

Учреждение образования
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Я. М. Каток

**ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ХИМИЧЕСКОГО
СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Тексты лекций для студентов специальности
1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов»
специализации 1-48 02 02 01 «Промышленная технология
лекарственных препаратов»

Минск 2017

УДК 661.12(075.8)

ББК 35.66я73

К29

Рассмотрены и рекомендованы редакционно-издательским советом
Белорусского государственного технологического университета

Рецензенты:

доцент, кандидат химических наук,

доцент кафедры биоорганической химии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Ф. Ф. Лахвич;

ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук,

исполняющий обязанности заведующего лабораторией

биополимерных капсулированных структур ГНУ «Институт химии
новых материалов НАН Беларуси»

Ж. В. Игнатович

Каток, Я. М.

К29 Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ: тексты лекций для студентов специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов» / Я. М. Каток. – Минск : БГТУ, 2017. – 149 с.

Тексты лекций предназначены для организации как аудиторной, так и самостоятельной проработки теоретического материала при изучении дисциплины. Издание построено на основных методах органического синтеза, в каждом из которых даны примеры из области химического синтеза биологически активных веществ, показана связь теории и лабораторной практики с основными аспектами осуществления рассматриваемых реакций в промышленности. Материал курса основан на знании студентами органической, общей, неорганической химии. Усвоение дисциплины поможет студентам понимать химическую сущность процессов в синтезе биологически активных веществ, анализировать их основные свойства и делать выводы о качестве полученных соединений.

УДК 661.12(075.8)

ББК 35.66я73

© УО «Белорусский государственный
технологический университет», 2017

© Каток Я. М., 2017

1. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

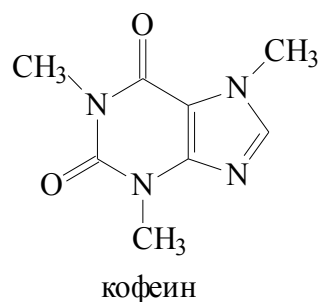
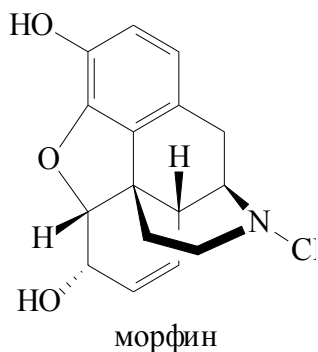
Биологически активные вещества (БАВ) – химические вещества, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определенным группам живых организмов (в первую очередь – по отношению к человеку, а также по отношению к растениям, животным, грибам и др.) или к отдельным группам их клеток (рис.1). Физиологическая активность веществ может рассматриваться как с точки зрения возможности их медицинского применения, так и с точки зрения поддержания нормальной жизнедеятельности человеческого организма либо придания особых свойств (таких, например, как повышенная устойчивость к болезням).



Рис. 1. Классификация биологически активных веществ

Алкалоиды – сложные азотсодержащие органические соединения природного, преимущественно растительного происхождения, обладающие свойствами оснований и сильным специфическим физиологическим действием. Например, морфин, кофеин, кокаин, стрихнин,

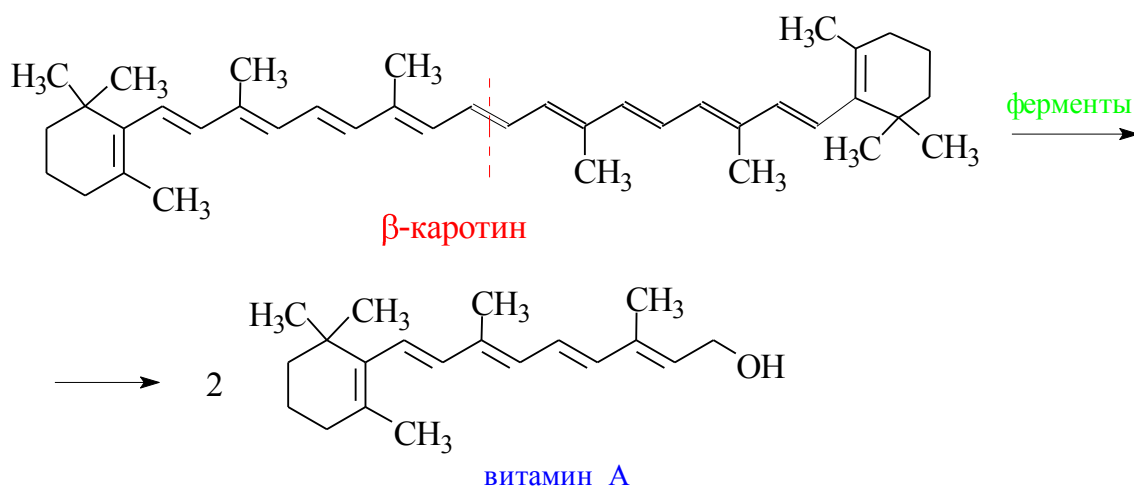
хинин. Медицинское применение алкалоидов и их препаратов очень разнообразно, так как каждому алкалоиду присуще свое специфическое действие, часто очень ценное и порой ничем не заменимое. Первый изолированный алкалоид, морфин, был выделен в 1804 г. из опийного мака.



Витамины – в переводе дословно означают «амины жизни» – биологически активные органические вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Большинство из них поступает в организм человека с пищей в виде витаминов как таковых или их предшественников-провитамин. Они участвуют во всех процессах обмена веществ, предупреждают избыточное отложение холестерина на стенках кровеносных сосудов и имеют существенное значение для поддержания нормального состава крови и предупреждения физиологического увядания организма.

В настоящее время известно около 30 витаминов, из них подробно описаны физико-химические свойства и физиологическое значение витаминов: **A**, **B₂** (рибофлавина), **B₁** (тиамина), **B₆** (пиридоксина), **B₁₂**, **B₁₅**, **C** (аскорбиновой кислоты), **D**, **E**, **F**, **K**, **P** (рутина), **PP** (никотиновой кислоты), фолиевой, пантотеновой, 4-аминобензойной кислоты, холина, биотина и ряда других.

Например, превращение β -каротина (провитамина) в витамин **A** (ретинол) в живом организме можно показать уравнением

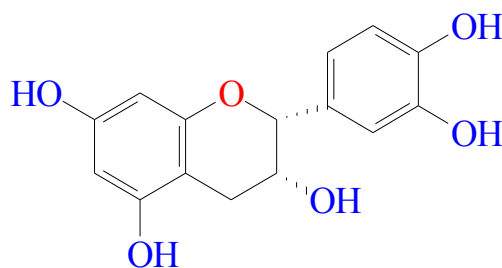


Гликозиды – сложные органические соединения растительного происхождения, состоящие из углеводной и не углеводной частей.

Содержатся во всех частях растений, легко расщепляются на моносахариды (глюкозу и фруктозу) и не углеводную часть (агликон) в присутствии воды и ферментов. В гликозидах характер лечебных свойств определяется преимущественно агликоном, но сахарный компонент также оказывает терапевтическое действие, влияя на их растворимость и всасываемость.

Пример: сапонины, гликозиды сердечные, флавоноидные коферменты, гликолипиды, гликопротеины, некоторые антибиотики.

Дубильные вещества, или таниды, содержатся почти во всех растениях в том или ином количестве и представляют собой безазотистые ароматические соединения, производные многоатомных фенолов. Особенно много их в коре дуба, ивы, в корневищах лапчатки, ягодах черники и черемухи, листьях чая. В прежние времена в России для обработки кожи пользовались корой дуба, а сам процесс называли дублением. Отсюда и произошло название этих веществ – дубильные. Дубильные вещества не ядовиты, имеют характерный вяжущий вкус, и многие из них обладают **Р**-витаминной активностью. При соприкосновении с воздухом дубильные вещества окисляются под влиянием особых ферментов и переходят в вещества, нерастворимые в холодной воде, окрашенные в темно-бурый или красно-бурый цвет (побурение разрезанных яблок, айвы, картофеля и др.). Например, дубильное вещество эпикатехин содержится в черном шоколаде.



Эпикатехин

Жирные масла – сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот. В состав жиров входят предельные и непредельные кислоты. Из предельных жирных кислот, часто встречающихся в составе жирных масел, можно указать на пальмитиновую, стеариновую, миристиловую, лауриновую и другие кислоты. Жирные масла образуются главным образом в семенах, только оливковое масло получается из мякоти плодов маслины. Они в воде не растворяются, с трудом растворяются в холодном спирте, более легко в горячем. В медицине используются преимущественно для наружного применения в качестве смягчительного средства (мази, кремы, мыла и др.). Например, мятное, тминное, коричное, гвоздичное, шалфейное масла обладают значительным бактерицидным свойством по отношению к кишечной палочке и патогенной кишечной флоре.

Эфирные масла – сложные смеси летучих веществ, главным образом терпеноидов и их производных, обладающих специфическим запахом. Некоторые из них имеют лекарственное значение, но большинство используется в парфюмерной и химической промышленности. Эфирные масла имеют различный химический состав, и физиологическое воздействие их на организм человека неодинаково. Например, эфирные масла, содержащиеся в корнях валерианы, действуют успокаивающе, другие масла улучшают работу сердца, усиливают выделение пищеварительных соков.

Полисахариды – сложные углеводы, многочисленная и широко распространенная группа органических соединений, наряду с белками и жирами необходимая для жизнедеятельности животных и растительных организмов. Они являются одним из основных источников энергии, образующихся в результате обмена веществ организма. В результате многих экспериментальных работ установлена многообразная биологическая активность полисахаридов растительного происхождения: антибиотическая, противовирусная, противоопухолевая. К полисахаридам относятся камеди, слизи, пектиновые вещества, инулин, клетчатка, крахмал.

Фитонциды (лук, чеснок, можжевельник и др.) – биологически активные сложные летучие органические соединения, образуются растениями как защитные средства. Содержатся в тканевых соединениях. С их помощью вырабатывается природный иммунитет к различным заболеваниям. Название «фитонциды» образовано из слов «фитон» – растение и «циды» – способность убивать другие организмы. Фитонциды не только исполняют роль самозащиты растений, они являются составной частью протоплазмы клеток и межклеточных веществ, участвуют в обмене веществ, в регуляции теплоотдачи, притоке кислорода.

Пигменты – красящие вещества растений, разнообразные по химическому составу и структуре. Пигменты, содержащиеся в растениях, в зависимости от их растворимости в воде могут быть разделены на две группы: растворимые в воде, находящиеся в соке растений (лепестках цветов, ягодах, фруктах и т. п.), и нерастворимые в воде – хлорофилл, каротин, присутствующие в хлоропластах клеток листьев зеленых растений. Хлорофилл содержится в пределах 0,6–1,2% от сухого веса листа. Хлорофилл не является химически индивидуальным веществом. Он состоит из двух соединений: сине-зеленого хлорофилла **a** ($C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$) и желто-зеленого **b** ($C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$), отличающихся различной степенью окисления, окраской и другими свойствами.

Хлорофилл по химическому строению – вещество, родственное пигменту крови человека (гемоглобину). Хлорофилл стимулирует обмен веществ, улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы, дыхательного центра, усиливает деятельность пищеварительных желез.

Флавоны – органические соединения гетероциклического ряда. Их производными являются флавоноиды (рутин, кверцетин, гесперидин и др.). Обычно они имеют желтый цвет («флавум» по-латински – желтый), плохо или совсем не растворяются в воде. Флавоноиды различаются своими физическими и химическими свойствами, поэтому им нельзя приписать какое-то единое действие, но для них характерны некоторые общие свойства: они помогают при нарушениях проницаемости капилляров, определенных нарушениях сердечной и сосудистой системы.

Гормоны (греч. – возбуждаю, побуждаю) – биологически активные вещества органической природы, вырабатываемые в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь, связываемые с рецепторами клеток-мишеней и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

Гормоны служат гуморальными (переносимыми с кровью) регуляторами определенных процессов в различных органах и системах.

Существуют: гормоны животных, которые лишены кровеносной системы (например, экдизоны круглых червей и др.), гормоны позвоночных (простагландины, эритропоэтин и др.), а также гормоны растений.

По химическому строению известные гормоны позвоночных делят на основные классы:

1. Стероиды.
2. Производные полиеновых (полиненасыщенных) жирных кислот.
3. Производные аминокислот.
4. Белково-пептидные соединения.

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ БАВ

2.1. Методы синтеза органических нитросоединений

в химической технологии биологически активных веществ

2.1.1. Общие сведения

Нитросоединениями называют органические вещества, содержащие в молекуле *нитрогруппу*. Различают С-, О- и N-нитрование (рис.2.)

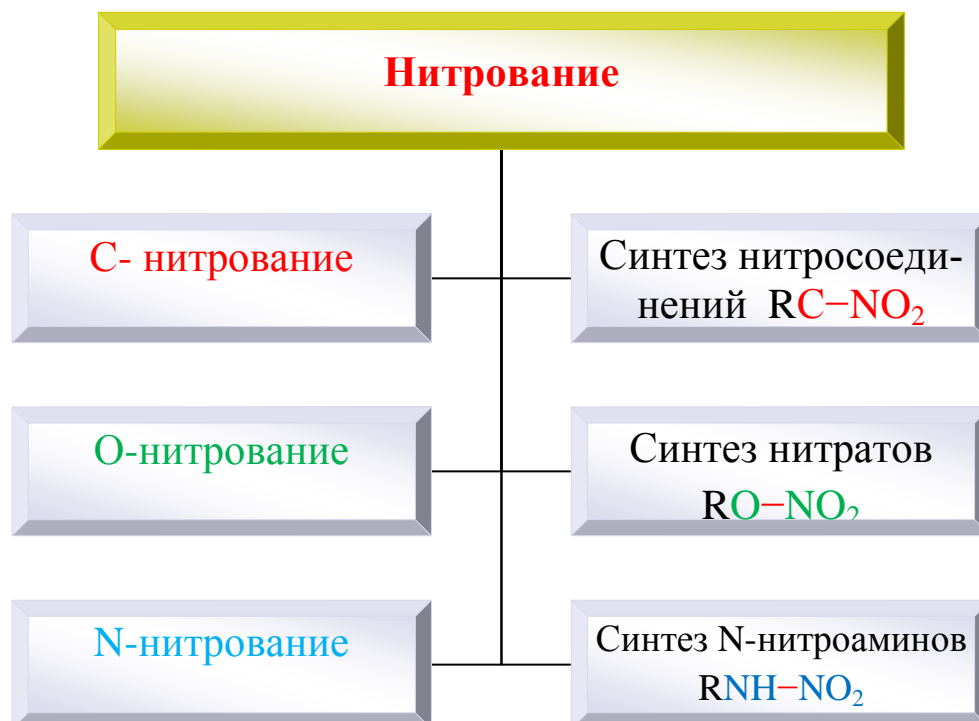


Рис.2. Классификация процесса нитрования органических соединений

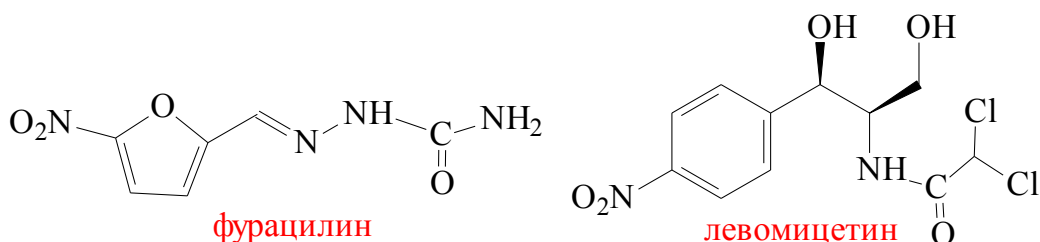
Субстратом в реакциях нитрования служат *карбоциклические* и *гетероциклические ароматические* соединения. *Алифатические* соединения нитруются значительно реже. Среди них чаще всего встречаются спирты, гликоли, полисахариды.

Нитрующими агентами являются азотная кислота и ее смеси с разными реагентами, чаще всего с кислотами. Основным *побочным процессом* при нитровании является *окисление*.

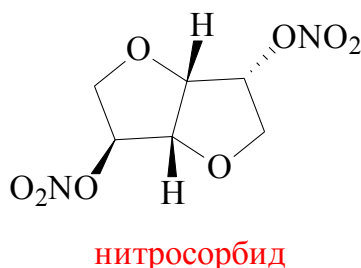
Другие способы получения нитросоединений (например, нуклеофильное замещение галогена) имеют значительно меньшее значение.

Нитросоединения – это жидкости или кристаллические вещества, плохо *растворимые* в воде, хорошо – в органических растворителях, большей частью *взрывоопасные*. Практически все нитросоединения *токсичны*. Вместе с тем нитрогруппа имеется в молекулах многих лекарственных веществ. И хотя биологическое действие этих препаратов определяется не только нитрогруппой, установлено, что нитрогруппа вмешивается в процессы **окислительного фосфорилирования** в организмах паразитов в большей степени, чем в соответствующие процессы в организме больного человека.

В связи с этим среди нитросоединений много противомикробных и противопаразитарных средств, например, *фурацилин*, *левомицетин*, *n-нитробензилпенициллин* и др.

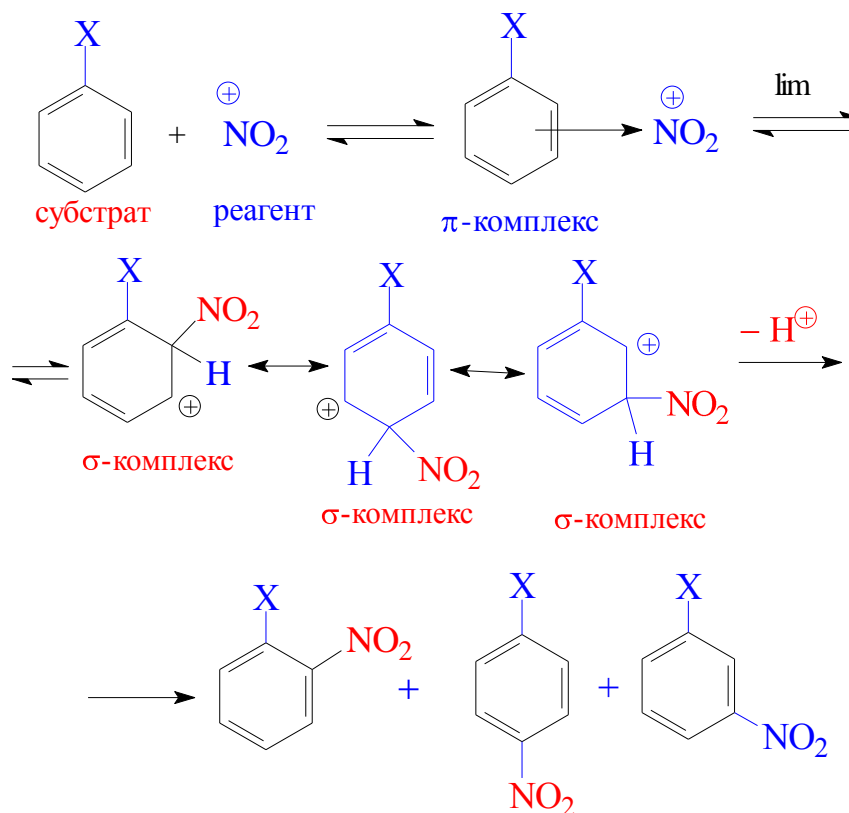


Органические нитраты обладают сосудорасширяющим и спазмолитическим действием на организм (нитроглицерин, нитросорбид).

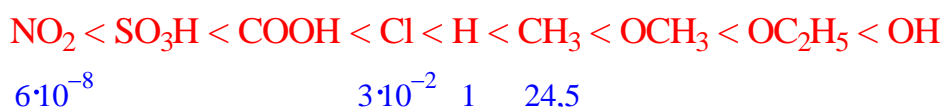


2.1.2. Механизм реакции нитрования ароматических соединений (S_E).

Процесс нитрования можно изобразить следующей схемой:



Скорость образования конечных веществ определяется переходом π -комплекса в σ -комплекс, а не отрывом протона от σ -комплекса (первичный кинетический изотопный эффект в реакциях нитрования равен единице) и сильно зависит от характера и расположения заместителей в кольце субстрата, которые увеличивают или уменьшают стабильность σ -комплекса:



Если принять скорость нитрования бензола за единицу, то относительная скорость нитрования толуола в тех же условиях будет 24,5; *трет*-бутилбензола – 15,5; бензилхлорида – 0,71; цианистого бензила – 0,35; хлорбензола – 0,03; а нитробензола – $6 \cdot 10^{-8}$.

При нитровании азотной кислотой в *инертных растворителях* реакционноспособных ароматических соединений лимитирующей

стадией является образование нитроний-катиона и не зависит от концентрации субстрата.

Для соединения с пониженной активностью лимитирующей будет стадия взаимодействия субстрата с реагентом.

В полярных растворителях концентрация нитроний-катиона велика, и скорость реакции определяется как концентрацией субстрата, так и концентрацией реагента.

В зависимости от условий азотная кислота образует следующие электрофильные частицы:

– нитроний-катион NO_2^{\oplus} , в виде сольватированного иона в протонных растворителях (*наиболее активный*);

– соли нитрония ($\text{NO}_2^{\oplus}\text{ClO}_4^{-}$), в виде сольватированной ионной пары в диполярных апротонных растворителях (сульфолан, диоксан и т.п.);

– ацетилнитрат ($\text{CH}_3\text{COONO}_2$) и его протонированную форму, при смешении азотной кислоты с уксусным ангидридом (*наименее активные*).

2.1.3. Влияние основных технологических параметров на процесс нитрования

1. **Концентрация кислоты.** Безводная азотная кислота содержит около 1% катионов нитрония, а в 95% – концентрация NO_2^{\oplus} падает почти до нуля. Добавление концентрированной H_2SO_4 к азотной смещает равновесие $\text{HNO}_3 + \text{H}^+ = \text{NO}_2^{\oplus} + \text{H}_2\text{O}$ вправо, и содержание нитроний-иона в таких смесях значительно выше, чем в чистой азотной кислоте. При концентрации H_2SO_4 90% степень диссоциации азотной кислоты – 100% (рис 3.).

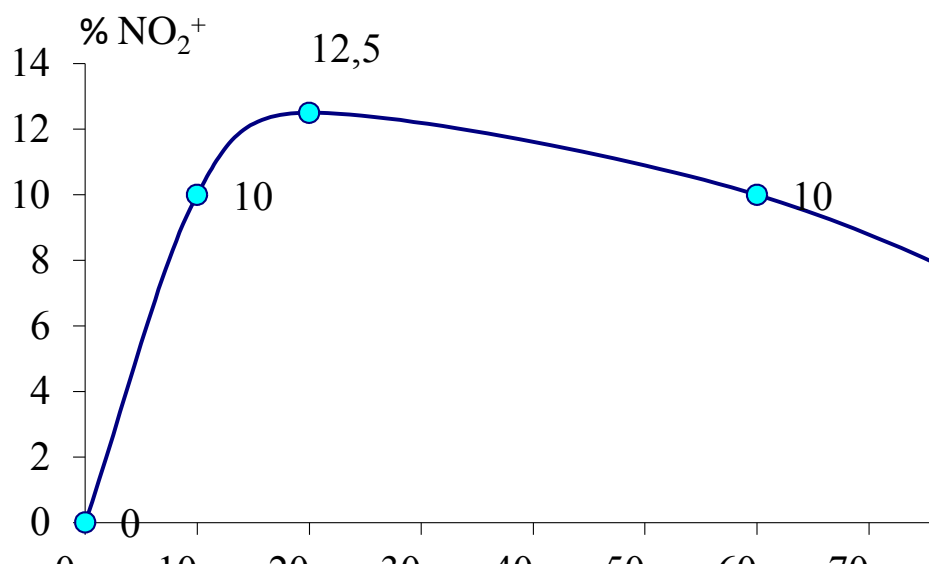


Рис. 3. Содержание нитроний-катиона в смесях серной и азотной кислот

Серная кислота в нитрующих смесях способствует превращению HNO_3 в NO_2^+ и связывает воду, смещая тем самым суммарную реакцию в сторону образования нитросоединения.

В связи с этим на практике используется такое понятие, как фактор нитрующей активности (ФНА), который численно равен минимальной концентрации отработанной серной кислоты, обеспечивающей полное использование азотной кислоты.

2. **Модуль ванны** – отношения объема кислотного и органического слоев.

Реакция нитрования – гетерогенный процесс, который протекает, в основном, в кислотном слое, так как в нем максимальная концентрация нитроний-катиона, и растворимость углеводорода в смеси кислот значительно больше, чем растворимость NO_2^+ в углеводороде.

Поэтому увеличение объема кислотного слоя приводит к увеличению общей скорости гетерогенного процесса нитрования. Обычно величина модуля ванны составляет 1,5–4.

3. **Интенсивность перемешивания**. При ее увеличении скорость процесса увеличивается до тех пор, пока скорость диффузии реагирующих веществ не станет больше их скорости химического взаимодействия (кинетическая область). Дальнейшая интенсификация перемешивания не влияет на скорость процесса.

4. **Температурный коэффициент** (Правило Вант-Гоффа) константы скорости нитрования около 3, т. е. при увеличении температуры на 10°C скорость реакции возрастает в 3 раза. Однако в гетерогенных процессах значительную роль играет диффузия, поэтому температурный коэффициент значительно ниже (1,5) и зависит от перемешивания. Повышая интенсивность перемешивания реакционной массы, можно перевести реакцию в кинетическую область и увеличить температурный коэффициент до 2–3.

5. **Тепловой эффект** (150 кДж/моль) и скорость процесса нитрования значительны, поэтому решающую роль в организации производства играет *скорость отвода тепла реакции*. В связи с этим важно аппаратное оформление процесса:

- а) размер и способ оформления теплообменной поверхности;
- б) обеспечение высокого коэффициента теплопередачи (материал реактора);
- в) необходимость предварительного охлаждения реагентов, а также правильный выбор порядка слива компонентов.

6. **Порядок слива компонентов** может быть: 1) прямой; 2) обратный; 3) параллельный.

Первые два способа используются при периодическом ведении процесса, а третий – при непрерывном.

Прямой слив: нитрующую смесь добавляют к нитруемому соединению. В химфармпромышленности этот способ является основным.

Преимущества: азотная кислота используется полностью. Основным продуктом является *мононитросоединение* (избыток углеводорода).

Недостатки:

– идут *побочные реакции* между субстратом и нитрозилсерной кислотой (NOHSO_4);

– процесс следует вести при низкой температуре, поэтому *скорость процесса невысокая*;

– теплообменная поверхность аппарата используется не рационально, так как объем углеводорода обычно меньше объема нитрующей смеси.

Обратный слив: к нитрующей смеси добавляют нитруемое соединение.

Преимущества: нитрование в избытке азотной кислоты идет быстрее, побочные комплексы (нитрозилсерная кислота) не образуются, поверхность теплообмена используется более рационально, более благоприятны тепловые условия процесса.

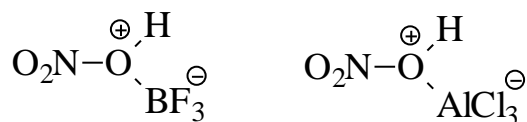
Недостатки – возможность образования *динитросоединений*, а также протекания *окислительных процессов* за счет избытка азотной кислоты.

При **непрерывном ведении процесса** и параллельном сливе компонентов достигаются наилучшие условия нитрования. Однако это требует более сложного аппаратного оформления процесса, а также обязательной механизации и автоматизации его.

7. **Время проведения процесса нитрования** во многих случаях лимитировано не кинетикой реакции, а возможной *скоростью отвода тепла* от реакционной массы. Вследствие этого интенсификация теплообмена может значительно сократить время проведения операции.

8. **Катализаторы** в процессах нитрования пока практически не используются.

Кислоты Льюиса, например, AlCl_3 , BF_3 , облегчают образование NO_2^\oplus и ускоряют нитрование аренов азотной кислотой и нитратами металлов в серной кислоте:



2.1.4. Нитрование смесью азотной и серной кислот

Этот метод наиболее часто используется в производстве лекарственных веществ и витаминов.

Преимущества метода:

- возможность применения стехиометрического количества азотной кислоты;
- почти постоянная концентрация NO_2^{\oplus} в широком диапазоне соотношений $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$;
- низкое окислительное действие азотной кислоты;
- низкая коррозия (или ее отсутствие) стальной и чугунной аппаратуры в серно-азотных нитрующих смесях;
- хорошая растворяющая способность серной кислоты, ее высокая температура кипения и теплоемкость.

1. **Приготовление нитрующей смеси.** Смешивают концентрированную серную кислоту ($\rho = 1,84$, 92–93%-ная кислота, моногидрат или олеум с содержанием SO_3 до 20%) с концентрированной азотной кислотой ($\rho = 1,4$ –1,5), (азотная кислота ($\rho = 1,52$) содержит около 99,67% HNO_3). При мононитровании берется избыток азотной кислоты ~5%, а при получении полинитросоединений 10–20%.

Концентрация серной кислоты должна быть тем выше, чем меньше реакционная способность субстрата и чем больше число нитрогрупп вводится в его молекулу.

Например, состав смеси для мононитрования толуола: 35% HNO_3 , 50% H_2SO_4 , 12% H_2O , а для введения второй нитрогруппы необходима безводная смесь, состоящая из 33% HNO_3 и 67% H_2SO_4 .

Состав нитрующей смеси строго определен в каждом конкретном случае. При этом к концу реакции на 1 моль H_2SO_4 должно приходиться не более двух молей воды, образующейся во время реакции и введенной с нитрующей смесью или нитруемым соединением.

Схема приготовления нитрующей смеси включает аппаратуру для отмеривания, смешения и хранения приготовленных смесей.

В качестве *смесителя* может быть использован любой аппарат, обеспечивающий интенсивное *перемешивание* жидкости и *отвод тепла*, выделяющегося в результате смешения кислот, внутренние поверхности которого защищены от кислой *коррозии* (рис.4).

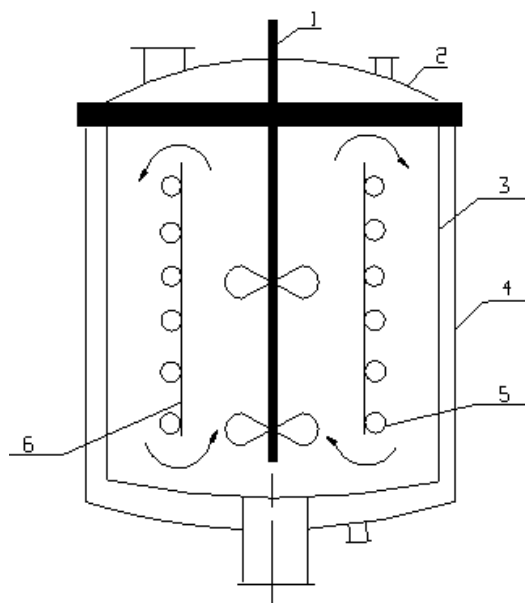


Рис. 4. Схема нитратора с рубашкой и змеевиком:

1 – мешалка; 2 – крышка; 3 – корпус нитратора; 4 – рубашка; 5 – змеевик; 6 – диффузор.

Интенсивное *перемешивание* компонентов осуществляется при помощи погружного *насоса*, механической мешалки или путем *барботирования* воздуха через реакционную массу. Однако воздух, барботируя через смесь кислот, вносит с собой влагу и выдувает из смеси некоторое количество окислов азота, снижая концентрацию азотной кислоты. Кроме того, барботеры весьма быстро разъедаются и выходят из строя.

Температура смеси не должна быть выше 35–40°C. Превышение приводит к частичному *разложению азотной кислоты* с образованием окислов азота. В случае использования отработанной кислоты, содержащей небольшое количество нитропродуктов и нитрозилсерную кислоту, повышение температуры может привести к ухудшению качества реакционной массы и *образованию взрывчатых полинитросоединений*, а также к *повышенной коррозии* аппаратуры.

Установку для смешения кислот большой производительности снабжают *выносным теплообменником*, что позволяет поддерживать температуру смеси на заданном уровне.

2. *Скорость добавления нитрующей смеси* к нитруемому веществу *определяется скоростью отвода тепла реакции* и зависит от теплообменной поверхности реактора. Поэтому для охлаждения *нитратора* помимо рубашки обычно имеют *дополнительные теплообмен-*

ные элементы, выполненные либо в виде внутренних двухстенных цилиндров (диффузоров), либо в виде змеевиков.

Подачу охлаждающей воды во внутренний змеевик целесообразно вести, засасывая ее с помощью вакуума для того, чтобы в случае течи змеевика вода не попадала в реакционную массу.

3. **Перемешивание** осуществляется быстроходной *пропеллерной или турбинной мешалкой*. Остановка мешалки при нитровании опасна, так как при отсутствии перемешивания реакция замедляется и в нитромассе накапливается нитрующий агент. При последующем пуске мешалки реакция пойдет очень бурно, с большим выделением тепла, что может привести к взрыву. Поэтому рекомендуется установка специальных устройств, следящих за исправностью мешалки.

В случае вязких реакционных смесей, например, при нитровании сульфокислот, используют типовые нитраторы с рубашкой и якорной мешалкой. Применение внутренних змеевиков и охлаждающих элементов нецелесообразно, так как на них может происходить кристаллизация реакционной массы. В этом случае поверхность теплообмена мала, и процесс идет очень долго. В данном случае интенсивность перемешивания не играет решающей роли, так как нитросульфопродукты и исходные сульфокислоты растворимы в нитрующей смеси и реакционная масса является гомогенной.

4. **Непрерывное проведение процессов** нитрования идет с большей скоростью, а реакционные массы, как правило, имеют очень малую вязкость. Это уменьшает количество *нитропродуктов*, одновременно находящихся в аппарате, и тем самым значительно увеличивает *безопасность* процесса, ликвидируются *затраты времени* на загрузку, выгрузку, осмотр аппарата, предварительное охлаждение продуктов и т. п. Это позволяет увеличить производительность аппаратуры в 10–15 раз.

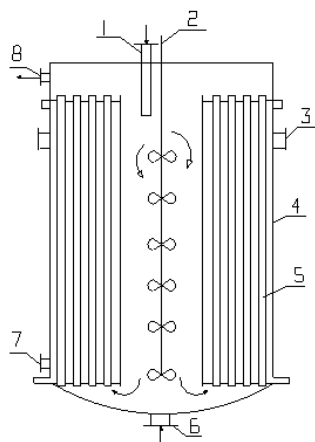


Рис. 5. Схема нитратора непрерывного действия:

1 – труба ввода углеводорода; 2 – мешалка; 3 – штуцер выхода охлаждающей воды; 4 – корпус аппарата (цилиндр); 5 – трубчатка; 6 – штуцер входа нитрующей смеси; 7 – штуцер входа воды; 8 – штуцер выхода продукта.

Одна из распространенных конструкций нитраторов непрерывного действия представляет собой цилиндрический сосуд, внутри которого размещена трубчатка, а в центральной широкой трубе – пропеллерная мешалка, работающая как осевой насос (рис.5). В межтрубном пространстве циркулирует охлаждающий рассол.

Субстрат подается сверху в центральную трубу. Во время движения по ней он предварительно охлаждается.

Внизу, при выходе из центральной трубы, сырье интенсивно перемешивается с подаваемой снизу нитрующей смесью, и эмульсия поднимается вверх по охлаждаемым трубкам.

Длина трубчатки и производительность реактора рассчитываются таким образом, чтобы за время прохода по трубчатке реакционная масса успела прореагировать.

Такой реактор работает в режиме, близком к режиму полного вытеснения. При изготовлении и эксплуатации таких реакторов особое внимание следует обратить на плотность соединения труб с трубной решеткой. Нарушение герметичности недопустимо, так как может явиться причиной проникновения хладагента в реакционную массу. Недостатком конструкции является также наличие патрубка в нижнем днище, что для аппарата, заполненного агрессивными жидкостями, нежелательно.

5. **Процесс выделения нитропродуктов** из реакционной массы (не только при нитровании меланжем) состоит из следующих стадий:

1) **Отстаивание, или сепарация**, реакционной массы для отделения нитропродукта от отработанной кислоты. Если нитропродукт является в обычных условиях жидкостью, то отстаивание проводят при температуре производственного помещения, а если твердым веществом, то при повышенной температуре, чтобы продукт находился в расплаве. При этом реакционную массу иногда предварительно разбавляют водой. Сепарацию можно проводить в отстойниках как периодического, так и непрерывного действия.

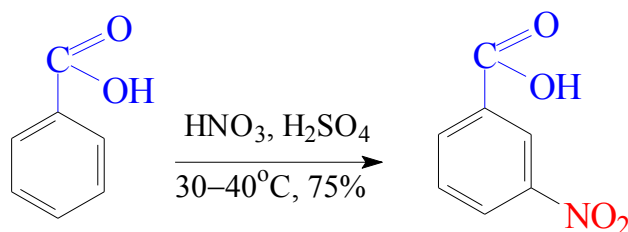
2) **Нейтрализация и промывка нитропродукта**, содержащего небольшое количество захваченных или растворенных кислот, разбавленным раствором соды или аммиака, и водой.

3) *Очистка* нейтрализованных и промытых жидких нитропродуктов перегонкой. Легко застывающие продукты кристаллизуют, гранулируют и сушат.

4) *Экстракция нитропродукта*, оставшегося в отработанной кислоте (после сепарации реакционной массы). Это позволяет увеличить выход целевого продукта и облегчить утилизацию отработанной кислоты.

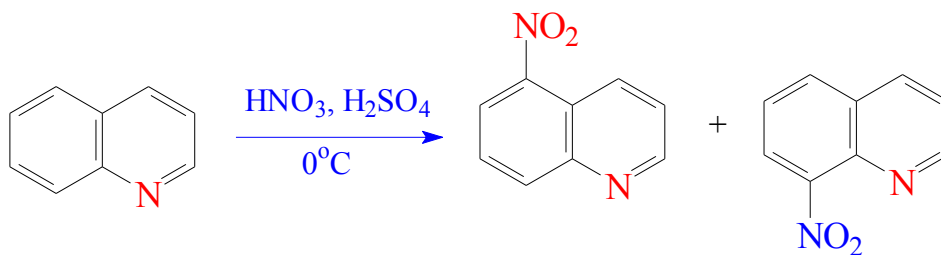
Примеры нитрования смесью азотной и серной кислот при получении химфармпрепаратов.

1. Соединения с *электроноакцепторными заместителями*, например *бензойную кислоту* (применяется в производстве билигностарента рентген контрастное вещество) нитруют меланжем (концентрированная азотная кислота, содержащая 7,5–9% H_2SO_4 и до 4,5% воды) при 30–40°C, выход целевого продукта 75%.



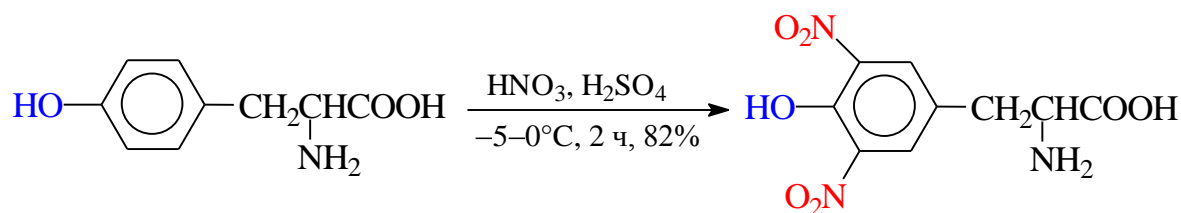
Пиридин и его производные нитруются крайне плохо вследствие протонирования по атому азота и дезактивации субстрата. Практического значения этот процесс не имеет.

Хинолин и изохинолин (особенно) нитруются значительно легче, давая смесь 5- и 8-нитрохинолинов с высоким выходом:

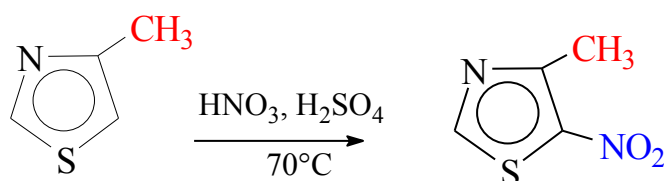


2. Нитрование *активных субстратов* связано с опасностью образования взрывоопасных ди- или тринитропродуктов, а потому должно проводиться при низких температурах с соблюдением необходимых мер предосторожности.

L-Тирозин (получение *тиронина*), вследствие высокой реакционной способности и легкой окисляемости субстрата, нитруют до 3, 5-динитротирозина при температуре $-5-0^{\circ}\text{C}$:



Азолы нитруются довольно трудно вследствие протонирования по гетероатому. *Тиазол* не нитруется даже в олеуме при 160°C . Однако их алкилзамещенные реагируют легко. Например, *4-метилтиазол* нитруется довольно легко при 70°C :



2.1.5. Нитрование концентрированной азотной кислотой.

Нитрование концентрированной азотной кислотой используется значительно реже, чем нитрование меланжем.

Достоинство метода – не надо регенерировать серную кислоту.

Недостатки:

- 1) низкая концентрация нитроний катиона;
- 2) быстро теряется реакционная способность при разбавлении водой, выделяющейся в процессе нитрования;
- 3) азотная кислота является сильным окислителем и реагирует с черными металлами;
- 4) расход азотной кислоты обычно в 1,5 раза выше теоретического.

Однако, учитывая относительно невысокую цену на азотную кислоту, высокую стоимость и малый тоннаж многих лекарственных веществ, этот метод нитрования часто используют на химфармпредприятиях, на которых экономически невыгодно организовывать регенерацию отработанной серной кислоты.

Устранение недостатков метода:

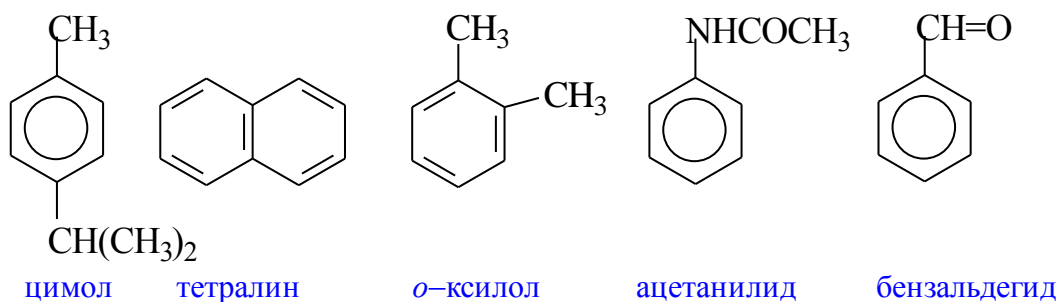
- 1) Для увеличения концентрации электрофильных частиц применяют кислоты Льюиса или небольшие количества минеральных кислот в качестве катализаторов. Например, добавка 0,001 моль/л H_2SO_4

увеличивает скорость нитрования бензола в нитрометане в 2 раза, а 0,01 – в 30 раз.

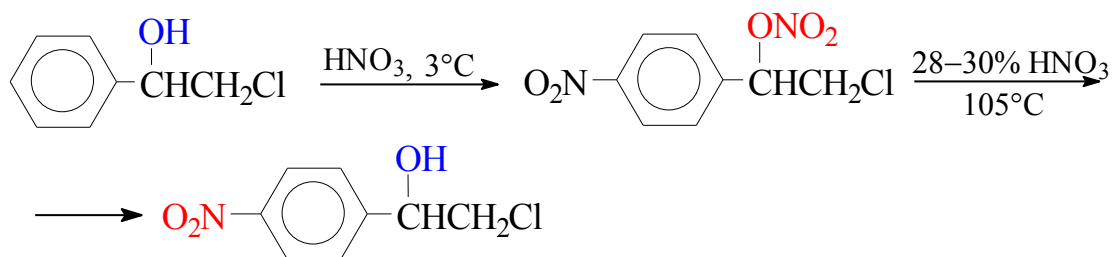
2) Нитрование проводят азотной кислотой в среде инертного органического растворителя. Это позволяет уменьшить окислительное действие азотной кислоты и регулировать концентрацию нитроний-катиона, а следовательно, и скорость реакции полярностью и количеством растворителя. Чем полярнее растворитель, тем быстрее идет реакция.

3) Нитрование концентрированной азотной кислотой с азеотропной отгонкой воды из реакционной массы идет при температуре кипения азеотропной смеси и постоянной концентрации электрофила, так как образующаяся в процессе реакции вода удаляется. Нитрование проводится минимально необходимым количеством азотной кислоты.

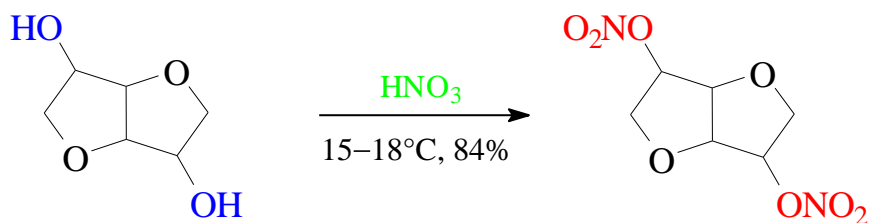
Этим методом нитруют *n*-цимол, тетралин, ксилол. Первичные ароматические амины нитруют после защиты аминогруппы. Ароматические альдегиды нитруют при охлаждении.



В синтезе *левомицетина* азотную кислоту используют при получении «нитроэфира» (3°C):



При получении *нитросорбида* используют 98%-ную азотную кислоту:



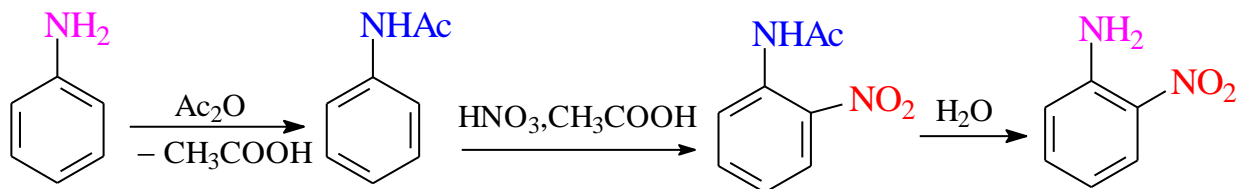
2.1.6. Нитрование смесью азотной и уксусной кислот

Достоинства метода:

- 1) низкая окислительная активность реагентов;
- 2) легко регулируется нитрующая активность реагентов, поэтому можно нитровать активированные арены;
- 3) нитрование в среде уксусной кислоты *более селективно*, чем в среде серной кислоты, и позволяет увеличить выход нитросоединения, не повышая температуру реакции.

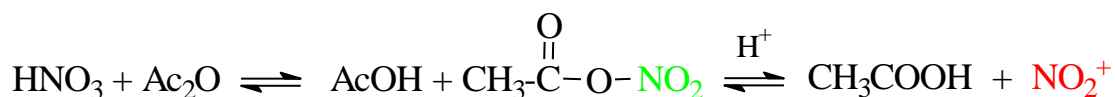
Этим методом нитруют активные арены: производные бензола (например, фенол, анилин, гидроксibenзальдегид, салициловую кислоту), производные нафталина (гидроксинафтойную кислоту) и другие.

Если при нитровании ацетанилида меланжем образуется главным образом *n*-нитроацетанилид, то при нитровании в среде уксусной кислоты в качестве основного продукта образуется *o*-нитроацетанилид.



2.1.7. Нитрование смесью концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом

Метод применяют для нитрования активных аренов, в том числе и ацидофобных соединений, применяют чаще, чем нитрование в уксусной кислоте. Нитрующие частицы образуются при взаимодействии уксусного ангидрида с концентрированной азотной кислотой. При этом реакция *катализируется* добавлением каталитических количеств серной кислоты:



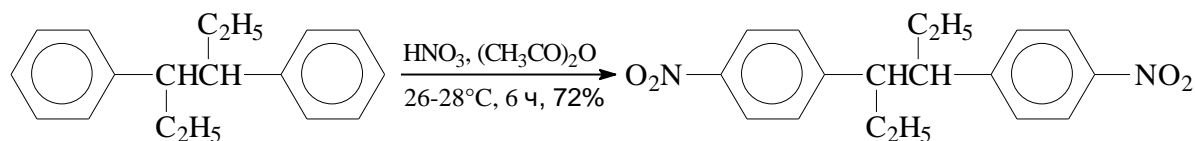
Степень превращения азотной кислоты в ацетилнитрат зависит от температуры. При 20°C превращение происходит на 75%, а при -10°C ацетилнитрат не образуется.

Достоинства метода: 1) высокая *концентрация* нитрующих частиц; 2) возможность нитрования малоустойчивых и *ацидофобных* соединений; 3) высокий *выход*; 4) замещение идет *селективно*, преимущественно в *о-положение*.

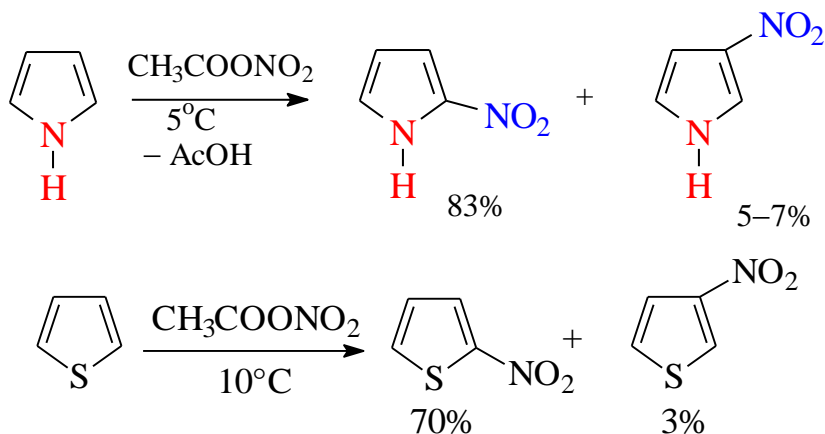
Основным недостатком является *опасность процесса*. Несоблюдение режима смешения азотной кислоты и уксусного ангидрида приводит к образованию не только ацетилнитрата, но и ряда *побочных продуктов*, обладающих взрывчатыми свойствами, в том числе тетранитрометана. Известны случаи, когда ацетилнитрат взрывался не только при нагревании, но и на холоде.

