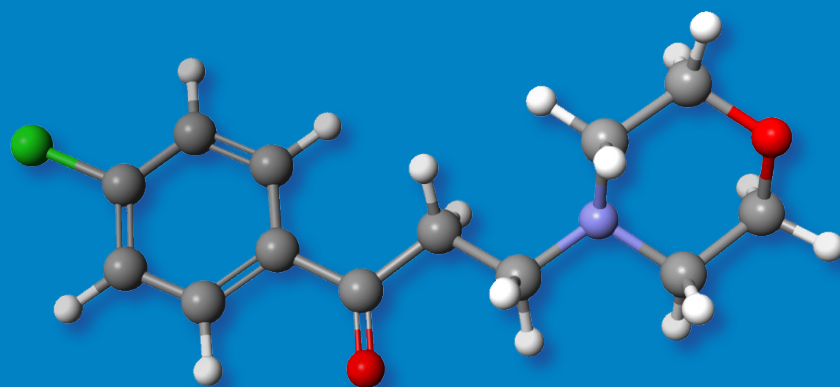


BEATA OLSZEWSKA

SYNTEZA I TECHNOLOGIA ŚRODKÓW LECZNICZYCH W TEORII I PRAKTYCE



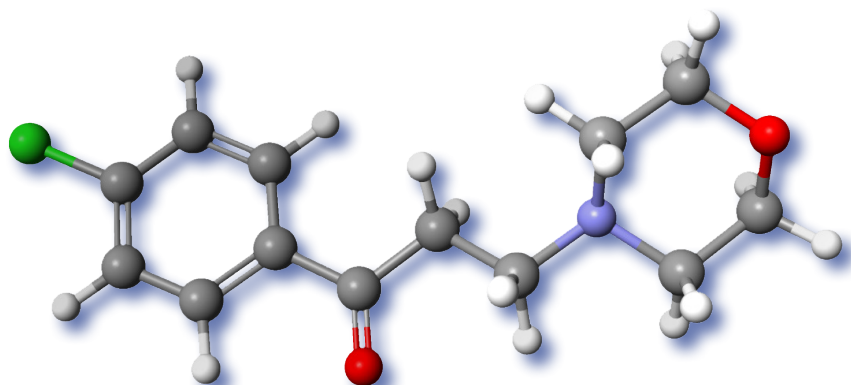
BEATA OLSZEWSKA 

SYNTEZA I TECHNOLOGIA ŚRODKÓW LECZNICZYCH W TEORII I PRAKTYCE

DRUG SYNTHESIS AND TECHNOLOGY IN THEORY AND PRACTICE

Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

beata.olszewska@umed.lodz.pl



Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

KOREKTA

Magdalena Kokosińska, Anna Sikorska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

SYNTEZA I TECHNOLOGIA ŚRODKÓW LECZNICZYCH W TEORII I PRAKTYCE

Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

[e-mail: editorial@reports.umed.pl](mailto:editorial@reports.umed.pl)

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN

978-83-961774-8-3

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Poniższa monografia zawiera podstawowe wiadomości teoretyczne dotyczące technologicznych aspektów syntezy leków. Zebrane informacje odnoszące się do technologii chemicznej, takie jak pojęcie procesu technologicznego, typy schematów technologicznych, opis operacji i procesów jednostkowych, a także aparatura stosowana w przemyśle farmaceutycznym, pozwalają zrozumieć procesy zachodzące w trakcie otrzymywania środków leczniczych. W monografii zebrano także informacje dotyczące metod syntezy wybranych znanych środków leczniczych, takich jak Prozac czy Ibuprofen, a także tych relatywnie nowych jak Pitolisant (Wakix). Wśród opisywanych metod można odnaleźć procedury do przeprowadzenia zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i przemysłowych. Ważnym elementem niniejszej pracy jest rozdział poświęcony przepisom preparatywnym wybranych środków leczniczych do wykonania w pracowniach studenckich, poszerzony o informacje dotyczące działania tych środków, ich zastosowania czy alternatywnych metod syntezy. Monografia stanowi doskonałą pomoc dla studentów III i IV roku kierunku farmacja, biorących udział w zajęciach „Synteza i technologia środków leczniczych”, jak również dla tych osób, które pragną poszerzyć swoją wiedzę z tego zakresu.

Słowa kluczowe: oczyszczanie produktów reakcji, proces technologiczny, proces jednostkowy, operacja jednostkowa, schematy technologiczne, synteza środków leczniczych, przepisy preparatywne

Abstract: The following monograph provides basic theoretical information on the synthetic and technological aspects of drug manufacturing. The presented issues cover basic concepts such as technological processes, types of technological schemes, unit operations and unit processes, as well as equipment used in the pharmaceutical industry. The monograph presents methods of synthesizing of selected drugs, such as Prozac or Ibuprofen, as well as of those relatively new ones as Pitolisant (Wakix). The described methods refer both to laboratory and industrial scale. An important element of this work is the chapter devoted to synthesis of selected drugs prepared during laboratory classes. The chapter is extended to include information on their biological activity, application and alternative methods of synthesis. The monograph will help 3rd and 4th year pharmacy students to better understand the issues covered by the course "Synthesis and technology of drugs". It will also be useful for those who wish to broaden their knowledge in this field.

Keywords: purification of reaction products, technological process, unit process, unit operations, technological schemes, synthesis of common drugs

Spis treści

| | |
|--|----|
| Wstęp | 3 |
| 1. Metody oczyszczania produktów reakcji | 4 |
| 1.1 Krystalizacja | 4 |
| 1.2 Destylacja | 7 |
| 1.2.1 Destylacja prosta..... | 8 |
| 1.2.2 Destylacja frakcyjna | 9 |
| 1.2.3 Destylacja próżniowa (pod zmniejszonym ciśnieniem)..... | 10 |
| 1.2.4 Destylacja z parą wodną | 11 |
| 1.3 Ekstrakcja rozpuszczalnikami..... | 13 |
| 2. Technologia chemiczna jako narzędzie w syntezie leków | 15 |
| 2.1 Technologia chemiczna | 16 |
| 2.2 Proces technologiczny | 17 |
| 2.3 Schematy procesów technologicznych..... | 19 |
| 2.4 Operacje jednostkowe stosowane w technologii środków leczniczych | 24 |
| 2.4.1 Rozdrabnianie | 24 |
| 2.4.2 Mieszanie | 26 |
| 2.4.3 Ogrzewanie i chłodzenie | 26 |
| 2.4.4 Rozdzielanie | 27 |
| 2.4.5 Krystalizacja..... | 30 |
| 2.4.6 Destylacja | 32 |
| 2.4.7 Ekstrakcja | 35 |
| 2.5 Procesy jednostkowe stosowane w syntezie i technologii środków leczniczych | 36 |
| 2.5.1 Chlorowcowanie | 36 |
| 2.5.1.1 Chlorowanie..... | 36 |
| 2.5.1.2 Przykłady procesów przemysłowych chlorowania | 39 |
| 2.5.2 Acylowanie | 43 |
| 2.5.2.1 Przykłady procesów przemysłowych acylowania | 44 |
| 2.5.3 Alkilowanie | 45 |
| 2.5.4 Redukcja i uwodornienie..... | 51 |
| 2.5.4.1 Redukcja | 51 |
| 2.5.4.2 Uwodornienie | 60 |
| 2.5.5 Utlenianie | 63 |
| 2.5.5.1 Przykłady procesów przemysłowego utlenienia..... | 68 |
| 2.5.6 Estryfikacja | 70 |
| 2.5.6.1 Przykłady procesów przemysłowych estryfikacji..... | 75 |
| 2.5.7 Nitrowanie | 78 |
| 2.5.7.1 Przykłady przemysłowych procesów nitrowania..... | 79 |
| 3. Metody otrzymywania wybranych środków leczniczych | 80 |
| 3.1 Fluoksetyna (Prozac)..... | 80 |

| | | |
|---------|--|------------|
| 3.2 | Ibuprofen..... | 86 |
| 3.3 | Pitolisant..... | 91 |
| 3.4 | Buspiron..... | 91 |
| 3.5 | Lewodopa | 93 |
| 4. | Laboratoryjne przepisy preparatywne | 95 |
| 4.1 | Trimetozyna (łac. Trimetozinum, ang. Trimetozine) | 95 |
| 4.1.1 | Przepisy preparatywne | 95 |
| 4.1.1.1 | Chlorek kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoesowego..... | 95 |
| 4.1.1.2 | N-(3,4,5-trimetoksybenzoilo)tetrahydro-1,4-oksazyna (Trimetozyna)..... | 96 |
| 4.2 | Fenacetyna (łac. Phenacetinum, ang. Phenacetin) | 96 |
| 4.2.1 | Metody syntezy fenacetyny | 97 |
| 4.2.2 | Przepis preparatywny – Fenacetyna | 99 |
| 4.2.2.1 | N-(4-etoksyfenilo)acetamid (Fenacetyna) | 99 |
| 4.3 | Moklobemid (łac. Moclobemidum, ang. Moclobemide)..... | 99 |
| 4.3.1 | Metody syntezy moklobemidu | 100 |
| 4.3.2 | Przepisy preparatywne-moklobemid | 102 |
| 4.3.2.1 | 4-Cyjanometylomorfolina | 102 |
| 4.3.2.2 | 4-(2-Aminoetylo)morfolina..... | 103 |
| 4.3.2.3 | 4-Chloro-N-(2-morfolin-4-yloetylo)benzamid (moklobemid)..... | 103 |
| 4.4 | Benzokaina (łac. Benzocainum, ang. Benzocaine)..... | 104 |
| 4.4.1 | Metody syntezy benzokainy..... | 104 |
| 4.4.2 | Przepisy preparatywne benzokaina | 107 |
| 4.4.2.1 | Kwas p-nitrobenzoesowy..... | 107 |
| 4.4.2.2 | Kwas p-aminobenzeosowy | 108 |
| 4.4.2.3 | p-Aminobenzoesan etylu (benzokaina) | 108 |
| | Wykaz rysunków, schematów i tabeli | 109 |
| | Bibliografia | 111 |

Wykaz skrótów

(+)-DIP-Cl – (+)-β-chlorodiizopinokamfenyloboran
(DHQ)₂PHAL – hydrochinina 1,4-ftalazynodiyl dieter
(PhI(OAc)₂) – diacetoksyjodobenzen
(TMOF) – ortomrówczan trimetylu
[Ru(p-cymene)Cl₂]₂ – dimer dichloro(p-cymeno)ruten (II)
aq – wodny roztwór
atm – atmosfera
DIAD – ester diizopropylowy kwasu azodikarboksylowego
DIBAL-H – wodorek diizobutyloglinowy
DMAC, DMA – dimetyloacetamid
DMAP – 4-dimetyloamino pirydyna
DMF – dimetyloformamid
DMSO – dimetylosulfotlenek
DPEphos – (oksydi-2,1-fenyleno)bis(difenylofosfina)
DPEPhos – bis[(2-difenylofosfino)fenylo]eter
ee – nadmiar enancjomeryczny
g – gram
h – godzina
HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa
LiHMDS – heksametylodisilazydek litu
ml – mililitr
MPa – megapascal
MsCl – chlorek metanosulfonylowy
PBu₃ – tributylfosfina
Pd(dba)₂ – bis(dibenzylidenoaceton) pallad (0)
Pd(OAc)₂ – octan palladu (II)
rt – temperatura pokojowa
s – sekunda
T – temperatura
t.t. – temperatura topnienia
t.wrz. – temperatura wrzenia
TBAI – jodek *tert*-butyloamoniowy
TBHP – wodoronadtlenek *tert*-butylu
THF – tetrahydrofuran
TMSCI – chlorek trimetylosililowy

Wstęp

Poniższa monografia jest materiałem pomocniczym dla studentów IV roku farmacji biorących udział w ćwiczeniach laboratoryjnych i seminaryjnych z „Syntezy i technologii środków leczniczych”. Zawiera ona zarówno wiadomości do wykorzystania praktycznego, przy prowadzeniu syntez poszczególnych preparatów leczniczych, jak i wiadomości teoretyczne związane z metodologią połączoną z oczyszczaniem otrzymanych preparatów, a także z procesami jednostkowymi występującymi w tych syntezach.

W monografii omówiono metody oczyszczania produktów reakcji chemicznych, takich jak krystalizacja, destylacja i ekstrakcja rozpuszczalnikami.

Znaczną część pracy stanowią podstawy teoretyczne z zakresu technologii chemicznej. Opisano procesy technologiczne wraz ze schematami je ilustrującymi, a także podstawy teoretyczne chemicznych procesów i operacji jednostkowych wraz z opisem typowej aparatury przemysłowej do ich przeprowadzenia.

Osobny rozdział stanowią metody otrzymywania wybranych środków leczniczych (Prozac, Ibuprofen, Buspiron, Wakix, Lewodopa), bazujące na aktualnych doniesieniach literaturowych.

Kolejną część monografii stanowią przepisy otrzymywania w skali laboratoryjnej czterech środków leczniczych: benzokainy, moklobemidu, trimetozyny i fenacetyny, które są wykonywane na zajęciach laboratoryjnych z przedmiotu „Synteza i technologia środków leczniczych”. Ponadto dla każdego preparatu zostały podane alternatywne metody syntezy oraz działanie i zastosowanie omawianego preparatu.

Na początku niniejszego opracowania zamieszczono wykaz stosowanych skrótów, na końcu zaś – spis rysunków i tabel oraz spis literatury umożliwiający pogłębienie wiedzy z poszczególnych zagadnień.

1. Metody oczyszczania produktów reakcji

Związki organiczne otrzymywane w czasie reakcji nie są zwykle chemicznie czyste, ale zawierają pewną ilość zanieczyszczeń, które powstają podczas reakcji jednocześnie z głównym jej produktem.

Surowe mieszaniny poreakcyjne należy oczyścić celem wyodrębnienia czystego produktu, gotowego do dalszych syntez lub też będącego docelowym związkiem. Wśród znanych metod oczyszczania związków organicznych wyróżnia się: krystalizację (1.1); destylację: prostą (1.2.1), frakcyjną (1.2.2), z parą wodną (1.2.4), pod zmniejszonym ciśnieniem (1.2.3); ekstrakcję (1.3).

1.1 Krystalizacja

Jedną z najczęściej stosowanych technik oczyszczania związków organicznych występujących w postaci ciała stałego jest krystalizacja. Opisana poniżej krystalizacja z fazy ciekłej jest techniką rozdziału (oczyszczania), w której faza stała – krystaliczna jest separowana z fazy ciekłej (substancji stopionej lub jej roztworu) (Kramer i van Rosmalen, 2000). Krystalizację z fazy ciekłej przeprowadza się w celu wyodrębnienia czystego związku organicznego z roztworu.

Oczyszczenie substancji poprzez krystalizację polega na wykorzystaniu różnicy rozpuszczalności substancji rozpuszczanej i zanieczyszczeń w odpowiednim rozpuszczalniku w temperaturze wrzenia i w temperaturze otoczenia – finalny produkt reakcji powinien bardzo dobrze rozpuszczać się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika i źle w temperaturze otoczenia w przeciwieństwie do zanieczyszczeń mu towarzyszących, które w obu temperaturach powinny rozpuszczać się bardzo dobrze.

Do głównych problemów w procesie krystalizacji zaliczają się:

- tworzenie się zarodków krystalizacyjnych w roztworze (nukleacja, zarodkowanie) (Zettlemoyer, 1969; Abraham, 1974),
- wzrost kryształów w tym roztworze (Bennema, 1974).

Każdy ze związków wykazuje określoną rozpuszczalność w danym rozpuszczalniku i w danej temperaturze. Tworzenie zarodków krystalicznych jest możliwe tylko w roztworach przesyconych. Otrzymuje się je z roztworów nasyconych poddanych chłodzeniu lub podgrzaniu roztworu w zależności od tego, czy rozpuszczalność substancji wzrasta, czy maleje wraz ze wzrostem temperatury. Innym sposobem jest odparowanie części rozpuszczalnika. Jeśli cząsteczki danego związku znajdują się w dostatecznie małej objętości roztworu przesyconego, wówczas może powstać zarodek krystalizacyjny. Kolejnym sposobem jest także zmiana pH roztworu (Boistelle i Astier, 1988).

Kiedy roztwór przesycony nie wykazuje skłonności do zarodkowania, stosuje się:

- pocieranie wewnętrznych ścian naczynia bagietką szklaną (powoduje to odrywanie się drobnych cząstek szkła, które mogą działać jako zarodki krystalizacji),
- „szczepienie” roztworu niewielką ilością substancji stałej lub kryształami izomorficznymi,
- oziębienie roztworu w mieszaninie oziębiającej (lód i sól, lód i chlorek wapnia),
- dodanie kilku kawałków stałego dwutlenku węgla,
- dodanie rozpuszczalnika, w którym związek ma mniejszą rozpuszczalność.

Jeżeli wszystkie powyższe sposoby zawiodą, roztwór należy pozostawić w lodówce na dłuższy czas.

Wzrost tak powstałych kryształów zachodzi dzięki dyfuzyjnemu ruchowi cząsteczek z roztworu przesyconego do granicy rozdziału faz: ciało stałe (kryształ)–roztwór (ciecz). Zachodzi wówczas proces wbudowywania się cząsteczek (jonów) do sieci krystalicznej tworzącego się kryształu. Aby przeprowadzić krystalizację, należy:

- rozpuścić mieszaninę poreakcyjną w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku ogrzewając roztwór w temperaturze wrzenia bądź w pobliżu tej temperatury,

- odsączyć gorący roztwór od części nierozpuszczalnych i ewentualnych zanieczyszczeń mechanicznych,
- ochłodzić przesącz; w miarę obniżania temperatury powstaje roztwór przesycony i nadmiar substancji wydziela się z roztworu w postaci krystalicznej,
- oddzielić kryształy od ługu pokrystalicznego.

Czystość tak otrzymanej substancji sprawdza się po dokładnym osuszeniu poprzez oznaczenie temperatury topnienia. W razie potrzeby związek poddaje się ponownej krystalizacji (rekrytalizacji) ze świeżego rozpuszczalnika. Proces powtarza się aż do chwili uzyskania czystego związku (do momentu, aż temperatura topnienia oczyszczonej substancji przestanie się zmieniać po kolejnej krystalizacji).

Po raz pierwszy badania dotyczące wpływu rodzaju rozpuszczalnika na proces wzrostu kryształów w procesie krystalizacji zostały opisane przez Wellsa (Wells, 1946). Zaobserwowano różne postaci morfologiczne kryształów jodoformu wyizolowanego na drodze krystalizacji z aniliny w porównaniu z tymi otrzymanymi na drodze krystalizacji z cykloheksanu. Jest to pierwsza praca, która dowodzi istoty doboru rozpuszczalnika na przebieg krystalizacji.

Stosowany w procesie krystalizacji rozpuszczalnik powinien spełniać następujące wymagania:

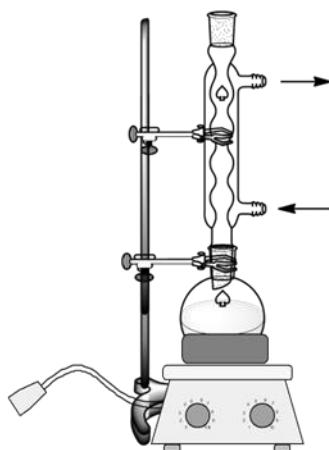
- nie może reagować chemicznie z oczyszczaną substancją,
- powinien wykazywać dużą zdolność rozpuszczania krystalizowanej substancji na gorąco i stosunkowo niewielką w temperaturze pokojowej i niższej,
- powinien bardzo dobrze rozpuszczać zanieczyszczenia lub nie rozpuszczać ich wcale,
- powinien sprzyjać powstawaniu dobrze wykształconych kryształów oczyszczonego związku,
- powinien mieć w miarę niską temperaturę wrzenia i być łatwy do usunięcia z powierzchni wytworzonych kryształów.

Najczęściej stosowanymi do krystalizacji rozpuszczalnikami są: aceton, eter etylowy, chloroform, metanol, etanol, czterochlorek węgla, octan etylu, benzen, eter naftowy, woda. Wyboru rozpuszczalnika dokonuje się na podstawie prób doświadczalnych (Davey, 1986). Gdy dana substancja jest zbyt dobrze rozpuszczalna w jednym rozpuszczalniku, a za mało w drugim, można zastosować rozpuszczalniki mieszane (parę rozpuszczalników). Należy jednak pamiętać, aby oba mieszały się ze sobą w każdym stosunku. Często stosowane pary rozpuszczalników to: alkohol i woda, alkohol i benzen, benzen i eter naftowy, aceton i eter naftowy, kwas octowy i woda. Pomocne w takim wyborze mogą być także pewne zasady ogólne:

- związki polarne rozpuszczają się lepiej w rozpuszczalnikach polarnych, a gorzej w niepolarnych,
- związki organiczne rozpuszczają się najczęściej w rozpuszczalnikach zbliżonych właściwościami do właściwości związku krystalizowanego,
- przy przechodzeniu do wyższych członów szeregu homologicznego rozpuszczalność związku upodabnia się coraz bardziej do rozpuszczalności węglowodoru, z którego można dany związek otrzymać.

Po dobraniu odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników oraz oznaczeniu w przybliżeniu potrzebnej ilości rozpuszczalnika w stosunku do ilości oczyszczonej substancji przystępuje się do krystalizacji.

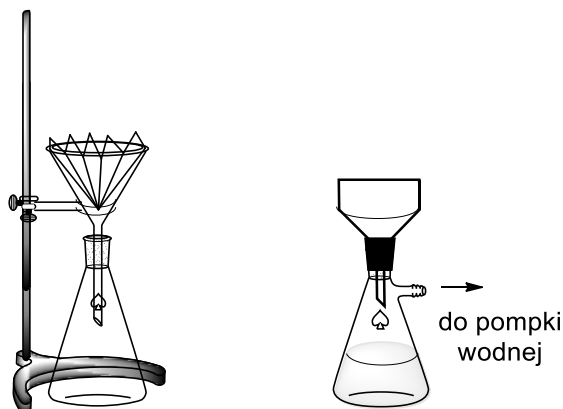
Krystalizację w skali laboratoryjnej przeprowadza się w kolbie kulistej (Rys. 1) lub stożkowej o odpowiedniej pojemności. Substancję stałą umieszcza się w kolbie, którą zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i dodaje rozpuszczalnik w ilości nieco mniejszej od ilości obliczonej oraz kilka kawałków porowatej porcelany. Porcelanę dodajemy w celu uniknięcia zjawiska przegrzewania się roztworu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w płaszczu grzejnym. Następnie dodaje się poprzez chłodnicę rozpuszczalnik w ilości niezbędnej do uzyskania klarownego roztworu.



Rysunek 1. Zestaw do krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego.

Wrzący lub gorący roztwór należy szybko przesączyć (i nie dopuścić do ochłodzenia) przez sączek karbowany umieszczony w dużym lejku o krótkiej szerokiej nóżce (w ten sposób unika się zatkania nóżki lejka przez ewentualnie wydzielające się w trakcie sączenia kryształy). Przesącz umieszcza się w kolbie stożkowej, przykrywa szkiełkiem zegarkowym i pozostawia do powolnego ochłodzenia.

Na ogół wiele zanieczyszczonych substancji najlepiej oczyszcza się przez powolną krystalizację (powolne chłodzenie), dającą duże kryształy. Kolejno powstałe kryształy oddziela się od roztworu przy zastosowaniu lejka Schotta lub lejka Büchnera z krążkiem bibuły filtracyjnej, umieszczonego w kolbie ssawkowej podłączonej do pompki wodnej, a następnie dokładnie odsysa rozpuszczalnik (Rys. 2).



Rysunek 2. Od lewej: zestaw do sączenia gorących roztworów oraz zestaw do sączenia kryształów od roztworu.

Często surowe produkty reakcji organicznych mają w sobie zanieczyszczenia barwne. Podczas krystalizacji zanieczyszczenia takie rozpuszczają się we wrzącym rozpuszczalniku. Ulegają wówczas częściowej adsorpcji przez wydzielające się po oziębieniu kryształy, w wyniku czego otrzymuje się produkt zabarwiony. Zanieczyszczenia takie usuwa się poprzez ogrzewanie roztworu z niewielką ilością węgla aktywnego (który dodaje się ostrożnie do przestudzonego roztworu oczyszczanej substancji celem uniknięcia pienienia), a następnie stosuje się sączenie opisane wyżej. Zaletą węgla aktywnego jest to, że adsorbuje on zanieczyszczenia barwne. Z przesączu wolnego od domieszek barwnych wydzielają się czyste kryształy. Odbarwienie następuje najłatwiej w roztworze wodnym, ale można go dokonać w prawie każdym rozpuszczalniku organicznym. Należy pamiętać, iż środek odbarwiający nie powinien być stosowany w zbyt dużej ilości, ponieważ może również zaadsorbować pewną ilość substancji krystalizowanej, co obniży tym samym wydajność krystalizacji. Najczęściej stosuje się 1–2% środka odbarwiającego w stosunku do masy surowego związku. Jeśli ilość ta okaże się niewystarczająca, to odbarwienie należy powtórzyć poprzez dodanie 1–2% kolejnej porcji świeżego czynnika odbarwiającego.

Zdarza się, że w trakcie krystalizacji zamiast oczekiwanego ciała stałego wydziela się warstwa w postaci „oleistej”. Olej ten często później zestala się, choć krystalizacja może trwać dość długo, a otrzymane w ten sposób kryształy mogą dodatkowo zawierać ług pokrystaliczny. Wydzielaniu się wspomnianego oleju można zapobiec poprzez rozcieńczenie roztworu, prowadzi to jednak do sporych strat. Najlepiej w tym przypadku ogrzać mieszaninę ponownie aż do otrzymania klarownego roztworu i pozwolić jej na powolne ochłodzenie. W razie powtórnego wydzielenia się oleju należy roztwór mieszać energicznie do otrzymania drobnej zawiesiny oleju w roztworze. Pojawiające się wówczas przy oziębieniu kryształy będą rosły w całej objętości roztworu, a nie tylko w wydzielonej fazie oleistej.

1.2 Destylacja

Słowo „destylacja” pochodzi od łacińskiego słowa *destillare*, które oznacza spadać lub spływać (Kockmann, 2014). Wiele źródeł donosi, iż odkrycie procesu destylacji przypisuje się Chińczykom z czasów panowania dynastii Chou (Fairley, 1907). Destylacja jest jedną z najważniejszych metod separacji związków, oczyszczania produktów i półproduktów reakcji. Jest to dominująca operacja jednostkowa stosowana w przemyśle naftowym, chemicznym i farmaceutycznym. Destylacja jest także jedną z najlepszych i najtańszych metod stosowanych do masowej produkcji świeżej pitnej wody w krajach z deficytem wody pitnej, takich jak np. Kuwejt czy Arabia Saudyjska, ze źródeł wysoce zasolonych, takich jak woda morska (Saidur i in., 2011).

Destylacja jest jedną z metod oczyszczania substancji. Stosuje się ją w celu oddzielenia substancji lotnych od mniej lotnych zanieczyszczeń lub do rozdzielenia mieszaniny kilku cieczy różniących się temperaturami wrzenia.

Proces destylacji polega na przeprowadzeniu cieczy w stan pary, a następnie skropleniu par w celu ponownego przeprowadzenia w ciecz. Substancję oczyszczoną ogrzewa się w kolbie destylacyjnej. Temperatura cieczy rośnie, jednocześnie wzrasta ciśnienie par nad cieczą aż do osiągnięcia stanu wrzenia, tj. do momentu, gdy prężność par osiągnie ciśnienie danej cieczy, które jest równe ciśnieniu zewnętrznemu (temperatura wrzenia wzrasta wraz ze wzrostem ciśnienia). Wtedy temperatura przyjmuje stałą wartość i nie zmienia się pomimo intensywnego ogrzewania, dopóki nie przedestyluje składnik wrzący w tej temperaturze. Całe dostarczone ciepło zostanie więc zużyte na przemianę cieczy w parę. Para przechodzi dalej do chłodnicy, gdzie zostaje oziębiona i skrapla się, spływając do odbieralnika (Green, 2018).

Można wyróżnić cztery zasadnicze rodzaje destylacji:

- destylację prostą,
- destylację próżniową,
- destylację z parą wodną,
- destylację frakcyjną.

Temperatura wrzenia cieczy to temperatura, w której prężność par cieczy jest równa ciśnieniu zewnętrznemu, w wyniku czego parowanie następuje w całej objętości cieczy.

Cząsteczki cieczy i cząsteczki gazu znajdują się w nieustannym ruchu i zderzają się ze sobą, wymieniając się wzajemnie energią. Na powierzchni cieczy pewne cząsteczki posiadające dużą energię mogą przejść do wolnej przestrzeni – tworzą fazę gazową. Proces ten, zwiększający się wraz ze wzrostem temperatury, nazywamy parowaniem.

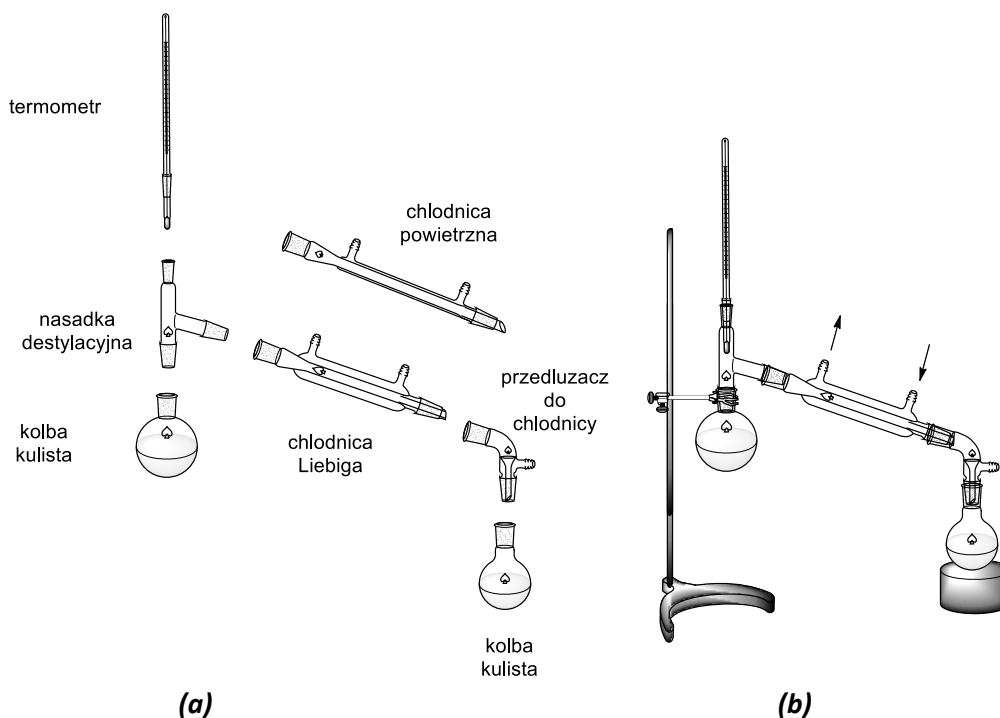
W czasie destylacji może wystąpić niekorzystne zjawisko zwane przegrzaniem cieczy. Jest ono spowodowane znacznym opóźnieniem w ustaleniu się równowagi między fazą ciekłą a gazową. Ciecz może być przegrzana do znacznie wyższej temperatury od swojej normalnej temperatury wrzenia, a mimo to nie będzie wrzeć. Najczęściej stosowanym sposobem zabezpieczania przed przegrzaniem cieczy podczas destylacji pod ciśnieniem atmosferycznym jest wprowadzenie kilku kawałków porowatej porcelany (dodaje się je do zimnej cieczy przed rozpoczęciem destylacji). Innymi sposobami zapewniającymi równomierny przebieg procesu wrzenia jest wprowadzenie do kolby destylacyjnej kawałków pumeksu, ścinków teflonu, małych kawałków drutu platynowego, waty szklanej, długich rurek kapilarnych zatopionych w punkcie odległym o ok. 0,5 mm od jednego z końców kapilary.

Dokładnie oznaczona temperatura wrzenia czystej substancji ciekłej jest (pod stałym ciśnieniem) wartością stałą. Temperatura wrzenia cieczy zanieczyszczonej uzależniona jest od fizycznych właściwości tych zanieczyszczeń. Jeśli wszystkie zanieczyszczenia mają charakter nielotny, wówczas ciecz zanieczyszczona będzie posiadać stałą temperaturę wrzenia, a zanieczyszczenia pozostaną w pozostałości podestylacyjnej (tzw. pogonie).

1.2.1 Destylacja prosta

Typowy zestaw do destylacji pod ciśnieniem atmosferycznym (Perrin i Armarego, 1988) przedstawiono na rys. 3. Kolba destylacyjna powinna być tak dobrana, aby substancja przeznaczona do destylacji zajmowała od połowy do dwóch trzecich jej objętości. W przypadku destylacji małych ilości cieczy (3–25 ml) można użyć kolby gruszkowej.

Gdy temperatura wrzenia cieczy przekracza 150°C, chłodnicę wodną zastępuje się chłodnicą powietrzną. W przypadku gdy destylat należy zabezpieczyć przed wilgocią powietrza, wówczas do bocznego króćca przedłużacza należy przyłączyć rurkę wypełnioną bezwodnym chlorkiem wapnia.



Rysunek 3. (a) Elementy składowe zestawu do destylacji prostej. **(b)** Zestaw do destylacji prostej.

Do kolby napełnionej cieczą dodaje się kilka kawałków porowatej porcelanki, zapewniającej równomierne wrzenie cieczy podczas ogrzewania. Nie wolno wrzucać porcelanki do gorącej cieczy. Kolbę ogrzewa się za pomocą czaszy grzewczej. Kolby gruszkowe z małymi ilościami cieczy można ogrzewać bezpośrednio i bardzo ostrożnie płomieniem palnika Bunsena.

Dopóki nie rozpocznie się wrzenie cieczy, kolbę można ogrzewać intensywnie, a następnie zmniejszać intensywność ogrzewania i regulować dopływ ciepła tak, aby destylat spływał z chłodnicy z szybkością 1–2 kropli na sekundę.

Jeżeli temperatura wrzenia jest stała (dla ciśnienia normalnego), to powolny przepływ destylatu wydłuży tylko czas destylacji.

Przy osiągnięciu przez ciecz stanu wrzenia obserwuje się na termometrze najpierw szybki skok temperatury, a następnie, w pobliżu temperatury wrzenia, wzrost następuje w wolniejszym tempie i w końcu temperatura się ustala. W tym momencie należy zmienić odbieralnik na czysty (zważony), do którego zbiera się frakcję właściwą destylacji. Destylat zbiera się tak długo, jak długo

utrzymuje się stała temperatura charakterystyczna dla danej cieczy pod normalnym ciśnieniem. Należy pamiętać, aby notować wskazania termometru. Jeżeli destylowana ciecz nie jest zbyt zanieczyszczona, to jej większość powinna przedestylować w wąskich granicach temperatury, w przedziale 2–3°C.

1.2.2 Destylacja frakcyjna

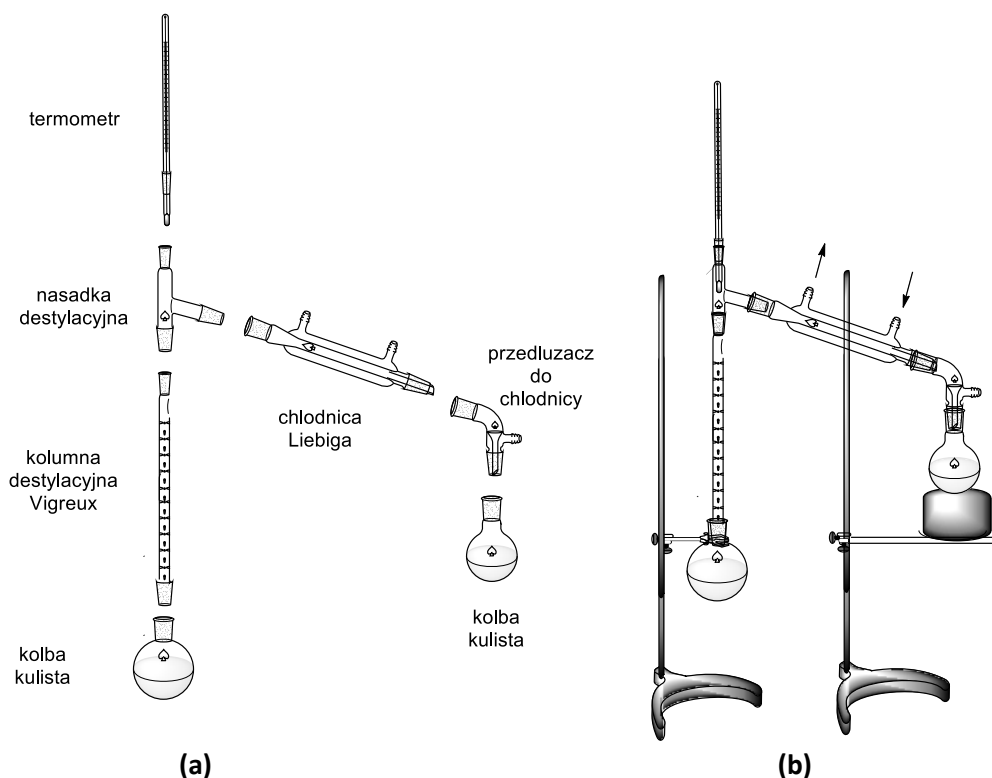
Jeżeli różnica w temperaturach wrzenia składników mieszaniny nie jest odpowiednio duża, to przy ich rozdzielaniu za pomocą destylacji należy zastosować kolumnę destylacyjną (Green, 2018). Jest to długa, pionowa rurka, poprzez którą pary podążają ku górze, ulegając w tym czasie częściowemu skropleniu. Skropliny spływają w dół kolumny i są zawracane do kolby destylacyjnej. Wewnątrz kolumny następuje bezpośrednie zetknięcie się zawracanej cieczy z dążącymi ku górze parami. W wyniku wymiany cieplnej i masy pomiędzy dwiema fazami dążącymi do stanu równowagi pary zostają wzbogacone w bardziej lotny składnik kosztem fazy ciekłej.

Rysunek 4 przedstawia zestaw do zwykłej destylacji frakcyjnej (Perrin i Armarego, 1988) z zastosowaniem kolumny Vigreux. Jest to jedna z najczęściej stosowanych kolumn do destylacji frakcyjnej. Stanowi ją rurka szklana z wgłębieniami wykonanymi tak, że co drugie wgłębienie na tym samym poziomie jest skierowane w dół kolumny pod kątem 45°. Ma to na celu zbieranie cieczy ze ścian i przenoszenie jej do środka kolumny.

Poza kolumną Vigreux wyróżnia się także:

- kolumnę Duftona (wykonaną całkowicie ze szkła, zbudowaną ze szklanej spirali osadzonej wewnątrz kolumny tak, aby pary substancji nie mogły przejść pomiędzy spiralą a ścianką kolumny),
- kolumnę z gruszkowymi banieczkami (wypełnioną precyzyjnie dopasowanymi banieczkami przylegającymi do ścian kolumny tak, aby ciecz tworzyła zamknięcie dla przelotu par pomiędzy banieczkami a ścianą kolumny),
- kolumnę Hempla (zwykłą szklaną rurkę napełnioną odpowiednim wypełnieniem sięgającym 5 cm poniżej szczytu kolumny).

Najczęstszym wypełnieniem są pierścienie Raschinga (pierścienie szklane lub porcelanowe o wysokości i średnicy 6–9 mm), pierścienie Lessinga (porcelanowe pierścienie z przegródką, o jednakowej wysokości i średnicy), metalowe pierścienie Lessinga (wykonane z aluminium, miedzi lub niklu w przekroju – boczna powierzchnia pierścienia nie jest pełna, a przegródka skierowana wzdłuż średnicy łączy się z tylko jedną ścianką), pierścienie Fenskiego (jednozwojowe szklane heliski o średnicy zwoju 4 mm i grubości 0,5 mm).



Rysunek 4. (a) Elementy składowe zestawu do destylacji frakcyjnej. **(b)** Zestaw do destylacji frakcyjnej z kolumną Vigreux.

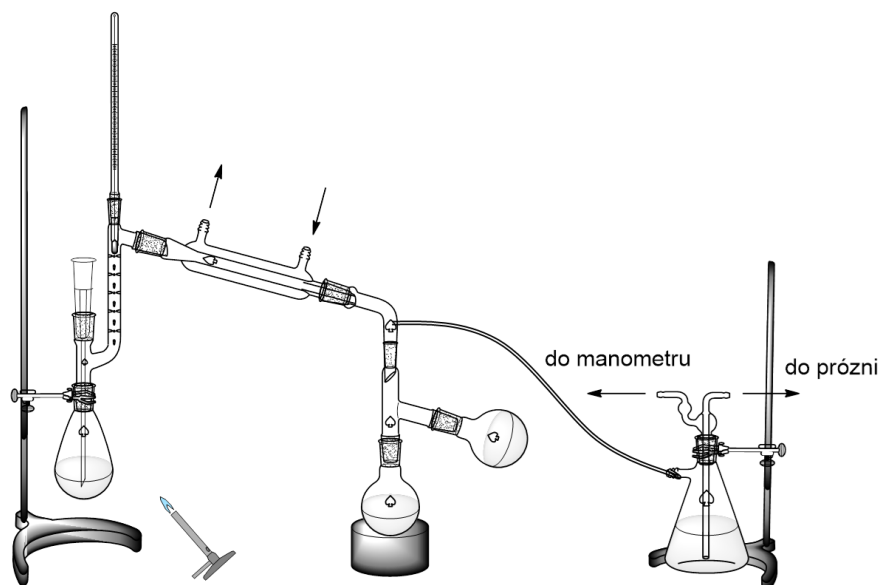
Podobnie jak w przypadku destylacji prostej mieszaninę, którą poddaje się destylacji, umieszcza się w kolbie o takiej pojemności, aby ciecz zajmowała od połowy do dwóch trzecich objętości kolby. Kolbę ogrzewa się. Początkowo nie można mieszaniny ogrzewać zbyt szybko, gdyż następuje wtedy intensywne skraplanie się cieczy w nieogrzonej kolumnie i tym samym zalewanie kolumny cieczą. Gdy destylacja się rozpocznie, dopływ ciepła należy regulować w ten sposób, aby w ciągu 2–3 sekund przechodziła jedna kropla destylatu. W takich warunkach powinno się uzyskać dość wydajne rozdestylowanie mieszaniny.

Jeśli kolumna destylacyjna zdolna jest do wyraźnego rozdestylowania mieszaniny na poszczególne frakcje, to po przedestylowaniu frakcji nisko wrzącej destylacja ustaje. Wtedy zwiększa się stopniowo ogrzewanie do momentu, aż zacznie destylować druga frakcja. W przypadku mało sprawnej kolumny otrzymuje się znaczne ilości frakcji pośrednich. Destylat zbiera się w małych kolbkach stożkowych.

1.2.3 Destylacja próżniowa (pod zmniejszonym ciśnieniem)

Wielu substancji organicznych nie można przedestylować pod ciśnieniem atmosferycznym z uwagi na to, iż ulegają one całkowitemu lub częściowemu rozkładowi zanim osiągną temperaturę wrzenia. Można obniżyć wówczas tę temperaturę poprzez zmniejszenie ciśnienia do 0,13–40 hPa (0,1–30 mmHg), co umożliwi przeprowadzenie destylacji bez niebezpieczeństwa rozkładu substancji (Perrin i Armarego, 1988).

Typowy zestaw do destylacji próżniowej przedstawia rys. 5. Istotnymi elementami są: kolba okrągłodenna z nasadką Claisena z deflegmatorem Vigreux, rurka szklana z wyciągniętą ku dołowi kapilarą, wąż gumowy ze ściskaczem zamontowany na górnym końcu rurki oraz chłodnica połączona przez przedłużacz z odbieralnikami. Boczną rurkę przedłużacza łączy się poprzez manometr z pompą wodną lub olejową. Przedłużacz (żargonowo określany „krówką”) umożliwia zebranie od dwóch do czterech odrębnych frakcji.



Rysunek 5. Zestaw do destylacji próżniowej.

Przed rozpoczęciem destylacji należy upewnić się, że wszystkie naczynia przeznaczone są do pracy pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu przeprowadzenia destylacji do kolby okrągłodennej z nasadką Claisena wlewa się ciecz w wysokości odpowiadającej połowie pojemności kolby. Kolbę łączy się z pozostałą częścią aparatury, jak to przedstawiono na rysunku 5. Szczególną uwagę należy zwrócić na dokładne przyleganie połączeń szlifowanych.

W bocznej szyi nasadki umieszcza się termometr, a drugą zamyka rurką kapilarną, sięgającą prawie do dna kolby. Na rurkę kapilarną nakłada się kawałek węża gumowego ze ściskaczem śrubowym w celu regulacji dopływu powietrza. Przechodzące przez kapilarę pęcherzyki powietrza lub gazu obojętnego zapewniają równomierne wrzenie cieczy podczas destylacji, zapobiegając jej przegrzaniu. Należy włączyć pompę wodną na maksimum jej wydajności, tak aby przez ciecz przechodził strumień pęcherzyków powietrza. Gdy ciśnienie się ustali (informuje o tym manometr, jeśli zaś ciśnienie jest zbyt duże, należy sprawdzić szczelność aparatury), zaczyna się ogrzewanie kolby.

Podczas destylacji należy często odczytywać wskazania termometru i manometru.

Gdy termometr wskaże temperaturę bliską spodziewanej, należy zmienić odbieralnik przez przekręcenie „krówki” w położenie, przy którym pod wylotem chłodnicy znajdzie się czysta i zważona kolba. W przypadku czystego związku temperatura wrzenia może wzrosnąć podczas całej destylacji najwyżej o 1–2°C, nawet wówczas, gdy pod koniec trzeba znacznie podwyższyć temperaturę łaźni w celu przedestylowania reszty cieczy.

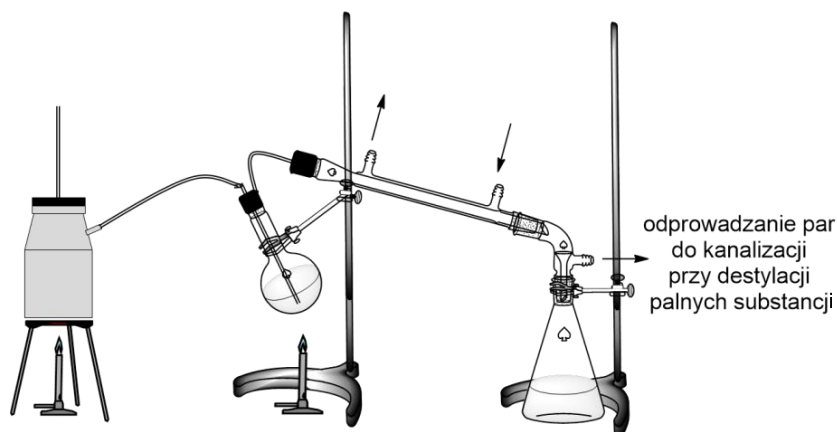
Po zakończeniu destylacji usuwa się łaźnię, a następnie likwiduje się stopniowo próżnię w aparaturze.

1.2.4 Destylacja z parą wodną

Destylacja z parą wodną (Green, 2018) polega na przeprowadzeniu substancji w stan pary za pomocą strumienia pary wodnej przepuszczanej przez mieszaninę tej substancji z wodą. Destylacja z parą wodną zachodzi w temperaturze niższej od temperatury wrzenia wody i znacznie poniżej temperatury wrzenia substancji organicznej.

Destylację z parą wodną stosujemy wówczas, gdy zsyntezowany związek w mieszaninie poreakcyjnej jest lotny z parą wodną i nie jest rozpuszczalny w wodzie.

Typowa aparatura (Rys. 6) składa się z metalowego kociołka o pojemności około 2 l, w którym wytwarza się parę wodną, kolby z substancją przeznaczoną do destylacji, chłodnicy i odbieralnika.



Rysunek 6. Zestaw do destylacji z parą wodną.

W metalowym kociołku ogrzewa się wodę do wrzenia. W kolbie umieszcza się substancję przeznaczoną do destylacji i małą ilość wody. Zawartość kolby ogrzewa się do wrzenia. Początkowo para skrapla się, a gdy prężność par mieszaniny osiągnie wartość ciśnienia zewnętrznego, rozpoczyna się wrzenie cieczy. Uchodzące pary ulegają skropleniu w chłodnicy i spływają do odbieralnika. Strumień pary niosącej oddestylowywane związki przepływa przez chłodnicę (wodną lub powietrzną), w której kondensują pary. Dwufazowy kondensat spływa do odbieralnika.

Postęp destylacji śledzi się, obserwując wygląd destylatu. Początkowo destylat jest dwufazowy (złożony z fazy wodnej i organicznej). Destylację należy zakończyć w chwili, gdy spływający destylat jest jednorodny, co sprawdzamy poprzez naniesienie kilku jego kropeł na czyste szkło zegarkowe.

Ponieważ woda i destylowany związek nie mieszają się ze sobą, całkowita prężność par jest sumą prężności par cząstkowych. Zgodnie z prawem Daltona można zapisać to jako:

$$P = P_w + P_{zw}$$

gdzie: P – prężność całkowita, P_w – prężność par wody, P_{zw} – prężność par związku.
Prężności cząstkowe oblicza się na podstawie molowych udziałów (n) składników w parze:

$$P_w = P \times n_w$$

$$P_{zw} = P \times n_{zw}$$

Skład pary, a więc i skład kondensatu, można wyliczyć ze wzoru:

$$\frac{n_{zw}}{n_w} = \frac{P_{zw}}{P_w}$$

gdzie: n_w i n_{zw} – liczba moli cząsteczek wody i związku, P_{zw} i P_w – prężności cząstkowe par związku i wody.

Sposób wyodrębnienia substancji organicznej z dwufazowego destylatu zależy od jej stanu skupienia, a także od jej rozpuszczalności w wodzie. nierozpuszczalny w wodzie związek stały oddziela się poprzez odsączenie. Ciecze oraz osady rozpuszczalne w wodzie można wyizolować na drodze ekstrakcji rozpuszczalnikiem organicznym (zob. rozdział 1.3).

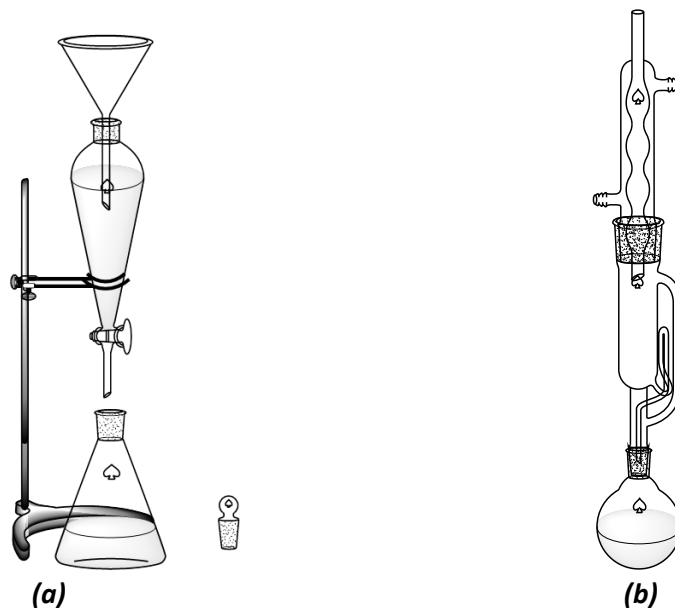
1.3 Ekstrakcja rozpuszczalnikami

Jedną z najczęściej wykonywanych czynności w laboratorium preparatyki organicznej jest wydzielanie obojętnego związku organicznego z jego roztworu lub zawiesiny w wodzie przez wytrząsanie z rozpuszczalnikiem organicznym, w którym dany związek jest rozpuszczalny i który nie miesza się z wodą (lub miesza się w niewielkim stopniu) (Rydberg, J.; i in 2004). Ekstrakcja może też służyć do usuwania rozpuszczonych zanieczyszczeń z mieszanin niepożądanych – wówczas mówi się o przemywaniu.

Związki organiczne są bardziej rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych niż w wodzie i dlatego też mogą być ekstrahowane z roztworów wodnych rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą.

Do ekstrakcji najczęściej stosuje się następujące rozpuszczalniki: eter dietylowy, benzen, octan etylu, chloroform, chlorek metylenu, eter naftowy. Przy wyborze rozpuszczalnika należy brać pod uwagę rozpuszczalność w nim substancji ekstrahowanej oraz łatwość usunięcia go z ekstraktu. Gdy brak jest informacji, jakiego rozpuszczalnika należy użyć, dobiera się go na podstawie prób (na małą skalę).

Ekstrakcję prostą przeprowadza się w rozdzielaczu kulistym lub gruszkowym z krótką nóżką. Rozdzielacz powinien być zaopatrzony w korek ze znormalizowanym szlifem. Objętość rozdzielacza powinna być dwukrotnie większa od objętości cieczy przeznaczonej do ekstrakcji. Rozdzielacz należy umieścić w pierścieniu umocowanym na statywie. Należy pamiętać, aby przed wlaniem ekstrahowanej cieczy kranik był w pozycji zamkniętej. Do rozdzielacza wprowadza się substancję ekstrahowaną i rozpuszczalnik, którego ilość powinna stanowić $\frac{1}{3}$ objętości roztworu ekstrahowanego. Rozdzielacz zamyka się korkiem i ostrożnie wytrząsa. Podczas wytrząsania rozdzielacz trzymamy w pozycji poziomej, kranem ku górze, przytrzymując kran jedną ręką, a korek drugą. Aby nie dopuścić do zbyt gwałtownego wzrostu prężności par w rozdzielaczu, należy wyrównywać ciśnienie panujące wewnątrz poprzez odkręcanie kranika. Po pewnym czasie atmosfera w rozdzielaczu wysyca się parami rozpuszczalnika i dalsze wytrząsanie wywołuje już niewielki wzrost ciśnienia. Osiągnąwszy taki stan, zawartość rozdzielacza wytrząsa się energicznie przez około 2 minuty, aby umożliwić przejście jak największej ilości substancji do warstwy organicznej. Następnie rozdzielacz umieszcza się w pierścieniu na statywie, zdejmując korek i pozostawia na pewien czas, aby mieszanina rozdzieliła się. Po utworzeniu się wyraźnie oddzielonych od siebie dwóch warstw spuszcza się je przez kran do osobnych czystych naczyń (Rys. 7a). Warstwę wodną zwraca się do rozdzielacza i cały proces powtarza przez użycie czystej porcji rozpuszczalnika. Kilkakrotna ekstrakcja małymi porcjami rozpuszczalnika jest bardziej skuteczna niż pojedyncza ekstrakcja większą jego ilością. Na koniec ekstrakty organiczne łączy się ze sobą i suszy środkiem suszącym, jak np. bezwodny $MgSO_4$. Następnie sączy przez sączek karbowany i oddestylowuje rozpuszczalnik. Tak wyizolowaną substancję organiczną oczyszcza się, zależnie od jej właściwości za pomocą chromatografii albo poprzez destylację lub też krystalizację.



Rysunek 7. (a) Zestaw do ekstrakcji prostej cieczy cieczą. **(b)** Zestaw do ekstrakcji ciągłej ciała stałego cieczą.

Roztwór wodny należy zachować dopóki nie wyodrębni się czystego produktu, który nadal może być obecny w roztworze, jeśli wyciągnięto nieprawidłowy wniosek co do jego rozpuszczalności i użyto niewłaściwego rozpuszczalnika do ekstrakcji.

Niekiedy podczas ekstrakcji roztworu wodnego rozpuszczalnikiem organicznym powstaje emulsja. Powstanie emulsji uniemożliwia dokładne rozdzielanie warstw. Można ją zlikwidować za pomocą poniższych sposobów:

- pozostawienia mieszaniny na dłuższą chwilę,
- mieszania pałeczką szklaną lub delikatnego obracania rozdzielacza ruchem wirowym,
- zwiększenia stężenia związków jonowych w wyniku dodania np. chlorku sodu, węglanu potasu lub siarczanu sodu,
- dodania kilku kropli alkoholu, np. alkoholu amylogowego.

Przy wydzielaniu związków organicznych istotną rolę odgrywa tzw. efekt wysalania. Polega on na tym, że rozpuszczalność substancji organicznej w wodzie będzie malała w obecności rozpuszczonych soli nieorganicznych (chlorku sodu, siarczanu amonu itd.). Rozpuszczalniki częściowo mieszające się z wodą znacznie gorzej rozpuszczają się w roztworze soli niż w samej wodzie – dodanie soli do warstwy wodnej daje tę korzyść, że straty rozpuszczalnika są mniejsze.

