

Б.В. Пассет

Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ

УЧЕБНИК
для вузов

СЕРИЯ



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
ГЭОТАР-МЕД



Рецензенты:

Профессор химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета доктор химических наук *Р.Р. Костиков*

Профессор факультета тонкого органического и микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института доктор химических наук *С.М. Рамиш*

Профессор технологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета низкотемпературных и пищевых технологий доктор технических наук *В.С. Колодяжная*

Доцент факультета тонкого органического и микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института кандидат химических наук *В.В. Шабуров*

Пассет Б.В.

П19 Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ (БАВ): Учебник. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 376 с. — (Серия «XXI век»).

ISBN 5-9231-0225-0

Книга является первой попыткой изложения химии и технологии продуктов тонкого органического синтеза применительно к практике химического синтеза лекарственных веществ. Материал классифицирован по целевым продуктам (методы синтеза нитропродуктов, органических галогенидов, сульфокислот и сульфохлоридов, диазо- и нитрозосоединений и т. д.). Весь материал дан на примерах синтеза лекарственных веществ и полупродуктов для них.

Книга рекомендована в качестве учебника для студентов, специализирующихся в области химической технологии биологически активных соединений. Она будет полезна для студентов и аспирантов, специализирующихся в области технологии продуктов тонкого органического синтеза, и для работников химико-фармацевтических предприятий и научных учреждений.

УДК 661.12.091.3(075.8)
ББК 35.66я 73

Напечатано в Российской Федерации.

Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.

ISBN 5-9231-0225-0

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002
© Пассет Б.В., 2002

ПРЕДИСЛОВИЕ

Химический синтез биологически активных соединений и, в частности, химический синтез лекарственных веществ и витаминов является наиболее сложной областью тонкой химической технологии. Многоэтапность синтезов, относительно малый тоннаж выпускаемой продукции, высокий материальный индекс производства, особые требования к чистоте продуктов, отсутствию в них даже малых токсичных примесей, требования к стабильности продуктов при хранении, жесткая регламентация качества готовых продуктов по многим показателям (в соответствии с Государственной фармакопеей) создают особую специфику этого раздела органического синтеза. Многие методы органического синтеза, сравнительно редко встречающиеся в других отраслях химической промышленности, довольно часто используются в синтезе БАВ (например, окисление по Оппенауэру, восстановление металлическим натрием, сульфирование и сульфатирование с помощью комплексов серного ангидрида, нитрование ацидофобных гетероциклических соединений и др.). Между тем, учебники, учебные пособия и даже технические монографии по основным процессам химического синтеза БАВ отсутствуют. В связи с этим нам казалось целесообразным написать учебное пособие по методам органического синтеза, где весь материал дан на примерах из области химического синтеза БАВ и при этом показана связь теории и лабораторной практики с основными аспектами осуществления рассматриваемых реакций в промышленности.

Поскольку практически все приводимые в учебнике примеры взяты из практики синтеза лекарственных веществ и витаминов, предлагаемая книга одновременно будет полезна для изучения курсов химической технологии лекарственных веществ и витаминов.

Предмет «Основные процессы химического синтеза БАВ» является специальным курсом, который основан на знании студентами общей и неорганической, органической, физической химии, процессов и аппаратов химической технологии и ряда других дисциплин, изучаемых студентами на I—III курсах.

Изучение студентами «Основных процессов химического синтеза БАВ» специализирует их как будущих инженеров химиков-технологов по химическому синтезу биологически активных соединений, развивает профессиональное химическое и инженерное мышление студентов, обеспечивает знание и понимание основных химических методов, используемых в промышленном синтезе биологически активных соединений, а также их внутренних закономерностей и технологических особенностей.

Поскольку номенклатура синтетических и полусинтетических БАВ огромна и постоянно обновляется, курс построен на изучении типовых химических процессов, наиболее часто встречающихся в промышленном синтезе лекарственных веществ и витаминов. Из таких типовых процессов может быть составлен многостадийный синтез практически любого биологически активного вещества, что заставляет классифицировать изучаемые процессы по технологическому признаку (по целевому продукту).

Основными задачами настоящей дисциплины являются:

- изучение внутренних закономерностей и технологических особенностей основных реакций, используемых в синтезе лекарственных веществ и витаминов и других БАВ, при получении которых используются химические методы;

- изложение современных и перспективных путей химического синтеза промежуточных продуктов для получения БАВ с учетом экономической и технической целесообразности, безопасности введения процесса, охраны окружающей среды, создания предпосылок для полной механизации и автоматизации процесса;

- ознакомление с требованиями к аппаратуре для проведения таких процессов;

- ознакомление с путями использования, регенерации и обезвреживания отходов производства.

Изложенная в учебнике лекционная часть курса должна закрепляться практическими и лабораторными занятиями.

Я хотел бы выразить признательность за полезные советы и обсуждение книги моим коллегам, особенно проф. Р.Р. Костинову (Санкт-Петербургский университет), доц. В.В. Шабурову и проф. С.М. Рамшу (Санкт-Петербургский технологический институт), проф. В.С. Колодязной (Санкт-Петербургский университет низкотемпературных и пищевых технологий). Автор глубоко благодарен ректору Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии проф. Г.П. Яковлеву, чья поддержка и помощь способствовали появлению этого учебника. Я также очень признателен О.Б. Суворовой-Щенниковой и Т.А. Горлиной за их труд по подготовке рукописи к печати.

Все критические замечания и рекомендации по содержанию учебника будут приняты автором с благодарностью.

Проф. Б. В. Пассет

ВВЕДЕНИЕ

Основные проблемы синтеза новых лекарственных веществ

Подавляющая часть лекарственных веществ и все витамины представляют собой сложные органические вещества. Значительную часть биологически активных веществ получают путем химического синтеза. За последние годы в химической технологии лекарственных веществ достигнуты большие успехи. Появились новые препараты, новые методы синтеза химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков, открыты новые закономерности между их строением и биологической активностью, разработаны методы анализа, позволяющие следить за ходом синтеза лекарственного вещества и управлять им таким образом, чтобы получить нужный продукт с высоким выходом и необходимого качества.

По состоянию на конец декабря 1997 г. в мире производилось около 2500 лекарственных субстанций, а объем их выпуска в стоимостном выражении превысил 10 млрд долларов США. Появилась большая группа фирм, занимающихся лишь производством и поставкой промежуточных продуктов тонкого органического синтеза для получения активных лекарственных субстанций. В 1998 г. таких промежуточных соединений предлагалось уже около 10 000.

За последнее десятилетие сумма продаж медикаментов утроилась и составляет сейчас более 300 млрд долларов США.

Фармацевтический рынок России насчитывает в настоящее время около 10 000 лекарственных препаратов как отечественного, так и зарубежного производства. Анализ «Регистра лекарственных средств России» показывает, что более 70% перечисленных субстанций получают путем химического синтеза.

Однако поиск новых препаратов не становится от этого менее широким или менее упорным. Во всех промышленно развитых странах ассигнования на научно-исследовательские работы растут как в абсолютном денежном выражении, так и в процентах к прибылям.

По ведущим химико-фармацевтическим фирмам численность людей, занятых в научных исследованиях, составляет более 10% от общего числа работников фирмы. Значительно выросла также и стоимость исследований.

Расходы на НИОКР американских химико-фармацевтических фирм за 10 лет (с 1985 до 1995 г.) выросли с 4 млрд до 10,5 млрд долларов. В США и Японии, которые являются мировыми лидерами в области разработки и

производства новых лекарственных средств, на организацию и проведение НИР в этой области тратится ежегодно около 3% валового национального продукта.

Среди трудностей поиска новых лекарственных препаратов можно выделить следующие. Для лечения многих заболеваний найдены настолько высокоэффективные препараты, что синтезировать вещества, обладающие заметным преимуществом, очень трудно. Современные новые лекарственные препараты являются продуктами сложных многостадийных синтезов. Поскольку четкая зависимость между строением и биологической активностью вещества еще не сформулирована, для создания нового лекарственного препарата необходимо провести синтез и изучение многих (иногда нескольких тысяч) веществ с предполагаемой биологической активностью. Осложняют выпуск нового препарата и высокие требования по токсичности, тератогенности, стабильности при хранении, патентной чистоте, отсутствию микробной загрязненности и т. д.

Общий прогресс науки и техники открывает новые пути воздействия при лечении болезней. В частности, успехи диагностики открыли путь к созданию препаратов для профилактики и лечения заболеваний на самых ранних стадиях. С другой стороны, это потребовало создания новых диагностических средств (рентгеноконтрастные вещества и т. п.). Увеличение контингента лиц пожилого и престарелого возраста привело к необходимости поиска специальных, так называемых щадящих, средств лекарственной терапии. Снижение детской смертности приводит к появлению значительного числа детей с врожденными дефектами, которые требуют постоянной поддерживающей терапии и соответствующих лекарственных средств. В результате прогресса медицинских наук появилась потребность в лекарствах для лечения заболеваний, которые ранее считались не поддающимися химиотерапии (злокачественные новообразования, нервно-психические заболевания и др.). Успехи науки привели также к необходимости создания специальных биологически активных препаратов — для человека в космосе, для работы в условиях радиации, для решения проблемы пересадки органов и т. д.

Длительное применение лекарственных веществ вызывает появление устойчивых к их действию форм болезнетворных бактерий. Это требует создания новых лекарств с новым механизмом действия.

Постоянная миграция населения, развитие транспортных средств создали условия для чрезвычайно быстрого распространения инфекционных заболеваний по всему миру.

Постоянные стрессовые ситуации, загрязнение окружающей среды, другие факторы риска, неконтролируемое употребление лекарств (самолече-

ние) также создают условия для возникновения психических, сердечно-сосудистых, раковых и ряда других заболеваний.

Кроме того, следует иметь в виду, что промышленность выпускает лекарственные средства не только для удовлетворения потребностей здравоохранения, но также и для сельского хозяйства (ветеринарные средства и кормовые добавки), и для пищевой промышленности (пищевые добавки, корригенты запаха и вкуса, подсластители и т. п.).

Некоторые особенности имеет и витаминная отрасль, ее продукция необходима для профилактики и лечения заболеваний. Витаминная продукция широко используется в сельском хозяйстве и пищевой промышленности, в биотехнологии для питания продуцентов, в качестве исходного сырья для синтеза лекарственных веществ с новыми свойствами.

Таким образом, работа в области создания новых и улучшения технологии имеющихся синтетических лекарственных средств проводится и будет проводиться в очень широком масштабе, а для осуществления такой работы необходима целая армия специалистов, в совершенстве владеющих основными методами синтеза лекарственных соединений.

Быстрое обновление номенклатуры лекарственных средств, сравнительно небольшой объем и высокий материальный индекс производства делают совершенно необходимым для каждого работника химико-фармацевтической промышленности знание химических и физических свойств перерабатываемых веществ и физико-химических особенностей процесса, так как только при этом условии возможно постоянное совершенствование существующих и освоение новых производств.

В части знания химических и физических свойств перерабатываемых веществ для химика-технолога наибольшее значение имеет понимание связи реакционной способности и строения перерабатываемых веществ, что позволяет ему предвидеть возможные направления реакции, а также решать вопрос о замене одного вида сырья другим.

Знание физико-химических особенностей процесса позволяет выбрать оптимальные условия его проведения, обеспечивающие максимальный выход и наилучшее качество готового продукта. В этой части особое значение имеет знание механизма, по которому осуществляется химическое превращение, и законов изменения скорости реакции, что в конечном итоге определяет степень превращения сырья в целевой продукт.

ГЛАВА 1

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА — НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ЕГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

1.1. Математическое моделирование

Тонкий органический синтез, вершиной которого является синтез лекарственных веществ и витаминов, характеризуется, как правило, многостадийностью и сложностью протекающих процессов. Во многих случаях детальный ход процесса бывает трудно предвидеть, а выделение и очистка продуктов часто бывает сложнее их синтеза. Это позволило одному из крупнейших ученых нашего времени Р.Б. Вудворду (1917–1979), лауреату Нобелевской премии (1965), разработавшему и осуществившему синтез таких биологически активных соединений, как хинин, кортизон, хлорофилл, витамин B_{12} и другие, заметить: «Предсказание того пути, по которому реакция направится в действительности, часто очень затруднительно. Здесь еще играет роль искусство ученого, но для дальнейшего развития науки открыт широкий простор. Химики всегда должны стремиться полностью исчерпать возможности любых экспериментальных методов и средств, которые смогут дать им более обширные и более глубокие сведения о производимых ими операциях». Очевидно, что в этой, как и в других областях органической химии, количественный подход к описанию наблюдаемых явлений имеет громадное значение. Однако из-за сложности изучения одновременно протекающих реакций процесс часто рассматривают упрощенно, применительно к узкой локальной области изменения технологических параметров.

Между тем, четкое количественное описание процесса синтеза того или иного соединения позволяет глубже вникнуть в механизм его образования, выявить ряд новых, часто общих для многих процессов, закономерностей, предложить новые методы синтеза или значительно улучшить существующие.

Анализ химических процессов на современном уровне обычно включает некоторую форму математического моделирования. Преимущества аналитического подхода к количественному изучению сложных химических процессов заключаются прежде всего в том, что такой подход позволяет составить математическое описание не одного, а целого класса однотипных процессов и распространить результаты исследования на большую группу реакций.

Развитие биоорганической химии, как и других наук, приводит к разобщению наблюдаемых явлений от опыта чувственного восприятия и от интуиции исследователя, опирающейся на теорию. Это неизбежно, так как наука в наши дни изучает главным образом внутреннюю сущность явлений, а не внешние их признаки, которые могут фиксироваться органами чувств. Вычислительная машина (компьютер) придает современному экспериментальному исследованию новые формы именно в силу того, что возвращает исследователю непосредственность чувственного восприятия и обостряет интуицию.

Использование компьютерной техники в научных исследованиях увеличивает необходимость творческого участия человека в проведении эксперимента, так как только человек может отыскать ассоциации в среде понятий, не обладающих очевидной общностью.

Для исследования химических процессов с помощью вычислительной техники необходимо иметь их математическое описание, математическую модель. Математическая модель, разработанная на основе правильных представлений о механизме и кинетике процесса, в свою очередь, позволяет предсказать поведение объекта исследования и является надежным средством изучения внутренних взаимосвязей процесса. Математическое моделирование дает четкий и надежный критерий для опровержения гипотез, неадекватных реальному процессу, а значит, не отражающих его внутреннюю структуру.

Сложность экспериментального исследования кинетики процессов тонкого органического синтеза делает особенно важным использование всех возможностей, заключенных в математическом эксперименте. Главной целью математизации химической кинетики должно быть повышение эффективности решения ее задач и нахождения механизмов реакций. Очевидно при этом, что строгая постановка задач химической кинетики вовсе не подразумевает учет всех факторов, определяющих тот или иной процесс химического превращения. Речь идет лишь о достаточно строгом разделении факторов на существенные и несущественные.

Цель заключается в том, чтобы составить разумную математическую модель процесса и на ее основе разработать рациональную схему расчета

реакций. Модель должна учитывать все характерные черты процесса и способ его осуществления, но не быть перегруженной деталями. В противном случае, анализ и расчет процесса станут невозможными или нецелесообразными.

Следует помнить, что математика в данном случае используется для описания реального мира. Любая последовательность математических символов, которая записана в математической модели, является последовательностью утверждений о сущности физических и химических явлений, протекающих в действительности. Поэтому в составлении и исследовании математической модели органического синтеза основная роль должна принадлежать химику, а не математику, знакомому с химией.

Во многих случаях аналитический подход к составлению математического описания процесса оказывается нецелесообразным вследствие отсутствия достаточных данных о механизме, кинетике и термодинамике процесса и жесткого ограничения времени и средств на исследование.

В этом случае пользуются экспериментально-статистическим подходом к составлению математического описания химического процесса, что требует значительно меньших затрат времени на определение параметров уравнений. Многочисленные методы планирования экстремального эксперимента позволяют относительно легко и быстро рассчитать на основании ограниченных экспериментальных данных оптимальные для выбранных граничных условий значения технологических параметров. Однако полученная модель применима только к тому объекту, на котором проводился эксперимент, и не позволяет установить связь параметров уравнений с внутренними закономерностями изучаемого процесса. Кроме того, такая статистическая модель может быть использована только для исследования единичного рассматриваемого процесса в заранее выбранных граничных условиях. В этом смысле эвристичность такой эмпирико-статистической модели невысока.

1.2. Корреляционные соотношения

Во многих случаях большую помощь в предсказании реакционной способности интересующего нас соединения или скорости реакции могут оказать эмпирически установленные корреляционные уравнения (соотношения). Большая часть корреляционных соотношений отражает принципы линейности свободных энергий (ЛСЭ).

Принцип ЛСЭ основан на двух основных допущениях:

1) изменение свободной энтальпии реакции, вызванное изменением растворителя, температуры, заместителя и т. п. факторами можно представить в виде суммы составляющих, каждая из которых отвечает взаимодействию определенного типа;

2) каждую из этих составляющих можно охарактеризовать универсальной константой, значение которой определяется в ряду однотипных реакций с достаточно легко измеряемыми характеристиками.

К числу наиболее важных для органика-синтетика корреляционных соотношений следует отнести **уравнение Гаммета** для *мета*- и *пара*-замещенных ароматических соединений (*m*- и *p*-ХС₆H₄У)

$$\lg(k/k_0) = \rho\sigma,$$

где k_0 — константа скорости или константа равновесия при X = H;

k — соответствующая константа при замещении атома водорода группой X;

ρ — константа, характеризующая данную реакцию в данных условиях;

σ — константа, характеризующая заместитель X.

Величина ρ принята равной 1 для диссоциации *мета*- и *пара*-замещенных бензойных кислот в воде при 25 °С, после чего были рассчитаны величины $\sigma_{\text{мета}}$ и $\sigma_{\text{пара}}$. Получив набор величин σ , можно найти величины ρ для других реакций по скоростям только для двух X-замещенных соединений с известными значениями σ для каждого X. Практически для расчета ρ используют не менее 4-х величин с подходящим интервалом значений, что связано как с ошибкой эксперимента, так и с неточностью метода. Рассчитав величину ρ и зная величины σ для других групп, можно предсказывать скорости реакций до их проведения.

По отношению к *о*-расположенным заместителям такой подход обычно не оправдывается.

Показано, что уравнение Гаммета применимо для многих физических измерений, включая частоты в ИК-спектрах и химические сдвиги в спектрах ЯМР.

Для хорошей корреляции важно, чтобы в пределах рассматриваемой серии реакций механизм их не менялся.

Положительные величины σ указывают на электроноакцепторные группы, а отрицательные — на электронодонорные.

Уравнение Гаммета — не единственное линейное соотношение свободных энергий. Весьма полезным для технологических целей является уравнение Грюнвальда—Уинштейна, связывающее величину константы скорости с характеристикой растворителя. Уравнение Бренстеда связывает кислотность и катализ. **Уравнение Тафта** для алифатических соединений

аналогично уравнению Гаммета и учитывает пространственное влияние заместителей.

Линейные соотношения свободных энергий могут дать информацию о механизмах реакций. Так, если величина $\lg(k/k_0)$ линейно связана с подходящей константой σ , то вероятно, что все реакции данной серии проходят по одному механизму. Плавная кривая указывает на постепенное изменение механизма, а две пересекающиеся прямые — на его резкое изменение. Нелинейные зависимости могут иметь и другие причины, например, наличие побочных реакций. Определенную информацию дают также знак и величина ρ . Большие отрицательные величины ρ указывают на электронодефицитность реакционного центра, что, в свою очередь, может говорить о зарождающемся карбкатионе. Положительные величины ρ , как правило, связаны с образованием на реакционном центре в переходном состоянии отрицательного заряда. Реакции, включающие циклические переходные состояния, характеризуются очень малыми величинами ρ .

1.3. Механизмы реакций и методы их установления

1.3.1. Требования к механизму реакции

Истинный путь, по которому протекает химическая реакция, называют механизмом этой реакции.

Механизм реакции есть совокупность составляющих реакцию элементарных процессов.

Механизм включает данные о том, какие связи разрываются и в каком порядке, из скольких стадий состоит реакция, каковы относительные скорости каждой стадии и т. д.

Поскольку предполагаемый механизм должен учитывать все имеющиеся факты, то с обнаружением новых данных наши представления о механизме реакции могут меняться.

В настоящее время для большинства реакций можно написать общий механизм с достаточной степенью достоверности, однако нет ни одного механизма, который был бы известен полностью до тончайших подробностей. Последние почти всегда остаются неясными.

В некоторых случаях для одной и той же реакции предложены несколько конкурентных вариантов механизмов, которые объясняют известные факты с приблизительно одинаковой степенью достоверности.

Для технологических целей, т. е. для разработки реальных условий синтеза целевого продукта, особое внимание следует уделять предсказательной способности механизма, возможности использования механизма для предсказания результата процесса при изменении значений его технологических параметров.

Очевидно, что для качественной и количественной оценки химического процесса и разработки конкретных путей его совершенствования знание механизма процесса (хотя бы в том или ином приближении) необходимо. Поскольку, как правило, имеется несколько гипотез о механизме процесса, то следует обсудить вопрос о степени соответствия этих гипотез реально наблюдаемым фактам. Наиболее полный анализ может быть проведен путем составления и параметрического исследования математических моделей процесса, соответствующих различным гипотезам о механизме. Однако этот путь дискриминации гипотез не всегда возможен.

Оценку правильности принятого механизма можно провести по нескольким общепринятым критериям:

1. Механизм должен объяснять образование продуктов реакции. Предполагаемый механизм не может считаться верным, если он не позволяет предсказать образование продуктов хотя бы приблизительно в том соотношении, которое наблюдается экспериментально. Механизм должен объяснять стереохимию реакции (если продукты существуют в различных стереоизомерных формах), воспроизводиться на веществах иного изотопного состава, объяснять наблюдаемый кинетический изотопный эффект или отсутствие такового и т. п.

2. Наличие промежуточных продуктов желательно доказать экспериментально. В любом случае постулируемый промежуточный продукт должен приводить к образованию целевого продукта в условиях реакции. При этом скорость образования целевого продукта из промежуточного не должна противоречить наблюдаемой общей скорости процесса. (Например, скорость образования целевого продукта из промежуточного не может быть меньше скорости образования продукта из исходного сырья в тех же условиях.)

3. Механизм должен объяснять влияние изменений условий реакции на ее скорость и состав продуктов.

Тут мы подходим к необходимости оценки реакционной способности веществ, так как механизм всегда бывает справедлив не для одного, а для большой группы однотипных соединений.

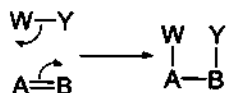
Для оценки реакционной способности могут использоваться различные методы: корреляционный анализ (см. выше), метод конкурирующих скоростей и др. Таким образом, исследование кинетики процесса является частью исследования его механизма.

В зависимости от того, каким образом разрывается химическая связь при взаимодействии участвующих в реакции веществ, все механизмы реакций можно разделить на три типа:

1. Если при разрыве связи оба электрона, осуществляющие связь между атомами, остаются на одном из фрагментов, механизм называют гетеролитическим. Такие реакции обычно включают ионные интермедиаты (промежуточные продукты), хотя это и не является обязательным.

2. Если при разрыве связи электронная пара разрывается так, что образуются фрагменты, каждый из которых несет по одному электрону, механизм называют гомолитическим (свободнорадикальным).

3. Имеется третий тип механизма, при котором электроны движутся по замкнутому кольцу. В этих реакциях не образуются интермедиаты, ионы или свободные радикалы, и невозможно сказать, спарены или неспарены движущиеся электроны. Реакции с механизмом такого типа называют перидиклическими (синхронными):



В соответствии с вышеизложенным все реакции по типу механизма можно чисто формально разделить на шесть групп:

- 1) замещение (электрофильное, нуклеофильное, радикальное);
- 2) присоединение по кратным связям (электрофильное, нуклеофильное, радикальное, синхронное);
- 3) отщепление (гетеролитическое, перидиклическое);
- 4) перегруппировки (миграция атома или группы атомов);
- 5) окисление и восстановление;
- 6) различные сочетания 1+5.

Поскольку излагаемый учебный курс является специальным технологическим, то мы будем пользоваться не химической классификацией по типу механизма, а технологической — по целевому продукту. С этих позиций все основные промышленно важные реакции целесообразно разбить на три группы:

- методы введения в молекулу органического соединения новых функциональных групп (реакции сульфирования, нитрования, галогенирования и т. п.);
- методы превращения функциональных групп (диазотирование, восстановление, окисление и т. п.);
- методы изменения углеродного скелета молекулы (алкилирование, ацилирование и т. д.).

1.3.2. Термодинамические условия осуществления реакций

Для того чтобы реакция прошла с получением высокого выхода целевого продукта, необходимо, чтобы свободная энергия продуктов была меньше свободной энергии реагентов, то есть значение ΔG должно быть отрицательно, так как система стремится к состоянию с наименьшей возможной потенциальной энергией. Свободная энергия складывается из двух компонентов: энтальпии¹ H и энтропии² S , связанных уравнением:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S.$$

Функция $(\Delta G = \Delta H - T\Delta S)_{\text{сист}}$ настолько часто встречается в термодинамических уравнениях и расчетах, что она получила специальное наименование и обозначение. Она называется изменением свободной энергии Гиббса для замкнутой системы при постоянных температуре и давлении. В общем случае свободной энергией Гиббса называют функцию: $G = H - TS$.

Изменение энтальпии является по существу разностью энергий связей реагентов и продуктов. Изменение энтальпии можно рассчитать, суммируя энергии всех разрывающихся связей и вычитая из этой суммы энергии всех образующихся связей, прибавив все изменения энергии резонанса, напряжения и сольватации.

Изменение энтропии совершенно иное, оно относится к разупорядочиванию системы. Чем менее упорядочена система, тем выше ее энтропия.

Природа предпочитает такие условия, при которых энтальпия низка, а энтропия высока. В соответствии с этим принципом в реагирующих системах энтальпия спонтанно (самопроизвольно) уменьшается, а энтропия спонтанно растет.

Влияние энтропии на большинство реакций мало, и возможность спонтанного протекания реакции зависит главным образом от энтальпии.

Однако в некоторых типах реакций доминирующим оказывается влияние энтропии, а не энтальпии.

Рассмотрим несколько примеров.

1. Как правило, жидкость имеет более низкую энтропию, чем газ, так как молекулы в газовой фазе имеют больше степеней свободы. В твердой

¹ Энтальпия (гр. *enthalpō* — нагреваю) — функция, однозначно определяющая состояние физической системы в термодинамике.

² Энтропия (гр. *en* — в, *entro* — поворот, превращение) — величина, характеризующая тепловое состояние системы, мера внутренней неупорядоченности системы, при необратимых процессах S возрастает.

фазе энтропия, конечно, еще ниже, чем в жидкости. Поэтому любая реакция, в которой все реагенты жидкие, а один или несколько продуктов газообразные, термодинамически выгодна (S возрастает).

2. В тех реакциях, где число молекул продуктов и реагентов одинаково ($A + B \rightarrow C + D$), влияние энтропии обычно мало. Однако если в результате реакции число молекул увеличивается ($A \rightarrow B + C$), наблюдается большой выигрыш в энтропии, так как чем больше молекул, тем больше вариантов их расположения в пространстве. Таким образом, реакции, идущие с увеличением числа молекул, термодинамически выгодны за счет увеличения энтропийного фактора. Напротив, для спонтанного прохождения реакций, где число молекул уменьшается, необходимо достаточное уменьшение энтальпии, которое перекрывало бы нежелательное изменение энтропии.

3. Реакции рассмотренного типа ($A \rightarrow B + C$) обычно невыгодны из-за слишком большого роста энтальпии. Однако они могут проходить при высоких температурах, так как изменение энтальпии не зависит от температуры, $T\Delta S$ с ростом температуры будет расти ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$).

4. Молекулы с открытой цепью обладают большей энтропией, чем соответствующие циклические молекулы, так как допускают большее число возможных конформаций. Поэтому раскрытие цикла всегда означает выигрыш в энтропии, а замыкание цикла — ее потерю.

Расчеты простых равновесий, связанных только с одной реакцией, сравнительно легко осуществимы. Однако в действительности данная система может реагировать по нескольким направлениям. Для решения вопроса о преимуществах того или иного направления реакции Эллингхем предложил диаграммы зависимости G от T для всех возможных реакций между данными реагентами. Наиболее вероятными будут те направления превращений, которым соответствуют наименьшие значения ΔG . Если кривые $\Delta G \rightarrow T$ пересекаются, то при температуре, соответствующей точке пересечения, обе реакции будут термодинамически равновероятными. При всех остальных температурах более вероятная реакция соответствует ниже расположенной кривой.

Разумеется, подобные диаграммы ничего не говорят о скоростях реакций, но всегда реакции, отвечающие более высоким кривым, представляют меньший практический интерес.

1.3.3. Кинетические условия реакций

Отрицательная величина ΔG является необходимым, но не достаточным условием для спонтанного протекания реакции (лат. *spontaneus* — самопроизвольный). Для того чтобы реакция произошла, необходима сво-

бодная энергия активации (ΔG^*). Подобно ΔG , величина ΔG^* состоит из энтальпийного и энтропийного членов:

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*.$$

Величину ΔH^* называют **энтальпией активации**; она представляет собой разность энергий исходных соединений и переходного состояния, включая энергию напряжения, резонанса и сольватации. Во многих реакциях к моменту достижения переходного состояния связи уже полностью или частично разорваны; необходимая для этого энергия и выражается величиной ΔH^* . Образование новых связей сообщает дополнительную энергию системе, но если это происходит после достижения переходного состояния, то дополнительная энергия может повлиять только на величину ΔH , но не ΔH^* .

Энтропия активации ΔS^* представляет собой разность энтропий исходного соединения и переходного состояния. Эта величина становится важной в тех случаях, когда для того, чтобы произошла реакция, две реагирующие молекулы должны приблизиться друг к другу в определенной ориентации. Энтропия активации ответственна также за трудность замыкания циклов с числом членов более шести. Хотя величина ΔS^* относительно невелика (много меньше ΔH^*), ее вклад в энергию активации достаточно заметен, так как величина ΔS^* умножается на абсолютную температуру T .

На ход реакции оказывают влияние многочисленные факторы. В их число входят, как мы уже отмечали, общее изменение свободной энергии, энергия активации. Большое значение имеет источник энергии (теплота, УФ- или ИК-излучение), молекулярная геометрия реагирующих веществ, использованный растворитель и т. д.

Выявление и учет этих факторов является необходимым условием для успешного планирования и выполнения синтеза; оно помогает решать многие практические вопросы, возникающие в процессе экспериментальной работы, например, стоит ли данную реакцию доводить до состояния равновесия или следует прервать ее раньше, какой должна быть полярность растворителя, какое пространственное строение должны иметь исходные вещества и т. п.

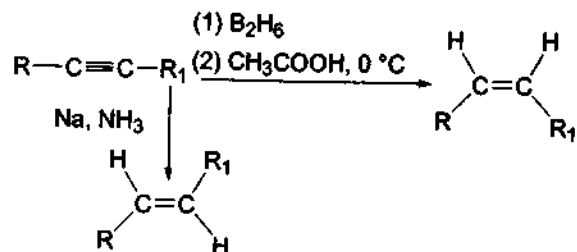
1.3.4. Стереоселективность

Реакция, которая приводит к преимущественному образованию одного из нескольких возможных пространственных изомеров, называется **стереоселективной**. Примеров стереоселективных реакций довольно много. Например, взаимодействие алкенов с галогенами приводит к получению *транс*-дигалогензамещенных продуктов. Аналогично, при взаимодействии

брома с ацетилендикарбоновой кислотой преимущественно образуется соответствующий *транс*-дибромид:

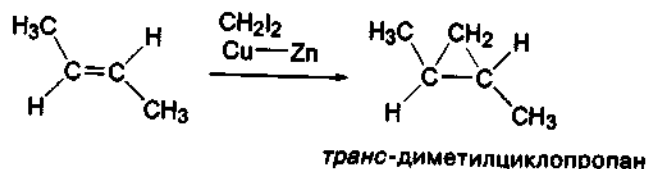
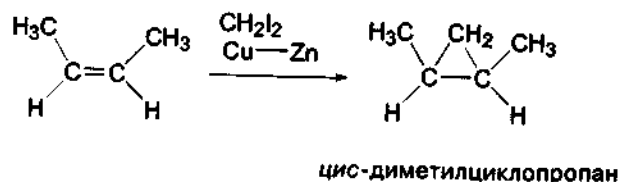


При восстановлении диалкилацетиленов гидридом бора образуется продукт *цис*-строения, а при восстановлении натрием в жидком аммиаке — *транс*:



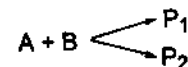
1.3.5. Стереоспецифичность

Реакции, в которых стереохимия продуктов реакции определяется стереохимией исходных соединений, называются **стереоспецифическими**. Ярким примером такой реакции является присоединение метиленовой группы по двойной связи *цис*- и *транс*-алкенов:



1.3.6. Кинетический и термодинамический контроль реакции

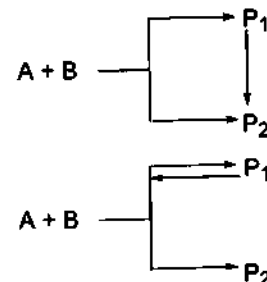
В некоторых случаях в результате протекания двух параллельных реакций в реакционной системе образуется два продукта P_1 и P_2 .



Если обе реакции необратимы, то соотношение количеств продуктов P_1 и P_2 зависит только от кинетики процесса и равно отношению скоростей их образования. В этом случае говорят о **кинетическом контроле реакции**. Определяющее влияние на результат будет оказывать температура и энергия активации, так как константа скорости определяется именно этими параметрами.

Предположим, что температурный коэффициент для реакции (1) равен 2, а для реакции (2) — 3. Допустим, что при 30°C скорости этих реакций равны 2 моль/ч. Если повысить температуру на 50°C (то есть $t_{\text{рк}} = 80^\circ\text{C}$), то скорость первой реакции возрастет в $2^5 = 32$ раза, а скорость второй — в $3^5 = 243$, что соответствует соотношению $P_1/P_2 = 7,6$, и выход P_1 составит 12%, а P_2 — 88%.

Если одна из реакций обратима или один продукт превращается в другой, то в реакционной массе будет происходить накопление термодинамически более устойчивого продукта:



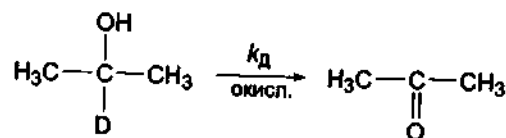
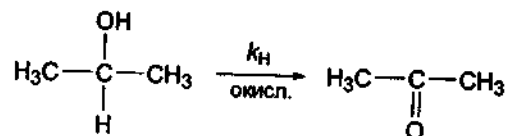
В этом случае говорят о **термодинамическом контроле реакции**.

1.3.7. Кинетические изотопные эффекты

Вскоре после того, как Юри с сотр. (1932) открыли дейтерий, было сделано предположение, что в определенных химических реакциях изотопы водорода ведут себя неодинаково. Эти рассуждения справедливы для любых изотопов, но эффект особенно велик в случае изотопов водорода,

для которых различие в массах наибольшее. Было доказано, что ковалентная связь с дейтерием значительно прочнее, нежели с протием (^1H), и реакция, в которой разрыв этих связей определяет скорость взаимодействия, должна быть более медленной в случае дейтерированного соединения.

Это явление известно как **первичный кинетический изотопный эффект (КИЭ)**, определяющийся соотношением констант двух реакций $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$. В соответствии с квантовомеханическими расчетами и экспериментальными данными значение КИЭ $= k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ колеблется в пределах 6–8.



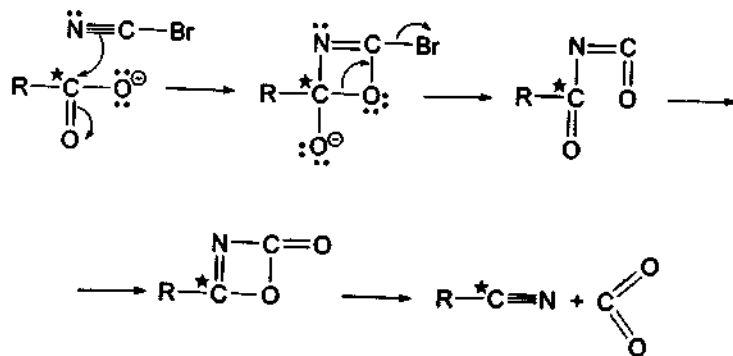
$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 7$$

В настоящее время изотопный эффект используют в качестве критерия разрыва связи с водородом в переходном состоянии реакции.

Еще одним видом КИЭ является изотопный эффект растворителя.

Очень полезную информацию о механизме реакции можно получить методом **изотопной метки**. Например, для решения вопроса о механизме реакции $\text{RCOO}^- + \text{BrCN} \rightarrow \text{RCN}$ использовали меченный ^{14}C реагент $\text{R}^{14}\text{COO}^-$ и показали, что продукт RCN был радиоактивным.

Этот результат исключил механизм замещения группы $-\text{COO}^-$ группой $-\text{CN}^-$:



1.3.8. Влияние растворителей

Большая часть процессов тонкого органического синтеза осуществляется в жидкой фазе, в среде растворителя или одного из реагентов. При этом в реакции участвуют не независимые молекулы реагирующих веществ, как мы изображаем это при написании уравнений реакций, а качественно отличные от них **сolvатные комплексы**. Среда реакции чрезвычайно важна для осуществления химического процесса. Растворители во многих случаях оказывают решающее влияние на ход реакции. Природа растворителя может влиять на тип реакции, ее селективность и стереоселективность, скорость. Это влияние обусловлено как физическими (температура кипения, дипольный момент и диэлектрическая проницаемость и т. п.), так и химическими свойствами растворителя и способностью его к физико-химическому взаимодействию с растворенными в нем веществами.

Растворимость вещества тем выше, чем больше его сходство с растворителем («подобное растворяется в подобном»). Поскольку при донорно-акцепторном взаимодействии с растворенным веществом растворитель выступает либо как кислота, либо как основание, для классификации растворителей может быть использован принцип «жестких» и «мягких» кислот и оснований (ЖМКО), сформулированный Р. Пирсоном. «Мягкие» основания — это донор, валентные электроны которого легко поляризуются; «жесткие» основания — это донорный атом низкой поляризуемости. «Жесткая» кислота — акцептирующий атом малого размера с высоким положительным зарядом и низкой поляризуемостью; «мягкая» кислота — акцептирующий атом с малым положительным зарядом и большой поляризуемостью. Согласно принципу ЖМКО «жесткие» кислоты предпочтительно координируются с «жесткими» основаниями, а «мягкие» кислоты — с «мягкими» основаниями. В применении к растворам принцип ЖМКО означает, что «жесткие» растворители сольватируют преимущественно «жесткие» субстраты, а «мягкие» — «мягкие» субстраты.

Обычно проведению реакции способствует перевод всех реагентов в раствор (гомогенная гомофазная реакция). Однако в отдельных случаях выгодно проводить реакцию в двух несмешивающихся фазах, переводя продукт в фазу без реагента.

Дипольный момент и диэлектрическая проницаемость связаны соотношением Клаузиуса–Моссотти. Полярные растворители, облегчающие разделение зарядов, благоприятствуют гетеролитическому расщеплению связи. Неполярные растворители благоприятствуют радикальным реакциям.

Температура кипения растворителя определяет температурный интервал проведения реакции.

Основность и кислотность растворителя часто определяют механизм реакции и сольватацию.

Например, сильноосновный тетрагидрофуран облегчает проведение магнийорганического синтеза, так как хорошо сольватирует металл. Растворители кислотного типа, способные отдавать протоны (вода, спирт, карбоновые кислоты), могут играть роль катализаторов, благоприятствующих протеканию реакций электрофильного типа с образованием карбатионов.

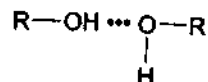
Все частицы, участвующие в реакции, взаимодействуют со средой (сольватируются). Различают два типа таких взаимодействий:

- универсальные (электростатические, индукционные, дисперсионные);
- химические или специфические (образование водородных связей, донорно-акцепторных комплексов, комплексов с переносом заряда и т. п.).

Мерой взаимодействия растворенной частицы со средой является **свободная энергия сольватации**, значение которой в зависимости от природы растворителя и частицы может меняться от единицы до сотен кДж/моль. Поэтому положение равновесия при проведении реакции в газовой фазе и в растворе будет существенно разным. Если молекулы АВ в растворе ионизируются и диссоциируют, то в системе присутствуют находящиеся в равновесии с ними контактные ионные пары $A^- \cdots B^+$, сольватно-разделенные ионные пары $A^- \cdots |S|B^+$ и так называемые свободные ионы, которые на деле окружены сольватной оболочкой большей или меньшей плотности. Кроме того, молекулы АВ могут быть склонны к самоассоциации, состав таких ассоциатов зависит как от природы и концентрации молекул АВ, так и от свойств растворителя.

В реакции $AB + C \rightarrow P$ могут участвовать все вышеперечисленные виды частиц. При этом реакция может одновременно идти как бы по разным «каналам». Однако скорости протекания реакции по разным «каналам» будут различны.

Например, ассоциация спиртов, обусловленная водородными связями,



так активирует реагент, что реакция с хлорангидридами протекает на порядок быстрее, чем с мономерными спиртами. Известно значительное (в 10^3 – 10^7 раз) ускорение реакций (S_N2) под действием апротонных растворителей (ДМФА, ДМСО) как в алифатическом, так и ароматическом ряду.

С ростом полярности и нуклеофильности среды параллельные реакции С- и О-алкилирования идут преимущественно по второму пути. Повышение полярности растворителя благоприятно влияет также на реакцию S_N2 , что дает ей преимущество перед протекающим $E2$ — элиминированием при действии щелочью на алкилгалогенид.

В тех случаях, когда реакции в растворах идут одновременно по нескольким «каналам», значение наблюдаемой константы скорости реакции зависит от соотношения констант скоростей отдельных «каналов» и в общем случае может не подчиняться уравнению Аррениуса.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СУЛЬФОКИСЛОТ И СУЛЬФОХЛОРИДОВ

2.1. Общие сведения о процессе. Значение сульфопроизводных в синтезе БАВ

Сульфированием в широком смысле этого понятия называют процессы, приводящие к вхождению в молекулу органического соединения сульфогруппы $-\text{SO}_3\text{H}$. В более узком смысле этого слова под сульфированием понимают процесс замещения атома водорода в органическом соединении сульфогруппой, осуществляемый путем обработки веществ различными сульфорирующими агентами. Следует различать С-, N- и O-сульфирование. Последнее называют также сульфатированием.

Исходными продуктами при сульфировании служат главным образом ароматические и гетероароматические соединения и их производные, а в ряде случаев и сами лекарственные вещества. Реже используются вещества алифатического и алициклического ряда. Среди них наибольшее значение в синтезе сульфо-БАВ имеют полисахариды и стероиды.

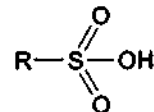
Алканы сульфорируют крайне редко, так как реакция сопровождается окислением и приводит к образованию сложной смеси продуктов. Однако карбоновые кислоты, N,N-дизамещенные аминокислоты, альдегиды и кетоны можно сульфировать непосредственно в α -положение.

Алкены сульфорируются легко, но в результате реакции образуются в основном сульфаты, а не сульфонаты (при сульфировании H_2SO_4) или смесь сульфокислот и сульфонов (при сульфировании SO_3).

В качестве сульфорирующих агентов применяются концентрированная серная кислота, олеум, хлорсульфоновая кислота, серный ангидрид и его комплексные соединения.

Сульфогруппа может вводиться в молекулу соединения как с целью придания ему новых свойств, так и с целью дальнейшей замены сульфогруппы на гидроксил, аминогруппу и т. п.

Целевым продуктом сульфирования являются сульфоновые кислоты (сульфокислоты).



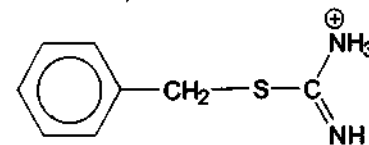
Сульфокислоты, как правило, являются твердыми гигроскопичными кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в воде и обладающими ярко выраженным кислотным характером. Ароматические сульфокислоты по силе близки к минеральным. В разбавленных водных растворах они практически полностью диссоциированы. Тепловой эффект нейтрализации ароматических сульфокислот 58,1 кДж/г-экв.

Наиболее сильной из изученных сульфокислот является трифторметансульфокислота, которая по силе сравнима с фторсульфоновой кислотой и способна протонировать серную кислоту.

Выделение сульфокислот обычно встречает трудности, так как они хорошо растворимы в сульфомассе. Поэтому сульфокислоты чаще всего выделяют в виде солей, из которых свободные сульфокислоты могут быть получены с помощью ионообменных смол. Бариевые и кальциевые соли сульфокислот в противоположность щелочноземельным сульфатам растворимы в воде, что позволяет на стадии выделения продуктов реакции отделять избыточную серную кислоту в виде нерастворимых сульфатов.

Растворимость в воде аминосульфокислот, имеющих структуру цвиттер-ионов, обычно незначительна. При подкислении водных растворов натриевых солей аренсульфокислот хлоридом водорода во многих случаях осаждается хлорид натрия, а свободная кислота может быть выделена концентрированием раствора.

Соли сульфокислот, образованные органическими катионами, например S-бензилтиурий-ионом,

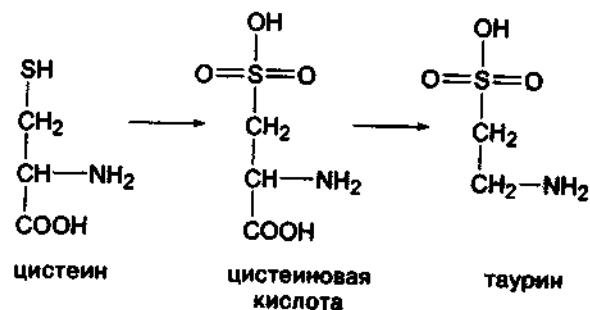


имеют четкие температуры плавления, что используют для идентификации кислот, которые четких температур плавления обычно не имеют.

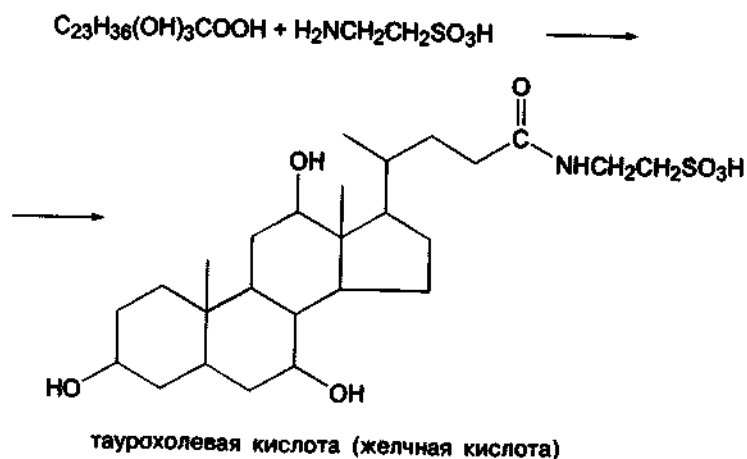
Число синтетических сульфокислот очень велико, и они широко используются в практике.

Из природных сульфокислот следует, прежде всего, отметить **аминосульфокислоты**: таурин и цистеиновую кислоту, которые играют большую роль в процессе всасывания жиров в организме млекопитающих.

При исчерпывающем окислении тиоловой группы цистеина последний превращается в цистеиновую кислоту, которая, декарбоксилируясь, превращается в таурин:

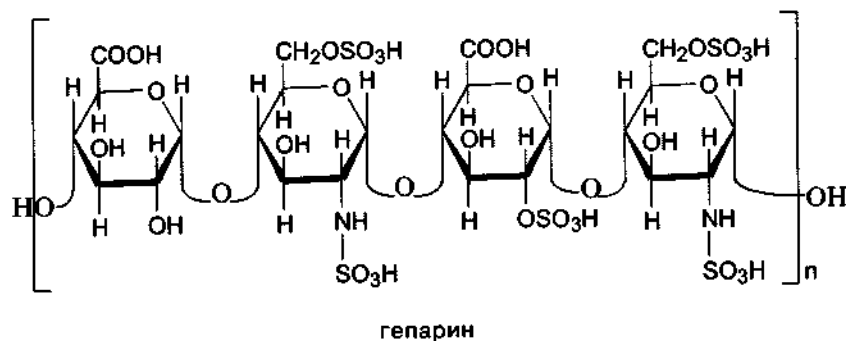
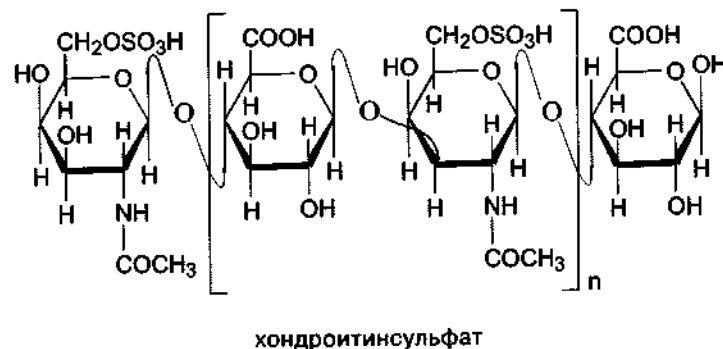


Переваривание липидов, поступающих с пищей в кишечник, происходит с помощью желчных кислот, которые способствуют растворимости липидов в воде и делают их доступными для гидролитических ферментов — липаз. Основной желчной кислотой является **холевая кислота**, которая находится в желчи в виде конъюгата с глицином или таурином:



Первоначальным источником серы для большинства организмов является неорганический сульфат-ион SO_4^{2-} . После проникновения в клетку

сульфат превращается в метаболически утилизируемую форму аденозин-5'-фосфосульфата, а затем в 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат. Последний, являясь смешанным ангидридом фосфорной и серной кислот, служит источником сульфатной группы при образовании органических эфиров серной кислоты, например гепарина и хондроитинсульфатов:



Гепарин — специфический гетерополисахарид, препятствующий свертыванию крови и человека, и животных. Он содержится в печени (до 100 мг на 1 кг ткани), легких, селезенке, щитовидной железе, крови и, вероятно, в других тканях и органах. Молекулярная масса гепарина 17 000+20 000. Гепарин выпускается в качестве лекарственного препарата для регулирования свертываемости крови и лечения ряда других заболеваний.

С другой стороны, были специально синтезированы вещества, регулирующие свертываемость крови. Так, например, препарат тромбовар (децилат) является эффективным средством для лечения варикозного расширения вен. Многие поверхностно-активные вещества, содержащие сульфогруппу, обладают сильным антимикробным действием. Ряд сульфо-ПАВ

способны усиливать действие антибиотиков и сульфамидных препаратов. Среди сульфо-ПАВ имеются прекрасные солюбилизаторы, что перспективно с точки зрения создания инъекционных форм нерастворимых в воде препаратов.

Широким спектром биологической активности обладают сульфированные полисахариды. В частности, декстрансульфат активирует ряд ферментов, обладает иммунорегулирующими свойствами и т. д.

Высокой биологической активностью обладают сульфоны. Так, в медицинской практике для лечения лепры применяются диафенилсульфон, солосульфон. Антуран используется для лечения хронической подагры, сульфодиамин — коклюша и т. д.

Особое значение в синтезе химико-фармацевтических препаратов имеет реакция сульфохлорирования, приводящая к образованию важнейших промежуточных продуктов в производстве сульфаниламидных препаратов — арилсульфохлоридов (ArSO_2Cl).

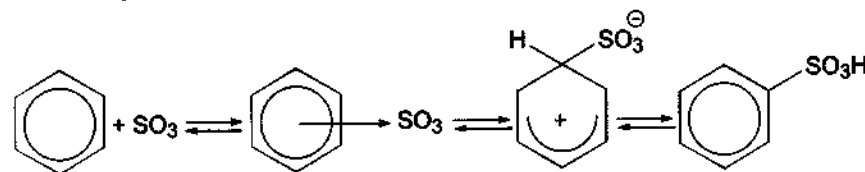
Сульфокислоты являются промежуточными веществами в синтезе ряда химико-фармацевтических препаратов (диазолин, анальгин и др.). В ряде случаев сульфогруппа входит в состав лекарственного препарата, придавая ему большую растворимость в воде. Последнее обуславливает снижение токсичности, придает препарату несколько иную биологическую активность, а также создает предпосылки для получения инъекционных лекарственных форм.

2.2. Сульфирование ароматических соединений серной кислотой и олеумом

Как уже указывалось, реакция сульфирования находит очень широкое применение в тонком органическом синтезе.

С одной стороны, в эту реакцию были введены многие типы ароматических углеводородов (включая конденсированные циклические системы), арилгалогениды, простые ароматические эфиры, карбоновые кислоты, ацилированные амины, кетоны, нитро- и сульфозамещенные и т. д. С другой стороны, имеется достаточно широкий набор сульфорирующих агентов. Исследование механизма затруднено вследствие сложного состава реакционных растворов. Имеются указания на то, что природа электрофила может изменяться от реагента к реагенту, хотя во всех случаях в атаке участвует SO_3 , либо в свободном виде, либо в комбинации с каким-либо носителем.

Сульфирование ароматических соединений является реакцией электрофильного замещения и в среде концентрированной серной кислоты обычно протекает по схеме:



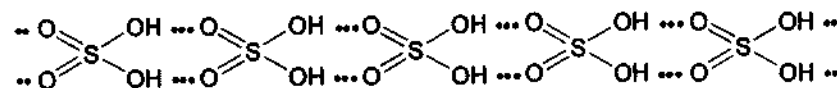
Существенным отличием этой реакции от других реакций электрофильного замещения является ее обратимость. (Следует отметить, что в отсутствие воды обратимость практически не проявляется, так как константы скорости обратных реакций на 5–6 порядков ниже констант скоростей реакций, ведущих к образованию целевых продуктов).

При сульфировании бромбензола олеумом наблюдался небольшой кинетический изотопный эффект (1,6–1,8), что, однако, не может свидетельствовать о том, что отрыв протона является лимитирующей стадией, так как в этом случае $\text{КИЭ} = 6+8$. В других исследованных случаях (их более десяти и все они относятся к сульфированию в неводных средах) наблюдаемый КИЭ варьировал в пределах 1,10–1,23. Расчет показывает, что если учесть вторичный КИЭ (получаемый за счет наличия в молекуле субстрата других атомов дейтерия), то первичный КИЭ составит 1.

Тем не менее, обратимость реакции свидетельствует о том, что переходное состояние имеет несколько иную структуру, чем в реакции нитрования, которая необратима.

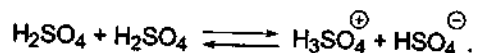
В связи с рассмотрением вопроса о механизме сульфирования необходимо обсудить строение и основные свойства как серной кислоты, так и олеума.

Безводная серная кислота при комнатной температуре представляет собой в сильной мере ассоциированное соединение с длинными образованными за счет водородных связей цепевидными молекулами:

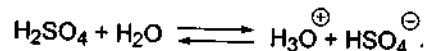


При повышении температуры эти цепочки разрушаются.

Жидкая 100% серная кислота ($t_{\text{пл}} = 10,4^\circ\text{C}$) является ионизирующим растворителем, однако, ее собственная ионизация незначительна и, в первом приближении, соответствует уравнению:

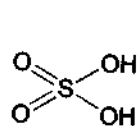


Безводная серная кислота кипит с разложением до образования азеотропной смеси состава 98,3% H_2SO_4 и 1,7% H_2O ($t_{\text{кип}} = 338,8^\circ\text{C}$). Серная кислота смешивается с H_2O и SO_3 в любых соотношениях. В водных растворах она полностью диссоциирована:

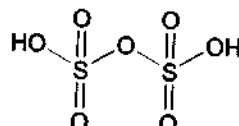


С водой серная кислота образует гидраты с характерными температурами плавления: $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($t_{\text{пл}} = +8,5^\circ\text{C}$), $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($t_{\text{пл}} = -39^\circ\text{C}$), $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($t_{\text{пл}} = -28^\circ\text{C}$).

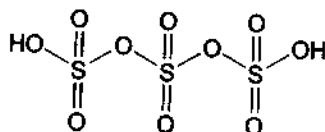
При растворении SO_3 в концентрированной серной кислоте образуется целая серия полимерных кислот:



серная кислота
 H_2SO_4



двусерная (пироксерная)
кислота $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$

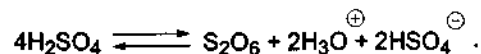
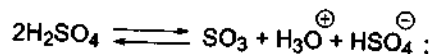
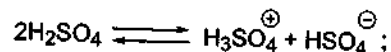


трисерная кислота
 $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$

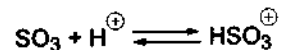
и т. д.

Смесь H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$, $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ — густая маслянистая, дымящая на воздухе жидкость — называется **олеумом**. Пары над олеумом состоят главным образом из SO_3 , а в парах над серной кислотой SO_3 почти нет. Необходимо учитывать, что концентрированная H_2SO_4 является довольно сильным окислителем, особенно при нагревании. Сама концентрированная H_2SO_4 не способна сульфировать органические соединения. Это, в частности, доказывает тот факт, что при добавлении сульфата натрия к серной кислоте скорость сульфирования резко падает и при увеличении концентрации сульфата процесс останавливается, так как всякая диссоциация H_2SO_4 подавляется и сульфорирующие частицы образоваться не могут.

Н.Н. Ворожцов и К.К. Ингольд полагали, что сульфорирующими агентами являются поляризованные молекулы SO_3 и S_2O_6 , а также катионы HSO_3^+ и H_3SO_4^+ :



При этом они не исключали возможности одновременного взаимодействия органического соединения с различными сульфорирующими агентами, т. е. протекания реакции по нескольким механизмам. В пользу сульфоний-катиона как основного сульфорирующего реагента высказывались О.А. Реутов, Т.И. Темникова, О.И. Качурин и др. Серьезно обсуждался вопрос о димере серного ангидрида как об основном сульфорирующем агенте (Бранд, Хиншельвуд и др.). А.М. Лукин и Джильберт рассматривают серную кислоту как комплекс серного ангидрида и воды, а потому предлагают учитывать в качестве сульфорирующего агента SO_3 . Значительная часть исследователей считает, что активным реагентом в сульфировании является $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ (Килпатрик, Серфонтейн, Качурин, Радышевская, Гордеев), которую можно рассматривать как аддукт $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SO}_3$. Б.В. Пассет с сотр. впервые применил для исследования механизма и кинетики сульфирования помимо традиционных химических и физико-химических методов математическое моделирование процесса на ЭВМ. Проведенные исследования подтвердили правильность точки зрения К. Ингольда о том, что основным сульфорирующим реагентом является поляризованная молекула SO_3 . Механизм сульфирования HSO_3^+ следует, по-видимому, рассматривать как кислотно-катализируемое сульфирование SO_3 .



Предложенные математические модели оказались адекватными эксперименту и позволили не только найти значения кинетических параметров сульфирования ряда соединений, но и проводить полное параметрическое исследование процессов и их оптимизацию применительно к различным аппаратным схемам.

Сформулированные математические модели сульфирования серной кислотой позволяют получить данные о величине концентрации любого компонента в любой момент времени. Расчет и экспериментальная проверка показали, что вопреки установившемуся мнению синтез моносulfокислот соединений с достаточно высокой реакционной способностью выгодно проводить при стехиометрическом соотношении реагентов, если остальные параметры выбраны оптимально. Доказано, что существует оптимальная концентрация серной кислоты, обеспечивающая получение максимального выхода целевого продукта. Эта концентрация зависит от температуры ведения процесса, мольного соотношения реагентов и типа

реактора (реактор вытеснения, смешения, полупериодический и т. п.). Чувствительность процесса к колебаниям температуры зависит от мольного соотношения реагентов и снижается с увеличением избытка серной кислоты. Чувствительность выхода моносulьфокислот к изменению избытка серной кислоты зависит от концентрации последней и снижается при ее увеличении. Наиболее высокий выход продукта достигается либо при специально рассчитанном режиме прилива серной кислоты, либо в каскаде реакторов полного смешения с подпиткой серной кислотой каждого реактора, организованной таким образом, чтобы поддерживать постоянными оптимальные соотношения реагентов в каждом из реакторов. Для промышленного sulьфирования серной кислотой чаще всего используют 92–93% серную кислоту (купоросное масло) и 98–100% серную кислоту (моногидрат).

Незамещенные ароматические углеводороды sulьфируют серной кислотой при нагревании. При sulьфировании замещенных аренов электронодонорные заместители облегчают прохождение реакции, а электроноакцепторные — затрудняют. Поэтому процесс получения ди- и триsulьфокислот обычно ведут в две стадии. Сначала в относительно мягких условиях вводят одну sulьфогруппу, а затем, не выделяя моносulьфокислоту из реакционной массы, в жестких условиях (олеум, высокая температура) вводят вторую sulьфогруппу.

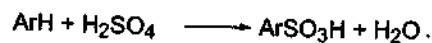
При sulьфировании малоактивных субстратов используют олеум (обычно 20–25% или 60–65%).

Sulьфирование начинается обычно как гетерогенный процесс. Спустя непродолжительное время после начала реакции масса гомогенизируется, и основное время процесс протекает как гомогенный.

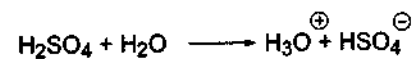
Тепловой эффект sulьфирования серной кислотой относительно невелик, так как он является суммой экзотермического эффекта взаимодействия SO_3 с субстратом и эндотермического эффекта диссоциации H_2SO_4 с образованием SO_3 . Расчет теплового эффекта по закону Гесса дает величину 73 кДж/моль. При реальном процессе тепловой эффект значительно (в 1,5–2 раза) выше за счет взаимодействия серной кислоты с выделяющейся в процессе реакции водой. Тепловой эффект sulьфирования серным ангидридом (олеумом) высок и составляет около 200 кДж/моль.

Реакция десulьфирования протекает при повышенных температурах при наличии в реакционной массе воды и катализируется кислотами.

Концентрация серной кислоты оказывает решающее влияние на ход процесса sulьфирования. По мере прохождения sulьфирования концентрация серной кислоты вследствие разбавления ее реакционной водой падает:



С уменьшением концентрации серной кислоты скорость sulьфирования резко снижается вследствие кислотной диссоциации в соответствии с уравнением:



и резким уменьшением концентрации sulьфирующих реагентов (SO_3 , HSO_3^+). Между тем, концентрация sulьфирующих частиц даже в 100% H_2SO_4 невысока и составляет доли процента. Предельную или критическую концентрацию серной кислоты (выраженную в % SO_3), при которой она еще способна sulьфировать соединение, называют «π-sulьфирования» (π_c). Для устранения неопределенности за величину π_c принимают концентрацию серной кислоты, при которой скорость образования продукта составляет менее 1% за час. Практически в конце sulьфирования концентрация оставшейся серной кислоты должна быть выше π_c , так как в противном случае скорость sulьфирования будет слишком мала. Минимальное количество серной кислоты или олеума, требующееся для моносulьфирования 1 кмоль соединения, может быть вычислено по формуле:

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

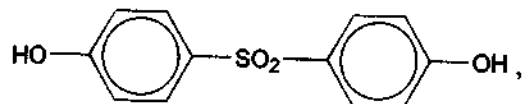
где C — начальная концентрация sulьфирующего агента в % SO_3 .

Из формулы видно, что чем выше концентрация исходной кислоты, тем меньше ее понадобится для проведения процесса. Однако следует иметь в виду, что повышение концентрации sulьфирующего агента может привести к нежелательным побочным эффектам (образование полиsulьфокислот, sulьфонов, окисление реакционной массы и т. д.).

От выбора концентрации sulьфирующего агента зависит также место вхождения sulьфогруппы в ароматическое ядро. Например, для получения α-нафталинsulьфокислоты рационально применять более концентрированную кислоту, чтобы предотвратить ее десulьфирование. При получении β-нафталинsulьфокислоты следует брать серную кислоту несколько меньшей концентрации, чтобы способствовать гидролизу побочного α-изомера (β-изомер в этих условиях не десulьфuriруется).

Большое влияние на ход процесса sulьфирования оказывает температура. Энергия активации реакции sulьфирования серной кислотой колеблется в довольно широких пределах в зависимости от химической природы субстрата и места вхождения sulьфогруппы. Для бензола и его гомологов это обычно 30–50 кДж/моль, что обуславливает увеличение скорости реакции в 1,5–2 раза с ростом температуры на каждые 10 °C.

Изменение температуры сказывается также и на характере образующихся продуктов. Так, при сульфировании фенола серной кислотой при комнатной температуре образуется преимущественно *орто*-изомер, а при 100 °С — *пара*-изомер. При обработке фенола, взятого в избытке, купоросным маслом при 160–180 °С получают 4,4'-дигидроксифенилсульфон:



образование которого объясняют электрофильной атакой ArSO_2^+ исходного субстрата. При сульфировании хлорбензола моногидратом при 80–100 °С образуется практически только *п*-хлорбензолсульфокислота.

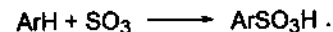
В зависимости от активности субстрата и желательного направления реакции температура ведения процесса может колебаться от –10 °С до +180 °С. В связи с этим процесс может идти в одних случаях с нагревом, а в других — с охлаждением реакционной массы.

Поскольку процесс сульфирования описывается рядом параллельных и последовательных реакций, максимальный выход целевого продукта может быть достигнут не только при определенной температуре, соотношении реагентов, концентрации серной кислоты, но и при определенной продолжительности ведения процесса.

Одним из основных недостатков сульфирования серной кислотой является необходимость использования избытка сульфировующего агента, что, в свою очередь, приводит к необходимости затраты больших количеств нейтрализующих средств на стадии выделения продукта, технологическому усложнению этой стадии и образованию большого количества отходов производства. В значительной мере устранить эти недостатки можно либо оптимизацией процесса, либо удалением образующейся воды из реакционной массы. Последнее можно осуществить азеотропной отгонкой воды с парами сульфированного вещества. Этот метод, называемый «сульфированием в парах», можно применять при сульфировании летучих ароматических углеводородов, образующих с водой азеотропные смеси (бензол, толуол, ксилолы). Подобный метод можно рекомендовать и для сульфирования высококипящих углеводородов, если вводить в реакционную массу инертный азеотропный агент специально для удаления образующейся во время реакции воды (хлороформ, лигроин и др.).

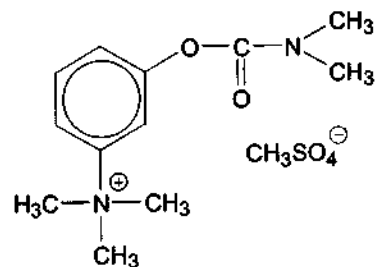
При сульфировании бензола «в парах» расход серной кислоты снижается в 1,8 раза по сравнению с жидкофазным сульфированием. Однако скорость сульфирования значительно снижается вследствие уменьшения концентрации H_2SO_4 в реакционной массе.

Другим выходом является использование в качестве сульфировующего агента серного ангидрида, так как в этом случае вода не образуется:



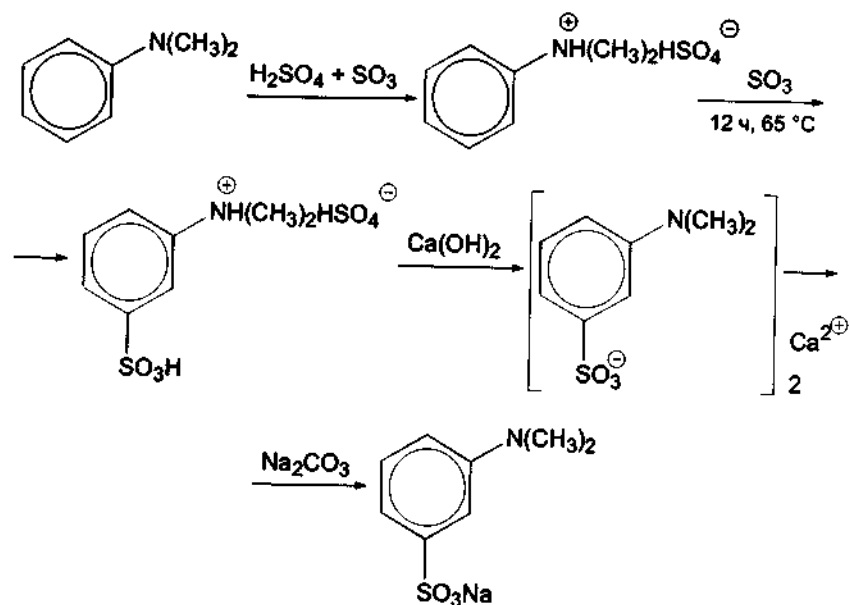
Серный ангидрид является очень энергичным сульфировующим агентом, пригодным для сульфирования малоактивных соединений. Недостатком этого сульфировующего агента является возможность протекания побочных реакций (окисление, образование сульфонов и др.). Кроме того, сульфирование серным ангидридом, особенно в отсутствие жидкого разбавителя, технологически сложно. По мере образования сульфокислоты реакционная масса загустевает, затрудняется отвод тепла, создаются местные перегревы, резко ухудшается контакт серного ангидрида с субстратом. Если повышение температуры нежелательно или не приводит к снижению вязкости реакционной массы, процесс рекомендуется проводить в две стадии. Сначала сульфировать парами серного ангидрида до загустевания реакционной массы (обычно до глубины превращения 70–80%), а затем завершают реакцию действием олеума. Это позволяет снизить расход сульфировующих агентов (в пересчете на SO_3) почти вдвое по сравнению с сульфированием олеумом в одну стадию.

При сульфировании малоактивных субстратов используют олеум (обычно 20–25% или 60–65%). Типичным примером такого процесса является получение натриевой соли *N*-диметилметаниловой кислоты в производстве прозерина:



прозерин

Прозерин является синтетическим антихолинэстеразным веществом. Сходный фрагмент химической структуры имеется в природном алкалоиде физостигмине. Прозерин применяют при миастениях, двигательных нарушениях после травм мозга, после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита и т. п. *N*-диметилметаниловая кислота является ключевым веществом в синтезе прозерина:



Сульфирование ведут 30% олеумом. Естественно, что при этом диметиламиногруппа протонируется и превращается в сильный электроноакцепторный *мета*-ориентирующий заместитель. По окончании сульфирования массу нейтрализуют гашеной известью, а затем переводят кальциевую соль в натриевую действием соды.

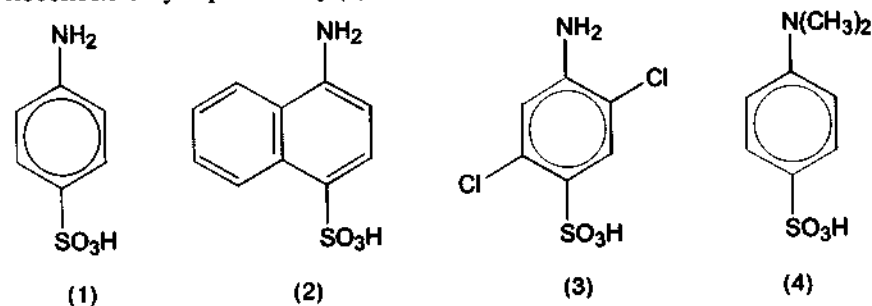
Олеум и серную кислоту нестандартных концентраций готовят путем смешения стандартного сырья в необходимых пропорциях. При этом необходимо учитывать тепловой эффект процесса смешения. Процесс приготовления кислоты нужной концентрации следует вести так, чтобы температура в массе не превышала 50–60 °С, так как при более высокой температуре усиливается коррозия, а при смешении олеума происходит также испарение серного ангидрида.

В рассмотренном выше примере удалось получить целевой продукт прямым сульфированием ароматического амина, поскольку было необходимо ввести сульфогруппу в *мета*-положение к аминогруппе. Ввести таким образом сульфогруппу в *орто*- или *пара*-положение к аминогруппе прямым сульфированием невозможно, так как протонированная аминогруппа будет мешать электрофильной атаке по *о*- и *п*-положениям ароматического кольца. В этом случае необходимо предварительно защитить аминогруппу (например, ацилировать), затем провести сульфирование и после этого снять защиту аминогруппы.

Другим способом получения *о*- и *п*-аминсульфокислот ароматического ряда является «сульфирование запеканием». Метод заключается в том, что сначала при обработке амина разбавленной серной кислотой получают соль амина, которую выделяют и при нагревании до 160–190 °С («запекании») перегруппировывают в *о*- или *п*-аминсульфокислоту. Раньше перегруппировку сульфата амина проводили при нагревании в специальных печах (запекали). В настоящее время этот процесс проводят в среде полихлоридов бензола:



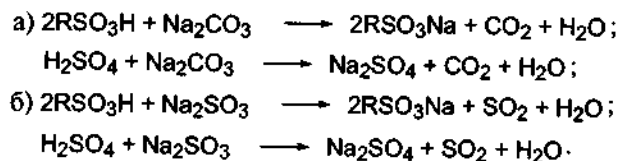
Первоначально при нагревании сульфата амина с полихлоридами бензола отгоняют азеотропную смесь воды с полихлорбензолами. Пары конденсируют, воду отделяют в отстойнике, а полихлорбензолы возвращают в реактор. Процесс ведут при температуре 180 °С при кипении полихлорбензолов. По окончании процесса полихлорбензолы отгоняют, оставшуюся реакционную массу обрабатывают раствором NaOH и отгоняют острым паром остатки полихлоридов и оставшийся ароматический амин. Таким образом получают сульфаниловую кислоту (1), нафтионовую кислоту (2), 4-амино-2,5-дихлорбензол-1-сульфокислоту (3), 4-диметиламинобензол-1-сульфокислоту (4).



2.3. Основные способы выделения сульфокислот

В большинстве случаев сульфокислоты выделяются в виде солей. В качестве нейтрализующих агентов применяют соду, мел, известь, сульфит натрия и щелочь. В редких случаях используют высаливание хлоридом или сульфатом натрия. Однако этот метод никогда не дает хорошего выхода продукта.

При нейтрализации сульфомассы содой или сульфитом натрия происходят следующие реакции:

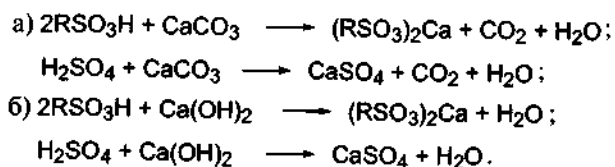


Образующиеся в результате нейтрализации сульфомассы натриевые соли сульфокислот могут находиться либо в растворе, либо в осадке. Это зависит от концентрации раствора и соотношения растворимости сульфата натрия и арилсульфоната натрия.

Нейтрализация сульфитом выгодна в тех производствах, где комбинируются процессы сульфирования с процессами щелочного плавления сульфонов. В этом случае используемый для нейтрализации сульфомассы сульфит является отходом процесса щелочного плавления сульфоната, а образующийся при нейтрализации диоксид серы может быть использован для нейтрализации щелочного плава. Сульфомассу постепенно, при работающей мешалке, загружают в предварительно нагретый до 90–95 °С раствор сульфита. При несоблюдении режима загрузки может произойти выброс реакционной массы из нейтрализатора. После загрузки рассчитанного количества сульфомассы содержимое нейтрализатора кипятят до полного удаления сернистого газа. При нейтрализации сульфитом натрия возникает необходимость организации улавливания диоксида серы (сернистого газа), а также проблема защиты окружающей среды от вредного воздействия SO_2 .

Нейтрализация карбонатом натрия безопаснее, требует более простого аппаратного оформления, но дороже по сырьевым затратам. Следует также учесть стоимость процессов упарки водных растворов солей и сложность утилизации отходов производства.

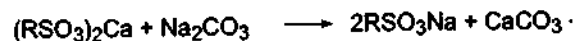
Мел и известь являются относительно дешевым сырьем. Нейтрализация протекает в соответствии с уравнениями:



Основное отличие заключается в том, что при нейтрализации сульфомассы известью не образуется углекислый газ, что существенно облегчает

ведение процесса на данной стадии. С другой стороны, мел является более дешевым сырьем, и при нейтрализации мелом сульфат кальция образуется в более легко фильтрующейся форме. Наиболее легко фильтрующаяся форма соответствует дигидрату $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (гипс). Для образования гипса необходимо поддержание слабокислой среды и температуры 60–65 °С.

Температура регулируется скоростью загрузки компонентов. Для поддержания кислотности на заданном уровне сульфомассу и меловую суспензию подают в аппарат одновременно и в определенном соотношении. После отделения гипса фильтрованием и его промывки получают раствор кальциевой соли сульфокислоты, из которого сульфонат кальция получают упариванием. Следующий этап — перевод кальциевой соли в натриевую:



С целью уменьшения потерь продукта промывные воды, получающиеся при промывке осадков, используют для приготовления меловой суспензии.

Таким образом, стадия выделения продукта сульфирования часто оказывается технологически более сложной и дорогой (многочисленные и длительные упарки и фильтрации, коррозия оборудования), чем стадия сульфирования серной кислотой (спокойная, хорошо управляемая реакция, коррозия оборудования незначительная).

Большие трудности вызывает утилизация отходов производства, так как для использования CaSO_4 , Na_2SO_4 , Na_2SO_3 нужна их предварительная очистка.

2.4. Сульфирование триоксидом серы и его растворами в инертных растворителях

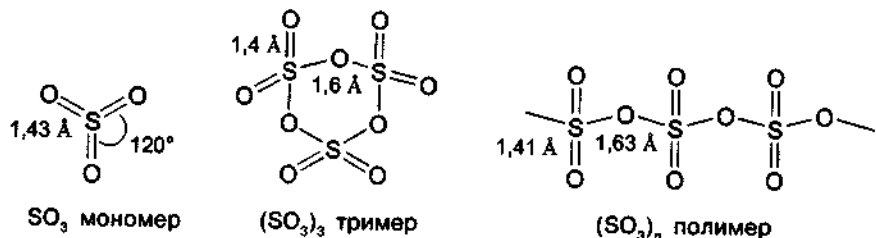
Стандартные методы сульфирования часто оказываются непригодными для введения сульфогруппы в молекулу лекарственного вещества. Это связано либо с химической лабильностью субстрата и его деструкцией под действием серной кислоты (фуран, тиофен, пиррол, индол и т. п.; углеводы, стероиды, и т. д. и т. п.), либо с сильной дезактивацией субстрата в кислой среде (амины, азолы, пиридины, пиримидины и т. п.).

Сульфирование неводными растворами серного ангидрида является наиболее универсальным и перспективным методом сульфирования.

Этот метод позволяет создать практически безотходную технологию, чего нельзя сказать о других методах введения сульфогруппы. В зависимости от природы взятого растворителя SO_3 может находиться либо в свободном состоянии, либо образовывать комплексное соединение с определенной и зависящей от природы лиганда степенью переноса заряда (а значит, и активностью). Таким образом, варьируя растворитель (или состав смеси растворителей) и его концентрацию, можно менять сульфировующую активность взятого SO_3 и осуществлять высокоселективное сульфирование самых различных субстратов — от очень активных (например, фурана, тиофена, пиррола и т. п.) до относительно инертных (например, азолов).

Серный ангидрид (триоксид серы) является очень энергичным сульфлирующим агентом, пригодным для сульфирования малоактивных соединений.

Молекула SO_3 существует в виде мономерной, тримерной и полимерной форм:

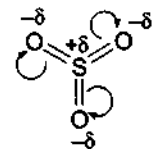


В соответствии с различной структурой молекул триоксид серы существует в виде нескольких модификаций, объединяемых под общим названием **серный ангидрид**. При конденсации паров SO_3 образуется летучая бесцветная жидкость ($t_k = 44,8^\circ\text{C}$), состоящая преимущественно из циклических тримерных молекул $(\text{SO}_3)_3$. При охлаждении до $16,8^\circ\text{C}$ она затвердевает с образованием прозрачных кристаллов. Эта форма SO_3 неустойчива и при хранении или в присутствии следов влаги превращается в устойчивую асбестовидную модификацию — шелковистые, похожие на асбест нити $(\text{SO}_3)_n$.

Полимеризацию SO_3 предотвращают введением B_2O_3 , P_2O_5 и других ингибиторов этого процесса. В газовой фазе и в разбавленных неводных растворах триоксид серы находится в мономерной форме.

С большей частью электронодонорных растворителей (эфиры, амины, алкилфосфаты и др.) триоксид серы образует комплексы с переносом заряда (КПЗ), которые также являются сульфлирующими агентами (см. 2.5.).

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



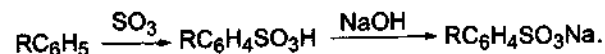
Полярность среды влияет также и на механизм реакции. В полярных средах (например, жидком SO_3 , 1-фтор-2-хлорэтаноле) механизм сульфирования принципиально не отличается от рассмотренного выше. В неполярных инертных средах (1,2-дихлорэтан, тетрафторэтан, метилхлорид) сульфирование проходит по пиросульфатному механизму, который будет подробно рассмотрен в разделе 2.5.

Серный ангидрид может поступать на предприятие в жидком стабилизированном виде в баллонах под давлением либо получаться непосредственно на предприятии обжигом пирита и последующим каталитическим окислением SO_2 в SO_3 . Последний способ практикуется на производствах большой мощности, например на заводах по синтезу поверхностно-активных веществ (ПАВ) сульфированием (сульфатированием) первичных спиртов, олефинов, алкилбензолов и т. п. Большой вклад в теорию и практику этих процессов внесен работами В.Г. Правдина с сотрудниками, которые разработали технологию, аппаратное оформление и методы расчета процессов сульфирования высших жирных спиртов и олефинов смесью SO_3 с воздухом или инертным газом в пленочных трубчатых реакторах с закрученным газовым потоком.

При отсутствии стабилизированного серного ангидрида и малом тоннаже продукции, что имеет место в химико-фармацевтических производствах, триоксид серы получают десорбцией его из высокопроцентного олеума при нагревании. Остающаяся после десорбции серного ангидрида 100% серная кислота может быть использована в других производствах.

Перспективным является использование растворов серного ангидрида в **сернистом ангидриде**. Сульфирование ведут в жидком сернистом ангидриде при температуре его кипения (-10°C). Отвод тепла осуществляется за счет испарения растворителя. Ароматические соединения, как правило, хорошо растворяются в диоксиде серы, а потому реакция протекает в гомогенной среде. Избыток серного ангидрида составляет обычно не более 5%.

Последний метод применяется для синтеза важной группы ПАВ — алкиларилсульфонатов. Чаще всего сульфруют алкилбензолы с алкильной группой C_{10} — C_{16} , лучше всего C_{11} — C_{14} . Для хорошей биологической разлагаемости алкильная группа должна быть минимально разветвленной:



Сульфирование ароматических соединений серным ангидридом является сильно экзотермической (217 кДж/моль) необратимой реакцией, в связи с чем проблема отвода тепла становится значимой.

Приводимая ниже упрощенная схема (рис. 1) иллюстрирует процесс сульфирования триоксидом серы в среде жидкого диоксида серы.

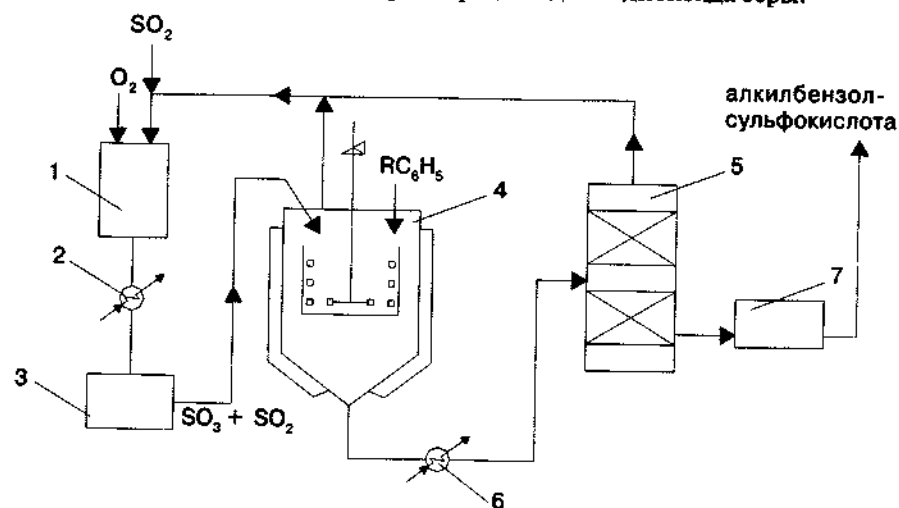
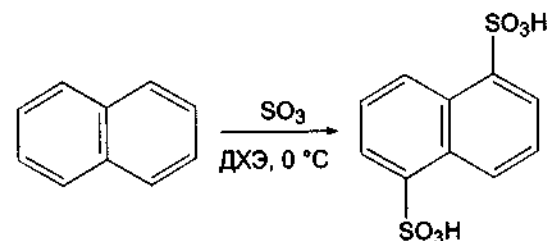


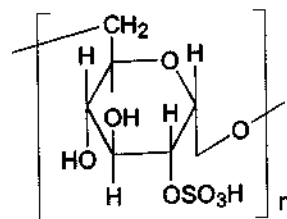
Рис. 1. Схема сульфирования в растворе жидкого диоксида серы: 1 — блок окисления SO_2 в SO_3 ; 2 — холодильник; 3, 7 — сборники; 4 — реактор; 5 — испаритель; 6 — подогреватель.

Производство обычно комбинируют с частичным окислением SO_2 в SO_3 техническим кислородом в блоке 1. Продукты после охлаждения и конденсации в холодильнике 2 собирают в сборнике 3 в виде 10–15% раствора SO_3 в жидком SO_2 . Этот раствор и раствор алкилбензола в жидком SO_2 подают на тарелку реактора 4. Реактор представляет собой охлаждаемый через рубашку сосуд, внутри которого расположена тарелка с бортиком (стакан), охлаждающими змеевиками и мешалкой. Реагенты подают на мешалку в центр тарелки. 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 5, после чего она стекает в сборник 7 и поступает на дальнейшую переработку. Газообразный SO_2 возвращается в блок 1.

Другим способом является использование растворов SO_3 в неводных инертных растворителях — дихлорэтано или метилхлориде. Использование этого метода позволило, например, почти вдвое увеличить выход α -нафталинсульфокислоты и 1,5-нафталиндисульфокислоты, используемой в синтезе диазолина:



Проведенное нами совместно с Т.Е. Кузнецовой исследование процесса сульфатирования декстрана растворами SO_3 в инертных растворителях (метилхлорид, дихлорэтан, хлороформ) позволило разработать технологию получения важного биологически активного продукта — декстрансульфата. При температуре 0–5 °C удается получить практически без разрушения декстрансульфат со степенью замещения около 1 (одна сульфогруппа на одно элементарное звено) и выходом целевого продукта 80%. Доказано, что при сульфатировании декстрана растворами SO_3 в инертных растворителях сульфогруппа вступает почти исключительно в положение 2:

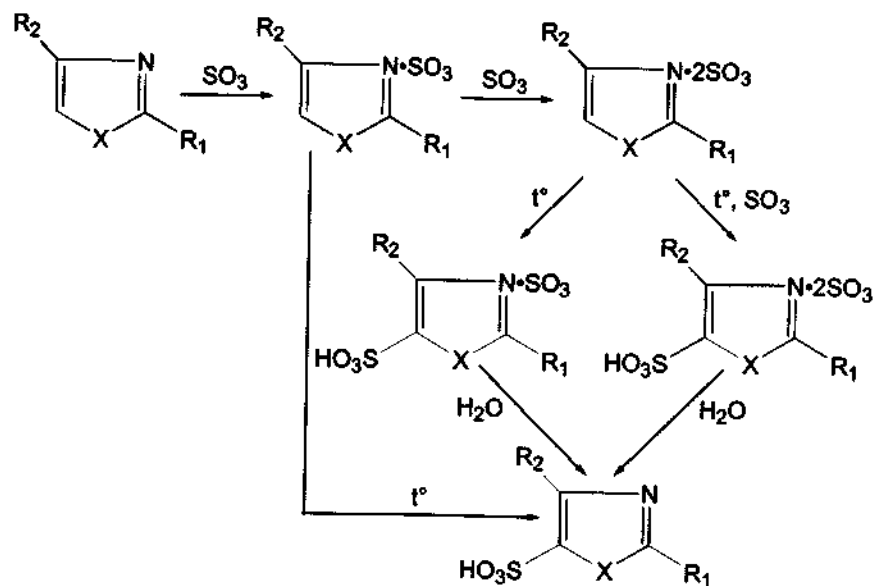


С другой стороны, использование растворов триоксида серы в инертных растворителях позволяет вводить сульфогруппу в такие малоактивные вещества, как азолы. Производные имидазола и тиазола играют значительную роль в химии биологически активных соединений. В частности, имидазольный и тиазольный циклы входят в структуру молекул витаминов B_1 и B_{12} , кокарбоксилазы, ряда антибиотиков, незаменимой аминокислоты гистидина, алкалоида пилокарпина, противогрибковых препаратов клотримазола и амикозола, противоопухолевого препарата тиазо-

фурина, многих сульфаниламидов и т. д. Большая часть этих препаратов нерастворима в воде, что ограничивает область их применения. Стандартные методы сульфирования замещенных азолов неприменимы для синтеза многих БАВ, так как связаны с использованием высоких температур и жестких реагентов (концентрированная H_2SO_4 , олеум).

Отсутствие протонирования по гетероатому при сульфировании неводными растворами триоксида серы делает возможным сульфирование таких соединений в значительно более мягких условиях. Предпринятое нами совместно с Т.П. Бочкаревой исследование привело к разработке способа получения сульфокислот имидазолов и триазолов с высоким выходом в условиях, исключающих деструкцию субстрата.

Процесс протекает по следующей схеме:



Предложенный метод сульфирования замещенных имидазолов и триазолов обеспечивает высокий выход целевых продуктов и имеет существенные преимущества перед описанным ранее: температура процесса снижена со 160–250 °C до 84 °C (температура кипения дихлорэтана), расход сульфировющего агента снижен с 5–8 моль/моль до 3 моль/моль. Использование в качестве растворителя тетрахлорэтана (т. кип. 146 °C) вместо дихлорэтана позволяет повысить температуру процесса, значительно сократить

его длительность и снизить расход сульфировющего агента до 1+2 моль/моль.

Впервые выделены и охарактеризованы комплексные соединения азол × триоксид серы. Показана возможность использования этих комплексов в качестве мягких сульфировющих агентов для лабильных соединений (в частности, полисахаридов). Доказано, что при нагревании комплексы азол × триоксид серы перегруппировываются в С-сульфокислоты.

Сульфирование ароматических аминов растворами триоксида серы в инертных органических растворителях позволяет получать в мягких условиях аминсульфокислоты ароматического ряда. Разработанный нами совместно с Н.М. Гладких метод отличается от «метода запекания» (см. с. 37) тем, что он основан на реакции прямого сульфирования ароматических аминов в инертной среде, в то время как известные методы основаны на реакции перегруппировки предварительно образующегося кислого сульфата амина. В этом случае процесс протекает в одну химическую стадию. Применение растворов серного ангидрида в дихлорэтаноле позволяет проводить реакцию практически при комнатной температуре (20–30 °C) и атмосферном давлении (против 160 °C в ранее предложенном методе), а также сократить время реакции до 1 часа.

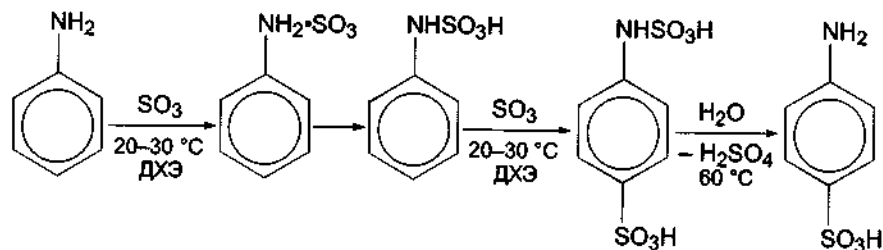
В качестве примера целесообразно рассмотреть методику получения сульфаниловой кислоты или ее солей.

К раствору анилина в дихлорэтаноле постепенно при хорошем перемешивании и температуре не выше 30 °C прибавляют раствор SO_3 в ДХЭ (3 моль на 1 моль анилина), после чего выдерживают 0,5–1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают. Дихлорэтановый фильтрат не содержит исходного амина. Бесцветный твердый продукт сульфирования растворяют в воде. Раствор нейтрализуют водной суспензией углекислого бария при 60 °C. Высвободившийся после нейтрализации анилин отгоняют с острым паром, а водный раствор бариевой соли сульфаниловой кислоты упаривают. Выход бариевой соли 50% от теоретического.

Сульфаниловую кислоту получают аналогичным образом, сделав следующие изменения на стадии выделения.

По окончании реакции и отделении дихлорэтана от выпавшего осадка продукт (осадок) растворяют в воде и нейтрализуют раствором аммиака. Высвободившийся 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).

Процесс протекает в соответствии со схемой:



Имеется возможность создания практически безотходного производства, так как дихлорэтановый фильтрат, содержащий непрореагировавший серный ангидрид и отогнанный (или отфильтрованный) исходный амин (метод относится и к замещенным аминам), возвращается в цикл.

Сульфирование аминов неводными растворами серного ангидрида является наиболее перспективным методом введения сульфогруппы в молекулу ряда биологически активных аминов, используемых при синтезе лекарственных субстанций, так как процесс в этом случае может быть проведен без деструкции субстрата вследствие высокой температуры и кислотности среды.

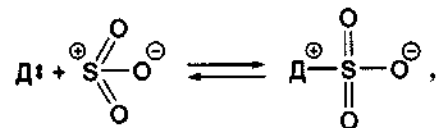
2.5. Сульфирование комплексными соединениями триоксида серы

Недостаток электронов на атоме серы придает молекуле серного ангидрида характер сильной кислоты Льюиса, а избыток электронов на атомах кислорода — основания Льюиса.

В связи с этим серный ангидрид легко вступает в различные химические взаимодействия, в том числе в реакции сульфирования и комплексообразования. Химическая активность серного ангидрида в качестве акцептора в реакциях комплексообразования и сульфирования объясняется атакой кислого атома (S) богатых электронами (основных) систем.

В тех случаях, когда отрицательный заряд локализован на одном из атомов (например, π -электроны гетероатома), присоединение происходит быстро и со значительным выделением тепла. Если отрицательный заряд делокализован, основная реакция сопровождается протеканием различных побочных процессов.

С органическими основаниями серный ангидрид реагирует как кислота Льюиса, образуя стабильные аддукты:



где D — основание (донор электронов).

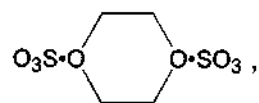
В результате частичного переноса электрона от молекулы-донора (D) на валентную орбиталь молекулы-акцептора (SO_3) образуется донорно-акцепторная связь. Проведенные исследования показали, что образующиеся соединения являются типичными комплексами с переносом заряда (КПЗ).

Изучением природы и свойств комплексных соединений серного ангидрида с органическими основаниями занимались многие исследователи, и при этом было показано, что с одним моле некоторыми донорами может взаимодействовать от одного до семи молей триоксида серы.

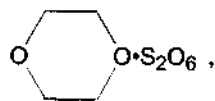
Все большее и большее внимание исследователей привлекает **сульфирование комплексами серного ангидрида**. Однако, несмотря на огромное количество работ в этой области, все они носят патентный или узко прикладной характер. Систематическое исследование строения и реакционной способности комплексных соединений SO_3 было проведено в Ленинградском химико-фармацевтическом институте (теперь Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия) под руководством профессора Б.В. Пассета. Было показано, что комплексные соединения серного ангидрида относятся к комплексам с переносом заряда и подчиняются общим закономерностям, сформулированным для комплексов этого типа в работах Е.Н. Гурьяновой с сотр.

Комплексы серного ангидрида с простыми эфирами и триалкилфосфатами являются достаточно прочными и устойчивыми. Величина степени переноса в этих соединениях свидетельствует о том, что к атому серы переходит до 0,8 заряда электрона от атома кислорода донорных молекул. Такая значительная степень переноса заряда приводит к тому, что молекула SO_3 в комплексах становится некопланарной, что подтверждается как результатами квантовомеханических расчетов, так и данными КР- и ИК-спектров. Диоксан и пиридин могут присоединять от 1 до 3 молей SO_3 .

Оказалось, что тепловой эффект присоединения второй молекулы триоксида серы (171,3 кДж/моль) лишь немного меньше теплоты присоединения первой молекулы (175,4 кДж/моль), что свидетельствует в пользу структуры



а не структуры



которая предполагалась рядом авторов. Тепловой эффект присоединения третьей молекулы SO_3 составляет лишь 11,7 кДж/моль.

Наиболее устойчивыми и наименее реакционноспособными являются комплексные соединения, в которых донором электронов выступает атом азота (пиридин и третичные амины).

Комплексы серного ангидрида характеризуются специфической устойчивостью и реакционной способностью, которые зависят от основности и строения комплексообразователей, а также от свойств среды и ряда других факторов. На практике их в основном используют в качестве сульфлирующих агентов для ацидофобных субстратов.

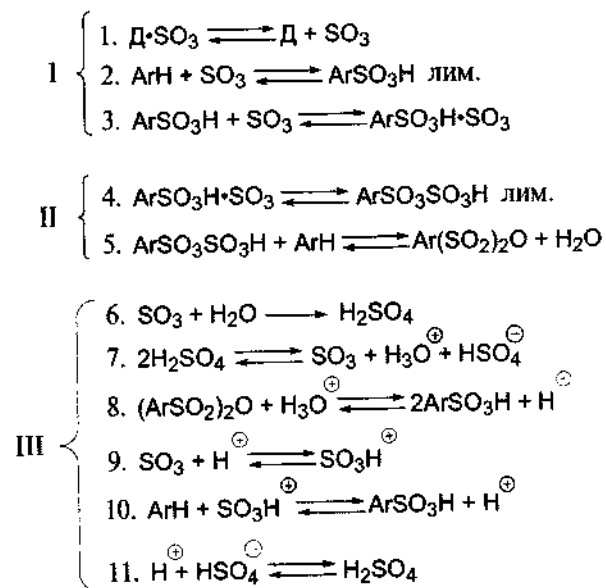
Комплексы $\text{NAlk}_3 \cdot \text{SO}_3$ в неводных растворах практически не диссоциированы. Поэтому для успешного проведения реакции во многих случаях требуется дополнительное введение веществ, способствующих поляризации комплекса и активации субстрата.

Высокая чувствительность пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом к кислотам не позволяет использовать обычные сульфлирующие агенты для получения соответствующих сульфокислот. Поэтому до недавнего времени основным способом сульфирования этих соединений являлся предложенный в 1946–1953 гг. А.П. Терентьевым с сотр. метод, заключающийся в использовании в качестве сульфлирующего агента комплекса серного ангидрида с пиридином ($\text{Py} \cdot \text{SO}_3$).

Однако этот метод имеет ряд существенных недостатков: невысокий выход моносульфокислот и низкая селективность процесса, необходимость применения избытка сульфлирующего агента ($\text{Py} \cdot \text{SO}_3$), относительно жесткие условия сульфирования ($> 100^\circ\text{C}$), большая длительность процесса (10–72 ч), технологические трудности, возникающие при проведении реакции под давлением и сложность (а иногда и невозможность) очистки продукта реакции от токсичного пиридина, который образует с продуктом реакции соль RSO_3Py .

В случае сильно диссоциированных комплексов, каковыми являются комплексы SO_3 с диоксаном, простыми и сложными эфирами, сульфирование проходит главным образом за счет SO_3 , образующегося при диссоциации комплекса. Рассмотрение характера кинетических кривых подтвердило заключение, сделанное при изучении свойств комплексов (тепловых эффектов, дипольных моментов, степени переноса зарядов, спектральных характеристик) о том, что основной сульфлирующей части-

цей является SO_3 , а процесс сульфирования включает три брутто-стадии. Стадийность процесса была подтверждена расчетом порядка реакции и математической обработкой кинетических кривых. Использование спектральных методов (УФ-, ИК-, ПМР-спектры) в сочетании с изучением кинетики реакций позволило авторам (Б.В. Пассет, А.П. Мельник) выявить состав реакционных смесей на различных стадиях процесса, который может быть описан следующей схемой:



Предложенный механизм несколько отличается от предложенного ранее пиросульфатного механизма Хиншельвуда–Церфонтейна–Флейри.

Кроме первой быстрой стадии наблюдаются еще две медленные, причем вторая характеризуется некоторым уменьшением концентраций сульфокислот, а третья — медленным достижением 80–95% превращения. Промежуточные продукты были либо выделены, либо достаточно точно фиксированы в растворе физико-химическими методами.

Аналогичный механизм был доказан для сульфирования SO_3 в среде неполярного инертного растворителя (см. разд. 2.4.).

В тех случаях, когда комплекс $\text{D} \cdot \text{SO}_3$ диссоциирован относительно мало, реакция может протекать иначе.

Сульфирование в этом случае начинается с атаки молекулы ароматического соединения поляризованным комплексом, а не молекулой SO_3 , образующейся при диссоциации комплекса. Переходное состояние,

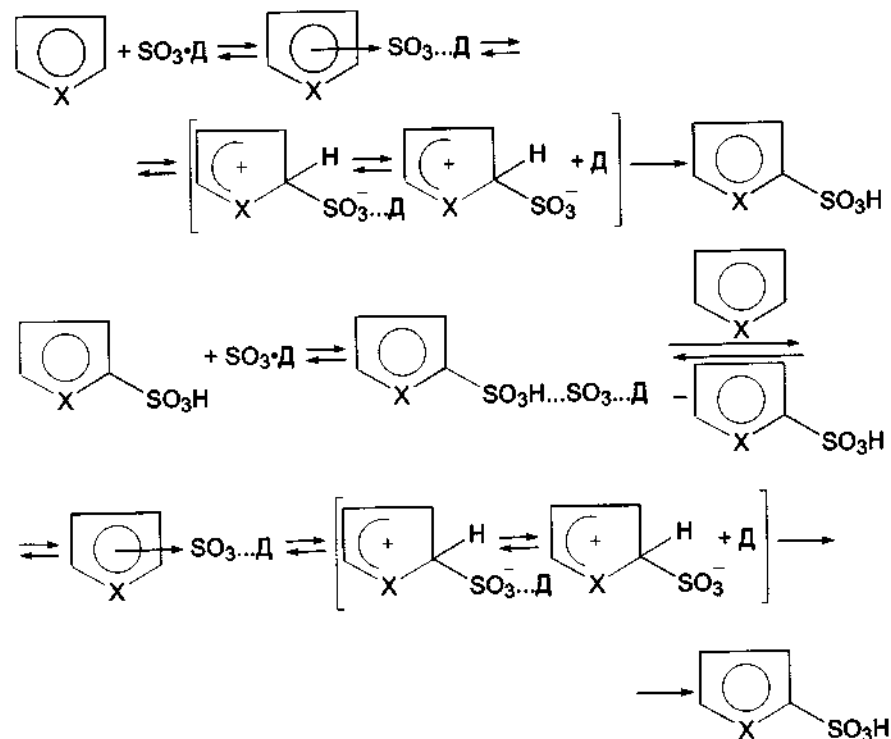
по-видимому, в большей мере соответствует представлению о σ -комплексе, нежели о π -комплексе и характеризуется ослаблением донорно-акцепторной связи серы с лигандом в молекуле комплекса и возникновением связи атома серы с ароматическим ядром. Этот процесс ускоряется при наличии в ароматическом ядре заместителей, способных к поляризации (например, OCH_3). Освобождающийся на стадии образования σ -комплекса лиганд может затем образовывать прочную (40–50 кДж/моль) водородную связь с сульфокислотой, не влияя тем самым на процесс сульфирования, который характеризуется постоянным значением константы скорости второго порядка.

Поскольку в литературе отсутствовали данные по кинетике и механизму сульфирования пятичленных гетероароматических соединений, такое исследование было целесообразно как в теоретическом, так и в практических аспектах. Такая работа была проведена нами совместно с Т.К. Шустаревой. В результате ее была количественно оценена и сопоставлена реакционная способность как комплексов SO_3 с различными донорами, так и самих пятичленных гетероциклов на примере реакции сульфирования. Следует отметить, что в качестве сульфлирующих реагентов были использованы новые для данного класса соединений комплексы SO_3 с эфирами, амидами, сульфоксидами и триалкилфосфатами, которые ранее для сульфирования гетероциклических соединений не использовались.

