

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Синтез и разработка принципиальной технологической схемы производства
пиримидинсульфонов с использованием оксона

Студент

Е.В. Бежеская

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.п.н., доцент, М.В. Кравцова

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Содержание

Введение.....	4
1. Литературный обзор.....	8
1.1. Синтез сульфонов классическими методами	8
1.1.1. Ароматическое сульфонирование	8
1.1.2. Алкилирование или арилирование сульфинатами	11
1.1.3. Присоединение к алкенам и алкинам.....	18
1.1.4. Окисление сульфидов	23
1.2. Аспекты разработки технологической схемы производства	43
1.3. Фармацевтическое производство.....	54
2. Экспериментальная часть	57
2.1. Реагенты и оборудование	57
2.2. Синтез целевых соединений.....	57
2.3. Биологические испытания	69
2.3.1. Культивирование клеток	69
2.3.2. Исследование цитотоксичности	69
2.4. Расчеты технологической части.....	70
2.4.1. Расчет материального баланса процесса получения сульфона 2с	70
2.4.2. Расчет материального баланса процесса получения сульфона 4с	74
3. Обсуждение результатов.....	77
3.1. Синтез целевых сульфонов.....	77
3.2. Биологические испытания	80
3.3. Материальный баланс	81
3.3.1. Материальный баланс получения сульфона 2с.....	82

3.3.2. Материальный баланс получения сульфона 4с.....	83
3.4. Технологическая схема производства.....	83
3.5. Расчет параметров реактора окисления	85
3.5.1. Параметры аппаратов для производства сульфона 2с	85
3.5.2. Параметры аппаратов для производства сульфона 4с	86
3.6. Подбор установки производства.....	87
3.7. Расчёт экономической эффективности технологического решения...	94
Заключение	101
Список используемой литературы	103

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Одним из приоритетных направлений в фармацевтической промышленности является разработка и создание новых перспективных лекарственных средств. В последнее время поддерживается тенденция использования биологически активных веществ в качестве основы для создания новых структур. Исследователи изменяют структуру уже используемых или экспериментальных лекарственных средств для улучшения их фармакокинетики и фармакодинамики.

Большое количество фармакологических исследований было посвящено исследованию свойств пиримидиновых производных. Многочисленные методы синтеза пиримидинов, а также их разнообразные реакции создают огромные возможности в области медицинской химии. Многие исследования спровоцированы использованием пиримидинов в качестве синтонов для различных биологически активных соединений. Производные пиримидина проявляют различные виды биологической активности: противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная, антиоксидантная, противовоспалительная, противосудорожная, а так же обладают обезболивающим действием [15].

Гетероциклические соединения играют важную роль в медицинской химии, выступая в качестве основных скаффолдов для разработки большого количества важных терапевтических препаратов. Новым перспективным скаффолдом является 2-сульфонилпиримидин, который проявляет ряд востребованных свойств: противоопухолевая и антитромбоцитарная активности, противовирусное и противобактериальное действие [6],[7],[9], [16], [19], [29], [37], [57], [60], [62].

Объект исследования: промышленное производство 2-пиримидинсульфонов.

Предмет исследования: синтез производных пиримидинсульфонов методом окисления соответствующих сульфидов с применением оксона в качестве окисляющего агента.

Цель: синтез 2-пиримидинсульфонов с применением процесса окисления и разработка принципиальной технологической схемы их производства.

Гипотеза исследования состоит в предположении возможности промышленного получения пиримидинсульфонов.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- Провести анализ способов получения сульфонов.
- Синтезировать ряд производных пиримидинсульфонов.
- Провести анализ полученных соединений на подтверждение структуры и цитотоксичность.
- Рассчитать материальный баланс процесса получения производных пиримидинсульфонов.
- Разработать принципиальную технологическую схему процесса производства пиримидинсульфонов.
- Предложить параметры реактора окисления для производства ряда производных пиримидинсульфонов.
- Рассчитать экономическую эффективность процесса получения производных пиримидинсульфонов.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы зарубежных ученых Bing Yu, Defeng Xu и других в области исследования методов получения сульфонов из сульфидов и, в частности, применения оксона.

Методы исследования: анализ литературных источников, аналитические исследования, расчеты технологических процессов и оборудования. В работе были использованы такие методы, как

высокоэффективная жидкостная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и МТТ-тест.

Опытно-экспериментальная база исследования: исследования проводились на экспериментальной установке с использованием ресурсов НИЛ «Функциональные-гетероциклические соединения», НИЛ «Физико-химические методы анализа» и НИЛ «Медицинская химия низкомолекулярных ингибиторов киназ» на базе Тольяттинского государственного университета.

Научная новизна исследования:

- Синтез принципиально новых производных пиримидинсульфонов.
- Предложение принципиальной технологической схемы производства пиримидинсульфонов.

Теоретическая значимость исследования заключается в анализе и систематизировании научных работ по существующим методам синтеза производных сульфонов из соответствующих сульфидов, в предложении принципиальной технологической схемы производства соединений.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизированных условий синтеза производных пиримидинсульфонов, в синтезе новых структур пиримидинсульфонов с доказанной биологической активностью, в предложении технологии серийного производства соединений в качестве субстанции для лекарственных средств.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами экспериментальных исследований.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе научной литературы по теме исследования. Автор принимал непосредственное участие в подготовке и проведении экспериментальной части исследования, анализе полученных результатов, расчете и проектировании технологической части работы и формулировке выводов.

Апробация и внедрение результатов велись в течение всего исследования. Его результаты докладывались на следующих конференциях:

- V Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов, аспирантов «Энергоэффективность и энергобезопасность производственных процессов» (ЭЭПП-2019), Тольятти, 2019;

- Всероссийская студенческая научно-практическая междисциплинарная конференция «Молодежь.Наука.Общество», Тольятти, 2020;

- Научно-практическая конференция «Студенческие Дни науки в ТГУ», Тольятти, 2021.

На конференциях представлены доклады по теоретической и практической частям диссертационной работы. По результатам конференций опубликованы тезисы в сборнике конференции:

Бежеская Е. В. Разработка принципиальной технологической схемы получения пиримидинсульфонов с использованием оксона // Сборник конференции «Молодежь.Наука.Общество». 2021. С. 682–686.

На защиту выносятся:

- Предложение по синтезу новых производных 2-пиримидинсульфонов путем окисления соответствующих сульфидов с использованием пероксимоносульфата калия в качестве окисляющего агента.
- Предложение принципиальной технологической схемы производства пиримидинсульфонов.

Структура магистерской диссертации.

Работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка используемой литературы (78 источников) и содержит 95 рисунков, 22 таблицы, 16 формул. Основной текст работы изложен на 109 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Синтез сульфонов классическими методами

1.1.1 Ароматическое сульфонирование

Часто используемый подход к получению сульфонов представляет собой взаимодействие между аренами и сульфонилгалогенидами или сульфоновыми кислотами в присутствии катализатора, в качестве которого выступает кислота Льюиса или Бренстеда, общая схема представлена на рисунке 1. Сульфонилхлориды зачастую применяют в реакциях типа Фриделя –Крафтса и заместители в ароматическом субстрате оказывают активирующее или дезактивирующее действие, а направление их эффектов способствует протеканию реакции электрофильного ароматического замещения. Как правило, такие реакции осуществляют в присутствии стехиометрических количеств кислот Льюиса или Бренстеда, например, хлорид алюминия, хлорид железа (III) или фосфорная кислота [32].

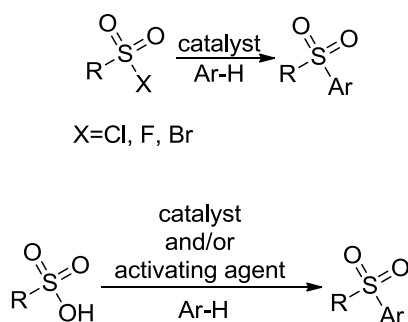


Рисунок 1 – Общая схема реакций сульфонирования.

Реакции имеют недостатки свойственные реакциям типа Фриделя – Крафтса, такие как жесткие условия реакции, низкая региоселективность, потребность в стехиометрическом количестве катализатора и образование значительного количества опасных побочных продуктов. По этой причине за последние десятилетия были разработаны более эффективные катализаторы.

Особое внимание уделено стабильным методам, таким как: многократное применение твердых кислот, подбор условий без использования растворителя, ионно-жидкостные системы и условия с небольшим количеством катализатора. Активация кислоты при прямом сульфонировании аренов с сульфоновыми кислотами в присутствии кислотных катализаторов проводилась пятиокисью фосфора или трифторметансульфоновым ангидридом приводит к образованию *in situ* реакционноспособных смешанных ангидридов и эффективному сульфонированию аренов при комнатной температуре.

Сульфоны часто встречаются как побочные продукты при сульфировании аренов серной кислотой. Они образуются в результате реакции промежуточной сульфоновой кислоты с избытком арена. Удаление воды во время реакции дает симметричный диарилсульфон в качестве основного продукта. Примеры представлены на рисунке 2 [32]. Аналогичным образом, симметричные диарилсульфоны могут быть получены реакцией арена с диметилпиросульфатом в присутствии серной кислоты.

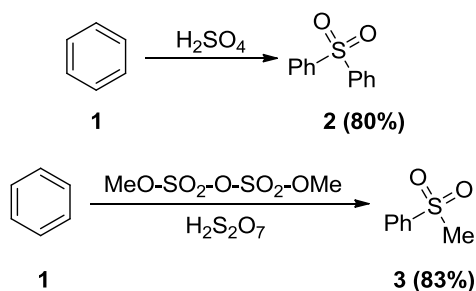


Рисунок 2 – Схема сульфирования аренов

Похожая методика позволяет синтезировать как симметричные, так и несимметричные диарилсульфоны, начиная с аренов, персульфатной соли, трифторметансульфоновой кислоты (TfOH) и ангидрида трифторуксусной кислоты (TFAA). Схема реакции представлена на рисунке 3. Предполагается, что реакция протекает через сульфоновую кислоту, которая активируется до соответствующего ангидрида с помощью TFAA [43].

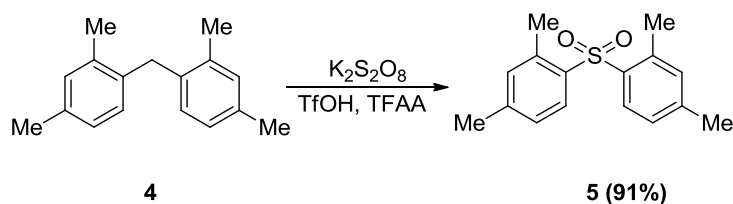


Рисунок 3 – Схема синтеза несимметричных диарилсульфонов

Сульфонилирование ароматических соединений аренсульфоновыми кислотами или аренсульфонилгалогенидами является наиболее предпочтительным неокислительным подходом для синтеза сульфонов [21], [31], [63]. Примером может служить синтез сульфонов, который катализируется сульфонилированием из аренов с использованием *n*-толуола сульфонилхлорида **6** в качестве сульфенирующего агента. Условия реакции включают как термическую, так и микроволновую активацию реакции, схема которой представлена на рисунке 4. Данные по синтезу приведены в таблице 1 [5].

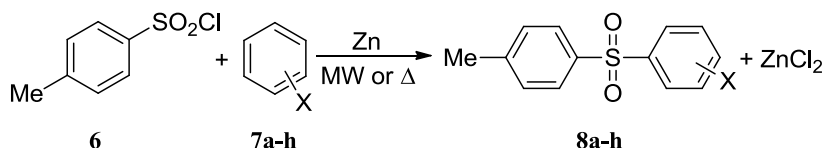
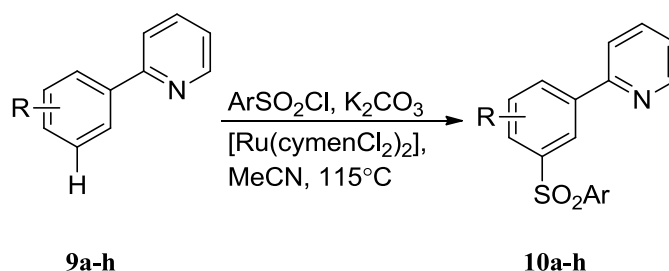


Рисунок 4 – Схема сульфонилирования ароматических соединений аренсульфоновыми кислотами

Таблица 1 – Результаты синтеза

№ соединения	X	Время реакции		Выход	
		Δ, мин	MW, сек	Δ, %	MW, %
8a	H	60	70	69	72
8b	4-Ph	60	60	86	89
8c	4-Me	45	45	72	86
8d	4-i-Pr	60	90	62	70
8e	4-H ₂ CO	30	15	75	77
8f	4-Cl	45	60	72	70
8g	4-Br	45	60	82	77
8h	4-NO ₂	50	20	78	91

Для региоселективного сульфонилирования гетероциклов с арилсульфонилхлоридами использована активация С–Н связи с применением катализаторов на основе металлов. Разработан метод активации С–Н-связи, находящейся в мета-положении 2-фенилпиридина, с использованием комплекса рутения. Таким образом, осуществлено избирательное сульфонилирование 2-фенилпиридина с получением (мета-сульфонил-2-фенил)пиридина. Схема реакции представлена на рисунке 5 [49].



10a: R=H; Ar=Ph; yield=70%; **10b:** R=H; Ar=(p-t-Bu)-C₆H₄; yield=72%; **10c:** R=H; Ar=(m-t-Bu)-C₆H₄; yield=63%; **10d:** R=H; Ar=(p-Br)-C₆H₄; yield=74%; **10e:** R=H; Ar=(p-F)-C₆H₄; yield=54%; **10f:** R=H; Ar=(p-CF₃)-C₆H₄; yield=50%; **10g:** R=2-Me; Ar=(p-Me)-C₆H₄; yield=56%; **10h:** R=2-MeO; Ar=(p-Me)-C₆H₄; yield=43%;

Рисунок 5 – Схема реакции сульфонилирования 2-фенилпиридина

1.1.2 Алкилирование или арилирование сульфинатами

Соли сульфоновых кислот являются хорошими прекурсорами для синтеза сульфононов. Сульфинаты являются мощными нуклеофилами и реагируют с различными электрофилами на атоме серы с образованием сульфононов. *O*-алкилирование происходит только в случае жестких алкилирующих агентов, таких как диметилсульфат или диазометан, и преимущественно получают соответствующие эфиры сульфоновых кислот. Схема реакции представлена на рисунке 6 [33].

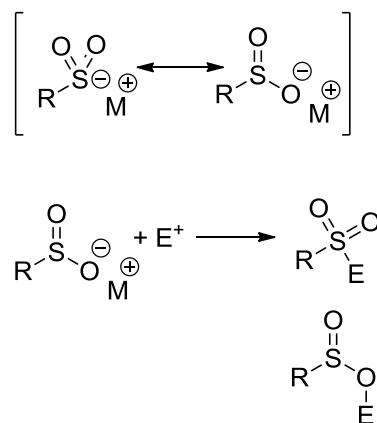


Рисунок 6 – Схема реакции *O*-алкилирования

Типичные электрофилы представляют собой: алкилгалогениды, эпоксиды, акцепторы Михаэля и арилгалогениды, активированные в направлении нуклеофильного ароматического замещения. Схема реакции представлена на рисунке 7 [31]. Реакции обычно проходят с хорошими выходами, они простые в исполнении и применимы для широкого спектра алкилирующих агентов, но этот подход ограничен из-за низкой доступности сульфидных солей.

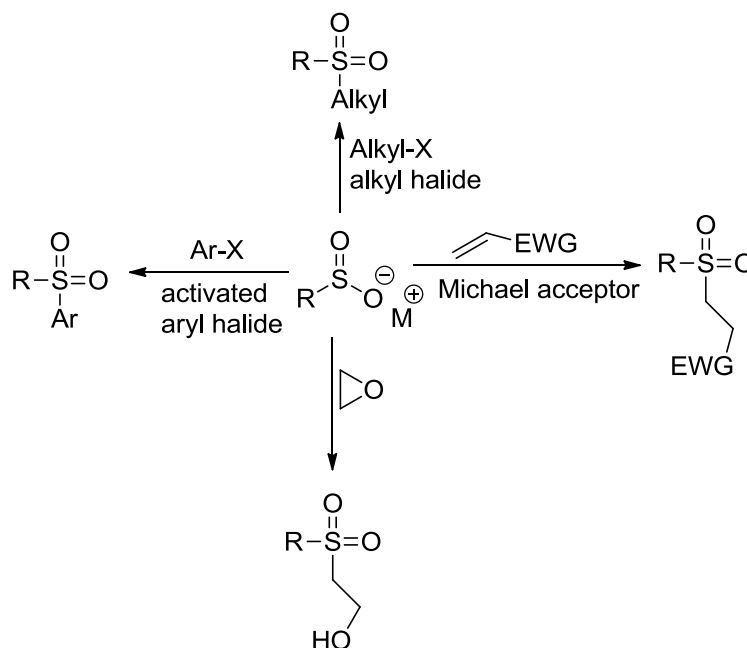


Рисунок 7 – Схемы реакций с электрофилами

Последние разработки в этой области включают сульфонилирование пяти- и шестичленных гетероциклов сульфинатами натрия путем нуклеофильного ароматического замещения. Схема реакции представлена на рисунке 8. Оба метода позволяют синтезировать гетероциклические сульфоны без использования переходных металлов, что особенно важно для синтезов в медицинской химии [31].

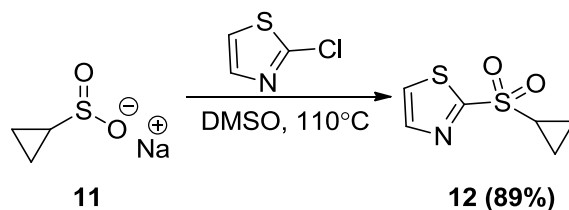


Рисунок 8 – Схема реакции сульфонилирования гетероцикла сульфинатом натрия

Аналогичным образом соли диарилиодония, мощные арилирующие реагенты, реагируют с сульфинатами натрия в отсутствие какого-либо катализатора [62]. В отличие от классических реакций S_NAr , этот метод не ограничивается активированными аренами, и несимметричные соли диарилиодония могут переносить арильный фрагмент с высокой степенью хемоселективности. Схема реакции представлена на рисунке 9.

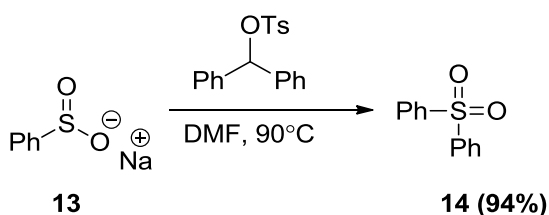


Рисунок 9 – Схема реакции сульфинатов натрия с солями диарилиодония

Для синтеза арилсульфонов разработан метод, основанный на добавлении сульфинатов натрия к генерируемым *in situ* аринам. Схема реакции представлена на рисунке 10 [42].

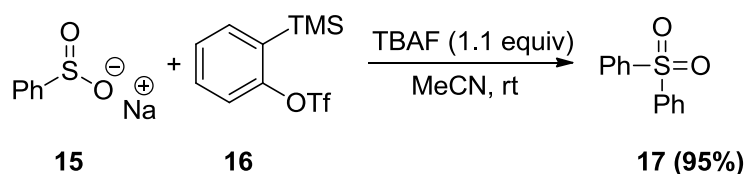


Рисунок 10 – Схема синтеза арилсульфонов

Применение сульфидов натрия без использования переходных металлов с использованием винилгалогенидов приводит к получению сульфонов с хорошими выходами. Схема реакции представлена на рисунке 11 [30]. Реакция протекает в воде с каталитическими количествами кислоты и межфазного катализатора. Для этого преобразования предлагается механизм присоединения-отщепления.

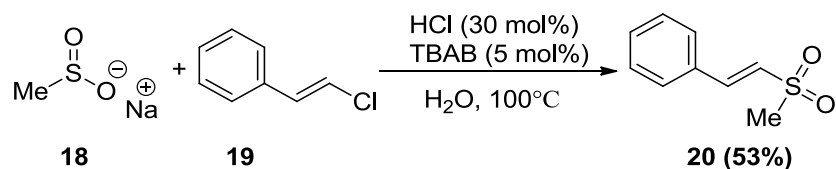


Рисунок 11 – Схема реакции сульфирования с использованием винилгалогенидов

Катализируемая бромидом лития реакция сульфидов натрия с терминальными эпоксидами в воде обеспечивает устойчивый метод получения винилсульфонов. Схема реакции представлена на рисунке 12 [13]. В большинстве случаев образуется смесь интернального и терминального региоизомеров. Региоселективность определяется электронными и стерическими эффектами эпоксидного заместителя. Предполагается, что реакция протекает через начальное раскрытие эпоксида с сульфидом с последующей дегидратацией образовавшегося β-гидроксисульфоната.

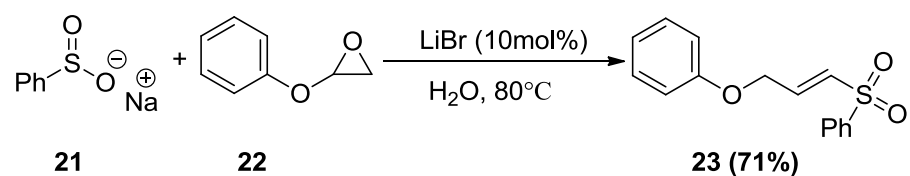


Рисунок 12 – Схема реакции получения винилсульфонов

Винилсульфоны также получают с использованием сульфидов натрия и 1,2-дибромидов, в отсутствие какого-либо катализатора [22]. Этот метод дает (*E*)-винилсульфон в качестве основного стереоизомера или единственного продукта. Схема реакции представлена на рисунке 13.

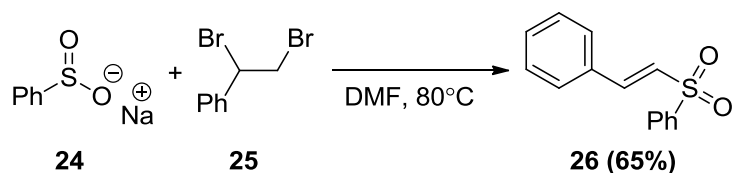


Рисунок 13 – Схема реакции сульфирования с использованием сульфидов натрия и 1,2-дибромидов

Прямое сульфонилирование активированных спиртов можно осуществить с использованием хлорида железа (III) и сульфидов натрия. . Схема реакции представлена на рисунке 14 [45]. Реакция протекает через активацию спирта и образование стабилизированного карбокатиона.

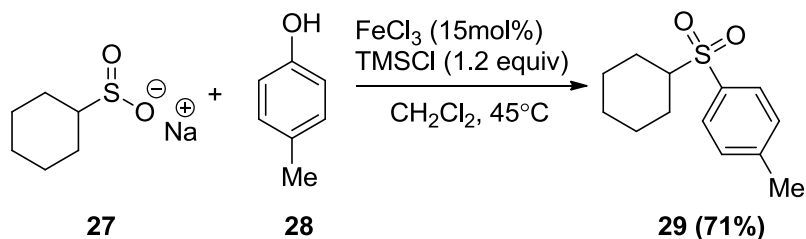


Рисунок 14 – Схема реакции прямого сульфонилирования активированных спиртов

β -Сульфонилафиры могут быть получены в электрохимическом синтезе с использованием арилсульфинатов и β -кетоефира в качестве субстратов и йодида аммония в качестве электролита. Схема реакции представлена на рисунке 15 [41].

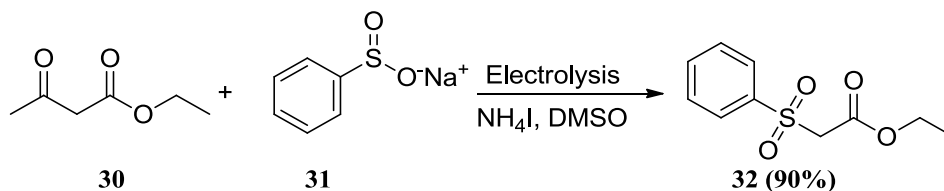


Рисунок 15 – Схема электрохимического синтеза β -сульфонилафира

Региоселективное раскрытие кольца эпоксида путем добавления соли сульфидов является еще одной привлекательной стратегией для синтеза функционально разнообразных сульфидов. Предложен подход к синтезу арилсульфидов путем раскрытия кольца этилена и пропиленоксида с сульфидом цинка в водной среде. Схема реакции представлена на рисунке 16, реакция А [14].

Альтернативой может служить экологичный, не требующий применения катализатора, метод синтеза β -гидроксиарилсульфидов путем нагревания смеси натриевой соли арилсульфиновой кислоты и эпоксида в водной среде. Схема реакции представлена на рисунке 16, реакция В [38]. Получают β -гидроксикислоты арилсульфидов, которые служат в качестве исходных соединений в синтезе винилсульфидов, а также β -кетосульфиды, которые служат в качестве важных промежуточных продуктов в органическом синтезе.