Метод используют:

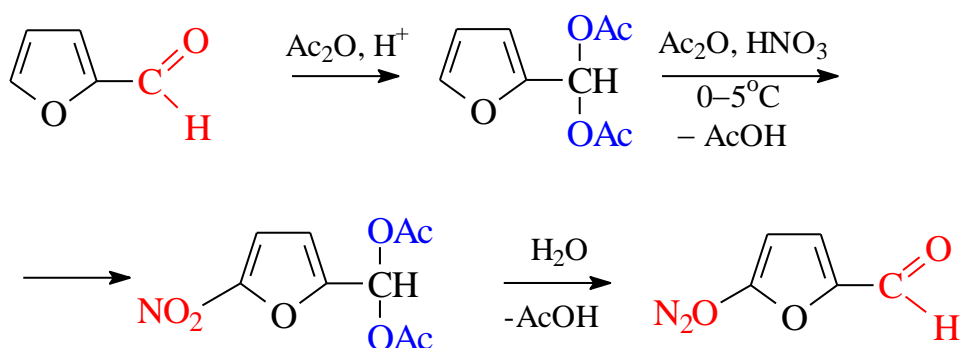
1. При нитровании *мезо-3,4-дифенилгексана* (получение курареподобного препарата *парамииона*):



2. При нитровании *пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом* и их производных. Фуран, пиррол и индол, которые в среде минеральных кислот расщепляются и образуют смолы, нитруются ацетилнитратом с высоким выходом при температуре до 5°C. Аналогично нитруется тиофен:

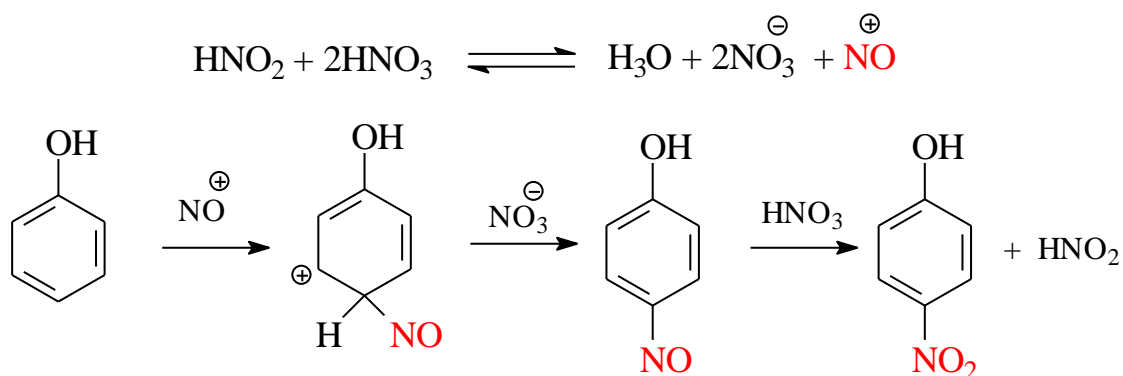


Нитрование *фурфурола* (в производстве *фурацилина*, *фуразолидона* и др.) осуществляют по схеме:



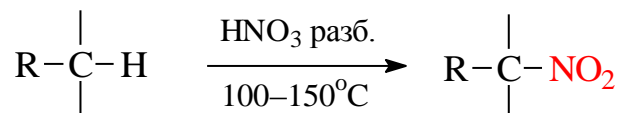
2.1.8. Нитрование разбавленной азотной кислотой

1. *Реакционноспособные арены* (фенолы и амины) могут нитроваться разбавленной азотной кислотой, в которой практически полностью отсутствуют ионы нитрония, по механизму «нитрозирование – окисление»:



Для реакции достаточно наличия лишь следов азотистой кислоты, так как последняя регенерируется на стадии окисления нитрозосоединения. Нитрозил-катион (NO^+) менее активный реагент, чем катион нитрония (NO_2^+) ~ в 1014 раз.

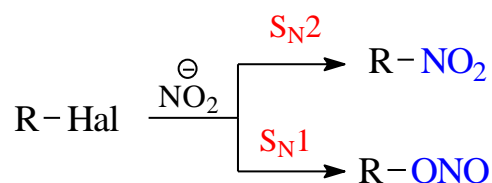
2. *Алканы* нитруются разбавленной азотной кислотой (М. И. Коновалов) по радикальному механизму и медленнее, чем электрофильное нитрование ароматических углеводородов.



Направление реакции и реакционная способность нитруемых соединений определяются устойчивостью образующихся радикалов, поэтому жирноароматические соединения нитруются в *α -положение боковой цепи*, а алканы – по *третичному атому углерода*. Повышение температуры ведет к выравниванию реакционной способности атомов и образованию полинитросоединений.

2.1.9. Получение нитропродуктов из галогенидов

Прямое нитрование алканов приводит к получению сложной смеси продуктов и проходит в жестких условиях. Поэтому распространенным методом получения нитроалканов является взаимодействие алкилгалогенидов с нитритом.



$\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции протекают по наиболее нуклеофильному центру, и продуктом является нитроалкан, $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакции идут по центру, имеющему наибольшую электроотрицательность и в результате реакции получается алкилнитрит. Поэтому третичные алкилгалогениды этим путем в нитроалканы не превращаются. Как правило, из хлоридов получают нитроалканы, а из бромидов и иодидов с нитритом серебра – алкилнитриты. В реакцию вступают также алициклические, жирноароматические и некоторые гетероциклические галогениды.

Для получения нитроалканов реакцию проводят с первичными или вторичными алкилгалогенидами в диметилсульфоксиде или в N, N-диметилформамиде. Побочно образующиеся алкилнитриты легко

отделяют от основного продукта, пользуясь их более низкой температурой кипения, или гидролизуют до спиртов.

2.1.10. Особенности техники безопасности при получении нитросоединений

Все нитросоединения *ядовиты*. Динитросоединения, кроме этого, вызывают раздражение кожи, дерматиты и экземы. Нитросоединения *пожароопасны*, а динитропродукты при повышенных температурах могут самопроизвольно разлагаться *со взрывом*.

Основные способы защиты работающих в производстве нитросоединений:

– *Герметизация* оборудования (применение аппаратов с надежным уплотнением крышек и сальников, установка герметичных пробоотборников или автоматических приборов для анализа реакционной массы, а также бессальниковой арматуры и насосов). Необходимо следить за *стоками*, чтобы канализационные трубопроводы для стока отработанной азотной кислоты и органических жидкостей не объединялись. Известны случаи взрывов при нарушении этого правила.

– Не допускать попадания воды в смеси, содержащие азотную кислоту. При этом выделяется большое количество окислов азота, при вдыхании которых может наступить отек легких со смертельным исходом. С этой целью следует все погружные охлаждающие элементы в аппаратах, содержащих азотную кислоту, изготавливать из *кислотоупорных материалов*, а также устанавливать сигнализаторы появления кислоты в воде. *Блокировать подачу* нитросмеси с работой мешалки, а также прекращать подачу нитросмеси при повышении температуры в реакторе выше установленной.

Соблюдать осторожность при работе с *кубовыми остатками* после отгонки нитросоединений. Нагретые до высокой температуры, *они* взрываются при соединении с воздухом. Аппаратура перед вскрытием должна быть охлаждена или заполнена инертным газом. Смолистые остатки от перегонки нитропродуктов способны самовозгораться. Поэтому их не следует накапливать и хранить. Непрерывное осуществление процессов нитрования, как правило, обеспечивает большую безопасность вследствие снижения концентрации азотной кислоты в реакционной массе.

2.2. Процессы нитрозирования и диазотирования в химической технологии биологически активных веществ

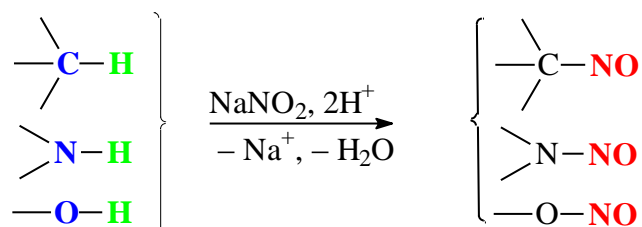
2.2.1. Общие сведения

Замещение атома водорода в молекуле органического соединения у атома углерода, азота, кислорода на нитрогруппу называется, соответственно, *C-, N-, и O-нитрозированием*. Нитрозирование *первичных аминов*, с образованием солей диазония, называется *реакцией диазотирования*. Диазотирование и нитрозирование являются быстрыми, необратимыми, экзотермическими процессами.

Диазо- и нитрозосоединения обладают *высокой реакционной способностью* и широко используются в синтезе лекарственных веществ и витаминов. Поскольку диазо- и нитрозосоединения нестабильны, получать их необходимо на том же предприятии, где производят целевой продукт.

2.2.2. Механизмы процессов.

Большинство реакций нитрозирования *формально* можно отнести к реакциям электрофильного замещения (S_E).

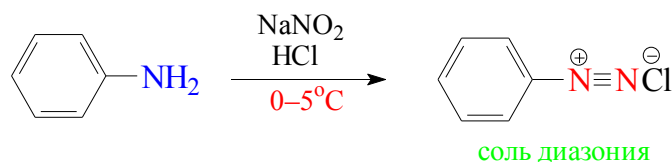


Активные электрофилы образуются при взаимодействии солей азотистой кислоты с минеральными кислотами:

- *в соляной кислоте* основной диазотирующей частицей является нитрозилхлорид – NOCl;
- *в серной кислоте* – азотистый ангидрид N₂O₃;
- *в концентрированной серной кислоте* – катион нитрозония NO[⊕].

Реакции N-нитрозирования

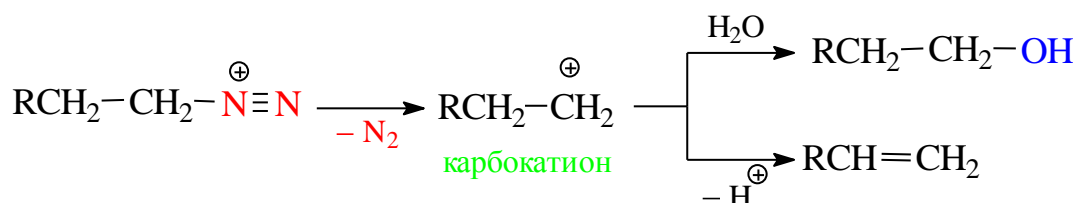
Первичные ароматические амины в условиях реакции диазотирования образуют соли диазония:



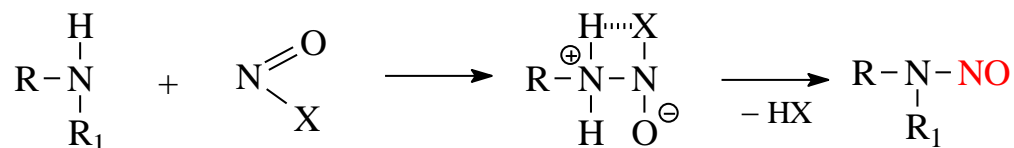
Соли арилдиазония устойчивы в водных растворах минеральных кислот при низкой температуре (0÷10°C), в сухом кристаллическом

состоянии при нагревании или ударе они разлагаются, иногда со взрывом.

Первичные алифатические амины с азотистой кислотой образуют неустойчивые соли алкандиазония, которые в условиях реакции легко отщепляют азот и образуют соответствующие спирты или алкены.

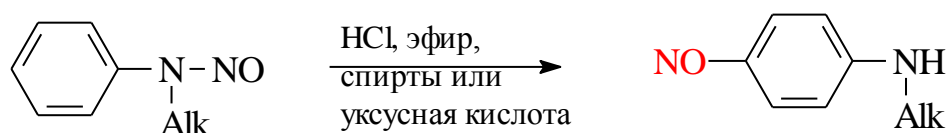


Вторичные амины с азотистой кислотой образуют N-нитрозосоединения:



Алифатические нитрозоамины при нагревании с разбавленной соляной кислотой гидролизуются до вторичного амина и азотистой кислоты.

N-нитрозоарилалкиламины могут *изомеризоваться* в **C-нитрозо соединения** (перегруппировка **Фишера – Хеппа**), которые нельзя получить прямым путем:

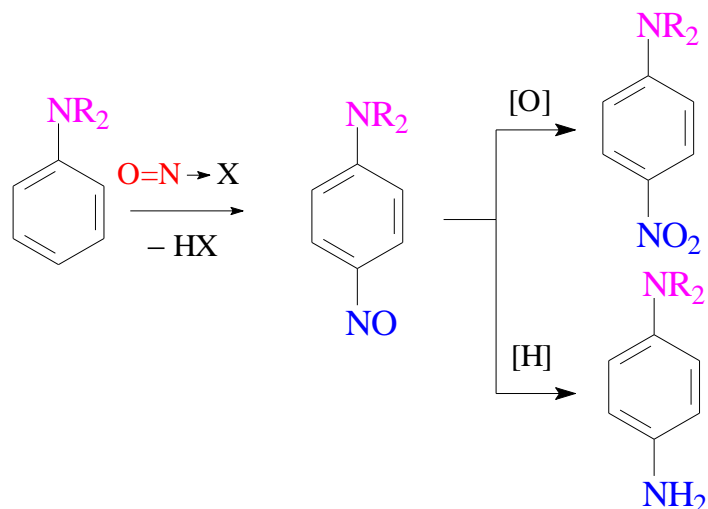


Перегруппировка хорошо идет только под действием HCl. При этом образуются исключительно *пара*-производные бензола.

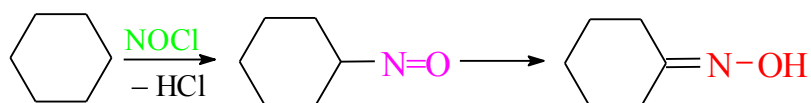
Реакции C-нитрозирования

1) **Активированные ароматические соединения**, третичные жирноароматические амины и фенолы взаимодействуют с нитрозо-катионом по механизму *электрофильного замещения* (S_E) у атома углерода. Нитрозогруппа почти всегда вступает в *пара*-положение к OH- или NR₂-группе. Продукт реакции, как правило, выделяется в виде осадка интенсивно желтого цвета, представляющего собой соль.

Последующее окисление нитрозогруппы позволяет получить ароматические нитросоединения, а восстановление – амины.

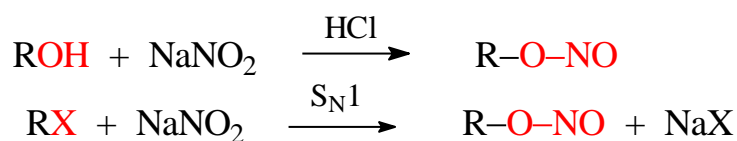


2) С-нитрозирование алифатических соединений протекает по радикальному механизму S_R . Из алканов таким образом получают нитроалканы, которые неустойчивы и легко перегруппировываются в изомерные оксимы. Например, в синтезе *лизина* и *ϵ -аминокапроновой кислоты* используют следующую реакцию:



Реакции О-нитрозирования

Алкилнитриты получают действием нитритов на алкилгалогениды либо взаимодействием спирта с азотистой кислотой:



2.2.3. Влияние основных технологических параметров на процесс диазотирования

Температура. Диазотирование проводят при низких температурах ($0-5^\circ\text{C}$), так как с возрастанием температуры резко увеличивается скорость разложения соли диазония; азотистая кислота разлагается с образованием окислов азота. Все это приводит к уменьшению выхода целевого продукта. Следует учитывать, что реакция является экзотермичной и требует интенсивного отвода тепла.

Кислотность среды. Необходимо два эквивалента кислоты на один эквивалент амина. Во время и в конце реакции раствор должен иметь значение $\text{pH} < 2$. Избыток кислоты необходим для:

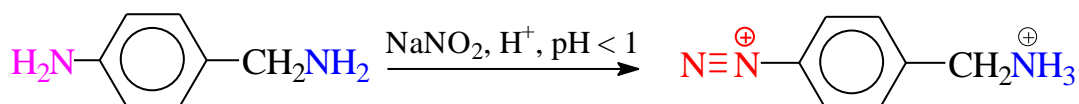
1) растворения амина в виде соли, так как свободный амин плохо растворим в воде, что затрудняет проведение реакции;

2) стабилизации диазотирующих частиц (NO^{\oplus} , NOCl , $\text{H}_2\text{NO}_2^{\oplus}$, N_2O_3), которые при небольшой концентрации протона переходят в неактивные формы – свободную азотистую кислоту (HNO_2) и нитрит-ион (NO_2^-);

3) повышения устойчивости диазосоединения в растворе;

4) предотвращения реакции соли диазония с исходным амином, с образованием диазоаминсоединения (R-N=N-NH-R).

Алифатические амины (сильные основания) не диазотируются при pH ниже 3. Это дает возможность, поддерживая pH около 1, диазотировать ароматический амин, не затрагивая алифатическую аминогруппу в той же молекуле.



Наоборот, амины, являющиеся *очень слабыми основаниями* (например, 2,4-динитроанилин), диазотируют нитрозилсерной кислотой HSO_4NO , растворением амина и сухого NaNO_2 в 100%-ной H_2SO_4 .

Концентрация нитрита. Нитрит натрия применяется в эквимольных количествах, так как реакция диазотирования является практически *количественной*. Окончание процесса определяют слабой реакцией на азотистую кислоту (фиолетовое окрашивание иодкрахмальной бумаги).

Перемешивание реакционной массы должно быть *интенсивное*, поскольку процесс диазотирования идет с выделением большого количества тепла и требует точного соотношения реагентов. Поэтому используются быстроходные *пропеллерные или турбинные мешалки*.

Порядок смешения реагентов. Как правило, к раствору амина в кислоте приливают раствор нитрита со скоростью, обеспечивающей поддержание заданной температуры.

Если в молекуле амина имеются *кислотные группы* (SO_3H , COOH), то для растворения его в воде добавляют NaOH или Na_2CO_3 . При выливании щелочного раствора образовавшихся солей в кислоту

амин выпадает в мелкодисперсное состояние и диазотирование, несмотря на гетерогенность среды, проходит нацело.

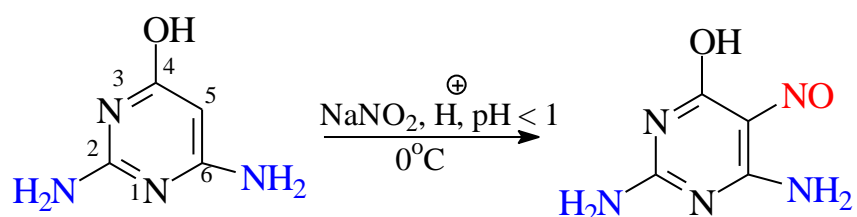
Условия проведения реакций нитрозирования в основном аналогичны условиям диазотирования. Различие состоит в том, что нитрозирование обычно проходит в гетерогенной среде, продукт реакции выпадает в осадок и значительно более устойчив, чем соли диазония.

Выбор аппаратуры. Диазотирование и нитрозирование экзотермичны, а реакционная среда обладает коррозионной активностью.

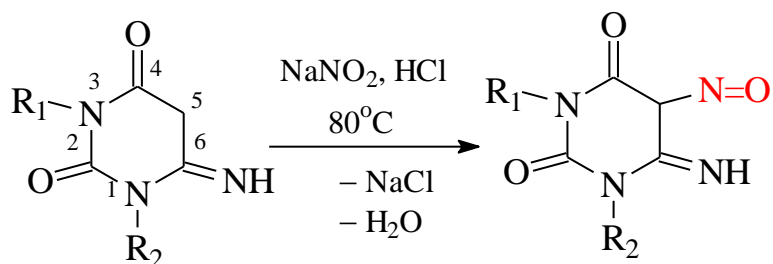
Теплоотвод при нитрозировании затрудняется вследствие того, что реакционная масса представляет собой суспензию, поэтому размещение в реакторе змеевиков для охлаждения нежелательно.

Примеры использования реакции нитрозирования в промышленном синтезе лекарственных веществ

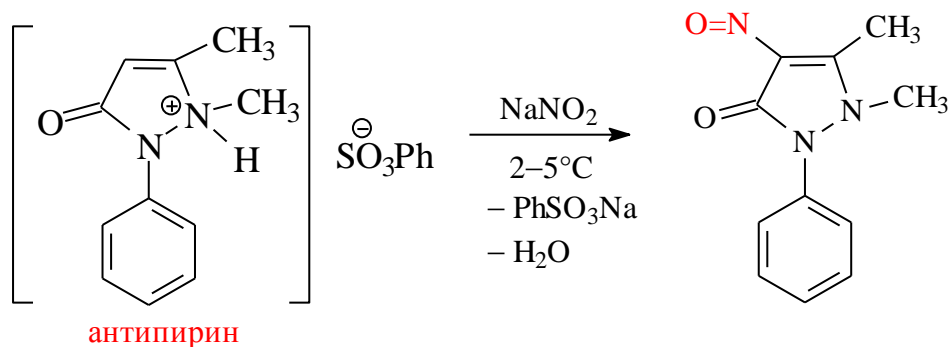
В синтезе **фолиевой кислоты** в 2,4-диамино-6-гидроксипиримидине положение 5 сильно активировано, поэтому в первую очередь идет *C*-нитрозирование, а не диазотирование (при 0°C):



В синтезе **алкалоидов пуринового ряда** (синтез **Траубе**) нитрозирование 1,3-диалкил-2,4-диоксо-6-иминопиримидина проводят при 80°C:



В синтезе **амидопирина и анальгина** бензолсульфонат антипирина нитрозируют при температуре 2–5°C. Роль кислоты в этой реакции выполняет бензолсульфоокислота, связанная с антипирином:



2.2.4. Реакции солей диазония

1. *Реакции замещения диазогруппы* представляют собой обычное нуклеофильное или радикальное замещение и проходят по механизму S_N1 или S_R .

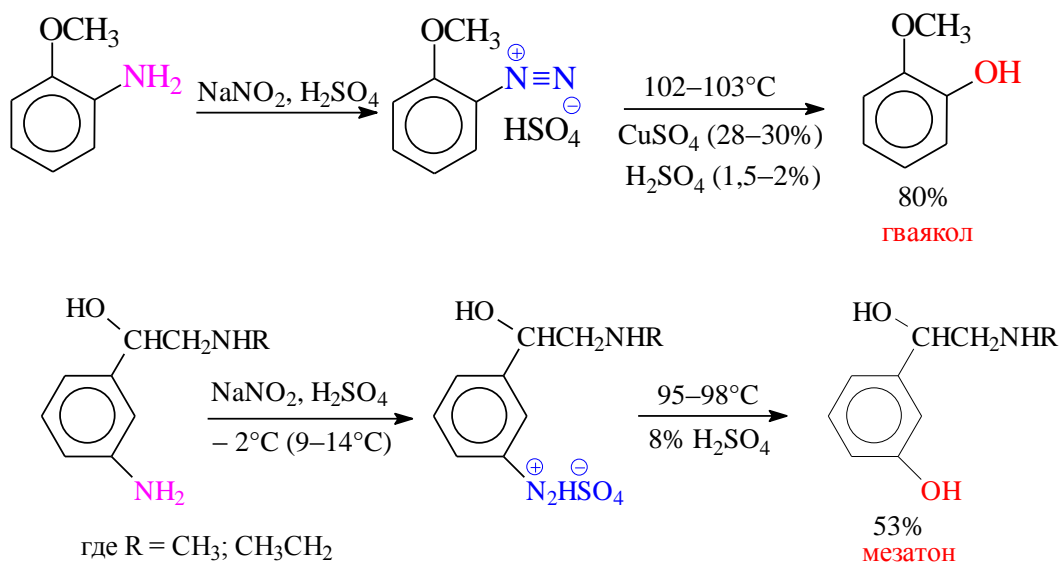
1) *Замещение диазогруппы на OH-группу идет в две стадии:*

а) диазотирование амина проводят в *разбавленной серной кислоте*, чтобы на последующей стадии не образовывалась примесь *арилгалогенида*;

б) удаление из раствора соли диазония избытка азотистой кислоты мочевиной или сульфаминовой кислотой и нагревание до температуры кипения.

Добавление катализаторов разложения Cu_2O с избытком $Cu(NO_3)_2$ или $CuSO_4$ позволяет ускорить процесс и увеличить выход продукта даже при комнатной температуре.

Этот способ введения гидроксильной группы используется в синтезе *гваякола, мезатона* (адреномиметик), *фетанола, витамина B₆* и др.:



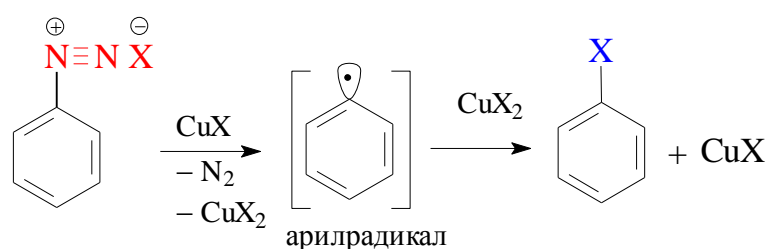
В большинстве случаев реакции диазотирования и разложения диазосоединений можно совместить, так как при высоких температурах ($\geq 100^\circ\text{C}$) скорость разложения солей диазония (особенно в присутствии катализаторов разложения) значительно больше скорости диазотирования.

Так, при получении *гваякола* одностадийным способом к кипящему раствору *о*-аниидина в разбавленной серной кислоте, содержащему медный купорос, непрерывно добавляют раствор нитрита натрия и через реакционную массу пропускают перегретый водяной пар для отгонки образующегося гваякола. Выход гваякола при этом достигает 80–82%.

Основное достоинство метода – короткая аппаратная схема и малые энергетические затраты (не нужно охлаждение на стадии диазотирования).

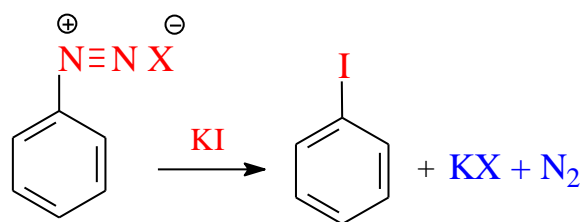
Недостатки – трудность регулирования процесса, большое смолообразование, пенообразование, выделение окислов азота вследствие термического разложения азотистой кислоты.

2) *Замещение диазогруппы на галоген*. Реакция **Гаттермана – Зандмейера** позволяет получать *хлориды и бромиды* с высоким выходом. Процесс протекает в присутствии галогенида меди (I) по следующей схеме:

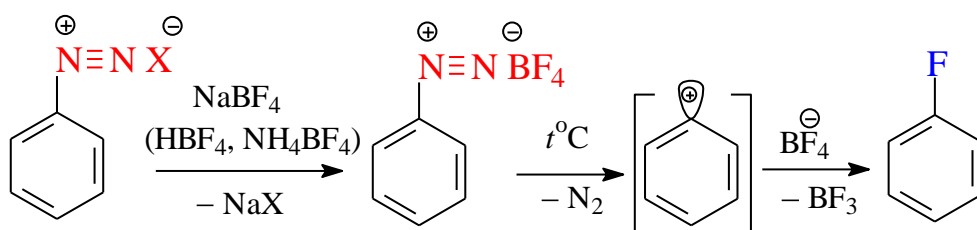


По методу Зандмейера раствор соли диазония обрабатывают хлоридом или бромидом меди (I) при низкой температуре (0–5°C), а по методу Гаттермана – медью с HCl или HBr при температуре около 50°C, однако выходы продукта по этому методу ниже и порошок меди должен быть свежеприготовленным (действием цинковой пыли на водный раствор CuSO₄).

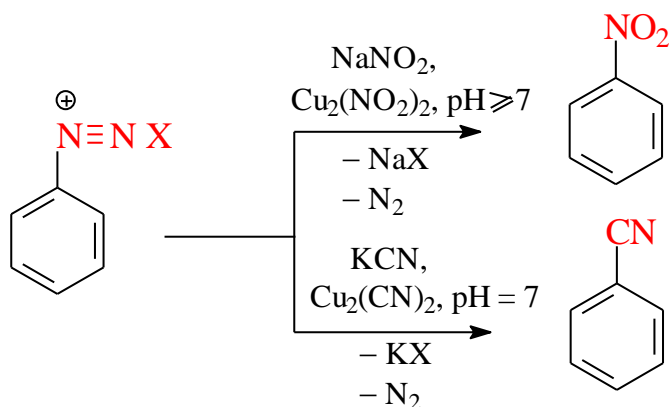
Замещение диазогруппы на иод идет с солями иода в отсутствие катализатора и с хорошими выходами. Предполагают, что реакция протекает по свободнорадикальному механизму.



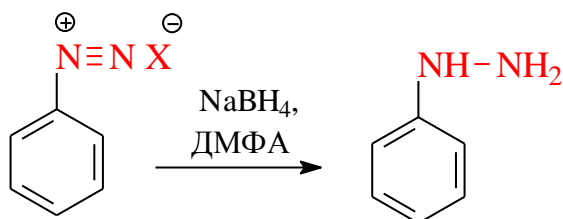
Реакция **Шимана** является хорошим методом введения *фтора* в ароматическое кольцо. К растворам солей диазония добавляют холодный водный раствор NaBF_4 (тетрафторборат натрия), или HBF_4 , или NH_4BF_4 (тетрафторборат аммония). Выпавший осадок высушивают и сухую соль $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$ нагревают. Борфториды арилдиазония легко разлагаются с достаточно высокими выходами целевого продукта. Реакция идет по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, промежуточным продуктом является фенил-катион:



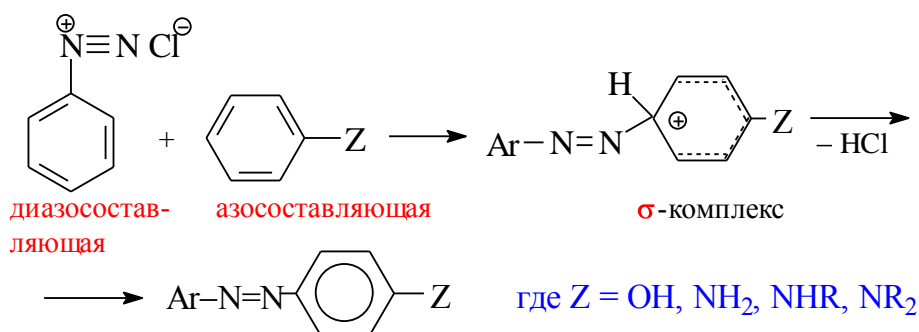
3) *Замещение диазогруппы на нитро- и CN-группы* также относится к реакциям Зандмейера. Реакция с нитритом натрия идет только в нейтральной или щелочной среде. Чтобы избежать образования HCN во второй реакции, необходимо поддерживать нейтральную среду. Выход целевых продуктов хороший.



4) *Восстановление солей диазония* цинком в кислой среде или боргидридом натрия в ДМФА приводит к образованию монозамещенных гидразинов:



2. *Реакции азосочетания* – одни из важнейших реакций солей диазония, во многом определившие их широкое использование. Азосочетание с аренами является реакцией электрофильного замещения. Электрофилом (диазосоставляющей) является диазокатион. В качестве азосоставляющей чаще всего используют фенолы и амины, а также другие активированные арены (производные бензола, нафталина, гетероциклов и др.). Механизм реакции можно изобразить следующей схемой:



Сочетание с фенолами и нафтолами чаще всего проводят в слабощелочной среде (раствор соды, ацетат натрия), в которой они хорошо растворяются и находятся в активной фенолятной форме.

Сильнощелочные растворы (NaOH) переводят соли диазония в неактивную форму (антидiazотаты).

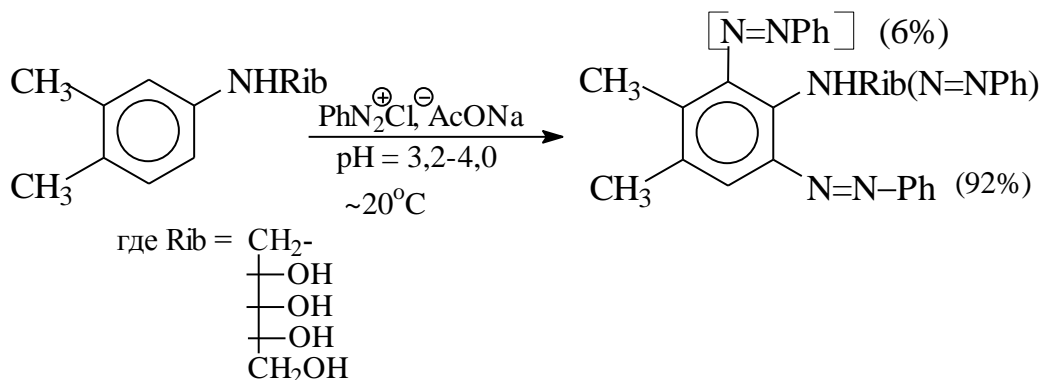
Сочетание с аминами лучше вести в слабокислой среде (разбавленная уксусная кислота). В этих условиях амины растворяются, и соли диазония устойчивы.

Сильнокислая среда недопустима, так как аминогруппа превращается в электроноакцепторную группу, которая дезактивирует ароматическое кольцо. Соли аминов не могут вступать в реакцию азосочетания.

Азосочетание ведут при низких температурах (0–25°C), чтобы избежать разложения соли диазония. Реакция проходит практически на-

цело. Продукт реакции, как правило, нерастворим и может быть выделен из реакционной массы фильтрованием.

Примером может служить получение *азорибитиламина* в производстве витамина В₂:



Особенности техники безопасности при проведении процессов диазотирования и нитрозирования

Диазосоединения в производстве химико-фармацевтических препаратов в свободном виде *не выделяют*, а используют далее реакционную массу, полученную на стадии диазотирования. Следует помнить, что сухие соли диазония взрывчатые.

Нитрозосоединения легко окисляются до нитросоединений. Сухие нитрозосоединения под действием окислителей (в частности, окислов азота) способны к самовозгоранию. Последнее может иметь место в вытяжных вентиляционных каналах от нитрозаторов. Поэтому нитрозосоединения выделяют обычно в виде кислой пасты, и только в отдельных случаях в сухом виде.

Отделения нитрозирования и диазотирования необходимо обеспечить *раздельными системами приточно-вытяжной местной и аварийной вентиляции*, не связанной с вентиляцией других производств. Аппараты на этих стадиях должны быть снабжены местными отсосами от мест возможного выделения окислов азота.

Для поглощения окислов азота должны быть предусмотрены поглотительные системы. Во избежание выброса реакционной массы и выделения большого количества ядовитых окислов азота, при проведении процессов диазотирования и нитрозирования, а также превращения диазосоединений, следует особенно тщательно поддерживать заданный температурный режим путем регулирования подачи реагентов в реакционную массу и хладагентов в рубашку и змеевики реактора.

Аппараты должны быть защищены от кислой коррозии и регулярно подвергаться тщательному осмотру.

2.3. Процессы сульфирования в химической технологии биологически активных веществ

2.3.1. Общие сведения

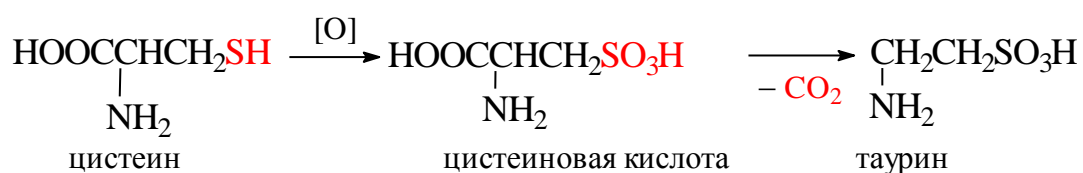
Сульфирование – процесс введения в молекулу органического соединения сульфогруппы – SO_3H с образованием сульфоновых кислот. Различают **С-**, **Н-** и **О-**сульфирование. Сульфокислоты – гигроскопичные кристаллические вещества, хорошо растворимы в воде. По силе близкие к минеральным. В разбавленных водных растворах они практически полностью диссоциированы.

В качестве *субстрата* применяют *ароматические и гетероароматические соединения и их производные*. Реже используются вещества алифатического и алициклического ряда (полисахариды и стероиды).

Сульфлирующими агентами являются концентрированная *серная кислота, олеум, серный ангидрид, его комплексные соединения, хлорсульфоновая кислота*.

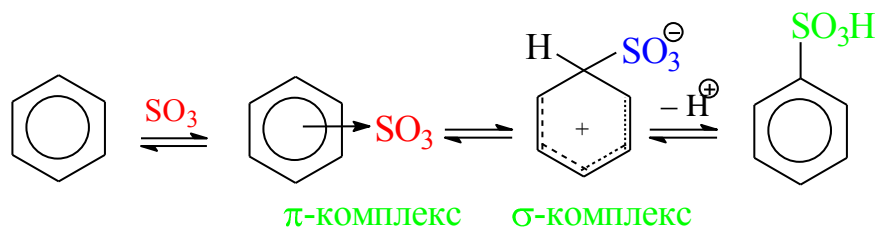
Примером природных аминосульфокислот являются *таурин, цистеиновая кислота*, которые играют большую роль в процессе всасывания жиров в организме человека и животных.

При полном окислении тиоловой группы ($-\text{SH}$) цистеина последний превращается в цистеиновую кислоту, которая, декарбоксилируясь, превращается в таурин. Таурин образует конъюгат с холевой кислотой, который способствует растворению липидов в воде и делает их доступными для гидролитических ферментов – **липаз**:



2.3.2. Механизм сульфирования

Сульфирование ароматических соединений является реакцией электрофильного замещения (S_E) и обычно протекает по схеме:



Реакции сульфирования, в отличие от других S_E реакций, *обратимы*. Обратимость реакции в наибольшей степени проявляется лишь в *концентрированной серной кислоте*, так как выделяющаяся реакционная вода способствует диссоциации серной и сульфоновой кислот с образованием протона, что и приводит к десульфированию. В случае *олеума и серфотриоксида* концентрация протона низкая и реакция практически необратима.

Сульфлирующими частицами являются поляризованные молекулы SO_3 , S_2O_6 , S_3O_9 , которые имеются в серном ангидриде или образуются в олеуме и при диссоциации кислоты. Сама H_2SO_4 не способна сульфировать.

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 он в 1,5–2 раза выше рассчитанного за счет теплоты, выделяющейся при разбавлении серной кислоты водой.

Тепловой эффект сульфирования серным ангидридом (олеумом) **200 кДж/моль** (нет затрат на образование SO_3).

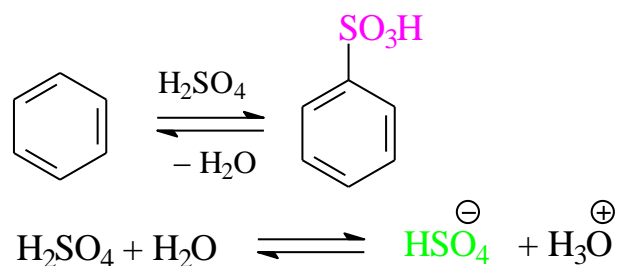
2.3.3. Сульфирование аренов серной кислотой и олеумом

Для промышленного сульфирования серной кислотой чаще всего используют 92–93%-ную серную кислоту (купоросное масло) и 98–100%-ную серную кислоту. Концентрированная H_2SO_4 является довольно сильным окислителем, особенно при нагревании.

На процесс сульфирования влияют:

– *Концентрация серной кислоты* определяет скорость и направление процесса сульфирования, а также массу сульфлирующего реагента, необходимую для его осуществления.

По мере прохождения реакции концентрация кислоты падает (вследствие разбавления ее реакционной водой). Это приводит к повышению возможности кислотной диссоциации H_2SO_4 и уменьшению концентрации сульфлирующих частиц.



Чем выше концентрация исходной кислоты, тем меньше ее понадобится для проведения процесса. Однако это может привести к нежелательным побочным эффектам (образование полисульфо кислот, сульфонов, окисление субстрата и т. д.).

– *Температура процесса* определяет скорость и направление реакции. В зависимости от активности субстрата и желательного направления реакции она колеблется от -10°C до $+180^\circ\text{C}$.

– *Энергия активации* реакции сульфирования серной кислотой также колеблется в довольно широких пределах. Для бензола и его гомологов она обычно 30–50 кДж/моль. Это означает, что повышение температуры на каждые 10°C увеличивает скорость реакции в 1,5–2 раза.

Изменение температуры сказывается также и на структуре образующихся продуктов. Так, при сульфировании фенола серной кислотой при комнатной температуре образуется преимущественно *орто*-изомер, а при 100°C – *пара*-изомер.

– *Продолжительность ведения процесса* при определенных температуре, соотношении реагентов и концентрации серной кислоты также влияет на максимальный выход целевого продукта, поскольку процесс сульфирования описывается рядом параллельных и последовательных реакций. Сульфирование H_2SO_4 начинается обычно как *гетерогенный процесс*. Однако затем реакционная масса гомогенизируется, и основное время процесс протекает как *гомогенный*.

Сульфирование серной кислотой имеет ряд недостатков:

- малая концентрация электрофильных частиц;
- быстрое снижение скорости реакции;
- отсутствие возможности сульфирования малоактивных субстратов;
- окислительные и агрессивные свойства реакционной среды;
- технологические и экологические трудности на стадии выделения продукта (использование больших количеств нейтрализующих средств технологически усложняет процесс и увеличивает количество отходов производства).

Устранить эти недостатки можно либо удалением образующейся воды из реакционной массы, либо повышением концентрации серфотриоксида (т. е. *добавлением олеума или SO₃*).

При сульфировании *летучих* или *высококипящих* ароматических углеводородов применяют азеотропную отгонку воды из реакционной массы. Например, при сульфировании бензола «*в парах*» (рис.6) *расход серной кислоты снижается в 1,8 раза* по сравнению с обычным сульфированием.

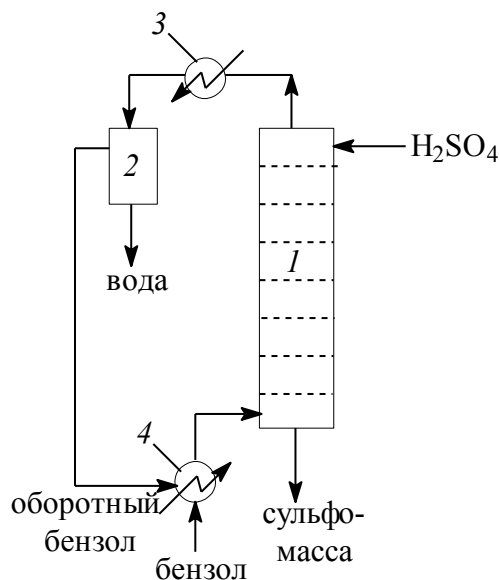
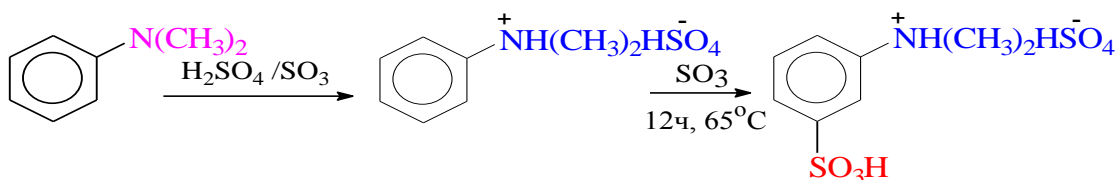


Рис. 6. Технологическая схема непрерывного сульфирования бензола «*в парах*»: 1 – реактор; 2 – сепаратор; 3 – холодильник; 4 – испаритель.

Сульфирование олеумом позволяет сульфировать и малоактивные субстраты, так как высокая сульфорирующая активность сохраняется до конца процесса. Однако по сравнению с H₂SO₄ возможна более высокая вероятность протекания *побочных реакций*: окисление, образование дисульфокислот, сульфонов и др.

Олеум иногда применяют и для сульфирования *активных субстратов*, например, N,N-диметиланилина в производстве *прозерина*:



Сульфирование ведут 30%-ным олеумом. Диметиламиногруппа протонируется и превращается в сильный электроноакцепторный *ме-та*-ориентирующий заместитель.

Выделение сульфокислот при сульфировании серной кислотой и олеумом. Сульфокислоты обычно хорошо растворимы в сульфомассе. Поэтому их чаще всего выделяют в виде солей. В качестве нейтрализующих агентов применяют сульфит натрия, соду, мел, известь и щелочь.

Например, нейтрализацию сульфомассы сульфитом натрия можно записать уравнениями:



Сульфомассу постепенно, при работающей мешалке, загружают в предварительно нагретый до 90–95°C раствор сульфита. После загрузки рассчитанного количества сульфомассы содержимое нейтрализатора кипятят до полного удаления сернистого газа. Особое внимание уделяется герметичности оборудования, организации улавливания диоксида серы (сернистого газа), а также защите окружающей среды от вредного воздействия SO₂.

2.3.4. Сульфирование аренов растворами триоксида серы

Сульфирование *растворами триоксида серы в инертных растворителях* позволяет сульфировать от очень активных (например, фурана, тиофена, пиррола и т. п.) до инертных (например, азолов) субстратов и создавать практически безотходную технологию.

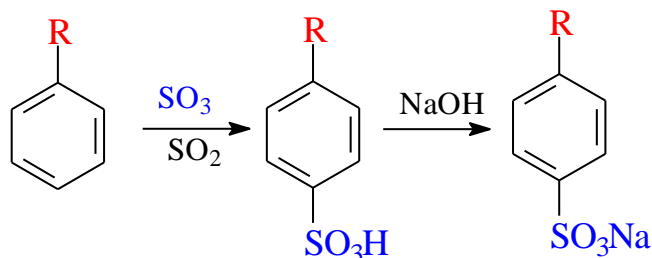
В качестве растворителя используют жидкий сернистый ангидрид, галогеналканы (дихлор-, тетрахлорэтан, метилхлорид) и другие соединения.

Активность серного ангидрида зависит *от полярности среды*, которая влияет на поляризацию молекулы триоксида серы и величину +δ заряда на атоме серы:



Варьируя растворитель, можно менять сульфлирующую активность SO₃.

1) Сульфирование аренов растворами триоксида серы в сернистом ангидриде (полярном растворителе) применяется в синтезе поверхностно-активных веществ ПАВ (алкиларенсульфонатов). Чаще всего сульфировают алкилбензолы с алкильной группой C₁₀–C₁₆. Для хорошей биологической разлагаемости алкильная группа должна быть минимально разветвленной:



Реакция сильно экзотермическая (217 кДж/моль), и процесс ведут (так как среда SO₂) при –10°С. Отвод тепла осуществляется за счет испарения растворителя. Реакция протекает в гомогенной среде, так как ароматические соединения, как правило, хорошо растворяются в диоксиде серы. Избыток серного ангидрида составляет обычно не более 5%.

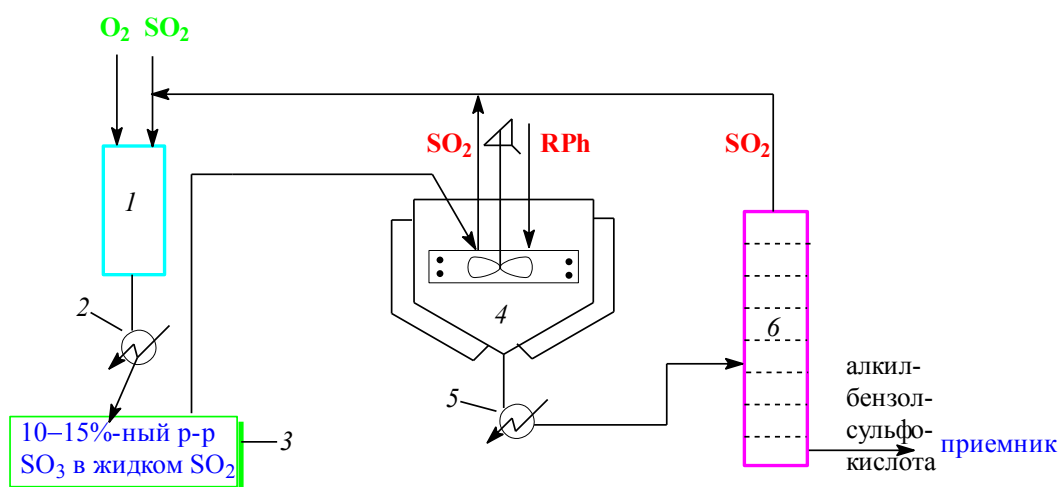


Рис. 7. Сульфирование аренов в жидком SO₂:

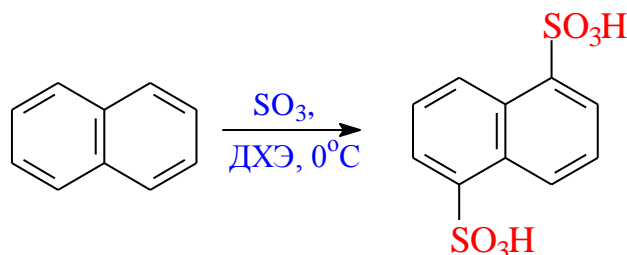
1 – блок окисления SO₂ в SO₃; 2 – холодильник; 3 – сборник; 4 – реактор; 5 – подогреватель; 6 – испаритель.

