

СИНТЕЗ ПАРАЦЕТАМОЛА В МИКРОКАНАЛЕ

Шишанов М.В., Морозов Н.В.

Шишанов Михаил Валентинович (ORCID 0000-0003-2861-5878),
Морозов Никита Вячеславович (ORCID 0009-0001-4045-5355)
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
г. Москва, Россия. 125047, Московская область, г. Москва, Миусская площадь, 9.
E-mail: shishanov.m.v@muctr.ru, nikitka_morozov_1294@mail.ru

Работа посвящена способу получения Парацетамола в микроканале. Технология микрореакций нашла широкое применение в малотоннажной химии, за счет высоких выходов, селективности и др. Проведена численная и экспериментальная оптимизация процесса получения Парацетамола в микроканале. Варьировались такие параметры, как температура реакции, соотношение компонентов, время пребывания реагентов. Установлены оптимальные технологические параметры процесса.

Ключевые слова: малотоннажная химия, технология микрореакций, парацетоаминофенол, парацетамол, оптимальные параметры

SYNTHESIS OF PARACETAMOL IN THE MICROCHANNEL

Shishanov M.V., Morozov N.V.

Shishanov Mikhail Valentinovich (ORCID 0000-0003-2861-5878), Morozov Nikita Vyacheslavovich (ORCID 0009-0001-4045-5355)
Russian University of Chemical Technology DI. Mendeleev,
Moscow, Russia. 125047, Moscow region, Moscow, Miusskaya square, 9.
E-mail: shishanov.m.v@muctr.ru, nikitka_morozov_1294@mail.ru

The work is devoted to the method of obtaining Paracetamol in the microchannel. The technology of microreactions has found wide application in low-tonnage chemistry, due to high yields, selectivity, etc. Numerical and experimental optimization of the process of obtaining Paracetamol in the microchannel has been carried out. Parameters such as reaction temperature, component ratio, and residence time of reagents varied. The optimal technological parameters of the process have been established.

Keywords: low-tonnage chemistry, technology of microreactions, para acetaminophenol, paracetamol, optimal parameters

ВВЕДЕНИЕ

4-Ацетоаминофенол - действующее фармацевтическое вещество, анальгетик и антипиретик (оказывает жаропонижающее действие) используют при производстве лекарственных средств с разными наименованиями, например, такие как «Цитрамон», «Колд-рекс», «Панадон» и т.д., включая «Парацетамол».

Основными способами получения парацетамола – являются: каталитический синтез из нитрозофенола на палладиевоугольном катализаторе, с получением 4-аминофенола и его последующим ацилированием; прямой реакцией из 4-аминофенола с уксусными ангидридом или уксусной кислотой (рис. 1). В данной статье будет рассмотрена финальная реакция ацилирования амина-

группы ацилирующим агентом – уксусной кислотой. Классическое аппаратное оформление процесса – это емкостной реактор с мешалкой, в 4-аминофенол растворенный в воде (или в ином растворителе, например в спирте), добавляют уксусную кислоту.

В работах [1] описан способ получения парацетамола в объемном реакторе по реакции с уксусным ангидридом, выход подобной реакции достигает 72%, в патенте [2] авторы предлагают синтез органических молекул в реакторе с использованием микроволн, также отечественными авторами была проведена работа по получению активных фармацевтических субстанций, в частности ибупрофена, схожего по свойствам и применению с парацетамолом в проточном исполнении [3].