Фенилсульфонилацетонитрил является активным метиленовым соединением и служит ценным синтоном в органическом синтезе. Его можно получить при нагревании смеси бензолсульфината натрия и 2-хлорацетонитрила в водном диметилформамиде. Схема реакции представлена на рисунке 18 [25].

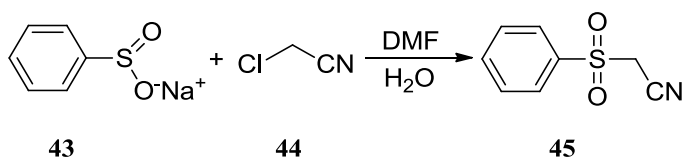


Рисунок 18 – Схема синтеза фенилсульфонилацетонитрила

1.1.3 Присоединение к алкенам и алкинам

Добавление сульфонильных радикалов к алкенам и алкинам является важным методом синтеза сульфонов. Схема реакции представлена на рисунке 19. Со времени первых сообщений о взаимодействии сульфонилогалогенидов с алкенами в присутствии радикальных инициаторов (света или хлорида меди (I)) были разработаны различные улучшения и модификации этого радикального присоединения с переносом атома (АТРА). Сульфонильные радикалы могут быть получены из сульфонилогалогенидов, сульфониселенидов, сульфонилигидразидов, сульфонилазидов или путем окисления сульфинатов [16].

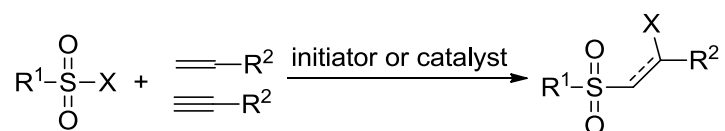


Рисунок 19 – Общая схема реакции присоединения к алкенам и алкинам

Комплексы рутения являются одними из наиболее эффективных катализаторов для АТРА сульфонилахлоридов до олефинов. В этом случае

загрузка катализатора составляет всего 0,1 мол.% и для модифицированных циклопентадиенил-рутениевых комплексов наблюдается большое количество оборотов повторного использования.

Добавление сульфонилогалогенидов к алкинам дает галогенированные винилсульфоны. Как правило, (*E*)- β -галовинилсульфоны получают в качестве основного или единственного диастереомера. Схема реакции представлена на рисунке 20 [44]. К примеру, разработан метод регио- и стереоселективного взаимодействия сульфонилхлоридов с терминальными алкинами с использованием в качестве катализатора железа [75]. Бромсульфонирование концевых алкинов было достигнуто с помощью инициированного триэтилбораном сульфонильного радикала.

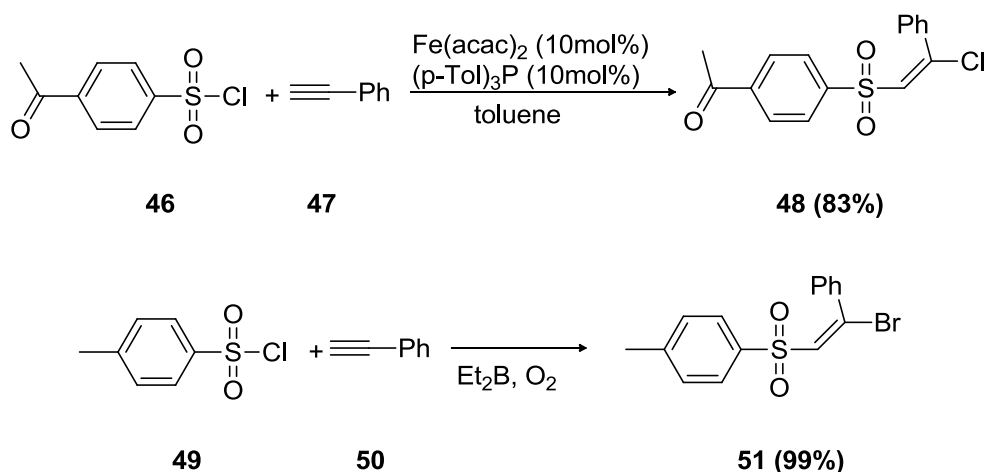


Рисунок 20 – Схема реакции сульфонилогалогенидов с алкинами

Методы синтеза гетероциклических соединений с хорошими выходами основаны на радикальных присоединениях тозилбромида или йодида к алленам [10]. Обработка полученных аллильных галогенидов основанием дала соответствующие гетероциклы. Схема реакции представлена на рисунке 21.

АТРА тозилбромида до бисалленов приводит к образованию пятичленных колец, несущих экзоциклический винилсульфон, через 5-экзотриг циклизацию. Схема реакции представлена на рисунке 22 [39].

1,6-Диины реагируют с тозилбромидом аналогичным образом, давая бромзамещенные сульфонилированные метилциклопентены посредством 5-эндо-диг циклизации. Схема реакции представлена на рисунке 23 [2].

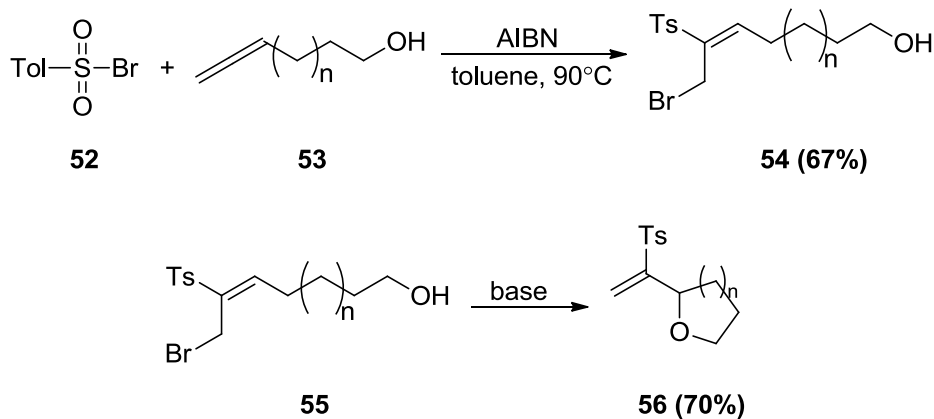


Рисунок 21 – Схема реакции аллильных галогенидов с основанием

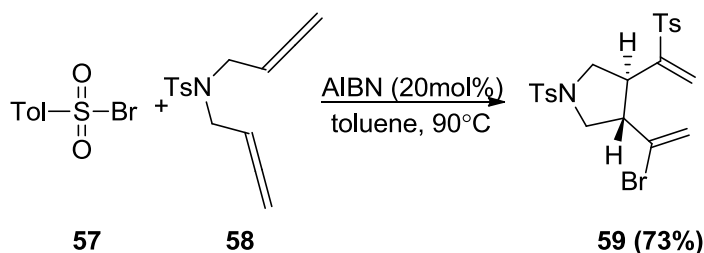


Рисунок 22 – Схема реакции, протекающей через 5-экзо-триг циклизацию

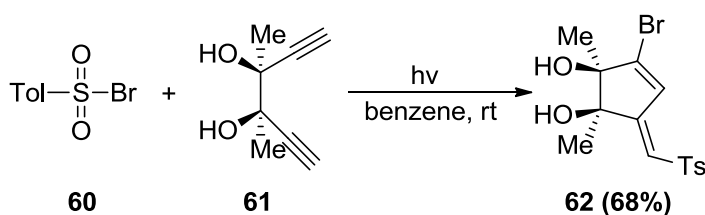


Рисунок 23 – Схема реакции, протекающей через 5-эндо-диг циклизации

Образование сульфонильных радикалов из соответствующих азидов также возможно. Например, разработан метод радикально-опосредованного азидосульфонилирования алкенов, диенов и енинов фенилсульфонилазидом.

Схема реакции представлена на рисунке 24 [67]. Реакция ограничена 1,6-диенами, 1-ен-6-инами или алкенами, которые могут подвергнуться быстрой радикальной перегруппировке. В случае простых алкенов реакция не наблюдается из-за обратимости добавления сульфонильного радикала и низкой скорости реакции окончательного азидирования вторичных алкильных радикалов.

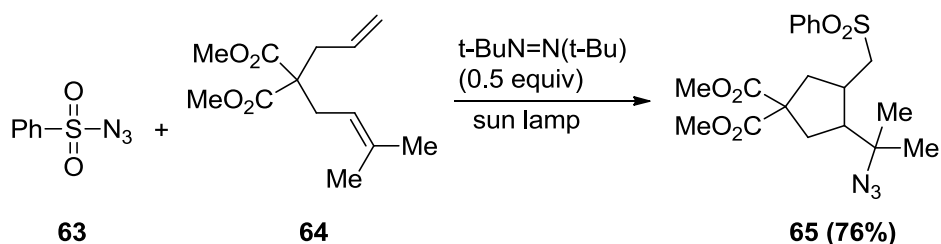


Рисунок 24 – Схема радикально-опосредованного азидосульфонилирования алкенов, диенов и енинов фенилсульфонилазидом

Сульфоновые кислоты и их соли являются прекурсорами радикалов и образуют соответствующие сульфонильные радикалы при одноэлектронном окислении. Сообщалось о различных способах получения сульфонильных радикалов из сульфидов или свободных кислот. Добавление их к алкену или алкину может привести к формальному продукту гидросульфонилирования, а также к различным другим сульфонилированным продуктам, возникающим в результате различных процессов улавливания. Двухэлектронное окисление сульфоновых кислот может привести к сульфонильному катиону, который может подвергаться аналогичным реакциям с двойными или тройными связями.

Персульфат калия способствует прямому сульфонилированию *N*-фенилметакриламидов с сульфоновыми кислотами, что приводит к образованию сульфонилированных оксиндолов. Схема реакции представлена на рисунке 25 [66].

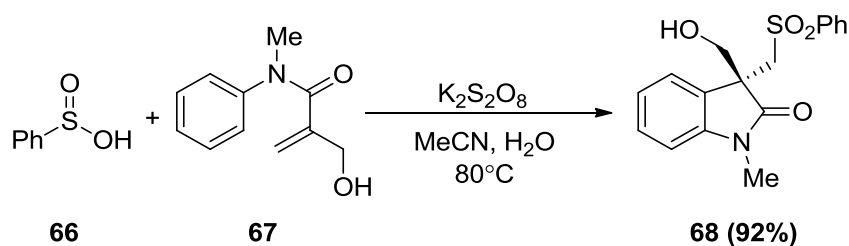


Рисунок 25 – Схема прямого сульфонилования *N*-фенилметакриламидов

Как правило, присоединение сульфоновых кислот или сульфидов к алкинам приводит к региоселективному образованию продуктов антимарковниковского типа. Для синтеза α -замещенных винилсульфонов в качестве катализатора использовали золото [69]. В присутствии подходящего золотого катализатора и трифлата галлия (III) происходит региоселективное присоединение марковникова к терминальным алкинам. Схема реакции представлена на рисунке 26.

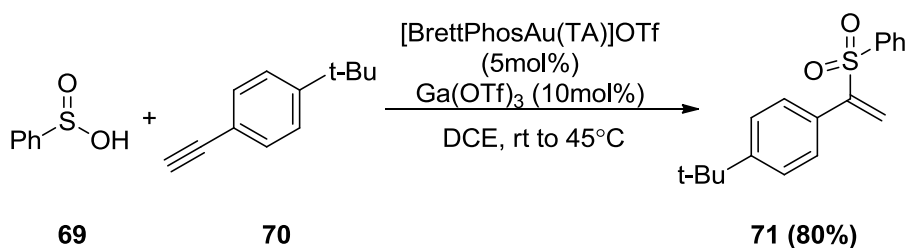


Рисунок 26 – Схема реакции присоединения сульфоновых кислот или сульфидов к алкинам

Окисление сульфидов или сульфоновых кислот инициируемое видимым светом и фотокатализатором обеспечивает альтернативу для образования сульфонильных радикалов. Разработан метод присоединения сульфидов натрия к алкенам при помощи видимого света [36]. Этот метод обеспечивает общую и простую процедуру синтеза винилсульфонов. Схема реакции представлена на рисунке 27.



Рисунок 27 – Схема реакции окисления сульфитов или сульфоновых кислот инициируемое видимым светом и фотокатализатором

Иницированное видимым светом присоединение сульфоновых кислот к *N*-арилакриламидам дает сульфонированные оксиндолы через комбинацию реакций присоединения и циклизации. Схема реакции представлена на рисунке 28 [70].

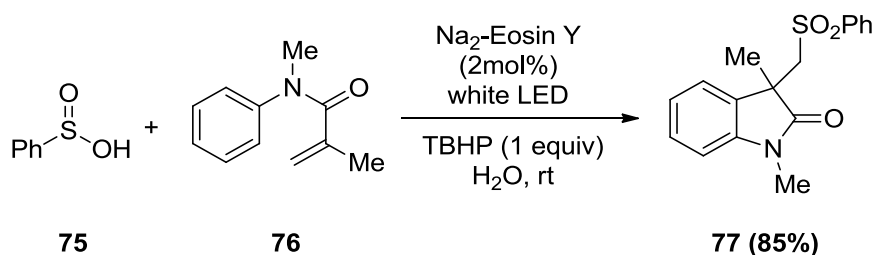


Рисунок 28 – Схема реакции инициированного видимым светом присоединения сульфоновых кислот к *N*-арилакриламидам

1.1.4 Окисление сульфидов

Наиболее предпочтительным методом синтеза сульфонов остается окисление и для данного метода могут быть использованы различные окисляющие агенты такие, как: азотная кислота, KMnO_4 , бром, NaOCl , озон, монопероксифталат магния (ММРР), поливалентных и гиповалентных соединений йода, но наиболее часто применяются перкислоты или перекись водорода. В целом для полной конверсии сульфида или сульфоксида в необходимый сульфон применяют избыток окислителя, поддерживают высокую температуру и реакция длится достаточно долго. В большинстве случаев сульфоны получают с хорошим выходом.

Однако существуют некоторые недостатки с точки зрения безопасности, токсичности и ограничения применения тяжелых металлов. Также стоит отметить, что катализатор из переходного металла, такой как Mn, Os, Sc, Ti, V, Re, Ru, Cr, W, Cu, Fe, требуется для плавного проведения реакции в большинстве случаев. В последнее время исследования направлены на использование безопасных окисляющих агентов, таких как комплекс пероксида водорода с мочевиной, каталитических систем с более мягким и быстрым окислением и систем без использования растворителей. Следовательно, простые, удобные и экологически безопасные способы окисления сульфидов в сульфоны в последнее время пользуются интересом среди исследователей.

1.1.4.1 Применение перекиси водорода

При использовании в качестве окисляющего агента перекиси водорода различной концентрации сульфиды хорошо поддаются окислению до сульфоксидов и сульфонов с высокой селективностью. В мягких условиях реакция окисления в качестве основного продукта дает соответствующие сульфоксиды, а при более жестких условиях – сульфоны. Например, при окислении перекисью водорода диметилсульфида продуктами реакции являются: сульфоксид и сульфон. Схема реакции представлена на рисунке 29.

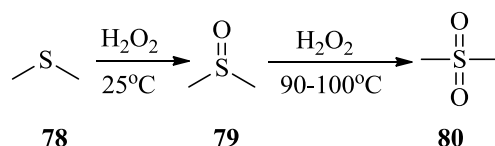


Рисунок 29 – Общая схема реакции окисления при использовании перекиси водорода

Для повышения селективности, выхода желаемого продукта и увеличения скорости реакции окисления используют катализаторы – в основном применяют соли металлов, такие как: TaCl₅, Na₂WO₄ и другие.

Механизм окисления в данном случае состоит из двух последовательных стадий и их можно записать, как [56]:

– Окисление до сульфоксида

На первой стадии реакции атом серы сульфида атакует атом кислорода пероксидной группы. В результате разрыва связи в пероксидной группе происходит образование гидроксид-аниона и сульфоксида, который протонирован по атому кислорода. По причине достаточно быстрого протонного перехода результатом первой стадии являются сульфоксид и вода. Схема реакции представлена на рисунке 30.

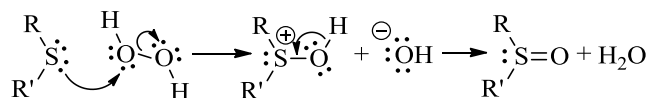


Рисунок 30 – Схема механизма окисления до сульфоксида

– Окисление до сульфона

На второй стадии в кислой или нейтральной среде реакция окисления сульфоксида осуществляется аналогично механизму первой стадии. Отличие в механизмах появляется, если реакцию проводят в основной среде. В этом случае анион производит нуклеофильную атаку по атому серы. Схема реакции представлена на рисунке 31.

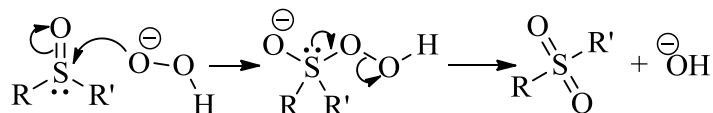


Рисунок 31 – Схема механизма окисления до сульфона

Для увеличения селективности и выхода продукта часто применяют катализаторы на основе переходных металлов.

1.1.4.1.1 Вольфрам

Использование в качестве катализатора соединений, содержащих вольфрам, при применении в качестве окисляющего агента перекиси водорода показывает хорошие результаты в получении в качестве желаемого продукта – сульфонов. Такой подход является экономически выгодным для применения на предприятиях. В приведенном синтезе применяется межфазный катализ с использованием четвертичной соли аммония в качестве межфазного катализатора. Применяемый катализатор – вольфрамат натрия, промотор – фенилфосфористая кислота, растворители: метанол, бромбензол и вода. Схема реакции представлена на рисунке 32 [50].

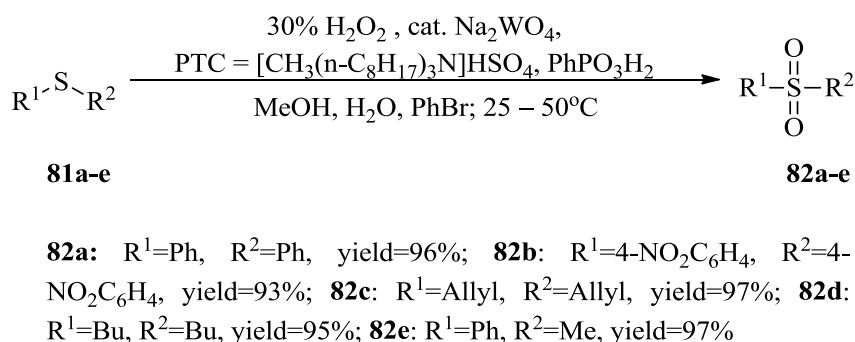


Рисунок 32 – Схема реакции окисления перекисью водорода с вольфрамовым катализатором

Для синтеза 4,6-диметокси-2-метилсульфонилпиримидина 7, который применяют для уничтожения сорняков при выращивании риса в промышленности, аналогично использована реакция окисления перекисью водорода с катализатором на основе ванадия. Желаемый продукт получен с количественным выходом. Схема реакции представлена на рисунке 33 [71].

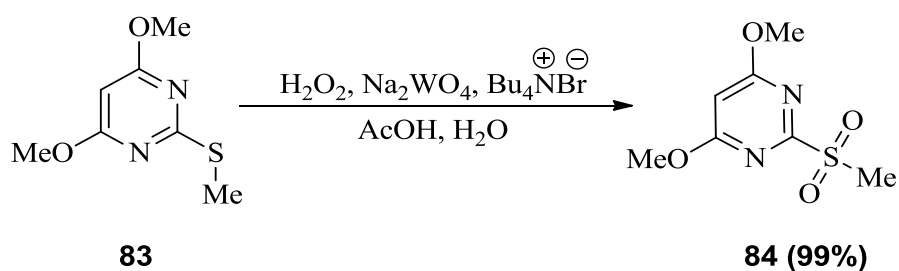
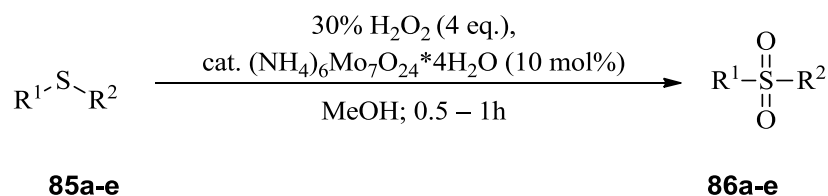


Рисунок 33 – Схема реакции окисления перекисью водорода с вольфрамовым катализатором

1.1.4.1.2 Молибден

Использование гептамолибдата аммония показывает высокую эффективность. Синтез проводили на субстратах с различными заместителями, в том числе: пропаргиловая, аллильная, пиридиновая и карбонильная, гидроксильная и нитрильная группы. Окисление завершалось достаточно быстро, и в данных условиях соединения **86a-e** получали с количественными выходами. Схема реакции представлена на рисунке 34 [24].



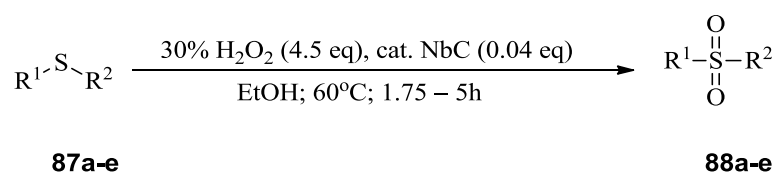
86a: R¹=Ph, R²=Propargyl, yield=99%; **86b:** R¹=Ph, R²=Et, yield=100%; **86c:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=99%; **86d:** R¹=Bn, R²=Et, yield=97%; **86e:** R¹=Ph, R²=Allyl, yield=92%

Рисунок 34 – Схема реакции окисления перекисью водорода с вольфрамовым катализатором

1.1.4.1.3 Ниобий

При использовании карбида ниобия в реакции окисления сульфидов 10a-e с применением перекиси водорода в качестве окисляющего агента

отмечено увеличение выхода целевых сульфонов 11a-e. Главным преимуществом использования данного катализатора является – многократное восстановление и использование без потери активности. Реакция окисления исследована для метилфенилсульфида с изменением растворителя, количества перекиси водорода и катализатора. При этом интересно, что во всех случаях получался количественный выход. Аналогично высокий выход наблюдали при исследовании реакции на различных субстратах . Схема реакции представлена на рисунке 35 [27].

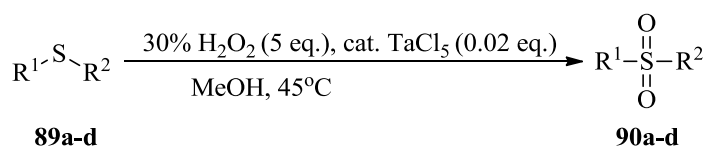


88a: R¹=Ph, R²=Me, yield=98%; **88b:** R¹=Ph, R²=Allyl, yield=97%;
88c: R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=98%; **88d:** R¹=Ph, R²=Bn,
 yield=96%; **88e:** R¹=Bn, R²=Bn, yield=93%

Рисунок 35 – Схема реакции окисления перекисью водорода с ниобиевым катализатором

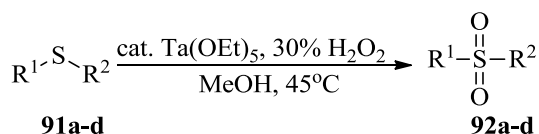
1.1.4.1.4 Тантал

Изучена реакция окисления сульфидов 12a-d, 14a-d с использованием 30% перекиси водорода с применением в качестве катализатора хлорида или этилата тантала (V) в различных растворителях. В результате с большими выходами получили желаемые сульфоны 13a-d (схема реакции представлена на рисунке 36), 15a-d (схема реакции представлена на рисунке 37), при использовании в качестве растворителя метанола [26].



90a: R¹=Ph, R²=Allyl, yield=99%; **90b:** R¹=Ph, R²=Bn, yield=96%; **90c:** R¹=Bn, R²=Bn, yield=99%; **90d:** R¹=Bn, R²=Me, yield=97%

Рисунок 36 – Схема реакции окисления перекисью водорода с танталовым катализатором

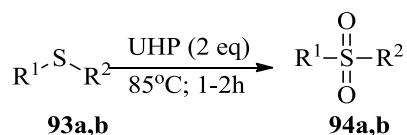


92a: R¹=Ph, R²=Me, yield=99%; **92b:** R¹=Ph, R²=Allyl, yield=100%; **92c:** R¹=Ph, R²=Bn, yield=99%; **92d:** R¹=Bn, R²=Bn, yield=97%;

Рисунок 37 – Схема реакции окисления перекисью водорода с танталовым катализатором

1.1.4.1.5 Использование комплекса с карбамидом

Значительную эффективность показал метод окисления сульфидов при использовании комплекса пероксида водорода с мочевиной. Данный метод имеет преимущество перед другими методами: использование комплекса повышает экологичность процесса и он экономически более выгоден. Схема реакции представлена на рисунке 38 [63].