Teoretyczne podstawy ekstrakcji najlepiej można zobrazować poprzez rozważenie przypadku ekstrahowania związku organicznego z wodnego roztworu rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą. W tym przypadku stosuje się prawo podziału (Nernsta) (Lo i in., 1983). Jeśli do układu dwóch niemieszających się cieczy tworzących dwie warstwy (A i B) doda się pewną ilość substancji trzeciej rozpuszczalnej w obu cieczach, nastąpi wówczas podział tej substancji pomiędzy obie ciecze w taki sposób, że stosunek stężenia w jednym rozpuszczalniku do stężenia w drugim rozpuszczalniku jest wielkością stałą w stałej temperaturze. Jeśli zatem CA i CB oznaczają stężenia odpowiednio w warstwach A i B, to w stałej temperaturze:

$$\frac{C_A}{C_B} = K = \text{constant } T = \text{constant}$$

Stała K to współczynnik podziału.

Oprócz ekstrakcji cieczy często wykonuje się także ekstrakcję z ciał stałych, osadów czy wysuszonych tkanek roślin, grzybów, ssaków itd. W tym przypadku ekstrakcja prosta jest mniej skuteczna, a do wyodrębniania produktów z ciał stałych stosuje się ekstrakcję ciągłą jako bardziej wydajną i skuteczną metodę.

Do ekstrakcji ciągłej ciał stałych rozpuszczalnikiem używa się aparatu ekstrakcyjnego Soxhleta (Rys. 7b) składającego się z kolby, ekstraktora i chłodnicy zwrotnej. Substancję stałą umieszcza się w porowatej gilzie (wykonanej z bibuły filtracyjnej), którą wprowadza się do ekstraktora. Aparat łączy się z kolbą kulistą o odpowiedniej pojemności oraz z chłodnicą zwrotną. Kolbę z rozpuszczalnikiem (i kamykami wrzennymi) ogrzewa się do wrzenia, pary rozpuszczalnika są skraplane w umieszczonej nad kolbą chłodnicy zwrotnej. Skroplony rozpuszczalnik spływa z chłodnicy do gilzy, w której zachodzi proces ekstrakcji. Po wypełnieniu całej przestrzeni, w której znajduje się gilza, ekstrakt przelewa się samoczynnie przez rurkę syfonową do kolby i przenosi ze sobą pewną część ekstrahowanej substancji. Aparat pracuje cyklicznie – napełnia się powoli rozpuszczalnikiem do górnego poziomu syfonu, a gdy poziom ten zostanie osiągnięty, jest samoczynnie opróżniany i ponownie zapełniany kolejną porcją świeżego rozpuszczalnika.

Proces ten powtarza się wielokrotnie w sposób ciągły, aż do wyekstrahowania z mieszaniny substancji oczyszczanej. Nadmiar rozpuszczalnika oddestylowuje się, a pozostałość poddaje krystalizacji lub ekstrakcji innym rozpuszczalnikiem.

2. Technologia chemiczna jako narzędzie w syntezie leków

Technologia chemiczna jest jedną z najważniejszych i najbardziej rozwijających się gałęzi przemysłu w krajach wysokorozwiniętych. Odgrywa ważną rolę w rozwoju współczesnego świata, dostarcza bowiem surowców do syntezy m.in. tworzyw sztucznych, lakierów, farb, kosmetyków oraz leków.

Jak wiadomo, pierwszymi środkami leczniczymi były produkty naturalne, bazujące na surowcach pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, które stosowano w postaci nie zmienionej. W miarę rozwoju cywilizacji poddawano je przeróbce mechanicznej czy termicznej. Olbrzymi postęp nauki, w tym chemii organicznej, spowodował rozwój wielu dziedzin pokrewnych, w tym chemii środków leczniczych. Unowocześniono techniki sporządzania leków, a same leki stały się produktami pożądanymi przez społeczeństwo. Początkowo cała produkcja prowadzona była w zaciszu aptek, a ich wytwarzanie nie wymagało stosowania skomplikowanej aparatury.

Intensywny rozwój medycyny rzutował na konieczność poszukiwania nowych syntetycznych środków leczniczych. Okazało się wówczas, iż produkcja takich leków wymaga bardziej złożonych procesów chemicznych i fizycznych, a także specjalistycznej aparatury. Konieczne było zatem produkowanie leków poza obrębem apteki. Prężnie rozwijały się laboratoria farmaceutyczne, a leki powstawały w skali masowej.

Wiek XX, który przyniósł odkrycie m.in. witamin, antybiotyków czy hormonów, przyczynił się do znacznego rozwoju syntezy nowych leków na skalę światową. Oznaczało to zmianę skali produkcji – od laboratoryjnej do przemysłowej. Chemia organiczna stała się podstawową metodą planowania syntez nowych farmaceutyków. Obecnie przemysł chemiczny dostarcza niezbędnych surowców do syntezy leków, a szeroko rozwinięta technologia chemiczna jest najważniejszym „narzędziem” w produkcji środków leczniczych.

2.1 Technologia chemiczna

W roku 1967 w podręczniku pod tytułem *Podstawy ogólne technologii chemicznej* Stanisław Bretsznajder napisał we wstępie: „W przeciwieństwie do chemika, który potrafi wytworzyć w laboratorium pożądaną produkt w małej ilości i w sposób często bardzo kosztowny, technolog ma za zadanie wytworzenie tego produktu w dużej skali przemysłowej w sposób możliwie najtańszy. Te dwie cechy technologii chemicznej: duża skala i położenie nacisku na stronę ekonomiczną zagadnienia powodują rozróżnienie pracy chemika – technologa i chemika w laboratorium” (Bretsznajder i in., 1973).

Szeroko rozumiana technologia chemiczna jest nauką interdyscyplinarną. Za jej pomocą można zaproponować warunki i schematy technologiczne otrzymywania w optymalny sposób poświadanych półproduktów czy produktów chemicznych z jednoczesnym uwzględnieniem kosztów i skali produkcji (Bortel i Koneczny, 1992).

Odkrytych i stosowanych w laboratoriach reakcji chemicznych jest wiele tysięcy, jednak w przemyśle, w skali produkcyjnej, realizuje się ich znacznie mniej. Dlatego przy przenoszeniu warunków realizowanych w skali laboratoryjnej na skalę przemysłową (o ile to możliwe) należy pamiętać o kilku ważnych czynnikach, takich jak: bezpieczeństwo, ochrona środowiska, zagospodarowanie odpadami, ekonomia produkcji. Czynniki te decydują o możliwości przeprowadzenia danego procesu w skali wielkotonażowej. Przy zmianie skali produkcyjnej w pierwszej kolejności określa się techniczną możliwość realizacji metod (warunki zaopatrzenia surowcowego, aparatura, kwalifikacje pracowników, warunki bezpieczeństwa i higieny pracy oraz ochrony środowiska), zaś w drugiej – opłacalność i możliwość sfinansowania produkcji.

Najważniejszym czynnikiem jest bezpieczeństwo, a problemy ochrony życia i zdrowia człowieka oraz ochrony środowiska są postrzegane przez Unię Europejską jako podstawowe kwestie społeczne i przemysłowe. Koszty zabezpieczenia zdrowia i bezpiecznej pracy powinny mieścić się w kalkulacji produkcyjnej. Należy szukać takich rozwiązań, w których bezpieczeństwo i zdrowie pracowników są wszechstronnie chronione. Dla przykładu w skali przemysłowej rezygnuje się ze stosowanych w laboratoriach rozpuszczalników wybuchowych, palnych, toksycznych, kancerogennych oraz o temperaturze zapłonu poniżej -18°C .

Kolejnym istotnym warunkiem jest ochrona środowiska. Dlatego też przy planowaniu warunków prowadzenia procesu w skali przemysłowej ważne jest, aby przeanalizować kwestie utylizacji i gospodarki odpadami, racjonalnego zużycia wody oraz tego, by cały proces był przyjazny dla środowiska. Obecny trendem jest tzw. zielona chemia (De Marco i in., 2018). Idea ta traktuje o tym, aby procesy chemiczne były projektowane i przeprowadzane w sposób ograniczający użycie i powstawanie szkodliwych substancji. Myśl ta opiera się na zasadach, które w dużym stopniu funkcjonują już w nowoczesnym przemyśle:

- zapobieganie powstawania odpadów (zamiast ich utylizacji),
- zwiększanie udziału substratów w końcowym produkcie,
- ograniczanie stosowania i produkcji substancji niebezpiecznych,
- zmniejszanie użycia rozpuszczalników,
- wydajne wykorzystanie energii,
- korzystanie z surowców pochodzących ze źródeł odnawialnych,
- stosowanie substancji, które ograniczają ryzyko wystąpienia wypadków.

Odpowiednie produkty należy wytwarzać przy możliwie najmniejszym nakładzie środków w postaci surowców, energii czy nakładów inwestycyjnych. Należy wybrać takie rozwiązania, które zapewnią uzyskanie najlepszych rezultatów przy optymalnych kosztach.

2.2 Proces technologiczny

Terminem ściśle związanym z technologią chemiczną jest pojęcie procesu technologicznego. To właśnie następujące po sobie procesy technologiczne budują dziedzinę technologii chemicznej.

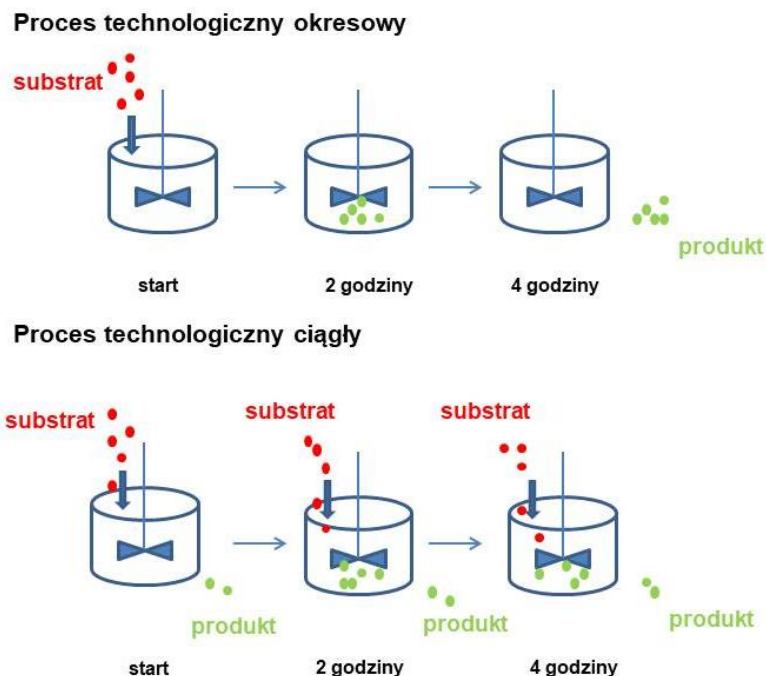
Cały proces technologiczny jest sumą procesów i operacji jednostkowych (zob. rozdziały 2.4 i 2.5), w których z odpowiednio dobranych surowców (substratów) i półproduktów uzyskuje się określone produkty. Proces technologiczny przeprowadza się w odpowiednio zaprojektowanych instalacjach.

Istotą procesu technologicznego jest koncepcja technologiczna, czyli wstępne określenie liczby, rodzajów i kolejności następujących po sobie podstawowych procesów i operacji jednostkowych niezbędnych do uzyskania zaplanowanego produktu. Koncepcja technologiczna uwzględnia także wybór metod rozdziału oraz określenie zasadniczych parametrów i rozwiązań aparaturowych.

Wyróżnia się dwa sposoby prowadzenia procesu technologicznego: sposób ciągły oraz okresowy (okresowy).

Proces technologiczny okresowy (inaczej okresowy) charakteryzuje się kilkoma zasadniczymi etapami. Po pierwsze surowce w takim procesie wprowadza się porcjami (szarżami). Surowce do poszczególnych etapów produkcji dostarczane są w pewnych odstępach czasu. Produkty i półprodukty odbierane są po zakończeniu procesu. Procesy nie wymagają automatycznego sterowania, a ich parametry mogą być łatwo dostosowane do okresowych i nieprzewidywalnych zmian jakości produktu.

Dla odmiany proces technologiczny ciągły przebiega w określonych warunkach, a dostarczanie surowców i odbieranie produktów (Rys. 8) odbywa się w tym samym czasie i nie wymaga przerw (Rys. 9).

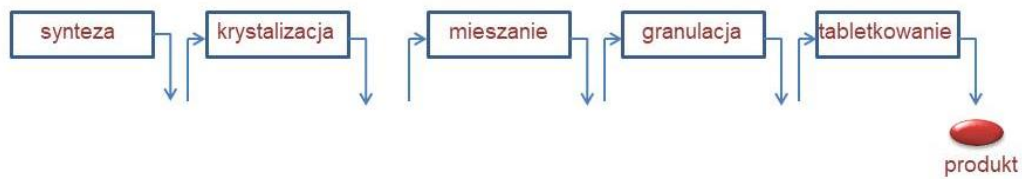


Rysunek 8. Dostarczanie substratu w procesach technologicznych okresowym i ciągłym.

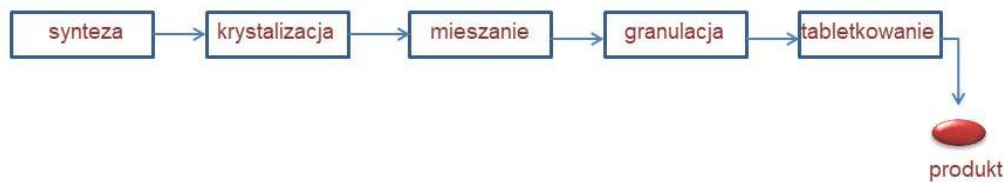
Cały proces jest zautomatyzowany, a kolejne jego stadia przebiegają w różnych częściach aparatury lub też w odrębnych aparatach. Parametry procesu nie zmieniają się w czasie jego trwania. Postęp we współczesnym przemyśle jest możliwy dzięki kompleksowej automatyzacji, co

z kolei pozwala sprostać wymaganiom dotyczącym minimalizacji kosztów wytwarzania i/lub wyższym wymaganiom jakościowym otrzymywanych produktów.

Proces technologiczny okresowy



Proces technologiczny ciągły



Rysunek 9. Ogólny schemat procesu technologicznego okresowego i ciągłego.

Bez względu na sposób prowadzenia procesu istotne jest określenie parametrów warunkujących jego optymalną szybkość i wydajność. Istotne jest także przeprowadzanie kontroli jakości wytwarzanych produktów (wobec określonych standardów farmakopealnych). Z uwagi na fakt, iż proces technologiczny ciągły jest zautomatyzowany, kontrola jakości w tego typu procesie przeprowadzana jest znacznie częściej niż w przypadku procesu okresowego. W przebiegu procesu ciągłego odbieranie produktu następuje już w trakcie jego trwania, co pozwala na szybsze wyizolowanie wadliwego produktu. Takiej możliwości nie ma podczas procesu okresowego.

Inną kwestią jest określanie ilości otrzymanego produktu na podstawie pojemności (rozmiaru) zastosowanej aparatury, która go wyprodukowała, w przypadku procesu okresowego. Inaczej jest w procesie technologicznym ciągłym – tutaj ilość produktu określa się w odniesieniu do czasu.

Nowoczesny przemysł farmaceutyczny do masowej produkcji leków wykorzystuje procesy technologiczne ciągłe tylko w przypadku dużego tonażu. Warto tu wymienić szereg zalet tego typu procesu:

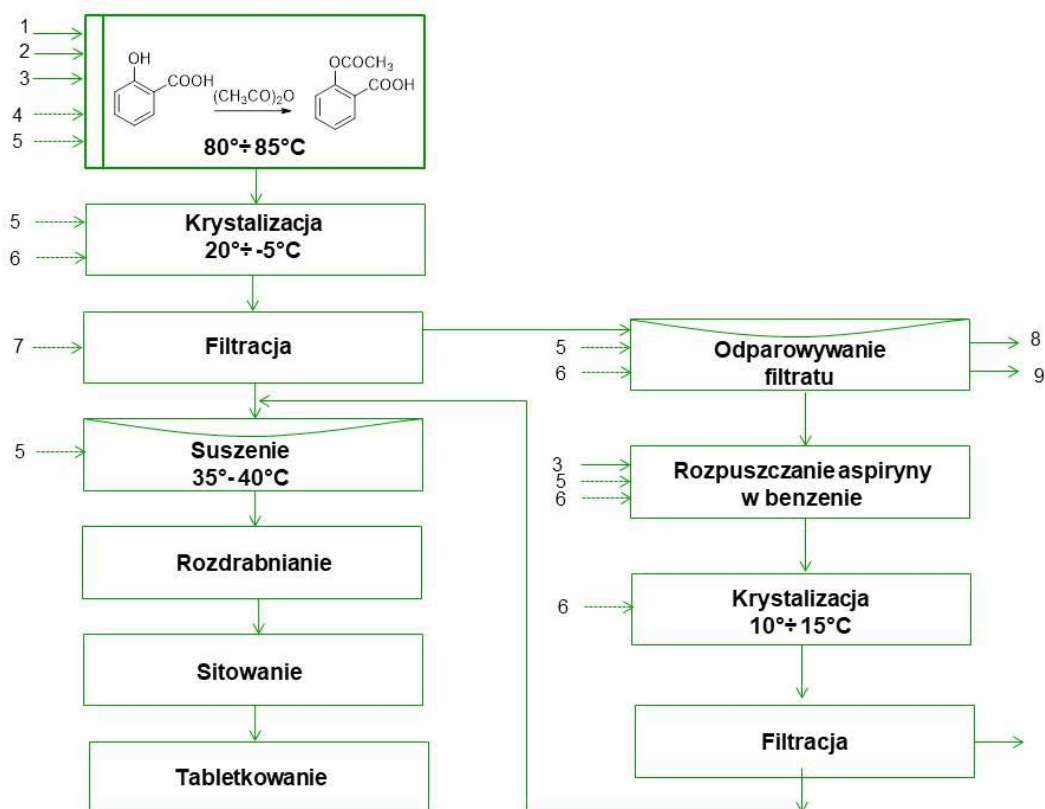
- brak przestojów pomiędzy etapami syntezy,
- możliwość pełnej kontroli procesu i zautomatyzowanego dostarczania surowców w trakcie jego trwania z jednoczesnym odbieraniem produktów,
- oszczędność czasu,
- zminimalizowanie popełnienia błędu przez człowieka,
- możliwość prowadzenia produkcji przez dłuższy czas (w momencie zwiększonego popytu).

2.3 Schematy procesów technologicznych

Przebieg procesu technologicznego przedstawia się graficznie za pomocą schematów. Obrazuje się w ten sposób kolejne czynności, jakie prowadzone są w procesie technologicznym. Aparaturę i urządzenia stosowane w przemyśle obrazuje się dzięki umownym i uproszczonym symbolom graficznym. Wyróżnia się schematy (Konieczny, 1973):

- ideowy,
- strumieniowy,
- instalacji.

Schemat ideowy obrazuje proces technologiczny przez pryzmat kolejno wykonywanych operacji jednostkowych (zob. rozdział 2.4). Przedstawia się go za pomocą prostokątów, w których wpisana jest dana czynność oraz parametry procesu, jak temperatura czy ciśnienie. Prostokąty z kreską u lewego boku obrazują procesy jednostkowe zachodzące w danym procesie. Poszczególne prostokąty połączone są kreskami (lub strzałkami) przedstawiającymi drogę procesu. Na schemacie ideowym z lewej strony za pomocą strzałki zaznacza się dopływ surowców i materiałów do aparatury, zaś z prawej strony, w –taki sam sposób, wyróżnia się odpływ półproduktów, produktów, produktów ubocznych. Linie przerywane oznaczają przewody parowe i wodne. Jeśli proces technologiczny zachodzi pod ciśnieniem, wówczas w odpowiednim prostokącie (w jego górnej części) oznacza się to za pomocą łuku wypukłego. Łuk wklęsły w prostokącie oznacza, iż proces przebiega pod obniżonym ciśnieniem. Dla przykładu przedstawiono poniżej schemat ideowy produkcji aspiryny (Rys. 10).



1 – kwas salicylowy, 2 – bezwodnik kwasu octowego, 3 – benzen, 4 – kwas octowy, 5 – para grzejna, 6 – woda chłodząca, 7 – benzen, 8 – zregenerowany benzen, 9 – zregenerowany kwas

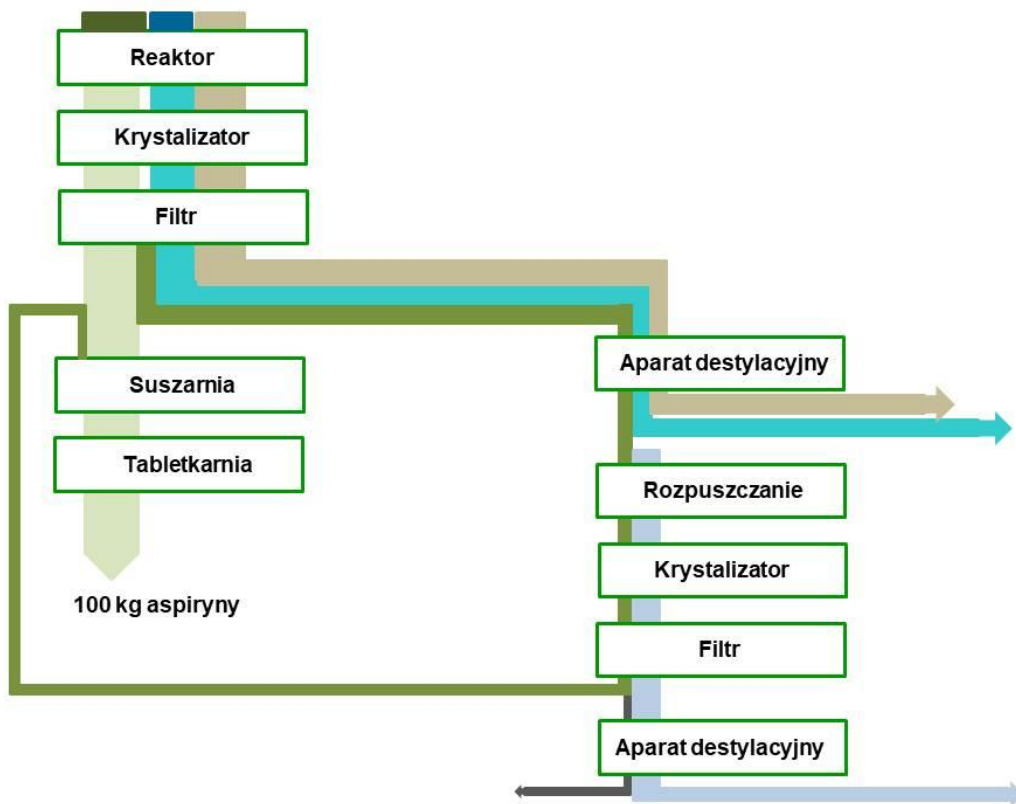
Rysunek 10. Schemat ideowy syntezy aspiryny (Konieczny, 1973).

Kolejnym typem schematu technologicznego jest schemat strumieniowy, określane zamiennie mianem wykresu Sankeya – od nazwiska jego twórcy. Jest to schemat przedstawiający bilans materiałowy lub energetyczny. W produkcji środków leczniczych bilans taki sporządza się dla

poszczególnych procesów i operacji jednostkowych, a na ich podstawie opracowuje się bilans ogólny. Jest to bardzo ważne z punktu widzenia ekonomii danego procesu technologicznego.

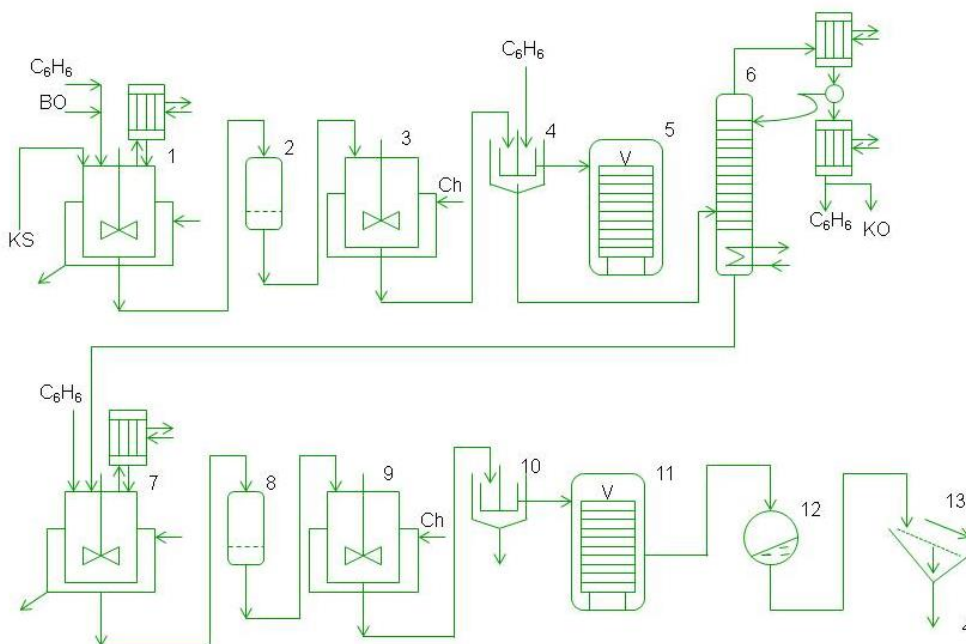
Najogólniej mówiąc, wykres Sankeya służy do wizualizacji przepływu energii, masy, materiałów i innych zasobów w zależności od dziedziny (Lupton i Allwood, 2017). Opracowany ponad sto lat temu przez irlandzkiego inżyniera Matthew Rialla Sankeya, początkowo do analizy sprawności cieplnej silników parowych (Schmidt, 2008), został zastosowany w przemyśle do przedstawiania zmian energii i materiałów. Obecnie wykres strumieniowy jest szeroko rozpowszechnionym narzędziem bilansu cieplnego, energetycznego czy materiałowego złożonych procesów przemysłowych.

Objaśnienie bilansu, np. masowego, na wykresie Sankeya polega na przedstawieniu za pomocą strugi (strumienia) przepływu strumieni masy pomiędzy poszczególnymi operacjami jednostkowymi. Operacje te są połączone pasmami lub strzałkami zgodnie z kierunkiem przepływu masy. Wykres Sankeya uwzględnia także ilości mas wyjściowych i końcowych, co obrazuje się za pomocą szerokości poszczególnych strumieni. Z jednej strony wykresu uwzględnia się materiały wprowadzane do systemu, z drugiej – wyprowadzane (Rys. 11).



Rysunek 11. Wykres Sankeya ilustrujący produkcję 100 kg aspiryny.

Schemat instalacji procesu technologicznego przedstawia produkcję danego produktu za pomocą umownych symboli urządzeń, maszyn i aparatury, która wchodzi w skład instalacji przemysłowej. Symbole są ze sobą odpowiednio połączone, zgodnie z prowadzonym procesem i kolejnością wykonywanych operacji i procesów jednostkowych. Ten typ schematu, w odróżnieniu od schematów ideowego i strumieniowego, podaje rodzaje stosowanych maszyn, urządzeń i aparatów (Rys. 12).



1 – reaktor do acetylowania, 2, 8 – filtry ciśnieniowe, 3, 9 – krystalizatory, 4, 10 – wirówki, 5, 11 – suszarki próżniowe, 6 – kolumna rektyfikacyjna, 7 – reaktor, 12 – młyn kulowy, 13 – sita, BO – bezwodnik octowy, Ch – chłodzenie, KO – kwas octowy, KS – kwas salicylowy

Rysunek 12. Schemat wstępny instalacji produkcji aspiryny.

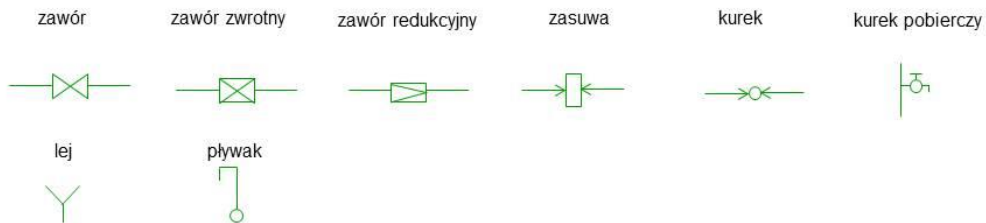
Najważniejsze symbole graficzne urządzeń i aparatury stosowanych w technologii otrzymywania środków leczniczych można podzielić na kilka podkategorii (Rys. 13) (Kuczyński, 1963):

- rurociągi,
- urządzenia pomiarowe,
- elementy aparatów,
- urządzenia do rozdrabniania i segregacji,
- urządzenia do oddzielania substancji,
- wymienniki ciepła, wyparki i chłodnice,
- suszarki,
- mieszalniki,
- urządzenia do absorpcji, rektyfikacji i destylacji.

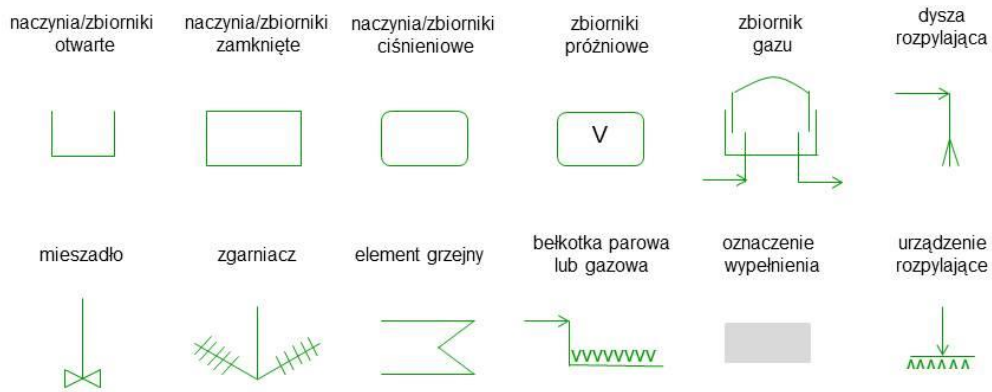
Rurociągi



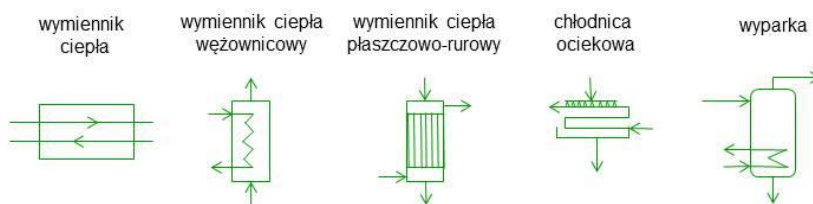
Urządzenia pomiarowe



Elementy aparatów



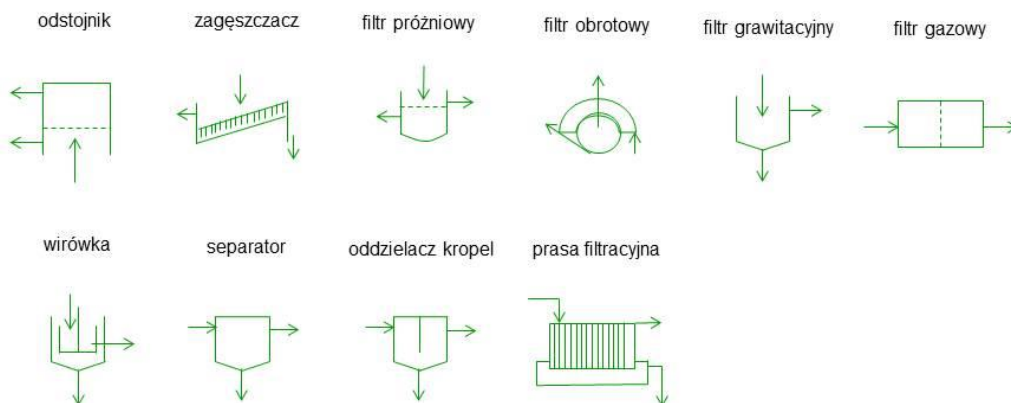
Wymienniki ciepła, wyparki i chłodnice



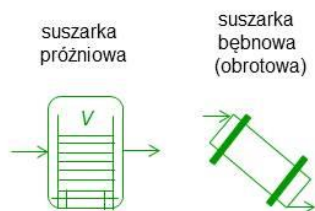
Urządzenia do rozdrabniania i segregacji



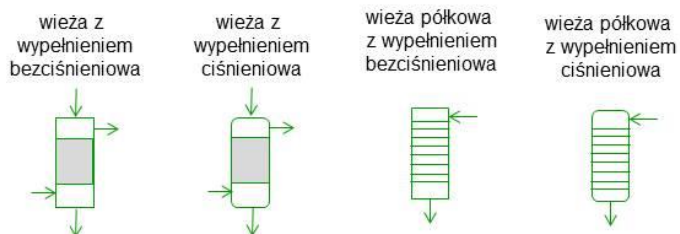
Urządzenia do oddzielania substancji



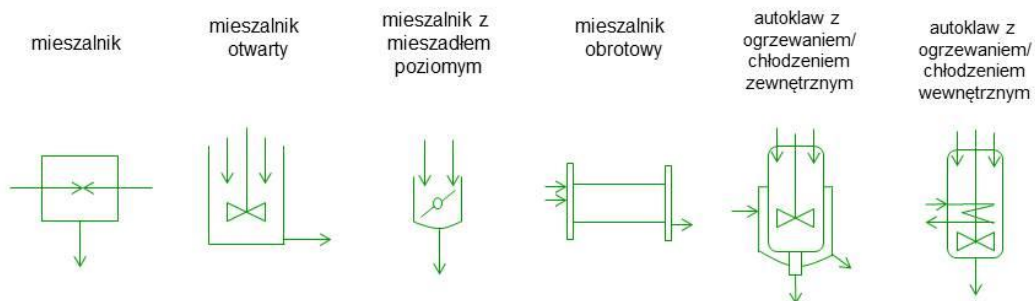
Suszarki



Urządzenia do absorpcji, rektyfikacji i destylacji



Mieszalniki



Rysunek 13. Najważniejsze symbole graficzne urządzeń i aparatury stosowanych w technologii otrzymywania środków leczniczych.

Znajomość przedstawionych powyżej symboli graficznych pozwala na zrozumienie i właściwe odczytanie schematu instalacji danego procesu technologicznego.

2.4 Operacje jednostkowe stosowane w technologii środków leczniczych

Częścią składową każdego procesu technologicznego, obok procesów jednostkowych, są operacje jednostkowe (McCabe i in., 1993). Nie są one związane z przebiegiem samej reakcji chemicznej, lecz mają charakter czysto fizyczny i często stanowią temat odrębnej nauki – inżynierii chemicznej. Operacje jednostkowe dzieli się na:

- operacje dynamiczne, np. filtracja, rozdrabnianie, mieszanie,
- operacje dotyczące wymiany energii na sposób ciepła, np. ogrzewanie, chłodzenie,
- operacje dotyczące wymiany masy, np. krystalizacja, ekstrakcja, destylacja, suszenie.

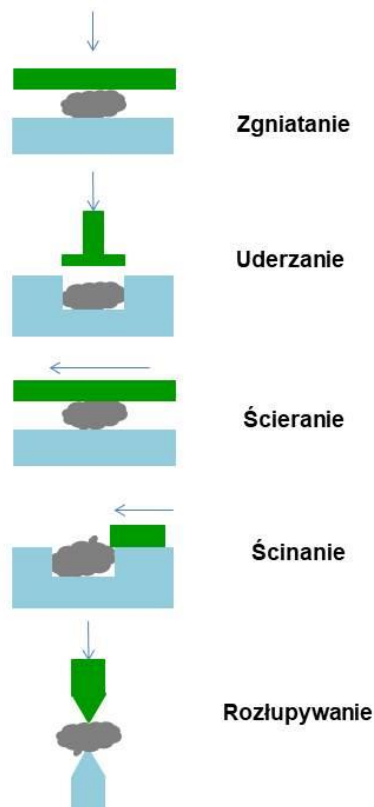
Każda z wyżej wymienionych operacji jednostkowych wymaga stosowania odpowiednich aparatów, a stopień wykorzystania aparatu określany jest mianem wydajności aparatu.

2.4.1 Rozdrabnianie

Proces rozdrabniania (Sud i Kamath, 2013) jest niezmiernie istotny w technologii otrzymywania środków leczniczych, ponieważ przebieg procesów zależy od wielkości powierzchni ciał stałych, które biorą w nich udział. Im większa powierzchnia kontaktu substancji biorącej udział w przemianie chemicznej, tym bardziej wydajny proces. Dlatego tak istotne jest rozdrabnianie, czyli zmniejszanie rozmiarów materiałów stałych przed rozpoczęciem procesu technologicznego. Rozdrabnianie przeprowadza się etapami, tak aby stopniowo zmieniać rozmiary cząstek za pomocą różnych urządzeń.

Operacja rozdrabniania wymaga nakładu znacznej ilości energii mechanicznej, a przy wyborze sposobu rozdrabniania należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak kształt i twardość rozdrabnianego surowca. Rozdrabnianie prowadzi się poprzez (Rys. 14):

- zgniatanie (dla ciał bardzo twardych),
- uderzanie (dla ciał bardzo twardych),
- ścieranie (dla ciał miękkich),
- rozłupywania (dla ciał kruchych),
- ścinanie.



Rysunek 14. Metody rozdrabniania ciał stałych.

Urządzenia stosowane do rozdrabniania dzieli się ze względu na wielkość otrzymanych po rozdrobnieniu materiałów na:

- urządzenia do rozdrabniania wstępnego,
- urządzenia do rozdrabniania średniego,
- urządzenia do rozdrabniania drobnego, bardzo drobnego i ultradrobnego.

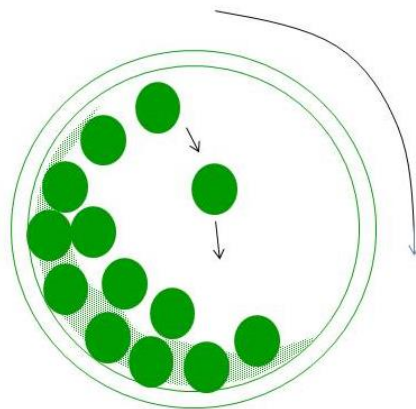
Najczęściej rozdrabnianie dużych brył rozpoczyna się od wstępnej obróbki w łamaczach szczękowych, których celem jest zgniatanie materiału pomiędzy dwoma płytami (szczękami). Wyróżnia się także łamacze stożkowe i walcowe (Rys. 15). Do rozdrabniania wstępnego stosuje się także gniotowniki lub – w przypadku miękkich i kruchych surowców roślinnych – krajalnice. Otrzymuje się wstępnie rozdrobniony materiał, który można poddać kolejnemu rozdrabnianiu na jeszcze mniejsze części.



Rysunek 15. Typy łamaczy.

Rozdrabnianie średnie uzyskuje się poprzez rozgniatanie i rozcieranie surowca w młynie walcowym lub poprzez uderzanie w młynach młotkowych i dezyntegratorach.

Do rozdrabniania drobnego (mielenia) stosowane są młyny: tarczowy i kulowo-siatkowy. Często stosowane młyny kulowe składają się z bębna zawierającego wiele kul (porcelanowych lub metalowych). W czasie pracy młyna, podczas obrotów bębna, w jego wnętrzu przetaczają się kule wraz z rozdrabnianym materiałem. W młynach kulowych materiał rozdrabniany jest przez uderzanie i ścieranie. Ważnym czynnikiem tego procesu jest szybkość obrotów bębna, która nie powinna być zbyt duża (Rys. 16).



Rysunek 16. Ruch kul w młynie kulowym.

W trakcie rozdrabniania materiał o dużych rozmiarach ziarna kieruje się do łamaczy, zaś drobny – do młynów. Często proces rozdrabniania łączy się jednocześnie z przesiewaniem materiału na sitach, gdzie podlega wstępnej segregacji. Materiał nierozdrobniony jest zawracany do łamaczy, a frakcję wstępnie rozdrobnioną kieruje się do dalszego rozdrabniania, np. w młynach kulowych.

W przemyśle farmaceutycznym, gdzie jednorodność materiału ma ogromne znaczenie, istotne jest także rozdrabnianie otrzymanych mieszanin produktów sypkich (Shekunov i in., 2006) do

postaci jednorodnej. W zależności od tego czy materiał rozdrabniany jest w postaci stałej, czy ciekłej wyróżnia się:

- szlifowanie i cięcie – dla ciał stałych,
- emulgację i atomizację – dla cieczy.

2.4.2 *Mieszanie*

Jedną z najważniejszych operacji jednostkowych stosowanych w przemyśle jest mieszanie. Dotyczy ono ciał stałych, cieczy oraz mieszanin ciał stałych z cieczami. Sposób, w jaki stosowane surowce/odczynniki są mieszane, niezależnie od skali procesu, wpływa na jego selektywność i wydajność (Ghanem i in., 2014).

Mieszanie przeprowadza się w celu ujednoczenia składu mieszaniny kilku substancji, otrzymania emulsji, past i zawiesin, zapobiegania sedymentacji, intensyfikacji procesów przenoszenia masy i ciepła, przyspieszenia zachodzących reakcji chemicznych czy przyspieszenia rozpuszczenia ciał stałych w cieczach.

W zależności od właściwości mieszanych substancji, wyróżnia się różne typy urządzeń do mieszania, np. mieszadła mechaniczne, bełkotki, mieszalniki, turbiny, bębny obrotowe czy reaktory (Thakur i in., 2003).

Mieszanie może zachodzić jednocześnie wraz z przeprowadzanym procesem jednostkowym (zob. rozdział 3.5) lub niezależnie od niego. Istotny jest tu dobór aparatury, ponieważ w pierwszym przypadku zastosować należy odpowiedni reaktor zaopatrzony w urządzenie mieszające, natomiast drugim przypadku – specjalny mieszalnik. Również stan skupienia substancji mieszanych wpływa na dobór aparatury: do mieszania w fazie ciekłej można zastosować mieszadło turbinowe czy bełkotkę, zaś do mieszania rozdrobnionych ciał stałych – mieszadło ślimakowe czy bębny obrotowe.

Typy mieszania, które możemy wyróżnić, to:

- mieszanie mechaniczne,
- mieszanie pneumatyczne,
- mieszanie cieczy w rurociągu.

Mieszanie mechaniczne przeprowadza się za pomocą mieszadeł mechanicznych typu łopowego, turbinowego czy kotwicowego. Mieszadło mechaniczne w najprostszym ujęciu składa się z jednej lub kilku łopatek umocowanych na obracającym się wale. Wśród tych mieszadeł, w zależności od kształtu łopatek, wyróżnia się mieszadła: łopowe, śmigłowe, ślimakowe, kotwicowe, turbinowe, propellerowe i ramowe. Kierunek cyrkulacji w zbiorniku z mieszaną cieczą zależy od typu łopatek w mieszadle oraz kąta ich nachylenia do osi obrotu mieszadła. Ważny jest dobór takiego typu mieszadła, aby uzyskać odpowiednią intensywność mieszania z jednoczesnym jak najmniejszym zużyciem mocy.

Mieszanie pneumatyczne zachodzi wówczas, gdy przez mieszaną ciecz przepuszczane są pęcherzyki gazu, powietrza czy pary wodnej. Zastosowany gaz lub parę wodną doprowadza się przez bełkotki. Najprostsza bełkotka to otwarta lub perforowana rura, którą zanurza się w naczyniu z cieczą. Ten typ mieszania stosuje się wówczas, gdy mieszaną cieczą jest wysoce reaktywna chemicznie i mogłaby reagować z materiałem, z którego wykonane są mieszadła.

W sytuacji, kiedy do aparatu reakcyjnego należy dostarczyć jednorodną mieszaninę dwóch cieczy, przeprowadza się bezpośrednio mieszanie ich w rurociągu. Proces mieszania następuje już w momencie wtłaczania tych cieczy przez pompy do rurociągu. Pozwala to uniknąć dodatkowego etapu przygotowywania surowca w odpowiednim mieszalniku.

2.4.3 *Ogrzewanie i chłodzenie*

W prowadzeniu wielu procesów technologicznych nieodzowna jest operacja jednostkowa ogrzewania lub chłodzenia. Wiele instalacji technologicznych na konkretnym etapie produkcji, wymaga doprowadzania lub odprowadzania ciepła, które następuje na skutek:

- przewodzenia – energia na sposób ciepła przenoszona jest wskutek bezpośredniego zetknięcia się poszczególnych cząstek ciał, przy czym energia przekazywana jest dzięki ruchowi drgającemu cząstek bez zmiany wzajemnego ich położenia;
- konwekcji – występuje tylko w cieczach i gazach, podczas ruchu cząsteczek. Przemieszczanie się cząsteczek uwarunkowane jest ruchem całej masy cieczy lub gazu (konwekcja wymuszona) albo różnicą gęstości cieczy lub gazu w różnych punktach zbiornika (konwekcja swobodna lub rzeczywista);
- promieniowania – przebiega dzięki przenoszeniu energii na sposób ciepła w postaci fal elektromagnetycznych. Fale te przenikają przez przestrzeń i są pochłaniane przez ciało, gdzie zamieniają się w energię na sposób ciepła.

Nasycona para wodna jest bardzo dobrym nośnikiem ciepła ze względu na wydzielające się duże jego ilości podczas kondensacji pary, jest często wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym. Ogrzewanie prowadzi się za pomocą węzownic, płaszczy lub przez bezpośrednie wprowadzanie pary wodnej. Często stosuje się także parę wodną przegrzaną, która cechuje się znacznie wyższą temperaturą i można ją oziębic bez spowodowania kondensacji. Ogrzewanie aparatury parą wodną przebiega na dwa sposoby: przeponowo i bezprzeponowo. Pierwszy sposób polega na wymianie ciepła pomiędzy parą a ogrzewanym surowcem za pomocą przepony, czyli ścianki dzielącej nośnik grzewczy od ogrzewanego. Ogrzewanie z użyciem przepony prowadzi się za pomocą płaszczy parowych lub węzownic parowych. Drugi sposób, nazywany bezprzeponowym, polega na bezpośrednim zetknięciu się pary wodnej z substancją ogrzewaną. Tego typu ogrzewanie prowadzi się do momentu wyrównania się temperatur pary i ogrzewanej substancji. Stosowanie bełkotki lub dyszy pozwala na równomierne wprowadzenie pary wodnej w całą objętość naczynia.

Ogrzewanie wodą w warunkach normalnych do 100°C prowadzi się za pomocą płaszcza wodnego lub węzownicy zanurzonej w cieczy. Temperatury wyższe, bez stosowania ciśnień, otrzymuje się dzięki ogrzewaniu parafiną stopów metali czy oleju mineralnego.

Płyty, grzałki i spirale grzejne służą do ogrzewania elektrycznego. W odróżnieniu od palników gazowych regulacja temperatury jest łatwa i precyzyjna.

Procesem odwrotnym do ogrzewania jest chłodzenie, które ma równie duże znaczenie w procesach technologicznych. Jako środek chłodzący stosowane są najczęściej woda, zimne powietrze, lód, solanka, suchy lód (zestalony dwutlenek węgla) czy mieszaniny oziębiające, np. lód z chlorkiem wapnia, aceton z suchym lodem. Rozróżnia się chłodzenie: przeponowe za pomocą wymienników ciepła i chłodnic oraz bezprzeponowe – za pomocą np. skrubarów czy kondensatorów barometrycznych.

2.4.4 Rozdzielanie

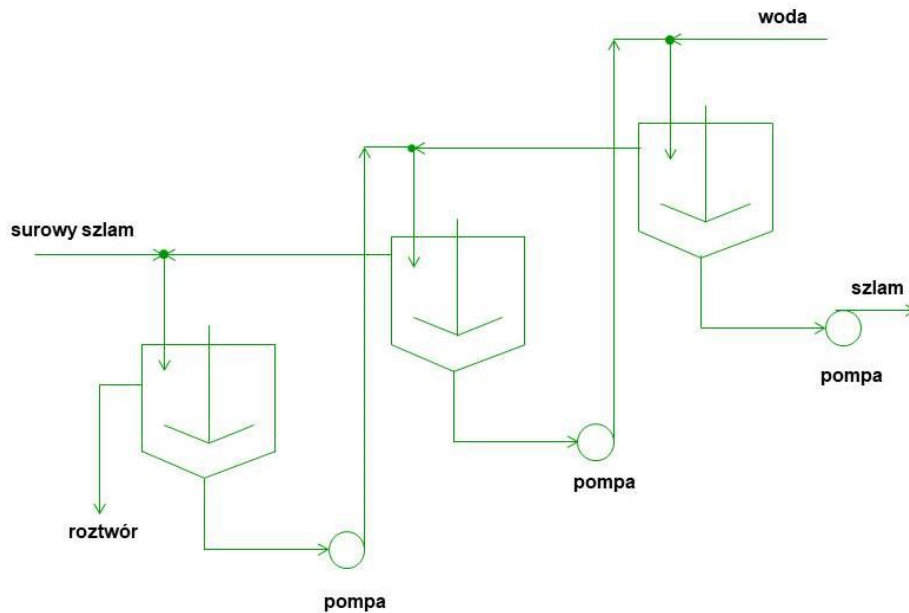
Ponieważ w trakcie procesu technologicznego otrzymuje się niejednokrotnie zawiesiny ciał stałych w cieczy, istotnym jest ich rozdział. Do rozdziału stosowane są:

- sedymentacja,
- filtracja,
- wirowanie,
- prasowanie.

Sedymentacja, nazywana także odstawianiem, polega na opadaniu cząstek ciała stałego w cieczy na skutek siły ciężkości. Opadanie cząstek o dużych rozmiarach pozwala zaobserwować wyraźną granicę pomiędzy osadem a cieczą. Jeśli opadające cząsteczki ciała stałego mają małe rozmiary, wówczas nie ma takiej widocznej granicy, a na dnie zbiornika można zaobserwować zwiększenie stężenia ciała stałego, czyli jego zagęszczenie. Zawiesiny, w których ilość ciała stałego nie przekracza 40%, nazywane są szlamem i można je transportować rurociągiem.

Odstawianie przeprowadza się w odstojnikach zaopatrzonych w kurki boczne. Odstojniki pracują w szeregach kaskadowo, w sposób ciągły, co umożliwia ciągłą sedymentację i dekantację. Odstojniki te działają na zasadzie przepompowywania osadu zagęszczonego z odstojnika

położonego niżej do tego położonego wyżej. Tam osad miesza się z cieczą, która spływa z odstojnika położonego jeszcze wyżej (Rys. 17).



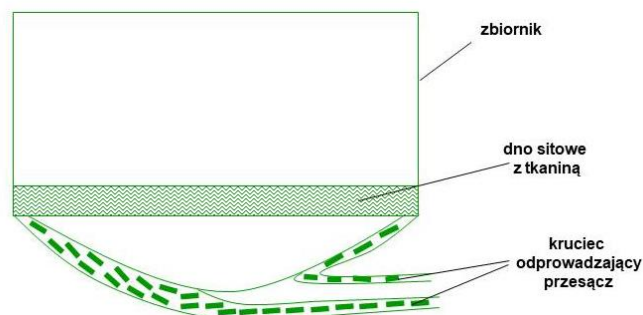
Rysunek 17. Kaskada odstojników.

Szlam usuwany z odstojników zawiera dużo cieczy i do jej rozdzielenia stosuje się filtrację. Jest ona szeroko stosowana jako jedna z operacji jednostkowych w technologii farmaceutycznej i polega na rozdzieleniu mieszaniny cieczy lub gazu z zawieszonymi w nich cząstkami ciała stałego. Odbywa się to za pomocą przegrody przepuszczalnej dla cieczy. Jako materiał filtrujący (przegrodę przepuszczalną) stosuje się najczęściej:

- płótno filtrujące,
- materiał porowaty, np. porcelanę, szkło, nitrocelulozę,;
- materiał ziarnisty, np. piasek.

Filtrację przeprowadza się za pomocą filtrów, które dzieli się ze względu na sposób pracy, wielkość ciśnienia, przy którym odbywa się filtracja, oraz rodzaj przegrody filtracyjnej. Najczęściej stosuje się nucze, prasy filtracyjne i filtry bębnowe.

Nucze (Rys. 18) to najprostsze filtry, w których przegrodę filtracyjną stanowi płótno filtrujące. Są to otwarte zbiorniki osadzone szczelnie na odbieralniku, który połączony jest przewodem rurowym z pompą próżniową.

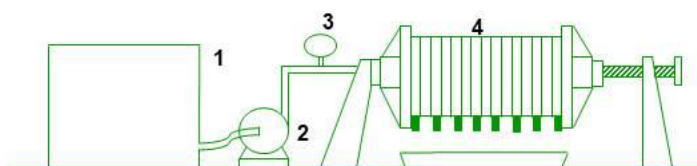


Rysunek 18. Nucza.

Ponieważ prasy filtracyjne, mają dużą powierzchnię filtracyjną, pracują bardzo wydajnie. Rozróżnia się prasy filtracyjne ramowe (do filtrowania cieczy z dużą ilością osadu), ramowo-płytowe i płytowe (do filtrowania cieczy z małą ilością osadu). Najprostsze urządzenie do filtracji jak prasa filtracyjna (Rys. 19) składa się:

- ze zbiornika na zawiesinę,
- z pompy,
- z przewodów z manometrem,
- z prasy,
- ze zbiorników na filtrat (ewentualnie popłuczyny).

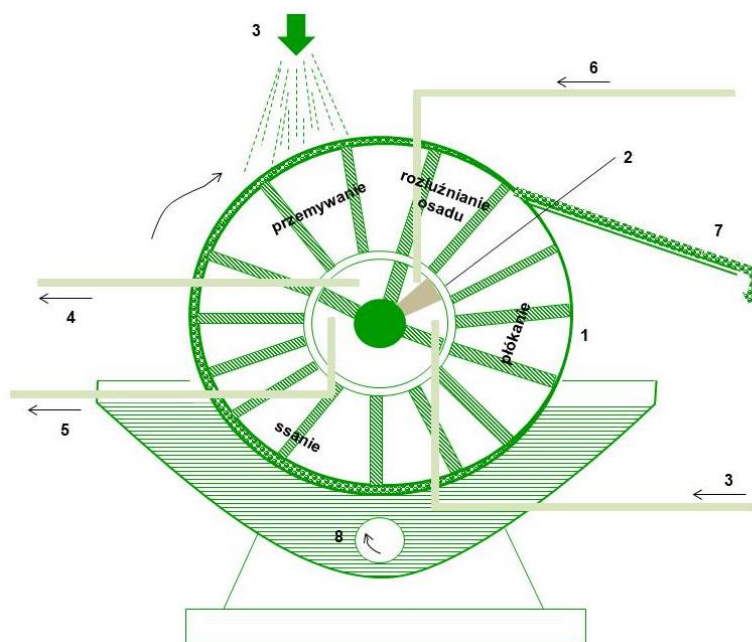
Zawiesina pompowana jest za pomocą pompy na prasę filtracyjną, gdzie następuje filtrowanie. Na skutek wzrastającego oporu z warstwy wytworzonego osadu rośnie ciśnienie niezbędne do prowadzenia tego procesu. Powyżej dopuszczalnego ciśnienia (maks. 5 atm) filtrację przerwa się, a osad przemywa i usuwa z prasy.



1 – zbiornik, 2 – pompa, 3 – manometr, 4 – prasa filtracyjna

Rysunek 19. Urządzenie do filtracji.

Filtry bębnowe obrotowe stosuje się do filtrowania w sposób ciągły. Bęben urządzenia filtrującego jest podzielony promieniście na szereg komór (Rys. 20) i zanurzony w cieczy filtrowanej. Komory w ruchu obrotowym bębna przesuwają się. Zasysanie roztworu do komory następuje wtedy, gdy komora jest zanurzona w zawieszynie. Roztwór przechodzi przez materiał filtracyjny do komory, a osad przylepia się do jej ścian. W momencie wyjścia komory na powierzchnię przylepiony osad odmywa się, a następnie jest usuwany przy pomocy odbioru wałkowego lub sznurkowego z tkaniny filtracyjnej. Oczyszczona w ten sposób powierzchnia filtru ponownie zanurza się w zawieszynie.



1 – bęben, 2 – głowica, 3 – dopływ wody, 4 – odpływ wody (z przemywania), 5 – odpływ filtratu, 6 – dopływ powietrza, 7 – skrobak, 8 – mieszadło

Rysunek 20. Filtr bębnowy obrotowy.

