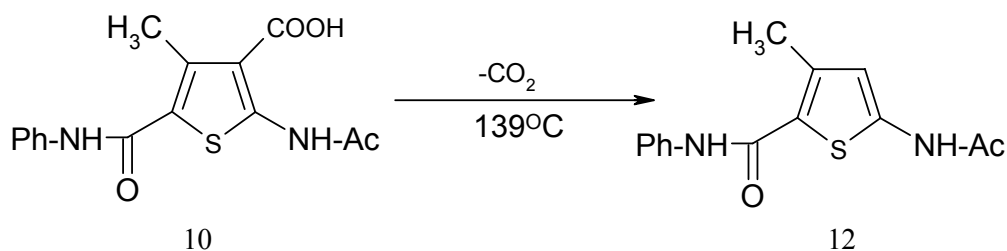


Декарбоксілювання 2-аміноацетил-5-(анілінокарбоніл)-4-метил-3-тіофенкарбонової кислоти (10) проводили у ксилолі під час нагрівання до температури кипіння.



У результаті ацилювання сполуки (4) підвищилась швидкість процесу декарбоксілювання, а також збільшився вихід кінцевого продукту на 40 %.

З метою прогнозування можливих біологічних активностей сполук за допомогою комп'ютерної програми "PASS" було проведено тестування двох синтезованих сполук: 2-аміно-5-(анілінокарбоніл)-4-метил-3-тіофенкарбонова кислота (4) і 2-аміно-4-метил-5-карбокسانілідотіофену (5). Одержані результати дають нам можливість стверджувати, що синтезовані речовини є носіями біологічної активності.

Висновок. Синтезовано нові похідні тіофену, які є структурними аналогами п-амінобензойної кислоти з потенційними біологічними властивостями.

1. Бутин Н.Н., Липкин А.Н. Производные тиофена и биотиофена как перспективные антисептики новой группы. – Саратов, 1974. – 147 с. 2. Бельский Л.И. Новые направления химии тиофена. – М.: Наука, 1976. – 10 с. 3. Бикбулатов Н.Т. // Химия сераорганических соединений, содержащихся в нефтях и нефтепродуктах. Т. 9. – М.: Высшая школа, 1972. – С. 67. 4. Devani M.B., Shishoo C.J. and Pathak U.S. Synthesis of 2-Aminothiophenes and Thieno[2,3-d]pyrimidines// Indian Journal of Chem. – 1976. – Vol. 14B. – P. 357–360.

УДК 547.583.5.002.2.003.13

Ю.І. Сидоров, Р.Й. Влязло, М.Р. Шустер
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук

ПОРІВНЯЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗРАХУНКОВИХ МОДЕЛЕЙ БІОСИНТЕТИЧНОГО І ХІМІЧНОГО ВИРОБНИЦТВА ТРИПТОФАНУ

© Сидоров Ю.І., Влязло Р.Й., Шустер М.Р., 2004

Розроблено моделі біосинтетичного і хімічного виробництва триптофану для лікувального харчування потужністю по 9 тонн на рік. Порівнюють їх технічні та економічні показники. Показано, що ціна біосинтетичного продукту у декілька разів менше ніж хімічного. Одержані результати свідчать на користь першого способу для реалізації його в умовах України.

The models of biosynthetic and chemical manufactures tryptophan for a medical feed by capacity of 9 tons per one year are developed. The comparison of their technical and economic parameters is carried spent. Is shown, that the price of a biosynthetic product in some times is less chemical. The received results convincingly testify for the benefit of the first way for realization him in Ukraine.

Постановка проблеми. Біотехнологія аксіоматично належить до прогресивного кроку від звичлих хімічних методів синтезу речовин до біосинтетичних. Насправді в кожному випадку ці твердження потрібно доводити. Особливо це стосується порівняно нескладних органічних сполук. Помилка у виборі способу синтезу може привести до великих фінансових і матеріальних втрат.

Найпростішим способом перевірки є спосіб створення розрахункових моделей виробництв і порівняння їх техніко-економічних характеристик.

Мета роботи. Метою цих досліджень була розробка розрахункових моделей біосинтетичного і хімічного виробництв триптофану – однієї з незамінних амінокислот, яку використовують у різноманітних цілях, зокрема для лікувального харчування – і порівняння техніко-економічних показників цих виробництв для подальшого вибору способу синтезу з метою його реалізації в умовах України. При цьому було задано: потужність виробництв – 9 тонн/рік, річний ресурс робочого часу – 330 діб.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Біосинтетичні методи біосинтезу триптофану, в основному, запатентовані і реалізуються в Японії [1–4]. Як продуценти використовують мікроорганізми роду *Enterobacter* [1, 3], *Corynebacterium*, *Authobacter* [2], *Pseudomonas ovalis* [4]. В усіх випадках вилучення триптофану проводять за допомогою іонообмінних смол. З 1 м³ культуральної рідини одержують 1,6–3,8 кг триптофану, але найпродуктивнішим методом є спосіб, опублікований в [5], який дає змогу з 1 м³ культуральної рідини одержувати 6,1 кг цільового продукту. Крім того, згідно з цією технологією використовують просте живильне середовище на основі цукру і кукурудзяного екстракту без додавання будь-яких попередників, синтез яких сам по собі є складним з хімічного погляду. Саме цей спосіб був взятий за основу для створення розрахункової моделі біосинтетичного виробництва.

За основу хімічного способу виробництва триптофану взята технологія, яка полягає в перетворенні о-нітрофенолу в цільовий продукт [6].

Результати досліджень. В результаті розрахунків для біосинтетичного виробництва триптофану обраний напівбезперервний спосіб з почерговим завантаженням 3 ферментерів з 20-годинним технологічним циклом. На рис. 1 зображено блок-схему біосинтетичного виробництва.

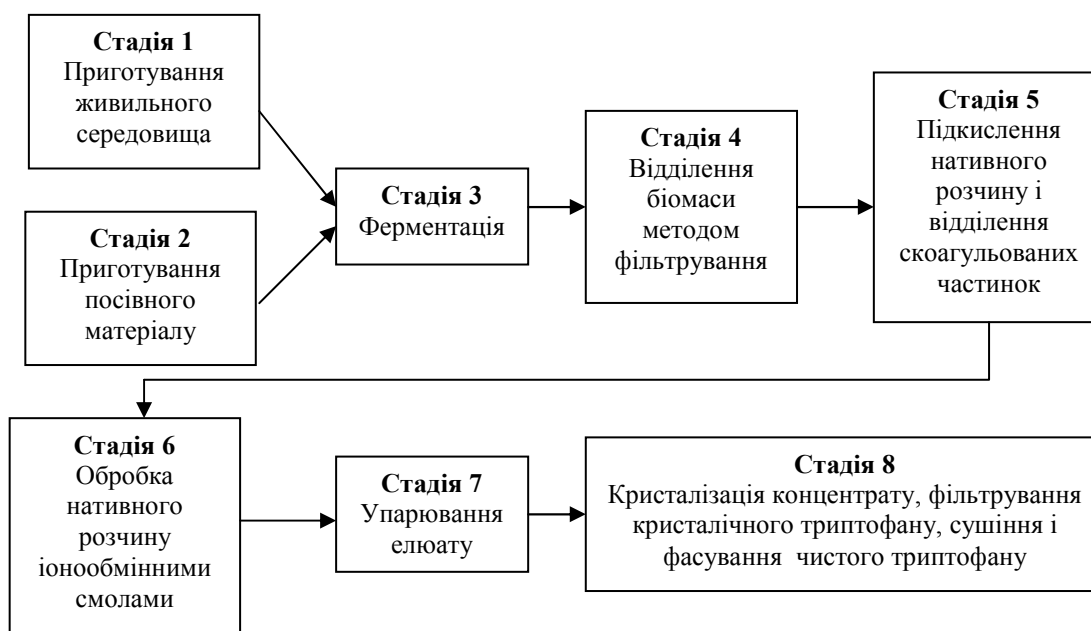


Рис. 1. Блок-схема біосинтетичного виробництва триптофану

На рис. 2 подано хімічну блок-схему виробництва триптофану.

Технологічні стадії та операції хімічного виробництва триптофану

1. Одержання диметиламід 1-(2-нітрофеніл)-акрилової кислоти.
2. Одержання 2-(2-нітрофеніл)-акролеїну.
3. Концентрування реакційної суміші.

4. Розбавлення реакційної маси водою і фільтрування.
5. Сушіння 2-(2-нітрофеніл)-акролеїну.
6. Одержання діетилового естеру цис-1-форміл-4-(2нітрофеніл)-піролідиндикарбонової 2,2-кислоти.
7. Фільтрування суспензії і промивання осаду етанолом.
8. Очищення осаду кристалізацією.
9. Сушіння продукту.
10. Одержання етилового естеру 2-етоксикарбоніл-2-формамідо-3-(3-індоліл)пропіонової кислоти.
11. Видалення з реакційної маси каталізатора.
12. Упарювання реакційної маси і азеотропна відгонка метанолу.
13. Кристалізація продукту і фільтрування.
14. Омилення продукту 10-відсотковим розчином гідроксиду натрію.
15. Одержання триптофану.
16. Фільтрування і промивання триптофану.
17. Сушіння триптофану.
18. Очищення триптофану кристалізацією з оцтової кислоти.
19. Сушіння і фасування очищеного триптофану.

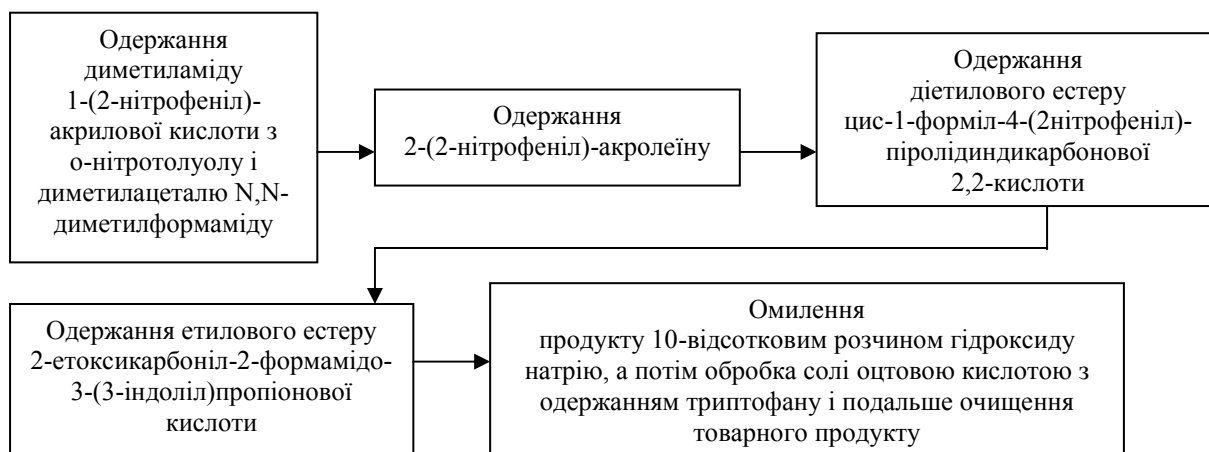


Рис. 2. Хімічна блок-схема одержання триптофану

Хімічний спосіб супроводжується великою кількістю операцій із виділення і очищення проміжних продуктів; він потребує застосування органічних розчинників (метанол, етанол, диметилформамід, толуол), специфічних реагентів (етилат натрію, нікель Ренея).

Для реалізації біосинтетичного способу потрібно встановити 63 одиниці основного обладнання, в тому числі 6 інокуляторів, 3 ферментери, 3 іонообмінні колони, 2 реактори-змішувачі, 2 кристалізатори, роторний вакуум-випарний апарат, холодильна фреонова машина, ємності, насоси тощо. Компонування обладнання проведено в одноповерховій будівлі прогоном 9 м, завдовжки 54 м і заввишки 6 м. Крім обладнання, в будівлі розташовано відділення чистої культури і мікробіологічна лабораторія для одержання первинного посівного матеріалу. Загальний об'єм будівлі 2916 м³.