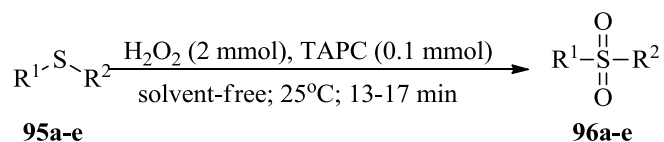


94a: R¹=Ph, R²=Me, yield=87%;
94b: R¹=Bn, R²=Me, yield=90%;

Рисунок 38 – Схема реакции окисления перекисью водорода с использованием комплекса с карбамидом

1.1.4.1.6 Использование соединений фосфора

Использование ТАРС сопровождается рядом преимуществ: высокие выходы, короткое время реакции, легкое выделение продуктов, отсутствие необходимости использования растворителя. При этом не используется растворитель, что значительно снижает количество отходов, а кроме этого сокращает время реакции за счет высокой концентрации реагентов. Схема реакции представлена на рисунке 39 [3].



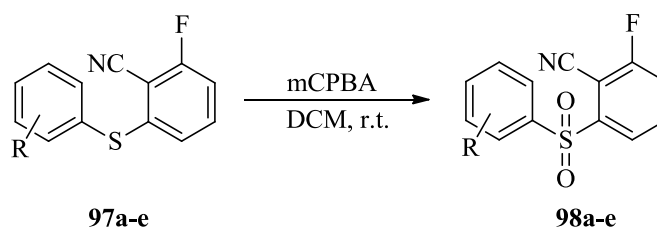
96a: R¹=Ph, R²=Bn, yield=99%; **96b:** R¹=Ph, R²=4-NO₂C₆H₄, yield=96%; **96c:** R¹=Bn, R²=4-BrC₆H₄CH₂, yield=93%; **96d:** R¹=Ph, R²=Ph, yield=95%; **96e:** R¹=4-MeOC₆H₄, R²=4-MeOC₆H₄, yield=97%

Рисунок 39 – Схема реакции окисления перекисью водорода с использованием соединений фосфора

1.1.4.2 Применение перкислот

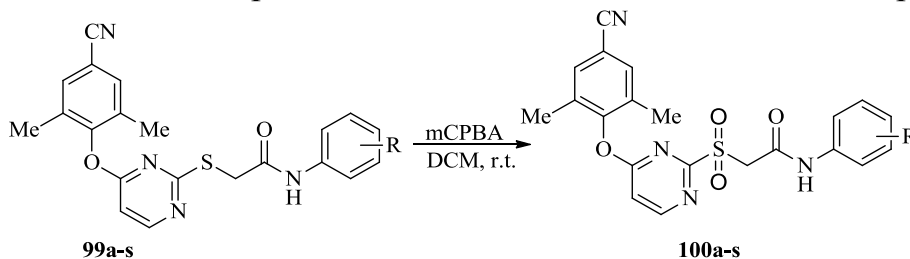
Один из наиболее часто используемых реагентов для окисления – это перкислоты. В основном используют *мета*-хлорпербензойную кислоту, так как использование данного реагента дает хорошие и количественные выходы, которые зависят от природы заместителей субстрата.

При синтезе 2-(арилсульфонил)бензонитрилов, схема которого представлена на рисунке 40 [12], и серии 2-сульфонилпиримидинов, схема синтеза которых представлена на рисунке 41 [64], являющихся антиретровирусными препаратами, применялся метод окисления сульфидов с использованием перкислоты с получением практически количественных выходов продуктов.



98a: R=H, yield=88%; **98b:** R=4-MeO, yield=86%;
98c: R=4-Me, yield=83%; **98d:** R=2-Cl, yield=89%;
98e: R=3-CF₃, yield=94%

Рисунок 40 – Схема реакции окисления с использованием перкислот

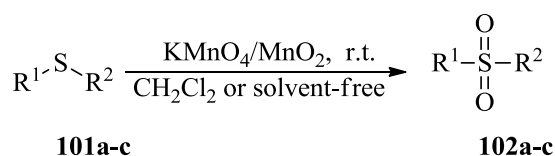


100a: R=H, yield=52%; **100b:** R=3-Me, yield=54%; **100c:** R=4-Me, yield=57%; **100d:** R=3,4-DiMe, yield=58%;
100e: R=4-MeO, yield=59%; **100f:** R=2-F, yield=61%; **100g:** R=3-F, yield=57%; **100h:** R=4-F, yield=55%; **100i:**
 R=2-Cl, yield=56%; **100j:** R=3-Cl, yield=59%; **100k:** R=4-Cl, yield=62%; **100l:** R=2,4-DiCl, yield=64%; **100m:**
 R=3,4-DiCl, yield=49%; **100n:** R=3,5-DiCl, yield=57%; **100o:** R=4-Br, yield=56%; **100p:** R=4-CN,
 yield=58%; **100q:** R=2-F-4-CN, yield=49%; **100r:** R=3-NO₂, yield=59%; **100s:** R=4-NO₂, yield=56%

Рисунок 41 – Схема реакции окисления с использованием перкислот

1.1.4.3 Применение перманганата калия

Эффективный подход к окислению органических соединений включает в себя применение перманганата калия. Одним из методов окисления является нанесение перманганата калия на диоксид марганца, который после использования может быть переработан. Реакция проходит в гетерогенных условиях или условия реакции не требует наличия растворителя. Схема реакции представлена на рисунке 42, а данные по синтезу - в таблице 2 [52].



102a: R¹=Ph, R²=Me; **102b:** R¹=Ph, R²=Ph;

102c: R¹=Bn, R²=Ph; **102d:** R¹=Et, R²=Et;

102e: R¹=Bu, R²=Bu; **102f:** R¹=Pr, R²=Pr

Рисунок 42 – Схема реакции окисления с использованием перманганата калия

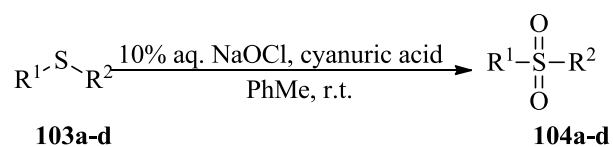
Таблица 2 – Результаты реакции окисления перманганатом калия с использованием растворителя и без него.

№ соединения	CH ₂ Cl ₂		Без растворителя	
	Время, час	Выход, %	Время, час	Выход, %
102a	3	93	0.5	83
102b	8	94	1	90
102c	29	72	4	82
102d	3.5	90	0.3	84

1.1.4.4 Применение галогенов и их производных

1.1.4.4.1 Гиппохлорит натрия

В условиях межфазного катализа водный раствор гиппохлорита натрия с использованием в качестве катализатора циануриевой кислоты производит окисление сульфидов в соответствующие сульфоны с количественными выходами. Схема реакции представлена на рисунке 43 [19].

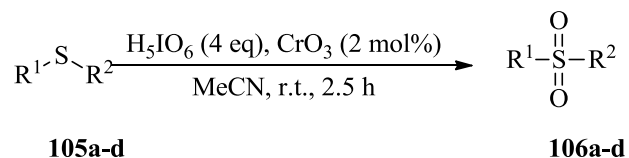


104a: R¹=Ph, R²=Me, yield=96%; **104b:** R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=96%; **104c:** R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=Me, yield=95%; **104d:** R¹=4-ClC₆H₄, R²=Me, yield=98%

Рисунок 43 – Схема реакции окисления с использованием гипохлорита натрия

1.1.4.4.2 Соединения йода

Другим селективным методом окисления сульфидов до сульфонов представляет собой применение йодной кислоты с использованием оксида хрома (VI) в качестве катализатора. Данные условия проявляют высокую окислительную силу по отношению к сульфидам, которые содержат заместители с электрондефицитными группами. Схема реакции представлена на рисунке 44 [72].



106a: R¹=Ph, R²=CF₃, yield=96%; **106b:** R¹=4-FC₆H₄, R²=CF₃, yield=96%; **106c:** R¹=4-CNC₆H₄, R²=Me, yield=97%; **106d:** R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=4-NO₂C₆H₄, yield=97%

Рисунок 44 – Схема реакции окисления с использованием йодной кислоты

В последнее время задача конкретной бифункциональной ионной жидкости, а именно: [pmim]IO₄ подается для селективного окисления сульфидов до сульфонов. В этой реакции ионная жидкость служит как растворителем, так и окислителем. Схема реакции представлена на рисунке 45 [1].

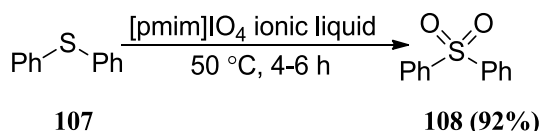
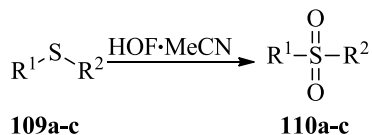


Рисунок 45 – Схема реакции окисления с использованием бифункциональной ионной жидкости

1.1.4.4.3 Применение комплекса HOF·MeCN

Эффективное окисление сульфидов в достаточно мягких условиях может быть достигнуто при использовании раствора фторноватистой кислоты в ацетонитриле. Взаимодействие сопровождается высокими выходами для большого количества субстратов. В данных условиях превращение сульфидов в соответствующие сульфоны проходит за несколько минут при наличии в субстратах электронакцепторных, электрондонорных и стерически затрудненных заместителей. Схемы реакции представлены на рисунках 46 и 47 [50] - [56].

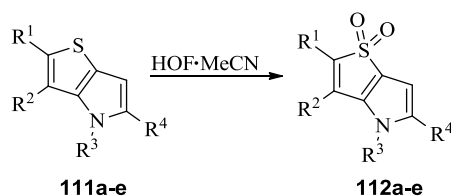


110a: R¹=4-MeC₆H₄, R²=Me, yield=100%;

110b: R¹=4-NO₂C₆H₄, R²=Me, yield=99%;

110c: R¹=t-Bu, R²=t-Bu, yield=99%;

Рисунок 46 – Схема реакции окисления с использованием комплекса HOF·MeCN



112a: R¹=Me, R²=H, R³=H, R⁴=COOEt, yield=90%; **112b:** R¹=Br, R²=Me, R³=H, R⁴=COOEt, yield=85%; **112c:** R¹=t-Bu, R²=t-Bu, R³=Br, R⁴=COOEt, yield=95%; **112d:** R¹=Me, R²=Me, R³=H, R⁴=COOEt, yield=95%; **112e:** R¹=Br, R²=H, R³=COOEt, R⁴=Me, yield=90%;

Рисунок 47 – Схема реакции окисления с использованием комплекса HOF·MeCN

1.1.4.5 Применение пероксимоносульфата калия

Охоне стал наиболее удобным способом окисления сульфидов в сульфоны. Однако разработанные методы имеют ряд недостатков, таких как необходимость избыточного эквивалента Охоне [65] или неорганических носителей, таких как монтмориллонит [23], глинозем [73] и т. д., в сочетании с тепловой / микроволновой активацией.

Окисление сульфидов при действии Охоне может быть описано механизмом, состоящим из двух стадий аналогично механизму окисления пероксидом водорода: первоначально идет окисление сульфида до сульфоксида, а далее сульфоксид претерпевает окисление до сульфона. На скорость окисления влияет природа растворителя, сольватирующего пероксимоносульфат калия. Схема механизма реакции представлена на рисунке 48.

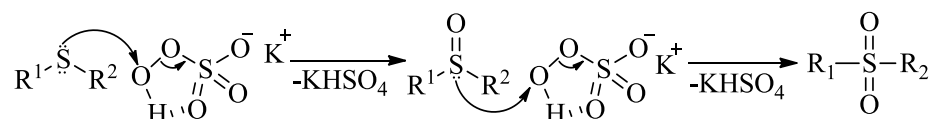


Рисунок 48 – Схема механизма реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия

Экспериментально показано, что использование воды в качестве растворителя повышает выход продукта, что связано, вероятно, с лучшей

растворимостью Охоне в воде. В этом случае возникают межмолекулярные водородные связи: идет образование шестичленного кольца, которое сочленено с пятичленным кольцом. Водородные связи воздействуют на процесс переноса атома кислорода от молекулы Охоне к исходному сульфиду, облегчая его, и затем происходит аналогичный перенос к сульфоксиду, что значительно ускоряет скорость протекания реакции. .
 Схема реакции представлена на рисунке 49. Так, например, с использованием в качестве растворителя этанола подобные связи образоваться не могут и в результате реакция идет гораздо медленнее. Схема реакции представлена на рисунке 50, а данные – в таблице 3 [74].

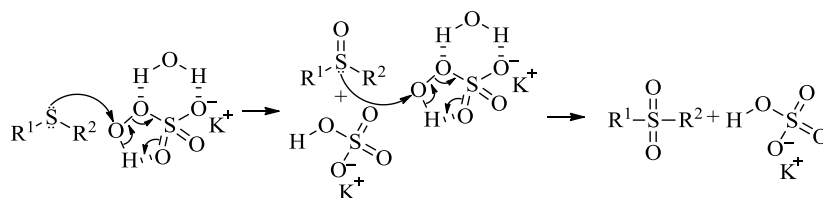


Рисунок 49 – Схема механизма реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия

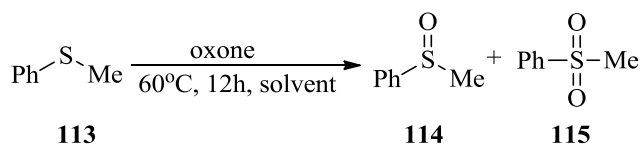


Рисунок 50 – Схема реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия

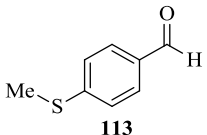
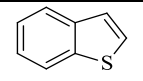
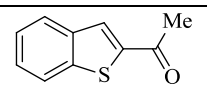
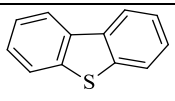
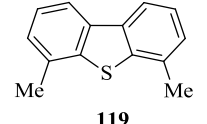
Таблица 3 – Результаты реакции окисления в воде и в этаноле с применением Охоне

Растворитель	Конверсия, %	Выход, %	
		114	115
EtOH	7	6	<1
H ₂ O	82	76	5

Влияние продолжительности окисления

Селективное окисление сульфидов может быть осуществлено при использовании избытка окисляющего агента (1.6 экв.) в условии механического измельчения. При продолжительности реакции в течение 30 минут наблюдали низкие выходы целевого сульфона и низкий процент конверсии исходного сульфида, а при продолжительности окисления от 90 минут конверсия была практически 100% и получены количественные выходы, которые представлены в таблице 4 [34].

Таблица 4 – Данные окисления с применением Oxone в условии механического измельчения

Субстрат	Время, мин	Конверсия, %	Выход, %
 113	30 90	13 100	11 97
 116	30 90	35 100	34 96
 117	30 90	31 100	27 97
 118	30 90	20 100	19 99
 119	30 90	27 100	25 99

Оптимизация условий реакции

Для подбора оптимальных условий реакции окисления с применением в качестве окисляющего агента пероксимоносульфата калия исследовали как влияет изменение параметров реакции: температуры, времени реакции, количество Oxone. При этом исследование проводили в двух растворителях: в воде и в этаноле (таблице 6).

При изменении температуры реакции отмечено, что: при 25°C реакция практически не шла, при повышении температуры до 100°C селективность уменьшалась, при 60°C наблюдалась хорошая селективность, практически количественные выходы и высокий процент конверсии исходного сульфида.

На конверсию сульфида так же влияет продолжительность реакции окисления. При увеличении продолжительности реакции с 2 до 12 часов достигалась конверсия 90% и более.

При увеличении количества окисляющего агента увеличилась конверсия исходного сульфида, и селективность в данном случае не менялась. Отмечено, что при эквивалентном соотношении сульфида и Oxone реакция осуществлялась в течение 2 часов с высокой конверсией.

Вода в качестве растворителя способствовала преимущественному образованию сульфонов.

При использовании 1.5 экв. количества пероксимоносульфата калия, воды в качестве растворителя, при 60°C, при продолжительности реакции 12 часов достигнут количественный выход сульфона с максимальной конверсией сульфида. Данные по исследованию представлены в таблице 5 [74].

Таблица 5 – Результаты реакции окисления с применением Oxone при оптимизации условий реакции

Растворитель	Соотношение сульфид: Oxone	Температура, °C	Время, час	Конверсия, %	Выход, %	
					114	115
EtOH	1.00:0.55	25	0.5	9	5	0
EtOH	1.00:0.55	60	0.5	51	44	<1
EtOH	1.00:0.55	100	0.5	55	48	4
EtOH	1.00:0.55	60	12	90	85	2
EtOH	1.00:0.60	60	12	>99	89	9
EtOH	1.00:1.00	60	2	94	90	8
H ₂ O	1.00:1.00	60	2	98	7	89
H ₂ O	1.00:1.50	60	12	>99	0	>99

Влияние растворителя

В качестве модели для определения зависимости хода реакции окисления от растворителя был выбран тианизол (Таблица 6). После проведенных синтезов выяснили, что:

1) менее полярные растворители (толуол, 1,4-диоксан) приводят к низкому выходу сульфоксида и практически не образуются сульфоны,

2) апротонные растворители (этилацетат, ацетон, пропиленкарбонат, этиленкарбонат, диметоксиэтан, 1,2-дихлорэтан) были неэффективны,

3) высокополярные (ДМФА) и протонные растворители (метанол, уксусная кислота) способствуют высокой конверсии, но при этом наблюдается низкая селективность,

4) в ацетонитриле и в этаноле наблюдали высокую конверсию и низкую селективность по отношению к сульфону,

5) протонный растворитель (вода) способствовал высокой селективности по отношению к сульфону 52.

В итоге показано, что селективность образования сульфоксида и сульфона сильно зависит от природы растворителя. Схема реакции представлена на рисунке 51, а данные – в таблице 6 [74].

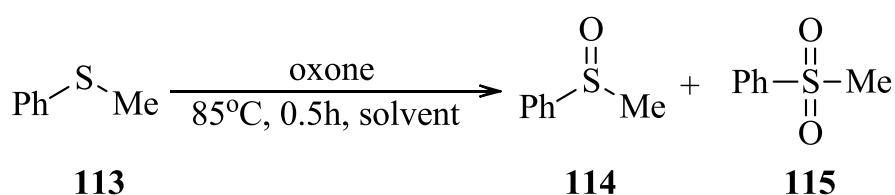


Рисунок 51 – Схема реакции окисления с использованием пероксимonosульфата калия

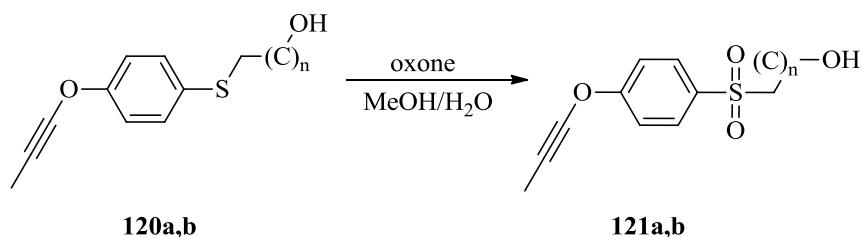
Таблица 6 – Результаты реакций окисления в различных растворителях.

Растворитель	Конверсия, %	Выход, %	
		114	115
Toluene	3	<1	<1
1,4-Dioxane	32	24	<1
Ethyl acetate	12	3	<1
Acetone	8	5	<1
EC	10	7	<1
DME	27	23	2
DCE	13	9	<1
AcOH	>99	59	40
DMF	92	60	28
MeOH	>99	82	15
MeCN	73	65	4
EtOH	94	86	6
H ₂ O	65	4	57

Применение смеси растворителей

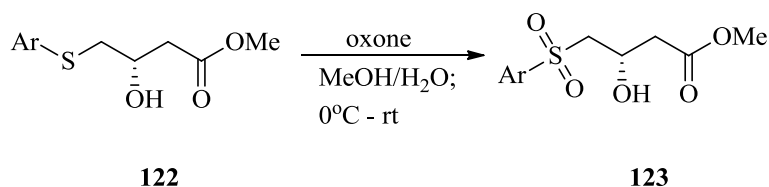
Пероксимоносульфат калия имеет хорошую растворимость в воде и плохую – в органических, при этом большая часть сульфидов имеют противоположную растворимость: хорошую – в органических растворителях и плохую – в воде. Зачастую низкие выходы целевых сульфонов в синтезах с использованием органических растворителей связаны с плохой растворимостью Охоне в таких условиях. Для решения возникающей проблемы применяют смеси органических растворителей с водой, такие как: MeOH/H₂O [4] - [8], ТГФ/MeOH/H₂O, ТГФ/H₂O [53] - [70]. Схемы реакций приведены на рисунках 52-56.

В таких условиях Охоне остается в значительной степени селективным окисляющим агентом и не воздействует на различные заместители в субстратах. Чаще всего производят раздельное растворение Охоне в воде и сульфидов в органическом растворителе, а затем приливают водный раствор окислителя к органическому раствору субстрата.



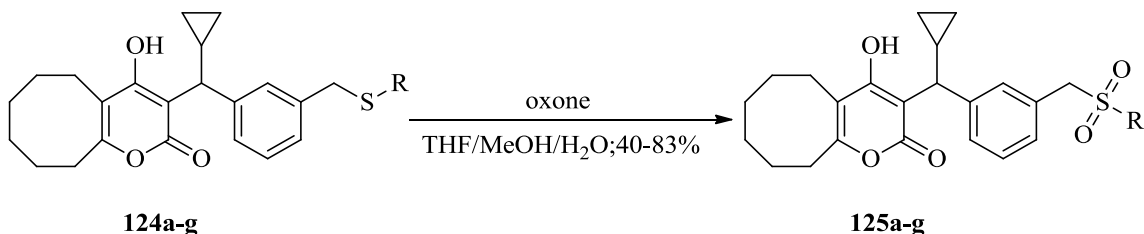
121a: n=1, yield=82%; **121b:** n=1, yield=82%

Рисунок 52 – Схема реакции окисления с использованием пероксимonosульфата калия в смеси растворителей



123: Ar=2-naphthyl, yield=92%

Рисунок 53 – Схема реакции окисления с использованием пероксимonosульфата калия в смеси растворителей



125a: R= Ph; **125b:** R= 4-MeC₆H₄; **125c:** R= 4-FC₆H₄; **125d:** R= 4-carboxyC₆H₄;
125e: R= 4-CNC₆H₄; **125f:** R= 2-pyridinyl; **125g:** R= 2-(1-Me-imidazolyl)

Рисунок 46 – Схема реакции окисления с использованием пероксимonosульфата калия в смеси растворителей

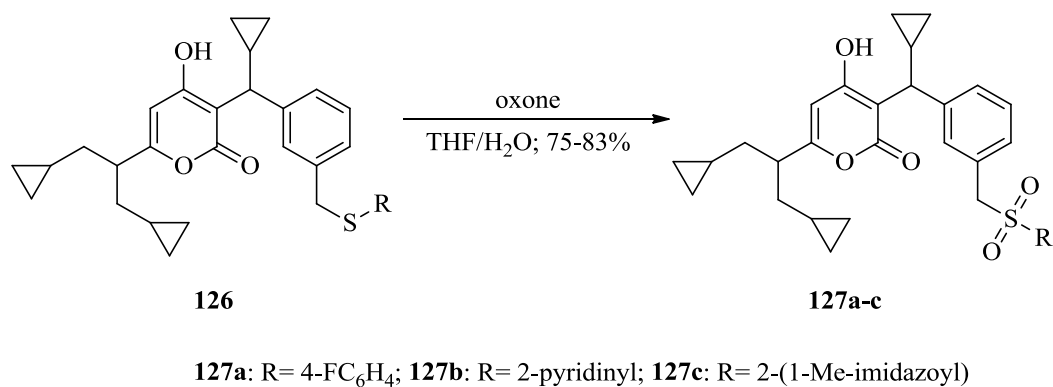


Рисунок 55 – Схема реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия в смеси растворителей

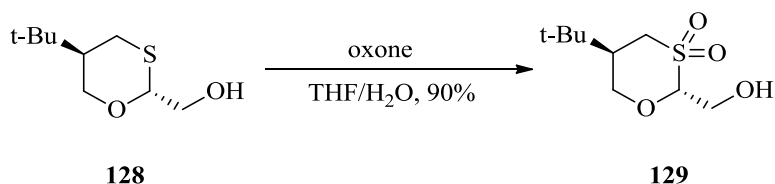
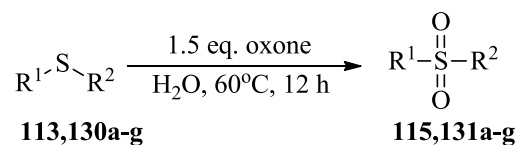


Рисунок 47 – Схема реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия в смеси растворителей

Применение для различных субстратов

Для исследования влияния природы субстрата на ход реакции окисления проведены серии окислений сульфидов с различными заместителями до соответствующих сульфонов. Тианазол **113** и его замещенные аналоги **130a-d** подверглись окислению с полной конверсией, сульфоны были получены с количественными выходами. В виду плохой растворимости дифенилсульфида **130e** и дибензотиофенсульфида **130f** в воде для проведения реакции окисления в реакционную смесь добавили ПАВ додецилсульфат натрия (SDS, 10 мол.%). В этом случае выходы целевых сульфонов составили 94% и 95% соответственно. С количественными выходами получены соответствующие диалкилсульфоны из диалкилсульфидов **130f,g**. 2-(Метилтио)бензо[d]тиазол **130i** аналогично легко подвергся окислению и выход составил 88% [74]. Схема указанной реакции приведена на рисунке 57.



