

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MANCA HRIBAR

**OPTIMIZACIJA PROIZVODNEGA  
PROCESA PERINDOPRILA**

**PERINDOPRIL PROCESS  
OPTIMISATION**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2012

*Magistrsko nalogo sem opravljala v Lek d.d., v Operativnem razvoju Proizvodnje Mengeš, pod mentorstvom izr.prof.dr. Marka Anderluha.*

### **Zahvala**

*Za strokovne nasvete in pomoč pri izdelavi magistrske naloge se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Marku Anderluhu in somentorju mag. Borutu Furlanu.*

*Za pomoč, spodbudo in prijetno druženje se tudi zahvaljujem vsem svojim bivšim sodelavcem iz oddelka TLCM. Hvala vam, ker ste mi s svojo dobro voljo popestrili še tako turobne dneve.*

*Na koncu bi se rada zahvalila še mojim prijateljem in domačim, ki so mi ves čas stali ob strani in vzdržali ob meni tudi takrat, ko mi je bilo najtežje.*

### **Izjava**

*Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Marka Anderluha, mag. farm in somentorstvom mag. Boruta Furlana, uni.dipl.kem.*

*Manca Hribar*

# KAZALO

POVZETEK .....	1
SEZNAM OKRAJŠAV .....	3
1. UVOD .....	4
1.1. PERINDOPRIL .....	4
1.1.1. Fizikalne lastnosti .....	4
1.1.2. Farmakološke lastnosti .....	4
1.1.3. Reakcijska shema sinteze perindoprila .....	7
1.1.4. Analiziranje produkta – ključne nečistote .....	10
1.2. PROCESNA KEMIJA .....	12
1.3. ZELENA KEMIJA .....	12
1.4. »ZELENA« TOPILA .....	16
2. NAMEN DELA .....	22
3. MATERIALI IN METODE .....	23
3.1. MATERIALI .....	23
3.2. METODE .....	23
4. EKSPERIMENTALNO DELO .....	25
4.1. SISTEMATIČNA IZVEDBA SINTEZ Z RAZLIČNIMI KOMBINACIJAMI TOPIL .....	25
4.2. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO G .....	28
4.2.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	29
4.2.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	31
4.2.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	32
4.2.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	34
4.3. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO »I« .....	35
4.3.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	37
4.3.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	37
4.3.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	38

4.3.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	40
4.3.5. Peta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	44
4.4. VELIKOLABORATORIJSKI POSKUS <sup>45</sup>	
4.5. REGENERACIJA TOPIL.....	48
5. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	49
5. 1. SISTEMATIČNA IZVEDBA SINTEZ Z RAZLIČNIMI KOMBINACIJAMI TOPIL.....	49
5.2. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO G .....	51
5.2.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	51
5.2.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G.....	53
5.2.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G .....	53
5.2.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G.....	55
5.3. OPTIMIZACIJA POSKUSA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO I .....	56
5.3.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I.....	56
5.3.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	57
5.3.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I.....	58
5.3.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	59
5.3.5. Peta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I .....	61
5.4. VELIKOLABORATORIJSKI POSKUS .....	62
5.5. REGENERACIJA TOPIL.....	63
5.5.1. Določitev vsebnosti vode v destilatu.....	63
5.5.2. Določitev hlapnih komponent v destilatu.....	64
5.5.3. Primerjava kvalitete produkta PDP-TOA, kristaliziranega iz regeneriranega topila 1 in PDP-TOA, kristaliziranega iz svežega topila 1 .....	66
SKLEP.....	67
LITERATURA:.....	68

## POVZETEK

V industriji si želimo razviti proizvodni postopek, ki bo enostaven, hiter, energetsko ugoden in varčen. Cilj magistrske naloge je bila optimizacija sinteze intermedjata perindopril – TOA (*t*-oktilamonijev perindoprilat), ki se uporablja za sintezo zdravilne učinkovine perindopril erbumin.

Intermediat perindopril – TOA po obstoječem postopku sintetiziramo tako, da v prvi stopnji (»coupling«) združimo Ic–Bz –PTS in EBA s HBTU »coupling« reagentom ob prisotnosti trietilamina v acetonitrilu v benzilno skupino zaščiteni perindoprilski intermediat (PDP – Bz). Acetonitril nato vakuumsko uparimo, uparek raztopimo v etilacetatu in speremo s 5 % vodno raztopino NaCl. Etilacetatno raztopino vakuumsko uparimo in preostanek raztopimo v izopropanolu. V drugi stopnji nato izopropilno raztopino PDP – Bz hidrogeniramo ob prisotnosti 10 % Pd katalizatorja na aktivnem oglju. Po končani reakciji katalizator odfiltriramo in filtrat vakuumsko skoncentriramo. Uparek v tretji stopnji raztopimo v acetonitrilu. Raztopini nato dodamo *t*-oktilamin (TOA) in vodo, segrejemo do refluxa in nato ohladimo. Surovi produkt odfiltriramo in posušimo v vakuumskem sušilniku. Produkt nato še enkrat toplotno prekristaliziramo iz acetonitrila in vode.

Optimizacije smo se lotili tako, da smo v prvi fazi topila v prvotnem postopku poskušali zamenjati z drugimi, cenejšimi in okolju prijaznejšimi topili. Pri tem smo skušali doseči, da sta izkoristek reakcije in kvaliteta produkta (produkt smo analizirali s HPLC metodo) ostala primerljiva z izkoristkom in kvaliteto produkta, ki ga dobimo po obstoječem postopku. Ugotovili smo, da potekajo reakcije združevanja (»coupling« reakcija) in hidrogeniranja v topilu 3 s podobnim izkoristkom kot po obstoječem postopku, pri kristalizaciji pa moramo uporabiti topilo 1, kajti topilo 3 ni dovolj učinkovito za odstranjevanje nekaterih nečistot. Vse ostale kombinacije topil so dale slabše rezultate, tako po izkoristku kot po kvaliteti.

V drugi fazi smo nato optimizirali novi postopek. V prvi stopnji smo namesto acetonitrila uporabili topilo 3. Raztopino smo nato brez predhodnega uparevanja topila in ponovnega raztapljanja sprali najprej z 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še z nasičeno vodno raztopino NaCl. Raztopino smo nato direktno uporabili za reakcijo hidrogeniranja. Po

filtriranju katalizatorja smo raztopino uparili na določeno maso in ji nato direktno dodali TOA. Reakcijsko zmes smo segreli do refluxa in jo nato ohladili (-15 °C). Surovi produkt smo odfiltrirali, posušili ter ga na koncu toplotno prekrizalizirali iz topila 1 in vode.

V zadnji fazi smo s pomočjo klasične (atmosferske) destilacije regenerirali topilo 1, ki ga uporabljamo pri toplotni prekrizalizaciji. Na podlagi izvedene študije smo se odločili, da zavržemo prvih 20 % destilata, saj ima le-ta previsoko vsebnost vode, zadnjih 80 % destilata pa lovimo, saj je v njem vsebnost vode nižja od želenih 4,5 %. Prav tako smo potrdili, da regenerirano topilo 1 (zadnjih 80 % destilata) lahko znova uporabimo pri toplotni prekrizalizaciji, saj sta kvaliteti PDP – TOA, krizalizirani iz regeneriranega topila in iz svežega topila primerljivi.

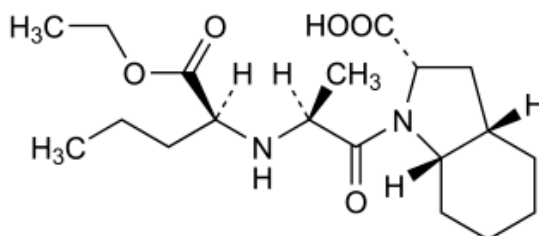
## SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	encim angiotenzinska konvertaza
AE	atomska ekonomičnost
AT I	angiotenzinski receptor I
AT II	angiotenzinski receptor II
EBA	( <i>S</i> )-2-((( <i>S</i> )-1-etoksi-1-oksoptan-2-il) amino)propanojska kislina
H <sub>2</sub>	molekula vodika
HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronium-heksafluorofosfat
Ic-Bz-PTS	benzilni ester (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilne kisline – <i>p</i> –toluensulfonata)
PDP - A	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1((2 <i>S</i> )-1(((1 <i>S</i> )-1-etoksikarbonil)butil)amino) oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2 karboksilna kislina
Pd/C	paladij na aktivnem oglju
PDP-Bz	benzil (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1((2 <i>S</i> )-1(((1 <i>S</i> )-1-etoksikarbonil) butil) amino) oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2 karboksilat
PDP - TOA	<i>t</i> -oktilamin (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1((2 <i>S</i> )-1(((1 <i>S</i> )-1-etoksikarbonil) butil) amino) oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2karboksilata
P(S)	surovi produkt ( produkt po prvi kristalizaciji)
RAAS	renin – angiotenzin - aldosteronski sistem
TEA	trietilamin
TOA	<i>t</i> -oktilamin

# 1. UVOD

## 1.1. PERINDOPRIL

Perindopril ((2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(etoksikarbonil)butil]amino]-1-oksopropil]oktahidro – 1*H*-indol-2-karboksilna kislina), katerega strukturna formula je prikazana na sliki 1, je učinkovina, ki spada v tretjo generacijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralcev ACE). Uporablja se predvsem za zdravljenje hipertenzije in simptomatskega srčnega popuščanja (1, 2).



Slika 1: Strukturna formula perindoprila (3)

### 1.1.1. Fizikalne lastnosti

Molekulska masa perindoprila (C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) je 368,5 g/mol. Po videzu je perindopril bel ali skoraj bel kristaliničen prašek, ki obstaja v več polimorfnih oblikah. Je lahko topen v vodi in etanolu (96 %) ter topen oz. zmerno topen v diklorometanu (1, 4, 5).

### 1.1.2. Farmakološke lastnosti

#### 1.1.2.1 Farmakodinamika

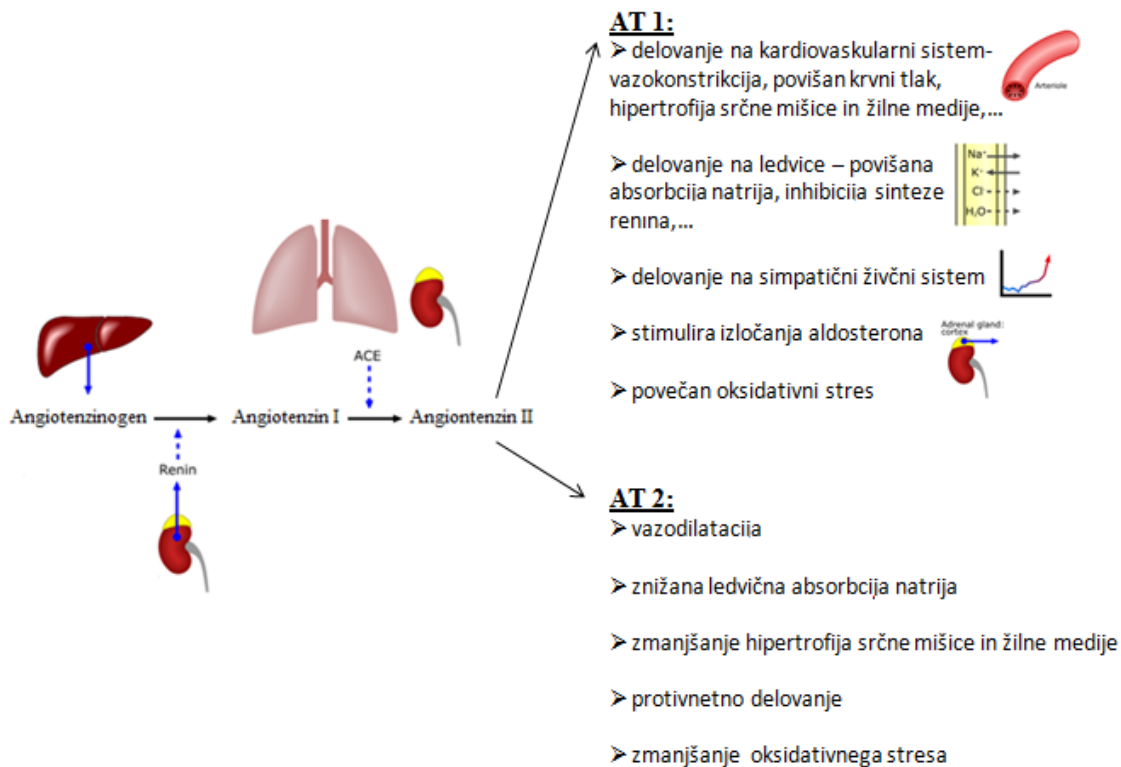
Zaviralci ACE spadajo v skupino antihipertenzivno delujočih učinkovin, ki delujejo na renin – angiotenzin - aldosteronski sistem (RAAS).



RAAS, ki je prikazan na sliki 2, je najpomembnejši mehanizem, s pomočjo katerega se v telesu uravnava (arterijski) krvni tlak, elektrolitsko ravnotežje ter volumen zunajcelične tekočine (6, 7).

RAAS temelji na hormonski kaskadi, ki se aktivira z biosintezo renina. Renin je proteolizni encim, ki se sprošča ob zmanjšanem arterijskem tlaku ali ob zmanjšanem vnosu natrijevih in kloridnih ionov. Renin cepi v plazmi prisoten globulin angiotenzinogen v fiziološko neaktiven dekapeptid, imenovan angiotenzin I. Slednjega nato encim angiotenzinska konvertaza (ACE) pretvori v aktivni angiotenzin II. ACE je encim, ki je vezan na površini membran različnih celic, njegova topna oblika pa se nahaja v plazmi. Konvertaza angiotenzinu I odcepi C-terminalni dipeptid ter tako tvori oktapeptid angiotenzin II. Angiotenzin II se nato veže na angiotenzinski receptor I (AT I) in angiotenzinski receptor II (AT II). Ob vezavi na AT I angiotenzin II deluje na kardiovaskularni sistem (vazokonstrikcija, povišan krvni tlak, hipertrofija srčne mišice in žilne medije,...), ledvice (renalna tubularna resorpcija natrija, inhibicija sinteze renina,...), simpatični živčni sistem ter stimulira sintezo aldosterona. Vezava angotenzina II na receptor AT II pa ima ravno »nasprotni učinek,« saj vodi v vazodilatacijo, zmanjšanje hipertrofije srčne mišice in žilne stene, resorpcija natrija se zmanjša,... (6, 7).

Vezava angotenzina II na receptor AT I stimulira sintezo aldosterona. Aldosteron je glavni regulator volumna zunajcelične tekočine in ravnotežja elektrolitov v RAAS mehanizmu. Njegovo prekomerno sproščanje privede do različnih patofizioloških mehanizmov, ki lahko vodijo v arterijsko hipertenzijo in srčno popuščanje.(6, 7)



Slika 2: Delovanje renin – angiotenzin - aldosteronskega sistema (6, 7, 8)

#### 1.1.2.1.1. Delovanje zaviralcev ACE

Zaviralci ACE se kompetitivno vežejo v aktivno mesto encima ter tako preprečijo nastanek angiotenzina II. Znižana koncentracija angiotenzina II v plazmi preprečuje izločanje aldosterona in vazopresina ter omili aktivnost simpatičnega živčevja. Periferni upor žil se zato zmanjša, s tem pa tudi krvni tlak (7).

Zato se zaviralci ACE uporabljajo za zdravljenje arterijske hipertenzije, tako v monoterapiji kot tudi v kombinaciji z drugimi zdravili (diuretiki in zaviralci kalcijevih kanalov). Uporabljajo se tudi v terapiji sladkorne bolezni, pri določenih oblikah srčnega popuščanja, pri ishemični bolezni srca ter pri preprečevanju napredovanja kroničnih ledvičnih okvar (6, 7, 9).

