ББ гетероциклдерді синтездеу технологиясы

15-дәріс

Дәріскер: х.ғ.к., доцент Бажықова К.Б.

Фуран, тиофен, пиррол және басқа да гетероциклдер



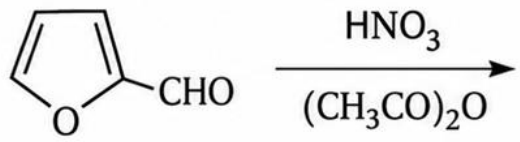
Ароматтық қасиеті бар

Орынбасу реакциялары тән

Көптеген дәрілік заттар алынады



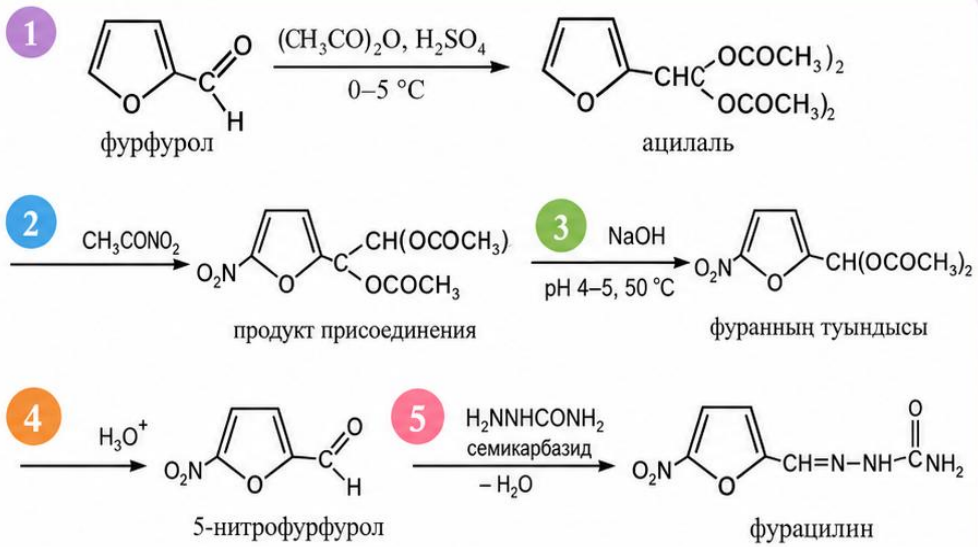
Медицина үшін маңызды — нитроорынбасқан фуран, әсіресе 5-нитрофурандар, микробқа қарсы әсері бар, уыттылығы төмен.



5-нитрофурфурол

ФУРАЦИЛИН СИНТЕЗІ
(5-нитро-2-фурфурилидэнсемикарбазид)

Синтез сызбанұсқасы



Дайын өнім

Фурацилін (нитрофурал)



- Сары түсті кристалды ұнтақ
- Суда нашар ериді, спиртте ериді
- Жергілікті антисептикалық, микробқа қарсы әсері бар
- Дәрілік формалар: таблеткалар, ерітінділер, сыртқа қолдануға арналған ұнтақ, жақпалар

Технологиялық сатылары

1 Ацилаль түзу



- Фурфуролды сірке қышқылының ангидридімен
- H_2SO_4 қатысында 0–5 °C-та ацилальға айналдырады.
- Реакторда араластырып, температураны төменде ұстайды.

2 Нитрқосылу



- Ацилальге CH_3CONO_2 (ацетилнитрат) қосылады.
- Нитрқосылу реакциясы жүргізіледі.
- Температураны 0–5 °C-та ұстайды.

3 Гидролиз



- Реакциялық қоспаны NaOH ерітіндісімен
- pH 4–5 дейін бейтараптайды.
- 50 °C-та гидролиз жүргізіліп, 5-нитрофурфурол түзіледі.

4 Ацильды ыдырату



- Қоспаны қышқыл ортада (H_3O^+) өңдеп,
- 5-нитрофурфуролды босатады.
- Сүзу және тазарту жүргізіледі.

5 Фурацилін түзу



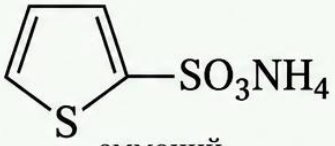
- 5-нитрофурфуролды семикарбазидпен конденсациялайды.
- Реакцияда су бөлінеді, қоспаны қыздырып жүргізеді.
- Түзілген фурацилінді сүзеді, жуады, қайта кристалдайды.
- Дайын өнімді кептіреді.

