

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

**51. Източници на органични съединения. Органичен синтез: ретросинтетичен анализ, интелигентен синтетичен дизайн, компютърно моделиране. Методи за изолиране и пречистване на органични съединения, основни видове препаративна хроматография.**

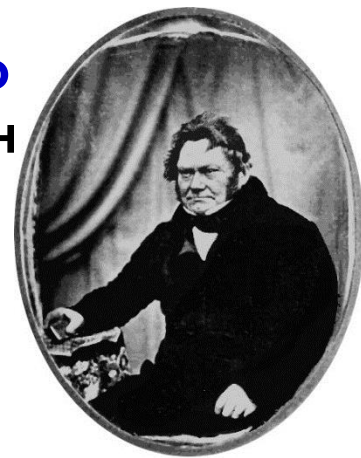
### **Източници на органични съединения**

Какво е органично съединение? Традиционна дефиниция – съдържащо C–H връзки (рядко се срещат в земната кора).

Понастоящем има и друг смисъл – „органична храна - отгледана без помощта на генното инженерство, пестициди, обогатители на почвата и други синтетични вещества“.

Исторически, „органично съединение“ е присъщо само на жив организъм. Йонс Берцелиус, 1779-1848 г., е един от основателите на модерната химия. Той класифицира химичните съединения на:

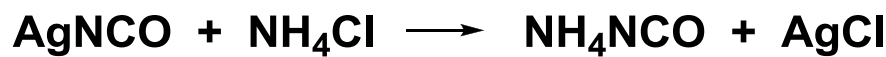
- неорганични, от „минерали“, нежива материя;
- органични, от жива или живяла преди материя.



В 1810 г. Берцелиус формулира теорията за витализъм, според която мистериозната „жива сила“, *vis vitalis*, работи и произвежда органични съединения само в живите организми.

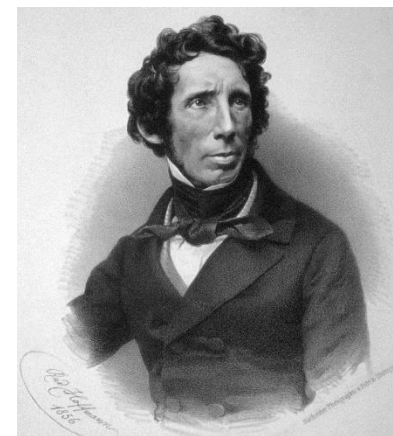
Затова съединенията се подразделят на органични и неорганични, които са фундаментално различни.

В 1828 г. Фр. Вьолер синтезира уреа от амониев цианат, но това не е краят на мита за витализъм.



амониев цианат

уреа



1800-1882

В 1845 г. А. Колбе синтезира  $\text{CH}_3\text{COOH}$  от неорганични предшественици и превръща редица органични съединения в други, което за времето си е било теоретично възможно само в жизнен процес. Колбе употребява за пръв път думата „синтез“ в нейното съвременно значение.

М. Бертло получава през 50-те години на 19 век редица органични съединения започвайки от неорганични, с което окончателно се оборва витализмът.

**Основните източници на органични съединения са три:**

- карбонирана органична материя;
- живи организми;
- човешка изобретателност / находчивост; органичен синтез.

Човечеството използва отдавна фосилизирани горива, напр. въглища и по-отскоро природен газ и нефтени фракции, но те са също невъзобновяем източник на органични съединения. Счита се, че Д. Менделеев е казал: „Да се горят нефтени продукти е подобно на изгаряне на банкноти“.



**въглища**



**нефт**



**газ**

След модерна преработка на суров нефт, от дестилатите се изолират десетки строителни блокове на органични съединения, главно чисти въглеводороди.

Каменовъглената смола, след коксуване на въглища е източник на много ароматни, хетероароматни и фенолни съединения.

Природен газ е основна суровина за получаване на водород (и от него на синтез-газ,  $H_2+CO$ , и амоняк), редица полимери и други органични продукти.

Естествено, живите организми са били и продължават да бъдат източници на органични съединения. Главните групи са:

- въглехидрати – целулоза, нишесте, захар, лактоза;
- протеини – хранителни, вълна, коприна, казеин;
- мазнини – краве масло, мастни киселини, глицерол, сапуни;
- алкалоиди – хинин, ефедрин, морфин;
- витамини – А, В<sub>6</sub>, С;
- подправки и парфюми – ментол, лимонен, цитрал;
- хормони, смоли, гума и др.

Понастоящем редки видове растения и животни се изследват за фармакологично нови и ценни съединения, напр. Таксол, 1971 г.

Разбира се, не е ефективно да се получават от природен източник аспирин, ванилия или кардиологични лекарства чрез екстракция / пречистване.

**Те се синтезират в модерни предприятия!**

**Човешката изобретателност и находчивост в органичния синтез е фундаментът на сегашната химична промишленост.**

**Нейните клонове са много на брой, дори за резюмиране тук.**

**„Пластмасите“ са чудесен пример за човешка съзидателност – тези съединения не се срещат никъде в Природата.**

**Най-големите химични компании са нефтопреработвателните, но често те самите използват продуктите си превръщайки ги в по-сложни и ценни съединения. Някои огромни компании произвеждащи нефтопродукти са пропуснати, както и някои специализирани в биофармацевтични продукти.**

**Водещи производители на многотонажни и **фини химикали** са: BASF, Dow Chemical, DuPont, Bayer, Sumimoto, Evonik-Degussa, DSM, Lonza, Merck, Boehringer-Ingelheim. Компанията **Sigma-Aldrich** (от Sigma + Aldrich + Merck + Fluka) произвежда > 50000 продукта за изследователски цели. Компании за изследователски съединения са Honeywell Riedel de Haen, Alfa Aesar, TCI, Shenzhen Chemical и много други. Възможен е синтез по заявка на клиента.**

Под „фини химикали“ се разбира продукцията < 1000 т/год и с висока цена (> 20 лв/кг).

**Основни технологии** в химичната индустрия за фини химикали:

- **синтез** – от изходни нефтени или от други природни продукти;
- **биокатализ** (ензимни методи); биосинтез (ферментации); с клетъчни култури за големи молекули;
- **екстракция** от микроорганизми, животни, растения (алкалоиди, пеницилини, стероиди);
- хидролитични с главно приложение към протеини.

От > 20000 известни методи за трансформация на органична молекула, около 10% се прилагат индустриално. Тези методи осигуряват синтеза и на по-големи количества от:

- фармацевтични препарати;
- ветеринарни и агрохимикали;
- адхезиви, оцветители / пигменти;
- катализатори;
- химични съединения с приложение в електрониката;
- ароматизатори и овкусители;
- съединения за изследователски цели.

## Органичен синтез – ретросинтетичен анализ

Терминът бе използван за пръв път и обяснен в Тема 12.

**Ретросинтетичен анализ** е мисловна стратегия и тактика за планиране на синтез. Тя трансформира целевата молекула (ЦМ) в по-прости нейни предшественици.

**Ретросинтетична стъпка** е разединяване на една връзка до два или повече синтона.

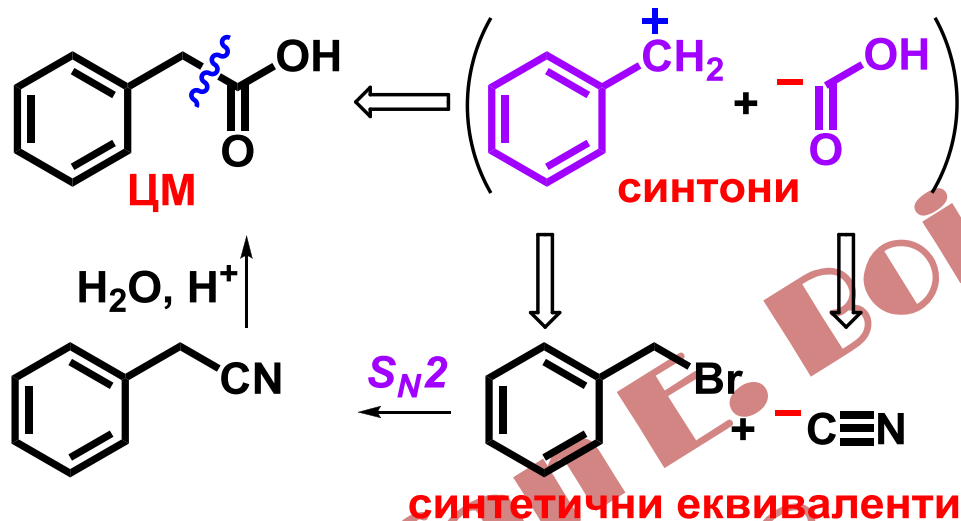
**Разединяване** (disconnection approach) – мисловен процес, чрез който се разкъсва връзка в ЦМ, обратен на реална реакция, и който води до структурите на нови, по-прости съединения. От тях се синтезира ЦМ. За ЦМ със сложна структура няма „правилен отговор“ защото съществуват няколко успешни пътя до ЦМ.

**Синтон** – общ, неконкретен фрагмент, обикновено йон, получен чрез разединяване.

От синтона следва да се намери **синтетичен еквивалент**. Той е реален реагент, който изпълнява ролята на синтона, т.е. формира скъсаната мисловно връзка.



Пример: как може да се синтезира фенолоцетна киселина?