В подавляющем большинстве случаев при взаимодействии 5-членных гетероароматических соединений с комплексами SO_3 , как при сульфировании соединений бензольного и нафталинового рядов серным ангидридом и его комплексами, вначале наблюдалась быстрая стадия, которая заканчивалась, как правило, 40–50% степенью превращения исходных компонентов; а затем медленно происходило дальнейшее образование моносulfокислот до конечного выхода 85–95%. Достаточно резкое изменение скорости сульфирования позволяет предположить существование в реакционной массе по крайней мере двух сульфлирующих агентов, различающихся по активности. Скорости взаимодействия каждого из этих сульфлирующих агентов с субстратом могут быть отдельно определены дифференциальным экстраполяционным методом, разработанным нами с А.П. Мельниковым для определения кинетических параметров сульфирования замещенных бензолов комплексами SO_3 . Так как замедление скорости реакции наступает при 50% степени превращения исходных веществ, можно предположить, что имеет место дезактивация сульфлирующего комплекса образующейся сульфокислотой. Очевидно, что сульфлирующая активность вторичного комплекса $\text{ArSO}_3\text{H} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{D}$ должна быть ниже, чем активность комплекса $\text{D} \cdot \text{SO}_3$, что и приводит к замедлению процесса.

Если проводить сульфирование трехкратным избытком комплекса $\text{D} \cdot \text{SO}_3$ (D — донорная часть комплекса), то образование вторичного сульфлирующего агента $\text{ArSO}_3\text{H} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{D}$ не влияет на скорость процесса, и сульфокислота образуется только за счет $\text{D} \cdot \text{SO}_3$, а скорость реакции подчиняется кинетическому уравнению второго порядка.

Полученные нами данные позволяют предположить следующий механизм сульфирования 5-членных гетероароматических соединений комплексами серного ангидрида:



Избыток донора (D), с одной стороны, подавляет диссоциацию комплекса, а с другой стороны — увеличивает скорость распада π , σ -комплексов на исходные компоненты. Поэтому избыток донорной части комплекса значительно снижает скорость реакции. Варьированием величины этого избытка можно добиться оптимальной для получения данного целевого продукта активности сульфлирующего агента. Скорость сульфирования комплексными соединениями триоксида серы зависит от основности лиганда. Сульфлирующая активность комплексов SO_3 увеличивается в ряду:

амины < сульфоксиды < триалкилфосфаты < эфиры, обратному ряду увеличения основности донора. Активность гетероароматических соединений в реакции сульфирования увеличивается в ряду: тиофен < фуран < пиррол. Разработанные на этой основе методы, защищенные авторскими свидетельствами, позволяют получать моносulfоокислоты замещенных фуранов, тиофенов, пирролов и индолов в мягких условиях с выходом 85–95%.

Аналогичные методы целесообразно использовать для сульфирования других ацидофобных субстратов и соединений с повышенной реакционной способностью.

Во многих случаях достаточным бывает использование растворов серного ангидрида в инертных растворителях при низких температурах.

Практически важную группу биологически активных соединений составляют органические вещества, содержащие сульфатную группу ($R-OSO_3-$), которая придает молекуле субстрата водорастворимость и снижает ее токсичность.

Несмотря на ярко выраженную биологическую активность, из-за трудности выделения в чистом виде лишь немногие из природных органических сульфатов применяются в лечебной практике (например, гепарин — природный антикоагулянт крови). Поэтому синтез аналогов природных сульфатов представляет особый интерес.

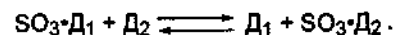
В проведенной нами совместно с В.К. Паршиковым работе было показано, что комплексы серного ангидрида с третичными аминами представляют собой устойчивые донорно-акцепторные соединения с большой степенью переноса заряда от третичного амина к серному ангидриду. Они практически не диссоциируют в средах алифатических спиртов, 1,2-дихлорэтана и *n*-гексана.

При проведении реакции в среде сульфатируемого спирта скорость реакции описывается уравнением первого порядка по комплексу $SO_3 \cdot NAlk_3$ в интервале превращения от 10 до 90%. Сравнение величин констант скорости сульфатирования различных спиртов показало, что изучаемый процесс является бимолекулярным, и на величину константы скорости существенно влияет строение молекулы спирта.

Следует отметить практически важный факт значительного ускорения взаимодействия введением в реакционную массу свободного $NAlk_3$ и применением неполярного растворителя.

Для изучения влияния добавления органических оснований в реакционную массу при сульфатировании спиртов была исследована кинетика сульфатирования 1-пропанола комплексами SO_3 с трибутиламином, триэтиламином и пиридином (Py) в присутствии эквимолекулярных количеств азотсодержащих оснований в среде 1,2-дихлорэтана.

Исходя из механизма реакции, можно предположить, что добавление в реакционную массу основания «Д₂» будет, если это основание как нуклеофил соизмеримо по силе с донором комплекса $SO_3 \cdot NAlk_3$, влиять на ход реакции двояко: с одной стороны, способствовать диссоциации $AlkOH$, с другой стороны, взаимодействуя с комплексом $SO_3 \cdot NAlk_3$, изменять реакционную способность вследствие «перекомплексования»:



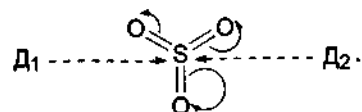
Исследование кинетики сульфатирования 1-пропанола комплексом $SO_3 \cdot$ трибутиламин в присутствии эквимолекулярных количеств триэтиламина и комплексом $SO_3 \cdot$ триэтиламин в присутствии трибутиламина показало, что величины констант скоростей второго порядка, полученные в обоих случаях, равны. Применение сульфатирующей системы: $SO_3 \cdot$ трибутиламин, пиридин и $SO_3 \cdot$ пиридин, трибутиламин тоже дает практически равные константы скорости сульфатирования 1-пропанола, что доказывает существование вышеприведенного равновесия.

Очевидно, что более прочный комплекс $SO_3 \cdot NBu_3$ реагирует с 1-пропанолом медленнее, чем менее прочные комплексы SO_3 с триэтиламином и пиридином.

Интересно, что применение сульфатирующей системы $SO_3 \cdot$ трибутиламин + 6-метилхинолин позволяет увеличить константу скорости взаимодействия на три порядка.

При рассмотрении влияния строения добавленного амина на константу скорости найдено, что 2,4-диметилпиридин и пиридин ускоряют реакцию в соответствии с основностью этих соединений, а в присутствии 2,4,6-триметилпиридина величина константы скорости на два порядка ниже. Эта же тенденция сохраняется при переходе от *N,N*-диметиламина к *N,N*-диэтиланилину и от 8-метилхинолина к 6-метилхинолину.

Наблюдаемое явление объясняется влиянием стерического фактора на процесс перераспределения серного ангидрида от трибутиламина к добавленному основанию, проходящий через промежуточное состояние типа:



Избирательность действия комплексов $SO_3 \cdot NAlk_3$ с добавками донорных соединений и без таковых была проверена нами сульфатированием непредельных спиртов, стероидных спиртов, фенолов с альдегидной группой в молекуле и других соединений. Во всех случаях была подтверждена

высокая селективность реакции и перспективность использования комплексов серного ангидрида в качестве мягких сульфатирующих агентов.

На примере целого ряда стероидов была показана перспективность использования комплексов серного ангидрида для получения стероидсульфатов. Проведенное исследование показало, что для этих целей в качестве сульфатирующих агентов может быть использован широкий круг комплексных соединений серного ангидрида.

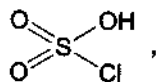
Другим практически важным примером использования комплексов SO_3 для сульфатирования биологически активных субстратов является **сульфатирование полисахаридов**. Известно, что сульфатированные полисахариды могут ингибировать или активировать ферменты, усиливать антивирусную активность интерферона и других препаратов.

Использование комплексов $\text{SO}_3 \cdot \text{NAlk}_3$ в водно-щелочной среде и комплексов серного ангидрида с диметилформамидом или формамидом в среде комплексообразователя или смеси его с дихлорэтаном для этих целей предпочтительнее всех описанных ранее способов сульфатирования. Разработаны способы сульфатирования декстрана, позволяющие получать декстрансульфат с заданной степенью замещения. В некоторых случаях процесс может быть осуществлен сульфатированием растворами SO_3 в инертных растворителях при низкой температуре (см. 2.4.).

2.6. Сульфирование хлорсульфоновой кислотой

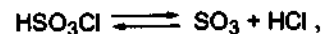
Важное место среди сульфатирующих агентов занимает хлорсульфоновая кислота. Применение этого реагента позволяет получать в зависимости от условий проведения процесса либо сульфокислоты, либо их хлорангидриды (сульфохлориды).

Хлорсульфоновая кислота является полухлорангидридом серной кислоты и соответствует формуле:

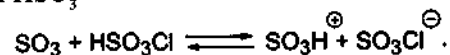


хотя ранее некоторые исследователи рассматривали ее как комплексное соединение триоксида серы и хлорида водорода $\text{SO}_3 \cdot \text{HCl}$. Температура плавления хлорсульфоновой кислоты -80°C , температура кипения 155°C (с разл.). Хлорсульфоновая кислота является более сильной кислотой, чем серная. Следует считать, что при сульфировании хлорсульфоновой

кислотой имеет место взаимодействие субстрата не только с серным ангидридом



но и с катионом HSO_3^+

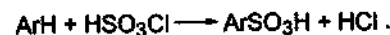


Последнее можно рассматривать как кислотно-катализируемое сульфирование SO_3 .

Хлорсульфоновая кислота бурно реагирует с водой, образуя H_2SO_4 и HCl . Тепловой эффект такого взаимодействия велик, так как складывается из теплового эффекта трех экзотермических реакций: образования H_2SO_4 и HCl и взаимодействия последних с водой. В связи с этим хлорсульфоновая кислота является опасным реагентом: она вызывает ожоги кожи и тяжелые поражения дыхательных путей.

При проведении реакции сульфирования в среде хлорсульфоновой кислоты последняя выступает как очень сильный сульфатирующий агент, так как образование SO_3 за счет диссоциации HSO_3Cl проходит очень легко и концентрация триоксида серы высока, а дополнительно образующийся HSO_3^+ является более активным реагентом, чем SO_3 . При сульфировании в инертных растворителях сульфирование должно идти в основном по пиросульфатному механизму, а при сульфировании в среде эфира и подобных ему растворителей — за счет образующегося комплекса $\text{SO}_3 \cdot \text{эфир}$, диссоциация которого подавлена.

Для образования сульфокислот следует использовать эквимольное по отношению к субстрату количество хлорсульфоновой кислоты, так как при использовании избытка HSO_3Cl образуются хлорангидриды сульфоновых кислот (сульфохлориды):

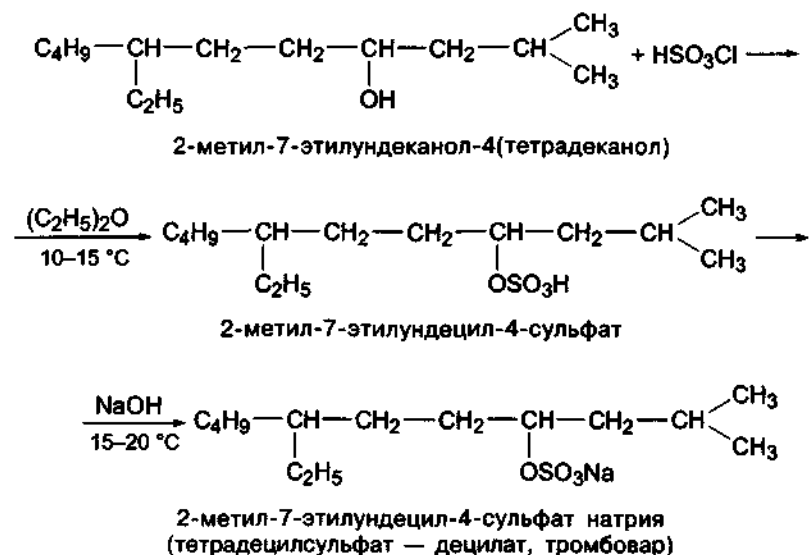


Такой метод проведения процесса неудобен технологически вследствие образования вязкой реакционной массы и выделения газообразного HCl . Поэтому реакцию предпочитают проводить в среде инертного растворителя (метилхлорид, дихлорэтан, хлороформ, тетрагидрофуран и т. п.).

Исследование процесса сульфирования ароматов хлорсульфоновой кислотой в среде 1,2-дихлорэтана Б.Г. Гнединым и Н.И. Рудаковой показало, что в тех случаях, когда хлорсульфоновая кислота берется без избытка, реакция практически не осложнена образованием хлорангидридов сульфокислот и сульфонов и целевые продукты могут быть получены с высоким выходом.

По одному из способов 2-гидрокси-1-сульфо-кислоту нафталина (кислоту Тобиаса) получают сульфированием 2-нафтола хлорсульфоновой кислотой в среде нитробензола или четыреххлористого углерода.

О-сульфирование (сульфатирование) хлорсульфоновой кислотой в среде сухого этилового эфира используется в промышленном синтезе эффективного препарата для лечения варикозного расширения вен — децилата (тромбовара):



Реакцию ведут при 10–15 °С, прибавляя раствор хлорсульфоновой кислоты в эфире (т. е. практически комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{эфир}$) к эфирному раствору тетрадеканола. Содержание влаги в эфире не должно превышать 0,5%. После окончания реакции реакционную массу медленно при охлаждении приливают к 10% водному раствору NaOH, разделяют слои и после отгонки растворителя извлекают целевой продукт.

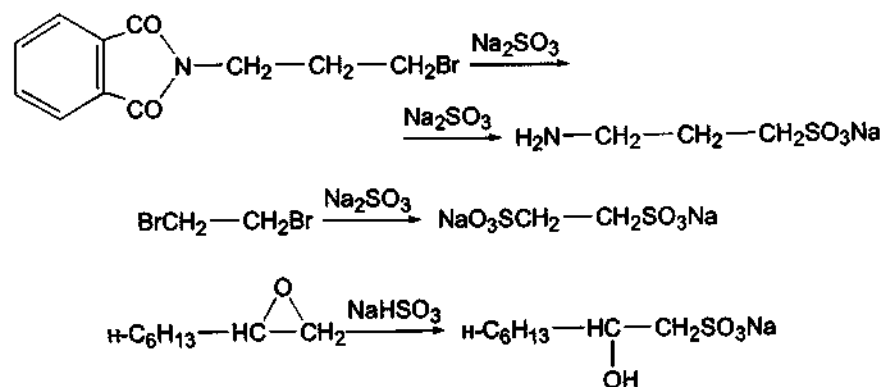
Многочисленные попытки провести сульфирование иным, более технологичным способом (например, раствором SO_3 в жидком SO_2) не привели к получению продукта фармакопейного качества.

Сульфирование хлорсульфоновой кислотой является хорошим методом введения сульфогруппы в молекулу арена, так как не связано с использованием избытка реагента и, как правило, приводит к получению продукта с высоким выходом при высокой селективности процесса. Однако, вследствие опасности работы с хлорсульфоновой кислотой, этот метод редко используется в промышленных синтезах.

2.7. Введение сульфогруппы с помощью бисульфита

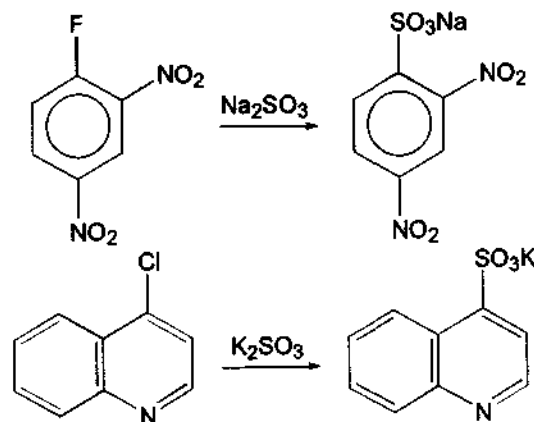
В сульфит-ионе атом серы является нуклеофильным центром и поэтому возможно применение этого реагента для введения сульфогруппы в органические субстраты с помощью реакции присоединения к кратным связям и нуклеофильного замещения галогена (см. также гл. 6).

Алкилгалогениды и эпоксы легко реагируют с сульфит-ионом:



Пространственные ограничения для реакций $\text{S}_\text{N}2$ справедливы и в этих случаях: при попытке замещения у третичного атома углерода вместо замещения происходит элиминирование.

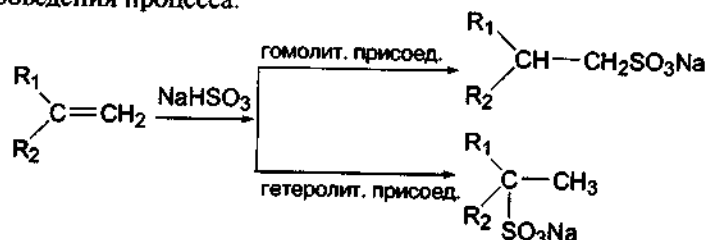
Сульфиты выступают в качестве нуклеофилов и в реакциях замещения с активированными ароматическими субстратами:



Выходы сульфонов составляют 70–90% при использовании первичных галогенидов и 20–25% при использовании вторичных. Третичные алкилгалогениды в условиях реакции превращаются в алкены. В реакцию вступают также галогензамещенные кислоты, спирты, кетоны и ароматические галогениды с активированным атомом галогена.

Одним из распространенных методов синтеза сульфонов является присоединение бисульфитов к ненасыщенным соединениям.

Присоединение бисульфитов к непредельной связи может происходить как по радикальному, так и по ионному механизму в зависимости от условий проведения процесса:

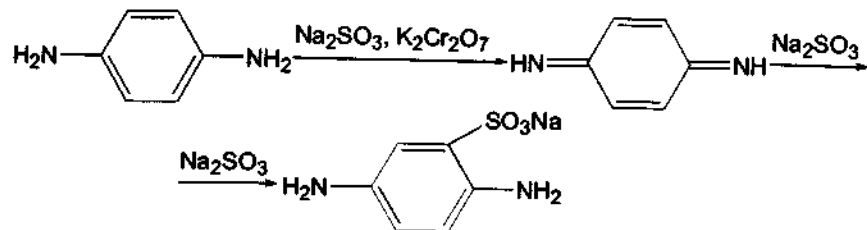


Если непредельная связь в алкенах и алкинах не сопряжена с какой-либо электроотрицательной группой и, таким образом, не активирована, то присоединение идет по гомолитическому механизму (против правила Марковникова) под действием инициаторов радикальных реакций.

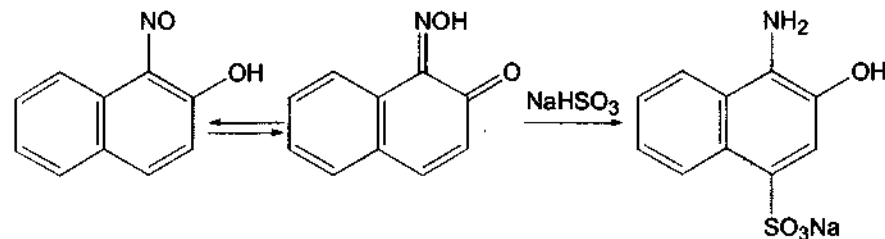
С активированными субстратами происходят реакции типа присоединения по Михаэлю:



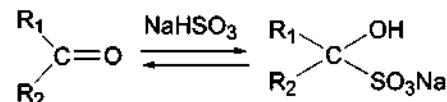
Фенолы, ароматические амины и хинолины реагируют с сульфит-ионом (часто в присутствии окислителя) с образованием сульфокислот. В этих случаях, вероятно, происходят реакции присоединения к хиноидным формам исходных субстратов. Например, *p*-фенилендиамин в отсутствие окислителя с бисульфитом не реагирует, а при его наличии реагирует легко и с высоким выходом, что объясняют промежуточным образованием хинондиимина:



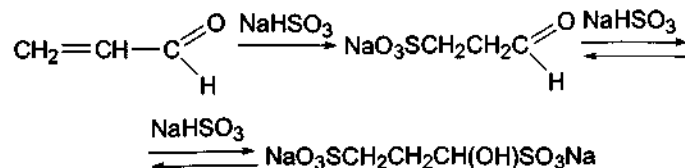
Напротив, 1-нитрозо-2-нафтол, который может образовывать таутомерную хиноидную структуру без окислителя, реагирует непосредственно с сульфит-ионом:



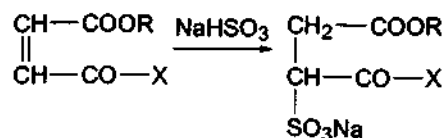
В реакциях сульфит-иона с альдегидами и кетонами образуются α -гидроксисульфаты:



Реакция обратима, на положение равновесия существенное влияние оказывают пространственные препятствия. Активной частицей в этой реакции также является сульфит-ион. Ряд альдоз, например глюкоза, галактоза, манноза, рамноза и арабиноза, образуют продукты присоединения, некоторые из которых имеют открытую нециклическую структуру. В связи с этим возникает вопрос о порядке взаимодействия бисульфита с ненасыщенными карбонильными соединениями. Очевидно, что находящаяся в сопряжении с карбонильной группой двойная связь будет достаточно легко реагировать с бисульфитом, в то время как в α -гидроксисульфатах непредельная связь не активирована и, по-видимому, должна реагировать лишь в присутствии инициатора. Следует также отметить, что присоединение бисульфита к карбонильной группе обратимо. Таким образом, акролеин должен реагировать по следующей схеме:

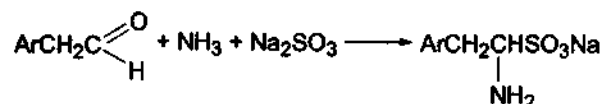
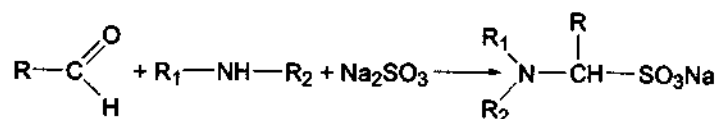


Как правило, присоединение идет лишь по активированной двойной связи, а карбонильная группа не затрагивается. Это позволяет, в частности, получать разнообразные ПАВ на основе малеиновой кислоты и ее производных:



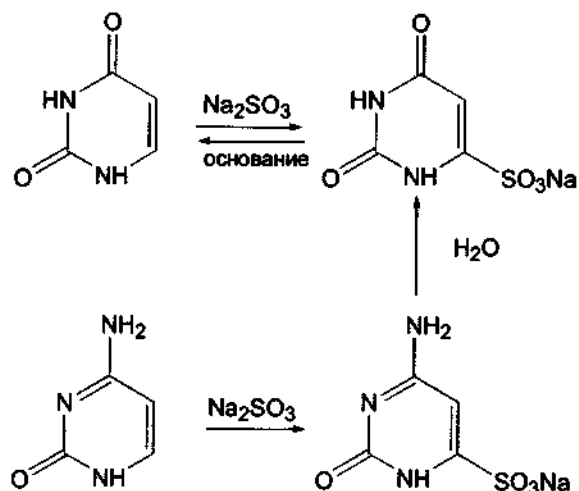
Многочисленные ПАВ этой группы были синтезированы и исследованы нами совместно с С.А. Панаевой, А.А. Голубятниковой и др. ПАВ этой группы обладают низкой токсичностью, хорошей биоразлагаемостью, многие из них проявляют бактерицидные свойства, являются прекрасными солюбилизаторами, обнаруживают протекторное действие в смеси с антибиотиками и т. д.

При взаимодействии альдегидов с аминами и сульфит-ионом образуются α-аминосульфаты:



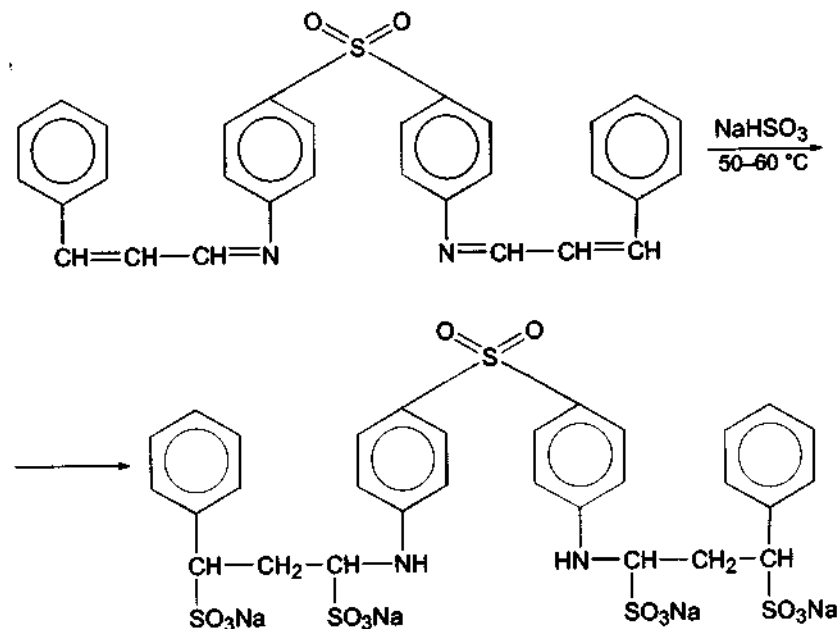
Сульфит-ион присоединяется к пуринам, нуклеиновым кислотам.

Влияние сульфит-иона на нуклеиновые кислоты связывают с процессом превращения цитозина в урацил под действием сульфита:



Таким образом, рассматриваемая реакция взаимодействия сульфита с непредельными соединениями имеет значение для жизнедеятельности организма человека и животных.

Что касается использования этой реакции в промышленном синтезе лекарственных веществ, то в качестве примера можно привести синтез солюсульфона — препарата для лечения лепры (проказы):



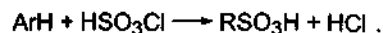
2.8. Получение хлорангидридов сульфоновых кислот

2.8.1. Общие сведения о реакции

Реакция сульфохлорирования, т. е. введения группы SO_2Cl в молекулу органического соединения, используется для получения как сульфохлоридов RSO_2Cl , так и сульфокислот последующим гидролизом сульфохлоридов. Последний способ является одним из основных при получении алкилсульфокислот.

Значение реакции сульфохлорирования в синтезе лекарственных веществ обусловлено тем, что сульфохлориды являются важными промежуточными продуктами в синтезе сульфаниламидных препаратов.

Как уже указывалось (2.6), при взаимодействии эквимолекулярного количества хлорсульфоновой кислоты с ароматическими углеводородами образуются сульфокислоты:



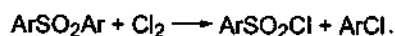
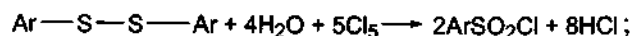
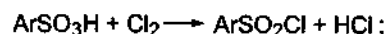
Сульфохлорирование ароматических соединений хлорсульфоновой кислотой проходит лишь при значительном избытке последней (4–6 кратном). Действие на ароматические соединения избытком хлорсульфоновой кислоты при температуре не выше 100 °С является основным методом получения ароматических сульфохлоридов, которые используются для получения амидов, анилидов, эфиров сульфокислот, а также ароматических сульфиновых кислот и др. соединений:



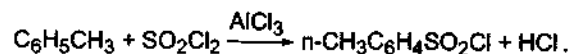
Известны и другие способы получения сульфохлоридов. Сульфохлориды можно получать действием хлоридов фосфора на соли сульфокислот:



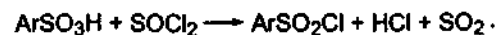
Из числа реже применяемых методов получения ароматических сульфохлоридов практическое значение имеет действие хлора на тиофенолы, их производные, дисульфиды, сульфиновые кислоты, сульфоны:



Сульфурилхлорид в присутствии хлорида алюминия взаимодействует с ароматическими соединениями, образуя сульфохлориды (в качестве побочных продуктов образуются сульфоны):



Для этих целей можно использовать тионилхлорид:



Другие способы получения ароматических сульфохлоридов имеют меньшее значение.

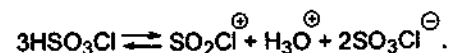
Для введения группы SO_2Cl в боковую цепь или в соединения алифатического ряда применяют фотохимическое сульфохлорирование:



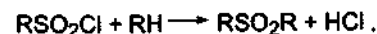
2.8.2. Сульфохлорирование ароматических углеводов

Взаимодействие хлорсульфоновой кислоты с ароматическими соединениями является сложным процессом, включающим несколько параллельно и последовательно протекающих реакций. Впервые образование сульфохлоридов при реакции хлорсульфоновой кислоты с ароматическими углеводородами было обнаружено К. Кнаппом. Позднее Г. Беркутом и Р. Отто были сделаны первые предположения о механизме процесса. Более подробные исследования проводились Л. Хардингом, Л.С. Солодарем, Б.Г. Ясницким и др. В.А. Пальмом была исследована реакция получения сульфохлорида из ароматической сульфокислоты и высказано предположение, что эта реакция является кислотно-каталитической. Итогом многочисленных исследований был вывод о том, что реакция образования сульфохлоридов протекает через стадию образования соответствующих сульфокислот, которые затем превращаются в сульфохлориды. Б.Г. Ясницким было высказано предположение о возможности прямого сульфохлорирования ароматического кольца, однако, экспериментальных доказательств существования такой реакции приведено не было.

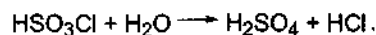
Прямое сульфохлорирование возможно благодаря образованию катиона SO_2Cl^+ при диссоциации хлорсульфоновой кислоты по уравнению:



В качестве побочных продуктов при сульфохлорировании помимо сульфокислот могут образовываться сульфоны:

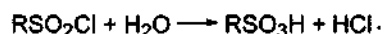


Процесс сульфохлорирования можно вести как непрерывным, так и периодическим способом. Периодический метод применяется значительно чаще. Аппараты для проведения сульфохлорирования практически не отличаются от сульфураторов. Следует, однако, иметь в виду, что выделение хлорида водорода в процессе сульфохлорирования создает повышенную опасность коррозии оборудования, поэтому применение эмалированных аппаратов предпочтительно. Кроме того, использование змеевиков в таких аппаратах опасно, так как при их разрезании и попадании воды в сульфомассу возможен выброс последней вследствие бурной реакции хлорсульфоновой кислоты с водой:

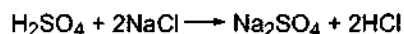


Выделяющийся в процессе реакции хлорид водорода улавливают водой в поглотительной системе.

Сульфохлориды, как правило, не растворяются или плохо растворяются в холодной воде, поэтому их выделяют при выливании сульфомассы на лед или воду, охлаждаемую льдом или рассолом. Перегрев может привести к гидролизу сульфохлорида:



Для уменьшения избытка хлорсульфоновой кислоты предлагались различные способы. Так, добавление к сульфомассе хлорида натрия при производстве бензолсульфохлорида привело к увеличению выхода сульфохлорида и уменьшению количества сульфонов. Причина этого заключается в том, что образующаяся при реакции сульфохлорирования серная кислота частично связывается NaCl:



и равновесие сдвигается в сторону образования сульфохлорида.

К уменьшению избытка хлорсульфоновой кислоты приводит также добавление к реакционной массе PCl_3 , PCl_5 , P_2O_5 . Этот способ практического применения не нашел вследствие высокой стоимости перечисленных реагентов.

Большое значение имеет правильный выбор температуры и времени ведения реакции. В большинстве случаев сульфохлорирование ведут при температуре 40–50 °С.

Имеет значение также технологический режим выделения сульфохлорида из сульфомассы. Поскольку сульфохлориды гидролизуются, процесс выделения следует проводить при низкой температуре и возможно более быстро. Предлагалось выделение сульфохлорида из реакционной массы

проводить непрерывным способом в аппарате колонного типа с мешалкой. Через штуцеры, находящиеся в нижней части аппарата, непрерывно подаются сульфомасса и холодная вода. Скорость подачи регулируется таким образом, чтобы температура суспензии была 20–25 °С. Большие преимущества имеет способ выделения сульфохлорида в виде гранул. Это ускоряет фильтрацию и промывку осадка в 3–4 раза и приводит к увеличению выхода сульфохлорида на 5% за счет уменьшения потерь при гидролизе. Кроме того, гранулированный продукт более стабилен при хранении, так как имеет меньшую влажность и лучше отмыт от кислоты.

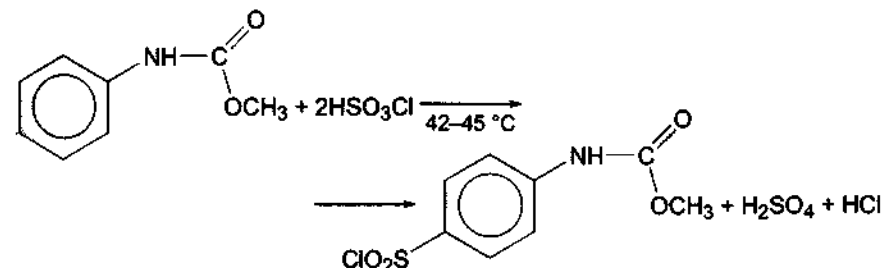
Для более полной утилизации отходов производства процесс разложения сульфомассы можно вести в две стадии:

1. Разложение избытка хлорсульфоновой кислоты до серной кислоты-моногидрата. Эту стадию можно проводить непосредственно в сульфураторе после охлаждения сульфомассы. Выделяющийся хлористый водород полностью улавливают с получением соляной кислоты.

2. Разбавление получающегося раствора сульфохлорида в моногидрате и выделение сульфохлорида.

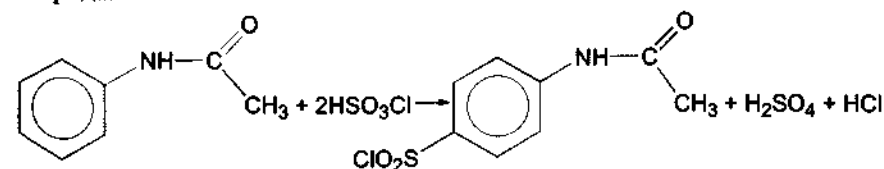
Этот способ позволяет почти полностью утилизировать хлористый водород. Выход сульфохлорида при этом не снижается.

Наибольшее промышленное значение имеет процесс сульфохлорирования фенилуретила:



Реакцию проводят при температуре 42–45 °С и избытке хлорсульфоновой кислоты в 5,3–5,5 раза. Выход сульфохлорида при этом составляет 82–83%.

Вторым по значимости является производство *n*-ацетанидсульфохлорида:



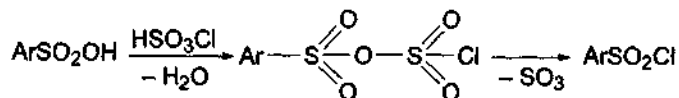
n-Толуолсульфохлорид получается при производстве сахараина и используется в синтезе лекарственного препарата этамид.

В Ленинградском химико-фармацевтическом институте (теперь СПХФА) под руководством профессора Б.В. Пассета была проведена работа по изучению кинетики и механизма процесса сульфохлорирования соединений ароматического ряда при взаимодействии их с хлорсульфоновой кислотой в среде инертного органического растворителя. Помимо теоретических аспектов сульфохлорирования в работе исследован путь повышения выхода *n*-фенилуретилансульфохлорида, являющегося важнейшим промежуточным продуктом в производстве большинства сульфаниламидных препаратов.

Прежде чем изучать кинетику реакции перехода ароматической сульфокислоты в сульфохлорид при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой, были проведены исследования реакции на соединениях с мечеными атомами серы (^{35}S) для установления разрывающейся связи в ароматической сульфокислоте при превращении ее в сульфохлорид под действием хлорсульфоновой кислоты. Были проведены реакции хлорсульфоновой кислоты с мечеными ^{35}S ароматическими сульфокислотами, содержащими как электронодонорный, так и электроноакцепторный заместитель в ароматическом кольце. Опыты проводились в среде хлорсульфоновой кислоты и дихлорэтана. Измерения активностей исходных сульфокислот и полученных из них сульфохлоридов показали, что во всех случаях метка сохраняется полностью, что свидетельствует об аналогии этой реакции с образованием хлорангидридов карбоновых кислот.

Изучение кинетики реакции хлорирования арилсульфокислот хлорсульфоновой кислотой в среде 1,2-дихлорэтана проводилось на примерах *n*-фенилуретилансульфокислоты, *n*-толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты. Кинетика изучалась в диапазоне температур 30–80 °С, в зависимости от реакционной способности сульфокислот. Установление порядка реакции при различных концентрациях субстрата и реагента показало, что реакция имеет первый порядок по сульфокислоте и второй по хлорсульфоновой кислоте.

Было показано, что хлорирование проходит через стадию образования арилпиросульфохлорида с последующей перегруппировкой его в арилсульфохлорид:



В тех же условиях, что и кинетика хлорирования сульфокислот, было исследовано взаимодействие хлорсульфоновой кислоты с фенилуретила-

ном, толуолом, бензолом, хлорбензолом и нитробензолом. Время протекания реакции до полного превращения в сульфохлориды фенилуретилана, толуола и бензола оказалось меньшим, чем время, необходимое для полного превращения в сульфохлориды соответствующих сульфокислот в аналогичных условиях. Изучение кинетики сульфохлорирования этих углеводородов при различных концентрациях хлорсульфоновой кислоты показало, что во всех случаях реакция имеет третий порядок по хлорсульфоновой кислоте и первый по углеводороду.

Как установлено Гнединым и Рудаковой при изучении кинетики сульфирования бензола хлорсульфоновой кислотой в дихлорэтано, реакция имеет второй порядок по хлорсульфоновой кислоте и первый по бензолу. Из сравнения энергии активации реакции сульфирования бензола (71 кДж/моль), определенной Гнединым и Рудаковой, с энергиями активации реакции превращения бензола в бензолсульфохлорид (58 кДж/моль) видно, что энергия активации реакции образования сульфохлорида из бензола значительно ниже, чем энергии активации реакций сульфирования бензола и хлорирования бензолсульфокислоты (95 кДж/моль). Энергия активации реакции хлорирования *n*-толуолсульфокислоты выше энергии активации взаимодействия HSO_3Cl с толуолом.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что в исследованных условиях реакции превращения фенилуретилана, толуола и бензола в сульфохлориды являются реакциями прямого электрофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце.

Значительное повышение энергии активации реакции сульфохлорирования фенилуретилана, очевидно, связано с образованием комплекса SO_3 или HSO_3Cl по NH -группе и существованием равновесия между фенилуретиланом и его комплексом.

В результате изучения свойств хлорсульфоновой кислоты Ж. Хойбелем и М. Вартэлем установлено, что HSO_3Cl , подобно серной кислоте, диссоциирует с образованием различных заряженных частиц, причем диссоциация ее может проходить с образованием частицы SO_2Cl^+ . Третий порядок реакции прямого сульфохлорирования по HSO_3Cl может быть объяснен тем, что образование сульфохлорирующей частицы происходит в результате взаимодействия трех молекул HSO_3Cl с образованием сульфохлорирующей частицы SO_2Cl^+ .



При изучении кинетики взаимодействия хлорбензола и нитробензола с хлорсульфоновой кислотой оказалось, что реакция протекает значительно медленнее, чем хлорирование сульфогруппы *n*-хлорбензолсульфокислоты.

Изучение спектров реакционных масс на различных стадиях реакции показало, что вначале образуются в основном сульфокислоты, а затем сульфохлориды. Значения констант скоростей, рассчитанных по начальным участкам кривых, значительно превышают величины констант, определенных по конечным участкам кинетических кривых.

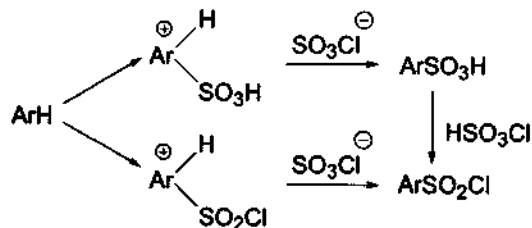
На этом основании нами сделан вывод о том, что при взаимодействии HSO_3Cl с хлорбензолом и нитробензолом образованию сульфохлоридов предшествует стадия сульфирования. Лимитирующей стадией является переход сульфокислоты в сульфохлорид. В опытах при более высоких температурах (60–70 °С, для хлорбензола), где процесс проходил настолько быстро, что фиксировалось только образование сульфохлоридов, полученная константа скорости суммарной реакции совпадает с константой скорости хлорирования *n*-хлорбензолсульфокислоты при этой температуре.

В результате кинетических исследований стадии сульфирования хлорбензола и нитробензола установлено, что реакция имеет второй порядок по хлорсульфоновой кислоте и первый по углеводороду.

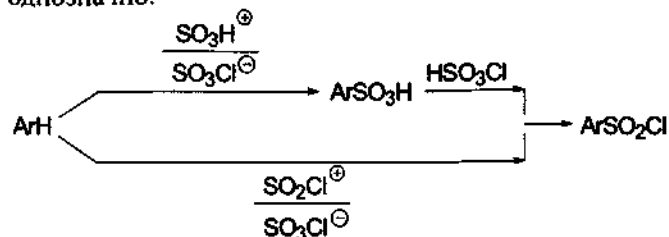
Таким образом, на направление реакции взаимодействия хлорсульфоновой кислоты с ароматическими углеводородами существенное влияние оказывает характер заместителя в ароматическом кольце.

Поскольку изучение процесса сульфохлорирования хлорсульфоновой кислотой проводилось в среде безводного дихлорэтана, то при объяснении взаимодействия HSO_3Cl с ароматическими углеводородами и сульфокислотами необходимо учитывать особенности поведения сильных электролитов в малополярных органических средах, к которым относится и дихлорэтан. В связи с этим следует полагать, что диссоциация HSO_3Cl в дихлорэтаноле должна быть затруднена, а диссоциированная часть молекул может находиться в виде ионных пар.

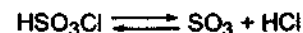
Механизм реакции с участием заряженных частиц может быть представлен как последовательное взаимодействие с двумя ионами, так и взаимодействие с ионной парой:



или, что однозначно:

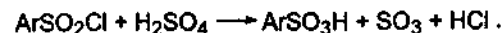


Вследствие диссоциации хлорсульфоновой кислоты по уравнению:



сульфирование должно осуществляться за счет серного ангидрида. Однако следует иметь в виду, что этот процесс протекает в среде с очень высокой кислотностью. Поэтому в соответствии с работами И. Бранда, В. Хорннга, Г. Церфонтейна следует считать, что сульфирование будет осуществляться главным образом за счет катиона $\text{SO}_3\text{H}^{\oplus}$.

Поскольку процесс сульфохлорирования фенилуретилана имеет большое промышленное значение, было решено провести его в неводной среде при технологически приемлемых концентрациях. Однако при этом процесс сульфохлорирования протекал как гетерогенный, так как образующаяся при реакции серная кислота плохо растворима в дихлорэтаноле. Была исследована зависимость выхода *n*-фенилуретилансульфохлорида от соотношения реагентов, их концентрации в растворе, температуры и времени ведения процесса. Как уже указывалось, применение неводного растворителя существенно снижает обратимость реакции. Малая растворимость серной кислоты в дихлорэтаноле приводит к уменьшению отрицательного влияния взаимодействия ее с сульфохлоридом:



Исследование показало, что при осуществлении процесса сульфохлорирования фенилуретилана в среде дихлорэтана и правильном выборе температуры реакции, времени выдержки и концентрации реагентов можно добиться повышения выхода целевого продукта на 15% по сравнению с достигнутым в промышленности при этом же соотношении реагентов.

Изучалась также возможность увеличения выхода *n*-фенилуретилансульфохлорида за счет введения в реакционную массу добавок P_2O_5 или PCl_5 . Было показано, что при использовании в качестве добавки пятиоксида фосфора увеличение выхода *n*-фенилуретилансульфохлорида до 86,4% достигалось при снижении загрузки хлорсульфоновой кислоты с 5,4 моль до 4,5 моль на моль фенилуретилана (количество P_2O_5 составляет

0,25 моля на моль фенилуретилана). С добавкой пятихлористого фосфора (1,25 моля на моль фенилуретилана) лучший выход — 87% — был получен при загрузке HSO_3Cl 4 моля на моль фенилуретилана.

Основной технологической задачей является организация процесса таким образом, чтобы «разделить» H_2SO_4 и ArSO_2Cl и тем максимально снизить отрицательный эффект взаимодействия ArSO_2Cl с H_2SO_4 . Однако исследования показали, что элементарно простое оформление процесса (снижение избытка HSO_3Cl и введение растворителя ДХЭ) не дает должного эффекта. Причин несколько: а) без специального оформления процесса экстракции ArSO_2Cl в дихлорэтановый слой и минимально достаточном количестве ДХЭ реакция между ArSO_2Cl и H_2SO_4 успевает пройти до извлечения ArSO_2Cl в органический слой; б) увеличение количества ДХЭ приводит к гомогенизации реакционной массы; в) система является не двойной (ArSO_2Cl , H_2SO_4), а тройной (ArSO_2Cl , H_2SO_4 , HSO_3Cl) и HSO_3Cl растворима в ДХЭ достаточно хорошо; г) влияние температуры на экстракцию целевого продукта и химический процесс образования противоположны: экстракцию следует вести при низкой температуре, а химический процесс — при 50 °С.

Таким образом, можно рекомендовать несколько путей решения проблемы:

а) специальный расчет и организация процесса экстракции таким образом, чтобы обеспечить отделение целевого продукта (ArSO_2Cl) от побочного (H_2SO_4) в момент образования (или до существенного прохождения обратной реакции);

б) введение дополнительных реагентов для связывания образующейся H_2SO_4 ;

в) изменение способа выделения конечного продукта и возвращение в производственный цикл избыточной HSO_3Cl ;

г) экономически эффективное использование кислых отходов для производства средств пожаротушения и т. п.

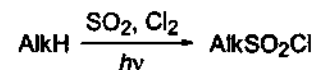
Расчеты показывают, что первый путь возможен, но потребует изменения аппаратного оформления процесса. Техническая эффективность второго пути за счет P_2O_5 , PCl_5 и т. п. была доказана ранее, но экономическая эффективность зависит от цен на P_2O_5 , PCl_5 . Имеются сведения о том, что при получении хлорбензолсульфохлорида используют смесь HSO_3Cl и SO_2Cl (или SO_2Cl_2). Третий вариант — экстракция целевого продукта вместо «гашения» сульфомассы водой и возвращение хлорсульфоновой кислоты в цикл.

Четвертый способ использовался на ряде заводов, но связан с организацией производства ПАВ.

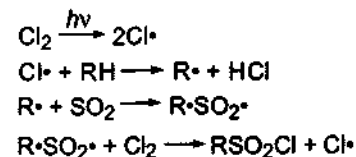
Если избыточную HSO_3Cl удастся многократно возвращать в цикл, то можно будет не только снизить количество кислых стоков, но и значительно увеличить выход целевого продукта, так как было показано, что при сульфохлорировании в среде инертного растворителя и одновременном увеличении избытка HSO_3Cl выход *n*-фенилуретилансульфохлорида может быть доведен до 95–98%.

2.8.3. Сульфохлорирование алканов

Алкилсульфохлориды получают взаимодействием алканов с сернистым ангидридом и хлором в условиях радикальной реакции:

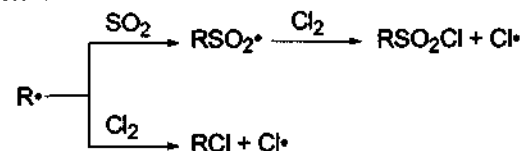


Механизм реакции во многом аналогичен механизму радикального галогенирования:



Сырье должно быть тщательно очищено от примесей, оказывающих ингибирующее действие на радикальные реакции. Инициирование реакции осуществляется, как правило, УФ-освещением.

Одной из побочных реакций является фотохимическое хлорирование исходных реагентов:



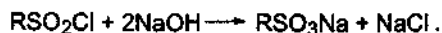
Для подавления хлорирования применяют избыток SO_2 по отношению к Cl_2 . Алкены и ароматические соединения в условиях проведения радикального сульфохлорирования преимущественно хлорируются, поэтому их примесь к сырью недопустима. Сульфохлорирование обычно ведут при 30–35 °С, так как при более высокой температуре может проходить десульфирование сульфохлоридов:



Сульфохлорирование идет преимущественно по вторичному углеродному атому. Образующиеся в результате побочной реакции алкилхлориды также способны сульфохлорироваться, давая хлорсульфохлориды.

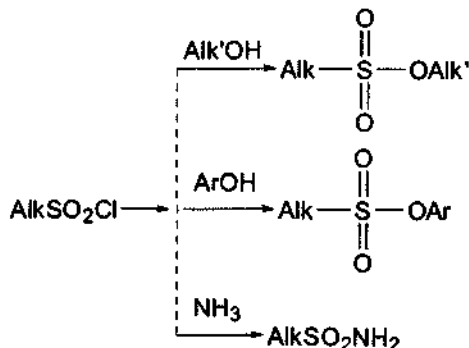
Технология сульфохлорирования сходна с технологией хлорирования. Реакцию осуществляют периодическим или непрерывным методом в реакторах, аналогичных по устройству хлораторам для фотохимического хлорирования.

Для получения алкилсульфонатов сульфохлориды обрабатывают раствором щелочи:



Образовавшиеся сульфонаты и хлорид натрия переходят в раствор. Очистку раствора от NaCl можно проводить, разбавляя его спиртом. Водно-щелочной раствор сульфоната упаривают.

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



2.9. Техника безопасности при проведении процессов сульфирования и сульфохлорирования

Многие углеводороды, которые подвергаются сульфированию и сульфохлорированию, являются токсичными веществами. Особую опасность представляют процессы сульфирования в парах, так как в этом случае вероятность возникновения токсических и взрывоопасных концентраций сульфированных веществ при нарушении герметичности аппаратуры является наибольшей.

Продукты сульфирования представляют значительно меньшую опасность, чем исходное сырье, как в смысле токсичности, так и в отношении опасности взрыва и пожара.

Серный ангидрид, сернистый газ и хлористый водород действуют раздражающе на слизистые оболочки. При попадании на кожу серная, хлорсульфоновая кислота и олеум могут вызывать серьезные ожоги. Вдыхание пыли Na_2CO_3 , Na_2SO_3 , Na_2SO_4 и других солей вызывает сильное раздражение дыхательных путей.

Наиболее действенными способами, предотвращающими соприкосновение работающих с вредными веществами, являются полная герметизация, а также механизация и автоматизация производственных процессов. Если отсутствует возможность комплексной механизации процесса, то механизация производится для отдельных узлов и аппаратов. В каждом случае особое внимание обращают на ликвидацию источников проникновения паров вредных жидкостей и газов в рабочие помещения.

Для перекачивания вредных и опасных жидкостей вместо обычных насосов применяют бессальниковые насосы (погружные, с электромагнитным приводом, с газовым уплотнением сальника и др.), изготовленные из материала, стойкого к коррозии. Для транспортирования вредных и опасных жидкостей используют трубопроводы с усиленными соединениями и надежными зажимами прокладок. Открытые люки для отбора проб из аппаратов заменяют герметическими прободоотборниками с засасыванием проб вакуумом или автоматическими аналитическими приборами.

Вентиляционные устройства должны обеспечивать в рабочих помещениях 4–6-кратный обмен воздуха за час. В отдельных помещениях, где проводятся особенно вредные операции, кратность обмена 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. Для работающих с кислотными растворами и реакционными массами нормами предусматривается выдача спецодежды из шерстяной ткани. Такая ткань меньше разрушается кислотами и поэтому защищает тело рабочего от действия случайно попавших на одежду кислотных паров и жидкостей.

Большое значение для безопасности труда имеет покров спецодежды. Работающим с кислотными растворами выдаются куртки и брюки. Применение комбинезонов в этом случае противопоказано, так как в аварийном случае может возникнуть необходимость быстро снять одежду. На работах, связанных с выделением пыли (сушка и упаковка сульфокислот), нормами предусмотрена выдача комбинезонов.

Значение нитросоединений в синтезе лекарственных веществ

Реакция нитрования ароматических соединений была открыта в 1834 г. Митчерлихом, получившим нитробензол действием азотной кислоты на бензол. Начало широкого практического применения этой реакции следует отнести к 1842 г., когда Н.Н.Зинин открыл реакцию восстановления нитробензола в анилин. К этому же времени относится начало промышленного производства пикриновой кислоты.

Исходными веществами при нитровании служат ароматические углеводороды, их замещенные, непредельные соединения, алканы.

В качестве нитрующих агентов применяют азотную кислоту, смесь азотной и серной кислот (меланж), азотной и уксусной кислот (или уксусного ангидрида), селитру в смеси с серной кислотой, окислы азота.

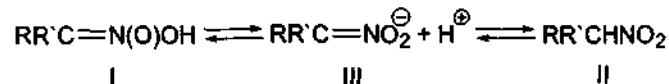
Нитрование является быстрой, необратимой и экзотермической реакцией. В связи с этим при нарушении режима нитрования возможен выброс реакционной массы.

Основным побочным процессом при нитровании является окисление. Нитрование, как правило, протекает как гетерогенный процесс. Интенсивное перемешивание реакционной массы и поддержание заданной температуры ее являются определяющими условиями безопасного и эффективного проведения процесса. Надежность управления технологическим процессом в значительной степени определяется изученностью механизма и кинетики протекающих реакций.

Другие способы получения нитросоединений (например, нуклеофильной заменой галогена) имеют значительно меньшее значение.

Нитросоединения (С-нитросоединения) могут содержать в составе молекулы одну или несколько нитрогрупп ($-\text{NO}_2$), связанных с атомом углерода. Ароматические нитросоединения — желтые жидкости или кристаллические вещества, простейшие алифатические нитросоединения — бесцветные жидкости. Нитросоединения плохо растворимы в воде. Алифатические нитросоединения существуют в двух таутомерных формах.

з. Аци-нитро-таутометрия — это равновесие в нейтральной или щелочной средах между нитроновой кислотой (аци-формой I), нитроалканом (нитро-формой II) и их общим анионом III:



Аци-нитросоединения



练习14



Как правило, неустойчивы и в индивидуальном виде не существуют.

Алифатические нитрамыны (N-нитросоединения) $RNHNO_2$ (первичные) или R_2NNO_2 (вторичные) являются жидкими или низкоплавкими

твердыми веществами, ароматические нитраминны — обычно высокоплавкие твердые вещества. Большая часть N-нитраминов взрывоопасна.

O-нитросоединения (нитраты органические) являются эфирами азотной кислоты и содержат в молекуле одну или несколько $-\text{ONO}_2$ -групп, связанных с органическим радикалом. Это бесцветные или бледно-желтые жидкости, нерастворимые в воде. Они хорошо растворяются в спирте и эфире, термически нестабильны. Органические нитраты могут служить нитрующими агентами для активных ароматических соединений.

Нитросоединения биологически активны. Практически все они обладают большей или меньшей токсичностью. При наличии в молекуле гидроксильной или карбоксильной групп токсичность снижается. Ароматические нитросоединения способствуют образованию метгемоглобина; влияют на центральную нервную систему, вызывая чувство страха, судороги оказывают токсическое действие на печень; в некоторых случаях могут вызывать дерматиты и т.п. Вместе с тем, нитрогруппа имеется в молекуле многих ценных лекарственных веществ. И хотя ни в одном случае биологическое действие этих препаратов нельзя приписать влиянию только нитрогруппы, установлено, что их действие связано с избирательным вмешательством нитрогруппы 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, в том числе препаратов для лечения протозойных инфекций (метронидазол, нитазол, трихомонацид). Особое место занимают производные нитрофурана (фурацилин, фуразолидон, фуразолин, фурадонин, фурагин). Нитрофураны эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, а также некоторых крупных вирусов, трихомонад, лямблий. В некоторых случаях препараты этой группы задерживают рост микроорганизмов, устойчивых к сульфаниламидам и антибиотикам.

Алифатические нитросоединения обладают наркотическим действием, раздражают слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. Среди нитроновых эфиров встречаются природные антибиотики (энтеромисин).

Имеются также синтетические антибиотики с нитрогруппой в молекуле (левомецитин, *п*-нитробензилпенициллин и др.), антихолинэстеразные препараты (нибуфин, фосфакол, армин), противоглистные (фенасал) и др.

Среди N-нитраминов имеются гербициды, стимуляторы роста растений, ускорители регенерации мышечных тканей (например, диэтанолнитраминдинитрат).

Органические нитраты обнаруживают сосудорасширяющее и спазмолитическое действие на организм. Среди органических нитратов в связи с этим имеется много важных лекарственных сердечно-сосудистых средств — нитроглицерин, нитранол, нитросорбид, эринит.

Кроме того, нитросоединения имеют большое значение в синтезе лекарственных веществ и витаминов как промежуточные продукты. Во многих случаях наиболее эффективным методом введения аминогруппы в молекулу органического соединения является нитрование и последующее восстановление нитрогруппы.

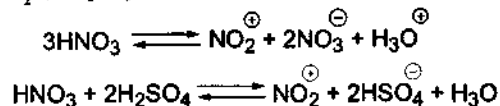
Алифатические нитросоединения используются в синтезе лекарственных веществ значительно реже, чем ароматические.

Современные представления о механизме и кинетике реакции нитрования позволяют подойти к количественному описанию этого процесса, что может помочь разрешению ряда технологических трудностей и наметить пути управления процессами синтеза нитросоединений.

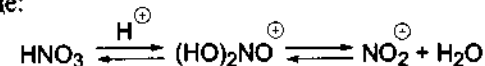
4.2. Механизм реакции нитрования

Механизм реакции нитрования изучен достаточно хорошо, что, вероятно, обусловлено большим практическим значением этого процесса и масштабами производства нитросоединений.

Установлено, что при нитровании концентрированной азотной кислотой и ее смесями с другими кислотами активным реагентом является нитроний-катион NO_2^+ , образующийся по схеме:



или в общем виде:

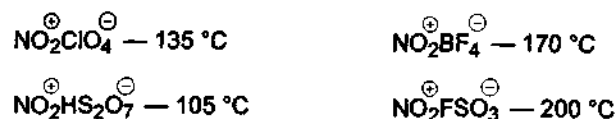


Существование нитроний-катиона убедительно доказано криоскопическими измерениями, спектральными методами, а также выделением и изучением солей нитрония NO_2^+A^- . Исследование кинетики процесса подтвердило активное участие нитроний-катиона в этой реакции.

Количественное определение иона нитрония основано на измерении спектра комбинационного рассеяния. В КР-спектрах смесей концентрированной серной и азотной кислот имеются два пика: при 1400 см^{-1} , приписываемый иону нитрония, и при 1050 см^{-1} , обусловленный HSO_4^- (см. с. 81).

При добавлении азотной кислоты температура замерзания серной кислоты понижается примерно в четыре раза больше, чем можно было бы ожидать, если бы диссоциация не происходила, т. е. при добавлении одной молекулы азотной кислоты образуется четыре частицы.

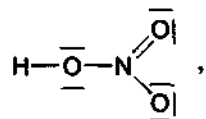
Существование нитроний-катиона подтверждается выделением его солей, представляющих собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления:



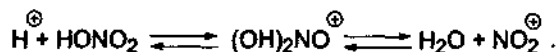
В растворах соли нитрония диссоциированы и хорошо проводят электрический ток. В таких растворителях, как нитрометан, они обнаруживают склонность к образованию ионных агрегатов.

В солях нитрония NO_2^+A^- присутствие иона нитрония точно установлено рентгеноструктурным анализом. Скорость реакции нитрования как солями нитрония, так и другими нитрующими агентами пропорциональна концентрации NO_2^+ .

Молекула HNO_3 содержит не только способный к диссоциации протон (кислота Бренстеда), но и несколько неподеленных электронных пар



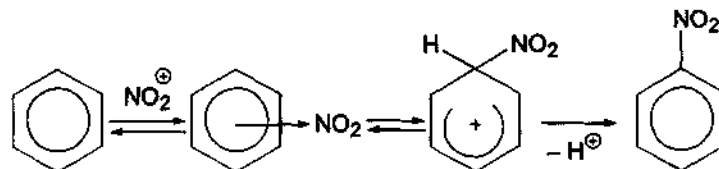
что позволяет ей проявлять свойства основания Льюиса и присоединять протон с образованием H_2NO_3^+ с последующей диссоциацией:



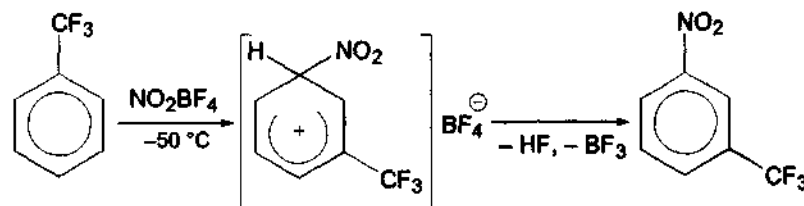
Доказано, что пятиокись азота N_2O_5 в газовой и жидкой фазах состоит из молекул N_2O_5 , а в кристаллической фазе из ионов NO_2^+ и NO_3^- .

Серная кислота в нитрующих смесях играет по меньшей мере двойную роль: реагирует как сильная кислота при превращении HNO_3 в $(\text{HO})_2\text{NO}^+$ и образует сильные водородные связи с водой, понижая ее активность и смещая тем самым суммарную реакцию в сторону образования нитросоединения и воды.

В случае нитрования ароматических соединений реакция протекает по обычной схеме:



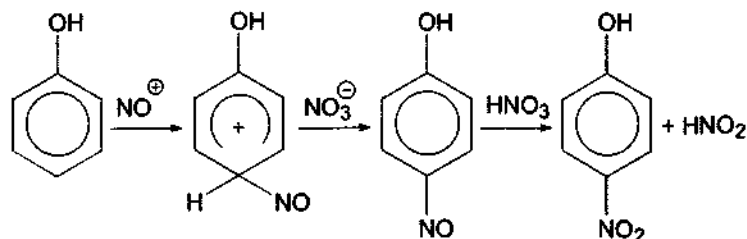
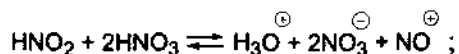
Нитрование является одной из немногих реакций, где существование σ -комплекса (комплекса Уэланда) было доказано экспериментально. Так, при нитровании бензотрифторида борфторидом нитрония Ола и Кун выделили σ -комплекс в виде желтой кристаллической соли, устойчивой при температурах ниже -50°C , а при более высокой температуре превращающейся в *m*-нитробензофторид:



Первичный кинетический изотопный эффект в реакциях нитрования равен единице. Это свидетельствует о том, что скорость отрыва протона от σ -комплекса не лимитирует скорость процесса. В том случае, когда реакция протекает в кинетической области, скорость процесса определяется переходом π -комплекса в σ -комплекс.

При нитровании азотной кислотой в инертном растворителе реакционноспособных ароматических соединений лимитирующей стадией является образование нитроний-катиона и скорость реакции не зависит от концентрации нитруемого вещества. Для соединения с пониженной реакционной способностью в этих же условиях определяющей скоростью стадией будет взаимодействие субстрата с нитроний-катионом. В полярных средах, где концентрация нитроний-катиона высока, скорость реакции пропорциональна как концентрации субстрата, так и концентрации реагента.

Активированные ароматические соединения нитруются даже разбавленной азотной кислотой, несмотря на отсутствие в ней ионов нитрония. Исследования (А.И. Титов, К. Ингольд) показали, что в этих случаях реакция идет через стадию нитрозирования и последующего окисления нитрозосоединений:



Как видно из приведенной схемы, для реакции достаточно наличия лишь следов азотистой кислоты, так как последняя регенерируется на стадии окисления нитрозосоединения.

Таким образом, физико-химический анализ азотной кислоты и ее смесей позволяют представить ее как сложную систему. В зависимости от состояния и условий применения азотная кислота может дать три различных электрофильных нитрующих агента:

- нитроний-катион NO_2^+ , который находится в виде сольватированного иона в протонных растворителях;
- соли нитрония, которые действуют как сольватированная ионная пара в диполярных апротонных растворителях (сульфолан и т. п.);
- протонированную форму ацетилнитрата $\text{CH}_3\text{COONO}_2\text{H}^+$, образующегося в смесях азотной кислоты с уксусным ангидридом.

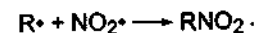
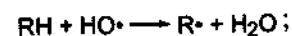
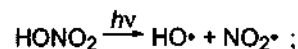
Наибольшей активностью в электрофильном нитровании обладает нитроний-катион, наименьшей — протонированный ацетилнитрат.

Однако принятый механизм образования нитросоединений путем электрофильной атаки нитруемого соединения нитроний-катионом, несмотря на кажущуюся стройность, является слишком схематичным.

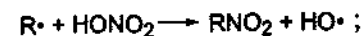
Создать универсальный механизм нитрования вряд ли возможно. Осуществление этой реакции на практике свидетельствует о чрезвычайном разнообразии приемов проведения ее и большой индивидуальности условий при получении каждого отдельного нитросоединения.

Коновалов считал, что нитрование разбавленной азотной кислотой при повышенных температурах осуществляется по радикальному механизму.

Радикальный механизм является основным при нитровании алканов (А.И. Титов). В отсутствие инициаторов реакция проходит по схеме:

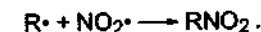
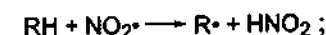
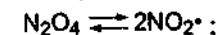
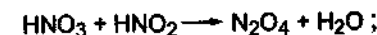


Не исключен и цепной механизм:



Реакция ускоряется при добавлении инициаторов начальной стадии образования свободных радикалов $\text{R}\cdot$.

Другим возможным путем протекания радикального нитрования является следующий:



Как уже отмечалось, цепной механизм характерен для нитрования алканов. В случае нитрования аренов реакция, как правило, идет с обрывом цепи и заканчивается рекомбинацией радикалов $\text{R}\cdot$ и $\text{NO}_2\cdot$.

3.3. Влияние основных технологических параметров на процесс нитрования

Одним из основных факторов, определяющих успех нитрования, является **концентрация** кислоты. Увеличение концентрации воды в реакционной массе приводит к кислотной диссоциации азотной кислоты и уменьшению концентрации нитроний-катионов. В практически безводной азотной кислоте содержится около 1% ионов нитрония, а при добавлении к ней лишь 5% воды концентрация NO_2^+ падает почти до нуля. Как видно из таблицы 1, содержание нитроний-иона в смесях серной и азотной кислот значительно выше.

Таблица 1. Содержание нитроний-катиона в смесях серной и азотной кислот

Содержание, %	$\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{HNO}_3$, %			
	90 : 10	80 : 20	40 : 60	10 : 90
HNO_3 , диссоциированная в NO_2^+	100	62,5	16,7	5,9
NO_2^+ в смеси	10	12,5	10	5,3

Многочисленными исследователями установлено, что константа скорости нитрования большинства ароматических соединений при увеличении концентрации серной кислоты увеличивается, при концентрации около 90% проходит через максимум, а затем резко падает. По мнению К. Ингольда и А. Титова в наличии оптимума кислотности решающую роль играет комплексобразование между нитруемым веществом и серной кислотой типа $AgH_2^+HSO_4^-$ или $AgH \cdots H_2SO_4$. В то же время замедление нитрования при переходе к 100% H_2SO_4 связано также с увеличением сольватации нитроний-катиона NO_2^+ , что также объясняется увеличением диэлектрической проницаемости среды. Поэтому уменьшение последней с помощью специальных добавок увеличивает скорость нитрования и применяется для нитрования трудно нитруемых соединений.

Важной характеристикой нитрующей смеси является **фактор нитрующей активности** (ФНА), который численно равен минимальной концентрации отработанной серной кислоты, обеспечивающей полное использование азотной кислоты (ср. с π -сульфирования).

Температурный коэффициент константы скорости нитрования около трех, т. е. при увеличении температуры на 10° скорость реакции возрастает в три раза. Однако в тех случаях, когда реакция осуществляется как гетерогенная и диффузия играет значительную роль, температурный коэффициент значительно ниже (1,5). Интенсификацией перемешивания реакционной массы процесс можно перевести в кинетическую область и тогда температурный коэффициент увеличивается до 2—3.

Как правило, нитрование проводят в гетерогенной среде, а потому **интенсивность перемешивания**, определяющая величину поверхности раздела фаз, играет огромную роль. При увеличении числа оборотов мешалки скорость процесса увеличивается до тех пор, пока величина межфазной поверхности не обеспечивает скорости диффузии большей, чем скорость химического взаимодействия (кинетическая область). Дальнейшая интенсификация перемешивания не влияет на скорость процесса. Нитрование при этом протекает в основном в кислотном слое, так как растворимость углеводорода в смеси кислот значительно больше, чем растворимость NO_2^+ в углеводороде.

Практическая общая скорость гетерогенного процесса нитрования зависит также от величины **модуля ванны** — отношения объема кислотного и органического слоев. Обычно величина модуля ванны составляет 1,5+4. При заданном объеме реакционной массы в реакторе модуль ванны определяет объем кислотного слоя, в котором в основном и проходит реакция нитрования вследствие максимальной концентрации в нем нитроний-катиона и относительно высокой растворимости нитруемого органического вещества.

Поскольку **тепловой эффект процесса** нитрования значителен (150 кДж/моль), а скорость процесса высока, **вопросы отвода тепла реакции** играют большую роль как в организации процесса, так и аппаратурном оформлении его. В этом плане следует обратить внимание на размер и способ оформления теплообменной поверхности, обеспечение высокого коэффициента теплопередачи и на правильный выбор порядка слива компонентов. **Порядок слива** может быть следующим: 1) **прямой слив** (добавление нитрующей смеси к нитруемому соединению); 2) **обратный слив** (добавление нитруемого соединения к нитрующей смеси); 3) **параллельный слив** компонентов. Первые два способа используются при периодическом ведении процесса, а третий — при непрерывном. При прямом сливе скорость процесса невысокая из-за низкого содержания нитрующего агента в реакционной массе. Скорость выделения тепла, таким образом, можно регулировать скоростью добавления нитрующей смеси. Реакция идет в избытке углеводорода, а потому основным продуктом является моонитросоединение. За счет побочной реакции между нитруемым соединением и нитрозилсерной кислотой могут образоваться комплексные соединения, которые легко окисляются при повышенной температуре, загрязняя реакционную массу и затрудняя очистку конечного продукта. Поэтому при прямом сливе компонентов процесс следует вести при низкой температуре. В этом случае также не следует использовать для приготовления нитрующей смеси отработанные кислоты, так как они почти всегда содержат нитрозилсерную кислоту HSO_4NO . Теплообменная поверхность аппарата при этом используется нерационально, так как объем углеводорода обычно меньше объема нитрующей смеси. Таким образом, преимущества прямого слива сводятся к возможности получения относительно чистых (при низкой температуре) моонитросоединений и полному использованию азотной кислоты. В химико-фармацевтической промышленности этот способ является основным.

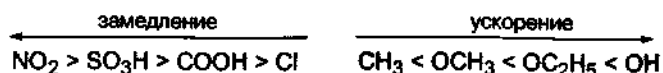
При обратном сливе нитрование идет в избытке азотной кислоты. Побочные комплексы в этих условиях не образуются, поверхность теплообмена используется более рационально, более благоприятны тепловые условия процесса. Недостатки — образование динитросоединений, возможность протекания окислительных процессов за счет избытка азотной кислоты.

Наилучшие условия достигаются при непрерывном ведении процесса и параллельном сливе компонентов. Однако непрерывное ведение процесса требует более сложного аппаратурного оформления процесса, а также обязательной механизации и автоматизации его.

Следует отметить, что во многих случаях время проведения процесса нитрования лимитировано не кинетикой реакции, а возможной скоро-

стью отвода тепла от реакционной массы. Вследствие этого интенсификация теплообмена может значительно сократить время проведения операции.

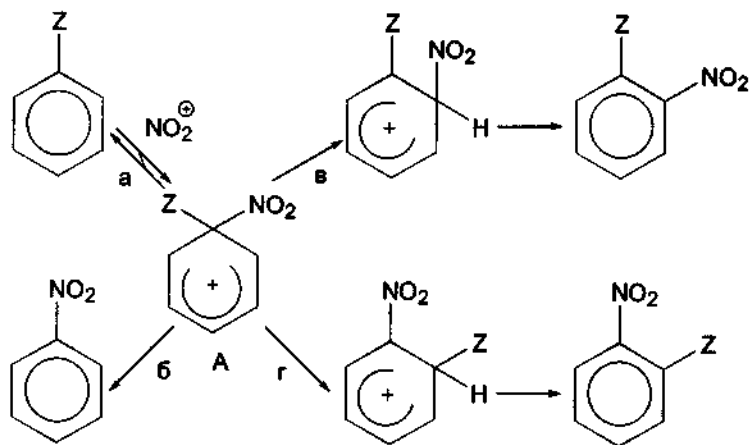
Скорость процесса нитрования, так же как и скорость сульфирования, сильно зависит от характера и расположения заместителей в ядре ароматического соединения. По своему влиянию на скорость процесса нитрования заместители могут быть расположены в следующий ряд:



Хлор и группы, расположенные левее его, замедляют скорость реакции и тем больше, чем дальше от хлора они стоят. Группы, расположенные вправо от хлора, ускоряют реакцию, и тем более, чем правее они расположены.

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 — $6 \cdot 10^{-8}$.

Ориентация нитрогруппы имеет некоторые особенности. Нитрогруппа охотнее, чем сульфогруппа, вступает в *орто*-положение к уже имеющемуся заместителю. Повышенное по сравнению с другими реакциями образование *орто*-изомеров объясняют так называемой *инсо*-атакой (т. е. атакой на положение, содержащее заместитель). *Инсо*-атака лучше всего изучена именно для реакций электрофильного нитрования аренов.



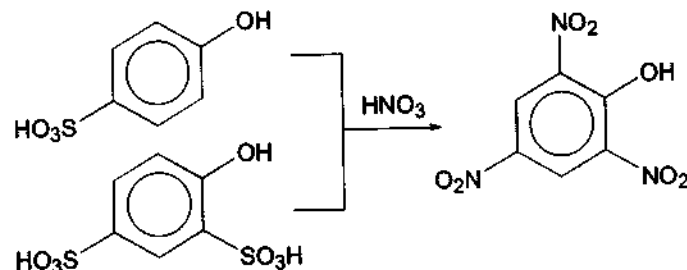
Получающийся при атаке NO_2^+ в *инсо*-положение аренониевый ион А (δ -комплекс) может: а) потерять NO_2^+ и превратиться в исходное соединение; б) потерять заместитель (Z^+) и превратиться в нитропродукт обычного ароматического замещения; в) и г) может произойти 1,2-миграция NO_2 или Z с последующим превращением в *орто*-изомер.

Доказано, что при нитровании *инсо*-атака играет существенную роль. Нитрование менее селективно, чем сульфирование, вследствие меньшего размера и большей активности атакующей частицы.

Таблица 2. Влияние заместителей на состав изомерных продуктов нитрования в ряду производных бензола

Заместитель	Выход нитропроизводных, %			Заместитель	Выход нитропроизводных, %		
	<i>орто</i> -	<i>мета</i> -	<i>пара</i> -		<i>орто</i> -	<i>мета</i> -	<i>пара</i> -
CH_3	56,5	3,5	40	NO_2	6,4	93,2	0,3
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	12	8,5	79,5	CF_3	—	100	—
CH_2Cl	32	15,5	52,5	COOC_2H_5	28,7	68	3,3
Cl	29,6	0,9	69,5				

При нитровании *пара*- и *орто*-гидроксисульфокислот нитрогруппа замещает не только водород ядра, но и сульфогруппу:

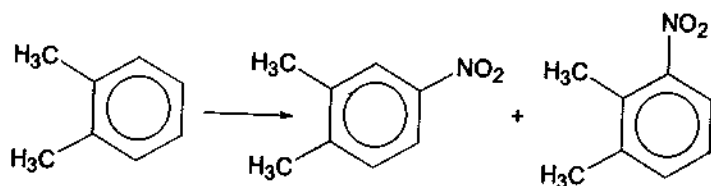


Характер нитрующего агента оказывает большое влияние на условия ведения процесса. Если при нитровании концентрированной азотной кислотой или нитрующей смесью процесс ведут при низкой температуре и интенсивном охлаждении реакционной массы, то нитрование разбавленной азотной кислотой (окислами азота) ведут при повышенной температуре с подогревом реакционной массы.

Количество азотной кислоты в нитрующей смеси обычно несколько больше теоретического. В зависимости от характера нитруемого соединения избыток может составлять от 1% до 10%.

Соотношение количеств серной кислоты и воды в нитрующих смесях должно быть строго определенным, так как от него самым существенным образом зависит ход нитрования.

Характер нитрующего агента может самым непосредственным образом определять применимость той или иной технологии нитрования в различных производствах. Так, при нитровании *o*-ксилола образуются два изомера мононитрования — 3- и 4-нитро-*o*-ксилолы:

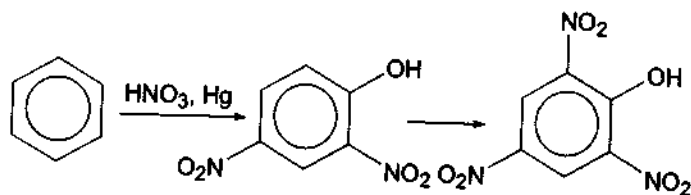


3-нитро-*o*-ксилол используется для восстановления в 3-*o*-ксилидин в производстве мефенамовой кислоты, а 4-нитро-*o*-ксилол может найти применение для получения 4-*o*-ксилидина в производстве рибофлавина (витамина В₂).

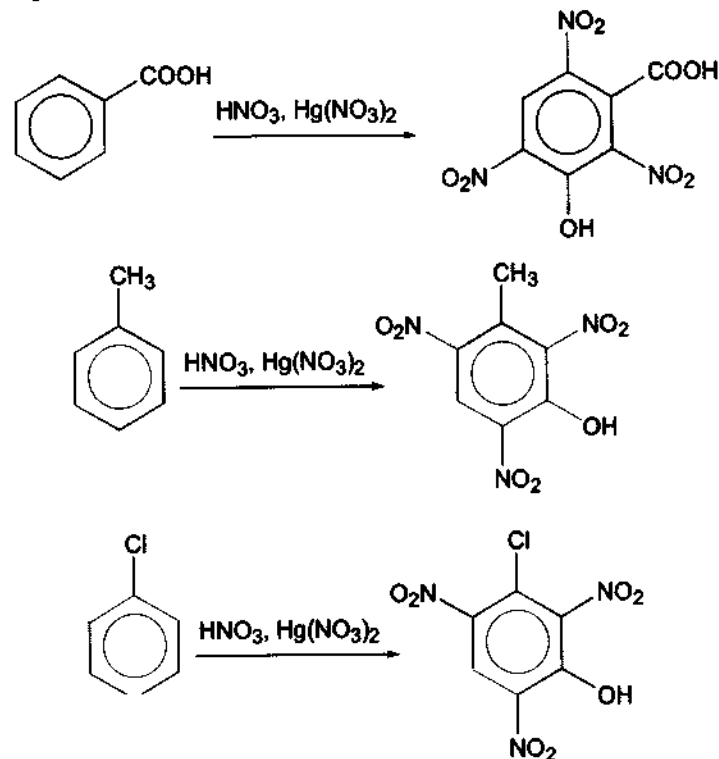
Ниже приведены результаты нитрования *o*-ксилола в различных нитрующих системах и условиях.

Нитрующая система, условия	Выход (% от суммы нитросоединений)	
	3-нитро- <i>o</i> -ксилол	4-нитро- <i>o</i> -ксилол
(NO ₂)BF ₄ в сульфолане, 25 °C	79,7	20,3
HNO ₃ в конц. H ₂ SO ₄ (78-82%), 25 °C	58	42
HNO ₃ в 50% H ₂ SO ₄ , 25 °C	31	69
HNO ₃ в уксусном ангидриде, 0 °C	33	67

Катализаторы в процессах нитрования пока практически не используются. Однако известно, что в присутствии ртути и ее солей нитрование бензола азотной кислотой приводит к получению полинитрофенолов (окислительное нитрование). Таким способом из бензола можно получить динитрофенол и пикриновую кислоту:



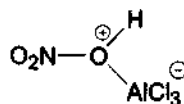
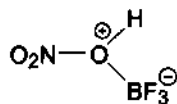
Обработка замещенных бензолов азотной кислотой в присутствии азотнокислой ртути приводит к аналогичным результатам. Из бензойной кислоты при этом получается 2,4,6-тринитро-3-гидроксибензойная кислота, из толуола — 2,4,6-тринитро-*m*-крезол, из хлорбензола — 2,4,6-тринитро-3-гидрохлорбензол:



При нитровании нитрующей смесью окисления ароматического кольца не наблюдается. В этом случае ртуть и ее соли лишь несколько ускоряют обычное нитрование.

А.И. Титов и Н.Г. Лаптев показали, что окислительное нитрование протекает через стадию образования ртутьорганического соединения и идет под действием окислов азота, а не нитроний-катиона, с образованием промежуточного арилнитрозосоединения и последующим преимущественным гидроксигированием и окислением до *m*-нитрофенола.

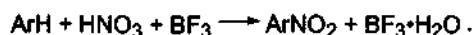
Отмечено каталитическое влияние на процесс нитрования азотной кислотой добавок кислот Льюиса, например AlCl₃, BF₃. Вероятно, это связано с образованием комплексов азотной кислоты типа:



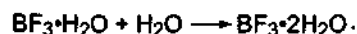
Ускорение реакции объясняют за счет облегчения генерации NO_2^+ в указанных комплексах.

Аналогичный эффект оказывают добавки AlCl_3 и BF_3 при нитровании нитратами металлов в серной кислоте.

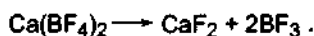
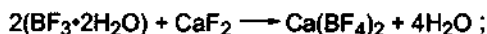
Поскольку BF_3 дорог и ядовит, разработана технология его применения с возвратом в процесс по схеме:



После добавления воды и отделения нитросоединения дигидрат трифторида бора отгоняют в вакууме в виде бесцветной тяжелой жидкости:



Трифторид бора регенерируют взаимодействием с плавиковым шпатом (CaF_2) с последующим разложением при нагревании образующейся комплексной соли — тетрафторбората кальция:



При нитровании разбавленной азотной кислотой каталитическое влияние оказывают также нитриты металлов.

3.4. Нитрование смесью азотной и серной кислот

Применяемые в химико-фармацевтической промышленности процессы нитрования весьма разнообразны по типу нитрующих систем, температурным условиям, способам выделения нитросоединений и ряду других параметров.

В производстве лекарственных веществ и витаминов применяют чаще всего нитрование серно-азотными нитрующими смесями при различных температурах, реже — безводными нитрующими смесями с применением олеума, азотной кислотой или азотной кислотой в среде уксусного ангидрида. Нитрование каждой из нитрующих систем имеет свои особенности.

Нитрование смесью серной и азотной кислот является самым распространенным и детально разработанным методом нитрования ароматических соединений. Несомненным преимуществом этого метода перед другими является снижение окислительного действия азотной кислоты, возможность применения стехиометрического количества азотной кислоты, низкая коррозия (или отсутствие таковой) стальной и чугунной аппаратуры в серно-азотных нитрующих смесях, почти постоянная концентрация NO_2^+ в широком диапазоне соотношений $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ (см. с. 81), хорошая растворяющая способность серной кислоты, ее высокая температура кипения и теплоемкость.

Нитрующую смесь, как правило, готовят путем смешивания концентрированной серной кислоты с относительной удельной массой 1,84 с концентрированной азотной кислотой ($\gamma = 1,4+1,5$). Для мононитрования азотную кислоту берут в количестве, близком к теоретическому (~ 105%). Для получения полинитросоединений применяют избыток азотной кислоты (110+120%). Концентрацию серной кислоты подбирают в зависимости от реакционной способности нитруемого вещества и от числа вводимых нитрогрупп. Чем больше число вводимых групп, тем более концентрированной должна быть серная кислота. Применяется 92–93% кислота, моногидрат и даже олеум с содержанием SO_3 до 20%. Наиболее концентрированная азотная кислота $\gamma = 1,52$ при температуре 15 °C содержит около 99,67% HNO_3 . Бурая, дымящая азотная кислота содержит до 12+15% растворенных в ней окислов азота, и на основании ее удельной массы нельзя судить о содержании в ней HNO_3 .

С точки зрения экономики, для промышленных процессов количество серной кислоты имеет большое значение. При введении одной нитрогруппы 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.

Для получения мононитросоединений ароматического ряда в каждом конкретном случае применяют нитрующую смесь со строго определенным соотношением азотной, серной кислот и воды (см. с. 82). Чем труднее нитруется соединение, тем меньше воды должно содержаться в нитрующей смеси. Например, смесь для мононитрования толуола имеет следующий состав: 35% HNO_3 , 50% H_2SO_4 , 15% H_2O , а для введения второй нитрогруппы необходима безводная смесь, состоящая из 33% HNO_3 и 67% H_2SO_4 .

Очевидно, что процессу нитрования предшествует приготовление нитрующей смеси.

Любая производственная схема смешения кислот включает аппаратуру для отмеривания, аппаратуру для смешения и аппаратуру для хранения приготовленных смесей.

В качестве смесителя может быть использован любой аппарат, конструкция которого обеспечивает интенсивное перемешивание жидкости и отвод тепла, выделяющегося в результате смешения кислот. При большой мощности производства используют установку для смешения кислот, снабженную выносным теплообменником, что позволяет поддерживать температуру смеси на заданном уровне при большой производительности системы. Интенсивное перемешивание компонентов осуществляется при помощи погружного насоса, а внутренние поверхности защищены от кислой коррозии.

В некоторых случаях перемешивание осуществляют путем барботирования воздуха через реакционную массу. Следует, однако, иметь в виду, что применение смесителей с механическими мешалками или циркуляционными насосами более рационально, так как 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.

Повышение температуры смеси выше 35–40 °С может привести к весьма неприятным последствиям. Высокая температура приводит к частичному разложению азотной кислоты с образованием окислов азота. При использовании для приготовления нитрующей смеси 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.

При периодическом процессе нитрование ведут путем постепенного добавления нитрующего агента к нитруемому веществу. Скорость добавления нитрующей смеси определяется возможной скоростью отвода тепла реакции. Таким образом, процесс можно провести тем быстрее, чем больше теплообменная поверхность реактора. Поэтому нитраторы помимо рубашки для охлаждения обычно имеют дополнительные теплообменные элементы, выполненные либо в виде внутренних двухстенных цилиндров (диффузоров), либо в виде змеевиков.

В некоторых случаях в нитраторе размещают несколько змеевиков, концентрически вставленных друг в друга. Это уменьшает полезную емкость нитратора, но позволяет проводить процесс с большей скоростью. Если при нитровании образуются взрывчатые вещества, то нитратор оборудуют нижним люком или патрубком большого сечения для аварийного сброса нитромассы.

Для эффективного перемешивания реакционной массы нитратор должен иметь быстроходную пропеллерную или турбинную мешалку. Остановка мешалки при нитровании опасна, так как при отсутствии перемешивания реакция замедляется и в нитромассе накапливается нитрующий агент. Вследствие этого 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.

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.

При нитровании вязких реакционных масс (например, при нитровании сульфокислот) использование внутренних змеевиков и охлаждающих элементов нецелесообразно, так как на них может происходить кристаллизация реакционной массы. В этом случае для проведения нитрования используют типовые сульфураторы с рубашкой и якорной мешалкой. В связи с тем, что поверхность теплообмена в этом случае мала, процесс идет очень долго. Что касается интенсивности перемешивания, то в данном случае она не играет решающей роли, так как нитросульфопродукты и исходные сульфокислоты растворимы в нитрующей смеси и реакционная масса является гомогенной.

Поскольку процессы нитрования в большинстве случаев протекают с большой скоростью, а реакционные массы, как правило, имеют малую вязкость, процессы нитрования целесообразно проводить в реакторах непрерывного действия. Это уменьшает количество нитропродуктов, одновременно находящихся в аппарате, и тем самым значительно увеличивает безопасность процесса. Кроме того, при непрерывном ведении процесса ликвидируются непроизводительные затраты времени на загрузку, выгрузку, осмотр аппарата, предварительное охлаждение продуктов и т. п. Это позволяет увеличить производительность аппаратуры в 10–15 раз.

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. В межтрубном пространстве циркулирует охлаждающий рассол. Нитруемый продукт подается сверху в центральную трубу, за время прохода по которой он предварительно охлаждается. Внизу, при выходе из центральной циркуляционной 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.

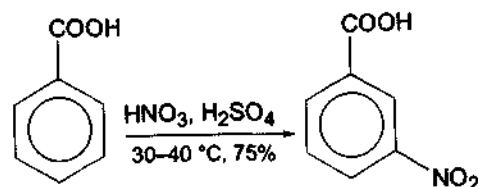
Высокой производительностью отличаются также нитраторы непрерывного действия, теплообменная поверхность которых выполнена в виде змеевиков. Витки змеевика образуют как бы стакан, играющий роль диффузора, в который непрерывно подают исходные компоненты. Реакционная масса отводится через боковой штуцер. Поскольку уровень верхнего витка змеевика располагают несколько ниже уровня жидкости, часть реакционной массы не выходит через боковой патрубок после одного цикла, а засасывается на рецикл во внутренний змеевик. Доля реакционной массы, пошедшей на рециркуляцию, и кратность рециркуляции при заданной производительности системы зависят от насосного действия мешалки, которое пропорционально скорости ее вращения.

При необходимости, в реакторах описываемого типа устанавливают не один, а несколько змеевиков разных диаметров, расположенных concentrically один в другом.

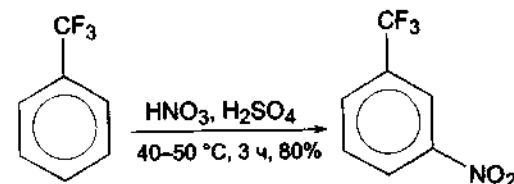
В связи с проведением реакции нитрования в условиях гетерогенной среды, наибольшее применение для непрерывного ведения процессов нитрования получили реакторы полного перемешивания. Процесс мононитрования в большинстве случаев может быть осуществлен в одну ступень. В отдельных случаях, с целью уменьшения объема аппарата процесс осуществляют в каскаде из двух или нескольких реакторов. Для получения полинитросоединений непрерывным способом применяют каскад реакторов полного перемешивания или секционный реактор. В этом случае в каждой ступени каскада поддерживаются условия, оптимальные для данной стадии ведения процесса.

В качестве примеров использования реакции нитрования смесью азотной и серной кислот при получении химико-фармацевтических препаратов можно привести следующие.

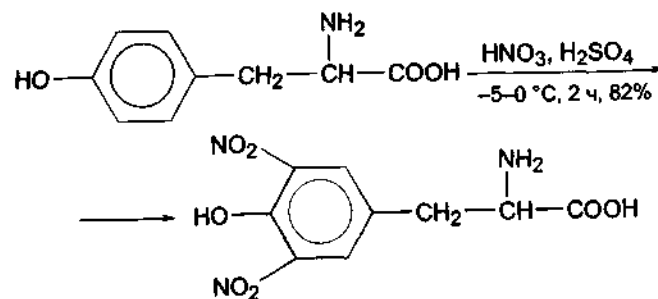
При получении билингоста исходят из бензойной кислоты, которую нитруют меланжем (концентрированная азотная кислота, содержащая 7,5–9% H_2SO_4 и до 4,5% воды), температура процесса 30–40 °C, выход целевого продукта 75%.



В производстве трифтазина бензотрифторид нитруют смесью азотной и серной кислот при 40–50 °C. В результате образуется 3-нитробензотрифторид с выходом около 80 %:

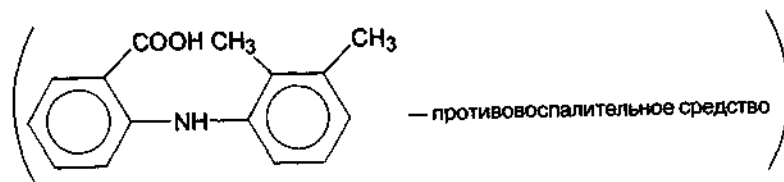


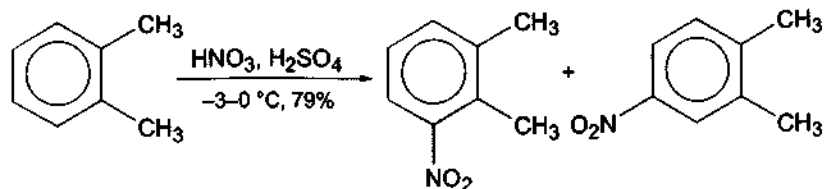
При получении меотиронина L-тирозин нитруют до 3,5-динитротирозина. Вследствие высокой реакционной способности и легкой окисляемости субстрата реакцию проводят при температуре -5 ± 0 °C, получая целевой продукт с выходом 82%:



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

При нитровании *o*-ксилола в производстве мефенамовой кислоты

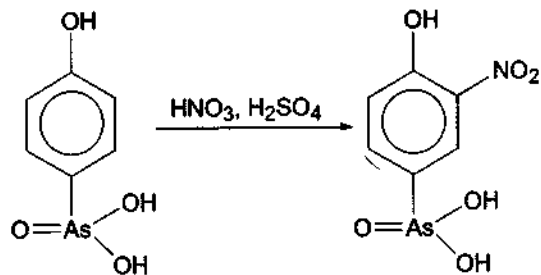




нитрующую смесь готовят, приливая азотную кислоту к серной при постоянном перемешивании и охлаждении (подачей рассола в рубашку аппарата), при $15 \pm 3^\circ \text{C}$.

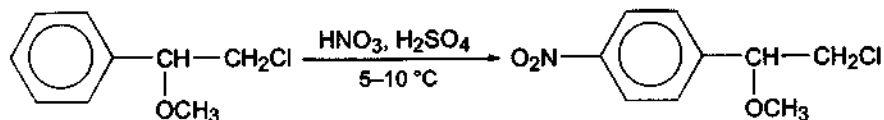
Нитрование ведут «прямым сливом», постепенно добавляя нитрующую смесь к ксилолу при температуре $-3 \pm 2^\circ \text{C}$. Нитратор имеет рубашку и эжевик, охлаждаемые рассолом, и оборудован световой и звуковой сигнализацией, срабатывающей при остановке мешалки или превышении температуры. После слива нитрующей смеси дают выдержку 0,5 ч при $0 \pm 2^\circ \text{C}$, а затем реакционную массу при охлаждении и перемешивании выливают в воду (температура $4-12^\circ \text{C}$) для выделения продукта и прекращения реакции. После отделения нитропродукта трижды промывают водой и 1% раствором щелочи. Промывные воды используются для разбавления нитромассы на следующей операции.

Нитрование *n*-гидроксифениларсоновой кислоты является важным процессом в синтезе осарсола и некоторых других лекарственных препаратов. В результате реакции получают 3-нитро-4-гидроксифениларсоновую кислоту.

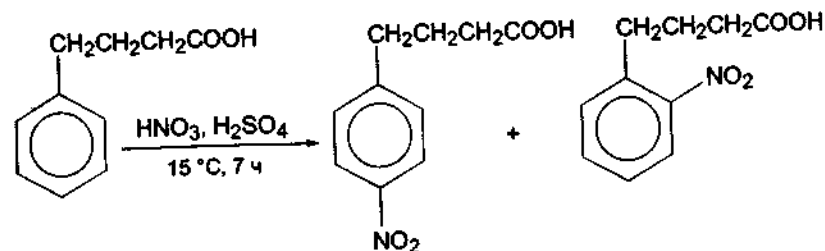


Нитрующая смесь содержит 43–44% серной кислоты, 22–23% азотной кислоты и 33–35% воды. Сухую гидроксифениларсоновую кислоту предварительно растворяют в серной кислоте.

Меланж используют также в одном из методов синтеза левомецетина:

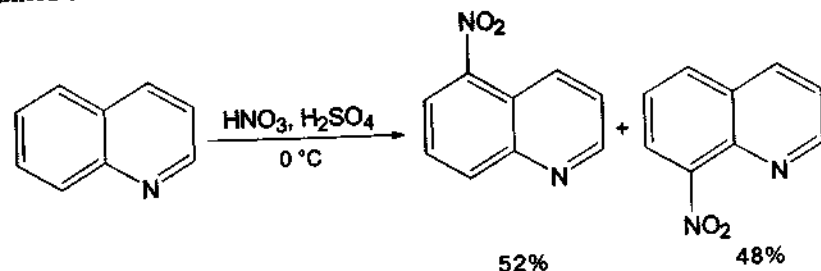


При получении хлорбутина применяют обратный слив компонентов: к охлажденному до $15-14^\circ \text{C}$ меланжу медленно добавляют фенолмасляную кислоту. Концентрация HNO_3 в нитрующей смеси должна быть 70–74%. Техническая γ -(*n*-нитрофенил)-масляная кислота представляет собой смесь *пара*- и *орто*-изомеров:



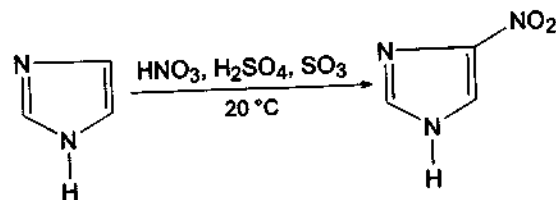
Пиридин и его производные нитруются крайне плохо вследствие протонирования и дезактивации субстрата, а потому практического значения этот процесс не имеет.

Хинолин нитруется значительно легче, давая смесь 5- и 8-нитрохинолинов с высоким выходом:

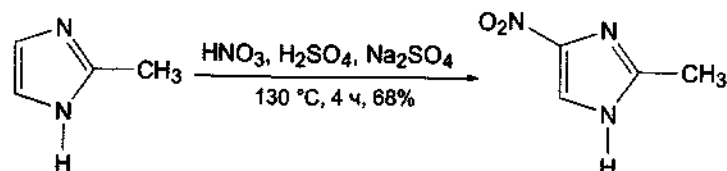


Изохинолин нитруется значительно легче и быстрее, чем хинолин. При этом выход 5-нитроизохинолина при изменении температуры реакции от 0° до 100°C меняется от 72 до 65%, а 8-нитроизохинолина — от 8 до 10%.

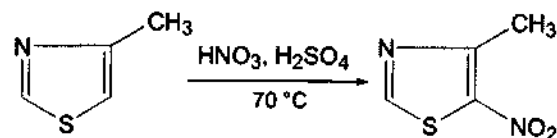
Диазолы нитруются также довольно трудно вследствие протонирования по гетероатому. Имидазол может быть удовлетворительно пронитрован смесью концентрированной азотной кислоты с 1% олеумом при 20°C :



При получении метронидазола 2-метилимидазол нитруют смесью азотной кислоты, серной кислоты и сульфата натрия при 130 °C:

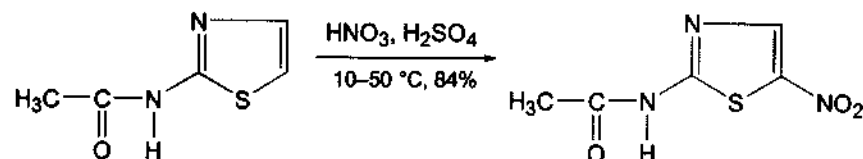


Тиазол не нитруется даже в олеуме при 160 °C. Однако 4-метилтиазол нитруется довольно легко при 70 °C:

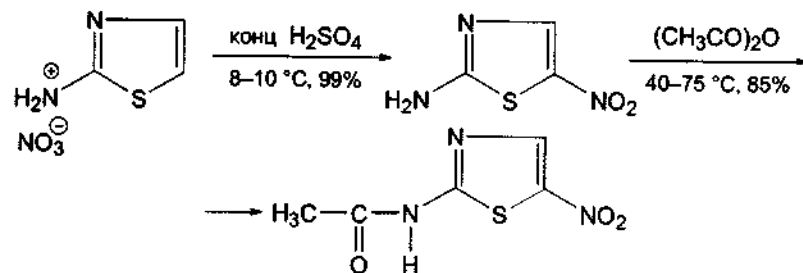


Еще легче нитруется 2-ацетиламинотиазол в производстве нитазола. Нитрование ведут серно-азотной нитрующей смесью, приготовленной из концентрированной H_2SO_4 и 59% HNO_3 (избыток HNO_3 равен 10%) при температуре от 10–12 °C до 45–50 °C.

Нитазол выделяют сливом нитромассы на воду при 30–35 °C с последующей фуговкой осадка и отмывкой водой:



Интересным видоизменением данного метода является нитрование кристаллического нитрата 2-аминотиазола путем внесения его в концентрированную серную кислоту при 8–10 °C. Полученный 2-амино-5-нитротиазол без выделения ацетируют уксусным ангидридом при нагревании с получением нитазола:



Одной из серьезных проблем в практике нитрования смесями азотной и серной кислот (или олеума) является необходимость создания кислотооборота или регенерации серной кислоты из отработанных кислот (после разбавления нитромассы водой). Особенно сложной является эта проблема на химико-фармацевтических предприятиях, производящих, как правило, моонитросоединения.

Решению этой проблемы может способствовать замена при нитровании концентрированной серной кислоты другими кислотными агентами, легче поддающимися регенерации.

Наиболее простой вариант такого процесса — применение нерастворимых обезвоженных (например, азеотропной отгонкой воды с толуолом или другими растворителями) ионообменных смол H^+ типа, например сульфированного полистирола (амберлит IR-120). Возможно, что нитрование здесь проходит на поверхности сульфокатионита через образование нитроний-катиона или ионных пар последних с анионными центрами смолы типа $\text{R}-(\text{SO}_3^- \cdots {}^+\text{NO}_2)$. Увеличение размера «нитрующей частицы» в последнем случае и регулярное строение катионита вследствие стерических препятствий уменьшает *орто*-замещение.

Так, если при нитровании толуола серно-азотными нитрующими смесями в зависимости от температуры отношение *орто* : *пара*- 1,3+1,7 (1,4 при $t = 40-50\text{ }^{\circ}\text{C}$), то при нитровании 1 ч. конц. HNO_3 на 5–7 ч. катионита оно уменьшается до 0,91 (30 °C) и даже до 0,68 (65–70 °C). Уменьшение соотношения *орто*- и *пара*-изомеров является практически важной задачей при нитровании некоторых субстратов (например, хлоргидрина и метилового эфира хлоргидрина стирола в производстве левомицетина) в производстве лекарственных веществ и витаминов.

Вместо катионитов предложено также использовать каталитические количества серной или фосфорной кислот, нанесенные на носители (например, Al_2O_3 , Al_2O_3 с SiO_2).

Применение вместо серной кислоты очень сильных перфторалкансульфо-кислот, например $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, или их смесей с P_2O_5 (для связывания реакционной воды) в метилхлориде или 1,2-дихлорэтано, а также добавление в обычные серно-азотные нитрующие смеси карбоновых кислот (уксусной) или пиридина также способствует увеличению выхода *пара*-нитроизомеров.

Делались попытки заменить серную кислоту в нитрующей смеси другими минеральными кислотами. Так, для нитрования алкиловых эфиров малоновой кислоты успешно применялась смесь безводной азотной кислоты и полифосфорной кислоты. Смесь фторида водорода с азотной кислотой обладает сильными нитрующими свойствами, в частности, она нитрует бензол при 0 °C с выходом 83%.

Для введения нитрогруппы в труднотитруемые соединения используют смесь нитратов щелочных металлов (KNO_3 , NaNO_3) и концентрированной серной кислоты. Высокая нитрующая активность такой смеси объясняется отсутствием воды в исходной системе.

Так, удалось провести нитрование практически не реагирующего с азотной кислотой или нитрующей смесью пиридина с выходом 15+20% при добавлении небольшими порциями нитрата калия в нагретый до 330 °С раствор пиридина в 18% олеуме.

В ряде случаев смеси нитрита натрия с серной кислотой могут оказывать нитрующее действие наряду с ожидаемым нитрозированием.

Типовой процесс выделения нитропродуктов из реакционной массы складывается из отстаивания продукта, его нейтрализации и промывки, дальнейшей кристаллизации, дистилляции или гранулирования. Отработанную кислоту подвергают денитрации и концентрированию с целью дальнейшего использования в производстве.

Отстаивание или сепарация реакционной массы применяется 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.