115: R¹=Ph, R²=Me, yield=97%; **131a:** R¹=4-MeC₆H₄, R²=Me, yield=95%;
131b: R¹=4-MeOC₆H₄, R²=Me, yield=94%; **131c:** R¹=4-ClC₆H₄, R²=Me,
 yield=95%; **131d:** R¹=4-CN C₆H₄, R²=Me, yield=97%; **131e:** R¹=Ph, R²=Ph,
 yield=94%; **131f:** R¹=Pr, R²=Pr, yield=94%; **131g:** R¹=Me, R²=Me, yield=93%;

Рисунок 57 – Схема реакции окисления с использованием пероксимоносульфата калия

1.2 Аспекты разработки технологической схемы производства

В настоящее время фармацевтическая промышленность имеет высокую конкуренцию и поэтому возникает потребность в ускорении перехода от фазы разработки лекарственного средства к фазе производства. Главным аспектом данного перехода является разработка технологических схем, а в частности: химических реакторов, которые будут облегчать синтез действующего вещества; конструкций для этапов разделения, очистки и дальнейших этапов обработки. Для решения данной проблемы предлагается использовать модельный подход для систематического проектирования реакторов.

Зачастую на фармацевтических предприятиях применяют концепцию серийного производства, но оно имеет ряд недостатков, таких как: трудности с масштабированием, узкие места в массе и теплопередаче, длительное время производства и возможные сбои в цепочке поставок. Непрерывное фармацевтическое производство (СРМ), в свою очередь, представляет собой стратегию интенсификации процесса, которая позволяет сократить количество этапов и единиц синтеза, что может привести к значительной экономии средств. Кроме того, СРМ обеспечивает более безопасную работу, лучшую масштабируемость, улучшенную автоматизацию процесса,

меньшую занимаемую площадь процесса, улучшенную передачу массы и тепла и более высокую производительность.

В основе перехода от периодической технологии к СРМ лежат реакторы с непрерывным потоком (или просто реакторы с потоком), которые обычно находятся в масштабе от микро до миллиметра. Эти реакторы играют ключевую роль в высокоинтенсивном потоке процессов, и их можно усилить, используя температуру, давление, свет или иммобилизационные агенты. Следовательно, в настоящее время потоковые реакторы используются для синтеза действующего вещества и органических промежуточных соединений довольно часто.

Однако преимущества, указанные для поточных реакторов, не всегда могут иметь место быть, по данной причине решение о проведении реакции непрерывно или периодически должно приниматься в каждом конкретном случае. Для выбора типа реакторов, предложен подход с использованием набора инструментов для выбора лучшего реактора для конкретной реакции, основанный на классах реакций, реакционной фазе (однофазной или многофазной) и реакционной сети. Однако этот подход может не охватывать все типы реакций.

Для выбора периодических и непрерывных процессов предлагаются различные критерии, в результате такого подбора проект приводит к низким капитальным и эксплуатационным затратам, а также к снижению воздействия на окружающую среду.

Несколько исследований сосредоточены на эффективном использовании методов непрерывного потока для облегчения процесса проектирования и наоборот, используя структурированный и систематический способ решения проблем PSE для планирования и эффективного дизайна экспериментов. Кроме того, хотя очень важный вклад был внесен в развитие непрерывных процессов, все еще неясно, когда следует выбирать серийное производство и/или непрерывное производство.

В последнее время все чаще для разработки реакторов для синтеза действующих веществ лекарственных средств и органических промежуточных соединений применяются концепции инженерии химических реакций (CRE). Например, применены принципы CRE для максимизации селективности реакции diazotирования в реакторах с непрерывным потоком, для разработки концептуального процесса непрерывного производства ибупрофена и артемизинина. При разработке лекарственных препаратов чаще всего полагаются на установленные типы реакторов во время моделирования или лабораторных протоколов. Описано, что в синтезе API используются три основных реактора потока, а именно: реакторы с поршневыми (катушками), резервуарные реакторы с непрерывным перемешиванием (CSTR) и пластинчатые реакторы [37].

Решения, принимаемые на ранних стадиях разработки лекарственного средства (например, при поиске подходящего пути синтеза к API), определяют основные характеристики процесса промышленного масштаба. Структура проектирования должна идентифицировать уже существующие методы и средства разработки систем процессов (PSE), которые могут помочь в каждой проблеме проектирования. Хотя эти методы и инструменты PSE хорошо зарекомендовали себя в других химических отраслях промышленности, они могут потребовать дальнейшей разработки в контексте фармацевтического производства.

На каждом этапе предложенной структуры проектирования с использованием модельно-ориентированного подхода, дополненного соответствующими методами и инструментами PSE, используется для оказания помощи экспериментальным исследованиям для наиболее эффективного сбора и хранения знаний о процессе. Создается междисциплинарная стратегия, в рамках которой на протяжении всего рабочего процесса передается подход к устойчивому развитию и приверженность применению и разработке новых технологий процессов (например, интенсификация процессов и непрерывные процессы). С точки

зрения проблем проектирования предлагаемая структура проектирования является общей, то есть как «новые проекты процессов», так и «модернизация старых процессов» обрабатываются одинаково. Основное отличие должно быть найдено на начальном этапе в методологии - предполагается, что проблема модернизации (например, преобразование уже существующего периодического процесса в непрерывный) основана на значительном количестве ранее приобретенного опыта процесса /знания. Однако, поскольку непрерывная обработка открывает путь к «новым окнам процесса», приобретение новых знаний о процессе вне традиционных условий процесса будет основным требованием. Структура проектирования использует знания, которые изначально доступны, и дополняет их новыми методами, основанными на экспериментах с непрерывным потоком, когда это уместно [11].

Шаг 1: Обнаружение и развитие структуры лекарственного средства

Этот шаг обычно выполняется химиками-химиками и биохимиками, и, по крайней мере, по нашему мнению, он должен быть оптимально дополнен «перспективной химической инженерии», внедряя новые технологии и упрощенные методы и инструменты PSE. Микрожидкостные методы могут быть использованы для проведения экспериментов с высокой пропускной способностью на всех этапах разработки и разработки лекарственного средства с использованием меньшего количества реагентов и достижения более быстрого времени реакции. Таким образом, может поддерживаться менталитет потоковой химии, когда химические процессы, которые невозможны в периодическом режиме (например, с участием нестабильных промежуточных продуктов реакции), или которые являются выгодными в нетрадиционных условиях процесса, могут предоставить новые возможности для более простых процессов. Внедрение упрощенных версий методологий выбора растворителя и повышение осведомленности об устойчивом развитии в исследовательских лабораториях также могут упростить процесс разработки процесса [46]. Кроме того, разработка общих методологий для

принятия субстрата, то есть с использованием универсальной платформы для проведения одного типа реакции с различными субстратами, может способствовать более быстрой и более эффективной генерации составной библиотеки для высокопроизводительного скрининга (HTS). Использование встроенных методов мониторинга в режиме реального времени приводит к экспериментам, насыщенным информацией, которые могут автоматически управляться алгоритмами оптимального планирования эксперимента (OED). Следует поощрять использование хорошо структурированных онтологий для организации большого количества информации, генерируемой в технологических базах данных.

Шаг 2: Сбор предварительных данных для разработки процесса

На этом этапе собирается вся информация, полученная на этапе обнаружения лекарств и доклинических испытаний, имеющих отношение к разработке процесса. Это может включать API и молекулярные массы промежуточного продукта, химические структуры, данные о растворимости, профили разложения, точки кипения и плавления, путь синтеза, образование побочных продуктов, энтальпии реакции, потенциальные опасности и т. д.. Если некоторые из этих данных отсутствуют, дополнительные данные можно получить с помощью инструментов прогнозирования свойств и проведения экспериментов, как описано в шаге 1 [57].

Шаг 3: Создание принципиальной технологической схемы

Предварительная технологическая схема создается до начала клинических испытаний, поскольку для этого необходимы значительные количества лекарственного препарата (с различными составами) [53]. Затем лекарственный препарат постепенно дорабатывается для достижения желаемой биодоступности, фармакокинетического и фармакодинамического поведения до тех пор, пока не будет найден окончательный состав. Предварительная технологическая схема процесса может быть быстро сгенерирована с использованием упрощенных версий методов и инструментов проектирования на основе синтетического пути к данному

веществу. Предварительная технологическая схема процесса (базовый дизайн) может включать несколько избыточных, ненужных или неэффективных этапов промывки, выделения и очистки, поскольку на этом этапе приоритетным является обеспечение соответствия лекарственного препарата требуемым спецификациям качества и знание процесса производства может быть довольно ограниченным [57].

Шаг 4: Модернизация анализа

На этом этапе либо предварительная технологическая схема из этапа 3, либо традиционный периодический процесс из уже существующего фармацевтического продукта модифицируется для удаления ненужных этапов разделения или очистки и оптимизации использования растворителя, выходов реакции и селективности.

Шаг 4.1: Выбор растворителя и замена растворителя.

Растворители могут составлять около 80–90% массового использования в типичном фармацевтическом процессе. Выбор растворителя должен быть рассмотрен на ранней стадии разработки процесса, поскольку растворители могут сильно влиять на реакционную способность, и операции обработки в большой степени зависят от выбора растворителя. Независимо от стратегии отбора следует искать две основные цели:

- во-первых, растворитель или комбинация растворителей должны выполнять свою функцию по назначению при минимальных экономических и экологических затратах, избегая при этом проблем со здоровьем и безопасностью;
- во-вторых, замена растворителей в различных этапах производства должна быть разрешена и, если это возможно, сведена к минимуму, преследуя аналогичные цели с точки зрения затрат и безопасности.

В качестве альтернативы, могут быть исследованы смеси растворителей, приводящие к улучшению характеристик. Таким образом, необходим целостный подход к выбору.

Шаг 4.2: Анализ реакции и конструкция реактора.

Для решения о том, что следует проводить определенную реакцию в периодическом или непрерывном режиме требуются руководящие указания, или если реакция может быть усилена до такой степени, что она может быть выполнена в непрерывном режиме. Впоследствии реакции могут быть оптимизированы в соответствии с различными критериями. Знания о процессе должны постепенно добавляться для решения этих вопросов проектирования.

Шаги 4.2.1–4.2.3 Характеристика различных реакций

Неоднородность - и, в частности, обработка твердых частиц - является серьезной проблемой, которая препятствует широкому использованию технологии малообъемных производств. Тем не менее, другие применения с непрерывным потоком разработаны для работы с твердыми веществами и должны быть идентифицированы соответствующим образом. Калориметрические исследования, предварительный кинетический анализ и оценка безопасности должны проводиться предпочтительно с использованием методов мониторинга на месте, чтобы ознакомиться с реакцией и определить потенциальные проблемы. Исследовательский план экспериментов (DOE) может быть особенно полезным для выяснения влияния переменных процесса на выход реакции (как качественно, так по возможности и количественно), селективность продукта и кинетику. Тогда оптимальный экспериментальный план (OED) может быть использован для минимизации количества экспериментов, которые будут выполнены.

На этапе 4.2.4 реакция классифицируется с точки зрения кинетики и требований к массе и теплопередаче. Таким образом, можно предложить подходящую конструкцию реактора (например, микроструктурированный вместо мезопотока). Альтернативно, критерии классификации, предложены в контексте лабораторных процессов для разработки процесса и может быть распространена на крупномасштабные процессы. В этом случае безразмерные числа используются для определения относительной важности кинетики для перемешивания, теплообмена и осевого рассеяния.

Шаг 4.2.5 используется для нахождения «экономического обоснования», основанного на экономических и / или экологических факторах затрат (например, индикаторах устойчивости), и, таким образом, сравнения стратегий периодического и непрерывного потоков. Следует обратить внимание, что факторы затрат (например, качество, скорость выхода на рынок, пропускная способность, эксплуатационные и капитальные затраты) могут меняться на протяжении всего цикла разработки лекарств и, следовательно, их может быть трудно определить. Что касается устойчивости, то массовая интенсивность процесса, определяемая как общая масса материалов, используемых для производства определенной массы продукта, может использоваться в качестве ключевого показателя для быстрой оценки и сравнительного анализа целых процессов или отдельных единиц. Для детального анализа используют другие методологии и программные инструменты, например, SustainPro.

Наконец, на шаге 4.2.6 информация, полученная на шагах 4.2.1–4.2.4, в сочетании с целями, вытекающими из шага 4.2.5, используется для выбора конфигурации. Этот этап требует большого количества времени на разработку процесса, и во многих случаях требуется оборудование с высокой степенью адаптации. Следовательно, учитывая многоцелевую природу фармацевтических предприятий, универсальные подходы к внедрению субстрата весьма желательны. Поиск оптимальной реакторной сети является предметом интенсивного исследования, в то время как систематический поиск возможностей для интенсификации процесса - например, объединение реакций и явлений разделения – может быть рассмотрен на этом этапе. Чтобы найти решение проблемы конфигурации реактора и / или сети, может потребоваться решение проблемы оптимизации (шаг 4.2.7), либо строго (математически), либо приблизительно (с использованием эвристики и опыта). При практическом применении методологии необходимо учитывать ограничения по времени и оборудованию или пространству, которые будут зависеть от имеющихся инфраструктур и ресурсов. В конечном счете,

экономический анализ оценит осуществимость проекта (шаг 7). Однако на этом этапе можно провести приблизительную экономическую оценку предложенного реактора [17].

Шаг 4.3: Операции по разделению и очистке.

В то время как уже на этапе 4.1 были предложены растворители и операции обмена растворителями, операции разделения и очистки должны быть разработаны после оценки полученных продуктов реакции.

На этапах 4.3.1–4.3.5 анализируются промежуточные продукты, полученные после каждого этапа реакции, и операции промывки, выделения и обмена растворителя, предложенные на этапах 3 и 4.1, проверяются экспериментально, чтобы понять распределение соединений в полученных потоках. Затем изучаются профили разложения и перекрестные взаимодействия между промежуточными соединениями API и примесями с целью выявления несовместимых соединений / реакций. Очень нестабильные соединения потребуют немедленной последующей обработки после формирования, что может быть выполнено либо каскадными реакциями, либо непрерывной последующей обработкой. Если имеется полная (количественная) химическая и физическая характеристика побочных реакций и побочных продуктов, термодинамические модели могут быть использованы для прогнозирования распределения промежуточных продуктов и примесей API в различных потоках. Предпринята попытка упростить процесс - исключив ненужные стадии разделения и очистки - за счет повышения селективности реакции, получаемой в режиме потока. Проектирование операций разделения и очистки (шаг 4.3.6) завершает основные функции упрощенной технологической схемы. Как и в случае конструкции реактора, этот этап включает в себя большую часть усилий по проектированию. Создание оптимальной технологической схемы для разделения многокомпонентных смесей было предметом широкого интереса сообщества PSE. Компьютерные методы и инструменты, а также программное обеспечение для моделирования на основе термодинамических

моделей (с прогнозирующей способностью) и экспериментальных данных имеют важное значение для эффективного проектирования и последовательности операций разделения. Поэтому методы и инструменты PSE для синтеза и проектирования технологических схем хорошо известны. Однако для того, чтобы упорядочить операции разделения и очистки и установить основные рабочие условия, первое решение, которое необходимо принять, заключается в том, должны ли операции разделения / очистки выполняться периодически или непрерывно. На этот вопрос сложнее ответить по сравнению с конструкцией реактора, поскольку реакторы с мешалкой периодического действия имеют то преимущество, что они являются многоцелевыми (реакция + разделение) и исследования небольших (микро / мезомасштабных) установок непрерывного разделения отстают в некоторой степени от развития микро- и микроструктурированных реакторов. Следовательно, решение о том, следует ли проводить операцию разделения в периодическом режиме или в непрерывном режиме, в значительной степени зависит от режима работы реакций непосредственно до и сразу после операции разделения, что требует целостного подхода к проектированию процесса. Особые преимущества технологии потока являются предметом текущих исследований и разработок.

Шаг 4.4: Моделирование технологической схемы и / или экспериментальная проверка.

На этом этапе должна быть доступна технологическая схема, фактическая осуществимость которой должна быть проверена. Использование подхода, основанного на моделировании, во время разработки процесса позволит глубже понять процесс и, вероятно, даст больше пространства для проектирования. Однако в последнем случае потребуется экспериментальная проверка процесса.

Шаг 4.5: Масштабирование.

Если упрощенная технологическая схема процесса успешно подтверждена, следующим шагом является демонстрация ее

масштабируемости, то есть предложение разработки операционных блоков, способных удовлетворить желаемую пропускную способность в промышленном масштабе, в то же время гибко реагируя на большие изменения спроса. Фармацевтическая промышленность традиционно справлялась с этой неопределенностью, используя большие многоцелевые партии и разделяя годовое производство на ряд кампаний по мере необходимости. В отличие от этого, для непрерывно работающих блоков была предложена модульная концепция (концепция набора инструментов), в которой параллельные (малые) блоки могут быть реплицированы по мере необходимости (масштабирование или нумерация). Однако распределение жидкости и распараллеливание могут быть сложными и чрезмерно дорогостоящими [47].

Шаг 5: Оценка и интенсификация процессов, интеграция и оптимизация

Процесс должен быть оценен для поиска потенциальных улучшений. Программные методологии были предложены для того, чтобы найти технологические потоки, в которых можно было бы достичь значительных улучшений с точки зрения использования массы или энергии, например, SustainPro. Одним из вариантов может быть поиск возможностей для дальнейшей интенсификации процесса - например, сочетание реакции и разделения. Другая возможность, возникающая из-за более широкого использования устройств непрерывного действия, заключается во внедрении интеграции растворителей. Потребление энергии также в целом игнорируется фармацевтической промышленностью как потенциальное средство снижения затрат и снижения воздействия на окружающую среду. После того, как все структурные решения, формирующие технологическую схему процесса, приняты, все технологические переменные, которые не были зафиксированы, могут стать предметом упрощенной задачи оптимизации.

Шаг 6: Инструменты контроля и управления процессом

С внедрением PAT и QbD в фармацевтической промышленности, дизайн и проверка процессов в ряде условий обработки - известных как пространство проектирования – становятся востребованными. Внедрение QbD практически означает, что процесс можно регулировать для реагирования на помехи или для соответствия определенному критерию оптимизации, без необходимости повторной проверки всего процесса. Однако для этого необходимо продемонстрировать достаточные знания процесса, которые, например, могут быть сохранены с использованием модельно-ориентированного подхода. Использование моделей, основанных на данных (например, частичная регрессия наименьших квадратов), также предложена для реагирования, например, на изменчивость в исходных материалах посредством прямого управления [40].

Шаг 7: Оценка процесса

Последний шаг в структуре проекта - экономическая и / или экологическая оценка окончательного процесса. Воздействие на окружающую среду, связанное с этим процессом, может быть оценено с использованием различных руководств и программных инструментов.

Шаг 8: Реализация

На этом этапе может быть реализован проверенный упрощенный процесс, включающий непрерывные операционные блоки. Этот шаг должен быть достигнут в то же время, когда регулирующий орган одобряет производство фармацевтического продукта. Внедрение систем непрерывного действия потребует обучения операторов, где переход от ручного управления к надзору за автоматическим регулированием процесса посредством PAT будет ключевым инновационным фактором [21].

1.3 Фармацевтическое производство

Производство лекарственных средств для удовлетворения потребностей человека ведется с применением широкого спектра научных

исследований и различных производственных процессов. Фармацевтическое производство можно условно разделить на производства с определенной и неопределенной дозировкой действующего вещества.

В стандартном производстве лекарственных средств, которые не имеют фиксированной специфичной дозировки, выделяют три основных процесса: ферментация, синтез с использованием органической химии и биологическая и природная экстракция. Данные процессы могут применяться для серийного и массового производства, в зависимости от заданного плана выпуска. Большинство новых лекарственных средств производят из субстанций, которые получены путем органического синтеза. В то же время для получения антибиотиков и витаминов используют процесс ферментации.

При производстве лекарственных средств с уникальными свойствами применяют реакции органической и неорганической химии, которые успешно используются в серийном производстве. Серия химических реакций осуществляется в основном в многоцелевых реакторах, которые обладают высокой коррозионной устойчивостью и работоспособностью в большом интервале температур, в связи с чем, так же имеется устойчивость оборудования к взрывам. Выделение целевых продуктов осуществляется за счет различных процессов: экстракции, кристаллизации и фильтрации. Готовый продукт высушивается и отправляется на склад для дальнейшего использования. В качестве примера приведена принципиальная технологическая схема производства аспирина на рисунке б1.

Производства в фармацевтической промышленности стремятся к комплексной многоэтапной обработке, которая подразумевает минимизирование затрат на приобретение реагентов.

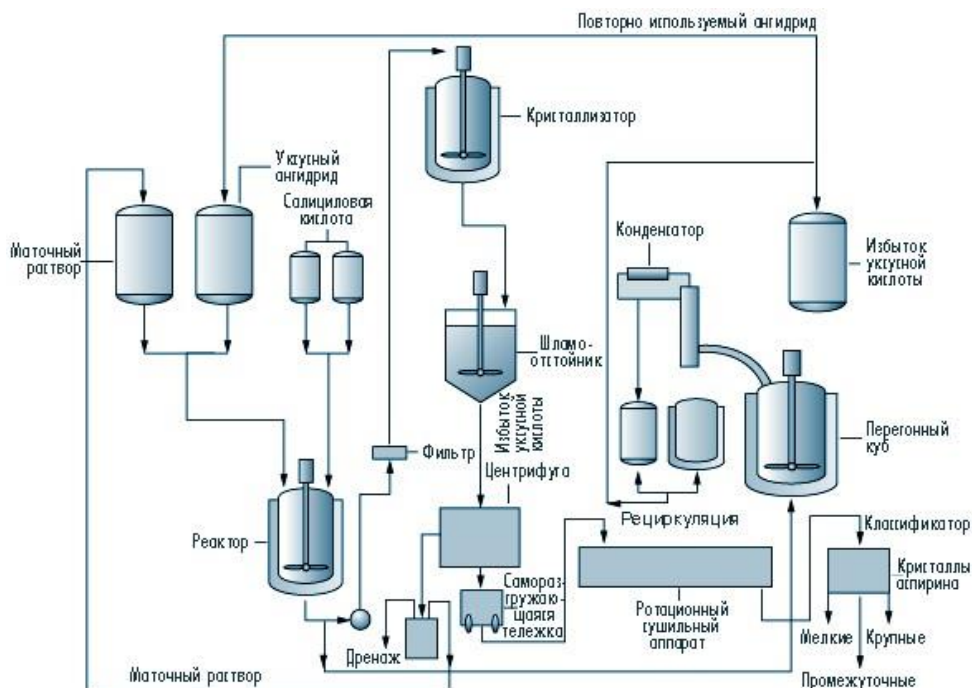


Рисунок 61 – Схема технологического процесса производства аспирина

Другой аспект производств заключается в гибкости аппаратуры, которая может использоваться для производства различных соединений, чтобы максимизировать свой потенциал. Данное свойство достигается за счет подбора оборудования для осуществления процессов, которое в дополнение к своим рабочим характеристикам имеет возможность модификации под производственные нужды [59].

Выводы по разделу: в данном разделе рассмотрены четыре способа получения сульфонов из соответствующих сульфидов. При рассмотрении методов сделан вывод о том, что наиболее селективным и удобным в обращении является метод получения сульфонов посредством окисления соответствующих сульфидов различными окисляющими агентами, а в частности – при использовании пероксимоносульфата калия в качестве окисляющего агента. Кроме синтетических путей рассмотрены основные шаги в процессе проектирование технологической схемы и основные моменты фармацевтического производства.

