

Кафедра химической технологии лекарственных веществ (ХТЛВ)

- Зав.кафедрой -

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

- Курс «Общая химическая технология»

- Лектор -

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

Учебные материалы

- 1. Полный курс лекций, установочные лекции (текст и презентация)
- 2. Вопросы – программы - МК (10), КР (3), 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

МЕТОДЫ СУЛЬФИРОВАНИЯ И НИТРОВАНИЯ

- Существуют разные методы введения сульфо- и нитрогрупп в молекулу органического соединения, но в промышленности наиболее широко применяют **реакции сульфирования и нитрования** - прямое замещение атома водорода на сульфо- или нитрогруппу.
- Различают **С-, N- и O-сульфирование и нитрование** в зависимости от того, у какого элемента замещается атом водорода. O-Сульфирование называют также **сульфатированием**.
- Сульфо- и нитрогруппы находятся **в молекуле многих ценных лекарственных веществ** (сульфаниламиды, левомецетин и др.). Кроме того, сульфо- и нитросоединения являются **промежуточными продуктами** в синтезе лекарственных веществ и витаминов.

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:

-бензол и более активированные арены - серная кислота;

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

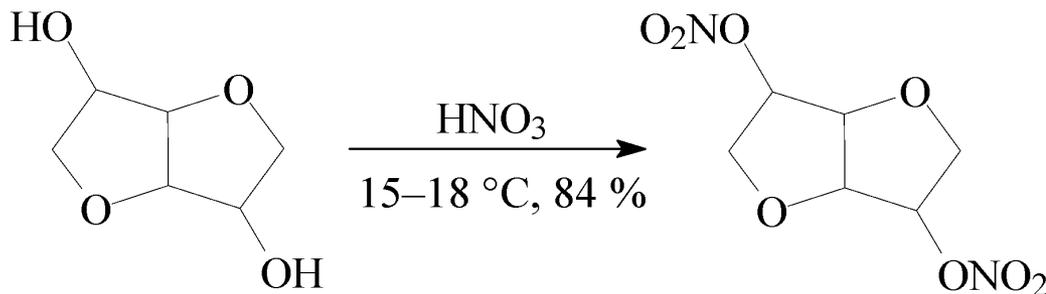
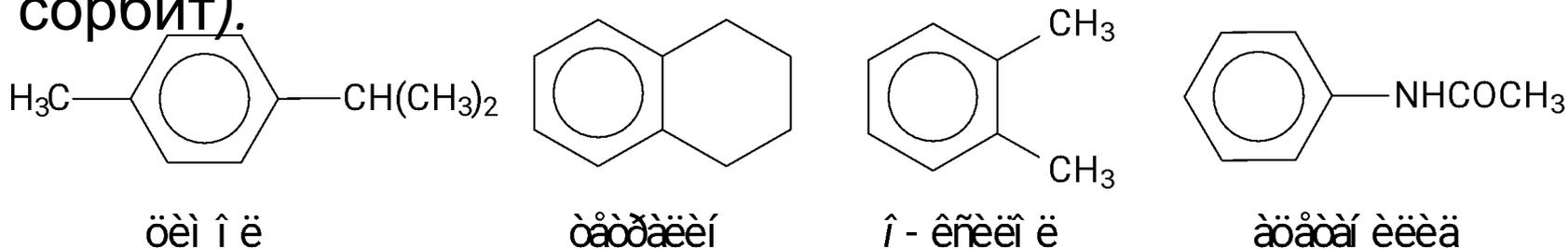
А - электроакцепторный заместитель



Основные нитрующие агенты:

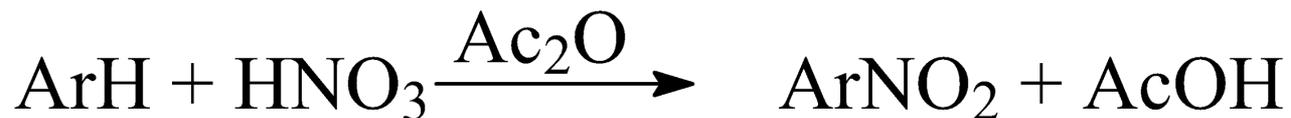
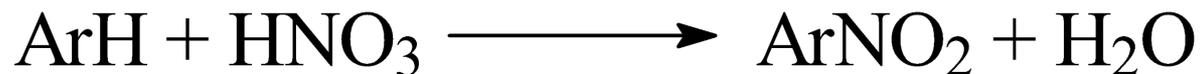
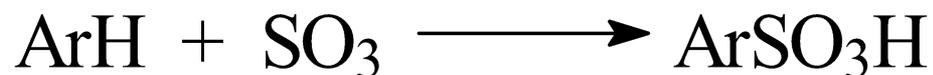
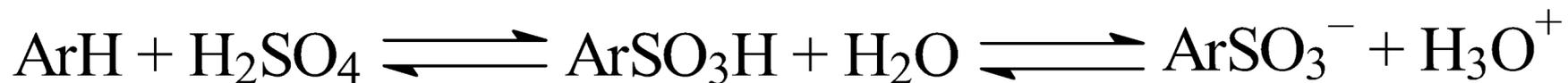
- **азотная кислота и ее смеси** с различными реагентами, чаще всего, с кислотами (серной, уксусной, уксусным ангидридом).

Азотную кислоту применяют, как правило, для нитрования **активированных аренов**, либо для **O-нитрования** (*p*-цимол, тетралин, ксилол, ароматические амины после защиты аминогруппы, сорбит).



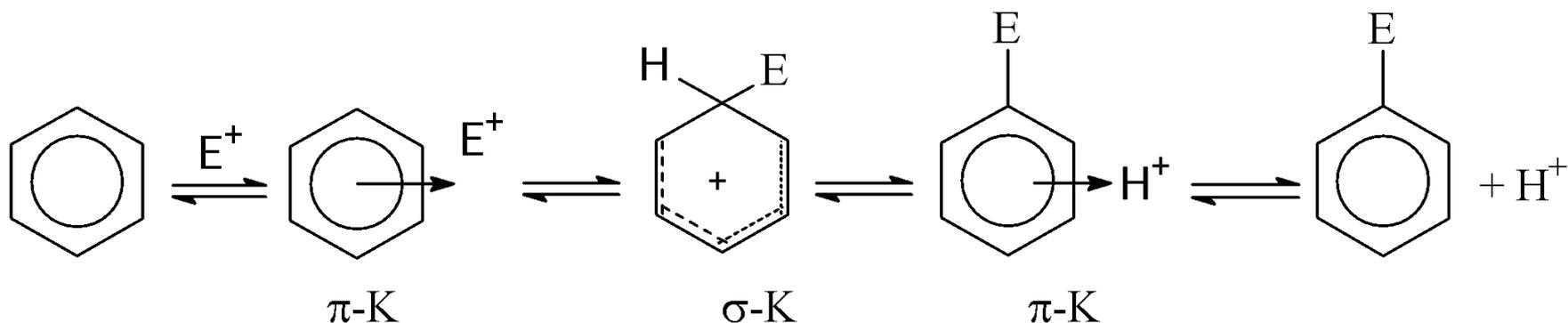
Схемы сульфирования и нитрования аренов

Химические схемы (в зависимости от типа используемого реагента):