Фурацилін

Тиофен туындылары



Ихтиол (аммоний ихтиолсульфонаты)



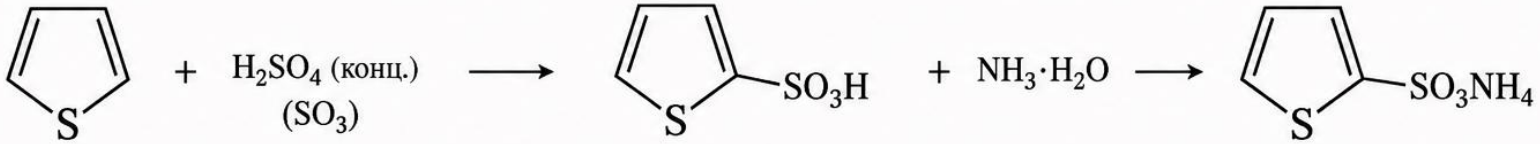
аммоний тиофенсульфонаты (ихтиол)

Ихтиол жақпа майы

(10–20 %)



Синтез теңдеуі



тиофен — тиофенсульфон қышқылы — аммоний тиофенсульфонаты (ихтиол)

Ихтиолдың қасиеттері

- Қабынуға қарсы
- Антисептикалық
- Жергілікті ауырсынуды сездірмейтін (анальгетикалық) әсері бар



Қолданылуы

- Тері ауруларында (фурункул, карбункул, абсцесс)
- Жұмсақ тіндердің қабынуында
- Тері жаралары, экзема
- Созылмалы тері ауруларында

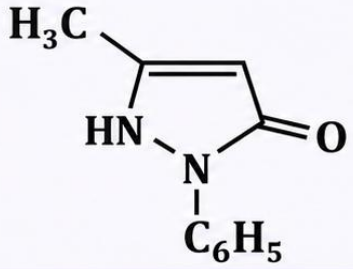
1-фенил-3-метил-5-пиразолон және пиразолон мен пиразолидин-3,5-дион туындылары

- 1-фенил-3-метил-5-пиразолон туындылары өндірісінде негізгі препараттар — **антипирин, амидопиринге** кешенді келу керек.

- Бастапқы заттың алынуы мен соңғы өнімдер технологияларының бір-біріне өзара жақындығы, аралық және соңғы өнімдердің сапасы, өндіріс қалдықтарын утилизациялау ерекшелігі, өндірістің экономикалық көрсеткіштеріне байланысты.

Тарихи мәлімет

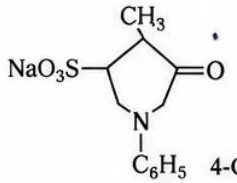
1983 ж. неміс химигі **Кнорр** сірке қышқылды эфирдің фенилгидразинмен конденсациясынан ыстықты қайтаратын тетрагидрохинолин туындысын алды. Кейіннен оның алған заты **1-фенил-3-метил-5-пиразолон (ФМП)** деп идентификацияланады.



1-фенил-3-метил-5-пиразолон (ФМП)

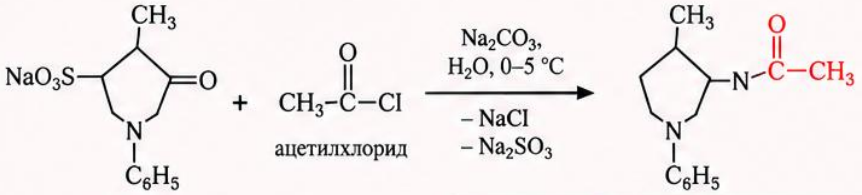
1-фенил-3-метил-5-пиразолонды алу және оның туындылары (амидопирин, анальгин)

Аралық өнім – 4-сульфаминоантипирин (мононатрий тұзы, 4-СААР)



4-СААР (мононатрий тұзы)

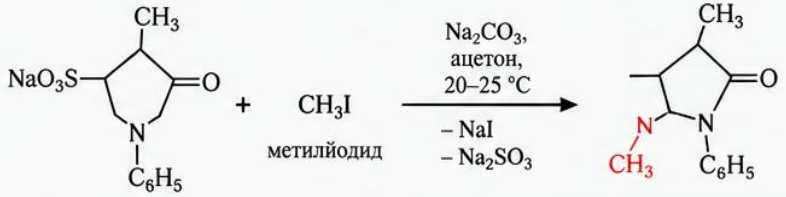
Амидопирин алу (ацилдеу реакциясы)



4-СААР (мононатрий тұзы)

Амидопирин (4-ацетил-1-фенил-3-метил-5-пиразолон)

Анальгин алу (метилдеу реакциясы)



4-СААР (мононатрий тұзы)