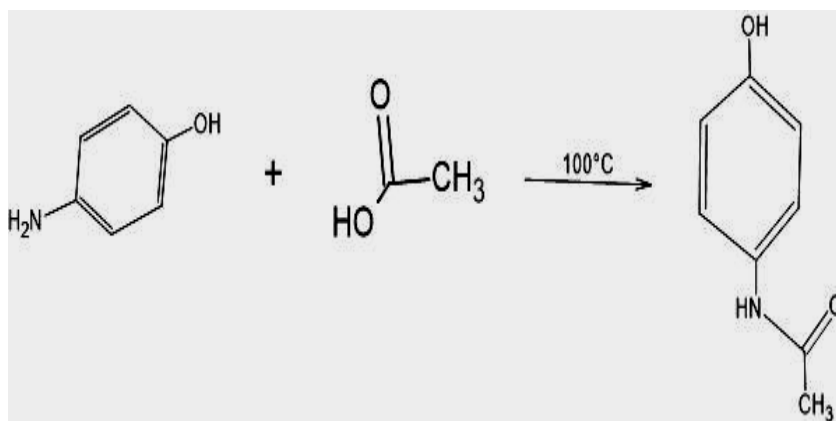


Рис. 1. Основная реакция получения Парацетамола □ реакция 4-аминофенола с уксусной кислотой
Fig. 1. The main reaction of receiving Paracetamol - reaction of 4-aminophenol with acetic acid

В других источниках описываются способы синтеза активных фармацевтических субстанций в микрореакторах [4-5].

Отдельно стоит отметить, что тема микрореакторов часто упоминается в различных работах [6-8], к примеру коллективом авторов статьи [6] описываются основные проблемы использования данной технологии, в качестве одной проблем декларируется недостаточная научно-техническая база, вследствие сложных физических процессов, протекающих в данном типе реактора, поэтому наработка базы данных по этой теме будет способствовать ее развитию, учитывая, что микрофлюидика имеет свои особенности. К примеру профессор Петербургского университета утверждает, что в некоторых случаях использование микрореакторов увеличивает интенсификацию процесса [9].

Реакция протекает небыстро, скорость реакции определяется температурой и временем пребывания в реакторе. Также из-за того, что продукт выпадает в осадок при охлаждении в проточном капиллярном реакторе (микроканал) наблюдается закупорка канала.

Цель данной работы - численная и экспериментальная оптимизация процесса получения Парацетамола в микроканале.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исходные материалы

4-Аминофенол (Extrapure, 98%, Pallav Chemicals), Уксусная кислота (Русхим, ХЧ), вода дистиллированная.

Измерения

Подтверждение получения искомого продукта проводили с помощью КР-спектроскопии. Количественное содержание получаемых веществ

в реакционной массе определяли посредством осаждения продукта из реакционной среды и дальнейшей его фильтрацией.

Оборудование

Магнитная мешалка IKA C-MAG, термостат Lynda, Проточный микрореактор, шприцевой насос, капилляр длиной 5 м и сечением 0,75 мм.

Методика

В стеклянной колбе для приготовления раствора на 150 мл растворяют 9 г 4-аминофенола, добавляя уксусную кислоту 68 мл, после полного растворения аминофенола, жидкость загружают в шприц. К шприцам присоединен капилляр с внутренним диаметром 0,75мм из PTFE пластика и длиной 5 м. Капилляр погружен в подогреваемую масляную ванну, точность поддержания температуры измеряется специальным щупом, установленным в плитке. Время пребывания реакционной смеси в реакторе регулируется скоростью подачи компонентов, которая задается непосредственно на шприцевых насосах (рис. 2).

При проведении серии экспериментов варьировались параметры: время пребывания (t , мин), температура (T , °C).

На рис 3 представлен план эксперимента по оптимизации процесса получения продукта в микроканале.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 показаны результаты первых 9 экспериментов, полученные в ходе эксперимента. Полученные результаты в экспериментах не противоречат логике, чем больше время пребывания и температура, тем выше выход. Одна точка заметно отличается от общей логики и зависимостей, что скорее всего связано с неточностью отбора проб или измерения.