Нитропродукты, отделенные от отработанной кислоты, содержат небольшое количество захваченных или растворенных кислот. Поэтому следующей стадией обработки реакционной массы является стадия нейтрализации и промывки нитропродукта. Нейтрализацию ведут разбавленным раствором соды или аммиака.

Нейтрализованные и промытые жидкие нитропродукты очищают при необходимости перегонкой. Легко застывающие нитропродукты подвергают кристаллизации, гранулированию и сушке.

Часть нитропродукта остается в отработанной кислоте, отделяемой при сепарации реакционной массы. Это приводит не только к потерям целевого продукта, но и затрудняет утилизацию отработанной кислоты. В связи с этим проводится экстракция нитропродукта из отработанной кислоты.

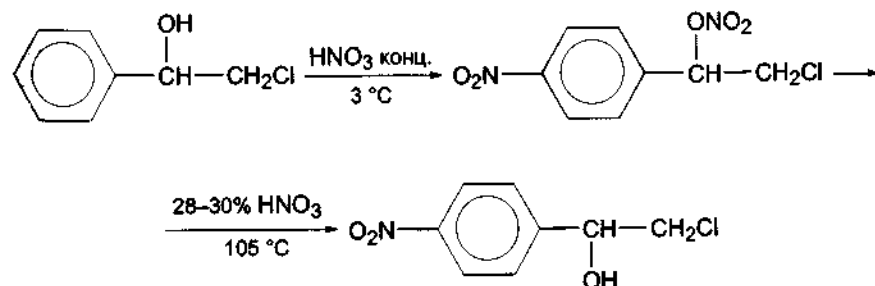
Экстракцию проводят обычно исходным нитруемым веществом. Нитропродукт, содержащийся в кислом слое, переходит вследствие большей растворимости в органический слой. Если отработанная смесь содержит азотную кислоту, то параллельно происходит частичное нитрование эк-

страгента за счет остатков азотной кислоты. После разделения в отстойнике отработанную кислоту направляют на концентрирование и денитрацию, а раствор нитропродукта в нитруемом веществе загружают в нитратор.

3.5. Нитрование концентрированной азотной кислотой

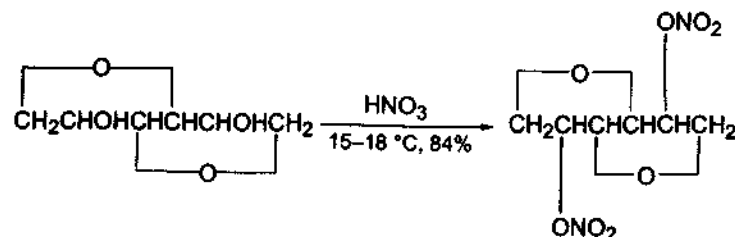
Нитрование концентрированной азотной кислотой используется значительно реже, чем нитрование меланжем, так как азотная кислота быстрее теряет реакционную способность при разбавлении водой, выделяющейся в процессе нитрования. Кроме того, азотная кислота является сильным окислителем. Окислительные процессы можно значительно уменьшить снижением температуры реакции. Следует отметить также более сильное по сравнению с меланжем коррозионное действие азотной кислоты на черные металлы.

Указанные обстоятельства ограничивают применение чистой азотной кислоты в заводской практике. Однако, учитывая высокую стоимость конечных продуктов и относительно невысокую цену на азотную кислоту, при производстве многих химико-фармацевтических препаратов идут на некоторый перерасход азотной кислоты и используют ее как нитрующий агент. По-видимому, этому способствует также и малый тоннаж лекарственных веществ, при котором экономически невыгодно организовывать регенерацию отработанной серной кислоты. Азотную кислоту используют при получении «нитроэфира» в синтезе левомецитина:



По другой методике получение нитроэфира ведут методом «обратного слива» в избытке азотной кислоты при температуре 8+12 °С. Повышение температуры нитромассы недопустимо, так как она может разлагаться со взрывом.

98% азотную кислоту используют при получении нитросорбида:



Расход концентрированной азотной кислоты обычно в 1,5 раза выше теоретического. Однако концентрация азотной кислоты играет существенную роль при нитровании. Чем меньше содержание воды в кислоте, тем меньше оно сопровождается окислением. В связи с этим при нитровании ароматических соединений следует применять концентрированную кислоту при низких температурах.

Этим методом нитруют при -15°C *n*-цимол (1-изопропил-4-метилбензол), который выделяют из эвкалиптового и тминного масла; тетралин (1,2,3,4-тетрагидронафталин), ксилол и другие соединения. Первичные ароматические амины можно нитровать концентрированной азотной кислотой после защиты аминогруппы. Ароматические альдегиды при нитровании азотной кислотой на холоду образуют молекулярные соединения — нитраты альдегидов, которые легко превращаются в нитропроизводные альдегидов. Нитрование азотной кислотой ароматических кислот, содержащих карбоксильную группу в боковой цепи, идет с хорошими выходами. Фенилуксусная кислота дает главным образом *n*-нитрофенилуксусную кислоту, коричная кислота — *n*-нитрокоричную кислоту.

Об окислительном нитровании говорилось на с. 87.

Интересной модификацией нитрования азотной кислотой является нитрование азотной кислотой в среде инертного органического растворителя. Растворитель подбирают таким образом, чтобы в нем растворялись исходные вещества и не растворялся продукт реакции. Изменяя количество растворителя (а значит и концентрацию реагирующих веществ), можно регулировать скорость реакции. При выборе инертного растворителя следует иметь в виду, что многие из них, явно не реагирующие с азотной кислотой, образуют с последней комплексные соединения (например, диэтиловый эфир, диоксан, дихлорэтан, метиленхлорид). Четыреххлористый углерод и хлороформ с азотной кислотой практически не взаимодействуют.

Нитрование в органических растворителях значительно катализируется даже небольшими добавками сильных кислот. Например, добавка

0,001 моль/л H_2SO_4 увеличивает скорость нитрования бензола в нитрометане в 2 раза, а 0,01 — в 30 раз. Соли азотной кислоты (например, KNO_3) существенно замедляют нитрование (аналогично тому, как соли серной кислоты замедляют сульфирование).

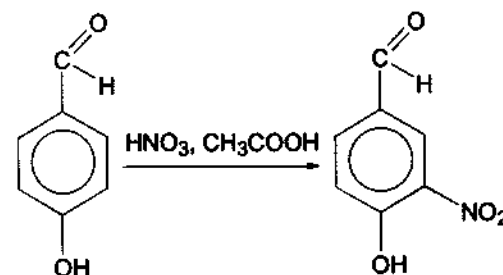
Другим усовершенствованием метода нитрования концентрированной азотной кислотой является азеотропная отгонка воды из реакционной массы. Поддерживая в реакторе температуру, равную температуре кипения азеотропной смеси, можно удалить воду, образующуюся в процессе реакции. Нитрование при этом проводится минимально необходимым количеством азотной кислоты.

3.6. Нитрование смесью азотной и уксусной кислот

В некоторых случаях применение азотной кислоты или ее смеси с серной кислотой недопустимо вследствие слишком большой нитрующей или окислительной активности этих агентов. Эти способы также непригодны для нитрования ацидофобных соединений.

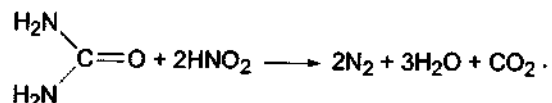
В таких случаях часто оказывается целесообразным использование смеси азотной кислоты с уксусной кислотой или уксусным ангидридом. Применение уксусной кислоты как среды целесообразно и при нитровании боковой цепи ароматических углеводородов. С разбавленной азотной кислотой такого рода реакции идут при нагревании и сопровождаются окислительными процессами. Разбавлением азотной кислоты уксусной кислотой можно увеличить выход нитросоединения, не повышая температуру реакции. Нитрование в среде уксусной кислоты более селективно, чем в среде серной кислоты.

Этим методом получают 3-нитро-4-гидроксibenзальдегид:



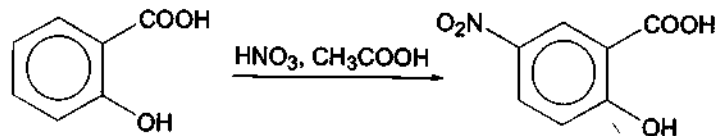
Также нитроантрацен из антрацена и динитрокарбазол из карбазола. Ароматические амины нитруются до нитраминнов смесью азотной кислоты

с уксусной кислотой и уксусным ангидридом. Азотная кислота при этом не должна содержать примеси азотистой кислоты. Можно прониловать ароматические амины в ядро в среде уксусной кислоты. При этом сначала проходит ацилирование аминогруппы, а затем нитрование ацетанилида. Для предотвращения нитрозирования примесь азотистой кислоты снимают мочевиной:

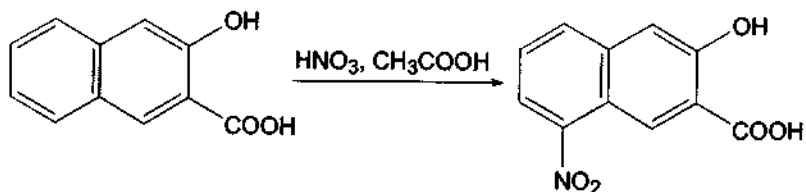


Так, один из методов получения нитроанилинов заключается в том, что анилин обрабатывают смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида (см. 10.2), а затем без выделения к полученному раствору ацетанилида добавляют смесь концентрированной азотной кислоты и мочевины в ледяной уксусной кислоте. После выдержки при комнатной температуре технический продукт осаждают разбавлением нитромассы водой при 0 °С. Выход технического нитропродукта около 90%. Разделение *o*- и *n*-нитроанилина основано на различной растворимости и различной скорости омыления *o*- и *n*-нитроацетанилидов. Если при нитровании ацетанилида серно-азотной нитрующей смесью образуется главным образом *n*-нитроацетанилид, то при нитровании в среде уксусной кислоты в качестве основного продукта образуется *o*-нитроацетанилид.

Нитрованием салициловой кислоты в среде ледяной уксусной кислоты получают 5-нитросалициловую кислоту:



а из гидроксинафтойной кислоты — 8-нитропроизводное:



В некоторых случаях для нитрования используют нитраты металлов в смеси с уксусной кислотой или уксусным ангидридом. Преимуществом

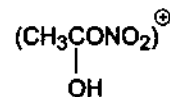
этого метода является возможность проведения реакции при низких температурах, без осмоления, а также высокая селективность этого метода. Например, из анилина при действии нитрата меди в среде уксусного ангидрида образуется только *o*-нитроацетанилид, а при действии нитрата натрия — только *n*-нитроацетанилид. Прибавление ледяной уксусной кислоты способствует более спокойному течению реакции. Во многих случаях уксусный ангидрид можно полностью заменить уксусной кислотой. Например, из фенола при действии нитрата меди и ледяной уксусной кислоты образуется только *o*-нитрофенол.

3.7. Нитрование смесью концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом

Значительно чаще, чем уксусную кислоту, для приготовления нитрующей смеси применяют уксусный ангидрид, который образует с концентрированной азотной кислотой ацетилнитрат:

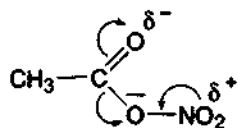


Степень превращения азотной кислоты в ацетилнитрат зависит от температуры. При 20 °С превращение происходит на 75%, а при –10 °С ацетилнитрат не образуется. Несоблюдение режима смешения азотной кислоты и уксусного ангидрида приводит к образованию не только ацетилнитрата, но и ряда побочных продуктов, обладающих взрывчатыми свойствами, в том числе тетранитрометана. Нитрующим агентом считают протонированную форму ацетилнитрата



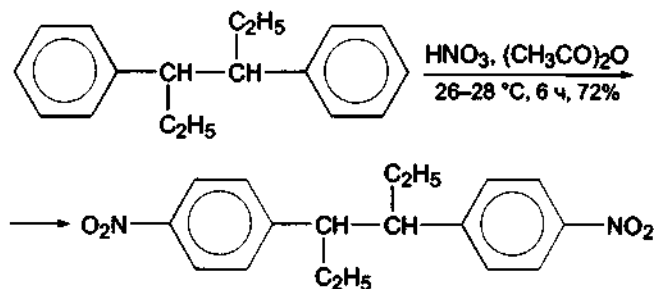
Другая точка зрения состоит в том, что ацетилнитрат является своеобразным источником нитроний-катионов, обеспечивающим низкую концентрацию последних в реакционной массе.

Образование ацетилнитрата и его активной протонированной формы катализируется добавлением каталитических количеств серной кислоты. Считают, что и непротонированный ацетилнитрат способен к электрофильной атаке за счет поляризации молекулы:

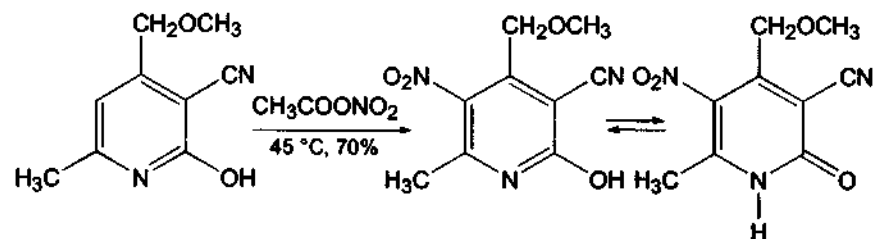


Такие смешанные ангидриды азотной кислоты, как ацетил- и бензоилнитраты являются прекрасными нитрующими агентами для многих ароматических и гетероароматических соединений. При работе с ними часто почти количественно удается получать моонитросоединения. Замещение идет преимущественно в *o*-положение. К сожалению, работа с этими нитрующими агентами опасна. Известны случаи, когда ацетилнитрат взрывался не только при нагревании, но и на холоду.

При получении курареподобного препарата парамина нитрование мезо-3,4-дифенилгексана ведут азотной кислотой в среде уксусного ангидрида:

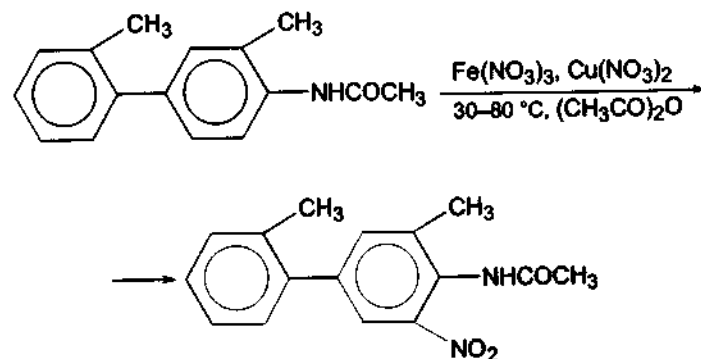


При получении «нитропиридона» в синтезе витамина B₆ нитрование проводят следующим образом: в реактор загружают уксусный ангидрид и засыпают расчетное количество «пиридона» и мочевины, а затем медленно при 45 °C добавляют нитрующую смесь из азотной кислоты и уксусного ангидрида:



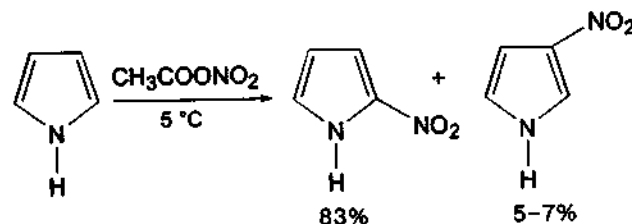
Описано нитрование пиридона при температуре 70–80 °C смесью уксусного ангидрида и окисного азотнокислого железа.

В связи с этим следует отметить, что нитрование ароматических соединений смесью неорганических нитратов и уксусного ангидрида является лучшей реакцией (реакция Менке). Наибольшая скорость нитрования наблюдается при использовании смеси нитратов меди и железа:

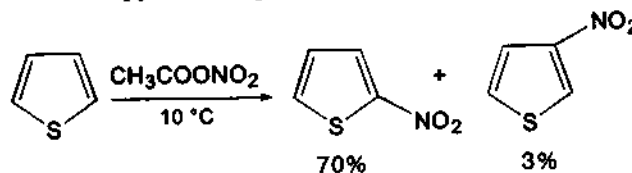


Нитрование фурана, тиафена, пиррола азотной кислотой или ее смесью с сильными кислотами приводит к расщеплению гетероцикла и образованию смолы. Успешно провести нитрование этих соединений удастся с помощью ацетилнитрата при низких температурах.

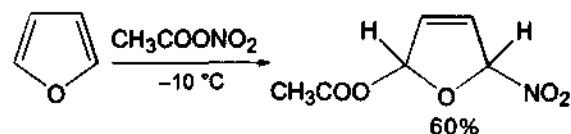
Приводимые в литературе данные о конкретных условиях нитрования гетероциклов и получаемых выходах нитропроизводных противоречивы. Л. Пакетт указывает, что пиррол можно нитровать ацетилнитратом при температуре до 5 °C с высоким выходом:



Аналогично нитруется тиафен:



При взаимодействии фурана с ацетилнитратом образуется продукт 1,4-присоединения:

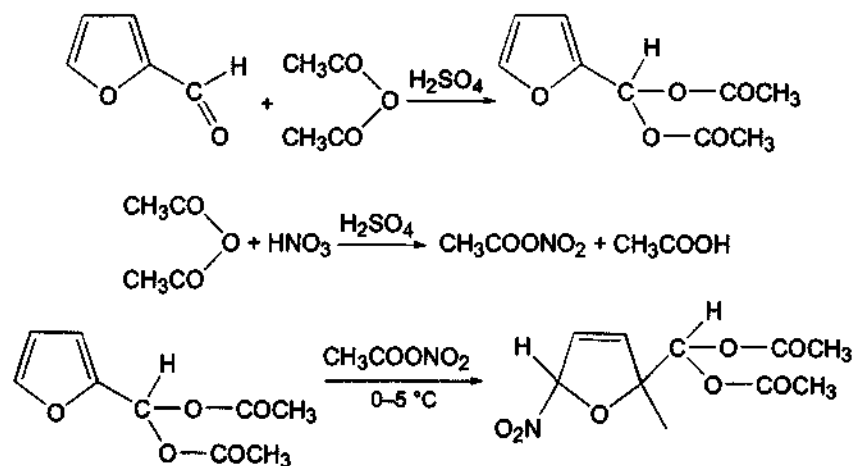


Как видно из этого примера, имеется существенное различие в реакционной способности рассматриваемых гетероциклов.

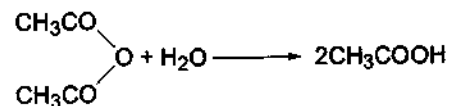
Следует отметить работы академика С.А. Гиллера в области синтеза нитрофурановых препаратов. В производстве фурацилина и фуразолидона исходят не из фурана, а из фурфурола.

Для защиты альдегидной группы фурфурола от окисления процесс нитрования проводят в среде уксусного ангидрида, который берется в 5-кратном молярном избытке. Нитрование проводят без предварительного приготовления раствора ацетилнитрата. Процесс осуществляется одновременным прибавлением фурфурола и смеси азотной и серной кислот к охлажденному уксусному ангидриду.

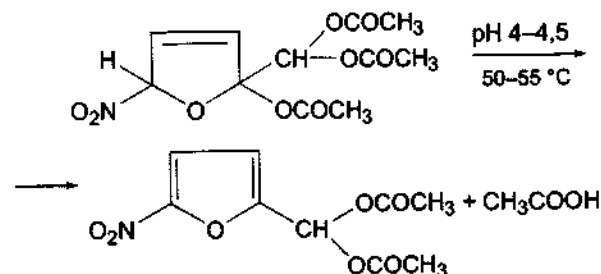
Нитрование фурфурола протекает весьма быстро, и реакция, в основном проходит во время смешивания компонентов. Вначале образуется фурфуролдиацетат, который затем подвергается нитрованию образовавшимся ацетилнитратом:



После завершения реакции нитрования реакционную смесь разбавляют водой, вследствие чего уксусный ангидрид превращается в уксусную кислоту:



В целях деацетоксилирования 5-нитро-2-ацетокси-2,5-дигидрофурфуролдиацетата проводят частичную нейтрализацию реакционной массы (до pH 4-4,5) 25% раствором едкого натра при температуре 15-35 °С и выдерживают при температуре 50-55 °С 1 ч:



Затем реакционную массу охлаждают до 15-20 °С, выпавший осадок 5-нитрофурфуролдиацетата отфуговывают и промывают на центрифуге холодной водой.

Прибавление нитрующей смеси и фурфурола ведется при четком соблюдении температурного режима в реакторе (температура не должна превышать 5 °С). Оба компонента добавляются одновременно и в строгой пропорции: на 1 л нитрующей смеси 1,3-1,5 л фурфурола. Регулирование дозировки осуществляется автоматически.

При повышении температуры в реакционной массе автоматика отключает подачу сырья и сигнализирует о нарушении режима. После снижения температуры в реакторе до 0 °С дозатор автоматически включается.

Этот способ получения 5-нитрофурфуролдиацетата позволил:

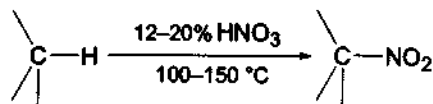
- существенно улучшить безопасное ведение технологического процесса;
- сократить расход дорогостоящего сырья;
- облегчить обслуживание реакторов нитрования;
- сократить количество сточных вод.

3.8. Нитрование разбавленной азотной кислотой и оксидами азота

Как уже указывалось (с. 80), реакционноспособные ароматические соединения могут нитроваться разбавленной азотной кислотой по меха-

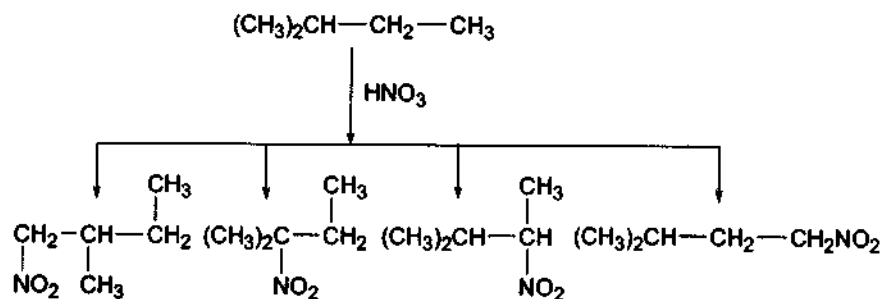
низму «нитрозирование — окисление». Правила ориентации здесь те же, что и в других реакциях электрофильного замещения. Этот метод находит применение в практике нитрования фенолов и ароматических аминов.

Алканы нитруются разбавленной азотной кислотой по радикальному механизму. Реакция протекает медленнее, чем электрофильное нитрование ароматических углеводородов. Нитровать алифатические, алициклические и жирноароматические соединения разбавленной азотной кислотой предложил еще М.И. Коновалов:

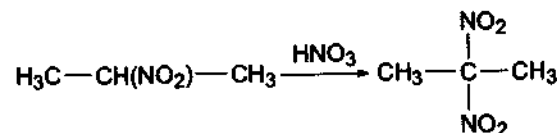


Жирноароматические соединения нитруются в α -положение боковой цепи. Галогенпроизводные нитруются легче, чем соответствующий углеводород.

Следует отметить три основных промышленных способа нитрования алканов: 1) в газовой фазе при $350-400^\circ\text{C}$ с помощью 40–70% азотной кислоты; 2) в жидкой фазе при $100-200^\circ\text{C}$ под действием 50–70% азотной кислоты; 3) окислами азота. При нитровании алканов, так же как и при хлорировании, атомы водорода способны замещаться при различных углеродных атомах. Наиболее реакционноспособными являются третичные атомы углерода. Повышение температуры ведет к выравниванию реакционной способности и образованию полинитросоединений. Изомеризации углеродного скелета при этом не происходит. Таким образом, при нитровании изопентана образуется четыре мононитропродукта:

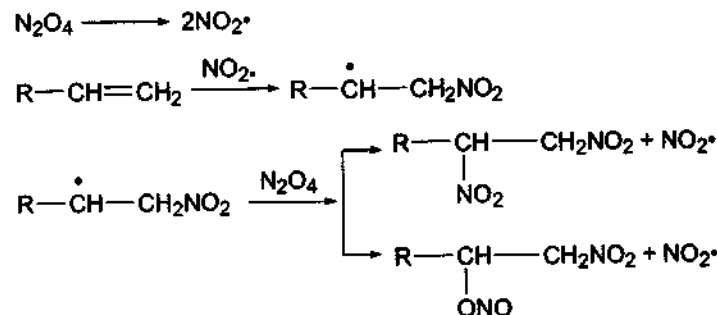


Вторая нитрогруппа вступает в положения, удаленные от первой, или к тому же углеродному атому. Поэтому из 2-нитропропана можно с высоким выходом получить 2,2-динитропропан:

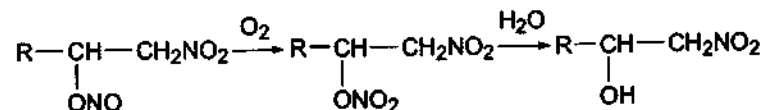


Высокотемпературное газофазное нитрование всегда сопровождается разрушением углеродной цепи и образованием низших нитроалканов. Таким образом, нитрование алканов является процессом низкоселективным. Нитроалканы являются бесцветными жидкостями со слабым запахом. Они используются как растворители, а также как промежуточные продукты в органическом синтезе.

Прямое нитрование алкенов азотной кислотой обычно не применяется вследствие легкого окисления исходных веществ по двойной связи. Для получения нитропроизводных используют четырехокись азота N_2O_4 . Реакция идет по радикальному механизму при $-10+25^\circ\text{C}$, причем нитрогруппа присоединяется к наиболее гидрированному атому углерода:

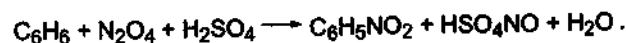


При одновременном введении воздуха нитронитрит окисляется в нитронитрат. При последующей обработке водой нитроэфирная группа гидролизруется и образуется нитроспирт:

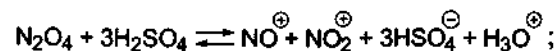
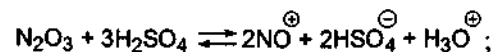


В производстве химико-фармацевтических препаратов эти реакции используются редко.

Е.Ю. Орлова указывает, что можно эффективно нитровать ароматические соединения смесью окислов азота и серной кислоты. Реакция в этом случае идет по гетеролитическому механизму:



Окислы азота предварительно реагируют с серной кислотой:

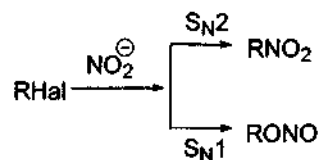


Однако на нитрование используется только 50% окислов азота, т. к. половина реагирует с серной кислотой, образуя нитрозилсерную кислоту HSO_4NO . Этим способом можно нитровать, например, бензол, толуол и хлорбензол при комнатной температуре.

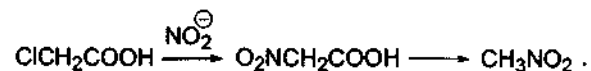
При добавлении кислот Льюиса скорость реакции увеличивается.

3.9. Другие методы получения нитропродуктов

Прямое нитрование алканов приводит к получению сложной смеси продуктов и проходит в жестких условиях. В связи с этим весьма распространенным методом получения нитроалканов является взаимодействие алкилгалогенидов с нитритом (см. гл. 6):



$\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции идут 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. Как правило, из хлоридов получают нитроалканы, а из бромидов и иодидов с нитритом серебра — алкилнитриты. Нитроуксусная кислота из-за сильного I-эффекта нитрогруппы малоустойчива и легко декарбоксилируется:



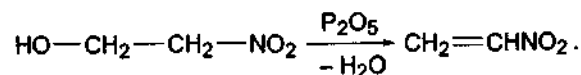
Для получения нитроалканов реакцию проводят с первичными или вторичными алкилгалогенидами в диметилсульфоксиде или в N,N-диметил-

формамиде. Побочно образующиеся алкилнитриты легко отделяют от основного продукта, пользуясь их более низкой температурой кипения, или гидролизуют до спиртов.

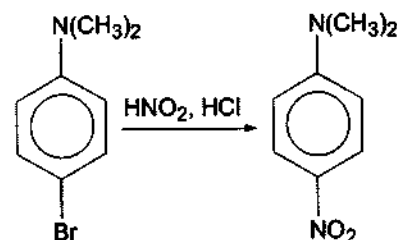
Если действовать нитритом серебра на алкилгалогениды при низкой температуре ($\sim 0^\circ\text{C}$) в среде эфира, то образуются нитроалканы. В реакцию вступают также алициклические, жирноароматические и некоторые гетероциклические галогениды.

Третичные алкилгалогениды этим путем в нитроалканы не превращаются.

Нитроалкены можно получать также дегидратацией нитроспиртов:



Галоген, находящийся в ядре ароматического соединения, может быть замещен на нитрогруппу действием азотистой кислоты:



3.10. Особенности техники безопасности при получении нитросоединений

Все нитросоединения в большей или меньшей степени ядовиты. Динитросоединения кроме отравляющего действия на организм вызывают раздражение кожи, дерматиты и экземы.

Нитросоединения пожароопасны, а динитропродукты часто относятся к числу взрывчатых веществ.

Основным способом защиты работающих в производстве нитросоединений является точное соблюдение регламентного режима, а также герметизация оборудования, которая обеспечивается применением аппаратов с надежным уплотнением крышек и сальников, установкой герметичных

пробоотборников или автоматических приборов для анализа реакционной массы, а также бессальниковой арматуры и насосов.

Особое внимание должно быть обращено на предотвращение смешения жидкостей, в результате взаимодействия которых могут выделяться вредные вещества. Так, например, не должны объединяться канализационные трубопроводы для стока отработанной азотной кислоты и органических жидкостей. Известны случаи взрывов при попадании азотной кислоты в уксусную кислоту или уксусный ангидрид.

Выделение вредных веществ в атмосферу возможно в случае попадания воды в азотную кислоту или смесь, содержащую азотную кислоту. При этом выделяется большое количество окислов азота. При вдыхании окислов азота может наступить отек легких со смертельным исходом. С целью предотвращения таких случаев следует все погружные охлаждающие элементы в аппаратах, содержащих азотную кислоту, изготавливать из кислотоупорных материалов, а также устанавливать сигнализаторы появления кислоты в воде.

При накоплении непрореагировавшей азотной кислоты в нитраторе возможны хлопки, выбросы и даже взрывы. В связи с этим необходимо блокировать работу мешалки с подачей нитросмеси, а также прекращать подачу нитросмеси при повышении температуры в реакторе выше установленной.

Непрерывное осуществление процессов нитрования, как правило, обеспечивает большую безопасность вследствие снижения концентрации азотной кислоты в реакционной массе.

Все аппараты, из которых возможно выделение окислов азота, должны быть оборудованы вентиляцией, передающей газы на абсорбцию.

Значительную опасность в производстве нитросоединений представляют процессы самопроизвольного разложения некоторых продуктов при повышении температуры.

Большую опасность представляют также нагретые до высокой температуры кубовые жидкости, остающиеся от перегонки нитротолуолов, нитрохлорбензолов и других соединений. При попадании в эти кубовые остатки воздуха возможны вспышки и даже взрывы. Аппаратура, в которой содержатся горячие кубовые остатки, перед вскрытием должна быть охлаждена или заполнена инертным газом. Смолистые остатки от перегонки нитропродуктов способны самовозгораться. Поэтому их не следует накапливать и хранить.

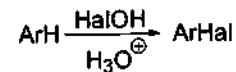
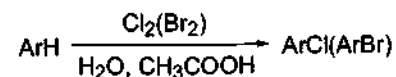
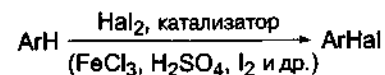
ГЛАВА 4

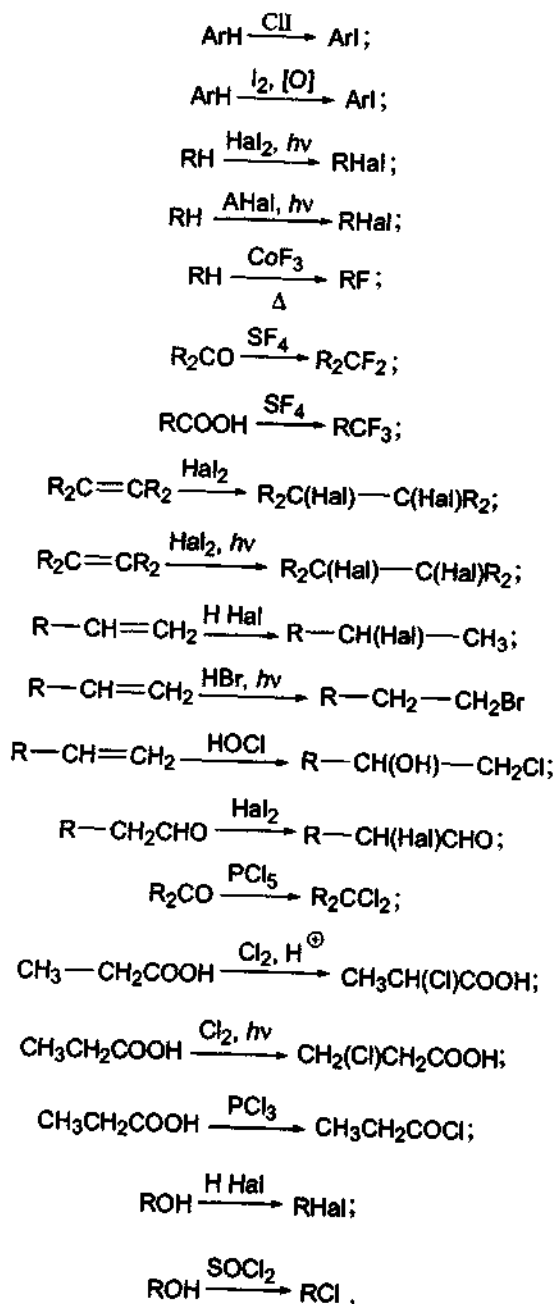
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНИДОВ

4.1. Общие сведения о процессах галогенирования. Значение процессов галогенирования в синтезе БАВ

Галогенированием органических соединений называют введение атома галогена (Hal) в молекулу с образованием связи C—Hal. Методов галогенирования много. Целесообразность применения того или иного метода зависит как от природы галогена, так и от природы субстрата. Органические галогениды могут быть получены взаимодействием субстрата с галогеном (электрофильное замещение, радикальное замещение, присоединение галогена по кратным связям), а также с помощью реакций замены других функциональных групп на атом галогена или присоединения галогеноводородов по кратным связям. Даже в одном методе условия проведения реакции в очень сильной степени зависят от природы вводимого галогена (фтор, хлор, бром, иод).

Представление о многообразии методов получения органических галогенидов может дать приводимая ниже схема:





Поскольку каждый из методов галогенирования применим к определенной группе субстратов, материал этой главы классифицирован в зависимости от химических свойств последних.

Химические превращения органических галогенидов исключительно многообразны, в связи с чем они применяются для получения большого числа новых соединений в одну стадию. Это реакции нуклеофильной замены атома галогена, реакции образования металлоорганических соединений, алкилирования и ацилирования алкил- и ацилгалогенидами и т. д.

Высокая химическая активность органических галогенидов позволяет широко использовать их в качестве промежуточных продуктов при синтезе биологически активных соединений.

Все органические галогениды биологически активны, в частности, галогениды алифатического ряда обладают наркотическими свойствами, а арилгалогениды часто проявляют антимикробные свойства. В связи с этим среди используемых в настоящее время в медицинской практике лекарственных веществ имеется значительное число галогенпроизводных (фторотан, хлороформ, метоксифлуран, трихлорэтилен, хлорэтилен, хлоралгидрат, бромизовал, аминазин, трифтазин, галоперидол, трифлуперидол, диазепам, индометацин, хлоракон, оксазил, катапресан, хлорпропамид, дииндотирозин, левомецетин, допан, фторурацил и т. д.). Практически во всех классах органических лекарственных соединений имеются высокоэффективные средства, в состав молекулы которых входит один или несколько атомов галогена.

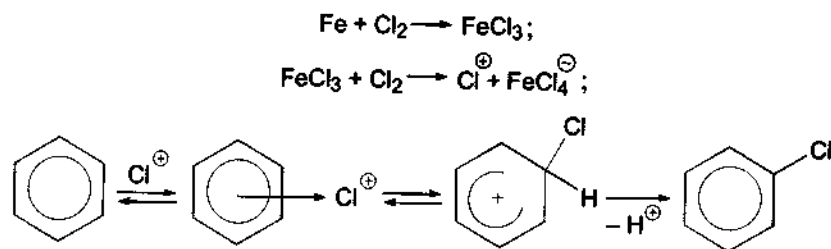
Увеличение числа атомов галогена в молекуле соединения, как правило, приводит к увеличению его токсичности. Биологическую активность галогензамещенных органических соединений связывают, с одной стороны, с их высокой растворимостью в жировых тканях и липидах и, с другой стороны, с высокой химической активностью (в частности, алкилирующей).

4.2. Галогенирование ароматических соединений

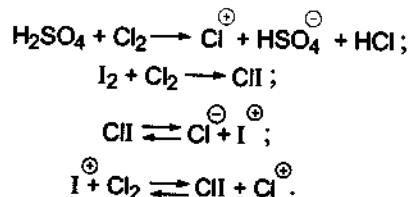
4.2.1. Основные сведения о механизме процесса

Галогенирование аренов обычно протекает как реакция электрофильного замещения. В качестве катализаторов галогенирования в ядро используют протонные кислоты и кислоты Льюиса, которые способствуют

образованию галоген-катиона или сильно поляризованной молекулы галогена. Наиболее вероятным реагентом при галогенировании является галогений-ион или поляризованный комплекс, в котором атом галогена несет δ^+ заряд. Механизм образования этой активной частицы зависит от взятого катализатора и других условий проведения реакции. Наиболее распространенными катализаторами являются кислоты Льюиса (FeCl_3 и др.), иод, концентрированная серная кислота. Наиболее распространенным является проведение реакции в присутствии галогенида железа (III), который, как правило, не вводят в готовом виде, а получают прямо в реакционной массе при добавлении в нее железа. Реакция проходит как гомогенно-каталитический процесс:

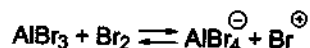


Аналогично должен протекать катализ другими кислотами Льюиса, а также серной кислотой и иодом:



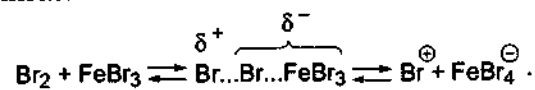
В последнем случае при использовании каталитических количеств иода идет хлорирование, так как образуется катион Cl^+ , а при соотношениях, близких к эквимолекулярным — иодирование, так как образуется I^+ .

Аналогичные процессы возможны также при каталитическом бромировании и иодировании. Однако достаточных оснований для утверждения, что I^+ или Br^+ являются основными галогенирующими реагентами, нет. При использовании таких сильных кислот Льюиса, как AlBr_3 , равновесие



смещено в сторону образования Br^+ . Для менее активных катализаторов, как, например, FeBr_3 , следует предположить, что основной бромирующей

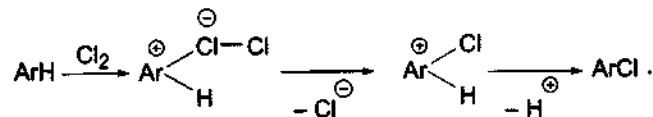
частицей является поляризованный комплекс, а образование катиона Br^+ идет в незначительной степени:



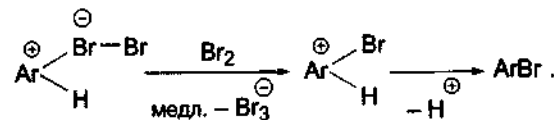
Это положение относится и к иодированию.

Ароматические соединения, обладающие высокой реакционной способностью, амины, фенолы, полиалкилбензолы и т. п., могут галогенироваться в отсутствие катализатора.

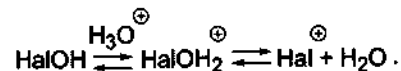
Исследование хлорирования ароматических соединений молекулярным хлором в воде и в уксусной кислоте показало, что скорость процесса пропорциональна произведению концентраций субстрата и молекулярного хлора. Аналогично проходит бромирование молекулярным бромом в воде и в разбавленной уксусной кислоте. Эти результаты соответствуют схеме реакции:



Бромирование в уксусной кислоте при высоких концентрациях брома протекает как реакция третьего порядка, что объясняют следующей схемой:



Галогенирование ароматических соединений гипогалогенными кислотами в присутствии более сильных кислот проходит за счет образования катиона HalOH_2^+ или галогений-катиона:



Скорость галогенирования при этом пропорциональна кислотности среды.

Из реакций прямого галогенирования ароматического ядра практически используется хлорирование и бромирование. Прямое фторирование не используется вследствие очень высокой экзотермичности процесса. Иодирование же идет очень вяло и требует активации. Реакция иодирова-

ния обратима. Поэтому для сдвига равновесия в сторону образования целевого продукта иодирование часто проводят в присутствии окислителей, которые реагируют с выделяющимся иодистым водородом.

Другая точка зрения состоит в том, что электрофильность молекулярного иода слишком мала и реакцию иодирования удается провести только в присутствии сильных окислителей, способных окислить молекулярный иод до I^+ . Электрофильный характер иодирования подтверждается тем, что при использовании в качестве реагента монохлорида иода получают продукты иодирования, а не хлорирования.

4.2.2. Влияние основных технологических параметров на процесс галогенирования

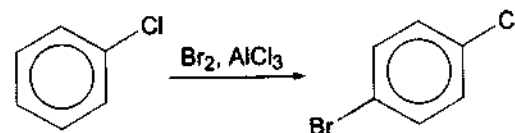
Температура оказывает значительное влияние на ход процесса галогенирования. При повышении температуры реакция существенно ускоряется и как следствие этого образуется большее количество полигалогензамещенных. Поэтому галогенирование в ядро предпочтительно вести при невысокой температуре (20–80 °C). Изменение температуры процесса может привести к изменению ориентации входящего атома галогена. Так, например, при хлорировании хлорбензола образуются *орто*- и *пара*-дихлорбензолы. *Мета*-изомера в обычных условиях образуется лишь 4–5%. При проведении этой же реакции в газовой фазе без катализатора при температуре 450–600 °C образуется преимущественно *мета*-изомер. Пиридин, обладающий низкой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения, при 300 °C броминуется в положение 3, а при 500 °C — в положение 2. Причиной изменения ориентации при резком повышении температуры может быть переход от гетеролитического механизма к гомолитическому.

Для таких активных соединений, как амины, фенолы, нафталин, алкилбензолы типа мезитилена, хлорирование и бромирование идет слишком активно даже при отсутствии катализаторов. Даже в воде при комнатной температуре замещение в аминах не останавливается, пока все свободные *орто*- и *пара*-положения не будут заняты. В случае фенолов реакцию при низкой температуре удается остановить на стадии монозамещения. Хлор значительно более активен, чем бром. Бромирование фенолов можно провести исключительно в *орто*-положение при обработке бромом при –70 °C в присутствии третбутиламина или триэтилендиамина для связывания выделяющегося HBr. Дизамещение в этих условиях дает 2,6-дибромфенол.

Реакция хлорирования в ядро, как правило, протекает быстро и с выделением большого количества тепла ($-\Delta H_{298} = 120$ кДж/моль). Для поддер-

жания заданной температуры в большинстве случаев необходимо охлаждение реакционной массы. Тепловой эффект бромирования значительно меньше, в этих случаях часто необходим подогрев. Иодирование является реакцией эндотермической, а потому всегда идет с подводом энергии извне.

Катализаторы в процессах ароматического галогенирования, как уже указывалось, играют весьма важную роль, так как влияют не только на скорость, но и на направление процесса. Для проведения промышленного хлорирования чаще всего в качестве источника катализатора используют железо. Для проведения процесса достаточно 1% от веса хлорируемого соединения железных стружек или опилок. При использовании хлорида железа (III) это количество может быть уменьшено до 0,5%, а при применении в качестве катализатора иода — до 0,1%. В некоторых случаях удачный подбор катализатора может обеспечить высокую селективность процесса. Так, например, при бромировании хлорбензола в присутствии хлорида алюминия получается почти исключительно *пара*-изомер:



В тех случаях, когда в качестве катализатора используют ацетат таллия (III), многие субстраты бромруются с высокой селективностью в *пара*-положение, если в молекуле имеется *о*-, *п*-ориентирующий заместитель.

Влияние замещающих групп аналогично влиянию их в других реакциях электрофильного замещения в ароматическом ядре. По этому вопросу имеются многочисленные экспериментальные данные. Ниже приведены данные об относительных скоростях бромирования монозамещенных бензолов.

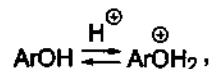
Таблица 4. Относительные скорости бромирования C_6H_5X

X	Относительная скорость	X	Относительная скорость
H	1	F	1,2
NHCOCH ₃	$2,1 \cdot 10^8$	Cl	0,11
OH	$1,1 \cdot 10^{11}$	Br	0,08
OCH ₃	$1,2 \cdot 10^9$	I	0,18
CH ₃	$3,4 \cdot 10^2$	NO ₂	$1,8 \cdot 10^{-6}$

Влияние заместителей на скорость галогенирования проявляется сильнее, чем в других реакциях электрофильного замещения. Так, как уже

говорилось, активирующее влияние гидроксильной группы настолько велико, что хлорирование необходимо вести без катализатора.

Если протонировать гидроксильную группу:



то скорость реакции будет мала, а замещение пойдет в *мета*-положение. Дж. Марч указывает, что алкилированные фенолы можно бромировать в *мета*-положение при обработке бромом в растворах суперкислоты ($\text{SbF}_5 + \text{HF}$). Для получения монозамещенных продуктов первичные амины предварительно превращают в соответствующие анилиды, т. е. ацилируют по аминогруппе.

Влияние растворителя на скорость реакции удовлетворительно объясняется в рамках теории Хьюза–Ингольда. В тех случаях, когда активированный комплекс (переходное состояние) полярнее реагентов, полярные растворители предпочтительнее. Наоборот, в тех случаях, когда переходное состояние менее полярно, чем исходные реагенты, неполярные или малополярные растворители увеличивают скорость реакции. При выборе растворителя, кроме того, надо иметь в виду и чисто технологические соображения. Так, при галогенировании в водной среде или при наличии воды в реакционной массе выделяющийся в результате реакции галогенид водорода образует с водой соответствующую кислоту, что при отсутствии защиты от кислой коррозии приведет к быстрому износу оборудования. Следует учитывать также влияние растворителя на активацию галогена.

4.2.3. Особенности технологии процессов галогенирования

Процесс галогенирования ароматических соединений можно разбить на следующие основные стадии: 1) подготовка агента; 2) подготовка галогенируемого сырья; 3) галогенирование; 4) обработка продуктов реакции; 5) утилизация и очистка отходящих газов.

Подготовка хлорирующего агента обычно складывается из операций испарения и осушки хлора. Как правило, хлор поступает на производство в баллонах, где он находится под давлением в жидком состоянии.

Для получения газообразного хлора требуется устройство обогреваемого испарителя. Несколько хлорных баллонов устанавливают на весах в вытяжном шкафу и соединяют через коллектор с испарителем хлора. Жидкий хлор, выходящий из баллонов, поступает в теплообменник, где испаряется за счет тепла, подводимого с теплоносителем и в газообразном

состоянии подается на сушку. Общий расход хлора определяют по разнице весов полных и пустых баллонов, а скорость подачи — по ротаметру. Газообразный хлор передают на сушку. В качестве осушающего агента используют концентрированную серную кислоту.

Для осушки жидкого сырья применяют безводный хлорид кальция, едкий натр или едкое кали. Хлорид кальция может поглощать влагу в количестве, равном своей массе, что соответствует образованию шестиводного гидрата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Практически загрузку хлорида кальция рассчитывают на поглощение 30–50% влаги от его массы. Некоторые углеводороды осушают методом азеотропной отгонки воды.

Сказанное, разумеется, относится только к хлорированию в безводной среде в присутствии кислот Льюиса.

Хлорирование проводят в аппаратах, называемых хлораторами или абсорберами. Хлораторы для хлорирования в ядро должны иметь развитую теплообменную поверхность для отвода тепла реакции, устройство для диспергирования хлора в хлорируемой жидкости, защиту от кислой коррозии. В том случае, когда в качестве катализатора используют железо, надо предусмотреть соответствующие устройства для размещения катализатора (полки, решетки и т. п.). Для диспергирования хлора в жидкости могут служить барботеры различных конструкций и турбинные мешалки (в том числе всасывающая мешалка). Все это создает значительные трудности при конструировании хлораторов периодического действия.

Твердые вещества хлорируют в среде растворителя. Катализатор в этих случаях, как правило, не требуется, поскольку в качестве растворителей используют вещества, активирующие процесс. Хлоратор, используемый для хлорирования твердых веществ в среде серной кислоты, представляет собой чугунный или стальной котел с рубашкой, снабженный турбинной мешалкой и кольцевым барботером. Практика показала, что труба, подводящая хлор к барботеру, а также вал мешалки быстро разрушаются на границе раздела жидкой и газовой фаз. Коррозия стенок аппарата значительно меньше.

Обработка продуктов хлорирования заключается в разделении и очистке веществ, составляющих реакционную 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.

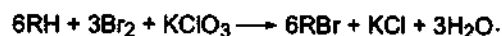
Для выделения органических веществ из отходящих газов пользуются конденсационным или сорбционным методом. Конденсационный метод применяется при большом содержании вещества в газе. Вследствие боль-

шой агрессивности среды (HCl) конденсацию рекомендуется проводить в графитовых или эмалированных теплообменниках.

При использовании сорбционного метода пары органических веществ поглощаются из отходящих газов растворителями. Сорбционный метод очистки применяется при малом содержании органических веществ в газовой смеси.

Поскольку тепловой эффект процессов бромирования значительно меньше, чем процессов хлорирования, величина теплообменной поверхности реактора не лимитирует скорость ведения процесса.

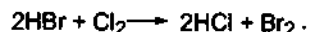
Для защиты от коррозии броматоры обычно эмалируют или снабжают никелевыми вкладышами (значительно реже). Бром является дефицитным сырьем. Улавливание выделяющегося в процессе реакции бромидов водорода не является достаточной мерой для утилизации последнего, так как потребность в бромистоводородной кислоте меньше, чем потребность в броме. Для использования всего брома, загружаемого в реактор, можно проводить бромирование в присутствии окислителей:



Окислителем может служить также хлор. В этих случаях в качестве бромирующего агента можно использовать смесь бромидов и броматов натрия (бромид-броматную смесь), которая получается при действии брома на едкий натр:



Поскольку KClO_3 , NaBrO_3 и NaBr применяются в виде водных растворов, наличие в реакционной массе воды может приводить к протеканию целого ряда побочных процессов. В связи с этим бромирование, как правило, ведут молекулярным бромом, а выделяющийся бромид водорода улавливают и регенерируют из него бром действием окислителей:



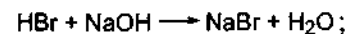
В некоторых случаях экономически целесообразно улавливание бромидов водорода щелочными растворами и выделение из них товарного брома натрия.

Практический интерес представляет применение брома в виде газовой бромовоздушной смеси, жидкого брома или раствора брома в инертных растворителях.

Технологически неудобной стадией при проведении процессов бромирования является загрузка брома, которую довольно трудно механизировать.

На химико-фармацевтических предприятиях нашей страны действуют две основные схемы регенерации брома: путем окисления растворов бромистого натрия хлором и гипохлоритом натрия. Во всех случаях считается, что концентрация брома в растворах, которые целесообразно использовать для его извлечения, должна быть не ниже $0,6 \text{ кг/м}^3$; оптимальной является концентрация — $1,0\text{--}1,5 \text{ кг/м}^3$ и выше.

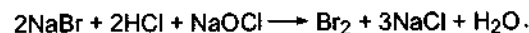
Регенерация брома, основанная на окислении хлором растворов бромистого натрия



осуществляется следующим образом. Бромистый водород, выделяющийся на стадии бромирования из броматора, поглощается $8\text{--}10\%$ раствором едкого натра в ловушках, которые могут работать параллельно и последовательно. Улавливание бромистого водорода щелочью ведут до достижения удельного веса раствора NaBr $1,1\text{--}1,2 \text{ г/см}^3$, что соответствует содержанию бромистого натрия $180\text{--}220 \text{ г/л}$. Сюда же присоединяют бромные воды — маточные водные растворы, образующиеся после отделения и промывки водой растворов целевых продуктов бромирования в органических растворителях. Водные растворы солей брома подкисляют до $\text{pH } 3\text{--}3,5$, нагревают до $80\text{--}85^\circ\text{C}$ и подают сверху в насадочную колонну. В нижнюю часть колонны поступает газообразный хлор. Окисление бром-иона хлором в колонне ведут при продувке ее острым паром. Отогранные пары воды, брома и непрореагировавшего хлора поступают в холодильник, где пары воды и брома конденсируются и самотеком поступают в водоотделитель. После отделения воды бром через гидрозатвор сливают в сборник и возвращают на бромирование. Непрореагировавший хлор из водоотделителя направляют в скруббер и поглощают раствором едкого натра.

В случае необходимости для дополнительной очистки брома от хлора и органических веществ его перегоняют на ректификационной колонне. Выход брома таким методом составляет $80\text{--}85\%$.

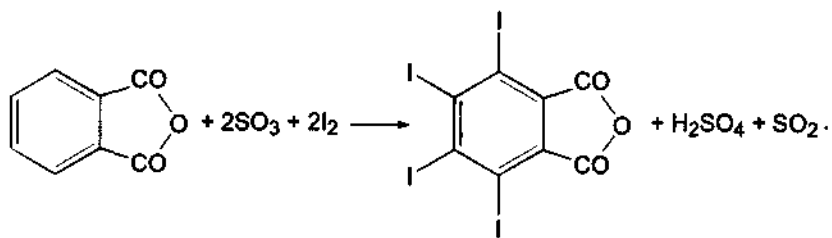
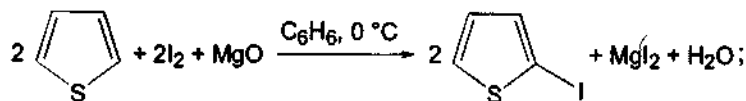
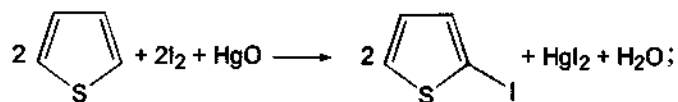
Более простой метод регенерации брома из растворов бромистого натрия заключается во взаимодействии с гипохлоритом натрия:



На регенерацию подают предварительно упаренные растворы NaBr , содержащие около 600 г/л NaBr . Процесс ведут в типовом реакторе, выполненном из кислотоупорной стали. К подкисленному разбавленной соляной кислотой раствору бромистого натрия, нагретому до $60\text{--}65^\circ\text{C}$, в течение 1 часа приливают раствор гипохлорита натрия. После небольшой

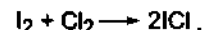
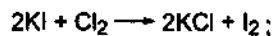
выдержки бром отгоняют под вакуумом 0,3–0,4 ати при температуре 96–97 °С в сборник. Выход брома составляет около 85%. Преимуществами этого метода являются простота аппаратного оформления, меньшая опасность при работе.

О некоторых особенностях иодирования уже говорилось на с. 118. Процесс эндотермичен, а потому идет при подогреве реакционной массы. Обычно используют раствор иода в органическом растворителе. В качестве окислителей используют окислы металлов, азотную кислоту, серный ангидрид и др.:

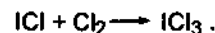


В химико-фармацевтической промышленности широко используется иодирование ароматических соединений хлоридом иода и его комплексов с хлоридом калия. Хлорид иода получают непосредственным взаимодействием хлора и иода. Это соединение (ICI) известно в двух модификациях: рубиново-красной (т. пл. 27,2 °С) и красно-коричневой (т. пл. 13,9 °С). Известен также трихлорид иода ICl_3 — желтые кристаллы с т. пл. 101 °С при 16 кПа, т. разложения 64 °С.

Однако в промышленности обычно используют значительно более дешевый комплекс $\text{ICI} \cdot \text{KCl}$. Этот иодирующий агент получают при барботировании газообразного хлора через водный раствор иодистого калия и хлористого калия:



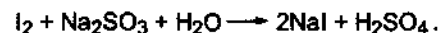
Избыток хлора нежелателен, так как при этом возможно образование менее активного ICl_3 :



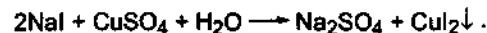
Полученный иодирующий комплекс $\text{ICI} \cdot \text{KCl}$ является жидкостью зелено-желтого цвета, очень агрессивен и при работе с ним требует особых мер предосторожности.

Небольшое количество свободного иода катализирует процесс иодирования. Иодирование проводят в водной кислой среде при умеренном нагревании и избытке иодирующего агента (до 50%). Продукты реакции отделяют фильтрованием. Серьезной проблемой является утилизация иода из водных маточников.

Регенерация иода из водных растворов его солей считается экономически оправданной при концентрации общего иода более 10 г/л. Для выделения иода применяют различные методы, среди которых предпочтительным, по-видимому, является купоросный метод. По этому методу иодсодержащие растворы обрабатывают расчетным количеством 5% раствора сульфита натрия для перевода следов свободного иода в ионный иод



К полученному раствору далее прибавляют 10% раствор медного купороса и осаждают иодную медь



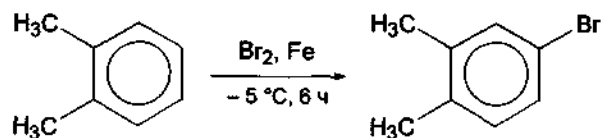
Отфильтрованный и отжатый осадок CuI_2 обрабатывают окисью железа в концентрированной серной кислоте



Кристаллический иод, осевший на дно, отфильтровывают и отправляют на очистку. Выход иода по этому методу составляет 90–95% от его общего содержания в исходном растворе.

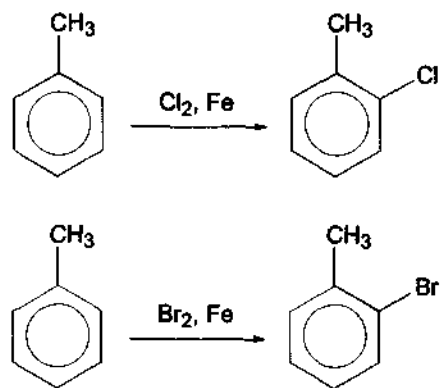
4.2.4. Примеры галогенирования ароматических соединений в производстве лекарственных веществ и витаминов

В качестве типичного примера ароматического галогенирования можно привести бромирование *o*-ксилола в присутствии железа, активированного иодом (производство витамина B_2):

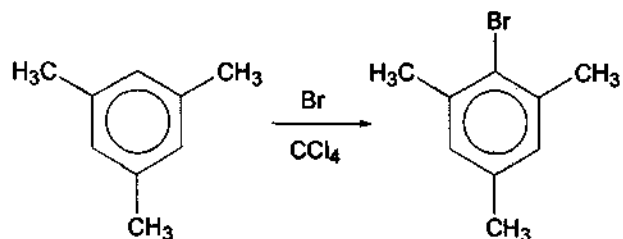


Бромирование проводят в эмалированном реакторе. Загрузку брома проводят в течение 6 ч при -5°C . По данным Шершевского и Березовского температуру реакции можно увеличить до 40°C без изменения соотношения моно- и дибромзамещенного. При этом время реакции уменьшается с 6 ч до 30 мин.

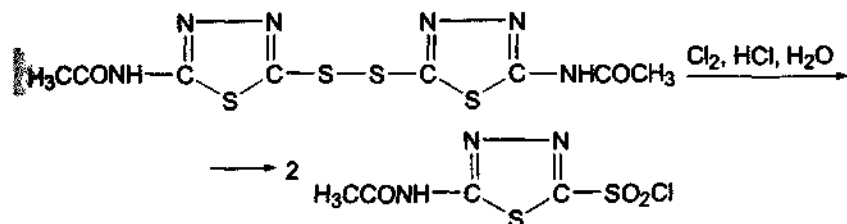
o-Хлор- и *o*-бромтолуолы используют в синтезах антихолинэстеразного препарата оксазил и симпатолитика орнид:



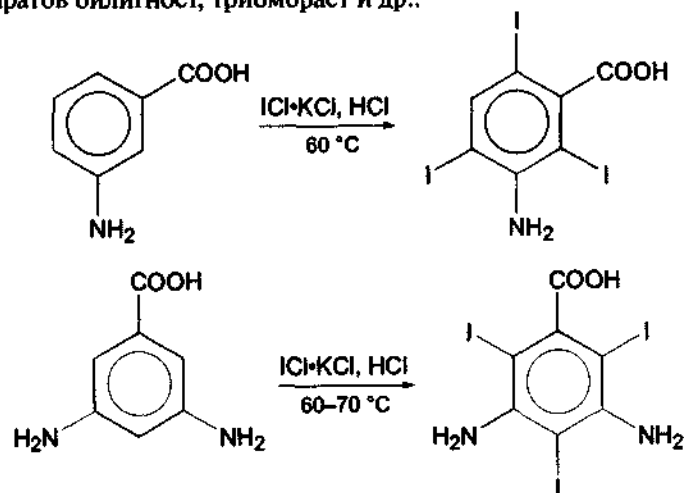
При сильно активированном ароматическом ядре галогенирование идет в отсутствие катализатора:



При получении диакарба хлорирование 2,2'-диацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5,5-дисульфида хлором в среде соляной кислоты приводит к образованию 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфохлорида:

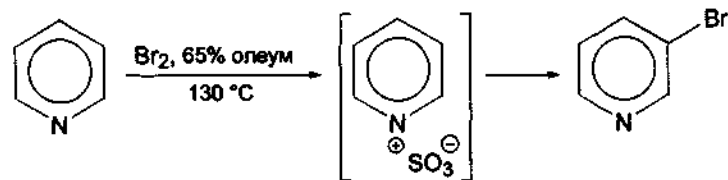


Хлорид иода или его комплекс с хлоридом калия достаточно часто используется в качестве иодирующего агента. Реакцию обычно проводят в водной кислой среде при умеренном нагревании. В качестве примеров можно указать промежуточные продукты в синтезах рентгеноконтрастных препаратов билигност, триомбрат и др.:

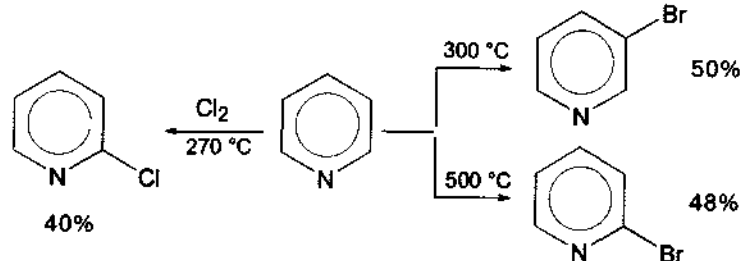


Составной частью молекул многих лекарственных соединений являются гетероароматические ядра. Поэтому здесь будет уместно коротко описать поведение гетероароматических соединений в реакциях галогенирования.

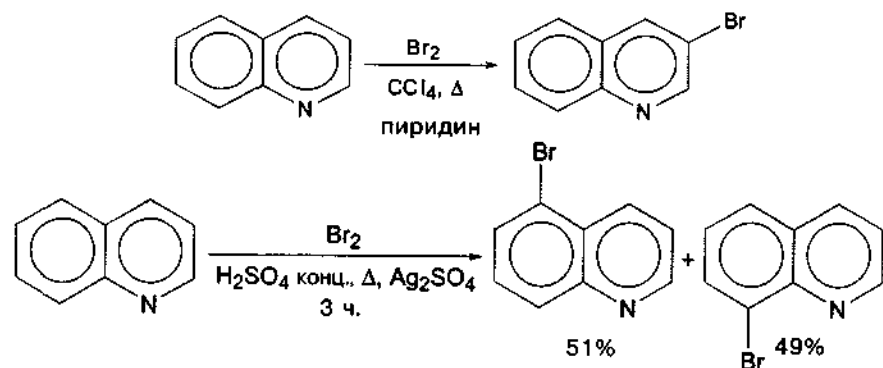
Пиридин и его замещенные проявляют весьма низкую активность в реакциях электрофильного замещения. Пробромировать пиридин удается лишь в среде 65% олеума при 130°C или в паровой фазе при 300°C бромом на пемзе. Выход при этом составляет около 40%:



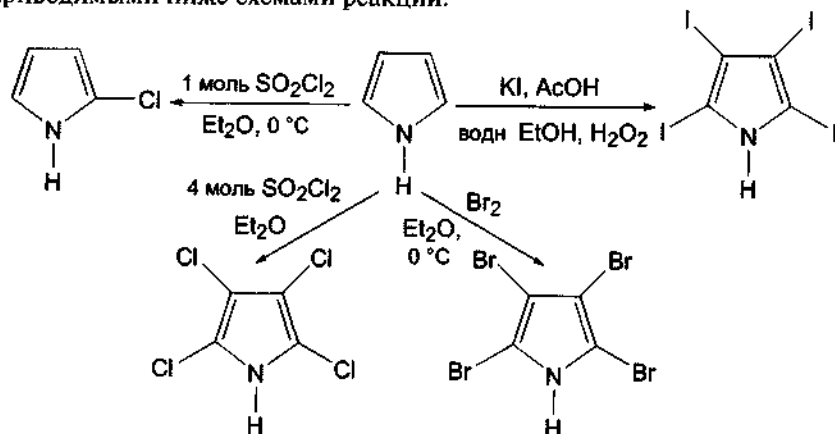
При более высокой температуре ориентация входящего галогена меняется (возможно, в связи с изменением механизма на радикальный):



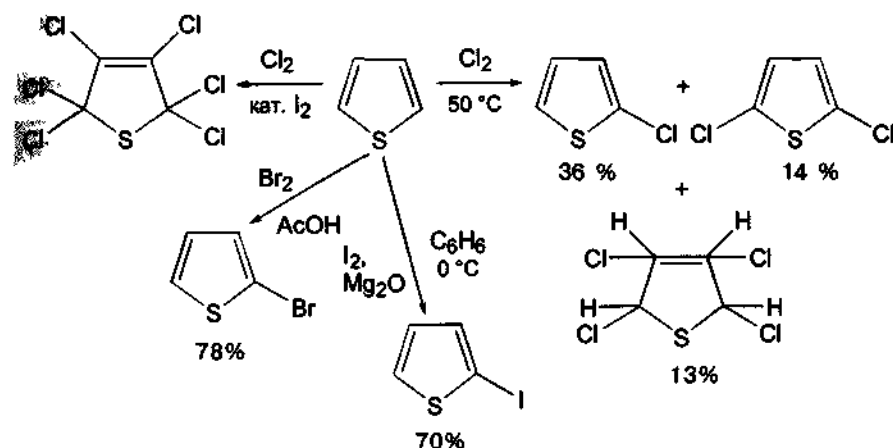
Хинолин бромруется в более мягких условиях. Выбор среды определяет направление замещения:



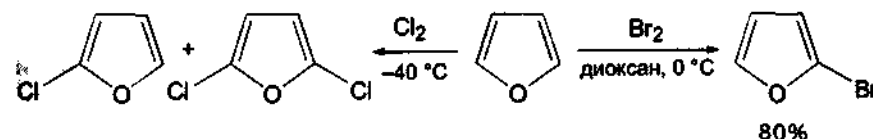
Ацидофобные пятичленные гетероциклы чрезвычайно реакционно-способны и галогенируются в очень мягких условиях, что иллюстрируется приводимыми ниже схемами реакций:



Тиофен реагирует даже при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:



Фуран энергично реагирует с хлором и бромом при комнатной температуре, образуя полигалогензамещенные. Монозамещенные могут быть получены лишь при низких температурах:



В последнем случае бромирование идет комплексом дибромдиоксан.

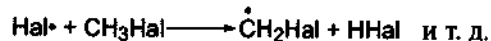
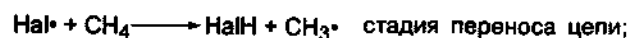
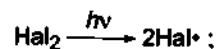
4.3. Галогенирование алканов

4.3.1. Основные сведения о механизме процесса

Галогенирование алканов, а также введение галогена в боковую цепь замещенных ароматических углеводородов проходит только по гомолитическому механизму. Процесс протекает аналогично хлорированию водорода и может инициироваться как термически, так и облучением светом с длиной волны $\sim 360\text{ нм}$. При хлорировании кинетические цепи могут содержать до 10^4 звеньев. При бромировании цепь значительно короче. Иодирование алканов иодом не идет. Прямое фторирование алканов практи-

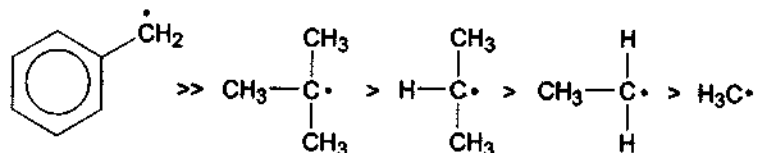
чески не применяется вследствие очень высокой скорости и экзотермичности процесса.

Реакция начинается с образования радикалов галогена. Первая стадия переноса цепи (эндотермический процесс) определяет скорость процесса. Вторая стадия единичного звена (экзотермический процесс) цепи состоит в атаке алкильным радикалом молекулы галогена, в результате чего образуется алкилгалогенид и регенерируется радикал галогена:



Скорость реакции мало зависит от длины углеродной цепи и несколько увеличивается с ее ростом. Энергия активации мала. Расчет теплового эффекта процесса показывает, что спонтанный рост цепи возможен для фторирования и хлорирования, поскольку эта величина для фторирования, хлорирования, бромирования и иодирования алканов составляет соответственно около 460, 105, 32, (–50) кДж/моль. Таким образом, прямое фторирование технически трудно осуществимо, хлорирование требует организации отвода тепла реакции, бромирование — подогрева реакционной массы, а иодирование — специального инициирования реакции.

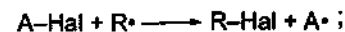
Связь между строением и реакционной способностью алканов в реакциях гомолитического галогенирования можно объяснить большей или меньшей стабильностью образующихся в процессе реакции радикалов. Экспериментально показана следующая последовательность снижения стабильности радикалов:



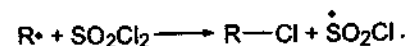
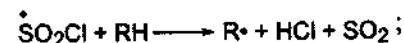
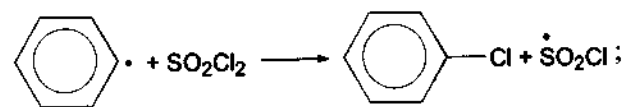
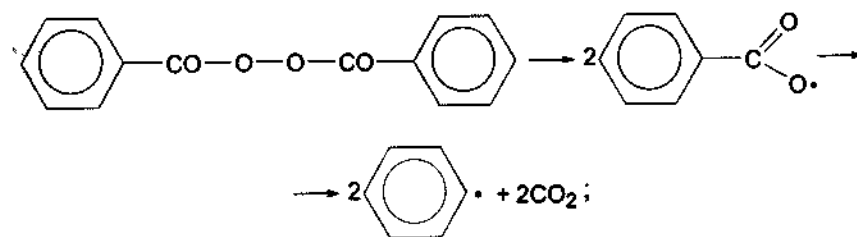
Основную роль здесь играет делокализация неспаренного электрона, которая более всего выражена в бензильном радикале.

Препаративная ценность радикально-цепного галогенирования ограничена, так как селективность реакции невелика и во всех случаях образуется смесь моно- и полигалогензамещенных. Для получения монозамещенных процесс приходится вести в избытке углеводорода при малой глубине превращения.

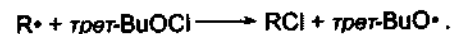
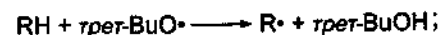
Этот недостаток можно в значительной мере устранить, если использовать специфические переносчики галогена (A–Hal). Отличие в механизме действия состоит в том, что в лимитирующей стадии (отщепления H) участвует не радикал Hal[•], а радикал-переносчик A[•].



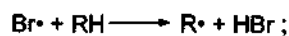
Галогенирование с помощью переносчиков, как уже говорилось, является более селективным, чем галогенирование молекулярными галогенами. Так, например, при взаимодействии толуола с хлористым сульфуром бензотрихлорид не образуется, так как переносчиком цепи является не радикал хлора, а менее активный SO₂Cl[•] радикал. Инициатором радикальной реакции может быть не только УФ-освещение или нагрев, но и перекись бензоила и др. химические реагенты:



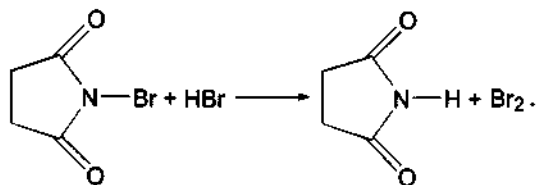
Сульфурилхлорид (SO₂Cl₂) является наиболее часто используемым реагентом для радикального хлорирования. В случае использования переносчиков галогена стадии роста цепи не обязательно включают отрыв уходящей группы галогеном. Например, стадии роста цепи при хлорировании *трет*-BuOCl имеют вид:



Для бромирования широко применяют N-бромсукцинимид. В этом случае реакция инициируется малыми количествами радикала $\text{Br}\cdot$. Как только он образуется, главные стадии роста цепи имеют вид:



Молекулярный бром образуется в результате быстрой ионной реакции между N-БС и HBr, выделяющимся на первой стадии:



Таким образом, функция N-БС сводится к обеспечению образования брома в низкой стационарной концентрации. Имеется множество других переносчиков галогена, но во всех этих случаях необходим катализатор, инициирующий реакцию. Обычно это пероксид или УФ-облучение.

4.3.2. Особенности технологии гомолитического галогенирования

Как уже указывалось, реакция между алканами и молекулярными галогенами проходит лишь при инициировании УФ-освещением или при достаточно высокой температуре.

Гомолитическое галогенирование малочувствительно к изменению фазового состояния. Оно одинаково хорошо идет как в газовой, так и в жидкой фазах.

Реакционная способность у третичных углеродных атомов выше, чем у вторичных, а у вторичных выше, чем у первичных. Поэтому атом галогена направляется в первую очередь к третичному углеродному атому, потом — к вторичному и в последнюю очередь к первичному. В наибольшей мере такая селективность проявляется при бромировании, в наименьшей — при фторировании.

Соотношение продуктов в значительной мере зависит от температуры. С ростом температуры селективность процесса падает.

При жидкофазном галогенировании имеет значение полярность и полярность растворителя. Основным недостатком галогенирования

является низкая селективность процесса. Поэтому замена хлора и брома такими реагентами, как сульфурилхлорид и N-бромсукцинимид, часто оказывается целесообразной.

Необходимо помнить о том, что кислород ингибирует радикальные реакции и даже ничтожное количество его резко снижает квантовый выход.

Следует также обращать внимание на то, чтобы при проведении гомолитического галогенирования отсутствовали какие-либо вещества, каталитически влияющие на гетеролитическое галогенирование.

Процесс галогенирования алканов или ароматических углеводородов в боковую цепь должен проводиться при полном отсутствии железа. Материалом для изготовления аппаратуры в этом случае может служить оцинкованная сталь, эмалированный чугун, кислотостойкие неметаллические материалы или стекло.

Процесс, как правило, проводят при температуре кипения реакционной массы, 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.

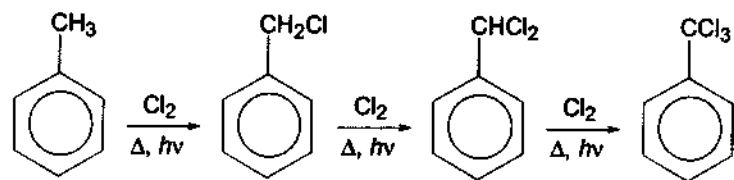
Хлоратором может служить колонна, изготовленная из оцинкованной стали или керамики и заполненная керамической или стеклянной насадкой. Хлорируемое сырье из напорного бака через обогреваемый дозирующий бачок подается в верхнюю часть колонны. Хлор вводится противотоком снизу. Хлорированная масса удаляется через гидрозатвор из нижней части колонны, а хлористый водород и пары хлорируемой жидкости поступают из верхней части колонны в обратный холодильник. Здесь пары жидкости конденсируются и конденсат стекает в колонну. Твердые вещества галогенируют в среде растворителя.

Для инициирования реакций галогенирования применяют световое излучение с большой энергией. Квантовый выход при фотохлорировании может достигать 40 000. Однако присутствие даже очень малых количеств кислорода снижает квантовый выход до 2000. Лучше всего использовать погружные ртутные или иные специальные лампы с УФ-излучением. Реакцию обычно проводят при температуре кипения. Высококипящие углеводороды галогенируют при температуре 180 °С. Подачу галогена регулируют таким образом, чтобы он практически отсутствовал в отходящих газах.

При использовании сульфурилхлорида с целью получения монохлорпроизводного молярное соотношение углеводорода к сульфурилхлориду обычно берут 1,2 : 1. На 1 моль сульфурилхлорида загружают 0,002 моля перекиси бензоила или азодиизобутиронитрила и нагревают смесь до

кипения при эффективном обратном холодильнике. Через 1–2 часа добавляют вторую такую же порцию инициатора и продолжают нагревание до прекращения выделения газов. Продукт промывают водой, сушат (сульфатом магния или иными осушителями) и фракционируют на ректификационной колонне.

Получаемые гомолитическим хлорированием толуола бензилхлорид, бензилиденхлорид и бензотрихлорид широко используются в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных соединений. Кроме того, из бензилхлорида получают бензиловый спирт и цианистый бензил, из бензилиденхлорида — бензойный альдегид, а из бензотрихлорида — бензоилхлорид.

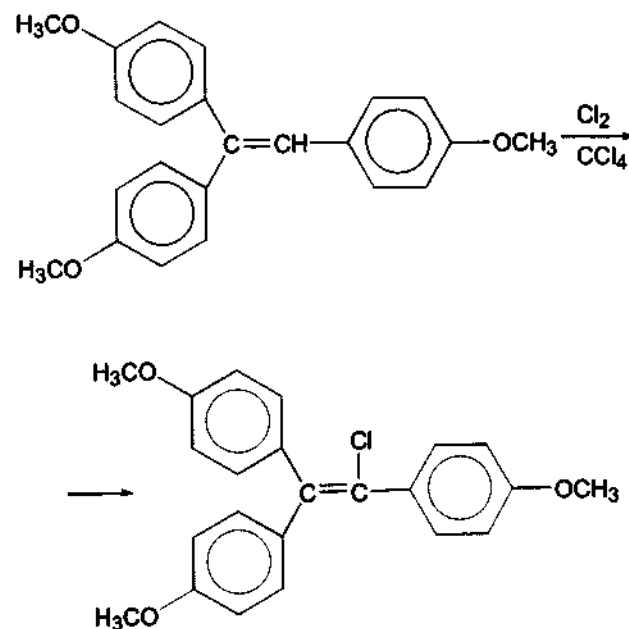


Интересен метод хлорирования толуола в паровой фазе при освещении, предложенный Н.Д. Зелинским. По этому методу пары толуола, полученные при кипении последнего в аппарате, подаются через дефлегматор в специальный освещаемый сосуд, куда подается также и газообразный хлор. Образующийся бензилхлорид конденсируется и стекает обратно в аппарат. Поскольку толуол кипит при более низкой температуре, чем бензилхлорид, последний все время выводится из сферы реакции и в реакционный сосуд поступают только пары толуола. Процесс необходимо проводить при полном отсутствии катализаторов хлорирования в ядро.

При синтезе противомаларийного препарата хлоридина *n*-хлорбензилхлорид получают хлорированием *n*-хлортолуола хлором при освещении кварцевой лампой или иницированием реакции перекисью бензоила. Реакцию ведут при кипении реакционной массы 4–5 ч. Температура в конце реакции 189–199 °С. Выход целевого продукта 78,5% на вошедший в реакцию *n*-хлортолуол.

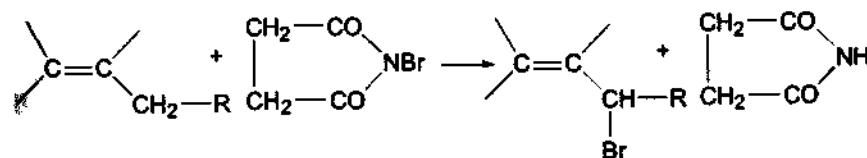
Аналогичная реакция имеет место в синтезе оксазила. *o*-Хлорбензилхлорид получают хлорированием *o*-хлортолуола при кипении и УФ-освещении. Во время хлорирования следят, чтобы *o*-хлортолуол стекал из обратного холодильника тонкой струей, чтобы предотвратить передозирование хлора. Температура в конце процесса 170–172 °С. Выход продукта 57% на взятый *o*-хлортолуол и 86,6% — на вошедший в реакцию.

В синтезе хлортрианизена хлорирование 1,1,2-(*n*-трианизил)-этилена раствором хлора в четыреххлористом углероде:



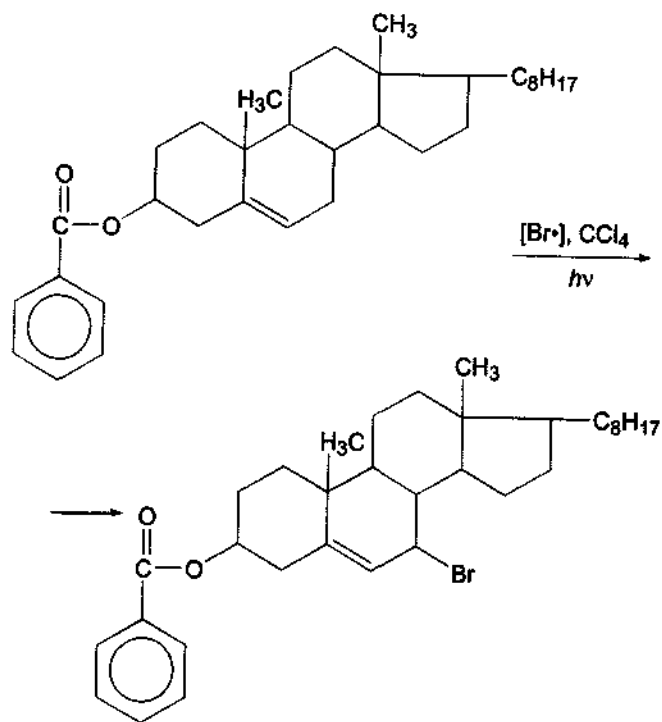
Бромирование *o*-бромтолуола (в синтезе препарата орнид) проводят бромом при кипении реакционной массы в течение 7 часов. Выход продукта 75%.

Широко применяемым бромирующим агентом является *N*-бромсукцинимид. Необходимо отметить, что этот реагент способен также и к заместительному бромированию олефинов в аллильное положение с сохранением двойной связи:



В качестве среды реакции обычно используют четыреххлористый углерод или другие неполярные растворители. Использование полярной среды приводит к протеканию побочных реакций.

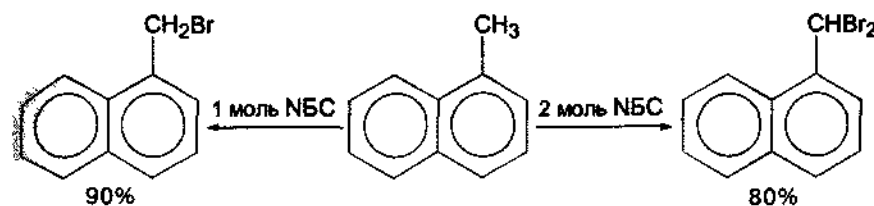
При получении витамина Д₃ холестерин-бензоат бромруют N-бром-сукцинимидом или 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином при освещении кварцевой лампой ПРК-2 и повышенной температуре:



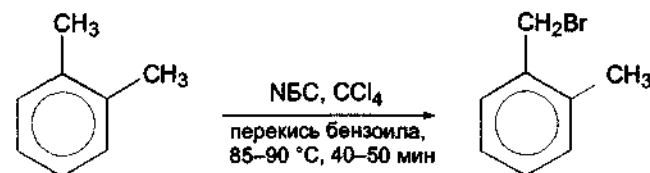
Гидантоин (гликолилмочевину) и 5,5-диметилгидантоин используют в виде дибромзамещенных аналогично N-бромсукцинимиду.



С помощью N-бромсукцинимидом можно замещать один или два атома водорода на бром в метильной группе метиларенов:

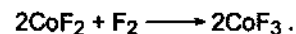
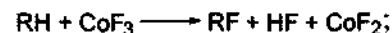


Аналогичная реакция используется в синтезе препарата новэмбитол при получении *o*-ксилилбромида:



Как уже указывалось, фторирование молекулярным фтором практически не используется вследствие слишком большой экзотермичности реакции. Тем не менее методы получения фторпроизводных основаны, как правило, именно на гомолитических реакциях.

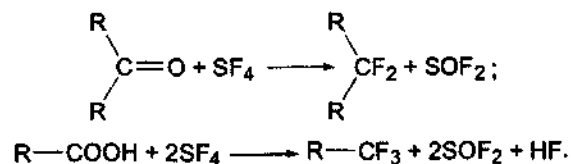
Распространенным методом фторирования является использование CoF_3 . Углеводород пропускают через нагретую до 200–250 °C трубку, заполненную CoF_3 . Последний при этом восстанавливается до CoF_2 , который может быть регенерирован:



При этом, как правило, образуются продукты исчерпывающего фторирования.

Другим методом является электролиз кислого фторида калия с угольным анодом в присутствии фторированного углеводорода. В этом случае также образуются полифторпроизводные. Фторирование идет на аноде.

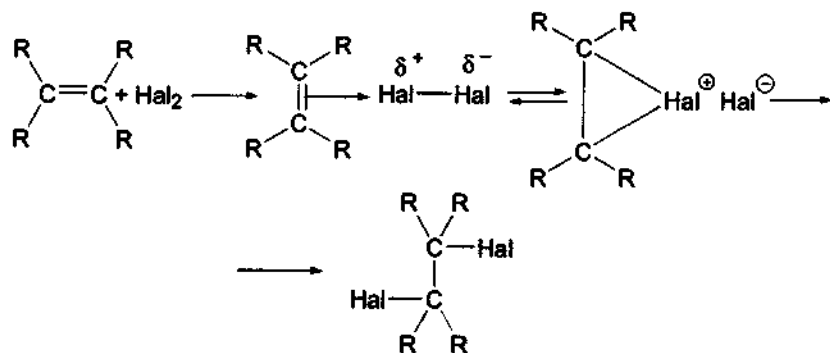
Распространенным методом является использование четырехфтористой серы для фторирования кетонов и кислот. SF_4 представляет собой бесцветный токсичный газ (т. кип. –38 °C), хорошо растворимый в бензоле. В воде SF_4 разлагается с выделением SO_2 .



4.4. Галогенирование алкенов

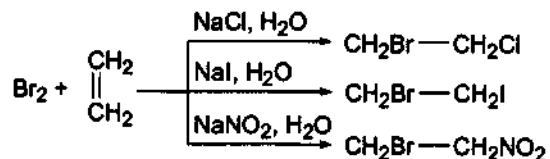
4.4.1. Основные сведения о механизме процесса

Хлор и бром реагируют с алкенами и циклоалкенами с образованием vicинальных дигалогеналканов. Реакция протекает по типу электрофильного присоединения и начинается с электрофильной атаки поляризованной молекулы галогена на π -связь.

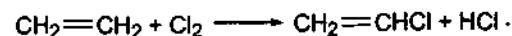


Вначале образуется π -комплекс, в котором связывающая π -МО алкена перекрывается с антисвязывающей σ -МО галогена. Большое влияние на процесс оказывают сольватация и способность атома галогена к образованию мостика, которая увеличивается в ряду: $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. Второй атом галогена присоединяется нуклеофильно таким образом, что из *цис*-алкена образуется рацемат оптически деятельного продукта (т. е. происходит *транс*-присоединение), а из *транс*-алкенов получается мезо-форма.

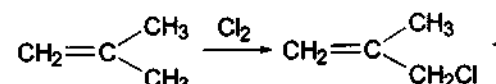
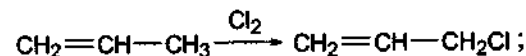
Поскольку индукционный +I-эффект CH_3 -групп повышает доступность электронов π -связи, пропилен присоединяет бром вдвое быстрее, чем этилен, изобутилен — в 5,5 раза, а тетраметилэтилен — в 14 раз быстрее. Стадией, лимитирующей общую скорость процесса, является электрофильное присоединение. Одним из доказательств этого является возможность изменения второй стадии при проведении бромирования в полярной среде при избытке активных анионов:



При температурах выше 300°C алкены вступают с галогенами в реакции замещения с сохранением неперекрываемой связи. Этилен с хлором в этих условиях образует винилхлорид:

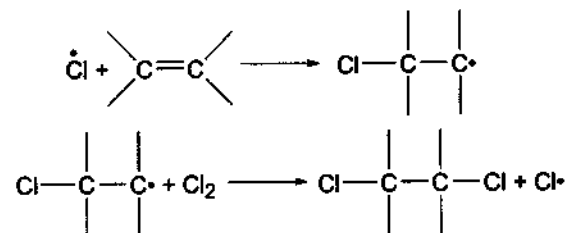


Гомологи этилена реагируют в аллильном положении:

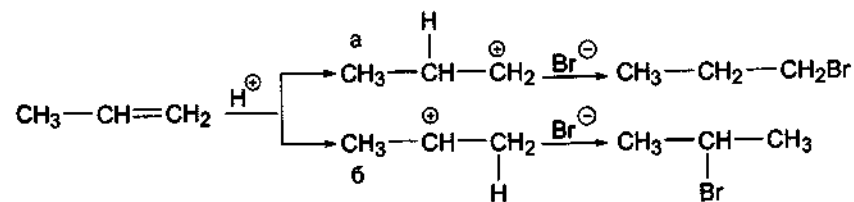


Как уже указывалось, алкены реагируют с N-бромсукцинимидом также по типу аллильного замещения, но при более низкой температуре. Весьма вероятно, что галогенирование алкенов при высоких температурах происходит по радикальному механизму.

При соответствующем иницировании галогенирование алкенов может протекать как гомолитическое присоединение:



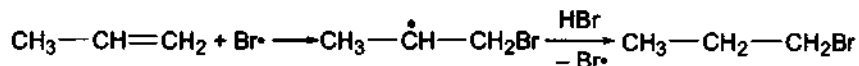
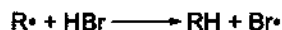
Электрофильное присоединение галогеноводорода (гидрогалогенирование) к алкенам и циклоалкенам протекает обычно в соответствии с правилом Марковникова. Реакционная способность галогеноводородов растет с увеличением силы кислот в ряду: $\text{HF} < \text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$. Смысл правила Марковникова в данном случае сводится к тому, что галогеноводород электрофильно атакует алкен протоном. Из двух возможных вариантов карбкатиона



более устойчивым должен быть катион «б», так как + I-эффект двух метильных групп значительно эффективнее гасит + заряд на центральном углероде, чем в случае «а». Поэтому катион «б» будет образовываться с меньшей энергией активации и большей скоростью, что и определит присоединение HBr в соответствии с правилом Марковникова.

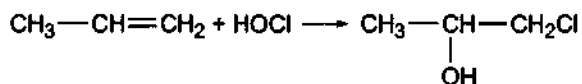
Гидрогалогенирование обычно проводят при низких температурах, пропуская HNaI через алкен или его раствор в CH_2Cl_2 . Высшие олефины реагируют легче низших; соединения с внутренними двойными связями — лучше, чем с концевыми, что используется для разделения изомеров. При сопряженных двойных связях может проходить как 1,2-, так и 1,4-присоединение. Ацетилены присоединяют две молекулы HNaI, однако в присутствии HgCl_2 и температуре 140–200 °C — только одну.

В присутствии пероксидов присоединение сухого бромистого водорода проходит против правила Марковникова, что связано с радикальным, а не гетеролитическим механизмом реакции в этом случае:

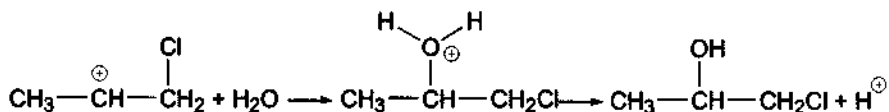
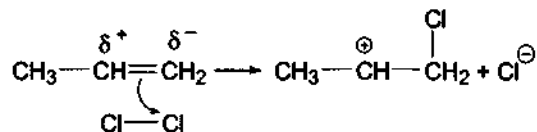


Атом брома в этом случае предпочтительнее атакует положение 1, так как при этом образуется вторичный радикал (1-бром-пропил-2) более стабильный, чем первичный радикал (2-бромпропил-1).

Гипогаалогенные кислоты присоединяются к алкенам также по правилу Марковникова, образуя соответствующие галогенгидрины (положительной частью молекулы HOCl в этом случае является хлор):

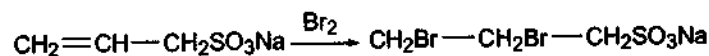


Тот же результат может быть достигнут при действии галогена и воды на алкен:



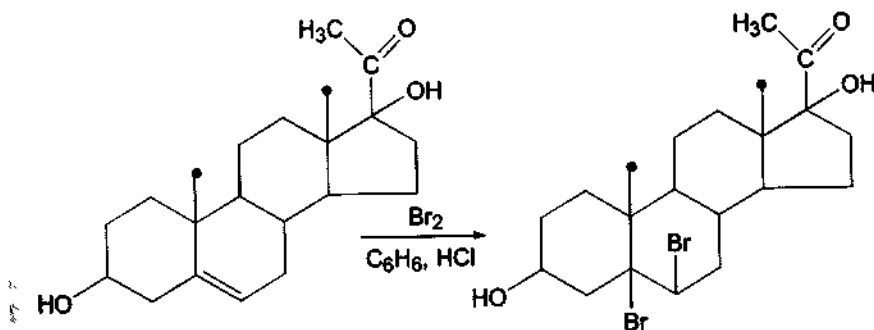
Последний метод обычно лежит в основе промышленного синтеза галогенгидринов. Так, например, промышленный способ получения этилхлоргидрина состоит в контролируемом пропускании хлора и этилена в воду.

Реакция присоединения брома по двойной связи используется в синтезе унитиола:



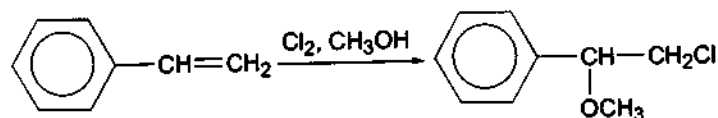
Реакцию проводят в воде. Разработан интересный метод бромирования 2,3-дибромпропансульфоната натрия бромом в момент его выделения на аноде при электрохимическом окислении солей брома. Этот метод позволяет сократить расход брома примерно в 2 раза (выход целевого продукта 94%).

Другим примером бромирования является одна из стадий синтеза преднизолона:

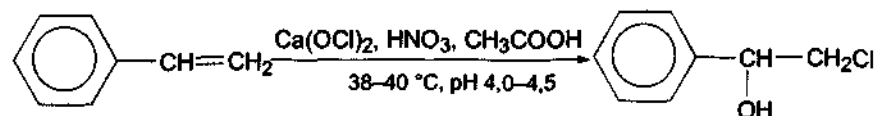


Реакцию ведут в бензольном растворе в присутствии спиртового раствора HCl.

В одном из методов синтеза левомецитина стирол подвергают метоксигалогенированию хлором в среде метанола и получают метиловый эфир хлоргидрина стирола:



При другом варианте синтеза получают хлоргидрин стирола:

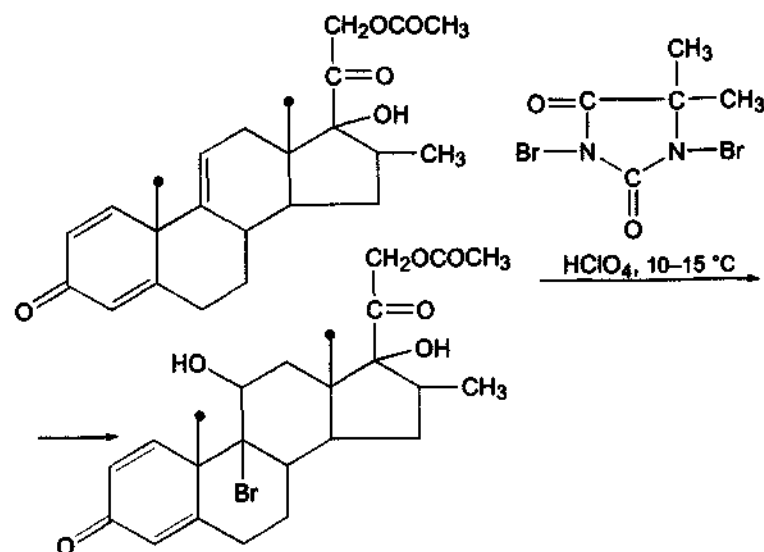
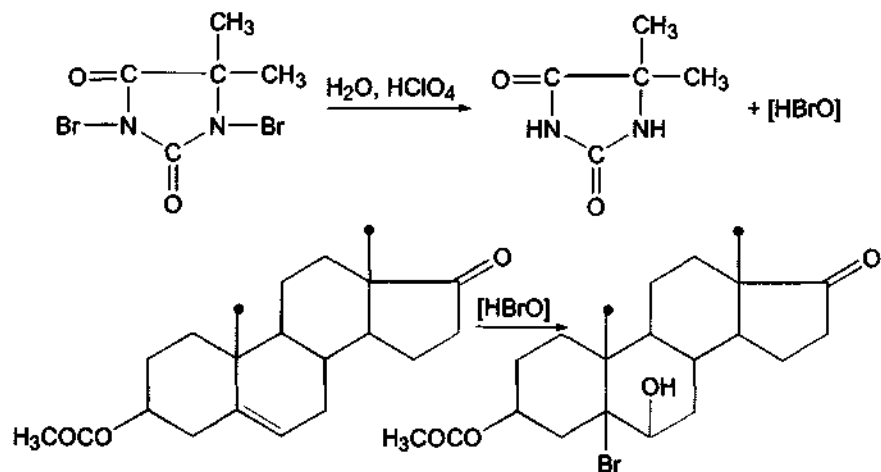


Указанный процесс является одним из немногочисленных примеров галогенирования сложных органических соединений, осуществляемого в химико-фармацевтической промышленности по непрерывному методу.

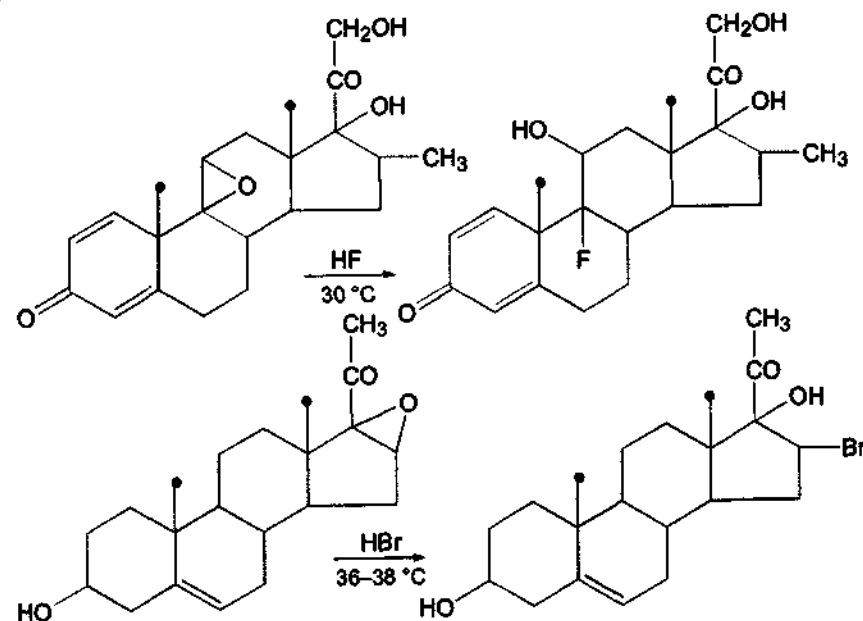
Гидроксихлорирование стирола проводят путем одновременной и непрерывной подачи смеси уксусной и азотной кислот, стирола и раствора гипохлорита кальция из соответствующих напорных баков в три последовательно соединенных реактора. В первый аппарат подают стирол, Ca(OCl)_2 и смесь кислот, во второй и третий реакторы к массе, поступающей с первой ступени (из первого аппарата по переливной линии), подают раствор Ca(OCl)_2 и смесь кислот. В процессе реакции поддерживают оптимальное значение pH 4–4,5 и температуру 38–40 °C. Следует отметить, что контролировать и регулировать pH массы при использовании одной азотной кислоты трудно, поэтому для удобства применяют смесь HNO_3 и CH_3COOH .

Получение галогенгидринов довольно часто встречается в синтезах стероидных препаратов.

Гипобромирование в этих случаях идет за счет бромноватистой кислоты, образующейся при взаимодействии диметилдибромгидантоина с хлорной кислотой:

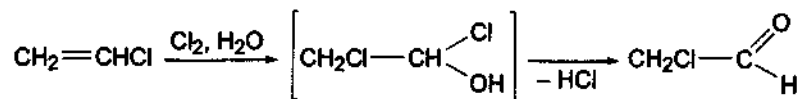


Реакция идет в среде тетрагидрофурана в присутствии водного раствора хлорной кислоты, которая способствует образованию бромноватистой кислоты. В конце реакции избыток бромноватистой кислоты удаляется раствором сульфита натрия.

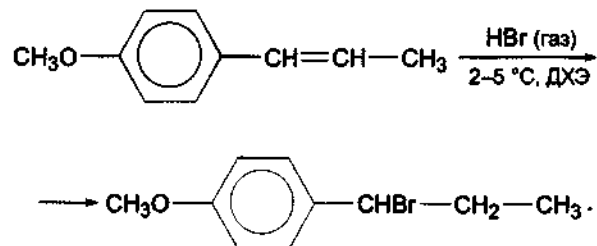


Реакцию проводят в среде ацетона при действии 48% водного раствора HBr .

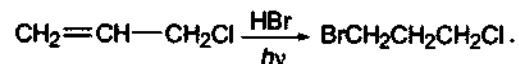
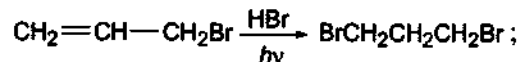
В производстве норсульфазола используют хлорацетальдегид, который получают хлорированием в водной среде винилхлорида:



Для введения галогена в молекулу лекарственного соединения используется присоединение HNaI по двойной связи:

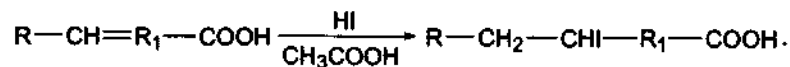


Средство для ингаляционного наркоза — циклопропан — может быть получено из бромистого аллила через 1,3-дибромпропан или из хлористого аллила через 1-хлор-3-бромпропан:



Реакцию в этих случаях ведут в условиях гомолитического присоединения HBr . Активация в первом случае осуществляется перекисью бензоила и УФ-освещением. Во втором варианте достаточно добавление перекиси бензоила.

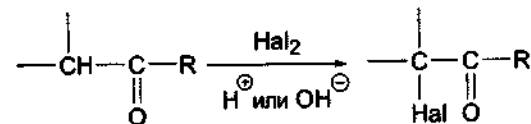
При получении препарата кальцийодид смесь жирных кислот, полученных из горчичного масла, иодируют HI в среде уксусной кислоты:



4.5. Галогенирование карбонильных соединений и карбоновых кислот

4.5.1. Галогенирование карбонильных соединений

Под действием хлора, брома или иода альдегиды и кетоны галогенируются в α -положение по отношению к карбонильной группе:



Под действием фтора эта реакция не идет. В качестве галогенирующих агентов применяют также сульфурилхлорид и N -бромсукцинимид. Таким реагентом, как пирролидонгидротрибромид, можно осуществить α -броммирование ненасыщенных кетонов, не затрагивая двойную связь.