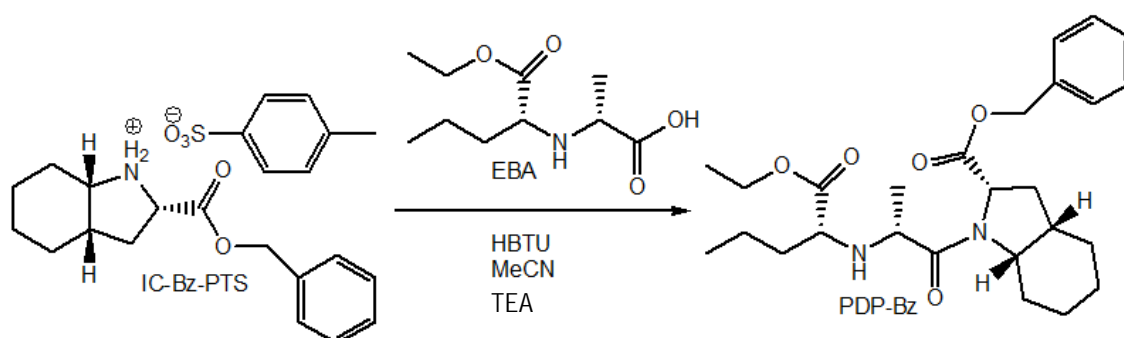
### 1.1.2.2. Farmakokinetika

Perindopril je predzdravilo - ester, ki se v telesu pretvori v aktivno dikarboksilno kislino, imenovano perindoprilat. Po peroralni uporabi se perindopril hitro absorbira. Približno 20 % skupne količine perindoprila, ki se absorbira, se s hidrolizo v plazmi in jetrih pretvori v perindoprilat. Hrana ne vpliva na farmakokinetiko perindoprila, vendar zmanjša pretvorbo perindoprila v perindoprilat, zato je zaželeno, da se perindopril jemlje zjutraj pred jedjo. Največjo koncentracijo v plazmi doseže perindoprilat v 3 do 4 urah po peroralni uporabi. Vezava na plazemske proteine je šibka (vezava perindoprilata je manjša od 20 %), vendar odvisna od koncentracije. Perindopril se izloči iz telesa v nespremenjeni obliki (v obliki perindoprilata) z urinom. Razpolovna doba nevezane frakcije znaša približno 3 do 5 ur. Močna vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo ima za posledico dejanski razpolovni čas 25 ur. Izločanje perindoprilata je počasnejše pri bolnikih z okvaro ledvic (1, 2, 9).

### **1.1.3. Reakcijska shema sinteze perindoprila**

Sinteza perindopril-t-oktilamonijeve soli poteka v treh stopnjah

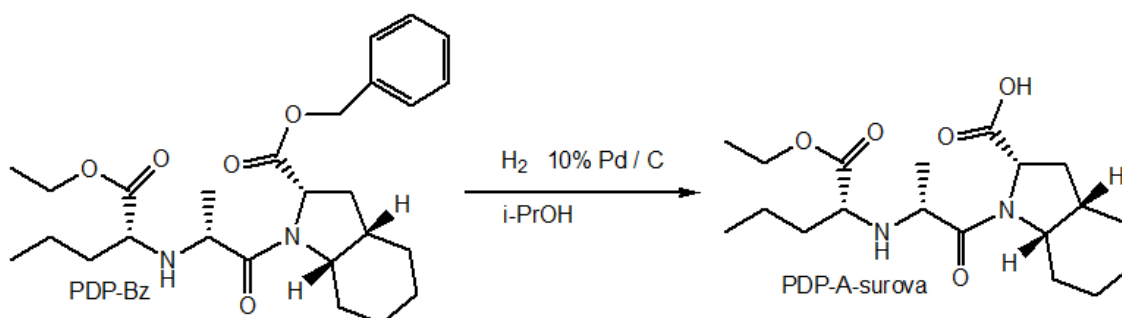
1. stopnja: Sinteza benzil (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1((2*S*)-1(((1*S*)-1-etoksikarbonil) butil) amino) oktahidro-1*H*-indol-2-karboksilata - (PDP-Bz)



V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g benzilnega estra (2*S*,3*aS*,7*aS*)-oktahidro-1*H*-indol-2-karboksilne kisline p-toluensulfonata) (Ic-Bz-PTS) in 10,4 g (*S*)-2-

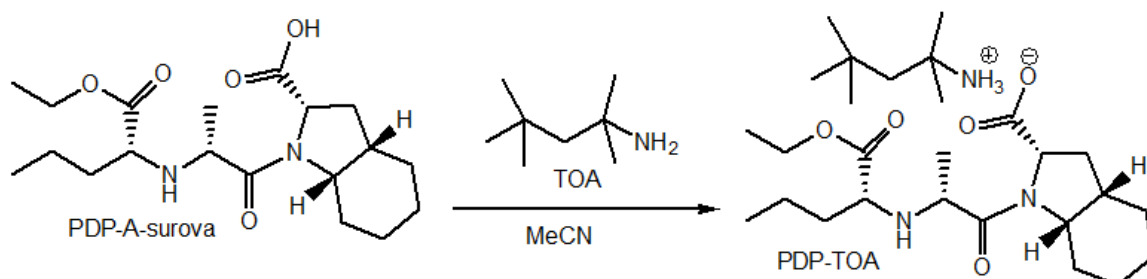
((*S*)-1-etoksi-1-okso-2-pentanol) amino)propanojska kislina (EBA) v 175 ml acetonitrila. Med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina (TEA) in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta (*O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronium-heksafluorofosfat). Takoj po dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C, odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo nadaljnje pol ure. Topilo nato vakuumsko uparimo na vakuumskem rotacijskem uparjalniku do viskoznega oljnatega preostanka. Uparku dodamo 140 ml etilacetata in 240 ml 5 % vodno raztopino NaCl. Dobro premešamo ter ločimo organsko in vodno fazo. Vodno fazo reekstrahiramo s 90 ml etilacetata. Združeno organsko fazo dvakrat speremo s 120 ml 5 % vodno raztopino NaCl in jo uparimo pod znižanim tlakom do viskoznega preostanka, ki ga uporabimo v naslednji fazi (10, 11, 12, 13).

2. stopnja: Sinteza (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1((2*S*)-1(((1*S*)-1-etoksikarbonil) butil) amino) oktahidro-1*H*-indol-2-karboksilne kisline (PDP-A)



Surovi PDP-Bz raztopimo v 130 ml izopropanola (*i*-PrOH) in raztopino saržiramo v troglo bučo opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom. Bučo prepilhamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Izopropilno raztopino nato prepilhamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepilhamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato vakuumsko uparimo na rotacijskem uparjalniku do viskoznega preostanka, ki se na koncu razpeni in katerega uporabimo v naslednji fazi (10, 11, 12, 13).

3. stopnja: Sinteza t-oktilamin (*2S,3aS,7aS*)-1((*2S*)-1(((*1S*)-1-etoksikarbonil) butil) amino) oktahidro-1*H*-indol-2karboksilata (PDP-TOA)



Surovo perindopril prosto kislino (PDP-A) v tretji stopnji raztopimo v 280 ml acetonitrila. Raztopini nato med intenzivnim mešanjem dodamo 20 ml t-oktilamina (TOA). Ko se pojavijo prvi kristali dodamo 3,5 ml vode. Reakcijsko zmes nato segrejemo do refluxa, pri čemer se produkt ne raztopi v celoti. Zmes segrevamo pri refluxu dokler se le-ta ne shomogenizira ter jo nato počasi ohladimo na okoli 0 °C ter jo nato mešamo še nadaljnji dve uri. Kristale odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega acetonitrila in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C (10, 11, 12, 13).

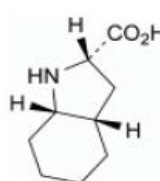
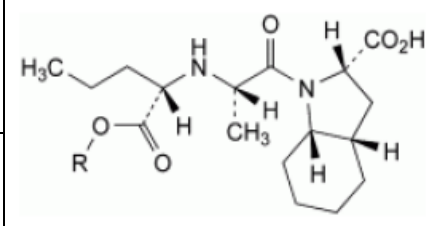
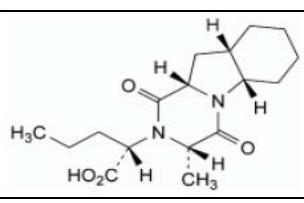
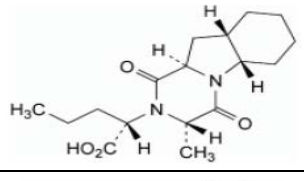
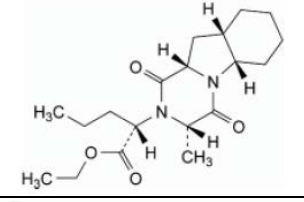
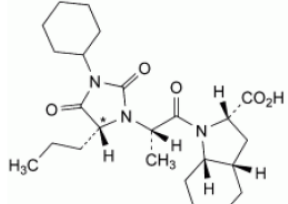
4. stopnja: Prekristalizacija surovega produkta PDP-TOA

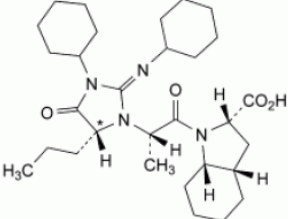
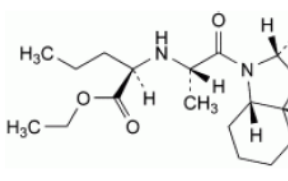
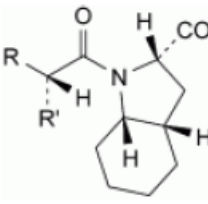
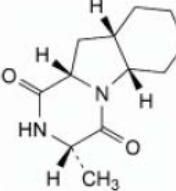
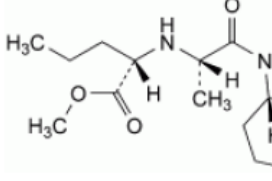
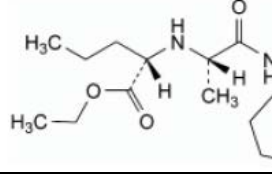
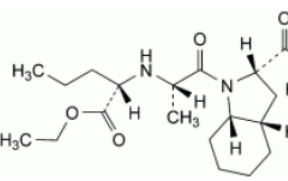
Dobimo cca. 40 g produkta, ki ga ponovno toplotno prekristaliziramo iz 340 ml acetonitrila in 16 ml vode. Po ohladitvi suspenzijo še eno do dve uri mešamo pri 0 °C. Oborino odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega acetonitrila in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C (10, 11, 12, 13).

### 1.1.4 Analiziranje produkta – ključne nečistote

Kratka predstavitev možnih nečistot, ki nastajajo tekom procesa (»carry over« nečistote, degradacijski produkti....) je prikazana v tabeli 1:

Tabela 1: Predstavitev možnih nečistot, ki nastajajo tekom procesa

NEČISTOTA	STRUKTURNA FORMULA	IME
A		(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilna kislina
B		R = H: (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[[ <i>(1S)</i> ]-1-karbonsibutil]amino]propanoil]oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilna kislina (perindoprilat)
E		R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[[ <i>(1S)</i> ]-1-[(1-metiletoksi)karbonil]butil]amino]propanoil]oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilna kislina
C		(2 <i>S</i> )-2-[(3 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i> ,10 <i>aS</i> )-3-metil-1,4-dioksodekahidropirazin [1,2- <i>a</i> ] indol-2(1 <i>H</i> )-il] pentanojska kislina
D		(2 <i>S</i> )-2-[(3 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i> ,10 <i>aR</i> )-3-metil-1,4-dioksodekahidropirazin [1,2- <i>a</i> ]indol-2(1 <i>H</i> )-il] pentanojska kislina
F		etil (2 <i>S</i> )-2-[(3 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i> ,10 <i>aS</i> )-3-metil-1,4dioksodekahidropirazin [1,2- <i>a</i> ] indol-2 (1 <i>H</i> )-il] pentanoat
G	 in epimer na C*	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(5 <i>RS</i> )-3-cikloheksil-2,4-diokso-5-propylimidazolidin-1-il]propanoil]oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilna kislina

H	 <p>in epimer na C*</p>	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(5 <i>RS</i> )-3-cikloheksil-2-(cikloheksilimino)-4-okso-5-propilimidazolidin-1-il]propanoic acid]
I	 <p>in enantiomer</p>	(2 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,7 <i>aRS</i> )-1-[(2 <i>RS</i> )-2-[[1 <i>SR</i> )-1-(etoksikarbonil)butil]amino]propanoic acid]
J		R = NH <sub>2</sub> , R' = CH <sub>3</sub> : (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-aminopropanoic acid]
L		R = R' = H: (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-acetiloctahydro-1 <i>H</i> -indol-2-carboxylic acid]
K		(3 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i> ,10 <i>aS</i> )-3-metildekahidropirazin[1,2-a]indol-1,4-dion
M		(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[[1 <i>S</i> )-1-(metoksikarbonil)butil]amino]propanoic acid]
N		(2 <i>S</i> )-3-cikloheksil-2-[[2 <i>S</i> )-2-[[1 <i>S</i> )-1-(etoksikarbonil)butil]amino]propanoic acid]
O		(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[[1 <i>S</i> )-1-(etoksikarbonil)butil]amino]propanoic acid]karbonil]oktahidro-1 <i>H</i> -indol-2-carboxylic acid]

V procesu smo spremljali profile naslednjih nečistoč: B, K E, F, H1, H2 (4).

## 1.2. PROCESNA KEMIJA

V farmacevtski industriji si želimo, da bi bili proizvodni procesi ne samo robustni in predvidljivi, ampak tudi operativno preprosti, enostavni, varni in varčni. Da bi bili naši procesi idealni, uporabljamo poceni reagente ter topila, ki so okolju prijazna, obenem pa si želimo čim večji izkoristek proizvodnega procesa z zadovoljivo kakovostjo in čim manj nečistotami, ki jih brez težav odstranimo (14, 15, 16).

»Veda,« ki se ukvarja s tem, kako naj bi proizvodni proces oz. sinteza zdravilne učinkovine bila čim bolj varna, učinkovita, varčna in okolju prijazna se imenuje procesna kemija. Njeno poslanstvo je, da zagotavlja dokumentiran, kontroliran, ekonomičen, »zelen« proizvodni proces, ki ustreza vsem regulatornim smernicam (14, 15).

Procesna kemija, ki je vezana na okolje se imenuje zelena kemija, ki predstavlja višjo stopnjo dobre procesne kemije. Namen zelene kemije in njen glavni cilj bo predstavljen v nadaljevanju.

## 1.3. ZELENA KEMIJA

Namen zelene kemije je razvoj produktov in procesov, ki zmanjšajo ali odstranijo uporabo nevarnih snovi. Njen glavni cilj je zmanjšati in preprečiti onesnaževanje že na začetku ter povečati učinkovitost kemijskega procesa (17, 18).

Zelena kemija pravzaprav temelji na 12 principih, ki sta jih postavila Paul Anastas in John Warner. Teh 12 principov nam pomaga razložiti, kaj pravzaprav zelena kemija pomeni v praksi (17, 18).

Principi so (17, 18):

### 1.3.1. Preprečiti nastanek odpadnih snovi

Pogosto v procesu uporabimo velike količine reaktantov, zaradi katerih dobimo velik delež neželenih odpadnih snovi, ki lahko različno vplivajo na okolje, odvisno od njihove oblike, količine, toksičnosti idr. Da bi se izognili nastanku odpadnih snovi, nam prvo načelo



zelene kemije sporoča, da moramo sintezne eksperimente načrtovati tako, da nastane najmanjša možna količina odpadka, še boljše pa je, če ga ne nastane nič (17, 18).

Roger Sheldon je leta 1992 uvedel faktor E oz. faktor vpliva na okolje (ang. Environmental Impact Factor), ki nadzorno prikazuje okoljsko sprejemljivost proizvodnega procesa. Faktor E je definiran kot (17, 18, 19, 20):

$$E = \frac{\text{masa odpadkov (kg)}}{1 \text{ kg produkta}} \quad (\text{Enačba 1})$$

Faktor E predstavlja dejansko količino odpadkov, proizvedenih v procesu, z izjemo zelenega produkta. Pri izračunu faktorja E tako upoštevamo izkoristek procesa, reagente, topila, goriva,... Pri izračunu ne upoštevamo vode (je izključena), saj z upoštevanjem vode dobimo izjemno visoke faktorje E. Višji faktor E pa pomeni več odpadkov in s tem večji negativni vpliv na okolje. Idealni faktor E naj bi bil enak nič (17, 18, 19, 20).