2.4.5 Krystalizacja

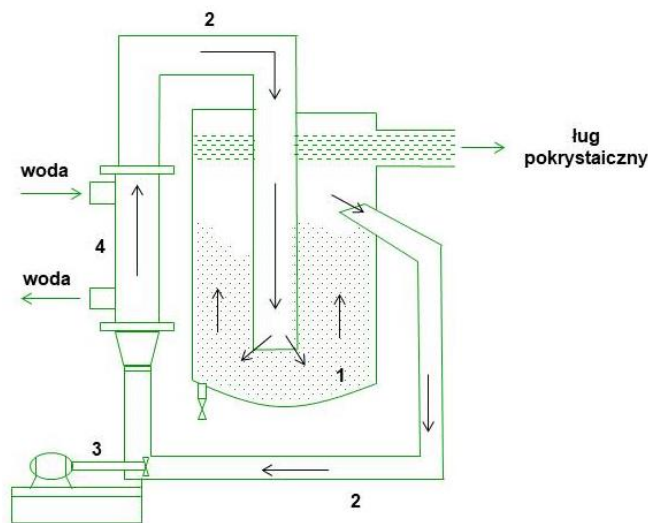
Krystalizacja przemysłowa jako operacja jednostkowa jest ważną czynnością w trakcie trwania technologicznego procesu otrzymywania czystych surowców, produktów czy półproduktów. Krystalizacja jest najlepszym sposobem wydzielania ciała stałego w stanie czystym (Ulrich i Jones, 2004). Krystalizacja przeprowadzana na skalę przemysłową opiera się na tych samych prawach i zasadach jak krystalizacja przeprowadzana w skali laboratoryjnej (rozdział 1.1) i składa się z dwóch zasadniczych etapów:

- tworzenia się zarodków krystalizacyjnych,
- wzrostu i narastaniu zarodków krystalizacyjnych.

Przyczyny powstawania i sam przebieg krystalizacji oraz trudności napotymane w trakcie przeprowadzania tej operacji opisane zostały w rozdziale 1.1 *Krystalizacja*. Istotne jest, aby produkt po krystalizacji był równomierny (kryształy podobnej wielkości), dlatego należy pamiętać, aby na początku krystalizacji zainicjować wytworzenie jak największej liczby zarodków krystalizacyjnych. Na tym etapie roztwór musi być silnie przesycony, później przesyconie roztworu powinno być zdecydowanie mniejsze. Taka strategia zapobiega powstawaniu nowych zarodków krystalizacyjnych w trakcie ich narastania. W przemyśle krystalizację przeprowadza się w krystalizatorach, w których roztwór przesycony otrzymuje się poprzez:

- odparowanie części rozpuszczalnika (gdy rozpuszczalność związków rozpuszczonych nieznacznie zmniejsza się w trakcie chłodzenia roztworu),
- chłodzenie roztworu nasyconego (gdy rozpuszczalność związku zależy od temperatury rozpuszczalnika),
- jednoczesne chłodzenie i odparowywanie (tzw. sposób kombinowany).

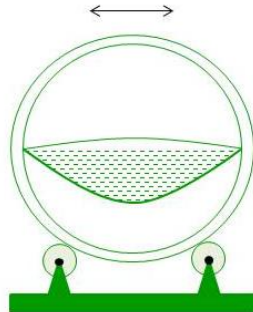
Wyróżnia się krystalizatory z chłodzeniem przeponowym i krystalizatory z odparowaniem cieczy (Rys. 21).



1 – zbiornik, 2 – rury cyrkulacyjne, 3 – pompa, 4 – chłodnica wodna

Rysunek 21. Krystalizator z chłodzeniem przeponowym.

W produkcji na dużą skalę często stosuje się katalizatory korytkowe lub kołyskowe (Rys. 22). Te ostatnie mają kształt koryta przymocowanego do obręczy na rolkach, dzięki którym może poruszać się ruchem kołyszającym. Ten typ krystalizatora nie ma wbudowanego płaszcza chłodzącego ani innego urządzenia do chłodzenia. Jego praca polega na ruchu wahadłowym, a chłodzenie i częściowe odparowanie rozpuszczalnika zachodzi ze swobodnej powierzchni cieczy.



Rysunek 6. Krystalizator kołyskowy (zasada działania).

Krystalizacja jest kluczową operacją jednostkową w produkcji leków i technologii farmaceutycznej (Wood i in., 2019; Shekunov i York, 2000). Zwykle proces krystalizacji przeprowadzany jest w systemie procesu technologicznego okresowego, jednak na potrzeby przemysłu farmaceutycznego zainteresowano się opracowaniem ciągłych procesów krystalizacji. Jest tak, ponieważ wytwarzanie wysoko cenionych składników aktywnych często obejmuje końcowe lub pośrednie wytwarzanie stałej postaci, a krystalizacja odgrywa kluczową rolę jako operacja oczyszczania i separacji składników (Yu, 2004). Sam proces krystalizacji substancji aktywnych w przemyśle wspomagany jest przez różne technologie, pozwalające zarówno monitorować proces w stanie rzeczywistym, jak i kontrolować sam proces czy sterować nim, co wynika z podstawowych założeń procesu technologicznego ciągłego (Braatz, 2002). Zautomatyzowane podejście do kontroli procesów krystalizacji w przemyśle farmaceutycznym jest pożądane z kilku względów:

- proces krystalizacji jest kluczowym etapem oczyszczania i separacji związków,
- istnieje potrzeba skrócenia czasu produkcji nowych leków,

- następuje zwiększenie wydajności wytwarzania czystych produktów i półproduktów o cennych właściwościach.

Ciągły rozwój technologii umożliwia zaprojektowanie i wdrożenie zaawansowanych strategii kontroli w farmaceutycznych procesach krystalizacji (Fujiwara i in., 2005).

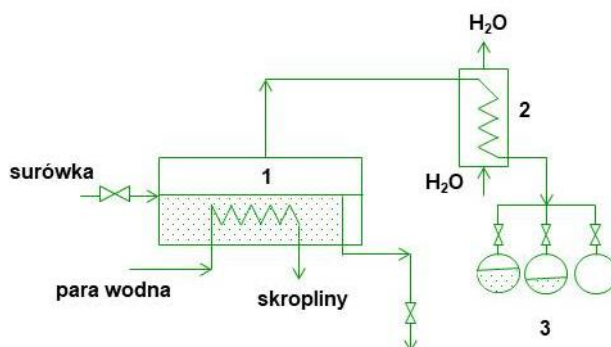
2.4.6 Destylacja

Destylacja, jak opisano w rozdziale 1.2, jest operacją polegającą na przeprowadzeniu cieczy w stan pary nasyconej, odprowadzeniu tej pary, a następnie skropleniu jej przez ochłodzenie w chłodnicy. W przemyśle do oddestylowania znacznej ilości rozpuszczalnika stosuje się wyparki mające odpowiednią powierzchnię ogrzewania i dużą powierzchnię parowania. Do najbardziej typowych zalicza się wyparki:

- Roberta – z rurkami pionowymi z naturalnym obiegiem,
- Kestnera – ze wznoszącą się warstwą cieczy z obiegiem wymuszonym i wewnętrzną lub zewnętrzną komorą grzejącą,
- mechaniczne – wykorzystujące adiabatyczne sprężanie oparów rozpuszczalnika do ogrzewania komory grzejącej.

Rodzaj zastosowanej wyparki w dużej mierze zależy od typu prowadzonego procesu technologicznego.

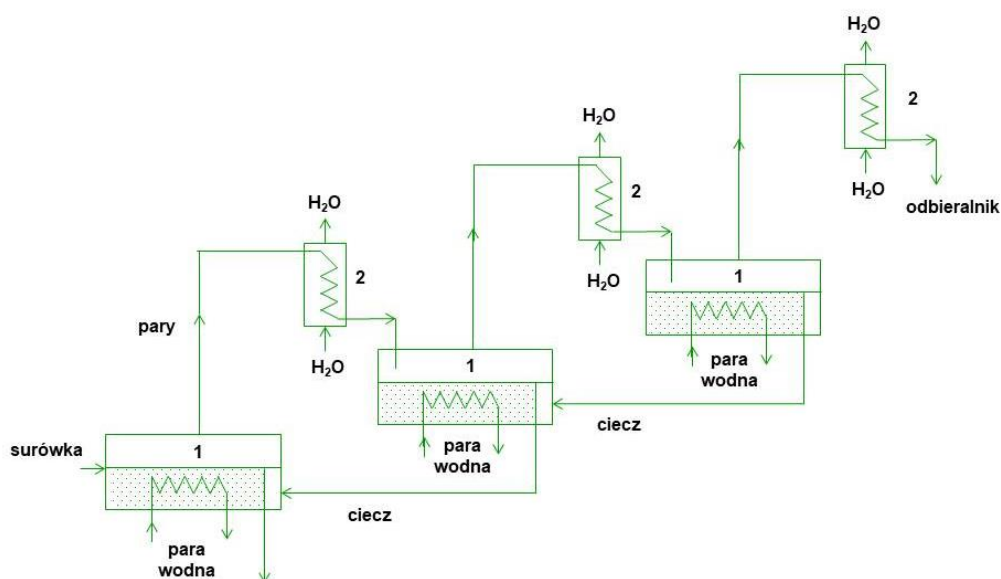
W przemyśle w celu rozdzielenia cieczy lotnej od nielotnych zanieczyszczeń przeprowadza się destylację prostą jednostopniową (Rys. 23). Tutaj pary z kotła przepływają do chłodnicy, gdzie ulegają skropleniu.



1 – kocioł, 2 – chłodnica, 3 – odbieralniki

Rysunek 23. Schemat aparatury do destylacji jednostopniowej.

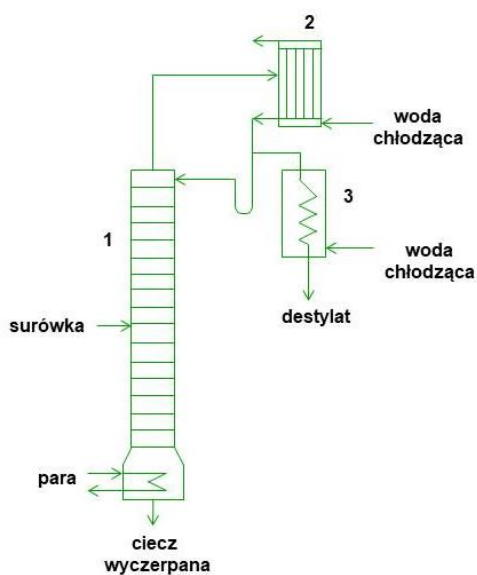
W celu rozdzielenia mieszaniny kilku cieczy o nieograniczonej rozpuszczalności stosuje się destylację wielostopniową – frakcyjną (Rys. 24), w której szereg kotłów destylacyjnych umieszcza się kaskadowo.



1 – kotły 2 – wymienniki ciepła

Rysunek 24. Schemat aparatury do destylacji wielostopniowej.

Obecnie jednak ten typ destylacji nie jest już stosowany w przemyśle, ponieważ dla rozdzielenia mieszanin kilku cieczy o zbliżonej temperaturze wrzenia stosuje się kolumny rektyfikacyjne (Rys. 25). Działanie kolumny rektyfikacyjnej jest analogiczne do destylacji frakcyjnej.



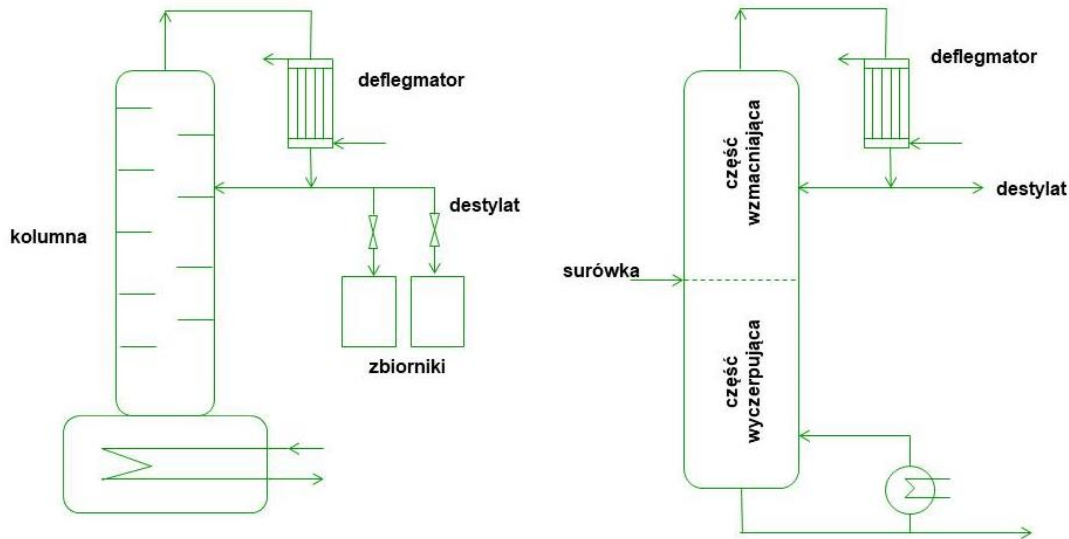
1 – kolumna, 2 – deflegmator (skraplacz), 3 – chłodnica

Rysunek 25. Schemat kolumny rektyfikacyjnej.

Kolumna rektyfikacyjna jest zbudowana z wielu „półek”, z których każda spełnia rolę podobną do tej, jaką spełniały kotły w destylacji wielostopniowej. Liczba „półek” w kolumnie odpowiada liczbie stopni zmiany stężenia, która jest wynikiem przenikania masy pomiędzy fazą ciekłą i parową (na każdej „półce”). W rezultacie, w miarę przepływu przez kolejne poziomy, strumień par jest bogatszy w składnik niżej wrzący. Strumień cieczy spływającej w dół wzbogaca się w składnik wyżej wrzący. Na rysunku 25 przedstawiono aparaturę do rektyfikacji o działaniu ciągłym. Mieszaninę ciekłą (surówkę) wprowadza się na jedną ze środkowych „półek”. Pary niżej wrzące skraplają się w deflegmatorze (skraplaczu). Stamtąd część skroplonej cieczy odbierana jest jako destylat, a część

wpływa na najwyższą „półkę” kolumny. Ciecz wyżej wrząca spływa z najniższej „półki” (ciecz wyczerpana). Jest ona ciągle doprowadzana do wrzenia, przez co jej pary wprowadzane są z powrotem na najniższą „półkę” kolumny i dalej przepływają ku górze.

Współczesne przemysłowe procesy destylacji można prowadzić, w zależności od prowadzonego procesu technologicznego, w sposób okresowy lub ciągły (Kiss, 2013) (Rys. 26).



Rysunek 26. Schemat destylacji okresowej i ciągłej (od lewej).

Razem z dynamicznym rozwojem nauki pojawiają się nowe technologie, jedną z nich jest sposób prowadzenia destylacji na sposób cykliczny (Bildea i in., 2016). Konwencjonalna destylacja zakłada przepływy ciągłe, których wartości w stacjonarnych warunkach pracy są stałe, niezależne od czasu. Destylacja cykliczna składa się z dwóch zasadniczych etapów operacyjnych z oddzielnymi (cyklicznie powtarzanymi) okresami przepływu (Nielsen i in., 2017). Zapewnia ona kluczowe korzyści, takie jak mniejsze zapotrzebowanie na energię, a także lepsza wydajność separacji.

W obecnych czasach przemysł chemiczny i farmaceutyczny poszukują bardziej opłacalnych i wydajnych ekologicznie rozwiązań dotyczących procesów oczyszczania otrzymywanych produktów. Jedną z takich metod jest wdrożenie do różnych gałęzi przemysłu destylacji membranowej (Thomas i in., 2017). Ten typ destylacji łączy ze sobą proces destylacji wraz z separacją membranową, przez co wymaga mniejszych nakładów finansowych i mniejszych gabarytów sprzętu przy pracy w niższych temperaturach. Tradycyjne wypełnienie kolumn destylacyjnych zastępuje się membranami hydrofobowymi, które stanowią barierę dla fazy ciekłej. Faza parowa przechodzi przez pory membrany, a siłą napędową jest różnica ciśnień par, wywołana przez różnicę temperatur. Membrany wykonane są z hydrofobowego materiału syntetycznego o różnej wielkości porów, co zapewnia ich selektywność. Podstawowe cztery techniki destylacji membranowej (Kiss i Kattan Read, 2018), różnią się między sobą rozmieszczeniem kanału, do którego wprowadzany jest destylat, oraz zasadą jego działania:

- destylacja membranowa z bezpośrednim kontaktem (DCMD),
- destylacja membranowa próżniowa (VMD),
- destylacja membranowa ze szczeliną powietrzną (AGMD),
- destylacja membranowa z gazem obojętnym do usuwania pary (SGMD).

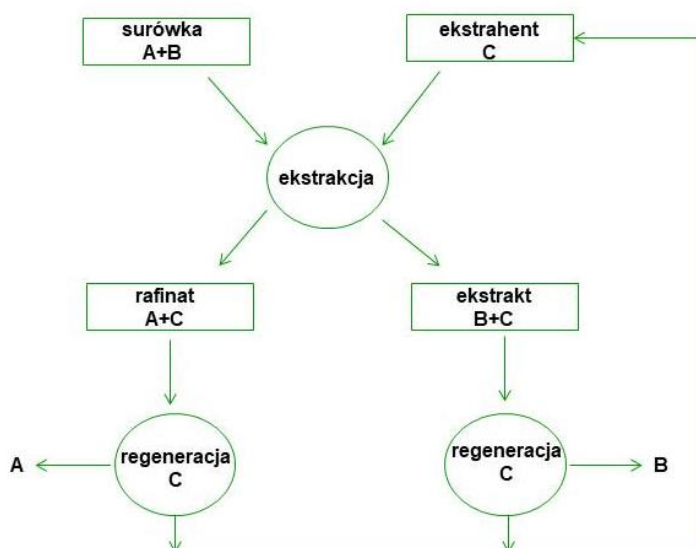
W przemyśle chemicznym wykorzystywane są wszystkie techniki prowadzenia destylacji membranowej, zaś w technologii farmaceutycznej największe zastosowanie znalazła technika destylacji membranowej z bezpośrednim kontaktem.

2.4.7 Ekstrakcja

Operacją służącą do rozdzielania mieszanin ciał stałych i cieczy jest ekstrakcja. Zachodzi w układach dwufazowych ciecz–ciecz lub ciecz–ciało stałe. Ruch ekstrahowanych składników przebiega na skutek różnicy stężeń i trwa tak długo, aż osiągnięty zostanie stan równowagi. Ogólne zasady przeprowadzania ekstrakcji, dobór rozpuszczalnika i teoretyczne podstawy zostały opisane w rozdziale 1.3.

W przemyśle rozdzielanie mieszanin ciekłych (Hall i in., 1990) przez ekstrakcję jest stosowane wówczas, gdy ich rozdzielanie przez rektyfikację nie jest możliwe, np. gdy tworzy się azeotrop lub gdy składniki mieszaniny rozkładają się w podwyższonej temperaturze. Rozdzielanie mieszaniny ciekłej polega na:

- zmieszaniu mieszaniny wyjściowej z ekstrahentem, który jest nierozpuszczalny w mieszaninie,
- rozdzieleniu dwóch faz ciekłych warstwy rafinatu od ekstraktu,
- regeneracji ekstrahenta (Rys. 27).



Rysunek 27. Schemat ideowy przebiegu ekstrakcji.

W przemyśle farmaceutycznym do obróbki związków wysoce wrażliwych na temperaturę czy tlen z powietrza oraz do pozyskiwania związków aktywnych biologicznie stosuje się ekstrakcję nadkrytyczną (Da Silva i in., 2016). Jest to metoda, w której wykorzystuje się właściwości nadkrytyczne rozpuszczalnika. Czysty rozpuszczalnik znajduje się w stanie nadkrytycznym, gdy jego ciśnienie i temperatura są wyższe niż ich krytyczne wartości, czyli mają lepkość zbliżoną do gazu, gęstość do cieczy i charakteryzują się wysoką dyfuzyjnością. Ten typ ekstrakcji jest uwarunkowany gęstością cieczy, którą można zmieniać poprzez zmianę ciśnienia i temperatury. W ekstrakcji nadkrytycznej stosuje się rozpuszczalniki o dużym zakresie temperatur krytycznych, a najczęściej stosowanym jest dwutlenek węgla (temperatura krytyczna: 31°C, ciśnienie krytyczne: 72,9 atm gęstość krytyczna: 0,470 g/ml).

W skład aparatury do ekstrakcji nadkrytycznej wchodzi: pompa sprężająca rozpuszczalnik (lub kompresor), system pomiarowy ciśnienia i temperatury, ekstraktor ciśnieniowy oraz rozdzielacz. Proces rozpoczyna się od dostarczenia surowca do ekstraktora. Rozpuszczalnik w stanie nadkrytycznym wprowadza się do ekstraktora, gdzie styka się z surowcem. Następuje wydobywanie składnika ekstrahowanego, po czym mieszanina opuszcza ekstraktor i trafia do rozdzielacza.

W rozdzielaczu mieszanina jest rozdzielana, a rozpuszczalnik przechodzi w stan gazowy. Cały proces jest przeprowadzany poprzez zmianę temperatury lub/i ciśnienia mieszaniny. Do najważniejszych zalet ekstrakcji nadkrytycznej zalicza się:

- możliwość prowadzenia ekstrakcji w niskich temperaturach,
- stosowanie nietoksycznych rozpuszczalników,
- dużą selektywność procesu,
- przebieg ekstrakcji bez dostępu powietrza,
- recyrkulację rozpuszczalnika,
- możliwość regulowania rozpuszczalności składników mieszaniny w zależności od ciśnienia i temperatury.

Do wad ekstrakcji nadkrytycznej należą konieczność stosowania drogiej wysokociśnieniowej aparatury oraz wysokie koszty energii ponoszonej na sprężanie rozpuszczalnika.

2.5 Procesy jednostkowe stosowane w syntezie i technologii środków leczniczych

Oprócz operacji jednostkowych ważnym elementem technologii chemicznej i przemysłowej produkcji leków są procesy jednostkowe, traktowane jako elementarne części procesu, w których substraty ulegają przemianom w produkty. W technologii chemicznej wyróżnia się między innymi takie procesy jednostkowe jak: chlorowcowanie, alkilowanie, arylowanie, redukcja, utlenianie, estryfikacja, sulfonowanie, nitrowanie, hydroliza itd.

2.5.1 Chlorowcowanie

Chlorowcowanie to proces, podczas którego co najmniej jeden atom chlorowca wiąże się z związkiem organicznym na drodze addycji, tj. podstawienia atomu wodoru lub grupy funkcyjnej.

Reakcje chlorowania przebiegają zgodnie z mechanizmem jonowym lub rodnikowym. Charakterystyczne jest to, że reakcje przebiegające według odmiennych mechanizmów pomiędzy tymi samymi substratami prowadzą często do innych produktów z różną selektywnością. Chemia organiczna jako narzędzie w technologii dyktuje reguły, które pozwalają na właściwy dobór odczynnika i warunków sprzyjającym selektywności tej reakcji. Do najczęściej stosowanych katalizatorów reakcji halogenowania stosuje się związki żelaza, antymonu i fosforu, ale również węgiel aktywny i glinki aktywowane.

Związki organiczne zawierające fluor, chlor, brom czy jod można otrzymywać różnymi metodami syntetycznymi i w zależności od wprowadzanego chlorowca proces taki nazywa się fluorowaniem, chlorowaniem, bromowaniem czy jodowaniem. Reakcje tego typu mają duże znaczenie ze względu na zdolność chlorowca do reakcji przyłączania, podstawienia czy wymiany.

Najszerze zastosowanie znajduje proces chlorowania (Cantillo i Kappe, 2017), a z uwagi, iż chlorowanie jest procesem najtańszym, stanowi przedmiot największego zainteresowania. Chlorowcopochodne stosowane są jako bloki budulcowe w syntezie złożonych struktur, a czynniki chlorujące typu SOCl_2 czy PCl_5 często stosowane są w zarówno w przemyśle chemicznym, jak i farmaceutycznym.

2.5.1.1 Chlorowanie

Znanych jest wiele odczynników chlorujących: gazowy chlor, gazowy chlorowódor, chlorek tionylu, chlorki fosforylu itd. Dogodnymi substratami do chlorowania są natomiast alkany, alkeny, alkiiny, węglowodory aromatyczne czy tlenowe związki organiczne jak np. alkohole, kwasy czy fenole.

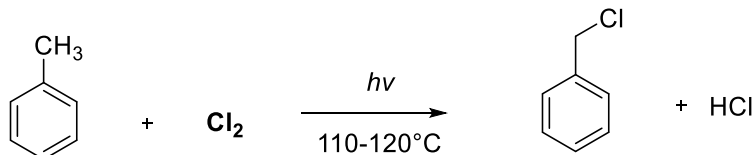
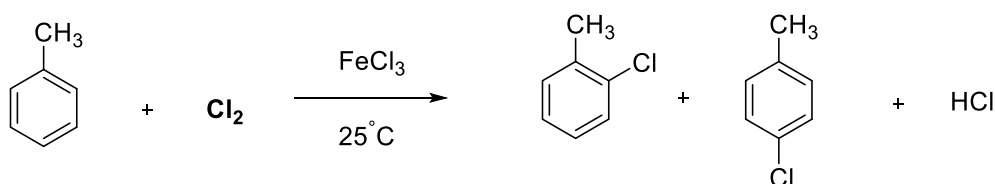
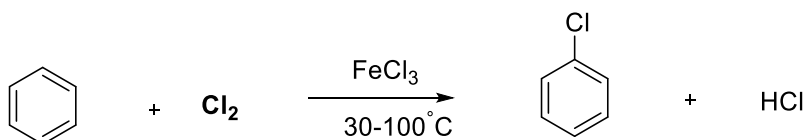
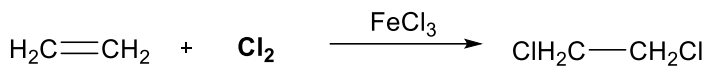
Reakcje addycji chloru do wiązań nienasyconych przebiegają selektywnie w reakcjach prowadzonych w obecności katalizatorów jonowych. Chlorowanie związków aromatycznych przebiega bardzo selektywnie w kierunku podstawienia chlorem atomów wodoru w pierścieniu aromatycznym, a związek nie traci charakteru aromatycznego. Atomy wodoru w łańcuchach bocznych w tych warunkach są niereaktywne z wyjątkiem wiązań nienasyconych. W takim przypadku wiązania nienasycone w łańcuchu bocznym pierścienia aromatycznego (w obecności

katalizatora jonowego) wykazują wyższą reaktywność i chlor przyłącza się do nich szybciej niż podstawia w pierścieniu.

Chlorowanie alkanów można przeprowadzić w sposób fotochemiczny, termiczny lub w obecności katalizatorów. Na skutek bezpośredniego działania chloru na alkanę cząsteczka chloru pod wpływem energii świetlnej dysocjuje na rodniki, które inicjują łańcuch reakcji.

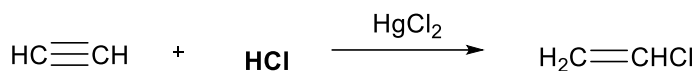
Chloropochodne można otrzymać na drodze:

- bezpośredniego działania gazowym chlorem:

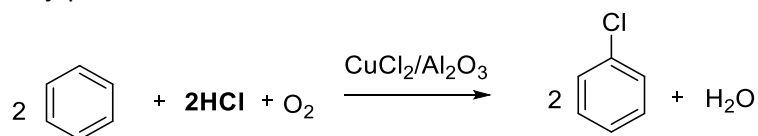


- zastosowania chlorowodoru jako czynnika chlorującego

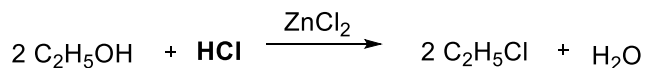
- w reakcji addycji:



- w reakcji podstawienia:

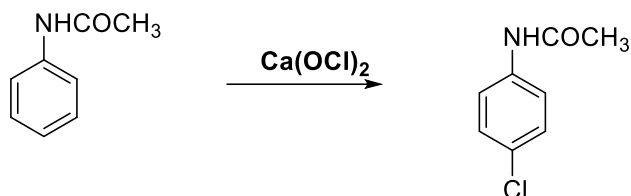
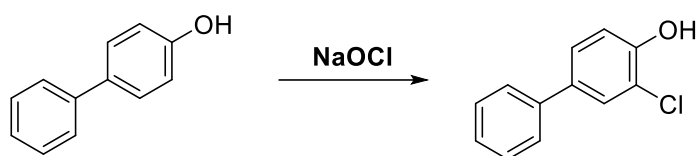


- w reakcji wymiany:

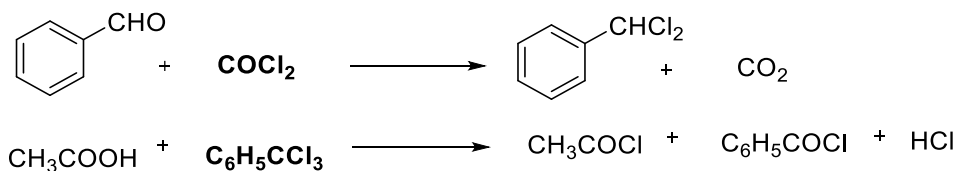


Przebieg reakcji przyspieszają kwasy Lewisa (jak np. chlorki: rtęci, bizmutu, glinu, żelaza, cyny i cynku), a także węgle aktywowane.

- zastosowania podchlorynu jako czynnika chlorującego

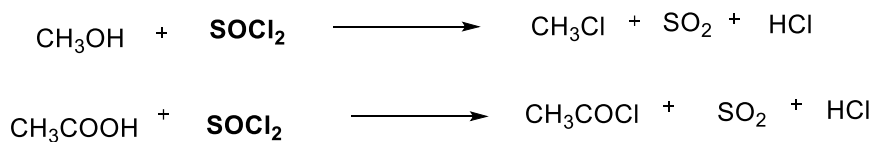


- chlorowania fosgenem (COCl_2) i chlorkiem benzylidynu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}_3$)

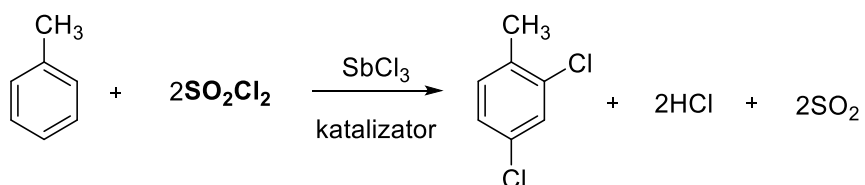


- chlorowania chlorkiem tionylu (SOCl_2)

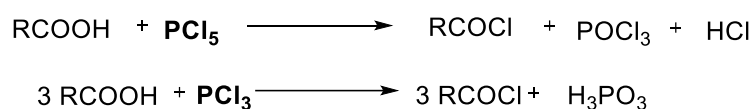
Chlorek tionylu stosuje się do podstawiania chlorem różnych grup funkcyjnych, jak np. -OH, -SH, -NO₂, -SO₃H, oraz wodoru i tlenu.



- chlorowania chlorkiem sulfurylu (SO_2Cl_2)

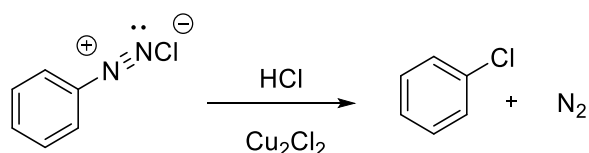


- chlorowania chlorkami fosforu



- zastosowania reakcji Sandmeyera

Reakcja Sandmeyera stanowi cenną metodę otrzymywania chlorowcopochodnych. Gdy sole dwuazoniowe, będące nietrwałymi i nienasyconymi związkami, reagują z samymi kwasami chlorowcowodorowymi lub z tymi kwasami w obecności odpowiedniej soli miedzi, powstają odpowiednie pochodne chlorowcowe podstawione w pierścieniu z jednoczesnym wydzieleniem azotu.

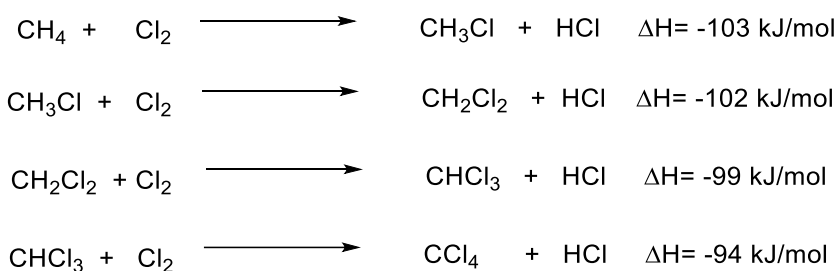


2.5.1.2 Przykłady procesów przemysłowych chlorowania

Jak wspomniano wcześniej, największe znaczenie w przemyśle mają reakcje chlorowania. Produkty przemysłowych procesów chlorowania to najczęściej pochodne aromatyczne, pochodne metanu i pochodne etanu.

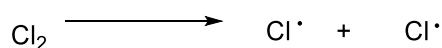
CHLOROWANIE METANU

Chlorowanie metanu w przypadku metody termicznej (McBee i in., 1942) przeprowadza się w temp. 400–450°C pod normalnym ciśnieniem. Obecność katalizatora nie jest konieczna. Reakcja przebiega w fazie gazowej, ma charakter silnie egzotermiczny. Skład otrzymywanych produktów chlorowania zależy od temperatury i stosunku molowego chloru do węglowodoru, jednakże zawsze otrzymuje się mieszaninę jego chloropochodnych:

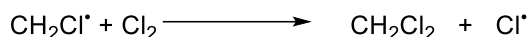
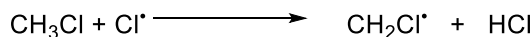
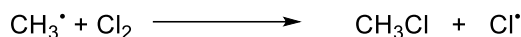
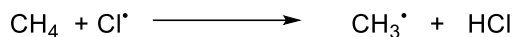


Reakcja zachodzi według mechanizmu wolnorodnikowego:

- inicjowanie – w pierwszym etapie chlor, najczęściej pod wpływem promieniowania UV, ulega homolitycznemu rozpadowi na wolne rodniki, inicjujące łańcuch reakcji:



- propagacja – wolne rodniki chloru reagują z metanem i tworzą rodnik metylowy, który następnie w reakcji z wolnym chlorem tworzy produkt (jeden z wielu) chlorowania i kolejny wolny rodnik zdolny do dalszych reakcji:

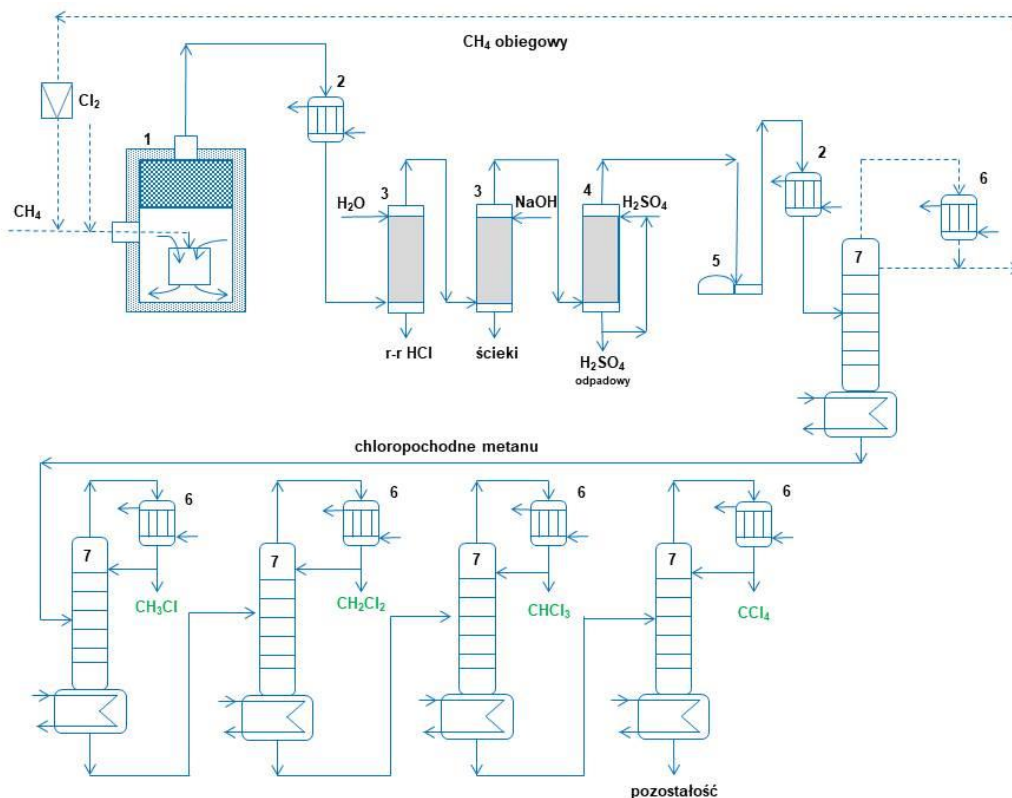


- zakończenie reakcji – może zajść na wiele sposobów. Najczęściej jest to spowodowane rekombinacją dwóch wolnych rodników, która prowadzi do powstania niereaktywnych cząsteczek:



Zawartość poszczególnych chloropochodnych w mieszaninie poreakcyjnej zależy od stosunku molowego podawanych do reaktora reagentów. Gdy stosunek molowy CH_4/Cl_2 wynosi 5 : 1, głównym produktem reakcji jest chlorek metylu, natomiast gdy stosunek ten wynosi 1 : 3,5, tworzy się przede wszystkim tetrachlorek węgla. Przy stosunku molowym reagentów równym 1 : 1 otrzymuje się mieszaninę chlorowcoalkanów z przeważającą ilością chloru metylenu.

W praktyce ilość chloru podawanego do procesu należy odpowiednio dobrać, aby w warunkach reakcji uległ on całkowitemu przereagowaniu (nie przekracza się stosunku molowego 1 : 4).



1 – reaktor, 2 – chłodnica, 3 – absorbery, 4 – kolumna odwadniająca, 5 – sprężarka, 6 – chłodnica kondensator, 7 – kolumny rektyfikacyjne

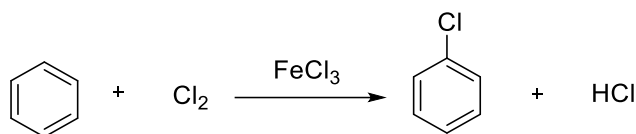
Rysunek 28. Schemat instalacji do chlorowania metanu (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

Reaktor do chlorowania metanu jest aparatem cylindrycznym, odpornym termicznie i chemicznie (Rys. 28). Wysoką temperaturę niezbędną do zainicjowania reakcji uzyskuje się poprzez spalanie wyliczonej ilości metanu w powietrzu. Po odcięciu dopływ powietrza niezbędnego do reakcji spalania rozpoczyna się zasilanie reaktora chlorem. Od tego momentu reakcja przebiega autotermicznie. Czas przebywania reagentów w reaktorze w temperaturze 400–450°C (w zależności od stosunku molowego substratów) waha się w granicy 5–10 sekund. Niezbędne jest kontrolowanie dopuszczalnej temperatury, ponieważ powyżej 500°C może nastąpić wybuch połączony z wydzielaniem sadzy i chlorowodoru. Z gazowej mieszaniny poreakcyjnej po ochłodzeniu jako pierwszy wydzielany jest chlorowódor przez absorpcję w wodzie. Metan i pozostałe chlorometany zobojętnia się w płuczce zraszanej kwasem siarkowym. Pozostałą mieszaninę gazową spręża się do ciśnienia 2–10 MPa w celu skondensowania chloropochodnych metanu, te z kolei rozdziela się na poszczególne składniki przez destylację. Metan, który nie przereagował, zawraca się do procesu chlorowania. Reakcja chlorowania metanu przebiega z selektywnością ok. 97%. W niewielkiej ilości tworzą się produkty uboczne, takie jak heksachloroetan i trichloroetylen.

Znane są także inne metody otrzymywania halogenopochodnych metanu, jak reakcje katalityczne czy mniej konwencjonalne z użyciem choćby ultradźwięków czy superkwasów (Bajec i in., 2020).

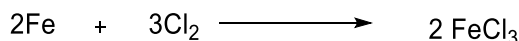
CHLOROWANIE BENZENU DO CHLOROBENZENU

Chlorobenzen otrzymuje się przez chlorowanie benzenu gazowym chlorem w obecności FeCl_3 jako katalizatora:

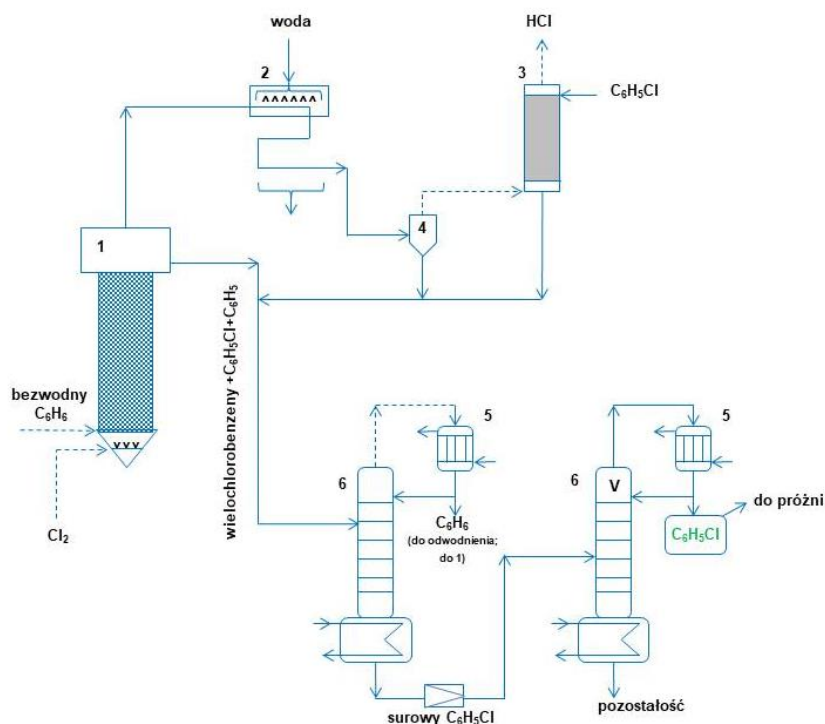


Reakcję przeprowadza się w fazie ciekłej, w temp. 50–60°C pod normalnym ciśnieniem. W celu ograniczenia możliwości powstawania polichloropochodnych zachowuje się przy stosunku molowym reagentów $\text{C}_6\text{H}_6 : \text{Cl}_2$ równym 1 : 0,6. Ważna jest czystość stosowanych reagentów. Benzen powinien być pozbawionych zanieczyszczeń typu tiofen czy siarkowódor, a wszystkie reagenty – pozbawione wilgoci.

Chlorowanie benzenu prowadzi się w reaktorze typu wieżowego, który wypełniony jest pierścieniami ceramicznymi i żelaznymi (Rys. 29). Poza tym reaktor powinien być wyłożony wewnątrz tworzywem kwasoodpornym. Pod wpływem działania chloru na pierścień żelazny wytwarza się FeCl_3 :



FeCl_3 jest katalizatorem procesu wytwarzanym *in situ*, rozpuszczalnym w środowisku reakcyjnym. Wytwarza się roztwór zawierający zwykle ok. 0,1% FeCl_3 . Przez tak otrzymany roztwór przepuszcza się gazowy chlor podawany w dolnej części reaktora przez aparat bełkotkowy. Benzen wprowadza się od dołu do chloratora. Zachodzi proces chlorowania benzenu, a powstający chlorowódor pozostający w fazie gazowej wraz z parami benzenu odprowadza się szczytem chloratora. Benzen po kondensacji zawraca się do reaktora, zaś chlorowódor wydziela się poprzez absorpcję w wodzie. Ciekła mieszanina poreakcyjna opuszczająca reaktor zawiera około 65% benzenu, 34% chlorobenzenu oraz FeCl_3 i niewielką ilość produktów ubocznych. Mieszaninę tę wprowadza się kolejno na dwie kolumny rektyfikacyjne, odbierając ze szczytu pierwszej kolumny benzen, z drugiej chlorobenzen. Chlorobenzen stanowiący końcowy produkt instalacji zawiera ok. 1% polichlorobenzenów i nie więcej niż 0,3% benzenu.



1 – chlorator, 2 – chłodnica ociekowa, 3 – absorber, 4 – rozdzielacz, 5 – wymiennik ciepła, 6 – kolumny rektyfikacyjne
Rysunek 29. Schemat instalacji do otrzymywania chlorobenzenu (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

ZAGOSPODAROWANIE ODPADÓW Z PRZEMYSŁOWYCH PROCESÓW CHLOROWANIA

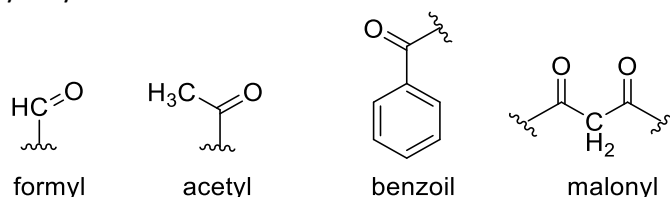
W wielu przemysłowych procesach chlorowania powstają jako pozostałości trudne do zagospodarowania i uciążliwe dla otoczenia odpady chloroorganiczne. Ocenia się, że w skali światowej ilość tych odpadów wynosi ok. 2 mln ton rocznie. Jeden z możliwych kierunków przerobu tych odpadów polega na ich spalaniu. W procesie tym chlor zawarty w tych odpadach przekształca się w chlorowodór, który odzyskuje się jako kwas solny, natomiast węgiel przekształca się w CO_2 i jest bezpowrotnie tracony. Spalanie pozostałości chloroorganicznych wymaga dużych kosztów inwestycyjnych i eksploatacyjnych instalacji spalania oraz wiąże się z trudnościami w zagospodarowaniu wielkich ilości chlorowodoru.

Nowoczesnym i pożytecznym kierunkiem zagospodarowania odpadów z procesu chlorowania jest poddanie ich w pierwszej kolejności procesowi chlorolizy. Z pozostałości chloroorganicznych najpierw oddziela się ich część najłatwiej destylującą, która stanowi właściwy surowiec chlorolizy. Najcięższa frakcja nieprzydatna w procesie, kierowana jest do instalacji spalania. Dzięki procesowi chlorolizy redukuje się masę odpadów nawet o 80–90%. Jako produkty uzyskuje się perchloroetylen i tetrachlorek węgla.

2.5.2 Acylowanie

CHARAKTERYSTYKA PROCESU

Acylowanie to proces polegający na wprowadzeniu do cząsteczki związku organicznego grupy acylowej, czyli reszty nieorganicznego lub organicznego kwasu tlenowego, inaczej rodnika kwasowego. Wprowadzona reszta kwasu tlenowego zastępuje atom wodoru połączony z atomem węgla, azotu lub tlenu. Do tak opisanej definicji acylowania zalicza się procesy sulfonowania i nitrowania. W tym rozdziale omówiono acylowanie jako proces polegający na wprowadzeniu do cząsteczki związku organicznego reszty kwasu organicznego R-CO- lub Ar-CO-. Przykłady najczęściej stosowanych grup acylowych:



Największe znaczenie przemysłowe ma wprowadzanie do związków organicznych grup acetylowych i wtedy proces nazywany jest acetylowaniem.

W zależności od atomu atakującego grupę acylową wyróżnia się:

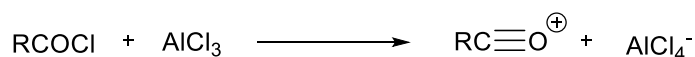
- *O*-acylowanie – jako produkty powstają estry i bezwodniki kwasowe,
- *N*-acylowanie – jako produkty powstają amidy bądź imidy,
- *C*-acylowanie – jako produkty otrzymuje się ketony.

Acylowanie związków zawierających grupy -OH, jako że prowadzi do powstania estrów, jest przedmiotem oddzielnego procesu jednostkowego – estryfikacji opisanej w podrozdziale 2.4.7.

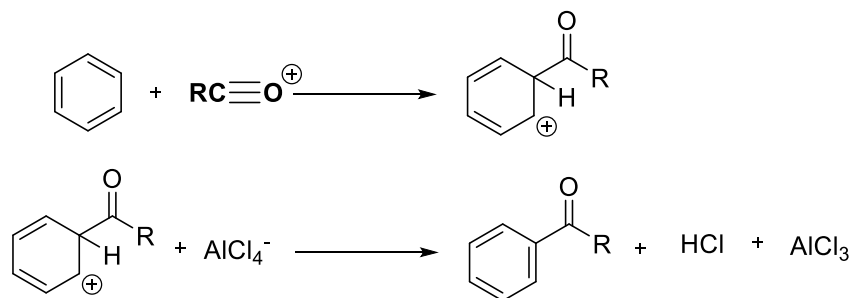
Czynnikami acylującymi są kwasy karboksylowe (Kawamura, M.; i in 2006) oraz ich chlorki, bezwodniki kwasowe, estry, jak również keten. Kwasy jako odczynniki acylujące stosuje się wtedy, gdy reakcja zachodzi stosunkowo łatwo. Bezwodniki, a zwłaszcza chlorki kwasowe i keten, należą do czynników acylujących o wyższej reaktywności.

Reakcję acylowania prowadzi się w temperaturach 50–90°C, pod ciśnieniem atmosferycznym. Reakcje acylowania związków organicznych przy grupach -OH i -NH₂ nie wymagają obecności katalizatora, zaś acylowanie związków aromatycznych w pierścieniu benzenowym (Sartori i Maggi, 2006) wymaga zastosowania katalizatora i bezwodnego środowiska reakcji.

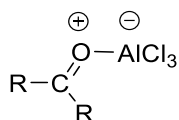
Najczęściej stosowanym katalizatorem są chlorek glinu lub inne kwasy Lewisa: ZnCl₂, FeCl₃, SnCl₄, TiCl₄. Reakcja przebiega zgodnie z mechanizmem reakcji acylowania Friedela–Craftsa. W pierwszym etapie na skutek działania katalizatora na odczynnik acylujący, powstaje wysoce reaktywny jon acyliowy $\text{R}-\overset{\oplus}{\text{C}}\equiv\text{O}$, który jest znacznie trwalszy niż typowe karbokationy.



Tak wygenerowany jon acyliowy jest właściwym czynnikiem elektrofilowym atakującym pierścień benzenowy:

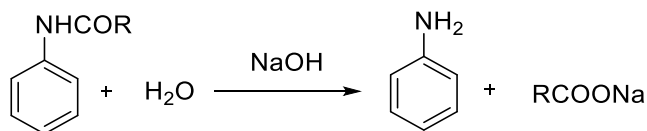


W końcowym etapie reakcji, obecny w mieszaninie AlCl_3 tworzy trwałe kompleks z utworzonym ketonem. Powstały kompleks dezaktywuje katalizator i tym samym zatrzymuje dalszy przebieg reakcji.



Dlatego ważne jest stosowanie stechiometrycznych ilości chlorku glinu przy acylowaniu metodą Friedela–Craftsa.

Grupę acylową wprowadza się do związku organicznego na stałe w celu otrzymania określonego produktu lub na okres przejściowy jako tzw. grupę zabezpieczającą. Grupy funkcyjne (np. $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$) wrażliwe na działanie niektórych reagentów (np. mieszaniny nitrującej) można chronić poprzez nałożenie na nie grupy acylowej. Po zakończeniu kolejnej reakcji, np. nitrowania, przeprowadza się deacylację grupy poprzez hydrolizę. Hydroliza zachodzi w wyniku ogrzewania związku organicznego w wodnym roztworze kwasów lub zasad:

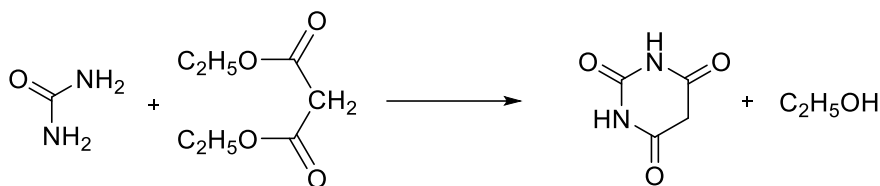


W przemyśle acylowanie przeprowadza się w reaktorach zaopatrzonych w wymienniki ciepła, mieszadło i płaszcz. Reakcja jest egzotermiczna, dlatego reaktor należy chłodzić w trakcie prowadzenia procesu. Wysoka aktywność kwasów i chlorków kwasowych wymaga, aby cała aparatura była wykonana ze stali kwasoodpornej.

2.5.2.1 Przykłady procesów przemysłowych acylowania

Proces acylowania ma bardzo duże znaczenie w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym. Otrzymuje się w nim szereg istotnych półproduktów do dalszych syntez, a także końcowe produkty o cennych właściwościach farmakologicznych.

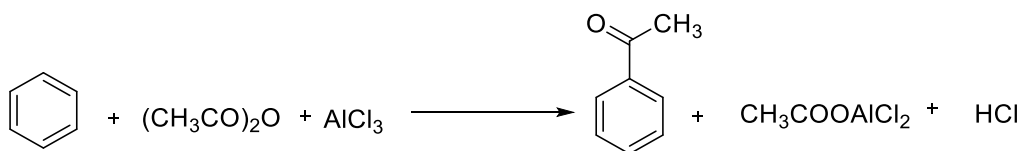
Kwas barbiturowy otrzymywany jest na drodze acetylowania mocznika estrem dietylowym kwasu malonowego:



Pochodne kwasu barbiturowego stosowane są w lecznictwie. Do najbardziej znanych leków zaliczają się Fenobarbital i Barbital.

OTRZYMYWANIE ACETOFENONU PRZEZ ACETYLOWANIE BENZENU BEZWODNIKIEM OCTOWYM

Acetofenon (keton fenylo-metylowy) otrzymuje się na drodze reakcji acylowania Friedela-Craftsa.



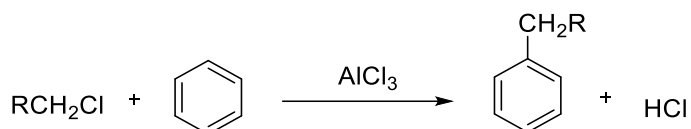
Do właściwego przebiegu procesu stosuje się nadmiar benzenu, a AlCl_3 i bezwodnik octowy w stosunku molowym 3 : 1. Do stalowego reaktora wprowadza się kolejno benzen i AlCl_3 , po czym dodaje się stopniowo bezwodnik octowy. Ważne, aby temperatura nie przekroczyła 50°C . Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia. Po zakończeniu procesu acylowania zawartość reaktora chłodzi się i zadaje wodą. Kwas octowy, chlorek glinu i chlorowódz przechodzą do warstwy wodnej. Powstały acetofenon poddaje się rektyfikacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

2.5.3 Alkilowanie

Alkilowanie polega na wprowadzeniu grupy alkilowej do cząsteczki związku organicznego za pomocą reakcji przyłączenia lub podstawienia. Do alkilowania zalicza się również wprowadzenie do cząsteczki rodnika alkiloarylowego, takiego jak np. benzyli.

Nowo wprowadzone grupy alkilowe mogą wiązać się zarówno ze szkieletem alifatycznym, jak i aromatycznym bądź też poprzez atom tlenu, azotu czy siarki. W zależności od powstającego wiązania wyróżnia się sześć typów alkilowania:

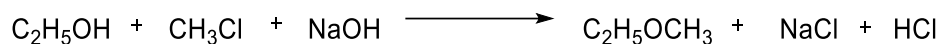
- podstawienie wodoru związanego z węglem (C-alkilowanie) – ten typ alkilowania obejmuje reakcje klasyfikowane jako reakcje alkilowania metodą Friedela–Craftsa



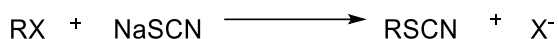
- podstawienie wodoru przy azocie (N-alkilowanie)



- podstawienie wodoru w grupie hydroksylowej alkoholu lub fenolu (*O*-alkilowanie)



- gdy grupa alkilowa związana jest z atomem siarki (*S*-alkilowanie)



- gdy alkil związany jest z metalem i powstają związki metaloorganiczne.

Proces alkilowania służy do otrzymywania szerokiej grupy produktów znajdujących zastosowanie jako środki lecznicze, detergenty, barwniki, środki wybuchowe, zapachowe, smary, tworzywa sztuczne, antyutleniacze itd.