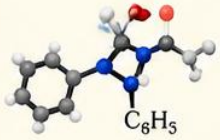
Анальгин (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон)

Технологиялық сатылары (жалпы)

1. 4-СААР (мононатрий тұзы) алу
2. Сәйкес реагентпен өңдеу (ацетилхлорид немесе метилйодид)
3. Реакцияны жүргізу (0–25 °C)
4. Натрий хлориді мен натрий сульфитін бөліп алу (сүзу, жуу)
5. Өнімді кристалдандыру, кептіру, тазарту

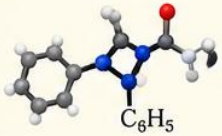
Өнімдер

Амидопирин



- Ақ түсті кристалды ұнтақ
- Суда аз ериді, этанолда, ацетонда жақсы ериді
- Аналгетикалық, қабынуға қарсы, қызуды түсіретін әсері бар

Анальгин



- Ақ түсті кристалды ұнтақ
- Суда ериді, этанолда жақсы ериді
- Күшті ауырсынуды басатын, қызуды түсіретін әсері бар

Қолданылуы



- Ауырсынуды басатын
- Қабынуға қарсы
- Қызуды түсіретін



- Күшті анальгетик
- Қызуды түсіреді
- Спазмолитикалық әсері бар

Химиялық модификациялау

1883 ж. → **антипирин**

1896 ж. → **амидопирин**

1922 ж. → **анальгин**

ФМП қазіргі уақытта да осы дәрілік заттарды алу үшін бастапқы шикізат ретінде қолданылады

Осылайша өндірісте ФМП фенилгидразин мен ацетосірке эфирінің конденсациясынан 2 сатыда аралық өнім — сірке қышқылды фенилгидразонды бөлмей келесі сызба бойынша алады

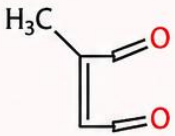
1-Фенил-3-метил-5-этоксипиразолон синтезі
(фенилгидразин және дикетенден)

Реагенттерді алу



Фенилгидразин

+



Дикетен

Реакция жүргізу

$NaHSO_3$
36,5% ерітінді



pH 5,6–5,8
85–100 °C
1,25 сағ

Процесті аяқтау және кристалдандыру



78–84 °C

Салқындату, сумен кристалдандыру

Өнімді бөлу және кептіру

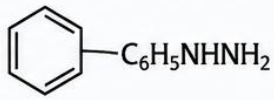


Сұзу, жуу, кептіру



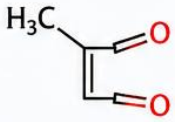
1-фенил-3-метил-5-этоксипиразолон

Реакция теңдеуі және механизм

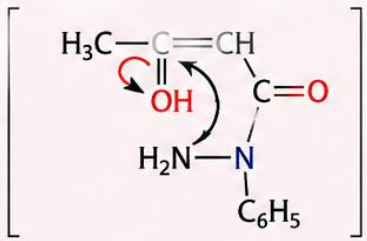


Фенилгидразин

+

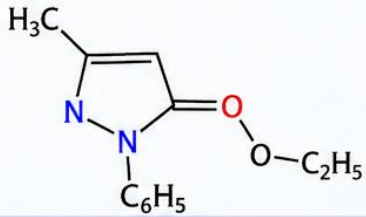


Дикетен



Аралық өнім

$-H_2O$



1-фенил-3-метил-5-этоксипиразолон
(қосымма өнім)

Технологиялық параметрлер

$NaHSO_3$	pH	85–100 °C	Кристалдандыру
36,5%	5,6–5,8	1,25 сағ	78–84 °C

Артықшылықтары

- Дикетеннің жоғары реакциялық қабілеті
- Жоғары шығым (88,3–88,5%)

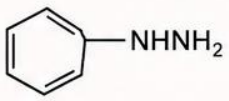
Өнім



1-фенил-3-метил-5-этоксипиразолон
(ақ кристалды ұнтақ)

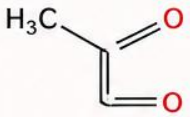
Антипиринді алу (технологиялық сызба)

Шикізаттар



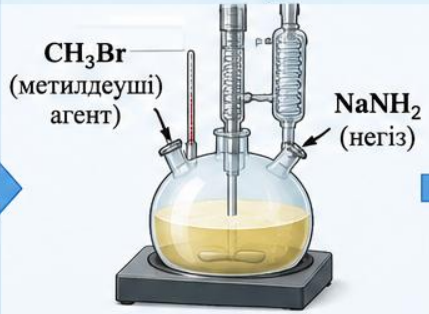
Фенилгидразин
$C_6H_5NHNH_2$

+



Дикетен

Реакция жүргізу (азот бойынша 2-орынға метилдеу)



Қысым: 6,5 МПа
Температура: 80–100 °C
Араластыру

Процесті аяқтау және суыту



Қосымша өнімді бөлу

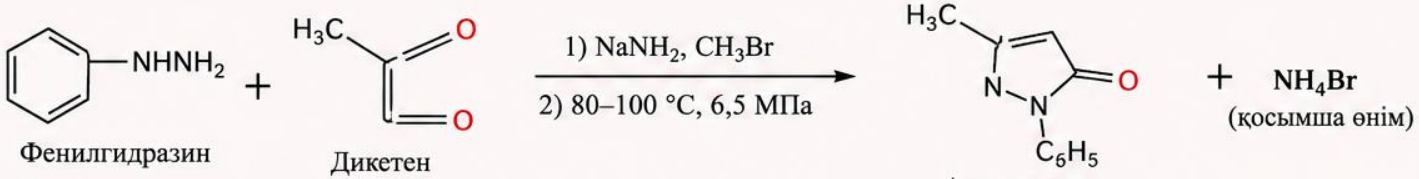


Сүзіп бөлу

Өнімді тазалау



Реакция теңдеуі



Фенилгидразин + Дикетен → **Антипирин** (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон) + NH_4Br (қосымша өнім)

Дайын өнім



Антипирин
(ақ кристалды ұнтақ)

Негізгі технологиялық параметрлер

Температура	Қысым	Уақыт	Кристалдандыру
80–100 °C	6,5 МПа	1–2 сағ	0–5 °C (салқын су)

Процестің ерекшеліктері

- Метилдеуші агент – метилбромид (CH_3Br)
- Жоғары қысым қолданылады (6,5 МПа)
- Селективтілік жоғары, тұтас өнім түзіледі
- Қосымша өнім – аммоний бромиді (NH_4Br)
- Өнімді суық сумен кристалдандыру, сүзу, жуу және кептіру арқылы тазалайды

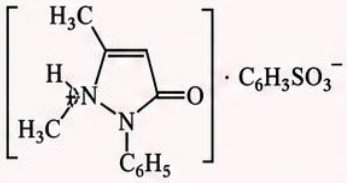
Артықшылықтары

- Жоғары шығым
- Белсендігі мен тазалығы жоғары
- Технологиялық тиімді әдіс
- Қосымша өнімді оңай бөлу
- Ірі масштабта қолдануға болады

Антипирин синтезі — алғашқы синтетикалық анальгетик (1884 ж.)

Амидопирин (аминопирин) өндірудің өндірістік технологиялық сызбасы

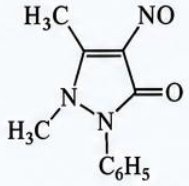
1-саты
Бастапқы қосылыс (БСА)



БСА
(1-фенил-3-метил-5-пиразолон бензолсульфонаты)

$NaNO_2$
(0–5)°C

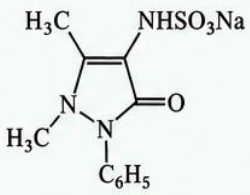
2-саты
Нитроздау



4-Нитрозоантипирин
(4-НАП)

$NaHSO_3$, Na_2SO_3, H_2O
(35–72)°C

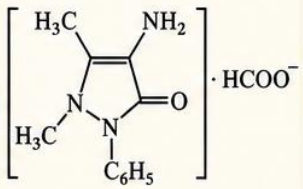
3-саты
Сульфометидеу



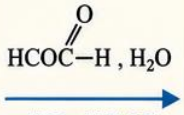
Натрий 4-сульфаминоантипирині
(4-САП)

$HCOOH$, H_2O

4-саты
Аминдеу

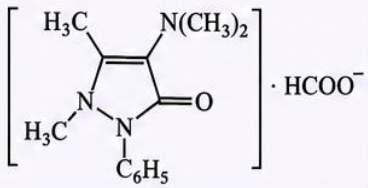


Формиат 4-аминоантипирині
(4-ААП)



(103–115) °C

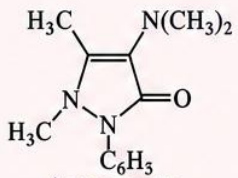
5-саты
Метилдеу



Формиат амидопирині

Na_2CO_3, H_2O
pH 5,6–5,9
(85–90) °C

6-саты
Негізге айналдыру



Амидопирин
(1-фенил-2,3-диметил-4-пиразолон-5-он)

Дайын өнім



Амидопирин
(ақ кристалды ұнтақ)