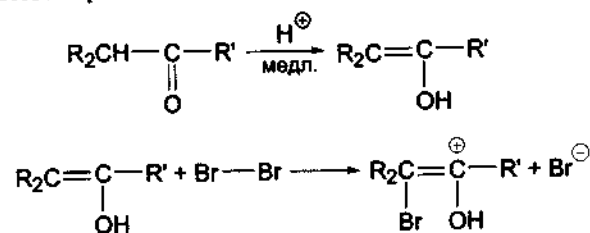
В случае несимметричных кетонов галогенированию в первую очередь подвергается группа CH , затем $-\text{CH}_2$ и в последнюю очередь $-\text{CH}_3$. Практически обычно получается смесь продуктов.

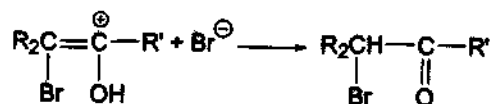
В альдегидах иногда замещается атом водорода альдегидной группы.

В условиях катализа основаниями одно α -положение кетона галогенируется полностью, т. е. все атомы водорода при α -углеродном атоме замещаются на галоген. Если одной из групп является метил, имеет место галоформная реакция.

В условиях кислотного катализа реакцию легко остановить после замещения одного атома водорода на галоген, но при избытке реагента можно ввести и второй атом галогена, при этом второй атом галогена оказывается с той же стороны от карбонильной группы, что и первый.

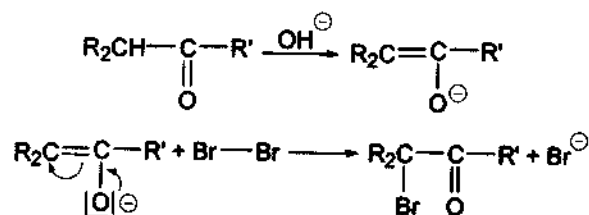
Доказано, что галогенированию подвергаются не сами альдегиды и кетоны, а соответствующие енолы и енолят-ионы. Реакция в этом смысле похожа на галогенирование алкенов:



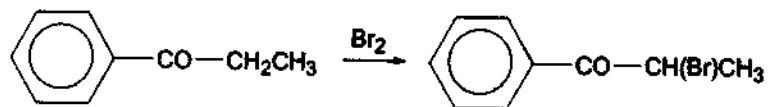


Доказательства в пользу изложенного механизма заключаются в следующем: а) реакция имеет первый порядок по субстрату и нулевой порядок по галогену (т. е. первая стадия лимитирует скорость процесса); б) в одинаковых условиях скорость реакции одинакова для хлорирования, бромирования и йодирования; в) при проведении реакции наблюдается изотопный эффект.

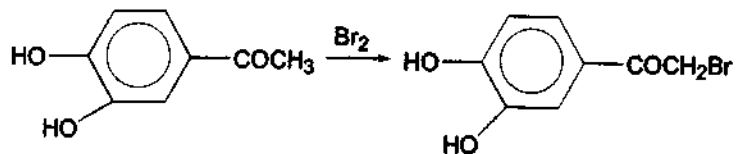
В условиях основного катализа механизм принципиально тот же, но реакция может идти через енолят-ион без образования енола:



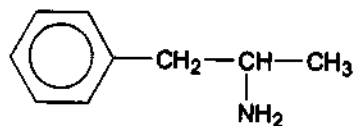
При синтезе эфедрина пропиофенон бромруют до α -бромпропиофенона:



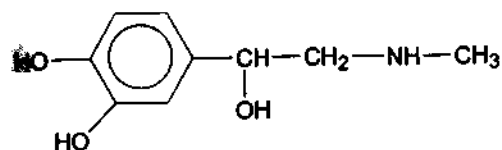
Аналогичная реакция имеет место в синтезе адреналина:



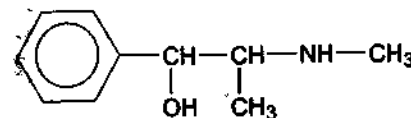
Полезно сравнить родственные структуры фенамина, адреналина и эфедрина:



фенамин — сильный стимулятор ЦНС

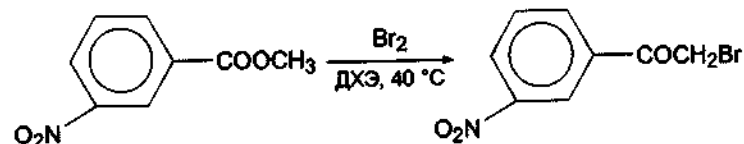


адреналин — гормон, повышает артериальное давление, усиливает деятельность сердца

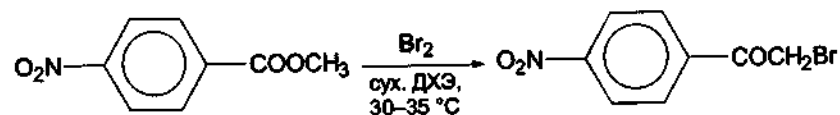


эфедрин — алкалоид, по биологической активности близок к адреналину; по стимулирующему действию на ЦНС близок к фенамину

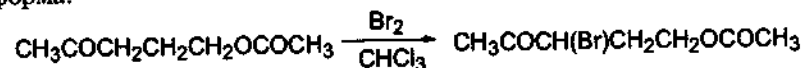
При получении мезотона бромирование *m*-нитроацетофенона ведут в среде дихлорэтана при 35–40 °С. Выход *m*-нитро- α -бромацетофенона составляет 80%:



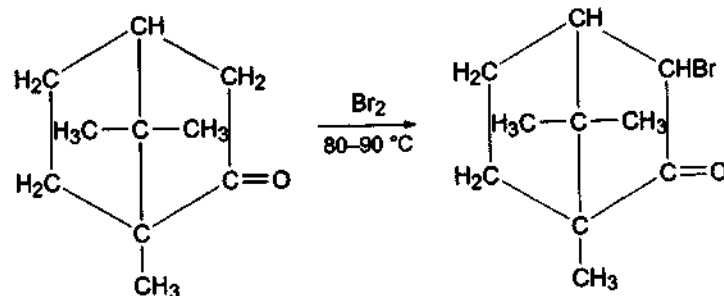
Аналогично проходит процесс при получении левомецитина:



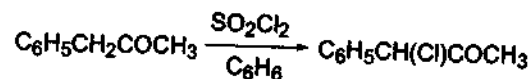
Бромацетопропилацетат получают в аналогичных условиях в среде хлороформа:



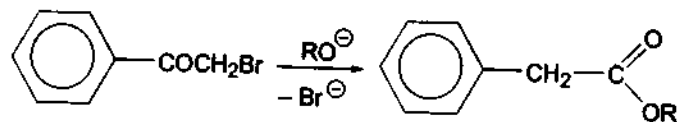
Так же протекает процесс и в случае галогенирования алицилических карбонильных соединений, например, при бромировании камфоры:



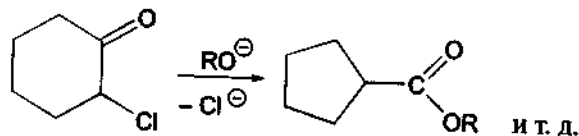
Хлорирование карбонильных соединений может осуществляться также сульфурилхлоридом:



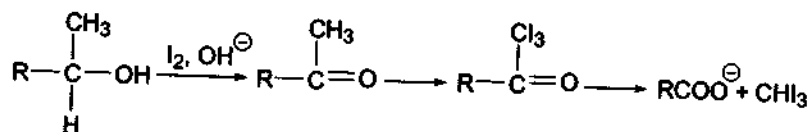
Значение α -галогенкарбонильных соединений помимо их биологической активности обусловлено их высокой реакционной способностью. Атомы галогенов в таких соединениях легко обмениваются в реакциях $\text{S}_{\text{N}}2$ типа. При действии щелочей или алкоголятов протекает перегруппировка Фаворского



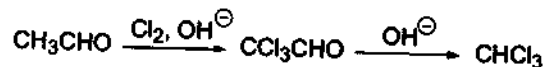
2-Галогенциклоалканоны при этом претерпевают сужение цикла:



Галогены могут вызвать окисление первичной и вторичной гидроксигрупп. Специальным случаем этой реакции является иодоформная проба на наличие группировок CH_3CO и CH_3CHOH . Реагентом служит раствор иода в щелочи, который одновременно окисляет и иодирует гидроксисоединение:

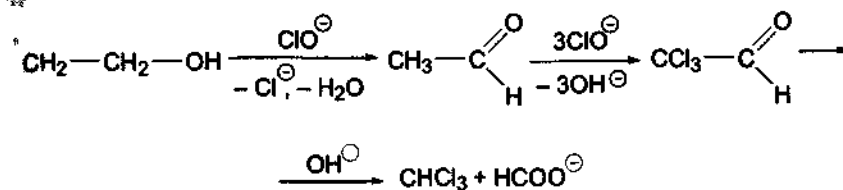


Иодоформная реакция представляет собой частный случай галоформной реакции, при которой замещаются галогеном все водородные атомы при α -углеродном атоме. Следует отметить, что щелочь не только катализирует галогенирование, но также вызывает разрыв связи $\text{C}-\text{C}$:

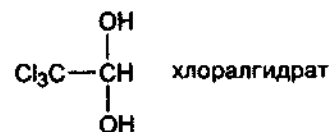


Хлороформ получается при взаимодействии ацетона или этанола с хлорной известью. При этом вначале протекает окисление до ацетальдегида,

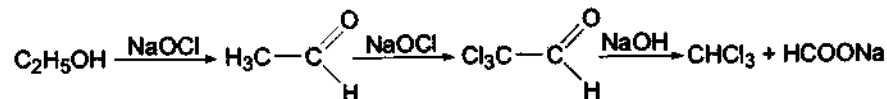
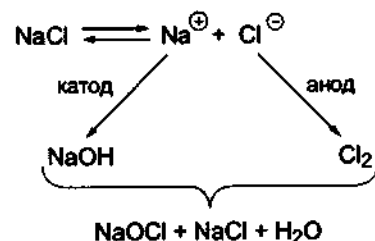
превращающегося далее в хлораль, который расщепляется гидроксидом кальция до хлороформа и формиата кальция:



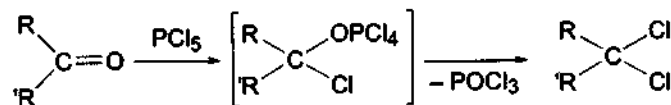
Образующийся в качестве промежуточного продукта хлораль является ценным реагентом в органическом синтезе, а его гидрат (хлоралгидрат) — лекарственным препаратом снотворного действия.



Наиболее современным способом получения хлороформа является электролитический. Исходное сырье (спирт или ацетон) смешивают с раствором хлорида калия или натрия и подвергают электролизу током 3–4 А:

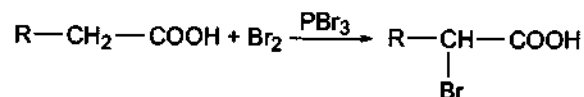


При взаимодействии альдегидов и кетонов с пентахлоридом фосфора получаются гем-дихлоралканы:

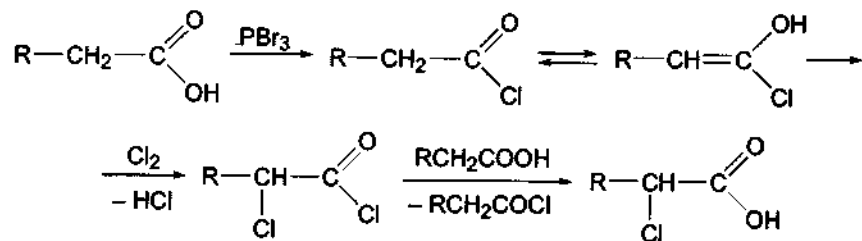


4.5.2. Галогенирование карбоновых кислот

Водород α -углеродного атома в карбоновых кислотах можно заместить на атом брома или хлора. С иодом и фтором эта реакция не идет. Если кислота содержит высокий процент енольной формы, то условия проведения ее аналогичны α -галогенированию карбонильных соединений. В других случаях следует использовать ацилгалогениды или использовать в качестве катализаторов хлориды и бромиды фосфора.



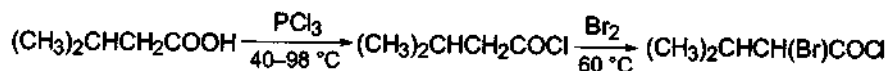
Во многих случаях получение α -галогенкарбоновых кислот ведут при действии хлора или брома в присутствии красного фосфора. Образующийся трихлорид фосфора превращает кислоту в ацилгалогенид. Последний более склонен к енолизации, и реакция протекает по схеме:



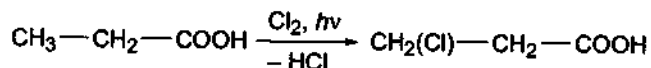
При использовании в качестве катализатора хлорсульфоновой кислоты (HSO_3Cl) карбоновые кислоты подвергаются не только α -хлорированию и α -бромированию, но и α -иодированию.

При наличии у α -углеродного атома двух атомов водорода замещению на галоген может подвергаться либо один, либо оба атома.

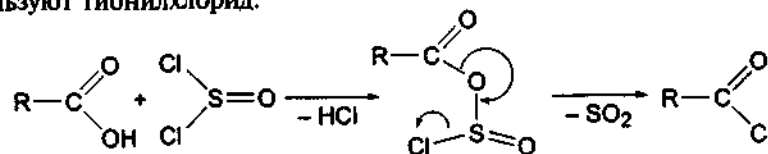
При получении бромизовала изовалериановую кислоту превращают в соответствующий хлорангидрид и далее без выделения бромруют жидким бромом до хлорангидрида α -бромизовалериановой кислоты:



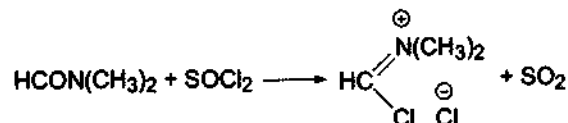
В условиях свободнорадикальных реакций преимущественно атакуется не α -углеродный атом.



В синтезе лекарственных веществ очень широко используются ацилгалогениды (галогенангидриды кислот). Для их получения чаще всего используют тионилхлорид:



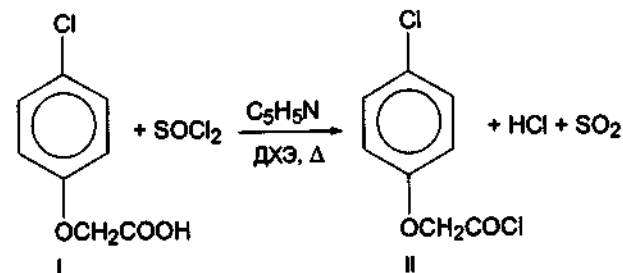
Реакцию проводят без растворителя или в среде дихлорэтана, хлороформа и т. д. В качестве веществ, ускоряющих реакцию, применяют добавки иода, пиридина, хлористого цинка. Однако наиболее активным катализатором является диметилформамид. При взаимодействии диметилформамида и хлористого тионила образуется эффективный реагент — диметилформамидиний хлорид:



Это вещество можно предварительно выделить (т. пл. 138–142 °C), однако чаще его получают *in situ* при добавлении в реакционную массу около 10% диметилформамида по отношению к хлористому тионилу. При этом важно, чтобы хлористый тионил не содержал примеси полухлористой и хлористой серы, присутствие которых может вызвать значительное потемнение реакционной массы.

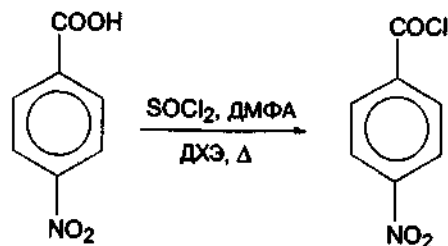
Применение хлористого тионила как хлорирующего агента удобно тем, что в качестве побочных продуктов образуются газообразные HCl и SO_2 . Выделение хлорангидрида, таким образом, сводится к отгонке избытка хлористого тионила и растворителя, так как чаще всего хлорангидриды кислот используются без дополнительной очистки путем перегонки.

В качестве примера можно привести получение хлорангидрида *n*-хлорофеноксисукусной кислоты (производство ацефена):

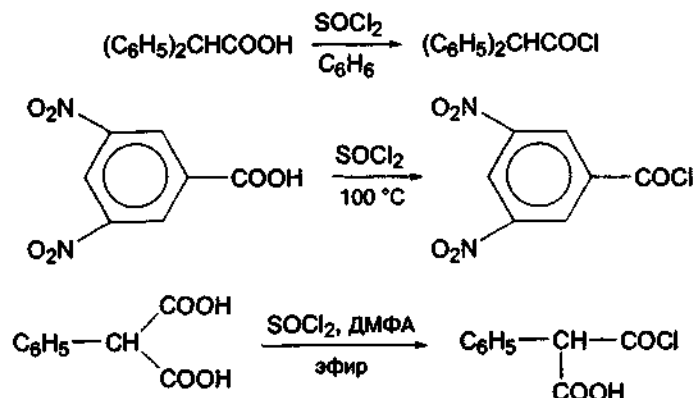
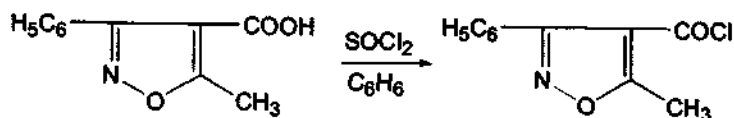
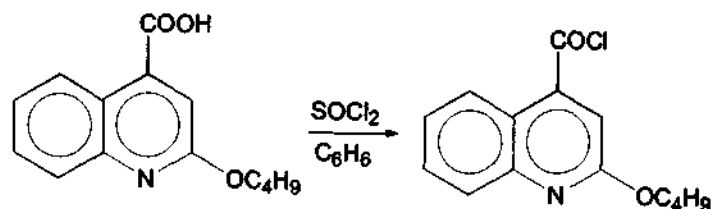
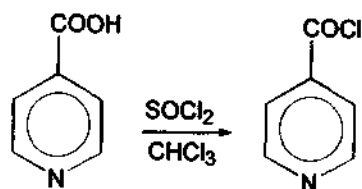
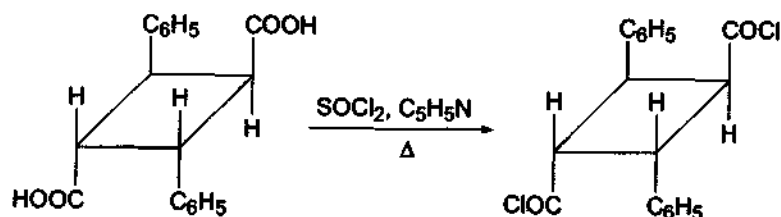


К кипящему раствору (I) в дихлорэтане с добавкой пиридина постепенно добавляют тионилхлорид. Реакционную массу кипятят 4 часа и упаривают в вакууме.

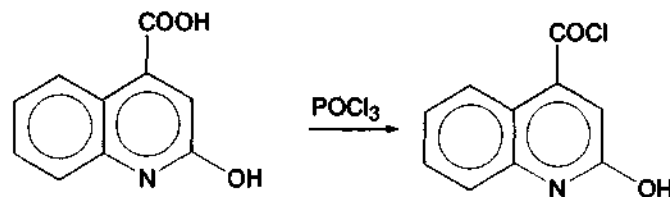
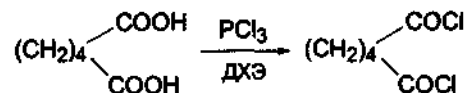
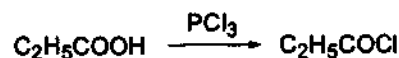
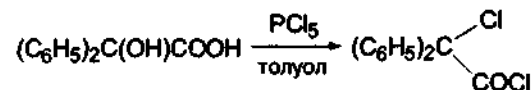
При получении азидина:



В синтезе анатруксония:

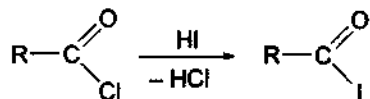


Вместо тионилхлорида может быть использован пяти- или треххлористый фосфор или хлористый фосфор:



Следует отметить, что хлорангидриды кислот очень чувствительны к гидролизу, поэтому образующиеся одновременно с ними неорганические соединения нельзя извлекать водой. Как правило, единственным методом очистки хлорангидридов является перегонка. Поэтому PCl_5 , PCl_3 , POCl_3 могут применяться в качестве хлорирующих агентов в том случае, когда имеется возможность выделения хлорангидрида либо путем его отделения в органическом слое от фосфористой кислоты, либо путем отгонки из реакционной массы хлороксида фосфора (т. кип. $107,2^\circ\text{C}$) или самого хлорангидрида.

Ацилбромиды и ацилиодиды могут быть получены аналогичными способами. Однако можно превратить ацилхлориды в ацилбромиды или ацилиодиды действием соответствующего галогеноводорода:

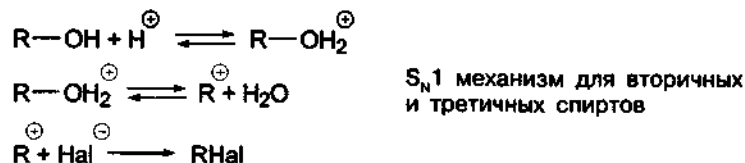


Ацилфториды получают из ацилхлоридов и гидрофторида калия (KH_2F_3).

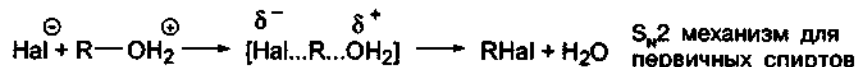
4.6. Галогенирование спиртов

Одним из распространенных и удобных методов получения алкилгалогенидов является замена OH -группы в спиртах на галоген, которая может быть осуществлена несколькими способами.

Образование галогеналканов из спиртов и галогеноводородов может протекать по следующим схемам:



или:

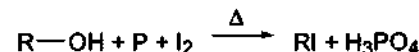


Этот метод пригоден для получения хлор-, бром- и иодалканов. Скорость реакции зависит от природы галогеноводорода и строения спирта. Реакционная способность галогеноводородов возрастает в ряду $\text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$, а спиртов — в ряду первичный < вторичный < третичный. Если иодистый и бромистый водород реагируют легко, то хлористый водород с вторичными и особенно первичными спиртами реагируют очень медленно. На этом, в частности, основана так называемая проба Лукаса, позволяющая различить третичные, вторичные и первичные спирты. Для определения встряхивают в пробирке исследуемый спирт с раствором ZnCl_2 в концентрированной HCl . Третичный спирт сразу дает помутнение пробы (выпадает нерастворимый алкилгалогенид), вторичный — дает помутнение через 5 минут, а первичные спирты в этих условиях не реагируют.

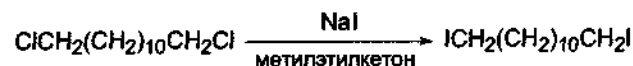
В качестве катализаторов используют серную кислоту и хлорид цинка. В некоторых случаях необходимо создать более высокую концентрацию

хлористого водорода путем насыщения спирта газообразным HCl или даже проводить реакцию под давлением при повышенной температуре. Прибавление безводного хлорида цинка повышает реакционную способность как спирта, так и соляной кислоты.

Иодистый водород может действовать как восстановитель на иодистый алкил. Поэтому для получения алкилиодидов лучше исходить из спирта, иода и красного фосфора:



Для получения иодидов из соответствующих спиртов можно использовать концентрированную HI . Обычная методика состоит в добавлении спирта к избытку кислоты с последующей медленной перегонкой смеси. Можно также перейти от хлорида или бромида к иодиду по реакции Финкельштейна. Например:

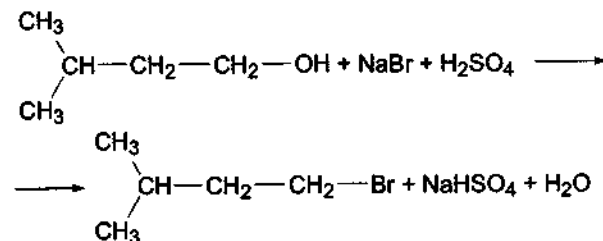


Если структура спирта (чаще всего третичного) обуславливает протекание реакции по $\text{S}_{\text{N}}1$ механизму, то в качестве побочных реакций наблюдаются перегруппировки. В этих случаях галогениды лучше получать с помощью галогенидов фосфора (см. ниже).

Общая методика получения бромидов из первичных спиртов заключается в том, что спирт (первичный) смешивают на холоду с концентрированной серной кислотой и 48% бромистоводородной кислотой и доводят смесь до кипения. Аналогичное бромирование вторичных и третичных спиртов осуществляют без добавления серной кислоты, чтобы избежать побочных реакций.

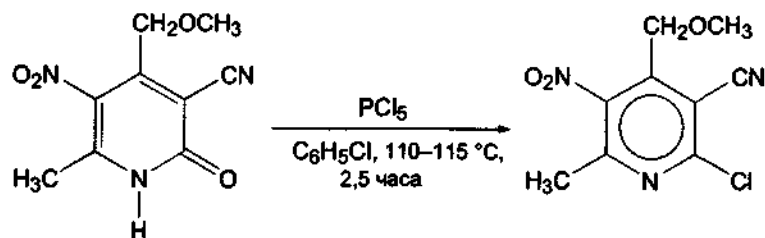
Другая методика состоит в том, что спирт нагревают с безводным бромистым водородом.

Примером использования рассматриваемой реакции может служить получение изоамилбромида в производстве барбитала. Применение избытка серной кислоты позволяет вести синтез исходя из бромида натрия.



Недостатком такого способа является большой расход серной кислоты. Другим способом превращения спиртов в алкилгалогениды является взаимодействие с галогенидами фосфора.

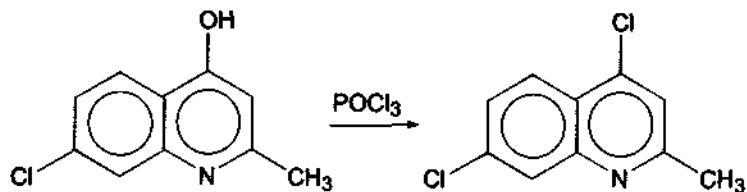
Получение алкилгалогенидов указанным способом является не менее распространенным методом, чем непосредственное взаимодействие с галогеноводородными кислотами. Проведение реакции с добавлением связывающих кислоту веществ (например, пиридина), значительно снижает количество побочных продуктов (олефинов, продуктов перегруппировок). Трибромид и трииодид фосфора можно получить при взаимодействии красного фосфора с соответствующими галогенами. Этот метод особенно удобно применять для получения алкилиодидов. Таким способом можно получать, например, 2-метил-3-нитро-4-метоксиметил-5-циан-6-хлорпиридин (промежуточный продукт в синтезе витамина В₆):



При применении тионилхлорида в среде метиленхлорида с использованием в качестве катализатора диметилформамида выход может быть повышен до 92%.

При замене $-\text{OH}$ группы в ароматических и гетероароматических соединениях часто используют хлорокись фосфора, которую берут в избытке. В качестве катализаторов можно использовать вещества основного характера.

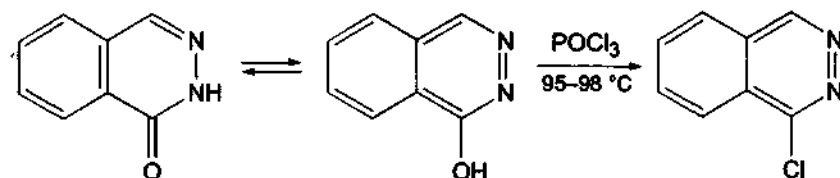
В качестве примера можно привести одну из стадий получения аминохинолина:



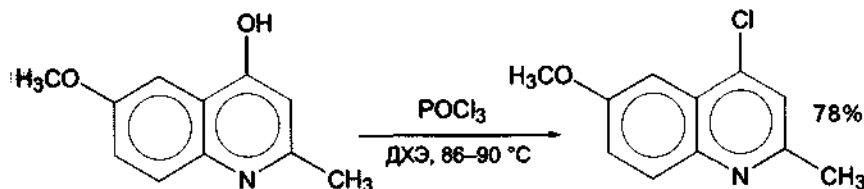
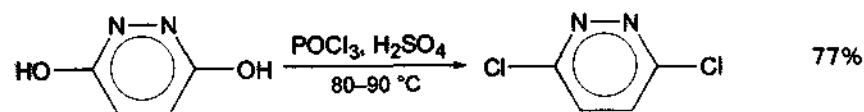
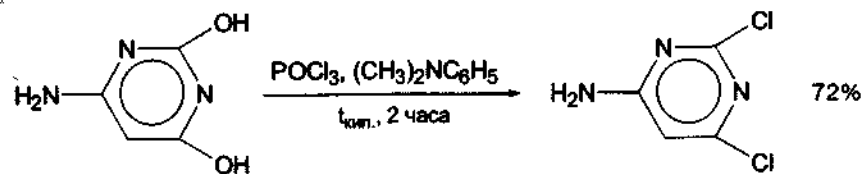
К избытку хлорокиси фосфора (2 моля POCl_3 на 1 моль субстрата) небольшими порциями при $10-25^\circ\text{C}$ добавляют 2-метил-4-гидрокси-7-хлор-

хинолин. Смесь медленно нагревают до кипения, кипятят 30 мин, а затем сливают в смесь воды и льда. Выход очищенного продукта 52%.

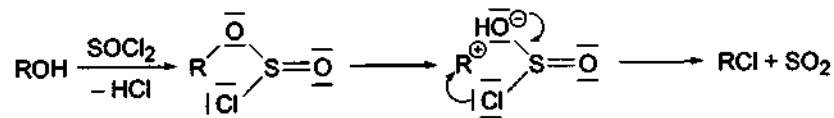
В производстве апрессина смесь хлорокиси фосфора и фталазола нагревают до $95-98^\circ\text{C}$ и выдерживают при этой температуре в течение часа, выход 86%:



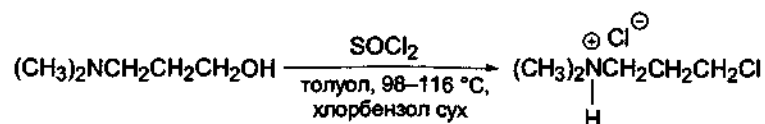
Аналогичные процессы осуществляются в синтезах сульфадиметоксина, сульфапиридазина, трихомонацида и др. препаратов:



Еще более распространенным в химико-фармацевтической промышленности методом замены OH -группы на хлор является взаимодействие гидроксилсодержащих соединений с тионилхлоридом, которое протекает по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму. Вначале образуется алкилсульфит, затем из алкилсульфита образуется внутренняя ионная пара. Следующая стадия протекает внутри этой ионной пары с сохранением конфигурации:

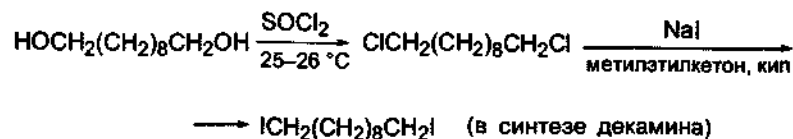
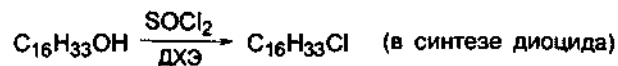
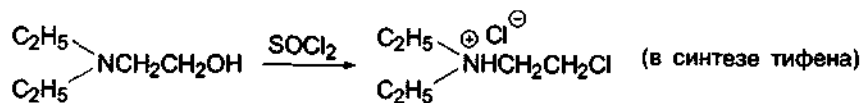
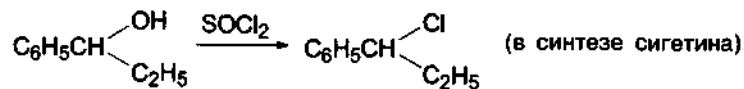
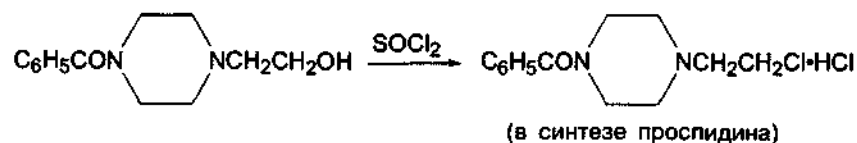


Эта реакция очень часто используется в синтезе лекарственных веществ.

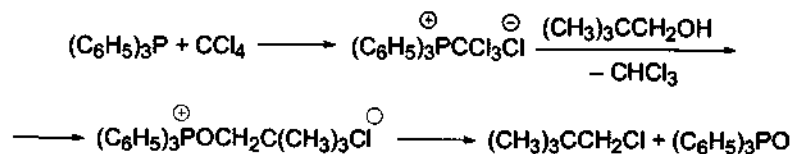


Реакция используется в синтезе аминазина и пропазина. Тионилхлорид берут с избытком 5–10%, реакцию ведут в смеси толуола и хлорбензола (3 : 1) при температуре кипения.

В аналогичных условиях проводят получение полупродуктов в производстве ряда других препаратов.

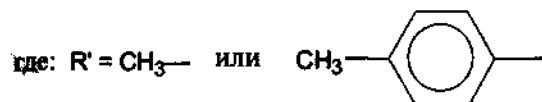
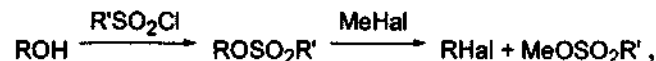


Одним из наиболее мягких методов хлорирования спиртов является использование комплекса трифенилфосфина и тетрахлорида углерода:



Преимуществом этого метода является отсутствие изомеризации разветвленных первичных и вторичных спиртов, связанной с возможностью образования более стабильных изомерных ионов карбония. Так, в приведенном примере перегруппировки неопентильной группы не происходит.

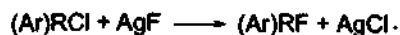
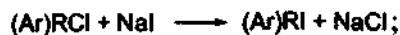
Изомеризации удастся избежать и при получении галогеналкилов через эфиры сульфокислот:



Синтез через эфиры сульфокислот из первичных и вторичных спиртов оказался предпочтительным также в ряду стероидов и сахаров. На первой стадии спирт обычно превращают в производное метилсульфонил или тозил при взаимодействии с метан- или *m*-толуолсульфохлоридом соответственно. На второй стадии применяют различные реагенты: для получения хлоридов — хлористый литий в диметилформамиде или этиловом спирте, хлоридат пиридина в диметилформамиде или диметилсульфоксиде; для получения бромидов — 48% бромистоводородную кислоту, бромистый натрий или бромистый кальций в диметилформамиде (или диметилсульфоксиде), безводный бромистый магний в эфире; для получения иодидов — иодистый натрий в ацетоне, в ацетонилацетоне и в растворе иодистого калия в воде; для превращения эфиров сульфокислот во фториды — гидрат фтористого калия в метиловом спирте при нагревании под давлением или безводный фтористый калий в гликоле. Выходы продуктов по этому методу составляют 60–90%.

4.7. Замещение одних атомов галогена на другие

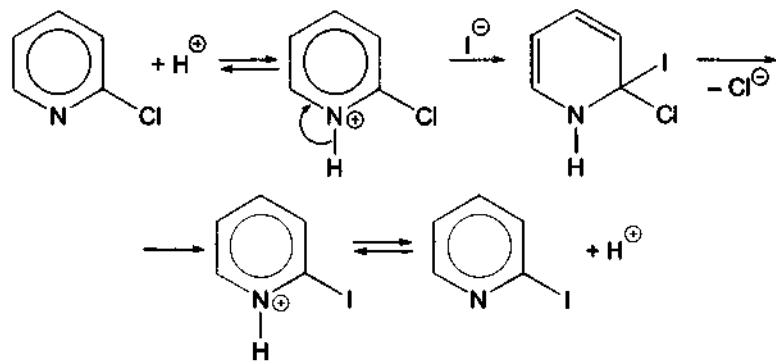
Как видно из вышеприведенных методов получения галогензамещенных углеводородов, наиболее доступными являются хлориды и бромиды. Фториды и иодиды при прямом галогенировании получаются значительно сложнее. Причины этого уже указывались. Поэтому для получения главным образом фтор- и иодзамещенных (реже бромидов) используется реакция замещения одних атомов галогена на другие при действии на органические галогениды неорганических солей галогена:



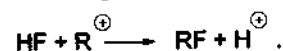
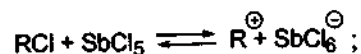
Обмен галогенов осуществляют для алифатических, ароматических и гетероциклических галогенпроизводных.

Наиболее распространенной, по-видимому, является реакция обмена хлора или брома на иод при взаимодействии с иодистым натрием в таких растворителях, как ацетон, метилэтилкетон, этиловый спирт, четыреххлористый углерод или диметилформамид (реакция Финкельштейна). В том случае, если неорганическая соль галогена (например, NaI) растворима, а соль, получающаяся в результате обмена (например, NaCl) нерастворима в используемом растворителе, реакция идет наиболее полно. В противном случае для завершения реакции необходимо использовать большой избыток исходной неорганической соли. Иногда для ускорения реакции используют повышение температуры, для чего берут более высококипящий растворитель (например, *n*-бутиловый спирт).

Реакция обмена галогена в ацетоне обычно протекает бимолекулярно. Таким образом замещаться может преимущественно галоген с меньшей нуклеофильностью (Cl^-) на галоген с большей нуклеофильностью (I^- , Br^-), при этом первичные галогенпроизводные более реакционноспособны, чем вторичные, а вторичные в свою очередь более реакционноспособны, чем третичные. Обмен галогенов в ароматических углеводородах протекает легче только в случае присутствия активирующих электроотрицательных заместителей. Реакцию проводят, как правило, в присутствии галогенидов натрия в диметилформамиде. 2- или 4-галогенпиридины или хинолины обменивают атомы галогенов при взаимодействии с соответствующей концентрированной галоидводородной кислотой. Другие галогенпроизводные гетероциклов — со следами кислоты и иодистым натрием. Следы кислоты необходимы для активации процесса:

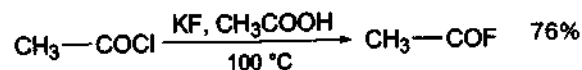
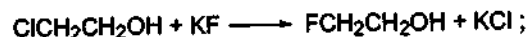


Большое значение имеют реакции получения фторпроизводных, осуществляемые, как правило, в диполярных апротонных растворителях. Для этой цели лучше использовать более реакционноспособные иодиды. Если перевести реакцию в $\text{S}_{\text{N}}1$ -область, чему способствует добавление кислот Льюиса, то и любой галоген в алкилгалогенидах может быть заменен на фтор:

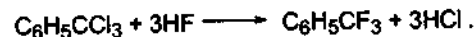


Для получения фторидов применяют главным образом фтористый калий, фтористый цинк, фтористую сурьму, фтористый водород или трехфтористый бром. Присутствие небольшого количества соли пятивалентной сурьмы, приводящее к образованию так называемого реагента Шварца, часто увеличивает скорость реакции и улучшает выход.

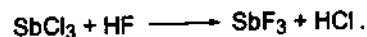
Для замещения атомов хлора на фтор в хлорангидридах карбоновых кислот и хлоргидридах применяется KF:



В хлорангидридах и хлорзамещенных соединениях с атомом галогена в α -положении к ароматическому ядру или неопределяемой связи хлор заменяют на фтор при действии безводного фтористого водорода:



Для замещения менее подвижных атомов галогена можно использовать фториды серебра, ртути, сурьмы. Трифторид сурьмы не замещает хлор в монохлоридах и используется лишь в тех случаях, когда в молекуле имеется не менее двух атомов галогена при одном углеродном атоме. Активность трифторида сурьмы повышается при добавлении пентафторида или пентахлорида сурьмы. Образующиеся в результате реакции хлориды сурьмы можно перевести во фториды действием HF и снова использовать для фторирования:

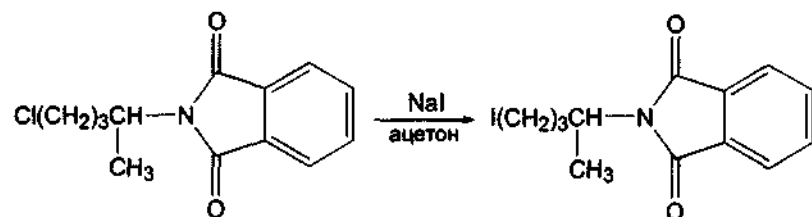


Выбор температуры реакции определяется реакционной способностью исходного хлорида. В группе —CCl_3 один или два атома хлора замещаются при температуре до 100°C , а третий — лишь при более высокой температуре

и значительно медленнее. В группах $-\text{CHCl}_2$ и $> \text{CCl}_2$ замещение на фтор происходит лишь при 150°C .

В ряду ароматических галогенпроизводных обмен галогена между арилгалогенидом и ионом фтора осуществляется лишь при активировании электроотрицательными заместителями, такими, как нитрогруппа в *орто*- или *пара*-положении. Выходы при взаимодействии ряда *о*- и *п*-монозамещенных хлорбензолов с KF в диметилформамиде или диметилсульфоксиде составляют 10–81%. Одним из лучших методов для превращения ароматических хлор- и бромзамещенных, по-видимому, является их обработка в сульфолане.

Реакции замены галогенов широко используются в синтезе лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести одну из стадий синтеза хиноцида:



4.8. Особенности техники безопасности при проведении процессов галогенирования

Как уже упоминалось, галогензамещенные органические соединения являются токсичными веществами. Они обладают наркотическими свойствами и в то же время местным раздражающим действием. Некоторые галогенпроизводные могут вызвать экзему и другие кожные заболевания. Алкиларилгалогениды, содержащие галоген в боковой цепи, часто являются веществами, сильно раздражающими дыхательные пути и глаза. Токсичность галогенпроизводных повышается с увеличением числа атомов галогена в молекуле. В связи с этим помимо герметизации оборудования необходимо уделять большое внимание механизации всех ручных операций.

Исходные соединения часто являются взрыво- и пожароопасными веществами.

Токсичными являются также галогенирующие агенты.

В связи с этим устройство и расположение складов жидкого хлора в помещениях или на открытых площадках должны соответствовать «Правилам безопасности для производства хлора».

Отделение хлорирования должно быть оборудовано приточно-вытяжной, местной и аварийной вентиляцией. Местным отсосом должен быть снабжен также каждый аппарат на стадии хлорирования. Эти же требования относятся и к отделениям бромирования.

Оборудование для проведения процессов галогенирования должно быть герметизировано, а выделяющиеся пары и газы должны направляться в систему улавливания.

Скорость подачи галогенирующего агента в реактор должна строго контролироваться с помощью ротаметра или иных приборов. По окончании галогенирования реакционная масса должна быть продута воздухом (в случае огнеопасной среды — азотом) через систему улавливания соответствующих вредных паров и газов. При розливе хлорированной смеси она должна быть нейтрализована содой или известью, а затем смыта водой. При розливе брома производят постепенную дегазацию 20% водным раствором сульфита натрия, пары брома дегазируются распылением 2–5% раствора кальцинированной соды с последующим тщательным проветриванием помещения.

При проведении работ по галогенированию следует руководствоваться «Правилами безопасности для производств медицинской промышленности».

ГЛАВА 5

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ДИАЗО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ

5.1. Общие сведения о процессах получения диазо- и нитрозосоединений. Значение этих процессов в синтезе лекарственных веществ

Реакция получения солей диазония ($R-N^{\oplus} \equiv NX^{\ominus}$) из первичных аминов, протекающая при обработке их нитритом натрия или эфирами азотистой кислоты (например, алкилнитритами) в минерально-кислой среде, называется реакцией диазотирования. При аналогичной обработке вторичных аминов реакция останавливается на стадии образования N-нитрозоаминов ($R-NH-NO$). Механизм образования C-нитрозосоединений иной, но условия проведения процесса, а главное, атакующие субстрат активные частицы те же, что и в реакциях диазотирования и N-нитрозирования. Поэтому процессы диазотирования и нитрозирования целесообразно рассмотреть в одной главе.

Как диазо-, так и нитрозосоединения являются соединениями с высокой реакционной способностью и широко используются в синтезе лекарственных веществ и витаминов в качестве промежуточных продуктов. Поскольку как диазо-, так и нитрозосоединения нестабильны, получать их необходимо на том же предприятии, где производят целевой продукт.

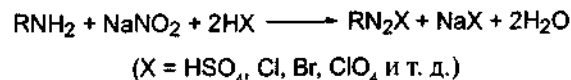
Диазотирование и нитрозирование являются быстрыми, необратимыми экзотермическими процессами, протекающими в коррозионно-активной среде (разбавленная минеральная кислота). При правильной организации процесса выход целевого продукта — почти количественный. При отклонении технологических параметров от оптимальных значений выход целевого продукта резко снижается вследствие протекания большого

количества побочных реакций. При этом выделение и очистка целевых диазо- или нитрозосоединений может оказаться экономически нецелесообразной или технически невыполнимой. Такое положение во многом справедливо и для процессов последующей переработки диазо- и нитрозосоединений.

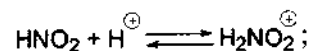
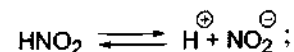
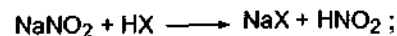
Как уже указывалось, диазо- и нитрозосоединения часто используют в качестве промежуточных продуктов в синтезах химико-фармацевтических препаратов. В связи с этим реакции диазотирования и нитрозирования, а также реакции превращения диазосоединений являются весьма важными в технологии лекарственных веществ. Следует отметить, что алифатические и ароматические диазосоединения значительно отличаются как по своим свойствам, так и основным способам получения.

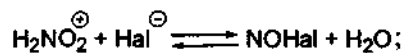
5.2. Основные сведения о механизме процесса

Реакции диазотирования и нитрозирования относятся к реакциям электрофильного замещения. Общая схема реакции диазотирования аминов



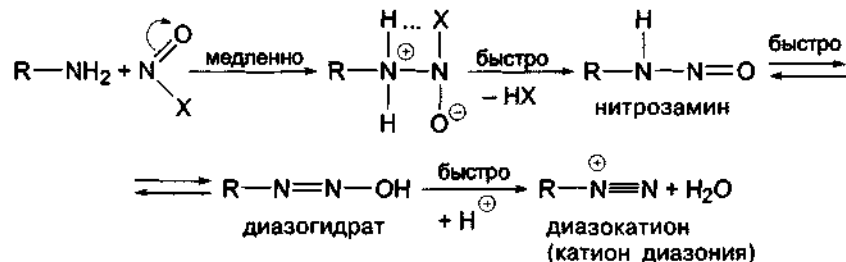
не дает представления о действительном механизме реакции. В настоящее время доказано, что активными реагентами в этой реакции являются катионы или катионоидные частицы, образующиеся при взаимодействии минеральной кислоты, в среде которой проводится реакция, с азотистой кислотой, которая в свою очередь образуется при взаимодействии нитрита с минеральной кислотой. Такими частицами могут быть катион нитрозония NO^{\oplus} , галоидный нитрозил $NOHal$, азотистый ангидрид N_2O_3 , нитрозацидий-катион $H_2NO_2^{\oplus}$. Активность самой азотистой кислоты значительно меньше, чем активность перечисленных активных частиц. Образование активных частиц протекает в соответствии со следующими уравнениями:



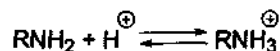


Соотношение количеств образующихся активных реагентов зависит главным образом от кислотности среды и природы минеральной кислоты. При проведении реакции в соляной кислоте основным диазотирующим реагентом является нитрозилхлорид NOCl, а при проведении реакции в среде серной кислоты — азотистый ангидрид N₂O₃. Катион нитрозония NO[⊕] в заметных количествах образуется лишь в концентрированной серной кислоте.

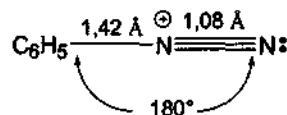
Взаимодействие первичных аминов с диазотирующими реагентами протекает по схеме:



Лимитирующей стадией процесса диазотирования является нитрозирование. Амин вступает в реакцию в виде свободного основания. Поскольку амин находится в состоянии динамического равновесия с солью

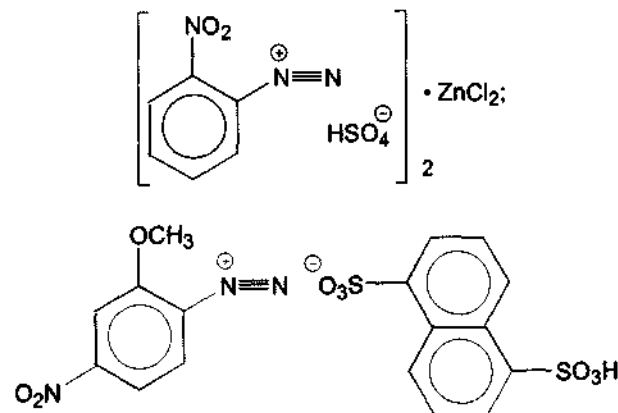


то реакция идет только за счет той части амина, которая находится в виде свободного основания. Очевидно, что скорость реакции тем больше, чем выше основность амина. Образующиеся при диазотировании ароматических аминов соли арилдiazония полностью диссоциированы в водных растворах. Структура в большей мере соответствует формуле

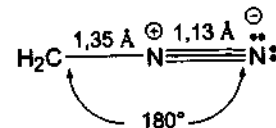


В водных минерально-кислых растворах (арилдiazоний хлориды в соляной кислоте или арилдiazоний сульфаты в серной кислоте) при низкой температуре (0–10 °C) эти соединения относительно устойчивы. В сухом

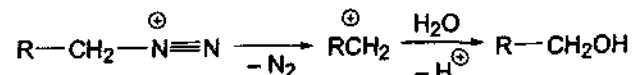
кристаллическом состоянии при нагревании или ударе они разлагаются, иногда со взрывом. В необходимых случаях соли диазония могут быть стабилизированы в виде двойных солей металлов или в виде солей ароматических сульфокислот:



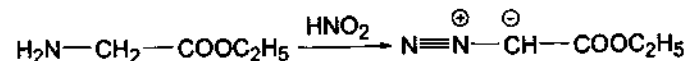
Продукты диазотирования алифатических аминов в большей мере отличаются структурой:



В случае реакции с первичными алифатическими аминами образующийся ион алкилдiazония неустойчив и с отщеплением азота превращается в карбониевый ион и далее в спирт или ряд побочных продуктов превращения:

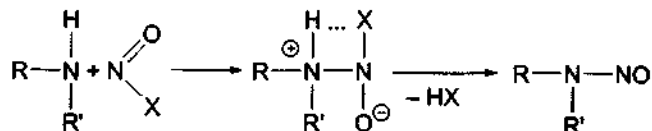


Однако в тех случаях, когда в α-положении имеется заместитель с сильным I-эффектом, образующийся ион диазония относительно устойчив. Таким образом можно получить диазоуксусный эфир (этиловый эфир диазоуксусной кислоты) из этилового эфира глицина:



Из приведенного механизма образования диазосоединений видно, что нитрозирование является частью реакции диазотирования. В случае

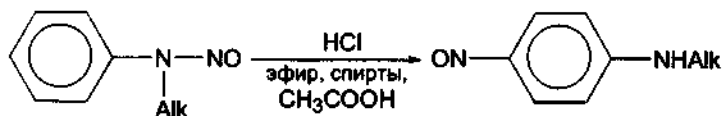
вторичных аминов промежуточно образующееся N-нитрозосоединение не может изомеризоваться в диазогидрат, а потому вторичные амины реагируют с образованием N-нитрозосоединений:



и, таким образом, реакция останавливается на стадии образования N-нитрозодиалкил-, -N-нитрозоалкиларил- и N-нитрозодиариламинов.

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

N-нитрозоариалкиламины могут изомеризоваться в C-нитрозосоединения (перегруппировка Фишера–Хелпа):

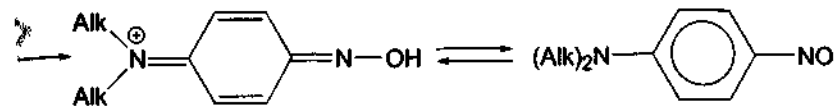
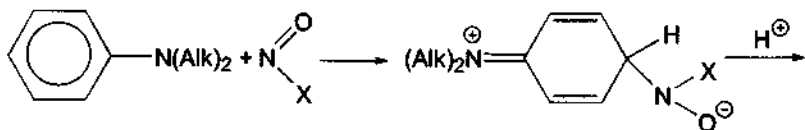


Миграция нитрозогруппы в *п*-положение представляет особый интерес, т. к. вторичные ароматические амины не могут быть прямо пронитрозованы по атому углерода.

Интересно, что перегруппировка идет только под действием HCl. Под действием других кислот реакция либо не идет, либо дает низкие выходы продукта. Из производных бензола образуется исключительно *пара*-продукт. Тот факт, что перегруппировка идет и в большом избытке мочевины, указывает на ее внутримолекулярный характер. Если бы реакция шла через отщепление NO^+ или NOCl , то эти частицы нацело перехватывались бы мочевиной и C-нитрозопродукт не мог бы образоваться.

Третичные алифатические амины образуют на холоду с азотистой кислотой неустойчивые соли, которые при повышении температуры распадаются с образованием альдегидов или кетонов, нитрозаминов и окислов азота.

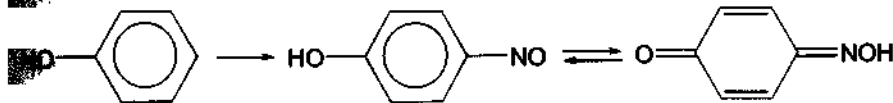
Третичные жирноароматические амины под действием нитрозирующих агентов превращаются в N,N-диалкил-4-нитрозоариламины.



Продукт реакции, как правило, выделяется в виде осадка интенсивно желтого цвета, представляющего собой соль следующего строения:



Реакция C-нитрозирования является типичной реакцией электрофильного замещения у атома углерода. Поэтому C-нитрозированию подвергаются не только амины, но и другие соединения с активированным атомом углерода:

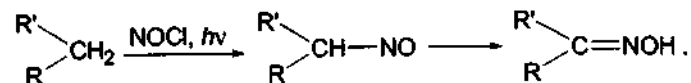


Введение нитрозогруппы в ароматические соединения путем непосредственного замещения водородного атома возможно главным образом для производных, содержащих гидроксильные или третичные аминогруппы. В случае производных бензола нитрозогруппа почти всегда вступает в *пара*-положение, лишь иногда в *орто*-положение к OH- или NR_2 -группе. В ряду нафталина часто образуется смесь изомеров, например, при нитрозировании нафталина получаются почти равные количества 1-гидрокси-2-нитрозо-нафталина и 1-гидрокси-4-нитрозо-нафталина.

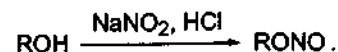
Большинство C-нитрозосоединений существует в димерной форме, легко переходящей при плавлении или растворении в мономерную форму.

Алифатические нитрозосоединения не имеют большого значения, так как они неустойчивы и легко перегруппировываются в изомерные оксимы.

C-нитрозирование может протекать и как радикальная реакция. Алкалы таким образом могут быть превращены в нитрозоалканы, а последние в соответствующих условиях в оксимы:



Алкилнитриты (O-нитрозирование) получают либо действием нитритов на алкилгалогениды, либо взаимодействием спирта с азотистой кислотой:



5.3. Влияние основных технологических параметров на ход процесса

Основными факторами, определяющими протекание процессов диазотирования и нитрозирования в водной среде, являются температура ведения процесса, кислотность среды, соотношение и порядок смешения реагентов, интенсивность перемешивания реакционной массы.

Температура. Обычно диазотирование проводят при низких температурах (0–5 °С). Необходимость использования низких температур обусловлена тем, что с возрастанием температуры резко увеличивается скорость разложения соли диазония, что уменьшает выход целевого продукта. Кроме того, низкая температура способствует увеличению растворимости азотистой кислоты и, следовательно, уменьшается опасность улетучивания нитрозных газов (окислов азота). В отдельных случаях, когда диазосоединение устойчиво, диазотирование может проводиться и при более высокой температуре. Необходимо помнить, что реакция является экзотермичной и требует интенсивного отвода тепла.

Кислотность среды. Основным условием проведения реакции является наличие не менее двух эквивалентов минеральной кислоты на один эквивалент амина. В большинстве случаев при практическом диазотировании количество кислоты превышает теоретически рассчитанное на пол-эквивалента и более. Во время диазотирования и в конце его раствор должен показывать отчетливую кислую реакцию на конго, что соответствует значению $\text{pH} < 2$. Необходимость применения избытка кислоты вызвана следующими причинами:

1. При более высоких значениях pH равновесие между амином и его солью смещается в сторону образования свободного амина, который плохо растворим в воде, что затрудняет проведение реакции.

2. При высоких значениях pH образующаяся соль диазония может реагировать с исходным амином, образуя побочный продукт — диазоаминосоединение ($\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{R}$).

3. При небольшой концентрации ионов водорода реакционноспособные диазотирующие частицы (NO^+ , NOCl , H_2NO_2^+ , N_2O_3) переходят в неактивные формы — свободную азотистую кислоту (HNO_2) и нитрит-ион (NO_2^-).

4. Избыток минеральной кислоты повышает устойчивость раствора диазосоединения.

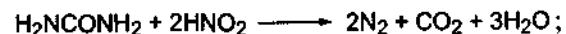
Очевидно, что оптимальное значение pH должно обеспечивать оптимальную для конкретного аппаратного оформления скорость реакции и не создавать условий для протекания побочных процессов. При слишком

низком значении pH и высокой основности амина равновесие между амином и его солью будет смещено в сторону соли амина, однако одновременно возрастет концентрация диазотирующих агентов. Если диссоциация соли амина будет подавлена слишком большим избытком и высокой концентрацией кислоты, реакция не пойдет, так как в нее вступает только свободное основание амина. Поскольку активность алифатической аминогруппы выше, чем ароматической, а потому она не диазотируется при pH ниже 3, оказывается возможным, поддерживая pH около 1, диазотировать ароматический амин, не затрагивая алифатическую аминогруппу в той же молекуле.

Добиваться максимально возможной скорости процесса, как правило, нет необходимости, так как константа скорости велика и в большинстве случаев скорость проведения процесса лимитируется возможной скоростью отвода тепла реакции.

Концентрация нитрита. Обычно используют 10–20% раствор нитрита. В противоположность кислоте нитрит натрия не применяется в избытке, так как при правильном ведении процесса реакция диазотирования является практически количественной. С другой стороны, избыток нитрита оказывает неблагоприятное влияние на устойчивость растворов диазосоединений и способствует смолообразованию. При правильно проведенном диазотировании реакционная масса должна давать сразу после окончания процесса слабую реакцию на азотистую кислоту (фиолетовое окрашивание иодкрахмальной бумаги).

При обнаружении избытка азотистой кислоты (неисчезающее темное окрашивание иодкрахмальной бумаги) последний снимается добавлением мочевины или сульфаминовой кислоты:



Перемешивание. Поскольку процесс диазотирования является очень лабильным и требует точного соотношения реагентов, интенсивное перемешивание реакционной массы является необходимой предпосылкой для достижения хорошего результата. Обычно для ведения процессов диазотирования используют быстроходные пропеллерные или турбинные мешалки.

Порядок смешения реагентов. Как уже указывалось, амины, не содержащие кислотных групп, растворяют в кислоте. При этом образуются соли аминов, однако, в реакцию диазотирования вступает не соль, а свободное основание, которое находится в равновесии с солью. 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 добавляют NaOH или Na_2CO_3 и образуются растворимые натриевые соли. При выливании такого щелочного раствора в кислоту амин выпадает в мелкодисперсном состоянии и диазотирование, несмотря на гетерогенность среды, проходит нацело. Аналогичный прием применяют и при нитрозировании. Например, при нитрозировании фенола к раствору, содержащему эквимольные количества фенола и едкого натра, добавляют нитрит натрия в стехиометрическом соотношении или с небольшим избытком. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении постепенно приливают серную или соляную кислоту в количестве, достаточном для нейтрализации едкого натра, выделения из нитрита азотистой кислоты и создания кислой среды, необходимой для образования нитрозосоединения. Амины, являющиеся очень слабыми основаниями (например, 2,4-динитроанилин), растворяют в 100% H_2SO_4 и диазотируют нитрозилсерной кислотой HSO_4NO , получаемой растворением сухого NaNO_2 в 100% H_2SO_4 .

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.

При выборе аппаратуры для диазотирования или нитрозирования следует иметь в виду, что обе реакции экзотермичны, осуществляются при значительном теплоотводе, а реакционная среда коррозионно активна (разбавленная минеральная кислота). Теплоотвод при нитрозировании затруднен вследствие того, что реакционная масса представляет собой суспензию, а потому размещение в реакторе змеевиков для охлаждения нежелательно.

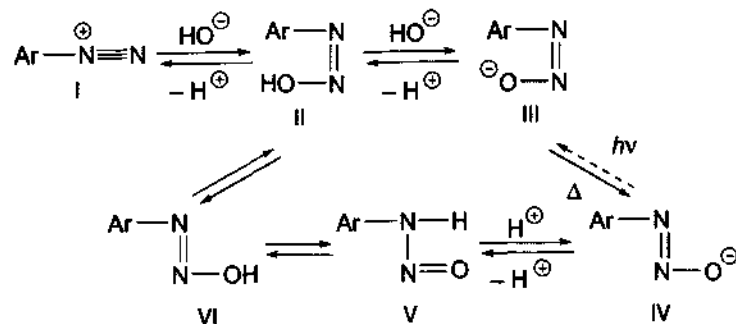
Так же как и при нитровании, при нитрозировании и диазотировании скорость ведения процесса во многих случаях регламентируется возможной скоростью отвода тепла реакции.

5.4. Кислотно-основные превращения ароматических диазосоединений

Строение и свойства диазосоединений меняются в зависимости от значения pH среды. В кислой среде диазосоединения находятся в форме полностью диссоциированных солей диазония $\text{Ar}-\text{N}^{\oplus}\equiv\text{NX}^{\ominus}$ (X — анион кислоты). При нейтрализации кислого раствора образуется диазогидрат $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{OH}$, а при дальнейшем повышении pH — *син*-диазотат

$\text{Ar}-\text{N}=\text{NO}^{\ominus}\text{Na}^{\oplus}$. *син*-Диазотат в сильнощелочной среде (иногда при нагревании) изомеризуется в *транс*-форму — *анти*-диазотат.

Известные и доказанные сведения о кислотно-основных превращениях различных форм ароматических диазосоединений можно иллюстрировать следующей схемой:



Катион диазония I в водно-щелочной среде, присоединяя один гидроксил, обратимо превращается в амфотерный *син*-диазогидрат II, который, реагируя как слабая кислота, в щелочной среде превращается в соль — *син*-диазотат III. Последняя при нагревании относительно медленно и практически необратимо изомеризуется в *анти*-форму IV. Поскольку этот переход практически необратим, превращение *анти*-диазотата IV в катион диазония происходит другим путем. При обработке кислотой *анти*-диазотата он превращается в арилнитрозоамин V, который является структурным изомером *анти*-диазогидрата VI. Последний может переходить в *син*-форму и легко превращаться в катион диазония.

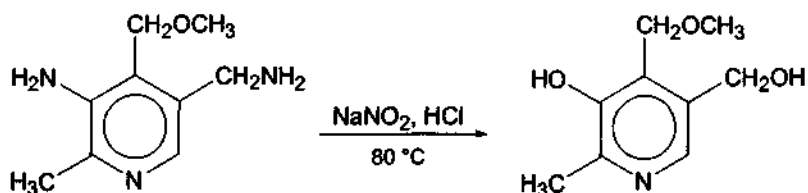
Таким образом, превращение *анти*-диазотата в реакционноспособную форму сильно затруднено и сопровождается значительным разложением с выделением азота и образованием различных побочных продуктов. Взаимные превращения *син*-форм идут быстро.

Рассматриваемые в этой главе практически значимые реакции диазосоединений проходят за счет солей диазония, в которые другие формы диазосоединений в *син*-структуре способны быстро превращаться. Из приведенной схемы прототропных превращений диазосоединений ясно, что только кислая среда обеспечивает стабильность (и то относительную), наиболее реакционноспособной формы диазосоединений. При проведении реакций с диазосоединениями в нейтральной или щелочной средах необходимо обеспечить минимальное время пребывания их в неблагоприятных условиях.

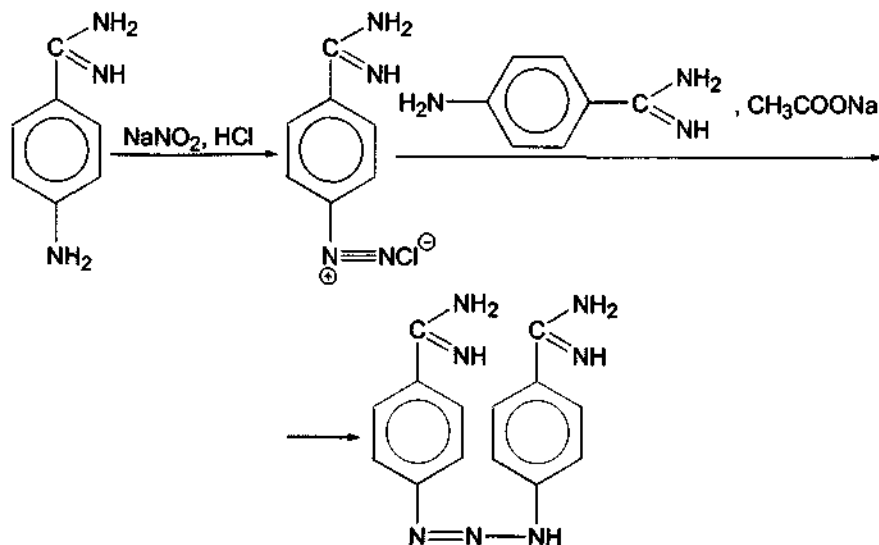
5.5. Примеры использования реакции диазотирования и нитрозирования в промышленном синтезе лекарственных веществ

Как уже указывалось, реакции диазотирования и нитрозирования широко используются в синтезе химико-фармацевтических препаратов.

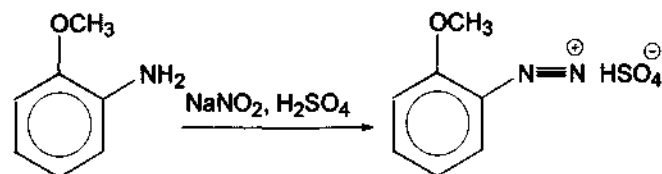
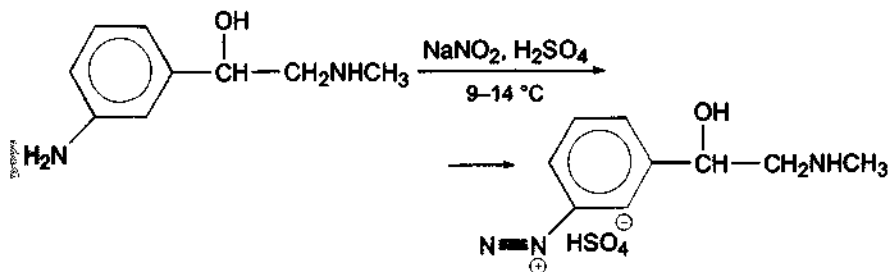
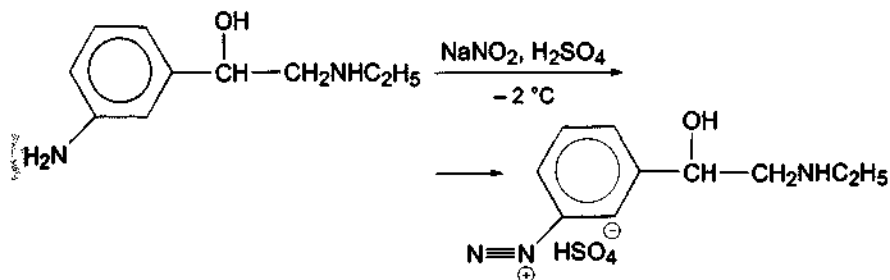
В качестве примера диазотирования алкилариламина с целью получения соответствующего гидроксисоединения можно привести получение метилового эфира пиридоксина (2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-гидроксиметилпиридина):



Интересно отметить, что реакция образования диазоаминосоединения, которая является побочной реакцией при диазотировании и которой стараются избежать, в синтезе азидина является целевой:



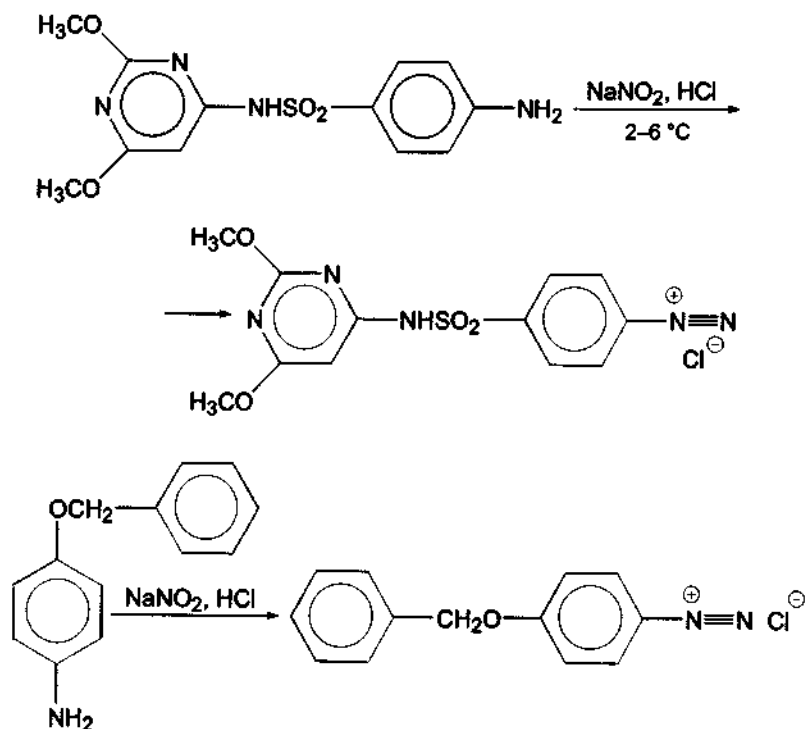
При получении фетанола, мезатона, гваякола и ряда других препаратов диазотирование ведут в среде разбавленной серной кислоты, чтобы при последующей замене диазониевой группы на гидроксил не получать примеси галогензамещенных продуктов:



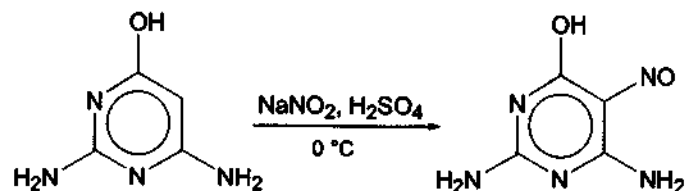
Кинетика диазотирования *o*-анизида в среде серной кислоты концентрацией от 0,2 до 2,2 н при температурах 12–30 °С была изучена Б.В. Пассетом и В.Г. Фошкиным. При концентрации серной кислоты 0,2–0,9 н реакция протекает в соответствии с кинетическим уравнением 3-го порядка (второй порядок по азотистой кислоте), а при концентрациях 1,1–2,2 н — по второму порядку (первый по азотистой кислоте). В промежуточной области концентрации серной кислоты порядок реакции меняется от 3 до 2. Величины стехиометрических констант скорости реакции возрастают с увеличением концентрации кислоты.

Из этого следует, что в интервале концентраций серной кислоты 0,2–0,9 н диазотирование идет за счет N_2O_3 , в интервале 1,1–2,2 н — за счет $\text{H}_1\text{NO}_2^\oplus$, а в промежуточной области имеют место оба механизма реакции.

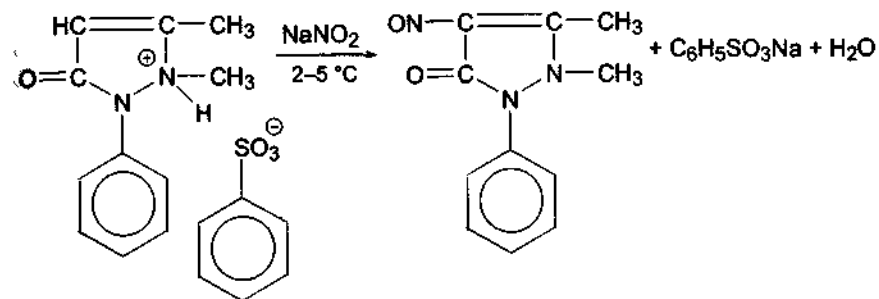
В других случаях (например, в производстве салазодиметоксина, серотонина адипината и др.) диазотирование ведут в соляной кислоте, так как NOCl активнее N_2O_3 и реакция второго порядка (в соляной кислоте) технологически предпочтительнее реакции третьего порядка (в серной кислоте):



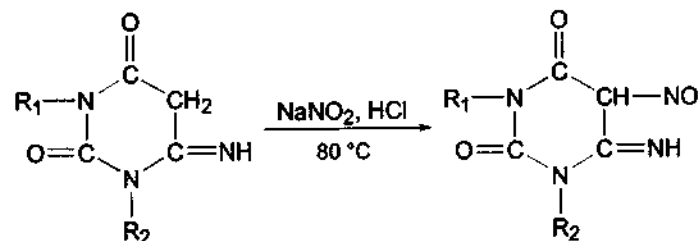
В 2,4-диамино-6-гидроксиимидине положение 5 сильно активировано гидроксильной группой, а основность NH_2 -групп снижена вследствие влияния гетероциклического азота, что обуславливает прохождение в первую очередь С-нитрозирования, а не диазотирования (получение фолиевой кислоты):



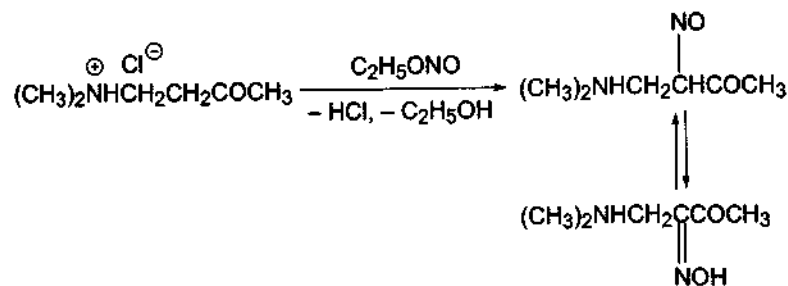
В синтезе амидопирина и анальгина бензолсульфонат антипирина нитрозируют при температуре $2-5^\circ\text{C}$. Роль кислоты в этой реакции выполняет бензолсульфокислота, связанная с антипирином:



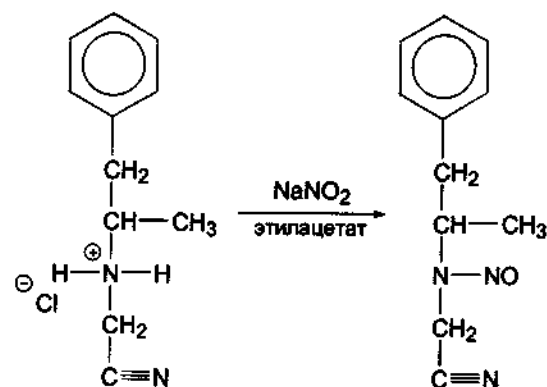
При синтезе алкалоидов пуринового ряда (синтез Траубе) нитрозирование 1,3-диалкил-2,6-диоксо-4-иминопиридина проводят при 80°C :



Нитрозирование 1-диметиламинобутанона-3 в производстве изонитрозина осуществляют этилнитритом ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONO} + \text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$):



В некоторых случаях нитрозирование проводят в неводной среде:

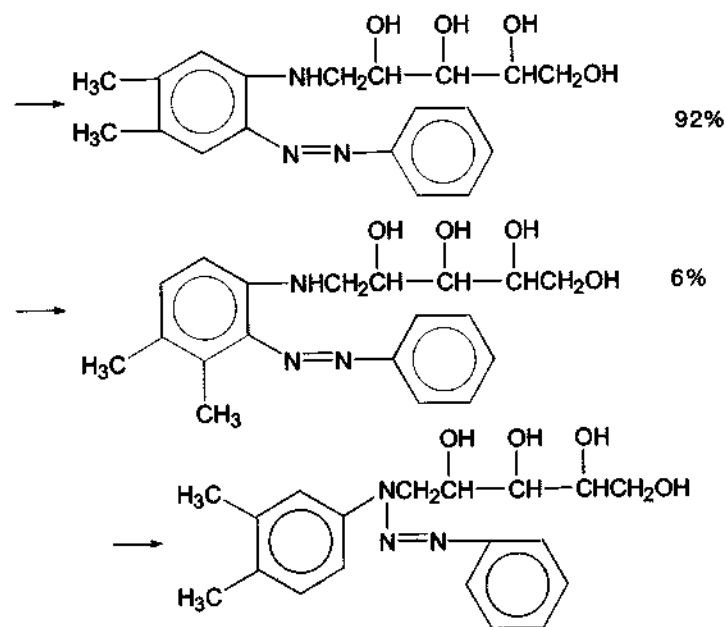
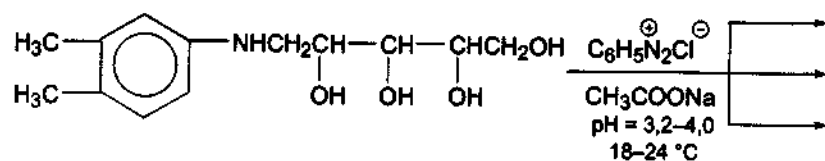


Как видно из вышеприведенного, несмотря на изученность процесса и наличие типовых методик, проведение реакций диазотирования и нитро-зирования при синтезе химико-фармацевтических препаратов достато-чно часто требует индивидуальной рецептуры, учитывающей химические свойства субстратов сложного строения.

5.6. Реакция азосочетания

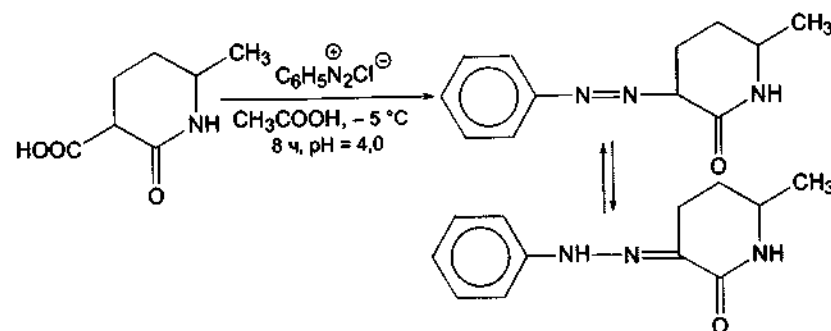
Одной из важнейших реакций диазосоединений, во многом опреде-лившей ее широкое использование, является реакция азосочетания. Не-обходимо помнить о том, что в качестве диазосоставляющей в этой реак-ции может выступать только диазокатион. Поэтому условия проведения реакции должны соответствовать условиям существования диазокатиона.

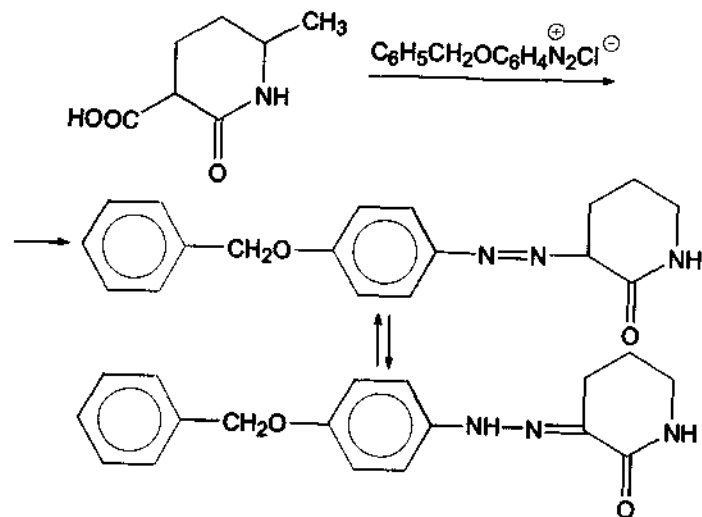
В качестве азосоставляющей чаще всего используют фенолы и амины. В первом случае реакцию проводят в слабощелочной, а во втором — в слабо-кислой среде. К азосочетанию способны и другие активированные арены. Примером может служить получение азорибитиламина в производстве витамина B_2 :



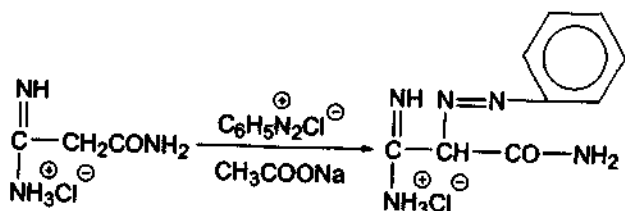
Эта реакция была детально изучена В.М. Березовским. Благодаря *п*-ориентирующему влиянию метильной группы, а также более благопри-ятному пространственному расположению, положение 6 более благопри-ятно для азосочетания, чем положение 2, а потому целевой 6-азоизомер получается с выходом 92%, а побочный — с выходом до 6%. При значении $\text{pH} > 4$ в качестве побочного продукта образуется диазоаминосоединение, которое не способно к конденсации в рибофлавин.

В синтезе индопана и серотонина адипината азосочетание сопровожда-ется декарбоксилированием 2-пиперидон-3-карбоновой кислоты и азо-группа становится на место уходящей карбоксильной группы (см. с. 182):

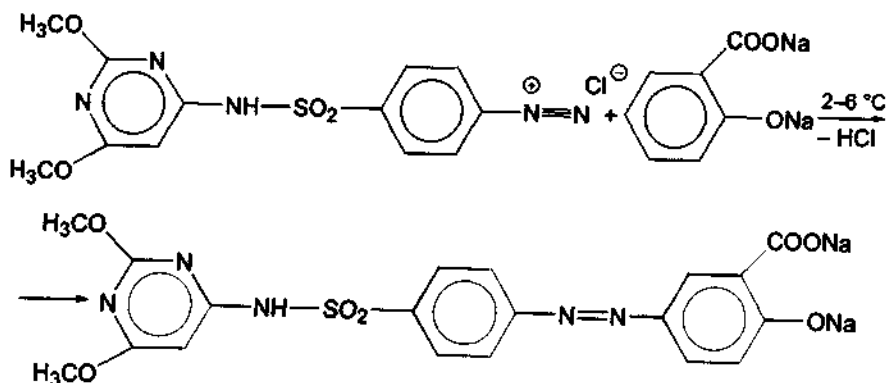




Другим примером использования азосоставляющей неароматического характера является одна из стадий в синтезе меркаптопурина:



Обычно диазосоставляющая по объему и структуре молекулы проще, чем азосоставляющая, однако бывают и обратные варианты:

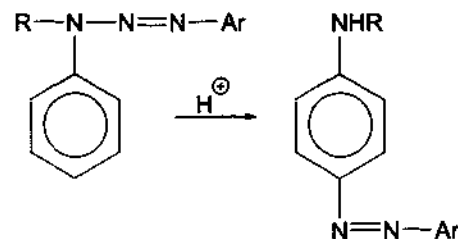


Азосочетание является реакцией электрофильного замещения. Диазосоединения участвуют в этой реакции в форме катиона диазония. Фенолы и нафтолы вступают в сочетание в ионизированной форме (в форме фенолят-анионов), а амины — в виде свободных оснований RNH_2 . Соли аминов не могут вступать в реакцию азосочетания, т. к. группа NH_3^+ является не донором, а акцептором электронов и дезактивирует ароматическое ядро.

Сочетание с фенолами и нафтолами чаще всего проводят в слабощелочной среде (раствор соды, ацетат натрия), где они находятся в активной фенолятной форме. Сильнощелочные растворы ($NaOH$) неблагоприятны для азосочетания, так как переводят соли диазония в неактивную форму (анти-диазотаты). Сочетание с аминами лучше вести в слабокислой среде (разбавленная уксусная кислота). В этих условиях значительная часть амина находится в активной форме.

Так же как и диазотирование, азосочетание ведут при низких температурах, чтобы избежать разложения соли диазония. Реакция проходит практически нацело. Продукт реакции, как правило, нерастворим и может быть выделен из реакционной массы фильтрованием.

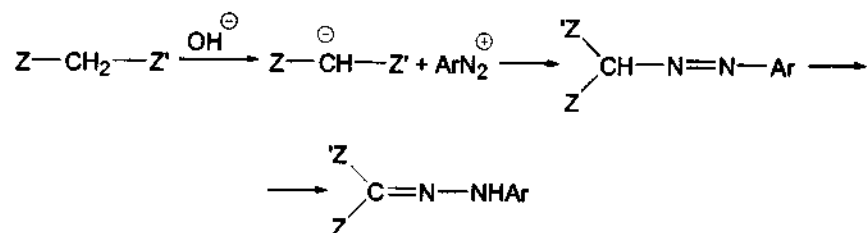
Реакция азосочетания является значительно более сложной, чем это обычно изображается в стандартных учебниках по органической химии. В случае первичных и вторичных аминов конкурентно идет атака на азот. Образующиеся при этом диазоаминосоединения (арилтриазены) в ряде случаев можно изомеризовать в С-азосоединения:



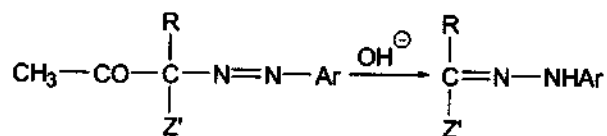
Алкилированные амины, а также простые и сложные эфиры фенолов обычно недостаточно активны, чтобы вступать в реакцию азосочетания.

По данным расчета методом ВМО атака диазоний-катиона преимущественно направляется по атому азота аминогруппы в анилине и его производных и по атому углерода кольца — в аминафталине и его производных. При азосочетании с гидроксисодержащими азосоставляющими, как и при сочетании с аминами, электрофильная атака может направляться не только по атому углерода кольца, но и по гетероатому заместителя в субстрате с образованием О-азоэфира.

Сочетание ароматических солей диазония с алифатическими азосоединениями имеет свои особенности. Наиболее характерна эта реакция для соединений общей формулы $Z-CH_2-Z'$, где Z и Z' соответствуют β -кетозфирам, малоновому эфиру и т. п. Вероятный механизм S_E1 :



В этом случае первоначально образующееся соединение неустойчиво и таутомерно превращается в гидразон, который и является продуктом реакции. При проведении реакции с соединениями $Z'-CHR-Z$ таутомеризация пройти не может, но отщепляется группа Z (особенно если это ацил или карбоксил):



т. е. и в этом случае продуктом реакции является гидразон. При наличии в молекуле ацильной и карбоксильной групп преимущественно отщепляется карбоксил. В отсутствие этих групп образуется азосоединение.

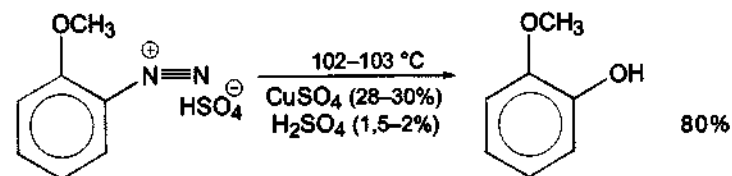
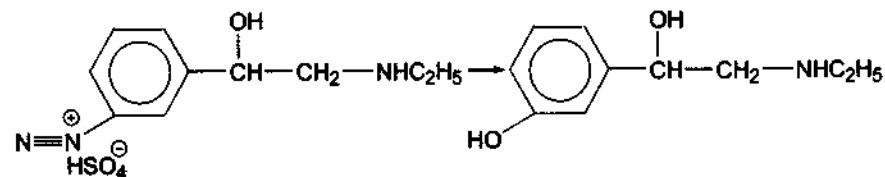
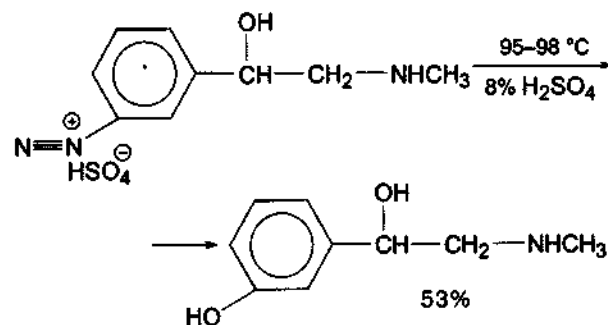
5.7. Реакции замены диазониевой группы

Диазониевую группу можно заместить многими другими группами. Часть этих реакций представляет собой обычное нуклеофильное замещение (см. гл. 6) и проходит по механизму S_N1 , другие протекают по гомолитическому механизму в присутствии катализаторов. Растворители с низкой нуклеофильностью благоприятствуют механизму S_N1 , а с высокой нуклеофильностью — свободнорадикальным реакциям. Следует иметь в виду, что группа N_2^+ может активировать отрыв другой группы от ароматического кольца.

5.7.1. Замещение на ОН-группу

Если необходимо заместить диазониевую группу на гидроксильную, то диазотирование проводят при низкой температуре в разбавленной серной кислоте, а полученный кислый раствор соли диазония освобождают от избытка азотистой кислоты мочевиной или сульфаминовой кислотой и кипятят. Значительно лучшие результаты достигаются при добавлении Cu_2O с большим избытком $Cu(NO_3)_2$. Процесс в этом случае идет быстро и с высокими выходами даже при комнатной температуре. Показано, что в этом случае в качестве интермедиатов образуются арильные радикалы.

Этот способ введения гидроксильной группы используется в синтезе лекарственных веществ и витаминов, в частности мезатона, фетанола, гваякола, витамина B_6 и др.:

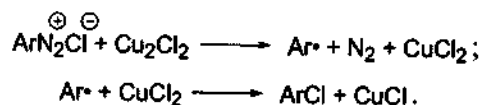


Процесс разложения диазосоединений всегда сопровождается образованием значительного количества продуктов неизвестного строения (диазомол), загрязняющих целевой продукт.

Патентные данные, а также результаты расчетов говорят о том, что в большинстве случаев операции 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 медного купороса в разбавленной серной кислоте, содержащему *o*-анизидин, 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.

5.7.2. Замещение на галоген

Замещение диазониевой группы на атомы хлора или брома рационально проводить по реакции Зандмейера или по реакции Гаттермана. По методу Зандмейера раствор соли диазония обрабатывают хлоридом или бромидом меди (I), а по методу Гаттермана — медью с HCl или HBr. Целевой продукт получается с высоким выходом. Для получения фторидов и иодидов этот метод непригоден. Процесс, по-видимому, протекает по следующей схеме:

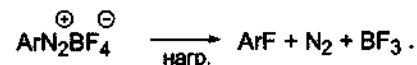


Таким образом галогенид меди (I) регенерируется и по существу служит катализатором. Другая точка зрения состоит в том, что соль диазония и полухлористая медь на холоду образуют комплекс, который при нагревании распадается по радикальному механизму с образованием арилхлорида. Реакцию Зандмейера проводят при низкой температуре ($0+5^\circ\text{C}$), а Гаттермана при температуре около 50°C , однако выходы продукта по этому методу ниже, и порошок меди должен быть свежеприготовленным (действием цинковой пыли на водный раствор CuSO_4). Имеются и другие модификации этого метода. Поскольку реакцию проводят в водном растворе, в качестве побочных продуктов образуются гидроксисоединения.

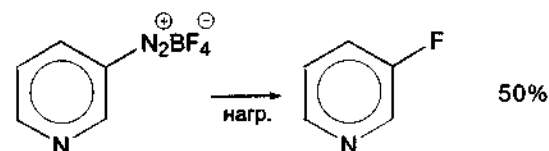
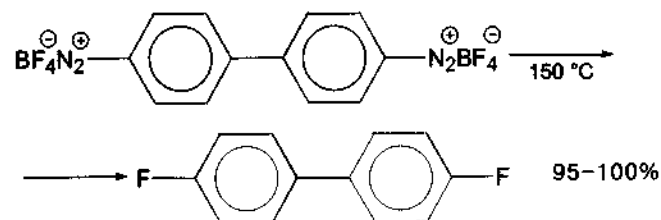
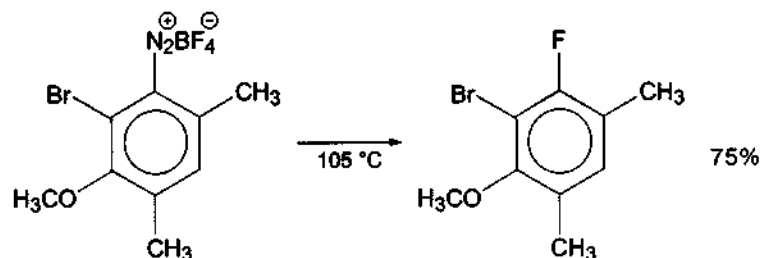
Реакция диазониевых солей с солями иода идет в отсутствие катализатора и с хорошими выходами.

По-видимому, под действием иона диазония, азотистой кислоты и возможных других окислителей иодид-ион окисляется до иода и в растворе, содержащем иодид-ионы, превращается в I_3^- , который и является атакующей частицей. Это подтверждается выделением солей $\text{ArN}_2^+\text{I}_3^-$, которые при стоянии образуют ArI . Исследователи не исключают и свободнорадикальный механизм.

Реакция Шимана, заключающаяся в нагревании диазонийфтороборатов, является одним из лучших методов введения фтора в ароматическое кольцо. Исходные соли получают обычным диазотированием с последующим добавлением холодного водного раствора NaBF_4 , HBF_4 или NH_4BF_4 . Выпавший осадок высушивают и сухую соль $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$ нагревают. Борфториды арилдиазониев устойчивы, и реакция их разложения идет гладко с достаточно высокими выходами. Реакция идет по механизму $\text{S}_\text{N}1$, промежуточным продуктом является фенил-катион:

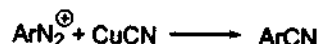


Ниже приводятся примеры таких реакций, встречающихся в синтезах лекарственных веществ:



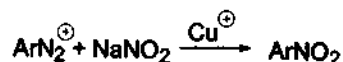
5.7.3. Замещение на CN- и другие группы

Диазониевая группа может быть замещена и на другие нуклеофильные группы:



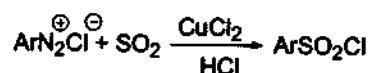
Эта реакция также относится к реакциям Зандмейера. Чтобы избежать образования HCN, необходимо поддерживать нейтральную среду.

При обработке диазониевых солей нитритом натрия в присутствии иона меди (I) с хорошим выходом образуются нитросоединения. Реакция идет только в нейтральной или щелочной среде.

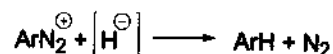


Для предотвращения конкурентной реакции с хлорид-ионом часто используют арилдиазонийборофториды.

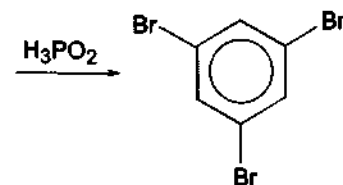
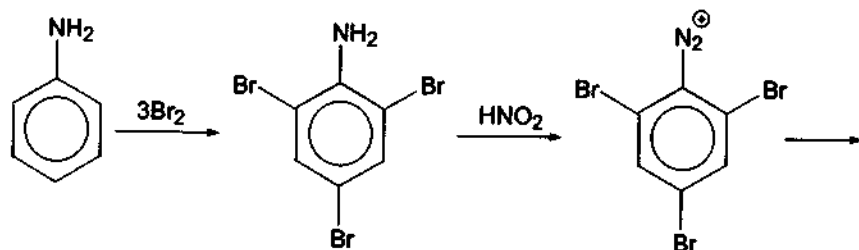
При обработке диоксидом серы в присутствии хлорида меди (II) диазониевые соли превращаются в сульфохлориды:



Восстановление диазониевой группы (гидридное замещение) представляет собой косвенный метод удаления аминогруппы из ароматического кольца. Наиболее удобный метод основан на использовании солей гипофосфористой кислоты (H_3PO_2), однако применяют и другие восстановители (Zn в кислой среде, борогидрид натрия в ДМФА).

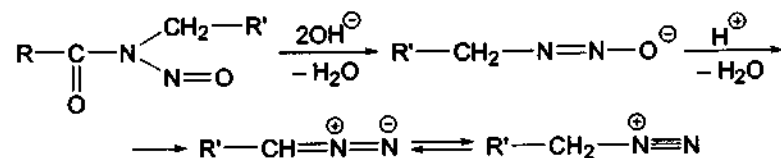


Важной областью применения реакции гидридного замещения диазониевой группы является удаление аминогруппы после того, как она была использована для направления заместителей в *орто*- и *пара*-положения:

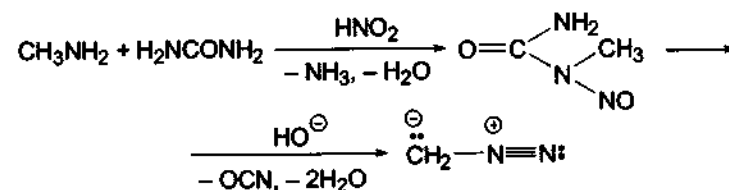


5.8. Другие способы получения диазо- и нитрозосоединений

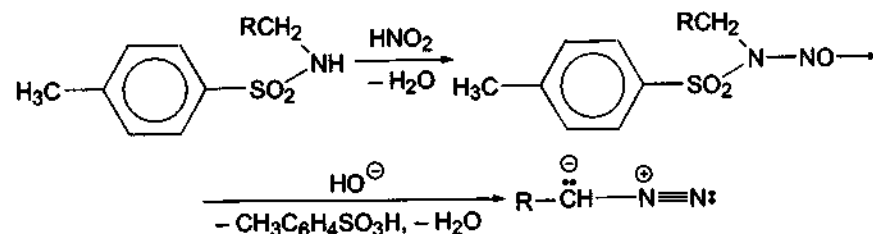
Как уже указывалось, алифатические диазосоединения лишь в редких случаях получают прямым диазотированием соответствующих аминов, чаще используют другие методы синтеза. В частности, диазоалканы можно получать из N-нитрозосоединений.



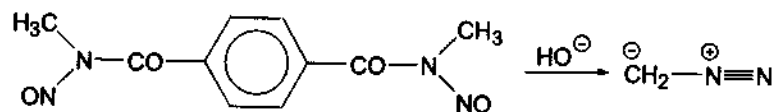
Поскольку N-нитрозо-N-алкилуретаны обладают канцерогенным действием, чаще исходят из N-нитрозо-N-алкилмочевины:



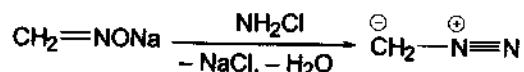
Однако указанные промежуточные продукты получения диазоалканов легко разлагаются, иногда со взрывом, поэтому целесообразнее использовать устойчивые N-нитрозо-N-алкилтолуол-4-сульфамиды:



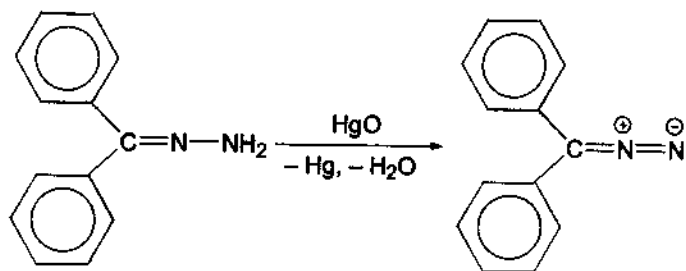
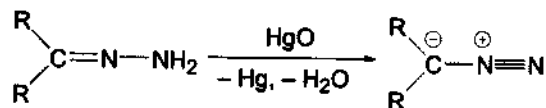
Диазометан можно получить также из бис-(N-нитрозо-N-метиламид)-терефталевой кислоты:



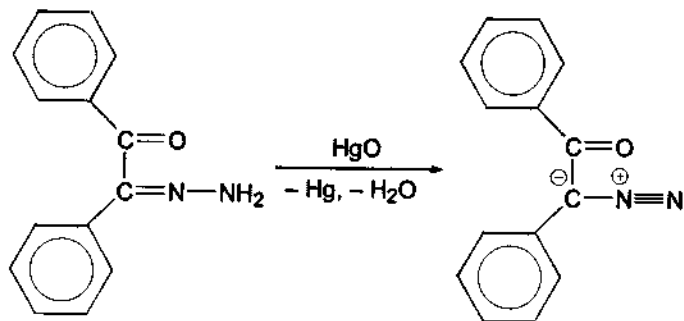
Натриевая соль формальдоксима реагирует с хлорамидом, давая диазометан:



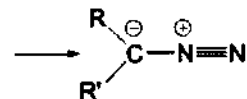
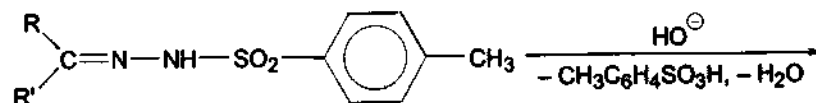
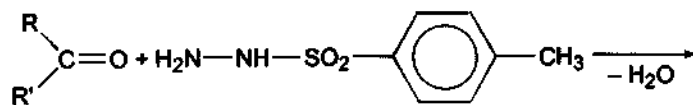
Кетогидразоны можно окислить до диазоалканов оксидом ртути (II):



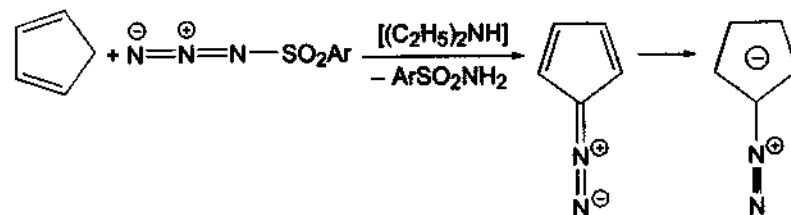
Моногидразоны 1,2-дикарбонильных соединений образуют α,β-диазокетоны:



Известна также реакция расщепления тозилгидразонов:

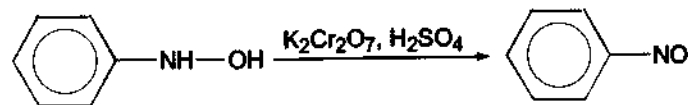


Аренсульфонилазиды при действии на соединения с активными метиленовыми группами в присутствии оснований образуют диазосоединения:

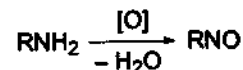


В образующемся диазочиклопентадиене имеется ароматический циклопентадиенил-анион.

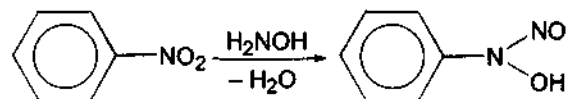
Нитрозосоединения могут быть получены окислением N-замещенных гидроксиламинов:



При окислении первичных аминов бихроматом калия в серной кислоте или перекислотами также образуются нитрозосоединения:



N-нитрозогидроксиламины могут быть получены конденсацией гидроксиламина с соответствующими нитросоединениями:



5.9. 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. При необходимости (например, для научно-исследовательских целей) соли диазония могут быть выделены в чистом виде при проведении диазотирования алкилнитратом в кислой спиртовой среде и последующем разбавлении реакционной массы эфиром. Следует, однако, помнить, что сухие соли диазония взрывчаты. Нитрозосоединения выделяют обычно в виде кислой пасты, а в отдельных случаях и в сухом виде. Следует при этом иметь в виду, что нитрозосоединения легко окисляются, а сухие нитрозосоединения под действием окислителей (в частности, окислов азота) способны к самовозгоранию. Последнее может иметь место в вытяжных вентиляционных каналах от нитрозаторов.

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.

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 хладоагентов в рубашку и змеевики реактора.

