The background of the cover features a close-up, slightly blurred photograph of laboratory glassware, including a round-bottom flask and a graduated cylinder, suggesting a chemical or pharmaceutical setting.

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

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ



А. А. ИОЗЕП,
Б. В. ПАССЕТ,
В. Я. САМАРЕНКО,
О. Б. ЩЕННИКОВА

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Издание третье, стереотипное



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
МОСКВА
КРАСНОДАР
2020

УДК 615.1
ББК 35.66я73

Х 46 Химическая технология лекарственных веществ. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ : учебное пособие / А. А. Иозеп, Б. В. Пассет, В. Я. Самаренко, О. Б. Щенникова. — 3-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2020. — 356 с. : ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-2037-7

В учебном пособии изложены основные процессы технологии тонкого органического синтеза применительно к синтезу лекарственных веществ. Классификация материала осуществлена по целевым продуктам (методы получения сульфокислот, нитропродуктов, галогенидов и т. д.).

Учебное пособие предназначено для студентов, специализирующихся в области химической технологии биологически активных соединений. Будет полезно преподавателям химических и фармацевтических вузов, инженерно-техническим и научным работникам химико-фармацевтических предприятий и научных учреждений.

УДК 615.1
ББК 35.66я73

Рецензенты:

Ю. Г. ТРИШИН — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического университета растительных полимеров;

В. С. КОЛОДЯЗНАЯ — доктор технических наук, профессор Института холода и биотехнологий Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики.

Авторы:

Анатолий Альбертович Иозеп, Борис Викторович Пассет,
Валентин Яковлевич Самаренко, Ольга Борисовна Щенникова.

Редакция естественнонаучной литературы

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»

lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Ю. Гагарина, д. 1, лит. А.
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Обложка
Е. А. ВЛАСОВА

© Издательство «Лань», 2020
© Коллектив авторов, 2020
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Химический синтез биологически активных соединений и, в частности, химический синтез лекарственных веществ и витаминов является наиболее сложной областью тонкой химической технологии. Многостадийность 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, учебников, учебных пособий и даже технических монографий по основным процессам химического синтеза БАВ очень мало. Среди них можно отметить учебник Б. В. Пассета, где весь материал дан на примерах из области химического синтеза биологически активных веществ и при этом показана связь теории и лабораторной практики с основными аспектами осуществления рассматриваемых реакций в промышленности (*Пассет, Б. В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ : учебник. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 376 с.*). Однако учебник издан более 10 лет назад, требует переработки и переиздания. В связи с этим и тем, что практически все приводимые в учебнике примеры взяты из практики синтеза лекарственных веществ и витаминов, нам казалось целесообразным в рамках учебного пособия «Химическая технология лекарственных веществ» описать методы органического синтеза БАВ. Это позволит создать необходимую базу знаний студентов для изучения курсов химической технологии лекарственных веществ и витаминов.

При подготовке инженеров предмет «Основные процессы химического синтеза БАВ» (ОПХСБАВ) 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 ОПХСБАВ специализирует их как будущих 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.

При переходе на двухуровневую систему обучения студентов из учебных планов подготовки бакалавров и магистров курс «Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ» как отдельная дисциплина был изъят. Однако это предполагало, что в той или иной мере материал курса будет рассматриваться в дисциплинах «Химическая технология лекарственных субстанций и витаминов» — для бакалавров, «Химическая технология лекарственных субстанций» и «Химическая технология витаминов» — для магистров. В связи с этим учебное пособие «Химическая технология лекарственных веществ» предназначено для бакалавров и магистров.

Поскольку номенклатура синтетических и полусинтетических БАВ огромна и постоянно обновляется, учебное пособие построено 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 применяются химические методы;
- изложение современных и перспективных путей химического синтеза промежуточных продуктов для получения БАВ с учетом экономической и технической целесообразности, безопасности ведения 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 учебном пособии лекционная часть курса должна закрепляться практическими и лабораторными занятиями.

Авторы выражают признательность за полезные советы и обсуждение книги своим коллегам, особенно профессору С. М. Рамшу (Санкт-Петербургский технологический институт), профессору Ю. Г. Тришину (Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров) и профессору В. С. Колодязной (Санкт-Петербургский университет низкотемпературных и пищевых технологий).

Все критические замечания и рекомендации по содержанию учебного пособия будут приняты авторами с благодарностью.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая промышленность является одной из самых прибыльных и быстро развивающихся отраслей, с рентабельностью продаж на уровне 17%. Общий объем мирового фармацевтического рынка в 2006 г. оценивался в 640 млрд долл., в 2009 г. — в 808, а в 2014 г., по прогнозу IMS Health, он составит более 1000 млрд долл. Даже в условиях экономического кризиса фармацевтическое производство в меньшей степени подвержено риску спада, чем другие. По данным экспертных организаций, объем мирового фармацевтического рынка с каждым годом растет примерно на 5–7% в год. Несмотря на мировой финансовый кризис, в 2009 г. объем мирового фармрынка вырос на 7%.

Более 70% выпускаемых субстанций получают путем химического синтеза, поэтому имеется 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.

В химической технологии лекарственных веществ достигнуты большие успехи. Появились новые лекарства, 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.

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.

Фармацевтическая промышленность — одна из наиболее наукоемких отраслей. Создание новых лекарственных средств требует больших затрат на научные исследования. На разработку каждого нового препарата необходимо в среднем до 400–500 млн долл. Срок проведения всех исследовательских работ, промышленного их внедрения и последующих клинических проверок составляет 10–15 лет. 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.

Поэтому научный и производственный потенциал крупных фирм очень велик. Например, в 2009 г. 20 крупнейших фармацевтических и биотехнологических компаний группы BigPharma (к ним относятся компании с объемом продаж свыше 3 млрд долл. и затратами на НИОКР свыше 500 млн долл.) имели объем продаж 497,5 млрд долл. (60% от мировых продаж медикаментов) и затраты на НИОКР 70,8 млрд долл.

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: а) для лечения многих заболеваний найдены настолько высокоэффективные препараты, что синтезировать вещества, обладающие заметным преимуществом, очень трудно; б) подавляющее число современных лекарственных веществ и все витамины представляют собой сложные органические вещества, поэтому они являются продуктами сложных многостадийных синтезов; в) 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 (самолечение) 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 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 ряда заболеваний. Витамины широко используются 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 технологий имеющих 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.

Химико-фармацевтическая промышленность в последние годы советской власти была мощным структурным элементом промышленности страны. Начиная с 1990 г. производство фармацевтических субстанций сократилось более чем на 95%. Разрушена научная и экспериментальная база отрасли, утерян кадровый состав научных и инженерно-технических работников в области тонкого органического синтеза фармацевтических субстанций, витаминов и биотехнологии антибиотиков.

В последние годы в России начали осознать, что отсутствие отечественной химфармпромышленности угрожает национальной безопасности. Это привело к появлению ряда постановлений, направленных на возрождение Российской промышленности по производству лекарственных субстанций, а в июле 2009 г. правительство приняло «Стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». В документе отмечается, что ключевым элементом для реализации планируемых проектов является наличие подготовленных кадров и соответствующей научно-исследовательской инфраструктуры. На сегодня, по экспертным оценкам, имеется не более 10% кадрового ресурса необходимой квалификации, в связи с чем встает первоочередная задача подготовки и переподготовки кадров для запуска «инновационного цикла» в фармотрасли РФ.

Представляемое вашему вниманию учебное пособие предназначено для подготовки высококвалифицированных специалистов для предприятий по выпуску синтетических лекарственных субстанций и витаминов.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СУЛЬФОКИСЛОТ И СУЛЬФОХЛОРИДОВ

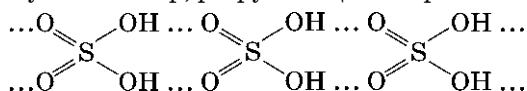
1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОЦЕССЕ СУЛЬФИРОВАНИЯ

Существуют разные методы введения группы $-\text{SO}_3\text{H}$ в молекулу органического соединения. Процесс прямого замещения атома водорода сульфогруппой, который наиболее широко применяется в промышленности, называют *сульфированием*. В зависимости от того, у какого элемента замещается атом водорода на сульфогруппу, различают **С-, N- и O-сульфирование**. O-сульфирование называют также *сульфатированием*.

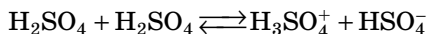
Субстратом (исходным веществом) при сульфировании служат, главным образом, *ароматические и гетероароматические соединения* и их производные. Реже используются вещества алифатического и алициклического ряда. Среди них наибольшее значение в синтезе сульфо-БАВ имеют полисахариды и стероиды. В ряде случаев сульфируются сами лекарственные вещества.

Основными *сульфирующими агентами* являются:

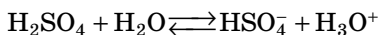
Безводная серная кислота — плавится при $10,4^\circ\text{C}$, при комнатной температуре представляет собой тяжелую маслянистую жидкость, так как ее молекулы за счет водородных связей образуют полимер, разрушающийся при повышении температуры:



Кипит она при температуре около 300°C , перегоняется с разложением, образуя *азеотропную смесь* состава 98,3% H_2SO_4 и 1,7% H_2O ($t_{\text{кип}} = 338,8^\circ\text{C}$). Жидкая 100%-ная серная кислота является ионизирующим растворителем, однако ее собственная ионизация незначительна:

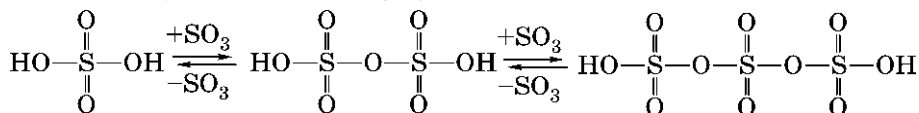


Серная кислота смешивается с H_2O и SO_3 в любых соотношениях. В водных растворах она полностью диссоциирует на ионы:



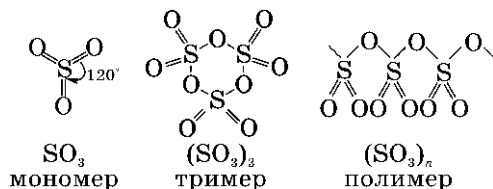
Для промышленного сульфирования чаще всего используют купоросное масло (92–98%-ную H_2SO_4) и 98–100%-ную серную кислоту. Концентрированная H_2SO_4 является довольно сильным окислителем, особенно при нагревании.

Олеум — образуется при растворении серного ангидрида в концентрированной серной кислоте и представляет собой раствор SO_3 в смеси кислот: серной (H_2SO_4), дусерной ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$), трисерной ($\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$) и других полисерных кислот:



При концентрации сульфотриоксида 20–25% и 60–65% oleum представляет собой густую маслянистую, дымящуюся на воздухе жидкость. Oleum с другими концентрациями SO_3 при комнатной температуре является твердым веществом, и его готовят из стандартного раствора непосредственно в реакторе.

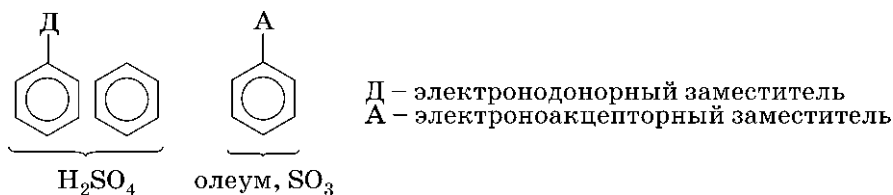
Серный ангидрид — это общее название нескольких модификаций триоксида серы. Молекула SO_3 существует в виде мономера, тримера и полимера (существуют и другие формы, например димер):



В газовой фазе и в разбавленных неводных растворах оксид серы (VI) находится в мономерной форме. При конденсации паров SO_3 образуется летучая бесцветная жидкость ($t_{\text{кип}} = 44,8^\circ\text{C}$), 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 превращается в устойчивые, похожие на асбест нити. Полимеризацию SO_3 предотвращают введением P_2O_5 и других ингибиторов.

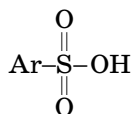
Для сульфирования серный ангидрид получают: а) обжигом пирита и последующим каталитическим окислением SO_2 в SO_3 непосредственно на предприятии, где он используется; б) на специализированных заводах с последующей доставкой на предприятие в баллонах под давлением в жидком стабилизированном виде; в) десорбцией из высокопроцентного oleuma при нагревании. Остающаяся после десорбции серного ангидрида 100%-ная серная кислота может быть использована в других производствах. Первый метод применяют на производствах большой мощности, например заводах по синтезу поверхностно-активных веществ сульфированием (сульфатированием) первичных спиртов, oleфинов, алкилбензолов и т. п. Остальные — на предприятиях с малой мощностью, например на химико-фармацевтических заводах.

Область применения концентрированной серной кислоты ограничивается незамещенными и активированными аренами. Малоактивные субстраты сульфируются oleумом различной концентрации или сульфотриоксидом:



Сульфогруппа вводится в субстрат как с целью придания ему *новых свойств* (снижения токсичности, изменения биологической активности, повышения растворимости в воде, что создает предпосылки для получения инъекционных лекарственных форм), так и с целью дальнейшей *замены сульфогруппы* на гидроксил, аминогруппу и т. п.

Целевым продуктом сульфирования аренов являются сульфоновые кислоты, которые называют, добавляя к названию основы окончание «сульфо-кислота» («сульфовая кислота»), например, бензолсульфо-кислота, 2-нафталинсульфо-кислота.

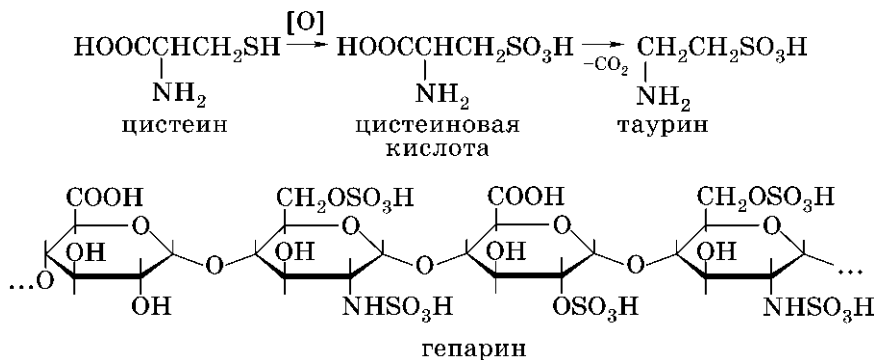


При N- и O-сульфировании образуются амиды и эфиры серной кислоты.

Сульфокислоты, как правило, являются твердыми гигроскопичными кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в воде. Это сильные кислоты, по константе диссоциации близкие к минеральным. В разбавленных водных растворах они диссоциируют практически нацело.

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

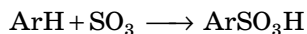
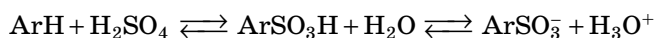
Из **природных сульфокислот** следует, прежде всего, отметить аминосульфокислоты: *таурин* и *цистеиновую кислоту*, которые играют большую роль в процессе всасывания жиров в организме млекопитающих, а также *сульфатированные фито- и зоополисахариды*:



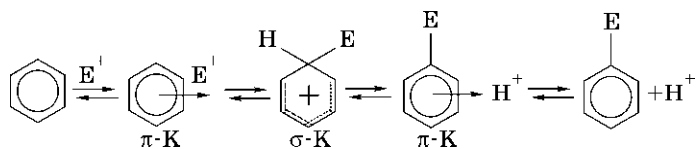
Гепарин — сульфатированный зоогетерополисахарид, состоящий из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Выпускается в качестве лекарственного препарата для регулирования свертываемости крови и лечения ряда других заболеваний.

2. СХЕМЫ И МЕХАНИЗМ СУЛЬФИРОВАНИЯ АРЕНОВ

Сульфирование аренов может быть представлено следующими химическими схемами (в зависимости от используемого сульфировющего агента):

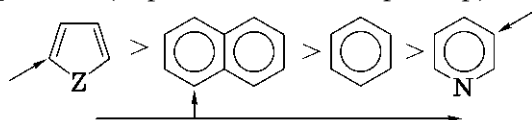


Сульфирование ароматических соединений является реакцией *электрофильного замещения* (S_E) и обычно протекает по схеме:



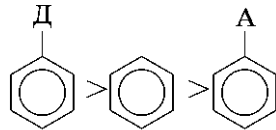
Отличием этой реакции от других реакций S_E является ее **обратимость**, которая в наибольшей степени проявляется лишь в *концентрированной серной кислоте*. Выделяющаяся реакционная вода способствует диссоциации серной и сульфоновой кислот с образованием протона (электрофила), что приводит к десульфированию. В случае *олеума* и *сульфотриоксида* концентрация протона крайне низка и реакция сульфирования практически необратима.

Скорость и направление реакции в большой степени определяются строением субстрата, т.е. устойчивостью σ -комплекса (*кинетический фактор*), однако при сульфировании *серной кислотой* направление реакции может зависеть и от устойчивости продуктов реакции (*термодинамический фактор*):



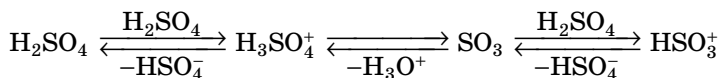
Реакционная активность аренов уменьшается
(указано наиболее вероятное направление реакции)

Электронодонорные (Д) заместители в арене облегчают прохождение реакции, а *электроноакцепторные (А)* — затрудняют:



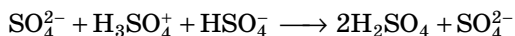
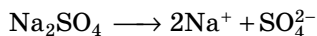
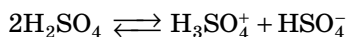
Скорость реакции увеличивается

Сульфорирующими частицами являются поляризованные молекулы и катионы $H_3SO_4^+ < SO_3$, S_2O_6 , $S_3O_9 < HSO_3^+$ (в порядке возрастания активности), которые имеются в серном ангидриде или образуются в олеуме и при диссоциации кислоты:



Молекулы органического соединения могут одновременно взаимодействовать с *различными сульфорирующими частицами*, т.е. реакция может протекать по *нескольким схемам*.

Сама H_2SO_4 не является электрофилом и не способна сульфировать органические соединения. Если при сульфировании арена концентрированной серной кислотой в реакционную массу добавить сульфат натрия, скорость сульфирования резко падает и при определенной концентрации соли процесс останавливается. Считается, что соль подавляет диссоциацию H_2SO_4 , и сульфорирующие частицы не образуются.

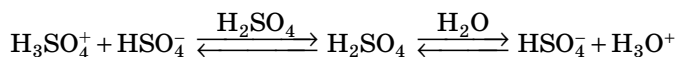


Тепловой эффект сульфирования аренов *серной кислотой*, рассчитанный по закону Гесса, относительно невелик (73 кДж/моль), так как он является суммой экзотермического процесса взаимодействия SO_3 с субстратом и эндотермического — диссоциации H_2SO_4 с образованием SO_3 . В реальном процессе он в 1,5–2 раза выше рассчитанного за счет теплоты, выделяющейся при разбавлении серной кислоты реакционной водой. Тепловой эффект сульфирования *серным ангидридом* (олеумом) высок и составляет около 200 кДж/моль (нет затрат на образование SO_3).

3. ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ АРЕНОВ СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

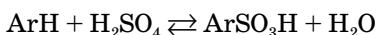
Сульфирование серной кислотой начинается обычно как *гетерогенный* процесс. Однако затем реакционная масса гомогенизируется, и основное время процесс протекает как *гомогенный*. Особенности его, в основном, *связаны с влиянием концентрации и растворяющей способности серной кислоты, температуры и времени реакции на скорость и направление сульфирования и массу сульфлирующего реагента, необходимую для осуществления реакции.*

Концентрированная серная кислота диссоциирует по двум направлениям:



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

По мере прохождения сульфирования *вода, образующаяся в процессе реакции*, снижает концентрацию кислоты:



Это затрудняет собственную ионизацию H_2SO_4 и способствует ее кислотной диссоциации (равновесие смещается вправо). Концентрация сульфлирующих частиц (H_3SO_4^+ , SO_3 , HSO_3^+), которая даже в 100%-ной H_2SO_4 составляет доли процента, уменьшается, и *скорость сульфирования резко снижается.*

Минимальную концентрацию серной кислоты (выраженную в % SO_3), при которой она еще способна сульфировать соединение, называют «*п-сульфирования*» (π_c).

За величину «*п-сульфирования*» принимают концентрацию серной кислоты, *при которой скорость образования продукта составляет менее 1% за час.*

На практике процесс ведут так, чтобы в конце сульфирования концентрация оставшейся серной кислоты была выше π_c , так как, в противном случае, скорость реакции будет слишком мала.

Эта величина полезна также при определении массы реагента.

Минимальное количество серной кислоты или олеума, необходимое для моносульфирования 1 моль соединения, может быть вычислено по формуле

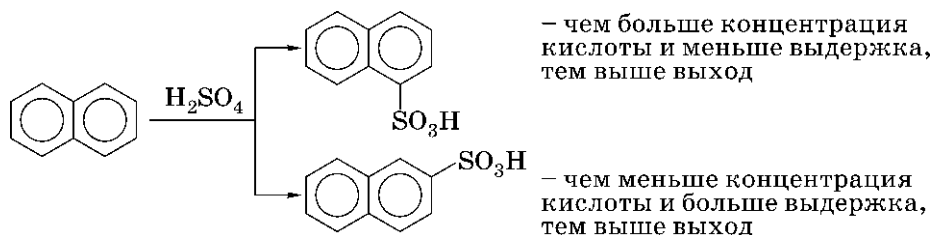
$$G = \frac{80(100 - \pi_c)}{C - \pi_c},$$

где C — начальная концентрация сульфлирующего агента в % SO_3 .

Чем выше концентрация исходной кислоты, тем меньше ее понадобится для проведения процесса. Однако следует иметь в виду, что повышение концентрации

сульфирующего агента может привести к нежелательным *побочным эффектам* (образование полисульфокислот, сульфонов, окисление субстрата и т. д.).

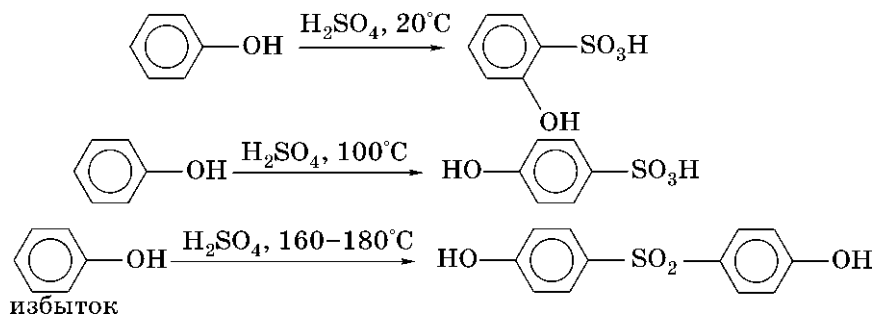
При сульфировании нафталина концентрация серной кислоты может определять *направление реакции*, при этом из нафталина могут быть целенаправленно получены α - и β -нафталинсульфокислоты:



Для получения α -нафталинсульфокислоты рационально применять более концентрированную кислоту, чтобы предотвратить десульфирование продукта реакции. При получении β -нафталинсульфокислоты следует брать серную кислоту несколько меньшей концентрации, чтобы способствовать гидролизу побочного α -изомера (β -изомер в этих условиях не десульфируется).

Известно, что повышение температуры увеличивает скорость реакции. Так, для бензола и его гомологов *повышение температуры* на каждые 10°C увеличивает скорость сульфирования в 1,5–2 раза (что определяется энергией активации, которая колеблется в довольно широких пределах).

Однако, повышая температуру с целью увеличения скорости реакции, необходимо помнить, что ее изменение сказывается и на *структуре образующихся продуктов*. Так, при сульфировании фенола серной кислотой при комнатной температуре образуется преимущественно *орто*-изомер, а при 100°C — *пара*-изомер:



При обработке фенола, взятого в избытке, купоросным маслом при $160\text{--}180^\circ\text{C}$ получают 4,4'-дигидроксидифенилсульфон, образование которого объясняют электрофильной атакой ArSO_2^+ исходного субстрата. Наконец, при избытке сульфорирующего агента возможно полисульфирование.

В связи с этим в зависимости от активности субстрата и желательного направления реакции процесс сульфирования ведут в одних случаях с *нагревом*, а в других — с *охлаждением* реакционной массы, при этом температура реакции может колебаться от -10°C до 180°C .

Продолжительность ведения процесса при одинаковых условиях также влияет на максимальный выход целевого продукта, поскольку процесс сульфирования описывается рядом параллельных и последовательных реакций (пример сульфирования нафталина).

Основные недостатки сульфирования серной кислотой:

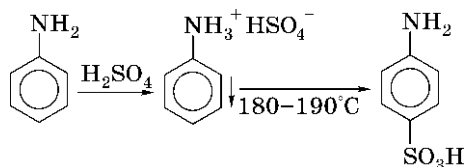
- 1) малая концентрация электрофильных частиц;
- 2) быстрое снижение скорости реакции в процессе сульфирования (вследствие разбавления кислоты реакционной водой);
- 3) отсутствие возможности сульфирования малоактивных субстратов;
- 4) окислительные и агрессивные свойства реакционной среды;
- 5) технологические и экологические трудности на стадии выделения продукта (избыток сульфорирующего агента приводит к необходимости использования больших количеств нейтрализующих средств, технологическому усложнению этой стадии и образованию большого количества отходов производства).

Некоторые из этих *недостатков можно устранить* удалением образующейся воды из реакционной массы. Ниже приведены наиболее широко применяемые в промышленности модификации метода.

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

При сульфировании бензола «в парах» *расход серной кислоты снижается в 1,8 раза* по сравнению с обычным сульфированием. Однако при этом *снижается скорость сульфирования* (вследствие уменьшения концентрации H_2SO_4 в реакционной массе) и процесс идет при *более высокой температуре*, необходимой для эффективного удаления воды (рис. 1).

«**Сульфирование запеканием**» применяют для сульфирования ароматических аминов. Сначала из амина и разбавленной серной кислоты получают соль, которую выделяют и нагревают до $180\text{--}190^\circ\text{C}$ («запекают»). При этом образуется *о-* или *п*-аминосulфо-кислоты. Раньше «запекание» соли осуществляли в специальных печах. В настоящее время этот процесс проводят в среде полихлорбензолов:



При нагревании сульфата амина с полихлоридами бензола первоначально отгоняют азеотропную смесь воды с растворителем. Пары конденсируют, воду отделяют в отстойнике, а растворитель возвращают в реактор. Затем реакционную массу нагревают до 180°C и выдерживают при кипении полихлорбензолов. По окончании процесса растворитель отгоняют, добавляют раствор NaOH и отгоняют с острым паром остатки полихлоридов и ароматического амина. Соль продукта остается в аппарате.

Таким образом получают сульфаниловую (1) и нафтионовую кислоты (2), 4-амино-2,5-дихлор- (3) и 4-диметиламинобензолсульфо-кислоту (4):

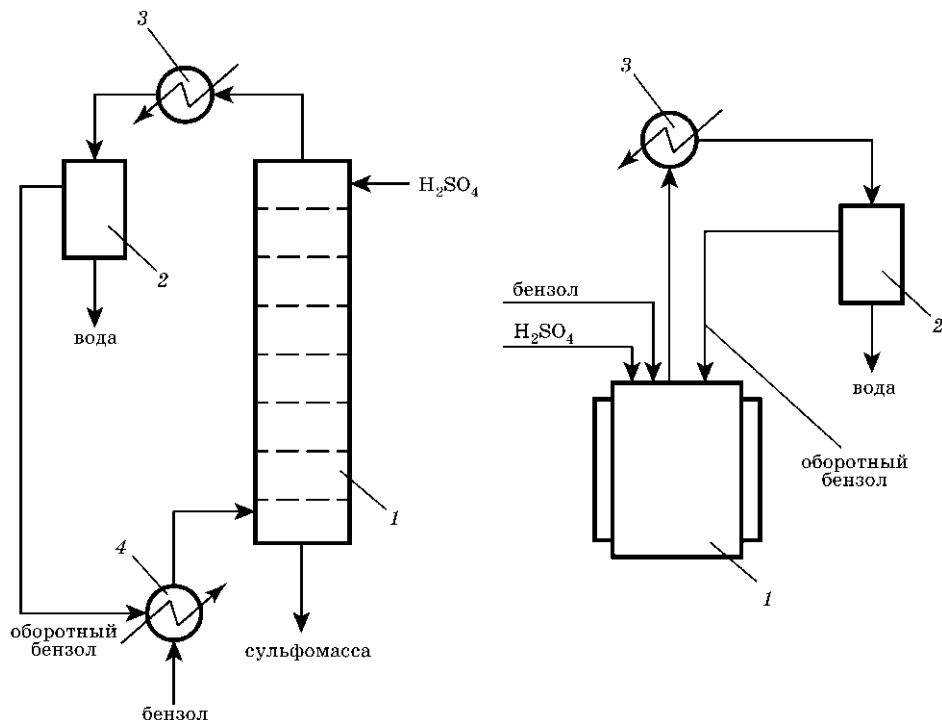
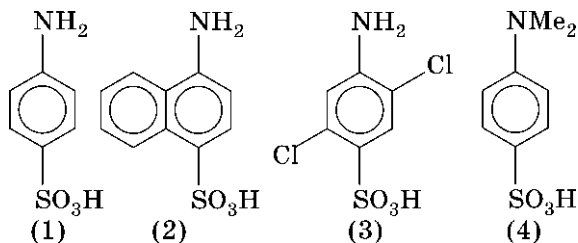


Рис. 1
 Аппаратурные схемы непрерывного и периодического
 сульфирования бензола «в парах»:
 1 — реактор; 2 — сепаратор; 3 — холодильник; 4 — испаритель.

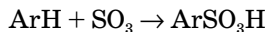


Основными недостатками метода являются его ограниченность (применяется только для сульфирования ароматических аминов), энергоемкость и многостадийность.

4. ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ АРЕНОВ ОЛЕУМОМ И СЕРНЫМ АНГИДРИДОМ

Сульфирование олеумом и серным ангидридом отличается универсальностью (можно сульфировать разные субстраты, устойчивые в условиях реакции) и большой сульфорирующей активностью, которая сохраняется до конца процесса.

Все это объясняется высокой концентрацией электрофильных частиц (SO_3 и HSO_3^+), которая несравнимо выше, чем в H_2SO_4 , и отсутствием реакционной воды:

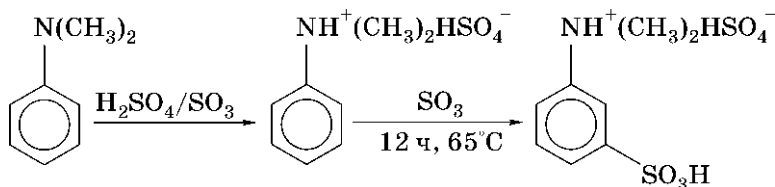


Недостатком этих сульфирующих агентов является возможность протекания *побочных реакций*: окисление, образование дисульфокислот, сульфонов и др. (значительно большая по сравнению с H_2SO_4), поэтому их чаще всего используют в случае малоактивных аренов. Побочные реакции ограничивают, главным образом, температурой, которая при сульфировании бензола и его гомологов олеумом и SO_3 обычно изменяется от -10 до $40-60^\circ\text{C}$, а также оптимальным соотношением реагентов и способом их смешения.

Серный ангидрид — более энергичный сульфирующий агент, чем олеум, однако сульфирование серным ангидридом, особенно в отсутствие жидкого разбавителя, *технологически сложно*. По мере образования сульфокислоты реакционная масса густеет, затрудняется отвод тепла, создаются местные перегревы, резко ухудшается контакт серного ангидрида с субстратом. Поэтому в чистом виде серный ангидрид *применяется крайне редко*. Чаще процесс комбинируют с сульфированием олеумом. Сначала сульфируют парами серного ангидрида до загустевания реакционной массы, а затем добавляют олеум. Это позволяет *снизить расход сульфирующих агентов* (в пересчете на SO_3) почти вдвое по сравнению с сульфированием олеумом в одну стадию.

В отличие от серного ангидрида **сульфирование олеумом**, так же как в случае H_2SO_4 , начинается обычно как *гетерогенный* процесс, однако затем реакционная масса гомогенизируется, и основное время процесс протекает как *гомогенный*.

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



Диметиламиногруппа протонируется и превращается в сильный электроноакцепторный *мета*-ориентирующий заместитель, однако он не может помешать активному сульфотриоксиду атаковать ядро.

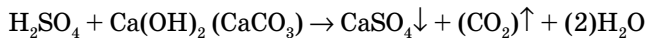
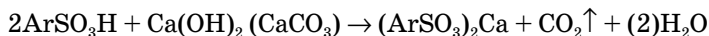
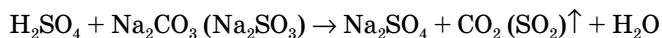
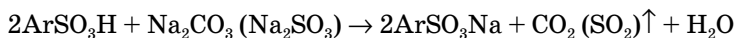
Для введения сульфогруппы этим методом в *орто*- или *пара*-положение к аминогруппе необходимо предварительно защитить ее (например, ацилировать) или использовать метод запекания.

5. ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ВЫДЕЛЕНИЯ СУЛЬФОКИСЛОТ

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

В качестве *нейтрализующих агентов* обычно применяют соду, сульфит натрия, мел, известь и щелочь.

Химизм процесса нейтрализации сульфомассы:

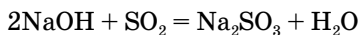
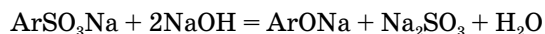


Образующиеся в результате нейтрализации реакционной массы соли могут находиться в одной фазе с продуктом (в растворе или в осадке). Это сильно затрудняет их разделение и очистку сульфокислот, поэтому при *выборе* нейтрализующего агента следует учитывать стоимость этих процессов и сложность утилизации отходов производства.

Особенно трудно разделить *натриевые соли* серной кислоты и сульфокислот. С этой целью используются многочисленные переосаждения солей, длительные упаривания и фильтрации растворов, что связано с энергетическими и временными затратами, с коррозией оборудования.

Общим недостатком нейтрализации кислот солями сернистой и угольной кислот является *выделение газов*. При нарушении технологии и образовании большого количества газов возможен выброс реакционной массы.

Нейтрализация сульфитом выгодна только в производствах, где комбинируются процессы сульфирования и щелочного плавления продуктов сульфирования. В этом случае сульфит является отходом щелочного плавления аренсульфонатов, а образующийся при нейтрализации сульфомассы диоксид серы может быть использован для нейтрализации щелочного плава:



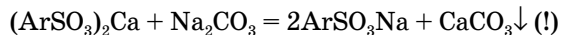
Для нейтрализации сульфомассы ее рассчитанное количество постепенно, при работающей мешалке, загружают в предварительно нагретый до 90–95°C раствор сульфита. (Необходимо строго соблюдать режим загрузки, чтобы исключить выброс реакционной массы!) После этого содержимое нейтрализатора кипятят до полного удаления сернистого газа. При организации процесса особое внимание уделяется герметичности оборудования, организации улавливания диоксида серы (сернистого газа), а также защите окружающей среды от вредного воздействия SO_2 .

Технология нейтрализации карбонатом натрия безопаснее, требует более простого аппаратного оформления, но дороже по сырьевым затратам.

Мел и известь являются относительно дешевым сырьем. Кроме того, *кальциевые соли* сульфокислот в противоположность сульфату кальция, как правило, растворимы в воде, что позволяет на стадии нейтрализации избавиться от неорганических солей.

При нейтрализации сульфомассы известью не образуется углекислый газ, что существенно облегчает ведение процесса на данной стадии, но мел является более дешевым сырьем, и при его использовании образуется более легко фильтрующийся гипс ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Раствор, полученный после фильтрации и промывки гипса, упаривают и осаждают аренсульфонат кальция.

Перевод кальциевой соли в натриевую осуществляют по схеме



Из солей *свободные сульфокислоты* могут быть выделены с помощью ионообменных смол, либо хлороводорода.

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

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

6. СУЛЬФИРОВАНИЕ РАСТВОРАМИ ТРИОКСИДА СЕРЫ В ИНЕРТНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Сульфирование концентрированной серной кислотой, олеумом и чистым серным ангидридом имеет ряд существенных недостатков:

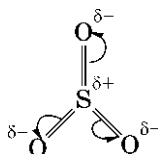
- 1) *деактивация* некоторых субстратов (аминов, азолов, пиридина и т. п.);
- 2) *окисление* и *разрушение* лабильных и ацидофобных соединений (углеводов, стероидов, фурана, пиррола, индола и т. д.);
- 3) необходимость *утилизации* большого количества серной кислоты. Особенно часто эти методы оказываются непригодными для введения сульфогруппы в молекулу лекарственного вещества.

Сульфирование неводными растворами и комплексами серного ангидрида позволяет решить большинство этих проблем.

Сульфирование растворами триоксида серы в инертных растворителях — наиболее *универсальный и перспективный метод*, который позволяет *сульфировать самые различные субстраты* — от очень активных (например, фурана, тиофена и пиррола) до инертных (например, азолов) — и *создавать практически безотходную технологию*.

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

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

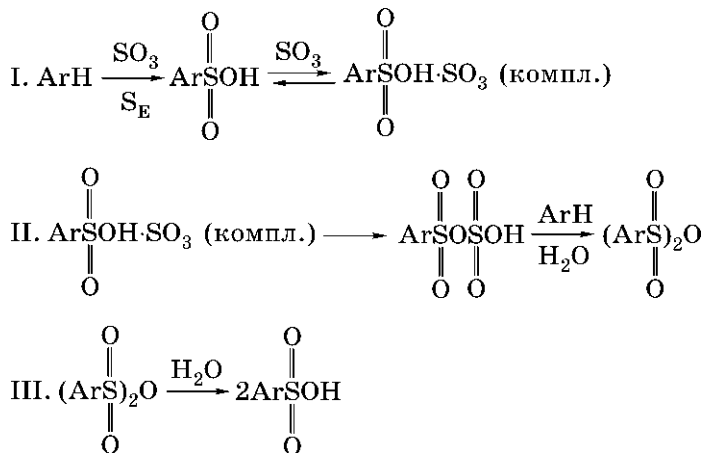


Варьируя растворитель или состав смеси растворителей, можно менять сульфлирующую активность SO_3 .

Сульфирование аренов растворами сульфотриоксида в инертных растворителях идет по механизму **электрофильного замещения (S_E)**, при этом:

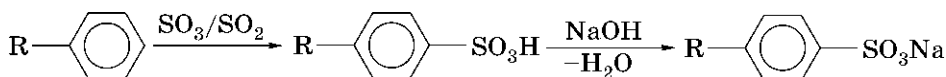
- в *полярных* средах (например, жидком SO_2 , 1-фтор-2-хлорэтаноле), а также в неполярных средах при большом *избытке* SO_3 механизм принципиально не отличается от рассмотренного в п. 2;
- в *неполярных* средах (1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан) и *мольном соотношении реагентов* реакция идет по **пиросульфатной схеме**. В качестве

электрофила помимо SO_3 выступает продукт его взаимодействия с образовавшейся сульфокислотой $\text{ArSO}_3\text{SO}_3\text{H}$ — пиросульфат:



В этом случае кроме первой быстрой стадии наблюдаются еще две медленные. Причем вторая, где сульфирующим агентом является арилпиросульфат, характеризуется некоторым уменьшением концентраций сульфокислот, а третья — медленным достижением 80–95% превращения субстрата в целевой продукт.

Сульфирование аренов растворами триоксида серы в сернистом ангидриде (полярном растворителе) применяется в синтезе поверхностно-активных веществ (алкиларенсульфонатов). Чаще всего сульфируют алкилбензолы с минимально разветвленной алкильной группой C_{10} – C_{16} . В этом случае продукты сульфирования имеют хорошую биологическую разлагаемость:

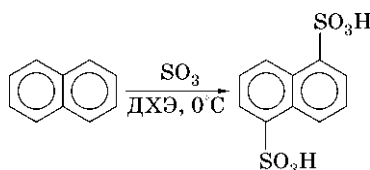


Ароматические соединения, как правило, хорошо растворяются в диоксиде серы, поэтому реакция протекает в гомогенной среде. Процесс ведут при температуре кипения сернистого ангидрида (при -10°C). Реакция сильно экзотермическая (217 кДж/моль), *отвод тепла* осуществляется за счет испарения растворителя. *Избыток серного ангидрида* составляет обычно не более 5%.

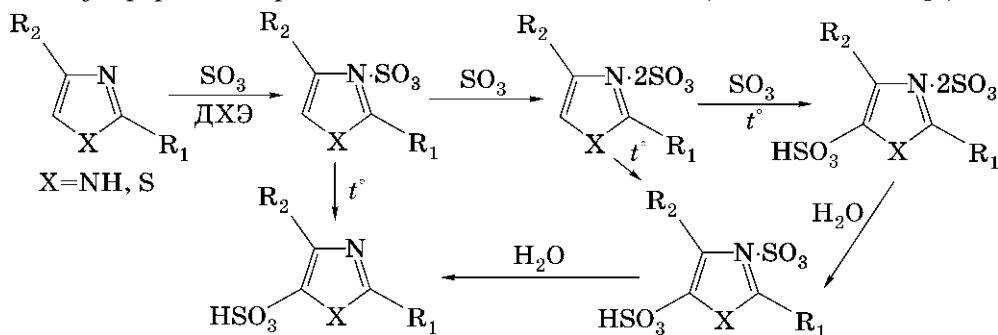
Частичное окисление SO_2 в SO_3 осуществляется техническим кислородом в блоке 1 (рис. 2). Продукты окисления после охлаждения и конденсации в холодильнике 2 собирают в сборнике 3 в виде 10–15%-ного раствора SO_3 в жидком SO_2 . Этот раствор и раствор алкилбензола в жидком SO_2 подают на мешалку в центр тарелки реактора 4. Реактор представляет собой охлаждаемый через рубашку сосуд, внутри которого расположена тарелка с бортиком (стакан), с охлаждающими змеевиками и мешалкой. Частично прореагировавшая смесь стекает через бортик тарелки на охлаждаемую стенку корпуса аппарата. Здесь в падающей тонкой пленке жидкости реакция завершается, и большая часть SO_2 удаляется через верх реактора. Жидкость, выходящая из нижней части реактора, еще содержит 5–7% SO_2 , и для удаления последнего ее подогревают и направляют в вакуумный испаритель 6, после чего она стекает в сборник и поступает на дальнейшую переработку. Газообразный SO_2 возвращается в блок 1.

Сульфирование растворами SO_3 в неполярных растворителях (дихлорэтано, метилхлориде и др.) широко используют в синтезе лекарственных веществ. В разработке этого метода активное участие приняли профессор Б.В. Пассет с сотрудниками. С помощью растворов SO_3 в неполярных растворителях сульфировуют как ароматические субстраты, так и полисахариды:

1. Сульфирование карбоциклических аренов (бензола, нафталина и др.). В синтезе диазолина замена H_2SO_4 раствором серного ангидрида в дихлорэтано позволила увеличить выход 1,5-нафталиндисульфокислоты почти вдвое:

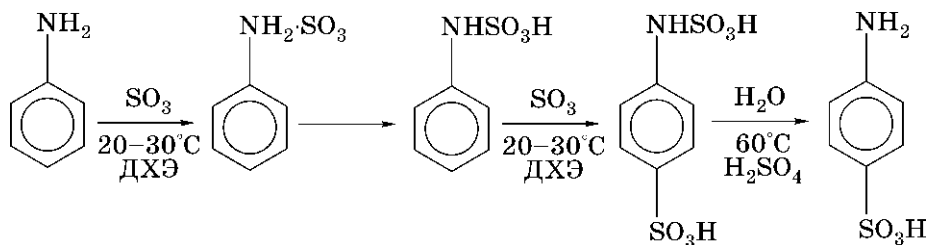


2. Сульфирование производных имидазола и тиазола (Б. В. Пассет с сотр.):



Имидазольный и тиазольный циклы входят в структуру молекул некоторых витаминов, аминокислот, алкалоидов, антибиотиков, противогрибковых, противоопухолевых препаратов, сульфаниламидов и т. д. Стандартные методы сульфирования замещенных азолов не применимы для синтеза многих БАВ, а использование растворов оксида серы (VI) позволило: а) *повысить выход* целевого продукта; б) *снизить температуру* процесса со 160–250°C до 84°C; в) *снизить расход* сульфировющего агента с 5–8 до 3, а в некоторых случаях до 1–2 моль на моль субстрата.

3. Сульфирование ароматических аминов (Б.В. Пассет с сотр.). В отличие от «метода запекания», сульфирование растворами SO_3 — процесс *одностадийный*, идет при 20–30°C (против 180°C) *без разрушения субстрата* вследствие отсутствия высокой температуры и кислотности среды, позволяет сократить *время* реакции до 1 ч и создавать практически *безотходное производство*, так как дихлорэтановый фильтрат, содержащий непрореагировавший серный ангидрид, и исходный амин возвращаются в цикл:



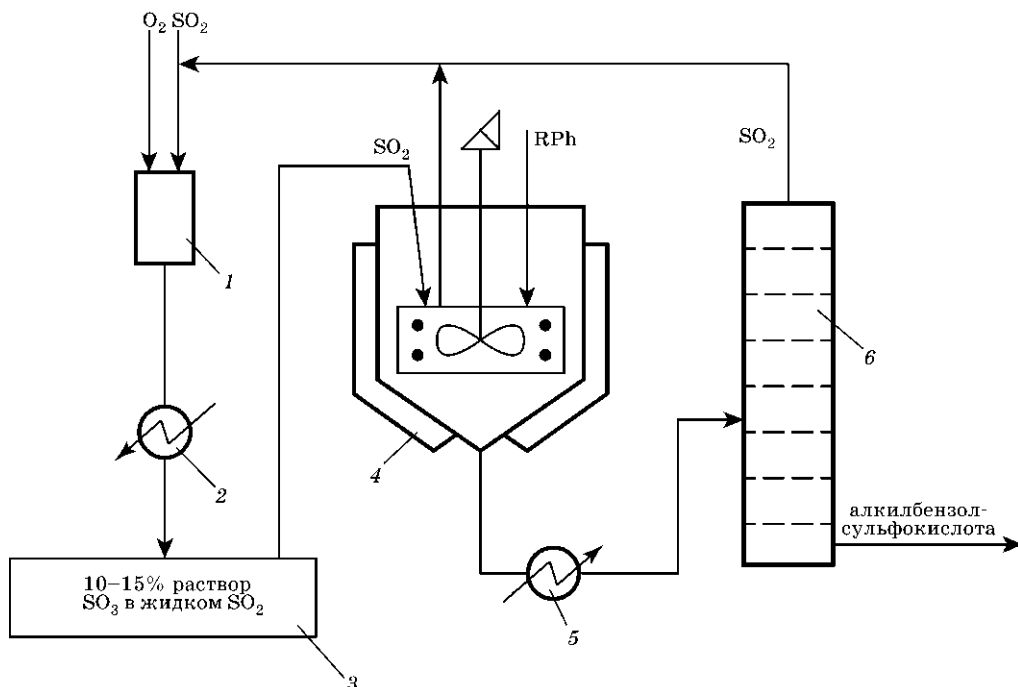


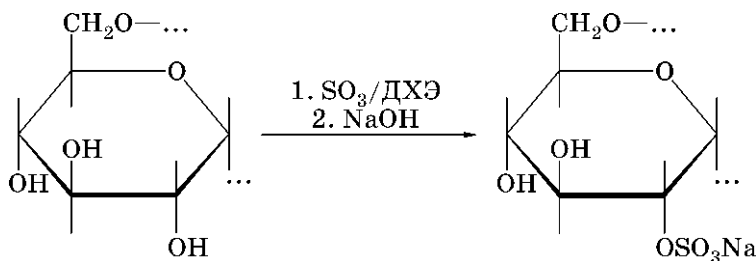
Рис. 2
Схема сульфирования аренов серным ангидридом
в жидком SO_2 :

1 — блок окисления SO_2 в SO_3 ; 2 — холодильник; 3 — сборник; 4 — реактор; 5 — подогреватель; 6 — испаритель.

Например, при синтезе сульфаниловой кислоты к раствору анилина в дихлорэтане 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, который не содержит исходного амина, после увеличения концентрации серного ангидрида вновь используют для сульфирования. Бесцветный твердый продукт сульфирования 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).

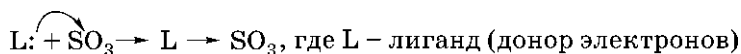
Метод применим и к замещенным аминам.

4. Сульфатирование полисахаридов (Б. В. Пассет с сотр.). В полигалогенидах (ДХЭ и метиленхлориде) при температуре 0 – 5°C реакция идет практически без разрушения полисахарида с образованием ценных биологически активных продуктов (декстрансульфата, ронасана, сульфата альгиновой кислоты и др.) с выходом до 80%. Механизм реакции $\text{S}_\text{N}2$, нуклеофилом является кислород спиртового гидроксильного, поэтому большое значение имеют строение и надмолекулярная структура молекулы полисахарида (пространственные факторы):



7. СУЛЬФИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ ТРИОКСИДА СЕРЫ

С органическими основаниями серный ангидрид образует **комплексы с переносом заряда**:



Между молекулой донора (L) и SO_3 образуется донорно-акцепторная (координационная) связь.

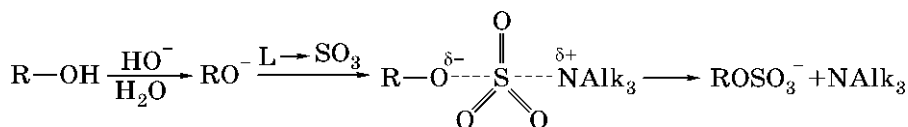
Устойчивость комплексов серного ангидрида *повышается* с увеличением электронодонорных свойств лиганда. При этом их *сульфирующая активность уменьшается*:



Электронодонорные свойства (сила основания) лигандов уменьшаются в ряду: третичные амины > пиридин > сульфоксиды > триалкилфосфаты > эфиры.

Комплексы серного ангидрида с третичными аминами NAlk_3SO_3 являются **наиболее устойчивыми и наименее реакционноспособными соединениями**. Они *практически не диссоциируют* в инертных средах (спиртах, полигалогенидах, алканах). При использовании их в качестве сульфирующих агентов во многих случаях требуется *дополнительное введение оснований*.

Комплексом $\text{SO}_3 \cdot \text{NAlk}_3$ сульфатируют *гидроксисоединения*, например полисахариды, в водно-щелочной среде. Этот процесс является *нуклеофильным замещением $\text{S}_{\text{N}}2$* и существенно зависит от строения молекулы спирта (влияние стерического фактора). Поэтому во всех случаях сохраняется *высокая селективность* реакции. Сульфатирование протекает как атака алкоксианионом атома серы в комплексе:

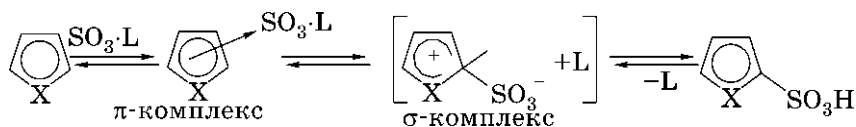


Комплексы серного ангидрида с пиридином ($\text{Py} \cdot \text{SO}_3$) (А. П. Терентьев с сотр.) также *практически не диссоциируют* в инертных растворителях. До недавнего времени ими сульфировали ацидофобные соединения.

Однако этот метод имеет ряд *существенных недостатков*: невысокий выход продукта и низкая селективность процесса; необходим *избыток* сульфлирующего агента ($\text{Py} \cdot \text{SO}_3$) и относительно *жесткие* условия сульфирования ($> 100^\circ\text{C}$); большая *длительность* процесса (10–72 ч) и проведение реакции под *давлением*; сложность *очистки* продукта реакции от токсичного пиридина, который образует с продуктом реакции соли RSO_3HPy .

Диссоциируемые комплексы серного ангидрида являются *достаточно устойчивыми и активными* сульфлирующими агентами.

- В случае *сильно диссоциированных комплексов* (комплексы SO_3 с простыми и сложными эфирами) сульфирование проходит, главным образом, за счет SO_3 , образующегося при диссоциации комплекса. *Механизм* сульфирования аренов в инертной среде при избытке реагента *классический*, при мольном соотношении реагентов реализуется *пиросульфатная схема*.
- В случае *слабодиссоциируемых комплексов* (комплексы SO_3 с амидами, сульфоксидами и триалкилфосфатами) — сульфирование проходит как *молекулой* SO_3 , так и *поляризованным комплексом*:

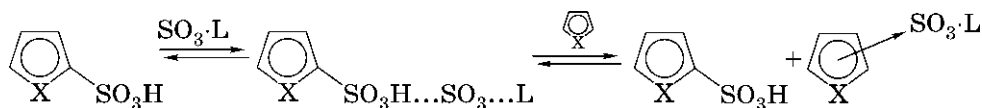


В переходном состоянии при образовании связи атома серы с углеродом арена (при образовании σ -комплекса) лиганд отщепляется.

Считают, что *сульфокислота связывает молекулу сульфлирующего комплекса*, поэтому:

- если сульфировать *трехкратным избытком комплекса* $\text{L} \cdot \text{SO}_3$, то образование вторичного комплекса $\text{ArSO}_3\text{H} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{L}$ не влияет на скорость процесса, и сульфокислота образуется только за счет $\text{L} \cdot \text{SO}_3$, а скорость реакции подчиняется кинетическому уравнению второго порядка;
- при сульфировании ароматических соединений *мольным количеством комплекса* серного ангидрида, в подавляющем большинстве случаев вначале наблюдается *быстрая* и, после того как прореагирует 40–50% субстрата, *медленная стадии процесса*. Резкое изменение скорости сульфирования подтверждает образование *вторичного комплекса* $\text{ArSO}_3\text{H} \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{L}$, сульфлирующая активность которого ниже, чем активность комплекса $\text{L} \cdot \text{SO}_3$, поэтому он вступает в реакцию только после полного расходования первичного комплекса.

Механизм второй стадии сульфирования 5-членных гетероароматических соединений комплексами серного ангидрида (по Б. В. Пассету с сотр.):



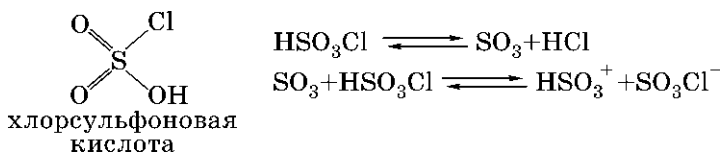
Далее — как указано выше.

Разработанные Б. В. Пассетом с сотрудниками методы позволяют сульфировать *замещенные фураны, тиюфены, пирролы и индолы* в мягких условиях с выходом 85–95%.

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

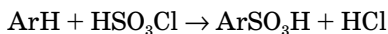
8. СУЛЬФИРОВАНИЕ ХЛОРСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Хлорсульфоновая кислота — *активный сульфлирующий реагент*. При ее диссоциации образуется высокая концентрация SO_3 , а также HSO_3^+ , которая является более активной электрофильной частицей, чем сульфотриоксид:



Однако,

- хлорсульфоновая кислота является *опасным реагентом*. Она бурно реагирует с водой, образуя H_2SO_4 и HCl с выделением огромного количества тепла. Несоблюдение правил работы с хлорсульфоновой кислотой может привести к взрывам, выбросам реакционной массы. Из-за опасности технологии этот метод редко используется в промышленных синтезах;
- при избытке хлорсульфоновой кислоты арены образуют *сульфохлориды*, а не сульфокислоты, а при мольном соотношении реагентов сульфирование аренов в среде хлорсульфоновой кислоты осуществить *технологически трудно*, так как образуется вязкая малоподвижная гетерогенная масса (как и в случае жидкого SO_3) и выделяется газообразный HCl :

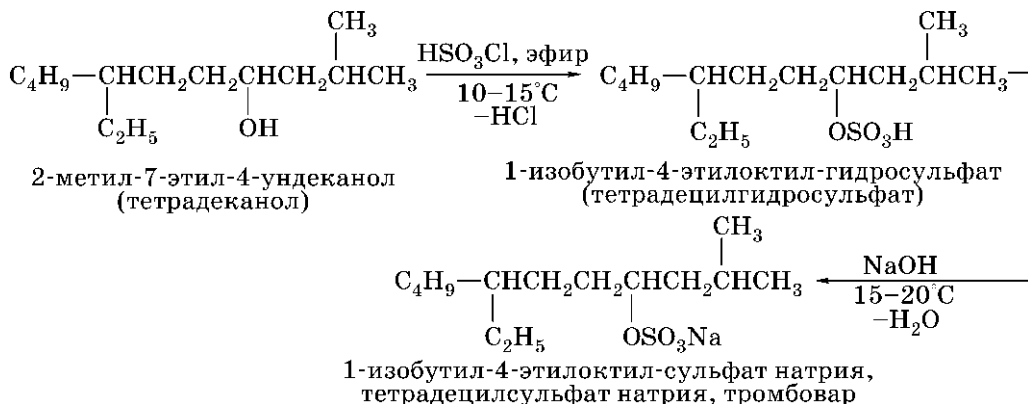


Поэтому сульфирование хлорсульфоновой кислотой предпочитают проводить *в среде растворителя*.

Сульфирование хлорсульфоновой кислотой в инертных растворителях (полигалогеналканы, эфиры, нитробензол и др.) используют как для *C-сульфирования* (например, сульфирование 2-нафтола), так и для *сульфатирования*. Метод не требует избытка реагента, идет с высоким выходом и высокой селективностью.

Сульфирование аренов хлорсульфоновой кислотой в полигалогеналканах и нитробензоле идет за счет SO_3 *по пиросульфатной схеме*, а в среде эфира и подобных ему растворителей — электрофилом является *комплекс* $\text{SO}_3 \cdot \text{L}$, диссоциация которого подавлена огромным избытком лиганда.

Примером О-сульфирования (сульфатирования) хлорсульфоновой кислотой в среде сухого этилового эфира может служить промышленный *синтез децилата (тромбовара* — препарата для лечения варикозного расширения вен):



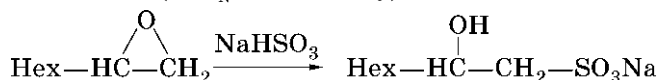
Реакцию ведут при 10–15°C, прибавляя раствор хлорсульфоновой кислоты в эфире (т. е. практически комплекс $\text{SO}_3\text{-эфир}$) к эфирному раствору тетрадеканола. Содержание влаги в эфире не должно превышать 0,5%. После окончания реакции реакционную массу медленно при охлаждении приливают к 10%-ному 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.

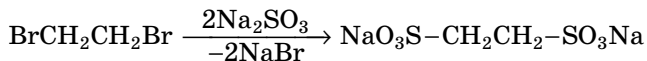
9. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФОКИСЛОТ

Сульфогруппа может быть введена в молекулу органического соединения с использованием *сульфит-* и *гидросульфит-*ионов, которые, являясь активными нуклеофилами, образуют замещенные и незамещенные сульфокислоты, реагируя с:

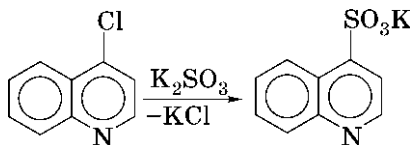
1) *эпоксисоединениями* (по $\text{S}_\text{N}2$ -механизму):



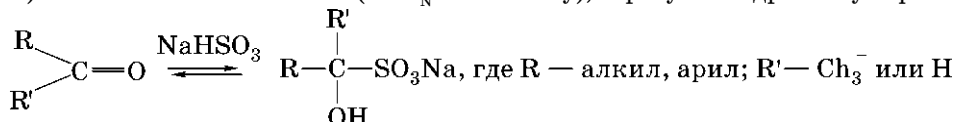
2) первичными *алкилгалогенидами*, а также галогензамещенными кислотами, спиртами, кетонами (по $\text{S}_\text{N}2$ -механизму) с выходом 70–90%:



3) ароматическими активированными галогенидами (по $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -механизму):

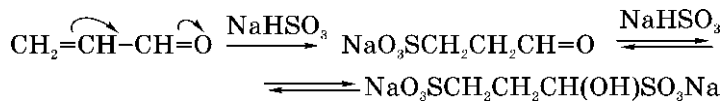


4) *альдегидами* и *кетонами* (по A_N -механизму), образуя α -гидроксисульфонаты:



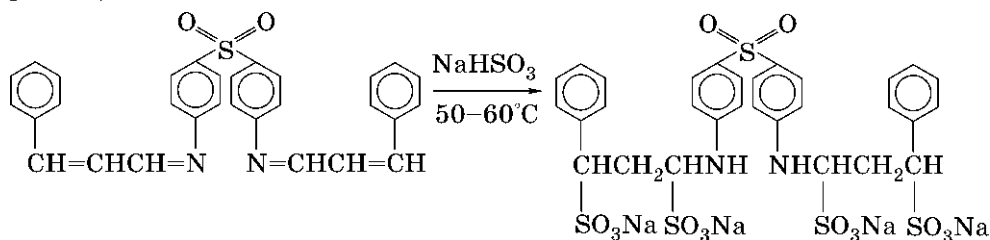
Реакция обратима, на положение равновесия существенное влияние оказывают пространственные препятствия;

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

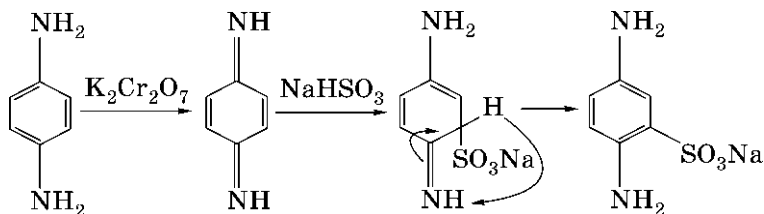


Присоединение можно проводить по двойной связи, не затрагивая карбонильную группу.

Примером использования этой реакции в промышленном синтезе лекарственных веществ может служить синтез *солюсульфона* — препарата для лечения лепры (проказы):



6) хинонами, а также с фенолами, ароматическими аминами и некоторыми другими соединениями в присутствии окислителя. Нуклеофил присоединяется к хиноидным формам исходных субстратов. Например, *p*-фенилендиамин в отсутствие окислителя с гидросульфитом не реагирует, а при его наличии реагирует легко и с высоким выходом, что объясняют промежуточным образованием хинондиимина:



Присоединение гидросульфитов к двойной связи может проходить не только по ионному, но и по радикальному механизму в зависимости от степени поляризации связи.

10. АППАРАТУРА ПРОЦЕССОВ СУЛЬФИРОВАНИЯ

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

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

Для получения *разбавленной кислоты* применяются стальные емкостные аппараты, футерованные кислотоупорной плиткой (диабазовой), снабженные змееви-

ками (для охлаждения), барботерами или мешалками, выполненными из *кислотостойких материалов*.

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

Материал сульфураторов зависит от сульфорирующего агента. При сульфировании серной кислотой реакционная вода разбавляет кислоту, которая при концентрации 70–80% (особенно при высоких температурах) вызывает сильную коррозию углеродистой стали, поэтому чаще всего применяют *чугунные литые* сульфураторы. При сульфировании олеумом отработанный сульфорирующий агент представляет собой либо концентрированную серную кислоту, либо разбавленный олеум, которые не вызывают коррозии стали, что позволяет применять *стальные сварные* сульфураторы. При сульфировании хлорсульфоновой кислотой выделяется хлористый водород, который в присутствии воды (содержащейся обычно в исходном органическом сырье) вызывает сильную кислотную коррозию сплавов на основе железа. В качестве сульфураторов в этом случае применяют *эмалированные стальные и чугунные аппараты*.

Сульфуратор периодического действия для сульфирования бензола «в парах» представляет собой чугунный емкостной аппарат, снабженный паровой рубашкой и барботером для ввода паров бензола.

Для обработки *продуктов сульфирования* используются стальные и чугунные емкостные эмалированные аппараты, снабженные рубашкой или змеевиком. Часто применяют аппараты, футерованные кислотостойкой плиткой, с коррозионно-стойким змеевиком внутри аппарата. Это связано с тем, что коррозионная активность разбавленной кислоты значительно выше, чем концентрированной.

11. ПОЛУЧЕНИЕ ХЛОРАНГИДРИДОВ СУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

Введение группы $-\text{SO}_2\text{Cl}$ в молекулу органического соединения *используется* как для получения сульфохлоридов $\text{Ar}(\text{R})\text{SO}_2\text{Cl}$, так и сульфокислот последующим гидролизом сульфохлоридов. Последний способ является одним из основных при получении алкансульфокислот.

Сульфохлориды являются важными *промежуточными продуктами* в синтезе сульфаниламидных препаратов. Они используются для получения амидов, анилидов, эфиров сульфокислот и других соединений.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СУЛЬФОХЛОРИДОВ

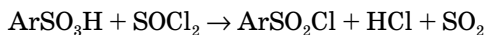
Аренсульфохлориды в основном получают:

1. Сульфохлорированием аренов избытком хлорсульфоновой кислоты (основной промышленный метод):

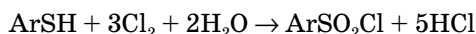
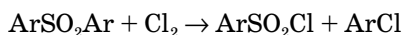
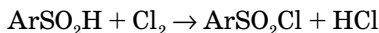


2. Действием хлоридов фосфора, тионилхлорида или HSO_3Cl на сульфокислоты и их соли:

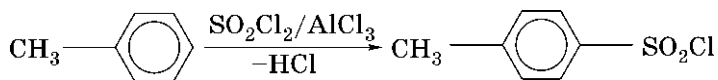




3. Окислением хлором сульфоновых кислот, сульфонов, тиофенолов, их производных, дисульфидов. Этот метод имеет практическое значение, но применяется реже:



4. Взаимодействием аренов с сульфурилхлоридом в присутствии хлорида алюминия (в качестве побочных продуктов образуются сульфоны):



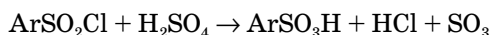
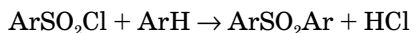
Другие способы получения ароматических сульфохлоридов имеют меньшее значение.

СУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

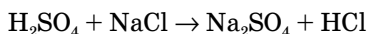
Замена атома водорода в молекуле ароматического соединения на группу $-\text{SO}_2\text{Cl}$ с помощью хлорсульфоновой кислоты *является сложным процессом*. Считают, что сначала образуются соответствующие сульфокислоты, которые затем превращаются в сульфохлориды.



В качестве побочных продуктов при сульфохлорировании образуются сульфоны и аренсульфокислоты:



Для *увеличения выхода целевого продукта* и уменьшения избытка хлорсульфоновой кислоты предлагают *добавлять к сульфомассе хлорид натрия*, который частично связывает серную кислоту, образующуюся в ходе реакции, что в некоторых производствах привело к увеличению выхода сульфохлорида и уменьшению количества сульфокислот:



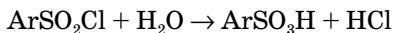
Другие способы связывания серной кислоты и замены хлорсульфоновой кислоты практического применения не нашли.

В большинстве случаев реакцию ведут при $40-50^\circ\text{C}$ и 5–6-кратном избытке хлорсульфоновой кислоты.

Процесс сульфохлорирования можно вести как *непрерывным*, так и *периодическим* способом. Периодический метод применяется значительно чаще.

Аппараты для проведения сульфохлорирования практически не отличаются от сульфураторов при сульфировании хлорсульфоновой кислотой. Применение эмалированных аппаратов предпочтительно. Использование змеевиков в таких аппаратах опасно, так как при их разъедании и попадании воды в сульфомассу возможен выброс последней вследствие бурной реакции хлорсульфоновой кислоты с водой.

Выделение сульфохлоридов, как правило, осуществляют *разбавлением сульфомассы* при выливании ее на лед или воду, охлаждаемую льдом или рассолом. Сульфохлориды не растворяются или плохо растворяются в холодной воде и *выпадают в осадок*. Процесс выделения следует проводить при низкой температуре и возможно более быстро, так как перегрев может привести к гидролизу сульфохлорида:



Технологический режим выделения сульфохлорида из сульфомассы может быть *непрерывным* в аппарате колонного типа с мешалкой. Через штуцеры, находящиеся в нижней части аппарата, непрерывно подаются сульфомасса и холодная вода (рис. 3). Скорость смешения регулируется таким образом, чтобы температура суспензии не превышала 20–25°C, и сульфохлорид выделялся 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.

Выделяющийся в процессе реакции *хлороводород улавливают* водой в поглотительной системе. Для более полной *утилизации* отходов производства процесс разложения сульфомассы можно вести *в две стадии*:

1. Разложение избытка хлорсульфоновой кислоты до серной кислоты. Эту операцию можно проводить непосредственно в сульфураторе после охлаждения сульфомассы. Хлороводород полностью улавливают с получением соляной кислоты.

2. Разбавление полученного раствора сульфохлорида в серной кислоте и выделение сульфохлорида.

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

Сульфохлорирование фенилуретила и ацетанилида имеет наибольшее промышленное значение (синтез *сульфаниламидных* и других препаратов):

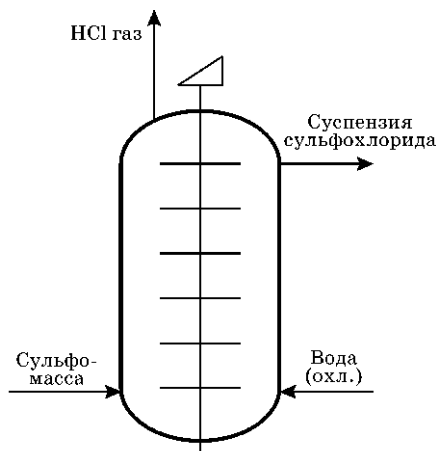
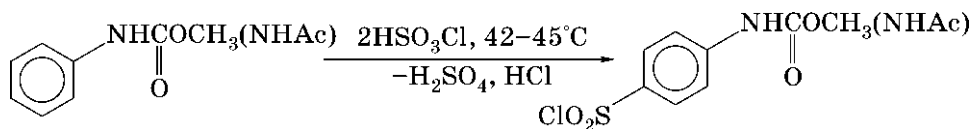
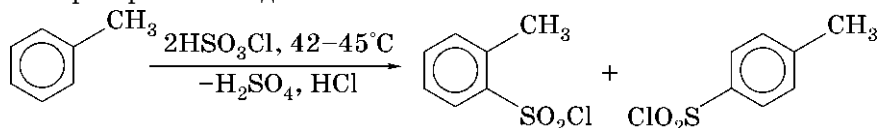


Рис. 3
Аппарат для непрерывного выделения сульфохлоридов

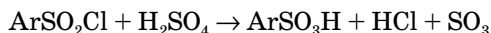
Реакцию проводят при температуре 42–45°C и избытке хлорсульфоновой кислоты в 5,3–5,5 раза. Выход сульфохлорида составляет 82–83%.

о- и *п*-Толуолсульфохлориды используются в производствах сахараина и лекарственного препарата этамид:



СУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЕ АРЕНОВ ХЛОРСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ В СРЕДЕ ИНЕРТНОГО ОРГАНИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ

Метод, предложенный Б. В. Пассетом с сотрудниками, позволил *повысить выход* *п*-фенилуретилансульфохлорида и *снизить расход* хлорсульфоновой кислоты, а также использовать такой растворитель (например, ДХЭ), который растворяет только целевой продукт, что уменьшает возможность взаимодействия его с серной кислотой:



Авторы показали, что:

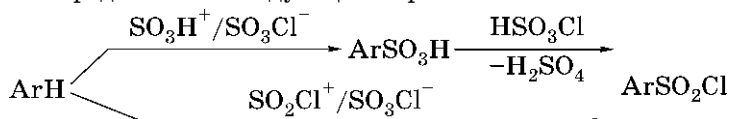
- *активные арены* (фенилуретилан, толуол и бензол) превращаются в сульфохлориды при *низких температурах* в результате прямого электрофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце;
- *мало- и неактивные арены* (хлорбензол и нитробензол) при *нагревании* сначала сульфурются, а затем образуют сульфохлориды.

Это можно объяснить тем, что хлорсульфоновая кислота может диссоциировать по двум направлениям:



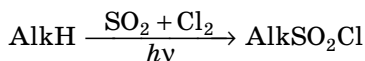
При низких температурах образуется довольно большое количество катиона SO_2Cl^+ , который и взаимодействует с активированными ароматическими ядрами. Малоактивные соединения в этих условиях не реагируют. При повышенных температурах хлорсульфоновая кислота образует сульфотриоксид и катион HSO_3^+ , которые с ароматом образуют сульфокислоты.

Продукты диссоциации молекул хлорсульфоновой кислоты в безводных растворителях находятся *в виде ионных пар*. Поэтому схема реакции сульфохлорирования может быть представлена следующим образом:

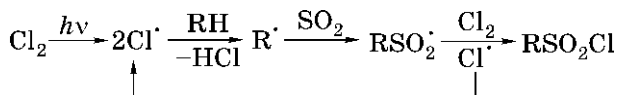


СУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЕ АЛКАНОВ

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



Механизм реакции во многом аналогичен механизму радикального галогенирования:

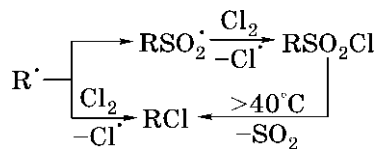


Сырье должно быть тщательно очищено от примесей, оказывающих ингибирующее действие на радикальные реакции. Алкены и ароматические соединения в условиях проведения радикального сульфохлорирования преимущественно хлорируются, поэтому их примесь к сырью не допустима.

Инициирование реакции осуществляется, как правило, *УФ-освещением*.

Сульфохлорирование идет преимущественно по *вторичному* углеродному атому.

Побочными реакциями являются фотохимическое *хлорирование* исходных реагентов, а также *десульфирование* сульфохлоридов при высоких температурах:

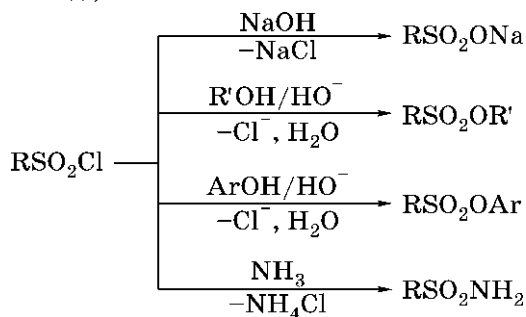


Поэтому реакцию обычно ведут при 30–35°C и используют избыток SO₂ по отношению к Cl₂.

Алкилхлориды, которые получаются в результате побочной реакции, также способны сульфохлорироваться, образуя хлорсульфохлориды.

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

Алифатические сульфохлориды являются реакционноспособными веществами и используются для синтеза ряда ценных продуктов (*алкансульфонатов, сульфозэфиров, сульфамидов* и т. д.):



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сравните механизмы сульфирования аренов серной кислотой, олеумом, сульфотриоксидом и хлорсульфоновой кислотой. Что общего и чем они отличаются?
2. Предложите механизм реакции, протекающей при сульфировании аренов «методом запекания» (при «сульфировании аренов в парах»), и сравните его

с механизмом сульфирования аренов серной кислотой (олеумом, сульфотриоксидом в дихлорэтаноле).

3. Предложите механизм реакции сульфирования спиртов сульфотриоксидом в дихлорэтаноле (комплексами сульфотриоксида с эфирами) и сравните его с механизмом сульфирования аренов.
4. Напишите механизмы реакций сульфохлорирования аренов и алканов и сравните их.
5. Напишите механизм реакции сульфохлорирования аренов хлорсульфоновой кислотой в дихлорэтаноле и сравните его с механизмом сульфохлорирования аренов избытком хлорсульфоновой кислоты.
6. Напишите механизм реакции сульфирования аренов раствором SO_3 в дихлорэтаноле (мольное соотношение субстрата и реагента) и сравните его с механизмом реакции с избытком сульфорирующего агента.
7. Напишите схемы реакций сульфирования анилина (1-аминонафталина) олеумом, запеканием и сульфотриоксидом в дихлорэтаноле и сравните направление и скорость реакции.
8. Перечислите все возможные схемы сульфирования органических соединений и сделайте обоснованный выбор метода сульфирования нафталина (децилбензола, 4-метилтиазола, 3-метилпиррола, 3-тиофенкарбоновой кислоты, 5-метилиндола, декстрана).
9. Приведите все возможные методы синтеза сульфохлоридов и укажите методы, наиболее широко применяемые в промышленности для синтеза ароматических и алифатических сульфохлоридов.
10. Напишите схемы реакций сульфирования бензола, хлорбензола, толуола, метоксибензола и нитробензола (бензола, нафталина, хинолина, пиридина и тиофена) серной кислотой и сравните их реакционную способность.
11. Сравните активность бензола, хлорбензола, толуола и N,N-диметиланилина в реакциях сульфирования олеумом и раствором SO_3 в дихлорэтаноле.
12. Напишите схемы моносulfирования нафталина раствором SO_3 в дихлорэтаноле при 0–20°C и 96% серной кислоты при 160°C в течение 3 ч и объясните направление реакций.
13. Напишите схемы сульфирования 2-нафталинсульфокислоты олеумом при 80–90°C и 96% H_2SO_4 при 160°C 3 ч. Какие дисульфокислоты будут образовываться преимущественно?
14. По одному из способов разделения ксилолов технический продукт, представляющий собой смесь изомеров ксилола, сульфатируют, а затем смесь моносulfокислот десульфатируют при 120–122°C. Какая ксилолсульфокислота и почему будет десульфироваться в этих условиях наиболее легко?

ПРОЦЕССЫ НИТРОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Органические вещества, содержащие нитрогруппу, называются *нитросоединениями*. Наиболее важным методом их получения является **нитрование** — непосредственное замещение атома водорода в органическом соединении группой $-\text{NO}_2$. Как правило, на нитрогруппу замещают атом водорода, расположенный при углероде (*С-нитрование*). Кроме этого к процессам нитрования относят также реакции замены атома водорода в гидроксильной и аминогруппах с получением нитратов RONO_2 и N-нитраминов RNHNO_2 (*О- и N-нитрование*). *Субстратом*, в основном, служат карбоциклические и гетероциклические ароматические соединения. Алифатические соединения нитруются значительно реже. Среди них чаще всего встречаются спирты, гликоли, полисахариды. *Нитрующими агентами* являются азотная кислота и ее смеси с разными реагентами, чаще всего, с кислотами. Основным *побочным процессом* при нитровании является окисление.

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

Нитросоединения (С-, N- и О-) — это жидкости или кристаллические вещества, *плохо растворимые* в воде, хорошо — в органических растворителях, большей частью *взрывоопасные*. Мононитросоединения не обладают взрывчатыми свойствами, однако нитрогруппы значительно увеличивают скорость их термического разложения. Динитросоединения уже являются взрывчатыми веществами. С увеличением числа нитрогрупп в молекуле соединения взрывчатые свойства его усиливаются. Алифатические нитросоединения могут существовать в двух таутомерных формах (*аци-нитро-таутометрия*). Практически все нитросоединения *токсичны*.

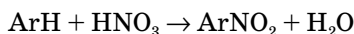
Вместе с тем, нитрогруппа имеется *в молекуле многих ценных лекарственных веществ*. И хотя биологическое действие этих препаратов определяется не только нитрогруппой, установлено, что она вмешивается в процессы окислительно-го фосфорилирования в организмах паразитов в большей степени, чем в организме больного человека. В связи с этим среди нитросоединений много *противомикробных и противопаразитарных средств*, например фурацилин, левомицетин, *n*-нитробензилпенициллин и др.

Органические нитраты обнаруживают *сосудорасширяющее и спазмолитическое действие* на организм (нитроглицерин, нитросорбид).

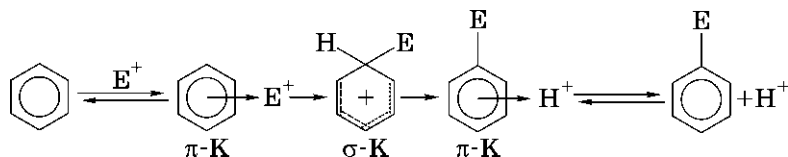
Кроме того, нитросоединения являются *промежуточными продуктами* в синтезе лекарственных веществ и витаминов.

1. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НИТРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

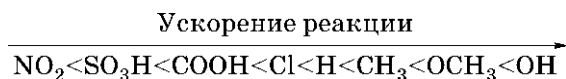
В общем виде *химическая схема* процесса нитрования аренов может быть представлена следующим образом:



Нитрование ароматических соединений протекает *по механизму электрофильного замещения* (S_E). Это одна из немногих реакций, где существование σ -комплекса было доказано экспериментально:



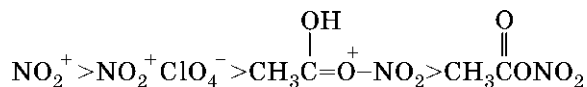
В кинетической области скорость процесса определяется переходом π -комплекса в σ -комплекс, поэтому *устойчивость σ -комплекса*, которая сильно зависит от равномерности распределения электронного облака (от строения арена, характера и расположения заместителей в ядре субстрата), определяет *скорость и направление реакции*. При этом соблюдаются правила ориентации: заместители I рода направляют нитрогруппу преимущественно в *о*- и *п*-положения и, за исключением галогенов, ускоряют реакцию, а заместители II рода — в *м*-положение и замедляют реакцию по сравнению с незамещенным ароматом и галогенидами. Например, приведенные ниже заместители влияют на скорость реакции следующим образом:



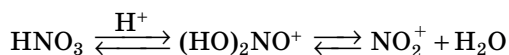
Если принять скорость нитрования бензола за единицу, то относительная скорость нитрования толуола в тех же условиях будет 24,5, хлорбензола — 0,03, а нитробензола — $6 \cdot 10^{-8}$.

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

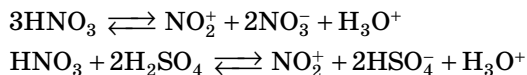
Активность частиц уменьшается в ряду:



Нитроний-катион NO_2^+ встречается чаще всего. Общая схема его образования включает присоединение протона и отщепление молекулы воды:

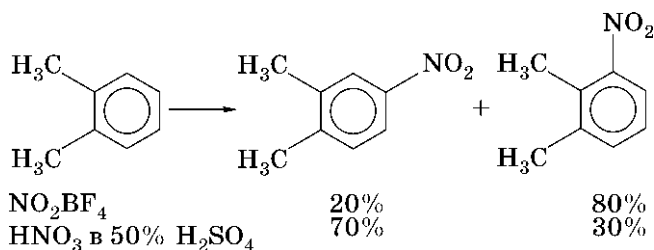


В случае чистой азотной кислоты и смеси ее с серной кислотой схема имеет вид



Существование нитроний-катиона доказано криоскопическими измерениями, спектральными методами, а также выделением и изучением рентгеноструктурным методом солей нитрония, которые представляют собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления: $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$ — 135°C, $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ — 170°C. При добавлении азотной кислоты температура замерзания серной кислоты понижается примерно в четыре раза больше, чем можно ожидать, если бы диссоциация не происходила, т.е. при добавлении одной молекулы азотной кислоты образуется четыре частицы.

Нитрование является *быстрой, необратимой и экзотермической реакцией, менее селективной*, чем процесс сульфирования, вследствие меньшего размера и большей активности атакующей частицы. Тем не менее, правильный выбор нитрующего агента позволяет существенно повысить выход целевого продукта. Так, при нитровании *о*-ксилола образуются 3- и 4-нитро-*о*-ксилолы (3-нитро-*о*-ксилол используется в производстве мефенамовой кислоты, а 4-нитро-*о*-ксилол — в производстве рибофлавина):

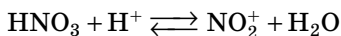


Нитрование *о*-ксилола борфторидом нитрония (NO_2BF_4) в сульфолане позволяет получить 80% 3-нитро- и только 20% 4-нитроизомера, а азотной кислотой в 50%-ной H_2SO_4 , наоборот, 70% 4-нитро- и только 30% 3-нитроизомера.

2. ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ПРОЦЕСС НИТРОВАНИЯ

1. Концентрация кислоты является одним из основных факторов, определяющих успех нитрования.

Безводная азотная кислота содержит около 1% ионов нитрония (NO_2^+), а в 95%-ной азотной кислоте концентрация его падает почти до нуля. Добавление концентрированной серной кислоты к азотной смещает равновесие вправо:



и содержание нитроний-иона в таких смесях значительно выше, чем в чистой азотной кислоте. При концентрации H_2SO_4 90%, степень диссоциации азотной кислоты — 100% (рис. 4).

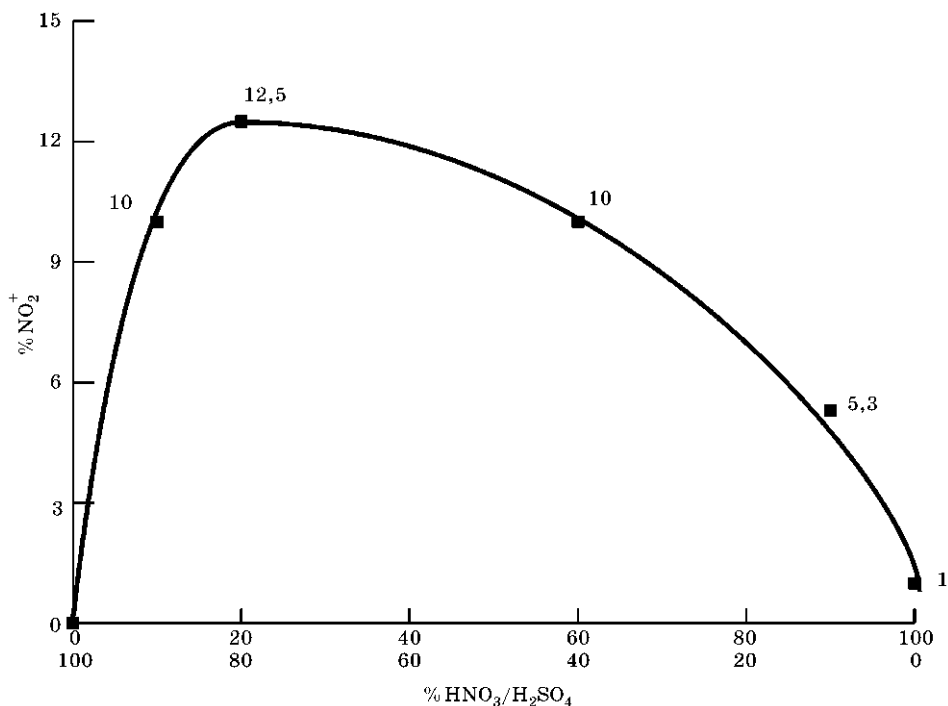


Рис. 4
Содержание нитроний-катиона в смесях серной и азотной кислот

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

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

Как правило, нитрование **ведут в гетерогенной среде**, поэтому большое значение имеют такие факторы, как модуль ванны, интенсивность перемешивания и некоторые другие.

2. Модуль ванны — отношение объемов кислотного и органического слоев:

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

Гетерогенное нитрование в основном протекает в кислотном слое, так как в нем максимальная концентрация нитроний-катиона, и растворимость углеводорода в смеси кислот значительно больше, чем растворимость NO_2^+ в углеводороде. В связи с этим увеличение объема кислотного слоя приводит к повышению общей скорости гетерогенного процесса нитрования. Обычно величина модуля ванны составляет 1,5–4.

3. Интенсивность перемешивания ($v_{\text{пер}}$) определяет величину поверхности раздела фаз ($S_{\text{р.ф}}$) в гетерогенной среде. При ее увеличении скорость процесса увеличит-

вается до тех пор, пока скорость диффузии ($v_{\text{диф}}$) реагирующих веществ не станет больше скорости их химического взаимодействия (кинетическая область). Дальнейшая интенсификация перемешивания не влияет на скорость процесса (v_p):

$$\begin{aligned} \text{увеличение } v_{\text{пер}} &\rightarrow \text{увеличение } S_{\text{р.ф}} \rightarrow \\ &\text{увеличение } v_{\text{диф}} \rightarrow \text{увеличение } v_p \text{ до } v_{\text{диф}} > v_p. \end{aligned}$$

Перемешивание реакционной массы осуществляется *быстроходной пропеллерной или турбинной мешалкой*. Остановка мешалки при нитровании опасна, так как при отсутствии перемешивания замедляется реакция, и при продолжающейся загрузке реагентов они накапливаются в аппарате. Последующий пуск мешалки может привести к взрыву из-за высокой скорости реакции, с большим выделением тепла. Поэтому рекомендуется использовать специальные устройства, следящие за исправностью мешалки и прекращающие подачу реагентов в случае ее остановки.

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

5. Скорость смешивания реагентов (время проведения процессов) во многих случаях лимитирована не кинетикой реакции, а возможной *скоростью отвода тепла реакции*.

Вопросы смешения реагентов реакции в организации производства играют решающую роль, так как при *тепловом эффекте* 150 кДж/моль *скорость* процесса нитрования значительна (при сульфировании тепловой эффект до 200 кДж/моль, но скорость небольшая, поэтому в единицу времени выделяется значительно меньше тепла, чем при нитровании).

В связи с этим следует обращать особое внимание на: а) *размер и оформление* теплообменной поверхности нитратора; б) обеспечение высокого *коэффициента теплопередачи*; в) необходимость предварительного *охлаждения* реагентов; а также на *организацию* процесса смешения реагентов — правильный выбор порядка слива компонентов.

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

Интенсификация теплообмена может значительно увеличить скорость смешения реагентов и сократить время проведения операции.

6. Порядок слива компонентов может быть прямым, обратным и параллельным, при этом скорость выделения тепла регулируется скоростью смешения реагентов. Первые два способа используются при периодическом ведении процесса, а третий — при непрерывном.

Прямой слив — *нитрующую смесь добавляют к нитруемому соединению*. В химфармпромышленности этот способ является основным. *Азотная кислота*

используется полностью. Основным продуктом является *мононитросоединение* (избыток углеводорода).

К сожалению, идут *побочные реакции* между субстратом и нитрозилсерной кислотой, и процесс следует вести при низкой температуре. Из-за низкого содержания нитрующего агента в реакционной массе *скорость процесса невысокая*. *Теплообменная поверхность* аппарата используется нерационально, так как объем углеводорода обычно меньше объема нитрующей смеси.

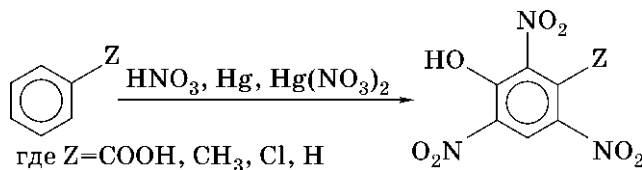
Обратный слив — к нитрующей смеси добавляют нитруемое соединение. Нитрование идет в избытке азотной кислоты, поэтому быстрее, и побочные комплексы не образуются, поверхность теплообмена используется более рационально, более благоприятны тепловые условия процесса. Недостатки — образование *динитросоединений*, возможность протекания *окислительных процессов* за счет избытка азотной кислоты.

Параллельный слив компонентов используют в непрерывных процессах, при этом достигаются наилучшие условия нитрования. Для его осуществления требуется более сложное аппаратное оформление, обязательная механизация и автоматизация процесса, что экономически выгодно в крупнотоннажных производствах.

Тем не менее, непрерывное проведение процессов нитрования *наиболее целесообразно*, поскольку реакция в большинстве случаев протекает с большой скоростью, а реакционные массы, как правило, имеют очень малую вязкость. Это уменьшает количество нитропродуктов, одновременно находящихся в аппарате, и тем самым значительно увеличивает *безопасность* процесса, ликвидируются *непроизводительные затраты времени* на загрузку, выгрузку, осмотр аппарата, предварительное охлаждение реагентов и т. п. Это позволяет увеличить производительность аппаратуры в 10–15 раз.

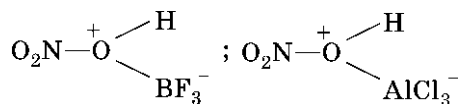
Одна из распространенных конструкций нитраторов непрерывного действия представляет собой *цилиндрический сосуд, внутри которого размещена трубчатка*, а в центральной широкой трубе — пропеллерная мешалка, работающая как осевой насос. В межтрубном пространстве циркулирует охлаждающий рассол. Субстрат подается сверху в центральную трубу. Во время движения по ней он предварительно охлаждается. Внизу, при выходе из центральной трубы, сырье интенсивно перемешивается с подаваемой снизу нитрующей смесью, и эмульсия поднимается вверх по охлаждаемым трубкам. Длина трубчатки и производительность реактора рассчитываются таким образом, чтобы за время прохода по трубчатке реакционная масса успела прореагировать. Такой реактор работает в режиме близком к режиму *полного вытеснения*. Недостатком конструкции является наличие патрубков в днище, что для аппарата, заполненного агрессивными жидкостями, нежелательно.

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



При нитровании *нитрующей смесью* окисления ароматического кольца не наблюдается.

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



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

3. ТИПОВОЙ ПРОЦЕСС ВЫДЕЛЕНИЯ НИТРОПРОДУКТОВ

Типовой процесс выделения нитропродуктов из реакционной массы включает следующие стадии:

1. *Отстаивание или сепарация* реакционной массы для отделения нитропродукта от отработанной кислоты. Если нитропродукт является в обычных условиях жидкостью, то отстаивание проводят при температуре производственного помещения, а если твердым веществом, то при повышенной температуре, чтобы продукт находился в расплаве.

2. *Нейтрализация и промывка нитропродукта* разбавленным раствором соды или аммиака и водой для очистки его от примесей отработанных кислот.

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

4. *Экстракция нитропродукта* из отработанной кислоты после сепарации реакционной массы. Это позволяет увеличить выход целевого продукта и облегчить утилизацию отработанной кислоты.

Экстракцию проводят обычно субстратом. Если отработанная смесь содержит азотную кислоту, то параллельно происходит частичное нитрование экстрагента за счет остатков азотной кислоты. После разделения в отстойнике отработанную кислоту направляют на концентрирование и денитрацию, а раствор нитропродукта в субстрате загружают в нитратор.

4. НИТРОВАНИЕ СМЕСЬЮ АЗОТНОЙ И СЕРНОЙ КИСЛОТ

Использование смеси азотной и серной кислот — *самый распространенный и детально разработанный метод нитрования ароматических соединений*. В производстве лекарственных веществ и витаминов применяется чаще всего.

Нитрующая смесь готовится смешением концентрированных серной (иногда олеума) и азотной кислот. При мононитровании *избыток азотной кислоты ~ 5%*,

а при получении полинитросоединений — 10–20% от теории. Концентрация серной кислоты в нитрующей смеси должна быть тем выше, чем меньше реакционная способность субстрата и чем больше нитрогрупп вводится в его молекулу. Например, состав смеси для мононитрования толуола: 35% HNO_3 , 50% H_2SO_4 , 12% H_2O , а для введения второй нитрогруппы необходима безводная смесь, состоящая из 33% HNO_3 и 67% H_2SO_4 . Состав нитрующей смеси строго определен в каждом конкретном случае. При этом к концу реакции на 1 моль H_2SO_4 должно приходиться не более двух молей воды, образующейся во время реакции и введенной с нитрующей смесью или нитруемым соединением.

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

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

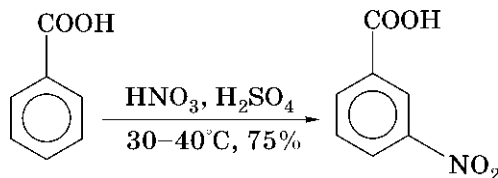
Интенсивное *перемешивание* компонентов осуществляется при помощи погружного *насоса*, механической *мешалки* и путем *барботирования* воздуха через реакционную массу. Однако воздух, барботируя через смесь кислот, вносит с собой влагу и выдувает из смеси некоторое количество окислов азота, снижая концентрацию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

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

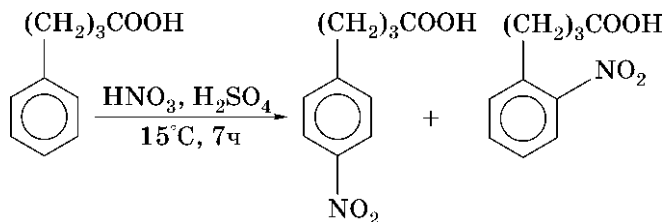
Установку для смешения кислот большой производительности снабжают выносным теплообменником, что позволяет поддерживать температуру смеси на заданном уровне.

Нитрование аренов ведут при температурах тем ниже, чем активнее субстрат. Это связано с опасностью образования взрывоопасных ди- и тринитропродуктов.

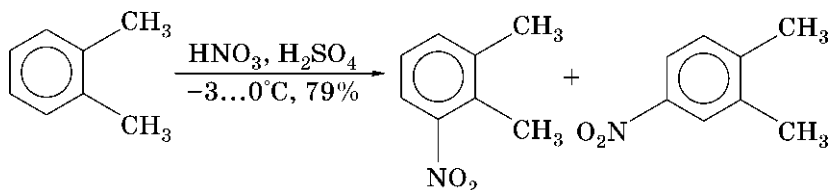
- В синтезе *билигнота* бензойную кислоту нитруют при 30–40°C:



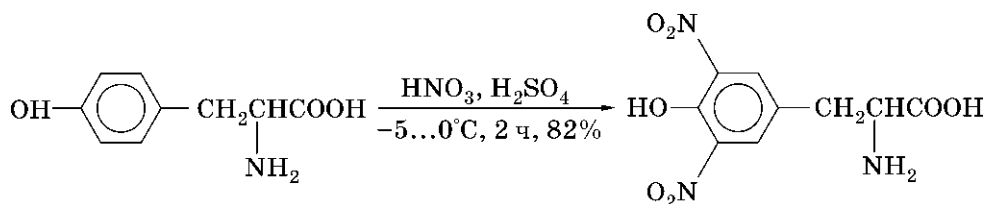
- При получении *хлорбутина* реакцию фенилмасляной кислоты с нитрующей смесью проводят при 14–15°C:



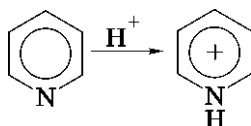
- В производстве *мефенамовой кислоты* нитрование *о*-ксилола ведут при $-3...0^{\circ}\text{C}$:



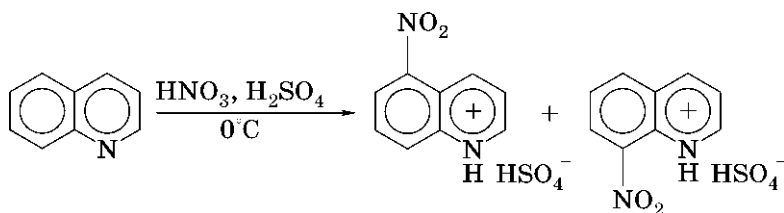
- L*-тирозин, вследствие высокой реакционной способности и легкой окисляемости субстрата, нитруют до 3,5-динитротирозина при температуре $-5...0^{\circ}\text{C}$ (получение *меотиронина*):



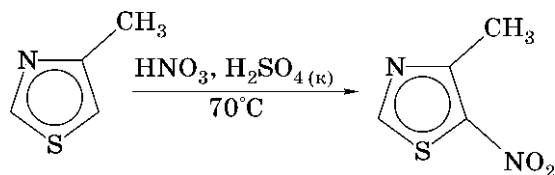
- Пиридин и его производные* нитруются крайне плохо в связи с протонированием и дезактивацией субстрата:



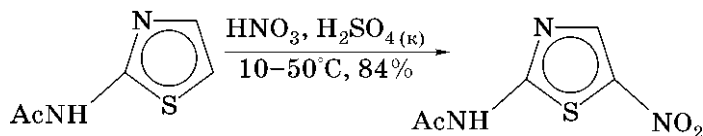
- Хинолин и изохинолин* нитруются значительно легче пиридина, давая смесь 5- и 8-нитрохинолинов с высоким выходом:



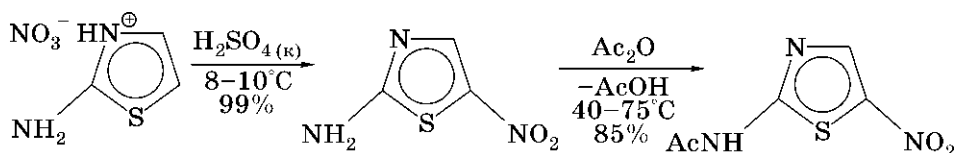
- Азолы* по тем же причинам, что и пиридин, нитруются довольно трудно. Например, *тиазол* не реагирует даже в олеуме при 160°C . Однако их алкилпроизводные нитруются сравнительно легко. Например, *4-метилтиазол* взаимодействует с нитрующей смесью при 70°C :



- 2-ацетиламинотиазол в производстве нитазола нитруется еще легче при температуре от 10–12°C до 45–50°C:



2-Ацетиламино-5-нитротиазол можно получить внесением нитрата 2-амино-тиазолия в концентрированную серную кислоту при 8–10°C, с последующим ацилированием продукта нитрования уксусным ангидридом при нагревании без выделения:



Для введения нитрогруппы в трудно нитруемые 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, нитрование пиридина с выходом 15–20% удалось провести добавлением небольших порций нитрата калия в раствор пиридина в 18%-ном олеуме, нагретом до 330°C.

К преимуществам метода можно отнести: а) возможность применения стехиометрического количества азотной кислоты; б) почти постоянную концентрацию NO_2^+ в широком диапазоне соотношений $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ (см. рис. 4); в) низкое окислительное действие азотной кислоты; г) низкую коррозию (или отсутствие таковой) стальной и чугунной аппаратуры в серно-азотных нитрующих смесях; д) хорошую растворяющую способность серной кислоты, ее высокую температуру кипения и теплоемкость.

Недостатком метода нитрования смесями азотной и серной кислот (или олеума) является необходимость *регенерации* серной кислоты после разбавления нитромассы водой. Особенно сложной является эта проблема на химфармпредприятиях, производящих, как правило, моонитросоединения в сравнительно небольших количествах, где строительство цехов для регенерации отходов серной кислоты экономически невыгодно.

Для решения этой проблемы *серную кислоту заменяют другими кислотными агентами*, легче поддающимися регенерации. С этой целью применяют *полифосфорную кислоту* (при выделении получают фосфорные удобрения); *нерастворимые катиониты* типа сульфированного полистирола (например, амберлит IR-120), обезвоженные азеотропной отгонкой воды с толуолом или другими способами; *каталитические количества серной или фосфорной кислот*, нанесенные на носители (например, Al_2O_3 , $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$).

При использовании катионитов нитрование, возможно, проходит через образование нитроний-катионов или их ионных пар с анионными центрами смолы типа $\text{Ar-SO}_3^- \cdots \text{NO}_2^+$. 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*-изомеров около 1,5, то при использовании концентрированной HNO_3 на катионите оно уменьшается практически в 2 раза.

5. НИТРОВАНИЕ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ

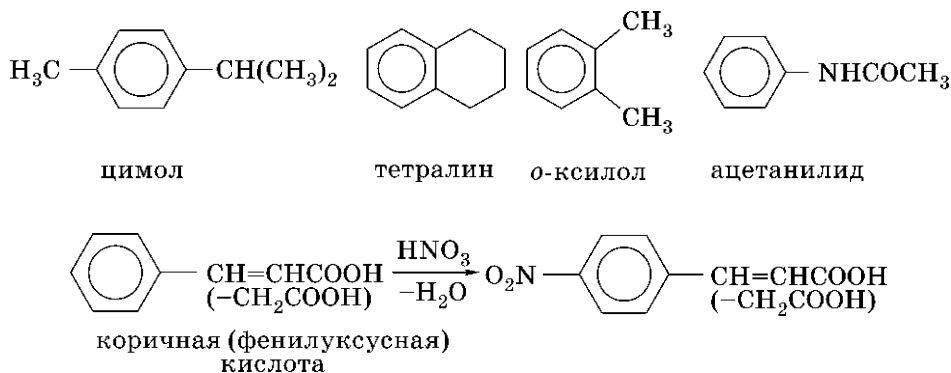
Метод нитрования концентрированной азотной кислотой используется значительно реже, чем нитрование нитрующей смесью.

Достоинство метода — не надо регенерировать серную кислоту.

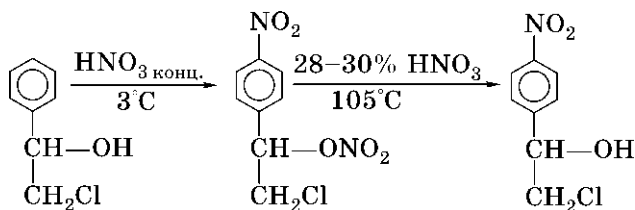
Недостатками метода являются: низкая *концентрация* нитроний-катиона; быстро уменьшается скорость реакции при разбавлении водой, выделяющейся в процессе нитрования; сильное окислительное действие азотной кислоты, которая более сильно по сравнению с нитрующей смесью *реагирует с черными металлами*; *расход* азотной кислоты обычно в 1,5 раза выше теоретического.

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

Метод применяют, как правило, для нитрования *активированных аренов*, либо для *О-нитрования*. Этим методом нитруют *п*-цимол, *тетралин*, *ксилол*. Первичные *ароматические амины* нитруют после защиты аминогруппы. *Фенилуксусная и коричная кислоты* нитруются, главным образом, в *п*-положение:

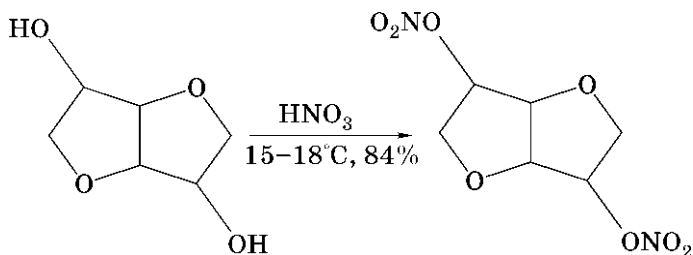


- В синтезе *левомицетина* концентрированную азотную кислоту используют при получении «нитроэфира» (С- и О-нитрование при 3°C, «прямой слив»):



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

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



Устранение недостатков метода связано, прежде всего, с уменьшением окислительных свойств кислоты и увеличением концентрации электрофильных частиц. Поэтому, чем *выше концентрация азотной кислоты и ниже температура* нитрования аренов, тем процесс идет быстрее и меньше сопровождается окислением. Кроме этого используют:

1. *Кислоты Льюиса* в качестве катализаторов для увеличения концентрации электрофильных частиц.

2. *Нитрование азотной кислотой в среде инертного органического растворителя*, что позволяет:

- *уменьшить окислительное действие* азотной кислоты, подбирая растворитель таким образом, чтобы в нем растворялись исходные вещества, и не растворялся продукт реакции;
- *регулировать концентрацию нитроний-катиона*, а следовательно, и скорость реакции полярностью и количеством растворителя (чем более полярный растворитель, тем быстрее идет реакция);
- *катализировать процесс* добавлением небольших количеств 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.

Необходимо при этом учитывать, что многие *растворители*, явно не реагирующие с азотной кислотой, образуют с ней комплексные соединения.

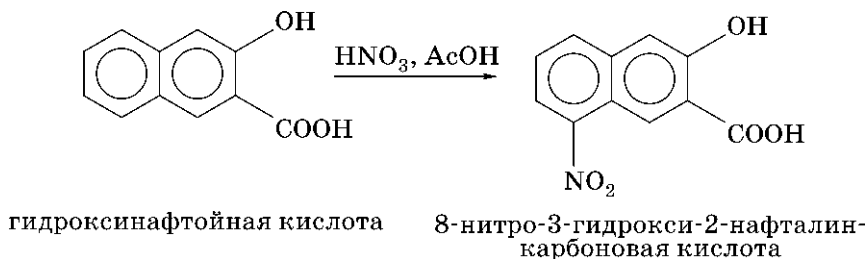
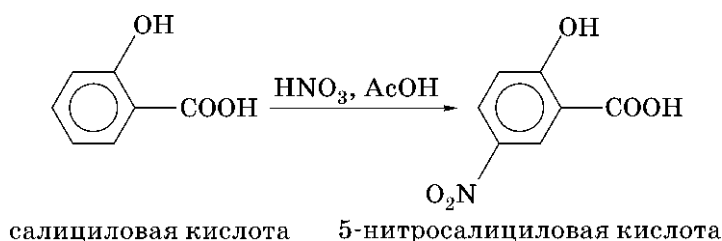
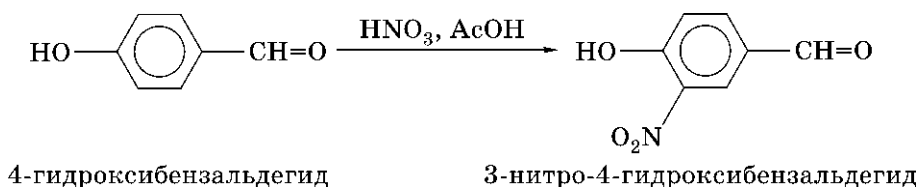
3. *Нитрование концентрированной азотной кислотой с азеотропной отгонкой воды* из реакционной массы идет при температуре кипения азеотропной смеси и *постоянной концентрации электрофила*. Нитрование проводится минимально необходимым количеством азотной кислоты.

6. НИТРОВАНИЕ СМЕСЬЮ АЗОТНОЙ И УКСУСНОЙ КИСЛОТ

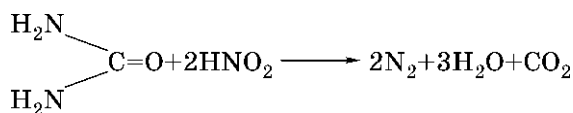
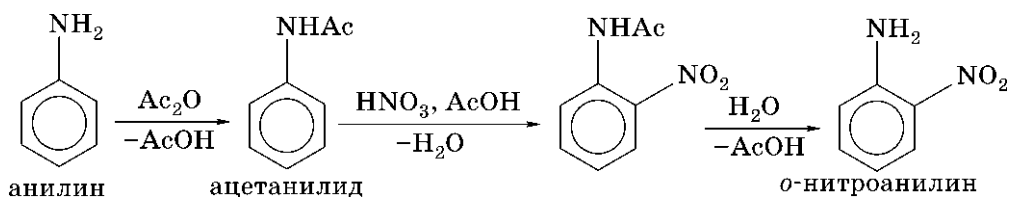
Метод, по сути, является разновидностью нитрования концентрированной азотной кислотой в инертных растворителях, где растворителем является уксусная кислота, которая прежде всего снижает окислительную активность азотной кислоты.

Достоинства метода являются: *низкая окислительная активность реагентов; легкость регулирования нитрующей активности* реагентов, поэтому можно нитровать активированные арены; *большая селективность* реакции, чем в среде серной кислоты, что позволяет увеличить выход нитросоединения.

Этим методом нитруют активные арены: производные бензола (например, фенол, гидроксибензальдегид, салициловую кислоту), производные нафталина (гидроксинафтойную кислоту), антрацен и др.:



Ароматические амины нитруют после предварительного ацилирования уксусным ангидридом. Для предотвращения процесса нитрозирования примесь азотистой кислоты удаляют мочевиной:



При получении нитроанилина анилин обрабатывают смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а затем 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°C. Выход технического нитропродукта

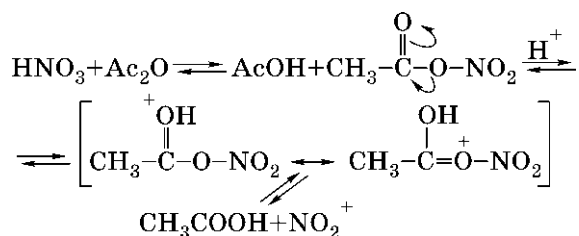
около 90%. Разделение *o*- и *p*-нитроанилина основано на различной растворимости и различной скорости омыления *o*- и *p*-нитроацетанилидов.

Если при нитровании ацетанилида серно-азотной нитрующей смесью образуется главным образом *p*-нитроацетанилид, то при нитровании в среде уксусной кислоты в качестве основного продукта образуется *o*-нитроацетанилид.

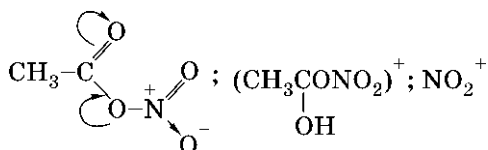
7. НИТРОВАНИЕ СМЕСЬЮ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ СОЛЕЙ С УКСУСНЫМ АНГИДРИДОМ

Нитрование концентрированной азотной кислотой в уксусном ангидриде применяют для нитрования активных и ацидофобных аренов. Следует отметить, что это, пожалуй, единственный метод, позволяющий успешно нитровать ацидофобные соединения.

При смешении концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом образуются *нитрующие частицы*. Добавление каталитических количеств серной кислоты *ускоряет* эту реакцию:



Нитрующими частицами являются (в порядке возрастания активности) *ацетилнитрат*, который способен к электрофильной атаке за счет поляризации молекулы, *протонированная форма ацетилнитрата* и *нитроний-катион*, концентрация которого крайне мала:



Вместо уксусного ангидрида в некоторых случаях используются ангидриды других кислот, например бензойной.

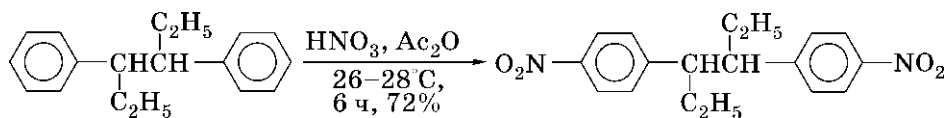
Степень превращения азотной кислоты в ацетилнитрат зависит от температуры. При 20°C превращение происходит на 75% (в конц. HNO₃ 1% нитроний-катиона), но при -10°C ацетилнитрат не образуется.

Достоинства метода: высокая концентрация нитрующих частиц; возможность нитрования *малоустойчивых* и *ацидофобных* соединений; высокий *выход*; замещение идет *селективно*, преимущественно в *o*-положение.

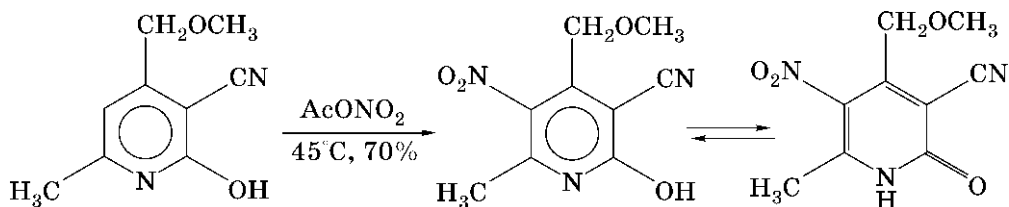
Основным недостатком является *опасность процесса*. Несоблюдение режима смешения азотной кислоты и уксусного ангидрида приводит к образованию не только ацетилнитрата, но и ряда *побочных продуктов*, обладающих взрывчатыми свойствами. Известны случаи, когда ацетилнитрат взрывался не только при нагревании,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

Метод используют:

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



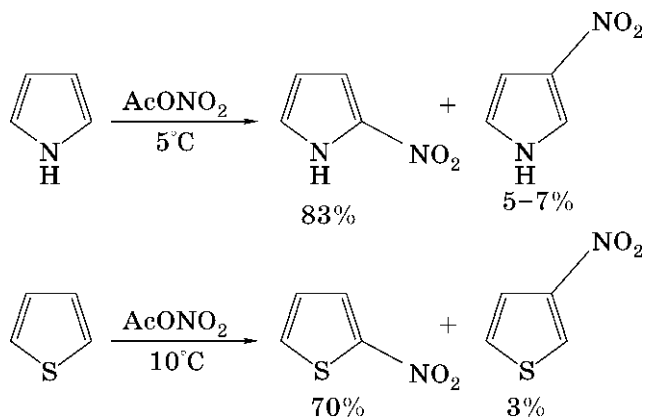
2. При нитровании «пиридона» в синтезе *витамина В₆*:



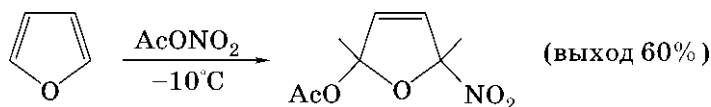
В реактор загружают уксусный ангидрид и засыпают расчетное количество «пиридона» и мочевины, а затем медленно при 45°C добавляют нитрующую смесь из азотной кислоты и уксусного ангидрида.

3. При нитровании пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и их производных.

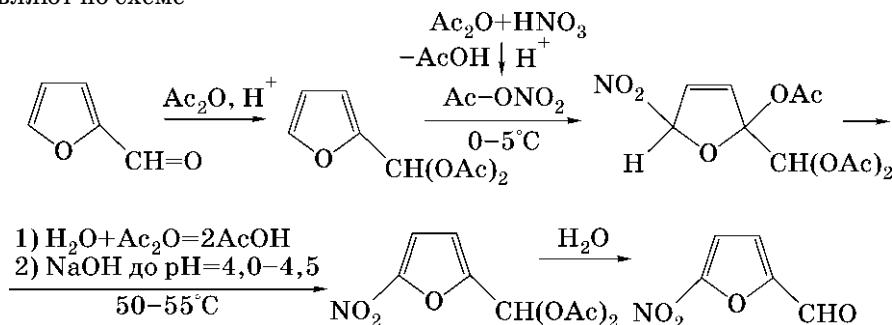
Фуран, пиррол и индол, которые в средах с сильными кислотами расщепляются и образуют смолы, нитруются ацетилнитратом с высоким выходом при температуре до 5°C. Аналогично нитруется тиофен:



Фуран с ацетилнитратом образует продукт 1,4-присоединения:



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



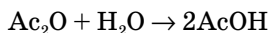
Нитрование фурфурола осуществляется *без предварительного приготовления раствора ацетилнитрата*, одновременным прибавлением субстрата и смеси азотной и серной кислот к охлажденному уксусному ангидриду. Реакцию проводят в среде уксусного ангидрида, который берется в избытке и используется для защиты альдегидной группы фурфурола от окисления.

Реакция протекает весьма *быстро*, в основном во время смешивания компонентов. В начале образуется фурфуролдиацетат, который затем нитруется образовавшимся ацетилнитратом.

Прибавление нитрующей смеси и фурфурола ведется при четком соблюдении *температурного режима* в реакторе (температура не должна превышать 5°C). Оба компонента добавляются одновременно и в строгой пропорции. 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°C дозатор автоматически включается.

После завершения реакции нитрования реакционную *смесь разбавляют водой*, при этом уксусный ангидрид превращается в уксусную кислоту:



Для ароматизации 5-нитро-2-ацетокси-2,5-дигидрофурфуролдиацетата (*отщепления молекулы уксусной кислоты*) реакционную массу частично *нейтрализуют* (до pH 4–4,5) раствором едкого натра и выдерживают при 50–55°C. Затем ее охлаждают, выпавший осадок 5-нитрофурфуролдиацетата центрифугируют и промывают холодной водой.

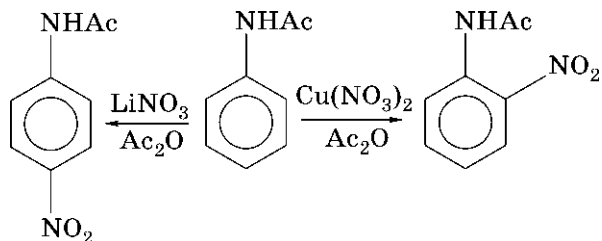
Этот способ получения 5-нитрофурфуролдиацетата позволил:

- существенно повысить безопасность технологического процесса;
- сократить расход дорогостоящего сырья; количество сточных вод;
- облегчить обслуживание реакторов нитрования.

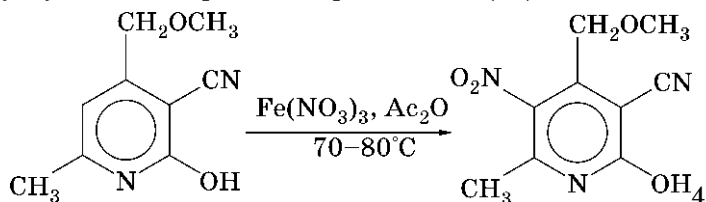
Нитрование аренов солями азотной кислоты в уксусном ангидриде (реакция Менке) является разновидностью предыдущего метода, но *более безопасной*.

Нитровать можно разными солями азотной кислоты. Реакция идет при невысоких температурах, без осмоления, с *высокой селективностью*.

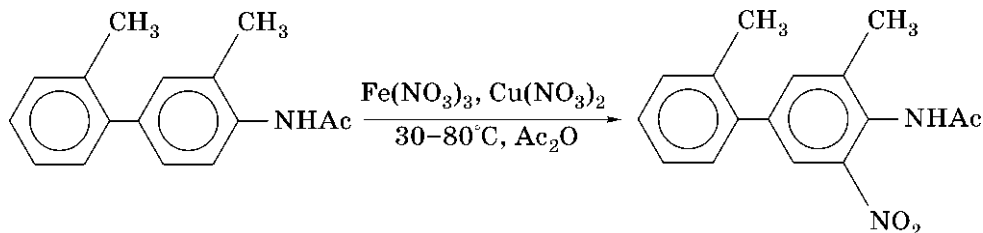
Например, из анилина при действии *нитрата меди* в среде уксусного ангидрида образуется только *о-нитроацетанилид*, а при действии *нитрата лития* — только *п-нитроацетанилид*:



Описано нитрование «пиридона» в синтезе *витамина В₆* при температуре 70–80°C смесью уксусного ангидрида и нитрата железа (III):



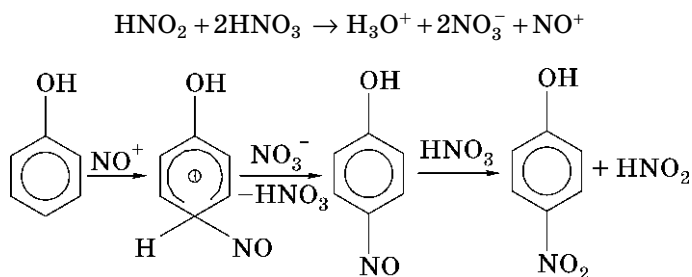
Наибольшая скорость нитрования достигается при использовании смеси нитратов меди (II) и железа (III):



Прибавление ледяной уксусной кислоты способствует более спокойному течению реакции. В некоторых случаях уксусный ангидрид можно полностью заменить уксусной кислотой. Например, из фенола при действии нитрата меди (II) и ледяной уксусной кислоты образуется только *o*-нитрофенол.

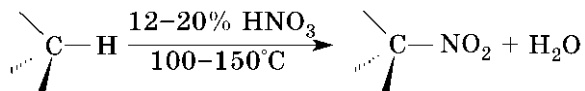
8. НИТРОВАНИЕ РАЗБАВЛЕННОЙ АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ

Разбавленная азотная кислота, в которой практически полностью отсутствуют ионы нитрония, может использоваться для введения нитрогруппы в молекулы **активных аренов** (фенолов и аминов). Однако эту реакцию нельзя отнести к нитрованию, так как синтез нитросоединений проходит по схеме «нитрозирование — окисление»:



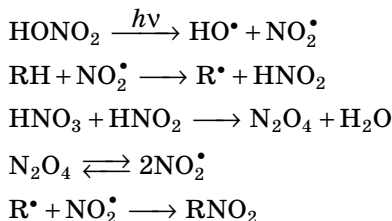
Для реакции достаточно наличия лишь следов азотистой кислоты, так как она регенерируется на стадии окисления нитрозосоединения. Нитрозокаатион NO^+ менее активный электрофил, чем NO_2^+ , ~ в 10^{14} раз, поэтому этот метод синтеза нитросоединений применим только в случае очень активных аренов.

Разбавленная азотная кислота широко применяется для нитрования **алканов и алкиларенов в боковую цепь** (М. И. Коновалов):



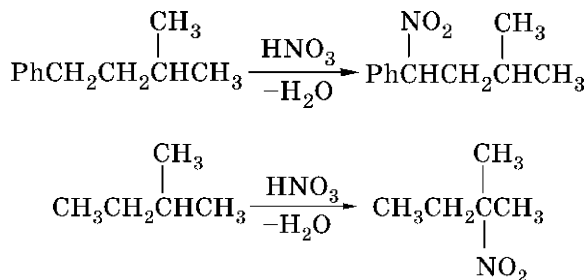
Реакция идет по *радикальному механизму* и значительно медленнее, чем электрофильное нитрование ароматических углеводородов.

Один из возможных путей протекания реакции в отсутствие инициаторов можно представить следующей схемой:

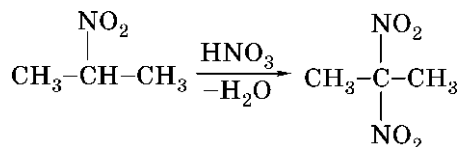


Реакция ускоряется при добавлении *инициаторов* начальной стадии образования свободных радикалов R^\bullet . Цепной механизм характерен для нитрования алканов. В случае нитрования в боковую цепь аренов реакция, как правило, идет с обрывом цепи и заканчивается рекомбинацией радикалов R^\bullet и NO_2^\bullet .

