

Ю. А. Крюков, М. С. Василишин, О. С. Иванов, А. Г. Карпов,
И. А. Сурмачева, И. Р. Ахмадеев, С. В. Сысолятин

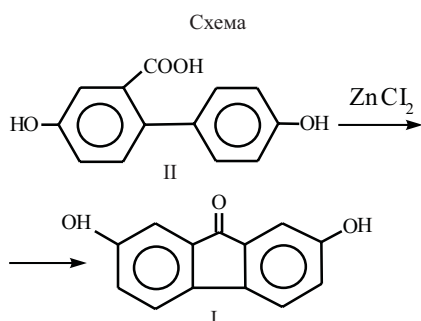
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИНТЕЗА 2,7-ДИГИДРОКСИФЛУОРЕНОНА В ПРОИЗВОДСТВЕ ТИЛОРОНА С ПРИМЕНЕНИЕМ РОТОРНО-ПУЛЬСАЦИОННОГО АППАРАТА

Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО РАН), Бийск, Россия, e-mail: ipcet@mail.ru

Статья содержит информацию о способе повышения качества и увеличения выхода 2,7-дигидроксифлуоренона путем использования в технологическом процессе роторно-пульсационного аппарата. Полученные результаты могут быть использованы при производстве препарата тилорон.

Ключевые слова: тилорон, роторно-пульсационный аппарат, 2,7-дигидроксифлуоренон.

В синтезе современного высокоэффективного противовирусного препарата тилорона [1, 2] в качестве одного из исходных реагентов используется 2,7-дигидроксифлуоренон (I). Для получения качественного продукта с высоким выходом большое значение имеет качество используемого в синтезе I, который, в свою очередь, получают циклизацией 4,4'-диоксифенил-2-карбоновой кислоты (II) в присутствии кислот Льюиса [3] по схеме.



Процесс проводят, нагревая в тигле смесь растертых в порошок реагентов. В лабораторных условиях измельчение и смешивание небольших количеств реагентов не представляет трудностей. При этом получается качественный продукт (не менее 99 % основного вещества) с высоким (75 – 80 %) выходом.

Экспериментальная технологическая часть

Реализация процесса в промышленном масштабе предусматривает получение однородной смеси хлористого цинка с мелкодисперсной водной суспензией II в больших объемах, что связано с рядом технических трудностей. Сушка и измельчение больших количеств кислоты требуют дополнительного оборудования, существенно увеличивают трудозатраты и значительно снижают производительность установки. Попытка получить гомогенную мелкодисперсную суспензию кислоты длительным перемешиванием влажного осадка кислоты с водой не привела к желаемому результату. Процесс проводили на опытной установке следующим образом: в реакционный аппарат с обогревом и перемешивающим устройством заливали необходимое ко-

личество воды, загружали расчетные количества хлористого цинка и влажного осадка II. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего нагревали до 180 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения и размывки реакционной массы водой продукт выделяли фильтрацией суспензии на вакуумном фильтре. Полученный продукт (I) анализировали методами дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) на термоаналитическом комплексе METTLER TOLEDO DSC 822^e (Швейцария) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1200 (США). На термограмме (рис. 1) наблюдается пик А поглощения тепла в интервале температур, характерном для плавления исходной кислоты (II).

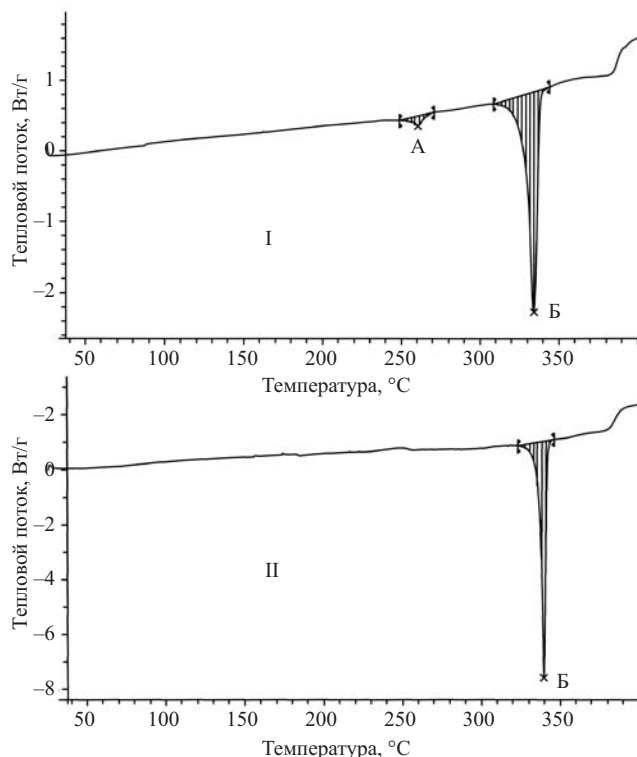


Рис. 1. Термограммы 2,7-дигидроксифлуоренона; I – без предварительной обработки исходной кислоты на РПА; II – с предварительной обработкой исходной кислоты на РПА