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

ГЛАВА 6

ЗАМЕЩЕНИЕ ОДНИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ДРУГИЕ

Как мы уже указывали, материал предлагаемого учебного пособия построен по технологическому признаку, т. е. по методам синтеза целевого продукта. В связи с этим основные химические процессы, используемые в синтезе биологически активных веществ, разбиты на три блока. Первый блок — это методы прямого введения функциональных групп в молекулу вещества, составляющую основу будущего целевого продукта (сульфирование, нитрование, галогенирование, нитрозирование, диазотирование). Во многих случаях прямое введение функциональной группы невозможно или нецелесообразно. Поэтому к второму блоку относятся реакции замещения одних групп на другие и реакции трансформации введенных групп (окисление, восстановление, диазотирование и т. п.). Третий блок составляют реакции, связанные с изменением углеродного скелета молекулы (алкилирование, ацилирование и т. п.). Разумеется, четкой границы между этими группами реакций нет. Например, ацилирование часто проводят не для формирования общей структуры молекулы, а с целью временной защиты аминогруппы. Реакции замены одной группы на другую часто целесообразно рассматривать в контексте прямых методов введения функциональных групп (например, замену гидроксила в спиртах — в разделе «галогенирование», замещение сульфогруппы нитрогруппой — в разделе «нитрование», замену диазониевой группы — в связи со свойствами диазосоединений и т. п.)

Принятая классификация не является научной. Она лишь должна помочь будущему химику-технологу освоить методы тонкого органического синтеза, правильно выбрать оптимальную химическую схему синтеза целевого продукта.

Данный раздел книги посвящен главным образом рассмотрению нуклеофильной замены галогена и сульфогруппы на другие функциональные группы.

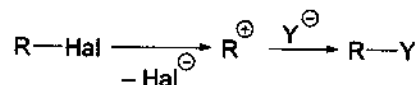
6.1. Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения

Как уже указывалось в главе 4 (см. с. 160), атом галогена в молекуле органического соединения с успехом может быть замещен на другие группы атомов, что создает широкие возможности для синтеза биологически активных соединений, исходя из галогенпроизводных. Так, на основе галогензамещенных могут быть получены амины, спирты, фенолы, эфиры, тиолы, сульфиды, алкилнитриты и нитроалканы, нитрилы и изонитрилы, алкены, алкены и др. соединения.

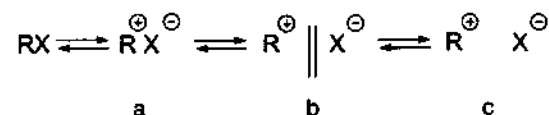
Благодаря этому, реакции нуклеофильного замещения галогена являются весьма важными и распространенными в синтезе лекарственных веществ. Они используются в синтезе диметрола, фенаcetина, азалана, сульфамидазина, сульфалена, сульфадиметоксина, диакарба, азафена, папаверина, левомететина, витаминов B₂ и B₆ и т. д.

6.1.1. Основные сведения о механизме реакции

Нуклеофильное замещение в ряду галогеналканов может осуществляться как по S_N1, так и по S_N2 механизмам. В первом случае лимитирующей скоростью процесса стадией является диссоциация галогеналкана по связи C—Hal с образованием карбокатиона:

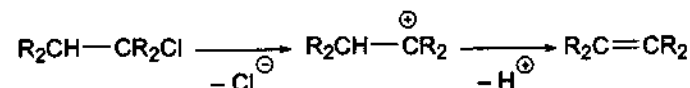


Таким образом, скорость процесса в этом случае не должна зависеть от концентрации нуклеофила. При достаточно большом времени существования иона карбеня для оптически активных галогеналканов должна наблюдаться рацемизация. При соизмеримых величинах констант скоростей последовательных стадий процесса одна сторона катиона будет экранирована сольватированным галогенид-анионом и атака нуклеофила будет более вероятна с другой стороны, что приведет к преимущественному обращению конфигурации. Однако основной причиной отсутствия полной рацемизации является то, что во многих случаях продукты реакции образуются не из свободных карбокатионов, а из **ионных пар**

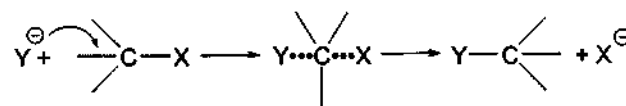


Молекула исходного соединения (например, алкилхлорид) может диссоциировать с образованием контактной ионной пары (а), сольватно-разделенной ионной пары (б) и диссоциированных сольватированных ионов (с). В контактной ионной паре асимметрия в значительной мере сохраняется, а потому нуклеофильная атака приводит к обращению конфигурации. При атаке сольватно-разделенной пары селективность снижается, что приводит к большей рацемизации. Если образуется свободный R[⊕], то рацемизация должна быть полной. Обычно обращение конфигурации при механизме S_N1 составляет от 5 до 20%.

В случае мономолекулярного замещения может протекать ряд побочных процессов, протекающих через стадию образования иона карбеня, в частности элиминирование (E1):



Бимолекулярное замещение S_N2 обычно проходит как синхронный процесс:



При этом механизме нуклеофил Y приближается к субстрату со стороны, противоположной уходящей группе. Реакция представляет собой одностадийный процесс, в котором промежуточное соединение не образуется. Связь C—Y образуется одновременно с разрывом связи C—X. В переходном состоянии исходная sp³-гибридизация центрального атома углерода изменяется на sp²-гибридизацию с примерно перпендикулярной р-орбиталью. Одна доля этой р-орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Поэтому механизм S_N2, в котором происходила бы фронтальная атака, никогда не наблюдался.

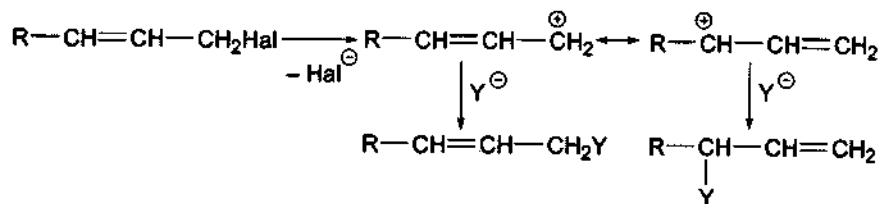
При таком механизме скорость процесса существенно зависит как от природы, так и от концентрации нуклеофила. Реакция всегда сопровождается обращением конфигурации. Побочной может быть реакция E2.

Необходимо помнить о том, что термины S_N1 и S_N2 указывают лишь на молекулярность, но не на порядок реакции. Поэтому скорость реакции, протекающей по механизму S_N2 , будет отвечать уравнению реакции второго порядка лишь в случае, когда оба компонента находятся в малых и контролируемых концентрациях. При большом избытке нуклеофильного агента реакция может протекать по первому или дробному порядку. Аналогичное положение может создаться, когда оба компонента не являются кинетически независимыми (например, при образовании ионных пар в неполярных растворителях). Ингольд отмечает, что и для реакции S_N1 не всегда характерен первый порядок.

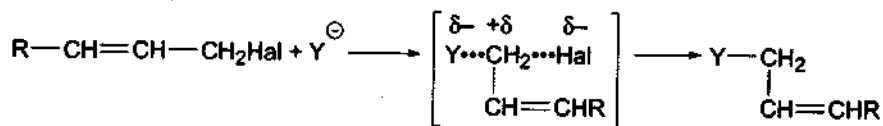
Очевидно, что влияние полярности среды на скорость и механизм процесса будет достаточно сильным.

Тип механизма (S_N1 или S_N2) зависит от структуры реагирующих соединений. Природа галогена обычно мало влияет на механизм реакции, но значительно изменяет ее скорость. С увеличением разветвленности R начинает преобладать механизм S_N1 , так как при этом создаются стерические препятствия для прохождения реакции по механизму S_N2 и увеличивается стабильность промежуточного карбкатиона. Чем выше нуклеофильность реагента, тем вероятнее механизм S_N2 .

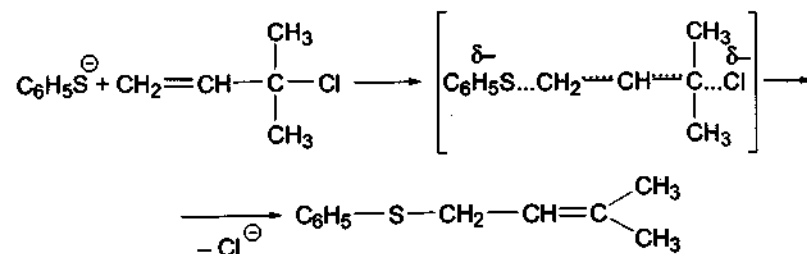
Аллилгалогениды легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. В условиях, благоприятных для протекания мономолекулярных реакций, образуется смесь двух соединений, так как промежуточный мезомерный аллилкатион может в зависимости от условий приводить к двум разным продуктам:



При механизме S_N2 перегруппировка не происходит:

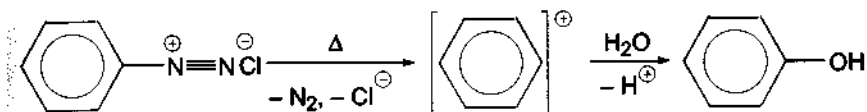


Если подход сильного нуклеофила к атому углерода при галогене стерически затруднен, то в неполярном растворителе реакция может идти с аллильной перегруппировкой при сохранении механизма S_N2 :

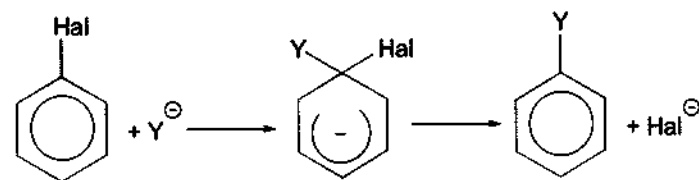


В ароматическом ряду (галоген в ядре) замещение идет значительно труднее.

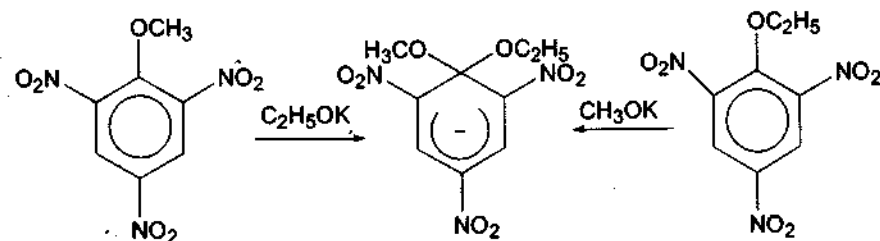
По мономолекулярному механизму реакция протекает лишь в исключительных случаях. Примером может служить получение гидроксисоединений из солей диазония:



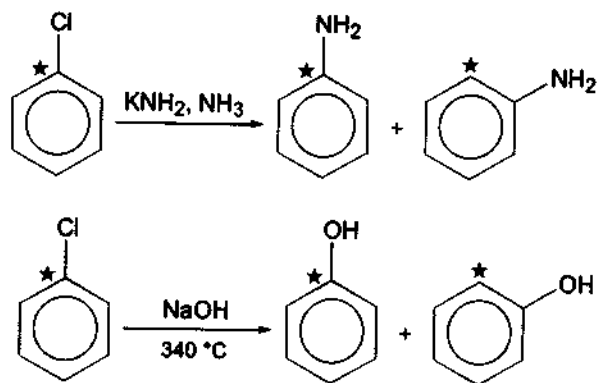
Обычно нуклеофильная замена галогена в ароматическом ядре протекает по бимолекулярному механизму S_NAr . В отличие от описанного для алкилгалогенидов реакция идет не по синхронному механизму, так как атакующий нуклеофил способен образовать новую связь раньше, чем порвется старая, и первая стадия обычно определяет скорость всей реакции:



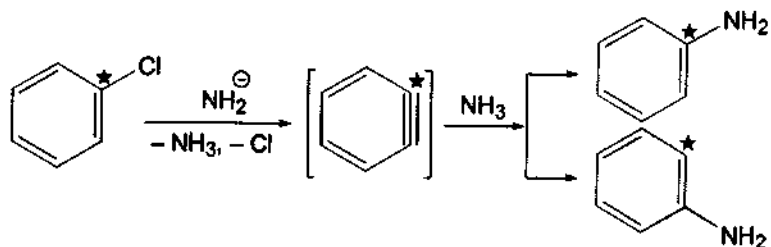
Существование таких отрицательно заряженных σ -комплексов было доказано экспериментально:



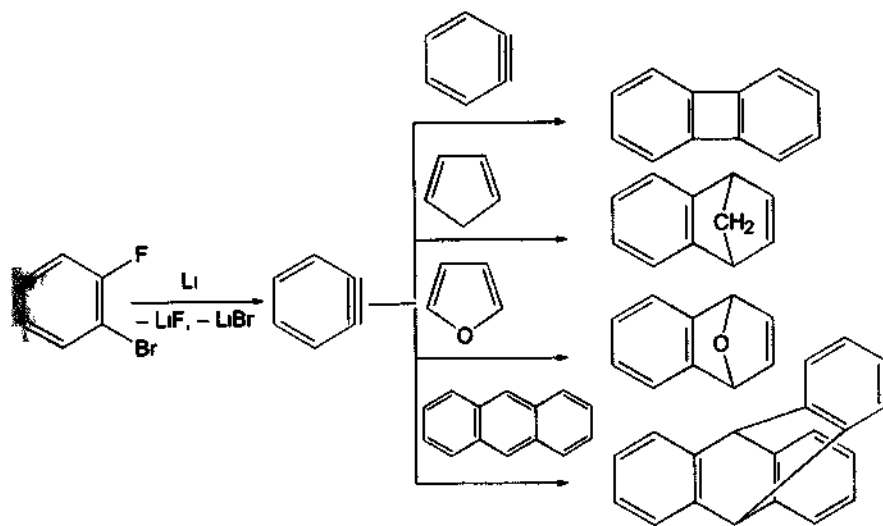
Подобные интермедиаты представляют собой устойчивые соли, называемые солями Мейзенгеймера. Со времени обнаружения их в 1902 г. было выделено большое число таких солей. Строение нескольких интермедиатов такого типа было подтверждено данными ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Однако описанный механизм не является единственно возможным. С помощью меченого атома углерода было показано, что в арилгалогенидах, не содержащих активирующих групп, замещающая группа становится не только к тому атому углерода, где был галоген, но в равной степени и к соседнему атому:



Идентичность соседних положений при отсутствии других заместителей в ядре объясняется тем, что реакция идет по механизму отщепления-присоединения (кинезамещения) через стадию образования 1,2-дегидробензола:



Промежуточное 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 промежуточно образующийся 1,2-дегидробензол вступает с ними в реакцию Дильса—Альдера:



6.1.2. Основные факторы, влияющие на ход процесса нуклеофильного замещения

Условия проведения и ход реакций нуклеофильной замены галогена зависят от многих факторов. При выборе оптимальных условий проведения процесса необходимо учитывать особенности химического строения субстрата и нуклеофильного реагента, полярность среды, природу уходящего галогена.

Относительно связи строения субстрата и его реакционной способности нужно отметить следующее. Скорости S_N1 реакций алкильных производных возрастают в ряду: первичный алкил, вторичный, третичный. Так, константы скоростей реакций гидролиза алкилбромидов при 50 °C для $R = -C_2H_5$; $(CH_3)_2CH-$; $(CH_3)_3C-$ относятся соответственно как 1 : 11,6 : $1,2 \cdot 10^6$. Пространственные препятствия в этом случае не имеют большого значения. Более того, увеличение объема заместителей дестабилизирует исходное состояние в большей степени, чем переходное, что должно приводить к увеличению скорости диссоциации. Особенности строения молекулы субстрата, приводящие к стабилизации образующегося карбокатиона, должны приводить к ускорению реакции S_N1 замещения. Это достигается, в частности, при наличии в α -положении к реакционному центру фенильных или аллильных заместителей, а также атомов, имеющих непо-

деленную пару электронов. При этом по силе активации один α -фенильный радикал соответствует примерно двум алкильным заместителям.

Что касается влияния строения субстрата на скорость S_N2 замещения, то порядок изменения реакционной способности при переходе от первичного к третичному радикалу прямо противоположен наблюдаемому при S_N1 замещении. Первичные галогенпроизводные реагируют очень гладко, вторичные — значительно хуже, а третичные часто не реагируют вообще. Пространственные эффекты играют в S_N2 замещении важную роль, и низкая скорость для третичных галогенидов объясняется, в частности, пространственными препятствиями для атаки нуклеофилом.

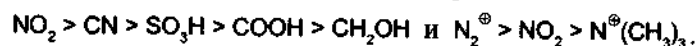
Таким образом, при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному механизм реакции может измениться от бимолекулярного до мономолекулярного. Переход от одного механизма к другому не является резким и зависит от ряда конкретных условий. Принципиально возможно протекание реакции по двум механизмам одновременно.

В ароматических галогенидах, как уже отмечалось, замещение практически всегда происходит по бимолекулярному механизму. Исключением является разложение солей диазония. Влияние других заместителей в ароматическом кольце на легкость замещения галогена изучалось очень широко. Наличие электроноакцепторных заместителей в *орто*-, *пара*-положениях существенно облегчает реакцию S_N2 замещения, электронодонорных — затрудняет ее.

Сильное ускорение процесса замещения галогена под влиянием *орто*- и *пара*-расположенных нитрогрупп хорошо известно. Так, 2,4,6-тринитрогалогенбензолы очень легко реагируют с водой, спиртами, аммиаком, первичными и вторичными аминами, образуя пикриновую кислоту, ее эфиры или амиды. Динитрогалогенбензолы реагируют с подобными реагентами медленнее, а моонитро — значительно медленнее. Так, пикрилхлорид гидролизуются так же легко, как хлорангидрид кислоты, замена галогена в *о*- и *п*-хлорнитробензоле проходит в щелочном растворе при 130–150 °C, а хлорбензол гидролизуются до фенола лишь при температуре 350–400 °C и давлении выше 30 МПа под действием 5% раствора щелочи.

В *орто*- и *пара*-замещенных хлорбензолах легкость замещения хлора на гидроксил определяется рядом: $\text{NO}_2 \gg \text{SO}_3\text{H} > \text{COOH}$. При этом активация за счет NO_2 -группы на несколько порядков выше активации за счет SO_3H и COOH -групп.

При взаимодействии замещенных галогенбензолов с метилатом натрия активирующее действие групп при одинаковом их размещении относительно галогена изменяется в соответствии с рядами:



Отмечено значительное увеличение подвижности галогена в ароматическом ядре при наличии в *орто*- и *пара*-положении к нему NH_3^+ -группы (т. е. аминогруппы в кислой среде).

Заместители первого рода значительно снижают подвижность галогена и в ряде случаев переводят механизм $S_N\text{Ar}$ в кинезамещение через дегидробензол.

При переходе к пиридину и хинолину нуклеофильная подвижность галогена повышается. В этом смысле пиридин и хинолин можно рассматривать как аналоги нитробензола. 4-Галогенпиридины активнее 2-замещенных; 3-галогензамещенные еще менее активны и в этом смысле похожи на фенилгалогениды.

При переходе к диазинам нуклеофильная подвижность атома галогена увеличивается. Высокой реакционной способностью выделяются 2- и 4-галогенпиримидины. 2-Хлорпиримидин реагирует с *n*-бутиламином уже при комнатной температуре, а 4-хлорпиримидин нельзя выделить в индивидуальном состоянии из-за легкого отщепления хлора. 2-Хлорпирразин и 3-хлорпиридазин также значительно активнее 2-хлорпиридина в реакциях нуклеофильного замещения.

В ряду пятичленных гетероциклов реакции нуклеофильного замещения изучены еще недостаточно. Галогензамещенные фураны и тиофены относительно инертны в реакциях нуклеофильного замещения, хотя их реакционная способность выше, чем у соответствующих галогенариллов. Введение сильных электроноакцепторных заместителей увеличивает подвижность галогена.

Пространственные факторы при нуклеофильном замещении в ароматическом ряду не являются определяющими, так как атака направлена сбоку к плоскости ароматического ядра.

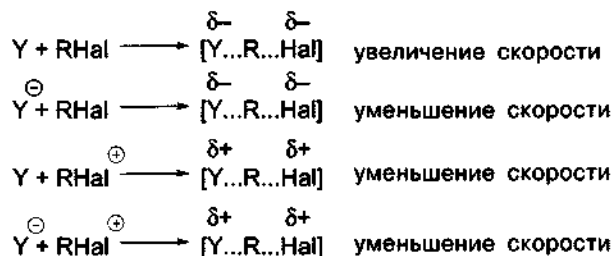
В зависимости от природы галогена порядок реакционной способности алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения оказывается следующим: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCI} > \text{RF}$. Иное положение наблюдается для активированных галогенаренов. В этом случае промежуточный карбанион является не переходным состоянием, а промежуточным соединением. Величина положительного заряда у реакционного центра зависит не только от количества, расположения и природы других заместителей в ядре, но и от природы замещаемого галогена. Поэтому в активированных ароматических системах атомы галогена могут быть замещены с возрастающей легкостью в ряду $\text{I} < \text{Br} < \text{Cl} < \text{F}$.

Реакционная способность реагента по отношению к галогенпроизводным в реакциях может быть определена как его нуклеофильность. Нуклеофильность агентов зависит от их основности, поляризуемости и сольва-

тации. При переходе от протонных к апротонным растворителям, а также к реакциям в газовой фазе относительная реакционная способность нуклеофилов существенно меняется.

Влияние растворителя в реакциях нуклеофильного замещения очень велико. Переходное состояние S_N1 процесса значительно более полярно, чем исходные вещества. Поэтому увеличение полярности должно приводить к росту скорости диссоциации, а следовательно, и к увеличению скорости процесса в целом. Наряду с неспецифической сольватацией большую роль играет специфическая сольватация, и в первую очередь стабилизация уходящего галогенид-аниона за счет образования водородных связей с растворителем.

Что касается выбора растворителя для S_N2 реакции, то в этом случае необходимо рассмотреть распределение зарядов в исходном и переходном состояниях. В соответствии с теорией Хьюза и Ингольда, реакции бимолекулярного замещения можно разбить на четыре типа по способу распределения зарядов и предсказать эффект увеличения полярности среды:



Наиболее распространенными являются первые два типа реакции. Изложенный подход, однако, не учитывает важности специфической сольватации реагентов, тогда как уменьшение специфической сольватации нуклеофила является одной из основных причин ускорения реакций бимолекулярного замещения типа анион — молекула в апротонных растворителях. Влияние природы растворителя в реакциях нуклеофильного замещения настолько велико, что в ряде случаев определяет протекание реакции по S_N1 или по S_N2 механизму.

К числу полярных растворителей, способствующих протеканию реакций по S_N1 механизму, относятся протонные растворители: вода, спирты, карбоновые кислоты, аммиак. В реакциях нуклеофильного замещения они могут сольватировать как катионы, так и анионы. Тенденция к образованию водородных связей растет с увеличением кислотности растворителя. Многие реакции, протекающие в слабо сольватирующих растворителях по бимолекулярному механизму, могут при использовании в качестве растворителя муравьиной или трифторуксусной кислоты идти по S_N1 типу.

К числу нуклеофильных растворителей, которые сольватируют главным образом катион, можно отнести такие апротонные соединения, как ацетон, ацетонитрил, нитрометан, диметилформамид, диметилсульфоксид, диглим и др. Они не сольватируют уходящих галогенид-ионов, а потому не способствуют протеканию S_N1 реакции. S_N2 реакции, напротив, легко протекают в этих растворителях, так как в лимитирующей скорости стадии анионов не образуется.

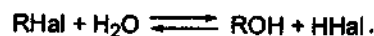
Способностью стабилизации анионов (за счет комплексообразования) обладают кислоты Льюиса (галогениды бора, алюминия, цинка, сурьмы, ртути, серебра, а также ион серебра). Эти соединения применяются обычно как катализаторы для S_N1 реакций. Стабилизация катиона при этом осуществляется путем взаимодействия с реагентом или растворителем.

Помимо уже перечисленных факторов при выборе растворителей необходимо учитывать их растворяющую способность по отношению к реагенту и субстрату. Во многих случаях при осуществлении реакций нуклеофильного замещения в качестве реагентов используются неорганические и органические соли, хорошо растворимые в воде и плохо растворимые в органических растворителях. Для проведения таких реакций в гомогенных условиях традиционно применяют растворители, которые проявляют одновременно липофильные и гидрофильные свойства, например метанол, ацетон, этанол, ацетон, диоксан. Трудность при этом заключается в том, что соли менее растворимы в этих растворителях, чем в воде, а органические субстраты обычно менее растворимы в них, чем в углеводородах. Указанную проблему можно частично решить, используя смеси упомянутых выше растворителей с водой. Более эффективным оказывается применение таких диполярных, апротонных, катионсольватирующих растворителей, как диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, которые хорошо растворяют как соли, так и органические субстраты.

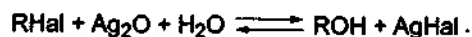
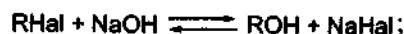
Важным методом интенсификации процессов нуклеофильного замещения является межфазный катализ (МФК). Суть метода заключается в искусственном создании двухфазной системы, в которой неполярные и ионные реагенты находятся в разных фазах. Обычно это органическая фаза и водная фаза. Для переноса реагентов (нуклеофилов) служат межфазные катализаторы — источники липофильных катионов. Их роль заключается в образовании липофильных ионных пар «катион катализатора — реагирующий анион», способных к миграции внутрь органической фазы, где и происходит реакция. В применяемых для этой цели апротонных неполярных растворителях, не смешивающихся с водой, реагирующие анионы практически не сольватированы и обладают высокой реакционной способностью. Иногда в качестве органической фазы используют субстрат.

6.1.3. Замена атома галогена на -OH, -OR, -SH и -SR-группы

Вода представляет собой слабонуклеофильный реагент. Поэтому галогеналканы в большинстве случаев очень медленно гидролизуются водой до алканов. При обработке алкилгалогенидов кипящей водой образуется смесь алкилгалогенида и алканола:



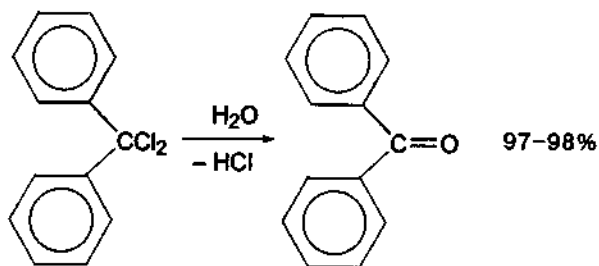
Равновесие может быть сдвинуто вправо под действием гидроксида серебра (суспензия оксида серебра в воде) или гидроксидов щелочных металлов:



При этом равновесие не только сдвигается вправо, но реакция значительно ускоряется вследствие высокой нуклеофильности гидроксил-иона. Реакцию часто проводят в спирто-водной или спирто-ацетоновой среде для гомогенизации реакционной массы, так как алкилгалогениды нерастворимы в воде. В зависимости от реагентов и условий проведения реакция может протекать как по S_N1 , так и по S_N2 -механизму. Побочными реакциями могут быть образование простого эфира за счет взаимодействия галогеналкила со спиртом в щелочной среде и элиминирование галогеноводорода с образованием алкена.

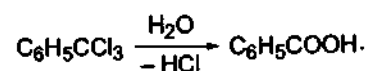
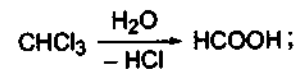
В синтетических целях эта реакция используется редко, так как сами алкилгалогениды обычно получают из спиртов.

Дигалогенпроизводные, у которых оба атома галогена связаны с одним атомом углерода, образуют альдегиды или кетоны. Таким образом получают, например, бензофенон:



Для получения альдегидов нельзя применять сильные основания, так как продукт может вступать в альдольную конденсацию.

Соединения, содержащие три атома галогена у одного атома углерода, образуют кислоты:

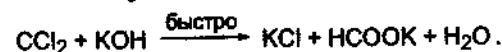
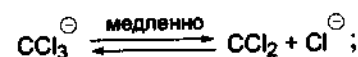
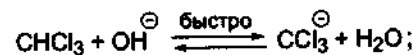


Практическое применение метода ограничено тем, что тригалогениды труднодоступны.

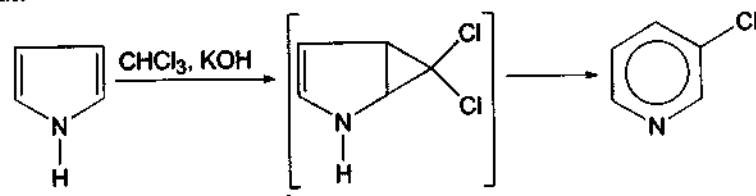
При проведении гидролиза в присутствии спирта можно сразу получить эфир.

Хлороформ при обработке основанием гидролизруется быстрее, чем дихлорметан или тетрахлорметан и образует не только муравьиную кислоту, но и монооксид углерода.

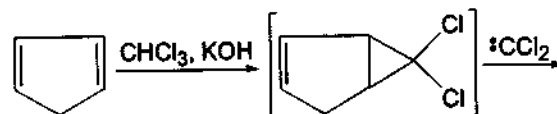
Считают, что реакция протекает через стадию образования дихлоркарбена:

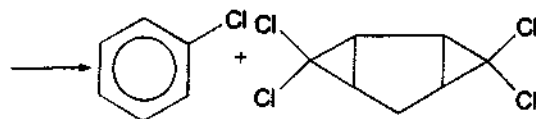


Дихлоркарбен является очень реакционноспособным соединением. Его промежуточным образованием объясняется целый ряд реакций. Так, например, пятичленные гетероциклы (индол, фуран, тиофен, а также их производные) присоединяют дихлоркарбен с последующей перегруппировкой и ароматизацией полученного продукта, превращаясь в соответствующие 3-хлорзамещенные шестичленные гетероциклические соединения:

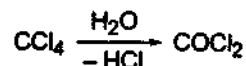


Аналогичные реакции присоединения дихлоркарбена известны в ряду сопряженных олефинов, например у цикlopentadiена:





При гидролизе CCl_4 образуется фосген:

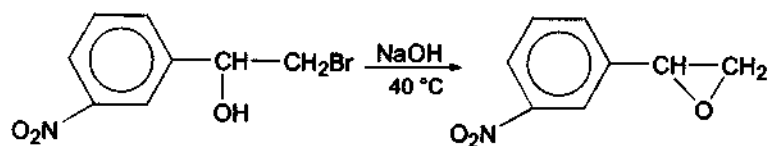


При омылении дигалогенидов не следует применять гидроксиды щелочных металлов, так как образующиеся карбонильные соединения чувствительны к сильнощелочной среде. Омыление проводят в присутствии карбоната кальция или калия, ацетата натрия, формиата или оксалата калия.

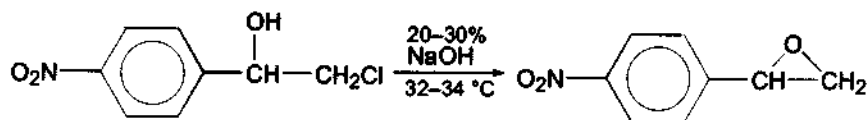
Бензилиденхлориды и бензилиденбромиды гладко гидролизуются до бензальдегидов под действием концентрированной серной кислоты. Электронодонорные группы в ядре облегчают гидролиз, электроноакцепторные — затрудняют. В последнем случае следует повысить температуру реакции до 120–130 °С (но не выше, т. к. при более высокой температуре альдегиды будут интенсивно окисляться серной кислотой).

Галогениды с повышенной реакционной способностью гидролизуются очень легко. Так, аллилхлорид и бензилхлорид превращаются в аллиловый и бензиловый спирт при кипячении в избытке воды. В зависимости от структуры субстрата и условий проведения реакции могут протекать вторичные процессы.

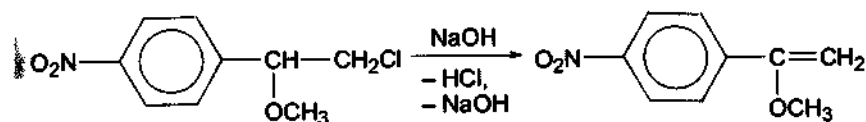
Так, в синтезе мезатона при щелочном гидролизе *m*-нитрофенилбром-метилкарбинола образуется окись *m*-нитростирола:



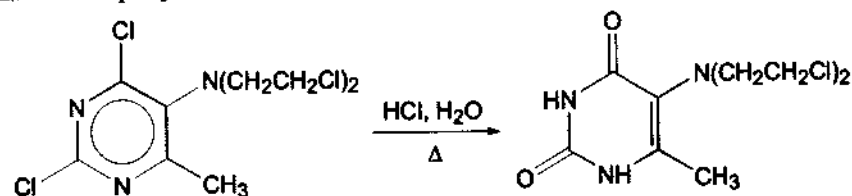
Аналогичная реакция имеет место в синтезе левомецетина:



При образовании *m*-нитро- α -метоксистирола в спиртовой щелочи проходит реакция элиминирования:



При получении оригинального отечественного противоопухолевого препарата допан замену галогена в гетероароматическом ядре проводят при кипячении с соляной кислотой. Следует обратить внимание на то, что хлор в хлорэтильных группах при этом не обменивается. Выход очищенного продукта 85–86%.

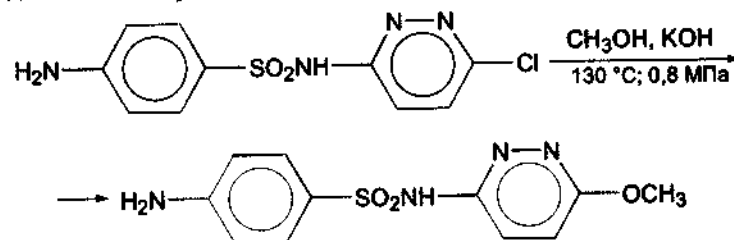


Значительно чаще в синтезе лекарственных препаратов используется нуклеофильная замена атома галогена на OAlk-группу. Реакцию проводят либо со спиртом в щелочной среде, либо с алколюлятом.

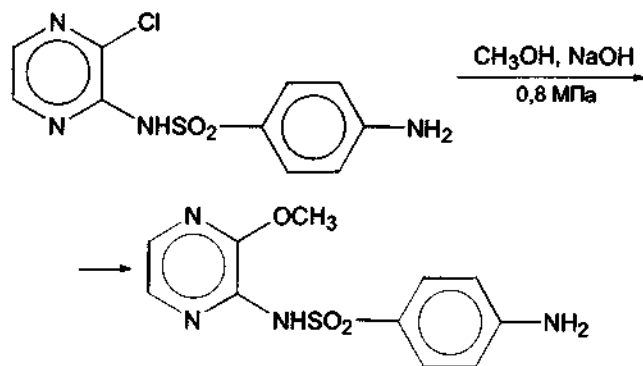
Реакция обычно требует активированных субстратов, в противном случае выход целевого продукта (эфира) может оказаться низким за счет побочных процессов. В случае фенольных нуклеофилов (ArOH) реакция катализируется солями меди, в присутствии которых нет необходимости в наличии активирующих групп. Считают, что в этом случае реакция идет за счет активных реагентов ArOCu . Выходы эфиров по этому методу обычно высокие.

Более того, в качестве нуклеофилов иногда используют соли кислот RCOO^- . При обработке арилгалогенидов бензоатом меди (I) в диглиме или ксилоле при температуре от 140 до 160 °С с высокими выходами получают арилбензоаты.

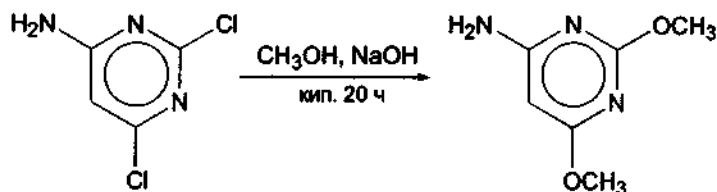
При получении сульфепиридазина 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазин нагревают 9 ч при 130 °С и давлении 0,7–0,8 МПа с большим избытком едкого кали в среде метанола:



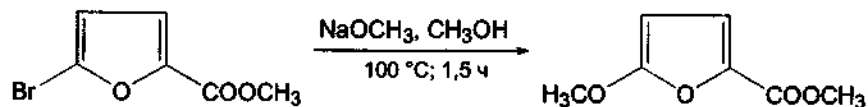
Аналогично идет процесс в синтезе сульфалена:



В синтезе сульфадиметоксина замена хлора в 4-амино-2,6-дихлорпиримидине происходит при 20-часовом кипячении в метанольном растворе NaOH:



В ряду пятичленных гетероароматических соединений такие реакции проводят лишь при активации галогена электроноакцепторными заместителями:

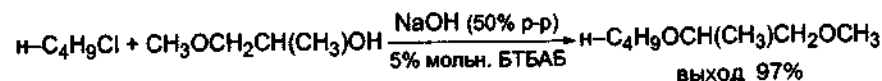
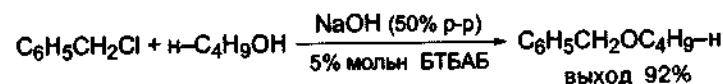


Реакция получения простых эфиров по Вильямсону является одним из примеров успешного применения метода межфазного катализа для синтеза органических соединений. В условиях МФК она дает более высокие выходы продуктов, протекает с большей скоростью и является более простой в техническом исполнении. В большинстве случаев при проведении процессов традиционным методом необходимо предварительно получить алкогольат, что требует использования таких сильных оснований, как металлический натрий, амид натрия, а также предварительного обезвреживания реагентов и растворителей.

В двухфазном синтезе простых эфиров в качестве основания используется концентрированный водный раствор едкого натра (обычно 50%). Спирт в растворе депротонируется по действием гидроксил-аниона в водной фазе или на границе раздела фаз. Растворение аниона алкогольата в органической фазе происходит за счет образования ионной пары с липофильным катионом межфазного катализатора (чаще всего четвертичной соли аммония). Тот факт, что в органическую фазу переходит алкогольат тетраалкиламмония, а не его гидроксид, объясняется тем, что OH^- более эффективно сольватируется водой, чем алкогольат-анион и предпочтительно остается в водной фазе.

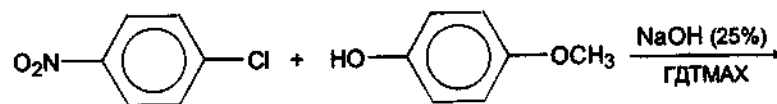
Наблюдаемое повышение скорости образования простого эфира объясняется несколькими факторами. Главная компонента энергетического барьера в реакциях $\text{S}_{\text{N}}2$ — удаление молекул растворителя от нуклеофила. В традиционном способе (в гомогенных условиях) десольватация аниона нуклеофила затруднена, особенно в протонных растворителях. В условиях МФК анион в виде ионной пары с большим липофильным катионом аммонийной соли катализатора в неполярной органической фазе сольватирован мало. Вторым важным преимуществом МФК является то, что реакционная способность алкогольат-аниона, связанного с большим по размерам катионом МФ-катализатора, оказывается выше, чем у аналогичного иона в алкогольате калия или натрия.

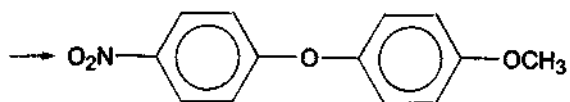
Приведем несколько примеров успешных опытов получения простых эфиров в условиях МФК:



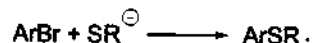
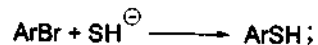
где БТБАБ — бензилтрибутиламмоний бромид.

Известно несколько примеров аналогичных подходов в синтезах диарилловых эфиров. Так, введение в качестве катализатора хлорида гексадецилтриметиламмония (ГДТМАХ) в реакцию *n*-нитрохлорбензола с *n*-метоксифенолом в присутствии 25% раствора КОН повышает выход эфира с 67% до 98%:

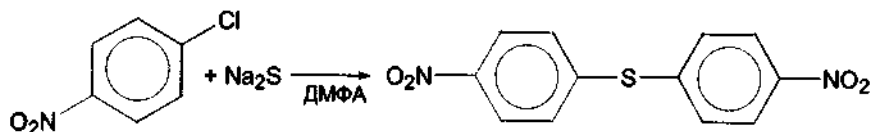
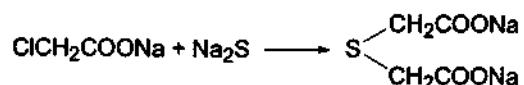
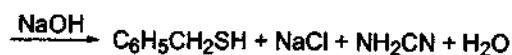
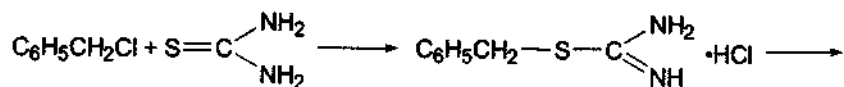
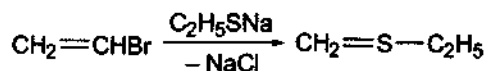
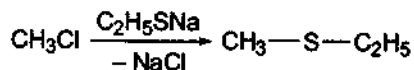




Если вместо гидроксил- или алколят-аниона взять гидросульфид- и меркапид-ионы, то образуются соответствующие арилтиолы и тиоэфиры.

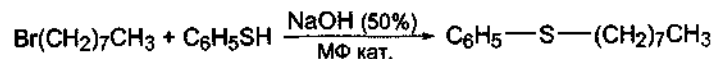


Активированные арилгалогениды обычно дают хорошие выходы, но в ряде случаев побочные реакции являются конкурентными. Под действием SAr^- можно получить диарилсульфиды. В реакцию с SAr^- вступают даже неактивированные арил- и алкилгалогениды, если проводить ее в полярных апротонных растворителях (диметилформамид, диметилсульфоксид). Диарилсульфиды получают с высокими выходами при обработке неактивированных арилоидов ArS^- в жидком аммиаке. Реакции с галогеналкилами обычно проводятся в среде этанола:



Симметричные и смешанные сульфиды могут быть получены и в условиях МФК. Так, например, с высокими выходами образуются несиммет-

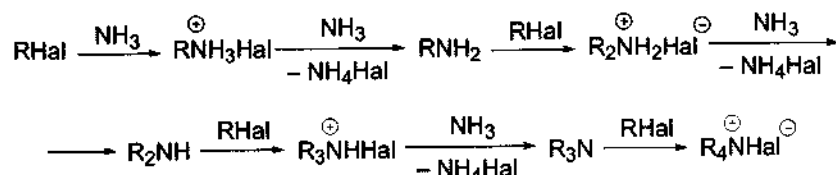
ричные тиоэфиры из первичных и вторичных алкилбромидов при их взаимодействии с меркаптанами и тиофенолами в присутствии водных растворов щелочи. В качестве катализаторов межфазного переноса использовались ониеые соли, краун-эфиры и криптаты. Детально изученный механизм реакции тиофенола с *n*-бромоктаном в щелочной двухфазной системе подтверждает $\text{S}_{\text{N}}2$ характер замещения:



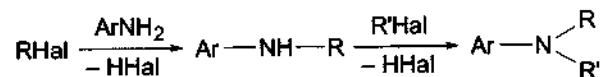
6.1.4. Замена атома галогена на группы $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$

Алкил- и арилгалогениды могут взаимодействовать с аммиаком и аминами. Эти реакции можно рассматривать также и как частный случай N-алкилирования.

Если нагревать алкилгалогенид со спиртовым (реже водным или водно-спиртовым) раствором аммиака, первичного или вторичного амина под давлением и при высокой температуре (в автоклаве), то образуется смесь солей соответствующих аминов (первичных, вторичных, третичных), а также четвертичных солей аммония (реакция Гофмана):



Вместо аммиака можно использовать первичные, вторичные или третичные амины (реакция Меншуткина) и получать смешанные аминосоединения:

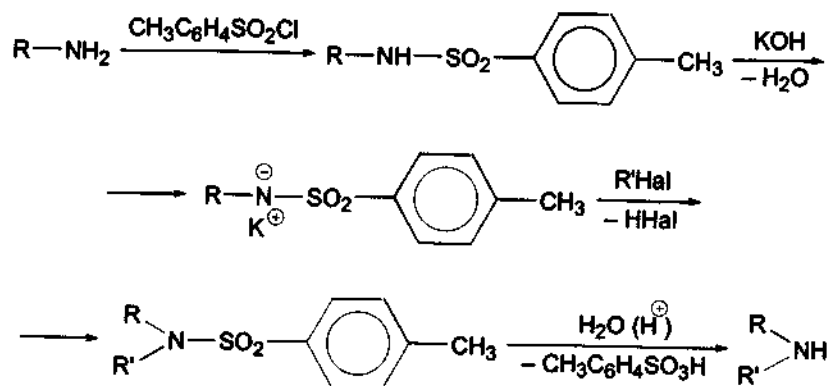


Третичные алкилгалогениды в этих реакциях обычно не применяют, так как в условиях реакции идет элиминирование с образованием алкенов.

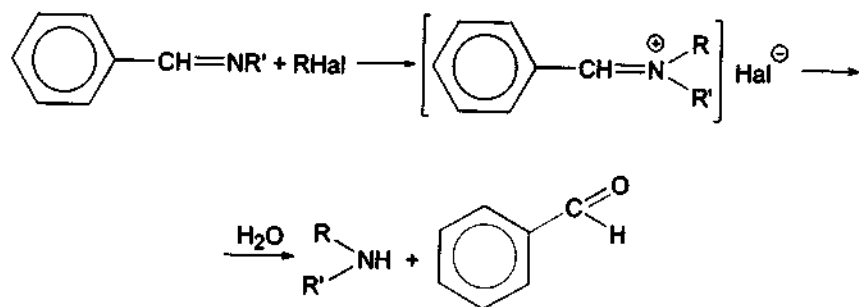
Выход первичного амина можно повысить, применяя большой избыток аммиака и добавляя карбонат или хлорид аммония. Однако даже в этом случае образуется смесь соединений, которые приходится разделять.

Поскольку для синтеза биологически активных веществ особенно важно иметь индивидуальные и чистые вещества строго определенной структуры, особое значение приобретают те методы и приемы, которые позволяют достичь такого результата.

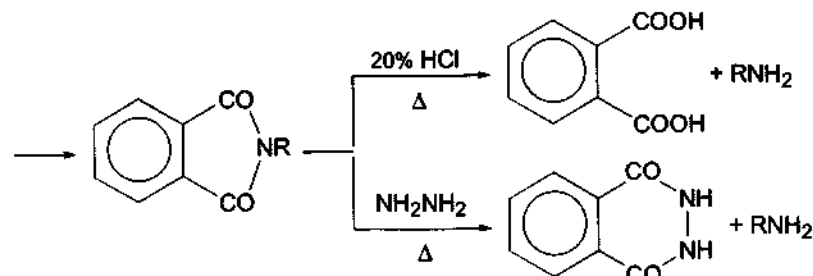
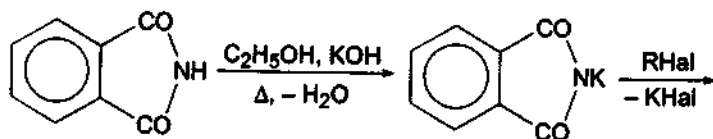
Один из возможных путей синтеза вторичных аминов без примеси третичных ясен из схемы:



Другим способом получения вторичных аминов является синтез через азометины:



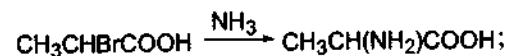
Первичные амины можно получить гидролизом и гидразинолизом алкилфталимида (синтез Габриэля):



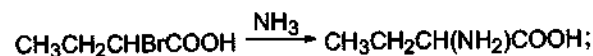
Преимущество гидразинолиза перед гидролизом состоит в том, что гидролиз приходится проводить при высоких температурах под давлением, в то время как взаимодействие с гидразином идет при нормальном давлении.

Допустимые выходы первичных аминов дают лишь α-галогенкарбоновые кислоты при действии большого избытка аммиака. Таким образом получают:

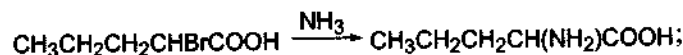
α-аминопропионовую кислоту (аланин):



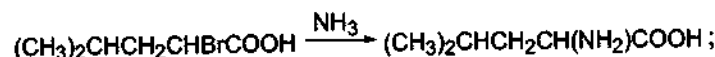
α-аминомасляную кислоту:



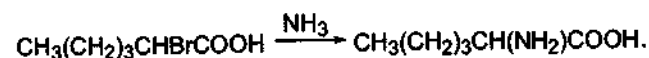
α-аминовалериановую кислоту (норвалин):



α-аминоизокапроновую кислоту (лейцин):



α-аминокапроновую кислоту (норлейцин):

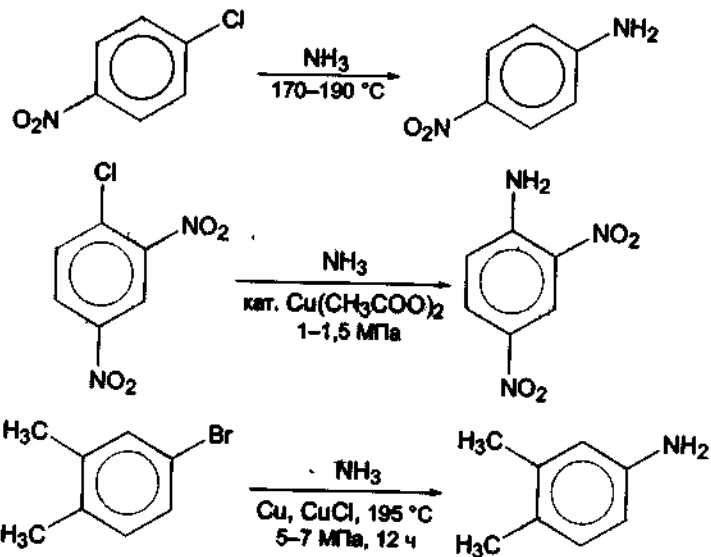


Реакцию ведут, нагревая при 40–50 °С соответствующую галогензамещенную кислоту с концентрированным водным раствором аммиака и карбоната аммония. Выходы α-аминокислот — 60–70%.

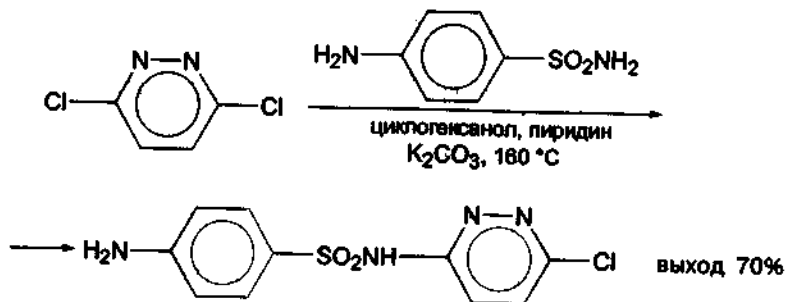
В неактивированных галогенпроизводных ароматического ряда галоген может быть замещен на аминогруппу действием раствора аммиака при высокой температуре и давлении в присутствии катализатора (Cu₂O, CuSO₄,

и т. д.). Другой способ состоит в действии амид-иона в жидком аммиаке. Реакция в этом случае идет через образование дегидробензола.

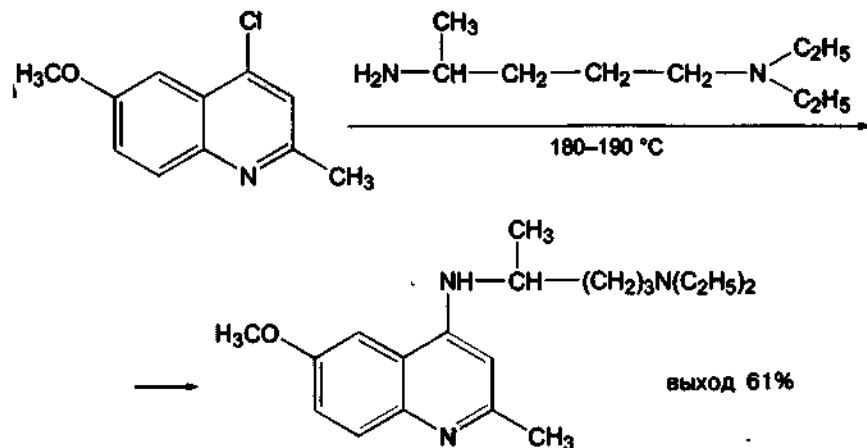
Условия проведения реакции в активированных соединениях зависят от степени активации галогена:



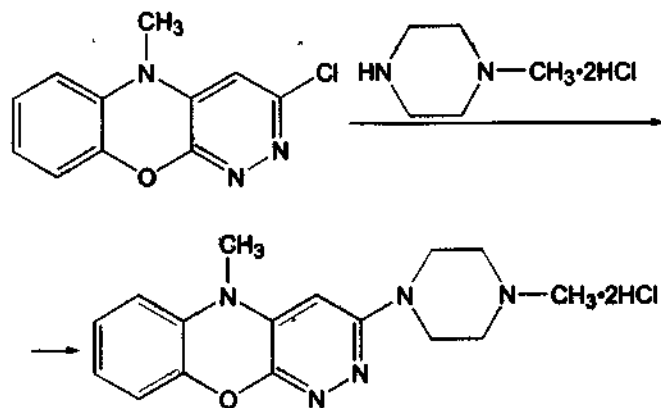
3-хлор-6-(*n*-аминбензолсульфаниамидо)-пиридазин получают из 3,6-дихлорпиридазина. Реакцию ведут в среде циклогексанола с добавкой пиридина и значительного количества поташа (2 моля на 1 моль) при температуре 135–160 °C:



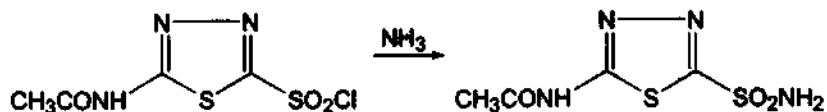
Получение 2-метил-4-(α -метил- δ -диэтиламинобутиламино)-6-метоксихинолина в производстве трихомонацида ведут в более жестких условиях, в этом случае требуется двойной избыток диэтиламино-4-аминопентана и температура 185–190 °C:



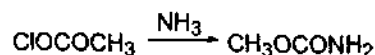
При получении антидепрессанта азафена аминирование ведут дигидрохлоридом *N*-метилпиперазина:



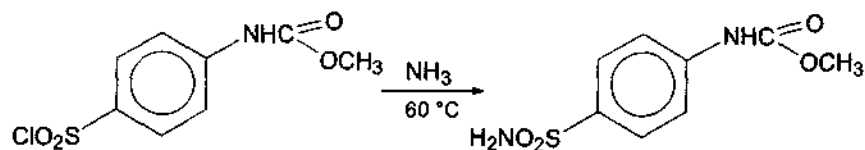
Получение амидов из хлорангидридов кислот идет, как правило, в очень мягких условиях. Так, получение диакарба проводят при температуре 3–4 °C действием охлажденного раствора аммиака на соответствующий сульфохлорид:



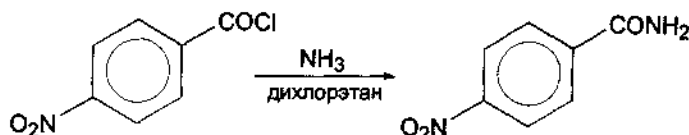
Аналогичные реакции имеют место при получении метилуретана:



стрептоцида:



в производстве азидина:



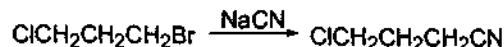
и др. препаратов.

6.1.5. Замена атома галогена на $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_3\text{Na}$

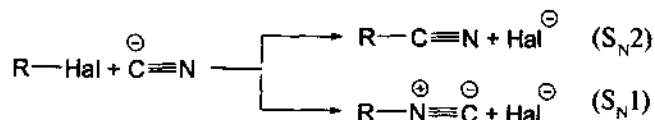
Замена галогена на CN -группу является относительно простым способом удлинения углеродной цепи. Этот способ, однако, неприменим для пространственно затрудненных субстратов.

Первичные галогениды, а также бензил- и аллилгалогениды дают хорошие выходы нитрилов. В случае вторичных алкилгалогенидов выходы средние. С третичными галогенидами реакция не идет, так как в этих условиях проходит реакция не замещения, а элиминирования. Для проведения синтеза пригодны многие растворители, но наилучшие результаты достигаются в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Реакционная способность алкилгалогенидов увеличивается в ряду $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, что позволяет проводить реакцию избирательно:

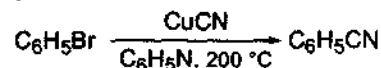


Поскольку цианид-ион является амбидентным ионом, реакция может идти по двум направлениям — с образованием нитрилов и изонитрилов:



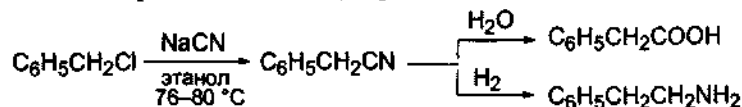
В случае первичных алифатических галогенидов и бензилгалогенидов в спиртах и водно-спиртовых смесях нежелательная примесь изонитрилов не образуется или образуется в очень малых количествах (легко обнаруживается по крайне неприятному запаху).

В случае ароматических галогензамещенных реакцию следует вести в апротонных растворителях. Галогенбензолы могут также превращаться в соответствующие фенилцианиды при нагревании до 200°C с цианидом меди (I) в растворе пиридина:



Реакционноспособные алкилгалогениды переводят в нитрилы кипячением галогенида и цианида натрия в сухом ацетоне с добавлением небольшого количества (0,05 моля на 1 моль субстрата) иодида натрия. Для инертных галогенидов в качестве растворителя используют 70–90% спирт или триэтиленгликоль. Правильный выбор растворителя во многом определяет успех реакции. Так, например, алифатические нитрилы можно получать с высоким выходом в ДМСО или ДМФА. Наибольшие примеси изонитрила можно гидролизовать в кислой среде и таким образом отделить от основного продукта, так как нитрилы гидролизуются в значительно более жестких условиях.

Нитрилы являются важными промежуточными продуктами в синтезе многих химико-фармацевтических препаратов, так как легко превращаются в амиды карбоновых кислот, карбоновые кислоты, амины:

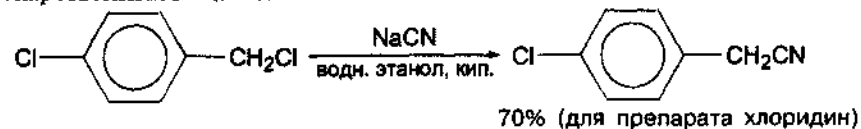


Как сам бензилцианид, так и получающиеся из него фенилуксусная кислота и β -фенилэтиламин широко используются в синтезе биологически активных соединений.

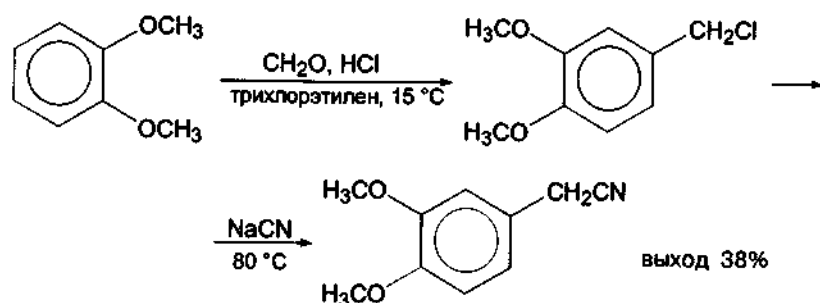
Из монохлоруксусной кислоты можно получить циануксусную кислоту (для синтеза теобромина, теофиллина, кофеина и др.) и используемую во многих синтезах малоновую кислоту:



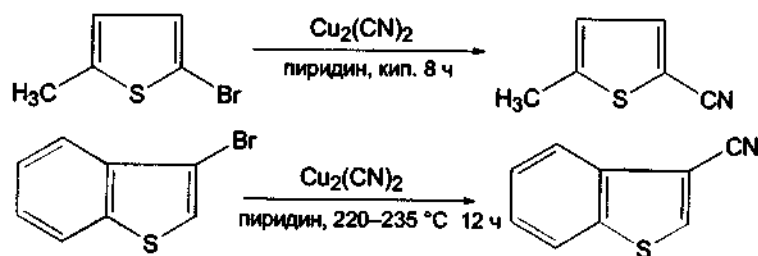
Замещенные бензилцианиды также широко используются для синтеза лекарственных веществ:



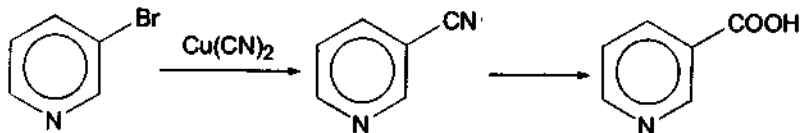
При синтезе папаверина 3,4-диметоксифенилацетонитрил получают так называемым цианметилированием вератрола. Реакция, вероятно, идет как минимум в две стадии: на первой стадии образуется 3,4-диметоксибензилхлорид, который под действием цианида натрия превращается в нитрил:



В ряду пятичленных гетероароматических соединений реакция идет в довольно жестких условиях:



Галоген в пиридиновом ядре достаточно подвижен, что может быть использовано, в частности, при синтезе никотиновой кислоты:

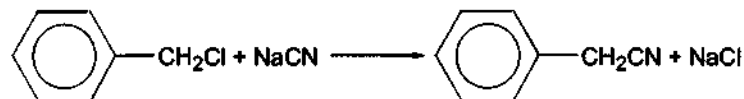


Замещение галогена на цианид-ион — это одна из первых реакций, в которых нашел применение межфазный катализ.

Установлено, что реакция нуклеофильного замещения происходит в органической фазе и эта бимолекулярная стадия определяет скорость всего процесса. Реакция идет быстрее с первичными, чем со вторичными алкилгалогенидами. В случае вторичных алкилгалогенидов с реакцией замещения конкурирует процесс элиминирования.

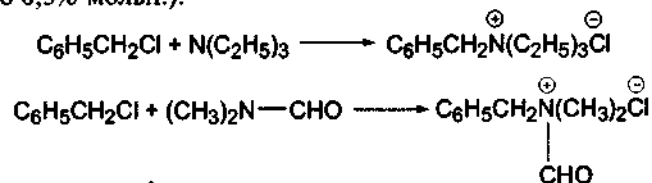
Реакция с цианид-ионом в условиях МФК идет часто даже лучше, чем в диполярных апротонных растворителях. Например, из *втор*-хлороктана в условиях МФК образуется 85–90% продуктов замещения и 10–15% продуктов элиминирования, в то время как в гомогенной среде в диметилсульфоксиде образуется только 70% *втор*-цианооктана. Помимо четвертичных ониевых солей при цианировании в качестве катализаторов успешно применены краун-эфиры и криптаты.

Преимущества проведения реакции цианирования в условиях МФК хорошо иллюстрируются на примере производства цианистого бензила, важного полупродукта в синтезе целого ряда лекарственных препаратов.



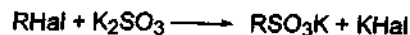
По традиционной технологии указанную реакцию проводили в 75% водном этаноле при $76-78^\circ\text{C}$. Выход цианистого бензила составлял 77–79% (в расчете на хлористый бензил). Помимо основного продукта в реакции образовывались примеси бензиламина, бензилового спирта, бензилового эфира, фенилуксусной кислоты и других веществ, что затрудняло отделение и очистку целевого продукта.

Проведение процесса цианирования хлористого бензила в двухфазной системе $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ — водный раствор NaCN позволило увеличить выход продукта реакции до 95–96%. В качестве катализаторов процесса в настоящее время используют бензилтриэтиламмоний хлорид или бензилдиметилформиламмоний хлорид, которые образуются непосредственно в реакционной массе, при добавлении триэтиламина или диметилформамида (около 0,5% мольн.):

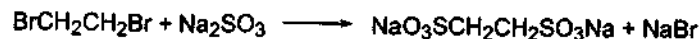


В двухфазной системе в мягких условиях проведено цианирование ряда арилгалогенидов. Однако для этих соединений наряду с межфазными катализаторами (четвертичными аммониевыми солями и краун-эфирами) требуется вводить сокатализаторы. В качестве последних используются комплексы никеля и солей палладия с арил- или алкилфосфинами.

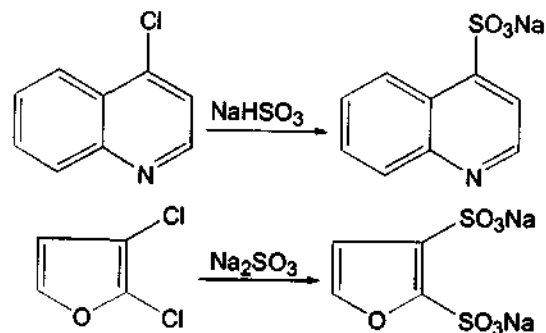
Важной реакцией, используемой при синтезе лекарственных веществ, является реакция между сульфитом щелочного металла и органическим галогенидом (реакция Штреккера):



Например:



Выходы сульфокислот составляют 70–90% при использовании первичных алкилгалогенидов и 20–25% для вторичных. Третичные алкилгалогениды превращаются в олефины. В реакцию вступают также галогензамещенные кислоты, спирты, кетоны и ароматические соединения с подвижным галогеном:

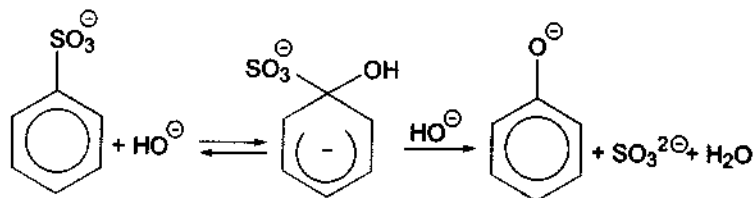


6.2. Нуклеофильное замещение сульфогруппы

6.2.1. Общие сведения о процессе

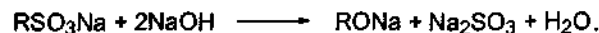
Нуклеофильное вытеснение сульфогруппы является важнейшим способом синтеза гидрокси- и аминосоединений в ароматическом ряду. Особенно часто эта реакция используется для промышленного получения гидроксисоединений. Поскольку процесс обычно проводят при взаимодействии со щелочью при высокой температуре, то он известен также под названием реакции щелочного плавления.

Реакция идет в соответствии со схемой:



В зависимости от соотношения констант скоростей первой и второй стадий процесса реакция идет по второму (первый по гидроксилу) или третьему (второй по гидроксилу) порядку. Энергия активации велика и составляет 145–200 кДж/моль при 300–340 °С.

Обычно для щелочного плавления применяют растворы сульфокислот или их пасты, получающиеся при выделении солей сульфокислот. В качестве щелочи обычно используют едкий натр. Едкое кали как более дорогое сырье используют лишь в тех случаях, когда едкий натр оказывается недостаточно реакционноспособным. В некоторых случаях используют смесь едкого натра и едкого кали. Такая смесь имеет более низкую температуру плавления, чем каждая из взятых щелочей. Взаимодействие протекает по уравнению:



Наличие в технической щелочи значительных примесей минеральных солей приводит к образованию в плаве комков, затрудняющих перемешивание и значительно ухудшающих качество продукта вследствие местных перегревов реакционной массы. Содержание в щелочи минеральных солей поэтому не должно превышать 10%. Примесь хлората натрия в щелочи недопустима, так как она может вызывать возгорание плава.

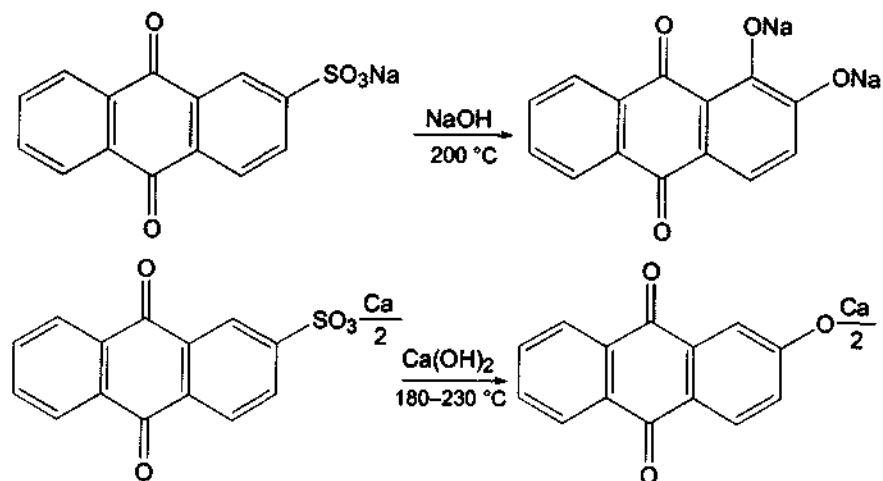
Щелочное плавление в промышленности осуществляется тремя способами:

1. Открытое щелочное плавление, т. е. сплавление пасты натриевой или калиевой соли сульфокислоты со щелочью или ее концентрированным раствором при атмосферном давлении.

2. Автоклавное щелочное плавление проводится под давлением в автоклавах. В этом случае используют водные растворы солей сульфокислот. Метод применяется в тех случаях, когда нужно заместить гидроксильной группой лишь одну из нескольких сульфогрупп, имеющих в молекуле исходного соединения. Этот метод используют также при щелочном плавлении аминосульфокислот, так как при проведении этого процесса открытым способом аминогруппа также замещается гидроксигруппой. Практически на каждый моль сульфосоли загружают не 2, а от 2,1 до 3,5 молей щелочи.

3. Автоклавное щелочное плавление с известью. Этот способ используется главным образом при щелочном плавлении сульфокислот антрахинона и в других аналогичных случаях, когда обычные методы приводят к введению в ароматическое ядро двух *орто*-расположенных гидроксигрупп.

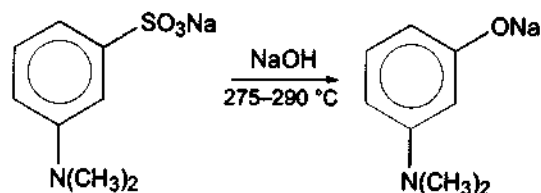
Реакцию проводят в присутствии KNO_3 (так называемый окислительный плав) и 200 °С.



Важнейшими параметрами, определяющими результат щелочного плавления, являются температура ведения реакции и концентрация щелочи. Едкий натр — не только реагент, но и среда, в которой протекает превращение. Поэтому во многих случаях используется значительный избыток щелочи. Едкий натр плавится при температуре 327,5 °С. Чтобы обеспечить подвижность плава при более низких температурах, используют концентрированные растворы щелочи (40–42% раствор или 70–73% раствор, упаренный до 80–85%) или же добавляют в щелочь небольшое количество воды. Так, едкий натр, содержащий 10% воды, плавится при температуре 270–290 °С. В процессе плавки вода испаряется и температура реакционной массы поднимается.

Сульфокислоты бензольного ряда обменивают сульфогруппу на гидроксил в жестких условиях, при температуре 300–340 °С. Таким образом получают фенол и резорцин.

При синтезе прозерина щелочное плавление натриевой соли *m*-диметиланилинсульфокислоты проводят при 275–290 °С.



Активированная сульфогруппа обменивается на гидроксигруппу в более мягких условиях. При наличии в молекуле нескольких сульфогрупп

можно подобрать температуру процесса и концентрацию щелочи таким образом, что замещаться будет только наиболее активированная сульфогруппа. Электронодонорные заместители в *o*- и *m*-положениях к сульфогруппе будут затруднять реакцию щелочного плавления, а электроноакцепторные — облегчать.

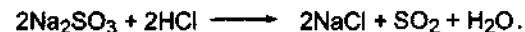
Нитросульфокислоты и хлорсульфокислоты ароматического ряда в реакциях щелочного плавления не используют вследствие образования значительного количества побочных продуктов.

Обработка готового щелочного плава включает нейтрализацию избыточной щелочи, отделение сульфита, выделение и очистку гидроксисоединений.

Готовый щелочной плав разбавляют водой. Эту операцию называют гашением щелочного плава. Для выделения сульфита натрия в твердом состоянии полученную массу нагревают до 80–90 °С, а затем отфильтровывают и промывают на фильтре выпавший сульфит. Гидроксисоединение выделяют при подкислении щелочных маточников. Таким методом пользуются, например, при получении фенола и 2-нафтола.

В тех случаях, когда сульфит отделяют в виде раствора, плав разбавляют большим количеством воды, достаточным для его полного растворения. Избыток щелочи нейтрализуют кислотой. Нейтрализацию ведут до полного выделения гидроксисоединения, которое отделяют от раствора сульфита отстаиванием или фильтрацией.

В некоторых случаях более выгодным оказывается проводить разложение сульфита кислотой:



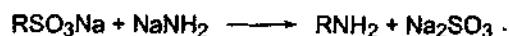
Для полного удаления сернистого газа из реакционной массы процесс проводят при 80–100 °С и хорошем перемешивании. Выделяющийся сернистый газ поглощают раствором щелочи таким образом, чтобы получить сульфит натрия, который используется в качестве сырья во многих производствах.

Аппаратура в процессах щелочного плавления работает в очень тяжелых условиях. Установлено, что расплавленные щелочи в присутствии органических веществ агрессивно действуют на черные металлы. Металл покрывается мельчайшими трещинами межкристаллитной коррозии и становится хрупким. По механическим свойствам и коррозионной стойкости в среде концентрированных щелочей при высокой температуре лучшим металлом является никель. Однако из чистого никеля аппаратуру делают редко, так как она получается слишком дорогой. Обычно котлы для щелочного плавления изготавливают из легированного чугуна или

легированной стали, содержащей никель, хром и молибден в качестве легирующих присадок. Однако даже при использовании легированных чугунов срок службы плавильных котлов не превышает 2–3 лет. Вследствие необходимости поддержания высокой температуры обогрев плавильных котлов обычно ведется топочными газами. В районах с дешевой электроэнергией можно использовать также электрообогрев. Для предотвращения пригорания щелочного плава при подвижных плавах используют пропеллерные мешалки, а при вязких — якорные. Для щелочной плавки под давлением применяются обычные автоклавы.

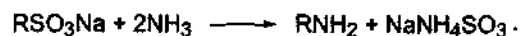
Гашение плава проводят в стальных котлах с рамными или лопастными мешалками. Аппараты для подкисления разбавленного плава обязательно должны быть защищены от кислотной коррозии — футерованы или оцинкованы.

Замещение сульфогруппы аминогруппой протекает при сплавлении натриевой соли сульфокислоты с амидом натрия:

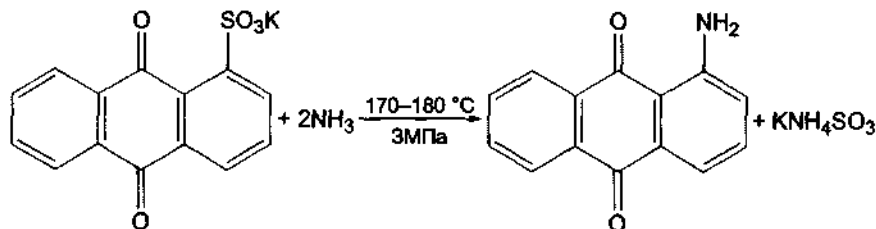


Большого практического применения эта реакция не получила.

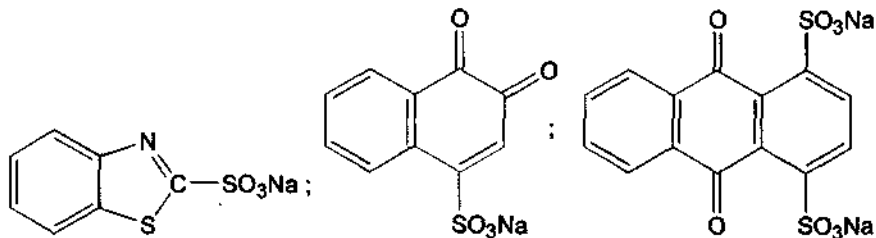
Замена активированной сульфогруппы может быть проведена при обработке водным раствором аммиака под давлением:



Примером может служить промышленное получение аминокантрахинонов из соответствующих сульфокислот:

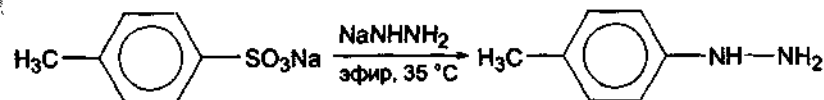


В тех случаях, когда сульфогруппа обладает особенно высокой нуклеофильной подвижностью, например:

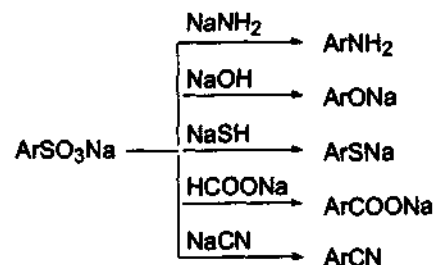


Взаимодействие с аммиаком проходит при комнатной температуре и атмосферном давлении.

При взаимодействии с гидразидом натрия сульфогруппа в мягких условиях может быть замещена на гидразо-группу:

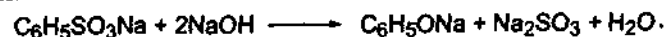


Так же как и атом галогена, сульфогруппа может быть замещена не только гидроксильной или аминогруппой, но и другими нуклеофилами. При нагревании до 200–300 °С щелочные соли аренсульфокислот могут быть превращены в амины, фенолы, тиолы, карбоновые кислоты или нитрилы:



6.2.2. Примеры осуществления нуклеофильной замены сульфогруппы в промышленности

Производство фенола. Одним из промышленных методов производства фенола является щелочное плавление натриевой соли бензолсульфокислоты:



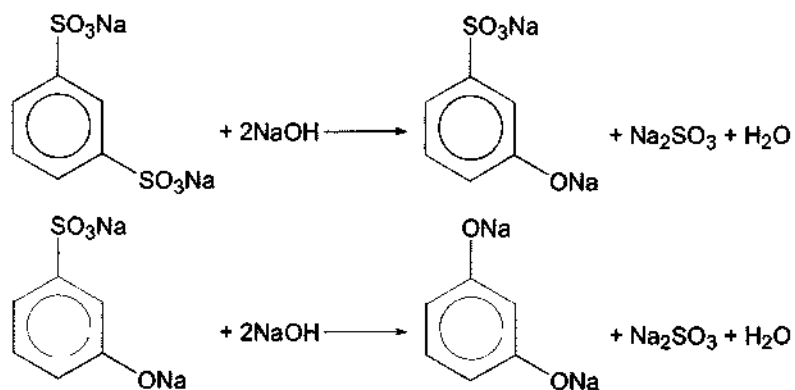
При выдержке 30 мин и 15% избытке щелочи оптимальная температура этого процесса 320–330 °С. В случае применения едкого кали температура щелочного плавления 280–285 °С, а при использовании смеси 80% NaOH и 20% KOH — 300 °С. Выход фенола составляет около 96%.

В реактор загружают 70–75% раствор щелочи и упаривают его до концентрации щелочи 80–85% в плавильных котлах. Из стальных мерников в котел постепенно вводят раствор бензолсульфоната. Реакционная вода, образующаяся в процессе плавления, испаряется с некоторым количеством фенола (1–1,5% общего количества). Пары воды, содержащие фенол,

конденсируются в скрубберах, орошаемых водой, и образующийся конденсат передают на выделение фенола. По окончании операции щелочной плавы сливают в наполненный водой стальной гаситель, снабженный мешалкой. Пары воды, выделяющиеся из гасителя, содержат часть фенола. Их конденсируют и конденсат присоединяют к фенольным водам. Выход фенола на стадии плавления — 96% от теоретического. При улавливании фенола из паров, выделяющихся в плавильном котле, выход на стадии плавления можно повысить до 97–98%.

Выход на стадии гашения 99% от теоретического. При улавливании фенола из паров, выделяющихся из гасителя, выход может достигать 99,5–99,8%.

Производство резорцина. Щелочное плавление сухих *m*-дисульфата бензола и едкого натра проводят в стальном литом котле емкостью около 1 м³. Котел снабжен мощной (64 кВт) лопастной мешалкой, укрепленной в подпятнике и вращающейся со скоростью 20 об/мин. Выгрузка плавы производится через широкое выгрузочное отверстие в днище котла. Обогрев котла электрический. Особая трудность аппаратного оформления процесса получения резорцина связана с тем, что в процессе щелочного плавления несколько раз меняется консистенция реакционной массы. Загружаемая в аппарат порошкообразная смесь при 210–220 °С превращается в вязкую пластичную массу, которая разжижается при температуре выше 220 °С; при температуре 290 °С масса снова густеет и снова превращается в порошкообразный твердый продукт, который при 310 °С превращается в тестообразную массу, а при 340 °С — затвердевает. Эти изменения вязкости реакционной массы обусловлены протеканием процесса в несколько стадий. Вначале замещается одна сульфогруппа и из реакционной массы отгоняется вода, а затем происходит замещение второй сульфогруппы и отгонка образовавшейся воды:



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

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

Во многих случаях процессы нуклеофильного замещения галогена (особенно при замене на —ОН, —OR, —NH₂, —NHR-группы) проводят при температурах более высоких, чем температура кипения реагентов или среды. Поэтому в тех случаях, когда реакцию проводят в жидкой фазе, приходится использовать автоклавы или другие аппараты для проведения процессов под давлением.

Установка и эксплуатация автоклавов, а также проектирование и эксплуатация автоклавных отделений должны проводиться в соответствии с требованиями «Правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением».

При этом необходимо установить безопасный режим работы автоклава, в том числе допустимые скорости повышения и снижения температуры и давления.

Аппараты для проведения технологических процессов с применением сильнодействующих и ядовитых веществ (цианиды, метиловый спирт и т. д.) должны размещаться в боксах, укрытиях, камерах, оборудованных местными отсосами и необходимыми устройствами по предупреждению распространения вредностей или в отдельных изолированных помещениях.

К работе с метанолом допускаются лишь лица, прошедшие специальный инструктаж. При работе с метанолом необходимо руководствоваться «Правилами по перевозке, хранению и применению метанола», а также «Правилами безопасности для производства медицинской промышленности». Получение метанола со склада, хранение и расходование его проводятся под строжайшим контролем ответственных лиц, так как метанол является сильным ядом. Запрещается совместное хранение (в одном складе) метанола с этиловым спиртом. Все оборудование, в котором происхо-

для процессов с применением метанола, должно быть герметизировано и снабжено отсосами. Лабораторные работы с применением метанола могут проводиться только в вытяжных шкафах. Для работы в заводских цеховых лабораториях метанол может выписываться в размере суточной потребности, остаток должен сдаваться на склад или храниться в опечатанном шкафу.

Применение метанола допускается лишь в тех случаях, когда он не может быть заменен менее токсичным веществом.

Во многом аналогичные правила установлены для работы с цианистыми соединениями и соединениями мышьяка.

Соответствующие отделения должны иметь поглотительные установки для обезвреживания токсичных выделений, средства для контроля за состоянием воздушной среды, индивидуальные средства защиты и т. д.

В отделениях цианирования не допускается устройство заглубленных аппаратов и приемков.

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

В помещении цианирования должны находиться не менее двух человек — аппаратчик и мастер — для наблюдения за процессом и оказания необходимой помощи в случае аварии.

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

Необходимо помнить, что 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.

Многие фенолы и амины являются сильными нервными и кровяными ядами.

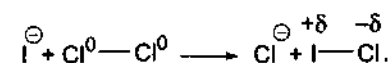
ГЛАВА 7

МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

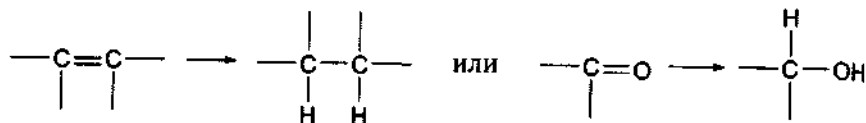
Любой химический синтез, особенно сложных органических соединений, требует применения на каждой стадии наиболее целесообразного метода при одновременном выборе оптимальных для рассматриваемого конкретного случая условий проведения реакции с учетом стабильности субстрата, возможных побочных реакций, способов выделения и очистки целевых продуктов и т. п. Рассматриваемая в этой главе группа процессов относится к методам изменения (в главе 6 была замена, здесь — изменение) групп атомов и связей между ними.

Восстановление и окисление являются неразрывно связанными процессами. Очевидно, что если одно из веществ, участвующих в реакции, восстанавливается, то другое окисляется. Поэтому отнесение одних реакций к реакциям окисления, а других — к реакциям восстановления является чисто условным, связанным с технической направленностью реакции, с тем, какое вещество является в данном случае целевым продуктом.

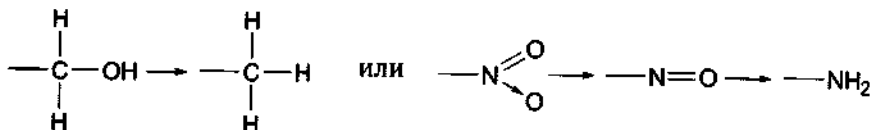
Восстановлением называют процесс, в результате которого атом или группа атомов приобретают электроны. Наоборот, окисление заключается в потере электронов. Однако в ходе многих реакций, рассматриваемых как окисление или восстановление, не происходит отнятия электрона у другого атома или отдача его другому атому, а лишь образуется новая связь между атомами и изменяется полярность этой связи. В данном случае речь идет об изменении плотности электронного облака, окружающего рассматриваемую группировку атомов. Эта электронная плотность при восстановлении увеличивается, а при окислении уменьшается. Примером может служить реакция между ионом иода и молекулой хлора:



В органических соединениях наряду с изменением числа электронов, которыми обладает данный атом, обычно изменяется и состав молекулы. Например, при восстановлении двойной связи молекула приобретает два атома водорода:



а при восстановлении спиртов или нитросоединений молекула теряет атом кислорода:



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

Рассмотрение процессов восстановления по классам органических соединений в данном случае нецелесообразно, т. к. при таком изложении потеряется специфичность метода, которая зависит прежде всего от восстановителя и условий проведения реакции.

7.1. Химические методы

Наиболее разнообразную группу реакций восстановления занимают химические методы. Восстановителями обычно служат неорганические соединения. Особенно часто в качестве восстановителей используются металлы и их соли.

7.1.1. Восстановление металлами и солями металлов

7.1.1.1. Восстановление натрием

Известны три метода восстановления натрием: восстановление амальгамой натрия, восстановлением натрием и спиртом, восстановление растворами натрия в жидком аммиаке.

Восстановление амальгамой натрия. Высокая реакционная способность натрия не позволяет применять его в водной среде, однако натрий в виде амальгамы (т.е. в виде раствора в ртути) реагирует с водой значительно медленнее, что позволяет использовать амальгаму натрия в качестве восстановителя.

Было бы неправильно рассматривать амальгаму натрия только как раствор натрия в ртути. Ртуть образует со щелочными и щелочноземельными металлами интерметаллические соединения — меркуриды (например, NaHg_2 , KHg_2 , MgHg).

Следует обратить внимание на то, что амальгама, содержащая меньше 25% натрия, является жидкой при комнатной температуре. При более высокой концентрации натрия амальгама при комнатной температуре становится твердой и ее можно измельчать механически. Процесс растворения натрия в ртути ведут под слоем толуола и в атмосфере азота, чтобы предохранить теплую амальгаму от воздействия кислорода воздуха. Следует отметить, что процесс растворения натрия в ртути является экзотермичным. Обычно получение амальгамы проводят при 40–50 °С, получая таким образом 2–3% амальгаму.

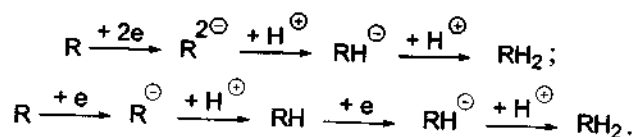
Отвод тепла реакции вызывает определенные трудности, т. к. использование воды в качестве хладагента исключено.

Наиболее чистую амальгаму получают электролитическим методом. При этом ртуть служит катодом, а платиновый анод помещают в раствор натриевой соли (обычно хлорида или бикарбоната натрия). Таким способом получают жидкую чистую и однородную амальгаму, содержащую до 0,5% натрия.

Восстановление проводят в водной или спиртовой среде. Органическое соединение может находиться в растворе или в виде суспензии. В некоторых случаях применяют эмульгирующие средства или органические растворители, смешивающиеся с водой и спиртом. К смеси постепенно добавляют амальгаму в количестве, на 25–40% превышающем теоретическое. Об окончании процесса судят по полному разложению амальгамы и выделению ртути, которую отделяют декантацией и промывают водой или спиртом. Скорость, а иногда и состав продуктов восстановления зависят от величины pH. Амальгама натрия оказывает значительно более сильное восстанавливающее действие в щелочных средах. Точный и непрерывный контроль значения pH осуществляют потенциометрически. Величину pH регулируют пропусканием CO_2 .

Общепринятым считается ионный механизм восстановления амальгамой натрия. Первой стадией реакции является присоединение одного или двух электронов к молекуле восстанавливаемого соединения, которое

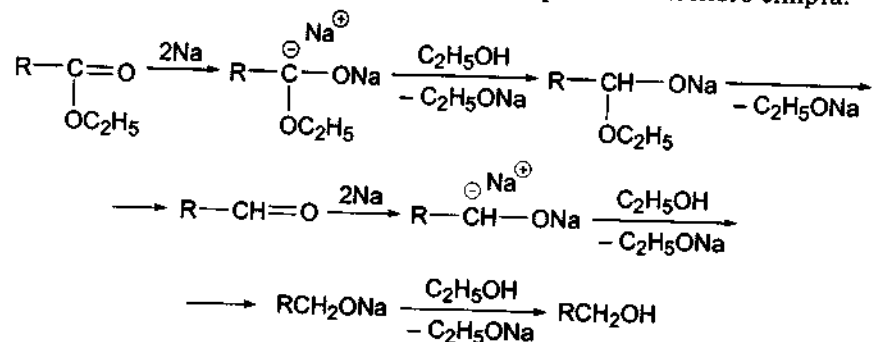
происходит в адсорбционном слое на поверхности металла. Затем образующиеся анионы соединяются с протонами:



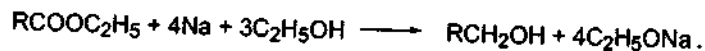
Следует подчеркнуть, что изолированные этиленовые связи не восстанавливаются амальгамой натрия, сопряженные же двойные связи легко поддаются восстановлению. Ароматические соединения бензольного ряда восстанавливаются амальгамой лишь в отдельных случаях. Ароматические полициклические углеводороды легко восстанавливаются до ди- или тетрагидропроизводных. Легкость восстановления возрастает в следующем порядке: дифенил, трифенил, нафталин, фенантрен, антрацен. Очень легко восстанавливается амальгамой натрия карбонильная группа в альдегидах и кетонах. Восстановление в этих случаях обычно идет до соответствующих спиртов.

Гидроксильные и карбоксильные группы устойчивы к действию амальгамы. Нитро- и другие азотсодержащие группы легко восстанавливаются амальгамой натрия, но практического значения этот метод не получил вследствие наличия более доступных восстановителей.

Восстановление натрием со спиртом. Этим методом, названным по имени его изобретателей методом Буво и Блана, восстанавливают сложные эфиры карбоновых кислот до соответствующих спиртов. Восстановление ведут металлическим натрием и спиртом в среде абсолютного спирта:



Суммарное уравнение реакции имеет вид:

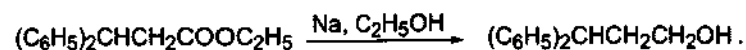


Метод Буво и Блана имеет большое значение для получения высших алифатических спиртов, синтез которых другим путем осуществить трудно.

многосоставных кислот при этом восстанавливаются только этерифицированные карбоксильные группы.

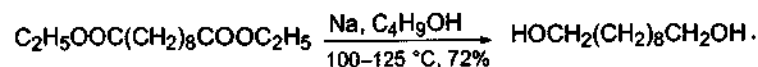
Методика восстановления сложных эфиров по Буво и Блану сводится к следующему.

К кипящей смеси сложного эфира и пятикратного количества абсолютного спирта (обязателен хорошо действующий обратный холодильник) добавляют кусочки металлического натрия, взятого в небольшом избытке. После загрузки всего натрия и необходимой выдержки реакционную массу выливают в воду для разложения образовавшихся алкоголятов. Спирт отгоняют, а продукты реакции извлекают экстракцией. Тепловой эффект реакции очень высок (520 кДж/моль), а потому отвод тепла является важной технической проблемой. В ряде случаев целесообразно изменение порядка загрузки реагентов, а именно прибавление спиртового раствора эфира к натрию. В качестве примера можно привести восстановление этилового эфира дифенилпропионовой кислоты в производстве дифрила:



Такой порядок загрузки 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.

Этиловый спирт можно заменить высшими спиртами, включая амиловый. Это позволяет поднять температуру процесса и облегчает задачу охлаждения реакционной массы. Таким образом восстанавливают диэтиловый эфир себаценовой кислоты:

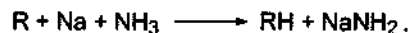


Диэтиловый эфир себаценовой кислоты растворяют в безводном бутиловом спирте, затем при 70 °С и энергичном перемешивании добавляют в несколько приемов натрий. Температуру поднимают до 100–125 °С. Выход продукта 72%.

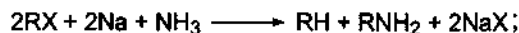
Выход целевых продуктов при восстановлении по Буво–Блану, как правило, не превышает 80%. Потери обусловлены непосредственной реакцией между натрием и спиртом. Выделяющийся водород неактивен, а образующиеся алкоголяты вызывают гидролиз сложного эфира и образование высококипящих побочных продуктов.

Восстановление натрием в жидком аммиаке. Жидкий аммиак и низшие алифатические амины обладают способностью растворять щелочные металлы. Аммиак может реагировать с натрием с образованием амида, но в

отсутствие катализаторов и при наличии соединений, способных восстанавливаться, этот процесс практического значения не имеет. Хорошая растворимость щелочных металлов (этот метод может быть применен также к калию и литию) в аммиаке позволяет работать в широком интервале концентраций. Низкая степень диссоциации аммиака делает возможным восстановление соединений, которые гидролизуются в воде. Схематически реакцию можно изобразить:



При восстановлении раствором натрия или других металлов в жидком аммиаке необходимо иметь в виду, что температура кипения аммиака очень низка ($-33,5^\circ\text{C}$). Поэтому для ведения процесса необходима специальная аппаратура. При повышенных температурах реакция должна проводиться в автоклаве. Для достижения гомогенности смеси необходимо энергичное перемешивание. Эфиры реагируют с раствором натрия быстрее и с большим выходом, чем по методу Буво и Блана. Галогенпроизводные легко реагируют с раствором натрия в аммиаке. Реакция идет в двух направлениях:



Соединения ацетиленового ряда восстанавливаются по этому методу до олефинов и образующиеся продукты имеют исключительно *транс*-конфигурацию. Моноалкилацетилены в обычных условиях не восстанавливаются. Благодаря этому возможно избирательное восстановление одной из двух тройных связей, если одна из них находится на конце цепи.

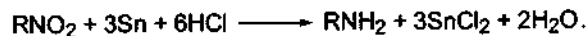
7.1.1.2. Восстановление оловом и его солями

Восстановление оловом и его хлоридом — простой и давно известный способ, нашедший широкое применение в лабораторной практике. Особенно удобен он для превращения ароматических нитросоединений в амины, которые находят широкое применение в качестве промежуточных соединений при синтезе фармацевтических препаратов. Большого промышленного применения этот метод не нашел по чисто экономическим соображениям.

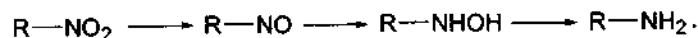
Восстановление оловом. Методика восстановления нитросоединений оловом проста. К раствору или суспензии нитросоединения в концентрированной соляной кислоте, взятой в небольшом избытке, прибавляют порциями гранулированное олово. Реакцию начинают, осторожно нагре-

вая на водяной бане реакционную смесь после загрузки первой порции олова. Если загрузить много олова, реакция начнется слишком бурно и потребуются быстрое охлаждение реакционной массы для предотвращения ее выброса. Реакцию, как правило, ведут поддерживая спокойное кипение реакционной массы (обратный холодильник) до получения прозрачного раствора. Затем быстро фильтруют горячий раствор от непрореагировавшего олова через фильтр, устойчивый к действию соляной кислоты. Фильтрат, содержащий амин в виде комплексной соли с хлоридами олова, подщелачивают аммиаком или щелочью. Если продукт реакции перегоняется с водяным паром, то его отгоняют прямо из реакционной массы. В других случаях амин экстрагируют подходящим растворителем.

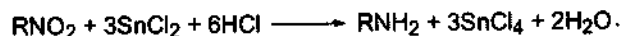
Восстановление нитросоединения оловом можно описать уравнением:



Восстановление протекает ступенчато через ряд промежуточных соединений:



Образующийся первоначально хлорид олова (II) может вступать во взаимодействие с нитросоединениями в качестве восстановителя:



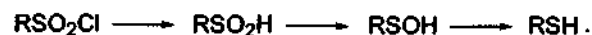
Восстановление хлоридом олова. Хлорид олова (II) оказывает более сильное и специфическое восстанавливающее действие, чем металлическое олово и часто дает лучшие результаты. Хлорид олова восстанавливает до аминов также азосоединения:



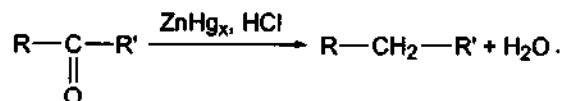
Характерной особенностью хлорида олова является его растворимость в воде и в этиловом спирте, что позволяет вести восстановление в гомогенной среде. Благодаря этому хлорид олова восстанавливает быстро и с хорошими выходами и при низких температурах, хотя реакцию можно вести и при температуре кипения. Проведение восстановления хлоридом олова не вызывает особых затруднений и в основном не отличается от методики восстановления оловом. Порядок загрузки реагентов особой роли не играет. Хлорид олова не восстанавливает гетероциклические группировки, благодаря чему его можно использовать для получения аминопроизводных хинолина, ксантона, феноксазина.

Как правило, хлорид олова не восстанавливает галоген в ароматическом ядре, что дает возможность получать галогенариламины из соответствующих нитрогалогенариллов. Важной особенностью хлорида олова (II) явля-

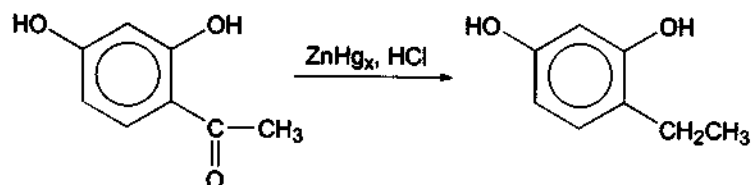
В присутствии кислот цинк восстанавливает хлорангидриды арилсульфокислот до тиофенолов:



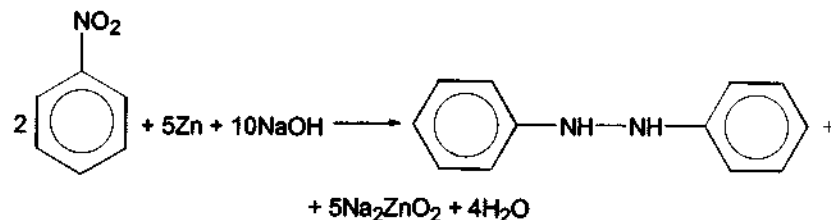
Подобно большинству других восстановителей цинк в кислой среде восстанавливает карбонильные соединения до одно- или двухатомных спиртов. Замещение же кислорода двумя атомами водорода можно осуществить действием амальгамы цинка с соляной кислотой (метод Клемменсена):



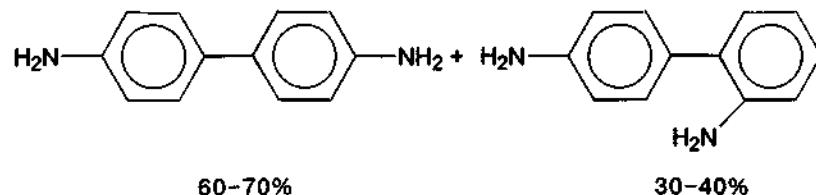
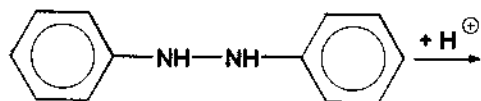
Реакция проходит при нагревании в водно-спиртовых средах, в некоторых случаях в среде уксусной кислоты или в инертных растворителях. В этих условиях восстанавливаются алифатические, ароматические и жирно-ароматические карбонильные соединения. Гидроксильная группа при этом не восстанавливается, что свидетельствует о том, что восстановление СО-группы в этом случае проходит не через стадию образования спирта:



Промышленное значение получило также восстановление цинком в щелочной среде. Конечным продуктом восстановления ароматических нитросоединений цинком в щелочной среде являются гидразосоединения. Процесс может быть выражен общим уравнением:



Помимо собственной значимости гидразосоединения важны тем, что обладают способностью в кислой среде перегруппировываться в соответствующие производные 4,4'-диаминодифенила (бензидина):



Цинк обычно используют в виде цинковой пыли, так как последняя обладает большой удельной поверхностью. Необходимое для восстановления количество цинковой пыли на 10–15% больше теоретически рассчитанного. Образующийся цинкат в условиях реакции гидролизует, давая гидроксид цинка:

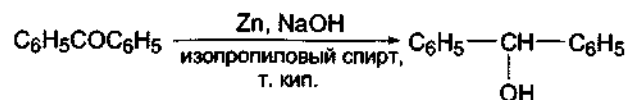


Таким образом, едкий натр в реакции практически не расходуется. Поэтому для проведения восстановления его берут 0,1–0,2 моля на 1 моль нитросоединения. Для успешного проведения восстановления необходимо энергично перемешивать довольно вязкую массу, в которую для уменьшения вязкости иногда добавляют органические растворители. При этом продукты извлекаются из сферы реакции и переходят в раствор, что облегчает их выделение. Высокая концентрация щелочи может привести к образованию амина наряду с гидразосоединением. Однако при недостаточной щелочности процесс идет вяло. Поэтому процесс разделяют на две стадии. Сначала ведут восстановление в концентрированной щелочи, причем цинковую пыль и щелочь строго дозируют. На этой стадии образуются азокси- и азосоединения. Затем образовавшиеся соединения восстанавливают новой порцией цинковой пыли, но уже в разбавленном растворе щелочи. Температура на первой стадии 80–90 °С, а на второй 65–70 °С.

Гидразосоединение выпадает в виде осадка вместе с гидроокисью цинка. Для растворения последней реакционную массу осторожно подкисляют до нейтральной реакции и отделяют гидразосоединение от раствора цинковой соли фильтрованием. Восстановление нитросоединений цинком в щелочной среде проводят в стальных или чугунных аппаратах с якорной мешалкой и рубашкой.

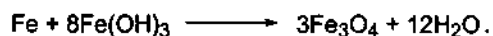
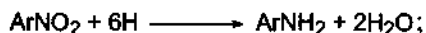
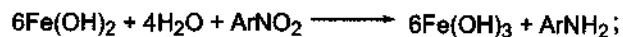
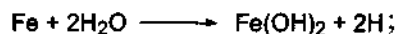
При проведении восстановления цинком в щелочной среде контролируют температуру и рН среды. Образующиеся в процессе восстановления азосоединения имеют интенсивную окраску, а при дальнейшем восстановлении они дают неокрашенные гидразосоединения. Реакцию прекращают сразу после обесцвечивания раствора, так как дальнейшее восстановление может привести к появлению аминов в реакционной массе.

При восстановлении цинком в щелочной среде карбонильных соединений образуются соответствующие спирты:



7.1.1.4. Восстановление железом

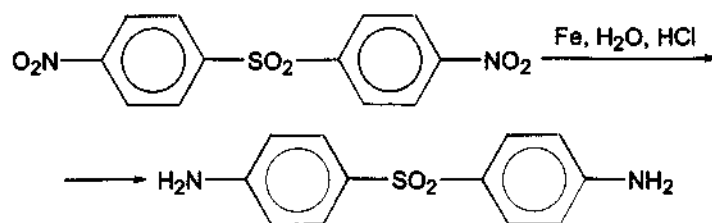
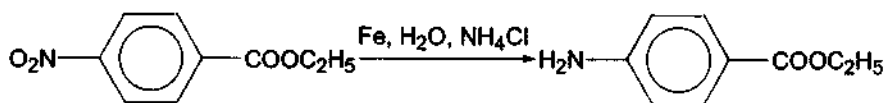
Восстановление ароматических нитросоединений до соответствующих аминов железом (чугунными стружками) в присутствии электролитов является одним из распространенных промышленных методов. Теоретические основы этого процесса были разработаны В.О. Лукашевичем. Он показал, что при восстановлении нитросоединений железом одновременно протекает четыре реакции:



Скорость процесса восстановления лимитируется первой стадией, которая аналогична процессу влажной коррозии железа. В связи с этим (для ускорения процесса влажной коррозии железа) восстановление ведут в среде электролита и для ведения реакции используют не железо, а чугунную стружку.