Направление реакции и реакционная способность нитруемых соединений определяется устойчивостью образующихся радикалов, поэтому жирно-ароматические соединения в первую очередь нитруются в α -положение боковой цепи, а алканы — по *третичному* атому углерода:



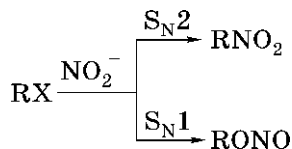
Повышение температуры снижает селективность и ведет к образованию полинитросоединений. Поэтому из 2-нитропропана можно с высоким выходом получить 2,2-динитропропан:



Следует отметить *три основных промышленных способа нитрования алканов*: 1) в газовой фазе при 350–400°C с помощью 40–70% -ной азотной кислоты; 2) в жидкой фазе при 100–200°C под действием 50–70% -ной азотной кислоты; 3) окислами азота.

Высокотемпературное газофазное нитрование всегда сопровождается деградацией углеродной цепи и образованием низших нитроалканов. Таким образом, нитрование алканов является процессом низкоселективным.

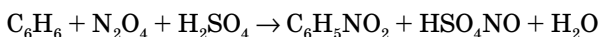
Прямое нитрование алканов приводит к получению сложной смеси продуктов и проходит в жестких условиях. В связи с этим весьма распространенным методом получения нитроалканов является **взаимодействие алкилгалогенидов с нитрит-ионом**:



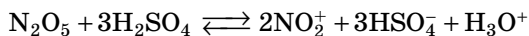
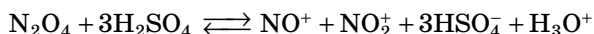
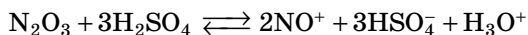
Реакции S_N2 идут по наиболее нуклеофильному центру нитрит-иона, и продуктом является нитроалкан. Карбокатион (S_N1-механизм) взаимодействует с наиболее электроотрицательным атомом и образуется алкилнитрит. Поэтому третичные алкилгалогениды этим путем в нитроалканы не превращаются. Как правило, из хлоридов получаются нитроалканы, а из бромидов и иодидов с нитритом серебра — алкилнитриты. В реакцию вступают также алициклические, жирно-ароматические и некоторые гетероциклические галогениды.

9. НИТРОВАНИЕ ОКИСЛАМИ АЗОТА

Ароматические соединения можно эффективно нитровать смесью окислов азота и серной кислоты (Е. Ю. Орлова), что может быть использовано для утилизации отходов производства:



Окислы азота предварительно реагируют с серной кислотой, и процесс идет по *гетеролитическому механизму* (S_E):



Однако на нитрование используется только 50% окислов азота, так как половина реагирует с серной кислотой, образуя нитрозилсерную кислоту HSO₄NO. Этим способом можно нитровать, например, бензол, толуол и хлорбензол при комнатной температуре. При добавлении кислот Льюиса скорость реакции увеличивается.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Напишите схему механизма нитрования аренов и приведите уравнения образования электрофильных частиц при использовании: а) смеси концентрированных азотной и серной кислот; б) концентрированной азотной кислоты

(в присутствии кислот Льюиса, в инертных растворителях, в уксусной кислоте); в) концентрированной азотной кислоты в уксусном ангидриде; г) солей азотной кислоты в уксусном ангидриде.

2. Напишите схемы нитрования аренов и алканов разбавленной азотной кислотой, алканов окислами азота и укажите механизмы этих реакций.
3. Укажите направление реакций нитрования разными методами бензола, хлорбензола, толуола, метоксибензола, нитробензола (бензола, нафталина, хинолина, пиридина, тиюфена) и сравните их реакционную способность.
4. Перечислите возможные схемы нитрования аренов и сделайте обоснованный выбор метода нитрования 5-метилиндола (фурфурола, нафталина, толуола, 1-нафтиламина, 4-метилтиазола, 3-тиофенкарбоновой кислоты, сорбида).
5. Напишите схему нитрования изопентилбензола разбавленной азотной кислотой. Укажите возможные побочные продукты и способы повышения селективности процесса.
6. Почему при нитровании бензойной кислоты, ее метилового и этилового эфиров выход *m*-нитросоединений уменьшается от 82 до 73 и 68%, а при действии нитрующей смесью на *N,N*-диметиланилин, *N*-метиланилин и анилин выход *p*-нитросоединений в этом ряду увеличивается?
7. Перечислите технологические приемы, позволяющие ускорить загрузку реагентов, увеличить скорость реакции, повысить температурный коэффициент и безопасность процесса при нитровании аренов.
8. Укажите особенности технологий: а) приготовления азотно-серной нитрующей смеси; б) нитрования аренов смесью концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом; в) нитрования алканов азотной кислотой.
9. Перечислите основные методы нитрования аренов и укажите особенности их технологий, достоинства и недостатки, основные направления устранения недостатков.

ГЛАВА 3

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНИДОВ

Методов получения органических галогенидов много. Кроме собственно «галогенирования» — процесса замены атома водорода в молекуле органического соединения на галоген (Hlg) — используются и другие методы образования связи C–Hlg. Выбор метода и условий проведения реакции зависит как от строения природы субстрата, так и от природы вводимого галогена (фтор, хлор, бром, иод).

Органические галогениды, благодаря высокой химической активности, широко используются в синтезе новых соединений, в том числе и БАВ. Они вступают в реакции нуклеофильной замены атома галогена, элиминирования, образования металлорганических соединений и т. д.

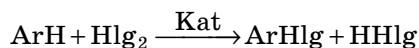
Соединения, содержащие галоген, часто биологически активны: алифатические галогениды нередко обладают наркотическими, а арилгалогениды — антимикробными свойствами. В связи с этим, в состав молекулы многих лекарственных соединений входит один или несколько атомов галогена (хлороформ, хлоралгидрат, бромизовал, динодитрозин, левомецетин, фторурацил и т. д.). Биологическую активность галогенидов связывают, с одной стороны, с их высокой растворимостью в жировых тканях и липидах и, с другой стороны, с высокой химической активностью (в частности, алкилирующей).

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

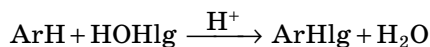
1. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

СХЕМА И МЕХАНИЗМ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ АРЕНОВ

Общая схема реакции может быть представлена следующим образом:



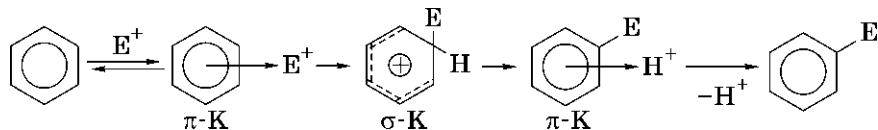
Иногда вместо галогена используются гипогалогенные кислоты:



При иодировании применяют окислители или хлорид.

В качестве катализаторов процесса галогенирования чаще всего используют кислоты Льюиса (FeCl_3 и др.), концентрированную серную кислоту, иод.

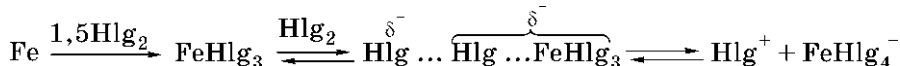
Галогенирование аренов протекает как реакция *электрофильного замещения* атома водорода:



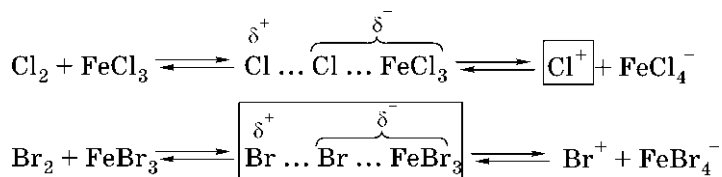
Электрофильными частицами (E^+) обычно являются галоген-катион, поляризованный комплекс галогена с кислотой Льюиса и поляризованная молекула галогена, а в случае гипогалогенных кислот — катион $HlgOH_2^+$ или галоген-катион. Их образованию способствуют катализаторы или растворитель.

Механизм образования электрофильных частиц зависит от взятого катализатора и других условий проведения реакции.

1. *Катализ кислотами Льюиса.* В промышленности чаще всего реакцию проводят в присутствии галогенида железа (III), который, как правило, получают прямо в реакционной массе при добавлении в нее железа:

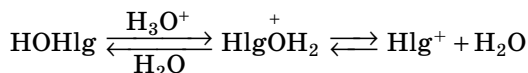
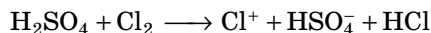


При хлорировании аренов в этих условиях электрофильной частицей является *хлор-катион*. При бромировании (а также и иодировании) в присутствии $FeBr_3$ и других малоактивных кислот Льюиса, образование катиона галогена идет в незначительной степени, а основной атакующей частицей является *поляризованный комплекс*, например:

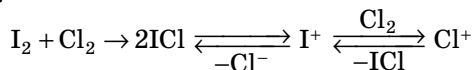


Аналогично протекает катализ другими кислотами Льюиса.

2. *Катализ серной кислотой:*

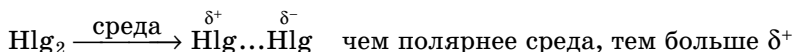


3. *Катализ иодом:*

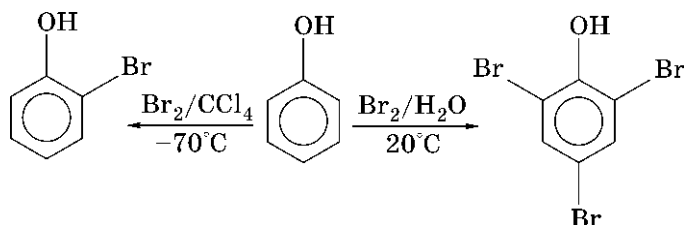


При использовании каталитических количеств иода арены *хлорируются*, так как образуется катион Cl^+ , а при соотношениях близких к эквимолекулярным образуется I^+ и идет *иодирование*.

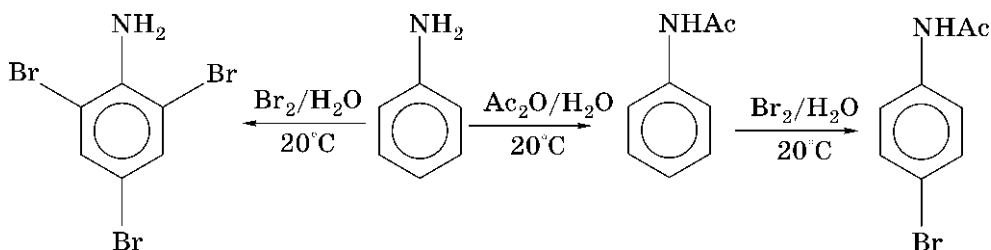
4. *Каталитическое влияние растворителя.* Роль электрофильной частицы может выполнять и поляризованная молекула галогена:



Степень ее поляризации зависит от полярности растворителя. В связи с этим *галогенирование активных субстратов* (ароматических аминов, фенолов, полиалкилбензолов типа мезитилена, нафталина и т. п.) *молекулярным хлором и бромом* возможно и без катализатора. В воде при комнатной температуре амины и фенолы образуют тригалогенпроизводные:



Однако в неполярном растворителе при низкой температуре (-70°C) даже при избытке галогена получают лишь монозамещенные фенолы. Бромирование фенолов в этом случае идет исключительно в *о*-положение. Для получения монозамещенных первичных аминов их предварительно ацилируют по аминогруппе:

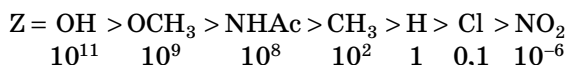


ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕСС ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ АРЕНОВ

Направление и скорость реакции, а также выход целевого продукта зависят от строения субстрата, природы галогена, правильного выбора катализатора, а также от кислотности среды, растворителя, температуры и концентрации реагентов.

Как и в других реакциях электрофильного замещения, на направление и скорость реакции галогенирования большое влияние оказывает **строение субстрата**. Электронодонорные заместители в ароматическом кольце (заместители I рода, исключая галогены) стабилизируют σ -комплекс, ускоряют процесс и направляют галоген в *орто*- и *пара*-положение, электроноакцепторные — дестабилизируют σ -комплекс, замедляют процесс и направляют галоген в *мета*-положение (исключением являются галогены — *орто*- и *пара*-ориентанты).

Влияние заместителей в субстрате на скорость галогенирования проявляется **сильнее**, чем в других реакциях электрофильного замещения в аренах. Ниже приведены относительные скорости бромирования аренов формулы PhZ :



При проведении галогенирования необходимо учитывать **кислотность среды**. В сильно кислой среде гидроксид- и аминогруппы, а также пиридиновый азот в гете-

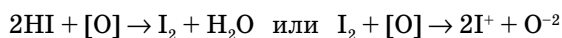
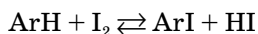
роциклах протонируются, скорость реакции резко уменьшается, а замещение может пойти и в *мета*-положение, наоборот — в щелочной среде активность фенола возрастает на несколько порядков:



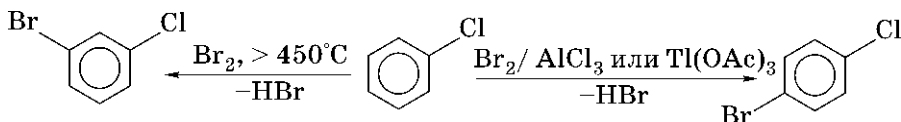
Активность электрофильной частицы в большой степени зависит от природы галогена и катализатора.

Галоген настолько сильно влияет на скорость реакции, что *практическое значение* имеют в основном реакции *хлорирования* и *бромирования* аренов.

Прямое *фторирование* не используется вследствие очень высокой экзотермичности процесса. Наоборот, *иодирование* идет медленно и требует активации. К тому же эта реакция обратима, поэтому ее часто проводят в присутствии окислителей, которые реагируют с иодоводородом и смещают равновесие в сторону образования продукта. Возможно, они окисляют также молекулярный иод до I^+ , увеличивая его электрофильность и скорость реакции:

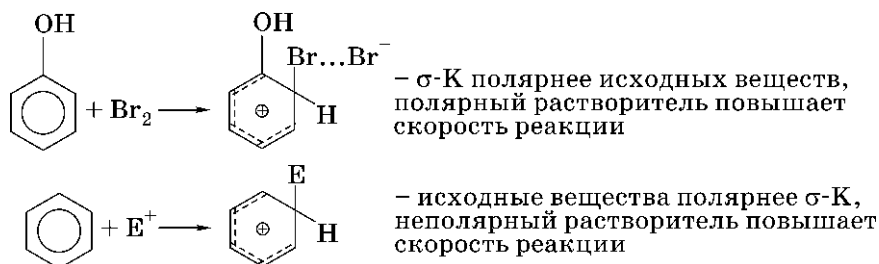


Удачный подбор катализатора может обеспечить не только высокую *скорость*, но и *селективность* процесса. Наоборот отсутствие его приводит к изменению механизма реакции. Так, например, при бромировании хлорбензола в присутствии хлорида алюминия или ацетата таллия (III) получается почти исключительно *пара*-изомер:



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

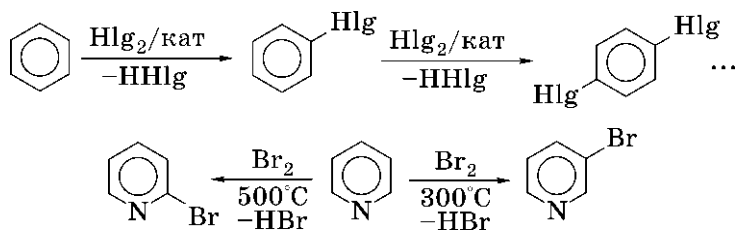
Растворитель влияет на *скорость реакции*, не только *активируя* галоген, но и *сольватируя* субстрат и промежуточные соединения. Согласно *теории Хьюза — Ингольда*, полярные растворители ускоряют реакции, в которых σ -комплекс поляризован больше, чем реагенты (бромирование фенола в воде), а неполярные или малополярные — реакции, в которых, наоборот, σ -комплекс менее поляризован, чем исходные реагенты (хлорирование бензола в присутствии катализатора):



Следует учитывать также чисто *технологические соображения*: токсичность, взрыво-, пожароопасность, агрессивность и т. д. Так, наличие воды в реакционной массе при галогенировании аренов приводит к образованию соответствующей галогеноводородной кислоты, которая вызывает коррозию оборудования.

Чем выше **концентрация реагирующих веществ**, тем быстрее идет реакция. Однако в промышленных процессах, как правило, один из реагентов взят в избытке, поэтому от изменения его концентрации скорость реакции не зависит. Необходимо помнить также, что даже в кинетической области *реакции* галогенирования могут иметь первый, второй и даже третий *порядок* в зависимости от того, какая стадия процесса является лимитирующей (образование электрофильных частиц, образование σ -комплекса и др.). Например, скорость галогенирования аренов *гипогалогенными кислотами* пропорциональна *кислотности среды* (первый порядок), которая отвечает за концентрацию электрофильных частиц.

Температура галогенирования арена, как и в других процессах, сильно влияет на скорость реакции. Повышение температуры на 10°C увеличивает скорость реакции в 2–3 раза (температурный коэффициент 2–3). Даже незначительное повышение температуры может существенно ускорить реакцию и привести к *полигалогенированию*. Поэтому галогенирование производных бензола ведут при невысоких температурах ($20\text{--}80^\circ\text{C}$ и ниже). *Резкое изменение температуры* может привести к *изменению направления реакции*. Причиной этого может быть переход от гетеролитического механизма к гомолитическому. Так, пиридин при 300°C бромруется в положение 3, а при 500°C — в положение 2:



В этой связи выбор температуры галогенирования в большинстве случаев зависит от *строения субстрата, природы галогена*, а также от *задач реакции*, поэтому она может быть самой разной (от -70 до 300°C).

Реакция *хлорирования* в ядро, как правило, протекает быстро и с выделением большого количества тепла ($-\Delta H_{298} = 120$ кДж/моль), поэтому в большинстве случаев реакционную массу *охлаждают*. Тепловой эффект *бромирования* значительно меньше, в этих случаях ее *подогревают*. Эндотермическая реакция *иодирования* всегда идет *при нагревании*. Таким образом, для достижения желаемого результата реакционную массу *охлаждают* или *нагревают*, строго выдерживая заданную *температуру* процесса.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОЦЕССА ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Процесс галогенирования аренов можно разбить на следующие *основные стадии*: 1) подготовка галогенирующего агента; 2) подготовка субстрата; 3) галогенирование; 4) обработка продуктов реакции; 5) утилизация отходов и очистка отходящих газов. Рассмотрим эти стадии на конкретных примерах.

Подготовка хлора. Хлор, как правило, поступает на производство в баллонах, под давлением в жидком состоянии. Баллоны соединяют с испарителем, хлор испаряется и в газообразном состоянии *осушается* концентрированной серной кислотой.

Подготовка жидкого сырья также заключается в его *осушке*. С этой целью применяют безводный хлорид кальция, гидроксиды натрия или калия. Хлорид кальция может поглощать влагу в количестве, равном своей массе (что соответствует образованию шестиводного гидрата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), но загружают его в 2–3 раза больше. Некоторые арены осушают методом *азеотропной отгонки* воды.

Хлорирование органических жидкостей проводят в аппаратах, называемых *хлораторами* или *абсорберами*, которые должны иметь:

- развитую теплообменную поверхность для отвода тепла реакции;
- устройство для диспергирования хлора в хлорируемой жидкости (барботеры различных конструкций и турбинные мешалки, в том числе всасывающая мешалка);
- 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.).

Все это создает значительные трудности при конструировании хлораторов периодического действия.

Хлорирование твердых веществ проводят в среде растворителя. Катализатор в этих случаях, как правило, не требуется, поскольку в качестве растворителей используют вещества, активизирующие процесс (например, серная кислота).

Реактор (хлоратор) для хлорирования твердых веществ *в среде серной кислоты* представляет собой чугунный или стальной котел с рубашкой, снабженный турбинной мешалкой и кольцевым барботером.

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.

При *большом* содержании органического вещества в отходящем газе его конденсируют в графитовых или эмалированных теплообменниках вследствие большой агрессивности среды (*конденсационный метод*). При *малом* содержании вещества в газе, его пары поглощаются растворителями (*сорбционный метод*).

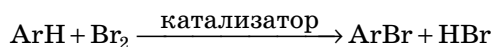
БРОМИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Подготовка сырья осуществляется так же, как при хлорировании. Субстрат сушат. Бром, как правило, используют товарный, но при необходимости очищают перегонкой.

Реакторы — *броматоры* — более *простые*, чем хлораторы, так как жидкий бром растворяется в органических жидкостях, и величина теплообменной поверхности реактора не лимитирует скорость ведения процесса. Для защиты от коррозии их обычно эмалируют или снабжают никелевыми вкладышами (значительно реже).

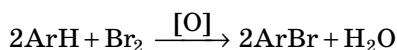
Загрузка брома является технологически неудобной стадией процесса, которую довольно трудно механизировать. Практический интерес представляет применение брома в виде бромовоздушной смеси, жидкого брома или раствора брома в инертных растворителях.

Бром является *дорогим и дефицитным сырьем*, а с субстратом взаимодействует не более половины его объема:



Для полного использования брома процесс проводят либо *в присутствии окислителей*, либо осуществляют *регенерацию брома* из бромоводорода. В некоторых случаях экономически целесообразно улавливать бромид водорода растворами щелочей и выделять из них товарный бромид натрия.

В качестве *окислителей* используют хлорат калия, хлор и др.:



Однако использование водных растворов солей (KClO_3 , NaBrO_3 и NaBr), а также хлора, часто приводит к протеканию целого ряда *побочных процессов*: окисление и хлорирование субстрата и продукта реакции. В связи с этим бромирование, как правило, ведут молекулярным бромом, а выделяющийся бромоводород улавливают и окисляют до брома.

Регенерацию брома осуществляют по двум основным схемам:

1. Окисление растворов бромид натрия хлором:

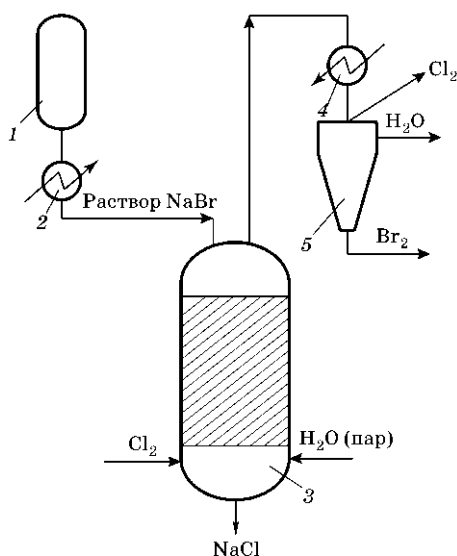
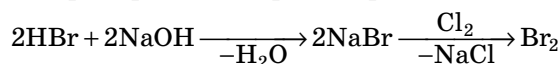


Рис. 5

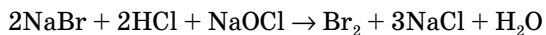
Аппаратурная схема регенерации брома:

1 — сборник; 2, 4 — теплообменники;
3 — колонна; 5 — сепаратор.

Выделяющийся бромистый водород поглощается раствором гидроксида натрия. Сюда же присоединяют бромные воды, образующиеся после отделения и промывки водой растворов целевых продуктов. Водные растворы солей брома подкисляют до pH 3–3,5, нагревают до 80–85°C (теплообменник 2, рис. 5) и подают сверху в насадочную колонну 3. В нижнюю часть колонны поступает газообразный хлор и острый пар.

Отогранные пары воды, брома и непрореагировавший хлор поступают в холодильник 4, где пары воды и брома конденсируются и самотеком стекают в водоотделитель 5. После отделения воды бром через гидрозатвор сливают в сборник и возвращают на бромирование. Хлор из водоотделителя направляют в скруббер и поглощают раствором едкого натра. Для дополнительной очистки бром перегоняют на ректификационной колонне. Выход брома составляет 80–85%.

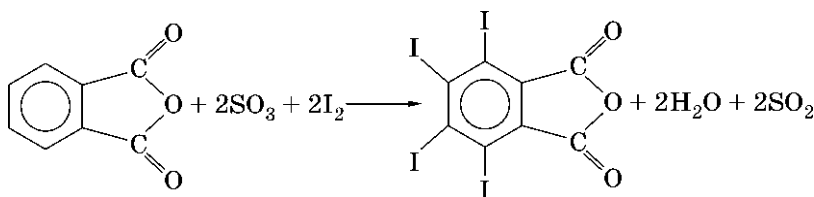
2. Окисление растворов бромида натрия гипохлоритом натрия:



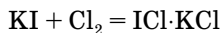
Предварительно упаренные растворы NaBr загружают в типовой реактор, выполненный из кислотоупорной стали, подкисляют соляной кислотой, нагревают до 60–65°C, и в течение 1 ч приливают раствор гипохлорита натрия. Затем бром отгоняют в сборник. Выход брома 85%. Преимущества метода — простота аппаратного оформления, меньшая опасность при работе.

ИОДИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

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

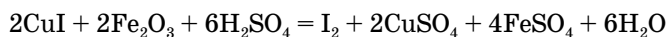
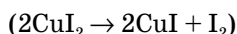
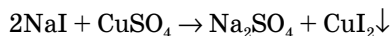
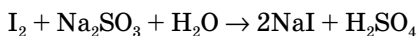


В связи с трудностью прямого иодирования в химико-фармацевтической промышленности в реакциях с *активными аренами* широко применяют *хлорид иода*. Обычно используют более дешевый комплекс $\text{ICl} \cdot \text{KCl}$, который *получают* из газообразного хлора и водного раствора иодистого калия:



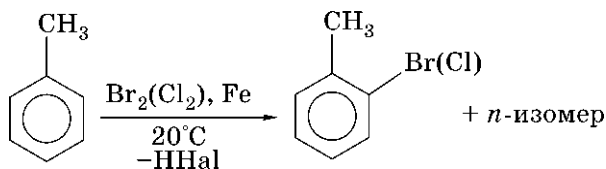
Избыток хлора нежелателен для проведения реакции, а небольшое количество свободного иода катализирует процесс. Иодирование проводят *в водной среде* при умеренном *нагревании и избытке* иодирующего агента (до 50%). Продукты реакции отделяют фильтрованием.

Регенерация иода из водных растворов является серьезной *проблемой*. Среди существующих способов его выделения *купоросный метод* считается наиболее предпочтительным. Согласно этому методу свободный иод из отходов производства сначала переводят в иодид сульфитом натрия, а затем прибавляют раствор медного купороса. Выпавший осадок фильтруют и обрабатывают оксидом железа (III) в концентрированной серной кислоте:

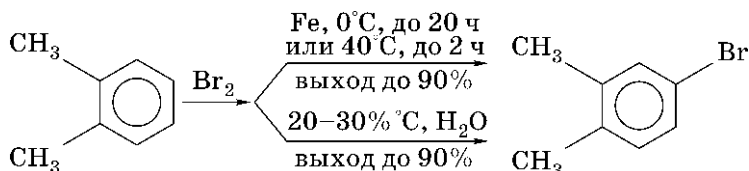


Кристаллы иода, осевшие на дно, фильтруют и очищают. Выход иода составляет 90–95% от его общего содержания в исходном растворе.

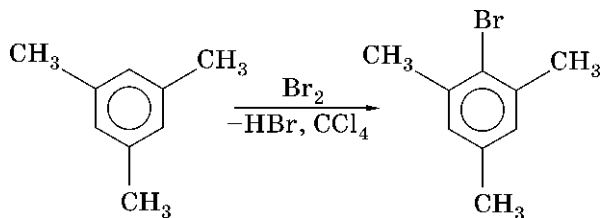
1. *Бромирование и хлорирование толуола* (синтезы препаратов оксазила и орнида). Бромирование ведут при 20°C:



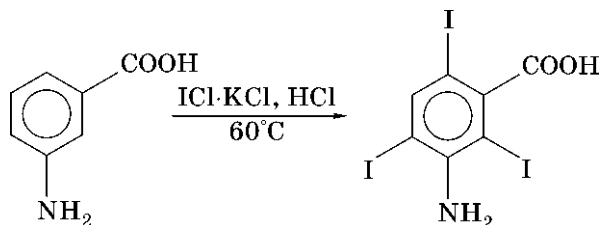
2. *Бромирование о-ксилола* в присутствии железа, активированного иодом (производство витамина B₂), можно вести при температуре от 0 до 40°C без изменения соотношения моно- и дибромзамещенного. В СПХФА предложен более технологичный метод бромирования стехиометрическим количеством брома в присутствии воды без катализатора. Выход в обоих случаях до 90%:



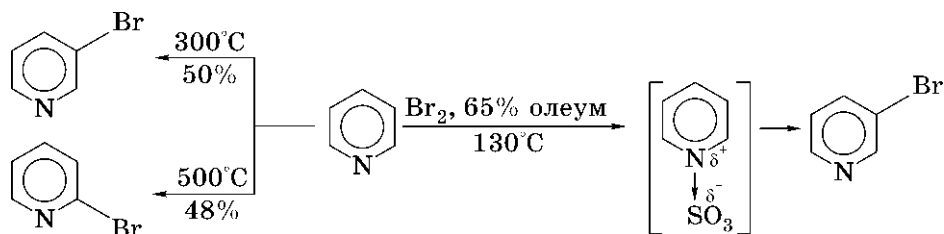
3. *Бромирование мезитилена* можно вести без катализатора, однако надо учитывать, что даже в присутствии железа частично бромруются метильные группы и выход ~ 40%:



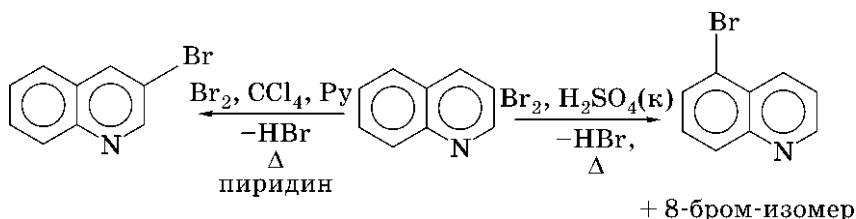
4. *Иодирование аминокислот* хлоридом иода или его комплексом с хлоридом калия (синтезы рентгеноконтрастных препаратов билигноста, триомбаста и др.). Реакцию обычно проводят в воде в присутствии кислоты при нагревании:



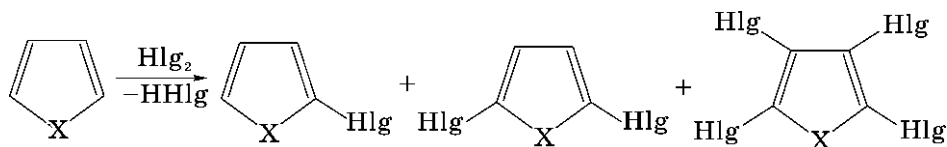
5. *Пиридин* бромируется лишь в 66% -ном олеуме при 130°C или в паровой фазе при 300°C бромом на пемзе. Выход при этом составляет около 40%. При более высокой температуре ориентация входящего галогена меняется (возможно, в связи с изменением гетеролитического механизма на радикальный):



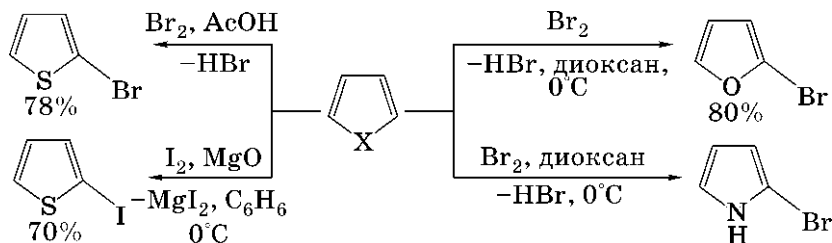
6. *Хинолин* реагирует с бромом в более мягких условиях. Выбор среды определяет направление замещения:



7. *Ацидофобные пятичленные гетероциклы* чрезвычайно реакционноспособны и галогенируются в очень мягких условиях. Прямое галогенирование, как правило, приводит к смеси продуктов как замещения, так и присоединения:



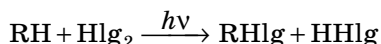
Монозамещенные продукты могут быть получены лишь при низких температурах в специально подобранных условиях при использовании специфических реагентов (например, комплекса брома с диоксаном и т. д.):



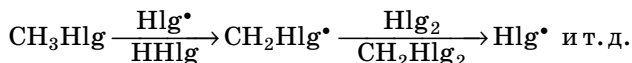
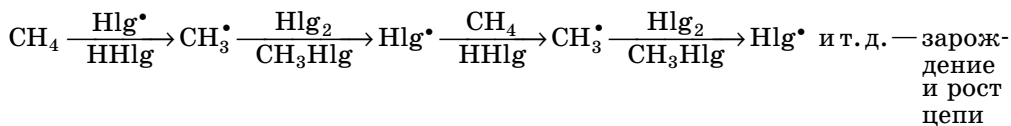
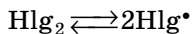
2. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АЛКАНОВ И В БОКОВУЮ ЦЕПЬ АРЕНОВ

РЕАКЦИИ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ ГАЛОГЕНОМ

Молекулярный галоген реагирует с алканами и алкиларенами по следующей схеме:



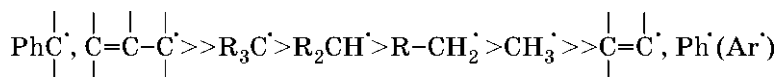
Механизм галогенирования является *радикальным цепным процессом* (S_R), который *инициируется* как термически, так и облучением светом:



Реакция начинается с образования радикалов галогена. Отщепление водорода — процесс *эндотермический*. В результате второй стадии (*экзотермической*) образуется алкилгалогенид и регенерируется радикал галогена. При хлорировании *кинетические цепи* значительно длиннее (до 10^4), чем при бромировании.

Тепловой эффект реакций фторирования, хлорирования, бромирования и иодирования алканов соответственно около 460, 105, 32, -50 кДж/моль. Поэтому прямое фторирование технически трудноосуществимо, хлорирование требует организации отвода тепла реакции, бромирование — подогрева реакционной массы, а иодирование алканов иодом не идет даже при специальном иницировании реакции.

Реакционная способность исходных веществ и *направление* реакции гомолитического галогенирования определяется *стабильностью радикалов*, образующихся в процессе реакции (т. е. *строением субстрата*). Стабильность радикалов уменьшается в ряду: бензильный, аллильный \gg третичный $>$ вторичный $>$ первичный $>$ метильный $>$ винильный, фенильный:



Устойчивость радикалов зависит от делокализации свободного электрона, которая более всего выражена в бензильном (аллильном) радикале. Поэтому при галогенировании в первую очередь замещается бензильный (аллильный) атом водорода, затем — третичный, вторичный, первичный и, в последнюю очередь, — винильный (фенильный).

Наибольшая *селективность* реакции проявляется при бромировании, наименьшая — при фторировании. С ростом температуры селективность процесса падает.

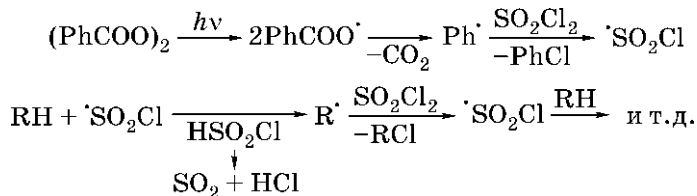
Недостатками радикально-цепного галогенирования являются *низкая селективность* процесса и *полигалогенирование*. Для получения моногалогеналканов процесс приходится вести в избытке углеводорода при малой степени превращения.

ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПЕРЕНОСЧИКОВ ГАЛОГЕНА (СПГ)

Специфические переносчики галогена позволяют в значительной мере *устранить недостатки* гомолитического галогенирования молекулярным галогеном.

Для радикального хлорирования в качестве специфического переносчика галогена наиболее часто используют *сульфурилхлорид* (SO_2Cl_2), а для бромирования — *N-бромсукцинимид* (НБС). *Инициатором* радикальной реакции с участием СПГ могут быть как УФ-освещение или нагрев, так и химические реагенты, например перекись бензоила и др.

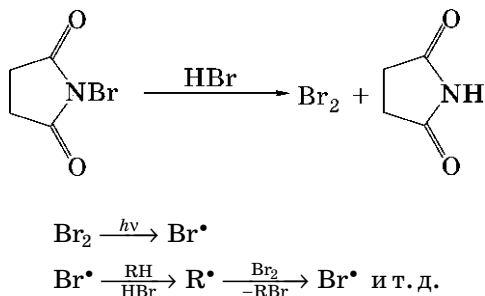
Химизм хлорирования сульфурилхлоридом может быть представлен следующей схемой:



Отличие механизмов галогенирования молекулярным хлором и сульфурилхлоридом заключается в том, что в лимитирующей стадии (отщепление атома водорода) участвует не атом хлора, а значительно менее активный радикал-переносчик $\text{SO}_2\text{Cl}\cdot$, реакционная способность которого легко регулируется температурой реакции, что позволяет замещать только наиболее подвижный атом водорода и получать моногалогениды.

Химизм бромирования N-бромсукцинимидом несколько отличается от хлорирования сульфурилхлоридом. *Функция* N-БС сводится к обеспечению низкой стационарной концентрации брома.

Под влиянием инициаторов образуется каталитическое количество атомарного брома, который реагирует с субстратом и выделяется HBr (некоторые авторы считают, что это количество HBr всегда есть в реагенте). В результате быстрой ионной реакции бромоводорода с N-БС выделяется молекулярный бром, затем образуется радикал $\text{Br}\cdot$ и начинается цепная реакция:



Имеется множество других переносчиков галогена. Во всех случаях необходим катализатор, инициирующий реакцию. Обычно это пероксид или УФ-облучение.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ГОМОЛИТИЧЕСКОГО ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ

Гомолитическое галогенирование одинаково хорошо идет в *газовой* и в *жидкой* фазе. Твердые вещества галогенируют в среде растворителя, при этом необходимо учитывать полярность и поляризуемость растворителя.

Жидкофазный процесс, как правило, проводят при температуре кипения реакционной массы (высококипящие углеводороды примерно при 180–200°C), избыточное *тепло* отводится с парами кипящей жидкости, которая конденсируется в обратном холодильнике и стекает в реактор. *Перемешивание* реакционной массы происходит за счет кипения и барботирования хлора.

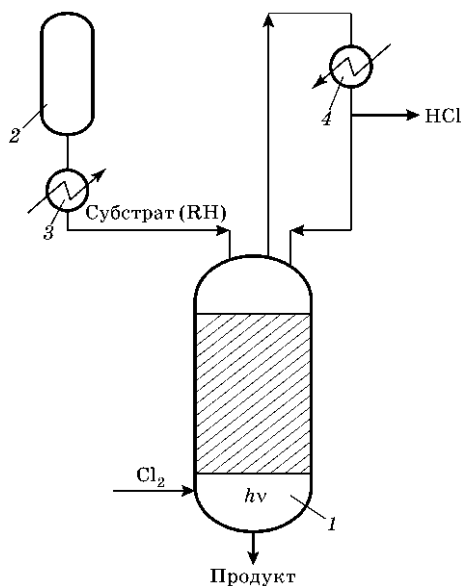


Рис. 6

Аппаратурная схема непрерывного хлорирования алканов:

1 — колонна из оцинкованной стали; 2 — напорный бак; 3 и 4 — теплообменники.

Для инициирования реакций галогенирования применяют световое излучение с большой энергией. Лучше всего использовать погружные специальные лампы с УФ-излучением.

Радикальное галогенирование необходимо оберегать от *ингибирующего действия* примесей (например, кислорода, даже ничтожное количество которого резко снижает квантовый выход), а также катализаторов гетеролитического галогенирования, например железа.

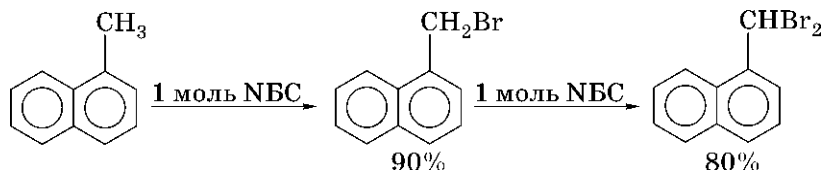
Аппаратура должна быть изготовлена из оцинкованной стали, эмалированного чугуна, кислотостойких неметаллических материалов или стекла.

Хлоратором (1, рис. 6) может служить колонна из оцинкованной стали или керамики, заполненная керамической или стеклянной насадкой. Хлорируемое сырье из напорного бака 2 через обогреваемый дозирующий бачок 3 подается в верхнюю часть колонны. Хлор вводится противотоком снизу. Подачу галогена регулируют таким

образом, чтобы он практически отсутствовал в отходящих газах. Хлорированная масса удаляется через гидрозатвор из нижней части колонны, а хлористый водород и пары субстрата поступают из верхней части колонны в обратный холодильник 4. Здесь пары жидкости конденсируются, а конденсат стекает в колонну.

При использовании *сульфурилхлорида* смесь кипятят с обратным холодильником до прекращения выделения газов. Инициатор (перекись бензоила или азодиизобутиронитрил) добавляют двумя порциями.

Широко применяемый *N-бромсукцинимид* может замещать один или два атома водорода в метильной группе метиларенов:

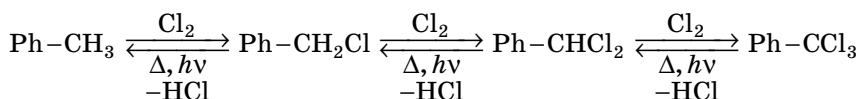


ПРИМЕРЫ ГОМОЛИТИЧЕСКОГО ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ВИТАМИНОВ

1. *Хлорирование толуола в паровой фазе* (Н.Д. Зелинский). В специальный освещаемый сосуд (2, рис. 7), установленный на дефлегматоре, поступает газообразный хлор, а также из аппарата 1 через дефлегматор — пары толуола. Образующийся бензилхлорид, имеющий более высокую температуру кипения, чем толуол, конденсируется, стекает в аппарат и выводится из сферы реакции. Пары толуола,

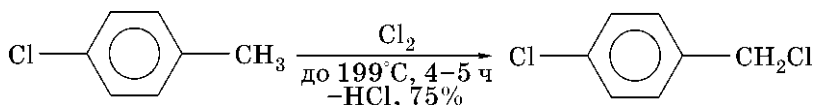
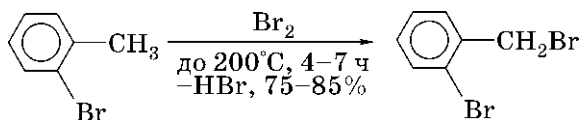
не вступившие в реакцию, конденсируются в теплообменнике 3 и возвращаются в аппарат.

Химизм процесса можно представить следующей схемой:

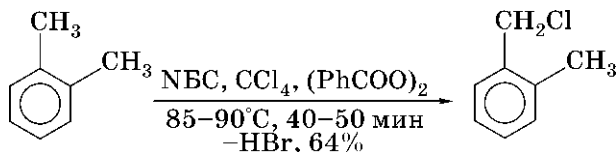


Получаемые гомолитическим хлорированием толуола бензилхлорид, бензилиденхлорид и бензилидинхлорид широко используются в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных соединений. Кроме того, из бензилхлорида получают бензиловый спирт и цианистый бензил, из бензилиденхлорида — бензойный альдегид,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

2. Бромирование *о*-бромтолуола (получение препарата *орнида*), а также хлорирование *п*- и *о*-хлортолуола (синтезы препаратов *хлоридина* и *оказила*) осуществляют в жидкой фазе при кипении реакционной массы в течение 4–7 ч при освещении кварцевой лампой или в присутствии перекиси бензоила. Температура в конце реакции около 200°C. Выход продукта 75–85%:



3. *о*-Ксилол бромруют с использованием *N*-бромсукцинимид (синтез препарата *новэмбитола*) при температуре около 90°C:



4. Фторирование молекулярным фтором практически не используется вследствие слишком большой экзотермичности реакции. Тем не менее, существующие методы фторирования предельных углеводородов основаны на гомолитических реакциях.

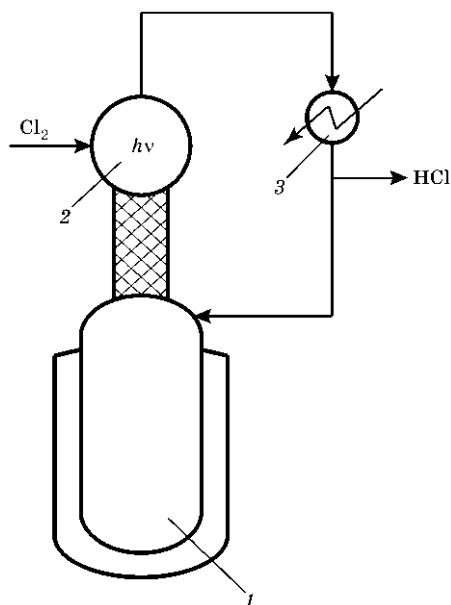
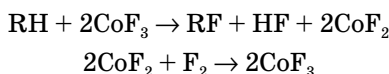


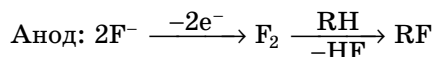
Рис. 7
Аппаратурная схема хлорирования толуола в паровой фазе:

1 — аппарат; 2 — сосуд хлорирования;
3 — теплообменник.

Синтез органических фторидов с помощью *фторида кобальта (III)* является распространенным методом. Углеводород фторируют, пропуская через нагретую до 200–250°C трубку, заполненную CoF_3 . При этом, как правило, образуются продукты исчерпывающего фторирования. После завершения процесса, CoF_3 регенерируют реакцией CoF_2 с фтором:



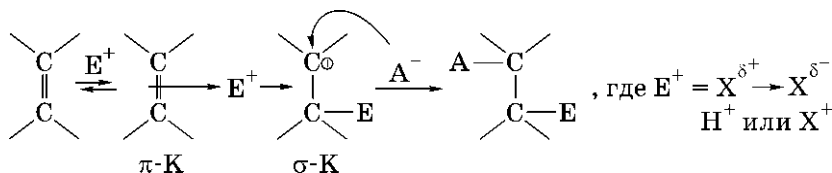
Электрохимический метод заключается в электролизе фторида калия в присутствии углеводорода. Фторирование идет на аноде. В этом случае также образуются *полифторпроизводные*:



3. СИНТЕЗ ГАЛОГЕНИДОВ ИЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

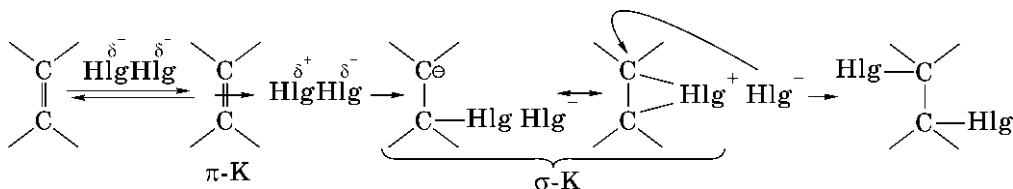
Алкены, алкины и алкадиены взаимодействуют с галогенами, галогеноводородами и гипогалогенными кислотами как по механизму присоединения, так и замещения.

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



В случае сопряженных двойных связей присоединение может идти по *1,2- и 1,4-механизму*.

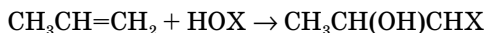
При взаимодействии непредельных соединений с галогенами электрофилом (E^+) является поляризованная молекула галогена. Ее *реакционная способность* увеличивается в ряду: $\text{F}_2 < \text{Cl}_2 < \text{Br}_2 < \text{I}_2$, в соответствии с увеличением устойчивости циклических структур σ -комплекса, которые способен образовывать галоген:



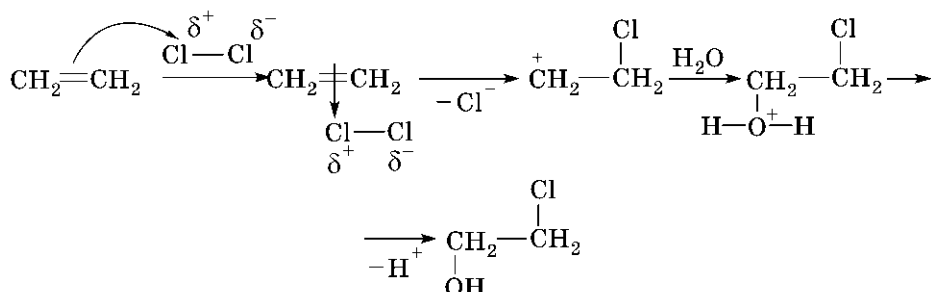
При *гидрогалогенировании* алкенов роль электрофила выполняет протон, поэтому *реакционная способность* галогеноводородов растет с увеличением активности кислот в ряду: $\text{HF} < \text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$:



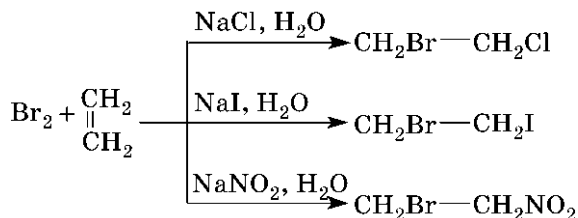
В реакциях присоединения *гипогалогенных кислот* с π -связью взаимодействуют катион галогена или его полярная молекула (*электрофилы*), в результате чего образуются галогенгидрины:



Промышленный способ получения этиленхлоргидрина состоит в контролируемом пропускании хлора и этилена в воду:

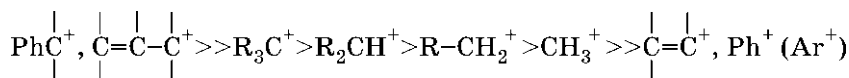


Эта реакция является одним из доказательств предложенного механизма A_E . Аналогично можно изменить вторую стадию при проведении бромирования этилена в полярной среде в избытке активных анионов:



Реакционная способность субстрата и направление реакции зависят от стабильности образующегося катиона (σ -комплекса), а также от сольватации и от способности атома галогена образовывать циклический σ -комплекс.

Стабильность катионов уменьшается в ряду:



Поэтому скорость реакции нижеприведенных соединений с галогеном в одинаковых условиях увеличивается в ряду:

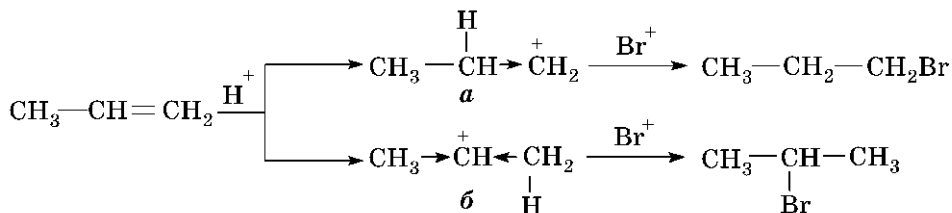
а) этилен (1) < пропилен (2) < изобутилен (5,5) < тетраметилэтилен (14)

Индукционный эффект радикала повышает стабильность катиона, поэтому пропилен в 2 раза, изобутилен — в 5,5, а тетраметилэтилен — в 14 раз активнее этилена.

б) ацетилены \ll алкены \ll сопряженные диены

В данном случае из сопряженных диенов образуются аллильные катионы, которые значительно устойчивее, чем предельные и винильные карбокатионы.

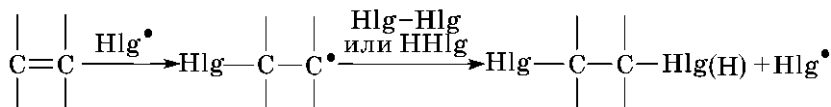
Направление реакции гидрогалогенирования обычно соответствует *правилу Марковникова*. Протон атакует наиболее гидрогенизированный атом углерода при двойной связи, так как при этом образуется более устойчивый катион:



В реакции с пропиленом в катионе «б» за счет +I-эффекта двух метильных групп электронное облако распределяется более равномерно, чем в случае катиона «а».

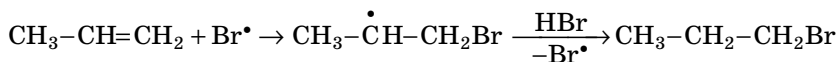
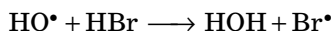
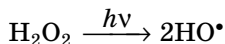
Алкены взаимодействуют с галогенами и галогеноводородами, как правило, при пропускании реагента через субстрат или его раствор при низких температурах.

Гомолитическое присоединение (A_R) галогенов и галогеноводорода при соответствующем иницировании (свет, нагрев, пероксиды) протекает по радикальному цепному механизму:



Реакционная активность субстрата и направление реакции зависят от стабильности образующихся алкильных радикалов.

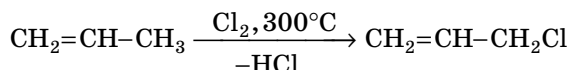
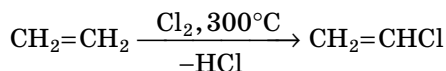
Бромистый водород присоединяется к алкенам в присутствии пероксидов *против правила Марковникова* (селективность присоединения других HHlg очень мала):



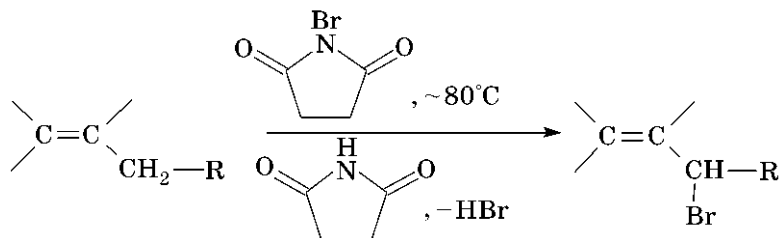
Атом брома в этом случае предпочтительнее атакует положение 1, так как при этом образуется более стабильный (вторичный) радикал.

Гомолитическое галогенирование алкенов — радикальное замещение атома водорода галогеном — идет по тому же механизму, что и в алканах (S_R). Реакционная способность субстрата и направление реакции определяются устойчивостью радикалов. Чтобы галоген не взаимодействовал с двойной связью, реакцию проводят при температурах выше 300°C , либо при малых концентрациях галогена.

Этилен с хлором в этих условиях образует винилхлорид, а гомологи этилена — аллилгалогениды:

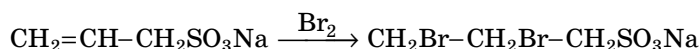


Для повышения селективности реакции в синтезах аллилбромидов вместо брома лучше использовать N-бромсукцинимид. Реакция идет при более низкой температуре ($\sim 80^\circ\text{C}$), обычно в неполярном растворителе. В полярных средах протекают побочные реакции:



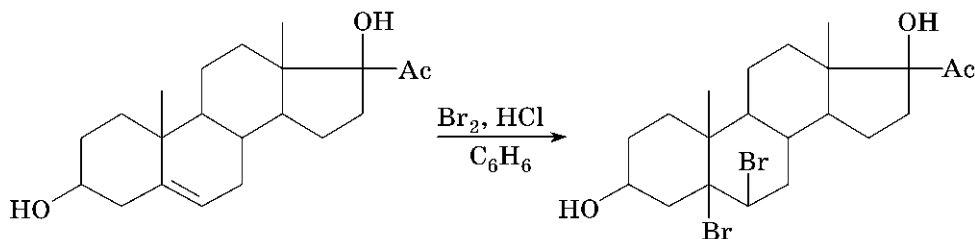
Примеры применения реакций в синтезе лекарственных субстанций.

1. При получении *унитиола* бром присоединяют по двойной связи 2-пропен-сульфоната натрия в воде:



Использование *электрохимического метода*, в котором бром реагирует с алкеном в момент выделения на аноде при электролизе его солей, позволяет сократить расход, решить проблему хранения и загрузки брома и повысить выход целевого продукта до 94%.

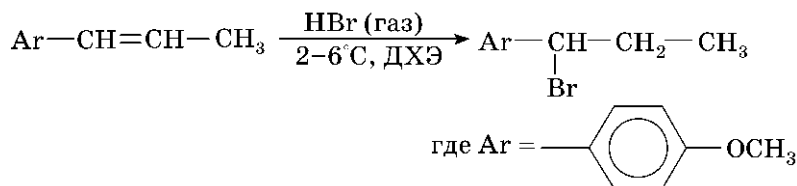
2. В синтезе *преднизолона* бром взаимодействует с двойной связью стероидов в бензоле в присутствии спиртового раствора HCl:



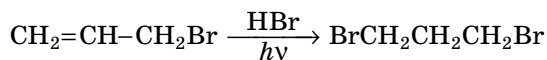
3. Препарат *кальцийиодин* получают присоединением HI к непредельным высшим кислотам, полученным из горчичного масла, в среде уксусной кислоты:



4. Полупродукт *n*-метокси-(1-бром-пропил)бензол образуется при взаимодействии бромоводорода с двойной связью соответствующего алкена в дихлорэтане при температуре $\sim 5^\circ\text{C}$:

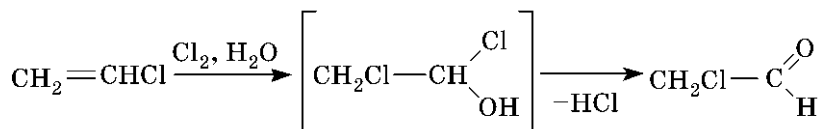


5. При синтезе средства для ингаляционного наркоза *циклопропана* осуществляется *гомолитическое присоединение бромоводорода* к аллилбромиду или аллилхлориду:

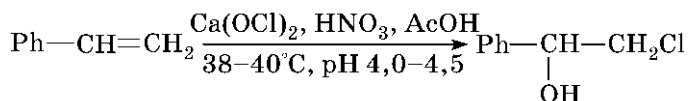


Активация осуществляется перекисью бензоила и УФ-освещением.

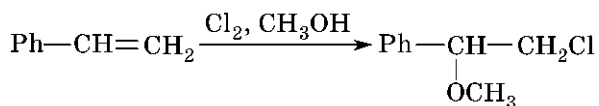
6. Хлорацетальдегид в производстве *норсульфазола* получают *гипохлорированием винилхлорида* в водной среде:



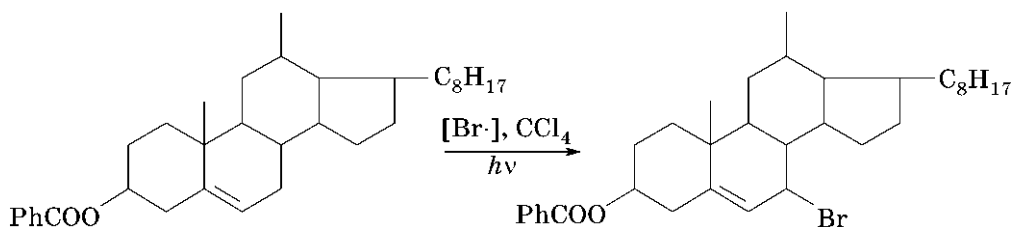
7. В производстве *левомицетина* *гипохлорирование стирола* проводят непрерывным методом — это один из немногочисленных примеров применения непрерывного метода в синтезе органического соединения в химико-фармацевтической промышленности:



8. В синтезе *левомицетина* другим методом вместо гипохлорирования *стирола* *метоксихлорируют* хлором в среде метанола:

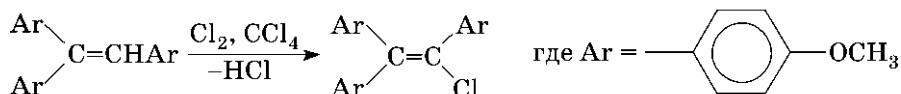


9. В производстве *витамина D₃* *холестерин-бензоат* бромруют *N-бромсукцинимидом* при освещении кварцевой лампой и нагревании:



Вместо *N-бромсукцинимид* можно использовать *гидантоин* (гликолилмочевину) и *5,5-диметилгидантоин* в виде дибромзамещенных.

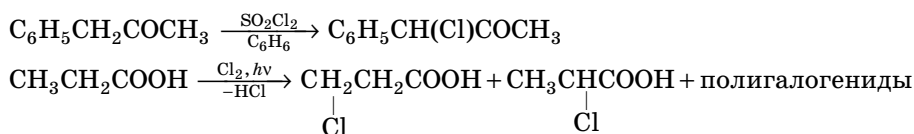
10. При получении *хлортианизена* *1,1,2-три-п-анизилэтилен* хлорируют раствором хлора в четыреххлористом углеводе. При этом образуется галогенид бензильного типа, и реакция идет достаточно легко:



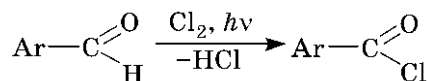
4. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

РАДИКАЛЬНОЕ ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Радикальное галогенирование альдегидов, кетонов и карбоновых кислот практически всегда дает *смесь* продуктов. Для повышения *селективности* реакции используются специфические переносчики галогенов (сульфурилхлорид, N-бромсукцинимид и др.):

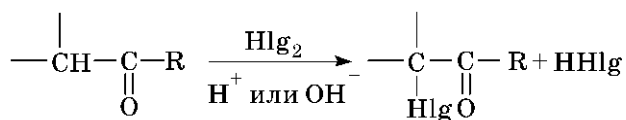


В ароматических альдегидах иногда замещается атом водорода альдегидной группы:

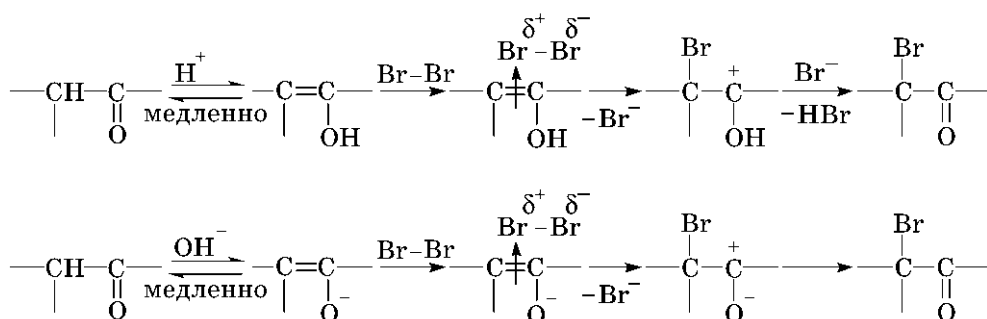


ГЕТЕРОЛИТИЧЕСКОЕ ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Гетеролитическое галогенирование альдегидов и кетонов (кроме фторирования) в присутствии кислот и оснований идет в α-положение по отношению к карбонильной группе:



Механизм кислотного и основного катализа (S_E в алифатическом ряду):

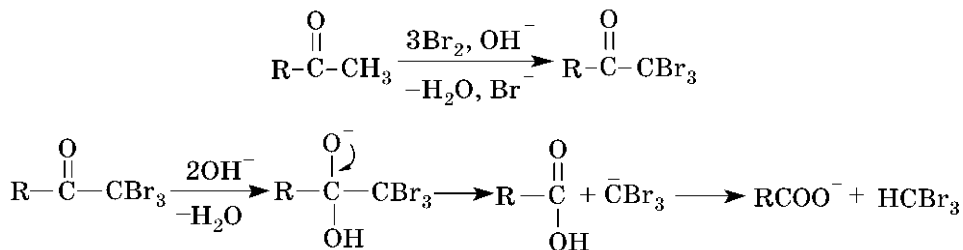


Подтверждением изложенного механизма являются следующие факты: а) реакция имеет первый порядок по субстрату и нулевой порядок по галогену (т.е. енолизация субстрата лимитирует скорость процесса); б) в одинаковых условиях

скорости реакций хлорирования, бромирования и иодирования равны; в) скорость реакции зависит от кислотности среды.

В условиях *кислотного катализа* реакцию можно остановить после замещения одного атома водорода на галоген. В присутствии *оснований* скорость реакции значительно выше, чем при кислотном катализе, и все атомы водорода при α -углеродном атоме замещаются на галоген. Если с карбонильной группой связан метильный радикал, имеет место *галоформная реакция*.

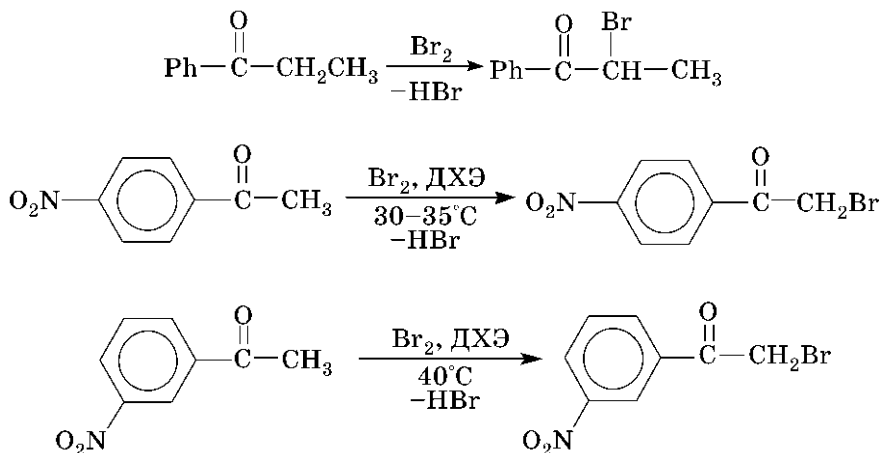
Галоформная реакция — это реакция галогенирования метилкарбонильных соединений в щелочной среде, при которой все атомы водорода в метильной группе замещаются галогеном с последующим разрывом связи C—C и образованием галоформа. В качестве примера приведена схема образования бромформа:

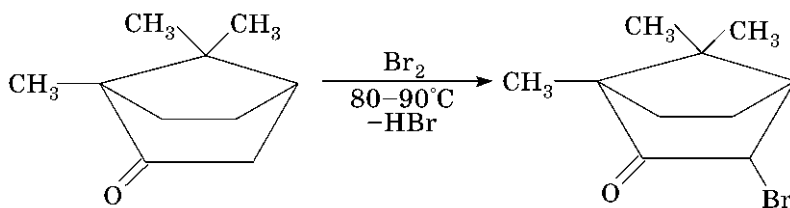


Причиной полигалогенирования является повышение способности субстрата к енолизации при замене α -водородного атома на галоген, а следовательно, и к реакциям присоединения галогена.

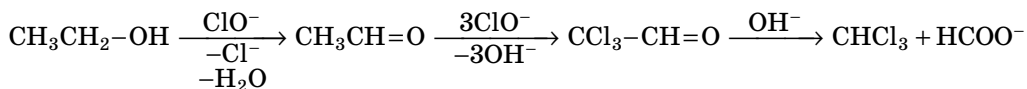
ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1. Гетеролитическое галогенирование кетонов довольно часто встречается в химико-фармацевтической промышленности. Например, в синтезах *эфедрина*, *адреналина*, *левомицетина*, *мезатона* и других лекарственных субстанций *бromируют* пропиофенон, *3,4-дигидроксиацетофенон*, *n*- и *m*-*нитроацетофенон*, *камфору* и другие аналогичные вещества примерно в одинаковых условиях при температуре 30–80°C:

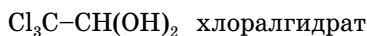




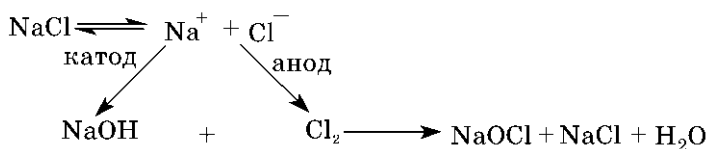
2. *Хлороформ* получают из ацетона или этанола и хлорной извести. При этом спирт сначала окисляется до ацетальдегида, превращается в хлораль, а затем расщепляется гидроксидом кальция до хлороформа и формиата кальция:



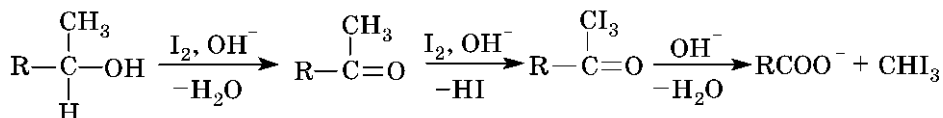
Образующийся в качестве промежуточного продукта *хлораль* является ценным реагентом в органическом синтезе, а его гидрат (*хлоралгидрат*) — лекарственным препаратом снотворного действия:



Электрохимический метод получения хлороформа является наиболее современным. Спирт или ацетон смешивают с раствором хлорида калия или натрия и подвергают электролизу. Образовавшийся гипохлорит натрия окисляет и галогенирует субстрат:



3. *Иодоформная проба* — пример использования галоформной реакции в аналитических целях для обнаружения группировок CH_3CO и CH_3CHOH в молекулах органических соединений. Реагентом служит раствор иода в щелочи, который одновременно окисляет первичные и вторичные спирты и иодирует карбонильные соединения. Образовавшийся иодоформ имеет специфический запах:

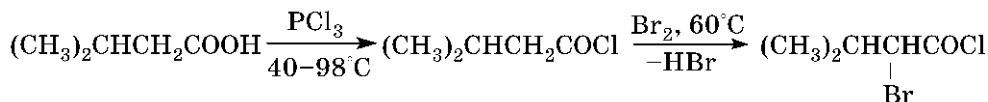


ГЕТЕРОЛИТИЧЕСКОЕ ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

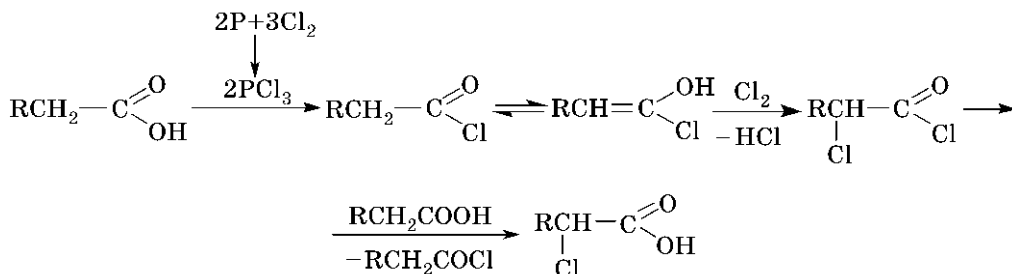
В условиях ионной реакции в карбоновых кислотах (как и в карбонильных соединениях) на атом галогена замещаются *α-водородные атомы* (один или два). *Иодирование* возможно только в присутствии хлорсульфоновой кислоты. С фтором эта реакция не идет.

Если кислота образует высокую концентрацию енольной формы (например, малоновая), то гетеролитическое галогенирование ее можно вести в тех же условиях, что и в случае альдегидов и кетонов. Однако чаще всего кислоты превращают в ацилгалогениды, более склонные к енолизации.

Например, изовалериановую кислоту бромруют жидким бромом после получения соответствующего хлорангидрида (производство бромизовала):

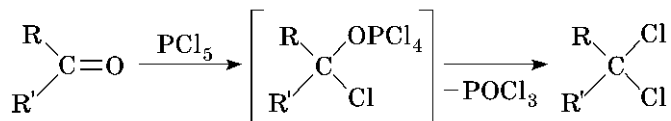


В ряде случаев карбоновые кислоты галогенируют в присутствии катализаторов: фосфора и его галогенидов. Хлор и бром в присутствии красного фосфора образуют галогениды фосфора (III), которые превращают кислоту в галогенангидрид. Ацилгалогенид образует енол и присоединяет галоген по механизму электрофильного присоединения:

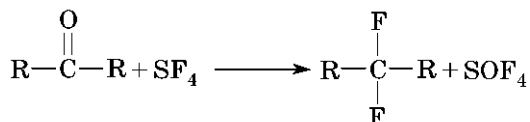


СИНТЕЗ ГЕМИНАЛЬНЫХ ПОЛИГАЛОГЕНАЛКАНОВ ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

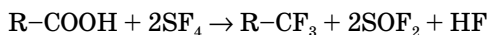
При взаимодействии альдегидов и кетонов с хлоридом фосфора (V) образуются геминальные дихлоралканы:



Для получения фторидов из кетонов и кислот используется фторид серы (IV):



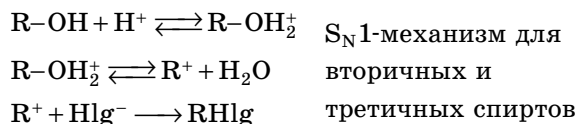
или



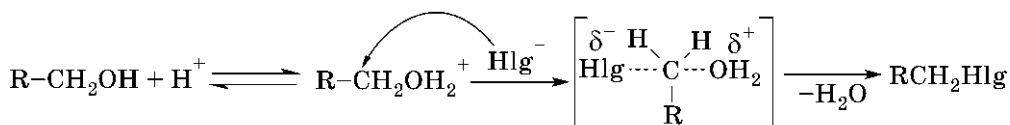
5. ЗАМЕНА ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП В СПИРТАХ, ФЕНОЛАХ И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТАХ НА ГАЛОГЕН

Замена OH-группы на галоген — распространенный и удобный метод получения галогенидов, который может быть осуществлен несколькими способами.

Реакция спиртов с галогеноводородами пригодна для получения хлор-, бром- и иодалканов и может протекать по S_N1 - и S_N2 -механизмам:



или



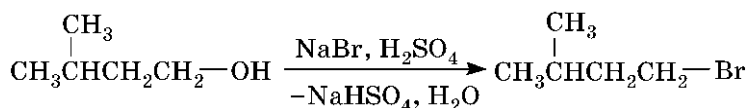
Однако в связи с сильно полярной средой и слабой нуклеофильностью реагентов, спирты чаще всего реагируют по S_N1 -механизму. При этом *реакционная способность* галогеноводородов возрастает в ряду $HCl < HBr < HI$, а спиртов — в ряду *первичный < вторичный < третичный*.

Для получения *алкилиодидов* обычно соответствующий спирт добавляют к избытку концентрированного раствора HI и медленно отгоняют продукт, чтобы он не восстановился избытком иодоводорода.

Алкилбромиды получают, смешивая *вторичные и третичные* спирты на холоде с 48%-ной бромоводородной кислотой, с последующим нагреванием смеси до кипения. В случае менее активных *первичных спиртов* реакцию ведут в присутствии серной кислоты.

Замена гидроксила на бром может быть осуществлена нагреванием спирта с безводным бромоводородом.

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



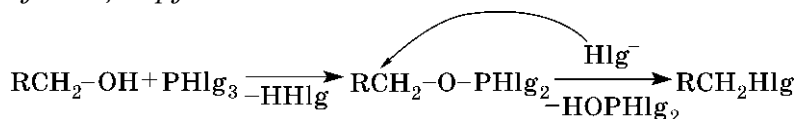
Недостатком такого способа является большой расход серной кислоты.

Хлориды получают, используя хлороводород, который в отличие от иодистого и бромистого водорода с вторичными и особенно первичными спиртами реагирует очень медленно. На этом, в частности, основана так называемая *проба Лукаса*, позволяющая различить третичные, вторичные и первичные спирты. Для этого исследуемый спирт встряхивают в пробирке с раствором $ZnCl_2$ в концентрированной HCl . Третичный спирт сразу дает помутнение пробы (выделяется нерастворимый алкилгалогенид), с вторичным — раствор мутнеет через 5 минут, а первичные спирты в этих условиях не реагируют.

Для ускорения процесса синтеза хлоридов повышают концентрацию хлористого водорода насыщением спирта газообразным HCl или даже проводят реакцию под давлением при повышенной температуре. Катализаторами могут служить серная кислота и хлорид цинка. Безводный хлорид цинка повышает реакционную способность как спирта, так и HCl.

В связи с тем, что замена спиртового гидроксила на галоген с помощью галогеноводородов идет по механизму S_N1, процесс в ряде случаев сопровождается перегруппировкой углеродного скелета, что является недостатком метода. В этих случаях лучше использовать галогениды фосфора.

Реакции гидроксильных групп с галогенидами фосфора (PCl₅, PHlg₃, POCl₃) в зависимости от строения субстрата идут как по S_N2- и S_N1-механизму (со спиртами), так и по механизму S_NAr (с активированными фенолами) и S_NAE (с карбоновыми кислотами). Во всех случаях гидроксил предварительно ацилируется с образованием хорошо уходящей группы:

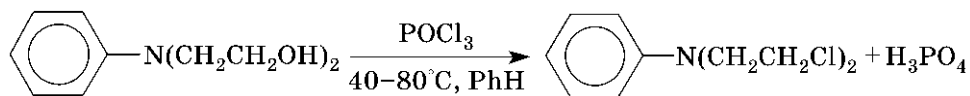


В основном галогениды фосфора используются для синтеза алкил- и арилгалогенидов. В качестве катализаторов можно использовать вещества основного характера или кислоты. Например, пиридиновый азот ускоряет как реакцию ацилирования OH-группы, так и замену эфирной группы на галоген. Присутствие связывающих кислоту веществ иногда значительно снижает количество побочных продуктов (олефинов, продуктов перегруппировок).

Для получения ацилгалогенидов метод применяется реже и тогда, когда продукт реакции можно экстрагировать органическим растворителем или выделить перегонкой из реакционной массы. Хлорангидриды кислот очень чувствительны к гидролизу, поэтому образующиеся одновременно с ними неорганические соединения нельзя извлекать водой. Чтобы ускорить стадию образования хорошо уходящей группы, в синтезе ацилгалогенидов в качестве субстрата могут быть использованы соли карбоновых кислот.

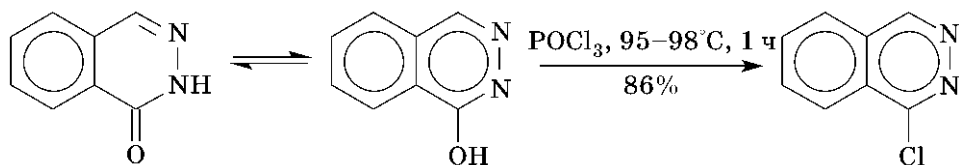
В промышленном синтезе лекарственных субстанций наиболее широко применяется **хлорокись фосфора (POCl₃)**, которая используется для получения алкил-, арил- и ацилгалогенидов.

В синтезе сарколизина для замещения спиртовых гидроксильных групп подогретый бензольный раствор N,N-ди-(β-гидроксиэтил)анилина сливают к хлорокиси фосфора при температуре не выше 40°C. Затем реакционную массу нагревают до кипения и выдерживают в течение 1 ч:

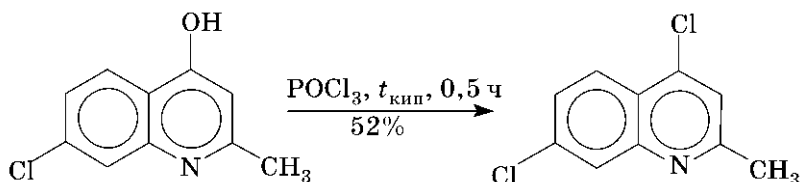
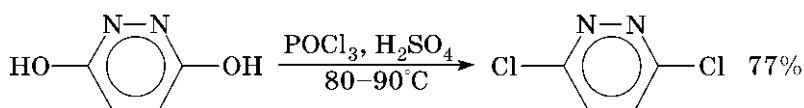
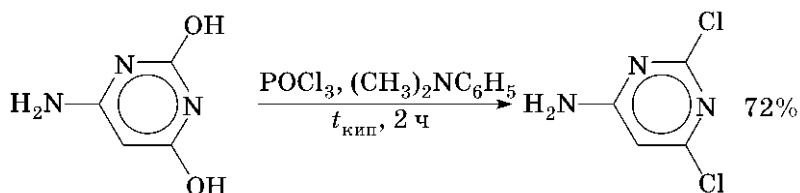


Чаще всего с помощью хлорокиси фосфора замещают активированные гидроксильные группы в ароматических соединениях, например:

- В производстве **апрессина** смесь фталазола и хлорокиси фосфора нагревают до 95–98°C и выдерживают при этой температуре в течение часа, выход галогенида 86%:

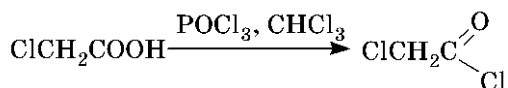


- Аналогичным образом осуществляется замена OH-групп в *пиримидине*, *пиридазине* и *хинолине* при получении *сульфадиметоксина*, *сульфапиридазина*, *трихомонацида* и других препаратов, в молекулах которых имеются шестичленные гетероциклы с одним и двумя атомами азота:

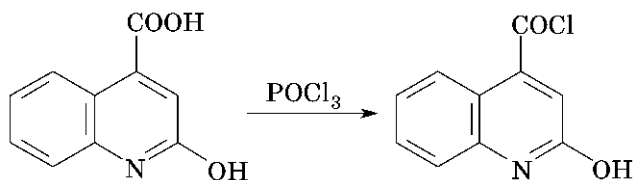


В синтезе *трихомонацида* к избытку хлорокиси фосфора медленно добавляют 4-гидрокси-2-метил-7-хлорхинолин при температуре 10–25°C. Затем реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают 30 мин и выливают в смесь воды и льда. Выход очищенного продукта 52%.

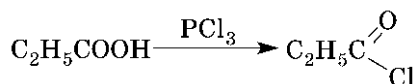
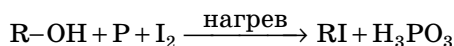
Синтез ацилгалогенидов с применением хлорокиси фосфора используется в производстве *изадрина*. *Хлорацетилхлорид* получают в среде хлороформа при температуре кипения:



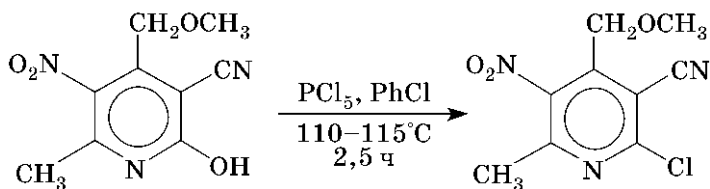
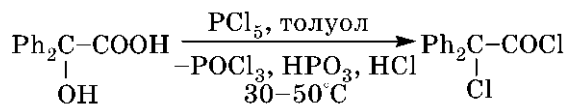
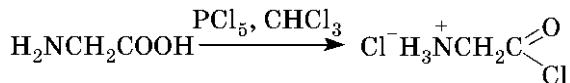
При получении хлорангидридов можно подобрать такие условия, при которых имеющийся в молекуле кислоты фенольный гидроксил не замещается (производство *совкаина*):



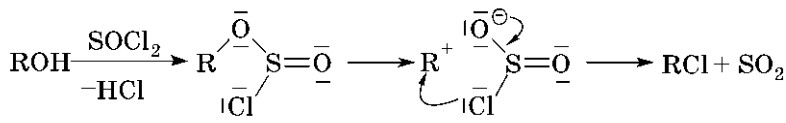
Галогениды фосфора (III) применяются значительно реже, чем хлорокись фосфора, и только в синтезах алкил- и ацилгалогенидов. *Бромид* и *иодид фосфора (III)* можно получить при взаимодействии красного фосфора с соответствующими галогенами непосредственно в реакционной массе. Этот метод особенно удобен при синтезе алкилиодидов, что позволяет предотвратить восстановление галогенида иодистым водородом:



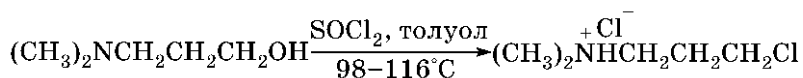
Хлорид фосфора (V) — самый дорогой из хлоридов фосфора, для замены гидроксила на галоген применяется крайне редко, когда другие реагенты не дают желаемых результатов. В качестве примера можно привести случаи использования PCl_5 в производствах препаратов *феназема* и *нитразема*, *метамизила* и *витамина B₆*:



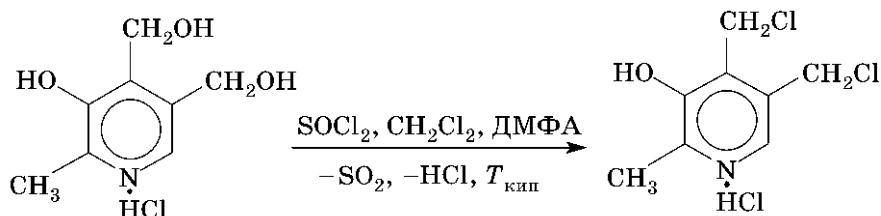
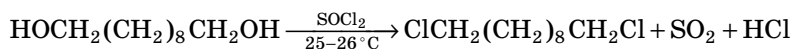
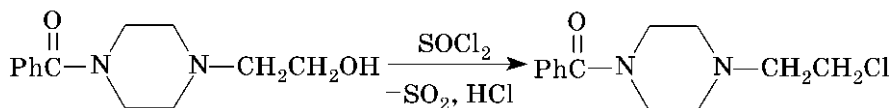
Реакция гидроксилсодержащих соединений с тионилхлоридом является самым распространенным в химико-фармацевтической промышленности методом получения хлоридов. При синтезе *алкилхлоридов* она может идти как по S_N2 -, так и по S_Ni -механизму. Во втором случае после ацилирования спирта образуется внутренняя ионная пара, которая реагирует с образованием продукта с сохранением конфигурации асимметрического атома углерода:



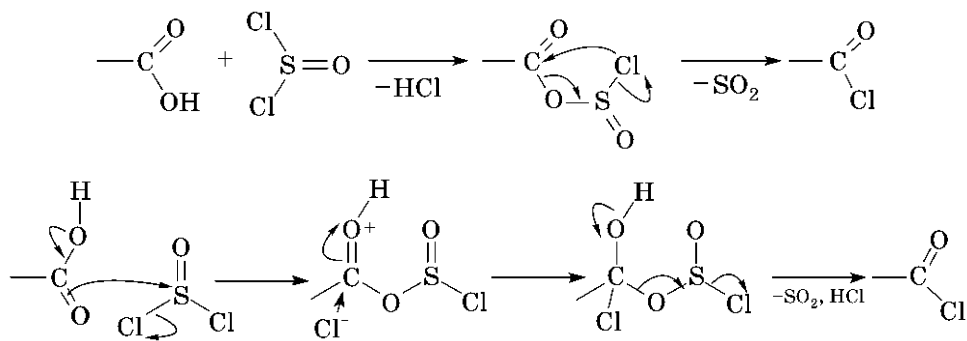
- Метод используется в синтезе *аминазина* и *пропазина*. Тионилхлорид берут с избытком 5–10%, реакцию ведут в смеси толуола и хлорбензола (3:1) при температуре кипения:



- В аналогичных условиях получают полупродукты в производстве *проспидина*, *декамина*, *проспидола* и ряда других препаратов:



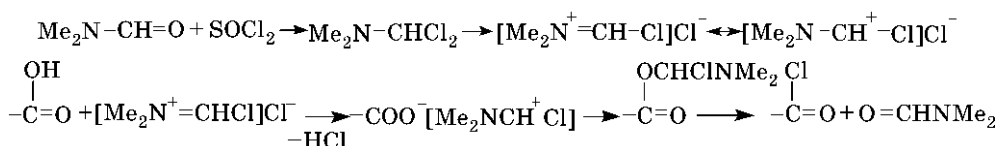
Тионилхлорид широко применяется и в синтезе *ацилгалогенидов*. Схему и механизм реакции можно представить следующим образом:



Реакцию проводят *без растворителя* или в среде дихлорэтана, хлороформа и т. д. Газообразные HCl и SO₂ удаляются по мере образования, и выделение хлорангидрида сводится к отгонке избытка хлористого тионила и растворителя, так как чаще всего хлорангидриды кислот используются без дополнительной очистки путем перегонки.

В качестве *катализаторов* используются *иод*, *пиридин*, *хлорид цинка*, *диметилформамид*. Диметилформамид является наиболее активным катализатором.

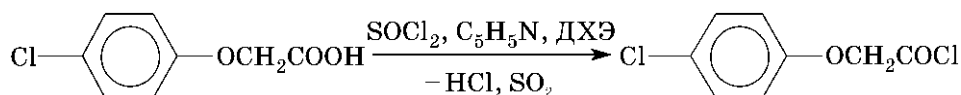
При его взаимодействии с тионилхлоридом образуется эффективный реагент — диметилформамидный хлорид:



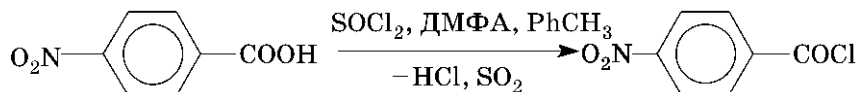
Это вещество можно выделить ($t_{\text{пл}} 138-142^\circ\text{C}$), однако чаще его получают непосредственно в реакционной массе, добавляя к хлористому тионилу около 10% диметилформамида.

Примеры использования хлористого тионила в синтезе ацилхлоридов.

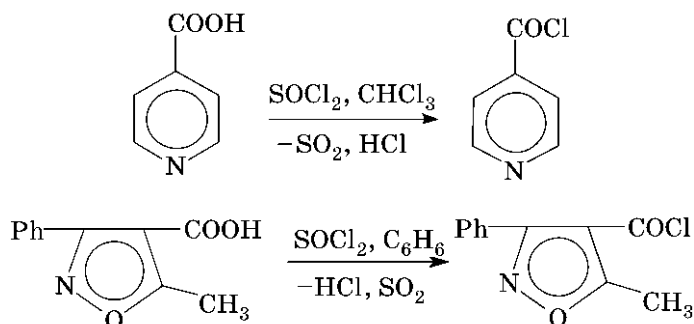
1. В производстве *ацефена хлорангидрид* *n*-хлорфеноксиуксусной кислоты получают постепенным добавлением тионилхлорида к кипящему раствору кислоты в дихлорэтано. В качестве катализатора используется *пиридин*. Реакционную массу кипятят 4 ч, и продукт перегоняют в вакууме:



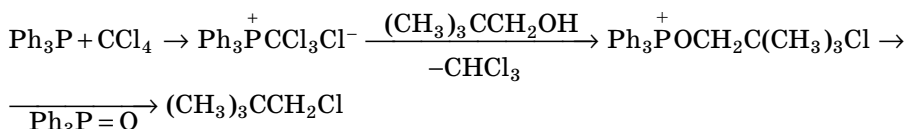
2. Синтез *n*-нитробензоилхлорида (производство *новокаина*) осуществляют тионилхлоридом в присутствии ДМФА:



3. В некоторых реакциях катализатором служит сам *субстрат*, имеющий в составе молекулы пиридиновый азот или аминогруппу (производство *изониазида*, *оксациллина* и др.):

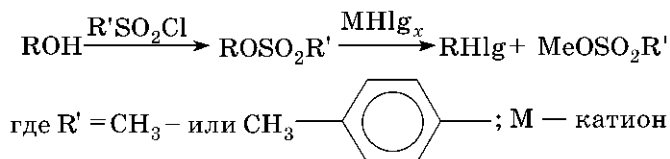


Реакция спиртов с комплексом трифенилфосфина и тетрахлорида углерода относится к наиболее мягким методам замены гидроксила в спиртах:



Преимуществом этого метода является отсутствие изомеризации разветвленных первичных и вторичных радикалов, которая связана с возможностью образования более стабильных изомерных ионов карбония. Так, в приведенном примере, перегруппировки неопентильной группы не происходит.

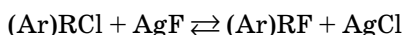
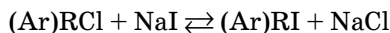
Получение галогеналкилов из эфиров сульфокислот также позволяет избежать изомеризации углеродной цепи молекулы, при этом происходит обращение конфигурации асимметрического атома углерода:



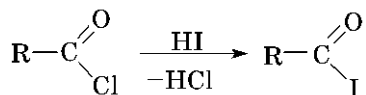
Метод оказался удобным в синтезах с изменением конфигурации асимметрического атома углерода в ряду стероидов и сахаров. На первой стадии спирт ацилируют метан- или *n*-толуолсульфохлоридом. Затем продукт ацилирования нагревают с солями галогеноводородных кислот (хлоридами, бромидами, иодидами и фторидами лития, натрия, калия, кальция) в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, этаноле, эфире, ацетоне, ацетонилацетоне. Выходы продуктов по этому методу составляют 60–90%.

6. ЗАМЕЩЕНИЕ ОДНИХ АТОМОВ ГАЛОГЕНА НА ДРУГИЕ

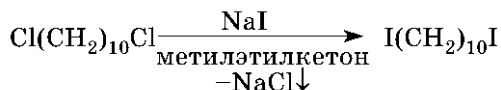
Среди органических галогенидов наиболее доступными являются хлориды и бромиды. Фториды и иодиды в основном получают, используя реакцию замещения одних атомов галогена на другие:

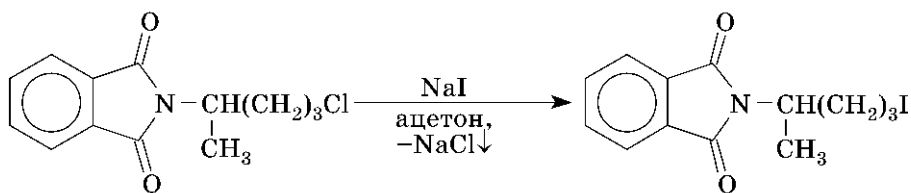


Обмен галогенов возможен как для алифатических, так и для ароматических соединений. Ацилбромиды и ацилиодиды можно получать описанными ранее методами, однако чаще используют реакцию ацилхлорида с соответствующим галогеноводородом:



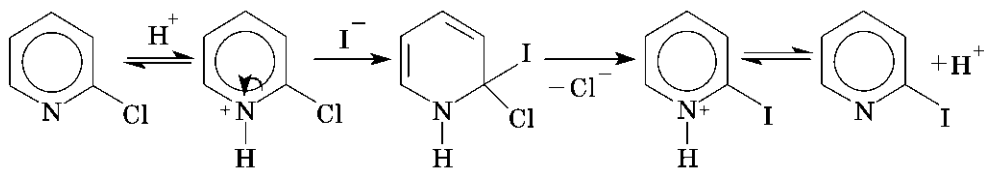
Обмен хлора или брома в алифатических соединениях на иод с использованием иодида натрия (реакция Финкельштейна) встречается чаще всего. Она идет наиболее полно в том растворителе, в котором NaI растворим, а соль, получающаяся в результате обмена (NaCl, NaBr), нерастворима. Например, в синтезе декамина и хиноцида:



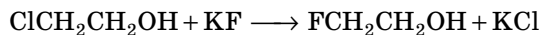
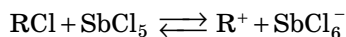


Реакция обычно протекает *бимолекулярно* (S_N2). При этом преимущественно замещается менее нуклеофильный галоген (Cl^-) на галоген с большей нуклеофильностью (I^- , Br^-). *Реакционная способность* алкилгалогенидов уменьшается от первичных к вторичным и третичным.

Обмен галогенов в ароматических углеводородах протекает легко только в присутствии *активирующих заместителей* (S_NAr). Реакцию проводят, как правило, в присутствии галогенидов натрия в диметилформамиде. Замену галогена в 2- или 4-галогенпиридине или хинолине лучше осуществлять соответствующей концентрированной галогеноводородной кислотой или солями натрия со *следами кислоты*, которая необходима для активации процесса:



Замена галогена на фтор (синтез фторпроизводных) осуществляется, как правило, в диполярных апротонных растворителях. Для этой цели можно использовать *любой алкилгалогенид* в присутствии *кислот Льюиса* (S_N1 -механизм), но лучше — более реакционноспособные иодиды:



Для получения фторидов *применяют* главным образом фториды калия, цинка, *сурьмы* (V) и *сурьмы* (III), фтористый водород и др. Присутствие небольшого количества соли пентавалентной сурьмы, приводящее к образованию так называемого реагента Шварца, часто увеличивает скорость реакции и улучшает выход.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Используя механизмы реакций основных методов получения органических галогенидов (галогенированием аренов, алканов и в боковую цепь аренов, из непредельных соединений, заменой гидроксильных групп, галогенированием карбонильных соединений и карбоновых кислот), объясните влияние строения субстрата и природы галогена на направление и скорость реакции.
2. Сравните технологические особенности хлорирования, бромирования и иодирования аренов в безводной среде в присутствии катализатора (основные техно-

- логические стадии, подготовка сырья, реакторы, обработка продуктов и отходящих газов); приведите химизм основных методов регенерации брома и иода.
3. Укажите технологические особенности гомолитического галогенирования алканов и алкиларенов (тепловой эффект, селективность; инициаторы, ингибиторы, температура, аппаратура, недостатки метода); методы устранения недостатков.
 4. Напишите уравнения реакций хлорирования и бромирования изопентилбензола на свету. Укажите недостатки гомолитического галогенирования и предложите способ их устранения.
 5. Напишите уравнения реакций иодирования метилэтилкетона в кислой и щелочной средах. Какое значение имеет этот метод галогенирования? Почему в щелочной среде преимущественно образуются гемаинальные полигалогениды?
 6. Укажите направление реакций хлорирования в присутствии катализатора и сравните реакционную способность: а) бензола, нафталина, индола, пиридина и хинолина; б) бензола, бромбензола, толуола, анилина, N,N-диметиланилина, ацетанилида и бензамида; в) бензола, хлорбензола, толуола, фенола, метоксибензола, фенилацетата и метилбензоата.
 7. Напишите уравнения реакций гидрохлорирования и сравните реакционную способность пропилена, изобутилена, этилацетиленa и 1,3-бутадиена.
 8. Напишите уравнение и объясните направление реакции винилхлорида с хлором: а) в воде; б) в метаноле.
 9. Напишите уравнение и объясните направление реакции пропиленa с бромом в водном растворе иодида натрия.
 10. Сравните и объясните с помощью механизма реакции реакционную способность первичного, вторичного и третичного бутилового спирта в реакциях с HCl, HBr и HI. Укажите катализаторы, ускоряющие процесс.

ГЛАВА 4

ПРОЦЕССЫ НИТРОЗИРОВАНИЯ. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ

Замещение атома водорода в молекуле органического соединения у атомов углерода, азота, кислорода на нитрозогруппу называется соответственно С-, N- и O-нитрозированием.

Нитрозирование первичных аминов, с образованием солей диазония ($R-N^+ \equiv NX^-$), называется *реакцией диазотирования*.

Диазотирование и нитрозирование являются быстрыми, необратимыми, экзотермическими и очень «капризными» процессами.

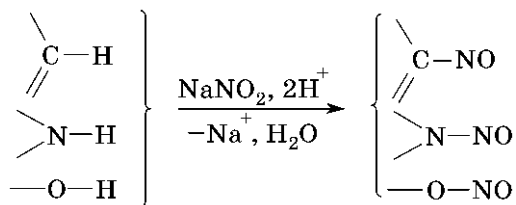
При соблюдении технологии выход целевого продукта — почти количественный. При отклонении технологических параметров от оптимальных значений выход целевого продукта резко снижается вследствие протекания большого количества побочных реакций. При этом выделение и очистка целевых диазо- или нитрозосоединений могут оказаться экономически нецелесообразными или технически невыполнимыми. Такое положение во многом справедливо и для процессов последующей переработки диазо- и нитрозосоединений.

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

Следует отметить, что *алифатические и ароматические диазосоединения* значительно отличаются как по своим свойствам, так и основным способам получения.

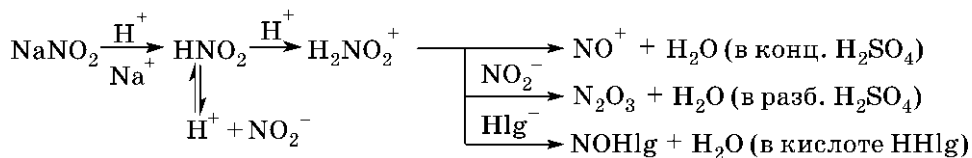
1. ХИМИЗМ ПРОЦЕССА И КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ

Реакции нитрозирования можно представить следующей химической схемой:



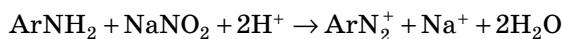
Большинство процессов нитрозирования формально можно отнести к *реакциям электрофильного замещения*, так как нитрит натрия в кислой среде образует **электрофильные частицы**.

При взаимодействии солей нитрита натрия с минеральными кислотами образуется азотистая кислота, которая частично протонируется с образованием активной электрофильной частицы *нитрозацидий-катиона* (H_2NO_2^+). Однако в водном растворе этот катион гораздо быстрее реагирует с неорганическими анионами, присутствующими в растворе, чем с амином, образуя *катион нитрозония* NO^+ , *нитрозилгалогенид* NOHlg , *азотистый ангидрид* N_2O_3 , которые и нитрозируют субстрат:

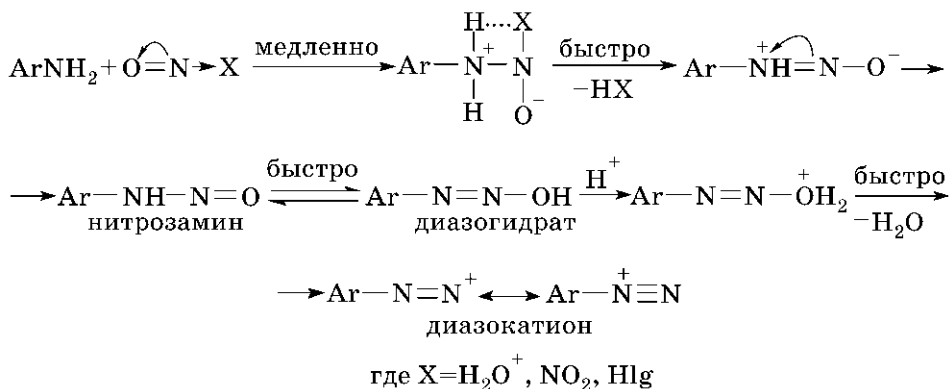


Соотношение активных частиц в реакционной массе зависит от кислотности среды и природы минеральной кислоты. При проведении реакции *в соляной кислоте* основной нитрозирующей частицей является нитрозилхлорид NOCl , а *в среде серной кислоты* — азотистый ангидрид N_2O_3 . Катион нитрозония NO^+ в заметных количествах образуется лишь *в концентрированной серной кислоте*. Активность перечисленных частиц уменьшается в ряду: катион нитрозония > нитрозилхлорид > азотистый ангидрид.

Реакция диазотирования протекает по уравнению

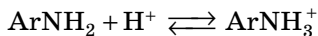


Механизм реакции можно представить следующей схемой:

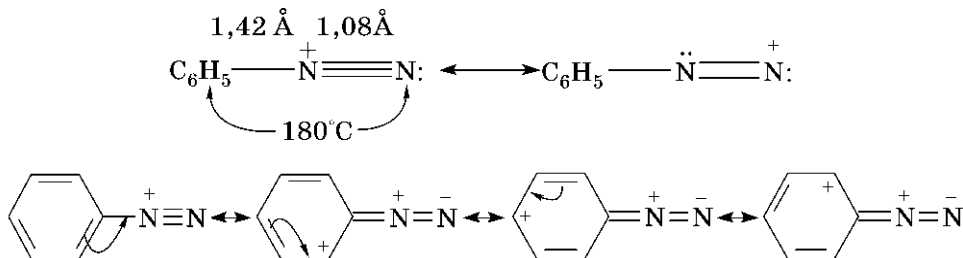


Лимитирующей стадией процесса является *нитрозирование*, поэтому *скорость реакции зависит от pK_a амина и кислотности среды*. Поскольку в кислой

среде амин находится в состоянии динамического равновесия с солью, реакция идет тем быстрее, чем в большей степени равновесие смещено в сторону свободного основания:



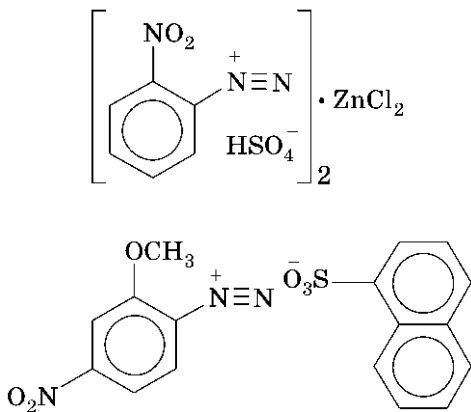
Соли арендиазония в водных растворах минеральных кислот при низкой температуре (0–10°C) относительно устойчивы и полностью диссоциированы. Это связывают с равномерностью распределения электронного облака катиона, структуру которого можно представить в виде следующих граничных структур:



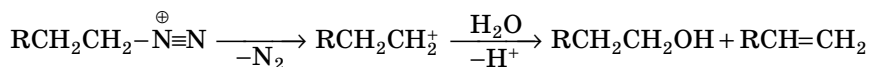
В связи с этим электронодонорные заместители в *орто*- и *пара*-положениях к диазогруппе участвуют в распределении положительного заряда и увеличивают устойчивость диазокатиона, а электроноакцепторные — уменьшают:



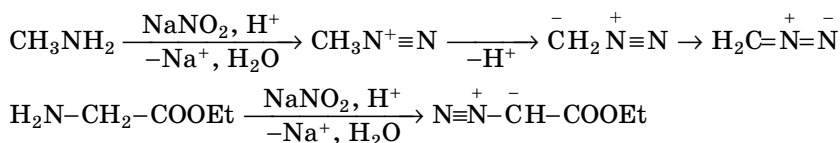
В сухом кристаллическом состоянии при нагревании или ударе соли диазония иногда разлагаются со взрывом. При необходимости они могут быть *стабилизированы* в виде двойных солей металлов или в виде солей ароматических сульфокислот:



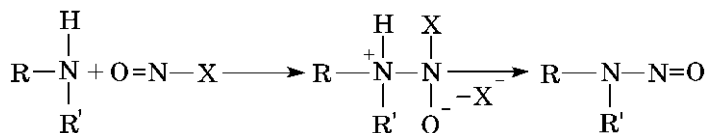
Соли алкандиазония, полученные из первичных алифатических аминов, неустойчивы. Электронное облако катиона неравномерно распределено по частице, поэтому катион отщепляет азот, превращается в карбониевый ион и далее в спирт, алкен и другие стабильные продукты:



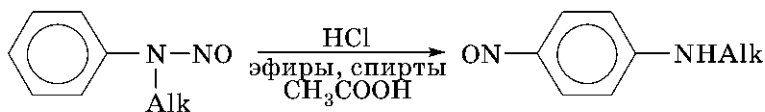
В случае метиламина, а также соединений, имеющих в α -положении заместители с сильным I-эффектом, образуются устойчивые алифатические биполярные ионы диазония за счет отщепления протона от радикала. Например, диазометан и диазоуксусный эфир (этиловый эфир диазоуксусной кислоты) в большей мере отвечают структуре:



N-нитрозирование наблюдается при взаимодействии вторичных аминов с азотистой кислотой, в результате чего образуются *N-нитрозосоединения*, которые не могут изомеризоваться в диазогидрат:



N-Нитрозамины — токсичные, неустойчивые соединения. Они разлагаются уже при комнатной температуре. *N-нитрозарилалкиламины* могут изомеризоваться в *C-нитрозосоединения* (перегруппировка Фишера — Хеппа):



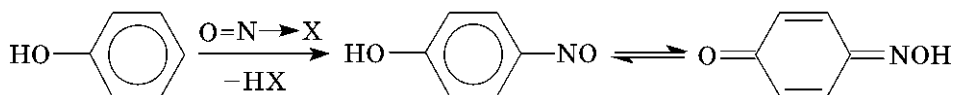
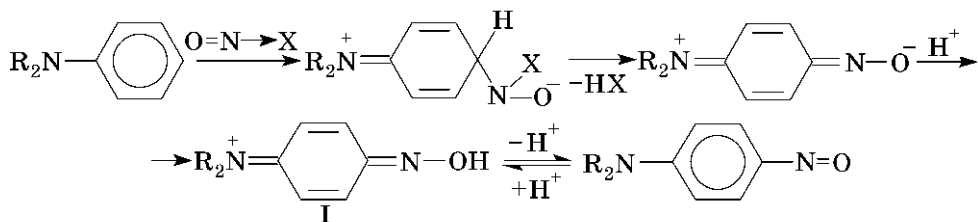
Миграция нитрозогруппы в *n*-положение представляет интерес для синтеза *C*-нитрозосоединений, так как прямое нитрозирование по атому углерода вторичных ароматических аминов не проходит.

Перегруппировка хорошо идет только под действием HCl. При этом образуются исключительно *para*-замещенные производные бензола. В связи с тем, что перегруппировка идет и в большом избытке мочевины, которая поглощает электрофильные частицы NO⁺ или NOCl, можно предположить, что она имеет внутримолекулярный характер.

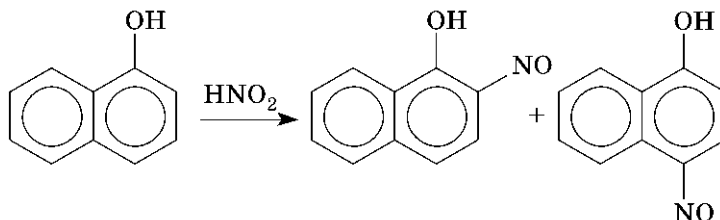
C-нитрозирование возможно как для активированных аренов, так и алифатических соединений.

Ароматические соединения, содержащие сильные электронодонорные заместители (третичные жирно-ароматические амины и фенолы), взаимодействуют с нитрозирующими частицами по механизму электрофильного замещения (S_E) у атома углерода.

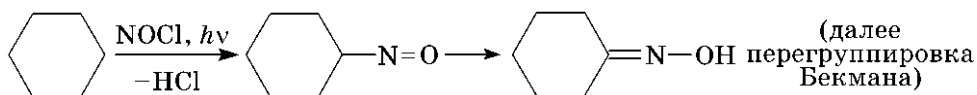
В случае производных бензола нитрозогруппа почти всегда замещает атом водорода в *пара*-положении к OH- или NR₂-группе. Продукт реакции, как правило, выделяется в виде интенсивно окрашенного осадка:



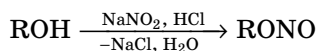
В ряду нафталина чаще образуется смесь изомеров. Например, при нитрозировании α -нафтола получают почти равные количества 1-гидрокси-2-нитрозо-нафталина и 1-гидрокси-4-нитрозо-нафталина:



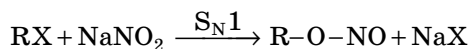
С-нитрозирование алифатических соединений протекает по радикальному механизму S_R•. Из насыщенных углеводородов таким образом получают нитрозоалканы, которые неустойчивы и легко перегруппировываются в изомерные оксимы. Например, в синтезе лизина и ϵ -аминокапроновой кислоты используют следующую реакцию:



О-нитрозирование осуществляют взаимодействием спирта с азотистой кислотой:



Алкилнитриты получают также действием нитритов на алкилгалогениды:



Алкилнитриты при комнатной температуре медленно разлагаются, на свету низшие нитрозоэфиры могут взрываться. В кислой среде они легко гидролизуются, что позволяет использовать их в качестве мягких нитрозирующих агентов (для получения малостабильных солей диазония, дезаминирования алкиламинов, нитроирования фенолов и СН-кислот и т. п.).

2. ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ХОД ПРОЦЕССА ДИАЗОТИРОВАНИЯ

Обычно диазотирование проводят **при низкой температуре (0–5°C)**. При ее возрастании резко увеличивается скорость *разложения соли диазония* и уменьшается *растворимость азотистой кислоты* и, следовательно, увеличивается опасность улетучивания нитрозных газов (окислов азота). Все это приводит к уменьшению выхода целевого продукта. В отдельных случаях, когда диазосоединение устойчиво, реакцию можно проводить и при более высокой температуре, однако необходимо помнить, что она является *экзотермической* и требует интенсивного отвода тепла.

Кислотность среды определяется pK_b конкретного амина и должна обеспечивать оптимальную скорость реакции, не создавая условий для протекания побочных процессов.

При практическом диазотировании *ароматических аминов* количество кислоты превышает теоретически рассчитанное (два эквивалента кислоты на один эквивалент амина) на полэквивалента и более. Во время и в конце реакции раствор должен иметь значение $pH < 2$.

Избыток кислоты необходим для:

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

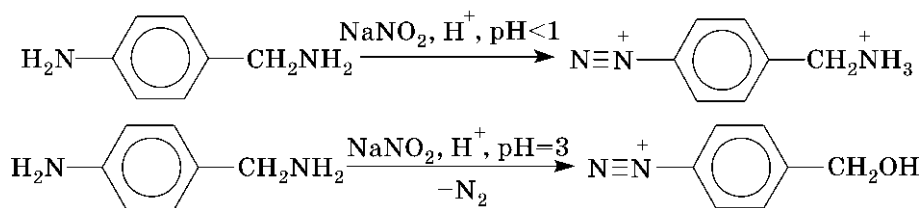
2) *стабилизации диазотирующих частиц* (NO^+ , $NOCl$, $H_2NO_2^+$, N_2O_3), которые при небольшой концентрации протона переходят в малоактивные и неактивные формы — свободную азотистую кислоту (HNO_2) и нитрит-ион (NO_2^-);

3) *повышения устойчивости диазосоединения* в растворе, которое при небольшой концентрации протона переходит в диазогидрат;

4) *предотвращения реакции образующейся соли диазония с исходным амином*, которая ведет к образованию побочного продукта — диазоаминсоединения ($Ar-N=N-NH-Ar$).

Однако надо учитывать также то, что *в слишком кислой среде* реакция с сильным основанием не идет. В этом случае образуются прочные соли, гидролиз которых подавлен избытком кислоты, и равновесие между амином и его солью смещено в сторону соли.

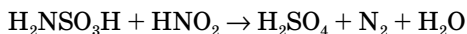
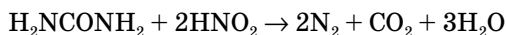
Так, *алифатические амины* (сильные основания) *не диазотируются при pH ниже 3*. Это дает возможность, поддерживая pH около 1, диазотировать ароматический амин, не затрагивая алифатическую аминогруппу в той же молекуле, либо при pH более 3 — нитрозировать обе аминогруппы:



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

Добиваться строго оптимальной величины pH, т.е. 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 изменяется в *широких пределах до 20%*. Нитрит натрия не применяется в избытке, так как реакция диазотирования является практически количественной. С другой стороны, избыток нитрита *уменьшает* устойчивость растворов диазосоединений и *способствует* смолообразованию. При правильно проведенном диазотировании сразу после окончания процесса реакционная масса должна давать слабую реакцию на азотистую кислоту (фиолетовое окрашивание иодкрахмальной бумаги). *Избыток азотистой кислоты* (неисчезающее темное окрашивание иодкрахмальной бумаги) удаляется добавлением мочевины или сульфаминовой кислоты:



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

Порядок смешивания реагентов может быть разный. Как *правило*, к раствору амина в кислоте приливают раствор нитрита со скоростью, обеспечивающей поддержание заданной температуры.

Если в молекуле амина имеются *кислотные группы* (SO_3H , COOH), то для растворения его в воде в ряде случаев добавляют NaOH или Na_2CO_3 . При выливании раствора образовавшейся соли в кислоту амин образует *мелкодисперсный осадок*, и диазотирование, несмотря на гетерогенность среды, проходит нацело. Аналогичный прием применяют и *при нитрозировании*.

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.

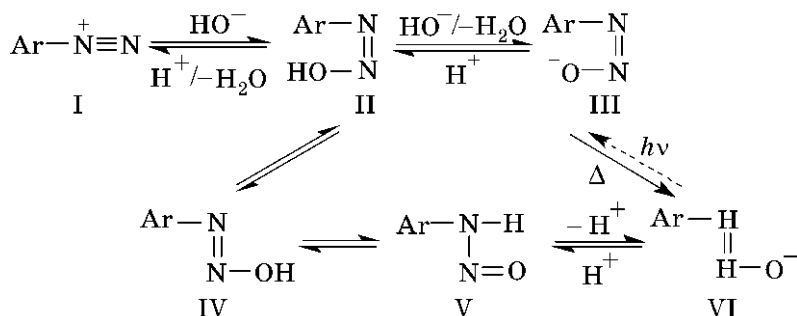
При выборе аппаратуры для диазотирования или нитрозирования следует иметь в виду, что обе реакции *экзотермичны*, а реакционная среда *коррозионно-активная* (разбавленная минеральная кислота). Теплоотвод при *нитрозировании* затруднен вследствие того, что реакционная масса представляет собой

суспензию, а потому размещение в реакторе змеевиков для охлаждения нежелательно.

Как и при нитровании, *скорость ведения процессов* нитрозирования и диазотирования во многих случаях *регламентируется* возможной *скоростью отвода тепла* реакции.

3. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ

Строение и свойства диазосоединений меняются в зависимости от значения pH среды:



Катион диазония (I) в водно-щелочной среде образует гидроксид диазония, затем обратимо превращается в амфотерный *син*-диазогидрат (II) и в *син*-диазотат (III). Соль при нагревании относительно медленно изомеризуется в *анти*-форму (VI). Поскольку этот переход практически необратим, превращение *анти*-диазотата (VI) в катион диазония происходит другим путем. При этом под действием кислоты *анти*-диазотат превращается в арилнитрозамин (V), а затем в *анти*-диазогидрат (VI), который может переходить в *син*-форму и превращаться в катион диазония.

Превращение анти-диазотата в диазоний-катион сильно затруднено и сопровождается значительным разложением с выделением азота и образованием различных побочных продуктов. Это необходимо учитывать при выборе условий хранения и реакций солей диазония.

Наибольшая стабильность и реакционная способность *соли диазония* наблюдается в кислой среде. При проведении реакций с диазосоединениями в нейтральной или щелочной средах необходимо обеспечить минимальное время пребывания их в неблагоприятных условиях.

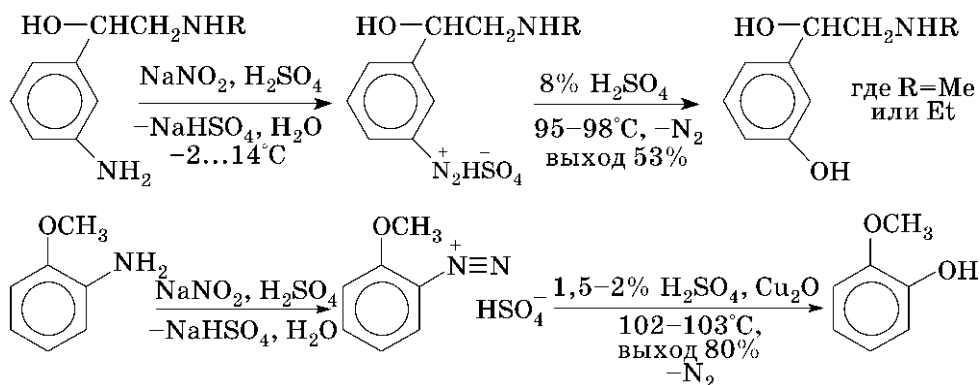
4. РЕАКЦИИ ЗАМЕНЫ ДИАЗОНИЕВОЙ ГРУППЫ

Диазониевую группу можно заместить многими другими группами. Часть этих реакций представляет собой обычное нуклеофильное замещение и проходит по механизму S_N1 , другие протекают по гомолитическому механизму в присутствии катализаторов. Следует иметь в виду, что диазогруппа может активировать отрыв другой группы от ароматического кольца.

Замещение диазогруппы на OH-группу ведут в два этапа. На первом амин *диазотируют* в разбавленной серной кислоте, чтобы на последующей стадии не обра-

зовывалась примесь арилгалогенида, на втором 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 избытком $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ или CuSO_4 . Процесс в этом случае идет быстро и с высокими выходами даже при комнатной температуре, а в качестве интермедиатов образуются арильные радикалы.

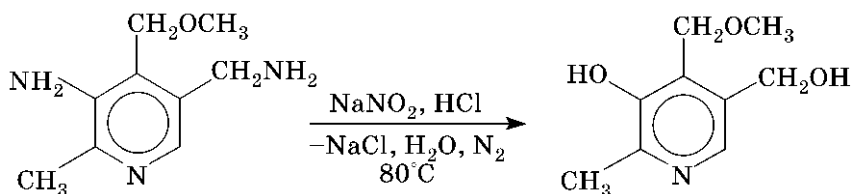
Этот способ введения гидроксильной группы используется в синтезе *гваякола*, *мезатона*, *фетанола*, *витамина В₆* и др.:



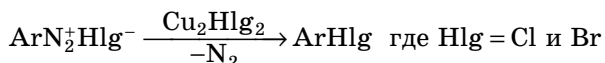
Процесс разложения диазосоединений всегда сопровождается образованием значительного количества продуктов неизвестного строения (диазосмол), загрязняющих целевой продукт.

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) значительно больше скорости диазотирования. При получении *гваякола* одностадийным способом к кипящему раствору *о*-анизида в разбавленной серной кислоте, содержащему медный купорос, непрерывно добавляют раствор нитрита натрия и через реакционную массу пропускают перегретый водяной пар для отгонки образующегося *гваякола*. Выход *гваякола* при этом достигает 80–82%. Основное *достоинство метода* — короткая аппаратная схема и малые энергетические затраты (не требуется охлаждение на стадии диазотирования). *Недостатки* — трудность регулирования процесса, большое смолообразование, пенообразование, выделение окислов азота вследствие термического разложения азотистой кислоты.

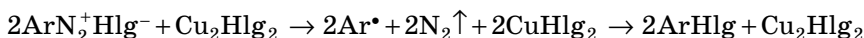
Другим примером применения одностадийного метода является синтез метилового эфира *пиридоксина* — 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-гидрокси-метилпиридина:



Замещение диазогруппы на галоген. Для замены диазогруппы на *атомы хлора* или *брома* используют реакцию *Зандмейера–Гаттермана*:

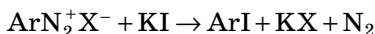


Целевой продукт получается с высоким выходом. Поскольку реакцию проводят в водном растворе, в качестве *побочных продуктов* образуются гидроксисоединения. Процесс, по-видимому, протекает по следующей схеме:

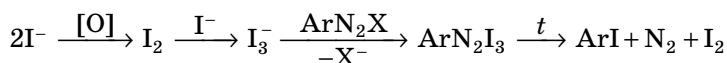


Таким образом, галогенид меди (I) регенерируется и по существу служит катализатором. Другая точка зрения состоит в том, что соль диазония и хлорид меди (I) на холоде образуют комплекс, который при нагревании распадается по радикальному механизму с образованием арилхлорида. По методу *Зандмейера* раствор соли диазония обрабатывают хлоридом или бромидом меди (I) при 0–5°C, а по методу *Гаттермана* — медью с HCl или HBr при температуре около 50°C, однако выходы продукта по этому методу ниже, и порошок меди должен быть свежеприготовленным (действием цинковой пыли на водный раствор CuSO₄). Имеются и другие модификации этого метода.

Замену диазогруппы на *иод* осуществляют *солями иода* в отсутствие катализатора и с хорошими выходами:

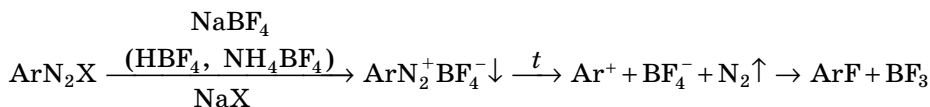


По-видимому, под действием окислителей иодид-ион превращается в иод, который с иодид-ионом образует I₃[–]. Это подтверждается выделением солей ArN₂⁺I₃[–], которые при стоянии превращаются в продукты реакции:



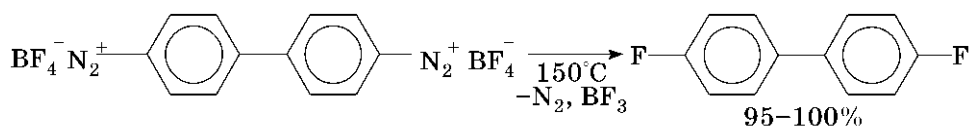
Исследователи не исключают и свободнорадикальный механизм.

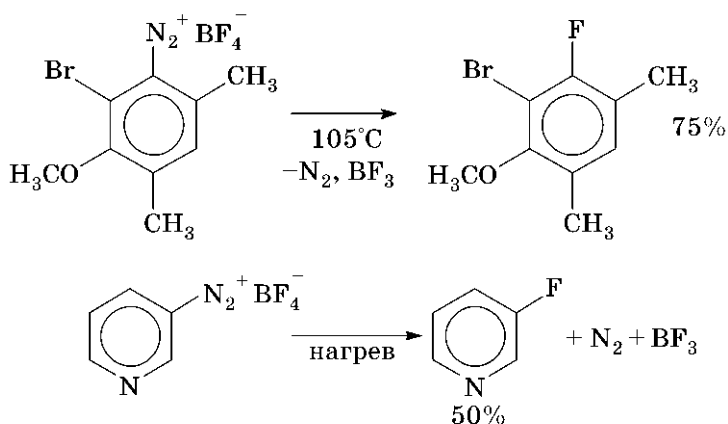
Одним из лучших методов введения атома *фтора* в ароматическое кольцо является реакция *Шимана*:



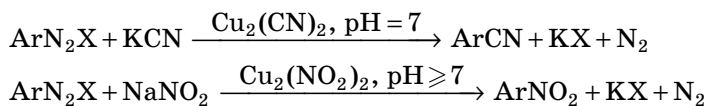
К растворам солей диазония добавляют холодный водный раствор NaBF₄, HBF₄ или NH₄BF₄. Выпавший осадок высушивают, сухую соль ArN₂⁺BF₄[–] нагревают. Борфториды арилдиазония гладко разлагаются с достаточно высокими выходами целевого продукта. Реакция идет по механизму S_N1, промежуточным продуктом является фенил-катион.