### 1.3.2. Povečati atomsko ekonomičnost

Leta 1990 je Barry Trost predstavil koncept sintetične učinkovitosti, imenovan atomska ekonomičnost oz. atomska učinkovitost. Ta koncept razlaga, da naj bodo sinteze načrtovane tako, da končni produkt vsebuje čim večji masni delež reaktantov (pri tem naj bo odpadka malo, še boljše, če ga ni). Idealna reakcija bi v končnem produktu vključevala vse reaktante. Atomska ekonomičnost (AE) je definirana kot (17, 18):

$$AE = \frac{\text{molekulska masa produkta}}{\text{molekulska masa vseh reaktantov}} \quad (\text{Enačba 2})$$

### 1.3.3. Varnejša kemijska sinteza

Včasih so v sintezah pogosto uporabljali zelo nevarne in strupene reagente. Glavni cilj zelene kemije sedaj predstavlja preoblikovanje obstoječih reakcij ter načrtovanje varnejših reakcij, v katerih poskušamo uporabiti snovi, ki niso nevarne ali so manj nevarne (17, 18).

#### 1.3.4. Načrtovanje varnejših kemikalij, produktov

Pri načrtovanju in sintezi kemikalij, ki se uporabljajo za različne namene, včasih niso upoštevali samih nevarnosti, ki lahko nastanejo med načrtovanjem procesa. Kasneje so spoznali, da je razumevanje lastnosti molekule bistvenega pomena za načrtovanje in sintezo produktov. Zato smo se v zadnjih letih začeli truditi, da bi načrtovali in sintetizirali produkte, ki bi bili prav tako učinkoviti, vendar varnejši za ljudi in okolje. Pri tem smo osredotočeni predvsem na toksikološke lastnosti samih kemikalij (17, 18).

#### 1.3.5. Uporaba bolj varnih topil in reakcijskih pogojev

Topila predstavljajo najbolj aktivno vejo zelene kemije, saj se uporabljajo v velikih količinah. Številna konvencionalna topila so strupena, vnetljiva, jedka ter imajo velik vpliv na onesnaževanje zraka, vode in tal, kar predstavlja veliko tveganje za okolje, delavce in druga živa bitja. Zato je zaželeno, da se reakcije v največji možni meri izvajajo brez topil oz. jih uporabljamo v čim manjših količinah, nevarna topila pa poskušamo odstraniti iz reakcijskih zmesi in postopkov izolacije in čiščenja spojin. V prizadevanju, da bi bila uporaba topil bolj varna, so kemiki začeli iskati varnejše, alternativne rešitve. Zato so že začeli uporabljati tako imenovana zelena topila - breztopilne sisteme, vodo, superkritične fluide ter ionske tekočine (17, 18).

#### 1.3.6. Večja energetska učinkovitost

Izčrpanost naftnih surovin in povečanje porabe energije je potisnilo razvoj v bolj energetske učinkovite procese oz. v iskanje obnovljivih virov energije. Kot je navedeno v prvem principu se neizkoriščene energije prav tako štejejo za odpadke, zato je zasnova kemijskih reakcij, ki zahtevajo intenzivno rabo energije nezaželena. Procesni naj bodo načrtovani tako, da so bolj energetske učinkoviti. Sinteze si želimo izvajati pri sobni temperaturi in atmosferskem tlaku, brez potrebe po segrevanju ali hlajenju. Pomembno je tudi, da začnemo uporabljati obnovljive vire energije, kot so biogoriva, sončna energija (toplotna in fotonapetostna), vetrna, vodna in geotermalna energija ter vodikove gorivne celice (17, 18).

### 1.3.7. Uporaba obnovljivih surovin in materialov

Zaželeno je, da uporabimo obnovljive surovine in materiale (kmetijske proizvode oz. odpadke drugih procesov), v kolikor je to tehnološko in ekonomsko izvedljivo. Naravno bogastvo (nafta, zemeljski plin, premog in rudna bogastva) in zaloge naj se uporabljata skrbno in premišljeno (17, 18).

### 1.3.8. Izogibanje dodatnim pretvorbam

Izogibamo se zaščiti funkcionalnih skupin, kjer koli se to da. Vsakršna zaščita pomeni njeno odstranitev, podaljša se eksperimentalni čas, potrebni so dodatni reagenti, več je odpadka in cena procesa je višja (17, 18).

### 1.3.9. Prednost pred stehiometrijskimi imajo katalizne reakcije

Katalizni reagenti (kolikor je mogoče selektivni) imajo prednost pred stehiometričnimi reagenti. S tem ko namesto stehiometrijske količine reagenta vzamemo majhno količino katalizatorja, ki se ga da večkrat uporabiti, lahko pomembno prispevamo k zmanjšanju energije, potrošnje surovin in količine odpadkov (17, 18).

### 1.3.10. Uporaba kemikalij in produktov, ki se razgradijo po uporabi

V preteklosti so izdelovali biološko nerazgradljive produkte, zato se odlagališča povsod polnijo z nerazgradljivimi odpadki, kar neugodno vpliva na okolje. Da bi preprečili nadaljnje onesnaženje, moramo načrtovati produkte tako, da se po uporabi razgradijo v neškodljive produkte in se tako ne kopičijo v okolju (17, 18).

### 1.3.11. Analizne v realnem času da zmanjšamo onesnaževanje

V realnem času je treba razviti analitsko metodo, ki bo sledila procesu in analizirala produkte. S tem bomo optimizirali potek in maksimalno zmanjšali stranske reakcije, ki zmanjšujejo atomsko ekonomijo in prispevajo odpadke. V zadnjem času se že uporablja

bolj natančna inštrumentacija (in-line analize), s katero so zmanjšali porabo topil in zato drastično zmanjšali količino odpadkov (17, 18).

#### 1.3.12. Zmanjševati možnost nesreč

Dandanes v svojem delovnem okolju pogosto uporabljamo nevarne snovi in postopke. Zadnji princip zelene kemije zato temelji na pripravi reaktantov v najprimernejši obliki in agregatnem stanju, da maksimalno zmanjšamo možnost nesreč, kot so eksplozije, požari in onesnaženje okolja (17, 18).

Vsako izmed teh pravil je zelo pomembno, vendar mi se bomo osredotočili predvsem na uporabo topil v proizvodnem procesu, saj je to v neposredni povezavi z našo magistrsko nalogo.

### **1.4. »ZELENA« TOPILA**

Topila se danes v industriji uporabljajo v velikih količinah, kar ima velik vpliv na okolje, kot tudi na stroške in varnost samega procesa. Zato se je v zadnjem času pojavila ideja o »zelenih« topilih v kemični proizvodnji, s katerimi bi zmanjšali negativen vpliv na okolje (21, 22, 23).

Klasična topila lahko zamenjamo z »zelenimi topili« na več načinov (21):

- Zamenjava nevarnih topil s tistimi, ki kažejo boljše EHS (okolje, zdravje in varnost) lastnosti, kot so povečana biorazgradljivost ali zmanjšan potencial tanjšanja ozonskega plašča.
- Uporaba »bio-topil,« topila, ki so proizvedena z obnovljivih virov (npr: etanol pridobljen s fermentacijo sladkorja).
- Nadomeščanje organskih topil s superkritičnimi fluidi, ki so okolju neškodljiva (superkritični CO<sub>2</sub>).
- Uporaba ionskih tekočin, ki kažejo nizek parni tlak, in s tem zmanjšajo števila emisij v zraku.

Kot je razvidno poskušajo okoljske izboljšave doseči na različne načine. Vendar se kljub temu poraja vprašanje, kako izmeriti kako zeleno je topilo. Veliko različnih »smernic« že obstaja, ki nam omogočajo na čim hitrejši način ugotoviti, kako varno, oziroma kako zeleno je neko topilo. Ker nam je ta tema dokaj neznana, vam bomo v nadaljevanju predstavili nekaj smernic.

#### 1.4.1. EHS metoda

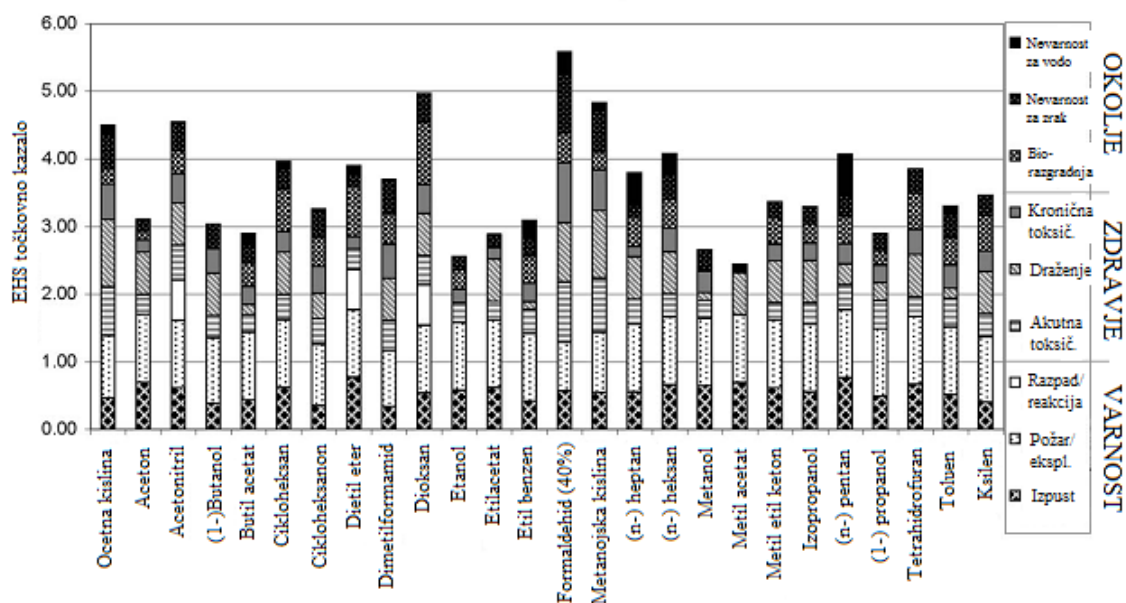
Capello, Fischer and Hungerbuhler so predlagali okvir za okoljsko oceno topil, ki zajema glavne vidike okoljske učinkovitosti topil v proizvodnji kot tudi vključuje parametre zdravja in varnosti. Ta okvir vključuje uporabo dveh metod (21):

Prva metoda se imenuje EHS metoda, katere cilj je opredeliti potencialne nevarnosti kemikalij. Druga metoda pa je tako imenovana LCA metoda (oz. metoda življenjskega cikla), ki se uporablja za podrobno oceno emisij v okolje, kot tudi rabo virov v celotnem življenjskem ciklu topila ( vključno s proizvodnjo, uporabo, možnostjo recikliranja in odstranjevanja).

Mi se bomo na kratko dotaknili samo prve metode ter predstavili lastnosti 26 najpogosteje uporabljenih organskih topil v industriji.

EHS metoda je metoda reševanja, ki identificira možne nevarnosti kemičnih snovi oz. topil v zgodnji fazi razvoja kemijskega procesa. Topila so nato na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti, toksičnosti ter oceni o okoljskih in varnostnih vidikov s pomočjo računalniškega programa Excel razdeljena v devet kategorij. Med prve tri kategorije, ki predstavljajo tveganje za varnost, spadajo možnost izpusta (eng. release potential), požar/eksplozija in reakcija/razpad. Naslednje tri kategorije predstavljajo tveganje za zdravje in mednje spadajo akutna toksičnost, draženje in kronična toksičnost. Med zadnje tri kategorije pa spadajo biorazgradnja/razpad v okolju (eng. persistency), nevarnost za zrak ter nevarnost za vodo. Slednje tri predstavljajo nevarnost za okolje. Za vsako kategorijo posebej se nato izračuna indeks, ki ima vrednost med nič in ena, zaradi česar se skupni rezultat za posamezno kemikalijo oz. snov giblje med nič in devet (21).

Pregled 26 najbolj uporabljenih organskih topil po EHS oceni je prikazan na sliki 3:



Slika 3: EHS točkovna ocena za 26 najbolj pogosto uporabljenih organskih topil (21)

#### 1.4.2. Pfizerjev vodnik (ang. guide)

Na podoben način so tudi Pfizerjevi znanstveniki pripravili seznam, na katerem so topila razvrščena glede na njihove skladnosti z varnostnimi načeli. Pri izdelavi seznama so upoštevali naslednje kriterije (24):

- Varnost delavca: vključno s kancerogenostjo, mutagenostjo, reprotoksičnostjo, kožno absorpcijo/senzitizacijo ter toksičnostjo.
- Varnost procesa: vključno z vnetljivostjo, možnostjo visokih emisij, visokega parnega tlaka, statičnega naboja, smradu, tvorbe peroksida,...
- Okoljske in regulatorne vidike: vključno z ekotoksičnostjo, onesnaževanje podtalnice, upoštevanje EHS regulatornih omejitev, možnost tanjšanja ozonskega plašča,....

Z upoštevanjem vseh teh kriterijev so izdelali enostaven seznam, ki razdeli topila v tri skupine in je prikazan na sliki 4.

<b>"Prednostna" topila</b>	<b>"Uporabna" topila</b>	<b>Neželjena topila</b>
metanol	cikloheksan	pentan
etanol	metilcikloheksan	heksan
1-propanol	heptan	diizopropileter
2-propanol	izooktan	dietileter
1-butanol	t-butilmetileter	diklorometan
t-butanol	acetonitril	dikloroetan
etilacetat	2-metiltetrahidrofur	kloroform
izopropilacetat	tetrahidrofur	dimetilformamid
aceton	dimetilsulfoksid	piridin
metiletilketon	ocetna kislina	dimetilacetat
	etilenglikol	dioksan
	ksilen	benzen
	toluen	tetraklorometan

Slika 4: Pfizerjev seznam, ki razdeli topila na osnovi varnostnih načel (24)

#### 1.4.3. GSK vodnik

Firma GSK je prav tako izdelala vodnik, ki razvršča topila v različne kategorije, glede na njihove lastnosti. Vsako posamezno topilo je ocenjeno od 1 (rdeč) do 10 (zelen). Topila nato na osnovi ocen razvrstijo v posamezne kategorije. Pri razvrstitvi v posamezne kategorije so upoštevali naslednje lastnosti: odpadke (recikliranje, sežig,...), vplivi na okolje (učinki topil na okolje); zdravje (zajema akutne in kronične učinke na zdravje ljudi, ter možnost izpostavljenosti); možnost eksplozije in vnetljivosti (vprašanja, ki zadevajo skladiščenje in ravnanje s topili); reaktivnost in stabilnost (zajema dejavnike, ki vplivajo na stabilnost topil); življenjski cikel topila; regulatorna zastava (ang. regulatory flag) (opozarjanje uporabnikov, glede potencialnih vplivov na okolje zdravje in varnost, v povezavi z regulatornimi smernicami); tališče in vrelišče (25)

Na osnovi teh lastnosti so izdelali seznam za 110 različnih topil. Seznam za nekaj topil je prikazan na sliki 5.

Klasifikacija	Topilo	Tališče	Vrelišče	Odpadek	Vpliv na okolje	Zdravje	Eksplozivnost in vnetljivost	Reaktivnost, stabilnost	Življenjski cikel
voda	voda	0	100	4	10	10	10	10	10
alkoholi	metanol	-98	65	4	9	5	5	10	9
	etanol	-114	78	3	8	8	6	9	9
	1-butanol	-89	118	5	7	5	8	9	5
	2-propanol	-88	82	3	9	8	6	8	4
estri	izopropilacetat	-73	89	5	7	7	6	9	7
	etilacetat	-84	77	4	8	8	4	8	6
	metilacetat	-98	57	3	9	7	4	9	7
ketoni	aceton	-95	56	3	9	8	4	9	7
kislina	ocetna kislina	17	118	4	8	6	8	7	8
aromati	ksilen	-13	138	7	2	6	5	10	7
	toluen	-95	111	6	3	4	4	10	7
	benzen	6	80	5	6	1	3	10	7
ogljikovodiki	pentan	-130	36	5	6	8	2	10	7
	heksan	-95	69	5	3	4	2	10	7
	heptan	-91	98	6	3	8	3	10	7
	cikloheksan	7	81	5	5	7	2	10	7
etri	t-butileter	-74	70	5	5	4	4	9	8
	dietiler	-116	35	4	4	5	2	4	6
	tetrahydrofuran	-108	65	3	5	6	3	4	4
	diizopropileter	-86	68	4	3	8	1	1	9
dipolarna aprotična topila	dimetilformamid	-61	153	4	6	2	9	9	7
	acetonitril	-45	82	2	6	6	6	10	3
halogeni	klorobenzen	-45	132	6	6	4	8	10	8
	kloroform	-64	61	3	6	3	6	9	6
	diklorometan	-95	40	3	6	4	6	9	7
baze	trietilamin	-115	89	4	5	3	4	8	7
	piridin	-42	115	3	4	4	7	9	2

Slika 5: GSK vodnik, ki razvršča topila v različne kategorije, glede na njihove lastnosti(25)

Kot je razvidno iz slike in tabel nam zgoraj opisane metode podajo skupno oceno splošne nevarnosti posameznega topila, kažejo pa tudi kritične parametre, ki jih je treba upoštevati, če neko topilo uporabljamo v procesu. Povzetki vseh 3 »vodnikov« nam pokažejo, da spadajo med najbolj nevarna topila diizopropileter, benzen, različni ogljikovodiki, formaldehid, dioksan, acetonitril in ocetna kislina, ki predstavljajo nevarnost tako za



varnost, kot za zdravje, kot za okolje. Na drugi strani pa med topila, ki so manj »nevarna«, spadajo metilacetat, etanol, etilacetat (6).