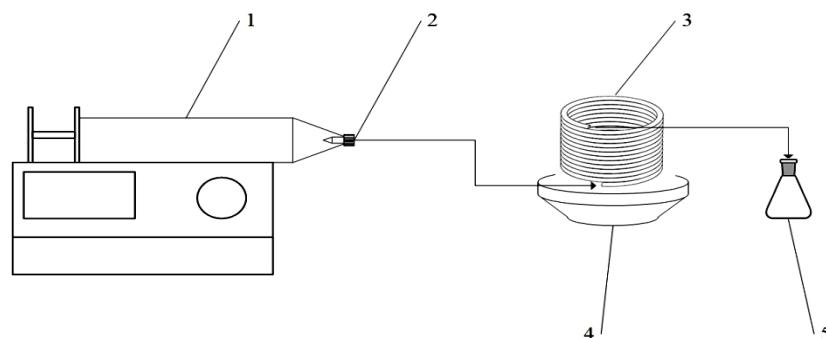


Рис. 2. Схема микрофлюидной установки синтеза парацетамола при нагревании
1 – шприцевые насосы SPLab01, 2 - фитинг 10-32 PEEK Long Male One Piece для 1/16" OD,
3 – микрофлюидный реактор-трубка 0,75 мм, 4 - нагревающий элемент (водяная баня),
5 – колба для сбора продукта

Fig. 2. Scheme of a microfluidic plant for the synthesis of paracetamol under heating
1 – syringe pumps SPLab01, 2 – fitting 10-32 PEEK Long Male One Piece for 1/16" OD,
3 – microfluidic reactor tube 0.75 mm, 4 – heating element (water bath),
5 – flask for collecting the product

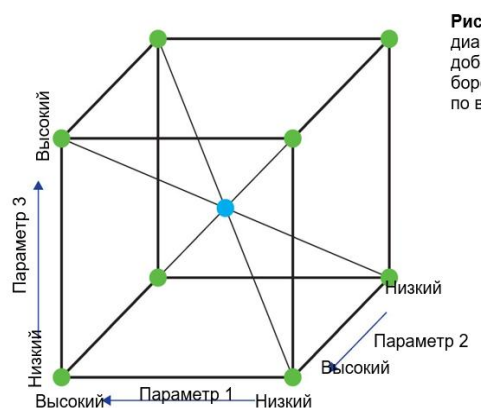


Рис. 3. План эксперимента
Fig.3. The experiment plan

Таблица 1

Анализ отклика
Table 1. Response analysis

№	Время пребывания, мин	Масса Амина, г	Масса уксусной кислоты, г	Температура, °С	Не прореагировавший реагент, %	Выход, %
1	4,42	9,06	32,69	80	62,98	37,02
2	11,04	9	65,38	80	23,37	76,63
3	11,04	9,06	32,69	80	27,11	72,89
4	4,42	9	65,38	80	28,55	71,45
5	4,42	9,06	32,69	100	7,35	92,65
6	11,04	9	65,38	100	13,52	86,48
7	11,04	9,06	32,69	100	15,87	84,13
8	4,42	9	65,38	100	47,93	52,07
9	6,31	9	49,04	90	24,08	75,92

Создана математическая модель, отражающая зависимость между заранее определенными факторами и критерием «Выход продукта». Заметно также, что небольшое изменение концентрации трифторуксусной кислоты оказывает значительно большее воздействие при низкой темпе-

ратуре, чем при высокой. Анализ отклика по температуре выявил существенную взаимосвязь между факторами «температура», «Время пребывания» и «Выход». График математической модели показывает влияние взаимодействия факторов на реакцию (рис. 4).