W przemysłowych procesach wykorzystuje się następujące czynniki alkilujące:

- małowczątkowe alkeny (etylen, propylen, *n*-buteny i izobuten),
- prostołańcuchowe alkeny C_{10} – C_{14} , najczęściej w mieszaninie,
- halogenki alkilowe (chlorki, bromki i jodki metylu i etylu, chlorek butylu i chlorek amylu),
- siarczany alkilowe (siarczan metylu, wodorosiarczan metylu i siarczan etylu),
- halogenki alkiloarylowe (chlorek benzylu),
- niższe alkohole (metanol i etanol),
- estry alkilowe kwasów arylosulfonowych (estry metylowy i etylowy kwasu *p*-toluenosulfonowego),
- czwartorzędowe związki alkiloamonioowe,
- pochodne metaloalkilowe (halogenki alkilomagnezowe, halogenki cynko alkilowe).

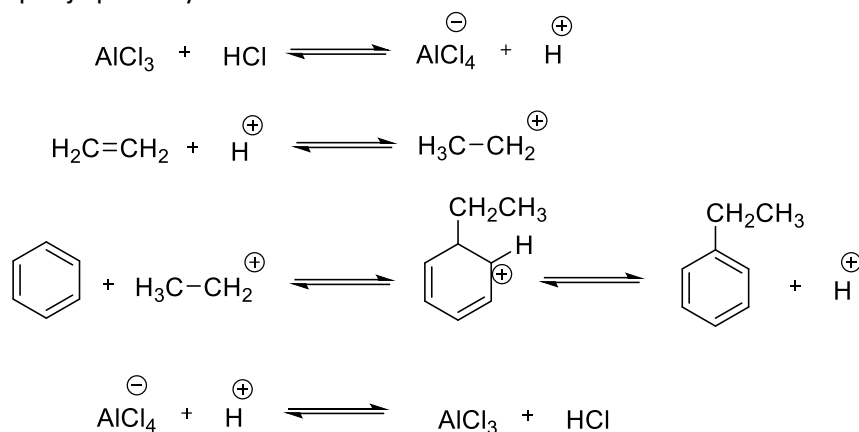
W przypadku *C*-alkilowania konieczne jest stosowanie katalizatorów:

- kwasy mineralne – H_2SO_4 , H_3PO_4 , HF,
- kwasy Lewisa – AlCl_3 , AlF_3 , BF_3 .

Proces alkilowania pierścienia aromatycznego przeprowadza się za pomocą chlorków alkilowych lub alkenów. W zależności od rodzaju stosowanego katalizatora reakcja zachodzi w środowisku homogenicznym lub heterogenicznym.

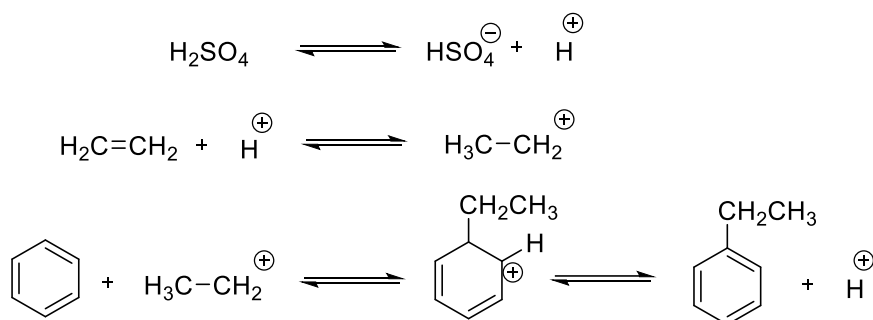
W przypadku stosowania AlCl_3 konieczna jest obecność aktywatora, który bierze udział w tworzeniu trwałego kompleksu z katalizatorem oraz związkiem organicznym. W tym celu stosuje się chlorowódz, który wprowadza się bezpośrednio do środowiska reakcyjnego albo dodaje małą ilość wody, co powoduje wydzielanie się chlorowodoru w wyniku hydrolizy chlorku glinu.

Przebieg reakcji opisuje poniższy mechanizm:



Alkilowanie można prowadzić w fazie gazowej lub ciekłej. Dla procesów prowadzonych w fazie gazowej jako katalizatora używa się np. stałego kwasu fosforowego. Proces przeprowadza się w temperaturze 250°C–350°C przy ciśnieniu 2–5 MPa. Alkilowanie węglowodorów w fazie ciekłej przeprowadza się w znacznie niższych temperaturach.

Reakcja alkilowania w obecności katalizatorów kwasowych zachodzi według mechanizmu jonowego z pośrednim utworzeniem karbokationu (składającego się z protonu i czynnika alkilującego), który atakuje cząsteczkę alkilowaną.

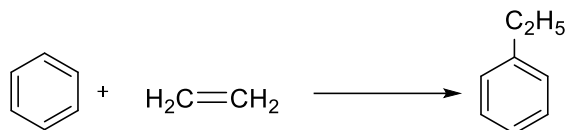


PRZYKŁADY PROCESÓW PRZEMYSŁOWYCH ALKILOWANIA

Do najważniejszych procesów przemysłowych C-alkilowania zalicza się otrzymywanie etylobenzenu, kumenu, dodecylofenolu. Są to półprodukty szeroko stosowane w przemyśle środków powierzchniowo czynnych czy innych istotnych odczynników chemicznych, jak fenol, aceton czy styren. Inne produkty o dużym znaczeniu w przemyśle to np. anizol stosowany m.in. jako rozpuszczalnik w przemyśle perfumeryjnym, eter metylo-*tert*-butylowy stosowany jako dodatek do paliw silnikowych czy też składniki farb i lakierów, jak etyloceluloza czy benzyloceluloza. Otrzymuje się je na drodze *O*-alkilowania prostych surowców, m.in. metanolu, fenolu czy celulozy. *N*-alkilowanie aniliny do *N,N*-dimetyloaniliny za pomocą metanolu to kolejny istotny proces alkilowania realizowany w przemyśle. Ta dipodstawiona pochodna aniliny wykorzystywana jest jako półprodukt barwierski lub stosowana jest w syntezie niektórych leków.

OTRZYMYWANIE ETYLOBENZENU PRZEZ ALKILOWANIE BENZENU ETYLENEM

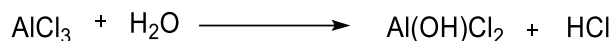
Etylobenzen otrzymuje się przez alkiłowanie benzenu etylenem:



Proces można prowadzić :

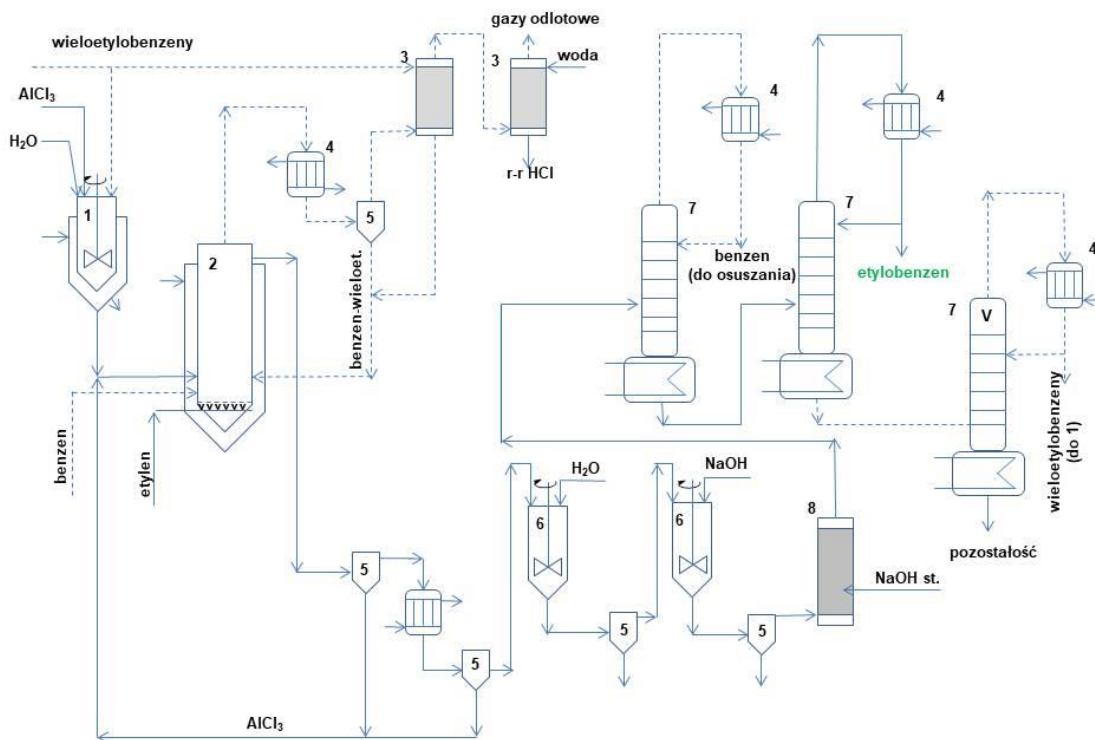
- w fazie ciekłej, w temp. 85–95°C, pod normalnym lub nieznacznie podniesionym ciśnieniem (do 1 MPa), wobec katalizatora AlCl₃,
- w fazie gazowej, w temp. 300°C, pod ciśnieniem 1,5–6,5 MPa , wobec katalizatora H₃PO₄/SiO₂, Al₂O₃/SiO₂ lub zeolitu.

W procesie realizowanym w fazie ciekłej katalizatorem jest AlCl₃ o czystości powyżej 98%. Katalizator aktywuje się za pomocą chlorowodoru, który powstaje wskutek hydrolizy części chlorku glinu po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej niewielkiej ilości wody:



Chlorek glinu występuje w środowisku reakcyjnym jako katalizator kompleksowy. Kompleks ten jest trudno rozpuszczalny w mieszaninie benzenu z etylobenzenem, dzięki czemu można go oddzielić z mieszaniny poreakcyjnej przez dekantację. W obecności chlorku glinu proces alkiłowania wymaga znacznie niższych temperatur i ciśnień w porównaniu z innymi katalizatorami, co stanowi atut stosowania właśnie tego katalizatora.

Do procesu używa się dobrze osuszonych reagentów. Obok pożądanego produktu otrzymuje się także di- i polietylobenzeny. W celu ograniczenia powstawania produktów ubocznych stosuje się nadmiar benzenu w stosunku do etylenu: 1 : 0,6. Produkty uboczne, po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej, zwraca się do procesu w celu ich częściowego odalkiłowania.



1 – mieszalnik do sporządzania kompleksu katalizatora, 2 – reaktor wieżowy, 3 – skrubery, 4 – wymienniki ciepła, 5 – rozdzielacze, 6 – mieszalniki, 7 – kolumny rektyfikacyjne, 8 – kolumna osuszająca

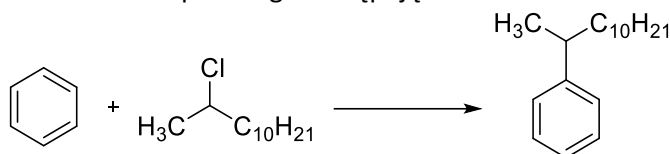
Rysunek 30. Schemat instalacji otrzymywania etylobenzenu (Bogoczek i Kociotek-Balawejder, 1992).

Proces alkilowania benzenu prowadzi się w alkilatorze (Rys. 30), który jest aparatem typu wieżowego (wysokość ok. 10 m, średnica ok. 1,5 m). Ponieważ proces jest silnie egzotermiczny, alkilator wyposażony jest w płaszcz chłodzący. W dolnej części reaktora znajduje się bełkota, przez którą wprowadza się etylen. Powoduje to mieszanie środowiska reakcyjnego. Do mieszalnika (1) wprowadza się chlorek glinu. Po ogrzaniu do temperatury 60°C dodaje się niewielką ilość wody (do 2%). Przygotowany kompleks chlorku glinu podaje się do alkilatora (2) przy jednoczesnym wprowadzaniu benzenu i etylenu. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się na poziomie 85–95°C. Nadmiar ciepła wyzwalający się w wyniku przebiegu reakcji odprowadza się przez odparowanie części benzenu. Pary benzenu ochładza się, kondensat benzenu zawraca do reaktora, a resztki par benzenu wmywa się z gazów w skruberze (3). Otrzymany roztwór benzenu wraz z produktami ubocznymi zawraca się do procesu. Z gazów odlotowych wmywa się następnie chlorowódz w skruberze zraszany wodą. Surowy etylobenzen odprowadza się z reaktora i wprowadza kolejno do dwóch odstożników, w których osadza się zasadnicza ilość kompleksu katalizatora $\text{HAlCl}_4 - n\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_2\text{H}_5$. Ostateczny rozkład kompleksu katalizatora następuje po zadaniu go wodą. Oczyszczona mieszanina związków organicznych zawiera: 45% benzenu, 37% etylobenzenu, 15% dietylobenzenu oraz pozostałą ilość polietylobenzenów. Mieszaninę tę podaje się do baterii kolumn destylacyjnych, uzyskuje się w ten sposób benzen, który zawraca się do procesu, etylobenzen (produkt) oraz mieszaninę produktów ubocznych, która także zawracana jest do procesu.

OTRZYMYWANIE WYŻSZYCH ALKILOBENZENÓW

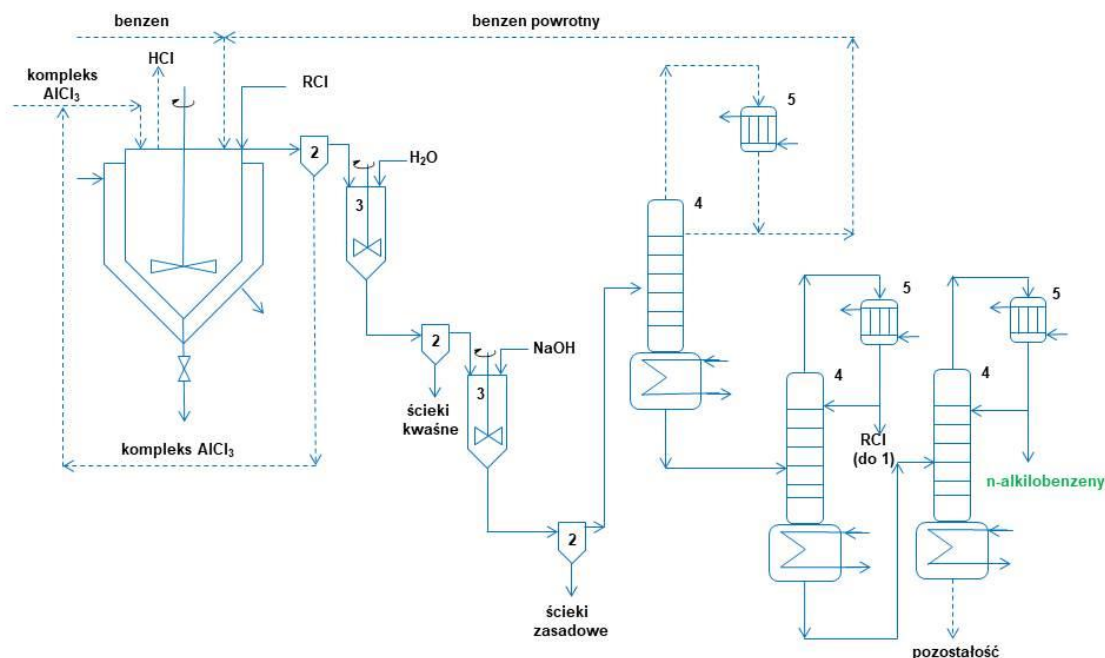
Reakcje alkiłowania benzenu za pomocą chlorków alkilowych i alkenów o większej masie cząsteczkowej prowadzone są wobec chlorku glinowego jako katalizatora. W porównaniu z alkiłowaniem za pomocą małych cząsteczkowych czynników alkiłujących chlorki mają szereg odmiennych cech związanych np. z trudnością oddzielenia polialkiłobenzenu i ponownego stosowania kompleksu katalitycznego.

Pośród alkiłobenzenu o większej masie cząsteczkowej, zastosowanie przemysłowe ma synteza dodecylobenzenu. W przemyśle proces (Rys. 31) alkiłowanie benzenu chloroalkanami C_{10} – C_{14} przeprowadza się w sposób ciągły, w fazie ciekłej, w temp. 40 – 80°C , pod normalnym ciśnieniem. Chloroalkany stosowane jako czynniki alkiłujące zawierają atomy chloru z reguły przy drugorzędowych atomach węgla i to w różnych miejscach łańcucha węglowego. Przykładowa reakcja benzenu z 2-chlorododekanem przebiega następująco:



Katalizatorem jest AlCl_3 , występujący w mieszaninie reakcyjnej w postaci kompleksu z węglowodorami aromatycznymi. W celu uniknięcia powstawania pochodnych polialkiłowych stosuje się nadmiar benzenu. Proces ma charakter egzotermiczny. Ciepło reakcji odbiera się poprzez stosowanie przepływowego chłodzenia reaktora.

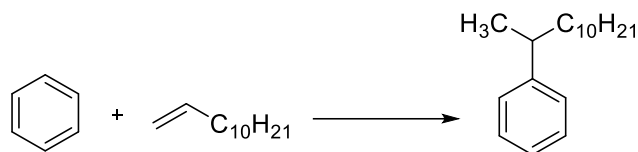
Z mieszaniny poreakcyjnej, po rozwarstwieniu, oddziela się kompleks katalizatora. Dalsza obróbka otrzymanego produktu przebiega jak w standardowej reakcji alkiłowania.



1 – reaktor, 2 – rozdzielacze, 3 – mieszalniki, 4 – kolumny rektyfikacyjne, 5 – wymienniki ciepła

Rysunek 31. Schemat instalacji do otrzymywania wyższych alkiłobenzenu (Bogoczek & Kociołek-Balawejder, 1992).

W przypadku alkilowania benzenu alkenami (np. 1-dodecenenem) reakcja przebiega następująco:



Proces prowadzi się w fazie ciekłej w sposób ciągły, przy czym możliwe jest stosowanie następujących katalizatorów i parametrów reakcji:

- AlCl_3 , temperatura 30°C – 40°C , ciśnienie normalne,
- H_2SO_4 96–98%, temperatura 5°C – 10°C , ciśnienie 0,5–1,0 MPa,
- HF 85–95%, temperatura 0°C – 5°C , ciśnienie 0,5–1,0 MPa.

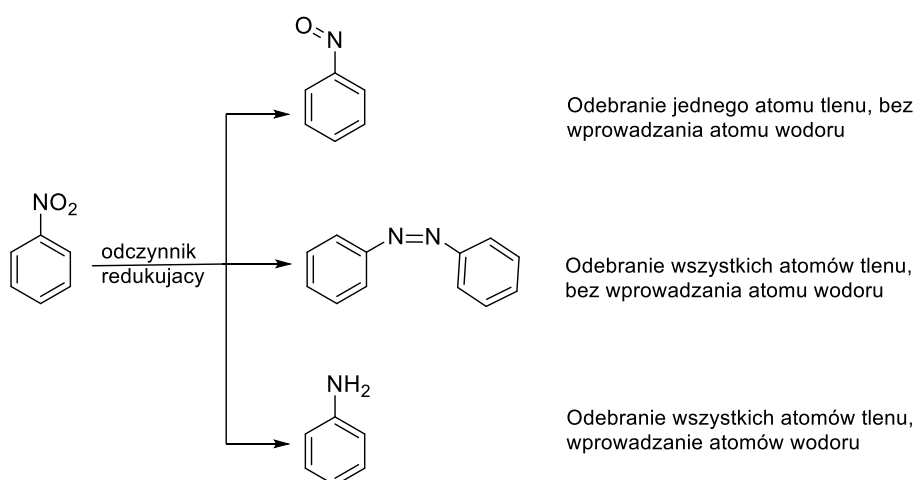
Surowy dodecylbenzen ma odczyn kwaśny i zawiera, obok zasadniczego produktu, nieprzereagowany benzen, polialkilbenzeny, a także alkany. Proces oczyszczania polega na rektyfikacji. Benzen oddestylowany pod normalnym ciśnieniem zawraca się do procesu alkilowania, a monoalkilbenzeny oddestylowuje się pod ciśnieniem 2–2,7 kPa.

2.5.4 Redukcja i uwodornienie

2.5.4.1 Redukcja

Redukcja jest procesem związanym z pobraniem elektronów przez atom, w wyniku czego następuje zmniejszenie wartościowości dodatniej lub wzrost wartościowości ujemnej pierwiastka. Redukcja zachodzi pod wpływem reduktora. Reduktorem jest substancja, która sama się utlenia w tym procesie, tzn. oddaje elektrony pobierane przez substancję redukowaną. O doborze odpowiedniego reduktora decydują właściwości chemiczne danego związku, jak i produktu reakcji.

Efektem końcowym procesu redukcji związków organicznych jest np. zmniejszenie krotności wiązań albo odebranie od cząsteczki związku organicznego jednego lub kilku atomów: tlenu, siarki, azotu, chloru. Procesowi towarzyszyć może wprowadzenie do cząsteczki atomów wodoru, np. w redukcji nitrobenzenu. W zależności od warunków, w jakich przebiega reakcja, otrzymuje się różne produkty:



Chemiczne metody redukcji opierają się na działaniu na substancję związkami (najczęściej nieorganicznymi), posiadającymi atomy o niskich stopniach utlenienia. Związki te oddają elektrony cząsteczkom, przy czym same ulegają utlenieniu (do takiej postaci, która w dalszym przebiegu reakcji jest już nieaktywna). Zalicza się tutaj sole metali, np. chlorek cyny (II), chlorek tytanu (III) czy wodorotlenki metali na niższych stopniach utlenienia, np. wodorotlenek żelaza (II).

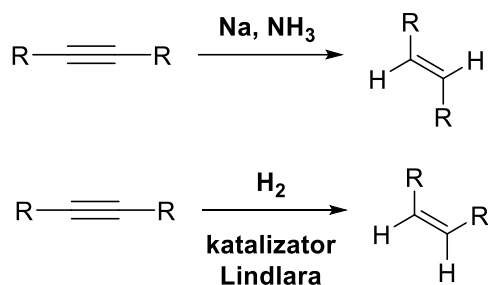
Katalityczne metody redukcji związków organicznych charakteryzują się wysoką czystością otrzymanego produktu oraz szerokim zakresem stosowalności. Redukcja prowadzona jest wodorem cząsteczkowym w obecności odpowiedniego katalizatora. W zależności od rodzaju katalizatora wyróżnia się katalizę heterogeniczną i homogeniczną. Katalizatory heterogeniczne nie rozpuszczają się w środowisku reakcji w odróżnieniu od katalizatorów homogenicznych. Najczęściej stosowane katalizatory heterogeniczne to katalizatory niklowe, platynowe i palladowe lub katalizatory złożone z mieszaniny tlenków chromu, miedzi lub cynku. Wśród katalizatorów homogenicznych można odnaleźć związki kompleksowe metali przejściowych, najczęściej platynowców, np. rutenu czy rodu.

Czynnikiem redukującym w redukcji elektrolitycznej jest wodór wydzielający się podczas elektrolizy na katodzie. W przemyśle organicznym redukcji poddaje się:

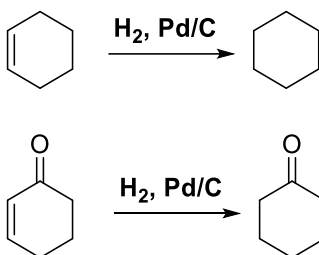
- związki aromatyczne zawierające azot,
- wyższe kwasy tłuszczowe i ich estry,
- tlenek węgla,
- heteroatomy zawarte w benzynie i olejach.

W syntezie organicznej proces redukcji dotyczy głównie redukcji:

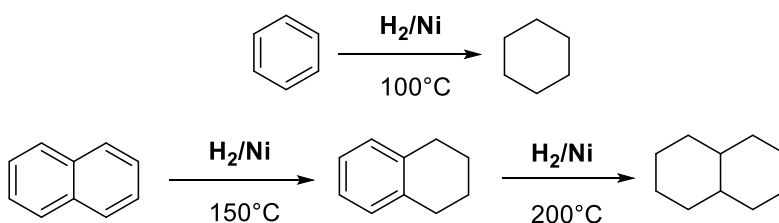
- wiązań potrójnych



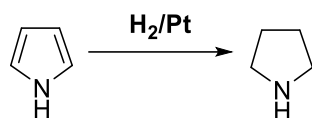
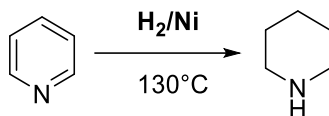
- wiązań podwójnych



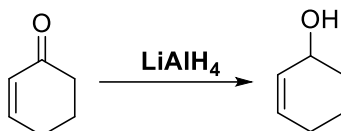
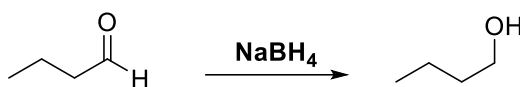
- pierścieni aromatycznych



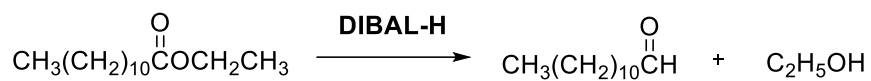
- układów heterocyklicznych



- grupy karbonylowej

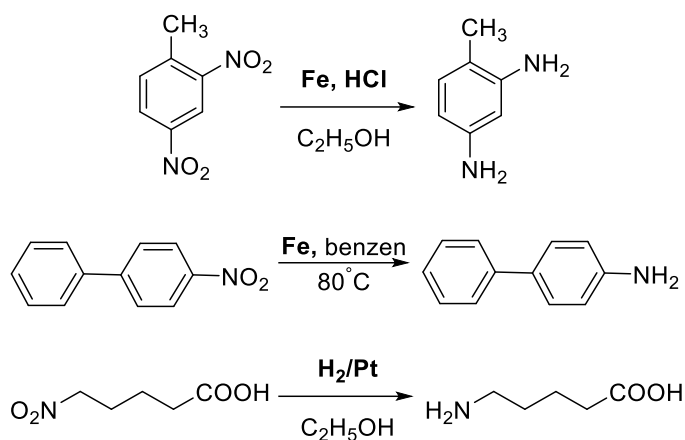


- grupy karboksylowej i jej pochodnych



(DIBAL-H woderek diizobutyloglinowy)

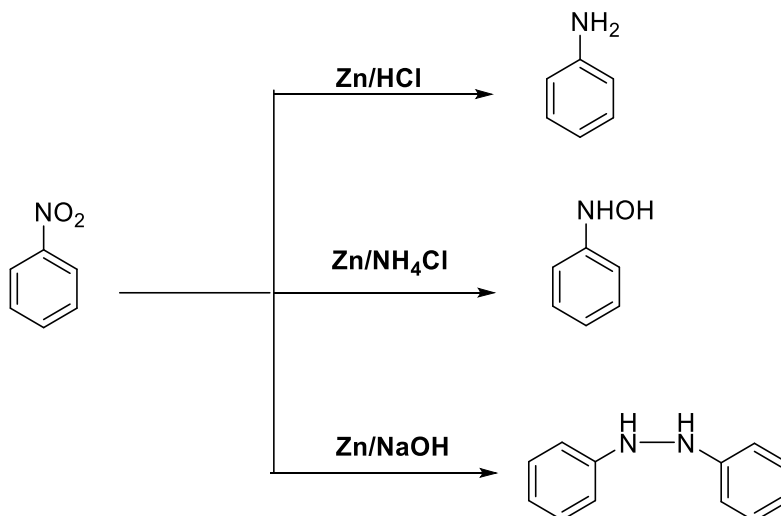
- związków nitrowych



Jako czynniki w procesie redukcji wykorzystuje się:

- żelazo, cynk lub cynę w środowisku kwasu solnego, siarkowego lub octowego,
- wodór w obecności katalizatora, np. Pd, Ni,
- siarczki, disiarczki, wielosiarczki i wodorosiarczki metali ziem alkalicznych w środowisku zasadowym,
- żelazo, cynk w środowisku alkalicznym,
- cynk w środowisku obojętnym (z dodatkiem CaCl_2 lub NH_4Cl),
- sól w bezwodnym alkoholu.

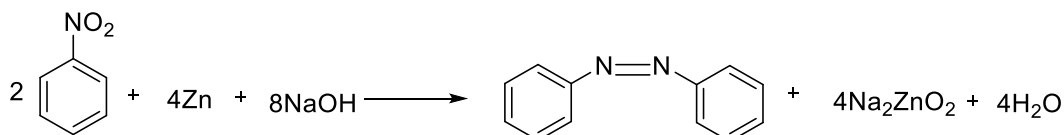
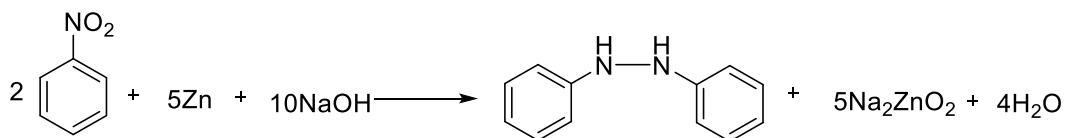
Proces redukcji prowadzi się z zastosowaniem różnorodnych związków chemicznych o właściwościach redukcyjnych, katalitycznie lub elektrolitycznie. O rodzaju produktu otrzymywanego w wyniku redukcji nitrozwiązków decyduje nie tylko rodzaj substancji redukującej, ale również pH środowiska reakcyjnego. Dla przykładu, podczas redukcji nitrobenzenu za pomocą cynku można wpływać na przebieg reakcji do pożądanego produktu poprzez zmianę pH środowiska reakcyjnego:



Najenergiczniej przebiega redukcja związków nitrowych metalami w środowisku kwaśnym. Końcowymi produktami w tym przypadku są aminy pierwszorzędowe.

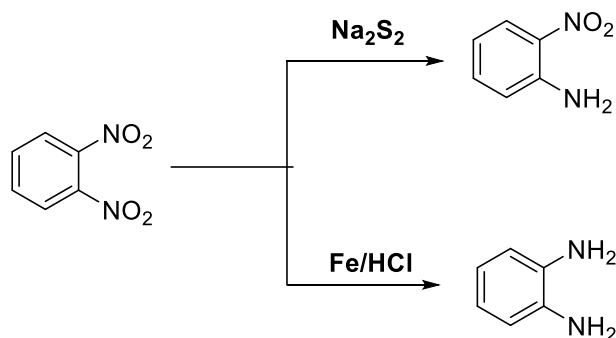
Redukcja nitro związków w środowisku zasadowym prowadzi do uzyskania związków dwupierścieniowych. W przypadku redukcji nitrobenzenu są to: azobenzen i hydrazobenzen. Ten ostatni związek po zakwaszeniu ulega wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu, co wykorzystuje się do produkcji benzydyny.

Redukcja nitrobenzenu w środowisku silnie zasadowym prowadzi do hydrazobenzen. Jeśli zmniejsza się ilość cynku i wodorotlenku, reakcję można zakończyć na azobenzenie.

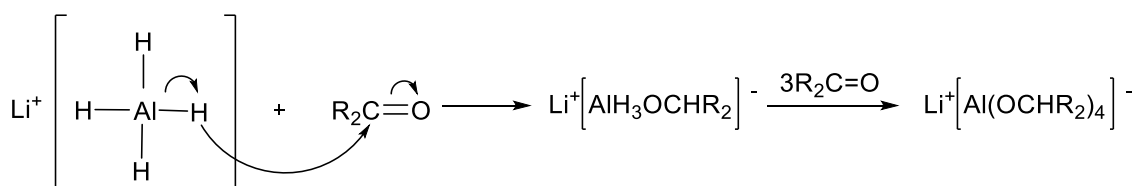


Redukcja nitrobenzenu prowadzona w środowisku o pH 8–10 za pomocą pyłu cynkowego w wodnym roztworze chlorku amonowego prowadzi do *N*-fenylohydroksyloaminy.

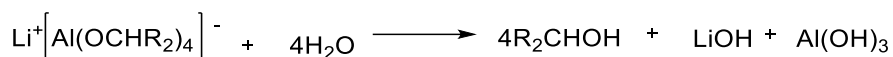
Jeżeli związek poddawany redukcji zawiera więcej niż jedną grupę nitrową, produkty reakcji zależą od rodzaju wykorzystywanego czynnika redukującego. Różny stopień zredukowania grup nitrowych zależy od zastosowanego odczynnika redukującego oraz od warunków procesu. Tylko w środowisku kwasu solnego uzyskuje się diaminę:



W procesie, jakim jest redukcja, w momencie gdy w cząsteczce jest kilka grup wrażliwych na działanie czynnika redukującego, ogromne znaczenie ma selektywny przebieg reakcji (Yoon, 1996). Można wówczas, o ile to możliwe, dokonać odpowiedniego zabezpieczenia grupy funkcyjnej lub też zastosować odpowiedni selektywny odczynnik redukujący. Wodorki niektórych metali jak glinowodorek litowy, borowodorek sodowy i litowy to tylko niektóre z takich odczynników. Mogą one szczególnie łatwo przenosić jony wodorkowe do grup karbonylowych, ale także do innych ugrupowań. Na przykład dla LiAlH_4 czynnikiem redukującym jest anion AlH_4^- . Redukcja polega na nukleofilowej addycji jonu wodorkowego do atomu węgla grupy karbonylowej:



Powstały w ten sposób związek kompleksowy glinoalkoholanu litu rozpada się następnie hydrolitycznie na alkohol i wodorotlenki litu i glinu:



Jeśli cząsteczka substratu zawiera czynne atomy wodoru to glinowodorek litowy atakuje je w pierwszej kolejności. W reakcji tej tworzy się wodór cząsteczkowy.

Redukcja przy pomocy wodorków kompleksowych ma decydującą przewagę nad innymi metodami z kilku powodów: przebiega na ogół w łagodnych warunkach i z wysokimi wydajnościami, nadaje się świetnie przede wszystkim do przemiany cennych związków, pozwala również w łatwy sposób zredukować mało reaktywne pochodne karbonylowe kwasów.

Z kwasów karboksylowych, estrów i halogenków kwasowych powstają pierwszorzędowe alkohole, z nityryli i amidów – odpowiednie aminy. Z halogenków kwasowych i amidów lub nityryli można otrzymać w specjalnych warunkach również aldehydy.

Przy stosowaniu różnych wodorków kompleksowych można osiągnąć znaczną selektywność redukcji. Tabela 1 dostarcza informacji w sprawie doboru odpowiednich wodorków metali do redukcji różnych pochodnych karbonylowych.

Tabela 1. Selektywność redukcji kompleksowymi wodorkami metali.

| | imina | aldehyd | keton | ester | amid | kwaskarboksyłowy |
|----------------------|-------|-------------------|--------------------|-------------------|-------|-------------------|
| NaBH ₃ CN | R | P | P | NR | NR | NR |
| NaBH ₄ | | R | R | P | NR | NR |
| LiBH ₄ | | R | R | R | NR | NR |
| LiAlH ₄ | | R | R | R | R | P |
| BH ₃ | | P | P | P | R | R |
| | amina | alkohol I-rzędowy | alkohol II-rzędowy | alkohol I-rzędowy | amina | alkohol I-rzędowy |

NR – nie redukuje, P – redukuje powoli, R –redukuje

Reakcje redukcji glinowodorkiem litowym prowadzi się najczęściej w roztworze bezwodnego eteru dietylowego lub bezwodnego tetrahydrofuranu.

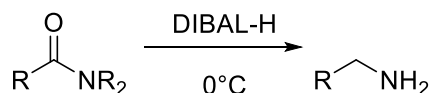
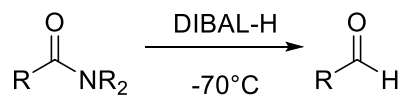
Należy pamiętać, że redukcja przebiega ze znacznym wydzieleniem ciepła. Dogodnymi rozpuszczalnikami w szczególnych przypadkach są również pirydyna, 4-alkilmorfolina i inne. Niekiedy handlowy glinowodorek litowy nie rozpuszcza się w eterze. Można wtedy wykonać reakcję redukcji w zawieszynie eterowej. Substancje trudno rozpuszczalne można również zredukować metodą ekstrakcyjną.

Redukcję borowodorkiem sodowym wykonuje się w wodzie, wodnym alkoholu, acetonitrylu lub podobnych rozpuszczalnikach.

Innym selektywnym odczynnikiem stosowanym do redukcji estrów jest DIBAL-H, czyli wodorek diizobutyloglinowy (Yoshida i in., 2014). Reakcja redukcji prowadzona w niskich temperaturach do -78°C, pozwala otrzymać aldehydy:



Woderek diizobutyloglinowy jest również skutecznym czynnikiem redukującym w redukcji amidów do aldehydów i amin:



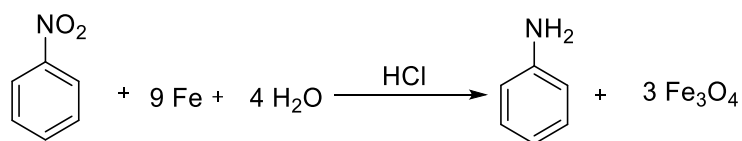
Rodzaj otrzymanego produktu zależy od temperatury, w której przeprowadzany był proces redukcji.

2.5.4.1.1 Przykłady procesów przemysłowych redukcji

OTRZYMYWANIE ANILINY PRZEZ REDUKCJĘ NITROBENZENU

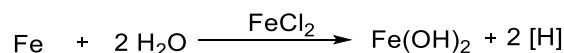
Jako że aminy aromatyczne mają szerokie zastosowanie przemysłowe, także w przemyśle farmaceutycznym, istnieje wiele metod ich otrzymywania, jeśli wychodzi się ze związków nitrowych. Po dobraniu odpowiedniego odczynnika redukującego można otrzymać produkty o różnym stopniu zredukowania, a o wyniku reakcji decyduje głównie pH środowiska reakcji.

Trudno nie wspomnieć tutaj o klasycznej metodzie produkcji aniliny, która polega na redukcji nitrobenzenu za pomocą żelaza w środowisku kwaśnym, zwanej metodą Béchampa (Béchamp, 1854). Sumaryczna reakcja przebiega zgodnie z równaniem:

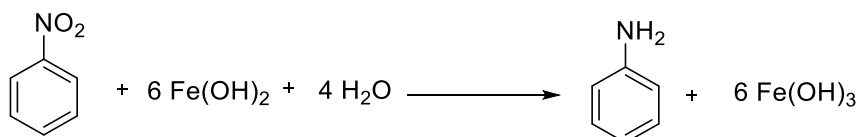
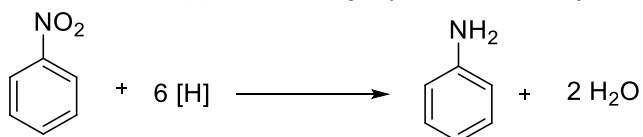


Surowcami są: nitrobenzen, żelazo, kwas solny i woda. Żelazo wprowadza się w postaci opiłków o odpowiednim rozdrobnieniu i porowatości. Sporządza się je z żeliwa miękkiego, które łatwo poddaje się zmieleniu. Przeciętnie ilość niezbędnego do reakcji żelaza jest równoważna ok. 2 molom nitrozwiązku. Kwas solny stosuje się w ilości ok. 0,1 mola na 1 mol nitrobenzenu. Potrzebny jest on do wytrawienia opiłków żelaza oraz wytworzenia niewielkiej ilości elektrolitu – chlorku żelazowego. Wodę dodaje się w takiej ilości, aby mieszanina reakcyjna mogła się swobodnie mieszać.

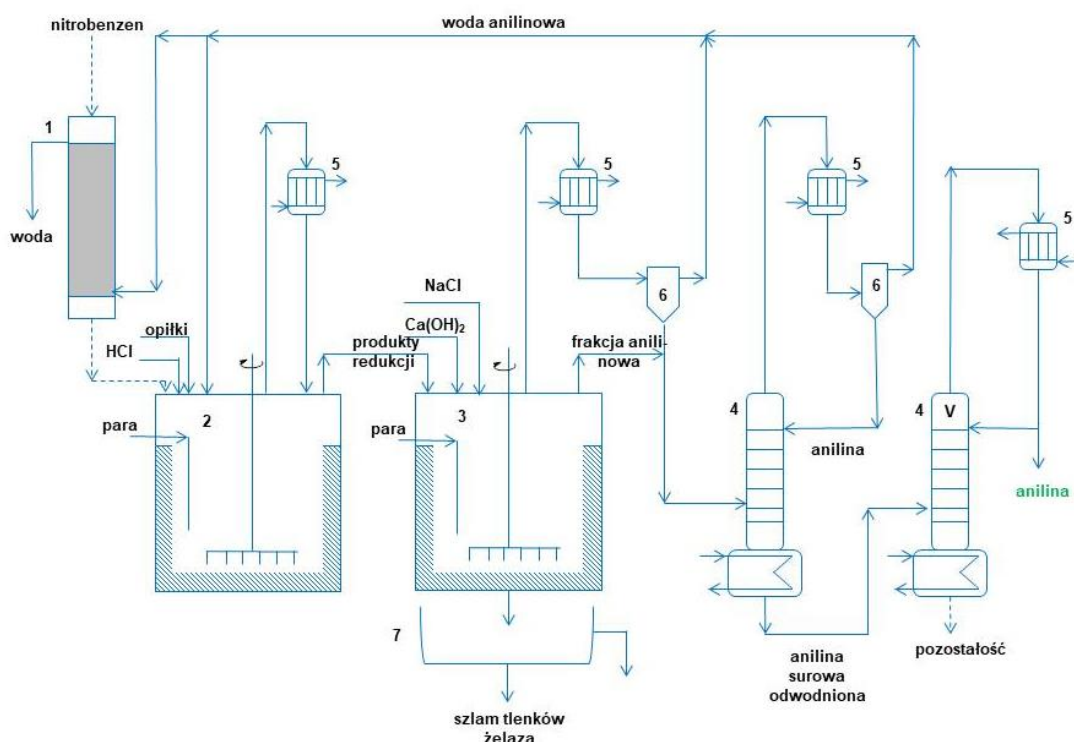
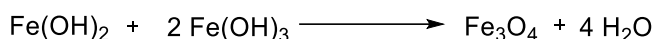
Pierwszy etap to mieszanie opiłków żelaza z wodą:



Gdy w takim układzie znajdzie się nitrobenzen, wówczas wydzielający się wodór i powstający wodorotlenek żelaza(II) uczestniczą w procesie redukcji:



Po zakończeniu reakcji żelazo zostaje związane w postaci magentytu Fe_3O_4 :



1 – ekstraktor, 2 – reaktor, 3 – neutralizator, 4 – kolumny rektyfikacyjne, 5 – wymienniki ciepła, 6 – rozdzielacze, 7 – odstojnik szlamu

Rysunek 32. Schemat instalacji do produkcji aniliny metodą Béchampa (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

Do reaktora (Rys. 32) wprowadza się wodę, kwas solny oraz ok. 15% całkowitej ilości opiłków żelaza. Mieszaninę, przy intensywnym mieszaniu, podgrzewa się do wrzenia parą bezpośrednią. Do wrzącej mieszaniny dodaje się stopniowo nitrobenzen i pozostałą ilość opiłków. Po zapoczątkowaniu reakcji ogrzewanie się wyłącza. Reakcja ma charakter egzotermiczny i wyzwajające się ciepło pozwala na dalsze utrzymywanie temperatury wrzenia. Skraplające się w chłodnicy pary nitrobenzenu, aniliny oraz wody spływają do reaktora. Po reakcji trwającej ok. 30 minut zawartość reaktora przelewa się do neutralizatora i zadaje mlekiem wapiennym w celu wytrącenia rozpuszczonych w środowisku reakcji soli żelaza (II) oraz solą kuchenną w celu wysolenia surowej aniliny.

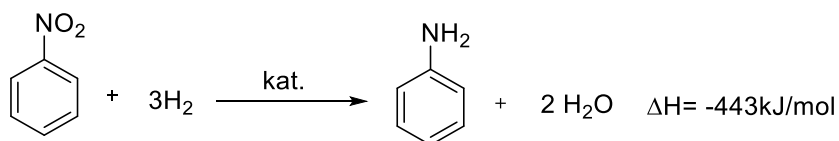
Surową anilinę poddaje się oczyszczeniu metodą destylacji. Najpierw pod normalnym ciśnieniem oddestylowuje się wodę z niewielką ilością aniliny. Frakcję tę przesyła się do instalacji przeróbki wody anilinowej. Czystą anilinę uzyskuje się podczas destylacji odwodnionej surowej aniliny pod zmniejszonym ciśnieniem.

Wody anilinowe oczyszcza się od aniliny metodą ekstrakcyjną, wykorzystując jako ekstrahent nitrobenzen. Otrzymany około 10–15% roztwór aniliny w nitrobenzenie, po oddzieleniu wody, przeznaczają się do redukcji zamiast czystego nitrobenzenu.

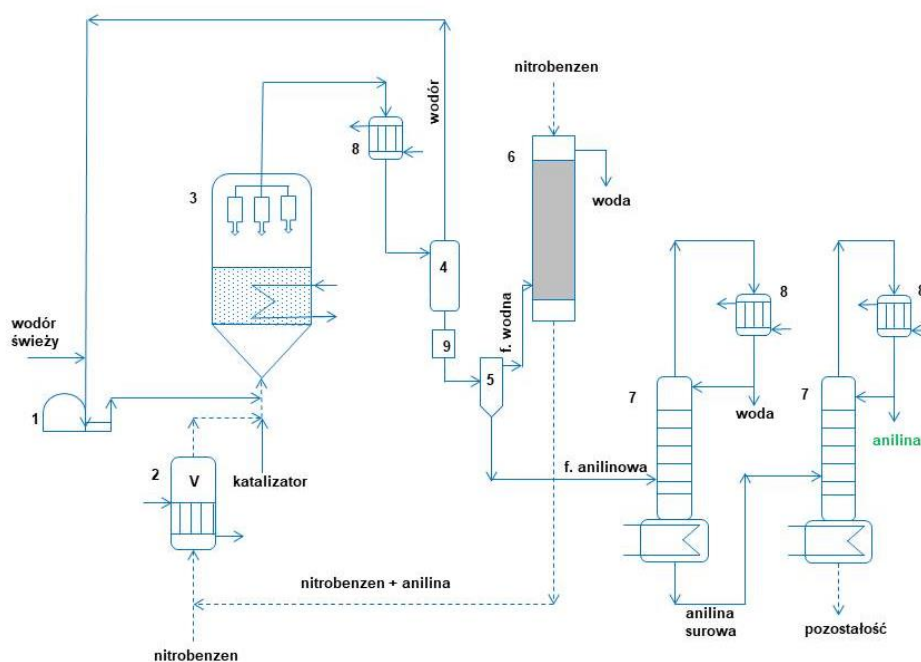
Wadą omawianej metody Béchampa jest duża ilość produktów ubocznych – tlenków żelaza, które tylko w ograniczonej ilości przerabia się na pigmenty malarskie.

OTRZYMYWANIE ANILINY PRZEZ KATALITYCZNĄ REDUKCJĘ NITROBENZENU WODOREM

Nowoczesna metoda produkcji aniliny polega na redukcji nitrobenzenu wodorem w fazie gazowej w obecności katalizatora o odpowiednio dobranej aktywności:



Katalizator musi być selektywny i posiadać taką aktywność, aby wspomagał tylko i wyłącznie redukcję grupy nitrowej do aminowej. Stosuje się m.in. miedź na krzemionce, siarczek niklu na tlenku glinu oraz tlenki miedzi, chromu, baru i cynku na krzemionce. Katalizator przed reakcją poddaje się aktywacji wodorem. Wodór podaje się do reakcji w dużym nadmiarze (10–20-krotnym). Zapewnia się w ten sposób bezprzeponowe chłodzenie środowiska reakcyjnego – cyrkulujący wodór odprowadza nadmiar ciepła. Ponieważ reakcja przebiega z wydzielaniem ciepła, należy utrzymywać temperaturę procesu na poziomie nie wyższym niż 270°C. Przy znacznie wyższych temperaturach, zachodzi dalsze uwodornienie pierścienia aromatycznego aniliny do cykloheksyloaminy.



1 – sprężarka, 2 – wyparka, 3 – reaktor, 4 – rozdzielacz ciśnieniowy, 5 – rozdzielacz,
6 – ekstraktor, 7 – kolumny rektyfikacyjne, 8 – wymienniki ciepła, 9 – zawór redukcyjny

Rysunek 33. Schemat instalacji do produkcji aniliny metodą redukcji nitrobenzenu wodorem (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

W przemyśle wykorzystuje się wiele wariantów omawianego procesu. Stosuje się katalizator nieruchomy lub w fazie fluidalnej, jeden lub dwa szeregowo połączone reaktory, ciśnienie normalne lub nieco podwyższone. Przykładowy schemat redukcji ciągłej nitrobenzenu w fazie gazowej w złożu fluidalnym przedstawiono na rysunku 33. Do reaktora podaje się pary nitrobenzenu i wodór. W reaktorze znajduje się fluidalne złożo katalizatora miedziowego. W tym przypadku stosuje się temperaturę reakcji 270°C i ciśnienie 0,1–0,5 MPa. Parowo-gazową mieszaninę poreakcyjną chłodzi się w celu kondensacji aniliny, wody oraz nieprzereagowanego nitrobenzenu. Wodór (będący w nadmiarze) pozostaje w fazie gazowej i częściowo zawraca się go

do procesu, a częściowo wycofuje z obiegu wraz z gromadzącymi się w nim gazami inertnymi i amoniakiem. Kondensat pozostawia się do rozwarstwienia, przez co uzyskuje się:

- warstwę anilinową zawierającą ok. 0,5% nitrobenzenu i 5% wody,
- warstwę wodną zawierającą ok. 4% aniliny.

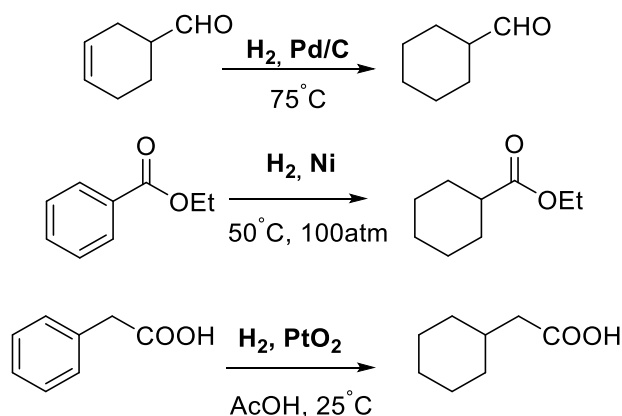
Z warstwy wodnej ekstrahuje się anilinę benzenem lub wydziela się ją za pomocą destylacji. Warstwę anilinową oczyszcza się metodą rektyfikacji, dzięki czemu otrzymuje się jako produkt bezwodną anilinę. Selektywność reakcji wynosi 99,5%.

2.5.4.2 Uwodornienie

Wodór jest jednym z licznych czynników, które stosuje się w procesie redukcji. Jednostkowy proces uwodornienia odnosi się do reakcji substancji z cząsteczkowym wodorem w obecności katalizatora. Proces ten obejmuje reakcje, w których wodór przyłącza się do cząsteczki.

W skali laboratoryjnej wodór jest łatwo dostępny i charakteryzuje się dość dobrą czystością. Jednak w skali przemysłowej ważne są metody zarówno pozyskiwania wodoru, jak i jego oczyszczania, magazynowania i sprężania. Często ten problem przewyższa samą istotę procesu uwodornienia. Na skalę przemysłową wodór pozyskuje się poprzez: rozkład termiczny węglowodorów, elektrolizę wody, metanolu i pary wodnej lub na drodze dysocjacji amoniaku.

Mechanizm uwodornienia różni się zasadniczo od redukcji przeprowadzanych przez nukleofilowe czynniki redukujące, jak np. hydroborany, stąd też chemoselektywność katalitycznego uwodornienia jest inna. Możliwe jest uwodornienie wiązania podwójnego w obecności innych grup z ugrupowaniem karbonylowym:



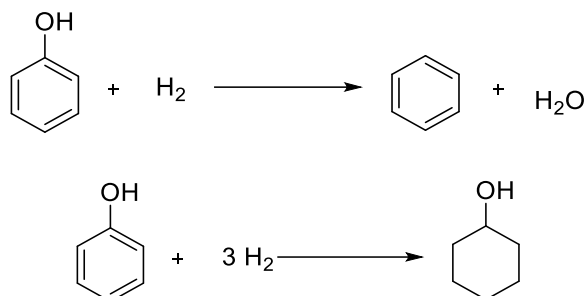
W każdym z tych trzech przykładów występuje inny katalizator. Najczęściej używanymi są metaliczny pallad i platyna, ale reakcje uwodornienia mogą również zachodzić w obecności niklu, rodu lub rutenu. Wybór katalizatora zależy od związku, który jest poddawany redukcji.

W procesie uwodornienia stosuje się katalizatory metaliczne (m.in. Ni, Pd, Pt, Cu, Co, Fe) oraz tlenkowe (tlenki Zn, Cr, Mn, Mg, Cu, W). Pod względem aktywności dzielą się one na dwie grupy:

- „mocne” katalizatory uwodornienia (Ni, Co, Fe) sprzyjają reakcji całkowitego uwodornienia, np. mogą powodować uwodornienie aldehydu aż do węglowodoru nasyconego,
- „łagodne” katalizatory uwodornienia (Pd, Pt, Cu, większość katalizatorów tlenkowych) mają również wysoką aktywność, doprowadzają jednak reakcję uwodornienia do określonego stadium, np. katalizują uwodornienie aldehydów lub ketonów do odpowiednich alkoholi.

Katalizatory metaliczne stosuje się jako metale osadzone na nośniku o rozwiniętej powierzchni (np. tlenek glinu), w postaci dyspersji koloidalnej lub jako katalizator szkieletowy (np. nikiel Raneya).

W zależności od doboru środowiska reakcji i użytego katalizatora można z danego substratu otrzymać produkt redukcji bądź też uwodornienia. Np. fenol w obecności 1 ekwiwalentu wodoru ulega redukcji do benzenu, zaś w przypadku jego nadmiaru otrzymuje się cykloheksanol.



Powyższy przykład wskazuje, że reakcja uwodornienia ma charakter przyłączenia, natomiast procesowi redukcji towarzyszy eliminacja heteroatomu z cząsteczki. Podczas uwodornienia następuje wzbogacenie cząsteczki w atomy wodoru, natomiast podczas redukcji cząsteczka może się wzbogacać w atomy wodoru, ale nie musi. Reakcje uwodornienia są odwracalne, mają charakter egzotermiczny i przebiegają ze zmniejszeniem objętości molekularnej. Z tego względu uwodornieniu sprzyjają podwyższone ciśnienie i niższa temperatura. Ponieważ jednak w niezbyt wysokiej temperaturze szybkość reakcji jest niezadowalająca, stosuje się katalizatory, które przyspieszają reakcję uwodornienia.

Przemysłowe procesy uwodornienia prowadzi się w szerokim zakresie temperatur 25–250°C, który jest zależny od struktury związku. W niższych temperaturach uwodornia się wiązania nienasycone w alkinach, alkenach oraz grupy karbonylowe, w wyższych – pierścienie aromatyczne.

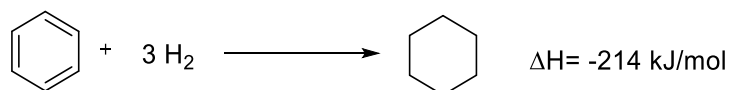
Podczas uwodornienia pożądane jest stosowanie jak najniższej temperatury, w której szybkość reakcji jest jeszcze zadowalająca, gdyż praktycznie każda reakcja uwodornienia może być odwrócona przez podwyższenie temperatury (jej wzrost powyżej 350°C podczas uwodorniania związków aromatycznych powoduje reakcję odwrotną – odwodornienie cykloalkanów). Katalizatory metali szlachetnych (Pd, Pt) używane są w zakresie temperatur 25–250°C, katalizatory tlenkowe w zakresie 200–300°C, a katalizatory niklowe w zakresie 150–250°C. Ciśnienie w procesach uwodornienia wynosi na ogół 0,5–20 MPa.

