

# Кафедра химической технологии лекарственных веществ (ХТЛВ)

- Зав.кафедрой -

Лалаев Борис Юрьевич, к.хим.н., доцент

- Курс «Основы химической технологии»

- Лектор -

Иозеп Анатолий Альбертович, профессор  
кафедры ХТЛВ, д.фарм.наук,  
профессор.

# Учебные материалы

- 1. Полный курс лекций и презентация
- 2. Вопросы – программы - МК (9), КР (2) и экзаменационные
- 3. Технологическая карта
- 4. Календарные планы
- 5. Другие материалы (МУПЗ, МУСР)
- Учебник:

А.А. Иозеп, Б.В. Пассет, В.Я. Самаренко, О.Б. Щенникова

Химическая технология лекарственных веществ.  
Основные процессы химического синтеза  
биологически активных веществ.– СПб.: Изд.  
«Лань», 2016

# ПРОЦЕССЫ СУЛЬФИРОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

- Существуют разные способы введения сульфогрупп в молекулу органического соединения, но в промышленности наиболее широко применяют **метод сульфирования** - прямое замещение атома водорода на сульфогруппу.
- Различают **С-, N- и O-сульфирование** в зависимости от того, у какого элемента замещается атом водорода. O-Сульфирование называют также **сульфатированием**.
- Сульфогруппы находятся **в молекуле многих ценных лекарственных веществ** (сульфаниламиды, таурин, хондроитинсульфат, гепарин и др.). Кроме того, сульфосоединения являются **промежуточными продуктами** в синтезе лекарственных веществ и витаминов.
- **Другие понятия:** субстрат, реагент, промежуточный и целевой продукт

# Основные сульфлирующие агенты:

1. **Безводная серная кислота** ( $H_2SO_4$ ).

2. **Олеум** - образуется при растворении серного ангидрида в концентрированной серной кислоте и представляет собой раствор  $SO_3$  в смеси кислот: серной, двусерной ( $H_2S_2O_7$ ), трисерной ( $H_2S_3O_{10}$ ) и других полисерных кислот.

3. **Серный ангидрид** — это общее название нескольких модификаций триоксида серы, который существует в виде мономера, циклического тримера, полимера и других формах.

## Область применения реагентов:

-бензол и более активированные арены - серная кислота;

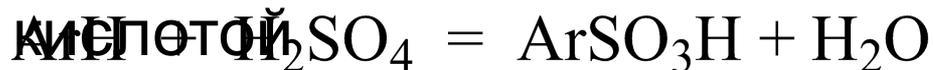
-малоактивные субстраты - олеум различной концентрации или серфотриоксид. Д - электродонорный заместитель

А - электроакцепторный заместитель



# Основные методы сульфирования:

1. Сульфирование концентрированной серной кислотой



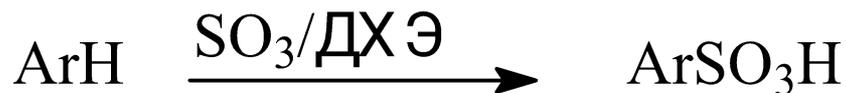
2. Сульфирование серным ангидридом



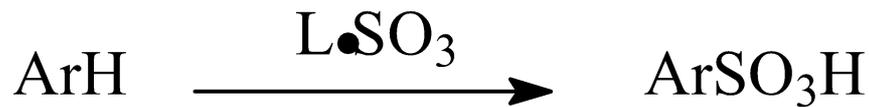
3. Сульфирование олеумом



4. Сульфирование растворами серного ангидрида в инертных растворителях

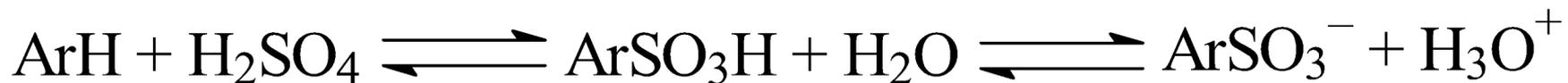


4. Сульфирование растворами серного ангидрида в инертных растворителях



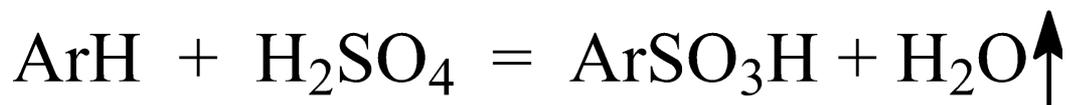
# Сульфирование аренов концентрированной серной кислотой

- Схема реакции основного метода



- Разновидности основного метода:

- Схема реакции «сульфирования в парах»