## 2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je optimizacija sinteze intermedijata perindopril – TOA (t-oktilamonijev perindoprilat), ki se uporablja za sintezo zdravilne učinkovine perindopril.

Optimizacije se bomo lotili tako, da bomo v prvi fazi izvedli sistematske sinteze (»screening«) z različnimi kombinacijami topil. Acetonitril, ki se uporablja v prvotnem postopku, bomo poskušali zamenjati z drugimi, cenejšimi ter okolju prijaznejšimi topili. Pri tem bomo skušali doseči, da bi izkoristek reakcije ter kvaliteta produkta ostala primerljiva z izkoristkom in kvaliteto produkta, ki ga dobimo po obstoječem postopku. Kvaliteto tako surovega izoliranega produkta (P(S)) kot tudi prekristaliziranega produkta (P) bomo preverjali s HPLC metodo.

V primeru da bomo s kakšnim topilom dobili zadovoljive rezultate (tako po izkoristku kot po kvaliteti), bomo poskusili postopek optimizirati do te mere, da bo le-ta uporaben tudi v proizvodnem merilu.

V tretji fazi pa nameravamo proučiti tudi možnost regeneracije topil, ki jih bomo uporabili tekom postopka. Osredotočili se bomo predvsem na topilo 1, ki ga uporabljamo pri toplotni prekristalizaciji.

## **3. MATERIALI IN METODE**

### **3.1. MATERIALI**

- EBA, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- Ic-Bz-PTS, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- HBTU »coupling« reagent, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- trietilamin (TEA), Mr = 101,19 g/mol, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- 10% Pd/C, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- *t*-oktilamin (TOA), dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- topilo 1, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- topilo 2, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija
- topilo 3, dobavitelj Lek, Mengeš, Slovenija

### **3.2. METODE**

#### 3.2.1. Tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC sistem)

Analize so bile izvedene na instrumentu Agilent technologies 1200 z UV-VIS detektorjem (215 nm). Uporabljena je bila kolona Intertsil C8 (5 µm, 150 ×4,0 mm, velikosti por 15 nm) s pretokom 1,0 ml/min. Temperatura kolone je bila 60 °C, volumen injiciranega vzorca pa 20 µl.

### 3.2.2. Gradientna plinska kromatografija

Analize so bile izvedene na instrumentu Agilent Technologies 6890 N («Network GC System» ali ustreznimi drugimi). Temperaturni program: začetna temperatura 40 °C (2 min), segrevanje za 10 °C/min do 160 °C (0 min), segrevanje za 50 °C/min do 220 °C, nato 2 min pri 220 °C. Temperatura injektorja je bila 230 °C («split / splitless» injektor; «split» razmerje cca. 1:50). Uporabljen je bil FID detektor, s temperaturo 260 °C (vodik: 30 ml/min, zrak: 400 ml/min). Kolona je bila iz 100% dimetilpolisiloksana, dolžine 30 m, notranjega premera 0,53 mm in debeline filma 2,65 µm. Kot nosilni plin je bil uporabljen helij s pretokom 4,2 ml/min (tlak = 3,1 psi). Volumen injiciranega vzorca je 1 µl.

### 3.2.3. Določitev vsebnosti vode s kulometrično metodo

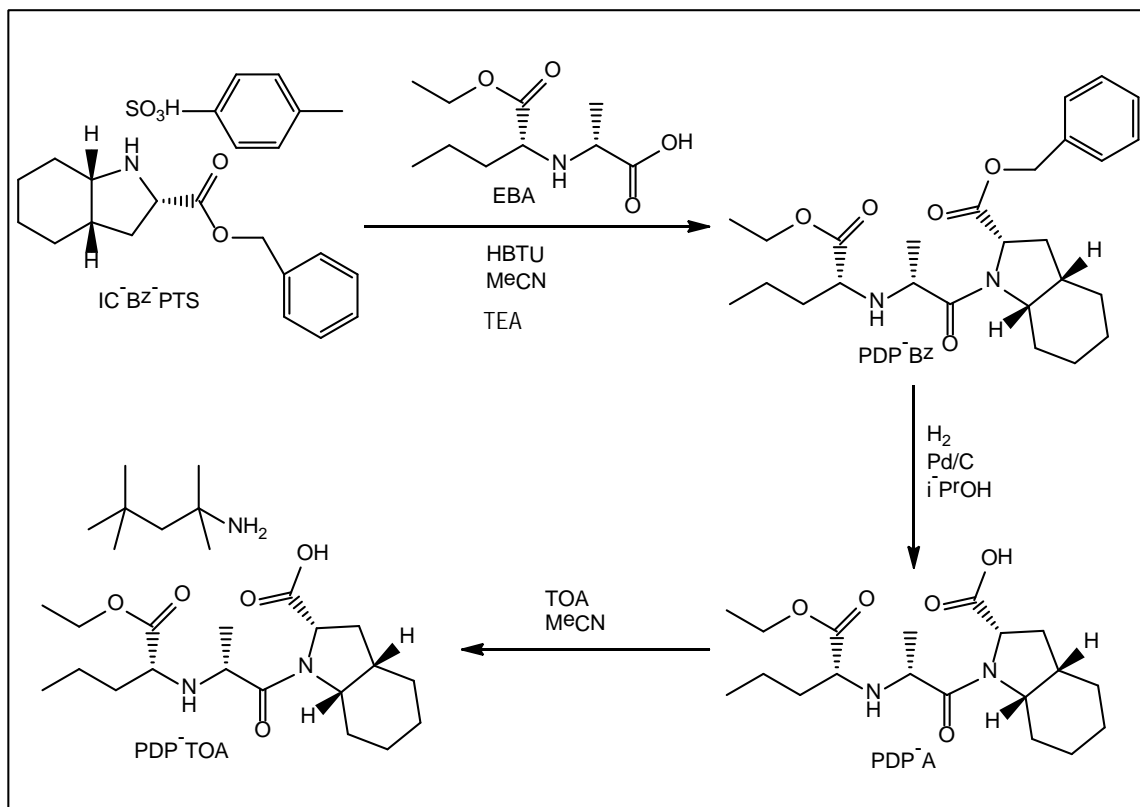
Kulometrična titracija je klasična Karl Fischerjeva metoda, ki se uporablja za določanje zelo nizkih vsebnosti vode (0,1% do 0,0001%). Reakcijska celica je sestavljena iz večjega anodnega dela in manjšega katodnega dela, ki nista ločena z diafragmo. Zato so namesto klasičnega reagenta uporabili univerzalni reagent za kulometrijo, ki se uporablja pri celicah brez diafragme – Fluka Coulomat E.

Ostali titracijski parametri:

- start drift: 20 µg/min
- Električni tok: 10 µA
- temperatura: 25 °C

## 4. EKSPERIMENTALNO DELO

Osnova za optimizacijo je postopek, ki je prikazan na sliki 6 in je že razložen na strani 7.



Slika 6: Reakcijska shema sinteze perindoprila

### 4.1. SISTEMATIČNA IZVEDBA SINTEZ Z RAZLIČNIMI KOMBINACIJAMI TOPIL

V prvi fazi smo se sistematsko lotili izvedbe sintez z različnimi kombinacijami topil.

Kot je bilo razvidno iz poglavja Sintezna shema perindoprila, sinteza intermedija perindopril – TOA poteka v 4 stopnjah. Ko smo optimizirali proces, smo pri posamezni stopnji količine reaktantov in topil obdržali v enakem razmerju kot smo jih imeli pri sintezni shemi perindoprila, ki je prikazana na strani 7. Pri vsaki sintezni stopnji smo zamenjali samo topilo, ter nato spremljali, kakšen je celokupen izkoristek procesa in

kakšna je kvaliteta produkta. V tabeli 2 je prikazano, katero topilo smo uporabili v posamezni stopnji.

Tabela 2: Seznam topil, ki smo jih uporabili v posamezni stopnji poskusa

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekristalizacija
	<i><u>topilo</u></i>			
<b>A</b>	Topilo 1	Topilo 2	Topilo 1	Topilo 1
<b>B</b>	Topilo 1	Topilo 2	Topilo 3	Topilo 3
<b>C</b>	Topilo 1	Topilo 3	Topilo 1	Topilo 1
<b>D</b>	Topilo 1	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 3
<b>E</b>	Topilo 3	Topilo 2	Topilo 1	Topilo 1
<b>F</b>	Topilo 3	Topilo 2	Topilo 3	Topilo 3
<b>G</b>	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 1	Topilo 1
<b>H</b>	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 3

Kratek povzetek izvedbe tipičnega poskusa:

#### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml izbranega topila. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C, odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo nadaljne pol ure. Topilo nato vakuumsko uparimo na vakuumskem rotacijskem uparjalniku do viskoznega oljnatega preostanka. Uparek porazdelimo med 140 ml izbranega topila in 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl. Dobro premešamo, ločimo in vodno fazo reekstrahiramo z 90 ml izbranega topila. Združeno organsko fazo očistimo s spiranjem s 5 % vodno raztopino NaCl (2 x 120 ml). Organsko fazo nato uparimo pod nižanim tlakom do viskoznega preostanka.

## 2. Katalizno hidrogeniranje

V drugi stopnji viskozni preostanek (PDP-Bz) raztopimo v 130 ml izbranega topila in raztopino saržiramo v trogrlo bučo, opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepriamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepriamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepriamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato vakuumsko uparimo na rotacijskem uparjalniku do viskoznega preostanka. Dobimo surovo perindopril prosto kislino PDP-A, ki jo uporabimo v naslednji stopnji.

## 3. Tvorba TOA soli

PDP-A v tretji stopnji raztopimo v 280 ml izbranega topila. Raztopini med intenzivnim mešanjem dodamo 20,0 ml t-oktilamina in 3,5 ml vode. Reakcijsko zmes segrevamo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C ter jo nato mešamo še nadaljnji dve uri. Kristale odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega izbranega topila in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

## 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi produkt v četrti stopnji toplotno prekrystaliziramo iz različnih količin izbranega topila in vode (produkt prekrystaliziramo iz topila 3 ( 29 ml na 1 g surovega produkta) in 8,3 ml vode ( 0,4 ml na 1 g surovega produkta) oziroma iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta)). Po ohladitvi suspenzijo še eno do dve uri mešamo pri 0 °C. Oborino odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega izbranega topila in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

Na podlagi rezultatov smo se zato odločili, da bi na osnovi kombinacije topil, ki smo jih uporabili pri poskusu G optimizirali nov postopek. Ta postopek bi bil glede na obstoječi postopek precej enostavnejši in hitrejši, poleg tega pa bi izkoristek reakcije ter kvaliteta produkta ostala primerljiva z izkoristkom in kvaliteto produkta, ki ju dobimo po obstoječem postopku.

## 4.2. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO G

Med optimizacijo postopka s kombinacijo topil pod točko G smo testirali več reakcijskih parametrov, in sicer:

- Sušenje reakcijske zmesi pred hidrogeniranjem
- Vpliv vode na »coupling« reakcijo
- Testiranje robustnosti postopka pri povečavi
- Testiranje robustnosti postopka s kontaminiranim topilom 3 ter z dodajanjem manjših količin TEA in TOA

Kratek povzetek tipičnega poskusa:

### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml topila 3. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C, odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo nadaljnjih 45 min oziroma eno uro. Brez predhodnega uparevanja topila reakcijski zmesi nato dodamo 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl, dobro premešamo in ločimo. Vodno fazo reekstrahiramo z 90 ml topila 3 in združeno organsko fazo speremo s 2 x 120 ml 5 % vodne raztopine NaCl. Organsko fazo nato skoncentriramo na ½ prvotnega volumna.

### 2. Katalizno hidrogeniranje

Skoncentrirano raztopino nato v drugi stopnji direktno saržiramo v trogrlo bučo, opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepriamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepriamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepriamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato vakuumsko uparimo na



vakuumskem rotacijskem uparjalniku do viskoznega preostanka. Dobimo surovo perindopril prosto kislino (PDP-A).

### 3. Tvorba TOA soli

PDP-A v tretji stopnji raztopimo v 280 ml topila 1. Raztopini dodamo 20,0 ml t-oktilamina in 3,5 ml vode. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C ter jo mešamo še nadaljnji dve uri. Kristale odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega topila 1 in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

### 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi produkt nato v četrti stopnji toplotno prekrystaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Suspenzijo ohladimo na 0 °C in jo še eno do dve uri mešamo. Oborino odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega topila 1 in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

#### **4.2.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G**

V prvi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G, smo izvedli študijo sušenja reakcijske zmesi pred hidrogeniranjem. Spremembe, ki smo jih naredili pri posameznem poskusu, so prikazane v tabeli 3.

Tabela 3: Prikaz sprememb v prvi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

<b>POSKUS</b>	<b>1.»Coupling« reakcija</b>	<b>2.Katalizno hidrogeniranje</b>	<b>3. Tvorba TOA soli</b>	<b>4. Toplotna prekrystalizacija</b>
<b>G1</b>	»coupling« reakcija: 45 min; Organsko fazo dodatno sušimo z MgSO <sub>4</sub>	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
<b>G2</b>	»coupling« reakcija: 60 min; org.fazo speremo najprej s 5% NaCl, nato še z nasičeno vodno razt. NaCl	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku

Pri poskusu G1 smo »coupling« reakcijo izvajali 45 minut. Po končani reakciji smo organsko fazo sprali z 2 x 120 ml 5 % vodne raztopine NaCl ter nato raztopino pred hidrogeniranjem sušili z brezvodnim MgSO<sub>4</sub>.

Poskus G2 smo izvedli tako, da smo »coupling« reakcijo izvajali 60 minut. Organsko fazo smo nato očistili najprej s 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še z nasičeno vodno raztopino NaCl.

Ker so je izkazalo, da mora biti sušenje sestavni del procesa, smo te spremembe takoj uvedli v postopek.

Kratek povzetek izvedbe tipičnega poskusa:

### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml topila 3. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C, odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo nadaljnjo uro. Brez predhodnega uparevanja topila reakcijski zmesi nato dodamo 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl. Dobro premešamo, ločimo in vodno fazo reekstrahiramo z 90 ml topila 3. Združeno organsko fazo speremo najprej s 120 ml 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še s 120 ml nasičene raztopine NaCl. Organsko fazo nato skoncentriramo na ½ prvotnega volumna.

### 2. Katalizno hidrogeniranje

Skoncentrirano raztopino nato v drugi stopnji direktno saržiramo v trogrlo bučo, opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepriamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepriamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepriamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato vakuumsko uparimo na vakuumskem rotacijskem uparjalniku do viskoznega preostanka. Dobimo surovo perindopril prosto kislino (PDP-A).

### 3. Tvorba TOA soli

PDP-A v tretji stopnji raztopimo v 280 ml topila 1. Raztopini dodamo 20,0 ml t-oktilamina in 3,5 ml vode. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C ter jo mešamo še nadaljnji dve uri. Kristale odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega topila 1 in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

### 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi produkt nato v četrti stopnji toplotno prekrystaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Suspenzijo ohladimo na 0 °C in jo še eno do dve uri mešamo. Oborino odfiltriramo, dvakrat speremo s 30 ml hladnega topila 1 in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C

#### **4.2.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G**

V drugi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G, nas je zanimalo, ali je »coupling« reakcija občutljiva na vlago, oziroma ali prisotnost vode v topilu 3 vpliva na izkoristek reakcije.

Spremembe, ki smo jih naredili pri posameznem poskusu so prikazane v tabeli 4.