Природа и концентрация электролита играют большую роль. Наиболее активным электролитом является хлорид аммония, менее активным хлорид железа (II), сульфат аммония, хлорид натрия и т. д. Оптимальная концентрация электролита 3 н. Электролиты вводят в реакционную массу в готовом виде (хлорид аммония) или получают в самом реакторе при протравливании чугунной стружки соляной кислотой.

В химико-фармацевтической промышленности этот метод используют при производстве анестезина, новокаина, дифенилсульфона и ряда других препаратов:



Для восстановления лучше всего использовать стружку серого чугуна, которая является отходом металлообрабатывающих производств. Активность серого чугуна объясняется возникновением в присутствии электролитов гальванических элементов на границе раздела железо-графит. Вследствие зернистого строения серый чугун в процессе восстановления распадается на мелкие частицы, что ведет к ускорению восстановления. Скорость реакции восстановления сильно зависит также от pH среды. При pH > 12 процесс практически прекращается. Как правило, восстановление железом ведут в слабокислой среде.

Чугунная стружка должна быть специально подготовлена для реакции. После измельчения и просева, а также удаления пыли чугунную стружку обезжиривают и протравливают небольшим количеством соляной кислоты, что увеличивает ее активность вследствие образования хлоридов.

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.

Процесс восстановления чугунной стружкой ведут при температуре кипения реакционной массы. Обогрев чаще всего производят острым паром, который не только служит теплоносителем, но также выводит образующийся амин из сферы реакции.

В большинстве случаев нитропродукт постепенно загружают в нагретую до температуры кипения суспензию чугунной стружки в растворе электролита. Каждую следующую порцию вводят лишь после того, как прореагирует предыдущая. В некоторых случаях порядок загрузки может быть изменен.

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. Иногда предварительно выделившийся амин сифонируют после предварительного отстаивания реакционной массы в редукторе. Амины, плохо

перегоняющиеся с водяным паром, экстрагируют из реакционной массы органическими растворителями.

Наряду с несомненными достоинствами, к которым относится простота технологии, дешевизна сырья, высокий выход целевого продукта реакции, процесс восстановления чугунами стружками имеет и ряд недостатков. Как уже говорилось, чугунные стружки являются отходом металлообрабатывающих производств. С развитием технологии металлообработки количество отходов этого производства уменьшается, что приводит к сокращению сырьевой базы для процесса восстановления по этому методу. Условия восстановления в значительной мере зависят от качества чугунной стружки, но поскольку эта стружка поступает с разных предприятий, где она является отходом, качество ее нестабильно. И, наконец, самая тяжелая проблема — это утилизация образующегося шлама. Фильтрация и транспортировка плохо фильтрующегося тяжелого и содержащего абразивные частицы осадка представляет серьезные трудности.

Кроме восстановления чугунами стружками, в промышленности амины получают восстановлением нитросоединений железными опилками в среде соляной или уксусной кислот. Хорошие результаты получают при работе с железом, восстановленным водородом. Восстановление железом ведут при температуре кипения, медленно добавляя нитросоединение к суспензии железа в слабокислой водной или водно-спиртовой среде. В ряде случаев большую роль играет концентрация спирта. Добавление небольшого количества хлорида никеля ускоряет реакцию. Механизм восстановления железом ионный (с. 230).

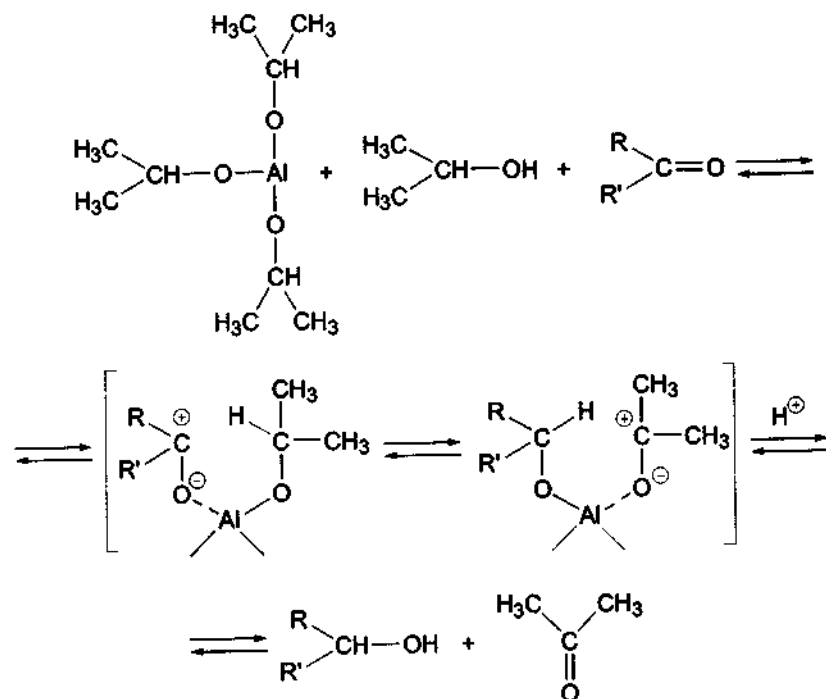
Железо можно применять для восстановления не только нитро-, но и азосоединений и альдегидов. Реакцию ведут в ледяной уксусной кислоте.

При восстановлении соединений, которые наряду с нитрогруппой содержат и другие способные к восстановлению группы, применяют сульфат железа (II) в присутствии аммиака. Этот метод дает хорошие результаты при восстановлении ароматических нитрокарбоновых кислот и нитроальдегидов.

7.1.1.5. Восстановление алкоголятами алюминия (метод Меервейна-Понндорфа-Верлея)

Восстановление карбонильных соединений действием алкоголята алюминия и соответствующего спирта является удобным способом получения гидроксильных соединений. Этот метод очень специфичен для карбонильной группы и практически не затрагивает других функциональных групп и кратных связей. В реакцию вступают ароматические и алифати-

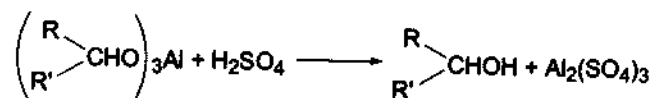
ческие карбонильные соединения. Альдегиды восстанавливаются значительно легче, чем кетоны. Выходы целевых продуктов обычно составляют 80–95%. Схематически реакцию можно изобразить следующим образом:



Процесс является обратимым; обратное превращение используется для окисления спиртов (реакция Оппенауэра).

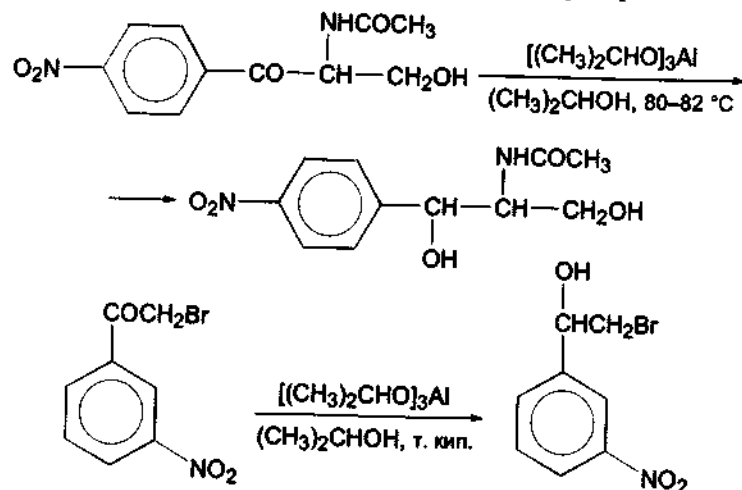
Для восстановления обычно используют изопропилат алюминия в изопропиловом спирте; реже — этилат алюминия в этиловом спирте (для восстановления альдегидов). Алкоголяты выполняют в основном роль катализатора, так как восстановление идет за счет спирта, который окисляется до карбонильного соединения. Образовавшийся алкогольат алюминия может подвергаться алкоголизу под действием растворителя, благодаря чему регенерируется изопропилат алюминия. Однако лучшие результаты получаются при применении алкогольата в количествах, достаточных для полного восстановления, или даже при избытке алкогольата алюминия. Поскольку реакция обратима, то ее ведут с отгонкой низкокипящего продукта (аcetона) по мере его образования.

Целевой продукт (спирт) выделяют, обрабатывая образовавшийся алкогольат алюминия разбавленной серной кислотой:



Продолжительность реакции сильно зависит от природы субстрата. При слишком большой длительности процесса можно поднять температуру реакции, используя растворитель с более высокой температурой кипения (толуол, ксилол). Однако повышение температуры увеличивает скорость побочных реакций в большей степени, чем основной. Значительно ускорить реакцию и увеличить выход целевого продукта можно добавлением к реакционной смеси никеля Ренея или хлорида алюминия.

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



Некоторые альдегиды, как, например, фурфурол, восстанавливаются уже на холоду. Однако обычно процесс проводят при повышенной температуре, что позволяет отгонять низкокипящий компонент и проводить эту обратимую реакцию с высоким выходом.

При длительном процессе восстановления альдегида или при образовании неустойчивых на воздухе продуктов через реакционную массу пропускают азот или водород. Обычно рекомендуется применять небольшой избыток алкоголята алюминия.

7.1.1.6. Восстановление гидридами металлов

Гидриды металлов, особенно алюмогидрид лития (LiAlH_4) и борогидрид лития LiBH_4 или натрия NaBH_4 , обладают сильными восстановитель-

ными свойствами и используются для восстановления полярных групп, имеющих ненасыщенные связи. Алюмогидрид лития успешно применяют для восстановления альдегидов, кетонов, сложных эфиров, карбоновых кислот, их ангидридов, хлорангидридов, амидов, нитрилов, алифатических нитросоединений.

Восстанавливают алюмогидридом лития в безводной среде, как правило, в эфире. Восстановление протекает в мягких условиях и обычно с высокими выходами. Вместо диэтилового эфира в качестве растворителей можно использовать тетрагидрофуран, дибутиловый эфир, морфолин и др. Применение этих растворителей позволяет проводить восстановление при более высокой температуре, чем в диэтиловом эфире. Для увеличения растворимости субстрата эфиры иногда смешивают с бензолом или толуолом. Тщательное обезвоживание растворителей является обязательным условием для работы с алюмогидридом лития. Добавление к алюмогидриду лития эквимолярного количества хлорида алюминия значительно увеличивает его восстанавливающее действие, что, по-видимому, связано с образованием гидроксида алюминия и хлорида лития.

Алюмогидрид лития восстанавливает практически все связи углерод-гетероатом. Двойные связи углерод-углерод алюмогидридом лития обычно не восстанавливаются. Такая селективность восстановления позволяет восстановить функциональные группы в ненасыщенных углеводородах.

Альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, ангидриды и галогенангидриды, эфиры карбоновых кислот восстанавливаются до спиртов; нитро-, нитрозосоединения, нитрилы и амиды — до аминов; галогениды и спирты — до углеводородов. По легкости восстановления субстраты можно расположить в следующем порядке: альдегиды > кетоны > эфиры > ангидриды > кислоты > нитрилы > амиды > нитрогруппы.

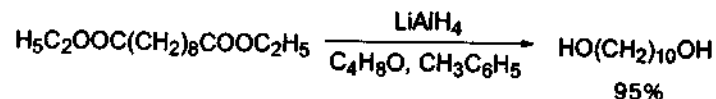
Алюмогидрид лития — комплексное солеобразное соединение, которому приписывают структуру $\text{Li}^+\text{AlH}_4^-$. Длина связи $\text{Al}-\text{H}$ в тетраэдрическом анионе AlH_4^- составляет 1,65 Å.

Алюмогидрид лития — белый мелкокристаллический очень гигроскопичный порошок. Важно избегать контакта алюмогидрида лития с водой, так как это вызывает бурное разложение продукта с выделением немедленно воспламеняющегося водорода.

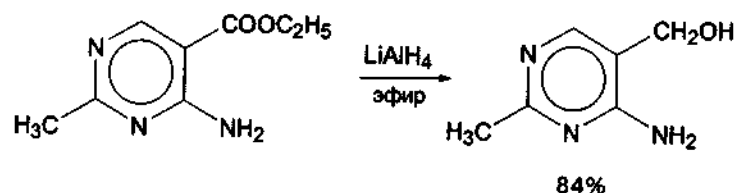
С эфирами алюмогидрид лития образует эфираты $\text{LiAlH}_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ в интервале температур $-60 \dots -25^\circ\text{C}$ и $\text{LiAlH}_4 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ в интервале $(-15) \dots (+40)^\circ\text{C}$, а с тетрагидрофураном — $\text{LiAlH}_4 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ и $\text{LiAlH}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$. Растворение LiAlH_4 в эфирах и других растворителях идет медленно (около суток).

Работа с алюмогидридом лития требует особых мер предосторожности.

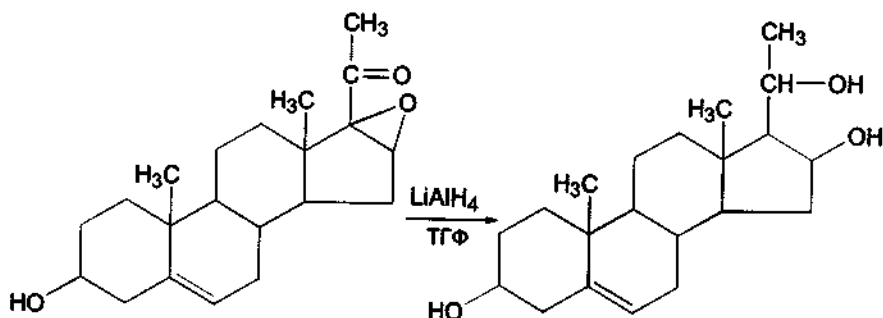
В синтезе противогрибкового препарата декамин 1,10-декандиол целесообразно получать из диэтилового эфира себаценовой кислоты восстановлением алюмогидридом лития в смеси тетрагидрофурана с толуолом:



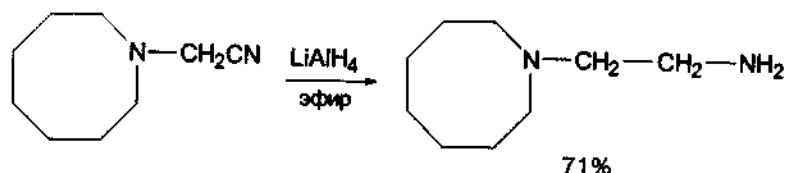
В одном из способов синтеза пириидиновой компоненты витамина В₁:



В синтезе стероидных препаратов:



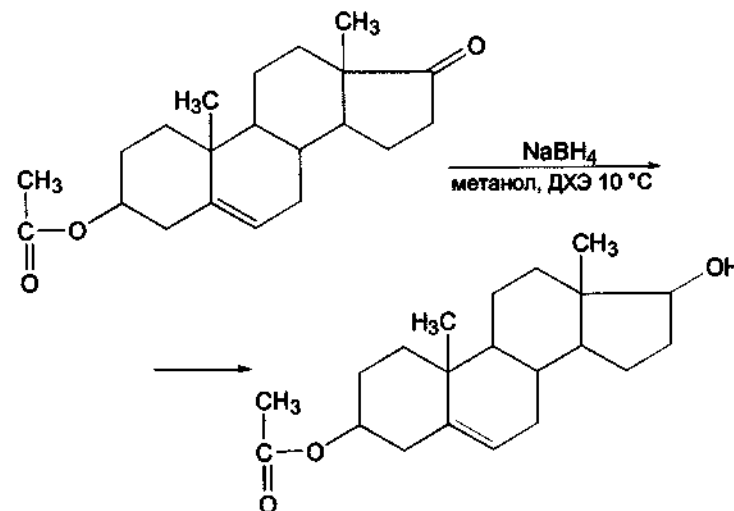
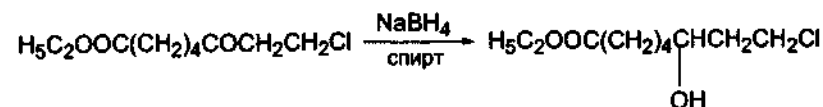
В синтезе октадина:



Борогидрид натрия является удобным восстановителем, так как его можно использовать в таких полярных растворителях, как вода, метанол, пиридин, ацетонитрил. Однако борогидриды применяются реже, чем алюмогидрид лития, из-за своей более низкой реакционной способности. Наиболее употребительные борогидриды натрия и калия обычно восста-

навливают только карбонильные соединения, хлорангидриды кислот и основания Шиффа.

Борогидриды натрия и калия широко используют для избирательного восстановления карбонильных групп в присутствии других функциональных групп и непредельных связей:



(здесь и далее ДХЭ — 1,2-дихлорэтан).

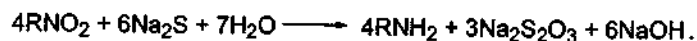
7.1.2. Восстановление соединениями серы

7.1.2.1. Восстановление сульфидами щелочных металлов

Сульфиды щелочных металлов применяются главным образом для восстановления нитросоединений ароматического ряда до аминов. Впервые сульфид для этой цели применил Н.Н. Зинин, получивший анилин при восстановлении нитробензола сульфидом аммония. В промышленной практике чаще применяют сульфид натрия Na_2S , сульфидат натрия NaHS и полисульфиды натрия Na_2S_n ($n = 2, 3, \dots$). В ди- и тринитросоединениях сернистые щелочи избирательно восстанавливают лишь одну нитрогруппу, не затрагивая остальные. В нитроазосоединениях они восстанавливают

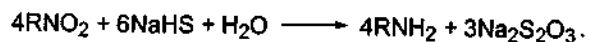
нитрогруппу, не затрагивая азогруппы. В некоторых случаях сернистые щелочи используют и для восстановления моонитросоединений до соответствующих аминов. Сернистые щелочи могут полностью восстановить нитрогруппы и в полинитросоединениях, но в этих случаях реакцию проводят в более жестких условиях, чем при частичном восстановлении. При использовании сернистых щелочей в качестве восстановителей продукт реакции выделяется легче, а технология восстановления проще, чем при использовании чугушной стружки. Значительно меньше в этом случае также и коррозия оборудования. Однако реакции с сернистыми щелочами сопровождаются выделением сероводорода, а утилизация сточных вод, содержащих вредные соединения серы, вызывает серьезные трудности.

При восстановлении нитросоединений сульфидом натрия возрастает щелочность среды:



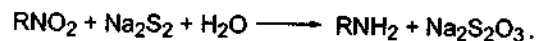
Повышенная щелочность среды благоприятствует образованию азосоединений, что снижает выход целевого продукта и ухудшает его качество. Этот эффект особенно заметен при частичном восстановлении полинитросоединений. Поэтому сульфид натрия используют лишь при восстановлении моонитросоединений до аминов (в частности, при восстановлении *o*- и *m*-нитроанизолов до *o*- и *m*-анизидинов).

Восстановление сульфгидратом (гидросульфидом) натрия в этом отношении значительно удобнее, так как щелочность среды во время реакции не увеличивается:

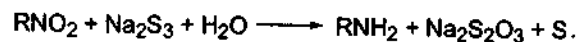


Недостатком этого восстановителя является то, что его приходится приготавливать перед использованием, насыщая водный или спиртовый раствор едкого натра рассчитанным количеством сероводорода.

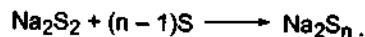
При использовании дисульфида натрия Na_2S_2 реакция протекает по уравнению:



Восстановление трисульфидом Na_2S_3 проходит с выделением серы, освобождение от которой представляет значительные трудности:

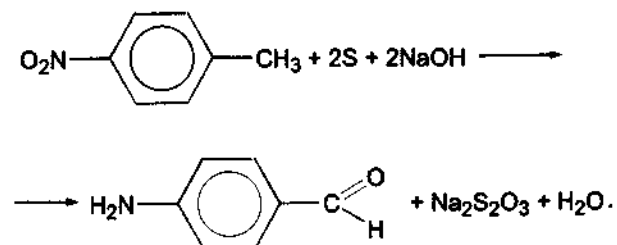


Полисульфиды натрия получают нагреванием раствора Na_2S с рассчитанным количеством серы:



Восстановление сернистыми щелочами проводится следующим образом: к нагретой эмульсии или суспензии нитросоединения в воде постепенно, при сильном перемешивании приливают 15–25% раствор сульфида. При полном восстановлении избыток сульфида должен составлять 20–40% по сравнению с теоретическим количеством, а при частичном восстановлении — не более нескольких процентов. Температура реакционной массы 80–90 °С. В некоторых случаях реакцию проводят при кипении реакционной массы. Длительность восстановления сильно зависит от температуры и обычно составляет несколько часов.

В отдельных случаях (например, восстановление *m*-нитротолуола в производстве солотизона) восстановление нитрогруппы проводят серой в щелочной среде. При этом одновременно проходит окисление метильной группы до альдегидной:

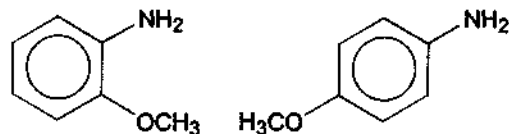


При восстановлении сернистыми щелочами среда не является коррозионной. Поэтому в качестве редутора может быть использован стальной или чугунный аппарат с рубашкой и пропеллерной или турбинной мешалкой. Поскольку процесс проходит при кипении реакционной массы, вследствие разложения сульфидов может выделяться сероводород и реактор должен быть оборудован обратным холодильником и системой улавливания сероводорода.

Твердые нерастворимые амины выделяют при фильтровании реакционной массы на нутч-фильтрах или центрифугах. Жидкие нерастворимые амины отстаивают в делительных воронках. Растворимые амины экстрагируют или высаливают.

Маточники перерабатывают следующим образом: оставшиеся сульфиды окисляют до $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ кислородом воздуха, полученный раствор тиосульфата упаривают и очищают активированным углем, а из полученного горячего концентрированного раствора при охлаждении выделяют технический тиосульфат, который очищают перекристаллизацией.

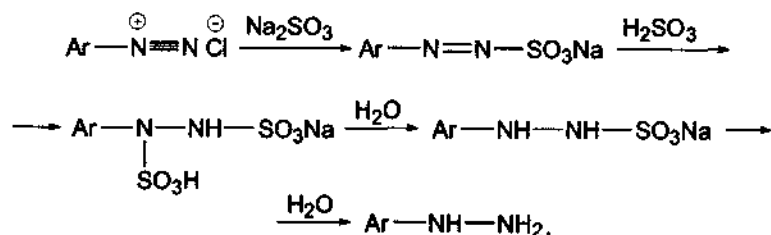
Восстановление ароматических нитросоединений сернистыми щелочами применяется в производствах *o*- и *m*-анизидинов.



o-Анизидин получается и при восстановлении *o*-нитроанизола чугуной стружкой. Однако при этом методе производства возникают значительные трудности при выделении продукта. При экстрагировании *o*-анизидина хлорбензолом раствор плохо отстаивается от суспензии шлама, а потери растворителя достигают 20%. Экстрагирование бензолом дает лучшие результаты, но потери бензола все же велики (14%). При вакуум-отгонке *o*-анизидина из реакционной массы возникают трудности при конструировании перегонного куба, в котором к концу перегонки остается сухой шлам. Все эти трудности отпадают при восстановлении *o*-нитроанизола сернистым натрием или гидросульфидом натрия. Поэтому данный метод применяется на производстве, несмотря на снижение выхода продукта до 86–87%. Этим же методом получают *п*-анизидин, *о*- и *п*-фенетидины, 5-аминосалициловую кислоту (из 5-нитросалициловой кислоты), *м*-нитроанилин (из *м*-динитробензола), аминифенолы (из нитрофенолов), хлораминофенолы, пикраминовую кислоту, 4-нитро-2-аминофенол, 1-нафтиламин и др.

7.1.2.2. Восстановление сернистой кислотой и ее солями

Сернистая кислота и ее соли являются мягкими восстановителями и используются в промышленном масштабе сравнительно редко. Одной из важных реакций восстановления, осуществляемых с помощью сульфита натрия, является восстановление солей диазония до соответствующих арилгидразинов. Реакция протекает через ряд промежуточных соединений:



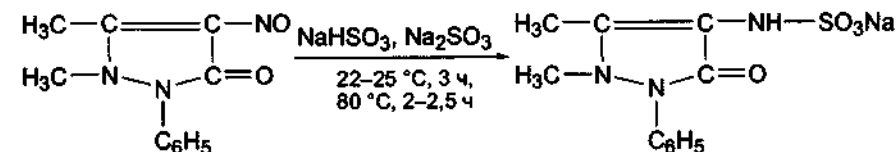
Для реакции следует использовать свежеприготовленный насыщенный раствор сульфита натрия, полученный путем насыщения 15% раствора

едкого натра сернистым ангидридом до исчезновения щелочной реакции по фенолфталеину. Обычно к приготовленному и охлажденному раствору сульфита приливают раствор соли диазония. Если взятая проба реакционной массы после нагревания мутнеет, то следует добавить дополнительное количество сульфита. 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. Если нужного изменения окраски не происходит, то добавляют небольшое количество ледяной уксусной кислоты и цинковой пыли.

Небольшое количество образующихся смолообразных продуктов отфильтровывают, а из охлажденного фильтрата выделяют продукт. Для восстановления диазосоединений можно использовать также бисульфит или сернистую кислоту. Выход арилгидразинов обычно высок и достигает 90–95%.

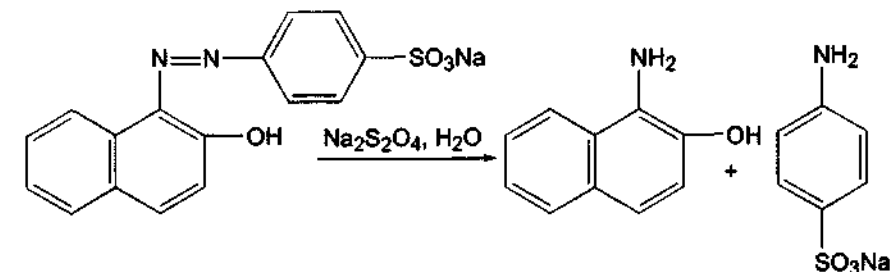
Сульфохлориды восстанавливают сульфитом до соответствующих сульфиновок. Реакцию эту часто проводят в органическом растворителе, например в ацетоне. Киноны восстанавливаются до гидрокинонов.

Нитрозосоединения при восстановлении сульфитом превращаются в аминосульфаты:



7.1.2.3. 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 очень легко и с высоким выходом восстанавливает азосоединения до аминов:



Реакцию обычно проводят в водном щелочном растворе при 40–90 °С. Дикетоны восстанавливаются в нейтральной среде до дигидроксипроизводных. Алифатические нитросоединения восстанавливаются при комнатной температуре до оксимов, а ароматические (в более жестких условиях) — до аминов.

7.2. Каталитическое восстановление водородом (контактно-каталитическое гидрирование)

7.2.1. Общие сведения

Метод восстановления органических соединений водородом в присутствии катализаторов приобретает с каждым годом все большее и большее значение. Основными достоинствами этого метода являются высокая скорость процесса, чистота получаемых продуктов и простота их выделения. К числу недостатков, препятствующих широкому распространению этого метода, следует отнести относительную дефицитность применяемого для восстановления электролитического водорода и катализаторов, большую пожаро- и взрывоопасность процесса и необходимость использования во многих случаях автоклавов.

Восстановление водородом проводят в присутствии катализаторов, то есть веществ, ускоряющих реакцию. Направление реакции и степень восстановления органического соединения зависят как от условия ведения процесса, так и от природы и метода приготовления катализатора. Чаще других используют металлические катализаторы, особенно металлы VIII группы периодической системы элементов, их окислы, сульфиды, хлориды. Активность катализаторов может увеличиваться или уменьшаться в присутствии специальных добавок (промоторов и ингибиторов).

При восстановлении водородом на поверхности катализатора (контактно-каталитическом восстановлении) легкость восстановления (гидрирования) отдельных групп, как правило, уменьшается в следующей последовательности: двойные связи, нитрогруппа, карбонильные группы, нитрильные группы, ароматические и гетероциклические системы, гидроксильные группы, карбоксильные группы.

Избирательное гидрирование является трудной, но решаемой задачей. В зависимости от способа приготовления различают следующие виды катализаторов:

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

б) катализаторы Адамса — тонкоизмельченные платина или палладий, полученные восстановлением их окислов водородом в реакционном сосуде;

в) скелетные катализаторы (катализаторы Ренея) — активные катализаторы, полученные 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 др. — устойчивые и относительно дешевые промышленные катализаторы.

Существует довольно большое число гипотез, пытающихся объяснить закономерности процессов восстановления водородом в присутствии катализаторов. Часть этих гипотез рассматривает прежде всего структуру катализатора, не касаясь вопроса о причинах образования хемосорбционной связи между реагентами и катализатором. Наоборот — электронные гипотезы катализа обращают основное внимание на природу и закономерности образования связей между реагентами и поверхностью катализатора в зависимости от электронного строения последних. Очевидно, однако, что независимо от механизма действия роль катализатора заключается в активации реагентов — восстанавливаемого соединения и молекулярного водорода.

7.2.2. Восстановление на никелевых катализаторах

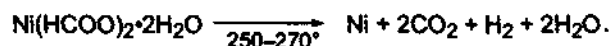
Одним из наиболее распространенных является скелетный катализатор никель Ренея. Катализатор этот готовят путем обработки сплава никеля и алюминия раствором щелочи. При этом алюминий выщелачивается из сплава в виде алюмината, а никель частично превращается в гидрид никеля.

Полученный катализатор имеет специфическую пористую структуру (скелетный катализатор) и содержит большое количество сорбированного водорода и гидрида никеля. Способ приготовления катализатора

значительно влияет на его активность. В частности, на активность катализатора влияют концентрация щелочи, температура, продолжительность выщелачивания и способ промывки. Обычно выщелачивание алюминия из сплава Ренея ведут 20% раствором щелочи при 50 °С с последующей трехкратной промывкой водой. Никель Ренея пиррофорен (способен к самовозгоранию на воздухе), поэтому его хранят под слоем воды. При длительном хранении катализатор теряет свою активность.

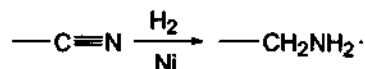
Восстановление водородом в присутствии никеля Ренея проводят под давлением в автоклавах, как правило, в спиртовой среде. Поскольку катализатор имеет большую плотность и быстро оседает на дно реактора, необходимо хорошее перемешивание. После окончания восстановления, о котором судят по количеству поглощенного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

Кроме никеля Ренея применяют также и другие катализаторы на основе никеля. Весьма распространенный непиррофорный никелевый катализатор получают при разложении формиата никеля в среде парафина при температуре 250–270 °С:



Никель в качестве катализатора применяют при восстановлении по методу Сабатье и Сендерена. Реакцию ведут в газовой фазе, пропуская над катализатором (или через слой катализатора) смесь водорода с парами восстанавливаемого вещества. Катализатор получают из азотнокислого никеля, восстанавливая его водородом при высокой температуре. Активность никелевого катализатора зависит от температуры его приготовления. Если восстановление нитрата никеля вести при 250–300 °С, то полученный катализатор активен, но быстро истощается и теряет активность, а при слишком высокой температуре приготовления катализатора последний получается с низкой активностью или вообще неактивным (при температуре выше 450 °С). Оптимальная температура приготовления катализатора Сабатье 300–320 °С.

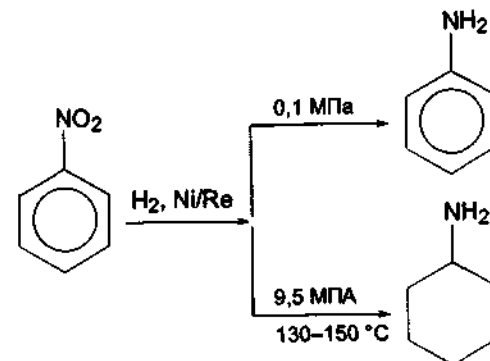
По методу Сабатье и Сендерена восстанавливают (при 180–200 °С) непредельные соединения (в том числе ароматические и ацетиленовые). Нитрилы алифатических кислот восстанавливаются до первичных аминов:



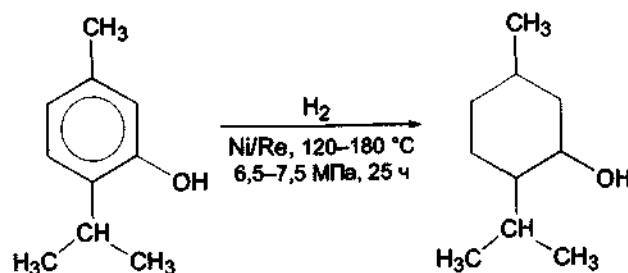
Альдегиды и кетоны восстанавливаются до спиртов при 100–150 °С. Из галогенов замещается только хлор, но и то с трудом.

Используют также медно-никелевые катализаторы, карбонат никеля и т. д.

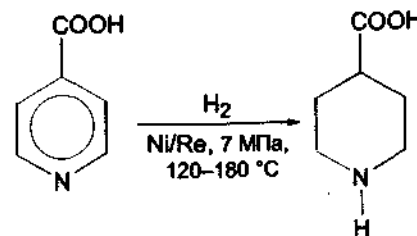
Таким образом, никелевые катализаторы широко используются для восстановления ненасыщенных соединений, карбонильных соединений и для восстановления нитросоединений до аминов. Глубина восстановления зависит от условий ведения процесса и активности катализатора. Так, например, при восстановлении нитробензола водородом в присутствии никеля Ренея под давлением 1 ат получают анилин, а при 95 ат циклогексанин:

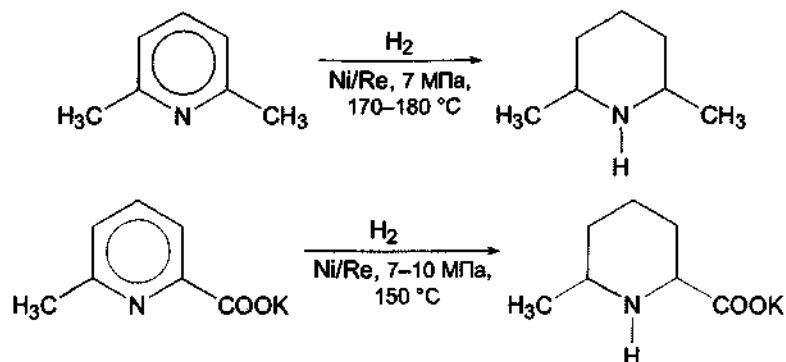


Ментол получают восстановлением тимола при 120–180 °С:



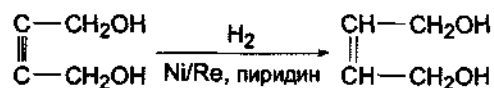
Аналогично ведут себя производные пиридина:



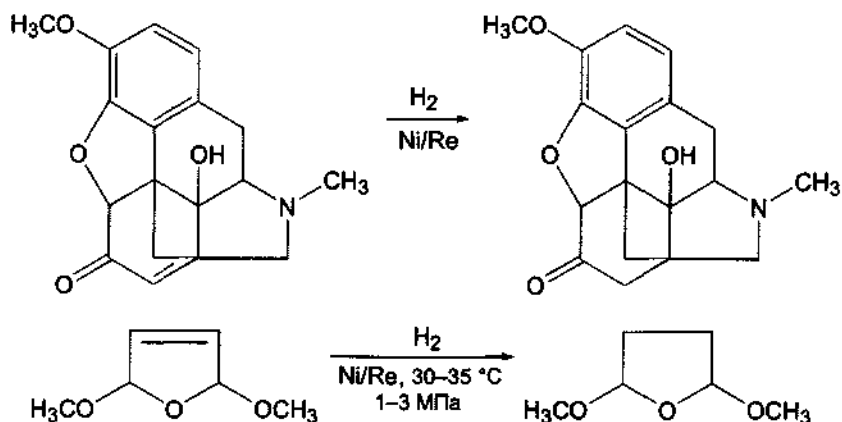


Эти и другие реакции широко используются в синтезе лекарственных веществ.

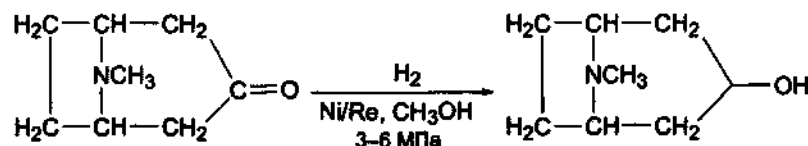
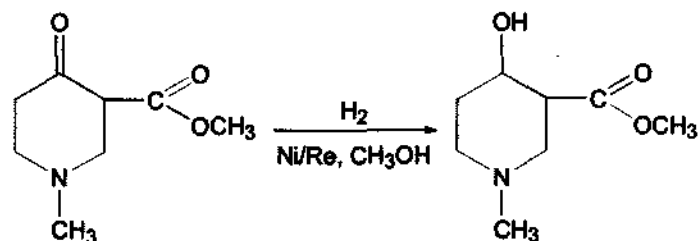
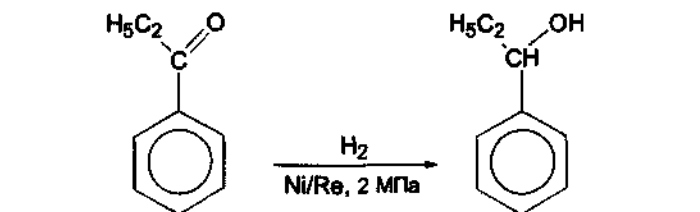
В зависимости от активности взятого катализатора и условий проведения процесса можно добиться нужной глубины гидрирования при высоком выходе целевого продукта. Так, например, при проведении реакции в среде пиридина можно восстановить тройную связь до двойной:



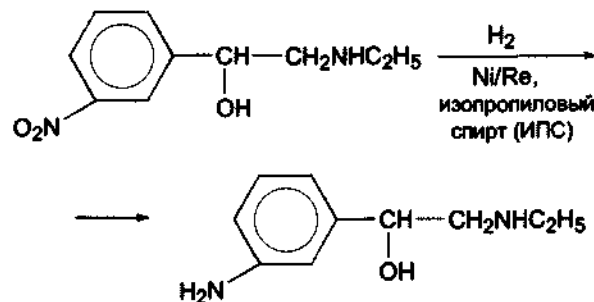
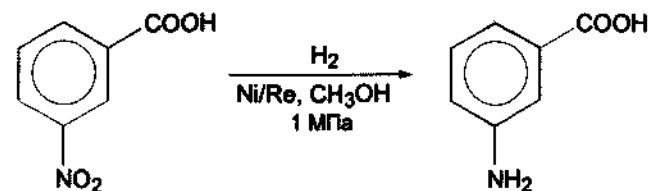
Как уже указывалось, в присутствии никеля Ренея можно в мягких условиях восстановить изолированные кратные связи, не затрагивая ароматическую систему и другие функциональные группы:

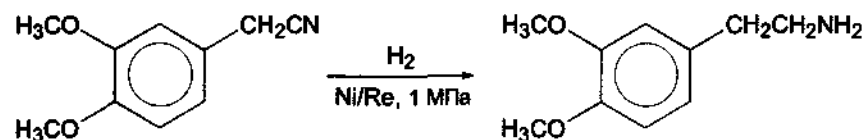
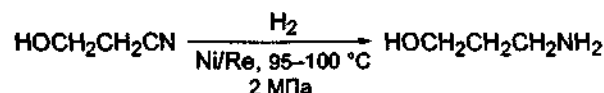
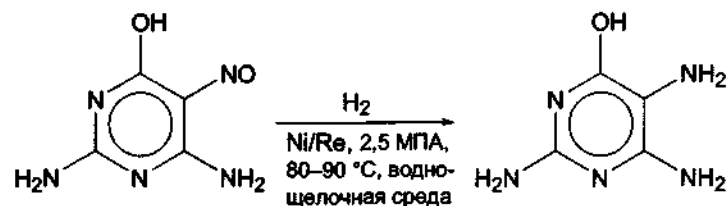
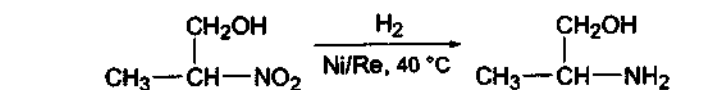


Карбонильная группа может быть восстановлена на никеле Ренея до гидроксильной:

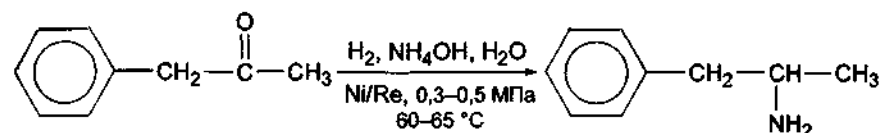
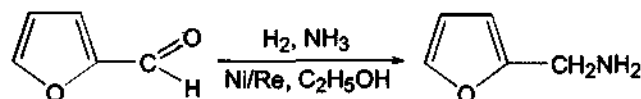
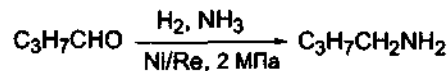
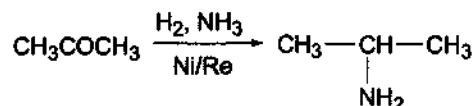
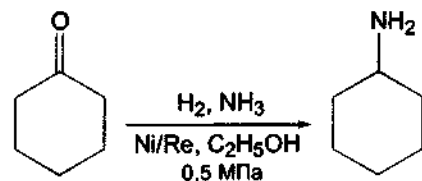


Азотсодержащие группы (нитро-, нитрозо-, нитрильная) восстанавливаются на никеле Ренея до аминогруппы:





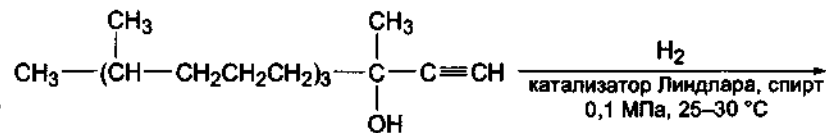
При действии на альдегиды и кетоны водорода и аммиака в присутствии никеля Ренея образуются соответствующие амины. Реакция **восстановительного аминирования** используется в синтезах асалина, изопротана, бутамида, бензамона, фенамина и др.:



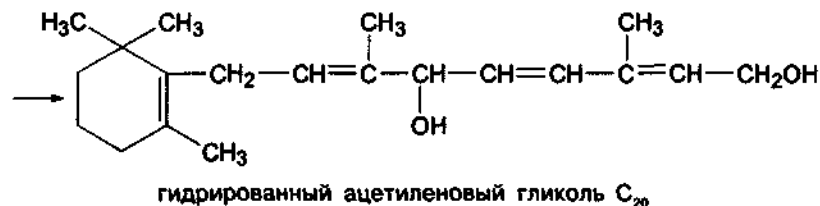
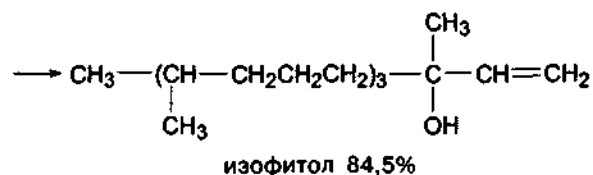
Метилбензилкетон, 12–15% водный аммиак и скелетный никелевый катализатор загружают в автоклав, нагревают до 50–55 °С и ведут восстановление водородом при 60–65 °С 1 час под небольшим давлением. После вытеснения водорода азотом отфильтровывают катализатор под слоем водного аммиака и после упарки фильтрата получают техническое основание фенамина, которое очищают перегонкой при 15–25 мм рт. ст. Выход продукта 90–91%.

7.2.3. Восстановление на платиновых и палладиевых катализаторах

Наряду с никелевыми большое распространение получили платиновые и палладиевые катализаторы. Широкое применение этих катализаторов ограничивается их дороговизной. Наиболее часто применяют катализаторы из платины и палладия высокой степени дисперсности в виде так называемой платиновой или палладиевой черни. Широко применяются платиновые и палладиевые катализаторы, получаемые осаждением металлов, их хлоридов и окислов на носители — активированный уголь, пемзу, кремнезем, силикагель. Обычные платиновые и палладиевые катализаторы обладают малой селективностью. Для изменения активности катализаторов и увеличения их селективности используют различные добавки. Так, например, для избирательного восстановления тройной связи до двойной применяют так называемый катализатор Линдлара, который представляет собой палладий, осажденный на карбонате кальция с добавлением ацетата свинца. Избирательность действия этого катализатора увеличивается в присутствии хинолина. Процесс этот используется во многих химико-фармацевтических производствах, в том числе и в производстве витаминов Е и А:



третичный ацетиленовый карбинол



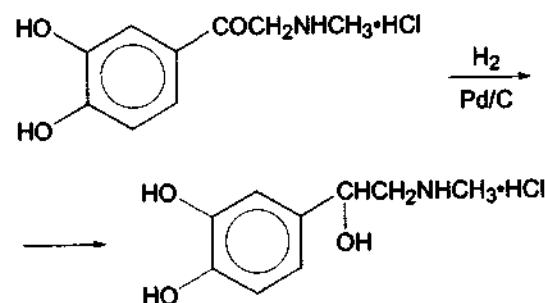
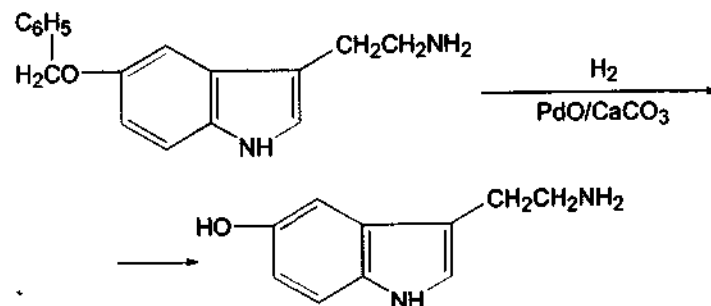
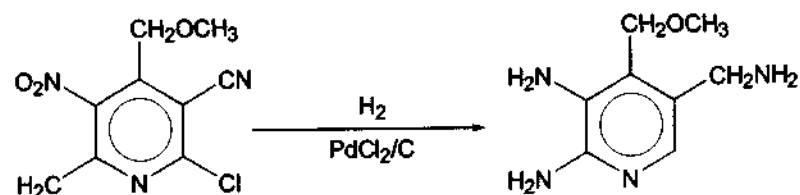
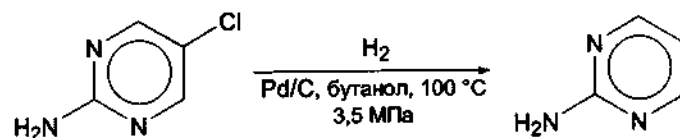
Водород в присутствии катализатора реагирует почти со всеми органическими соединениями, способными к восстановлению. Однако результаты зависят от правильного подбора всего комплекса условий.

Среди ароматических углеводородов труднее всего восстанавливаются моноциклические соединения, причем в результате можно получить только продукты полного восстановления. Восстановление проводят в присутствии палладиевых, платиновых или никелевых катализаторов. Значительно легче восстанавливаются ароматические соединения с конденсированными кольцами. Легкость восстановления увеличивается с возрастанием числа колец. В зависимости от активности катализатора и условий ведения процесса получают продукты полного или частичного восстановления. Большинство функциональных групп (заместителей) восстанавливается легче, чем ароматическое кольцо, поэтому среди продуктов обычно не бывает алициклических соединений с исходной функциональной группой. Среди групп, содержащих двойные или тройные связи, более устойчивы к восстановлению карбонильная и карбоксильная группы.

Карбонильная группа восстанавливается труднее, чем этиленовые и ацетиленовые связи. Продуктами реакции являются соответствующие спирты. Для получения спиртов пригодны почти все упомянутые выше

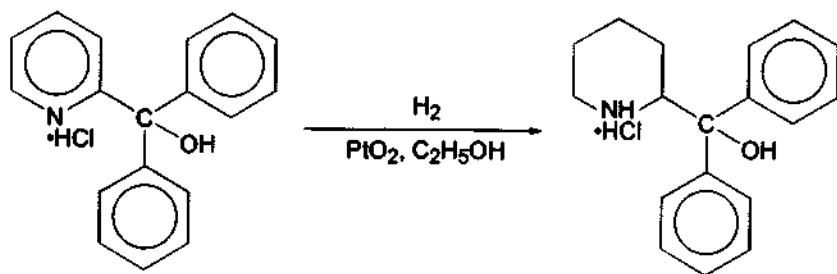
катализаторы. Нитрогруппа восстанавливается водородом в присутствии катализаторов очень легко. В результате с почти количественным выходом образуются амины. Эта реакция была открыта М.М. Зайцевым в 1872 г. Восстановление можно проводить как в паровой (газовой), так и в жидкой фазах.

При восстановлении с палладиевым катализатором (палладий на угле) галоген может быть заменен на водород:

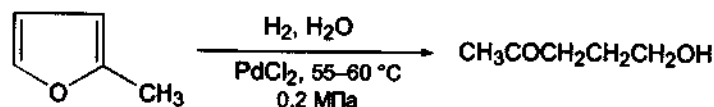


Благодаря сходству ароматических и гетероароматических соединений последние гидрируются во многом аналогично.

Однако пиридин в этом случае гидрируется легче бензола:

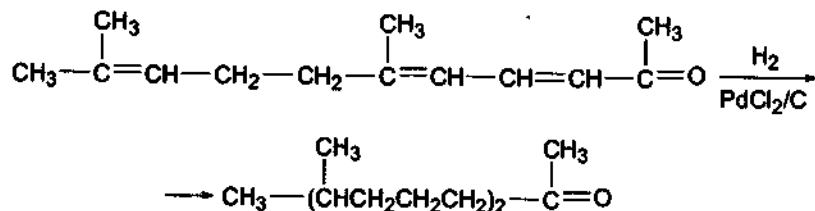


В случае пятичленных гетероциклов часто имеет место расщепление кольца. Например, сильван восстанавливается до γ -ацетопропилового спирта:



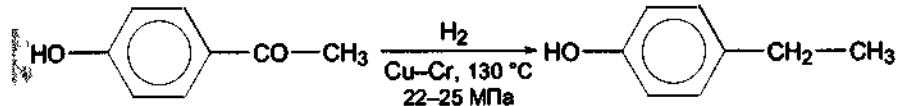
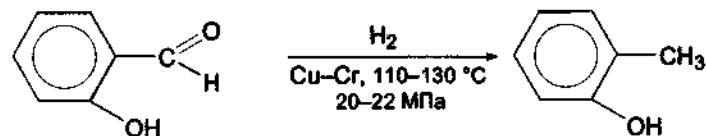
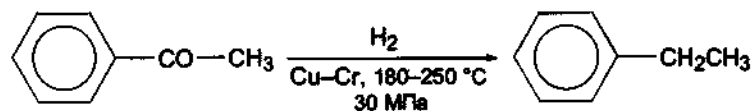
Частичное восстановление гетероциклических соединений можно проводить, используя в качестве катализаторов медь или хромиты.

Значительно легче протекает восстановление двойных или тройных связей в алифатических или ациклических соединениях. В противоположность водороду в момент выделения каталитически активированный водород легче взаимодействует с изолированными двойными связями, чем с сопряженными. Очень чувствительны к действию активированного водорода соединения ацетиленового ряда. Вначале они восстанавливаются до этиленовых производных, а затем до насыщенных соединений.

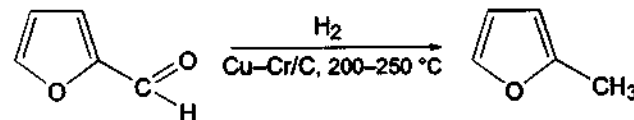


Возможно каталитическое восстановление карбонильной группы до метиленовой (ср. метод Клемменсена). В качестве катализаторов кроме палладиевых и платиновых применяют и более дешевые, например хро-

мит меди. Так, арилкетоны восстанавливаются с хорошими выходами до алкилбензолов при 180–250 °C в присутствии медно-хромового катализатора. При 110–130 °C *о*- и *п*-гидроксibenзальдегиды восстанавливаются до соответствующих крезолов, а *о*- и *п*-гидроксиарилкетоны гидрируются до гидроксиалкилбензолов:



2-Метилфуран (сильван) получают путем пропускания смеси фурфурола и водорода при 200–250 °C и нормальном давлении над мелкоизмельченным хромитом меди на угле:



На платиновом и палладиевых катализаторах аналогичные процессы проходят в мягких условиях (40–90 °C, 0,1–0,5 МПа).

7.3. Электролитическое восстановление

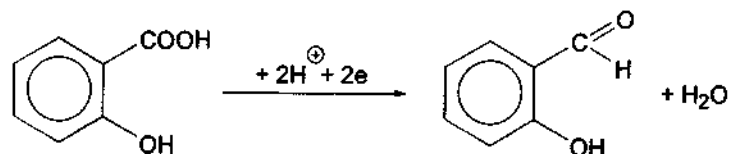
Область применения электролитического восстановления органических соединений почти так же широка, как и область применения каталитического восстановления. Недостатками метода являются его энергоёмкость, некоторые технические затруднения, большая продолжительность процесса и неоднородность получающихся продуктов восстановления.

Для проведения процессов электролитического восстановления необходим источник постоянного тока и специальное оборудование. В сосуд для восстановления помещают два электрода, отделяя катодное пространство от анодного пористой диафрагмой. Восстановление проходит на

катоде. Используются как металлические, так и графитовые катоды. К материалу анода предъявляются более жесткие требования в связи с возможностью его окисления при действии электрического тока. Для равномерного поступления восстанавливаемого вещества к катоду необходима мешалка, так как без перемешивания диффузия протекает слишком медленно. Поскольку органические соединения не могут подвергаться электролизу непосредственно, так как они либо не диссоциируют, либо диссоциируют очень слабо, в качестве электролитов используют неорганические кислоты или щелочи. Для прохождения реакции важно, чтобы восстанавливаемое вещество находилось в растворе в виде тонкой суспензии. Для этого к электролиту часто добавляют органические растворители, смешивающиеся с водой, но не подвергающиеся восстановлению. Подбор условий восстановления для отдельных соединений обычно осуществляется опытным путем. В зависимости от способности вещества к восстановлению подбирают соответствующие катод, плотность тока, растворитель, температуру, концентрацию, длительность процесса.

Электролитическое гидрирование связей $C=C$ давно известно. Еще в 1896 г. Аренс применил электрохимическое восстановление для синтеза пиперидина из пиридина. Нитросоединения восстанавливаются до аминов, в соответствующих условиях могут быть получены и все промежуточные продукты восстановления.

Салициловый альдегид получают электролизом салициловой кислоты:



Электролиз проводят в электролизерах с диафрагмой из пористой резины с применением амальгированных медных вращающихся катодов при плотности тока 1500 А/м^2 и скорости вращения 1800 об/мин . Аноды изготовляются из перфорированного свинца.

Электродные процессы применяли в производствах маннита, сорбита, хлороформа, аскорбиновой кислоты. Исследовалась электрокаталитическая гидрогенизация стероидов и т. д.

Несмотря на хорошие выходы, достигаемые электрохимическими методами, они не нашли широкого применения в тонком органическом синтезе. Это объясняется, в частности, отсутствием серийного выпуска специальной аппаратуры и недостаточной изученностью процессов электрохимического восстановления продуктов тонкого органического синтеза.

7.4. Особенности техники безопасности при проведении процессов восстановления

При проведении процессов восстановления особенно важно соблюдение всех мер по технике безопасности, так как многие виды сырья и продуктов восстановления могут быть источником пожара, взрыва или отравления.

В помещениях, где проводят восстановление щелочными металлами, должны быть предусмотрены меры, исключающие возможность попадания воды на щелочной металл. В связи с этим в таких помещениях недопустимо использование воды в качестве тепло- или хладоносителя. При использовании в качестве восстановителя цинковой пыли необходимо помнить о том, что последняя образует взрывоопасные смеси с воздухом. Поэтому загрузку цинковой пыли целесообразно производить в виде суспензии.

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

Особенную опасность в пожарном отношении представляют процессы восстановления водородом и гидридами металлов. Как известно, сам водород горюч и образует взрывоопасные смеси с воздухом. Опасность взрыва или пожара увеличивается при использовании пиррофорных катализаторов. В связи с этим приготовление и регенерация таких 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 и транспортируют в виде суспензии в воде или спирте. В тех случаях, когда это возможно, следует пользоваться непиррофорными катализаторами.

Передавливание взрывоопасных реакционных масс производят азотом или другим инертным газом.

Для предотвращения создания взрывоопасных концентраций газов и паров легковоспламеняющихся жидкостей и ядовитых газов в аварийных условиях, в опасных местах должны быть установлены автоматические

сигнализаторы с включением аварийной вентиляции или принятием иных мер по технике безопасности. Противопожарные мероприятия в цехах должны быть направлены главным образом на предотвращение пожара и взрыва, а также на их локализацию в случае возникновения.

Многие вещества, использующиеся или получающиеся в процессах восстановления, являются вредными или ядовитыми, на что неоднократно указывалось в предыдущих главах.

ГЛАВА 8

МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ

8.1. Общие положения

Практическое значение реакций окисления чрезвычайно велико. В промышленности органического синтеза путем окисления получают разнообразные многотоннажные полупродукты: синтетические жирные кислоты, малеиновый и фталевый ангидриды, окиси этилена и пропилена, акрилонитрил, ацетальдегид и др. Как правило, в указанных производствах используются наиболее прогрессивные методы: непрерывные технологические схемы, высокоэффективные катализаторы и производительное оборудование.

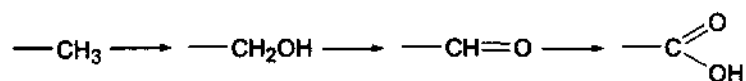
Окислительные процессы широко применяются в синтезе лекарственных веществ и витаминов (оксолина, левомицетина, цистамина, хиноксидина, нитроксолина, этамида, витамина PP и многих других).

Окисление — это реакция, происходящая вследствие отрыва электронов от способной окисляться молекулы реагентом, обедненным электронами (окислителем). Реакция может протекать с отрывом пары электронов (ионный механизм) или с отрывом одного электрона (радикальный механизм). Окисление представляет собой процесс, противоположный восстановлению. В любой окислительно-восстановительной системе окислитель реагирует с субстратом, который по отношению к нему является восстановителем. При этом в качестве продуктов реакции образуются новый окислитель и новый восстановитель. Таким образом, отнесение одних реакций к реакциям окисления, а других — к реакциям восстановления является чисто условным, связанным с технической направленностью процесса.

Наиболее чувствительные к окислению положения имеют наибольшую электронную плотность и, следовательно, совпадают с центрами, чувстви-

тельными к электрофильным и радикальным атакам. К таким центрам относятся гетероатомы (N, S, O), имеющие неподеленные пары электронов, двойные или тройные связи в алкенах и алкинах, активированные связи C—H, C—C и др. Таким образом, легкость окисления субстрата возрастает вместе с ростом его нуклеофильности.

Следует указать, что для сравнения начального и конечного состояния веществ в органических реакциях иногда используется такое формальное понятие, как степень окисления, которое основано на сравнении электроотрицательности элементов. Так, например, степень окисления атома углерода соответствует числу связей, которыми этот атом связан с элементами, более электроотрицательными, чем атом водорода (элементы IV, V, VI, VII групп периодической системы Д. И. Менделеева). Таким образом, в ходе реакций окисления степень окисления у атомов углерода (или N, S, O) изменяющихся групп увеличивается. Например, при окислении метильной группы до карбоксильной степень окисления атома углерода увеличивается от единицы (есть одна связь C—C) до значения 4, т. к. связи C—H последовательно заменяются на связи C—O:



Существует и другое определение степени окисления (предложено С. Дюфресом), в соответствии с которым атом углерода имеет степень окисления, соответствующую числу гидроксильных групп, которые он мог бы иметь при гипотетической реакции полного гидролиза функциональной группы. Это определение менее удобно для характеристики изменения состояния молекулы в ходе окисления.

В качестве окислителей используются соединения, обладающие сильным сродством к электронам (электрофильностью): азотная кислота, кислород, озон, перекисные соединения (перекись водорода, перекиси металлов, органические гидроперекиси, надкислоты), сера, двуокись селена (SeO_2), хлор, бром, кислородные кислоты галогенов и их соли (гипохлориты и гипобромиты), хлорная кислота (HClO_4), иодная кислота (HIO_4), соединения металлов в высших степенях окисления (соединения железа (III), двуокись марганца (MnO_2), перманганат калия (KMnO_4), хромовая кислота (H_2CrO_4) и ее ангидрид (CrO_3), бихроматы калия и натрия ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), двуокись свинца (PbO_2), тетраацетат свинца ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$) и др.), некоторые органические соединения (нитросоединения, циклогексанон).

Конечный результат, т. е. вид, качество и выход целевого продукта в каждом отдельном случае зависят от природы реагентов (исходного сырья и окислителя) и условий проведения процесса. При выборе того или иного

окислителя руководствуются необходимостью получения целевого продукта из выбранного вида сырья, экономическими факторами, технологичностью процесса, вопросами техники безопасности и др. критериями. Следует отметить, что наиболее дешевым и доступным окислителем является кислород воздуха, который в настоящее время широко используется в каталитических процессах окисления.

8.2. Окисление насыщенных углеводородов

Неразветвленные насыщенные углеводороды являются одними из наиболее трудно окисляемых органических соединений. Обычные окислители (например, KMnO_4) при комнатной или повышенной температуре не действуют на алканы с неразветвленной цепью. Окисление проходит лишь в жестких условиях, например, при действии горячей хромовой смеси. Реакция, по-видимому, идет по радикальному механизму и сопровождается образованием большого числа побочных продуктов, а потому практически не используется для направленного синтеза биологически активных соединений.

Повысить селективность окисления алканов кислородом воздуха и сделать его пригодной для промышленного использования можно с помощью катализаторов. Таким образом осуществляется промышленное производство важных продуктов — синтетических карбоновых кислот, используемых в парфюмерии, при изготовлении смазочных веществ, моющих средств, мыла, стеарина, капрона и других полимерных материалов, лекарств. Синтетические жирные кислоты позволяют в значительной мере уменьшить расход природных растительных масел на технические цели.

Исходными веществами для получения жирных кислот служат твердые и жидкие парафины ($\text{C}_5\text{—C}_{25}$). Окисление проводят кислородом воздуха, чаще всего в жидкой фазе при температуре 100–150 °C в присутствии солей переходных металлов как катализаторов. Реакция в условиях гомогенного катализа идет по радикальному механизму.

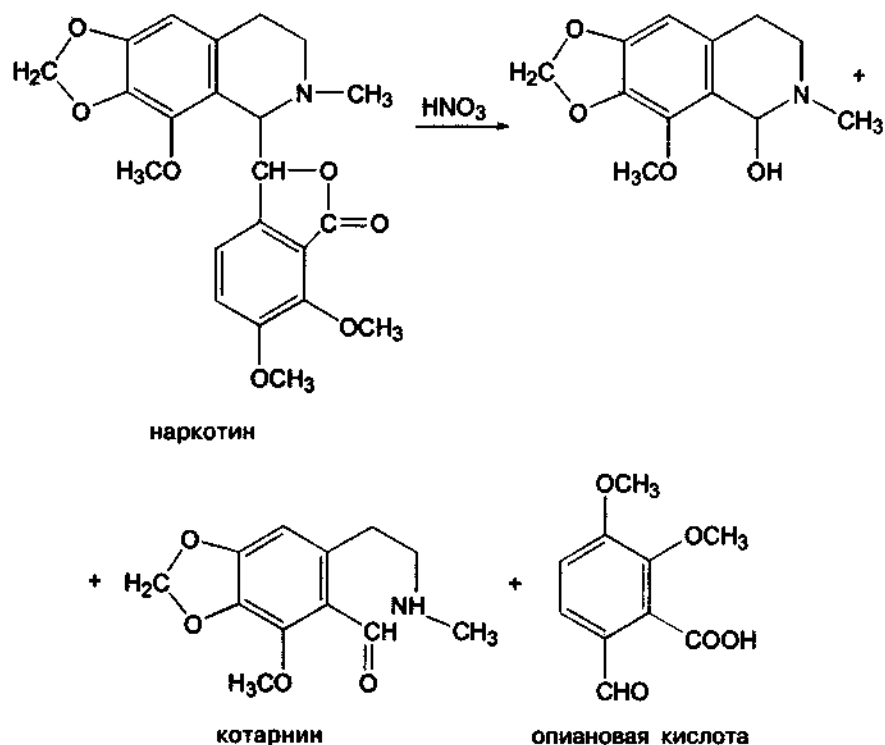
Суммарный выход товарных синтетических жирных кислот составляет 60–70% в расчете на исходные углеводороды. Поскольку все метиленовые группы равноценны с точки зрения их окисляемости, получают смесь жирных кислот с цепями разной длины. В химико-фармацевтической промышленности такие процессы практически не используются.

Способность алкильной группы к окислению существенно повышается, если она стоит при двойной связи, связана с карбонильной группой

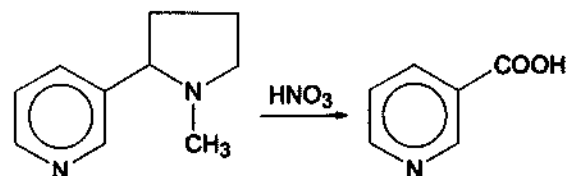
или ароматическим кольцом. В этих случаях реакция протекает более селективно, образуется меньшее число побочных продуктов. Конечными продуктами окисления являются карбоновые кислоты, однако, подбирая подходящие окислители и условия реакции, можно получать также альдегиды и кетоны, нитрилы, а иногда и спирты.

Бихромат в кислой среде и разбавленная азотная кислота являются наиболее сильными из широко распространенных окислителей, применяемых в химико-фармацевтической технологии. Эти окислители часто используют для окисления боковой цепи циклических углеводородов. Окисление, как правило, идет по активированному α -углеродному атому.

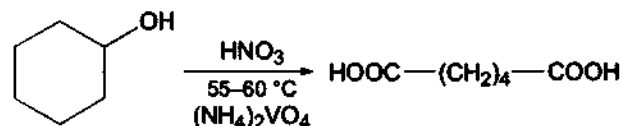
Высохший млечный сок незрелых плодов снотворного мака — опий на 40–50% состоит из смеси более чем двадцати алкалоидов, в числе этих алкалоидов 12–16% составляет морфин и 10–18% наркотин. Окислением наркотина разбавленной азотной кислотой получают важный промежуточный продукт в синтезе лекарственных веществ — опиановую кислоту:



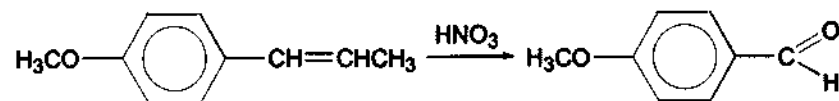
Аналогично проходит окисление никотина до никотиновой кислоты:



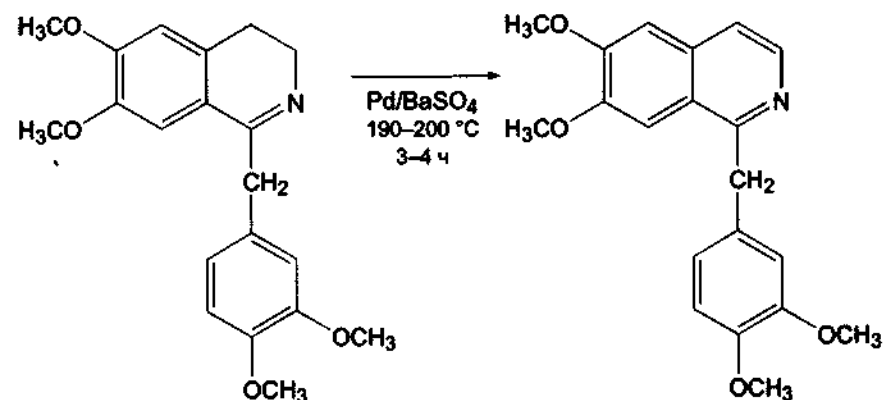
Циклогексанол превращается в адипиновую кислоту под действием 50% азотной кислоты в присутствии ванадата аммония с выходом 60%:



Окислением азотной кислотой можно получить из анетол анисовый альдегид:

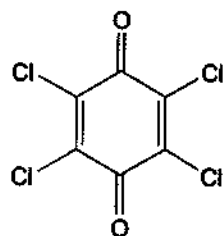


Основание папаверина получают дегидрированием 3,4-дигидропапаверина в среде тетралина при 190–200 °С (тетралин — 1,2,3,4-тетрагидронафталин, т. кип. 207 °С) в присутствии палладия на сульфате бария:

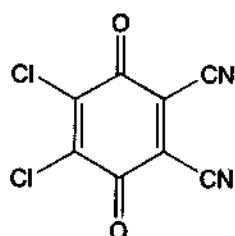


Прямое дегидрирование некоторых органических субстратов происходит под действием хинонов, содержащих электроноакцепторные заместители. Наиболее широко используются такие хиноны, как

2,3,5,6-тетрахлоро-1,4-бензохинон (хлоранил) и 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДХ):

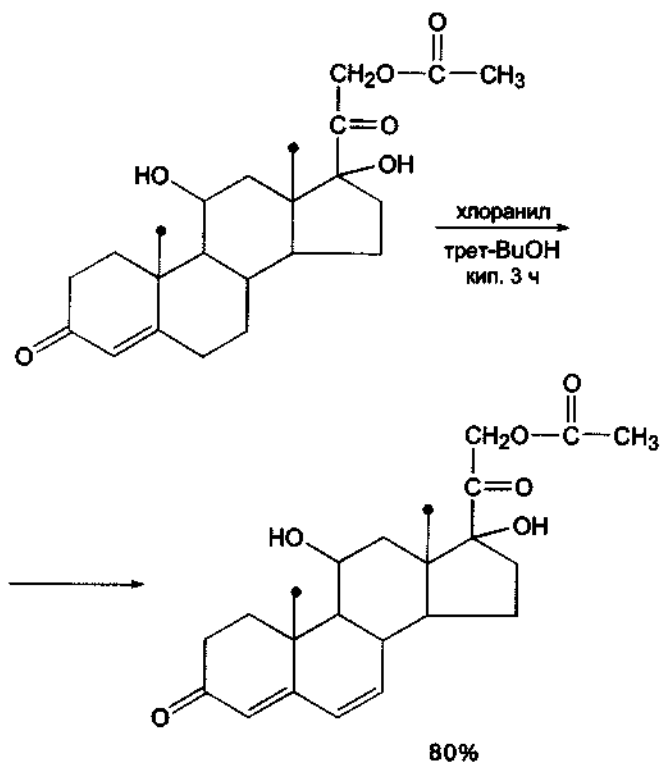


хлоранил

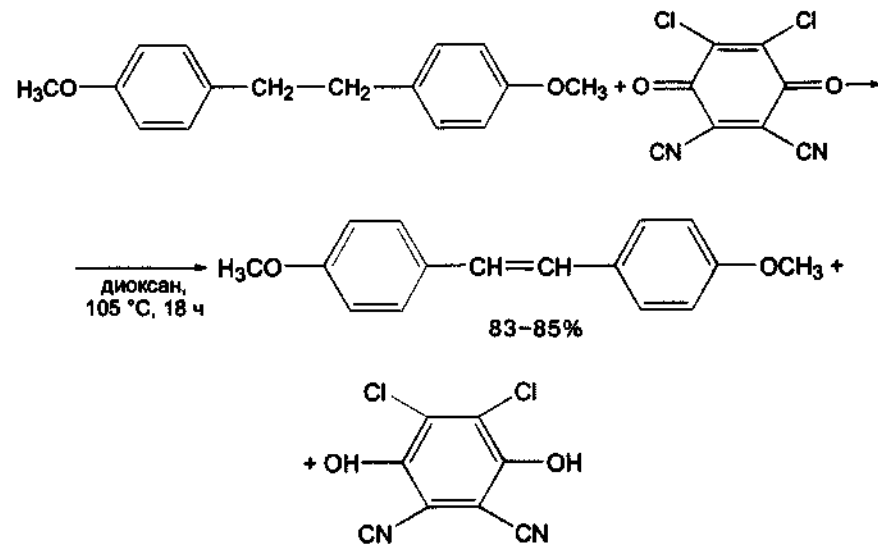


ДДХ

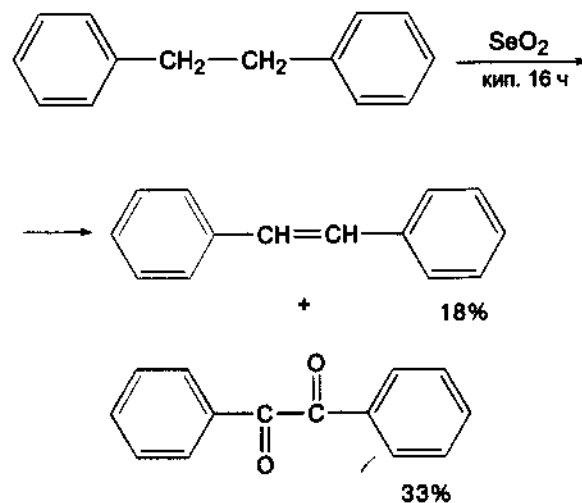
Дегидрирование хинонами стероидных кетонов является чрезвычайно полезным селективным методом синтеза сопряженных и кросс-сопряженных систем:



Строение образующегося продукта зависит от использованного хинона, природы растворителя и кислотности среды.



Для дегидрирования с целью получения алкенов можно использовать диоксид селена:



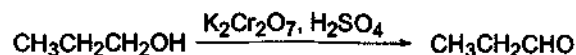
Этот метод также успешно применяется в химии стероидов.

8.3. Получение альдегидов и кетонов окислением активированной метильной или метиленовой группы

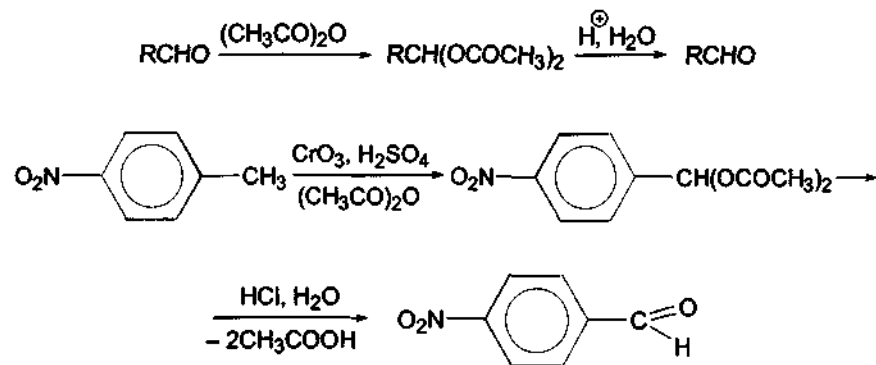
Как уже указывалось, способность метильной группы к окислению значительно увеличивается, если она связана с ароматическим ядром или активирована иным способом.

При получении альдегидов реакцией окисления возникают определенные трудности, заключающиеся в дальнейшем легком окислении образующегося продукта, а также способности его к реакциям полимеризации и конденсации. Для предотвращения дальнейшего окисления целевого продукта применяются следующие методы:

а) удаление (как правило, отгонка) низкокипящего альдегида из реакционной массы.

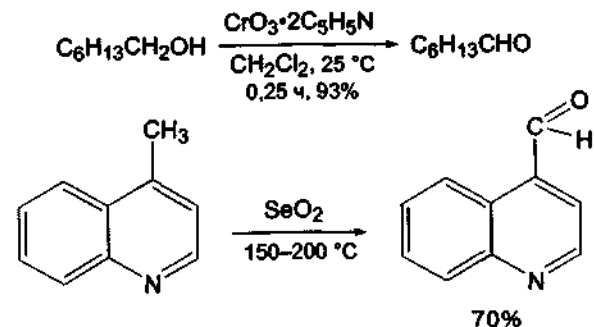
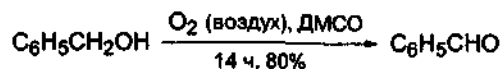


б) Превращение образующегося альдегида в более стабильное производное (например, диацетат), которое в дальнейшем можно снова количественно превратить в альдегид (например, гидролизовать).

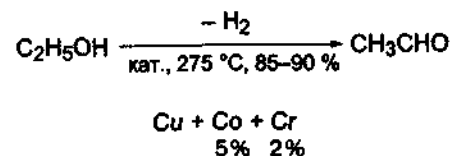


в) Защита образовавшегося альдегида извлечением его в инертную фазу без окислителя (например, окисление MnO_2 в эфире).

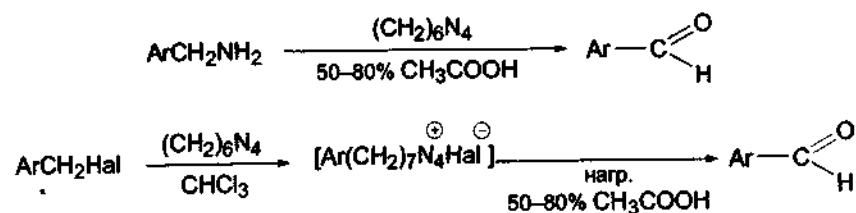
г) Использование высокоселективных окислителей и тщательный подбор условий проведения реакции.



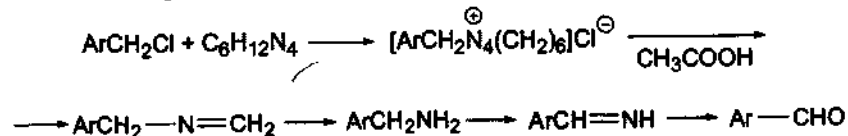
Альдегиды можно получать дегидрированием спиртов в присутствии катализаторов на основе меди и серебра. Хорошие результаты получаются, в частности, при использовании медного катализатора на носителе с добавлением 5% Co и 2% Cr.



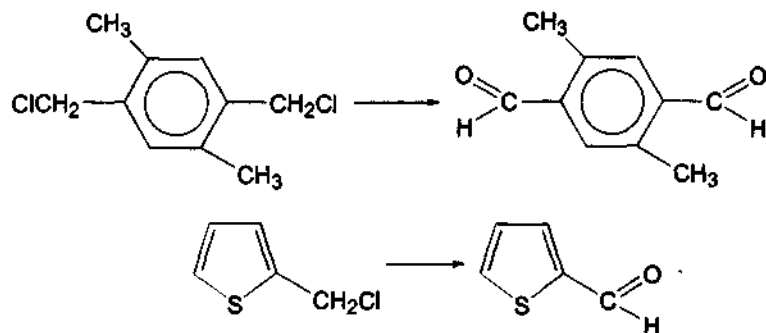
Ароматические альдегиды можно получать взаимодействием бензиламинов или бензилгалогенидов с уротропином с последующим гидролизом образующегося аддукта (реакция Соммле):



Считают, что реакция Соммле протекает через стадию образования четвертичной аммониевой соли с гексаметиленetetрамином (уротропином). При нагревании такой четвертичной аммонийной соли в слабокислой среде образуются N-метиленымины, которые через стадию образования азометина гидролизуются до альдегида:

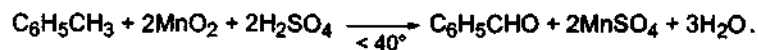


Электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре замедляют реакцию. Из бисхлорметильных соединений образуются *п*- и *м*-дialдегиды. *о*-Дialдегиды не образуются. Ароматические альдегиды по этому методу образуются с выходом 50–80%. В алифатическом ряду реакция не применяется вследствие малого выхода целевых продуктов.



Получение альдегидов ароматического ряда окислением толуола и его производных является важным технологическим процессом в синтезе лекарственных веществ.

Для окисления метильной группы до альдегида применяют двуокись марганца. Процесс ведут в серной кислоте. 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.



Если процесс вести при температуре не выше 40 °С, то в результате реакции образуется альдегид. Если же температуру реакции поднять до 60–70 °С, то основным продуктом будет бензойная кислота.

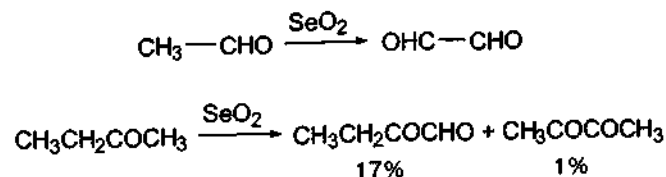
Бензальдегид и его производные можно получить из бензилхлорида и его замещенных окислением бихроматом в щелочной среде:



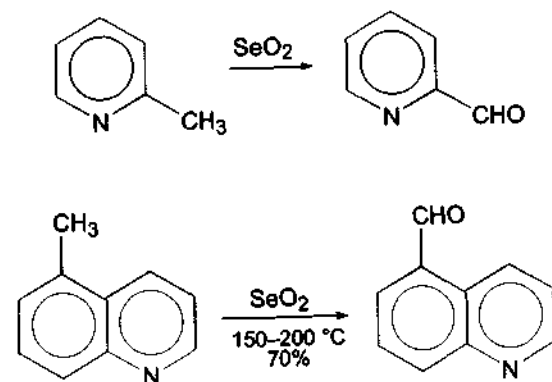
При окислении толуола воздухом в жидкой фазе образуется смесь продуктов, главным из которых является бензойная кислота (см. ниже). Бензальдегид образуется при этом в относительно небольших количествах.

Окисление толуола воздухом до бензальдегида может быть осуществлено в газовой фазе. Смесь паров толуола и воздуха пропускают над катализатором (смесь окислов урана, молибдена и меди) при температуре 475–500 °С. Выход бензальдегида достигает 85–90%.

Метильные и метиленовые группы, находящиеся рядом с карбонилем, действием двуокиси селена могут быть превращены в карбонильные группы:

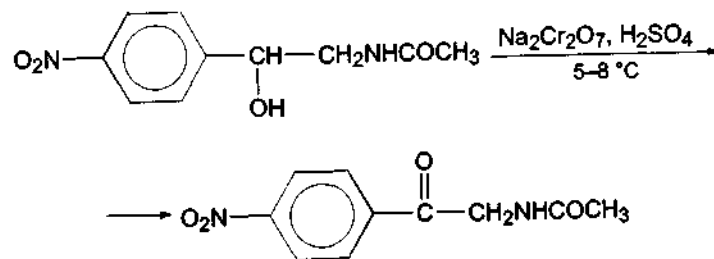


Как уже указывалось, окислением двуокисью селена могут быть получены также и гетероциклические альдегиды:

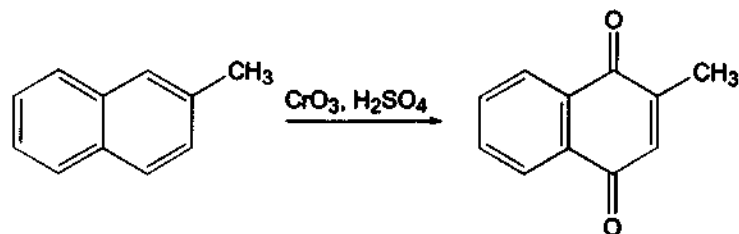


Жидкие вещества окисляют без растворителя, для твердых в качестве растворителя используют спирт, этилацетат, ксилол, диоксан. Выходы составляют 50–90%.

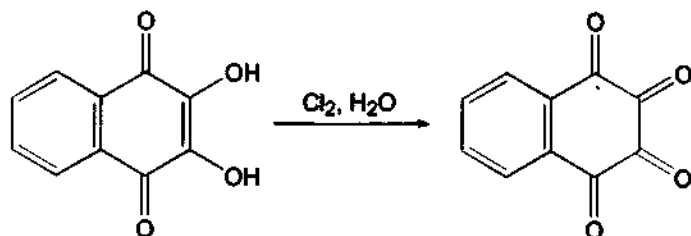
Получение кетонов аналогично получению альдегидов. Так же, как альдегиды, кетоны могут быть получены осторожным окислением спиртов (вторичных):



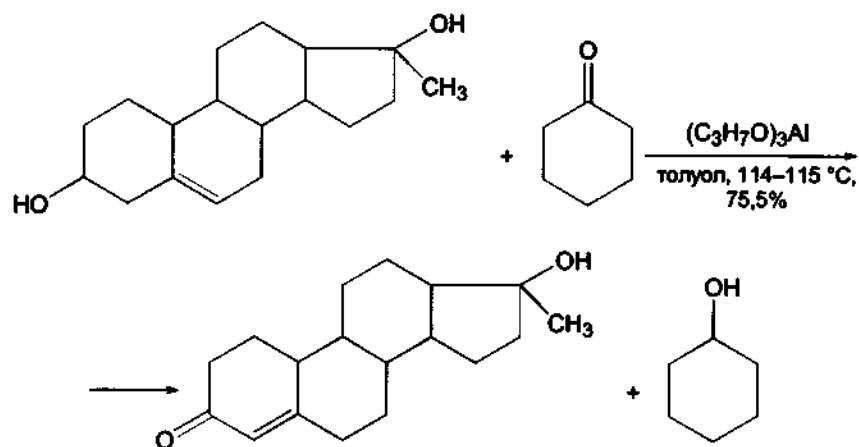
В ряде случаев в качестве окислителя используют хромовый ангидрид:



хлор:

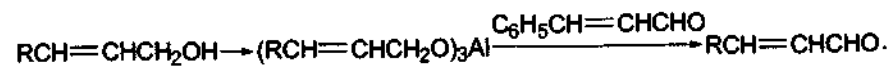


Однако особое значение, в особенности для получения стероидных кетонов, имеет окисление спиртов в кетоны действием смеси кетона с алкогалом алюминия (метод Оппенауэра). Эта реакция является процессом, обратным уже рассмотренному нами восстановлению по Меервейну–Пондорфу–Верлею:

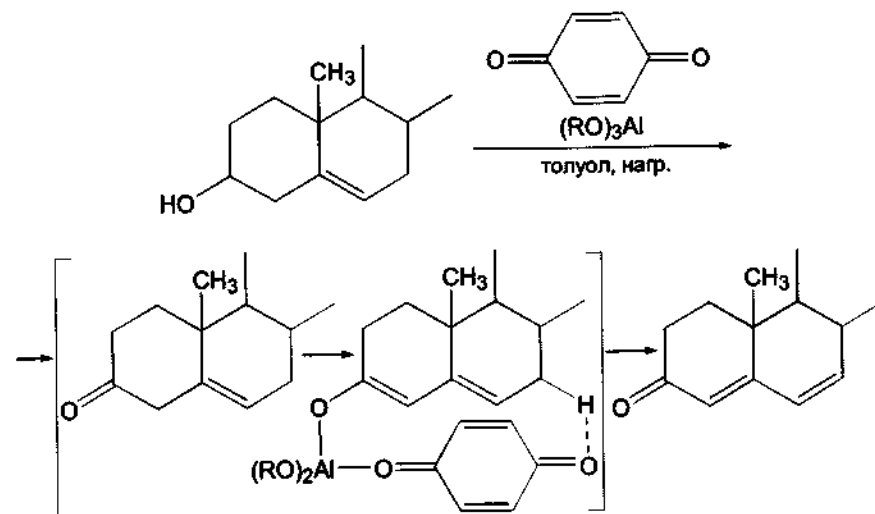


В аналогичных условиях проходит окисление и других стероидных спиртов. Реакция также используется в синтезе алкалоидов и терпенов.

Первичные спирты, как правило, не окисляются, но α,β -непредельные первичные спирты могут быть превращены в альдегиды через алкогалаты алюминия с последующим взаимодействием с коричным альдегидом:



Разновидностью окисления по Оппенауэру является окисление Δ^5 -3 β -гидроксистероидов в $\Delta^{4,6}$ -3-кетостероиды действием бензохинона и алкогалата алюминия (реакция Ветшттайна):



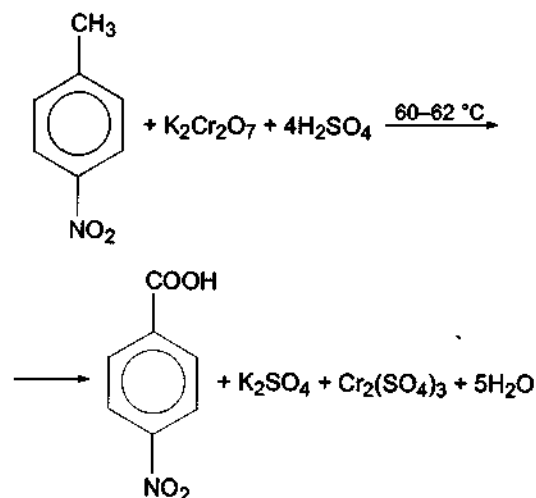
Помимо обычного окисления гидроксильной группы в условиях реакции Оппенауэра, происходит перемещение $\text{C}=\text{C}$ связи и дегидрирование с образованием $\Delta^{4,6}$ -3-кетостероидов.

Насыщенные стероидные спирты в этих условиях дают нормальные продукты окисления по Оппенауэру.

8.4. Получение карбоновых кислот окислением метильной группы

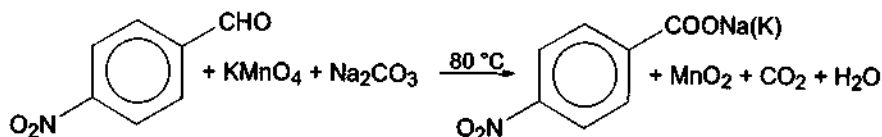
При окислении толуола и его производных хромовой кислотой, азотной кислотой, перманганатом калия и другими сильными окислителями образуются соответствующие карбоновые кислоты. Окисление хромпи-

ком в серной кислоте применяется в производстве *o*- и *p*-нитробензойных кислот:

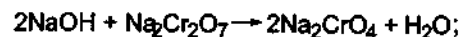


Установлено, что чем ниже температура реакции, тем выше должна быть концентрация серной кислоты.

Образующийся при этом в качестве побочного продукта альдегид доокисляют перманганатом:



Бихроматы применяются в качестве окислителей не только в среде серной кислоты, но и в нейтральных растворах. Так, окисление толуола водным раствором бихромата при давлении 20 МПа и температуре 305–315 °С приводит к получению соли бензойной кислоты:

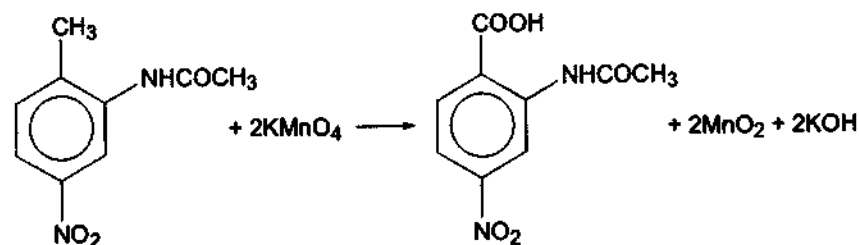


Поскольку хроматы реагируют значительно медленнее, чем бихроматы, к реакционной массе целесообразно добавлять некоторое количество

кислоты (например, бензойной) с тем, чтобы нейтрализовать образующуюся щелочь.

В этих же условиях окисляются до соответствующих карбоновых кислот производные толуола.

Весьма удобным окислителем является перманганат калия. Окисление обычно ведут постепенным добавлением твердого перманганата к водному раствору или суспензии окисляемого вещества. В тех случаях, когда выделяющаяся щелочь может повредить продукту (например, способствовать омылению ацильного производного), к реакционной массе добавляют сульфат магния. Таким образом получают 4-нитро-2-ацетаминобензойную кислоту, 4-хлор-2-ацетаминобензойную кислоту и некоторые другие промежуточные продукты:



Окисление метильной группы до карбоксильной кислородом воздуха требует применения катализаторов.

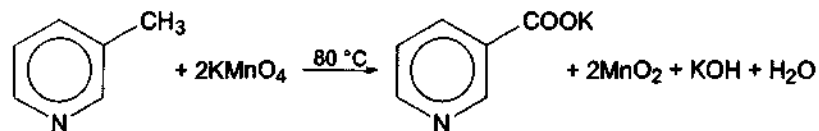
Окисление толуола до бензойной кислоты кислородом воздуха протекает при температуре 140 °С и давлении 0,4 МПа в присутствии нафтената кобальта.

Для разделения образующейся смеси продуктов реакционную массу обрабатывают раствором соды. Бензойная кислота в виде бензоата натрия переходит в водный слой и затем может быть выделена из него подкислением.

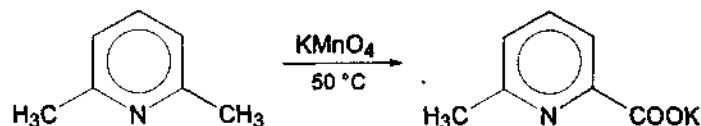
Органический слой содержит не вступивший в реакцию толуол, а также образовавшиеся в качестве побочных продуктов дифенил, бензиловый эфир бензойной кислоты и бензальдегид. Органический слой разделяют на составные части дистилляцией. Толуол и бензальдегид возвращают на окисление.

Большое значение в химико-фармацевтической промышленности получил синтез гетероаналога бензойной кислоты — никотиновой кислоты. Никотиновая кислота (β-пиридинкарбоновая кислота, витамин РР) может быть получена окислением β-пиколина (β-метилпиридина) различ-

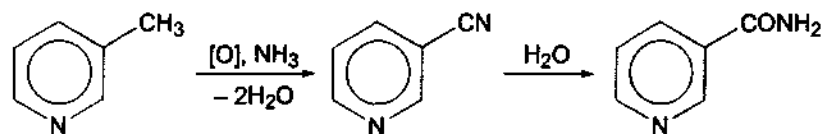
ными окислителями, в том числе перманганатом в щелочной среде с выходом до 90%.



Аналогично этому 2,6-лутидин может быть окислен до калиевой соли 6-метилпииколиновой кислоты.

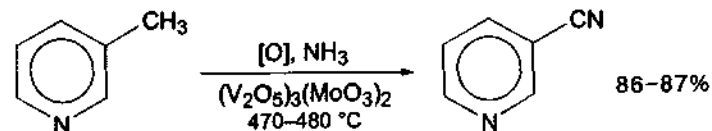


Никотиновую кислоту получают также в виде ее амида методом окислительного аминирования. Этот метод не требует использования дефицитного и дорогостоящего перманганата калия. Процесс можно осуществлять непрерывно:

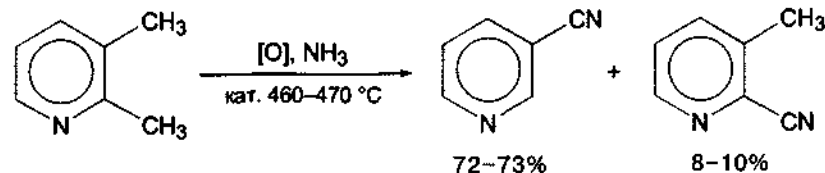


Нитрилы пиридиновых кислот получают при пропускании смеси паров пиколина, аммиака и воздуха при 300–350 °С над катализатором. Наилучшие результаты получены при использовании в качестве катализатора ванадата алюминия или V_2O_5 , осажденного на Al_2O_3 с добавлением K_2SO_4 . Выход нитрила на прореагировавший β-пиколин 93,6%. Омыление нитрила осуществляют в водно-аммиачном растворе в присутствии едкого кали и 10% раствора перекиси водорода. Разработано также электролитическое окисление β-пиколина.

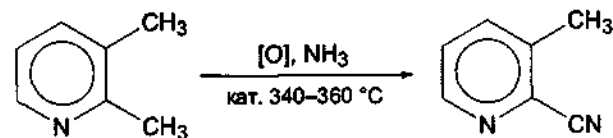
В связи с важностью пиридинкарбоновых кислот для химической технологии лекарственных веществ проводились многочисленные исследования окислительного аминирования алкилпиридинов. Исследование непрерывных процессов окислительного аминирования смесью воздуха с аммиаком в трубчатом реакторе с неподвижным слоем катализатора $(\text{V}_2\text{O}_5)_x(\text{MoO}_3)_y$ показало, что наилучшие результаты для β-пиколина достигаются при 470–480 °С (ср. с. 283):



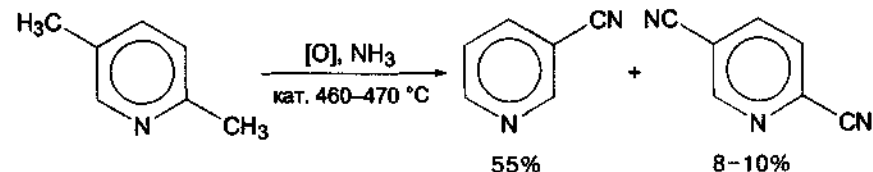
для 2,3-лутидина:



при более низких температурах образуется преимущественно 2-циан-3-метилпирдин

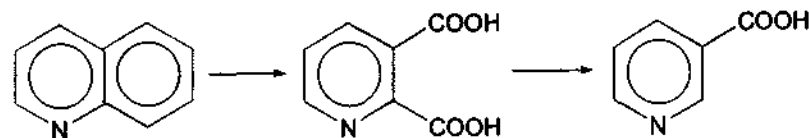


Окислительное аминирование 2,5-лутидина дает наилучшие результаты при 460–470 °С:



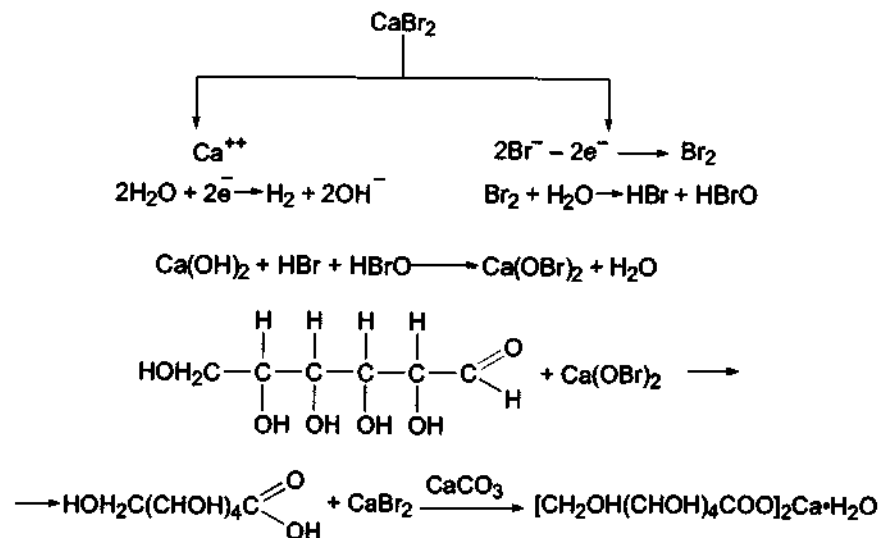
При еще более высоких температурах идет разрушение пиридинового цикла с образованием окислов углерода и цианистого водорода.

Никотиновую кислоту можно также получить окислением хиолина:

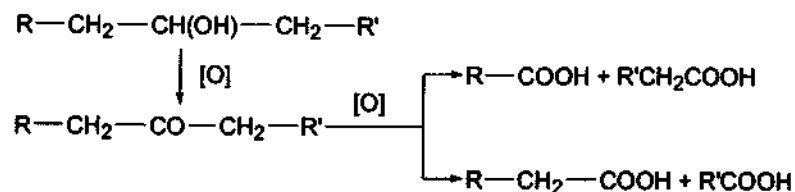


При окислении γ-пиколина перманганатом или пиролюзитом образуется изоникотиновая (γ-пиридинкарбоновая) кислота, которая является сырьем для синтеза противотуберкулезных препаратов.

В последнее время все большее значение приобретают электрохимические методы окисления. В качестве примера можно привести электролиз раствора глюкозы в присутствии мела и бромида кальция в производстве глюконата кальция:



При окислении хромовой смесью или азотной кислотой алифатические кетоны и вторичные спирты дают смеси жирных кислот:



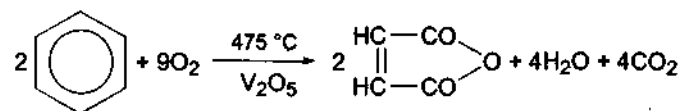
8.5. Окисление ароматических и непредельных углеводородов

Ароматические углеводороды достаточно устойчивы к окислению.

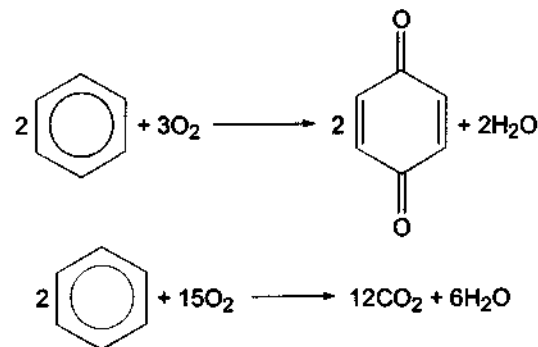
Во многих случаях окисление проводят при высокой температуре и на катализаторе. Таким образом получают малеиновый и фталевый ангидриды, антрахинон и некоторые другие соединения. Для синтеза химико-фар-

мацевтических препаратов из перечисленных соединений наибольшее значение имеет малеиновый ангидрид.

Малеиновый ангидрид получают окислением бензола воздухом в паровой фазе. Реакция протекает при высокой температуре в присутствии катализатора:



В качестве побочных продуктов образуются *m*-бензохинон и углекислый газ:

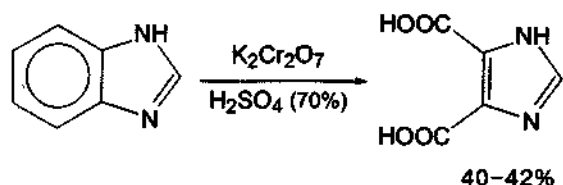


Катализатором может служить пятиокись ванадия (V_2O_5). Однако больший выход малеинового ангидрида достигается на сложных катализаторах (смеси окислов или солей ванадия, молибдена и некоторых других металлов, нанесенных на пемзу или силикагель). Выход малеинового ангидрида при окислении бензола составляет около 60%.

Кроме того, малеиновый ангидрид образуется в качестве побочного продукта при окислении нафталина до фталевого ангидрида приблизительно в тех же условиях.

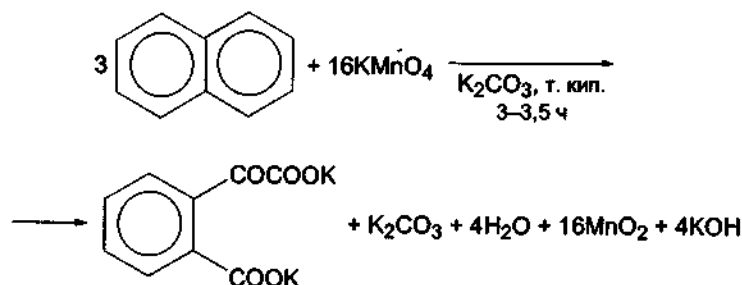
Для расщепления ароматических колец до карбоновых кислот необходимо энергичное воздействие таких окислителей, как бихроматы в серной или уксусной кислотах, KMnO_4 в щелочной или кислой среде, HNO_3 , кислород воздуха в присутствии эффективных катализаторов. Электроноакцепторные заместители стабилизируют ароматическое кольцо, а электронодонорные облегчают процесс окислительного разрушения.

В химико-фармацевтическом производстве указанный прием используется, например, при получении имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (синтез этимизола):

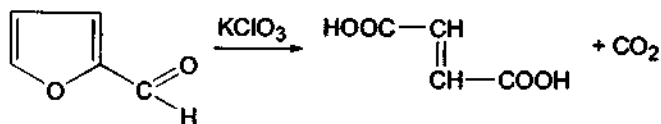


Процесс ведут по периодической схеме при нагревании реакционной массы до 85–90 °С.