2 Экспериментальная часть

2.1 Реагенты и оборудование

«Контроль за ходом реакций окисления и чистоту полученных соединений оценивали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ проводили на хроматографе «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором. «Колонка ZORBAX C-18, элюент: MeCN:H₂O в соотношении 8:2; скорость потока элюента 1 мл/мин. Обработка данных на выходе проводилась с применением программы OpenLab фирмы Agilent.

Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-*d*₆) на спектрометре Bruker Avance с рабочей частотой 600 и 150 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер ¹H и ¹³C приведены в миллионных долях относительно сигнала тетраметилсилана. Спектры ЯМР ¹⁹F регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500, работающем при 471 МГц. Химические сдвиги ¹⁹F измеряли относительно CFCl₃ в качестве внешнего стандарта.

Температуры плавления определены на нагревательном столике Boetius.

Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки» [76].

2.2 Синтез целевых соединений

«Общая методика синтеза 4-амино-2-(алкилсульфонил)-6-арилпиримидин-5-карбонитрилов **2a-k**: к смеси 4-амино-2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрила (5 ммоль) в 30 мл смеси DMF/H₂O (5:1) добавляли оксон (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали

до 50 °С в течение 2-4 ч (мониторинг ВЭЖХ, MeCN/H₂O, 80:20, C-18). Когда реакция была завершена, реакционную смесь выливали в воду (150 мл). Продукт выделяли фильтрацией и высушивали» [76].

«Данные по соединению 2a, структура которого представлена на рисунке 62. Выход 73%, т.пл. 175-176 °С. Найдено, %: С 52.63; Н 3.72; N 20.47. C₁₂H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 52.55; Н 3.67; N 20.43. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3.37 (с, 3H, SO₂Me), 7.52-7.72 (м, 3H), 7.90-7.99 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 39.1, 89.1, 115.5, 129.2, 132.2, 135.5, 165.3, 166.5, 168.9, 169.4» [76].

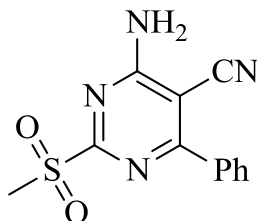


Рисунок 62 – 4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (2a)

«Данные по соединению 2b, структура которого представлена на рисунке 63. Выход 74%, т.пл. 185-187 °С. Найдено, %: С 54.22; Н 4.30; N 19.48. C₁₃H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 54.16; Н 4.20; N 19.43. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.29 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 3.56 (к, J = 7.4 Гц, 2H, CH₂), 7.90 – 7.97 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.2, 45.3, 89.2, 115.5, 129.2 (д, J = 16.1 Гц), 132.2, 135.5, 165.3, 165.8, 169.4» [76].

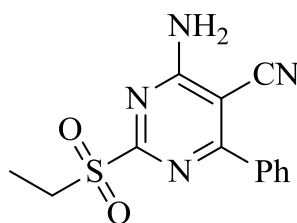


Рисунок 63 – 4-Амино-6-фенил-2-(этилсульфонил)пиримидин-5-карбонитрил (2b)

«Данные по соединению 2с, структура которого представлена на рисунке 64. Выход 89%, т.пл. 198-200 °С. Найдено, %: С 55.74; Н 4.73; N 18.57. С₁₄Н₁₄Н₄О₂С. Вычислено, %: С 55.62; Н 4.67; N 18.53. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.30 (д, J = 6.9 Гц, 6H, 2CH₃), 3.93 (кв, J = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.56 – 7.67 (м, 3H), 7.89 – 7.96 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.1, 50.6, 89.2, 129.2 (d, J = 16.9 Гц), 132.2, 135.5, 165.3, 165.3, 169.4» [76].

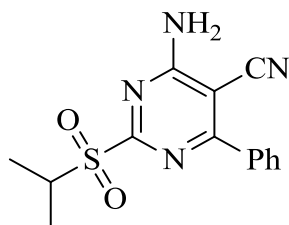


Рисунок 64 – 4-Амино-2-(изопропилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (2с)

«Данные по соединению 2d, структура которого представлена на рисунке 65. Выход 91%, т.пл. 204-205 °С. Найдено, %: С 61.78; Н 4.09; N 16.05. С₁₂Н₁₀Н₄О₂С. Вычислено, %: С 61.70; Н 4.03; N 15.99. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4.95 (с, 2H, CH₂), 7.39 (дк, J = 16.8, 3.3, 2.8 Гц, 5H), 7.58 – 7.70 (м, 3H), 7.96 (дт, J = 7.1, 1.6 Гц, 2H), 8.83 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 56.8, 89.1, 115.4, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 132.0, 132.3, 135.4, 165.2, 166.0, 169.4» [76].

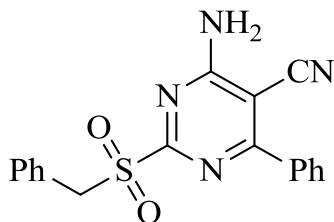


Рисунок 65 – 4-Амино-2-(бензилсульфонил)-6-фенилпиримидин-5-карбонитрил (2d)

«Данные по соединению 2e, структура которого представлена на рисунке 66. Выход 80%, т.пл. 171-172 °С. Найдено, %: С 49.36; Н 3.19; N 19.25. C₁₂H₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3.37 (с, 3H, SO₂Me), 7.45 (т, J = 8.9 Гц, 2H), 7.98 – 8.09 (м, 2H), 8.69 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 39.1, 89.0, 116.3 (д, J = 22.1 Гц), 131.9, 132.0, 132.0, 132.1, 163.6, 165.3, 166.5, 168.2. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d₆) δ: -107.98» [76].

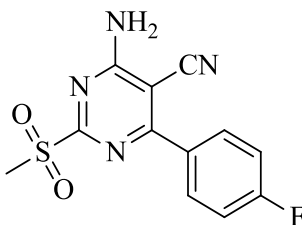


Рисунок 66 – 4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2e)

«Данные по соединению 2f, структура которого представлена на рисунке 67. Выход 73%, т.пл. 188-189 °С. Найдено, %: С 49.42; Н 3.16; N 19.21. C₁₂H₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3.38 (с, 3H, SO₂Me), 7.43 – 7.85 (м, 4H), 8.74 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 39.1, 89.5, 115.2, 116.1 (д, J = 23.5 Гц), 119.1 (д, J = 21.1 Гц), 125.5 (д, J = 2.9 Гц), 131.4 (д, J = 8.3 Гц), 137.7, 161.3,

163.3, 165.2, 166.5, 168.0. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -112.10 (к, J = 9.5 Гц)» [76].

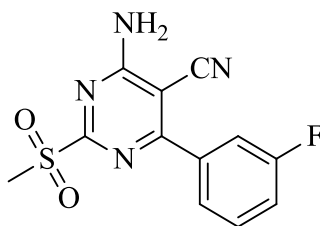


Рисунок 67 – 4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2f)

«Данные по соединению 2g, структура которого представлена на рисунке 68. Выход 87%, т.пл. 182-184 °С. Найдено, %: С 49.39; Н 3.17; N 19.22. C₁₂H₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 49.31; Н 3.10; N 19.17. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d6) δ : 3.34 (с, 3H, SO₂Me), 7.38 – 7.51 (м, 2H), 7.65 – 7.73 (м, 2H), 8.80 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 39.2, 92.1, 114.4, 116.7 (д, J = 21.2 Гц), 123.9, 124.0, 125.5, 131.7, 134.0 (д, J = 8.5 Гц), 158.3, 160.3, 164.4, 166.2, 166.7. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -113.57 – -113.39 (м)» [76].

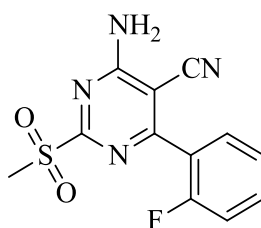


Рисунок 68 – 4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(2-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2g)

«Данные по соединению 2h, структура которого представлена на рисунке 69. Выход 86%, т.пл. 170-171 °С. Найдено, %: С 52.58; Н 4.15; N 17.55. C₁₄H₁₃FN₄O₂S. Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР 1H (600

МГц, ДМСО-d6) δ : 1.01 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 1.77 (септ., J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 3.49– 3.57 (м, 2H, CH₂), 7.46 (т, J = 8.8 Гц, 2H), 7.98 – 8.06 (м, 2H), 8.70 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13С (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 13.3, 16.1, 52.1, 89.0, 115.4, 116.3 (д, J = 22.0 Гц), 132.0 (д, J = 9.5 Гц), 163.5, 165.3, 165.5, 166.0, 168.2. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -108.03 (кв, J = 7.8 Гц)» [76].

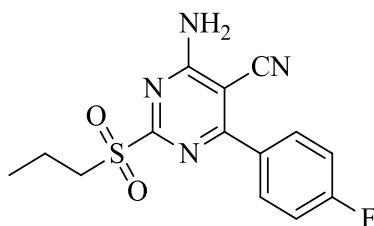


Рисунок 69 – 4-Амино-2-(пропилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2h)

«Данные по соединению 2i, структура которого представлена на рисунке 70. Выход 68%, т.пл. 168-170 °С. Найдено, %: С 52.57; Н 4.14; N 17.54. С₁₂Н₁₀Н₄О₂С. Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d6) δ : 1.02 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 1.85 – 1.70 (м, 2H, CH₂), 3.61 – 3.49 (м, 2H, CH₂), 7.53 – 7.47 (м, 1H), 7.70 – 7.63 (м, 1H), 7.75 – 7.71 (м, 1H), 7.80 – 7.76 (м, 1H), 8.75 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13С (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 13.3, 16.1, 52.1, 89.6, 115.2, 116.1 (д, J = 23.5 Гц), 119.0 (д, J = 21.0 Гц), 125.5 (д, J = 2.7 Гц), 131.4 (д, J = 8.2 Гц), 137.7, 161.3, 163.2, 165.2, 166.1, 168.0. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -112.20 – -112.10 (м)» [76].

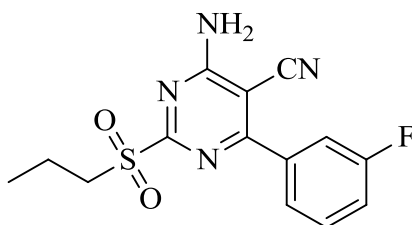


Рисунок 70 – 4-Амино-2-(пропилсульфонил)-6-(3-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2i)

«Данные по соединению 2j, структура которого представлена на рисунке 71. Выход 85%, т.пл. 225-227 °С. Найдено, %: С 52.61; Н 4.16; N 17.58. С₁₄Н₁₃FN₄O₂. Вычислено, %: С 52.49; Н 4.09; N 17.49. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.29 (д, J = 6.9 Гц, 6H, 2CH₃), 3.92 (кв, J = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.38 – 7.51 (м, 2H), 7.95 – 8.07 (м, 2H), 8.70 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.0, 50.6, 89.1, 116.3 (д, J = 22.1 Гц), 132.0 (д, J = 9.2 Гц), 163.5, 165.3, 168.2» [76].

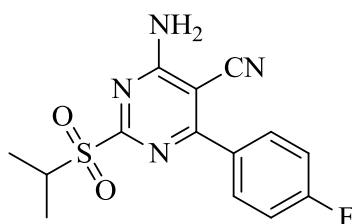


Рисунок 71 – 4-Амино-2-(изопропилсульфонил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (2j)

«Данные по соединению 2к, структура которого представлена на рисунке 72. Выход 66%, т.пл. 146-147 °С. Найдено, %: С 51.37; Н 4.07; N 18.46. С₁₃Н₁₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 51.31; Н 3.97; N 18.41. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3.37 (с, 3H, SO₂Me), 3.87 (с, 3H, OMe), 7.15 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 8.00 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 8.58 (д, 2H, NH₂). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 39.1, 56.0, 87.6, 114.6, 115.9, 127.5, 131.3, 162.7, 165.5, 166.4, 168.4» [76].

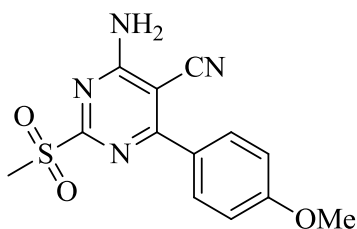


Рисунок 72 – 4-Амино-2-(метилсульфонил)-6-(4-метоксифенил)пиримидин-5-карбонитрил (2к)

«Общая методика синтеза 2-(алкилсульфонил)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилов **4a-i**: к 2-(алкилтио)-4-арил-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрилу (2 ммоль) в 30 мл смеси DMF/H₂O (5:1) добавляли оксон (4 ммоль), затем смесь перемешивали и нагревали до 50 °С в течение 2-4 ч (мониторинг ВЭЖХ, MeCN/H₂O, 80:20, C-18). Когда реакция была завершена, реакционную смесь выливали в воду (150 мл). Продукт выделяли фильтрацией и высушивали.

Данные по соединению 4a, структура которого представлена на рисунке 73. Выход 55%, т.пл. 137-139 °С. Найдено, %: С 60.73; Н 5.72; N 15.80. C₁₈H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 60.65; Н 5.66; N 15.72. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.30 – 1.35 (м, 10H), 3.71 (с, 4H), 3.99 (кв, J = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.52 – 7.67 (м, 3H), 7.86 (тд, J = 7.9, 1.5 Гц, 2H). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 14.0, 15.2, 17.6, 50.6, 52.9, 89.2, 117.5, 128.9, 129.0, 129.7, 131.8, 132.0, 136.0, 159.6, 164.1, 170.7, 171.5» [76].

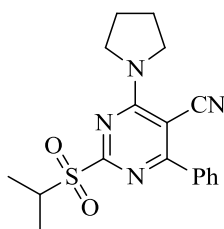


Рисунок 73 – 2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-5-карбонитрил (4a)

«Данные по соединению 4b, структура которого представлена на рисунке 74. Выход 85%, т.пл. 205-207 °С. Найдено, %: С 65.41; Н 5.07; N 13.93. C₂₂H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 65.33; Н 4.98; N 13.85. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.76 – 2.12 (м, 4H), 3.65 – 4.14 (м, 4H), 4.97 (с, 2H, CH₂), 7.13 – 7.98 (м, 10H). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 24.0, 26.5, 56.4, 59.3, 89.1, 117.8, 128.0, 129.1, 130.7, 131.1, 131.8, 132.0, 135.9, 136.3, 159.4, 164.8, 170.8, 171.4, 172.9» [76].

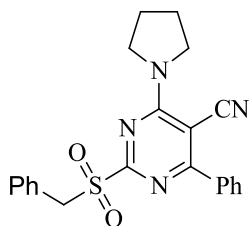


Рисунок 74 – 2-(Бензилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-5-карбонитрил (4b)

«Данные по соединению 4с, структура которого представлена на рисунке 75. Выход 77%, т.пл. 105-107 °С. Найдено, %: С 57.85; Н 5.18; N 15.05. С₁₈Н₁₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.32 (д, J = 6.9 Гц, 6H, 2CH₃), 1.88 – 2.11 (м, 4H), 3.64 – 3.79 (м, 4H), 3.99 (р, J = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.40 – 7.49 (м, 2H), 7.93 – 7.98 (м, 2H). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.2, 24.0, 26.5, 45.3, 49.6, 50.6, 89.1, 116.1, 117.4, 132.4 (д, J = 9.2 Гц), 159.5, 163.5, 164.1, 165.4, 170.3. ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-d₆) δ: -108.42 – -108.23 (м)» [76].

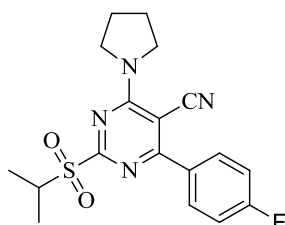


Рисунок 75 – 2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)пиримидин-5-карбонитрил (4с)

«Данные по соединению 4d, структура которого представлена на рисунке 76. Выход 56%, т.пл. 138-140 °С. Найдено, %: С 57.80; Н 5.16; N 15.03. С₁₈Н₁₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.32 (д, J = 6.9 Гц, 6H, 2CH₃), 1.88 – 2.11 (м, 4H), 3.64 – 3.79 (м, 4H), 3.99 (кв, J = 6.9 Гц, 1H, CH), 7.43 – 7.75 (м, 3H). ЯМР ¹³C (150

МГц, ДМСО-d6) δ : 15.2, 17.7, 23.9, 26.5, 50.6, 52.9, 89.6, 117.7, 118.9, 125.9, 131.2, 131.4, 161.2, 163.1, 164.1, 169.3, 170.0. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -112.49 – -112.33 (м)» [76].

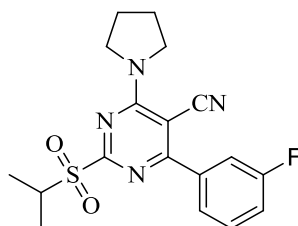


Рисунок 76 – 2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (4d)

«Данные по соединению 4e, структура которого представлена на рисунке 77. Выход 78%, т.пл. 95-97 °С. Найдено, %: С 55.58; Н 4.47; N 16.23. C₁₆H₁₅FN₄O₂S. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО-d6) δ : 1.76 – 2.20 (м, 4H), 3.39 (с, 3H, SO₂Me), 3.60 – 4.17 (м, 4H), 7.40 – 7.51 (м, 2H), 7.92 – 8.05 (м, 2H). ЯМР 13C (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 23.96, 26.52, 39.07, 40.12, 49.65, 50.40, 88.95, 116.08, 116.26, 117.42 159.56, 163.48, 165.21, 165.47, 170.33. ЯМР 19F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -108.22 – -108.31 (м)» [76].

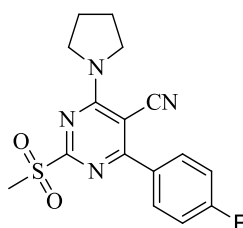


Рисунок 77 – 2-(Метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (4e)

«Данные по соединению 4f, структура которого представлена на рисунке 78. Выход 85%, т.пл. 148-150 °С. Найдено, %: С 55.48; Н 5.45; N 16.25. C₁₆H₁₅FN₄O₂S. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР 1H (600

МГц, ДМСО-d6) δ : 1.86 – 2.12 (м, 4H), 3.40 (с, 3H, SO₂Me), 3.64 – 4.11 (м, 4H), 7.41 – 7.56 (м, 1H), 7.59 – 7.78 (м, 3H). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 24.0, 26.5, 39.9, 87.7, 89.5, 116.4, 117.2, 125.9, 131.1, 159.4, 163.2, 165.3, 174.6. ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -112.47 – -112.34 (м)» [76].

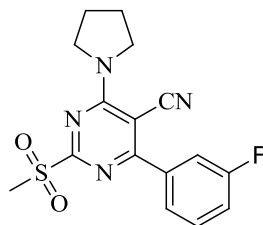


Рисунок 78 – 2-(Метилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (4f)

«Данные по соединению 4g, структура которого представлена на рисунке 79. Выход 98%, т.пл. 149-151 °С. Найдено, %: С 55.57; Н 4.45; N 16.29. С₁₂Н₁₀Н₄О₂S. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.37; N 16.18. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d6) δ : 1.89 – 2.11 (м, 4H), 3.38 (с, 3H, SO₂Me), 3.67 – 4.05 (м, 4H), 7.39 – 7.50 (м, 2H), 7.62 – 7.71 (м, 2H). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d6) δ : 23.9, 26.4, 39.1, 49.3, 50.4, 91.8, 116.4, 116.6 (д, J = 21.1 Гц), 124.5, 125.4, 131.7, 133.8 (д, J = 8.5 Гц), 158.5, 160.4, 165.5, 168.0. ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-d6) δ : -113.86» [76].

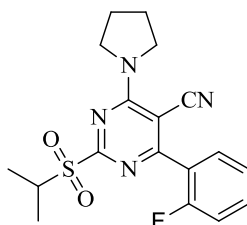


Рисунок 489 – 2-(Изопропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(2-фенил)-пиримидин-5-карбонитрил (4g)

«Данные по соединению 4h, структура которого представлена на рисунке 80. Выход 73%, т.пл. 158-160 °С. Найдено, %: С 59.69; Н 5.36; N 16.42. С₁₇Н₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 59.63; Н 5.30; N 16.36. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.31 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 1.85 – 2.12 (м, 4H), 3.59 (к, J = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 3.85 (д, J = 137.3 Гц, 4H), 7.56 – 7.68 (м, 3H), 7.85 – 7.90 (м, 2H). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.4, 24.0, 26.5, 45.3, 49.5, 50.6, 89.1, 117.4, 129.0, 129.7, 132.0, 136.0, 159.6, 164.5, 171.5» [76].

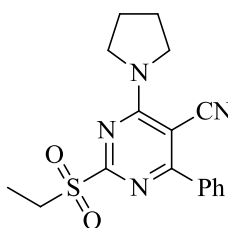


Рисунок 80 – 2-(Этилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпиримидин-5-карбонитрил (4h)

«Данные по соединению 4i, структура которого представлена на рисунке 81. Выход 70%, т.пл. 101-103 °С. Найдено, %: С 57.81; Н 5.21; N 15.04. С₁₈Н₁₉FN₄O₂S. Вычислено, %: С 57.74; Н 5.11; N 14.96. ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.01 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 1.77 (септ., J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.87 – 2.10 (м, 4H), 3.49 – 3.57 (м, 2H, CH₂), 3.63 – 4.10 (м, 4H), 7.40 – 7.46 (м, 1H), 7.91 – 8.00 (м, 1H). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆) δ: 16.0, 22.9, 32.7, 49.4, 52.0, 54.6, 87.1, 116.3, 117.9, 118.7, 131.9, 132.3, 159.4, 163.3, 165.3, 169.7, 173.9. ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-d₆) δ: -108.80 – -108.64 (м)» [76].

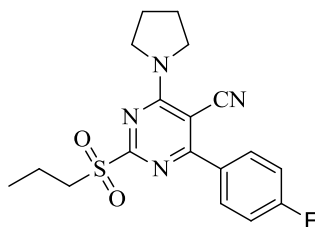


Рисунок 81 – 2-(Пропилсульфонил)-6-(пирролидин-1-ил)-4-(4-фторфенил)-пиримидин-5-карбонитрил (4i)

2.3 Биологические испытания

2.3.1 Культивирование клеток

«Все клеточные линии приобретены в Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клеточные линии A431, A375, MCF-7 культивировали в DMEM (Gibco). Клеточные линии A549, HCT-116 и LnCaP культивировали с RPMI 1640 (Gibco). Клеточную линию SH-SY5Y культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco). Все культуральные среды были дополнены L- глутамином, пенициллином/стрептомицином (Invitrogen) и 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Gibco).

2.3.2 Исследование цитотоксичности

Все клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Eppendorf) с плотностью $7 \cdot 10^3$ клеток на лунку, в 200 мкл полной питательной среды и оставляли в течение 24 часов для прикрепления. Тройные лунки обрабатывали тестируемыми соединениями, начиная с концентрации 500.0 μ M и разводили 12-ти кратно. Планшеты инкубировали при 37 °C в 5% атмосфере CO₂ в течение 48 часов. Далее обрабатывали каждую лунку 40 мкл МТТ (5 мг/мл) реагента и инкубировали в течение 4 часов. Через 4 часа смесь среда/МТТ заменяли на ДМСО (200 мкл /лунку) и измеряли оптическую плотность на длине волны 570 нм с помощью считывающего устройства для микропланшетов (GloMax Multi +Promega)» [76].

2.4 Расчеты технологической части

Рассчитали материальный баланс получения 1 кг целевого продукта с учетом потери производства по нему 2%. Производство сульфонов организовано как периодический процесс, поскольку эффективная концентрация достаточно мала и единицей продукции определен килограмм. Расчет произвели по уравнению реакции, которое представлено на рисунке 82 и 83 и по данным в таблице 10 и 11.

2.4.1 Расчет материального баланса процесса получения сульфона 2с

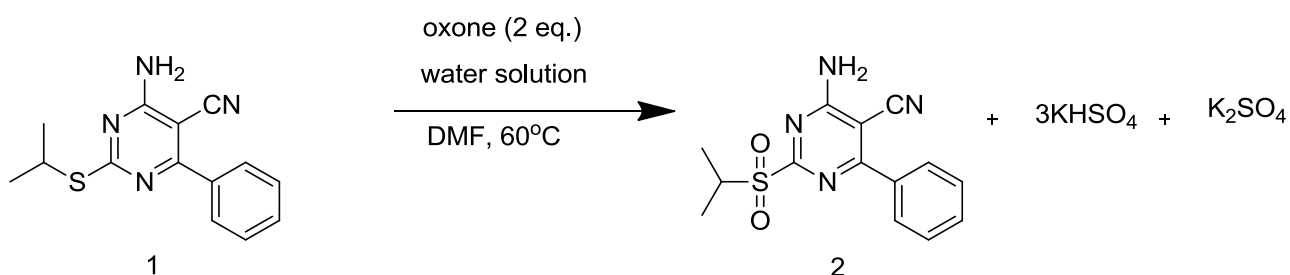


Рисунок 82 – Схема реакции

Таблица 10 – Данные для расчета материального баланса

Вещество	1	Oxone	2	KHSO ₄	K ₂ SO ₄
Молярная масса, г/моль	270	614	302	136	174
Количество по уравнению, моль	1	1	1	3	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97	100	100	-	-
Масса, г	-	-	1000		

Выход продукта окисления 4 89 %.

