемфалан.

Платинови комплекси

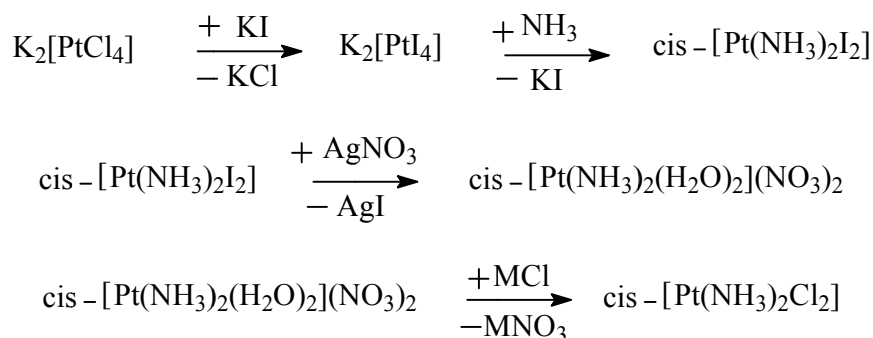
Платиновите комплекси са широко използван клас противотуморни препарати. Почти 50% от химиотерапията на раковите заболявания е базирана на тях. Те са причислявани към алкилиращите цитостатици поради сходния им механизъм на действие. Изходно вещество за получаване на платиновите препарати е $K_2[PtCl_4]$.



цис-Диаминдихлороплатина(II) представлява жълто-оранжев прах, слабо разтворим във вода, умерено в ДМФ и неразтворим в етанол.

Комплексът е получен за пръв път от Регуоне още през 1847 г. (повече от 100 години преди откриване на цитостатичните му свойства). За получаването му може да се използва директно взаимодействие между воден разтвор на $K_2[PtCl_4]$ и NH_4OH (25% воден разтвор на NH_3) в отношение 1:2. При този подход добивите не са достатъчно високи поради образуването на странични продукти.

Подобрен метод е предложен от Dhara през 1970 г., който се използва с несъществени модификации и днес за получаването на Цисплатин и негови аналози. Схемата е:



1) Към воден разтвор на $K_2[PtCl_4]$ се прибавя разтвор на KI (в умерен излишък – отношение 5:1 спрямо платиновата сол) и при непрестанно разбъркване се нагрява до $35^\circ C$. Сместа се разбърква около 15 минути до пълно превръщане на $K_2[PtCl_4]$ в $K_2[PtI_4]$. Към получения тъмен

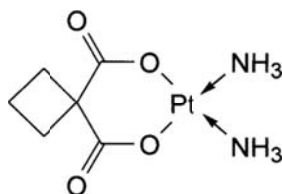
разтвор се добавя 25% воден разтвор на амоняк и се разбърква до пълното отделяне на *cis*-[Pt(NH₃)₂I₂] като тъмножълт кристален прах. Продуктът се филтрува, промива с вода, етанол и леден диетилов етер и се суши под вакуум. Добивът е почти количествен.

2) *cis*-[Pt(NH₃)₂I₂] се суспендира във вода и към получената суспензия се добавя AgNO₃. Суспензията се разбърква на тъмно 10-12 часа и отделеният AgI се филтрува през специални филтри с малки пори под вакуум.

3) Към получения (бистър!) разтвор се прибавя кристален KCl (или концентрирана HCl) в отношение $n(\textit{cis}\text{-[Pt(NH}_3\text{)}_2\text{I}_2\text{)}]:n(\text{KCl}) = 1 : 2,1$. Сместа се разбърква 2 часа, охлажда се до 0°C и полученият жълт преципитат се филтрува през стъклен филтър, промива се с ледена тридестилирана вода, етанол и диетилов етер и се суши над P₂O₅. Добивът е над 95%.

Основно предимство на метода е, че се получава само активният *cis* изомер.