Деструктивное окисление нафталина до калиевой соли фталоновой кислоты происходит при действии перманганата калия в слабощелочной среде при температуре кипения реакционной массы:



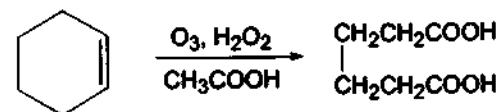
Достаточно сильным окислителем является хлорат калия. С его помощью, например, можно превратить фурфурол в фумаровую кислоту с выходом около 60%:



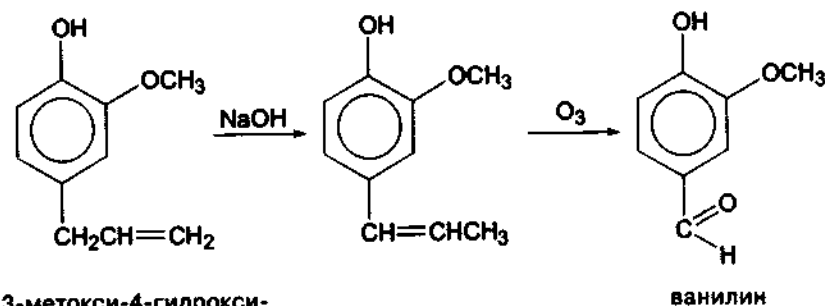
Общим и удобным методом окисления алкенов является озонирование. Концентрация озона обычно составляет 14–15%. Более высокую концентрацию используют при окислении ароматических колец и соединений с сопряженными двойными связями.

В качестве растворителей используют ледяную уксусную кислоту, воду, метанол, метилхлорид, четыреххлористый углерод, фтортрихлорметан и др. При окислении озоном выход альдегидов, кетонов и кислот обычно составляет 60–70%. При получении альдегидов к реакционной смеси добавляют цинк и уксусную кислоту для восстановительного расщепления озонида. В препаративной химии озонирование используют для получения труднодоступных диальдегидов из циклических олефинов и диенов.

Например, из гексадиена-1,5 можно получить янтарный альдегид, а из циклогексена — адипиновый альдегид. В последнем случае, добавляя к реакционной смеси уксусную кислоту и перекись водорода, реакцию можно довести до адипиновой кислоты с выходом 60%:



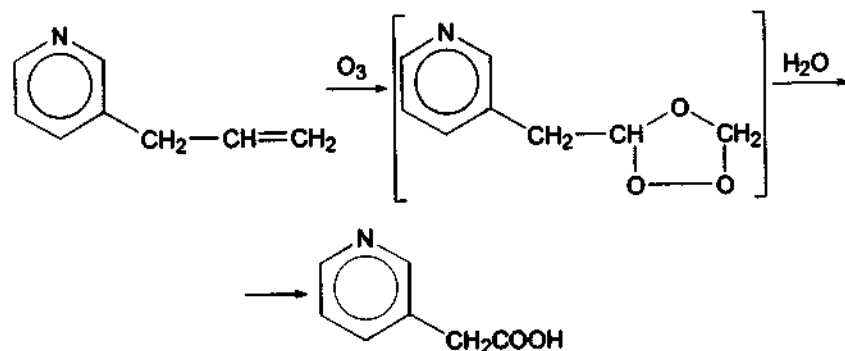
Озонирование изовенгола приводит к получению ванилина, что может явиться промышленным методом синтеза:



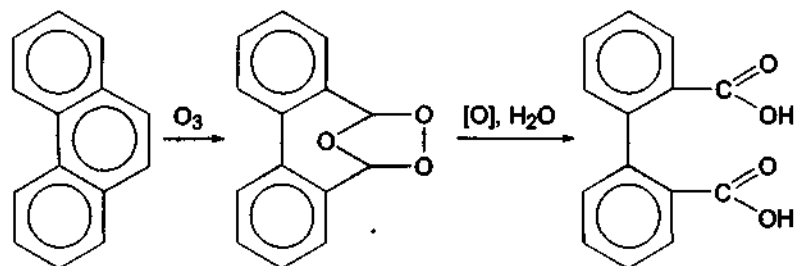
3-метокси-4-гидрокси-
аллилбензол (эвгенол)

Интересно, что эвгенол и ванилин являются душистыми веществами: эвгенол имеет запах гвоздики, а ванилин — ванили.

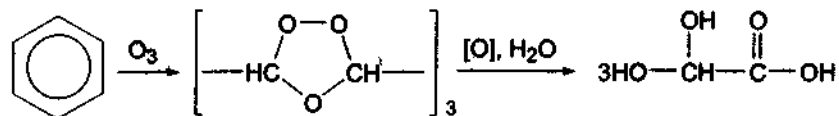
При проведении гидролиза озонидов в присутствии окислителей (лучше всего перекиси водорода) образуются кислоты. Так, например, из 3-аллилпиридина с количественным выходом получается 3-пиридилуксусная кислота:



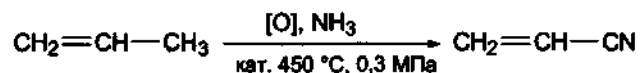
Карбоновые кислоты образуются также при окислительном расщеплении озном ароматических соединений. Существуют, например, основанные на этом принципе промышленные производства дифеновой кислоты из фенантрена:



глиоксальной кислоты из бензола:



Метод окислительного аминирования (см. с. 280) используется и в алифатическом ряду:



Степень конверсии пропилена на фосформелибдате висмута достигает 60% при селективности 75%. Из 1 т пропилена получают приблизительно 1 т акрилонитрила, 0,1 т ацетонитрила и 0,1 т синильной кислоты.

8.6. 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. В таких цехах дей-

ствуют строгие противопожарные нормы в соответствии с установленными правилами.

Процессы, связанные с опасностью самовозгорания, проводят в токе азота или иного инертного газа.

Многие вещества, используемые в процессах окисления, являются вредными. Следует обращать особое внимание на сильную токсичность озона (ПДК в воздухе 1 мг/м³).

При применении хромовых растворов в реакции окисления не следует применять выплавления хромпика паром, так как при этом в воздух выделяется аэрозоль хромовых соединений. Не следует допускать ручного разбивания хромпика, если он находится не в кристаллах, а в сплавленном виде. В этом случае следует растворять его в чанах с ложным дном.

При применении в качестве окислителя азотной кислоты следует предусматривать очистку от окислов азота выхлопных газов.

Процессы окислительного аминирования проходят при концентрациях, близких к взрывоопасным. Поэтому нельзя перегревать сырьевую смесь перед входом в реактор.

ГЛАВА 9

ПРОЦЕССЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ

Алкилирование является одним из основных методов построения углеродного скелета молекулы, а потому эти процессы имеют большое значение в органическом синтезе, в том числе и в синтезе лекарственных веществ и витаминов. Целесообразно различать С-, N- и O-алкилирование, несколько отличающиеся по условиям проведения этих процессов. В качестве алкилирующих агентов используют главным образом галогенпроизводные, непредельные соединения, спирты, простые и сложные эфиры. Алкилирование протекает обычно как реакция электрофильного замещения.

Реакция алкилирования применяется также для временной защиты функциональных групп (чаще всего гидроксильной или аминогруппы). Этот метод имеет большое значение в синтезе пептидов, антибиотиков, модификации сахаров.

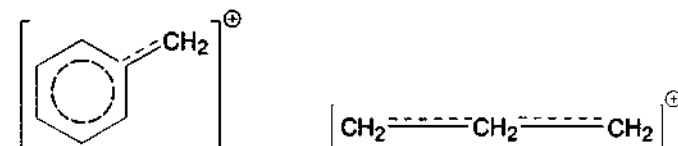
9.1. Алкилирование по атому углерода (С-алкилирование)

9.1.1. Механизм С-алкилирования

Дать единый механизм, охватывающий все случаи реакции алкилирования, не представляется возможным, так как электрофил может либо войти в состав поляризованного комплекса, либо реагировать в форме карбкатиона.

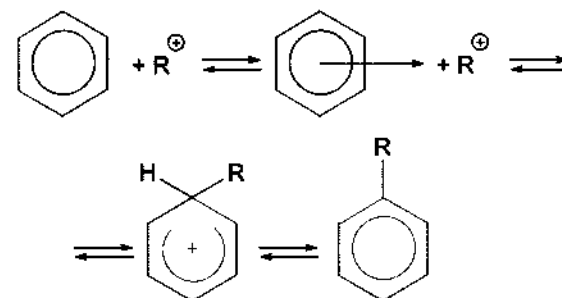
Очевидно, что внутренние и внешние факторы, способствующие уменьшению полного положительного заряда на атоме углерода, будут стабили-

зировать карбкатион. Одним из важных факторов стабилизации является сольватация. Полярные растворители обычно способствуют образованию и стабилизации карбкатионов. Избыток полярного растворителя обеспечивает стабилизацию таких реакционноспособных ионов, как $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$ и $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$. Аллил- и бензилкатионы стабилизируются за счет сдвига π -электронов ароматического кольца или двойной связи и делокализации вследствие этого положительного заряда:

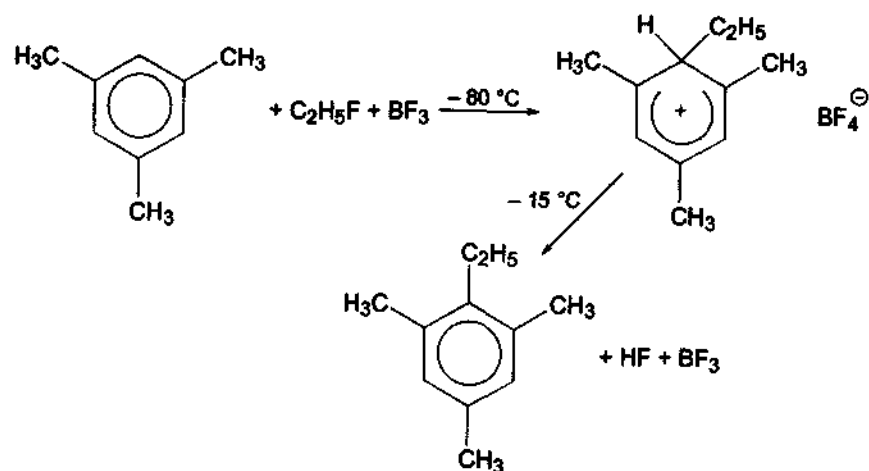


Стабильность карбкатионов будет возрастать при наличии электронодонорных и уменьшаться для электроноакцепторных заместителей. Предпочтительной является планарная конфигурация ионов, так как энергетически sp^2 -конфигурация примерно на 84 кДж/моль выгоднее, чем sp^3 -конфигурация. В ряде случаев большая стабильность карбкатиона достигается при его внутримолекулярной перегруппировке, что ведет к изомеризации.

В общем виде механизм алкилирования соответствует обычной схеме электрофильного замещения:



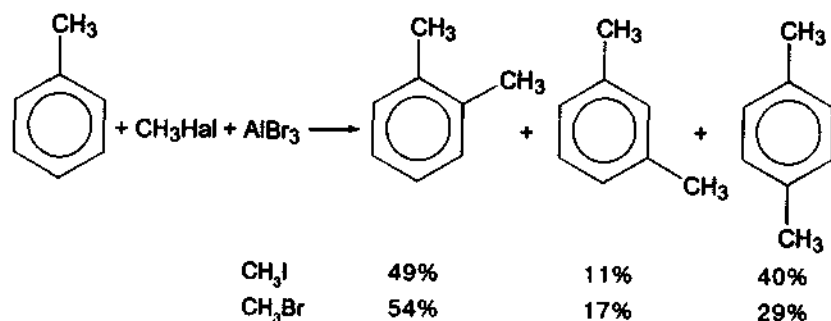
Существование ароматических ионов, соответствующих σ -комплексу, было доказано экспериментально, аналогично тому, как это было сделано при исследовании реакции нитрования. Так, Ола в 1958 г. при алкилировании мезитилена этилфторидом в присутствии BF_3 при -80°C было получено твердое кристаллическое оранжевое вещество, плавящееся с разложением при -15°C и при этом количественно превращающееся в конечный продукт:



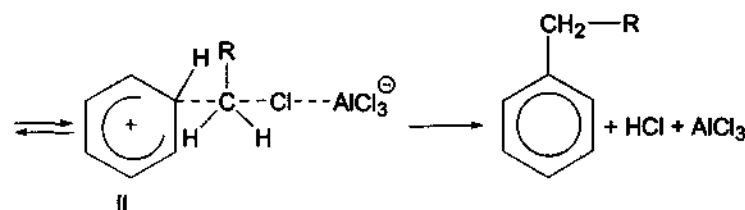
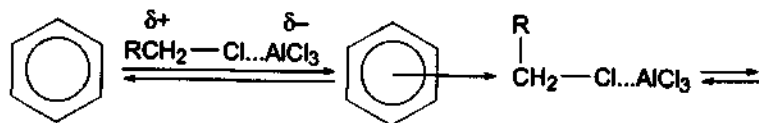
Общая схема образования карбокатиона под действием кислот Льюиса:



не может быть принята для всех случаев. Так, метилирование толуола бромистым и иодистым метилом приводит к различным смесям продуктов в одних и тех же условиях:



Если бы реагентом был катион CH_3^+ , то состав продуктов был бы в обоих случаях одинаков. Таким образом, остается предположить, что реакция протекает с поляризованным комплексом или ионной парой:



Если реакция действительно протекает через состояние II, то результатом должно быть обращение конфигурации.

Скорость реакции отвечает уравнению:

$$\frac{dC}{dt} = k[Alk][Ar] \cdot \phi,$$

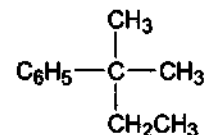
где ϕ — функция концентрации катализатора.

Лимитирующей стадией является атака карбокатионом ароматического ядра, а скорость процесса определяется скоростью образования σ -комплекса.

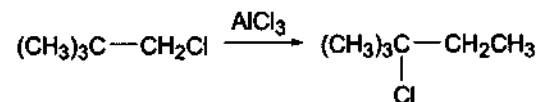
Взаимодействие $AlCl_3$ (или других кислот Льюиса) с алкилгалогенидом доказано наличием изотопного обмена между галогенидами алюминия, содержащими меченый галоген, и алкилгалогенидами.

Природа кислоты Льюиса влияет как на скорость реакции, так и на состав продуктов реакции, так как определяет полярность образующегося комплекса (вплоть до образования карбокатиона) и возможность изомеризации субстрата.

Так, например, при взаимодействии бензола с $(CH_3)_3CCH_2Cl$ в присутствии $AlCl_3$ образуется



вследствие того, что до алкилирования успевает пройти изомеризация:



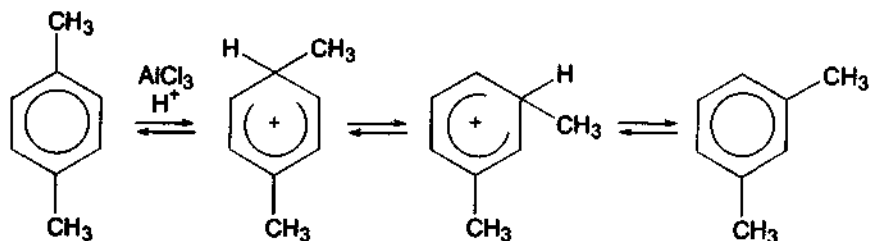
Если в качестве катализатора взять менее активный $FeCl_3$, то основным продуктом является $C_6H_5CH_2C(CH_3)_3$.

Как уже отмечалось, третичные алкилгалогениды активнее вторичных, а вторичные — активнее первичных. Однако четкую границу во многих

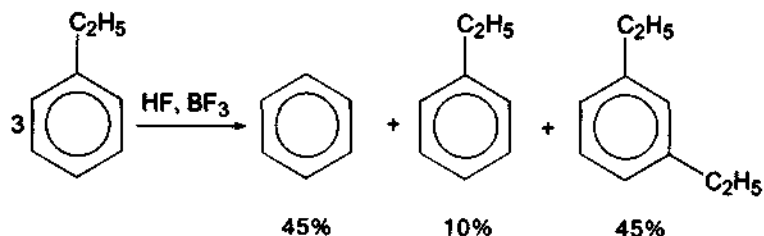
случаях провести нельзя, так как многое определяется природой кислоты Льюиса.

В общем случае алкилирование первичными алкилгалогенидами протекает примерно на 4 порядка медленнее, чем вторичными и третичными.

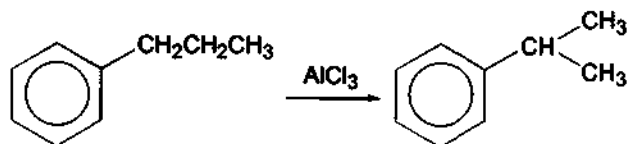
Изомеризация может наблюдаться и в конечном продукте, особенно это заметно в кислой среде. Так, при нагревании *n*-ксилола с хлористым водородом и AlCl_3 большая часть углеводорода превращается в термодинамически более устойчивый *m*-ксилол:



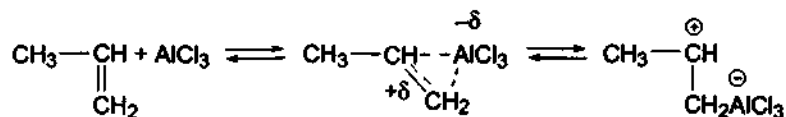
Алкилбензолы могут подвергаться диспропорционированию:



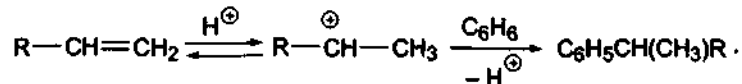
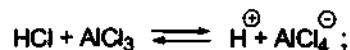
Аналогично, при нагревании ксилолов с катализаторами Фриделя—Крафта образуется смесь бензола, толуола, ксилолов, триметилбензола. Поэтому алкилирование по Фриделю—Крафту следует вести при возможно более низкой температуре. При изомеризации по межмолекулярному механизму одновременно может происходить и изомеризация перемещающейся группы:



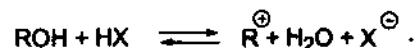
Образование карбониевых ионов из непредельных углеводородов проходит по схеме:



Согласно другой точке зрения кислота Льюиса в присутствии протон-содержащих веществ (следы воды, спирт и др.) сначала превращается в протонную кислоту:



При алкилировании ароматических соединений спиртами в качестве катализаторов часто используют сильные протонные кислоты:



Дальнейшее взаимодействие карбониевых ионов с ароматическими соединениями идет по обычной схеме электрофильного замещения.

9.1.2. Катализаторы в процессах алкилирования

В качестве катализаторов процесса алкилирования используют как протонные, так и апротонные кислоты (кислоты Льюиса).

Протонные кислоты в качестве катализаторов используют главным образом при алкилировании ароматических соединений спиртами и алкенами. Активность протонных кислот как катализаторов падает в ряду $\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{H}_3\text{PO}_4$. Апротонные кислоты чаще используют при алкилировании алкилгалогенидами и алкенами. По активности их следует расположить в следующий ряд:



Попытки систематизировать различные по природе каталитические системы в единый ряд по активности в реакции алкилирования не увенчались успехом, так как активность катализатора зависит от многих факторов (температура, давление, природа алкилирующих агентов, химические свойства субстрата и т. д.). Например, трифторид бора является активным катализатором при алкилировании спиртами, алкенами, фторпроизводными. Однако его активность при алкилировании другими алкилгалогенидами мала.

При алкилировании могут применяться как твердофазные, так и жидкофазные катализаторы. Использование твердых гетерофазных катализаторов предпочтительно, так как при этом упрощается технология процесса (отделение и регенерация катализатора, затраты на подготовку сырья, промывку реакционной массы и нейтрализацию кислых сточных вод; меньшая коррозия оборудования; организация непрерывных процессов и т. д.).

Ниже приводится краткая характеристика основных катализаторов.

Галогениды алюминия представляют собой белые кристаллические вещества. Хлорид, бромид и иодид алюминия легко летучи; в расплаве, парах и некоторых органических растворителях они димеризованы с образованием молекул Al_2X_6 . Прочность димеров падает от хлорида к иодиду.

Хлорид алюминия растворим в фосгене, алкилгалогенидах, эфире, этаноле, диэтиленгликоле, уксусной кислоте, ацетонитриле, ацетилхлориде, ацетоне, нитрометане, лигроине, нитробензоле; слабо растворим в сероуглероде, хлороформе, четыреххлористом углероде, уксусном альдегиде, бензине, петролейном эфире; нерастворим в бензоле, толуоле, бромбензоле.

Насыщенные растворы хлорида алюминия в эфире, ацетоне, спиртах являются активными катализаторами процессов алкилирования; с ароматическими углеводородами такие растворы образуются при повышенной температуре.

До температуры 440 °С хлорид алюминия существует в виде димера, теплота диссоциации Al_2Cl_6 в $AlCl_3$ составляет 121 кДж/моль, а для Al_2Br_6 эта величина несколько меньше — 110,9 кДж/моль. Однако именно мономерная форма образует активированный комплекс в реакции Фриделя—Крафта, а потому определяет скорость реакции.

Бромид алюминия обладает более сильной каталитической активностью, помимо более низкой теплоты диссоциации у него низкая теплота плавления (22,6 кДж/моль против 71 кДж/моль у $AlCl_3$) и более высокая растворимость в углеводородах.

Трифторид бора и его комплексные соединения обладают двойкой каталитической активностью: комплексообразующей и кислотной. Трифторид бора — бесцветный негорючий газ в 2,3 раза тяжелее воздуха, один грамм воды при 0 °С и нормальном давлении поглощает 3,2 г BF_3 . Моногидрат BF_3 является сильной кислотой; аналогично хлорной кислоте способен образовывать дигидрат строения $[H_2O]^+[HOBf_3]^-$. Трифторид бора образует молекулярные комплексы с серной и фосфорной кислотами.

Как комплексообразующий катализатор трифторид бора значительно слабее, чем кислотные катализаторы на его основе.

В качестве комплексообразующего катализатора используется сам фторид бора (обычно в виде растворов в бензоле, керосине и др. или в виде эфирата $(C_2H_5)_2O \cdot BF_3$ ($T_{пл.} = 60,4$ °С, $T_{кип.} 155$ °С). Токсичен, ПДК 1 мг/м³.

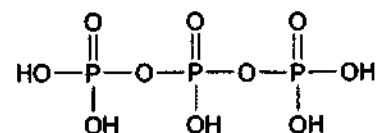
Протонные кислоты, как уже указывалось, часто используют в качестве катализаторов в процессах алкилирования. Это серная кислота, фтороводород, фосфорные кислоты.

Серная кислота при комнатной температуре представляет собой в сильной мере ассоциированное соединение с длинными, образованными за счет водородных связей цепевидными молекулами. Основные направления диссоциации серной кислоты и ее химические свойства мы рассматривали при изучении темы «Методы получения органических сульфокислот и сульфохлоридов». Применение серной кислоты как катализатора процесса алкилирования осложнено ее высокой химической активностью.

Фосфорная кислота в сравнении с серной является более слабым катализатором. В ее присутствии алкилирование протекает при повышенных температурах, но с высокой селективностью. После регенерации кислоту можно использовать повторно. Ядами фосфорных катализаторов являются органические соединения азота и кислород. Фосфорную кислоту как катализатор применяют также в жидком виде на твердом пористом носителе — пемзе, силикагеле, кварце, активированном угле, кизельгуре.

В качестве катализаторов используют соли фосфорной кислоты: BPO_4 , $Zr_3(PO_4)_4$, $Ca_3(PO_4)_2$, Na_3PO_4 , K_3PO_4 .

Высокой каталитической активностью обладает также пиррофосфорная кислота — $H_4P_2O_7$, полифосфорная кислота $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$, где $n > 3$. Триполифосфорная кислота:



Техническая полифосфорная кислота — смесь кислот, содержащая 75–77% P_2O_5 .

Фтороводород как катализатор процессов алкилирования обладает рядом достоинств: он не является окислителем, а потому не осмоляет углеводороды даже при высокой температуре процесса, легко отделяется от реакционной массы, кроме того, низкая вязкость обеспечивает хорошее перемешивание и быстрое расслаивание реакционной массы, легко утилизируется.

Однако ряд недостатков затрудняет использование HF в промышленных масштабах: большая летучесть и токсичность; коррозионная активность; каталитическое влияние на процессы изомеризации и полимеризации.

В каталитических процессах применяют преимущественно безводную HF как в жидком, так и в газообразном состоянии ($t_{пл} = -83,4^\circ\text{C}$, $t_{кип} = 19,4^\circ\text{C}$).

Каталитические свойства HF определяются двумя факторами: ярко выраженной кислотностью безводного HF и способностью к образованию комплексных соединений.

В качестве катализаторов процессов алкилирования используют также оксиды и соли металлов, цеолиты и катионообменные смолы.

В качестве катализаторов были предложены оксиды хрома, бора и алюминия, обработанные борной кислотой, трифторидом бора и активированные фтором. Наиболее активными оказались катализаторы, полученные обработкой амфотерных оксидов тригалогенидами бора, например Al_2O_3 , модифицированный BF_3 .

Общая формула цеолитов $\text{M}_{2/n}\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где M — металл, x для цеолитов, используемых в качестве катализаторов, варьирует в пределах 2,8+6,0; в качестве M чаще всего используют Na^+ , K^+ , Li^+ , Ca^{2+} ; n — валентность катиона металла. Объем пор цеолитов очень мал (0,2–1,0 нм), и его можно изменять введением различных катионов методом ионного обмена. В цеолитах можно модифицировать также алюмосиликатный состав и таким образом менять каталитические свойства. Чем больше соотношение $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3$, тем активнее цеолит. Каталитический эффект усиливается при добавлении к цеолитам веществ, обладающих кислотными свойствами.

Катиониты представляют собой гетерополикислоты, состоящие из полимерной матрицы (чаще всего полистирольной) и катионогенных групп (чаще всего $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{AsO}_3\text{H}_2$).

Активность катализатора определяется свойствами полимерной основы, степенью замещения кислотными группами (сульфирования), размерами катализатора, его пористостью, термической стабильностью и кислотностью.

9.1.3. Условия проведения и практические примеры использования C-алкилирования в синтезе лекарственных веществ

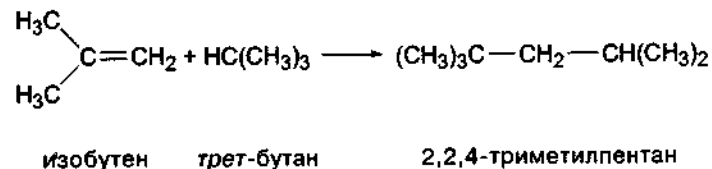
Как уже отмечалось, основным недостатком алкилирования по Фриделю—Крафтсу является полиалкилирование, объясняющееся тем, что продукты алкилирования более реакционноспособны, чем исходный

субстрат. Для того, чтобы получить максимальное количество моноалкилзамещенного, процесс проводят в избытке субстрата при возможно более низкой температуре. Чтобы избежать изомеризации, следует тщательно подбирать условия проведения реакции (кислоту Льюиса, растворитель, время выдержки и температуру). В зависимости от выбора растворителя и кислоты Льюиса реакция может протекать либо как гомогенная, либо как гетерогенная. При наличии двух жидких фаз (кислотно-солевой и органической) реакция в основном проходит в кислотно-солевом слое.

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

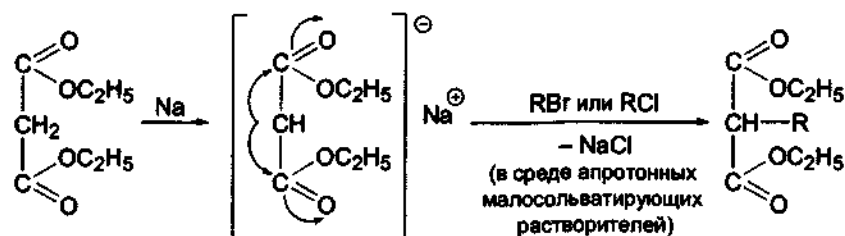
Как и сульфирование, алкилирование по Фриделю—Крафтсу обратимо. При проведении реакции в мягких условиях выполняются обычно правила ориентации. Однако при высокой температуре, большом количестве катализатора и продолжительном времени ведения процесса осуществляется не кинетический, а термодинамический контроль реакции и алкилирование аренов часто приводит к получению метазамещенных продуктов. Например, при метилировании толуола метилхлоридом при 0°C образуется 27% *m*-ксилола, при 55°C — 87%, а при 106°C — 98%.

Алкилирование алканов происходит при нагревании их с алкенами при высокой температуре под давлением (400–500 $^\circ\text{C}$, 30 МПа). Поскольку реакция проходит с уменьшением объема, давление способствует более

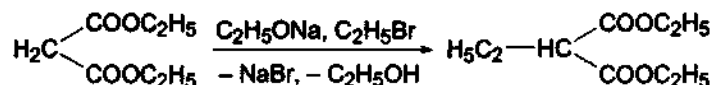


глубокому алкилированию (реакция обратима). Процесс может протекать также под влиянием AlCl_3 , BF_3 , HCl или H_2SO_4 .

При действии на этиловый эфир малоновой кислоты металлического натрия или алкоголята натрия один или оба (при избытке натрия) водород метиленовой группы замещаются на атомы натрия. При действии на натриймалоновый эфир алкилгалогенидом происходит замещение натрия на алкил или другой радикал, ранее связанный с галогеном:

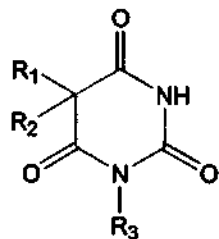


Эту реакцию используют при получении тиопентал натрия:

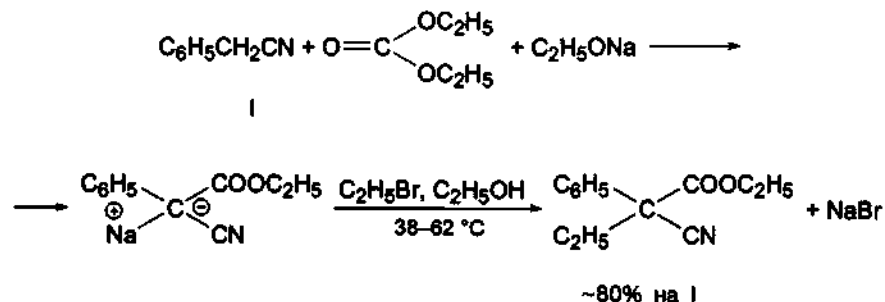


Таким образом можно получать замещенные малоновые эфиры, а после их гидролиза — кислоты. Декарбоксилированием последних можно получать замещенные уксусные кислоты.

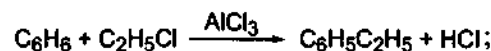
Значение такого рода синтезов становится ясным, если вспомнить общую структуру важного класса лекарственных веществ — барбитуратов



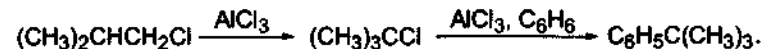
Аналогичные реакции могут проходить и с другими соединениями, как, например, при получении этилового эфира фенилэтилциануксусной кислоты (для фенобарбитала и гексамидина):



В качестве алкилирующих средств наиболее широко используются алкилгалогениды. Активность алкилгалогенидов увеличивается от первичных к третичным. Реакцию с ароматами проводят в безводном инертном растворителе (например, нитробензоле) или в избытке алкилируемого углеводорода (например, бензола):

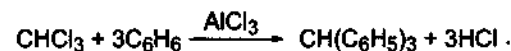
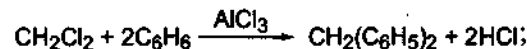


В случае первичных галогеналкилов с тремя и более атомами углерода хлористый алюминий вызывает изомеризацию, которая заключается в перемещении атома галогена к третичному, а при отсутствии такового к вторичному атому углерода. Вследствие этого галогеналкил присоединяется к ароматическому углеводороду не концевым, а вторичным или третичным углеродным атомом.

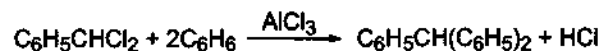
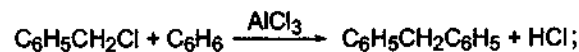


При использовании в качестве алкилирующих агентов ди- и тригалогенидов соединений последние связывают, соответственно, два или три ароматических радикала.

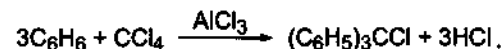
Таким образом можно получить дифенилметан, трифенилметан и их производные:



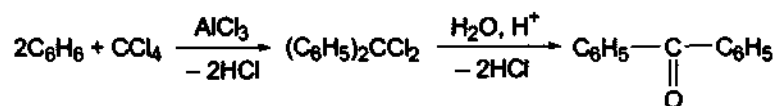
Дифенилметан и трифенилметан можно получить также из хлористого бензила или хлористого бензилидена:



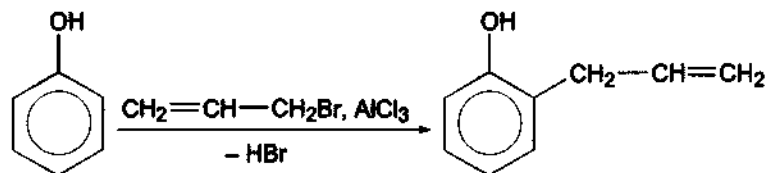
Однако четыре фенильных ядра к одному атому углерода не присоединяются:



Таким образом получают дихлордифенилметан в производстве димед-рола:

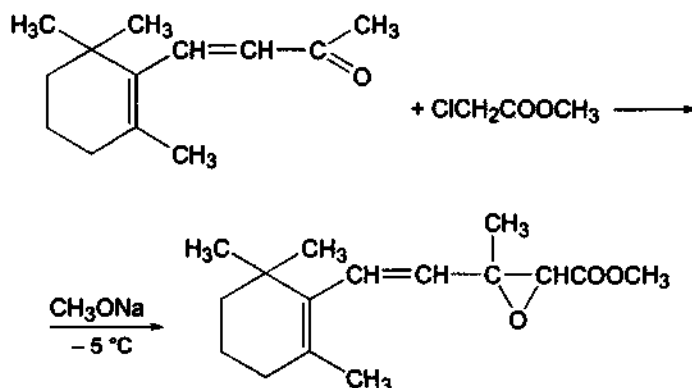


При взаимодействии фенола с аллилбромидом в присутствии хлорида алюминия образуется 2-аллилфенол:



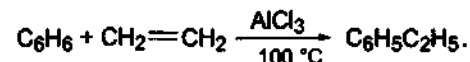
В ряде случаев добавление веществ, связывающих выделяющийся галогеноводород, не только предотвращает обратимость реакции, но и позволяет проводить ее без кислот Льюиса.

При взаимодействии β-иона с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии метилата натрия или изобутилата калия при температуре минус 5–7 °С образуется «глицидный эфир» в производстве витамина А. Однако в этом случае механизм реакции иной (реакция Дарзана–Эрленмейера–Кляйзена).



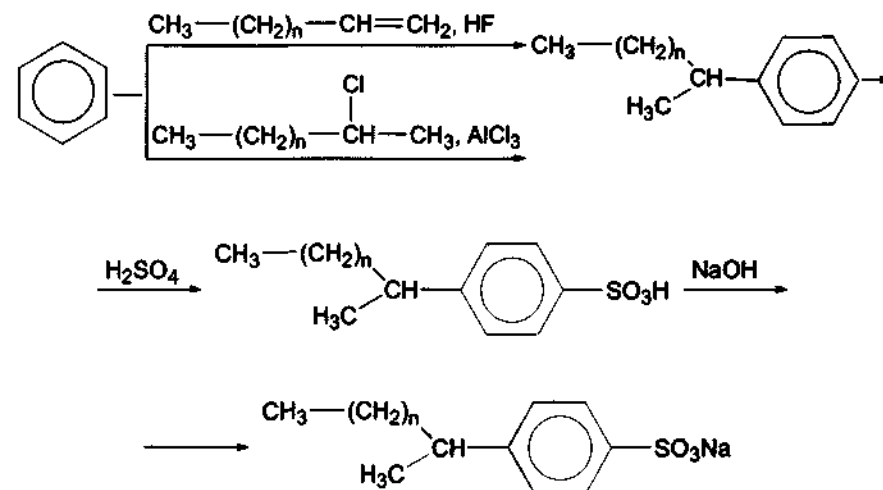
Аналогично алкилгалогенидам ведут себя в реакции алкилирования алкены.

Так, в присутствии хлорида алюминия из этилена и бензола получают этилбензол:

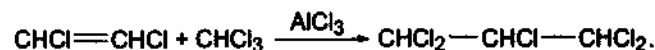


Получаемый из этилбензола стирол используется, в частности, в синтезе левомицетина и ряда других препаратов. Аналогично, из бензола и пропилена получают изопропилбензол, который служит сырьем для синтеза фенола по кумольному методу.

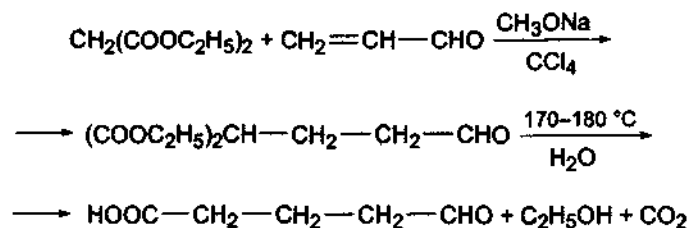
При алкилировании бензола неразветвленными алкенами или алкилхлоридами, содержащими от 10 до 15 атомов углерода, в присутствии фтористого водорода или хлорида алюминия с последующим сульфированием алкилбензолов получают биологически мягкие ПАВ:



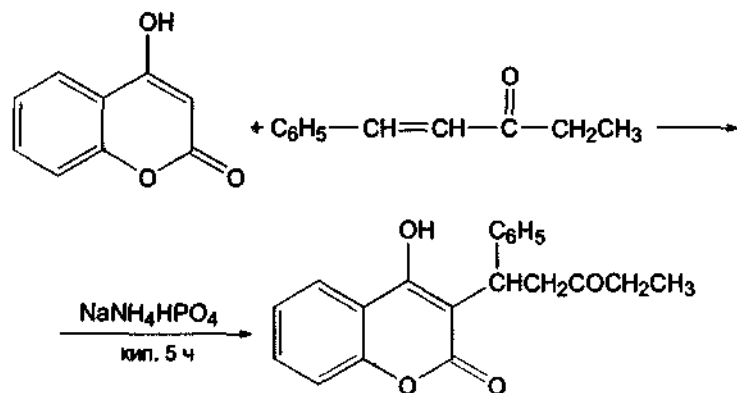
Алкилирование непредельными соединениями довольно широко используется в синтезе лекарственных препаратов, например, в синтезе сульфазина взаимодействием дихлорэтилена с хлороформом в присутствии хлорида алюминия получают 1,1,2,3,3-пентахлорпропан:



При получении γ-формилмасляной кислоты алкилирование малонового эфира проводят акролеином в среде четыреххлористого углерода в присутствии метилата натрия:

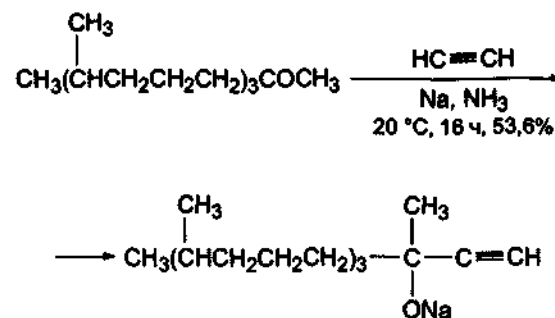
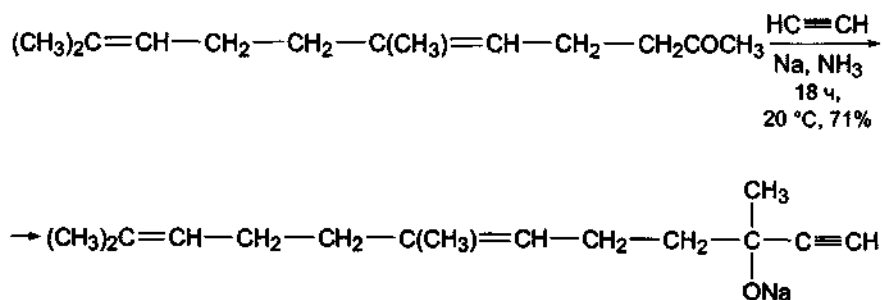


В синтезе антикоагулянта непрямого действия — фепромарона — 4-гидроксикумарин алкилируют стирилэтилкетонем в присутствии натрийаммонийфосфата:

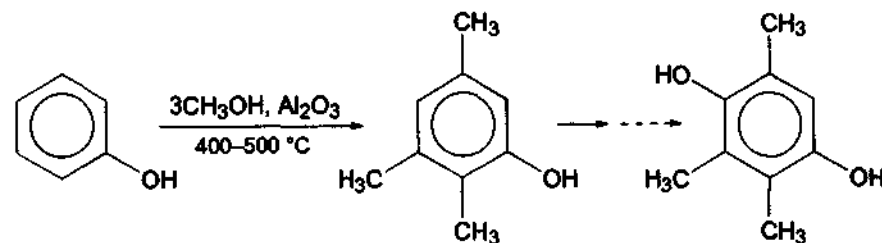


Выход очищенного перекристаллизацией продукта 47,8%.

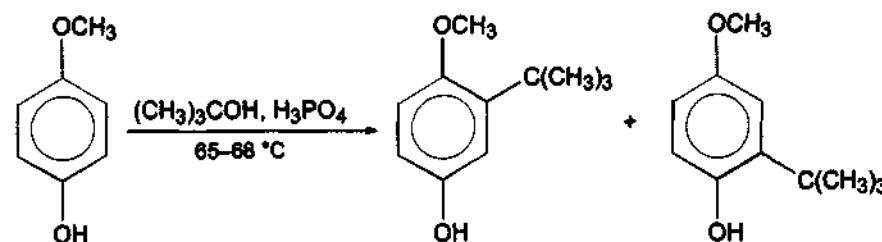
В отличие от вышеизложенного, присоединение ацетилена в присутствии аммиака и металлического натрия проходит с сохранением тройной связи. Примером может служить алкилирование геранилацетона и третичного карбинола C_{20} в производстве витамина E:



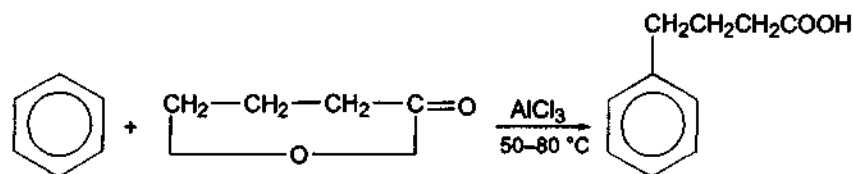
Алкилирование углеводов спиртами используется сравнительно редко. В качестве конденсирующих средств при этом могут использоваться хлористый алюминий, серная и фосфорная кислоты. Вторичные спирты в этих реакциях обладают большей реакционной способностью, чем первичные, а третичные — большей, чем вторичные. Реакция может проводиться также в паровой фазе в присутствии катализаторов (алюмосиликат, фосфорная кислота на пемзе). Так, метилированием фенола или *m*-крезола метанолом с последующим разделением продуктов получают 2,3,5-триметилфенол. Последний является сырьем для синтеза 2,3,5-триметил-*l*-гидрохинона — важнейшего промежуточного продукта в синтезе витамина E:



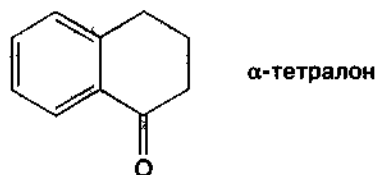
Синтез бутилоксианизола (антиоксиданта для пищевой и химико-фармацевтической промышленности) ведут в присутствии фосфорной кислоты:



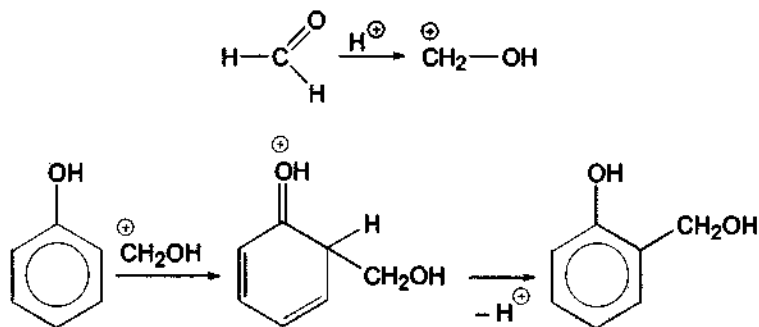
Алкилирование бензола γ -бутиролактоном в производстве хлорбутина проводят в присутствии хлористого алюминия:



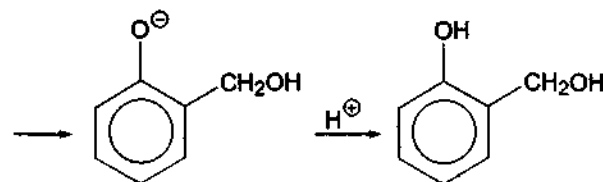
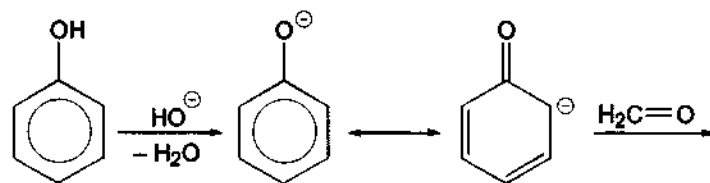
В качестве побочного продукта при этом получается α -тетралон.



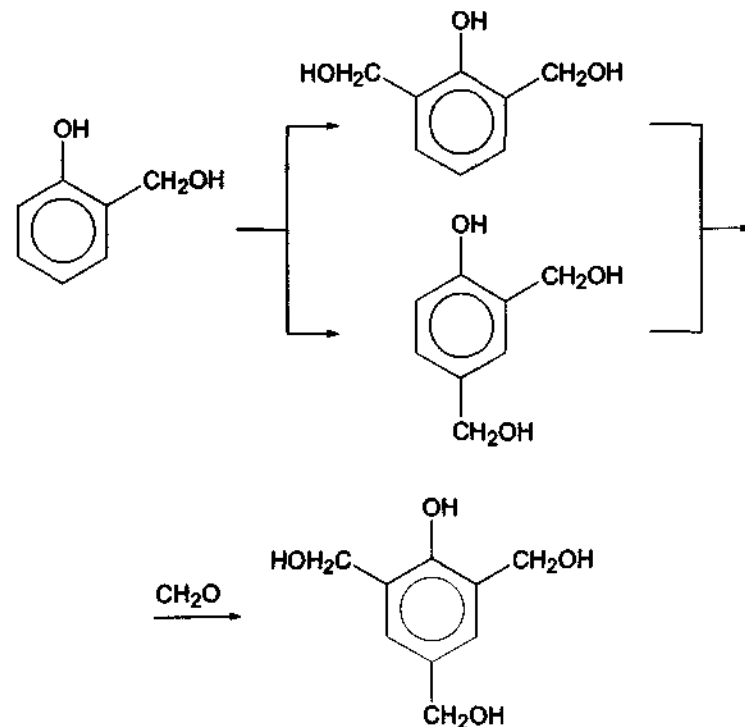
Следует остановиться также на весьма важной реакции **оксиметилирования** (гидроксиметилирования), по которой фенолы, а также другие соединения с активирующими группами обрабатывают формальдегидом в присутствии разбавленных кислот или щелочей. Из самого фенола при этом образуется смесь салицилового спирта и 4-гидроксиметилфенола.



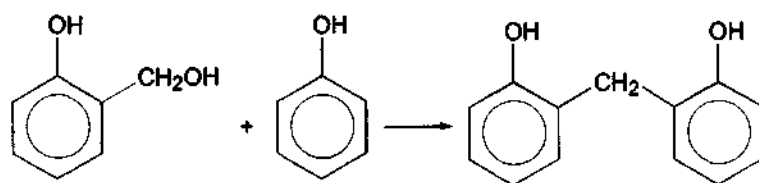
или



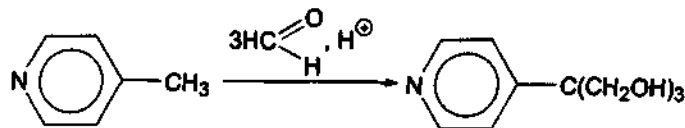
При избытке формальдегида реакция идет дальше:



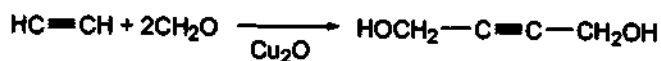
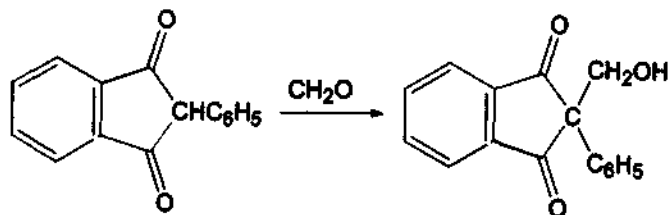
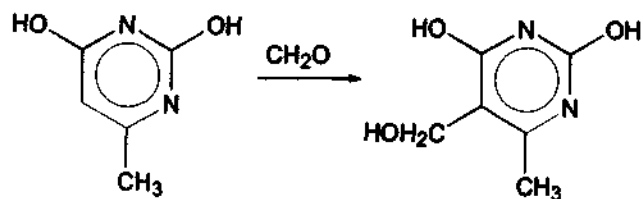
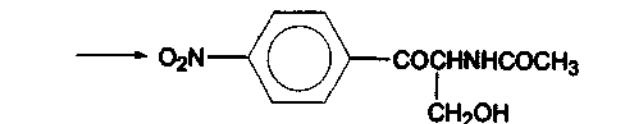
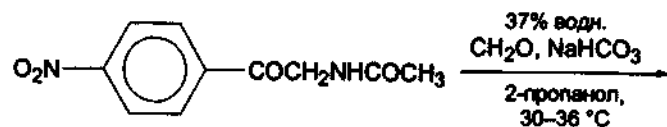
Образовавшиеся гидроксиметилфенолы могут реагировать с фенолом:



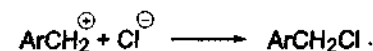
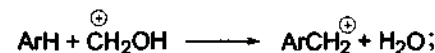
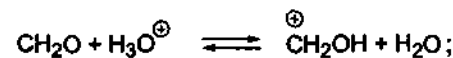
Гидроксиметилирование используется при разделении α -, β - и γ -пикололинов:



Описанные выше реакции имеют место в синтезах лекарственных соединений, например в синтезе левомецитина, пентоксила, омефина, поливинилпирролидона:

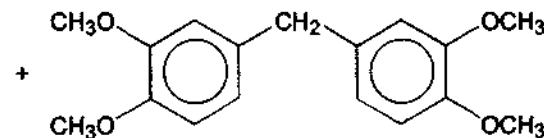
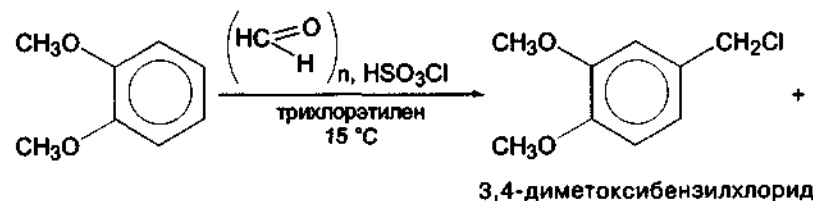


При пропускании хлористого водорода через смесь ароматического углеводорода и формалина в присутствии хлорида цинка образуются производные хлористого бензила:



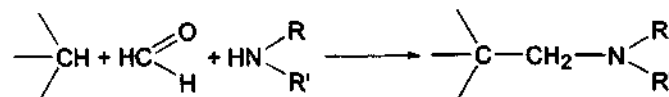
Эту реакцию называют **хлорметилированием**. Синтез хлористого бензила хлорметилированием бензола экономичнее хлорирования толуола. Другим преимуществом этого способа получения является полное отсутствие в готовом продукте примесей веществ, содержащих атом хлора в ароматическом ядре, что существенно важно для производства фенилацетамида, предназначенного для получения пенициллина.

В производстве папаверина хлорметилирование ведут параформом в присутствии хлорсульфоновой кислоты:

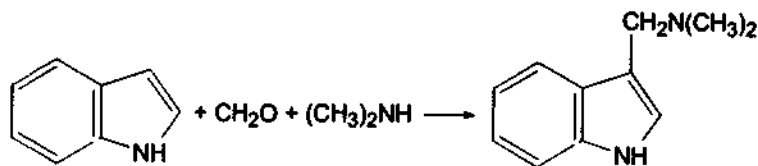
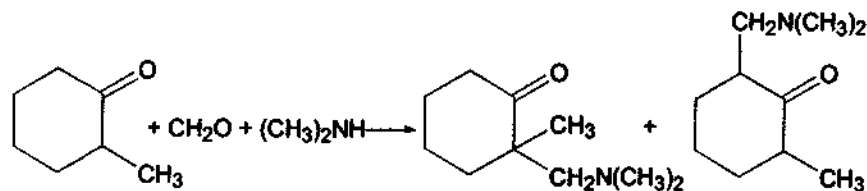
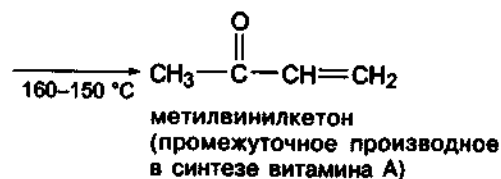
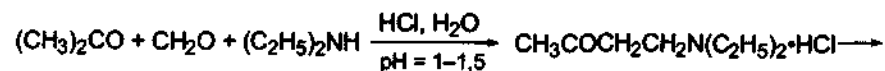


побочный продукт

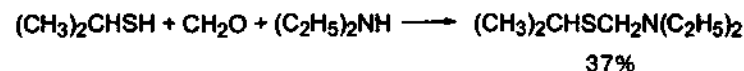
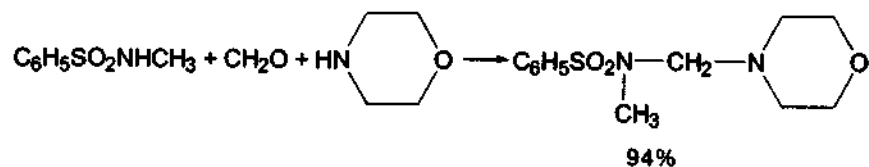
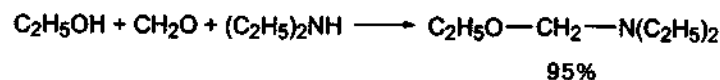
Большое значение в синтезе биологически активных соединений имеет **аминометилирование** (аминоалкилирование) соединений с подвижным атомом водорода (реакция Манниха):



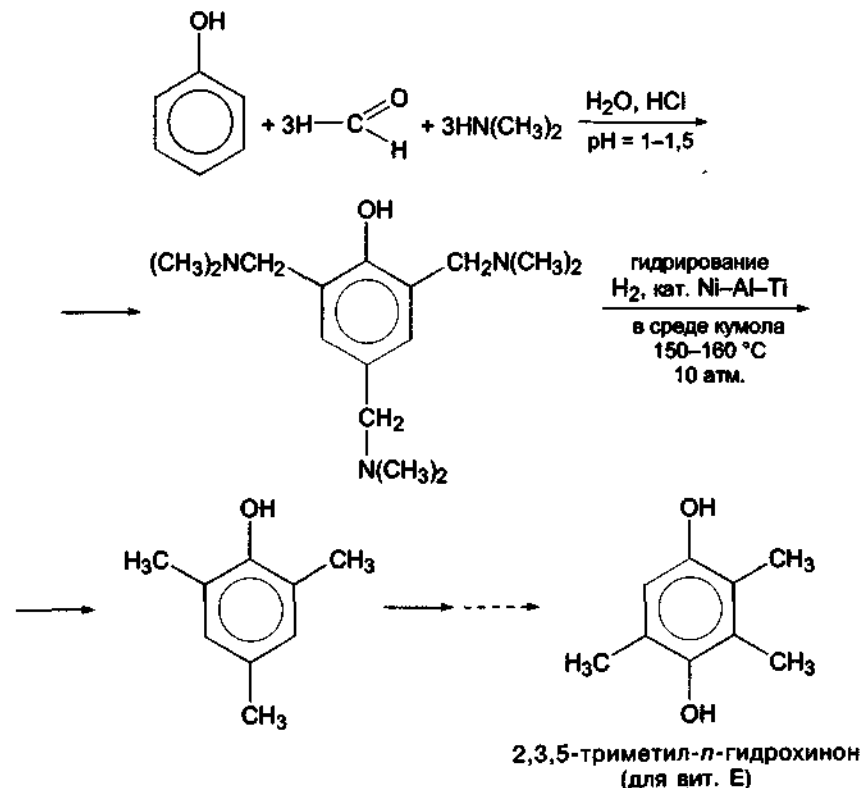
Аналогично реагируют алифатические и ароматические альдегиды, алифатические, жирноароматические и гетероциклические кетоны, β-кето-эфиры, производные малоновой кислоты, С- и N-нитросоединения, ароматические и гетероциклические соединения с подвижным атомом водорода кольца (пиррол, хинаялин, α-пиколлин), производные ацетилена:



В случае использования в реакции Манниха спиртов, аминов или тиолов проходит О-, N- или S-аминометилирование:



Большое практическое значение имеет аминометилирование фенола (ср. с. 303):

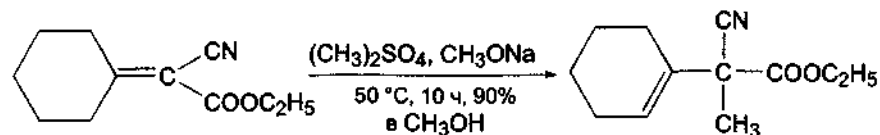


Механизм реакции Манниха неоднозначен. Значительное влияние оказывают кислотность субстрата, нуклеофильность амина, значение pH среды, устойчивость основания Манниха.

Если используемый в реакции Манниха амин имеет меньшую нуклеофильность, чем С-Н-кислотное соединение, то формальдегид реагирует преимущественно с метиленовым компонентом по типу альдольной конденсации и основание Манниха не образуется. Направление и ход реакции сильно зависят от кислотности среды.

Однородный продукт реакции образуется лишь при использовании вторичных аминов.

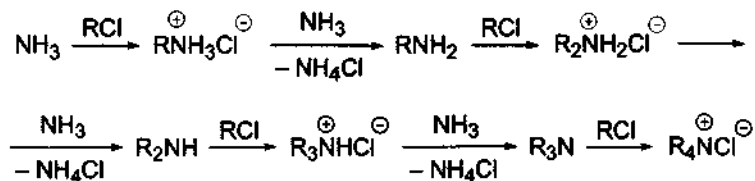
При получении гексенала метилирование ведут диметилсульфатом в присутствии алкоголятов:



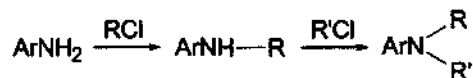
9.2. Алкилирование по атому азота (N-алкилирование)

Алкилирование по атому азота является наиболее распространенным случаем алкилирования в технологии синтетических лекарственных веществ. Помимо большого значения для промышленного и лабораторного синтеза эти реакции играют большую роль в жизнедеятельности организма. Реакции N-алкилирования проходят через стадию присоединения электрофильной частицы к атому азота аминогруппы с образованием в качестве промежуточного продукта аммониевого иона. Чем основнее амин, тем активнее он вступает в реакции алкилирования. Поскольку ароматические амины менее основны, чем алифатические, то и алкилирование их протекает медленнее. Для алкилирования по атому азота используют алкил- и арилгалогениды, неопределенные соединения, эфиры, спирты, диалкилсульфаты.

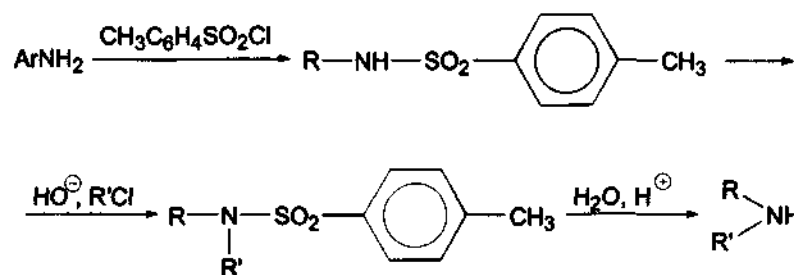
При нагревании аммиака или аминов с галогеналкенами получается смесь соединений, состоящая из солей первичных, вторичных и третичных аминов, а также четвертичных солей аммония:



Используя различные амины и алкилирующие средства, можно получать смешанные аминосоединения с различными заместителями:

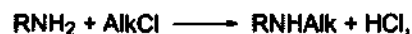


Вторичные амины могут быть получены без примеси третичных, если предварительно из первичного амина и тозилхлорида получить сульфамид, который далее алкилировать галогеналкилом, а потом гидролизовать:



Разделение смеси аминов обычно проводят фракционированной перегонкой.

Поскольку при реакции алкилирования галогеналкилами выделяется хлористый водород:

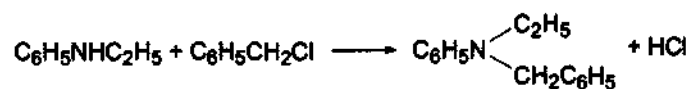


то добавление веществ, связывающих кислоту, ускоряет процесс.

Связывающим кислоту агентом может быть сам амин или такие вещества, как сода, известь, карбонат кальция или едкий натр.

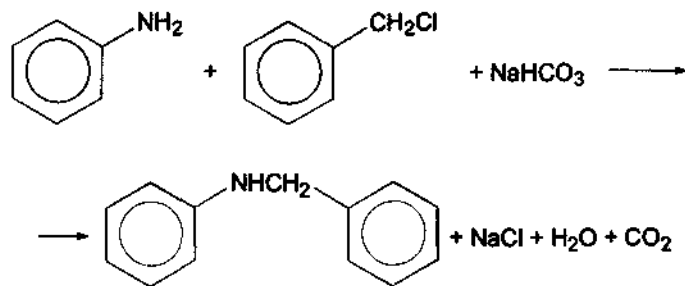
Температура реакции обычно не превышает 100°C . Поэтому в большинстве случаев процесс можно вести при атмосферном давлении в аппарате с обратным холодильником. Однако при работе с низкокипящими веществами (CH_3Cl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$) алкилирование ведут в автоклавах. Реагенты обычно берут в стехиометрическом соотношении.

Этилирование анилина этилхлоридом в присутствии извести при температуре 125°C под давлением 1,0–1,2 МПа в течение 12 часов приводит к образованию преимущественно диэтиланилина. С помощью галогеналкилов можно получать несимметричные третичные амины, а также разделять смеси третичных и вторичных аминов, полученные при алкилировании спиртами:

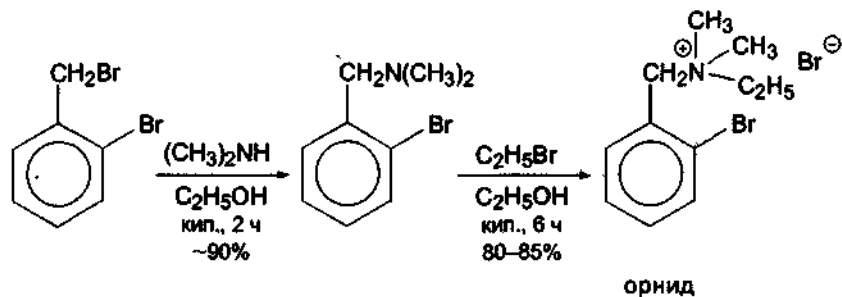


Полученный бензилэтиланилин легко отделяется от диэтиланилина, а моноэтиланилин, образующийся в качестве побочного продукта при алкилировании анилина этиловым спиртом, используется полностью.

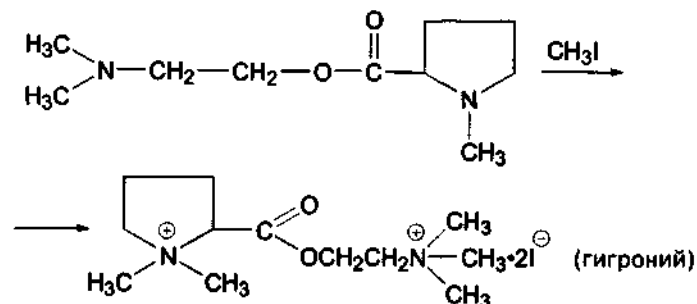
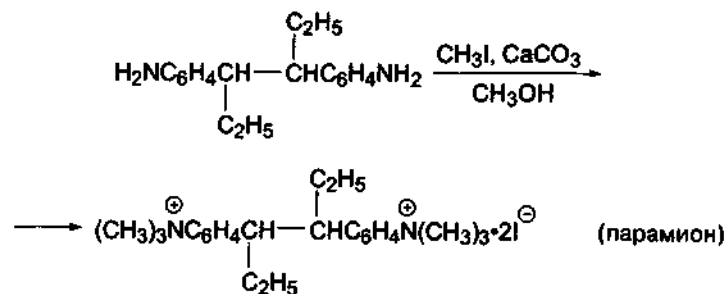
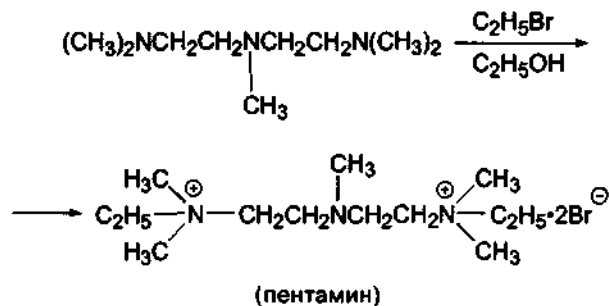
При получении бензилаанилина в производстве диазолина для связывания выделяющегося хлористого водорода используют бикарбонат натрия:



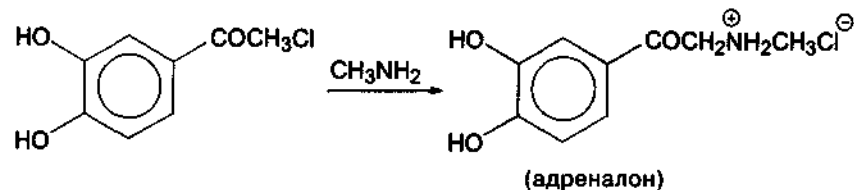
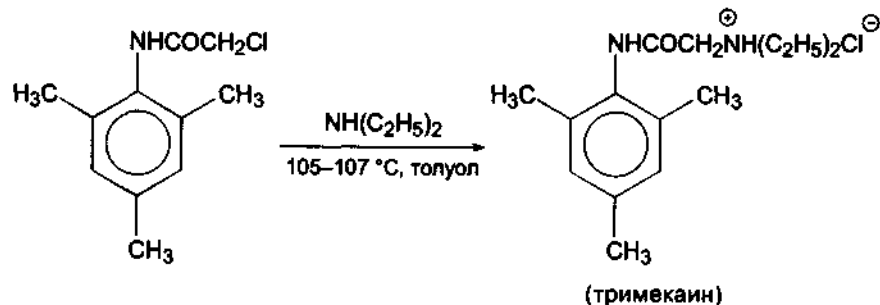
При получении антиаритмического препарата орнид алкилирование проводят дважды:



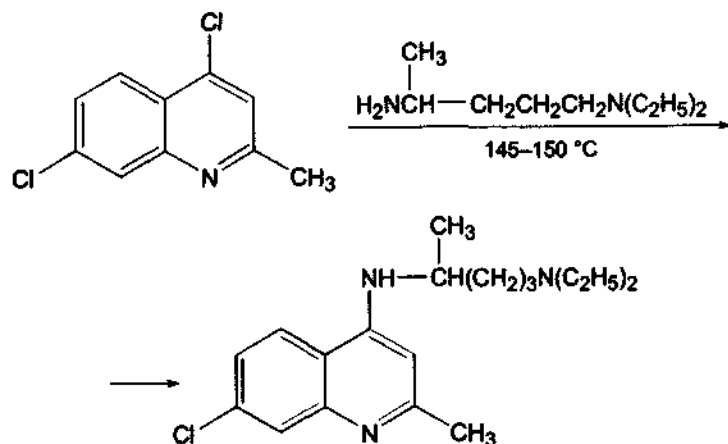
Многие лекарственные препараты выпускаются в виде четвертичных аммонийных солей:



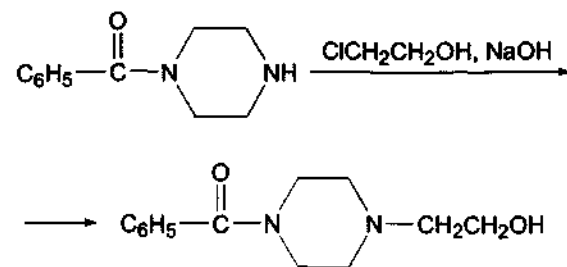
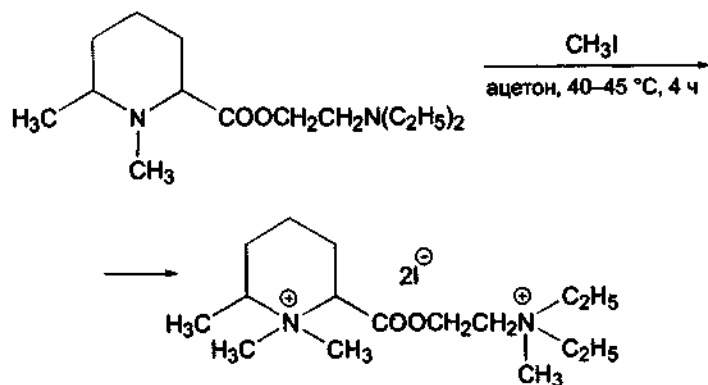
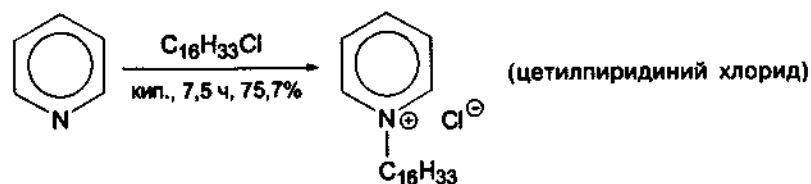
В ряде случаев удобнее планировать синтез таким образом, чтобы атом галогена находился в более тяжелой молекуле, составляющей структурную основу будущего лекарственного вещества:



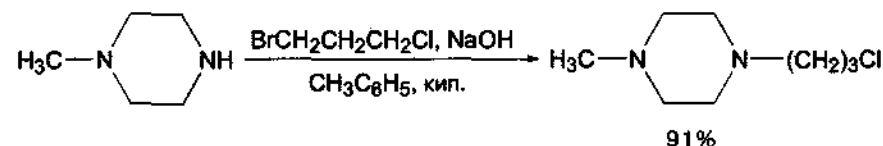
При наличии в молекуле нескольких атомов галогена можно избирательно заместить один из них:



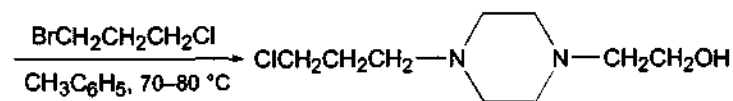
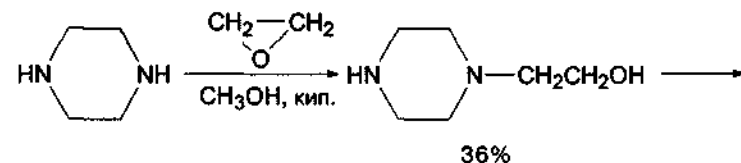
Большое значение в синтезе лекарственных веществ имеет алкилирование по атому азота гетероциклических соединений. Алкилгалогениды легко реагируют с пиридинами, образуя N-алкилированные четвертичные соли:



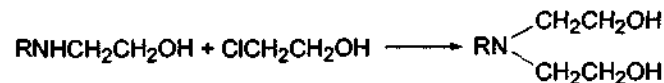
В производстве нейролептика метеразина метилпиперазин алкилируют 3-хлор-1-бромпропаном в среде толуола в присутствии мелкоизмельченного NaOH с азеотропной отгонкой воды и возвратом толуола:



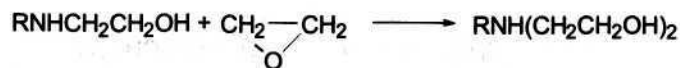
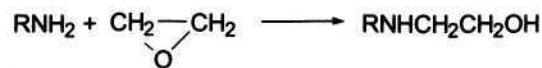
При получении аналогичного препарата этаперазин алкилирование проводят дважды:



Введение этанольного остатка может быть достигнуто действием водного раствора этиленхлоргидрина на ароматический амин:



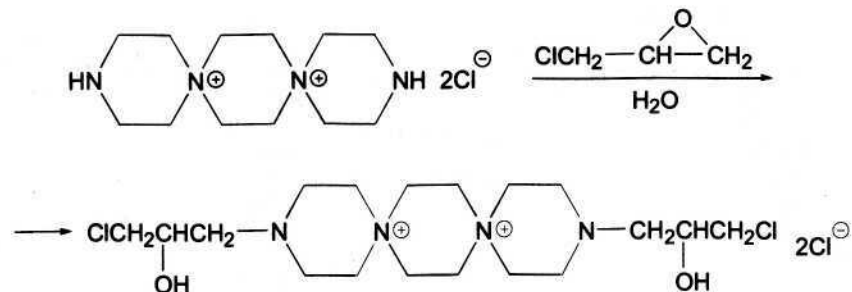
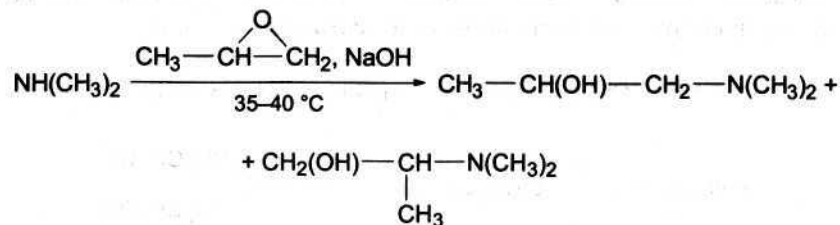
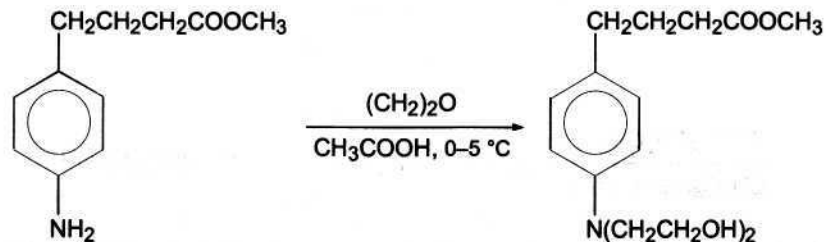
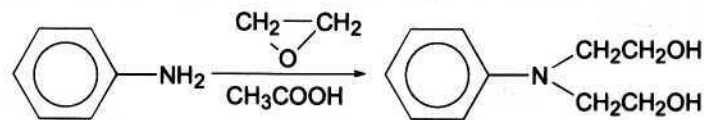
Чаще гидроксипропанолы получают не через этиленхлоргидрин, а действием на амин окиси этилена:



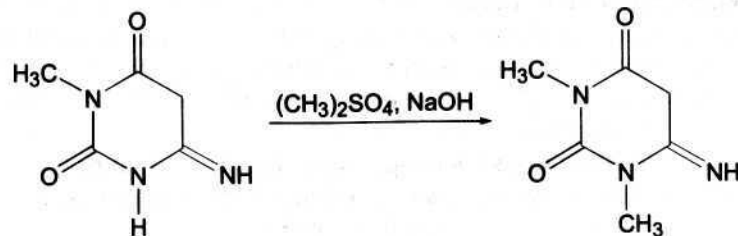
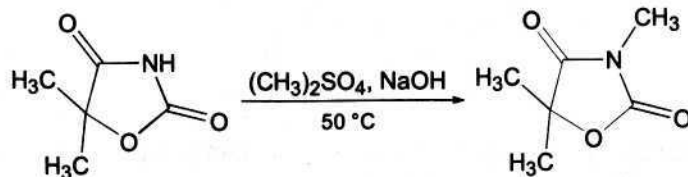
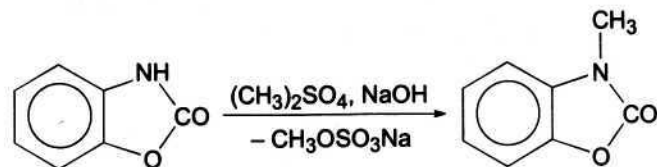
Для получения монозамещенного производного реакцию ведут в большом избытке амина при температуре ниже 100 °С в присутствии воды.

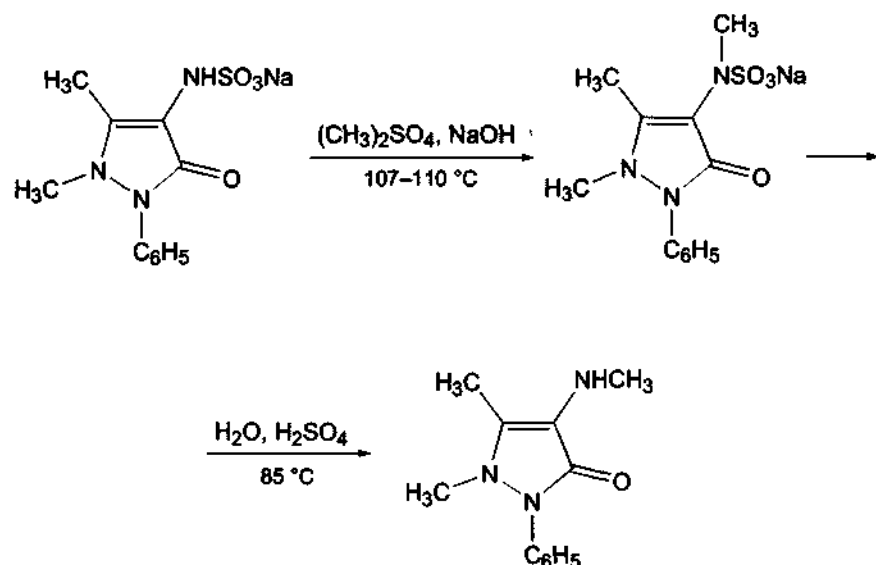
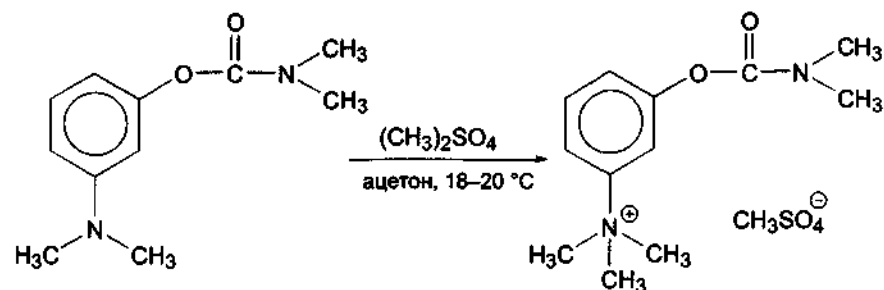
Для введения двух гидроксиптильных остатков берут небольшой избыток окиси этилена и реакцию проводят при температуре 120–140 °С и давлении 0,5 МПа. Соединения этого типа имеют большое значение в синтезе противораковых препаратов, так как образующаяся дибетагидроксиэтиламинная группа при действии тионилхлорида легко превращается в дибетахлорэтиламинную группу, обладающую противоопухолевым действием.

Так как смесь окиси этилена с воздухом взрывчата, реакцию следует вести при полном отсутствии воздуха, что достигается продувкой аппарата азотом.



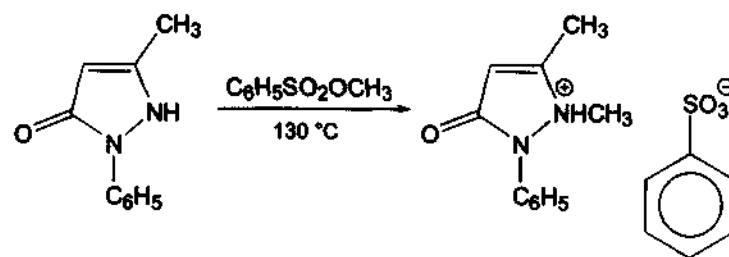
В производстве целого ряда препаратов (азафена, триметина, теофиллина, кофеина, теобромина, прозерина, анальгина и др.) в качестве метилирующего средства используют диметилсульфат. При применении диметилсульфата в мягких условиях (водный раствор, низкая температура) используется лишь одна метильная группа. Для полного использования диметилсульфата необходимо проводить алкилирование при температуре около 100 °С в щелочной среде. Ниже приводятся примеры использования диметилсульфата для алкилирования при синтезе лекарственных веществ.



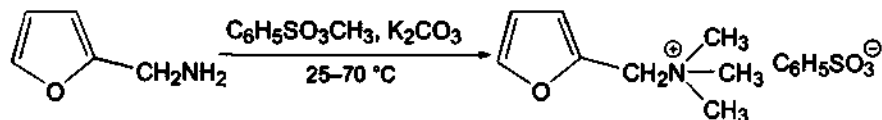


Диметилсульфат обладает достаточно высокой реакционной способностью, относительно дешев и позволяет работать при повышенных температурах при атмосферном давлении. Серьезным недостатком является его высокая токсичность. Поэтому в ряде случаев более рациональным является использование в качестве метилирующего средства метилового эфира бензолсульфокислоты. Этот метод используется в синтезе амидопирина, бензамона, гексония Б и других препаратов.

В синтезе амидопирина к расплавленному фенилметилпиразолону при 127–130 °С приливают метиловый эфир бензолсульфокислоты. Температура не должна подниматься выше 135–140 °С:

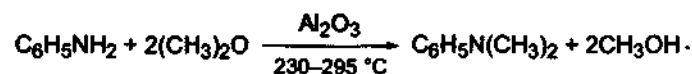


При получении бензамона процесс ведут при более низкой температуре, начиная алкилирование при 25–26 °С и заканчивая при 70 °С:



Алкилирование простыми эфирами осуществляют пропусканием смеси паров амина и эфира при температуре 250–350 °С через катализатор (Al_2O_3 , ThO_2 , TiO_2 , ZrO_2).

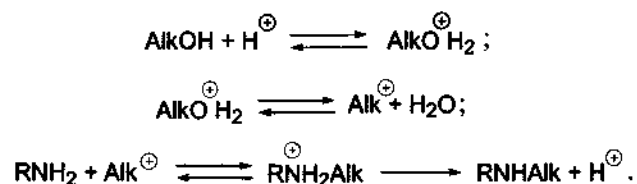
Большой практический интерес представляет использование в качестве метилирующего средства метилового эфира, так как последний получается в качестве отхода при производстве метилового спирта:



При промышленном осуществлении этого процесса 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 активная окись алюминия. Катализатор работает без замены 5 лет. Этого удалось достичь благодаря применению испарителя с циркуляцией анилина при неполном его испарении. Установка производительностью 5000 тонн диметиланилина в год автоматизирована и обслуживается всего двумя рабочими в смену. Коррозия в производстве диметиланилина паровым методом практически отсутствует, а потому вся аппаратура выполнена из обычной углеродистой стали.

Алкилирование ароматических аминов спиртами обычно проводят в присутствии минеральных кислот, из которых чаще всего используют серную и соляную. Серную кислоту обычно загружают из расчета 0,05–0,3 моля на 1 моль амина. Соляную кислоту добавляют в большем количестве, достигающем до 1 моля на моль амина.

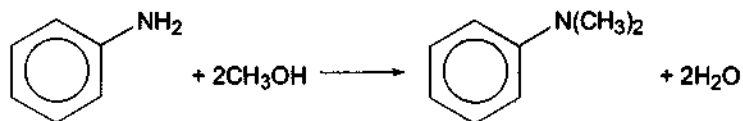
Каталитическая роль кислоты заключается в том, что она протонирует спирт, в результате чего образуется активный алкоксониевый ион AlkO^+H_2 , который легко дегидратируется, давая карбониевый катион, вступающий в реакцию с ароматическим амином:



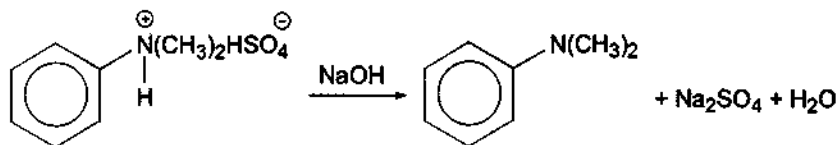
Спирт для алкилирования берется в избытке. При получении третичных аминов этот избыток больше (до 160% от теоретического), при получении вторичных — меньше.

Алкилирование спиртами проводят в автоклавах под давлением выше 3 МПа и температуре 180–220 °С.

Например, диметиланилин получают при нагревании 3,2 моль метилового спирта и 0,1 моля серной кислоты на каждый моль анилина при температуре 205–215 °С и давлении около 3 МПа в течение 6 часов.



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



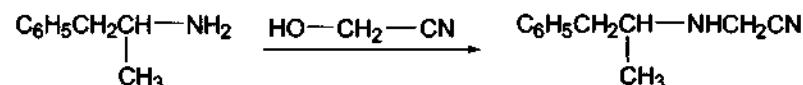
Диэтиланилин получают нагреванием солянокислого анилина с тремя молями этилового спирта под давлением при температуре 180–200 °С.

Однако при этом получается смесь продуктов, содержащая значительное количество моноэтиланилина.

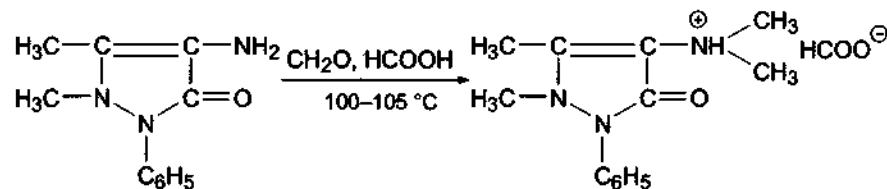
В присутствии бромистоводородной кислоты процесс приводит к образованию диэтиланилина. Природа минеральной кислоты заметно влияет на скорость протекания реакции.

Алкилирование ароматических аминов спиртами может протекать также и в паровой фазе при температуре 300–400 °С при использовании в качестве катализатора окиси алюминия.

Алкилирование спиртами в синтезе химико-фармацевтических препаратов имеет меньшее значение, чем алкилирование алкилгалогенидами, непредельными соединениями и алкилсульфатами. В качестве примера можно привести получение β-фенилпропиламиноацетонитрила в производстве сиднофена:

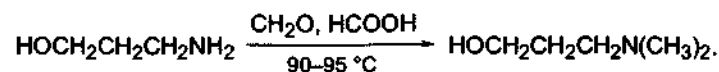


Введение метильной группы часто осуществляют действием формальдегида в среде муравьиной кислоты. Так, метилирование аминамантипирина проводят смесью формальдегида и муравьиной кислоты при температуре кипения реакционной массы (100–105 °С):

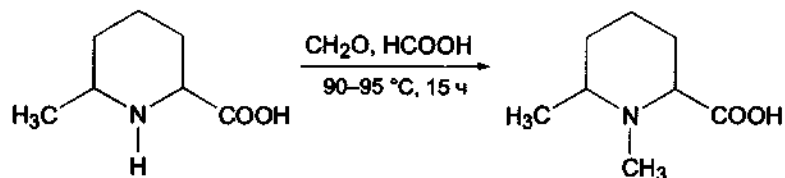


Полученный формиат амидопирина нейтрализуют содой при 50 °С. Образующийся амидопирин всплывает в виде масла, которое после отделения кристаллизуют из изопропанола.

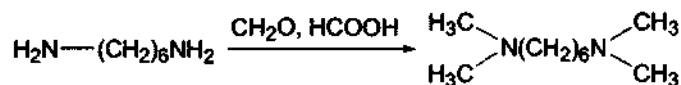
Аналогичный метод алкилирования используют при получении диметиламинопропанола:



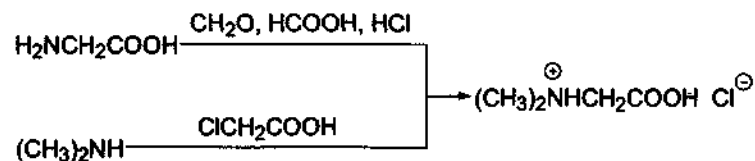
Метилирование идет медленно, поэтому выдержка обычно составляет 10–15 ч. Выход продукта составляет около 90%. В таких же условиях ведут метилирование 6-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты:



При получении бензогексония этим же способом вводят в молекулу гексаметилендиамина сразу четыре метильных группы:

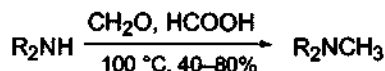


При получении гидрохлорида диметилглицина (для синтеза витамина B_{15}) можно идти двумя путями:

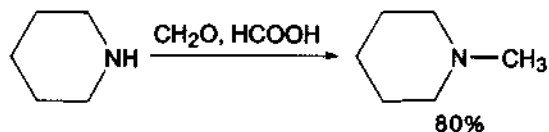
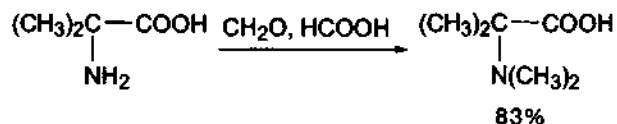


Второй путь предпочтительнее, так как он основан на более дешевом и доступном сырье.

Метилирование первичных и вторичных аминов действием формальдегида и муравьиной кислоты является общей реакцией (метилирование по Эшвайлеру—Кларку):

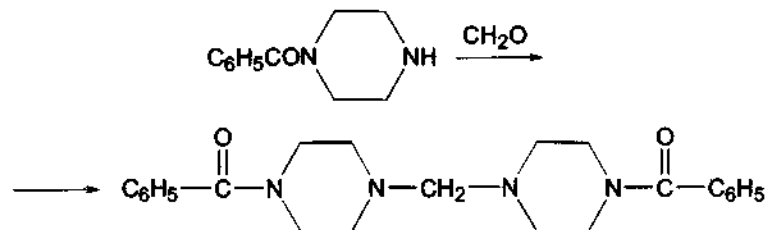


Выходы часто достигают количественных. В реакцию вступают также аминокислоты и гетероциклические амины:

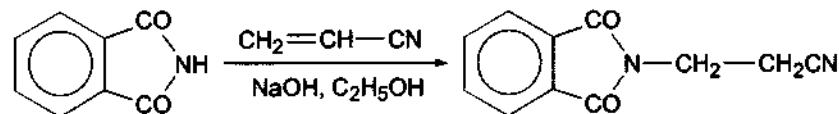


Ароматические амины метилируются лишь при наличии *орто*- или *пара*-заместителей, препятствующих конденсации формальдегида по углеродному атому ароматического ядра.

С помощью формальдегида можно связать две молекулы субстрата через метиленовую группу:

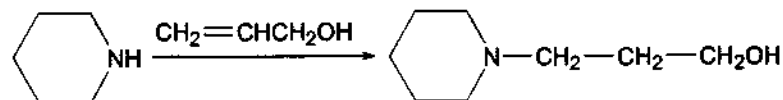


Амины и азотистые гетероциклы легко алкилируются непредельными соединениями, и эта реакция широко используется в синтезе лекарственных соединений. Так, фталимидпропионитрил в синтезе пантотената кальция получают алкилированием фталимида акрилонитрилом в присутствии катализатора:

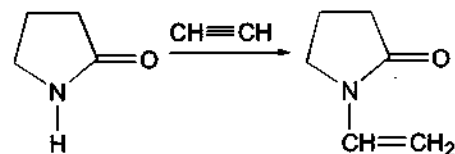
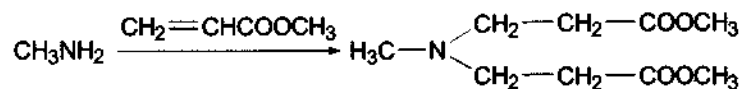


В качестве катализаторов используют этилат натрия или 1% спиртовой раствор едкого натра.

Аналогичные реакции имеются в синтезе анатруксония:



и ряда других препаратов (диазолина, поливинилпирролидона и др.):



9.3. Алкилирование по атому кислорода (О-алкилирование)

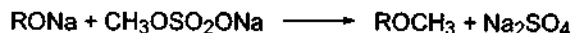
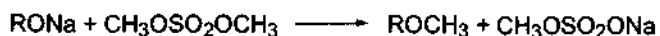
Для проведения алкилирования гидроксигруппы могут быть использованы спирты, алкильные эфиры серной кислоты и сульфокислот, алкилгалогениды, непредельные соединения.

Алкилирование гидроксильной группы действием спирта в присутствии минеральной кислоты используется довольно редко и применяется главным образом для получения алкоксипроизводных нафталинового и антраценового ряда.

Принципиально этим способом можно получить нитроанизол из нитрофенола. Однако в основу промышленного метода была заложена реакция замены хлора в *n*-нитрохлорбензоле действием раствора щелочи в метиловом спирте.

Алкилирование гидроксисоединений эфирами серной кислоты и ароматических сульфокислот имеет значительно большее значение.

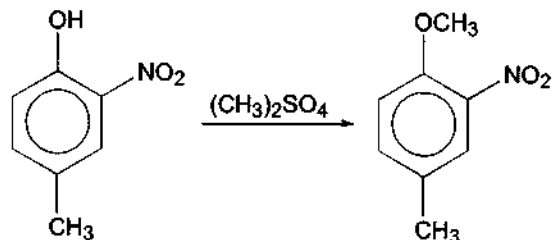
Реакция метилирования диметилсульфатом протекает в две стадии:



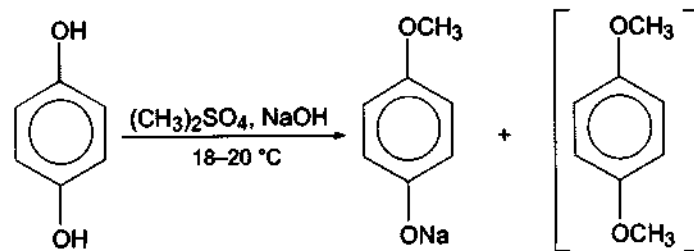
Реакцию ведут в щелочной среде. Первая стадия протекает легко при температуре ниже 100 °С. Вторая стадия протекает в гораздо более жестких условиях и часто проводится в автоклаве под небольшим давлением.

В связи с этим при метилировании диметилсульфатом обычно используют лишь одну метильную группу. При метилировании фенола можно использовать примерно на 90% и обе метильные группы диметилсульфата, если проводить реакцию при 100 °С в течение 5 часов, загружая на 2 моля фенола 1 моль диметилсульфата и 3 моля едкого натра в небольшом количестве (около 2 молей) воды.

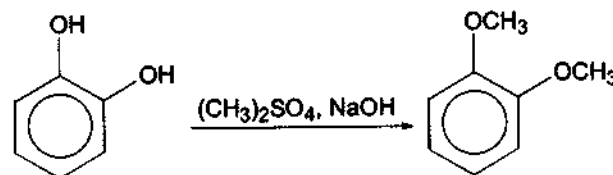
Диметилсульфат используют в качестве метилирующего средства при синтезе метиловых эфиров гидрохинона, гидроксидифениламина, *m*-крезола, *o*-нитро-*n*-крезола и др.:



Одной из стадий при производстве бутилоксианизола является метилирование гидрохинона диметилсульфатом. Метилирование проводится в среде 10% раствора NaOH при 18–20 °С с последующей выдержкой при 90–92 °С. После нейтрализации реакционной массы серной кислотой продукт экстрагируют метилхлоридом. Выход целевого продукта 35–36%. В качестве побочного продукта образуется диметилвый эфир гидрохинона:

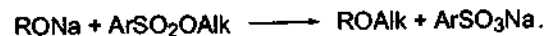


Аналогичный процесс имеет место в производстве папаверина:



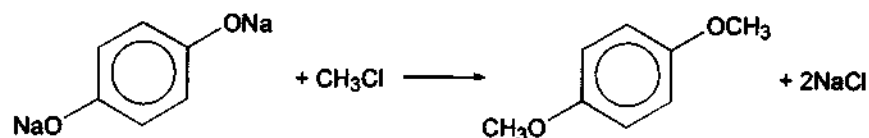
Этим же способом можно получать *o*- или *n*-нитроанизолы из *o*- и *n*-нитрофенолов. Недостатком этого метода является токсичность диметилсульфата.

Алкилирование фенолов эфирами ароматических сульфокислот протекает гладко при кипячении с обратным холодильником смеси фенолята и соответствующего арилсульфонового эфира. В качестве растворителя используют полихлориды бензола. Реакция протекает по уравнению:

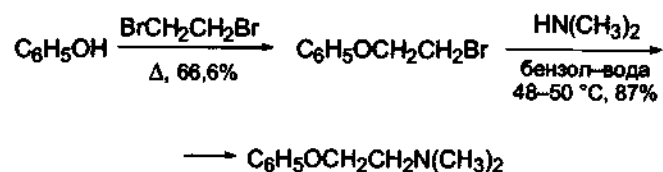


Галогеналкилы находят широкое применение в качестве алкилирующих агентов. Метил- и этилхлориды широко используются в качестве алкилирующих агентов вследствие их доступности и низкой стоимости. Поскольку эти вещества имеют низкую температуру кипения, алкилирование ими ведут в автоклавах под давлением. Так, например, метилирование гидрохинона проходит при нагревании водного раствора его динатри-

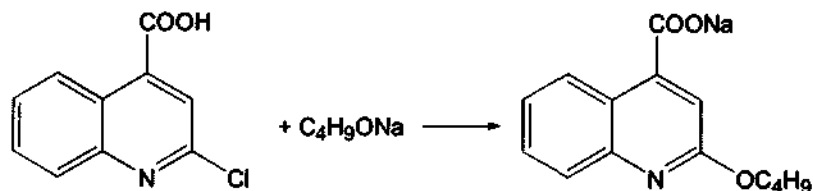
евого производного с хлористым метилом при температуре 100 °С и давлении 2 МПа:



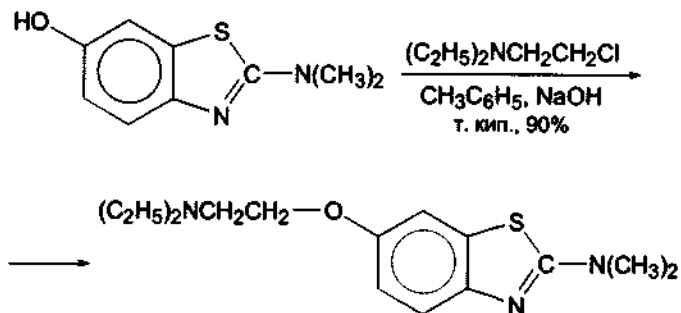
Алкилирование фенола при получении нафтамона можно проводить дибромэтаном в водно-щелочной среде при кипении реакционной массы:



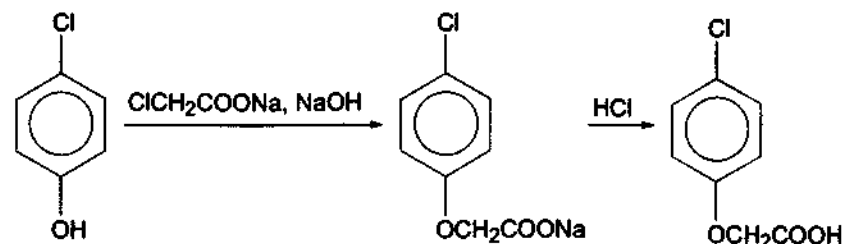
При синтезе совкаина берут не алкилгалогенид, а алкоголь, атом же галогена находится в гетероароматическом ядре:



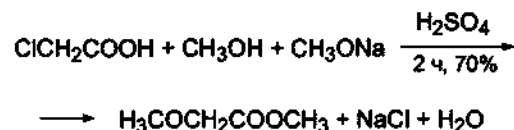
При получении основания амиказола исходят из 2-диметиламино-6-(*n*-гидрокси)-бензотиазола:



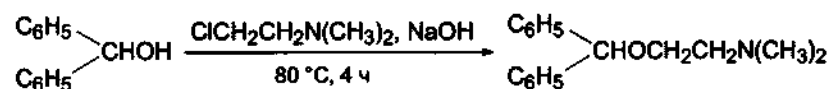
n-Хлорфеноксиуксусную кислоту получают, алкилируя *n*-хлорфенол хлоруксусной кислотой в щелочной среде:



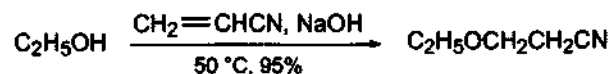
Метилловый эфир метоксиуксусной кислоты (для витамина В₆) получают, добавляя раствор метилата натрия в абсолютном метиловом спирте к раствору монохлоруксусной кислоты в метиловом спирте. К реакционной массе добавляют концентрированную серную кислоту, кипятят 2 часа и отгоняют метиловый спирт, выход продукта 70%.



При получении димедрола бензгидрол алкилируют β-диметиламиноэтилхлоридом при 80 °С в щелочной среде:

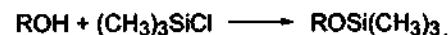


Несколько реже используются для О-алкилирования непредельные соединения. Так, при получении β-этоксипропионитрила (для витамина В₁) используют акрилонитрил:



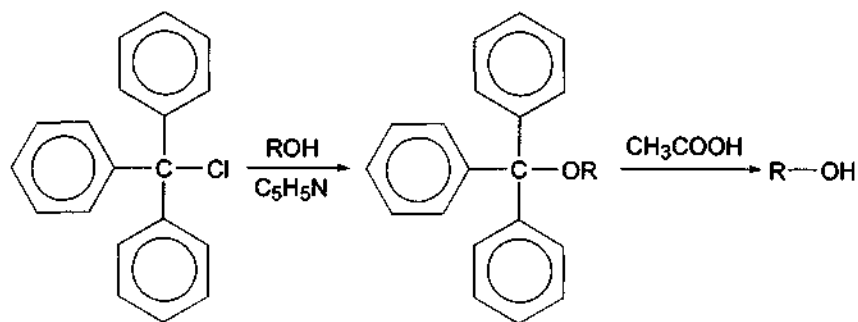
Процесс можно осуществлять также в пленочном реакторе непрерывного действия в присутствии 0,5–1% раствора этилата натрия.

Для временной защиты гидроксильных групп в углеводах, стероидах и других гидроксилсодержащих соединениях часто используют алкилирование триметилхлорсиланом в присутствии оснований:



Триметилсилиловые эфиры, как правило, перегоняются, их легко отделить методом ГЖХ и проанализировать с помощью масс-спектропии. Важная особенность триметилсилильной защитной группы состоит в том, что ее можно ввести и удалить в мягких условиях. Удаляется триметилсилильная группа кипячением соответствующего производного в водном спирте.

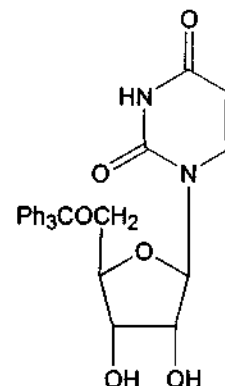
Другим распространенным способом защиты гидроксильной группы является образование трифенилметилвых (тритильных) эфиров. Этот метод широко используется в синтезе сахаров, нуклеозидов и глицеридов. Тритиловые эфиры обычно получают действием на спирт рассчитанным количеством трифенилхлорметана (третилхлорида) в пиридине при небольшом нагреве. Тритилирование первичных спиртов проходит за 1 час при 100 °С. Разветвление цепи значительно затрудняет эту реакцию, поэтому она является эффективным способом блокирования первичных гидроксильных групп. Тритиловые эфиры, как правило, легко кристаллизуются и обладают гидрофобностью, растворяясь в большинстве апротонных органических растворителей. Они устойчивы к действию щелочей и других нуклеофильных агентов, но неустойчивы в кислой среде. Снимают тритильную защиту, как правило, кипячением в 80% уксусной кислоте.



В качестве примера можно указать, что из глицерина можно получить моно- и дитритиловые эфиры



а из уридина — 5'-О-тритильное производное



9.4. 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. Многие амины являются сильными кровяными ядами, а также действуют на центральную нервную систему. Токсичны также многие гидроксисоединения.