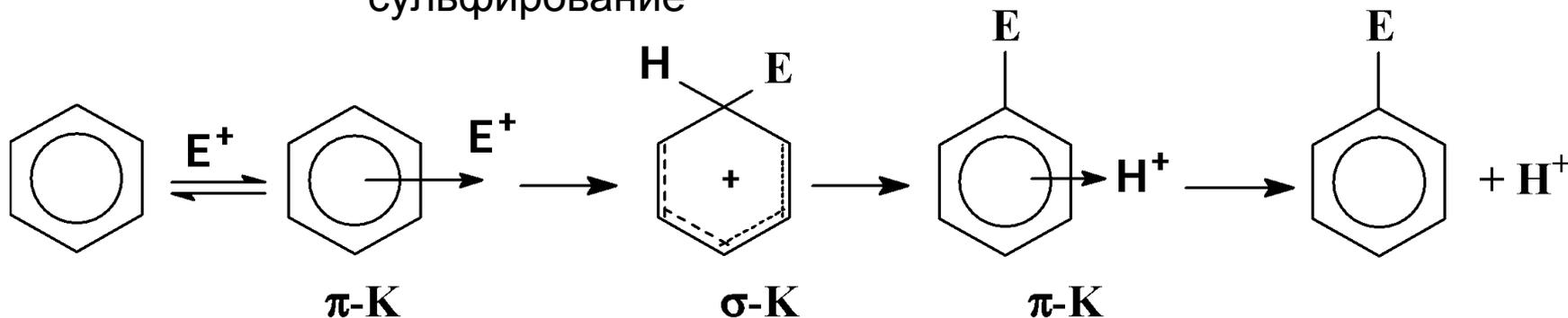


МЕХАНИЗМ СУЛЬФИРОВАНИЯ И НИТРОВАНИЯ АРЕНОВ

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



Процесс обратимый -
сульфирование



Процесс необратимый -
нитрование

МЕХАНИЗМ СУЛЬФИРОВАНИЯ И НИТРОВАНИЯ АРЕНОВ

- Отличием сульфирования от реакции нитрования является ее **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 сульфотриоксида** концентрация протона крайне низка и реакция сульфирования практически необратима

Скорость и направление реакции

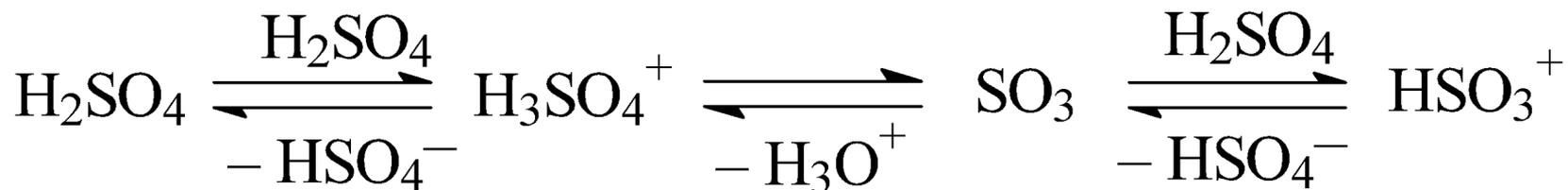
- в большой степени определяется строением субстрата, т. е. устойчивостью σ -комплекса (**кинетический фактор**), однако при сульфировании серной кислотой направление реакции, в связи с её обратимостью, может зависеть и от устойчивости продуктов реакции (**термодинамический фактор**)
- Электронодонорные (Д) заместители в арене облегчают прохождение реакции, а электроноакцепторные (А) — затрудняют.



Если принять скорость нитрования бензола за единицу, то относительная скорость нитрования толуола в тех же условиях будет 24,5, хлорбензола — 0,03, а нитробензола — $6 \cdot 10^{-8}$.

Сульфорирующие частицы

- поляризованные молекулы и катионы $\text{H}_3\text{SO}_4^+ < \text{SO}_3$, S_2O_6 , $\text{S}_3\text{O}_9 < \text{HSO}_3^+$ (в порядке возрастания активности),
- которые **имеются** в серном ангидриде или **образуются** в олеуме и при диссоциации кислоты:

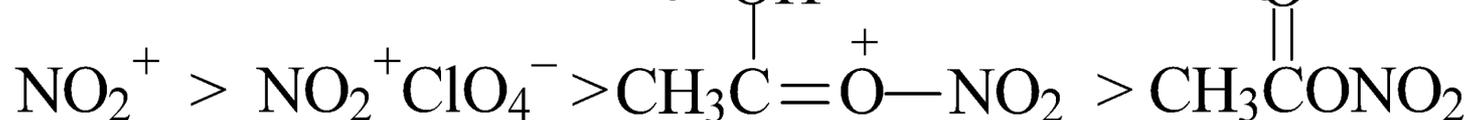


- Сама H_2SO_4 **не является электрофилом** и не способна сульфировать органические соединения.
- Молекулы органического соединения могут одновременно взаимодействовать **с разными электрофильными частицами**, и реакция может протекать *по нескольким схемам*.

Нитрующие частицы

- **нитроний-катион** NO_2^+ , в виде сольватированного иона в протонных растворителях; **соли нитрония** ($\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$), в виде сольватированной ионной пары в дипольных апротонных растворителях (например, в сульфолане и т. п.); **ацетилнитрат** ($\text{CH}_3\text{COONO}_2$) **и его протонированная форма** в среде уксусного ангидрида.