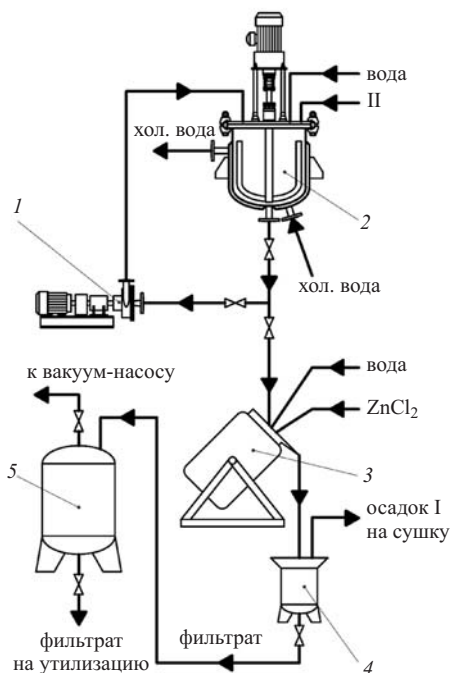


Рис. 2. Схема установки для синтеза 2,7-дигидроксифлуоренона с предварительным диспергированием исходной кислоты. 1 – роторно-пульсационный аппарат; 2 – аппарат с перемешивающим устройством; 3 – реакционный аппарат; 4 – вакуумный фильтр; 5 – сборник фильтрата.

Пик Б соответствует интервалу температур плавления I. Анализ полученного продукта методом ВЭЖХ подтвердил наличие в нем примеси вещества II в количестве 5,6 %. Помимо этого в продукте реакции (I) визуально наблюдаются включения частиц исходной кислоты размером 0,3 – 0,5 мм. Выход I составил 72 %.

Причиной ухудшения показателей синтеза по сравнению с лабораторными результатами является неполная конверсия исходной кислоты, что связано с неудовлетворительным качеством ее диспергирования в реакционном аппарате при проведении синтеза.

В последнее время для целей измельчения и суспендирования твердых веществ в жидкой фазе широко применяется аппаратура роторно-пульсационного типа (РПА). Такие устройства [4, 5], как правило, состоят из набора размещенных в рабочей камере вращающихся и неподвижных концентрических цилиндров. В стенках цилиндров расположены радиальные каналы, которые при работе аппарата периодически открываются и закрываются, придавая потоку обрабатываемой среды нестационарный характер. Интенсификация технологических процессов в РПА связана как с активизацией гидродинамических режимов, так и с одновременным механическим воздействием на частицы дисперсной фазы.

Перед проведением синтеза I для диспергирования исходной кислоты предложено применить роторно-пульсационный аппарат. Предварительное диспергирование II в воде и последующее взаимодействие полученной суспензии с хлористым цинком проводили на опытной установке (рис. 2). В состав установки входят

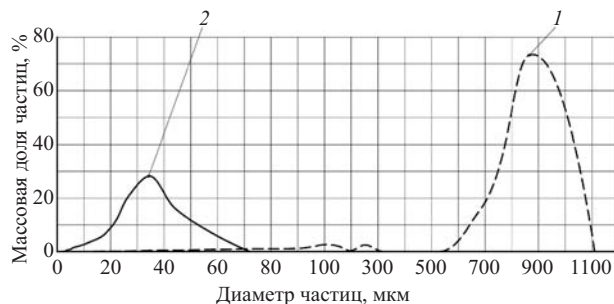


Рис. 3. Дисперсный состав суспензии исходной кислоты перед синтезом 2,7-дигидроксифлуоренона; 1 – до обработки на РПА; 2 – после обработки на РПА.