Tabela 4: Prikaz sprememb v drugi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

<b>POSKUS</b>	<b>1.»Coupling« reakcija</b>	<b>2. Katalizno hidrogeniranje</b>	<b>3. Tvorba TOA soli</b>	<b>4. Toplotna prekrystalizacija</b>
<b>G3</b>	topilo 3 sušeno z MgSO <sub>4</sub>	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
<b>G4</b>	topilo 3 nasičeno z vodo	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku

V poskusih G3 in G4 smo namesto svežega topila 3 kot topilo uporabili suho topilo 3, oz. topilo, ki je bil nasičeno z vodo. Tako smo v poskusu G3, preden smo izvedli reakcijo topilo 3 sušili z brezvodnim  $MgSO_4$ , v poskusu G4 pa smo topilo 3 nasitili z vodo (topilo 3 smo v liju ločniku stresali z vodo, pustili stati preko noči in nato ločili). Sintezo smo nato izvedli po tipičnem postopku, ki je opisan na strani 30.

#### 4.2.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V tretji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G smo testirali robustnost postopka pri povečavah, ki so prikazane v tabeli 5.

Tabela 5: Prikaz sprememb v tretji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekrizalizacija
G5	2 x povečava postopka			
G6	2 x povečava postopka			
G7	16 x povečava postopka			

Poskusa G5 in G6 sta bila 2 - kratna povečava tipičnega postopka.

Ker smo dobili s poskusoma G5 in G6 primerljive rezultate, smo se odločili, da tipični postopek izvedemo tudi na večji skali, zato smo naredili 16 - kratno povečavo. Poskus G7 smo izvedli v 5 l plaščnem reaktorju.

Kratek povzetek tipičnega poskusa izvedenega v reaktorju:

##### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v 5 l plaščni HWS reaktor, termostatiran na 25 °C, saržiramo Ic-Bz-PTS (280,0 g), EBA (145,6 g) in topilo 3 (2450 ml). Dalje med mešanjem dodamo TEA (350 ml) in HBTU (280,0 g). Reakcijska zmes se pri tem segreje do približno 35 °C in jo še dalje mešamo pri 25 °C skupno eno uro. Zmesi nato dodamo 5 % vodno raztopino NaCl (3350 ml), premešamo in ločimo. Vodno fazo reekstrahiramo s topilom 3 (1260 ml).

Združeno organsko fazo speremo s 5 % vodno raztopino NaCl (1680 ml), z nasičeno raztopino NaCl (1680 ml) in jo vakuumsko skoncentriramo na približno 1/3 prvotnega volumna.

## 2. Katalizno hidrogeniranje

Skoncentrirano raztopino saržiramo v Buchii avtoklav, prepriamo z dušikom ter saržiramo 10,5 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Nato prepriamo z vodikom in hidrogeniramo pri atmosferskem tlaku 5 ur. Po končani reakciji prepriamo z dušikom, iztočimo iz avtoklava in avtoklav splaknemo z topilom 3 (za spiranje porabimo 1250 ml topila 3). Suspenzijo prefiltriramo in filter oplaknemo s topilom 3 (250 ml). Filtrat saržiramo v 5 l plaščni reaktor, opremljen s sidrnim mešalom. Topilo 3 nato vakuumsko uparimo pri temperaturi plašča 40 °C do viskoznega oljnatega preostanka.

## 3. Tvorba TOA soli

K oljnemu preostanku saržiramo topilo 1 (3920 ml), vodo (46 ml) in med intenzivnim mešanjem dodamo TOA (280 ml). Plašč reaktorja segrejemo na 100 °C. Segrejemo do refluxa in pri refluxu segrevamo dokler se »pasta« ne shomogenizira in jo nato počasi ohladimo iz 80 °C na 10 °C (10 ur), kjer jo dalje mešamo preko noči. Kristale odfiltriramo speremo s hladnim topilom 1 (2 x 420 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

## 4. Toplotna prekrystalizacija

Produkt toplotno prekrystaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Reakcijsko zmes nato počasi ohladimo iz 70 °C na -1 °C (10 ur). Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 1 (2 x 420 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

#### 4.2.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V zadnji seriji optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G, smo testirali robustnost postopka na kontaminacijo topila in možnost zmanjševanja nekaterih reagentov (TEA in TOA). V določenih stopnjah smo uvedli spremembe, ki so prikazane v tabeli 6.

Tabela 6: Prikaz sprememb v četrti seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekrystalizacija
<b>G8</b>	Topilo 3 z dodatkom 10 % toluena	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
<b>G9</b>	dodatek 75 % TEA	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
<b>G10</b>	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	dodatek 75 % TOA	po obstoječem postopku

V poskusu G8 smo sintezo izvedli po tipičnem postopku (stran 30), le da kot topilo nismo uporabili čisto topilo 3, ampak topilo 3, kateremu smo dodali 10 % toluena.

V poskusu G9 smo sintezo izvedli po tipičnem postopku (stran 30), s tem da smo dodali 75 % TEA od navadne količine.

V poskusu G10 smo sintezo prav tako izvedli po tipičnem postopku (stran 30), le da smo v tretji stopnji (tvorba TOA soli) dodali 75 % TOA od navadne količine.

### 4.3. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO »I«

Kljub temu da smo pri optimizaciji postopka s kombinacijo topil pod točko G dobili dokaj zadovoljive rezultate, smo že od vsega začetka razvoja optimizacije postopka želeli kristalizacijo perindoprila izvajati v topilu 3. S tem bi postopek zelo poenostavili, saj po končanem hidrogeniranju ne bi bilo potrebno uparjevati topila 3 in preostanka ponovno raztapljati.

Na podlagi rezultatov smo ugotovili, da topilo 3 ni dobro topilo za kristalizacijo, saj žal ni učinkovit za odstranjevanje nekaterih nečistot. V primeru, ko smo pri toplotni prekristalizaciji uporabili topilo 1, pa smo opazili veliko razliko v kvaliteti med prvo in drugo kristalizacijo, kar pomeni da je topilo 1 odlično topilo za kristalizacijo.

Zato smo se odločili, da bi postopek optimizirali tako, da bi prvo kristalizacijo (tvorba TOA soli) izvedli v topilu 3, surovi produkt pa bi prekristalizirali iz topila 1. Pri prvi kristalizaciji bi dobili sicer bolj onečiščen surovi produkt, ki bi ga pa že z eno kristalizacijo v topilu 1 očistili do zahtevanih specifikacijskih meja.

V tabeli 7 je prikazano, katero topilo smo uporabili v posamezni stopnji pri optimizaciji postopka s kombinacijo topil pod točko I.

Tabela 7: Seznam topil, ki smo jih uporabili v posamezni stopnji pri optimizaciji postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekristalizacija
	<i>topilo</i>			
I	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 3	Topilo 1

Kratek povzetek izvedbe tipičnega poskusa:

### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml topila 3. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo še nadaljnjo uro. Reakcijski zmesi nato dodamo 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl brez predhodnega uparevanja topila. Dobro premešamo, ločimo in vodno fazo reekstrahiramo z 90 ml topila 3. Združeno organsko fazo speremo najprej s 120 ml 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še s 120 ml nasičene vodne raztopine NaCl. Organsko fazo nato skoncentriramo na določeno maso (odvisno od določene serije!).

### 2. Katalizno hidrogeniranje

Skoncentrirano raztopino nato v drugi stopnji direktno saržiramo v trogrlo bučo, opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepriamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepriamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepriamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato brez predhodnega uparevanja in ponovnega raztapljanja direktno uporabimo v tretji stopnji (izjema je poskus II).

### 3. Tvorba TOA soli

Raztopini med intenzivnim mešanjem dodamo 20,0 ml *t*-oktilamina. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C ter jo mešamo še nadaljnji dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 3 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

### 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi produkt nato v četrti stopnji toplotno prekrystaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Suspenzijo ohladimo na 0 °C in jo mešamo še eno do dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 1 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.



#### 4.3.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V prvi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I, nas je zanimalo, kako na izkoristek in kvaliteto produkta vpliva skoncentriranje raztopine pred hidrogeniranjem na  $\frac{1}{2}$  začetne mase. Prav tako nas je zanimal vpliv uparevanja, preden smo sintetizirali sol v tretji stopnji.

Spremembe, ki smo jih naredili pri posameznem poskusu, so prikazane v tabeli 8.

Tabela 8: Prikaz sprememb v prvi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekristalizacija
I1	raztopino skoncentriramo na 1/2 začetne mase	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
I2	raztopino skoncentriramo na 1/2 začetne mase	po hidrogeniranju uparimo do viskoznega preostanka	PDP-A raztopimo v 280 ml topila 3	po obstoječem postopku

Poskus I1 smo izvedli po postopku, ki je prikazan na strani 41.

Podobno smo izvedli tudi postopek I2, le da smo tu v drugi stopnji, ko je bila reakcija hidrogeniranja končana, raztopino uparili do viskoznega preostanka, ki smo ga nato v tretji stopnji ponovno raztopili v topilu 3.

#### 4.3.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V drugi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I, nas je zanimalo, kakšna je optimalna koncentracija raztopine pred dodatkom TOA, da bi dobili produkt zadovoljujoče kvalitete in čim višjega izkoristka.

V tabeli 9 so prikazane mase, na katere smo skoncentrirali raztopino po hidrogeniranju.

Tabela 9: Prikaz sprememb v drugi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekristalizacija
I3	raztopino skoncentriramo na maso 120 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 120 g	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
I4	raztopino skoncentriramo na maso 120 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 100 g	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
I5	raztopino skoncentriramo na maso 120 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 80 g	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku

Vse poskuse smo izvedli po postopku, ki je opisan na strani 36, le da smo raztopino pred hidrogeniranjem skoncentrirali na maso 120 g. Po končanem hidrogeniranju smo raztopino (pred tvorbo TOA soli) pri poskusu I3 skoncentrirali na maso 120 g, pri poskusu I4 na 100 g, pri poskusu I5 pa na 80 g.

#### 4.3.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V tretji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I, nas je zanimalo, kako se spremeni izkoristek in kvaliteta produkta, če raztopino v prvi in drugi stopnji skoncentriramo na enako maso, ter če v tretji stopnji, ko tvorimo TOA sol, zmes po kristalizaciji še dodatno hladimo.

Kratek povzetek izvedbe tipičnega poskusa:

##### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml topila 3. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo še nadaljnjo uro. Reakcijski zmesi nato dodamo 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl brez predhodnega uparivanja topila. Dobro premešamo, ločimo in vodno fazo reekstrahiramo z

90 ml topila 3. Združeno organsko fazo speremo najprej s 120 ml 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še s 120 ml nasičene vodne raztopine NaCl. Organsko fazo nato skoncentriramo na določeno maso (odvisno od določenega poskusa!) in jo uporabimo v naslednji stopnji.

## 2. Katalizno hidrogeniranje

Skoncentrirano raztopino nato v drugi stopnji direktno saržiramo v trogrlo bučo, opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepihamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepihamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepihamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato na vakuumskem rotacijskem uparjalniku skoncentriramo na maso, ki je enaka masi organske faze v prvi stopnji.

## 3. Tvorba TOA soli

Skoncentriranem filtratu med intenzivnim mešanjem dodamo 20,0 ml *t*-oktilamina. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C kjer jo mešamo še nadaljnjo uro. Reakcijsko zmes nato še dodatno ohladimo na -15 °C (zmes ledu in NaCl) ter jo mešamo še dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 3 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

## 4. Toplotna prekrizalizacija

Surovi produkt nato v četrti stopnji toplotno prekrizaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Suspenzijo ohladimo na 0 °C in jo mešamo še eno do dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 1 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

V tabeli 10 so prikazane mase, na katere smo skoncentrirali raztopino pred in po hidrogeniranju.

Tabela 10: Prikaz sprememb v tretji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

<b>POSKUS</b>	<b>1.»Coupling« reakcija</b>	<b>2. Katalizno hidrogeniranje</b>	<b>3. Tvorba TOA soli</b>	<b>4. Toplotna prekristalizacija</b>
<b>I6</b>	raztopino skoncentriramo na maso 100 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 100 g	dodatno hlajenje	po obstoječem postopku
<b>I7</b>	2x povečava postopka; raztopino skoncentriramo na maso 240 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 240 g	dodatno hlajenje	po obstoječem postopku
<b>I8</b>	2x povečava postopka; raztopino skoncentriramo na maso 300 g	po hidrogeniranju skoncentriramo na maso 300 g	dodatno hlajenje	po obstoječem postopku

V poskusu I6 smo reakcijo izvedli po tipičnem postopku, ki je prikazan na strani 38. Raztopino pred in po hidrogeniranju smo v tem postopku skoncentrirali na maso 100 g.

Poskusa I7 in I8 sta bila 2 - kratna povečava tipičnega postopka. Razlika med njima je bila samo v tem, da smo v poskusu I7 raztopino pred in po hidrogeniranju skoncentrirali na 240 g (na 120 g, če bi bil poskus »tipičen«), v poskusu I8 pa na 300 g (na 150 g, če bi bil poskus »tipičen«).

#### **4.3.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I**

V četrti seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I, smo na podlagi rezultatov tretje serije, ki so prikazani na strani 58, določili postopek, ki se je izkazal kot najbolj optimalen.

Kratek povzetek izvedbe tipičnega postopka:

### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v bučo na vodni kopeli saržiramo 20,0 g Ic-Bz-PTS, 10,4 g EBA in 175 ml topila 3. Dalje med mešanjem dodamo 25 ml trietilamina in 20,0 g HBTU »coupling« reagenta. Ob dodatku HBTU začne temperatura reakcijske zmesi naraščati do približno 35 °C. Ko se ponovno ohladi na 30 °C odstranimo vodno kopel ter reakcijsko zmes mešamo še nadaljnjo uro. Reakcijski zmesi nato dodamo 240 ml 5 % vodne raztopine NaCl brez predhodnega uparevanja topila. Dobro premešamo, ločimo in vodno fazo reekstrahiramo z 90 ml topila 3. Združeno organsko fazo speremo najprej s 120 ml 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še s 120 ml nasičene vodne raztopine NaCl. Organsko fazo nato skoncentriramo na maso 120 g in jo uporabimo v naslednji stopnji.

### 2. Katalizno hidrogeniranje

Raztopino nato v drugi stopnji direktno saržiramo v trirogo bučo opremljeno s septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Bučo prepriamo z dušikom in saržiramo 0,75 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Raztopino nato prepriamo z vodikom in pri sobni temperaturi hidrogeniramo cca. 6 ur. Po končani reakciji bučo prepriamo z dušikom ter katalizator odfiltriramo. Filtrat nato na vakuumskem rotacijskem uparjalniku skoncentriramo na maso 120 g.

### 3. Tvorba TOA soli

Skoncentrirani raztopini dodamo 20,0 ml *t*-oktilamina. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in jo pri refluxu segrevamo, dokler se »pasta« ne shomogenizira. Zmes nato počasi ohladimo na 0 °C kjer jo mešamo še nadaljnjo uro. Reakcijsko zmes nato še dodatno ohladimo na -15 °C (zmes ledu in NaCl) ter jo mešamo še dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 3 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

### 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi produkt nato v četrti stopnji toplotno prekrystaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Suspenzijo ohladimo na 0

°C in jo mešamo še eno do dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 1 (2 x 30 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

V tej seriji poskusov optimizacije smo testirali robustnost postopka pri povečavah, ki so prikazane v tabeli 11.

Tabela 11: Prikaz sprememb v četrti seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekrystalizacija
I9	2 x povečava postopka			
I10	2 x povečava postopka			prekrystalizacija v regeneriranem topilu 1 (voda = 3,37 %)
I11	4 x povečava postopka			
I12	12 x povečava postopka			

Poskusa I9 in I10 sta bila 2 - kratna povečava postopka, ki je prikazan na strani 41. Razlika, ki smo jo naredili med obema poskusoma je bila ta, da smo pri poskusu I9 uporabili pri prekrystalizaciji sveže topilo 1, pri poskusu I10 pa regenerirano topilo 1.

Poskus I11 je bil 4 - kratna povečava postopka, ki je prikazan na strani 41.

Ker smo dobili s temi poskusi zadovoljive rezultate smo se odločili, da poskus I12 izvedemo na večji skali, zato smo naredili 12 - kratno povečavo. Poskus I12 smo izvedli v 5 l reaktorju.

Kratek povzetek poskusa izvedenega v reaktorju:

#### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v 5 l plaščni reaktor, termostatiran na 25 °C, saržiramo Ic-Bz-PTS (240,0 g), EBA (124,8 g) in topilo 3 (2100 ml). Dalje med mešanjem dodamo TEA (217 ml) in HBTU (240,0 g). Ob dodatku HBTU se reakcijska zmes pri tem segreje do 35 °C in jo še dalje mešamo pri 25 °C skupno eno uro. Zmesi nato dodamo 5 % vodno raztopino NaCl (2880 ml), premešamo in ločimo. Vodno fazo reekstrahiramo s topilom 3 (1080 ml).

Združeno organsko fazo speremo s 5 % vodno raztopino NaCl (1440 ml), z nasičeno vodno raztopino NaCl (1440 ml) in jo vakuumsko skoncentriramo na cca. 1000 g.

## 2. Katalizno hidrogeniranje

Raztopino razdelimo na dva enaka dela. Vsak del raztopine, posebej saržiramo v reaktor Labmax (volumen = 1 l), prepriamo z dušikom ter saržiramo 4,5 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Nato prepriamo z vodikom in hidrogeniramo pri tlaku 1,5 bar, temperaturi 25 °C dve uri (N obratov = 1000/min). Po končani reakciji prepriamo z dušikom, iztočimo iz reaktorja in reaktor splaknemo z topilom 3 (za spiranje obeh polovic porabimo 400 g topila 3). Suspenziji združimo in prefiltriramo in filter oplaknemo s topilom 3 (146 g). Dobimo 1457g filtrata, katerega saržiramo v 5 l plaščni reaktor, opremljen s sidrnim mešalom. Topilo 3 nato vakuumsko uparimo pri temperaturi plašča 40 °C do mase 1134 g. Prav tako zatehtamo 302 g topila 3, ki ga porabimo za spiranje.

## 3. Tvorba TOA soli

Raztopini med intenzivnim mešanjem dodamo TOA (240 ml). Plašč reaktorja segrejemo na 100 °C. Reakcijsko zmes segrejemo do refluxa in pri refluxu segrevamo dokler se »pasta« ne shomogenizira in jo nato počasi ohladimo iz 80 °C na -15 °C (15 ur), kjer jo dalje mešamo preko noči. Kristale odfiltriramo speremo s hladnim topilom 3 (2 x 360 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

## 4. Toplotna prekrizalizacija

Produkt toplotno prekrizaliziramo iz topila 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vode (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Reakcijsko zmes nato počasi ohladimo iz 70 °C na -1 °C (10 ur). Kristale odfiltriramo, speremo s hladnim topilom 1 (2x 360 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

#### 4.3.5. Peta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V zadnji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I smo testirali robustnost postopka na možnost zmanjševanja reagentov (TEA in TOA).

V tabeli 12 so prikazane spremembe, ki smo jih uvedli v določenih stopnjah

Tabela 12: Prikaz sprememb v peti seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekristalizacija
I13	2x povečava postopka 75 % TEA	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku	po obstoječem postopku
I14	2x povečava postopka	po obstoječem postopku	75 % TOA	po obstoječem postopku
I15	2x povečava postopka 75 % TEA	po obstoječem postopku	75 % TOA	po obstoječem postopku

Poskusi I13, I14 in I15 so bili 2 - kratna povečava postopka, ki je prikazan na strani 41. V tej seriji poskusov smo zmanjšali količino dodanega TEA oz. TOA. Tako smo v poskusu I13 dodali samo 75 % TEA od navadne količine, pri poskusu I14 smo dodali samo 75 % TOA od navadne količine. V poskusu I15 pa smo poleg zmanjšane dodane količine TEA v prvi stopnji (75 % TEA od navadne količine), v tretji stopnji še zmanjšali količino TOA, ki smo ga dodali samo 75 % od navadne količine.



## 4.4. VELIKOLABORATORIJSKI POSKUS

Na osnovi do sedaj izvedenih poskusov smo se odločili, da izvedemo še tri velikolaboratorijske poskuse, s katerimi smo hoteli dokazati, da je optimiziran postopek ponovljiv in robusten in da ga lahko uporabimo v proizvodnem merilu.

Kratek opis velikega laboratorijskega poskusa:

### 1. »Coupling« reakcija

V prvi stopnji v 5 l Radleys plaščni reaktor, opremljenim s Hubber grelna – hladilnim agregatom (termostatiran na 25 °C), saržiramo »moker« Ic-Bz-PTS, ki ga sintetiziramo v prejšnji stopnji (cca. 520 g), EBA (181 g) in topilo 3 (3045 ml). Dalje med mešanjem dodamo še TEA (435 ml). Reakcijska zmes se ob tem nekoliko ohladi. Ko se večina snovi raztopi, ohladimo plašč reaktorja na 20 °C in saržiramo HBTU (350 g). Reakcijska zmes se pri tem segreje do približno 35 °C in jo še dalje eno uro mešamo pri temperaturi 25 do 30 °C. Zmes nato s pomočjo vakuuma prečrpamo v 10 l HWS kolono, opremljeno z mešalom.

V kolono saržiramo 5 % vodno raztopino NaCl (4200 ml), vsebino premešamo, ter ločimo organsko in vodno fazo. Vodno fazo reekstrahiramo s svežim topilom 3 (1600 ml). Organski fazi združimo v koloni in ju najprej speremo s 5 % vodno raztopino NaCl (2100 ml), nato pa še z nasičeno vodno raztopino NaCl (2100 ml).

Raztopino prelijemo v 4 l bučo in jo skoncentriramo na vakuumskem rotacijskem uparjalniku na maso približno 1700 g.

### 2. Katalizno hidrogeniranje

Raztopino saržiramo v 5 l Radleys plaščni reaktor, opremljen s Hubber grelna – hladilnim agregatom (termostatiran na 25 °C), mehanskim mešalom, septumom, balonom in petelinčkom za izpust plinov. Raztopino preprihajo z dušikom ter saržiramo 13 g 10 % Pd na aktivnem oglju. Reaktor nato zopet preprihajo z dušikom in nato z vodikom. Reakcijsko zmes nato hidrogeniramo 7 ur. Po končani reakciji reaktor preprihajo z dušikom, katalizator odfiltriramo in speremo s topilom 3 (600 ml). Filtrat prelijemo v 4 l bučo in ga na vakuumskem rotacijskem uparjalniku skoncentriramo na maso približno 1200 do 1300 g.

### 3. Tvorba TOA soli

Skoncentrirano raztopino saržiramo v 5 l plaščni HWS reaktor, opremljen z Lauda grelno – hladilnim sistemom, sidrastim mešalom in povratnim hladilnikom. Plašč reaktorja predhodno segrejemo na 40 °C. Bučo oplaknemo s topilom 3 (700 do 800 g), tako da znaša skupna masa raztopine 2000 g. Med intenzivnim mešanjem saržiramo TOA (350 ml). Nastalo gosto suspenzijo segrejemo do refluxa (temperatura plašča reaktorja je 100 °C) in mešamo dokler se »pasta« ne shomogenizira. Suspenzijo nato v 3 urah ohladimo na – 15 °C in mešamo pri tej temperaturi še dve uri. Produkt odfiltriramo in speremo z ledenim topilom 3 (2 x 500 ml) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

### 4. Toplotna prekrystalizacija

Surovi PDP – TOA saržiramo v 10 l plaščni HWS reaktor, opremljen z Julabo grelno – hladilnim sistemom, mešalom in povratnim hladilnikom. Nato saržiramo topilo 1 (17 ml na 1 g surovega produkta) in vodo (0,8 ml na 1 g surovega produkta). Zmes segrejemo do refluxa, pri čemer se ves produkt raztopi. Reakcijsko zmes nato v 3 urah ohladimo na 0 °C in suspenzijo mešamo pri tej temperaturi še dve uri. Kristale odfiltriramo, speremo z ledenim topilom 1 (2 x 1,5 ml na 1 g surovega produkta) in posušimo v vakuumskem sušilniku pri 40 °C.

V zadnji seriji poskusov optimizacije smo testirali robustnost in ponovljivost postopka pri povečavah, ki so prikazane v tabeli 13.

Tabela 13: Prikaz povečav in sprememb v velikem laboratorijskem poskusu

POSKUS	1.»Coupling« reakcija	2. Katalizno hidrogeniranje	3. Tvorba TOA soli	4. Toplotna prekrystalizacija
V1	17,4 x povečava postopka			
V2	17,4 x povečava postopka			
V3	17,4 x povečava postopka			prekrystalizacija v regeneriranem topilu 1

Poskusi V1, V2 in V3 so predstavljali 17,4 – kratno povečavo laboratorijskega postopka. Poskusi so se med seboj razlikovali samo v tem, da smo v poskusu V3 uporabili regenerirano topilo 1. Uporabili smo 2640 ml topila 1, ki je vsebovalo 4,5 % vode, 1480 ml

topila 1, ki je vsebovalo 2,2 % vode in 2100 ml čistega topila 1, kateremu smo dodali še 135 ml vode (skupna zmes 6355 ml je tako vsebovala 4,5 % vode).

## 4.5. REGENERACIJA TOPIL

Kot je razvidno iz optimiziranega procesa, v celotnem procesu uporabljamo dve topili – topilo 1 in topilo 3. Topilo 3 je sicer najbolj uporabljeno topilo, vendar ker je le-ta razmeroma poceni in ker bi bila njegova regeneracija zelo zapletena, smo presodili da njegova regeneracija ne bi bila smiselna, niti ekonomična.

Smiselno in ekonomično se nam je zdelo izvesti regeneracijo topila 1, ki ga uporabimo pri toplotni prekrizaciji, saj je le-ta v primerjavi s topilom 3 dvakrat dražje topilo in se v procesu uporablja v velikih količinah.

Topilo 1, ki ga uporabljamo pri toplotni prekrizaciji, vsebuje 4,5 % vode. Topilo 1 in voda tvorita azeotrop, zato pri klasični (atmosferski) destilaciji pričakujemo frakcije, katerih sestava in vrelišče se stalno spreminjata.

Najprej smo izvedli študijo, pri kateri nas je zanimalo, koliko zmesi moramo predestilirati, da dobimo v destilatu ustrezno vsebnost vode (cca. 4,5 %). Poskus smo izvedli tako, da smo topilo 1, ki smo ga uporabili pri toplotni prekrizaciji surovega produkta, poskusili atmosfersko predestilirali. Na vsakih 30 ml smo lovili frakcije destilata, ter v vsakem destilatu določili vsebnost vode (s Karl – Fischer metodo) in izmerili vrelišče posamezne frakcije.

Na osnovi rezultatov smo se odločili, da zavržemo prvih 20 % destilata, zadnjih 80 % pa lovimo. Sledila je serija poskusov, s katero smo hoteli potrditi naše rezultate. Vse poskuse smo izvedli tako, da smo topilo 1 atmosfersko predestilirali. Prvih 20 % destilata smo zavrgli, zadnjih 80 % destilata pa lovili. V obeh primerih smo destilat vzorčili. V vzorcih smo nato z GC metodo določili vsebnost TOA, TEA, vode, topila 3 in toluena.

Ker smo predestilirano topilo 1 uporabili samo pri toplotni prekrizaciji surovega produkta, smo na koncu hoteli dokazati, da je kvaliteta PDP-TOA, kristaliziranega iz regeneriranega topila enaka standardni kvaliteti PDP-TOA (kristaliziranega iz svežih topil).

PDP-TOA smo tako sintetizirali po postopku, ki je opisan na strani 41. Surovi produkt PDP-TOA smo neto razdelili na dva enaka dela. Prvi del smo toplotno prekrizirali iz svežega topila 1 (R1), drugi del pa iz regeneriranega topila 1 (R2).

## 5. REZULTATI IN RAZPRAVA

Tekom procesa smo spremljali izkoristek ter kvaliteto tako produkta po prvi kristalizaciji-surovi produkt (P(S)) kot tudi celokupni izkoristek oz. kvaliteto končnega produkta (produkt po toplotni prekrystalizaciji).

### 5. 1. SISTEMATIČNA IZVEDBA SINTEZ Z RAZLIČNIMI KOMBINACIJAMI TOPIL

V prvi fazi smo se sistematsko lotili izvedbe sintez z različnimi kombinacijami topil.

Rezultati poskusov so prikazani v tabeli 14.

Tabela 14: Rezultati poskusov sistematske izvedbe sintez z različnimi kombinacijami topil

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
A(S)	99,39	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,43	0,61	83,5
A	99,98	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,03	0,03	76,0
B(S)	97,29	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	1,98	2,71	85,4
B	99,71	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,18	0,29	79,0
C(S)	99,64	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,24	0,36	83,0
C	100,00	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,00	0,00	68,4
D(S)	97,61	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	1,73	2,39	80,4
D	99,69	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,19	0,31	72,3
E(S)	99,24	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	0,47	0,76	82,4
E	99,94	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,03	0,06	70,1
F(S)	98,15	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	1,27	1,85	86,0
F	99,74	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,13	0,26	79,0
G(S)	99,32	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,44	0,68	84,5
G	99,96	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,04	75,8
H(S)	97,65	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	1,67	2,35	79,2
H	99,65	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,19	0,35	74,5

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Na podlagi rezultatov iz tabele 14 smo se odločili, katero kombinacijo topil bomo uporabili pri optimizaciji proizvodnega procesa perindoprila.

Kot je razvidno iz tabele 14, smo pri poskusih B, D, F in H, pri katerih smo pri toplotni prekristalizaciji kot topilo uporabili topilo 3, dobili končne produkte, ki so vsebovali od 0,26 do 0,35 % skupnih nečistot, oziroma od 0,13 do 0,19 % maksimalne posamične neidentificirane nečistote. Zaradi specifikacijske zamejitve neidentificirane nečistote pod 0,10 %, so bili vsi ti produkti neustrezni.

Za razliko od poskusov B, D, F in H pa smo pri poskusih A, C, E in H, kjer smo pri toplotni prekristalizaciji uporabili topilo 1, vedno dobili visoko čiste produkte, saj so se skupne nečistote gibale v mejah od 0,00 do 0,06 %, maksimalna neznana nečistota pa od 0,00 do 0,04 %.

Na osnovi dejstva, da mora biti intermediat PDP-TOA zelo čist, saj od tu dalje do končnega produkta perindoprila v procesu nimamo več nobene operacije čiščenja, smo se odločili, da bomo pri toplotni prekristalizaciji kot topilo v vseh postopkih uporabili topilo 1.

Izkoristki obstoječega postopka so se gibali med 76,0 % in 80 %. Iz rezultatov vidimo, da so bili izkoristki poskusov primerljivi in so se gibali med 68,4 % in 79,0 %. Najvišja izkoristka smo sicer dobili pri poskusih B ( $\eta = 79,0\%$ ) in F ( $\eta = 79,0\%$ ), vendar kvaliteta produktov ni bila ustrezna, kar je posledica kristalizacije iz topila 3.

Med produkti ustrezne čistosti smo dobili najvišji izkoristek pri poskusu A, nekoliko nižjega pa pri poskusu G ( $\eta = 75,8\%$ ). Kombinacija topil, ki smo jih uporabili v poskusu G se nam je zdela zelo obetajoča, saj je postopek postal enostavnejši in hitrejši, saj je v celotnem postopku manj operacij uparevanja in ponovnega raztapljanja (samo enkrat – po hidrogeniranju in pred tvorbo TOA soli).

Na podlagi vseh teh dejstev, smo se zato odločili da bomo poskušali najprej optimizirati postopek s kombinacijo topil pod točko G.

## 5.2. OPTIMIZACIJA POSTOPKA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO G

### 5.2.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V prvi seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G, smo izvedli študijo sušenja reakcijske zmesi pred hidrogeniranjem.

Rezultati poskusov so prikazani v tabeli 15.

Tabela 15: Rezultati prve serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

OZNAKA	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
<b>G1 (S)</b>	99,78	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,22	87,6
<b>G1</b>	99,97	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,03	0,03	79,7
<b>G2 (S)</b>	99,77	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,23	88,0
<b>G2</b>	99,88	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,12	79,4

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz že opravljenih poskusov smo tekom izbiranja ustrezne kombinacije topil, raztopino pred hidrogeniranjem uparili do konca in dobljeni intermediat ponovno raztopili v novem topilu. Ker je namen optimizacije čim bolj enostavnejši in hitrejši proces smo želeli reakcijsko zmes hidrogenirati takoj po spiranjih s 5 % NaCl, saj kot je razvidno iz poskusa G izvajamo tako »coupling« reakcijo kot hidrogeniranje v topilu 3.

Vendar so se ob tem pojavile težave, saj se pri hidrogeniranju raztopine sprane s 5 % vodno raztopino NaCl izloči voda v obliki kapljic. Večina katalizatorja se nato suspendira v vodnih kapljicah, ostala raztopina pa ostane prozorna (brez katalizatorja). Takšna situacija bi znala predstavljati velik problem v proizvodnji, saj bi bilo hidrogeniranje verjetno nepopolno ali bi potekalo dalj časa, izkoristek pa bi se zmanjšal.

Da bi se temu problemu izognili, smo se odločili, da v proces uvedemo sušenje raztopine pred hidrogeniranjem.

V poskusu G1 smo zato raztopino pred hidrogeniranjem sušili z brezvodnim  $\text{MgSO}_4$ . Kot je razvidno iz rezultatov je bila kvaliteta produkta ustrezna, izkoristek reakcije pa smo dvignili za približno 4 % ( $\eta$  (G1) = 79,7 %) glede na obstoječi postopek ( $\eta$  (G) = 75,8 %). Žal s tem postopka nismo poenostavili, saj smo s sušenjem z  $\text{MgSO}_4$  v postopek uvedli dodatne tehnološke operacije (sušenje, filtriranje in spiranje) ter novo surovino ( $\text{MgSO}_4$ ). Zaradi tega smo želeli poiskati alternativno rešitev, ki bi postopek poenostavila.

Zato smo namesto dveh spiranj s 5 % vodno raztopino NaCl uvedli le eno, drugo spiranje pa z nasičeno vodno raztopino NaCl (poskus G2). Nasičena vodna raztopina NaCl po osmotskem mehanizmu vleče vodo iz topila 3, zato deluje kot nekakšno sušilno sredstvo. Ker pa je raztopina po spiranjih še precej razredčena, je sledilo še koncentriranje raztopine na polovični volumen. S tem smo poskrbeli, da smo vodo, ki je bila morebiti še prisotna v raztopini azeotropno odstranili s topilom 3.

Kot je razvidno iz tabele 15, je bilo sušenje z nasičeno vodno raztopino NaCl (in koncentriranje raztopine) enako učinkovito kot sušenje z  $\text{MgSO}_4$ , saj je izkoristek reakcije G2 ( $\eta$  = 79,4 %) primerljiv z izkoristkom reakcije G1 ( $\eta$  = 79,7 %).

Na podlagi teh rezultatov smo se odločili, da v proces uvedemo »sušenje« raztopine pred hidrogeniranjem. V vseh poskusih organsko fazo spiramo najprej s 5 % vodno raztopino NaCl, nato pa še z nasičeno vodno raztopino NaCl (postopek opisan na strani 30). S tem dosežemo, da odstranimo vodo iz zmesi, izkoristek reakcije povečamo, obenem pa se izognemo dodatnemu sušenju z  $\text{MgSO}_4$ .



### 5.2.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V proizvodnem procesu pogosto uporabljamo regenerirana topila, ki že vsebujejo določen delež vode oz. drugih snovi. V poskusih G3 in G4 nas je zato zanimalo, kako vpliva prisotnost vode na izkoristek in kvaliteto produkta. Tako smo v poskusu G3 uporabili suho topilo 3, v poskusu G4 pa topilo 3 nasičeno z vodo.

Rezultati poskusov druge serije so prikazani v tabeli 16.

Tabela 16: Rezultati druge serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

OZNAKA	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
<b>G3 (S)</b>	99,81	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,19	91,3
<b>G3</b>	99,94	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,03	0,06	83,7
<b>G4 (S)</b>	99,87	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,13	93,5
<b>G4</b>	99,96	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02	0,04	85,1

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Iz rezultatov je razvidno, da ta sprememba pri nobenem poskusu ne vpliva na kromatografsko čistost, izkoristka obeh poskusov pa sta primerljiva ( $\eta$  (G3) = 83,7 %;  $\eta$  (G4) = 85,1 %).

Na podlagi teh rezultatov lahko sklepamo, da voda v stopnji »coupling« reakcije nima nobenega vpliva na izkoristek in kvaliteto.

### 5.2.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V tretji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G smo testirali robustnost postopka pri 2 – kratni in 16 – kratni povečavi.

Rezultati poskusov tretje serije so prikazani v tabeli 17.

Tabela 17: Rezultati tretje serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

OZNAKA	PDP	NEČISTOTA						max ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
<b>G5 (S)</b>	99,76	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,06	0,24	90,1
<b>G5</b>	99,89	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,11	82,0
<b>G6 (S)</b>	99,80	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,20	89,6
<b>G6</b>	99,98	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02	0,02	81,1
<b>G7 (S)</b>	99,66	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	0,34	84,1
<b>G7</b>	99,88	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,13	74,6

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz tabele 17, je kromatografska čistost vseh produktov ustrezna. Izkoristka poskusov G5 in G6 sta med seboj primerljiva ( $\eta$  (G5) = 82,0 %;  $\eta$  (G6) = 81,1 %) , medtem ko je izkoristek poskusa G7 v primerjavi s poskusoma G5 in G6 nekoliko nižji ( $\eta$  (G7) = 74,6 %).

Nizek izkoristek v poskusu G7 je verjetno posledica hidrogeniranja, saj se je prav ta stopnja v procesu izkazala za najbolj kritično. Hidrogeniranje je bilo v poskusu G7 zaradi povečave izvedeno pri drugačnih pogojih kot v laboratoriju, kjer smo hidrogenirali s pomočjo »balončka,« ki je predstavljal zalogo vodika pri tlaku 1 bar. V poskusu G7 smo hidrogeniranje izvedli v avtoklavu pri nekoliko povišanem tlaku (1 bar nadtlaka), kar bi lahko vodilo do stranskih reakcij ter posledično do nižjega izkoristka.

## 5.2.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

V zadnji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G, smo testirali robustnost postopka na kontaminacijo topila (topilo 3 s toluenom) in možnost zmanjševanja reagentov TEA in TOA.

Rezultati poskusov četrte serije so prikazani v tabeli 18.

Tabela 18: Rezultati četrte serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko G

OZNAKA	PDP	NEČISTOTA						maks ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
<b>G8 (S)</b>		vzorca nismo analizirali								75,2
<b>G8</b>	99,91	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,09	37,7
<b>G9 (S)</b>	99,24	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,52	0,76	83,4
<b>G9</b>	99,93	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02	0,07	75,1
<b>G10 (S)</b>	99,55	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,45	81,5
<b>G10</b>	99,78	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,22	74,9

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

V poskusu G8 nas je zanimalo, kakšen vpliv ima prisotnost toluena, ki bi ga lahko s seboj pripeljali iz sinteze Ic-Bz-PTS v »coupling« reakcijo. Iz rezultatov vidimo, da dodatek toluena k topilu 3 ne vpliva na kvaliteto produkta, vendar zniža izkoristek reakcije ( $\eta = 37,7 \%$ ). To pomeni, da je potrebno toluen po sintezi Ic-Bz-PTS čim bolj odstraniti, ker moti »coupling« reakcijo (pri filtriranju moramo surovi Ic-Bz-PTS dobro sprati z topilom 3).

V poskusih G9 in G10 vidimo, da sta se kljub visoki kromatografski čistosti izkoristka reakcij nekoliko znižala ( $\eta$  (G9) = 75,1 %;  $\eta$  (G10) = 74,9 %), pri zmanjšanju količine dodanega TEA oz. TOA. Na podlagi teh rezultatov smo se zato odločili, da v postopku količino TEA in TOA ne zmanjšujemo, saj s tem pade izkoristek reakcije.

## 5.3. OPTIMIZACIJA POSKUSA S KOMBINACIJO TOPIL POD TOČKO I

### 5.3.1. Prva serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V prvi seriji optimizacije poskusov s kombinacijo topil pod točko I nas je zanimalo, kako določene spremembe v proizvodnem procesu vplivajo na izkoristek in kvaliteto produkta.

Rezultati poskusov prve serije so prikazani v tabeli 19.

Tabela 19: Rezultati prve serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
I1 (S)	99,58	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,42	75,9
I1	99,94	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,06	67,9
I2 (S)	99,32	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,18	0,68	77,7
I2	99,91	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,09	69,5

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

S spremembami v tej seriji poskusov smo hoteli preveriti, ali je hidrogeniranje enako učinkovito, če raztopino pred hidrogeniranjem skoncentriramo na določeno maso. S (pre)koncentriranjem raztopine bi lahko povzročili, da bi bilo hidrogeniranje neuspešno, saj bi se površina katalizatorja lahko nasitila zaradi previsoke koncentracije reaktantov, kar bi pomenilo, da bi katalizator postal neučinkovit.

Kot je razvidno iz tabele 19, skoncentriranje raztopine pred hidrogeniranjem na določeno maso nima vpliva na kromatografsko čistost produkta, saj smo v obeh poskusih (I1, I2) dobili produkt z ustrežno kromatografsko čistostjo.

Izkoristka poskusov sta prav tako primerljiva in znašata za poskus I1 67,9 %, za poskus I2 pa 69,5 %.

Na podlagi teh rezultatov smo se zato odločili, da od tu dalje v vseh postopkih raztopino pred hidrogeniranjem skoncentriramo na določeno maso, po hidrogeniranju pa raztopine ne uparjamo do viskoznega preostanka, in zopet raztapljamo v topilu 3. S tem ko se izognemo uparivanju in ponovnemu raztapljanju, proces postane enostavnejši, hitrejši ter energetsko ugodnejši.

### 5.3.2. Druga serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V drugi seriji poskusov smo želeli določiti optimalno koncentracijo raztopine pred dodatkom TOA, da bi dobili čim višji izkoristek ob zadovoljujoči kvaliteti.

Rezultati poskusov druge serije so prikazani v tabeli 20.

Tabela 20: Rezultati druge serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						max ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
I3 (S)	99,46	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,13	0,54	81,7
I3	99,94	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,06	75,3
I4 (S)	99,55	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,11	0,45	80,3
I4	99,94	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,06	73,3
I5 (S)	96,82	<0,05	<0,05	<0,05	0,49	<0,05	<0,05	1,61	3,18	72,2
I5	99,87	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,13	49,6

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

V drugi seriji poskusov smo hoteli poiskati koncentracijo, pri kateri bi produkt optimalno izkristaliziral.

Kot je razvidno iz rezultatov, smo dobili pri poskusih I3 ( $\eta = 75,3 \%$ ) in I4 ( $\eta = 73,4 \%$ ) primerljiva izkoristka in produkta z ustrežno kromatografsko čistostjo. Iz tega lahko

sklepamo, da koncentriranje raztopine po hidrogeniranju na 120 ali na 100 g praktično nima vpliva na izkoristek in kvaliteto produkta.

Pri poskusu I5, kjer raztopino skoncentriramo na maso 80 g, dobimo najnižji izkoristek ( $\eta = 49,6\%$ ). Kot vidimo se v surovem produktu (I5(S)) pojavi velika količina nečistoče F (diketopiperazin, ki nastane s termično degradacijo perindopрила), ter velik delež neznane nečistote (1,61 %). Nečistoti sicer učinkovito odstranimo z topilom 1, vendar na račun izkoristka, ki pade iz 71,2 % na 49,6 %.

Na podlagi rezultatov lahko sklepamo, da stopnja koncentriranja raztopine ne vpliva na kvaliteto, saj so bili vsi končni produkti ustrezni in po kvaliteti primerljivi. Koncentriranje raztopine po hidrogeniranju pa ima vpliv na izkoristek procesa, zato smo se odločili, da raztopino po hidrogeniranju skoncentriramo na 100 do 120 g.

### 5.3.3. Tretja serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V tretji seriji poskusov nas je zanimalo za koliko se spremeni izkoristek sinteze in kvaliteta produkta, če skoncentrirano suspenzijo TOA soli v tretji stopnji še dodatno ohladimo.

Rezultati poskusov tretje serije so prikazani v tabeli 21.

Tabela 21: Rezultati tretje serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
I6 (S)	99,58	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,42	89,0
I6	99,85	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,15	80,0
I7 (S)	99,49	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,51	88,5
I7	99,85	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,15	80,1
I8 (S)	99,61	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,39	85,6
I8	99,89	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,11	77,2

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz rezultatov, s hlajenjem koncentrirane raztopine na določeno maso ne vplivamo na kromatografsko čistost produkta.

S koncentriranjem in hlajenjem koncentrirane raztopine vplivamo na topnost produkta, zato se izkoristek sinteze poveča. Kot je razvidno iz tabele, dobimo v poskusih I6 in I7 primerljiva izkoristka ( $\eta$  (I6) = 80,0 %;  $\eta$  (I7) = 80,1 %), ki sta kar za 5 % višja v primerjavi s poskusom I3, kjer smo dobili najvišji izkoristek – 75,3 %. Nekoliko nižji izkoristek dobimo v poskusu I8 ( $\eta$  = 77,20 %), kjer smo raztopino manj skoncentrirali.

Na podlagi rezultatov o izkoristku poskusov in kvaliteti produktov, se odločimo, da v proces vključimo koncentriranje raztopine pred in po hidrogeniranju na maso od 100 do 120 g, reakcijsko zmes v tretji stopnji (sinteza TOA soli) pa dodatno ohladimo na -15 °C. S tem vplivamo v prvi stopnji (koncentriranje raztopine pred hidrogeniranjem) na enostavnost samega procesa, v drugi (koncentriranje raztopine po hidrogeniranju) in tretji stopnji procesa (dodatno hlajenje reakcijske zmesi na -15 °C) pa na topnost produkta ter posledično na izkoristek sinteze.

#### **5.3.4. Četrta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I**

V četrti seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I smo izvedli povečave obstoječega postopka. Zanimalo nas je, ali so izkoristki sintez med seboj primerljivi in kakšna je kromatografska čistost produkta.

Rezultati poskusov četrte serije so prikazani v tabeli 22.

Tabela 22: Rezultati četrte serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
I9 (S)	99,40	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	0,60	89,7
I9	99,92	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,08	80,9
I10 (S)	99,40	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	0,60	89,7
I10	99,84	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,16	81,6
I11 (S)	99,71	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	0,29	90,7
I11	99,87	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,13	81,3
I12(S)		<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	84,4
I12		<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	76,1

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz tabele 22 je kromatografska čistost vseh produktov ustrezna.

Izkoristki poskusov I9, I10 in I11 so med seboj primerljivi (I9 = 80,89 %; I10 = 81,62 %; I11 = 81,34 %), in glede na prejšnje serije tudi nekoliko višji. Iz rezultatov je razvidno, da regenerirano topilo 1 nima vpliva na kvaliteto produkta, izkoristek kristalizacije z regeneriranim topilom 1 pa je celo malenkost višji.

Iz rezultatov pa vidimo, da pri poskusu I12 izkoristek pade za 5 % ( $\eta$  (I12) = 76,13%). Poskus I12 je predstavljal 12 kratno povečavo postopka, zato smo morali zamenjati tudi opremo. Vse operacije smo izvedli v laboratoriju oddelka TLCM v 5 l plaščnem reaktorju, z izjemo hidrogeniranja, ki smo ga izvedli na drugem oddelku. Pri hidrogeniranju je prišlo do tehnoloških zapletov, saj je bil pomotoma zaprt dovod vodika v posodo pred reaktorjem. Tlak vodika v reaktorju je zato padel pod 1 bar in reakcija hidrogeniranja ni potekla do konca. Ker smo napako odkrili šele po tvorbi PDP-TOA, na to nismo mogli več vplivati.



### 5.3.5. Peta serija poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I

V zadnji seriji poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko I, smo testirali robustnost postopka na možnost zmanjševanja reagentov (TEA in TOA).

Rezultati poskusov pete serije so prikazani v tabeli 23.

Tabela 23: Rezultati pete serije poskusov optimizacije postopka s kombinacijo topil pod točko H

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK	
		B	K	E	F	H1	H2				
		površina %									%
I13 (S)	98,98	<0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	0,73	1,02	86,8	
I13	99,89	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,11	79,1	
I14 (S)	99,80	<0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,20	83,1	
I14	99,89	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	0,03	0,11	75,2	
I15 (S)	98,42	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	1,16	1,58	84,1	
I15	99,84	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	0,04	0,16	75,8	

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz rezultatov, zmanjševanje reagentov TEA in TOA nima vpliva na kvaliteto produkta.