Рассчитаем массу потери продукта с учетом потерь производства 2%:

$$m'_4 = m_{\text{цел}} \cdot \frac{w}{100} \quad (1)$$

$$m'_4 = 1 \cdot 0.02 = 0.02 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу потери продукта с учетом его выхода 89%:

$$m''_4 = m_{\text{цел}} \cdot \frac{\eta}{100} \quad (2)$$

$$m''_4 = 1 \cdot 0.11 = 0.11 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу сульфона:

$$m_4 = \frac{(m_{\text{цел}} + m'_4)}{\eta} \quad (3)$$

$$m_4 = \frac{(1 + 0.02)}{0.89} = 1.15 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу исходного сульфида **3**:

$$m_3 = m_4 \cdot \frac{M_3}{M_4} \quad (4)$$

$$m_3 = 1.15 \cdot \frac{270}{302} = 1.02 \text{ кг}$$

С учетом чистоты сульфида **3**:

$$m'_3 = \frac{m_3}{\omega} \quad (5)$$

$$m'_3 = \frac{1.02}{0.97} = 1.06 \text{ кг}$$

$$m_{\text{прим}} = m'_3 - m_3 \quad (6)$$

$$m_{\text{прим}} = 1.06 - 1.02 = 0.04 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу прореагировавшего и непрореагировавшего сульфида **3** с учетом 89% выхода:

$$m_3^{\text{проп}} = m'_3 \cdot w \quad (7)$$

$$m_3^{\text{проп}} = 1.06 \cdot 0.89 = 0.94 \text{ кг}$$

$$m_3^{\text{непр}} = m'_3 - m_3^{\text{проп}} \quad (8)$$

$$m_3^{\text{непр}} = 1.06 - 0.94 = 0.12 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу всего оксона по соотношению:

$$m_{\text{окhone}} = m_4 \cdot \frac{M_{\text{окhone}}}{M_4} \quad (9)$$

$$m_{\text{окhone}} = 1.15 \cdot \frac{614}{302} = 2.33 \text{ кг}$$

При этом оксон по условиям реакции берется в избытке, который составляет двукратное количество

$$m_{\text{окhone}} = m_{\text{окhone}}^{\text{избыток}} = 2.33 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу прореагировавшего и непрореагировавшего оксона с учетом 89% выхода:

$$m_3^{\text{проп}} = \frac{m_{\text{oxone}}}{w} \quad (10)$$

$$m_3^{\text{проп}} = \frac{m_{\text{oxone}}}{0.89} = \frac{2.33}{0.89} = 2.07 \text{ кг}$$

$$m_3^{\text{непр}} = m_{\text{oxone}} - m_3^{\text{проп}} \quad (11)$$

$$m_3^{\text{непр}} = 2.33 - 2.07 = 0.26 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу выделившегося гидросульфата калия с учетом прореагировавшего количества оксона:

$$m_{\text{KHSO}_4} = m_3^{\text{проп}} \cdot \frac{3 \cdot M_{\text{KHSO}_4}}{M_{\text{oxone}}} \quad (12)$$

$$m_{\text{KHSO}_4} = 2.07 \cdot \frac{3 \cdot 136}{614} = 1.37 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу выделившегося сульфата калия с учетом прореагировавшего количества оксона:

$$m_{\text{K}_2\text{SO}_4} = m_3^{\text{проп}} \cdot \frac{M_{\text{K}_2\text{SO}_4}}{M_{\text{oxone}}} \quad (13)$$

$$m_{\text{K}_2\text{SO}_4} = 2.07 \cdot \frac{174}{614} = 0.58 \text{ кг}$$

2.4.2 Расчет материального баланса процесса получения сульфона 4с

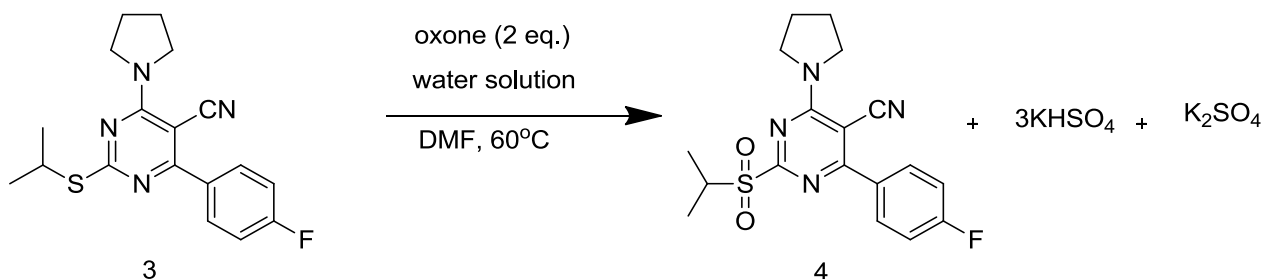


Рисунок 83 – Схема реакции

Таблица 11 – Данные для материального баланса

Вещество	3	Oxone	4	KHSO ₄	K ₂ SO ₄
Молярная масса, г/моль	342	614	374	136	174
Количество по уравнению, моль	1	1	1	3	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	99	100	100	-	-
Масса, г	-	-	1000		

Выход продукта окисления **4** 77 %.

Рассчитаем массу потери продукта с учетом потерь производства 2%:

$$m_4' = 1 \cdot 0.02 = 0.02 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу потери продукта с учетом его выхода 89%:

$$m_4'' = 1 \cdot 0.23 = 0.23 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу сульфона:

$$m_4 = \frac{(1 + 0.02)}{0.77} = 1.32 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу исходного сульфида **З**:

$$m_3 = 1.32 \cdot \frac{342}{374} = 1.21 \text{ кг}$$

С учетом чистоты сульфида **З**:

$$m'_3 = \frac{1.21}{0.99} = 1.22 \text{ кг}$$

$$m_{\text{прим}} = 1.22 - 1.21 = 0.01 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу прореагировавшего и непрореагировавшего сульфида **З** с учетом 77% выхода:

$$m_3^{\text{проп}} = 1.22 \cdot 0.77 = 0.94 \text{ кг}$$

$$m_3^{\text{непр}} = 1.22 - 0.94 = 0.28 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу всего оксона по соотношению:

$$m_{\text{oxone}} = 1.32 \cdot \frac{614}{374} = 2.17 \text{ кг}$$

При этом Оксон по условиям реакции берется в избытке, который составляет двукратное количество

$$m_{\text{oxone}} = m_{\text{oxone}}^{\text{избыток}} = 2.17 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу прореагировавшего и непрореагировавшего оксона с учетом 77% выхода:

$$m_3^{\text{проп}} = \frac{2.17}{0.77} = 1.67 \text{ кг}$$

$$m_3^{\text{непр}} = 2.17 - 1.67 = 0.50 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу выделившегося гидросульфата калия с учетом прореагировавшего количества оксона:

$$m_{\text{KHSO}_4} = 1.67 \cdot \frac{3 \cdot 136}{614} = 1.11 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу выделившегося сульфата калия с учетом прореагировавшего количества оксона:

$$m_{\text{K}_2\text{SO}_4} = 1.67 \cdot \frac{174}{614} = 0.47 \text{ кг}$$

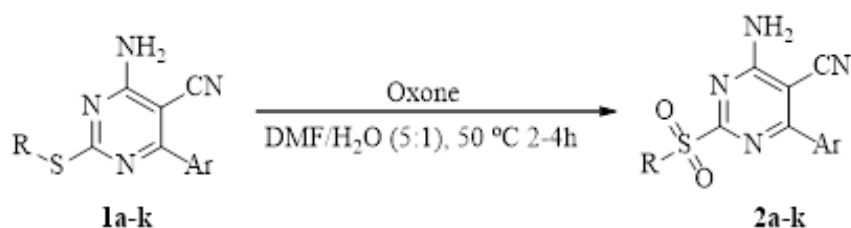
Выводы по разделу: в разделе представлены методики и результаты синтеза целевых соединений двух рядов структур. По данным видно, что условия способствуют хорошим выходам продуктов. Далее в разделе представлено описание условий проведения анализа соединений на цитотоксичность с помощью МТТ-теста, в результате которого определили, что соединения обладают высокой биологической активностью. Так же по результатам исследования выявлены два соединения лидера. Результаты теста интерпретированы в разделе «Обсуждение результатов». Представлены расчеты материального баланса процесса производства целевых сульфонов с загрузкой на 1 килограмм готового продукта. Представленные данные служат основой для следующих расчетов, требующихся для реализации поставленных задач в работе.

3 Обсуждение результатов

3.1 Синтез целевых сульфонов

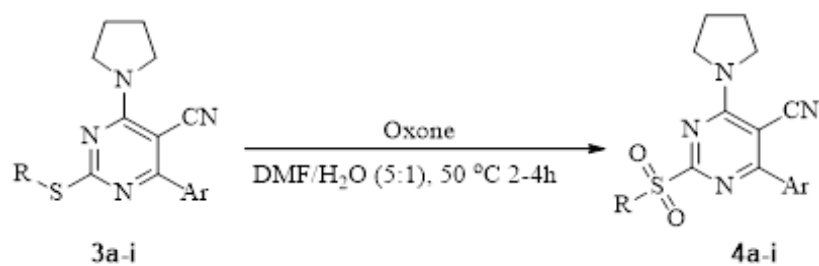
Для проведения окисления использовались сульфиды, которые ранее синтезированы в НИЛ ФГС. Для исследования реакции взяли сульфиды двух типов с одинаковым скаффолдом – 2-(алкилтио)-6-арилпиримидин-5-карбонитрил, но при этом с разными заместителями в 4 положении: аминогруппой и пирролидином. Целевые сульфоны получены в оптимизированных условиях синтеза: оксон, растворенный в воде, добавляли к сульфиду, растворенному в ДМФА. Окисление продолжали в течение 2–4 часов при нагреве до 50°C. Схемы реакций и выходы продуктов приведены на рисунках 84 и 85.

В ходе оптимизации условий реакции установлено, что оптимальной температурой для достижения максимальной конверсии является 50-60°C. С другой стороны, отмечалось увеличение конверсии при увеличении продолжительности реакции. Однако при изменении соотношения сульфид:оксон в сторону большего количества оксона наблюдали высокую конверсию при завершении реакции в течение 2-3 часов [34].



2a: R=Me, Ar=Ph, 73%; **2b:** R=Et, Ar=Ph, 74%; **2c:** R=i-Pr, Ar=Ph, 89%; **2d:** R=Bn, Ar=Ph, 91%; **2e:** R=Me, Ar=4-FC₆H₄, 80%; **2f:** R=Me, Ar= 3-FC₆H₄, 73%; **2g:** R=Me, Ar=2-FC₆H₄, 87%; **2h:** R=Pr, Ar=4-FC₆H₄, 86%; **2i:** R=Pr, Ar=3-FC₆H₄, 68%; **2j:** R=i-Pr, Ar=4-FC₆H₄, 85%; **2k:** R=Me, Ar=4-MeOC₆H₄, 66%;

Рисунок 84 – Схема получения сульфонов 2a-k



4a: R=i-Pr, Ar=Ph, 55%; **4b:** R=Bn, Ar=Ph, 85%; **4c:** R=i-Pr, Ar=4-FC₆H₄, 77%; **4d:** R=i-Pr, Ar=3-FC₆H₄, 56%; **4e:** R=Me, Ar=4-FC₆H₄, 78%; **4f:** R=Me, Ar=3-FC₆H₄, 85%; **4g:** R=i-Pr, Ar=2-FC₆H₄, 98%; **4h:** R=Et, Ar=Ph, 73%; **4i:** R=Pr, Ar=4-FC₆H₄, 70%;

Рисунок 85 – Схема получения сульфонов 4a-i

«Протекание реакции контролировали посредством обратной-фазной ВЭЖХ, так же далее при помощи данного метода определяли чистоту полученных продуктов реакции. Структура продуктов реакций подтверждена спектроскопией ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹F» [76].

«На спектре ЯМР ¹H, представленном на рисунке 86, наблюдаются характерные сигналы протонов для метильных групп в интервале 3.34-3.99 м.д. для соединений **2a-k** и 3.39-3.99 м.д. для **4a-i**. Для соединений **2a-k** протоны аминогруппы дают характерны сигналы в интервале 8.58-8.83 м.д., а пирролидиновый фрагмент соединений **4a-i** проявляется в интервалах 3.60-4.17 м.д. и 1.30-2.20 м.д.. На спектре ЯМР ¹³C, представленном на рисунке 87, аналогично наблюдается характерная картина. Атом фтора так же имеет характерный сигнал в спектре ЯМР ¹⁹F, представленном на рисунке 88, для соединений **2a-k** и **4a-i** в интервалах: -113.57– -107.98 м.д. и -113.86– -108.22 м.д. соответственно» [76].

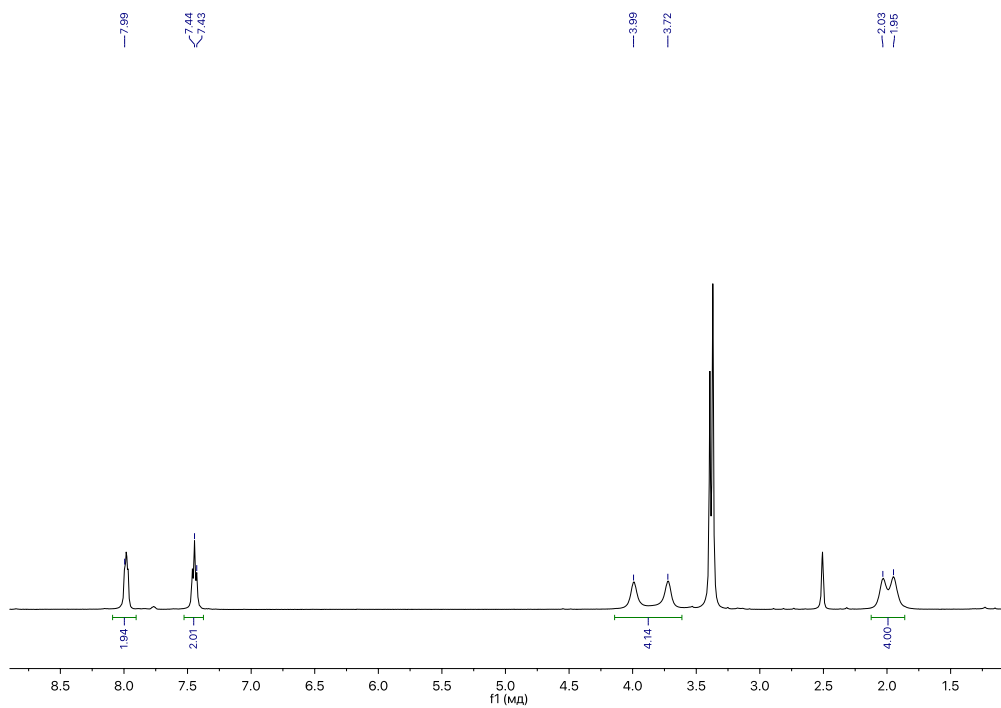


Рисунок 86 – Спектр ЯМР ^1H соединения 4e.

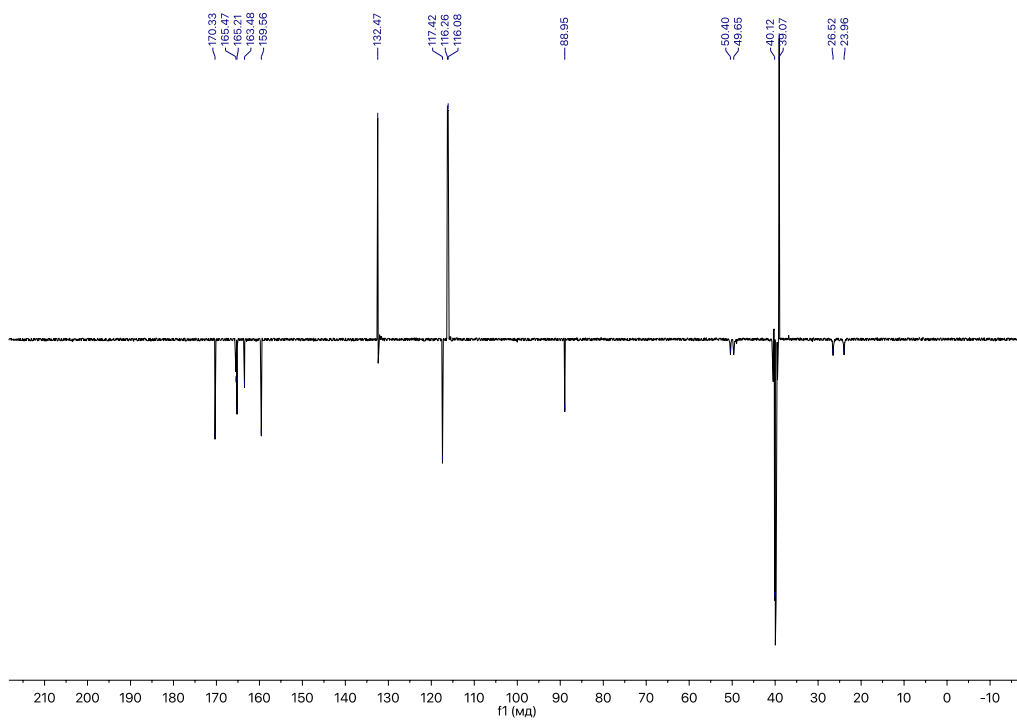


Рисунок 87 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения 4e.

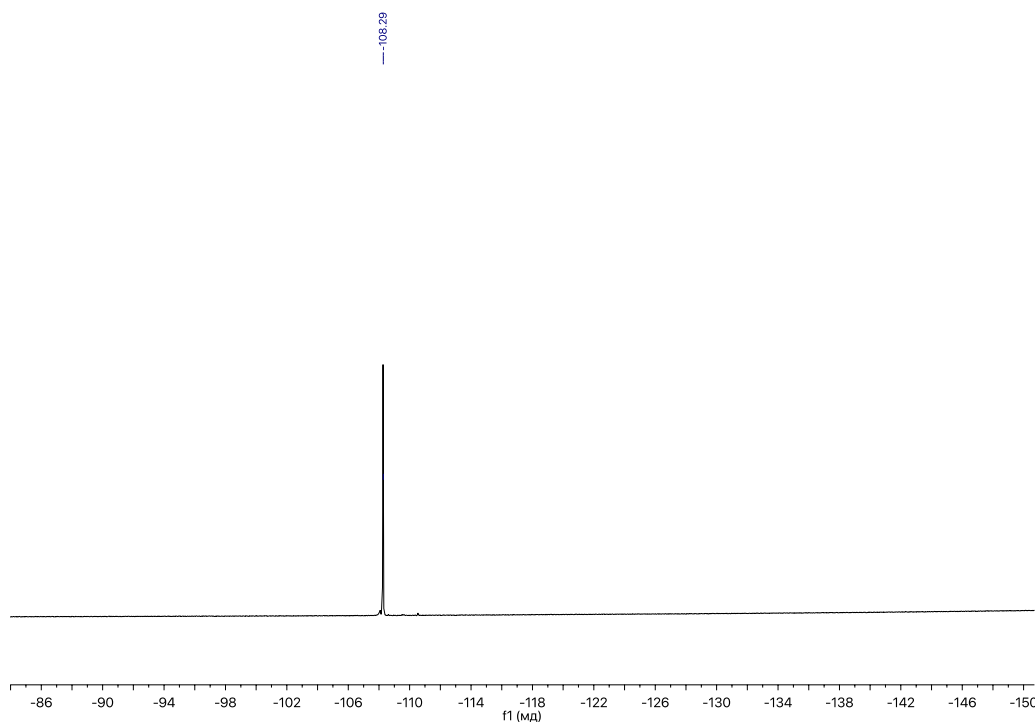


Рисунок 88 – Спектр ЯМР ^{19}F соединения 4e.

3.2 Биологические испытания

«Пиримидинсульфоны исследовали на цитотоксичность посредством МТТ-теста. Данный анализ провели по отношению к нескольким клеточным линиям: эпидермоидная карцинома человека A431, аденокарцинома легкого человека A549, меланома человека A375, колоректальный рак человека HCT-116, рак молочной железы MCF-7, рак предстательной железы человека LNCaP, нейробластома человека SH-SY5Y» [76].

Результаты представлены в таблице 12 в виде данных эффективной концентрации, при которой половина количества клеток погибает. Значительную активность проявили структуры **2c** и **4c**.

Таблица 12 – Цитотоксичность соединений по данным МТТ-теста

Номер соединения	EC ₅₀ (μM)						
	A431	A549	A375	HCT-116	MCF-7	LNCaP	SH-SY5Y
2a	9.46±0.39	37.64±0.89	24.86±1.06	14.66±0.77	24.81±1.52	16.44±1.59	1.83±0.32
2b	16.60±1.13	26.28±1.61	16.48±0.22	8.99±0.19	17.55±1.29	13.96±1.09	0.79±0.25
2c	3.51±0.24	25.93±1.41	16.83±0.44	11.02±0.60	16.47±0.84	15.07±0.86	0.28±0.14
2d	24.85±1.19	31.86±0.94	18.47±0.68	10.73±0.40	19.56±1.14	12.08±1.15	1.41±0.35
2e	9.82±0.33	40.38±1.03	25.63±0.24	13.62±0.26	30.98±1.33	19.59±1.10	1.72±0.34
2f	16.44±0.67	46.56±2.58	35.05±0.43	16.65±0.39	34.94±1.75	22.52±1.66	3.00±0.50
2g	29.57±1.17	59.06±1.59	61.25±1.08	23.86±0.37	49.25±2.18	30.06±2.44	5.43±0.65
2h	4.62±0.21	29.80±1.47	18.58±0.52	10.49±0.45	17.49±0.75	11.99±1.74	1.02±0.22
2i	5.69±0.29	28.96±2.58	19.80±0.65	10.60±0.49	18.70±0.79	12.68±2.04	1.19±0.28
2j	3.67±0.25	32.90±1.96	16.43±0.51	10.13±0.56	14.97±0.52	12.76±1.11	0.66±0.32
2k	7.25±0.35	35.42±1.39	20.02±0.71	10.01±0.49	16.90±0.80	7.68±0.97	0.28±0.15
4a	3.75±0.71	23.07±1.77	13.80±0.49	6.23±0.26	17.28±0.97	12.42±0.35	0.64±0.51
4b	2.55±0.22	22.33±1.96	8.65±0.30	6.41±0.71	17.04±1.07	7.68±0.51	1.94±0.543
4c	1.67±0.13	16.82±0.81	5.31±0.14	3.41±0.11	7.37±0.70	5.43±0.28	0.45±0.10
4d	3.34±0.26	21.51±1.79	11.77±0.34	6.56±0.21	12.29±0.44	8.79±0.21	0.84±0.36
4e	4.72±0.44	23.37±0.91	14.57±0.36	5.06±0.26	10.14±1.38	9.24±0.24	0.85±0.23
4f	3.36±0.52	21.94±1.08	12.12±0.31	5.95±0.40	9.82±1.10	8.81±0.27	1.25±0.23
4g	3.92±0.64	27.18±2.08	11.45±0.89	6.14±0.45	13.19±0.65	8.67±0.54	0.78±0.43
4h	5.09±0.31	19.06±0.88	10.47±0.34	4.51±0.26	9.97±0.64	7.87±0.34	0.19±0.11
4i	4.60±0.54	23.11±1.07	15.01±0.32	5.93±0.27	10.28±1.22	9.03±0.20	0.97±0.18

3.3 Материальный баланс

Произвели технокимический расчет процесса производства соединений 2с и 4с.

Материальный баланс производственного процесса составляем на основе закона сохранения массы.

$$\sum G_{\text{исх}} = \sum G_{\text{кон}} \quad (14),$$

где $\sum G_{\text{исх}}$ - сумма масс исходных веществ;

$\sum G_{\text{кон}}$ - сумма масс конечных веществ.

Расчет теоретического материального баланса производят основываясь на стехиометрическом уравнении реакции и молекулярной массе компонентов.

Расчет практического материального баланса ведут с учетом данных по исходным веществам (чистота, соотношение, степень превращения и т.д.) и по конечным компонентам (потери, выход и т.д.).