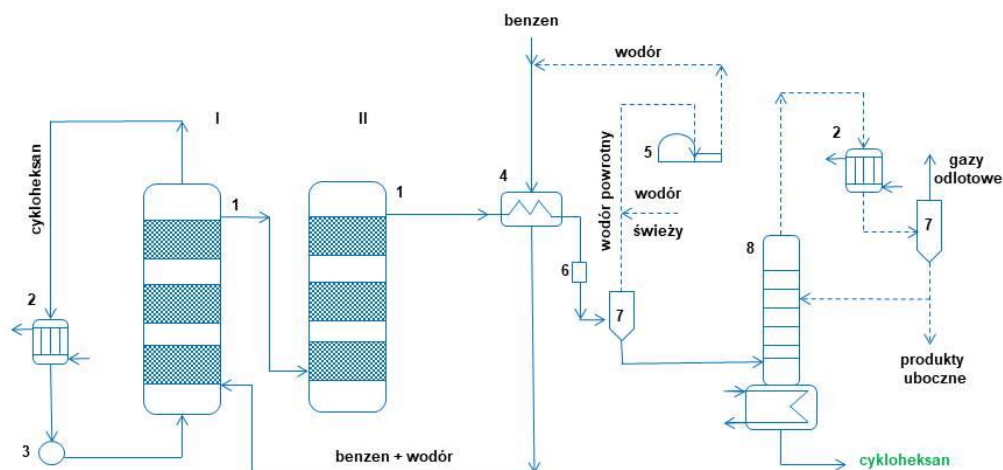
W przemyśle procesy uwodornienia przeprowadza się zarówno w fazie gazowej, jak i ciekłej. Przy fazie gazowej stosuje się reaktory z wypełnieniem nieruchomym, jak i reaktory fluidyzacyjne. Przy fazie ciekłej katalizator najczęściej ma postać zawiesiny w mieszaninie reakcyjnej. Uwodornienie przeprowadza się w sposób okresowy lub ciągły. W pierwszym przypadku stosuje się reaktory – autoklawy, natomiast w procesach ciągłych – reaktory przepływowe.

2.5.4.2.1 Przykłady procesów przemysłowych uwodornienia

UWODORNENIE BENZENU DO CYKLOHEKSANU

Z uwagi na stosunek molowy substratów i produktu reakcji oraz na egzotermiczny przebieg reakcji proces uwodornienia benzenu do cykloheksanu należy prowadzić pod ciśnieniem 2–4 MPa i w temperaturze 170–230°C. Reakcja uwodornienia benzenu do cykloheksanu zachodzi w obecności katalizatorów – najczęściej stosuje się mieszaninę siarczków wolframu i niklu.





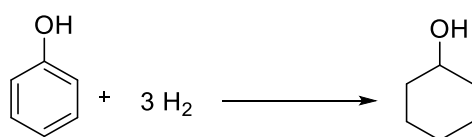
1 – reaktory, 2 – chłodnice, 3 – pompa, 4 – wymiennik ciepła, 5 – sprężarka, 6 – zawór redukcyjny, 7 – rozdzielacze, 8 – kolumna rektyfikacyjna

Rysunek 34. Schemat instalacji do produkcji cykloheksanu metodą uwodornienia benzenu (Bogoczek i Kociotek-Balawejder, 1992).

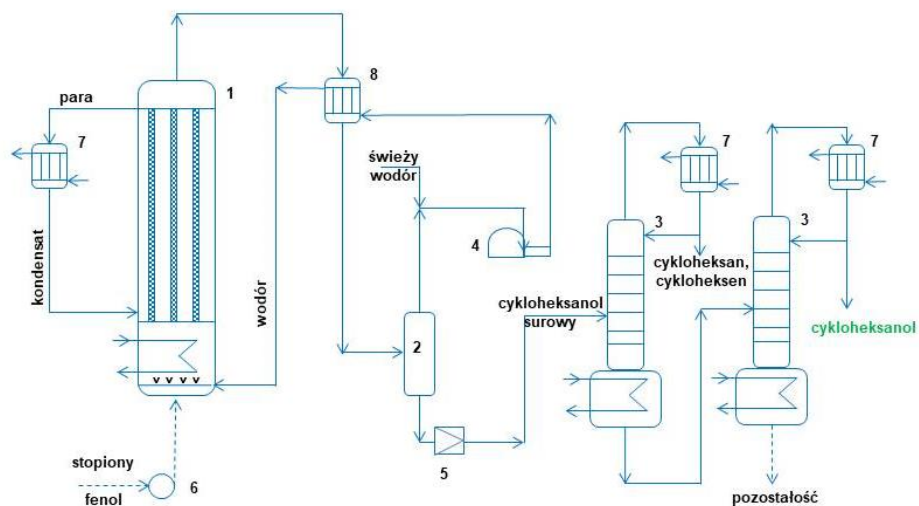
Podstawowymi urządzeniami wykorzystywanymi w omawianym procesie są dwa reaktory adiabaticzne wypełnione nieruchomym złożem katalizatora niklowego (Rys. 34). Reaktor I pracuje w temp. 200–300°C, a reaktor II w temp. 170–200°C. Wodór i benzen wprowadza się do przestrzeni reakcyjnej po wcześniejszym podgrzaniu. Proces przebiega autotermicznie. Ciepło reakcji w reaktorze I jest odbierane przez odparowanie części cykloheksanu ponownie zawracanego po wychłodzeniu do reaktora I. Po przejściu substratów przez reaktor I 95% benzenu ulega konwersji do cykloheksanu. Strumień mieszaniny reakcyjnej opuszczającej reaktor główny wprowadza się następnie do reaktora II, gdzie uwodornienie dobiega do końca. Produkt oczyszcza się metodą rektyfikacji i uzyskuje cykloheksan o czystości 99,9%, z praktycznie ilościową wydajnością.

UWODORNINIENIE FENOLU DO CYKLOHEKSANOLU

Najszerzej stosowaną w przemyśle metodą otrzymywania cykloheksanolu jest uwodornienie fenolu:



Proces przebiega w fazie gazowej, w temperaturze 130–150°C pod ciśnieniem 1,8–2,0 MPa. Reakcja katalizowana jest przez nikiel metaliczny osadzony na tlenku glinu. W celu całkowitego uwodornienia stosuje się duży nadmiar wodoru. Egzotermiczny przebieg reakcji (wydziela się 1988 kJ/kg) wymaga intensywnego chłodzenia środowiska reakcyjnego.



1 – reaktor, 2 – rozdzielacz, 3 – kolumny rektyfikacyjne, 4 – sprężarka, 5 – zawór redukcyjny, 6 – pompa, 7 – chłodnica, 8 – wymiennik ciepła

Rysunek 35. Schemat instalacji do produkcji cykloheksanolu metodą uwodornienia fenolu (Bogoczek & Kociotek-Balawejder, 1992).

Elementem instalacji (Rys. 35) jest reaktor kolumnowy – stalowy aparat kontaktowy. W dolnej części aparatu, zawierającej węzownicę grzewczą, zachodzi odparowanie fenolu. Do tej części doprowadza się również wodór poprzez bełkotkę. Górna część reaktora ma charakter płaszczowo-rurowy. Wewnątrz rurek znajduje się złożo katalizatora (Ni/Al₂O₃) w postaci tabletek. Mieszanina reagentów ulega reakcji, gdy przepływa przez złożo katalizatora. W przestrzeni międzyrurowej krąży woda, która odparowuje dzięki wykorzystaniu ciepła reakcji uwodornienia fenolu. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się w wymienniku ciepła. Kondensat oddziela się od nieprzereagowanego wodoru, który zawraca się do procesu. Surowy cykloheksanol oczyszcza się przez rektyfikację od nieprzereagowanego fenolu oraz tworzących się ubocznie cykloheksanu i cykloheksenu.

2.5.5 Utlenianie

Utlenianie polega na reakcji związku organicznego z tlenem lub innym czynnikiem utleniającym. Proces ten utleniania jest szczególnie przydatny w technologii chemicznej nastawionej na syntezę półproduktów wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym (Caron i in., 2006). Procesy utleniania związków organicznych dzielą się na dwie podstawowe grupy:

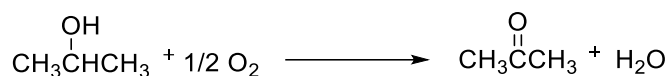
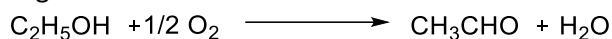
- utlenianie zupełne (proces wysokotemperaturowy, temp. > 1000°C),
- utlenianie niezupełne (temp. < 500°C).

Utlenianie zupełne, czyli spalanie, prowadzi do całkowitego rozpadu utlenianych cząsteczek z wytworzeniem produktów wyczerpującego utleniania, tj. CO₂ i H₂O. Jeżeli w cząsteczce wyjściowego związku organicznego występują siarka lub azot, tworzą się dodatkowo tlenek siarki (IV) oraz tlenki azotu.

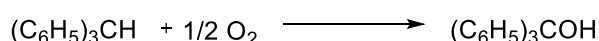
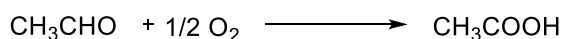
W syntezie organicznej realizuje się procesy niezupełnego utleniania związków organicznych. Polegają one na reakcji cząsteczek związku organicznego z czynnikiem utleniającym i doprowadzają do wzrostu stopnia utlenienia atomów zawartych w związku organicznym. Produktami są substancje utlenione w stopniu mieszczącym się pomiędzy stanem utlenienia wyjściowego a stanem jego wyczerpującego utlenienia.

Zasadnicze typy utleniania:

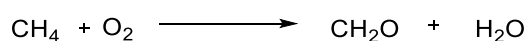
- odwodornienie, np. przekształcenie alkoholu pierwszorzędowego w aldehyd lub drugorzędowego w keton



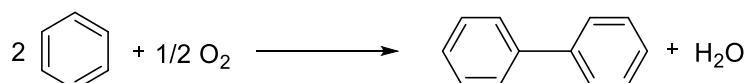
- wprowadzenie atomu tlenu do cząsteczki, np. utlenianie aldehydu do kwasu lub węglowodoru do alkoholu



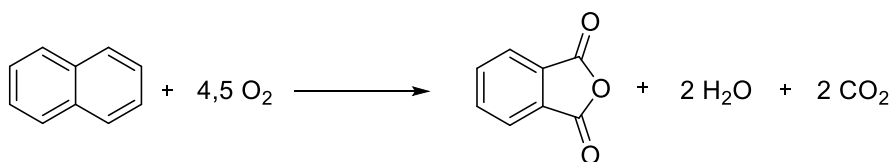
- jednoczesne odwodornienie i wprowadzenie atomu tlenu, np. synteza aldehydów z węglowodorów



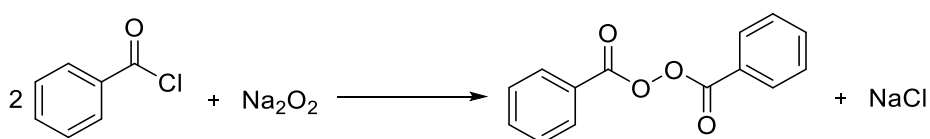
- odwodornienie połączone z kondensacją cząsteczek, np. tworzenie bifenyłu z benzenu



- jednoczesne odwodornienie, wprowadzenie tlenu i rozpad łańcucha węglowego, np. utlenienie naftalenu do bezwodnika ftalowego



- tworzenie nadtlenków, np. nadtlenku benzoilu



W syntezie organicznej do utlenienia związków organicznych wykorzystuje się takie czynniki utleniające jak:

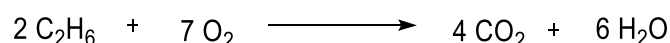
- tlen cząsteczkowy,
- ozon,
- nadmanganian potasu (KMnO_4),
- dwuchromian sodu ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) lub potasu ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$),
- bezwodnik kwasu chromowego w roztworze lodowatego kwasu octowego,
- kwas podchloryny (HClO) i jego sole: litową, sodową i wapniową,
- chlorochromian pirydyny (PCC),
- chloryn sodu (NaClO_2) i dwutlenek chloru (ClO_2),
- kwas chlorowy HClO_3 ,
- nadtlenek wodoru (H_2O_2),

- tlenki: ołowiu (PbO₂), manganu (MnO₂) i srebra (Ag₂O),
- nadtlenokwasy (RCOOH),
- kwas azotowy (HNO₃),
- sole miedzi,
- kwas siarkowy (H₂SO₄).

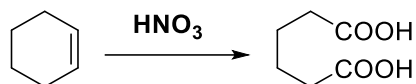
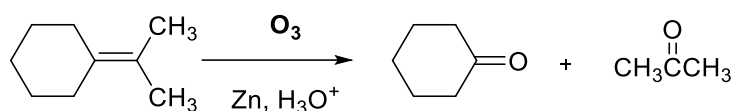
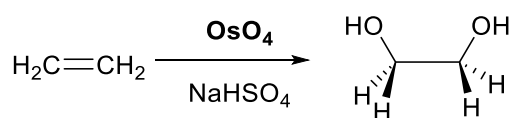
W procesach utlenienia prowadzonych na wielką skalę wykorzystuje się najtańsze czynniki utleniające – tlen cząsteczkowy zawarty w powietrzu lub tlen o technicznym stopniu czystości. W przypadku gdy substancja utleniana tworzy z powietrzem mieszaniny wybuchowe (np. metan, etylen), sporządza się takie mieszaniny reagentów, których skład znajduje się poza przedziałem wybuchowości, aby nie istniała możliwość zapłonu i eksplozji.

W syntezie organicznej poddaje się utlenianiu następujące związki organiczne:

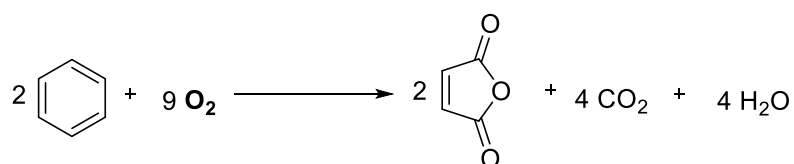
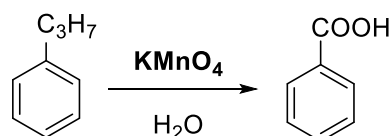
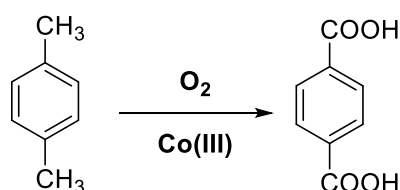
- węglowodory nasycone (reakcja spalania)



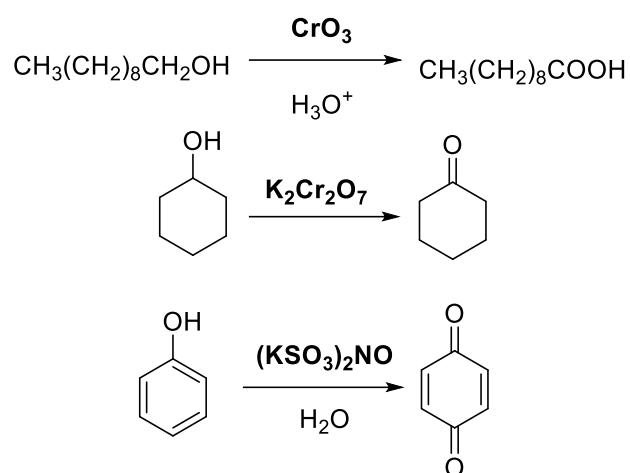
- węglowodory nienasycone



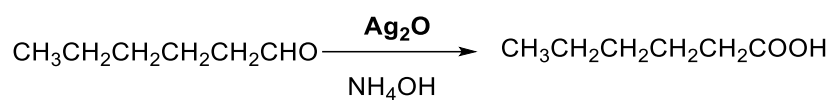
- węglowodory aromatyczne:



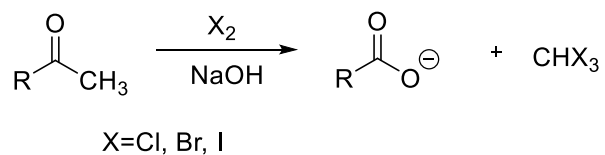
- alkohole i fenole



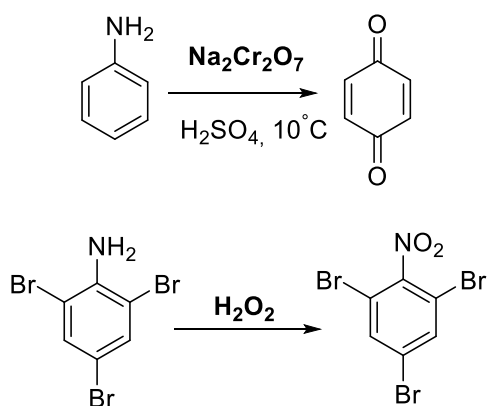
- aldehydy



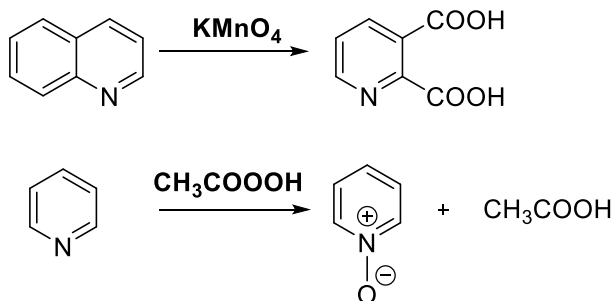
- ketony (reakcja haloformowa)



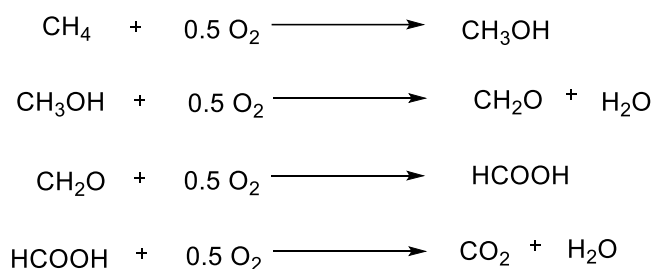
- aminy



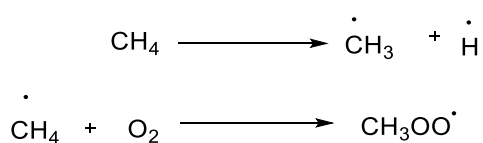
- aromatyczne związki heterocykliczne



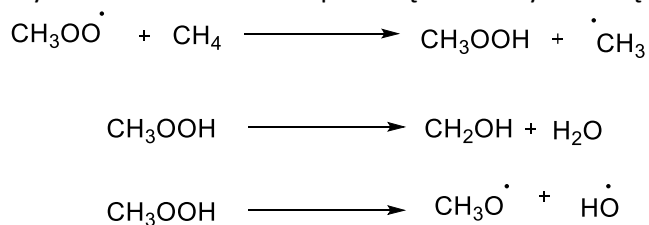
Procesy utleniania związków organicznych przebiegają najczęściej według mechanizmu rodnikowego. Dla przykładu utlenianie metanu prowadzi się w celu otrzymania alkoholu metylowego i aldehydu mrówkowego. Aldehyd utlenia się znacznie łatwiej od wyjściowego węglowodoru i dlatego proces może zachodzić dalej do kwasu mrówkowego, dwutlenku węgla i wody.



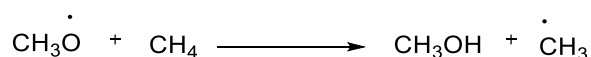
Mechanizm rozpoczyna się od wytworzenia rodnika metylowego, który następnie reaguje z cząsteczką tlenu, dając rodnik nadtlenkowy.



Rodnik nadtlenkowy w wyniku reakcji z drugą cząsteczką metanu daje wodoronadtlenek metylu i kolejny rodnik metylowy. Wodoronadtlenek rozpada się na aldehyd i wodę oraz wolne rodniki.



Tak powstałe wolne rodniki pozwalają na dalsze przemiany do alkoholu.



Utlenianie jest jednym z procesów o szerokim potencjale poprawy warunków reakcji poprzez zastępowanie toksycznych lub niebezpiecznych reagentów, jak również z powodu opracowywania bardziej wydajnych systemów pozwalających na zminimalizowanie ilości powstających odpadów. Z tych powodów w ostatnich latach pojawiło się wiele nowych rozwiązań, które są wprowadzane sukcesywnie w syntezie. Jednym z nowych podejść do procesu utleniania jest katalityczne utlenianie (Cavani, 2010). Umożliwia ono na zastosowanie nowych typów heterogenicznych układów katalitycznych, które pozwalają na stosowanie przyjaznych dla środowiska utleniaczy. W tym celu używa się kompleksów palladu, molibdenu, wolframu, żelaza. Utlenianie w warunkach katalitycznych jest obecnie szeroko opisane w literaturze.

2.5.5.1 Przykłady procesów przemysłowego utleniania

Ważnymi procesami utleniania realizowanymi w przemyśle organicznym są:

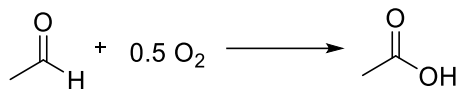
- utlenianie etylenu do tlenku etylenu lub do aldehydu octowego,
- utlenianie aldehydu octowego do kwasu octowego bądź do bezwodnika kwasu octowego,
- utlenianie naftalenu i o-ksylenu do bezwodnika kwasu ftalowego.

Przemysłowe procesy utleniania przeprowadza się najczęściej przy udziale katalizatorów, którymi są zazwyczaj metale, tlenki metali oraz sole. Jako składniki katalizatorów w procesach utleniania największe zastosowanie mają pierwiastki łatwo zmieniające swoją wartościowość: miedź, srebro, wanad, molibden, mangan oraz metale VIII grupy układu okresowego – kobalt, nikiel, rod, pallad i platyna. W środowisku reakcyjnym, w którym zawarty jest tlen niezwiązany (najczęściej pochodzący z powietrza), substancje takie łatwo ulegają utlenieniu pod wpływem tlenu oraz niemal równoczesnej redukcji pod wpływem związków organicznych. Spełniają więc rolę pośredników w przenoszeniu tlenu i w ten sposób selektywnie przyspieszają określone stadia procesów utleniania.

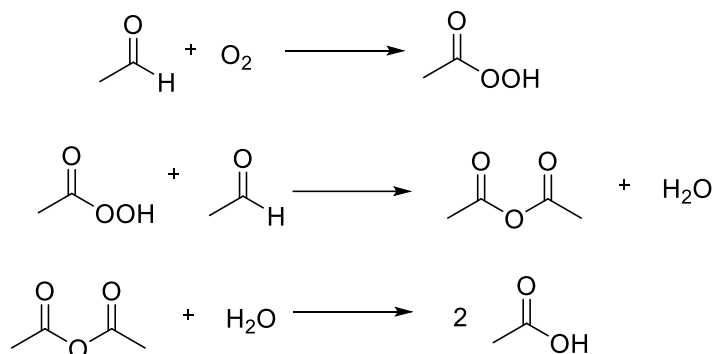
Procesy utleniania przebiegają w fazie gazowej lub ciekłej. Proces realizowany w fazie gazowej polega na przepuszczeniu par substancji utlenianej razem z powietrzem przez złożę kontaktu, czyli heterogenicznego katalizatora tlenkowego lub metalicznego. Temperatury procesów przebiegających w fazie gazowej mieszczą się najczęściej w przedziale 200–450°C. Utlenianie w fazie ciekłej polega natomiast na przepuszczeniu powietrza przez warstwę utlenianej cieczy. Przeważnie stosuje się temperatury w zakresie 50–150°C i podwyższone ciśnienie. W procesach zachodzących w roztworach wodnych jako katalizatory stosuje się sole rozpuszczalne w wodzie – najczęściej octany miedzi, kobaltu i manganu. W procesach zachodzących w roztworach związków organicznych jako katalizatory stosuje się sole rozpuszczalne w tych środowiskach – najczęściej naftaleiny i stearyniany kobaltu i manganu.

OTRZYMYWANIE KWASU OCTOWEGO

Wśród wielu metod syntezy kwasu octowego największe przemysłowe znaczenie ma katalityczne utlenianie aldehydu octowego:



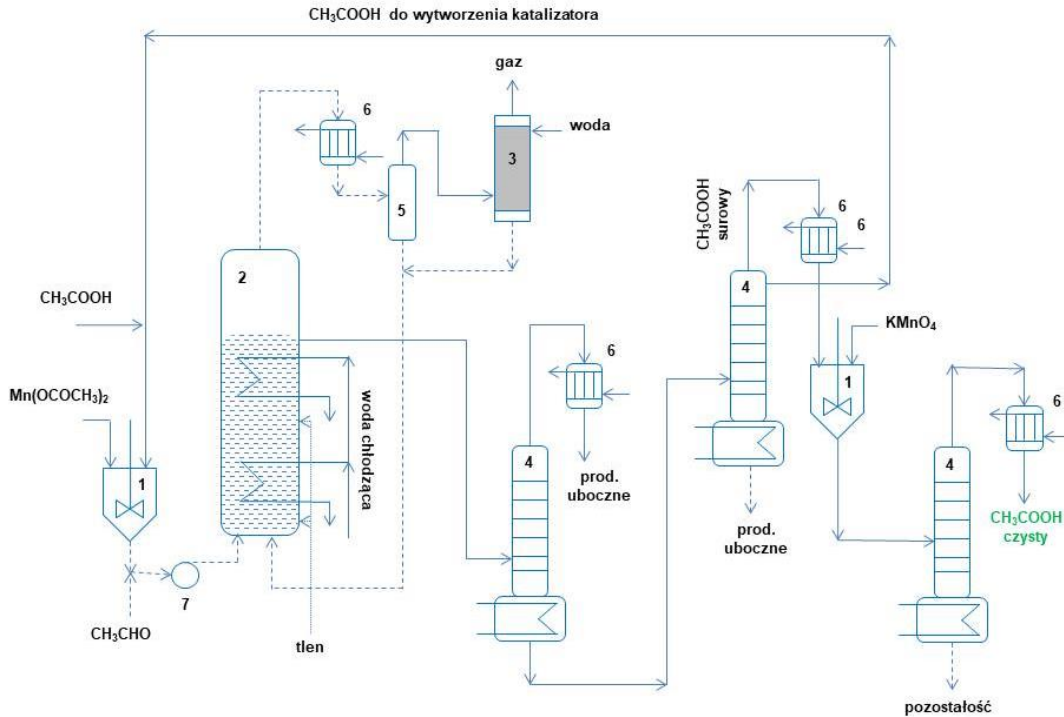
Proces ten przebiega w trzech etapach. Jako pierwszy tworzy się kwas nadooctowy, który reaguje z drugą cząsteczką aldehydu octowego i daje bezwodnik kwasu octowego. Na drodze hydrolyzy otrzymanego bezwodnika powstaje docelowy kwas octowy:



Z uwagi na wybuchowy charakter powstającego kwasu nadooctowego proces utleniania aldehydu prowadzi się w obecności katalizatora, który warunkuje szybki przebieg dwóch pierwszych etapów procesu. Stosuje się także nadmiar aldehydu. Do najczęściej stosowanych katalizatorów w tym procesie zalicza się octan manganu lub octan kobaltu.

Proces utleniania aldehydu octowego do kwasu przebiega w temperaturze 50°C–70°C i pod ciśnieniem 0,3 MPa. Proces rozpoczyna się od rozpuszczenia octanu manganu w kwasie octowym w celu przygotowania katalizatora (Rys. 36). Ten etap przebiega w kolumnie utleniającej zaopatrzonej w wężownicę do chłodzenia środowiska reakcyjnego. Kolumna utleniająca jest wykonana ze stali kwasoodpornej. Do wytworzonego katalizatora wprowadza się aldehyd octowy (od dołu kolumny) oraz tlen. Najważniejszym etapem jest sprawny przebieg reakcji wytwarzania docelowego kwasu octowego, ponieważ zbyt wysokie stężenie powstającego kwasu nadooctowego w reaktorze jest wysoce niebezpieczne. Dlatego aby zapobiec nadmiernemu stężeniu kwasu nadooctowego, dodaje się do górnej części kolumny gaz obojętny. Istotne w trakcie tego procesu jest przestrzeganie zakresu temperatur. Zbyt wysoka temperatura prowadzi do powstawania produktów ubocznych, szczególnie dwutlenku węgla i wody.

Surowy kwas octowy odbiera się w sposób ciągły z reaktora i kieruje do kolumny destylacyjnej, gdzie następuje oddzielenie produktów ubocznych oraz katalizatora. Wyizolowany destylat kwasu octowego częściowo zużywa się do wytworzenia roztworu katalizatora, a pozostałą jego część traktuje się nadmanganianem potasu w celu utlenienia ewentualnych zanieczyszczeń. Powtórna destylacja daje czysty kwas octowy. Selektywność procesu to 95%.



1 –mieszalniki, 2 – reaktor, 3 – skruber, 4 – kolumny rektyfikacyjne, 5 – rozdzielacz, 6 – wymienniki ciepła, 7 – pompka

Rysunek 36. Schemat instalacji do syntezy kwasu octowego (Bogoczek i Kociotek-Balawejder, 1992).

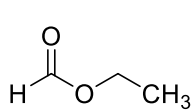
2.5.6 Estryfikacja

Estryfikacja to proces jednostkowy obejmujący całokształt przemysłowych metod syntezy estrów. Proces estryfikacji podzielić można na dwie grupy:

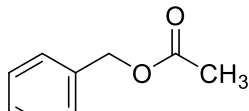
- procesy oparte o reakcje odwracalne (w tym transestryfikację),
- procesy nieodwracalne.

Estry stanowią pochodne alkoholi (lub fenoli) i kwasów organicznych lub nieorganicznych powstałe w wyniku usunięcia z nich elementów cząsteczki wody (wodoru lub grupy OH). Wyróżnia się:

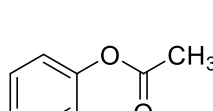
- estry będące pochodnymi alkoholi (lub fenoli) i kwasów organicznych (alifatycznych lub aromatycznych) zawierające ugrupowanie -COO-, np. mrówczan etylu, mrówczan benzylu, octan fenylu, benzoesan etylu itd.



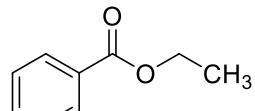
mrówczan
etylu



mrówczan
benzylu

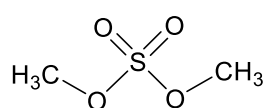


octan
fenylu

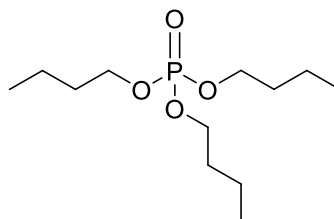


benzoesan
etylu

- estry będące pochodnymi alkoholu i tlenowych kwasów nieorganicznych, np. fosforan tributylu, siarczan dimetylu itd.



siarczan
dimetylu



fosforan
tributylu

Estryfikacji ulegają zarówno alkohole jednowodorotlenowe, jak polihydroksylowe (np. gliceryna). Najszybciej reakcji tej ulegają alkohole pierwszorzędowe, a wśród nich metanol. Alkohole drugorzędowe reagują znacznie wolniej i z mniejszym stopniem przereagowania. Najniższe wydajności uzyskuje się na drodze estryfikacji alkoholi trzeciorzędowych z tej racji, iż tworzący się w trakcie procesu karbokation przechodzi w produkt eliminacji.

Synteza estrów ma duże znaczenie przemysłowe. Reakcję estryfikacji wykorzystuje się do wytwarzania m.in. związków poliestrowych, które są szeroko stosowane w przemyśle farb i lakierów oraz jako polimery włóknotwórcze. Wiele estrów występuje w świecie roślinnym i zwierzęcym, m.in. oleje, tłuszcze i woski.

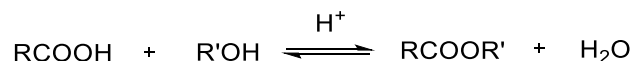
Estry mają zróżnicowaną postać fizyczną: od bardzo lotnych cieczy (mrówczan metylu – temperatura wrzenia 32°C) aż do substancji stałych (np. tłuszcze i woski). Większość estrów nie rozpuszcza się w wodzie. Estry niższych kwasów karboksylowych charakteryzuje przyjemny zapach kwiatowy i owocowy, dzięki czemu wchodzi w skład syntetycznych olejków eterycznych.

Do najważniejszych metod otrzymywania estrów należą:

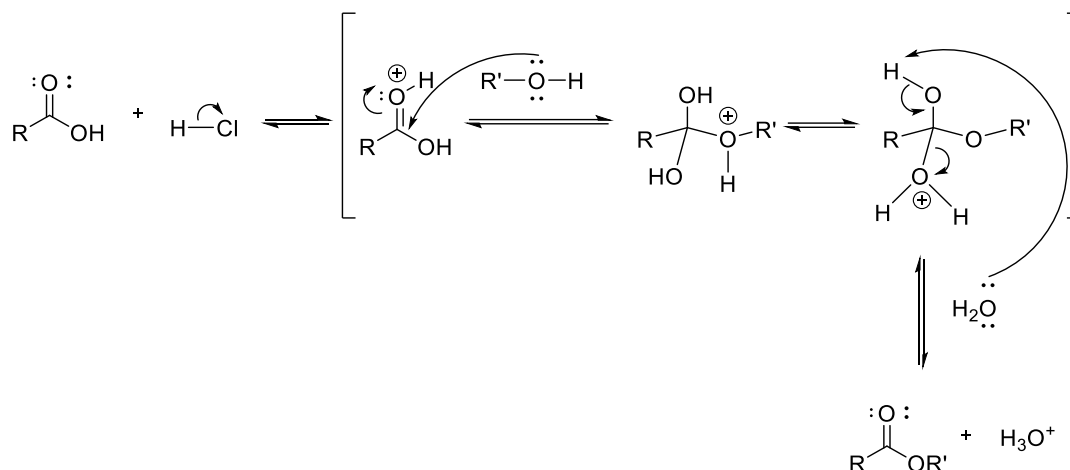
- estryfikacja bezpośrednia,
- acylowanie alkoholi:
 - a) bezwodnikiem kwasowym,
 - b) chlorkiem kwasowym,
 - c) ketenem,
- transestryfikacja:
 - a) alkoholiza,
 - b) acydoliza,
- reakcje soli kwasów karboksylowych z pierwszorzędownymi halogenkami alkilowymi,
- reakcje kwasów karboksylowych z diazometanem,
- otrzymywanie estrów z nitryli,
- inne metody (otrzymywanie estrów z acetylenem, tlenku węgla).

ESTRYFIKACJA BEZPOŚREDNIA

Podstawowa metoda otrzymywania estrów polega na reakcji alkoholu z kwasem karboksylowym:



Reakcja estryfikacji katalizowana mocnym kwasem przebiega według mechanizmu:



Estryfikację alkoholi kwasami karboksylowymi prowadzi się zazwyczaj w obecności katalizatorów kwasowych. Ich działanie polega na protonowaniu karbonylowego atomu tlenu grupy karboksylowej, dzięki czemu wzrasta podatność związanego z nim atomu węgla na atak nukleofilowy.

Najczęściej stosowanymi katalizatorami reakcji estryfikacji są kwasy mineralne (np. HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄). Można wykorzystać również kwasy organiczne, np. małowczątkowe kwasy sulfonowe. W procesach przemysłowych stosuje się na ogół kwas siarkowy w ilości 1% (choć jest mniej aktywny od kwasu solnego) ze względu na mniejszą lotność i mniejszą korozyjność.

Ponieważ reakcja jest odwracalna, przebiega tylko do ustalenia się pewnego stanu równowagi. Czas ustalenia się równowagi zależy od temperatury i stężenia substratów. W każdej reakcji dąży się do osiągnięcia jak najwyższej wydajności, dlatego opracowano kilka metod przesuwania stanu równowagi celem osiągnięcia całkowitej estryfikacji.

Aby przesuwać równowagę w prawo, stosuje się nadmiar kwasu karboksylowego lub alkoholu, najczęściej jednak usuwa się z mieszaniny jeden z produktów – ester lub wodę.

Jednym ze sposobów osiągnięcia całkowitej estryfikacji jest usuwanie powstającej wody. Jeśli kwas karboksylowy, alkohol i ester są nielotne, wówczas w celu usunięcia wody ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 200°C lub wyższej bez obecności katalizatora.

W przypadku syntezy estrów bardzo lotnych, mających temperaturę wrzenia niższą od substratów (np. mrówczan metylu, mrówczan etylu czy octan metylu), z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się powstały ester.

W przypadku gdy jeden z substratów jest lotny, z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się jego azeotrop z wodą, po czym reagent po oddzieleniu od wody zawraca się do procesu.

Gdy zarówno jeden z substratów, jak i ester wykazują lotność, oddestylowuje się układy trójskładnikowe: azeotrop woda–alkohol–ester.

Jeśli zarówno substraty, jak i powstający ester są nielotne, z mieszaniny oddestylowuje się wodę w miarę jej powstawania. Prowadzenie procesu pod zmniejszonym ciśnieniem lub przepuszczenie przez mieszaninę reakcyjną strumienia obojętnego gazu znacznie ułatwia tę operację. Niektóre procesy estryfikacji prowadzi się w obecności pomocniczych rozpuszczalników (benzen, toluen) dających z wodą azeotropy o niskiej temperaturze wrzenia.

ACYLOWANIE ALKOHOLI BEZWODNIKAMI KWASOWYMI, CHLORKAMI KWASOWYMI I KETENEM

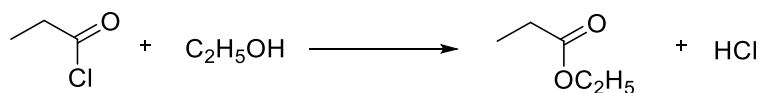
Estryfikacja alkoholi za pomocą bezwodników kwasowych, chlorków kwasowych i ketenów jest nieodwracalna i nie istnieje potrzeba usuwania jednego z produktów w celu doprowadzenia ich do końca. Procesy estryfikacji tą metodą przebiegają z dobrą wydajnością w stosunkowo niskich temperaturach. Reagenty w większości stanowią źródło grup acylowych.

Estryfikacja alkoholu bezwodnikiem kwasowym jest szybsza niż estryfikacja odpowiadającym mu kwasem. Reakcjom z bezwodnikiem kwasowym znacznie łatwiej ulegają alkohole trzeciorzędowe i fenole, które z samym kwasem karboksylowym prowadzą do estrów z niskimi wydajnościami. Reakcje dodatkowo przyspieszają katalityczne ilości mocnego kwasu nieorganicznego lub chlorku cynku.

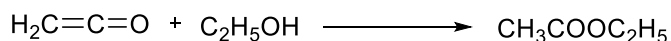


Najważniejszym procesem przemysłowym estryfikacji prowadzonym z wykorzystaniem bezwodnika kwasowego jest produkcja octanu celulozy.

Acylowanie alkoholi chlorkami kwasowymi jest jedną z wydajniejszych metod otrzymywania estrów. Zakres zastosowania tej reakcji jest szeroki. Wadą chlorków kwasowych jest to, że wydzielający się w procesie estryfikacji chlorowodór może powodować zmiany w strukturze związków organicznych oraz silną korozję aparatury metalowej, dlatego do środowiska reakcji dodaje się zasadę w celu związania wydzielającego się HCl. Chlorki kwasów aromatycznych reagują znacznie wolniej niż chlorki kwasów alifatycznych.

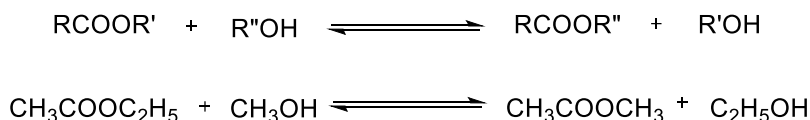


Dobrym sposobem otrzymywania estrów jest reakcja ketenu z alkoholami. Zaletą tej metody jest fakt, iż keten przereagowuje całkowicie i nie tworzą się produkty uboczne. Keten jest równie skutecznym czynnikiem acetylującym jak bezwodnik octowy. Estryfikacja niższych alkoholi ketenem następuje już w temperaturze pokojowej. Produktami są octany alkoholi używanych jako substraty.



TRANSESTRYFIKACJA

Alkoholiza jest to reakcja estru z alkoholem, podczas której następuje wymiana grupy alkoksylowej na inną grupę alkoksylową pod działaniem odpowiedniego alkoholu.



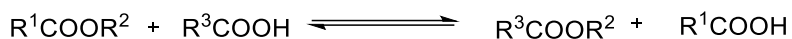
Jest to reakcja odwracalna, przebiegająca do końca wtedy, gdy jeden z produktów usuwany jest z mieszaniny reakcyjnej.

Mocne kwasy, których używa się jako katalizatorów w zwykłej estryfikacji, są również dobrymi katalizatorami w alkoholizacji. Najczęściej jednak używanymi są alkoholany sodu. Muszą one być stosowane w środowisku bezwodnym. W praktyce rozpuszcza się zazwyczaj małą ilość sodu w danym alkoholu i następnie dodaje ester. Niskie stężenia tych katalizatorów powodują szybki przebieg reakcji już w temperaturze pokojowej.

Najważniejszym przemysłowym zastosowaniem alkoholizacji jest synteza alkoholu poliwinylowego z polioctanu winylu. W tym celu polioctan winylu zadaje się metanolem

w obecności metanolanu sodu i ogrzewa w temperaturze wrzenia. Grupy acetylowe polioctanu winylu reagują z metanolem, tworząc octan metylu, który w postaci par opuszcza środowisko reakcyjne.

Acydoliza, reakcja analogiczna do alkoholizy, polega na zastąpieniu w cząsteczce estru jednego kwasu przez drugi.

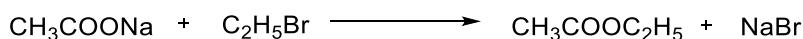


Jest to reakcja odwracalna, dająca się w praktyce przeprowadzić do końca wtedy, gdy kwas tworzący się w reakcji jest lotny i daje się łatwo usunąć z mieszaniny reakcyjnej, np. przez destylację. W celu przyśpieszenia biegu reakcji stosuje ogrzewanie i katalizatory. W acydolizie nie można użyć katalizatorów alkalicznych, które są tak aktywne w alkoholizy, należy stosować słabsze katalizatory kwasowe lub tylko samo ogrzewanie. Aktywnym katalizatorem jest trójfluorek boru lub sole rtęci.

Acydoliza ma mniejsze znaczenie w przemyśle organicznym w porównaniu do alkoholizy. Wykorzystuje się ją m.in. w przemyśle spożywczym do poprawy jakości olejów i tłuszczów jadalnych przez międzycząsteczkową wymianę reszt kwasów tłuszczowych w cząsteczce glicerydów.

REAKCJE SOLI KWASÓW KARBOKSYLOWYCH Z PIERWSZORZĘDOWYMI HALOGENKAMI ALKILOWYMI

Z soli kwasów karboksylowych i halogenków alkilowych uzyskuje się estry trudno dostępnych kwasów lub też kwasów, które z trudnością ulegają bezpośredniej estryfikacji:

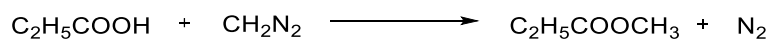


Reakcje takie prowadzi się wtedy, gdy halogenek alkilowy jest tańszy niż odpowiadający mu alkohol. Metodą tą produkuje się m.in. octan benzylu (z chlorku benzylu i octanu sodu), octan amylu, benzoesan benzylu oraz estry wyższych alkoholi tłuszczowych i wyższych kwasów tłuszczowych. Jako katalizatory stosuje się aminy, np. pirydynę.

Ponieważ tego typu reakcje przebiegają powoli, szczególnie w temperaturze poniżej 100°C, często prowadzi się je w autoklawach. Kiedy reakcja jest zakończona, zawartość autoklawu ochładza się i wylewa do wody. Ester oddziela się, usuwa się z niego sole przez przemywanie, suszy i podaje do rektyfikacji.

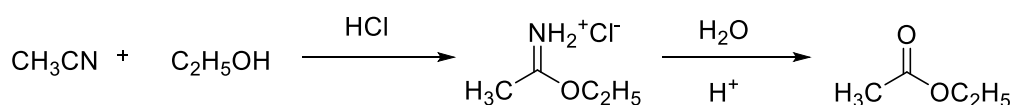
REAKCJE KWASÓW KARBOKSYLOWYCH Z DIAZOMETANEM

W reakcji kwasu karboksylowego z diazometanem otrzymuje się estry metylowe. Jest to jedna z lepszych metod otrzymywanie tego typu estrów.



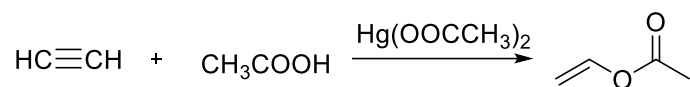
OTRZYMYWANIE ESTRÓW Z NITRYLI

Ester kwasu, którego nityl jest dostępny, można otrzymać przez hydrolizę nitylu. Potraktowanie mieszaniny nitylu i odpowiedniego alkoholu kwasowym katalizatorem, np. HCl, daje sól iminoestru. Sól poddana hydrolizie w środowisku katalizatora kwasowego pozwala otrzymać odpowiedni ester. Przemiana ta ma szerokie zastosowanie i stanowi dobrą metodę syntezy monoestrów.



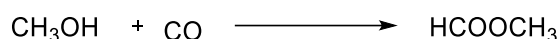
INNE METODY

Gdy przepuści się strumień acetyleny przez kwas octowy w obecności odpowiedniego katalizatora, tworzy się ester winylu.



Katalizatorami są mocne kwasy, np. kwas siarkowy czy fosforowy, które mogą być stosowane w połączeniu z solami rtęci. Metodą tą otrzymuje się na szeroką skalę octan winylu.

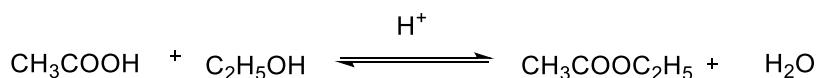
Tlenek węgla w wysokiej temperaturze i pod wysokim ciśnieniem łączy się z alkoholem w obecności alkoholanu metalu, dając mrówczan alkilu.



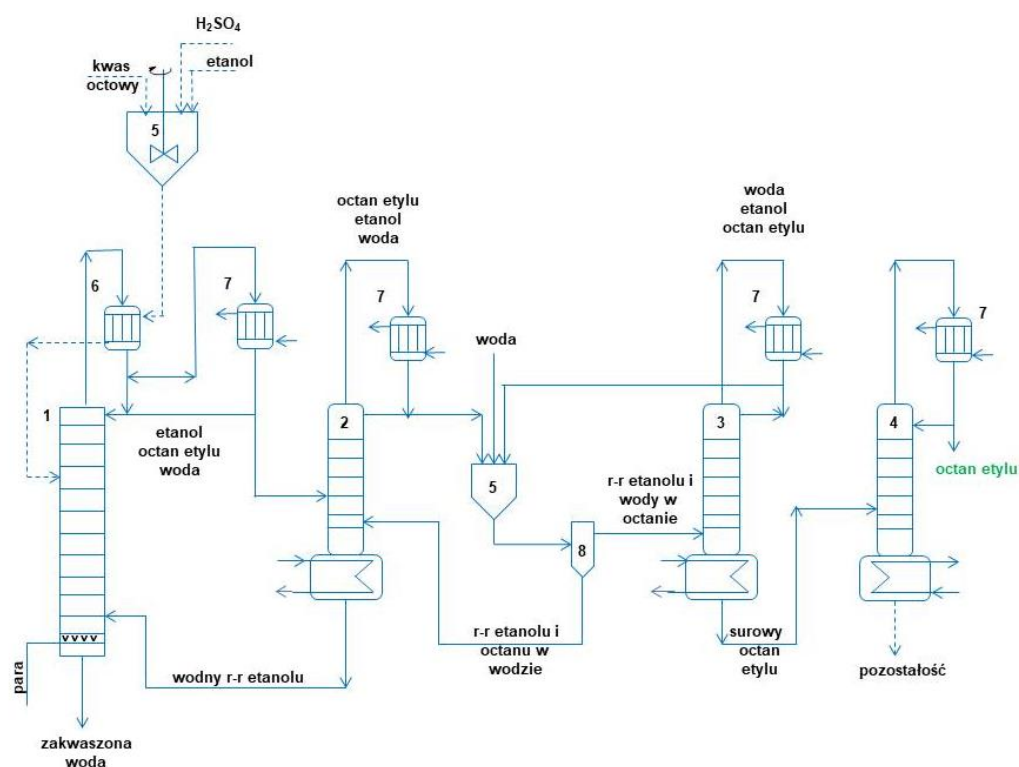
2.5.6.1 Przykłady procesów przemysłowych estryfikacji

OTRZYMYWANIE OCTANU ETYLU

Produkcja octanu etylu jest przykładem syntezy łatwo lotnego estru (temperatura wrzenia 77°C) z nisko wrzących substratów. W przemyśle można go również otrzymać w wyniku bezpośredniej estryfikacji z alkoholu etylowego i kwasu octowego:



Do kolumny estryfikacyjnej pracującej w temperaturze 80°C pod ciśnieniem atmosferycznym, ogrzewanej za pomocą pary bezpośredniej, wprowadza się alkohol etylowy (w postaci 70–95% roztworu), kwas octowy (najczęściej w postaci 70–80% roztworu) oraz stężony kwas siarkowy jako katalizator (w ilości 1% wag.). Stosuje się nadmiar alkoholu w stosunku do ilości stechiometrycznej. Ze szczytu kolumny odbiera się mieszaninę o składzie: 70% etanolu, 20% octanu etylu i 10% wody. Kwas octowy ulega prawie całkowitemu zużyciu, a w cieczy wyczerpanej pozostaje woda (zakwaszona kwasem siarkowym), którą po zobojętnieniu spuszcza się do ścieków.



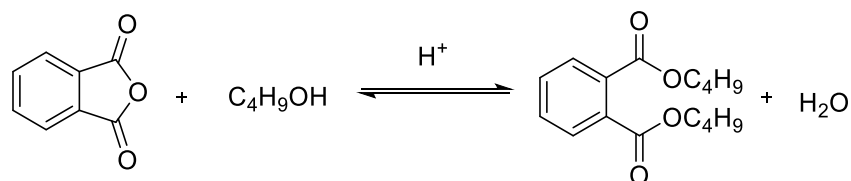
1 – kolumna estyfikacyjna, 2, 3, 4 – kolumny rektyfikacyjne, 5 – mieszalnik, 6 – podgrzewacz surowców, 7 – wymienniki ciepła, 8 – rozdzielacz

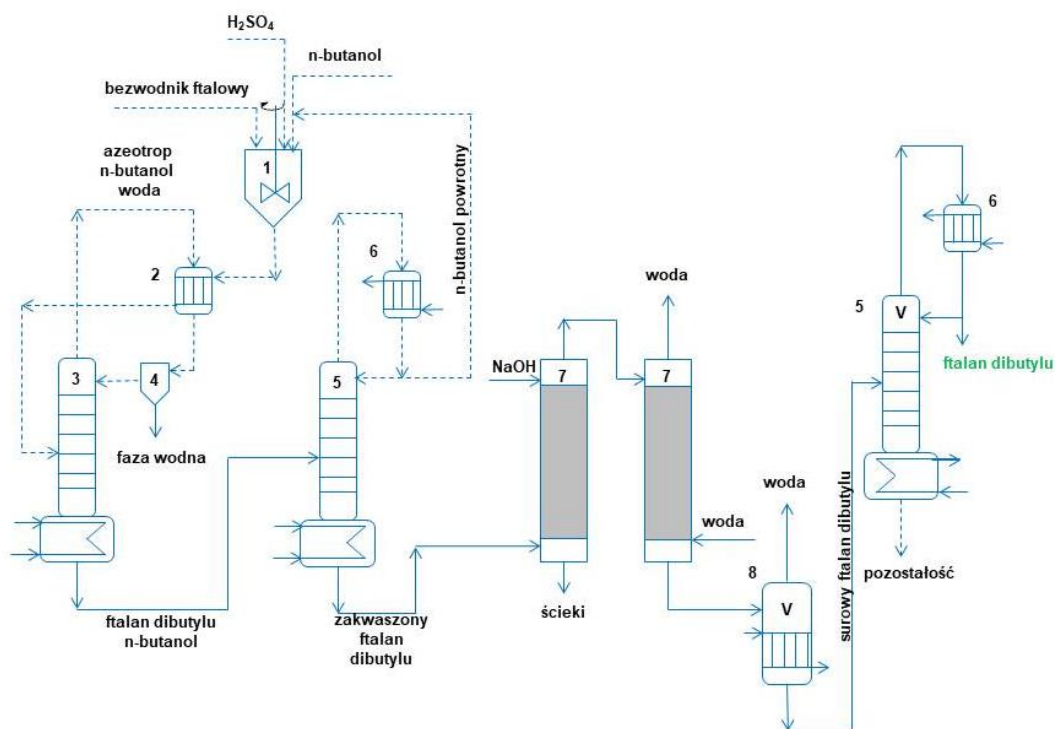
Rysunek 37. Schemat instalacji do produkcji octanu etylu (Bogoczek i Kociotek-Balawejder, 1992).

Destylat poddaje się rektyfikacji (Rys. 37). Dołem kolumny odprowadza się wodny roztwór etanolu, który zawraca się do kolumny estyfikacyjnej. Destylat odbierany w temperaturze 73°C ma skład zbliżony do azeotropu i zawiera: 93% estru, 2% alkoholu i 5% wody. Oczyszczenie octanu etylu polega na oddestylowaniu niskowrzącego, trójskładnikowego azeotropu składającego się z wody, alkoholu i estru, który zawraca się do kolumny rektyfikacyjnej. Ciecz wyczerpaną odbieraną z kolumny stanowi bezwodny, surowy octan etylu. W kolejnej kolumnie rektyfikacyjnej poddaje się go końcowemu oczyszczeniu.

OTRZYMYWANIE FTALANU DIBUTYLOWEGO

Produkcja ftalanu dibutyłowego (temperatura wrzenia 340°C) jest przykładem syntezy estru mało lotnego, w której jeden z substratów (*n*-butanol, temperatura wrzenia 118°C) jest dość lotny. Ftalan dibutyłowy otrzymuje się w wyniku *O*-acylowania *n*-butanolu bezwodnikiem ftalowym. Podczas pracy pod ciśnieniem atmosferycznym stosuje się dodatek katalizatora w postaci 1% kwasu siarkowego (VI).





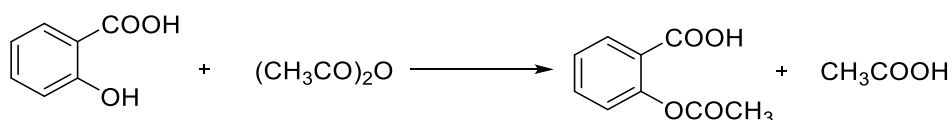
1 – mieszalnik, 2 – podgrzewacz, 3 – kolumna estryfikacyjna, 4 – rozdzielacz, 5 – kolumny rektyfikacyjne, 6 – wymiennik ciepła, 7 – skrubery, 8 – wyparka próżniowa

Rysunek 38. Schemat instalacji do otrzymywania ftalanu dibutyli (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

Do kolumny estryfikacyjnej wprowadza się mieszaninę reagentów (Rys. 38) zawierającą nadmiar *n*-butanolu. Podczas estryfikacji oddestylowuje się w temperaturze 93°C dwuskładnikowy azeotrop zawierający 47% *n*-butanolu i 53% wody. Azeotrop po skropleniu rozdziela się na dwie warstwy: górną zawierającą 77,5% *n*-butanolu i 22,5% wody, którą zawraca się ją jako orosienie na szczyt kolumny estryfikacyjnej, oraz dolną zawierającą 92% wody i 8% *n*-butanolu, którą po oddzieleniu alkoholu odprowadza się do ścieków. Z dolnej części kolumny estryfikacyjnej odbiera się mieszaninę ftalanu dibutyliowego z nadmiarem *n*-butanolu. W kolumnie rektyfikacyjnej z mieszaniny tej oddestylowuje się *n*-butanol, który zawraca się do procesu. Pozostałość z kolumny jest estrem zanieczyszczonym m.in. kwasem siarkowym. Odkwaszenie estru przeprowadza się przez przemycie roztworem NaOH i wodą. Następnie usuwa się resztki wody przez destylację.

OTRZYMYWANIE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Od lat znana jest synteza kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) (Olmsted, 1998), która opiera się na acetylowaniu kwasu salicylowego bezwodnikiem octowym :



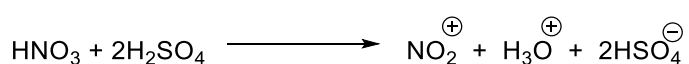
Schemat instalacji otrzymywania aspiryny oraz schemat ideowy tego procesu przedstawione zostały w rozdziale 2.3 pt. *Schematy procesów technologicznych*.