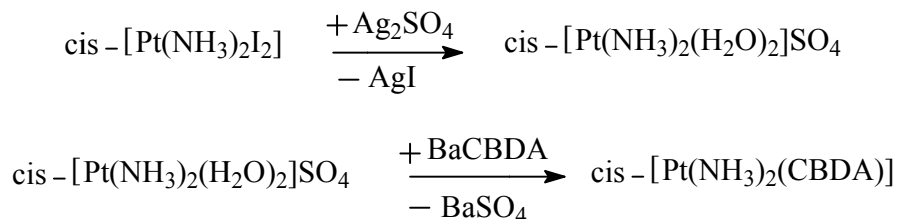
Карбоплатин



Диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат)платина(II)

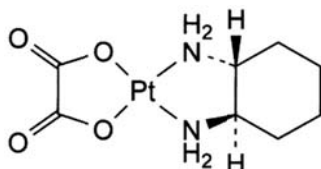
Карбоплатин е платинов комплекс II генерация, с терапевтичните свойства на Цисплатин и подобрен токсикологичен профил. За получаването му може да се използва методът на Dhara, като в последния етап вместо KCl се добавя динатриевата сол на 1,1-циклобутан дикарбоксилатната киселина (CBDA). В този случай се налага умерено нагряване (до 50°C) и по-продължително разбъркване. Поради по-високата разтворимост на този комплекс обаче е по-трудно изолирането му и пречистването му от отделения NaNO₃ без загуби.

По-късно е предложен по-добър метод с използването на бариева сол на CBDA.



Бариевата сол се получава *in situ* при взаимодействието на $\text{Ba}(\text{OH})_2$ с CBDA. Този разтвор се добавя към разтвора на аква комплекса на Pt(II) и веднага се отделя бялата утайка от BaSO_4 , филтрува се и разтворът се концентрира до отделянето на Carboplatin.

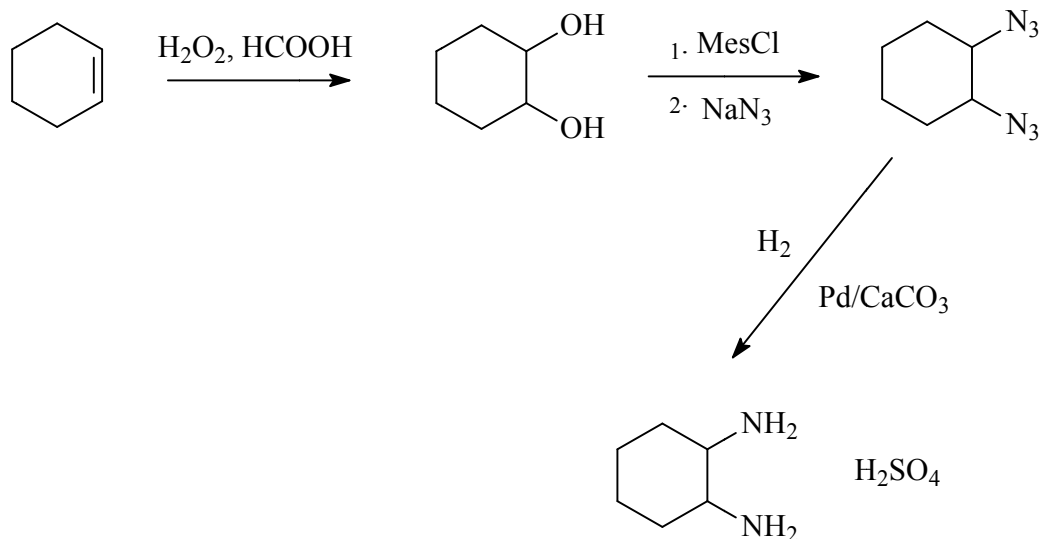
Оксалиплатин



(SP-4-2)-(1R,2R)1,2-Циклохександиаминооксалатоплатина(II)

При Оксалиплатин е възможна оптична изомерия, поради наличните два стереоцентра в молекулата на 1,2-диаминоциклохексана (DACH). Само комплексът с *trans*(1R,2R)-DACH е клинично ефективен.

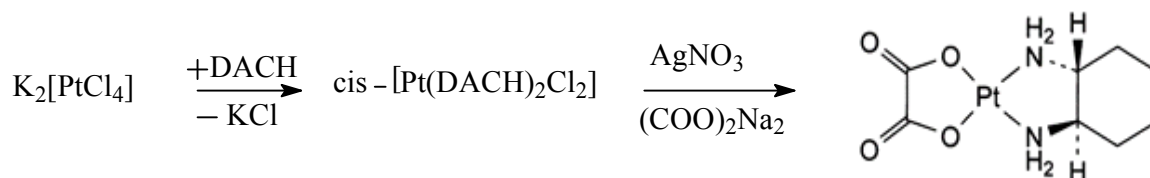
Синтетична схема за получаване на *trans*-DACH (Транс-диаминоциклохексан):



Първоначално циклохексенът се трансхидроксилира с помощта на водороден пероксид в присъствие на мравчена киселина. Трансдиолят се превръща в диазид чрез мезилиране и последваща нуклеофилна субституция с NaN_3 . Следва каталитично хидрогениране с катализатора на Lindlar (Pd/CaCO_3) и изолиране на рацемична *trans*-(R,R/S,S) сол на DACH като сулфат.

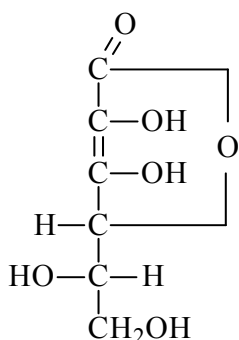
За разделянето на двата енантиомера може да се използва дериватизиране (например с L-винена киселина) и разделяне на двата диастеромера чрез фракционна прекристализация. Друг вариант е използването на препаративна HPLC с хирални колони.

Получаване на платиновия комплекс

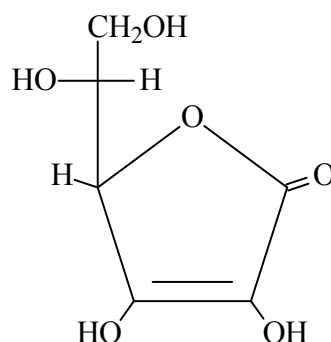


Производство на водноразтворими витамини

Витамин С



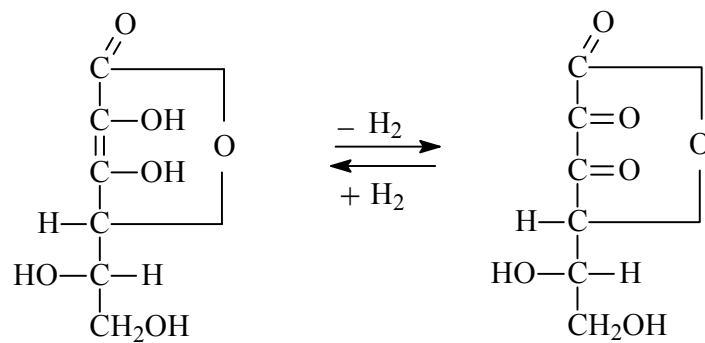
γ -Лактон на 2-кето-L-гулоновата к-на



5-(1,2-dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one

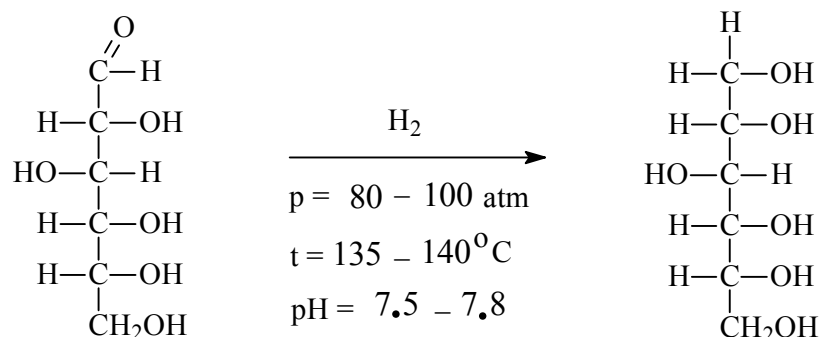
Друмон дава наименованието витамин С. Изолиран е през 1928 г. от Сент Дьорди от кората на надбъбречната жлеза. Химически представлява кетохексонова киселина, а през 1933 г. получава наименованието аскорбинова киселина. По-късно е доказана структурата на вит. С, а през 1935 г. е осъществен синтезът му от Райхщайн, Грюснер и Опенауер (1938 г.). Схемата на получаването на вит. С лежи в основата на промишленото производство.

Вит. С участва в окислително-редукционните процеси в организма, както и в състава на ферменти, обуславящи окислителното дишане. Заедно с вит. Р обезпечава еластичността на стените на капилярите.