Частичное окисление SO₂ в SO₃ осуществляется техническим кислородом в блоке 1 (рис. 7). Продукты окисления после охлаждения и конденсации в холодильнике 2 собирают в сборнике 3 в виде 10–15%-ного раствора SO₃ в жидком SO₂. Этот раствор и раствор алкилбензола в жидком SO₂ подают на мешалку в центр тарелки реактора 4. Ре-

актор представляет собой охлаждаемый через рубашку сосуд, внутри которого расположена тарелка с бортиком (стакан), охлаждающими змеевиками и мешалкой. Частично прореагировавшая смесь стекает через бортик тарелки на охлаждаемую стенку корпуса аппарата. Здесь в падающей тонкой пленке жидкости реакция завершается, и большая часть SO_2 удаляется через верх реактора. Жидкость, выходящая из нижней части реактора еще содержит 5–7% SO_2 , и для удаления последнего ее подогревают и направляют в вакуумный *испаритель 6*, после чего она стекает в *приемник* и поступает на дальнейшую переработку. Газообразный SO_2 возвращается в блок 1.

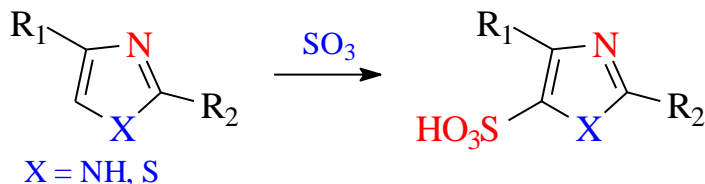
2) *Сульфирование растворами SO_3 в неполярных растворителях* (дихлорэтане, метилхлориде и других) широко используют *при сульфировании ароматических соединений ряда бензола, нафталина и др.*

Например, в синтезе *диазолина* метод позволил увеличить выход 1,5-нафталиндисульфокислоты почти вдвое:

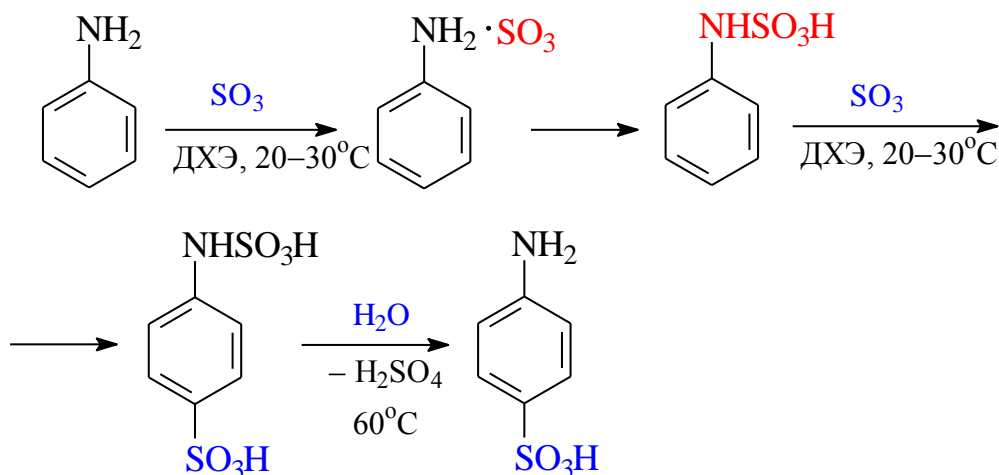


Метод применяется также для сульфирования пятичленных циклов с двумя гетероатомами. Так, имидазольный и тиазольный циклы входят в структуру молекул витаминов B_1 и B_{12} , кокарбоксилазы, ряда антибиотиков, незаменимой аминокислоты гистидина, алкалоида пилокарпина, противогрибковых препаратов клотримазола и амиказола, противоопухолевого препарата тиазофурина, многих сульфаниламидов и т. д.

Сульфирование имидазола и тиазола (в ди- и тетрачлорэтане) обеспечивает высокий выход целевых продуктов, снижение температуры процесса со 160–250°C до 84°C, снижение расхода сульфорирующего агента в два–три раза.



Сульфирование ароматических аминов в ДХЭ протекает в одну стадию при 20–30°C в течение часа:



Например, при синтезе сульфаниловой кислоты к раствору анилина в дихлорэтано постепенно при хорошем перемешивании и температуре не выше 30°C прибавляют раствор SO₃ в ДХЭ (3 моль на 1 моль анилина), после чего выдерживают 0,5–1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают. Бесцветный твердый продукт сульфирования растворяют в воде и нейтрализуют раствором аммиака. Непрореагировавший анилин отгоняют с водяным паром, а раствор аммониевой соли упаривают до получения концентрированного раствора и выделяют сульфаниловую кислоту при подкислении серной кислотой и охлаждении. Выход сульфаниловой кислоты составляет 48–49% на загруженный анилин и 96–98% на вступивший в реакцию (с учетом возврата).

Сульфирование неводными растворами серного ангидрида является наиболее перспективным методом введения сульфогруппы в молекулу ряда биологически активных аминов. Процесс в этом случае может быть проведен без разрушения субстрата вследствие отсутствия высокой температуры и кислотности среды.

2.3.5. Сульфирование комплексными соединениями триоксида серы

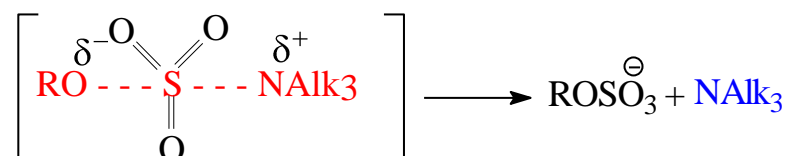
Серный ангидрид образует с органическими основаниями *стабильные* комплексы за счет образования донорно-акцепторной связи.

Сульфлирующая активность комплексов SO₃ увеличивается в ряду: третичные амины < пиридин < сульфоксиды < триалкилфосфаты < эфиры, по мере убывания их основности:



Комплексы серного ангидрида с третичными аминами $NAlk_3 \cdot SO_3$ являются наиболее устойчивыми и наименее реакционноспособными. Они практически не диссоциируют в средах алифатических спиртов, 1,2-дихлорэтана и *n*-гексана. Комплексом $SO_3 \cdot NAlk_3$ сульфатируют *гидроксисоединения* (непредельные и стероидные спирты, полисахариды, фенолы и другие соединения).

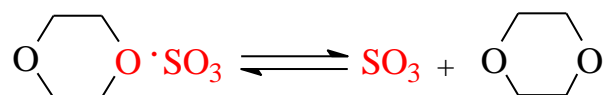
Процесс сульфирования спиртов комплексом $SO_3 \cdot NAlk_3$ является бимолекулярным нуклеофильным замещением (S_N2) и существенно зависит от строения молекулы спирта (влияние стерического фактора). Поэтому во всех случаях сохраняется высокая селективность реакции. Сульфирование протекает как атака алкоксианионом атома серы в комплексе:



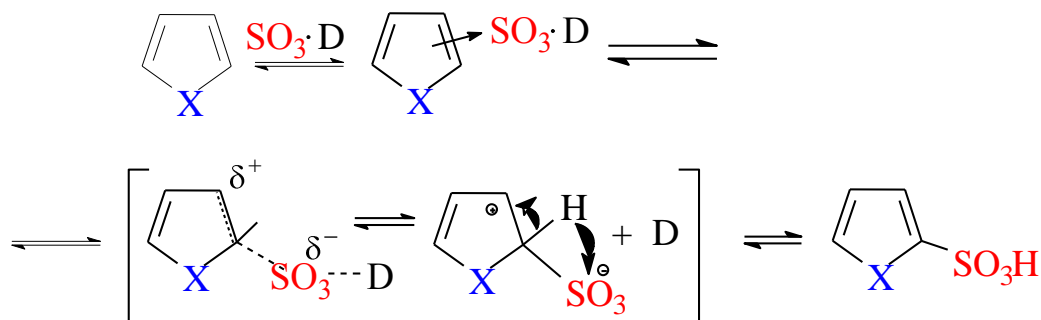
Комплексы серного ангидрида с пиридином ($Py \cdot SO_3$) также практически не диссоциируют в инертных растворителях. До недавнего времени ими *сульфировали ацидофобные соединения* (фуран, пиррол, индол), которые разрушаются под действием обычных сульфатирующих агентов.

Однако этот метод имеет ряд *существенных недостатков*: невысокий выход продукта и низкая селективность процесса; необходимость применения избытка сульфатирующего агента ($Py \cdot SO_3$) и относительно жесткие условия сульфирования ($>100^\circ\text{C}$); большая длительность процесса (10–72 ч.) и технологические трудности, возникающие при проведении реакции под давлением; сложность (а иногда и невозможность) очистки продукта реакции от токсичного пиридина, который образует с продуктом реакции соль RSO_3Py .

Комплексы серного ангидрида с простыми эфирами легко диссоциируемы, и сульфирование проходит за счет SO_3 , образующегося при диссоциации комплекса.



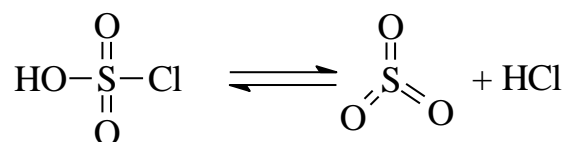
В случае слабодиссоциируемых комплексов SO₃ с амидами, сульфоксидами и триалкилфосфатами сульфирование проходит как молекулой SO₃, так и поляризованным комплексом.



Аналогичные методы целесообразно использовать для сульфирования других ацидофобных субстратов и соединений с повышенной реакционной способностью. Однако во многих случаях достаточным бывает использование растворов серного ангидрида в инертных растворителях при низких температурах.

2.3.6. Сульфирование хлорсульфоновой кислотой

Хлорсульфоновая кислота – самый сильный сульфирующий реагент. Это бесцветная, дымящая на воздухе и резко пахнущая жидкость. При диссоциации образует высокой концентрации SO₃ и хлороводород.



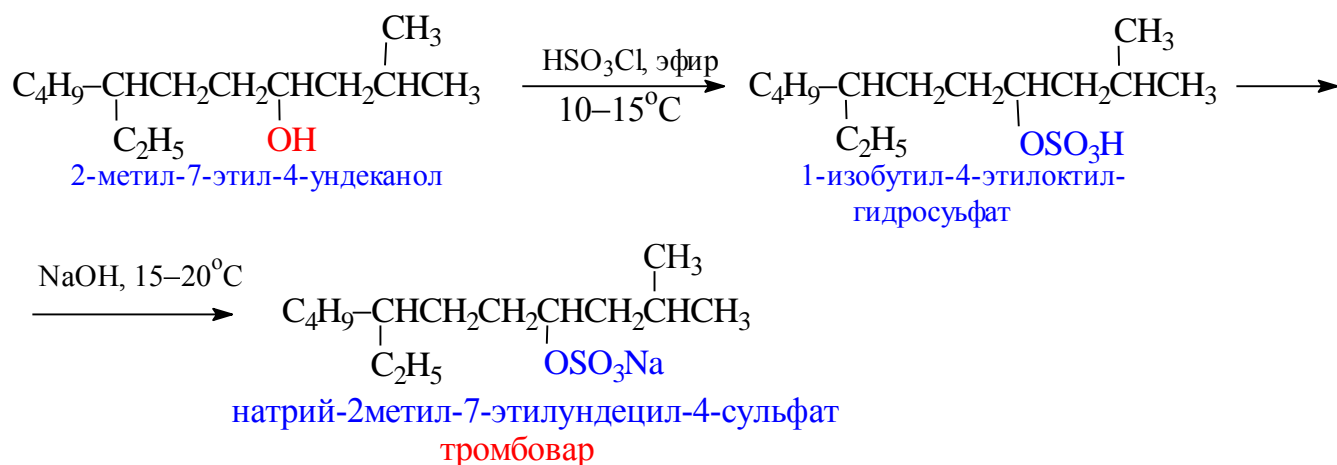
Она бурно *реагирует с водой*, образуя H₂SO₄ и HCl с выделением огромного количества тепла. (*Тепловой эффект* такого взаимодействия складывается из теплоты трех экзотермических реакций: образования H₂SO₄ и HCl и взаимодействия последних с водой).

Использование мольного по отношению к субстрату количества реагента (при избытке HSO₃Cl образуются сульфохлориды) приводит к образованию вязкой реакционной массы и выделению газообразного HCl:



Поэтому реакцию проводят в *среде инертных растворителей* (метиленхлорид, дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорэтан и т. п.). Используют мольное количество реагента.

Применяют, как для *C-сульфирования* (например, сульфирование 2-нафтола в среде нитробензола или четыреххлористого углерода), так и для *O-сульфирования*. Например, действием этого реагента осуществляют в промышленности синтез эффективного препарата для лечения варикозного расширения вен – *тромбовара*:



Реакцию ведут при 10–15°C, прибавляя раствор хлорсульфоновой кислоты в эфире (т. е. практически комплекс SO₃ · эфир) к эфирному раствору тетрадеканола. Содержание влаги в эфире не должно превышать 0,5%. После окончания реакции реакцию массу медленно при охлаждении приливают к 10%-водному раствору NaOH, затем слои разделяют, растворитель упаривают и извлекают целевой продукт.

Сульфирование хлорсульфоновой кислотой в инертных растворителях не требует избытка реагента, идет с высоким выходом и высокой селективностью.

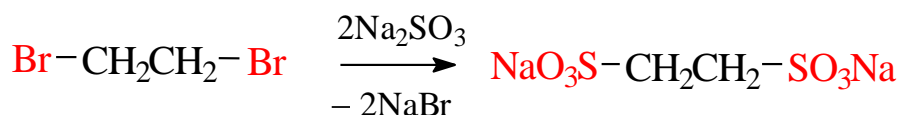
2.3.7. Введение сульфогруппы с помощью гидросульфит- и сульфит-ионов

Сульфит- и гидросульфит-ионы являются нуклеофилами (за счет электронной пары атома серы) и образуют замещенные и незамещенные сульфокислоты, реагируя:

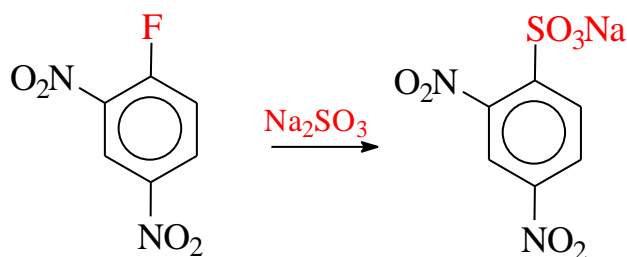
- 1) с *эпоксисоединениями* (по S_N2-механизму):



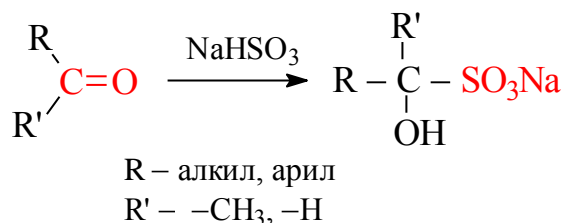
2) с первичными *алкилгалогенидами, а также галогензамещенными кислотами, спиртами, кетонами*, (по S_N2-механизму):



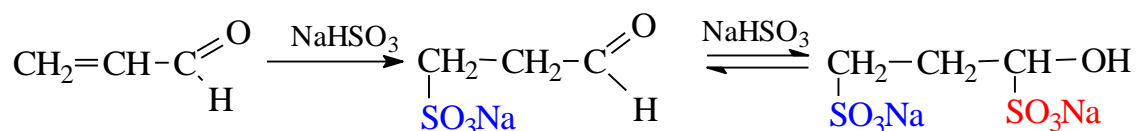
3) с *ароматическими активированными галогенидами* (по S_NAE-механизму):



4) с *альдегидами и кетонами* (нуклеофильное присоединение A_N), образуя α-гидросульфонаты:



5) с *ациклическими сопряженными непредельными карбонильными соединениями и их производными* по C=C-связи (необратимо), и по C=O-группе (обратимо):



Присоединение гидросульфитов по двойной связи может проходить не только по ионному, но и по радикальному механизму в зави-

симости от степени поляризации связи. Если кратная связь в алкенах и алкинах неполярная (не сопряжена с какой-либо электроотрицательной группой), то присоединение идет по гомолитическому механизму под действием инициаторов радикальных реакций, против правила Марковникова. Активированные субстраты реагируют по ионному механизму.

2.3.8. Аппаратура процессов сульфирования

Концентрированная серная кислота, олеум, сульфотриоксид, хлорсульфоновая кислота при обычных температурах не действуют на железо, поэтому их транспортируют и хранят в стальных бочках, баллонах или цистернах.

Сульфурющий агент получают смешением и разбавлением серной кислоты и олеума *в стальных или чугунных аппаратах с мешалкой и охлаждением*, не допуская повышения температуры смеси более 50–60°C, так как при этом усиливается коррозия аппаратуры и испарение серного ангидрида.

Для получения *разбавленной кислоты* применяются стальные емкостные аппараты, футерованные кислотоупорной плиткой, снабженные змеевиками (для охлаждения), барбATERами или мешалками, выполненными из *кислотостойких материалов*.

Сульфуратор чаще всего является емкостным аппаратом с рубашкой или змеевиком, с якорной или пропеллерной мешалкой (в зависимости от вязкости реакционной массы).

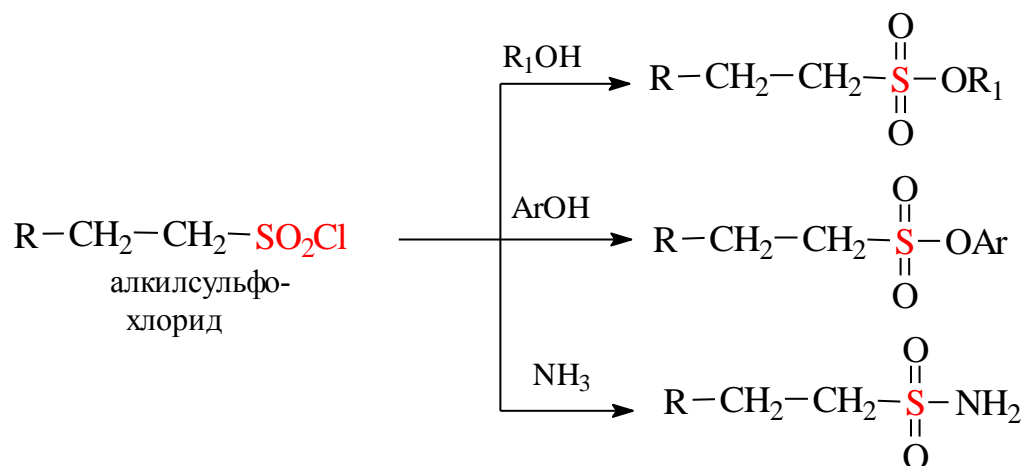
Материал сульфураторов зависит от сульфурующего агента. При сульфировании серной кислоты применяют *чугунные литые сульфураторы*. При сульфировании олеумом отработанный сульфурующий агент представляет собой либо концентрированную серную кислоту, либо разбавленный олеум, которые не вызывают коррозии стали, что позволяет применять *стальные сварные сульфураторы*. При сульфировании хлорсульфоновой кислотой выделяется хлористый водород, который в присутствии воды (содержащейся обычно в исходном органическом сырье) вызывает сильную кислотную коррозию сплавов на основе железа. В качестве сульфураторов в этом случае применяют эмалированные стальные и чугунные аппараты.

2.3.9. Основные реакции сульфохлорирования

Взаимодействие хлорсульфоновой кислоты с *ароматическими соединениями* является сложным процессом. Считают, что сначала

Одной из *побочных реакций* является *хлорирование* исходных субстратов. Для подавления хлорирования применяют избыток SO₂ по отношению к Cl₂. Сульфохлорирование обычно ведут при 30–35°C, так как при более высокой температуре может проходить *десульфирование* сульфохлоридов: RSO₂Cl → RCl + SO₂

Алифатические сульфохлориды являются реакционноспособными веществами и используются для синтеза ряда ценных продуктов, например:



2.3.10. Техника безопасности при проведении процессов сульфирования и сульфохлорирования

Многие *углеводороды*, которые подвергаются сульфированию и сульфохлорированию, *являются токсичными, пожаро- и взрывоопасными веществами*. Продукты сульфирования представляют значительно меньшую опасность, чем исходное сырье, как в смысле токсичности, так и в отношении опасности взрыва и пожара.

Сульфлирующие агенты и образующиеся в процессе сульфирования вещества действуют раздражающе на слизистые оболочки и дыхательные пути (серный ангидрид, сернистый газ, хлористый водород, пыль Na₂CO₃, Na₂SO₃, Na₂SO₄ и других солей) и при попадании на кожу могут вызывать серьезные *ожоги* (серная, хлорсульфоновая кислота и олеум).

Для защиты работающих от вредных веществ необходима *полная герметизация*, а также *механизация и автоматизация* производственных процессов или отдельных узлов и аппаратов.

Вентиляционные устройства должны обеспечивать в рабочих помещениях *4–6-кратный* обмен воздуха за час. В отдельных помещениях, где проводятся особенно вредные операции, кратность обме-

на воздуха должна составлять 8–12 в час. Все аппараты, из которых возможно выделение вредных газов, оборудуются *местной* вентиляцией.

Производственные помещения, в которых перерабатываются *легковоспламеняющиеся жидкости*, оборудуются в соответствии с противопожарными нормами специальным взрывобезопасным электрооборудованием и средствами для тушения пожара.

2.4. Методы синтеза органических галогенидов в химической технологии биологически активных веществ

2.4.1. Общие сведения

Биологическую активность галогенидов *связывают*, с одной стороны, с их высокой растворимостью в жировых тканях и липидах и, с другой стороны, с высокой химической активностью (в частности, алкилирующей).

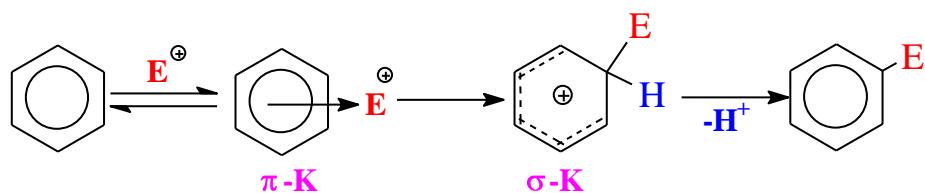
Увеличение числа атомов галогена в молекуле соединения, как правило, приводит к увеличению его *токсичности*.

Галогениды *алифатического ряда* обладают наркотическими свойствами, а *арилгалогениды* часто проявляют антимикробные свойства. В связи с этим в состав молекулы многих лекарственных соединений входит один или несколько атомов галогена (бромгексин, бромизовал, диодтирозин, левомецетин, фторурацил и т. д.).

2.4.2. Синтез ароматических галогенопроизводных

1. Механизм галогенирования.

Галогенирование аренов – это, как правило, электрофильное замещение атома водорода S_E .



Скорость галогенирования определяется влиянием следующих факторов:

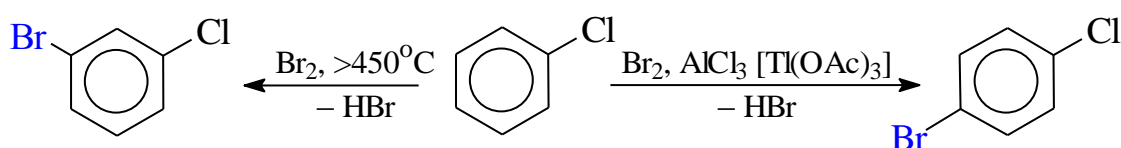
– *Влияние заместителей в субстрате* – электронодоноры стабилизируют σ -комплекс, увеличивают скорость реакции, электроноакцепторы – дестабилизируют, уменьшают скорость процесса.

– *Активность электрофильной частицы* в большой степени определяется *природой галогена и катализатором*. *Электрофильными частицами* при использовании молекулярного галогена являются:

галоген-катион, поляризованный комплекс галогена с кислотой Льюиса и поляризованная молекула галогена.

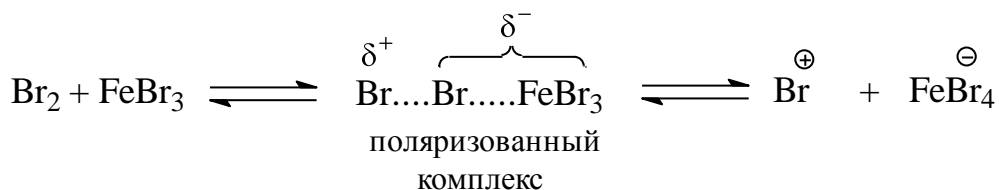
Практическое значение в основном имеют реакции прямого *хлорирования и бромирования* аренов. Прямое *фторирование* не используется вследствие очень высокой экзотермичности процесса. *Иодирование* идет очень медленно и требует активации.

Катализаторами процесса галогенирования чаще всего являются а) *кислоты Льюиса* ($FeCl_3$ и др.); б) *концентрированная серная кислота*; в) *иод*; г) *среда*. Они влияют не только на скорость, но и на направление процесса. Так, например, при бромировании хлорбензола в присутствии хлорида алюминия или ацетата таллия (III) получается почти исключительно *пара*-изомер:



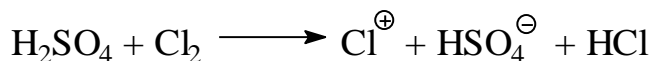
При хлорировании хлорбензола в газовой фазе без катализатора при температуре 450–600°C образуется преимущественно *мета*-изомер.

а) *Катализ кислотами Льюиса*. В промышленности чаще всего реакцию проводят в присутствии *галогенида железа (III)*, который, как правило, получают прямо в реакционной массе при добавлении в нее *железа*. При *хлорировании* аренов в этих условиях электрофильной частицей является *хлорид-катион*. При *бромировании* (а также и *иодировании*) в случае использования $FeBr_3$ основной атакующей частицей является *поляризованный комплекс*, например:

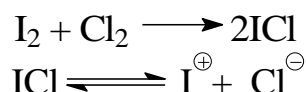


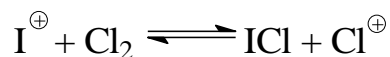
Аналогично протекает катализ другими кислотами Льюиса.

б) *Катализ серной кислотой*:



в) *Катализ иодом*:





Необходимо *эквимольное количество иода*, чтобы исключить процесс хлорирования.

г) *Каталитическое влияние растворителя*. Роль электрофильной частицы может выполнять и *поляризованная молекула галогена*. Степень ее поляризации зависит от полярности растворителя. В связи с этим *галогенирование активных субстратов* (ароматических аминов, фенолов, полиалкилбензолов типа мезитилена, нафталина и т. п.) *молекулярным хлором и бромом* возможно и без катализатора.

Растворитель влияет *на скорость реакции* не только активируя галоген, но и сольватируя субстрат и промежуточные соединения.

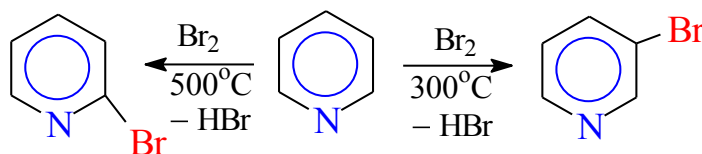
– *Концентрация реагирующих веществ*. В промышленных процессах, как правило, один из реагентов берется в избытке.

– *Температура процесса галогенирования арена* может быть самой разной (от -70 до $300^{\circ}C$) и зависит от субстрата и природы галогена.

Экзотермические реакции *хлорирования* требуют охлаждения, *бромирование* ведут при нагревании.

Резкое изменение температуры может привести к образованию большого количества *полигалогензамещенных или изменению направления реакции*. Причиной тому может быть переход от гетеролитического механизма к гомолитическому.

Так, пиридин при $300^{\circ}C$ бромруется в положение 3, а при $500^{\circ}C$ – в положение 2.



2. Особенности технологий галогенирования органических соединений.

Процесс галогенирования аренов можно разбить на следующие *основные стадии* (рис.8).

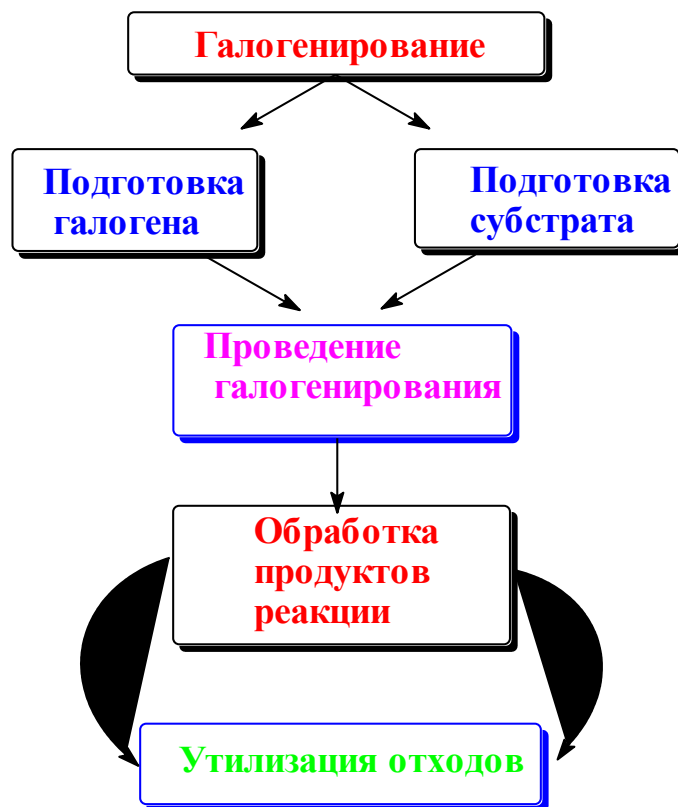


Рис.8. Основные стадии галогенирования аренов

1) Хлорирование аренов.

– *Подготовка хлора.* Хлор, как правило, поступает на производство в баллонах, под давлением в жидком состоянии. Хлорные баллоны соединяют через коллектор с испарителем. *Жидкий хлор* попадает в *теплообменник*, *испаряется* и в газообразном состоянии *осушается*. В качестве осушающего агента используются *концентрированная серная кислота*.

– *Подготовка субстрата* заключается в его *осушке*. С этой целью применяют безводный *хлорид кальция*, *гидроксиды натрия или калия*. Некоторые углеводороды осушают методом *азеотропной отгонки* воды.

– *Хлорирование органических жидкостей* проводят в аппаратах, называемых *хлораторами или абсорберами*. *Хлорирование твердых веществ* проводят в среде *растворителя*. *Катализатор* в этих случаях, как правило, не требуется, поскольку в качестве растворителей используют вещества, активизирующие процесс (например, серная кислота).

– *Обработка продуктов* хлорирования заключается в разделении и очистке веществ, составляющих реакцию массу, получаемую в

результате хлорирования. Как правило, для этого приходится пользоваться *ректификацией* смеси.

– *Очистка отходящих газов* заключается в выделении хлорируемого сырья из газовой смеси и последующей абсорбции хлористого водорода.

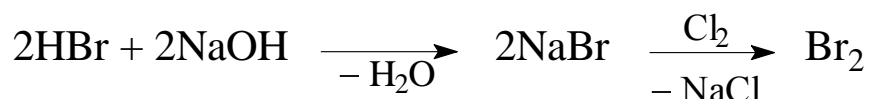
2) *Бромирование аренов*. Бром при необходимости очищают перегонкой и применяют в виде *бромовоздушной смеси, жидкого брома или раствора брома в инертных растворителях*.

Субстрат сушат. Реакторы – *броматоры* – для защиты от коррозии обычно эмалируют или снабжают никелевыми вкладышами (значительно реже). Величина теплообменной поверхности реактора не лимитирует скорость ведения процесса.

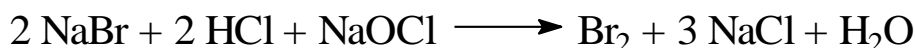
Бром является дорогим сырьем. Для его полного использования процесс проводят либо *в присутствии окислителей* (хлорат калия, хлор), либо осуществляют *регенерацию брома* из бромоводорода.

Регенерацию брома осуществляют по двум основным схемам:

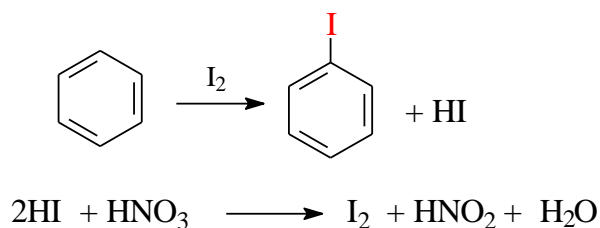
– Окисление растворов бромида натрия *хлором*:



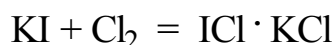
– Взаимодействие бромида натрия с *гипохлоритом натрия*:



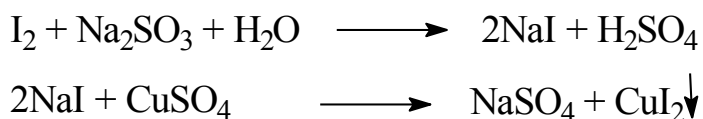
3) *Иодирование ароматических соединений* ведут *растворами иода* (обычно в органических растворителях), при *нагревании в присутствии окислителей* (азотной кислоты, серного ангидрида и др.):



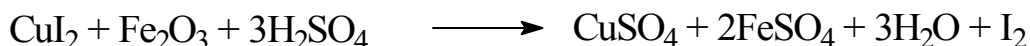
В промышленных масштабах используют более дешевый комплекс $\text{ICl} \cdot \text{KCl}$, который *получают* при барботировании газообразного хлора через водный раствор иодистого калия и хлористого калия:



– Регенерацию восстановленного в ходе реакции иода проводят *купоросным методом*. Иод переводят в иодид раствором сульфита натрия, затем прибавляют раствор медного купороса и осаждают иодид меди:



Отфильтрованный и отжатый осадок CuI_2 обрабатывают окисью железа в концентрированной серной кислоте:

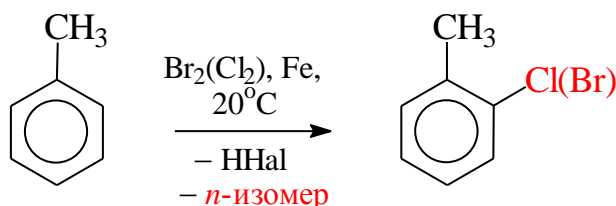


Кристаллы иода, осевшие на дно, отфильтровывают. Выход иода по этому методу составляет 90–95% от его общего содержания в исходном растворе.

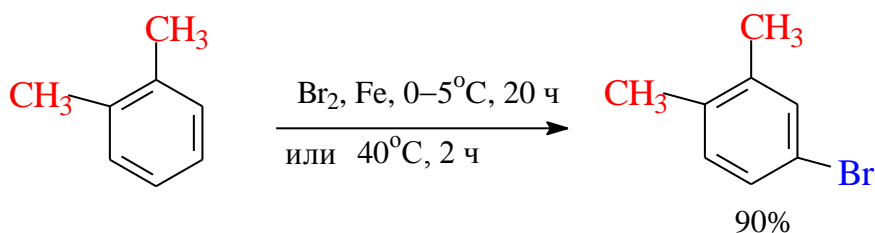
3. Примеры галогенирования ароматических соединений в производстве лекарственных веществ и витаминов

1) Галогенирование ароматических соединений.

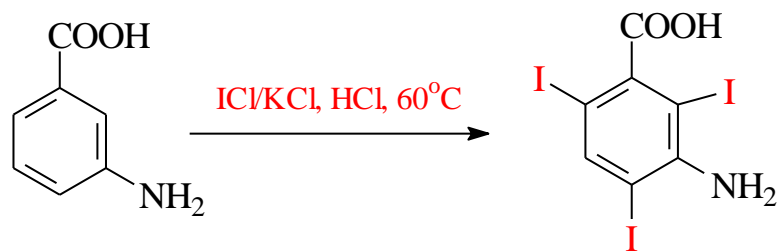
– Хлорирование и бромирование толуола (синтезы антихолинэстеразного препарата *оксазил и симпатолитика орнида*).



– Бромирование *о*-ксилола в присутствии железа, активированного иодом (производство *витамина В₂*).

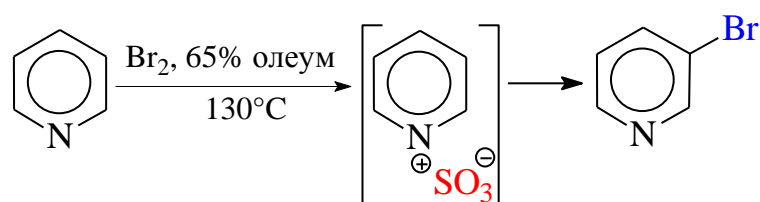


– Иодирование *аминобензойных кислот* хлоридом иода или его комплексом с хлоридом калия (синтезы рентгеноконтрастных препаратов *билигност, триомбрат* и др.). Реакцию обычно проводят в водной кислой среде при нагревании:



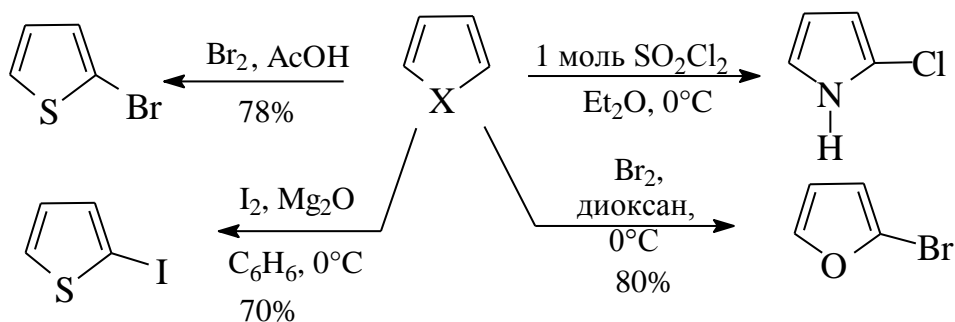
2) Галогенирование гетероароматических соединений.

Пиридин бромится лишь в 66%-ном олеуме при 130°C или в паровой фазе при 300°C бромом на пемзе. Выход при этом составляет около 40%.



3) Галогенирование ацидофобных пятичленных гетероциклов. Ввиду их высокой реакционной способности галогенирование идет в очень мягких условиях. Прямое галогенирование, как правило, приводит к смеси продуктов как замещения, так и присоединения.

Монозамещенные могут быть получены лишь при низких температурах, в специально подобранных условиях и специфическими реагентами (хлористый сульфурил, комплекс брома с диоксаном и т. д.)



2.4.3. Синтез алифатических и жирноароматических галогенопроизводных

1. Галогенирование алканов и в боковую цепь аренов является радикальным цепным процессом (S_R), инициатором которого может быть высокая температура и облучение светом.

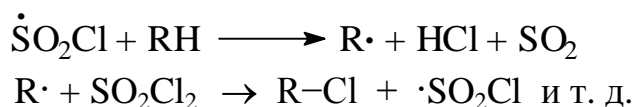
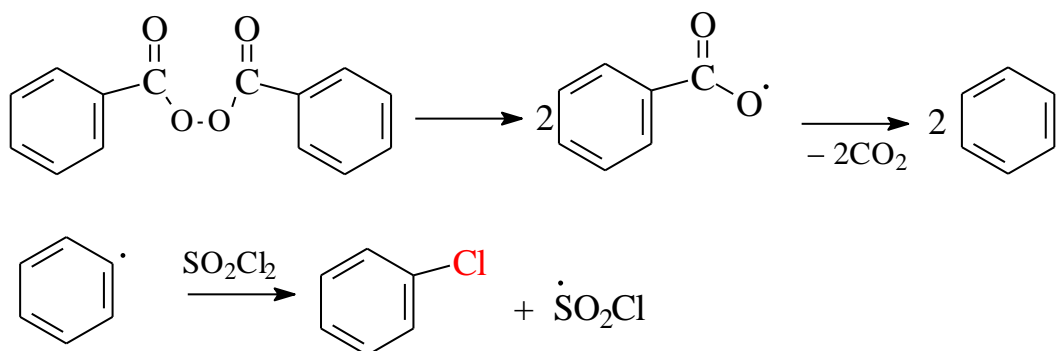
Скорость превращения исходных веществ в конечные и направление реакции гомолитического галогенирования определяет строе-

ние субстрата, т. е. стабильность радикалов, образующихся в процессе реакции, и природа галогена.

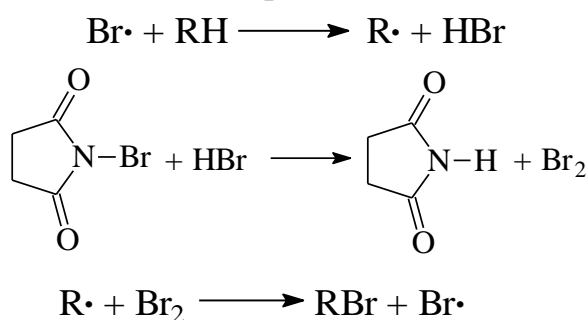
Недостатком радикально-цепного галогенирования являются *низкая селективность* процесса и *полигалогенирование*. Для получения моногалогеналканов процесс приходится вести в избытке углеводорода при малой степени превращения.

Устранить эти недостатки позволяют специфические переносчики галогена – *сульфурилхлорид* (SO_2Cl_2), *N-бромсукцинимид* (НБС).

Химизм хлорирования сульфурилхлоридом. В качестве инициатора таких реакций используют химические реагенты, например, перекись бензоила и др.:



Химизм бромирования N-бромсукцинимидом. Реакция инициируется так же, как и в случае сульфурилхлорида. Как только образуется радикал брома, начинается цепная реакция:



Молекулярный бром образуется в результате быстрого взаимодействия выделившегося на первой стадии HBr с НБС. Таким образом, *функция НБС* сводится к обеспечению низкой стационарной концентрации брома.

2. Особенности технологии гомолитического галогенирования.

1) Гомолитическое галогенирование одинаково *хорошо идет* в *газовой* и в *жидкой* фазе. Твердые вещества галогенируют в среде растворителя. При *жидкофазном* галогенировании необходимо учитывать полярность и поляризуемость растворителя.

2) Жидкофазный процесс, как правило, проводят при температуре кипения реакционной массы (высококипящие углеводороды при 180°C), избыточное тепло отводится с парами кипящей жидкости, которая конденсируется в обратном холодильнике и стекает в реактор. Перемешивание реакционной массы происходит за счет кипения и барботирования хлора.

3) Для инициирования реакций галогенирования применяют погружные ртутные *специальные лампы с УФ-излучением*.

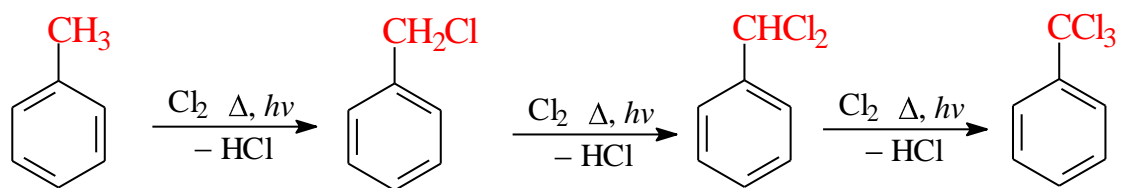
4) Ингибиторами радикального галогенирования являются кислород, катализаторы гетеролитического галогенирования, например, железо.

5) Аппаратура должна быть изготовлена из освинцованной стали, эмалированного чугуна, кислотостойких неметаллических материалов или стекла.

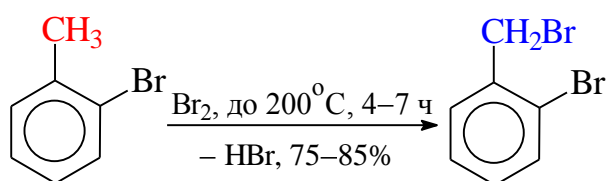
Хлоратором может служить колонна из освинцованной стали или керамики, заполненная керамической или стеклянной насадкой. Хлорируемое сырье из напорного бака через обогреваемый дозирующий бачок подается в верхнюю часть колонны. Хлор вводится противотоком снизу. Подачу галогена регулируют таким образом, чтобы он практически отсутствовал в отходящих газах. Хлорированная масса удаляется через гидрозатвор из нижней части колонны, а хлористый водород и пары субстрата поступают из верхней части колонны в обратный холодильник, где они конденсируются, и конденсат стекает в колонну.

3. Примеры гомолитического галогенирования в производстве лекарственных веществ и витаминов.

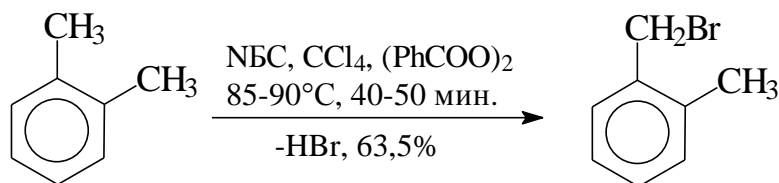
Хлорирование толуола в паровой фазе (Н. Д. Зелинский) позволяет получать бензилхлорид, бензилиденхлорид и бензотрихлорид, которые широко используются в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных соединений.



Бромирование *o*-бромтолуола (получение *орнида*), а также хлорирование *n*- и *o*-хлортолуола (синтезы препаратов *хлоридина* и *оксазила*) осуществляют в жидкой фазе при кипении реакционной массы в течение 4–7 часов при освещении кварцевой лампой или инициированием реакции перекисью бензоила.

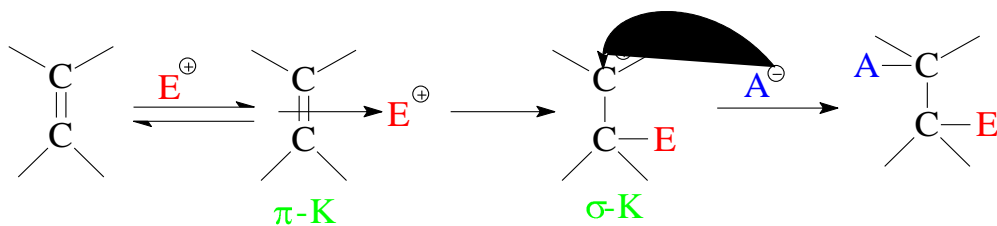


o-Ксилол бромируют с использованием *N*-бромсукцинимида (синтез препарата *новэмбитола*) при температуре около 90°C:



2.4.4. Синтез галогенопроизводных из непредельных соединений

1. Реакции электрофильного присоединения (A_E) галогена, галогеноводорода и гипогалогенных кислот к π -связям непредельных соединений идет через образование π - и σ -комплексов с последующим обычно *транс*-присоединением нуклеофила:



Электрофилами являются:

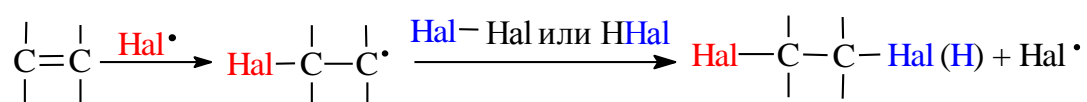
– при галогенировании – *поляризованная молекула галогена*.

– при гидрогалогенировании – E^+ -*протон*, поэтому реакционная способность галогеноводородов растет с увеличением силы кислот в ряду: $HF < HCl < HBr < HI$.

– при гипогалогенировании – *катион галогена или его полярная молекула*. Реакция приводит к образованию *галогенгидринов*.

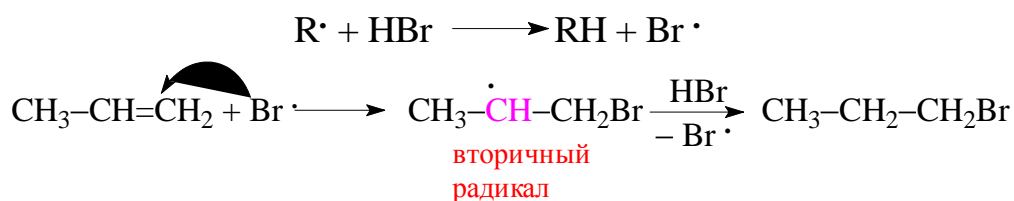
Направление и скорость реакции превращения субстрата в целевой продукт зависят *от стабильности катиона (σ -комплекса)*, а также от сольватации и от способности атома галогена образовывать мостик.

2. **Гомолитическое присоединение (A_R) галогенов и бромоводорода** при соответствующем инициировании (свет, нагрев, пероксиды) протекает по *радикальному цепному механизму*:



1) Направление реакции и скорость превращения субстрата в целевой продукт зависят *от стабильности* образующихся алкильных радикалов.

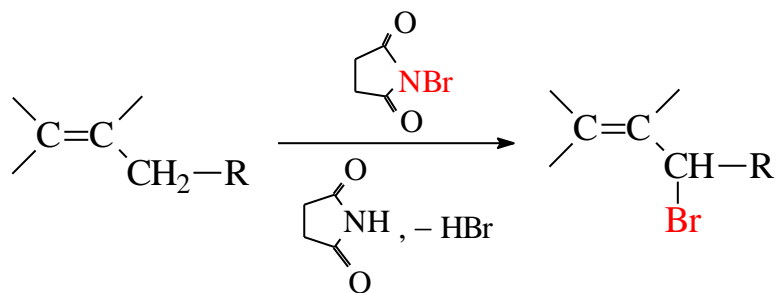
2) Присоединение бромистого водорода к алкенам в *присутствии пероксидов* идет против правила Марковникова:



Радикал брома в этом случае предпочтительнее атакует более гидрогенизированный атом углерода при кратной связи, так как при этом образуется более стабильный (*вторичный*) радикал.