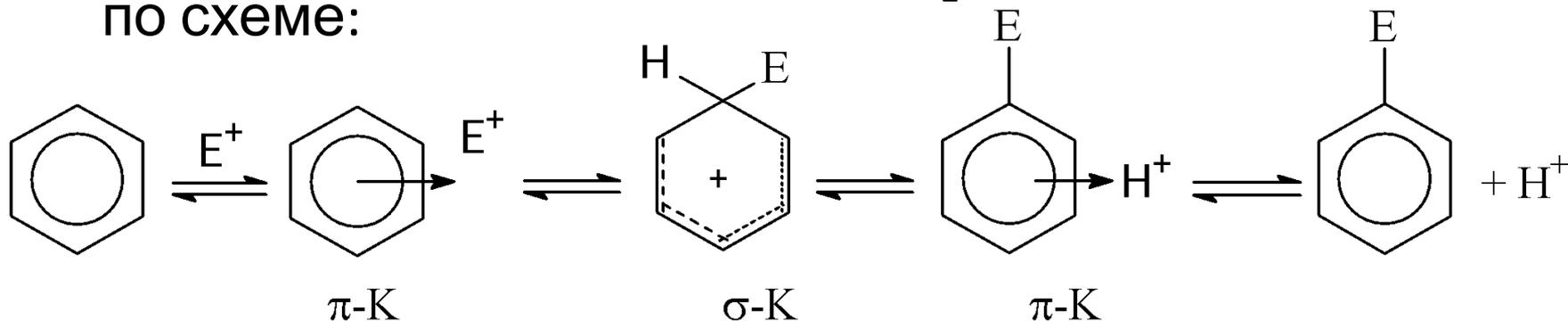


- Схема реакции «сульфирования запеканием»



# МЕХАНИЗМ СУЛЬФИРОВАНИЯ АРЕНОВ

- электрофильное замещение ( $S_E$ ) и обычно протекает по схеме:

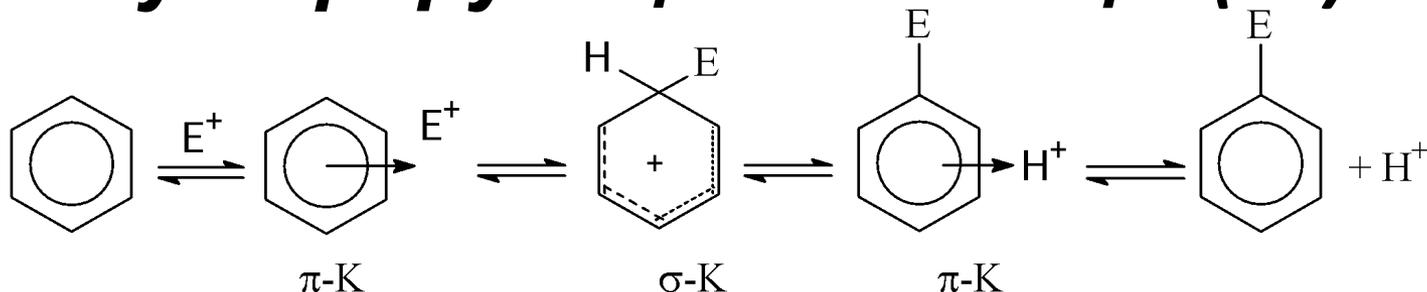


- Отличием сульфирования от других реакции  $S_E$  является **обратимость**, которая в наибольшей степени проявляется лишь **в серной кислоте**.



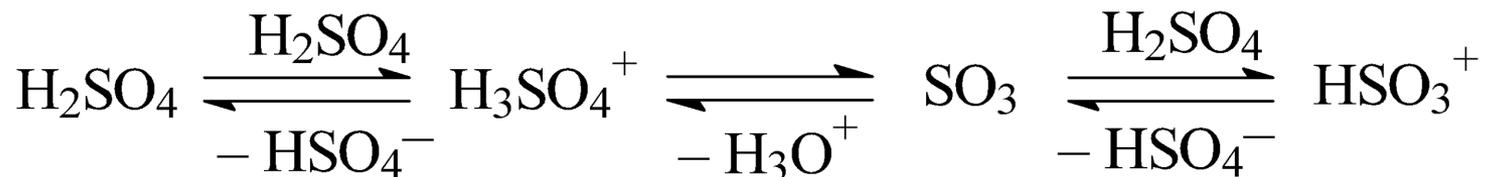
- Реакционная вода способствует диссоциации серной и сульфоновой кислот с образованием протона (электрофила), что приводит к десульфированию. В случае **олеума и серного триоксида** концентрация протона крайне низка и реакция сульфирования практически необратима

# Сульфорирующие частицы ( $E^+$ )



-  $H_3SO_4^+ < SO_3, S_2O_6, S_3O_9 < HSO_3^+$  - в порядке возрастания активности;

- которые **имеются** в серном ангидриде или **образуются** в олеуме и при диссоциации кислоты:



- Сама  $H_2SO_4$  **не является электрофилом** и не способна сульфировать органические соединения.