Ниже приводятся примеры таких реакций, встречающихся в синтезе лекарственных веществ (*антитусин* и др.):



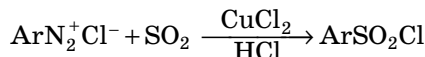


Замещение диазогруппы на $-\text{CN}$ и другие группы. Замена диазониевой группы на *циано-* и *нитрогруппы* также относится к *реакциям Зандмейера*. Чтобы избежать образования HCN , необходимо поддерживать *нейтральную среду*, а в случае нитрита натрия реакция идет только в *нейтральной* или *щелочной среде*. Выход целевых продуктов хороший:

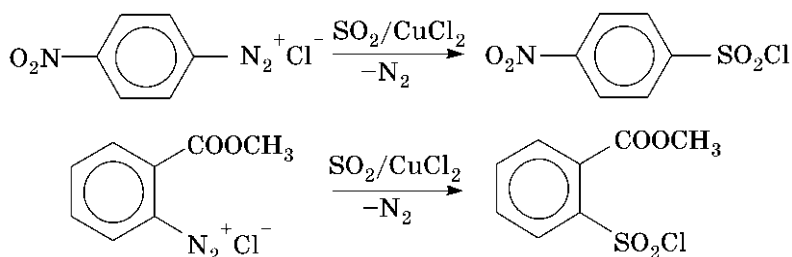


Для предотвращения конкурентной реакции с хлорид-ионом часто используют арилдiazоний борфториды.

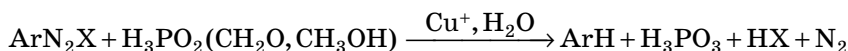
Для замены диазогруппы на *сульфохлоридную*, соли диазония обрабатывают *диоксидом серы* в присутствии хлорида меди (II):



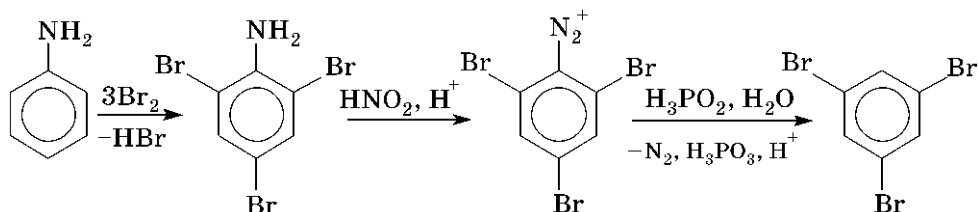
Эта реакция применяется в синтезе некоторых *сульфамидных препаратов*, а также в одном из методов синтеза *сахарина*:



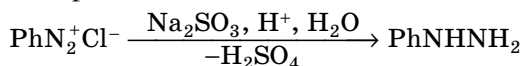
Гидридное замещение диазониевой группы — хороший метод удаления *аминогруппы* из ароматического кольца. Наиболее удобно использовать соли фосфорноватистой кислоты (H_3PO_2), однако применяют и другие восстановители (формальдегид, метанол):



С помощью этой реакции удаляют аминогруппу после того, как она направила другие заместители в *заданные* положения кольца:



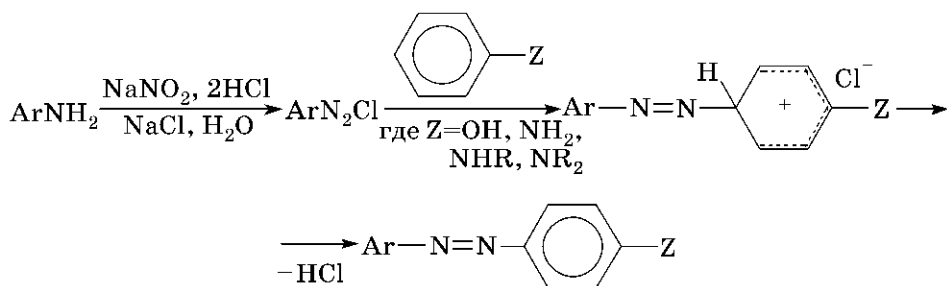
Восстановление солей диазония сернистой кислотой и ее солями, цинком в кислой среде, боргидридом натрия в ДМФА и другими методами приводит к образованию *монозамещенных гидразинов*:



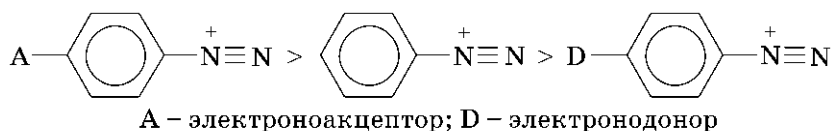
5. РЕАКЦИЯ АЗОСОЧЕТАНИЯ

Одним из важнейших превращений солей диазония, во многом определившим их широкое использование, является реакция азосочетания. Диазотирование аминов при этом обычно ведут в *соляной кислоте*, так как NOCl активнее N₂O₃, а также реакция второго порядка в соляной кислоте технологически предпочтительнее реакции третьего порядка в серной кислоте.

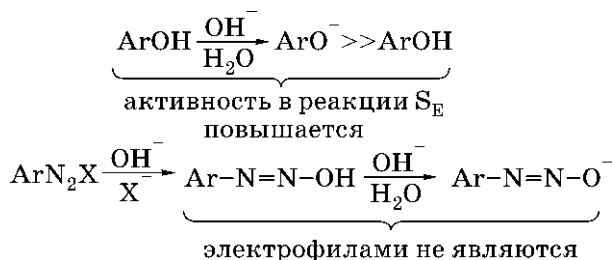
Азосочетание с аренами идет по *механизму электрофильного замещения*. Электрофилом (диазосоставляющей) является диазокатион. В качестве азосоставляющей чаще всего используют фенолы и амины, а также другие *активированные арены* (производные бензола, нафталина, гетероциклов и др.). Это связано с тем, что обычно диазокатион существует при 0–10°C, поэтому реакцию азосочетания ведут при температуре 0–25°C, а в этих условиях с диазокатионом реагируют только активированные арены:



Активность электрофильных частиц в этой реакции зависит от заместителей в ароматическом ядре в *орто*- и *пара*-положениях относительно диазогруппы и уменьшается в ряду:



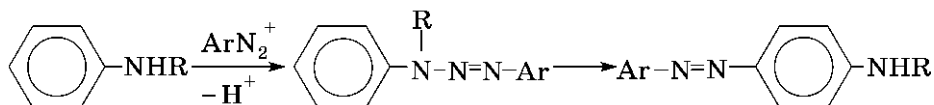
Сочетание с фенолами и нафтолами чаще всего проводят в слабощелочной среде (растворы соды, ацетата натрия), в которой они хорошо растворяются и находятся в активной фенолятной форме. Сильнощелочные растворы (растворы NaOH) неблагоприятны для азосочетания, так как переводят соли диазония в неактивные формы (диазогидрат и диазотат):



Сочетание с аминами лучше вести в слабокислой среде (разбавленная уксусная кислота). В этих условиях амины растворяются, значительная часть находится в активной форме, а соли диазония устойчивы.

Сильнокислая среда недопустима, так как группа NH_3^+ является акцептором электронов и дезактивирует ароматическое ядро. Соли аминов не вступают в реакцию азосочетания.

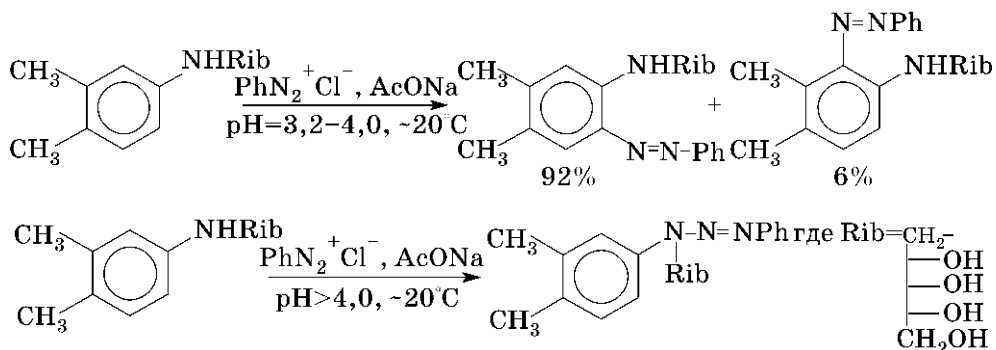
В случае *первичных и вторичных аминов* электрофилы атакуют и атом азота. Образующиеся при этом диазоаминосоединения (арилтриазены) в ряде случаев изомеризуются в С-азосоединения:



Направление реакции азосочетания с первичными и вторичными аминами сильно зависит от кислотности среды. Чтобы снизить образование побочных арилтриазенов реакцию проводят при pH не более 4.

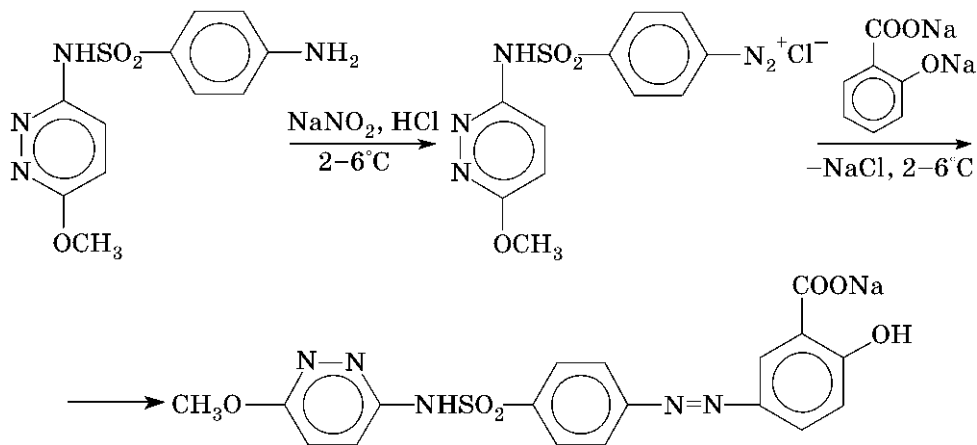
Азосочетание ведут *при низких температурах* (0–25°C), чтобы избежать разложения соли диазония. Реакция проходит практически нацело. Продукт реакции, как правило, *нерастворим* и может быть выделен из реакционной массы фильтрованием.

Примером может служить получение азорибтиламина в производстве *витамина B₂*:

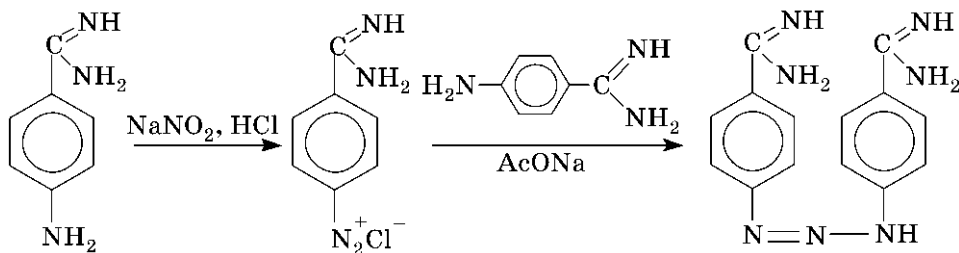


Согласованная ориентация и более благоприятные пространственные условия способствуют образованию целевого 6-азоизомера с выходом 92%. Выход побочного — до 6%. При значении pH > 4 в качестве побочного продукта образуется диазосоединение, которое не способно к конденсации в рибофлавин.

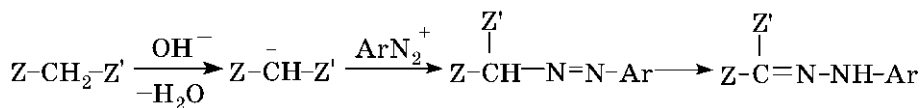
Обычно *диазосоставляющая* по объему и структуре молекулы проще, чем азосоставляющая, однако бывают и обратные варианты (например, в синтезе *салазо-пиридазина*):



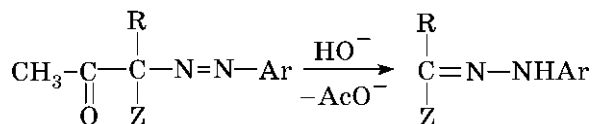
Образование диазосоединения во многих случаях является побочной реакцией и ее стараются избежать. Однако в синтезе *азидина* она является целевой:



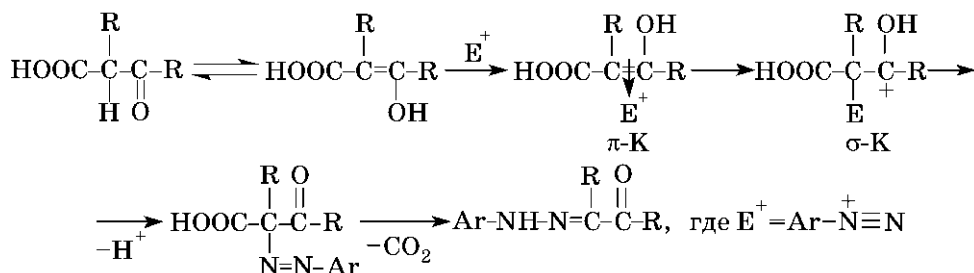
Сочетание солей диазония с алифатическими азосоставляющими. В алифатическом ряду реакция азосочетания известна лишь с соединениями *общей формулы* $Z-CH_2-Z'$ или $Z'-CHR-Z$ (β -кетозэфиры, малоновый эфир и т. п.), где Z и Z' — ацильные, карбоксильные и другие электроноакцепторные заместители. Вероятный *механизм* — S_E1 :



В этом случае первоначально образующееся соединение неустойчиво и изомеризуется в гидразон, который и является *продуктом реакции*. При проведении реакции с соединениями типа $Z'-CHR-Z$ отщепляется одна из электроноакцепторных групп (особенно, если это ацил или карбоксил) и так же, как в предыдущем случае, образуется *гидразон*:

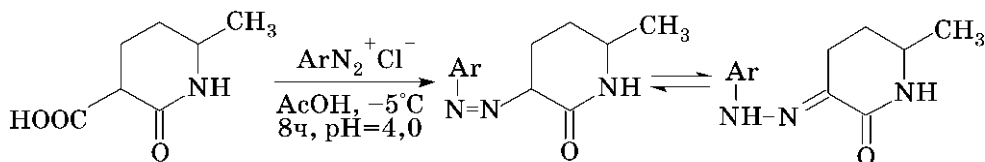


При наличии в молекуле и ацильной и карбоксильной групп преимущественно отщепляется карбоксильная. При этом реакция может идти через енолизацию субстрата и электрофильное присоединение соли диазония по двойной связи с образованием π - и σ -комплексов:



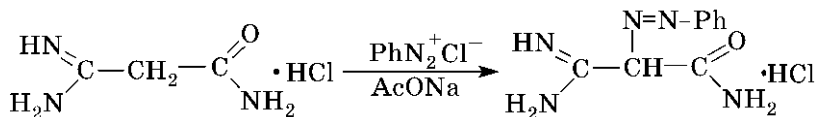
В отсутствие ацильных и карбоксильных групп в молекуле алифатического субстрата образуется азосоединение.

В синтезе индопана и серотонина азосочетание сопровождается декарбоксилированием 2-пиперидон-3-карбоновой кислоты, и азогруппа становится на место уходящей карбоксильной группы:



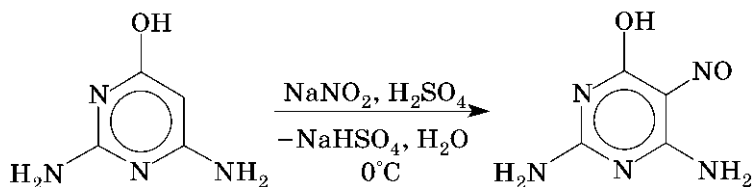
где $\text{Ar} = \text{Ph}$, $n\text{-PhCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ и др.

Другим примером использования азосоставляющей неароматического характера является одна из стадий в синтезе *меркаптопурина*:

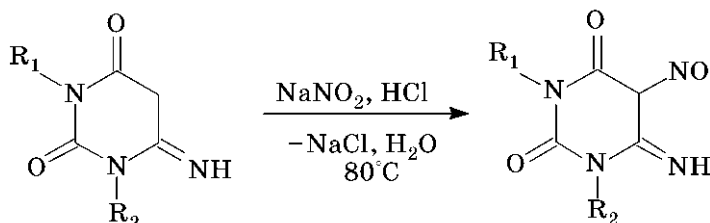


6. ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАКЦИИ НИТРОЗИРОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОМ СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

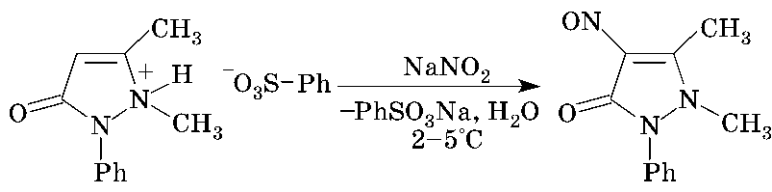
1. Реакция нитрозирования используется в синтезе *фолиевой кислоты*. В 2,4-диамино-6-гидроксиимидине положение 5 сильно активировано, нуклеофильность аминогрупп, наоборот, сильно понижена из-за взаимодействия с атомами азота гетероцикла, поэтому при нитрозировании в первую очередь идет *C-нитрозирование*, а не диазотирование (при 0°C):



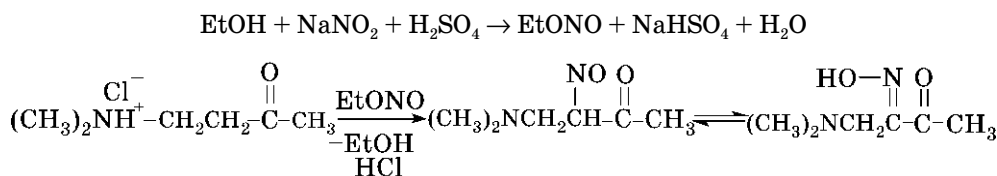
2. При синтезе *алкалоидов пуринового ряда* (синтез Траубе) *нитрозируют* 1,3-диалкил-2,4-диоксо-6-иминопиперимидин при 80°C:



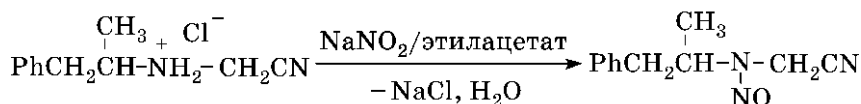
3. В синтезе *амидопирина* и *анальгина* бензолсульфонат антипирина *нитрозируют* при температуре 2–5°C. Роль кислоты в этой реакции выполняет бензолсульфокислота, связанная с антипирином:



4. *Нитрозирование* 4-диметиламино-2-бутанона в производстве *изонитрозина* осуществляют этилнитритом, который получают из этанола:



5. N-нитрозирование вторичного амина в производстве *сиднофена* проводят в неводной среде:

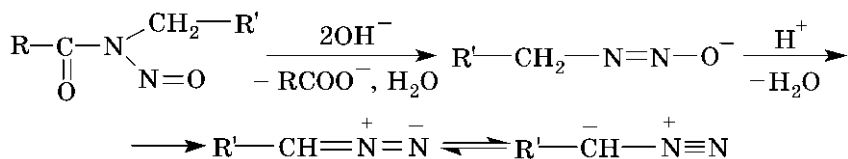


Несмотря на изученность процесса и наличие типовых методик, проведение реакций диазотирования и нитрозирования при синтезе химико-фармацевтических препаратов достаточно часто требует индивидуальной рецептуры, учитывающей химические свойства субстратов сложного строения.

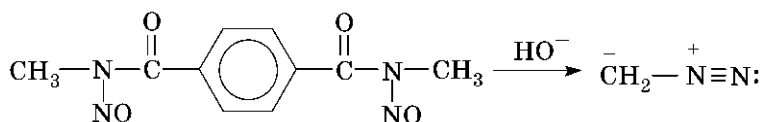
7. ДРУГИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ДИАЗО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

Алифатические diaзосоединения лишь в редких случаях получают прямым диазотированием соответствующих аминов, чаще используют другие методы синтеза. Некоторые из них приведены ниже.

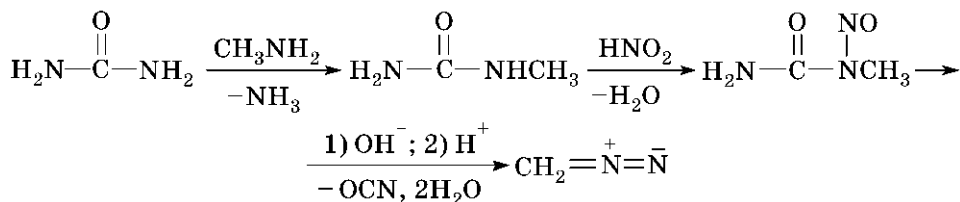
Синтез диазоалканов из *N*-нитрозо-*N*-алкиламидов карбоновых кислот и нитрозоалкилмочевины по общей схеме:



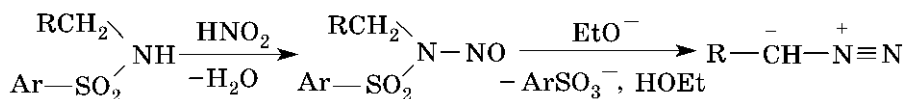
Например, *дiazометан* можно получить из *бис*-(*N*-нитрозо-*N*-метиламида)-терефталевой кислоты:



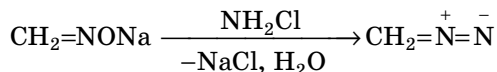
Однако чаще исходят из *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины:



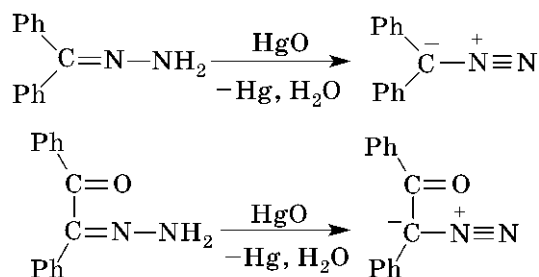
Синтез диазоалканов из *N*-нитрозо-*N*-алкиламидов *сульфо*кислот целесообразнее, чем по приведенному выше методу, так как нитрозоалкиламиды карбоновых кислот токсичны и легко разлагаются, иногда со взрывом. Нитрозоалкил-*p*-толуолсульфамиды более устойчивые, чем соответствующие производные карбоновых кислот:



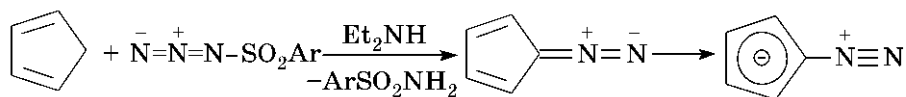
Diazометан можно получить реакцией *натриевой соли оксима формальдегида* с *хлорамином*:



При окислении некоторых кетогидразонов и моногидразонов 1,2-дикарбонильных соединений оксидом ртути (II) образуются диазоалканы и α -диазокетоны:

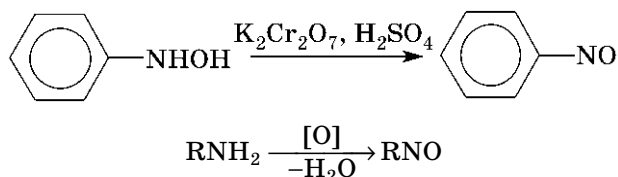


В соединения с активными метиленовыми группами *диазогруппа* может быть введена с помощью *аренсульфонилазидов* в присутствии оснований:



В результате реакции образуется диазоциклопентадиен, в молекуле которого имеется ароматический циклопентадиенил-анион.

В некоторых случаях **нитрозосоединения** могут быть получены *окислением N-замещенных гидроксиламинов и первичных аминов*:



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Используя механизмы, объясните скорость и направления реакций нитрозиrowания первичных, вторичных и третичных аминов.
2. Укажите технологические особенности нитрозиrowания первичных аминов (влияние строения субстрата, температуры, кислотности среды, перемешивания, концентрации, порядка смешения и растворения реагентов, требования к аппаратуре).
3. Сравните условия реакций Зандмейера и Гаттермана, Шимана.
4. Напишите схему реакции *n*-аминобензиламина с нитритом натрия в кислоте при а) pH 3; б) pH 1. Сравните устойчивость алифатических и ароматических солей диазония.
5. Напишите уравнения, сравните и с помощью механизма объясните скорость реакций диазотирования анилина, *n*-метил-, *n*-хлор-, *n*-нитро- и *n*-метокси-анилина; объясните устойчивость образовавшихся катионов бензолдиазония,

n-метил-, *n*-хлор-, *n*-нитро- и *n*-метоксибензолдiazония и их реакционную способность в реакциях азосочетания с фенолом (анилином).

6. Укажите, в какой среде (кислой, нейтральной, щелочной) ведут реакции замещения диазогруппы на гидроксил, недостатки этого метода синтеза фенолов и пути их устранения. Достоинства и недостатки совмещения операций диазотирования и разложения солей diaзония.
7. Укажите побочные реакции, протекающие при диазотировании анилина в слабокислой среде, которые являются главной причиной снижения выхода целевого продукта.

ГЛАВА 5

ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА И СУЛЬФОГРУППЫ НА ДРУГИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Материал предлагаемого учебного пособия построен по технологическому признаку, т. е. по методам синтеза целевого продукта. В связи с тем, что часто по разным причинам прямое введение необходимых функциональных групп в молекулу органического соединения невозможно, в этой главе будут рассмотрены процессы замены одних групп атомов на другие. В синтезе биологически активных веществ очень широко используются реакции замещения галогена и сульфогруппы, поэтому данный раздел книги посвящен замене этих функциональных групп на нуклеофил.

Принятое изложение материала должно помочь будущему химику-технологу освоить методы тонкого органического синтеза, правильно выбрать оптимальную химическую схему синтеза целевого продукта.

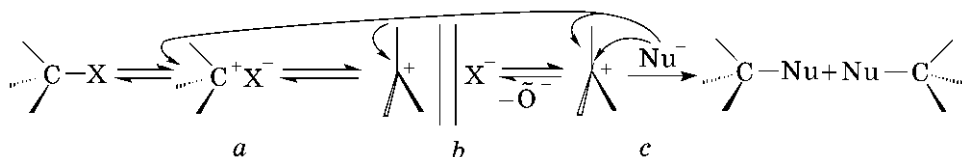
1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА В МОЛЕКУЛЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

Нуклеофильное замещение атома галогена позволяет получать соединения практически всех классов органических веществ (спирты, эфиры, амины, нитрилы и др.). Благодаря этому, данные реакции широко применяются в синтезе лекарственных субстанций практически всех фармакологических групп.

СВЕДЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ РЕАКЦИИ

Замещение галогена у sp^3 -гибридного атома углерода обычно осуществляется по S_N1 - или по S_N2 -механизмам, а у sp^2 -гибридного (в арил- и винилгалогенидах) — по механизму присоединения–отщепления либо отщепления–присоединения и значительно труднее, чем у sp^3 -гибридного.

Механизм S_N1 включает две стадии: диссоциация алкилгалогенида на ионы и взаимодействие катиона с нуклеофилом:

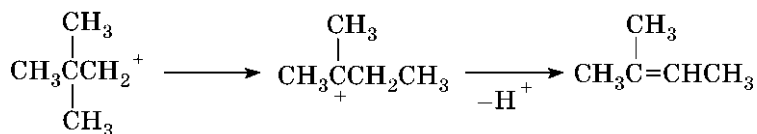


Во многих случаях молекула алкилгалогенида диссоциирует с последовательным образованием *контактной ионной пары (а), сольватно-разделенной ионной пары (b) и сольватированных ионов (с)*. Каждый из продуктов диссоциации может взаимодействовать с реагентом.

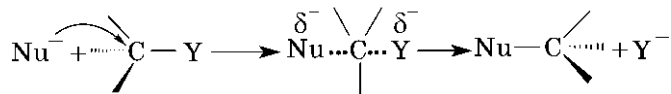
Нуклеофильная атака контактной ионной пары, в которой асимметрия в значительной мере сохраняется, приводит к обращению конфигурации. В сольватно-разделенной ионной паре одна сторона катиона *экранируется* сольватированным галогенид-ионом и атака нуклеофила также более вероятна с другой стороны, что приводит к преимущественному обращению конфигурации, но селективность снижается, и рацемизация увеличивается. Полная рацемизация возможна лишь при взаимодействии реагента со свободным катионом (с). Однако для оптически активных галогенидов при механизме S_N1 *полная рацемизация обычно не наблюдается* (рацемизация составляет от 5 до 20%). Это, вероятно, можно объяснить завершением процесса до появления в реакционной массе значительного количества сольватированного катиона.

Стадия образования карбокатиона является *лимитирующей*, а следовательно, *стабильность катиона* определяет реакционную способность галогенида. Поэтому *скорость процесса* зависит от концентрации алкилгалогенида и не зависит от концентрации нуклеофила.

Образование карбокатиона может являться причиной ряда *побочных процессов*: изомеризации углеродной цепи, элиминирования (EI) и др.:



Бимолекулярное замещение S_N2 — одностадийный синхронный процесс:

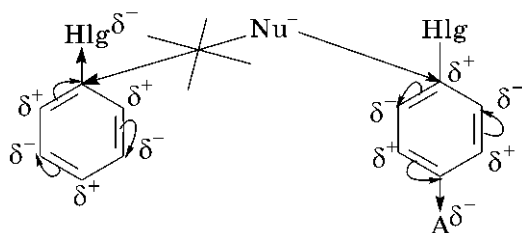


Нуклеофил Nu^- атакует субстрат со стороны, противоположной уходящей группе. При этом реакция идет в одну стадию с образованием *переходного состояния*, в котором sp^3 -гибридизация центрального атома углерода изменяется на sp^2 - с p -орбиталью, перпендикулярной плоскости расположения гибридных орбиталей. Одна доля p -орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая — с уходящей группой. Связь C–Nu образуется одновременно с разрывом связи C–Y, поэтому реакция всегда сопровождается *обращением конфигурации*. Побочной может быть реакция элиминирования E2.

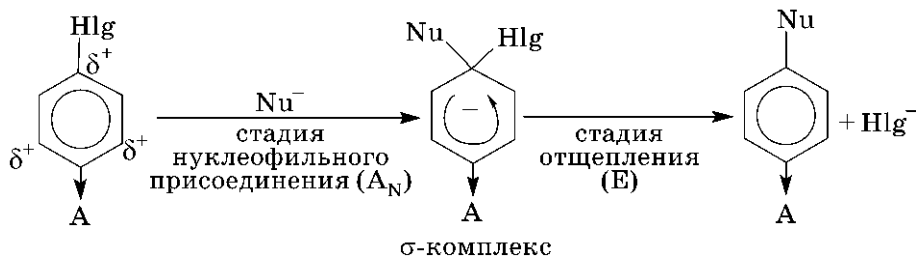
Скорость превращения исходных веществ в продукты реакции зависит: от пространственных факторов, величины положительного заряда на атоме углерода субстрата, силы нуклеофила и в кинетической области — от *концентрации как нуклеофила, так и алкилгалогенида*. При большом избытке нуклеофила реакция может протекать по *первому или дробному порядку*. (Термины S_N1 и S_N2 указывают лишь на *молекулярность*, но не на *порядок реакции*.)

Механизм S_NAr (присоединение–отщепление) обычно реализуется *в аренах при наличии электроноакцепторных заместителей (А)*, которые создают частичный

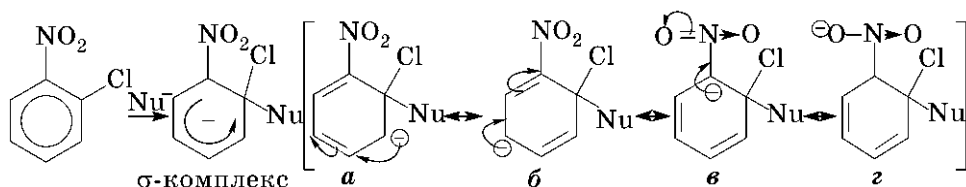
положительный заряд (δ^+) относительно себя в положениях 2, 4, 6 бензольного цикла и направляют туда нуклеофил, а также стабилизируют σ -комплекс. В гетероциклах эту роль выполняет «пиридиновый» азот, активирующий α - и γ -положения:



В отличие от механизма S_N2 в алкилгалогенидах, в аренах новая связь с нуклеофилом образуется раньше, чем отщепляется уходящая группа. При этом реакция включает стадии присоединения нуклеофила с образованием σ -комплекса и отщепления галогенид-иона с регенерацией ароматичности цикла:



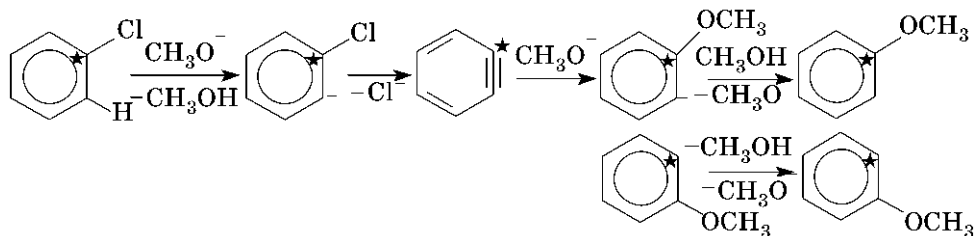
Первая стадия, а следовательно, *стабильность σ -комплекса*, обычно определяет скорость всей реакции. Чем равномернее распределяется электронное облако σ -комплекса, тем он устойчивее и тем легче замещается галоген:



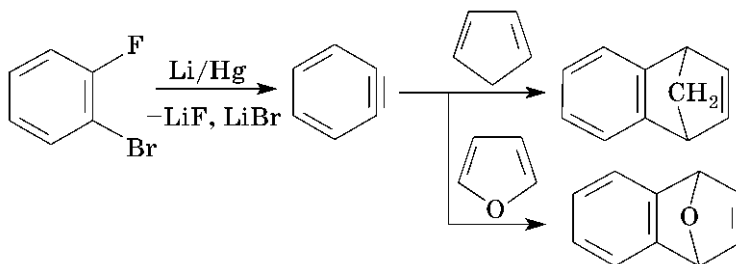
Нитрогруппа принимает участие в распределении электронного облака σ -комплекса, при этом структура (z) — наиболее устойчивая и напоминает анион ациформы нитросоединения. Существование таких σ -комплексов (соли Мейзенгеймера, 1902 г.) доказано экспериментально.

Механизм отщепления—присоединения (S_NEA) реализуется при замене галогена в арилгалогенидах, *не содержащих электроноакцепторных групп*.

С помощью меченого атома углерода, а также с использованием галогенбензолов, имеющих еще один заместитель, было показано, что нуклеофил присоединяется не только к атому углерода, с которым был связан галоген, но и в равной степени к соседнему атому. Это объясняется тем, что реакция идет через стадию образования 1,2-дегидробензола:



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 (циклопентадиена и фурана) образующийся 1,2-дегидробензол вступает с ними в реакцию Дильса — Альдера:

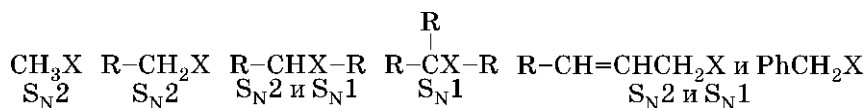


ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОД ПРОЦЕССА

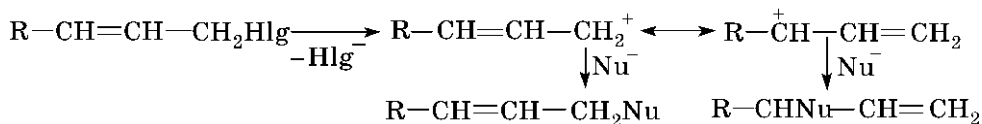
Условия проведения и результаты реакций замены галогена зависят от строения субстрата и реагента, полярности среды и природы уходящего галогена.

Строение реагирующего соединения существенно влияет на механизм замещения галогена (например, S_N1 или S_N2 ; $S_NAr(AE)$ или S_NEA).

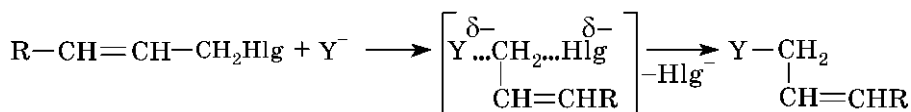
В алифатических галогенидах с увеличением разветвленности радикала создаются стерические препятствия для прямой нуклеофильной атаки и увеличивается стабильность промежуточного карбокатиона, поэтому при переходе от первичного алкилгалогенида к третичному в одних и тех же условиях механизм реакции может измениться от бимолекулярного до мономолекулярного. Этот процесс не является резким и зависит от ряда конкретных условий. Принципиально возможно протекание реакции по двум механизмам одновременно:



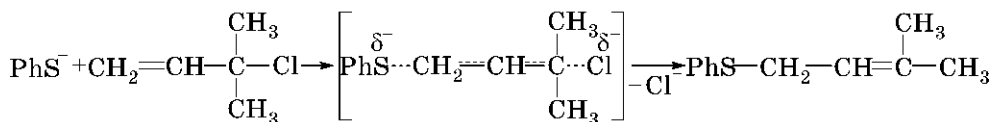
Аллил- и бензилгалогениды легко реагируют как по S_N1 -, так и по S_N2 -механизму. Однако, независимо от разветвленности радикала, они образуют очень устойчивые карбокатионы, поэтому преимущественно реализуется S_N1 -механизм. При этом из-за возможности существования аллилкатиона в виде двух граничных структур наблюдается аллильная перегруппировка:



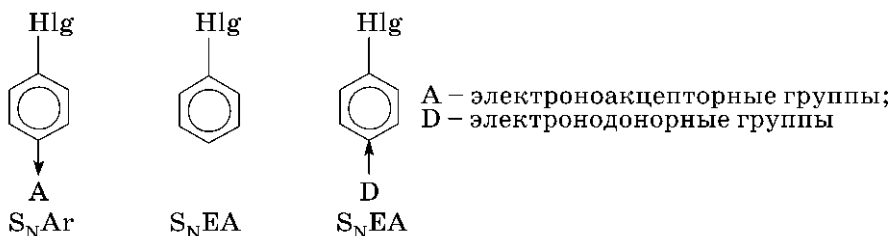
Аллильная перегруппировка не имеет места, если для первичных аллилгалогенидов создать условия протекания реакции по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$:



В случае механизма $\text{S}_{\text{N}}2$ перегруппировка наблюдается только при взаимодействии сильного нуклеофила с аллилгалогенидом, у которого подход к атому углерода при галогене стерически затруднен:

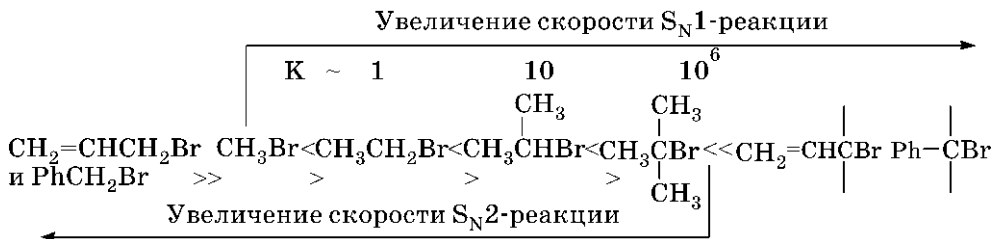


В ароматических галогенидах электрооакцепторные заместители в орто-, пара-положениях способствуют замещению галогена по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (через присоединение–отщепление), а электронодонорные — направляют реакцию по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{EA}$ (отщепления–присоединения), через дегидробензол:



Структура реагирующего соединения определяет и скорость процессов.

Скорость $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакции алкилгалогенидов возрастает по мере увеличения устойчивости карбокатиона, т. е. в ряду от метилгалогенида к третичному, аллильному и бензильному:

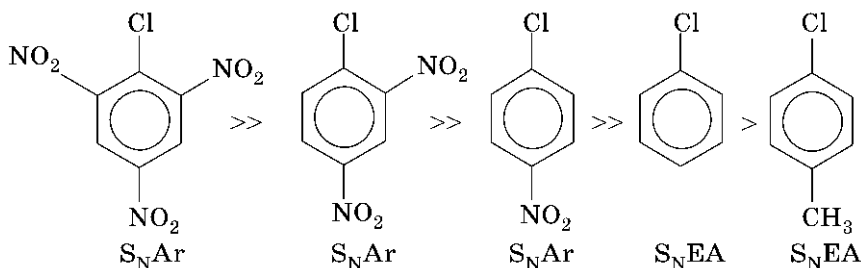


Находящиеся в α -положении к реакционному центру предельные, фенильные и винильные радикалы, а также атомы, имеющие неподеленную пару электронов,

способствуют распределению электронного облака частицы, *стабилизируют катион* и ускоряют реакцию.

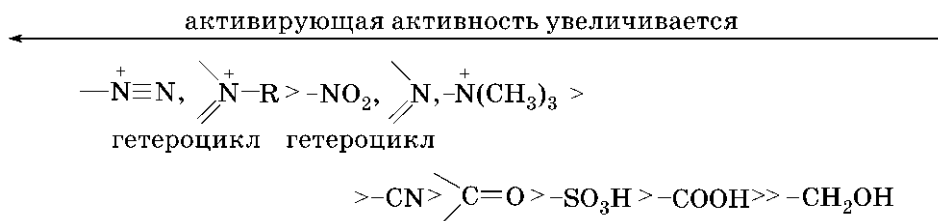
Скорость S_N2 -реакции алкилгалогенидов *возрастает* в прямо противоположном направлении, наблюдаемом при S_N1 -замещении, если не учитывать наибольшую активность первичных аллил- и бензилгалогенидов. Метильные и первичные галогениды реагируют очень гладко, вторичные — значительно хуже, а третичные часто не реагируют вообще, что объясняется, в основном, *пространственными препятствиями* для атаки нуклеофила, которые играют в S_N2 -замещении важную роль.

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



Так, 2,4,6-тринитрогалогенбензолы реагируют с водой, аммиаком и другими нуклеофилами как хлорангидрид кислоты (очень легко!). Динитрогалогенбензолы взаимодействуют с подобными реагентами медленнее. Замена галогена в *о*- и *п*-хлорнитробензоле проходит в щелочном растворе при 130–150°C, а хлорбензол гидролизует до фенола лишь при температуре 350–400°C и давлении выше 30 МПа под действием 5%-ного раствора щелочи и по другому механизму.

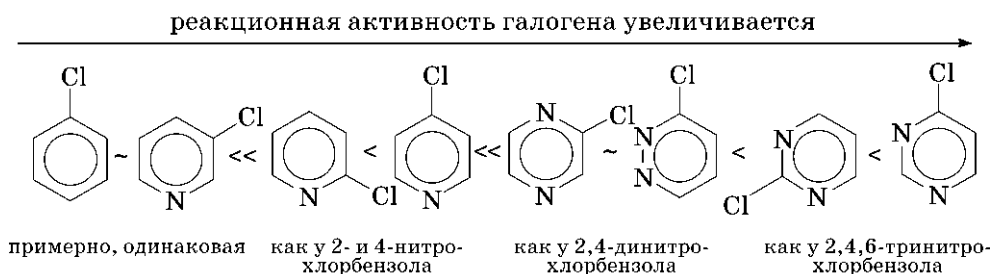
При взаимодействии метилата натрия с галогенбензолами *активирующее действие заместителей* при одинаковом их размещении относительно галогена изменяется приблизительно в следующем порядке:



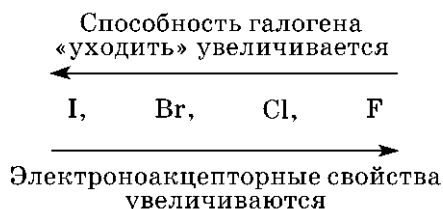
Пиридин и хинолин можно рассматривать как аналоги нитробензола. Как и в нитробензоле, большое значение имеет положение галогена в кольце. 3-Галогенпиридины по своим свойствам похожи на галогенбензол, 2- и 4-замещенные — аналогичны *о*- и *п*-нитрогалогенбензолам, при этом 4-галогенпиридин активнее 2-замещенного.

В **диазинах** нуклеофильная подвижность атома галогена увеличивается. 2-Хлорпиразин и 3-хлорпиридазин значительно активнее 2-хлорпиридина. Галогенпиримидины еще более активны. 2-Хлорпиримидин реагирует с бутиламино

уже при комнатной температуре, а 4-хлорпиримидин трудно выделить в индивидуальном состоянии из-за легкого отщепления хлора.



Галоген влияет на реакционную способность галогенидов, являясь, с одной стороны, *уходящей группой*, с другой — *акцептором* электронов. Способность галогена «уходить» уменьшается (снижается стабильность аниона), а электроотрицательность (электроноакцепторные свойства), наоборот, увеличивается в ряду I, Br, Cl, F:



В случае *алкилгалогенидов* наибольшее значение имеет первый фактор, и реакционная способность их *уменьшается в ряду* $RI > RBr > RCl > RF$ (уменьшается способность групп уходить).

В *активированных галогенаренах* величина положительного заряда у реакционного центра зависит не только от количества, расположения и природы других заместителей в ядре, но и от электроотрицательности замещаемого галогена. Поэтому атомы галогена могут быть замещены с возрастающей легкостью в ряду $ArI < ArBr < ArCl < ArF$.

Реакционная способность нуклеофила (нуклеофильность) — величина переменная, зависящая от различных факторов, поэтому невозможно построить некий постоянный ряд их активности. Например, в протонных растворителях нуклеофильность анионов Hlg^- увеличивается *от фторида к иодиду*, а в апротонных — наоборот. Тем не менее, на практике часто приходится сравнивать активность реагирующих частиц, так как их влияние на нуклеофильное замещение очень велико. Например, известно, что:

- чем выше *нуклеофильность* реагента, тем вероятнее механизм S_N2 , использование слабых нуклеофилов способствует протеканию реакции по механизму S_N1 ;
- при *повышении активности* реагентов скорость реакций S_N2 , S_NAr и S_NEA увеличивается, а S_N1 — не меняется;
- при увеличении силы нуклеофила возрастает вероятность побочных реакций (например, реакции элиминирования), особенно в реакциях, реализующих механизм S_N1 .

Для сравнения нуклеофильности реагентов при проведении реакций *в одинаковых условиях* (!) можно использовать следующие правила:

1. Нуклеофил с отрицательным зарядом всегда активнее своей сопряженной кислоты. Так, HO^- активнее H_2O , $\text{NH}_2^- > \text{NH}_3$, $\text{HS}^- > \text{H}_2\text{S}$ и т. д.

2. Если атомы нуклеофильных центров находятся в одном периоде таблицы Д. И. Менделеева, то для сравнения активности частиц можно использовать величину ρK_b (ρK_a), так как порядок изменения реакционной способности и констант основности приблизительно совпадает. Поэтому нуклеофильность приведенных частиц уменьшается в следующем порядке: $\text{NH}_2^- > \text{RO}^- > \text{HO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{NH}_3 > \text{H}_2\text{O}$. Корреляция такого типа в наибольшей степени соблюдается при сравнении нуклеофилов сходной структуры, например, в ряду замещенных ароматических аминов и фенолятов.

3. Если нуклеофильным центром частиц являются атомы одной группы таблицы Д. И. Менделеева, то их активность в протонных растворителях увеличивается сверху вниз по группе. Например, нуклеофильность галогенидов уменьшается: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$. Активность также увеличивается при переходе от спирта и алкоглята к серосодержащим аналогам и т. д.

В то же время в апротонном растворителе или при его отсутствии нуклеофильность может поменяться наоборот, что служит доказательством важной роли сольватации в реакциях нуклеофильного замещения.

4. Чем свободнее нуклеофил от противоиона, тем выше его активность.

Следует, однако, учитывать, что приведенные выше правила не всегда справедливы. На активность частиц могут влиять и другие факторы (например, стерические препятствия).

Влияние растворителя в реакциях нуклеофильного замещения столь велико, что в ряде случаев *определяет механизм реакции*.

Полярные протонные растворители (вода, спирты, карбоновые кислоты, аммиак) способствуют протеканию реакций по $\text{S}_\text{N}1$ -механизму, так как они сольватируют и *ускоряют диссоциацию* молекулы исходного алкилгалогенида, сольватируют и *стабилизируют* как катионы, так и анионы, а следовательно, и *увеличивают скорость* процесса в целом.

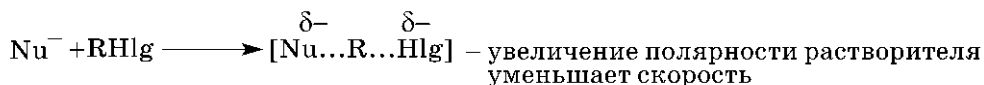
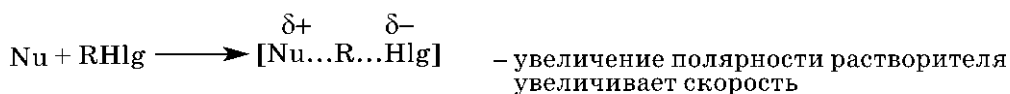
С *увеличением полярности и кислотности* растворителя тенденция к образованию водородных связей растёт, и скорость $\text{S}_\text{N}1$ -реакции увеличивается. Многие процессы, протекающие в слабо сольватирующих растворителях по бимолекулярному механизму, в среде муравьиной или трифторуксусной кислоты, в растворах минеральных кислот идут по $\text{S}_\text{N}1$ -механизму.

Апротонные нуклеофильные растворители, которые сольватируют главным образом катион (ацетон, ацетонитрил, нитрометан, диметилформамид, диметилсульфоксид, диглим и др.) способствуют протеканию реакций по $\text{S}_\text{N}2$ -механизму.

Они не сольватируют уходящие галогенид-ионы, а потому не содействуют их отщеплению. Напротив, отсутствие сольватации нуклеофила увеличивает его активность и способствует прямому взаимодействию нуклеофила с электронодефицитным центром.

При выборе растворителя для $\text{S}_\text{N}2$ -реакции необходимо учитывать:

1) *распределение зарядов в переходном состоянии*. Если оно полярнее исходных реагентов, повышение полярности растворителя увеличивает скорость реакции, и наоборот (теория Хьюза и Ингольда):



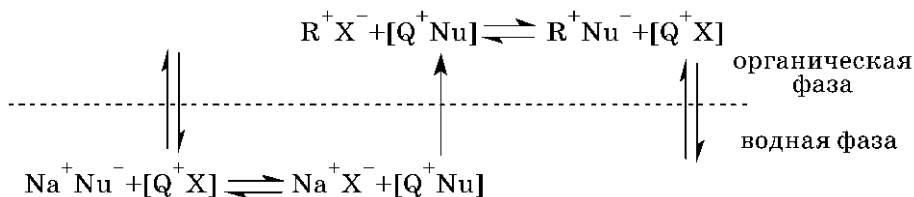
2) *специфическую сольватацию нуклеофила*, которая уменьшает активность атакующей частицы. Уменьшение или устранение ее является одним из основных способов ускорения реакций типа «анион — молекула» в апротонных растворителях;

3) *растворяющую способность растворителя* по отношению к реагенту и субстрату. Во многих реакциях 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 применяют растворители, которые проявляют одновременно *липофильные и гидрофильные свойства*, например метанол, этанол, ацетон, диоксан. Однако соли хуже растворяются 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.

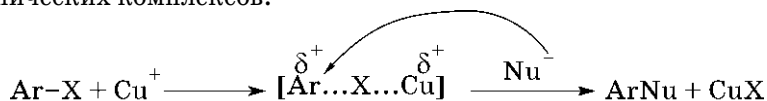
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАТАЛИЗАТОРОВ

Катализаторами S_N1-реакций являются кислоты Льюиса (галогениды бора, алюминия, цинка, сурьмы, ртути, серебра, а также ион серебра), которые стабилизируют анионы (за счет комплексообразования). Катион при этом стабилизируется взаимодействием с реагентом или растворителем.

Межфазный катализ (МФК) — важный метод интенсификации S_N2-реакций. Суть метода заключается в *искусственном создании двухфазной системы*, в которой неполярные и ионные реагенты находятся в разных фазах. Обычно это органическая и водная фазы. Иногда в качестве органической фазы используют субстрат. Для переноса нуклеофилов к субстрату используются *межфазные катализаторы*. Катализатор (источник липофильных катионов) образует с реагентом липофильные ионные пары «катион катализатора — реагирующий анион», способные к миграции внутрь органической фазы, где и происходит реакция. При переходе из водной фазы в органическую *нуклеофил теряет гидратную оболочку, становится практически не сольватированным и приобретает высокую реакционную способность*:



Замещение неактивированного галогена в аренах катализируется медью или солями меди (I). Это один из важных технологических приемов, позволяющий ускорить реакцию, снизить температуру (~ на 100°C), увеличить селективность процесса и выход продукта. Предполагают, что реакция идет через стадию образования медь-органических комплексов:

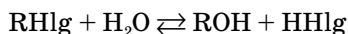


ПРОЦЕССЫ ГИДРОЛИЗА ГАЛОГЕНИДОВ

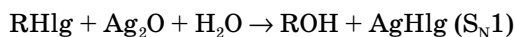
Замена атома галогена в алкилгалогенидах на гидроксил в синтетических целях используется *редко*, так как они сами обычно получаются из спиртов.

Реагентами в этих реакциях являются вода, водные растворы щелочей и кислот.

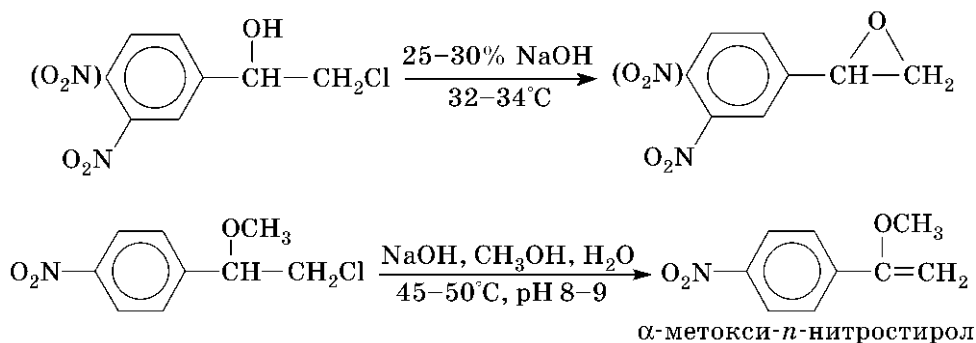
Слабый нуклеофил *вода* используется лишь для гидролиза галогенидов с *повышенной реакционной способностью*. Кипячение аллил- и бензилхлоридов в избытке воды приводит к образованию соответствующих спиртов. В остальных случаях даже при нагревании эта обратимая реакция идет очень *медленно* по S_N1- или S_N2-механизму:



В большинстве случаев для гидролиза алкилгалогенидов применяются *водные растворы гидроксидов* щелочных металлов или гидроксид серебра (суспензия оксида серебра в воде), которые являются более активными нуклеофильными реагентами:

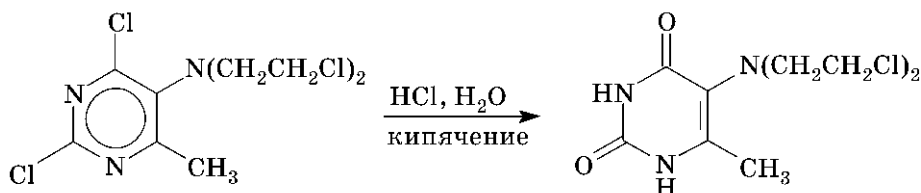


В зависимости от структуры субстрата и условий проведения реакции могут протекать *вторичные процессы*. Так, в синтезе *мезатона* и *левомецетина* при щелочном гидролизе галогенидов образуются окись *м(п)*-нитростирола (S_N2-механизм) или *п*-нитро- α -метоксистирол (E2):



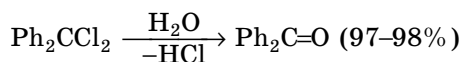
Водные растворы кислот используются крайне редко и только тогда, когда кислота активирует субстрат. Чаще всего это встречается **при гидролизе гетероци-**

клических галогенидов. Например, в синтезе оригинального отечественного *противоопухолевого препарата допан* замену галогена в гетероароматическом ядре проводят при кипячении с соляной кислотой (механизм S_NAr). Следует обратить внимание на то, что хлор в хлорэтильных группах при этом не гидролизруется. Выход очищенного продукта 85–86%:



Алкилгалогениды нерастворимы в воде, поэтому для *гомогенизации реакционной массы* при гидролизе часто используют спирто-водную или водно-ацетоновую среды.

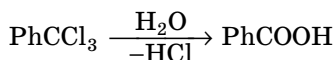
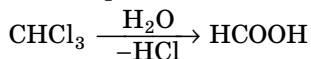
Гидролиз геминальных дигалогенпроизводных (с галогенами у одного атома углерода) используется для синтеза альдегидов или кетонов, например в производстве *димедрола*:



Алифатические альдегиды и кетоны получают *в слабощелочной среде* в водных растворах карбонатов, ацетатов, формиатов или оксалатов натрия или калия, так как в сильнощелочных средах возможны побочные процессы: конденсации, окисление альдегидов и др.

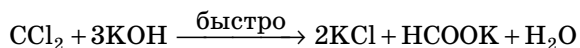
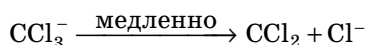
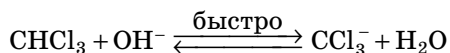
Бензилиденхлориды и бензилиденбромиды гладко гидролизуются до бензальдегидов под действием *концентрированной серной кислоты* (S_N1). Электронодонорные группы в ядре облегчают гидролиз, электроноакцепторные — затрудняют. В последнем случае следует повысить температуру реакции до 120–130°C (но не выше, так как при более высокой температуре альдегиды будут интенсивно окисляться серной кислотой).

Гидролиз соединений, содержащих три атома галогена у одного атома углерода, приводит к образованию карбоновых кислот, однако они труднодоступны и практическое применение метода ограничено:

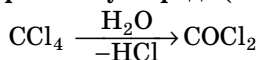


При проведении реакции в присутствии спирта можно сразу получить эфир кислоты.

Хлороформ в присутствии основания гидролизруется быстрее, чем дихлорметан или тетрахлорметан, и образует не только муравьиную кислоту, но и монооксид углерода. Считают, что реакция протекает через стадию образования *дихлоркарбена*:

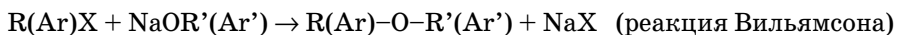


При гидролизе четыреххлористого углерода (CCl_4) образуется фосген:



ЗАМЕНА АТОМА ГАЛОГЕНА НА АЛКОКСИ- И ФЕНОКСИГРУППЫ

Получение простых эфиров в синтезе лекарственных препаратов встречается значительно чаще, чем гидролиз. Реакция идет как по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму, так и по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$:



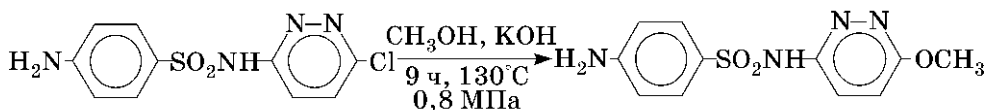
Ароматические субстраты (арилгалогениды) должны быть активированными, иначе выход целевого продукта (эфира) может оказаться низким за счет побочных процессов.

В качестве реагента используют либо алкоголь, либо спирт в щелочной среде. В случае фенольных нуклеофилов (ArOH) используют катализатор — соли меди, при этом считают, что активным реагентом является фенолят меди (I) ArOCu . Выходы эфиров по этому методу обычно высокие, и чаще всего он применяется в реакциях с неактивированными арилгалогенидами. В качестве нуклеофилов иногда используют соли кислот RCOO^- . При обработке арилгалогенидов бензоатом меди (I) в диглиме или ксилоле при температуре от 140 до 160°C с высоким выходом получают сложные эфиры — арилбензоаты.

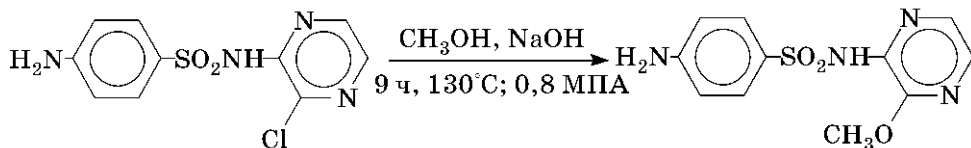
Следует отметить, что все эти реакции по замене атома водорода или металла у атома кислорода на алкил или арил можно отнести к реакциям алкилирования и арилирования, которые будут рассмотрены в следующих разделах.

Примеры использования реакции в синтезе лекарств

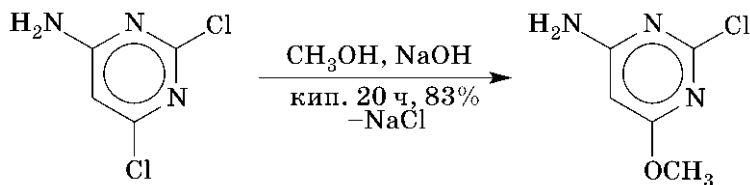
1. При получении *сульфамиридазина* 3-сульфаниламидо-6-хлорпиримидин нагревают 9 ч при 130°C и давлении 0,7–0,8 МПа с большим избытком гидроксида калия в среде метанола:



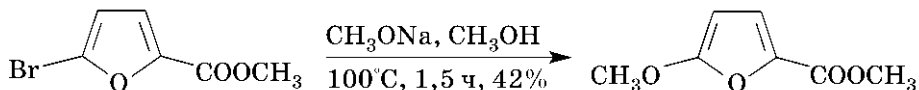
2. Аналогично идет процесс в синтезе *сульфалена*:



3. В синтезе *сульфадиметоксина* замена хлора в 4-амино-2,6-дихлорпиримидине происходит при 20-часовом кипячении в метанольном растворе NaOH :



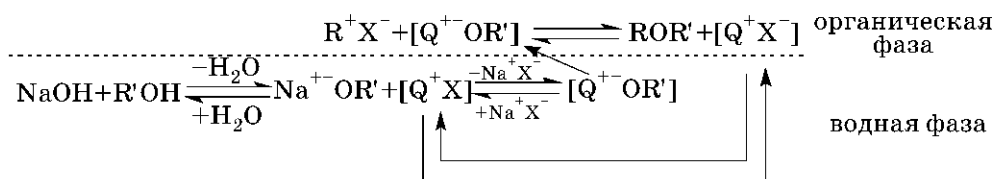
4. В ряду пятичленных гетероароматических соединений такие реакции проводят лишь при наличии электроноакцепторных заместителей:



Применение метода межфазного катализа в синтезе простых эфиров позволяет *повысить выход* продукта, *скорость* реакции и *технически упростить процесс*.

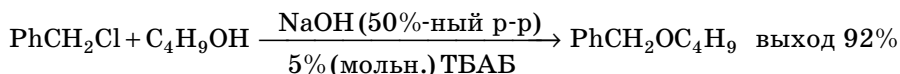
При получении эфиров *по Вильямсону* в большинстве случаев используют обезвоженные реагенты и растворители, а также такие сильные основания, как металлический натрий и амид натрия, необходимые для получения алкоголята. Это усложняет производство и повышает его опасность.

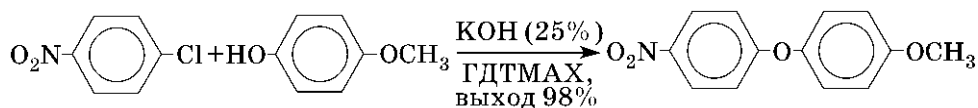
В *двухфазном синтезе* в качестве основания используется концентрированный (обычно 50%-ный) *водный раствор* щелочи, при этом нет необходимости обезвоживать растворители. Щелочь депротонирует спирт в водной среде или на границе раздела фаз. Образовавшийся алкогольат-ион взаимодействует с липофильным катионом межфазного катализатора (чаще всего четвертичная соль аммония) и переходит в органическую фазу. В отличие от него более эффективно гидратированный гидроксид-ион OH^- остается в водной фазе:



Увеличение скорости процесса объясняется *повышением нуклеофильности алкогольат-иона*, который, во-первых, при переходе из водной фазы в органическую теряет гидратную оболочку и *малосольватирован*, что в гомогенных условиях затруднено, особенно в протонных растворителях; во-вторых, при замене катионов калия или натрия на больший по размеру катион межфазного катализатора повышается его *свобода от противоиона*.

Примерами успешного получения *простых эфиров* в условиях МФК могут служить синтезы *бензилбутилового* (катализатор тетрабутиламмоний бромид) и *n*-метоксифенил-*n*-нитрофенилового эфиров:

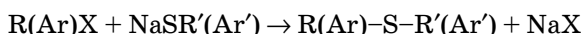
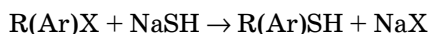




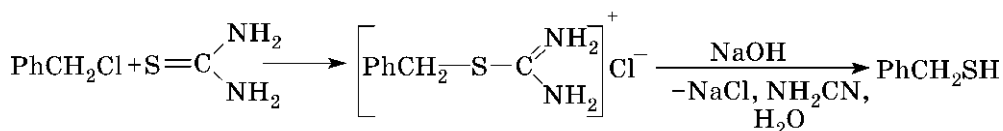
При синтезе *диарилового эфира* используют активированный арилгалогенид (*n*-нитрохлорбензол) и *n*-метоксифенол в присутствии 25%-ного раствора KOH и хлорида гексадецилтриметиламмония (ГДТМАХ) в качестве катализатора. Выход эфира повышается с 67 до 98%.

ЗАМЕНА АТОМА ГАЛОГЕНА НА МЕРКАПТО- И АЛКИЛ(АРИЛ)ТИОГРУППЫ

Синтез тиоспиртов и тиоэфиров осуществляется с помощью *реактивов*, содержащих гидросульфид-, сульфид- и алкил(арил)тио-ионы:

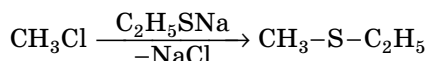


Вместо сульфидов металлов, которые в результате гидролиза выделяют сероводород, можно использовать тиомочевину:

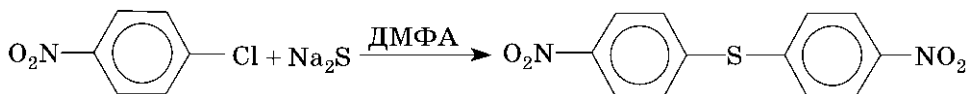


Субстратами могут быть алкил- и арилгалогениды:

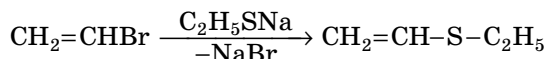
Реакцию с *алкилгалогенидами* обычно проводят в среде этанола:



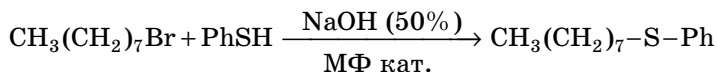
Реакции с *активированными алкил- и арилгалогенидами*, как правило, идут с хорошими выходами. Под действием сульфид-иона (S^{2-}) можно получить диалкил- и диарилсульфиды:



С сильным нуклеофилом Alk(Ar)S^- -анионом в полярных апротонных растворителях (диметилформамид, диметилсульфоксид) или в жидком аммиаке реагируют даже *неактивированные* ароматические и алифатические *галогениды*, например винилгалогениды:

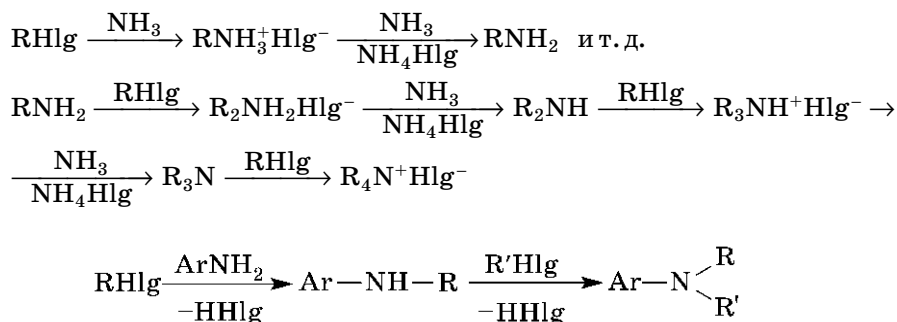


В условиях межфазного катализа синтез симметричных и смешанных сульфидов из первичных и вторичных алкилбромидов и меркаптанов или тиофенолов в присутствии водных растворов щелочи идет с высокими выходами. В качестве катализаторов межфазного переноса используются ониеые соли, краун-эфиры и криптанды. Исследование механизма реакции тиофенола с октилбромидом в щелочной двухфазной системе подтверждает S_N2 -характер замещения:



ЗАМЕНА АТОМА ГАЛОГЕНА НА АМИНОГРУППЫ

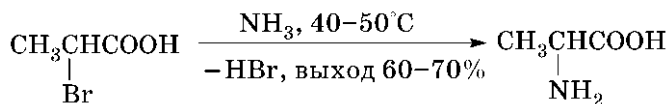
В алкилгалогенидах замена галогена на аминогруппу осуществляется нагреванием их со спиртовым, водным или водно-спиртовым раствором аммиака, первичного или вторичного амина под давлением в автоклаве. При этом *образуется смесь* первичных, вторичных, третичных аминов и четвертичных солей аммония:



Третичные алкилгалогениды в этих условиях образуют алкены и для алкилирования аминов обычно не применяются.

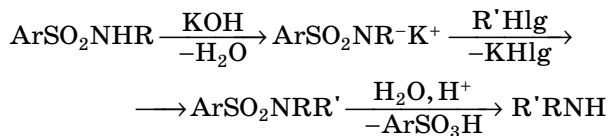
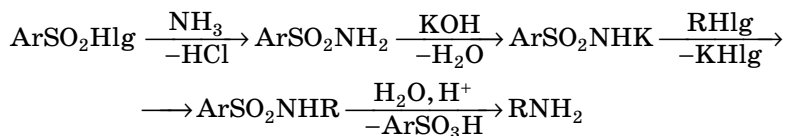
Температура реакции зависит от активности галогенида и нуклеофила и колеблется в широких пределах (50–150°C).

Основным недостатком приведенного метода получения аминов является *полиалкилирование*, которое обусловлено повышением нуклеофильности реагентов от аммиака к третичному амину. 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. Лишь α -галогенкарбоновые кислоты при действии большого избытка концентрированного водного раствора аммиака и карбоната аммония при 40–50°C образуют α -аминокислоты (первичные амины) с выходом 60–70%. Для примера приведен синтез аланина:

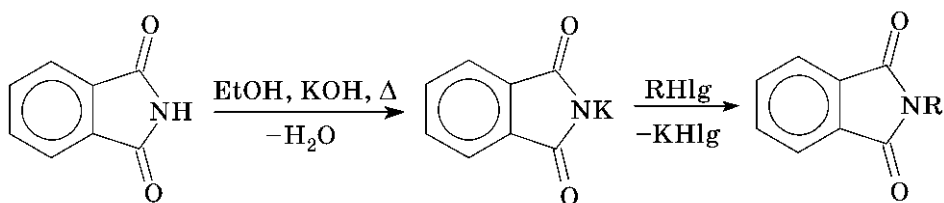


Среди селективных методов получения аминов из алкилгалогенидов, наиболее широко применяемых в синтезе БАВ, необходимо отметить:

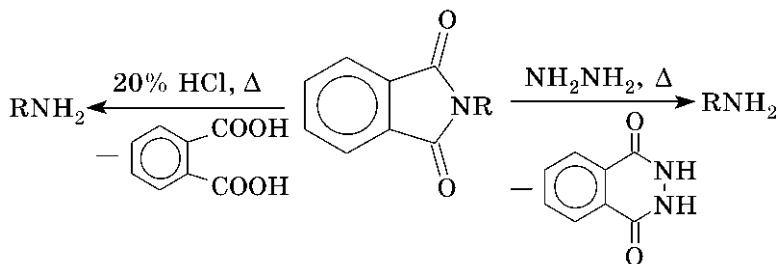
- Синтез первичных и вторичных аминов из *амидов сульфокислот*:



- Синтез первичных аминов по Габриэлю из *фталимида*:

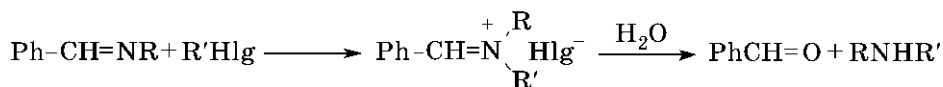


Гидролиз N-алкилфталимида осуществляют водными растворами кислот или оснований при высоких температурах под давлением:

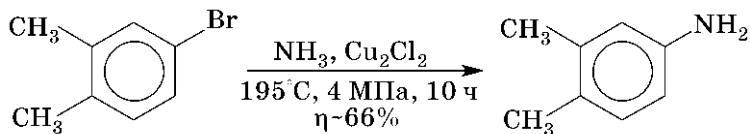


Иногда для выделения аминов используют гидразинолиз, который идет при нормальном давлении.

- Синтез вторичных аминов из *азометинов* и алкилгалогенидов:

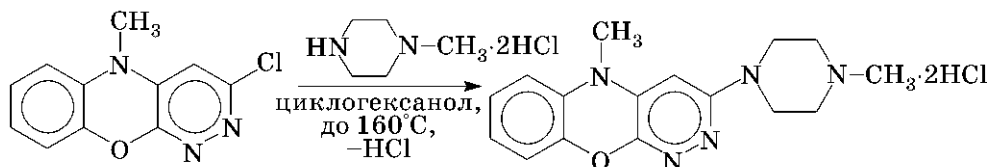


В неактивированных галогенаренах замена галогена осуществляется действием раствора аммиака при высокой температуре (~ 200°C) и давлении в присутствии катализатора (Cu_2O , Cu_2Cl_2 и т. д.) через образование медного комплекса, или действием амида натрия в жидком аммиаке в более жестких условиях через образование *дегидробензола*. Примером может служить синтез 3,4-ксилидина в производстве *рибофлавина*:

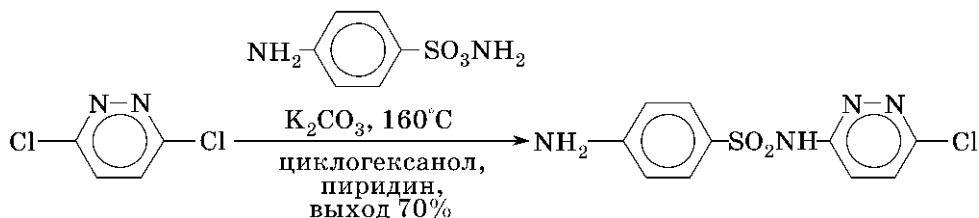


В активированных галогенаренах условия замены галогена зависят от его реакционной способности:

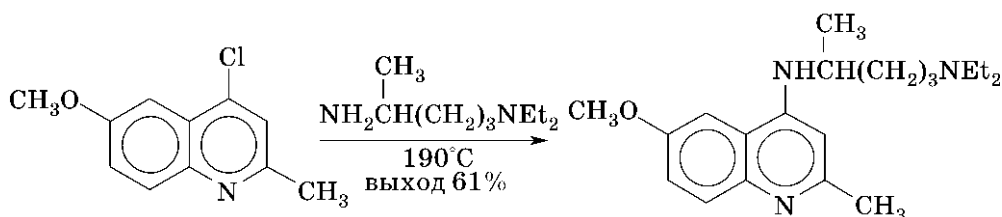
- При получении антидепрессанта *азафена* галогенид кипятят 5 ч с дигидрохлоридом N-метилпиперазина в циклогексаноле (~160°C):



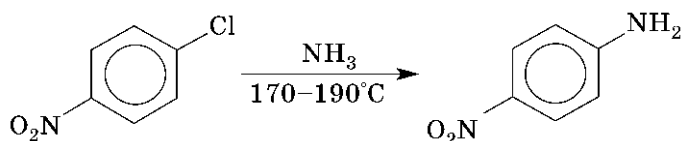
- Замещение галогена в 3,6-дихлорпиридазине на сульфаниламидогруппу (синтез 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина в производстве *сульфопиридазина*) ведут в среде циклогексанола с добавкой пиридина и *значительного количества поташа* при температуре 135–160°C:



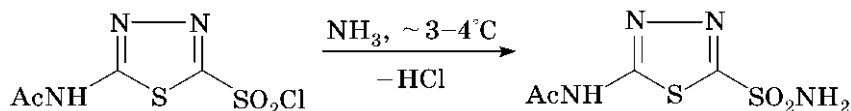
- В производстве *трихомонацида* при получении 4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-2-метил-6-метоксихинолина реакцию с 4-хлор-2-метил-6-метоксихинолином ведут в более жестких условиях. Требуется двойной избыток 1-диэтиламино-4-аминопентана и температура 185–190°C:



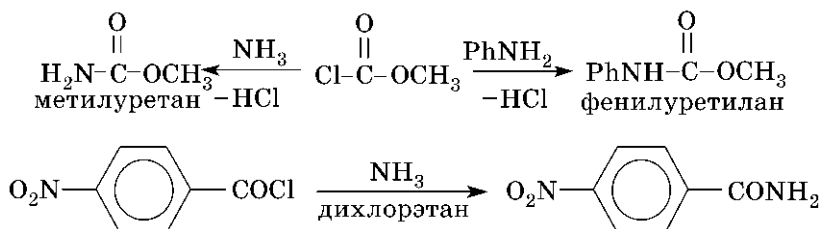
- Примерно в таких же условиях в автоклавах замещается галоген на аминогруппу в *о*- и *п*-галогеннитробензолах:



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

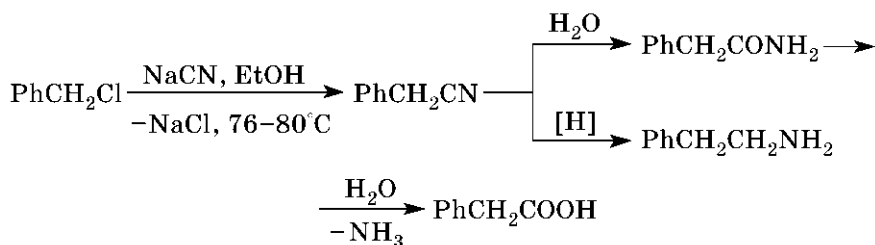


Аналогичные реакции имеют место при получении *метилуретана*, *фенилуретилана*, *сульфаниламидных препаратов*, *азидина* и других полупродуктов и лекарственных веществ:

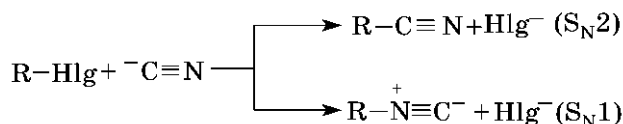


ЗАМЕНА АТОМА ГАЛОГЕНА НА ЦИАНОГРУППУ

Нитрилы являются важными промежуточными продуктами в синтезе многих химико-фармацевтических препаратов. Они легко превращаются в амиды карбоновых кислот, карбоновые кислоты, амины. При использовании **алифатических галогенидов** это относительно простой способ удлинения углеродной цепи:



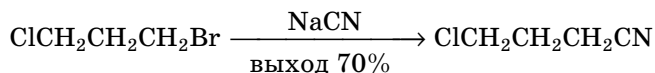
Цианид-ион является *амбидентным ионом*, поэтому реакция может идти по двум направлениям — с образованием нитрилов и изонитрилов:



Первичные алифатические и бензилгалогениды в спиртах и водно-спиртовых смесях практически не образуют примесь изонитрилов. Небольшие количества изонитрила, которые легко обнаруживаются по крайне неприятному запаху, можно гидролизовать в кислой среде и таким образом отделить от основного продукта. Нитрилы гидролизуются в значительно более жестких условиях.

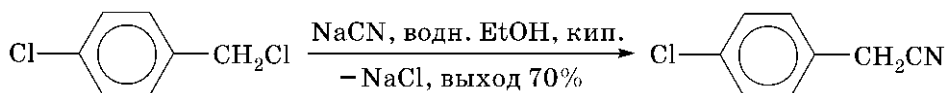
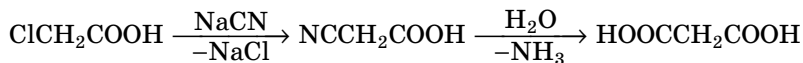
Выходы алифатических нитрилов при использовании *первичных алкил-, бензил- и аллилгалогенидов* хорошие (до 90%). В случае *вторичных* — средние (до 60–70%). С *третичными* галогенидами в этих условиях идет реакция элиминирования, поэтому метод неприменим для пространственно затрудненных субстратов.

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

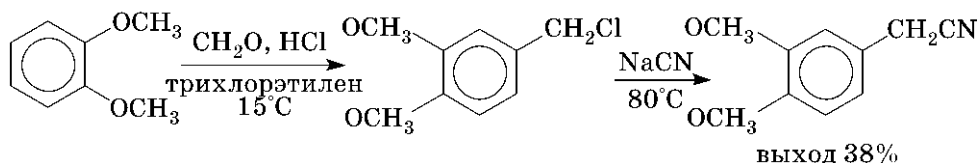


Правильный *выбор растворителя* во многом определяет успех реакции галогенида с цианидом. В случае реакционноспособных алкилгалогенидов используют сухой ацетон с добавлением небольшого количества иодида натрия. При использовании инертных галогенидов реакцию ведут в 70–90%-ном спирте или триэтиленгликоле. Наилучшие результаты дают биполярные апротонные растворители (например, диметилсульфоксид, диметилформамид).

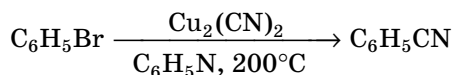
Реакцию используют для получения циануксусной и малоновой кислот (в производствах *теобромина, теофиллина, кофеина* и др.), для синтеза замещенных бензилцианидов и цианметилирования вератрола (синтез *хлоридина, папаверина* и др.):



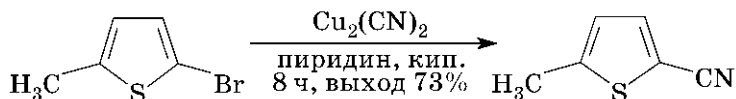
Цианметилирование вератрола (синтез *папаверина*) идет как минимум в две стадии: на первой стадии образуется 3,4-диметоксибензилхлорид, который взаимодействует с цианидом натрия и превращается в нитрил:

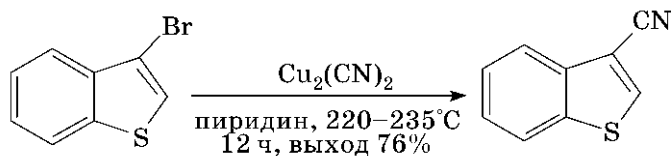


В случае **ароматических галогенидов** синтез соответствующих фенилцианидов следует вести в апротонных растворителях при нагревании до 200°C с цианидом меди (I) в пиридине:

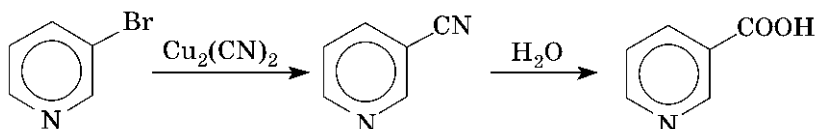


В ряду пятичленных гетероароматических соединений реакция идет также в довольно жестких условиях:



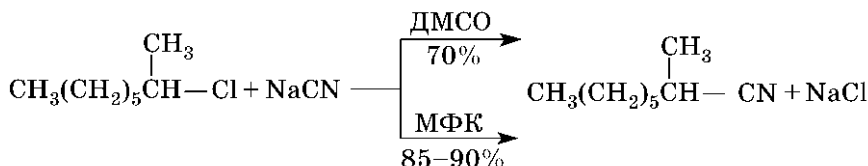


Галоген в пиридиновом ядре достаточно подвижен, что может быть использовано, в частности, при синтезе никотиновой кислоты:

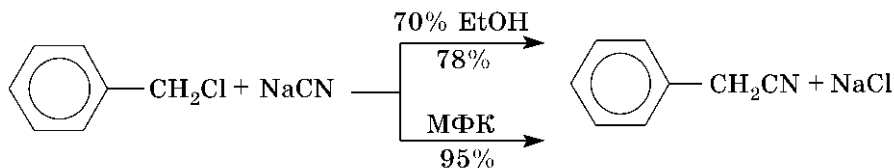


Замещение галогена на цианид-ион в условиях межфазного катализа *повышает* выход продукта на 15–20% даже по сравнению с реакциями в диполярных апротонных растворителях.

Например, из *втор*-октилхлорида в условиях МФК *втор*-октилцианид образуется с выходом 85–90%, а в ДМСО выход только 70% (остальное — продукты элиминирования):

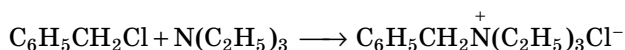


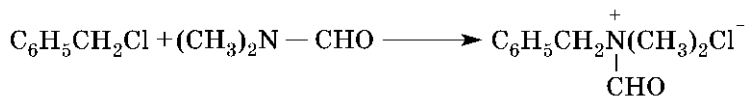
Выход цианистого бензила, важного полупродукта в синтезе целого ряда лекарственных препаратов, по традиционной технологии (75%-ный водный этанол, 76–78°C) составляет 77–79%. При этом в качестве примесей образуются бензиламин, бензиловый спирт, бензиловый эфир фенилуксусной кислоты и другие вещества, что затрудняет отделение и очистку целевого продукта:



Цианирование хлористого бензила в двухфазной системе «C₆H₅CH₂Cl — 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:

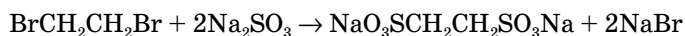
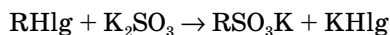




В двухфазной системе в мягких условиях можно провести *цианирование ряда арилгалогенидов*. Однако в этих случаях наряду с межфазными катализаторами (четвертичными аммониевыми солями и краун-эфирами, криптандами) требуется вводить сокатализаторы. В качестве последних используются комплексы никеля и солей палладия с арил- или алкилфосфинами.

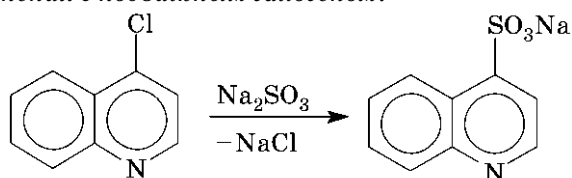
ЗАМЕНА АТОМА ГАЛОГЕНА НА ГРУППУ $-\text{SO}_3\text{Na}$

В качестве *реагентов* в реакции Штреккера используют *сульфиты* калия и натрия:



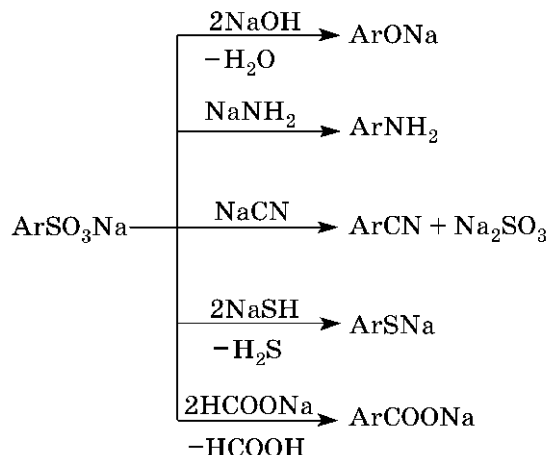
Механизм реакции — $\text{S}_\text{N}2$, поэтому в случае использования *первичных* алкилгалогенидов выходы сульфокислот составляют 70–90%, *вторичных* — 20–25%. *Третичные* алкилгалогениды превращаются в олефины.

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



2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ СУЛЬФОГРУППЫ

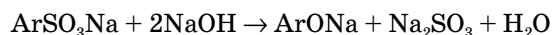
При нагревании до 200–350°C щелочные соли аренсульфокислот могут быть превращены в фенолы, амины, гидразины, тиолы, карбоновые кислоты или нитрилы:



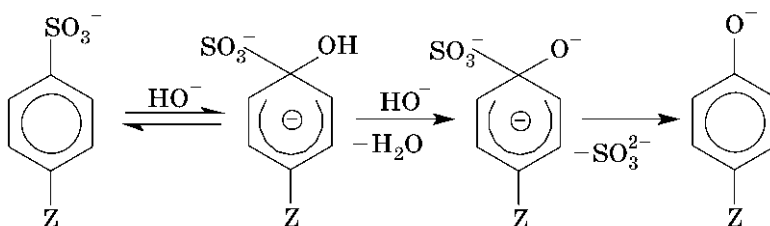
Особенно часто нуклеофильное вытеснение сульфогруппы используется для промышленного получения фенолов. Поскольку процесс обычно проводят со щелочью при высокой температуре, то он известен также под названием *реакции щелочного плавления*.

РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ПЛАВЛЕНИЯ

Взаимодействие солей аренсульфокислот со щелочью протекает по уравнению:

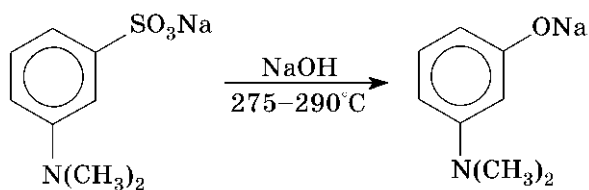


Реакция идет по механизму нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ и может быть изображена следующей схемой:



Реакционная способность исходных веществ зависит от устойчивости σ -комплекса, поэтому электронодонорные заместители в *о*- и *п*-положениях к сульфогруппе затрудняют реакцию щелочного плавления, а электроноакцепторные — облегчают.

Активированная сульфогруппа замещается щелочью в более мягких условиях. Появление в молекуле субстрата даже слабых электроноакцепторов снижает температуру реакции на 50 и более градусов. Так, бензолсульфокислота обменивает сульфогруппу на гидроксил при 300–340°C, а в синтезе *прозерина* щелочное плавление проводят при 275–290°C:



Однако *нитро*- и *хлорсульфокислоты* ароматического ряда в реакциях щелочного плавления не используют вследствие образования значительного количества побочных продуктов. При наличии в молекуле *нескольких сульфогрупп* можно подобрать температуру процесса и концентрацию щелочи таким образом, что замещаться будет только наиболее активированная сульфогруппа.

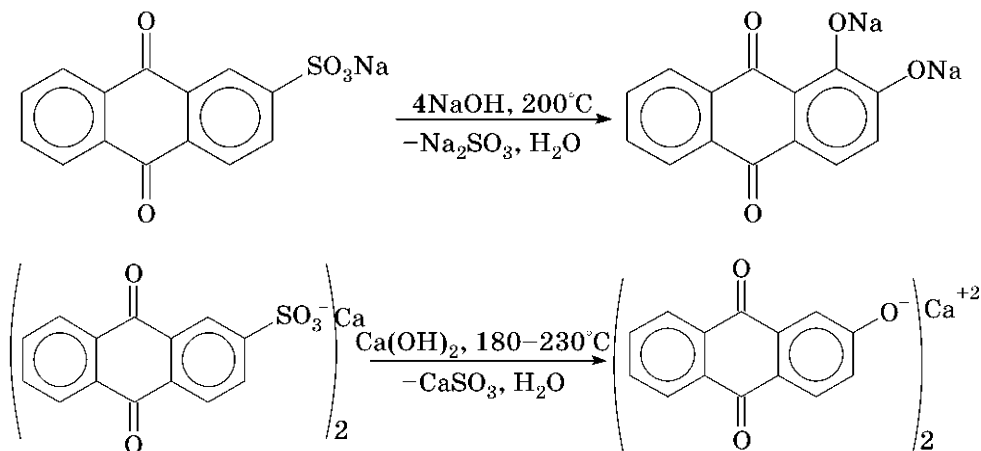
В зависимости от соотношения констант скоростей первой и второй стадий процесса реакция может иметь второй (первый по гидроксилу) или третий (второй по гидроксилу) порядок. **Энергия активации** велика и составляет 145–200 кДж/моль при 300–340°C.

В промышленности используют **несколько способов щелочного плавления**:

1. «Открытое щелочное плавление» — это 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 гидроксилом лишь одну из нескольких сульфогрупп, имеющих в молекуле исходного соединения. Этот метод используют также при щелочном плавлении аминсульфокислот, так как при проведении этого процесса открытым способом аминогруппа также замещается гидроксигруппой.

3. *Автоклавное щелочное плавление с известью* используется в тех случаях, когда обычные методы приводят к введению в ароматическое ядро двух *орто*-расположенных оксигрупп, как, например, в случае 2-антрахинонсульфоната натрия:



Иногда сплавление солей антрахинонсульфокислот со щелочью осуществляют в присутствии окислителей (например, NaNO_3) при 200°C (*окислительный плав*) для исключения восстановления антрахинона до гидроантрахинона.

Исходные вещества. Обычно для щелочного плавления применяют растворы или пасты солей сульфокислот, которые образуются после сульфирования. В качестве щелочи используют гидроксиды натрия, калия, кальция.

Щелочь — не только реагент, но и среда, в которой протекает превращение. Поэтому во многих случаях используется *избыток щелочи*: от 2,1 до 3,5 моль на каждый моль соли сульфокислоты.

Едкий натр плавится при температуре $327,5^\circ\text{C}$. Чтобы обеспечить подвижность плава при более низких температурах, используют 40–42%-ные или 70–73%-ные растворы щелочи, которые затем упаривают до 80–85%, или же добавляют в щелочь небольшое количество воды. Так, едкий натр, содержащий 10% воды, плавится при температуре $270\text{--}290^\circ\text{C}$. В процессе плавки вода испаряется, и температура массы поднимается.

В том случае, когда едкий натр оказывается недостаточно реакционноспособным, используют более активную, но и более дорогую щелочь КОН (*едкое кали*), температура плавления которой $380\text{--}385^\circ\text{C}$. Чтобы снизить температуру реакции, часто используют смесь гидроксидов натрия и калия. При содержании гидроксида калия в смеси 20% она плавится при 300°C .

Концентрация щелочи и температура ведения реакции — важнейшие параметры реакции, определяющие результат щелочного плавления.

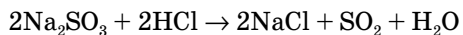
Обработка готового щелочного плава включает: разбавление, нейтрализацию избыточной щелочи, отделение сульфита, выделение и очистку гидроксисоединений.

После завершения реакции осуществляют *гашение щелочного плава* — разбавление щелочного плава водой. Степень разбавления реакционной массы зависит от способа выделения сульфита натрия.

Для выделения сульфита натрия *в твердом состоянии*, к плаву добавляют строго определенное количество воды, полученную массу нагревают до 80–90°C, а затем сульфит отфильтровывают и промывают на фильтре. Гидроксисоединение выделяют подкислением щелочных маточников. Таким методом пользуются, например, при получении фенола и 2-нафтола.

В тех случаях, когда сульфит отделяют *в виде раствора*, плав разбавляют (гасят) большим количеством воды, достаточным для его полного растворения. Затем добавляют кислоту для нейтрализации избытка щелочи и полного выделения оксисоединения, которое отделяют от раствора сульфита отстаиванием или фильтрацией.

В некоторых случаях более выгодно проводить *разложение сульфита* кислотой:



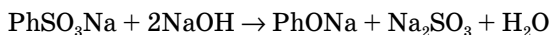
Для полного удаления сернистого газа из реакционной массы процесс проводят при 80–100°C и хорошем перемешивании. Выделяющийся сернистый газ поглощают раствором щелочи таким образом, чтобы получить сульфит натрия, который используется в качестве сырья во многих производствах.

Аппаратура в процессах щелочного плавления работает в очень тяжелых условиях. *Металл* под действием расплавленных щелочей в присутствии органических веществ покрывается мельчайшими трещинами межкристаллитной коррозии и становится хрупким. Лучше всего эти условия выдерживает *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 в этом случае 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 освинцованы.

ПРИМЕРЫ НУКЛЕОФИЛЬНОЙ ЗАМЕНЫ СУЛЬФОГРУППЫ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

1. Производство фенола методом щелочного плавления натриевой соли бензолсульфокислоты осуществляется по схеме



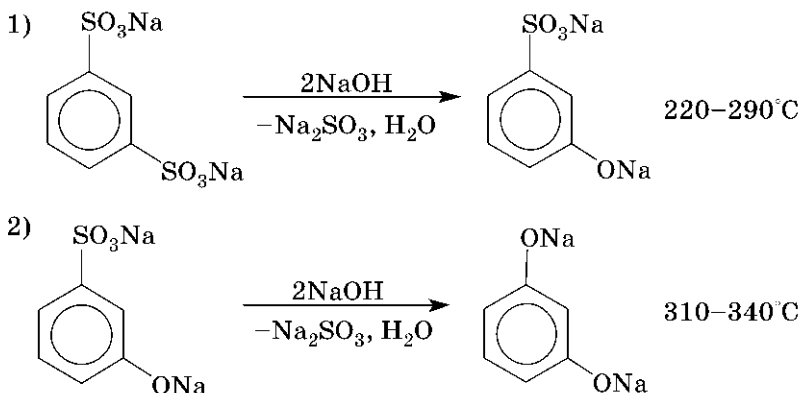
Оптимальная температура этого процесса 320–330°C, время реакции 30 мин.

В плавильный котел загружают 15% избыток щелочи в виде 70–75%-ного раствора и упаривают его до концентрации 80–85%. После этого из мерников в котел постепенно вводят раствор бензолсульфоната и поднимают температуру до заданной. Испаряемая в процессе плавления вода содержит некоторое количество фенола (1–1,5% общего количества), поэтому ее пары направляют в скрубберы, орошаемые водой, и образующийся конденсат передают на выделение фенола. Выход фенола на стадии плавления — 96%, а при улавливании фенола из паров его можно повысить до 97–98%.

По окончании реакции щелочной плав сливают в наполненный водой стальной гаситель, снабженный мешалкой. Пары воды, выделяющиеся из гасителя и содержащие часть фенола, конденсируют, и конденсат присоединяют к фенольным водам. Выход на стадии гашения — 99% от теоретического. При улавливании фенола из паров, выделяющихся из гасителя, выход может достигать 99,5–99,8%.

Выделение фенола осуществляют одним из приведенных выше способов.

2. Получение резорцина методом щелочного плавления идет в два этапа:

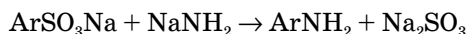


Щелочное плавление сухих *m*-бензолдисульфоната натрия и едкого натра проводят в стальном литом котле с электрическим обогревом. Котел снабжен мощной лопастной мешалкой, укрепленной в подпятнике. Выгрузка плава производится через широкое выгрузочное отверстие в днище котла. Особая трудность аппаратного оформления процесса получения резорцина заключается в том, что в процессе щелочного плавления несколько раз меняется консистенция реакционной массы. Загружаемая в аппарат порошкообразная смесь при 210–220°C превращается в вязкую пластичную массу, которая разжижается при температуре выше 220°C. При температуре 290°C масса снова густеет и превращается в порошкообразный твердый продукт, который при 310°C превращается в тестообразную массу, а при 340°C — 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 плава. В связи с этим, после отделения сульфита из нейтрализованного раствора плава резорцин извлекают экстракцией органическими растворителями.

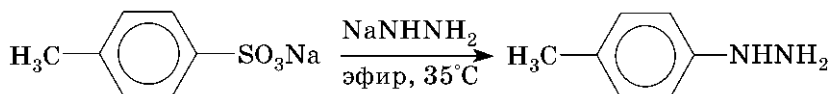
3. Замещение сульфогруппы аминогруппой.

Реакция протекает при сплавлении натриевой соли сульфокислоты с амидом натрия:



Большого практического применения эта реакция не получила.

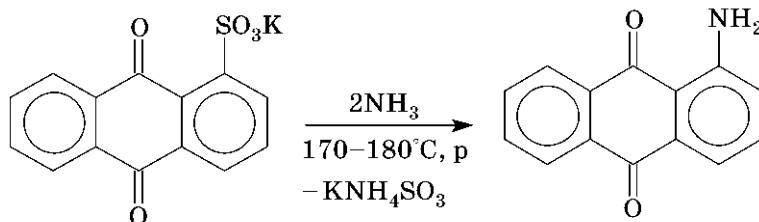
Интересно, что если заменить амид натрия на гидразид натрия, который значительно более сильный нуклеофил, то реакция замены сульфогруппы (образования арилгидразина) идет в очень мягких условиях:



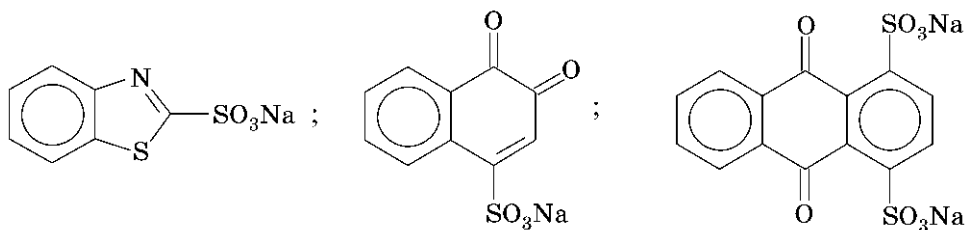
Замена активированной сульфогруппы может быть проведена водным раствором аммиака под давлением:



Примером может служить промышленное получение aminoanthracene из соответствующих сульфокислот:



В тех случаях, когда сульфогруппа обладает особенно высокой нуклеофильной подвижностью, например:



ее замещают аммиаком при комнатной температуре и атмосферном давлении.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Используя механизмы реакций, объясните влияние строения субстрата, природы галогена, силы нуклеофила, катализатора и растворителя на механизм и скорость замещения галогена у sp^3 -гибридного атома углерода. Укажите стереохимию реакций и побочные процессы.

2. Используя механизмы реакций, объясните влияние строения субстрата, природы галогена, силы нуклеофила и катализатора на механизм и скорость замещения галогена в аренах.
3. Укажите основные катализаторы, используемые при нуклеофильном замещении галогена, механизм катализа.
4. Особенности нуклеофильного замещения галогена на аминогруппу в алкил- и арилгалогенидах.
5. Укажите технологические особенности производств фенола и резорцина: способ щелочного плавления, исходные вещества, влияние строения субстрата на скорость реакции, способы обработки щелочного плава, аппаратуру.
6. Напишите уравнения и объясните направление реакций: а) ацетиленида натрия с бутил- и *трет*-бутилбромидом; б) этилата натрия с бутил- и *трет*-бутилбромидом. Укажите, как строение субстрата, сила нуклеофила и полярность растворителя влияют на механизм, направление и скорость нуклеофильного замещения в S_N1 - и S_N2 -реакциях.
7. Сравните реакционную способность изопентил-, *втор*-изопентил-, *трет*-пентил-, метилхлоридов, 1-хлор-3-метил-1-бутена и 1-хлор-3-метил-2-бутена в S_N1 - и S_N2 -реакциях. В каких случаях селективность реакции резко уменьшается?
8. Напишите уравнения и объясните направление реакций 3,4-дихлорнитробензола; 2,3-дибромпиридина; 4,5-дихлорхинолина с раствором NaOH в EtOH и H_2O .
9. Напишите схему и объясните, почему при щелочном плавлении солей а) 1,4-бензолдисульфокислоты образуются *n*-гидроксibenзолсульфокислота, но не *n*-гидрохинон; б) симметричной бензолтрисульфокислоты образуется и 3,5-дигидроксibenзолсульфокислота, но не флороглucin?
10. Напишите схему и объясните направление реакции сульфаниламида с 2,3-дихлорпиразином в присутствии карбоната калия при нагревании.
11. Напишите схему и объясните направление реакции 2,4-дихлор-5-ди(2-хлорэтил)амино-6-метилпиримидина с соляной кислотой при кипячении. Напишите схему и объясните, почему при гидролизе бензилиденгалогенидов не используют растворы щелочей, и почему электроноакцепторные заместители замедляют, а электронодонорные ускоряют реакцию?
12. При сплавлении *n*-дихлорбензола со щелочью кроме гидрохинона образуется резорцин. Как повысить выход основного продукта?
13. При нагревании хлорбензола с 15% NaOH (2,2–2,5 моль на моль галогенида) при 360–390°C и 28 МПа образуются фенол, дифениловый эфир (основной побочный продукт) и 4- и 2-гидроксидифенилы. Объясните результаты реакции.
14. При нагревании 2-хлорбензойной кислоты с гидроксидом натрия при 200°C образуется смесь *m*- и *o*-гидроксibenзойных кислот в соотношении 2:1. Проведение реакции в присутствии соли меди приводит к образованию только салициловой кислоты. Объясните эти факты.
15. Напишите схему реакции и, используя механизмы реакций, объясните реакционную способность хлорбензола, бензилхлорида, *n*-метил-, *n*-нитро-, *o,n*-динитрохлорбензола в реакциях с водной щелочью.

ПРОЦЕССЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ

Алкилированием называются процессы замещения атома водорода или металла в молекуле субстрата на алкил. Обычно различают С-, N- и О-алкилирование, которые несколько отличаются по условиям проведения процесса. Если в молекулу вводится арил, реакция называется *арилированием*.

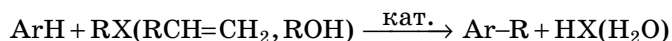
В качестве *алкилирующих агентов* используют главным образом галогенпроизводные, непредельные соединения, спирты, простые эфиры и эфиры серной и сульфокислот.

Процессы алкилирования *используют* для построения углеродного скелета молекулы, а также временной защиты функциональных групп (чаще всего гидроксильной или аминогрупп при получении пептидов, антибиотиков или модификации сахаров). В связи с этим они имеют большое значение в химическом синтезе лекарственных веществ и витаминов.

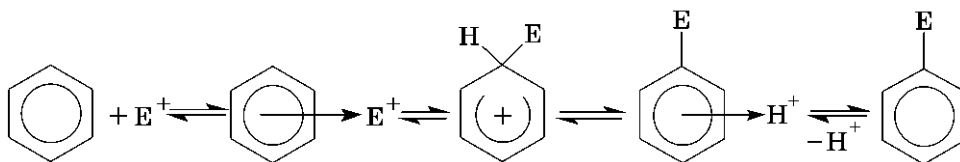
Реакции С-, N- и О-алкилирования аренов и алифатических соединений сильно отличаются. Единого механизма, охватывающего все случаи этого процесса, нет. Поэтому рассмотрим их отдельно.

1. АЛКИЛИРОВАНИЕ АРЕНОВ ПО ФРИДЕЛЮ — КРАФТСУ

С-алкилирование аренов можно проводить по Вюрцу — Фиттигу, Вюрцу — Гриньяру и т. д., но в промышленности чаще всего используется *реакция Фриделя — Крафтса*, которую можно представить в виде следующей схемы:



Механизм реакции алкилирования аренов по Фриделю — Крафтсу представляет собой обратимое электрофильное замещение (S_{E}):



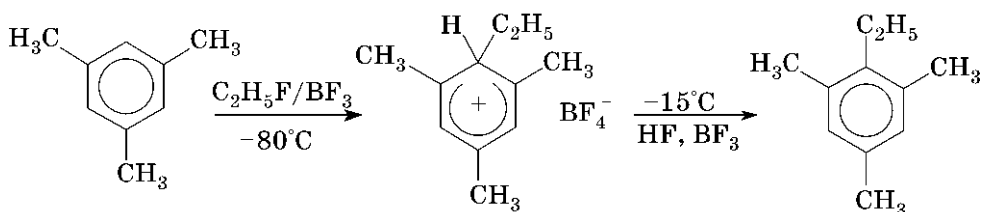
В кинетической области *скорость реакции* можно рассчитать по уравнению

$$\frac{dC}{d\tau} = k[Alk][Ar]\phi,$$

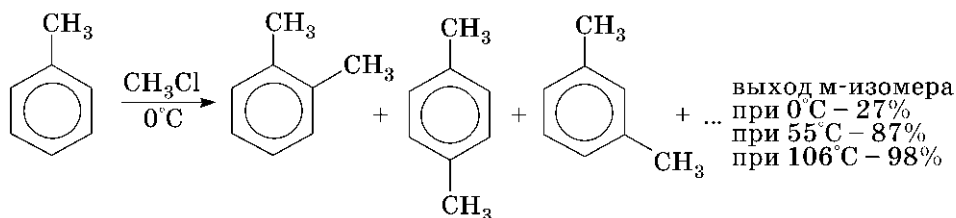
в котором учитывается строение субстрата (k), концентрации реагирующих веществ и функция катализатора (ϕ).

Реакционная способность субстрата определяется устойчивостью σ -комплекса. Как и в других реакциях S_E (сульфирования, нитрования, галогенирования, нитрозирования и т. п.), электронодонорные заместители в ядре, стабилизирующие σ -комплекс, ускоряют реакцию, а электроноакцепторные — дестабилизируют его и затрудняют реакцию.

Существование σ -комплекса было доказано экспериментально (Ола, 1958 г.) при алкилировании мезитилена этилфторидом в присутствии BF_3 . При $-80^\circ C$ образуется твердое оранжевое вещество, которое при $-15^\circ C$ количественно превращается в конечный продукт:



В связи с тем, что реакция обратима, *направление реакции* в мягких условиях определяется *устойчивостью σ -комплекса* (*кинетический контроль*) и выполняются правила ориентации. При высокой температуре, большом количестве катализатора и продолжительном времени ведения процесса направление реакции определяется *устойчивостью конечных продуктов* (*термодинамический контроль*), что часто приводит к получению метазамещенных продуктов. Например, при метилировании толуола метилхлоридом при $0^\circ C$ образуется 27% *м*-ксилола, при $55^\circ C$ — 87%, а при $106^\circ C$ — 98%:



В качестве катализаторов в процессах алкилирования в основном применяют протонные и апротонные кислоты, оксиды, цеолиты и катиониты.

Протонные кислоты используются главным образом при алкилировании ароматических соединений спиртами и алкенами. Их *активность* как катализаторов падает в ряду $HF > H_2SO_4 > H_3PO_4$.

В каталитических процессах применяют преимущественно безводный *фтороводород* как в жидком, так и в газообразном состоянии. Его каталитические свойства определяются ярко выраженной кислотностью и способностью к образованию комплексных соединений.

Фтороводород не является окислителем, легко отделяется от реакционной массы и утилизируется. Его низкая вязкость обеспечивает хорошее перемешивание и быстрое расслаивание реакционной массы. Однако большая летучесть, токсичность и коррозионная активность затрудняют использование HF в промышленных масштабах.

Применение *серной кислоты* как катализатора процесса алкилирования осложнено ее высокой химической активностью.

Фосфорную кислоту применяют как в жидком виде, так и на твердом пористом носителе (пемзе, силикагеле, кварце, активированном угле, кизельгуре). Алкилирование в присутствии фосфорной кислоты протекает при повышенных температурах, но с высокой селективностью.

Высокой каталитической активностью обладают также пиррофосфорная и полифосфорная кислоты, а также соли фосфорной кислоты: BPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Na_3PO_4 и др.

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

Галогениды алюминия представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые во многих органических соединениях. Их растворы в эфире, ацетоне, спиртах являются активными катализаторами процессов алкилирования. Галогениды алюминия образуют димеры (Al_2Hlg_6), прочность которых падает от хлорида к иодиду. В связи с этим каталитическая активность бромида алюминия выше хлорида, так как активированный комплекс в реакции Фриделя — Крафта образует мономерную форму.

Трифторид бора представляет собой газ, растворяющийся в воде и некоторых органических растворителях. Он обладает комплексообразующей и кислотной активностью.

Оксиды металлов и бора (B_2O_3) в качестве катализаторов используют обычно после *обработки* борной кислотой, трифторидом бора и *активации фтором*. Наиболее активными оказались амфотерные оксиды (Al_2O_3 , Cr_2O_3 и др.), модифицированные BF_3 .

Цеолиты имеют общую формулу $\text{M}_{2/n}\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где M — металл, а n — его валентность. *Каталитические свойства* цеолитов можно менять. Для этого изменяют объем пор от 0,2 до 1,0 нм введением катионов Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и других методом ионного обмена; меняют алюмосиликатный состав $x\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$, где $x \approx 3-6$; а также добавляют вещества, обладающие кислотными свойствами. При этом, чем больше величина x , тем активнее цеолит.

Катиониты представляют собой полимеры (чаще всего полистирольные), содержащие $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$ и другие группы.

Активность таких катализаторов определяется свойствами полимерной основы, степенью замещения кислотными группами (например, сульфирования), размерами катализатора, его пористостью, термической стабильностью и кислотностью.

Активность катализатора зависит также от строения субстрата, природы алкилирующего агента и условий реакции (температура, давление и т. д.). Например, трифторид бора является активным катализатором при алкилировании спиртами, алкенами, фторпроизводными, но в реакциях с другими алкилгалогенидами его активность мала.

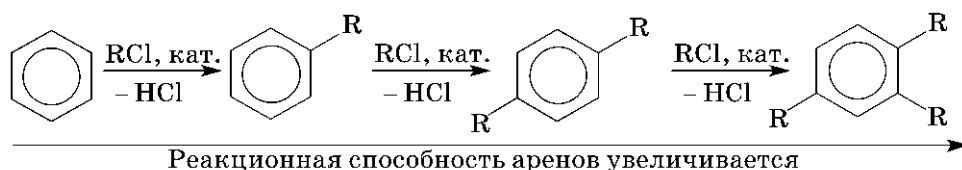
Катализ может быть *твердофазным* и *жидкофазным*. Использование твердых гетерофазных катализаторов (оксидов, цеолитов, катионитов) *предпочтительно*,

так как при этом упрощается *технология процесса* (отделение и регенерация катализатора); уменьшаются *затраты* на подготовку сырья, промывку реакционной массы и нейтрализацию кислых сточных вод; уменьшается *коррозия* оборудования; упрощается организация непрерывных процессов и т. д. В случае апротонных кислот, выбор того или иного вида катализа зависит от растворителя и свойств кислоты Льюиса. 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 использовании спиртов необходимо, по меньшей мере, эквимольное количество кислоты Льюиса, так как вода, образующаяся в результате реакции, дезактивирует катализатор.

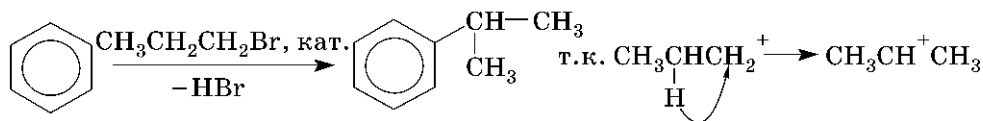
Основными недостатками реакции Фриделя — Крафта являются полиалкилирование, изомеризация радикала, изомеризация и диспропорционирование продукта.

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



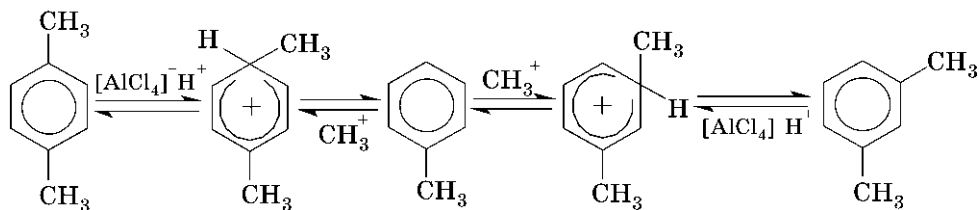
Для *увеличения выхода моноалкиларена* реакцию ведут в избытке субстрата при возможно более низкой температуре.

Изомеризация радикала вызывается *превращением карбокатиона*, образующегося в ходе взаимодействия галогенида с катализатором, в более стабильную частицу. Например, алкилирование бензола пропилбромидом в той или иной степени приводит к синтезу изопропилбензола, так как пропилкатион изомеризуется в более стабильный вторичный катион:



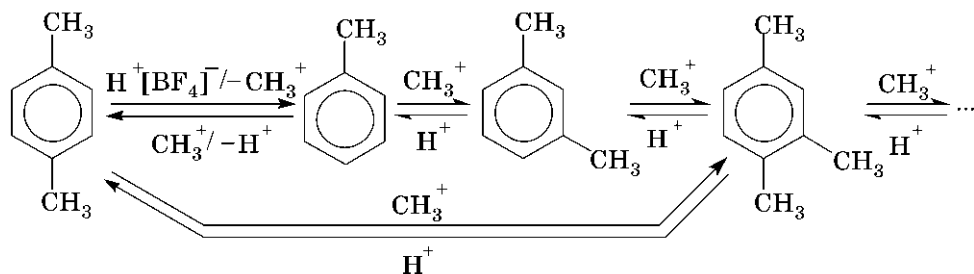
Чтобы *избежать изомеризации радикала*, следует тщательно подбирать условия проведения реакции (кислоту Льюиса, растворитель, время выдержки и температуру).

Изомеризация продукта реакции связана с *обратимостью* процесса и смещением равновесия в сторону более устойчивых веществ. Например, при нагревании *n*-ксилола с хлористым водородом и AlCl_3 , протон, выступая в качестве электрофила, атакует *n*-положение субстрата и вытесняет карбокатион. Продуктами взаимодействия нового электрофила (CH_3^+) с толуолом являются *o*-, *m*- и *p*-ксилолы, которые вновь подвергаются атаке протона и т. д. При этом большая часть углеводорода превращается в *термодинамически более устойчивый m*-ксилол, в котором метильные группы в наименьшей степени вытесняются протоном:



В ряде случаев использование в процессах алкилирования веществ, связывающих образующийся галогеноводород, *предотвращает* обратимость реакции, а следовательно, и *изомеризацию продукта*.

Диспропорционирование продуктов алкилирования также связано с *обратимостью реакции*, поэтому одновременно с *изомеризацией* продукта может проходить и *перемещение алкильных групп* в более замещенный арен:



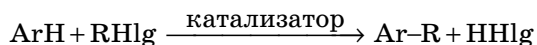
В приведенном выше примере метилкатион в первую очередь реагирует с более активным, чем толуол, ареном (например, *п*- или *м*-ксиолом), поэтому в реакционной массе накапливаются моно- и триалкилбензолы.

Изомеризация и диспропорционирование конечного продукта в кислой среде может служить *доказательством обратимости процесса* алкилирования.

2. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ АРЕНОВ ПО ФРИДЕЛЮ — КРАФТСУ

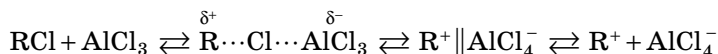
Условия проведения С-алкилирования аренов по Фриделю — Крафтсу определяются структурой субстрата и типом алкилирующего агента.

Алкилирование аренов алкилгалогенидами используется наиболее *широко и проводится* в безводном инертном растворителе (например, нитробензоле) или в избытке субстрата в присутствии кислот Льюиса:



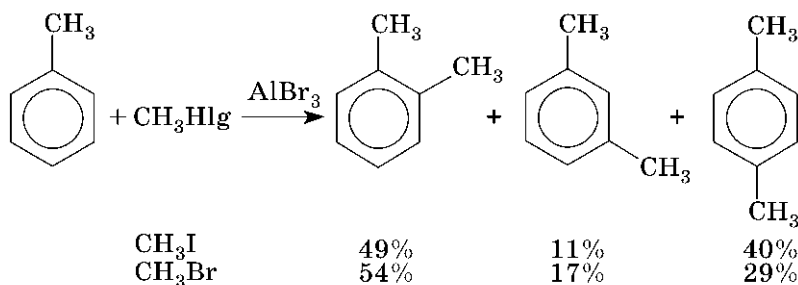
Активность алкилгалогенидов увеличивается от первичных к третичным. Скорость реакции может отличаться на 4 порядка, однако четкую границу во многих случаях провести нельзя, так как многое определяется катализатором.

Кислота Льюиса определяет, во-первых, *строение* и полярность *электрофильной частицы*, атакующей арен. При ее взаимодействии с алкилгалогенидом образуются поляризованный комплекс, ионная пара или карбокатион:

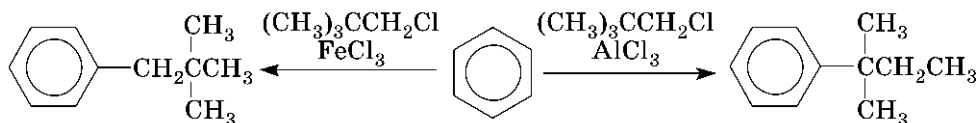


В связи с этим, во-вторых, кислота Льюиса определяет *скорость* реакции, *состав* продуктов реакции и возможность *изомеризации* алкилгалогенида и продукта реакции.

Например, *состав продуктов* метилирования толуола метилбромидом и метилиодидом в одних и тех же условиях разный, поэтому можно предположить, что реакция протекает с участием разных электрофильных частиц. Если бы частицей был катион CH_3^+ , состав продуктов был бы одинаков:

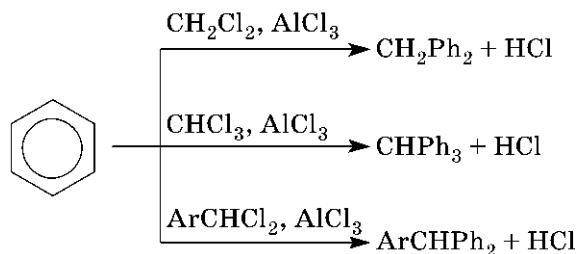


Активный катализатор в большей степени образует карбокатион, который до взаимодействия с ареном успевает изомеризоваться в более устойчивый. В случае *малоактивного катализатора* основной атакующей частицей является поляризованный комплекс, и изомеризация алкила не наблюдается. Например, при алкилировании бензола неопентилхлоридом в присутствии AlCl_3 образуется *трет*-пентилбензол, а в случае FeCl_3 — неопентилбензол:

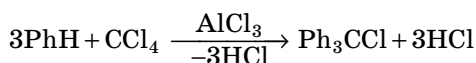


Хлористый алюминий практически всегда вызывает изомеризацию углеродной цепи галогеналкилов.

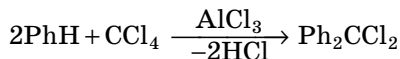
Алкилирование аренов **геминальными ди-, три- и тетрагалогенидами** идет в тех же условиях, что и с алкилгалогенидами, с образованием ди- и трифенилметана и их производных:



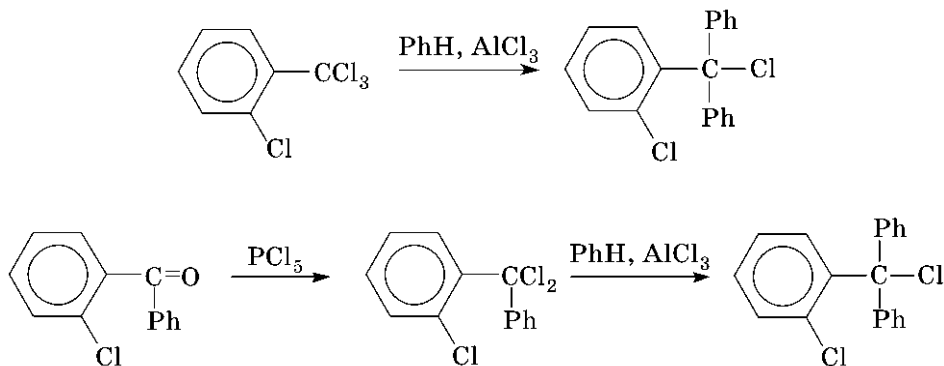
Однако четыре фенильных ядра к одному атому углерода не присоединяются:



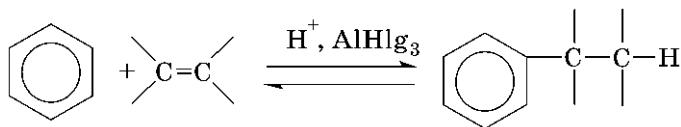
В производстве *димедрола* из тетрахлорметана и бензола получают дихлордифенилметан:



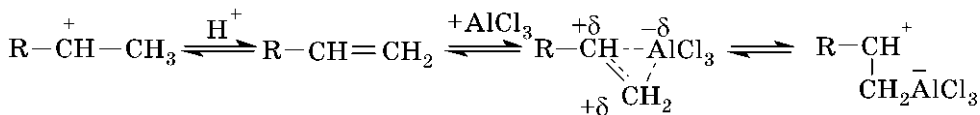
В синтезе противогрибкового препарата *клотримазола* используют *о*-хлорбензилидинхлорид или *о*-хлорбензофенон после превращения в диалогенид:



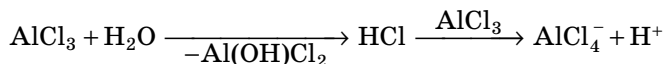
Алкилирование аренов алкенами ведут в присутствии протонных или апротонных кислот в безводном инертном растворителе или в избытке субстрата аналогично алкилированию галогенидами:



Образование электрофильных частиц проходит по схеме

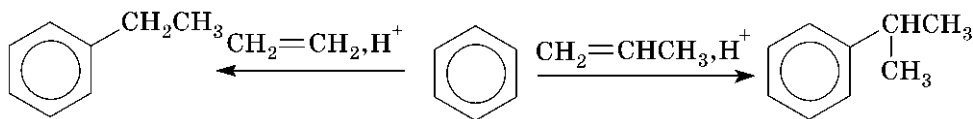


Согласно другой точке зрения кислота Льюиса в присутствии протонсодержащих веществ (следы воды, спирт и др.) сначала превращается в протонную кислоту, которая и катализирует процесс:

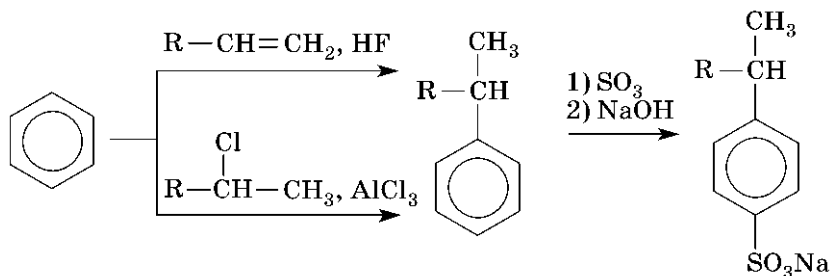


Радикалы при двойной связи повышают ее нуклеофильность и скорость взаимодействия с катализатором, поэтому чем больше радикалов, тем *активнее алкены* в реакциях с ароматами.