2.5.7 Nitrowanie

Reakcja nitrowania ma na celu wprowadzenie do cząsteczki związku jednej lub kilku grup nitrowych (-NO₂). W zależności od miejsca przyłączenia grupy nitrowej można otrzymać nitropochodne (R-NO₂ lub Ar-NO₂), azotany (-C-O-NO₂) lub nitroaminy (-N-NO₂). Czynnikiem nitrującym jest jon nitroniowy -NO₂⁺. Do przeprowadzenia procesu nitrowania stosuje się:

- kwas azotowy (V) (dymiący, stężony oraz rozcieńczony),
- mieszaniny kwasu azotowego (V) z kwasem siarkowym (VI), bezwodnikiem kwasu octowego, kwasem octowym lub kwasem fosforowym (V),
- pentatlenek diazotu (N₂O₅) lub tetratlenek diazotu (N₂O₄).

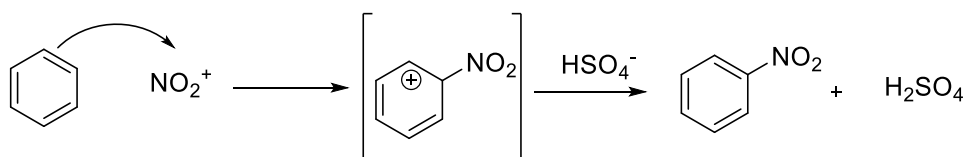
Najczęściej stosowany jest układ kwas azotowy (V) – kwas siarkowy (VI), nazywany „mieszanina nitrującą”, w której właściwym czynnikiem nitrującym jest jon nitroniowy -NO₂⁺, który tworzy się na skutek działania kwasu siarkowego na kwas azotowy.



Obecność kwasu siarkowego w mieszaninie nitrującej niesie ze sobą dużo korzyści, np. znacznie lepszą rozpuszczalność związków organicznych przez mieszaniny nitrujące, a także pochłanianie wydzielającego się ciepła przez sam kwas siarkowy, co zapobiega jednocześnie ubocznym reakcjom utleniania.

Dla każdej reakcji nitrowania charakterystyczne są współczynnik odwodnienia (WO) oraz współczynnik aktywności nitrowania (WAN). Współczynnik odwodnienia określa najmniejszy dopuszczalny stosunek ilości kwasu siarkowego do ilości wody, podczas gdy współczynnik aktywności nitrowania wyraża najmniejsze dopuszczalne stężenie kwasu siarkowego w mieszaninie poreakcyjnej. Szybkość reakcji nitrowania w dużej mierze zależy od stężenia kwasu siarkowego w układzie. Wartość WAN w trakcie nitrowania praktycznie nie ulega zmianie.

Największe znaczenie dla przemysłu ma nitrowanie związków aromatycznych, w tym benzenu, fenolu, toluenu, naftalenu czy chlorobenzenu. Nitrowanie związków aromatycznych przebiega zgodnie z mechanizmem jonowym:



Wprowadzona grupa nitrowa dezaktywuje pierścień aromatyczny. Proces przeprowadza się w fazie ciekłej, w układzie heterogenicznym. Reakcja jest nieodwracalna, przebiega szybko w stosunkowo niskiej temperaturze 40–110°C. Z racji ograniczonej wzajemnej rozpuszczalności substratów i produktów reakcji ze składnikami mieszaniny nitrującej od reaktorów stosowanych w tym procesie wymaga się, aby zapewniły dokładne i skuteczne mieszanie i emulgowanie obu faz. W przypadku zatrzymania mieszania lub chłodzenia mieszaniny reakcyjnej całą zawartość reaktora niezwłocznie spuszcza się do zbiornika z wodą (przygotowanego pod każdym nitratorem). Tak rozcieńczona mieszanina reakcyjna przestaje być niebezpieczna.

Produkty otrzymywane po zakończeniu procesu nitrowania są odkwaszane poprzez przemycie wodą oraz wodnym roztworem amoniaku (lub sody). Kolejno poddaje się je destylacji lub krystalizacji.

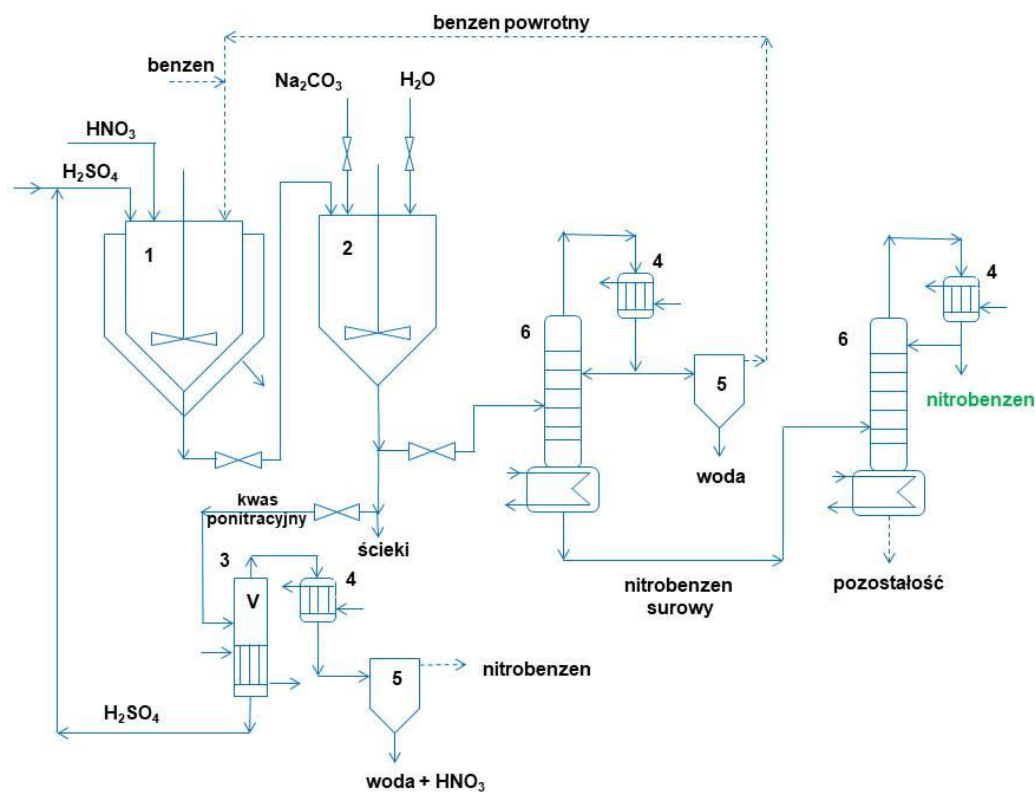
Z racji na ogromne znaczenie procesu nitrowania oraz możliwości dalszego wykorzystania jego produktów pojawienie się możliwości prowadzenia procesu technologicznego w sposób ciągły utorowało drogę do nowych możliwości jego przeprowadzania (Kulkarni, 2014).

2.5.7.1 Przykłady przemysłowych procesów nitrowania

NITROWANIE BENZENU

Proces nitrowania jest ważną reakcją w przemysłowych procesach syntezy, ponieważ produkty, jakie się w nim otrzymuje, są szeroko stosowane jako rozpuszczalniki, barwniki, środki wybuchowe, ale także cenne farmaceutyki. Produkty reakcji nitrowania są także cennymi półproduktami do otrzymywania amin.

Nitrowanie benzenu (Othmer i in., 1942) przeprowadza się w temperaturze 50°C pod normalnym ciśnieniem. Kwas azotowy dodaje się w niewielkim nadmiarze, zaś kwas siarkowy w takiej ilości, aby jego zawartość w kwasie ponitracyjnym wynosiła około 70%. Po zakończeniu procesu mieszaninę poreakcyjną przetłacza się do separatora (Rys. 39), w którym następuje rozwarstwienie mieszaniny. Warstwę organiczną poddaje się neutralizacji za pomocą wody i 2% roztworu węgla sodu. Przemity nitrobenzen kieruje się do kolumny destylacyjnej celem oddzielenia resztek nieprzereagowanego benzenu. Selektywność tak prowadzonego procesu to 98%. Otrzymany nitrobenzen stosuje się jako półprodukt do dalszych syntez lub wykorzystuje jako substrat do kolejnego procesu nitrowania.



1 – reaktor, 2 – neutralizator, 3 – wyparka, 4 – wymiennik ciepła – 5 – rozdzielacze, 6 – kolumny rektyfikacyjne

Rysunek 39. Schemat instalacji otrzymywania nitrobenzenu metodą okresową (Bogoczek i Kociołek-Balawejder, 1992).

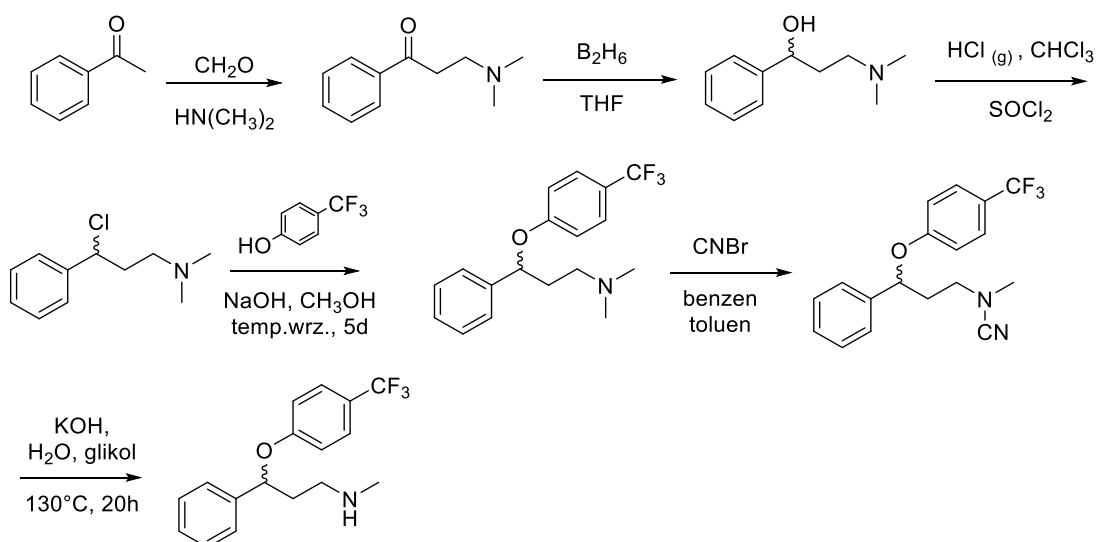
3. Metody otrzymywania wybranych środków leczniczych

Ciągły postęp w dziedzinie medycyny, a także farmakologii wymaga wprowadzania nowych leków, a rozwijające się technologie stosowane w przemyśle, udoskonalają metody otrzymywania tych obecnie stosowanych. Rozwijające się nowe jednostki chorobowe narzucają potrzebę projektowania i poszukiwania nowych leków. W niniejszym rozdziale opisano metody otrzymywania wybranych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy (Prozac, Wakix, Buspiron i Lewodopa) oraz Ibuprofenu jako najczęściej stosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego.

3.1 Fluoksetyna (Prozac)

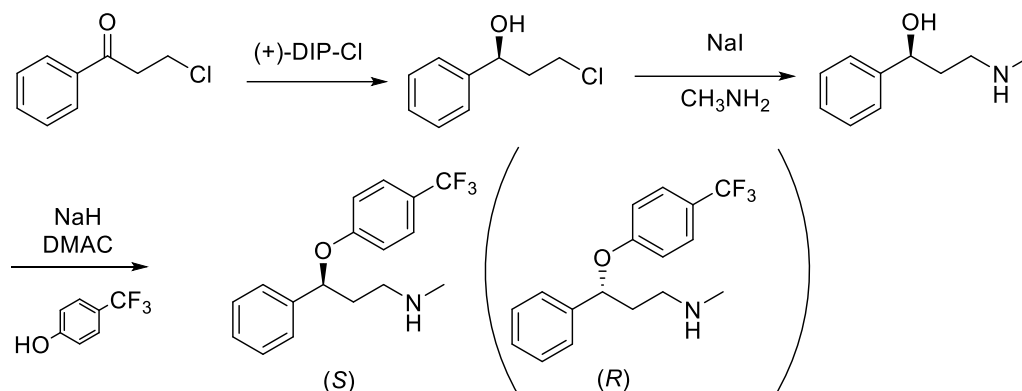
Chlorowodorek fluoksetyny po raz pierwszy został opisany w literaturze w 1974 roku jako selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (Wong i in., 1974). Dopuszczony do leczenia w 1987 roku w Stanach Zjednoczonych przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) początkowo stosowany był do leczenia depresji (Wong i in., 1995). Szerokie zainteresowanie lekiem nowej generacji wśród antydepresantów (Cheer i Goa, 2001) pozwoliło zdefiniować inne możliwości lecznicze Prozacu zwanego potocznie „tabletką szczęścia” w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (Reddihough i in., 2019), bulimii (Walsh i in., 2000) czy zaburzeniach lękowych.

Chlorowodorek fluoksetyny jest oryginalnym lekiem amerykańskiej firmy farmaceutycznej Eli Lilly and Company, której zawdzięcza swoją handlową nazwę – Prozac. Pierwsza ścieżka syntetyczna opracowana przez Eli Lilly and Company (Molloy i Schmiegel, 1982) prowadziła do mieszaniny racemicznej pochodnych *R*- i *S*-fluoksetyny (Schemat 1):



Schemat 1. Pierwsza synteza racemicznej pochodnej fluoksetyny.

Po wstępnych badaniach stwierdzono, że stosunek eudysmiczny enancjomerów jest bliski jedności (48 : 52), co skłoniło naukowców do zsyntetyzowania i zbadania farmakologii poszczególnych enancjomerów (Robertson i in., 1988). Oryginalna asymetryczna synteza pozwoliła otrzymać enancjomery w stosunku enancjomerycznym $S : R = 1,5 : 98,5$ (Schemat 2):



Schemat 2. Asymetryczna synteza fluoksetyny.

Kluczowym etapem w przedstawionej syntezie jest asymetryczna redukcja wyjściowego ketonu do alkoholu o określonej konfiguracji, którą warunkuje odpowiednio dobrany odczynnik redukujący. Zastosowany tutaj (+)- β -chlorodiizopinokamfenyloboran ((+)-DIP-Cl) pozwala na przeprowadzenie asymetrycznej redukcji do (*S*)-pochodnej alkoholu.

Etap rozdziału mieszaniny racemicznej zarówno w chemii medycznej, jak i w przemyśle farmaceutycznym jest bardzo istotny. Na kartach historii zapisało się wiele przykładów środków leczniczych, w przypadku których tylko jeden z enancjomerów wykazywał pożądane właściwości lecznicze, a jego enancjomer dramatyczne w skutkach efekty uboczne, np. talidomid, który na początku podawano w postaci mieszaniny racemicznej bez wiedzy o tym, że tylko izomer o absolutnej konfiguracji *R* ma działanie lecznicze, a izomer *S* silne działanie teratogenne. Ten i inne przypadki leków stosowanych w postaci mieszanin racemicznych wymusiły prowadzenie badań farmakologicznych dla czystych stereoizomerów.

Do otrzymywania pojedynczych enancjomerów związków optycznie czynnych prowadzą dwie alternatywne drogi:

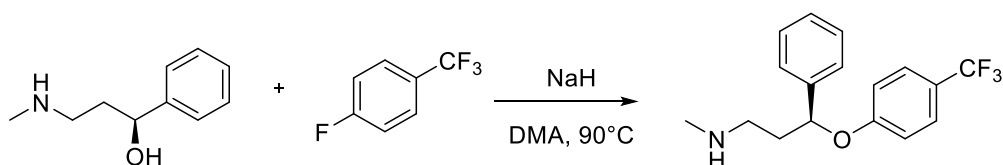
- synteza mieszaniny racemicznej i jej rozdział,
- synteza asymetryczna faworyzująca powstawanie jednego enancjomeru (Schemat 2).

Trudno jednoznacznie określić, która z metod jest bardziej wydajna z punktu widzenia przemysłu. Synteza asymetryczna polega na selektywnym otrzymywaniu jednego enancjomeru na drodze zastosowania enancjomerycznie czystych substratów lub poprzez stosowanie chiralnych reagentów i katalizatorów w postaci kompleksów metali przejściowych lub organokatalizatorów. Rozdział mieszaniny racemicznej wiąże się z dodatkowym nakładem czasu, a wśród metod najczęściej stosowane są:

- uprzywilejowana krystalizacja jednego z enancjomerów,
- chromatografia kolumnowa na chiralnym podłożu,
- przemiana w diastereoizomeryczne sole i kolejno ich rozdział,
- rozdział kinetyczny, bazujący na różnej reaktywności enancjomerów,
- enzymy.

Dobór właściwej drogi syntetycznej, jak i samego rozdziału mieszaniny racemicznej warunkowane są przez wiele czynników w zależności od możliwości aparaturowych, a także właściwości chemicznych samego związku. Należy tu jednak wspomnieć, że bywają sytuacje, w których podawanie bardziej aktywnego enancjomeru nie przynosi dobrych efektów. (*S*)-fluoksetyna jako bardziej aktywny enancjomer działa mniej korzystnie niż mieszanina racemiczna, dlatego Prozac do dziś podawany jest w postaci (*RS*)-*N*-metylo-3-fenilo-3-[4-(trifluorometylo)fenoksy]propylo-1-aminy (Wenthur, C.J.; i in 2013).

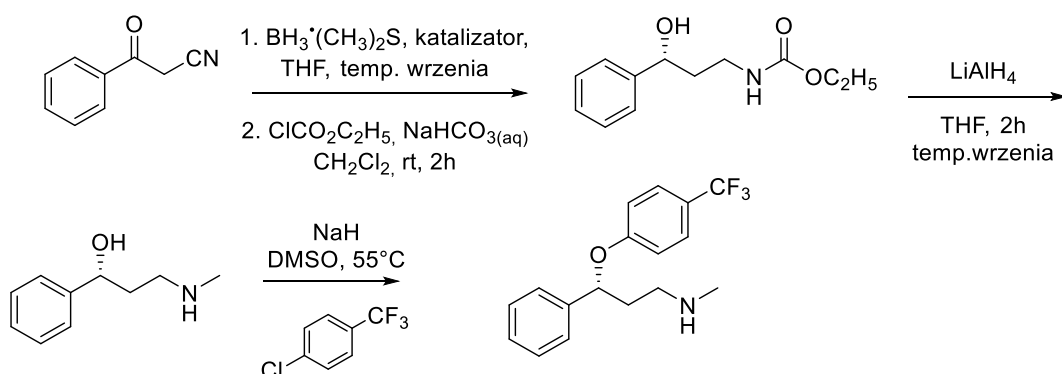
Zważywszy na fakt, iż fluoksetyna jest pochodną eterową, kluczową metodą jej otrzymywania jest reakcja eteryfikacji (Schemat 3):



Schemat 3. Synteza (*S*)-fluoksetyny.

Aromatyczna nukleofilowa substytucja 1-fluoro-4-(trifluorometylo)benzenu do pochodnej alkoholu o znanej i określonej konfiguracji pozwala otrzymać (*S*)-fluoksetynę z 91% wydajnością (Khatik i in., 2012).

Podobną metodę opisano na łamach „Tetrahedron: Asymmetry” (Wang i in., 2005) (Schemat 4):



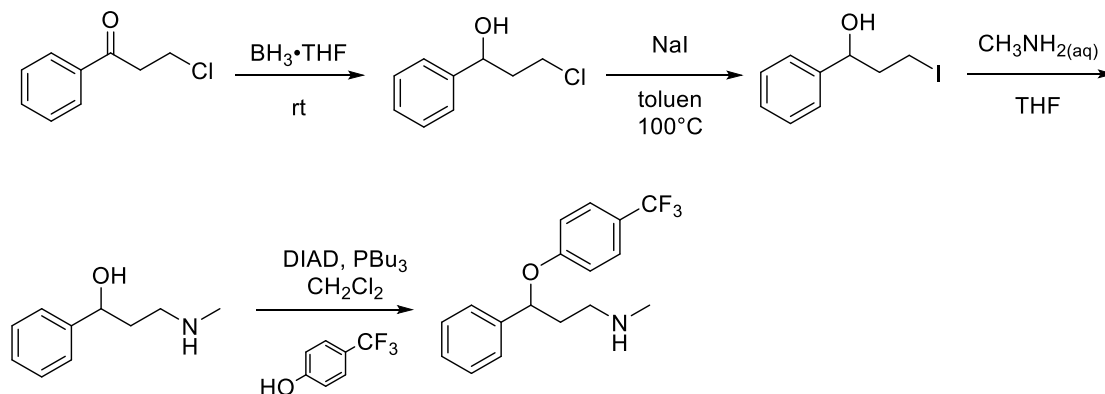
Schemat 4. Synteza racemicznej fluoksetyny.

Związkiem kluczowym do syntezy fluoksetyny jest 3-metyloamino-1-fenylpropan-1-ol, który otrzymano z β -keto nitylu na drodze kolejno:

- redukcji ketonu do alkoholu za pomocą kompleksu boranu z dimetylosulfidem jako środka redukującego,
- reakcji z chloromrówczanem etylu prowadzącej do karbaminianu.

Otrzymany karbaminian poddano redukcji do aminy, uzyskano w ten sposób 3-metyloamino-1-fenylpropan-1-ol z 93% wydajnością. Ostatni etap syntezy to reakcja eteryfikacji z użyciem 1-chloro-4-(trifluorometylo)benzenu w warunkach zasadowych. Tak opisana ścieżka syntetyczna warunkuje otrzymanie produktu z 92% wydajnością i wysoką czystością enancjomeryczną.

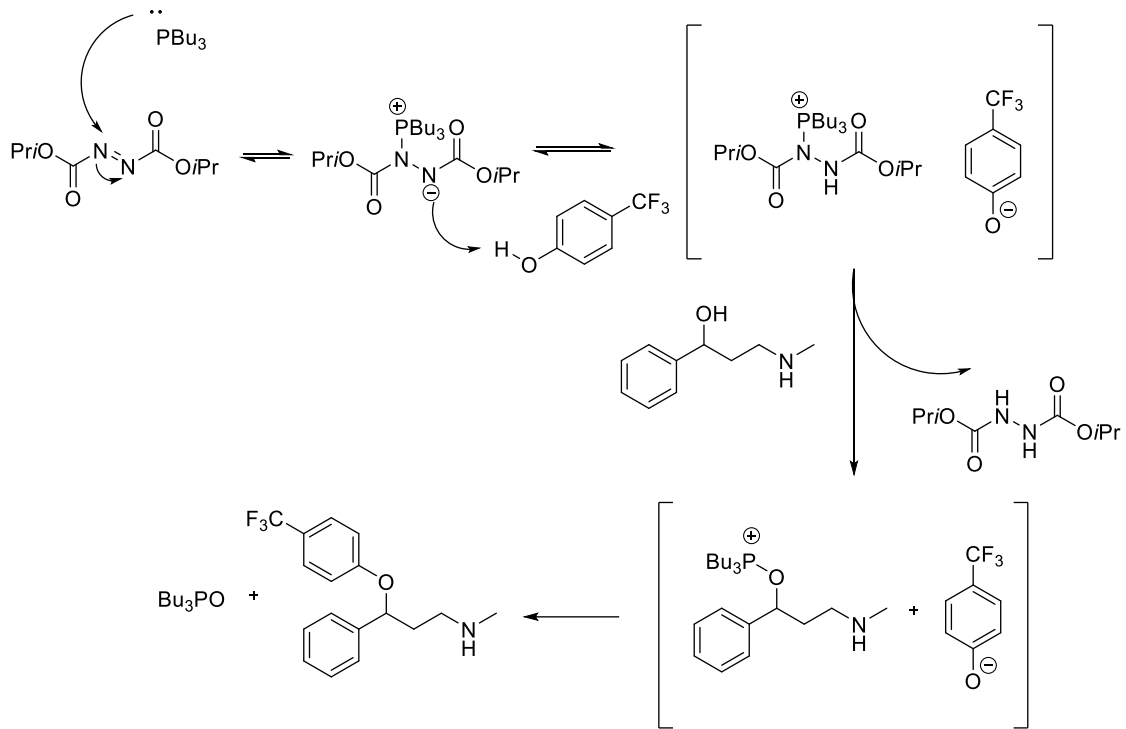
Metoda syntezy racemicznej fluoksetyny, stosowana w przemyśle, opiera się na sekwencji następujących po sobie przemian (Ahmed-Omer i Sanderson, 2011) (Schemat 5).



Schemat 5. Przemysłowa metoda syntezy racemicznej fluoksetyny.

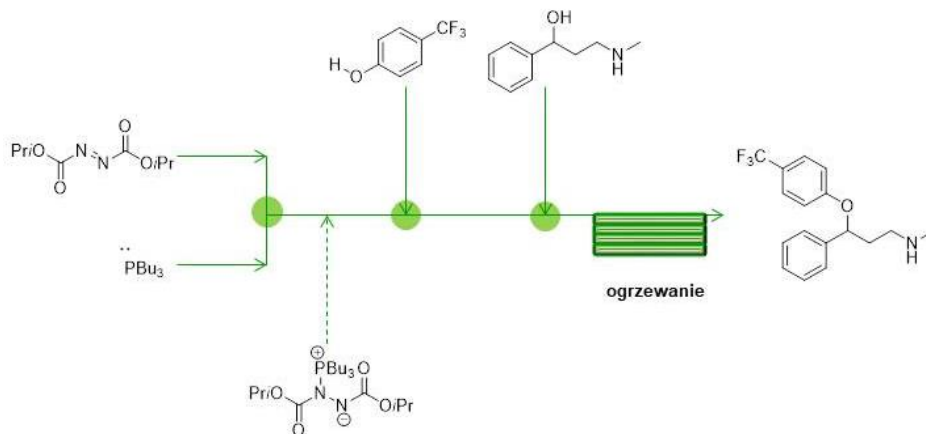
Metoda ta zakłada całkowitą syntezę fluoksetyny realizowaną za pomocą technologii przepływowej. W pierwszym etapie 3-chloro-1-fenylpropan-1-on poddano redukcji do 3-chloro-1-fenylpropan-1-olu za pomocą stechiometrycznej ilości borowodoru w tetrahydrofuranie. Aby sukcesywnie przeprowadzić proces *N*-alkilowania, zaplanowany w kolejnym etapie, otrzymany chlorek poddano konwersji do jodopochodnej. Otrzymany 3-jodo-1-fenylpropan-1-ol poddano aminowaniu w obecności 40% wodnego roztworu metyloaminy, otrzymując aminopochodną z 95% wydajnością. Ostatni etap eteryfikacji przeprowadzono w warunkach typowych dla reakcji Mitsunobu (Ahn i in., 2002) w obecności tributylofosfiny (PBU_3) oraz estru diizopropylowego kwasu azodikarboksyłowego (DIAD). Mechanizm tej reakcji opiera się w pierwszej kolejności na wygenerowaniu pochodnej betainy, która deprotonuje odczynnik nukleofilowy.

Kolejno DIAD deprotonuje cząsteczkę alkoholu. Powstały alkoholan tworzy z tributylfosfiną jon oksyfosfoniowy, który w reakcji ze zdeprotonowanym nukleofilem daje produkt końcowy (Schemat 6):



Schemat 6. Mechanizm reakcji Mitsunobu w syntezie fluoksetyny.

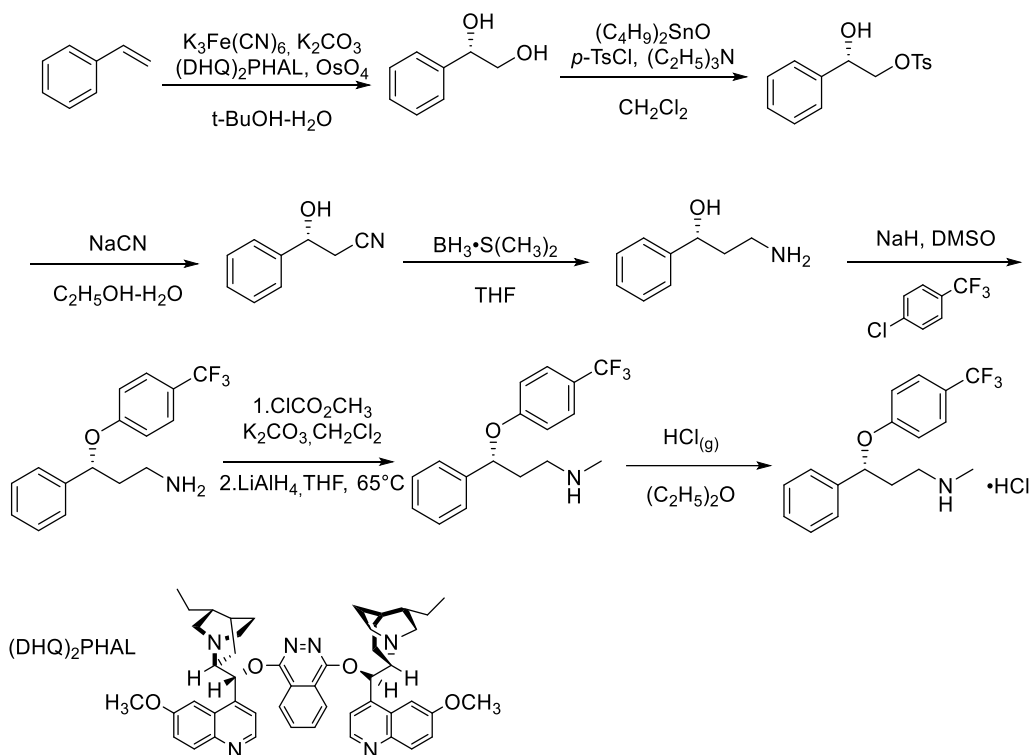
Konfigurację systemu do przeprowadzenia kluczowego etapu w tej ścieżce syntetycznej za pomocą technologii przepływowej można schematycznie przedstawić za pomocą rysunku 40.



Rysunek 40. Schemat technologii ciągłej otrzymywania fluoksetyny.

Najlepsze wyniki (89% wydajności) uzyskano, gdy reakcje prowadzono w temperaturze 70°C w obecności trzech ekwiwaleatów tributylfosfiny i estru diizopropylowego kwasu azodikarboksyłowego (DIAD) na jeden ekwiwaleat odczynnika nukleofilowego.

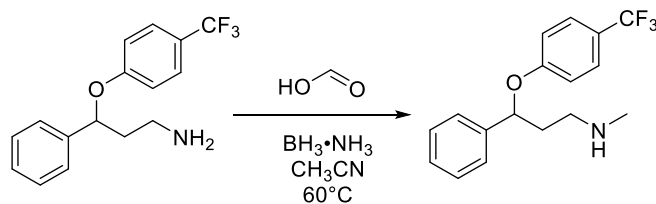
W innej pracy autorzy proponują syntezę fluoksetyny wychodząc ze styrenu (Kumar i in., 2004) (Schemat 7).



Schemat 7. Wieloetapowa synteza chlorowodoru fluoksetyny.

Asymetryczna dihydroksylacja styrenu wg Sharplessa w obecności tetratlenku osmu i chiralnego liganda (DHQ)₂PHAL prowadzi do otrzymania wycinalnego diolu. Dodatek heksacyjanożelazianu (III) potasu pozwala na regenerację katalizatora, a także ogranicza ilość stosowanego toksycznego tetratlenku osmu. Kolejne etapy polegają na wprowadzeniu funkcji nitylowej, której redukcja w obecności kompleksu borowodoru z dimetylosulfidem daje 3-amino-1-fenylpropan-1-ol. Grupę hydroksylową następnie poddano reakcji eteryfikacji z 1-chloro-4-(trifluorometylo)benzenem w obecności wodoru sodu w DMSO. Ostatni etap syntezy to reakcja z chloromrówczanem metylu z utworzeniem karbaminianu, który redukowany jest do finalnej *N*-metylopochovej aminy.

Wychodząc z 3-fenyl-3-(4-(trifluorometylo)fenoksy)-propan-1-olu, z powodzeniem można otrzymać produkt za pomocą reakcji *N*-alkilowania (Wei i in., 2018). Opracowana metoda z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako prekursora dla grupy metylowej daje początkowo amid, który redukowany za pomocą kompleksu borowodoru z amoniakiem daje ostatecznie fluoksetynę z 81% wydajnością (Schemat 8):



Schemat 8. Synteza fluoksetyny na drodze redukcyjnego *N*-alkilowania.

To redukcyjne *N*-alkilowanie jest doskonałą alternatywą dla innych wymienionych wyżej metod.

3.2 Ibuprofen

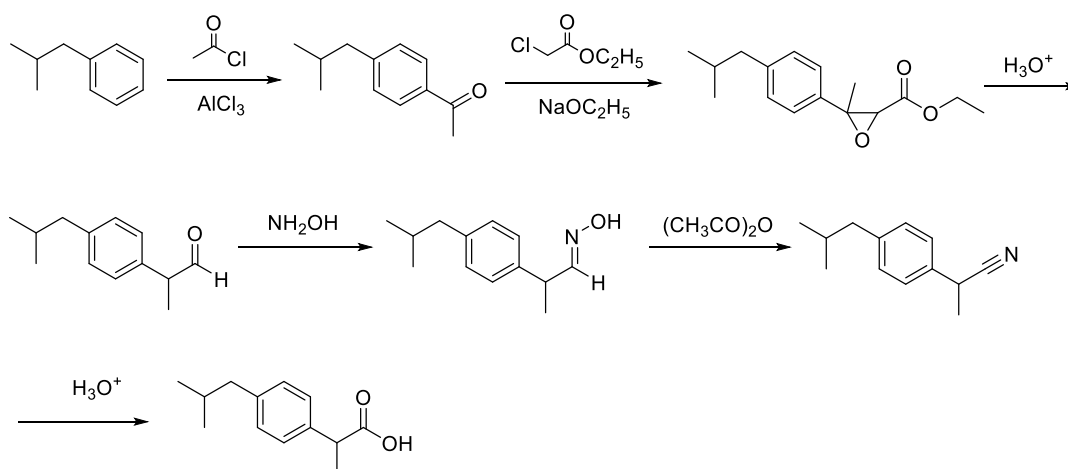
Ibuprofen, opracowany przez firmę Boots w latach 60. ubiegłego stulecia, jest jednym z najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych (Irvine i in., 2017). Ibuprofen jest skutecznym środkiem stosowanym przez kobiety w trakcie bolesnych miesiączkowań (Dawood i Khan-Dawood, 2007), używa się go także jako środka przeciwbólowego w przypadku bólu zęba (Derry i in., 2009), w bólach głowy i migrenach (Silver i in., 2008), bólach tkanek miękkich (Rainsford, 2009) i gorączce (Rana i in., 2014). Jest także lekiem wykazującym obiecujące efekty w leczeniu dzieci chorych na mukowiscydozę (Konstan i in., 1995).

Ibuprofen jest chiralną cząsteczką z jednym centrum chiralności, zatem dostępne są jego dwa enancjomery:

- kwas (*R*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy
- kwas (*S*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy.

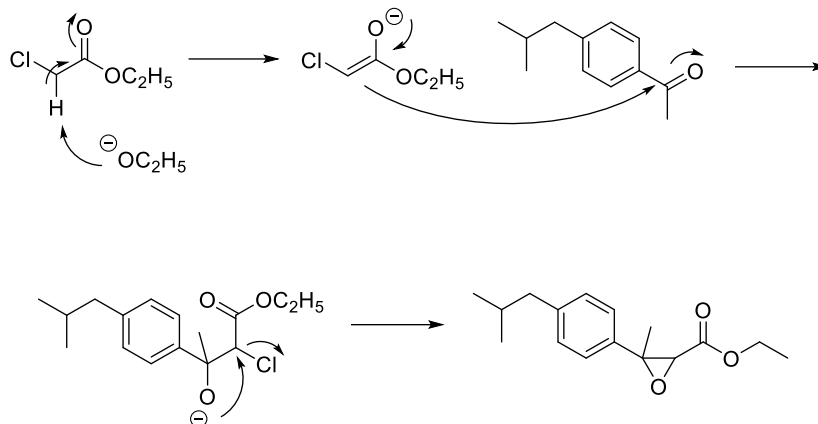
Stwierdzono, że formą aktywną zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* jest enancjomer (*S*)-Ibuprofenu. Jednak dalsze badania *in vivo* jednoznacznie wskazywały obecność w organizmach ssaków izomerazy: 2-arylpropionilo-CoA epimerazy, która powoduje przekształcenie nieaktywnej formy (*R*) w aktywny enancjomer (*S*) (Tracy i Hall, 1992). Badania wykazały, że nie ma konieczności wyizolowywania poszczególnych enancjomerów z mieszaniny racemicznej kwasu (*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego.

Pierwszą syntezę Ibuprofenu (Schemat 9) wprowadzoną do przemysłu zaproponowała brytyjska firma Boots (Nicholson i Adams, 1964). Cała synteza rozpoczyna się od reakcji acylowania wyjściowego izobutylobenzenu za pomocą chlorku acetylu (Schemat 9). Kolejne etapy to przeprowadzenie grupy acetylowej kolejno w α,β -epoksy ester, aldehyd, oksym, nityl i końcowy Ibuprofen.



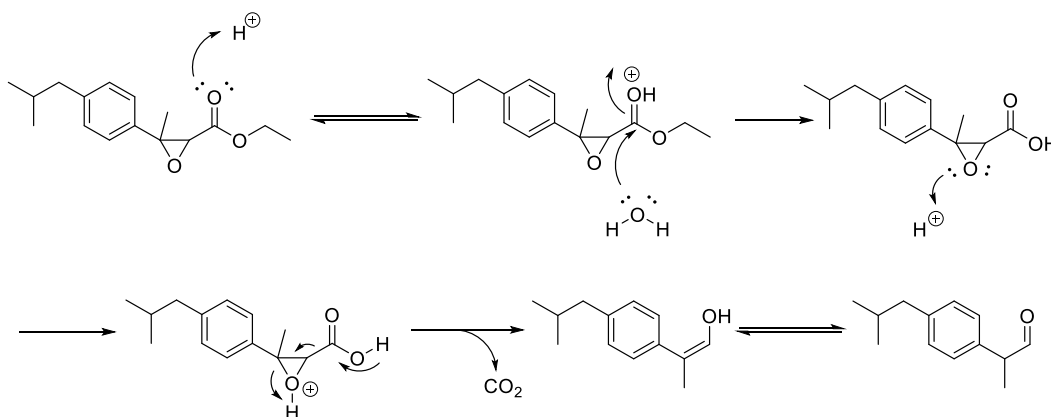
Schemat 9. Pierwsza synteza Ibuprofenu.

Wprowadzona grupa acetylowa w pierwszej kolejności jest przekształcana do α,β -epoksy estru w reakcji Darzensa zgodnie z przedstawionym mechanizmem (Schemat 10):



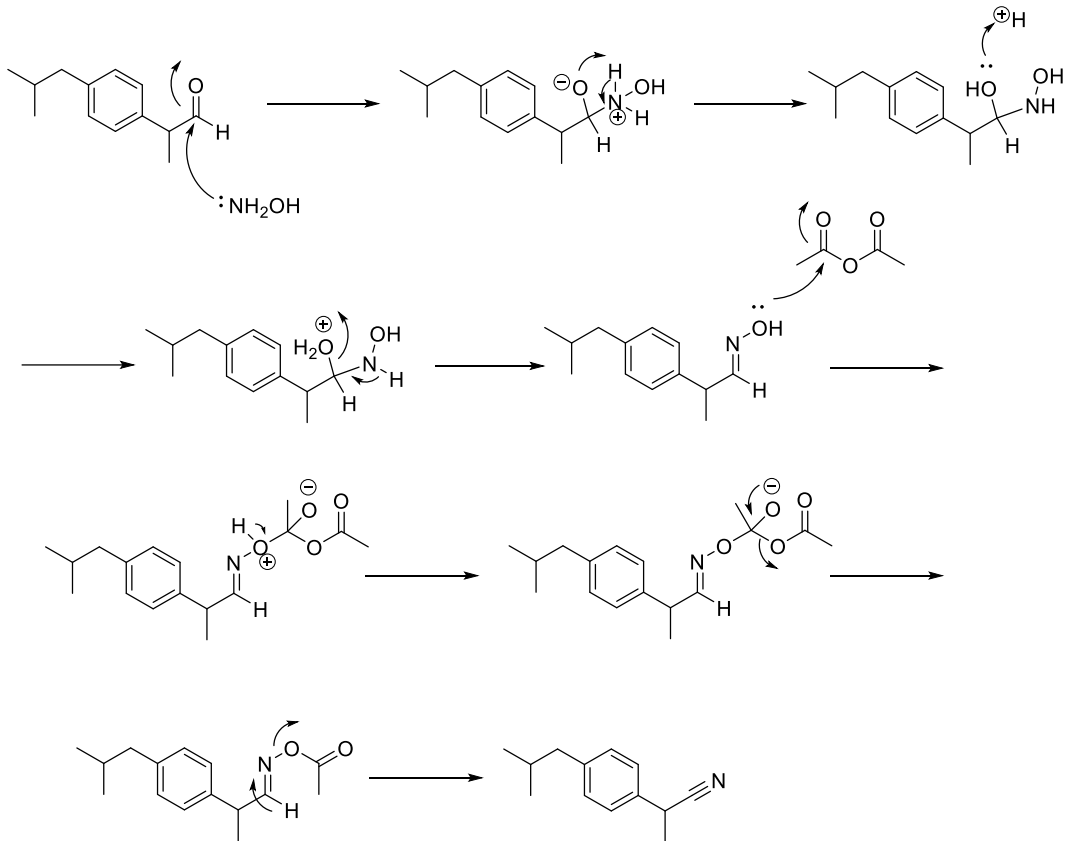
Schemat 10. Mechanizm reakcji Darzensa w syntezie Ibuprofenu.

Katalizowana kwasem hydroliza estru daje kwas karboksylowy, który spontanicznie ulega dekarboksylacji z utworzeniem pochodnej aldehydu. Powstający aldehyd jest w równowadze tautomerycznej z formą enolową (Schemat 11).



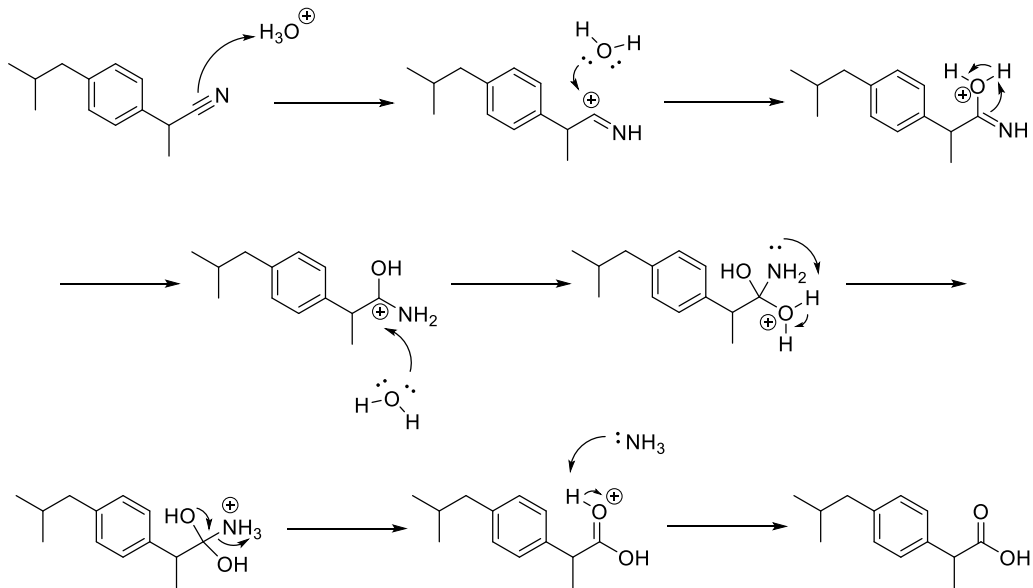
Schemat 11. Katalizowana kwasem hydroliza estru w syntezie Ibuprofenu.

Nukleofilowy atak hydroksyloaminy na karbonylowy atom węgla w utworzonym aldehydzie tworzy oksym. Acetylowanie oksymu za pomocą bezwodnika kwasu octowego prowadzi do eliminacji cząsteczki kwasu octowego z równoczesnym utworzeniem nitrylu (Schemat 12).



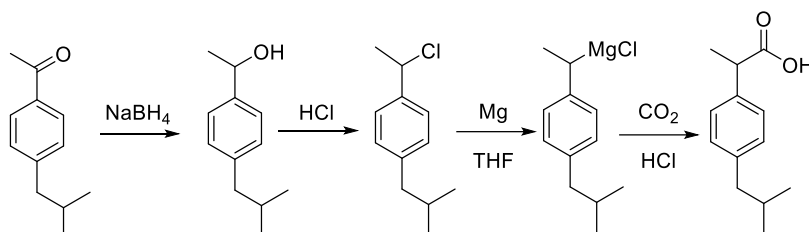
Schemat 12. Tworzenie nitrylu w syntezie Ibuprofenu.

Ostatnim etapem jest katalizowana kwasem hydroliza nitrylu (Schemat 13).



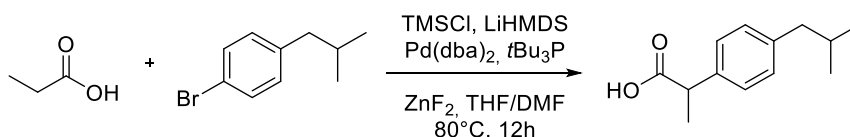
Schemat 13. Hydroliza nitrylu w syntezie Ibuprofenu.

Inną metodą otrzymywania Ibuprofenu opisaną w literaturze jest czteroetapowa ścieżka syntetyczna dostosowana do wykonania w warunkach laboratoryjnych (Kjonaas i in., 2011). Pierwszy etap syntezy obejmuje redukcję izobutyloacetofenonu do alkoholu za pomocą borowodoru sodu. Kolejny etap to przekształcenie alkoholu w odpowiedni chlorek. Reakcja chlorku z magnezem w środowisku bezwodnego tetrahydrofuranu daje odczynnik magnezoorganiczny, który w obecności dwutlenku węgla ulega karboksylowaniu do odpowiedniego kwasu karboksylowego- Ibuprofenu (Schemat 14).



Schemat 14. Czteroetapowa metoda otrzymywania Ibuprofenu.

Ciekawym podejściem do syntezy Ibuprofenu jest metoda opisana w „Journal of the American Chemical Society”, która wymaga zastosowania odpowiedniego katalizatora palladowego (He i Hartwig, 2019). Arylowanie kwasu propionowego w pozycji α za pomocą 1-bromo-4-izobutylobenzenu prowadzi do otrzymania Ibuprofenu z 96% wydajnością (Schemat 15):



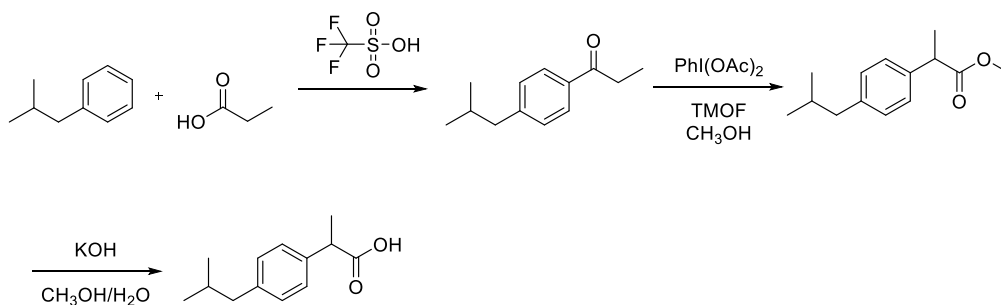
Schemat 15. Katalizowana kompleksami Pd synteza Ibuprofenu.

Reakcja kwasu propionowego w obecności chlorku trimetylosililowego (TMSCl) i silnej zasady, jak heksametylodisilazydek litu (LiHMDS), oraz katalizatora wytworzonego z bis(dibenzylieno)palladu(0), tributylfosfiny z dodatkiem fluorku cynku pozwala otrzymać produkt w jednoetapowym procesie.

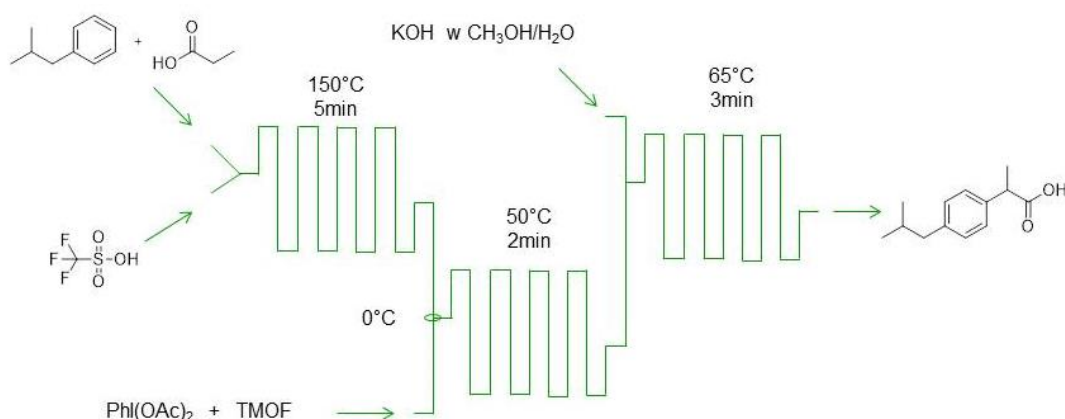
Synteza organiczna to potężne narzędzie pozwalające kreować nowe metody pozyskiwania ważnych cząsteczek chemicznych o unikalnych właściwościach. W skali przemysłowej zazwyczaj procesy przeprowadzane są w reaktorach okresowych, tradycyjnymi metodami. Mimo iż metody te są skuteczne, to przyczyniają się do wytwarzania ogromnych ilości odpadów. Przyjmuje się, że przemysł farmaceutyczny wytwarza 25–100 kg odpadów na każdy kilogram zsyntetyzowanej aktywnej cząsteczki (Sheldon, 1997). Zastosowanie nowych technologii takich jak mikroreaktory w połączeniu z ciągłym przepływowym procesem technologicznym pozwala zminimalizować ilość odpadów chemicznych i jednocześnie zminimalizować ilość potrzebnej energii.

Mikroreaktory to wciąż rozwijająca się technologia, pozwalająca otrzymywać pożądane produkty w sposób bezpieczny, bardziej wydajny i selektywny. Procesy przeprowadzane są w mikrokanałach lub rurkach o odpowiedniej średnicy. Zaletą stosowania mikroreaktorów jest możliwość kontroli przeprowadzanego procesu poprzez szybkie przenoszenie ciepła i mieszanie. Skala prowadzonego procesu również nie stanowi już problemu, ponieważ syntezy przeprowadzane w mikroreaktorach można skalować poprzez uruchamianie jednego reaktora przed dłuższy czas lub równoległe uruchamianie większej liczby identycznych reaktorów przepływowych (Hornung i in., 2007).

Trójetapowa synteza Ibuprofenu prowadzona w mikroreaktorze eliminuje potrzebę wyizolowywania i oczyszczania otrzymywanych półproduktów (Bogdan i in., 2009). Proces syntetyczny opiera się w pierwszym etapie na reakcji acylowania (Schemat 16, Rys. 41). Zastosowany jako katalizator kwas trifluorometanosulfonowy wyparł tradycyjnie stosowany w tych reakcjach chlorek glinu. Ważne, aby w trakcie prowadzenia syntezy w mikroreaktorach działających przepływowo wszystkie komponenty mieszaniny reakcyjnej na każdym etapie były ze sobą kompatybilne. Taki wymóg jest dyktowany zasadą niewyodrębniania i oczyszczania produktów pośrednich z mieszaniny reakcyjnej. Dlatego nadmiar reagentów zastosowanych w pierwszym etapie, czyli kwas propionowy, oraz katalizator wraz z otrzymanym po pierwszym etapie produktem kierowane są do kolejnego reaktora.



Schemat 16. Synteza Ibuprofenu prowadzona w mikroreaktorze.



Rysunek 41. Schemat technologii przepływowej syntezy Ibuprofenu.

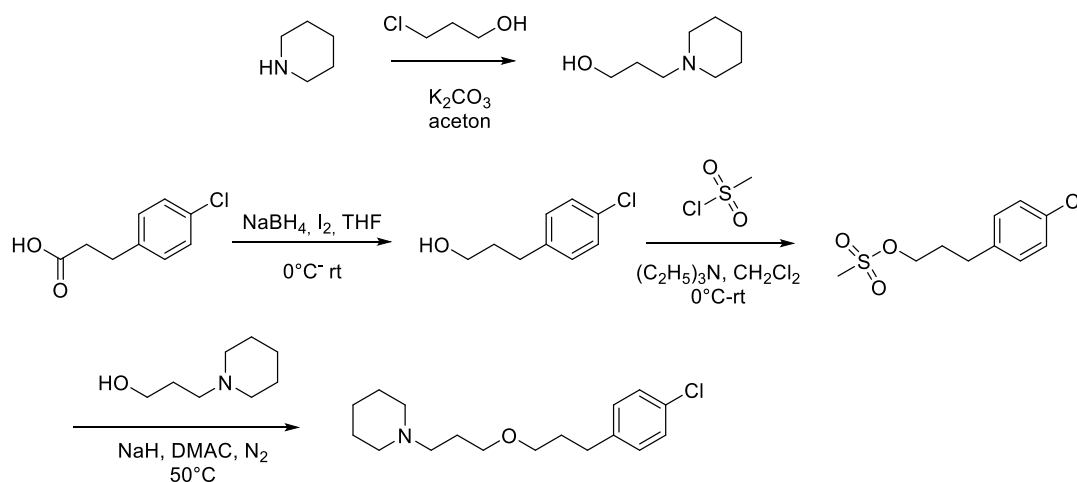
Otrzymany po pierwszym etapie keton poddawany jest działaniu ortomrówczanu trimetylu (TMOF) i diacetoksyjodobenzenu ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) i dając jako produkt ester metylowy kwasu 2-(4-izobutylofenylo)propanowego. Ester następnie poddaje się działaniu zasady potasowej w środowisku alkoholu metylowego i wody, otrzymując odpowiedni kwas karboksylowy. Po końcowej obróbce kwasowej otrzymano czysty produkt z 68% wydajnością.

Tak opracowana metoda wymagała zastosowania rurek o łącznej długości około 500 cm i pięciu pomp strzykawkowych. Zastosowany przepływ generował około 9 mg surowego Ibuprofenu na minutę. Zastosowanie koncepcji z użyciem równoległe działających reaktorów i/lub wydłużenie kanałów (rurek) w połączeniu z alternatywnymi mechanizmami pompowania pozwoliłoby na ciągłą i wysokowydajną syntezę Ibuprofenu. Jednocześnie znaczne zwiększenie skali w przedstawionej metodzie daje możliwości precyzyjnej kontroli wymaganej temperatury (od 150°C do 0°C).

3.3 Pitolisant

Spośród wielu substancji czynnych uzyskanych zarówno w środowiskach akademickich, jak i w przemyśle antagonistą receptora histaminowego H₃- Pitolisant zakończył III fazę badań klinicznych. Pitolisant- BF2.649, zaklasyfikowany jako antagonistą posiadający właściwości odwrotnego agonisty (Ganellin i in., 2018), został wprowadzony na rynek europejski w 2016 roku jako lek sierocy pod nazwą Wakix®. Jako lek znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu nadmiernej senności u dorosłych pacjentów cierpiących na narkolepsję (Li i Yang, 2020) (Romigi i in., 2018). Ponadto zmniejsza objawy katapleksji, łagodzi objawy paraliżu sennego i halucynacji hiponagogenicznych. Przedmiotem badań jest także jego zastosowanie w obturacyjnym bezdechu sennym i w chorobie Parkinsona (Lamb, 2020). Jest dobrze tolerowany, a jego działania niepożądane obejmują głównie ból głowy, nudności i niepokój (Thorpy, 2020). Historia wprowadzenia go na rynek farmaceutyczny jest wynikiem działania grup naukowców z Anglii, Francji i Niemiec. Jest wynikiem współpracy zespołów prof. Ganellina, Schunacka i Schwartz (Schwartz, 2011).

Z uwagi na fakt, iż Pitolisant posiada prostą strukturę, jego synteza nie jest skomplikowana (Schemat 17).



Schemat 17. Prosta synteza Pitolisantu.