- **Активность** частиц уменьшается в ряду:



- **Нитроний-катион** NO_2^+ встречается чаще всего. Схема его образования в случае чистой азотной кислоты и смеси ее с серной кислотой имеет вид:



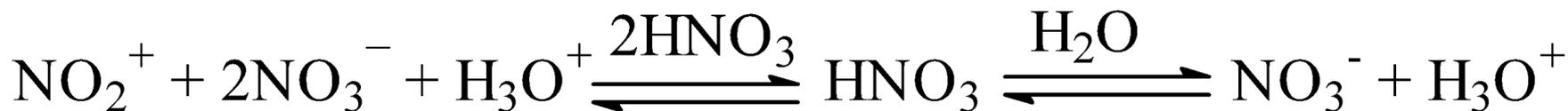
Тепловой эффект

- **сульфирования аренов серной кислотой**, рассчитанный по закону Гесса, ~ **73 кДж/моль** (является суммой экзотермического процесса взаимодействия SO_3 с субстратом и эндотермического — диссоциации H_2SO_4 с образованием SO_3). В реальном процессе ~ **150 кДж/моль**, за счет теплоты разбавления серной кислоты реакционной водой.
- **сульфирования серным ангидридом** (олеумом) высок и составляет около **200 кДж/моль** (нет затрат на образование SO_3).
- **нитрования** 150 кДж/моль, но **скорость** реакции значительно больше сульфирования, поэтому нитрование является *быстрой, необратимой и экзотермической реакцией*, менее селективной, чем процесс сульфирования, вследствие меньшего размера и большей активности атакующей частицы.

ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ И НИТРОВАНИЯ АРЕНОВ КИСЛОТАМИ

1. Сульфирование серной кислотой, обычно, протекает как *гомогенная* реакция. Наоборот, **нитрование** является *гетерогенным* процессом.

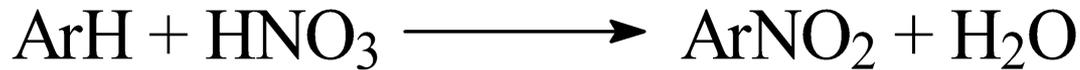
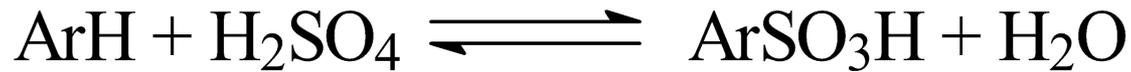
2. Влияние концентраций кислот, которые диссоциируют по следующим схемам:



- **Чем больше концентрация** кислоты (меньше воды), тем в большей степени равновесие смещается влево, больше образуется электрофильных частиц и *тем быстрее идет реакция*.

Реакционная вода

- **образуется** в результате реакций



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

- **Добавление серной кислоты к азотной связывает** воду и способствует образованию нитроний катиона NO_2^+ .



- **Фактор нитрующей активности** (ФНА) - минимальная концентрация отработанной серной кислоты, обеспечивающая полное использование азотной кислоты

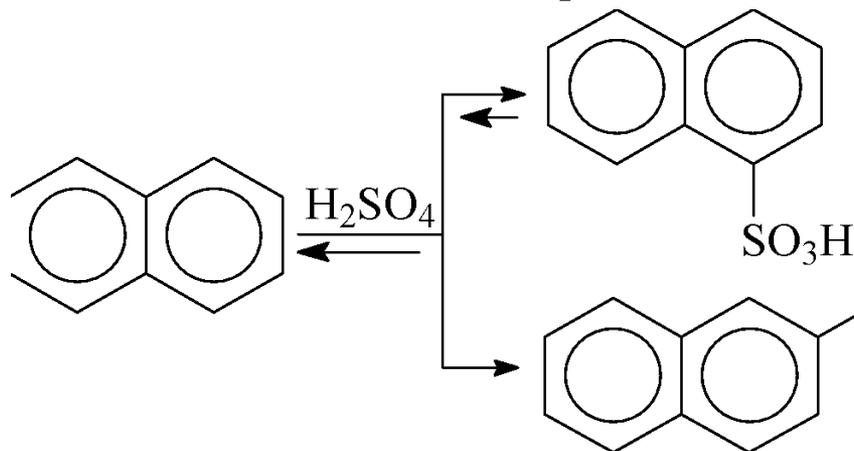
- «π-Сульфирования» (π_c)

- **минимальную концентрацию** серной кислоты (выраженную в % 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 % SO_3