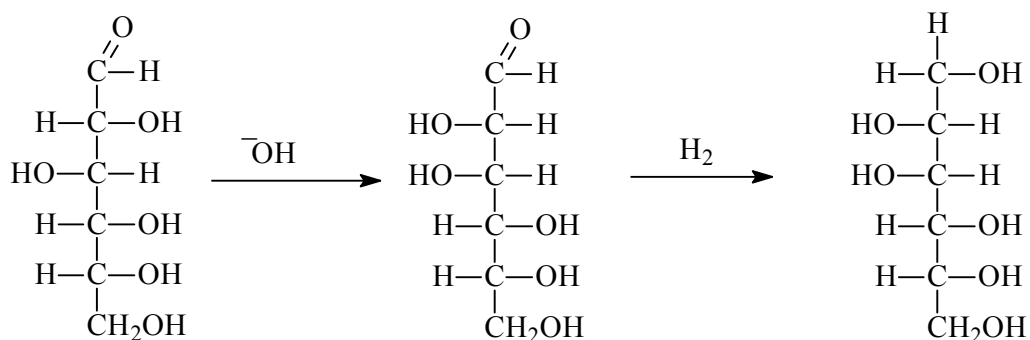
Производството е сложно и многоетапно:

1. Получаване на L-сорбит от D-глюкоза



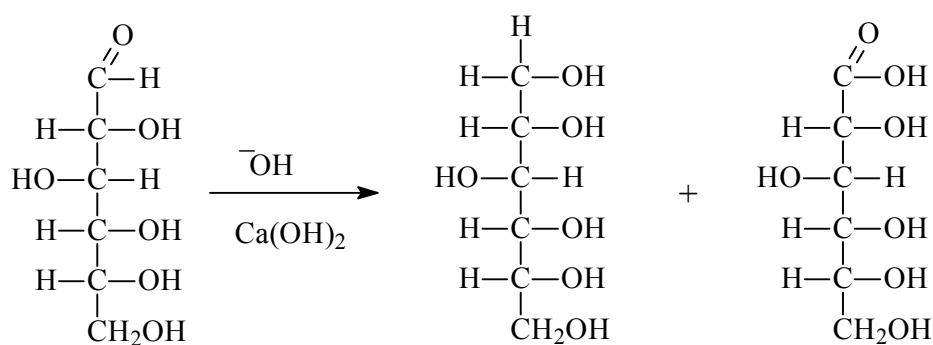
Осъществява се каталитично хидрогениране на глюкоза в присъствие на скелетно никелов катализатор при температура 135-140 °С, налягане 80-100 атм., рН = 7.5-7.8 в продължение на 2.5-3 ч. Протичат и следните странични реакции:

- В алкална среда или минерални соли настъпва частична изомеризация на D-глюкоза в D-маноза, която при хидрогениране се превръща в D-манит



D-манит

- В алкална среда протича и реакцията на Каницаро



Страничните реакции се блокират, като се поддържа рН в посочените граници.

Процесът на хидрогениране на глюкозата се провежда по следния начин:

50-55 % воден разтвор на глюкоза се третира с активен въглен, филтрува се и пречистеният разтвор се подлага на хидрогениране в автоклав с бъркалка, кожух за нагряване, налягане 80-100 атм., скелетно никелов катализатор (5 % по отношение на глюкозата), рН = 7.5-7.8, времетраене 2.5-3 ч. Към пречистения разтвор на глюкоза се прибавя катализаторът, варно мляко за коригиране на рН на средата, въздухът се отстранява чрез двукратно продухване на автоклава с азот под налягане, след това с водород. Апаратурата се нагрява до необходимата температура, водородът се подава до налягане 80-100 атм. Краят на процеса се установява, като престане поглъщането на водород, т.е. не се наблюдава понижаване на налягането в автоклава. Водородът се изпуска от апарата и разтворът с катализатора под налягане се прехвърля в делителна фуния, филтрува се през нуч-филтър. Филтратът се съхранява в сборник за L-сорбит, а отработеният катализатор се промива с гореща вода за регенериране.