3.3.1 Материальный баланс получения сульфона 2с

Для определения расхода сырья и других вспомогательных веществ рассчитали материальный баланс процесса производства сульфона путем окисления сульфида исходя из теоретических данных уравнения реакции, представленном на рисунке 89, и практических данных эксперимента. Результаты полученные после проведения расчетов сведены в таблицу 13.

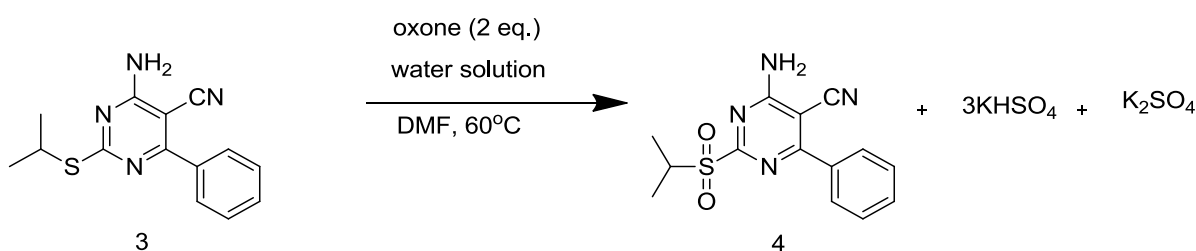


Рисунок 89 – Схема реакции

Таблица 13 – Материальный баланс по производству сульфона 2с

Статьи прихода			Статьи расхода		
Наименование	<i>m</i> , кг	ω , %	Наименование	<i>m</i> , кг	ω , %
Сульфид 3	1,02	17,9	Остаток сульфида 3	0,12	2,1
Примесь сульфида 3	0,04	0,7	Примеси сульфида 3	0,04	0,7
Оксон	2,33	40,7	Остаток оксона	0,26	4,6
Оксон избыток	2,33	40,7	Оксон избыток	2,33	40,7
-	-	-	Сульфон 4	1,00	17,5
-	-	-	Потери по сульфону	0,02	0,3
-	-	-	Гидросульфат калия	1,37	24,0
-	-	-	Сульфат калия	0,58	10,1
Итого:	5,72	100,0	Итого:	5,72	100,0

3.3.2 Материальный баланс получения сульфона 4с

По аналогии с расчетами по процессу получения сульфона 2с произведен расчет материального баланса процесса получения сульфона 4с. Рассчитали материальный баланс процесса производства сульфона путем окисления сульфида исходя из теоретических данных уравнения реакции, представленном на рисунке 90, и практических данных эксперимента. Результаты полученные после проведения расчетов сведены в таблицу 14.

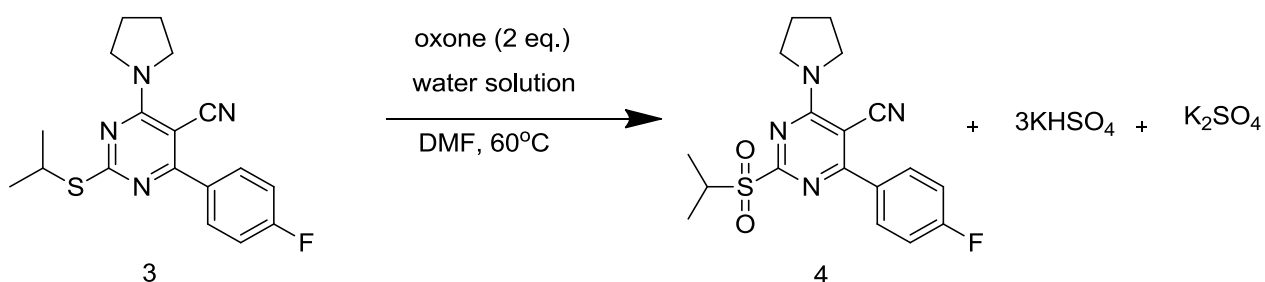


Рисунок 90 – Схема реакции

Таблица 14 – Материальный баланс по производству сульфона 4с

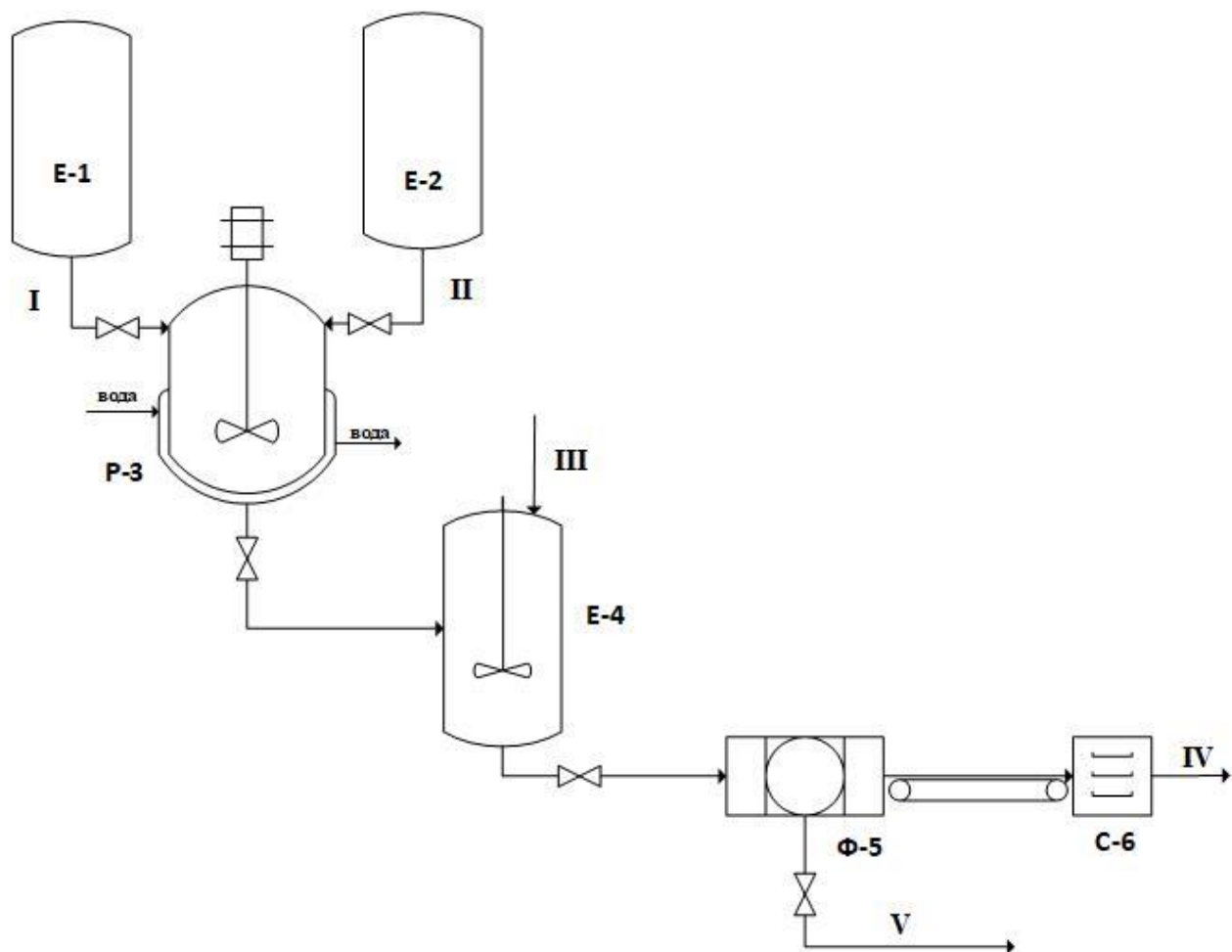
Статьи прихода			Статьи расхода		
Наименование	<i>m</i> , кг	ω , %	Наименование	<i>m</i> , кг	ω , %
Сульфид 3	1,21	21,8	Остаток сульфида 3	0,28	5,0
Примесь сульфида 3	0,01	0,2	Примеси сульфида 3	0,01	0,2
Оксон	2,17	39,0	Остаток оксона	0,50	9,0
Оксон избыток	2,17	39,0	Оксон избыток	2,17	39,0
-	-	-	Сульфон 4	1,00	18,0
-	-	-	Потери по сульфону	0,02	0,4
-	-	-	Гидросульфат калия	1,11	20,0
-	-	-	Сульфат калия	0,47	8,4
Итого:	5,56	100,0	Итого:	5,56	100,0

3.4 Технологическая схема производства

Для реализации производства сульфонов, которые проявили наибольшую активность по результатам анализа, сформирована принципиальная технологическая схема, которая представлен на рисунке 91.

Разработка схемы основывалась на экспериментальных данных проведения синтеза и по данным материального баланса реакций. Принципиальная схема предназначена в дальнейшем для создания подробной технологической схемы производства.

В реакцию вступают твердые вещества и по данной причине необходимо реализовать предварительное растворение. Оксон, растворенный в воде, и сульфид, растворенный в ДМФА, поступают из емкостей Е-1 и Е-2 в реактор, в котором осуществляется перемешивание и поддерживается температура 50°C за счет рубашки с теплоносителем. Через 2 часа реакционная смесь насосом подается в емкость, снабженную мешалкой Е-4, в которую поступает охлажденная до 0°C вода. Насосом смесь подается на фильтр Ф-5, после которого фильтрат удаляется на очистку, а твердый осадок сушится в сушке С-6 и отправляется на склад.



Обозначение	Наименование	Обозначение	Наименование
I	Охлеп/вода	Е-1, 2, 4	Емкость с мешалкой
II	Сульфид/ДМФ	Р-3	Реактор окисления
III	Холодная вода	Ф-5	Друк-фильтр
IV	Подача на склад	С-6	Сушка
V	Поток на очистку		

Рисунок 91 – Технологическая схема производства

3.5 Расчет параметров реактора окисления

3.5.1 Параметры аппаратов для производства сульфона 2с

Производим расчет растворителя для производства 1 кг сульфона на основе лабораторной методики, данные по которому сведены в таблицу 15:

Таблица 15 – Масштабирование объема растворителя для производства сульфона 2с

Компонент	Лабораторная методика	Масштабирование
Сульфид	0,005 моль	3,9 моль
Смесь растворителей вода:ДМФА	0,03 л	24 л 4 л H ₂ O 20 л ДМФА

Для расчета общего объема реактора округляем объем реагентов до 25 л и рассчитываем его по формуле 15:

$$V_{\text{общ}} = \frac{V_p}{\varphi} \quad (15),$$

где $V_{\text{общ}}$ – общий объем реактора,

V_p – объем реакционной массы,

φ – коэффициент заполнения аппарата [5].

Поскольку осуществляется процесс окисления и обильного образования пены не наблюдалось, то принимаем значение коэффициента $\varphi=0,75$

$$V_{\text{общ}} = \frac{25}{0,75} = 37 \text{ л}$$

3.5.2 Параметры аппаратов для производства сульфона 4с

Производим расчет растворителя для производства 1 кг сульфона на основе лабораторной методики, данные по которому сведены в таблицу 16:

Таблица 16 – Масштабирование объема растворителя для производства сульфона 4с

Компонент	Лабораторная методика	Масштабирование
Сульфид	0,002 моль	3,6 моль
Смесь растворителей вода:ДМФА	0,03 л	35 л 6 л H ₂ O 29 л ДМФА

Рассчитываем общий объем реактора по формуле 15 [77]. Поскольку осуществляется процесс окисления и обильного образования пены не наблюдалось, то принимаем значение коэффициента $\varphi=0,75$

$$V_{\text{общ}} = \frac{35}{0,75} = 47 \text{ л}$$

По причине того, что производство организовано как периодический процесс, то один цикл рассчитывается на 1 смену. Для того, чтобы производство можно было использовать для разных производных, рекомендуемый общий объем реактора выбираем по большему из получившихся. В данном случае общий объем реактора окисления составит 47 л, соответственно для возможности многофункционального использования необходимо подобрать оптимальный реактор, удовлетворяющий условиям синтеза. Предположительно оптимальный объем составит 50 литров.

3.6 Подбор установки производства

Поскольку реакция окисления не требует температур выше 100 °С, то предпочтительным материалом для данного реактора является боросиликатное стекло. Данный материал достаточно популярен в условиях малообъемного производства фармацевтических субстанций. Поскольку обладает химической инертностью и позволяет использовать оборудование

из данного материала для обеспечения безопасности при наличии риска возникновения взрыва. Использование инертных материалов позволяет безопасно проводить процесс в различных растворителях и растворах кислот в полностью герметичной реакторной системе, способной работать под полным вакуумом. На одной и той же установке возможна реализация различных химических реакций. Универсальные многофункциональные унифицированные реакционные системы из боросиликатного стекла отлично подходят для использования в лабораториях, пилотных производствах и для промышленного синтеза веществ небольшими партиями.

Оборудование из данного материала, предназначенное для производств различного направления, реализуется множеством компаний, к примеру, «BuchiGlasUster» - швейцарская компания, которая производит технологическое оборудование и оборудование реакторного типа, а также установки из стекла, которые широко применяются в фармацевтической и химической промышленности. Компания также предлагает различные опытно-промышленные установки, которые предназначены для производств различного назначения, пример одной из них представлен на рисунке 92.



Рисунок 92 – Опытно-промышленная установка chemReactor CR компании BuchiGlasUster

Для реализации процесса производства различных производных пиримидинсульфонов необходим реактор объемом 50 литров, снабженный рубашкой и мешалкой. Компания предлагает опытнo-промышленные установки, которые удовлетворяют заданным параметрам, и индивидуальные реакторы с характеристиками установки:

- Стеклянный реактор: 60 литров
- Работа при давлении: от -0,1 до +0,05 МПа
- Работа при температуре: от -60°C до +200 °C
- Материал исполнения: боросиликатное стекло 3.3, эмалированная сталь, перфторалкоксидные полимеры.

Многофункциональная пилотная реакторная установка служит для опытнo-промышленных наработок, масштабирования, моделирования процесса и производства в соответствии со стандартом GMP периодическим и полунепрерывным способом. Компания предлагает законченные решения

установок, включая аксессуары для контроля процесса, такие как: устройства отбора проб, рН электроды, ректификационные колонны с различными насадками, устройства управления и контроля и вспомогательное оборудование, включая приборы регистрации и контроля температуры, нутч-фильтры / установки осушки, скрубберы или сосуды для приготовления смесей. В установках применяется гибкое соединение buchiflex, которое представлено на рисунке 93, которое позволяет исключить использование соединений, исполненных из металлических сплавов, для процессов окисляющего характера.



Рисунок 93 – Гибкое соединение buchiflex

В России есть несколько компаний, поставляющих оборудование, подходящее для фармацевтических предприятий, работающих по стандартам GMP. К примеру, Вилитек - это российская компания, работающая в области лабораторного оборудования, оборудования для испытаний и пилотных производств, а также некоторых видов промышленного оборудования для химии и фармацевтики. Компания является производителем специализированного технологического и лабораторного оборудования, а также официальным дилером в России целого ряда зарубежных заводо-изготовителей.

Основные направления работы ООО «Вилитек»:

Разработка и производство нестандартного оборудования для исследований, испытаний и пилотных производств.

Поставка стандартного лабораторного и технологического оборудования зарубежного производства на правах официального представителя заводов-изготовителей, а так же к примеру реакторных установок, пример которой представлен на рисунке 94.

Разработка, производство и поставка стандартных и специализированных перчаточных боксов, фармацевтических изоляторов.

Другим примером служит компания Химбаза - российская компания, реализующая химические реактивы и установки. Компания основана в 2004 году и сегодня представляет ассортимент качественных реактивов с крупнейших предприятий России и СНГ.

Основные технические особенности реакторов серии GRL:

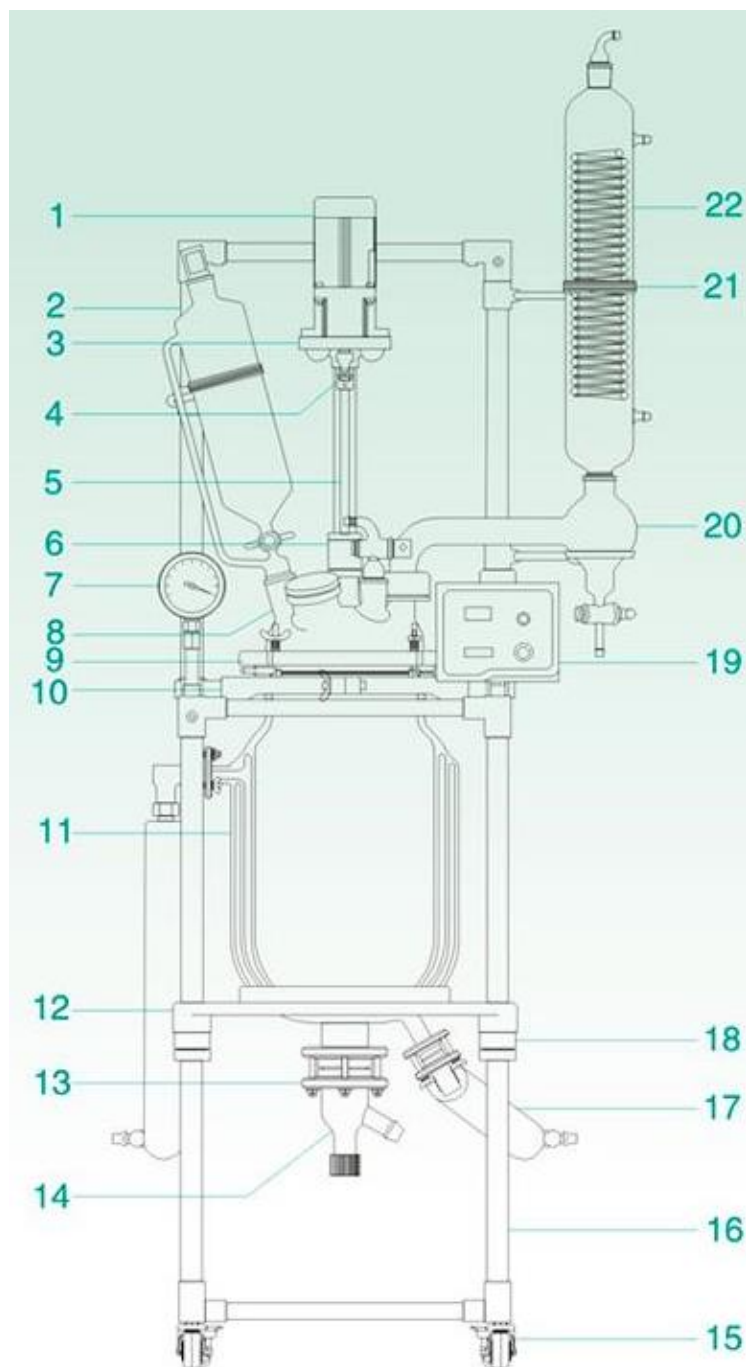
Материал реакционной емкости: боросиликатное стекло 3.3.

Минимальная рабочая температура: -80 °С.

Максимальная рабочая температура: 200 °С.

Частота вращения мешалки: 50-500 об/мин (частотно-регулируемый привод).

Возможность работы под вакуумом.



1 – Электродвигатель мешалки; 2 – капельная воронка; 3 – опорная пластина электродвигателя; 4 – муфта мешалки; 5 – стойка мешалки; 6 – подшипниковая опора; 7 – вакуумметр; 9 – верхняя прижимная плита; 10 – средняя опорная плита; 11 – реакционный сосуд; 12 – нижняя опорная плита; 13 – фланцевое соединение; 14 – клапан донного слива; 15 – колесная опора с тормозом; 16 – рама; 17 – шланги для подключения циркуляционного нагревателя/охладителя; 18 – регулировочная гайка; 19 – блок управления; 20 – приемная емкость конденсатора; 21 – держатель с силиконовым покрытием; 22 – конденсатор

Рисунок 94 – Реакторная установка компании.

Исполнение реакторов различных фирм имеет ряд важных отличительных особенностей:

Исполнение мешалки в большинстве случаев в реакторах, поставляемых российскими компаниями, представляет собой ось с одним уровнем лопастей. При необходимости тщательного перемешивания в случае плохой растворимости твердых реагентов возможно использование нескольких уровней для увеличения эффективности.

Соединения в реакторных установках в российских компаниях предпочтительно исполняется как фланцевое с металлической основой, пример которого представлен на рисунке 95, в то время как оно обладает меньшей химической устойчивостью во времени по сравнению с ПФА полимерами. По данной причине в процессе окисления предпочтение следует отдать в пользу полимеров.



Рисунок 95 – Пример фланцевого соединения

3.7 Расчёт экономической эффективности технологического решения

Маркетинговый анализ технологического решения магистерской диссертации показал, что аналогичное производство на данный момент отсутствует. В открытом доступе имеются данные по производству лекарственных субстанций, получаемых отличным от предлагаемого решения, способом. Другим фактором, по которому сравнение производств представляется невозможным, является новая структура соединений. По данным причинам характеристика технологического решения с точки зрения маркетингового анализа представляет собой несколько пунктов:

- средняя рыночная цена аналогичной продукции отсутствует;
- объёмы продаж аналогичной продукции отсутствуют;
- насыщенность рынка: дефицит аналогичной продукции;
- предполагаемых потребителей продукции проектируемого производства: больные онкологией;

«Для анализа экономической эффективности по сравнительному анализу себестоимости и основным показателям произведен расчет нескольких базовых значений:

– Расчёт годовой производственной мощности. Произвели расчет производственной мощности (M) проектируемого участка. Производственная мощность определялась по ведущему оборудованию, на котором осуществляется основной производственный процесс.

– Расчёт капитальных вложений (инвестиций), в том числе расчёт капитальных затрат на оборудование. Капитальные затраты на приобретение (изготовление) и монтаж оборудования складываются из прямых затрат на его приобретение и сопутствующих затрат: формула (16). Данные по расчету сведены в таблицу 17.

$$K_{\text{п.об.}} = K_{\text{об}} + K_{\text{соп}} \quad (16)$$

где $K_{\text{п.об}}$ – капитальные затраты на оборудование;

$K_{\text{об}}$ – прямые затраты на приобретение (изготовление) оборудования;

$K_{\text{соп}}$ – сопутствующие затраты на оборудование.

Таблица 17 – Прямые капитальные вложения в основное оборудование

Наименование оборудования	Количество	Стоимость оборудования, руб.	
		за ед.	всего
Емкость, снабженная мешалкой (100 л)	3	345600	1036800
Реактор, снабженный мешалкой (100 л)	1	458000	458000
Друк-фильтр (50 л)	1	158900	158900
Сушилка	1	112000	112000
Конвейер	1	31200	31200
Итого:			$K_{\text{об}}=1796900$
Полные капитальные затраты			2589753

Сначала рассчитали прямые капитальные вложения в основное оборудование. Это затраты, которые понесёт предприятие непосредственно на приобретение оборудования. Результаты расчёта оформлены в виде таблицы.

Затем произвели расчёт сопутствующих капитальных вложений. Сопутствующие капитальные вложения складываются из затрат на проектирование новой техники и технологии $K_{\text{пр}}$; затрат на доставку приобретённого оборудования, его монтаж, обвязку трубопроводами, оснащение контрольно-измерительными приборами (КИП), пуско-наладочные работы; затрат на демонтаж и утилизацию заменяемого оборудования или узлов.

– Расчёт численности рабочих и фонда оплаты труда

– Расчёт себестоимости продукции. Себестоимость рассчитывали для одного килограмма товарной продукции. Основой для расчёта являлись: калькуляция себестоимости продукции базового предприятия, данные технической части магистерской диссертации и результаты расчётов по организации труда и заработной платы рабочих, специалистов, служащих и руководителей. Расчет расхода сырья представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Расход сырья на один килограмм продукции

Вид сырья, материалов, полуфабрикатов	Ед. изм.	Расход на один килограмм продукции, $P_{с.уд}$	Цена за единицу	Сумма, руб.
1	2	3	4	5
1. Сульфид	кг	1,02	60000	61200
2. Оксон	кг	4,66	5000	23300
3. ДМФА	л	19,5	700	13650
4. Вода	л	3,9+72	2,4	182,16
Итого				Σ98332,16

Базовые значения для анализа себестоимости сведены в таблицу 19.