Трёхмерная диаграмма процесса

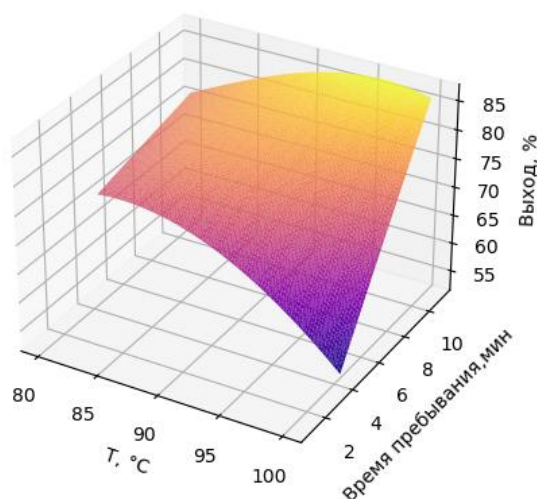


Рис. 4. Трёхмерный график отклика
Fig. 4. Three-dimensional response schedule

Комбинирование двух математических моделей позволит определить наилучшие возможные условия реакции. В представленном примере высокая степень конверсии 4-аминофенола была достигнута при большой температуре и длительном времени пребывания.

Эти условия соответствуют верхнему правому углу контурной диаграммы (рис. 5). Контурная диаграмма также показывает, что оптимальные условия, по всей видимости, еще не достигнуты и, таким образом, модель может быть улучшена с помощью дальнейших исследований по методу моделирования эксперимента.

Двухмерная контурная диаграмма

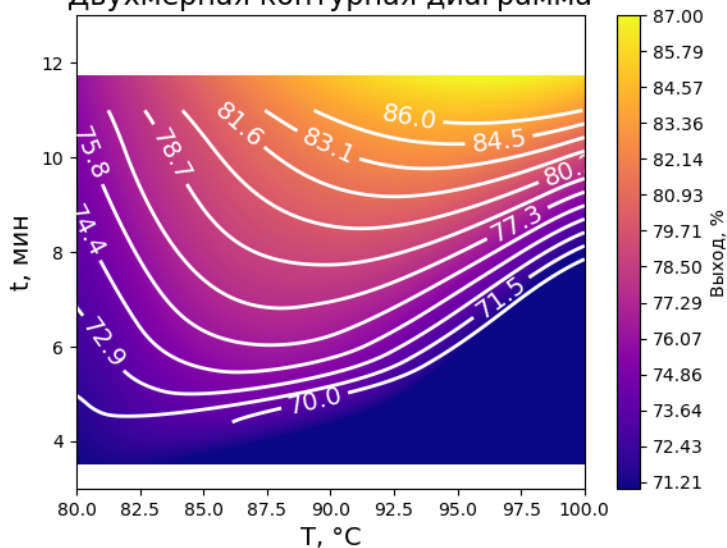


Рис. 5. Контурная диаграмма эксперимента
Fig. 5. Contour diagram of the experiment

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведена численная и экспериментальная оптимизация процесса получения Парацетамола в микроканале, варьировались такие параметры как: температура реакции, время пребывания реакционной смеси в канале.

В ходе эксперимента было получены зависимости выхода целевого продукта (парацетамола) от зависимых параметров. Было выявлено что больший выход реакции достигается при большей