Izkoristki reakcij pa so se glede na obstoječi postopek ob zmanjšani količini dodanega TOA oz. TEA zmanjšali ( $\eta$  (I13) = 79,1 %;  $\eta$  (I14) = 75,2 %;  $\eta$  (I15) = 75,8 %).

Na podlagi teh rezultatov smo se zato odločili, da količine TEA in TOA ne zmanjšamo.

## 5.4. VELIKOLABORATORIJSKI POSKUS

Pri veliko laboratorijskem poskusu smo testirali ponovljivost in robustnost postopka na večji skali.

Rezultati velikih laboratorijskih poskusov so prikazani v tabeli 24.

Tabela 24: Rezultati veliko laboratorijskega poskusa

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
V1 (S)	99,17	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,13	0,83	90,18
V1	99,86	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,14	87,63
V2 (S)	99,43	<0,05	<0,05	0,10	<0,05	<0,05	<0,05	0,13	0,57	85,32
V2	99,91	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,09	83,32
V3 (S)	99,49	<0,05	<0,05	0,10	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	0,51	89,13
V3	99,91	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,09	87,57

Opomba: pri izračunu izkoristkov upoštevamo 93 % vsebnost EBA

Kot je razvidno iz tabele 24, je kromatografska čistost vseh produktov ustrezna. Izkoristki poskusov V1, V2 in V3 so med seboj primerljivi in glede na prejšnje serije nekoliko višji. Rezultati kažejo na to, da je proces robusten in ponovljiv ter da je le-ta optimiziran do te mere, da ga lahko »prenesemo« v proizvodnjo.

Iz rezultatov je prav tako razvidno, da regenerirano topilo 1 nima vpliva na kvaliteto produkta in izkoristek poskusov.

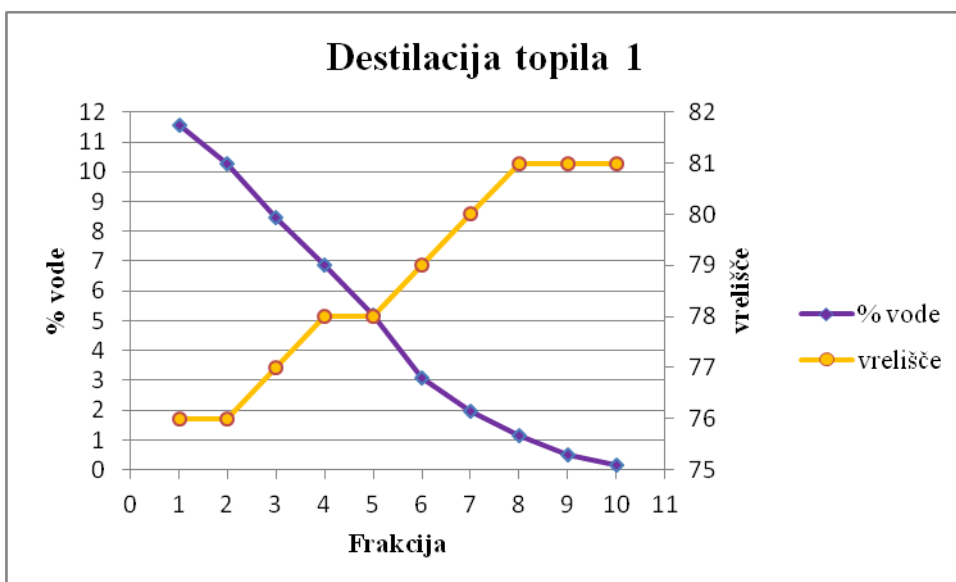
## 5.5. REGENERACIJA TOPIL

### 5.5.1. Določitev vsebnosti vode v destilatu

Pri regeneraciji topil smo najprej izvedli poskus, kjer smo merili vsebnost vode in temperaturo vrelišča posamezne frakcije destilata. Rezultati so prikazani v tabeli 25 in na grafu 1.

Tabela 25: Vsebnost vode ter temperatura vrelišča posamezne frakcije destilata

FRAKCIJA	VRELIŠČE (°C)	% H <sub>2</sub> O
1	76	11,57
2	76	10,29
3	77	8,48
4	78	6,87
5	78	5,2
6	79	3,08
7	80	1,95
8	81	1,14
9	81	0,49
10	81	0,14



Graf 1: Grafična predstavitev vsebnosti vode v posamezni frakciji destilata in vrelišče posamezne frakcije destilata

V naši recepturi uporabljamo pri toplotni prekrystalizaciji topilo 1, ki vsebuje 4,5 % vode. Kot je razvidno iz tabele 25 in grafa 1, so najprej destilirale frakcije z nižjim vreliščem in večjo vsebnostjo vode, nazadnje pa frakcije z visokim vreliščem, ki so vsebovale (skoraj) čisto topilo 1. Na osnovi teh rezultatov smo se zato odločili, da zavržemo prvih 20 % destilata, ker le-ta vsebuje več kot 4,5 % vode, zadnjih 80 % destilata pa lovimo. V primeru korekcije topila lažje v majhnih količinah dodajamo vodo, kot sveže topilo 1 v velikih količinah.

Iz grafa prav tako vidimo, da lahko frakcijo zamenjamo, ko temperatura destilacije doseže 78 °C. Pri tej in višji temperaturi destilat vsebuje manj kot 4,5 % vode. Zaradi manjše zanesljivosti meritve temperature se mi te metode nismo posluževali.

### **5.5.2. Določitev hlapnih komponent v destilatu**

S pomočjo klasične destilacije smo v laboratoriju izvedli nekaj regeneracij topila 1, pri kateri smo v topilu 1 in destilatih poleg vode z GC metodo določili tudi vsebnost topila 3, toluena, TEA in TOA.

V tabeli 26 so prikazane vsebnosti hlapnih komponent v topilu 1 pred destilacijo, v prvih 20 % in zadnjih 80 % destilata.

Tabela 26: Vsebnost hlapnih komponent v topilu 1 pred destilacijo, v prvih 20 % in zadnjih 80 % destilata

VZOREC	Topilo 3	TEA	toluen	TOA	voda
	vol. %				%
MeCN-A-1	<0,1	<0,1	<0,1	0,14	4,7
MeCN-A-2	<0,1	<0,1	<0,1	0,07	9,2
MeCN-A-3	<0,1	<0,1	<0,1	0,10	3,4
MeCN-B-1	<0,1	<0,1	<0,1	0,15	4,9
MeCN-B-2	<0,1	<0,1	<0,1	0,07	9,9
MeCN-B-3	<0,1	<0,1	<0,1	0,12	3,3
MeCN-C-1	<0,1	<0,1	<0,1	0,17	5,1
MeCN-C-2	<0,1	<0,1	<0,1	0,08	9,7
MeCN-C-3	<0,1	<0,1	<0,1	0,13	3,7
MeCN-D-1	<0,1	<0,1	<0,1	0,17	5,5
MeCN-D-2	<0,1	<0,1	<0,1	0,08	10,0
MeCN-D-3	<0,1	<0,1	<0,1	0,13	4,1
MeCN-E-1	<0,1	<0,1	<0,1	0,17	5,5
MeCN-E-2	<0,1	<0,1	<0,1	0,08	10,2
MeCN-E-3	<0,1	<0,1	<0,1	0,12	4,2

Opomba: 1= topilo 1 pred destilacijo; 2= prvih 20 % destilata (zavrženi); 3= zadnjih 80 % destilata (uporaben)

Kot je razvidno iz tabele 26 vsi vzorci topila 1 pred destilacijo vsebujejo cca. 5% vode. Delež hlapnih komponent v vseh vzorcih (topila 1 pred destilacijo) je primerljiv in znaša za topilo 3, TEA in toluen manj kot 0,1 vol. %, za TOA pa se giblje od 0,14 do 0,17 vol. %.

Iz rezultatov je razvidno, da prvih 20 % destilata vsebuje okoli 9 – 10 % vode, zadnjih 80 % pa od 3 do 4 % vode. Delež hlapnih komponent je v obeh delih destilata (tako v prvih 20 %, kot v zadnjih 80 %) primerljiv in pod mejo detekcije, saj znaša za topilo 3, TEA in toluen manj kot 0,1 vol. %. Vsebnost TOA je nekoliko višja, saj se njen delež v prvih 20 % destilata giblje od 0,07 do 0,08 vol. %, v zadnjih 80 % destilata pa od 0,10 do 0,13 vol. %. Prisotnost TOA v destilatu naj ne bi imela velikega vpliva na kristalizacijo, ker TOA ne more povzročiti nastanka druge soli, poleg tega pa se zaradi hlapnosti pri sušenju dobro odstrani. Tudi manjša prisotnost topila 3 naj prav tako ne bi imela velikega vpliva na kristalizacijo, ker je prav tako topilo za kristalizacijo, vendar z nekoliko manjšo sposobnostjo odstranjevanja nečistot.

Predvsem je pomembno, da se z destilacijo znebimo TEA in toluena. V primeru prisotnosti TEA bi lahko nastala druga sol (PDP-TEA), toluen pa bi lahko motil kristalizacijo zaradi manjše polarnosti.

Regeneracijo topila 1 izvedemo tako, da lužnico atmosfersko predestiliramo in zavržemo prvih 20 % destilata, zadnjih 80 % pa shranimo. Shranjenemu destilatu določimo vsebnost vode (z metodo Karl – Fischer) in preračunamo koliko vode moramo še dodati do vsebnosti 4,5 %. Tako pripravljeno topilo 1 lahko znova uporabimo pri toplotni prekristalizaciji.

### 5.5.3. Primerjava kvalitete produkta PDP-TOA, kristaliziranega iz regeneriranega topila 1 in PDP-TOA, kristaliziranega iz svežega topila 1

V zadnji fazi regeneracije topil smo hoteli dokazati, da je kvaliteta PDP-TOA, kristaliziranega iz regeneriranega topila (R1) enaka standardni kvaliteti PDP-TOA - kristalizacija iz svežih topil (R2).

Rezultati izvedenih poskusov so prikazani v tabeli 27.

Tabela 27: Rezultati poskusov R1 in R2

POSKUS	PDP	NEČISTOTA						maks. ostala posamezna neznana nečistota	celokupne nečistote	IZKORISTEK
		B	K	E	F	H1	H2			
		površina %								%
<b>R1 (S)</b>	99,64	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,36	84,3
<b>R1</b>	99,88	<0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,12	82,9
<b>R2 (S)</b>	99,64	<0,05	<0,05	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	0,09	0,36	84,3
<b>R2</b>	99,87	<0,05	<0,05	0,08	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,13	83,9

Kot je razvidno iz tabele 27, sta kvaliteti PDP-TOA, kristaliziranega iz regeneriranega topila in PDP-TOA, kristaliziranega iz svežega topila primerljivi. Tudi izkoristka kristalizacije sta primerljiva. Pri toplotni prekristalizaciji z regeneriranim topilom 1 smo dobili celo nekoliko višji izkoristek ( $\eta = 83,9 \%$ ). S tem smo potrdili, da lahko predestilirano topilo 1 znova uporabimo pri toplotni prekristalizaciji.

## SKLEP

V okviru magistrske naloge samo optimizirali sintezo intermedijata perindopril – TOA. Obstoječi postopek sinteze perindopriila je zelo kompliciran, saj v razmeroma kratkem postopku uporabljamo tri različna topila (acetonitril, etilacetat, izopropanol). Zaradi tega postopek vsebuje številna uparevanja in ponovna raztapljanja v drugem topilu.

Z optimizacijo našega postopka smo dosegli, da uporabimo manj različnih vrst topil. Topilo 3 uporabljamo od prve stopnje (»coupling« reakcija) do nastanka surovega produkta. Šele v zadnji stopnji – končni kristalizaciji - uporabimo topilo 1, kajti topilo 3 ni dovolj učinkovito za čiščenje produkta do zahtevanih specifikacijskih meja. Postopek je tako postal enostavnejši, hitrejši ter tudi energetsko ugodnejši, saj reakcijsko zmes manjkrat uparevamo in ponovno raztapljamo. Z vsemi poenostavitvami smo postopek tudi skrajšali in s tem omogočili, da lahko proizvedemo več produkta na časovno enoto.

Z zamenjavo topil pa smo dosegli tudi to, da večino časa v postopku uporabljamo topilo, ki je bolj varno ter prijazno do delavcev ter okolja. Količino topil, ki predstavljajo največje tveganje za varnost, zdravje in okolje smo zmanjšali na minimum, in s tem dosegli da je naš proces postal bolj okolju prijazen.

## LITERATURA:

- (1) Sweetman S. (Ed) Martindale: The Complete Drug Reference.[online] London: Pharmaceutical Press. <http://www.medicinescomplete.com/>; zajeto 27.9.2011
- (2) K. Alfakih, AS Hall: Perindopril; Expert Opin. Pharmacother. (2006); 7 (1): 63-71
- (3) <http://mtnviewfarm.net/drugs-poisons-1289.html>, zajeto 25.10.2011
- (4) European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> Edition, Volume 2, published by the Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe (EDQM), Strasbourg France, 2010: 2692-2695
- (5) Formularium Slovenicum 3.0; slovenski dodatek k farmakopeji; 3 izdaja; Ljubljana: Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, 2011
- (6) Šušteršič M.; Bunc M.: Nova spoznanja o reninsko – angiotenzinsko – aldosteronskem sistemu in nove strategije njegove zavore. Medicinski razgledi 2008; 47: 379 – 390
- (7) Steven A. Atlas, The Renin – Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. J Manag Care Pharm 2007; 13 (8) (suppl S – b): 9 – 20
- (8) <http://en.wikipedia.org/wiki/Renin-angiotensin-system>, zajeto 7.11.2011
- (9) Ghiadoni L., Perindopril for the treatment of hypertension. Expert Opin. Pharmacother. 2011; 12 (10): 1633 – 1642
- (10) Rucman R: A process for the preparation of perindopril using tetramethyluronium salts as Coupling reagents, International Publication Number WO 2004/099236 A1, date of patent 18.11.2004
- (11) Jenko B, Čopar A: Process for the preparation of crystalline perindopril, International Publication Number: WO 2007/017087 A1, date of patent: 15.2.2007
- (12) Jenko B: A process for the preparation of compounds having an ace inhibitory action, International Publication Number: WO 2004/101515 A1; date of patent: 25.11.2004
- (13) Ham Z, Furlan B: A process for the preparation of perindopril erbumine; International Publication Number: WO 2007/020012 A1; date of patent: 22.2.2007



- (14) Gadamasetti KG: Process chemistry in the pharmaceutical industry: an overview. In *Process chemistry in the pharmaceutical industry*. Edited by Gadamasetti KG. New York: Marcel Dekker; 1999: 3-17
- (15) Gadamasetti KG, Braish T.: Process chemistry in the Pharmaceutical Industry: Challenges in an ever Changing Climate – an overview. In *Process chemistry in the Pharmaceutical Industry: Challenges. Volume 2, An Ever Changing Climate*. Edited by Gadamasetti KG, Braish T. Boca Raton : CRC Press, 2008: 1-11
- (16) Lipton. M.F., Barret A.G.M: Introduction: Process Chemistry. *Chemical Reviews* 2006, Vol. 106, No.7
- (17) Anastas P., Eghbali N: Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* 2010; 39; 301-312
- (18) Warner J.C., Cannon A.S., Dye K.M.: Green Chemistry. *Environmental Impact Assessment Review* 2004;24; 775-799
- (19) Roger A. Sheldon; The E Factor: fifteen years on; *Green Chem.* 2007; 9: 1273–1283
- (20) Roger A. Sheldon; E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey. *Chem. Commun.* 2008; 3352–3365
- (21) Capello C., Fischer U. Hungerbuhler K.: What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry* 2007; 9: 927-934
- (22) <http://www.sust-chem.ethz.ch/tools/ehs>, zajeto 9.9.2011
- (23) Samori C.: Use of solvents and environmental friendly materials for applications in Green Chemistry. *Alma Mater Studiorum-Università di Bologna*; 3-8
- (24) Alfonsi K., Colberg J., Dunn.P.J., Fevig T. Jennings S., Johnson T.A., Kleine H.P., Knight C., Nagy M.A., Perry.D.A., Stefaniak.M.: Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry* 2008; 10: 31-36

(25) Henderson R.K., Jimenez-Gonzales C., Constable D.J.C., Alston S.R., Inglis G.G.A., Fischer G., Sherwood J., Binks S.P., Curzons A.D.: Expanding GSK's solvent guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* 2011; 13: 854-862