Оксид этилена является наркотиком с сильной специфической ядовитостью. Имеются указания на то, что оксид этилена в организме реагирует с аминогруппами белков. При попадании окиси этилена на кожу возникают нарывы, затем наступает некроз. Высокие концентрации вызывают наркотическое состояние, нарушают кровообращение, возможны поражения сердца, печени и почек. Смеси окиси этилена с воздухом взрывоопасны. Под действием щелочи оксид этилена может полимеризоваться со взрывом.

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. Метиловый спирт

является легковоспламеняющейся жидкостью (ЛВЖ), его смеси с воздухом взрывоопасны.

Сильным ядом является **диметилсульфат**. Отравление может произойти как через легкие, так и через кожу. Оно сопровождается появлением судорог и может привести к параличу. В опытах на животных показано канцерогенное действие диметилсульфата. Загрузку диметилсульфата следует осуществлять с помощью вакуума.

Сильным токсичным действием обладают также **формальдегид, муравьиная кислота, этиленхлорид** и многие другие вещества, используемые в процессах алкилирования. 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.

Острые отравления обычно наблюдаются в случае нарушения требований техники безопасности. Отравление может наступить в результате загрязнения тела токсичными веществами при чистке аппаратуры и коммуникаций без достаточных мер предосторожности, при выгрузке и упаковке в тару, а также при нарушении герметичности аппаратуры.

ГЛАВА 10

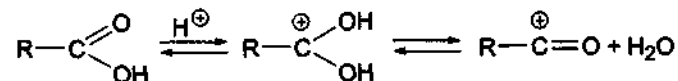
ПРОЦЕССЫ АЦИЛИРОВАНИЯ

Ацилирование, т. е. введение в молекулу органического соединения ацильного остатка ($-\text{C}=\text{O}$), является одним из наиболее распространенных процессов в синтезе лекарственных веществ и витаминов. Ацильная группа может вводиться в молекулу органического вещества как с целью временной защиты какой-либо химически лабильной группы (чаще всего $-\text{NH}_2$), так и с целью изменения углеродного скелета молекулы и придания веществу новых свойств. Ацильные группы содержатся в составе многих лекарственных веществ. В этих случаях деацилирование происходит непосредственно в живом организме. При этом, как правило, по мере прохождения деацилирования образуется вещество с большей биологической активностью (обычно и с большей токсичностью), которое не могло быть введено в организм сразу в большой дозе из-за токсичности или по иным причинам.

По механизму и способам осуществления реакции ацилирования родственны реакциям алкилирования.

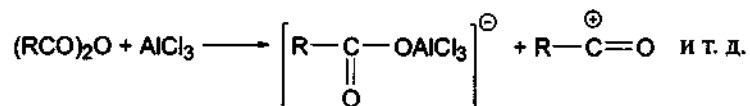
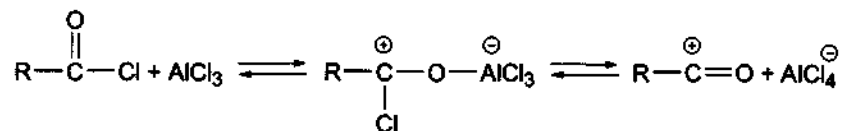
10.1. Ацилирование по атому углерода (С-ацилирование)

Так же как и алкилирование, ацилирование является реакцией электрофильного замещения. Активным реагентом в этой реакции является катион RCO^+ , который значительно более стабилен, чем алкилкатион. Органические кислоты в среде минеральных кислот превращаются в ионы ацилия практически нацело:

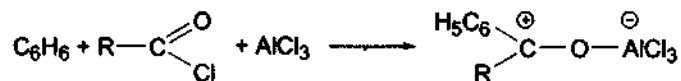


Выделены и охарактеризованы соли ацилия (например, борфторид ацетиля $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{BF}_4^-$).

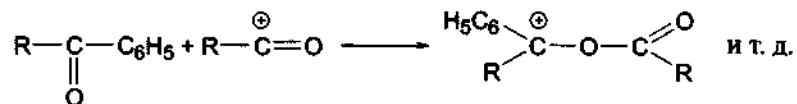
При проведении ацилирования по Фриделю—Крафтсу роль кислот Льюиса практически та же, что и в реакциях алкилирования:



Кинетические исследования показывают, что наиболее вероятным реагентом является не свободный ацилий-катион, а биполярный комплекс. Кроме того, следует иметь в виду, что образующийся при ацилировании кетон образует комплексное соединение с кислотой Льюиса и таким образом извлекается из сферы реакции:

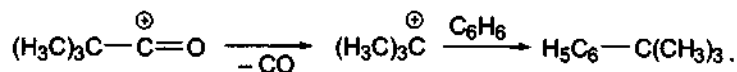


Поэтому ацилирование по Фриделю—Крафтсу всегда проводят в присутствии значительного количества (не менее 1 моля на моль) кислоты Льюиса. В противном случае становится возможным образование вторичной активной частицы, способной ацилировать субстрат, а следовательно, и образование побочных продуктов реакции:

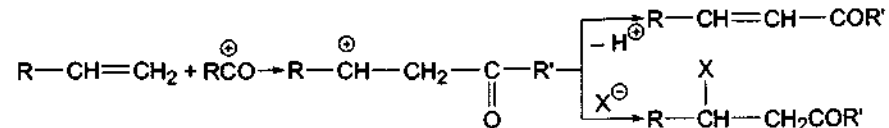


В аналогичных условиях ацилируются циклоалканы и алкены.

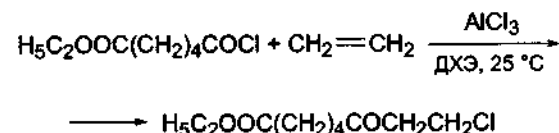
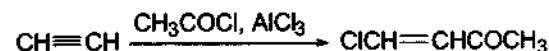
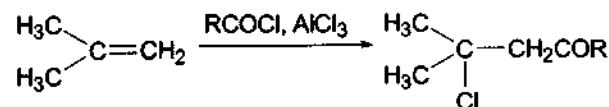
В отличие от алкилирования при проведении реакций ацилирования перегруппировок не наблюдается, однако при разветвленном радикале может отщепляться $-\text{C}=\text{O}$ и происходит не ацилирование, а алкилирование более простым карбокатионом:



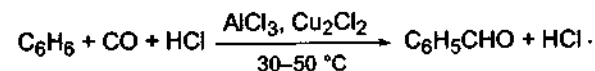
При ацилировании алкенов наряду с продуктами ацилирования образуются и продукты присоединения:



Во многих случаях продукт присоединения может быть основным:

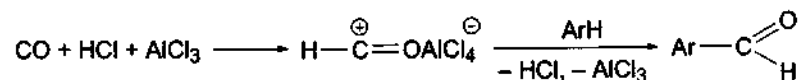


Формилхлорид (HCOCl) является нестабильным соединением. Однако соответствующий ему ион образуется при пропускании в смесь ароматического соединения, хлористого алюминия и полухлористой меди безводных окиси углерода и хлористого водорода (ацилирование по Гаттерману—Коху):

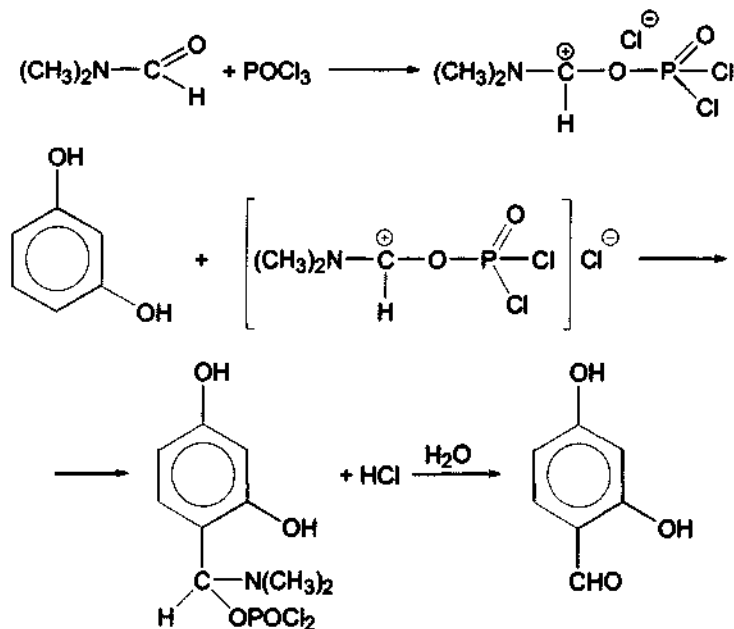


Выходы альдегидов обычно составляют около 50–60%. В реакцию вступают конденсированные полициклические углеводороды, полиалкилбензолы, галогенбензолы. Фенолы не реагируют. При проведении реакции под давлением (3–9 МПа, 25–60 °С) выходы альдегидов достигают 90%. В ароматическое ядро вступает лишь одна формильная группа, почти исключительно в *para*-положение к имеющемуся заместителю.

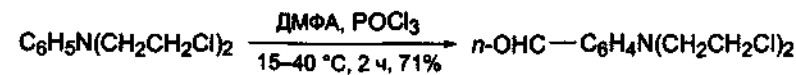
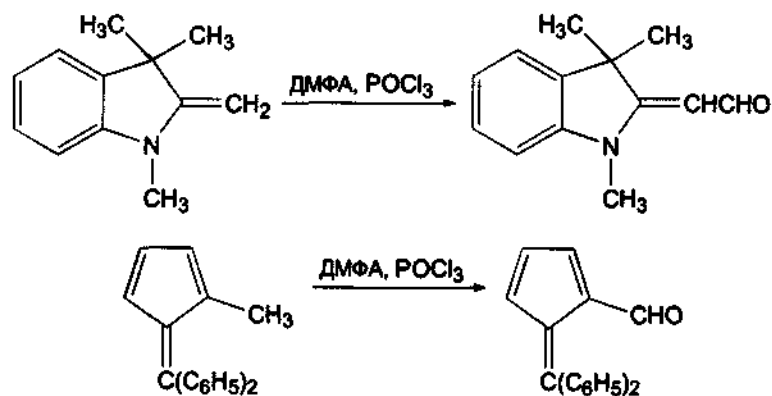
По современным представлениям реакция протекает через промежуточное образование ацилиевого комплекса:



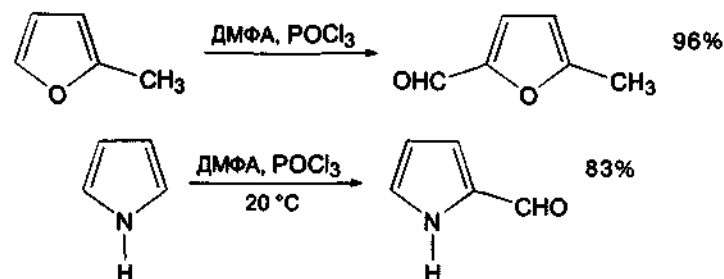
Другим методом синтеза альдегидов является использование амидов муравьиной кислоты (диметилформамида) в присутствии хлорокси фосфора (реакция Вильсмайера):



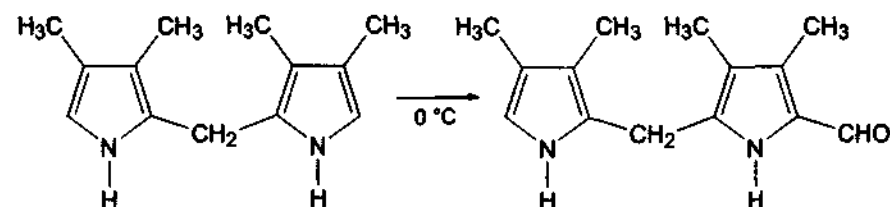
Кроме диметилформамида используют фенилметилформамид или N-формилпиперидин. В реакцию вступают ароматические и гетероароматические соединения, а также олефины с активированным α-водородным атомом:



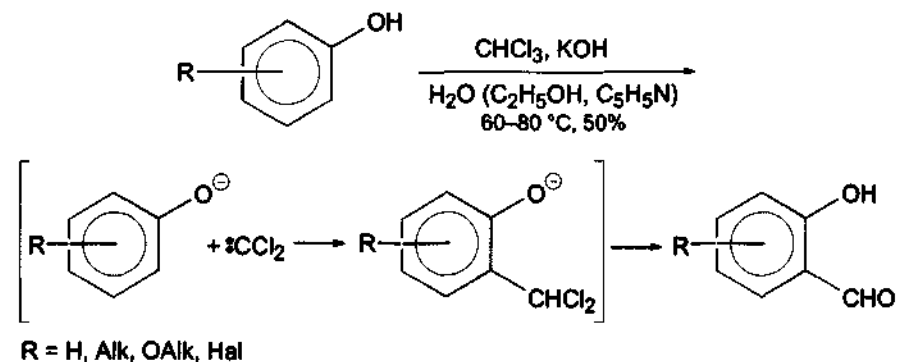
Формилированием по Вильсмайеру получают также альдегиды 5-членных ацидофобных гетероциклов:



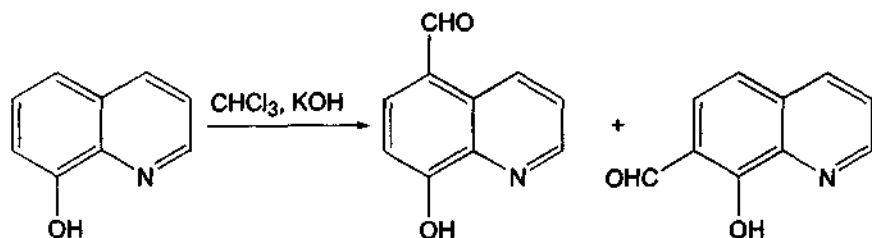
В случае соединений, чувствительных к кислотам, их можно формилировать действием диметилформамида и хлористого бензоила:



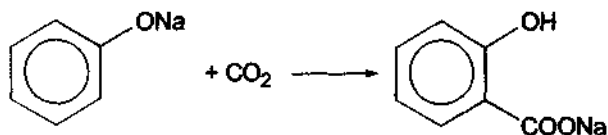
Ароматические o-гидроксиальдегиды получают взаимодействием фенолов с хлороформом в щелочном растворе (реакция Раймера-Тимана). Активным реагентом в этом процессе, по-видимому, является дихлоркарбен, который образуется при взаимодействии хлороформа со щелочью.



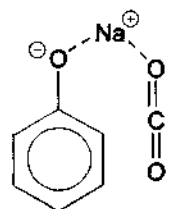
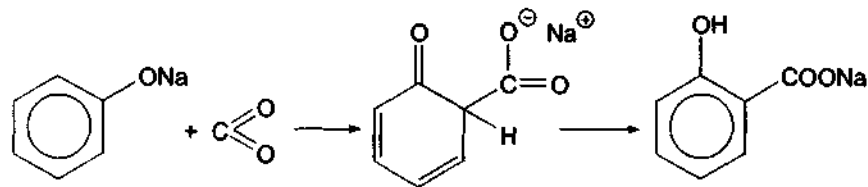
Аналогично реагируют соответствующие производные хинолина, индола, тиазола и т. п.:



Большая реакционная способность ароматического кольца фенолятов позволяет получать гидроксикислоты при взаимодействии безводных фенолятов с двуокисью углерода (реакция Кольбе–Шмидта). Процесс проводят в автоклаве, снабженном мощной лопастной мешалкой и специальной рубашкой для обогрева паром высокого давления. Безводный фенолят натрия нагревают до 180°C и под давлением вводят в автоклав двуокись углерода. При этом образуется натриевая соль салициловой кислоты:



В настоящее время считают, что реакция проходит через стадию образования σ -комплекса:

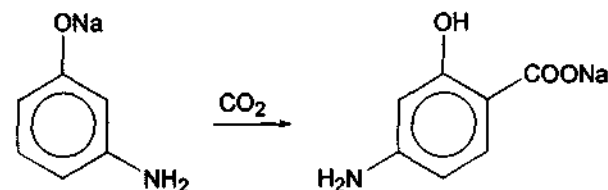


Другая точка зрения состоит в том, что между реагентами возникает комплексная связь, и поляризованная молекула CO_2 занимает положение, выгодное для атаки на кольцо.

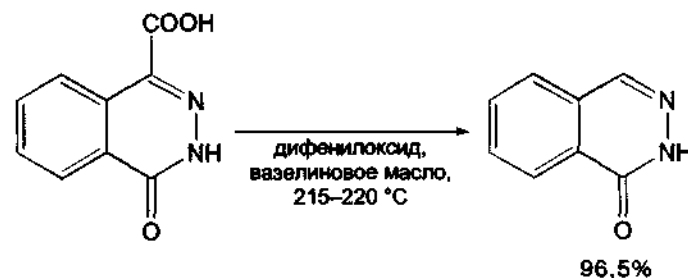
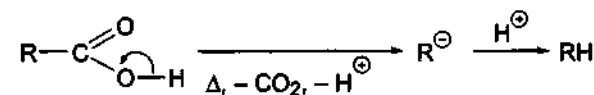
Фенолят калия, для которого образование комплекса такого рода менее вероятно, атакуется в основном в *пара*-положение.

В присутствии воды фенолят как сильное основание полностью диссоциирует, а потому реакция не проходит.

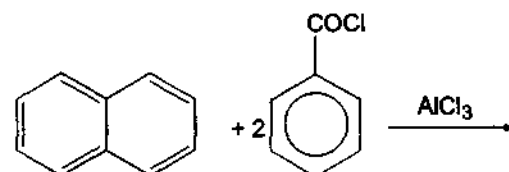
Кроме фенолов в эту реакцию вступают также и аминифенолы. Таким образом из *m*-аминофенола получают *m*-аминосалициловую кислоту (ПАСК):

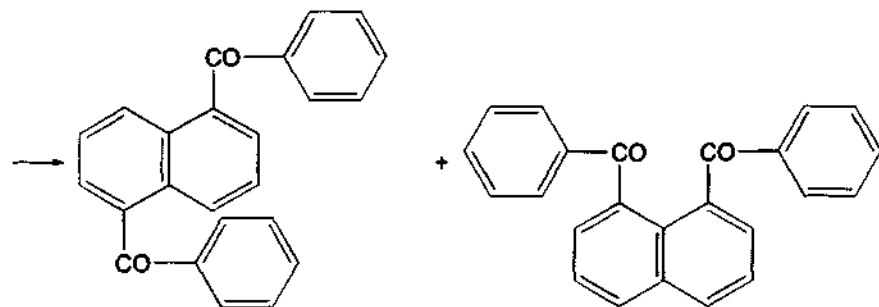


При повышенных температурах карбоновые кислоты отщепляют двуокись углерода. Декарбоксилирование наблюдается также при прокаливании солей карбоновых кислот и, по-видимому, проходит через стадию образования карбаниона:



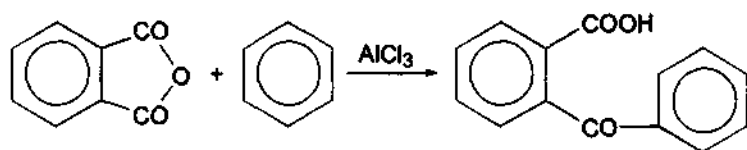
Практический интерес представляет синтез сложных ароматических кетонов из хлорангидридов ароматических кислот и ароматических углеводородов:





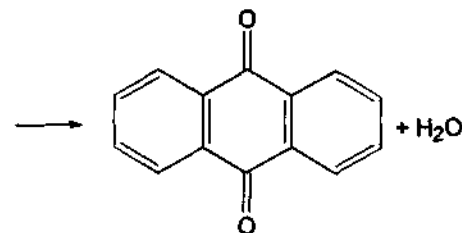
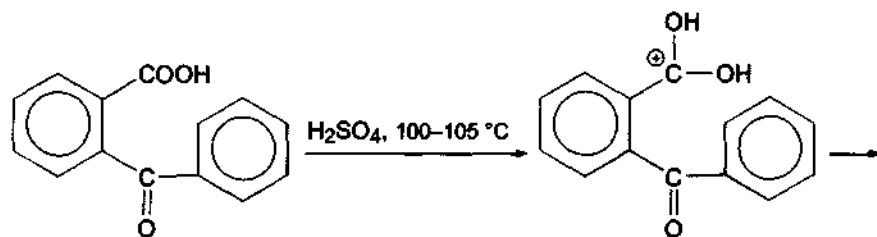
Образующиеся 1,5- и 1,8-дibenзоилнафталины разделяют, пользуясь различной растворимостью их в хлорбензоле.

Большое промышленное значение имеет синтез бензоилбензойных кислот из фталевого ангидрида и ароматических углеводородов в присутствии хлорида алюминия:

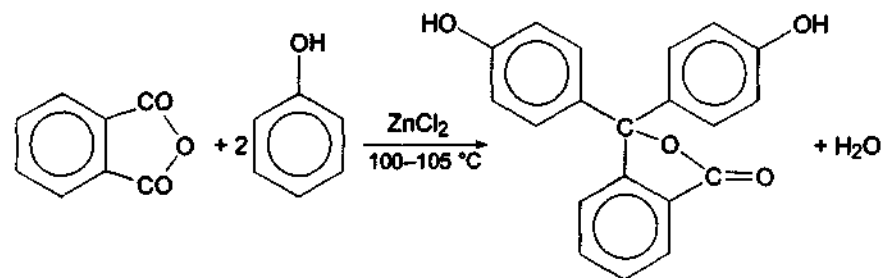


Хлористый алюминий для проведения этой реакции берется в количестве 2–2,5 моль на моль фталевого ангидрида. Так же, как бензол, с фталевым ангидридом могут взаимодействовать хлорбензол, толуол, нафталин и т. д.

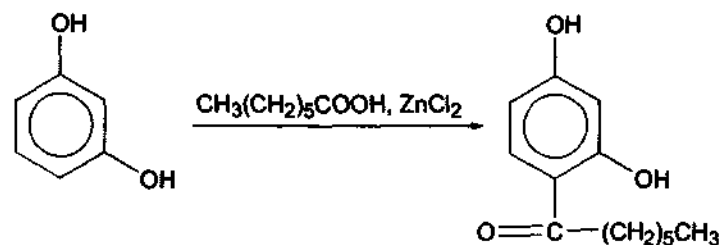
o-Бензоилбензойная кислота и ее замещенные служат исходными продуктами для синтеза антрахинона и его производных. Замыкание антрахинонового кольца является реакцией внутримолекулярного ацилирования и протекает в кислой среде:



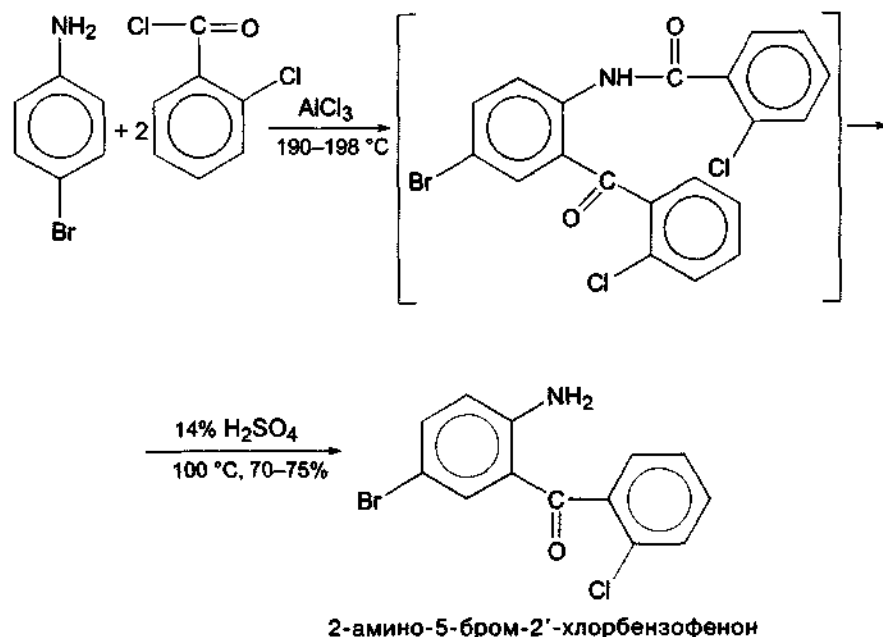
Ацилирование фталевым ангидридом используется при синтезе фенол-фталейна, применяющегося не только как индикатор, но и в качестве слабительного средства (пурген). Процесс проводят в присутствии хлорида цинка при температуре 100–105 °С:



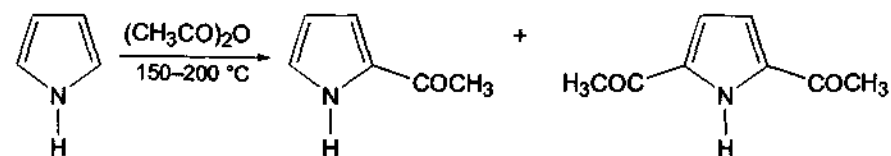
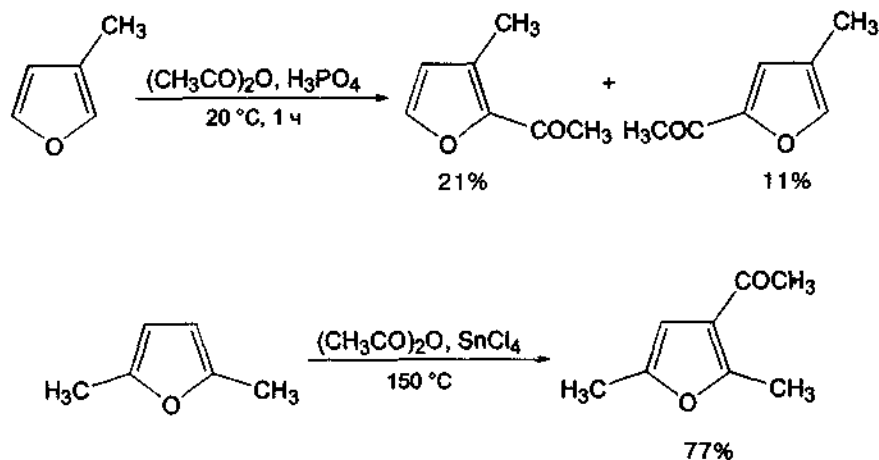
Хлорид цинка используют также в синтезе гептилрезорцина:



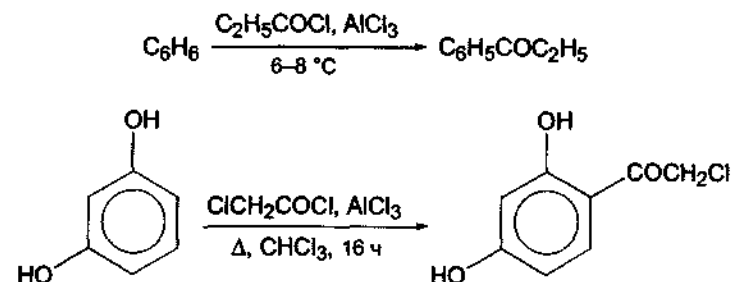
В производстве отечественного высокоактивного транквилизатора феназепама ацилирование *l*-броманилина ведут при нагреве реагентов сначала до 100–110 °С, потом поднимают температуру до 150–160 °С. При этом, вероятно, происходит ацилирование по аминогруппе. Затем в реакционную массу загружают хлорид цинка и поднимают температуру до 190–198 °С. Промежуточный продукт после отделения от непрореагировавшего сырья гидролизуют разбавленной серной кислотой:



Кислоты и ангидриды кислот используют для С-ацилирования субстратов с повышенной реакционной способностью, в том числе для ацилирования пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом:



Наиболее распространенным вариантом С-ацилирования в синтезе лекарственных веществ является использование хлорангидридов кислот с хлористым алюминием:



10.2. Ацилирование по атому азота (N-ацилирование)

Ацилирование может иметь целью получение нового соединения, свойства которого во многом определяются наличием ацильного остатка. В других случаях введение ацильного остатка применяется как временная мера для защиты амино- или гидроксигруппы. В этом случае ацилирование играет вспомогательную роль. Замена водорода в амино- или гидроксигруппе ацильным остатком делает эту группу менее реакционноспособной и позволяет осуществлять такие превращения ацилированного продукта, которые при наличии свободной амино- или гидроксигруппы были бы невозможны. После проведения этих превращений ациламиногруппу снова превращают в аминогруппу.

В качестве ацилирующих агентов применяются сами кислоты, их ангидриды, хлорангидриды, а в некоторых случаях — также эфиры и амиды кислот.

Скорость реакции ацилирования и условия ее проведения в значительной мере зависят от природы ацилирующего агента. Очевидно, что чем

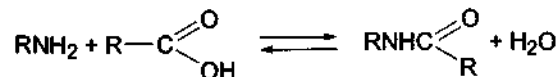
больше положительный заряд на активном атоме углерода ацилирующего агента, тем легче и быстрее пойдет реакция:



где $\text{X} = -\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OAc}$ и т. п., то чем больше электроотрицателен X , тем труднее могут быть смещены от него электроны по направлению к ацильному радикалу и тем больший положительный заряд будет на карбонильном углероде.

Таким образом, хлорангидриды должны обладать наибольшей ацилирующей способностью, ангидриды кислот должны быть более слабыми агентами, органические кислоты должны ацилировать еще слабее, а сложные эфиры должны обладать наименьшей активностью. Эти теоретические рассуждения хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Реакция ацилирования аминов карбоновыми кислотами является обратимой:

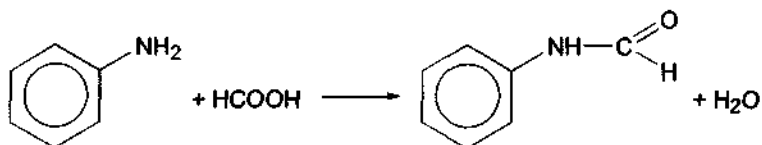


Обратимостью этой реакции пользуются для «снятия» ацильной группы в тех случаях, когда ацилирование проводится для временной защиты аминогруппы (например, при реакции нитрования).

Для сдвига равновесия вправо в случае ацилирования аминов кислотой целесообразно применять избыток кислоты или выводить образующуюся воду из сферы реакции (например, отгонять или связывать водоотнимающими средствами).

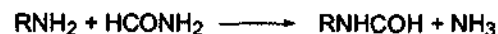
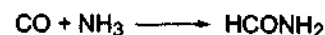
Реакции ацилирования хлорангидридами и ангидридами кислот необратимы. Поэтому реагенты можно брать в стехиометрических соотношениях.

Формилирование аминов обычно проводят при нагревании амина с избытком муравьиной кислоты. В качестве примера можно привести формилирование анилина:



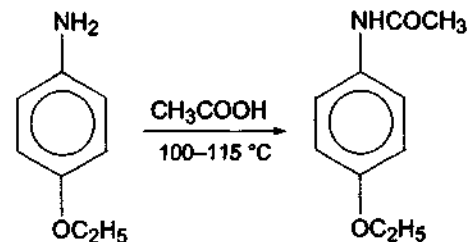
Реакцию проводят в избытке муравьиной кислоты при нагревании до 150°C . Образующаяся при реакции вода отгоняется вместе с избытком муравьиной кислоты. Окончательную отгонку остатков муравьиной кислоты проводят в вакууме.

Для формилирования можно применять не муравьиную кислоту, а ее амид (формамид), который получают из окиси углерода и аммиака:



Ацетилирование анилина и его гомологов можно вести уксусной кислотой с добавкой бензола. Образующаяся по мере прохождения реакции вода отгоняется в виде азеотропной смеси с бензолом. Это позволяет проводить реакцию с почти количественным выходом. Ацилирование уксусной кислотой обычно ведут при температуре $110\text{--}115^\circ\text{C}$. В технике часто используют не только «ледяную» (100%), но и 80% уксусную кислоту, которую берут с 50% избытком.

Ацетилирование широко применяется в химико-фармацевтической промышленности как для получения лекарственных препаратов, так и для синтеза промежуточных продуктов. Так, ацетанилид $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$ долгое время применялся в качестве жаропонижающего средства под названием антифебрин. Большое значение до недавнего времени имел лекарственный препарат фенацетин, который получали ацетилированием *n*-фенетидина:

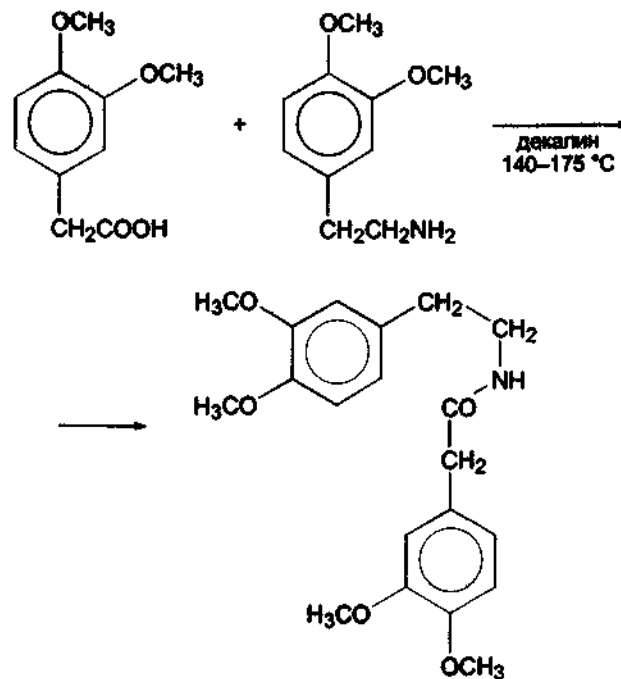
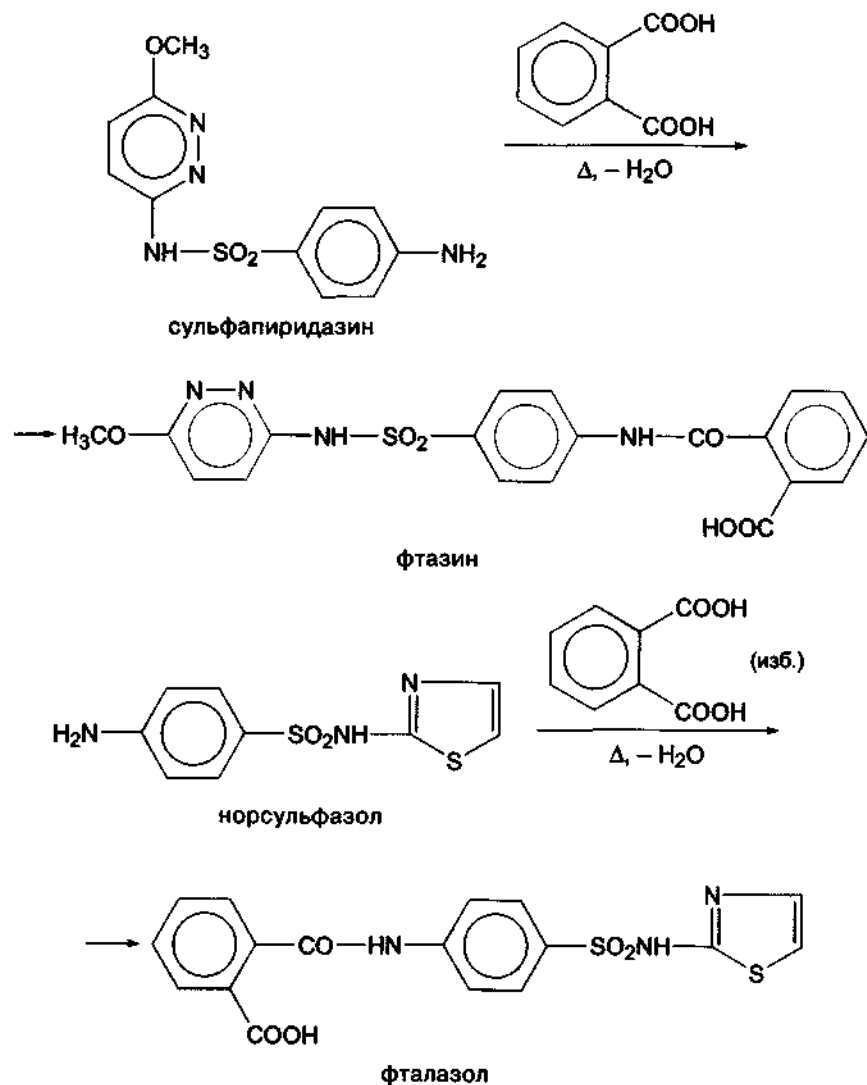


Ацетилирование вели 50–55% уксусной кислотой с 16,5% избытком при температуре $112\text{--}115^\circ\text{C}$. Избыточную кислоту (уксусную) отгоняли вместе с образующейся в процессе реакции водой до содержания в плаве 5–7%. Остаточная кислотность 5–7% необходима для обеспечения хорошей растворимости красящих веществ и удаления их с маточниками на стадии выделения технического фенацетина.

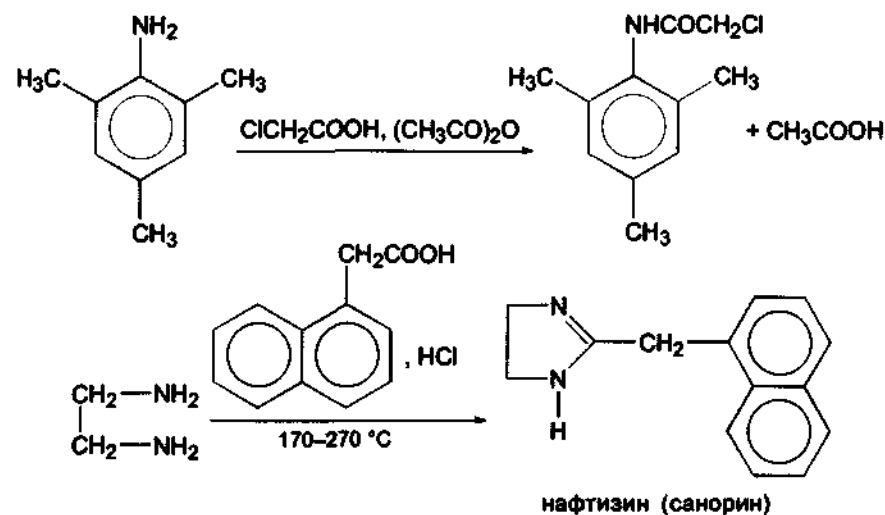
После ацетилирования уксусной кислотой остается 2–3% непрореагировавшего амина, который доацетируют уксусным ангидридом. Для

более полного прохождения реакции ацилирования кислотой последнюю берут в избытке, либо отгоняют или связывают выделяющуюся воду, или же в конце реакции добавляют ангидрид соответствующей кислоты. Значительно ускоряет реакцию также добавление минеральной кислоты в качестве катализатора.

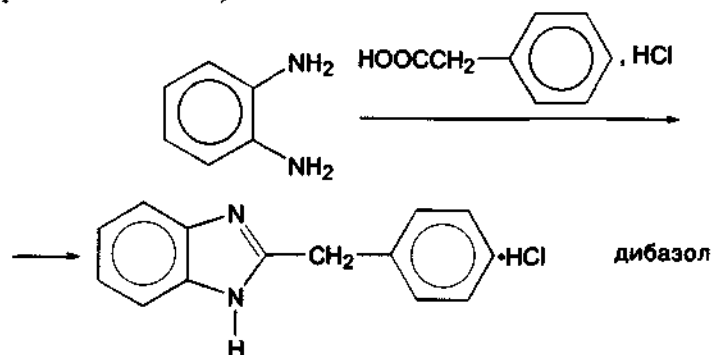
Приводимые ниже примеры иллюстрируют эти положения:



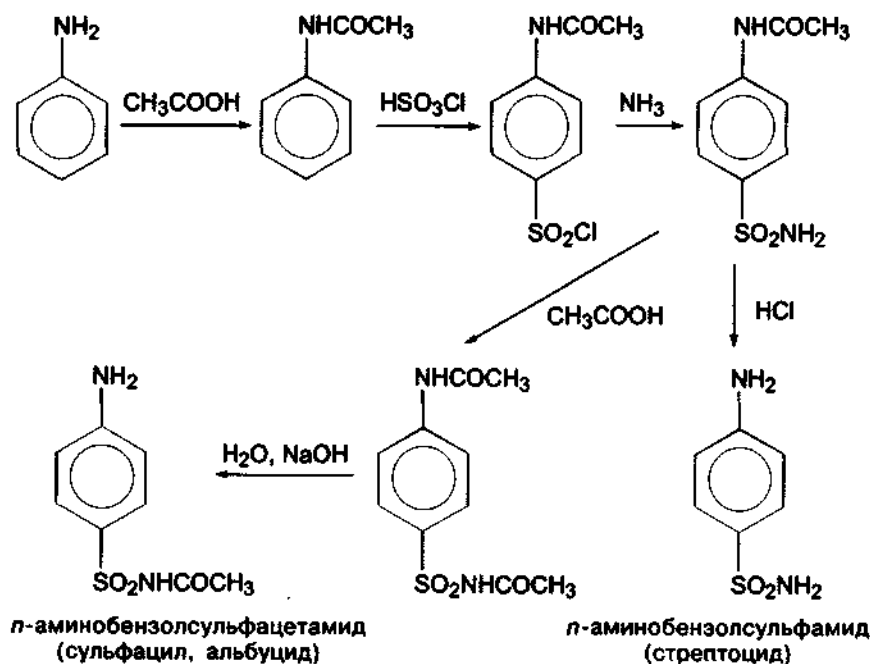
(Декалин — полностью гидрированный нафталин. Т. кип. — *цис*-декалина 196 °C, *транс*-декалина 187 °C).



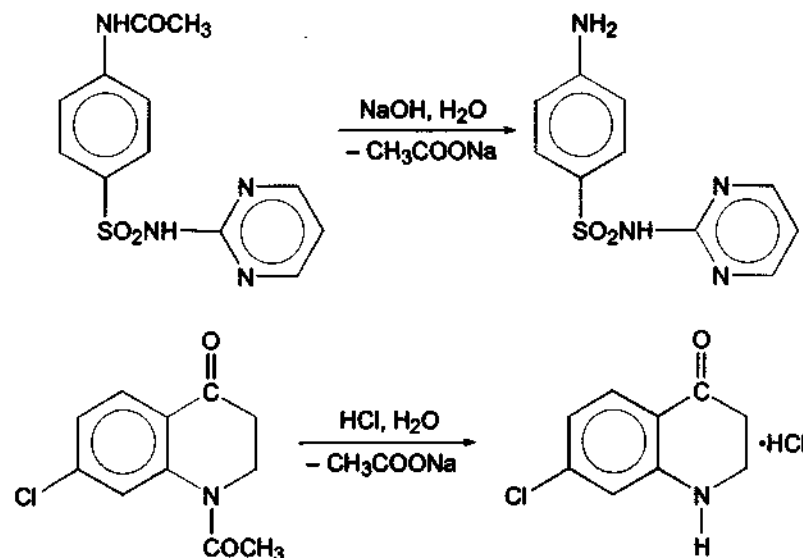
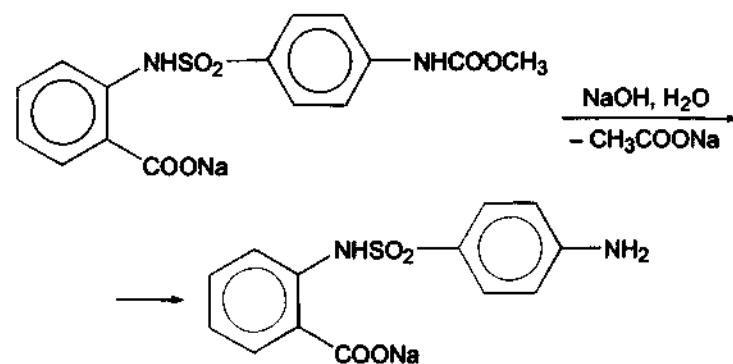
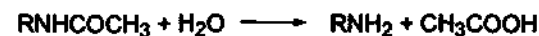
При синтезе нафтизина α -нафтилуксусную кислоту смешивают с концентрированной HCl (36%), нагревают до 113–114 °С и начинают отгонку воды с одновременным подъемом температуры. При 170–190 °С отгонка воды прекращается, затем температуру повышают до 270 °С. Таким образом проходит двойное ацилирование с замыканием цикла (ср. получение антрахинона — с. 338).



При синтезе сульфаниламидных препаратов ацилирование используют для временной защиты аминогруппы:



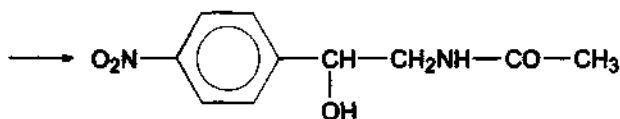
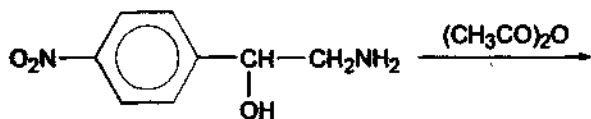
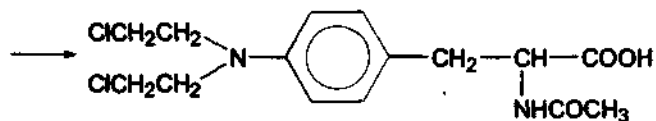
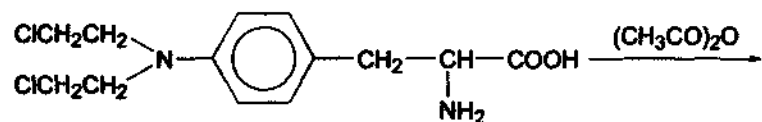
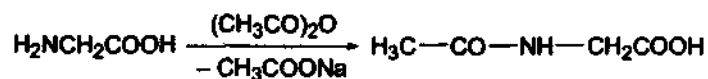
Гидролиз ацильных производных проводят при нагревании или кипячении с 5–10% раствором щелочи или с разбавленными минеральными кислотами. Количество щелочи берут несколько большее, чем необходимо для нейтрализации кислоты, образующейся при гидролизе:



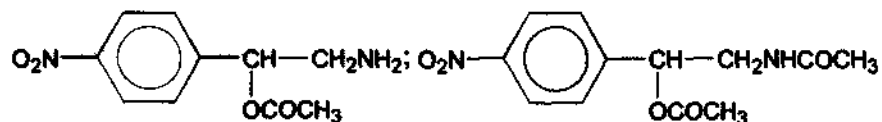
Энергичным ацилирующим агентом является уксусный ангидрид:



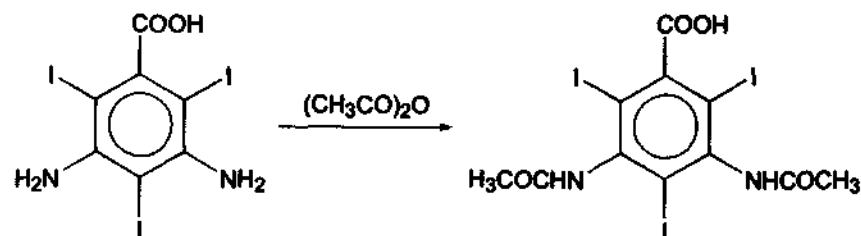
Уксусный ангидрид применяется для ацетилирования ароматических аминов в тех случаях, когда ацилирование уксусной кислотой проходит медленно или продукт образуется с малым выходом. Ацилирование уксусным ангидридом обычно ведут при температуре 30–50 °С. Ацетилирование уксусным ангидридом ускоряется при добавлении к реакционной массе небольших количеств серной, фосфорной или хлорной кислот:



Если вышеприведенную реакцию проводить в неводной среде, то образуются О-ацетильное и О,N-диацетильное производные:

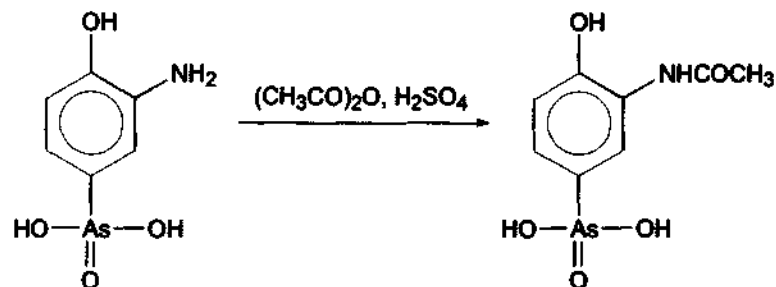
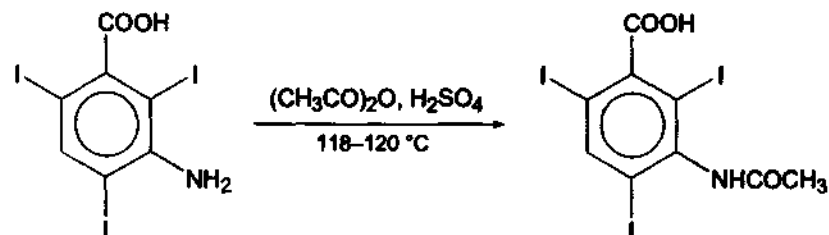


Ацетилирование уксусным ангидридом используют также в синтезе рентгеноконтрастного препарата триомбрин:

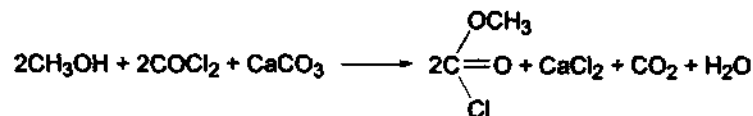


и многих других.

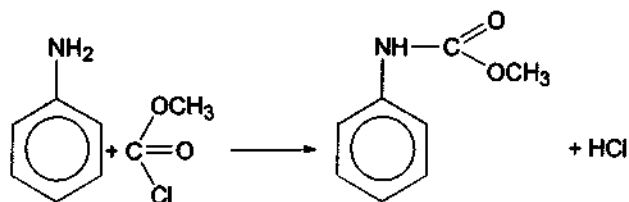
В том случае, когда реакцию нужно ускорить, ее проводят в присутствии серной кислоты:



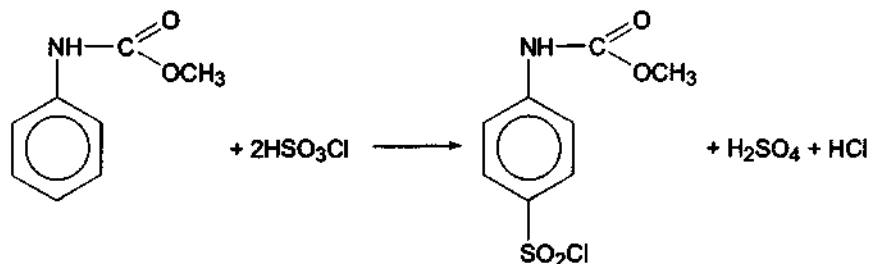
Большое значение в химико-фармацевтической промышленности в качестве ацилирующего средства приобрел метиловый эфир хлоругольной кислоты, получаемый из метилового спирта, фосгена и мела:



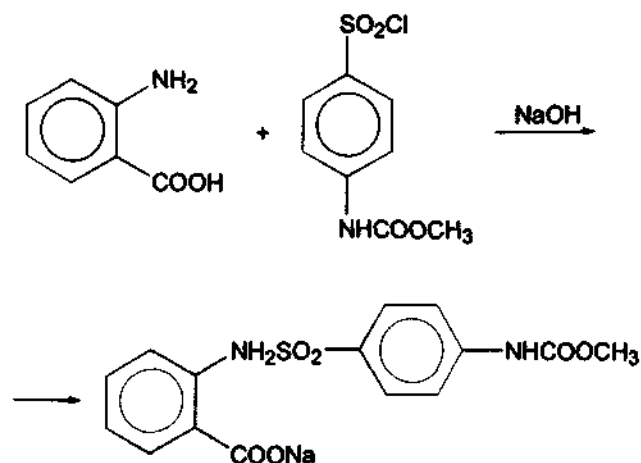
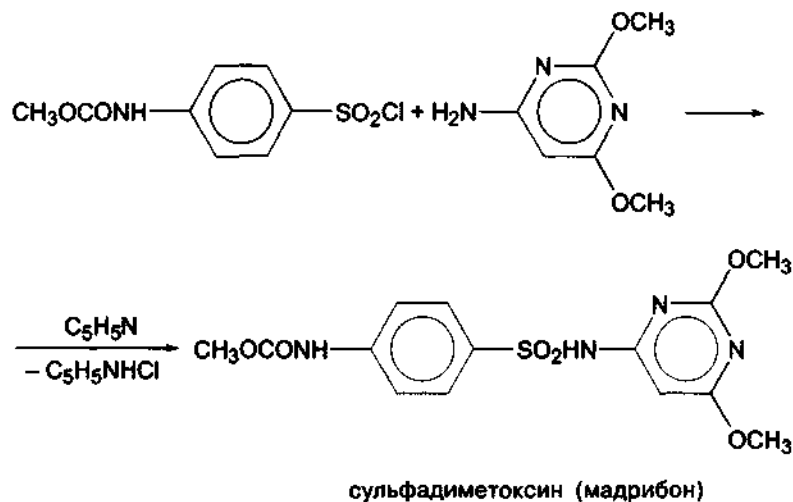
Метилвый эфир хлоругольной кислоты является сырьем для синтеза важнейшего промежуточного продукта в синтезе сульфамидных препаратов — фенилуретилана (N-метоксикарбониланилин):



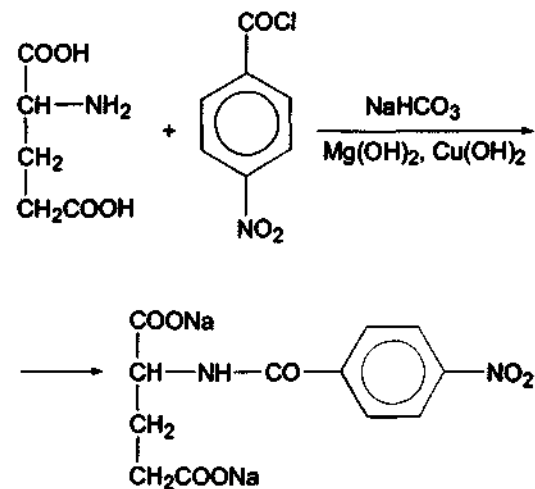
При обработке хлорсульфоновой кислотой фенилуретилан, в свою очередь, дает важный ацилирующий агент — *n*-фенилуретилансульфохлорид:



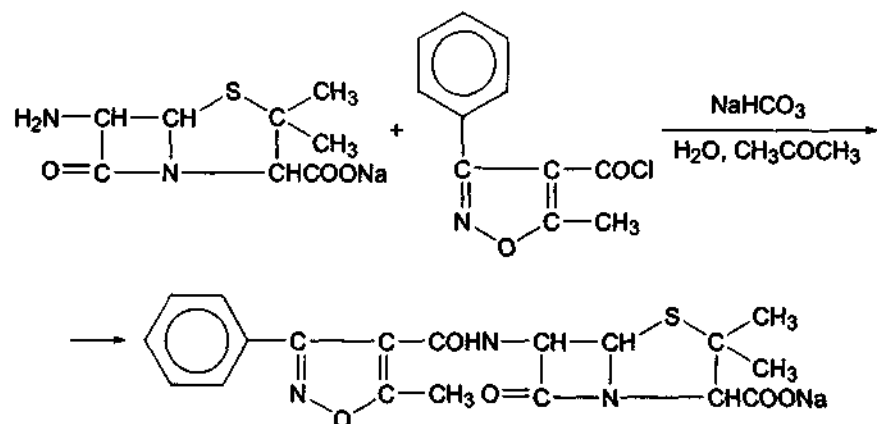
на основе которого синтезируют многие сульфаниламидные препараты:



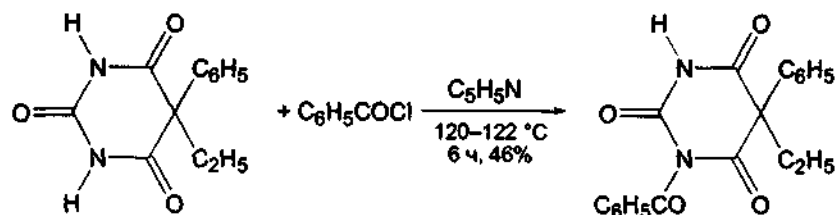
В приведенных примерах ацилирующими агентами являются хлорангидриды сульфоновых кислот. Хлорангидриды карбоновых кислот также являются хорошими ацилирующими средствами и часто используются для введения ацильного остатка при синтезе химико-фармацевтических препаратов. Для связывания выделяющегося хлористого водорода часто используют щелочные агенты. Например, при синтезе фолиевой кислоты ацилирование L-глутаминовой кислоты *n*-нитробензоилхлоридом ведут при низкой температуре в присутствии бикарбоната натрия:



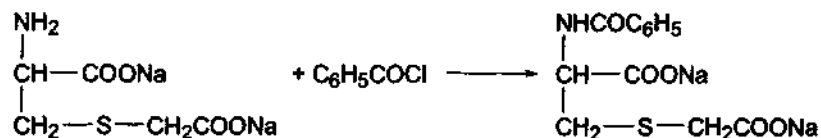
При получении оксациллина ацилирование натриевой соли 6-АПК также ведут в присутствии бикарбоната натрия в водно-ацетоновом растворе:



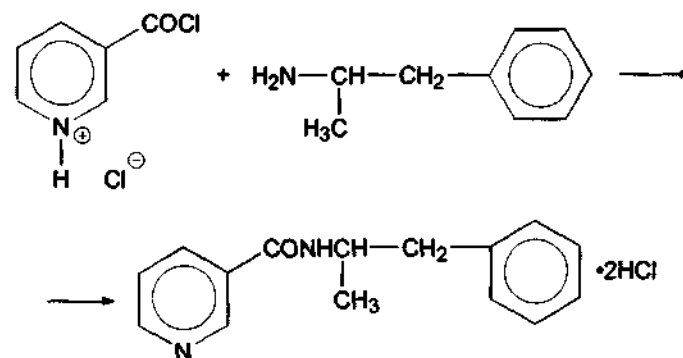
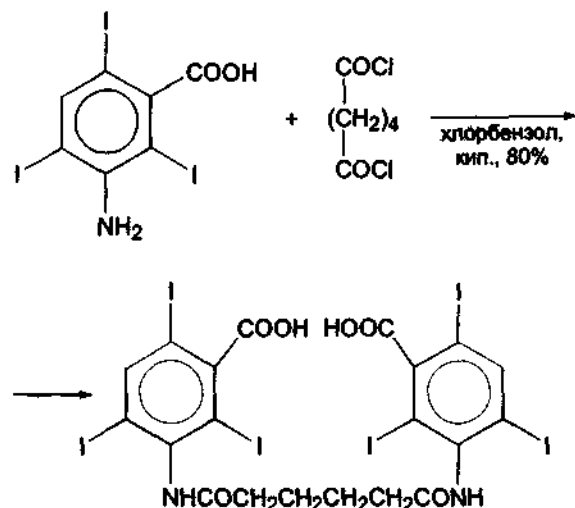
При получении бензонала ацилирование проводят в присутствии пиридина:



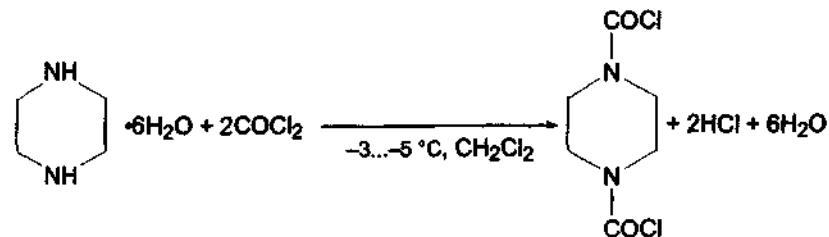
Реже используют щелочь. Примером может служить получение N-бензоил-S-карбоксиметил-α-цистеина в синтезе биотина:

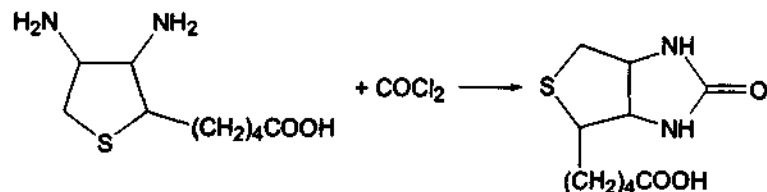


Как уже указывалось, ацилирование хлорангидридами кислот является весьма распространенным методом и используется при получении билгносты, фенатина, прозерина, совкаина, проспирина и многих других препаратов:

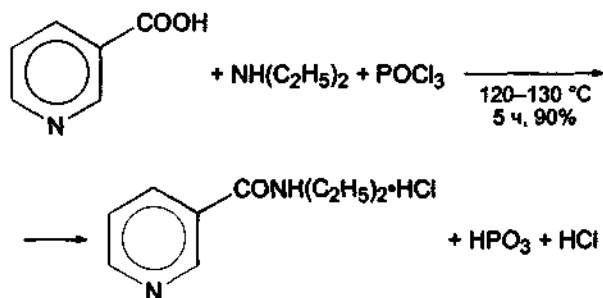


Интересным ацилирующим агентом является дихлорангидрид угольной кислоты (фосген). В зависимости от соотношения реагентов и условий проведения реакции, можно использовать как оба атома хлора, входящие в его молекулу, так и один:

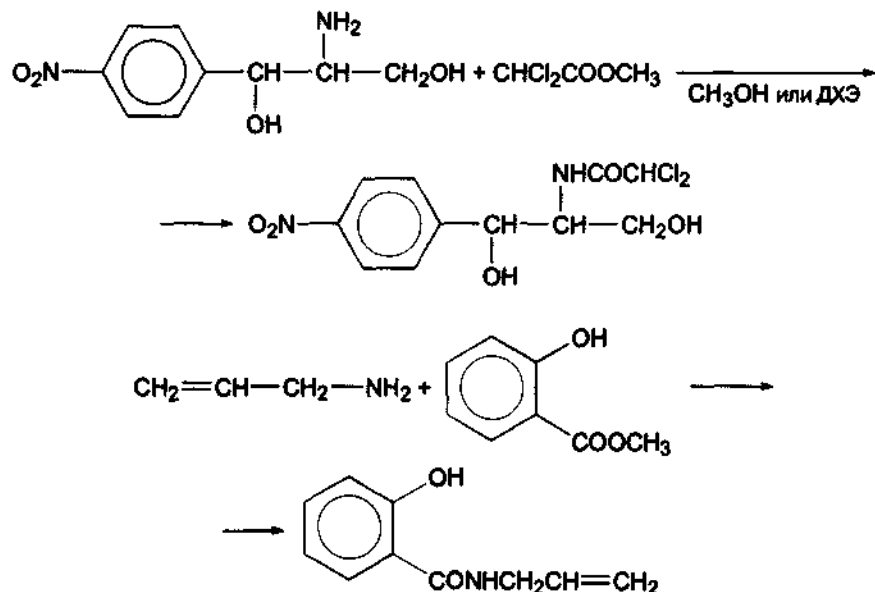




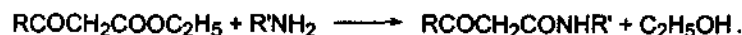
В некоторых случаях хлорангидрид образуется в процессе реакции, как, например, при получении диэтиламида никотиновой кислоты:



Значительно реже в качестве ацилирующих агентов используются сложные эфиры карбоновых кислот:

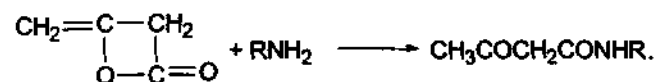


Большое значение имеют арилыды ацетоуксусной, бензоилуксусной и *n*-нитробензоилуксусной кислот. Однако сами эти кислоты для ацилирования аминов не применяются, и получение арилидов проводят с помощью эфира соответствующей кетокарбоновой кислоты:



Процесс проводят при нагревании эфира кетокарбоновой кислоты с амином в хлорбензоле или ксилоле. Образующийся при реакции спирт непрерывно отгоняется из реакционной массы. Процесс следует вести в эмалированной или алюминиевой аппаратуре, т. к. железо отрицательно влияет на ход реакции.

Для получения арилидов ацетоуксусной кислоты экономически целесообразно использовать дикетен:



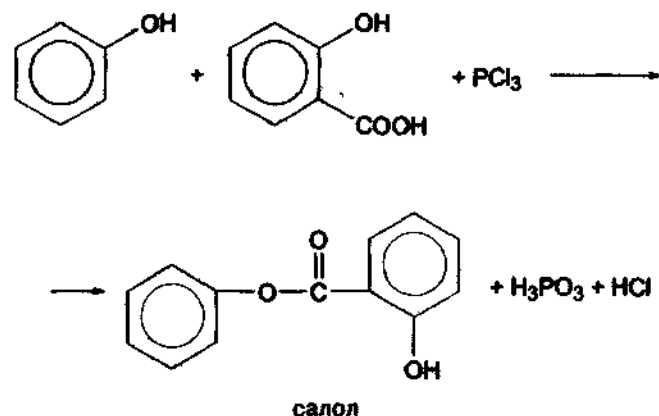
Ацилирование дикетеном проводится при низкой температуре в органических растворителях (бензоле, ацетоне) или в водных растворах.

10.3. Ацилирование по атому кислорода (О-ацилирование)

Ацилирование гидроксигруппы проводится несколько реже, чем ацилирование аминогруппы.

В качестве ацилирующих агентов применяются те же вещества, что и при ацилировании аминогруппы. Поскольку реакция с гидроксисоединениями идет менее энергично, для связывания выделяющейся воды или хлористого водорода применяют соответствующие реагенты.

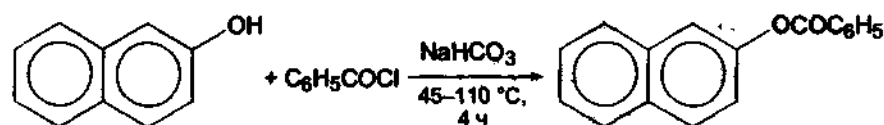
В ряде случаев при ацилировании кислотой для связывания выделяющейся воды применяют треххлористый фосфор (PCl_3) или хлорокись фосфора (POCl_3). Возможно, что в присутствии этих реагентов реакция протекает через стадию образования хлорангидрида кислоты. В качестве примера можно привести получение салол:



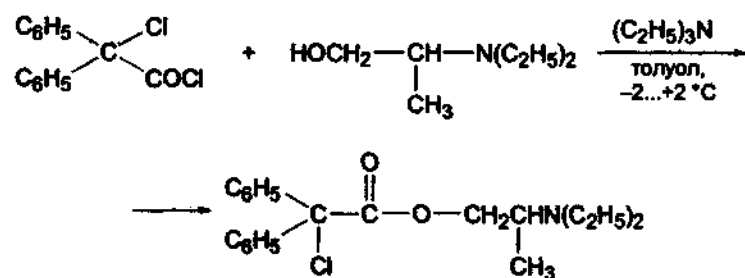
При ацилировании хлорангидридами кислот для связывания выделяющегося хлористого водорода применяют вещества основного характера или ведут реакцию в таких условиях (среда, температура), когда выделяющийся хлористый водород легко удаляется из реакционной массы. Так, при получении основания бенкаина для связывания HCl применяют щелочь:



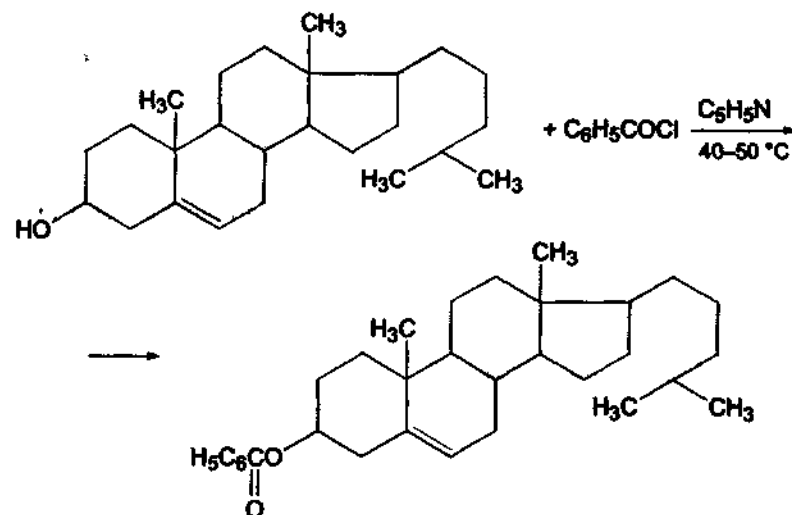
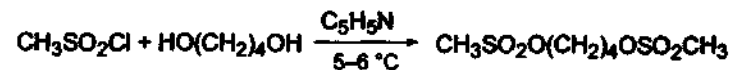
При получении бензонафтола — бикарбонат натрия:



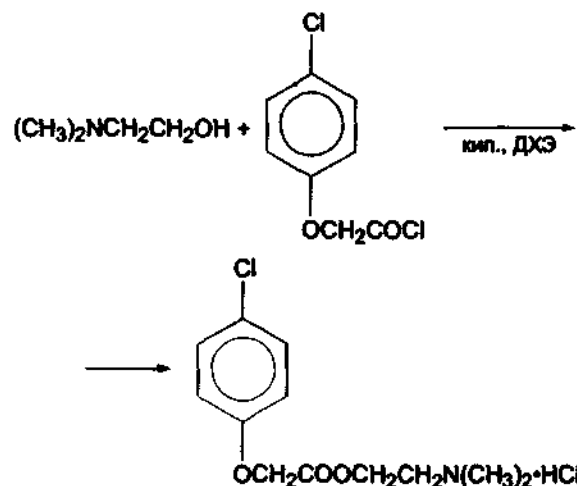
При получении метамизила — триэтиламин:



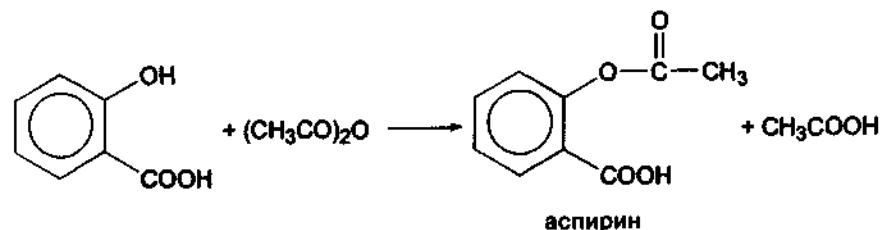
При получении миедосана и ацилировании стероидных соединений — пиридин:



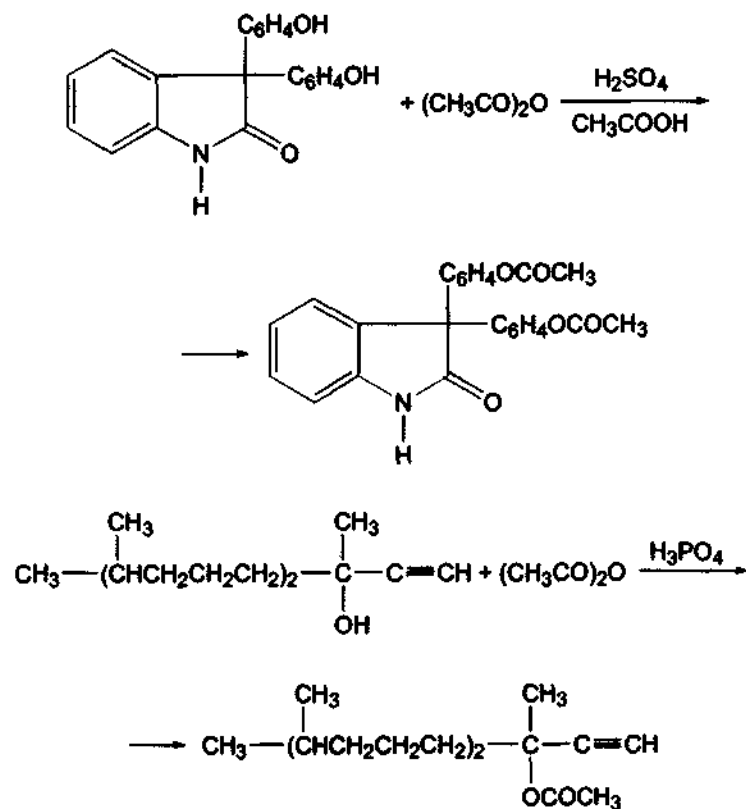
При получении ацефена ацилирование проводят при кипячении в среде дихлорэтана:



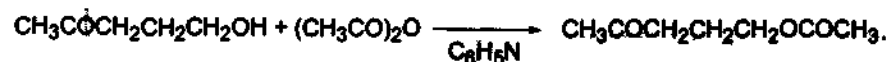
Другой важной группой ацилирующих агентов являются ангидриды кислот. Так, ацилированием салициловой кислоты уксусным ангидридом получают ацетилсалициловую кислоту:



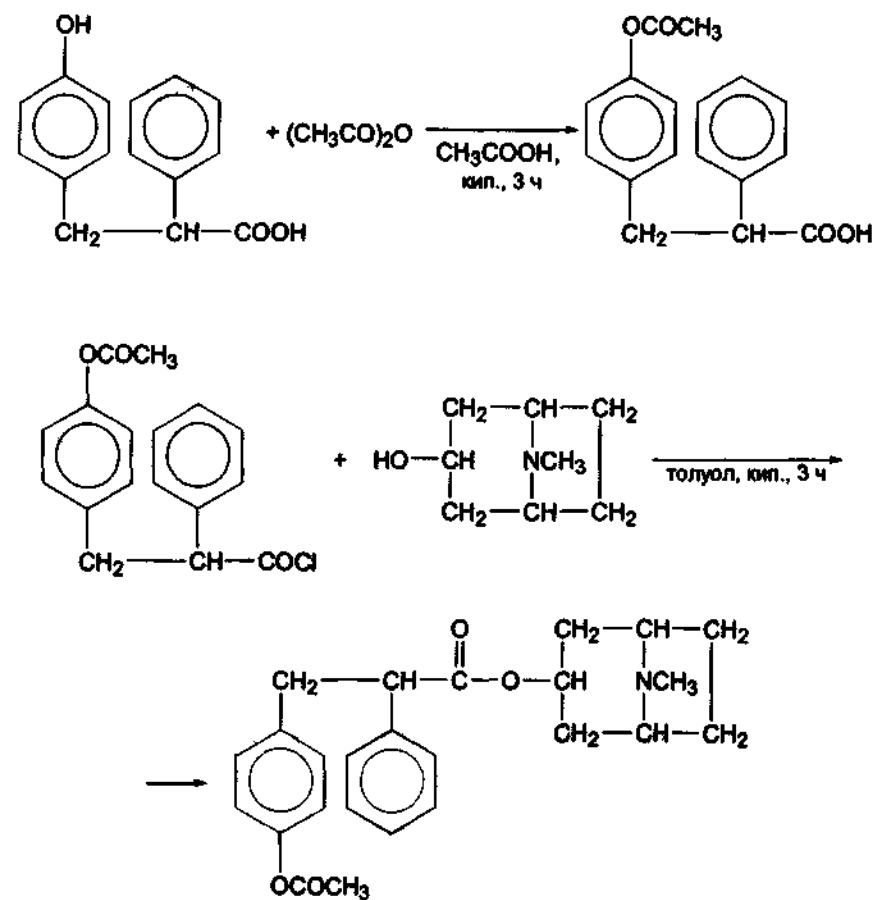
В ряде случаев ацилирование уксусным ангидридом ведут в смеси уксусной и серной кислот (например, при получении изафенина):



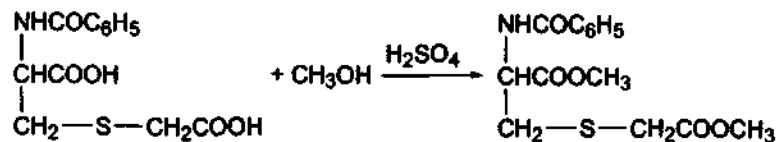
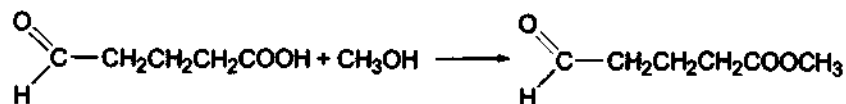
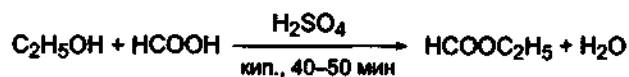
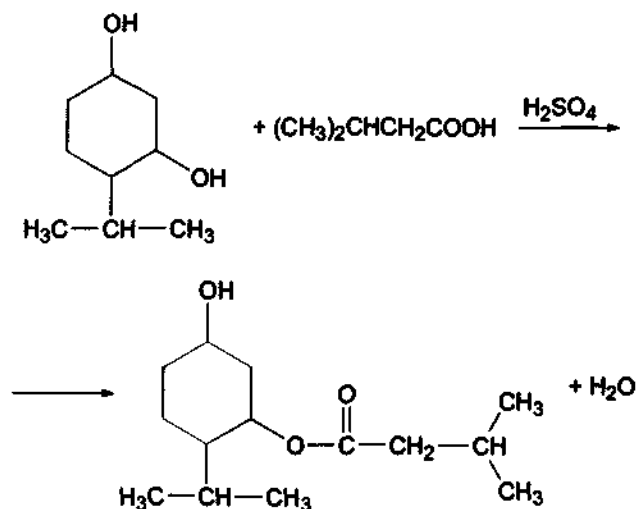
или в среде пиридина (ацетопропилацетат):



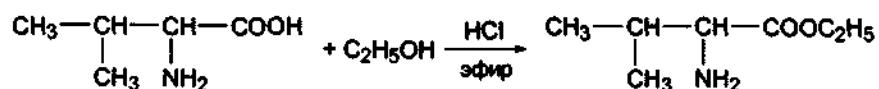
Ацилирование уксусным ангидридом в водных щелочных растворах проводят при температуре около 60 °С, так как на холоду уксусный ангидрид реагирует с гидроксисоединениями значительно быстрее, чем с водой. В среде же уксусной кислоты или в неводных растворителях ацилирование обычно ведут при температуре кипения реакционной массы. В качестве примера можно привести два О-ацилирования из синтеза тропифена:



Ацилирование карбоновыми кислотами обычно ведут в присутствии сильных минеральных кислот. Чаще других для активации ацилирующего агента используют серную кислоту:

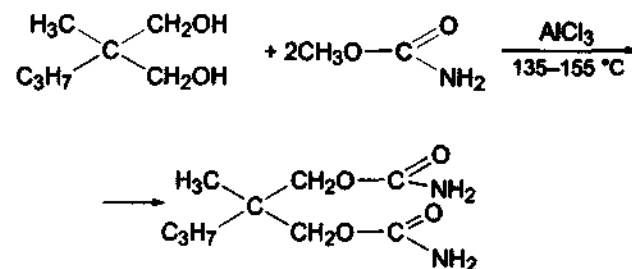
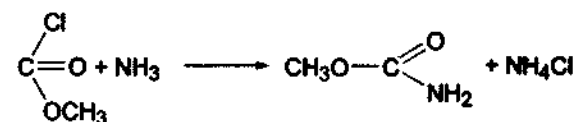


Значительно реже используют другие сильные кислоты (соляную, фосфорную):



В качестве ацилирующих средств при О-ацилировании используют также кетэн, diketен и фосген.

В жестких условиях (повышенная температура, катализатор) можно применять и менее активные ацилирующие средства. Например, в синтезе мепротана для О-ацилирования используют метилуретан:



Реакцию проводят под вакуумом, с отгонкой выделяющегося метанола.

10.4. Особенности техники безопасности при проведении процессов ацилирования

Многие вещества, используемые при проведении процессов ацилирования, являются токсичными, а также взрыво- и пожароопасными. Дополнительно к указанному в предыдущих главах следует отметить опасность процессов, проводимых в присутствии **хлорокиси фосфора**, **хлоридов фосфора** и **алюминия**. Эти вещества разлагаются водой с выделением хлористого водорода. Попадание воды в аппарат, где проводятся процессы с применением этих веществ, может вызвать выброс реакционной массы. Вследствие легкости разложения под действием влаги перечисленные соединения хранят и транспортируют в герметичной таре.

Из часто используемых в процессах ацилирования сильнодействующих ядовитых веществ следует отметить метанол и фосген. Об опасностях, связанных с использованием метанола, говорилось в главе 9. **Совместное (на одном складе) хранение метилового и этилового спиртов запрещено!**

При проведении фосгенирования необходимо иметь в виду, что фосген в 3,5 раза тяжелее воздуха. Поэтому в случае утечки он может заполнять приямки и другие низкие места в помещении и довольно долго держаться там, создавая опасность отравления людей, находящихся в помещении.

Предельно допустимая концентрация фосгена в воздухе производственных помещений 0,5 мг/м³.

Присоединение баллона с фосгеном к газовому трубопроводу и особенно его отсоединение являются опасными операциями, т. к. в трубопроводе может остаться фосген, который при развинчивании соединений попадает в помещение. В тех случаях, когда по технологическим условиям процесс проводится под повышенным давлением, полная герметичность оборудования приобретает особое значение.

Каждый аппарат на стадии фосгенирования должен быть снабжен местным отсосом от мест возможного выделения вредных газов. Реакции фосгенирования должны проходить под гарантированным разрежением 50–200 мм рт. ст., исключающим проскок фосгена. Увеличение разрежения не допускается, так как в этом случае может произойти проскок фосгена через поглотительную систему, и ядовитый газ может попасть в машинное отделение или атмосферу.

При проведении процесса в вакууме нельзя пользоваться общецеховыми или общезаводскими вакуумными коммуникациями. Эти коммуникации **нельзя даже кратковременно** присоединять к системе фосгенирования.

В помещениях, где имеется оборудование, связанное с фосгенированием, система вентиляции должна быть рассчитана таким образом, чтобы количество воздуха, удаляемого вытяжной системой, было больше количества воздуха, нагнетаемого приточной вентиляцией.

Во всех производственных помещениях необходимо иметь аварийную аммиачную систему для нейтрализации газообразного фосгена. Все работающие в отделении фосгенирования должны иметь противогазы марки «В» и уметь ими пользоваться. Такие работы, как отсоединение баллона от трубопровода, отбор проб, подтягивание сальника на баллоне с фосгеном, проводятся только в противогазе.

При появлении запаха фосгена (напоминает запах гнилых яблок) все находящиеся в помещении должны немедленно одеть противогазы.

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.

Большое внимание должно уделяться также вентиляции производственных помещений.

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

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Беляев Е.Ю. Практическая органическая химия. — Изд-во Красноярского университета, 1996. — 439 с.
- Березин Б.Д., Березин Д.Б. Курс современной органической химии. — М.: Химия, 1999. — 768 с.
- Бетел Д., Голд В. Карбониевые ионы. — М.: Мир, 1970. — 416 с.
- Бохински Р. Современные воззрения в биохимии. — М.: Мир, 1987. — 543 с.
- Вейганд К., Хильгетат Г. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — 944 с.
- Демлов З., Демлов Э. Межфазный катализ. — М.: Мир, 1987. — 485 с.
- Джилберт Э. Сульфирование органических соединений. — М.: Химия, 1969. — 414 с.
- Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — 398 с.
- Днепропровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. — 2-е изд. перераб. и доп. — Л.: Химия, 1991. — 560 с.
- Защитные группы в органической химии / Под ред. Дж. МакОми. — М.: Мир, 1976. — 391 с.
- Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. — М.: Высш. школа, 1978. — 559 с.
- Ингольд К. Теоретические основы органической химии. — М.: Мир, 1973. — 1055 с.
- Карпетянц М.Х., Дракин С.И. Общая и неорганическая химия. — 4-е изд. — М.: Химия, 2000. — 592 с.
- Лебедев Н.Н. Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза. — М.: Химия, 1981. — 605 с.
- Липович В.Г., Полубенцева М.Ф. Алкилирование ароматических углеводородов. — М.: Химия, 1985. — 272 с.
- Лисицын В.Н. Химия и технология промежуточных продуктов. — М.: Химия, 1987. — 368 с.
- Марч Дж. Органическая химия, углубленный курс для университетов: В 4 т. — М.: Мир, 1987—1988.
- Матте Ж., Панико Р., Вейль-Рейналь Р. Изменение и введение функций в органическом синтезе. — М.: Мир, 1980. — 488 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. Т. 1. 540 с.; Т. 2. 608 с.
- Мищенко Г.Л., Вацуро К.В. Синтетические методы в органической химии. — М.: Химия, 1982. — 440 с.
- Мугалинский Ф.Ф., Трегер Ю.А., Люшин М.М. Химия и технология галогенорганических соединений. — М.: Химия, 1991. — 272 с.
- Новые процессы органического синтеза / Под ред. С.П. Черных. — М.: Химия, 1989. — 400 с.
- Общая органическая химия: В 12 т. / Под ред. Н.К. Кочеткова. — М.: Химия. Т. 3: Азотистые соединения. 1982. 855 с.; Т. 5: Соединения фосфора и серы. 1983. 727 с.; Т. 8: Азотсодержащие гетероциклы. 1985. 750 с.; Т. 9: Кислородсодержащие, серусодержащие и др. гетероциклы. 1985. 798 с.; Т. 12: Указатель реакций и реагентов. 1988. 912 с.
- Общий практикум по органической химии / Под ред. А.Н. Коста. — М.: Мир, 1965. — 678 с.
- Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. — Л.: Химия, 1981. — 311 с.
- Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — 352 с.
- Правила производства лекарственных средств. GMP Европейского сообщества. — М., 1998. — 110 с.
- Препаративная органическая химия / Под ред. Н.С. Вульфсона. — М.: ГХИ, 1959. — 888 с.
- Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии. — М.: Мир, 1991. 763 с.
- Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. — 328 с.
- Сигэру Оаз. Химия органических соединений серы. — М.: Химия, 1975. — 512 с.
- Слесарев В.И. Основы химии живого. — СПб.: Химиздат, 2000. — 768 с.
- Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практике органической химии и научно-исследовательской лаборатории. — М.: Мир, 1988. — 399 с.
- Хейнс А. Методы окисления органических соединений. — М.: Мир, 1988. — 399 с.
- Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Азосочетание 178 сл
 Азотная кислота 77, 78
 Алкиларилсульфонаты 41
 Алкилгалогениды 299 сл, 314, 325
 Алкилирование 288 сл
 — катализаторы 293 сл
 — механизм 288 сл
 — по атому углерода 288 сл
 — — азота 310 сл
 — — кислорода 324 сл
 Альдегиды 202, 271 сл, 333 сл, 342
 Алюминия галогениды 294 сл, 338
 Алюмогидрид лития 243 сл
 Амальгама
 — натрия 229 сл
 — цинка 236 сл
 Аминокислоты 211
 Аминосульфокислоты 26, 37, 45, 46
n-Ацетанилидсульфохлорид 65
 Ацетилнитрат 80, 103 сл
 Ацилирование 331 сл
 — механизм 331 сл
 — по атому углерода 331 сл
 — — азота 341 сл
 — — кислорода 355 сл
 Барбитураты 298
 Безопасность
 — алкилирования 329 сл
 — ацилирования 361 сл
 — восстановления 243, 263 сл
 — галогенирования 162 сл
 — диазотирования 190 сл
 — нитрования 90, 103, 107, 111 сл
 — нитрозирирования 190
 — нуклеофильной замены 225 сл
 — окисления 286
 — сульфирования 55, 72 сл
 — сульфохлорирования 55, 64, 72 сл
 — щелочного плавления 219

S-Бензилтиуроний 25
 Борогидрид натрия 244 сл
 Бромирование 122 сл, 127, 128, 132, 146, 147
 N-Бромсукцинимид 132, 135 сл
 Восстановительное аминирование 256
 Восстановление 227 сл
 — алкоголями алюминия 240
 — гидридами металлов 242
 — дитионитом 249
 — железом 238
 — каталитическое 250 сл
 — механизм 215, 218, 230, 238, 241
 — натрием 228
 — оловом 232
 — сернистой кислотой 248
 — сульфидами 245
 — хлоридом олова 233
 — цинком 234
 — электролитическое 261 сл
 Выделение
 — альдегидов 279
 — аминов 247
 — гидроксисоединений 221
 — кислот 279
 — нитросоединений 98
 — сульфокислот 37 сл
 — сульфохлоридов 64, 65

Галоген
 — замена 110, 192 сл
 Галогенгидриды 140
 Галогениды
 — органические 113 сл
 — — значение 115
 — — получение 113 сл
 Галогений-ион 116
 Галогенирование 113 сл

— алканов 129 сл
 — алкенов 138 сл
 — карбонильных соединений 145 сл
 — карбоновых кислот 150 сл
 — механизм 115 сл, 129, 138, 145, 154
 — спиртов 154 сл
 — технология 120, 125 сл, 132
 Гепарин 27
 Гидантоин 136
 Гидрогалогенирование 139 сл, 143, 144

Дегидрирование 269 сл
 Дегидробензол 196
 Декстран 28, 43
 — сульфат 28, 43
 Десульфирование 32, 33
 Диазосоединения 164 сл, 166, 167, 172, 224
 Диазотирование 164 сл
 — механизм 165 сл
 Диалкилацетилены
 — восстановление 18
 Диацетиленкарбоновая кислота
 — бромирование 18
 Дигалогениды 202
 Дикетен 355
 5,5-Диметилгидантоин 136 сл, 142, 143
 Диметилсульфат 310, 317 сл, 324 сл
 Диметилформамид 151, 201, 208, 215, 234
 Дипольный момент 21
 Дихлордицианобензохинон 270
 Дихлоркарбен 203, 335

Железо восстановленное 240
 Желчные кислоты 26

Замена
 — атома галогена 110, 159, 192 сл
 — diazonиевой группы 182 сл
 — сульфогруппы 218 сл

Изотопный эффект 20, 29, 79

Изотопы 20, 66, 291
 Иодирование 118, 124 сл, 127, 148, 155, 160
 Иодоформ 148
 Ипсо-атака 84, 85

Катализаторы
 — алкилирования 291, 293 сл
 — ацилирования 332 сл
 — ванадиевые 283
 — восстановления 250 сл
 — галогенирования 116, 119, 151, 156
 — классификация 250 сл
 — Линдлара 257
 — межфазные 201, 206 сл, 217
 — никелевые 251 сл
 — нитрования 82, 86, 101
 — нуклеофильной замены 201, 205, 212
 — окисления 269, 283
 — палладиевые 257 сл
 — платиновые 257 сл
 — Ренея 252
 — сульфирования 31
 — сульфохлорирования 71
 Катиониты 296
 Кинезамещение 196
 Кинетика реакции 11, 13, 17
 — — диазотирования 175
 — — нитрования 79 сл, 82
 — — сульфирования 31, 49 сл, 52 сл
 — — сульфохлорирования 66 сл
 Кислотность среды 22, 170, 200
 Комплексные соединения
 — — триоксида серы 47 сл
 Контроль реакции
 — — кинетический 19, 82
 — — термодинамический 19, 29

Липиды 26

Малоновый эфир 297 сл
 Механизм реакции 12 сл, 20 сл
 — — азосочетания 181 сл
 — — алкилирования 288 сл

— ацилирования 331 сл
 — галогенирования 115 сл, 129, 138, 145, 154
 — диазотирования 165 сл
 — нитрования 77 сл, 84, 103, 106, 108
 — нитрозирования 168 сл
 — нуклеофильной замены 192 сл
 — сульфирования 28 сл, 44, 49 сл
 — сульфохлорирования 63, 66 сл
 Моделирование математическое 8, 31
 Модуль ванны 82

Никотиновая кислота 269, 280 сл, 353, 354
 Нитрование 74 сл
 — концентрированной азотной кислотой 99 сл
 — механизм реакции 77 сл, 84, 103, 106, 108
 — непрерывное 83, 91 сл, 112
 — окислительное 86
 — разбавленной азотной кислотой 107
 — смесью азотной и серной кислот 88
 — смесью азотной и уксусной кислот 101
 — смесью азотной кислоты с уксусным ангидридом 103

Нитрозирование 164 сл
 Нитроний-катион 77 сл
 Нитросоединения
 — биологическая активность 76 сл
 — значение 76 сл
 — таутомерия 75
 Нитроспирты 109
 Нитроэфиры 99, 100, 103, 109
 Нитрующая смесь 88, 94, 97
 Нуклеофильная замена
 — галогена 191 сл
 — механизм 192 сл
 — сульфогруппы 218 сл

Окисление 265 сл
 — ароматических углеводородов 282 сл

— насыщенных углеводородов 267 сл
 — непредельных углеводородов 285
 — озоном 284 сл
 — по Оппенауэру 276
 — электролитическое 280
 Окислители 266
 Окислительное аминирование 280
 Окись этилена 315 сл
 Олеум 30
 Олово 232

Планирование
 — синтеза 17
 — эксперимента 10
 Полисахариды 27
 Прозерин 35

Растворимость 21
 Растворитель 21 сл, 39 сл, 100, 120, 200 сл, 271, 289, 297
 Реакция
 — азосочетания 178 сл
 — алкилирования 288 сл
 — аминотилирования (Манниха) 307 сл
 — ацилирования 331 сл
 — Буво—Блана 230 сл
 — Вильямсона 206
 — Вильсмайера 334
 — восстановления 227 сл
 — Габриэля 210, 211
 — галогенирования 113 сл
 — галоформная 148
 — Гаттермана—Коха 333
 — Гофмана 209
 — Дарзана—Эрленмейера—Кляйзена 300
 — диазотирования 164 сл
 — Зайцева 259
 — замены функциональных групп 191 сл
 — Зандмейера 184, 186
 — Клемменсена 236
 — Кольбе—Шмидта 336
 — Манниха 307

— Меервейна—Понндорфа—Верлея 240
 — Меншуткина 209
 — нитрования 74 сл
 — нитрозирования 168
 — окисления 265 сл
 — оксиметилирования (гидроксиметилирования) 304 сл
 — Оппенауэра 276
 — Раймера—Тимана 335
 — Сабатье и Сандерена 252
 — Соммле 273
 — сульфирования 24 сл
 — сульфохлорирования 63 сл
 — Финкельштейна 160
 — Фриделя—Крафуса 292 сл, 294 сл, 331 сл
 — хлорметилирования 307
 — Шимана 185
 — Штреккера 217, 218
 — щелочного плавления 218 сл
 — Эшвайлера—Кларка 322
 Резорцин 224

Серная кислота 29, 303, 360
 Сернистые щелочи 246 сл
 Слив
 — обратный 83
 — параллельный 83
 — прямой 83
 Соотношения корреляционные 10
 Стереоселективность 17
 Стереоспецифичность 18
 Сужение цикла 148
 Сульфирование 24 сл
 — бисульфитом 57 сл, 218
 — «в парах» 34
 — «запеканием» 37
 — комплексными соединениями 40, 46 сл
 — механизм реакции 29 сл, 44, 49, 51, 53
 — олеумом 32, 35, 36
 — оптимальные условия 31 сл
 — серной кислотой 28 сл

— триоксидом серы 39 сл
 — хлорсульфоновой кислотой 54 сл
 π-Сульфирования 33
 Сульфокислоты 25 сл
 — значение 25
 — природные 26 сл
 — выделение 37 сл
 Сульфоны 34
 Сульфохлорирование 28, 63 сл
 — механизм реакции 63, 66 сл
 — фотохимическое 71 сл
 Сульфурилхлорид 62, 131, 148

Таурин 26
 Таурохолевая кислота 26
 Температурный коэффициент 19, 33, 82
 Тепловой эффект
 — восстановления 231
 — галогенирования 118 сл, 130
 — нитрования 83
 — сульфирования 32, 42, 47 сл
 Тионилхлорид 63, 151, 157
 Триметилхлорсилан 327 сл
 Триоксид серы 29 сл, 40 сл
 Трифенилфосфин 158
 Трифенилхлорметан 328
 Трифторид бора 88, 294 сл
 Тромбовар 27, 56

Уравнение
 — Бренстеда 11
 — Гаммета 11 сл
 — Грюнвальда—Уинштейна 11
 — Тафта 11
 Утилизация
 — отходов 39, 41, 65, 70, 221, 247

Фактор нитрующей активности 82
 n-Фенилуретилансульфохлорид 65, 350
 Фенол 223 сл
 Фосген 204, 353 сл
 Фосфорная кислота 295, 303, 360
 Фторирование 137, 161

Хиноны 270, 283	Щелочное плавление 218 сл
Хлоранил 270	Элиминирование 193, 202, 214
Хлорид олова 233 сл	Энергия
Хлорирование 113 сл	— активации 33
— технология 118 сл, 125 сл, 132	— — сульфирования 33
Хлороформ 148 сл, 203, 335	— — сульфохлорирования 67
Хлорсульфоновая кислота 54 сл, 149	— — щелочного плавления 219
Хондритинсульфат 27	— свободная 15 сл
	Энтальпия 15 сл
Цеолиты 296	Энтропия 15 сл
Цинк 234 сл	Этиленхлоргидрин 315
Цинка хлорид 154, 304, 339	Эфиры 318 сл
Цинковая пыль 237	— азотной кислоты 74, 99 сл, 103 сл
Цистеин 26	— сульфокислот 43, 52 сл, 159, 318 сл, 325
	— тритильные 328
Чугунная стружка 239	

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Основные проблемы синтеза новых лекарственных веществ	5

ГЛАВА 1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА — НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ЕГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

1.1. Математическое моделирование	8
1.2. Корреляционные соотношения	10
1.3. Механизмы реакций и методы их установления	12
1.3.1. Требования к механизму реакции	12
1.3.2. Термодинамические условия осуществления реакций	15
1.3.3. Кинетические условия реакций	16
1.3.4. Стереоселективность	17
1.3.5. Стереоспецифичность	18
1.3.6. Кинетический и термодинамический контроль реакции	19
1.3.7. Кинетические изотопные эффекты	19
1.3.8. Влияние растворителей	21

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СУЛЬФОКИСЛОТ И СУЛЬФОХЛОРИДОВ

2.1. Общие сведения о процессе. Значение сульфопроизводных в синтезе БАВ	24
2.2. Сульфирование ароматических соединений серной кислотой и олеумом	28
2.3. Основные способы выделения сульфокислот	37
2.4. Сульфирование триоксидом серы и его растворами в инертных растворителях	39
2.5. Сульфирование комплексными соединениями триоксида серы	46
2.6. Сульфирование хлорсульфоновой кислотой	54
2.7. Введение сульфогруппы с помощью бисульфита	57
2.8. Получение хлорангидридов сульфоновых кислот	61
2.8.1. Общие сведения о реакции	61
2.8.2. Сульфохлорирование ароматических углеводов	63
2.8.3. Сульфохлорирование алканов	71

2.9. Техника безопасности при проведении процессов сульфирования и сульфохлорирования	72
--	----

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

3.1. Общие сведения о процессе. Значение нитросоединений в синтезе лекарственных веществ	74
3.2. Механизм реакции нитрования	77
3.3. Влияние основных технологических параметров на процесс нитрования	81
3.4. Нитрование смесью азотной и серной кислот	88
3.5. Нитрование концентрированной азотной кислотой	99
3.6. Нитрование смесью азотной и уксусной кислот	101
3.7. Нитрование смесью концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом	103
3.8. Нитрование разбавленной азотной кислотой и окислами азота	107
3.9. Другие методы получения нитропродуктов	110
3.10. Особенности техники безопасности при получении нитросоединений	111

ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНИДОВ

4.1. Общие сведения о процессах галогенирования. Значение процессов галогенирования в синтезе БАВ	113
4.2. Галогенирование ароматических соединений	115
4.2.1. Основные сведения о механизме процесса	115
4.2.2. Влияние основных технологических параметров на процесс галогенирования	118
4.2.3. Особенности технологии процессов галогенирования	120
4.2.4. Примеры галогенирования ароматических соединений в производстве лекарственных веществ и витаминов	125
4.3. Галогенирование алканов	129
4.3.1. Основные сведения о механизме процесса	129
4.3.2. Особенности технологии гомолитического галогенирования	132
4.4. Галогенирование алкенов	138
4.4.1. Основные сведения о механизме процесса	138
4.5. Галогенирование карбонильных соединений и карбоновых кислот	145

4.5.1. Галогенирование карбонильных соединений	145
4.5.2. Галогенирование карбоновых кислот	150
4.6. Галогенирование спиртов	154
4.7. Замещение одних атомов галогена на другие	159
4.8. Особенности техники безопасности при проведении процессов галогенирования	162

ГЛАВА 5. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ДИАЗО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ

5.1. Общие сведения о процессах получения диазо- и нитрозосоединений. Значение этих процессов в синтезе лекарственных веществ	164
5.2. Основные сведения о механизме процесса	165
5.3. Влияние основных технологических параметров на ход процесса	170
5.4. Кислотно-основные превращения ароматических диазосоединений	172
5.5. Примеры использования реакции диазотирования и нитрозирования в промышленном синтезе лекарственных веществ	174
5.6. Реакция азосочетания	178
5.7. Реакции замены диазониевой группы	182
5.7.1. Замещение на OH-группу	183
5.7.2. Замещение на галоген	184
5.7.3. Замещение на CN- и другие группы	186
5.8. Другие способы получения диазо- и нитрозосоединений	187
5.9. Особенности техники безопасности при проведении процессов диазотирования и нитрозирования	190

ГЛАВА 6. ЗАМЕЩЕНИЕ ОДНИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ДРУГИЕ

6.1. Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения	192
6.1.1. Основные сведения о механизме реакции	192
6.1.2. Основные факторы, влияющие на ход процесса нуклеофильного замещения	197
6.1.3. Замена атома галогена на —OH, —OR, —SH и —SR-группы ...	202
6.1.4. Замена атома галогена на группы —NH ₂ , —NHR, —NR ₂	209
6.1.5. Замена атома галогена на —CN и —SO ₃ Na	214

6.2. Нуклеофильное замещение сульфогруппы	218
6.2.1. Общие сведения о процессе	218
6.2.2. Примеры осуществления нуклеофильной замены сульфогруппы в промышленности	223
6.3. Особенности техники безопасности при проведении процессов нуклеофильной замены галогена и сульфогруппы	225

ГЛАВА 7. МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

7.1. Химические методы	228
7.1.1. Восстановление металлами и солями металлов	228
7.1.1.1. Восстановление натрием	228
7.1.1.2. Восстановление оловом и его солями	232
7.1.1.3. Восстановление цинком	234
7.1.1.4. Восстановление железом	238
7.1.1.5. Восстановление алкоголятами алюминия (метод Меервейна—Понндорфа—Верлея)	240
7.1.1.6. Восстановление гидридами металлов	242
7.1.2. Восстановление соединениями серы	245
7.1.2.1. Восстановление сульфидами щелочных металлов	245
7.1.2.2. Восстановление сернистой кислотой и ее солями	248
7.1.2.3. Восстановление дитионитом натрия	249
7.2. Каталитическое восстановление водородом (контактно- каталитическое гидрирование)	250
7.2.1. Общие сведения	250
7.2.2. Восстановление на никелевых катализаторах	251
7.2.3. Восстановление на платиновых и палладиевых катализаторах	257
7.3. Электролитическое восстановление	261
7.4. Особенности техники безопасности при проведении процессов восстановления	263

ГЛАВА 8. МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ

8.1. Общие положения	265
8.2. Окисление насыщенных углеводородов	267
8.3. Получение альдегидов и кетонов окислением активированной метильной или метиленовой группы	272
8.4. Получение карбоновых кислот окислением метильной группы ...	277
8.5. Окисление ароматических и непредельных углеводородов	282
8.6. Особенности техники безопасности при проведении процессов окисления	286

ГЛАВА 9. ПРОЦЕССЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ

9.1. Алкилирование по атому углерода (С-алкилирование)	288
9.1.1. Механизм С-алкилирования	288
9.1.2. Катализаторы в процессах алкилирования	293
9.1.3. Условия проведения и практические примеры использования С-алкилирования в синтезе лекарственных веществ	296
9.2. Алкилирование по атому азота (N-алкилирование)	310
9.3. Алкилирование по атому кислорода (О-алкилирование)	324
9.4. Особенности техники безопасности при проведении процессов алкилирования	329

ГЛАВА 10. ПРОЦЕССЫ АЦИЛИРОВАНИЯ

10.1. Ацилирование по атому углерода (С-ацилирование)	331
10.2. Ацилирование по атому азота (N-ацилирование)	341
10.3. Ацилирование по атому кислорода (О-ацилирование)	355
10.4. Особенности техники безопасности при проведении процессов ацилирования	361

Рекомендуемая литература	364
--------------------------------	-----

Предметный указатель	366
----------------------------	-----