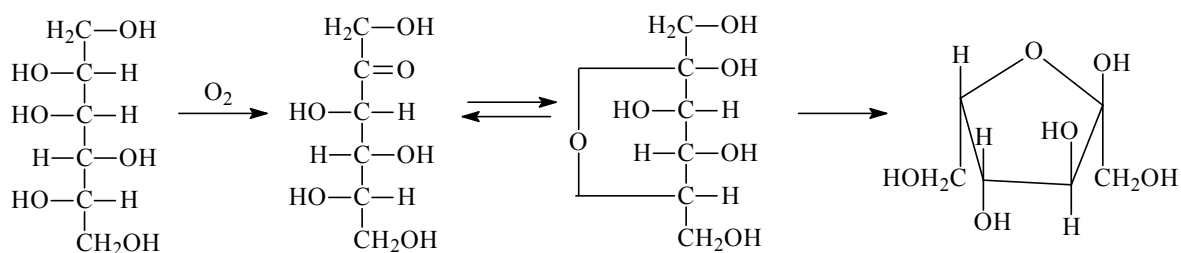
Преди да се подложи на по-нататъшна преработка, L-сорбитът се подлага на почистване от йони на тежки метали:

1. С помощта на подходящи йонообменни смоли, които задържат (свързват) йоните на тежките метали;
2. Чрез химични взаимодействия – разтворът се обработва с динатриев хидрогенфосфат и калциев карбонат. Железните йони се свързват под формата на неразтворими фосфати и карбонати.

Пречистеният разтвор на L-сорбит се използва за получаване на L-сорбоза. Окислението се осъществява с участието на оцетнокисели бактерии (ацетобактер субоксиданс и ацетобактер меланоген) и при температура 32-34°C, интензивна аерация със стерилен въздух, рН = 4.2 в края

на процеса при продължителност 18-20 ч. Микробиологичното окисление се разделя на следните етапи:

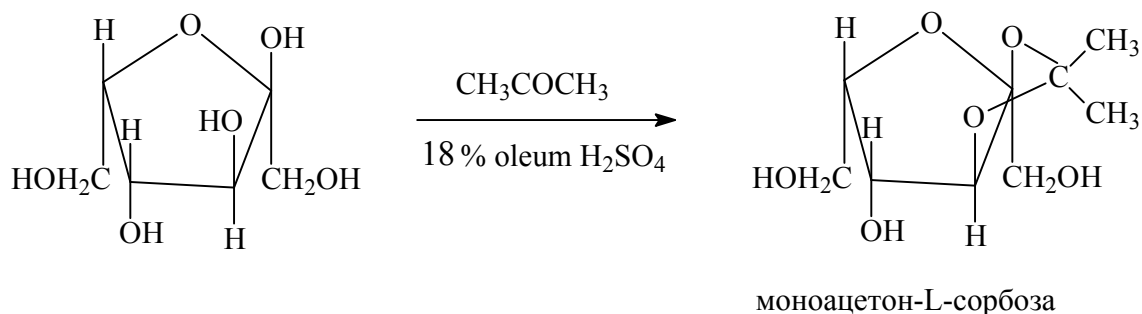
- Подготовка на работна микробиологична култура;
- Култивиране на посевния материал;
- Провеждане на окислението;
- Отделяне на крайния продукт L-сорбоза.

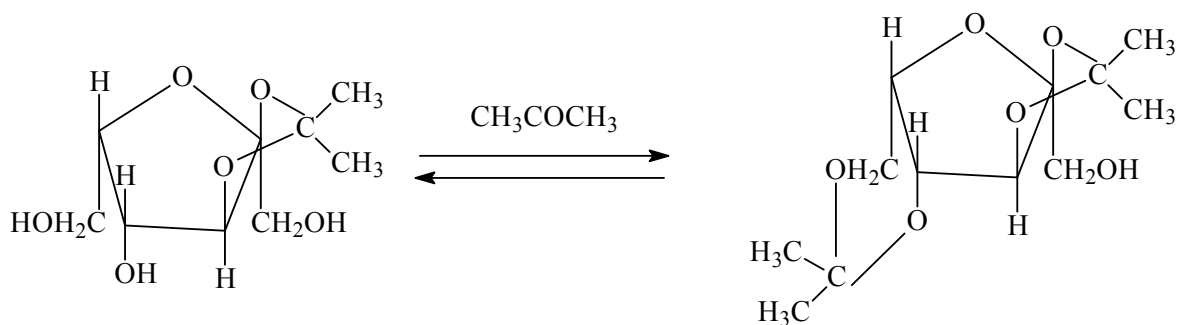


Разтворът в края на окислението съдържа около 25 % сухо вещество, богат е на колоидни частици, разпадни бактериални клетки и др. Отстраняването им от разтвора е задължително и затова се обработва с активен въглен. Филтратът се подлага на концентриране за получаване на кристална L-сорбоза. Тя е нестабилна при по-висока температура, разпада се и се карамелизира. Концентрирането се постига с помощта на вакуумдестилация при 100 мм живачен стълб и 100 °C. L-сорбозата кристализира в апарат кристализатор с бъркалка и водно охлаждане. Кристалната L-сорбоза се изолира чрез центрофугиране, промива се с ледена вода (1-2 °C) и се суши.

Получаване на диацетон-L-сорбоза

Защитават се хидроксилните групи чрез превръщането им в производни на ацетона.





диацетон-L-сорбоза

Ацетонирането се осъществява в присъствие на водоотнемащи средства (18 % олеум), при ниска температура. Получава се смес от моноацетон-L-сорбоза и диацетон-L-сорбоза. Реакцията е обратима и изместване на равновесието по посока на диацетон-L-сорбоза се постига чрез рязко понижаване на температурата до -8°C до -10°C . Диацетон-L-сорбоза е неустойчива и в присъствие на вода бързо хидролизира. Поради тази причина изходната суровина е със строго определена влажност и чистота.

Реакторът за провеждане на ацетонирането е от неръждаема стомана с кожух, бъркалка и съответен брой отвори на капака (за сорбоза, олеум и т.н.). От охлаждан мерник в реактора-ацетонатор се прибавя необходимото количество ацетон. От друг мерник се прибавя олеум (~ 0.5 л за 1 кг сорбоза). Към сместа ацетон/олеум се добавя предварително изсушена L-сорбоза. С разсол температурата на реакционната смес се поддържа $12-13^{\circ}\text{C}$. Разбърква се. L-сорбозата се разтваря и краят на процеса се определя от остатъчната L-сорбоза.

Следва неутрализация на киселия ацетонов разтвор на диацетон- и моноацетон-L-сорбоза. В реактор се прибавя 18-20 % разтвор на натриева основа – достатъчно да неутрализира сярната киселина и средата да остане слабо алкална. Разтворът на основата се охлажда и от реактора-охладител се добавя киселият ацетонов разтвор.

След края на неутрализацията разтворът се подлага на дестилация – отдестилира се ацетонът и се разделя моно- от диацетон-L-сорбоза. След края на дестилацията остатъкът се охлажда до $40-50^{\circ}\text{C}$ и при тази температура разтворът се разслоява. Горният слой съдържа диацетон-L-сорбоза.

Очистване на диацетон-L-сорбоза с натриева основа

Разтворът, съдържащ главно диацетон-L-сорбоза, се поставя в апарат-кристализатор и при охлаждане се прибавя 40-42 % разтвор на натриева основа, разбърква се 10-15 мин и сместа се оставя за 3-3.5 ч без разбъркване. Охлажда се до около 30°C и се разделя на два слоя:

- долен слой – алкален;

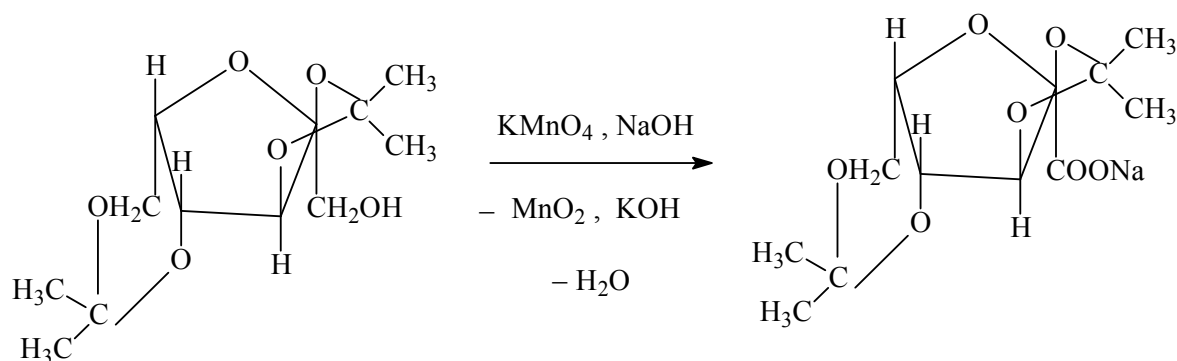
- горен слой – диацетон-L-сорбоза.