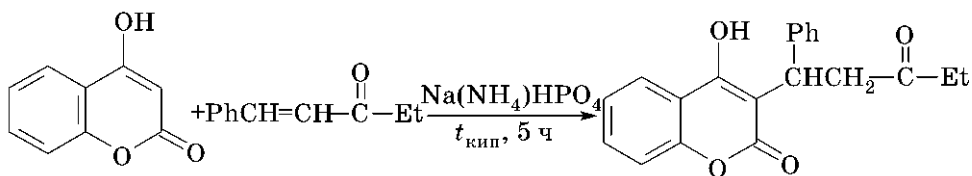
Этим способом *получают этилбензол* (из бензола и этилена), который затем превращают в *стирол* и используют в синтезе *левомицетина* и ряда других препаратов; *изопропилбензол* (из бензола и пропилена), который служит сырьем для синтеза фенола и ацетона по кумольному методу:



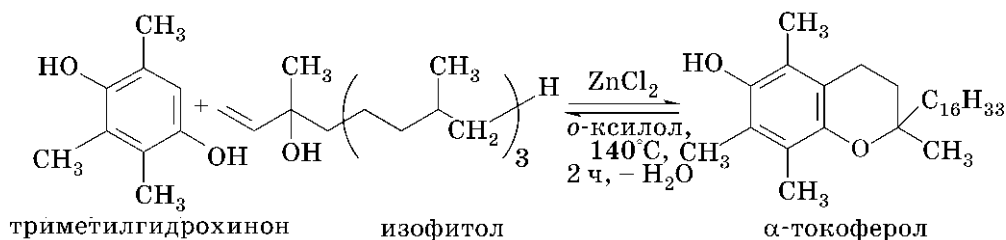
Алкилированием бензола неразветвленными, содержащими от 10 до 15 атомов углерода алкенами (или алкилхлоридами) в присутствии фтороводорода или хлорида алюминия, с последующим сульфированием образовавшихся продуктов, получают биологически мягкие *поверхностно-активные вещества*:



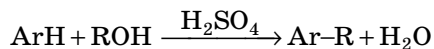
В ряде случаев используют *сложные алкилирующие реагенты*, как, например, в синтезе антикоагулянта непрямого действия *фепромарона* 4-гидроксикумарин алкилируют этилстирилкетонем в присутствии натрий аммоний гидрофосфата:



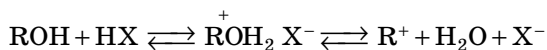
Сложным алкилирующим агентом является и неопределенный спирт *изофитол*, нагревание которого с триметилгидрохиноном (в производстве *витамина E* — *α-токоферола*) при 135–140°C в среде *o*-ксилола с азеотропной отгонкой воды приводит к C- и O-алкилированию субстрата:



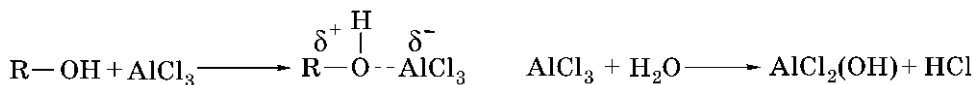
Алкилирование аренов спиртами применяют сравнительно *редко* и ведут в присутствии сильных протонных кислот (серной и фосфорной), а также хлорида алюминия, алюмосиликата и др. Реакцию проводят как в *жидкой*, так и в *паровой фазе*:



Электрофильные частицы образуются по следующим схемам:

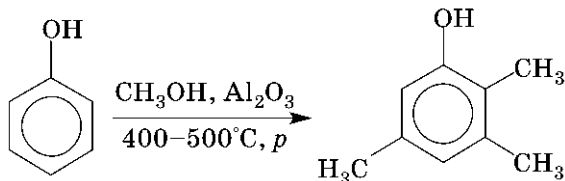
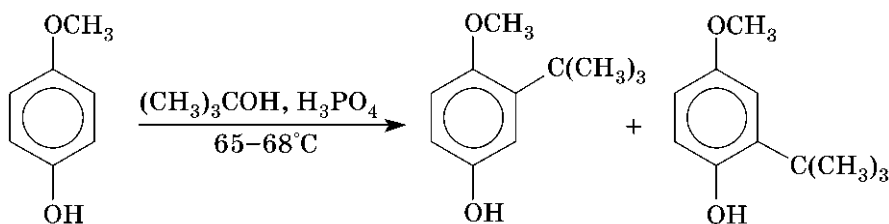


или

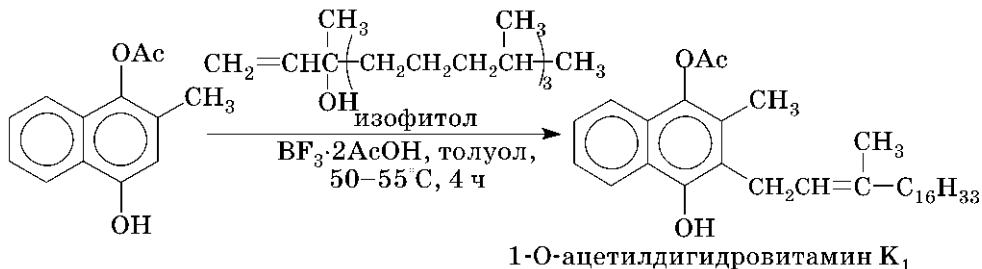


Реакционная способность спиртов в этих реакциях увеличивается от первичных к третичным.

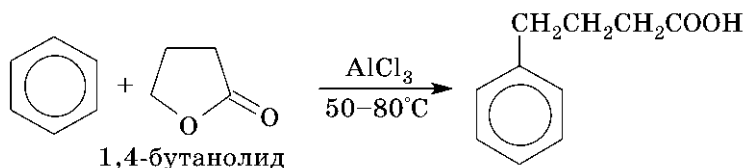
В качестве примеров использования метода, можно привести синтез *бутилоксианизола* (антиоксидант для пищевой и химфармпромышленности), который ведут в присутствии фосфорной кислоты, и метилирование фенола метанолом в парах в синтезе 2,3,5-триметилфенола, который является сырьем в производстве *витамина E*:



При получении *витамина K₁* алкилирование 1-О-ацетил-2-метил-1,4-нафто-гидрохинона осуществляют сложным многоатомным непредельным спиртом (изофитолом) в присутствии катализатора — диацетата фторида бора ($\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$):



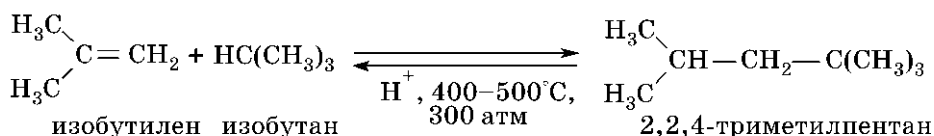
Иногда вместо спиртов используют их сложные эфиры. Так, в производстве *хлорбутина* алкилирование бензола проводят γ -бутиролактоном в присутствии хлорида алюминия:



3. С-АЛКИЛИРОВАНИЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

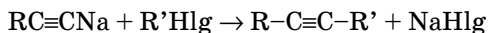
Алкилирование алифатических соединений по атому углерода часто встречается в химической промышленности.

На предприятиях основного органического синтеза осуществляют **алкилирование алканов алкенами**. Реакцию рассматривают как *электрофильное присоединение* алкилкатиона по двойной связи:

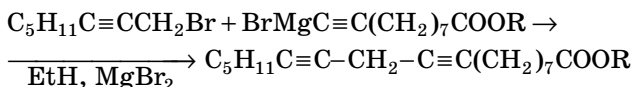


Процесс ведут при высокой температуре под давлением (400–500°C, 30 МПа). Поскольку он обратим и проходит с уменьшением объема, давление способствует более глубокому алкилированию. Процесс может протекать также под влиянием AlCl_3 , BF_3 , HCl или H_2SO_4 .

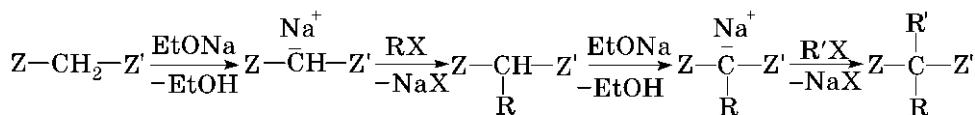
К реакциям С-алкилирования алифатических соединений можно отнести **алкилирование алкинов алкилгалогенидами**:



Такие реакции часто встречаются при получении лекарственных субстанций и витаминов, например в синтезе ненасыщенных алифатических кислот (витаминов группы F):



В синтезе лекарственных веществ (*тиопентала*, *барбитуратов* и др.) имеет огромное значение **алкилирование малонового (МЭ), ацетоуксусного (АУЭ), циануксусного эфиров (ЦУЭ)** и других подобных соединений. Общая *химическая схема* алкилирования этих веществ может быть представлена следующим образом:



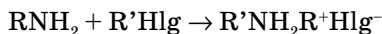
где Z, Z' – COOEt (МЭ); Ac и COOEt (АУЭ); CN и COOEt (ЦУЭ) и др.

При *последовательном действии* на малоновый (ацетоуксусный, циануксусный) эфир металлического натрия или алкоголята натрия и алкилгалогенида один

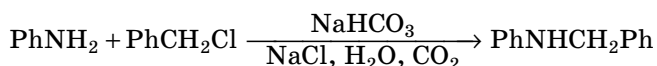
4. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ АЗОТА (N-АЛКИЛИРОВАНИЕ)

В качестве *алкилирующих агентов* используют алкил- и арилгалогениды, непредельные соединения, спирты, эфиры, эпоксисоединения, диалкилсульфаты, эфиры аренсульфокислот. Поэтому чаще всего N-алкилирование (арилирование) можно рассматривать как реакции *нуклеофильного замещения* (S_N2 , S_NAr и др.) или *нуклеофильного присоединения* (A_N). Особенности рассматриваемого процесса в большой степени зависят от используемого реагента.

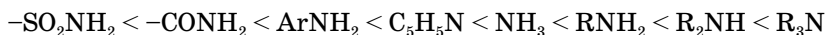
Алкилирование аминов галогенидами идет по схеме



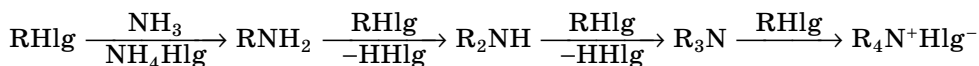
Процесс сопровождается *выделением галогеноводорода*, который образует аммониевые соли и затрудняет реакцию, поэтому в реакционную массу добавляют вещества, связывающие кислоту. Ими могут быть сам амин, карбонаты натрия, калия, кальция или щелочь. Например, при получении N-бензиланилина (производство *диазолина*) для этих целей используют гидрокарбонат натрия:



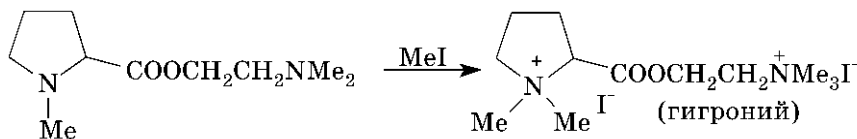
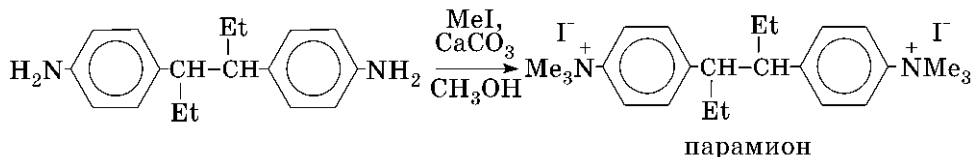
Повышение *нуклеофильности субстрата* (амина, амида) существенно влияет на скорость реакции алкилирования. В данном случае нуклеофильность, а следовательно, и активность субстрата, так же, как и его pK_a , увеличивается от сульфида до третичного амина:

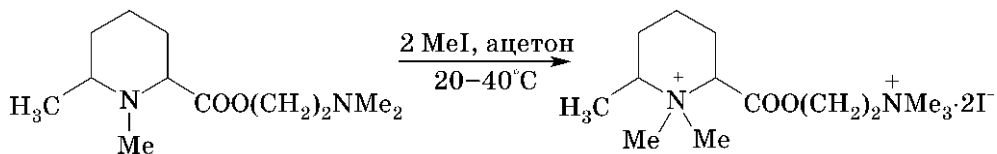


Алифатические амины и аммиак алкилируются легко, но процесс сопровождается полиалкилированием, что объясняется образованием более активного нуклеофила, чем исходный амин (см. главу 5 «Замена атома галогена на аминогруппы»):

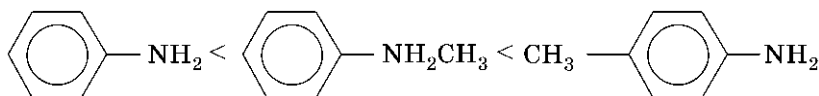


Тем не менее, реакцию широко используют в химико-фармацевтической промышленности, так как многие лекарственные препараты выпускаются в виде четвертичных аммонийных солей, например *парамион*, *гигроний*, *димеколин* и др.:

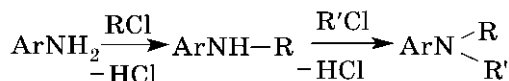




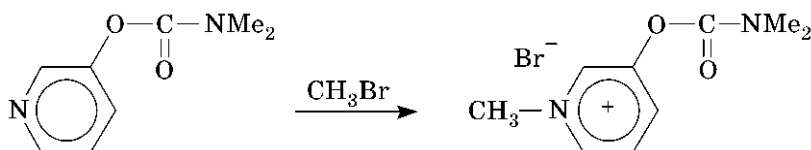
Алкилирование ароматических аминов идет труднее, чем алкиламинов, но селективнее. Это объясняется тем, что нуклеофильность их в большей степени зависит от заместителей в ядре, чем от заместителей, находящихся у атома азота. Так, *p*-толуидин более нуклеофилен, чем вторичный амин *N*-метиланилин:



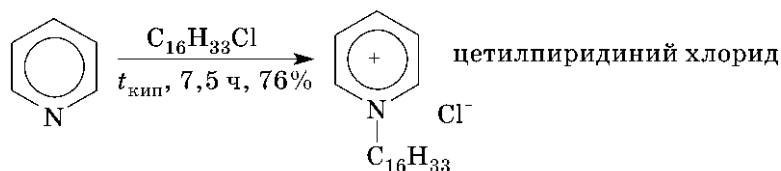
Активность вторичного жирноароматического амина выше, чем ариламина, но не настолько, как в алифатическом ряду. Поэтому используя низкие температуры, избыток субстрата и другие приемы, можно получать смешанные аминосоединения с высоким выходом:



В синтезе лекарственных веществ часто встречается реакция по пиридиновому атому азота. Алкилгалогениды легко реагируют с пиридинами и хинолинами, образуя *N*-алкилированные четвертичные соли (например, в синтезе ингибитора холинэстеразы *пиридостигмина бромид*):



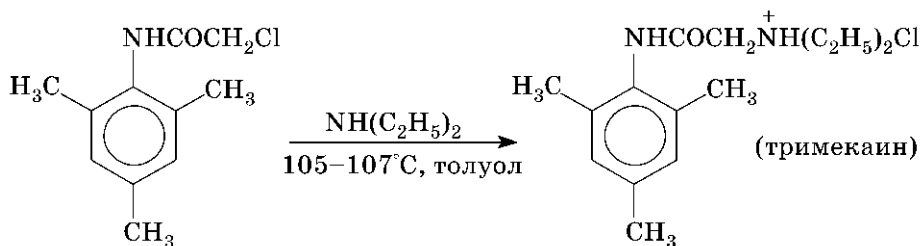
Таким же образом осуществляется синтез поверхностно-активных веществ:



Амиды карбоновых и сульфоновых кислот, нуклеофильность которых очень низкая, алкилируются намного труднее, чем амины, но зато селективно, что позволяет синтезировать чистые первичные и вторичные амины (см. главу 5 «Замена атома галогена на аминогруппы»).

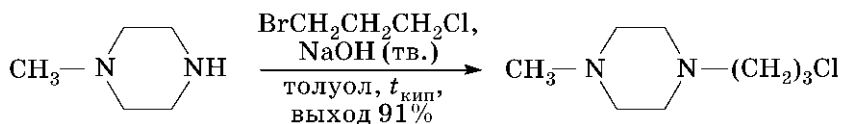
Алкилирующий агент также влияет на скорость реакции. Быстрее всего реагируют аллильные, бензильные, метильные и первичные галогениды (см. механизм $\text{S}_{\text{N}}2$).

Как правило, алкилгалогенид является более простой молекулой, но в ряде случаев он является *структурной основой* лекарственного вещества, например в производстве *тримекаина*:

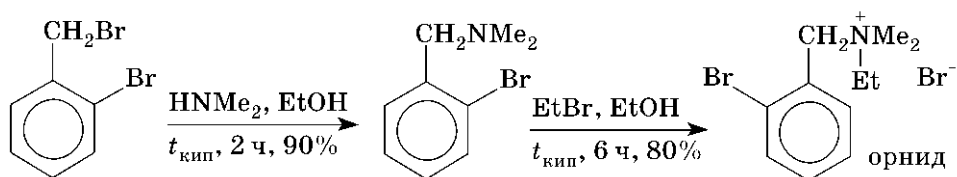
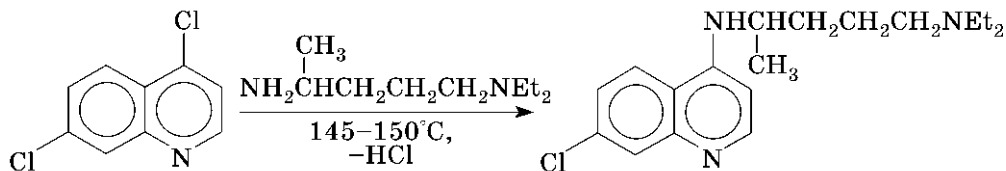


При использовании *полигалогенида* можно избирательно заместить *более хорошо уходящий* или более *активный* галоген.

В производстве нейролептика *метеразина* осуществляется замещение более хорошо уходящей группы (бромид иона) при алкилировании метилпиперазина 3-хлор-1-бромпропаном (в среде толуола в присутствии мелкоизмельченного NaOH с азеотропной отгонкой воды и возвратом толуола):



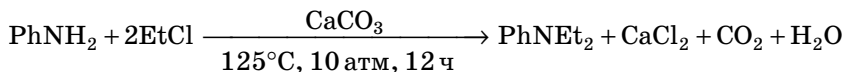
Ниже приведены примеры замещения более активного галогена в синтезах противомаларийного препарата *хлорохина* и антиаритмического препарата *орнида*:



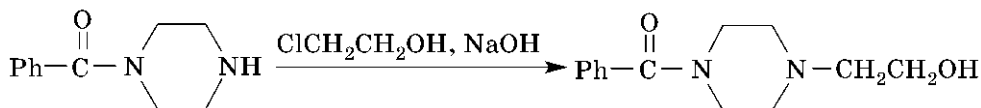
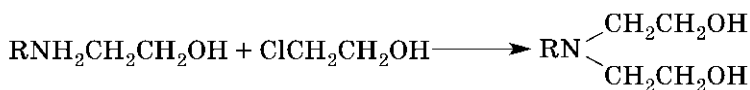
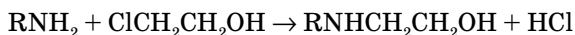
Условия реакции зависят от строения и свойств как субстрата, так и галогенида. Так, при взаимодействии алкилгалогенидов с аминами *температура* реакции обычно до 100°C . Активированные арилгалогениды в процессах арилирования реагируют с аминами примерно при 150°C . В большинстве случаев реакцию можно вести *при атмосферном давлении* в аппарате с обратным холодильником.

Однако при работе с низкокипящими веществами, такими как метил- и этилхлориды (CH_3Cl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$), которые значительно дешевле соответствующих бромидов

и иодидов, алкилирование ведут в *автоклавах*, что является основным недостатком этого метода. Реагенты обычно берут в стехиометрическом соотношении. Так, алкилирование анилина этилхлоридом до диэтиланилина ведут в присутствии мела (или извести) при 125°C под давлением 1,0–1,2 МПа 12 ч:

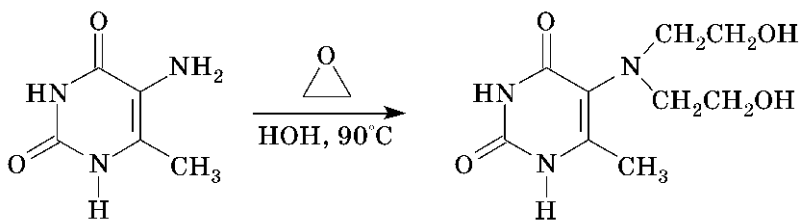
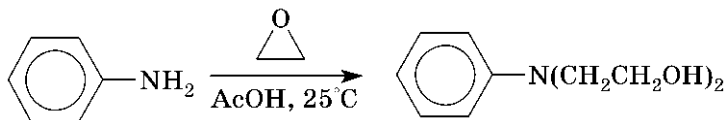
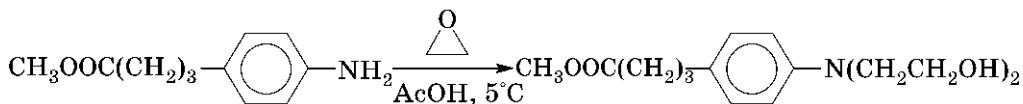


N-Алкилирование галогеноспиртами и эпоксисоединениями применяется в синтезе *противоопухолевых препаратов*. Для введения этанольного остатка в аминогруппу используют водный раствор этиленхлоргидрина (синтезы *циклофосфана* и *проспидина*):



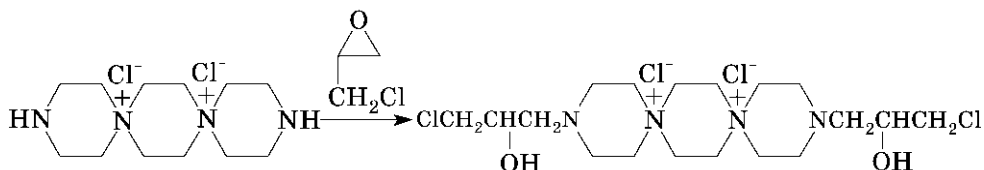
Однако наряду с N-алкилированием идет и O-алкилирование.

Поэтому вместо этиленхлоргидрина часто используют *окись этилена*. Для получения монозамещенного производного реакцию ведут в большом избытке амина в присутствии воды. Для введения двух гидроксиэтильных остатков берут избыток окиси этилена и процесс проводят при небольшом давлении. Температура алкилирования обычно ниже 100°C. Так, в синтезе *хлорбутина* реакцию гидроксиэтилирования проводят при температуре около 5°C, *сарколизина* — не выше 25°C, а *допана* около 90°C:

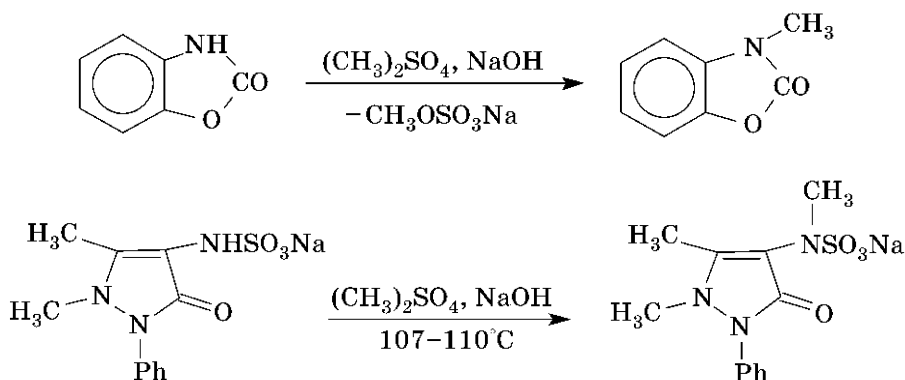


Смесь окиси этилена с воздухом взрывается, поэтому алкилирование ведут при полном отсутствии воздуха, что достигается продувкой аппарата азотом.

Для получения противоопухолевых препаратов используют и другие эпоксисоединения: окись пропилена, эпоксихлорпропан (синтез *проспидина*) и др.:



Диметилсульфат применяется для N-алкилирования в производстве целого ряда лекарственных препаратов. Ниже приводятся примеры использования его в синтезах *азафена* и *анальгина*:

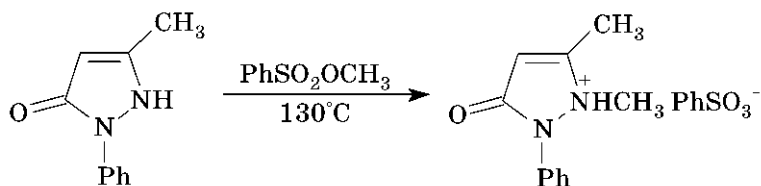


Механизм реакции — $\text{S}_{\text{N}}2$. В мягких условиях (водный раствор, низкая температура) используется лишь *одна метильная группа* диметилсульфата. Для *полного использования диметилсульфата* необходимо проводить алкилирование при температуре около 100°C в щелочной среде.

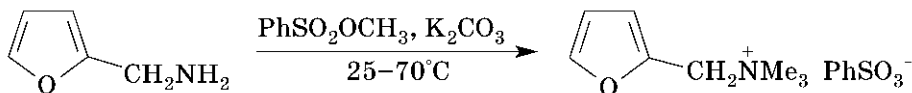
К *достоинствам* диметилсульфата можно отнести высокую реакционную способность, относительную дешевизну и возможность проводить метилирование органических соединений, используя повышенные температуры при атмосферном давлении (для сравнения, температура кипения метилиодида ниже 40°C). Серьезным *недостатком* диметилсульфата является его высокая токсичность.

Метилвые эфиры аренсульфокислот имеют достоинства диметилсульфата, но *менее токсичны*, поэтому их использование в качестве N-метилирующего средства в ряде случаев является более рациональным.

В синтезе *амидопирина* к расплавленному фенилметилпиразолону при $127-130^\circ\text{C}$ приливают метиловый эфир бензолсульфокислоты. Температура не должна подниматься выше $135-140^\circ\text{C}$:

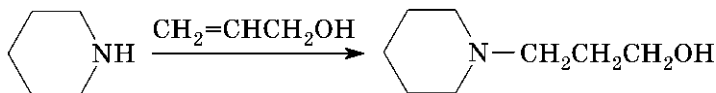


При получении *бензамона* процесс ведут при более низкой температуре, начиная алкилирование при 25–26°C и заканчивая при 70°C:

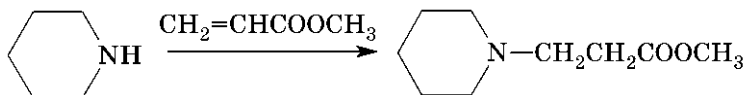
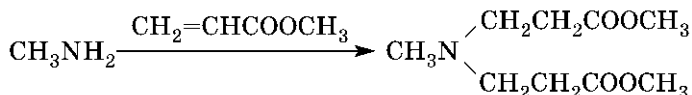


Непредельные соединения, взаимодействующие с аминами и азотистыми гетероциклами, также нередко используются в качестве алкилирующего агента в синтезе лекарственных соединений. *Механизм* реакции обычно рассматривают как нуклеофильное присоединение (A_N) по π -связи.

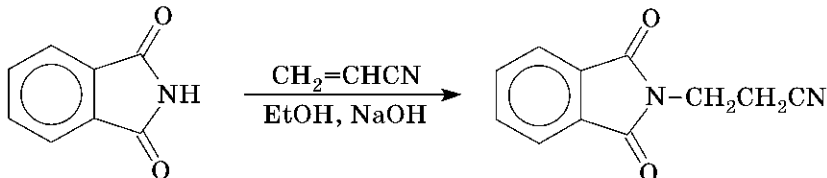
Так, в синтезе *анатруксония* пиперидин алкилируют малоактивным алкеном — *аллиловым спиртом*:



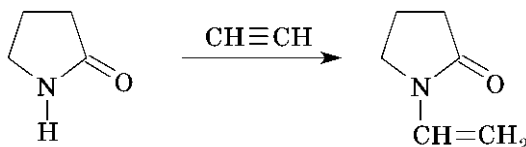
При получении *диазолина* и *ридинола* используется активный *метилакрилат*, что позволяет при необходимости ввести в молекулу амина сразу два радикала:



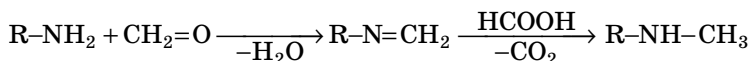
Даже слабые нуклеофилы — амиды карбоновых кислот — алкилируются непредельными соединениями. Так, в синтезе *пантотената кальция* фталимид алкилируют *акрилонитрилом* в присутствии этилата натрия или 1% -ного спиртового раствора едкого натра:

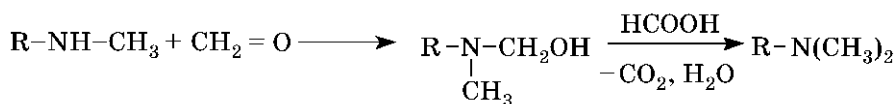


В производстве поливинилпирролидона используют **ацетилен**:



Метилирование аминов по Эшвайлеру — Кларку (формальдегидом в среде муравьиной кислоты) можно изобразить следующей схемой:



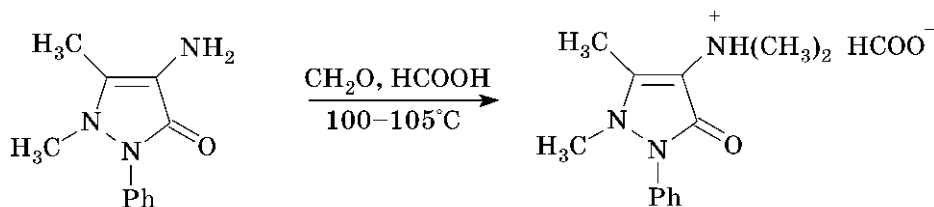


Процесс идет в два этапа. На первом образуются азометины или гидроксиметил-производные аминов, на втором продукты взаимодействия первичного и вторичного амина с формальдегидом восстанавливаются муравьиной кислотой до вторичного и третичного амина.

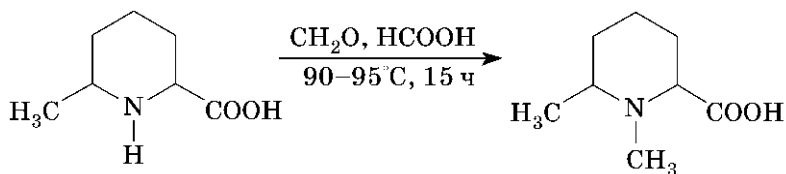
Выход продукта высокий, иногда достигает 100%. С помощью этого метода можно метилировать многие амины, в том числе, аминокислоты и гетероциклические амины при температурах около 100°C.

Однако процесс алкилирования по Эшвайлеру — Кларку *длительный*, для его завершения требуется до 10–15 ч, «дорогой», используется *агрессивная среда* и *токсичные вещества*. *Ароматические амины* метилируются лишь при наличии *орто*- и *пара*-заместителей, препятствующих гидроксиметилированию ароматического ядра. В связи с этим он используется тогда, когда другие способы не дают хороших результатов, как правило, при наличии в молекуле нескольких нуклеофильных центров.

В синтезе *амидопирина* метилирование аминокантипирина проводят при температуре кипения реакционной массы (100–105°C):

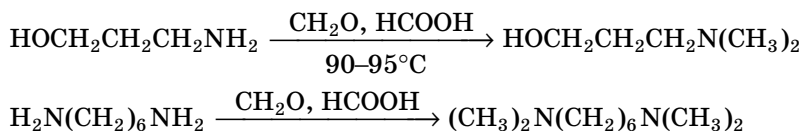


Аналогично метилируют 6-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту (в производстве *димеколина*):

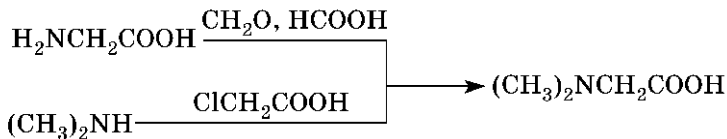


Во всех случаях выход продукта составляет около 90%.

При этом метод позволяет целенаправленно, не затрагивая другие нуклеофильные центры, вводить в субстрат одну, две и более метильных групп. Например, при алкилировании 3-аминопропанола (синтез *аминазина* и *пропазина*), гексаметилендиамина (синтез *бензогексония*)



При получении гидрохлорида диметилглицина (в синтезе *витамина* B_{15}) метод Эшвайлера — Кларка также дает хороший выход, однако лучше идти другим путем, с использованием более дешевого и доступного сырья:

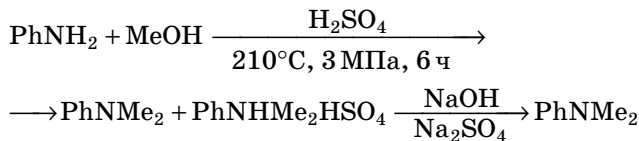


Замена формальдегида другими альдегидами и кетонами приводит к алкилированию аминов. Этот процесс обычно называют реакцией Лейкарта — Валлаха. В связи с тем, что карбонильные соединения и, особенно, кетоны менее реакционноспособны, чем формальдегид, алкилирование идет при более высоких температурах, чем метилирование.

Спирты в качестве N-алкилирующих агентов обычно используют в реакциях с ароматическими аминами.

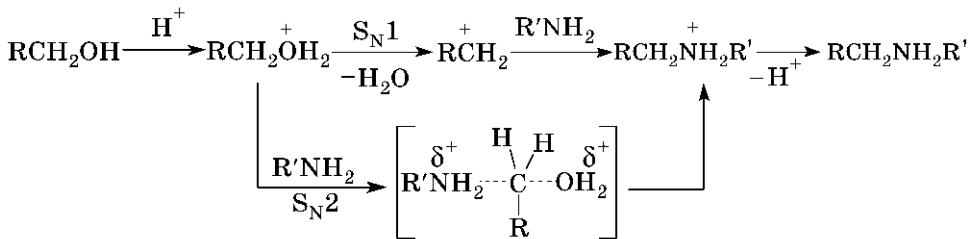
В жидкой фазе процесс проводят в присутствии минеральных кислот в автоклавах под давлением выше 3 МПа, температуре 180–220°C и в течение до 10 ч.

Так получают *диметиланилин* из анилина, метилового спирта и серной кислоты (при использовании метилиодида — 125°C, 1 МПа, 10 ч):



В качестве побочного продукта образуется некоторое количество соли четвертичного аммониевого основания. Для разложения соли реакционную массу нагревают в автоклаве с раствором едкого натра.

Каталитическая роль кислоты заключается в протонировании спирта и образовании хорошо уходящей группы. Вода либо вытесняется нуклеофилом (S_N2 -механизм), либо отщепляется, образуя карбокатион, который реагирует с ароматическим амином (S_N1 -механизм):

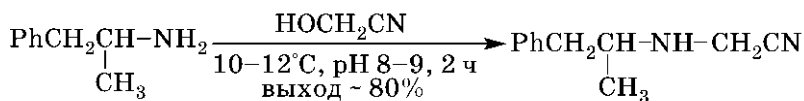


Природа минеральной кислоты заметно влияет на скорость протекания реакции. Так, при алкилировании анилина избытком этилового спирта (под давлением при 180–200°C) в присутствии соляной кислоты получается смесь продуктов, содержащая значительное количество моноэтиланилина. При использовании бромоводородной кислоты в тех же условиях образуется в основном диэтиланилин. Однако чаще всего *используют* более дешевые серную и соляную кислоты. Серную кислоту загружают из расчета до 0,3 моль, а соляную до 1 моль на моль амина.

Спирт для алкилирования берется в избытке. При получении третичных аминов этот *избыток* больше (до 160% от теории), при получении вторичных — меньше.

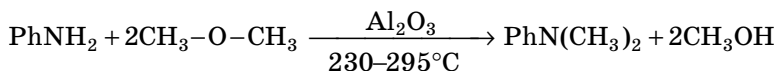
В паровой фазе алкилирование ароматических аминов спиртами проводят при температуре 300–400°C в присутствии *оксида алюминия* в качестве катализатора.

В синтезах химико-фармацевтических препаратов алкилирование аминов спиртами *имеет меньшее значение*, чем другими реагентами. В качестве примера можно привести реакцию 1-фенил-2-пропанамина с гидроксyacетонитрилом в производстве *сиднофена*:



N-алкилирование простыми эфирами осуществляют в газовой фазе при температуре 250–350°C. *Смесь паров амина и эфира* пропускают через слой катализатора (Al_2O_3 , ThO_2 , TiO_2 , ZrO_2).

Практический интерес представляет реакция анилина с *метиловым эфиром*, который является побочным продуктом в производстве метилового спирта:

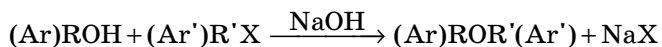
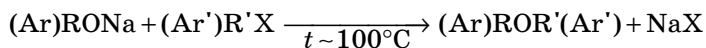


В промышленной установке избыток паров метилового эфира смешивают в испарителе с парами анилина. Смесь паров поступает в контактный аппарат трубчатого типа, где на 94–96% превращается в диметиланилин. После отделения метанола смесь аминов с метиловым эфиром поступает во второй контактный аппарат, после которого степень превращения анилина в диметиланилин достигает 99,5–99,6% от теоретического. Общий выход диметиланилина с учетом потерь на других стадиях производства составляет 97,6%. В качестве катализатора используется активированная окись алюминия. Катализатор работает без замены 5 лет. Этого удалось достичь благодаря применению испарителя с 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 парофазным методом практически отсутствует, а потому вся аппаратура выполнена из обычной углеродистой стали.

5. О-АЛКИЛИРОВАНИЕ (ПОЛУЧЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ)

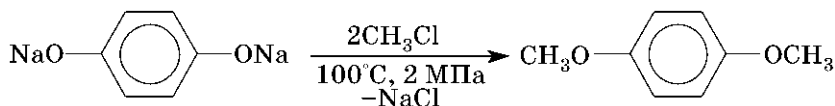
В качестве *алкилирующих агентов* гидроксигруппы могут быть использованы алкил(арил)галогениды, непредельные соединения, спирты, эфиры серной и сульфокислот.

Алкил(арил)галогениды широко применяются для О-алкилирования (арилирования). При этом используется реакция Вильямсона или реакция гидроксисоединений с галогенидами в присутствии щелочей:



Большой интерес представляют доступные и дешевые *метил- и этилхлориды*. Алкилирование ими ведут в автоклавах под давлением, поскольку эти вещества имеют низкую температуру кипения.

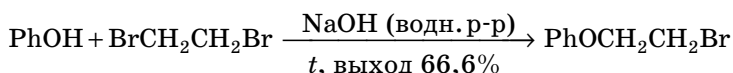
Так, метилирование *гидрохинона* проходит при нагревании водного раствора его натриевой соли с хлористым метилом при температуре 100°C и давлении 2 МПа:



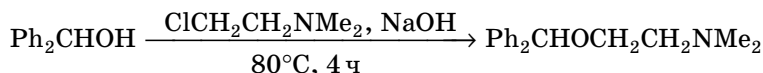
Галогениды часто бывают *сложными соединениями*, а в ряде случаев их структура сложнее гидроксисоединения.

Примерами О-алкилирования (арилирования) могут быть:

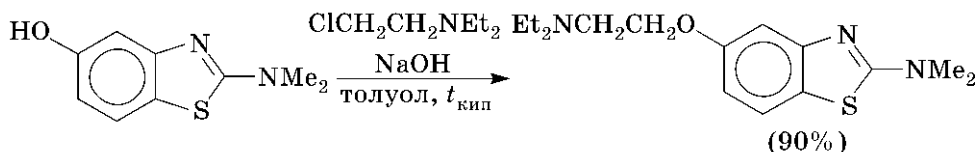
1. Алкилирование фенола при получении *нафтамона* проводят *1,2-дибромэтаном* в водно-щелочной среде при кипении реакционной массы:



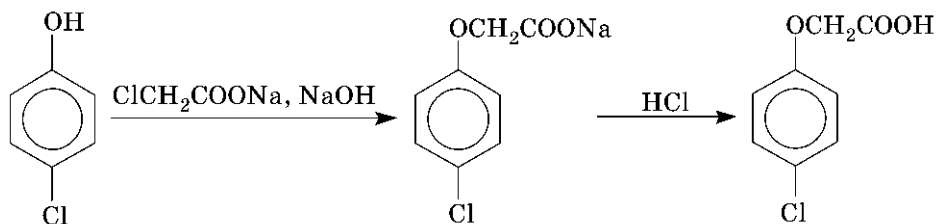
2. При получении *димедрола* бензгидрол алкилируют β -*диметиламиноэтилхлоридом* при 80°C в щелочной среде:



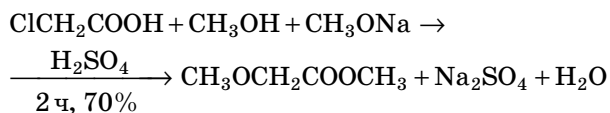
3. В производстве *амиказола* в аналогичных условиях субстрат алкилируют β -*диэтиламиноэтилхлоридом*:



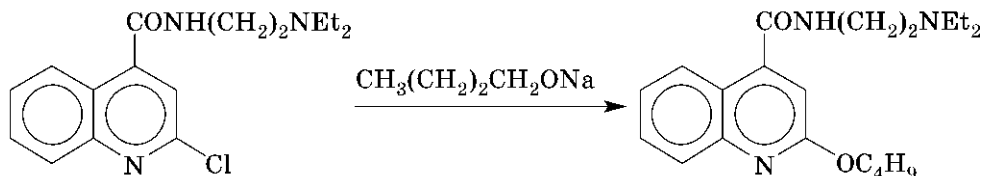
4. *n*-Хлорфеноксиуксусную кислоту (в производстве *ацефена*) синтезируют из *n*-хлорфенола и *хлоруксусной кислоты* в щелочной среде:



5. В производстве *витамина В₆* метиловый эфир метоксиуксусной кислоты получают, смешивая растворы метилата натрия (субстрата) и *хлоруксусной кислоты* (алкилирующего агента) в абсолютном метиловом спирте. В дальнейшем к реакционной массе добавляют концентрированную серную кислоту, кипятят 2 ч и отгоняют метиловый спирт. Выход продукта 70%. При этом в реакциях алкилирования и ацилирования реагент сложнее, чем субстрат:



6. В синтезе *совкаина* используют *гетероциклический галогенид*, также более сложный, чем *бутиловый спирт*:

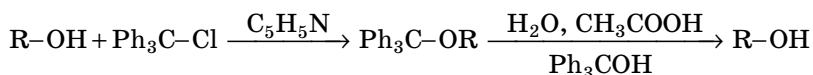


О-Алкилирование может быть использовано для временной *защиты гидроксильных групп* в гидроксилсодержащих соединениях. Одним из наиболее распространенных способов защиты является *метод тритилирования* — образование трифенилметильных (тримильных) эфиров. Чаще всего он применяется в синтезе сахаров, нуклеозидов и глицеридов.

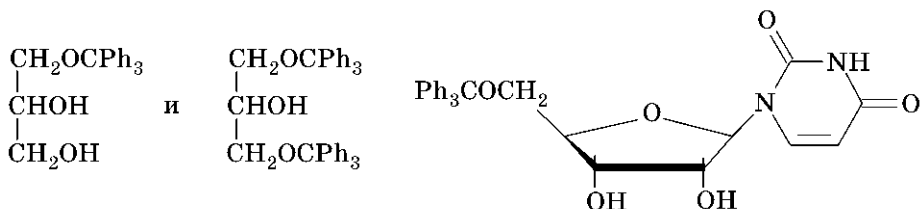
Тритилгалогенид — очень объемистая молекула, что значительно затрудняет его реакции с вторичными и третичными спиртами, поэтому метод тритилирования является эффективным способом блокирования первичных гидроксильных групп.

Реакцию проводят, нагревая спирт с рассчитанным количеством тритилхлорида в пиридине. С первичными спиртами она завершается за 1 ч при 100°C.

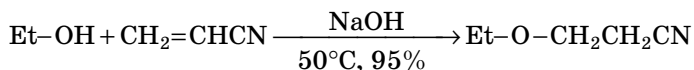
Тритиловые эфиры, как правило, легко кристаллизуются и обладают гидрофобностью, растворяясь в большинстве апротонных органических растворителей. Они устойчивы к действию щелочей и других нуклеофильных агентов, но гидролизуются в кислой среде. «*Снимают*» *тримильную защиту*, как правило, кипячением в 80%-ной уксусной кислоте:



Таким образом, например, можно защитить первичные гидроксилы глицерина и уридина, получив моно- и дитритиловые эфиры:

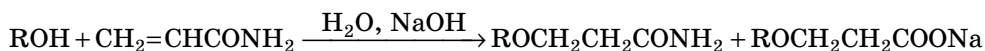


Непредельные соединения для О-алкилирования используются реже. Так, при получении β-этоксипропионитрила (в синтезе *витамина В₁*) используют *акрилонитрил*:

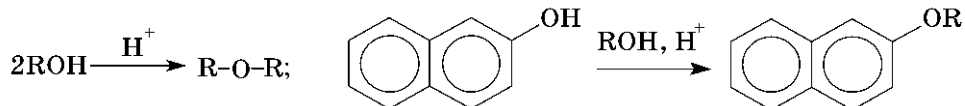


Процесс можно осуществлять также в пленочном реакторе непрерывного действия в присутствии 0,5–1% -ного раствора этилата натрия.

Эту реакцию используют для модификации углеводов, например в синтезе карбоксиэтил-, карбамоилэтил- и других производных полисахаридов, где помимо акрилонитрила применяют *акриламид*:



О-Алкилирование спиртами в присутствии минеральной кислоты используется довольно редко и применяется, главным образом, для получения симметричных диалкиловых эфиров и алкоксипроизводных нафталинового и антраценового ряда:



О-Алкилирование эфирами серной кислоты и ароматических сульфокислот имеет значительно большее значение.

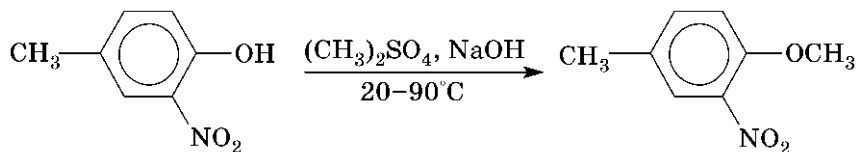
Реакция метилирования спиртов и фенолов *диметилсульфатом в щелочной среде*, так же, как и в случае аминов, протекает в две стадии. Щелочь повышает нуклеофильность субстрата и нейтрализует выделяющуюся кислоту:



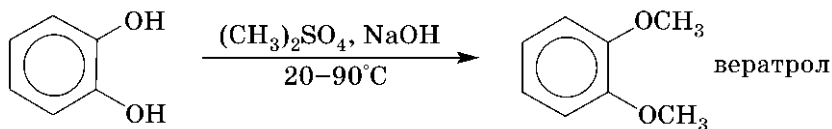
Первая стадия идет легко при температуре ниже 50°C , вторая — в гораздо более жестких условиях (примерно 100°C) и часто проводится в автоклаве под небольшим давлением.

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

При метилировании фенолов при 100°C метильные группы диметилсульфата используются примерно на 90%, как, например, при алкилировании *о-нитро-п-крезола*:



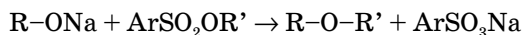
Метилирование *пирокатехина* диметилсульфатом (в производстве *папаверина*) проводят в водном растворе NaOH при $18-20^\circ\text{C}$ с последующей выдержкой при $90-92^\circ\text{C}$:



Этим же способом можно метилировать *одно- и многоатомные спирты*, полисахариды.

Недостатком метода является токсичность диметилсульфата и неполное использование метильных групп.

Алкилирование фенолов эфирами ароматических сульфокислот протекает гладко при кипячении с обратным холодильником смеси фенолята и соответствующего эфира аренсульфокислоты. В качестве растворителя используют полихлорбензол:

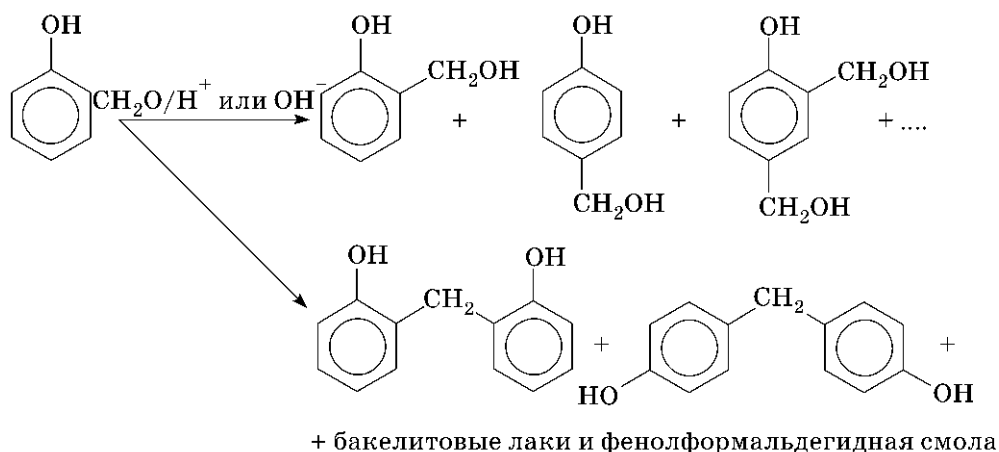


6. ГИДРОКСИ-, ГАЛОГЕН- И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ

Гидроксиметилированием (алкилированием) называется процесс замены атома водорода на гидроксиметильную (гидроксиалкильную) группу ($-CH_2OH$, $-RCHON$). Это разновидность реакций C-, N-, O-алкилирования. Реагентом являются альдегиды. В реакцию вступают алифатические, ароматические и гетероциклические соединения.

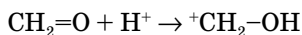
Для C-гидроксиметилирования аренов используется формальдегид. Реакция идет только с активированными соединениями.

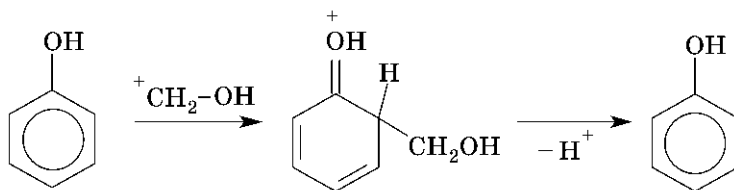
Фенол реагирует с формальдегидом в присутствии разбавленных кислот или щелочей. При этом в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов образуется смесь салицилового и *n*-гидроксibenзилового спирта, ди- и тригидроксиметилфенолов, а при взаимодействии гидроксиметилфенолов с фенолом и между собой — димеры и полимеры (бакелитовые лаки и фенолформальдегидная смола):



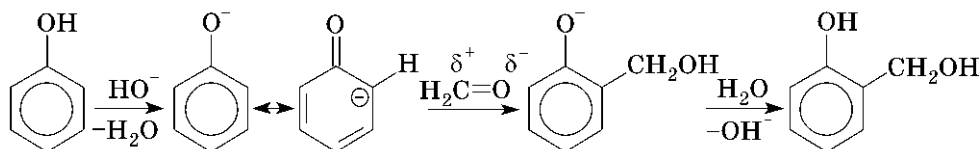
Реакцию можно рассматривать как электрофильное замещение в бензольное кольцо (механизм S_E) или как нуклеофильное присоединение по C=O-группе альдегида (A_N).

В результате кислотного катализа формальдегид взаимодействует с кислотой, образуя активную электрофильную частицу — протонированный формальдегид, которая атакует бензольное кольцо и замещает протон:

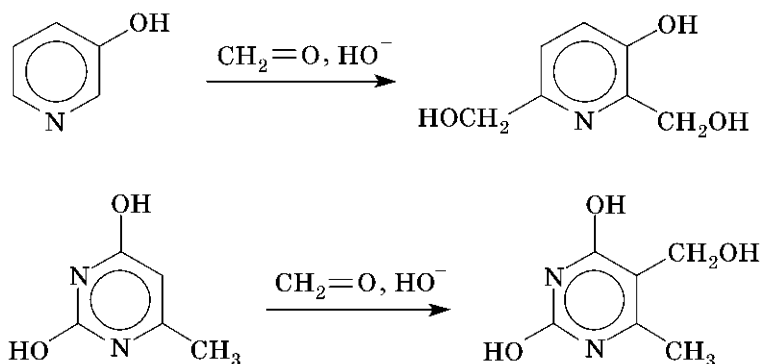




В присутствии *щелочи* образуется фенолят-ион и увеличивается электронное облако бензольного кольца, что также способствует электрофильному замещению:

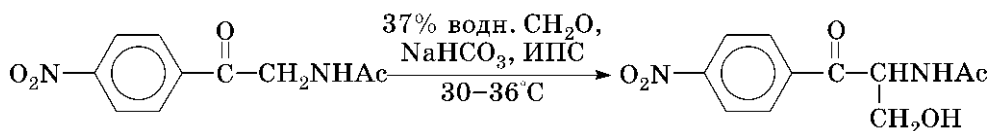


Гидроксиметилирование 3-гидроксипиридина и метилурацила в синтезах *пирбутирола* и *пентоксила* идет аналогично:



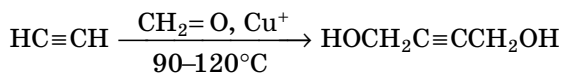
С-гидроксиметилирование алифатических соединений или в боковую цепь ароматов реализуется лишь при наличии *С-Н-кислотности*.

В синтезе *левомицетина* используется кислотность α -С-Н-связей кетона (1-(*n*-нитрофенил)-2-ацетиламино-1-этанона). При взаимодействии с основанием он образует нуклеофил, который присоединяется по С=О-группе формальдегида, образуя гидроксиметильную группу:

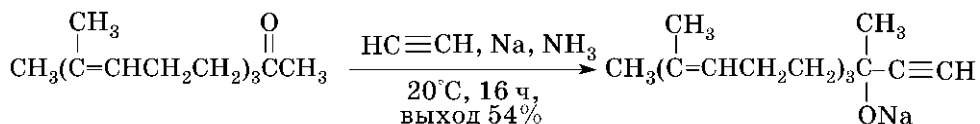


В связи с этим альдольную конденсацию карбонильных соединений можно отнести к реакциям *С-гидроксиалкилирования*.

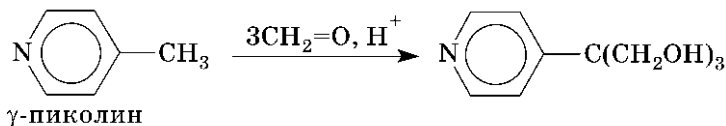
Аналогичные реакции идут с участием ацетилена за счет его С–Н-кислотности. Конденсация ацетилена с формальдегидом приводит к образованию 1,4-бутиндиола (синтезы *гидроксипирролидона натрия*, *ГАМК*, *поливинилпирролидона* и др.):



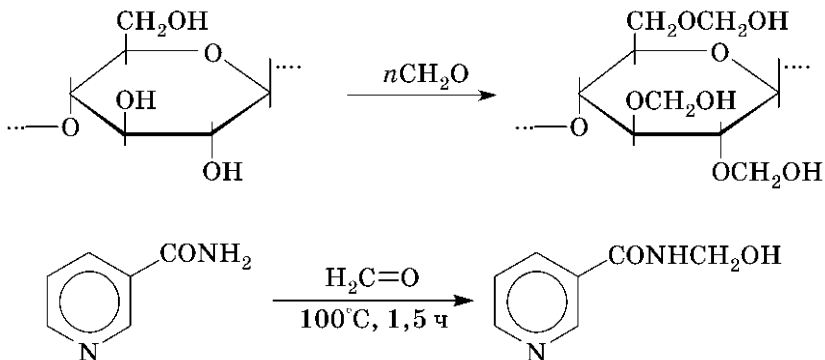
Гидроксильное алкилирование ацетилена проходит при взаимодействии с кетонами в присутствии аммиака и металлического натрия, например при синтезе изофитола в производстве *витаминов Е и К*:



Реакцию гидроксиметилирования *пиколинов* используют для их разделения:

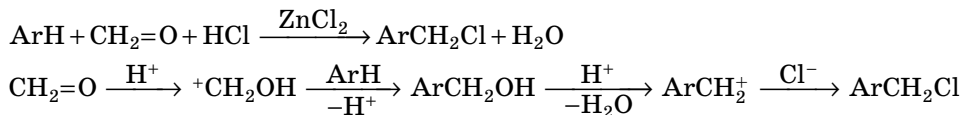


Примерами О- и N-гидроксиметилирования могут служить реакции формальдегида с полисахаридами (синтез полуацеталей) и амидами (нуклеофильное присоединение по С=О-группе альдегида), которые в ряде случаев используются для химической модификации полисахаридов, в том числе и биологически активными соединениями, а также в синтезе препарата *никотин*:



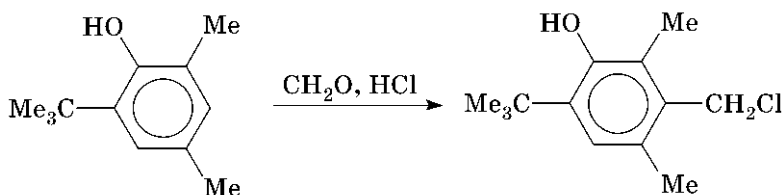
Замена атома водорода в молекулах органических соединений на галогенметильную группу (CH_2Hlg) называется **реакцией галогенметилирования**. Она применяется в основном для получения «бензильных» галогенидов из ароматических соединений. В качестве реагентов используются *формальдегид* и *галогеноводород* в присутствии катализатора.

При пропускании хлористого водорода через смесь ароматического углеводорода и формалина в присутствии хлорида цинка при температурах не более 50–60°C образуются производные хлористого бензила (последовательно реализуются *электрофильное и нуклеофильное замещение*):



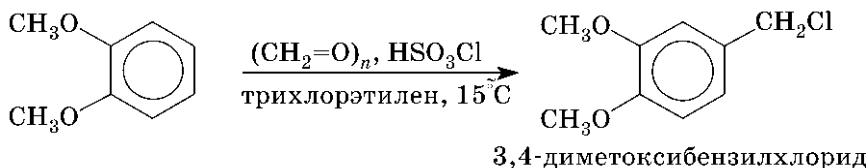
Получение хлористого бензила этим методом безопаснее и экологичнее хлорирования толуола. В готовом продукте отсутствуют примеси веществ, содержащих атом хлора в ароматическом ядре, что существенно важно в производстве *пенициллина*.

В качестве примера можно привести использование реакции хлорметилирования в синтезе адренергического препарата *оксиметазолина*:

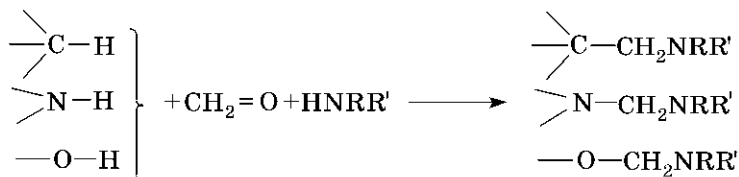


В этом случае субстрат более активен, чем бензол, и реакцию можно вести в отсутствие апротонных кислот при температурах выше 90°C. При этом образование побочного продукта диарилметана не наблюдается, так как протонные кислоты не катализируют алкилирование аренов галогенидами.

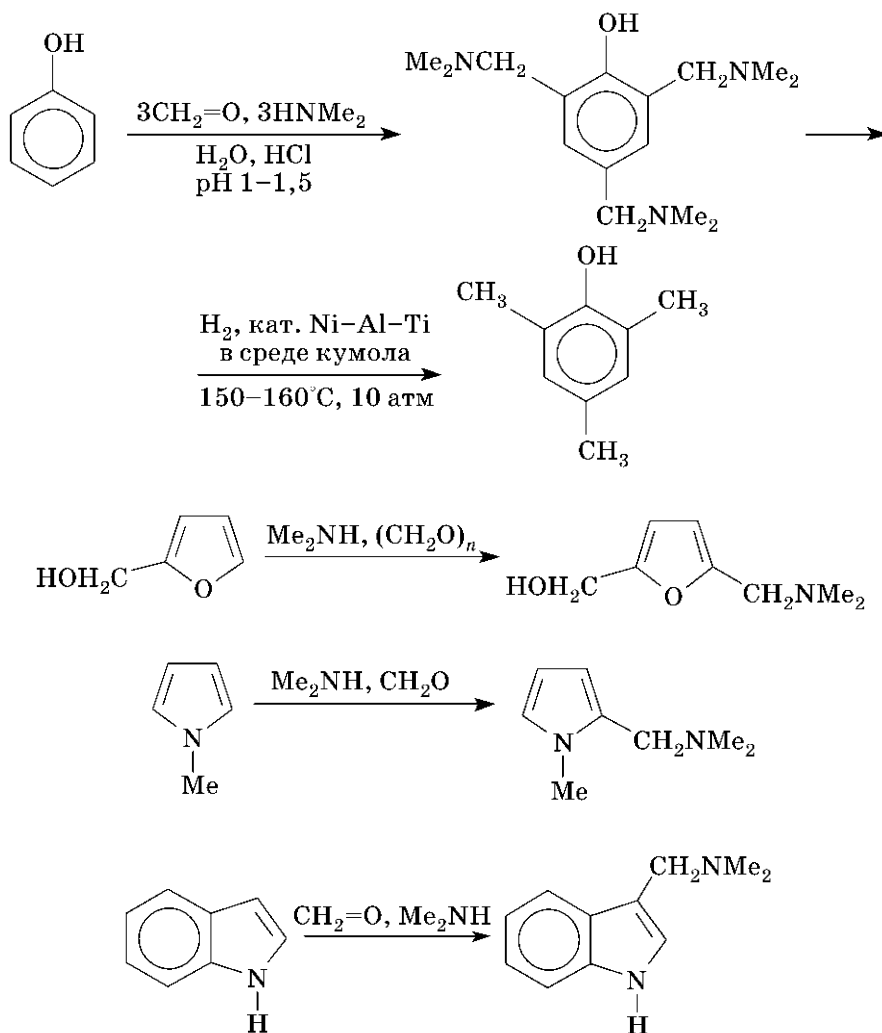
Хлорметилирование можно вести параформом в присутствии *хлорсульфоновой кислоты* (производство *папаверина*):



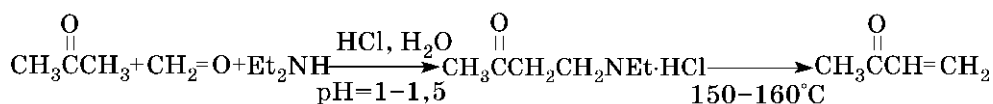
Аминометилированием называются реакции замены атома водорода в алифатических, ароматических и гетероциклических соединениях на аминометильную группу $-\text{CH}_2\text{NRR}'$ (*реакция Манниха*). Реагентами являются формальдегид (иногда и другие карбонильные соединения) и амин. Однородный продукт реакции образуется лишь при использовании *вторичных аминов*. Реакция широко применяется в синтезе органических веществ, в том числе биологически активных соединений. Возможно C-, N-, O- и S-аминометилирование:

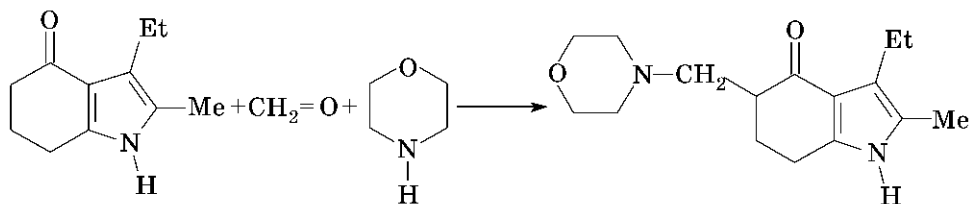


С-аминоалкилирование аренов идет лишь с активированными соединениям, например с фенолом (производство α -токоферола), фурфуриловым спиртом (синтезы рантидина, лупитидина), N-метилпирролом (получение толметина) и индолом (синтез триптофана):

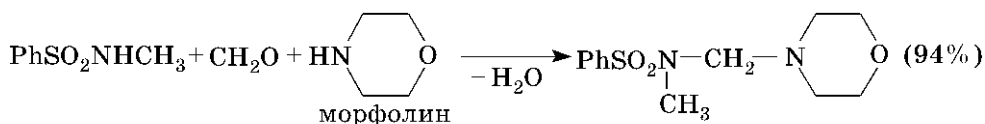
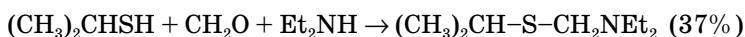


С-аминоалкилирование алифатических соединений идет при наличии С-Н-кислотности субстрата. Аминометилирование кетонов (2-метилциклогексанона, ацетона) и производных ацетилена, применяется в производствах витамина А, молондона и других лекарственных субстанций:





O-, N- или S-аминоалкилирование проходит при использовании в реакции Манниха спиртов, аминов или тиолов:



Механизм реакции Манниха неоднозначен. Значительное влияние оказывают кислотность субстрата, нуклеофильность амина, значение pH среды, устойчивость основания Манниха.

Если используемый в реакции Манниха амин менее нуклеофилен, чем продукт взаимодействия C–H-кислоты с основанием, то формальдегид реагирует преимущественно по типу альдольной конденсации и основание Манниха не образуется. Направление и ход реакции сильно зависят от кислотности среды.

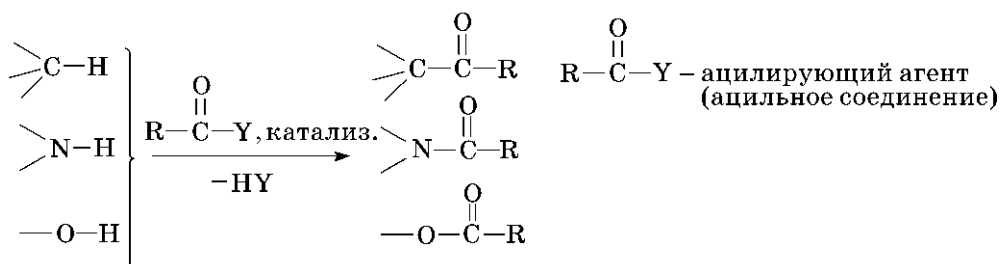
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сравните механизмы реакций алкилирования, гидроксид-, галоген- и аминометилирования аренов (N- и O-алкилирования разными алкилирующими агентами) и укажите, что их объединяет и чем они отличаются.
2. Укажите достоинства и недостатки различных методов C-алкилирования аренов по Фриделю — Крафтсу (N- и O-алкилирования) и как строение алкилирующего агента влияет на его активность.
3. Предложите схемы синтеза одноосновных и двухосновных карбоновых кислот, одно- и дзамещенных ацетона и дикетонов с использованием малонового и ацетоуксусного эфиров.
4. Напишите схемы и объясните направление реакций: бензола с изопентилхлоридом в присутствии $AlCl_3$ и с неопентилхлоридом в присутствии $FeCl_3$; o-бромбензилбромида с диметиламином; 2-метил-4,7-дихлорхинолина с метилатом натрия; N-метилпиперазина с 1-бром-3-хлорпропаном; 1,5-дихлоризохинолина с n-аминобензиламином; 4,5-дибромпиридина с раствором щелочи в метаноле; сульфаниламида с 3,6-дихлорпиридазином в присутствии карбоната калия при $160^\circ C$; алкилирования n-аминобензиламина 1,2-эпоксипропаном (1:1); превращения n-ксилола при нагревании в присутствии HCl и $AlCl_3$.

5. Напишите схемы и сравните скорость реакций хлорметилирования бензола, хлорбензола, метоксибензола, толуола и бензальдегида.
6. Напишите схемы и объясните химизм последовательных реакций этилового эфира фенилцианоуксусной кислоты с этилатом натрия и этилбромидом; малонового эфира с метилатом натрия и акролеином.
7. Объясните, почему алкилирующая активность алкилгалогенидов в реакциях с бензолом возрастает от первичного к третичному, а при алкилировании спиртов и аминов — наоборот (почему алкилирование бензола метилбромидом в присутствии бромида алюминия протекает примерно в 200 раз быстрее, чем метилиодидом? Как изменяется алкилирующая активность первичного, вторичного и третичного бутилбромидов в реакции с ацетиленидом натрия? Почему для получения алифатических первичных и вторичных аминов обычно требуются специальные методы, а для ароматических — нет?).

ПРОЦЕССЫ АЦИЛИРОВАНИЯ

Замещение атома водорода или металла в молекуле органического соединения на ацильную группу называется **реакцией ацилирования**. Различают **С-, N- и O-ацилирование**. Условно они могут быть представлены следующей схемой:



Ацилирующими агентами являются соединения общей формулы $R-CO-Y$, где R — алкил, арил, гетероциклический радикал; Y — уходящая группа: Hlg , $R-COO-$, OH , OR , NH_2 , NHR , NR_2 , а также N_3 .

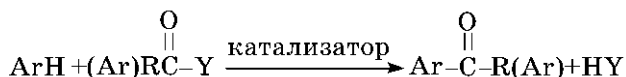
Кроме этого в качестве ацилирующих агентов используются кетен, дикетен и некоторые другие.

Ацильная группа вводится в молекулу органического вещества как с целью временной защиты лабильной группы (чаще всего $-\text{NH}_2$), так и с целью изменения углеродного скелета молекулы и придания веществу новых свойств.

Ацилирование является одним из наиболее распространенных процессов в синтезе лекарственных веществ и витаминов, а также в синтезе пролекарств. Многие пролекарства содержат ацильные группы. В организме по мере деацилирования образуются вещества с большей биологической активностью, которые не могут быть введены в организм сразу в большой дозе из-за токсичности или по иным причинам (например, ацетилсалициловая кислота превращается в салициловую кислоту).

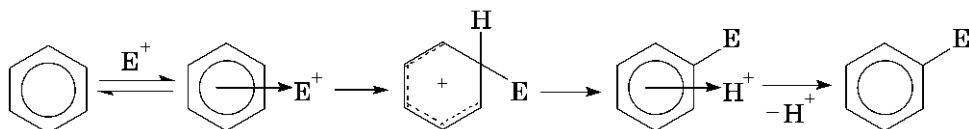
1. АЦИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ УГЛЕРОДА (C-АЦИЛИРОВАНИЕ)

Ацилирование аренов по Фриделю — Крафтсу (синтез ароматических кетонов) может быть представлено схемой



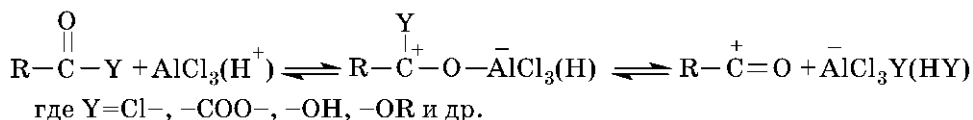
Ацилирующими агентами являются, в основном, карбоновые кислоты, их ангидриды и хлорангидриды.

Реакция родственна алкилированию по Фриделю — Крафтсу, используется для изменения углеродного скелета молекулы, идет по механизму электрофильного замещения, но в отличие от алкилирования реакция ацилирования необратима:



Катализаторы ацилирования — те же вещества, что и при алкилировании: протонные и апротонные кислоты, оксид алюминия, силикагель и др.

Механизм образования электрофильных частиц:

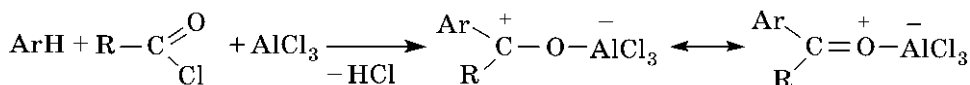


В результате взаимодействия ацилирующих агентов с катализатором образуются электрофильные частицы: во-первых, *биполярный комплекс*, который является более слабым, но более вероятным реагентом, чем свободный ацилий-катион; во-вторых, *катионы ацилия* $[\text{RC}^+=\text{O} \leftrightarrow \text{RC}\equiv\text{O}^+]$, которые значительно стабильнее, чем алкилкатионы (за счет более равномерного распределения электронного облака по частице).

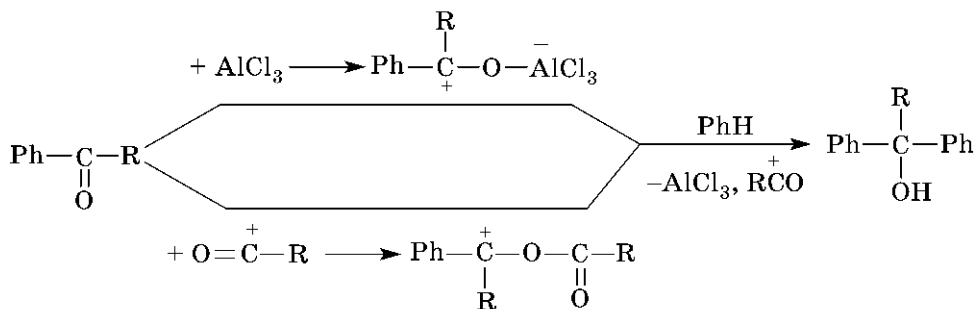
Соли ацилия выделены и охарактеризованы. Примером может служить борфторид ацетилия $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{BF}_4^-$. Их генерируют как кислоты Льюиса, так и минеральные кислоты. Органические кислоты в среде минеральных кислот превращаются в ионы ацилия практически нацело.

Однако даже в самых благоприятных условиях атакующими частицами будут, вероятно, не вышеперечисленные, а их комплексы с анионами или молекулами растворителя.

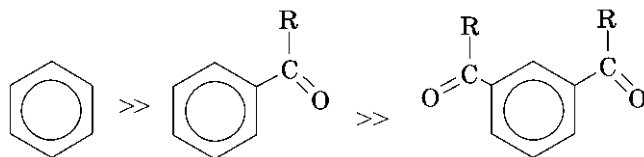
Количество кислоты Льюиса должно быть не менее 1 моль на моль субстрата, так как помимо своей основной функции они взаимодействуют с образовавшимся кетоном и выводятся из сферы реакции вместе с продуктом:



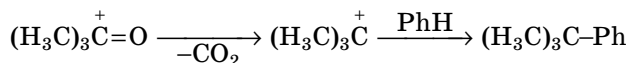
Если по каким-либо причинам кетон остается в сфере реакции, он образует с катализатором или ацилий-катионом *вторичную электрофильную частицу*, способную взаимодействовать с субстратом, что приводит к образованию побочных продуктов реакции (спиртов):



В отличие от алкилирования, ацилирование аренов *не сопровождается полиацилированием*, так как образующийся кетон менее активен, чем субстрат:



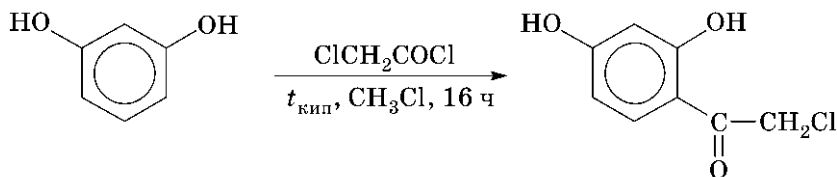
Ацилий-катион более стабилен, чем алкил-катион, и реакция необратима, поэтому *изомеризация реагентов* и продуктов реакции не происходит. Однако, при разветвленном радикале реагента и низкой скорости ацилирования может отщепиться CO, и образующийся при этом карбокатион *алкилирует* арен:



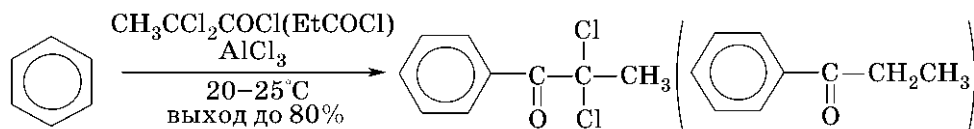
С-Ацилирование аренов хлорангидридами кислот широко применяется в синтезе лекарственных веществ. *Хлорангидриды кислот* — самые активные ацилирующие агенты, но малодоступные, нестабильные, дорогие и самые токсичные и агрессивные.

Условия реакции (температура, время, катализатор) зависят от активности субстрата и хлорангидрида. При этом малоактивные арены, содержащие карбонильные, нитро-, циано- и другие сильные электроноакцепторные группы, а также пиридины и аналогичные циклы в реакцию не вступают.

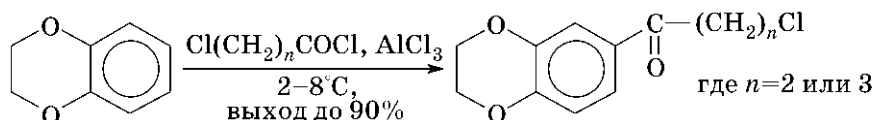
При активном субстрате и активном ацилирующем агенте реакцию можно вести *и без катализатора*, как это делают при получении препарата *изадрина* из группы катехоламинов:



Однако чаще всего синтез кетонов осуществляют в присутствии сильного катализатора *хлорида алюминия* при низких температурах. Так, некоторые методы получения *эфедрина* включают стадии ацилирования бензола хлорангидридами пропионовой и 2,2-дихлорпропановой кислот:

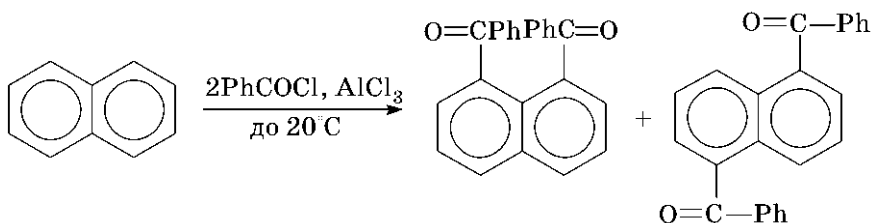


Активированные бензолы ацилируются при более низких температурах и с большим выходом. Например, взаимодействие бензо-1,4-диоксана с 3-хлорпропаноилхлоридом и 4-хлорбутаноилхлоридом в присутствии AlCl_3 (синтезы *пирроксана* и *бутироксана*) идет при температуре $2-8^\circ\text{C}$ с выходом до 90%:

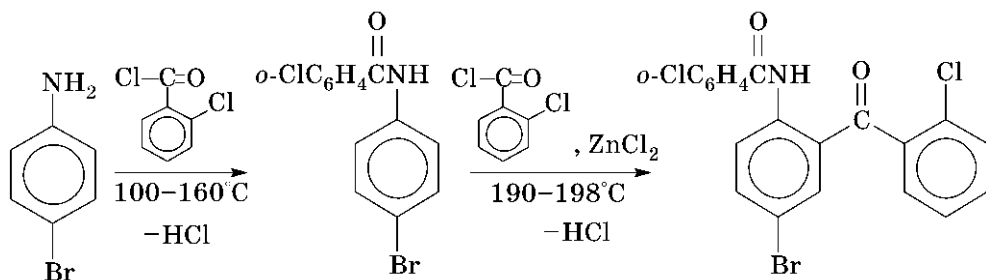


Необходимо учитывать также, что выход продукта сильно зависит от активности и особенности строения ацилирующего агента. Например, в синтезе пирроксана он достигает 90%, а при использовании 4-хлорбутирилхлорида — только около 60%.

Аналогично реагируют и небензоидные ароматические системы, например нафталин:



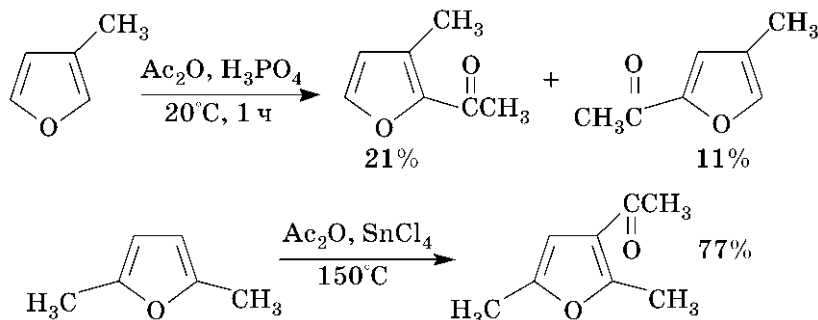
Хлорид цинка является менее активным катализатором, поэтому при его использовании реакция идет в более жестких условиях. Так, в производстве отечественного транквилизатора *феназема* сначала ацилируют аминогруппу *n*-броманилина при $100-160^\circ\text{C}$ (выделяющийся хлороводород сильно затрудняет реакцию N-ацилирования), а затем в реакционную массу загружают хлорид цинка, поднимают температуру до $190-198^\circ\text{C}$ и ацилируют бензольное кольцо:



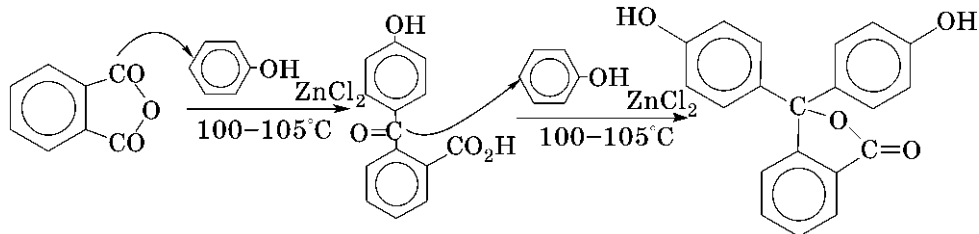
Повышенная температура при С-ацилировании, вероятно, объясняется пространственными факторами. Объемистые заместители в кольце препятствуют атаке большой электрофильной частицы в *орто*-положение.

С-Ацилирование аренов ангидридами кислот встречается значительно реже, так как с субстратом реагирует только половина молекулы реагента, что является существенным *недостатком метода*. В связи с этим в промышленности используют в основном *уксусный* и *фталевый* ангидриды, как наиболее дешевые и доступные.

Уксусным ангидридом можно ацилировать и *ацидофобные* пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Однако, если *катализаторами* служат протонные кислоты (например, фосфорная), выход продукта низкий. Значительно лучшие результаты достигаются при использовании в качестве катализаторов кислоты Льюиса (например, хлорид олова (IV)):

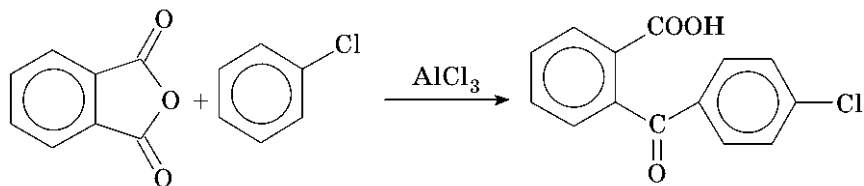


Реакции *фталевого ангидрида* с активными ароматами проводят в присутствии хлорида цинка, например в синтезе *фенолфталеина*:



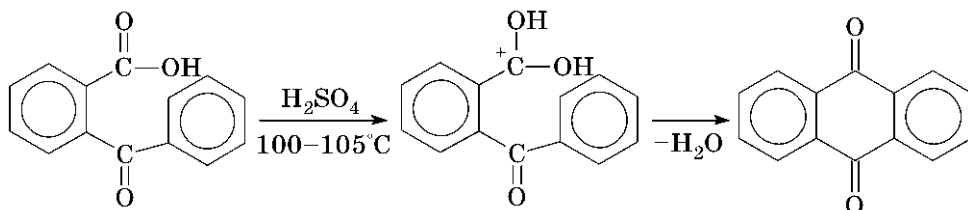
Синтез фенолфталеина проводят при $100-105^\circ\text{C}$. При этом образовавшийся кетон гидроксиалкилирует вторую молекулу фенола.

При ацилировании бензола, его гомологов, нафталина, хлорбензола и других, близких к ним по реакционной способности, аренов используют *более активный катализатор*. Например, в синтезе *бензоилбензойных кислот*, которые служат исходным сырьем для синтеза *антрахинона* и его производных, а также ряда препаратов, например *хлорталидона*, используют фталевый ангидрид в присутствии хлорида алюминия, который берут в избытке (2–2,5 моль на моль фталевого ангидрида). Эти реакции имеют большое промышленное значение:

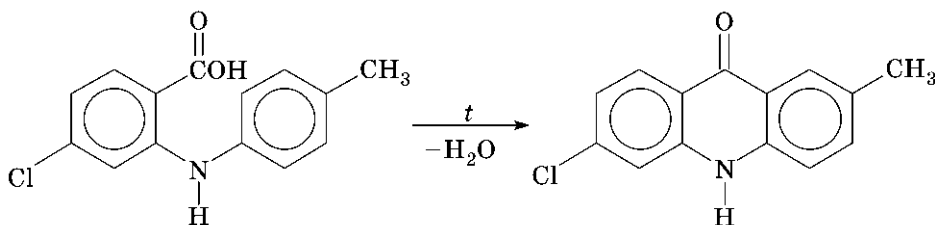


Также как хлорбензол, с фталевым ангидридом могут взаимодействовать бензол, толуол, нафталин и др.

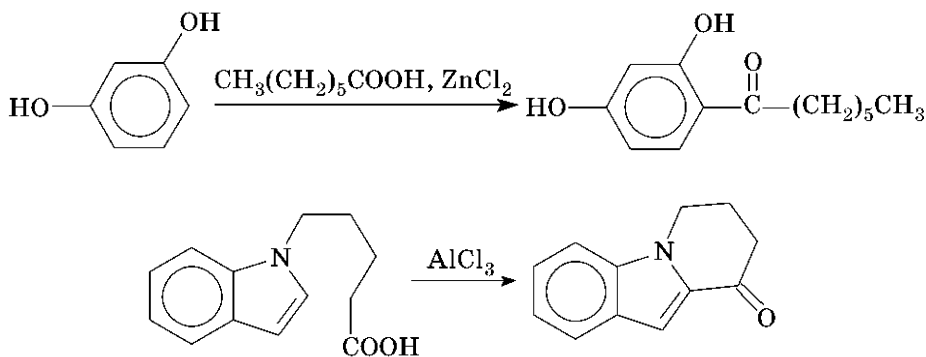
С-Ацилирование карбоновыми кислотами из-за их малой активности применяется редко. Этот метод применяют в синтезе антрахинона из бензоилбензойных кислот с использованием *серной кислоты* в качестве катализатора:



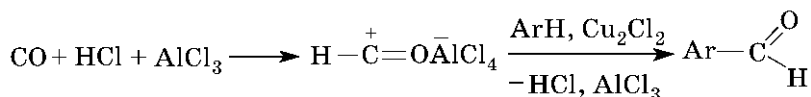
Аналогично, при высокой температуре, но без катализатора получают акридиновый цикл внутримолекулярной конденсацией диариламина (синтез *акрихина*):



Кроме кислот, катализатором может быть *хлорид цинка* (синтез *гептилрезорцина*), а также *хлорид алюминия*, при использовании реакции Фриделя — Крафта для внутримолекулярной циклизации (производство *этипрозина*):



Ацилирование по Гаттерману — Коху (синтез ароматических альдегидов). Хлорангидрид муравьиной кислоты — нестабильное соединение, поэтому в реакциях Фриделя — Крафта не применяется. Однако соответствующий ему *ацилий-ион* образуется при пропускании безводных оксида углерода (II) и хлористого водорода в смесь арена, хлоридов алюминия и меди (I) и реагирует с ареном по *механизму электрофильного замещения* S_E :

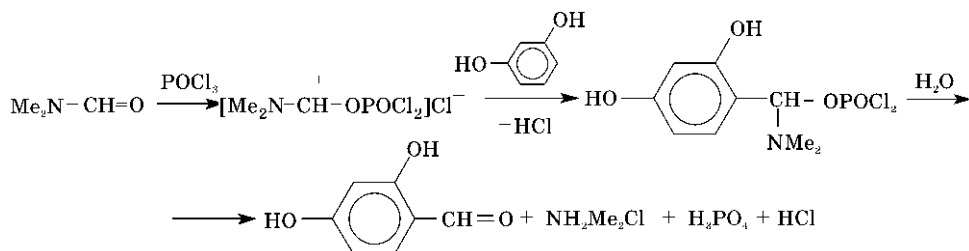


В реакцию вступают *ароматические соединения*, активность которых в реакциях S_E не ниже *галогенбензолов* (конденсированные полициклические углеводороды, полиалкилбензолы и др.). *Фенолы не реагируют*. В ароматическое ядро вступает лишь *одна формильная группа*, почти исключительно в *пара-положение* к имеющемуся заместителю.

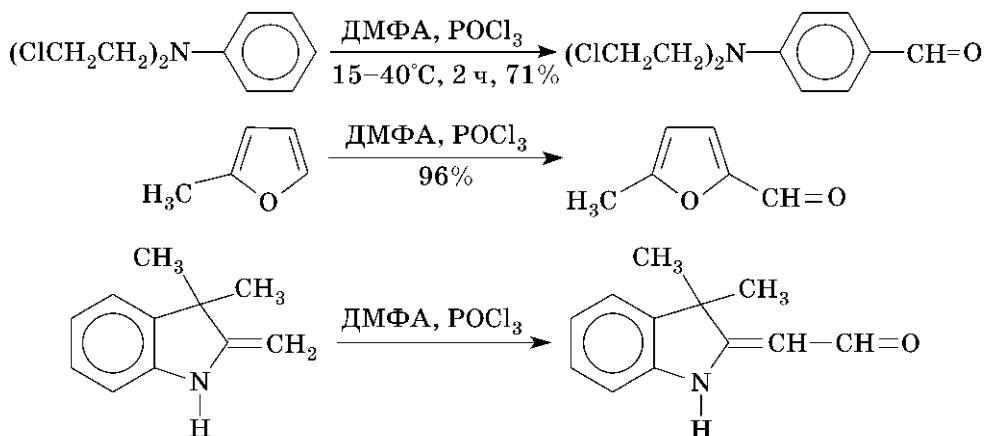
Выход альдегидов при 25–60°C обычно составляет около 50–60%, но с увеличением давления (до 3–9 МПа) он повышается до 90%.

Реакция Вильсмейера (синтез ароматических альдегидов). В качестве *реагентов* используют диметилформаид, фенолметилформаид или N-формилпиперидин (которые так же, как и другие ацилирующие агенты в реакции Фриделя — Крафта, относятся к ацильным соединениям). Катализатором является *хлорокись фосфора*. В случае соединений, чувствительных к кислотам, POCl_3 можно заменить *хлористым бензоилом*.

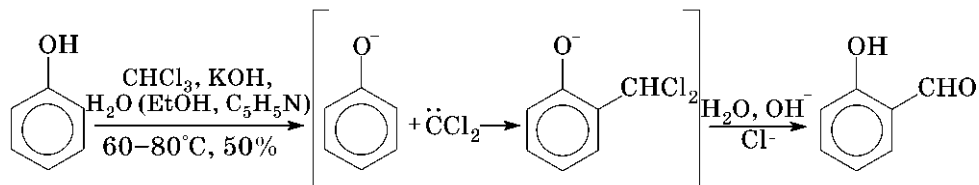
Взаимодействуя с катализатором, реагент образует электрофильную частицу, которая замещает атом водорода в арене по *механизму* S_E и после гидролиза превращается в альдегидную группу:



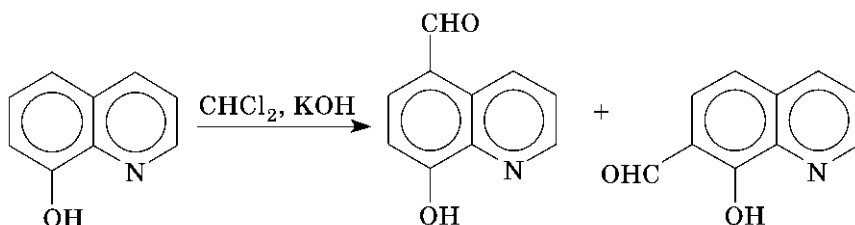
Субстратами являются *активированные ароматические и гетероароматические соединения* (в том числе 5-членные ацидофобные гетероциклы), а также некоторые олефины. Реакция используется в производстве *сарколизина*, синтезе *5-метилфурфурола* и других альдегидов:



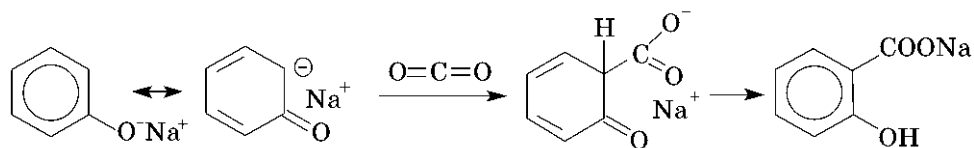
Реакция Реймера — Тимана (синтез ароматических гидроксильдегидов). Реагентами являются фенолы и хлороформ в щелочном растворе. При взаимодействии хлороформа со щелочью образуется *дихлоркарбен*, который, являясь электрофилом, реагирует с фенолом по S_E -механизму с образованием геминального дихлорида. Далее галогенид гидролизуется с образованием гидроксильдегида:



Субстратом могут быть замещенные фенолы с заместителями первого рода, нафтолы и замещенные нафтолы, *гидроксипроизводные* хинолина, тиазола и т. п., а также *пиррол*, *индол* и подобные *гетероциклы*:



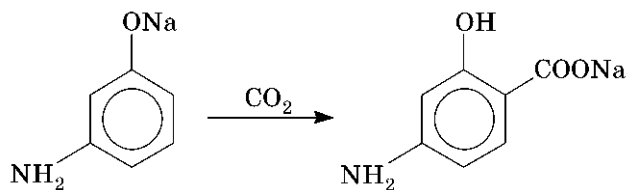
Реакция Кольбе — Шмидта (синтез ароматических гидроксикислот) представляет собой С-ацилирование фенолятов ангидридом угольной кислоты (*двуокисью углерода*). В настоящее время считают, что реакция проходит через стадию образования σ -комплекса:



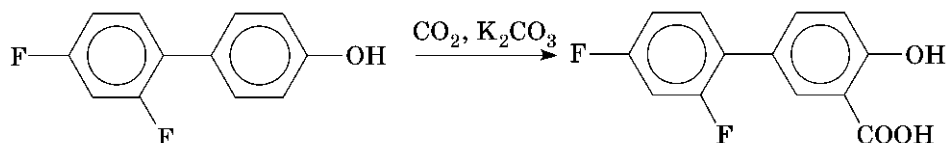
Процесс проводят в автоклаве, снабженном мощной лопастной мешалкой и специальной рубашкой для обогрева паром высокого давления. Безводный фенолят натрия нагревают до 180°C и в автоклав под давлением вводят диоксид углерода. При этом образуется салицилат натрия.

Салициловая кислота является сырьем для получения целого ряда лекарственных препаратов (*натрий салицилата*, *ацетилсалициловой кислоты*, *салициламида*, *метилсалицилата*, *фенилсалицилата* и *дифлунизала*), которые проявляют противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие.

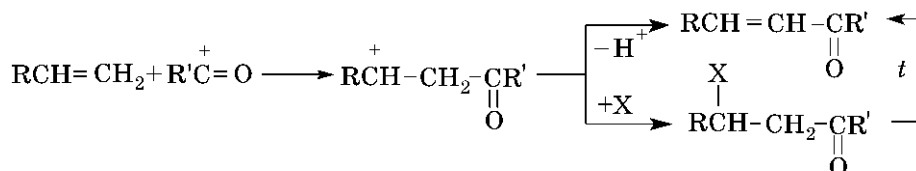
Кроме фенолов в эту реакцию вступают также и *аминофенолы*. Так из *м-аминофенола* получают *п-аминосалициловую кислоту* (синтез противотуберкулезного препарата ПАСК):



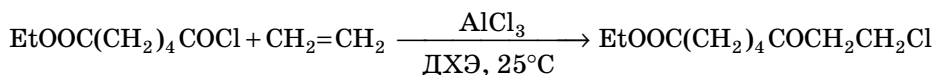
Реакция Кольбе — Шмидта возможна и в случае более сложных субстратов, например в синтезе анальгетика *дифлунисала*:



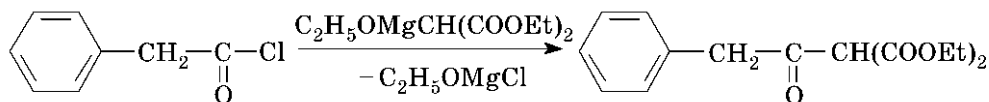
Ацилирование циклоалкенов и алкенов. Электрофильные частицы, образующиеся в условиях реакции ацилирования аренов по Фриделю — Крафтсу, могут взаимодействовать с алкенами и циклоалкенами *по механизму электрофильного присоединения*. Образующиеся при этом β-замещенные карбонильные соединения малоустойчивы, и при определенных условиях отщепляют галогеноводород, воду и т. д. Поэтому при взаимодействии алкенов с ацильными соединениями наряду с продуктами присоединения, образуются и продукты ацилирования (продукты замещения атома водорода ацильной группой):



Во многих случаях продукт присоединения может быть основным:

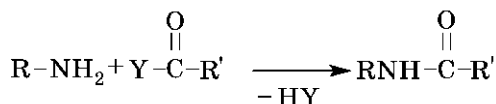


В синтезах биологически активных веществ применяется и **ацилирование по sp^3 -гибридному атому углерода**. При этом необходимо, чтобы участвующая в реакции С–Н-связь обладала кислотными свойствами. Так, в некоторых методах синтеза метилбензилкетона в производстве *фенамина* используется следующая схема ацилирования малонового эфира:

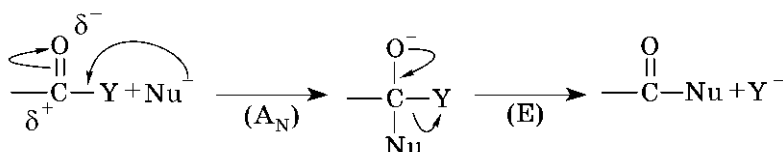


2. АЦИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ АЗОТА (N-АЦИЛИРОВАНИЕ)

Замещение атома водорода у азота ацильной группой (*синтез амидов карбоновых кислот*) применяется как для получения нового соединения, так и для защиты аминогруппы. Процесс можно представить в виде следующей схемы:



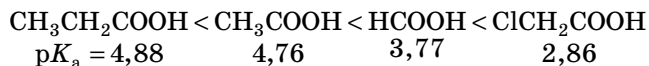
В качестве *ацилирующих агентов* используют все ацильные производные карбоновых кислот. Взаимодействие их с амином обычно рассматривают как *нуклеофильное замещение* уходящей группы в ацильных соединениях в два этапа: присоединение — отщепление ($\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$):



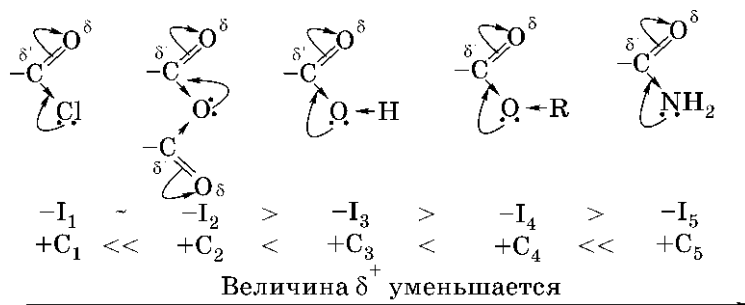
Скорость реакции ацилирования и условия ее проведения в значительной мере зависят от строения ацилирующего агента и субстрата.

Реакционная способность ацильных соединений определяется как величиной положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы, так и способностью уходящей группы уходить.

Величина положительного заряда $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ -группы и, следовательно, активность реагента увеличиваются с повышением электроноакцепторных свойств радикала. Так, константа диссоциации и ацилирующая активность кислот увеличивается в ряду:



В ацильных соединениях, полученных из одной и той же кислоты, величина δ^+ является результатом взаимодействия электронных облаков карбонильной и уходящей групп:



Она увеличивается при возрастании отрицательного индукционного эффекта и уменьшении положительного эффекта сопряжения.

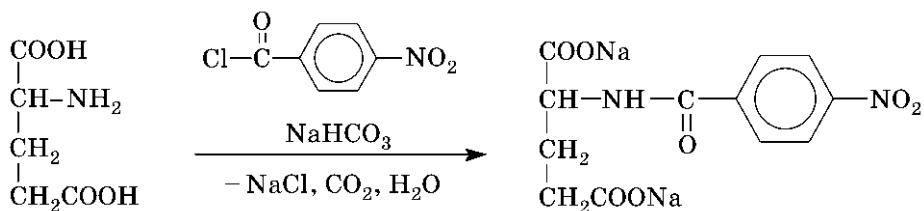
Способность группы Y уходить зависит от того, каким основанием она является: чем сильнее основание, тем хуже уходит. При определении силы основания обычно используют константу диссоциации сопряженной с ним кислоты: чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное с ней основание:

Сила оснований возрастает, способность уходящих групп уходить уменьшается				
Cl^-	$-\text{COO}^-$	HO^-	RO^-	NH_2^-
Сила кислот уменьшается, (для сравнения приведены примерные величины ионизации)				
HCl	$-\text{COOH}$	HOH	ROH	NH_3
~1	10^{-5}	10^{-14}	10^{-16}	менее 10^{-25}

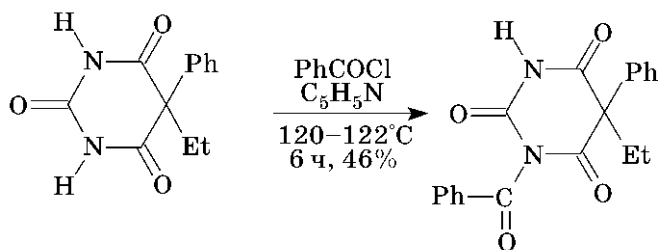
В связи с этим ацилирующая активность производных карбоновой кислоты уменьшается от хлорангидрида к амиду.

Хлорангидриды карбоновых кислот — самые активные ацилирующие агенты. Их реакции с аминами необратимы, следовательно, реагенты можно брать в стехиометрических соотношениях. Однако хлорангидриды кислот — дорогие, малоустойчивые, токсичные и агрессивные агенты, что усложняет технологический процесс, поэтому их, как правило, используют только тогда, когда другие агенты не дают хороших результатов

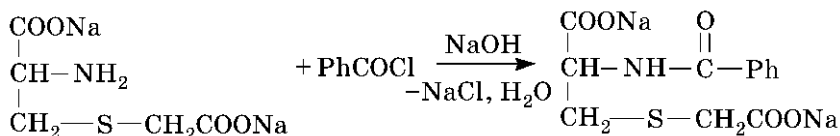
Для связывания выделяющегося хлористого водорода обычно используют основания. Например, ацилирование L-глутаминовой кислоты p-нитробензоилхлоридом ведут при низкой температуре в присутствии гидрокарбоната натрия или щелочи (производство фолиевой кислоты):



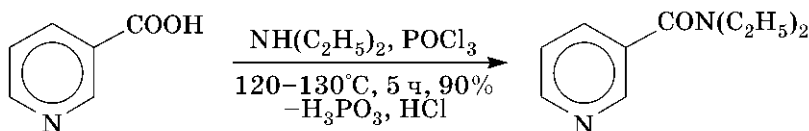
При получении бензонала ацилирование проводят в присутствии пиридина:



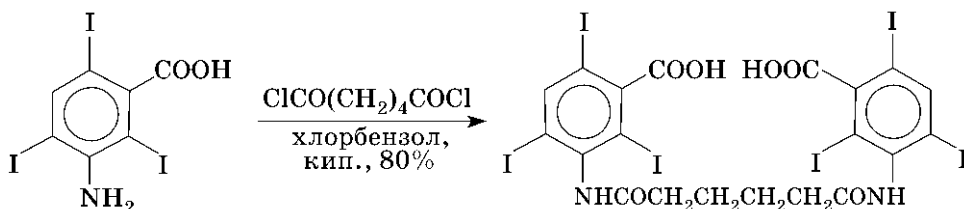
В синтезе *биотина* используют *щелочь*:



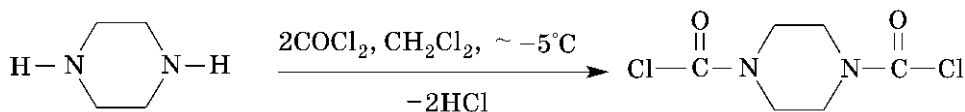
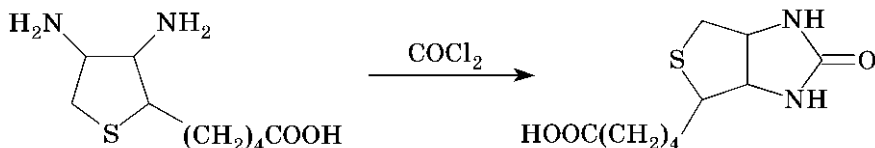
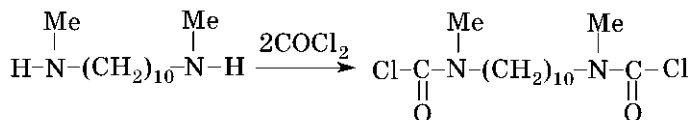
В некоторых случаях *хлорангидрид* образуется в процессе реакции, как например при получении *кордиамина*:



В синтезах лекарственных препаратов применяют и *хлорангидриды двухосновных карбоновых кислот*, например, в синтезе *билигност* ацилирующим агентом является *адипоил (гександиоил) хлорид*:

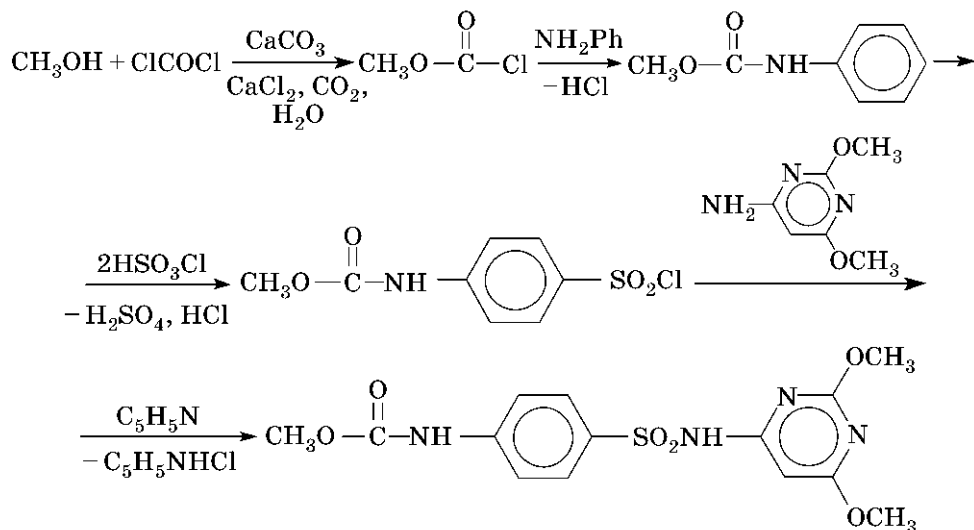


Хлорангидрид угольной кислоты (*фосген*), в зависимости от соотношения реагентов и условий проведения реакции, может заменять как оба атома хлора, входящих в его молекулу, так и один. Например, в синтезах *демекария*, одного из аналогов *арфонада* и др.:

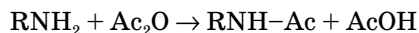


N-Ацилирование хлорангидридами угольной и аренсульфоновых кислот часто встречается в синтезе лекарств. Так, метиловый эфир хлоругольной кислоты,

получаемый из метанола, фосгена и мела, используют для синтеза *фенилуретилана* (N-карбметоксианилина). Сульфохлорирование фенилуретилана, в свою очередь, позволяет получить важный ацилирующий агент — *фенилуретилансульфохлорид* (хлорангидрид N-карбметоксисульфаниловой кислоты), на основе которого синтезируют многие *сульфаниламидные препараты*, например *сульфодиметоксин*:

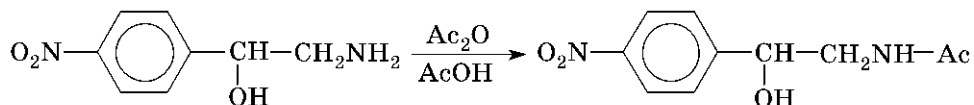


Ангидриды карбоновых кислот являются активными ацилирующими агентами, их реакции с аминами идут необратимо, поэтому используются стехиометрические соотношения реагентов. Однако ангидриды обычно дороже и токсичнее кислоты, и в реакциях N-ацилирования используется *только половина молекулы*. В связи с этим в синтезах лекарственных препаратов в основном встречается наиболее доступный и дешевый уксусный ангидрид:



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

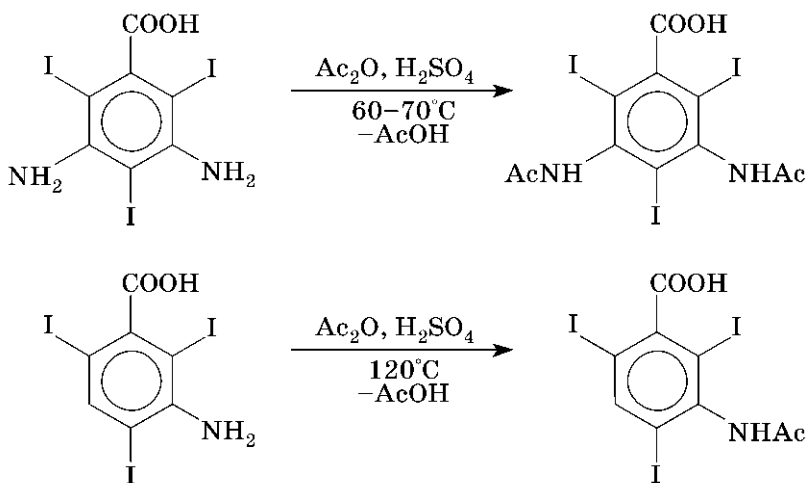
Уксусный ангидрид используется в синтезе *левомицетина*:



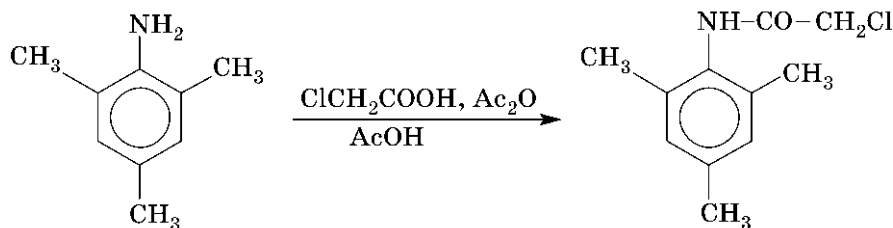
Если вышеприведенную реакцию проводить в неводной среде, то дополнительно образуются O-ацетильное и O,N-диацетильное производные:



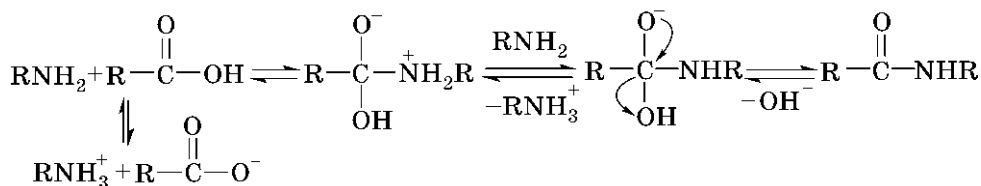
В синтезе рентгеноконтрастных препаратов (*триомбраста* и др.) ацетилирование уксусным ангидридом проводят в присутствии катализатора (серной, фосфорной или хлорной кислот):



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



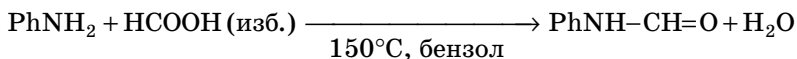
Карбоновые кислоты — наиболее дешевые и доступные, но значительно менее активные реагенты, чем их ангидриды. Кроме того, они образуют с аминами соли, которые не ацилируются. Для разрушения солей реакционную массу нагревают до образования достаточного количества исходного амина и кислоты. Наконец, взаимодействие карбоновых кислот с аминами является *обратимой реакцией*:



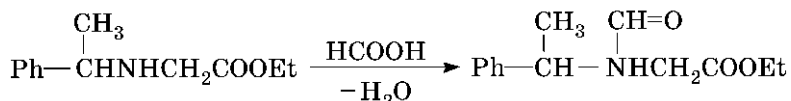
Для смещения равновесия в сторону целевого продукта применяют избыток кислоты и/или выводят образующуюся воду из сферы реакции (отгоняют или связывают средствами, поглощающими воду).

Для ускорения реакции используют минеральную кислоту в качестве *катализатора*. Для более полного ацилирования амина в конце реакции *добавляют ангидрид* соответствующей кислоты.

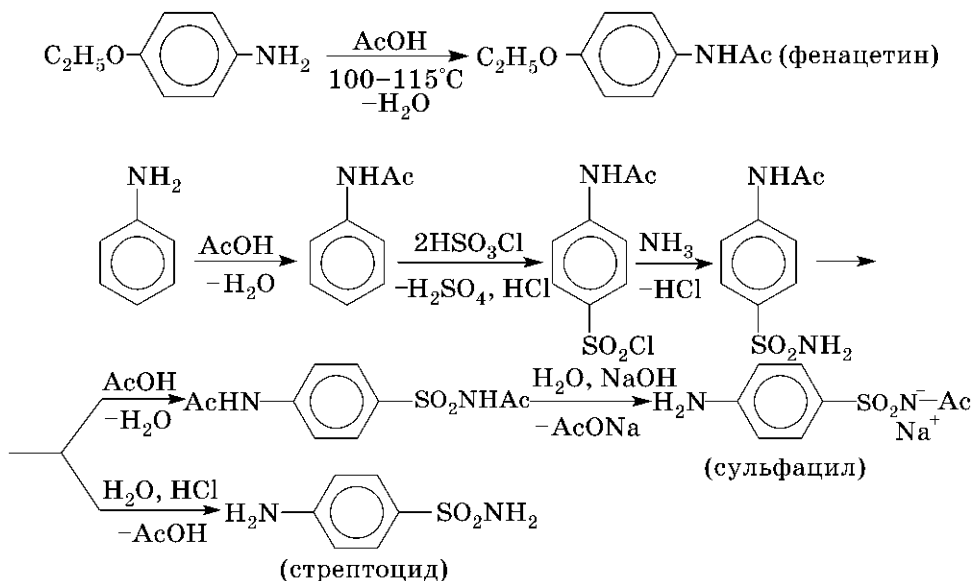
Формилирование и ацетилирование аминов проводят в *избытке* кислоты (с муравьиной кислотой при 150°C, с уксусной — при 110–115°C). При этом часто используют не только 100%-ные кислоты, но и кислоты с меньшей концентрацией (например, 80%-ную уксусную кислоту). Нередко реакцию проводят с *добавлением бензола*. Образующаяся вода отгоняется с избытком кислоты в виде азеотропной смеси с бензолом. Это позволяет проводить реакцию с почти количественным выходом. Например, формилирование анилина ведут следующим образом:



Формилирование аминов муравьиной кислотой встречается и в синтезе лекарственных веществ, например *этомида*:

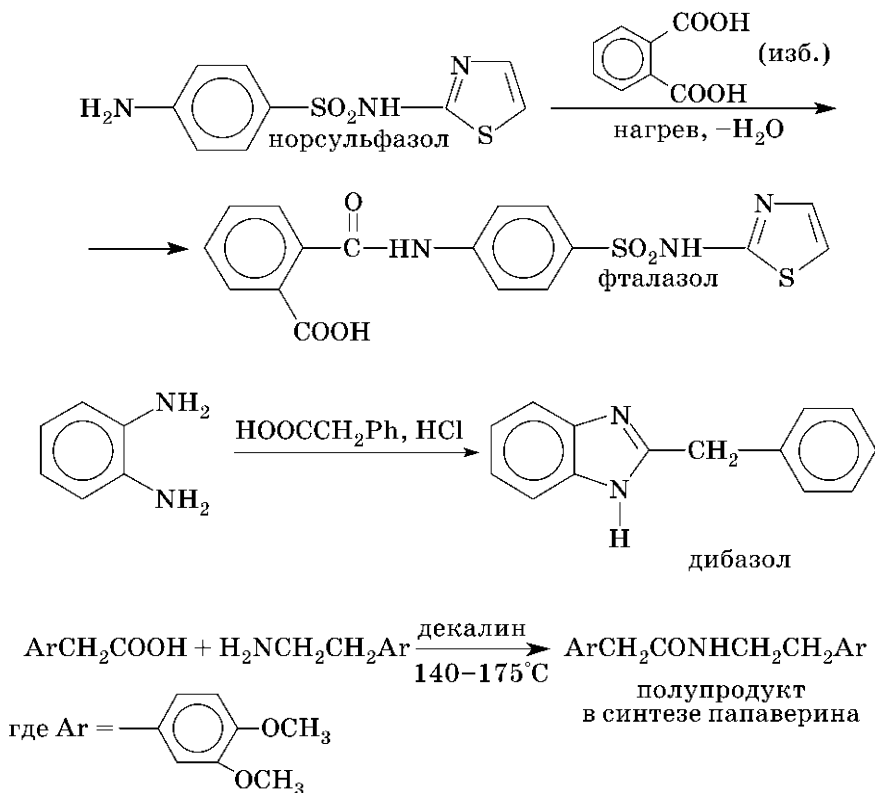


Ацетилирование аминов широко применяется как для получения лекарственных препаратов, так и для синтеза промежуточных продуктов. Например, в промышленном производстве лекарственного препарата *фенацетина*, до недавнего времени имевшего большое значение; *ацетанилида*, который некоторое время применялся в качестве жаропонижающего средства под названием *антифебрин* и является промежуточным продуктом в производстве ряда препаратов; некоторых *сульфаниламидных препаратов* для временной защиты аминоксигруппы:

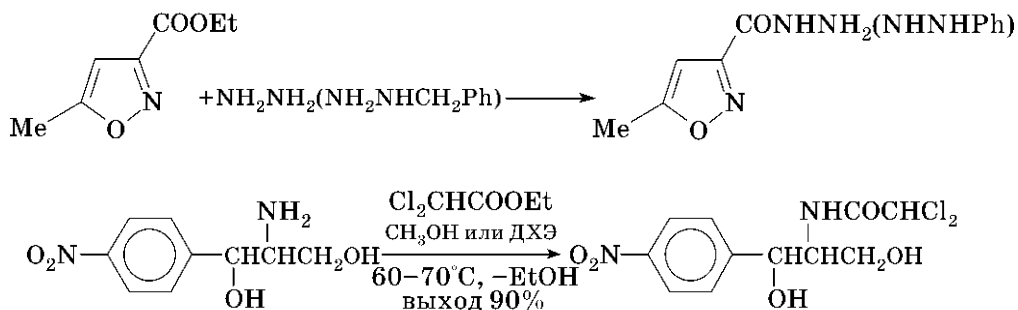


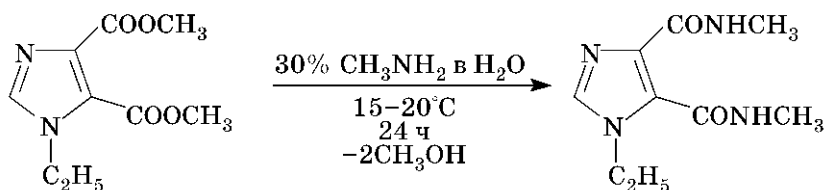
Гидролиз ацильных производных проводят при нагревании с 5–10%-ным раствором щелочи или с разбавленными минеральными кислотами.

Примеры ацилирования аминов другими кислотами:

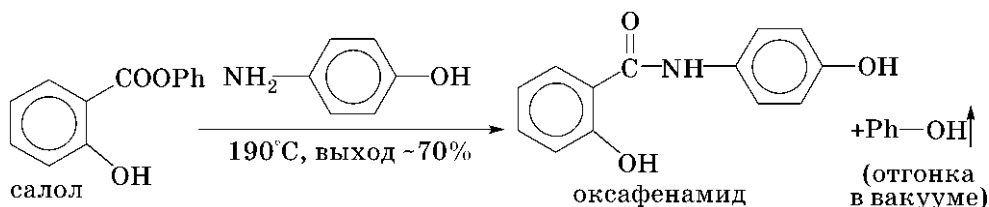


Сложные эфиры карбоновых кислот в большинстве своем малоактивны, но не образуют солей с аминами и реагируют при более низких температурах, чем сами кислоты. Этот метод используется в реакциях с сильными нуклеофилами (гидразидами, гидроксиламином и др.) или в случае эфиров активных карбоновых кислот, имеющих электрооакцепторные заместители в α -положении (алкокси-, хлор-, дихлоруксусных кислот и др.), например в синтезе *изокарбоксазида*, *левомицетина*, *этимизола* и физиологически активных полимеров (ацилирование антибиотиков, ферментов, белков этиловым эфиром карбоксиметилполисахарида). Реакции идут при низких температурах:

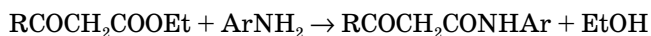




В некоторых случаях технологически удобным оказывается использовать даже малоактивные реагенты, как, например, в синтезе *оксафенамида*:



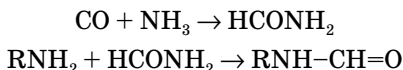
Из эфира соответствующей кетокарбоновой кислоты получают *арилиты ацетуксусной, бензоилуксусной и п-нитробензоилуксусной кислот*:



Процесс проводят при нагревании эфира кетокарбоновой кислоты с амином в хлорбензоле или ксилоле. Образующийся во время реакции спирт непрерывно отгоняется из реакционной массы. Процесс следует вести в эмалированной или алюминиевой аппаратуре, так как железо отрицательно влияет на ход реакции.

N-Ацилирование амидами карбоновых кислот применяют очень редко из-за малой активности реагента. Тем не менее, известны реакции, где применение амидов в качестве ацилирующих агентов технологически и экономически оправдано.

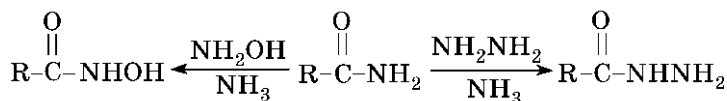
Амид муравьиной кислоты, который получают из окиси углерода и аммиака, применяется для формилирования аминов:



Мочевина используется для получения N-алкилмочевины:



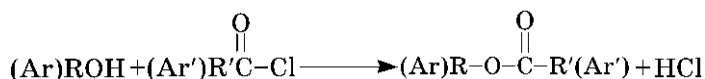
Ацилирование гидроксиламина и гидразина амидами карбоновых кислот применяется в синтезе *гидроксамовых кислот* и *гидразидов* карбоновых кислот:



3. О-АЦИЛИРОВАНИЕ (ПОЛУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ)

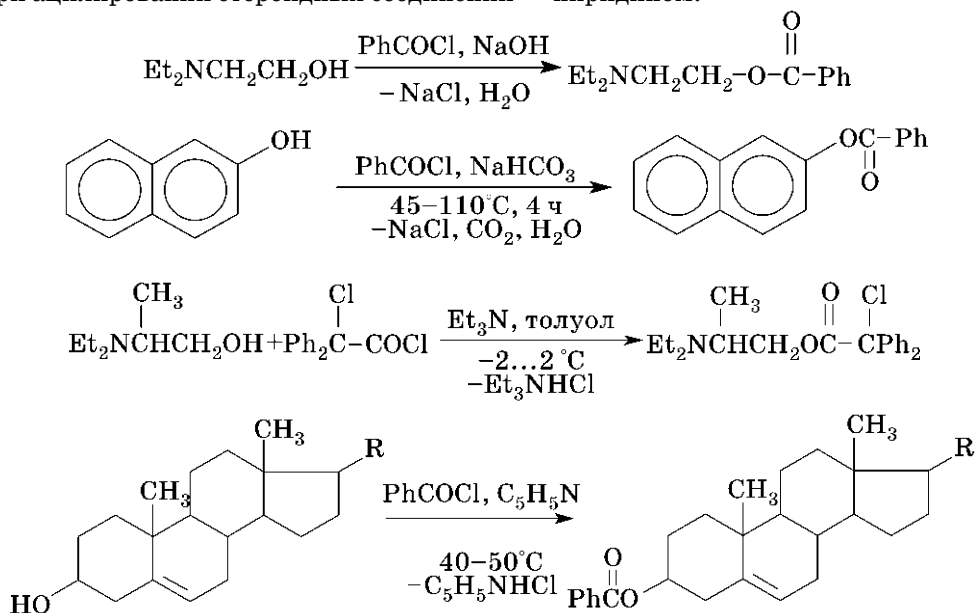
Ацилирование гидроксисоединений проводится *реже*, чем аминогрупп, и идет *менее энергично*. Механизмы О- и N-ацилирования обычно одинаковые, поэтому активность ацильных соединений изменяется также, как в случае аминов. Условия реакции зависят от строения субстрата и реагента. Свойства ацилирующих агентов приведены в разделе «N-ацилирование».