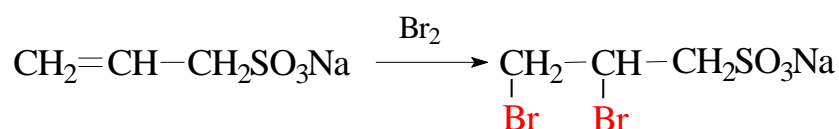
3. **Гомолитическое галогенирование алкенов** (радикальное замещение водорода галогеном) идет по тому же механизму, что и в алканах (S_R). Направление и скорость реакции определяются устойчивостью радикалов. Чтобы галоген не взаимодействовал с двойной связью, реакцию проводят при температурах выше $300^\circ C$ либо при малых концентрациях галогена.

Для повышения селективности реакции в синтезах *аллилбромидов* вместо брома лучше использовать *N-бромсукцинимид*. Реакция идет при более низкой температуре, обычно в *неполярном* растворителе. В полярных средах протекают побочные реакции:

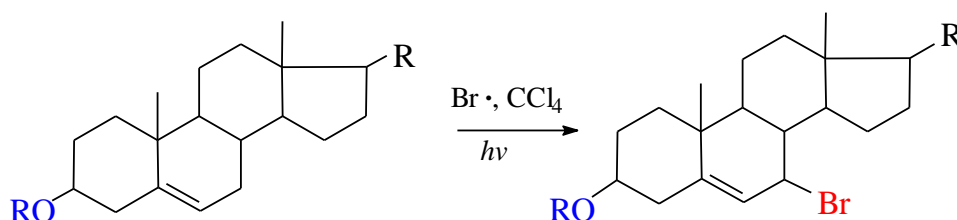


4. Примеры применения реакций в синтезе лекарственных субстанций

Присоединения брома по двойной связи 2-пропенсульфоната натрия в воде (синтез *унитиола*):



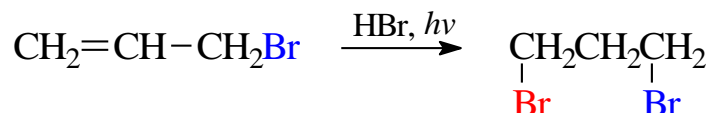
Бромирование холестерин-бензоата N-бром сукцинимидом (синтез *витамина Д₃*) при освещении кварцевой лампой и нагревании:



Присоединение HI в среде уксусной кислоты к непредельным высшим кислотам, полученным из горчичного масла (препарат *кальцийодин*):

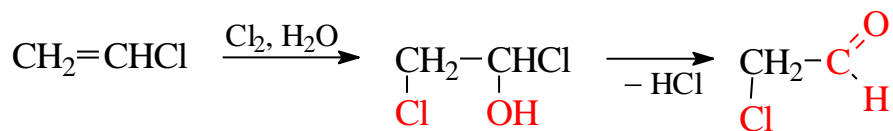


Гомолитическое присоединение бромоводорода к аллилбромиду или аллилхлориду (синтез средства для ингаляционного наркоза – *циклопропана*):

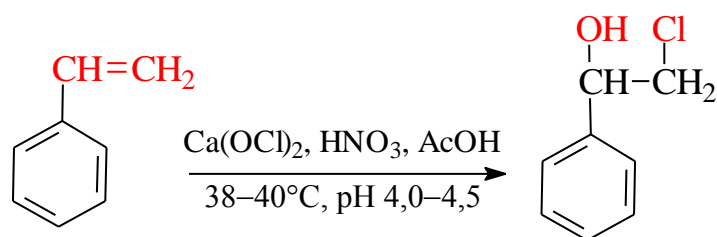


Активация осуществляется перекисью бензоила и УФ-освещением.

Гипохлорирование винилхлорида в водной среде (синтез хлорацетальдегида в производстве *норсульфазола*):

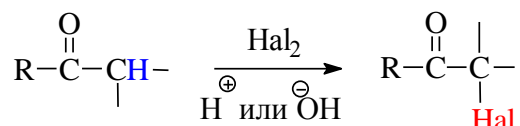


Гипохлорирование стирола (получение хлоргидрина в производстве *левомицетина*):



2.4.5. Синтез галогенопроизводных галогенированием карбонильных соединений

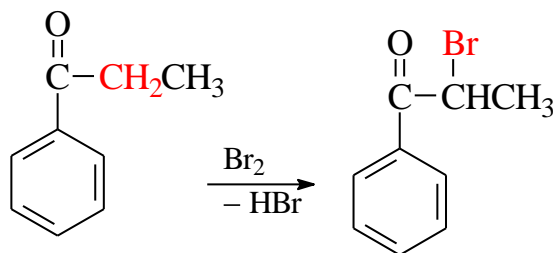
1. *Галогенирование альдегидов и кетонов* (кроме фторирования) в присутствии кислот или оснований идет в α -положение по отношению к карбонильной группе:



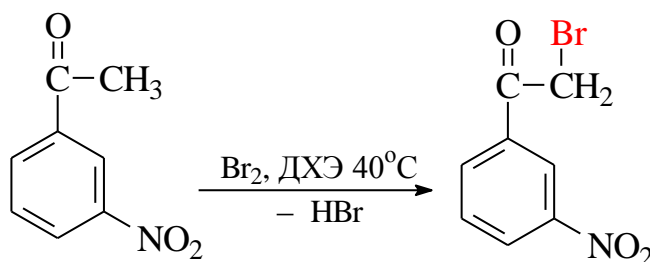
В условиях *кислотного катализа* реакцию можно остановить после замещения одного атома водорода на галоген. В присутствии *оснований* все атомы водорода при одном из α -углеродном атоме замещаются на галоген. Причиной полигалогенирования является повышенная способность α -галогенкарбонильных соединений к енолизации, а следовательно, и к реакции галогенирования.

Примеры применения реакций в синтезе лекарственных субстанций

Бромирование пропиофенона и аналогичных веществ (3,4-дигидроксиацетофенона и др.) в синтезах *эфедрина*, *адреналина* и др.:

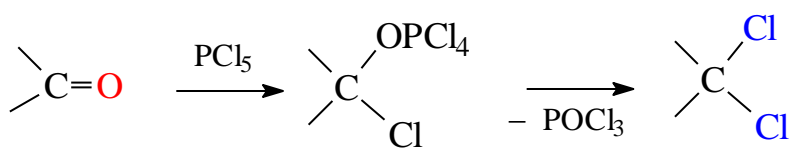


Бромирование м- и п-нитроацетофенона (получение *мезатона и левомецетина*) ведут в среде дихлорэтана при 30–40°C:

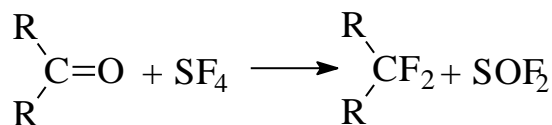


2. **Синтез геминальных дигалогеналканов** из карбонильных соединений.

Геминальные дихлоралканы получают при взаимодействии альдегидов и кетонов с пентахлоридом фосфора:



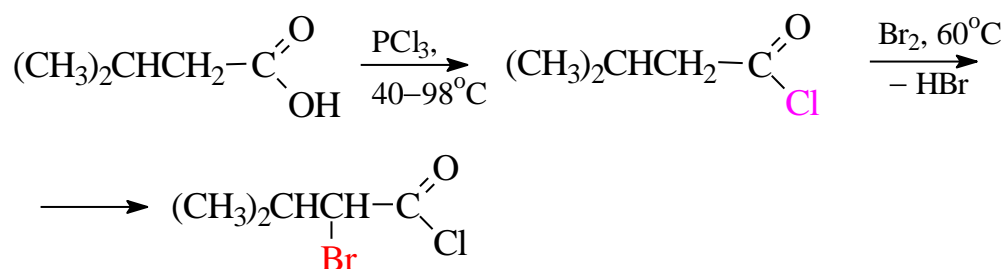
Геминальные дифторалканы получают при фторировании кетонов четырехфтористой серой.



2.4.6. Синтез галогенопроизводных галогенированием карбоновых кислот

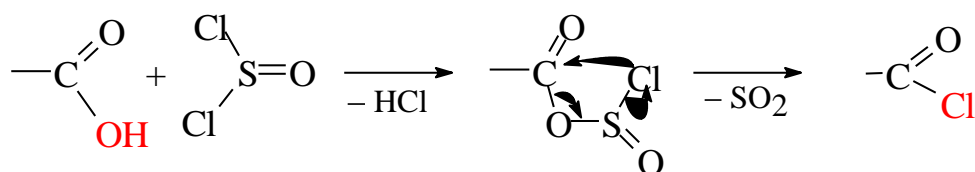
1. **Галогенирование карбоновых кислот по углеводородной цепи** идет в тех же условиях, что и для альдегидов и кетонов, если кислота содержит высокий процент енольной формы (например, малоновая). Например, ацилгалогениды более склонны к енолизации, чем кислоты.

Изовалериановую кислоту бромруют жидким бромом после превращения в соответствующий хлорангидрид (получение *бромизовала*):



2. Замещение гидроксильной группы в карбоновой кислоте на галоген (синтез *ацилгалогенидов*) осуществляют:

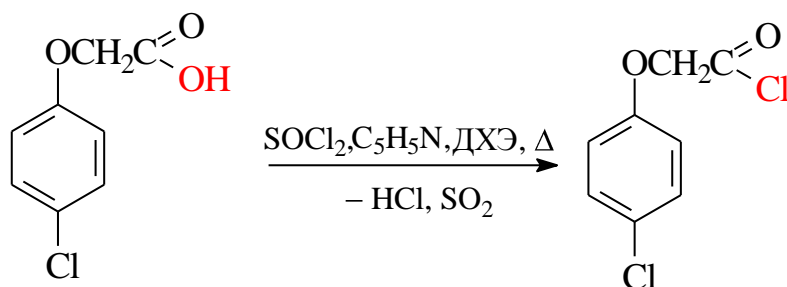
1) **действием тионилхлорида:**



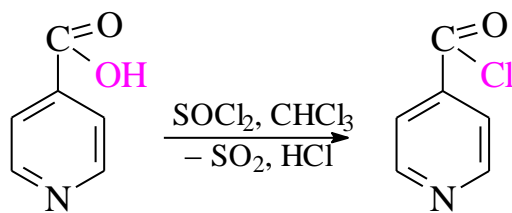
Реакцию проводят без *растворителя* или в среде дихлорэтана, хлороформа и т. д. Газообразные HCl и SO₂ удаляются по мере образования, и *выделение* хлорангидрида сводится к отгонке избытка хлористого тионила и растворителя.

Этот метод применяют:

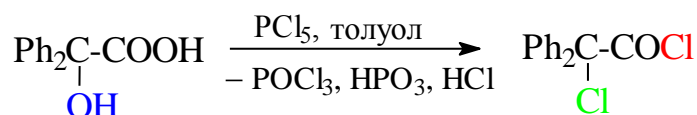
– при получении хлорангидрида *n*-хлорфеноксиуксусной кислоты (в производстве *ацефена*). Реакцию ведут постепенным добавлением тионилхлорида к кипящему раствору кислоты в дихлорэтано с добавкой *пиридина*. Реакционную массу кипятят 4 ч и перегоняют в вакууме:



– в реакциях получения хлорангидрида 4-пиридинкарбоновой кислоты:

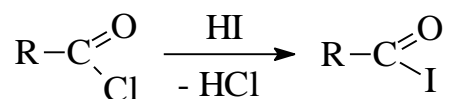


2) действием хлоридов фосфора (III и V) или хлорокиси фосфора.



Хлорангидриды кислот легко гидролизуются, поэтому образующиеся одновременно с ними неорганические соединения нельзя извлекать водой.

Ацилбромиды и ацилиодиды могут быть получены аналогичными способами, однако чаще используют реакцию ацилхлоридов с соответствующим галогеноводородом:



2.4.7. Синтез галогенопроизводных замещением гидроксильных групп в спиртах и фенолах

Замещение гидроксильной группы на галоген может быть осуществлено несколькими способами.

1. *Реакция спиртов с галогеноводородами* применяется для получения хлор-, бром- и иодалканов и может протекать по S_N1 и S_N2 - механизмам. При этом *скорость реакции* зависит от природы галогеноводорода и строения спирта.

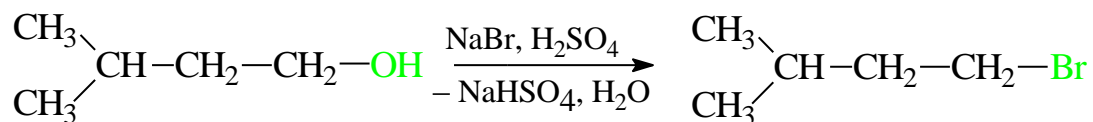
Реакционная способность *галогеноводородов* возрастает в ряду $\text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$, а *спиртов* – в ряду первичный < вторичный < третичный.

Для получения *йодидов* из соответствующих спиртов можно использовать концентрированный раствор HI. Обычно спирт добавляют к избытку кислоты и затем медленно перегоняют продукт.

Для получения *бромидов* спирты смешивают на холоду с 48%-ной бромистоводородной кислотой и смесь нагревают до кипения. В случае первичного спирта реакцию ведут в присутствии серной кислоты.

Бромирование вторичных и третичных спиртов осуществляют без добавления серной кислоты.

Изоамилбромид в производстве *барбамила* получают, применяя бромид натрия в избытке серной кислоты:

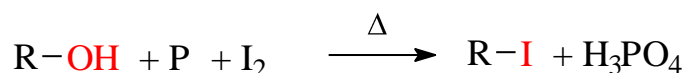


Недостатком такого способа является большой расход серной кислоты.

Для получения *хлоридов* увеличивают концентрацию хлористого водорода путем насыщения спирта газообразным HCl или даже проводят реакцию под давлением при повышенной температуре. *Катализаторами* могут служить серная кислота и хлорид цинка. Безводный хлорид цинка повышает реакционную способность как спирта, так и хлористого водорода.

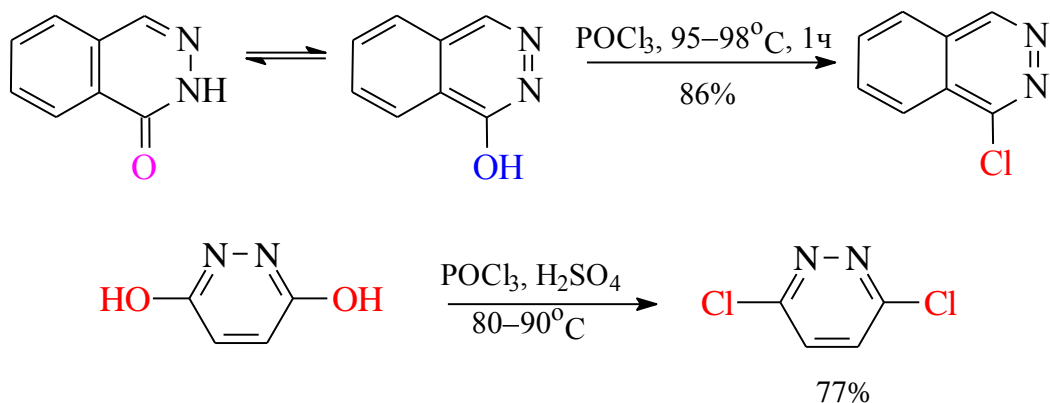
2. *Реакции спиртов с галогенидами фосфора* (PCl₅, PHal₃, POCl₃) иногда ведут в присутствии связывающих кислоту веществ (например, пиридина), что значительно снижает количество побочных продуктов (олефинов, продуктов перегруппировок).

Трибромид и триодид фосфора можно получить при взаимодействии красного фосфора с соответствующими галогенами непосредственно в реакционной массе. Этот метод особенно удобно применять для получения алкилиодидов, т. к. иодистый водород может действовать как восстановитель на иодистый алкил:

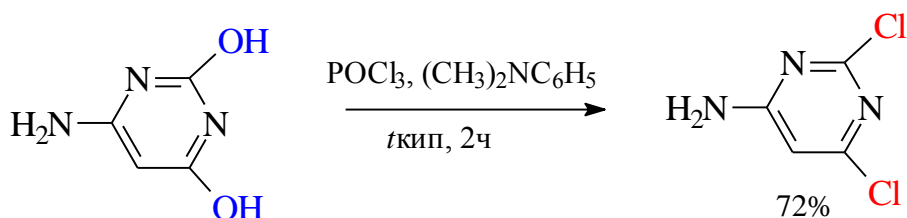


Замещение активированной гидроксильной группы в ароматических и гетероароматических соединениях часто осуществляют избытком *хлорокиси фосфора*. В качестве катализаторов можно использовать вещества основного характера или кислоты. Например, пиридин ускоряет как реакцию ацилирования OH группы, так и замену эфирной группы на галоген.

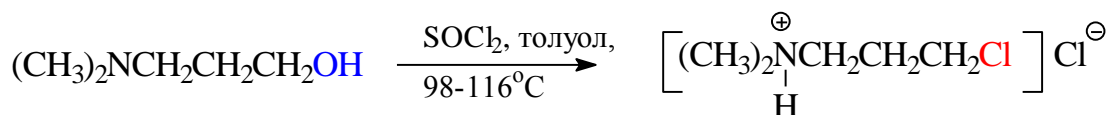
Замещение гидроксильной группы в фталазоле и пиридазине (производство *апрессина*). Смесь фталазола и хлорокиси фосфора нагревают до 95–98°C и выдерживают при этой температуре в течение часа, выход 86%:



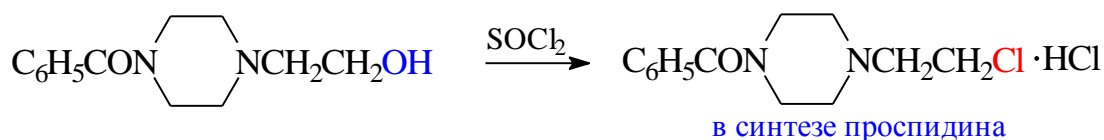
Замещение гидроксильной группы в пиридине, которые осуществляют в синтезах *сульфадиметоксина, сульфациридазина, трихомонацида* и других препаратов:



3. *Реакции гидроксилсодержащих соединений с тионилхлоридом* широко применяются в химическом синтезе БАВ. Например, в синтезе *аминазина и пропазина*. Тионилхлорид берут с избытком 5–10%, реакцию ведут в смеси толуола и хлорбензола (3 : 1) при температуре кипения.



В аналогичных условиях получают полупродукты в производстве ряда других препаратов.



2.4.8. Особенности техники безопасности при проведении процессов галогенирования

Органические галогениды и галогенирующие агенты могут обладать наркотическими свойствами, местным раздражающим действием, вызвать экзему и другие кожные заболевания. Аллил- и бензилгалогениды сильно раздражают дыхательные пути и глаза.

Исходные соединения часто являются *взрыво- и пожароопасными* веществами.

В связи с этим необходимо уделять большое внимание соблюдению *технологии* процесса, системе *контроля и автоматизации* технологических операций, *герметизации* оборудования и *механизации* всех ручных операций.

Отделения хлорирования и бромирования, а также каждый аппарат на стадии хлорирования должны быть оборудованы *приточно-вытяжной, местной и аварийной вентиляцией*.

При розливе хлорированной смеси она должна быть нейтрализована содой или известью, а затем смыта водой. При розливе брома производят постепенную дегазацию 20%-ным водным раствором сульфита натрия, *пары брома* дегазируются распылением 2–5%-ного раствора кальцинированной соды с последующим тщательным проветриванием помещения.

2.5. Процессы замещения функциональных групп в молекуле органического соединения

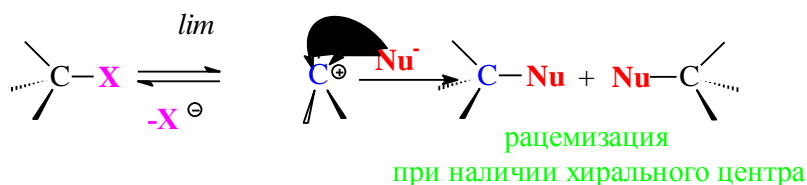
2.5.1. Нуклеофильное замещение галогена

Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения позволяет получать представители практически всех классов органических соединений (спирты, эфиры, амины, нитрилы и др.), поэтому эти реакции широко применяются в синтезе лекарственных веществ.

1. Химизм процесса

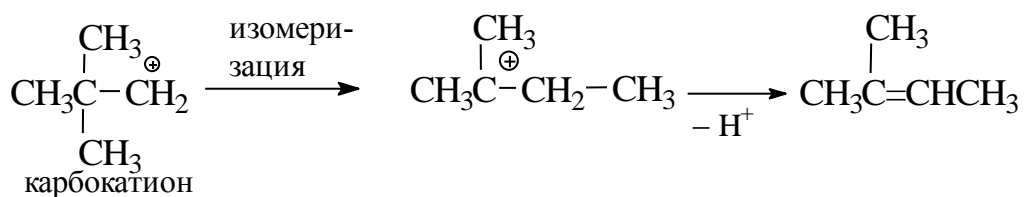
Замещение галогена у sp^3 -гибридного атома углерода может осуществляться как по S_N1 , так и по S_N2 механизмам.

S_N1 механизм включает две стадии: а) диссоциацию алкилгалогенида на ионы; б) взаимодействие катиона с нуклеофилом:



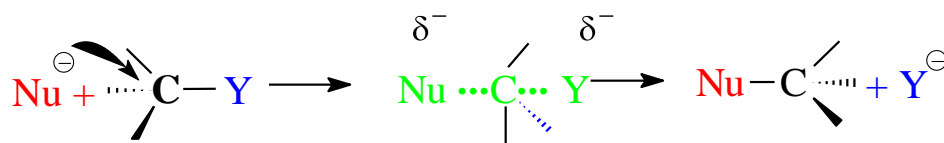
Стадия образования карбокатиона является *лимитирующей*, а следовательно, *стабильность катиона* определяет быстроту прохождения процесса. *Скорость реакции* зависит от концентрации алкилгалогенида и не зависит от концентрации нуклеофила.

Образование карбокатиона может являться причиной ряда *побочных процессов*: изомеризация углеродной цепи, элиминирование (E1) и др.:



Нуклеофильная атака карбокатиона приводит к *рацемизации* для оптически активных галогенидов.

Бимолекулярное замещение S_N2 – синхронный процесс:

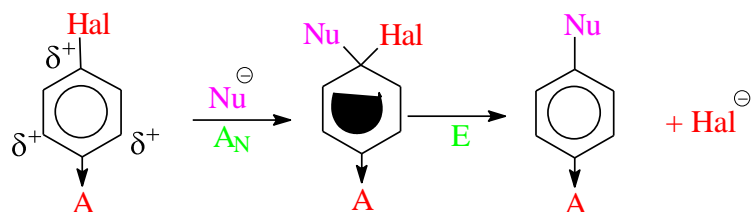


Нуклеофил атакует субстрат со стороны, противоположной уходящей группе. При этом реакция идет в одну стадию с образованием *переходного состояния*, в котором связь *C-Nu* образуется одновременно с разрывом связи *C-Y*.

Скорость реакции зависит: 1) от величины положительного заряда на атоме углерода субстрата; 2) пространственных факторов; 3) силы нуклеофила и 4) в кинетической области от *концентрации* как нуклеофила, так и алкилгалогенида. Реакция всегда сопровождается *обращением конфигурации*. Побочной может быть реакция элиминирования E2.

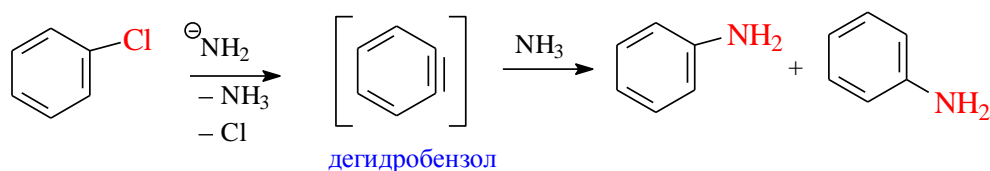
Замещение галогена у sp²-гибридного атома углерода (в арил- и винилгалогенидах) идет либо по типу *присоединения – отщепления*, либо по типу *отщепления – присоединения* и значительно *труднее*, чем у sp³-гибридного.

Механизм S_NAr (присоединения – отщепления) обычно реализуется при наличии электроноакцепторных заместителей, которые создают δ^+ (направляют нуклеофил) и стабилизируют σ -комплекс. В гетероциклах их роль выполняет гетероатом. В отличие от механизма S_N2 для алкилгалогенидов нуклеофил образует новую связь раньше, чем рвется старая.

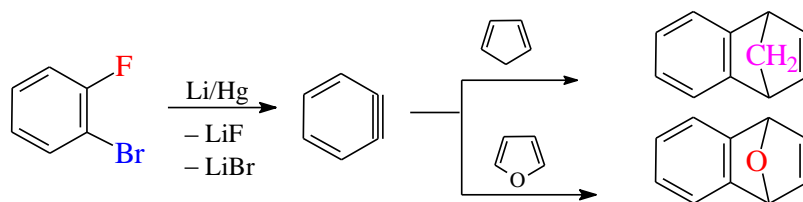


Скорость реакции определяет стабильность σ -комплекса.

Механизм S_NEA (отщепления – присоединения) реализуется при замещении галогена в галогенидах, не содержащих электроноакцепторных групп:



Образование дегидробензола было доказано как физико-химическими, так и чисто химическими методами. Так, при действии амальгамы лития на 1-фтор-2-бромбензол в присутствии диенофилов образующийся 1,2-дегидробензол вступает с ними в реакцию Дильса – Альдера:



2. Основные факторы, влияющие на ход процесса

Условия проведения и ход реакций замещения галогена зависят от строения субстрата и реагента, полярности среды и природы уходящего галогена.

1) **Строение субстрата** определяет механизм замещения галогена (S_N1 или S_N2 ; $S_NAr(AE)$ или $S_NAr(EA)$).

В алифатических галогенидах с увеличением *разветвленности алифатического радикала* увеличиваются стерические препятствия для прямой атаки нуклеофила и увеличивается стабильность промежуточного карбокатиона, поэтому при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному в одних и тех же условиях *механизм реакции может измениться от бимолекулярного до мономолекулярного*.

Аллил- и бензилгалогениды образуют очень устойчивые карбокатионы, поэтому преимущественно реализуется S_N1 -механизм.

В арилгалогенидах наличие *электроноакцепторных* заместителей в *орто*-, *пара*-положениях способствует S_NAr замещению, а *электронодонорных* – механизму S_NEA отщепления–присоединения, через дегидробензол.

Структура реагирующего соединения *определяет и скорость процессов*.

Скорости S_N1 реакций алкилгалогенидов *возрастают* в ряду от метильного радикала к третичному, аллильному и бензильному.

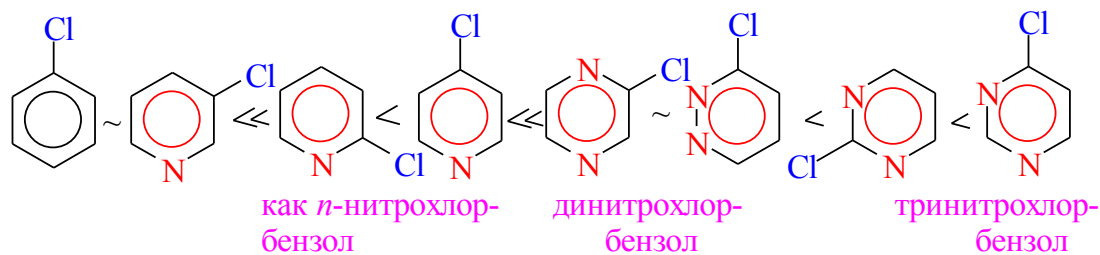
Скорости S_N2 реакций алкилгалогенидов *возрастают* в прямо противоположном направлении, наблюдаемому при S_N1 замещении. Это можно объяснить пространственными препятствиями для атаки нуклеофила, которые играют в S_N2 замещении важную роль.

В ароматических галогенидах электроноакцепторные заместители в *орто*-, *пара*-положениях способствуют протеканию реакции S_NAr замещения, *электронодонорные* – *затрудняют* ее. *Пространственные факторы* при нуклеофильном замещении в ароматическом ряду не являются определяющими, так как атака направлена сбоку к плоскости ароматического ядра.

Активирующее действие групп при одинаковом их размещении относительно галогена изменяется в следующем порядке:



Пиридин и хиолин можно рассматривать как аналоги нитробензола. Как и в нитробензоле, большое значение имеет положение галогена в кольце. 3-Галогенпиридины похожи на галогенбензолы, 2-,4-замещенные аналогичны нитрогалогенбензолам, при этом 4-галогенпиридин активнее 2-замещенного.



В *диазинах* нуклеофильная подвижность атома галогена увеличивается. 2-Хлорпипразин и 3-хлорпипридазин значительно активнее 2-хлорпипридина. Галогенпипримидины еще более активны. 2-Хлорпипримидин реагирует с бутиламинои уже при комнатной температуре, а 4-хлорпипримидин трудно выделить в индивидуальном состоянии из-за легкого отщепления хлора.

2) Природа галогена.

Реакционная способность *алкилгалогенидов* в реакциях нуклеофильного замещения в *протонных растворителях* уменьшается (уменьшается способность групп уходить) в следующем ряду: $RI > RBr > RCl > RF$.

В случае *активированных галогенаренов* появление положительного заряда у реакционного центра зависит не только от количества, расположения и природы других заместителей в ядре, но и от природы замещаемого галогена. Поэтому атомы галогена могут быть замещены с возрастающей легкостью в ряду $I < Br < Cl < F$.

3) Реакционная способность нуклеофила (нуклеофильность).

Нуклеофильность зависит от активности основания, поляризуемости, сольватации реагента и других факторов. При переходе от протонных к апротонным растворителям, а также к реакциям в газовой фазе она существенно меняется. Например, в протонных растворителях нуклеофильность анионов галогена увеличивается от *фторида к иодиду*, а в апротонных – наоборот.

4) Влияние растворителя.

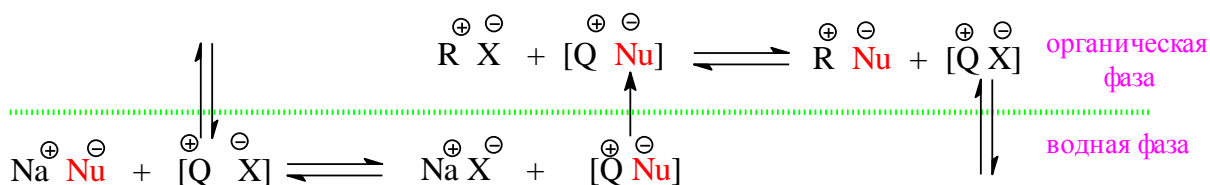
Полярные протонные растворители (вода, спирты, карбоновые кислоты, аммиак) способствуют протеканию реакций по S_N1 механизму, т. к. они *сольватируют и ускоряют диссоциацию* молекулы субстрата, *сольватируют и стабилизируют катионы и анионы*, а следовательно, *увеличивают скорость* процесса в целом.

Апротонные растворители (ацетон, ацетонитрил, нитрометан, диметилформамид, диметилсульфоксид, диглим и др.) сольватируют главным образом катион *способствуют протеканию реакций по S_N2 механизму*.

5) Использование катализаторов.

Катализаторами S_N1 реакций являются **кислоты Льюиса** (галогениды бора, алюминия, цинка, ион серебра), которые способны стабилизировать анионы (за счет комплексообразования). Стабилизация катиона при этом осуществляется путем взаимодействия с реагентом или растворителем.

Межфазный катализ (МФК) позволяет увеличивать скорость реакций нуклеофильного замещения. Суть метода заключается в *искусственном создании двухфазной системы*, в которой неполярные и ионные реагенты находятся в разных фазах. Обычно это органическая и водная фазы. Катализатор образует с реагентом липофильные ионные пары «*катион катализатора – реагирующий анион*», способные к миграции внутрь органической фазы, где и происходит реакция. При переходе из водной фазы в органическую *нуклеофил теряет гидратную оболочку, становится практически не сольватированным и приобретает высокую реакционную способность*.



Межфазный катализ позволяет увеличить скорость реакции, снизить температуру, повысить селективность процесса и выход продукта.

2.5.2. Замещение атома галогена на гидроксильную группу

Замещение атома галогена на гидроксильную группу в синтетических целях используется *редко*, так как сами алкилгалогениды обычно получают из спиртов.

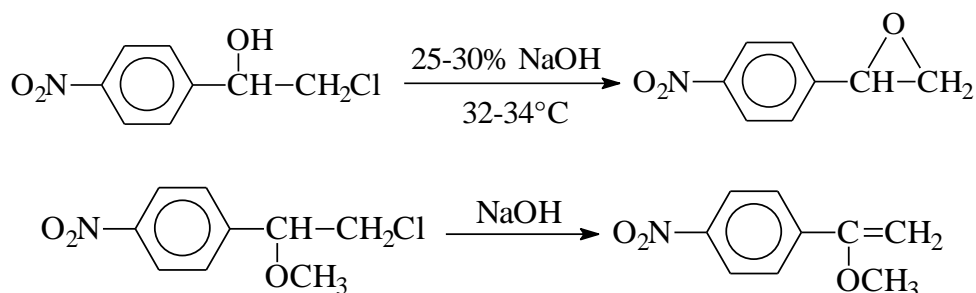
Аллил- и бензилхлориды превращаются в соответствующие спирты при кипячении в избытке воды.

В остальных случаях в реакциях гидролиза применяют водные растворы *гидроксидов щелочных металлов или гидроксид серебра* (суспензия оксида серебра в воде).

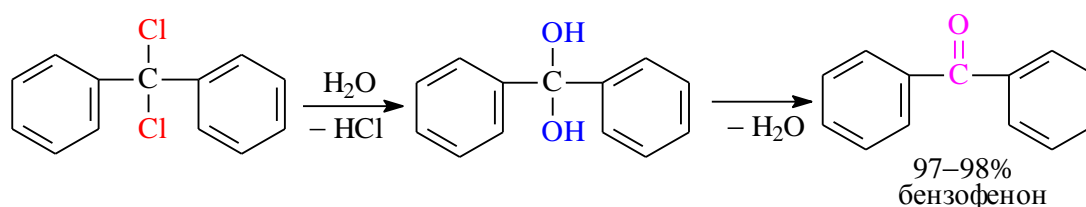
Для гомогенизации реакционной массы часто используют спирто-водную или водно-ацетоновую среды, так как алкилгалогениды нерастворимы в воде.

В зависимости от структуры субстрата и условий проведения реакции могут протекать *вторичные процессы*. Так, в синтезе **мезатона**

и *левомицетина* при щелочном гидролизе соответствующих галогенидов образуются окись *m(n)*-нитростирола или *n*-нитро- α -метоксистерол:



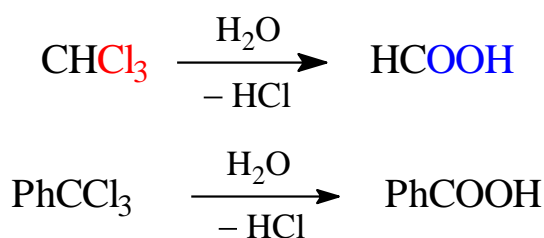
Гидролиз геминальных дигалогенопроизводных, у которых оба атома галогена связаны с одним атомом углерода, приводит к образованию альдегидов или кетонов. Так получают, например, бензофенон:



Реакцию проводят в *слабощелочной среде* (водные растворы карбонатов, ацетатов, формиатов или оксалатов натрия, или калия), так как в *сильнощелочных средах* возможны побочные процессы: альдольная, кротоновая конденсация, окисление альдегидов и др.

Бензилиденхлориды и бензилиденбромиды гладко гидролизуются до бензальдегидов под действием *концентрированной серной кислоты*. Электронодонорные группы в ядре облегчают гидролиз, электроноакцепторные – затрудняют. В последнем случае к. при более высокой температуре альдегиды будут интенсивно окисляться серной кислотой).

Гидролиз тригалогенопроизводных у одного атома углерода приводит к образованию карбоновых кислот, однако тригалогениды труднодоступны и практическое применение метода ограничено.



При проведении гидролиза в присутствии спирта можно сразу получить эфир кислоты.

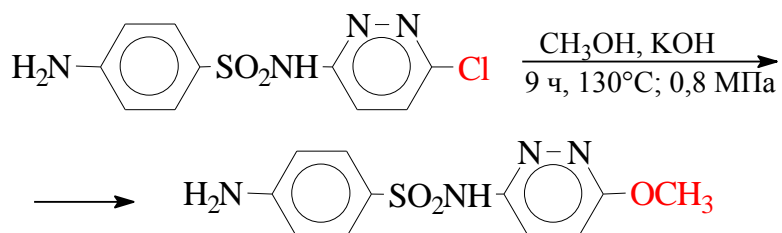
2.5.3. Замещение атома галогена на алкокси- или фенокси группу (–OR, –OAr)

В ходе такого замещения образуются простые эфиры.

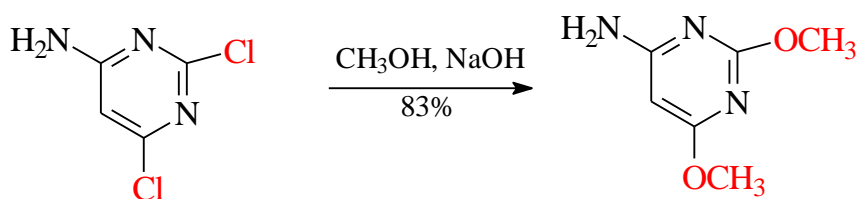
В качестве *реагента* используют либо алкоголят, либо спирт в щелочной среде. В случае фенольных нуклеофилов (ArOH) используют *катализатор* – соли меди, при этом считают, что активным реагентом является $ArOCu$. Эфиры по этому методу получают с хорошим выходом.

Ароматические субстраты (арилгалогениды) должны быть *активированными*, иначе выход целевого продукта (эфира) может оказаться низким за счет побочных процессов.

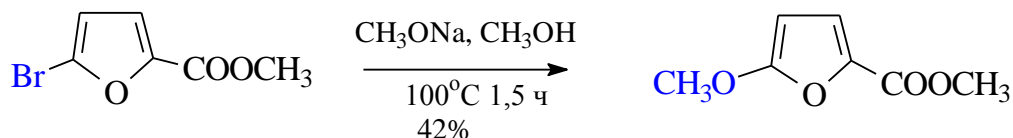
При получении *сульфамиридазина* 3-хлор-6-сульфаниламидо-пиридазин нагревают 9 ч при 130°C и давлении 0,7–0,8 МПа с большим избытком едкого кали в среде метанола:



В синтезе *сульфадиметоксина* замещение хлора в 4-амино-2,6-дихлорпиримидине происходит в более мягких условиях при 20-часовом кипячении в метанольном растворе NaOH:

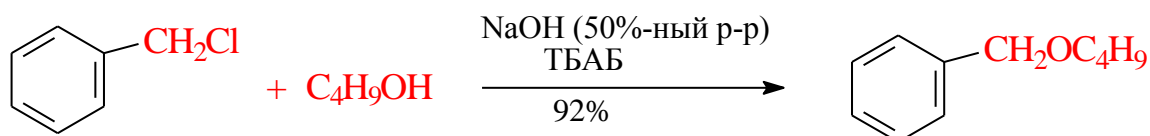


В ряду *пятичленных гетероароматических соединений* такие реакции проводят лишь при наличии электроноакцепторных заместителей:



Получение эфиров по Вильямсону требует применения обезвоженных реагентов, что усложняет процесс производства. Применение метода межфазного катализа (чаще всего четвертичные соли аммония) в синтезе позволяет *повысить выход* продукта, *скорость* реакции и *технически упростить процесс*.

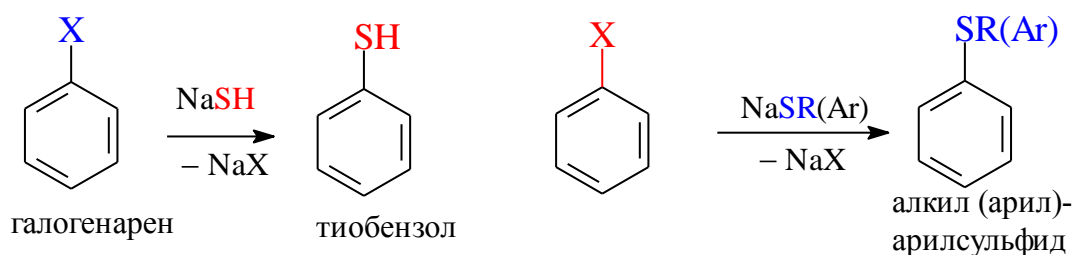
Например, проведение реакции в условиях МФК увеличивает выход смешанных эфиров:



2.5.4. Замещение атома галогена на меркапто- и алкил(арил)тио- группы

Данное замещение позволяет получить *тиоспирты и тиоэфиры*.

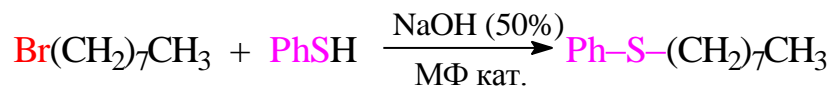
В качестве реагентов применяют соединения, содержащие *гидро-сульфид-, сульфид- и алкил(арил)тио-ионы*.



Субстратами являются: *алкилгалогениды, активированные алкил- и арилгалогениды, неактивированные арил- и алкилгалогениды*.

Синтез симметричных и смешанных сульфидов в условиях МФК осуществляют с высокими выходами из первичных и вторичных алкилбромидов и меркаптанов или тиофенолов в присутствии водных растворов щелочи. В качестве катализаторов межфазного переноса применяются ониевые соли, краун-эфиры.

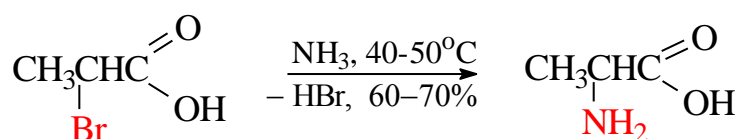
Исследование механизма реакции тиофенола с октилбромидом в щелочной двухфазной системе подтверждает *S_N2 характер замещения*:



2.5.5. Замещение атома галогена на аминогруппы $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$

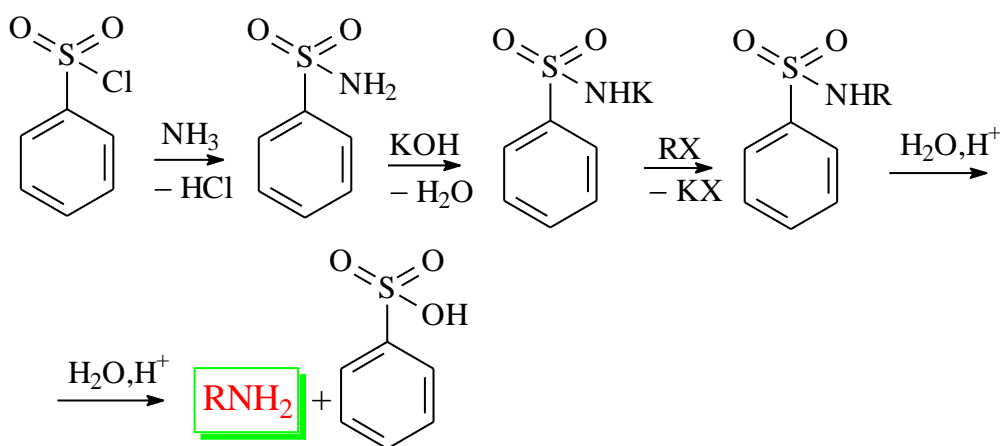
Первичные и вторичные алкилгалогениды реагируют со спиртовым, водным или водно-спиртовым раствором амина при нагревании ($50\text{--}150^\circ\text{C}$). При этом образуется смесь солей первичных, вторичных, третичных аминов и четвертичных солей аммония. Третичные алкилгалогениды в этих реакциях обычно не применяют, так как в условиях реакции идет элиминирование с образованием алкенов.

α -Галогенкарбоновые кислоты при действии большого избытка аммиака и карбоната аммония при $40\text{--}50^\circ\text{C}$ образуют α -аминокислоты (первичные амины) с выходом $60\text{--}70\%$.

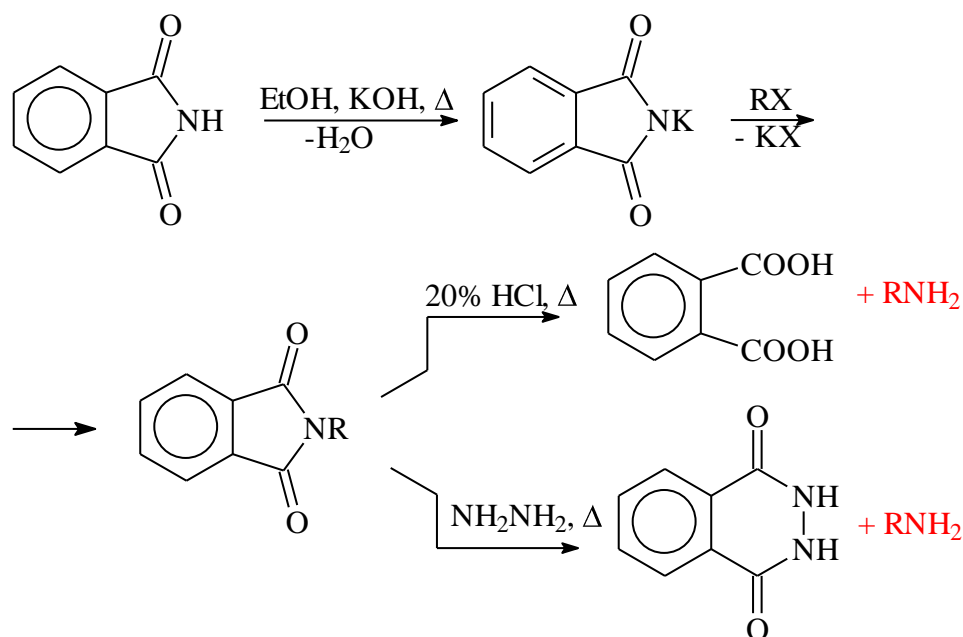


Приведем примеры селективных методов получения аминов из галогенидов в синтезе БАВ.

Синтез первичных и вторичных аминов (вместо аммиака берем первичный амин) из амидов сульфокислот:

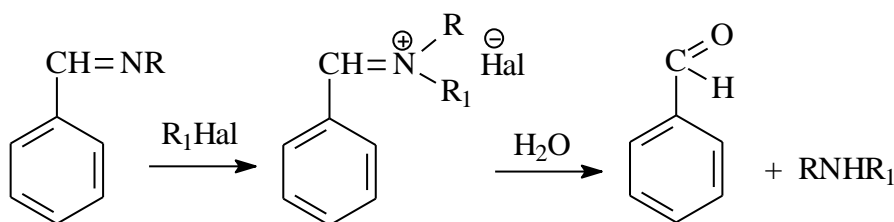


Синтез первичных аминов по Габриэлю из фталимида:

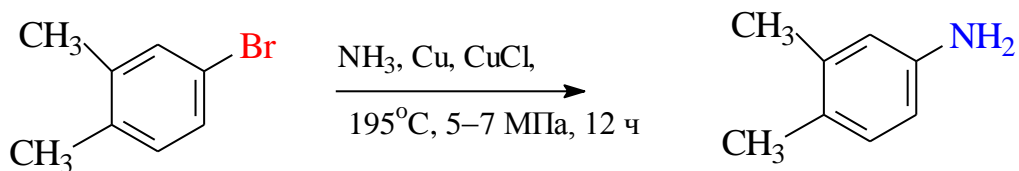


Гидразинолиз идет при нормальном давлении, в то время как гидролиз приходится проводить при высоких температурах под давлением.

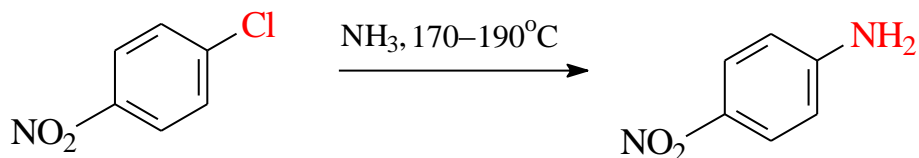
Синтез вторичных аминов *из азометинов* и алкилгалогенидов:



Замещение галогена на аминогруппу в неактивированных галогенаренах осуществляется действием раствора аммиака при высокой температуре ($\sim 200^\circ\text{C}$) и давлении в присутствии катализатора (Cu_2O , CuSO_4 и т. д.) или амида натрия в жидком аммиаке. Реакция в этом случае идет через образование *дегидробензола*.