Влияние концентраций серной кислоты на направление реакции



- ÷àì áí ëüø á êí í öáí òðàöèÿ
êèñèí òù è ì áí üø á âú ääðæèà,
òàì âúø á âú õí ä

- ÷àì ì áí üø á êí í öáí òðàöèÿ
êèñèí òù è áí ëüø á âú ääðæèà,
òàì âúø á âú õí ä

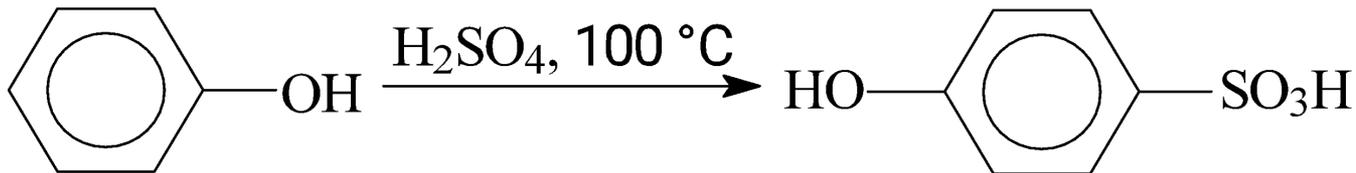
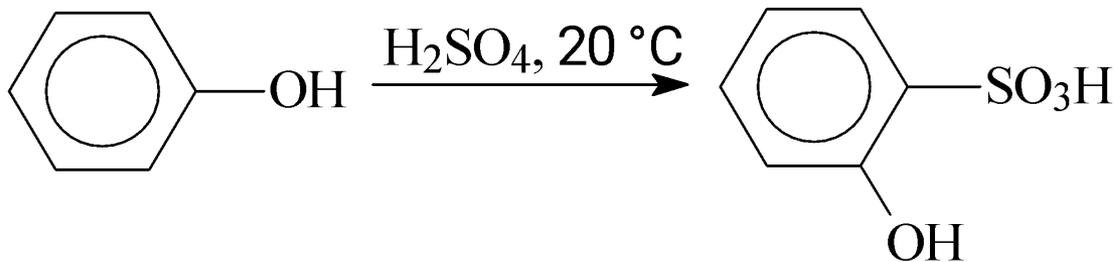
- Основная причина – **обратимость** процесса.
- Для получения α-нафталинсульфо кислоты рационально применять 100% кислоту, чтобы уменьшить содержание воды в реакционной массе и **предотвратить десульфирование** продукта реакции.
- При получении β-нафталинсульфо кислоты следует брать серную кислоту, содержащую воду, чтобы способствовать гидролизу побочного α-изомера (β-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.*
- В *гетерогенных процессах нитрования* температурный коэффициент зависит от *диффузии*, и, следовательно, от перемешивания. Повышая интенсивность перемешивания реакционной массы, можно перевести реакцию в кинетическую область и увеличить его до 2—3.

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 (причина - сольватация и активность E⁺).

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

Г. Особенности теплового режима процесса нитрования

Скорость процесса значительная и в единицу времени выделяется ***большое количество тепла***, что может быть причиной самопроизвольного неуправляемого повышения температуры и скорости реакции (взрыв!).

Вопросы отвода тепла реакции имеют решающее значение при организации производства.

Обращают особое внимание на:

а) ***размер и оформление теплообменной поверхности*** нитратора;

б) обеспечение высокого ***коэффициента теплопередачи***;

в) необходимость предварительного ***охлаждения реагентов***;

а также на ***организацию*** процесса смешения реагентов — правильный ***выбор порядка слива компонентов***.

Отвод тепла процесса нитрования

Для увеличения скорости отвода тепла

- предварительно охлаждают ***исходные реагенты***,
- *нитраторы* помимо рубашки обычно имеют ***дополнительные теплообменные элементы*** (диффузоры, змеевики). Это уменьшает полезную емкость нитратора, но позволяет проводить процесс с большей скоростью. В ряде случаев применяют выносные теплообменники.
- ***Подачу охлаждающей жидкости*** во внутренний змеевик целесообразно вести, засасывая ее с помощью вакуума для того, чтобы в случае течи змеевика вода не попадала в реакционную массу.