- Молекулы органического соединения могут одновременно взаимодействовать с **разными электрофильными частицами**, и реакция может протекать по нескольким схемам.

# Скорость и направление реакции

- в большой степени определяется, устойчивостью  $\sigma$ -комплекса т. е. строением субстрата (**кинетический фактор**), однако сульфирование процесс обратимый, поэтому направление реакции может зависеть и от устойчивости продуктов реакции (**термодинамический фактор**)
- **Электронодонорные (Д) заместители** в арене стабилизируют  $\sigma$ -комплекс и облегчают прохождение реакции, а **электроноакцепторные (А)** — затрудняют

оñеî ðáí èá ðãàèöèè



Если принять скорость реакции бензола за единицу, то относительная скорость реакции фенола в тех же условиях будет примерно на 8 порядков больше, а нитробензола — меньше.

# Тепловой эффект

- **сульфирования аренов серной кислотой**, рассчитанный по закону Гесса, ~ **73 кДж/моль** (является суммой экзотермического процесса взаимодействия  $\text{SO}_3$  с субстратом и эндотермического — диссоциации  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с образованием  $\text{SO}_3$ ).
- В реальном процессе ~ **150 кДж/моль**, за счет теплоты разбавления серной кислоты реакционной водой.
- **сульфирования серным ангидридом** (олеумом) составляет около **200 кДж/моль** (нет затрат на образование  $\text{SO}_3$ ).

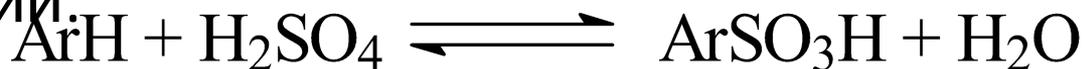
# ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ. РЕАКЦИОННАЯ ВОДА

1. **Сульфирование серной кислотой**, обычно, протекает как *гомогенная* реакция.

2. **Кислота** диссоциирует по 2 схемам: с образованием протона и сульфорирующих частиц:

- **Чем больше концентрация кислоты** (меньше воды), тем больше образуется электрофильных (сульфирующих) частиц, и *тем быстрее идет реакция*.

- **Реакционная вода** - образуется в результате реакций:



- **и способствует** кислотной диссоциации кислот (равновесие смещается вправо). Концентрация электрофильных частиц, которая даже в 100 %-ной кислоте менее 1%, уменьшается, **и скорость реакции резко снижается**.

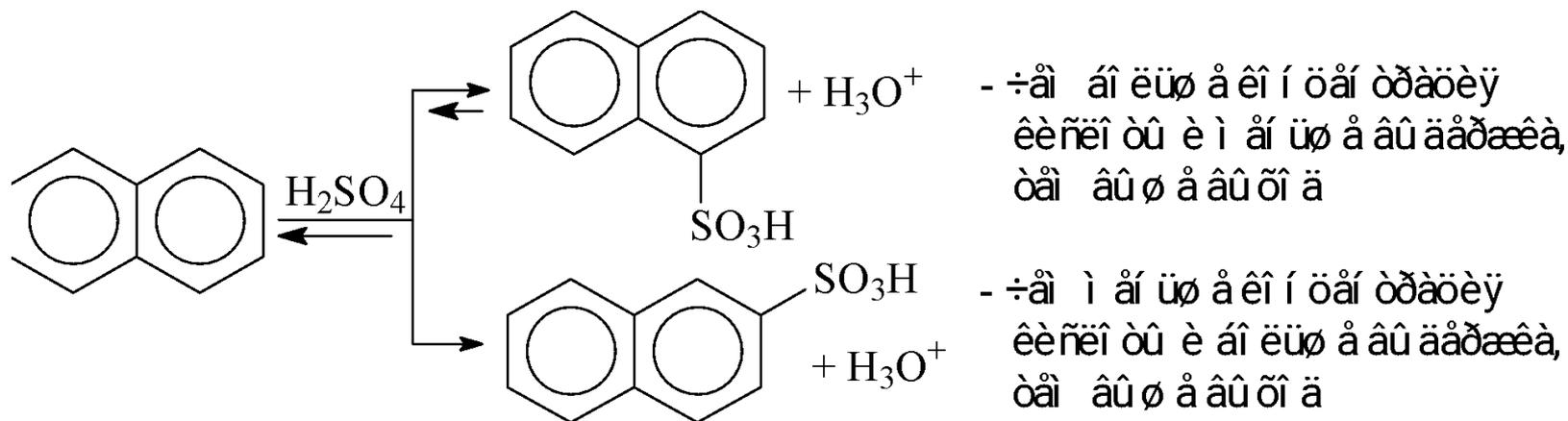
## - «π-Сульфирования» ( $\pi_c$ )