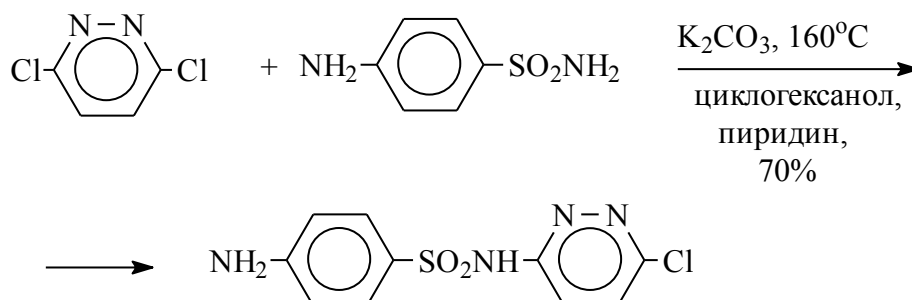


Замещение галогена на аминогруппу в активированных галогенаренах проходит в условиях, которые зависят от степени активации галогена:

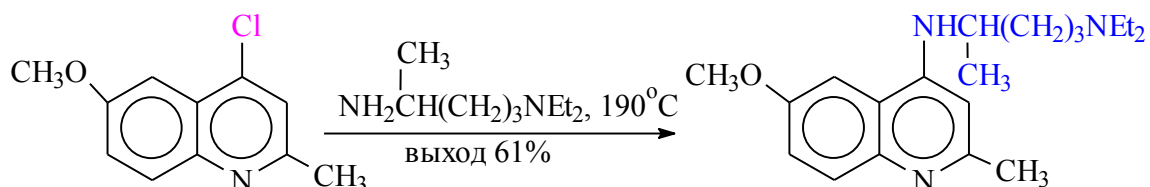


Примеры использования реакции в синтезе БАВ

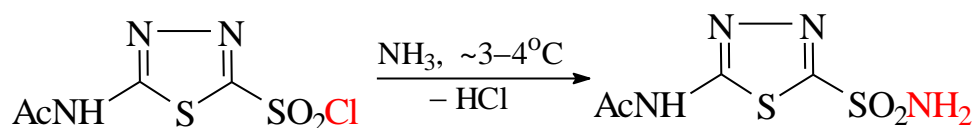
Замещение галогена в 3,6-дихлорпиридазине на сульфаниламидогруппу (синтез 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазин в производстве *сульфопиридазина*). Реакцию ведут в среде циклогексанола с добавкой пиридина и *значительного количества поташа* (2 моль на 1 моль) при температуре 135–160°C:



Замещение галогена в хинолине – получение 4-(α -метил- δ -диэтиламинобутиламино)-6-метоксихинолина в производстве *трихомонацида* ведут в более жестких условиях, в этом случае требуется двойной избыток 1-диэтиламино-4-аминопентана и температура 185–190°C:

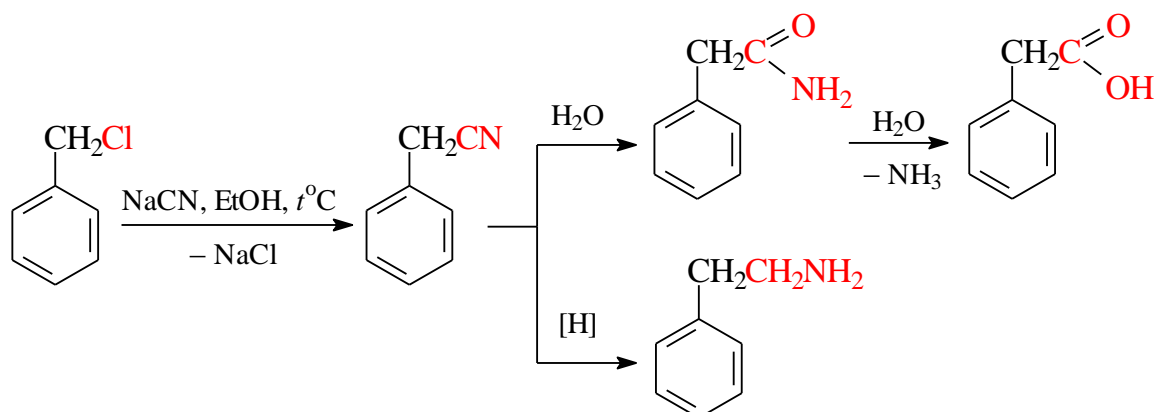


Замещение галогена на аминогруппу в ацил- и сульфонилгалогенидах (синтез амидов) идет, как правило, в *очень мягких условиях*. Так, получение *диакарба* проводят при температуре 3–4°C действием охлажденного раствора аммиака на соответствующий сульфохлорид:



2.5.6. Замещение атома галогена на CN-группу

Данное замещение позволяет удлинить углеродный скелет с образованием нитрилов, которые можно превратить в амиды карбоновых кислот, кислоты и амины.



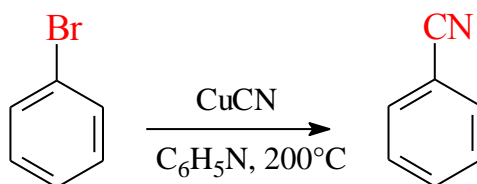
Первичные алкил-, бензил- и аллилгалогениды образуют нитрилы с хорошим выходом, третичные – продукты элиминирования. Поэтому метод неприменим для пространственно затрудненных субстратов.

Реакцию в алкилгалогенидах можно проводить избирательно, учитывая разную подвижность галогенов ($\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$):

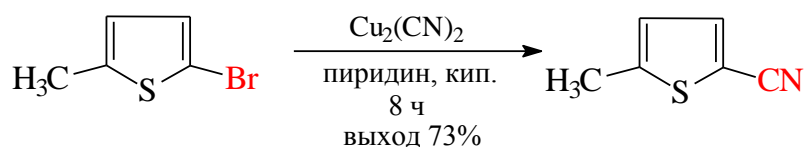


В качестве растворителей используют сухой ацетон, 70–90%-ный спирт, биполярные апротонные растворители (например, диметилсульфоксид, диметилформамид).

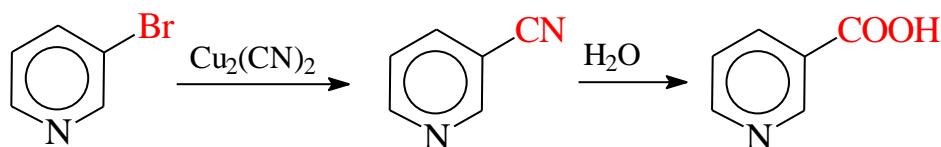
В случае ароматических галогенидов синтез соответствующих фенилцианидов следует вести в апротонных растворителях при нагревании до 200°C с цианидом меди (I) в пиридине:



Пятичленные гетероароматические соединения (π -избыточные) реагируют в довольно жестких условиях:



Галоген в пиридиновом кольце достаточно подвижен (*π-недостаток*), что облегчает реакции нуклеофильного замещения галогена. Например, синтез никотиновой кислоты идет в мягких условиях:

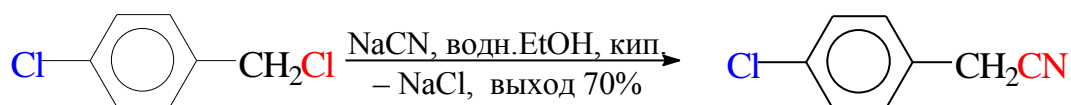


Примеры применения реакций

Получение циануксусной и малоновой кислот (для синтеза *теобромна, теофиллина, кофеина*):

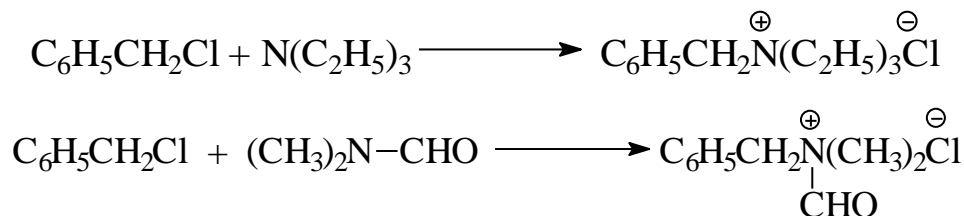


Синтез замещенных бензилцианидов (синтез *хлоридина* и др.):



Замещение галогена на цианид-ион в условиях *межфазного катализа* позволяет повысить выход продуктов реакции *на 15–20%* по сравнению с реакциями в диполярных апротонных растворителях:

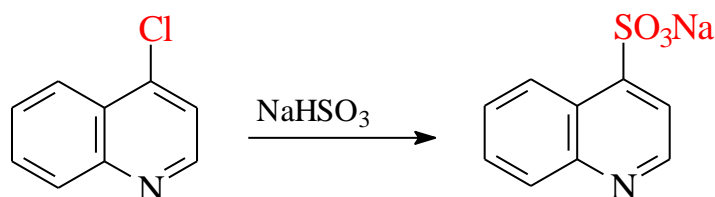
В качестве катализаторов процесса используют *бензилтриэтил-аммоний хлорид* или *бензилдиметилформиламмоний хлорид*, которые образуются непосредственно в реакционной массе, при добавлении триэтиламина или диметилформаида (около 0,5% мольн.):



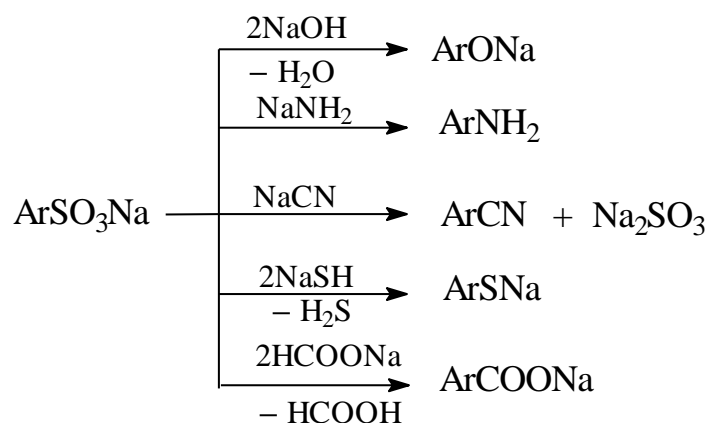
2.5.7. Замещение атома галогена на $-\text{SO}_3\text{Na}$ группу (реакция Штреккера).

В качестве *реагентов* используют *сульфиты* калия и натрия (K_2SO_3). Механизм реакции $\text{S}_{\text{N}}2$, поэтому в случае использования *первичных алкилгалогенидов* выходы сульфокислот составляют 70–90%, *вторичных* – 20–25%. *Третичные* алкилгалогениды превращаются в олефины.

В реакцию вступают *также галогензамещенные кислоты, спирты, кетоны* и *ароматические соединения с подвижным галогеном*:



При нагревании до 200–300°C щелочные соли аренсульфокислот могут быть превращены в *фенолы, амины, гидразины, тиолы, карбоновые кислоты* или *нитрилы*:



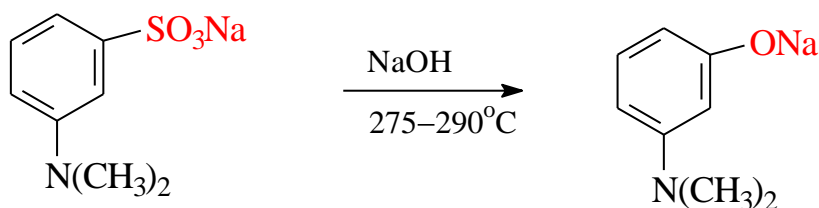
Нуклеофильное замещение сульфогруппы используется для промышленного *получения фенолов, резорцина*. Реакцию проводят со щелочью *при высокой температуре (реакции щелочного плавления)*.

Оптимальная температура этого процесса 320–330°C. Время реакции 30 мин.

В плавильный котел загружают 15%-ный избыток щелочи в виде 70–75 %-ного раствора и упаривают ее до концентрации 80–85%. После этого из мерников в котел постепенно вводят раствор бензолсульфоната и поднимают температуру до заданной.

По окончании операции щелочной плавы сливают в наполненный водой стальной гаситель, снабженный мешалкой. Пары воды, выделяющиеся из гасителя, содержат часть фенола и фенолята. Их конденсируют и конденсат присоединяют к фенольным водам. Выход на стадии гашения 99% от теоретического.

Наличие в молекуле субстрата даже слабых электроноакцепторов снижает температуру реакции *на 50 и более градусов*. Так, бензолсульфокислота замещает сульфогруппу на гидроксил *при 300–340°C*, а в синтезе *прозерина* щелочное плавление проводят при 275–290°C.



Резорцин, в отличие от фенола, хорошо растворим в воде и в водных растворах солей, а потому не осаждается при подкислении растворенного в воде плава. В связи с этим после отделения сульфита из нейтрализованного раствора плава *резорцин извлекают экстракцией* органическими растворителями.

2.5.8. Особенности техники безопасности при проведении процессов нуклеофильной замены галогена и сульфогруппы

Цианиды, соединения мышьяка, метанол являются сильнейшими ядами. Многие *фенолы и амины* являются нервными и кровяными ядами, спирты обладают наркотическим действием, щелочь при попадании на кожу (особенно на слизистую оболочку) вызывает химический ожог, вдыхание пыли Na_2SO_3 и других солей вызывает раздражение дыхательных путей и т. п.

Аммиак, спирты и многие растворители, используемые в процессах замещения галогенов, образуют взрыво- и пожароопасные смеси с воздухом.

Во всех случаях применения токсичных соединений или соединений, образующих взрывопожароопасные смеси с воздухом (например, аммиака), должна строго контролироваться *герметичность оборудования*.

Аппараты для проведения технологических процессов с применением сильнодействующих и ядовитых веществ должны размещаться в отдельных изолированных помещениях.

Во многих случаях *процессы нуклеофильного замещения галогена проводят* при температурах более высоких, чем температура кипения реагентов или среды. При этом приходится использовать *автоклав*ы или другие аппараты для проведения процессов под давлением.

Маточники, сточные воды, воды от промывки аппаратов и смывки полов должны обезвреживаться на локальных установках.

2.6. Процессы алкилирования в химической технологии биологически активных веществ

2.6.1. Общие сведения

Алкилирование – процесс замещения атома водорода или металла в молекуле реагента на алкильный радикал. Различают *C-, N- и O-алкилирование*, которые отличаются по условиям проведения. Если в молекулу вводится арил, реакция называется арилированием.

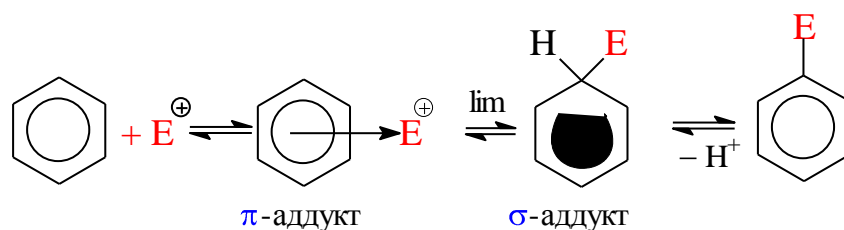
В качестве *алкилирующих агентов* используют главным образом, галогенопроизводные, непредельные соединения, спирты, простые эфиры и эфиры серной и сульфокислот.

Алкилирование применяют для *построения углеродного скелета* молекулы, а также *временной защиты* функциональных групп (чаще всего гидроксильной или аминогруппы в синтезе пептидов, антибиотиков, модификации сахаров). *В связи с этим оно имеет большое значение в химическом синтезе лекарственных веществ и витаминов.*

2.6.2. C-алкилирование

1. *C-алкилирование аренов* проводят по реакциям Вюрца – Фиттига, Вюрца – Гриньяра и Фриделя – Крафтса.

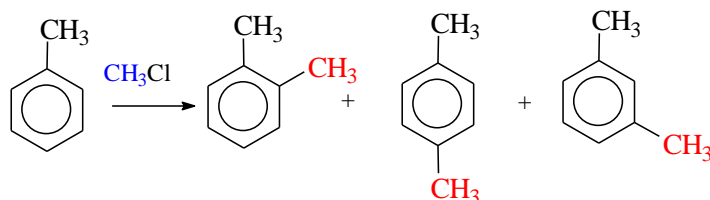
Механизм реакции алкилирования аренов по Фриделю – Крафтсу представляет собой обратимое электрофильное замещение (S_E):



Скорость реакции определяется устойчивостью σ -комплекса. Электронодонорные заместители в кольце стабилизируют σ -комплекс, ускоряют реакцию, а электроноакцепторные – дестабилизируют σ -комплекс и затрудняют реакцию.

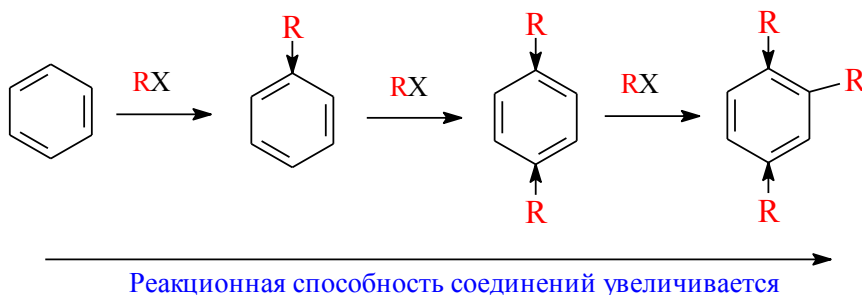
Направление реакции в мягких условиях определяется устойчивостью σ -комплекса, и выполняются правила ориентации. При высокой

температуре, большом количестве катализатора и продолжительном времени ведения процесса направление реакции определяется *устойчивостью конечных продуктов (термодинамический контроль реакции)*, что часто приводит к получению метазамещенных продуктов. Например, при метилировании толуола метилхлоридом при 0°C образуется 27% *м*-ксилола, при 55° – 87%, а при 106°C – 98%.



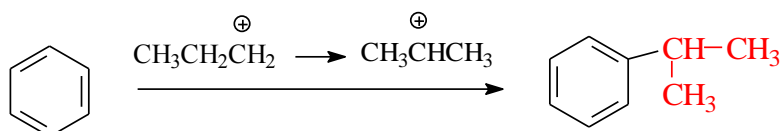
Основные недостатки реакции Фриделя – Крафтса.

– **Полиалкилирование**, которое объясняется большей реакционной способностью продуктов алкилирования, чем исходного субстрата:



Для увеличения выхода моноалкиларена алкилирование ведут в избытке субстрата при возможно более низкой температуре.

– **Изомеризация** радикала, которая вызвана превращением образующегося карбокатиона в более стабильный:



Катализаторы в процессах алкилирования:

1) Протонные кислоты применяют при алкилировании ароматических соединений спиртами и алкенами. Их *активность* как катализаторов падает в ряду $\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{H}_3\text{PO}_4$.

2) Апротонные кислоты (кислоты Льюиса) применяют при алкилировании алкилгалогенидами и алкенами. По *активности* их можно расположить в следующий ряд: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{BF}_3 > \text{TiCl}_3 > \text{ZnCl}_2 > \text{TiCl}_4$.

3) Оксиды металлов и бора (B_2O_3), *обработанные* борной кислотой, трифторидом бора и *активированные* фтором. Наиболее активными оказались амфотерные оксиды (Al_2O_3 , Cr_2O_3 и др.), модифицированные BF_3 .

4) Цеолиты с общей формулы $M_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$, где М – металл; n – его валентность.

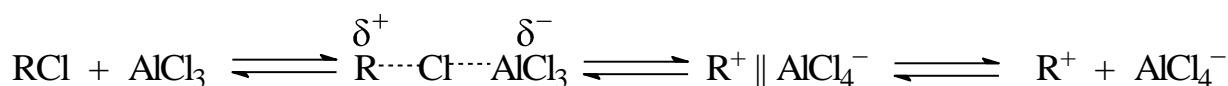
5) Катиониты, представляющие собой полимеры (чаще всего полистирольные), содержащие $-SO_3H$, $-COOH$, $-PO_3H_2$ и другие группы.

Катализаторы могут быть *твердофазными и жидкофазными*. Использование твердых гетерофазных катализаторов (оксидов, цеолитов, катионитов) *упрощает технологию процесса* (отделение и регенерация катализатора); уменьшаются *затраты* на подготовку сырья, промывку реакционной массы и нейтрализацию кислых сточных вод; уменьшается *коррозия* оборудования.

При алкилировании с помощью алкилгалогенидов и алкенов обычно достаточно небольшого количества катализатора, а при алкилировании спиртами необходимо, по меньшей мере, эквимольное количество кислоты Льюиса, так как вода, образующаяся при реакции, дезактивирует катализатор.

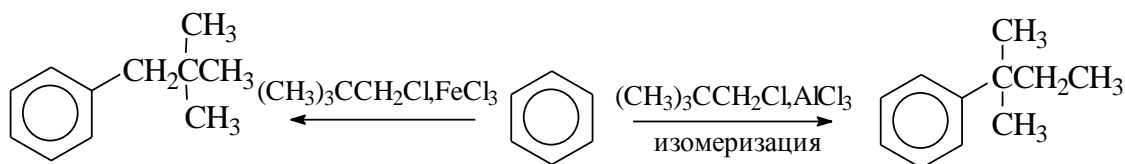
Алкилирование алкилгалогенидами проводят в безводном инертном растворителе (например, нитробензоле) или в избытке субстрата в присутствии кислот Льюиса.

Активность алкилгалогенидов увеличивается от первичных к третичным. Скорость реакции определяется *природой кислоты Льюиса, строением* и полярностью электрофильной частицы, атакующей арен: *поляризованный комплекс, ионная пара или карбокатион:*

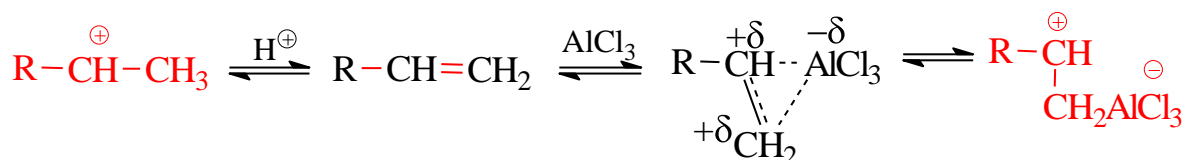


Активный катализатор в большей степени образует карбокатион, который до взаимодействия с ареном успевает изомеризоваться в более устойчивый. В случае малоактивного катализатора основной атакующей частицей является поляризованный комплекс, и изомеризация алкила не наблюдается.

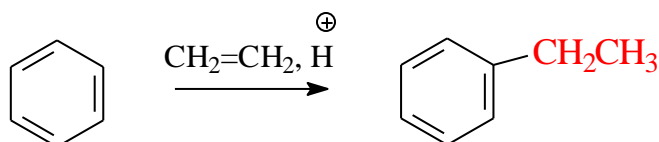
Например, при *алкилировании бензола неопентилхлоридом* в присутствии $AlCl_3$ образуется *трет-пентилбензол*, а в случае $FeCl_3$ – неопентилбензол:



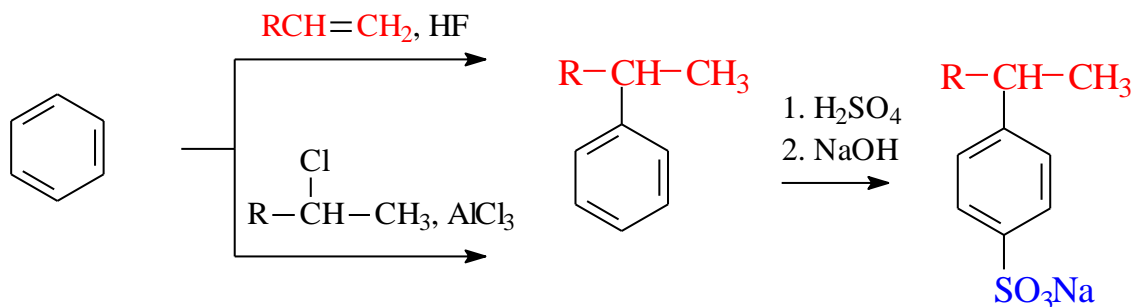
Алкилирование алкенами ведут в присутствии протонных или апротонных кислот аналогично алкилированию галогенидами. Образование электрофильных частиц проходит по схеме:



Например, этилбензол (в синтезе *левомецетина*) получают из бензола и этилена в условиях кислотного катализа:

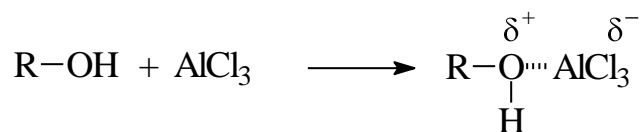
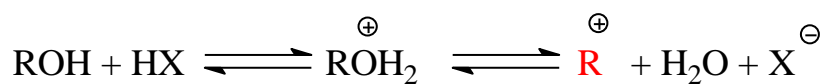


Биологически мягкие ПАВ получают алкилированием бензола неразветвленными алкенами или алкилхлоридами, содержащими от 10 до 15 атомов углерода, в присутствии фтороводорода или хлорида алюминия с последующим сульфированием алкилбензолов:



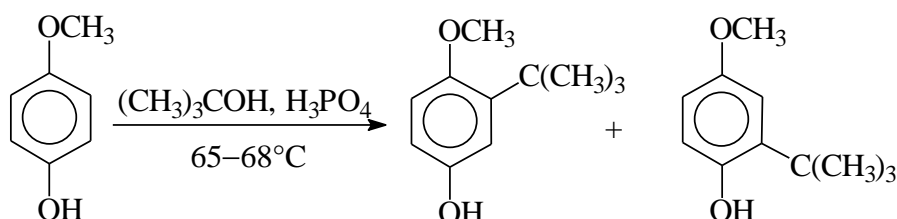
Алкилирование аренов спиртами применяют сравнительно редко, и ведут в присутствии сильных протонных кислот (серная и фосфорная кислоты), а также хлорида алюминия, алюмосиликата и др.

Электрофильные частицы образуются по следующим схемам:

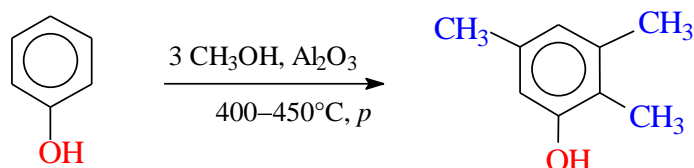


Реакционная способность спиртов в этих реакциях увеличивается от первичных к третичным.

Синтез *бутилоксианизола* (антиоксидант для пищевой и хим-фармпромышленности) проводят в *присутствии фосфорной кислоты*:

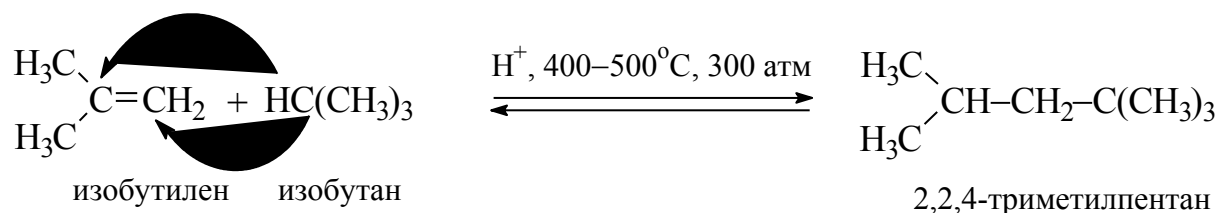


Метилированием фенола метанолом в парах с последующим разделением продуктов получают 2,3,5-триметилфенол, который является сырьем в синтезе *витамина E*:



2. С-алкилирование алифатических субстратов

Алкилирование алканов алкенами рассматривают как *электрофильное присоединение по двойной связи*.



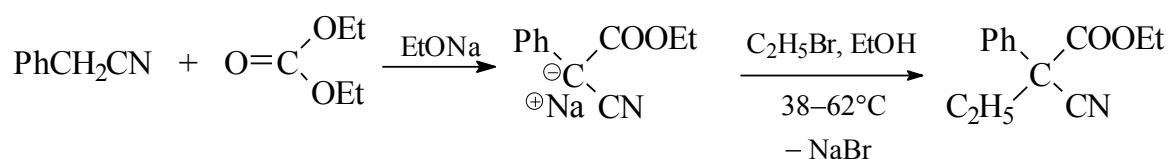
Реакция идет при высокой температуре под давлением (400–500°C, 30 МПа). Поскольку она обратима и проходит с уменьшением объема, давление способствует более глубокому алкилированию. Процесс может протекать также под влиянием AlCl_3 , BF_3 , HCl или H_2SO_4 .

Алкилирование алканов и алкинов алкилгалогенидами (нуклеофильное замещение):

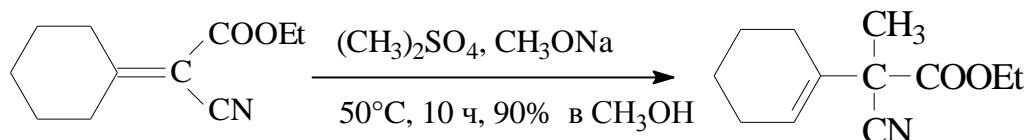


Алкилирование малонового, ацетоуксусного эфиров и других подобных соединений имеет огромное значение для синтеза лекарственных веществ (синтезы *тиопентала*, *барбитуратов* и др.). Механизм алкилирования можно рассматривать как электрофильное замещение, идущее через стадию отщепления протона с последующим присоединением электрофила замещенных ацетоуксусных эфиров концентрированной щелочью. Алкилирующими агентами в этой реакции являются алкилгалогениды, непредельные соединения, диметилсульфат.

Например, **алкилгалогенидом** алкилируют этиловый эфир фенилциануксусной кислоты (для *фенобарбитала* и *гексамидина*):



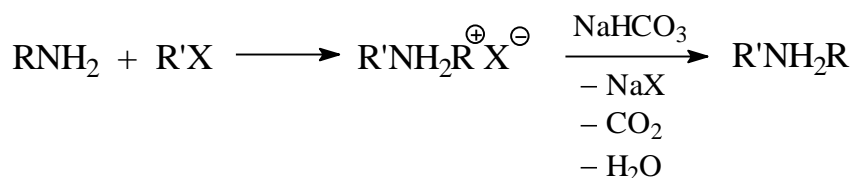
Диметилсульфат в присутствии алкоголятов используют при получении *гексенала*:



2.6.2. N-алкилирование

В качестве *алкилирующих* используют те же агенты, что и для C-алкилирования.

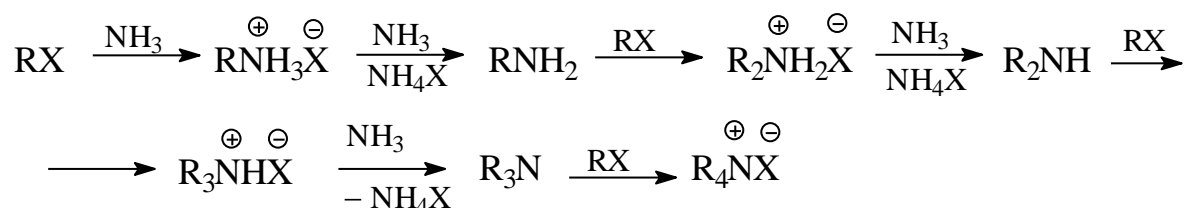
Алкилирование аминов алкилгалогенидами сопровождается выделением галогеноводорода, который образует аммониевые соли. Для получения аминов в молекулярной форме добавляют вещества, связывающие кислоту. Ими могут быть сам амин, карбонаты натрия, калия, кальция или щелочи:



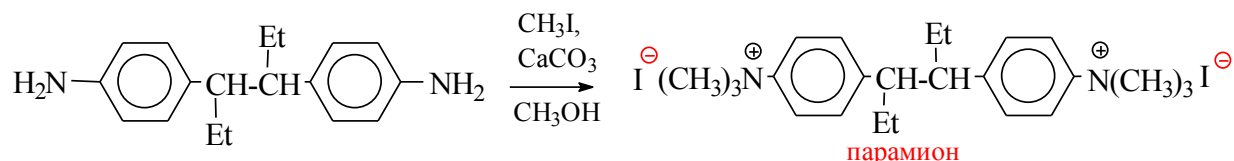
Скорость реакции алкилирования определяет *нуклеофильность* амина. В одинаковых условиях с увеличением pK_a нуклеофильность аминов и скорость реакции увеличиваются:



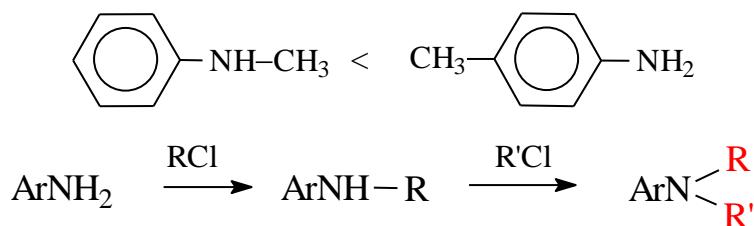
Алкилирование аммиака или алифатических аминов идет с образованием *смеси соединений*, т. к. введенная алкильная группа делает продукт более реакционноспособным, чем исходный амин:



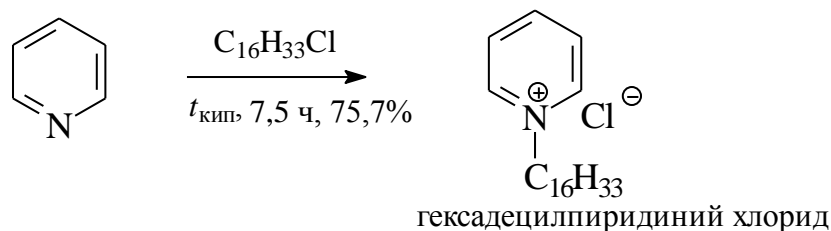
Реакцию широко используют, т.к. многие лекарственные препараты выпускаются в виде *четвертичных аммонийных солей*:



Алкилирование ароматических аминов, нуклеофильность которых в большей степени зависит от заместителей в кольце, чем у атома азота, идет селективнее, чем алкиламинов. Используя низкие температуры, избыток субстрата и другие приемы, можно получать *смешанные аминосоединения*:



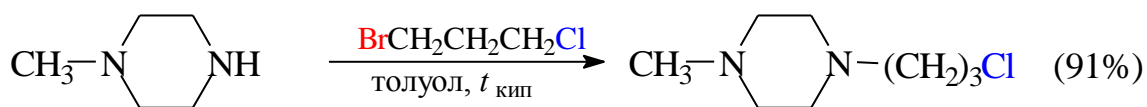
Алкилирование по атому азота гетероциклических соединений широко применяется в синтезе лекарственных веществ. Алкилгалогениды легко реагируют с пиридинами, образуя N-алкилированные четвертичные соли:



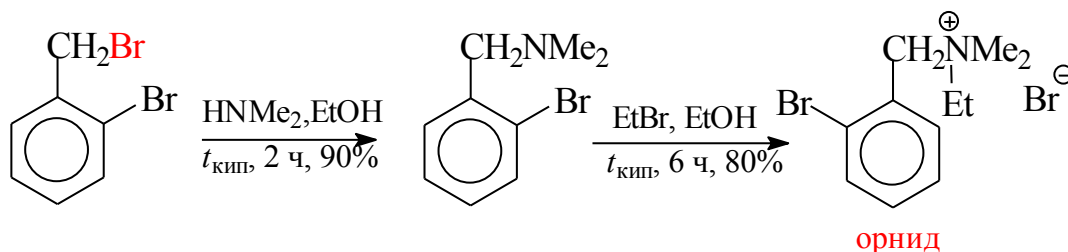
Алкилирование амидов карбоновых и сульфоновых кислот, нуклеофильность которых очень низкая, идет намного труднее, чем аминов, но зато селективно, что позволяет синтезировать чистые первичные и вторичные амины.

Алкилирующий агент также влияет на скорость реакции. Быстрее всего реагируют аллильные, бензильные, метильные и первичные галогениды. При использовании полигалогенида можно избирательно заместить более хорошо уходящий или более активированный галоген.

Например, замещение более хорошо уходящей группы (брома) при алкилировании метилпиперазина 3-хлор-1-бромпропаном (производство нейролептика **метеразина**) (в среде толуола в присутствии мелкоизмельченного NaOH с азеотропной отгонкой воды и возвратом толуола).

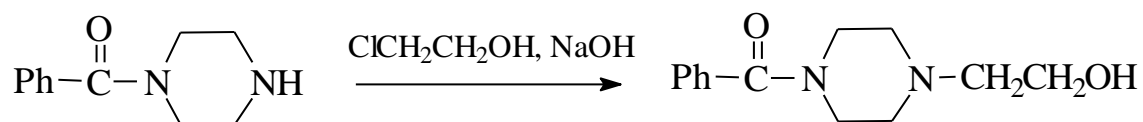
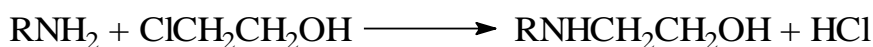


В синтезе антиаритмического препарата **орнид** легче замещается галоген в бензильном положении, чем арильный галоген:

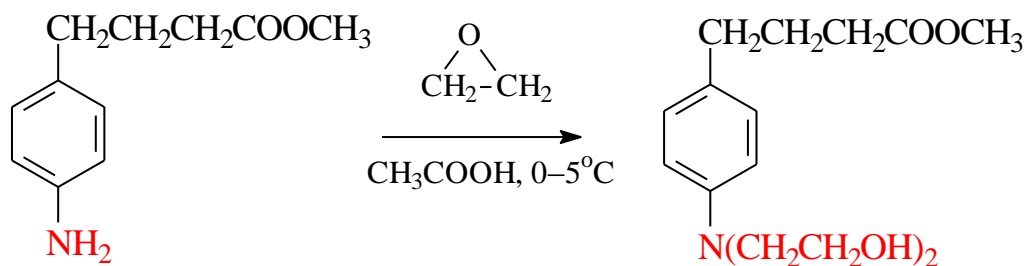


Условия реакции зависят от строения и свойств как субстрата, так и галогенида. Так, температура в случае алкилгалогенидов обычно около 100°C, активированные арилгалогениды реагируют примерно при 150°C. Поэтому в большинстве случаев процесс можно вести *при атмосферном давлении в аппарате с обратным холодильником*. Однако при работе с низкокипящими веществами (CH₃Cl, C₂H₅Cl) алкилирование ведут в *автоклавах*. Реагенты обычно берут в стехиометрическом соотношении.

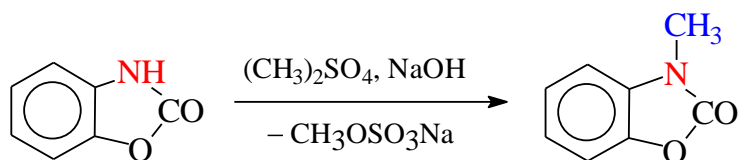
N-Алкилирование галогеноспиртами и эпокисоединениями широко применяется в синтезе противораковых препаратов. Для введения этанольного остатка в аминогруппу используют водный раствор *этиленхлоргидрина*:

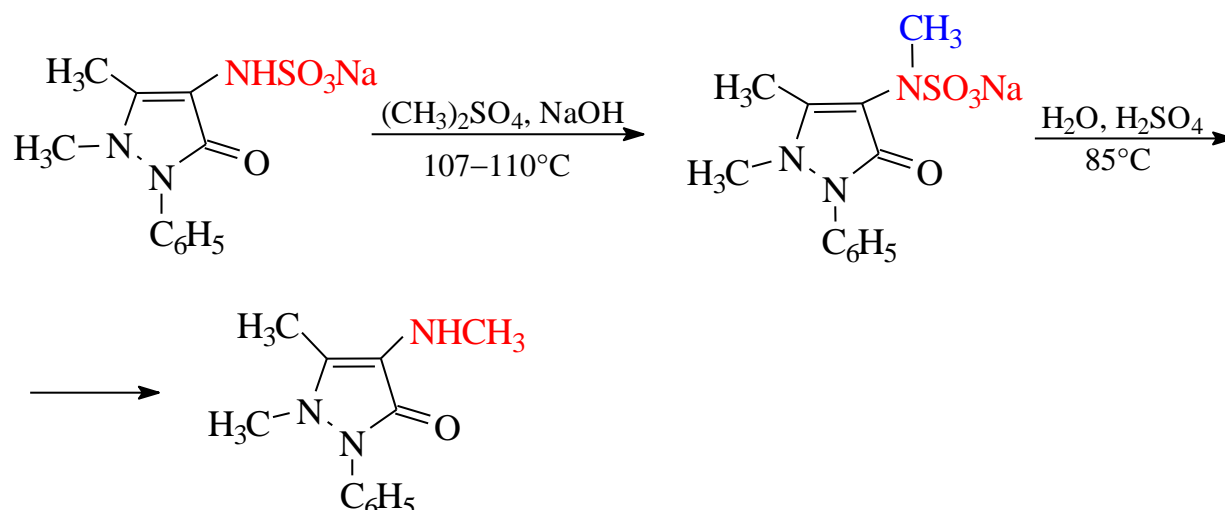


Однако наряду с N-алкилированием идет и O-алкилирование. Поэтому вместо этиленхлоргидрина часто используют *окись этилена, пропилена*. Для получения монозамещенного производного реакцию ведут в большом избытке амина в присутствии воды. Для введения двух гидроксиэтильных остатков берут небольшой избыток окиси этилена и реакцию проводят при небольшом давлении. Температура реакции обычно ниже 100°C.



Алкилирование *диметилсульфатом* используется в производстве целого ряда препаратов. Например, *азафена и анальгина*.

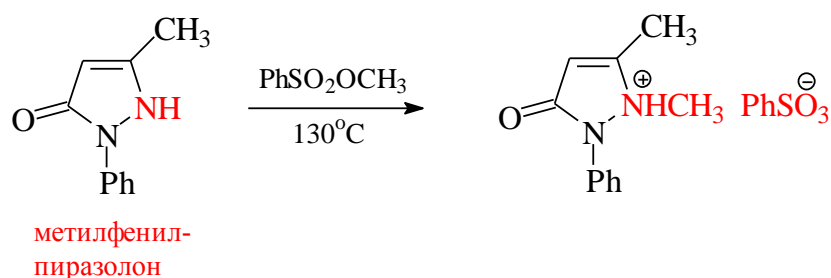




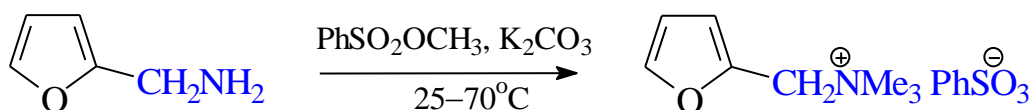
Механизм реакции S_N2 . В мягких условиях (водный раствор, низкая температура) используется лишь одна метильная группа диметилсульфата. Для полного использования диметилсульфата необходимо проводить алкилирование при температуре около 100°C в щелочной среде.

Достоинства диметилсульфата: высокая реакционная способность, относительно дешевый и позволяет работать при повышенных температурах при атмосферном давлении. (Температура кипения метилиодида ниже 40°C). Серьезным недостатком является его высокая токсичность.

Алкилирование метиловыми эфирами аренсульфокислот (менее токсичны по сравнению с диметилсульфатом) применяют: в синтезе *амидопирина* – к расплавленному фенилметилпиразолону при $127\text{--}130^\circ\text{C}$ приливают метиловый эфир бензолсульфокислоты. Температура не должна подниматься выше $135\text{--}140^\circ\text{C}$:

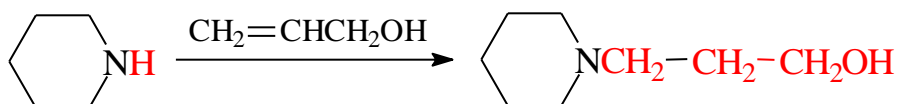


При получении *бензамона* процесс ведут при более низкой температуре, начиная алкилирование при $25\text{--}26^\circ\text{C}$ и заканчивая при 70°C :

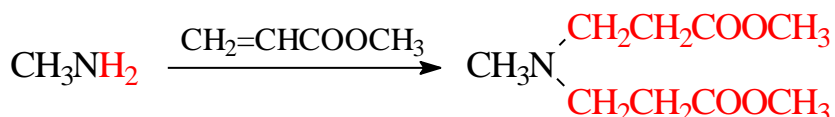


Алкилирование непредельными соединениями аминов и азотистых гетероциклов широко используется в синтезе лекарственных соединений.

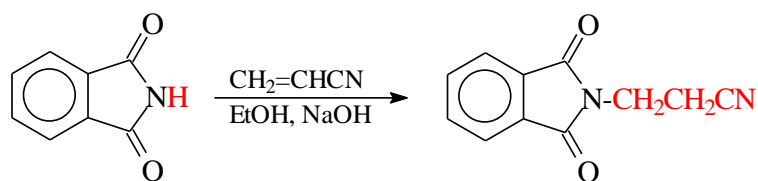
Так, в синтезе *анатруксония* используют малоактивированный алкен – *аллиловый спирт*:



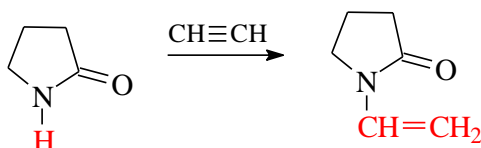
Использование активного метилакрилата в синтезе *диазолина* позволяет ввести в молекулу сразу два радикала:



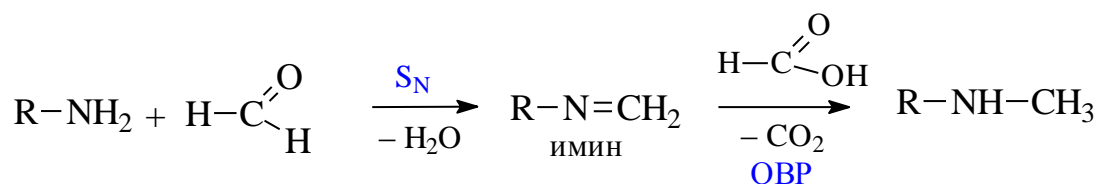
Даже слабые нуклеофилы – амиды карбоновых кислот алкилируются непредельными соединениями. Так, в синтезе *пантотената кальция* фталимид алкилируют *акрилонитрилом* в присутствии этилата натрия или 1%-ного спиртового раствора едкого натра:



В синтезе *поливинилпирролидона* используют *ацетилен*:

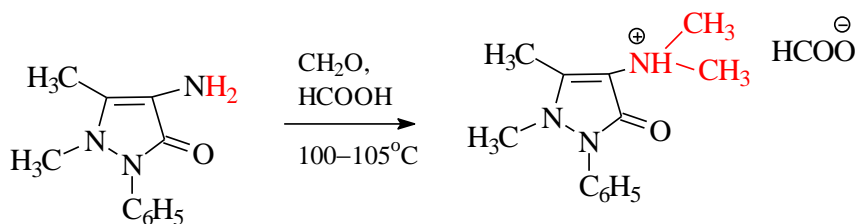


Метилирование первичных и вторичных аминов формальдегидом в среде муравьиной кислоты (по *Эшвайлеру – Кларку*) идет с высоким выходом при температурах около 100°C . С помощью этого метода можно алкилировать многие амины, в том числе аминокислоты и гетероциклические амины.

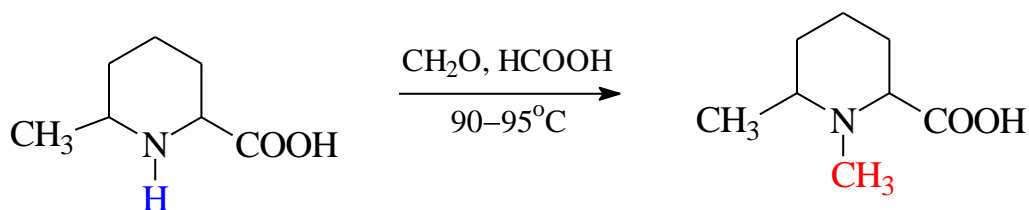
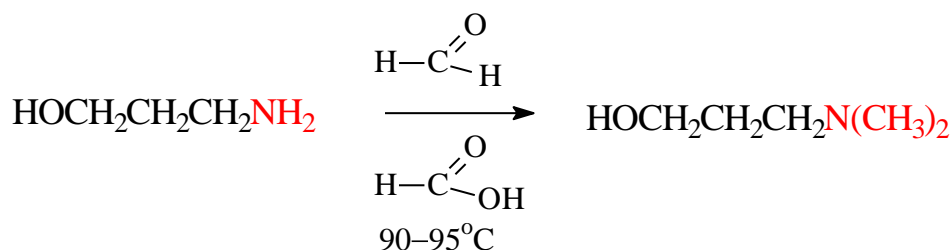


Ароматические амины метилируются лишь при наличии *орто*- и *пара*-заместителей, препятствующих конденсации формальдегида по углеродному атому ароматического ядра.

В синтезе *амидопурина* метилирование *аминоантипурина* проводят при температуре кипения реакционной массы 100–105°C:

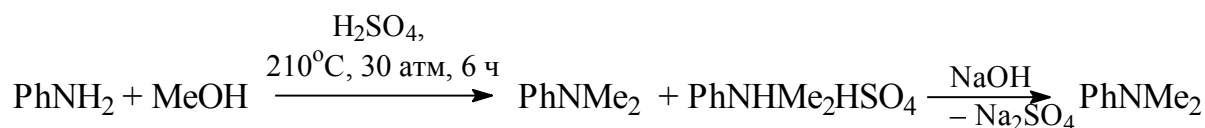


Амин выделяют из соли содой при 50°C. Аналогично метилируют 3-аминопропанол и 6-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту:



Алкилирование спиртами обычно применяют для алкилирования ароматических аминов. В жидкой фазе реакцию проводят в присутствии минеральных кислот в автоклавах под давлением выше 3 МПа, температуре 180–220°C и в течение до 10 ч.