Другие параметры процесса нитрования

А. Модуль ванны — отношение объемов кислотного и органического слоев (характеристика гетерогенных процессов):

$$\text{Модуль ванны} = \frac{V_{\text{кислотного слоя}}}{V_{\text{органического слоя}}} = 1,5 - 4$$

Увеличение объема кислотного слоя повышает общую скорость гетерогенного процесса нитрования, так как

а) в нем максимальная концентрация нитроний-катиона;

б) растворимость углеводорода в смеси кислот значительно больше, чем растворимость NO_2^+ в углеводороде.

- Обычно **величина модуля** ванны составляет 1,5—4.

Б. Интенсивность перемешивания гетерогенной массы ($v_{\text{пер}}$)

$$\uparrow v_{\text{пер}} \rightarrow \uparrow S_{\text{р.ф.}} \rightarrow \uparrow v_{\text{диф.}} \rightarrow \uparrow v_{\text{р.}}$$

до $v_{\text{диф.}} > v_{\text{р.}}$ – (кинетическая область),
где: $S_{\text{р.ф.}}$ – поверхность раздела фаз;
 $v_{\text{диф.}}$ – скорость диффузии;
 $v_{\text{р.}}$ – скорость реакции.

- Используют *пропеллерную* или *турбинную мешалку*.
- **Остановка мешалки** при нитровании **опасна**, идет расслоение реакционной массы: $\downarrow S_{\text{р.ф.}} \rightarrow \downarrow v_{\text{диф.}} \rightarrow \downarrow v_{\text{р.}}$, и при продолжающейся загрузке реагентов они накапливаются в аппарате. Последующий пуск мешалки может привести к взрыву из-за высокой скорости реакции, с большим выделением тепла.
- Существуют специальные устройства, прекращающие подачу реагентов в случае остановки мешалки.

В.Порядок слива компонентов

- ***Прямой*** – к субстрату приливают нитрующую смесь
- ***Обратный*** – к реагенту приливают субстрат
- ***Параллельный*** – в реактор одновременно подают субстрат и реагент
- Скорость выделения тепла регулируется скоростью смешения реагентов.
- Первые два способа используются при периодическом ведении процесса, а третий — при непрерывном.
- Достоинства и недостатки см. самостоятельно

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 из этих **недостатков можно устранить** удалением образующейся воды из реакционной массы и другими методами («Сульфирование в парах» «Сульфирование запеканием») – см. самостоятельно.

Основные недостатки нитрования HNO_3

- низкая **концентрация** нитроний-катиона; быстро теряется **реакционная способность** при разбавлении реакционной водой; более сильное **окислительное действие** азотной кислоты на субстрат и оборудование по сравнению с нитрующей смесью; большой **расход** азотной кислоты обычно в 1,5 раза выше теоретического.

Устранение недостатков (уменьшение окислительных свойств кислоты и увеличение концентрации NO_2^+):

- чем **выше концентрация азотной кислоты и ниже температура**, тем реакция идет быстрее и меньше сопровождается окислением, а также применяют нитрование
- с использованием **кислот Льюиса** ($\uparrow \text{NO}_2^+$);
- в среде инертного органического растворителя** (\downarrow окислительное действие; регулирование концентрации NO_2^+ , катализ сильными кислотами);

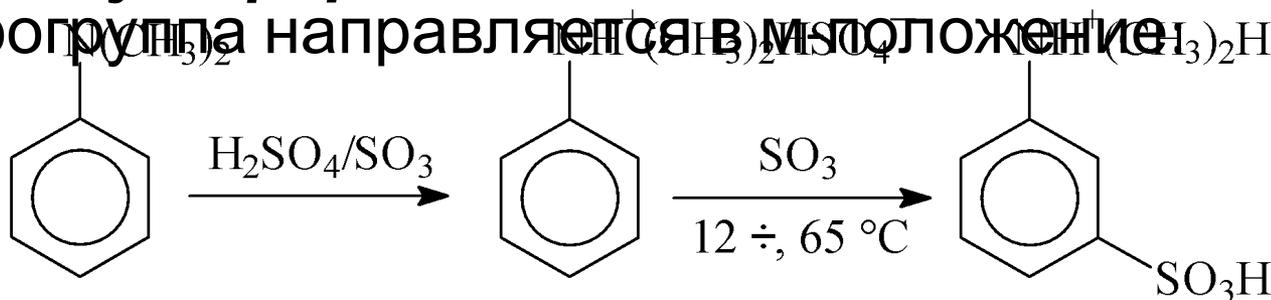
ДРУГИЕ МЕТОДЫ СУЛЬФИРОВАНИЯ И НИТРОВАНИЯ

1. Сульфирование олеумом и серным ангидридом отличаются *универсальностью* и *большой активностью*, которая сохраняется до конца процесса. Это объясняется высокой концентрацией электрофильных частиц (SO_3 и HSO_3^+), и отсутствием реакционной воды:

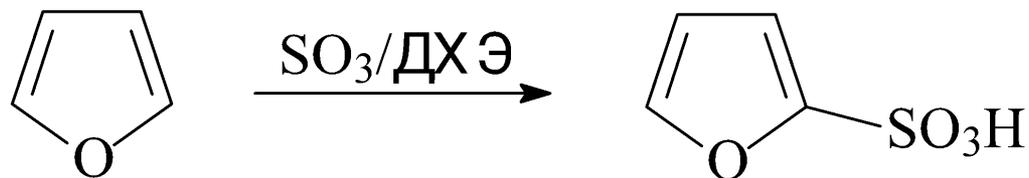
$$\text{ArH} + \text{SO}_3 \longrightarrow \text{ArSO}_3\text{H}$$

Недостатки: возможны *побочные реакции* (окисление, образование дисульфокислот, сульфонов и др.), поэтому их чаще всего используют в случае малоактивных аренов; **серный ангидрид** в отсутствие жидкого разбавителя использовать *технологически сложно*.

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

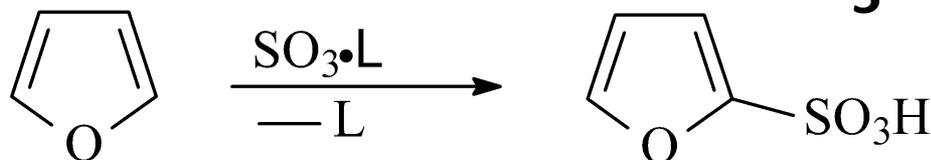


2. Сульфирование аренов растворами SO_3 в инертных растворителях

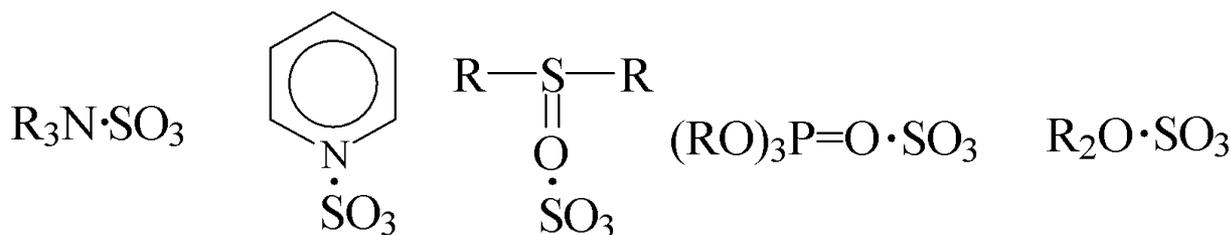


- **Метод универсальный**, позволяет сульфировать *лабильные* и *ацидофобные* соединения, без дезактивации аминов, пиридина и др. субстратов, создавать практически *безотходные* производства.
- **Растворители:** жидкий SO_2 , полихлорэтаны, метиленхлорид и др.
- Сульфирование аренов *идет по механизму S_E* , при этом в неполярных средах (1,2-дихлорэтан) и мольном соотношении реагентов в качестве электрофила помимо SO_3 выступает продукт его взаимодействия с образовавшейся сульфокислотой $\text{ArSO}_3\text{SO}_3\text{H}$ — пиросульфат.

3. Сульфирование комплексными соединениями SO_3



← Óâãèè÷èââââñü óñî é÷èâî ñòü êî ì ï èâèñî â



Óâãèè÷èââââñü ðââèèèî í í àü ñî î ñî áí î ñòü êî ì ï èâèñî â →

- **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

Самостоятельно:

- **1. Способы выделения аренсульфокислот.**
- **2. Сульфирование аренов «в парах», «запеканием».**
- **3. Нитрование аренов смесью азотной и серной кислот.**
- **4. Нитрование аренов смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида.**
- **5. Нитрование аренов и алканов разбавленной азотной кислотой.**
- **6. Типовой процесс выделения нитропродуктов.**