О-Ацилирование хлорангидридами кислот можно представить следующей схемой:

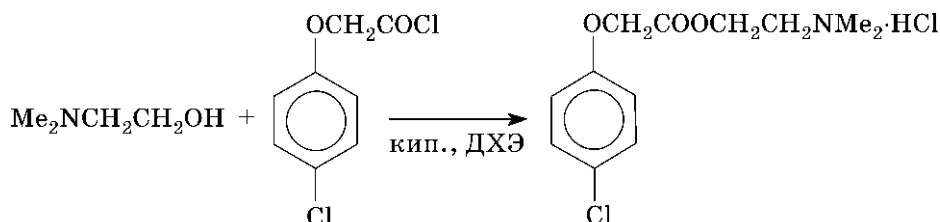


Для связывания выделяющегося *хлористого водорода* применяют основания или ведут реакцию в таких условиях (среда, температура), когда выделяющийся хлористый водород удаляется из реакционной массы.

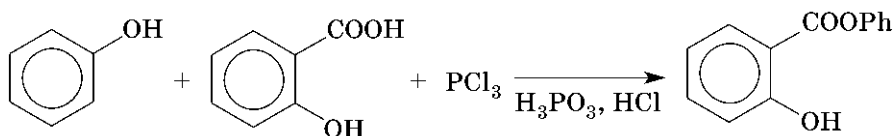
Хлороводород связывают: при получении основания *бенкаина* щелочью, *бензонафтола* — гидрокарбонатом натрия, в синтезе *метамизила* — триэтиламин, при ацилировании стероидных соединений — пиридином:



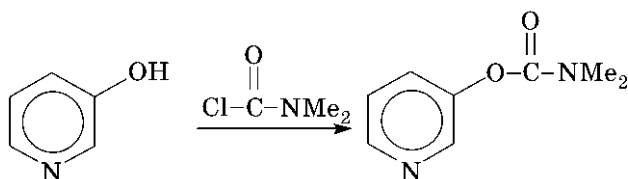
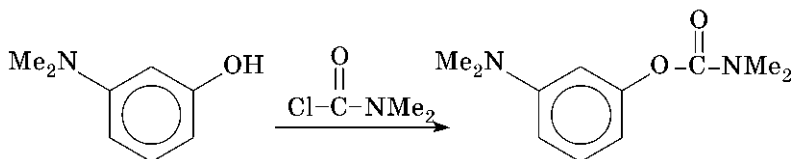
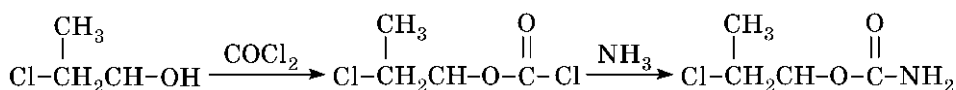
При получении *ацефена* ацилирование спирта проводят в кипящем дихлорэтане, при этом образуется соль продукта:



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



Как и в случае аминов, в реакциях со спиртами и фенолами используется фосген. Так, в синтезе холиномиметиков часто встречается последовательное О- и N-ацилирование с использованием хлорангидрида угольной кислоты (в синтезе *карбахolina*, *бетанехола*, *прозерина*, *пиридостигмина* и др.):

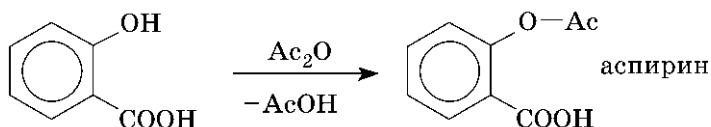


При О-ацилировании ангидридами кислот используется только половина молекулы, поэтому в промышленном синтезе применяются, в основном, *уксусный* и *фталевый ангидриды*:

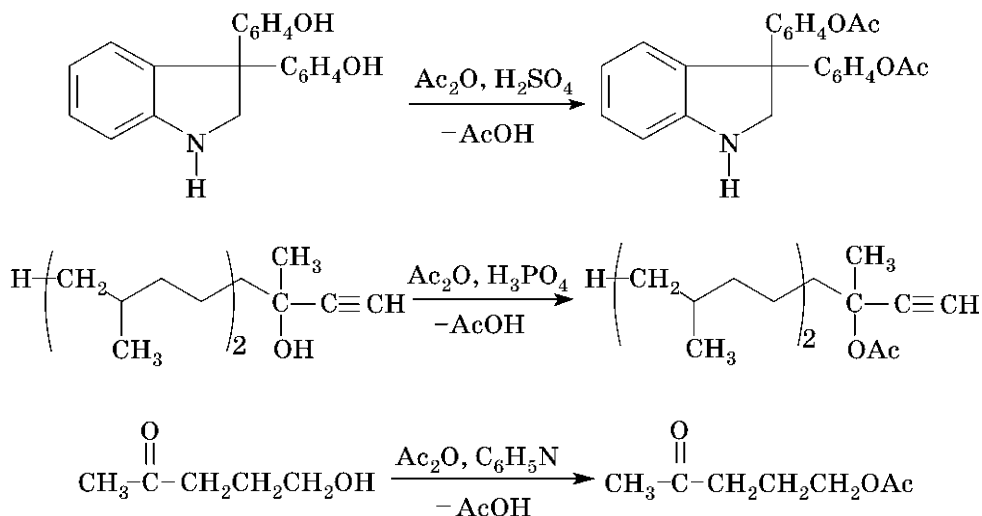


Ацилирование уксусным ангидридом *в водных щелочных растворах* проводят при температуре до 50°C , так как в этих условиях уксусный ангидрид реагирует с гидроксисоединениями значительно быстрее, чем с водой. В среде же уксусной кислоты или *в неводных растворителях* ацилирование обычно ведут при температуре кипения реакционной массы.

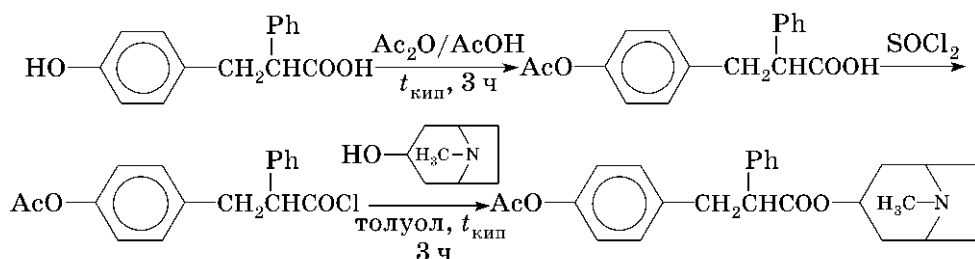
Так, *ацетилсалициловую кислоту* получают нагреванием салициловой кислоты в хлорбензоле с уксусным ангидридом при температуре $78\text{--}82^\circ\text{C}$ 2 ч:



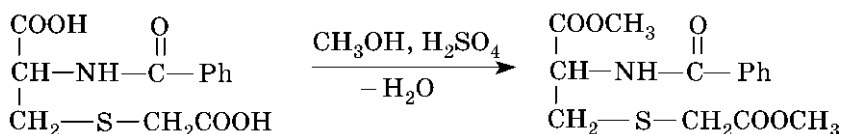
Для ускорения реакции уксусного ангидрида с гидроксисоединениями в ряде случаев используют *кислоты* (серную кислоту при получении изафенина, фосфорную кислоту в производствах *витаминов Е и А*) или *пиридин* (в синтезе *ацетопропилацетата*):

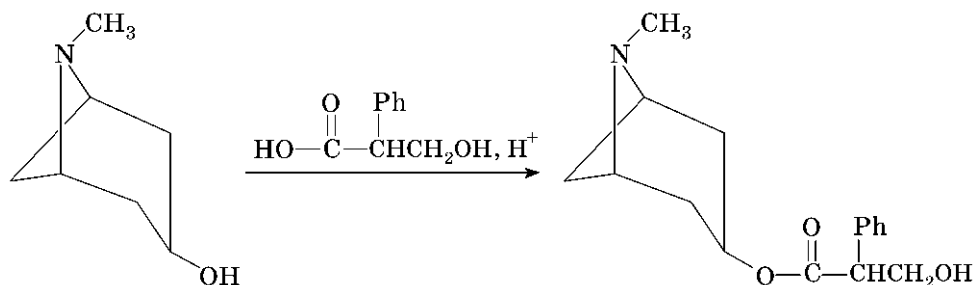


В одной и той же технологии получения лекарственного вещества могут использоваться разные ацилирующие агенты. Например, в синтезе *тропафена* уксусным ангидридом ацилируют фенольный гидроксил и хлорангидридом — тропин:

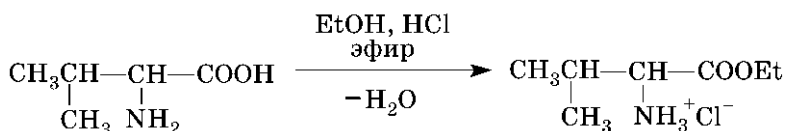


Карбоновые кислоты — значительно *менее активные* реагенты, чем ангидриды, не взаимодействуют с фенолами, к тому же их реакции со спиртами *обратимы*, однако это наиболее *дешевый и доступный* реагент. Реакцию *этерификации* обычно ведут в присутствии *минеральных кислот*. Чаще других для активации ацилирующего агента используют серную кислоту (например, в синтезах *биотина*, *атропина* и др.):

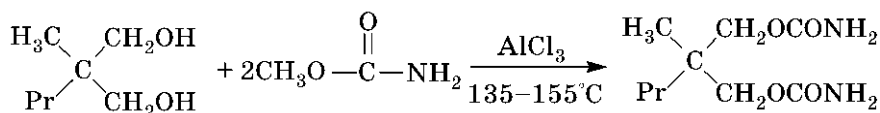




Значительно реже используют другие кислоты (соляную, фосфорную):

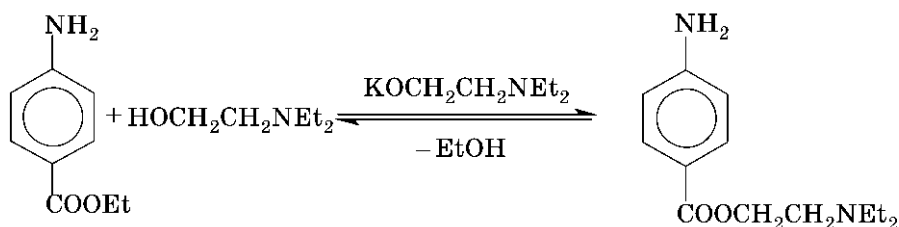


В связи с малой активностью сложных эфиров реакцию переэтерификации проводят при повышенных температурах в присутствии катализаторов. Например, в синтезе *мепротана* переэтерификацию метилуретана, который получают из фосгена, метанола и аммиака, производным триметиленгликоля проводят при температуре до 150°C:



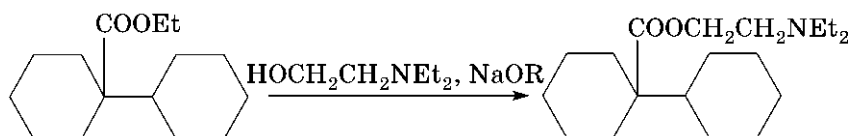
Реакцию проводят под вакуумом, выделяющийся метанол отгоняют.

Переэтерификацию анестезина β-диэтиламиноэтиловым спиртом в синтезе новокаина ведут при температуре от 80 до 110°C под вакуумом с отгонкой азеотропной смеси этанола с аминспиртом:

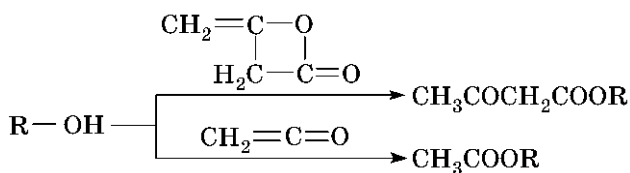


Алкоголят получают нагреванием избытка аминспирта с твердым KOH при температуре до 120°C с отгонкой воды.

В синтезе антихолинергического препарата *дицикломина* переэтерификацию проводят с добавлением натрия:



О-Ацилирование можно проводить также *кетеном* и *дикетеном*:



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сравните механизмы реакций ацилирования аренов по Фриделю — Крафтсу, Гаттерману — Коху, Вильсмейеру, Реймеру — Тиману (N- и O-ацилирования разными ацилирующими агентами) и укажите, что в них общего и чем они отличаются.
2. Укажите достоинства и недостатки различных ацилирующих агентов, сравните и объясните их реакционную способность.
3. Укажите достоинства и недостатки различных методов C-ацилирования аренов по Фриделю — Крафтсу (N- и O-ацилирования) и как строение субстрата влияет на скорость реакции.
4. Напишите схему и объясните направление реакции нафталина с избытком бензоилхлорида в присутствии AlCl_3 в среде тетрахлорэтана; 2-амино-1-(*n*-нитрофенил)-1-этанола с уксусным ангидридом в воде; дифенилхлорацетилхлорида с 2-диэтиламино-1-пропанолом.
5. Напишите схемы и сравните скорость реакции ацилирования бензола, толуола, хлорбензола, метоксибензола и этилбензоата ацетилхлоридом в присутствии AlCl_3 ; бензола, нафталина, тиофена, 3-метилфурана и пиридина уксусным ангидридом в присутствии AlCl_3 ; анилина, *n*-толуидина, *n*-хлор-, *n*-метокси-, *n*-нитроанилина и бензиламина уксусным ангидридом (этилацетатом); фенола, *n*-нитро-, *n*-метил-, *n*-хлор-, *n*-метоксифенола пропионилхлоридом.
6. Напишите схемы реакций *n*-аминобензиламина с этилацетатом и *n*-гидроксibenзильного спирта с уксусной кислотой в условиях реакции этерификации. Используя механизм реакции, объясните направление реакций.
7. Сравните ацилирующую активность бензоилхлорида, *n*-метил-, *n*-хлор-, *n*-метокси- и *n*-нитробензоилхлорида и напишите схему реакции наиболее активного из них с 3-метилтиофеном; ангидридов бензойной, *n*-толуиловой, *n*-хлор-, *n*-метокси- и *n*-нитробензойной кислот и напишите схему реакции наиболее активного из них с нафталином; уксусной, хлоруксусной, пропионовой, изомасляной и дихлоруксусной кислот и напишите схему реакции наиболее активной из них с *n*-гидроксibenзильным спиртом; этиловых эфиров бензойной, *n*-толуиловой, *n*-метоксибензойной и изоникотиновой кислот и напишите схему реакции наиболее активного из них с *n*-аминобензиламином.
8. Напишите схемы реакций и, используя механизм реакции, объясните, почему анилин ацилируется муравьиной кислотой при 150°C , а уксусной при 110°C .
9. Напишите схемы последовательных реакций, протекающих при кипячении малонового эфира с магниевой стружкой в смеси абсолютного этанола и эфира до полного растворения магния и последующем добавлении бензоилхлорида.
10. Напишите схему реакции пропилена с бензоилхлоридом в присутствии хлорида алюминия на холоде и при нагревании.

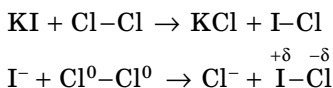
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Восстановлением называют процесс, в результате которого атом или группа атомов приобретают электроны. Наоборот, *окисление* заключается в потере электронов.

Более точно, речь идет об *изменении плотности электронного облака*, которое окружает рассматриваемую группировку атомов (субстрата). При восстановлении оно *увеличивается*, а при окислении — *уменьшается*.

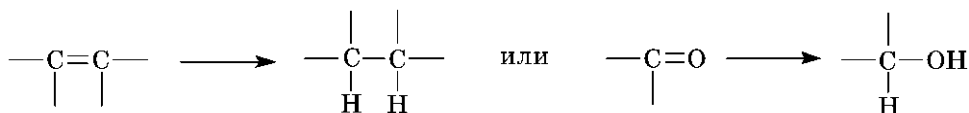
Восстановление и окисление являются неразрывно связанными процессами. Если одно из участвующих в реакции веществ восстанавливается, то другое окисляется. Поэтому отнесение одних реакций к процессам окисления, а других — к процессам восстановления определяется тем, какое вещество является в данном случае субстратом.

Примером может служить реакция между ионом иода и молекулой хлора. Если субстратом является иодид калия, то это процесс окисления, если молекула хлора, то — восстановления:

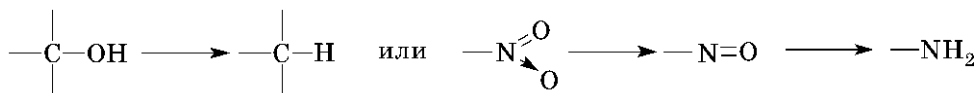


Для сравнения начального и конечного состояния веществ в окислительно-восстановительных реакциях используется такое формальное понятие, как *степень окисления*. Существуют разные способы ее определения. Наиболее простым является «школьное»: степень окисления — это тот условный заряд атома, который возникает на нем при условии, что электронные пары связей полностью сместятся к более электроотрицательному атому, образующему эту связь, а электроны связи между одинаковыми атомами будут поделены пополам.

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



а при восстановлении спиртов или нитросоединений молекула *теряет атомы кислорода*:



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.

1. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Химические методы восстановления многочисленны и разнообразны. Их можно разделить на две большие группы по типу реагента: восстановление металлами и солями металлов и восстановление соединениями серы.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ МЕТАЛЛАМИ И СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ

Эта наиболее многочисленная группа включает восстановление органических соединений с использованием таких металлов и их солей, как натрий, олово, цинк, железо и некоторых других.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАТРИЕМ

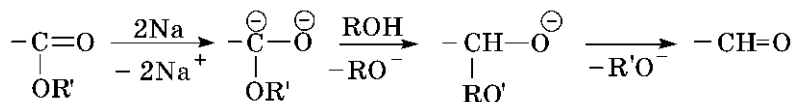
Известны три метода применения натрия в этих целях: восстановление натрием в спирте, в жидком аммиаке и амальгамой натрия.

Восстановление натрием в спирте (по Буво — Блану) используется для восстановления *сложных эфиров (или хлорангидридов) карбоновых кислот, реже кетон* до соответствующих спиртов и *нитрилов* — до аминов. Наибольшее значение метод имеет в синтезе высших алифатических спиртов, получить которые другим путем трудно. У многоосновных кислот восстанавливаются только этерифицированные карбоксильные группы.

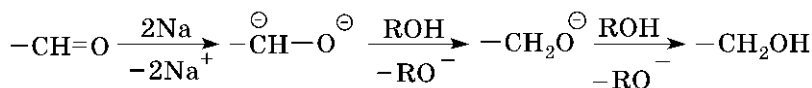
Суммарное *уравнение реакции* восстановления сложных эфиров имеет вид



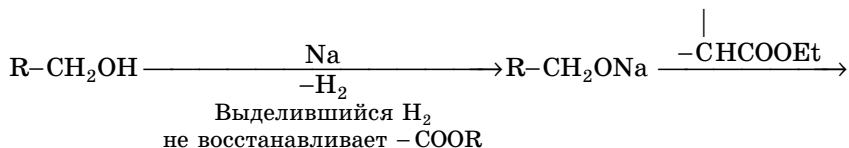
Механизм процесса можно представить следующим образом:



Натриевая соль полуацетата альдегида отщепляет алкогольат-ион и образовавшийся альдегид восстанавливается аналогично сложному эфиру до алкоголята первичного спирта:



Выход целевых продуктов, как правило, не превышает 80%. Потери обусловлены непосредственной реакцией между натрием и спиртом. Выделяющийся водород неактивен, а образующиеся алкоголяты вызывают конденсацию, переэтерификацию и образование высококипящих побочных продуктов.



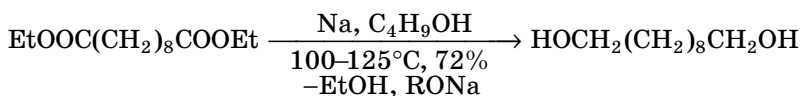
→ Продукты сложноэфирной конденсации Кляйзена

В связи с этим для проведения реакции Буво — Блана наиболее пригодны вторичные спирты, которые являются более слабыми кислотами, чем первичные спирты, и менее активно реагируют с натрием. Например, в промышленности применяют метилциклогексанола, получаемые восстановлением смеси трех крезолов, а в лаборатории также 2-пропанол и циклогексанола.

Методика восстановления по Буво — Блану проста, но опасна.

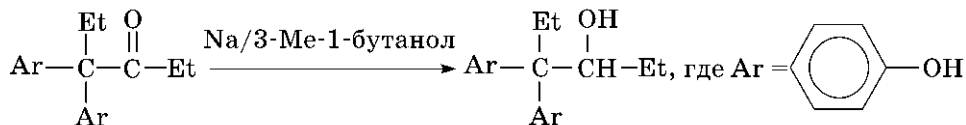
К кипящей смеси сложного эфира и пятикратного количества абсолютного спирта порциями добавляют кусочки металлического натрия, взятого в небольшом избытке. После загрузки всего натрия и необходимой выдержки, реакционную массу выливают в воду для разложения образовавшихся алкоголятов. (В ряде случаев перед смешением с водой к реакционной массе добавляют метанол для растворения остатков натрия.) Спирт отгоняют, а продукты реакции извлекают экстракцией.

Отвод тепла является сложной технической проблемой, так как тепловой эффект реакции очень высок (520 кДж/моль). Необходимо обязательно использовать хорошо действующий (эффективный) обратный холодильник. Чтобы облегчить задачу охлаждения реакционной массы и снизить опасность процесса, можно поднять температуру процесса заменой этилового спирта *высококипящими спиртами* (амиловым, циклогексанола и др.). Так, восстановление этилового эфира себаценовой кислоты проводят в 1-бутанола (синтез препарата *декамина*):



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

Для восстановления кетона в одном из методов синтеза *диэтилстильбэстрола* используют натрий в изоамиловом спирте, что позволяет поднять температуру реакции до 132°C:



Для снижения опасности процесса в ряде случаев изменяют *порядок загрузки* реагентов. Так, при восстановлении этилового эфира 3,3-дифенилпропановой

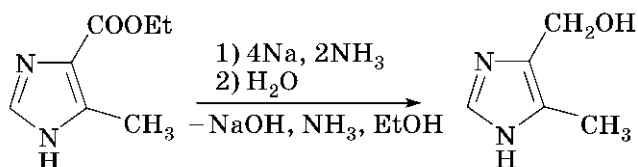
кислоты в производстве *дифрила* спиртовой раствор эфира прибавляют к натрию («обратная загрузка»):



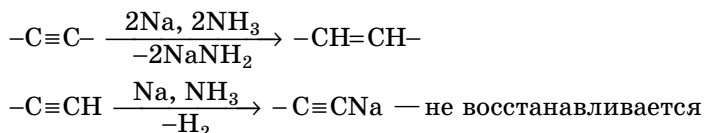
Это позволяет полностью использовать металлический натрий, который при стандартном способе может частично не прореагировать и остаться в реакционной массе, что создает опасность при разбавлении реакционной массы водой.

Щелочные металлы (калий, натрий, литий) в **жидком аммиаке** обычно *применяют* для восстановления:

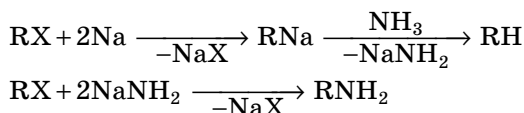
а) *сложных эфиров* (реже *кетонов*) до спиртов (лучше, чем по методу Буво — Блана), например в синтезе антигистаминного препарата *циметидина*:



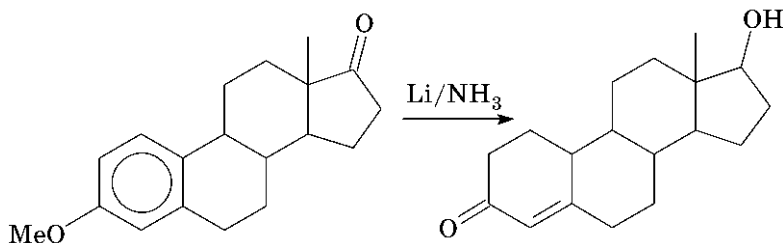
б) *ацетиленовых углеводородов* до олефинов (при этом тройная связь на конце цепи не восстанавливается):



в) *органических галогенидов* до углеводов или аминов:



Иногда при определенных условиях удается частично восстановить и бензольное кольцо, как, например, при синтезе препарата *норэтиндрона*:



Механизм аналогичен механизму восстановления по Буво — Блану.

Щелочные металлы (калий, натрий и литий) хорошо растворяются в аммиаке и позволяют работать в *широком интервале концентраций*. Низкая степень диссоциации аммиака делает возможным восстановление соединений, которые гидролизуются в воде. Аммиак с натрием может образовывать амид, но в отсутствие катализаторов и при наличии соединений, способных восстанавливаться, эта реакция практического значения не имеет.

Для ведения процесса необходима *специальная аппаратура*, так как температура кипения аммиака очень низка ($-33,5^{\circ}\text{C}$). При более высокой температуре реакцию проводят в автоклаве. Для достижения гомогенности смеси необходимо энергичное перемешивание.

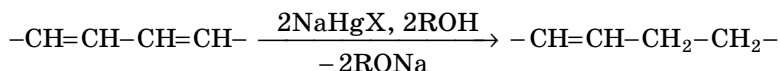
Восстановление амальгамой натрия. Амальгаму натрия получают растворением натрия в ртути. Однако это не только раствор натрия. Ртуть со щелочными и щелочноземельными металлами образует *меркуриды* MeHg_x (например, NaHg_2 , KHg_2 , MgHg).

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

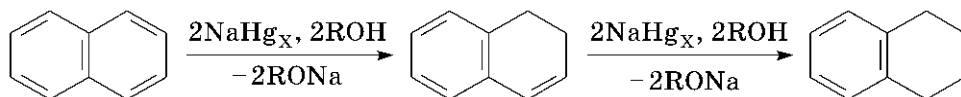
При получении амальгамы используют очищенные реагенты и исключают контакт их с железом, следы которого при использовании амальгамы катализируют побочные реакции. Процесс *растворения натрия в ртути* (обычно к измельченному натрию добавляют ртуть) идет с выделением тепла, поэтому, чтобы предохранить теплую амальгаму от воздействия кислорода воздуха, его ведут под слоем толуола или в атмосфере азота. Отвод тепла реакции вызывает определенные трудности, так как использование воды в качестве хладагента исключено. Обычно температура реакции около $40-50^{\circ}\text{C}$, при этом получают 2–3%-ную амальгаму. Наиболее чистую *жидкую* и однородную амальгаму, содержащую до 0,5% натрия, получают *электролитическим методом*.

В синтезе лекарственных веществ амальгамой натрия *восстанавливают*:

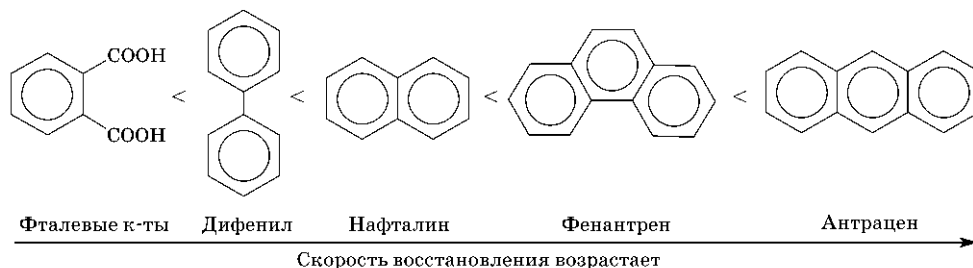
а) *сопряженные двойные связи* (но не изолированные):



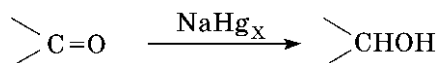
б) *отдельные представители аренов*, например фталевые кислоты, ароматические полициклические углеводороды (до ди- или тетрагидропроизводных):



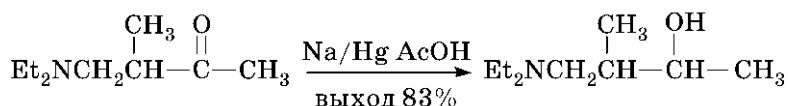
Необходимо отметить, что способность этих соединений восстанавливаться амальгамой натрия увеличивается от производных бензола к антрацену:



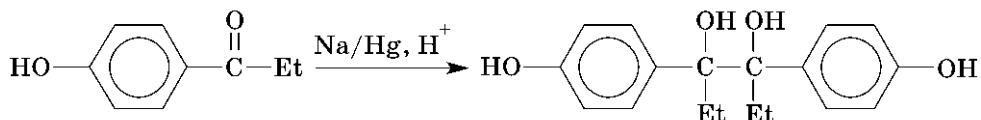
в) *карбонильную группу* в альдегидах и кетонах до соответствующих спиртов (очень легко!):



Например, в синтезе отечественного препарата *кватерона* 3-метил-4-диэтил-амино-2-бутанон восстанавливают в соответствующий спирт амальгамой натрия в уксусной кислоте:



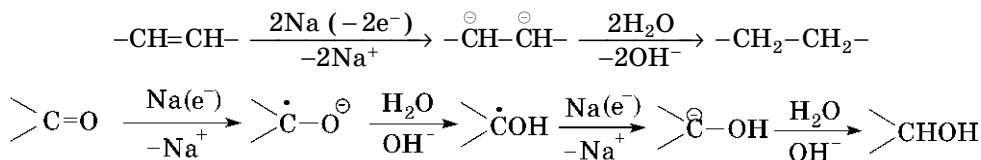
Восстановление кетонов амальгамой натрия в кислой среде приводит к образованию пинаконов почти с количественным выходом. Так, в одном из методов синтеза *диэтилстильбэстрола* используют этот метод для получения соответствующего 1,2-диола:



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

Механизм аналогичен механизмам восстановления по Буво — Блану и натрием в жидком аммиаке.

В адсорбционном слое на поверхности металла к молекуле субстрата присоединяются один или два электрона. Затем образующиеся анионные радикалы или двухзарядные анионы соединяются с протонами:



Методика восстановления: субстрат растворяют или суспендируют в *спирте* или *воде*, так как амальгама натрия реагирует с водой медленно. Для лучшего растворения субстрата и ускорения реакции в некоторых случаях применяют *органические растворители*, смешивающиеся с водой и спиртом, или *эмульгирующие средства*. К смеси при энергичном перемешивании постепенно добавляют избыток амальгамы (25–40% от теоретического), если процесс идет медленно, реакционную массу можно нагревать. После полного разложения амальгамы, выделившую ртуть отделяют декантацией и промывают водой или спиртом.

Скорость, а иногда и состав продуктов восстановления зависят от величины pH, которая по ходу реакции повышается, при этом скорость реакции замедляется. Точный и непрерывный контроль значения pH осуществляют потенциометрически. Величину pH регулируют пропусканием CO₂.

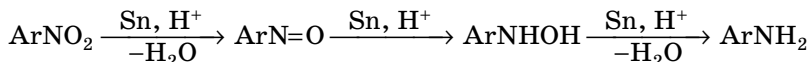
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОЛОВОМ И ХЛОРИДОМ ОЛОВА (II) В КИСЛОЙ СРЕДЕ

Восстановление оловом и хлоридом олова — простой и давно известный способ восстановления *нитро*-, *нитрозо*-, *гидроксиамино*-, *азо*- и *диазогрупп*. Он широко применяется в лабораторной практике, но не в промышленности (по экономиче-

ским соображениям). Легкость протекания восстановления оловом в солянокислой среде используется при качественном анализе ароматических нитросоединений.

Механизм восстановления нитрогрупп металлами аналогичен механизму восстановления карбонильных соединений.

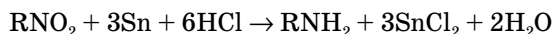
Восстановление нитросоединений металлами в кислой среде идет с образованием, прежде всего, нитрозогруппы, затем замещенного гидроксилamina и амина:



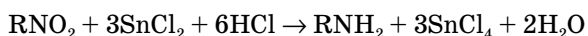
Вследствие более высокой активности уловить промежуточные вещества во время восстановления, как правило, не удастся.

Восстановление оловом особенно удобно для превращения *ароматических нитросоединений* (а также нитрозосоединений и замещенных гидроксилaminов) в *амины*, которые находят широкое применение в качестве промежуточных продуктов при синтезе фармацевтических препаратов.

Уравнение процесса:



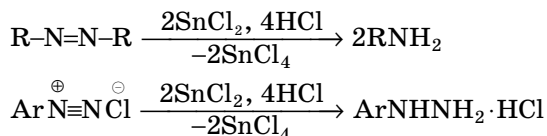
Образующийся первоначально хлорид олова (II) может взаимодействовать с нитросоединениями в качестве восстановителя:



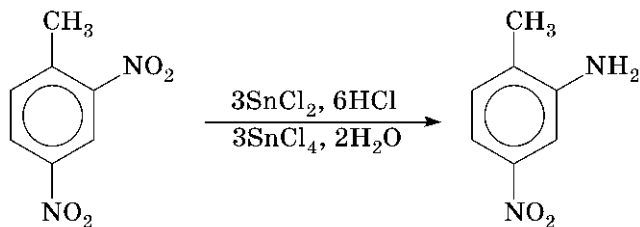
Для осуществления процесса восстановления к раствору, эмульсии или суспензии *нитросоединения* в концентрированной соляной кислоте, взятой в небольшом избытке, добавляют порциями гранулированное олово. Одновременная загрузка большого количества олова может привести к выбросу реакционной массы, поэтому, после загрузки первой порции олова, ее осторожно нагревают и затем, как правило, ведут реакцию, поддерживая спокойное кипение реакционной массы до получения прозрачного раствора. Затем горячий раствор быстро фильтруют от непрореагировавшего олова. 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 хлоридом олова (II) позволяет оказать *более сильное и специфическое* восстанавливающее действие и часто дает лучшие результаты, чем восстановление металлическим оловом.

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



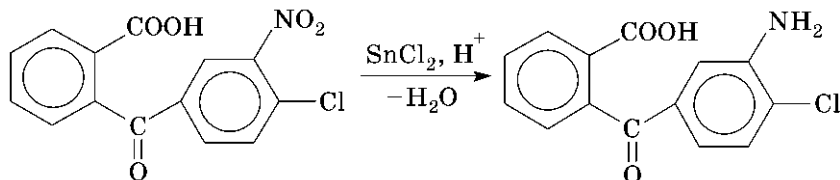
Наиболее отчетливо *избирательность* восстановления проявляется в 2,4-динитро-трехзамещенных производных бензола. Так, в 2,4-динитротолуоле хлорид олова восстанавливает нитрогруппу в положении 2, практически не затрагивая нитрогруппу в положении 4:



Метод позволяет вести восстановление *в гомогенной среде*, так как хлорид олова растворяется в воде и в этиловом спирте. Благодаря этому восстановление идет быстро, с хорошими выходами и при низких температурах, хотя реакцию можно вести и при температуре кипения. Проведение восстановления хлоридом олова не вызывает особых затруднений и в основном не отличается от методики восстановления оловом. Порядок загрузки реагентов особой роли не играет.

Ранее хлорид олова (II) использовался для восстановления нитрогруппы в производстве *аминоакрихина*, однако гидрирование водородом на никеле Ренея оказалось более удобным.

Восстановление нитрогруппы хлоридом олова (II) применяют и в одном из методов получения диуретика *оксодоллина*:



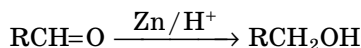
Регенерацию олова лучше всего осуществлять электрохимическим методом. Этот способ позволяет вернуть в цикл практически все олово. В лабораторной практике иногда пользуются осаждением олова в виде нерастворимого сульфида при пропускании сероводорода через реакционную массу.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦИНКОМ

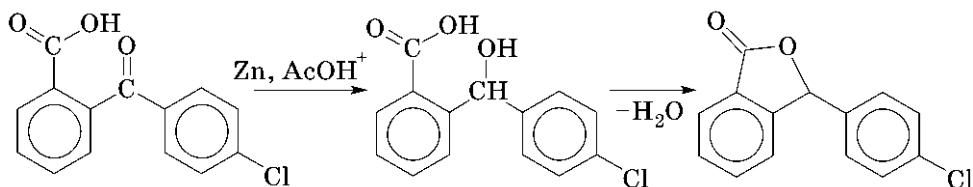
Восстановление цинком в промышленности проводят как в кислой, так и в щелочной среде. Для восстановления используют также амальгаму цинка.

В промышленности цинком в кислой среде восстанавливают:

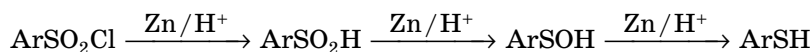
а) карбонильные соединения — до спиртов. При этом альдегиды реагируют легче, чем кетоны:



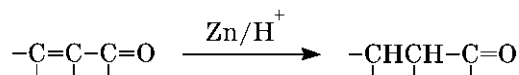
В одном из методов синтеза *оксодоллина* кетогруппу восстанавливают цинком в среде уксусной кислоты:



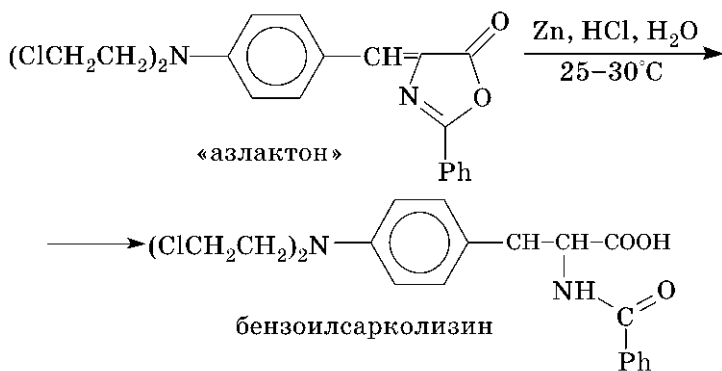
б) *аренсульфохлориды* — до *тиофенолов*:



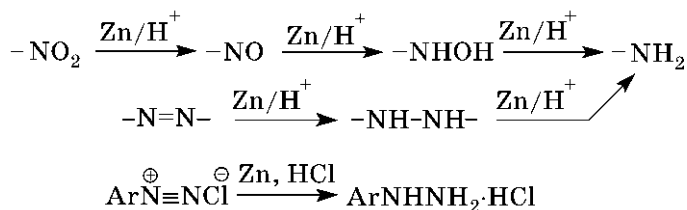
в) *двойную связь* в α,β -ненасыщенных карбонильных соединениях — до *насыщенных карбонильных соединений*:



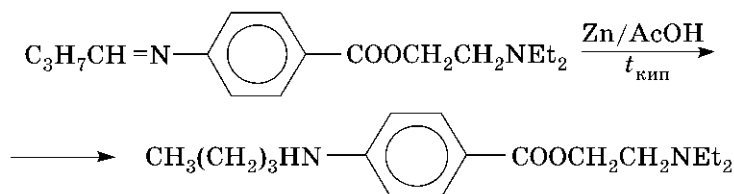
В синтезе *сарколизина* этот метод применяют для восстановления двойной связи в α,β -положении «азлактона», используя цинковую пыль в солянокислой среде, после чего образующийся бензоилсарколизин гидролизуют:



г) *нитро-, нитрозо- и другие азотсодержащие группы* — до соответствующих аминов, что имеет наибольшее практическое значение:



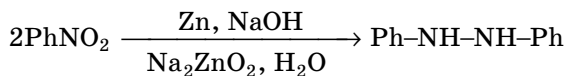
В качестве примера можно привести превращение азометина во вторичный амин цинком в среде уксусной кислоты в синтезе *дикаина*:



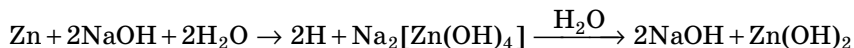
Восстановление нитро-, нитрозо- и азогрупп в *среде муравьиной кислоты* может сопровождаться *формулированием* образующегося амина (синтез *производных пурина*: *теофиллина, теобромина, кофеина, меркаптопурина* и др.):

Практически все промежуточные продукты восстановления ароматических нитросоединений в щелочной среде могут быть выделены.

При получении *гидразобензола* (полупродукта в синтезе препарата *бутадиона*) обычно используют *цинковую пыль*, которая обладает большой удельной поверхностью, и загружают ее на 10–15% больше теоретически рассчитанного количества:



Едкий натр в реакции практически *не расходуется*, так как образующийся цинкат в условиях реакции гидролизует, давая гидроксиды цинка и натрия. Поэтому щелочи берут в 5–100 раз меньше, чем необходимо по теории:



Высокая *концентрация щелочи* может привести к образованию амина наряду с гидразосоединением. Однако при недостаточной щелочности восстановление идет вяло. Поэтому процесс разделяют на *две стадии*. Сначала ведут восстановление в концентрированной щелочи при 80–90°C до образования азокси- и азосоединений, причем цинковую пыль и щелочь строго дозируют. Затем образовавшиеся соединения восстанавливают новой порцией цинковой пыли, но уже в разбавленном растворе щелочи при 65–70°C.

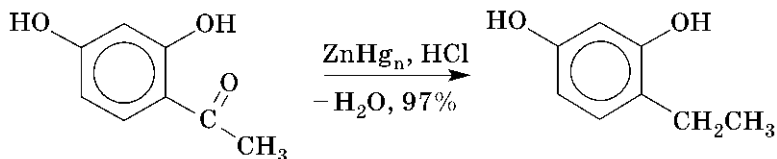
При восстановлении *контролируют* температуру, pH среды и окраску раствора. Образующиеся в процессе восстановления азосоединения имеют интенсивную окраску, а при дальнейшем восстановлении они дают неокрашенные гидразосоединения. Реакцию прекращают сразу *после обесцвечивания раствора*, так как дальнейшее восстановление может привести к появлению аминов в реакционной массе.

Гидразосоединение выпадает в виде осадка вместе с гидроксидом цинка. Гидроксид растворяют осторожным подкислением реакционной массы до нейтральной реакции и *гидразосоединение отфильтровывают*.

Для успешного проведения восстановления необходимо *энергично перемешивать* довольно вязкую массу, в которую для уменьшения вязкости иногда добавляют органические растворители. При этом продукты реакции переходят в раствор, что облегчает их выделение.

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

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



Реакция проходит при нагревании в водно-спиртовых средах, в некоторых случаях в среде уксусной кислоты или в инертных растворителях.

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

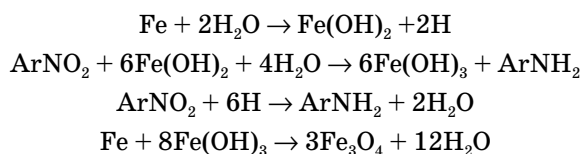
Однако в ходе реакции образуется значительное количество побочных продуктов, например пинаконы и другие спирты, а также олефины и высокомолекулярные углеводороды. Реакция часто проходит не полностью даже за очень длительное время. Диарилкетоны, как правило, реагируют плохо.

Тем не менее, при восстановлении многих альдегидов и алифатических или арилалифатических кетонов этот метод дает хорошие результаты, поэтому не утратил своего значения и применяется в промышленности и лабораторной практике.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗОМ

Восстановление железом проводят в среде электролитов и в водных растворах кислот. В некоторых случаях используют соли железа.

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



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

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

Для восстановления лучше всего использовать *стружку серого чугуна*, которая является отходом металлообрабатывающих производств. *Активность* серого чугуна объясняется возникновением в присутствии электролитов гальванической пары на границе раздела железо–графит. Вследствие зернистого строения серый чугун в процессе восстановления распадается на мелкие частицы, что ведет к ускорению реакции.

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.

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

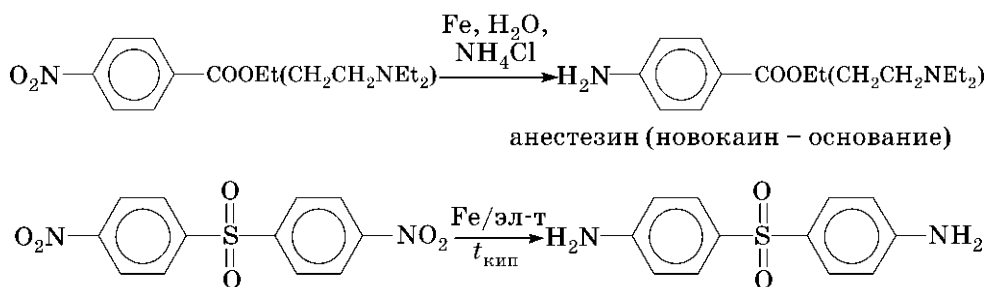
Обычно к нагретой до температуры кипения суспензии чугуновой стружки в растворе электролита постепенно загружают нитропродукт. Каждую следующую порцию вводят лишь после того, как прореагирует предыдущая. В некоторых случаях порядок загрузки может быть изменен.

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 отстаивания реакционной массы в редукторе. Амины, плохо перегоняющиеся с водяным паром, *экстрагируют* из реакционной массы органическими растворителями.

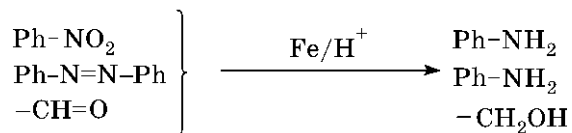
В производстве восстановление проводят в стальных или чугунных *аппаратах* (редукторах), футерованных диабазовой плиткой на кислотоупорной замазке и снабженных мешалкой (лопастной или сошниковой) и барботером для подачи острого пара.

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



Метод отличается простотой, технологичностью, дешевизной сырья и высоким выходом целевого продукта реакции. В то же время, с развитием технологии металлообрабатывающей промышленности, отходами которой является чугунная стружка, сокращается сырьевая база этого метода, к тому же чугунная стружка с разных предприятий отличается по качеству. Однако основной проблемой метода являются трудности утилизации образующегося шлама. Фильтрация, транспортировка плохо фильтрующегося тяжелого и содержащего абразивные частицы осадка представляет серьезные трудности. Наконец, в некоторых случаях при экстрагировании продукта раствор плохо отстаивается от суспензии шлама, что вызывает большие потери растворителя.

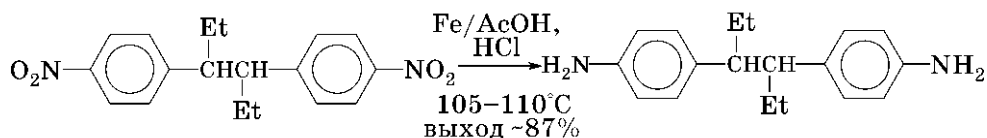
Железные опилки в среде соляной или уксусной кислот восстанавливают нитросоединения, азосоединения и альдегиды:



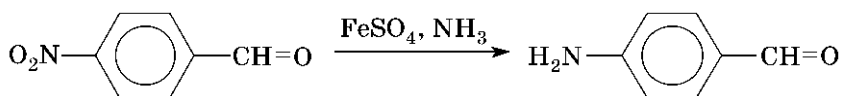
Процесс ведут при температуре кипения, медленно добавляя нитросоединение к суспензии железа в слабокислой водной или водно-спиртовой *среде*. Концентрация спирта может иметь большое значение. Наилучшие результаты получают при работе с *железом*, восстановленным водородом. Добавление небольшого количества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

Метод имеет промышленное значение. Положительными сторонами этого процесса являются дешевизна металла, небольшой расход кислоты, возможность использования образующихся оксидов железа в качестве красящих пигментов.

В синтезе *парамиона* восстановление осуществляют последовательным добавлением к раствору нитросоединения в уксусной кислоте чугунных стружек и соляной кислоты при 105–110°C:



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



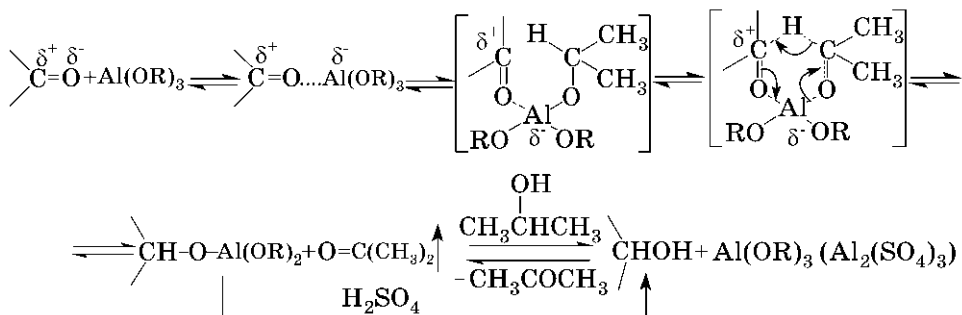
ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯТАМИ АЛЮМИНИЯ (МЕТОД МЕЕРВЕЙНА — ПОННДОРФА — ВЕРЛЕЯ)

Алкоголяты алюминия *восстанавливают* ароматические и алифатические *карбонильные соединения* в соответствующие спирты, *не затрагивая* другие функциональные группы (C=C-связи, в том числе и сопряженные с карбонильной группой, нитрогруппы и атомы галогенов).

В отличие от алкоголятов натрия связь между Al и OR имеет выраженный ковалентный характер, поэтому алкоголяты алюминия являются слабыми основаниями и в незначительной степени катализируют альдольную конденсацию. Вследствие этого, а также из-за относительно большой способности к хелатообразованию алкоголяты алюминия особенно пригодны для восстановления по Меервейну — Понндорфу — Верлею.

Являясь кислотой Льюиса, алюминий в молекуле алкоголята образует комплекс с карбонильной группой и повышает ее электрофильную активность. Одновременно комплексно связанный атом алюминия вызывает сдвиг электронов в исходящих от него связях. Вследствие этого α-водородный атом алкоголята с электронной парой переносится к электронодефицитному карбонильному атому углерода:

Схема реакции:



Восстановление идет за счет спиртового радикала алкоголята, который окисляется до карбонильного соединения. Образовавшийся новый алкогольат алюминия может подвергаться алкоголизу под действием растворителя, благодаря чему регенерируется изопропилат алюминия. Поэтому алкогольаты выполняют в основном роль катализатора. Однако лучшие результаты получаются при применении алкоголята в количествах 1 и более моль на моль субстрата.

Для восстановления обычно используют *изопропилат алюминия* в изопропиловом спирте; реже — этилат алюминия в этиловом спирте (для восстановления альдегидов). Восстановительные свойства у алкогольатов вторичных спиртов выражены значительно сильнее, чем у первичных. Кроме того, они менее склонны к побочным реакциям.

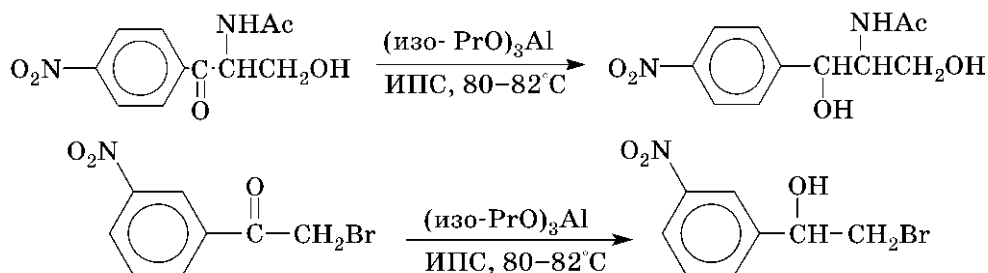
Альдегиды восстанавливаются значительно *легче*, чем *кетоны*, из-за меньшего влияния пространственного фактора и большей электрофильности карбонильного атома углерода. Такие альдегиды как, например, фурфурол, восстанавливаются при комнатной температуре.

Процесс восстановления алкогольатами алюминия *обратим*, поэтому обычно его проводят при нагревании с отгонкой образующегося карбонильного соединения, что способствует образованию целевого продукта. В связи с этим чаще всего в качестве восстановителя используют изопропиловый спирт, так как ацетон является самым летучим компонентом системы.

Полученный спирт *выделяют*, обрабатывая образовавшийся алкогольат алюминия разбавленной серной кислотой. *Выходы* продуктов обычно составляют 80–95%.

Продолжительность реакции сильно зависит от природы субстрата. При слишком большой длительности процесса можно поднять *температуру* реакции, используя растворитель с более высокой температурой кипения (однако скорость побочных реакций увеличивается в большей степени, чем основной), добавить к реакционной смеси *никель Ренея* или *хлорид алюминия*, при этом через реакционную массу пропускают азот или водород.

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



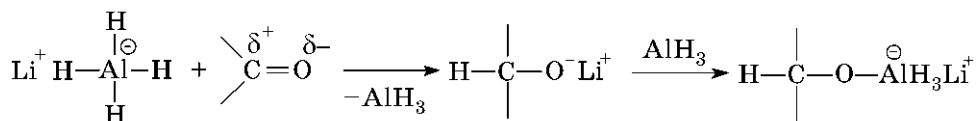
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГИДРИДАМИ МЕТАЛЛОВ

Гидриды металлов, особенно алюмогидрид лития (LiAlH_4) и боргидрид лития LiBH_4 или натрия NaBH_4 , обладают сильными восстановительными свойствами и используются для восстановления полярных соединений, имеющих двойные связи углерод — гетероатом.

Эти связи поляризованы и имеют частичный положительный заряд на атоме углерода, поэтому для них характерны реакции присоединения C-, N- и

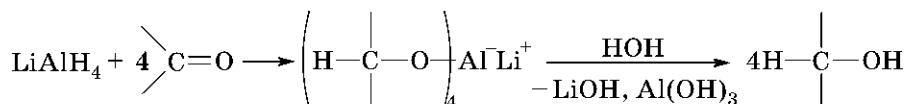
О-нуклеофилов, которые в ряде случаев завершаются отщеплением уходящей группы. Рассматриваемые нами гидриды металлов могут играть роль Н-нуклеофила, как, например, металлоорганические соединения — С-нуклеофила, и отдавать гидрид-ион атому углерода, имеющему дефицит электронов.

Ниже приведен химизм реакции гидрида металла с карбонильной группой, которая идет особенно легко при восстановлении алюмогидридом лития альдегидов и кетонов до алкоголятов:



Перенос гидрид-иона осуществляется как синхронное расщепление связи металл–водород и образование С–Н-связи.

Последовательно в реакцию вступают все остальные атомы водорода гидрида, затем образовавшийся комплексный алкогольат лития и алюминия подвергается гидролитическому расщеплению:



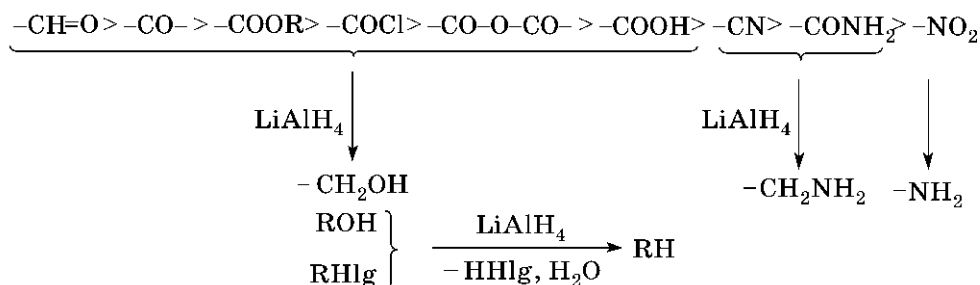
Если в молекуле субстрата имеются «активные» водородные атомы, то алюмогидрид лития реагирует с ними в первую очередь, образуя водород.

Восстановление комплексными гидридами имеет важные преимущества по сравнению с другими методами: оно протекает, как правило, *в очень мягких условиях и с высокими выходами*. Этот метод особенно хорош при работе с ценными препаратами и с малыми количествами. Кроме того, он позволяет гладко восстанавливать малоактивные производные кислот.

Используя различные комплексные гидриды и растворители, можно добиться высокой селективности восстановления.

Алюмогидрид лития — комплексное солеобразное соединение с формулой $\text{Li}^+\text{AlH}_4^-$. Это белый мелкокристаллический очень гигроскопичный порошок. При контакте с водой он разлагается с выделением водорода. Алюмогидрид лития медленно растворяется в эфирах с образованием новых комплексов — *эфиратов*.

Алюмогидрид лития *восстанавливает карбонильные соединения, карбоновые кислоты* и все их кислород- и галогенсодержащие *производные до спиртов*, азотсодержащие производные и алифатические *нитросоединения* — до аминов, а также *галогениды и спирты* — до углеводов:



По легкости восстановления субстраты можно расположить в следующем порядке: альдегиды > кетоны > сложные эфиры > ангидриды кислот > кислоты > нитрилы > амиды > нитрогруппы. В литературе имеются и несколько другие данные о реакционной способности соединений.

Алюмогидрид лития восстанавливает практически все связи углерод-гетероатом, *но не двойные связи углерод-углерод*. Такая селективность позволяет восстановить функциональные группы в ненасыщенных углеводородах.

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

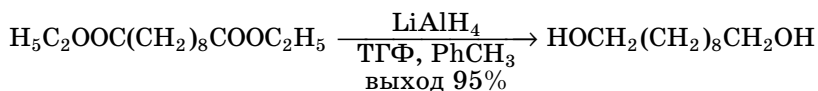
Восстановление алюмогидридом лития протекает *в безводной среде*, как правило, *в эфире*. Вместо диэтилового эфира в качестве растворителей можно использовать тетрагидрофуран, дибутиловый эфир, морфолин и др. Применение этих растворителей позволяет проводить восстановление при более высокой температуре, чем в диэтиловом эфире. Для увеличения растворимости субстрата эфиры иногда смешивают с бензолом или толуолом.

Работа с алюмогидридом лития *требует особых мер предосторожности*. Важно избегать контакта алюмогидрида лития с водой, так как это вызывает бурное разложение восстановителя с выделением воспламеняющегося в присутствии воздуха водорода. Тщательное *обезвоживание* растворителей является обязательным условием для работы с алюмогидридом лития.

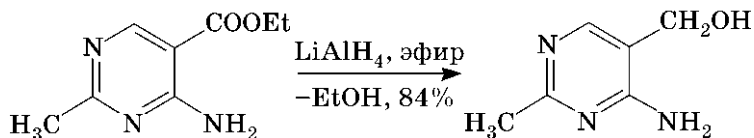
В связи с тем, что с алюмогидридом лития можно работать только в безводной среде, в инертных органических растворителях, он непригоден для восстановления соединений, не растворяющихся в них, например, сахаров. В таких случаях хорошие результаты дает боргидрид натрия, который разлагается водой очень медленно.

В химико-фармацевтической промышленности алюмогидрид лития *применяют*:

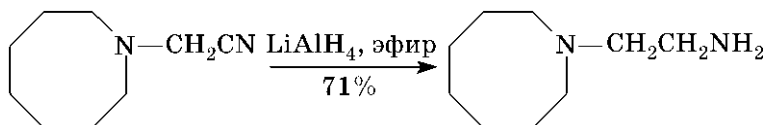
а) для восстановления этилового эфира себациновой кислоты с лучшим выходом, чем в других методах (в синтезе противогрибкового препарата *декамин*):



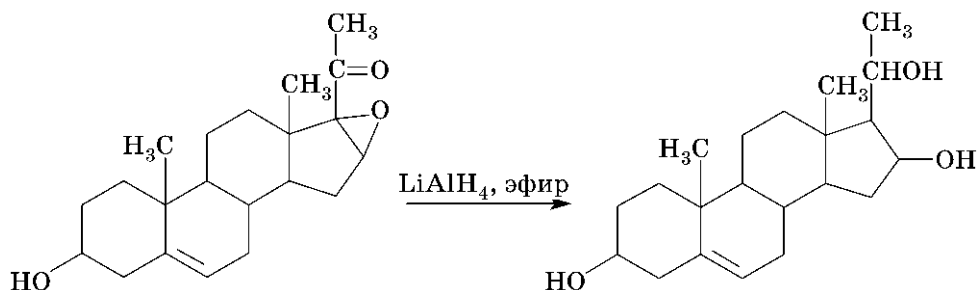
б) в одном из способов синтеза пиримидиновой компоненты *витамина B₁*:



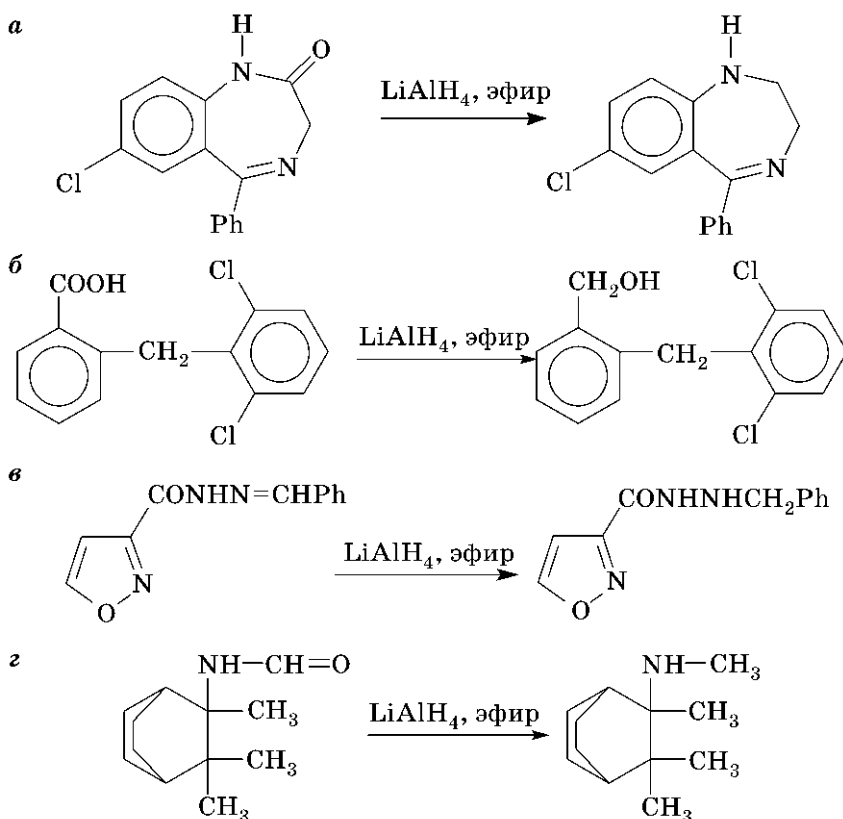
в) в синтезе *октадина*:



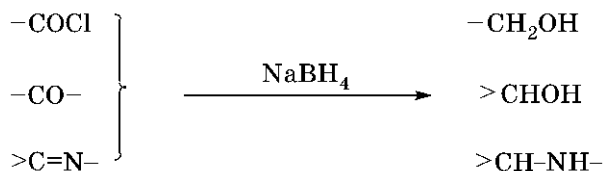
г) в синтезе стероидных препаратов:



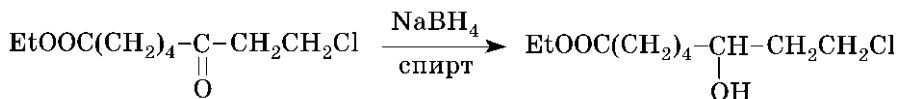
В синтезе *нобриума* алюмогидридом лития восстанавливают амид до вторичного амина (*а*), анальгетика *диклофенака* — карбоксильную группу до спирта (*б*), антидепрессанта *изокарбоксазида* — ацилгидразон до гидразида (*в*), антихолинергического препарата *мекамилamina* — формильную группу до метильной (*г*):



Боргидрид натрия является менее активным реагентом, чем алюмогидрид лития. Он обычно *восстанавливает* только *хлорангидриды* кислот, *карбонильные соединения* и *основания Шиффа*, но *восстанавливает* в таких полярных *растворителях*, как вода, метанол, пиридин, ацетонитрил:

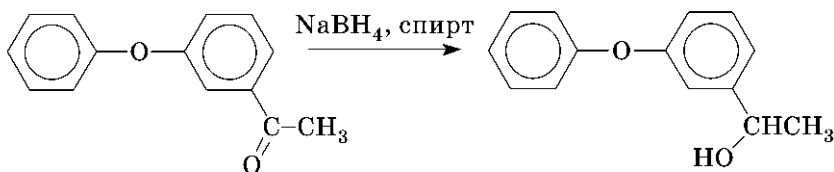


Боргидрид натрия широко использует для *избирательного восстановления* альдегидов и кетонов в присутствии других функциональных групп:

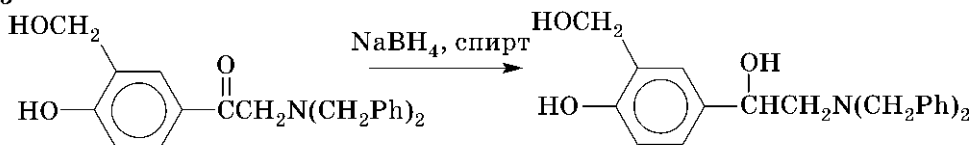


Так, при получении анальгетика *фенопрофена* (а), адренергического препарата *альбутерола* (б) и других лекарственных веществ боргидридом натрия кетон восстанавливают до спирта, а при получении диуретика *гидрохлортиазид* (в) азометиновая группа восстанавливается до вторичного амина:

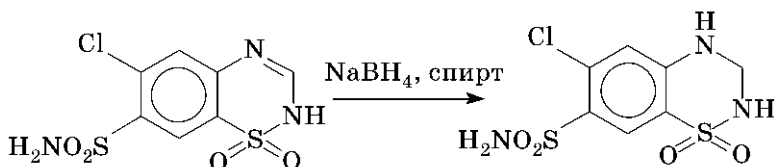
а



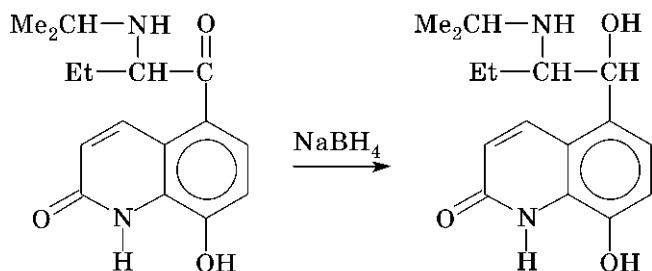
б



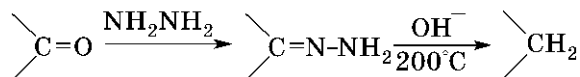
в



При этом восстановление боргидридом натрия не затрагивает галоген, сложноэфирные группы, сульфамидные, а также карбамидные группы, как, например, в синтезе препарата *прокатерол*:



Восстановление по Кижнеру — Вольфу — еще один важный метод превращения альдегидов и кетонов в соответствующие углеводороды. Если гидразон альдегида или кетона нагреть до 200°C в автоклаве в присутствии натрия или алкоголята натрия, то отщепляется азот и карбонильное соединение превращается в углеводород:



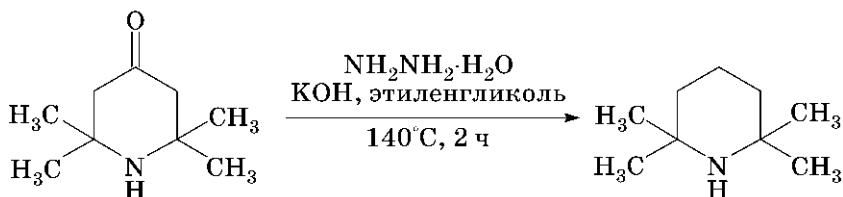
Новый вариант метода Хуанга — Минлона позволяет получать гидразон карбонильного соединения в высококипящем растворителе (этиленгликоле или глицерине) и нагревать его до 195°C без использования автоклава. Вместо дорогого гидразингидрата можно применять его дешевый 85%-ный раствор, а вместо натрия или алкоголята натрия использовать гидроксид натрия или калия.

Кетоны и оксокислоты реагируют гладко с высокими выходами. В случае альдегидов, чтобы не образовывались азины, необходимо применять большой избыток гидразингидрата. Кроме этого необходимо учитывать, что β-оксоэфиры образуют пиразолонны, а двойные связи в алкильных остатках изомеризуются и частично гидрируются.

Усовершенствованный вариант метода в ряде случаев превосходит восстановление по Клемменсену.

Общая методика восстановления кетонов по Кижнеру — Вольфу заключается в смешении кетона с гидразингидратом и добавлении тонкорастертого гидроксида калия и глицерина (триэтиленгликоля). Смесь кипятят 2 ч с обратным холодильником. Затем медленно отгоняют смесь гидразина и воды, пока температура не поднимется до 195°C. После этого температуру поддерживают до прекращения выделения азота. Легколетучие углеводороды по окончании реакции находятся в основном в дистилляте. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой, если необходимо подкисляют концентрированной соляной кислотой, и продукт извлекают эфиром. Эфирные вытяжки соединяют с продуктом, отогнанным в ходе реакции, очищают, сушат и выделяют продукт. Выход 80–95%.

Восстановление кетонов по Кижнеру — Вольфу применяется в одном из методов синтеза ганглиоблокирующего препарата *пирилена*:

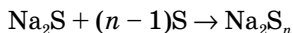


ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯМИ СЕРЫ

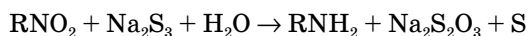
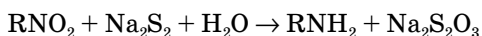
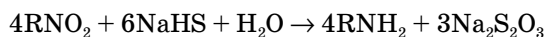
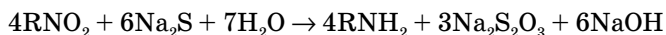
Соединения серы для восстановления органических соединений в промышленности применяются редко, так как имеются более удобные восстановители, и утилизация сточных вод, содержащих вредные соединения, вызывает серьезные трудности.

Впервые восстановление нитробензола до анилина осуществил Н. Н. Зинин.

В настоящее время для этих целей *используют* гидросульфид (сульфгидрат) натрия NaHS , сульфид и полисульфиды натрия Na_2S_n ($n = 2, 3, \dots$). Полисульфиды натрия получают нагреванием раствора Na_2S с рассчитанным количеством серы:



Восстановление нитросоединений сульфидами щелочных металлов идет в соответствии со следующими *уравнениями*:



При использовании *сульфида натрия* возрастает щелочность среды, что благоприятствует образованию азокрасителей, снижает выход целевого продукта и ухудшает его качество. Восстановление *трисульфидом* Na_2S_3 проходит с выделением серы, освобождение от которой представляет значительные трудности.

Наиболее удобными реагентами являются *гидросульфид* и *дисульфид натрия*, однако их приходится получать перед использованием, насыщая водный или спиртовой раствор едкого натра рассчитанным количеством сероводорода либо сплавлением сульфида натрия с серой.

Методика восстановления очень простая. К нагретой до температуры $80-90^\circ\text{C}$ или до кипения эмульсии или суспензии нитросоединения в воде постепенно, при энергичном перемешивании приливают 15–25% -ный раствор сульфида. Избыток сульфида должен составлять 20–40% (при полном восстановлении), а при частичном восстановлении — не более нескольких процентов. Длительность восстановления сильно зависит от температуры и обычно составляет несколько часов. После завершения реакции твердые нерастворимые амины фильтруют или центрифугируют, жидкие нерастворимые — отстаивают в делительных воронках, растворимые амины — экстрагируют или высаливают.

Маточники обрабатывают кислородом воздуха для окисления оставшихся сульфидов до $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученный тиосульфат выделяют, очищают и используют в процессах восстановления.

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.

Восстановление ароматических нитросоединений сернистыми щелочами *применяется* при получении *о*- и *п*-анизидинов, *о*- и *п*-фенетидинов, аминосалициловой кислоты, аминифенолов, *м*-нитроанилина (из *м*-динитробензола), 1-нафтиламина и др. в производствах препаратов *фенацетин*, *парацетамол*, *ПАСК*, *БеПАСК* и др.

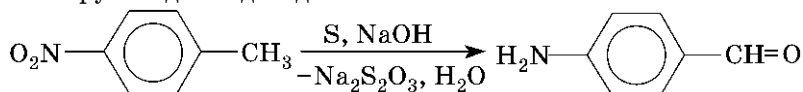
Основной причиной применения этого метода является то, что при восстановлении некоторых нитросоединений (например, *o*-нитроанизола) чугушной стружкой возникают значительные трудности при выделении продукта. Все эти трудности отпадают при восстановлении *o*-нитроанизола сульфидом или гидросульфидом натрия. Поэтому, несмотря на снижение выхода продукта до 86–87%, *опасность* производства, необходимость особой герметизации оборудования и *экологические* трудности, данный метод все еще применяется в промышленности.

К *достоинствам* метода следует отнести *простоту* технологии, низкую *коррозию* оборудования и *большую селективность* реакции.

Метод позволяет избирательно восстанавливать одну нитрогруппу в полинитросоединениях, не затрагивая остальные, либо все нитрогруппы, а в нитроазосоединениях восстанавливать нитрогруппу, не затрагивая азогруппы.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРОГРУППЫ СЕРОЙ В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

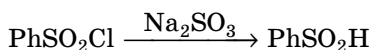
Этот метод интересен тем, что в отдельных случаях (например, восстановление *p*-нитротолуола в производстве *солютизона*) проходит с одновременным окислением метильной группы до альдегидной:



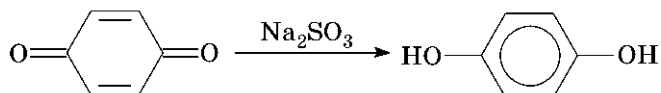
ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЕРНИСТОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СОЛЯМИ

Сернистая кислота и ее соли являются мягкими восстановителями в водных и органических средах и *восстанавливают*:

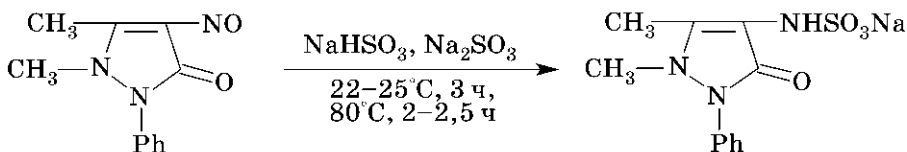
а) *сульфохлориды* — до сульфиновых кислот:



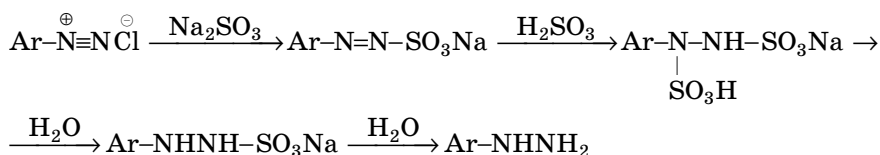
б) *хиноны* — до гидрохинонов:



в) *нитрозосоединения* — до *аминсульфонатов* (например, в производстве *анальгина*):



г) *соли диазония* — до *арилгидразинов*:



Восстановление солей диазония является одной из наиболее важных реакций, осуществляемых с помощью сульфита натрия. Получаемые в результате ее арилгидразины используются в синтезе лекарственных веществ, например, фенилгидразин является сырьем при получении *антипирина*, *амидопирина*, *анальгина* и др.

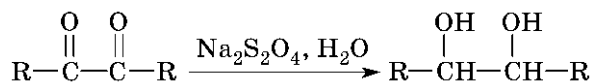
Обычно к свежеприготовленному (из NaOH и SO₂) и охлажденному раствору сульфита приливают раствор соли диазония. Далее реакционную массу осторожно при перемешивании подкисляют соляной кислотой и нагревают на водяной бане. К концу реакции оранжевый цвет реакционной массы должен измениться на желтый. Небольшое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

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

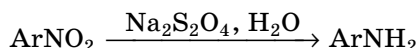
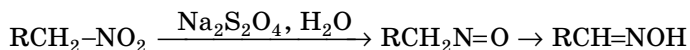
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИТИОНИТОМ НАТРИЯ

Дитионистая кислота (H₂S₂O₄) в свободном виде неустойчива и применяется в виде солей. Дитионит натрия *восстанавливает*:

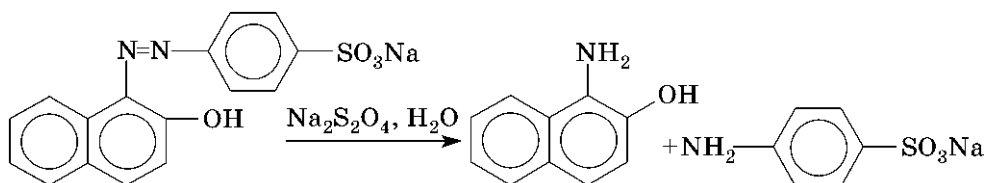
а) *дикетоны* — до гидроксипроизводных:



б) *алифатические нитросоединения* — до оксимов, а *ароматические* — до аминов:



в) *азосоединения* — до аминов, очень легко и с высоким выходом:



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

2. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВОДОРОДОМ

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

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

Чаще других используют *металлические катализаторы*, особенно металлы VIII группы периодической системы элементов, их окислы, сульфиды, хлориды. В зависимости от способа приготовления различают следующие *виды катализаторов*:

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

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

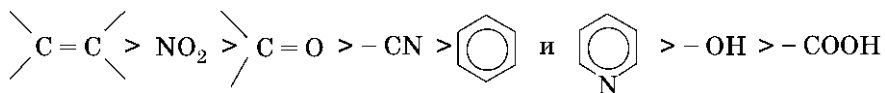
в) *скелетные катализаторы* (катализаторы Ренея) — получаются в виде пористой («губчатой») массы из двойных сплавов (никеля, железа, меди или кобальта соответственно с алюминием или кремнием) путем растворения одного компонента сплава в кислоте или щелочи;

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

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

Существует довольно большое число *гипотез*, объясняющих закономерности каталитического восстановления водородом. Очевидно, однако, что роль катализатора заключается в *активации реагентов*. Водород хемосорбируется на поверхности катализатора с образованием гидридного комплекса и в такой форме реагирует с адсорбированным субстратом. Поэтому для гидрирования разных соединений можно использовать одни и те же катализаторы. В лаборатории применяют, прежде всего, скелетный никель (никель Ренея), платину и палладий.

Скорость восстановления водородом на поверхности катализатора (контактно-каталитического восстановления) зависит от *структуры субстрата*, пространственных факторов, от его сорбционной активности. Легкость гидрирования отдельных групп, как правило, уменьшается в следующей последовательности: двойные связи > нитро > карбонильные > нитрильные > ароматические и гетероциклические системы > гидроксильные > карбоксильные группы:



Это позволяет проводить избирательное гидрирование.

Наиболее легко водород присоединяется к кратным связям между атомами углерода с образованием предельных углеводородов. Ацетилены гидрируются легче, чем алкены, при этом реакцию можно завершить на стадии образования алкенов. В отличие от химических методов, которые, в основном, пригодны для восстановления активированных двойных связей, газообразным водородом в присутствии катализаторов можно гидрировать как активированные, так и неактивированные двойные связи. Используя специально подготовленные катализаторы (платина, палладий,

свободный от щелочи скелетный никель) можно селективно восстановить двойную C–C-связь в α,β -ненасыщенных кетонах.

Гидрирование аренов идет в значительно более жестких условиях, чем олефинов, при этом, чем «ароматичнее» арен, тем труднее идет реакция. В связи с этим конденсированные полициклические системы гидрируются легче, чем бензол, и ступенчато.

Альдегиды и кетоны, карбоновые кислоты, их хлорангидриды и эфиры восстанавливаются до спиртов, азометины, оксими и нитрилы — до аминов, спирты и галогениды — до предельных углеводов.

Альдегиды и кетоны гидрируются легче, чем большинство производных карбоновых кислот. Поэтому лишь ацилгалогениды удается восстановить до альдегидов, используя частично отравленный палладиевый катализатор.

Нитрилы, азометины, оксими и подобные соединения легко восстанавливаются на платине и палладии, в то время как для восстановления на никеле Ренея, как правило, требуется температура около 100°C.

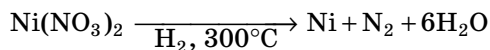
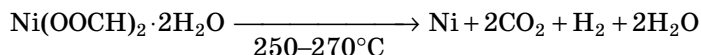
Свободные кислоты, их эфиры и амиды, а также спиртовый гидроксил не затрагиваются в тех условиях, в которых гидрируются альдегиды, кетоны, нитрилы, основания Шиффа и другие соединения. Так, из ацетоуксусного эфира легко получить эфир β -гидроксимасляной кислоты. Условия гидрирования галогенидов зависят от их активности.

В промышленности каталитическое гидрирование карбоновых кислот и сложных эфиров осуществляют на медно-хромовом катализаторе при температурах 100–300°C и давлении 20–30 МПа.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА НИКЕЛЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

Никелевые катализаторы (катализатор Сабатье, никель Ренея и др.) и катализаторы на основе никеля (медно-никелевые, карбонат никеля и т. д.) широко применяют в синтезе лекарственных субстанций.

Непирофорный никелевый катализатор получают разложением формиата никеля в среде парафина при температуре 250–270°C, восстановлением нитрата никеля водородом при высокой температуре (*катализатор Сабатье*) и другими методами:



Активность никелевого катализатора Сабатье зависит от температуры его приготовления. Оптимальная температура 300–320°C.

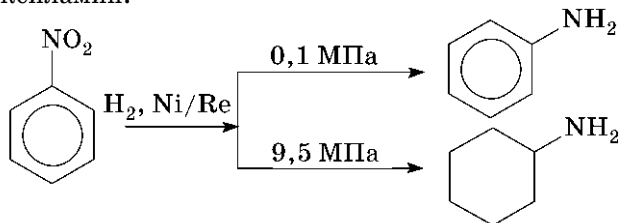
Восстановление по методу Сабатье и Сендерена ведут в газовой фазе, пропуская над никелем (или через слой катализатора) смесь водорода с парами восстанавливаемого вещества.

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

температуры, продолжительности выщелачивания и способа промывки) и при хранении катализатора уменьшается.

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

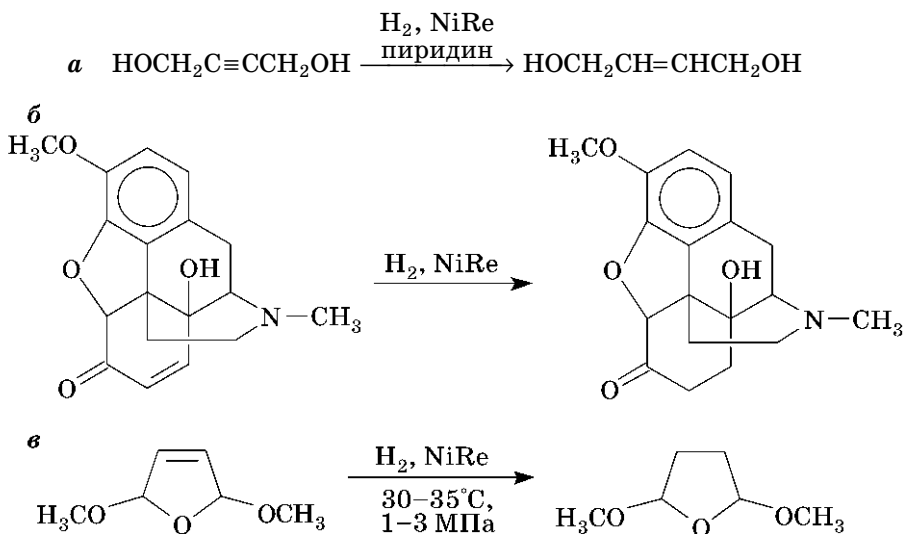
Никелевые катализаторы широко *используют* для восстановления самых разных соединений. Глубина восстановления зависит от условий ведения процесса и активности катализатора. Так, например, при восстановлении нитробензола водородом в присутствии никеля Ренея под давлением 1 атм. получают анилин, а при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



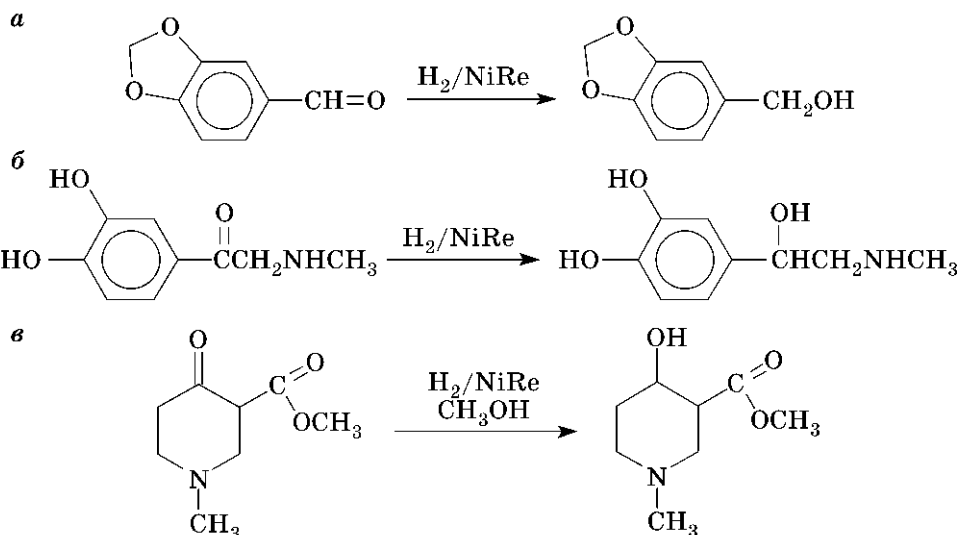
Примеры применения катализатора никеля Ренея в синтезе лекарственных веществ.

Правильно выбранные условия реакции и активность катализатора никеля Ренея позволяют реализовать самые разные процессы.

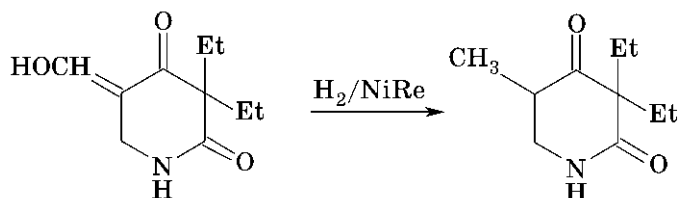
Восстановление изолированных кратных связей, не затрагивая ароматическую систему и другие функциональные группы, ведут при 1–3 МПа и температуре до 50°C. Тройную связь можно восстановить до двойной, как, например, в одном из методов получения пирролидона (*а*), который является полупродуктом в синтезе ряда лекарственных веществ (парацетама и др.). В синтезе алкалоидов фенантренизохинолинового ряда и других веществ двойные связи легко восстанавливаются до одинарной, при этом сохраняются другие функции (*б*, *в*):



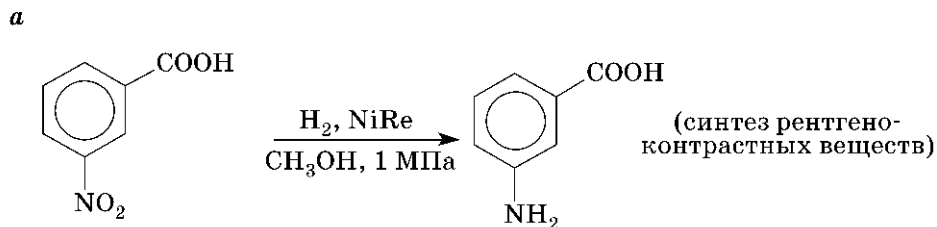
Восстановление карбонильных групп до гидроксильной идет легче в альдегидах, чем в кетонах. В качестве примеров приведены реакции гидрирования, которые используются в одном из методов получения средства против паркинсонизма *леводопы* (а) и в синтезе адренергического препарата *эпинефрина* (б). Такие группы, как сложноэфирная, в этих условиях не восстанавливаются (в):

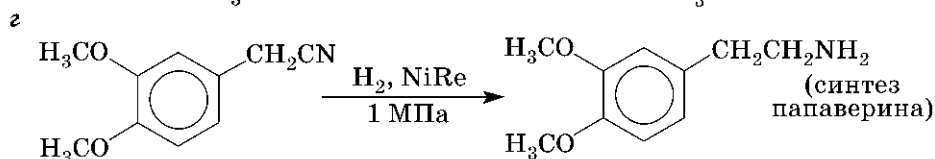
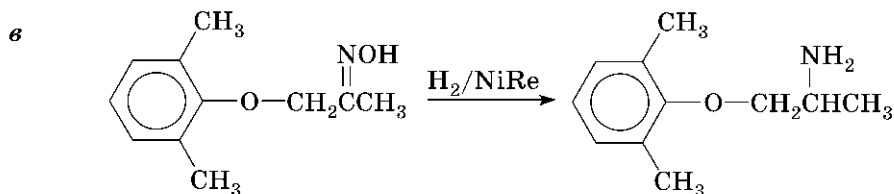
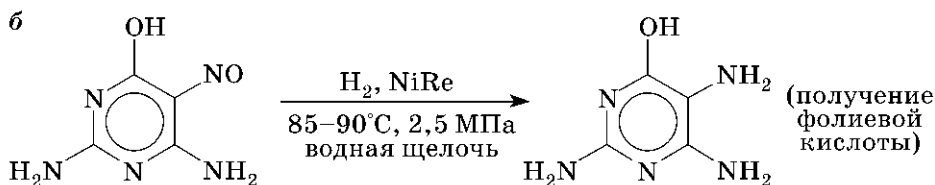


В синтезе снотворного средства *метиприлона* правильный подбор условий реакции и активности катализатора позволил восстановить енол альдегидной группы до метильной, сохранив кетогруппы:



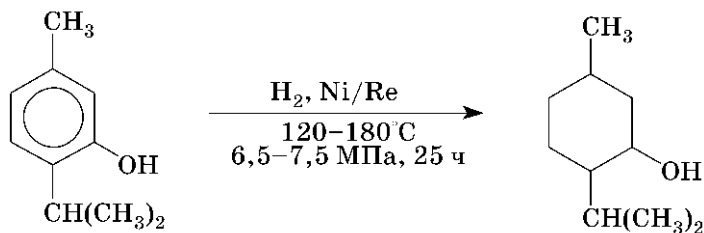
Восстановление азотсодержащих групп до аминов на никеле Ренея идет при давлении около 1–2 МПа и температуре около 100°C. При этих условиях гидрируют нитрогруппу в производствах *рентгеноконтрастных веществ* (а), нитрозогруппу при получении *фолиевой кислоты* (б), оксим кетона в синтезе антиаритмического препарата *мексилетина* (в), цианогруппу при получении *папаверина*:



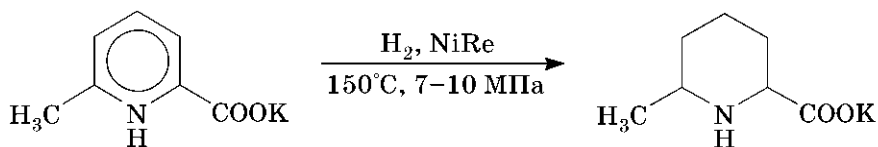


Каталитическое восстановление ароматических нитросоединений проходит гладко и приводит, как правило, к первичному амину. Вместо молекулярного водорода можно использовать и гидразин, который при этом дегидрируется до азота. Преимущество восстановления гидразином состоит в селективности данной реакции. Эта селективность теряется в щелочной среде при повышенной температуре (восстановление по Кижнеру — Вольфу).

Восстановление ароматического кольца ведут при $150 \pm 30^\circ\text{C}$ и давлении выше 7 МПа, например в синтезе *ментола* из *тимола*:

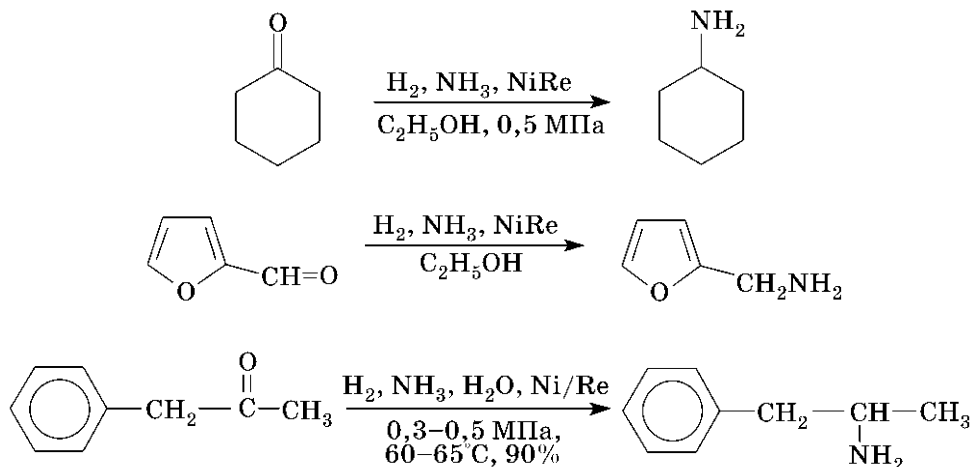


В аналогичных условиях восстанавливают замещенный пиридин в производстве *димеколина*:



Еще раз следует отметить, что ароматическое кольцо аренов восстанавливается наиболее трудно. Остальные соединения, за исключением карбоновых кислот и спиртов, гидрируются в значительно более мягких условиях.

Восстановительное аминирование (реакция альдегидов и кетонов с аммиаком и водородом в присутствии никеля Ренея) является удобным методом получения аминов и используется в синтезах *асалина, изопротана, бутамида, бензамона, фенамина* и др.:



В синтезе *фенамина* метилбензилкетон, 12–15%-ный водный аммиак и никель Ренея нагревают в автоклаве 1 ч при 60–65°C, пропуская водород под небольшим давлением. Затем водород вытесняют азотом, катализатор отфильтровывают под слоем водного аммиака, фильтрат упаривают и получают техническое основание фенамина. Выход продукта 90–91%.

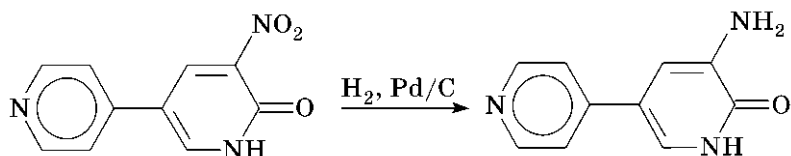
ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА ПЛАТИНОВЫХ И ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

Платиновые и палладиевые катализаторы, обладая всеми достоинствами никелевых, значительно *активнее* их. Водородом в их присутствии *восстанавливают* почти все органические соединения, способные к восстановлению, причем часто при атмосферном давлении. Однако платиновые и палладиевые катализаторы *дорогие* и, из-за большой активности, обычные катализаторы обладают *малой селективностью*.

Для изменения активности катализаторов и увеличения их селективности используют различные *добавки*.

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

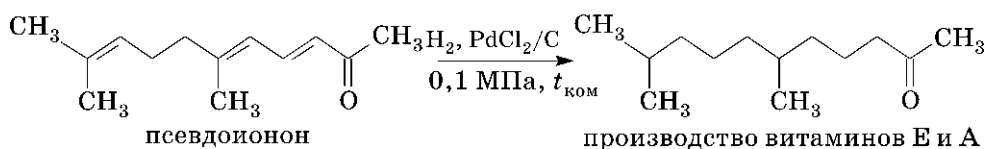
Нитрогруппа восстанавливается водородом в присутствии платиновой или палладиевой черни очень легко. В результате с почти количественным выходом образуются амины. Эта реакция была открыта М. М. Зайцевым (младшим братом знаменитого А. М. Зайцева) в 1872 г. Восстановление можно проводить как в паровой (газовой) фазе, так и в жидкой фазе. Метод и в настоящее время применяется для восстановления нитрогрупп, например в синтезе кардиотонического препарата *амринон*:



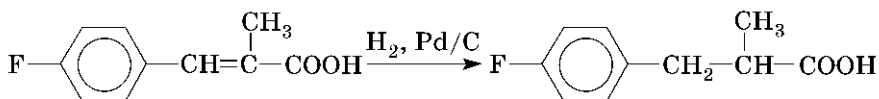
Восстановление двойных или тройных связей в алифатических и алициклических соединениях протекает легче, чем других функциональных групп, и значительно легче аренов. При этом активированный водород легче присоединяется к изолированным двойным связям, чем к сопряженным связям.

Каталитическое гидрирование двойных связей применяют при получении *витаминов Е и А (а)*, анальгетика *сулиндака (б)*, снотворных препаратов *метиприлона (в)* и *циклометиазида (г)*:

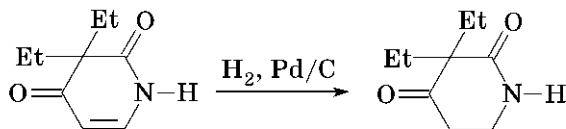
а



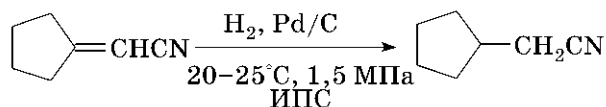
б



в

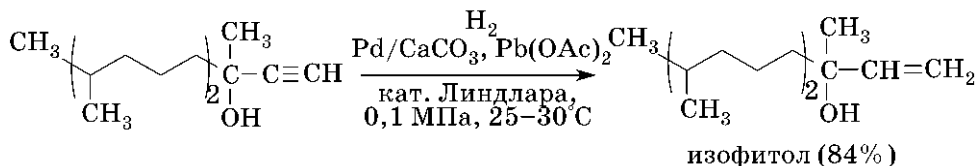


г



Очень чувствительны к действию активированного водорода соединения ацетиленового ряда. Вначале они восстанавливаются до этиленовых производных, а затем — до насыщенных соединений.

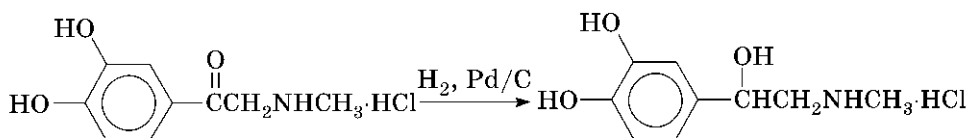
Для избирательного восстановления тройной связи до двойной применяют *катализатор Линдлара*, который представляет собой палладий, осажденный на карбонат кальция с добавлением ацетата свинца. Процесс этот используется во многих химико-фармацевтических производствах, в том числе и в синтезе *витаминов Е и А*:



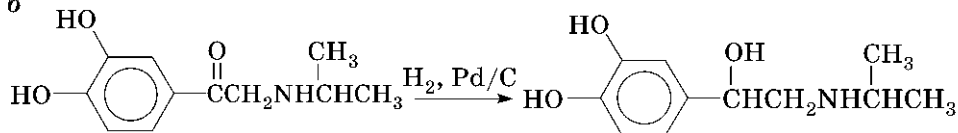
Карбонильная группа более устойчива к восстановлению, чем алкены и алкины. Продуктами реакции являются соответствующие спирты.

В синтезах адренергических препаратов *адреналина* (а), *изопротерола* (б), *изотарина* (в), *тербуталина* (г) для восстановления кетогруппы до спирта и снятия О- и N-защитных групп применяется палладий на угле:

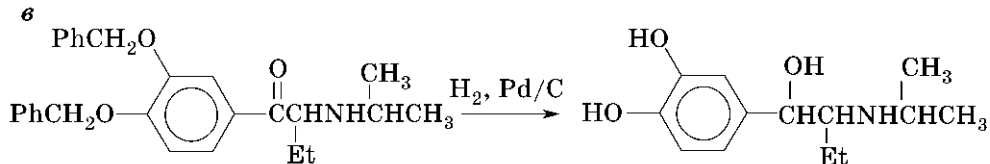
а



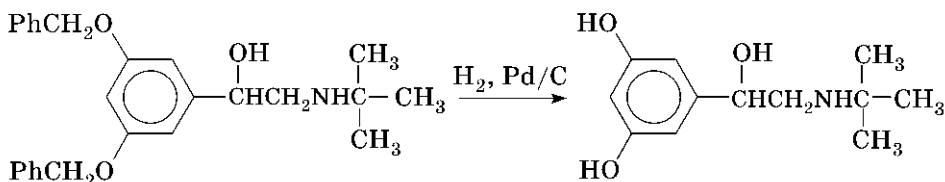
б



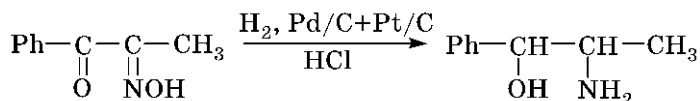
в



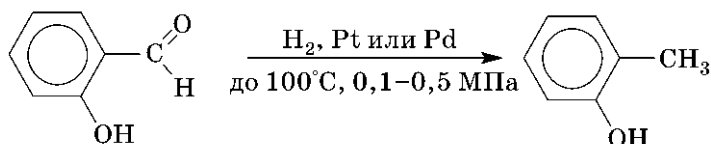
г



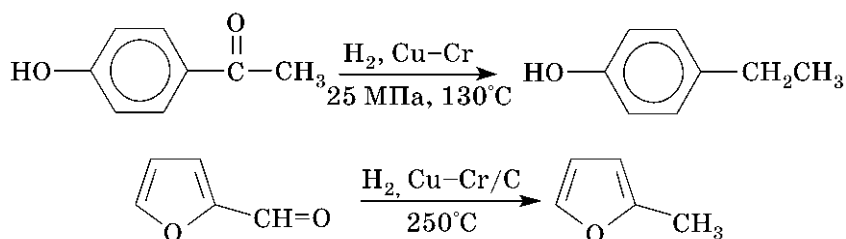
Одновременное **восстановление кетонов и оксимов** для введения в молекулу органического соединения гидроксила и аминогруппы требует более сложного катализатора. Так, в синтезе адренергического препарата *фенилпропаноламина* используется смесь палладия и платины на угле:



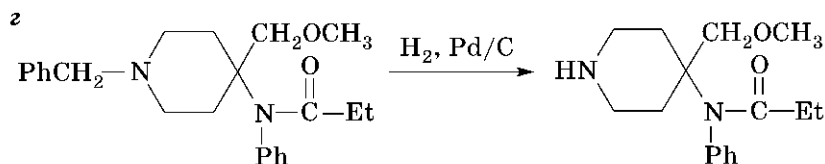
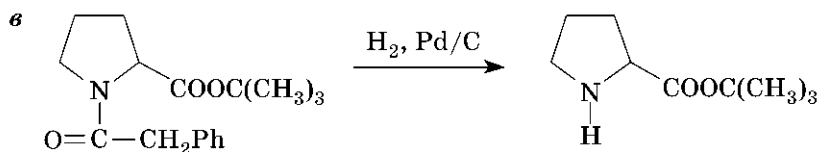
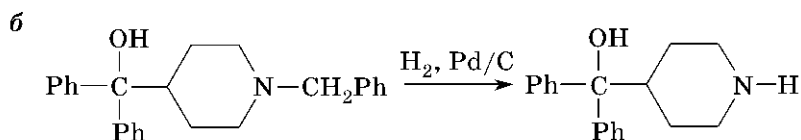
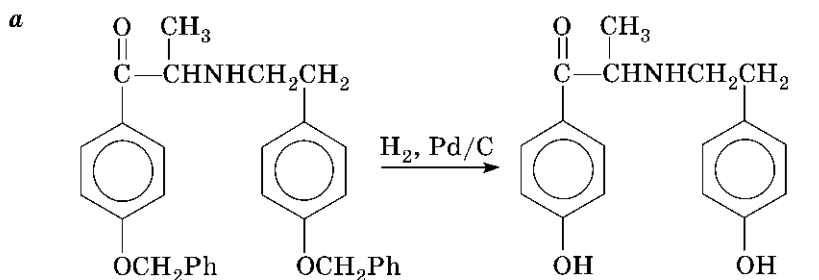
Каталитическое восстановление альдегидов и кетонов до метиленовой и метильной группы возможно при температурах около 100°C и давлении 0,1–0,5 МПа:

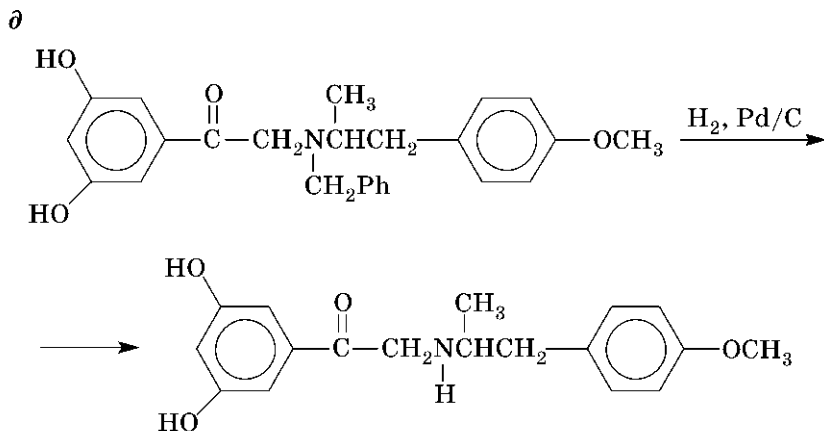


Кроме палладиевых и платиновых катализаторов для этих целей применяют и *более дешевые*, например хромит меди, но реакции идут в значительно более жестких условиях (при давлении около 20 МПа):

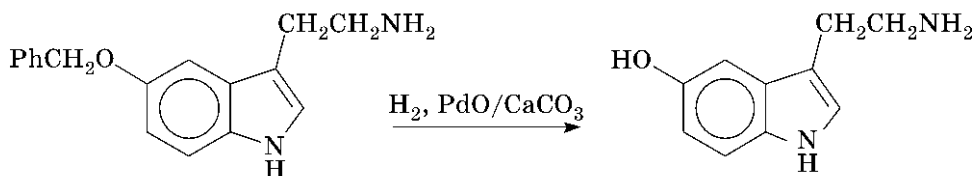


Палладий на угле можно использовать *только для удаления O- и N-защиты* с сохранением других групп атомов, в том числе и кетонов. Метод применяют, например, в синтезе адренергического препарата *ритодрина* (а), антигистаминного — *терфенадина* (б), антигипертензивного — *каптоприла* (в), анальгетика — *альфентанила* (г) и препарата *фенотирола* (д):

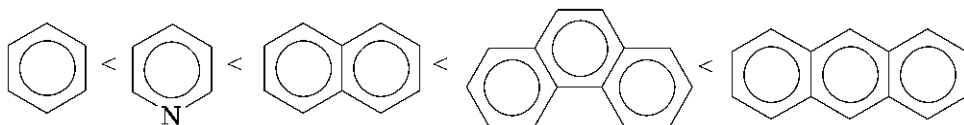




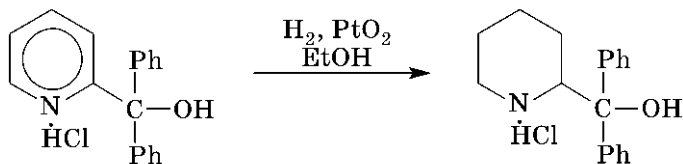
Для снятия защитных групп применяют и другие катализаторы, например оксид палладия (II) на карбонате кальция в производстве *серотонина*:



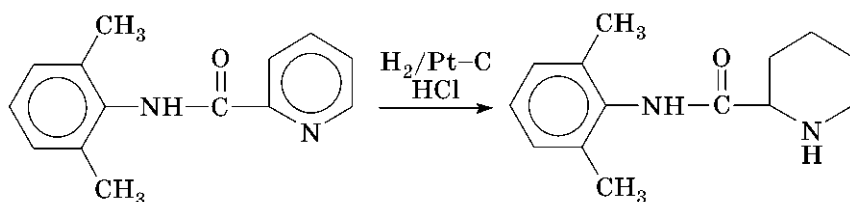
Как и в случае других катализаторов, **восстановление аренов** идет наиболее трудно. *Легкость восстановления* ароматических углеводородов увеличивается с возрастанием числа конденсированных колец: *бензол* < *нафталин* < *фенантрен*, *антрацен*.



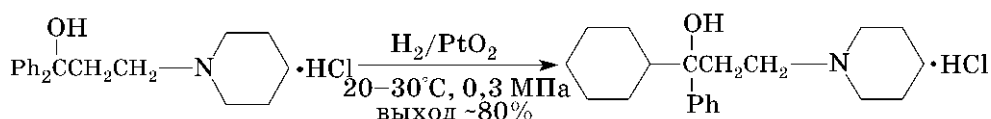
Благодаря сходству ароматических и *гетероароматических соединений* последние гидрируются во многом аналогично. Однако *пиридин* в этом случае гидрируется легче бензола:



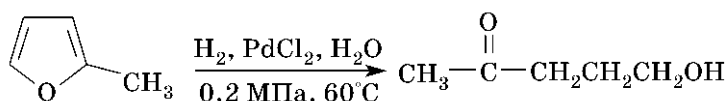
Это свойство используется в производстве местных анестетиков *мепивакаина* и *бупивакаина*:



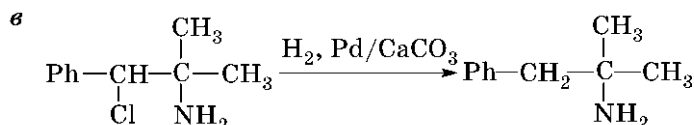
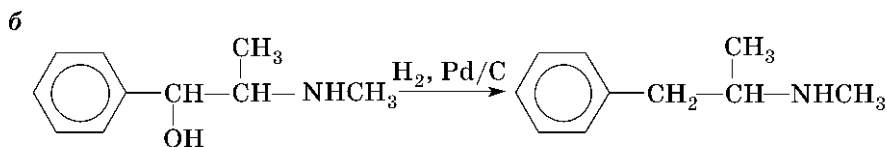
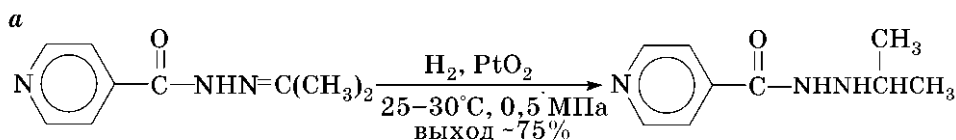
Полициклические соединения в зависимости от активности катализатора и условий ведения процесса гидрируются *полностью или частично*. *Моноциклические соединения* восстанавливаются труднее всего, причем получаются только продукты *полного восстановления*; так, в синтезе *циклодола* удается восстановить одно из бензольных колец:

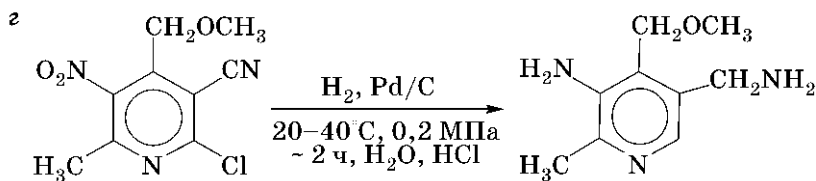


В случае *пятичленных гетероциклов* часто имеет место расщепление кольца. Например, *сильван* восстанавливается до 5-гидрокси-2-пентанона:

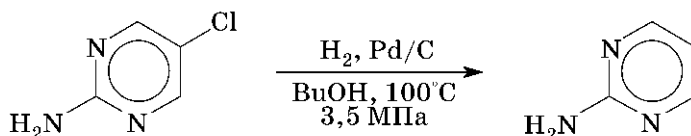


При использовании водорода на палладиевых и платиновых катализаторах (PtO_2 , PdCl_2 на угле, PdO на карбонате кальция, Pd на угле и др.) *цианогруппа* может быть восстановлена до амина, *гидразоны* — до гидразина, а *галоген и гидроксильная группа* могут быть заменены водородом. Так, в производстве *ипразида* восстанавливают гидразон (*a*), стимуляторов ЦНС *метамфетамина* (*б*) и *фентермина* (*в*) — удаляют гидроксил и галоген, а в производстве витамина B_6 создают такие условия, при которых гидрируются галоген-, нитро- и цианогруппы (*г*):





Условия восстановления сильно зависят от катализатора и его активности, а также от строения субстрата. Так, если в производстве пиридоксина хлор замещается на водород при 40°C и давлении не более 2 атм, то в синтезе 2-аминопиримидина при 100°C и 35 атм:

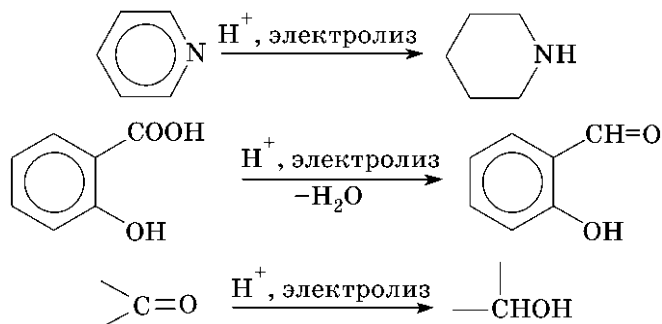


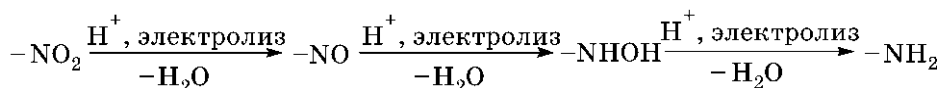
3. ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Это один из наиболее перспективных промышленных методов восстановления. Обладая почти всеми достоинствами каталитического гидрирования, электролитическое восстановление имеет существенные *преимущества*: отсутствие водорода, а следовательно, резко понижается взрыво-пожароопасность производства и процесс идет при атмосферном давлении — не нужен автоклав и все связанные с ним меры безопасности.

Недостатками метода являются его недостаточная изученность, энергоемкость, некоторые технические и технологические затруднения, неоднородность получающихся продуктов восстановления. Несмотря на хорошие выходы, электрохимические методы *не нашли широкого применения* в тонком органическом синтезе. Это объясняется, в частности, и отсутствием серийного выпуска специальной аппаратуры.

Электрохимически восстанавливают связи $\text{C}=\text{C}$, например, синтез пиперидина из пиридина (1896 г., Аренс), *нитросоединения* до аминов (могут быть получены и все промежуточные продукты), *карбоновые кислоты*, в том числе и до альдегидов, *карбонильные соединения* в спирты и др.:





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. Для равномерного поступления восстанавливаемого вещества к катоду необходима мешалка. Поскольку органические соединения либо не диссоциируют, либо диссоциируют очень слабо, то в качестве электролитов используют неорганические кислоты или щелочи.

Электролиз салициловой кислоты проводят в электролизерах с диафрагмой из пористой резины с применением амальгированных медных вращающихся катодов. Аноды изготавливаются из перфорированного свинца.

Подбор условий восстановления (соответствующий катод, плотность тока, растворитель, температура, концентрация, длительность процесса) для отдельных соединений обычно осуществляется опытным путем.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сравните достоинства и недостатки химических, каталитических и электролитических методов восстановления органических соединений и укажите, какова их перспектива применения в промышленном синтезе лекарственных субстанций.
2. Укажите основные недостатки (достоинства) методов восстановления, использующих металлический натрий (железо, цинк, соединения серы, гидриды металлов), каталитических и электролитических методов восстановления.
3. Укажите достоинства и недостатки метода восстановления: натрием в спирте; натрием в аммиаке; оловом и его солями; амальгамой цинка; железом; алкогولاتми алюминия; алюмогидридом лития; боргидридом натрия; сульфидами натрия; водородом в присутствии никелевых катализаторов; водородом в присутствии никелевых катализаторов; водородом в присутствии никеля Ренея. Укажите, в каких случаях эти методы применяются.
4. Напишите схему реакции этил-3,3-дифенилпропаноата с натрием в спирте при нагревании; этил-декандиоата с алюмогидридом лития; *о*,*п*-дигидроксиацетофенона с амальгамой цинка; 2-ацетиламино-3-гидрокси-1-(*п*-нитрофенил)-1-пропанона с изопропилатом алюминия в изопропиловом спирте; этил-6-оксо-8-хлороктаноата с боргидридом натрия; *п*-нитротолуола с серой в щелочной среде; 4-нитрозоантипирина с гидросульфитом натрия; бензолдiazоний хлорида с гидросульфитом натрия; *п*-(2-гидрокси-1-нафтилазо)-бензолсульфоната натрия с дитионитом натрия; нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты с водородом в присутствии никеля Ренея; фурфурола со смесью водорода и аммиака в присутствии никеля Ренея и при 60°C; 2-метил-4-метоксиметил-3-нитро-6-хлор-5-цианопиридина с водородом в присутствии платинового катализатора в производстве витамина B₆; дифенил-2-пиридилметанола с водородом в присутствии платинового катализатора; *о*-гидроксibenзальдегида с водородом в присутствии платинового катализатора при 100°C и 0,1–0,5 МПа.

ГЛАВА 9

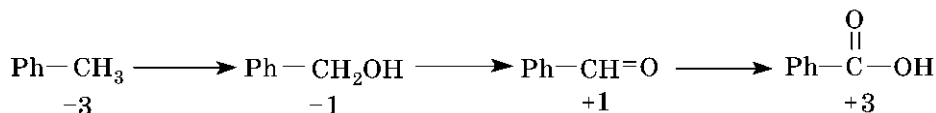
МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ

Практическое значение реакций окисления чрезвычайно велико. В промышленности путем окисления получают жирные кислоты, малеиновый и фталевый ангидриды, окиси этилена и пропилена, акрилонитрил, ацетальдегид и др. Это крупнотоннажные производства, в которых, как правило, используются непрерывные технологические схемы, высокоэффективные катализаторы и производственное оборудование.

Окислительные процессы широко применяются и в синтезе лекарственных веществ и витаминов (*оксолина, левомицетина, цистамина, хиноксидина, нитроксолина, этамида, витамина PP* и многих других).

Окисление — это реакция, в результате которой под действием окислителя уменьшается электронная плотность молекулы или ее фрагмента. Реакция может протекать с отрывом пары электронов (*ионный механизм*), или с отрывом одного электрона (*радикальный механизм*). Окисление представляет собой процесс противоположный восстановлению.

В ходе реакций окисления степень окисления атомов субстрата увеличивается. Например, при получении бензойной кислоты из толуола степень окисления атома углерода метильной группы увеличивается от -3 до $+3$:



Чувствительные к окислению положения молекулы имеют повышенную электронную плотность и, следовательно, совпадают с центрами, чувствительными к электрофильным и радикальным атакам. К таким центрам относятся имеющие неподеленные пары электронов гетероатомы (N, S, O), двойные или тройные связи, активированные связи C–H, C–C и др. *Легкость окисления* субстрата возрастает вместе с ростом его нуклеофильности.

В качестве окислителей используются сильные электрофилы. Ими могут быть:

- простые вещества — кислород, озон, сера, галогены;
- оксиды элементов — оксиды серебра, меди (II), хрома (VI), марганца (IV), селена (IV), серы (VI), азота и др.;

- пероксиды — перекисы водорода, металлов, органические гидроперекиси, надкислоты;
- кислородсодержащие кислоты и их соли — азотная, хлорная HClO_4 , иодная HIO_4 , хромовая H_2CrO_4 кислоты, гипогалогениты, перманганат калия KMnO_4 , бихроматы калия и натрия $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, тетраацетат свинца $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ и др.;
- некоторые органические соединения (нитросоединения, циклогексанон).

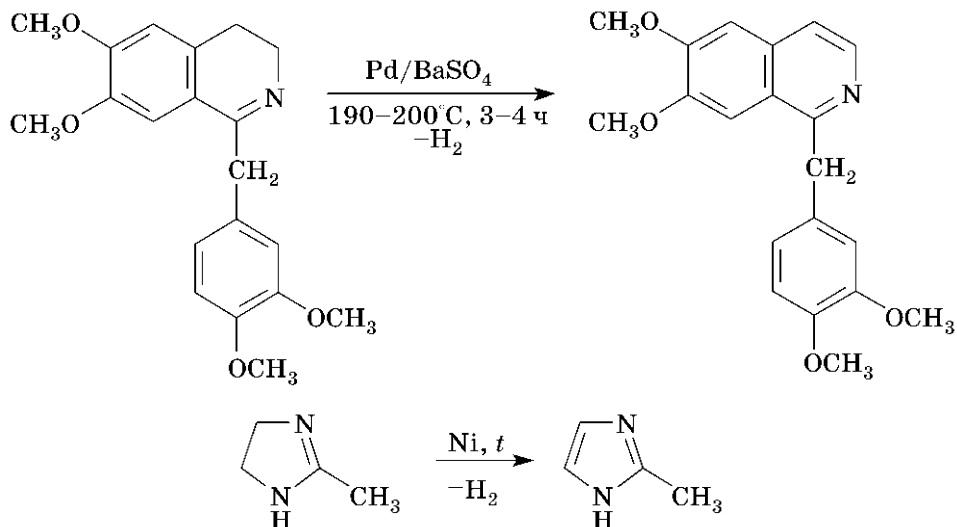
Конечный результат (качество и выход целевого продукта) в каждом отдельном случае зависит от природы субстрата и окислителя и условий проведения процесса.

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

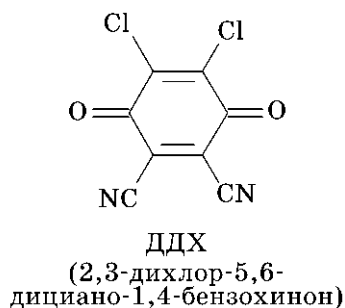
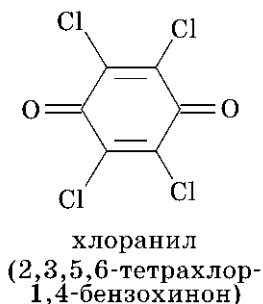
1. СИНТЕЗ АЛКЕНОВ МЕТОДАМИ КАТАЛИТИЧЕСКОГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ДЕГИДРИРОВАНИЯ

Для синтеза алкенов из алканов используют каталитическое и окислительное дегидрирование. В результате этих процессов повышается степень окисления атомов в органических соединениях.

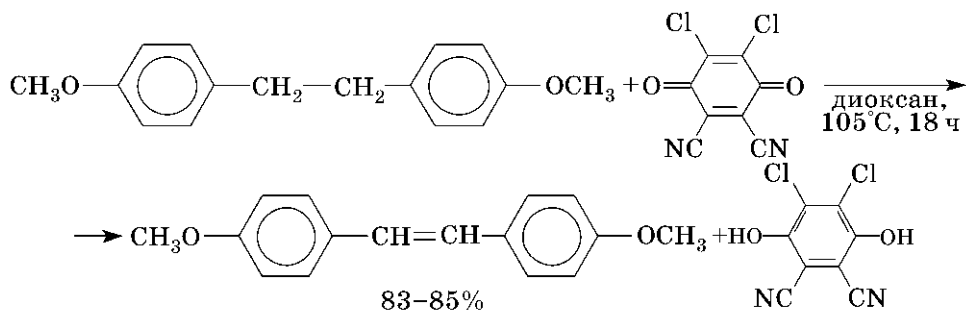
Примером **каталитического дегидрирования** может служить «ароматизация» 3,4-дигидропапаверина в присутствии палладия на сульфате бария в среде тетралина при 190–200°C в синтезе *папаверина* и 4,5-дигидроимидазола на никелевом катализаторе при нагревании при получении *метронидазола*:



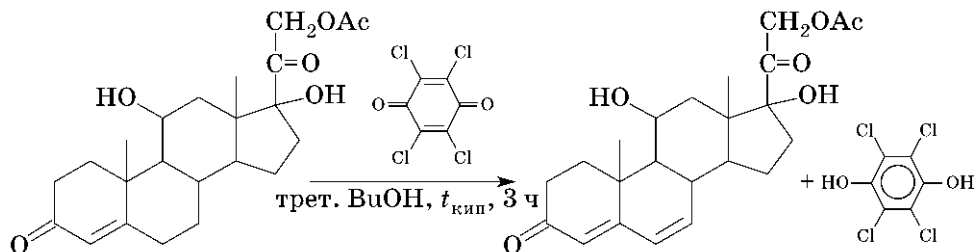
Окислительное дегидрирование чаще всего проводят *хлоранилом* (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон) и ДДХ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон), и в значительно более мягких условиях (при температуре около 100°C) с выходом более 80%:



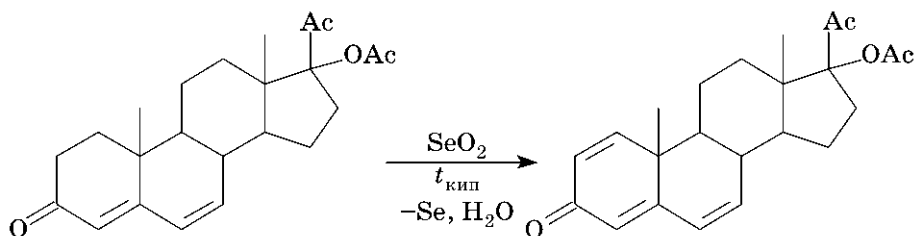
Выход образующегося продукта зависит от использованного хинона, природы растворителя и кислотности среды:



Дегидрирование хинонами является чрезвычайно полезным селективным методом в синтезе стероидных кетонов (мегестрол, ципротеронацетат и др.):



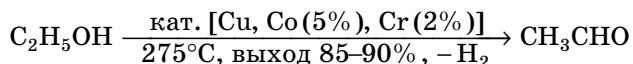
Окислительное дегидрирование диоксидом селена менее селективно, но также применяется в химии стероидов, например в синтезе ципротеронацетата:



2. СИНТЕЗ АЛЬДЕГИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ОКИСЛЕНИЯ И ДЕГИДРИРОВАНИЯ

Альдегиды являются химически активным классом органических соединений и широко используются в синтезах лекарственных веществ в качестве исходных веществ и полупродуктов. Однако при синтезе их окислительными методами возникают *трудности*, связанные с тем, что они, как правило, окисляются легче, чем субстрат, а также способны к реакциям полимеризации и конденсации. В связи с этим альдегиды лучше всего получать каталитическим дегидрированием спиртов.