- **минимальную концентрацию** серной кислоты (выраженную в %  $\text{SO}_3$ ), при которой она еще способна сульфировать соединение.
- **За величину** «π-сульфирования» принимают концентрацию серной кислоты, при которой скорость образования продукта составляет менее 1 % за час.
- Эта величина полезна при определении **концентрации и массы реагента**, необходимых для сульфирования данного субстрата.
- **Минимальное количество** серной кислоты или олеума, необходимое для моносульфирования 1 моль соединения, может быть вычислено по формуле:

$$G = \frac{80(100 - \pi_c)}{C - \pi_c}$$

где  $C$  — начальная концентрация сульфорирующего агента в %  $\text{SO}_3$

# Влияние концентраций серной кислоты на направление реакции



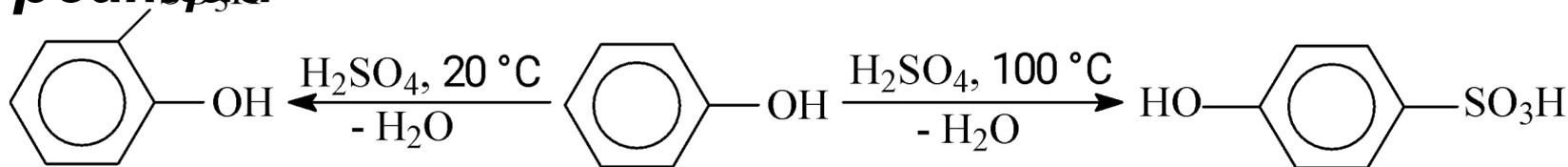
- Основная причина – **обратимость** процесса.
- Для получения  $\alpha$ -нафталинсульфокислоты рационально применять 100% кислоту, чтобы уменьшить содержание воды в реакционной массе и **предотвратить десульфирование** продукта реакции.
- При получении  $\beta$ -нафталинсульфокислоты следует брать серную кислоту, содержащую воду, чтобы способствовать гидролизу побочного  $\alpha$ -изомера ( $\beta$ -изомер в этих условиях не десульфировается).

### 3. Влияние температуры реакции

#### А. Температурный коэффициент:

- Для бензола и его гомологов в зависимости от энергии активации, *повышение температуры на каждые 10 °С увеличивает скорость сульфирования в 1,5—2 раза.*

#### Б. Влияние температуры на направление реакции



- Сульфирование фенола серной кислотой при комнатной температуре - образуется преимущественно *орто*-изомер, а при 100 °С — *пара*-изомер. Наконец, при избытке реагента возможно полизамещение и окисление.

**В. В зависимости от активности субстрата и желательного направления реакции** процесс ведут в одних случаях с *нагревом*, а в других — с *охлаждением* реакционной массы.

# Основные недостатки сульфирования



1. Малая концентрация электрофильных частиц;
  2. Быстрое снижение скорости реакции (вследствие разбавления кислоты реакционной водой);
  3. Отсутствие возможности сульфирования малоактивных субстратов;
  4. Окислительные и агрессивные свойства реакционной среды;
  5. Технологические и экологические трудности на стадии выделения продукта (избыток реагента требует больших количеств нейтрализующих средств, усложняет технологию и образует большое количество отходов).
- Некоторые **недостатки можно устранить** удалением образующейся воды из реакционной массы и другими методами («Сульфирование в парах» «Сульфирование запеканием»).

# «Сульфирование в парах»

- предполагает азеотропную отгонку воды из реакционной массы, либо с избытком *летучего* субстрата (бензолом, толуолом и др.), либо (в случае *высококипящих* углеводородов) со специально введенным в реакционную массу инертным азеотропным агентом (хлороформом, лигроином и др.).

При сульфировании бензола «в парах»:

+ а) *снижается расход серной кислоты в 1,8 раза* по сравнению с обычным сульфированием;

б) *сохраняется концентрация сульфирующих частиц* в течение всего процесса;

- а) *снижается скорость сульфирования* (вследствие уменьшения концентрации  $H_2SO_4$  в реакционной массе);

б) процесс идет при *более высокой температуре*, необходимой для эффективного удаления воды.