Горният слой се разрежда с вода до 10 % съдържание на сухо вещество. Разределеният разтвор се съхранява в сборник за чиста диацетон-L-сорбоза.

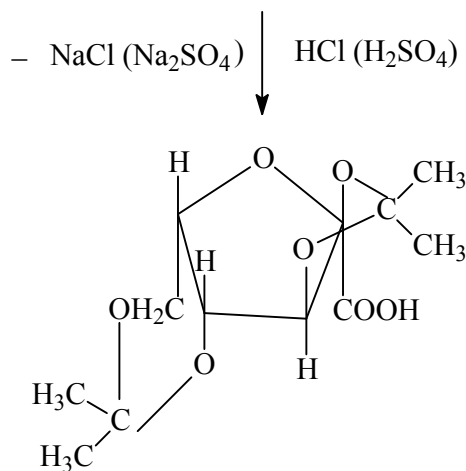
Получаване на монохидрата на 2-кето-L-гулоновата киселина

Получаването преминава през два стадия:

- Окислението на диацетон-L-сорбоза в алкална среда с калиев перманганат или с калиев хипохлорит. Окислението може да се представи със схемата:



Натриева сол на диацетон кетогулонова киселина



Процесът на окисление се провежда в реактор-окислител от неръждаема стомана, бъркалка и кожух за охлаждане с разсол. Разтвор на диацетон-L-сорбоза – 10 % съдържание на сухо вещество – се алкализира с 40 % натриева основа. На порции се прибавя калиев перманганат. Ходът на окислението се контролира хроматографски. Реакционната маса с азот под налягане се прехвърля в апарат за премахване на останалия нереагирал калиев перманганат.

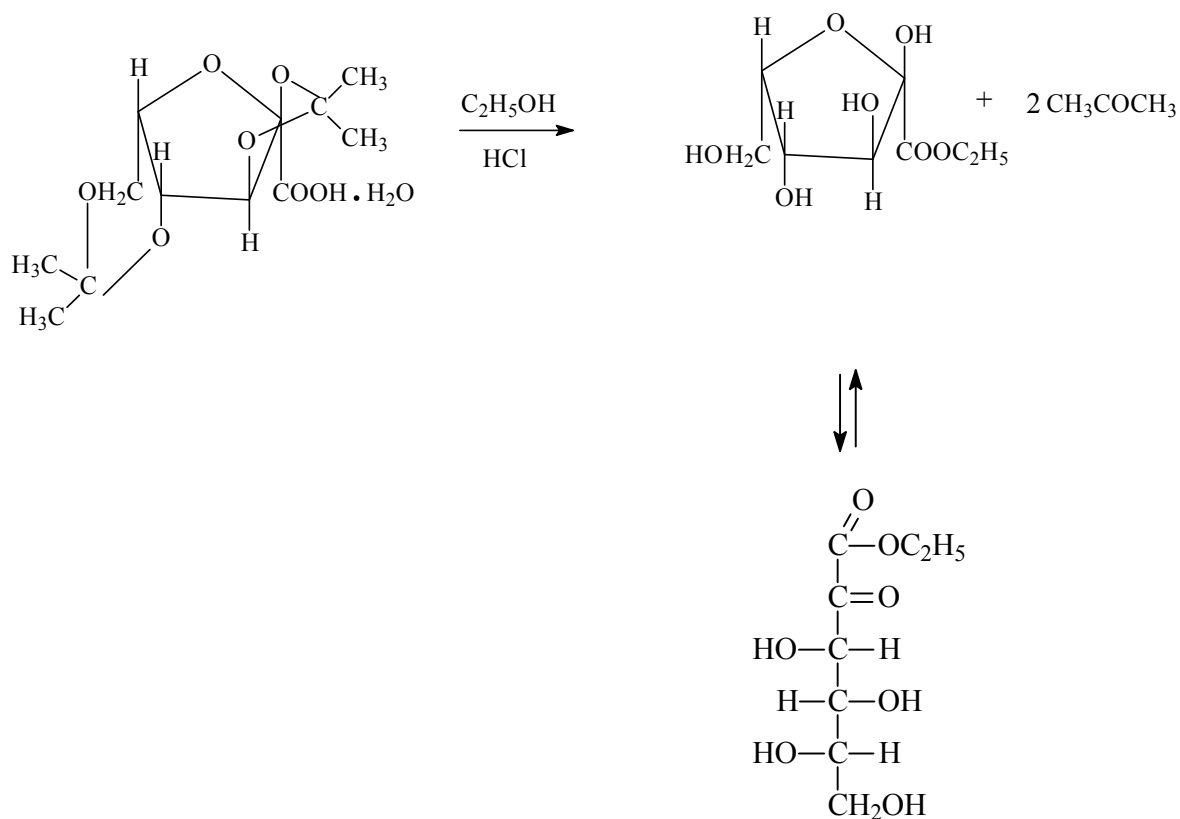
Монохидратът на диацетон-2-кето-L-гулоновата киселина се получава, като разтворът се прехвърля в апарат-хидратор при температура 0°C, pH = 1-2 и се прибавя смес от солна и сярна киселина. Сместа се оставя за 1 ч. Отделя се монохидратът. Утайката се филтрува, промива се