роторно-пульсационный аппарат 1 и аппарат с перемешивающим устройством 2. Последний имеет объем 0,1 м³ и снабжен двигателем мощностью 0,75 кВт, приводящим в движение якорную мешалку с частотой вращения 1,5 с⁻¹. Аппараты 1 и 2 соединены трубопроводом в единый циркуляционный контур. Также установка включает в себя реакционный аппарат с обогревом и перемешивающим устройством для проведения синтеза 3, вакуумный фильтр 4 и сборник фильтрата 5. Процесс диспергирования исходной кислоты осуществляли в двухступенчатом РПА с мощностью двигателя 2,2 кВт. В опытах использовался комплект сменных роторов с радиальным зазором между ступенями $\delta = 0,5 \cdot 10^{-3}$ м. О геометрических и напорно-расходных характеристиках данного аппарата нами было сообщено ранее [6]. Рабочие числа оборотов двигателя РПА изменяли в диапазоне 36 – 48 с⁻¹. Продолжительность диспергирования во всех опытах не превышала 0,5 ч, при этом температуру обрабатываемой суспензии поддерживали на уровне 20 – 22 °С. В экспериментах использовали осадок исходной кислоты с влажностью 50 %. Соотношение фаз “твердая – жидкая” поддерживали равным 1 : 2.

В аппарат 2 при включенной мешалке заливали 20 л воды и осуществляли ее циркуляцию по замкнутому контуру через РПА 1. Затем туда же загружали расчетное количество влажного осадка II. По окончании загрузки через определенные интервалы времени отбирали пробы суспензии для анализа дисперсного состава твердой фазы с помощью оптического анализатора размеров частиц Particle Image Processor PIP 9.1 (Япония). Полученную суспензию сливали в аппарат 3, где проводили синтез I. Полученный продукт выделяли

Зависимость результатов синтеза от состава исходной суспензии

Размер частиц суспензии исходной кислоты, мкм	Содержание, %		Т. пл. продукта, °С	Выход продукта, %
	основного вещества	исходной кислоты		
70 – 1100	94,0	5,6	333,6	72,0
5 – 70	99,4	–	338,3	77,0 – 78,0

фильтрацией на вакуумном фильтре 4. Результаты анализов показали высокое качество полученного продукта и отсутствие в нем примеси исходной кислоты. Содержание основного вещества составило 99,4 %. На термограмме (рис. 1) присутствует один пик фазового перехода в температурном интервале, характерном для плавления продукта (I). Выход I составил 77 – 78 %.

Результаты анализа дисперсного состава частиц исходной суспензии (рис. 3) показали, что использование РПА для диспергирования исходной кислоты позволяет получать однородную мелкодисперсную водную суспензию, что способствует более успешному протеканию реакции в гетерогенных условиях. При этом продукт I получается высокого качества с хорошим выходом. Проведенные эксперименты показали (таблица) зависимость результатов синтеза от дисперсного состава исходной суспензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко, *Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача*, ОЛМАмедиагрупп, Москва (2006), сс. 311 – 312.
2. Ю. Ф. Крылов (ред.), *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*, РЛС-2000, Москва (1999), с. 662.
3. А. В. Богатский, А. И. Грень, Л. А. Литвинова и др., *Докл. АН УССР, сер. Б*, **7**, 610 – 612 (1976).
4. М. А. Балабудкин, *Роторно-пульсационные аппараты в химико-фармацевтической промышленности*, Медицина, Москва (1983).
5. М. А. Промтов, *Пульсационные аппараты роторного типа: теория и практика*, Машиностроение-1, Москва (2001).
6. В. М. Фомин, А. В. Федоров, Т. А. Хмель и др., *Инж.-физ. журн.*, **81**(5), 817 – 826 (2008).

Поступила 07.12.09

SYNTHESIS PERFECTION OF 2,7-DIHYDROXYFLUORENONE IN MANUFACTURE OF TILORONE WITH APPLICATION OF ROTOR-STATOR SYSTEM

Y. A. Kryukov, M. S. Vasilishin, O. S. Ivanov, A. G. Karpov, I. A. Surmacheva, I. R. Achmadeev, S. V. Sysolyatin

Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies SB RAS (IPCET SB RAS), Russia, Biysk, e-mail: ipcet@mail.ru

The paper contains information on a method for improving the quality and increasing the yield of 2,7-dihydroxyfluorenone by using a rotary-pulsed apparatus in the process technology. The results obtained can be used in the manufacturing of Tilorone.

Key words: tilorone, rotary-pulsed apparatus, 2,7-dihydroxyfluorenone.