температуре и большем времени пребывания, однако, в ходе эксперимента не были получены оптимальные условия, таким образом модель может быть улучшена в дальнейших исследованиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова Е.Н., Шишанов М.В. Использование онлайн ик-спектроскопии в фармацевтической промышленности на примере парацетамола. Сборник научных трудов Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: тезисы докладов I Школы молодых ученых. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2021. 116 с.
2. Патент N 5932075 США, Batch microwave reactor, опублик. 03.08.1999. Christopher Roy Strauss, Robert William, Kevin David Raner, John Stanley Thorn.
3. Наркевич И.А., Тарасов И.Н., Голант З.М., Алехин А.В. Современные технологии синтеза фармацевтических субстанций: на пути к высокоэффективному производству. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 11. С. 36-40. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-36-40>
4. Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Панов А.В., Биглов Р.Р., Кузнецов А.С. Управление качеством химико-технологического процесса непрерывного синтеза фармацевтических субстанций лекарственных соединений в проточных микрореакторах. *Тонкие химические технологии*. 2021; 16(3): 252-266. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-252-266>
5. Сахин С., Мяки-арвела П., Кангас М., Эрянен К., Вярна Ю., Салми Т., Мурзин Д.Ю. Каталитическое ацилирование липазой в проточном реакторе непрерывного действия с нисходящим потоком. Кинетика и катализ. Химико-технологический факультет, Университет Або Академи, Турку, Финляндия, 2012. 716 с.
6. Наркевич И.А., Голант З.М., Сёмин А.А., Карташова Н.С., Теслев А.А. Анализ проблем, препятствующих внедрению современных технологий производства фармацевтических субстанций, и разработка предложений по их устранению. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017. № 4. С. 59-64.
7. Шишанов М.В., Кук Х.Г., Большаков И.А., Досов К.А., Морозов Н.В., Яшунин Д.В. Моделирование проточных микрореакторов. *Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение*. 2023. № 3(75). С. 97–106. DOI: 10.6060/snt.20237503.00013.
8. Шишанов М.В., Кук Х.Г., Досов К.А., Яшунин Д.В., Большаков И.А., Морозов Н.В. Смешение в микрофлюидике. *Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение*. 2023. № 4(76). С. 103–109. DOI: 10.6060/snt.20237604.00014.
9. Фридман Н.А. Возможности осуществления процессов нуклеофильного хлорирования в проточных микрореакторах. Молодая фармация - потенциал будущего. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2023. С. 50-55.

REFERENCES

1. Kuznetsova E.N., Shishanov M.V. The use of online infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry using the example of paracetamol. Collection of scientific papers Chemistry and technology of biologically active substances for medicine and pharmacy: abstracts of reports of the I School of Young Scientists. M.: RKHTU im. D.I. Mendeleeva, 2021. 116 p.
2. Patent 5932075 US, microwave batch reactor, published 08/03/1999 / Christopher Roy Strauss, Robert William, Kevin David Brunner, John Stanley Thorne.
3. Narkevich I.A., Tarasov I.N., Golant Z.M., Alekhin A.V. Modern technologies for the synthesis of pharmaceutical substances: towards highly efficient production. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2015. T. 49, N 11. P. 36-40. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-36-40>
4. Korniyushko V.F., Nikolaeva O.M., Panov A.V., Biglov R.R., Kuznetsov A.S. Quality management of the chemical-technological process for continuous synthesis of pharmaceutical substances of medicinal compounds in flow microreactors. *Fine Chemical Technologies*. 2021; 16 (3): 252-266. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-252-266>
5. Sahin S., Mäki-arvela P., Kangas M., Eränen K., Värna J., Salmi T., Murzin D.Yu. Catalytic acylation with lipase in a continuous flow reactor with downward flow. Kinetics and catalysis. Department of Chemical Technology, Åbo Akademi University, Turku, Finland, 2012. 716 p.
6. Narkevich I.A., Golant Z.M., Semin A.A., Kartashova N.S., Teslev A.A. Analysis of problems that impede the implementation of modern technologies for the production of pharmaceutical substances and development of proposals for their elimination. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2017. N 4. P. 59-64.
7. Shishanov M.V., Kuk H.G., Bolshakov I.A., Dosov K.A., Morozov N.V., Yashunin D.V. Modeling of flow microreactors. *Modern high technology. Regional application*. 2023. N 3(75). P. 97–106. DOI: 10.6060/snt.20237503.00013
8. Shishanov M.V., Kuk H.G., Dosov K.A., Yashunin D.V., Bolshakov I.A., Morozov N.V. Mixing in microfluidics. *Modern high technology. Regional application*. 2023. N 4(76). P. 103–109. DOI: 10.6060/snt.20237604.00014
9. Fridman N.A. Possibility of carrying out nucleophilic chlorination processes in flow microreactors. Young pharmacy - the potential of the future. St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 2023. P. 50-55.

Поступила в редакцию(Received) 12.10.2024
Принята к опубликованию (Accepted) 01.17.2025