# «Сульфирование в парах»

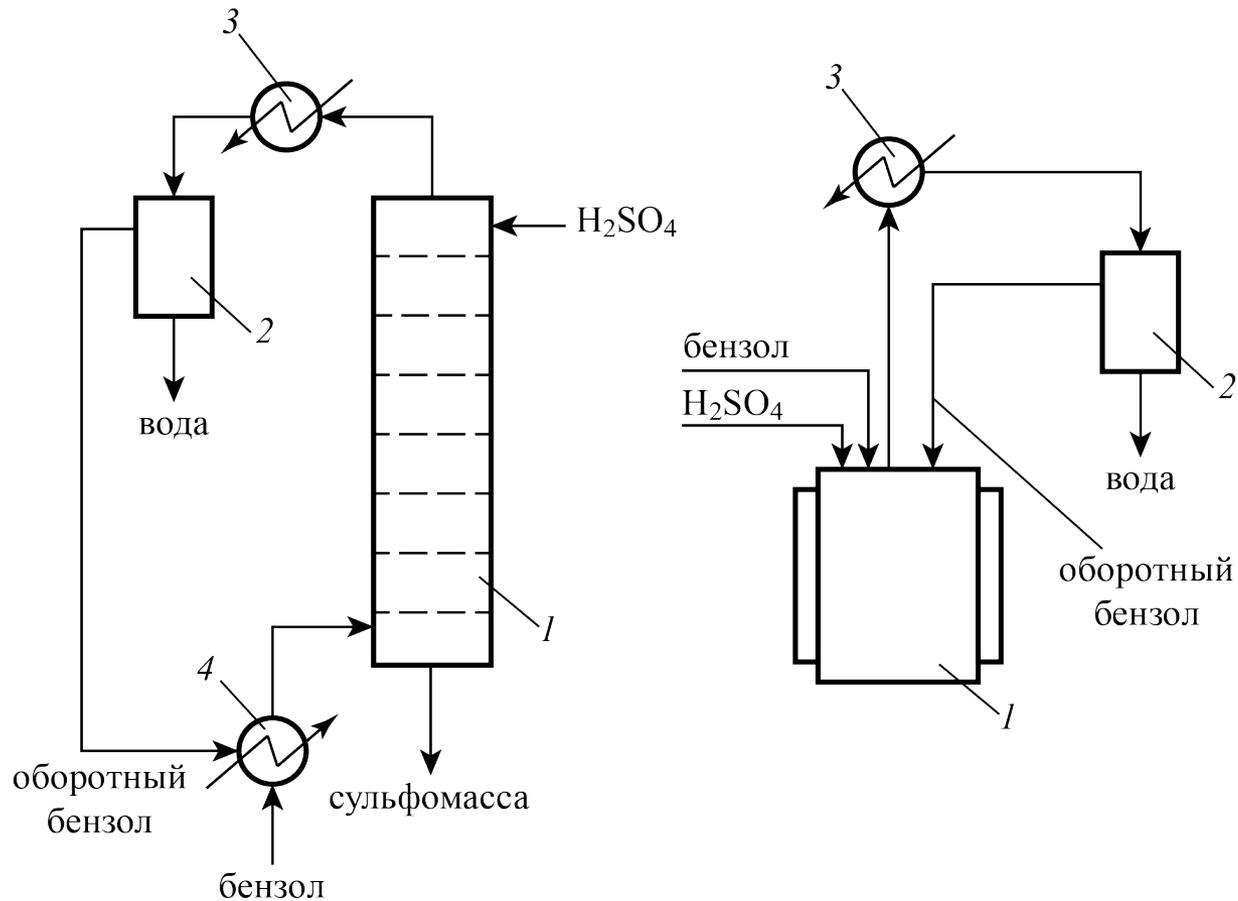
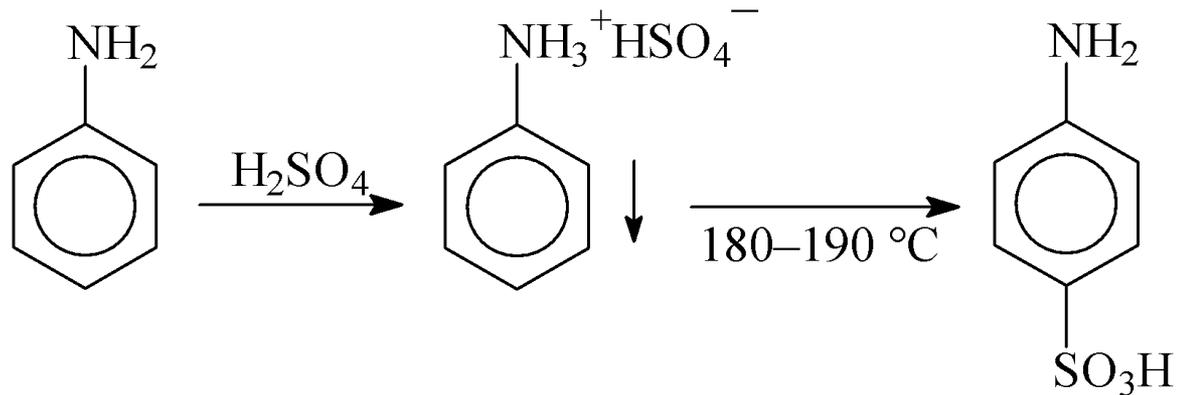