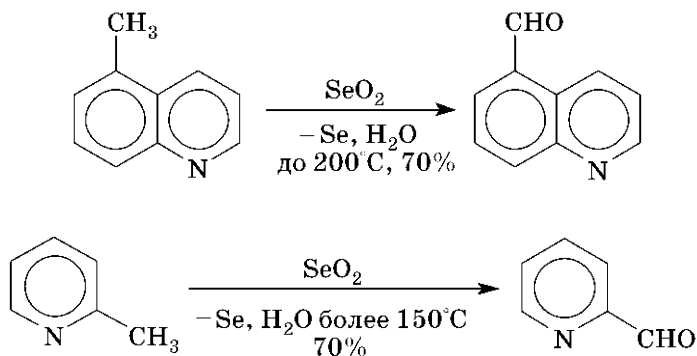
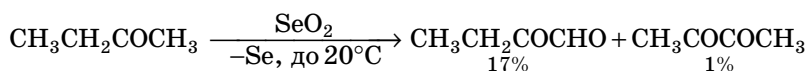
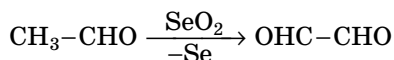
Каталитическое дегидрирование спиртов ведут в присутствии катализаторов на основе меди и серебра. Процесс идет с хорошим выходом (около 90%), но при температурах более 200°C:



Окисление органических соединений в альдегиды возможно лишь при использовании селективных окислителей и катализаторов и специальных технологических приемов.

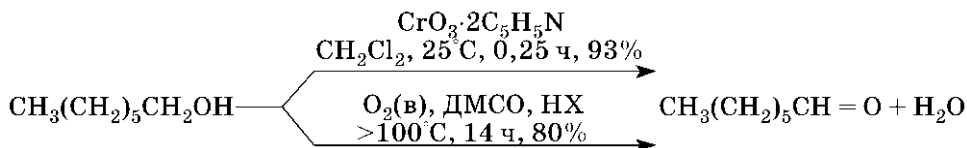
Применение высокоселективных окислителей в синтезе альдегидов:

1. *Оксид селена (IV)* окисляет активированные метильные и метиленовые группы, находящихся рядом с карбонилем и ароматическим ядром. Таким способом могут быть получены алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды:

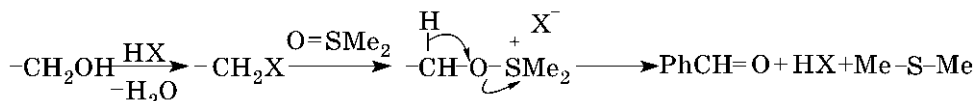


Жидкие вещества окисляют без растворителя, для твердых в качестве *растворителя* используют спирт, этилацетат, ксилол, диоксан. Выходы составляют 50–90%.

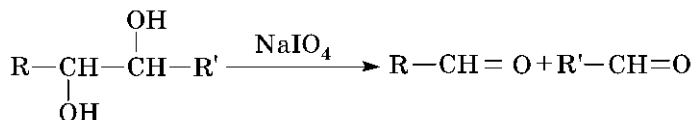
2. *Комплексы оксида хрома (VI)* и ДМСО в присутствии галогеноводорода и кислорода воздуха окисляют первичные спирты:



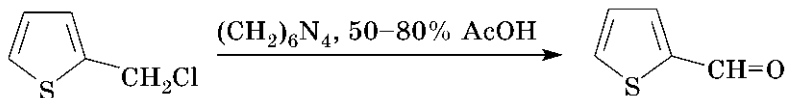
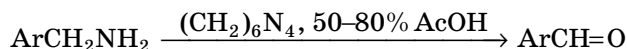
Считают, что в присутствии ДМСО и галогеноводородной кислоты (НХ) кислород окисляет не спирт, а образовавшийся диметилсульфид:



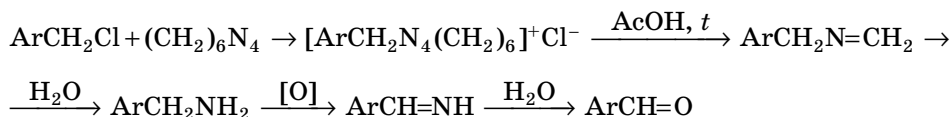
3. *Периодат натрия* окисляет α-гликоли с разрывом углерод-углеродной связи при пониженных температурах 0–20°C с количественным выходом:



4. *Уротропин (гексаметилентетрамин)* окисляет бензиламины или бензилгалогениды (реакция Соммле):

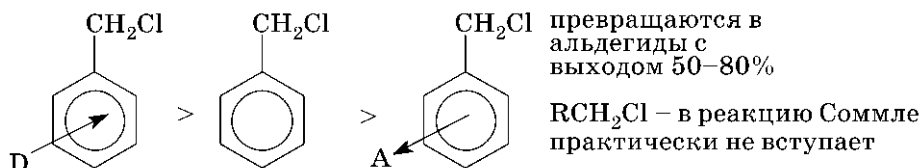


В этом синтезе в альдегид окисляется алифатический амин, который в связи с повышенной электронной плотностью на атоме азота легко окисляется до имина даже таким окислителем, как уротропин. Считают, что реакция Соммле с галогенидами протекает через стадию образования четвертичной аммониевой соли с гексаметилентетрамином. При нагревании такой четвертичной аммонийной соли в слабокислой среде образуется азометин, гидролизующийся до амина. Амин окисляется уротропином до имина, который гидролизуеться до альдегида:

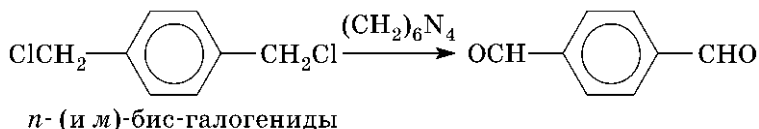


Электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре замедляют реакцию (S_N1). Ароматические альдегиды по этому методу образуются с выходом 50–80%. В алифатическом ряду реакция не применяется вследствие малого выхода целевых

продуктов (вероятно, в связи с меньшей активностью алкилгалогенидов по сравнению с бензильными):

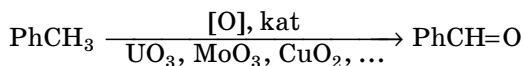


Из бис-хлорметильных соединений образуются *n*- и *m*-дialдегиды, а *o*-дialдегиды не образуются:



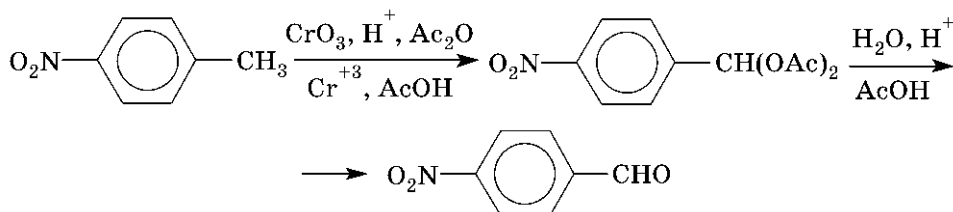
Неселективное окисление толуола и его производных **воздухом** в жидкой и газовой фазах приводит к образованию смеси продуктов. В жидкой фазе основным продуктом является бензойная кислота и ее производные. Бензальдегид образуется при этом в относительно небольших количествах.

Применение **высокоселективных катализаторов** (оксиды урана, молибдена и меди) при окислении толуола повышает выход бензальдегида до 85–90%. Реакцию ведут в газовой фазе пропусканием смеси паров толуола и воздуха над катализатором при температуре 475–500°C:

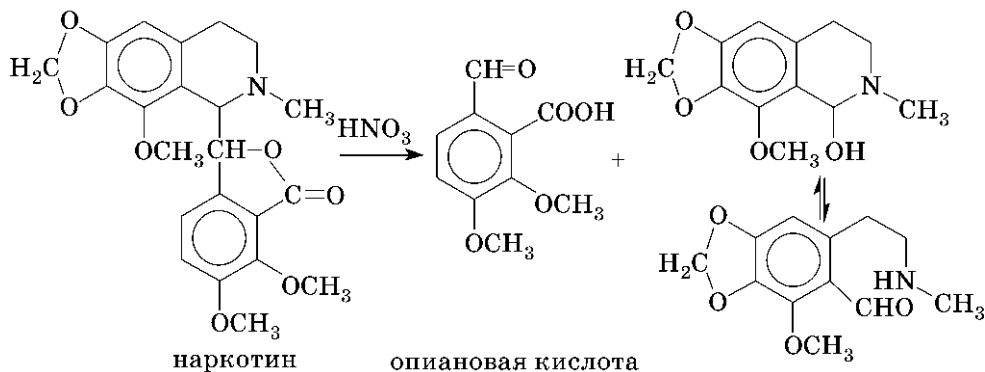


При использовании обычных окислителей необходимо применять специальные технологические приемы:

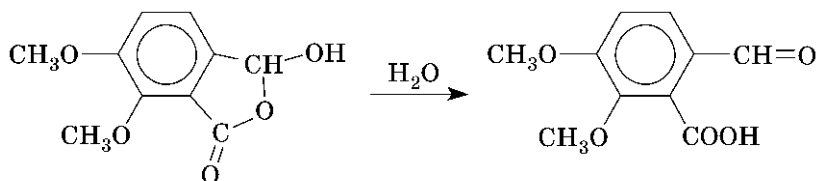
1. Превращение образующегося альдегида в более *стабильное производное* (например, диацетат при окислении субстрата в присутствии уксусного ангидрида), которое в дальнейшем можно количественно превратить в альдегид (например, гидролизовать):



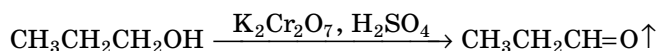
Важный промежуточный продукт в синтезе лекарственных веществ (например, *сальюзида*) *опиановая кислота* получается окислением *наркотина* разбавленной азотной кислотой. Стабильные производные альдегида в этом случае образуются за счет особенностей строения субстрата:



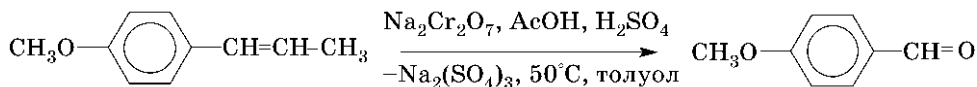
Строение субстрата и условия реакции таковы, что оба образующихся фрагмента сохраняют альдегидные группы. Вероятно, на одной из первых стадий окисления образуется моноацил гидрата альдегидной группы опиановой кислоты, который, как и в случае применения уксусного ангидрида, защищает ее от дальнейшего окисления, а затем гидролизуется с образованием альдегида:



2. *Отгонка* низкокипящего альдегида из реакционной массы:



3. *Извлечение* образовавшегося альдегида в инертную фазу без окислителя (например, окисление MnO_2 в эфире или дихроматом натрия в толуоле). Таким методом можно получить анисовый альдегид, который используется в синтезах некоторых лекарственных веществ, например гипотензивного средства *кардизема*:



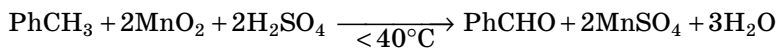
4. Использование особенностей субстрата, окислителя и условий реакций, например:

а) окисление *бензилхлорида* и его замещенных производных бихроматом в щелочной среде:



В данном случае галогенид окисляется в таких условиях, при которых альдегид сохраняется;

б) при окислении *толуола* и его производных двуокисью марганца в серной кислоте альдегид сохраняется за счет пониженной активности окислителя и строго определенного температурного режима:

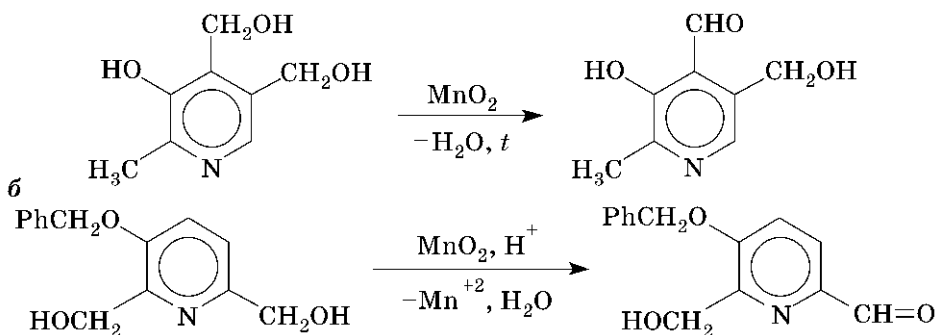


Кислотность среды зависит от количества окислителя. В тех случаях, когда двуокись марганца берут в избытке, используют водную серную кислоту. Если двуокись марганца взята в стехиометрическом соотношении, применяют избыток концентрированной серной кислоты.

Окислитель малоселективный, но низкая скорость реакции при температуре менее 40°C позволяет получать альдегид, однако уже при $60\text{--}70^\circ\text{C}$ основным продуктом является бензойная кислота.

Оксид марганца (IV) дает хорошие результаты и в других случаях, например в синтезе *пиридоксала* (а) из пиридоксина, при этом окисляется только гидроксиметильная группа в положении 4, а в синтезе *пирбутирола* (б) удается окислить одну из гидроксиметильных групп в α -положении пиридина:

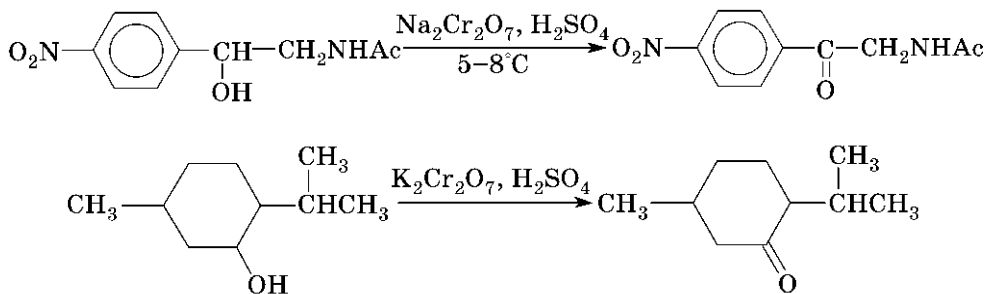
а



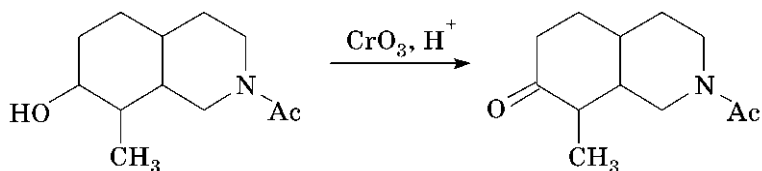
3. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КЕТОНОВ

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

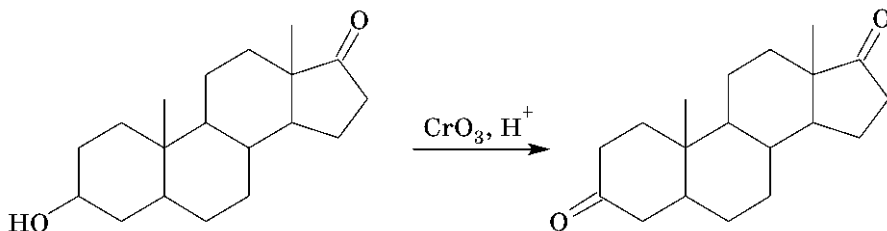
1. Окисление вторичных спиртов бихроматом в кислой среде. Этот метод используют в синтезе антибиотика *левомицетина* и для окисления *d*-ментола в производстве *l*-ментола:



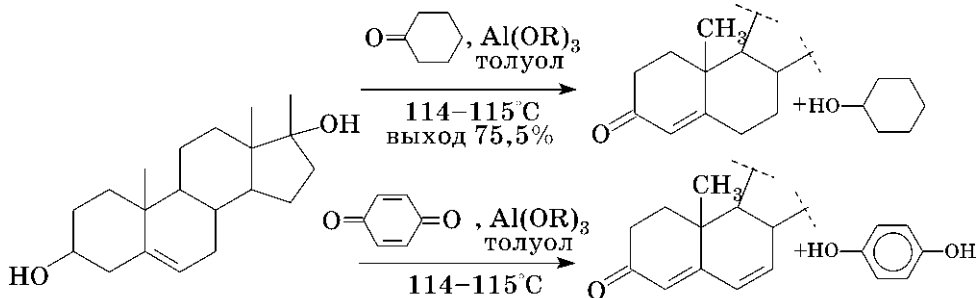
2. Для окисления вторичных спиртов в кетоны широко используют оксид хрома (VI) в кислой среде, например в синтезе *хинина*:



Особенно часто оксид хрома (VI) применяют при получении стероидных кетон, например в синтезе *эстрона*, *метилтестостерона* и др.:



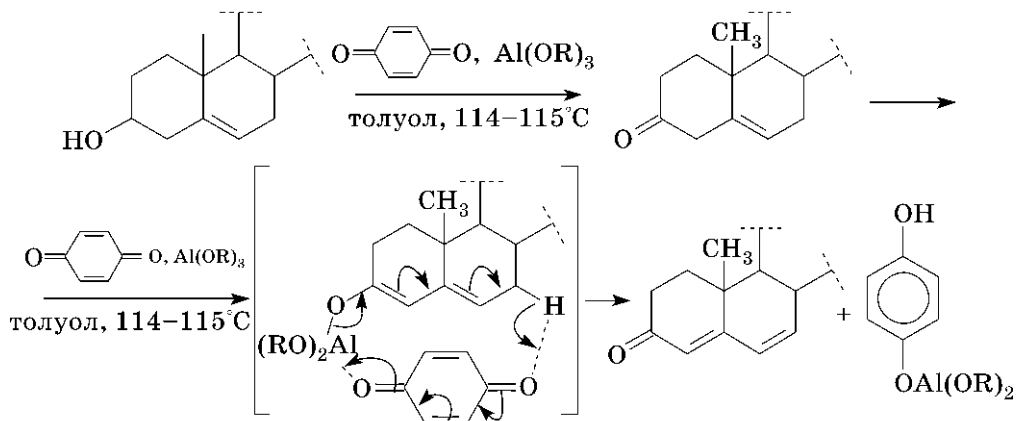
3. Окисление вторичных спиртов смесью кетона с алкоголятом алюминия (метод *Оппенауэра*). Метод широко используется в синтезе *стероидных кетон*, *алкалоидов* и *терпенов* (например, *дезоксикортикостерона*, *прогестерона*, *гидроксипрогестерона*, *тестостерона* и др.):



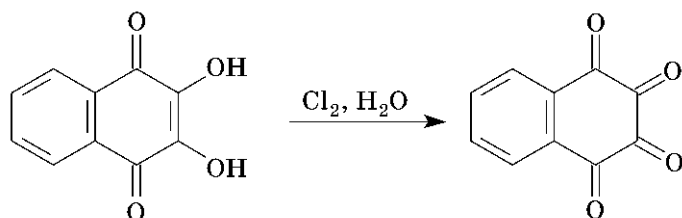
Окисление непредельных спиртов в условиях реакции *Оппенауэра* может сопровождаться перемещением двойной связи.

Эта реакция является процессом, обратным уже рассмотренному нами восстановлению по *Меервейну — Понндорфу — Верлею*. Помимо алкоголятов алюминия (изопропилатов, трет-бутиратов и др.) используют алкоголяты калия, натрия и других металлов. Чаще всего *катализаторы* превращают окисляемые спирты в алкоголяты, после чего идет их окисление карбонильным соединением (альдегидом или кетоном). *Равновесие* смещают вправо, используя избыток исходного карбонильного соединения и/или выводя образующийся спирт из сферы реакции.

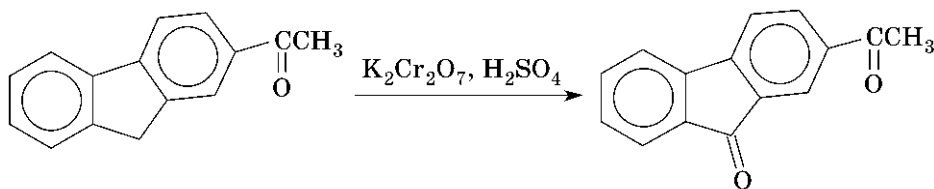
Если вместо циклогексанона использовать хинон (реакция *Веттштайна*), то при окислении непредельных стероидных спиртов наряду с кетоном образуется еще одна двойная связь (окисление Δ^5 -3 β -гидроксистероидов в $\Delta^{4,6}$ -3-кетостероиды):



4. Окисление гидроксисоединений *хлором* применяется в производстве противовирусного препарата *оксолина*:



5. В некоторых случаях вместо спиртов в кетогруппу окисляют активированную *метиленовую группу*, как, например, при получении антивирусного препарата *флореналь*:

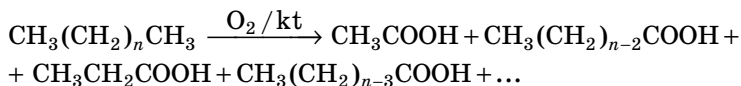


4. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Окисление предельных углеводородов. Неразветвленные алканы являются одними из наиболее *трудноокисляемых* органических соединений. Обычные окислители (например, KMnO_4) при комнатной или повышенной температуре не действуют на них. Лишь горячая хромовая смесь окисляет алканы. Реакция, по-видимому, идет по радикальному механизму и сопровождается образованием большого числа продуктов, а потому практически не используется для направленного синтеза БАВ.

Окисление алканов кислородом воздуха в присутствии катализаторов пригодно для промышленного использования. Этим методом в промышленных масштабах получают синтетические карбоновые кислоты, которые используются при получении смазочных веществ, моющих средств, мыла, стеарина, капрона и других полимерных материалов, в парфюмерии и в синтезе лекарств.

Исходными веществами для получения жирных кислот служат твердые и жидкие парафины (C_5-C_{23}). Окисление проводят кислородом воздуха, чаще всего в жидкой фазе при температуре $100-150^\circ C$ в присутствии катализаторов. Реакция в условиях гомогенного катализа идет по радикальному механизму:

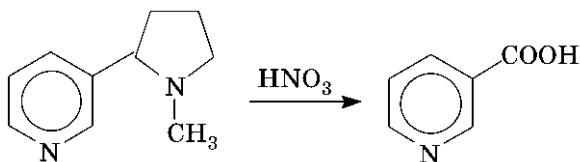


Суммарный выход синтетических жирных кислот составляет $60-70\%$ в расчете на исходные углеводороды. Поскольку все метиленовые группы равноценны с точки зрения их окисляемости, получают смесь жирных кислот с цепями разной длины.

Окисление активированных алкильных групп (связанных с карбонильной группой, ароматическим кольцом и другими активирующими группами) идет значительно легче и селективнее, образуется меньшее число побочных продуктов.

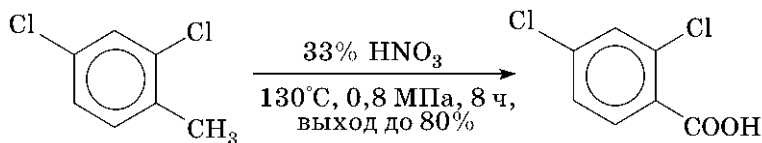
Окисление боковой цепи сложных ароматических соединений до карбоновых кислот осуществляют бихроматом в кислой среде, перманганатом калия и разбавленной азотной кислотой, которые являются наиболее сильными из применяемых в химико-фармацевтической технологии окислителей. Окисление, как правило, идет по активированному α -углеродному атому.

При окислении никотина разбавленной азотной кислотой образуется никотиновая кислота:

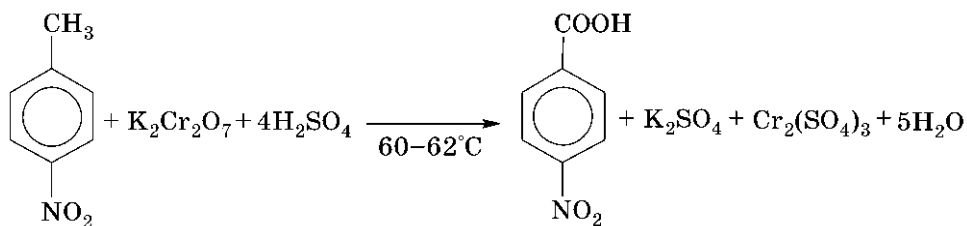


Окисление толуола и его производных до бензолкарбоновых кислот также проводят сильными окислителями (азотной кислотой, хромовой кислотой, перманганатом калия и др.).

1. Окисление азотной кислотой — наиболее популярный метод на промышленных предприятиях в связи с дешевизной окислителя и возможностью организовать процесс по непрерывной схеме. В качестве примера можно привести использование его в синтезе аминазина:

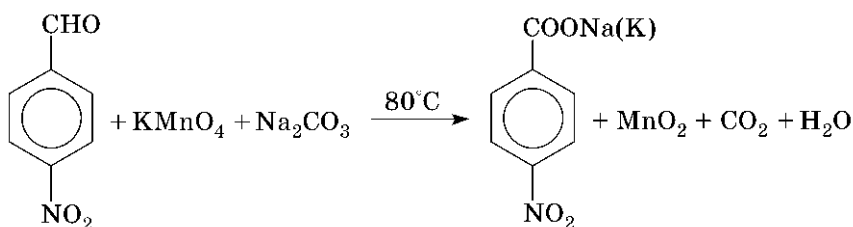


2. Окисление хромпиком в серной кислоте применяется в производстве *o*- и *p*-нитробензойных кислот (синтезы анестезина, новокаина, дикаина и др.):

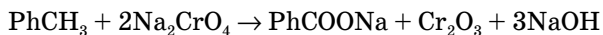
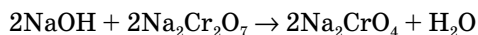


Установлено, что чем ниже температура реакции, тем выше должна быть концентрация серной кислоты.

Образующийся при этом в качестве побочного продукта альдегид доокисляют перманганатом:

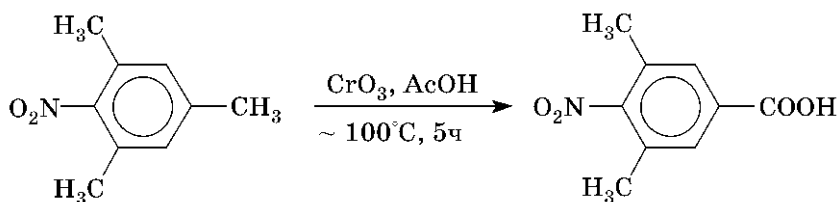


3. Окисление толуола и его производных водными растворами бихромата в нейтральных растворах идет в очень жестких условиях (20 МПа и температуре 305–315°C) с образованием солей бензойных кислот по схеме



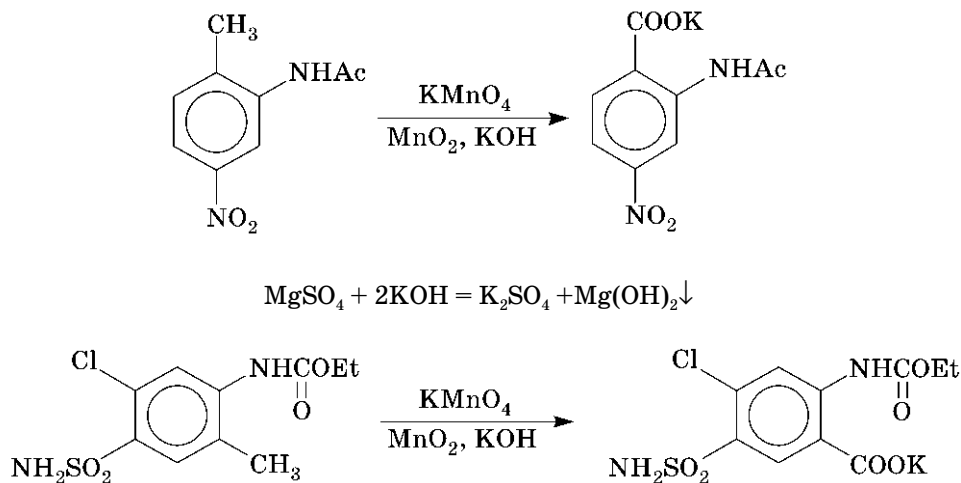
Поскольку хромы реагируют значительно медленнее, чем бихроматы, к реакционной массе целесообразно добавлять некоторое количество кислоты (например, бензойной) с тем, чтобы нейтрализовать образующуюся щелочь.

4. В ряде случаев вместо бихромата калия используют хромовый ангидрид в кислой среде, например в синтезе ксикаина:



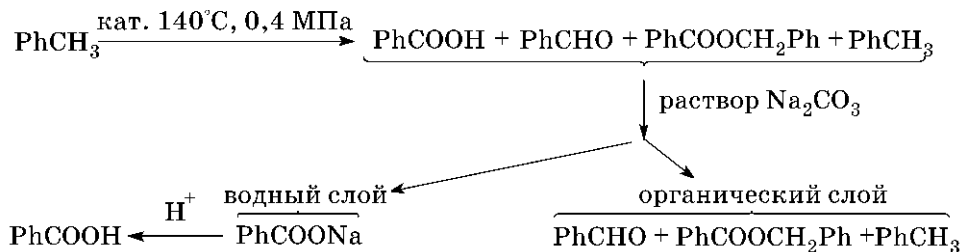
5. Окисление перманганатом калия обычно ведут постепенным добавлением твердого перманганата к водному раствору или суспензии окисляемого вещества. В тех случаях, когда выделяющаяся щелочь может повредить продукт (например, способствовать омылению ацильного производного), к реакционной массе добавля-

ют сульфат магния. Таким образом получают 4-нитро-2-ацетинобензойную кислоту, 4-хлор-2-ацетинобензойную кислоту и некоторые другие *промежуточные продукты в синтезе лекарств* (например, диуретика *метолазона*):



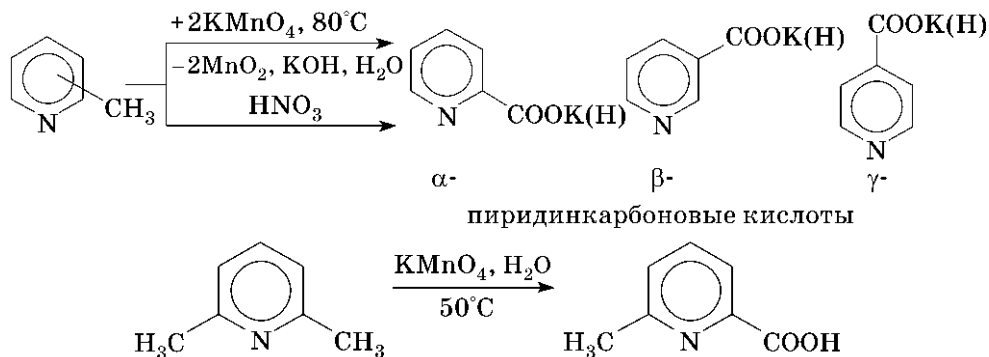
6. Окисление *кислородом воздуха* идет только в присутствии *катализатора* (нафтената кобальта) при температуре 140°C и давлении 0,4 МПа.

Для разделения образующейся смеси продуктов реакцию массу обрабатывают раствором соды. Бензойная кислота в виде бензоата натрия переходит в водный слой и затем может быть выделена из него подкислением.



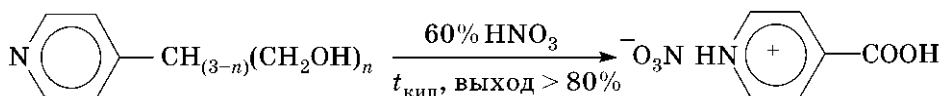
Органический слой состоит из невступившего в реакцию толуола и образовавшихся в качестве побочных продуктов дифенила, бензильного эфира бензойной кислоты и бензальдегида. Органический слой разделяют на составные части дистилляцией. Толуол и бензальдегид возвращают на окисление.

Окисление гомологов пиридина до пиридинкарбоновых кислот в малотоннажных производствах чаще всего осуществляют *перманганатом* или *пирозитом* по периодической схеме с выходом до 90%. В крупнотоннажных — по непрерывной схеме *азотной кислотой*. Этими методами из α-, β-, γ-пиколинов, 2,6-лутидина получают *пиколиновую*, *никотиновую*, *изоникотиновую* (α-, β-, γ-пиридинкарбоновые кислоты) и *6-метилпиколиновую* кислоты (в производстве *димеколина*):

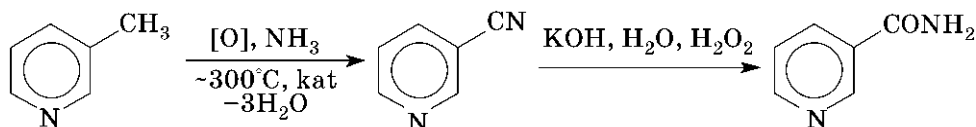


Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая) кислота является сырьем для синтеза *противотуберкулезных препаратов*. Никотиновая кислота (β -пиридинкарбоновая кислота) — *витамин PP*.

При разделении смеси α -, β - и γ -пиколинов на предприятиях часто используют формальдегид. В этом случае изоникотиновую кислоту получают окислением гидроксиметилпроизводных γ -пиколина:



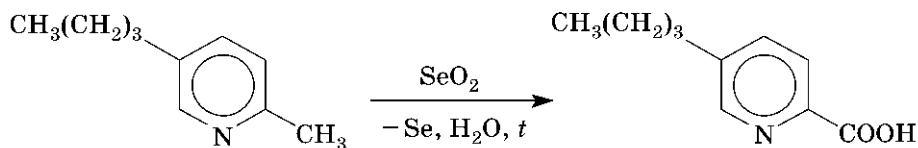
Для получения *амида никотиновой кислоты (витамина PP)* используют также метод *окислительного аминирования*. Этот метод не требует дефицитного и дорогостоящего перманганата калия. Процесс можно осуществлять непрерывно:



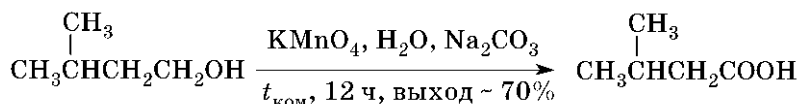
При пропускании смеси паров β -пиколина, аммиака и воздуха при $300\text{--}350^\circ\text{C}$ над катализатором образуется нитрил никотиновой кислоты с выходом на прореагировавший β -пиколин 94% . Омыление нитрила осуществляют в водно-аммиачном растворе в присутствии едкого кали и 10% -ного раствора перекиси. Метод окислительного аминирования применяют и в синтезе противовязального препарата *лупитидина*, используя в качестве субстрата 2,5-лутидин.

К другим методам получения витамина PP можно отнести *электролитическое окисление β -пиколина* и окисление хинолина.

Иногда для селективного окисления метильной группы до карбоновой кислоты при наличии в арене других радикалов используется оксид селена (IV), как, например, в синтезе антибиотика *фузареновая кислота*:



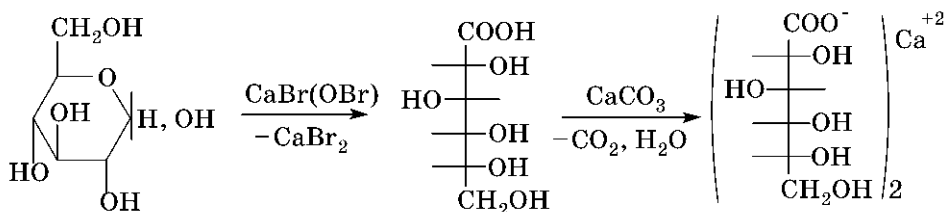
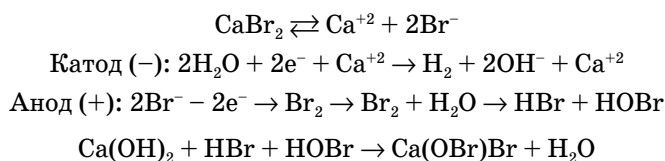
Окисление первичных спиртов такими окислителями, как перманганат калия в щелочной среде, хромовая смесь или азотная кислота, приводит к образованию карбоновых кислот. При окислении первичных спиртов хромовой смесью наблюдается образование значительного количества побочных продуктов. Применение азотной кислоты в некоторых случаях дает хорошие результаты. Наиболее гладко реакция идет при использовании KMnO_4 . Поэтому, несмотря на недостатки этого способа (большой расход сравнительно дорогого перманганата калия и образование побочных продуктов в результате более глубокого окисления субстрата), он чаще всего используется в промышленности и лабораторной практике. Так, его используют в синтезе изовалериановой кислоты при получении препарата *бромизовала*:



Более перспективными промышленными методами получения изовалериановой кислоты являются:

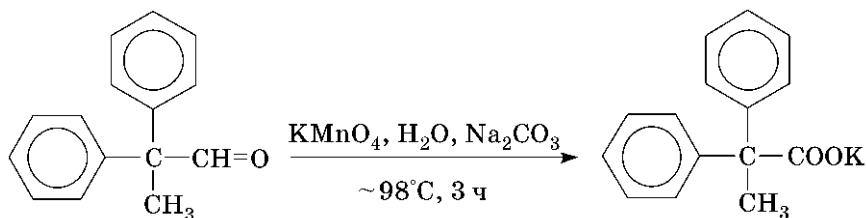
- каталитическое окисление изоамилового спирта кислородом сначала до альдегида в присутствии серебра на пемзе, а затем до изовалериановой кислоты в присутствии ацетатов свинца или марганца;
- прямое каталитическое окисление спирта кислородом до кислоты в присутствии палладия на активированном угле;
- электрохимическое окисление изоамилового спирта в щелочной среде в ячейке на пористом никеле или графитовом аноде.

Окисление альдегидов в карбоновые кислоты идет очень легко. Для этой цели можно использовать гипогалогенные кислоты или сами галогены. Однако в последнее время все большее значение приобретают *электрохимические методы окисления альдегидов*. В качестве примера можно привести электролиз раствора глюкозы в присутствии мела и бромида кальция в производстве *глюконата кальция*, химическая схема которого имеет вид

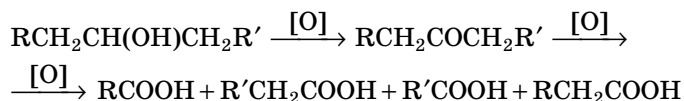


Нередко при окислении альдегидов в синтезе лекарственных веществ применяются и обычные окислители, например, окисление *D*-глюкозы в синтезе витамина B_{15} (пангамовой кислоты) осуществляют оксидом марганца (IV).

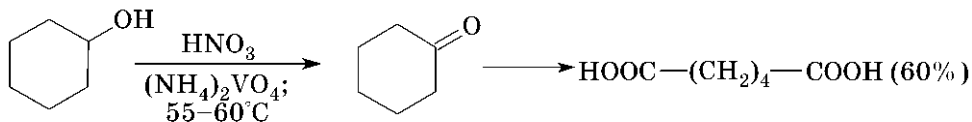
Условия окисления альдегидов зависят как от их строения, так и некоторых других факторов, поэтому в ряде случаев используются сильные реагенты. Так, в синтезе *апрофена* для этих целей применяют перманганат калия:



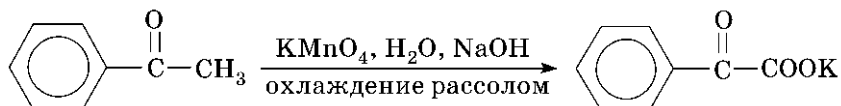
Окисление вторичных спиртов и алифатических кетонов осуществляют *хромовой смесью* или *азотной кислотой*.



К сожалению, при окислении алифатических ациклических кетонов обычно образуется смесь карбоновых кислот. Значительно лучшие результаты достигаются при окислении аlicyclic спиртов и кетонов. Так, циклогексанол превращается в адипиновую кислоту (производство рентгеноконтрастного препарата *билигност* и др.) под действием 50%-ной азотной кислоты в присутствии ванадата аммония с выходом 60%:

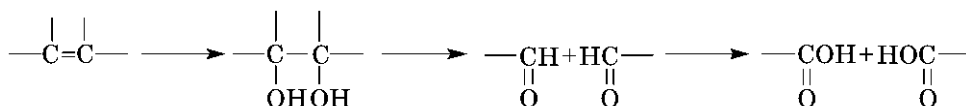


Использование *перманганата калия* в щелочной среде позволяет окислить некоторые жирно-ароматические кетоны в кетокислоты, как например, в синтезе препарата *циклозил*:

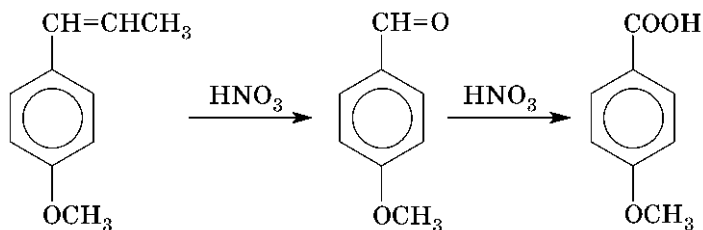


5. ОКИСЛЕНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ УГЛЕВОДОРОВ

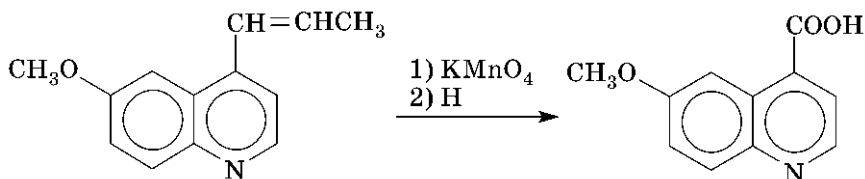
Окисление алкенов идет очень легко. Значительно труднее остановить процесс на стадии синтеза гликолей и альдегидов:



Окислением анетола азотной кислотой можно получить *анисовый альдегид* и *кислоту*:



В синтезе хинина 4-пропенил-6-метоксихинолин так же легко окисляется перманганатом калия в соответствующую кислоту:



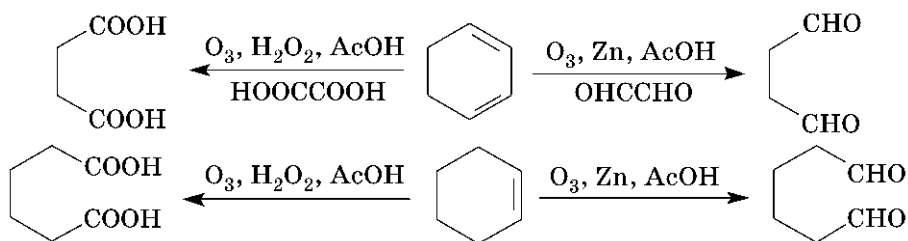
Озонирование является общим методом окисления непредельных соединений до альдегидов, кетонов и кислот.

Концентрация озона при окислении алкенов обычно составляет 14–15%, а при окислении ароматических колец и соединений с сопряженными двойными связями она более высокая.

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

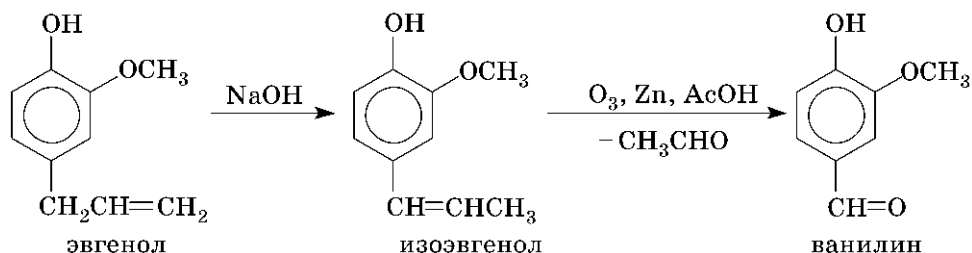
При окислении озоном *выход* альдегидов, кетонов и кислот обычно составляет 60–70%.

В препаративной химии озонирование используют для получения труднодоступных диальдегидов, а также кислот из циклических олефинов и диенов. Например, из гексадиена-1,5 можно получить *янтарный альдегид* и *кислоту*, а из циклогексена — *адипиновый альдегид* и *кислоту*:

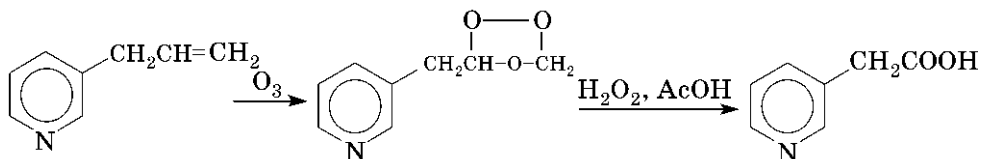


При получении альдегидов к реакционной смеси добавляют цинк и уксусную кислоту для восстановительного расщепления озонида, при получении кислот — окислители (лучше всего перекись водорода).

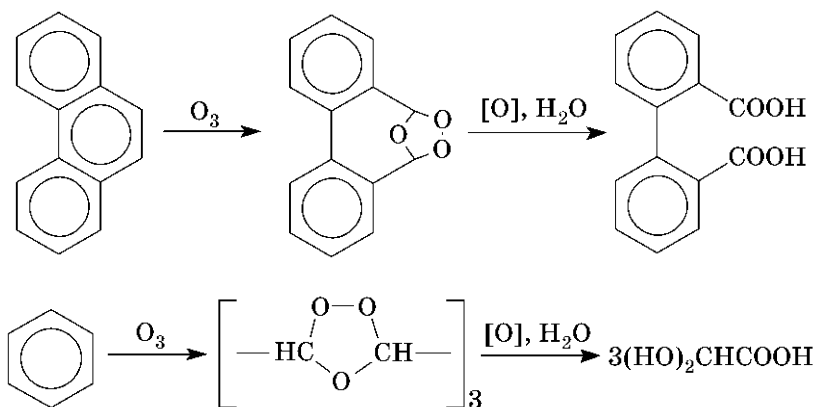
Озонирование изоэвгенола приводит к получению *ванилина*, что может явиться промышленным методом синтеза. Интересно, что эвгенол и ванилин являются душистыми веществами: эвгенол имеет запах гвоздики, а ванилин — ванили:



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



При окислительном расщеплении озоном ароматических соединений также образуются карбоновые кислоты. Существуют, например, основанные на этом принципе промышленные производства *дифеновой кислоты* из фенантрена и *глиоксальной кислоты* из бензола:

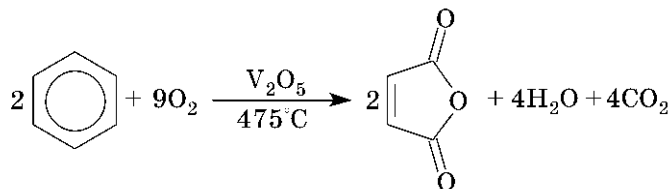


6. ОКИСЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКОГО ЦИКЛА

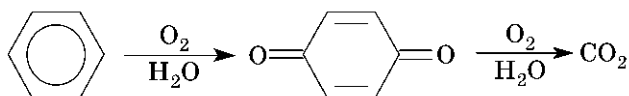
Ароматические циклы достаточно *устойчивы* к окислению, поэтому для их расщепления до карбоновых кислот необходимо энергичное воздействие таких *сильных окислителей*, как бихроматы в серной или уксусной кислотах, KMnO_4 в щелочной или кислой среде, HNO_3 , кислорода в присутствии эффективных катализаторов.

Таким образом получают малеиновый и фталевый ангидриды, антрахинон и некоторые другие соединения. Для синтеза химико-фармацевтических препаратов из перечисленных соединений наибольшее значение имеет малеиновый ангидрид, который используется в производствах *пирацетама* и других препаратов.

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

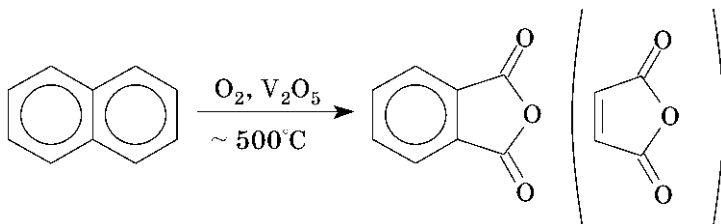


Реакция протекает при *высокой температуре* в присутствии *катализатора*. Выход продукта составляет около 60%. В качестве побочных продуктов образуются *p*-бензохинон и углекислый газ:



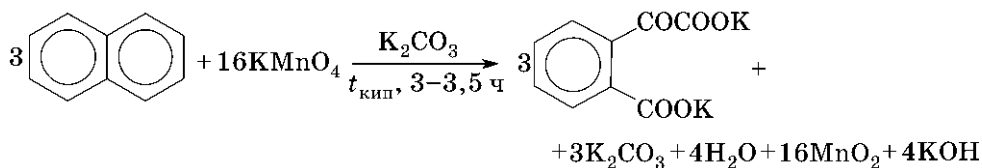
Катализатором может служить пятиокись ванадия (V_2O_5). Однако наибольший выход малеинового ангидрида достигается на сложных катализаторах (смеси окислов или солей ванадия, молибдена и некоторых других металлов, нанесенных на пемзу или силикагель).

Окисление нафталина приблизительно в тех же условиях приводит к образованию фталевого ангидрида:



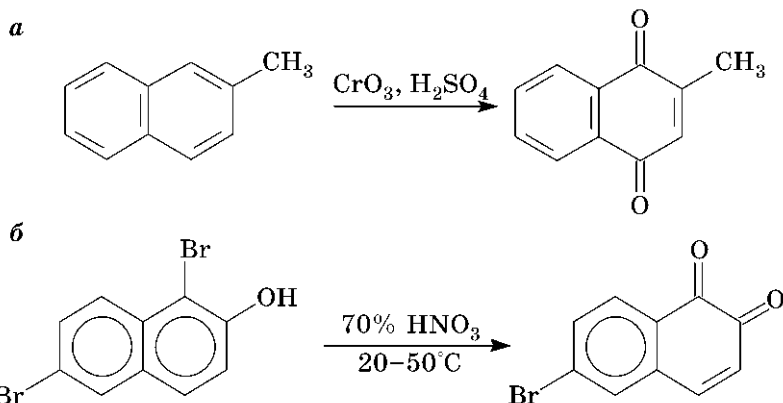
В качестве побочного продукта образуется малеиновый ангидрид.

Окислительная деструкция нафталина *перманганатом калия в слабощелочной среде* при кипении реакционной массы приводит к образованию *калиевой соли фталоновой кислоты* (производство *апрессина*):

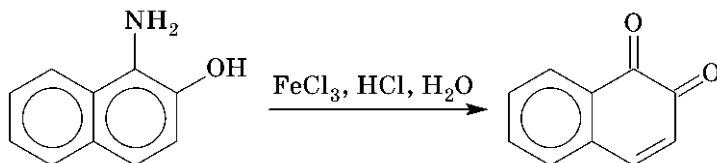


Электроноакцепторные заместители стабилизируют ароматическое кольцо, а электронодонорные облегчают процесс окислительного разрушения. Чем менее «ароматичен» арен, тем легче он окисляется.

В нафталине в первую очередь окисляется кольцо с электронодонорным заместителем, например в синтезе *витаминов группы К (а)* или *бонафтона (б)*:

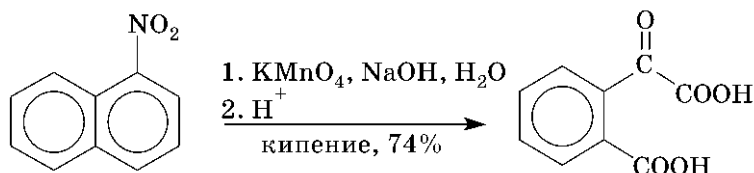


При наличии в одном из циклов нафталина двух сильных электронодонорных заместителей, таких как amino- и гидроксигруппы, его ароматичность нарушается при взаимодействии даже со слабыми окислителями при температурах до 15°C (производство *оксолина*):



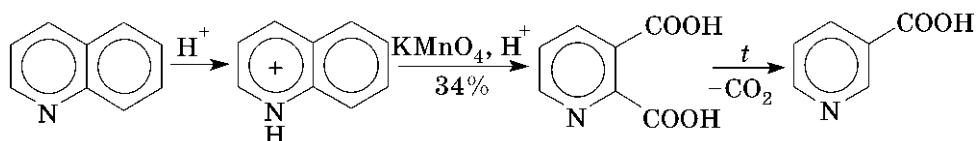
Полученные непредельные циклические кетоны могут быть окислены до карбоновых кислот приведенными ранее методами.

Однако на направление реакции помимо заместителей влияют и условия реакции. Так, окисление 1-нитронафталина перманганатом калия в кипящей водной щелочи приводит к образованию *фталоновой кислоты* с выходом более 70%:



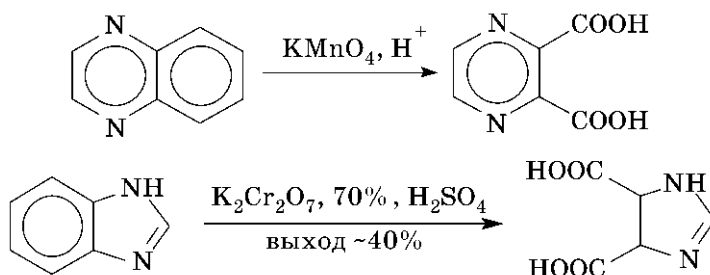
Если в бициклическом арене атомы углерода одного из циклов сильно обеднены электронами, например в протонированном пиридиновом фрагменте, то окисляется наиболее богатое электронами кольцо.

Окислением хинолина перманганатом в кислой среде получают *никотиновую кислоту*:



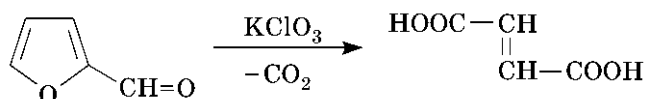
В щелочной среде легче окисляется менее «ароматичный» пиридиновый цикл.

Так же, как в хиолине, в кислой среде в **бензпиазине** перманганатом, а в **бензимидазоле** бихроматом калия окисляется бензольное кольцо с образованием 2,3-пиазиндикарбоновой кислоты (производство *пиазинамида*) и имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (синтез *этимизола*):



Процесс ведут по периодической схеме при нагревании реакционной массы до 85–90°C, с выходом продукта примерно 40–50%.

Окисление **пятичленных гетероциклов** с низкой ароматичностью приводит к раскрытию цикла. Так, фурфурол в реакции с хлоратом натрия образует *фумаровую кислоту* с выходом около 60%:



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

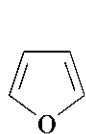
1. Укажите особенности получения альдегидов окислением активированной метильной или метиленовой группы и технологические приемы, повышающие выход альдегидов.
2. Особенности окисления алкильных и активированных алкильных групп, ароматических и непредельных углеводородов до карбонильных соединений и карбоновых кислот. Достоинства электрохимического окисления альдегидов.
3. Перечислите методы превращения предельных соединений в алкены; окислительные методы получения альдегидов, кетонов, алифатических карбоновых кислот, ароматических карбоновых кислот, пиридинкарбоновых кислот; расщепления ароматического кольца; методы окисления алкенов; избирательного окисления вторичного спирта, не затрагивающего другие функции.
4. Напишите схему реакции 1,2-ди(*n*-метоксифенил)этана с 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном; *n*-нитротолуола с хромовым ангидридом в уксусном ангидриде в присутствии кислоты; 4-метилхиолина с диоксидом селена; бензилхлорида с уротропином с последующим гидролизом; 2-ацетиламино-1-(*n*-нитрофенил)-1-этанола с бихроматом натрия в кислой среде; окисления никотина азотной кислотой; окисления 3-метилпиридина перманганатом калия; окисления 3-метилпиридина кислородом в смеси с аммиаком при нагревании и катализаторе; окисления циклогексанона азотной кислотой; окисления бензо-

ла кислородом на катализаторе; окисления нафталина перманганатом калия; окисления бензимидазола дихроматом калия; озонлиза 4-(1-пропенил)-2-метоксифенола в присутствии цинка; озонлиза циклогексена в присутствии перекиси водорода.

5. Укажите, для каких целей в синтезе *n*-нитробензальдегида из *n*-толуола в реакционную массу добавляют уксусный альдегид. Как можно сохранить продукт от дальнейшего окисления при окислении 1-пропанола в пропионовый альдегид? Какие соединения можно окислить уротропином и оксидом хрома (VI) до альдегидов, озоном до альдегидов и кислот? Основной недостаток промышленного окисления алканов кислородом на катализаторе.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

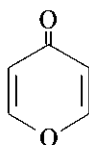
Гетероциклическими называются соединения, циклы которых построены из атомов разных элементов. Атомы, входящие в состав цикла помимо атомов углерода, называются **гетероатомами**. Например:



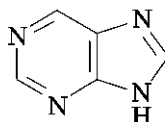
фуран



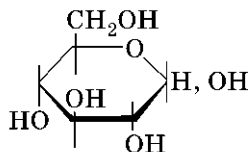
тиазол



γ -пирон



пурин

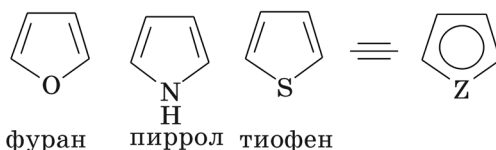
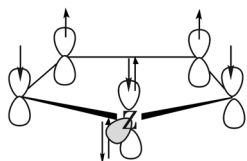


D-глюкопираноза

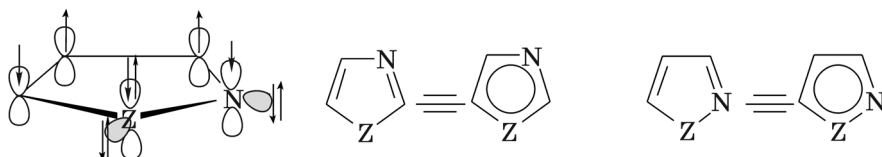
Гетероциклические соединения могут относиться как к алифатическому, так и к ароматическому ряду, поэтому их химические свойства могут сильно отличаться. Если алифатическим непредельным соединениям характерны реакции присоединения и полимеризации, они легко окисляются и восстанавливаются, то арены, несмотря на свою «ненасыщенность» (наличие большого числа π -связей), в отличие от алифатических непредельных соединений более стабильны, устойчивы к окислителям, восстановителям, не полимеризуются, и вместо реакций присоединения склонны больше к реакциям ионного замещения.

В связи с тем, что структурные формулы ароматических гетероциклов часто пишут с использованием кратных связей, необходимо уметь их отличать от алифатических соединений. Для этого существуют **признаки «ароматичности»**: арены — это циклические соединения, плоские, имеющие циклическую систему перекрывающихся p -орбиталей, в которой находится строго определенное число электронов (2, 6, 10, 14 и т. д.). Число этих электронов можно рассчитать по формуле $4n + 2$, где $n = 0, 1, 2, 3$ и т. д. Соединение, имеющее все эти признаки, относится к ароматическому ряду. Если хотя бы один признак не соблюдается, соединение алифатическое.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом: фуран, пиррол, тиофен — имеют все признаки ароматичности, если учесть, что атомы кислорода, азота и серы имеют sp^2 -валентное состояние с электронной парой на p -орбитали:



Азолы, общие формулы которых приведены ниже, где Z — атом серы, кислорода или группа NH, также являются *ароматическими системами*:



При этом принято считать, что атом азота с одним электроном на *p*-орбитали *пиридиновый*, а атом азота в группе NH, имеющий на *p*-орбитали электронную пару — *пиррольный*.

Аналогичным образом определяется ароматичность других гетероциклических структур.

1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Гетероциклические соединения входят в состав белков, нуклеиновых кислот, витаминов и других жизненно важных веществ и являются основой многих лекарственных препаратов. В этой главе будут рассмотрены синтезы гетероциклов, которые наиболее часто встречаются в лекарственных субстанциях.

Получение соединений *бензольного ряда*, как правило, основано на превращении доступных производных бензола. Только в очень редких случаях осуществляется синтез самого бензольного кольца из алифатических соединений.

Синтез *гетероциклических соединений*, наоборот, чаще всего включает построение кольца. При этом возможны самые различные комбинации реагентов, но наиболее часто встречаются три *основных схемы* с разными вариантами, которые позволяют конструировать пяти- и шестичленные циклы, с одним и двумя гетероатомами (X и Z):

Схема А
(образование связей С...Х)

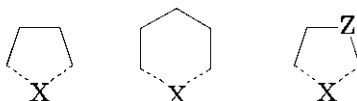
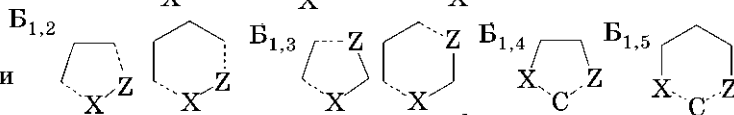
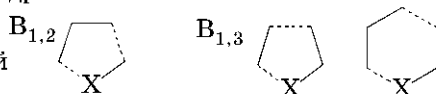


Схема Б
(образование связей С...Х и С...Z)



Цифры обозначают положение гетероатомов в одном фрагменте. Существуют варианты, в которых гетероатомы принадлежат разным фрагментам и др.

Схема В
(образование связей С...Х и С...С)



Цифры обозначают положение образующихся связей во фрагменте с гетероатомом

По «схеме А» образуются две С–Х-связи, по «схеме Б» — С–Х- и С–Z-связи, а по «схеме В» — одна связь С–Х и одна С–С. Первая схема синтеза более универсальна, позволяет получать пяти- и шестичленные циклы с одним и двумя гетероатомами, вторая — гетероциклы только с двумя, а третья — только с одним гетероатомом.

Возможны и другие сочетания реагентов, но они применяются реже.

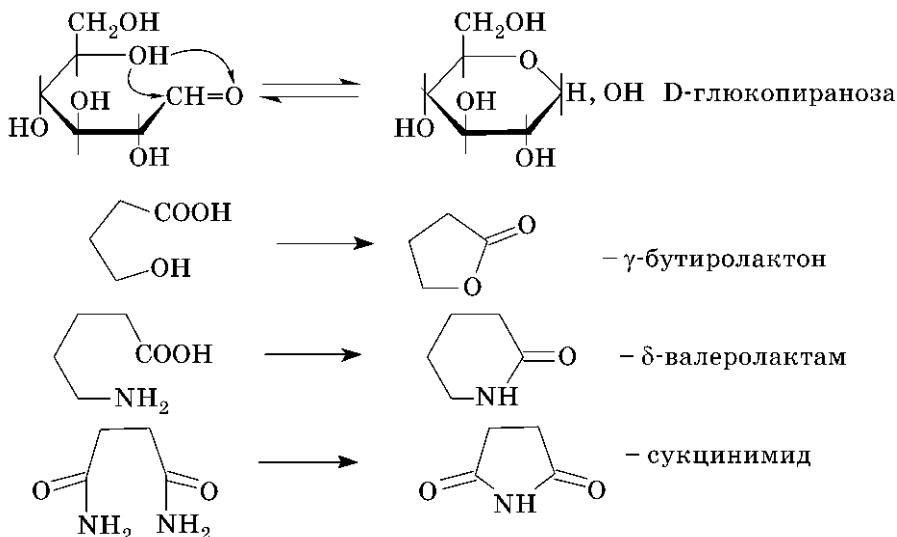
Реагентами синтезов по всем схемам являются 1,2-, 1,3-, 1,4- и 1,5-дикарбонильные соединения либо соединения, содержащие в этих положениях другие активные функции (карбоксильную, сложноэфирную, амидную, циано-, amino-, галогены и др.). Один из реагентов в «схеме В» должен содержать нуклеофильный атом углерода (малоновый, ацетоуксусный и циануксусный эфиры и др.) или быть енамином.

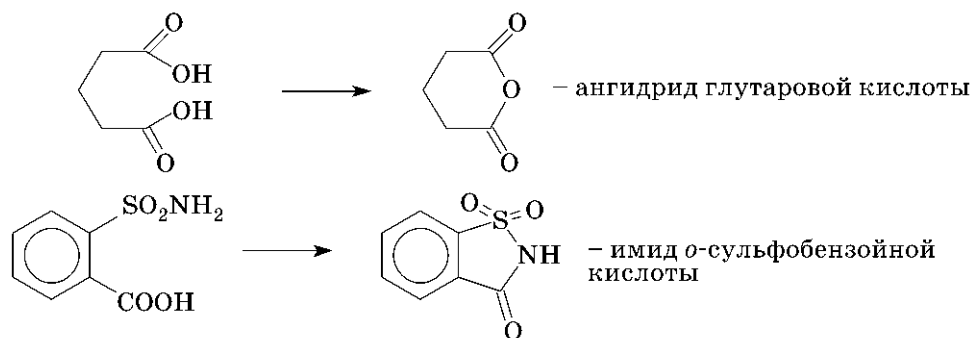
Для синтеза циклов, содержащих азот и серу, дикарбонильные соединения обрабатывают аммиаком (аминами), сульфидами фосфора или соединениями, содержащими два гетероатома (гидразин, гидроксилламин, тиамиды и др.) («схема Б»). В синтезах конденсированных систем используют фенолы или ариламины. В одних случаях сразу получаются ароматические соединения, а в других — необходима «ароматизация».

Связи между атомами углерода и гетероатомом могут образовываться во время циклизации, либо при конструировании молекулы используются фрагменты с необходимыми связями С–Х.

В синтезах гетероциклических соединений наиболее часто встречается **взаимодействие нуклеофилов с атомом углерода** С=О-группы альдегидов, кетонов, ацильных соединений, CN-группы, тройной и активированной двойной связи, а также с атомом углерода галогенидов, спиртов и других функциональных групп. При этом реализуются реакции алкилирования, ацилирования, альдольной и кротоновой конденсации, конденсации Кляйзена, Кневенагеля и др.

При конструировании алифатических гетероциклов необходимо также помнить, что 5- и 6-членные циклы *очень устойчивы*, и молекулы часто самопроизвольно образуют циклическую систему. При этом протекают такие реакции, которые обычно возможны только в очень жестких условиях, например образование циклического имида из амида дикарбоновой кислоты (сукцинимида, фталимида, сахарина и др.):

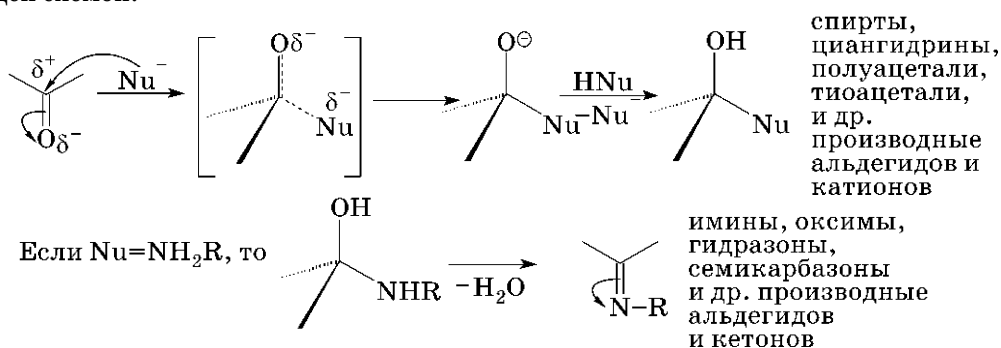




2. МЕХАНИЗМЫ НЕКОТОРЫХ РЕАКЦИЙ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В СИНТЕЗАХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

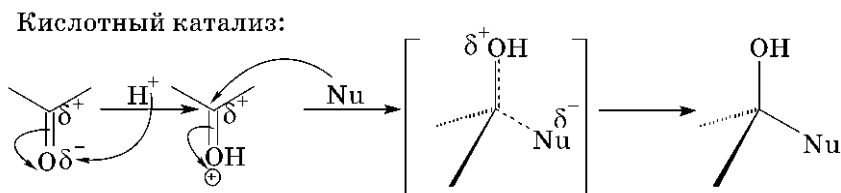
При конструировании гетероциклов часто используется реакция *нуклеофилов с карбонильным атомом углерода*. Взаимодействие нуклеофила с альдегидами и кетонами завершается его присоединением по π -связи C=O-группы, а взаимодействие нуклеофила с *ацильными соединениями* приводит к замещению уходящей группы.

Общая схема взаимодействия нуклеофила с альдегидами и кетонами. Взаимодействие нуклеофила с альдегидами и кетонами может быть представлено следующей схемой:



Присоединение нуклеофила по π -связи карбонильной группы объясняется способностью атома кислорода принимать электроны. Реакционная *активность карбонильных соединений* зависит от величины положительного заряда на атоме углерода C=O-группы и пространственных препятствий. В связи с этим альдегиды реагируют с нуклеофилами значительно активнее, чем кетоны.

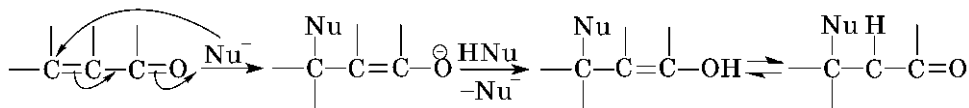
Протонирование атома кислорода C=O-группы («*кислотный катализ*») приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода и увеличению способности атома кислорода принимать электроны:



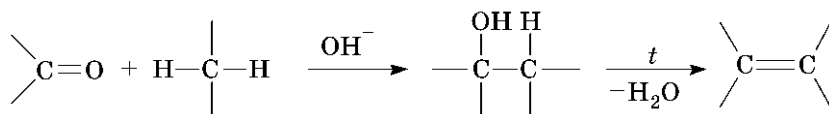
Катализ осуществляют, как правило, *органическими кислотами*, так как нуклеофилы являются основаниями и с минеральными кислотами образуют прочные соли, которые нуклеофильность не проявляют. Поэтому при понижении pH скорость реакции сначала увеличивается, а затем уменьшается.

Катализ реакции основаниями («*основной катализ*») связан с активацией нуклеофилов. Добавление основания в реакционную массу приводит к образованию ацетилидов, алколюатов, тиолятов и других анионов, которые являются значительно более сильными нуклеофилами, чем нейтральные молекулы.

В случае взаимодействия нуклеофила с *2,3-непредельными карбонильными соединениями* реакция может идти как по 1,2- (см. выше), так и по 1,4-механизму (для кетонов в основном по 1,4-механизму):



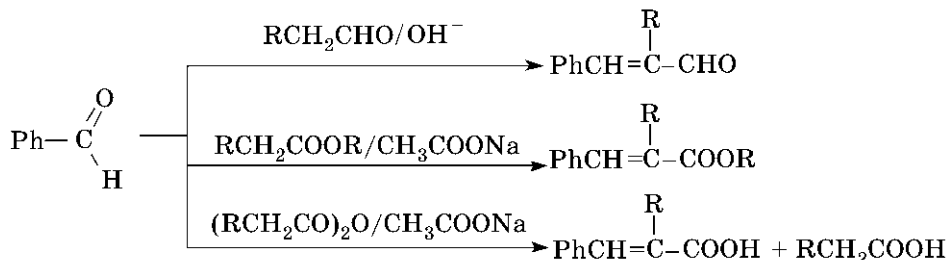
Конденсации альдольная, кротоновая, Кляйзена, Кневенагеля и др. Эти реакции являются разновидностью нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегидов и кетонов. Они идут с образованием связи углерод — углерод, катализируются преимущественно основаниями и могут быть представлены следующей схемой:



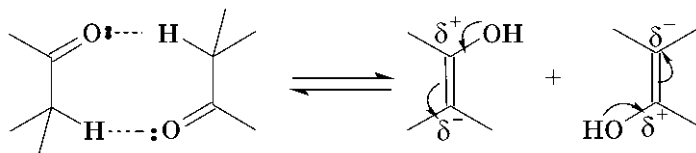
Реагентами в случае альдольной и кротоновой конденсации являются сами альдегиды и кетоны, имеющие α-С-Н-связи, в остальных реакциях — соединения с активированной метиленовой группой (малоновый, ацетоуксусный, циануксусный эфиры, нитрометан и др.).

Первым этапом взаимодействия альдегидов и кетонов является альдольная конденсация — образование β-гидроксикарбонильных соединений — альдолей (*аль* — карбонильная группа, *ол* — гидроксил), которые обычно устойчивы при низких температурах. Альдоль легко отщепляет воду, превращаясь в α,β-непредельное карбонильное соединение, которое является продуктом кротоновой конденсации. Аналогично реализуются и другие конденсации с образованием непредельных соединений.

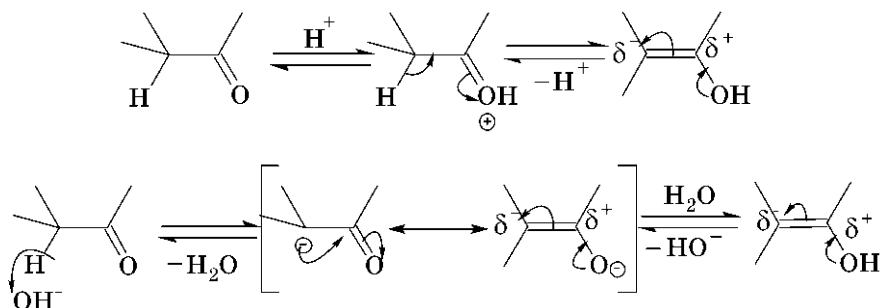
Кротоновую конденсацию между ароматическими альдегидами и кетонами и алифатическими карбонильными соединениями, производными алифатических карбоновых кислот и другими веществами с активированными метиленовыми группами называют конденсациями Кляйзена, Перкина и др.:



Карбонильные соединения, имеющие α -водородный атом, являются амфотерными соединениями (основания — за счет электронных пар кислорода C=O-группы, а C-H-кислоты — за счет диссоциации α -C-H-связи). Они образуют соли как с кислотами, так и с основаниями. Это позволяет им даже в нейтральной среде за счет межмолекулярного взаимодействия образовывать *енолы*:

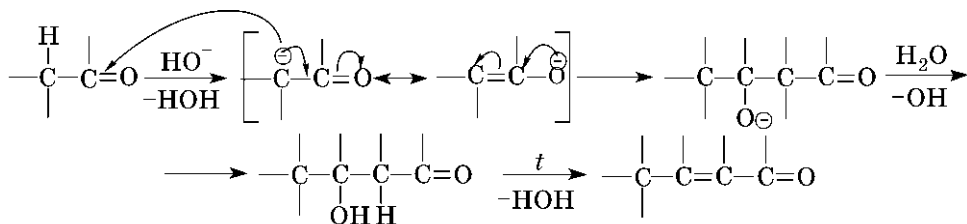


В присутствии кислот и оснований равновесие смещается в сторону енола:

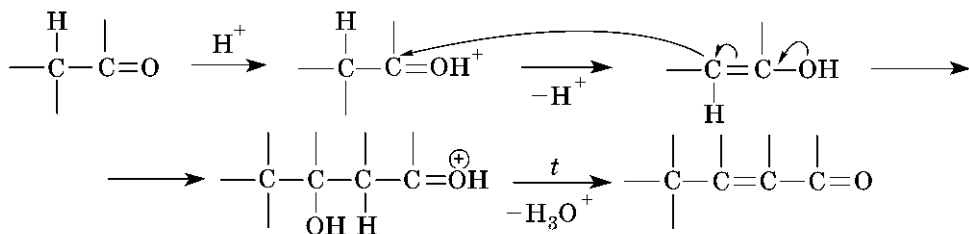


Енолы выступают как в роли *нуклеофила* (за счет повышенной электронной плотности у α -углеродного атома), так и в роли *электрофила* (за счет дефицита электронов у карбонильного атома углерода).

Альдольная конденсация идет в слабощелочной среде. Если реакцию вести при нагревании, альдоль отщепляет воду (кетоновая конденсация):

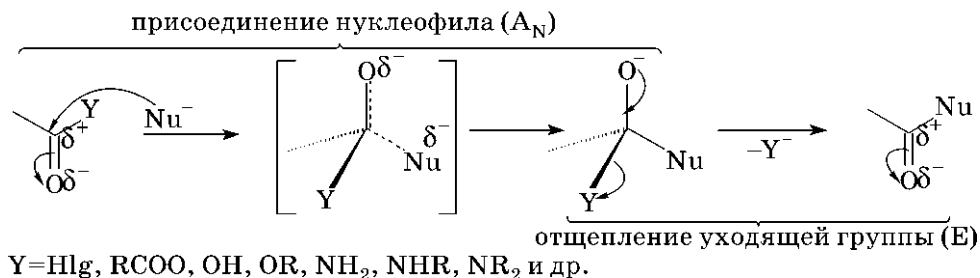


Кетоновая конденсация может идти и в кислой среде:

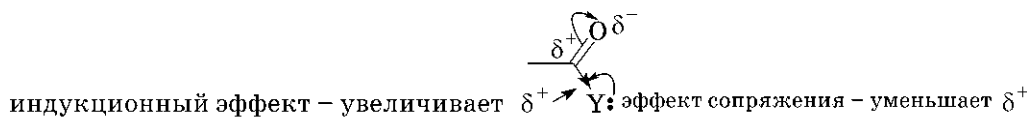


Общая схема взаимодействия нуклеофила с ацильными соединениями. Ацильные соединения (карбоновые кислоты и их производные, за исключением нитрилов)

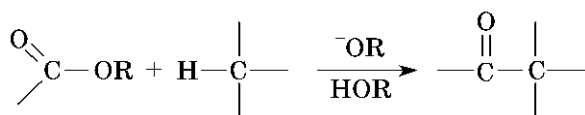
представляют собой карбонильную группу, соединенную с уходящей группой -Hlg , RCOO , OH , OR , NH_2 , NHR , NR_2 и др., поэтому первый этап взаимодействия их с нуклеофилами такой же, как с альдегидами и кетонами:



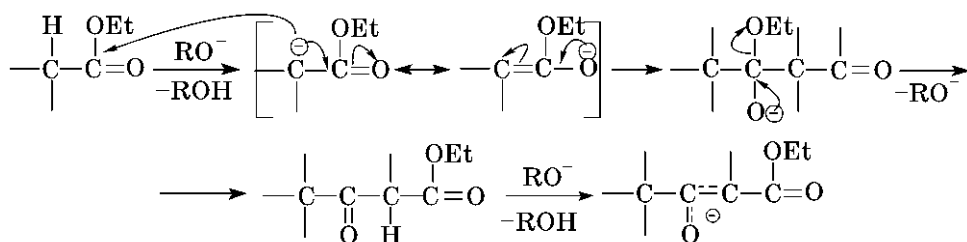
После присоединения нуклеофила по $\text{C}=\text{O}$ -группе, оказывается энергетически более выгодно отщепить уходящую группу, чем завершать присоединение по двойной связи. Реакционная способность ацильных соединений зависит от величины положительного заряда и пространственных факторов (как и у альдегидов и кетонов, так как реакция одна и та же), а также от способности уходящей группы «уходить», так как весь процесс состоит из двух стадий: присоединение и отщепление:



Конденсация Кляйзена. Конденсацией Кляйзена называются реакции сложных эфиров карбоновых кислот с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу, в присутствии основных катализаторов, идущие с образованием углерод-углеродной связи:



Сложноэфирная конденсация Кляйзена идет между эфирами карбоновых кислот, имеющими α -водородные атомы в среде спирта в присутствии алкоголятов:



Реакция идет аналогично альдольной конденсации, но после присоединения нуклеофила к атому углерода ацильной группы вместо присоединения катиона, как это происходит у карбонильных соединений, отщепляется уходящая группа.

3. СИНТЕЗЫ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

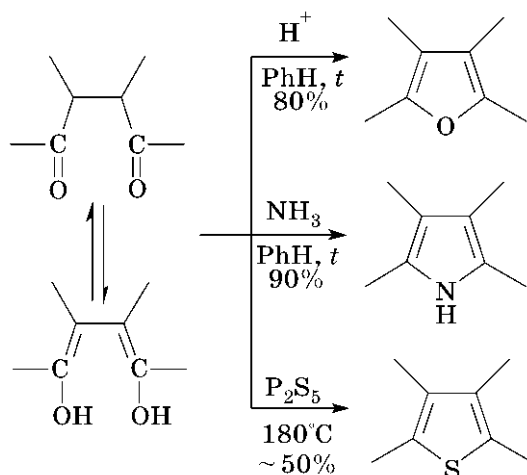
Среди пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом в лекарственных средствах наиболее широко представлены производные фурана. Они образуют целую группу противомикробных препаратов ряда нитрофурана (*фурацилин*, *фурадонин* и др.), встречаются в полусинтетических антибиотиках (*цефуроксим*), диуретических средствах (*фуросемид*), в средствах, действующих на сердечно-сосудистую и нервную системы (*амиодарон*, *ранитидин*, *фубромеган*, *дантролен*).

Индол входит в структуру молекул иммуномодулятора *тимогена*, противорвусного *арбидола*, противовоспалительного *индометацина*, а также серотонинергических и антиадренергических препаратов *серотонина*, *мексамина*, *пиндолола* и *бопиндолола*.

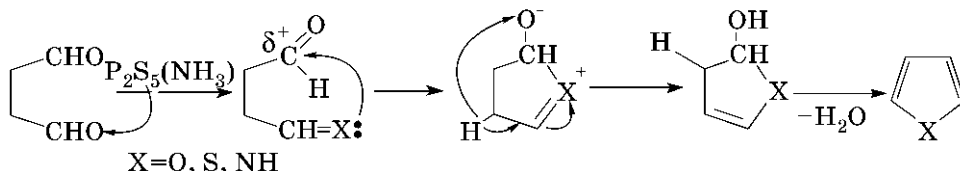
Тиофен и пиррол в синтезе лекарственных препаратов встречаются значительно реже, причем пиррол в основном используется в гидрированной форме. Примерами препаратов тиофена могут служить *битиодин*, *артикаин*, *цефалоридин* и *цефалотин*, а пиррола и пирролидина — *этосукуцимид*, *пуфемид*, *сульпирид*, *гигроний*, *диоксоний* и некоторые другие.

В синтезе пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом могут использоваться самые различные субстраты — от алканов до карбоновых кислот, но чаще всего применяют дикарбонильные соединения.

Циклизация 1,4-дикарбонильных соединений (синтезы Паала — Кнорра) является *общим методом синтеза фурана, пиррола* (в присутствии аммиака) и *тиофена* (в присутствии соединений серы) (схема А):



Механизм циклизации можно представить следующим образом:



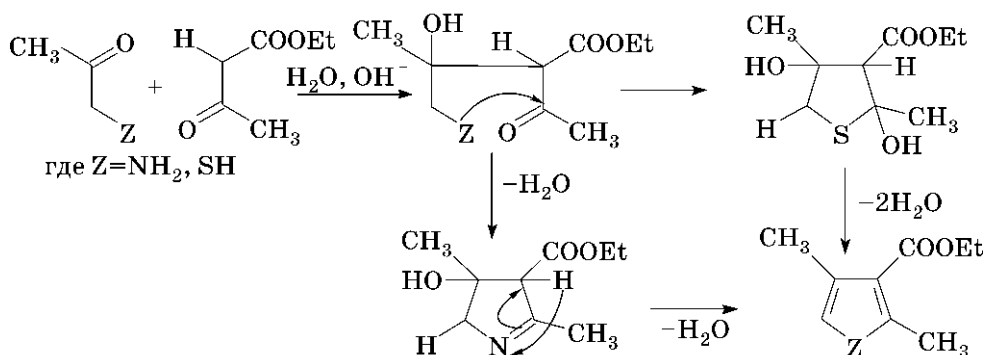
Выход целевого продукта высокий (80–90%), за исключением тиафена. Считают, что P_2S_5 и P_2S_3 восстанавливают карбонильные соединения. Это уменьшает выход продукта до 40–50%.

Если вместо 1,4-дикарбонильных соединений в качестве исходных веществ использовать янтарную кислоту и ее производные (ангидрид, эфиры, амиды, имид, нитрил), то необходимо осуществлять «ароматизацию» полученных соединений.

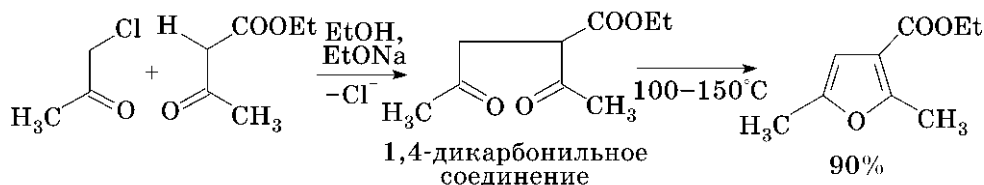
Циклизация 1,3-дикарбонильных и α -замещенных карбонильных соединений (синтезы Кнорра, Ганча, Фейста — Бенари) также позволяет получить производные фурана, пиррола и тиафена (схема В).

В качестве 1,3-дикарбонильного соединения обычно используют ацетоуксусный эфир. Вторым реагентом являются α -галоген-, amino-, меркаптоальдегиды, кетоны и производные карбоновых кислот.

В случае *амино- и меркаптокарбонильных соединений* (обычно применяют эфиры меркаптоуксусной кислоты) реакция идет через стадию альдольной конденсации с последующим образованием иминов или тиаоацеталей и ароматизацией:

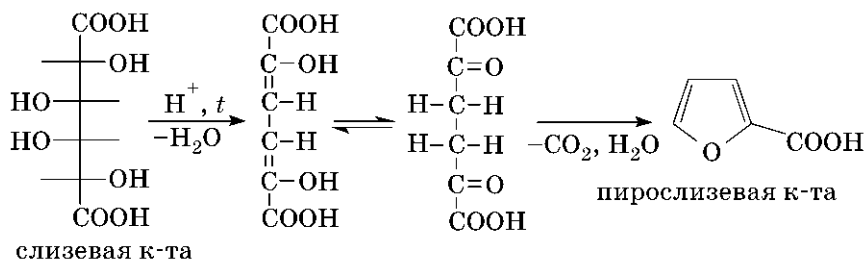


Выход целевых продуктов реакций с участием α -галогенкарбонильных соединений по этому механизму небольшой (тиафена около 50%, фурана — 10%). В этом случае конденсацию проводят в таких условиях, чтобы она начиналась не с альдольной конденсации, а с *C-алкилирования* 1,3-дикарбонильного соединения:



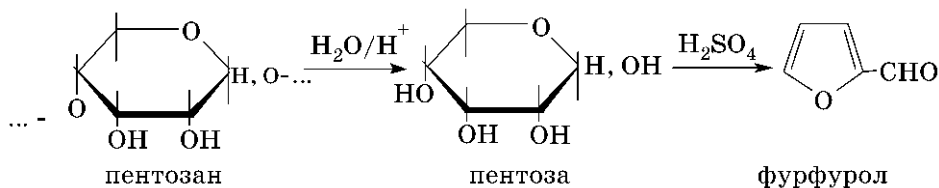
В результате образуется 1,4-дикарбонильное соединение, которое, как показано ранее, циклизуется с образованием фурана, пиррола (в присутствии аммиака) или тиафена (в присутствии сульфидов фосфора). Таким образом, например, получают этиловый эфир 2,5-диметил-3-фуранкарбоновой кислоты, который является субстратом в синтезе ряда лекарственных субстанций, в том числе, холиномиметика *мускарин*.

Синтезы производных фурана из слизиной кислоты, пентоз и пентозанов являются разновидностью циклизации 1,4-дикарбонильных соединений, которые образуются по ходу реакции:

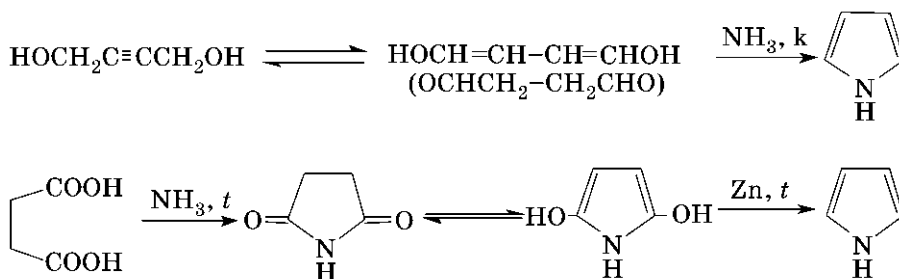


Пирослизевая кислота является основой антихолинергического средства *фубро-меган*.

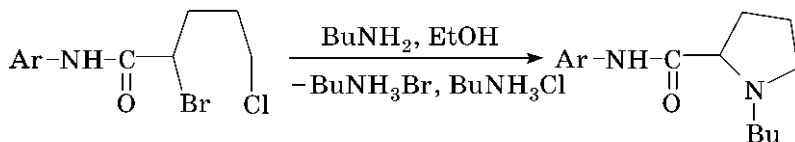
Пентозаны (полисахариды, состоящие из пентоз) составляют существенную часть отходов сельского хозяйства (например, солома). При их гидролизе в присутствии минеральных кислот образуется фурфурол. *Фурфурол* используется в промышленности как растворитель и как сырье для синтеза различных веществ, в том числе и лекарственных, например, группы бактерицидных препаратов, производных α -нитрофурана (*фурацилин* и др.):



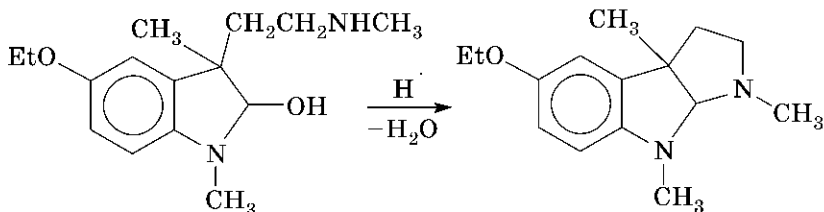
Синтезы производных пиррола из 1,4-бутиндиола и бутандиовых кислот являются разновидностью циклизации 1,4-дикарбонильных соединений, которые образуются по ходу реакции:



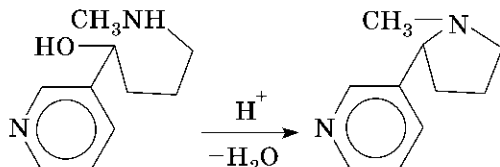
Пирролидиновый цикл, который нередко встречается в молекулах лекарственных субстанций (например, *пиромекаина*, *гигрония* и др.), можно получить *алкилированием первичного амина* соответствующим диалогенидом:



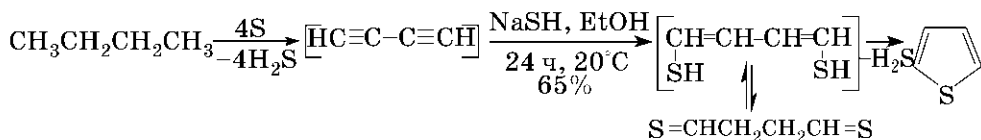
В синтезе холиномиметика *физостигмина* пирролидиновый цикл замыкают, используя внутримолекулярную реакцию N-алкилирования:



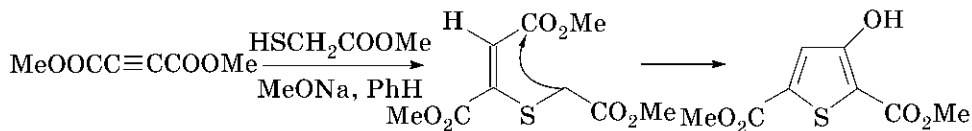
Аналогичную циклизацию осуществляют при получении алкалоида *никотина*:



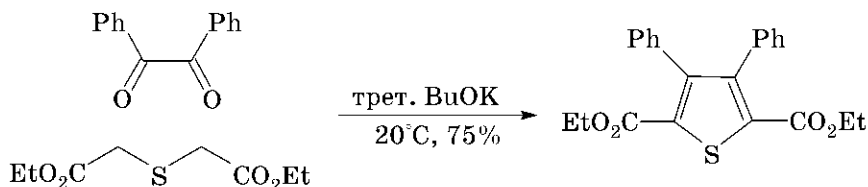
В синтезах производных тиафена вместо 1,4-дикарбонильных соединений, которые восстанавливаются сульфидами, лучше использовать производные *1,3-бутадиина*. Нуклеофильное присоединение по активированным π -связям приводит к образованию 1,4-дитиокарбонильного соединения:



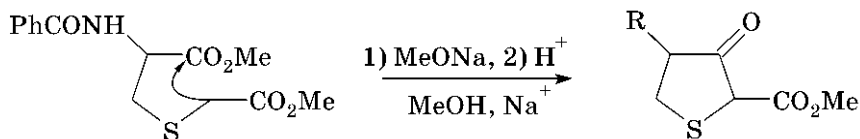
Вместо 1,3-бутадиина в синтезе производных тиафена можно использовать эфир ацетилендикарбоновой кислоты. Нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по тройной связи с последующей *сложноэфирной конденсацией Кляйзена* (циклизация по схеме В) позволяет получать целевой продукт с выходом до 94%:



В некоторых случаях производные тиафена получают *конденсацией Кляйзена* из 1,2-дикарбонильных соединений и тиодиацетатов:

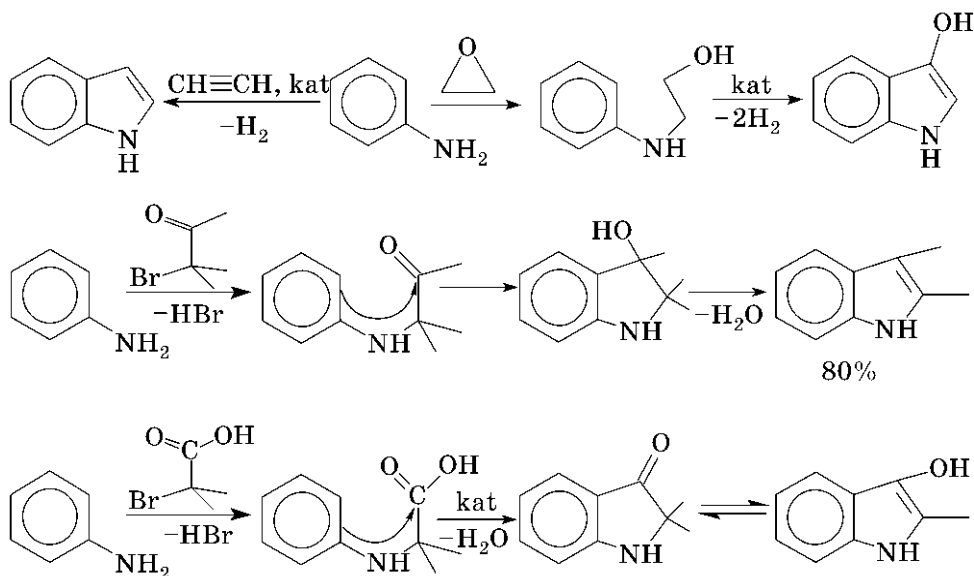


В производстве биотина (витамина H) тетрагидротиофеновый цикл замыкают с помощью внутримолекулярной конденсации Кляйзена:



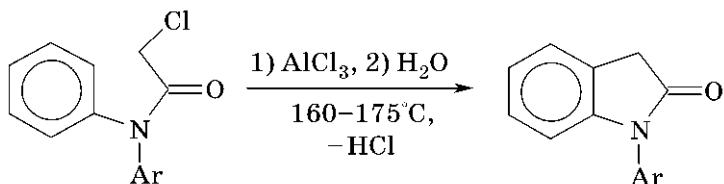
Синтез производных индола (бензо[*b*]пиррола). Многие синтезы производных индола включают реакции N- и C-алкилирования и/или ацилирования ароматических аминов. Реагентами могут быть ацетилен, окись этилена, α-галогенкарбонильные соединения и др.

Синтезы индола из ариламинов и ацетилена (метод Чичибабина), окиси этилена, α-галогенкарбонильных соединений (альдегидов, кетонов, кислот, хлорангидридов кислот и др.) могут быть представлены следующими схемами:

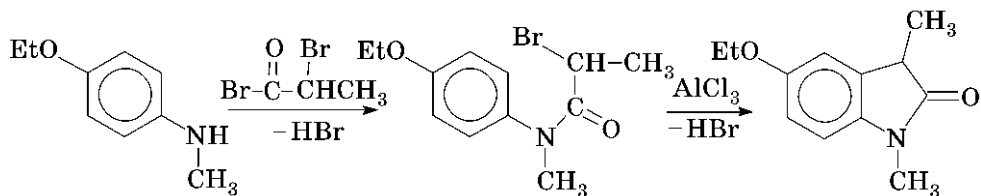


Все приведенные выше реакции начинаются с N-алкилирования, затем идет C-алкилирование, гидроксиалкилирование или ацилирование ядра и ароматизация пятичленного цикла.

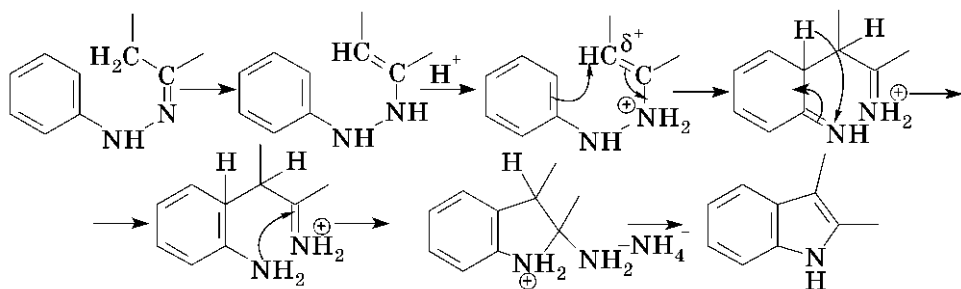
Если взять хлорацетилхлорид (синтез α-индоксила в производстве ортофена), то сначала идет ацилирование амина, а затем алкилирование бензольного кольца:



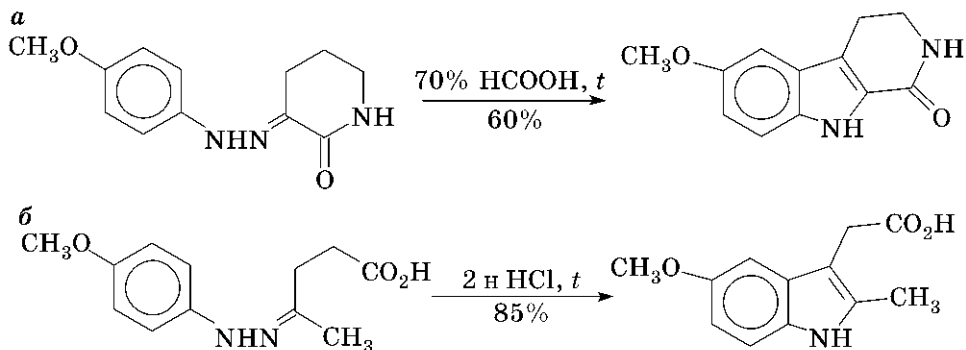
Аналогичным образом поступают при получении холиномиметика *физостигмина*:



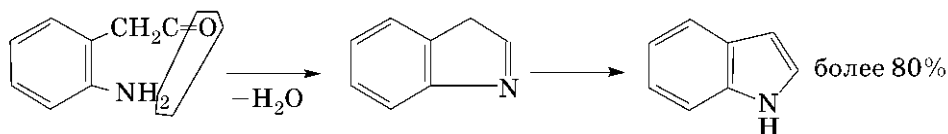
В синтезах производных индола по *методу Э. Фишера* субстратом являются арилгидразоны карбонильных соединений. В присутствии катализатора (кислота протонная или Льюиса) идет изомеризация субстрата, внутримолекулярное алкилирование арена, расщепление N–N-связи с образованием азометинов, циклизация и ароматизация. Циклизация идет с высоким выходом, но образуется смесь изомеров:



Этот метод применяют в синтезе серотонина (*а*) и индометацина (*б*):



Существуют и другие методы получения индола, например *внутримолекулярной конденсацией о-аминофенилуксусного альдегида* (образование C–X-связи), однако малодоступное сырье ограничивает его использование:



4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

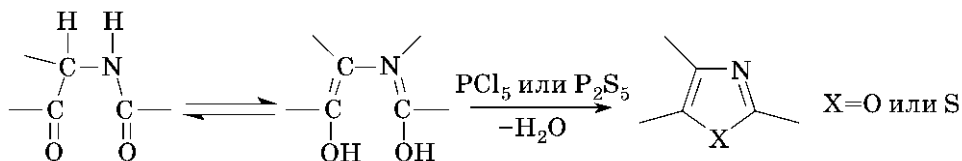
Пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами используются для синтеза лекарственных средств самых различных фармакологических групп.

Среди средств, действующих на центральную нервную систему, чаще встречаются производные имидазола (*этомидат*, *дифенин*, *тизанидин*, *этимизол*) и бензимидазола (*беметил*, *дроперидол*, *бенперидол*, *пимозид*), значительно реже тиазола (*геминеверин*) и оксазолидина (*триметин*).

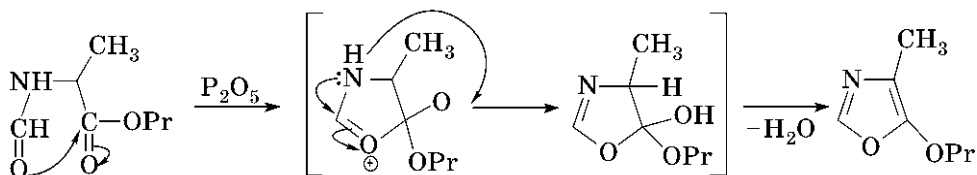
Анальгетики и противовоспалительные препараты в основном представлены производными пиразола (*антипирин*, *амидопирин*, *анальгин*, *бутадион*) и тиазола (*хлотазол*).

Имидазольный и имидазолиновый циклы чаще, чем другие гетероциклы этой группы, являются основой молекул лекарственных средств, действующих на периферические нейромедиаторные процессы, сердечно-сосудистых и средств, регулирующих метаболические процессы, например *пилокарпин*, *нафтизин*, *ксилометазолин*, *фентоламин*, *гистидин*, *циметидин*, *клофелин*, *дибазол*, *мерказолил*, *тиамин* и др. *Фамотидин* и *низатидин* относятся к производным тиазола. Наоборот, при синтезе противомикробных и противопаразитарных средств чаще замыкают тиазольный цикл: *цефотаксим*, *азтреонам*, *цефтазидим*, *цефпиром*, *норсульфазол*, *фталазол*, *метроцидазол* и др. Среди производных других гетероциклов к этой группе лекарств относятся производные изооксазола — *сульфаметоксазол* и нитротиазола — *нитазол*.

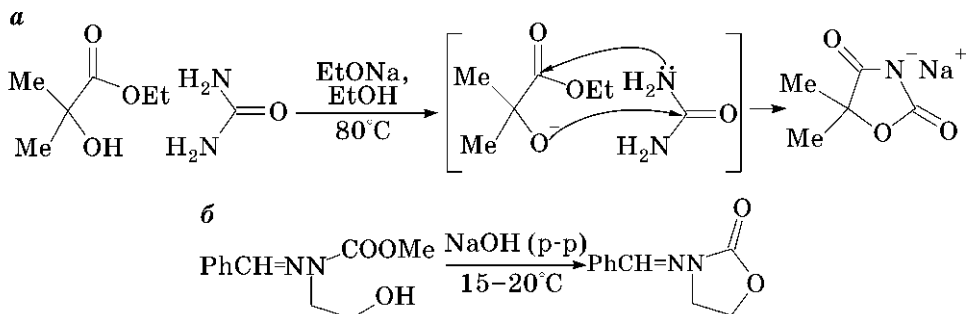
Пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами образуются при **циклизации α -ациламинокарбонильных соединений**. Это разновидность общего способа получения пятичленных циклов из 1,4-дикарбонильных соединений. Метод может быть использован для синтеза производных *оксазола*, *имидазола* и *тиазола*:



Наибольшее значение он имеет для промышленного производства **оксазола и его производных**. Таким образом синтезируют 4-метил-5-пропоксиоксазол в производстве **витамина В₆**:

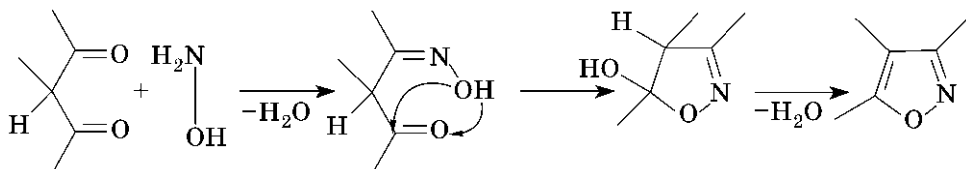


В производстве *триметина* оксазолидиновый цикл получают из эфиров α -гидроксикислот и мочевины, используя реакции *O*- и *N*-**ацилирования (а)**, а в синтезе *фуразолидона* замыкание цикла идет за счет реакции *перэтерификации (б)*:

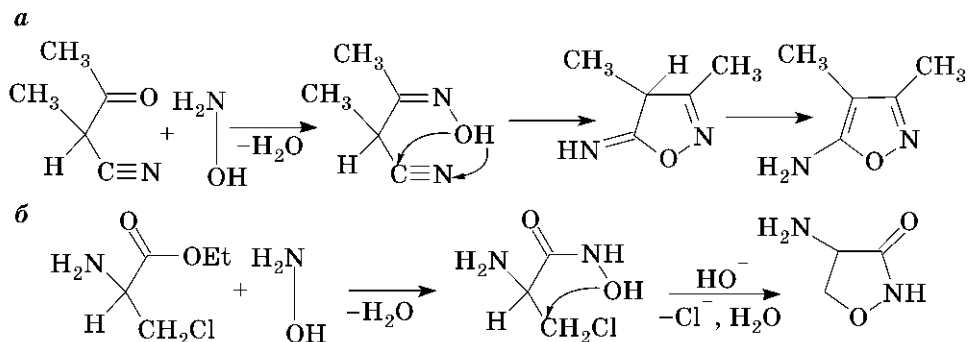


Однако в основном пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами получают по «схеме Б». Исходными реагентами чаще всего являются 1,2- и 1,3-дикарбонильные соединения.

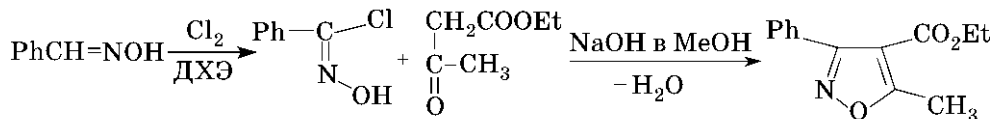
Производные изоксазола могут быть получены из 1,3-дикарбонильных соединений с использованием гидросиламина:



В синтезе *сульфизоксазола* вместо 1,3-дикарбонильного соединения используют 2-метил-3-оксобутаннитрил (**а**), а *циклосерина* — этиловый эфир 2-амино-3-хлорпропановой кислоты (**б**):

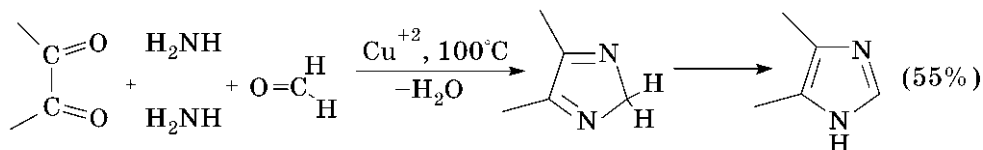


В производстве *оксациллина* натриевой соли изоксазол получают из оксима бенальдегида и ацетоуксусного эфира (АУЭ) по схеме



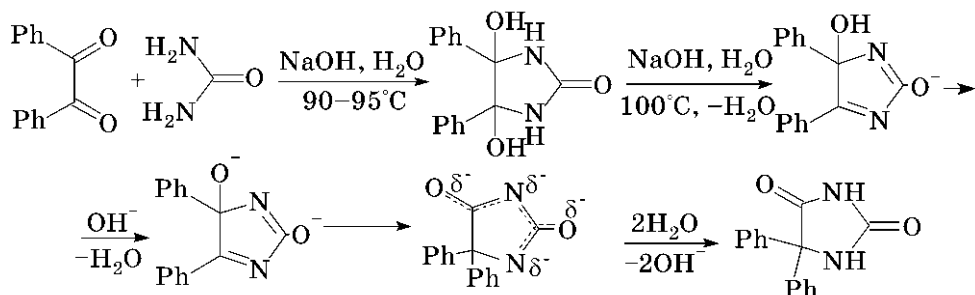
Оксим бенальдегида хлорируют, полученным галогенидом алкилируют АУЭ, при этом образуется монооксим 1,3-дикетона, который, как и в вышеприведенном примере, циклизуется с отщеплением воды.

Имидазол и его производные могут быть получены из *1,2-дикарбонильных соединений, формальдегида и аммиака*. Вместо формальдегида и аммиака иногда используют *мочевину*:

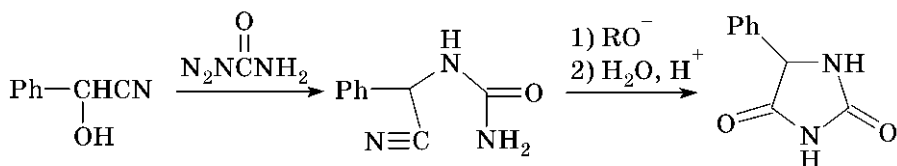


Карбонильные соединения часто получаются в процессе синтеза. Например, в производстве *гистидина* 3-гидрокси-2-оксoproпаналь образуется в результате ретроальдольного распада фруктозы в щелочной среде.

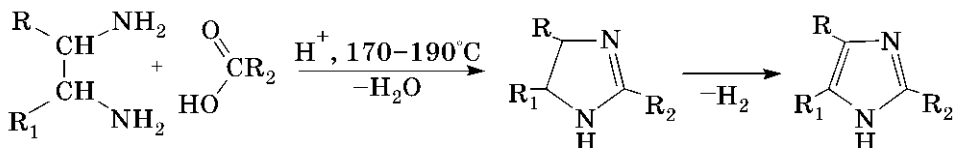
Конденсацию *5,5-дифенилгидантоина* ведут в присутствии мочевины при 103–105°C. Выход продукта до 82% от теории. Причиной «пинаколиновой» перегруппировки является возможность образования более устойчивой структуры, с распределением отрицательного заряда на все атомы азота и кислорода:



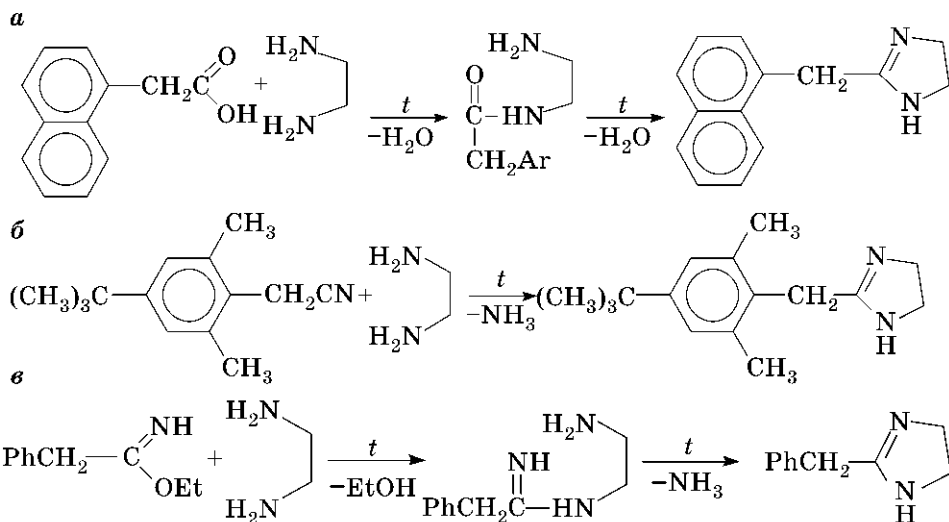
В производстве противоэпилептического средства *этоптоина* 1,2-дикарбонильное соединение заменяют *циангидрином*:



В синтезе соединений с имидазольным циклом нередко используют *1,2-диамины* и *карбоновые кислоты*, их *нитрилы* и другие производные:

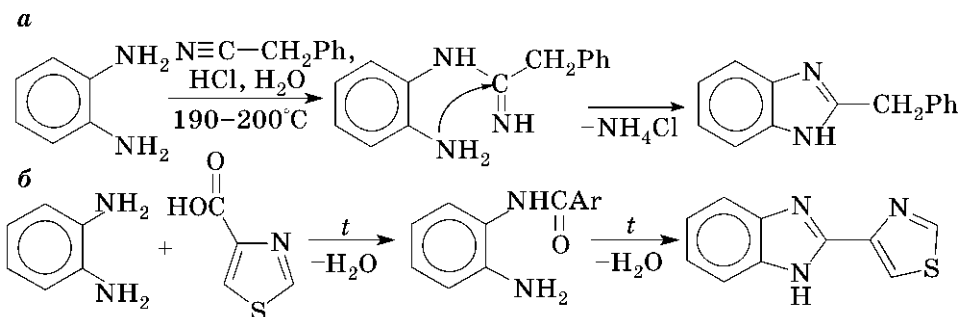


Этот метод без ароматизации имидазолинового цикла реализован в производстве *нафтизина* (а), *ксилометазолина* (б), *толазолина* (в) и других препаратов:

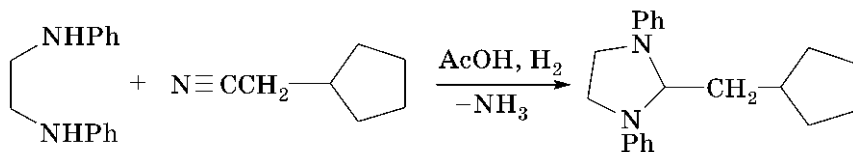


При этом в реакциях конденсации с этилендиамином участвуют кислоты, нитрилы и иминоэфир.

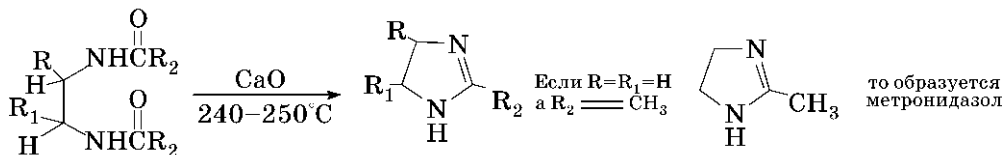
В синтезах бензимидазола, а также *дибазола (а), тиабендазола (б)* и других лекарств используются *ароматические 1,2-диамины*:



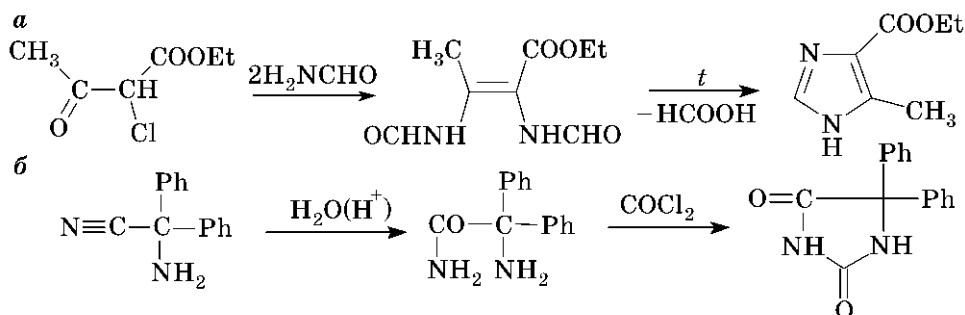
В производстве *циклометиазида* сырьем для получения имидазолидинового цикла является *N,N'-дифенил-1,2-этандин*:



В ряде случаев для циклизации применяют *ацилированные 1,2-диамины* (например, в производстве *метронидазола*):

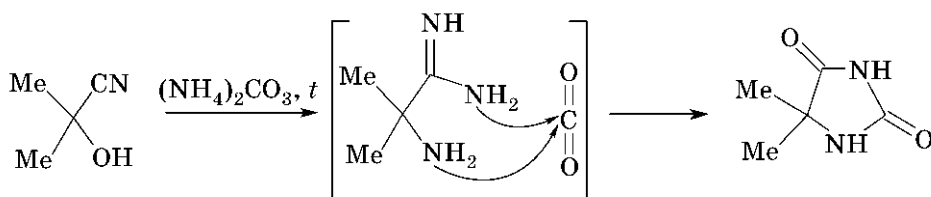


Иногда соответствующие *диамины образуются в ходе реакции*, например, при получении антигистаминного препарата *циметидина* (а) и *5,5-дифенилгидантоина* (*дифенина*) (б). В первом случае формилированный амин образуется из хлорацетоксусного эфира и формамида, а во втором — частичным гидролизом нитрила. Вместо кислот в этих синтезах используют их хлорангидриды и ангидриды:

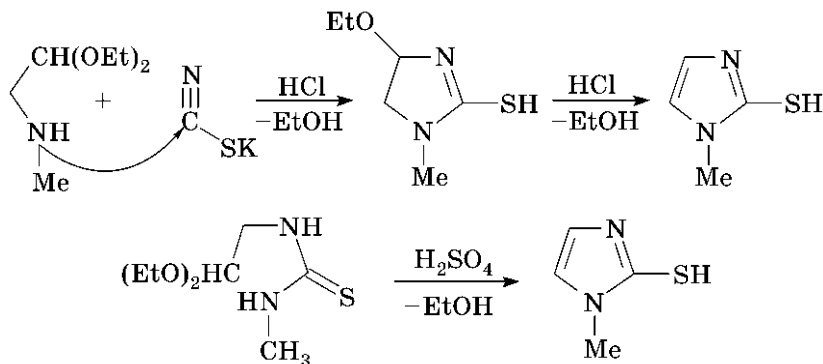


Подобные схемы использовались в синтезе *5-фенил-5-этилгидантоина* (*нирванол*, одного из старых противосудорожных средств).

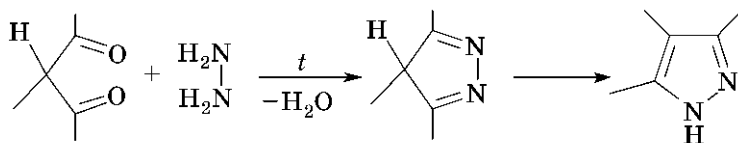
В производстве *гидантоина* необходимое для циклизации соединение образуется при нагревании нитрила α -гидроксикислоты с карбонатом аммония:



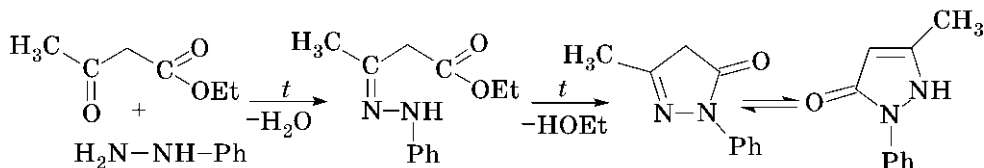
Примерами других методов получения имидазола могут служить синтезы *метилмазола* из тиоцианата с использованием реакции *присоединения* и из замещенной тиомочевины за счет внутримолекулярной реакции этилацетата с аминогруппой:



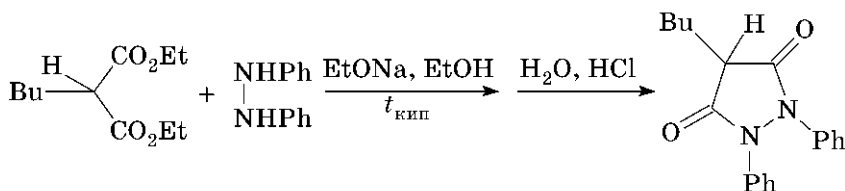
Пиразол и его производные получают из *1,3-дикарбонильных соединений* (альдегидов, кетонов, кислот и их производных) так же, как изоксазол, используя вместо гидросиламина *гидразин* по схеме



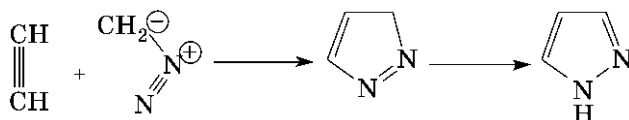
Так, синтез *антипирина* по Кнорру (исходного полупродукта в производстве анальгетиков ряда пиразолона — *амидопирин*, *анальгина*) из *ацетоуксусного эфира* и *фенилгидразина* можно вести в воде, сначала при 60°C и pH ~ 7 (образование фенилгидразона), затем увеличивают кислотность среды до 5,5–5,8 и температуру до 80–100°C. Выход продукта более 90%:



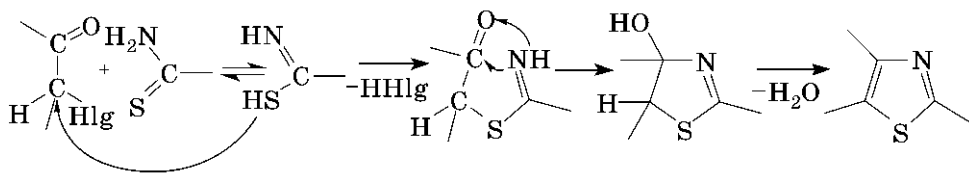
В производстве анальгетика *бутадиона* пиразолоновый цикл получают из *бутилмалонового эфира* и *1,2-дифенилгидразина* (гидразобензола) по схеме:



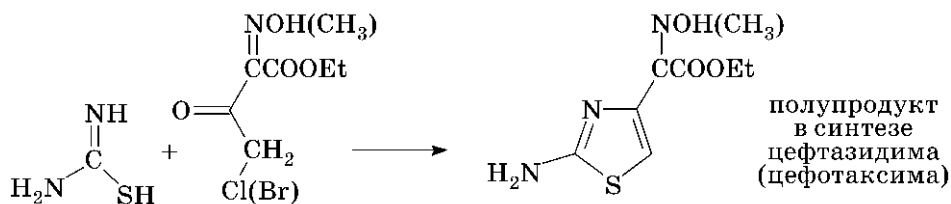
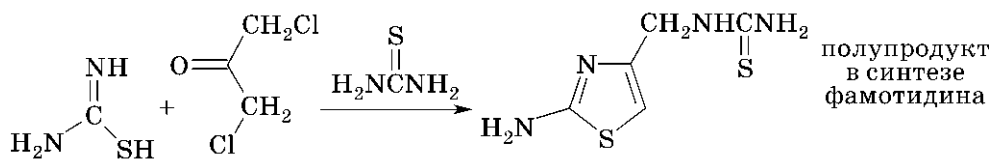
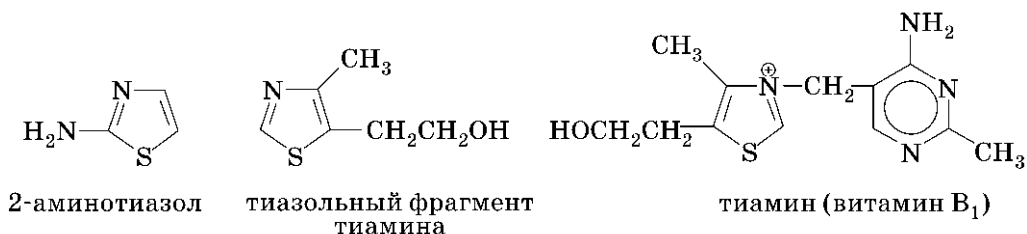
Среди других методов можно отметить синтез пиразола из *ацетилена* и *диазометана*:



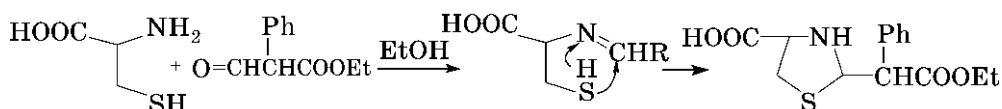
Тиазол и его производные чаще всего получают по методу Ганча из *тиоамидов* и α -галогенкарбонильных соединений. Реакцию ведут в органическом растворителе в присутствии основания при нагревании. Считается, что в первую очередь алкилируется тиольная группа, что приводит к образованию моноимина вещества, напоминающего 1,4-дикарбонильное соединение. Далее классическая схема замыкания пятичленного цикла:



При соответствующих заместителях в исходных соединениях этим методом получают 2-аминотиазол (полупродукт в производстве *норсульфазола*, *нитазола*), *тиамин* (витамин В₁) или его тиазольный фрагмент, тиазольные фрагменты антигистаминного препарата *фамотидина*, а также антибиотиков *цефтазидима* и *цефотаксима*:

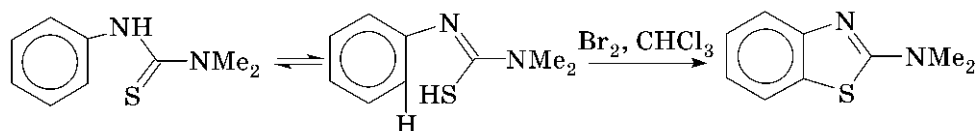


В производстве *лейкогена* **тиоколидиновый** цикл получают *конденсацией цистеина с альдегидом*:



Вероятно, сначала образуется азометин, а затем тиоспирт присоединяется по двойной связи. Таким образом из α -аминотиоспиртов могут быть получены и другие соединения.