Таблица 19 – Базовые значения для анализа

Показатели	Формула расчета	Значение
Плановые простои оборудования, сут.		25
Эффективное время работы оборудования, сут.	$\Phi_{эф} = (D_k - D_{рем})$	340
Эффективное время работы оборудования, час.	$\Phi_{эф} = (D_k - D_{рем}) \cdot 24$	8160
Часовая производительность оборудования, кг/час.		0,08
Годовая производственная мощность, кг/год.	$M = Q_{час} \cdot \Phi_{эф}$	340
$K_{п.об}$ – капитальные затраты на оборудование, руб	$K_{п.об.} = K_{об} + K_{соп}$	1078040
Затраты на проектирование новой техники и технологии $K_{пр}$, руб	$K_{пр} = T_{пр} \cdot Z_{кчас}$	128000

Продолжение таблицы 19

Показатели	Формула расчета	Значение
Часовая заработная плата ($Z_{\text{час}}$) на разработку, руб/час	$Z_{\text{час}} = \frac{O_{\text{к}}}{168}$	200
Сопутствующие капитальные затраты, руб	$K_{\text{соп}} = K_{\text{пр}} + K_{\text{об}} \frac{K_{\text{дост}} + K_{\text{монт}} + K_{\text{труб}} + K_{\text{кип}} + K_{\text{пн}}}{100\%}$	347240
Номинальный годовой фонд времени одного рабочего, часов	$\Phi_{\text{НР}} = (D_{\text{к}} - D_{\text{пр}} - D_{\text{вых}}) \cdot T_{\text{см}} - D_{\text{пред}} \cdot T_{\text{сок}}$	1987
Действительный фонд рабочего времени одного рабочего ($\Phi_{\text{др}}$), часов	$\Phi_{\text{др}} = \frac{D_{\text{к}}}{2} \cdot T_{\text{дсм}}$	2190
Количество часов переработки ($\Phi_{\text{пер}}$), часов	$\Phi_{\text{пер}} = \Phi_{\text{др}} - \Phi_{\text{НР}}$	203
Действительный эффективный фонд времени одного рабочего ($\Phi_{\text{эдр}}$), часов	$\Phi_{\text{эдр}} = \Phi_{\text{др}} \cdot \left(1 - \frac{B_0}{100}\right)$	1927
Расчётное количество рабочих в смене, человек	$\chi_{\text{сп}} = K_{\text{подм}} \cdot \chi_{\text{я}}$	4
Общее число аппаратчиков, человек	$\Sigma \chi_{\text{сп}}$	8
$Z_{\text{ср}}$ – средневзвешенная тарифная ставка, руб	$Z_{\text{ср}} = \frac{\Sigma Z_i \cdot \chi_i}{\Sigma \chi_{\text{сп}}}$	150
$Z_{\text{год}}$ – годовой фонд заработной платы	$Z_{\text{год}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}$	9215795
Общее число руководителей	$\Sigma \chi_{\text{рук}}$	3
$Z_{\text{ср}}$ – средневзвешенная тарифная ставка, руб	$Z_{\text{ср}} = \frac{\Sigma Z_i \cdot \chi_i}{\Sigma \chi_{\text{сп}}}$	206
$Z_{\text{год}}$ – годовой фонд заработной платы	$Z_{\text{год}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}$	3967642
$P_{\text{год}}$ – годовой расход сырья и полуфабрикатов	Σ	98332,16
Годовой расход электроэнергии $P_{\text{э.год}}$, МВт/год	$P_{\text{э.год}} = \frac{\Sigma N_{\text{дв}} \cdot K_{\text{здв}} \cdot K_{\text{зн}} \cdot \Phi_{\text{эф}}}{\eta_{\text{дв}} \cdot \eta_{\text{с}}}$	1228,8 (6580 руб)
Расход электроэнергии на один килограмм продукции, МВт/год	$P_{\text{э.дв}} = \frac{P_{\text{э.год}}}{M}$	1,88
Основная заработная плата на один килограмм продукции $Z_{\text{осн.уд}}$, руб	$Z_{\text{осн.уд}} = \frac{Z_{\text{осн}}}{M}$	ПР:10718 РУК: 4309
Дополнительная заработная плата на один килограмм продукции $Z_{\text{доп.уд}}$, руб	$Z_{\text{доп.уд}} = \frac{Z_{\text{доп}}}{M}$	ПР:3400 РУК:1769
Затраты на содержание и эксплуатацию оборудования на один килограмм продукции, руб	$P_{\text{об.уд}} = \frac{P_{\text{об}}}{M}$	228
Цеховые расходы на один килограмм продукции, руб	$P_{\text{ц.уд}} = \frac{P_{\text{ц}}}{M}$	2568

Анализ себестоимости производили на один килограмм готовой продукции, который был задан как необходимый объем производства. Данный пункт сводит все рассчитанные величины и производит окончательный расчет для нахождения себестоимости одного килограмма продукции. Данные по анализу сведены в таблицу 20.

Таблица 20 – Анализ себестоимости

Наименование статей	Значение
Сырьё и материалы	98332
Топливо и энергия	6580
Основная заработная плата	10718+4309
Дополнительная заработная плата	3400+1769
Расходы на содержание и эксплуатацию оборудования	228
Цеховые расходы	2568
Цеховая себестоимость: $C_{ц} = P_{с.уд} + P_{т.уд} + Z_{осн.уд} + Z_{доп.уд} + P_{об.уд} + P_{ц.уд};$	(98332+6580+10718+4309+3400+1769+228+2568)=127904
Общезаводские расходы: $P_{зав} = Z_{осн.уд} \cdot K_{зав}; (K_{зав}=2,5).$	(10718+4309)·2,5=37568
Производственная себестоимость $C_{пр} = C_{ц} + P_{зав};$	139013+37568=176581
Внепроизводственные расходы: $P_{внепр} = C_{пр} \cdot K_{внепр}; (K_{внепр}=0,05).$	176581·0,05=8829
Полная себестоимость: $C_{п} = C_{пр} + P_{внепр};$	176581+8829=185410

– Расчёт экономической эффективности технологического решения

Для расчета прибыли стоимость продукции принимали как 120% от ее себестоимости. Самый простой критерий для оценки выгоды – это прибыль, а относительная величина называется индексом доходности. Далее определили рентабельность производства. Для определения чистой прибыли рассчитали налог и вычли его из ожидаемой прибыли. После этого определили расчетный срок окупаемости производства по капитальным вложениям. Рассчитанные показатели сведены в таблицы 21 и 22.

Таблица 21 – Показатели экономической эффективности технологического решения за один год работы

Наименование показателя	Расчёт по формуле	Сумма, руб
Стоимость продукции	$R = Ц \cdot N$	75647280
Ожидаемая прибыль	$Пр = R - C_{п}$	12607880
Налог на прибыль	$H_{пр} = \frac{Пр_{ож} \cdot K_{нал}}{100}$	2521576
Чистая прибыль	$Пр_{чист} = Пр_{ож} - H_{пр}$	10086304
Расчётный срок окупаемости капитальных вложений, лет	$T_{ок} = \frac{K_{общ}}{Пр_{чист}}$	0,26

Таблица 22 – Техничко-экономические показатели технологического решения

Показатели	Значение показателя
Производственная мощность	340 кг/год или 1 кг/день
Себестоимость продукции	185410 руб/кг
Капитальные вложения	2589753 руб
Чистая прибыль	10086304 руб/год
Срок окупаемости	0,26 года

Выводы по разделу:

В разделе приведен результат синтеза целевых сульфонов. При использовании представленных условий достигнуты хорошие выходы продуктов реакции.

Рассмотрены результаты МТТ теста, который показал высокую биологическую активность полученных производных пиримидинсульфонов по отношению к выбранным клеточным линиям. По итогам теста на цитотоксичность определены два соединения-лидера, для которых далее произведен расчет материального баланса производства с запланированным выходом на 1 килограмм готового продукта.

По общему экспериментальному представлению о ходе процесса разработана принципиальная технологическая схема производства сульфонов, которая включает в себя блоки: окисления, выделения и сушки.

По заданному количеству готовой продукции и условиям реакции определен подходящий реактор. Для осуществления процесса представлены примеры технологического оборудования, которое оптимально подходит по параметрам для гибкого фармацевтического синтеза.

Для полноценного представления о выгодности производства пиримидинсульфонов проведен анализ экономической эффективности, в ходе которого произведен расчет себестоимости продукции, рентабельности производства и срока окупаемости капитальных затрат, данные по которым приведены в таблице 22.

В заключении анализа можно предположить, что технологическое решение является экономически целесообразным со сроком окупаемости около 4 месяцев. при этом для дальнейшего планирования производства необходим тщательный маркетинговый анализ рынка.

Заключение

Создание и производство лекарственных средств таргетного типа в настоящее время является важной задачей. Основной причиной служит большой прирост людей с диагностированными злокачественными новообразованиями, против которых данные структуры имеют доказанную эффективность.

В работе проведен анализ методов получения сульфонов из соответствующих сульфидов, в результате которого определили, что наиболее селективным, экологичным и экономически выгодным является способ получения целевых соединений с применением пероксимоносульфата калия в качестве окисляющего агента.

В магистерской диссертации представлен синтез совершенно новых производных пиримидинсульфонов с использованием оксона в качестве окисляющего агента, по которому проведен синтез двух рядов производных 2-пиримидинсульфонов с использованием условий, которые обеспечили хороший выход продуктов от 66% до 91% и от 55% до 98%.

Полученные соединения проанализированы на чистоту методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структуры соединений подтвердили методом ядерно-магнитного резонанса расшифровкой спектров ^1H , ^{13}C и ^{19}F . Полученные производные пиримидинсульфонов были исследованы на цитотоксичность по средствам МТТ теста по отношению к нескольким клеточным линиям, в результате которого выявлена высокая биологическая активность по отношению к нескольким клеточным линиям и определены два соединения-лидера.

Исходя из теоретического уравнения реакции и практических данных по синтезу, произведен расчет материального баланса для двух соединений-лидеров. Произведено масштабирование лабораторной методики, по которому далее просчитан теоретически объем необходимого реактора для производственной установки с мощностью 1 кг в день.

В результате определили, что для синтеза производных пиримидинсульфонов необходимо использовать 50-литровый реактор из боросиликатного стекла.

На основе представлений о проведении реакции окисления и материального баланса разработана принципиальная технологическая схема получения производных пиримидинсульфонов. Разработанная принципиальная технологическая схема производства данных структур, позволяет спроектировать полную технологическую схему для внедрения на малотоннажное производство фармацевтических предприятий.

Для оценки прибыли от предлагаемого процесса производства полученных соединений произвели расчет экономической эффективности, в результате которого получили значения технико-экономических показателей.

Мощность установки предусмотрена как 1 кг готовой продукции в день, что в теории при усредненном пересчете представляет собой один миллион доз лекарственного средства. По полученным данным видно, что процесс в теории является выгодным и по предварительным расчетам полные капитальные затраты окупаются в течение около 4 месяцев.

Список используемой литературы

1. Ahammed S. [и др.]. Metal and solvent free selective oxidation of sulfides to sulfone using bifunctional ionic liquid [pmim]IO₄ // Tetrahedron Letters. 2015. № 2 (56). С. 335–337.
2. Alabugin I. V. [и др.]. In search of efficient 5-endo-dig cyclization of a carbon-centered radical: 40 Years from a prediction to another success for the Baldwin rules // Journal of the American Chemical Society. 2008. № 33 (130). С. 10984–10995.
3. Bahrami K., Khodaei M. M., Sheikh Arabi M. TAPC-promoted oxidation of sulfides and deoxygenation of sulfoxides // Journal of Organic Chemistry. 2010. № 18 (75). С. 6208–6213.
4. Bandarage U. K. [и др.]. Novel thiol-based TACE inhibitors. Part 2: Rational design, synthesis, and SAR of thiol-containing aryl sulfones // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2008. № 1 (18). С. 44–48.
5. Bandgar B. P. [и др.]. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry ZINC-MEDIATED FAST SULFONYLATION OF // Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. 2001. № March 2013 (31:7). С. 1065–1068.
6. Bauer M. R., Joerger A. C., Fersht A. R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. № 36 (113). С. E5271–E5280.
7. Bauer M. R., Joerger A. C., Fersht A. R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. № 36 (113). С. E5271–E5280.
8. Biswas K. [и др.]. Aryl sulfones as novel Bradykinin B1 receptor antagonists for treatment of chronic pain // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2008. № 17 (18). С. 4764–4769.
9. Bykov V. J. N. [и др.]. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound // Nature Medicine. 2002. № 3 (8). С.

282–288.

10. Cametti M., Rissanen K. Recognition and sensing of fluoride anion // *Chemical Communications*. 2009. № 20. C. 2809–2829.

11. Capellades G. [и др.]. A Compact Device for the Integrated Filtration, Drying, and Mechanical Processing of Active Pharmaceutical Ingredients // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. № 3 (109). C. 1365–1372.

12. Chan J. H. 2-Amino-6-arylsulfonylbenzotrioles as Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of HIV-1 // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. № 12 (44). C. 1866–1882.

13. Chawla R. [и др.]. A one-pot regioselective synthetic route to vinyl sulfones from terminal epoxides in aqueous media // *Green Chemistry*. 2012. № 5 (14). C. 1308–1313.

14. Chumachenko, N.; Sampson P. Synthesis of β -Hydroxy Sulfones via Opening of Hydrophilic Epoxides with Zinc Sulfinates in Aqueous Media. // *Tetrahedron*. 2006. № Vi (62). C. 44242.

15. Dansena H., Hj D., Chandrakar K. Pharmacological potentials of pyrimidine derivative: A review // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2015. № 4 (8). C. 171–177.

16. Dénès F., Schiesser C. H., Renaud P. Thiols, thioethers, and related compounds as sources of C-centred radicals // *Chemical Society Reviews*. 2013. № 19 (42). C. 7900–7942.

17. Emenike V. N., Schenkendorf R., Krewer U. A systematic reactor design approach for the synthesis of active pharmaceutical ingredients // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. (126). C. 75–88.

18. Fersht A. R., Bauer M. R. 2-Sulfonylpyrimidines // 2017. № 12. C. 110.

19. Fukuda N., Ikemoto T. Imide-Catalyzed Oxidation System: Sulfides to Sulfoxides and Sulfones // *Journal of Organic Chemistry*. 2010. № 13 (75). C. 4629–4631.

20. Graybill B. M. Synthesis of Aryl Sulfones // *Journal of Organic Chemistry*. 1967. № 9 (32). C. 2931–2933.

21. Grom M. [и др.]. Modelling chemical kinetics of a complex reaction network of active pharmaceutical ingredient (API) synthesis with process optimization for benzazepine heterocyclic compound // *Chemical Engineering Journal*. 2016. (283). С. 703–716.
22. Guan Z. H. [и др.]. An economical and convenient synthesis of vinyl sulfones // *Synthesis*. 2007. № 10. С. 1465–1470.
23. Hirano, M., J. Tomaru T. M. A Facile Synthesis of Sulfones by the Oxidation of Various Sulfides with Oxone in Aprotic Solvent in the Presence of «Wet-Monotmorillonite» // *Chemistry letters*. 1991. С. 523–524.
24. Jeyakumar K., Chakravarthy R. D., Chand D. K. Simple and efficient method for the oxidation of sulfides to sulfones using hydrogen peroxide and a Mo(VI) based catalyst // *Catalysis Communications*. 2009. № 14 (10). С. 1948–1951.
25. Jin S. S., Wang H., Guo H. Y. Ionic liquid catalyzed one-pot synthesis of novel spiro-2-amino-3- phenylsulfonyl-4H-pyran derivatives // *Tetrahedron Letters*. 2013. № 19 (54). С. 2353–2356.
26. Kirihara M. [и др.]. Selective synthesis of sulfoxides and sulfones by tantalum(V) catalyzed oxidation of sulfides with 30% hydrogen peroxide // *Tetrahedron Letters*. 2009. № 11 (50). С. 1180–1183.
27. Kirihara M. [и др.]. Tantalum carbide or niobium carbide catalyzed oxidation of sulfides with hydrogen peroxide: Highly efficient and chemoselective syntheses of sulfoxides and sulfones // *Synlett*. 2010. № 10. С. 1557–1561.
28. Kortum S. W. [и др.]. Thienopyrimidine-based P2Y12 platelet aggregation inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. № 20 (19). С. 5919–5923.
29. Kupwade R. V A Concise Review on Synthesis of Sulfoxides and Sulfones with Special Reference to Oxidation of Sulfides // *Journal of Chemical Reviews*. 2019. № 2 (1). С. 99–113.
30. Liang S. [и др.]. Transition-metal-free synthesis of (E)-vinyl sulfones from vinyl halides in water // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. № 31. С. 7050–7053.

31. Liang S. [и др.]. ChemInform Abstract: Sulfonylation of Five-Membered Heterocycles via an S_NAr Reaction. // ChemInform. 2014. № 21 (45). C. no-no.
32. Liu N. W., Liang S., Manolikakes G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones // Synthesis (Germany). 2016. № 13 (48). C. 1939–1973.
33. Maloney K. M., Kuethe J. T., Linn K. A practical, one-pot synthesis of sulfonylated pyridines // Organic Letters. 2011. № 1 (13). C. 102–105.
34. Margetić D., Štrukil V. Oxidations and reductions под ред. Elsevier, Amsterdam:, 2016. C. 301–313.
35. Mayer I. A. [и др.]. New strategies for Triple-Negative Breast Cancer-deciphering the heterogeneity // Clinical Cancer Research. 2014. № 4 (20). C. 782–790.
36. Meyer A. U., Berger A. L., König B. Metal-free C-H sulfonamidation of pyrroles by visible light photoredox catalysis // Chemical Communications. 2016. № 72 (52). C. 10918–10921.
37. Montes F. C. C. In- silico process design and evaluation tool for pharmaceutical manufacturing 2019.
38. Narayana Murthy S. [и др.]. An approach toward the synthesis of β -hydroxy sulfones on water // Tetrahedron Letters. 2009. № 35 (50). C. 5009–5011.
39. Ohno H. [и др.]. Palladium(0)-catalyzed tandem cyclization of allenenes // Angewandte Chemie - International Edition. 2003. № 23 (42). C. 2647–2650.
40. Ott D. [и др.]. Life cycle analysis within pharmaceutical process optimization and intensification: Case study of active pharmaceutical ingredient production // ChemSusChem. 2014. № 12 (7). C. 3521–3533.
41. Pan X. J., Gao J., Yuan G. Q. An efficient electrochemical synthesis of β -keto sulfones from sulfinates and 1,3-dicarbonyl compounds // Tetrahedron. 2015. № 34 (71). C. 5525–5530.
42. Pandya V. G., Mhaske S. B. Transition-metal-free C-S bond formation: A facile access to aryl sulfones from sodium sulfinates via arynes // Organic Letters. 2014. № 14 (16). C. 3836–3839.
43. Paquin F. [и др.]. Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton

- dissociation in neat plastic semiconductors // *J. Mater. Chem. C*. 2015. (3). C. 10715–10722.
44. Pichowicz M., Povie G., Renaud P. Thiyl Radicals in Organic Synthesis Fabrice De n' e s // *Chemical Reviews*. 2014.
45. Reddy M. A., Reddy P. S., Sreedhar B. Iron (III) chloride-catalyzed direct sulfonylation of alcohols with sodium arenesulfinates // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2010. № 11–12 (352). C. 1861–1869.
46. Rogers A., Ierapetritou M. Challenges and opportunities in pharmaceutical manufacturing modeling and optimization / A. Rogers, M. Ierapetritou, Elsevier, 2014. 144–149 c.
47. Rogers A., Ierapetritou M. Challenges and opportunities in modeling pharmaceutical manufacturing processes // *Computers and Chemical Engineering*. 2015. (81). C. 32–39.
48. Rozen S. Elemental fluorine and $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ in service of general organic chemistry // *European Journal of Organic Chemistry*. 2005. (12). C. 2433–2447.
49. Saidi O. [и др.]. Ruthenium-catalyzed meta sulfonation of 2-phenylpyridines // *Journal of the American Chemical Society*. 2011. № 48 (133). C. 19298–19301.
50. Sato K. [и др.]. Oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones with 30% hydrogen peroxide under organic solvent- and halogen-free conditions // *Tetrahedron*. 2001. № 13 (57). C. 2469–2476.
51. Schwartz T. M. [и др.]. Synthesis and farmacological evaluation of sulfone substituted HIV protease inhibitors // Pergamon. 1997. № 4 (7). C. 399–402.
52. Shaabani A. [и др.]. Green oxidations. The use of potassium permanganate supported on manganese dioxide // *Tetrahedron*. 2004. № 50 (60). C. 11415–11420.
53. Shaikh R. [и др.]. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms / R. Shaikh, D. P. O'Brien, D. M. Croker, G. M. Walker, 2018. 27–65 c.
54. Shefer N., Rozen S. Synthesis of oxidized thienopyrroles using $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ // *Journal of Organic Chemistry*. 2011. № 11 (76). C. 4611–4616.
55. Singer V. L. [и др.]. Characterization of PicoGreen reagent and development

- of a fluorescence- based solution assay for double-stranded DNA quantitation // *Analytical Biochemistry*. 1997. № 2 (249). C. 228–238.
56. Smith M. B., March J. *March's advanced organic chemistry* / M. B. Smith, J. March, 2007. 2250 с.
57. Sugiyama H., Matsunami K., Yabuta K. *Process systems engineering approaches for drug product manufacturing: from tablets to injectables* // *Computer Aided Chemical Engineering*. 2017. (40). C. 2785–2790.
58. Synnott N. C. [и др.]. Mutant p53 as a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer: Preclinical investigation with the anti-p53 drug, PK11007 // *Cancer Letters*. 2018. (414). C. 99–106.
59. Tait K. D. *Pharmaceutical Industry 2016*. C. 1–20.
60. Thomann A. [и др.]. Structure–Activity Relationships of 2-Sulfonylpyrimidines as Quorum-Sensing Inhibitors to Tackle Biofilm Formation and eDNA Release of *Pseudomonas aeruginosa* // *ChemMedChem*. 2016. № 22 (11). C. 2522–2533.
61. Truce W. E., Klingler T. C., Brand W. W. *Sulfones and Sulfoximines* Springer US, 1977. C. 527–602.
62. Umierski N., Manolikakes G. Metal-free synthesis of diaryl sulfones from arylsulfonic acid salts and diaryliodonium salts // *Organic Letters*. 2013. № 1 (15). C. 188–191.
63. Varma R. S., Naicker K. P. The Urea–Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles // *Organic Letters*. 1999. № 2 (1). C. 189–192.
64. Wan Z. Y. [и др.]. Pyrimidine sulfonylacetanilides with improved potency against key mutant viruses of HIV-1 by specific targeting of a highly conserved residue // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. (102). C. 215–222.
65. Webb K. S. A mild, inexpensive and practical oxidation of sulfides // *Tetrahedron Letters*. 1994. № 21 (35). C. 3457–3460.
66. Wei W. [и др.]. Catalyst-free direct arylsulfonylation of N-arylacrylamides with sulfinic acids: A convenient and efficient route to sulfonated oxindoles //

Green Chemistry. 2014. № 6 (16). С. 2988–2991.

67. Weidner K., Renaud P. Kinetic study of the radical azidation with sulfonyl azides // Australian Journal of Chemistry. 2013. № 3 (66). С. 341–345.

68. Weingand D., Kiefer C., Podlech J. Conformationally constrained 2-methylidene 1,3-oxathiane S-oxides: Synthesis and nucleophilic additions // Tetrahedron. 2015. № 8 (71). С. 1261–1268.

69. Xi Y. [и др.]. Gold-catalyzed intermolecular C-S bond formation: Efficient synthesis of α -substituted vinyl sulfones // Angewandte Chemie - International Edition. 2014. № 18 (53). С. 4657–4661.

70. Xia D. [и др.]. Visible-Light Photoredox Catalysis: Direct Synthesis of Sulfonated Oxindoles from N-Arylacrylamides and Arylsulfinic Acids by Means of a Cascade C-S/C-C Formation Process // Chemistry - An Asian Journal. 2015. № 9 (10). С. 1919–1925.

71. Xu D. [и др.]. A Facile Synthesis of 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidine // Asian Journal of Chemistry. 2014. № 1 (26).

72. Xu L., Cheng J., Trudell M. L. Chromium(VI) Oxide Catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfones with Periodic Acid // Journal of Organic Chemistry. 2003. № 13 (68). С. 5388–5391.

73. Xu W. L. [и др.]. A Selective, Convenient, and Efficient Conversion of Sulfides to Sulfoxides // Synthesis. 2004. № 2. С. 227–232.

74. Yu B. [и др.]. Catalyst-free approach for solvent-dependent selective oxidation of organic sulfides with oxone // Green Chemistry. 2012. № 4 (14). С. 957–962.

75. Zeng X., Ilies L., Nakamura E. Iron-catalyzed regio- and stereoselective chlorosulfonylation of terminal alkynes with aromatic sulfonyl chlorides // Organic Letters. 2012. № 3 (14). С. 954–956.

76. Бежеская Е. В. Оксон в синтезе пиримидинсульфонов // 2019. С. 62.

77. Миронов В. М., Сутягин В. М. Основы Проектирования Химических Производств: Учебник Для Вузов / В. М. Миронов, В. М. Сутягин, 2010. 371 с.