Рис. 1. Аппаратурные схемы непрерывного и периодического сульфирования бензола «в парах» 1 — реактор, 2 — сепаратор, 3 — холодильник, 4 — испаритель

# «Сульфирование запеканием»

- Применяют для сульфирования ароматических аминов.
- Сначала из амина и разбавленной серной кислоты получают соль, которую выделяют и нагревают до 180—190 °С («запекают»). При этом образуется *p*- или *o*-аминоссульфо кислоты. Раньше «запекание» соли осуществляли в специальных печах.
- В настоящее время сульфат амина нагревают в среде полихлорбензолов: Первоначально азеотропно отгоняют воду. Затем реакционную массу выдерживают при 180 °С и отгоняют растворитель. Далее добавляют раствор NaOH и отгоняют с острым паром остатки полихлоридов и ароматического амина. Соль продукта остается в аппарате.

# «Сульфирование запеканием»



## **Недостатки метода:**

- ограниченность (применяется только для сульфирования - ароматических аминов);
- энергоемкость;
- многостадийность.

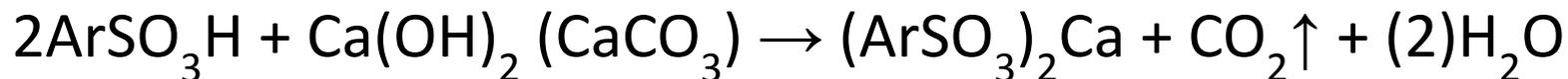
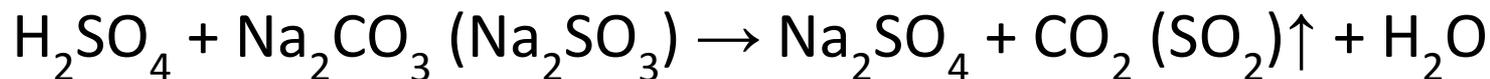
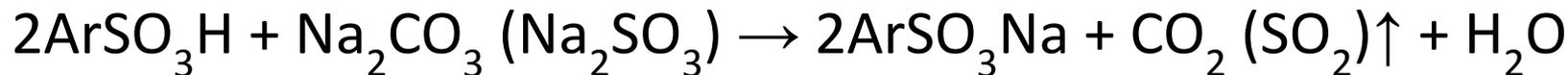
**Достоинства** – экологичность и возможность использования эквивалентное количество кислоты разной концентрации.

# Способы выделения аренсульфокислот. Химизм

Сульфокислоты обычно хорошо растворяются в сульфомассе, поэтому их чаще всего *выделяют в виде солей* после нейтрализации реакционной массы.

**Нейтрализующими агентами** обычно являются: сода, сульфит натрия, мел, известь и щелочь.

**Химизм** процесса нейтрализации сульфомассы:



# Технология выделения

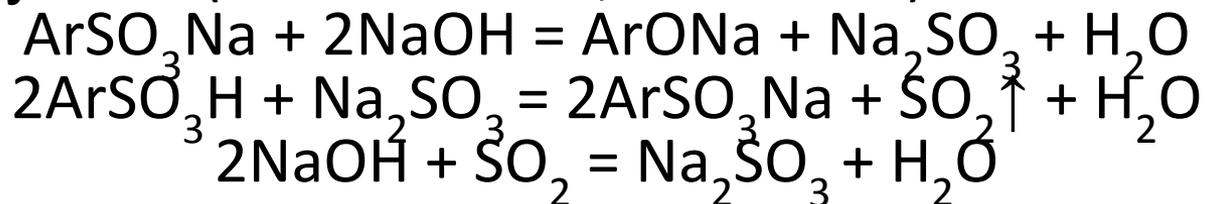
## аренсульфокислот

•Образующиеся соли могут находиться в одной фазе (в растворе или в осадке), поэтому при **выборе** нейтрализующего агента следует это учитывать.

•При разделении **натриевых солей** требуются многочисленные их переосаждения, упаривания и фильтрации растворов, что связано с энергетическими и временными затратами, с коррозией оборудования.

•**Недостаток** нейтрализации солями сернистой и угольной кислот - *выделение газов*. Возможен выброс реакционной массы.

•**Нейтрализация сульфитом** выгодна только в производствах, где комбинируются процессы сульфирования и щелочного плавления продуктов сульфирования. Отходы производств взаимно используются (токсичность, экология):



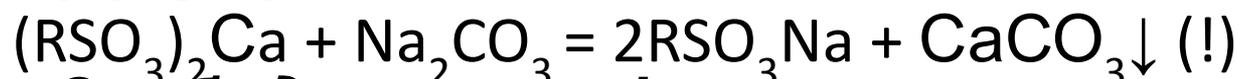
# Технология выделения

## аренсульфокислот

- Мел и известь - дешевое сырье, а кальциевые соли сульфокислот, как правило, растворимы в воде, что позволяет избавиться от неорганических солей.