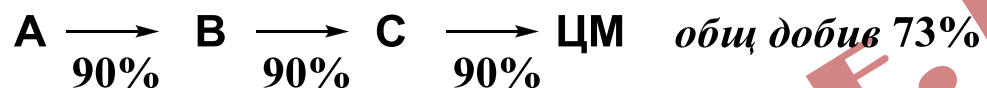
Разединяване на  $C_{\alpha}-CO_2H$  показва синтоните електрофилен « $PhCH_2^+$ » и нуклеофилен фрагмент « $CO_2H^-$ ». Те не съществуват сами по себе си. На синтоните съответстват синтетични еквиваленти, които реално може да формират желаната връзка, напр. бензилбромида (наличен  $\delta^+$ ) е синтетичен еквивалент на « $PhCH_2^+$ » и цианидният йон (леко се хидролизира до  $CO_2H$ ) – на « $CO_2H^-$ ».

Подобен синтез е реализиран отдавна, преди 1940 г. с две **последователни** синтетични стъпки.

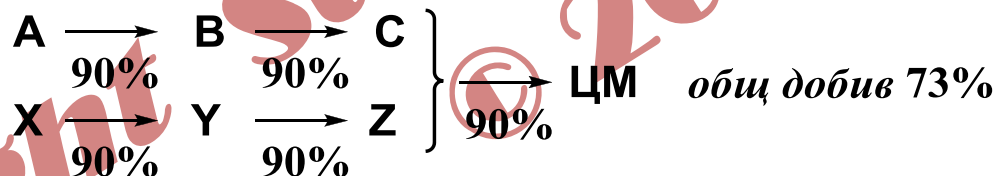
Освен тактическите въпроси „Кои разединения са добри?“ трябва да се оцени стратегически кои синтетични пътища са приемливи. Главният критерий е: **синтезът трябва да е къс.**

Един синтез може да е:

➤ **линеен** – стadiите следват един след друг;



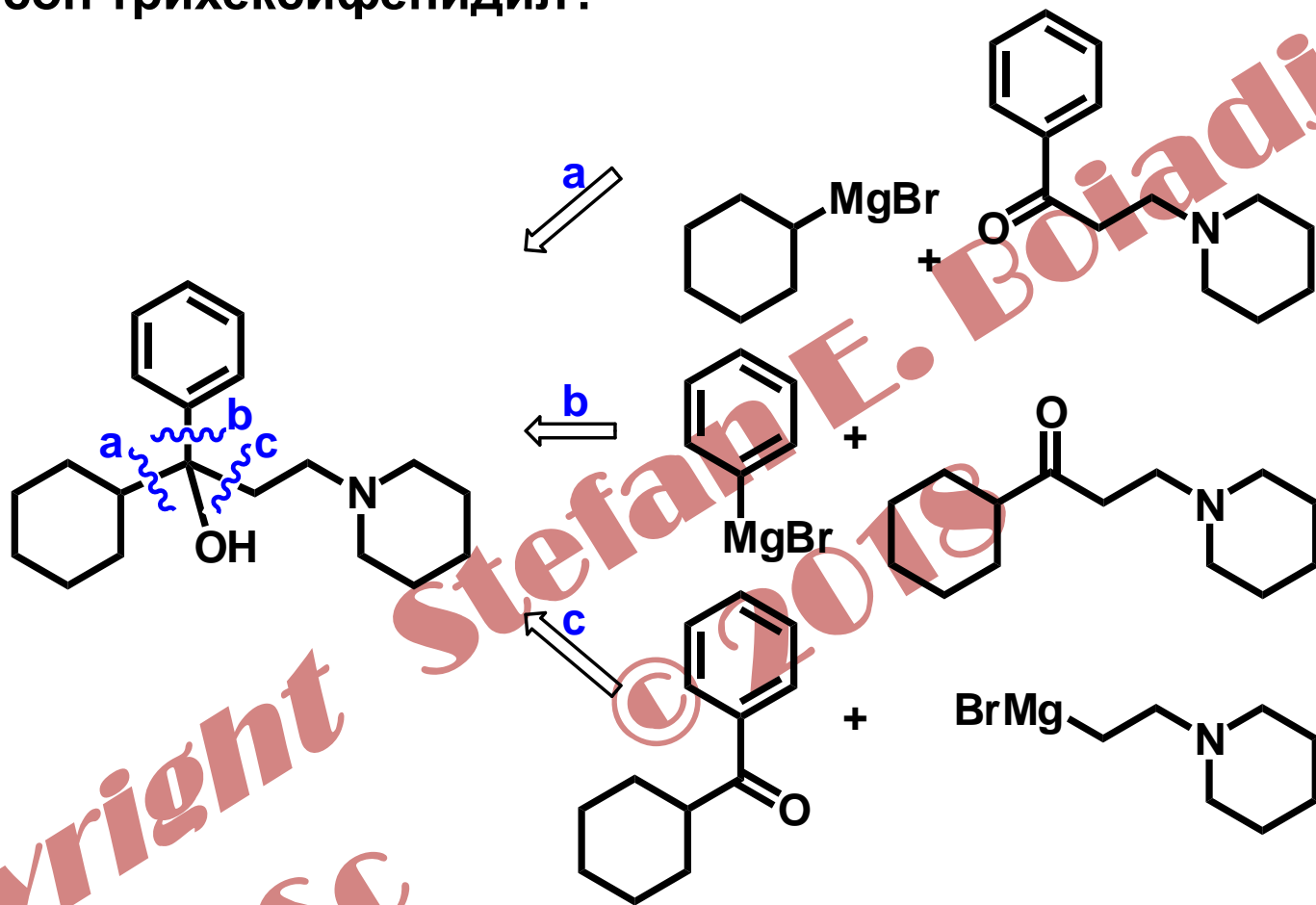
➤ **конвергентен** – сливат се два или повече пътя в един.



Лесно е да се убедим в преимуществото на втория тип! Целевата молекула по него е синтезирана с общо 5 стадия, но добивът е колкото по 3 линейни стадия.

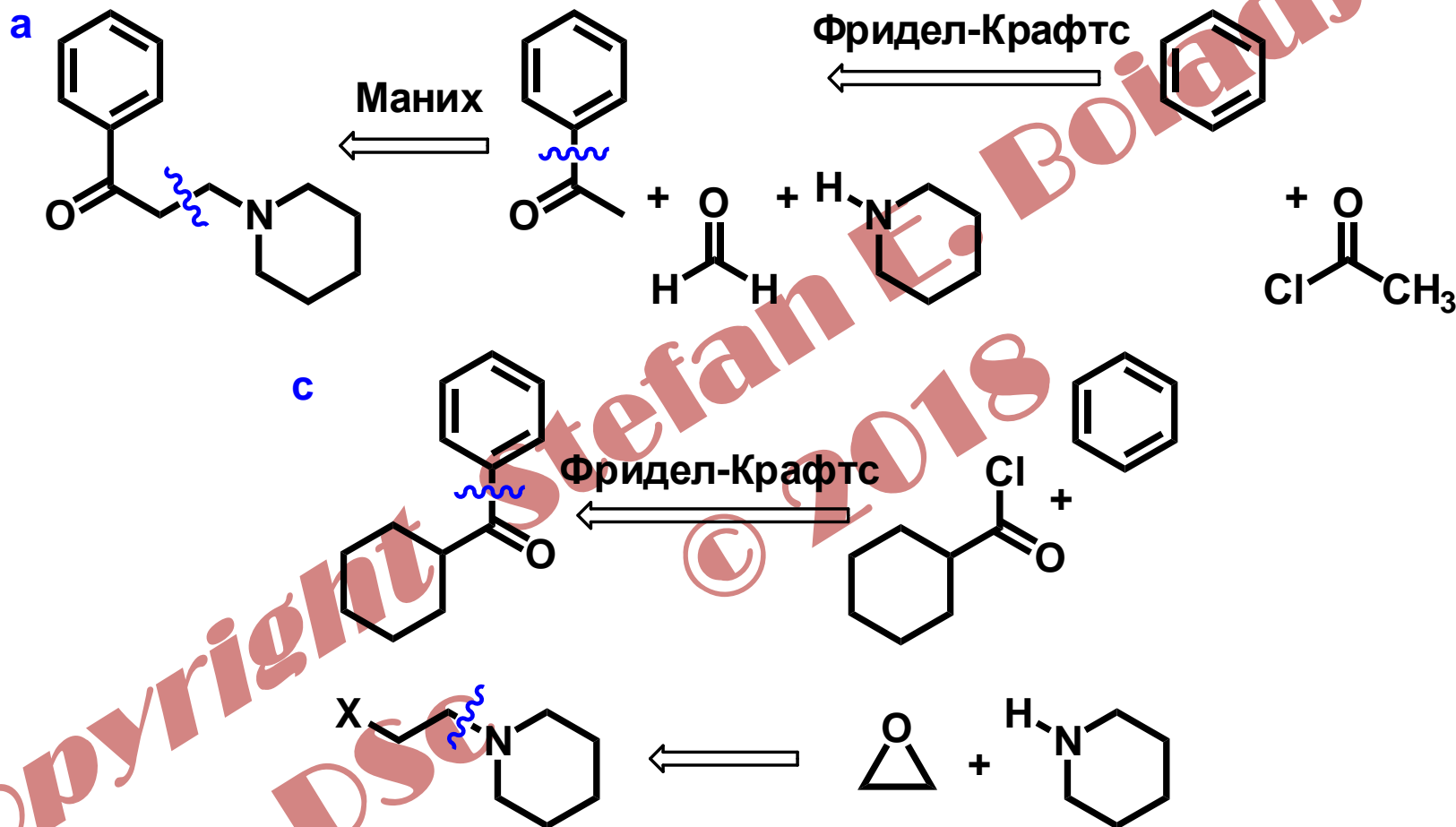
„Аритметичният демон“ се побеждава с повече разклонения в ретросинтетичното дърво.

Как може да се синтезира лекарството срещу болестта на Паркинсон трихексифенидил?



Очевидно, третичната OH се формира от кетон по три възможни начина. Връзките около OH се разединяват и се продължава ретросинтетично за получаване на необходимите кетони и заместения пиперидинов предшественик за Гриняровия реагент.

За синтез на ароматните кетони по (a) и (c) може да се приложи реакция на Фридел-Крафтс, следвана от аминометилиране по Маних за (a).

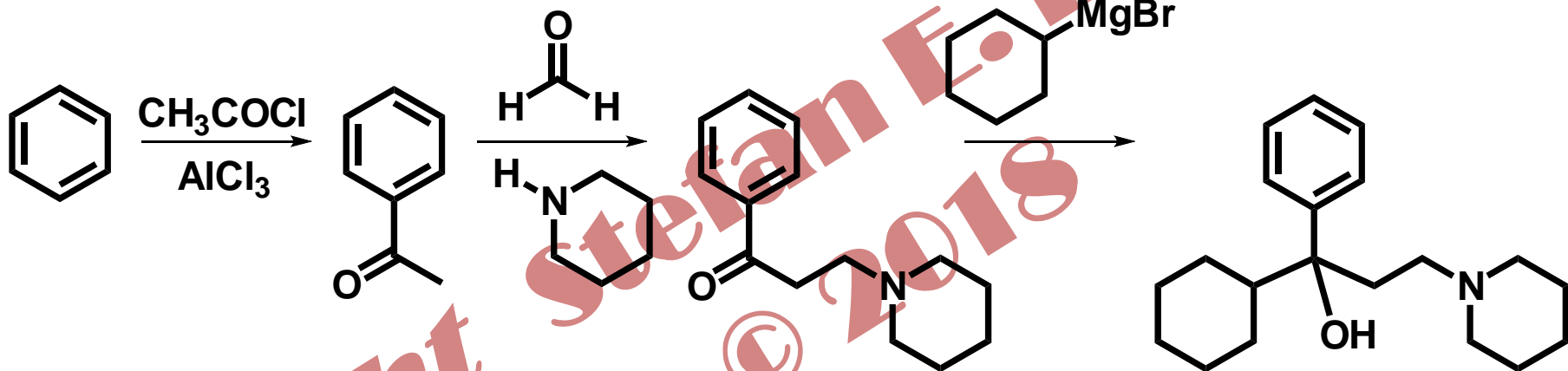


N-(2-Бромо(или хлоро)етил)пиперидин е достъпен от нуклеофилно отваряне на оксиран с пиперидин и заместване на  $\text{OH}$  с  $\text{Br}$  ( $\text{Cl}$ ).

За синтез на кетона по (b) трябва същия пиперидинов предшественик и присъединяване на неговия Гриняров реагент към циклохексанкарбалдехид, следвано от окисление. Пътят (b) е по-дълъг и алдеhidът е по-недостъпен.

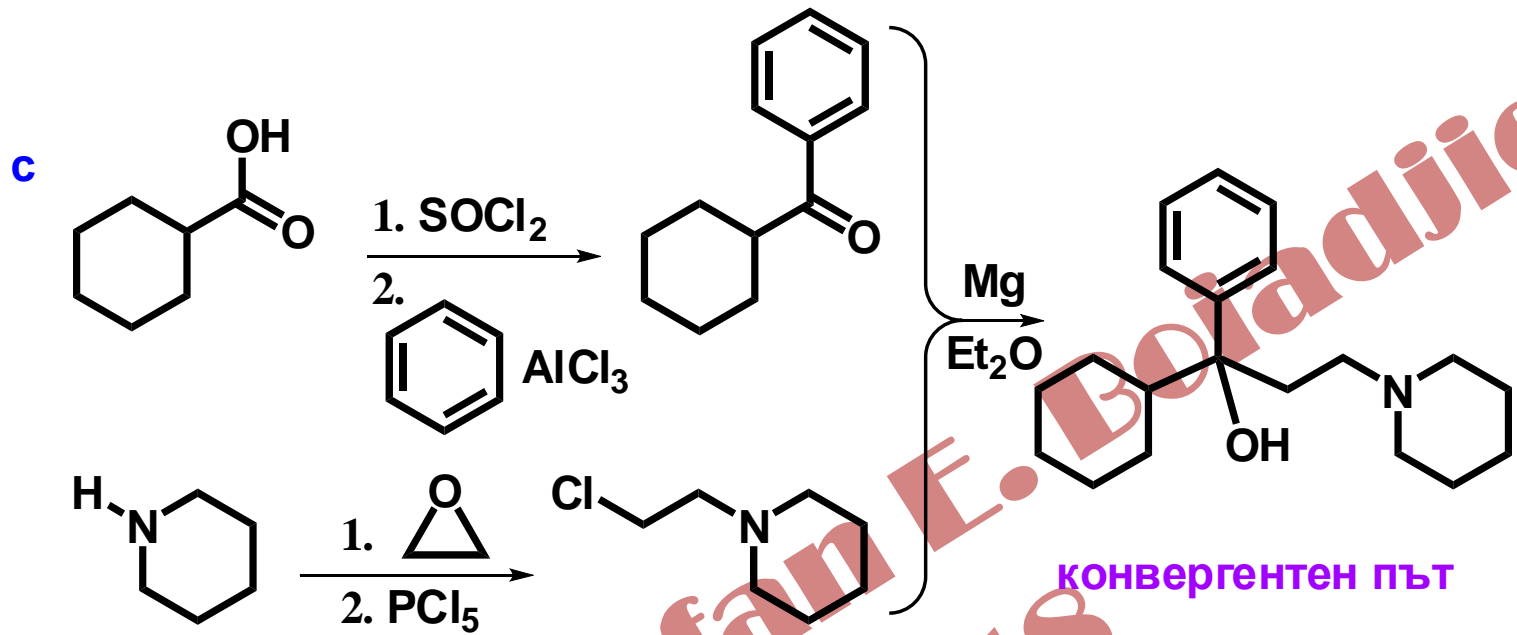
Сравнение между (a) и (c).

a



линеен път

Copyright  
PhD, DSC



Пътят (c) е конвергентен с 2 стадия в сравнение с 3 по линейния (a). Начинът (c) се използва индустриално за синтез на трихексифенидил. Киселинният хлорид и N-(2-хидроксиетил)пиперидинът вероятно не се изолират и пречистват.

## Интелигентен синтетичен дизайн, компютърно моделиране

Първият документиран проект по компютърно-подпомогнат синтез датира от 1965 г.

Статия от E.J.Corey и R.D.Balanton от 1974 г. по синтез на алкалоида порантерин завършва:

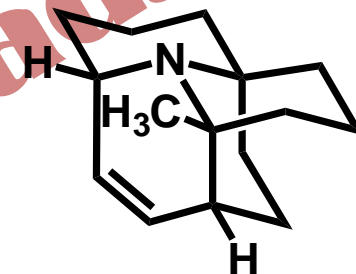
„Синтетичният подход в Схема 1 (и някои други) е предложен също от LHASA-IO, програма в Харвард за компютърно-подпомогнат синтетичен анализ“.

*J. Am. Chem. Soc.* 96, 6516-6517, 1974.

След > 50 г. има съществен прогрес в използване на изкуствен интелект, но постиженията са все още недостатъчно публично оповестени и използвани от много синтетици.

Обзорна статия от 2016 г. в едно от най-престижните списания по химия, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 5904, представя постигнато до този момент. Използват се сложни математични алгоритми за избор на успешен синтетичен път, цена и време.

Структурите на много съединения са кодирани с език четящ се от машините. Заедно с база данни на познати съединения и реакции, те са отправна точка за създаване на удобен софтуер за компютърен синтетичен дизайн.



В резюме от статията 2016 г.: «Все още машините не превъзхождат творческата мощ на хората, експерти в тотален синтез, но компютрите могат да съхраняват огромно количество информация по химия и да я обработват по интелигентен начин и с бързина, която е непостижима от хора. Дори евтин компютър може да прецени хиляди реакции за секунда и да идентифицира необходимите в ретросинтетично планиране. Както човек може да раздели две десет-цифрени числа с молив и хартия, така никой не го прави вече когато има достъпен джобен калкулатор. Аналогично – софтуерът за компютърно-подпомогнат синтетичен дизайн е „химичен калкулатор“, който облекчава и ускорява планирането на синтеза като бързо предлага многобройни пътища за него. Те могат да се преценят от синтетика и вероятно творчески да се подобрят. Перифразирайки Чърчил след първата победа в Африка – това не е край, не е дори началото на края, но е край на началото за синтетично планиране с помощта на компютри. Те са тук и ще останат.»

**Все пак тренираните на високо ниво синтетици не ще бъдат заменени в обозримо бъдеще.**

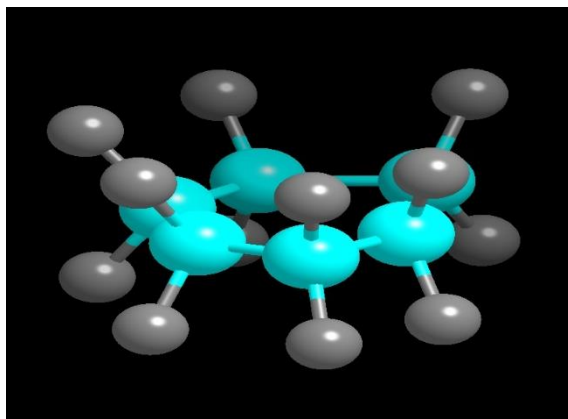


**Компютърното моделиране** е в много по-напреднал стадий с достъпни редица програми за специфични цели.

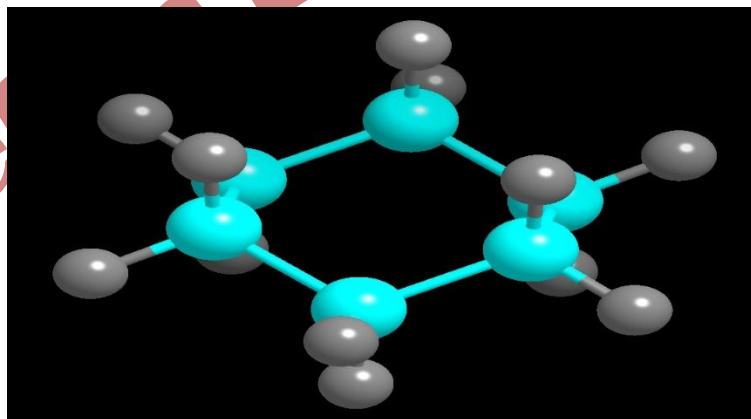
С **молекулна механика** (атоми – точки с маса; връзки – пружини) се изчислява предпочетена конформация.

Мое изчисление на циклохексан с програмата PCModel:

преди

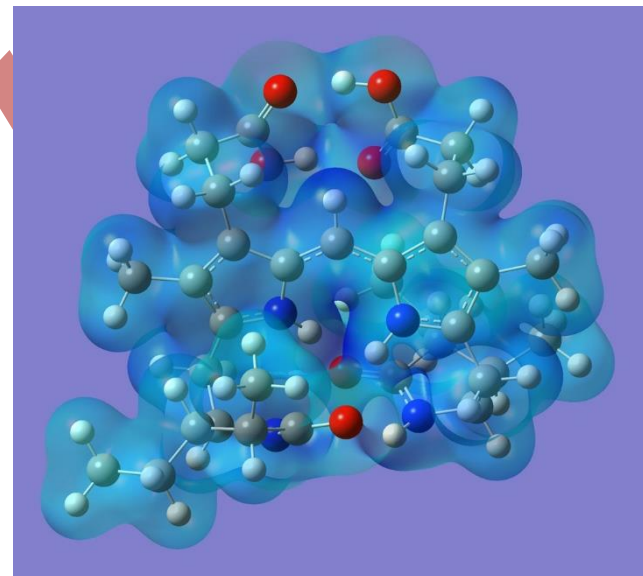
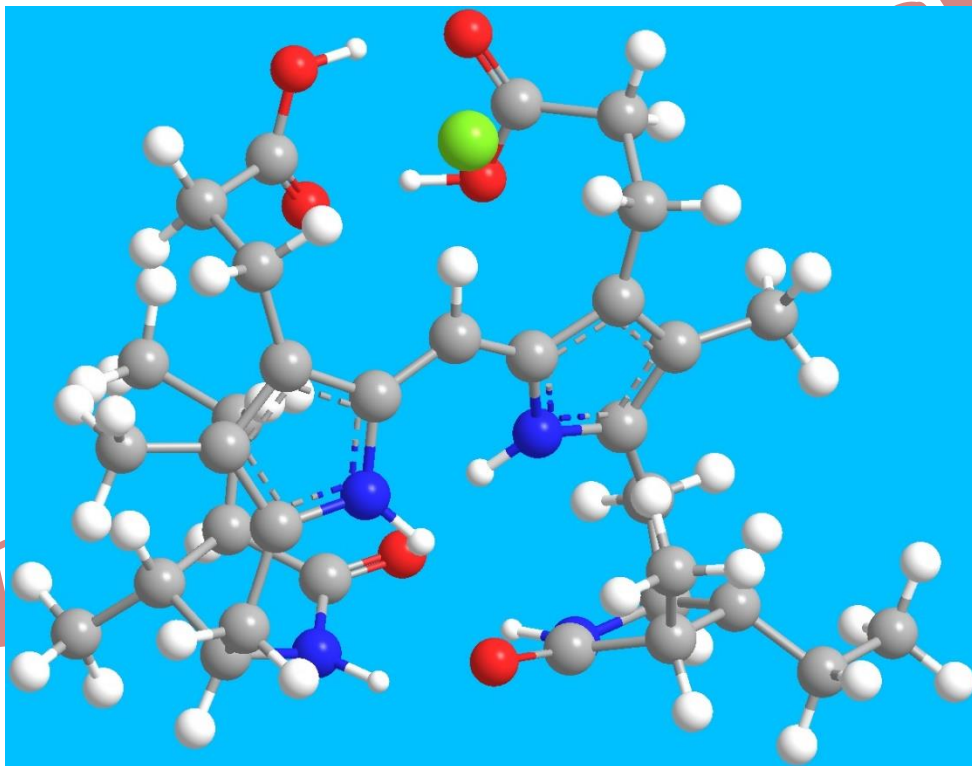


след минимизация на енергия



## Програми за квантово-химични изчисления

Твърде много са, но най-популярната е пакетът Gaussian. Той включва: молекулна механика, полу-емпирични квантово-химични методи, Хартри-Фок методи, молекулна динамика, теория на функционала на плътността (DFT) и други. Резултатите предсказват предпочетена конформация, електронен и вибрационен спектър, солватиране и други свойства.



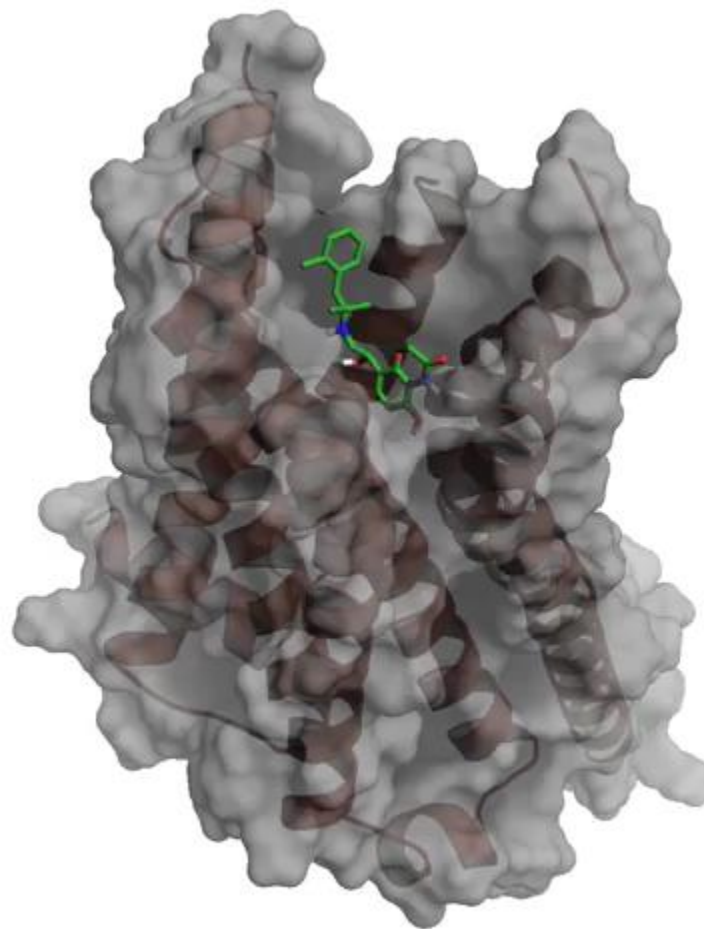
електростатичен потенциал

синтезирана от мен молекула и изчисления от колега с DFT.

**Молекулно докуване, приставане** (docking, за съжаление докинг се използва и в българския език)

Програмите предсказват предпочетената ориентация на една молекула спрямо друга, когато са свързани в стабилен комплекс. Най-често се прилага за *de novo* дизайн на лекарства, насочени към определен рецептор.

Видеото илюстрира свързване на малка молекула, в зелено, към бета-2-адренергичен рецептор.



Copyright Stefa  
PhD, DSC

## Методи за изолиране и пречистване на органични съединения

- ✓ **Прекристализация** – избор на разтворител, крива на разтворимост, преципитиране с втори разтворител, скорост на кристализация;
- ✓ **Фракционна дестилация** – при атмосферно налягане, под вакуум, с водна пара. Когато компонентите са с близка т.к. се използват ефективни ректификационни колони;
- ✓ **Сублимация** – удобна в редки случаи когато примесите не сублимират;
- ✓ **Екстракция** – из твърда или течна смес. Неподходяща за изолиране на подобни по структура съединения.
- ✓ **Хроматография** – **рядко може без нея** в съвременните изследователски лаборатории и в индустрията.

Хроматография (от гръцки: χρωμα – цвят и γραφειν – да изпиша) е метод за разделяне на смеси, използвана за пръв път от М. Цвет, 1905 г. за разделяне на растителни пигменти, TLC вдясно.



Във всеки хроматографски метод сместа се разтваря в **подвижна фаза** (газ, течна), която пренася компонентите през **неподвижна фаза** (течна, твърда). Поради разлики в разпределителните коефициенти или адсорбционните свойства, с напредване на сместа през неподвижната фаза се осъществява разделяне. Развити са много хроматографски методи в зависимост от комбинацията подвижна/неподвижна фаза и тяхното апаратно оформление. В допълнение – йонообменна хроматография и молекулно пресяване (size-exclusion).

В зависимост от целта на разделянето методите са:

- аналитична хроматография (те не са резюмирани в лекцията)
- препаративна хроматография.

Разликата между аналитична и препаративна хроматография е в съдбата на разделените разтворени (в газ или течност) компоненти в сместа:

- в аналитичната те се идентифицират структурно и количествено – фракционираните вещества са унищожени след анализа;
- в препаративната **елуираните фракции се събират** и впоследствие се идентифицират компонентите в тях.

## Основни видове препаративна хроматография

Целта е да се разделят и пречистят компонентите бързо, с висок добив и добра чистота. Винаги има компромис между тези изисквания.



**Газова хроматография, GC**, (1941 г. А. Мартин и Р. Синж) е основен и мощен **аналитичен метод** – адсорбционна, газ-твърда, или разпределителна, газ-течна.

**Препаративна газова хроматография се използва все по-рядко.** Тя изисква специализирана система състояща се от модул за контрол на газ-носител, инжектор/изпарител (с ръчно, неудобно и бавно, въвеждане на пробата), колона ( $\varnothing$  до 40 mm), разделител и детектор, и уловка за кондензация на елуента. Всички компоненти са уголемени, в сравнение с типичната аналитична система. Най-често уловката за фракциите е слабият, неефективен елемент в системата.

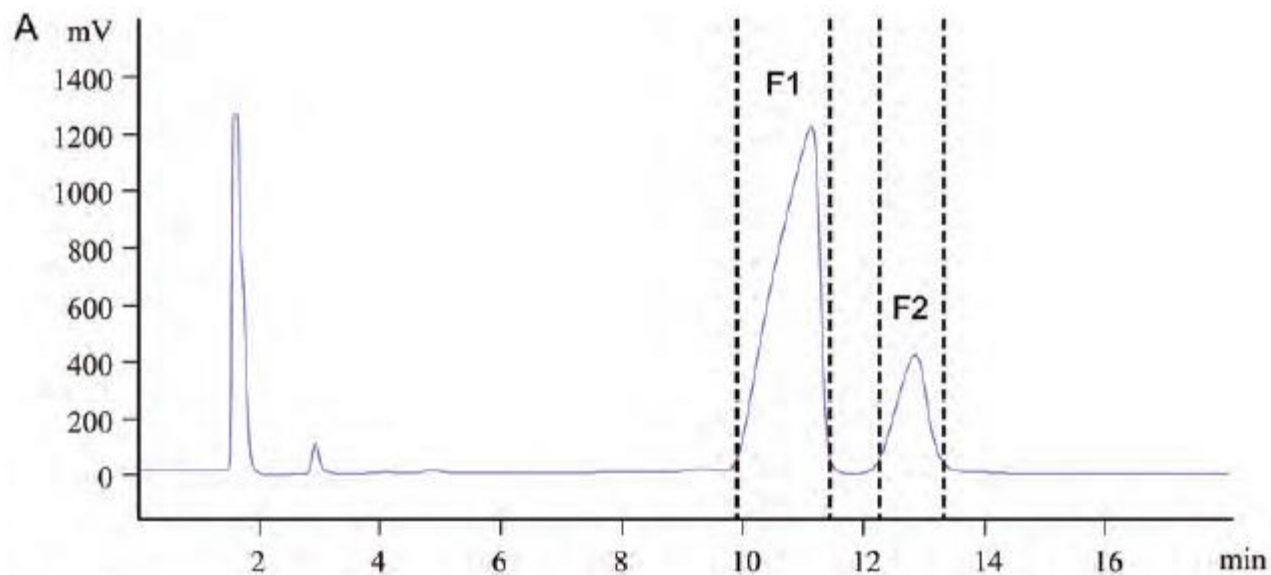
Нобелова награда по химия,  
1952 г., за "изобретяване на  
разпределителна  
хроматография".

А. Мартин



Р. Синж

Разделени чрез препаративна газова хроматография цис- /  
транс- изомерни природни продукти, F1 178 mg, F2 82 mg,  
след **90 инжекции**, 2012 г. !!!



Copy  
PhD, DSC

Diadjev,

**Течна хроматография** (твърда неподвижна фаза); адсорбционна  
Разделянето се основава на различните адсорбционни  
афинитети на компонентите към повърхността на активна  
твърда фаза. Най-често твърдата фаза е **силикагел, алуминиев  
оксид, целулоза** и всички те може да са повърхностно  
модифицирани по химичен начин, напр. силикагел с C18 вериги,  
което прави фазата неполярна, т.е. обратно-фазова  
хроматография.

В зависимост от оформлението на твърдата фаза се различават:

- планарна хроматография – в слой
- колонна хроматография – в цилиндър.

И двете разновидности се използват за аналитични цели, напр.  
тънкослойна хроматография, TLC, и високо-ефективна течна  
хроматография под налягане, HPLC.

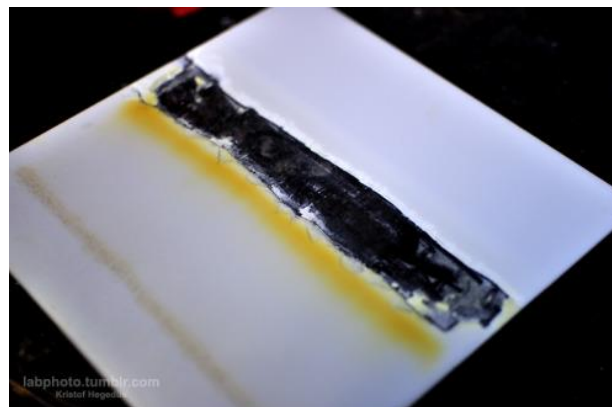
Увеличаване мащаба и в двете разновидности води до:

- **препаративна тънкослойна хроматография**
- препаративна **колонна хроматография** – класическа и нейни  
следващи подобрения.



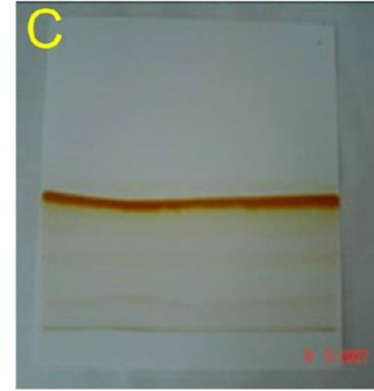
## Препаративна тънкослойна хроматография

Слоят адсорбент (силикагел, алуминиев оксид, целулоза) е нанесен в „дебел“ слой, 1, 2, 4 mm, върху стъклена плоча, обикновено 20x20 cm. Плочите са търговски или приготвени чрез изтегляне суспензия адсорбент със специално приспособление (или разстилане на ръка, което не дава равномерен по дебелина слой) и сушене / активиране. Разтвор на сместа се нанася като тънка ивица на ~ 2 cm от единия край на плочката. Няколко така приготвени плочи се потапят в подвижната фаза, която се намира във вана с капак. Подвижната фаза се движи нагоре от капилярни сили и след разделяне се изстъртва адсорбентът заедно с нужната фракция. Веществото от изолираната ивица се елуира.





„Изтегляне“ слоя адсорбент



- A – ръчно нанасяне на пробата
- B – развиване на хроматограмата
- C – идентифициране на ивиците
- D – изстъргване на нужните ивици
- E – елуиране

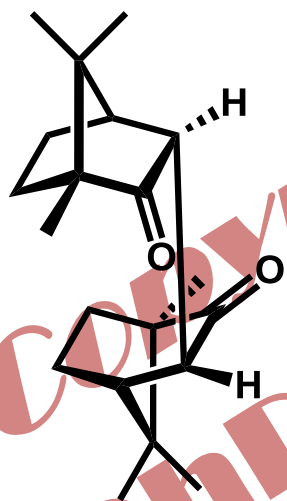
Copyright  
PhD, DSC

разделени  
пигменти

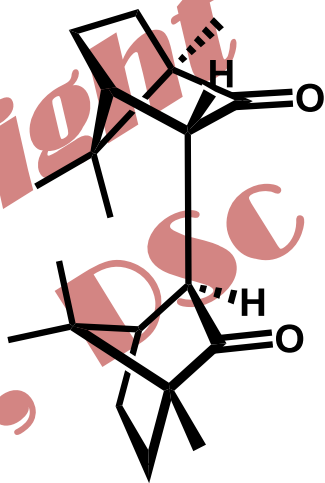


автоматичен апликатор  
на проба – смес пигменти

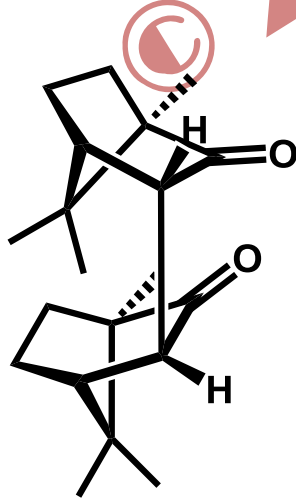
Ивиците на безцветни съединения се локализират с UV светлина когато адсорбентът съдържа флуоресцентен индикатор.



ендо, ендо



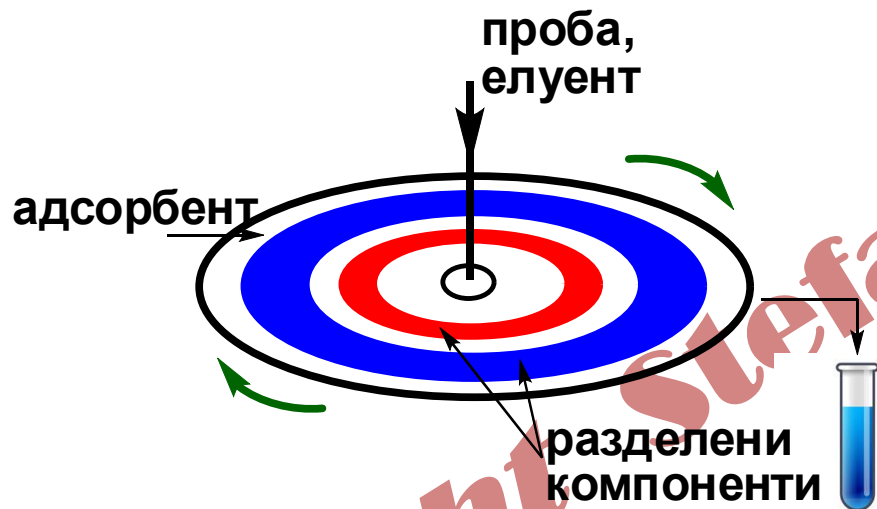
екзо, екзо



екзо, ендо

От собствени изследвания:  
Разделени чрез  
препаративна TLC бис-  
камфори, които са  
безцветни и не „гасят“  
флуоресцентния индикатор.  
Използван е  $J_2$  в левия и  
десен край на плочата за да  
се видят ивиците.

**Радиална (центробежна) препаративна TLC** има значителни предимства: бързина, ефективност, многократно използване на плочата, диск със слой адсорбент. Принципът използва центробежната сила, която ускорява движението на подвижната фаза и разделянето.



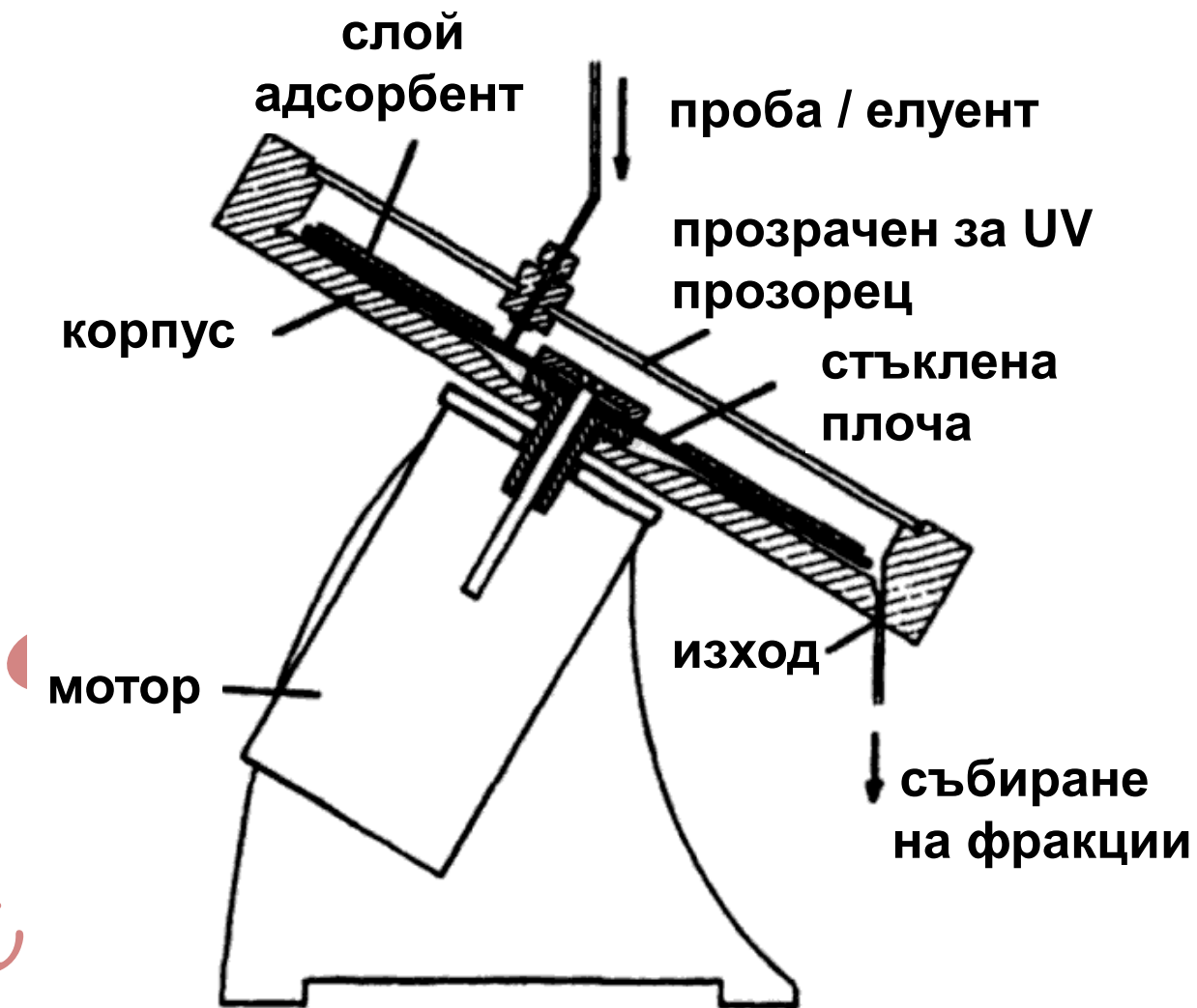
Широко използвана система е търговският „Хроматотрон“, в който роторът е под ъгъл и в жлеб на корпуса се събира и отвежда навън елуентът и фракциите.



Принцип: пробата се въвежда в централната зона на въртящ се диск, покрит с адсорбент, 1, 2, 4 mm слой.

Подвижната фаза се подава с регулирана скорост близо до центъра. Бързо се оформят кръгови ивици от разделени компоненти, които напускат диска една след друга. Жлеб в корпуса събира и отвежда елуата през отвор в най-ниската част на корпуса.

Разделянето се следи с UV светлина когато адсорбентът съдържа флуоресцентен индикатор.



**Предимства на Хроматотрона – компактен, без газ под налягане, без специални контроли и:**

- **Голям капацитет в зависимост от разликите в  $R_f$  стойностите от TLC – до 500 mg / плоча.**  
(От собствена работа – разделена ~ 10 g смес за 2-3 дни с използване на 5 свежи плочи на ден.)
- **Адсорбенти – силикагел (с  $PF_{254}$  и гипс),  $Al_2O_3$ , силикагел- $AgNO_3$ . Не са подходящи обратнофазови адсорбенти.**
- **Разтворители – всички използвани за хроматография, вкл.  $CH_3COOH$ . Не се използват минерални киселини.**
- **Разтворителите се използват икономично, в много по-малки обеми от класическата колонна хроматография. Може да се прилага градиент и да се рециклира елуата с перисталтична помпа.**
- **Може да се работи в инертна атмосфера.**

**Най-важното:**

- **Роторите с адсорбент се промиват с полярен разтворител, напр.  $CH_3OH$ , и се използват многократно. (Някои плочи съм използвал в продължение на няколко години!)**

**Хроматотронът успешно замества класическа препаративна TLC и HPLC, малки гравитационни колони и флаш колони.**

## Колонна препаративна хроматография, адсорбционна:

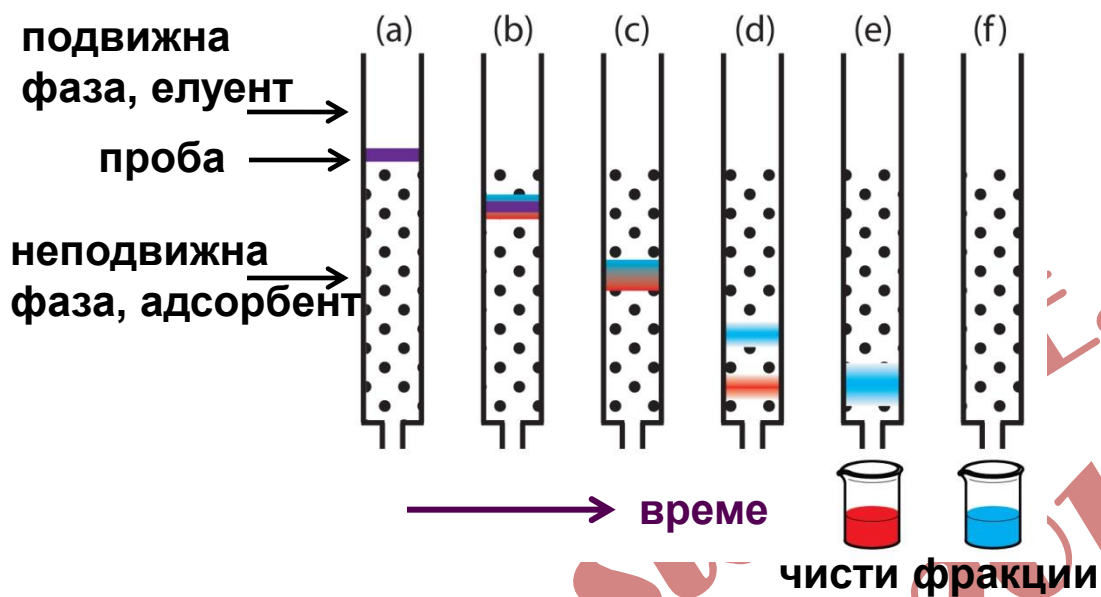
### ➤ Класическа, гравитационна

Стъклена колона, с най-различни размери, се напълва с адсорбент по сух или мокър (суспензия адсорбент в разтворител) метод. Уплътнява се адсорбентът. Пробата се нанася в горния край на колоната. Елуентът се поставя в свободното, горно пространство на колоната (или в по-голям допълнителен резервоар, делителна фуния) и под действие на гравитацията протича бавно надолу. Заедно с това движение компонентите на сместа се разделят. Те напускат колоната като се събират ръчно или автоматично различни по обем фракции, които се анализират с TLC за обединяване и допълнително пречистване (прекрystalизация).



US FDA 1950s

Ефективността на разделянето зависи най-много от размера на частиците адсорбент. Малките са с най-голяма повърхност...



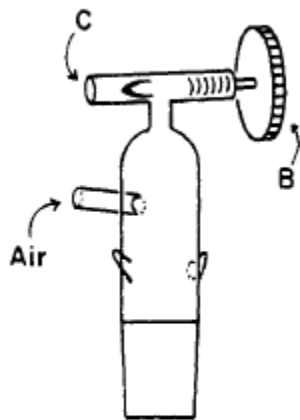
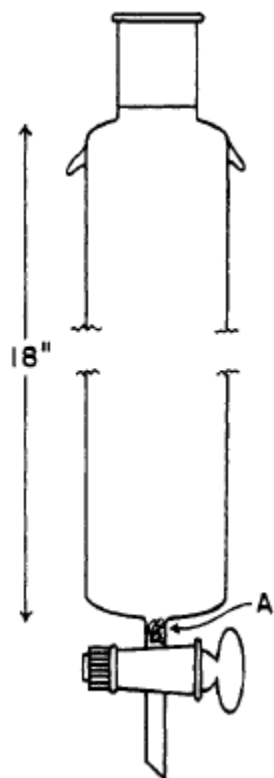
време →



..., **НО**, плътно опакованите една до друга малки частици създават съпротивление на подвижната фаза. Скоростта намалява драстично, до почти спиране на потока.

- **Флаш хроматография** – за нея има точно публикувани параметри в *J. Org. Chem.*, 43(14), 2923, 1978: силикагел 60, 40-63  $\mu\text{m}$  (400-230 меш) и определен линеен поток.

Малкото свръхналягане може да се постигне и ръчно.



вентил контролиращ  
налягането

От оригиналната статия



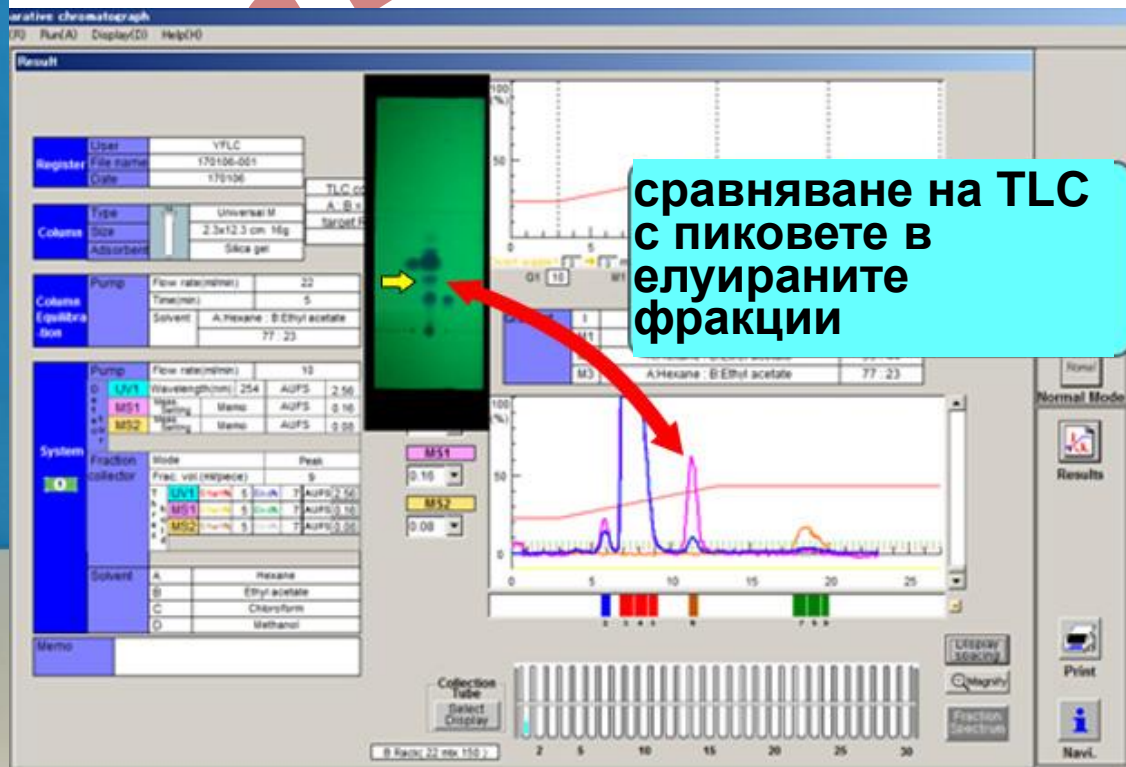
**Бурно развитие на метода с използване на все по-малки частици.**

**Френски патент от 1974 г., фармацевтична компания, описва концепцията за динамично, аксиално компресиране на адсорбента – колона с бутало, през което равномерно се въвежда пробата и елуентът. Заедно с това се развива колонната хроматография под налягане, която бележи началото на модерната препаративна хроматография.**

**Много бързо през 1970-1980 г. се предлагат разнообразни търговски, пакетирани колони и системи за работа при ниско налягане, LPLC (low pressure LC, 3-5 atm) и MPLC (medium pressure LC, до 10 atm). Напредъкът се дължи както на инженерни решения за апаратурата, така и на синтеза на адсорбенти с **порьозни, сферични микрочастици с почти еднакъв размер**, което е най-същественото изискване за успешната работа на колона под налягане.**

**Основен недостатък на LPLC и MPLC – след замърсяване или дезактивиране, колоните не се пълнят отново, саморъчно с успех.**

Система за флаш хроматография с интегриран автоматичен колектор за фракции и четец на TLC плочки. Ясно се различава предколоната, която предпазва основната колона от замърсяване. Образът на TLC под UV е показан на монитора.

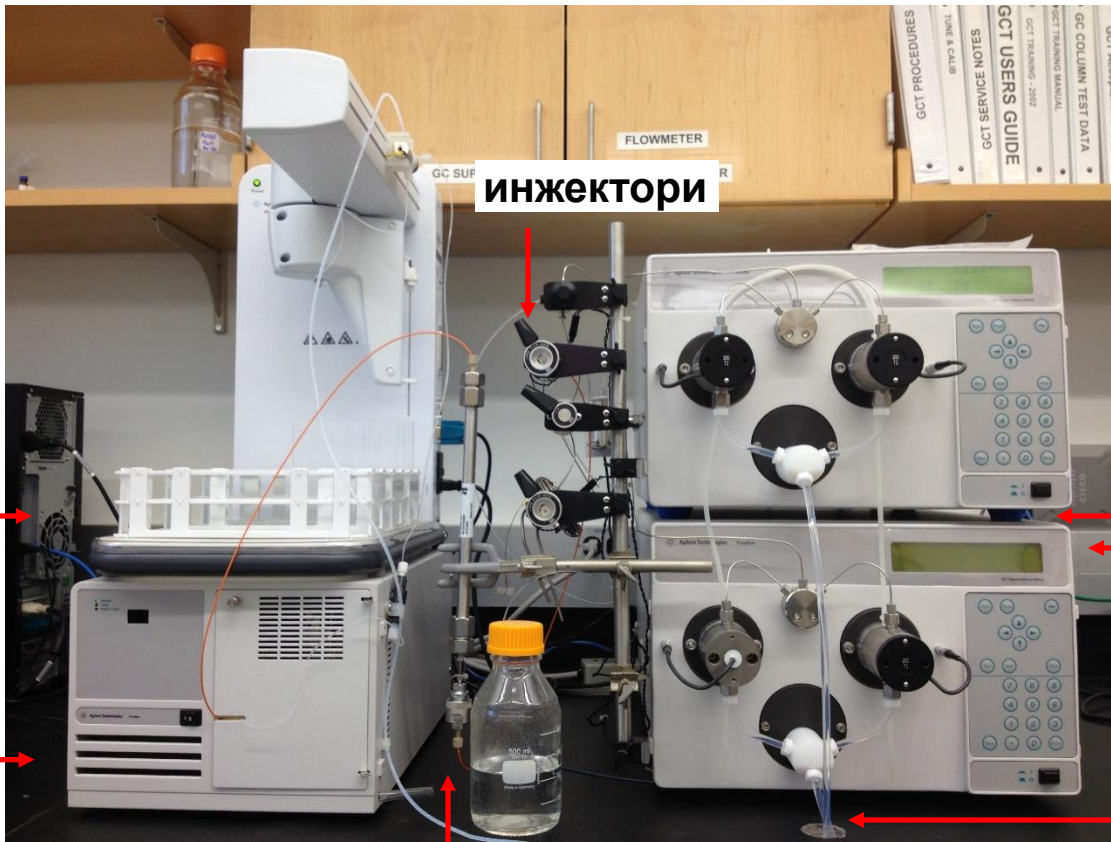


Хроматография с екстремно малки частици адсорбент, 5  $\mu\text{m}$  и дори 1.5  $\mu\text{m}$ , се извършва под високо налягане, 100-1500 atm и се нарича HPLC (high performance or high pressure LC; high price LC)

### ➤ **Препаративна HPLC**

Търговските апаратури се състоят от специално конструирани помпи, които позволяват голям поток подвижна фаза без пулсации на налягането и с възможност за градиентно смесване на няколко разтворителя. Необходими са също инжектор с голям обем на затвора за въвеждане на пробата, стоманени капилляри и колони, детектор (UV, флуоресцентен, MS и др.), автоматичен колектор за фракциите. Типична колона за полу-препаративна работа, 5-20 mg, е  $\varnothing$  10x200 mm, но в лабораторни разделяния се използват и по-големи,  $\varnothing$  20-50 mm за смеси 500-1000 mg и поток до 150 mL/min.





инжектори

помпи

вход на разтворители

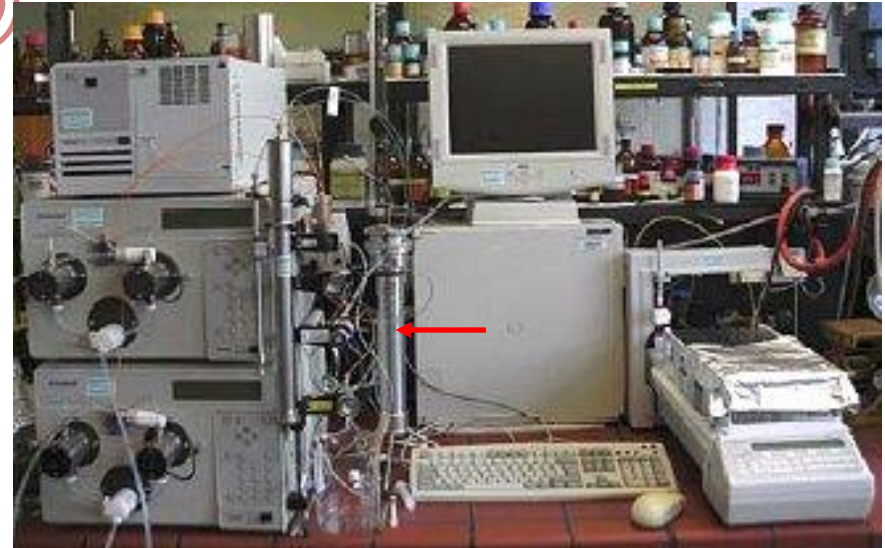
колонна

детектор

колектор на фракции

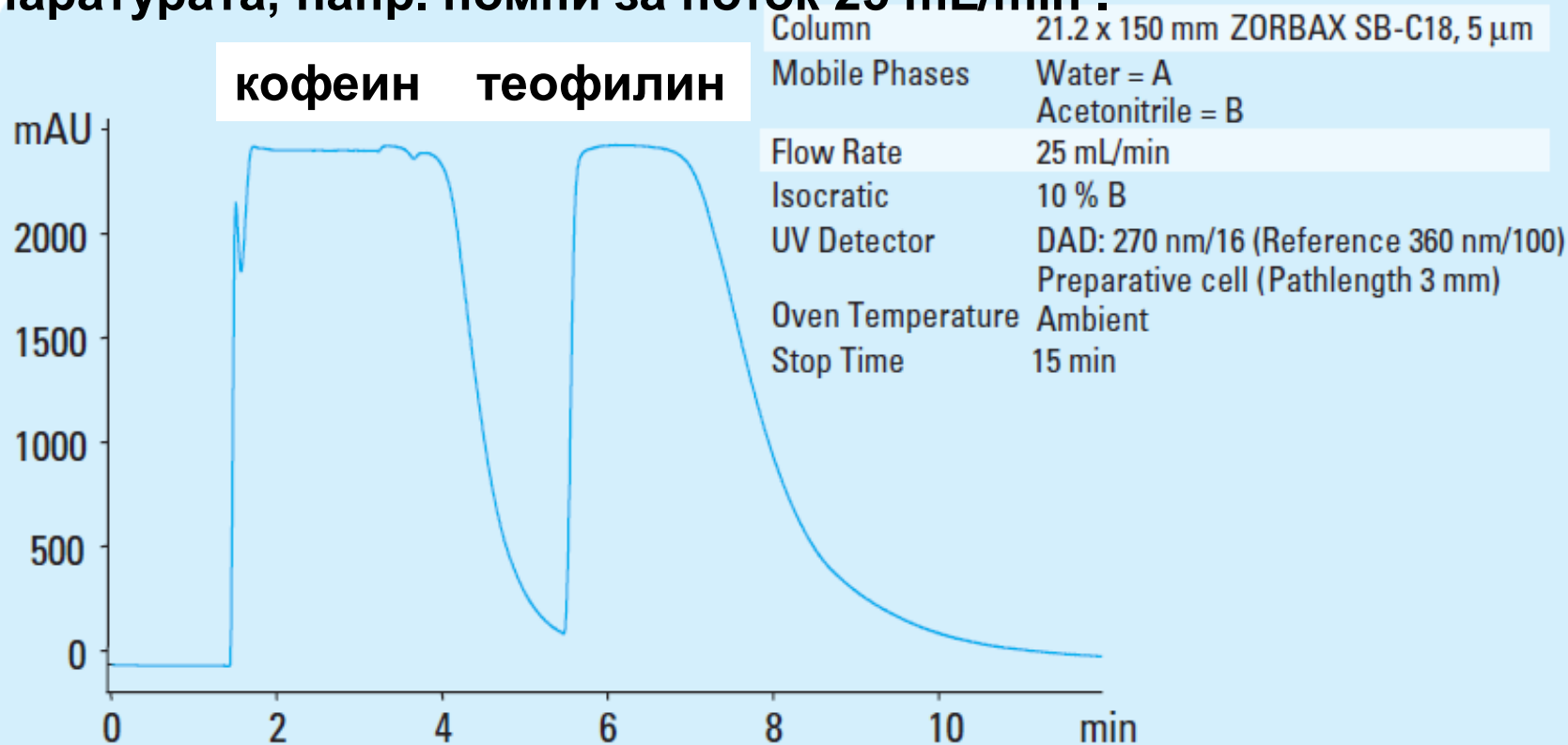
Copyright  
PhD, DSC

HPLC система  
снабдена с много  
по-големи колони



Diadjiev,

Обратнофазова препаративна HPLC хроматография на 25 mg смес, изократно 10% ацетонитрил (B) във вода (A) върху колона 21x150 mm, след оптимизация на параметрите от аналитична HPLC (3x150 mm, 0.6 mL/min) и уголемяване компонентите на апаратурата, напр. помпи за поток 25 mL/min .



Фирмени тайни (know-how) защитават подробности по приложението на хроматография под налягане в индустрията, в частност – фармацевтичната, където нови и много скъпи съединения се пречистват в мащаб килограми на една колонна система.

Аксиално компресирани колони (преден план) и резервоари за подвижна фаза (заден план), предназначени за голямомасщабно пречистване в биофармацевтично производство, след ферментация в Boehringer Ingelheim. В притискащите горни дискове в колоните се намират канали за равномерно разпределение на пробата и подвижната фаза.



Сору  
PhD

Непрекъснатата колонна хроматография във Франция, 2013 г. Вместо една колона се използва батерия от няколко свързани последователно колони. Компютърно управление променя местата на инжекции и изходи. Смесените фракции рециклират, а се извеждат само пречистените.

Колоните достигат  $\varnothing$  1200 mm и работят налягане до 70 atm – най-големите до този момент. В предприятието се разделят активни, хирални и скъпи фармацевтични субстанции от сложни смеси. Системата регенерира > 99.9% разтворител и е екологично чиста и ефективна като цена.



Copyright  
PhD, DSC



# В завод на Novasep за производство на омега-3 мастни киселини. Показана е Varicol<sup>®</sup> 5 система с две колони, $\varnothing$ 1200 mm.

Copyright, Ph.D., St. Kliment Ohridski, Sofia, Bulgaria

пречистени масла,  
триацилглицероли, фосфолипиди

трансестерификация

15-30% етилови естери

молекулна/фракционна дестилация

хроматография  
с Varicol

> 85% чистота

ейкозапентаенова 20:5  $\omega$ -3  
докозахексаенова 22:6  $\omega$ -3  
смес мастни киселини

хроматография  
с Varicol

> 85% чистота

хроматография  
с една колона

> 90% чистота

хроматография  
с една колона

> 95% чистота  
една, единствена  
 $\omega$ -3 МК



Copyright, Ph.D., St. Kliment Ohridski, Sofia, Bulgaria

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**