

A. A. Poluikova. A. Yu. Platonova

North Kazakhstan State University named M. Kozybaev
Pushkina St., 86, Petropavlovsk, 150000, Kazakhstan
E-mail: alena-platonova@mail.ru

Technology of the pilot production of the tetrahydroquinoline derivative (3aS*,4R*)-4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H- pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide

The regulations of the pilot production of (3aS*,4R*)-4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide designed in *Ltd. U-Synthesis* is presented in the present work. Main steps of the production are considered, the material balance of the process, specification of main production steps and applied equipment are given.

Key words: *tert*-amino effect, cyclization, *ortho*-vinyl-N,N-dialkylanilines, Knoevenagel condensation, tetrahydroquinolines, CH-active compound.

Received: 17.07.2016; accepted: 24.29.2016; published: 01.12.2016.

А. А. Полуикова, А. Ю. Платонова

Северо-Казахстанский государственный университет им. М. Козыбаева
150000, ул. Пушкина, 86, Петропавловск, Казахстан
E-mail: alena-platonova@mail.ru

Технология опытного производства тетрагидрохинолина: (3aS*,4R*)-4-циано-1,2,3,3a,4,5-гексагидро-1H- пирроло[1,2-а]хинолин-4-карботиоамида

В работе представлен разработанный в ООО «У-Синтез» регламент опытного производства (3aS*,4R*)-4-циано-1,2,3,3a,4,5-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]хинолин-4-карботиоамида. Рассмотрены основные стадии производства, приведены материальный баланс процесса, описание основных стадий производства и применяемого оборудования.

Ключевые слова: *tert*-амино эффект; циклизация; *ortho*-винил-N,N-диалкиланилины; конденсация Кнёвенагеля; тетрагидрохинолины; СН-активное соединение.

Поступило: 17.07.2016; принято: 24.09.2016; опубликовано: 01.12.2016.

© A. A. Poluikova. A. Yu. Platonova, 2016

Introduction

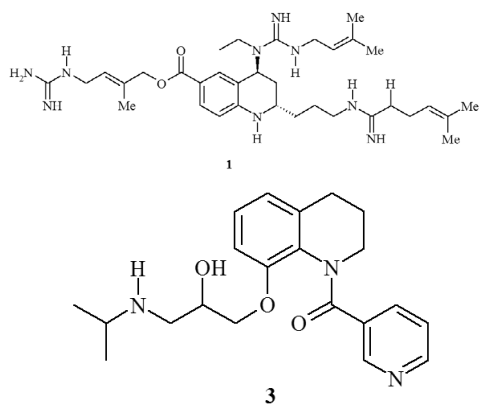
Rationale of the work. Quinoline systems are attractive, primarily, due to their biological activities [1]. So, according to the literature data, tetrahydroquinolines and related compounds have exhibited antibacterial activity against a wide range of pathogens, including gram-

positive and gram-negative aerobic bacteria and anaerobic organisms [2].

Some of these compounds are naturally occurring. For example, 2-methyl-1,2,3,4-quinoline is present in a human brain. Discohabin C being a polycyclic system based on tetrahydroquinoline is a marine alkaloid [3]. Dynemycin, which is

a natural antitumor antibiotic, has a complex structure built on the tetrahydroquinoline system [4, 5]. The 2,4,6-trisubstituted tetrahydroquinoline **1** isolated from *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae family) exhibits activity as an antagonist of physiologically and pharmacologically active peptide lowering blood pressure bradykinin [6].

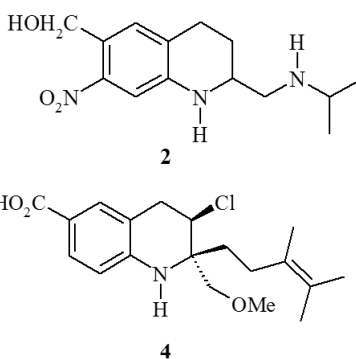
Plenty of relatively simple synthetic 1,2,3,4-tetrahydroquinolines are already used or studied as potential drugs. Among them the most well-known are



oxamniquine **2**, schistosomicide [7], nicanoprol **3** as well as a novel antibiotic virantmycin **4** [8, 9].

One of the most efficient synthetic routes for preparing of such systems is a three-step consequence starting from *ortho*-substituted benzaldehydes and including cyclization of *ortho*-vinyl dialkylamines via *tert*-amino effect mechanism.

The aim of the present work is development of the method for synthesis of tetrahydroquinoline derivative using cyclization via *tert*-amino effect mechanism.



Procedure for of the laboratory synthesis

Synthesis of 2-pyrrolidine-1-yl-benzaldehydes 5. To a solution of 1.0 mL (9.49 mmol) of 2-fluorobenzaldehyde in 8.0 mL of DMF, 9.88 mmol of dialkylamine and 1.38 g (9.88 mmol) of potassium carbonate are added. The reaction mixture is heated on a glycerin bath at 150 °C for 20 hours. The end of the reaction is determined by TLC. Further, the crude reaction mixture is cooled to room temperature and 75 mL of water are added. The product is extracted by ethyl acetate (3×60 mL). Combined organic layers are washed with an ammonium chloride solution (3×75 mL). The organic layer is dried over MgSO_4 , the solvent is removed under reduced pressure. Yield: 1.53 g

(93 %). Brown oil. $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6), δ (J , Hz): 10.01 (1H, s., CHO), 7.61 (1H, d., $J_1 = 8.0$, $J_2 = 7.2$, ArH), 7.35–7.29 (1H, m., ArH), 6.89 (1H, d., $J = 8.0$, ArH), 6.75 (1H, t., $J_1 = J_2 = 7.2$, ArH), 3.33–3.30 (4H, m., 2CH_2), 1.99–1.96 (4H, m., 2CH_2). Found, %: N, 7.5. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$. Calculated, %: N, 7.99.

Synthesis of (3aS*,4R*)-4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide. 2-Dialkylaminobenzaldehyde **5** (0.5 mmol), *n*-butanol (0.25 M) and cyanothioacetamide (1 equiv.) are placed into a 10-mL reaction flask. The reaction vessel is enclosed with a silicone cap with perforated septum and heated in a microwave

reactor. After cooling with compressed air the reaction mixture is transferred to a round-bottom flask. The solvent is removed *in vacuo*. Solid residue is crystallized from ethanol. Yield: 0.41 g (79 %). Red-brown crystals. The second diastereomer is not observed in ^1H NMR spectrum. M.p. 222–223 °C. ^1H NMR of the main diastereomer: (DMSO- d_6), δ (J , Hz): 1.73–1.85 (1H, m., CHax); 1.88–202 (1H, m., CHax); 2.05–2.18 (2H, m., 2CHeq); 3.18 (1H, d., $J = 16.2$, 5-CHax); 3.22 (1H, d. t., $J_1 = 9.0$, $J_2 = 6.2$, 1-CHax); 3.47–3.58 (2H, m., 3a-CHax, 5-CHeq); 3.86 (1H, d. d., $J_1 = 9.0$, $J_2 = 5.8$, 1-CHeq); 6.57 (1H, d., $J = 8.4$, ArH); 6.60 (1H, d. d., $J_1 = 7.4$,

$J_2 = 7.6$, ArH); 7.03–7.16 (2H, m., 2 ArH); 9.19 (1H, s., NH); 10.23 (1H, s., NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ (J , Hz): 23.1 (CH_2); 29.0 (CH_2); 39.5 (CH_2); 47.9 (C-5); 53.3 (C-4); 63.6 (C-3a); 111.7 (CH Ar); 116.2 (CH Ar); 117.8 (C Ar); 118.3 (C Ar); 128.4 (CH Ar); 129.1 (CH Ar); 142.8 (CSNH_2); 200.4 (CN). IR, ν , cm^{-1} : 752; 1370; 1418; 1456; 1602; 1632 (C=S); 2237 (CN); 2854; 3148; 3271; 3373. MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} %): 257 [M] $^+$ (43); 224 (10); 197 (22); 196 (27); 195 (100); 168 (8); 140 (8); 130 (12); 128 (10); 60 (8).). Found, %: C 64.8; H 6.0; N 16.1. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$. Calculated, %: C 65.34; H 5.87; N 16.33.

Characteristics of the final product

Product name: 4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide. Molecular weight: 257.355 g/mol

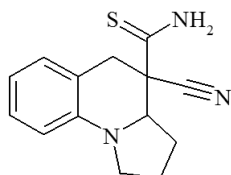


Table 1

Characteristics of crude product

Name of an index	Standard
1. Appearance	Brown powder
2. Impurity content	No more than 1.0 %
3. Melting point	223 °C
4. Solubility	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ CHCl_3

Structural formula:

Steps and chemistry of the process

1. Preparation of 4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide:
2. Filtration and washing.
3. Drying of a product.