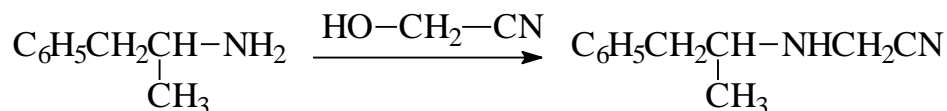
Так получают *диметиланилин* из анилина, метилового спирта и серной кислоты. (При использовании метилиодида – 125°C, 10 атм, 10 ч).



В качестве побочного продукта образуется некоторое количество соли четвертичного аммониевого основания, для разложения которого реакцию массу нагревают в автоклаве с раствором едкого натра.

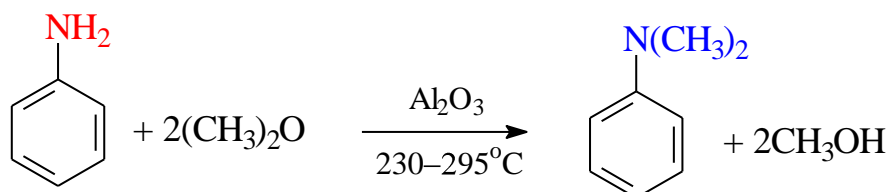
Каталитическая роль кислоты заключается в том, что она протонирует спирт, образуя хорошо уходящую группу – молекулу *воды*. Далее реакция идет по S_N2 -, либо по S_N1 -механизму. Чаще всего *используют* серную (до 0,3 моль) или соляную (до 1 моль) кислоты.

Например, алкилирование *1-фенил-2-пропанамина гидроксиацетонитрилом* применяют в производстве *сиднофена*:



Алкилирование простыми эфирами осуществляют пропуская смесь паров амина и эфира при температуре $250-350^\circ\text{C}$ через катализатор (Al_2O_3 , ThO_2 , TiO_2 , ZrO_2).

В качестве метилирующего средства применяют *метиловый эфир*:



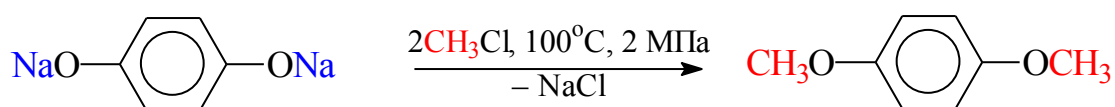
В промышленной установке избыток паров метилового эфира смешивают в испарителе с парами анилина. Смесь паров поступает в контактный аппарат трубчатого типа, где на 94–96% превращается в диметиланилин. После отделения метанола смесь аминов с метиловым эфиром поступает во второй контактный аппарат, после которого степень превращения анилина в диметиланилин достигает 99,5–99,6% от теоретического. Общий выход диметиланилина с учетом потерь на других стадиях производства составляет 97,6%. В качестве катализатора используется активированная окись алюминия. Катализатор работает без замены 5 лет. Этого удалось достичь благодаря применению испарителя с циркулирующей анилина при неполном его испарении. Установка производительностью 5000 т диметиланилина в год авто-

матизирована и обслуживается всего двумя рабочими в смену. Коррозия в производстве диметиланилина парофазным методом практически отсутствует, а потому вся аппаратура выполнена из обычной углеродистой стали.

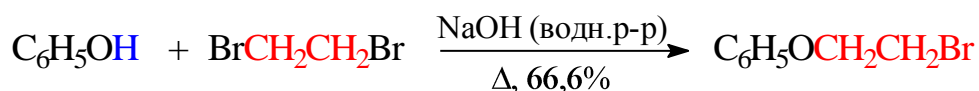
2.6.4. О-алкилирование (получение простых эфиров)

О-алкилирование алкилгалогенидами широко применяется для получения простых эфиров. Из алкилгалогенидов часто применяют *метил- и этилхлориды*. Алкилирование ими ведут в автоклавах под давлением, поскольку эти вещества имеют низкую температуру кипения.

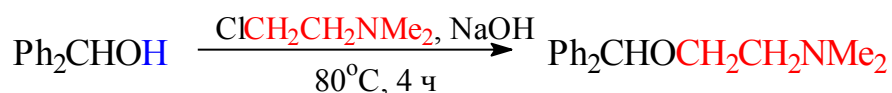
Так, *метилование гидрохинона* проходит при нагревании водного раствора его натриевой соли с *хлористым метилом* при температуре 100°C и давлении 2 МПа:



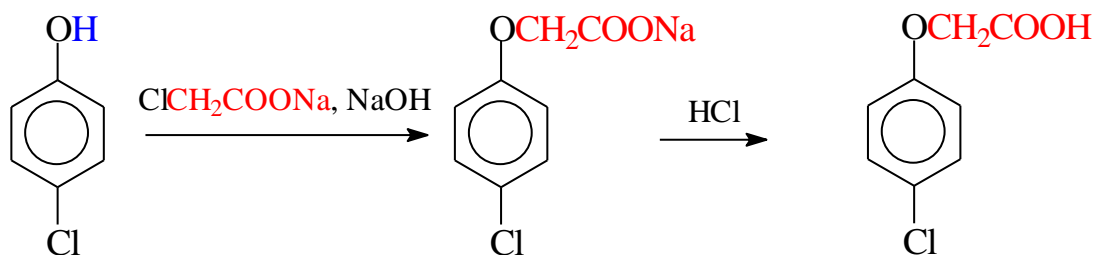
Алкилирование фенола при получении *нафтамона* проводят *дибромэтаном* в водно-щелочной среде при кипении реакционной массы:



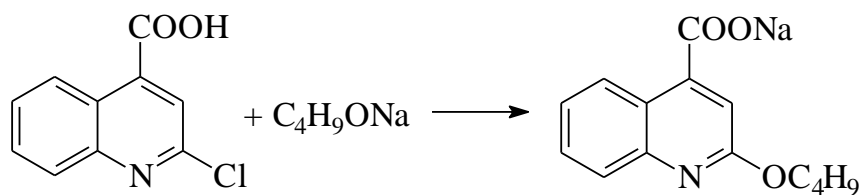
При получении *димедрола* бензиловый спирт алкилируют β -диметиламиноэтилхлоридом при 80°C в щелочной среде:



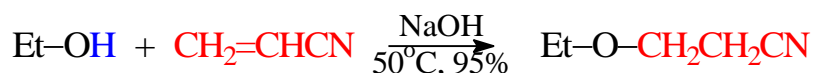
n-Хлорфеноксисукусную кислоту получают, алкилируя *n-хлорфенол хлоруксусной кислотой* в щелочной среде:



В синтезе *совкаина* используют *гетероциклический галогенид*:



O-алкилирование *непредельными соединениями* используют при получении *β*-этоксипропионитрила (для *витамина В₁*). Реакцию акрилонитрила с этанолом проводят в щелочной среде:



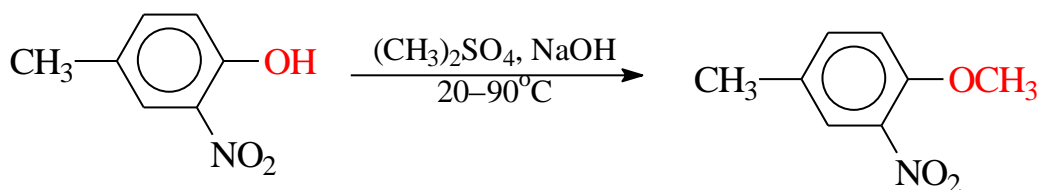
O-алкилирование *спиртом* в присутствии минеральной кислоты используется довольно редко и применяется главным образом для получения диалкиловых эфиров и алкоксипроизводных нафталинового и антраценового ряда.

O-алкилирование *диметилсульфатом* имеет большее практическое применение. Реакция протекает *в щелочной среде в две стадии*. Щелочь повышает нуклеофильность субстрата и нейтрализует выделяющуюся кислоту:

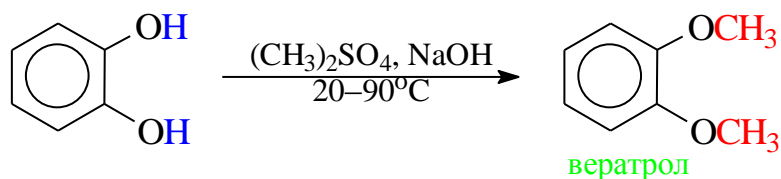


При метилировании неустойчивых *природных соединений* обычно используют лишь одну метильную группу диметилсульфата.

Метилирование *о-нитро-п-крезола*:



Метилирование *пирокатехина* диметилсульфатом (в производстве *папаверина*) проводят в водном растворе NaOH при 18–20°C с последующей выдержкой при 90–92°C:



2.6.5. Особенности техники безопасности при проведении процессов алкилирования

Процессы алкилирования во многих случаях проводятся при повышенном давлении в *автоклавах*.

Следует также иметь в виду, что проведение процессов алкилирования связано с применением и получением веществ, обладающих *высокой токсичностью*.

Амины являются сильными кровяными ядами, а также действуют на центральную нервную систему.

Окись этилена является наркотиком с сильной специфической ядовитостью. В организме реагирует с аминогруппами белков. При попадании окиси этилена на кожу возникают нарывы, затем наступает некроз.

Метиловый спирт является сильным нервным и сосудистым ядом с резко выраженным кумулятивным действием. Ядовитость метилового спирта связывают с образованием из него высокотоксичных формальдегида и муравьиной кислоты. При попадании в организм метиловый спирт в первую очередь поражает зрительный нерв и сетчатку глаза.

Диметилсульфат также является сильным ядом. Отравление может произойти как через легкие, так и через кожу. Оно сопровождается появлением судорог и может привести к параличу.

Формальдегид, муравьиная кислота, этиленхлоргидрин и другие вещества, используемые в процессах алкилирования, также обладают токсичными свойствами.

В связи с вредностью и опасностью ведения процессов алкилирования комплексная *механизация и автоматизация* таких процессов имеет большое значение. Правильная организация *вентиляции* производственных помещений и *контроля* за состоянием воздушной среды значительно увеличивает безопасность проведения алкилирования.

2.7. Процессы ацилирования в химической технологии биологически активных веществ

2.7.1. Общие сведения

Ацилированием называют процесс введения ацильной группы в молекулу органического соединения вместо атома водорода или иона металла. Различают *C-, N- и O-ацилирование*. *Ацилирующими агентами* являются галогенангидриды кислот, ангидриды, кислоты, сложные эфиры, амиды. Ацильная группа вводится в молекулу органического вещества как с целью временной защиты лабильной группы (чаще

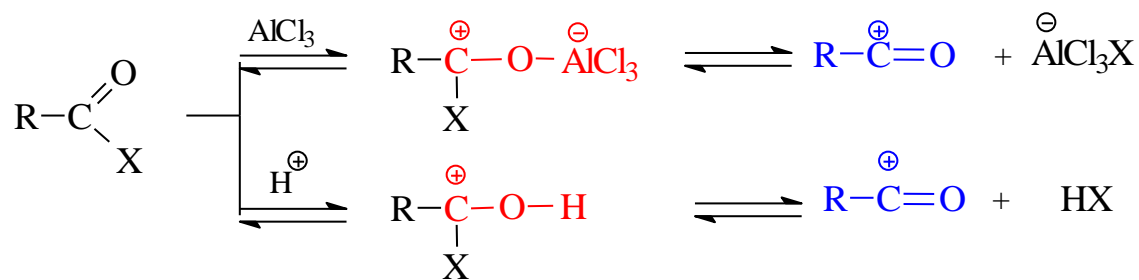
всего $-\text{NH}_2$), так и с целью изменения углеродного скелета молекулы и придания веществу новых свойств.

Ацилирование наиболее часто применяется в синтезе лекарственных веществ и витаминов, а также в синтезе пролекарств. Многие пролекарства содержат ацильные группы. В организме по мере деацилирования образуются вещества с большей биологической активностью, которые не могут быть введены в организм сразу в большой дозе из-за токсичности или по иным причинам.

2.7.2. Ацилирование по атому углерода (С-ацилирование)

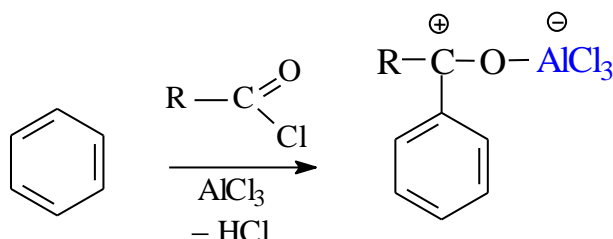
1. С-Ацилирование аренов по Фриделю – Крафтсу, как и алкилирование осуществляется по механизму электрофильного замещения, но в отличие от реакции алкилирования – реакция необратима.

Катализаторы ацилирования: *протонные кислоты, кислоты Льюиса, оксид алюминия, силикагель и др.* В результате взаимодействия катализатора с ацилирующими агентами образуются электрофильные частицы: *биполярный комплекс или катионы ацилия:*



$\text{X} = \text{Cl}-, -\text{COO}-, -\text{OH}, -\text{OR}$ и др.

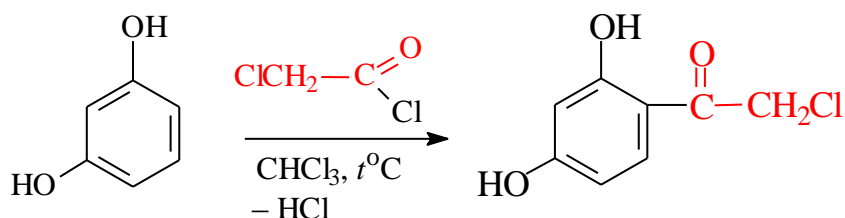
Кислоты Льюиса: во-первых, образуют активные частицы; а во-вторых, взаимодействуют с образовавшимся кетоном и, таким образом выводятся из реакции вместе с продуктом, поэтому количество кислоты Льюиса должно быть не менее 1 моль на моль субстрата.



В отличие от алкилирования ацилирование аренов не сопровождается полиацилированием, т. к. образующийся кетон менее активен, чем субстрат.

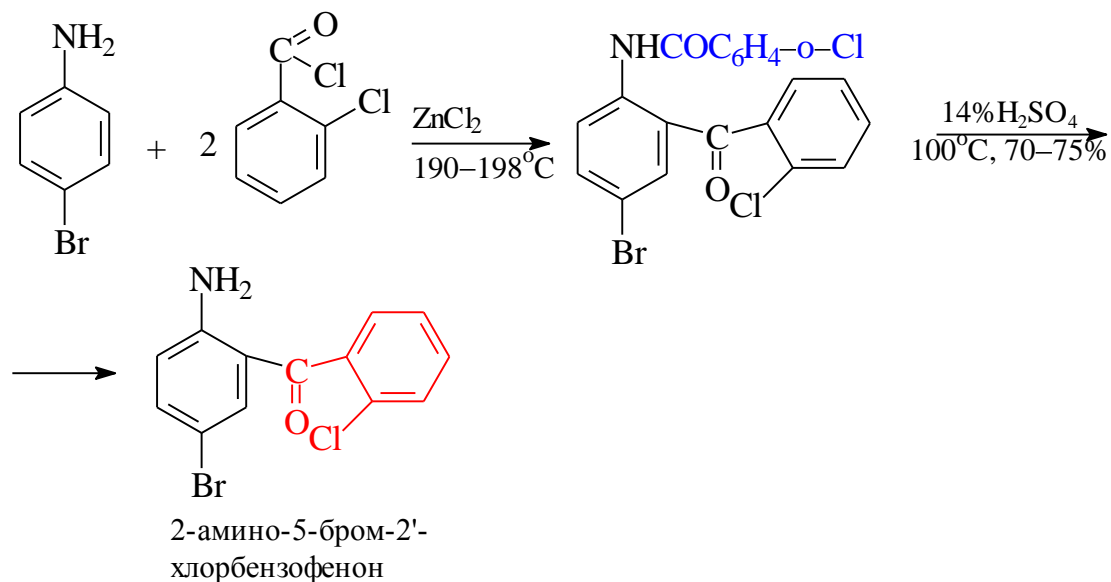
C-ацилирование аренов хлорангидридами кислот широко применяется в синтезе лекарственных веществ. Хлорангидриды кислот – самые активные ацилирующие агенты, но и самые дорогие и токсичные. *Условия реакции* (температура, время, катализатор) зависят от активности субстрата и хлорангидрида.

При активном субстрате и хлорангидриде ацилирование аренов можно вести и *без катализатора*:



Однако чаще всего синтез кетонов осуществляют в присутствии сильного катализатора *хлорида алюминия* при низких температурах или *хлорида цинка*, реакция идет в более жестких условиях.

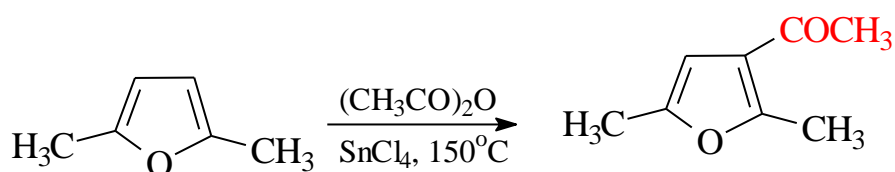
Так, в производстве транквилизатора **феназепам** *n*-броманилин сначала ацилируют по аминогруппе при 100–160°C, а затем в реакционную массу загружают *хлорид цинка* и поднимают температуру до 190–198°C. Продукт выделяют и гидролизуют разбавленной серной кислотой:



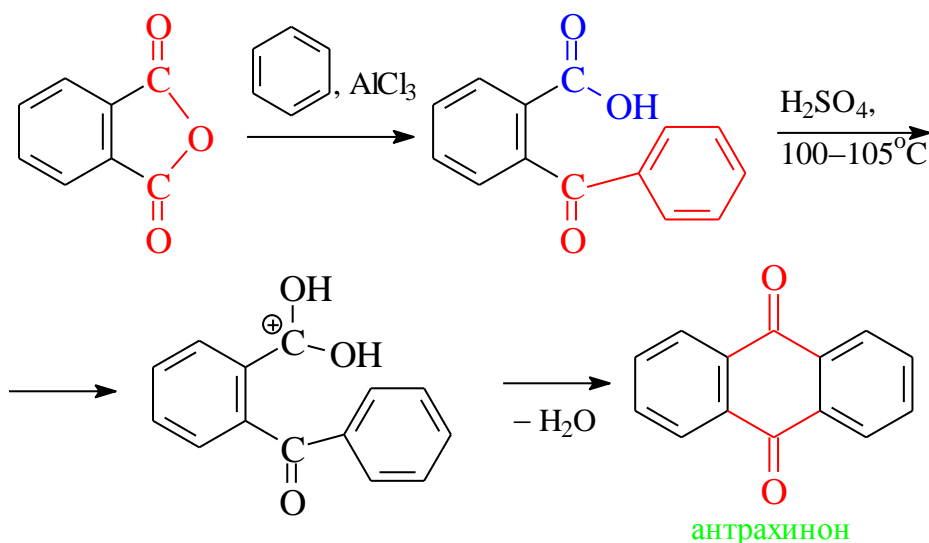
C-ацилирование аренов ангидридами кислот встречается значительно реже, т. к. с субстратом реагирует только половина молекулы ацилирующего агента, что является существенным *недостатком ме-*

тогда. В связи с этим для ацилирования используют, в основном, уксусный и фталевый ангидриды, как наиболее дешевые и доступные.

Уксусным ангидридом ацилируют *ацидофобные* пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом, которые под действием сильных минеральных кислот разрушаются. *Катализаторами* служат протонные кислоты (например, фосфорная) и кислоты Льюиса (хлорид олова IV):

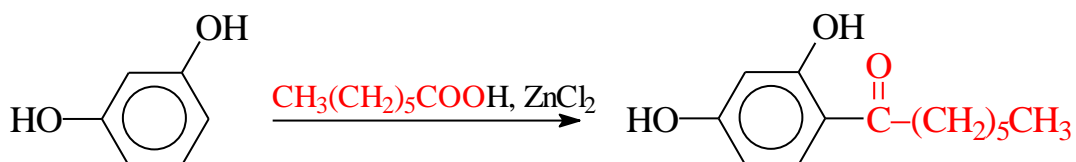


Фталевым ангидридом в присутствии хлорида цинка ацилируют *активные арены*, например, фенол. При ацилировании *менее активных аренов* (бензола и его гомологов) используют *более активный катализатор*. Например, в синтезе *бензоилбензойных кислот*, которые служат исходным сырьем для синтеза *антрахинона* и его производных, используют *фталевый ангидрид* в присутствии хлорида алюминия:

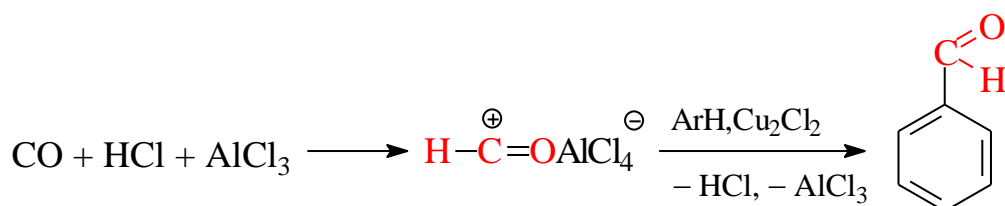


C-ацилирование аренов карбоновыми кислотами из-за их малой активности применяется также редко, как и ангидридами. Примером применения этого метода может служить замыкание антрахинонового кольца в *кислой среде* в вышеприведенном примере.

Кроме кислот, *катализатором* может быть *хлорид цинка* (*синтез гептилрезорцина*):

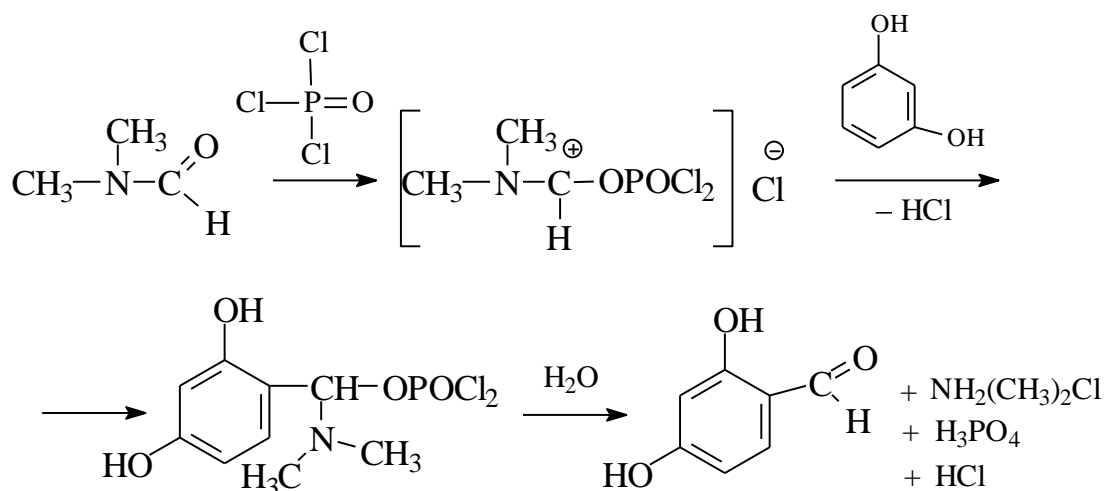


Формилирование по Гаттерману – Коху – синтез ароматических альдегидов (разновидность С-ацилирования по Фриделю – Крафтсу). Активный реагент *ацилий ион* образуется при пропускании безводных оксида углерода (II) и хлористого водорода в смесь арена, хлоридов алюминия и меди (I):

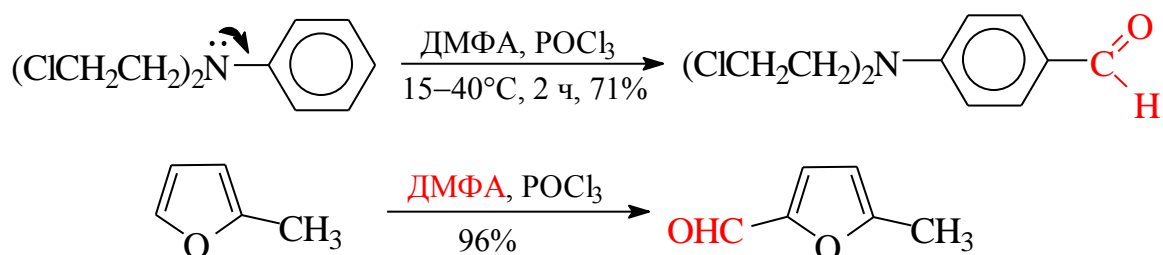


В реакцию вступают арены, активность которых в реакциях S_E не ниже галогенбензолов (конденсированные полициклические углеводороды, полиалкилбензолы и др.). **Фенолы не реагируют**. В ароматическое кольцо вступает лишь одна формильная группа, почти исключительно в *пара-положение* к имеющемуся заместителю. Выход альдегидов при 25–60°C обычно составляет около 50–60%, но с увеличением давления (до 3–9 МПа) он повышается до 90%.

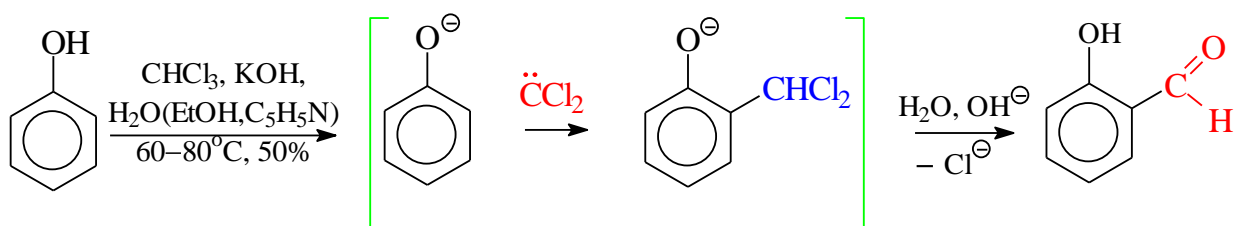
Реакция Вильсмайера – синтез ароматических альдегидов. В качестве *ацилирующих агентов* используют диметилформамид, фенилметилформамид или N-формилпиперидин. Катализатором является *хлор-окись фосфора*. В случае соединений, чувствительных к кислотам, POCl_3 можно заменить *хлористым бензоилом*:



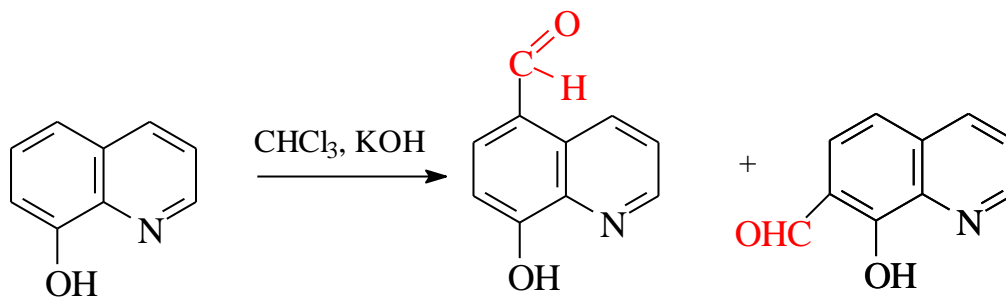
Субстратами являются активированные ароматические и гетероароматические соединения (в том числе 5-членные ацидофобные гетероциклы), а также олефины с активированным α -водородным атомом:



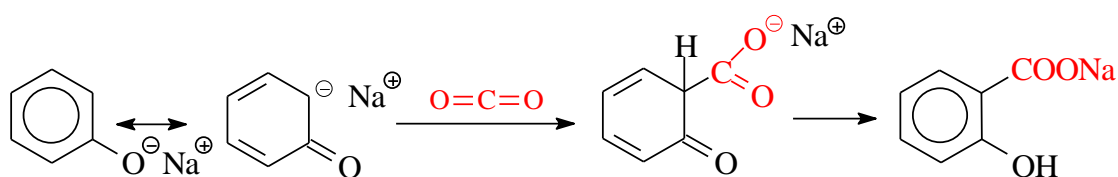
Реакция Раймера – Тимана – синтез ароматических α -гидроксиальдегидов из фенолов и хлороформа в щелочном растворе (формилирование через алкилирование). Электрофилом является ди-хлоркарбен, который образуется при взаимодействии хлороформа со щелочью.



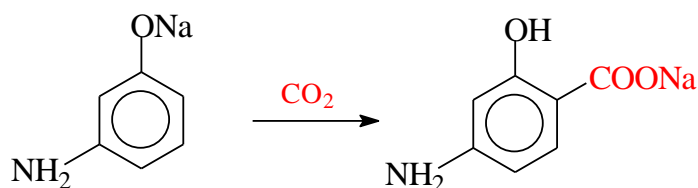
Субстратом могут быть замещенные фенолы, нафтолы и замещенные нафтолы, гидроксипроизводные хинолина, тиазола, а также пиррол, индол:



Реакция Кольбе – Шмидта – синтез ароматических гидроксикислот из фенолята и двуокиси углерода (С-ацилирование ангидридом угольной кислоты). В настоящее время считают, что реакция проходит через стадию образования σ -комплекса:



Кроме фенолов, в эту реакцию вступают также и аминофенолы. Таким образом из *m*-аминофенола получают *p*-аминосалициловую кислоту:



2.7.3. Ацилирование по атому азота (N-ацилирование)

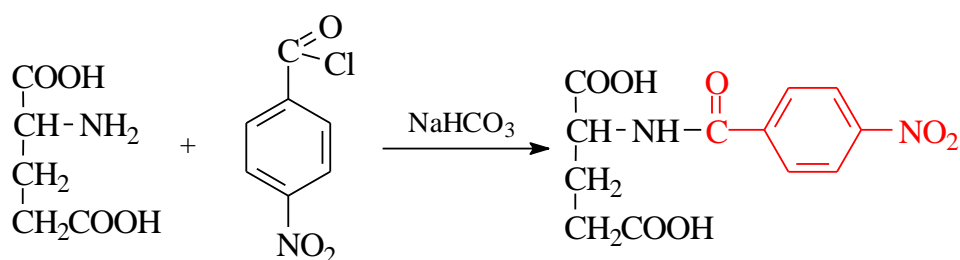
N-ацилирование, так же как и *C*-ацилирование, используют для получения новых соединений и для защиты аминогруппы.

Скорость реакции ацилирования и условия ее проведения в значительной мере зависят от природы как ацилирующего агента, так и субстрата. Ацилирующая активность производных карбоновых кислот уменьшается от хлорангида к амиду.

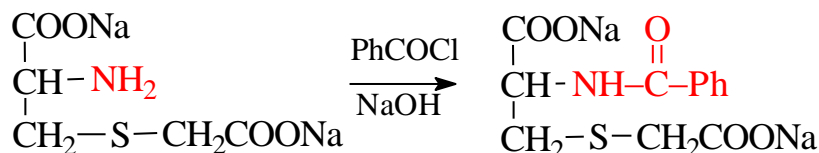
N-ацилирование хлорангидами кислот. Хлорангидриды карбоновых кислот – самые сильные ацилирующие агенты. Их реакции с аминами необратимы, поэтому реагенты можно брать в *стехиометрических* соотношениях. Однако хлорангидриды кислот дорогие, токсичные и агрессивные агенты (*усложнение технологии*), поэтому их,

как правило, используют только тогда, когда другие реагенты не дают хороших результатов.

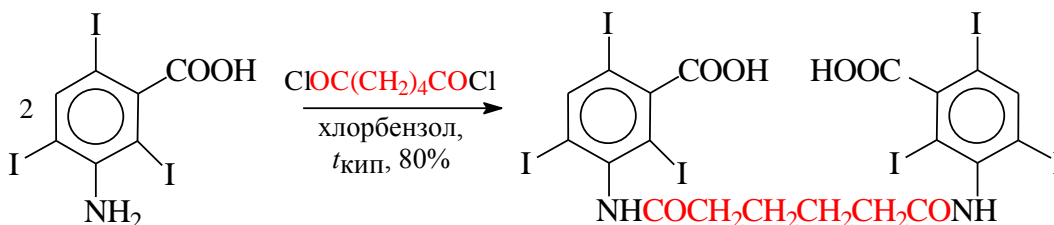
Для связывания выделяющегося хлористого водорода часто используют основания – гидрокарбонат натрия, гидроксид магния или меди. Например, ацилирование L-глутаминовой кислоты *n*-нитробензоилхлоридом ведут при низкой температуре в присутствии гидрокарбоната натрия (синтез *фолиевой кислоты*):



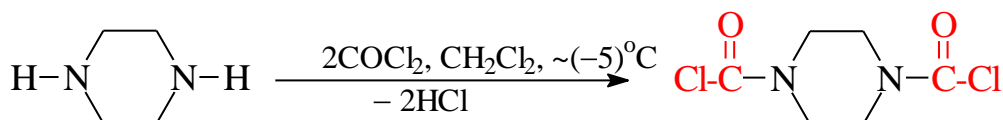
В синтезе *биотина* используют щелочь.

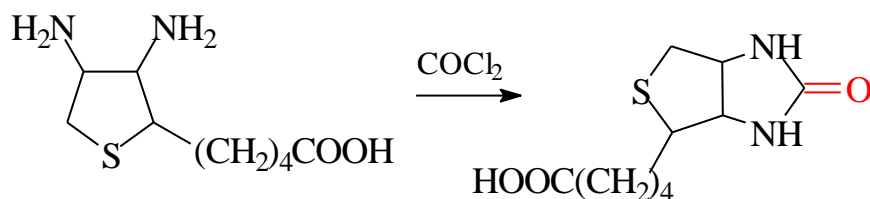


В синтезах лекарственных препаратов используются также и *хлорангидриды двухосновных карбоновых кислот*, например, в синтезе *билигносты* применяют *адипоил (гександиоил) хлорид*:

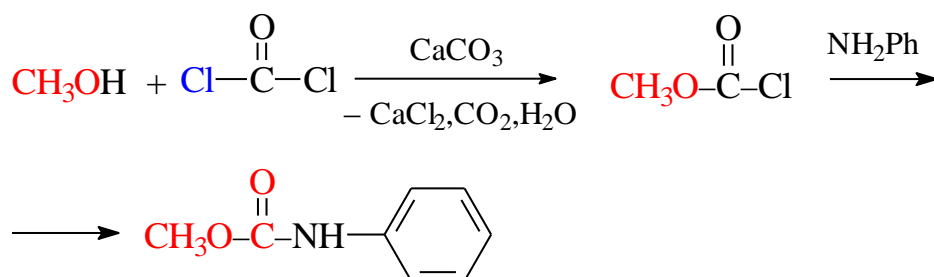


Дихлорангидрид угольной кислоты (фосген), в зависимости от соотношения реагентов и условий проведения реакции, может замещать два или один атома хлора, входящие в его молекулу:





N-ацилирование хлорангидами угольной и аренсульфоновых кислот имеет большое значение в синтезе лекарств. Например, метиловый эфир хлоругольной кислоты, получаемый из метилового спирта, фосгена и мела, используют для синтеза *фенилуретилана* (N-карбметоксианилина).

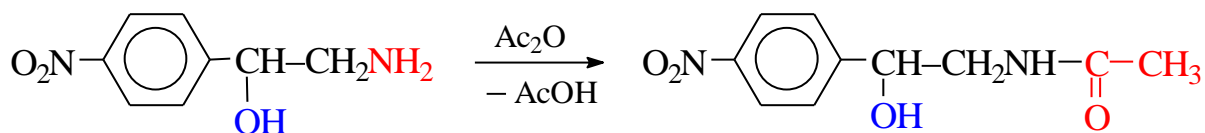


Сульфохлорирование фенилуретилана, в свою очередь, дает *важный ацилирующий агент* – фенилуретилансульфохлорид (хлорангидрид N-карбметоксисульфаниловой кислоты), на основе которого синтезируют многие сульфаниламидные препараты.

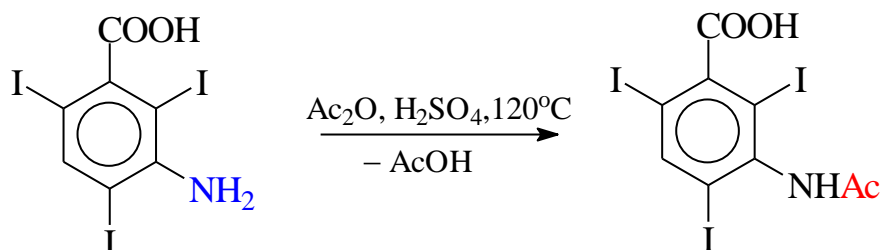
N-ацилирование ангидридами карбоновых кислот. Ангидриды являются менее *активными* ацилирующими агентами по сравнению с галогенангидридами. С аминами реагируют *необратимо*, поэтому можно использовать *стехиометрические* соотношения реагентов. Однако ангидриды, обычно, дороже и токсичнее кислот и, в реакциях N-ацилирования используется только половина молекулы, поэтому в синтезе лекарственных препаратов, в основном, используется наиболее доступный и дешевый уксусный ангидрид.

Ацилирование *уксусным ангидридом* в воде обычно ведут при 30–50°C, однако условия реакции (температура, время, катализатор и т. д.) зависят от активности субстрата.

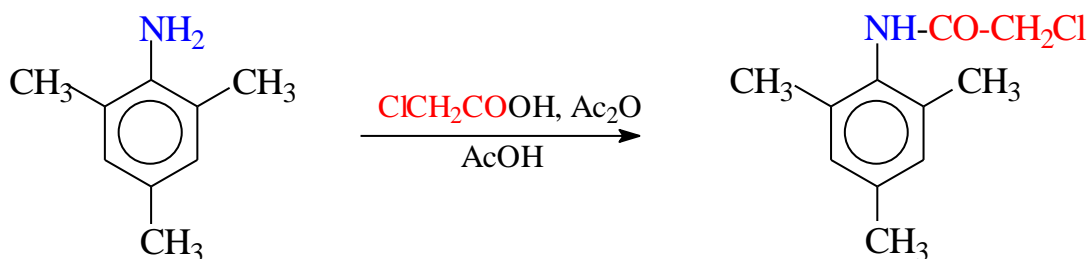
Например, в синтезе *левомицетина* ацилирование уксусным ангидридом проводят в водной среде, чтобы избежать O-ацилирования по гидроксильной группе:



В синтезе рентгеноконтрастных препаратов (*триомбрин*) ацилирование уксусным ангидридом проводят в присутствии серной, фосфорной или хлорной кислот:



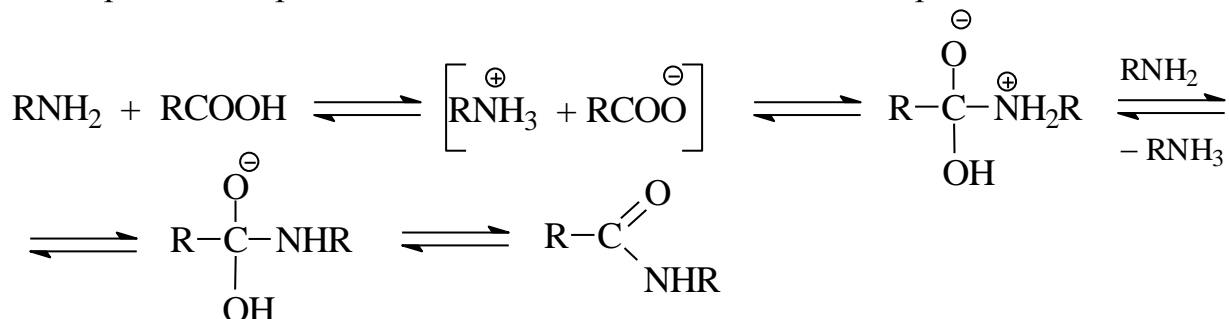
Иногда уксусный ангидрид используют для образования смешанных ангидридов в ходе реакции (синтез *тримекаина*)



Ацилирование аминов карбоновыми кислотами. Карбоновые кислоты менее активные реагенты, чем их ангидриды. Основными недостатками ацилирования карбоновыми кислотами являются:

– кислоты образуют с аминами соли, которые не ацилируются. Чтобы реакция прошла, реакционную массу необходимо нагревать до тех пор, пока не образуется достаточное количество исходного амина и кислоты;

– реакция карбоновых кислот с аминами является *обратимой*:



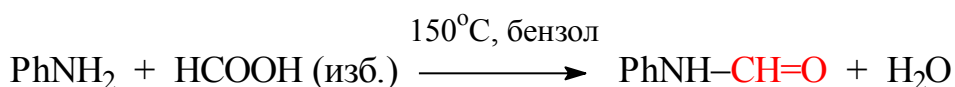
Для смещения равновесия вправо применяют избыток кислоты

и/или выводят образующуюся воду из сферы реакции (отгоняют или связывают водоотнимающими средствами).

Для ускорения реакции добавляют минеральную кислоту, в качестве катализатора.

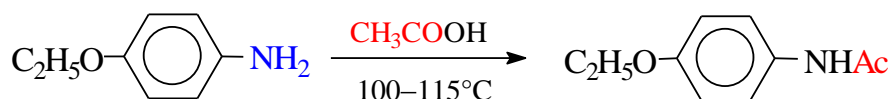
Формилирование и ацетилирование аминов проводят в избытке кислоты: с муравьиной кислотой – при 150°C, с уксусной – при 110–115°C. При этом часто используют не только 100%-ные кислоты, но и кислоты с меньшей концентрацией (например, 80%-ную уксусную кислоту). Реакцию проводят с добавлением бензола, который образует азеотроп с водой и отгоняется из реакционной смеси. Это позволяет проводить реакцию с почти количественным выходом.

Формилирование анилина:

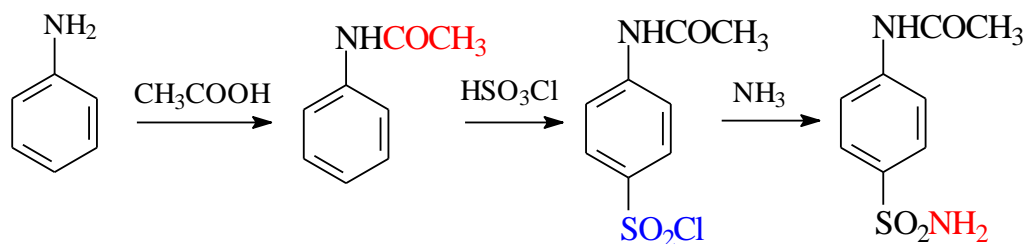


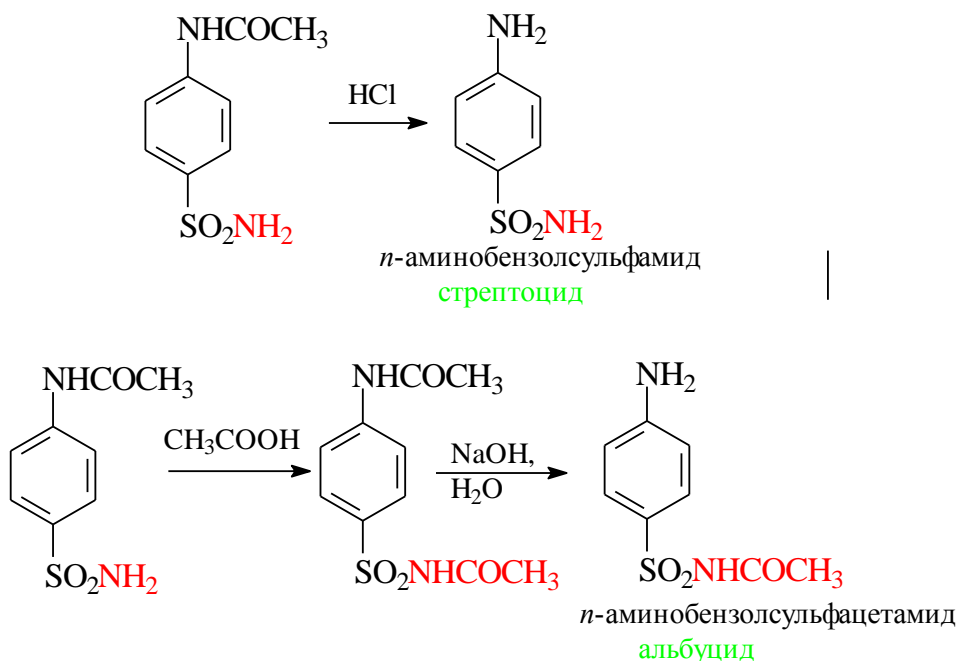
Ацетилирование уксусной кислотой широко применяется как для получения лекарственных препаратов, так и для синтеза промежуточных продуктов. Например,

– для синтеза лекарственного препарата *фенацетин*, который до недавнего времени имел большое значение:



– для синтеза *ацетанилида*, который является промежуточным продуктом в синтезе ряда препаратов и долгое время применялся в качестве жаропонижающего средства под названием *антифебрин*, а также для временной защиты аминогруппы в синтезе сульфаниламидных препаратов:

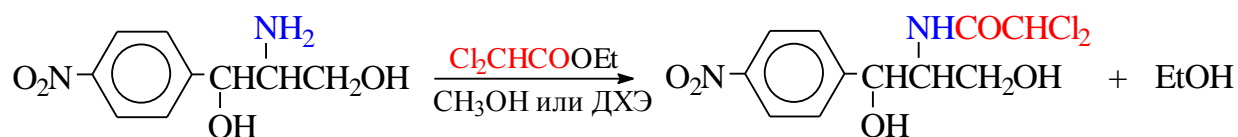




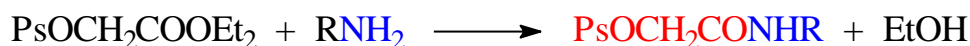
Гидролиз ацильных производных проводят при нагревании с 5–10%-ным раствором щелочи или с разбавленными минеральными кислотами.

***N*-ацилирование сложными эфирами карбоновых кислот.** Эфиры карбоновых кислот – слабые ацилирующие средства, но не образуют солей с аминами, поэтому реагируют при более низких температурах, чем сами кислоты. Они используются в случае сильных нуклеофилов (гидразина, гидроксиламина) или в случае сильных карбоновых кислот, имеющих электроноакцепторные заместители в α -положении (хлор-, дихлор- и другие уксусные кислоты). Например:

– в синтезе *левомицетина*:

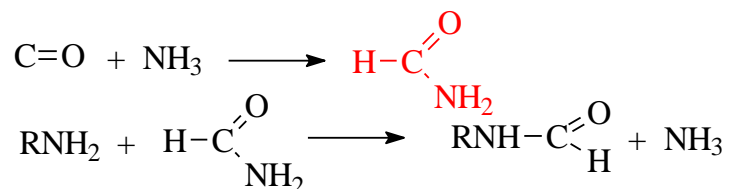


– для *связывания с карбоксиметилполисахаридом антибиотиков, ферментов, белков*. Реакция идет при комнатной температуре:

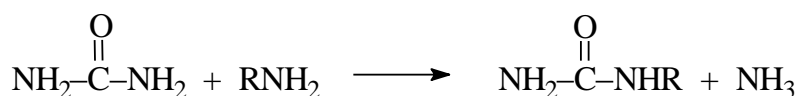


где Ps – полисахарид

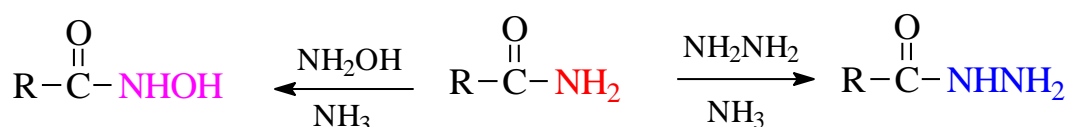
***N*-ацилирование амидами карбоновых кислот** применяют очень редко из-за малой активности ацилирующего агента. Например, *амид муравьиной кислоты*, который получают из окиси углерода и аммиака, применяется для формилирования аминов:



– ***Мочевина*** – для получения *N*-алкилмочевины:



– ***Амиды карбоновых кислот*** – для ацилирования гидроксиламина в синтезе *гидроксамовых кислот* и ацилирования гидразина в синтезе *гидразидов карбоновых кислот*:

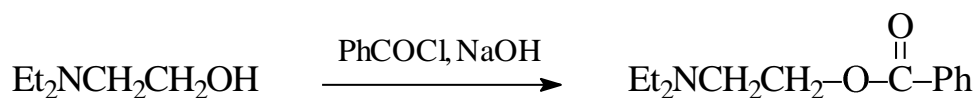


2.7.4. Ацилирование по атому кислорода (***O*-ацилирование**)

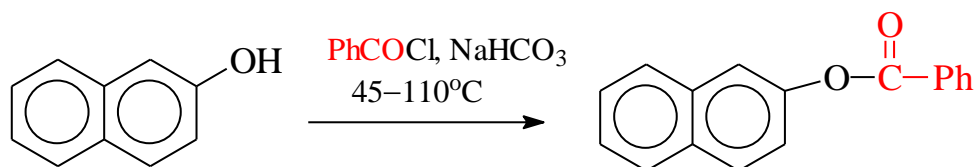
***O*-ацилирование** проводят реже, чем ацилирование аминогруппы. Активность ацильных соединений изменяется так же, как и при ацилировании аминов. Условия реакции зависят от активности субстрата и ацилирующего агента.