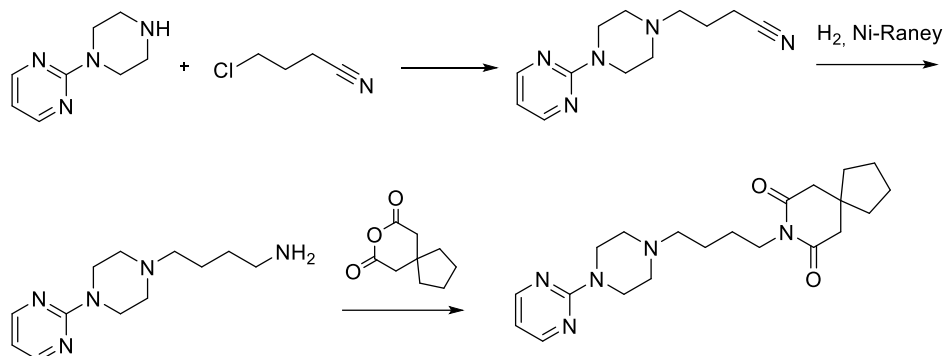
Pitolisant otrzymuje się w wyniku redukcji kwasu 4-chlorofenylopropionowego za pomocą mieszaniny borowodoru sodu i jodu. Otrzymany 4-chlorofenylopropanol poddaje się reakcji sulfonowania za pomocą chlorku metanosulfonylowego. Tak wprowadzona grupa należy do podstawników „łatwo odchodzących” w przeciwieństwie do grupy hydroksylowej, która zaliczana jest do podstawników „trudno odchodzących”. Taka zamiana grupy hydroksylowej na mesylan sprzyja wysokiej wydajności w kolejnym etapie syntezy – eteryfikacji w warunkach reakcji Williamsona.

Przedstawiona tutaj ścieżka syntetyczna, została wprowadzona do przemysłu i pozwala otrzymywać Pitolisant w kilogramowej skali (Sallares i in., 2007), (Colombano i in., 2021).

3.4 Buspiron

Buspiron jest środkiem stosowanym głównie w leczeniu zaburzeń lękowych, szczególnie w terapii zespołu lęku uogólnionego. Buspiron jest również skuteczny w leczeniu depresji, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym (Howland, 2015).

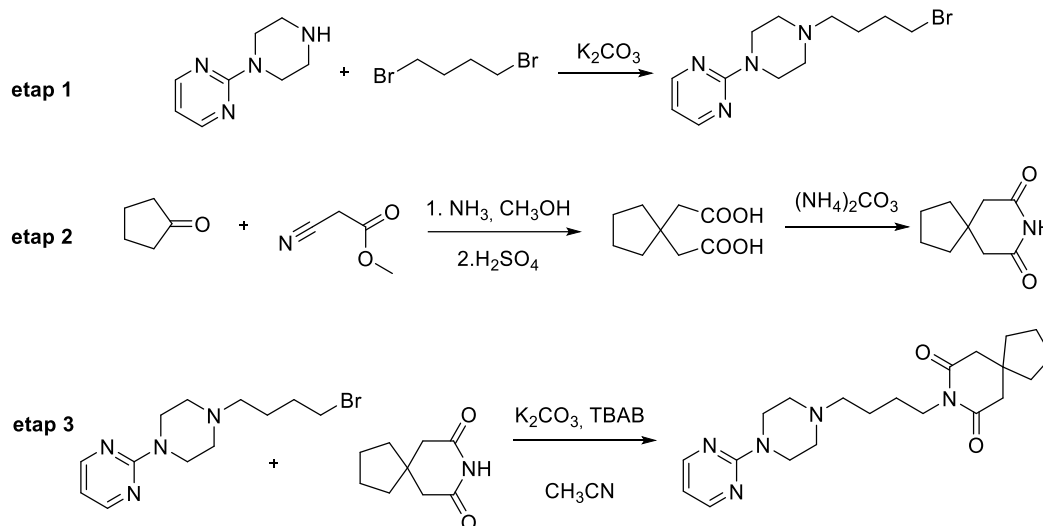
Lek ten został po raz pierwszy otrzymany w 1968 roku. Jedną z pierwszych metod syntezy (Wu i in., 1972) (Schemat 18) dotyczyła *N*-alkilowania 1-(2-pirymidylo)piperazyny za pomocą 3-chloro-1-cyjanopropanu.



Schemat 18. Pierwsza metoda syntezy Buspironu.

Otrzymany nityl zredukowano do odpowiedniej aminy za pomocą wodoru w obecności niklu Raney'a, jako katalizatora. Aminę kolejno poddano reakcji z bezwodnikiem 3,3-tetrametylenoglutaminowym i otrzymując docelowy związek z 42% wydajnością.

Inna metoda (Mou i in., 2008) syntezy Buspironu zakłada w pierwszym etapie syntezę 2-(4-(4-bromobutylo)piperazyn-1-yl)pirymidyny poprzez *N*-alkilowanie 1-(2-pirymidylo)piperazyny za pomocą 1,4-dibromobutanu (Schemat 19) w obecności węgla potasu. Synteza drugiego półproduktu – 8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dionu – to proces wymagający zsyntezowania kwasu 2,2-(cyklopentano-1,1-dylo)diocetowego, który poddany działaniu węgla amonu prowadzi do otrzymania 8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dionu.



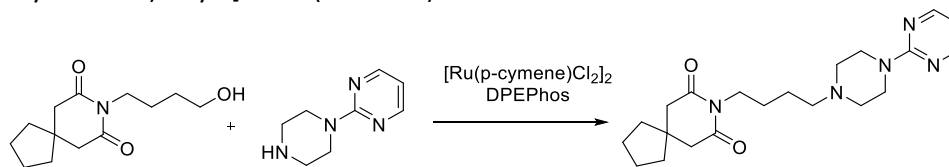
Schemat 19. Trój etapowa metoda syntezy Buspironu.

W ostatnim etapie omawianej syntezy dochodzi do *N*-alkilowania wolnego atomu azotu w pochodnej 8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dionu za pomocą otrzymanej bromopochodnej, co daje Buspiron z 94% wydajnością.

Buspiron otrzymano także na drodze nowej metody polegającej na aminowaniu alkoholu przebiegającego z mechanizmem zapożyczania wodoru (Labes i in., 2018). Jak wiadomo, przekształcenie alkoholi w aminy wymaga kilkuetapowej syntezy. Metody te, choć skuteczne, często wykorzystują dość agresywne odczynniki oraz generują nadmierne ilości odpadów. Metoda aminowania alkoholi poprzez zapożyczanie wodoru (Hamid i in., 2007) z układu katalitycznego

generuje jako produkt uboczny jedynie wodę. Ponadto jest to proces chętnie wdrażany do przemysłu.

Synteza Buspironu wykorzystująca tę metodę (Schemat 20) opiera się na jedno-etapowym przejściu z wykorzystaniem dostępnego handlowo katalizatora, jak dimer dichloro(p-cymeno)rutenu (II) $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ oraz fosfiny w postaci bis[(2-difenylofosfino)fenylo]eteru (DPEPhos).



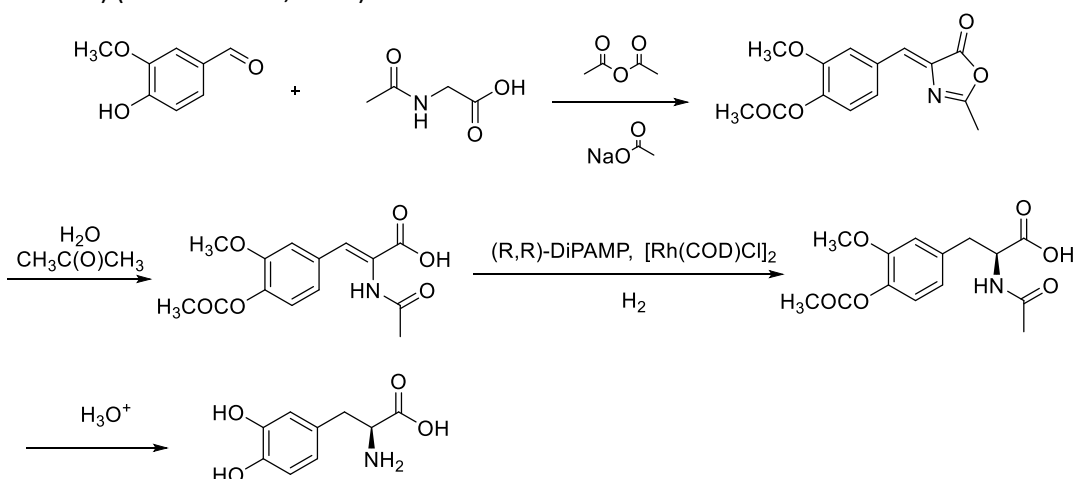
Schemat 20. Katalityczna metoda syntezy Buspironu.

Reakcja przeprowadzana jest w reaktorze przepływowym Phenix, który dostosowany jest do pracy w zakresie wysokich temperatur (do 450°C) oraz wyposażony jest w wymienne węzownice przepływowe ze stali nierdzewnej o pojemności 8 i 35 ml. Proces syntezy Buspironu prowadzony jest w odpowiednich warunkach: w temperaturze równej 250°C, przy ciśnieniu 50 bar, z przepływem 8ml/min, co pozwala otrzymać produkt z 76% wydajnością.

3.5 Lewodopa

Lewodopa (L-DOPA) stosowana jest w leczeniu przebiegu choroby Parkinsona (Abbott, 2010). Jako prekursor dopaminy przechodzi przez barierę krew–mózg, której sama dopamina nie jest w stanie przekroczyć. W ośrodkowym układzie nerwowym Lewodopa jest metabolizowana do dopaminy, co skutkuje zwiększeniem stężenia tego neuroprzekaźnika w mózgu. Z tego względu Lewodopa, jak do tej pory, jest najskuteczniejszym lekiem przeciwparkinsonowym. Pierwsze dane literaturowe donoszące o poprawie stanu pacjentów dotkniętych chorobą Parkinsona pochodzą z 1968 roku (George i Cotzias, 1968).

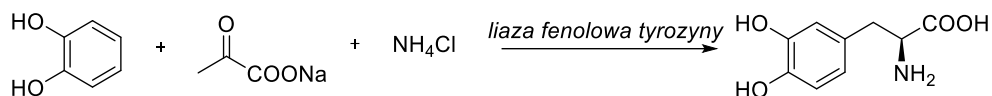
Lewodopa, znana także pod nazwą L-DOPA, po raz pierwszy otrzymana została w 1911 roku w postaci mieszaniny racemicznej. W 1974 roku na drodze katalizowanego rodem asymetrycznego uwodornienia otrzymano po raz pierwszy aktywny w chorobie Parkinsona L izomer Lewodopy (Schemat 21) (Whitfield i in., 2014).



Schemat 21. Pierwsza synteza Lewodopy.

Kluczowym etapem w przedstawionej syntezie jest reakcja asymetrycznego uwodornienia wiązania podwójnego. Zastosowany układ katalityczny pozwala z wysoką enancjoselektywnością (95%ee) otrzymać pożądaną enancjomer. Warto nadmienić, iż była to pierwsza komercyjna synteza wykorzystująca chiralny kompleks metalu przejściowego.

Inna metoda syntezy Lewodopy wykorzystuje jako substrat katechol (Schemat 22).

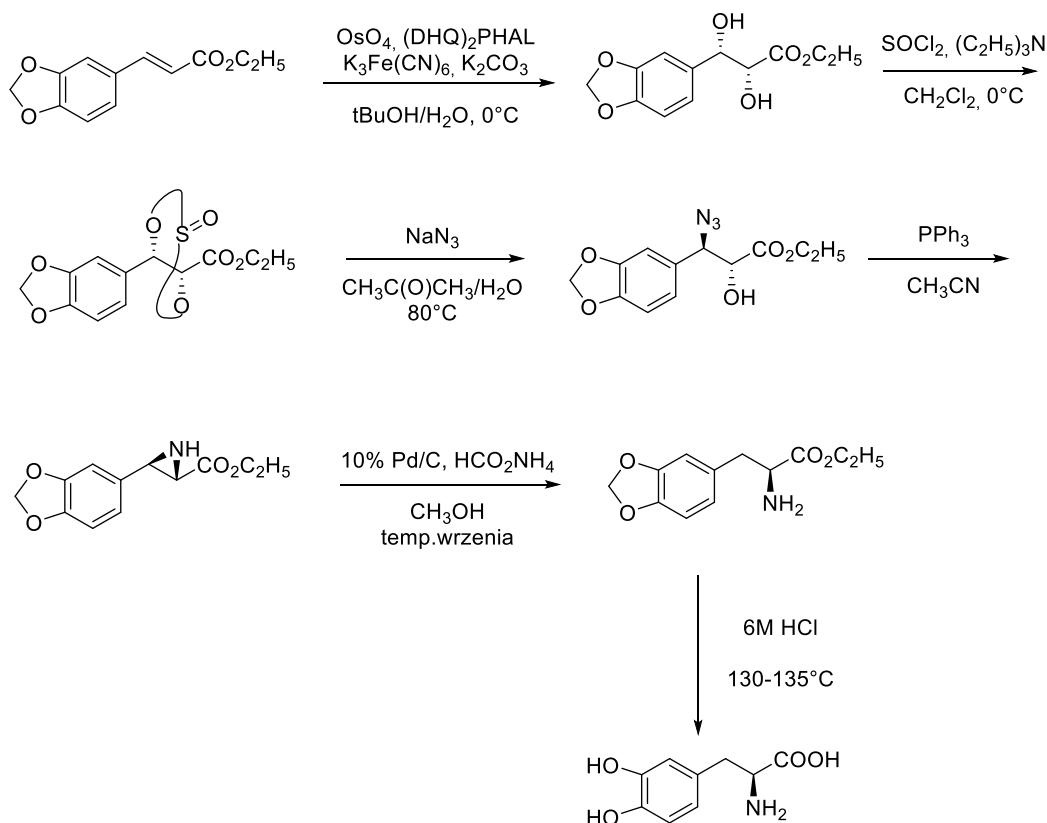


Schemat 22. Synteza Lewodopy z wykorzystaniem katecholu.

Ta biochemiczna metoda pozwala na syntezę enancjomerycznie czystego produktu poprzez dodatek enzymu – liazy fenolowej tyrozyny (Kumagai i in., 1969). Jest to metoda, która po optymalizacji warunków pozwoliła na komercjalizację. Skala produkcji wynosiła 110 ton rocznie (Ogawa i Shimizu, 2002).

Kolejna metoda syntezy tego leku jest ścieżką bazującą na katalizowanym asymetrycznym hydroksylowaniu wyjściowego alkenu oraz utworzeniu chiralnej pochodnej azyrydyny, która po otwarciu pierścienia pozwala otrzymać produkt z 85% czystością enancjomeryczną (Sayyed i Sudalai, 2004).

Pierwszy etap syntezy to wspomniana powyżej katalizowana tlenkiem osmu (VIII) asymetryczna reakcja hydroksylowania wyjściowej olefiny (Schemat 23). Zastosowane w tym przejściu układ katalityczny, jak i wzór chemiczny chiralnego liganda (DHQ)₂PHAL opisane zostały w syntezie fluoksetyny (Schemat 7).



Schemat 23. Synteza Lewodopy.

Otrzymany diol potraktowany chlorkiem tionylu w obecności trietyloaminy tworzy cykliczny siarczyn, który w reakcji z azydkiem sodu przekształca się w azydoalkohol. Związek ten potraktowany trifenylofosfiną w acetonitrylu daje chiralną pochodną azyrydyny. Tak utworzona azyrydyna ulega stereospecyficznemu i regioselektywnemu otwarciu pierścienia w pozycji

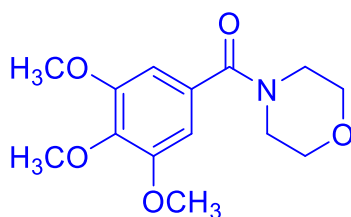
benzylowej przez poddanie jej reakcji redukcyjnego otwarcia pierścienia katalizowanego palladem w obecności mrówczanu amonu jako źródła wodoru. Powstały aminoester w końcowym etapie poddawany hydrolizie za pomocą 6-molowego kwasu solnego prowadzi do otrzymania produktu końcowego z 70% wydajnością.

4. Laboratoryjne przepisy preparatywne

4.1 Trimetozyna (łac. *Trimetozinum*, ang. *Trimetozine*)

NAZWA CHEMICZNA I WZÓR

4-(3,4,5-Trimetoksybenzoilo)morfolina, 4-(3,4,5-Trimetoksybenzoilo)tetrahydro-1,4-oksazyna



WIADOMOŚCI OGÓLNE

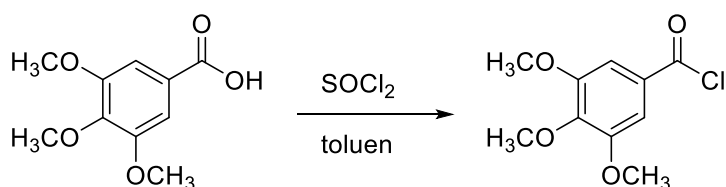
Węgierski lek wprowadzony do lecznictwa w latach 50. XX wieku pod nazwą handlową Trioxazin. W polskim lecznictwie stosowany do 2000 roku.

DZIAŁANIE FARMAKOLOGICZNE I ZASTOSOWANIE W LECZNICTWIE

Trimetozyna działa przeciwłękowo. W odróżnieniu do pochodnych 1,4-benzodiazepiny nie zmniejsza napięcia mięśni szkieletowych i nie działa przeciwdrgawkowo. Stosowana jest w stanach niepokoju i napięcia psychicznego, w zaburzeniach snu na tle nerwowym i nerwicach. Lek może wywoływać uzależnienie, a także upośledzać sprawność psychofizyczną, dlatego nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani wykonywać czynności precyzyjnych w trakcie jego stosowania.

4.1.1 Przepisy preparatywne

4.1.1.1 Chlorek kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoesowego



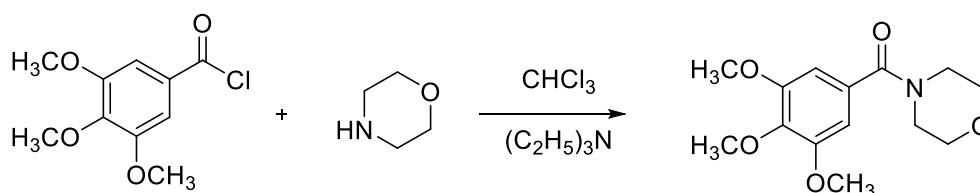
9,55 g 0,045 mol kwas 3,4,5-trimetoksybenzoesowy

8,75 ml 0,125 mol chlorek tionylu

20 ml toluen

W kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml umieszcza się 9,55 g kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoowego, 8,75 ml chlorku tionylu oraz 20 ml toluenu. Całość ogrzewa się w temperaturze 65°C (temperatura łaźni), mieszając na mieszadle magnetycznym przez 6 godzin. Jeśli po oziębieniu w kolbie pozostaje osad, przesącza się go przez sącdek karbowany. Oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu i toluen pod zmniejszonym ciśnieniem (nasadka Claisena) w temperaturze do 60°C. Stałą pozostałość przenosi się do kolby Claisena i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się ok. 5 g produktu o t.w. 180–182/20 mmHg w postaci przezroczystej cieczy krzepnącej na ciało stałe.

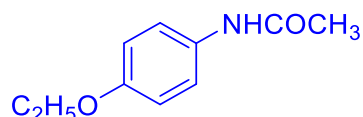
4.1.1.2 *N*-(3,4,5-trimetoksybenzoilo)tetrahydro-1,4-oksazyna (Trimetozyna)



| | | |
|---------|------------|--|
| 0,87 g | 0,01 mol | tetrahydro-1,4-oksazyna (morfolina) |
| 1,01 ml | 0,0075 mol | trietyloamina |
| 2,31 g | 0,01 mol | chlorek kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoowego |
| 30 ml | | chloroform |

W kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml umieszcza się 0,87 g tetrahydro-1,4-oksazyny (morfoliny), 1,01 ml trietyloaminy oraz 20 ml chloroformu i mieszając na mieszadle magnetycznym wkrapla roztwór 2,31 g chlorku kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoowego w 10 ml chloroformu. Mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie przemywa się kolejno po 20 ml wody, 5% HCląq 5% NaHCO₃aq wody. Oddzieloną warstwę chloroformową suszy się bezwodnym siarczanem sodu i oddestylowuje chloroform. Do pozostałego oleju dodaje się ok. 5 ml bezwodnego. etanolu (jeśli nie wypada osad, należy zapoczątkować krystalizację – patrz rozdział dotyczący krystalizacji). Po oziębieniu odsącza się wydzielony osad i suszy na powietrzu. Otrzymuje się ok. 1,5 g (53% wydajności reakcji) produktu w postaci drobnokrystalicznego proszku o t.t. 119–121°C.

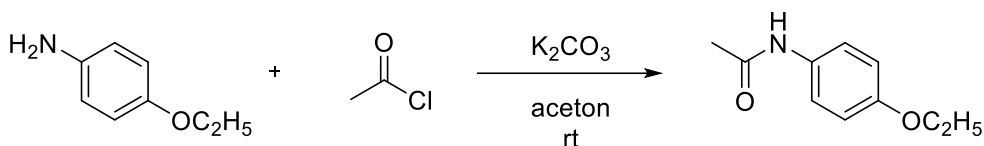
4.2 Fenacetyna (łac. *Phenacetinum*, ang. *Phenacetin*)



Fenacetyna (*N*-(4-etoksyfenylo)acetamid) to najstarszy ze związków chemicznych, stosowany jako lek przeciwbólowy. Po raz pierwszy otrzymana została przez amerykańskiego chemika Harmon Northrop Morse w 1878 roku. Do lecznictwa wprowadzono ją już w 1887 roku. W 1983 roku wycofana z rynku amerykańskiego z powodu ryzyka zapalenia nerek oraz potencjalnego ryzyka rakotwórczości. Ostatecznie fenacetyna została zastąpiona w lecznictwie przez paracetamol (Clissold, 1986).

4.2.1 Metody syntezy fenacetyny

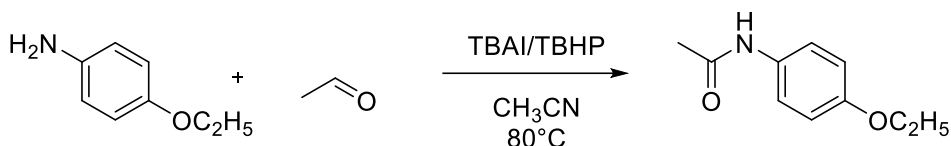
Jako że fenacetyna jest pochodną amidową, popularnymi metodami jej syntezy są te, które opierają się na wygenerowaniu wiązania amidowego (Wang i in., 2012).



Schemat 24. Synteza Fenacetyny.

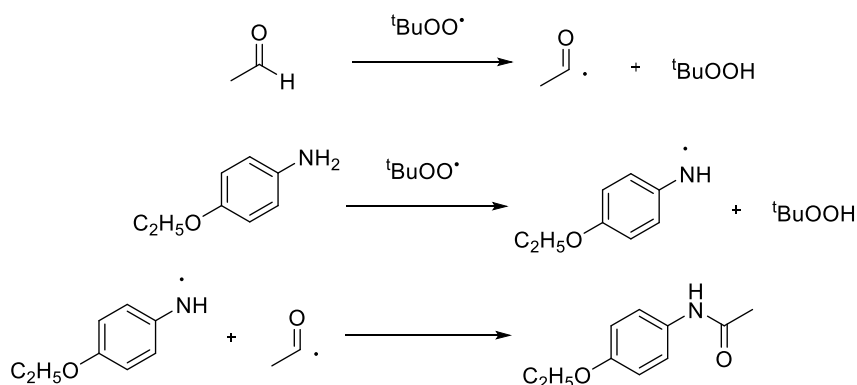
Wydajną metodą jest ta przedstawiona na schemacie 24, w której reakcji acylowania poddaje się 4-etoksyanilinę w obecności odczynnika acylującego, jakim jest chlorek acetylu. Takie podejście pozwala otrzymać produkt z 77% wydajnością.

Inną metodą jest sprzęganie amin z aldehydami (Deshidi i in., 2015). Jako reagenty zastosowano 4-etoksyanilinę i acetaldehyd (Schemat 25). Fenacetynę otrzymano z 66% wydajnością.



Schemat 25. Synteza fenacetyny na drodze sprzęgania aminy z aldehydem.

Opracowany układ katalityczny: TBAI/TBHP (jodek *tert*-butyloamoniowy / wodoronadtlenek *tert*-butylu) pozwala na efektywny przebieg reakcji bez konieczności stosowania katalizatorów metali przejściowych i jest często wykorzystywany w syntezie m.in. estrów, eterów, α -aminonitryli czy amidów (Chen i in., 2018). Uproszczony mechanizm reakcji można przedstawić za pomocą Schematu 26.

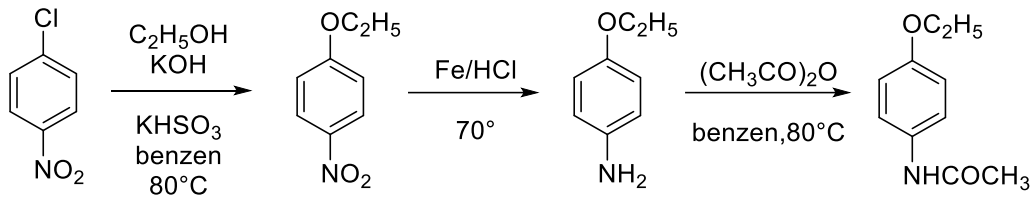


Schemat 26. Mechanizm reakcji sprzęgania aminy z aldehydem w syntezie fenacetyny.

Pierwszy etap to wygenerowanie rodnika *tert*-BuOO[•] z rozkładu wodoronadtlenku *tert*-butylu. Rodnik ten generuje kolejno rodnik acyliowy oraz rodnik aminylowy. Ostateczny produkt otrzymywany jest na drodze sprzęgania krzyżowego wytworzonych *in situ* rodników.

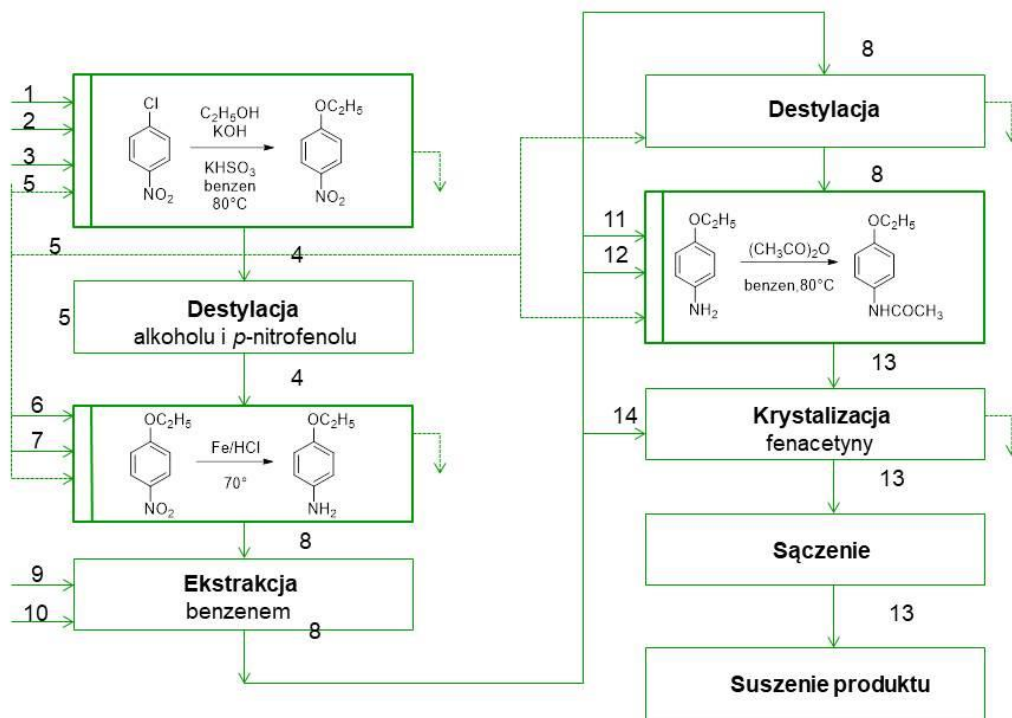
W technologii otrzymywania leków niejednokrotnie jako substraty wykorzystuje się proste, łatwo dostępne surowce. Dla przykładu, w syntezie fenacetyny proces technologiczny rozpoczyna

się od alkilowania alkoholem etylowym *p*-nitrochlorobenzenu wobec wodorotlenku sodu i wodorosiarczynu (IV) potasu (KHSO₃). Kolejno następuje redukcja grupy nitrowej do aminowej. Tak przygotowaną *p*-fenetydynę poddaje się reakcji acetylowania za pomocą bezwodnika kwasu octowego (Schemat 27).



Schemat 27. Przemysłowa metoda syntezy fenacetyny.

Acetylowanie przeprowadza się w reaktorach emaliowanych, pod chłodnicą zwrotną. Schemat ideowy produkcji fenacetyny przedstawia kolejno następujące po sobie operacje jednostkowe (Rys. 42).



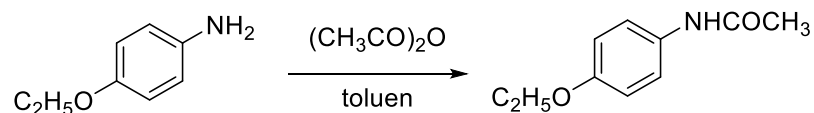
1 – *p*-nitrochlorobenzen, 2 – KOH w etanolu, 3 –KHSO₃, 4 – *p*-nitrofenol, 5 – para grzejna, 6 – opiłki żelaza, 7 – kwas solny, 8 – *p*-fenetydyna, 9 – NaOH, 10 – benzen, 11 – bezwodnik kwasu octowego, 12 – benzen, 13 – fenacetyna, 14 – solanka

Rysunek 42. Schemat ideowy produkcji fenacetyny (Konieczny, 1973).

4.2.2 Przepis preparatywny – Fenacetyna

Dobłą metodą syntezy fenacetyny jest reakcja *N*-acylowania *p*-fenetydyny za pomocą bezwodnika kwasu octowego. Reakcja przebiega wydajnie w łagodnych i neutralnych warunkach.

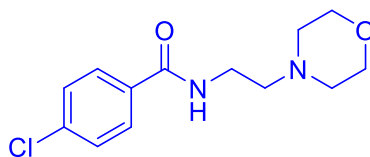
4.2.2.1 *N*-(4-etoksyfenylo)acetamid (Fenacetyna)



| | | |
|-------|-----------|--------------------------|
| 5 g | 0,036 mol | <i>p</i> -fenetydyna |
| 4,3 g | 0,042 mol | bezwodnik kwasu octowego |
| 20 ml | | toluen |

W kolbie okrągłodennej o poj. 50 ml rozpuszcza się w 20 ml toluenu 5 g *p*-fenetydyny i 4,3 g bezwodnika kwasu octowego. Kolbę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i ogrzewa we wrzeniu przez 4 godziny. Roztwór wraz z wydzielonymi kryształami oziębia się w mieszaninie wody z lodem. Następnie sączy się i przemywa kilkukrotnie małymi ilościami zimnego benzenu lub toluenu. Otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych blaszek o t.t. 134–135°C.

4.3 Moklobemid (łac. *Moclobemidum*, ang. *Moclobemide*)

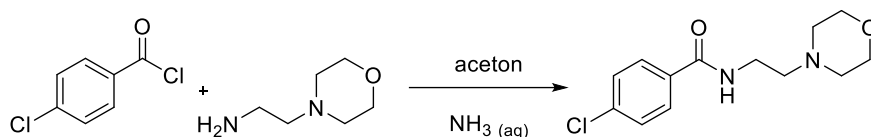


Moklobemid (4-chloro-*N*-(2-morfolin-4-yloetylo)benzamid) po raz pierwszy otrzymano w 1972 r. podczas próby zidentyfikowania leków obniżających poziom lipidów (Burkhard i Wyss, 1980). Metody syntezy moklobemidu opatentowała w latach 1977–1980 firma Hoffman-La Roche. Badania kliniczne przeprowadzono w 1984 roku (Larsen i in., 1984) i wykazano, że ta pochodna benzamidu jest inhibitorem MAO, który wybiórczo i odwracalnie hamuje monoaminooksydazę typu A. Stwierdzono, iż moklobemid może być lepszą alternatywą niż wcześniej stosowane inhibitory monoaminooksydazy (Burkard i in., 1989).

Moklobemid hamuje w sposób odwracalny enzym MAO, głównie typu A, co powoduje zahamowanie metabolizmu noradrenaliny, dopaminy i serotoniny (Youdim i in., 2006). Stosowany w znacznych dawkach staje się inhibitorem MAO typu B. Moklobemid poprawia nastrój, znosi uczucie wyczerpania i zmęczenia, pomaga w koncentracji, wpływa pozytywnie na pewność siebie. Używany jest do leczenia depresji oraz w fobii społecznej (Fitton i in., 1992), stosuje się go również w leczeniu przebiegu choroby Parkinsona (Sternic, N. i in., 1998).

4.3.1 Metody syntezy moklobemidu

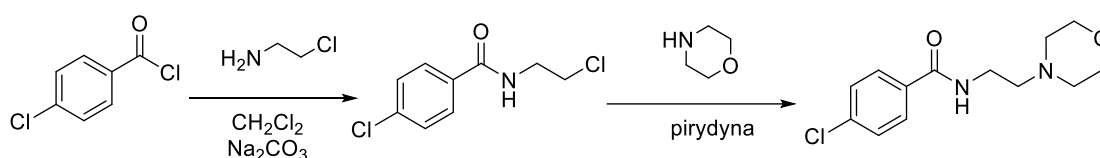
Najprostsza metoda syntezy moklobemidu opiera się na reakcji *N*-acylowania 4-(2-aminoetylo)morfoliny za pomocą chlorku *p*-chlorobenzoylu (More, 2008) w acetonie (Schemat 28).



Schemat 28. Najprostsza synteza moklobemidu.

Ta metoda syntetyczna pozwala otrzymać pochodną morfoliny z 63% wydajnością w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 136–138°C.

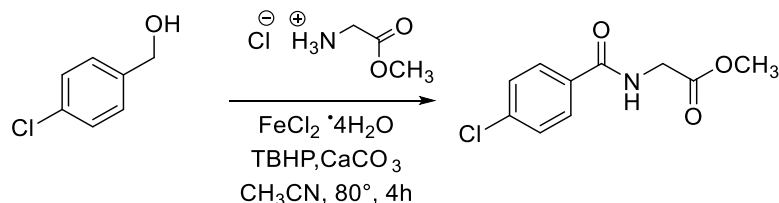
Irański zespół (Ghanbarpour i in., 1997) zaproponował metodę syntezy na drodze następujących po sobie reakcji *N*-acylowania i *N*-alkilowania (Schemat 29).



Schemat 29. Synteza moklobemidu.

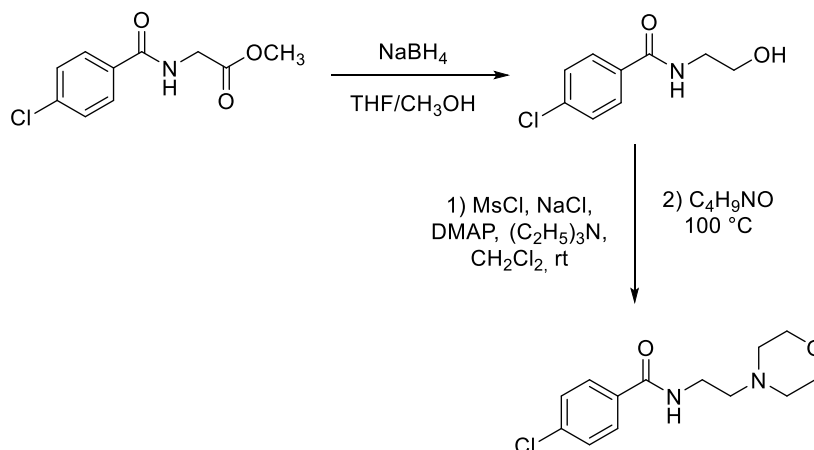
Pierwszy etap to reakcja chlorku *p*-chlorobenzoylu z 2-chloroetyloaminą. Otrzymany półprodukt – *N*-(2-chloroetylo)benzamid (z 65% wydajnością) – poddano reakcji *N*-alkilowania z morfoliną w pirydynie, otrzymując pożądany produkt z 71% wydajnością w postaci białego ciała stałego o t.t. 135–137°C.

Kolejne opisane w literaturze ścieżki syntezy moklobemidu to metody katalityczne. Przedstawiona na łamach „Tetrahedron” synteza 4-chloro-*N*-(2-morfolin-4-yloetylo)benzamidu wymaga katalizy jonami żelaza (Bantreil i in., 2014). Wyjściowy alkohol potraktowano chlorowodorkiem estru metylowego glicyny w obecności katalizatora: tetrahydratu chlorku żelaza (II) oraz wodoronadtlenku *tert*-butylu (TBHP) i węgla wapnia, otrzymując przejściowy amid (Schemat 30).



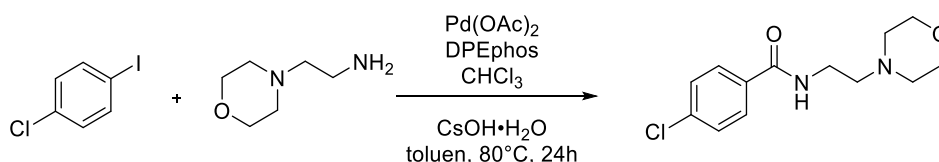
Schemat 30. Katalityczna metoda syntezy przejściowego amidu do syntezy moklobemidu.

Funkcję estrową w otrzymanym amidzie poddano reakcji redukcji za pomocą borowodoru sodu, otrzymując odpowiedni alkohol – 4-chloro-*N*-(2-hydroksyetylo)benzamid – z wysoką wydajnością (89%) (Schemat 30). Alkohol przeprowadzono w odpowiedni chlorek zgodnie z metodą, w której alkohol poddaje się działaniu chlorku metanosulfonylowego (MsCl) w obecności zasady. Otrzymany *N*-(2-chloroetylo)benzamid poddano reakcji z morfoliną i otrzymując moklobemid z 42% wydajnością (Schemat 31).



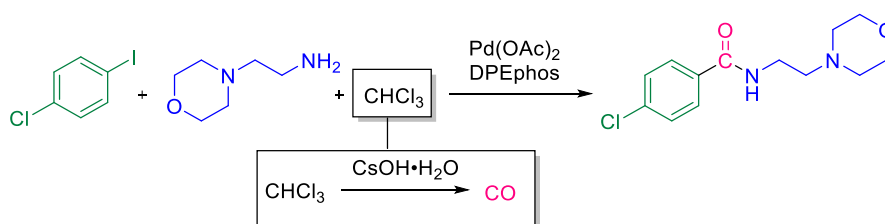
Schemat 31. Synteza moklobemidu.

Moklobemid otrzymano z 99% wydajnością na drodze aminokarbonylowania 1-chloro-4-jodobenzenu z *N*-podstawioną pochodną morfoliny (Schemat 32) (Goekel i Hull, 2015).



Schemat 32. Synteza moklobemidu na drodze aminokarbonylowania 1-chloro-4-jodobenzenu.

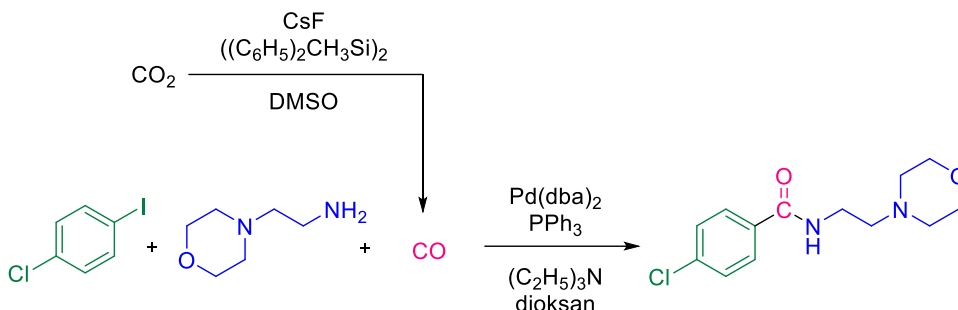
Reakcja katalizowana jest kompleksami palladu: jako prekursor palladu zastosowano octan palladu ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$). Najlepsze wyniki uzyskano dla liganda difosfinowego DPEphos (oksydi-2,1-fenyleno)bis(difenylofosfina), 99% wydajności reakcji. Najważniejszym etapem tego procesu jest jednak wygenerowanie tlenku węgla, który jest doskonałym blokiem budulcowym, pozwalającym na wbudowanie w łagodnych warunkach węgla karbonylowego do cząsteczki związku. Dokładnie obrazuje to schemat poniżej (Schemat 33).



Schemat 33. Uproszczony mechanizm reakcji aminokarbonylowania w syntezie moklobemidu.

Jako prekursor tlenku węgla zastosowano chloroform, który poddano szybkiej hydrolizie za pomocą uwodnionego wodorotlenku cezu. Uwalniający się w trakcie reakcji tlenek węgla jest wychwytywany w reakcji aminokarbonylowania, katalizowanej przez wytworzony *in situ* katalizator palladowy.

Podobne wyniki (Schemat 34) otrzymano podczas generowania tlenku węgla z tlenku węgla (IV) (Lescot i in., 2014). Tlenek węgla można otrzymać z CO₂ jedynie w obecności fluorku cezu i stechiometrycznej ilości disilanu ((C₆H₅)₂CH₃Si)₂ w DMSO w temperaturze pokojowej. Mimo iż zastosowano inny układ katalityczny (Pd(dba)₂ i trifenylfosfinę), to dalszy przebieg reakcji jest analogiczny do opisanego powyżej.

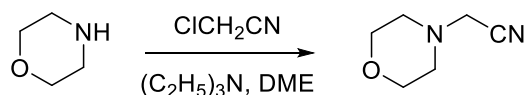


Schemat 34. Synteza moklobemidu.

4.3.2 Przepisy preparatywne-moklobemid

Jako przykład przepisu preparatywnego doskonale sprawdzi się synteza oparta na trzech następujących po sobie etapach. Pierwszy obejmuje *N*-alkilowanie morfoliny za pomocą chloroacetonitrylu. Kolejny wymaga użycia 4-cyjanometylomorfoliny otrzymanej w pierwszym stadium syntezy. Otrzymany półprodukt poddaje się redukcji za pomocą LiAlH₄ do 4-(2-aminoetylo)morfoliny. Tak otrzymaną aminę poddaje się reakcji *N*-acylowania chlorkiem *p*-chlorobenzoilu celem otrzymania finalnej pochodnej.

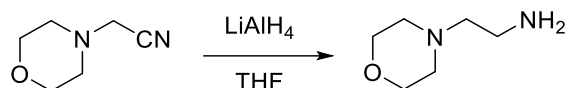
4.3.2.1 4-Cyjanometylomorfolina



| | | |
|---------|-----------|-------------------|
| 4,36 g | 0,050 mol | morfolina |
| 5,06 ml | 0,036 mol | trietyloamina |
| 3,78 g | 0,050 mol | chloroacetonitryl |
| 40 ml | | dimetoksyetan |

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml umieszcza się 4,36 g morfoliny i dodaje 40 ml dimetoksyetanu oraz 5,06 ml trietyloaminy, i mieszając na mieszadle magnetycznym wkrapla się 3,78 g chloroacetonitrylu. Następnie kolbę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i ogrzewa mieszaninę reakcyjną przez 3 godziny w temperaturze 50°C, ciągle mieszając. Po oziębieniu odsącza się wytrącony osad, który przemywa się DME. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbiera się frakcję 118–120°C/20 mmHg.

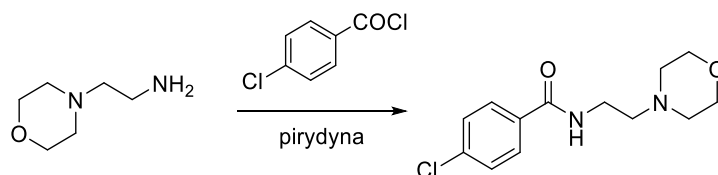
4.3.2.2 4-(2-Aminoetylo)morfolina



| | | |
|--------|-----------|-------------------------|
| 4,30 g | 0,034 mol | 4-cyjanometylomorfolina |
| 1,70 g | 0,045 mol | wodorek litowoglinowy |
| 40 ml | | tetrahydrofuran |

W kolbie trójzycznej pojemności 250 ml umieszcza się 4,30 g 4-cyjanometylomorfoliny i 40 ml THF i mieszając na mieszadle magnetycznym, dodaje w małych porcjach 1,70 g wodoru litowoglinowego. Kolbę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w temperaturze 58°C przez 1,5 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się 100ml eteru dietylowego i wkrapla się, mieszając obliczoną ilość wody. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę reakcyjną pozostawia się przynajmniej na 0,5 godziny w temperaturze pokojowej i odsącza osad, który przemywa się na sączku eterem. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalniki, a pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbiera się frakcję 89–91°C/20 mmHg.

4.3.2.3 4-Chloro-N-(2-morfolin-4-yl)etylo)benzamid (moklobemid)

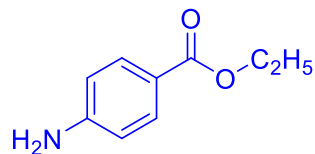


| | | |
|--------|-----------|------------------------------------|
| 1,63 g | 0,013 mol | 4-(2-aminoetylo)morfolina |
| 2,19 g | 0,013 mol | chlorek kwasu p-chlorobenzoesowego |
| 13 ml | | pirydyna |

W kolbie okrągłodennej 50 ml umieszcza się 1,63 g 4-(2-aminoetylo)morfoliny i 13 ml pirydyny, a następnie, mieszając na mieszadle magnetycznym, wkrapla 2,19 g chlorku kwasu p-chlorobenzoesowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się, mieszając przez 20 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie oddestylowuje się pirydynę, a do suchej pozostałości dodaje się 15 ml toluenu i znów oddestylowuje rozpuszczalnik. Czynność tę powtarza się dwukrotnie. Do suchej pozostałości dodaje się 20 ml wody i alkalizuje 3M wodorotlenkiem sodu.

Wydzielony olej ekstrahuje się 50 ml chlorku metylenu. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie 30 ml wody i po oddzieleniu warstwy organicznej suszy się ją bezwodnym siarczanem sodu. Następnie odsącza się środek suszący i oddestylowuje chlorek metylenu. Otrzymuje się 2,30 g surowego produktu, który krystalizuje się z alkoholu izopropylowego. Produkt po krystalizacji jest czysty chromatograficznie $R_f = 0,57$ $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 10 : 1 i posiada t.t. 137°C.

4.4 Benzokaina (łac. Benzocainum, ang. Benzocaine)



Benzokaina to organiczny związek chemiczny, ester kwasu 4-aminobenzoesowego i etanolu (Ali, 1983). Po raz pierwszy otrzymano go już pod koniec XIX wieku, w roku 1888 przez niemieckiego chemika-farmaceutę Eduarda Ritserta (Ritsert, 1902). Benzokaina została zatwierdzona do użytku medycznego w 1902 roku (Fischer i Ganellin, 2006).

Stosowana jest jako lek znieczulający o działaniu miejscowym (Strichartz, 1976) – używa się jej w celu zmniejszenia bólu lub dyskomfortu spowodowanego niewielkimi podrażnieniami skóry, bólem gardła, oparzeniem słonecznym, podrażnieniem pochwy lub odbytu, wrastającymi paznokciami, hemoroidami i wieloma innymi źródłami niewielkiego bólu na powierzchni ciała. Jest również stosowana do znieczulenia skóry lub powierzchni wewnątrz ust, nosa, gardła, pochwy lub odbytnicy. Ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie używana jest w formach zewnętrznych.

4.4.1 Metody syntezy benzokainy

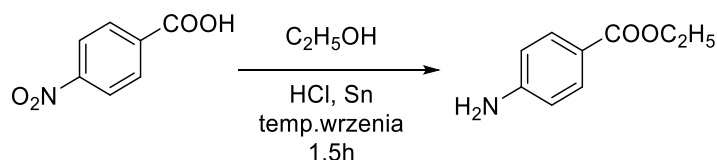
Pierwsze opisane w literaturze doniesienia dotyczące syntezy benzokainy pochodzą z XIX wieku oraz pierwszych dziesięcioleci XX wieku.

Opisana przez Salkowskiego (Salkowski, 1895) synteza 4-aminobenzoesanu etylu na drodze estryfikacji wyjściowego kwasu 4-aminobenzoesowego pochodzi z 1895 roku. W doniesieniach z 1898 roku odnaleźć można opis syntezy benzokainy poprzez redukcję *p*-nitrobenzoesanu etylu siarczkiem amonu (Limpricht, 1898) lub cyną w roztworze kwasu solnego (Hill i Cox, 1926).

Wśród jednoetapowych metod syntezy benzokainy wyróżnić można (Bezerra i in., 2020):

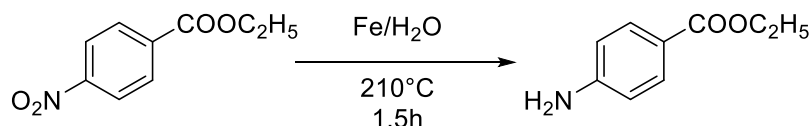
- redukcję pochodnej nitrowej,
- katalityczne uwodornienie,
- aminowanie halogenków aryłu.

Potraktowanie nitrozwiązku metalami w środowisku kwaśnym jest prostą i wydajną metodą syntezy amin. Wychodząc z kwasu *p*-nitrobenzoesowego otrzymano benzokainę (Schemat 35) na drodze syntezy redukcji/estryfikacji „one-pot” w obecności cyny w środowisku kwasu solnego, a następnie w reakcji estryfikacji z alkoholem etylowym (Basa i Srinivasulu, 1981).



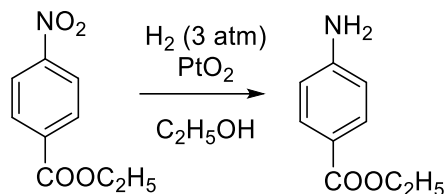
Schemat 35. Synteza benzokainy na drodze redukcji pochodnej nitrowej cyną w środowisku kwasu solnego.

Tak przeprowadzona synteza dała benzokainę z 93% wydajnością. Znane są przykłady syntezy 4-aminobenzoesanu etylu, w których do redukcji zastosowano takie metale jak: ind (Moody i Pitts, 1998), tellur (Khan, 2000) czy żelazo (Wang i in., 2003) (Schemat 36). Wydajność syntezy w powyższych warunkach wynosi 90–95%.



Schemat 36. Synteza benzokainy na drodze redukcji pochodnej nitrowej w obecności żelaza.

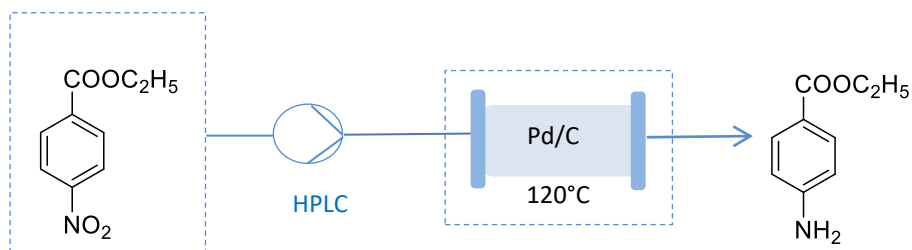
Wydajną metodą redukcji grupy nitrowej do aminowej jest katalityczne uwodornienie (Schemat 37).



Schemat 37. Katalityczne uwodornienie grupy nitrowej w syntezie benzokainy.

Jest to metoda, w której do redukcji grupy nitrowej zastosowano układ katalityczny: tlenek platyny (PtO_2) i wodór (Adams i Cohen, 1928). Stosując jako katalizatora PtO_2 w etanolu i wodór pod ciśnieniem 3 atm otrzymano produkt z ilościową wydajnością.

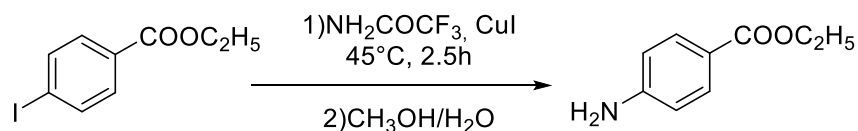
Jensen (Jensen i in., 2017) opracował mobilny reaktor o ciągłym przepływie dla uwodornienia transferowego (Schemat 38). Uwodornieniem transferowym określa się taki typ uwodornienia, w którym wodór dostarczany jest z innego źródła niż gazowy wodór. Jest to rozwiązanie często stosowane w przemyśle i syntezie organicznej.



Schemat 38. Uproszczony schemat uwodornienia transferowego w syntezie benzokainy.

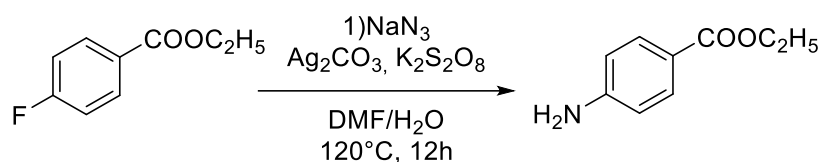
Otrzymano benzokainę z 99% wydajnością (w skali laboratoryjnej), stosując jako katalizator Pd/C .

Inną metodą syntezy benzokainy jest aminowanie halogenków arylu poprzez transmetalowanie (Tao, C.-Z.; i in 2008). Jest to jedna z nowoczesnych i skutecznych metod syntezy, często będąca alternatywą dla tradycyjnej reakcji redukcji grupy nitrowej (Schemat 39). Główną zaletą tej syntezy jest wysoka wydajność i łagodne warunki reakcji. Jako katalizator zastosowano jodek miedzi (CuI), a jako źródło azotu – trifluoroacetamid. Wydajność syntezy oszacowano na 99%.



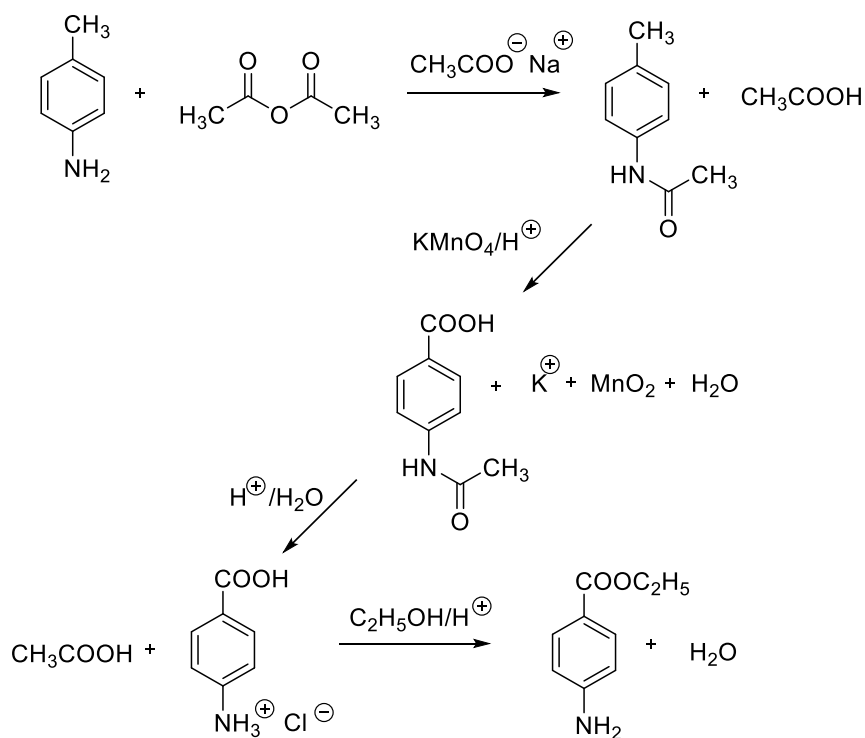
Schemat 39. Synteza benzokainy na drodze transmetalowania halogenku arylu.

Kolejną jednoetapową syntezą jest aminowanie 4-fluorobenzoesanu etylu katalizowane solami srebra w obecności nadsiarczanu potasu ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) (Wang, Y.; i in 2018), stosując jako prekursor azotu amidek sodu (Schemat 40). Mimo iż proces syntezy wymagał dłuższego czasu reakcji (12 godzin) i wyższej temperatury (120°C), otrzymano benzokainę z 89% wydajnością.



Schemat 40. Synteza benzokainy na drodze katalizowanej solami srebra reakcji aminowania 4-fluorobenzoesanu etylu.

Wieloetapowa synteza z użyciem grupy zabezpieczającej (Isac-García, J.; i in 2016) (Schemat 41) rozpoczyna się od reakcji *p*-toluidyny z bezwodnikiem kwasu octowego. Zabezpieczenie funkcji aminowej w *N*-acetylo-*p*-toluidynie pozwala na przeprowadzenie kolejnego etapu syntezy – utlenienia grupy metylowej za pomocą KMnO_4 w środowisku kwasowym (Demare i Regla, 2011). Następny etap obejmuje odbezpieczenie funkcji aminowej (Wuts, 2014). Ostatni etap to reakcja estryfikacji chlorowodoru kwasu 4-aminobenzoesowego z etanolem w środowisku kwasowym, prowadząca do docelowej benzokainy. Całkowita wydajność syntezy benzokainy sięga 22% (Demare i Regla, 2011).

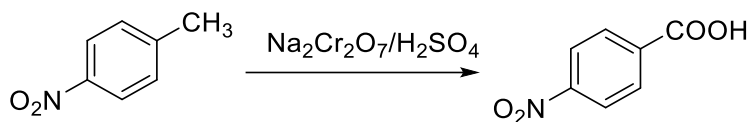


Schemat 41. Wieloetapowa synteza benzokainy z wykorzystaniem grup zabezpieczających.

4.4.2 Przepisy preparatywne benzokaina

Wartą uwagi metodą otrzymywania *p*-aminobenzoesanu etylu w warunkach laboratoryjnych jest trójetapowa ścieżka syntetyczna. Następujące po sobie procesy jednostkowe utleniania, redukcji i estryfikacji prowadzą do finalnej cząsteczki.

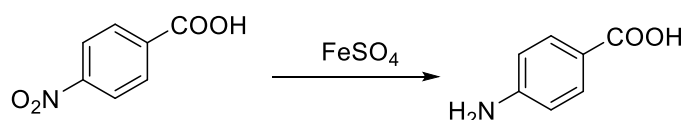
4.4.2.1 Kwas *p*-nitrobenzoesowy



| | | |
|-------|----------|-----------------------|
| 20 g | 0,15 mol | <i>p</i> -nitrotoluen |
| 50 g | 0,19 mol | dichromian sodu |
| 80 ml | | kwas siarkowy (VI) |

W kolbie kulistej poj. 500 ml umieszcza się 20 g *p*-nitrotoluenu, 50 g dichromianu sodu i 120 ml wody. Mieszając, dodaje się małymi porcjami 80 ml stężonego kwasu siarkowego (należy uważać na silny efekt egzotermiczny). Po wprowadzeniu całej ilości kwasu siarkowego kolbę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną i ogrzewa we wrzeniu przez 4 godziny. W czasie ogrzewania kolbę wstrząsa się od czasu do czasu. Następnie do ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się porcjami 200 ml wody i po ponownym oziębieniu sączy przez lejek Schotta, a osad na sączku przemywa 100 ml wody. Następnie osad ten rozpuszcza się w 150 ml $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$, sączy i wlewa w trakcie mieszania do zlewki poj. 600 ml, zawierającej 18 ml stężonego kwasu siarkowego w 150 ml wody. Po godzinie odsąca się czysty produkt na lejku Büchnera, przemywa starannie wodą i suszy. Otrzymuje się drobnokrystaliczny żółty proszek o t.t. 238°C.

4.4.2.2 Kwas *p*-aminobenzoowy



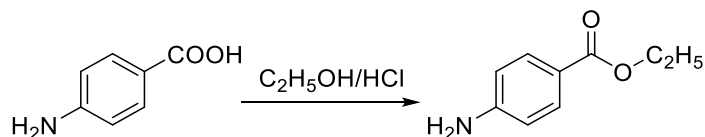
5,56 g 0,03 mol kwas *p*-nitrobenzoowy

65g 0,42 mol siarczan żelaza (II)

5,56 g kwasu *p*-nitrobenzoowego rozpuszcza się (kolba Erlenmeyera 100ml) w 20 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku i 18 ml wody (rozpuszczanie przyspiesza się przez lekkie ogrzanie), a otrzymany roztwór wprowadza się małymi porcjami, energicznie wstrząsając, do wrzącego roztworu 65 g siarczana żelaza (II) w 116 ml wody. Następnie dodaje się około 30 ml roztworu amoniaku, tak aby roztwór reagował słabo alkalicznie. Gorącą mieszaninę reakcyjną sączy się przez sączonek karbowany, brunatny osad przemywa się małą ilością wody. Przesączone odparowuje się do ok. połowy objętości, sączone ponownie przez sączonek karbowany i mieszając strąca się kwas *p*-aminobenzoowy przez dodanie lodowatego kwasu octowego (ok. 1,5 ml, należy unikać nadmiaru). Po oziębieniu osad sączy się, przemywa małą ilością zimnej wody i suszy. Otrzymuje się kwas *p*-aminobenzoowy w postaci długich żółtych lub brunatnych igieł o t.t. 186–187°C.

Uwaga: jeśli otrzymany związek ma zbyt niską temperaturę topnienia, należy go poddać krystalizacji z wody.

4.4.2.3 *p*-Aminobenzoetan etylu (benzokaina)



10 g 0,07 mol kwas *p*-aminobenzoowy

65 ml etanol nasycony chlorowodorem

Do 65 ml etanolu nasyconego chlorowodorem w kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml wsypuje się 10 g kwasu *p*-aminobenzoowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, aż drobnokrystaliczny osad przejdzie całkowicie w blaszkowate kryształy chlorowodoru anestetyny (ok. 4–6 godzin). Po oziębieniu wydziela się prawie całkowicie chlorowodorek anestetyny, który odsącza się na lejku Büchnera i przemywa małą ilością bezwodnego etanolu. W celu wydzielenia wolnego estru otrzymany chlorowodorek rozpuszcza się w małej ilości wody i wytrąca anestetynę małym nadmiarem amoniaku. Po upływie 30 minut osad odsącza się, przemywa małą ilością wody i suszy. Otrzymuje się anestetynę w postaci białego drobnokrystalicznego proszku o t.t. 90–91°C.

Wykaz rysunków, schematów i tabeli

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Zestaw do krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego. | 6 |
| Rysunek 2. Od lewej: zestaw do sączenia gorących roztworów oraz zestaw do sączenia kryształów od roztworu. | 6 |
| Rysunek 3. (a) Elementy składowe zestawu do destylacji prostej. (b) Zestaw do destylacji prostej. | 8 |
| Rysunek 4. (a) Elementy składowe zestawu do destylacji frakcyjnej. (b) Zestaw do destylacji frakcyjnej z kolumną Vigreux. | 10 |
| Rysunek 5. Zestaw do destylacji próżniowej. | 11 |
| Rysunek 6. Zestaw do destylacji z parą wodną. | 12 |
| Rysunek 7. (a) Zestaw do ekstrakcji prostej cieczy cieczą. (b) Zestaw do ekstrakcji ciągłej ciała stałego cieczą. | 14 |
| Rysunek 8. Dostarczanie substratu w procesach technologicznych okresowym i ciągłym. | 17 |
| Rysunek 9. Ogólny schemat procesu technologicznego okresowego i ciągłego. | 18 |
| Rysunek 10. Schemat ideowy syntezy aspiryny (Koniczny, 1973). | 19 |
| Rysunek 11. Wykres Sankeya ilustrujący produkcję 100 kg aspiryny. | 20 |
| Rysunek 12. Schemat wstępny instalacji produkcji aspiryny. | 21 |
| Rysunek 13. Najważniejsze symbole graficzne urządzeń i aparatury stosowanych w technologii otrzymywania środków leczniczych. | 23 |
| Rysunek 14. Metody rozdrabniania ciał stałych. | 24 |
| Rysunek 15. Typy łamaczy. | 25 |
| Rysunek 16. Ruch kul w młynie kulowym. | 25 |
| Rysunek 17. Kaskada odstożników. | 28 |
| Rysunek 18. Nucza. | 28 |
| Rysunek 19. Urządzenie do filtracji. | 29 |
| Rysunek 20. Filtr bębnowy obrotowy. | 30 |
| Rysunek 21. Krystalizator z chłodzeniem przeponowym. | 31 |
| Rysunek 22. Krystalizator kołyskowy (zasada działania). | 31 |
| Rysunek 23. Schemat aparatury do destylacji jednostopniowej. | 32 |
| Rysunek 24. Schemat aparatury do destylacji wielostopniowej. | 33 |
| Rysunek 25. Schemat kolumny rektyfikacyjnej. | 33 |
| Rysunek 26. Schemat destylacji okresowej i ciągłej (od lewej). | 34 |
| Rysunek 27. Schemat ideowy przebiegu ekstrakcji. | 35 |
| Rysunek 28. Schemat instalacji do chlorowania metanu. | 40 |
| Rysunek 29. Schemat instalacji do otrzymywania chlorobenzenu. | 42 |
| Rysunek 30. Schemat instalacji otrzymywania etylobenzenu. | 49 |
| Rysunek 31. Schemat instalacji do otrzymywania wyższych alkilobenzenów. | 50 |
| Rysunek 32. Schemat instalacji do produkcji aniliny metodą Béchampa. | 58 |
| Rysunek 33. Schemat instalacji do produkcji aniliny metodą redukcji nitrobenzenu wodorem. | 59 |
| Rysunek 34. Schemat instalacji do produkcji cykloheksanu metodą uwodornienia benzenu. | 62 |
| Rysunek 35. Schemat instalacji do produkcji cykloheksanolu metodą uwodornienia fenolu. | 63 |
| Rysunek 36. Schemat instalacji do syntezy kwasu octowego. | 70 |
| Rysunek 37. Schemat instalacji do produkcji octanu etylu. | 76 |
| Rysunek 38. Schemat instalacji do otrzymywania ftalanu dibutyli. | 77 |
| Rysunek 39. Schemat instalacji otrzymywania nitrobenzenu metodą okresową. | 79 |
| Rysunek 40. Schemat technologii ciągłej otrzymywania fluoksetyny. | 84 |
| Rysunek 41. Schemat technologii przepływowej syntezy Ibuprofenu. | 90 |
| Rysunek 42. Schemat ideowy produkcji fenacetyny (Koniczny, 1973). | 98 |

| | |
|---|-----|
| Schemat 1. Pierwsza synteza racemicznej pochodnej fluoksetyny. | 80 |
| Schemat 2. Asymetryczna synteza fluoksetyny. | 81 |
| Schemat 3. Synteza (S)-fluoksetyny. | 82 |
| Schemat 4. Synteza racemicznej fluoksetyny. | 82 |
| Schemat 5. Przemysłowa metoda syntezy racemicznej fluoksetyny. | 83 |
| Schemat 6. Mechanizm reakcji Mitsunobu w syntezie fluoksetyny. | 84 |
| Schemat 7. Wieloetapowa synteza chlorowodoru fluoksetyny. | 85 |
| Schemat 8. Synteza fluoksetyny na drodze redukcyjnego N-alkilowania. | 85 |
| Schemat 9. Pierwsza synteza Ibuprofenu. | 86 |
| Schemat 10. Mechanizm reakcji Darzensa w syntezie Ibuprofenu. | 87 |
| Schemat 11. Katalizowana kwasem hydroliza estru w syntezie Ibuprofenu. | 87 |
| Schemat 12. Tworzenie nitrylu w syntezie Ibuprofenu. | 88 |
| Schemat 13. Hydroliza nitrylu w syntezie Ibuprofenu. | 88 |
| Schemat 14. Czteroetapowa metoda otrzymywania Ibuprofenu. | 89 |
| Schemat 15. Katalizowana kompleksami Pd synteza Ibuprofenu. | 89 |
| Schemat 16. Synteza Ibuprofenu prowadzona w mikroreaktorze. | 90 |
| Schemat 17. Prosta synteza Pitolisantu. | 91 |
| Schemat 18. Pierwsza metoda syntezy Buspironu. | 92 |
| Schemat 19. Trójetapowa metoda syntezy Buspironu. | 92 |
| Schemat 20. Katalityczna metoda syntezy Buspironu. | 93 |
| Schemat 21. Pierwsza synteza Lewodopy. | 93 |
| Schemat 22. Synteza Lewodopy z wykorzystaniem katecholu. | 94 |
| Schemat 23. Synteza Lewodopy. | 94 |
| Schemat 24. Synteza Fenacetyny. | 97 |
| Schemat 25. Synteza fenacetyny na drodze sprzęgania aminy z aldehydem. | 97 |
| Schemat 26. Mechanizm reakcji sprzęgania aminy z aldehydem w syntezie fenacetyny. | 97 |
| Schemat 27. Przemysłowa metoda syntezy fenacetyny. | 98 |
| Schemat 28. Najprostsza synteza moklobemidu. | 100 |
| Schemat 29. Synteza moklobemidu. | 100 |
| Schemat 30. Katalityczna metoda syntezy przejściowego amidu do syntezy moklobemidu. | 100 |
| Schemat 31. Synteza moklobemidu. | 101 |
| Schemat 32. Synteza moklobemidu na drodze aminokarbonylowania 1-chloro-4-jodobenzenu. | 101 |
| Schemat 33. Uproszczony mechanizm reakcji aminokarbonylowania w syntezie moklobemidu. | 101 |
| Schemat 34. Synteza moklobemidu. | 102 |
| Schemat 35. Synteza benzokainy na drodze redukcji pochodnej nitrowej cyną w środowisku kwasu solnego. | 104 |
| Schemat 36. Synteza benzokainy na drodze redukcji pochodnej nitrowej w obecności żelaza. | 105 |
| Schemat 37. Katalityczne uwodornienie grupy nitrowej w syntezie benzokainy. | 105 |
| Schemat 38. Uproszczony schemat uwodornienia transferowego w syntezie benzokainy. | 105 |
| Schemat 39. Synteza benzokainy na drodze transmetalowania halogenku arylu. | 106 |
| Schemat 40. Synteza benzokainy na drodze katalizowanej solami srebra reakcji aminowania 4-fluorobenzoesanu etylu. | 106 |
| Schemat 41. Wieloetapowa synteza benzokainy z wykorzystaniem grup zabezpieczających. | 107 |
| | |
| Tabela 1. Selektywność redukcji kompleksowymi wodorokami metali. | 56 |

Bibliografia

- Abbott A. 2010. Levodopa: the story so far, *Nature*, 466(7310), 6–7. DOI: [10.1038/466s6a](https://doi.org/10.1038/466s6a).
- Abraham F. (red.) 1974. *Homogeneous Nucleation Theory*. 1 wyd. Academic Press, Cambridge.
- Adams R., Cohen F. 1928. Ethyl p-aminobenzoate. *Organic Synthesis* 8, str. 66.
DOI: [10.15227/orgsyn.008.0066](https://doi.org/10.15227/orgsyn.008.0066).
- Ahmed-Omer B., Sanderson A.J. 2011. Preparation of fluoxetine by multiple flow processing steps, *Organic & Biomolecular Chemistry* 9(10), str. 3854–3862. DOI: [10.1039/c0ob00906g](https://doi.org/10.1039/c0ob00906g).
- Ahn C., Correia R., DeShong P. 2002. Mechanistic Study of the Mitsunobu Reaction, *The Journal of Organic Chemistry* 67(6), str. 1751–1753. DOI: [10.1021/jo001590m](https://doi.org/10.1021/jo001590m).
- Ali S.L. 1983. Benzocaine. *Analytical Profiles of Drug Substances*, str. 73–104.
DOI: [10.1016/s0099-5428\(08\)60164-1](https://doi.org/10.1016/s0099-5428(08)60164-1).
- Bajec D., Grom M., Lašič Jurković D., Kostyniuk A., Huš M., Grilc M., Likozar B., Pohar A. 2020. A Review of Methane Activation Reactions by Halogenation: Catalysis, Mechanism, Kinetics, Modeling, and Reactors, *Processes* 8(4), str. 443–474. DOI: [10.3390/pr8040443](https://doi.org/10.3390/pr8040443).
- Bantreil X., Kanfar N., Gehin N., Golliard E., Ohlmann P., Martinez J., Lamaty F. 2014. Iron-catalyzed benzamide formation. Application to the synthesis of moclobemide, *Tetrahedron* 70(34), str. 5093–5099. DOI: [10.1016/j.tet.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.001).
- Basa S., Srinivasulu C. 1981. One-pot process for benzocaine from p-nitrobenzoic acid, *Organic Preparations and Procedures International* 13, str. 424–425. DOI: [10.1080/00304948109356156](https://doi.org/10.1080/00304948109356156).
- Béchamp A.J. 1854. Bechamp reduction. *Annual Journal of the American Physical Chemistry* 42, str. 186.
- Bennema P. 1974. Crystal growth from solution – Theory and experiment, *Journal of Crystal Growth* 24–25, str. 76–83. DOI: [10.1016/0022-0248\(74\)90283-8](https://doi.org/10.1016/0022-0248(74)90283-8).
- Bezerra M.M., Leão R.A.C., Miranda L.S.M., de Souza R.O.M.A. 2020. A Brief History Behind the Most Used Local Anesthetics, *Tetrahedron* 76(47), str. 1–14. DOI: [10.1016/j.tet.2020.131628](https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131628).
- Bîldea C.S., Pătruț C., Jørgensen S.B., Abildskov J., Kiss A.A. 2016. Cyclic distillation technology – a mini-review, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 91(5), str. 1215–1223.
DOI: [10.1002/jctb.4887](https://doi.org/10.1002/jctb.4887).
- Bogdan A.R., Poe S.L., Kubis D.C., Broadwater S.J., McQuade D.T. 2009. The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen, *Angewandte Chemie International Edition* 48(45), str. 8547–8550.
DOI: [10.1002/anie.200903055](https://doi.org/10.1002/anie.200903055).
- Bogoczek R., Kociołek-Balawejder E. 1992. *Technologia chemiczna organiczne. Surowce i półprodukty..* Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej we Wrocławiu, Wrocław.
- Boistelle R Astier J.P. 1988. Crystallization mechanisms in solution, *Journal of Crystal Growth* 90(1–3), str. 14–30. DOI: [10.1016/0022-0248\(88\)90294-1](https://doi.org/10.1016/0022-0248(88)90294-1).
- Bortel E., Koneczny H. 1992. *Zarys technologii chemicznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Braatz R.D. 2002. Advanced control of crystallization processes, *Annual Reviews in Control* 26(1), str. 87–99.
DOI: [10.1016/s1367-5788\(02\)80016-5](https://doi.org/10.1016/s1367-5788(02)80016-5).
- Bretsznajder S., Kawecki W., Leyko J., Marcinkowski R. 1973. *Podstawy ogólne technologii chemicznej*. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa.
- Burkard W.P., Bonetti E.P., Da Prada M., Polc P., Schaffner R., Scherschlicht R., Hefti F., Müller R.K., Wyss P.C. 1989. Pharmacological profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase type A, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 48(1), str. 391–399. Dostępne online: <https://jpet.aspetjournals.org/content/248/1/391> (dostęp: 12.10.2021).
- Burkhard W., Wyss P.C. 1980. *Morpholino Containing Benzamides*. Numer patentu: 4210754.
- Cantillo D., Kappe C.O. 2017. Halogenation of organic compounds using continuous flow and microreactor technology. *Reaction Chemistry & Engineering* 2(1), str. 7–19. DOI: [10.1039/c6re00186f](https://doi.org/10.1039/c6re00186f).
- Caron S., Dugger R.W., Gut Ruggeri S., Ragan J.A., Brown Ripin D.H. 2006. Large-Scale Oxidations in the Pharmaceutical Industry. *Chemical Reviews* 106(7), str. 2943–2989. DOI: [10.1021/cr040679f](https://doi.org/10.1021/cr040679f).
- Cavani F. 2010. Catalytic selective oxidation: The forefront in the challenge for a more sustainable chemical industry. *Catalysis Today* 157(1–4), str. 8–15. DOI: [10.1016/j.cattod.2010.02.072](https://doi.org/10.1016/j.cattod.2010.02.072).
- Cheer S.M., Goa K.L. 2001. Fluoxetine, *Drugs* 61(1), str. 81–110. DOI: [10.2165/00003495-200161010-00010](https://doi.org/10.2165/00003495-200161010-00010).
- Chen R., Chen J., Zhang J., Wan X. 2018. Combination of Tetrabutylammonium Iodide (TBAI) with tert-Butyl Hydroperoxide (TBHP): An Efficient Transition-Metal-Free System to Construct Various Chemical Bonds. *The Chemical Record* 18, str. 1–15. DOI: [10.1002/tcr.201700069](https://doi.org/10.1002/tcr.201700069).

- Clissold S.P. 1986. Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* 32(4), str. 46–59.
DOI: [10.2165/00003495-198600324-00005](https://doi.org/10.2165/00003495-198600324-00005).
- Colombano G., Barbero M., Bogogna L., Roletto J., Paisonni P. 2021. *Process for the synthesis of pitolisant HCl*. Numer patentu: WO2021023634A1.
- Da Silva R.P.F.F., Rocha-Santos T.A.P., Duarte A.C. 2016. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds. *Trends in Analytical Chemistry* 76, str. 40–51. DOI: [10.1016/j.trac.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.11.013).
- Dauvilliers Y., Arnulf I., Mignot E. 2007. Narcolepsy with cataplexy, *Lancet* 369(9560), str. 499–511.
DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60237-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60237-2).
- Davey R.J. 1986. The role of the solvent in crystal growth from solution. *Journal of Crystal Growth* 76(3), str. 637–644. DOI: [10.1016/0022-0248\(86\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0022-0248(86)90180-6).
- Dawood M.Y., Khan-Dawood F.S. 2007. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F_{2α} in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196(1), str. 35.e1–35.e5. DOI: [10.1016/j.ajog.2006.06.091](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.091).
- De Marco B., Rechelo B., Tótolí E. 2018. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 1–8. DOI: [10.1016/j.jsps.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011).
- Demare P., Regla I. 2011. Synthesis of Two Local Anesthetics from Toluene: An Organic Multistep Synthesis in a Project-Oriented Laboratory Course. *Journal of Chemical Education* 89(1), str. 147–149.
DOI: [10.1021/ed100838a](https://doi.org/10.1021/ed100838a).
- Derry C.J., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. 2009. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8, str. 1–127.
DOI: [10.1002/14651858.cd001548.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd001548.pub2).
- Deshidi R., Rizvi M.A., Shah B.A. 2015. Highly efficient dehydrogenative cross-coupling of aldehydes with amines and alcohols. *RSC Advances* 5(110), str. 90521–90524. DOI: [10.1039/c5ra17425b](https://doi.org/10.1039/c5ra17425b).
- Fairley T. 1907. The Early History of Distillation, *Journal of the Institute of Brewing* 13(6), str. 559–582.
DOI: [10.1002/j.2050-0416.1907.tb02205.x](https://doi.org/10.1002/j.2050-0416.1907.tb02205.x).
- Fischer J., Ganellin C.R. (red.). 2006. *Analogue-based Drug Discovery*. 1 wyd. John Wiley & Sons, New York.
- Fitton A., Faulds D., Goa K.L. 1992. Moclobemide. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Depressive Illness. *Drugs* 43(4), str. 561–596.
DOI: [10.2165/00003495-199243040-00009](https://doi.org/10.2165/00003495-199243040-00009).
- Fujiwara M., Nagy Z.K., Chew J.W., Braatz R.D. 2005. First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization. *Journal of Process Control* 15(5), str. 493–504.
DOI: [10.1016/j.procont.2004.08.003](https://doi.org/10.1016/j.procont.2004.08.003).
- Ganellin C.R., Schwartz J.-C., Stark H. 2018. Discovery of Pitolisant, the First Marketed Histamine H₃-Receptor Inverse Agonist/Antagonist for Treating Narcolepsy. *Successful Drug Discovery* 3, str. 359–381. DOI: [10.1002/9783527808694.ch13](https://doi.org/10.1002/9783527808694.ch13).
- George C., Cotzias M.D. 1968. L-Dopa for Parkinsonism. *New England Journal of Medicine* 278(11), str. 630–630. DOI: [10.1056/nejm196803142781127](https://doi.org/10.1056/nejm196803142781127).
- Ghanbarpour A., Hadizadeh F., Piri F., Rashidi-Ranjbar P. 1997. Synthesis, conformational analysis and antidepressant activity of moclobemide new analogues. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 72(2), str. 119–122. DOI: [10.1016/s0031-6865\(97\)00004-6](https://doi.org/10.1016/s0031-6865(97)00004-6).
- Ghanem A., Lemenand T., Della Valle D., Peerhossaini H. 2014. Static mixers: Mechanisms, applications, and characterization methods – a review. *Chemical Engineering Research and Design* 92(2), str. 205–228.
DOI: [10.1016/j.cherd.2013.07.013](https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.07.013).
- Gockel S.N., Hull K.L. 2015. Chloroform as a Carbon Monoxide Precursor: In or Ex Situ Generation of CO for Pd-Catalyzed Aminocarbonylations. *Organic Letters* 17(13), str. 3236–3239.
DOI: [10.1021/acs.orglett.5b01385](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01385).
- Green J.D. 2018. Distillation. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*
DOI: [10.1016/b978-0-12-409547-2.14523-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.14523-8).
- Hall D.W., Sandrin J.A., McBride R.E. 1990. An overview of solvent extraction treatment technologies. *Environmental Progress* 9(2), str. 98–105. DOI: [10.1002/ep.670090217](https://doi.org/10.1002/ep.670090217).
- Hamid M.H.S.A., Slatford P.A., Williams J.M.J. 2007. Borrowing Hydrogen in the Activation of Alcohols. *Advanced Synthesis i Catalysis* 349(10), str. 1555–1575. DOI: [10.1002/adsc.200600638](https://doi.org/10.1002/adsc.200600638).
- He Z.-T., Hartwig J.F. 2019. Palladium-Catalyzed α -Arylation of Carboxylic Acids and Secondary Amides via a Traceless Protecting Strategy. *Journal of the American Chemical Society* 141(30), str. 11749–11753.
DOI: [10.1021/jacs.9b03291](https://doi.org/10.1021/jacs.9b03291).
- Hill A.J., Cox M.V. 1926. Some amidines of the holocaine type II. Ester-substituted amidines. *Journal of the American Chemical Society* 48(12), str. 3214–3219. DOI: [10.1021/ja01691a031](https://doi.org/10.1021/ja01691a031).

- Hornung C.H., Mackley M., Ley S. 2007. A Microcapillary Flow Disc Reactor for Organic Synthesis. *Organic Process Research & Development* 11(3), str. 399–405. DOI: [10.1021/op700015f](https://doi.org/10.1021/op700015f).
- Howland R.H. 2015. Bupirone: Back to the Future. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* 53(11), str. 21–24. DOI: [10.3928/02793695-20151022-01](https://doi.org/10.3928/02793695-20151022-01).
- Irvine J., Afrose A., Islam N. 2017. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44(2), str. 173–183. DOI: [10.1080/03639045.2017.1391838](https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838).
- Isac-García J., Dobado J.A., Calvo-Flores F.G., Martínez-García H. 2016. Organic Synthesis Experiments, W: J. Isac-García, J.A. Dobado, F.G. Calvo-Flores, H. Martínez-García (red.) *Experimental Organic Chemistry*. Academic Press, Cambridge, str. 239–289. DOI: [10.1016/C2015-0-00644-X](https://doi.org/10.1016/C2015-0-00644-X).
- Ismael A., Gevorgyan A., Skrydstrup T., Bayer A. 2020. Renewable Solvents for Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions. *Organic Process Research & Development* 24, str. 2665–2675. DOI: [10.1021/acs.oprd.0c00325](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00325).
- Jensen R.K., Thykier N., Enevoldsen M.V., Lindhardt A.T. 2017. A High Mobility Reactor Unit for RiD Continuous Flow Transfer Hydrogenations. *Organic Process Research & Development* 21(3), str. 370–376. DOI: [10.1021/acs.oprd.6b00441](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00441).
- Kawamura M., Cui D.-M., Shimada S. 2006. Friedel-Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents. *Tetrahedron* 62(39), str. 9201–9209. DOI: [10.1016/j.tet.2006.07.031](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.031).
- Khan K.M., Khan M.Z., Taha M., Maharvi G.M., Saify Z.S., Parveen S., Choudhary M.I. 2009. Leishmanicidal potential of N-substituted morpholine derivatives: Synthesis and structure–activity relationships. *Natural Product Research* 23, str. 479–484 DOI: [10.1080/14786410802090359](https://doi.org/10.1080/14786410802090359).
- Khan R.H. 2000. Tellurium mediated reduction of aromatic nitro groups. *Journal of Chemical Research* 2000(6), str. 290–291. DOI: [10.3184/030823400103167336](https://doi.org/10.3184/030823400103167336).
- Khatik G.L., Kumar V., Nair V.A. 2012. Reversal of Selectivity in Acetate Aldol Reactions of N-Acetyl-(S)-4-isopropyl-1-[(R)-1-phenylethyl]imidazolidin-2-one. *Organic Letters* 14(10), str. 2442–2445. DOI: [10.1021/ol300949s](https://doi.org/10.1021/ol300949s).
- Kiss A.A. 2013. Distillation technology – still young and full of breakthrough opportunities. *Journal of Chemical Technology i Biotechnology* 89(4), str. 479–498. DOI: [10.1002/jctb.4262](https://doi.org/10.1002/jctb.4262).
- Kiss A.A., Kattan Readi O.M. 2018. An industrial perspective on membrane distillation processes. *Journal of Chemical Technology i Biotechnology* 93(8), str. 2047–2055. DOI: [10.1002/jctb.5674](https://doi.org/10.1002/jctb.5674).
- Kjonaas R.A., Williams P.E., Counce D.A., Crawley L.R. 2011. Synthesis of Ibuprofen in the Introductory Organic Laboratory. *Journal of Chemical Education* 88(6), str. 825–828. DOI: [10.1021/ed100892p](https://doi.org/10.1021/ed100892p).
- Kockmann N. 2014. History of Distillation. W: A.S.E. Górak (red.) *Distillation Fundamentals and Principles*. Academic Press, Cambridge, str. 1–43. DOI: [10.1016/b978-0-12-386547-2.00001-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386547-2.00001-6).
- Konieczny H. 1973. *Podstawy technologii chemicznej*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa.
- Konstan M.W., Byard P.J., Hoppel C.L., Davis P.B. 1995. Effect of High-Dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 332(13), str. 848–854. DOI: [10.1056/nejm199503303321303](https://doi.org/10.1056/nejm199503303321303).
- Kramer H.J.M., van Rosmalen G.M. 2000. Crystallization. W: *Encyclopedia of Separation Science*, Academic Press, Cambridge, str. 64–84.
- Kuczyński L. 1963. *Technologia środków leczniczych*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa.
- Kulkarni A.A. 2014. Continuous flow nitration in miniaturized devices. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 10, str. 405–424. DOI: [10.3762/bjoc.10.38](https://doi.org/10.3762/bjoc.10.38).
- Kumagai H., Matsui H., Ohgishi K., Ogata K., Yamada H., Ueno T., Fukami H. 1969. Synthesis of 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine from L-tyrosine and pyrocatechol by crystalline β -tyrosinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 34(3), str. 266–270. DOI: [10.1016/0006-291x\(69\)90826-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(69)90826-2).
- Kumar P., Kumar Upadhyay R., Kumar Pandey R. 2004. Asymmetric dihydroxylation route to (R)-isoprenaline, (R)-norfluoxetine and (R)-fluoxetine. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), str. 3955–3959. DOI: [10.1016/j.tetasy.2004.11.005](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.11.005).
- Labes R., Mateos C., Battilocchio C., Chen Y., Dingwall P., Cumming G.R., Rincón J.A., Nieves-Remacha M.J., Ley S.V. 2018. Fast Continuous Alcohol Amination Employing a Hydrogen Borrowing Protocol. *Green Chemistry* 21, str. 59–63. DOI: [10.1039/c8gc03328e](https://doi.org/10.1039/c8gc03328e).
- Lamb Y.N. 2020. Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy. *CNS Drugs* 34, str. 207–218. DOI: [10.1007/s40263-020-00703-x](https://doi.org/10.1007/s40263-020-00703-x).
- Larsen J.K., Holm P., Mikkelsen P.L. 1984. Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 70(3), str. 254–260. DOI: [10.1111/j.1600-0447.1984.tb01206.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1984.tb01206.x).

- Lescot C., Nielsen D.U., Makarov I.S., Lindhardt A.T., Daasbjerg K., Skrydstrup T. 2014. Efficient Fluoride-Catalyzed Conversion of CO₂ to CO at Room Temperature. *Journal of the American Chemical Society* 136(16), str. 6142–6147. DOI: [10.1021/ja502911e](https://doi.org/10.1021/ja502911e).
- Ligneau X., Shah R.R., Berrebi-Bertrand I., Mirams G.R., Robert P., Landais L., Maison-Blanche P., Faivre J.-F., Lecomte J.-M., Schwartz J.-C. 2017. Nonclinical cardiovascular safety of pitolisant: comparing International Conference on Harmonization S7B and Comprehensive in vitro Pro-arrhythmia Assay initiative studies. *British Journal of Pharmacology* 174(23), str. 4449–4463. DOI: [10.1111/bph.14047](https://doi.org/10.1111/bph.14047).
- Limpricht H. 1898. Ueber die Verbindungen aus Benzoylchlorid oder Phtalylchlorid und den Estern der drei Oxybenzoësäuren. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 303, str. 274–289. DOI: [10.1002/jlac.18983030303](https://doi.org/10.1002/jlac.18983030303).
- Li S., Yang J. 2020. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 13, str. 79–84. DOI: [10.1080/17512433.2020.1714435](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1714435).
- Lo T.C., Baird M.H.I., Hanson C. 1983. *Handbook of solvent extraction*. Wiley, New York.
- Lupton R., Allwood J. 2017. Hybrid Sankey diagrams: Visual analysis of multidimensional data for understanding resource use. *Resources, Conservation and Recycling* 124, str. 141–151. DOI: [10.1016/b978-0-12-386547-2.00001-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386547-2.00001-6).
- McBee E.T., Hass H.B., Neher C.M., Strickland H. 1942. Chlorination of Methane. *Industrial & Engineering Chemistry* 34(3), str. 96–300. DOI: [10.1021/ie50387a009](https://doi.org/10.1021/ie50387a009).
- McCabe W.L., Smith J.C., Harriott P. (red.) 1993. *Unit Operations of Chemical Engineering*. 5 wyd. McGraw Hill, New York.
- Molloy B., Schmiegel K.K. 1982. *Aryloxy Phenyl Propyl-amines*. Numer patentu: 4314081.
- Moody C., Pitts M. 1998. Indium as a Reducing Agent: Reduction of Aromatic Nitro Groups. *Synlett* 1998(9), str. 1028–1028. DOI: [10.1055/s-1998-1837](https://doi.org/10.1055/s-1998-1837).
- More J.D. 2008. Synthesis of the Commercial Antidepressant Moclobemide. *Journal of Chemical Education* 85(10), str. 1424–1425. DOI: [10.1021/ed085p1424](https://doi.org/10.1021/ed085p1424).
- Mou J., Zong Z.-M., Wei X.-Y. 2008. Facile synthesis of anxiolytic buspirone. *Organic Preparations and Procedures International* 40(4), str. 391–394. DOI: [10.1080/00304940809458099](https://doi.org/10.1080/00304940809458099).
- Nicholson J.S., Adams S.S. 1964. *Antiinflammatory agents*. Numer patentu: GB971700.
- Nielsen R.F., Huusom J.K., Abildskov J. 2017. Driving Force Based Design of Cyclic Distillation, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 56(38), str.10833–10844. DOI: [10.1021/acs.iecr.7b01116](https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b01116).
- Ogawa J., Shimizu S. 2002. Industrial microbial enzymes: their discovery by screening and use in large-scale production of useful chemicals in Japan. *Current Opinion in Biotechnology* 13(4), str. 367–375. DOI: [10.1016/s0958-1669\(02\)00331-2](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(02)00331-2).
- Olmsted J.A. 1998. Synthesis of Aspirin: A General Chemistry Experiment. *Journal of Chemical Education* 75(10), str. 1261–1263. DOI: [10.1021/ed075p1261](https://doi.org/10.1021/ed075p1261).
- Othmer D.F., Jacobs Jr. J.J., Levy J.F. 1942. Nitration of Benzene. *Industrial i Engineering Chemistry* 34(3), str. 286–291. DOI: [10.1021/ie50387a007](https://doi.org/10.1021/ie50387a007).
- Perrin D.D., Armarego W.L. (red.). 1988. *In Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press, Oxford.
- Rainsford K.D. 2009. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 17(6), str. 275–342. DOI: [10.1007/s10787-009-0016-x](https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x).
- Rana D.A., Vyas F.I., Patel P.M., Bhavsar R.H. 2014. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspectives in Clinical Research* 5(1), str. 25–31. DOI: [10.4103/2229-3485.124567](https://doi.org/10.4103/2229-3485.124567).
- Reddihough D.S., Marraffa C., Mouti A., O'Sullivan M., Lee K.J., Orsini F., Hazell P., Granich J., Whitehouse A.J.O., Wray J., Dosefor D., Santosh P., Silove N., Kohn M. 2019. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Association* 322(16), str. 1561–1569. DOI: [10.1001/jama.2019.14685](https://doi.org/10.1001/jama.2019.14685).
- Ritsert K. 1902. *Pharmazeutische Zeitung* 47.
- Robertson D.W. 1988. The absolute configurations and pharmacological activities of the optical isomers of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* 31(7), str. 1412–1417. DOI: [10.1021/jm00402a027](https://doi.org/10.1021/jm00402a027).
- Romigi A., Vitrani G., Lo Giudice T., Centonze D., Franco V. 2018. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 80, str. 2665–2675. DOI: [10.2147/dddt.s101145](https://doi.org/10.2147/dddt.s101145).
- Rydberg J. (red.). 2004. *Solvent Extraction Principles and Practice*. CRC Press.
- Saidur R., Elcevvadi E.T., Mekhilef S., Safari A., Mohammed H.A. 2011. An overview of different distillation methods for small scale applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 15(9), str. 4756–4764. DOI: [10.1016/j.rser.2011.07.077](https://doi.org/10.1016/j.rser.2011.07.077).

- Salkowski H. 1895. *Berichte* 28, str. 1921,
- Sallarés J., Petschen I., Camps X., Schunack W., Stark H., Capet M. 2007. *Process for preparing 1-[3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl]-piperidine*. Numer patentu: WO 2007/006708.
- Sartori G., Maggi R. 2006. Use of Solid Catalysts in Friedel–Crafts Acylation Reactions. *Chemical Reviews* 106(3), str. 1077–1104. DOI: [10.1021/cr040695c](https://doi.org/10.1021/cr040695c).
- Sayyed I.A., Sudalai A. 2004. Asymmetric synthesis of l-DOPA and (R)-selegiline via, OsO₄-catalyzed asymmetric dihydroxylation. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(19), str. 3111–3116. DOI: [10.1016/j.tetasy.2004.08.007](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.08.007).
- Schmidt M. 2008. The Sankey Diagram in Energy and Material Flow Management. *Journal of Industrial Ecology*, 12(1), str. 82–94. DOI: [10.1111/j.1530-9290.2008.00004.x](https://doi.org/10.1111/j.1530-9290.2008.00004.x).
- Schwartz J. 2011. The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British Journal of Pharmacology* 163, str. 713–721.
- Schwartz J.-C. 2011. The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British Journal of Pharmacology* 163(4), str. 713–721. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x).
- Setnik B., McDonnell M., Mills C., Scart-Grès C., Robert P., Dayno J.M., Schwartz J.-C. 2019. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H₃-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 43(4), nr artykułu 252. DOI: [10.1093/sleep/zsz252](https://doi.org/10.1093/sleep/zsz252).
- Shekunov B.Y., Chattopadhyay P., Tong H.H.Y., Chow A.H.L. 2006. Particle Size Analysis in Pharmaceutics: Principles, Methods and Applications. *Pharmaceutical Research* 24(2), str. 203–227. DOI: [10.1007/s11095-006-9146-7](https://doi.org/10.1007/s11095-006-9146-7).
- Shekunov B.Y., York P. 2000. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design, *Journal of Crystal Growth* 211(1–4), str. 122–136. DOI: [10.1016/s0022-0248\(99\)00819-2](https://doi.org/10.1016/s0022-0248(99)00819-2).
- Sheldon R.A. 1997. Catalysis: The Key to Waste Minimization. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 68(4), str. 381–388. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-4660\(199704\)68:4<381::aid-jctb620>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4660(199704)68:4<381::aid-jctb620>3.0.co;2-3).
- Silver S., Gano D., Gerretsen P. 2008. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *Journal of Paediatrics and Child Health* 44, str. 3–9. DOI: [10.1111/j.1440-1754.2007.01206.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01206.x).
- Srinivas M., Hudwekar A.D., Venkateswarlu V., Sawant S.D., Lakshma Reddy G., Kumar K.A.A., Vishvakarma R. 2015. A metal-free approach for transamidation of amides with amines in aqueous media. *Tetrahedron Letters* 56(33), str. 4775–4779. DOI: [10.1016/j.tetlet.2015.06.052](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.06.052).
- Sternic N., Kacar A., Filipovic S., Svetel M., Koscic V.S. 1998. The therapeutic effect of moclobemide, a reversible selective monoamine oxidase A inhibitor, in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 21(2), str. 93–96,
- Strichartz G. 1976. Molecular Mechanisms of Nerve Block by Local Anesthetics. *Anesthesiology* 45(4), str. 421–441. DOI: [10.1097/0000542-197610000-00012](https://doi.org/10.1097/0000542-197610000-00012).
- Sud S., Kamath A. 2013. Methods of size reduction and factors affecting size reduction in pharmaceutics. *International Research Journal of Pharmacy* 4(8), str. 57–64. DOI: [10.7897/2230-8407.04810](https://doi.org/10.7897/2230-8407.04810).
- Szczańska K., Karcz T., Mogilski S., Siwek A., Kuder K.J., Latacz G., Kubacka M., Hagenow S., Lubelska A., Olejarz A., Kotańska M., Sadek B., Stark H., Kieć-Kononowicz K. 2018. Synthesis and biological activity of novel tert-butyl and tert-pentylphenoxyalkyl piperazine derivatives as histamine H₃R ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry* 152, str. 223–234. DOI: [10.1016/j.ejmech.2018.04.043](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.043).
- Tao C.-Z., Li J., Fu Y., Liu L., Guo Q.-X. 2008. Copper-catalyzed synthesis of primary arylamines from aryl halides and 2,2,2-trifluoroacetamide. *Tetrahedron Letters* 49(1), str. 70–75. DOI: [10.1016/j.tetlet.2007.11.012](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.11.012).
- Thakur R.K., Vial C., Nigam K.D.P., Nauman E.B., Djelveh G. 2003. Static Mixers in the Process Industries – A Review. *Chemical Engineering Research and Design* 81(7), str. 787–826. DOI: [10.1205/026387603322302968](https://doi.org/10.1205/026387603322302968).
- Thomas N., Mavukkandy M.O., Loutatidou S., Arafat H.A. 2017. Membrane distillation research & implementation: Lessons from the past five decades. *Separation and Purification Technology* 189, str. 108–127. DOI: [10.1016/j.seppur.2017.07.069](https://doi.org/10.1016/j.seppur.2017.07.069).
- Thorpy M. 2020. Recently Approved and Upcoming Treatments for Narcolepsy. *CNS Drugs* 34(1), str. 9–27. DOI: [10.1007/s40263-019-00689-1](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00689-1).
- Tracy T., Hall S.D. 1992. Metabolic inversion of (R)-ibuprofen. Epimerization and hydrolysis of ibuprofenyl-coenzyme A. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals* 20 (2), str. 322–327,
- Ulrich J., Jones M.J. 2004. Industrial Crystallization. *Chemical Engineering Research and Design* 82(12), str. 1567–1570. DOI: [10.1205/cerd.82.12.1567.58038](https://doi.org/10.1205/cerd.82.12.1567.58038).

- Vardanyan R.S., Hruby V.J. 2006. Local Anesthetics, W: R.S. Vardanyan, V.J. Hruby (red.) *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier, Amsterdam, str. 9–18.
- Wágner G., Mocking T.A.M., Arimont M., Provensi G., Rani B., Silva-Marques B., Latacz G., Da Costa Pereira D., Karatzidou C., Vischer H.F., Wijtmans M., Kieć-Kononowicz K., de Esch I.J.P., Leurs R. 2019. 4-(3-Aminoazetidín-1-yl)pyrimidin-2-amines as High-Affinity Non-imidazole Histamine H3 Receptor Agonists with in Vivo Central Nervous System Activity. *Journal of Medical Chemistry* 62, str. 10848–10866. Dostępne online: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.9b01462> (dostęp: 12.10.2021).
- Walsh B.T., Agras W.S., Devlin M.J., Fairburn C.G., Wilson G.T., Kahn C., Chally M.K. 2000. Fluoxetine for Bulimia Nervosa Following Poor Response to Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* 157(8), str. 1332–1334. DOI: [10.1176/appi.ajp.157.8.1332](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1332).
- Wang G., Liu X., Zhao G. 2005. Polymer-supported chiral sulfonamide catalyzed one-pot reduction of β -keto nitriles: a practical synthesis of (R)-fluoxetine and (R)-duloxetine. *Tetrahedron: Asymmetry* 16(10), str. 1873–1879. DOI: [10.1016/j.tetasy.2005.04.002](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.04.002).
- Wang G.-B., Wang L.-F., Li C.-Z., Sun J. 2012. A facile and efficient method for the selective deacylation of N-arylacetamides and 2-chloro-N-arylacetamides catalyzed by SOCl₂. *Research on Chemical Intermediates* 38(1), str. 77–89. DOI: [10.1007/s11164-011-0327-6](https://doi.org/10.1007/s11164-011-0327-6).
- Wang L., Li P., Wu Z., Yan J., Wang M., Ding Y. 2003. Reduction of Nitroarenes to Aromatic Amines with Nanosized Activated Metallic Iron Powder in Water. *Synthesis* 2003(13), str. 2001–2004. DOI: [10.1055/s-2003-41021](https://doi.org/10.1055/s-2003-41021).
- Wang Y., Wei C., Tang R., Zhan H., Liu Z., Tao W., Fang Z. 2018. Silver-catalyzed intermolecular amination of fluoroarenes. *Organic i Biomolecular Chemistry* 16, str. 6191–6194. DOI: [10.1039/c8ob01749b](https://doi.org/10.1039/c8ob01749b).
- Wei Y., Xuan Q., Zhou Y., Song Q. 2018. Reductive N-Alkylation of Primary and Secondary Amines Using Carboxylic Acids and Borazane under Mild Conditions. *Organic Chemistry Frontiers* 5(24), str. 510–514. DOI: [10.1039/c8qo00942b](https://doi.org/10.1039/c8qo00942b).
- Wells A.F. 1946. XXI. Crystal habit and internal structure – I. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 37(266.), str. 184–199. DOI: [10.1080/14786444608561072](https://doi.org/10.1080/14786444608561072).
- Wenthur C.J., Bennett M.R., Lindsley C.W. 2013. Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chemical Neuroscience* 5(1), str. 14–23. DOI: [10.1021/cn400186j](https://doi.org/10.1021/cn400186j).
- Whitfield A.C., Moore B.T., Daniels R.N. 2014. Classics in Chemical Neuroscience: Levodopa. *ACS Chemical Neuroscience* 5(12), str. 1192–1197. DOI: [10.1021/cn5001759](https://doi.org/10.1021/cn5001759).
- Wong D.T., Horng J.S., Bymaster F.P., Hauser K.L., Molloy B.B. 1974. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sciences* 15(3), str. 471–479. DOI: [10.1016/0024-3205\(74\)90345-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(74)90345-2).
- Wong D.T., Bymaster F.P., Engleman E.A. 1995. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sciences* 57(5), str. 411–441. DOI: [10.1016/0024-3205\(95\)00209-o](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00209-o).
- Wood B., Girard K.P., Polster C.S., Croker D.M. 2019. Progress to date in the design and operation of continuous crystallization processes for pharmaceutical applications. *Organic Process Research and Development* 23, str. 122–144. DOI: [10.1021/acs.oprd.8b00319](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00319).
- Wu Y.-H., Rayburn J.W., Allen L.E., Ferguson H.C., Kissel J.W. 1972. Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones. *Journal of Medicinal Chemistry* 15(5), str. 477–479. DOI: [10.1021/jm00275a009](https://doi.org/10.1021/jm00275a009).
- Wuts P. 2014. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley.
- Wu X., Fan W., Pan Y., Zhai Y., Niu Y., Li C., Mei Q. 2014. Synthesis, Crystal Structure and Anti-Fatigue Effects of Some Benzamide Derivatives. *Molecules* 19(1), str. 1034–1046. DOI: [10.3390/molecules19011034](https://doi.org/10.3390/molecules19011034).
- Yoon N.M. 1996. Selective reduction of organic compounds with aluminum and boron hydrides. *Pure and Applied Chemistry* 68(4), str. 843–848. DOI: [10.1351/pac199668040843](https://doi.org/10.1351/pac199668040843).
- Yoshida M., Otake H., Doi T. 2014. An Efficient Partial Reduction of α,β -Unsaturated Esters Using DIBAL-H in Flow. *European Journal of Organic Chemistry* 2014(27), str. 6010–6016. DOI: [10.1002/ejoc.201402675](https://doi.org/10.1002/ejoc.201402675).
- Youdim M.B.H., Endmondson D., Tipton K.F. 2006. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature Reviews Neuroscience* 7(4), str. 295–309. DOI: [10.1038/nrn1883](https://doi.org/10.1038/nrn1883).
- Yu L. 2004. Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56(3), str. 349–369. DOI: [10.1016/j.addr.2003.10.012](https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.012).
- Zettlemoyer A. (red.) 1969. *Nucleation*. Dekker, New York.

INDEKS

Acetofenon, 45

ANILINA

OTRZYMYWANIE, 56, 58

Aspiryna, *patrz* kwas acetylosalicylowy

Barbital, 45

Benzokaina, 3, 103

metody syntezy, 103

przepisy preparatywne, 106

Buspiron, 3, 90, 91

Destylacja, 3, 7, 10, 24, 34, 68

frakcyjna, 9

zestaw, 10

pod zmniejszonym ciśnieniem, *patrz* próżniowa

prosta, 8

zestaw, 8

próżniowa, 10

zestaw, 11

rodzaje, 7

w przemyśle, 32

ciągła, 34

cykliczna, 34

jednostopniowa, 32

schemat aparatury, 32

membranowa, 34

okresowa, 34

wielostopniowa, 32

schemat aparatury, 33

wyparki, 32

z parą wodną, 11

zestaw, 12

DIBAL-H, 52, 55

Ekstrakcja, 13, 35

ciągła, 15

aparat ekstrakcyjny Soxhleta, 14, 15

nadkrytyczna, 35

prosta, 13

zestaw, 14

w przemyśle, 35

f, 80

Estry

otrzymywanie, 43, 55, 69, 70, 71, 72, 73, 96

Fenacetyna, 3, 95

metody syntezy, 96

przepis preparatywny, 98

schemat ideowy, 97

Fenobarbital, 45

Fluoksetyna, 79

schemat otrzymywania, 83

FTALAN DIBUTYLU

OTRZYMYWANIE, 75

schemat instalacji, 76

Glinowodorek litu, 54

Ibuprofen, 2, 3, 85

schemat otrzymywania, 89

Katalizator

heterogeniczny, 51

homogeniczny, 51

Kolumna destylacyjna, 9

Duftona, 9

Hempla, 9

Vigreux, 9

wypełnienie, 9

z gruszkowymi banieczkami, 9

Kolumna rektyfikacyjna, 33, 40, 41, 42, 48, 49, 57,

59, 62, 69, 75, 76, 78

Koncepcja technologiczna, 17

Krystalizacja, 3, 4, 7, 24, 30, 31, 80

rozpuszczalniki, 5

w przemyśle, 30

krystalizator, 31

zestaw, 6

Kwas acetylosalicylowy

otrzymywanie, 76

schemat ideowy, 19

schemat instalacji, 21

schemat strumieniowy, 20

Kwas barbiturowy, 44

L-DOPA, *patrz* lewodopa

Lewodopa, 3, 92

łamacz, 25

- stożkowy, 25
- szczękowy, 25
- walcowy, 25

Mielenie, 25, 26

Mieszanina racemiczna

- rozdział, 80

Mikroreaktor, 88

Młyn, 25, 26

- kulowy, 25
- tarczowy, 25

Moklobemid, 3, 98, 100

- metody syntezy, 99
- przepisy preparatywne, 101

Nucza, 29

Nukleacja, *patrz* zarodkowanie

OCTAN ETYLU

- OTRZYMYWANIE, 74
- schemat instalacji, 75**

Odstojnik, 28

Operacje jednostkowe, 20, 24, 97

- dynamiczne, 24
- mieszanie, 26
- typy, 27

 - cieczy w rurociągu, 27
 - mechaniczne, 27
 - pneumatyczne, 27

- urządzenia, 26
- rozdrabnianie, 24

 - metody, 24
 - urządzenia, 25

- rozdzielanie, 28, 35

 - filtracja

 - filtr bębnowy, 30
 - prasa filtracyjna, 29

 - sedymentacja, 28

- podział, 24
- z wymianą energii na sposób ciepła, 24

 - chłodzenie, 27, 28
 - konwekcja, 27
 - ogrzewanie, 27
 - promieniowanie, 27
 - przewodzenie, 27
 - z wymianą masy, 24

Parowanie, 7

Pitolisant, 2, 3, 90

Prawo

- Daltona, 12
- Nernsta, 14
- podziału, *patrz* Nernsta

Proces technologiczny, 2, 17, 19, 20, 24, 28, 30, 31, 32, 34, 77

- ciągły, 17
- periodyczny, 17

schemat

- ideowy, 19
- przykład, 19**
- instalacji, 20
- przykład, 21**
- ogólny, 18**
- strumieniowy, 19
- przykład, 20**

Procesy jednostkowe, 19, 36, 106

- acylowanie, 43, 72
- czynniki acylujące, 43
- Friedela Crafts'a, 44
- Friedela-Craftsa, 43
- grupa acylowa, 43
- jon acyliowy, 43
- katalizator, 43
- mocznika, 44
- procesy przemysłowe, 44

alkilowanie, 45, 46

BENZENU, 47

- alkenami, 50
- chloroalkanami, 49
- schemat instalacji, 49**
- etylenem**
- schemat instalacji, 48**
- czynniki alkilujące, 46
- Friedela-Craftsa, 45

PROCESY PRZEMYSŁOWE, 47

- typy, 45

chlorowcowanie, 36

chlorowanie, 36, 37, 39, 41

BENZENU, 41

schemat instalacji, 42

czynniki chlorujące, 37

chlerek benzylidynu, 38

chlerek sulfurylu, 38

chlerek tionylu, 38

chlorki fosforu, 38

chlorowodór, 37

fosgen, 38

gazowy chlor, 37

podchloryn, 38

reakcja Sandmeyera, patrz reakcja Sandmeyera

metanu, 39

mechanizm, 39

schemat instalacji, 40

ODPADY, 42

procesy przemysłowe, 39

estryfikacja, 69, 70, 71, 72

ACYLOWANIE, 72

BEZPOŚREDNIA, 71

procesy przemysłowe, 74

transestryfikacja, 69

acydoliza, 73

alkoholiza, 72

nitrowanie, 43, 44, 77, 78

BENZENU, 78

schemat instalacji, 78

jon nitroniowy, 77

mechanizm, 77

procesy przemysłowe, 78

redukcja, 50, 51, 53, 54, 55

czynniki redukujące, 53

metody chemiczne, 50

metody elektrolityczne, 51

metody katalityczne, 51

NITROBENZENU, 56

schemat instalacji, 57

WODOREM, 58

schemat instalacji, 59

procesy przemysłowe, 56

selektywność, 55

związków nitrowych, 53

utlenianie, 63, 64, 67

aldehydu octowego, 68

schemat instalacji, 69

czynniki utleniające, 64

mechanizm, 66

procesy przemysłowe, 67

typy, 63

uwodornienie, 59

BENZENU, 61

schemat instalacji, 61

FENOLU, 62

schemat instalacji, 62

katalizatory, 60

procesy przemysłowe, 61

Prozac, patrz fluoksetyna

Reakcja

aminokarbonylowania, 100

asymetryczna dihydroksylacja, 84

Darzensa

mechanizm, 86

haloformowa, 65

Mitsunobu, 82

mechanizm, 82

Sandmeyera, 39

transmetalowanie, 104

Roztwór przesycony, 4

Stosunek eudysmiczny, 80

Symbol graficzny, 19, 21

Szlam, 28

Technologia chemiczna, 15, 16

Temperatura wrzenia, 7

Trimetozyna, 3, 94, 95

Wydajność aparatu, 24

Wykres Sankey'a, *patrz* schemat strumieniowy

Zarodkowanie, 4

problemy, 4

Zielona chemia, 16