В синтезе бензтиазола в производстве *амиказола* циклизация осуществляется за счет *реакции окисления* арилтиомочевины бромом:



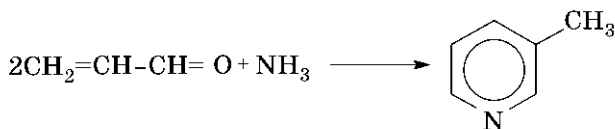
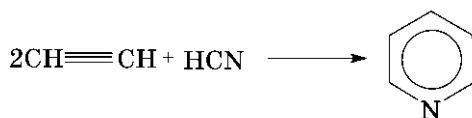
5. СИНТЕЗЫ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Наиболее часто из этой группы гетероциклических соединений (пиридин, хинолин, изохинолин, акридин и их гидрированные производные) в лекарственных субстанциях встречается пиридин. Пиридиновый и пиперидиновый циклы имеются в препаратах, действующих на центральную нервную систему (*ниаламид, пикамилон, кордиамин, циклодол, просидол, нифлумовая кислота* и др.), на периферические нейромедиаторные процессы (*аминопиридин, цисаприд, дис-тигмина бромид, дипироксим, тропикамид, димеколин, супрастин, омепразол*), на сердечно-сосудистую систему (*амринон, никорандил, нимодипин, нифедипин* и др.), в средствах, регулирующих метаболические процессы (*пиридоксин, витамин РР, эмоксипин*) и противомикробных (*цефалоридин, цефтазидим, салазо-сульфопиридин, изониазид* и др.).

Производные хинолина, в основном, применяются как противомикробные и противопаразитарные средства (*нитроксалин, хиниофон, кислоты налидиксовая, оксолиниевая, хлорохин, хиноцид, трихомоноцид* и др.), а изохинолина — как спазмолитические средства (*папаверин, Но-шпа*).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

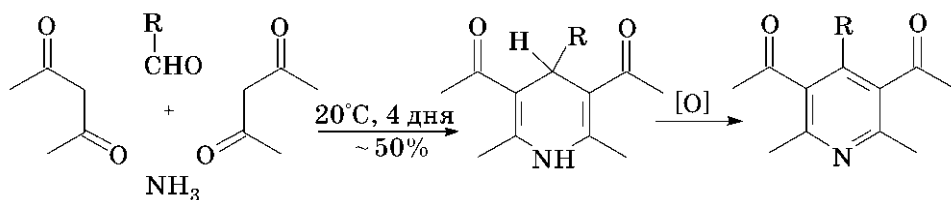
Крупнотоннажное производство пиридина и его гомологов основано на базе *каменноугольной смолы*, а также на синтетических методах из такого дешевого сырья, как *ацетилен, цианистый водород, акролеин, аммиак* и др.:



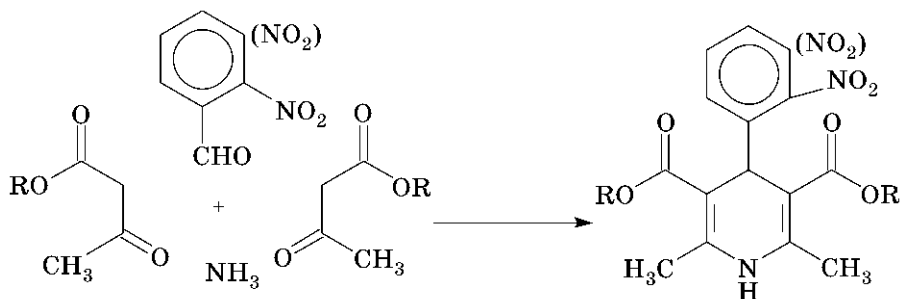
Из пиридина и его гомологов затем получают лекарственные вещества, например, *изониазид, витамин РР, кордиамин* и др., аналогично синтезам в ряду бензола.

Производные пиридина с многочисленными заместителями выгоднее получать из соответствующих ациклических соединений. В этих случаях используют **1,3-, 1,5-дикарбонильные и другие соединения**.

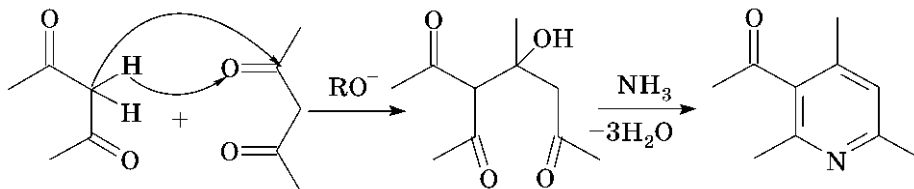
При получении пиридина из *1,3-дикарбонильного соединения, альдегида* и *аммиака* предполагают, что в первую очередь идет конденсация альдегида с 2 молями дикарбонильного соединения (образование 1,5-дикарбонильного соединения), а затем с карбонильными группами реагирует аммиак. Выход до 70%:



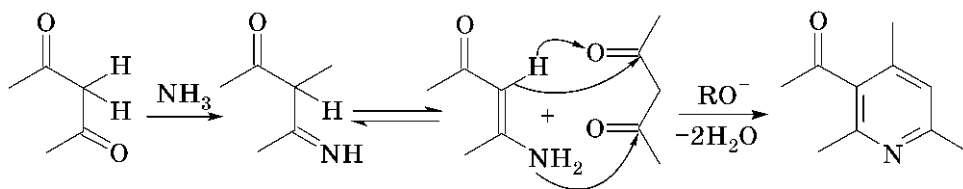
Эта схема без «ароматизации» продукта применяется для получения антиангинальных препаратов *нифедипина* и *никардипина*:



Можно предположить, что и при использовании только 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака также идет образование 1,5-дикарбонильного соединения:



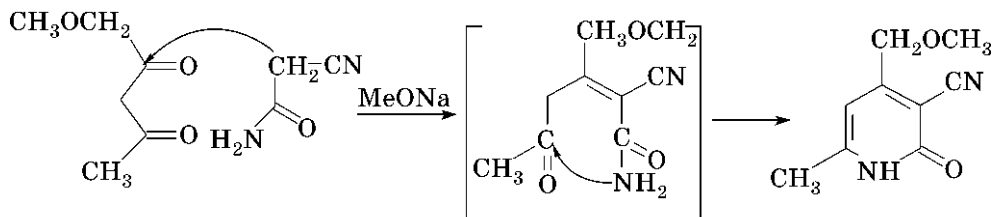
Однако считают, что аммиак с 1,3-дикарбонильным соединением образует *енамин*, который реагирует со второй молекулой дикарбонильного соединения.



Циклизация начинается с *альдольной конденсации* с последующим отщеплением воды. Одновременно идет образование азометина или амида. Если 1,3-дикарбонильное соединение несимметричное, то образуются два продукта. *Выход* зависит от исходных соединений и колеблется от 40 до 90%.

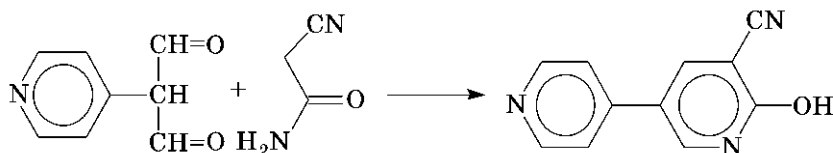
Синтез можно вести *раздельно*: получить и выделить енамин необходимого строения, или провести конденсацию и выделить 1,5-дикарбонильное соединение, а затем провести циклизацию.

В производстве *витамина В₆* полупродукт «пиридон» получают из 1,3-дикарбонильного соединения и цианацетамида:

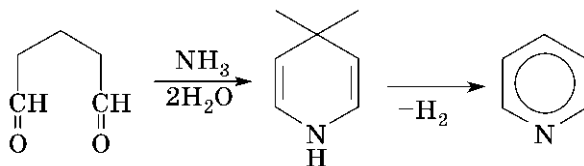


И этот метод можно рассматривать как разновидность циклизации 1,5-дикарбонильного соединения, которое образуется по ходу реакции за счет кротоновой конденсации.

В одном из методов получения кардиотонического препарата *амринон* осуществляют циклизацию цианацетамида и γ -пиридилмалонового альдегида:

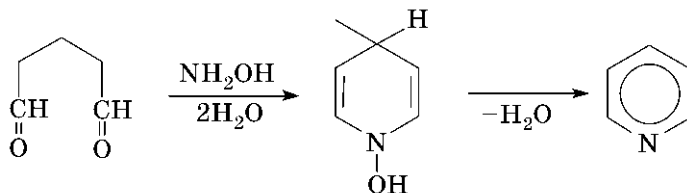


Синтез производных пиридина из 1,5-дикарбонильных соединений идет по следующей схеме:



Образующийся дигидропиридин легко дегидрируется (окисляется) до пиридина. Если взять непредельное 1,5-дикарбонильное соединение, то сразу образуется пиридин.

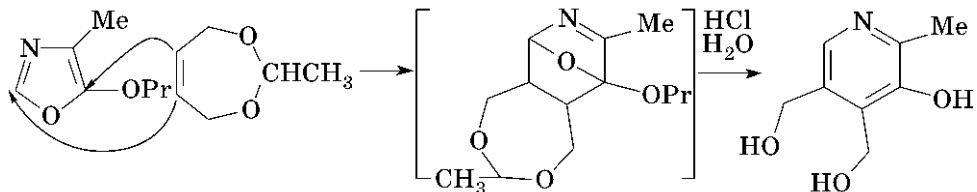
1,5-дикарбонильные соединения *доступны* (легко синтезируются), поэтому данный метод получения производных пиридина *широко используется*. Чтобы аммиак не инициировал альдольную конденсацию, его лучше заменить *гидроксиламином*. При этом отпадает необходимость в окислении продуктов реакции:



Очень интересным и перспективным методом получения производных пиридина является *реакция оксазолов с диенофилами* (1,4-присоединение диенофила по сопряженной системе двойных связей оксазола).

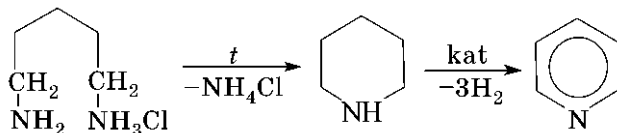
Этот метод применяется в производстве *витамина В₆*. Исходное соединение, которое получается циклизацией пропилового эфира α -формиламинопропионовой

кислоты, имеет низкую aromaticность и проявляет свойства сопряженного диена, поэтому к нему присоединяется алкен по 1,4-механизму:



После отщепления воды и пропилового спирта, гидролиза циклического ацетала образуется витамин В₆.

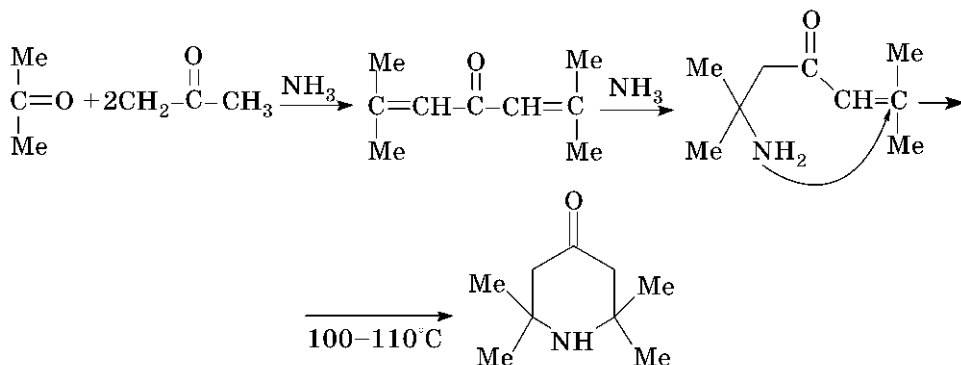
Пиридин можно получить из *пентаметиленамина* (кадаверина):



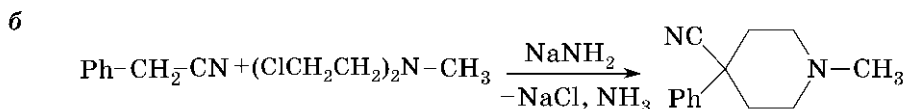
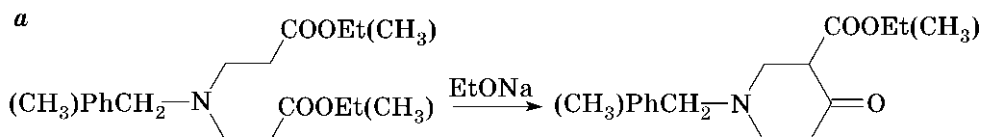
Реакция была использована для доказательства структуры пиридина.

В синтезах лекарственных веществ часто встречаются **гидрированные производные пиридина** (пиперидина), которые помимо гидрирования пиридина получают самыми разными способами.

В производстве *пирилена* циклизацию пиперидона осуществляют за счет внутримолекулярного *присоединения амина* по активированной двойной связи:

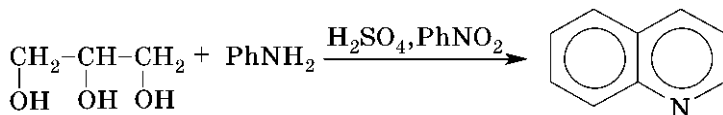


В производстве *диазолина*, *лоперамида* и других препаратов (*а*) производные пиперидина образуются за счет *конденсации Кляйзена*, а *меперидина* (*б*) — *С-алкилирования*:

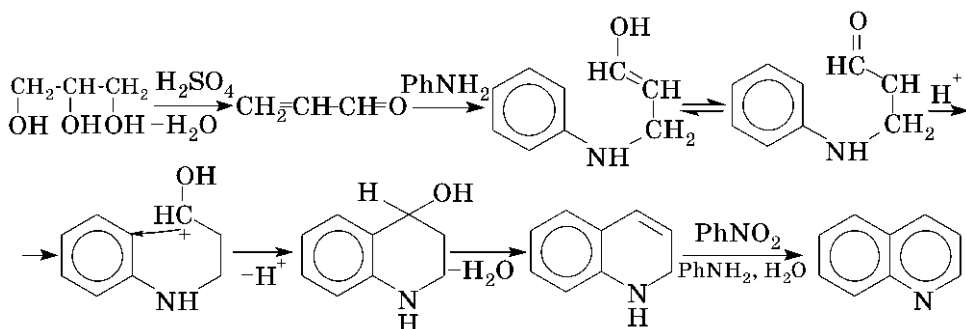


СИНТЕЗ ХИНОЛИНА, ИЗОХИНОЛИНА И АКРИДИНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Чаще всего синтез производных хинолина осуществляют по методу Скраупа:



Химическая схема этого метода довольно простая. Однако процесс очень сложный и включает дегидратацию глицерина до акролеина (60–70% H_2SO_4), нуклеофильное присоединение амина к акролеину, внутримолекулярное гидроксиалкилирование арена (кислотный катализ), дегидратацию образовавшегося спирта и дегидрирование (ароматизацию пиридинового кольца):



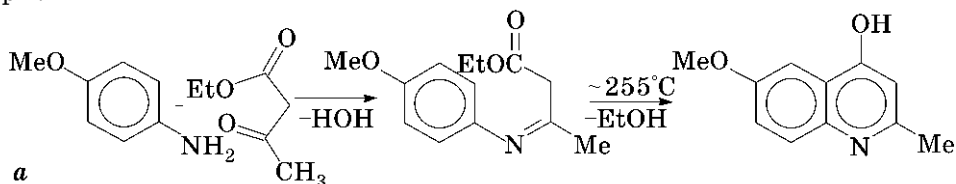
В качестве окислителя обычно используют ArNO_2 с радикалом, как у исходного амина. Иногда применяют также I_2 , FeCl_3 , SnCl_4 и другие вещества. Используя монозамещенные анилины, можно синтезировать производные хинолина с заместителем в положении 8 (*o*-замещенные анилины), 6 (*n*-замещенные), 5 и/или 7 (*m*-замещенные). Нередко образуются смеси изомеров, соотношение которых может зависеть от концентрации кислоты.

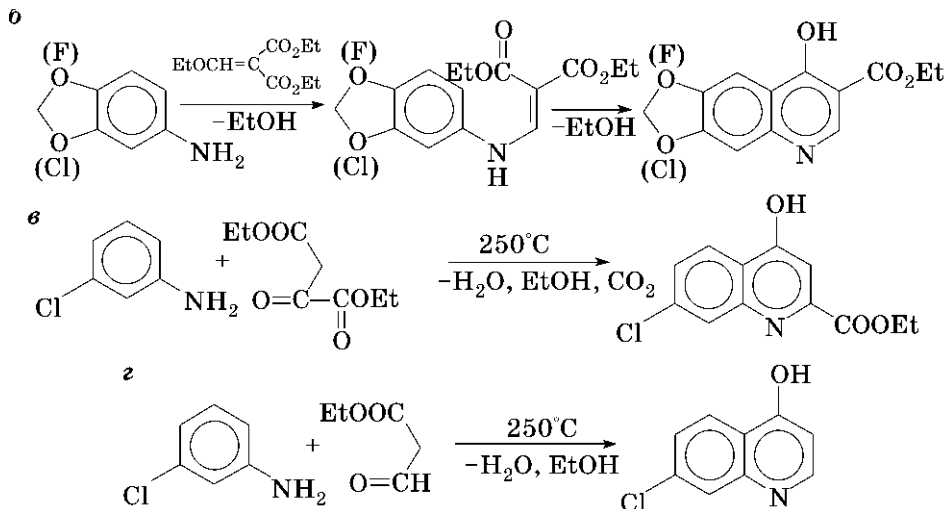
В синтезе лекарственных веществ применяются самые различные модификации метода Скраупа, позволяющие синтезировать разнообразные производные хинолина.

В производстве *хинозола* исходными веществами являются *o*-аминофенол, *o*-нитрофенол и *акролеин*, при этом образуется 8-гидроксихинолин.

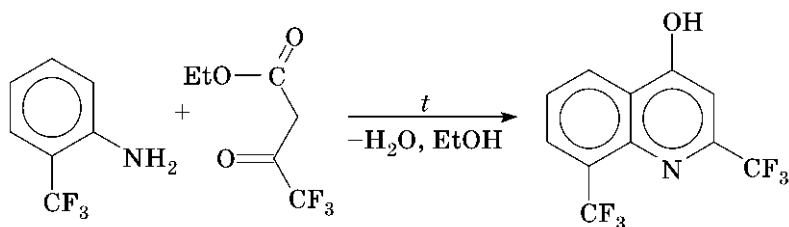
В случае *аминохинола* сырьем является *m*-хлоранилин, поэтому температура циклизации выше — 265–270°C.

В производствах *трихомоноцида* и *аминохинола* вместо непредельных карбоновых соединений используют *ацетоуксусный эфир* (а), в синтезе *оксолиновой кислоты* и *норфлоксацина* — *этоксиметиленмалоновый эфир* (б), а при получении 4-аминохинолинов (*хлорохин* и др.) — *щавелевоуксусный* (в) и *формилуксусный* (г) эфиры:

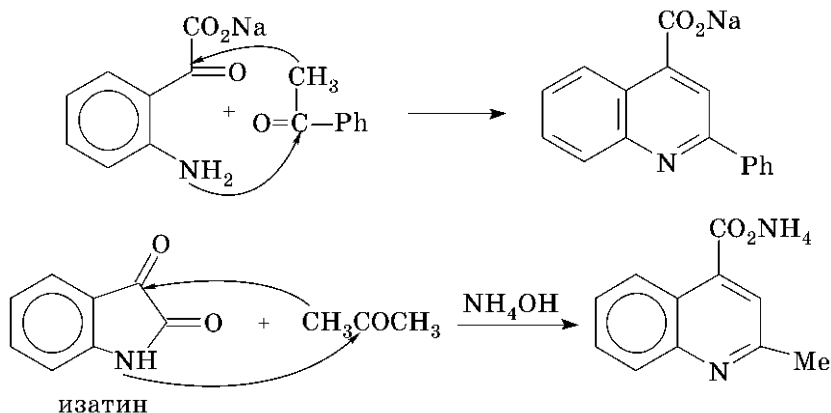




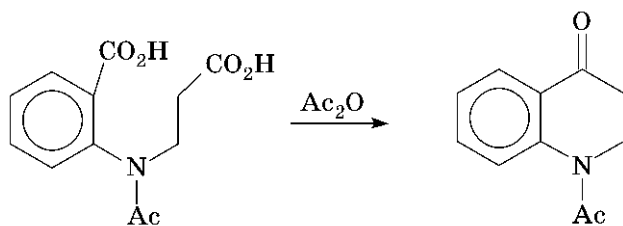
Использование перечисленных выше реагентов позволяет конструировать хинолиновый цикл с необходимыми заместителями в положениях 2, 3, 4. Так, в синтезе *мефлохина* использование трифторацетоуксусного эфира позволило ввести в положение 2 трифторметильную группу:



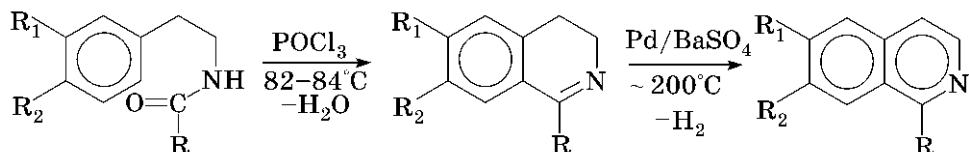
В производствах *цинхофена* и *декамина* циклизацию хинолинового цикла осуществляют с использованием конденсации Кляйзена:



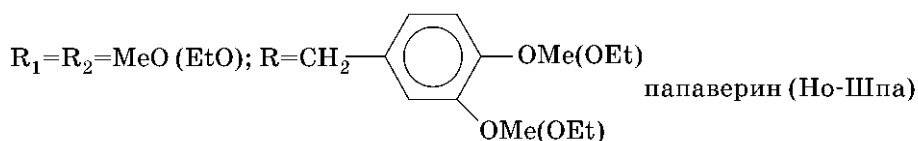
Частично гидрированный хинолин может быть получен *декарбоксилированием* соответствующей двухосновной кислоты, например в производстве *хингамина*:



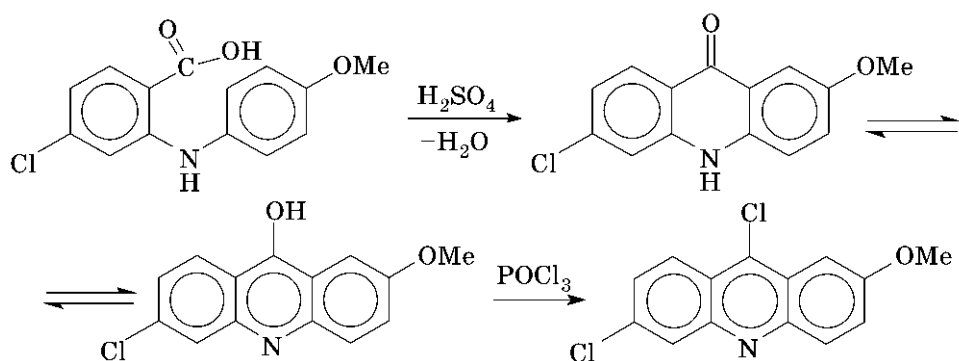
Изохинолин в синтезе лекарственных веществ обычно получают *по Бишлеру — Напиральскому*:



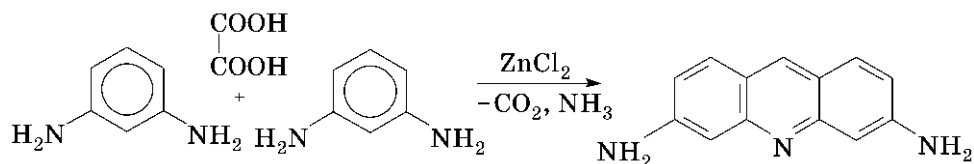
Субстратом является β -ациламиноэтиларен. Циклизация идет в довольно мягких условиях. Метод используется в синтезе препаратов *папаверин* и *Но-шпа* (без стадии дегидрирования):



Акридин получают циклизацией *о-анилинобензойной кислоты*, например в синтезе хинакрина используется 2-(*п*-метоксифениламино)-4-хлорбензойная кислота:



Часто исходные вещества получают в ходе синтеза акридина. Так, в производстве *трипфлавина* субстратом являются *м*-фенилендиамин и щавелевая кислота. Одновременно идет образование соответствующего дифениламина, ацилирование его щавелевой кислотой, циклизация и декарбоксилирование:



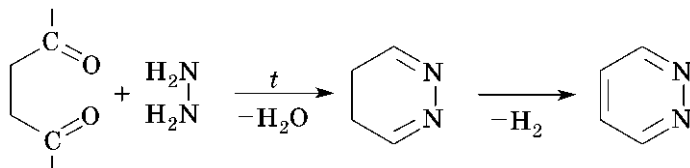
6. СИНТЕЗ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Пиримидин и фенотиазин являются основой лекарственных средств, действующих на центральную и периферическую нервную и сердечно-сосудистую системы, например, барбитураты (*гексенал*, *барбитал*, *фенобарбитал* и др.), производные фенотиазина (*пропазин*, *левопромазин*, *метеразин*, *этаперазин*, *пипотиазин*, *динезин*, *тиэтилперазин*, *дипразин*, *этмозин* и др.), урацила (*урапидил*).

Производные пиридазина, пиримидина и пиазина используются в синтезе диуретических средств (*амилопид*), средств, регулирующих метаболические процессы (*тиамин*, *метилурацил*, *пентоксил*, *оротат калия*), противомикробных и противовирусных препаратов (*сульфапиридазин*, *сульфодиметоксин*, *диуцифон*, *иодоксуридин*, *хлоридин*, *сульфален*, *пиразинамид* и др.).

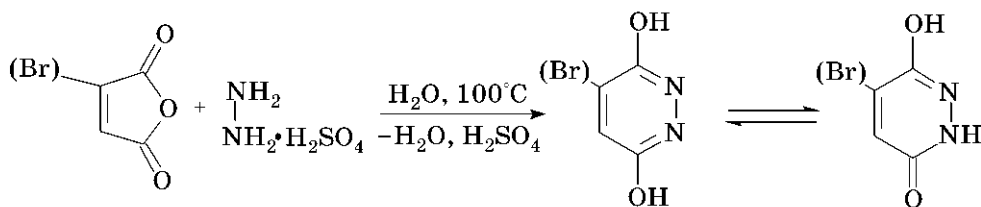
ПИРИДАЗИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

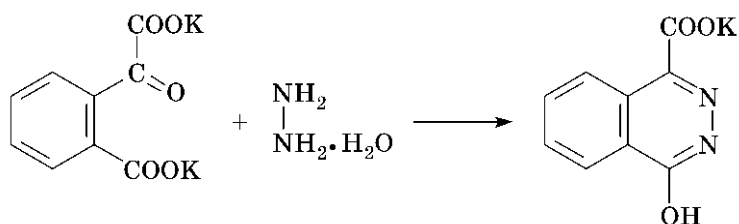
Пиридазин (1,2-дiazин) и его производные обычно получают из 1,4-дикарбонильных соединений и гидразина:



Наиболее часто используют 4-кетозфиры. Продукты циклизации легко окисляются в соответствующие ароматические соединения (можно использовать метод бромирования-дегидробромирования).

В производствах *азафена*, *сульфапиридазина* и *апрессина* пиридазин получают из *непредельных* и *ароматических* дикарбонильных соединений:

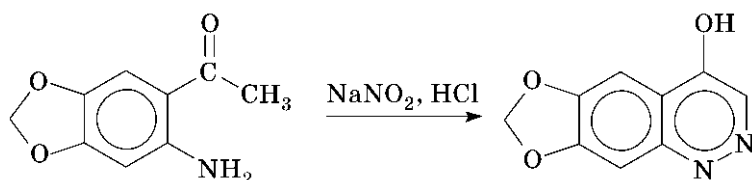




Образующиеся продукты существуют в виде 3-гидроксипиридазина-6.

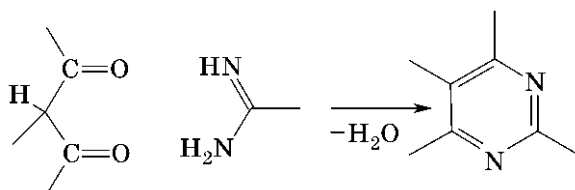
Выход целевого продукта в приведенных реакциях — до 90%.

В синтезе антимикробного препарата *циноксацина* пиридазиновое кольцо замыкают, используя внутримолекулярную реакцию азосочетания:



ПИРИМИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Существует множество методов получения производных пириимидина. Здесь приведем лишь некоторые, применяемые в производствах лекарств. В основном это синтезы пириимидинов из 1,3-дикарбонильных соединений, которые идут по схеме:



В качестве карбонильных соединений, в зависимости от цели синтеза, используют диальдегиды, альдегидокетоны, дикетоны, дикислоты, альдегидо- и кетокислоты, их эфиры и нитрилы, иногда эфиры енольных форм альдегидов и кетонов, как например, при синтезе пириимидинового цикла в производстве *витамина B₁*.

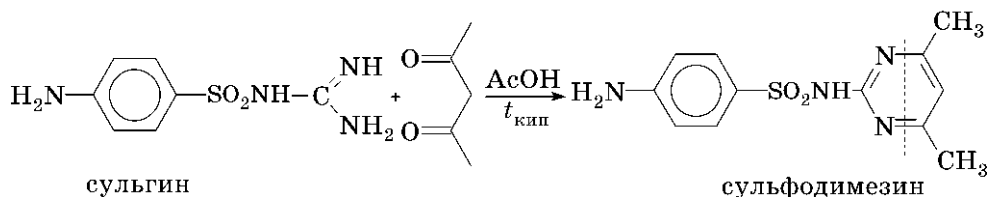
Использование в качестве субстрата ацильных соединений (кислот, эфиров и др.) позволяет ввести в молекулу пириимидина C=O-группы, нитрилов — аминогруппы, а альдегидов и кетонов — двойные связи.

В качестве фрагмента, содержащего гетероатомы, могут служить амидины кислот, гуанидин, мочевины и другие подобные соединения.

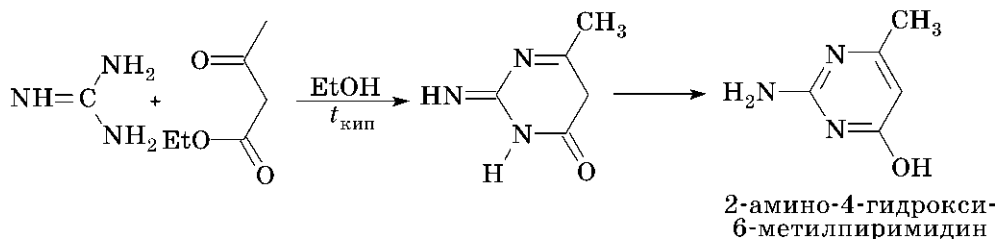
Катализаторами являются основания и спиртоалкоголяты, активирующие —NH_2 - и =NH -группы, органические кислоты, повышающие активность карбонильных соединений, и *уксусный ангидрид*, активирующий карбоксильные группы и связывающий воду.

Гуанидин и его производные используются при циклизации пиридинового кольца в реакциях:

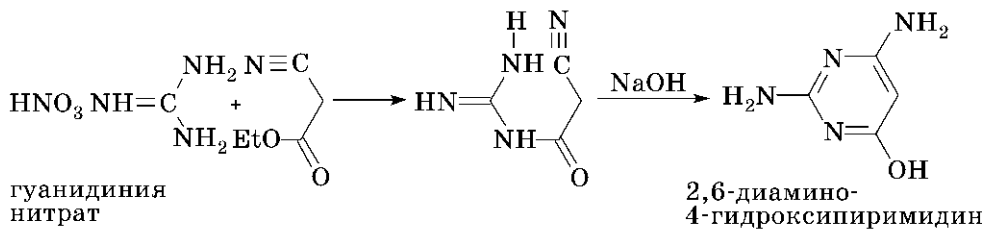
1) с ацетилацетоном в производстве *сульфодимезина*:



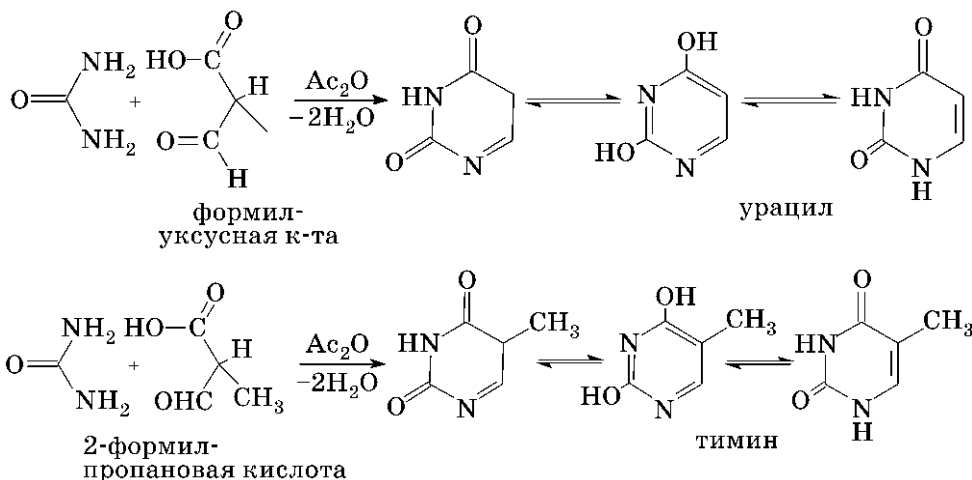
2) с ацетоуксусным эфиром в производстве *метилсульфазина*:

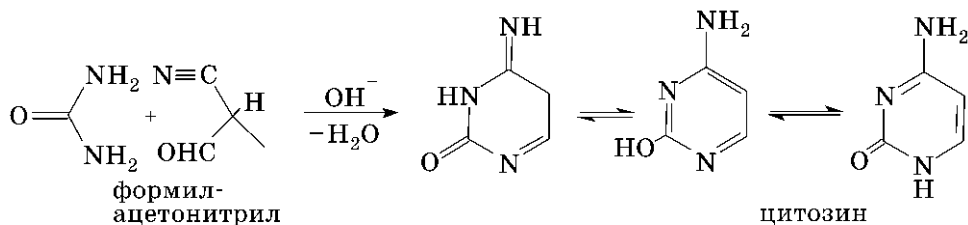


3) с циануксусным эфиром в производстве *фолиевой кислоты*:



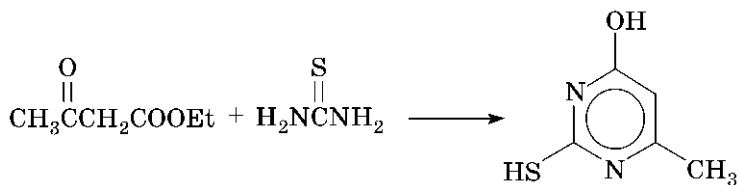
В синтезе производных пириимидина очень широко применяется *мочевина*. При ее взаимодействии с *альдегидокислотами* и их *нитрилами* образуются *урацил*, *тимин*, *цитозин*:



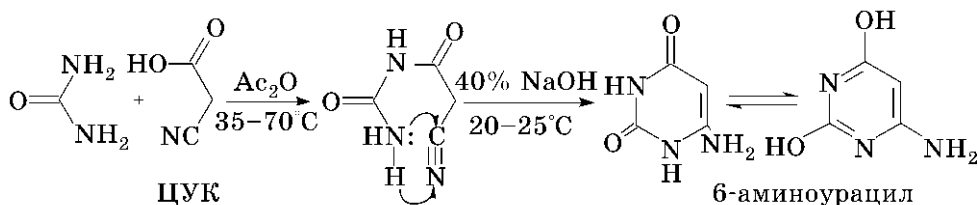


В качестве катализаторов используется уксусный ангидрид и щелочь.

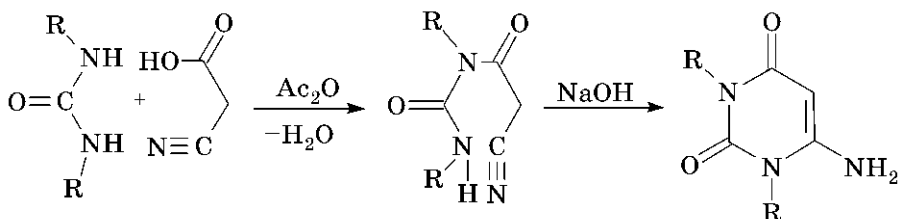
Препарат для лечения гипертиреозидизма *метилтиоурацил* получают из тиомочевины и ацетоуксусного эфира:



В производстве *сульфодиметоксина* при получении 6-аминоурацила используют *цианоуксусную кислоту*. Сначала идет ацилирование мочевины в уксусном ангидриде, а затем в 40% -ном растворе щелочи в воде аминогруппа присоединяется по тройной связи цианогруппы:

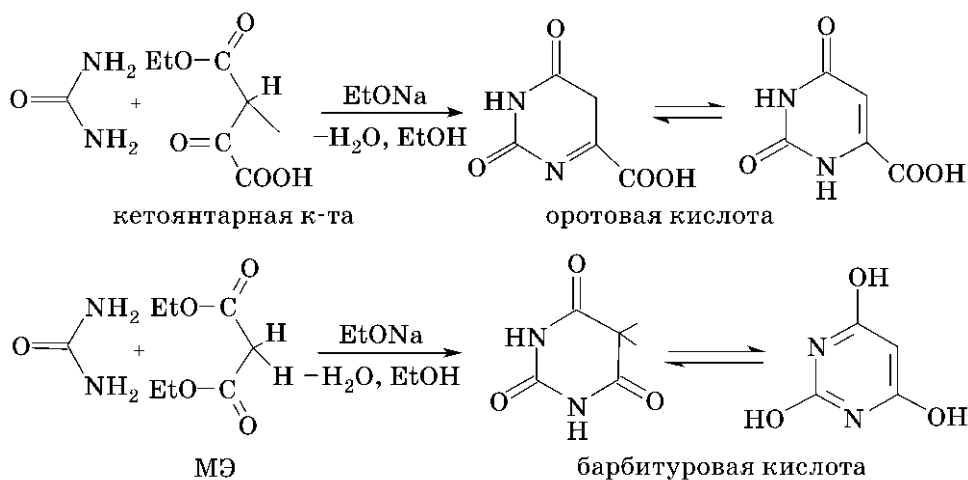


В синтезах N-замещенных урацилов и пиримидинов используют N-замещенную мочевины, например в синтезах *кофеина*, *теофиллина*, *аллацила*:

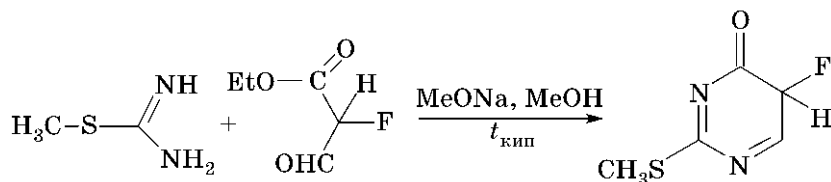


Вместо альдегида- и кетокислот часто используют их *этиловые эфиры*, что позволяет применить в качестве катализаторов алкоголяты.

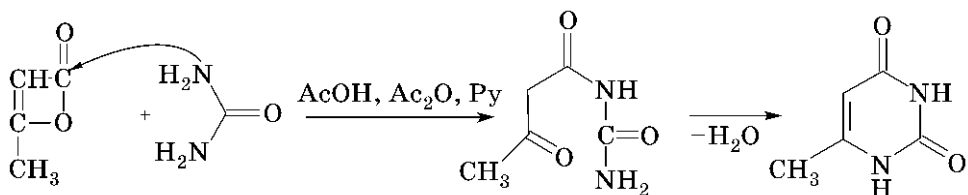
Так получают *оротовую* и *барбитуровую кислоту*:



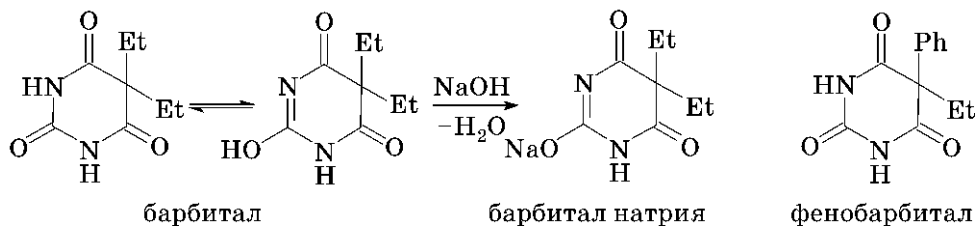
5-фторурацил получают из этилового эфира фторформилуксусной кислоты и S-метилтиомочевины кипячением в метаноле в присутствии метилата натрия с последующим гидролизом метилтиогруппы концентрированной соляной кислотой:



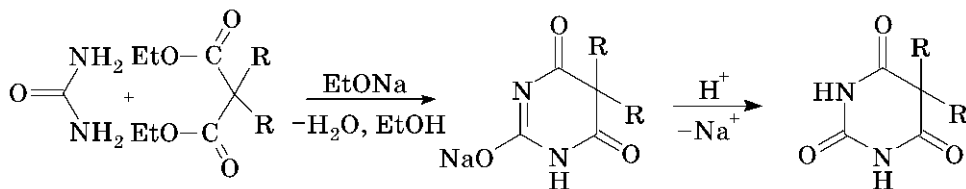
В некоторых случаях 1,3-дикарбонильное соединение заменяют дикетеном, как, например, в производстве 6-метилурацила:



Барбитураты (5,5-диалкилбарбитуровая кислота) имеют большое значение в медицине, обладают снотворным, седативным и другими действиями. Формулы наиболее известных из них приведены ниже:



Барбитураты могут быть получены из малонового эфира, как и сама барбитуровая кислота:

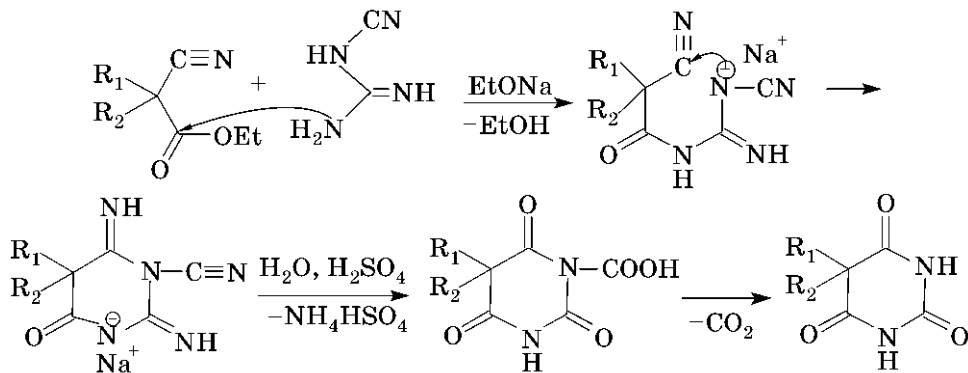


Ацилирование мочевины идет в среде абсолютного этанола в присутствии этилата натрия (для повышения нуклеофильности мочевины) при температуре кипения в аппарате с обратным холодильником. Выход продукта достигает 85–90% от теории.

Этот метод синтеза барбитуратов применяется, если доступны соответствующие диалкилмалоновые эфиры. Например, в производстве *барбитала*, *барбамила*, *этаминала-натрия*. Простота производства и дешевое сырье делает его экономически выгодным.

Метод применяется и для синтеза производных тиобарбитуровой кислоты, например, *тиопентала-натрия* конденсацией этил-(втор-пентил)-малонового эфира с тиомочевинной.

Если необходимые производные малонового эфира недоступны, то барбитураты обычно получают из диалкилциануксусного эфира (этилового эфира циануксусной кислоты — ЦУЭ) и дициандиамида (цианогунидина). Реакцию ведут в присутствии этилата (или метилата) натрия в среде метанола, так как в нем дициандиамид растворяется лучше:



Конденсация начинается с ацилирования наиболее нуклеофильной аминогруппы дициандиамида, затем образовавшийся анион присоединяется к тройной связи нитрила. Реакции идут в более мягких условиях (температура 8–12°C), что объясняется более высокой нуклеофильностью аминогруппы и N-кислотностью фрагмента –NHСN дициандиамида по сравнению с мочевиной и, соответственно, более высокой концентрацией аниона NC–N[–].

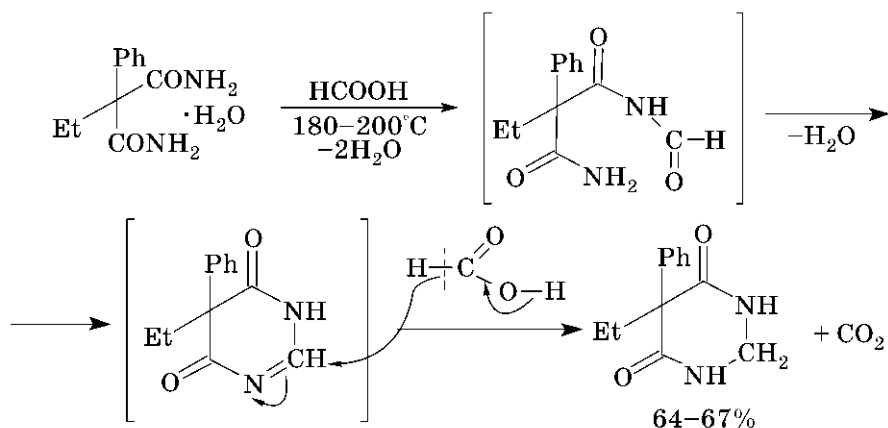
Образующуюся соль 5,5-диалкил-3-циано-2,4-дииминобарбитуровой кислоты кипятят с водным раствором серной кислоты. При этом нитрильная и иминогруппы гидролизуются, а образовавшаяся карбоксигруппа отщепляется.

Схема синтеза *более сложная*, требуется дополнительная обработка продуктов конденсации для превращения их в барбитураты; *менее экономичная*, чем первый метод; *используются более токсичные виды сырья* (метанол, органические цианистые соединения), высокий расход кислоты на стадии гидролиза. Однако *арил- и циклоалкилпроизводные циануксусного эфира более доступны*, чем производные малонового эфира.

Этот метод применяется в производстве *циклобарбитала, гексенала и фенobarбитала*.

Среди других методов получения пиримидинового цикла следует отметить синтез *гексамидина* из амида фенилэтилмалоновой кислоты и муравьиной кислоты.

Возможны разные варианты циклизации, но для крупнотоннажного производства более технологичной оказалась следующая схема:



Циклизация *гексамидина*, вероятно, включает N-формилирование, конденсацию с образованием циклической азометиновой связи –CH=N– и восстановление ее муравьиной кислотой.

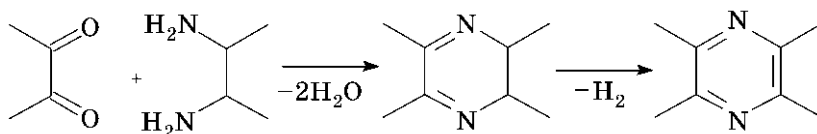
Для смещения равновесия в сторону продукта реакции во время конденсации реакционную воду отгоняют в виде азеотропной смеси (77,5% HCOOH и 22,5% воды), а в реакционную массу добавляют товарную или регенерированную муравьиную кислоту.

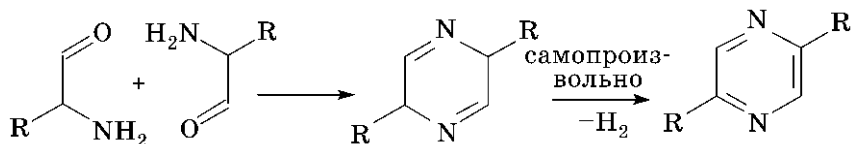
Недостатком этой технологии является высокая температура процесса (175–200°C), длительность (более 30 ч) и большой расход муравьиной кислоты.

Выход технического продукта составляет около 70,0% от теории.

ПИРАЗИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

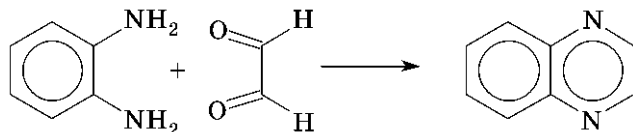
Пиразин (1,4-дiazин) и его производные обычно получают из 1,2-дикарбонильных соединений и 1,2-диаминов, либо димеризацией α-аминокарбонильных соединений с последующим дегидрированием:



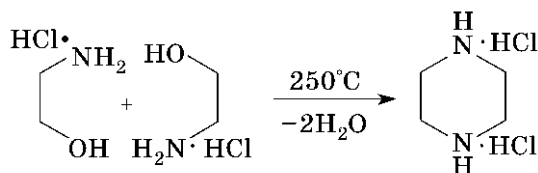


Аминоальдегиды, аминокетоны, эфиры аминокислот самопроизвольно димеризуются с образованием симметрично замещенных пиразинов. α -Аминокислоты образуют дикетопиперазины при нагревании до 180°C.

В производстве препарата *пиразинамида* бензпиразин получают из *о*-фенилендиамин и глиоксаля:

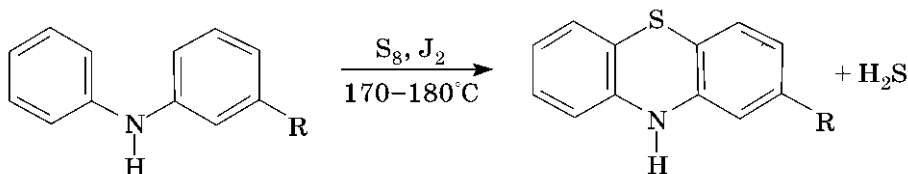


В синтезах лекарственных веществ широко используется пиперазин и его производные. *Пиперазин* получают из моноэтаноламина хлоргидрата нагреванием до 250°C:



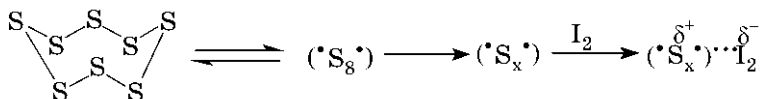
ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Производные фенотиазина (*пропазин*, *метеразин*, *трифтазин* и др.) относятся к нейролептикам и используются для лечения различных психических заболеваний. Их циклизацию осуществляют сплавлением 3-замещенных дифениламинов с серой:



R=H, Cl, CF₃, NHCOOC₂H₅ и др.

Циклизацию ведут при 170–180°C в присутствии каталитических количеств иода до прекращения выделения сероводорода. Считают, что механизм реакции S₈, что при температурах выше 160°C циклическая молекула серы S₈ раскрывается и образует двухвалентные радикалы общего строения $\cdot\text{S}_{(x)}\cdot$ (x = 1–8), которые с иодом — кислотой Льюиса — образуют устойчивые комплексы с высокой электрофильностью:



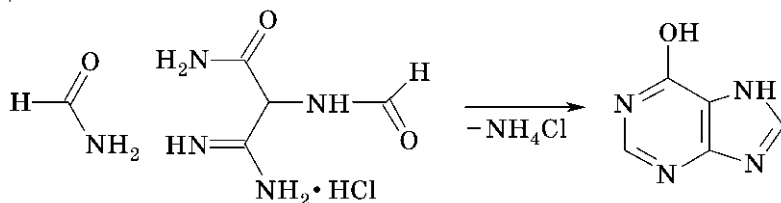
Целевой продукт извлекают экстракцией кипящим хлорбензолом с последующей очисткой углем и кристаллизацией. Выделяющийся сероводород улавливают в специальных ловушках растворами едкого натра или окислителей (гипохлориты кальция, натрия). Выход с оборотом маточников достигает 80%.

7. СИНТЕЗЫ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

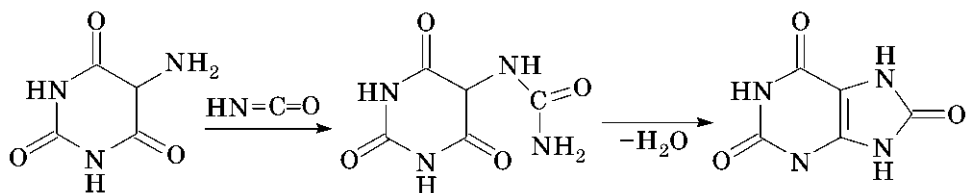
Из рассматриваемых ниже конденсированных гетероциклических систем производные 1,4-бенздиазепина применяются для наркоза (*мидазолам*), в качестве снотворных (*нитразепам*, *флунитразепам*, *триазолам*), противосудорожных средств (*клоназепам*) и транквилизаторов (*хлорзепид*, *сибазон*, *феназепам*, *бромазепам* и др.). Производные пурина используются в качестве психотропных стимуляторов (*кофеин*), средств, улучшающих мозговое кровообращение (*этофиллин*), спазмолитиков (*теобромин*, *теофиллин* и др.), препаратов, стимулирующих метаболические процессы (*фосфатен*, *этаден*, *рибоксин*), иммуносупрессоров (*азатиоприн*) и противовирусных препаратов (*ацикловир* и др.), а соединения, содержащие цикл птеридина, являются диуретиками (*триамтерен*) и регуляторами метаболических процессов (*рибофлавин*, *фолиевая кислота* и *коферменты*).

ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

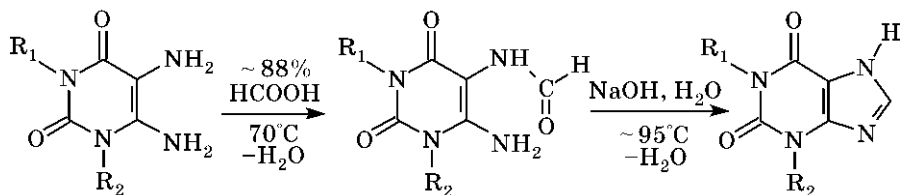
Гипоксантин получают из формиламинономалоамидамина хлоргидрата и формамида:



В синтезе *меркаптопурина* мочевую кислоту получают из 5-аминобарбитуровой кислоты и изоциановой кислоты:

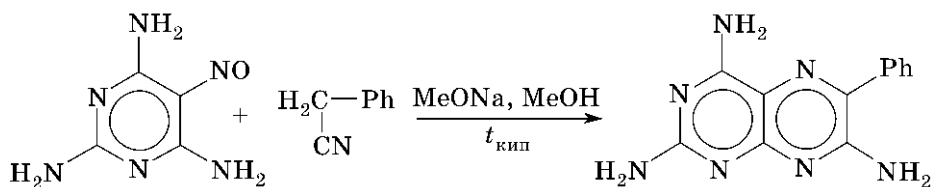


В производствах *теофиллина*, *теобромина* и *кофеина* синтез имидазольного кольца пурина осуществляют, как в случае бензимидазола, из *диаминоурацила*:

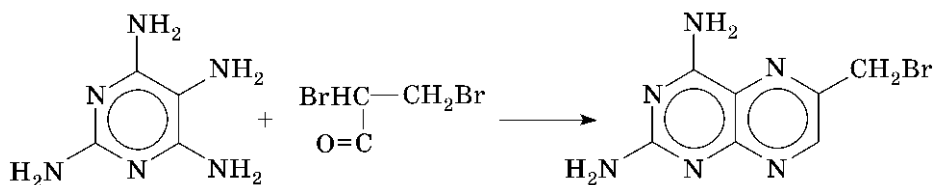


ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИДИНА

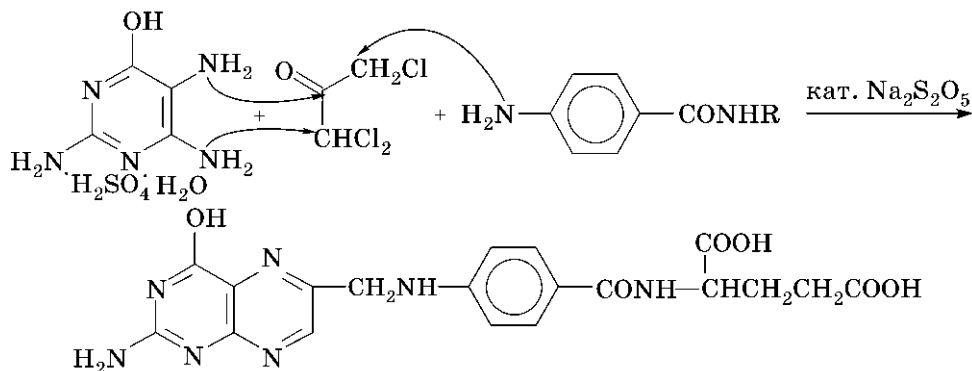
При получении диуретика *триамтерена* циклизацию птеридинового производного осуществляют из аминонитрозопиримидина и нитрила фенилуксусной кислоты:



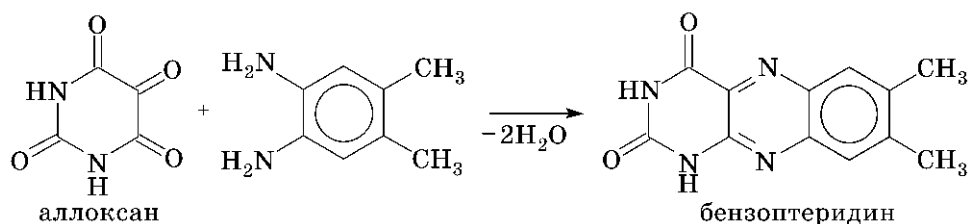
Субстратом в синтезе птеридина при получении *метотрексата* является тетра-аминопиримидин:



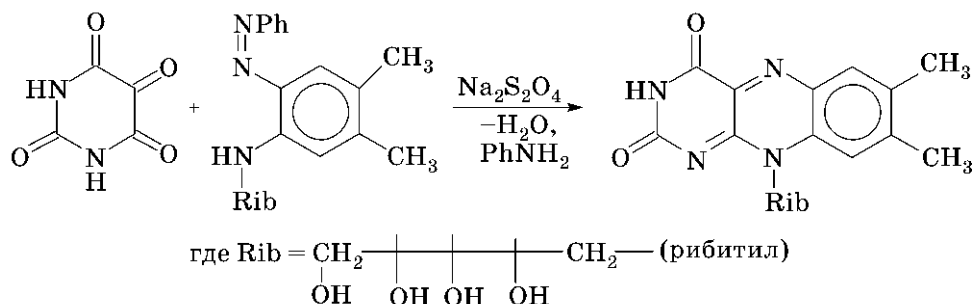
В производстве *фолиевой кислоты* синтез пиазинового кольца птеридина осуществляют из α,α -дихлоркарбонильного соединения (вместо 1,2-дикарбонильного соединения) и 1,2-диамина:



В синтезе *бензоптеридина* для замыкания пиазинового цикла также используются 1,2-дикарбонильное соединение (аллоксан) и 1,2-диамин:

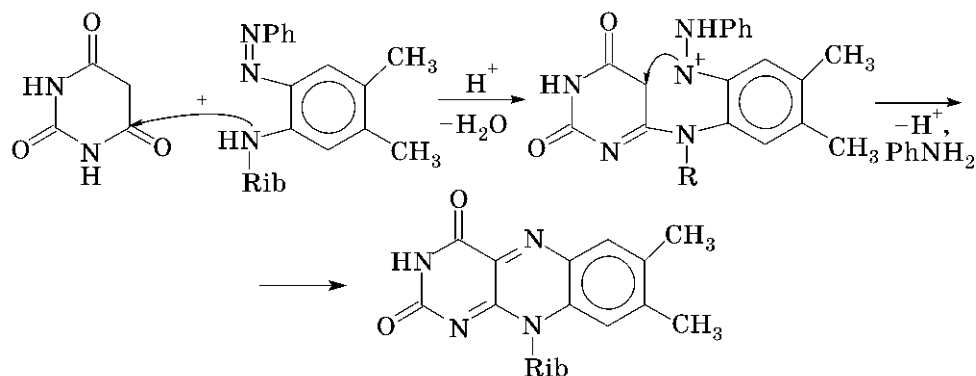


В производстве *рибофлавина* для этих целей используют соединение, содержащее азогруппу:



Сначала реагирует вторичный амин, а затем, по мере восстановления азогруппы, — первичный. Реакция идет в спиртах (бутанол или бутанол-бутилацетатная смесь) в присутствии органических кислот с отгонкой воды.

Вместо аллоксана можно брать барбитуровую кислоту. Окисление барбитуровой кислоты и восстановление азосоединения идет одновременно с замыканием цикла:



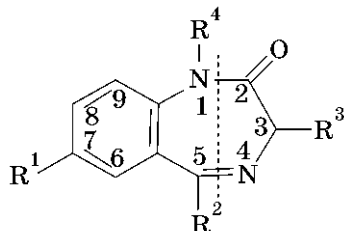
После отщепления воды и протонирования азогруппы образуется электрофил, который атакует барбитуровую кислоту. После электрофильного замещения протона отщепляется анилин с образованием двойной связи.

8. СИНТЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА

В настоящее время производные 1,4-бенздиазепина (*хлордиазепоксид*, *диазепам*, *оксазепам*, *нитразепам*, *клоназепам*, *лоразепам*, *феназепам* и др.) являются важной составляющей арсенала транквилизирующих средств.

Это объясняется использованием их не только при лечении нервно-психических расстройств, но и в хирургии, акушерстве, гинекологии, педиатрии и других областях медицины в качестве вспомогательных средств. Применение транквилизаторов в животноводстве позволяет значительно повысить продуктивность этой отрасли хозяйства.

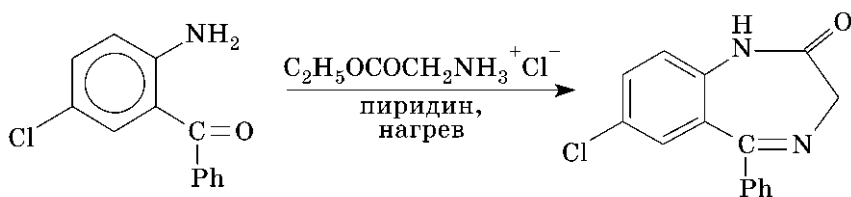
Общая структура рассматриваемых транквилизаторов имеет вид



Обычно общими структурными фрагментами являются: оксогруппа в 2-положении, фенил- или замещенный фенил- в 5-положении и заместитель в 7-положении (Cl, Br, NO₂).

При циклизации диазепинового цикла используются процессы, применяемые в синтезах других гетероциклических соединений: реакции ацилирования, алкилирования, образования азометинов и др.

Так, конденсацию *диазепам* осуществляют нагреванием в пиридине аминобензофенона с гидрохлоридом этилового эфира аминокусусной кислоты:



Сначала ацилируется амин, а затем образуется азометин.

В синтезе *феназепам* вместо эфира используют хлорангидрид гидрохлорида аминокусусной кислоты в хлороформе:

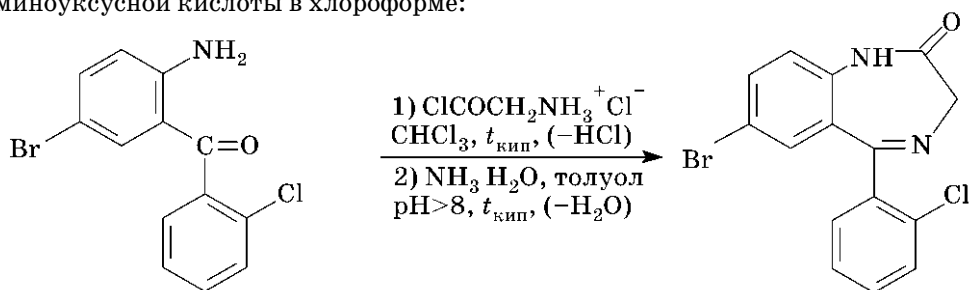
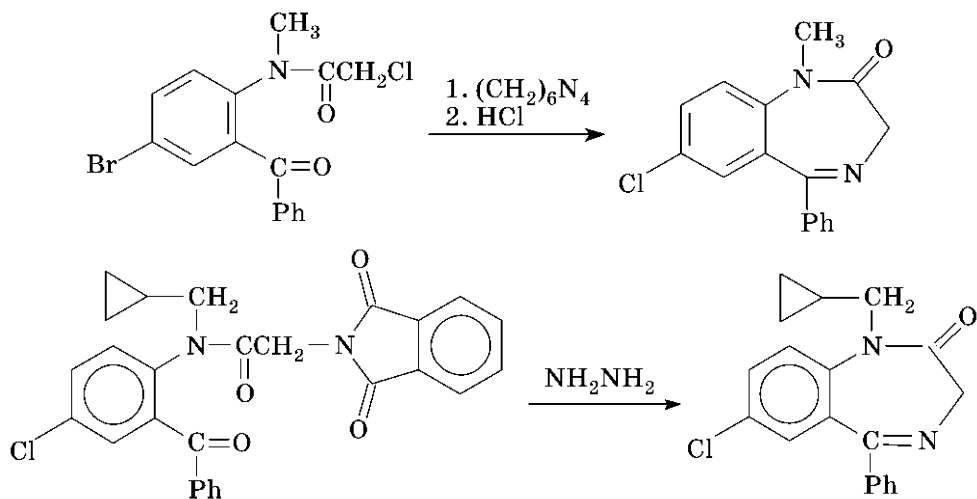
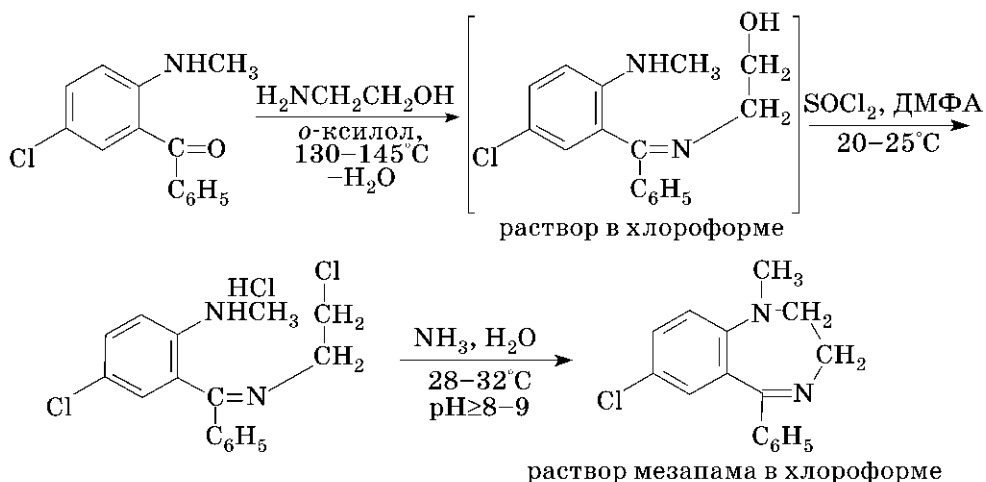


Схема циклизации короткая, но необходимо учитывать труднодоступность и стоимость гидрохлорида хлорангидрида и этилового эфира аминокусусной кислоты, поэтому синтез цикла в ряде случаев ведут в два этапа: сначала аминогруппу ацилируют хлорангидридом хлоруксусной кислоты, в образовавшемся продукте хлор замещают на аминогруппу, получают азометин. Либо аминогруппу в кислоте предварительно защищают, после ацилирования освобождают и проводят циклизацию молекулы.

Так, *бенздиазепин* получают, используя хлорацетилхлорид, а затем уротропин для введения аминогруппы, а *прозепам* — хлорангидрид фталимидоуксусной кислоты с последующим выделением аминогруппы. В обоих случаях появление аминогруппы в молекуле приводит к ее циклизации:



В синтезе *мезапама* из аминобензофенона и моноэтаноламина последовательность реакций другая и используется реакция алкилирования:



Бензофенон нагревают с моноэтаноламином при $130-145^\circ\text{C}$ в *о*-ксилоле с отгонкой азеотропа (*о*-ксилол–моноэтаноламин–вода) до прекращения выделения воды. Выход около 90% от теории.

Полученный азометин обрабатывают избытком хлористого тионила в хлороформе в присутствии каталитических количеств диметилформамида, и ведут циклизацию (внутримолекулярное N-алкилирование) в присутствии 25% водного аммиака при $\text{pH} \geq 8-9$. Выход *мезапама* в растворе до 82–84% от теории.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите общие свойства ароматических соединений (алифатических непредельных соединений) и дайте теоретическое обоснование принадлежности фурана (пиррола, тιοфена, индола, имидазола, тиазола, оксазола, пиазола, изотиазола, изоксазола, пиридина, хинолина, изохинолина, акридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, пурина, птеридина, фенотиазина) к алифатическому или ароматическому ряду.
2. Напишите схему синтеза фурана (пиррола, тιοфена) из 1,4-дикарбонильного соединения; индола (α -индоксила, β -индоксила) анилина, пиазола (изоксазола) из 1,3-дикарбонильного соединения; оксазола (тиазола) из ациламинокарбонильного соединения; пиридина из 1,5-дикарбонильного соединения; пиридазина из 1,4-дикарбонильного соединения; урацила (6-аминоурацила, тимина, цитазина, оротовой кислоты, барбитуровой кислоты, 5,5-диэтил барбитуровой кислоты) из соответствующего 1,3-дикарбонильного соединения.
3. Напишите схему синтеза фурфурола из пентозанов; превращения пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом по Юрьеву; конденсации *o*-фенилендиамина с нитрилом фенилуксусной кислоты; конденсации этилендиамина с α -нафтилуксусной кислотой; конденсации N,N'-дифенилэтилендиамина с нитрилом циклопентилуксусной кислоты; конденсации тиомочевины с хлоруксусным альдегидом; синтеза производных тиазола по Ганчу; синтеза антипирина по Кнорру; конденсации бутилмалонового эфира с N,N'-дифенилгидразином; конденсации ацетилацетона с гидроксиламином; конденсации ацетилацетона с *n*-аминобензолсульфонилгуанидином (сульгином); конденсации дикетена с мочевиной; фенилэтилмалонамида с муравьиной кислотой; конденсации этилендиамина с 2-оксопропаналем; синтеза производных индола по Фишеру; синтеза хинолина по Скраупу; синтеза изохинолина по Бишлеру — Напиральскому; конденсации *n*-анизидина (*n*-метоксанилина) с ацетоуксусным эфиром; конденсации 2-аминопропановой кислоты.
4. Объясните, активность следующих альдегидов $R_2CHCH=O$, $RCH_2CH=O$, $CH_3CH=O$ в альдольной конденсации; почему кетоны менее активны в реакциях конденсации, чем альдегиды; почему в реакции метилэтилкетона с формальдегидом альдольная конденсация идет преимущественно с участием этильного радикала.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА — НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ЕГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

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 бывают 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.

1. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Современное химическое производство состоит из множества разнородных аппаратов и устройств, связанных между собой материальными, энергетическими и другими потоками, поэтому определить эффективность организации химико-технологического процесса сложно. Проектирование, изучение и совершенствование производства значительно облегчается, если его представить как химико-технологическую систему (ХТС) — совокупность элементов и связей между ними,

функционирующую как единое целое и предназначенную для переработки сырья в продукцию.

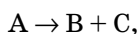
Для исследования таких объектов, их свойств, особенностей функционирования существует *теория систем*, которая позволяет применить математическое моделирование, опирающееся на широкое использование компьютерных систем.

Качество функционирования химико-технологической системы определяют с помощью критериев, или показателей эффективности, под которыми понимают числовые характеристики, оценивающие степень приспособления системы к выполнению поставленных перед ней задач.

Наиболее часто используемыми критериями эффективности являются степень превращения, выход и селективность.

Степень превращения — это доля исходного реагента, использованного на химическую реакцию.

Допустим, протекает реакция



где В — основной продукт, С — побочный. Тогда степень превращения реагента X_A определяется по уравнению

$$X_A = \frac{n_{A,0} - n_A}{n_{A,0}} = \frac{\Delta n_A}{n_{A,0}},$$

где $n_{A,0}$ — количество реагента А в исходной реакционной массе (в нулевой момент времени), моль; n_A — количество реагента А в реакционной массе в рассматриваемый момент времени, моль.

Селективность (φ) — это отношение количества исходного реагента, израсходованного на целевую реакцию, к общему количеству, вступившему в химические превращения:

$$\varphi = \frac{\Delta n_{A,\text{цел}}}{\Delta n_{A,\Sigma}},$$

где $n_{A,\text{цел}}$ — количество реагента А, израсходованного на целевую реакцию, моль; $\Delta n_{A,\Sigma}$ — общее количество реагента А, вступившего в химические превращения, моль.

Таким образом, селективность характеризует степень совершенства химического процесса. При отсутствии побочных реакций селективность равна 1. Во многих случаях оказывается выгодным вести процесс при невысоких степенях превращения, но высокой селективности, так как непрореагировавшее сырье можно вернуть в цикл, а целевой продукт не загрязнен побочными.

Выход продукта (η) — это отношение реально полученного количества целевого продукта (В) к максимально возможному его количеству, которое могло бы образоваться в соответствии со стехиометрическим уравнением химической реакции:

$$\eta_B = \frac{n_B}{n_{B,\text{max}}} = \frac{n_B}{\Delta n_{A,\text{max}}} = \frac{n_B}{n_{A,0}},$$

где $n_{A,0}$ — количество реагента А в исходной реакционной массе (в нулевой момент времени), моль; n_B — количество реагента В, образовавшегося в ходе химической реакции, моль.

Между выходом целевого продукта, степенью превращения реагента (субстрата) и селективностью существует простая связь

$$\eta_B = X_A \cdot \varphi_B.$$

Оптимальными значениями выхода, селективности и степени превращения будут, как правило, такие, достижение которых позволяет обеспечить максимальную экономическую эффективность процесса.

2. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Математическое моделирование с использованием вычислительной техники является основным методом исследования ХТС. Оно позволяет разработать различные формы математического описания химико-технологических процессов и применить их для расчета и совершенствования (оптимизации, интенсификации) ХТС.

Слово «*интенсификация*» переводится с латинского как «увеличение производительности». Следовательно, *интенсификация производства* — это развитие (увеличение производительности) процессов химического синтеза БАВ за счет применения более эффективных средств и технологических процессов, использования новейших методов организации труда и достижений научно-технического прогресса.

Оптимизацией называется целенаправленная деятельность по получению наилучших результатов при соответствующих условиях. *Оптимизация* — это процесс достижения или определения наиболее благоприятных условий проведения химического процесса.

Различают физико-химические и статистические (эмпирические) модели.

В случае *физико-химических моделей* за основу берутся физико-химические закономерности моделируемых процессов, например уравнения материального баланса, кинетические уравнения и др. Как правило, такие модели процессов представляются *в виде систем уравнений* (иногда весьма сложных) и позволяют точно описать процессы. Они *допускают экстраполяцию результатов*, т. е. применимы для тех значений факторов, при которых либо невозможно, либо не проводилось непосредственное наблюдение за процессом.

Построение физико-химических моделей требует обширных и длительных исследований, поскольку необходимо выяснить природу протекающих процессов (например, механизм, порядок химической реакции, кинетику) и описать их математически.

Преимущества аналитического подхода к количественному изучению сложных химических процессов заключаются, прежде всего, в том, что такой подход позволяет составить математическую модель не одного, а целого класса однотипных процессов и распространить результаты исследования на большую группу реакций.

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 способа его осуществления, но не быть перегруженной деталями. В противном случае, анализ и расчет процесса станут невозможными или нецелесообразными.

Часто 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.

Основой построения *статистических (эмпирических) моделей* служат результаты статистической обработки экспериментальных данных, собранных непосредственно на исследуемом объекте (технологической установке или технологическом процессе в целом). Структура такой модели может выбираться относительно произвольно, а соответствие модели исследуемому объекту ограничивается лишь количественным аспектом (не важны механизм и порядок реакции, лишь бы изменение условий реакции — температуры, давления, времени — приводило к строго определенному результату).

Многочисленные *методы планирования 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. Модель, построенную для реакции алкилирования декстрана, нельзя применить для алкилирования целлюлозы. Если исследовали влияние температуры на ход процесса в пределах 40–60°C, то модель нельзя применить для процесса, протекающего при более высоких или низких температурах. В этом смысле эвристичность такой эмпирико-статистической модели невысокая.

3. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛЬНЫХ РЕСУРСОВ

Исходные вещества, которые используются для производства промышленных продуктов, принято делить на *сырье, полупродукты и вторичное сырье*.

Сырьевые ресурсы являются основными исходными веществами. К ним относятся природные материалы, используемые в производстве промышленных продуктов.

Полупродукты — это вещества и материалы, полученные из природного сырья в другом производстве.

Вторичное сырье — используемые в производстве вещества и материалы, невостребованные в других производствах. Источниками их являются отходы производства и отходы потребления. **Отходы производства** — остатки сырья и вспомогательных материалов, которые утратили свои первоначальные качества, а также продукты, не являющиеся целью производственного процесса (дополнительные продукты). **Отходы потребления** — бывшие в употреблении вещества и изделия, восстановление которых экономически нецелесообразно.

Основными путями использования вторичного сырья в промышленном производстве являются: извлечение, регенерация «прореагировавшего» сырья и материалов и возврат в производство; извлечение ценных компонентов как продуктов производства; выделение компонентов и придание им с помощью специальных операций товарной ценности; использование отходов как исходных веществ и материалов в других производствах или других отраслях промышленности.

Во всех случаях вторичное сырье частично или даже полностью заменяет первичное в каком-либо производстве, либо на его основе создается новый химико-технологический процесс, отличный от применяемого в производстве того же продукта на основе первичного сырья. Очевидно, что вторичное сырье сберегает природные ресурсы.

Расходный коэффициент (материальный индекс) является основным показателем использования сырья (а также энергии, вспомогательных материалов), показывающим количество затраченного сырья (энергии, вспомогательных материалов) на производство единицы продукции.

Различают *теоретический расходный коэффициент*, определяемый из стехиометрического уравнения реакции образования продукта из исходных веществ при полном их превращении, и *практический* (или просто «расходный коэффициент»), т. е. реально достигнутый в производстве.

Отношение их показывает *степень использования сырья*.

Итак,

$$\text{расходный коэффициент} = \frac{\text{количество затраченного сырья}}{\text{количество продукции}},$$

$$\text{степень использования сырья} = \frac{\text{теоретический расходный коэффициент}}{\text{расходный коэффициент}}.$$

Основными причинами различия теоретического и реального расходных коэффициентов являются: неполное превращение исходного вещества в продукт; образование побочных веществ; потери при выделении продукта; потери промежуточных компонентов и продукта; наличие примесей в сырье, не идущих на образование продукта; использование части сырья на вспомогательные цели.

Значения расходного коэффициента (по сырью, энергии всех видов, вспомогательным материалам) входят в техническую (проектную и отчетную) документацию по производству. В большинстве химических производств затраты на сырье составляют значительную часть себестоимости продукции.

Основные пути максимально полного использования сырьевых ресурсов:

1. Применение избытка одного из реагентов — как правило, более дешевого и доступного.

2. Использование альтернативного сырья (отходов других производств, альтернативных источников первичного сырья).

Например, синтез никотиновой кислоты можно вести из природного сырья — β -пиколина, запасы которого ограничены, или из синтетического сырья — метилэтилпиридина.

3. Комбинирование химико-технологических процессов и комплексное использование сырья.

4. Выбор оптимальной химической схемы процесса.

5. Повышение выхода целевого продукта.

ПОЛНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ

В химических производствах протекают разнообразные процессы, связанные или с выделением энергии, или с ее затратой, или со взаимными превращениями и переходами энергии. Энергия затрачивается на подготовку сырья, осуществление химических превращений, выделение продуктов, транспортировку материалов, сжигание газа и т. д.

Потребление разных видов энергии в стоимостном выражении распределяется между процессами химического производства следующим образом: в химических реакциях — 5–40%, в массообменных процессах — 30–80%, в теплообменных процессах — 60–90%.

Основные виды энергии, применяемые в тех или иных химических производствах, зависят от характера технологического процесса.

Тепловая энергия может быть получена за счет сжигания твердого, жидкого и газообразного топлива в различных устройствах. Тепловая энергия применяется для осуществления самых разнообразных процессов — нагрева, плавления, сушки, выпаривания, дистилляции, тепловой десорбции, эндотермических превращений.

Электрическая энергия применяется для проведения электрохимических (электролиз растворов и расплавов), электротермических (плавление, нагревание, синтез при высоких температурах), электромагнитных процессов. В промышленности осуществляют процессы, связанные с использованием электростатических явлений, — осаждение пылей и туманов, электрокрекинг углеводородов. Широко используется в химической промышленности превращение электрической энергии в механическую в электроприводах различных машин и механических устройств (дробилки, измельчители, смесители, центрифуги, вентиляторы, насосы, компрессоры).

Световая энергия в последнее время приобретает все большее значение для проведения фотохимических реакций. Фотоэлектрические явления, в которых происходит превращение световой энергии в электрическую, применяют для автоматического контроля и управления технологическими процессами.

Концепция полного использования энергетических ресурсов направлена на минимизацию энергетических и тепловых затрат, на полное использование их в процессе, что может быть осуществлено с помощью следующих мероприятий:

- 1) регенерация тепла и энергии;
- 2) утилизация тепла и энергии;
- 3) использование альтернативных источников энергии;

4) замена химической схемы получения продукта — переход к процессу с меньшим числом стадий. Это, как правило, сокращает число нагревов и охлаждений потоков, затраты на преодоление гидравлического сопротивления;

5) использование вторичных энергетических ресурсов (ВЭР) — т. е. энергетического потенциала продукции, отходов, дополнительных и промежуточных продуктов, образующихся в технологических агрегатах, который не используется в самом агрегате, но может быть частично или полностью использован для энергоснабжения других производств.

МИНИМИЗАЦИЯ ОТХОДОВ

Любое производство, в том числе и химическое, имеет отходы. Даже при полном использовании сырья и энергетически замкнутом производстве в нем имеют место необратимые потери, причины которых были обсуждены в предыдущем разделе.

Отходы производства — невостребованная в получении продукта часть компонентов производства.

Концепция минимизации отходов направлена на защиту окружающей среды. Она связана с экологической обстановкой в регионе, где расположено производство, и с санитарно-гигиеническими условиями для обслуживающего персонала. Реализация этой концепции в первую очередь связана с улучшением использования сырьевых и энергетических ресурсов (соответствующие приемы были рассмотрены выше), а также включает в себя следующие специальные мероприятия.

- 1) детальный анализ отходов производства;
- 2) комплексное использование отходов разных производств;
- 3) санитарная очистка и обезвреживание выбросов;
- 4) уменьшение и замена вспомогательных потоков;
- 5) создание замкнутого водооборота;
- 6) повышение надежности оборудования и элементов ХТС, позволяющее исключить потери в виде утечек и выбросов любых компонентов;
- 7) создание безотходного производства.

«Безотходное производство» не есть «производство без отходов», ибо последнее противоречит второму закону термодинамики: в необратимых процессах всегда имеет место «рассеивание» энергии, да и другие потери практически неизбежны.

Понятие «безотходное производство» связано с понятием экологической безопасности, т. е. безвредности производства для окружающей среды, или, точнее, для экосферы определенного региона, где это производство расположено. Надо иметь в виду, что производство воздействует на окружающую среду не только выбросами, но и самим своим присутствием: для его строительства отчуждается территория, и этим уже нарушается состояние экосферы в регионе; для обеспечения производства создается инфраструктура — жилые комплексы с их обеспечением, дороги — это вносит еще большие возмущения в экосферу. И если эти возмущения малы, т. е. не имеют заметного распространения за пределы территории и не влекут за собой долгосрочных жизненно важных последствий (например, генетических изменений), то такое производство можно считать безотходным или малоотходным (четкую границу между этими видами производств провести, конечно, трудно, и она условна). Взаимодействием производства и экосистемы занимается раздел экологии «промышленная экология».

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБОРУДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Процессы в химическом производстве протекают в определенных устройствах — машинах и аппаратах, которые связаны между собой трубопроводами. Контроль и управление осуществляются с помощью датчиков, приборов и другой аппаратуры. Все это размещается на строительных конструкциях — в зданиях, на опорных устройствах, эстакадах. Все названные устройства и конструкции создаются при строительстве производства и рассчитаны на весь срок его существования, они называются «капитальными вложениями». Ремонт, замена изношенных и вышедших из строя частей, конечно, предусмотрены, но затраты на капитальные вложения делаются изначально и единовременно.

Для эффективного использования оборудования необходимо минимизировать капитальные затраты на технологическое оборудование путем создания условий протекания в нем процессов с максимально возможной интенсивностью.

Для решения данной проблемы, как и в других случаях интенсификации химического процесса, наибольшее значение имеют:

1) детальное изучение химического процесса (механизма, селективности, побочных реакций);

2) определение оптимальных значений технологических параметров;

3) выбор наиболее интенсивного процесса, протекающего с большей скоростью, например за счет использования катализаторов;

4) оптимизация организации процесса в аппарате. Почти всегда возможно один и тот же процесс провести разными способами: теплообмен и контакт фаз — в противотоке или прямотоке; гетерогенно-каталитическую реакцию — в неподвижном или движущемся слое катализатора: разделение жидкостей — ректификацией или дистилляцией и т. д.;

5) организация технологического процесса в подсистеме ХТС. Здесь использовано свойство ХТС, заключающееся в том, что усовершенствование одного элемента дает выигрыш в эффективности процесса, протекающего в системе в целом. Например, замена периодического процесса на непрерывный. В первом случае требуется дополнительная аппаратура для накопления исходных компонентов и продуктов, очистки периодических аппаратов, их циклического пуска и остановки. В непрерывном процессе такие обслуживающие подсистемы не нужны;

6) замена оборудования, работающего с применением ручного труда, на автоматизированное (например, центрифуги с ручной выгрузкой осадка на центрифугу с ножевой выгрузкой осадка).

Это позволяет повысить производительности труда за счет снижения доли ручной работы, устранить контакт персонала с обрабатываемым веществом (а в химико-фармацевтической промышленности это, в основном, биологически активные вещества), привести производство к соответствию требованиям GMP.

Использование более совершенного оборудования позволяет ускорить процессы фильтрации, центрифугирования, экстракции и других физико-химических процессов, которые часто встречаются в химическом синтезе лекарств.

7. Увеличение единичной мощности агрегата.

8. Совмещение процессов — это осуществление разного типа химико-технологических процессов в одном аппарате. Различают совмещение конструктивное и функциональное.

Конструктивное совмещение — объединение в одном корпусе разных элементов ХТС. В качестве одного из примеров можно привести многослойный реактор с адиабатическими слоями катализатора и промежуточным теплообменом. В одном корпусе расположены реакторы (слои катализатора), теплообменники и смеситель потоков. Такой аппарат можно рассматривать и как реакционный узел (многоэлементный реактор), и как пример конструктивного совмещения элементов. Очевидно уменьшение затрат на такой аппарат по сравнению с реакционным узлом, состоящим из отдельных аппаратов.

Функциональное совмещение — это совместное проведение двух типов процессов, один из которых существенно влияет на физико-химические показатели другого. Такое совмещение процессов осуществляется, например, в реакторе-ректификаторе, реакторе-абсорбере. Совмещаемые в них процессы очевидны из названий аппаратов.

СОВМЕЩЕННЫЕ И ПЕРЕСТРАИВАЕМЫЕ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Активные фармакопейные субстанции (АФС), как правило, выпускаются в небольших количествах. Их производство малотоннажное, а номенклатура обновляется достаточно часто. Срок службы современной химической аппаратуры увеличился и составляет 10–15 лет. Создание для каждого продукта отдельного производства становится невыгодным — после наработки необходимого количества материала технологическое оборудование становится ненужным. Поэтому возникли совмещенные и перестраиваемые производственные системы.

Совмещенными технологическими схемами (СТС) называются схемы, ориентированные на реализацию *конечного фиксированного* множества технологических процессов. Главным их преимуществом является возможность получать на одной схеме последовательно несколько продуктов, что обеспечивает высокий коэффициент использования оборудования, снижение удельных капитальных затрат, расходов на заработную плату и в итоге — себестоимости готовой продукции.

Однако полное совмещение возможно крайне редко. Для этого должны совпадать не только технологические операции всех индивидуальных схем, но и их последовательность, соотношения продолжительности стадий процессов и удельных объемов реакционных масс.

Более оптимальными являются гибкие автоматизированные производственные системы (ГАПС).

ГАПС — это производственная система, ориентированная на *многоассортиментную продукцию нефиксированной номенклатуры*. Система способна за непродолжительное время и при минимальных затратах труда и материальных ресурсов адаптироваться к изменению ассортимента продукции, видов и состава сырья, технологических процессов. Адаптация ГПС осуществляется средствами систем автоматического и автоматизированного управления на базе вычислительной техники.

4. ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА — ОСНОВА СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ХТС

Поиск и разработка новых более совершенных химических схем, переход на новое сырье являются более радикальным решением проблемы совершенствования производства, но трудным и экономически, и психологически, и юридически.

Интенсифицировать процессы можно также за счет оптимизации значений технологических параметров (температуры, давления, концентрации, соотношения реагирующих веществ, растворителя, режима смешения, поддержания оптимальных концентраций во время процесса и т. п.). Это приводит не только к увеличению выхода целевого продукта, но и к уменьшению количества побочных веществ, облегчает и ускоряет очистку продукта, экономит сырье и материалы. Для интенсификации химического процесса большое значение имеет его детальное изучение, а именно изучение механизма, селективности, побочных реакций, применения катализатора и т. д.

ВЫБОР ХИМИЧЕСКОЙ СХЕМЫ СИНТЕЗА БАВ

Химическая схема синтеза является основой технологии БАВ. Успех создания и промышленного освоения новой технологии синтетических лекарственных веществ и витаминов, в первую очередь, зависит от научной обоснованности и правильности выбора химической схемы синтеза.

В этой связи следует различать **научный и промышленный синтез**, цели которых существенно различаются.

В научном синтезе преобладают цели саморазвития синтеза, а также синтез новых классов веществ с полезными свойствами. В промышленном — важны прагматические цели получения и производства известных веществ с известными полезными свойствами, а также проверка результатов проведенных ранее исследований и оптимизация метода синтеза.

Задачи научного и промышленного синтеза по существу сходны:

1. Провести синтез.
2. Получить продукт и определить его свойства и качество.
3. Количественно отразить алгоритм, условия и результативность синтеза. Для этого указываются последовательность операций, смешивания реактивов, особенности их загрузки, концентрации реагентов, температура, время, давление реакции и т. д. При этом отмечается, к каким последствиям может привести нарушение этих параметров. Для оценки результативности выбранной схемы синтеза необходимо определить, прежде всего, выход продукта на каждой операции и селективность процесса.

Выбор химической схемы (планирование) синтеза целевого продукта является сложной задачей, так как почти каждая химическая структура может быть получена не одним, а несколькими способами.

Как правило, планирование начинают с **информационного поиска**, однако следует попытаться предложить новые методы, более совершенные по сравнению с известными. Это важно для последующей патентной защиты метода получения продукта. *На первом этапе* составления химической схемы синтеза можно воспользоваться общими методами проведения родственных синтезов, самостоятельно продумывая особенности реакции с данным конкретным веществом и способы выделения продукта реакции. *На втором этапе* поиск конкретных синтезов становится обязательным.

Планируя **промышленный синтез** лекарственной субстанции с самого первого этапа работы, необходимо *учитывать возможные требования производства*. При сравнении конкурентных схем синтеза следует хотя бы приближенно оценить ряд очень важных факторов.

1. Факторы, определяющие технологичность процесса:

- число и продолжительность стадий;
- селективность и постадийные выходы промежуточных и целевого продуктов;
- качество и стабильность при хранении промежуточных и целевого продуктов;
- возможность полного химического и технического контроля;
- сложность используемого оборудования;
- температурный режим и энергоемкость процессов;
- количество и возможность переработки отходов;
- возможность механизации и автоматизации процессов;
- возможность регенерации растворителей и других видов сырья.

2. Экономические факторы:

- доступность и стоимость сырья и материалов;
- материальный индекс производства;
- трудоемкость процессов;
- возможная стоимость оборудования и эксплуатационные затраты;
- возможность реализации продукции на рынке;
- патентная чистота;
- возможность патентной защиты и продажи лицензий;
- возможность экспорта продукции;
- возможный масштаб производства;
- источники сырья и вспомогательных материалов;
- гарантированный спрос на продукцию;
- место строительства.

3. Факторы, определяющие безопасность (в том числе экологическую):

- токсичность, взрыво- и пожароопасность используемых веществ, вопросы охраны труда;
- состав сточных вод и выбросов в атмосферу, вопросы охраны окружающей среды;
- устойчивость и управляемость процессов;
- надежность средств регулирования и механизации процессов;
- сложность обеспечения безопасности.

Каждое из вышеперечисленных требований имеет свою *внутреннюю структуру* и разные варианты решений. Так, например, из различных вариантов синтеза, дающих равный выход конечного продукта предпочтительнее тот, в котором большие выходы достигаются на более поздних стадиях. По мере продвижения стоимость промежуточных продуктов возрастает, а вместе с этим растет и цена потерь.

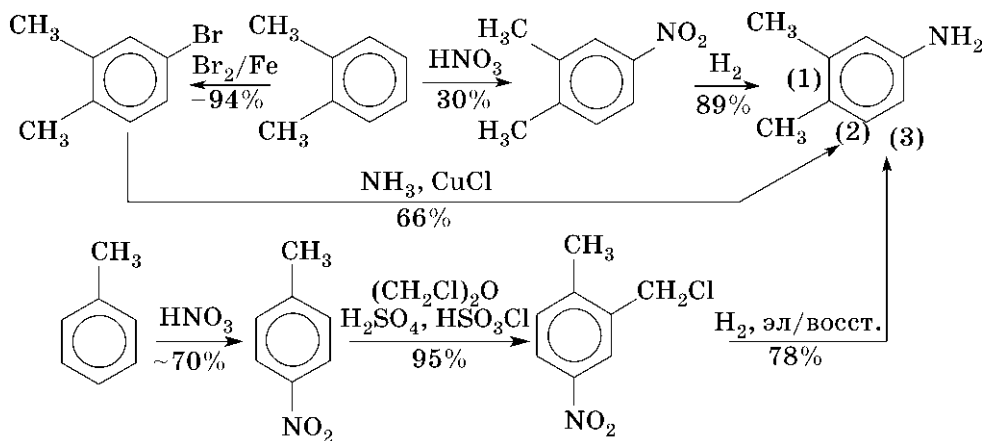
Большое значение имеют: топология схемы синтеза — линейная или разветвленная (разветвленные схемы, как правило, сложнее линейных), масштаб производства, рыночная ситуация, вид технологии (непрерывная или периодическая) и т. д.

Уровень анализа конкурентных схем синтеза может быть качественным, полуколичественным, количественным.

Обычно на первых этапах осуществляется качественный или полуколичественный анализ. Количественный анализ возможен только после серьезного исследования и проектной проработки предполагаемых вариантов. Однако даже приблизительный анализ химической схемы синтеза на ранних этапах очень важен для правильного выбора перспективных вариантов технологии.

Таким образом, анализ химической схемы синтеза для промышленных технологий значительно сложнее, чем в лабораторных условиях.

Для иллюстрации ниже приводится схематическое изображение трех возможных способов синтеза 3,4-ксилидина (промежуточного продукта в синтезе рибофлавина):



Сравнение этих схем даже при неполных данных позволяет предположить, что первый метод должен быть малоэффективным, так как выход 4-нитроизомера мал (~ 27%), а следовательно, потребуется разделение и очистка изомеров. Из оставшихся двух методов предпочтителен второй (бромирование *o*-ксилола и аминирование бромксилола, выход продукта ~ 62%), так как для осуществления третьего метода потребуется синтез малодоступного дихлорметилового эфира из параформа (выход продукта ~ 52%). Кроме того, использование в третьем методе хлорсульфоновой кислоты связано с технологическими трудностями.

Приведенный пример предельно прост. При многостадийном синтезе число возможных вариантов очень велико. Однако промышленные технологии имеют жесткие ограничения, и большинство вариантов отвергаются сразу как неперспективные. Кроме того, задача исследователя значительно облегчается при использовании компьютерной техники.

Сложилось три основных подхода к планированию синтеза:

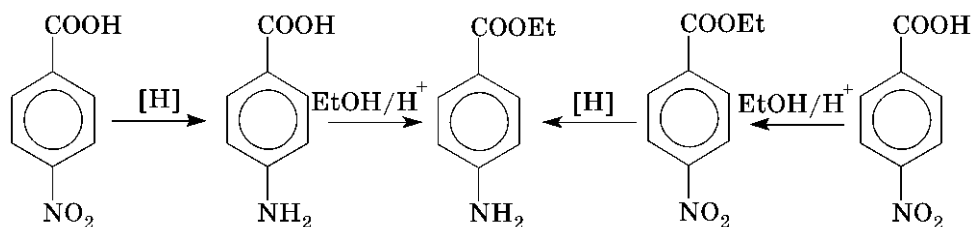
I. Планирование от целевого продукта (ретросинтетический анализ). Он является наиболее общим, хотя и наиболее трудоемким.

Разработку схемы синтеза начинают от целевого продукта, двигаясь постадийно к исходным веществам. При этом на каждой стадии решают вопрос о том, какими путями можно синтезировать все промежуточные и конечный продукты, оценивая эффективность каждого пути синтеза.

Для выполнения ретросинтетического анализа используют все возможные источники информации: обзоры и монографии; справочные пособия и руководства, в которых методы синтеза классифицированы по целевым продуктам; оригинальные работы; отчеты о НИОКР и т. д. Каждая стадия синтеза не угадывается, а находится и оценивается на основании объективной информации.

При выборе схемы синтеза анестезина уже на основании теории органической химии можно предсказать, что технология его получения восстановлением этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты является наиболее простой и целесообраз-

ной. Реакция ее этерификации идет значительно легче и с большим выходом, чем этерификация *p*-аминобензойной кислоты, а восстановление нитрокислоты и ее эфира идет примерно в одинаковых условиях:



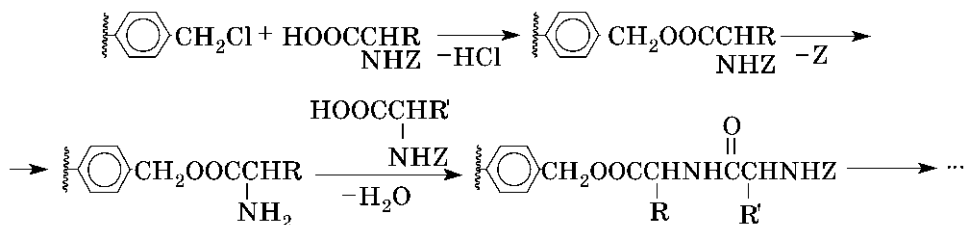
II. Планирование от исходного сырья.

Этот метод успешно применяется:

1) когда *структура целевого продукта* явно подсказывает, из какого сырья его можно получить (обычно речь идет о не слишком многостадийных синтезах). Например, синтез производных полисахаридов;

2) когда *сырьевая база* задана условиями производства. В этом случае основной задачей является совершенствование технологии путем выбора реагентов и оптимизации технологических режимов;

3) когда *существует метод синтеза*, позволяющий осуществлять последовательно постадийный стерео- и региоселективный синтез. Классический пример решения синтетической задачи этим методом — синтез пептидов с заданной последовательностью аминокислотных остатков. Особо нужно отметить твердофазный (с иммобилизацией субстратов на полимерной матрице) синтез пептидов, сущность которого сводится к следующему:



а) аминокислота с защищенной аминогруппой $R-CH(NHZ)-COOH$ присоединяется к полимерной матрице, в которой около 5% фенильных групп хлорметилировано (условно $P-C_6H_4-CH_2Cl$);

б) N-защитная группа удаляется, и закрепленная на матрице аминокислота N-ацилируется другой аминокислотой с N-защищенной аминогруппой;

в) стадии а и б повторяют до тех пор, пока не будет достигнута нужная структура пептида. Продукт на всех стадиях синтеза остается «пришитым» к нерастворимой полимерной матрице, поэтому его легко выделить и отмыть от примесей;

г) синтезированный пептид снимают с матрицы, используя раствор HBr в трифторуксусной кислоте. Одновременно удаляются и все защитные группы.

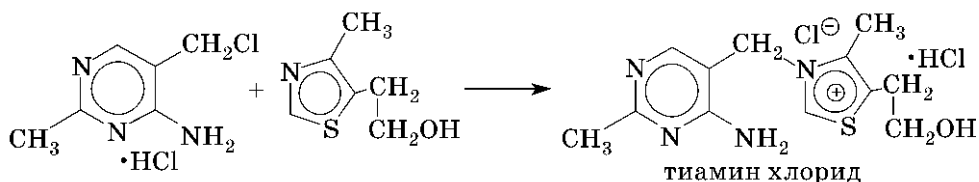
Все реакции идут быстро и с высокими выходами. Синтез легко автоматизируется.

III. Синтонный синтез — получение сложных молекул из структурных блоков (*синтонов*).

Возможности последовательного построения сложных молекул из простых фрагментов ограничены. При числе стадий свыше 15–20 синтез крайне затруднен.

В рассмотренном выше примере с очень удачным методом твердофазного синтеза пептидов число аминокислотных остатков не превышает 15. Между тем такой важный промышленный продукт как рибонуклеаза, состоит из 124 аминокислотных единиц. Поэтому пептиды с высокой молекулярной массой синтезируют из блоков, содержащих по 12–20 аминокислотных остатков, которые получают традиционным методом.

Синтез тиамина (витамина В₁) можно осуществить путем построения молекулы на пиримидиновом или тиазольном кольце. Однако более рационально получить его конденсацией пиримидинового и тиазольного компонентов, полученных раздельно:

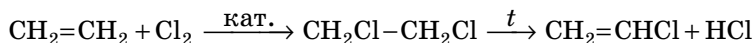


Эффективность синтонного синтеза в решающей мере определяется тем, насколько правильно проведено расчленение целевой структуры на синтоны.

В заключение приведем несколько примеров, иллюстрирующих, как правильно выбранная химическая схема влияет на характеристики производства.

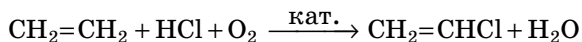
СХЕМА СИНТЕЗА ВИНИЛХЛОРИДА (ПРОИЗВОДСТВО НОРСУЛЬФАЗОЛА)

Винилхлорид в одно время получали в две стадии: присоединением хлора к этилену с последующим пиролизом образовавшегося дихлорэтана:



Селективность каждой из стадий — около 95%. Выход винилхлорида по этилену — 90%, а по хлору — 50%. Отходом производства является HCl.

Переход к одностадийной схеме синтеза винилхлорида (окислительным гидрохлорированием этилена) позволил сохранить селективность реакции 95% и повысить выход продукта до 95% по обоим исходным компонентам:

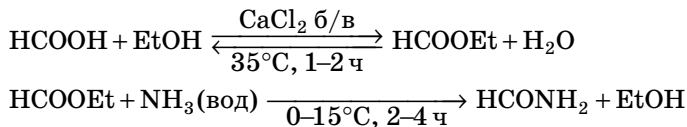


Одностадийная схема позволила повысить выход продукта, эффективность использования сырья, уменьшить затраты на оборудование, энергетические ресурсы, минимизировать отходы производства. Замена хлора на хлороводород значительно улучшила технологию и безопасность процесса, в том числе и экологическую.

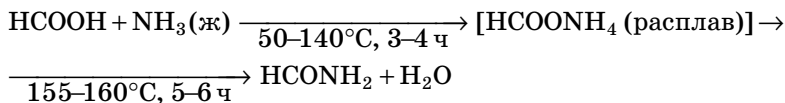
СХЕМА СИНТЕЗА ФОРМАМИДА (ПРОИЗВОДСТВО ВИТАМИНА В₁)

В производстве витамина В₁ сначала использовался двухстадийный синтез **формамида** с выходом 55–60% от теории. На первой стадии этерифицировали мура-

Вьюную кислоту этанолом, образовавшийся этилформиат отгоняли из реакционной массы при температуре кипения 55°C и смешивали с водным аммиаком:



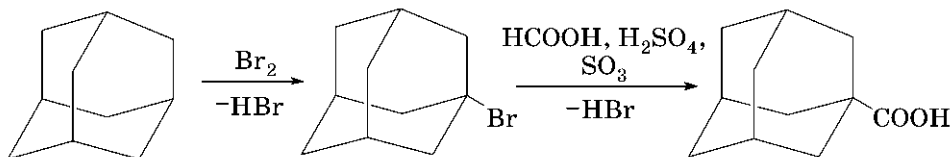
Продукт реакции выделяли из реакционной массы фракционной перегонкой. В дальнейшем двухстадийный метод был заменен одностадийным:



Одностадийный синтез позволил увеличить выход формамида до 85%, исключить из производства взрыво- и огнеопасный этанол, уменьшить затраты на оборудование, снизить расход муравьиной кислоты и аммиака в 1,5 раза, общие затраты по сырью — в 2,7, а количество жидких отходов — в 10 раз.

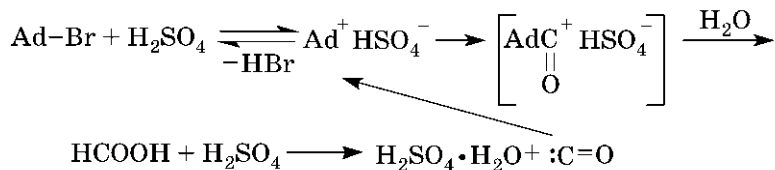
СХЕМА СИНТЕЗА 1-АДАМАНТАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ПРОИЗВОДСТВО РЕМАНТАДИНА)

В производстве ремантадина адамантанкарбоновую кислоту получали, используя бром, концентрированную серную кислоту и 60% - ный олеум по следующей схеме:



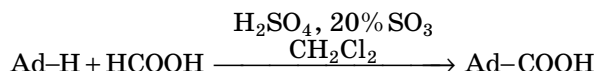
Выход продукта на адамантан до 60%.

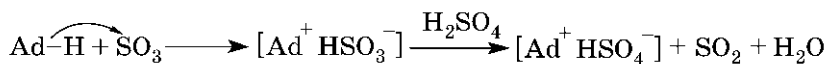
Механизм реакции:



Недостатком схемы является, прежде всего, использование дефицитного и дорогого брома, большого количества серной кислоты и олеума. При выделении продукта кислота и олеум разбавляются водой, и образуется большое количество кислых отходов.

С целью улучшения технико-экономических и экологических показателей был разработан одностадийный метод получения адамантанкарбоновой кислоты:

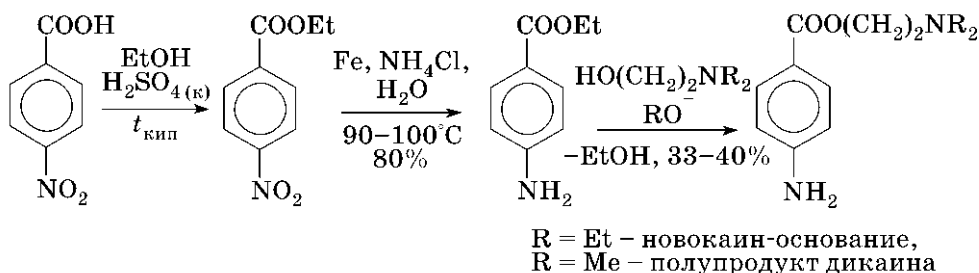




К достоинствам одностадийного синтеза можно отнести: а) увеличение выхода продукта до 84% и повышение эффективности использования сырья; б) отказ от использования брома, что снизило себестоимость продукта и значительно улучшило технологию и безопасность процесса, в том числе и экологическую; в) уменьшение затрат на оборудование; г) уменьшение количества кислотных реагентов и кислых отходов в 5 раз.

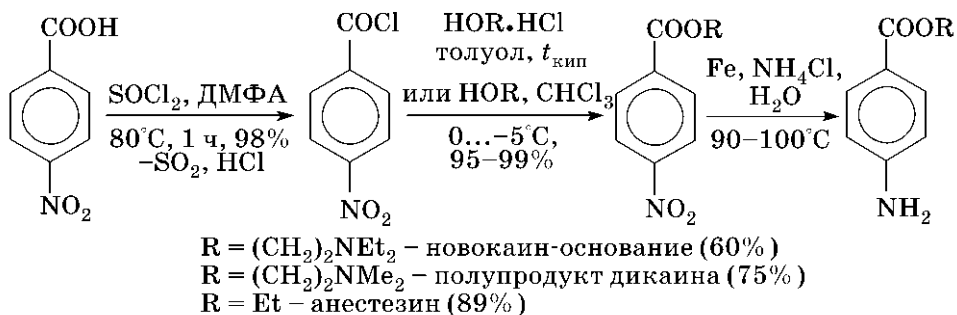
СХЕМА СИНТЕЗА НОВОКАИНА И ДИКАИНА

Основной отечественный поставщик этих лекарственных средств использует следующую технологию:



Существенный недостаток ее — низкий выход на стадии переэтерификации. Так, если выход анестезина 80%, то новокаина — 33%. Это объясняется резким понижением реакционной способности ацилирующего агента восстановлением нитрогруппы и переходом от кислоты к ее эфиру. Реакция идет не до конца и продукт реакции загрязнен анестезином, что требует дополнительной его очистки.

Кафедра ХТЛВ СПХФА предложила другую схему синтеза:



К достоинствам ее можно отнести: метод защищен авторскими свидетельствами; выход целевых продуктов возрастает почти в 2 раза; сокращается количество отходов; сокращается число единиц и возрастает производительность основного оборудования (из-за сокращения длительности стадий, например для

новокаина — в 2,5 раза); уменьшаются затраты на сырье для новокаина на 38%, дикаина — в 3,3 раза; повышается качество продукта.

Недостатком технологии является применение тионилхлорида, что можно устранить, используя товарный хлорангидрид *n*-нитробензойной кислоты, выпускаемый предприятиями основного органического синтеза.

МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ И МЕТОДЫ ИХ УСТАНОВЛЕНИЯ

Механизмом реакции называют истинный путь, по которому протекает химическая реакция, это совокупность составляющих реакцию элементарных процессов. Он включает данные о том:

- какие связи разрываются и в каком порядке;
- из скольких стадий состоит реакция;
- каковы относительные скорости каждой стадии и т. д.

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 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.

Поскольку, как правило, имеется несколько гипотез о механизме процесса, то следует знать степень соответствия их 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.

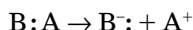
2. Наличие промежуточных продуктов желательно доказать экспериментально. В любом случае постулируемый промежуточный продукт должен приводить к образованию целевого продукта в условиях реакции. При этом скорость образования

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.

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

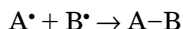
1. Если при разрыве связи оба электрона остаются на одном из фрагментов, механизм называют *гетеролитическим*:



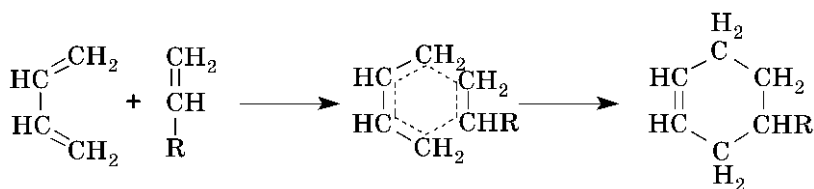
В гетеролитических реакциях реагент обычно или отдает электронную пару субстрату, или принимает ее от него. Те реагенты, которые отдают электронную пару, называют *нуклеофилами*, а их реакции — нуклеофильными. Реагенты, которые принимают электронную пару, называют *электрофилами* и их реакции электрофильными.

Уходящую группу, которая уносит электронную пару, называют *нуклеофугом*, а группу, уходящую без электронной пары, — *электрофугом*.

2. Если при разрыве связи образуются фрагменты, каждый из которых несет по одному электрону, т. е. свободные радикалы, механизм называют *гомолитическим* или свободнорадикальным:



3. Возможен и третий тип механизма, при котором электроны (которых обычно шесть, но может быть и другое число) 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 *перициклическими* или *синхронными*. Примером согласованного процесса может служить реакция Дильса — Альдера:



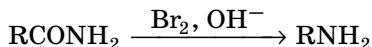
В зависимости от *происходящих в реакции превращений*, их можно разделить на следующие группы: замещение (электрофильное, нуклеофильное, радикальное), присоединение к кратным связям (электрофильное, нуклеофильное, радикальное, синхронное), отщепление (гетеролитическое, перициклическое), перегруппировки (миграция атома или группы атомов), окисление и восстановление, сочетание нескольких типов реакций, представленных выше.

Методы установления механизмов реакций. Предполагаемый механизм реакции всегда следует рассматривать только как более или менее вероятную гипотезу. Для того чтобы быть уверенным в правильности предлагаемого механизма, необходимо, чтобы эта гипотеза непротиворечиво объясняла все имеющиеся эксперимен-

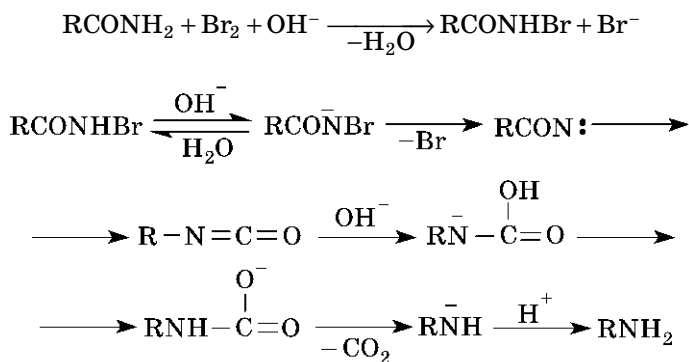
тальные данные и обладала предсказательной силой, т. е. чтобы на ее основе можно было предсказывать поведение реагирующей системы. Если при проверке предполагаемого механизма получен отрицательный результат, можно считать, что данный механизм опровергнут. Если же получен положительный результат, это только несколько увеличивает правдоподобность предполагаемого механизма. Поэтому при установлении механизма реакции необходимо использовать целый комплекс доказательств.

1. Определение наличия интермедиата. Наиболее конкретные сведения о механизме реакции дает выделение из реакционной смеси одного или большего числа промежуточных соединений.

Так, например, в реакции Гофмана, в ходе которой амиды превращаются в амины:



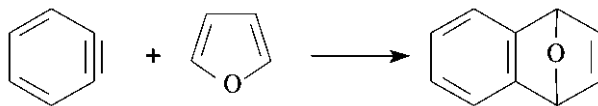
в определенных условиях удастся выделить N-бромамид RCONHBr , его анион RCONBr^- и изоцианат RNCO , что помогает выяснить суммарный механизм реакции:



Лимитирующей стадией реакции является, вероятно, отщепление иона Br^- . При этом возникает вопрос, протекает ли это отщепление согласованно с миграцией группы R, или же образуется карбонилнитреновый интермедиат RCON , который затем перегруппировывается.

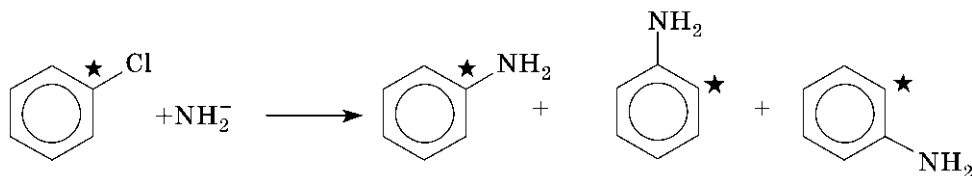
Образование короткоживущих интермедиатов (ионов, свободных радикалов и др.) в некоторых случаях удается зафиксировать с помощью физических методов исследования, например, с помощью ИК-, ЯМР- или других спектров.

Во многих случаях малостабильные интермедиаты удается зафиксировать, вводя в реакционную смесь «ловушки», способные с ними реагировать с образованием стабильных соединений. Так, предположение об образовании дегидробензола в некоторых реакциях металлоорганических соединений удалось подтвердить, уловив дегидробензол в виде аддуктов с фураном:

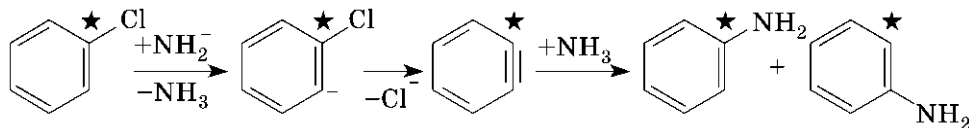


2. Изотопная метка. Применение изотопно-меченых соединений позволяет обнаружить «скрытые» перегруппировки, при которых не происходит изменения

строения молекулы. При изучении взаимодействия меченного по углероду хлорбензола с амидом калия в жидком аммиаке было показано, что в конечном продукте аминогруппа оказывается связанной не только с меченым атомом углерода, но и с соседними, причем у атома углерода, при котором осуществляется замещение хлора, остается 50% метки:



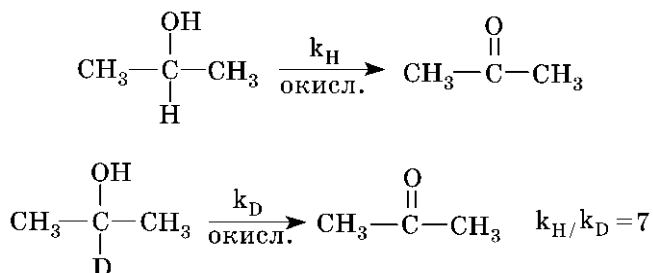
Это показывает, что получается симметричный интермедиат. Отсюда следует, что реакция осуществляется не как прямое замещение галогена, а идет, вероятно, через образование дегидробензола:



3. Кинетические изотопные эффекты. Полезную информацию о механизме реакции может дать установление значений кинетических изотопных эффектов.

В органической химии довольно часты случаи, когда замена одного изотопа в молекуле другим (например, замена протия на дейтерий) приводит к изменению реакционной способности. Такие изменения называются *кинетическими изотопными эффектами*. В основном состоянии энергия связи зависит от массы атомов и при увеличении приведенной массы понижается. Поэтому связи атомов с дейтерием (D–C, D–O, D–N и др.) в основном состоянии имеют более низкую энергию и являются более прочными, чем соответствующие связи с протием (H–C, H–O, H–N и др.). Следовательно, реакция, в которой разрыв этих связей определяет скорость взаимодействия, должна протекать медленнее в случае дейтерированного соединения. Если связи атомов с водородом вообще не разрываются в ходе реакции или разрываются не в лимитирующей стадии, замещение водорода дейтерием практически не оказывает никакого влияния на скорость.

Согласно квантово-механическому расчету, максимальное различие скоростей $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ при 25°C должно быть ~ 7:

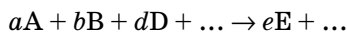


4. Кинетические методы изучения механизмов органических реакций. Наиболее интересную информацию о механизме реакции можно получить при изучении

кинетических закономерностей процесса: измерении скоростей, установлении вида кинетического уравнения, нахождении параметров активации, а также подробном исследовании количественной связи между строением реагирующих соединений и их реакционной способностью.

Под *скоростью химической реакции* понимают изменение концентрации реагирующих веществ в единицу времени. Таким образом, скорость химической реакции прямо пропорциональна произведению концентраций реагирующих веществ, взятых в некоторых степенях.

Например, для реакции



скорость реакции можно выразить следующим образом:

$$v = kC_A^x C_B^y C_D^z.$$

Это уравнение называется *кинетическим уравнением* химической реакции.

Коэффициент пропорциональности k называется *константой скорости химической реакции*. Константа скорости численно равна скорости реакции при концентрациях всех реагирующих веществ, равных 1 моль/л.

Показатель степени при концентрации каждого из реагирующих веществ в кинетическом уравнении химической реакции (соответственно x , y и z) есть *частный порядок реакции* по данному компоненту.

Сумма показателей степени в кинетическом уравнении химической реакции ($x + y + z$) представляет собой *общий порядок реакции*.

В химической кинетике принято классифицировать реакции по величине общего порядка реакции. Различают реакции нулевого, первого, второго и дробных порядков.

Для определения порядка реакции и константы скорости реакции используют так называемые *кинетические кривые*, которые получают, измеряя концентрации компонентов реакционной смеси в определенные моменты времени.

После построения кинетических кривых **определяют порядок реакции** по данному веществу. Чаще всего пользуются графическим методом, который заключается в построении графика зависимости концентрации реагента от времени в различных координатах. Для различных частных порядков эти зависимости будут иметь различный вид, причем только одна из них будет являться прямой линией. Если, например, график, построенный по опытным данным, оказался прямолинейным в координатах $\ln C = f(\tau)$, то частный порядок реакции по данному веществу равен единице.

5. Количественное рассмотрение реакционной способности органических соединений. Абсолютный расчет констант скорости элементарных реакций до сих пор осуществлен только в простейших случаях, в первую очередь, из-за огромных математических трудностей, с которыми связано определение поверхности потенциальной энергии реакции, а следовательно, и энергии активации.

В связи с этим существенное значение для вычисления констант скорости приобрели так называемые *корреляционные соотношения*.

Использование корреляционных уравнений основано на сравнении влияния изменения заместителя на реакционную способность в двух реакционных сериях, одну из которых принимают за стандартную. При этом считается, что характер влияния заместителя на реакционный центр аналогичен тому, который имеет место в стандартной реакционной серии.

Наиболее распространенным и часто применяемым корреляционным уравнением является уравнение Гаммета:

$$\lg \frac{k_X}{k_H} = \sigma_X \rho,$$

где σ_X — величина, характеризующая только заместитель X и называемая σ_X -константой заместителя; ρ — коэффициент пропорциональности, который отражает, насколько по сравнению со стандартной реакционной серией рассматриваемая реакция является чувствительной к введению заместителя; обычно ρ называют реакционной константой или, что более правильно, реакционным параметром; k_H и k_X — константы скорости или равновесия для незамещенного ($X=H$) и замещенного соединения.

Используя значения σ -констант Гаммета и проводя экспериментальное измерение констант скоростей или равновесий для нескольких замещенных соединений в интересующей реакционной серии, можно из тангенса угла наклона прямой в координатах ($\lg(k_X/k_H)$, σ_X) найти значение реакционного параметра ρ , характеризующее изучаемую реакцию, и применять его для расчета констант скоростей (равновесия) для остальных членов реакционной серии. С помощью этого метода можно, в частности, оценивать значения констант скоростей для тех объектов, для которых экспериментальное определение этих значений затруднительно.

Выведенные Гамметом закономерности сохраняются лишь для *мета*- и *пара*-производных бензола, и не выполняются для *орто*-изомеров и алифатических соединений. Причиной этому являются стерические эффекты заместителей.

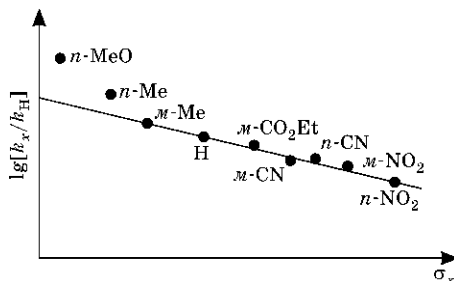
Поэтому Тафт ввел в уравнение Гаммета еще один член — E_s , учитывающий стерический параметр заместителя.

В качестве стандартного заместителя Тафт использовал $R = Me$, а не $R = H$, поэтому полученное им уравнение, называемое уравнением Тафта, имеет следующий вид:

$$\lg \frac{k_R}{k_{Me}} = \rho^* \sigma_R^* + \delta E_s,$$

где δ — мера чувствительности данной реакции к стерическим эффектам.

Константа δ аналогична константе ρ^* , которая характеризует чувствительность реакции к полярным эффектам. Параметр δ принимается равным 1,00 для кислотного гидролиза эфиров (стандартная реакция); его значение для других реакций может быть определено экспериментально обычным путем.



ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ

Для того чтобы реакция прошла с высоким выходом 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: *энтальпии* (функция, однозначно определяющая состояние физической системы в термодинамике) H и *энтропии* (величина, характеризующая тепловое состояние системы, мера ее внутренней неупорядоченности; при необратимых процессах она возрастает) S , связанных уравнением

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

Функция $(\Delta G = \Delta H - T\Delta S)_{\text{сист}}$ называется изменением свободной энергии Гиббса для замкнутой системы при постоянной 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 ее 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. 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 в реакциях, в которых число молекул увеличивается ($A \rightarrow B + C$), влияние энтропийного фактора возрастает, так как чем больше молекул, тем больше вариантов их расположения в пространстве. Напротив, для спонтанного прохождения реакций, где число молекул уменьшается, необходимо достаточное уменьшение энтальпии, которое перекрывало бы нежелательное изменение энтропии.