Негізгі көрсеткіштер

Балқу температурасы: 106–109 °C
Сапасы: ақ немесе ақшыл ұнтақ
Ерігіштігі: суда нашар, спиртте және хлороформда жақсы
Шығымы: 70–80 % (өндірістік)

Өндірістік технологиялық сызба (аппаратурлық)



Нитроздау
0–5 °C
Реактор (араластырғыш)

Сульфометилдеу
35–72 °C
Реактор

Аминдеу
103–115 °C
Реактор (конденсормен)

Өнімді бөлу
Кристалдандыру
(салқындату 0–5 °C)

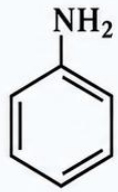
Сүзу
Нутч-сүзгі

Кептіру
Вакуумды кептіргіш
50–60 °C

Дайын өнім
Амидопирин

Анальгинді синтездеу технологиясы

Анилин

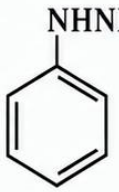


Анилин

1) $NaNO_2$, HCl

2) $NaHSO_3$, H^+

Фенилгидразин

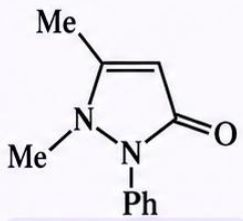


Фенилкидразин

1) $MeCOCH_2COOEt$

2) MeI ($PhSO_2$-OMe)

Антипирин

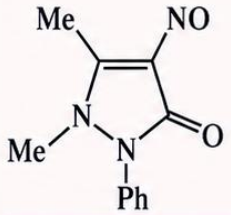


Антипирин

HNO_2

HCl

Нитрозоқосылыс



Нитрозоқосылыс

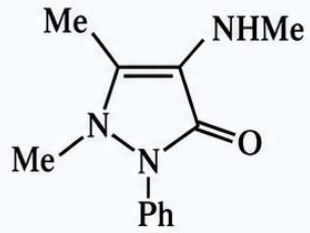
$NaHSO_3$

Амино-сульфонат туындысы

Me_2SO_4

OH^-

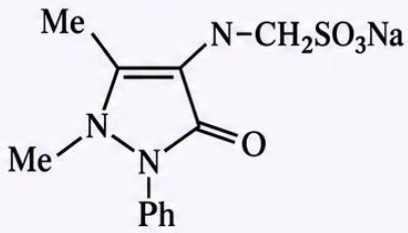
Екіншілік амин



Екіншілік амин

$CH_2O/NaHSO_3$

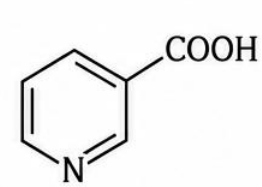
Анальгин



Анальгин
(метамизол натрий)

Пиперидин негізіндегі дәрілік заттар

Пиколин қышқылы
(пиколиновая кислота)



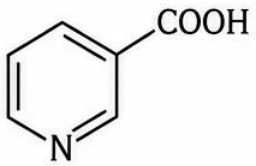
Пиколин қышқылы





Ас қорыту қызметін жақсарту, микроэлементтердің сіңірілуін арттыру

Никотин қышқылы
(никотиновая кислота)



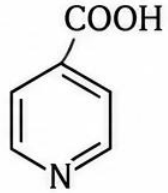
Никотин қышқылы





Қан айналымын жақсартады, липидтер алмасуына әсер етеді (гиполипидемиялық әсер)

Изоникотин қышқылы
(изоникотиновая кислота)



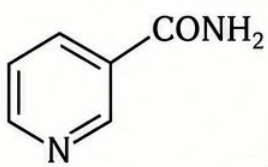
Изоникотин қышқылы





Бауыр қызметін қорғау, детоксикациялық әсер

Никотинамид
(витамин PP)



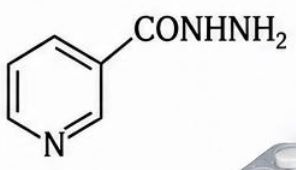
Никотинамид





Витамин PP: тері, жүйке жүйесі, зат алмасу процестерін реттеу

Изониазид
(изоникотин қышқылының гидразиды)



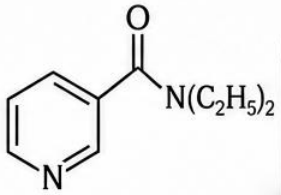
Изониазид





Туберкулезге қарсы препарат (Микобактерияларға бактерицидтік әсер)

Кордиамин
(N,N-диэтилникотинамид)