Для реалізації хімічного способу технологічною схемою передбачено застосування 104 одиниць основного обладнання, в тому числі 19 реакторів, 3 кристалізатори, 9 нутч-і друк-фільтрів, 25 одиниць теплообмінної апаратури, а також сховищ, мірників, насосів тощо. Для компонування обладнання запроєктовано одноповерхову будівлю прогоном 12 м, завдовжки 36 м і заввишки 4,2 м. Загальний об'єм будівлі 1814 м³.

Повні розрахунки обладнання, технологічні схеми, будівельні проекти наведено в [7, 8].

У таблиці наведено техніко-економічні показники обох виробництв.

Техніко-економічні показники біосинтетичного і хімічного виробництв триптофану

Показник	Біосинте-тичне виробництво триптофану	Хімічне виробництво триптофану
Потужність виробництва, кг/рік	9000	9000
Капітальні вкладення, тис. грн. в тому числі ¹ : – вартість будівель – 221,5 тис. грн. – машини та обладнання – 796,1 тис. грн. – контрольно-вимірювальна апаратура – 114,9 тис. грн.	895,6	3863,04
Сировинні витрати на річний випуск продукції, тис. грн.	1159,1	11914,6
Енергетичні витрати на річний випуск продукції, тис. грн. в тому числі: – електроенергія – 3,8 (190,8) ² тис. грн. – водяна пара (0,3 МПа) – 31,4 (18,1) тис. грн. – повітря – 13,1 (44,3) тис. грн. – зворотна вода – 0,7 (243,9) тис. грн.	49,0	497,1
Повна собівартість 1 кг триптофану, грн.	227,87	2042,0
Рентабельність, %	15	15
Відпускна ціна 1 кг триптофану з ПДВ, грн.	314,5	2818
Термін окупності капітальних вкладень, роки	3,95	2,9
Продуктивність праці на 1 робітника, тис. грн./рік	113,2	626,7
Точка нульового доходу, кг/рік	6333	6092,2
Чиста поточна вартість при ставці дисконту 10 %, тис. грн.	136,9	1497,8
Індекс прибутковості	1,15	1,39

Примітки: 1 – для біосинтетичного виробництва триптофану; 2 – в дужках – для хімічного виробництва триптофану.

З таблиці видно, що за зовнішніми ознаками виробництво триптофану хімічним способом є вигіднішим (значна чиста поточна вартість, високий індекс прибутковості, вища продуктивність праці), але досягнення таких показників зумовлено високою вартістю товарного продукту за рахунок великих капітальних, сировинних і енергетичних витрат, тобто хімічний спосіб вигідний для виробника, а не для споживача.

Висновок. Порівняно з хімічним методом виробництва триптофану біосинтетичним способом дозволяє одержувати дешевий товарний продукт, тому цей спосіб, безумовно, заслуговує на реалізацію в умовах України.

1. Пат. 4349627, США. Process for producing L-tryptophan or derivatives there of a microorganism // Mimura Akio, Takahashi Jasuyuki, Juosa Katsumi, Shibukawa Mitsuru, Asahi Kasei Kogyo K.K. – Опубл. 14.09.82. 2. Пат. 57-18470, Японія // Накаяма Киси, Накаяма Тару, Хагіно Косі, Матида Йодзо. – Опубл. 16.04.82. 3. Пат. 57-18427, Японія / Арима Хадзіме, Ногами Ікуо, Комеда Масухико. – Опубл. 16.04.82. 4. Пат. 955-8155, Японія / Яма Коіті, Мінода Ясухара, Умэхара Маяг. – Опубл. 1.03.80. 5. Биотехнология / Под ред. Н.С. Егорова: Кн. 6. – М.: Высшая школа, 1987 – 234 с. 6. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 1999. – 704 с. 7. Шустер М.Р. Розрахункова модель біосинтетичного виробництва триптофану. Магістерська кваліфікаційна робота. – Львів, 2003. – 90 с. – Машинопис. 8. Гірник О.Б. Розробка технології промислового виробництва триптофану хімічним методом. Магістерська кваліфікаційна робота. – Львів, 2003. – 206 с. – Машинопис.