със студена вода до отрицателна реакция за хлоридни и сулфатни йони в промивните води. Монохидратът се центрофугира и се суши на барабанен сушилен апарат.

Разработен е метод за електрохимично окисление на диацетон-L-сорбоза до кетогулонова киселина. Добивът е 97 %.

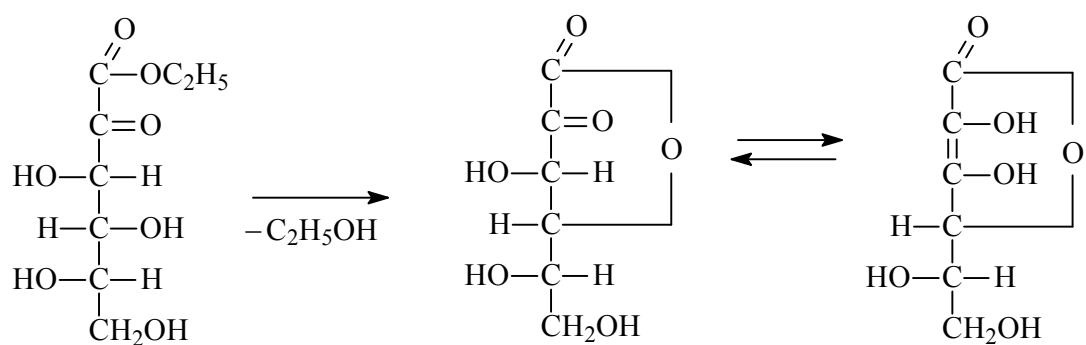
Лактонизация и енолизация. Получаване на техническа аскорбинова киселина

Аскорбиновата киселина (вит. С) се получава в резултат на енолизация и лактонизация на монохидрата на диацетон-2-кето-L-гулоновата киселина в среда от индиферентен разтворител (хлороформ или 1,2-дихлороетан) в присъствие на етанол, наситен с хлороводород. Взаимодействието протича в два етапа:



Извършва се естерификация и хидролиза и се отделя ацетон.

Енолизация и лактонизация на етиловия естер на 2-кето-L-гулоновата киселина



Кето-енолна тавтомерия

Енолизацията се осъществява при температура 57-58 °С в 1,2-дихлороетан за 7-8 ч.

В апарат-енолизатор се поставя регенериран или техн. 1,2-дихлороетан, към него монохидрата на диацетон-2-кето-L-гулоновата киселина и към сместа се добавя разтвореният хлороводород в етанол. Процесът е продължителен. От енолизатора реакционната смес се прехвърля в охладител при температура 10-15°С. Продуктът се отделя чрез центрофугиране.

Техническата аскорбинова киселина в центрофугата се промива със силно охладена вода (~ 0°С) и след това се суши при 80°С. Добивът е около 84 %. Тя се използва за приготвяне на хранителни продукти.

За медицински цели техническа аскорбинова киселина се прекристализира из дестилирана вода при нагряване в присъствие на активен въглен.