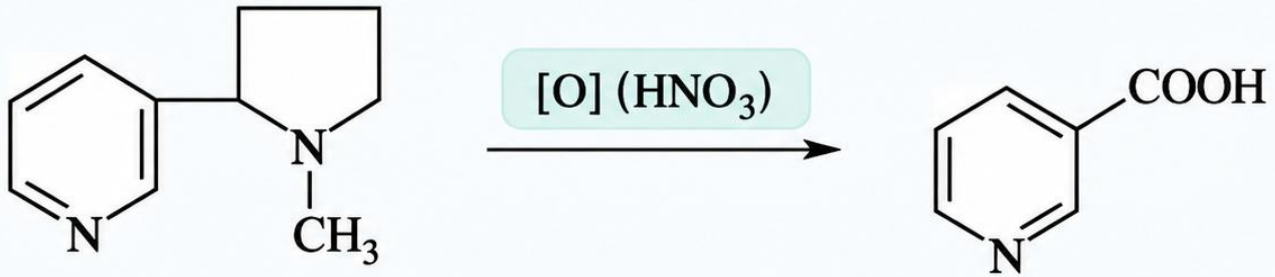
Кордиамин





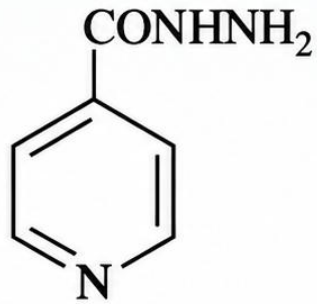
Тыныс алу орталығын қоздырады, жүрек-қантамыр жүйесін ынталандырады

Жеке туындылары



Никотин

3-пиридинкарбон қышқылы (РР дәрумені)



Изоникотин қышқылының гидразиді (изониазид)

Фтивазид синтезі және өндірістік технологиясы



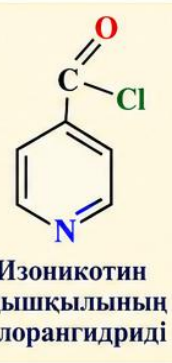
3-метилпиридин
(γ-пиколин)

[O]



Изоникотин
қышқылы

$SOCl_2$



Изоникотин
қышқылының
хлорангидриді

$NH_2–NH_2$



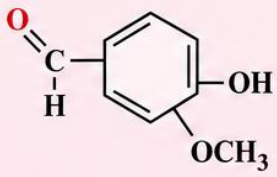
Изоникотин
қышқылының
гидразиді
(тубазид)





Тубазид
(изоникотин қышқылы гидразиді)

+



Ванилин
(4-гидрокси-3-метоксибензальдегид)

$-H_2O$



Фтивазид
(изоникотин қышқылының ванилидгидразоны)

Өндірістік технологиялық сызба

Шикізаттарды дайындау



3-метилпиридин, отыңықтырғыштар, ванилин, гидразин және көмекші заттар

Изоникотин қышқылын алу



3-метилпиридинді отыңықтыру арқылы изоникотин қышқылын синтездеу

Хлорангидрид алу



Изоникотин қышқылын $SOCl_2$-пен өңдеп, хлорангидридке айналдыру

Гидразид түзу



Хлорангидридті гидразин гидратпен әрекеттестіру, тубазид (изоникотин қышқылы гидразидін) алу

Конденсациялау



Тубазидті ванилинмен конденсациялап, фтивазидті алу ($-H_2O$ бөлінуі)

Бөліп алу және тазарту



Тұнбаны сүзу, жуу, қайта кристалдандыру, кептіру

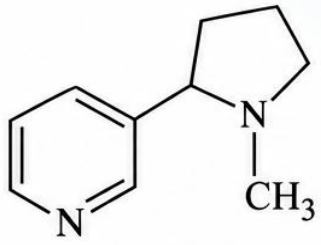
Дайын өнім



Фтивазид ақ немесе ақшыл сары кристалдық ұнтақ

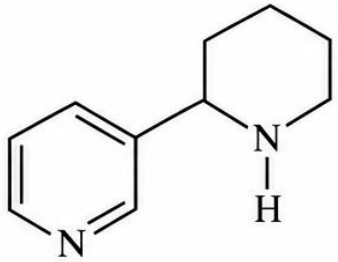
Пиридиннің биологиялық белсенді туындылары

Никотин



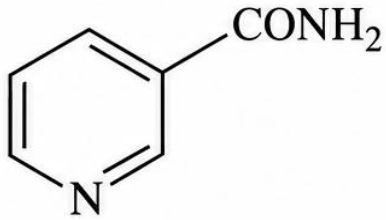
- Никотин — анабазиннің изомері және биологиялық белсенді алкалоид.

Анабазин



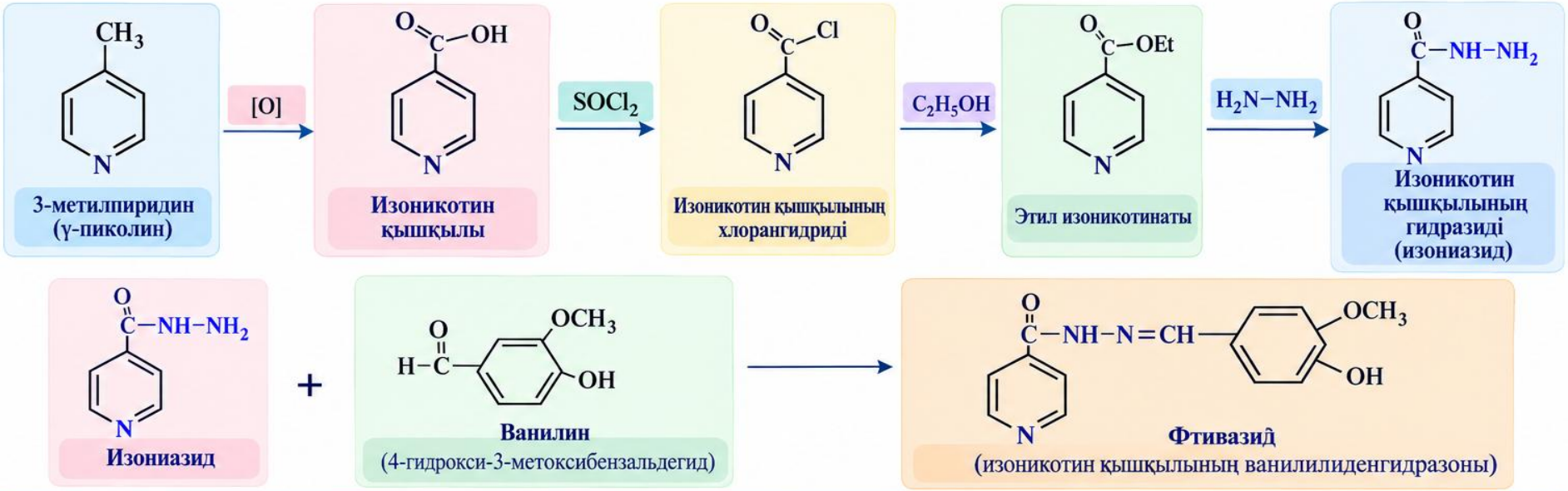
- **Анабазин** уыттылығына байланысты бұрын инсектицид ретінде қолданылған.

Никотинамид (РР дәрумені)



- Никотин қышқылы (РР дәрумені) мен никотинамид ағзадағы зат алмасуға қатысады.
- Никотинамид — $НАД^+$ коферментінің құрылымдық бөлігі.

Фтивазид синтезі

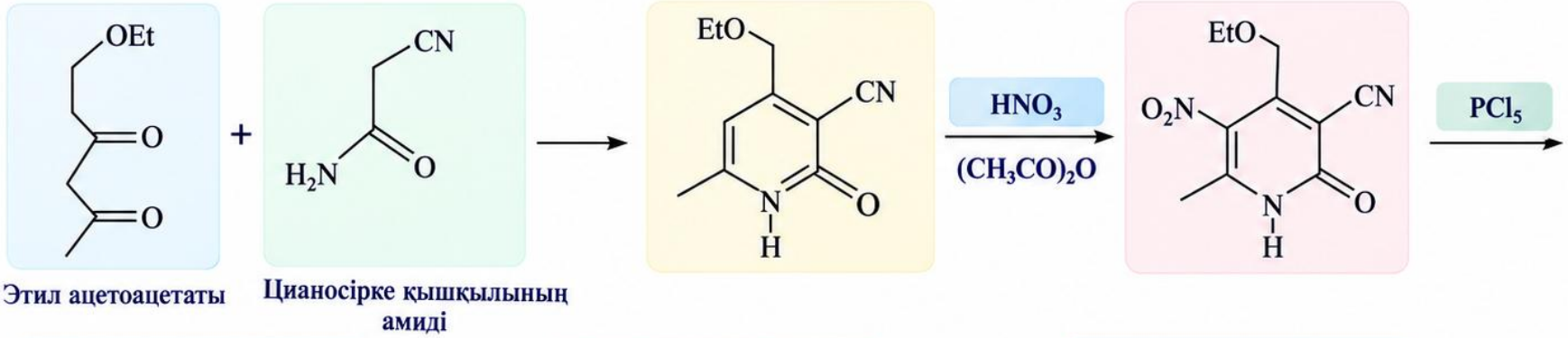


Өндірістік технологиясы



B_6 тобы дәрумендерін синтездеу әдістері

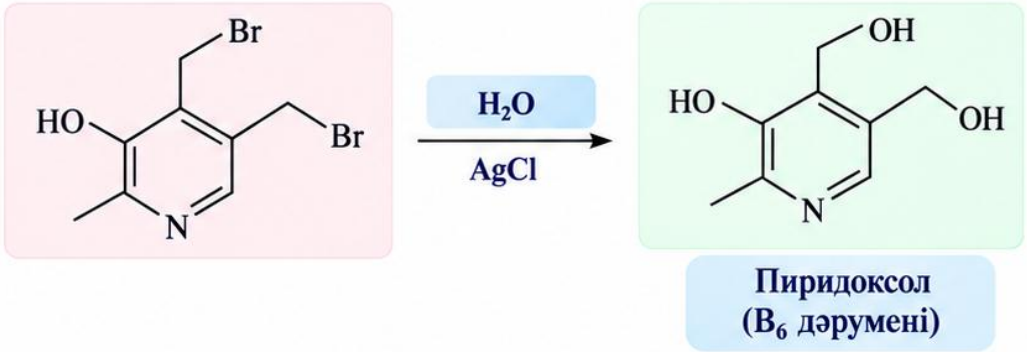
Пиридоксол синтезінің сызбасы



Этил ацетоацетаты

Цианосірке қышқылының амиді





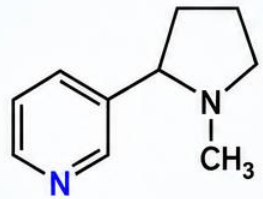
Пиридоксол (B_6 дәрумені)

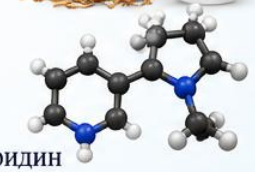


Алкалоидтар

Никотин
(алкалоид, табака)

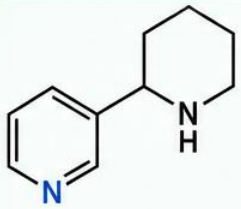






3-[2'-N-пирролидил]пиридин

Анабазин
(β-(α'-пиперидил)пиридин
алкалоид, жүзгін)



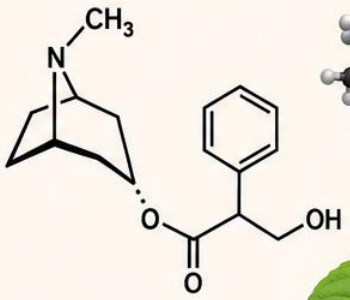


β-(α'-пиперидил)пиридин
алкалоид із ековника безлистного
(Орталық Азия)

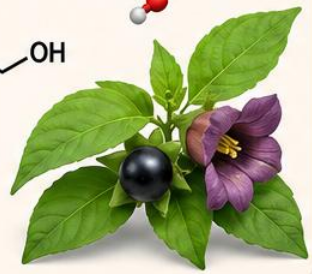
Бициклді пирролидин мен пиперидин туындылары
(тропандық алкалоидтар)

- Тропандық алкалоидтар – екі атомды аминспирттер.
- Троп қышқылымен күрделі эфир түзетін **тропин** және **скопин** туындылары.

Атропин

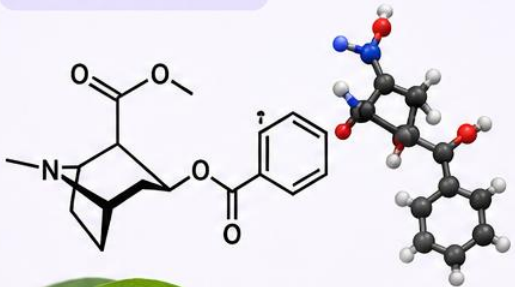






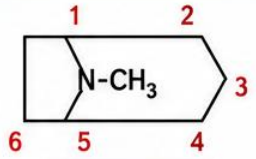
Троп қышқылының
тропин эфирі

Кокаин

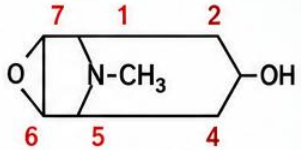




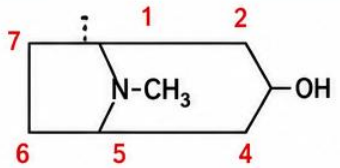
Тропан қаңқасының нөмірленуі



Тропин



Скопин



Гиосциамин қаңқасы