3. Реакции 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, а $T\Delta S$ 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

чения, обе реакции будут термодинамически равновероятными. При всех остальных температурах более вероятная реакция соответствует расположенной ниже кривой.

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

Принципы термодинамики гарантируют независимость величин энтальпии и энтропии от пути (механизма) реакции. Следовательно, они не дают возможности выяснить механизм. Однако из табличных термодинамических данных или из величин энергий связей можно рассчитать энтальпию и свободную энергию образования многих органических соединений. Это дает возможность определить, является ли реакция экзотермической или эндотермической. Положительное значение изменения свободной энергии ΔG° показывает, до какого предела может дойти обратимая реакция в равновесном состоянии (степень превращения субстрата в продукт в обратимых реакциях в равновесном состоянии), а следовательно, предпринять необходимые меры по смещению химического равновесия. Отрицательное значение ΔG° указывает, что реакция термодинамически предпочтительна. Однако термодинамические данные в большинстве своем не учитывают влияние растворителей, не могут указать энергетически удобный путь потенциально возможной реакции (не дают информации о скоростях химических реакции).

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 свободная энергия активации (ΔG^\ddagger). Подобно ΔG , величина ΔG^\ddagger состоит из энтальпийного и энтропийного членов:

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

Величину ΔH^\ddagger 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^\ddagger . 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^\ddagger .

Энтропия активации ΔS^\ddagger представляет собой разность энтропий исходного соединения и переходного состояния. Эта величина становится важной в тех случаях, когда для того чтобы прошла 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^\ddagger относительно невелика (много меньше ΔH^\ddagger), ее вклад в энергию активации достаточно заметен, так как величина ΔS^\ddagger 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.

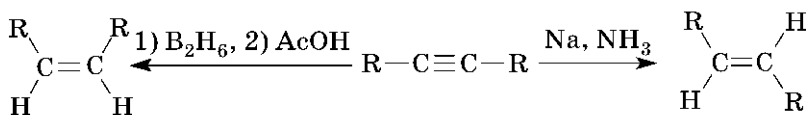
Выявление и учет этих факторов являются необходимыми условиями для успешного планирования и выполнения синтеза. Они помогают решать многие практические вопросы, возникающие в процессе экспериментальной работы, например, стоит ли данную реакцию доводить до состояния равновесия или следует прервать ее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

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ И СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ

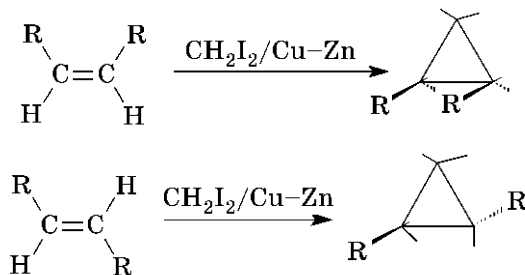
Реакция, которая приводит к преимущественному образованию одного из нескольких возможных пространственных изомеров, называется **стереоселективной**. Стереоселективных реакций довольно много, например, взаимодействие алкенов с галогенами приводит к получению *транс*-дигалогензамещенных продуктов. Аналогично, при взаимодействии брома с ацетилендикарбоновой кислотой преимущественно образуется соответствующий *транс*-дибромид:



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

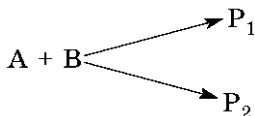


Реакции, в которых стереохимия продуктов реакции определяется стереохимией исходных соединений, называются **стереоспецифическими**. Ярким примером такой реакции является присоединение метиленовой группы по двойной связи *цис*- и *транс*-алкенов:



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 (т.е. $t_{\text{рк}} = 80^\circ\text{C}$), 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**.

ЭФФЕКТЫ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

подавляющее большинство реакций в органической химии осуществляется в жидкой фазе, преимущественно в растворах. Даже в тех случаях, когда растворитель формально не вводится в реакционную среду, есть все основания говорить, что процесс протекает в присутствии растворителя, роль которого выполняет один из исходных реагентов (в начальный период) или продукты реакции по мере их накопления. Так что взаимодействие основных участников химических реакций (субстрат и реагент) всегда протекает в присутствии третьего реагента (растворителя).

Раствор — это однофазная (гомогенная) система переменного состава, образованная не менее чем двумя независимыми компонентами (растворитель и растворенное вещество). Между растворенным веществом и растворителем устанавливаются межмолекулярные взаимодействия с участием разных по природе сил, объединенных общим понятием «сольватация».

Под *сольватацией* понимают образование вокруг каждой находящейся в растворе молекулы или иона оболочки из более или менее прочно связанных молекул растворителя. Если растворителем служит вода, то такой процесс называют *гидратацией*.

В качестве растворителей в органической химии используется около 300 жидкостей, являющихся органическими и неорганическими соединениями, однако наиболее часто применяются лишь несколько десятков жидкостей. До настоящего времени не создано единой универсальной системы классификации растворителей. Их классифицируют на основе физических или химических свойств и способности сходным образом воздействовать на ход химического процесса. Есть несколько подходов к классификации растворителей, и все они относительны.

Важнейшими физическими характеристиками растворителей являются *диэлектрическая проницаемость* ϵ (величина, отражающая способность растворителя облегчать разделение положительных и отрицательных ионов в растворе) и *дипольный момент* μ (измеряется в дебаях, D), являющийся векторной суммой диполей связей в молекулах. Диэлектрическая проницаемость связана с дипольным моментом жидкости (μ) и в общем случае наблюдается симбатность изменения этих величин.

В зависимости от *дипольного момента* μ растворители делят на:

- полярные (или биполярные), обладающие постоянным дипольным моментом;
- неполярные (или аполярные), не имеющие дипольного момента молекулы.

Молекула полярна, если центр отрицательного заряда не совпадает с центром положительного. Такая молекула является *диполем*: два равных по величине и противоположных по знаку заряда разделены в пространстве. Диполь обычно обозначают символом \rightarrow , где стрелка направлена от положительного конца диполя к отрицательному. Молекула обладает дипольным моментом, который равен величине заряда e , умноженной на расстояние d между центрами зарядов:

$$\mu = e \cdot d.$$

Такие молекулы, как H_2 , O_2 имеют дипольный момент, равный нулю. Молекула типа HF обладает большим дипольным моментом 1,75D ($5,78 \cdot 10^{-30}$ Кл·м).

По величине *диэлектрической проницаемости* ϵ различают растворители:

- с высокой (> 50) диэлектрической проницаемостью;
- средней (12–50) диэлектрической проницаемостью;
- низкой (< 12) диэлектрической проницаемостью.

При увеличении ϵ растворитель становится, как правило, более полярным.

В группу высокополярных растворителей входят вода, гидразин, формамид, серная кислота.

Из среднеполярных растворителей прежде всего следует назвать спирты, ацетон, нитрометан, нитробензол, ацетонитрил, диметилсульфоксид.

Неполярные растворители — углеводороды, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол.

В зависимости от *кисотно-основных свойств растворителей* их можно разделить на:

- электронодонорные (основные);
- электроноакцепторные (кислотные).

Общим признаком электронодонорных растворителей является преимущественная сольватация катионов как частиц, характеризующихся дефицитом электронов. В эту группу растворителей попадают N-основания (амины, амиды), O-основания (простые и сложные эфиры, спирты, альдегиды и кетоны), S-основания (тиоэфиры, тиоспирты, сульфоксиды), P-основания (производные трехвалентного фосфора).

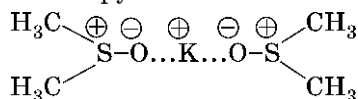
Электроноакцепторные растворители преимущественно сольватируют частицы с избытком электронов (анионы). К этой группе относятся как растворители, которые могут отдавать протон (минеральные кислоты, карбоновые кислоты, спирты, фенолы, хлороформ, пентахлорэтан), так и растворители, проявляющие кислотный характер, но не являющиеся донорами протонов (галогениды элементов III–IV групп Периодической системы, уксусный ангидрид, нитробензол, нитрометан).

Довольно обширная группа растворителей (вода, спирты) часто выступает в роли как электронодонора, так и электроноакцептора, т. е. проявляет амфотерный характер.

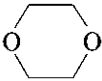

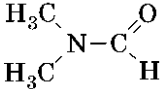
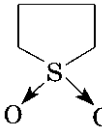
В соответствии с типами межмолекулярных взаимодействий растворители делят на:

1. Протонные растворители легко отщепляют протон и обычно содержат группы $-\text{OH}$, $=\text{NH}$. Их отличительная особенность — способность к образованию водородной связи. Типичными растворителями этого типа являются вода, спирты, карбоновые кислоты, фенолы, амины, аммиак. Наличие неподеленной пары электронов позволяет им проявлять нуклеофильные свойства, поэтому протонные растворители хорошо сольватируют анионы и катионы, причем, чем выше диэлектрическая постоянная (ϵ), тем лучше сольватирующая способность.

2. Апротонные биполярные растворители с большими дипольными моментами и высокой диэлектрической проницаемостью, способные к образованию прочных донорно-акцепторных комплексов. Эти растворители не имеют кислотного водорода, проявляют только нуклеофильные свойства, поэтому они хорошо сольватируют катионы, практически не сольватируя анионы:



Апротонные биполярные жидкости хорошо растворяют как соли, так и обычные органические соединения, поэтому находят в настоящее время широкое применение в органической химии.

Сероуглерод	CS_2
Диоксан	
Диэтиловый эфир	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$
Тетрагидрофуран	
Ацетонитрил	CH_3CN
Ацетон	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Диметилэтиленгликоль (моноголим)	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
Диметилформамид	
Диметилсульфоксид	$(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$
Сульфолан	
Гексаметилфосфортриамид (гексаметапол)	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}=\text{O}$

3. Растворители апротонные неполярные, не способные к образованию прочных комплексов в растворе, неполярные или малополярные и с малой диэлектрической проницаемостью (гексан, тетрахлорметан, бензол, хлороформ).

Правила Хьюза — Ингольда. Влияние растворителей на реакции алифатического нуклеофильного замещения определяется правилом Хьюза — Ингольда, которое можно сформулировать следующим образом:

- повышение полярности растворителя приводит к росту скорости реакций, в которых активированный комплекс имеет большую плотность заряда, чем исходная молекула (или молекулы);
- повышение полярности растворителя приводит к снижению скорости реакций, в которых плотность заряда в активированном комплексе меньше, чем в исходной молекуле (или молекулах);
- изменение полярности растворителя практически не будет влиять на скорости реакций, в которых при переходе от реагента (или реагентов) к активированному комплексу плотность заряда остается постоянной или изменяется незначительно.

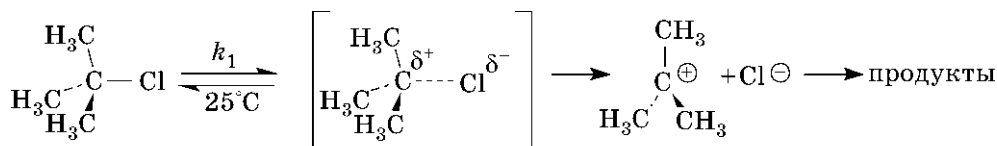
Приведенные выше правила позволяют качественно оценить влияние полярности растворителя на скорость любой гетеролитической реакции, если известен ее механизм. Для реакций нуклеофильного замещения соответствующие следствия из этих правил суммированы ниже (табл. 1), где в трех средних графах указано, что происходит с зарядами при образовании активированного комплекса, а в последней графе указан ожидаемый эффект растворителя. Приведенные в таблице данные подтверждены экспериментально на большом числе реакций замещения.

Таблица 1

Предсказываемое правилами Хьюза — Ингольда влияние растворителей на скорости реакций нуклеофильного замещения

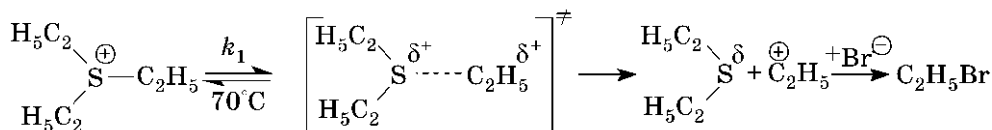
Тип реакции	Реагенты	Активированный комплекс	Изменение системы зарядов при активации	Влияние роста полярности растворителя на скорость реакции
a) S _N 1	R-X	R ^{δ+} ...X ^{δ-}	Разделение одноименных зарядов	Резкое увеличение
б) S _N 1	R-X ⁺	R ^{δ+} ...X ^{δ+}	Делокализация заряда	Небольшое уменьшение
в) S _N 2	Y + R-X	Y ^{δ+} ...R...X ^{δ-}	Разделение одноименных зарядов	Резкое увеличение
г) S _N 2	Y ⁻ + R-X	Y ^{δ-} ...R...X ^{δ-}	Делокализация заряда	Небольшое уменьшение
д) S _N 2	Y + R-X ⁺	Y ^{δ+} ...R...X ^{δ+}	Делокализация заряда	Небольшое уменьшение
е) S _N 2	Y ⁻ + R-X ⁺	Y ^{δ-} ...R...X ^{δ+}	Нейтрализация заряда	Резкое уменьшение

Сольволиз 2-хлор-2-метилпропана в воде протекает в 335 000 раз быстрее, чем в менее полярном этаноле (см. реакцию a):



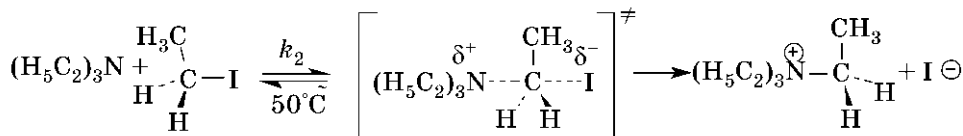
Растворитель	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ OH	HCONH ₂	HCOOH	H ₂ O
k_1^{OTH}	1	9	430	12 220	335 000

В соответствии с правилами Хьюза — Ингольда для реакций типа реакции б (табл. 1) термоллиз триэтилсульфоний-бромида осуществляется медленнее в полярных растворителях, например спиртах, чем в менее полярных растворителях, например ацетоне:

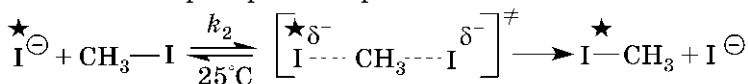


Растворитель	CH ₃ COCH ₃	CHCl ₃	C ₆ H ₅ NO ₂	<i>u</i> -C ₅ H ₁₁ OH	C ₆ H ₅ CH ₂ OH
k_1^{OTH}	290	> 230	180	4,5	1

Примером реакций типа в (табл. 1) может служить хорошо известная реакция Меншуткина между третичными аминами и первичными галогеналканами с образованием четвертичных солей аммония. Например, реакция триэтиламина с иодметаном при 20°C при замене 1,1,1-трихлорэтана на нитробензол ускоряется в 52 раза, что соответствует уменьшению ΔG^\ddagger на 10,6 кДж/моль:

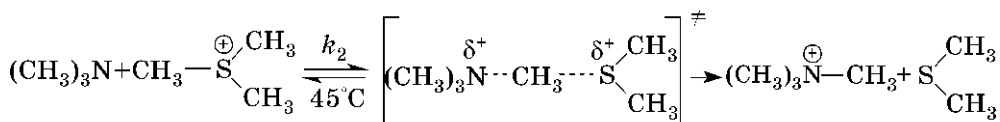


Примером реакции типа з (табл. 1) может служить реакция Финкельштейна, заключающаяся в обмене атомами галогена между иодметаном и радиоактивным иодид-ионом. При переходе от менее полярного ацетона к воде константа скорости этой реакции снижается примерно в 10⁴ раз:



Растворитель	CH ₃ COCH ₃	C ₂ H ₅ OH	(CH ₂ OH) ₂	CH ₃ OH	H ₂ O
k_2^{OTH}	13 000	44	17	16	1

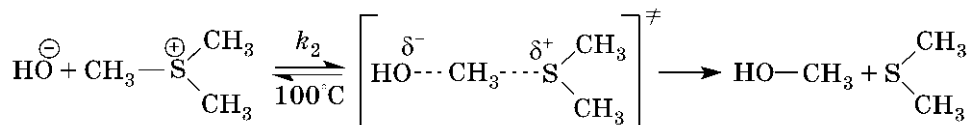
Как и предсказывает теория, скорость реакции второго порядка между триметиламином и ионом триметилсульфония снижается при повышении полярности растворителя (реакция типа д) (табл. 1):



Растворитель	CH ₃ NO ₂	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ OH	H ₂ O
$k_2^{\text{отн}}$	119	10	6	1

Очевидно, в этом случае реагенты сольватированы сильнее, чем активированный комплекс.

Наконец, примером реакции типа *e* (табл. 1) может служить щелочной гидролиз иона триметилсульфония, скорость которого, как и предсказывает теория, резко снижается при повышении содержания воды в водно-этанольной среде:



Содержание H ₂ O в % (по объему) (растворитель — водный этанол)	0	20	40	100
$k_2^{\text{отн}}$	19 600	480	40	1

Следует подчеркнуть, что замена одного растворителя на другой может изменять не только скорость реакции, но и ее механизм. Так, реакции с участием некоторых галогеналканов в водном этаноле проходят по механизму S_N1, а в ацетоне — по механизму S_N2. С другой стороны, реакции с участием галогенметанов, протекающие в водном этаноле по механизму S_N2, могут осуществляться по механизму S_N1 в растворителях с большей ионизирующей способностью, например, в муравьиной кислоте.

ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕССОВ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БАВ

1. ОСНОВНЫЕ ОПАСНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Все элементы производственной среды, к которым относятся предметы, средства и продукты труда, энергия, микроклимат и сам персонал, могут формировать негативные факторы в пространстве, где осуществляется трудовая деятельность человека.

При организации безопасного труда персонала химического производства различают следующие понятия:

Производственное помещение — это замкнутое пространство производственной среды, в котором осуществляется трудовая деятельность людей, связанная с участием в различных видах производства.

Внутри производственных помещений находятся *рабочая зона* (пространство до 2 м над уровнем пола или площадки, на котором находятся места постоянного или временного пребывания работающих) и *рабочие места* (часть рабочей зоны — место постоянного или временного пребывания работающих в процессе трудовой деятельности).

Условия труда — совокупность факторов производственной среды и трудового процесса, оказывающих влияние на здоровье и работоспособность человека.

Вредное вещество — это вещество, при контакте с которым у человека могут возникнуть профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами диагностики, как в процессе воздействия, так и в отдаленные сроки жизни человека и его потомства. Все вещества, используемые в фармацевтической промышленности в качестве сырья, вспомогательных веществ, получаемые полупродукты и субстанции могут вызывать нарушения нормальной жизнедеятельности организма человека.

Влияние вредных веществ на человека. В современном производстве находит применение более 50 тысяч химических соединений, большинство из которых синтезировано человеком и не встречается в природе (характеристики некоторых из них приведены ниже).

В промышленности вредные вещества находятся в газообразном, жидком и твердом состояниях. Они способны проникать в организм человека через органы дыхания, пищеварения или кожу. Вредное действие химических веществ определяется как свойствами самого вещества (химическая структура, физико-химические

свойства, количество попавшего в организм — доза или концентрация — сочетание вредных веществ, находящихся в организме), так и особенностями организма человека (индивидуальная чувствительность к химическому веществу, общее состояние здоровья, возраст, условия труда).

По *токсическому* (вредному) эффекту воздействия на организм человека химические вещества разделяют на:

Общетоксические (анилин, сероводород, синильная кислота и ее соли, соли ртути и др.) — вызывают расстройства нервной системы, мышечные судороги, нарушают структуру ферментов, влияют на кроветворные органы, взаимодействуют с гемоглобином.

Раздражающие (хлор, аммиак, туманы кислот, оксиды азота и др.) — воздействуют на слизистые оболочки, верхние и глубокие дыхательные пути.

Остронаправленные (этиленмин, оксиды азота, бром, хлор и другие гемолитические, антиферментные вещества) — уже при кратковременном воздействии угнетают дыхательные и сосудодвигательные центры.

Фиброгенные (пыль, аэрозоли и др.) — способны вызывать синтез коллагена в легких.

Сенсибилизирующие (органические азокрасители, антибиотики и др.) — повышают чувствительность организма к химическим веществам, а в производственных условиях приводят к аллергическим заболеваниям.

Канцерогенные (бензпирен, асбест, нитроазосоединения, ароматические амины и др.) — вызывают развитие всех видов раковых заболеваний. Этот процесс может быть отдален от момента воздействия вещества на годы и даже десятилетия.

Мутагенные (этиленмин, окись этилена, хлорированные углеводороды, соединения свинца и ртути и др.) — вызывают изменения в генотипе человека, контактирующего с этими веществами. Эти изменения обнаруживаются в отдаленном периоде жизни и проявляются в виде преждевременного старения, повышении общей заболеваемости, злокачественных новообразований, сказываются на последующих поколениях, иногда в очень отдаленные сроки.

Вещества, влияющие на репродуктивную функцию человека (борная кислота, аммиак, многие химические вещества в больших количествах), — вызывают возникновение врожденных пороков развития и отклонений от нормальной структуры у потомства, влияют на развитие плода в матке и послеродовое развитие, и здоровье потомства.

Для количественной оценки вредного воздействия на человека химического вещества в промышленной токсикологии используются показатели, характеризующие степень его токсичности. К ним относятся средняя смертельная концентрация в воздухе (CL_{50}) и среднесмертельная доза (DL_{50}) — это концентрация вещества в воздухе, доза, нанесенная на кожу или однократно введенная в желудок, вызывающая гибель 50% животных. Имеется и много других показателей (порог хронического, острого действия и др.). Чем меньше эти показатели (CL_{50} , DL_{50} и др.), тем токсичнее вещество. С учетом этих показателей определяются предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны и предельно допустимый уровень количества вредного вещества для всей поверхности кожного покрова.

Предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны (ПДК) — это такая концентрация, при которой ежедневная работа (но не более 40 ч в неделю) в течение всего рабочего стажа не вызывает заболевания или

отклонения в состоянии здоровья человека и его потомства. Эти заболевания контролируют современными методами исследования.

ПДК устанавливается на уровне в 2–3 раза и ниже, чем порог хронического действия. Такое снижение называется коэффициентом запаса.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) — это количество вредного вещества для всей поверхности кожного покрова, которое при длительном воздействии в течение всего трудового стажа не может вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья человека и его потомства.

Согласно Государственному стандарту «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» по степени воздействия на организм человека вредные вещества подразделяются на *четыре класса опасности*:

Класс 1 — чрезвычайно опасные вещества.

Класс 2 — высоко опасные вещества.

Класс 3 — умеренно опасные вещества.

Класс 4 — малоопасные вещества.

В химическом производстве в большом количестве используются аппараты, технологические процессы, содержащие вещества, способные при определенных условиях образовывать взрывоопасную среду. *Химический взрыв* — быстрое и неуправляемое высвобождение химической энергии технологической среды (сгорание, разложение веществ) с образованием разрушительных ударных волн.

В зависимости от давления ударной волны на человека травмы могут быть неопасными, легкими (при избыточном давлении 20–40 кПа) и средней тяжести (20–40 кПа). При избыточном давлении от 60 до 100 кПа ударная волна наносит человеку тяжелые контузии и травмы, приводящие к длительной потере работоспособности, а при избыточном давлении более 100 кПа происходят крайне тяжелые контузии и травмы (переломы костей, разрывы внутренних органов), которые могут привести к гибели человека.

Помимо химического взрыва на химическом производстве возможны и *физические взрывы* — быстрое и неуправляемое высвобождение физической энергии при адиабатическом расширении или при перегреве жидкой фазы (взрывы паровых котлов, автоклавов, баллонов и др.), которые могут привести к тем же последствиям.

Химическая энергия технологической среды может высвобождаться и в течение достаточно длительного промежутка времени, например при горении древесины, угля, жидкостей с температурой кипения выше температуры окружающей среды и др. Такой процесс неконтролируемого высвобождения химической энергии технологической среды без образования разрушительных ударных волн называется *пожаром*.

Большинство применяемых в химфармпромышленности реагентов являются горючими и легко воспламеняемыми веществами. С кислородом воздуха они образуют горючие системы, которые бывают однородными и неоднородными.

Реакция окисления сопровождается выделением тепла и при определенных условиях может самоускоряться. Этот процесс самоускорения реакции окисления называется *самовоспламенением*.

Тепловое поражение человека в зависимости от величины теплового импульса бывает первой степени (болезненное покраснение кожи), второй степени (образование пузырей на коже человека), третьей степени (омертвление кожи с частичным поражением росткового слоя) и четвертой степени (омертвление кожи и поражение

глубинных слоев тканей). Тепловое поражение более 25% поверхности кожи человека может привести к его гибели.

Опасными факторами пожара, воздействующими на людей и материальные ценности, помимо открытого пламени, повышенной температуры корпусов оборудования и окружающей среды, являются также токсические продукты горения и термического разложения, пониженная концентрация кислорода в воздухе рабочей зоны, а также осколки, токсические вещества и материалы, электрический ток и др.

Согласно Государственному стандарту *допустимый риск пожарной опасности* для людей должен быть не более 10^{-6} воздействия опасных факторов пожара, превышающих допустимые значения, в год в расчете на каждого человека.

Для обеспечения безопасности зданий и сооружений, технологических процессов и оборудования, людей, для предотвращения пожаров и взрывов необходимо знать *взрывопожароопасные свойства* исходного сырья и материалов, а также продуктов, образующихся в результате технологического процесса. Для характеристики этих свойств веществ используют следующие величины:

1. Группа горючести — классификационная характеристика пожарной опасности материалов, определяемая при стандартном испытании на горючесть. По горючести вещества и материалы подразделяют на три группы:

- *негорючие (несгораемые)* — вещества и материалы, не способные к горению в воздухе. Негорючие вещества могут быть пожаровзрывоопасными (например, окислители или вещества, выделяющие горючие продукты при взаимодействии с водой, кислородом воздуха или друг с другом);
- *трудногорючие (трудносгораемые)* — вещества и материалы, способные гореть в воздухе при воздействии источника зажигания, но не способные самостоятельно гореть после его удаления;
- *горючие (сгораемые)* — вещества и материалы, способные самовозгораться, а также возгораться при воздействии источника зажигания и самостоятельно гореть после его удаления.

2. Температура вспышки — минимальная температура конденсированного вещества, при которой в условиях специальных испытаний над его поверхностью образуются пары, способные вспыхивать в воздухе от источника зажигания; устойчивое горение при этом не возникает.

Вспышка представляет собой быстрое сгорание газопаровоздушной смеси над поверхностью горючего вещества, сопровождающееся кратковременным видимым свечением.

3. Температура воспламенения — наименьшая температура вещества, при которой в условиях специальных испытаний вещество выделяет горючие пары и газы с такой скоростью, что при воздействии на них источника зажигания наблюдается воспламенение. Температура воспламенения всегда выше температуры вспышки, часто довольно значительно — на несколько десятков градусов.

Воспламенение — пламенное горение вещества, инициированное источником зажигания и продолжающееся после его удаления.

4. Температура самовоспламенения — минимальная температура окружающей среды, при которой в условиях специальных испытаний наблюдается самовоспламенение вещества. На этом свойстве нефтепродуктов основана работа дизельных двигателей внутреннего сгорания. Температура самовоспламенения выше температуры вспышки на несколько сотен градусов.

Температура вспышки тяжелых нефтепродуктов характеризует нижний предел взрываемости. Температура вспышки бензинов, давление паров которых при комнатных температурах значительно, обычно характеризует верхний предел взрываемости. В первом случае определение ведется при нагревании, во втором — при охлаждении. Температура вспышки возрастает с увеличением атмосферного давления и связана с температурой кипения исследуемого вещества. Температура вспышки — величина неаддитивная.

5. Нижний (верхний) концентрационный предел распространения пламени (НКПРП и ВКПРП) — минимальная (максимальная) концентрация горючего вещества (газа, паров горючей жидкости) в однородной смеси с окислителем (воздух, кислород и др.), при котором возможно распространение пламени по смеси на любое расстояние от источника зажигания (открытое внешнее пламя, искровой разряд).

Верхний предел характеризуется максимальной концентрацией паров органического вещества в смеси с воздухом, выше которой воспламенение и распространение пламени по смеси при внесении внешнего источника воспламенения невозможно из-за недостатка кислорода. Нижний предел находится при минимальной концентрации органического вещества в воздухе, ниже которой количество теплоты, выделившееся в месте локального воспламенения, недостаточно для протекающей реакции во всем объеме.

На значения НКПРП и ВКПРП оказывают влияние: свойства реагирующих веществ, давление (обычно повышение давления не сказывается на НКПРП, но ВКПРП может сильно возрастать), температура (повышение температуры расширяет КПРП за счет увеличения энергии активации), негорючие добавки. Размерность КПРП может выражаться в объемных процентах или в г/м³.

6. Температурные пределы распространения пламени (ТПРП) — такие температуры жидкости и ее паров в среде окислителя, при которых ее насыщенные пары образуют концентрации, соответствующие КПРП.

Кроме приведенных существует еще 15 характеристик веществ по пожаровзрывоопасности.

2. ФИЗИЧЕСКАЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ РЕАГЕНТОВ

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

АММИАК, ВОДНЫЙ АММИАК И АММИАЧНО-ВОЗДУШНАЯ СМЕСЬ

Аммиак при атмосферном давлении и температуре выше $-33,4^{\circ}\text{C}$ — легкий бесцветный газ с резким характерным запахом (плотность $0,823\text{ кг/м}^3$), хорошо растворимый в воде.

Газообразный аммиак — горючее вещество. Температура самовоспламенения 650°C . Область воспламенения аммиачно-воздушной смеси находится в пределах 15–28% об. Минимальное взрывоопасное содержание кислорода 16,2% об. Скорость распространения пламени в десятки раз медленнее, чем у водорода.

Сжиженный аммиак — трудногорючее вещество. При проливе сжиженный аммиак, приобретая при атмосферном давлении температуру $-33,4^{\circ}\text{C}$, вскипает с мгновенным образованием аэрозольного облака, которое не загорается от источника огня.

При появлении газообразного аммиака или паров в атмосфере промышленных помещениях проявляются, прежде всего, его *токсические свойства*, а затем — взрывоопасные. По степени воздействия на организм человека он относится к 4-му классу опасности. Предельно допустимая концентрация аммиака в воздухе рабочей зоны ПДК 20 мг/м³. Порог восприятия обоняния не превышает 55 мг/м³. Концентрация аммиака 1500 мг/м³ (0,21%) вызывает смертельный исход.

Водный аммиак — это раствор газообразного аммиака в воде — бесцветная или желтоватая жидкость с резким запахом. Его выпускают в виде 25 и 20% растворов с плотностью 0,91–0,92 г/мл и температурой замерзания –56...–33°C. Растворимость аммиака в воде уменьшается с повышением температуры, и он довольно легко испаряется из водного раствора, поэтому при работе с ним необходимо соблюдать меры предосторожности.

Для предотвращения несчастных случаев, пожаров и взрывов на предприятиях предусматриваются автоматические системы контроля загазованности и оповещения об аварийных выбросах аммиака. При достижении концентрации аммиака 20 мг/м³ (0,0028%) они включают предупредительную световую и звуковую сигнализацию, а также общеобменную вентиляцию, а при концентрации 500 мг/м³ и более включают аварийную вентиляцию, световую и звуковую сигнализацию «Авария» и технические средства локализации.

АЗОТНАЯ КИСЛОТА И ОКИСЛЫ АЗОТА

Азотная кислота — бесцветная, дымящаяся на воздухе жидкость с резким характерным запахом (температура кипения 84°C, плавления –41°C, плотность 1,52 г/см³), с водой смешивается в любых соотношениях. На практике обычно применяется азотная кислота с концентрацией 65–70% (максимальная плотность 1,4 г/см³), существует также дымящая азотная кислота с концентрацией 97–99%. Это сильная кислота и сильный окислитель, разрушает большинство органических веществ. Некоторые из них при взаимодействии с азотной кислотой воспламеняются (уголь, бумага и древесина) и взрываются (скипидар, сероводород, этанол и др.).

Азотная кислота — негорючая жидкость, но при контакте с горючими веществами вызывает их самовозгорание.

При вдыхании паров азотной кислоты происходит раздражение дыхательных путей, головокружение, тошнота. При попадании на кожу азотная кислота вызывает пожелтение кожного покрова на несколько дней, при длительном воздействии — серьезные ожоги, раздражения и язвы. Предельно допустимое содержание азотной кислоты в воздухе промышленных помещений равно 50 мг/м³ в пересчете на N₂O₅. Класс опасности 3. В то же время обращение с азотной кислотой менее опасно, чем, например, с серной, она быстро испаряется и не остается в неожиданных местах.

В обычных условиях *азотная кислота* высокой концентрации под воздействием света, пыли, незначительного нагревания и других внешних воздействий разлагается с выделением *окислов азота* (коричневые пары) и окрашивается в желтый цвет.

Окислы азота (нитрогазы) обычно содержат смесь нескольких химических соединений, состав которой зависит от условий ее образования. Основную часть нитрогазов, образующихся при работе с азотной кислотой, составляют **оксид азота (IV)** и его **димер N₂O₄**, которые в обычных условиях являются легко летучими жидкостями (температуры кипения около +21°C, плавления –11°C, плотностью ~ 1,4 г/мл).

Окислы азота раздражающе действуют на легкие и вызывают их отек. Отравление начинается с легкого раздражения дыхательных путей (кашля). Опасной дозой при кратковременном воздействии окислов считается 150–200 мг/м³ (в пересчете на N₂O₃); предельно допустимая концентрация окислов азота 5 мг/м³. Класс опасности 4.

После вдыхания окислов азота, состоявших полностью или в большей части из двуокиси азота, признаки отравления проявляются только через 20–30 мин (кашель, одышка, грудные боли). Эти первичные явления могут пройти на свежем воздухе, но через несколько часов они вновь появляются, усиливаются и развиваются тяжелые, опасные для жизни явления отека легких. Систематическое воздействие высоких концентраций оксидов ведет к развитию тяжелых хронических заболеваний дыхательных путей — хронических бронхитов, токсических пневмосклерозов, часто осложненных астмой.

ГАЛОГЕНЫ И ГАЛОГЕНОВОДОРОДЫ

Хлор — зеленовато-желтый газ тяжелее воздуха с характерным запахом, растворяется в воде, частично разлагаясь на соляную и хлорноватистую кислоты. При температурах ниже –35°C легко сжижается в тяжелую маслянистую желто-зеленую жидкость.

Хлор раздражает дыхательные пути, может вызвать отек легких, нарушает состав крови и активность некоторых оксидаз. Предельно допустимая концентрация 1 мг/м³. Класс опасности 2.

Высокие концентрации хлора приводят к мгновенной смерти из-за торможения дыхательного центра, средние и низкие концентрации вызывают боль в груди, жжение и резь в глазах, кашель, отек легких, что иногда приводит к смерти. В производственных условиях чаще всего наблюдаются отравления малыми концентрациями хлора, которые приводят к конъюнктивиту, бронхиту, небольшому поражению легких. Легкая степень отравления может наблюдаться даже при купании в бассейне с повышенным содержанием хлора (раздражение кожи, верхних дыхательных путей, кашель, в дальнейшем может возникнуть воспаление легких).

Бром — красно-бурая жидкость (температура кипения ~ 59°C, плавления –7°C, плотность 3,1 г/мл), с водой реагирует, является окислителем.

В виде паров действует аналогично хлору, но слабее. Предельно допустимая концентрация брома в воздухе — 0,5 мг/м³. Класс опасности 2. Жидкий бром действует на кожу прижигающе и окрашивает ее в желтый цвет, образовавшиеся язвы плохо заживают.

Иод — фиолетово-черные кристаллы с металлическим блеском (температура плавления ~ 114°C, кипения 183°C), легко сублимируется, плохо растворяется в воде, хорошо — во многих органических растворителях, является окислителем.

Пары иода раздражают слизистые оболочки, а при попадании внутрь больших количеств иода, он действует на кровь, нервную систему и т. д. Предельно допустимая концентрация иода в воздухе — 1 мг/м³. Класс опасности 2.

Соляная кислота — водный раствор хлористого водорода. Промышленность выпускает *концентрированную соляную кислоту* — едкую бесцветную прозрачную жидкость, содержащую 35–38% HCl (плотность ~ 1,18–1,19 г/мл). Она стабильна в химическом отношении, на воздухе «дымит» с образованием кислотного тумана.

Согласно ГОСТ соляная кислота относится к негорючим веществам, однако при ее взаимодействии с некоторыми металлами выделяется водород, что может привести к образованию взрывоопасных водородо-воздушных смесей.

Туман соляной кислоты раздражает верхние дыхательные пути и слизистые оболочки глаз. При попадании на кожу кислота вызывает ожоги. Согласно ГОСТ предельно допустимая концентрация паров соляной кислоты в воздухе рабочей зоны — 5 мг/м^3 , класс опасности 2 (вещества высокоопасные).

При работе с соляной кислотой необходима специальная защита кожи и глаз. Все работы с ней должны проводиться в спецодежде и в защитных очках. Все работающие должны быть обеспечены промышленными фильтрующими противогазами марки В.

Бромоводородная кислота — раствор бромоводорода в воде — представляет собой прозрачную бесцветную или слегка желтоватую жидкость с резким запахом. Это одна из наиболее сильных минеральных кислот. Промышленность выпускает бромоводородную кислоту с концентрацией основного вещества 48% (плотность $1,49 \text{ г/мл}$).

Бромоводород — это газ без цвета, имеющий неприятный и резкий запах, термически устойчив. Обладает высокой устойчивостью к температурам, хорошо растворяется в воде (при 0°C в 100 г воды растворяется 221 г бромоводорода). С влагой воздуха образует туман из бромоводородной кислоты. При температуре $-66,8^\circ\text{C}$ переходит в жидкое состояние, а при -87°C — затвердевает. Водный раствор образует азеотропную смесь с 47,6% HBr , которая кипит при $124,3^\circ\text{C}$. При стоянии на воздухе медленно окисляется до брома.

При работе с бромоводородной кислотой необходимо соблюдать те же предосторожности, что и в случае соляной кислоты. При вдыхании паров бромоводородной кислоты нарушаются функции центральной нервной системы и терморегуляции, но в 2–3 раза слабее, чем при действии брома. Предельно допустимая концентрация HBr $1,0 \text{ мг/м}^3$, поражающая токсическая доза $2,4 \text{ мг/л-мин}$. Класс опасности 3.

Иодоводородная кислота (иодистоводородная) — это раствор иодоводорода в воде, который представляет собой бесцветную жидкость с резким запахом, под действием воздуха и света она медленно окисляется с выделением иода, поэтому быстро темнеет. Иодоводород HI — при нормальных условиях бесцветный удушливый газ, при взаимодействии с влагой воздуха сильно дымит. Он хорошо растворим в воде и образует азеотропную смесь с $T_{\text{кип}} 127^\circ\text{C}$ и концентрацией HI 57%.

Промышленность выпускает иодоводородную кислоту с концентрацией 55–57% (температура кипения 127°C , плотность $1,54 \text{ г/см}^3$).

При работе с иодоводородной кислотой необходимо соблюдать те же меры предосторожности, что и в случае соляной кислоты. Пары иодистого водорода вызывают раздражение верхних дыхательных путей. При попадании на кожу иодистоводородная кислота вызывает ожоги. Токсичность такая же, как у хлороводородной кислоты, но слабее.

СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ

Серная кислота (концентрированная) в стандартных условиях представляет собой маслянистую тяжелую жидкость без цвета и запаха (плотность $1,84 \text{ г/мл}$, температура плавления $10,38^\circ\text{C}$, кипения $279,6^\circ\text{C}$), является сильным окислителем, смешивается с водой во всех соотношениях. Разбавленная серная кислота взаимо-

действует со всеми металлами, находящимися в электрохимическом ряду напряжений левее водорода (H), с выделением H_2 , что при неправильном ее хранении может привести к пожару и взрыву.

Олеум представляет собой вязкую маслянистую бесцветную жидкость или легкоплавкие кристаллы, на воздухе «дымит», реагирует с водой с выделением большого количества тепла и образованием тумана из серной кислоты, по сравнению с концентрированной серной кислотой обладает еще большим обезвоживающим и окислительным действием.

Серный ангидрид в обычных условиях представляет собой твердое вещество с $t_{пл}$ в зависимости от степени полимеризации от ~ 17 до 95°C , реагирует с водой с выделением большого количества тепла, соединяясь с парами воды, образует туман, состоящий из мелких капелек серной кислоты, обладает сильным окислительным действием.

Серная кислота, олеум и серный ангидрид — чрезвычайно агрессивные вещества, поражают дыхательные пути, кожу, слизистые оболочки, вызывают затруднение дыхания, кашель. Предельно допустимая концентрация серного ангидрида и аэрозоля серной кислоты в воздухе рабочей зоны 1 мг/м^3 . Поражающая концентрация паров серной кислоты $0,008 \text{ мг/л}$, смертельная $0,18 \text{ мг/л}$. Класс опасности 2.

При отравлении парами серной кислоты возникает раздражение и ожог глаз, слизистых оболочек носоглотки, гортани, носовые кровотечения, боль в горле, охриплость голоса из-за спазма голосовой щели. При этом особенно опасны отеки гортани и легких.

При попадании серной кислоты на кожу возникают химические ожоги, глубина и тяжесть которых определяются концентрацией кислоты и площадью ожога.

При поступлении серной кислоты внутрь появляются резкие боли в области рта и всего пищеварительного тракта, сильная рвота и кашель. Развивается резкий отек гортани и голосовых связок, вызывающий затруднение дыхания. Смертельная доза серной кислоты при поступлении внутрь — 5 мг .

Хлорсульфоновая кислота — бесцветная тяжелая дымящая жидкость с острым запахом (температура плавления 80°C и кипения 158°C , плотность $\sim 1,87 \text{ г/мл}$), огне- и взрывобезопасна, при взаимодействии с водой происходит бурная реакция с большим выделением тепла, паров и газов с образованием серной и соляной кислот.

Хлорсульфоновая кислота токсична. По степени воздействия на организм относится к веществам 2-го класса опасности. Предельно допустимые концентрации продуктов разложения хлорсульфоновой кислоты в воздухе рабочей зоны производственных помещений: серной кислоты — 1 мг/м^3 , соляной кислоты — 5 мг/м^3 .

Пары хлорсульфоновой кислоты, образующие во влажном воздухе туман серной и соляной кислот, вызывают раздражение верхних дыхательных путей и слизистой оболочки глаз, а в более тяжелых случаях — поражение кожного покрова и отек легких.

Попадание хлорсульфоновой кислоты в глаза и на кожу вызывает тяжелые долго не заживающие ожоги.

Люди, работающие с серной и хлорсульфоновой кислотой, а также с олеумом и серным ангидридом, должны быть обеспечены специальной одеждой (суконная куртка и брюки), обувью (резиновые сапоги) и резиновыми перчатками, глаза должны быть защищены предохранительными очками, противогазом. В цехе на видных местах должны быть установлены бачки с чистой водой и со слабым раствором соды.

Сульфурилхлорид — бесцветная, резко пахнущая жидкость (температура кипения 69°C , плавления $\sim -55^{\circ}\text{C}$, плотность $1,665 \text{ г/см}^3$), дымит на воздухе, при взаимодействии с водой гидролизуетс^я с образованием серной и соляной кислот. При хранении разлагается на сернистый ангидрид и хлор и желтеет.

Сульфурилхлорид токсичен — раздражает слизистые оболочки, вызывая тяжелые ожоги (см. «Хлорсульфоновая кислота»).

Диметилсульфат (диметиловый эфир серной кислоты) — бесцветная жидкость (температура перегонки 188°C , плотность $1,33 \text{ г/мл}$), в чистом виде не имеет запаха, плохо растворяется в воде, хорошо — в некоторых органических растворителях.

Как и все алкилирующие агенты диметилсульфат токсичен. При попадании на кожу жидкий диметилсульфат образует долго незаживающие язвы. Его пары поражают кожу, слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, особенно опасно поражение глаз, что может привести к потере зрения. Реагент является контактным ядом (способен проникать сквозь кожу).

Диметилсульфат — сильное коррозионное вещество, мутаген, опасен для окружающей среды. В настоящее время считается одним из сильнейших канцерогенов, вызывает рак кожи, легких, гортани. В тяжелых случаях отравления наблюдается кома, паралич и смерть через 3–4 дня. Предельно допустимая концентрация паров диметилсульфата в воздухе рабочей зоны составляет $0,1 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 1, летальная концентрация $0,5 \text{ г/м}^3$.

Особенностью отравления диметилсульфатом является задержка проявления симптомов отравления на 6–24 ч (потенциальное боевое отравляющее вещество!). Для обеззараживания загрязнений используют растворы щелочей или аммиака. Полупродукты (монометилсульфаты) еще представляют угрозу для окружающей среды. При дальнейшем гидролизе образуются сульфаты и метанол.

Тионилхлорид — бесцветная дымящаяся на воздухе жидкость (температура кипения 76°C , плавления $-104,5^{\circ}\text{C}$, плотность $1,64 \text{ г/мл}$) с удушающим запахом, при нагревании выше температуры кипения начинает разлагаться с образованием SO_2 , Cl_2 и др. При взаимодействии с водой гидролизуетс^я с образованием сернистого ангидрида и хлороводорода.

Тионилхлорид токсичен — раздражает слизистые оболочки, вызывая тяжелые ожоги (см. «Хлорсульфоновая кислота» и «Сернистый ангидрид»).

Сернистый ангидрид — газ, который вызывает раздражение кожи, слизистых оболочек носа, глаз и верхних дыхательных путей. При содержании в воздухе $0,06 \text{ мг/л}$ SO_2 возможны острые отравления, сопровождающиеся отеком легких и расширением сердца. Предельно допустимая концентрация SO_2 в воздухе рабочей зоны производственных помещений 10 мг/м^3 , класс опасности 3.

Сернистая кислота — неустойчивая двухосновная кислота средней силы, существует лишь в разбавленных водных растворах (в свободном состоянии не выделена), при хранении на воздухе окисляется до серной кислоты. Растворы H_2SO_3 всегда имеют резкий специфический запах, обусловленный наличием химически не связанного SO_2 , так как в водных растворах устанавливается равновесие между кислотой, сернистым газом и водой. В связи с этим об опасности работы с ней см. «Сернистый ангидрид».

Сульфиты — соли сернистой кислоты H_2SO_3 , существуют средние и кислые — гидросульфиты — соли (общей формулы M_2SO_3 и MHSO_3 , где М — одновалентный металл). Из кислых в свободном состоянии выделены лишь гидросульфиты щелочных металлов. При растворении в воде соли сернистой кислоты гидролизуютс^я с

выделением сернистого ангидрида. В связи с этим при работе с ними необходимо учитывать особенности работы с сернистым ангидридом.

Сероводород — это газ с сильным запахом, является сильно действующим ядом. При больших концентрациях (свыше $1 \text{ г/м}^3 \text{ H}_2\text{S}$) отравление происходит мгновенно и сопровождается судорогами и потерей сознания; смерть наступает вследствие паралича дыхательного центра. В малых концентрациях сероводород оказывает раздражающее действие. Предельно допустимая концентрация H_2S в воздухе рабочей зоны производственных помещений 10 мг/м^3 , класс опасности 2.

С воздухом сероводород образует взрывоопасные смеси, поэтому должны соблюдаться особые правила пожарной безопасности.

ФОСФОРНАЯ КИСЛОТА, ЕЕ АНГИДРИД И ГАЛОГЕНИДЫ ФОСФОРА

Фосфорная кислота (ортофосфорная) — бесцветные гигроскопичные кристаллы, хорошо растворимые в воде. Промышленные предприятия выпускают ортофосфорную кислоту в виде ~ 85% -ного бесцветного водного раствора с плотностью около $1,7 \text{ г/мл}$ в зависимости от ГОСТ и марки.

Ортофосфорная кислота относится ко 2-му классу опасности, вызывая общетоксические явления в организме и воспаления на коже, прижигая ее. Вдыхание паров ортофосфорной кислоты может вызвать атрофические изменения слизистой носа, нарушение кислотно-щелочного баланса и вымывание кальция из организма. ПДК — 2 мг/м^3 . Поэтому даже чрезмерное употребление напитков с содержанием ортофосфорной кислоты приводит к кариесу и другим проблемам, связанным с недостатком кальция в организме. При повышенных концентрациях паров ортофосфорной кислоты в воздухе возможны изменения функций печени и формулы крови.

При работе с ортофосфорной кислотой применяются средства индивидуальной защиты.

Оксид фосфора (V) (фосфорный ангидрид) — белая очень гигроскопичная снежоподобная масса. Температура возгонки 360°C .

В виде дыма раздражает слизистые оболочки. Токсичность может зависеть от примесей (в частности, фосфора).

При острой интоксикации парами окислов фосфора в условиях производства наблюдается недомогание, слабость, сухой кашель, одышка, кашель с вязкой мокротой, повышение температуры до $39\text{--}39,8^\circ\text{C}$. Некоторые рабочие испытывают головную боль, головокружение и боли за грудиной, насморк и носовые кровотечения. Трахеобронхит иногда сопровождается токсической пневмонией.

На кожу ангидрид действует раздражающе и прижигающе (обезвоживание тканей). Предельно допустимая концентрация в воздухе производственных помещений 1 мг/м^3 , класс опасности 2.

Для предотвращения поражения ангидридом необходимо использовать индивидуальную защиту (респираторы; при наличии паров, тумана — противогазы марок В, БКФ, спецодежду, обувь, перчатки), герметизацию всего оборудования, коммуникаций, эффективную вентиляцию.

Хлорид фосфора (III) (треххлористый фосфор) — бесцветная дымящая на воздухе жидкость с едким запахом (температура кипения 76°C , плотность $1,56 \text{ г/мл}$, пары тяжелее воздуха), реагирует с водой, образуя фосфорную кислоту и соляную

кислоту или хлористый водород, растворяется в некоторых органических растворителях.

Пары галогенида фосфора (III) сильно раздражают дыхательные пути (в 5–10 раз сильнее, чем хлористый водород) и глаза. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны $0,2 \text{ мг/м}^3$. Класс опасности 2.

При концентрациях $10\text{--}20 \text{ мг/м}^3$ возникают хронические отравления с развитием симптомов через 1–8 недель: сильное раздражение глаз, светобоязнь, возможны поражения глаз с потерей зрения, насморк, раздражение гортани, кашель, потеря голоса, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии, иногда отек легких. При концентрациях $80\text{--}150 \text{ мг/м}^3$ возникают острые отравления: ожог кожи, отек и гиперемия верхней части лица, некроз конъюнктивы и роговицы, сильный кашель, шок и смерть в результате нарушения кровообращения. Поражающая концентрация 300 мг/м^3 , пороговая токсодоза $3 \text{ мг}\cdot\text{мин/л}$.

Хлорид фосфора (V) (пятихлористый фосфор) — желтовато-белые кристаллы (температура плавления $\sim 167^\circ\text{C}$, возгоняется) — бурно реагирует с водой с выделением большого количества тепла, превращаясь в фосфорную кислоту и хлористый водород, легко растворим в некоторых органических растворителях, во влажном воздухе быстро подвергается гидролизу и присутствует в виде паров и аэрозоля.

Пятихлористый фосфор сильно раздражает дыхательные пути (значительно сильнее, чем соляная кислота) и глаза, возможны глубокие поражения глаз с потерей зрения. При сильных отравлениях — шок и смерть в результате нарушения кровообращения (см. «Хлорид фосфора (III)»). Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны $0,2 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 2.

Хлорокись фосфора (фосфорилхлорид) — бесцветная, летучая, дымящая во влажном воздухе, негорючая жидкость (температура кипения 107°C , плавления $\sim 1^\circ\text{C}$), тяжелее воды, пары тяжелее воздуха, растворяется в органических растворителях, взаимодействуя с водой, образует фосфорную кислоту и хлористый водород, который, растворяясь в воде, образует соляную кислоту.

Хлорокись фосфора является высокотоксичным веществом (высокая летучесть, низкие смертельные концентрации, узкая зона острого и широкая зона хронического действия). Оказывает резкое раздражающее действие на кожу, слизистые глаз, верхних дыхательных путей и легких; обладает мутагенной активностью и вызывает значительные изменения костной ткани. При концентрациях $10\text{--}20 \text{ мг/м}^3$ наблюдаются хронические отравления, при концентрациях выше 60 мг/м^3 возникают острые отравления (ожог кожи, бронхит, сердечные расстройства, резкое малокровие, поражение печени, легких) шок и смерть в результате нарушения кровообращения. Поражающая концентрация 60 мг/м^3 , пороговая токсодоза $0,06 \text{ мг}\cdot\text{мин/л}$.

Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны составляет $0,05 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 1.

ЦИАНИД КАЛИЯ И СИНИЛЬНАЯ КИСЛОТА

Цианид калия (цианистый калий) — бесцветные гигроскопичные кристаллы, хорошо растворимые в воде, при этом гидролизуются с выделением HCN , проявляет большую склонность к образованию *комплексных соединений*, очень токсичен, смертельная доза $0,12 \text{ г}$. Класс опасности 1.

Синильная кислота — бесцветная легкоподвижная жидкость (температура кипения 25°C , плотность $0,7 \text{ г/мл}$) относится к сильнодействующим ядовитым веществам. Предельно допустимая концентрация синильной кислоты в атмосфере производственных помещений принята равной $0,3 \text{ мг/м}^3$. Известно, что при $5\text{--}20 \text{ мг}$ синильной кислоты в 1 м^3 воздуха у отдельных людей начинаются головные боли и головокружение. Синильная кислота принадлежит к наиболее сильным и опасным ядам, она нарушает тканевое дыхание. При высоких концентрациях наступает паралич дыхания и сердца. Класс опасности 1.

ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ацетон — при нормальных условиях бесцветная подвижная летучая жидкость (температура кипения 56°C , плотность $0,79 \text{ г/см}^3$) с характерным резким запахом. Во всех соотношениях смешивается с водой и многими органическими растворителями.

Ацетон — горючая легковоспламеняющаяся жидкость, температура вспышки в воздухе -18°C . Воздушные смеси, содержащие от $2,5$ до $12,8\%$ (по объему) ацетона взрывоопасны, что очень существенно, так как ацетон быстро испаряется, и образующееся облако может распространиться до места воспламенения (нагрев или искра) вдали от места работы с ним.

Ацетон является естественным метаболитом, выводится из организма человека с выдыхаемым воздухом, через кожу и с мочой. Нарушение нормального метаболизма приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Ацетон малотоксичное вещество, класс опасности 4, предельно допустимая концентрация $800/200 \text{ мг/м}^3$. Однако при попадании в организм он медленно выводится и накапливается в нем, поэтому возможны хронические отравления. Длительное вдыхание больших концентраций паров ацетона приводит к возникновению воспаления слизистых оболочек, отеку легких и токсической пневмонии. При попадании внутрь ацетон в небольших количествах вызывает состояние опьянения, сопровождаемое слабостью и головокружением, нередко — болями в животе. При больших количествах реагента возникает выраженная интоксикация, хотя, как правило, отравления ацетоном не смертельны. Возможно поражение печени, почек и коматозное состояние.

Анилин — бесцветная маслянистая жидкость (температура кипения 184°C , плавления — 6°C , плотность $1,02 \text{ г/мл}$) со слабым запахом, быстро темнеющая на воздухе и на свету, хорошо растворим в органических растворителях, плохо — в воде. Пары анилина тяжелее воздуха в 2 раза.

Анилин — горючее вещество. Температура вспышки 73°C , воспламенения — 76°C , концентрационные и температурные пределы распределения пламени $1,3\text{--}7,5\%$ (об.) и $70\text{--}106^{\circ}\text{C}$ соответственно.

Анилин — токсичное вещество, попадает в организм через органы дыхания и кожу (хорошо всасывается), действует на кровь, центральную нервную систему. ПДК анилина в воздухе производственных помещений — $0,1 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 2. В легких случаях отравления анилином пострадавшие жалуются на слабость, головокружение, головную боль. При отравлении средней тяжести, кроме того, бывают тошнота, иногда рвота, шатающаяся походка, пульс учащен. При тяжелых отравлениях отмечается потеря сознания, кома. Для хронического отравления анилином характерны токсический гепатит, нарушения со сто-

роны нервно-психической сферы, расстройство сна, понижение памяти, иногда токсическая анемия.

Бензол — бесцветная, прозрачная, легкоподвижная жидкость (температура кипения 80°C, плавления 6°C, плотность 0,88 г/см³) с характерным «ароматическим» запахом. Он легко испаряется при обычной комнатной температуре, не растворяется в воде, растворим во многих органических растворителях.

Бензол — горючая, легко воспламеняющаяся жидкость, на воздухе горит светлым, сильно коптящим пламенем (температура вспышки –14°C, область воспламенения 1,5–8% по объему).

Бензол — высокотоксичное вещество, обладающее свойством кумулятивности, попадает в организм в виде паров (через дыхательные пути) и в жидком состоянии (через кожу), поражает нервную систему и органы кроветворения, проявляет наркотическое и отчасти судорожное действие. ПДК — 15/5 мг/м³. Класс опасности 2.

При отравлении его парами обычно наблюдаются учащенное сердцебиение, сонливость, головокружение, головные боли, тремор и прочие симптомы отравления. Попадание бензола внутрь может вызвать поражение желудочно-кишечного тракта. Бензол оказывает угнетающее действие на функцию кроветворения, обладает канцерогенным действием.

Острые отравления в производственных условиях возникают редко (при авариях, чистке цистерн, при работе в замкнутых плохо вентилируемых помещениях), однако вдыхание больших количеств паров бензола способно привести к летальному исходу.

Хроническое отравление бензолом вызывает головную боль, головокружение, слабость, быструю утомляемость, раздражительность, расстройство сна, плохой аппетит, неприятные ощущения в области сердца, кровоточивость десен, носовые кровотечения, появление синяков на теле. Ранним признаком хронического отравления являются функциональные изменения нервной системы: неврастенический или астенический синдром с вегетативной дисфункцией.

ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДОВ

Аллилхлорид (3-хлор-1-пропен) — бесцветная жидкость (температура кипения 45°C, плавления –134,5°C, плотность 0,937 г/мл) с резким запахом, плотность паров по воздуху 2,64. Аллилхлорид хорошо растворим в обычных органических растворителях, плохо — в воде.

Аллилхлорид — легковоспламеняющаяся жидкость, температура вспышки 29°C, температурные пределы воспламенения от –29°C до 0°C, концентрационные пределы воспламенения 3,0–14,8% (объемные).

Аллилхлорид, как и другие алкилирующие агенты, токсичен, слабый наркотик, но опасный печеночный и почечный яд, поражает печень примерно так же, как тетрахлорметан. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м³, класс опасности 2.

Бензилхлорид (хлористый бензил) — бесцветная жидкость (температура кипения 179°C, плавления –39°C, плотность 1,1 г/см³), с резким запахом, нерастворимая в воде, смешивается с органическими растворителями, огнеопасен.

Бензилхлорид — легковоспламеняющаяся жидкость, температура вспышки 60°C, нижний предел воспламенения 1,1% (объемные).

Бензилхлорид является активным алкилирующим агентом, реагирует с водой, гидролизуясь до бензилового спирта и хлороводорода. Как все алкилирующие агенты, бензилхлорид токсичен, поражает слизистые оболочки, особенно глаза, сильно раздражает кожу. При комнатной температуре бензилхлорид достаточно летуч, поэтому является лакриматором и был использован как отравляющее вещество. Бензилхлорид является мутагеном и, возможно, канцерогеном. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны $0,5 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 1.

Дихлорметан (метиленхлорид) — прозрачная, легкоподвижная и легколетучая жидкость (температура кипения 40°C , плотность $1,32 \text{ г/мл}$) с характерным для галогенпроизводных запахом, плохо растворимая в воде, легко в органических растворителях. Дихлорметан трудногорюч, но при определенных условиях способен образовывать взрывоопасные смеси с воздухом. Его пары тяжелее воздуха в три раза. Пределы воспламеняемости на воздухе по ГОСТ $16,2\text{--}19,1\%$ (об.).

Метиленхлорид является менее токсичным наркотиком, чем хлороформ, но из-за близости концентраций, вызывающих наркотические и летальные исходы, не применим для наркоза. При сильном отравлении наблюдаются головокружения, временное затмение сознания, рвота, раздражение верхних дыхательных путей, конъюнктивы. Концентрация паров вещества $\sim 215 \text{ мг/л}$ вызывает смерть. Предельно допустимая концентрация дихлорметана в воздухе рабочей зоны 50 мг/м^3 , класс опасности 4.

Дихлорэтан (1,2-дихлорэтан) — бесцветная легколетучая жидкость (температура кипения $\sim 84^\circ\text{C}$, плотность $1,25 \text{ г/мл}$) со сладковатым запахом, похожим на запах хлороформа, практически не растворимая в воде, образует азеотроп с водой, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей. Дихлорэтан стойк к действию кислот и щелочей.

Дихлорэтан — ядовитое вещество и обладает наркотическим действием. По характеру воздействия дихлорэтан отнесен ко второму классу опасности вредных веществ, поражает печень, почки и другие органы, проникает через кожу. Вдыхание паров дихлорэтана вызывает раздражение верхних дыхательных путей, головные боли, кашель. Тяжелые случаи отравления протекают с потерей сознания, наблюдаются печеночная недостаточность, токсический гепатит, отек легких, смерть. Предельно допустимая концентрация дихлорэтана в воздухе рабочей зоны 10 мг/м^3 . Класс опасности 2.

Тетрахлорметан — бесцветная тяжелая жидкость (температура кипения 76°C , плотность $1,59 \text{ г/см}^3$), по запаху напоминающая хлороформ. Вещество не растворяется в воде, не горит, и его тяжелые пары подавляют пламя, поэтому тетрахлорметан используют в огнетушителях.

Тетрахлорметан — наркотик, но в меньшей степени, чем хлороформ, вызывает тяжелые повреждения печени, почек, легких, изменяет уровень ряда ферментов крови. При легком отравлении характерны головная боль, головокружение, тошнота, иногда потеря сознания. При вдыхании очень высоких концентраций (в цистерне, резервуаре, малых замкнутых помещениях) возможны либо потеря сознания, либо внезапная смерть.

Предельно допустимая концентрация тетрахлорметана в воздухе рабочей зоны 10 мг/м^3 , класс опасности 2.

Хлороформ — бесцветная летучая жидкость (температура кипения 61°C , плотность $1,483 \text{ г/см}^3$) с эфирным запахом и сладким вкусом. Практически нерастворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей. Негорюч.

Хлороформ является наркотиком, нарушающим обмен веществ и поражающим внутренние органы, особенно печень. Действие его сходно с тетрахлорметаном. Даже однократный наркоз вызывает довольно глубокие изменения обмена веществ, желудочно-кишечные расстройства, иногда желтуху, аритмию. Предельно допустимая концентрация хлороформа в воздухе рабочей зоны 5 мг/м^3 , класс опасности 2.

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ АНГИДРИДЫ И ХЛОРАНГИДРИДЫ

Низкомолекулярные одноосновные карбоновые кислоты являются раздражителями и вызывают серьезное повреждение тканей организма. При обращении с ними следует соблюдать строгие меры предосторожности, рабочее место должно быть укомплектовано соответствующими средствами защиты, а попавшие на кожу или в глаза брызги необходимо смывать большим количеством воды. Наибольшую опасность в этой группе представляют собой уксусная и муравьиная кислота.

Муравьиная кислота (метановая кислота) — бесцветная легкоподвижная жидкость (температура кипения 101°C , плавления 8°C , плотность $1,22 \text{ г/см}^3$) с резким запахом, во всех соотношениях смешивается с водой, растворяется во многих органических растворителях.

Муравьиная кислота — легковоспламеняющаяся жидкость, ее пары образуют с воздухом огнеопасные и взрывчатые смеси, температура вспышки 60°C , концентрационные пределы и нижний температурный предел распространения пламени 18–58% об., 50°C . 85%-ный водный раствор кислоты является горючей жидкостью с температурой вспышки 71°C .

Муравьиная кислота — ядовитая жидкость. В производственных условиях важнее всего местное раздражающее действие паров и химические ожоги жидкой кислотой. Основная опасность заключается в серьезном повреждении кожи, глаз и слизистой оболочки. Повреждения человеческого организма такие же, как и в случае контакта с другими относительно сильными кислотами. Предельно допустимая концентрация паров муравьиной кислоты в воздухе рабочей зоны 1 мг/м^3 , класс опасности 2.

Уксусная кислота ледяная — прозрачная легковоспламеняющаяся жидкость с характерным запахом (температура кипения 118°C , плавления $\sim 17^\circ\text{C}$, плотность $1,05 \text{ г/мл}$), смешивается с водой и многими органическими растворителями, хорошо растворяет органические соединения, в уксусной кислоте растворяются газы, галогеноводороды и др., гигроскопична, горючее вещество.

Согласно ГОСТ уксусная кислота относится к 3-му классу опасности. Предельно допустимая концентрация паров уксусной кислоты в воздухе рабочей зоны 5 мг/м^3 .

При превышении предельно допустимой концентрации пары уксусной кислоты действуют раздражающе на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. При попадании на кожу, в глаза и внутрь как в жидком виде, так и в виде паров уксусная кислота вызывает ожоги и отравления. При попадании внутрь 15–30 мл возникает легкая форма отравления, 30–70 мл — средняя, а при 70 мл и выше — тяжелая, которая часто заканчивается смертельным исходом. При этом наблюдаются серьезные язвенно-некротические повреждения верхних отделов пищеварительного тракта, сопровождающиеся кровавой рвотой, шоковым состоянием, гемоглобинурией и нарушениями работы мочевого пузыря (анурия и уремия).

Смерть может наступить вследствие ожогового шока, пневмонии, кровотечения из пищеварительного тракта. При остром отравлении причинами смерти являются острая почечная и печеночная недостаточность. Отравления возможны не только концентрированной уксусной кислотой, но и ее растворами выше 30%. Для глаз опасна кислота концентрацией выше 2%.

Галогеноуксусные кислоты (хлор-, дихлор- и трихлоруксусные кислоты, бром-, иод-, фторуксусные кислоты и трифторуксусная кислота) вызывают серьезные повреждение кожи и слизистых оболочек, а при попадании внутрь могут нарушать деятельность важных ферментных систем организма. При обращении с ними должны приниматься особые меры предосторожности.

Фторуксусная кислота — бесцветные легкоплавкие кристаллы (температура плавления 33°C, кипения 165°C) с резким запахом, растворимые в воде и большинстве органических растворителей.

Она и ее соединения — стабильные и высокотоксичные вещества. Смертельная для человека доза фторуксусной кислоты — примерно 5 мг/кг, однако некоторые производные фторуксусной кислоты еще более токсичны. Одна-две капли яда, проникшие в организм человека через дыхательные пути, пищеварительный тракт, поврежденную или неповрежденную кожу, могут привести к смертельному исходу.

Фторуксусная кислота действует преимущественно на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы человека. Смерть может наступить в результате асфиксии, от остановки дыхания или нарушения сердечной деятельности.

Ди- и трифторуксусные кислоты имеют более низкий уровень токсичности, чем монофторуксусная кислота.

Хлоруксусная кислота — бесцветные моноклинные кристаллы (температура плавления 62,5°C, кипения 188°C), хорошо растворимые в воде и органических растворителях, гигроскопичны. Это более сильная кислота, чем уксусная.

Данное вещество является высоко реакционноспособным химикатом и требует осторожного обращения. Предельно допустимая концентрация кислоты в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³. Класс опасности 2.

Для рабочих, контактирующих с концентрированными растворами хлоруксусной кислоты, обязательны перчатки, защитные очки, резиновые сапоги и непроницаемый комбинезон.

Гликолевая кислота (гидроксиуксусная) является более сильной, чем уксусная и вызывает тяжелые химические ожоги кожи и глаз. При обращении с ней необходимо соблюдать строгие меры предосторожности, подобные тем, что требуются для уксусной кислоты.

Пропионовая кислота (пропановая кислота, консервант E280) — бесцветная едкая жидкость (температура кипения 141°C, плавления -21°C, плотность 0,993 г/см³) с резким запахом, смешивается с водой и органическими растворителями, пожароопасна, температура вспышки 54°C.

Пропионовая кислота опасна только в концентрированном виде — наносит ожоги, а при попадании внутрь провоцирует образование ран и язв в пищеводе и желудке. Поэтому при работе с ней необходимо соблюдать осторожность, такую же, как с другими кислотами. В остальных случаях добавка E280 не агрессивна, не токсична и не оказывает никакого негативного влияния на репродуктивные органы. В пищевой промышленности она используется как консервант при производстве хлебобулочных и других изделий.

Ангидриды карбоновых кислот имеют более высокие температуры кипения, чем соответствующие кислоты. Их действие на организм человека обычно подобно действию соответствующих кислот, но в газообразном состоянии они являются более сильными раздражителями слизистой оболочки глаз и могут вызывать хронический конъюнктивит. Они медленно гидролизуются при контакте с тканями тела и могут иногда вызывать аллергию. При работе с ними необходимо обеспечить вентиляцию и соответствующие средства индивидуальной защиты персонала. В некоторых случаях, особенно при проведении технического обслуживания, необходимо использовать средства защиты глаз и органов дыхания.

Уксусный ангидрид — бесцветная жидкость (температура кипения $\sim 140^{\circ}\text{C}$, плавления -73°C , плотность $1,08 \text{ г/мл}$) с резким запахом, растворяется в органических растворителях, при растворении в воде гидролизует до кислоты.

Уксусный ангидрид — легковоспламеняющаяся жидкость, ее пары образуют с воздухом огнеопасные и взрывчатые смеси, температура вспышки 49°C , концентрационные и температурные пределы распространения пламени $2,7\text{--}10,2\%$ (об.), 47°C и 77°C .

Уксусный ангидрид токсичен, действует подобно уксусной кислоте, но сильнее. При хроническом отравлении парами ангидрида наблюдаются конъюнктивит, раздражение верхних дыхательных путей, желудочно-кишечные расстройства. Известны случаи смертельного отравления ими. Предельно допустимая концентрация ацетангидрида в воздухе рабочей зоны 3 мг/м^3 , класс опасности 3.

При попадании на кожу жидкий ангидрид действует прижигающе, сильнее, чем уксусная кислота, что связано с обезвоживанием тканей.

Фталевый ангидрид — бесцветные кристаллы (температура плавления 131°C , кипения 294°C), легко возгорается, хорошо растворяется в пиридине, плохо в воде и большинстве органических растворителей. Ангидрид горюч, представляет умеренную пожарную опасность.

Его токсичность относительно низка по сравнению с другими ангидридами карбоновых кислот, но он является раздражителем для кожи, глаз и верхних дыхательных путей, особенно в присутствии влаги, что можно объяснить действием кислоты, которая образуется в результате гидролиза ангидрида.

Имеются данные, что у рабочих, занятых в производстве фталевой кислоты и ангидрида, встречаются случаи конъюнктивита, кровавых выделений из носа, атрофии носовой слизистой оболочки, охриплости, кашля и бронхита. Установлено, что фталевый ангидрид вызывает бронхиальную астму, а после длительного контакта с этим веществом отмечались аллергические кожные реакции; результатом обычно являлся аллергический дерматит. ПДК — 1 мг/м^3 , класс опасности 2.

ГАЛОГЕНАНГИДРИДЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Галогенангидриды жирных кислот — преимущественно бесцветные жидкости, ароматических — жидкости или кристаллические вещества, большей частью окрашенные, обычно обладают острым едким или удушающим запахом. Температура кипения галогенангидридов жирных кислот $50\text{--}120^{\circ}\text{C}$, ароматических $180\text{--}230^{\circ}\text{C}$, плотность выше 1 г/мл . Они растворяются в органических растворителях, плохо —

в воде, при этом гидролизуются с образованием карбоновой и галогеноводородной кислот.

Галогенангидриды проявляют общетоксическое действие, опасность работы с ними на порядок выше, чем с ангидридами карбоновых кислот. Характерно раздражающее действие, более выраженное, чем у соответствующих кислот и у ангидридов. Могут проявлять сенсibiliзирующее действие. Относятся в основном ко 2-му классу опасности.

При хронических отравлениях при работе с галогенангидридами повышена частота гриппоподобных заболеваний, возможна астма, кровоизлияния в легких.

Галогенангидриды вызывают раздражение конъюнктивы глаз, раздражение слизистых оболочек дыхательных путей. При действии на кожу — раздражение вплоть до ожогов.

Ацетилхлорид — летучая бесцветная жидкость (температура кипения 51°C , плавления -112°C , плотность $1,1 \text{ г/мл}$), с резким раздражающим запахом, дымящая на воздухе, смешивается с органическими растворителями, в воде гидролизуются до уксусной кислоты и хлороводорода.

Ацетилхлорид — легковоспламеняющаяся жидкость, температура вспышки 4°C , нижний концентрационный предел распространения пламени 5% (об.).

Ацетилхлорид токсичен, раздражает кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, при попадании на кожу жидкий хлорангидрид действует прижигающе, сильнее, чем уксусный ангидрид, предельно допустимая концентрация паров в воздухе рабочей зоны $0,1 \text{ мг/м}^3$, класс опасности 2.

Бензоилхлорид — бесцветная жидкость (температура кипения 197°C , плавления $\sim 0^{\circ}\text{C}$, плотность $1,2 \text{ г/мл}$) с острым запахом и слезоточивым действием, растворяется в органических растворителях, в воде гидролизуются с образованием бензойной кислоты и хлороводорода, горючая жидкость, температура вспышки 81°C .

Бензоилхлорид токсичен, раздражающе действует на верхние дыхательные пути и слизистые оболочки глаз, нарушает регуляцию вегетативной нервной системы. При попадании на кожу вызывает некроз. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны 5 мг/м^3 , класс опасности 3.

Метанол (метилловый спирт) — бесцветная легколетучая жидкость (температура кипения $\sim 65^{\circ}\text{C}$, плотность $0,791 \text{ г/мл}$), по запаху и вкусу близка к этиловому спирту, с водой смешивается во всех отношениях.

Метанол — легковоспламеняющаяся жидкость, температура вспышки $15,6^{\circ}\text{C}$, пределы воспламенения паров в воздухе 6,7–36,5% (по объему).

Метанол — сильный яд, действующий преимущественно на нервную и сосудистую системы. В организм человека может проникнуть через дыхательные пути и даже через кожу. Попадание в организм 5–10 г метанола может вызвать тяжелое отравление, а 30 г являются смертельной дозой. Предельно допустимая концентрация метанола в воздухе рабочей зоны 5 мг/м^3 , класс опасности 3.

Симптомами отравления метанолом являются головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боль в желудке, общая слабость, раздражение слизистых оболочек, мелькание в глазах, а в тяжелых случаях — потеря зрения и смерть.

Все работы, связанные с транспортировкой, переливами, хранением и применением метанола следует выполнять согласно требованиям «Инструкции о порядке получения от поставщиков, перевозки, хранения, отпуска и применения метанола на объектах химико-фармацевтической промышленности».

Нафталин — бесцветное кристаллическое вещество (температура плавления 80°C, кипения 218°C, летучее, возгоняется при 50°C) с характерным запахом, плохо растворимое в воде, в большинстве органических растворителей — хорошо, перегоняется с водяным паром.

Нафталин является горючим веществом, он склонен к тепловому и химическому самовозгоранию (температура вспышки 80°C, область воспламенения паров 0,91–6,9% об.).

Нафталин токсичен, относится по степени влияния на организм к четвертому классу опасности. Предельно допустимая концентрация его в воздухе рабочей зоны 20 мг/м³, класс опасности 4. Нафталин накапливается в жировых тканях организма человека, является очень сильным канцерогеном, может вызвать рак. Длительный контакт с ним может привести к разрушению или нарушению красных кровяных телец.

Оксид этилена — при обычной температуре и давлении является бесцветным газом со сладковатым запахом (температура кипения 11°C, плавления –113°C, плотность 0,937 г/мл), с водой смешивается во всех отношениях, с воздухом образует взрывчатые смеси.

Оксид этилена является чрезвычайно огне- и взрывоопасным веществом. Температура вспышки –18°C, концентрационные пределы распространения пламени 3,2–100%, максимальное давление может в 16 раз превышать нормальное давление в зависимости от условий протекания взрыва.

Оксид этилена является алкилирующим агентом, обладает сильной специфической токсичностью, проявляя канцерогенное, мутагенное, раздражающее и наркотическое действие.

Попадание растворов или паров окиси этилена (которые легко проникают через одежду, перчатки обувь) на кожу и слизистые оболочки приводит к ожогу роговицы и резкому раздражению кожи (отек, мелкие пузырьки), дерматиту. Острые отравления приводят к потере сознания и рвоте. ПДК — 1 мг/м³, класс опасности 2.

Пиридин — бесцветная жидкость (температура кипения 115°C, плавления –41,6°C, плотность 0,9819 г/мл) с резким неприятным запахом; смешивается с водой и органическими растворителями. Пиридин — легковоспламеняющаяся жидкость. Температура вспышки 20°C. Область воспламенения: 1,85–12,4% (объемная доля). Температурные пределы воспламенения: нижний 18°C, верхний 57°C.

Пиридин токсичен. Предельно допустимая концентрация паров пиридина в воздухе рабочей зоны производственных помещений 5 мг/м³, класс опасности 2. При превышении концентрации пары оказывают раздражающее действие, влияя на нервную систему. При хронических отравлениях вызывает дегенеративные изменения в печени и почках.

Жидкий пиридин действует на кожу как раздражающее и фотосенсибилизирующее вещество, вызывает воспаление с сильным жжением, обезжиривание кожи и образование трещин.

При работе с препаратом следует применять индивидуальные средства защиты (защитные очки, защитные перчатки, спецодежду и обувь, фильтрующий промышленный противогаз марки Л), а также соблюдать меры личной гигиены.

Никотины (2-метил-, 3-метил- и 4-метилпиридины) — бесцветные жидкости (температура кипения 129, 144, 145°C, плавления –66,8; –18,0; 3,6°C, плотность 0,94; 0,96; 0,95 г/мл) с пиридиноподобным запахом; растворяются в воде и органических растворителях.

Пиколины — легковоспламеняющиеся жидкости. Температура вспышки 29, 39, 42°C (соответственно). Область воспламенения у всех ~ 1,4–8,1% (объемная доля). Температурные пределы воспламенения: нижний 23, 34, 37°C, верхний 57, 70, 69°C.

Пиколины токсичны. Предельно допустимая концентрация паров пиколинов в воздухе рабочей зоны производственных помещений 5 мг/м³, класс опасности 3. Пары действуют аналогично пиридину, но токсичнее.

Толуол представляет собой бесцветную летучую легкоподвижную жидкость (температура кипения 110°C, плавления –95°C, плотность 0,87 г/мл) со специфическим ароматическим запахом, является легковоспламеняющимся веществом (температура вспышки 4°C, область воспламенения 1,25–6,7% по объему).

Толуол хорошо растворяется в большинстве органических растворителей, в воде не растворяется, образует азеотропные смеси со многими растворителями, в том числе и с водой.

Толуол — физиологически активное вещество, оказывает значительное влияние на человека. При концентрации 1,8 мг/м³ его запах воспринимается человеком, при 50–100 мг/м³ наблюдается нервное возбуждение, а при 200–2000 мг/м³ фиксируются изменения в крови. Отравление толуолом может привести к летальному исходу. Предельная допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны 50 мг/м³. Класс опасности 3.

Поражение толуолом осуществляется через органы дыхания и через кожу, так как он легко всасывается, при этом наблюдаются головная боль, тошнота, потеря равновесия и сознания. Как и другие ароматические соединения, толуол обладает канцерогенным действием.

При работе с толуолом необходимо использовать противогаз, фильтрующий или изолирующий, спецодежду из хлопчатобумажной ткани с хлорвиниловым или другим аналогичным покрытием, защитный крем.

Фенол — это белое кристаллическое вещество (температура плавления 42°C, кипения 182°C), имеющее резкий сладковато-приторный запах, легко окисляется при взаимодействии с воздухом, что приводит к его окрашиванию. Вещество растворяется в воде, в водных щелочах и органических растворителях.

Фенол — яд, его пары попадают в организм через кожу и органы дыхания. При соприкосновении раствора фенола с кожей образуются химические ожоги, которые впоследствии трансформируются в язвы. При отравлении фенолом наблюдается головная боль, сердечная недостаточность, ухудшение работы почек, гипотермия, кома и остановка дыхания. Острые отравления на производстве происходят, главным образом, при попадании фенола на кожу (особенно его растворов). Тяжесть их зависит от размеров и степени поражения кожи. Поражение более 25% ее поверхности смертельно, менее 25% — характеризуется системными расстройствами, такими как желудочно-кишечные нарушения, нервными расстройствами, сопровождаемыми головными болями, головокружением, потерей сознания и психическими расстройствами, сыпью на коже. При хроническом отравлении отмечаются раздражение пищеварительных путей, расстройство пищеварения, общая слабость, кожный зуд и конъюнктивит, нервные расстройства, головные боли.

Предельно допустимая концентрация фенола в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м³, класс опасности 2.

Формальдегид — бесцветный газ с резким раздражающим запахом, температура кипения –19°C, плотность по воздуху 1,04. Чистый газообразный формальдегид

относительно стабилен при 80–100°C, при температурах ниже 80°C медленно полимеризуется, полярные растворители (например, вода), кислоты и щелочи ускоряют процесс.

Формальдегид хорошо растворим в воде, спиртах и других полярных растворителях. Водные растворы формальдегида содержат равновесную смесь моногидрата $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ (99,9%), неустойчивого в свободном состоянии, и полимергидратов $\text{HO}(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ ($n = 2-8$), устойчивых кристаллических соединений.

Формальдегид токсичен, вызывает раздражение слизистых оболочек глаз, верхних дыхательных путей, одышку, удушье, сильно действует на нервную систему. Свободный формальдегид инактивирует ряд ферментов, угнетает синтез нуклеиновых кислот, нарушает обмен витамина С. Его относят к 2-му классу опасности, предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны 0,5 мг/м³. В то же время считается, что формальдегид быстро окисляется в организме до CO_2 (на 70–80%).

Формалин — 35–40%-ный водный раствор формальдегида, стабилизированный метанолом (около 8%) — это прозрачная бесцветная жидкость, имеющая весьма характерный удушливый запах, широко используется в органическом синтезе, при комнатной температуре выделяет газообразный формальдегид, который может проникнуть в организм в виде паров и через кожу.

При неправильном использовании растворов формалина возможно острое отравление парами формальдегида (см. «Формальдегид»). При попадании формалина внутрь организма возникает острая боль, тошнота, кровавая рвота. Летальная доза формалина при поступлении через пищеварительный тракт составляет 50 мл. При попадании высоких концентраций формальдегида на открытые участки тела возникают множественные ожоги.

3. БЕЗОПАСНОСТЬ В ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Безопасность функционирования химически опасных объектов зависит от многих факторов: физико-химических свойств сырья, полупродуктов и продуктов, от характера технологического процесса, от конструкции и надежности оборудования, условий хранения и транспортирования химических веществ, состояния контрольно-измерительных приборов и средств автоматизации, эффективности средств противоаварийной защиты и т. д. Кроме того, безопасность производства, использования, хранения и перевозок сильно действующих ядовитых веществ в значительной степени зависит от уровня организации профилактической работы, своевременности и качества планово-предупредительных ремонтных работ, подготовленности и практических навыков персонала, системы надзора за состоянием технических средств противоаварийной защиты.

В связи с этим безопасность в химической промышленности регламентируется государственными законами, стандартами, постановлениями, например Федеральным законом **специального технического регламента «О безопасности химических производств»**.

Основной целью этого закона является обеспечение защиты жизни, здоровья физических лиц, имущества физических и юридических лиц, государственного и муниципального имущества, а также охраны окружающей среды путем установления обязательных требований безопасности химических производств.

Учитывая, что среди технических причин аварий по данным Ростехнадзора отмечаются: неисправность технических устройств (15%), неисправность средств противоаварийной защиты, сигнализации или связи (5%), несовершенство технологии или конструктивные недостатки (80%), для обеспечения безопасности химических производств в техническом регламенте *устанавливаются обязательные требования*:

- к проектированию, строительству, монтажу, эксплуатации, ремонту и выводу из эксплуатации химических производств;
- к монтажу, наладке, обслуживанию, диагностированию и ремонту технических устройств, применяемых на объектах химических производств.

При *выборе места* для строительства предприятия учитывается рельеф местности, сейсмические характеристики, удаленность жилых районов, собираются все необходимые разрешения от градостроительных, природоохранных ведомств и, в большинстве случаев, местных органов власти. Не допускается размещение химических производств на территориях, на которых превышена предельно допустимая нагрузка на окружающую среду. Химические производства, выделяющие в атмосферу токсичные, высокотоксичные вещества и вещества, представляющие опасность для окружающей среды, не допускается располагать на территориях, не обеспеченных естественным проветриванием (замкнутые долины, котлованы, подножья гор и другие природные условия).

При *расположении объектов на площадке* определяются безопасные расстояния, учитывается возможность доступа к объектам в случае аварий. При разработке схемы расположения объектов учитываются преобладающее направление ветра, взаимное расположение операторных зданий и вспомогательных помещений, предусматриваются другие меры, позволяющие минимизировать последствия от взрывов облаков паровоздушной смеси.

Безопасность химических производств обеспечивается за счет:

- использования в проектах технологических процессов и операций, характеризующихся наиболее низкими показателями взрывопожароопасности и токсичности применяемых веществ;
- недопущения применения в технологических процессах веществ и материалов с неизученными свойствами;
- минимизации вредных выбросов в окружающую среду, утилизация отходов химического производства; применения малоотходных и безотходных технологий;
- создания условий для локализации аварии и минимизации тяжести последствий;
- применения технологий, исключающих непосредственный контакт работающих с вредными и опасными производственными факторами;
- применения эффективных средств контроля и регулирования технологических процессов, систем и средств противоаварийной защиты;
- обеспечения надежности электроснабжения, наличия резервных источников электроэнергии;
- обеспечения безопасной остановки химического производства или отдельной установки в случае возникновения аварийной ситуации вследствие нарушения технологического процесса;
- оснащения производства оперативными системами оповещения и связи и обеспечения безопасной эвакуации людей при аварии;

- принятия мер, обеспечивающих безопасность при консервации химического производства, а также при его ликвидации.

Для каждого технологического блока осуществляется оценка энергетического уровня и степени химической опасности, обосновывается эффективность и надежность мер и технических средств защиты. Категорирование взрывоопасности технологических блоков осуществляют по значениям относительных энергетических потенциалов Q_B , определяемых полной энергией сгорания парогазовой фазы, находящейся в блоке, с учетом величины работы ее адиабатического расширения и величиной энергии полного сгорания испарившейся жидкости с максимально возможной площади ее пролива, а также по приведенной массе парогазовой среды m (кг). Методика оценки взрывоопасности технологических блоков химических производств утверждается Правительством Российской Федерации. Показатели категорий взрывоопасности блоков представлены в приложении к настоящему техническому регламенту.

Установлены обязательные *требования безопасности к конкретным процессам*, применяемым на химических производствах, а именно к:

- процессам перемещения горючих парогазовых сред, жидкостей и мелкодисперсных твердых продуктов;
- процессам разделения материальных сред;
- массообменным процессам;
- процессам смешения;
- теплообменным процессам;
- химическим реакционным процессам;
- процессам хранения и слива-налива опасных веществ.

Технический регламент «О безопасности химических производств» устанавливает *требования безопасности*:

- к *оборудованию*, применяемому на химических производствах, куда включены требования к размещению оборудования, меры антикоррозионной защиты аппаратуры и трубопроводов, требования безопасности к насосам и компрессорам, трубопроводам и арматуре, к противоаварийным устройствам, а также к системам контроля, управления связи и оповещения;
- к системам электроснабжения, отопления и вентиляции, водоснабжению и канализации;
- к персоналу химических производств, определен порядок подготовки (обучения) и аттестации (проверки знаний) работников организаций, осуществляющих деятельность, связанную с эксплуатацией опасных производственных объектов химических производств, а также порядок получения практических навыков персоналом, обслуживающим эти объекты.

Технический регламент *устанавливает формы и методы оценки соответствия*: объектов технического регулирования (в форме государственного контроля — надзора); проектной документации на строительство, расширение, реконструкцию, техническое перевооружение, на капитальный ремонт химических производств, если это затрагивает конструктивные и другие характеристики надежности объектов (проводится в форме экспертизы на соответствие требованиям технических регламентов, в том числе санитарно-эпидемиологическим, экологическим требованиям, требованиям пожарной, промышленной безопасности в порядке, установленном законодательством Российской Федерации).

При строительстве, реконструкции, капитальном ремонте химического производства или цехов, участков, технологических установок и других зданий и сооружений, входящих в комплекс химического производства, оценка соответствия проводится путем выдачи разрешения на строительство (реконструкцию, капитальный ремонт) и ввод объекта в эксплуатацию.

Оценка соответствия технических устройств, применяемых на химических производствах, требования к которым установлены в технических регламентах, проводится путем выдачи разрешения на применение конкретного вида (типа) технических устройств.

4. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Особенности техники безопасности при проведении процессов сульфирования и сульфохлорирования. Многие углеводороды, которые подвергаются сульфированию и сульфохлорированию, являются токсичными, пожаро- и взрывоопасными веществами (бензол, толуол, нафталин и др.), а используемые реагенты (серная кислота, олеум, серный ангидрид, хлорсульфоновая кислота), а также выделяющиеся хлороводород и сернистый ангидрид — чрезвычайно агрессивные вещества, поражают дыхательные пути, кожу, слизистые оболочки. При попадании на кожу они могут вызывать серьезные ожоги. Вдыхание пыли Na_2CO_3 , Na_2SO_3 , Na_2SO_4 и других солей, которые используются при выделении продуктов реакции, также вызывает сильное раздражение дыхательных путей.

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

Особую опасность представляют процессы сульфирования в парах, так как в этом случае вероятность возникновения токсических и взрывоопасных концентраций сульфлируемых веществ при нарушении герметичности аппаратуры является наибольшей.

Наиболее действенными способами, предотвращающими контакт 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. Около сульфураторов оборудуются аварийные души. 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 пробоотборниками 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 покрывная спецодежда. Работавшим с кислотными растворами выдают 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.

Особенности техники безопасности при получении нитросоединений. Проведение процессов нитрования также связано с использованием ряда токсичных, горючих, а также агрессивных веществ. Так, нитрующие смеси содержат сильные кислоты (азотную и серную), попадание которых на кожу может вызвать серьезные ожоги. Поэтому при работе с ними и нитромассами следует принимать те же меры безопасности, что и в процессе сульфирования.

Кроме этого необходимо учитывать, что концентрированная азотная кислота при соприкосновении со многими органическими веществами способна вызывать их возгорание, и что она и ее смеси в процессе нитрования выделяют оксиды азота, которые раздражают дыхательные пути (при сильных отравлениях могут вызвать отек легких со смертельным исходом) и действуют на центральную нервную систему. Использование при нитровании уксусной кислоты и ее ангидрида сильно повышает пожаро- и взрывоопасность производства.

Все нитросоединения в большей или меньшей степени ядовиты. Должны строго соблюдаться нормы содержания паров нитросоединений в воздухе производственных помещений. Предельно допустимые концентрации многих нитросоединений в воздухе производственных помещений составляют 1 мг/м^3 . Нитросоединения поражают кровь, центральную нервную систему, нарушают обмен веществ, вызывают заболевания печени. Динитросоединения кроме отравляющего действия на организм вызывают раздражение кожи, дерматиты и экземы. При попадании небольших количеств нитросоединения на кожу его необходимо немедленно удалить ватой, водой. Одежду, на которую попало нитросоединение, следует тотчас же снять, а тело обработать спиртом и вымыть теплой водой. Признаками отравления нитросоединениями являются посинение губ, носа, кончиков пальцев, появление тошноты, головокружения.

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. Последнее 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. Непрерывное осуществление процессов нитрования, как правило, обеспечивает

большую безопасность вследствие снижения концентрации азотной кислоты в реакционной массе.

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. С целью предотвращения таких случаев следует все погружные охлаждающие элементы в аппаратах, содержащих азотную кислоту, изготавливать из кислотоупорных материалов, осуществлять подачу охлаждающего агента в эти элементы с помощью вакуума, 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 в случае превышения установленной температуры в реакторе.

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.

Особенности техники безопасности при проведении процессов галогенирования. Исходные соединения часто являются токсичными, взрыво- и пожароопасными веществами, что необходимо учитывать при организации работы с ними. Органические галогениды также относят к токсичным веществам. 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 (см. характеристику алифатических галогенидов). В связи с этим помимо герметизации оборудования необходимо уделять большое внимание механизации всех ручных операций.

Токсичными являются также галогенирующие агенты (см. характеристику хлора, брома, галогенидов фосфора и серы).

Хлор является наиболее опасным реагентом. В связи с этим устройство и расположение складов жидкого хлора в помещениях или на открытых площадках осуществляется в соответствии с «Правилами безопасности для производства хлора». Отделение хлорирования должно быть оборудовано приточно-вытяжной, местной и

аварийной вентиляцией, а каждый аппарат — местным отсосом. Эти же требования относятся и к отделениям бромирования. Оборудование для проведения процессов галогенирования должно быть герметизировано, для контроля за чистотой воздуха рабочей зоны — использоваться автоматические анализаторы, а выделяющиеся пары и газы — направляться в систему улавливания. На рабочих местах должны находиться индивидуальные защитные средства (противогазы, перчатки, очки).

Скорость подачи галогенирующего агента в реактор строго контролируется с помощью ротаметра или иных приборов. По окончании галогенирования реакционная масса должна быть продута воздухом (в случае огневзрывоопасной среды — азотом) через систему улавливания соответствующих вредных паров и газов.

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

При ликвидации аварий с проливом (выбросом) галогенирующих агентов, в том числе хлорокиси фосфора, треххлористого фосфора и хлористого тионила, необходимо изолировать опасную зону, удалить из нее людей, держаться наветренной стороны, избегать низких мест, соблюдать меры пожарной безопасности. В опасную зону входить в изолирующих противогазах или дыхательных аппаратах (ИП-4М, ИП-5, КИП-8, КИП-9, АСВ-2) и средствах защиты кожи (костюм Л-1, ОЗК, «КАИС»).

При проведении работ по галогенированию следует руководствоваться «Правилами безопасности для производств медицинской промышленности».

Особенности техники безопасности при проведении процессов нитрозирования и диазотирования. Применяемые в процессе нитрозирования вторичные и третичные жирноароматические амины, гидроксисоединения, нитрит натрия, а также образующиеся нитрозосоединения в большинстве своем являются токсичными веществами. Кроме того, как и в случае нитрования, в процессах нитрозирования и диазотирования выделяются оксиды азота, которые раздражают дыхательные пути (при сильных отравлениях могут вызвать отек легких со смертельным исходом) и действуют на центральную нервную систему. Нитрозосоединения оказывают раздражающее действие на кожу человека, вызывая дерматиты, экземы, поэтому должны быть приняты все необходимые меры для предотвращения попадания вредных веществ на тело и одежду работающих.

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. При этом необходимо 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. Некоторые нитрозосоединения могут самовоспламеняться при попадании незначительного количества концентрированной серной кислоты.

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 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 хладагентов — в рубашку и змеевики реактора.

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

Необходимо строго соблюдать все правила и инструкции по ведению процесса нитрозирования и работе с нитрозо- и диазосоединениями.

Особенности техники безопасности при проведении процессов нуклеофильной замены галогена и сульфогруппы. Замещение атома галогена различными группами осуществляется при высоких температурах, под давлением, с использованием токсичных, пожаро- и взрывоопасных веществ (ароматические нитрогалогениды, аммиак, амины, цианиды, метанол и др.). Большой токсичностью обладают и некоторые продукты реакции. Необходимо помнить, что амины и фенолы 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.

Применяемый в производстве раствор аммиака выделяет газообразный аммиак, вызывающий сильное раздражение верхних дыхательных путей, легких, кожи.

Используемый в производстве метанол (легковоспламеняющаяся жидкость) является сильным ядом (см. «Метанол»). 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. Запрещается совместное хранение (на одном складе) метанола с этиловым спиртом. Все оборудование, в котором происходят процессы с применением метанола, должно быть герметизировано и снабжено отсосами. Работы в лаборатории 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 контроля воздушной среды, индивидуальные средства защиты и т. д.

В отделениях цианирования не допускается устройство заглубленных аппаратов и прямков. Маточники, сточные воды, воды от промывки аппаратов и смывки полов должны обезвреживаться на локальных установках. В помещении цианиро-

вания 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- и пожароопасные смеси с воздухом (например, аммиака) должна строго контролироваться герметичность оборудования.

Во многих случаях процессы нуклеофильного замещения галогена (особенно при замене на $-\text{OH}-$, $-\text{OR}-$, $-\text{NH}_2-$, $-\text{NHR}-$ 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.

Помещения, где устанавливают автоклавы (автоклавные отделения), изолируют от остальных помещений капитальными стенами. Автоклавы периодически подвергают гидравлическим испытаниям, осматривают внутренние стенки аппаратов, проверяют исправность установленных приборов и предохранительных устройств. Даже сравнительно небольшое избыточное давление в автоклавах может привести к авариям и несчастным случаям. К работе на автоклавах допускаются только специально обученные лица.

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.

Реакция щелочного плавления ароматических сульфокислот также относится к опасным процессам, так как проводится при высоких температурах, с использованием концентрированных растворов щелочей, в ряде случаев под давлением в автоклавах.

Гидроксиды натрия и калия, их растворы при попадании на кожу и слизистые оболочки вызывают сильные ожоги, особенно опасные при попадании в глаза, поэтому при работе с ними необходимо носить спецодежду и защитные очки. Выделяющийся газообразный аммиак при замене сульфогруппы аминогруппой, а также диоксид серы, используемый для выделения гидроксисоединений, поражают слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, легкие, кожу. Сильное раздражение дыхательных путей вызывает и вдыхание пыли сульфита и сульфата натрия, карбоната натрия и других солей.

При организации данного производства необходимо учитывать правила, указанные выше.

Особенности техники безопасности при проведении процессов алкилирования. Аналогично другим процессам при алкилировании используют токсичные, легко воспламеняющиеся, образующие взрывоопасные смеси вещества (амины, фенолы, бензил- и алкилгалогениды, диметил- и диэтилсульфаты, метанол, этиленоксид и др.).

Метиловый спирт является сильным нервным и сосудистым ядом с резко выраженным кумулятивным действием (см. «Метанол» и «Особенности техники

безопасности при проведении процессов нуклеофильной замены галогена и сульфогруппы»). Ядовитость метилового спирта связывают с образованием из него высокотоксичных формальдегида и муравьиной кислоты. Метиловый спирт является легковоспламеняющейся жидкостью (ЛВЖ), его смеси с воздухом взрывоопасны.

Сильным ядом является диметилсульфат (см. «Диметилсульфат»). Отравление может произойти как через легкие, так и через кожу. Оно сопровождается появлением судорог и может привести к параличу. Загрузку диметилсульфата следует осуществлять с помощью вакуума.

Оксид этилена (см. «Оксид этилена») является наркотиком с сильной специфической токсичностью. 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.

Сильным токсичным действием обладают также формальдегид, муравьиная кислота, этиленхлоргидрин 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 состояния 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.

Процессы алкилирования во многих случаях проводятся при повышенном давлении в автоклавах. Так как пары этилгалогенида и этиленоксида образуют с воздухом взрывоопасные смеси, то перед загрузкой автоклав необходимо продуть азотом.

При проведении процессов алкилирования особое значение приобретают комплексная механизация и автоматизация этих производств.

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 влагой 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 ранее.

При проведении фосгенирования необходимо иметь в виду, что фосген в 3,5 раза тяжелее воздуха. Поэтому в случае утечки он может заполнять прямки 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, так как в трубопроводе может остаться фосген, который при этих операциях 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 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.

Низкомолекулярные карбоновые кислоты, их ангидриды и хлорангидриды должны храниться вдали от источников огня и окислителей. Помещения для их хранения должны быть хорошо вентилируемыми, чтобы предотвратить накопление опасных концентраций веществ. В помещении должны быть оборудованы фонтанчики для промывки глаз и души — на случай попадания кислоты в глаза или на кожу.

Чтобы предотвратить поражение органов дыхания и слизистых оболочек, концентрация органических кислот и ангидридов с высоким давлением насыщенного пара должна поддерживаться ниже максимально допустимых уровней, установленных стандартами промышленной гигиены, что обеспечивается местной и общей вентиляцией в сочетании с периодическими замерами концентрации паров веществ в атмосфере.

Персонал, работающий с кислотой или ее концентрированными растворами, должен носить защитную одежду, пользоваться средствами защиты глаз, лица, рук и органов дыхания.

Острые отравления обычно наблюдаются в случае нарушения работающими требований техники безопасности.

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 имеют первостепенное значение.

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.

Так, все исходные нитросоединения токсичны, пожароопасны, а динитросоединения взрывоопасны (см. раздел «Особенности техники безопасности при получении нитросоединений»). Все ароматические аминосоединения (особенно амины, не содержащие сульфогрупп) также токсичны и пожароопасны. Они действуют на кровь, центральную нервную систему, вызывают раздражение кожи, дерматиты, экземы. Некоторые амины (2-нафтиламин, бензидин) канцерогенны.

Вследствие токсичности (ПДК многих нитросоединений в воздухе производственных помещений составляют 1 мг/м^3 , а некоторых аминосоединений составляют 3 мг/м^3 , что на порядок меньше, чем соответствующие значения для ароматических углеводов), пожаро- и взрывоопасности исходных нитросоединений и получаемых аминов особые требования предъявляются к герметизации, автоматизации и механизации технологических процессов, что исключает контакт работающих с вредными веществами и предотвращает возможность попадания вредных продуктов в производственные помещения, а также в сточные воды и атмосферу. Производственный цех должен быть снабжен хорошей приточно-вытяжной вентиляцией, автоматическими сигнализаторами концентрации газов и паров легковоспламеняющихся веществ и ядовитых газов, и дополнительной вентиляцией, включаемой в аварийных ситуациях. При восстановлении нитросоединений необходимо строгое выполнение санитарных норм и всех инструкций по работе с нитро- и аминсоединениями.

Следует отметить также об опасности работы с реагентами (восстановителями). 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 она 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 . Сероводород относится к горючим газам, а с воздухом может образовывать взрывоопасные смеси.

Особенную опасность в пожарном отношении представляют процессы восстановления водородом и гидридами металлов. 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.

Особенности техники безопасности при проведении процессов окисления. 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 необходимо растворять его в чанах с ложным дном. При применении в качестве окислителя азотной кислоты следует предусматривать очистку от окислов азота выхлопных газов.

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 цехах действуют строгие противопожарные правила в соответствии с установленными нормами.

Процессы, связанные с опасностью самовозгорания, проводят в токе азота или иного инертного газа.

Процессы окислительного аминирования проходят при концентрациях, близких к взрывоопасным. Поэтому нельзя перегревать сырьевую смесь перед входом в реактор.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

π-Сульфирования, 12
N-Бромсукцинимид, 64, 70

Азосочетание, 96
Азотная кислота, 33, 35, 49, 233, 318
Алкилгалогениды, 83, 110, 113, 118
Алкилирование, 131
 катализаторы, 132
 механизм, 131
 по атому азота, 142
 по атому кислорода, 150
 по атому углерода, 140

Алкилирующие агенты, 131, 141, 142, 150

Альдегиды, 166, 167, 168, 197, 213, 222

Алюмогидрид лития, 197

Амальгама
 натрия, 187
 цинка, 193

Ацетилнитрат, 46

Ацилирование, 161
 механизм, 162
 по атому азота, 170
 по атому кислорода, 178
 по атому углерода, 162

Ацилирующие агенты, 161

Барбитураты, 272

Безопасность
 алкилирования, 342
 ацилирования, 343

восстановления, 345
галогенирования, 339
диазотирования, 340
нитрования, 338
нитрозирования, 340
нуклеофильной замены, 341
окисления, 346
сульфирования, 337
сульfoxлорирования, 337

Боргидрид натрия, 200

Бромирование, 58, 64

Восстановление, 183

 алкоголятами алюминия, 196
 амальгамой натрия, 187
 амальгамой цинка, 190
 гидразином
 по Кижнеру — Вольфу, 202
 гидридами металлов, 197
 дитионитом натрия, 205
 железом в кислой среде, 195
 железом в среде электролитов, 194
 каталитическое, 205
 натрием в спирте, 184
 оловом, 189
 сернистой кислотой
 и ее солями, 204
 серой, 204
 сульфидами, 203
 хлоридом олова, 189
 цинком, 190
 цинком в кислой среде, 190

- цинком в щелочной среде, 192
- щелочными металлами
- в жидком аммиаке, 186
- Выделение
 - нитросоединений, 39
 - сульфокислот, 16
 - сульфохлоридов, 29
- Галогенгидриды, 68
- Галогениды
 - получение, 53
- Галогенирование, 53
 - алканов, 62
 - алкенов, 67, 69
 - аренов, 53
 - карбонильных соединений, 72
 - карбоновых кислот, 74
 - спиртов, 76
- Гепарин, 10
- Гидрогалогенирование, 67
- Дипольный момент, 308
- Замена
 - атома галогена, 82, 104
- Иодирование, 60
- Катализаторы
 - алкилирования, 132
 - ацилирования, 162
 - галогенирования, 53, 80
 - нитрования, 38
 - нуклеофильного замещения, 112
- Катиониты, 42, 133
- Конденсация
 - альдольная, 246
 - Кляйзена, 247
 - котоновая, 245
- Контроль реакции
 - кинетический, 307
 - термодинамический, 307
- Корреляционные соотношения, 302
- Малоновый эфир, 98, 141
- Математическое моделирование, 284
- Метод
 - Бишлера — Напиральского, 267
 - Сабатье и Сендерена, 207
 - Скраупа, 265
 - Фишера, 253
 - Чичибабина, 252
- Механизм реакции
 - алкилирования, 131
 - ацилирования, 162
 - восстановления натрием, 184
 - галогенирования, 53
 - диазотирования, 86
 - нитрования, 34
 - нитрозирования, 86
 - нуклеофильного замещения, 104
 - сульфирования, 10
- Модуль ванны, 36
- Никель Ренея, 207
- Никотиновая кислота, 229, 232
- Нитратор, 38
- Нитрование, 33
 - концентрированной азотной кислотой, 43
 - механизм реакции, 34
 - окислами азота, 51
 - разбавленной азотной кислотой, 49
 - смесью азотной и серной кислот, 39
 - смесью азотной и уксусной кислот, 44
 - смесью азотной кислоты с уксусным ангидридом, 46
- Нитрозирование, 85
- Нитроний-катион, 34
- Нитросоединения, 33
 - биологическая активность, 33
 - значение, 33
- Нитрующая смесь, 39
- Нуклеофильная замена 104
 - галогена, 104
 - механизм, 104
- Нуклеофильное замещение
 - сульфогруппы, 124
- Окисление, 219
 - альдегидов, 233
 - ароматических углеводородов, 236
 - вторичных спиртов, 234
 - гомологов пиридина, 231
 - кетон, 234

- кислородом воздуха, 231
- насыщенных углеводов, 228
- непредельных углеводов, 234
- озоном, 235
- первичных спиртов, 233
- по Оппенауэру, 227
- электролитическое, 232
- Окислители, 219
- Окислительное аминирование, 232
- Окись этилена, 145, 252, 314, 332, 343
- Олеум, 9
- Олово, 189
- Растворитель, 307
- Реакция
 - азосочетания, 96
 - алкилирования, 131
 - аминометилирования (Манниха), 157
 - ацилирования, 161
 - Буво — Блана, 184
 - Вильсмейера, 167
 - Вильямсона, 150
 - восстановления, 183
 - Габриэля, 119
 - галогенирования, 53
 - галоформная, 73
 - Гаттермана, 94
 - Гаттермана — Коха, 166
 - Гофмана, 300
 - диазотирования, 85
 - Зайцева, 211
 - замены функциональных групп, 104
 - Зандмейера, 94
 - Клемменсена, 193
 - Кляйзена, 247
 - Кольбе — Шмидта, 168
 - Манниха, 157
 - Менке, 48
 - Меншуткина, 311
 - нитрования, 33
 - нитрозирования, 85
 - окисления, 219
 - оксиметилирования (гидроксиметилирования), 154
 - Оппенауэра, 277
 - Реймера — Тимана, 168
 - Соммле, 223
 - сульфирования, 8
 - сульфохлорирования, 27
 - Финкельштейна, 82, 311
 - Фриделя — Крафтса, 131, 162
 - хлорметилирования, 157
 - Шимана, 94
 - Штреккера, 124
 - щелочного плавления, 125
 - Эшвайлера — Кларка, 147
- Резорцин, 128
- Серная кислота, 8
- Сернистый ангидрид, 322
- Серный ангидрид, 9, 16
- Синтезы
 - Ганча, 249, 259
 - Кнорра, 249, 259
 - Паалы — Кнорра, 248
 - производных
 - 1,4-бенздиазепина, 278
 - акридина, 267
 - изоксазола, 255
 - изохинолина, 267
 - имидазола, 256
 - индола, 252
 - оксазола, 254
 - пиразина, 274
 - пиразола, 258
 - пиридазина, 268
 - пиридина, 261
 - пиримидина, 269
 - птеридина, 277
 - пурина, 276
 - тиазола, 259
 - тиофена, 251
 - фенотиазина, 275
 - фурана, 249
 - хинолина, 265
 - Фейста — Бенари, 249
- Слив
 - обратный, 37, 38
 - параллельный, 38
 - прямой, 37
- Стереоселективность, 306
- Стереоспецифичность, 306
- Сульфирование, 8
 - «в парах», 14

«запеканием», 14
гидросульфитом, 25
комплексными соединениями, 22
механизм реакции, 10
олеумом, 15
оптимальные условия, 12
серной кислотой, 12
серным ангидридом, 15
триоксидом серы, 18
хлорсульфоновой кислотой, 24
Сульфокислоты, 10
 выделение, 16
 значение, 10
 природные, 10
Сульфохлорирование, 28
Сульфураторы, 26
Сульфурилхлорид, 64, 322

Таурин, 10
Температурный коэффициент, 37, 57
Тепловой эффект
 восстановления, 185
 галогенирования, 57, 63
 нитрования, 37
 сульфирования, 12
Тионилхлорид, 79, 322
Трифенилфосфин, 81
Трифторид бора, 133
Тромбовар, 24

Уравнение
 Гаммета, 303
 Тафта, 303
Уротропин, 223

Фактор нитрующей активности, 36
Фенол, 97, 333
Фосген, 115, 172, 343
Фосфорная кислота, 323
Фторирование, 56, 66

Хиноны, 204
Хлоранил, 220, 265
Хлоратор, 65
Хлорид олова, 189
Хлорирование, 64
Хлороформ, 74, 114, 168, 327
Хлорсульфоновая кислота, 24, 321

Цеолиты, 133
Цинк, 190
Цинковая пыль, 193
Цистеин, 260

Чугунная стружка, 194

Щелочное плавление, 125

Энергия
 активации, 305
 щелочного плавления, 125
Энтальпия, 304
Энтропия, 304
Этиленхлоргидрин, 68, 145, 343
Эфиры
 тритильные, 152

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Беляев, Е. Ю.* Практическая органическая химия. — Красноярск : Изд-во Красноярского университета, 1996. — 439 с.
2. *Березин, Б. Д.* Курс современной органической химии / Б. Д. Березин, Д. Б. Березин. — М. : Высш. шк., 2003. — 768 с.
3. *Бесков, В. С.* Общая химическая технология и основы промышленной экологии. — М. : Химия, 1999. — 472 с.
4. *Вартанян, Р. С.* Синтез основных лекарственных средств. — М. : Медицинское информационное агенство, 2005. — 845 с.
5. *Вейганд, К.* Методы эксперимента в органической химии / К. Вейганд, Г. Хильгетаг. — М. : Химия, 1968. — 944 с.
6. *Демлов, Э.* Межфазный катализ / Э. Демлов, Э. Демлов. — М. : Мир, 1987. — 485 с.
7. *Джилберт, Э.* Сульфирование органических соединений. — М. : Химия, 1969. — 414 с.
8. *Джоуль, Дж.* Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. — М. : Мир, 2004. — 728 с.
9. *Днепро́вский, А. С.* Теоретические основы органической химии / А. С. Днепро́вский, Т. И. Темникова. — Л. : Химия, 1991. — 560 с.
10. *Защитные группы в органической химии* / под ред. Дж. МакОми. — М. : Мир, 1976. — 391 с.
11. *Збарский, В. Л.* Толуол и его нитропроизводные / В. Л. Збарский, В. Ф. Жилин. — М. : Эдиториал УРСС, 2000. — 272 с.
12. *Иванский, В. И.* Химия гетероциклических соединений. — М. : Высш. шк., 1978. — 559 с.
13. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов* / под ред. В. Г. Карцева. — М. : IBS PRESS, 2003. — Т. 1. — 621 с. ; Т. 2. — 556 с.
14. *Ингольд, К.* Теоретические основы органической химии. — М. : Мир, 1973. — 1055 с.
15. *Карапетьянц, М. Х.* Общая и неорганическая химия / М. Х. Карапетьянц, С. И. Дракин. — М. : Химия, 2000. — 592 с.
16. *Корольченко, А. Я.* Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средств их тушения : справочник : в 2-х ч. / А. Я. Корольченко, Д. А. Корольченко. — М. : Асс. «Пожнаука», 2004. — Ч. 1. — 713 с. ; Ч. 2. — 713 с.

17. *Лебедев, Н. Н.* Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза. — М.: Химия, 1988. — 592 с.
18. *Липович, В. Г.* Алкилирование ароматических углеводов / В. Г. Липович, М. Ф. Полубенцева. — М.: Химия, 1985. — 272 с.
19. *Лисицын, В. Н.* Химия и технология промежуточных продуктов. — М.: Химия, 1987. — 368 с.
20. *Марч, Дж.* Органическая химия, углубленный курс для университетов : в 4 т. — М.: Мир, 1987–1988.
21. *Матье, Ж.* Изменение и введение функций в органическом синтезе / Ж. Матье, Р. Панико, Р. М. Вейль-Рейналь. — М.: Мир, 1980. — 488 с.
22. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2012. — 1216 с.
23. *Мищенко, Г. Л.* Синтетические методы в органической химии / Г. Л. Мищенко, К. В. Вацуро. — М.: Химия, 1982. — 440 с.
24. *Муганлинский, Ф. Ф.* Химия и технология галогенорганических соединений / Ф. Ф. Муганлинский, Ю. А. Трегер, М. М. Люшин. — М.: Химия, 1991. — 272 с.
25. 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, серосодержащие и другие гетероциклы, 1985. — 798 с. ; Т. 12 : Указатель реакций и реагентов, 1988. — 912 с.
26. Органикум : в 2-х т. Пер. с нем. — М.: Мир, 2008. — Т. 1. — 504 с. ; Т. 2. — 488 с.
27. *Орлова, Е. Ю.* Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. — Л.: Химия, 1981. — 311 с.
28. Правила производства лекарственных средств. GMP Европейского сообщества. — М., 1998. — 110 с.
29. Препаративная органическая химия / под ред. Н. С. Вульфсона. — М.: ГХИ, 1959. — 888 с.
30. *Райхардт, К.* Растворители и эффекты среды в органической химии. — М.: Мир, 1991. — 763 с.
31. *Рубцов, М. В.* Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Т. Байчиков. — М.: Медицина, 1971. — 328 с.
32. *Сайкс, П.* Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — 448 с.
33. *Сигэру, О.* Химия органических соединений серы. — М.: Химия, 1975. — 512 с.
34. *Слесарев, В. И.* Основы химии живого. — СПб.: Химиздат, 2000. — 768 с.
35. *Солдатенков, А. Т.* Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, И. М. Колядина, И. В. Шендрик. — М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 191 с.
36. *Титце, Л.* Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практике органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. — М.: Мир, 1988. — 399 с.
37. *Хейнс, А.* Методы окисления органических соединений. — М.: Мир, 1988. — 399 с.
38. *Яхонтов, Л. Н.* Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i>	3
<i>Введение</i>	5

ГЛАВА 1

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СУЛЬФОКИСЛОТ

И СУЛЬФОХЛОРИДОВ	8
1. Общие сведения о процессе сульфирования	8
2. Схемы и механизм сульфирования аренов	10
3. Особенности сульфирования аренов серной кислотой	12
4. Особенности сульфирования аренов олеумом и серным ангидридом	15
5. Основные способы выделения сульфокислот	16
6. Сульфирование растворами триоксида серы в инертных растворителях	18
7. Сульфирование комплексными соединениями триоксида серы	22
8. Сульфирование хлорсульфоновой кислотой	24
9. Другие методы получения сульфокислот	25
10. Аппаратура процессов сульфирования	26
11. Получение хлорангидридов сульфоновых кислот	27
Основные методы получения ароматических сульфохлоридов	27
Сульфохлорирование ароматических углеводородов	28
Сульфохлорирование аренов хлорсульфоновой кислотой в среде инертного органического растворителя	30
Сульфохлорирование алканов	30

ГЛАВА 2

ПРОЦЕССЫ НИТРОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

.....	33
1. Механизм реакции нитрования ароматических соединений.	34
2. Влияние основных технологических параметров на процесс нитрования	35
3. Типовой процесс выделения нитропродуктов.	39
4. Нитрование смесью азотной и серной кислот	39
5. Нитрование концентрированной азотной кислотой.	43
6. Нитрование смесью азотной и уксусной кислот	44
7. Нитрование смесью концентрированной азотной кислоты или ее солей с уксусным ангидридом	46
8. Нитрование разбавленной азотной кислотой	49
9. Нитрование окислами азота.	51

ГЛАВА 3	
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНИДОВ	53
1. Галогенирование ароматических соединений	53
Схема и механизм галогенирования аренов	53
Влияние основных технологических факторов на процесс галогенирования аренов	55
Особенности технологии процесса галогенирования ароматических соединений	57
2. Галогенирование алканов и в боковую цепь аренов	62
Реакции с молекулярным галогеном	62
Галогенирование с использованием специфических переносчиков галогена (СПГ)	63
Особенности технологии гомолитического галогенирования	64
Примеры гомолитического галогенирования в производстве лекарственных веществ и витаминов	65
3. Синтез галогенидов из непредельных соединений	67
4. Галогенирование альдегидов, кетонов и карбоновых кислот	72
Радикальное галогенирование альдегидов, кетонов и карбоновых кислот	72
Гетеролитическое галогенирование альдегидов и кетонов	72
Примеры реакций галогенирования карбонильных соединений	73
Гетеролитическое галогенирование карбоновых кислот	74
Синтез геминальных полигалогеналканов из карбонильных соединений и карбоновых кислот	75
5. Замена гидроксильных групп в спиртах, фенолах и карбоновых кислотах на галоген	76
6. Замещение одних атомов галогена на другие	82
ГЛАВА 4	
ПРОЦЕССЫ НИТРОЗИРОВАНИЯ.	
ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ	85
1. Химизм процесса и краткая характеристика продуктов реакции	85
2. Влияние основных технологических параметров на ход процесса диазотирования	90
3. Кислотно-основные превращения ароматических диазосоединений	92
4. Реакции замены диазониевой группы	92
5. Реакция азосочетания	96
6. Примеры использования реакции нитрозирования в промышленном синтезе лекарственных веществ	99
7. Другие способы получения диазо- и нитрозосоединений	101
ГЛАВА 5	
ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНА И СУЛЬФОГРУППЫ НА ДРУГИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ	104
1. Нуклеофильное замещение галогена в молекуле органического соединения	104
Сведения о механизме реакции	104
Основные факторы, влияющие на ход процесса	107
Использование катализаторов	112
Процессы гидролиза галогенидов	113
Замена атома галогена на алкокси- и феноксигруппы	115
Замена атома галогена на меркапто- и алкил(арил)тиогруппы	117
Замена атома галогена на аминогруппы	118
Замена атома галогена на цианогруппу	121
Замена атома галогена на группу $-\text{SO}_3\text{Na}$	124
2. Нуклеофильное замещение сульфогруппы	124
Реакции щелочного плавления	125
Примеры нуклеофильной замены сульфогруппы в промышленности	127
ГЛАВА 6	
ПРОЦЕССЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ	131
1. Алкилирование аренов по Фриделю — Крафтсу	131
2. Особенности технологии алкилирования аренов по Фриделю — Крафтсу	135
3. С-Алкилирование алифатических субстратов	140
4. Алкилирование по атому азота (N-алкилирование)	142

5. О-Алкилирование (получение простых эфиров)	150
6. Гидроксид-, галоген- и аминометилирование.	154
ГЛАВА 7	
ПРОЦЕССЫ АЦИЛИРОВАНИЯ	161
1. Ацилирование по атому углерода (С-ацилирование)	162
2. Ацилирование по атому азота (N-ацилирование)	170
3. О-Ацилирование (получение сложных эфиров)	178
ГЛАВА 8	
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ.	183
1. Химические методы восстановления	184
Восстановление металлами и солями металлов	184
Восстановление соединениями серы.	202
2. Каталитическое восстановление водородом	205
Восстановление на никелевых катализаторах	207
Восстановление на платиновых и палладиевых катализаторах	211
3. Электролитическое восстановление	217
ГЛАВА 9	
МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ.	219
1. Синтез алкенов методами каталитического и окислительного дегидрирования	220
2. Синтез альдегидов с использованием методов окисления и дегидрирования.	222
3. Окислительные методы получения кетонов	226
4. Окислительные методы получения карбоновых кислот	228
5. Окисление непредельных углеводородов	234
6. Окисление ароматического цикла	236
ГЛАВА 10	
МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	241
1. Основные направления конструирования гетероциклических соединений	242
2. Механизмы некоторых реакций, используемых в синтезах гетероциклов	244
3. Синтезы пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом.	248
4. Методы получения пятичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами	254
5. Синтезы шестичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом	261
Способы получения пиридина и его производных	261
Синтез хинолина, изохинолина и акридина и их производных	265
6. Синтез шестичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами	268
Пиридазин и его производные	268
Пиримидин и его производные	269
Пиразин и его производные.	274
Производные фенотиазина	275
7. Синтезы конденсированных гетероциклических систем.	276
Производные пурина	276
Производные птеридина	277
8. Синтезы производных 1,4-бенздиазепина	278
ГЛАВА 11	
КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА — НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ЕГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ	282
1. Критерии эффективности организации химико-технологического процесса	282
2. Математическое моделирование	284
3. Основные направления совершенствования химико-технологического процесса	285
Эффективное использование материальных ресурсов.	285
Полное использование энергетических ресурсов.	287
Минимизация отходов.	288
Эффективное использование оборудования химического производства	289
Совмещенные и перестраиваемые химико-технологические системы.	290

4. Изучение химического процесса — основа совершенствования ХТС	290
Выбор химической схемы синтеза БАВ	291
Механизмы реакций и методы их установления	298
Термодинамические условия осуществления реакций	303
Кинетические условия реакций	305
Стереоселективность и стереоспецифичность	306
Кинетический и термодинамический контроль реакции	306
Эффекты растворителей	307
ГЛАВА 12	
ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ	
ПРОЦЕССОВ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БАВ	313
1. Основные опасности при работе с химическими веществами в промышленности	313
2. Физическая и токсикологическая характеристика некоторых реагентов	317
Неорганические вещества	317
Органические соединения	325
3. Безопасность в химической промышленности	334
4. Особенности техники безопасности при проведении отдельных процессов	337
<i>Предметный указатель</i>	<i>347</i>
<i>Список литературы</i>	<i>351</i>

ГДЕ КУПИТЬ

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ:

Для того, чтобы заказать необходимые Вам книги, достаточно обратиться в любую из торговых компаний Издательского Дома «ЛАНЬ»:

по России и зарубежью

«ЛАНЬ-ТРЕЙД». 196105, Санкт-Петербург, пр. Ю. Гагарина, д. 1, лит. А.
 тел.: (812) 412-85-78, 412-14-45, 412-85-82; тел./факс: (812) 412-54-93
 e-mail: trade@lanbook.ru; ICQ: 446-869-967

www.lanbook.com

пункт меню «Где купить»

раздел «Прайс-листы, каталоги»

в Москве и в Московской области

«ЛАНЬ-ПРЕСС». 109387, Москва, ул. Летняя, д. 6
 тел.: (499) 722-72-30, (495) 647-40-77; e-mail: lanpress@lanbook.ru

в Краснодаре и в Краснодарском крае

«ЛАНЬ-ЮГ». 350901, Краснодар, ул. Жлобы, д. 1/1
 тел.: (861) 274-10-35; e-mail: lankrd98@mail.ru

ДЛЯ РОЗНИЧНЫХ ПОКУПАТЕЛЕЙ:

интернет-магазин

Издательство «Лань»: <http://www.lanbook.com>

магазин электронных книг

Global F5: <http://globalf5.com/>

Подписано в печать 10.12.19.

Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100 ¹/₁₆.

Печать офсетная. Усл. п. л. 28,93. Тираж 100 экз.

Заказ № 820-19.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
 предоставленного оригинал-макета в АО «Т8 Издательские Технологии».
 109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.