При нейтрализации сульфомассы известью не образуется углекислый газ, но мел дешевле, и при его использовании образуется легко фильтрующийся осадок. Раствор, полученный после фильтрации осадка, упаривают и осаждают аренсульфонат кальция.

Перевод кальциевой соли в натриевую осуществляют по схеме:



- **Свободные сульфокислоты** выделяют с помощью ионообменных смол, либо хлороводорода.

- **Таким образом**, стадия выделения продукта сульфирования часто оказывается технологически более сложной и дорогой, чем стадия сульфирования (спокойная, хорошо управляемая реакция, коррозия оборудования незначительная).

# СУЛЬФИРОВАНИЕ ОЛЕУМОМ И СЕРНЫМ АНГИДРИДОМ

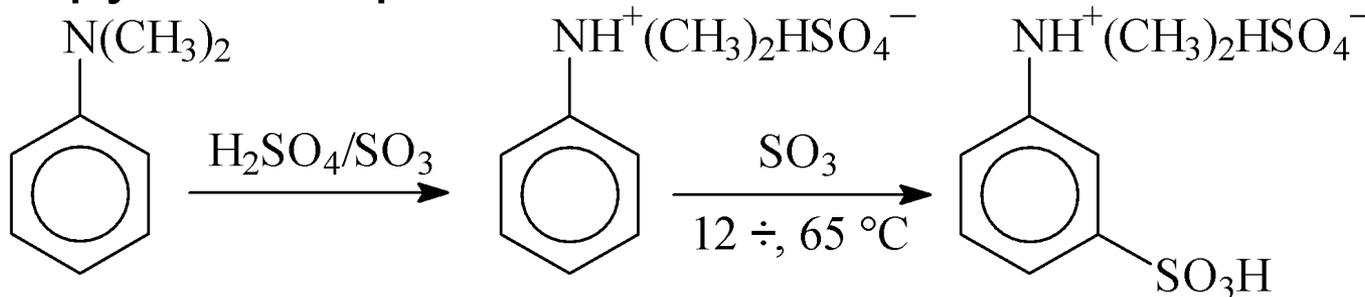
- Методы отличаются **универсальностью** и **большой активностью**, которая сохраняется до конца процесса. Это объясняется высокой концентрацией электрофильных частиц ( $\text{SO}_3$  и  $\text{HSO}_3^+$ ), и отсутствием реакционной воды:



**Недостатки:** возможны **побочные реакции** (окисление, образование дисульфокислот, сульфонов и др.), поэтому их чаще всего используют в случае малоактивных аренов, устойчивых к окислителям;

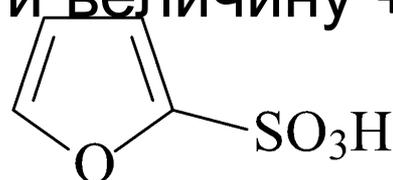
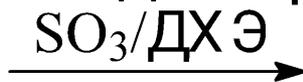
- **Серный ангидрид** в отсутствие жидкого разбавителя использовать **технологически сложно**.

- **При сульфировании анилинов олеумом** сульфогруппа направляется в м-положение:

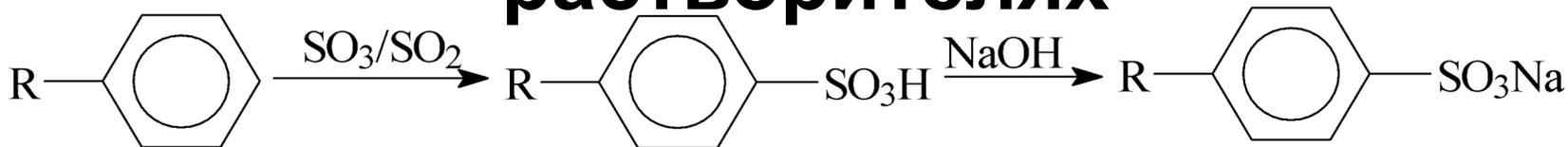


## 2. Сульфирование аренов растворами $\text{SO}_3$ в инертных растворителях

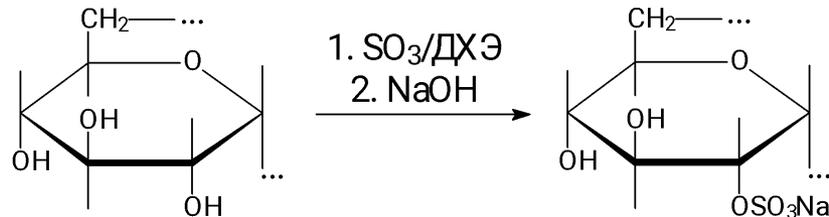
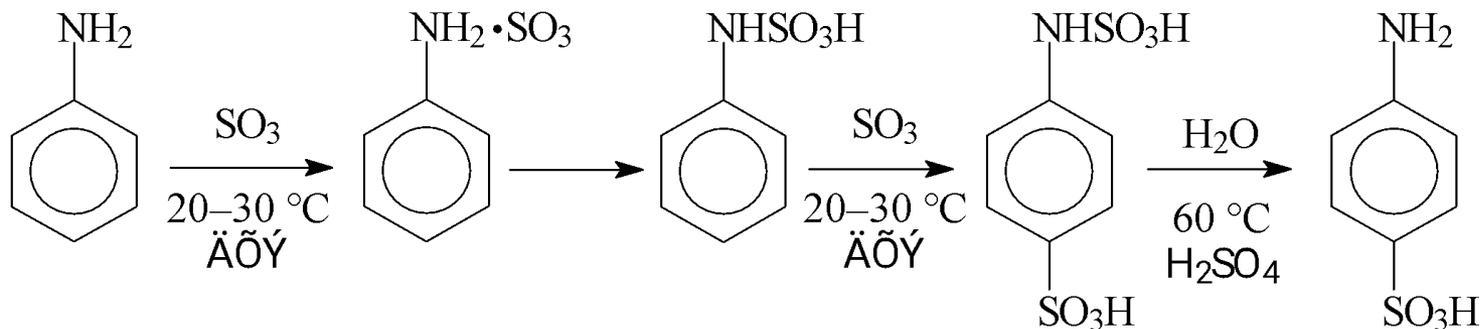
- **Метод универсальный**, позволяет сульфировать лабильные и ацидофобные соединения, без дезактивации аминов, пиридина и др. субстратов, создавать практически безотходные производства.
- **Растворители:** жидкий  $\text{SO}_2$ , полихлорэтаны, метиленхлорид и др.
- Сульфирование аренов **идет по механизму  $S_E$** , при этом электрофилом является  $\text{SO}_3$ .
- **Активность** серного ангидрида зависит от полярности среды, которая влияет на поляризацию молекулы триоксида серы и величину  $+\delta$  заряда на атоме серы.



# Примеры сульфирования аренов растворами $\text{SO}_3$ в инертных растворителях

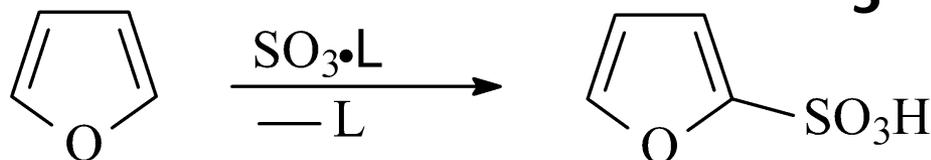


- Синтез ПАВ,  $\text{SO}_2$  хороший растворитель ( $-10^\circ\text{C}$ ), отвод тепла испарением растворителя.

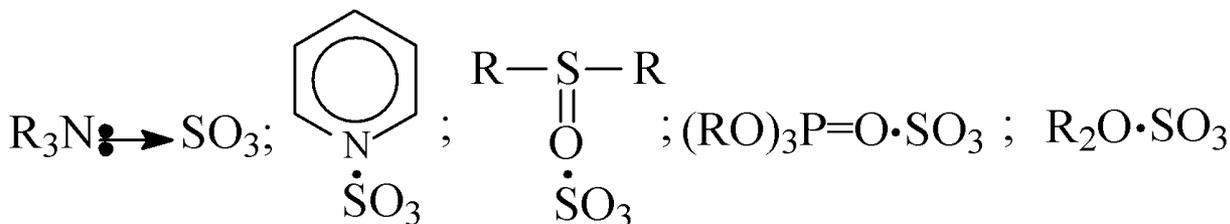


Сульфатирование полисахаридов, температура  $-5-0^\circ\text{C}$

### 3. Сульфирование комплексными соединениями $SO_3$



Óâäèè÷èââàòñÿ óñîî é÷èâî ñòù êî ì ï èäèññî â



Óâäèè÷èââàòñÿ äâäèèöèî í í àÿ ñî î ñî áí î ñòù êî ì ï èäèññî â

- **Позволяет** сульфировать **лабильные** и **ацидофобные** активные соединения.
- **Устойчивость** комплексов **повышается** с увеличением электронодонорных свойств лиганда, но **активность уменьшается**.
- $E^+$ :  $L \cdot SO_3$  - в случае устойчивых и мало диссоциируемых комплексов и  $SO_3$  - легко диссоциируемый комплекс.