***O*-ацилирование хлорангидридами кислот.** Реакция галогенангидридов кислот со спиртами идет необратимо, поэтому можно использовать *стехиометрические соотношения* реагентов. Для связывания выделяющегося хлористого водорода применяют *основания* или ведут реакцию в таких условиях (среда, температура), когда выделяющийся хлористый водород легко удаляется из реакционной массы:

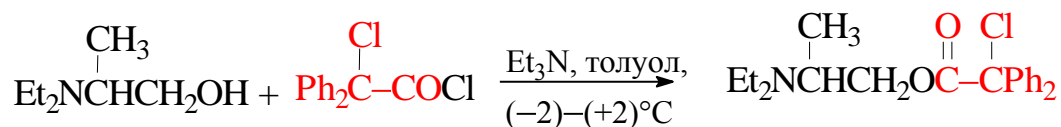
– При получении основания ***бенкаина*** применяют *щелочь*:



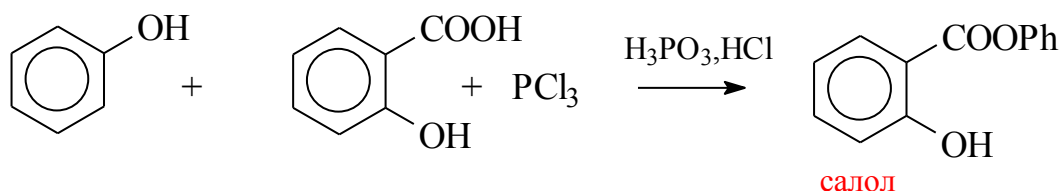
– При получении ***бензоафтола*** – *гидрокарбонат* натрия:



– При получении *метамизила* – триэтиламин:



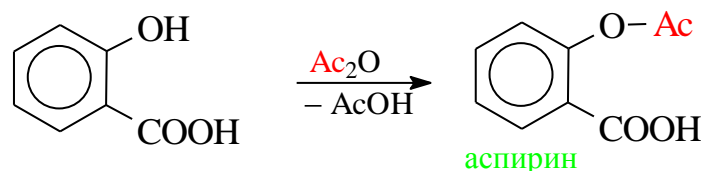
В ряде случаев гидроксисоединения ацилируют смесью кислоты и треххлористого фосфора (PCl_3) или хлорокиси фосфора (POCl_3). Вероятно, реакция протекает *через стадию образования хлорангидрида кислоты (салол)*:



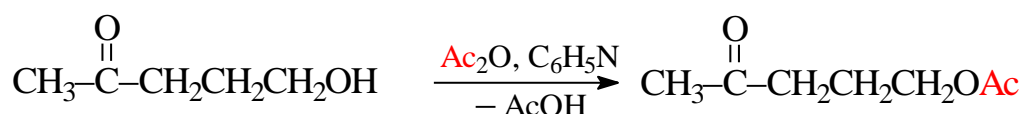
O-ацилирование ангидридами кислот. Ангидриды карбоновых кислот – *активные* ацилирующие вещества, реакция со спиртами *необратима*, можно использовать *стехиометрические количества*. Однако они *дорогие* и в реакции используется только *половина молекулы*, поэтому широко применяется, в основном, *уксусный и фталевый ангидриды*.

Ацилирование уксусным ангидридом *в водных щелочных растворах* проводят при температуре до 60°C , так как *на холоду* уксусный ангидрид реагирует с гидроксисоединениями значительно быстрее, чем с водой. В среде же уксусной кислоты или в неводных растворителях ацилирование обычно ведут *при температуре кипения* реакционной массы.

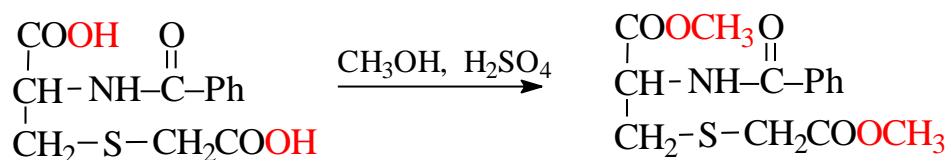
Так, ацилированием салициловой кислоты уксусным ангидридом получают *ацетилсалициловую кислоту*:



Для ускорения ацилирования уксусным ангидридом в ряде случаев реакцию ведут в смеси уксусной и серной кислот или в среде пиридина (*ацетопропилацетат*):

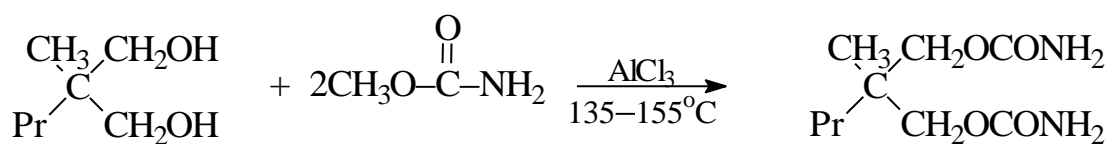
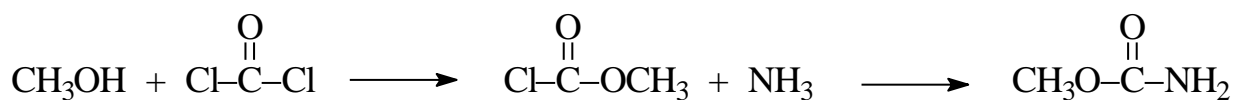


О-ацилирование карбоновыми кислотами (реакция этерификации). Карбоновые кислоты значительно *менее активные* реагенты, чем ангидриды, к тому же их реакция со спиртами *обратимая*, однако это наиболее дешевый и доступный реагент. Реакцию этерификации обычно ведут в присутствии *минеральных кислот*. Чаще других для активации ацилирующего агента используют *серную кислоту* (например, в синтезе *биотина*).



Значительно реже используют *другие кислоты* (соляную, фосфорную).

О-ацилирование сложными эфирами (реакция переэтерификации) проводят в жестких условиях (повышенная температура, катализатор), т. к. сложные эфиры *мало активные ацилирующие средства*. Например, в синтезе *мепротана* для *О-ацилирования* используют *переэтерификацию* метилуретана (сложный эфир):



Реакцию проводят под вакуумом, выделяющийся метанол отгоняют.

2.7.5. Особенности техники безопасности при проведении процессов ацилирования

Многие вещества, используемые при проведении процессов ацилирования, являются токсичными, а также взрыво- и пожароопасными.

Хлорокись фосфора, хлориды фосфора и алюминия разлагаются водой с выделением хлористого водорода. Попадание воды в аппарат, где проводятся процессы с применением этих веществ, может вызвать *выброс реакционной массы*. Эти соединения хранят и транспортируют в герметичной таре.

При проведении фосгенирования необходимо иметь в виду, что *фосген в 3,5 раза тяжелее воздуха*. Поэтому в случае утечки он может заполнять низкие места в помещении и довольно долго держаться там, создавая опасность отравления людей, находящихся в помещении. Необходима полная герметичность оборудования в технологическом процессе.

Во всех производственных помещениях необходимо иметь *аварийную аммиачную систему* для нейтрализации газообразного фосгена. Острые отравления обычно наблюдаются в случае нарушения работающими требований техники безопасности. Отравление может наступить в результате загрязнений тела токсичными веществами при чистке аппаратуры и коммуникаций без достаточных мер предосторожности, при выгрузке и упаковке в тару, а также при нарушении герметичности аппаратуры.

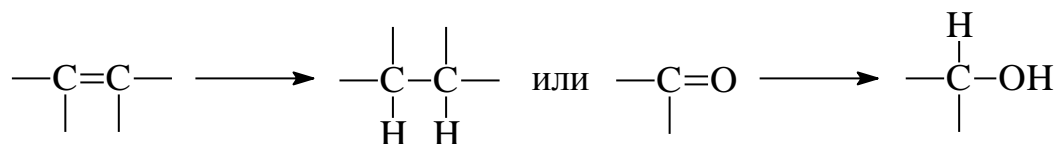
В связи с вредностью и опасностью ведения процессов алкилирования и ацилирования комплексная механизация и автоматизация этих производств имеет первостепенное значение.

2.8. Методы восстановления в химической технологии биологически активных веществ

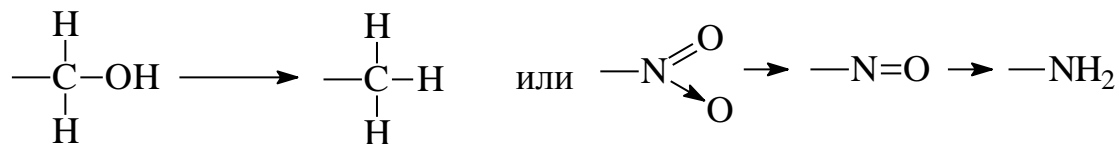
2.8.1. Общие сведения

Восстановлением называют процесс, в результате которого атом или группа атомов приобретают электроны. Процесс, обратный восстановлению, – окисление.

В окислительно-восстановительных реакциях наряду с перераспределением электронного облака молекулы, обычно *изменяется* и ее *состав*. Например, при восстановлении двойной связи молекула *приобретает два атома водорода*:



А при восстановлении спиртов или нитросоединений молекула теряет атомы кислорода:



Методы восстановления и окисления можно разделить на *четыре группы: химические, каталитические, электролитические и биохимические (микробиологические)*. Все эти методы находят широкое применение в фармацевтической промышленности.

2.8.2. Химические методы восстановления

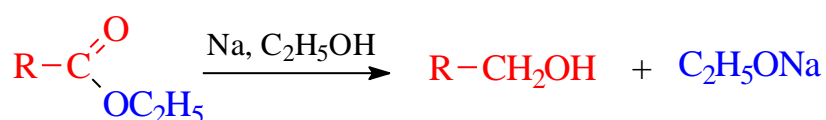
Химические методы восстановления можно разделить на несколько групп по типу восстановителя.

1) Восстановление металлами и солями металлов

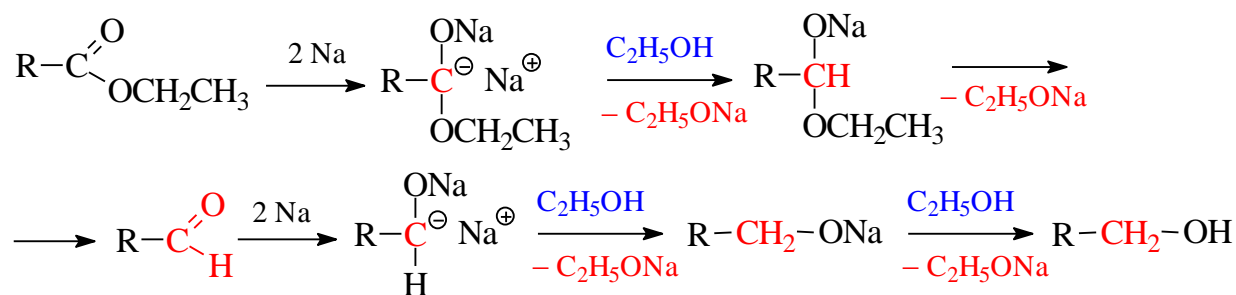
а) Восстановление натрием

–*Восстановление натрием в спирте* (по Буво – Блану) применяется для восстановления *сложных эфиров карбоновых кислот* до соответствующих спиртов. Наибольшее значение метод имеет в синтезе высших алифатических спиртов, получить которые другим путем трудно. У многоосновных кислот восстанавливаются *только этерифицированные карбоксильные группы*.

Суммарное уравнение реакции имеет вид



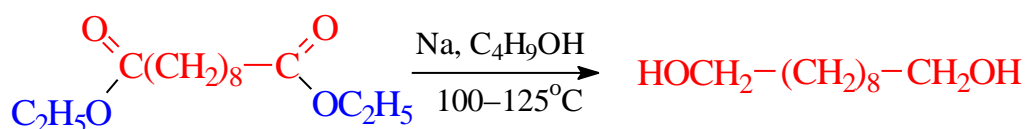
Механизм восстановления можно представить следующим образом:



Выход целевых продуктов, как правило, не превышает 80%. Потери обусловлены непосредственной реакцией между натрием и спиртом. Выделяющийся водород не восстанавливает сложноэфирную группу.

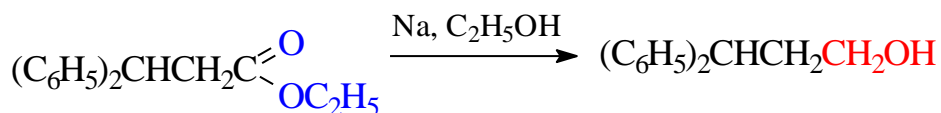
Методика восстановления по Буво и Блану простая, но опасная. К кипящей смеси сложного эфира и пятикратного количества абсолютного спирта порциями добавляют кусочки металлического натрия, взятого в небольшом избытке. После загрузки всего натрия и необходимой выдержки, реакционную массу выливают в воду для разложения образовавшихся алкоколятов. Спирт отгоняют, а продукты реакции извлекают экстракцией.

Тепловой эффект реакции 520 кДж/моль. Необходимо обязательно использовать эффективный обратный холодильник. Чтобы облегчить задачу охлаждения реакционной массы и снизить опасность процесса, можно поднять температуру процесса заменой этилового спирта *высококипящими спиртами*. Так, восстановление *диэтилового эфира себаценовой кислоты* проводят в 1-бутаноле.



Диэтиловый эфир себаценовой кислоты растворяют в безводном бутиловом спирте, затем при 70°C и энергичном перемешивании в несколько приемов добавляют натрий. Температуру поднимают до 100–125°C. Выход продукта 72%.

Для снижения опасности восстановления этилового эфира дифенилпропионовой кислоты в производстве *дифрила* порядок загрузки реагентов обратный, а именно спиртовой раствор эфира прибавляют к натрию:



Это позволяет полностью использовать металлический натрий, который при стандартном способе может частично не прореагировать и остаться в реакционной массе, что создает опасность при разбавлении реакционной массы водой.

– *Восстановление натрием в жидком аммиаке* применяется для восстановления:

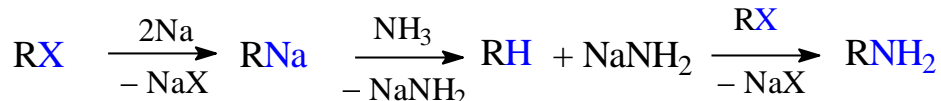
сложных эфиров до спиртов:



алкинов до алкенов (при этом тройная связь на конце цепи не восстанавливается):



органических галогенидов, которое идет в двух направлениях:

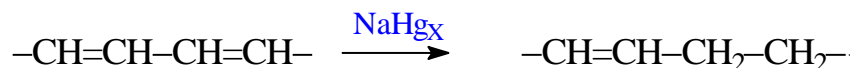


Механизм аналогичен механизму восстановления по Буво–Блану. Щелочные металлы (калий, натрий и литий) хорошо растворяются в аммиаке и позволяют работать *в широком интервале концентраций*. Низкая степень диссоциации аммиака делает возможным восстановление соединений, которые гидролизуются в воде. Для ведения процесса необходима *специальная аппаратура*, т. к. *температура* кипения аммиака очень низка ($-33,5^\circ\text{C}$). При более высокой температуре реакцию проводят *в автоклаве*. Для достижения гомогенности смеси необходимо *энергичное перемешивание*.

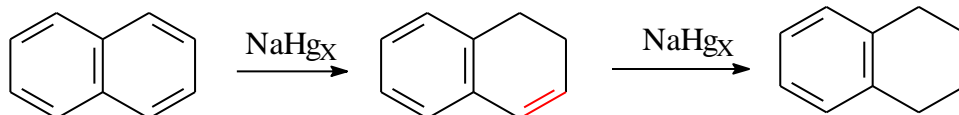
– *Восстановление амальгамой натрия (раствором натрия в ртути)*.

Амальгама натрия – раствор натрия в ртути. Амальгама, содержащая меньше *1,25% натрия*, при комнатной температуре *жидкая*. При более высокой концентрации натрия амальгама при комнатной температуре становится *твердой* и ее можно измельчать механически.

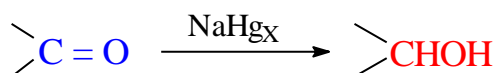
Амальгамой натрия *восстанавливают:*
сопряженные двойные связи (но не изолированные)



некоторые представители аренов, например фталевые кислоты, ароматические полициклические углеводороды (до ди- или тетрагидропроизводных):



карбонильную группу в альдегидах и кетонах до соответствующих спиртов (очень легко):



нитро- и другие *азотсодержащие группы* (очень легко), но практического значения этот метод не получил вследствие наличия более доступных восстановителей.

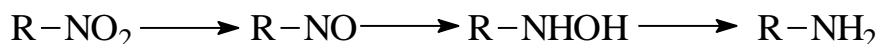
Методика восстановления: субстрат растворяют или суспендируют в *спирте или воде*, т. к. амальгама натрия реагирует с водой медленно. Для ускорения реакции в некоторых случаях применяют *органические растворители*, смешивающиеся с водой и спиртом, для лучшего растворения субстрата, или *эмульгирующие средства*. К смеси постепенно добавляют избыток амальгамы (25–40% от теоретического). После полного разложения амальгамы выделившую ртуть отделяют декантацией и промывают водой или спиртом.

Скорость, а иногда и состав продуктов восстановления зависят от *величины рН*, которая по ходу реакции повышается, при этом скорость реакции замедляется. Точный и непрерывный контроль значения рН осуществляют *потенциометрически*. Величину рН регулируют пропуском CO_2 .

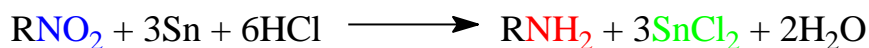
б) Восстановление оловом и хлоридом олова (II)

Восстановление оловом применяют для превращения *ароматических нитросоединений* (нитрозосоединений и алкилгидроксиламинов) в *амины*, которые находят широкое применение в качестве промежуточных соединений при синтезе фармацевтических препаратов. Вос-

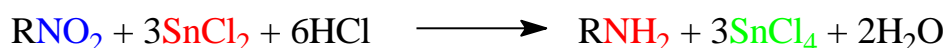
становление протекает *ступенчато* через ряд промежуточных соединений:



Уравнение реакции:



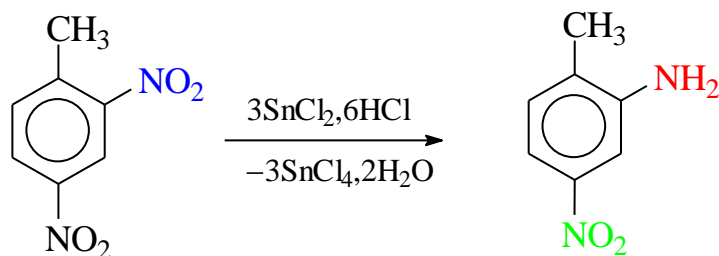
Образующийся первоначально *хлорид олова* (II) может взаимодействовать с нитросоединениями также в качестве *восстановителя*:



Восстановление хлоридом олова (II) позволяет оказать *более сильное и специфическое* восстанавливающее действие и часто дает лучшие результаты, чем восстановление металлическим оловом.

Хлорид олова (II) *восстанавливает нитро- и азосоединения* до аминов, *соли диазония* до арилгидразина, *избирательно* восстанавливает *нитрогруппы* в полинитро-, гетероциклических и галогеннитросоединениях.

Так, в 2,4-динитротолуоле хлорид олова восстанавливает нитрогруппу в положении 2, практически не затрагивая нитрогруппу в положении 4.



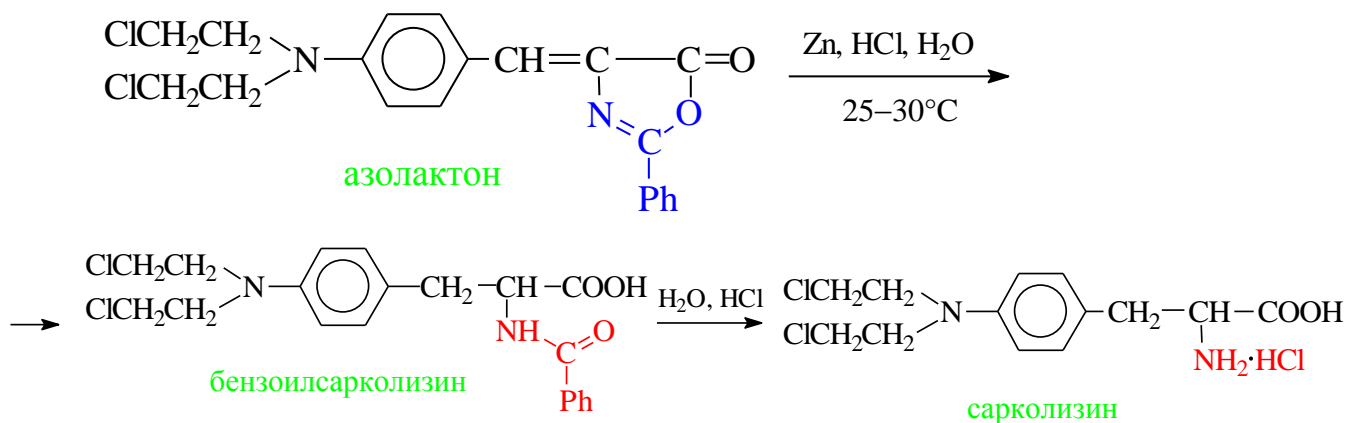
Метод позволяет вести восстановление *в гомогенной среде*, т. к. хлорид олова растворяется в воде и в этиловом спирте. Благодаря этому восстановление идет быстро, с хорошими выходами и при низких температурах, хотя реакцию можно вести и при температуре кипения.

в) Восстановление цинком

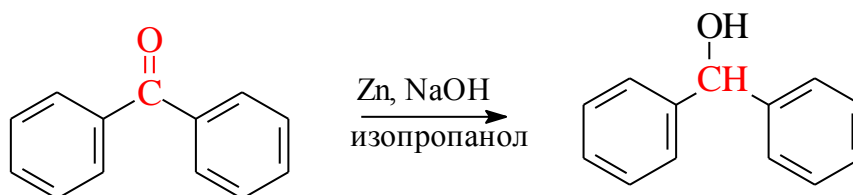
Цинк в кислой среде восстанавливает: *карбонильные соединения* до спиртов, *двойную связь* в α, β -ненасыщенных карбонильных соединениях, однако практическое значение имеет лишь

восстановление *нитро-, нитрозо- и других азотсодержащих групп* – до соответствующих аминов.

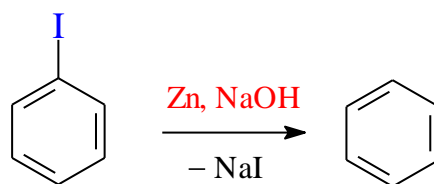
В синтезе *сарколизина* цинковой пылью в солянокислой среде восстанавливают «азолактон», после чего образующийся бензоилсарколизин гидролизуют:



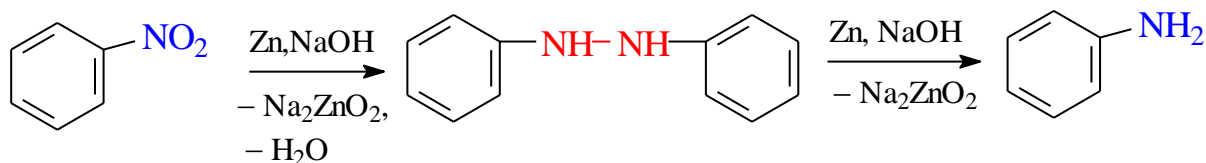
Цинк в щелочной среде восстанавливает: *карбонильные соединения* до спиртов:



галогенпроизводные в углеводороды:



нитроарены в азо-, гидразосоединения и далее в амины:



Едкий натр в реакции практически не расходуется, т. к. образующийся цинкат в условиях реакции гидролизует, давая гидроксид-

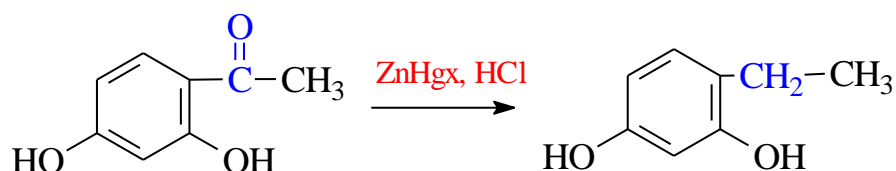
ды цинка и натрия. Поэтому щелочи берут в 5–100 раз меньше, чем необходимо по теории.

Поэтому процесс разделяют на *две стадии*. Сначала ведут восстановление в концентрированной щелочи при 80–90°C до образования азокси- и азосоединений, причем цинковую пыль и щелочь строго дозируют. Затем образовавшиеся соединения восстанавливают новой порцией цинковой пыли, но уже в разбавленном растворе щелочи при 65–70°C.

При восстановлении *контролируют* температуру, pH среды и окраску раствора. Образующиеся в процессе восстановления азосоединения имеют интенсивную окраску, а при дальнейшем восстановлении они дают неокрашенные гидразосоединения. Реакцию прекращают сразу *после обесцвечивания раствора*, так как дальнейшее проведение реакции может привести к появлению аминов в реакционной массе. Гидразосоединение выпадает в виде осадка вместе с гидроксидом цинка. Гидроксид растворяют осторожным подкислением реакционной массы до нейтральной реакции и *гидразосоединение отфильтровывают*.

Восстановление нитросоединений цинком в щелочной среде проводят в стальных или *чугунных аппаратах* с якорной мешалкой и рубашкой.

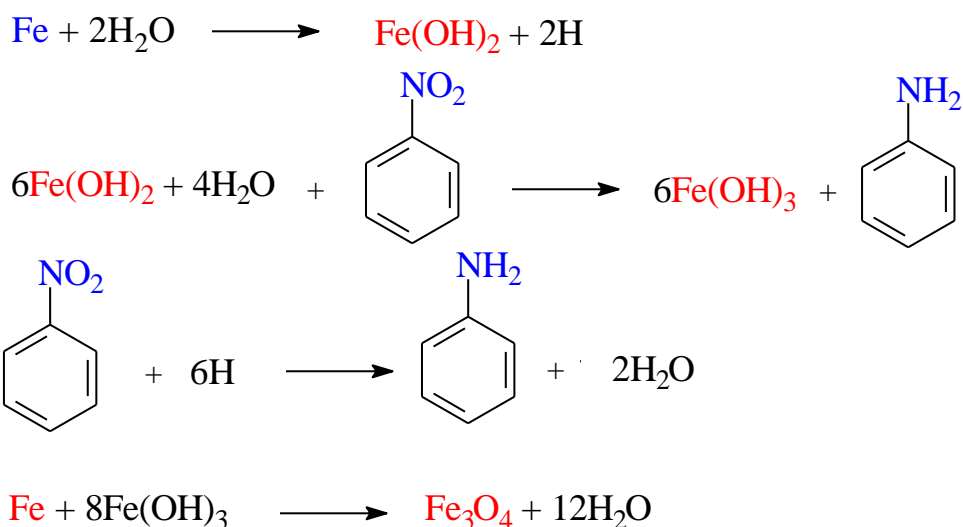
Амальгама цинка в соляной кислоте (*метод Клемменсена*) замещает кислород карбонильной группы двумя атомами водорода:



Гидроксисоединения в этих условиях не восстанавливаются, что свидетельствует о том, что восстановление СО-группы проходит не через стадию образования спирта.

г) Восстановление железом

Железо в присутствии электролитов восстанавливает *ароматические нитросоединения* до соответствующих аминов (один из распространенных промышленных методов). При этом одновременно протекает четыре *реакции*:



Скорость процесса восстановления лимитируется первой стадией, которая аналогична процессу влажной коррозии железа. Поэтому восстановление ведут в среде *электролита*, как правило, в *слабокислотной среде*. При повышении величины *pH среды* скорость реакции уменьшается. При $\text{pH} > 12$ процесс практически прекращается.

Электролиты вводят в реакционную массу в готовом виде (хлорид аммония) или получают в самом реакторе при протравливании чугуновой стружки соляной кислотой. Наиболее *активным* электролитом является хлорид аммония, *менее активным* хлорид железа (II), сульфат аммония и т. д.

Для восстановления лучше всего использовать *стружку серого чугуна*, которая является отходом металлообрабатывающих производств. *Активность* серого чугуна объясняется возникновением в присутствии электролитов гальванической пары на границе раздела железо – графит.

Процесс восстановления чугуновой стружкой ведут *при температуре кипения реакционной массы*. Обогрев чаще всего производят острым паром.

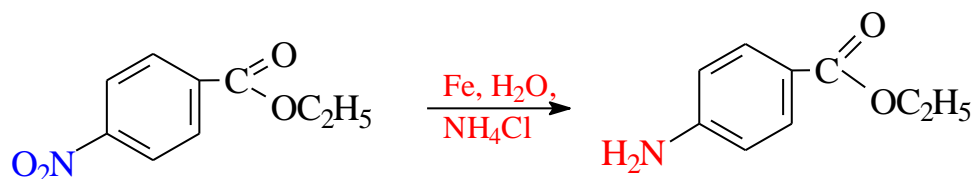
Обычно к нагретой до температуры кипения суспензии чугуновой стружки в растворе электролита постепенно загружают нитропродукт. Каждую следующую порцию вводят лишь после того, как прореагирует предыдущая.

Если получающийся *амин летуч* с водяным паром, то часть его отгоняется во время процесса с водяным паром. Смесь паров воды и амина конденсируется в холодильнике, после чего поступает в отстойник для разделения. Остальную часть амина отгоняют *с водяным*

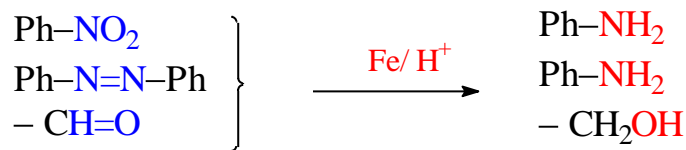
паром после окончания процесса восстановления и подщелачивания реакционной массы. Амины, плохо перегоняющиеся с водяным паром, *экстрагируют* из реакционной массы органическими растворителями.

В производстве восстановление проводят в стальных или чугунных *аппаратах (редукторах)*, футерованных диабазовой плиткой на кислотоупорной замазке и снабженных мешалкой (лопастной или сошниковой) и барботером для подачи острого пара.

Этот метод *используют* при производстве *анестезина, новокаина, дифенилсульфона и ряда других препаратов:*

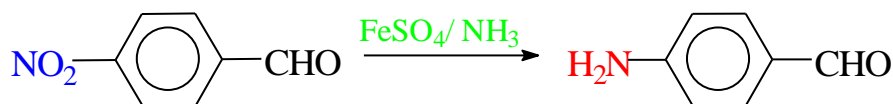


Железные опилки в среде соляной или уксусной кислот восстанавливают *нитросоединения, азосоединения и альдегиды.*



Процесс ведут при температуре кипения, медленно добавляя нитросоединение к суспензии железа в слабокислой водной или водно-спиртовой *среде*. Концентрация спирта может иметь большое значение. Наилучшие результаты получают при работе с *железом*, восстановленным водородом. Добавление небольшого количества *хлорида никеля* ускоряет реакцию.

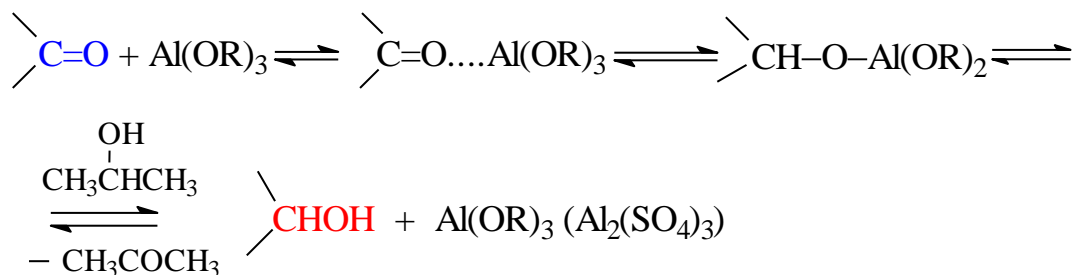
Сульфат железа (II) в присутствии аммиака восстанавливает *нитрогруппу* в молекулах соединений, содержащих и другие способные к восстановлению группы. Этот метод дает хорошие результаты при восстановлении ароматических нитрокарбоновых кислот и нитроальдегидов.



2) Восстановление алкоголятами алюминия (метод Меервейна – Понндорфа – Верлея)

Алкоголяты алюминия *восстанавливают* ароматические и алифатические *карбонильные соединения* в соответствующие спирты, *не затрагивая* другие функциональные группы.

Схема реакции:



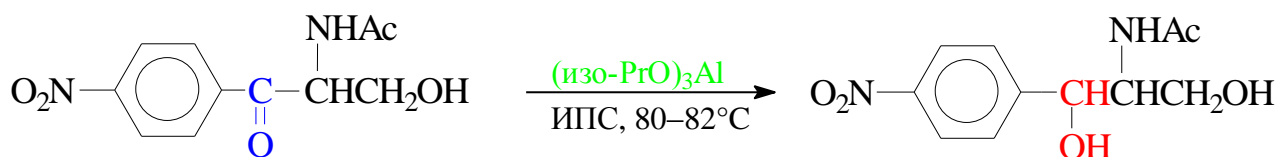
Для восстановления обычно используют *изопропилат алюминия* в изопропиловом спирте; реже – *этилат алюминия* в этиловом спирте (для восстановления альдегидов).

Восстановление идет за счет радикала алкоголята, который окисляется до карбонильного соединения. Целевой продукт (спирт) *выделяют*, обрабатывая образовавшийся алкогольат алюминия разбавленной серной кислотой. *Выходы* целевых продуктов обычно составляют 80–95%.

Альдегиды восстанавливаются значительно легче, чем *кетоны*, из-за меньшего влияния пространственного фактора и большей электрофильности карбонильного атома углерода. Такие альдегиды, как, например, *фурфурол*, восстанавливаются на холоду.

Процесс восстановления алкогольатами алюминия *обратимый*, поэтому обычно его проводят *при нагревании* с отгонкой низкокипящего компонента (ацетона), что способствует образованию целевого продукта.

Восстановление по Меервейну – Понндорфу используется при синтезе *левомицетина*, *мезатона*, *фетанола* и ряда других препаратов:

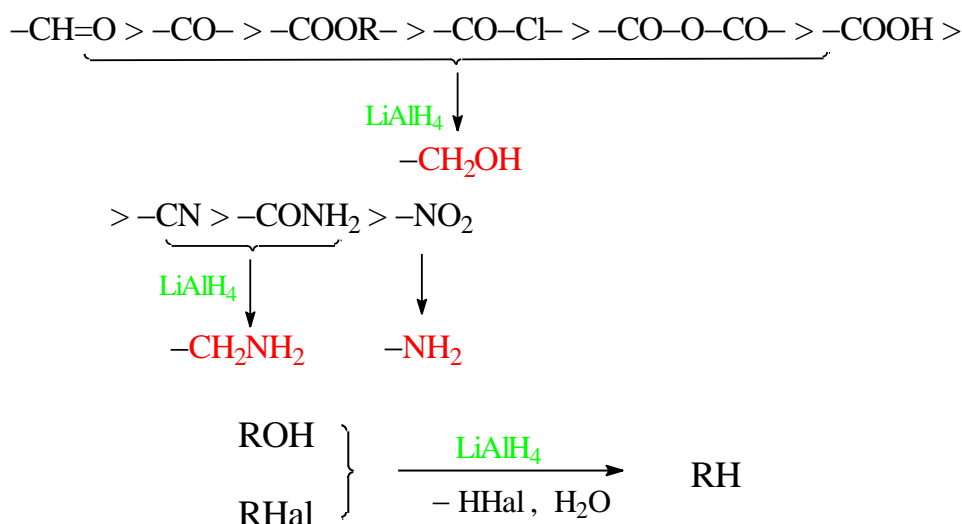


3) Восстановление гидридами металлов

Гидриды металлов алюмогидрид лития (LiAlH_4) и боргидрид натрия NaBH_4 , обладают сильными восстановительными свойствами и используются для восстановления полярных соединений, имеющих двойные связи углерод – гетероатом.

Алюмогидрид лития – комплексное солеобразное соединение, которое медленно растворяется в эфирах с образованием *эфиратов*.

Алюмогидрид лития *восстанавливает*:



Легкость восстановления субстратов уменьшается слева направо.

Алюмогидрид лития не восстанавливает *двойные связи углерод-углерод*. Такая *селективность* позволяет восстановить функциональные группы в ненасыщенных углеводородах.

Восстановление алюмогидридом лития протекает *в безводной среде*, как правило, *в эфире*. Вместо диэтилового эфира в качестве растворителей можно использовать тетрагидрофуран, дибутиловый эфир и др. Применение этих растворителей позволяет проводить восстановление при более высокой температуре, чем в диэтиловом эфире.

Добавление к алюмогидриду лития эквимолярного количества хлорида алюминия значительно *увеличивает* его восстанавливающее действие, что, по-видимому, связано с образованием гидроксида алюминия и хлорида лития.

Работа с алюмогидридом лития *требует особых мер предосторожности*. Важно избегать контакта алюмогидрида лития с водой, так как это вызывает бурное разложение продукта с выделением немедленно воспламеняющегося водорода. Тщательное *обезвоживание*

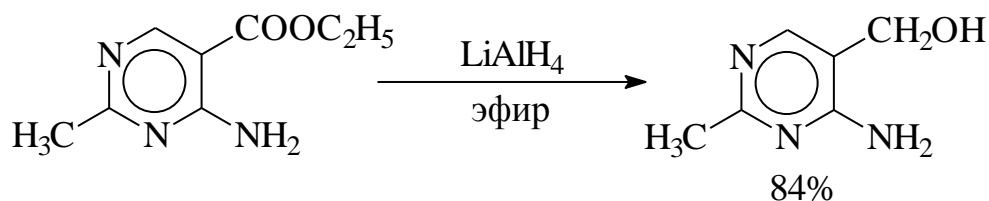
растворителей является обязательным условием для работы с алюмогидридом лития.

Алюмогидрид лития применяют:

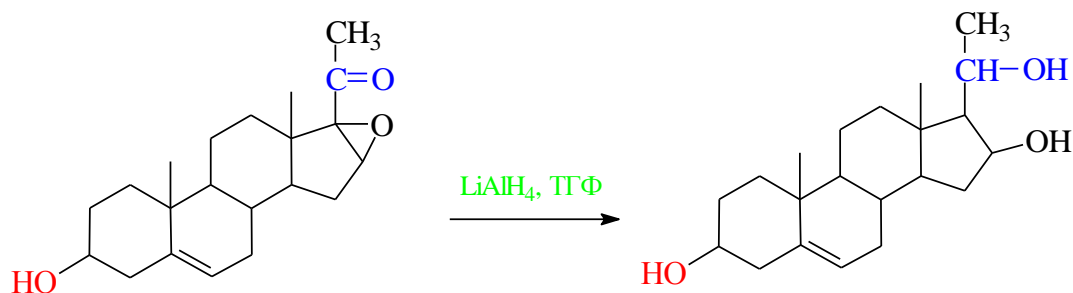
– для восстановления этилового эфира себаценовой кислоты (в синтезе противогрибкового препарата *декамин*):



– в одном из способов синтеза пириимидиновой компоненты *витамина В₁*:



– в синтезе стероидных препаратов:



Борогидрид натрия является менее активным реагентом, чем алюмогидрид лития. Им обычно *восстанавливают хлорангидриды кислот, карбонильные соединения и основания Шиффа*. В качестве растворителей применяют воду, метанол, пиридин, ацетонитрил.

4). Восстановление соединениями серы

а) *Восстановление нитросоединений до аминов сульфидами щелочных металлов*

Для этих целей используют *сульфид* и *полисульфиды натрия* Na_2S_n ($n = 2, 3, \dots$), *гидросульфид натрия* NaHS .

Полисульфиды натрия получают нагреванием раствора Na_2S с рассчитанным количеством серы:



Схема реакции восстановления сульфидом натрия:



В этой реакции выделяется щелочь, что благоприятствует образованию азокрасителей, снижает выход целевого продукта и ухудшает его качество.

Методика восстановления. К нагретой до температуры 80–90°C или до кипения эмульсии или суспензии нитросоединения в воде постепенно, при сильном перемешивании приливают 15–25%-ный раствор сульфида. Избыток сульфида должен составлять 20–40% (при полном восстановлении), а при частичном восстановлении – не более нескольких процентов. Длительность восстановления сильно зависит от температуры и обычно составляет несколько часов.

Амины выделяют: твердые нерастворимые – фильтрацией или центрифугированием; жидкие нерастворимые – отстаиванием в делительных воронках; растворимые экстракцией или высаливанием.

Маточники обрабатывают кислородом воздуха для окисления оставшихся сульфидов до $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученный раствор тиосульфата упаривают и очищают активированным углем.

Поскольку процесс проходит при кипении реакционной массы вследствие разложения сульфидов может выделяться сероводород, поэтому реактор должен быть оборудован обратным холодильником и *системой улавливания* сероводорода.

Такой метод восстановления применяется в производствах *о*- и *п*-анизидинов (2- и 4-метоксианилины), аминосалициловой кислоты, аминифенолов, *м*-нитроанилина (из *м*-динитробензола) и др.

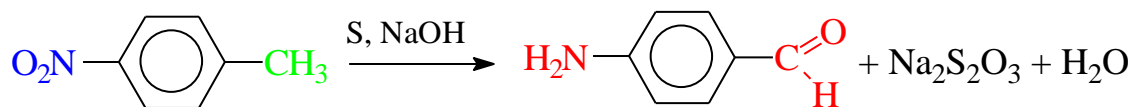
Достоинства метода: продукт реакции выделяется легче, технология проще, коррозия оборудования значительно меньше, большая селективность, чем при использовании чугушной стружки. Метод позволяет избирательно восстанавливать одну нитрогруппу в полинитросоединениях, не затрагивая остальные, либо все нитрогруппы, а в нитроазосоединениях восстанавливать нитрогруппу, не затрагивая азогруппы.

Недостатки: производство опасное, требуется особая *герметизация оборудования, экологические трудности.*

б) Восстановление нитрогруппы серой в щелочной среде

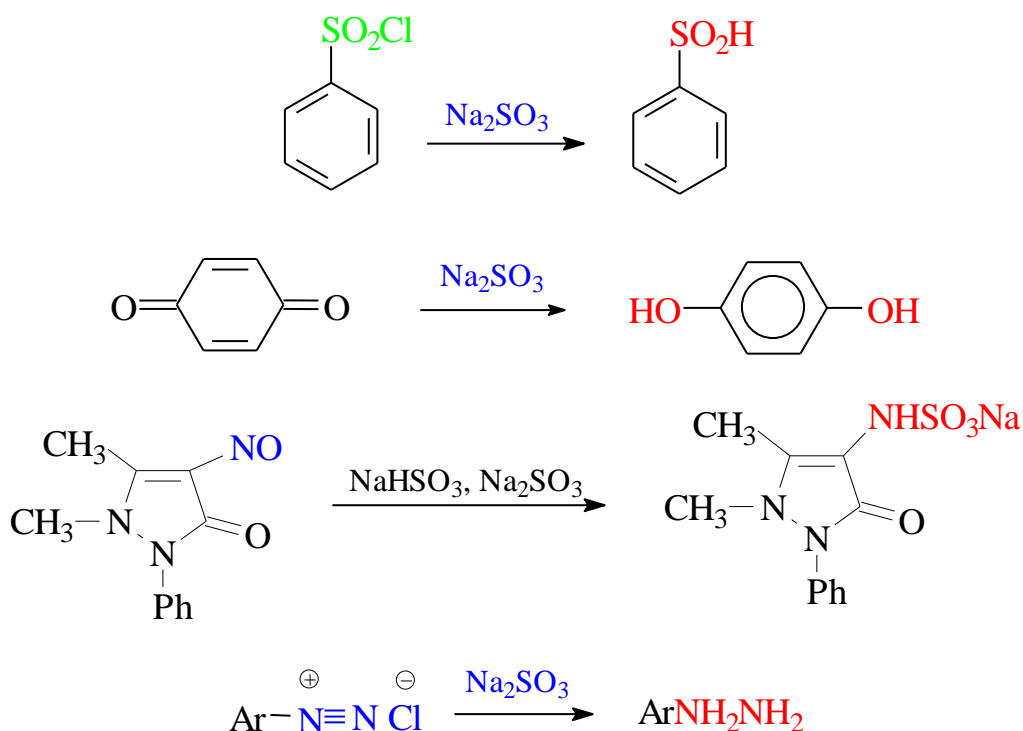
Применяется для восстановления ароматических аминов. Например, восстановление *п*-нитротолуола (в производстве *солютизона*)

проходит с одновременным окислением метильной группы до альдегидной:



в) *Восстановление сернистой кислоты и ее солями*

Сернистая кислота и ее соли являются мягкими восстановителями в водных и органических средах и восстанавливают: а) *сульfoxлориды* до соответствующих кислот; б) *хиноны* – до гидрохинонов; в) *нитрозосоединения* – до аминсульфонатов; г) *восстановление солей диазония* до арилгидразинов:



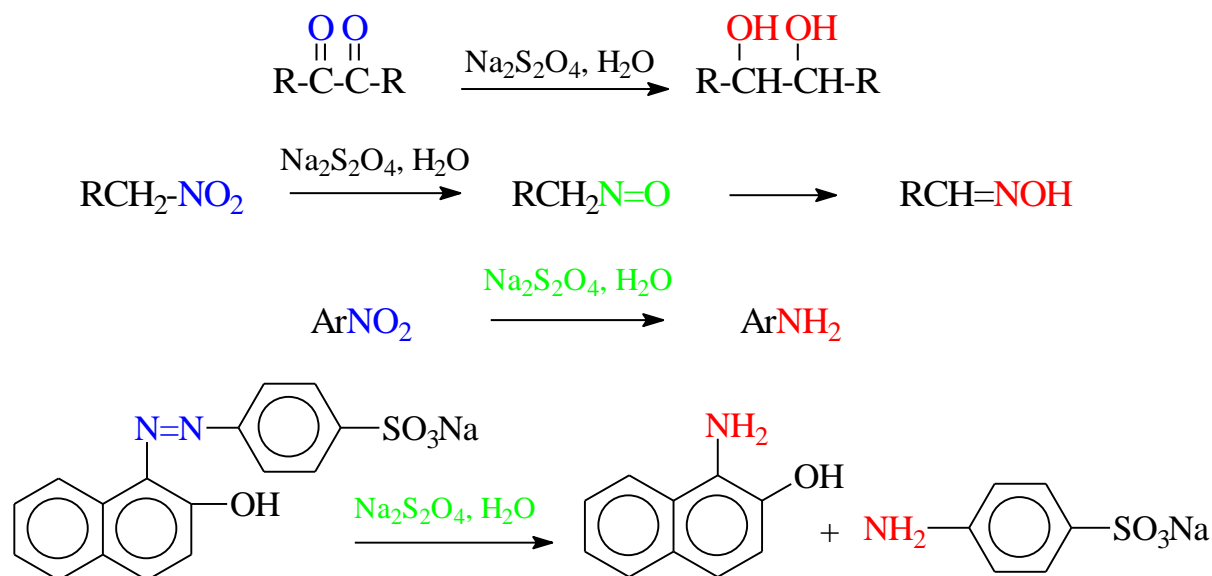
Восстановление солей диазония является одной из наиболее важных реакций, осуществляемых с помощью сульфита натрия.

К свежеприготовленному (из NaOH и SO₂) и охлажденному раствору сульфита приливают раствор соли диазония. Далее реакционную массу осторожно при перемешивании подкисляют соляной кислотой и нагревают на водяной бане. К концу реакции оранжевый цвет реакционной массы должен смениться на желтый. Небольшое количество образующихся смолообразных продуктов отфильтровывают, а из охлажденного фильтрата выделяют продукт.

Для восстановления диазосоединений можно использовать также гидросульфит или сернистую кислоту. Выход арилгидразинов обычно высок и достигает 90–95%.

г) Восстановление дитионитом натрия

Дитионистая кислота ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в свободном виде неустойчива и применяется в виде солей. Дитионит натрия восстанавливает *дикетоны* до гидроксипроизводных; *алифатические нитросоединения* – до оксимов, а *ароматические* – до аминов; а также очень легко и с высоким выходом *азосоединения до аминов*:



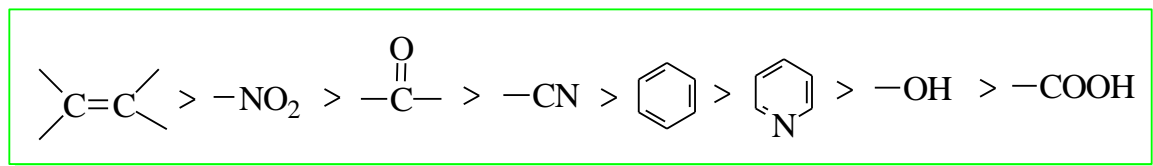
Реакцию обычно проводят в водном щелочном растворе при 40–90°C.

4) Каталитическое восстановление водородом

Восстановление органических соединений водородом в присутствии катализаторов приобретает с каждым годом все большее значение. *Достоинствами метода* являются: 1) универсальность; 2) высокая скорость процесса; 3) чистота получаемых продуктов и 4) простота их выделения, а *недостатками*, препятствующими широкому распространению этого метода: 1) дефицитность применяемого электролитического водорода и катализаторов; 2) большая пожаро- и взрывоопасность процесса; 3) необходимость использования во многих случаях автоклавов.