Characteristics of an initial sample:

1. The standard sample is approved in accordance with the established procedure.
2. The standard sample should be replaced by newly prepared and approved after 6 months.
3. Validity period, its extension and storage of the standard sample is established according to “The instruction for selection, study, improvement, storage and consumption of standard samples” approved in accordance with the established procedure.

4. The standard sample is stored in a hermetically closed container in a dry darkened place at 0–20 °C.

Characteristics of feedstock and materials are given in table 1–2.

4. Recrystallization of the product in ethanol.
 5. Drying of the product.
- The technological diagram is given in fig. 1.

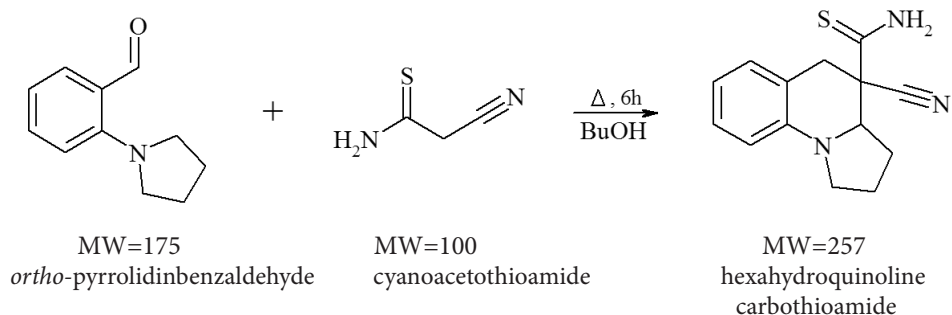


Table 2

Characteristic of feedstock and materials

Name	GOST (State Standard), OST (branch standard), the regulations and technique for the preparation of feedstock	Grade or article	Indicators obligatory for check	Notes
1. Pyrrolidine-benzaldehyde	-	react.	Mass fraction > 85 %	from a storage Stor-1
2. 2-cyanoacetothioamide	-	react.	Mass fraction > 60 %	from a warehouse
3. <i>n</i> -Butanol	GOST 6006-78	solv., pure	Mass fraction > 99,5 % Boiling point 117 °C	from a storage Stor-2
4. Ethanol	GOST 18300-87	solv., pure	Mass fraction > 96 %	from a storage Stor-11

The scheme of material flows is shown in fig. 2.

Critical control points of the production are given in table 3.

Description of steps of the technological process

Preparation of equipment and feedstock

Before starting production works planned preventive maintenance of all equipment is carried out, its pressurization and reliability of grounding is checked, adjustment of balances is made. All control and instrumentation devices, control consoles serving the technological process are undergone a monitoring. Apparatus are carefully washed by water, dried, correct operation of a mixer and a

driver is checked. Initial data for the production are given in tables 4–8.

Process is started with preparation of raw materials and equipment for work. Raw materials are checked for necessary quality indicators: authenticity, content of the main substance. Equipment is checked for purity, dryness, pressurization. Material balances of units 1-4 are shown in Table 9–17.

TP 1. Obtainment of carbothioamide

Preliminary storages Stor-1, Stor-2 and Stor-11 are filled with pyrrolidinben-

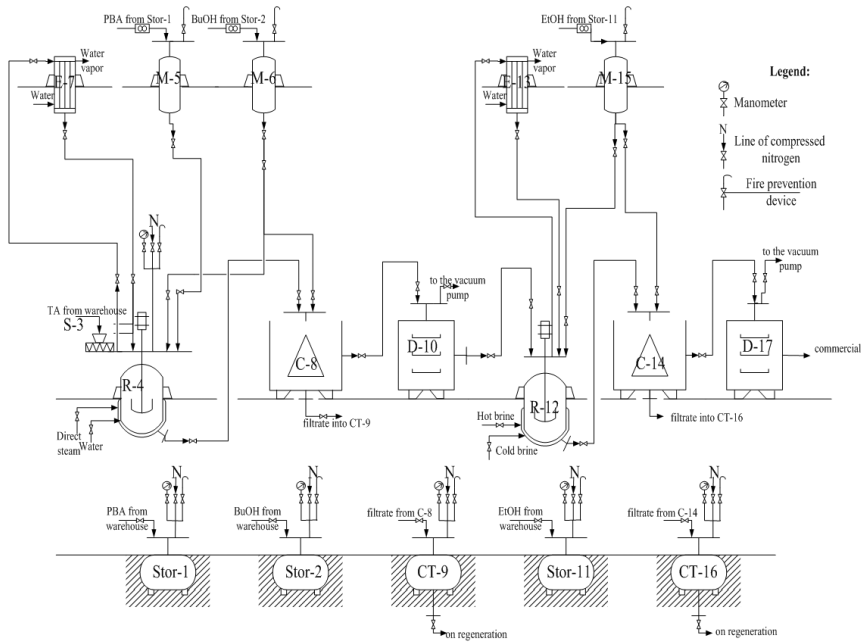


Fig. 1. The principal instrumental diagram of 4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide production

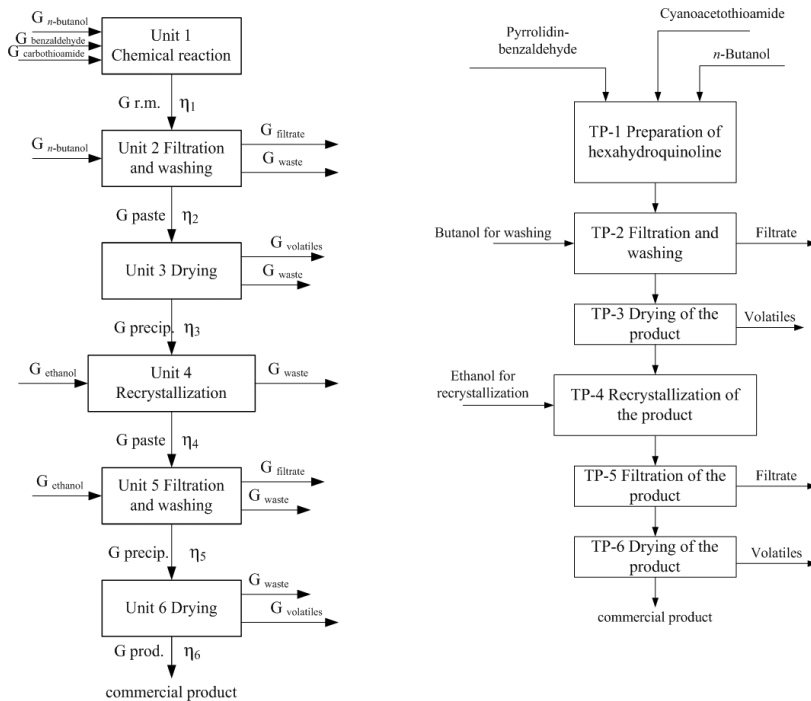


Fig. 2. Graph diagram and material flows of the technological process

Table 3

Main technological parameters				
Control point	Name of a subject of control	Controlled parameter and dimension	Standard	Method and control means
RP 1	Thioamide solution in <i>n</i> -butanol	Solubility of the thioamide	The complete dissolution of the substance	Visually
RP 2	Reaction mixture	Completeness of the reaction	Absence of starting thioamide and aldehyde in the reaction mixture	TLC
RP 3	Paste	Moisture content, %	No more than 0.3	Electroconductometric method of measurement of humidity
RP 4	Solution of product in ethanol	Solubility thioamide	The complete dissolution of substance	Visually
RP 5	Paste	Moisture content, %	No more than 0.3	Electroconductometric method of humidity measurement
RP 6	Commercial product	Content of the main substance, %	No less than 99	¹ H-NMR-spectroscopy, MS spectrometry, elemental analysis

Table 4

Abbreviations	
Pyrrolidinbenzaldehyde	PBA
Cyanoacetothioamide	TA
Butanol	But
Ethanol	Et
Carbothioamide	CTA

Table 6

Yields for steps	
TP(technological process) 1 Chemical reaction	$\eta_1 = 0.89$
TP 2 Filtration and washing	$\eta_2 = 0.87$
TP 3 Drying	$\eta_3 = 0.85$
TP 4 Recrystallization	$\eta_4 = 0.99$
TP 5 Filtration and washing	$\eta_5 = 0.87$
TP 6 Drying	$\eta_6 = 0.91$
Total yield	$\Sigma\eta = 0.65$

Table 5

Initial data for calculation	
<i>Formulation of technical PBA</i>	
Pure PBA	0.98
Water in the technical product	0.01
Other impurities	0.01
<i>Formulation of technical TA</i>	
Pure TA	0.99
Other impurity	0.01
<i>Formulation of technical CTA</i>	
Pure CTA	0.995
Water	0.001
Other impurities	0.004

Table 7

Molar mass of reagents and reaction products				
PBA	TA	But	Et	CTA
175.23	100.14	74.12	46.07	257.36

Table 8
The material balance of units
Loading

Raw materials, including	g	γ
Pyrrolidinbenzaldehyde	1.0	0.980
Cyanoacetothioamide	1.0	0.985
<i>n</i> -butanol	0.5	0.97
Ethanol	0.6	0.97

zaldehyde, *n*-butanol and ethanol, respectively. A screw feeder bin S-3 is charged with cyanoacetothioamide.

Benzaldehyde is fed from the Stor-1 into a measurer M-5 by compressed nitrogen. Into a measurer M-6 *n*-butanol is fed from the Stor-2 by compressed nitrogen. In a clean and checked reactor R-4

Table 9

Material balance of unit 1

LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg
1. Pyrrolidine benzaldehyde, including:	100.0	1.037		1. Reaction mixture, including:	100.0	3.021	
PBA 100 %	97.975		1.016	CTA	56.5		1.708
Water	0.964		0.010	PBA residual	3.7		0.112
Admixtures	1.061		0.011	TA residual	5.5		0.165
2. Cyanoacetothioamide, including:	100.0	0.985		But 100 %	32.1		0.970
TA 100 %	98.477		0.970	Water	1.3		0.040
Admixtures	1.523		0.015	Admixtures	0.9		0.026
3. <i>N</i> -butanol, including:	100.0	1.000					
But 100 %	97.000		0.970				
Water	3.000		0.030				
TOTAL (summary)		3.022		TOTAL	100.0	3.021	

Table 10

Additional initial data

The formulation of the precipitate after washing

Precipitate, including:	γ
100 % CTA	0.988
Water in precipitate	0.01
Admixtures in precipitate	0.002

The formulation of a mother liquor B:

Solution, including:	γ
100 % But	0.942
Water in solution	0.008
Admixtures in solution	0.05

Table 11

Material balance of unit 2

LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg
1. Reaction mixture, including:	100.00	3.021		1. Precipitate, including:	100.00	1.504	
CTA	56.538		1.708	CTA	98.80		1.486
Water	1.324		0.040	Water	1.00		0.015
But 100 %	32.109		0.970	Admixtures	0.20		0.003
Admixtures	10.030		0.303	2. Mother liquor, including:	100.00	1.030	
2. But for washing		0.854		B 100 %	94.20		0.970
				Water	0.80		0.008
				Admixtures	5.00		0.051
				3.Filtrate, including:	100.00	1.117	
				B 100 %	76.45		0.854
				Water	1.52		0.017
				Admixtures	22.02		0.246
				4. Losses		0.222	
TOTAL		3.875		TOTAL		3.873	

Table 12

Material balance of unit 3

LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg
1. Precipitate, including:	100.00	1.504		1. Dried CTA, including:	100.00	1.273	
CTA	98.80		1.486	CTA	99.74		1.2694
Water	1.00		0.015	Water	0.10		0.0013
Admixtures	0.20		0.003	Admixtures	0.16		0.0021
				2. Volatile, including:	100.00	0.015	
				Water	93.81		0.0138
				Admixtures	6.19		0.0009
				3. Loss		0.223	
TOTAL		1.504		TOTAL		1.505	

Table 13

Material balance of unit 4							
LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg
1. Dried CTA, including:	100.00	1.273		1. Suspension, including:	100.00	1.263	
CTA	99.74		1.2694	CTA 100 %	99.73		1.2601
Water	0.10		0.0013	Water	0.10		0.0013
Admixtures	0.16		0.0021	Admixtures	0.17		0.0021
2. Et technical, including:		0.785		2. Et technical, including:	100.00	0.785	
Et 100 %			0.761	Et 100 %	96.943		0.7610
Water			0.024	Water	3.057		0.0240
				3. Losses		0.0096	
TOTAL		2.058		TOTAL		2.058	

Table 14

Additional initial data

The composition of the precipitate after washing:

Precipitate, including.	γ
100 % CTA	0.995
Water in precipitate	0.003
Admixtures in precipitate	0.002

The composition of the mother liquor Et:

Solution, including.	γ
100 % Et	0.994
Water in solution	0.002
Admixtures in solution	0.004

butanol is poured by gravity from a measurer M-6, a stirrer is turned on, then benzaldehyde is charged by gravity from the measurer M-5. Thioamide is fed into the reactor by the screw feeder S-3 after feeding alcohol and benzaldehyde. After loading thioamide the screw feeder is turned off, a loading hatch is closed hermetically.

After loading of starting materials the reactor is completely pressurized, leaving only an open valve on the line connecting the reactor with the atmosphere. Further

live steam is fed into the jacket heating the reaction mixture to 115–120 °C and it is held with a running stirrer for 6 hours. A heat exchanger E-7 provides solvent condensation under heating of the reaction mixture during the whole step of the chemical reaction. After 6 hours feeding of steam is stopped, the reaction mixture is cooled with cold water fed into the jacket. Further suspension is transferred to a centrifuge C-8 for the precipitate separation.

Table 15

Material balance of unit 5

LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg
1. Suspension, including:	100.00	1.263		1. Precipitate, including:	100.00	1.102	
CTA 100 %	99.73		1.2601	CTA	99.50		1.0962
Water	0.10		0.0013	Water	0.33		0.0036
Admixtures	0.17		0.0021	Admixtures	0.20		0.0022
2. Et technical, including:	100.00	0.785		2. Mother liquor, including:	100.00	0.766	
Et 100 %	96.943		0.7610	Et 100 %	99.40		0.7610
Water	3.057		0.0240	Water	0.20		0.0015
3. Et for washing		0.756		Admixtures	0.40		0.0031
				3. Filtrate, including:	100.00	0.778	
				Et 100 %	97.21		0.7560
				Water	2.64		0.0205
				Admixtures	0.15		0.0012
				4. Losses		0.068	
TOTAL		2.804		TOTAL		2.803	

Table 16

Material balance of unit 6

LOADED				RECEIVED			
Raw materials and semi-products	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg.	Products, waste, losses	Content, % (mass.)	Technical weight, kg	Weight 100 %, kg.
1. Precipitate, including	100.00	1.1021		1. CTA (commercial), including:	100.00	1.000	
CTA	99.50		1.0962	CTA			0.995
Water	0.33		0.0036	Residual water			0.001
Admixtures	0.20		0.0022	Admixtures			0.004
				2. Volatiles, including	100.00	0.0020	
				Water	65.00		0.0013
				Admixtures	60.00		0.0012
				3. Losses		0.100	
TOTAL		1.1021		TOTAL		1.102	

Sheet specification of the equipment

Name	Quantity of units	Material of a working zone	Technical data
Reactors			
R-4	1	12X18H10T	OST 26-01-1246-75. Internal volume of the apparatus is 0.315 m ³ . Execution of the apparatus 0010-1.0.6, inner diameter D = 660 mm, height h = 920 mm. A vertical apparatus with a mixing device used for conducting various technological processes in liquid single-phase and multiphase environments. Material execution of the cylinder of the device is steel of 12X18H10T brand in accordance with GOST 5632-72. Nominal overpressure in the cylinder is 0.6 MPa. Engine power is 0.6 kW. Admissible external pressure is 0.576 MPa. It is equipped with a smooth welded jacket in accordance with OST 26-01-984-74, a frame stirrer MII01-10-5.74-3/167-AO2-41-6
R-12	1	12X18H10T	OST 26-01-1246-75. Internal volume of the apparatus is 0.315 m ³ . Execution of the apparatus 0010-1.0.6, inner diameter D = 660 mm, height h = 920 mm. Vertical apparatus with mixing device used for conducting various technological processes in liquid single-phase and multiphase environments. Material execution of the cylinder of the device is steel of 12X18H10T brand in accordance with GOST 5632-72. Nominal overpressure in the cylinder is 0.6 MPa. Engine power is 0.6 kW. Admissible external pressure is 0.576 MPa. It is equipped with a smooth welded jacket in accordance with OST 26-01-984-74, a frame stirrer MII01-10-5.74-3/167-AO2-41-6
Measurers			
M-5	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination VEE1-1-1-0.6. Nominal volume is 0.040 m ³ . A vertical all-welded apparatus with elliptic bottoms. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 400 mm. The area of the inner surface is 0.59 m ² . Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media. The pressure in the apparatus is 0.6 MPa. Liquid media feeding is performed by gravity
M-6	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination VEE1-1-1-0.6. Nominal volume is 0.040 m ³ . A vertical all-welded apparatus with elliptic bottoms. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 400 mm. The area of the inner surface is 0.59 m ² . Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media. The pressure in the apparatus is 0.6 MPa. Liquid media feeding is performed by gravity

Name	Quantity of units	Material of a working zone	Technical data
M-15	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination VEE1-1-1-0.6. Nominal volume is 0.040 m ³ . A vertical all-welded apparatus with elliptic bottoms. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 400 mm. The area of the inner surface is 0.59 m ² . Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media. The pressure in the apparatus is 0.6 MPa. Liquid media feeding is performed by gravity
Storages			
Stor-1	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination GEE1-1-0.063-0.6. A horizontal apparatus with two ellipsoidal bottoms. Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media under conventional pressure in the apparatus of 0.6 MPa. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 550 mm. The area of the inner surface is 0.78 m ² . Liquid media feeding is carried out by displacement by compressed air, technological or inert gas
Stor-2	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination GEE1-1-0.10-0.6. A horizontal apparatus with two ellipsoidal bottoms. Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media under conventional pressure in apparatus of 0.6 MPa. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 850 mm. The area of the inner surface is 1.15 m ² . Liquid media feeding is carried out by displacement by compressed air, technological or inert gas
Stor-11	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination DEE1-1-0.063-0.6. A horizontal apparatus with two ellipsoidal bottoms. Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media under conventional pressure in apparatus of 0.6 MPa. The diameter of the apparatus D = 400 mm, h = 550 mm. The area of the inner surface is 0.78 m ² . Liquid media feeding is carried out by displacement by compressed air, technological or inert gas
Condenser tank			
CT-9	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination GKK1-1-1.60-0.07. A horizontal, all-welded device with conic unbeaded bottoms. Nominal volume is 1.60 m ³ . Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media at the operating pressure of not more than 0.07 MPa. The diameter of the device D = 1000 mm, h = 2150 mm. The area of the inner surface 7.34 m ²

Name	Quantity of units	Material of a working zone	Technical data
CT-16	1	12X18H10T	GOST 9931-79. Denomination GKK1-1-1.25-0.07. A horizontal, all-welded device with conic unbeaded bottoms. Nominal volume is 1.60 m ³ . Designed for receiving, storing and feeding liquid and gaseous media at the operating pressure of not more than 0.07 MPa. The diameter of the device D = 1000mm, h = 1800 mm. The area of the inner surface is 6.25 m ²
Filtering equipment			
C-8	1	12X18H10T	TC (technical conditions) 26-01-387-80. Denomination FGN-633K-01. It is intended for the separation of hazardous suspensions with medium and fine-grained insoluble solid phase. The centrifuge is sealed, with explosion-proof electrical equipment; it is worked under positive pressure of an inert gas. Engine power is 18.5 kW. Shaft speed is 1455 rev/min
C-14	1	12X18H10T	TC 26-01-387-80. Denomination ФГН-633K-01. It is intended for the separation of hazardous suspensions with medium and fine-grained insoluble solid phase. The centrifuge is sealed, with explosion-proof electrical equipment; it is worked under positive pressure of an inert gas. Engine power is 18.5 kW. Shaft speed is 1455 rev/min
Drying equipment			
D-10	1	BCr3пс3	OST 26-01-78-78. PV4.5-0.63NU-01. A vacuum tray dryer is a horizontal cylindrical apparatus with one or two pivoting end caps. There are shelves inside the cylinder. Apparatus of periodic action with shelves having charging area of 4.5 and 16 m ² . Apparatus volume is 0.63 m ³
D-17	1	BCr3пс3	OST 26-01-78-78. PV4.5-0.63NU-01. A vacuum tray dryer is a horizontal cylindrical apparatus with one or two pivoting end caps. There are shelves inside the cylinder. Apparatus of periodic action with shelves having charging area of 4.5 and 16 m ² . Apparatus volume is 0.63 m ³

TP 2. Filtration and washing

Preliminary *n*-butanol is fed into the measurer M-6 from the Stor-2 by compressed nitrogen. After that a suspension from the reactor R-4 is transferred into the top discharge automated centrifuge C-8. The precipitate is filtered and washed with minimal amount of cold alcohol, fed from the measure M-6. The precipitate is transferred into a dryer D-10 after washing. The filtrate (*n*-butanol) is collected in

a condenser tank CT-9 and transferred to regeneration.

TP 3. Drying

The precipitate is manually transferred into the tray drier D-10 after filtering. The paste is placed on shelves, vacuum of 250 mm Hg is created in the system, and steam of 0.4 MPa is fed inside the shelves. The drying time is 2 hours at temperature 70 °C. The dried product is sent to the

recrystallization for further purification from impurities.

TP 4. Recrystallization

Recrystallization of the product is conducted for increasing the yield and additional purification of the final product. For this ethanol is preliminary fed into the measurer M-15 from the storage Stor-11 by compressed nitrogen. Then the stirrer is turned on, the dried precipitate is transferred from the C-10 into the reactor R-12, the loading hatch is closed hermetically.

After loading the precipitate the reactor is completely pressurized, leaving only an open valve on the line connecting the reactor with the atmosphere. Hot brine, which heats the reaction mixture to 78–80 °C, is fed into the jacket. Heating continues for about 15–20 min to complete dissolution of the precipitate in alcohol. Further feeding of hot brine is stopped; solution is cooled by feeding cold water supplied into the jacket of the

reactor R-12. The cooled suspension is transferred to filtration.

TP 5. Filtration and washing

The suspension from the reactor R-12 is fed into the automated centrifuge C-14, a solid phase is filtered and washed with a minimal amount of cold alcohol, supplied from the measure M-15. After filtering the precipitate is transferred into the dryer D-17. The filtrate (ethanole) is collected in the condenser tank CT-16 and transferred to regeneration.

TP 6. Drying

The precipitate is manually transferred into a tray drier D-17 after filtering. The paste is placed on shelves, vacuum of 250 mm Hg is created in the system, and steam of 0.4 MPa is fed inside the shelves. The drying time is 2 hours at temperature 70 °C. The dried product undergoes a final control. If results of the analysis were satisfactory, the product is packed and transported.

Conclusion

Production of (3aS*,4R*)-4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H-pyrrolo-[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide has been developed. The graph diagram and principal instrumental diagram of the

product production have been designed. Calculation of the material balance on 1 kg of the product, technological calculations have been carried out, then appropriate equipment has been chosen.

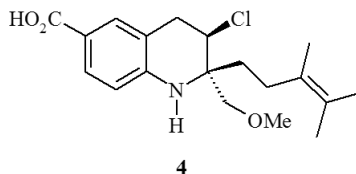
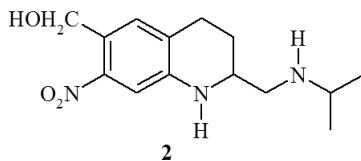
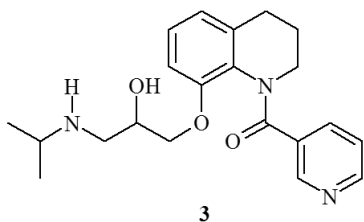
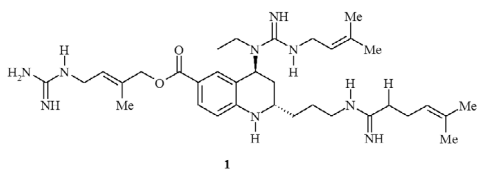
In Russian

Введение

Актуальность работы. Хинолиновые системы привлекают внимание прежде всего благодаря своей биологической активности [1]. Так, согласно литературным данным, тетрагидрохинолины и родственные им соединения проявили антибактериальную активность против широкого ряда патогенов, включая грамположительные и грамо-

трицательные аэробные бактерии, а также анаэробные организмы [2].

Некоторые из этих соединений представляют собой продукты природного происхождения. Так, 2-метил-1,2,3,4-хинолин содержится в мозге человека. Дискохабдин С, представляющий собой полициклическую систему на основе тетрагидрохинолина, является морским алкалоидом [3]. Ди-



немицин, который представляет собой природный противоопухолевый антибиотик, имеет сложную структуру, построенную на основе тетрагидрохинолиновой системы [4, 5]. 2,4,6-тризамещенный тетрагидрохинолин **1**, выделенный из тропического растения *Martinella iquitosensis* (семейство бигониевые), проявляет активность как антагонист физиологически и фармакологически активного пептида, снижающего кровяное давление, брадикинина [6].

Множество относительно простых синтетических 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов уже используется или тестируется в качестве потенциальных лекарственных средств. Среди них наи-

более хорошо известны оксамнихин **2**, шистозомицид [7], никаинопрол **3**, а также новый антибиотик вирантмицин **4** [8, 9].

Один из наиболее эффективных синтетических путей получения таких систем представляет собой трехстадийную последовательность исходя из *орто*-замещенных бензальдегидов, включающую циклизацию *орто*-винилдиалкиланилинов по механизму *трет*-амино эффекта.

Целью работы является разработка метода синтеза производного тетрагидрохинолина с использованием циклизации, протекающей по механизму *трет*-аминоэффекта.

Методика проведения лабораторного синтеза

Синтез 2-пирролидин-1-ил-бензальдегидов 5. К раствору 1,0 мл (9,49 ммоль) 2-фторбензальдегида в 8,0 мл ДМФА добавляют 9,88 ммоль диалкиламина и 1,38 г (9,88 ммоль) поташа. Кипятят на глицириновой бане при температуре 150 °С в течение 20 ч. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 75 мл воды и продукт экстрагируют эти-

лацетатом (360 мл). Объединенный органический экстракт промывают раствором хлористого аммония. Органический слой сушат над $MgSO_4$, растворитель упаривают под вакуумом. Выход 1,54 г (93 %). Коричневое масло. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.01 (1H, с., CHO), 7.61 (1H, д. д., $J_1 = 8.0, J_2 = 7.2$, ArH), 7.35–7.29 (1H, м., ArH), 6.89 (1H, д., $J = 8.0$, ArH), 6.75 (1H, т., $J_1 = J_2 = 7.2$, ArH), 3.33–3.30 (4H, м., 2CH $_2$), 1.99–1.96 (4H, м., 2CH $_2$).

Найдено, %: N 7.5. C₁₁H₁₃NO. Вычислено, %: N 7.99.

Синтез (3aS*,4R*)-4-циано-1,2,3,3a,4,5-гексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]хинолин-4-карботиоамида. В реакционный сосуд объемом 10 мл помещают 2-диалкиламинобензальдегид **5** (0,5 ммоль), *n*-бутанол (0,25 М) и циантиоацетамид (1 экв.). Реакционный сосуд закрывают силиконовой крышкой с перфорированной сеткой и нагревают в микроволновом реакторе. После охлаждения сжатым воздухом реакционную массу перемещают в круглодонную колбу. Растворить удаляют *in vacuo*. Твердый остаток кристаллизуют из этанола.

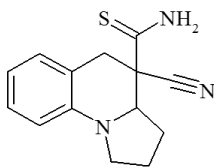
Выход 0,41 г (79 %). Красно-коричневые кристаллы. Второй диастереомер в спектре ЯМР ¹H не наблюдается. Т. пл. – 222–223 °С. Спектр ЯМР ¹H основного диастереомера (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.73–1.85 (1H, м., CH_{ax});

1.88–2.02 (1H, м., CH_{ax}); 2.05–2.18 (2H, м., 2CH_{eq}); 3.18 (1H, д., *J* = 16.2, 5-CH_{ax}); 3.22 (1H, д. т., *J*₁ = 9.0, *J*₂ = 6.2, 1-CH_{ax}); 3.47–3.58 (2H, м., 3a-CH_{ax}, 5-CH_{eq}); 3.86 (1H, д. д., *J*₁ = 9.0, *J*₂ = 5.8, 1-CH_{eq}); 6.57 (1H, д., *J* = 8.4, ArH); 6.60 (1H, д. д., *J*₁ = 7.4, *J*₂ = 7.6, ArH); 7.03–7.16 (2H, м., 2 ArH); 9.19 (1H, с., NH); 10.23 (1H, с., NH). Спектр ЯМР¹³C (100 МГц, DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 23.1 (CH₂); 29.0 (CH₂); 39.5 (CH₂); 47.9 (C-5); 53.3 (C-4); 63.6 (C-3a); 111.7 (CH Ar); 116.2 (CH Ar); 117.8 (C Ar); 118.3 (C Ar); 128.4 (CH Ar); 129.1 (CH Ar); 142.8 (CSNH₂); 200.4 (CN). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 752; 1370; 1418; 1456; 1602; 1632 (C=S); 2237 (CN); 2854; 3148; 3271; 3373. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 257 [M]⁺ (43); 224 (10); 197 (22); 196 (27); 195 (100); 168 (8); 140 (8); 130 (12); 128 (10); 60 (8). Найдено, %: C 64.8; H 6.0; N 16.1. C₁₄H₁₅N₃S. Вычислено, %: C 65.34; H 5.87; N 16.33.

Характеристика готового продукта

Наименование продукта: 4-циано-1,2,3,3a,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хинолин-4-тиокарбоксамид. Молекулярная масса: 257,355 г/моль.

Структурная формула:



Характеристика исходного образца:

Стандартный образец утверждает-ся в установленном порядке.

Стандартный образец подлежит замене вновь приготовленным и утвержденным через 6 месяцев.

Срок действия, его продление и хранение стандартного образца устанавливается в соответствии с Инструкцией по отбору, испытанию, утверждению, хранению и расходованию стандартных образцов, утвержденных в установленном порядке.

Таблица 1

Характеристика технического продукта

Наименование показателя	Норма
1. Внешний вид	Порошок коричневого цвета
2. Содержание примесей	Не более 1,0 %
3. Температура плавления	223 °С
4. Растворимость	C ₄ H ₉ OH CHCl ₃

Стандартный образец хранится в герметично закрытой таре в сухом затемненном месте при 0–20 °С.

Характеристика сырья и материалов джана в табл. 1–2.

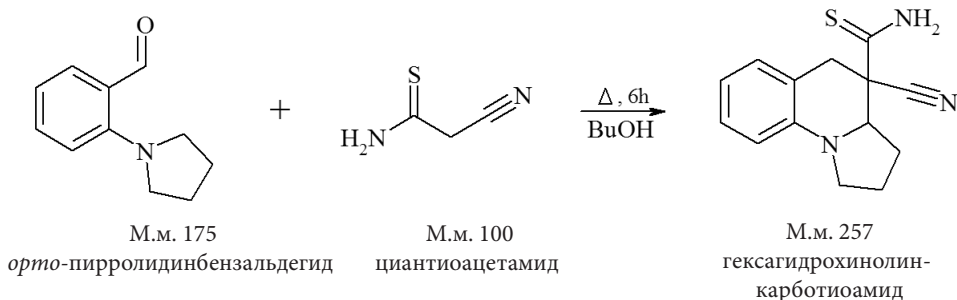
Таблица 2

Характеристика сырья и материалов				
Наименование	ГОСТ, ОСТ, регламент и методика на подготовку сырья	Сорт или артикул	Показатели, обязательные для проверки	Примечания
1. Пирролидин-бензальдегид	–	Реакт.	Массовая доля > 85 %	Из хранилища Хр-1
2. 2-циано-тиоацетамид	–	Реакт.	Массовая доля > 60 %	Со склада
3. <i>n</i> -бутиловый спирт	ГОСТ 6006-78	Раств., ч.	Массовая доля > 99,5 % $T_{\text{кип}} = 117\text{ }^{\circ}\text{C}$	Из хранилища Хр-2
4. этиловый спирт	ГОСТ 18300-87	Раств., ч.	Массовая доля > 96 %	Из хранилища Хр-11

Стадии и химизм процесса

1. Получение 4-циано-1,2,3,3а,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хинолин-4-тиокарбоксамид:
2. Фильтрация и промывка.
3. Сушка продукта.
4. Перекристаллизация продукта в этаноле.
5. Фильтрация и промывка.

6. Сушка продукта.
- Технологическая схема приведена на рис. 1.
Схема материальных потоков показана на рис. 2.
Основные контрольные точки производства приведены в табл. 3.



Описание стадий технологического процесса

Подготовка оборудования и сырья
Перед началом производственных работ осуществляют планово-предупредительный ремонт всего оборудования, проверяют его герметичность

и надежность заземления, производят регулировку весов. Контролю подвергаются все приборы КИПиА, пульта управления, обслуживающие технологический процесс. Аппараты тщательно

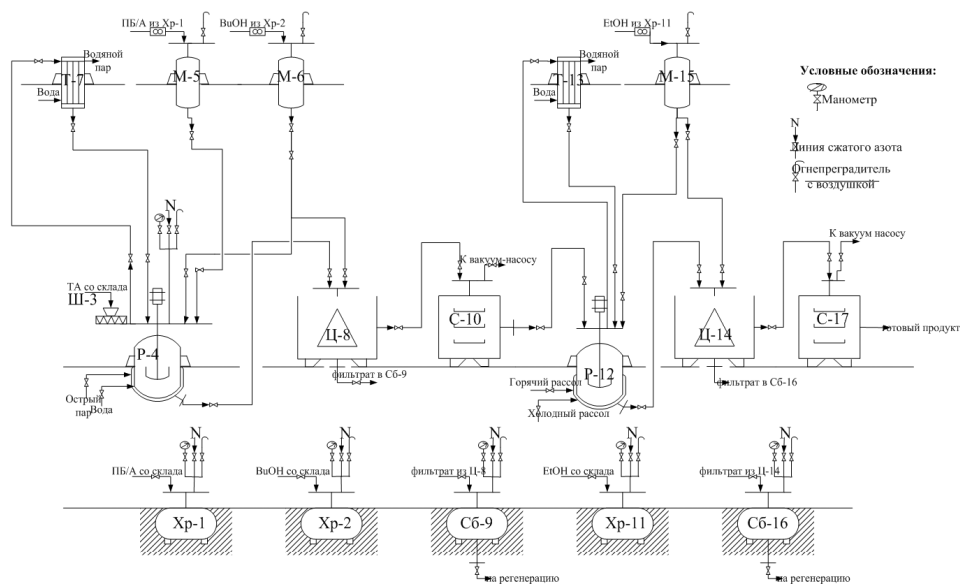


Рис. 1. Принципиальная аппаратурная схема производства 4-циано-1,2,3,3а,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хинолин-4-тиокарбоксиамида

Таблица 3

Основные технологические параметры

Контрольная точка	Наименование объекта контроля	Контролируемый параметр и размерность	Норматив	Метод и средство контроля
КТ 1	Раствор тиамида в <i>n</i> -бутаноле	Растворимость тиамида	Полное растворение вещества	Визуально
КТ 2	Реакционная масса	Полнота прохождения реакции	Отсутствие в р-ре исходных тиамида и альдегида и ГГ	ТСХ
КТ 3	Паста	Содержание влаги, %	Не более 0,3	Электрокондуктометрический метод измерения влажности
КТ 4	Раствор продукта в этаноле	Растворимость тиакарбоксиамида	Полное растворение вещества	Визуально
КТ 5	Паста	Содержание влаги, %	Не более 0,3	Электрокондуктометрический метод измерения влажности
КТ 6	Товарный продукт	Содержание основного вещества, %	Не менее 99	Спектроскопия ¹³ Н ЯМР, масс-спектрометрия, элементный анализ

но промывают водой, сушат, проверяют исправность работы мешалки и привода. В табл. 4–8 приведены исходные данные для производства.

Процесс начинают с подготовки сырья и оборудования к работе. Сырье проверяют на необходимые качественные показатели: подлинность, содержание основного вещества. Оборудование проверяют на чистоту, сухость, герметичность. Материальные балансы узлов 1–4 приведены в табл. 9–17.

ТП 1. Получение тиокарбоксамид

Предварительно хранилища Хр-1, Хр-2 и Хр-11 заполняют пирролидинбензальдегидом, *n*-бутанолом и этанолом, соответственно. В бункер шнекового питателя Ш-3 загружают цианоацеттиоамид.

В мерник М-5 с помощью сжатого азота из хранилища Хр-1 подают бензальдегид. Из хранилища Хр-2 с помощью сжатого азота в мерник М-6 подают *n*-бутанол. В чистый и прове-

Таблица 4

Условные сокращения	
Пирролидинбензальдегид	ПБА
Циантиоацетамид	ТА
Бутанол	Б
Этанол	Э
Тиокарбоксамид	ТКА

Таблица 5

Исходные данные для расчета

Состав технического ПБА

ПБА чистый	0,98
Воды в техническом продукте	0,01
Прочие примеси	0,01

Состав технического ТА

ТА чистый	0,99
Прочие примеси	0,01

Состав технического ТКА

ТКА чистый	0,995
Воды	0,001
Прочие примеси	0,004

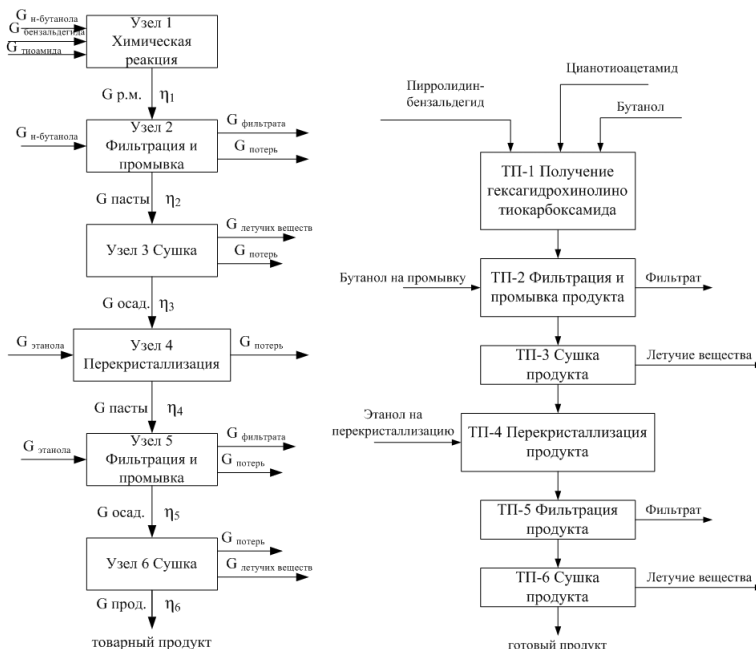


Рис. 2. Схема-граф и материальные потоки технологического процесса

Таблица 6

Выходы по стадиям	
ТП 1 Химическая реакция	$\eta_1 = 0,89$
ТП 2 Фильтрация и промывка	$\eta_2 = 0,87$
ТП 3 Сушка	$\eta_3 = 0,85$
ТП 4 Перекристаллизация	$\eta_4 = 0,99$
ТП 5 Фильтрация и промывка	$\eta_5 = 0,87$
ТП 6 Сушка	$\eta_6 = 0,91$
Общий выход	$\Sigma\eta = 0,65$

ренный реактор Р-4 из мерника М-6 с сливают бутанол, включают мешалку, затем самотеком загружают бензальдегид из М-5. После подачи спирта и бензальдегида шнеком Ш-3 в реактор подают тиаомид. По окончании загрузки тиаоида отключают шнеко-

Таблица 7

**Мольные массы реагентов
и продуктов реакции**

ПБА	ТА	Б	Э	ТКА
175,23	100,14	74,12	46,07	257,36

Таблица 8

Материальный баланс по узлам

Загрузка

Сырья, в т. ч.	g	γ
Пирролидинбензальдегида	1,0	0,980
Тиаоида	1,0	0,985
<i>n</i> -бутанола	0,5	0,97
Этанола	0,6	0,97

вый питатель, герметично закрывают люк, откуда подавалось сырье.

После загрузки исходных веществ реактор полностью герметизируют,

Таблица 9

Материальный баланс узла 1

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полупродукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100%, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. Пирролидинбензальдегид, в том числе:	100,0	1,037		Реакционная масса, в том числе:	100,0	3,021	
ПБА 100 %	97,975		1,016	ТКА	56,5		1,708
Вода	0,964		0,010	ПБА ост	3,7		0,112
Примеси	1,061		0,011	ТА ост	5,5		0,165
2. Тиаомид, в том числе:	100,0	0,985		Б 100%	32,1		0,970
ТА 100 %	98,477		0,970	Вода	1,3		0,040
Примеси	1,523		0,015	Примеси	0,9		0,026
3. Бутанол, в том числе:	100,0	1,000					
Б 100 %	97,000		0,970				
Вода	3,000		0,030				
ИТОГО	3,022		ИТОГО	100,0	3,021		

оставляя лишь открытым кран на линии, связывающей реактор с атмосферой (воздушка). Далее в рубашку подают острый пар, нагревая реакционную смесь до 115–120 °С и выдерживают при включенной мешалке в течение 6 ч. Теплообменник Т-7 обеспечивает конденсацию растворителя при нагревании реакционной смеси в течение всей стадии химической реакции. По истечении 6 ч прекращают подачу пара и охлаждают реакционную смесь холодной водой, подаваемой в

Таблица 10
Дополнительные исходные данные

<i>Состав осадка после промывки</i>	
Осадок, в т. ч.	γ
100 % ТКА	0,988
воды в осадке	0,01
примеси в осадке	0,002
<i>Состав маточного раствора Б</i>	
Раствор, в т. ч.	γ
100 % Б	0,942
воды в растворе	0,008
примеси в растворе	0,05

Таблица 11

Материальный баланс узла 2

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полупродукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. Реакционная масса, в том числе:	100,00	3,021		1. Осадок, в том числе:	100,00	1,504	
ТКА	56,538		1,708	ТКА	98,80		1,486
Вода	1,324		0,040	Вода	1,00		0,015
Б 100 %	32,109		0,970	Примеси	0,20		0,003
Примеси	10,030		0,303	2. Маточный раствор, в том числе:	100,00	1,030	
2. Б на промывку		0,854		Б 100 %	94,20		0,970
				Вода	0,80		0,008
				Примеси	5,00		0,051
				3. Фильтрат, в том числе:	100,00	1,117	
				Б 100 %	76,45		0,854
				Вода	1,52		0,017
				Примеси	22,02		0,246
				4. Потери		0,222	
ИТОГО		3,875		ИТОГО		3,873	

рубашку. Далее передают суспензию в центрифугу для отделения осадка.

ТП 2. Фильтрация и промывка

Предварительно из хранилища Хр-2 с помощью сжатого азота пода-

ют в мерник М-6 *n*-бутанол. После этого в автоматизированную центрифугу с верхней выгрузкой осадка Ц-8 принимают суспензию из реактора Р-4, твердую фазу отфильтровывают и

Таблица 12

Материальный баланс узла 3

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полу-продукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. Осадок, в том числе:	100,00	1,504		1. ТКА сухой, в том числе:	100,00	1,273	
ТКА	98,80		1,486	ТКА	99,74		1,2694
Вода	1,00		0,015	Вода	0,10		0,0013
Примеси	0,20		0,003	Примеси	0,16		0,0021
				2. Легучие, в том числе:	100,00	0,015	
				Вода	93,81		0,0138
				Примеси	6,19		0,0009
				3. Потери		0,223	
ИТОГО		1,504		ИТОГО		1,505	

Таблица 13

Материальный баланс узла 4

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полу-продукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. ТКА сухой, в том числе:	100,00	1,273		1. Суспензии, в том числе:	100,00	1,263	
ТКА	99,74		1,2694	ТКА 100%	99,73		1,2601
Вода	0,10		0,0013	Вода	0,10		0,0013
Примеси	0,16		0,0021	Примеси	0,17		0,0021
2. Э технического, в том числе:		0,785		2. Э технический, в том числе:	100,00	0,785	
Э 100 %			0,761	Э 100 %	96,943		0,7610
Вода			0,024	Вода	3,057		0,0240
				3. Потери		0,0096	
ИТОГО		2,058		ИТОГО		2,058	

промывают минимальным количеством холодного спирта, подаваемым из мерника М-6. После промывки осадок

передают в сушилку С-10. Фильтрат (*n*-бутиловый спирт) собирают в сборнике Сб-9 и передают на регенерацию.

Таблица 14

Дополнительные исходные данные

Состав осадка после промывки

Осадок, в т. ч.	γ
100 % ТКА	0,995
воды в осадке	0,003
примеси в осадке	0,002

Состав маточного раствора Б

Раствор, в т. ч.	γ
100 % Э	0,994
воды в растворе	0,002
примесей в растворе	0,004

Таблица 15

Материальный баланс узла 5

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полу-продукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. Суспензии, в том числе:	100,00	1,263		1. Осадок, в том числе:	100,00	1,102	
ТКА 100 %	99,73		1,2601	ТКА	99,50		1,0962
Вода	0,10		0,0013	Вода	0,33		0,0036
Примеси	0,17		0,0021	Примеси	0,20		0,0022
2. Э технический, в том числе:	100,00	0,785		2. Маточный раствор, в том числе:	100,00	0,766	
Э 100 %	96,943		0,7610	Э 100%	99,40		0,7610
Вода	3,057		0,0240	Вода	0,20		0,0015
3. Э на промывку		0,756		Примеси	0,40		0,0031
				3. Фильтрат, в том числе:	100,00	0,778	
				Э 100%	97,21		0,7560
				Вода	2,64		0,0205
				Примеси	0,15		0,0012
4. Потери			0,068				
ИТОГО		2,804		ИТОГО		2,803	

ТП 3. Сушка

После фильтрования осадок вручную выгружают в полочную сушилку С-10. Пасту размещают на полках, в системе создают вакуум 250 мм рт. ст. и внутрь полок подают пар 0,4 МПа. Продолжительность сушки составляет 2 ч, при температуре 70 °С. Высушенный продукт отправляют на перекристаллизацию для дальнейшей очистки от примесей.

ТП 4. Перекристаллизация

С целью увеличения выхода и дополнительной очистки конечного продукта производится перекристаллизация его из этанола. Для этого предварительно в мерник М-15 с помощью сжатого азота из хранилища Хр-11 подают этиловый спирт. Затем включают мешалку, помещают высушенный осадок из С-10 в реактор Р-12, и герметично закрывают люк, через который подавался осадок.

После загрузки осадка реактор полностью герметизируют, оставляя открытым кран, связывающей реактор с атмосферой (воздушка). В рубашку реактора подается горячий рассол, который нагревает реакционную смесь до 78–80 °С. Нагрев продолжается около 15–20 мин до полного растворения осадка в спирте. Далее прекращают подачу горячего рассола и охлаждают раствор, подавая в рубашку реактора Р-12 холодную воду. Охлажденную суспензию передают на фильтрование.

ТП 5. Фильтрация и промывка

В автоматизированную центрифугу с верхней выгрузкой осадка Ц-14 принимают суспензию из реактора Р-12, твердую фазу отфильтровывают и промывают минимальным количеством спирта, подаваемым из мерника М-15. После фильтрации осадок передают в сушилку С-17. Фильтрат (эти-

Таблица 16

Материальный баланс узла 6

ЗАГРУЖЕНО				ПОЛУЧЕНО			
Сырье и полупродукты	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг	Продукты, отходы, потери	Содержание, % (масс.)	Масса техн., кг	Масса 100 %, кг
1. Осадок, в том числе:	100,00	1,1021		1. ТКА (товарный), в том числе:	100,00	1,000	
ТКА	99,50		1,0962	ТКА			0,995
Вода	0,33		0,0036	Ост. вода			0,001
Примеси	0,20		0,0022	Примеси			0,004
				2. Летучие, в том числе:	100,00	0,0020	
				Вода	65,00		0,0013
				Примеси	60,00		0,0012
3. Потери		0,100					
ИТОГО		1,1021		ИТОГО		1,102	

ловый спирт) собирают в сборнике Сб-16 и передают на регенерацию.

ТП 6. Сушка

После фильтрования осадок вручную выгружают в сушильный шкаф С-17. Пасту размещают в поддонах на полках шкафа, в системе создают вакуум 250 мм рт. ст. и внутрь полок

подают пар 0,4 МПа. Продолжительность сушки составляет 2 ч, при температуре 70 °С. Далее высушенный продукт проходит конечную проверку. При удовлетворительных результатах анализа продукт упаковывают и транспортируют.

Таблица 17

Ведомость-спецификация оборудования			
Наименование	Кол-во единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
Реакторы			
Р-4	1	12Х18Н10Т	ОСТ 26-01-1246-75. Внутренний объем аппарата – 0,315 м ³ . Исполнение аппарата 0010-1.0,6, внутренний диаметр D = 660 мм, высота h = 920 мм. Вертикальный аппарат с перемешивающим устройством предназначен для проведения различных технологических процессов в жидких однофазных и многофазных средах. Материальное исполнение корпуса аппарата – сталь марки 12Х18Н10Т в соответствии с ГОСТ 5632-72. Условное избыточное давление в корпусе – 0,6 МПа. Мощность двигателя – 0,6 кВт. Допустимое наружное давление 0,576 МПа. Оснащен гладкой приварной рубашкой в соответствии с ОСТ 26-01-984-74, рамной мешалкой МП01-10-5,74-3/167-АО2-41-6
Р-12	1	12Х18Н10Т	ОСТ 26-01-1246-75. Внутренний объем аппарата – 0,315 м ³ . Исполнение аппарата 0010-1.0,6, внутренний диаметр D = 660 мм, высота h = 920 мм. Вертикальный аппарат с перемешивающим устройством предназначен для проведения различных технологических процессов в жидких однофазных и многофазных средах. Материальное исполнение корпуса аппарата – сталь марки 12Х18Н10Т в соответствии с ГОСТ 5632-72. Условное избыточное давление в корпусе – 0,6 МПа. Мощность двигателя – 0,6 кВт. Допустимое наружное давление – 0,576 МПа. Оснащен гладкой приварной рубашкой в соответствии с ОСТ 26-01-984-74, рамной мешалкой МП01-10-5,74-3/167-АО2-41-6

Наименование	Кол-во единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
Мерники			
М-5	1	12X18H10T	ГОСТ 9931-79. Обозначение ВЭЭ1-1-1-0,6. Номинальный объем – 0,040 м ³ . Вертикальный цельносварный аппарат с эллиптическими днищами. Диаметр аппарата D = 400 мм, h = 400 мм. Площадь внутренней поверхности – 0,59 м ² . Предназначены для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред. Давление в аппарате – 0,6 МПа. Выдача жидких сред осуществляется самотеком
М-6	1	12X18H10T	ГОСТ 9931-79. Обозначение ВЭЭ1-1-1-0,6. Номинальный объем – 0,040 м ³ . Вертикальный цельносварный аппарат с эллиптическими днищами. Диаметр аппарата D = 400 мм, h = 400 мм. Площадь внутренней поверхности – 0,59 м ² . Предназначены для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред. Давление в аппарате – 0,6 МПа. Выдача жидких сред осуществляется самотеком
М-15	1	12X18H10T	ГОСТ 9931-79. Обозначение ВЭЭ1-1-1-0,6. Номинальный объем – 0,040 м ³ . Вертикальный цельносварный аппарат с эллиптическими днищами. Диаметр аппарата D = 400 мм, h = 400 мм. Площадь внутренней поверхности – 0,59 м ² . Предназначены для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред. Давление в аппарате – 0,6 МПа. Выдача жидких сред осуществляется самотеком
Хранилища			
Хр-1	1	12X18H10T	ГОСТ 9931-79, обозначение ГЭЭ1-1-0,063-0,6. Горизонтальный аппарат с двумя эллипсоидными днищами. Предназначен для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред при условном давлении в аппарате 0,6 МПа. Диаметр аппарата D = 400 мм, h = 550 мм. Площадь внутренней поверхности – 0,78 м ² . Выдача жидких сред осуществляется передавливанием сжатым воздухом, технологическим или инертным газом
Хр-2	1	12X18H10T	ГОСТ 9931-79, обозначение ГЭЭ1-1-0,10-0,6. Горизонтальный аппарат с двумя эллипсоидными днищами. Предназначен для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред при условном давлении в аппарате 0,6 МПа. Диаметр аппарата D = 400 мм, h = 850 мм. Площадь внутренней поверхности – 1,15 м ² . Выдача жидких сред осуществляется передавливанием сжатым воздухом, технологическим или инертным газом

Наименование	Кол-во единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
Хр-11	1	12X18Н10Т	ГОСТ 9931-79, обозначение ГЭЭ1-1-0,063-0,6. Горизонтальный аппарат с двумя эллипсоидными днищами. Предназначен для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред при условном давлении в аппарате 0,6 МПа. Диаметр аппарата $D = 400$ мм, $h = 550$ мм. Площадь внутренней поверхности – 0,78 м ² . Выдача жидких сред осуществляется передавливанием сжатым воздухом, технологическим или инертным газом
Сборники			
Сб-9	1	12X18Н10Т	ГОСТ 9931-79, обозначение ГКК1-1-1,60-0,07. Горизонтальный цельносварный аппарат с коническими неотбортованными днищами. Номинальный объем – 1,60 м ³ . Предназначен для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред при рабочем давлении не более 0,07 МПа. Диаметр аппарата $D = 1000$ мм, $h = 2150$ мм. Площадь внутренней поверхности – 7,34 м ²
Сб-16	1	12X18Н10Т	ГОСТ 9931-79, обозначение ГКК1-1-1,25-0,07. Горизонтальный цельносварный аппарат с коническими неотбортованными днищами. Номинальный объем – 1,60 м ³ . Предназначен для приема, хранения и выдачи жидких и газообразных сред при рабочем давлении не более 0,07 МПа. Диаметр аппарата $D = 1000$ мм, $h = 1800$ мм. Площадь внутренней поверхности – 6,25 м ² .
Фильтровальное оборудование			
Ц-8	1	12X18Н10Т	ТУ 26-01-387-80, обозначение ФГН-633К-01. Предназначена для разделения взрывоопасных суспензий со средне- и мелкозернистой растворимой твердой фазой. Центрифуга герметизирована, со взрывозащищенным электрооборудованием; работает под избыточным давлением инертного газа. Мощность двигателя – 18,5 кВт. Частота вращения вала – 1455 об/мин
Ц-14	1	12X18Н10Т	ТУ 26-01-387-80, обозначение ФГН-633К-01. Предназначена для разделения взрывоопасных суспензий со средне- и мелкозернистой растворимой твердой фазой. Центрифуга герметизирована, со взрывозащищенным электрооборудованием; работает под избыточным давлением инертного газа. Мощность двигателя – 18,5 кВт. Частота вращения вала – 1455 об/мин

Наименование	Кол-во единиц	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
Сушильное оборудование			
С-10	1	ВСтЗпсЗ	ОСТ 26-01-78-78. ПВ4,5-0,63НУ-01. Полочная вакуумная сушилка представляет собой горизонтальный цилиндрический аппарат с одной или двумя поворотными торцевыми крышками. Внутри корпуса аппарата смонтированы полки. Аппарат периодического действия с полками площадью загрузки 4,5 и 16 м ² . Объем аппарата – 0,63 м ³
С-17	1	ВСтЗпсЗ	ОСТ 26-01-78-78. ПВ4,5-0,63НУ-01. Полочная вакуумная сушилка представляет собой горизонтальный цилиндрический аппарат с одной или двумя поворотными торцевыми крышками. Внутри корпуса аппарата смонтированы полки. Аппарат периодического действия с полками площадью загрузки 4,5 и 16 м ² . Объем аппарата – 0,63 м ³

Заключение

Разработано производство 4-циано-1,2,3,3а,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хинолин-4-тиокарбоксамидов. Составлена схема-граф и принципиальная аппаратная схема производ-

ства продукта. Выполнен расчет материального баланса на 1 кг продукта, технологические расчеты и сделан выбор оборудования.

Bibliography

1. Balasubramanian, M., Keay, J. G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Katrietzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 5, 245 p.
2. Patent US 7,208,490 B2. Tricyclic tetrahydroquinoline antibacterial agents / Barbachyn M. R., Dobrowolski P. J., Hurd A. R., McNamara D. J., Palmer J. R., Romer A. G., Ruble J. C., Sherry D. A., Thomasco L. M., Toogood P. L. Pharmacia & Upjohn Company LLC. 03.10.2003, 24.04.2007
3. R. Barbachyn, P.J. Dobrowolski, A. R. Hurd, D.J. McNamara, J. R. Palmer, A. G. Romero, J. C. Ruble, D. A. Sherry, T L. M. homasco, P. L. Toogood. Pharmacia&Upjohn Company LLC. 03.10.2003; 24.04.2007.
4. Perry N.B., Blunt J.W., Munro M.H.G. Cytotoxic pigments from new zealand sponges of the genus *latrunculia* : discorhabdins a, b and c. *Tetrahedron*. 1988;44(6):1727-1734. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86737-5.
5. Miyoshi M., Morisaki N., Tokiwa Y., Kobayashi H., Iwasaki S., Konishi M., Oki T. Facile reductive rearrangement of dynemicin a to dynemicin H: the direct evidence for the p-phenylene diradical intermediate. *Tetrahedron Letters*. 1991;32(42):6007-6010.

6. Wender P. A.; Beckham S.; Mohler D.L. The intramolecular addition of silylated alkynes to aldehydes: Methodology for the construction of cyclic enediynes and its application to dynemicin analogs. *Tetrahedron Letters*. 1995;36(2):209-212. DOI: 10.1016/0040-4039(94)02249-B.
7. Witherup K. M., Ransom R. W., Graham A. C., Bernard A. M., Salvatore M. J., Lumma W. C., Andersen P. S., Pitzenberger S. M., Varga S. L. Martinelline and martinellinic acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). *J. Am. Chem. Soc.* 1995;117(25):6682-6685. DOI: 10.1021/ja00130a005.
8. El Tahir K. E. H., Al-Kharji A. M. H., Ageel A. M. Effect of praziquantel and oxamniquine on prostacyclin synthesis by the rat arterial and myometrial tissues. *Gen. Pharmac.* 1992;23(1):131-139. DOI: 10.1016/0306-3623(92)90060-W.
9. Omura S., Nakagawa A. Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic. *Tetrahedron Letters*. 1981;22(3):2199-2202. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90497-6.
10. Williamson N. M., March D. R., Ward, A. D. An improved synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and their conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Letters*. 1995;36(42):7721-7724. DOI: 10.1016/0040-4039(95)01572-Y.

Cite this article as (как цитировать эту статью):

Poluikova A. A., Platonova A. Yu. Technology of the pilot production of the tetrahydroquinoline derivative (3aS*,4R*)-4-cyano-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]quinoline-4-carbothioamide. *Chimica Techno Acta*. 2016;3(3):213-241. DOI: 10.15826/chimtech.2016.3.3.015.