Скорость восстановления водородом на поверхности катализатора зависит от структуры субстрата. Легкость гидрирования отдель-

ных групп, как правило, уменьшается в следующей последовательности:



Это позволяет проводить *избирательное гидрирование*. Направление и выход *реакции* зависят как от условия ведения процесса, так и от активности и метода приготовления катализатора. Активность катализаторов можно увеличивать или уменьшать, добавляя специальные вещества (*промоторы и ингибиторы*).

В зависимости от способа приготовления различают следующие виды катализаторов:

а) *черни* – очень мелкодисперсный металл, как правило, осажденный из раствора его соли восстановлением;

б) *катализаторы Адамса* – тонкоизмельченные платина или палладий, полученные восстановлением их оксидов водородом;

в) *скелетные катализаторы* (катализаторы Ренея) – получают в виде пористой («губчатой») массы из двойных сплавов (никеля, железа, меди или кобальта соответственно с алюминием или кремнием) путем растворения одного компонента сплава в кислоте или щелочи;

г) *катализаторы на носителях* – металл в виде черни, окислов или солей, осажденный на пористый носитель (пемза, силикагель, уголь, карбонаты щелочноземельных металлов и т. д.) для увеличения поверхности и уменьшения расхода дорогостоящего благородного металла;

д) *окисные и сульфидные катализаторы* – хромиты меди, цинка, сульфиды молибдена, вольфрама и другие устойчивые и относительно дешевые промышленные катализаторы.

Роль катализатора заключается в активации восстанавливаемого соединения и молекулярного водорода.

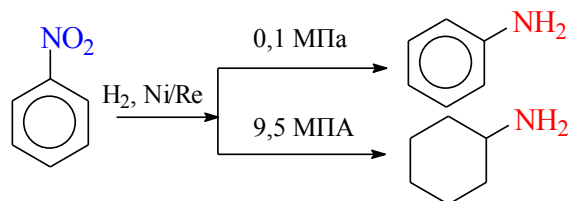
Восстановление на никелевых катализаторах широко применяют в синтезе лекарственных субстанций.

Скелетный катализатор никель Ренея *готовят* из сплава никеля и алюминия, растворением алюминия в водной щелочи в виде алюмината (20%-ная щелочь при 50°C). Никель Ренея *имеет* специфическую пористую структуру и *содержит* большое количество сорбированного водорода и гидрида никеля. Он *пирофорен* (способен к самовозгоранию на воздухе), поэтому его хранят под слоем воды. *Активность*

катализатора зависит от способа получения (концентрации щелочи, температуры, продолжительности выщелачивания и способа промывки) и при хранении катализатора уменьшается.

Восстановление водородом в присутствии никеля Ренея проводят под давлением *в автоклавах*, как правило, в спиртовой среде. Поскольку катализатор имеет большую плотность и быстро оседает на дно реактора, необходимо *хорошее перемешивание*. После окончания восстановления, о котором судят по количеству поглощенного водорода, катализатор отделяют фильтрованием, а спирт отгоняют.

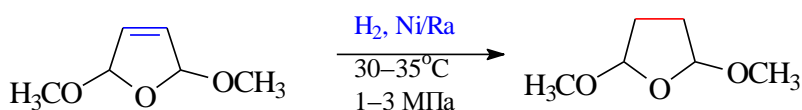
Никелевые катализаторы широко используют для восстановления самых разных соединений. Глубина восстановления зависит от условий ведения процесса и активности катализатора. Так, например, при восстановлении нитробензола водородом в присутствии никеля Ренея под давлением 1 атм получают анилин, а при 95 атм циклогексиланилин:



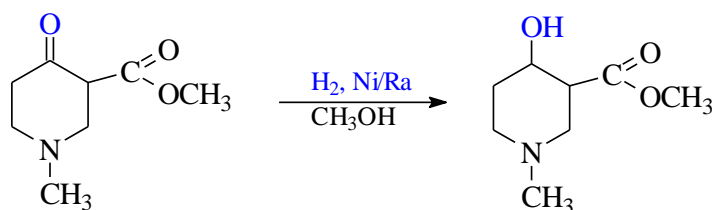
Правильно выбранные условия реакции и активность катализатора никеля Ренея позволяют реализовать следующие процессы:

1. *Восстановление изолированных кратных связей*, не затрагивая ароматическую систему и другие функциональные группы ведут при 10–30 атм и температуре до 50°C:

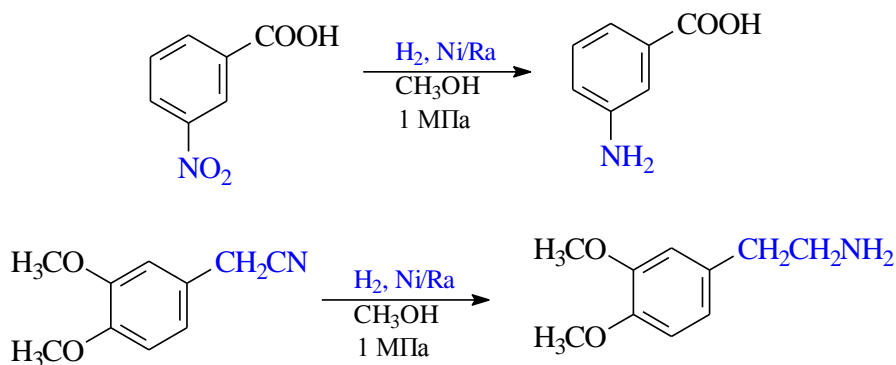
- Восстановление тройной связи до двойной (в пиридине):
- Восстановление двойных связей:



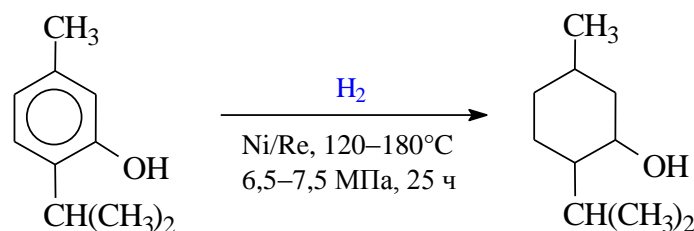
2. *Восстановление карбонильной группы* до гидроксильной:



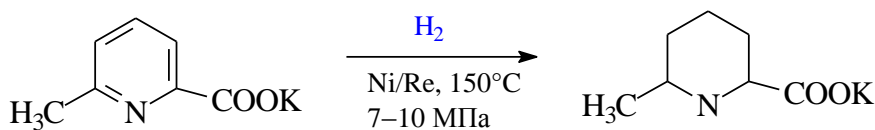
3. *Восстановление азотсодержащих групп* до аминогруппы (около 10–20 атм, 100°C):



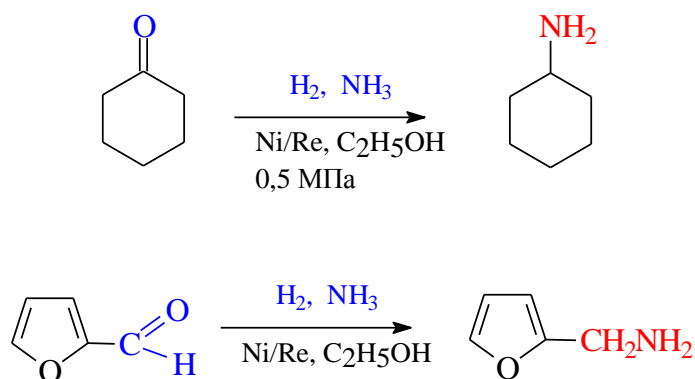
4. *Восстановление ароматического кольца* ведут при 150 ± 30°C и давлении выше 70 атм, например, в синтезе ментола из тимола:



В аналогичных условиях восстанавливают производные пиридина:



5. *Восстановительное аминирование* (реакция альдегидов и кетон с аммиаком и водородом в присутствии никеля Ренея) используется в синтезах *асалина, изопротана, бутамида, бензамона, фенамина* и др.:

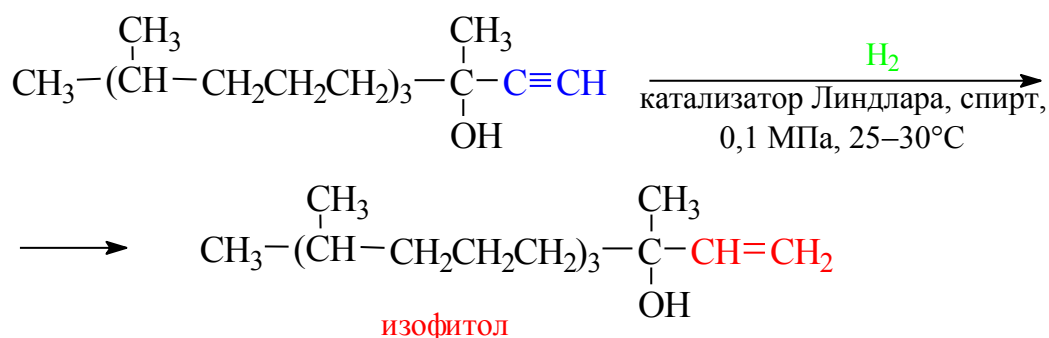


Восстановление на платиновых и палладиевых катализаторах

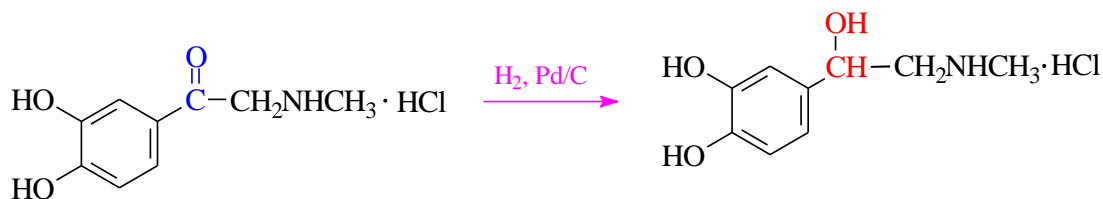
Платиновые и палладиевые катализаторы значительно *активнее* никелевых. Однако из-за большой активности они обладают *малой селективностью*. Для изменения активности катализаторов и увеличения их селективности используют различные *добавки*.

Наиболее часто их применяют *в виде* платиновой или палладиевой *черни* либо после осаждения металлов, их хлоридов и оксидов *на носители* – активированный уголь, пемзу, кремнезем, силикагель.

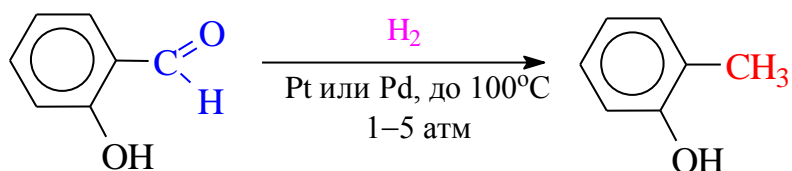
Платиновые и палладиевые катализаторы восстанавливают нитросоединения до аминов, двойные или тройные связи в алифатических или алициклических соединениях. Для избирательного восстановления тройной связи до двойной применяют **катализатор Линдлара**, который представляет собой *палладий, осажденный на карбонате кальция с добавлением ацетата свинца*. Процесс этот используется во многих химико-фармацевтических производствах, в том числе и в производстве *витаминов E и A*:



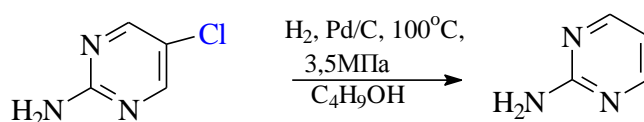
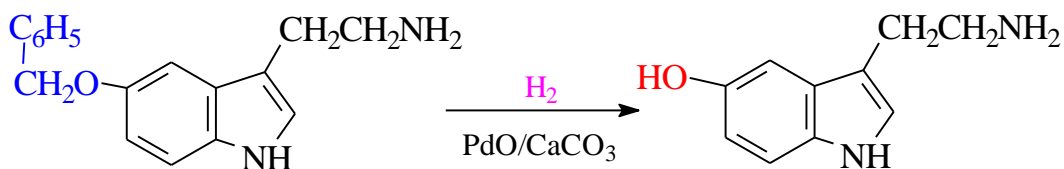
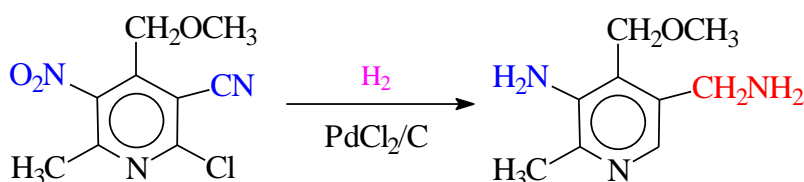
Карбонильная и карбоксильная группы при восстановлении платиновыми катализаторами *более устойчивы* к восстановлению, чем алкены и алкины. Продуктами реакции являются соответствующие спирты.



Возможно каталитическое *восстановление карбонильной группы до метиленовой*.



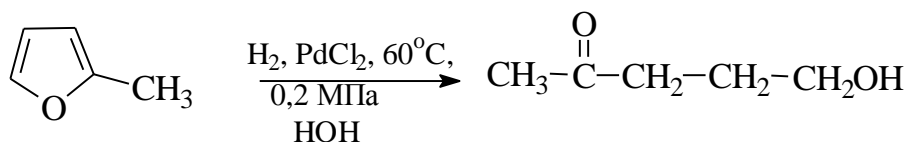
Цианогруппа может быть восстановлена до амина, *простой эфир* расщеплен, а *галоген* замещается на водород ($PdCl_2$ на угле, PdO на карбонате кальция, Pd на угле):



Восстановление *аренов* идет наиболее трудно. *Легкость восстановления* ароматических углеводородов увеличивается с возрастанием числа конденсированных колец: *бензол* < *нафталин* < *фенантрен*, *антрацен*. Благодаря сходству ароматических и *гетероароматических соединений* последние гидрируются во многом аналогично. Однако *пиридин* в этом случае гидрируется легче бензола.

Полициклические соединения в зависимости от активности катализатора и условий ведения процесса гидрируются *полностью* или *частично*. *Моноциклические соединения* восстанавливаются труднее всего, причем получают только продукты *полного восстановления*.

В случае *пятичленных гетероциклов* часто имеет место расщепление кольца. Например, *сильван* восстанавливается до 5-гидрокси-2-пентанона:



Частичное восстановление гетероциклических соединений можно проводить, используя в качестве катализаторов *медь или хромиты*.

2.8.3. Особенности техники безопасности при проведении процессов восстановления

При проведении процессов восстановления многие виды сырья и продуктов могут быть *источником пожара, взрыва или отравления*.

В помещениях, где проводят восстановление *щелочными металлами*, недопустимо использование воды в качестве тепло- и хладоносителя.

Цинковая пыль образует взрывоопасные смеси с воздухом. Поэтому загрузку цинковой пыли целесообразно производить в виде суспензии.

При восстановлении *сернистыми щелочами* герметизация аппаратуры, из которой может выделяться сероводород, должна быть настолько полной, чтобы в помещении не ощущался запах H_2S . Отравление сероводородом наступает уже при концентрации его в воздухе $0,15 \text{ г/м}^3$.

Процессы восстановления *водородом и гидридами металлов* являются **взрыво- и пожароопасными**. Поэтому особое внимание должно обращать на герметизацию оборудования и эффективность вентиляции.

Приготовление и регенерация *пирофорных катализаторов* должны проводиться в отдельном помещении. Необходимо следить, чтобы частички катализатора не забрасывались на стенки реактора, так как при подсыхании они способны к самовозгоранию. Может загореться также и отработанный катализатор. Поэтому его не отжимают на фильтре досуха, а транспортируют в виде суспензии в воде или спирте.

2.9. Методы окисления в химической технологии биологически активных веществ

2.9.1. Общие сведения

Окисление – это реакции, в результате которых под действием окислителя уменьшается электронная плотность у функциональной группы, которая имеет повышенную электронную плотность (атомы с неподеленной парой электронов (N, S, O), двойные или тройные связи, активированные связи C–H, C–C и др.). Реакции могут протекать с отрывом пары электронов (*ионный механизм*), или с отрывом одного электрона (*радикальный механизм*).

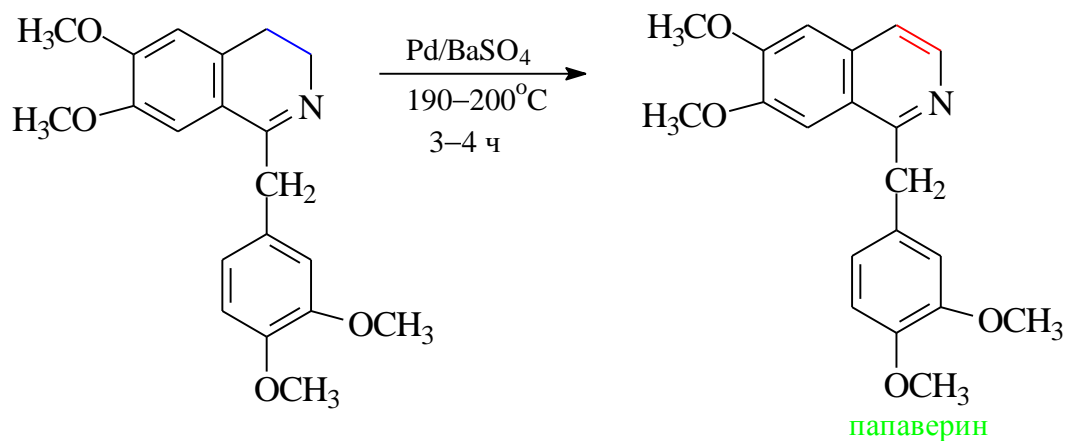
В качестве окислителей используются сильные электрофилы: *простые вещества* (кислород, озон, сера, галогены), *оксиды элементов* (оксиды серебра, меди (II), хрома (VI), марганца (IV), селена (IV), серы (VI), азота и др.), *пероксиды* (перекиси водорода, металлов, органические гидроперекиси, надкислот), *кислородсодержащие кислоты и их соли* (азотная, хлорная HClO_4 , иодная HIO_4 , хромовая H_2CrO_4 кислоты, гипогалогениты, перманганат калия KMnO_4 , бихроматы калия и натрия $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, тетраацетат свинца $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ и др.), некоторые органические соединения (нитросоединения, циклогексанон).

Выбор того или иного окислителя определяется целевым продуктом, видом сырья, экономическими факторами, технологичностью процесса, вопросами техники безопасности и другими критериями. Следует отметить, что наиболее дешевым и доступным окислителем является *кислород воздуха*, который в настоящее время широко используется в каталитических процессах окисления.

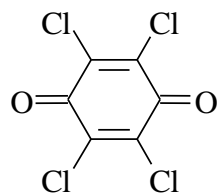
2.9.2. Окисление (дегидрирование) предельных углеводородов в непредельные

Для синтеза ненасыщенных углеводородов из насыщенных применяют *каталитическое и окислительное дегидрирование*.

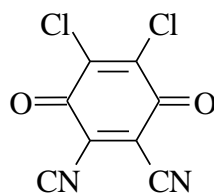
Примером *каталитического дегидрирования* может служить дегидрирование *3,4-дигидропапаверина* в присутствии *палладия на сульфате бария* в среде тетралина при $190\text{--}200^\circ\text{C}$ в синтезе *папаверина*:



Окислительное дегидрирование, чаще всего, проводят *хлоранилом* (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон) и *ДДХ* (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон) в значительно мягких условиях (при температуре около 100°C) с выходом более 80%:

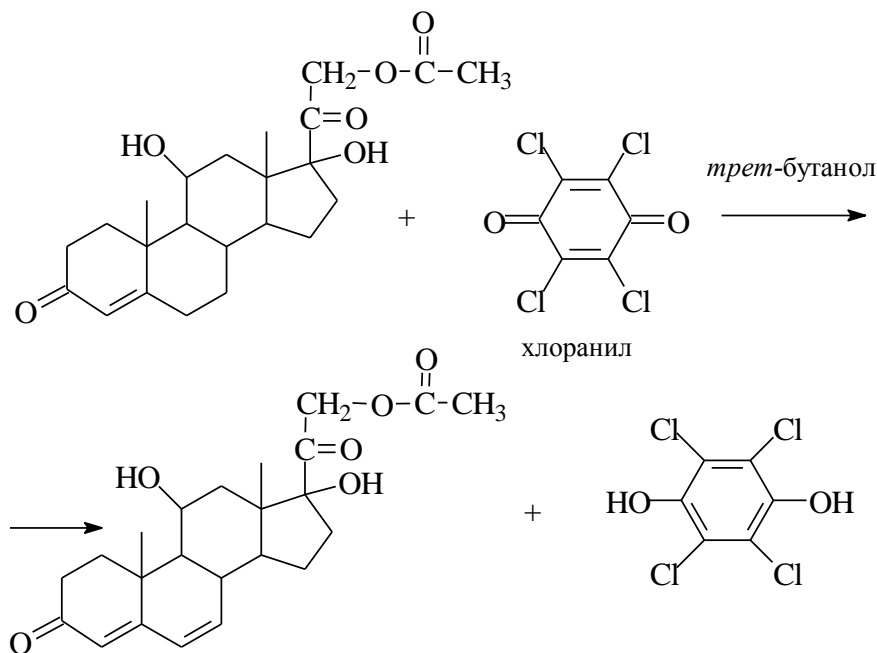


хлоранил



ДДХ

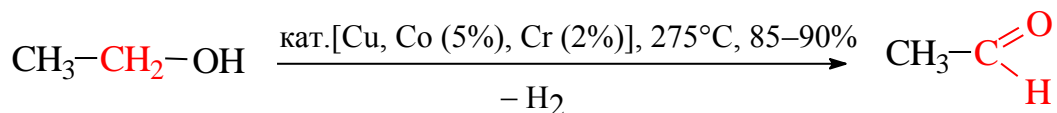
Например, дегидрирование хинонами или оксидом селена (SeO_2) является селективным методом в синтезе *стероидных кетонов*:



2.9.3. Окисление активированных метильных и метиленовых групп в альдегиды

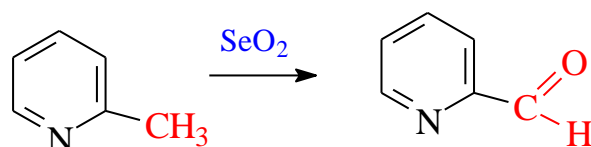
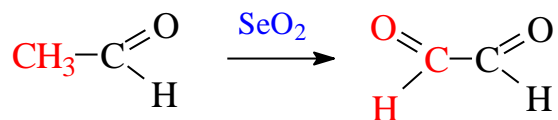
При синтезе альдегидов возникают трудности, связанные с тем, что альдегиды, как правило, окисляются легче, чем субстрат, а также способны к реакциям полимеризации и конденсации. В связи с этим альдегиды лучше всего получать:

1) *Каталитическим дегидрированием первичных спиртов* в присутствии катализаторов на основе меди и серебра. Процесс идет с хорошим выходом (около 90%), но при температурах **более 200°C**.



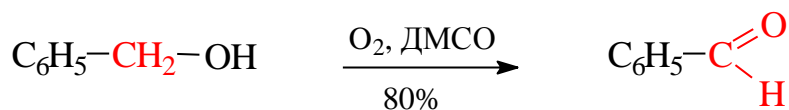
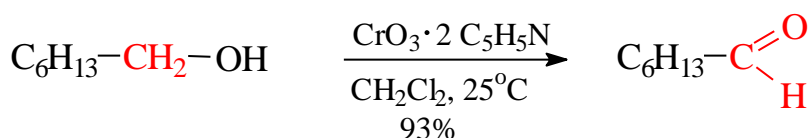
2) *Применением селективных окислителей.*

а) Окисление *оксидом селена (IV)* активированных метильных и метиленовых групп, находящихся рядом с карбонилем и ароматическим ядром. Таким способом могут быть получены *алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды*:

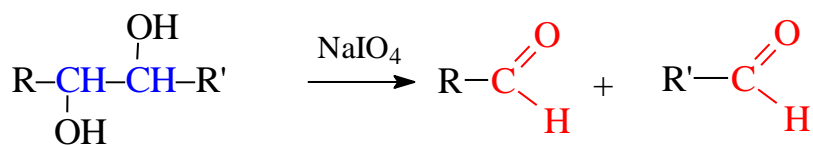


Жидкие вещества окисляют без растворителя, для твердых в качестве *растворителя* используют спирт, этилацетат, ксилол, диоксан. Выходы составляют 50–90%.

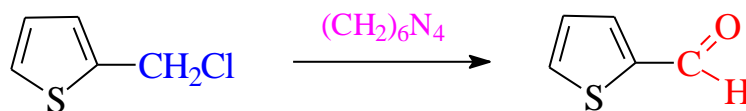
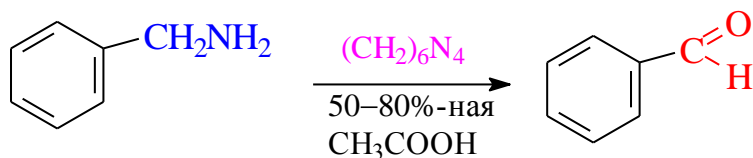
б) Окисление первичных спиртов *комплексами оксида хрома (VI), кислородом воздуха*:



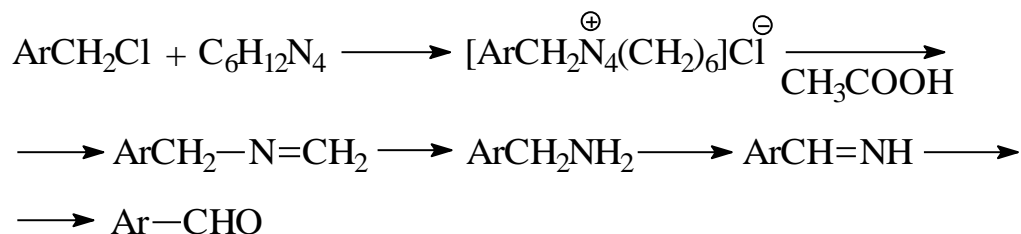
в) Окисление α -гликолей *периодатом натрия* идет при пониженных температурах 0–20°C с количественным выходом:



г) Окисление *уротропином* (гексаметилентетрамин – циклический амин) *бензиламинов* или *бензилгалогенидов* (реакция Соммле):

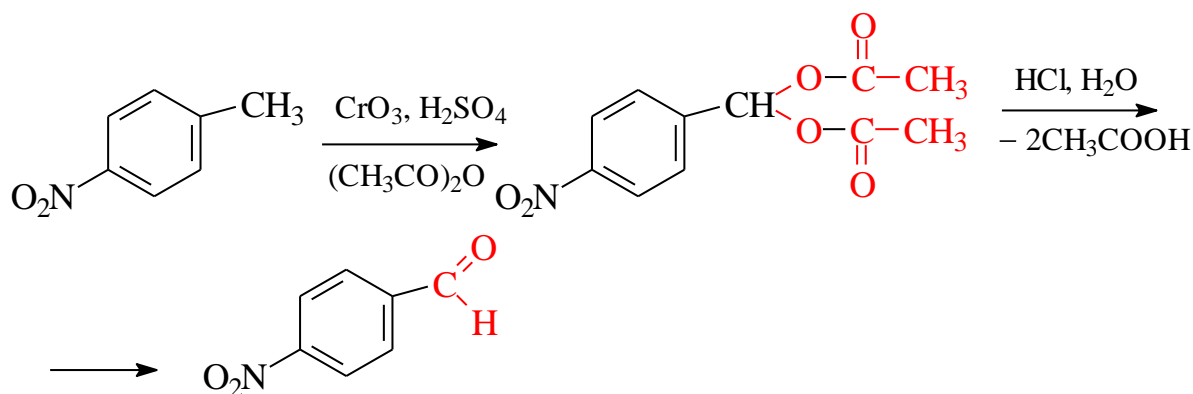


Алифатический амин окисляется уротропином до имина, который гидролизуется до альдегида. Бензилхлорид в условиях реакции образует четвертичную аммониевую соль с уротропином, при нагревании которой в слабокислой среде образуется азометин, который гидролизуется до амина. Амин окисляется уротропином до имина, который гидролизуются до альдегида:



3) *Использованием специальных технологических приемов, если применять обычные окислители:*

а) *Превращение образующегося альдегида в более стабильное производное* (например, диацетат), которое в дальнейшем можно гидролизовать в альдегид.

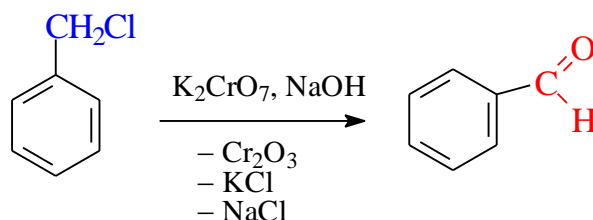


б) *Отгонка низкокипящего альдегида из реакционной массы.*

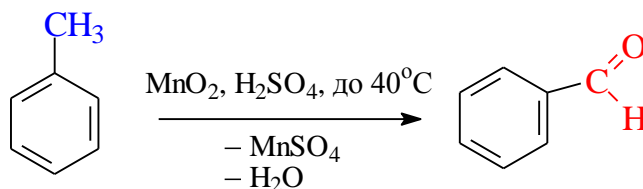
в) *Извлечение* образовавшегося альдегида в инертную фазу без окислителя (например, окисление MnO_2 в эфире).

г) *Использование особенностей субстрата, окислителя и условий реакций.*

– Окисление субстрата в таких условиях, при которых альдегид сохраняется (например, *бихроматом в щелочной среде*).



– Окисление менее активным окислителем, например, двуокисью марганца в серной кислоте.

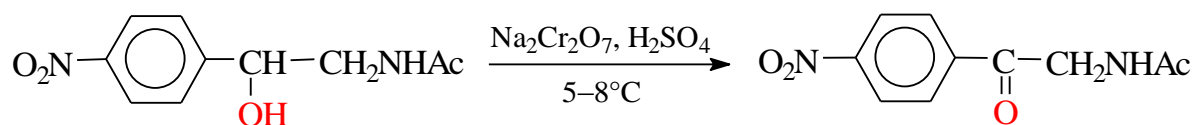


– *Кислотность среды* зависит от количества окислителя. В тех случаях, когда двуокись марганца берут в избытке, используют водную серную кислоту. Если двуокись марганца взята в стехиометрическом соотношении, применяют избыток концентрированной серной кислоты.

2.9.4. Окисление активированных метиленовых ($-\text{CH}_2-$) и метилидиновых ($-\text{CH}=\text{CH}-$) групп в кетоны

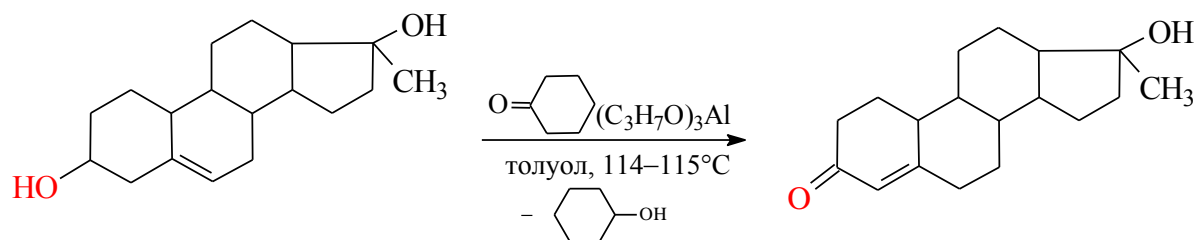
Кетоны очень трудно окисляются в кислоты, что сильно упрощает их синтез. Для их получения используют:

1) Окисление вторичных спиртов *бихроматом в кислой среде*:



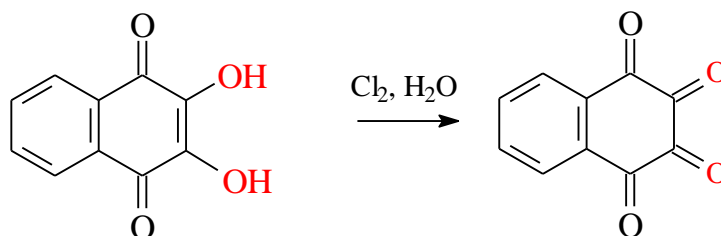
2) Окисление вторичных спиртов *смесью кетона с алкоголятом алюминия* (метод *Оппенауэра*). Метод широко используется в синтезе стероидных кетонов, алкалоидов и терпенов. Эта реакция является

процессом, обратным восстановлению по Меервейну – Понндорфу – Верлею:

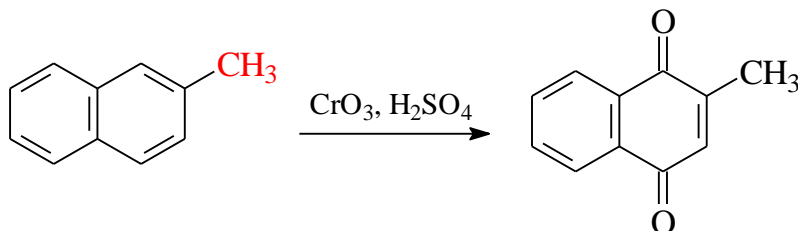


Помимо обычного окисления гидроксильной группы в условиях реакции Оппенауэра, происходит перемещение С=С связи.

3) **Окисление** гидроксисоединений *хлором*



4) Окислением хромовым ангидридом некоторых ароматических соединений:

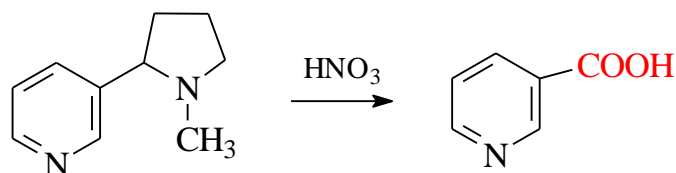


2.9.5. Окисление алкильных групп в карбоновые кислоты

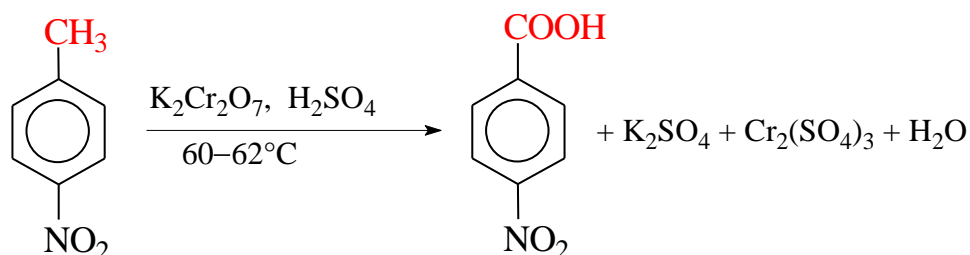
Окисление активированных алкильных групп (*связанных с ароматическим кольцом, карбонильной группой и другими активирующими группами*) идет *легко и селективно*.

Окисление *боковой цепи сложных ароматических соединений до карбоновых кислот* проводят бихроматом в кислой среде, разбавленной азотной кислотой, перманганатом. Окисление, как правило, идет по активированному α-углеродному атому.

– *Окисление никотина* разбавленной азотной кислотой:

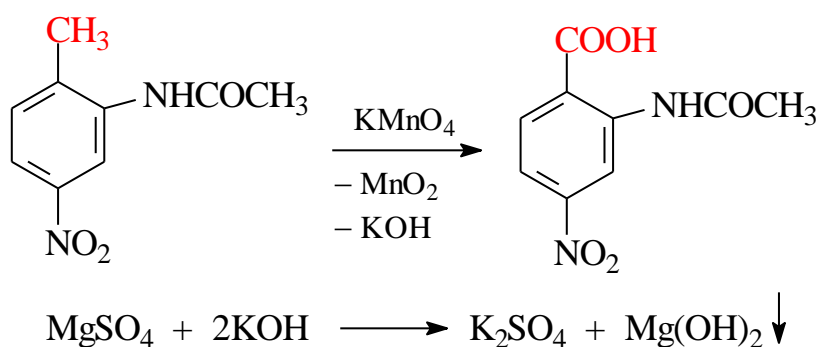


– Окисление толуола и его производных до бензолкарбоновых кислот также проводят сильными окислителями (хромовой кислотой, азотной кислотой, перманганатом калия и другими).



Установлено, что чем ниже температура реакции, тем выше должна быть концентрация серной кислоты.

– Окисление перманганатом калия обычно ведут постепенным добавлением твердого перманганата к водному раствору или суспензии окисляемого вещества. В тех случаях, когда выделяющаяся щелочь может реагировать с продуктом (например, способствовать омылению ацильного производного), к реакционной массе добавляют сульфат магния. Таким образом получают 4-нитро-2-ацетиламинобензойную кислоту, 4-хлор-2-ацетиламинобензойную кислоту и некоторые другие промежуточные продукты в синтезе фармацевтических препаратов:



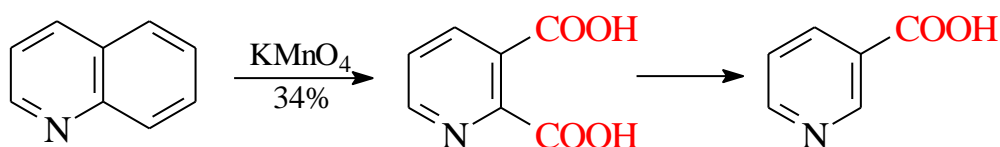
– Окисление гомологов пиридина до пиридинкарбоновых кислот в малотоннажных производствах чаще всего осуществляют перманганатом с выходом до 90%, в крупнотоннажных – азотной кислотой.

Так, из α -, β -, γ -пиколинов получают пиколиновую, никотиновую, изоникотиновую (α -, β -, γ -пиридинкарбоновые) кислоты:

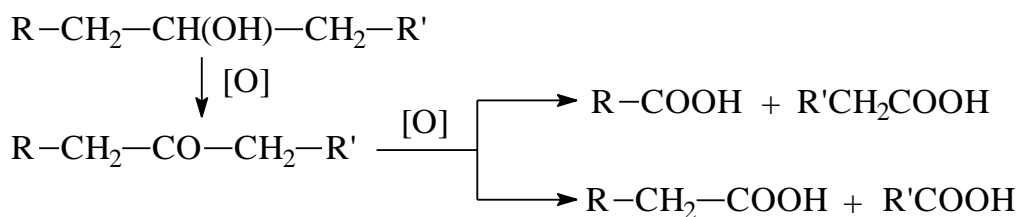


Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая) кислота является сырьем для синтеза *противотуберкулезных* препаратов. *Никотиновая кислота (β -пиридинкарбоновая кислота) – витамин PP.*

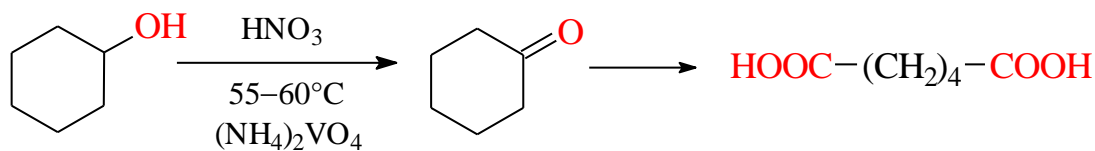
Никотиновую кислоту можно также получить окислением хинолина:



Окисление алифатических кетонов и вторичных спиртов хромовой смесью или азотной кислотой идет по правилу **Попова – Вагнера**:



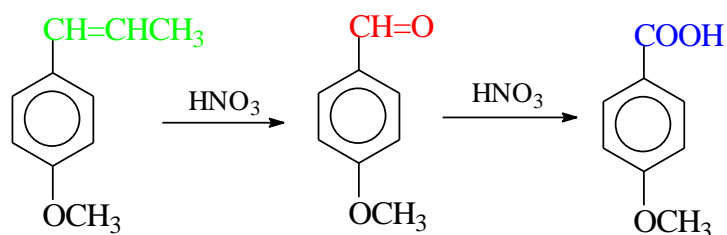
– *Циклогексанол* превращается в адипиновую кислоту под действием 50%-ной азотной кислоты в присутствии ванадата аммония с выходом 60%:



2.9.6. Окисление непредельных углеводородов

1) **Окисление алкенов** идет очень легко. Значительно труднее окислить его на стадии синтеза гликолей и альдегидов. В качестве окислителей применяют: мягкое и жесткое окисление перманганатом калия, озонирование, окисление азотной кислотой и др.

Например, окислением **азотной кислотой** можно получить из **анетол** **анисовый альдегид и кислоту**:

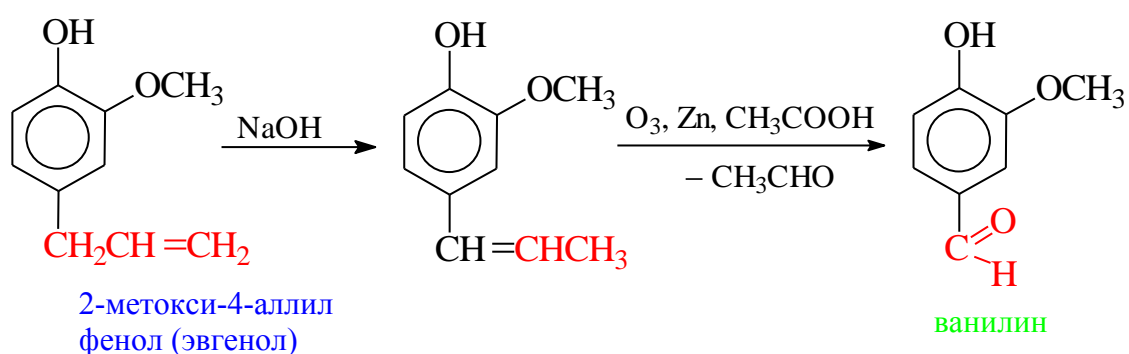


Озонирование является общим методом окисления непредельных соединений до **альдегидов, кетонов и кислот**.

Концентрация озона при окислении алкенов обычно составляет 14–15%. Более высокую концентрацию используют при окислении ароматических колец и соединений с сопряженными двойными связями.

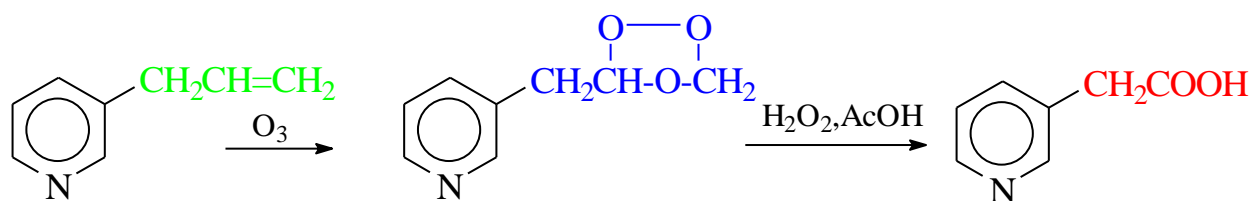
В качестве **растворителей** используют ледяную уксусную кислоту, воду, метанол, метилхлорид, четыреххлористый углерод, фтортрихлорметан и др.

При получении альдегидов к реакционной смеси добавляют цинк и уксусную кислоту для восстановительного расщепления озонида. Озонирование **изоэвгенола** приводит к получению **ванилина**. Эвгенол и ванилин являются душистыми веществами: эвгенол имеет запах гвоздики, а ванилин – ванили.



При получении кислот гидролиз озонидов проводят в присутствии окислителей (лучше всего перекиси водорода).

Из 3-аллилпиридина с количественным выходом получается 3-пиридилуксусная кислота:



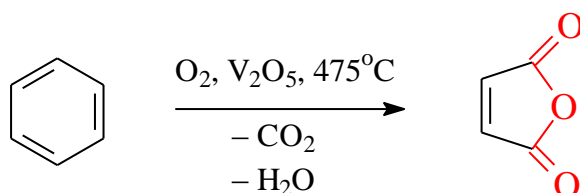
2.9.7. Окисление ароматического цикла

Ароматические циклы достаточно устойчивы к окислению, поэтому для их окисления до карбоновых кислот необходимо энергичное воздействие таких *сильных окислителей*, как бихроматы в серной или уксусной кислотах, $KMnO_4$ в щелочной или кислой среде, HNO_3 , кислорода в присутствии эффективных катализаторов.

Электроноакцепторные *заместители* стабилизируют ароматическое кольцо, а электронодонорные облегчают процесс окислительного разрушения.

Таким образом получают малеиновый и фталевый ангидриды, антрахинон и некоторые другие соединения. Для синтеза химико-фармацевтических препаратов из перечисленных соединений наибольшее значение имеет малеиновый ангидрид.

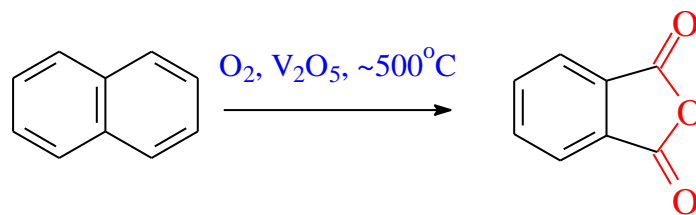
Окисление бензола воздухом в паровой фазе приводит к образованию *малеинового ангидрида*:



Реакция протекает при *высокой температуре* в присутствии *катализатора*. *Выход* продукта составляет около 60%. В качестве *побочных продуктов* образуются *n*-бензохинон и углекислый газ.

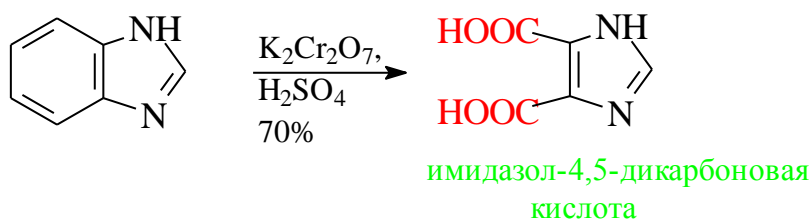
Катализатором может служить пятиокись ванадия (V_2O_5). Однако наибольший выход малеинового ангидрида достигается на сложных катализаторах (смеси окислов или солей ванадия, молибдена и некоторых других металлов, нанесенных на пемзу или силикагель).

Окисление нафталина приблизительно в тех же условиях приводит к образованию *фталевого ангидрида*:



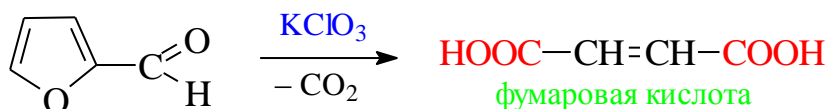
В качестве *побочного продукта* образуется малеиновый ангидрид.

Окисление бензольного кольца бихроматом в кислой среде, например, при получении *имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты* (синтез *тимизола*):



Процесс ведут при нагревании реакционной массы до 85–90°C.

Окисление фурфурола хлоратом натрия до fumaric acid с выходом около 60%:



2.9.8. Особенности техники безопасности при проведении процессов окисления

Многие процессы окисления, особенно при проведении их в паровой фазе, являются *взрыво- и пожароопасными*.

В связи с этим на аппаратах, в которых перерабатываются взрывоопасные смеси, устанавливают *предохранительные мембраны*, а на соответствующих трубопроводах – *огневзрывопредохранители*. Процессы, связанные с опасностью самовозгорания, проводят в токе азота или иного *инертного газа*.

Многие вещества, используемые в процессах окисления, являются опасными. Следует обращать особое внимание на сильную *токсичность озона* (ПДК в воздухе 1 мг/м³).

При применении в качестве растворителя азотной кислоты следует предусматривать очистку от окислов азота выхлопных газов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пассет, Б. В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ: учебник. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 376 с.
2. Органическая химия: основной курс / А.Э. Щербина, Л.Г. Матусевич – Минск: Новое знание. М.: ИНФРА-М, 2013. – 640 с.
3. Органическая химия: учеб. для вузов: в 2 кн. / В. Л. Белобородов [и др.]; под общ. ред. Н. А. Тюкавкиной. – М.: Дрофа, 2002. – Кн. 1: Основной курс. – 640 с.
4. Органическая химия. Реакционная способность основных классов органических соединений: учеб. пособие для студентов химико-технологических специальностей / А. Э. Щербина и [др.]. – Минск: БГТУ, 2000. – 615 с.
5. Травень, В. Ф. Органическая химия: учеб. для вузов: в 2 т. / В. Ф. Травень. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – Т. 1. – 727 с.
6. Травень, В. Ф. Органическая химия: учеб. для вузов: в 2 т. / В. Ф. Травень. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – Т. 2. – 582 с.
7. Нейланд, О. Я. Органическая химия. – М.: Высшая школа, 1990. – 412 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Биологически активные вещества.....	3
2. Методы синтеза органических соединений в химической технологии биологически активных веществ.....	8
2.1. Методы синтеза органических нитросоединений в химической технологии биологически активных веществ.....	8
2.2. Процессы нитрозирования и диазотирования в химической технологии биологически активных веществ.....	25
2.3. Процессы сульфирования в химической технологии биологически активных веществ.....	36
2.4. Методы синтеза органических галогенидов в химической технологии биологически активных веществ.....	51
2.5. Процессы замещения функциональных групп в молекуле органического соединения.....	69
2.6. Процессы алкилирования в химической технологии биологически активных веществ.....	85
2.7. Процессы ацилирования в химической технологии биологически активных веществ.....	100
2.8. Методы восстановления в химической технологии биологически активных веществ.....	115
2.9. Методы окисления в химической технологии биологически активных веществ.....	136
Литература.....	149

Учебное издание

Каток Ядвига Марьяновна

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Тексты лекций

Редактор Р. М. Рябая

Компьютерная верстка

Корректор

Издатель:

УО «Белорусский государственный технологический университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/227 от 20.03.2014.

Ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск.