TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

KỸ THUẬT HÓA DƯỢC

TẬP 1

Biên soạn: TS. Nguyễn Đình Luyện

Hà Nội - 2009

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Bộ môn Công nghiệp Dược

KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC

Tập 1

Biên soạn: TS. Nguyễn Đình Luyện

Hà nội-2009

LỜI NÓI ĐẦU

Kỹ thuật hoá dược là môn học nghiên cứu các quá trình kỹ thuật, các phương pháp tổng hợp để sản xuất ra các hợp chất dùng làm thuốc. Kỹ thuật hoá dược có liên quan chặt chẽ với công nghệ hoá học, kỹ thuật tổng hợp hữu cơ và phát triển dựa trên cơ sở của các ngành khoa học này. Ngoài ra, kỹ thuật hoá dược còn có quan hệ với nhiều môn khoa học khác như sinh học, dược lý, bệnh học, dược lâm sàng, bào chế...Nó tạo nguồn nguyên liệu cho công nghệ bào chế để sản xuất ra các thuốc dùng để điều trị bệnh.

Các thuốc được dùng trong điều trị hiện nay chủ yếu là các sản phẩm của kỹ thuật hóa dược. Phương pháp sản xuất các thuốc hoá dược liên tục được thay đổi và tối ưu hóa, bên cạnh đó các hoá dược mới cũng liên tục xuất hiện trên thị trường. Vì vậy, môn học này được quan tâm rất nhiều trong chương trình đào tạo ở các Trường Đại học Dược và các Trường Đại học có liên quan đến thuốc trên thế giới. Kỹ thuật hoá dược cung cấp những kiến thức cơ bản về các phản ứng, các loại tác nhân, các dung môi... thường dùng trong tổng hợp hoá dược, các quy trình kỹ thuật, các phương pháp tổng hợp thuốc ở qui mô phòng thí nghiệm và qui mô công nghiệp. Môn học này đã được bộ môn Công nghiệp Dược giảng cho sinh viên chuyên ngành Công nghiệp Dược của Trường Đại học Dược-Hà nội trong nhiều năm.

Giáo trình "Kỹ thuật hoá dược" xuất bản lần đầu tiên do GS. Lê Quang Toàn viết và được Nhà xuất bản Y học in năm 1971. Đến nay, kỹ thuật hoá dược đã có những bước tiến đáng kể, cùng với sự phát triển không ngừng của kỹ thuật tổng hợp hữu cơ và của khoa học và công nghệ Dược phẩm trên thế giới. Năm 2007, Nhà trường mở lại chuyên ngành Công nghiệp Dược, chúng tôi biên soạn lại cuốn "Kỹ thuật hoá dược" để có tài liệu học tập cho sinh viên chuyên ngành này. Trong đó nhiều phần được viết mới, nhiều kiến thức và kỹ thuật mới được bổ sung cho phù

hợp với tình hình phát triển của KHKT và chương trình đào tạo hiện nay. Giáo trình gồm 3 phần và được chia làm 2 tập. Tập 1 trình bày chủ yếu về các quá trình hoá học cơ bản của kỹ thuật hoá dược và phương pháp sản xuất một số hoá dược vô cơ. Tập 2 trình bày về kỹ thuật sản xuất các hoá dược hữu cơ.

Chúng tôi hy vọng tài liệu sẽ đáp ứng yêu cầu học tập của sinh viên và là tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn đồng nghiệp. Trong quá trình biên soạn, chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của bạn đọc để lần tái bản sau được hoàn thiện hơn.

Tác giả

MỤC LỤC

PHẦN 1: CÁC QUÁ TRÌNH HOÁ HỌC CƠ BẢN CỦA KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC

Chương 1: MỘT SỐ KIẾN THỨC CHUNG VỀ CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

Mục tiêu học tập:

1. Bốn đặc điểm của công nghiệp hoá dược.

2. Phương pháp nghiên cứu sản xuất thuốc mới trong kỹ thuật hoá dược.

3. Các nguồn nguyên liệu vô cơ và hữu cơ của công nghiệp hoá dược.

4. Một số kí hiệu và qui ước dùng trong kỹ thuật hoá dược.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Kỹ thuật tổng hợp hoá dược hình thành và phát triển dựa trên cơ sở của kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Ngày nay, nó đã trở thành một ngành khoa học riêng biệt với một tiềm năng lớn. Một mặt do nhu cầu điều trị ngày càng tăng, mặt khác do lợi ích về kinh tế rất lớn đã thúc đẩy các hãng dược phẩm trên khắp thế giới đầu tư mạnh mẽ vào lĩnh vực này.

Hiện nay, do sự cạnh tranh khốc liệt trên thị trường, nên độc quyền trong sản xuất một sản phẩm thuốc càng trở nên rất quan trọng đối với sự tồn tại của một hãng dược phẩm. Chính vì vậy, việc sản xuất ra nguyên liệu làm thuốc với giá thành rẻ và nghiên cứu tìm kiếm thuốc mới là hai nhiệm vụ chính của ngành công nghiệp hoá dược hiện nay.

Các chất hữu cơ dùng làm thuốc thường có phân tử lượng không lớn (không quá 500 đơn vị C) và có cấu trúc khá phức tạp, nhiều chất dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng, nhiệt độ và độ ẩm. Chúng được điều chế bằng nhiều phản ứng hoá học khác nhau. Chính vì vậy, các nhà nghiên cứu, các dược sỹ và kỹ sư làm việc trong lĩnh vực này phải có sự am hiểu sâu sắc về các quá trình hoá học cơ bản (nitro hoá, sulfo hoá, halogen hoá, oxy hoá, khử hoá...) hoặc những quá trình hoá

học đặc biệt khác. Phải có sự hiểu biết cơ bản về các nhóm thuốc và phương pháp tổng hợp chúng. Ngoài ra cần phải có kiến thức về thiết bị, vật liệu chế tạo thiết bị dùng trong công nghiệp hoá dược và vấn đề ăn mòn thiết bị... để tránh đưa tạp chất vào thuốc.

Kỹ thuật hoá dược là môn học nhằm đáp ứng những yêu cầu trên. Phần các quá trình hoá học cơ bản giới thiệu các phản ứng được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ, hoá dược. Các phản ứng này đã được kỹ thuật hoá với việc sử dụng các tác nhân và điều kiện phản ứng tối ưu để thu được các sản phẩm mong muốn đạt tiêu chuẩn. Phần kỹ thuật hoá dược giới thiệu phương pháp sản xuất, tính chất, công dụng của các hoá dược vô cơ và hữu cơ đang được sử dụng phổ biến.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÔNG NGHIỆP HÓA DƯỢC:

Tuy là một trong những ngành của công nghiệp hóa học, nhưng mục đích của công nghiệp hóa dược là sản xuất ra các hoạt chất nhằm điều trị bệnh cho người. Cho nên công nghiệp hoá dược có những đặc điểm riêng, rất cần chú ý trong quá trình tổ chức và phát triển sản xuất.

a) Đặc điểm quan trọng nhất là chất lượng thành phẩm phải đạt tiêu chuẩn Dược điển quốc gia.

Mục đích sử dụng thuốc là để điều trị bệnh, thuốc không chỉ được đưa vào cơ thể bằng đường uống mà còn bằng đường tiêm, đặt hoặc phân phối trực tiếp qua da... Có nghĩa là có nhiều con đường đưa thuốc trực tiếp vào máu của một cơ thể bệnh. Do đó hoạt chất dùng làm thuốc phải tinh khiết, không được chứa tạp chất hay bất kỳ một tác nhân nào bất lợi cho sức khoẻ.

Từ yêu cầu trên, trước khi xuất xưởng, thành phẩm phải được kiểm nghiệm rất chặt chẽ về mặt hóa học và sinh học theo các tiêu chuẩn của Dược điển. Việc qui định hàm lượng tạp chất có trong thuốc hết sức chặt chẽ nhằm tránh các tác dụng độc hại do tích luỹ khi sử dụng dài ngày, để loại những tạp

chất khác không thể phát hiện được trong sản xuất, để tránh những tương kỵ không giải thích được khi bào chế hoặc để kéo dài tuổi thọ của thuốc...

Đặc điểm này đòi hỏi nhà máy hóa dược phải đạt các yêu cầu sau:

- Phải đảm bảo các tiêu chuẩn về vệ sinh công nghiệp. Người lao động phải có hiểu biết về nguyên tắc vệ sinh và vô trùng trong sản xuất.

- Thiết bị sản xuất phải chống ăn mòn tốt để không đưa thêm tạp chất vào thuốc.

- Nguyên liệu dùng cho sản xuất phải có chất lượng cao, rõ nguồn gốc để loại những tạp chất không phát hiện được trong sản xuất. Cũng vì lý do này mà hiện nay khuynh hướng: "Công nghiệp hóa dược tự sản xuất lấy sản phẩm trung gian" ngày càng phát triển.

-Do sự phức tạp của phân tử thuốc và yêu cầu độ tinh khiết cao của sản phẩm, nên các quy trình sản xuất hoá dược thường gồm nhiều giai đoạn biến đổi hoá học và lý học. Để nâng cao hiệu suất và tránh thất thoát, cần phải sử dụng những quy trình liên tục và tự động hoá.

-Thành phẩm của công nghiệp hoá dược nhiều loại là thuốc độc, các thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng thì không thể xuất xưởng mà phải huỷ hoặc xử lí để thu hồi nguyên liệu. Vì vậy, việc đóng gói thành phẩm và lưu kho phải được thực hiện nghiêm túc theo đúng thủ tục và yêu cầu kỹ thuật. Vật liệu đóng gói và quy cách nhãn bao bì đều phải tuân theo quy định.

Tóm lại, một nhà máy hoá dược cần đạt tiêu chuẩn GMP cho một nhà máy sản xuất nguyên liệu làm thuốc.

b) Khối lượng của sản xuất hoá dược so với các ngành công nghiệp khác thường không lớn và với mỗi loại thuốc là khác xa nhau, giá trị cũng rất khác nhau.

Có loại chỉ cần vài kg là đủ đáp ứng cho nhu cầu điều trị trong cả nước, nhưng có loại phải cần tới hàng trăm, hàng ngàn tấn. Trong đó giá thành của chúng rất chênh lệch nhau và giá trị kinh tế cũng rất khác nhau. Vì vậy, trước khi

đưa một mặt hàng vào sản xuất phải nghiên cứu rất kỹ cả kỹ thuật lẫn hiệu quả kinh tế để đảm bảo sản xuất ổn định và có hiệu quả cao.

Mặt khác, muốn cho thành phẩm không quá đắt, công nghiệp hoá dược phải triệt để khai thác dư phẩm của nhiều ngành khác. Cần phải hợp tác rộng rãi với nhiều ngành như công nghiệp hoá học, phẩm nhuộm, chất dẻo, thuốc nổ, luyện kim, khai thác quặng, lâm nghiệp, chăn nuôi, giấy, thực phẩm... nhằm sử dụng liên hoàn các nguyên liệu.

c) Nhiều thành phẩm hoá dược là các chất có độc tính cao, nhiều nguyên phụ liệu dùng trong sản xuất hoá dược là những chất độc, nhiều qúa trình phản ứng và tinh chế sử dụng các loại dung môi dễ cháy nổ.

Nhiều dung môi tạo hỗn hợp nổ với không khí. Để tránh cháy nổ, không được dùng không khí nén để chuyển vận các dung môi dễ cháy nổ, mà phải dùng khí trơ hoặc bơm để vận chuyển.

Việc tiếp xúc với hoá chất và dung môi có ảnh hưởng không tốt đến sức khoẻ con người, gây nên nhiều bệnh nghề nghiệp mãn tính. Vì vậy phải nghiêm túc tuân theo những qui định về an toàn lao động. Phải có hiểu biết sâu về chuyên môn, có tính kỷ luật và tinh thần trách nhiệm cao trong sản xuất.

d) Rất nhiều qui trình sản xuất thuốc là những tổng hợp tinh vi, sử dụng nguyên liệu đắt và hiếm, thiết bị tự động phức tạp.

Vì vậy, đội ngũ cán bộ và công nhân của công nghiệp hóa dược phải có trình độ cao, thành thạo và chuyên nghiệp hóa. Đặc biệt những người phụ trách từng dây chuyền sản xuất phải được đào tạo tốt, đảm bảo hiệu quả của sản xuất và chất lượng thành phẩm. Việc tổ chức, và quản lý sản xuất phải thường xuyên nâng cao, cải tiến và hợp lý hoá.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ĐỂ ĐƯA MỘT HOÁ DƯỢC VÀO SẢN XUẤT:

Sự đòi hỏi thường xuyên của điều trị bệnh có tác dụng thúc đẩy mạnh mẽ việc nghiên cứu sản xuất các thuốc mới. Đối với mỗi quốc gia, đây là vấn đề vô

cùng quan trọng trong chiến lược bảo vệ sức khoẻ con người. Hiện nay, việc nghiên cứu đưa một thuốc vào sản xuất thường có hai xu hướng:

-Nghiên cứu tìm kiếm hợp chất mới dùng làm thuốc:

Trên cơ sở những phát minh của các nhà khoa học thuộc nhiều lĩnh vực khác nhau như sinh học, dược lý... về những hợp chất tự nhiên có tác dụng sinh học, các nhà hoá học xác định cấu trúc phân tử và tổng hợp ra hợp chất này cùng những dẫn xuất mới của nó. Kết quả sẽ có một loạt các hợp chất mới cho các nhà sinh học, dược lý... tiến hành thử tác dụng sinh học, dược lý nhằm chọn ra những hợp chất đáp ứng yêu cầu điều trị. Con đường này vô cùng gian nan, vì trong hàng trăm thậm chí hàng ngàn hợp chất điều chế được có thể chỉ một hoặc vài chất được lựa chọn để điều trị.

-Nghiên cứu xây dựng qui trình sản xuất mới:

Nhiệm vụ chủ yếu ở đây là tìm phương pháp tổng hợp mới, trên cơ sở đó xây dựng một quy trình mới tiện lợi hơn, kinh tế hơn để sản xuất các hợp chất đã được sử dụng trong điều trị. Xu hướng nghiên cứu này thường được thực hiện ở những trường hợp sau:

-Các phương pháp tổng hợp hoặc quy trình sản xuất cũ lạc hậu, không kinh tế, không có khả năng sản xuất ở quy mô công nghiệp. Đến nay nhờ sự phát triển của công nghệ tổng hợp hữu cơ, đã có khả năng thay đổi một phương pháp tổng hợp mới hiện đại hơn, kinh tế hơn.

-Các hợp chất chiết xuất từ tự nhiên có hoạt tính sinh học cao, hiện đang được dùng làm thuốc, nhưng do nguồn nguyên liệu tự nhiên cạn kiệt, không đáp ứng đủ nhu cầu điều trị. Cho nên cần phải nghiên cứu phương pháp tổng hợp, bán tổng hợp.

-Do nguyên nhân không mua được bản quyền sáng chế, do đó phải nghiên cứu tìm một phương pháp khác để sản xuất dược chất đã biết. (Hiện nay, đối với các nước đang phát triển có thể mua lại những bằng phát minh đã hết bản quyền để tiết kiệm chi phí nghiên cứu và rút ngắn thời gian đưa một thuốc đang được sử dụng vào sản xuất).

Việc đưa một thuốc mới vào sản xuất bất kỳ theo xu hướng nào cũng gồm những bước sau:

-Nghiên cứu tổng hợp ở qui mô phòng thí nghiệm: R (Research).

-Nghiên cứu triển khai ở quy mô pilot: D (Development).

-Nghiên cứu sản xuất ở quy mô công nghiệp: P (Production).

Nghiên cứu tổng hợp ở qui mô phòng thí nghiệm:

- Đầu tiên cần tra cứu, thu thập tài liệu càng đầy đủ càng tốt về hợp chất cần nghiên cứu tổng hợp như: phương pháp tổng hợp, phương pháp xác định cấu trúc, các hằng số hoá lý, phương pháp kiểm nghiệm, tác dụng sinh học ...

- Trên cơ sở tài liệu tra cứu được, phân tích chọn lọc những nội dung phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm, điều kiện sản xuất trong nước. Sau đó tiến hành thí nghiệm ở qui mô nhỏ để khảo sát những yếu tố ảnh hưởng tới hiệu suất tạo thành sản phẩm (tác nhân phản ứng, xúc tác, dung môi, nhiệt độ, tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng, nồng độ, thời gian phản ứng...), khảo sát phương pháp xử lý sau phản ứng, phương pháp tinh chế, khả năng thu hồi dư phẩm, phương pháp xác định cấu trúc, độ ổn định của qui trình...

- Sau khi có sản phẩm tinh khiết, tiến hành thử hoạt tính sinh học (*invitro, invivo*), thử tác dụng dược lí, độc tính trên động vật thí nghiệm, thử tiền lâm sàng và lâm sàng.

- Xây dựng quy trình điều chế hoạt chất đạt tiêu chuẩn dược dụng (theo tiêu chuẩn ngành hoặc tiêu chuẩn Dược điển).

Nội dung quy trình phòng thí nghiệm:

Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu, viết thành quy trình phòng thí nghiệm để các nhà chuyên môn dựa vào đó thực hiện nghiên cứu triển khai ở qui mô pilot. Một qui trình phòng thí nghiệm tổng hợp hoá dược thường gồm những nội dung sau:

1. Tên đề tài: cần ghi rõ tên đề tài, các bước phản ứng, các chất trung gian mới hoặc sản phẩm mới được tạo thành.

2. Tên sản phẩm: cần viết tên khoa học theo tài liệu và tên gọi được sử dụng trong nhà máy hoặc xí nghiệp.
3. Các hằng số hoá học, vật lý: cần nêu công thức cấu tạo, công thức phân tử, phân tử lượng, mầu sắc, dạng tinh thể, điểm chảy, độ sôi của sản phẩm. Riêng độ hoà tan cần nêu kỹ các loại dung môi và lượng chất có thể hoà tan ở các nhiệt độ khác nhau. Các điều cần biết về độ bền vững, điều kiện bảo quản của sản phẩm và các số liệu liên quan về tác dụng sinh học.
4. Yêu cầu về chất lượng sản phẩm: cần đưa ra các yêu cầu của tài liệu tham khảo và kết quả bản thân đạt được về các chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm như màu sắc, mùi vị, các tính chất vật lý... Ví dụ điểm chảy tài liệu ghi là 130° C, nhưng phản ứng tiếp theo chỉ cần điểm chảy ở 125°C là đạt yêu cầu thì trong qui trình cũng ghi điểm chảy này.
5. Lịch sử tóm tắt của sản phẩm: các phương pháp sản xuất, nơi sản xuất, người phát minh và thời gian làm ra sản phẩm.
6. Các phương trình phản ứng điều chế, phân tử lượng, tỷ lệ mol thực dùng, điểm sôi, điểm chảy và một số tính chất của các chất tham gia phản ứng...
7. Qui trình tóm tắt: chỉ ghi qui trình một cách tóm tắt và các điểm cần chú ý.
8. Liệt kê tên nguyên liệu, phụ liệu cần thiết cho qui trình, ghi rõ yêu cầu về chất lượng và số lượng.
9. Qui trình chi tiết: mô tả chi tiết cách tiến hành, liệt kê các thiết bị, nêu chi tiết các số liệu để các nhà chuyên môn biết cách thực hiện thí nghiệm.
10. An toàn và bảo hộ lao động: cần ghi rõ các điểm cần chú ý về an toàn lao động trong quá trình tiến hành thí nghiệm.
11. Một số kinh nghiệm khi thực hiện thí nghiệm: cần ghi lại những kinh nghiệm cá nhân trong quá trình tiến hành thí nghiệm ngoài những mô tả trong qui trình chi tiết.
12. Chỉ tiêu nguyên liệu phụ liệu: cần phải tính toán chỉ tiêu nguyên liệu, phụ liệu, dung môi cần thiết cho một kg sản phẩm.
13. Các tài liệu tham khảo: cần trích dẫn các tài liệu tham khảo liên quan đến đề tài đã thu thập được.

14. Thời gian, địa điểm, họ tên những người tham gia tiến hành đề tài nghiên cứu và chữ ký (có ghi rõ họ tên) người viết qui trình.

Nghiên cứu triển khai ở qui mô pilot:

Nhiệm vụ chính của giai đoạn này là giải quyết các vấn đề kỹ thuật khi thực hiện quy trình ở qui mô lớn và tối ưu hoá các điều kiện thí nghiệm. Đặc biệt lưu ý đến các vấn đề nảy sinh khi mở rộng qui mô thí nghiệm như an toàn trong sản xuất, chất lượng sản phẩm, hiệu quả kinh tế... để tránh những sai phạm không thấy được ở qui mô phòng thí nghiệm. Cần nghiên cứu giải quyết các vấn đề cụ thể sau:

- Vấn đề dung môi: Tìm cách thay thế các dung môi dễ cháy nổ, độc hại bằng các dung môi an toàn hơn, thay các dung môi đắt tiền bằng các dung môi rẻ hơn.

- Vấn đề phương thức nạp liệu: Tối ưu hoá cách thức nạp liệu cho phù hợp với từng thiết bị và toàn bộ dây truyền sản xuất.

- Vấn đề liên tục hoá quá trình: Nghiên cứu thay các công đoạn sản xuất gián đoạn thành một quá trình liên tục.

- Vấn đề phân lập và tinh chế sản phẩm: Nghiên cứu phương pháp phân lập và tinh chế sản phẩm thích hợp cho qui mô sản xuất lớn.

- Về theo dõi điểm kết thúc phản ứng.

- Về vấn đề phương pháp thao tác, gia nhiệt.

- Vấn đề thiết bị: Các yêu cầu về vật liệu làm thiết bị và các loại thiết bị cần sử dụng.

- Vấn đề thu hồi, xử lý dung môi và sản phẩm phụ.

- Vấn đề định mức nguyên liệu vật tư, thời gian cho một qui trình sản xuất.

Xây dựng qui trình sản xuất ở qui mô công nghiệp:

Từ những kết quả nghiên cứu trên, tổng kết viết thành qui trình kỹ thuật ở qui mô sản xuất công nghiệp. Qui trình này bao gồm các giai đoạn sản xuất được

mô tả rất cụ thể. Mỗi giai đoạn có các thao tác kỹ thuật để tạo ra sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm. Cụ thể hoá định mức vật tư nguyên liệu, năng lượng, thời gian sản xuất, lựa chọn và bố trí thiết bị, phương pháp xử lý, thu hồi dung môi và sản phẩm phụ... Với qui trình chi tiết này người công nhân có thể sản xuất ra các sản phẩm theo đúng yêu cầu.

4. NGUỒN NGUYÊN LIỆU CỦA CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC:

Công nghiệp Hoá dược sản xuất ra tất cả các loại nguyên liệu cho công nghiệp Bào chế dược phẩm như: Hoạt chất, các chất phụ trợ, các tá dược và các loại dung môi... Vì vậy nguồn nguyên liệu của công nghiệp Hoá dược rất rộng rãi, bao gồm khoáng sản, thực vật, động vật, hay sản phẩm tổng hợp hoá học.

4.1. Nguồn nguyên liệu từ biển và các khoáng sản:

4.1.1. Nguyên liệu từ biển và các nguồn vô cơ tự nhiên:

-Nguồn nguyên liệu tự nhiên chủ yếu để sản xuất các hoá dược vô cơ gồm:

-Nước biển: Có thể sản xuất các muối vô cơ như: NaBr, KBr, NaI, KI, NaCl, KCl.

-Rong biển: Là nguồn sản xuất iod đáng kể và cũng là nguồn thức ăn bổ sung iod cho cơ thể. Là nguyên liệu cho sản xuất alginat, dùng trong nhiều lĩnh vực công nghiệp.

-Nước ót (nước sau khi kết tinh muối ăn từ nước biển) có thể điều chế được các muối magie dùng trong ngành dược như $MgSO_4.7H_2O$ để làm thuốc tẩy, thuốc nhuận tràng. Ngoài ra các muối carbonat magie như $MgCO_3$, $Mg(HCO_3)_2$, $3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O$ dùng làm thuốc nhuận tràng, chống toan máu và làm tá dược.

- Từ quặng pyrolusit có thể điều chế $KMnO_4$ dùng làm thuốc sát trùng.

- Từ quặng barytin (có chứa khoảng 90- 98% $BaSO_4$) có thể tinh chế được $BaSO_4$ dược dụng dùng làm chất cản quang chụp dạ dày, ống tiêu hoá.

- Từ quặng dolomi (chứa carbonat kép của magie và calci) được sử dụng để sản xuất muối magie làm tá dược.

- Từ thạch cao ($CaSO_4.2H_2O$) khi nung ở 120 - 130°C mất nước tạo thành $CaSO_4.1/2H_2O$ dùng làm bột bó.

Ở Việt Nam, quặng barytin có ở Tuyên Quang và Bắc Giang (hàm lượng $BaSO_4$ khoảng 98%), quặng pyrolusit ở Cao Bằng (hàm lượng MnO_2 trên 43%), quặng dolomi ở Thanh Hoá, Vĩnh Phúc. Chúng ta đã khai thác để sản xuất các hoá chất vô cơ phục vụ cho y tế và các ngành khác.

4.1.2. Các acid và kiềm vô cơ:

Các acid và kiềm vô cơ (H_2SO_4, HNO_3, HCl, NaOH, KOH, NH_4OH...) là nguyên liệu không thể thiếu được của công nghiệp Hoá dược.

Acid sulfuric sản xuất từ quặng pyrit (FeS_2). Acid clorosulfuric điều chế từ Cl_2 và acid sulfuric, được sử dụng trong sản xuất các sulfamid. Acid sulfuric, oleum và acid clorosulfuric được sản xuất ở Công ty hoá chất Lâm Thao từ quặng pyrit (FeS_2).

Acid hydrocloric được sản xuất bằng phản ứng của khí Cl_2 với H_2 (Cl_2 thu được khi điện phân muối ăn). Natri hydroxyd là dư phẩm khi điện phân muối ăn NaCl. Ở nước ta acid hydrocloric và NaOH dung dịch được sản xuất tại nhà máy hoá chất Việt Trì.

Amoni hydroxyd, acid nitric được sản xuất tại Công ty hoá chất, phân đạm Bắc Giang.

4.1.3. Than đá và dầu mỏ:

Các hợp chất thu được từ than đá và dầu mỏ là nguồn nguyên liệu quan trọng nhất của công nghiệp hoá chất nói chung và công nghiệp Hoá dược nói riêng. Hầu hết hoá chất cơ bản của công nghiệp tổng hợp hoá học và công nghiệp Hóa dược là sản phẩm của hai ngành công nghiệp chưng cất than đá và chưng cất dầu mỏ.

-Nguyên liệu từ than đá:

Xuất phát từ nhu cầu cần có than cốc để luyện kim, công nghiệp chưng cất than đá đã bắt đầu từ thế kỷ XVI (1584). Sản phẩm chính lúc đó là than cốc để luyện kim. Tới cuối thế kỷ XVIII, nền công nghiệp này đã sản xuất được khí thắp sáng, sử dụng rộng rãi cho tới thế kỷ thứ XIX. Sau đó nhờ sự phát triển của công nghiệp điện lực, các khí thu được khi chưng cất than đá đã được chuyển sang dùng làm nhiên liệu cho các ngành công nghiệp và đun nấu trong gia đình. Đồng thời sản phẩm của chưng cất than đá được xử lý để tạo ra những nguyên liệu hoá chất cho các ngành công nghiệp hoá học.

Khi chưng cất khan than đá trong nồi kín ta được 3 phần:

- Phần khí.
- Phần lỏng gồm nhựa guđrông và nước amoniac.
- Phần cặn rắn là than cốc luyện kim.

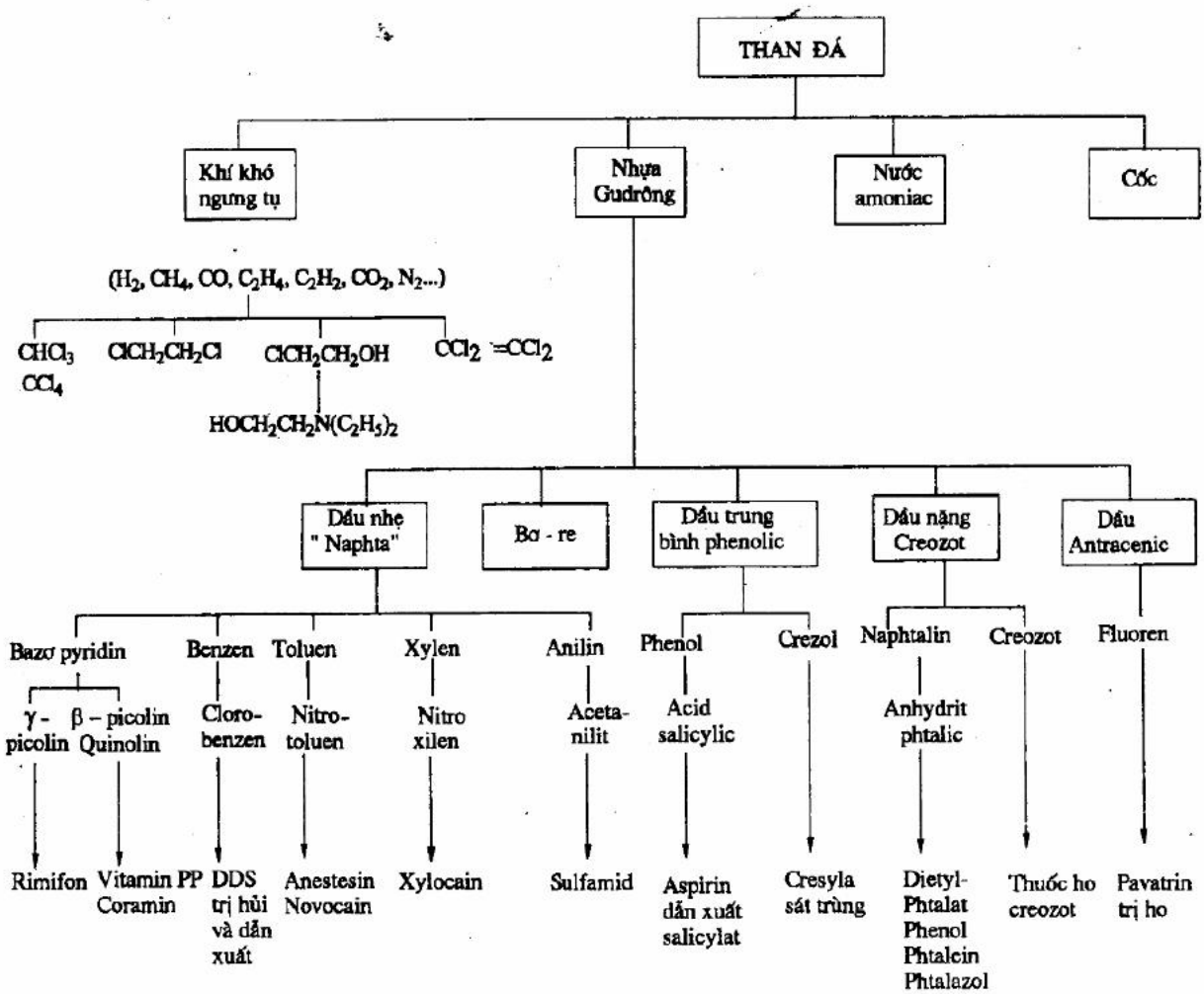
Từ 1 tấn than, khi chưng khan trong nồi kín có thể thu được: 230 - 250m^3 khí khó ngưng tụ; 65-70 kg nước amoniac (xử lý lấy được 12 kg amoni sulfat dùng làm phân bón); 60 -65 kg nhựa guđrông; 600-700 kg than cốc dùng luyện kim (theo Dupont).

Từ 1 tấn than (theo Jukelson) có thể thu được:

Benzen:	3,5 kg	Naphtalin:	2,00 kg
Toluen:	1,5 -	Quinolin:	0,01 -
Xilen:	0,7 -	Antracen:	0,15 -
Phenol:	0,07 -	Carbazol:	0,02 -
Cresol:	0,1 -	Pyridin:	0,02 -

Phần khí khó ngưng tụ, tính theo thể tích có khoảng trên 50% H_2; 20-32% CH_4; 5-8% CO, 0,5-2,2% ethan ...

Sơ đồ tóm tắt các sản phẩm chưng cất từ than đá và khả năng sử dụng của chúng trong công nghiệp hoá dược.



-Nguyên liệu từ dầu mỏ:

Từ dầu mỏ qua xử lý, nhờ công nghệ hoá dầu đã cung cấp cho công nghiệp hoá chất (trong đó có công nghiệp hoá dược) rất nhiều loại nguyên liệu cơ bản.

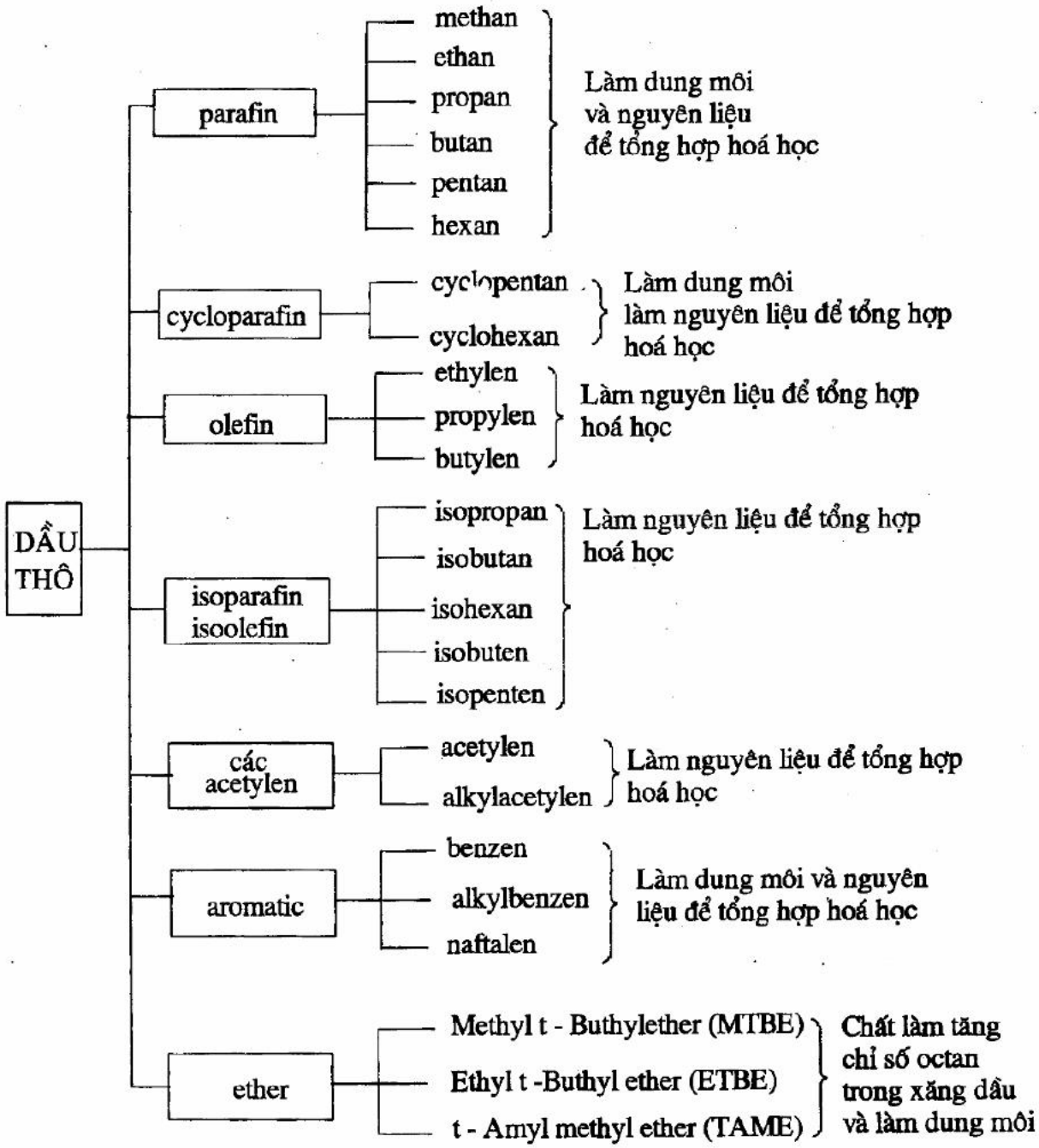
Dầu mỏ thô chứa nhiều loại hydrocarbon như: parafin, cycloparafin và các hydrocarbon thơm. Dầu của mỗi mỏ có thành phần hoá học khác nhau.

Tài nguyên dầu mỏ Việt Nam rất phong phú. Trữ lượng chưa được đánh giá đầy đủ, song theo ước tính của một số chuyên gia, có thể tới hàng tỷ tấn.

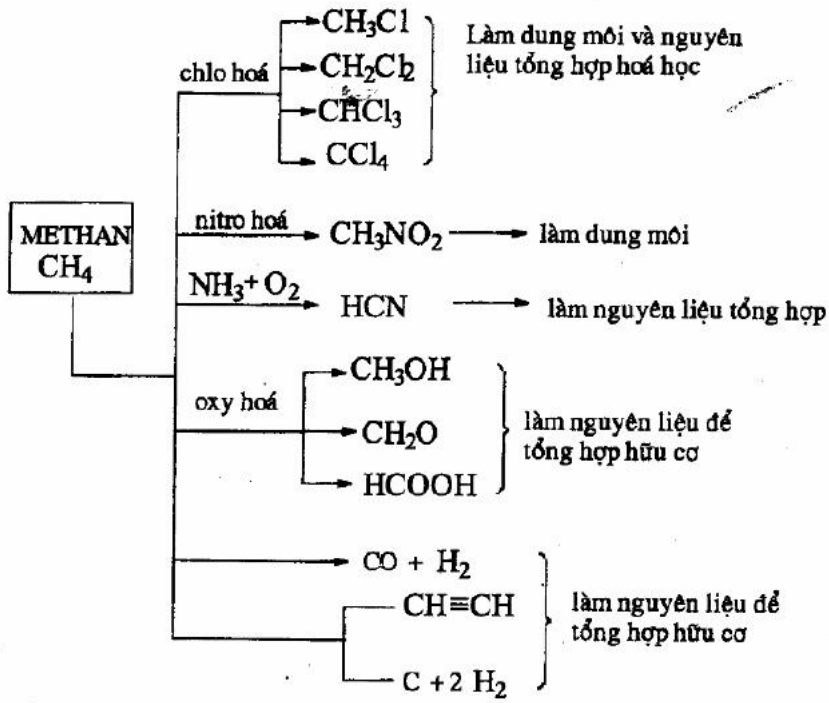
Để sử dụng dầu mỏ vào các ngành công nghiệp khác nhau, người ta phải chế biến bằng cách chưng cất trong các nhà máy lọc dầu.

Sau đây là sơ đồ tóm tắt một số sản phẩm chính từ quá trình chưng cất dầu mỏ và một số quá trình tổng hợp hữu cơ từ sản phẩm của công nghệ hoá dầu:

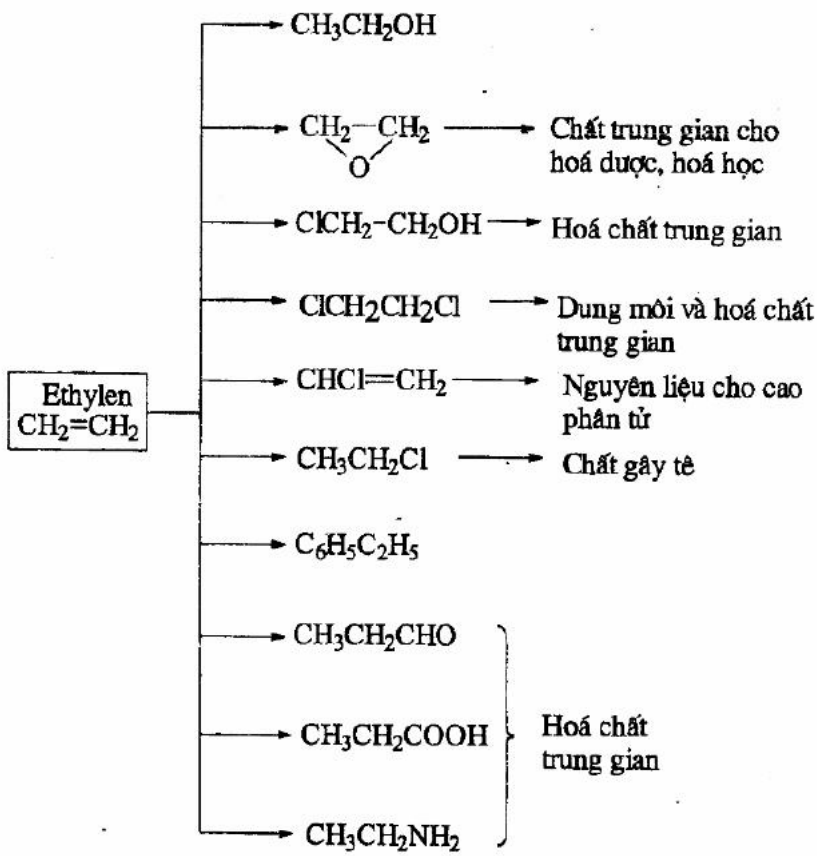
Những sản phẩm chính của quá trình chưng cất dầu mỏ:



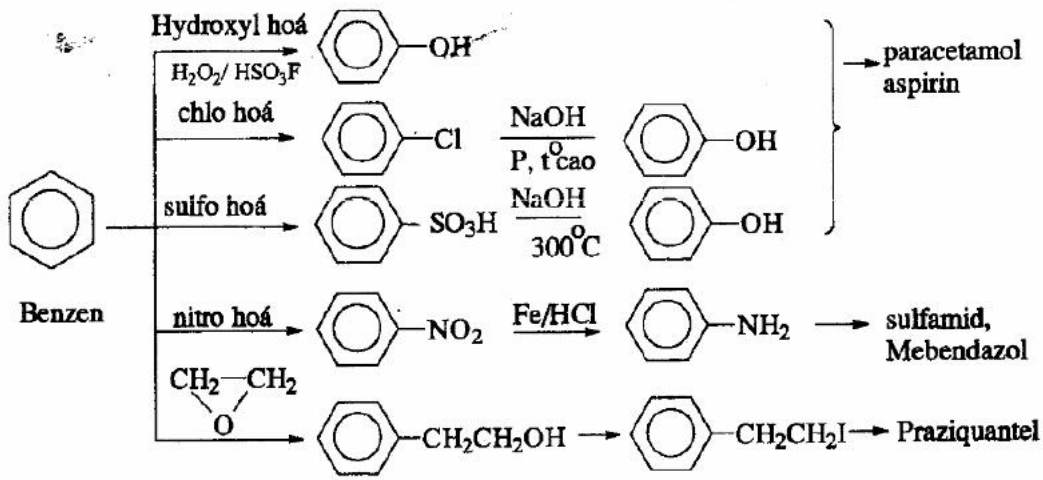
Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ khí metan:



Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ khí ethylen:



Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ benzen:



Trong nguồn nguyên liệu dầu mỏ, ngoài các sản phẩm từ công nghiệp hoá dầu như đã kể trên, cần phải kể tới thành phần thứ hai là khí đồng hành. Thành phần của khí đồng hành và khí thiên nhiên chủ yếu là methan và đồng đẳng, đây cũng là nguồn nguyên liệu quý. Ngoài việc sử dụng làm chất đốt, còn là nguyên liệu cho các nhà máy phân đạm, sản xuất methanol, ethylen ...

4.2. Các nguyên liệu động vật và thực vật:

4.2.1. Nguyên liệu động vật:

Một số phủ tạng, dịch cơ thể hay dịch đào thải của động vật có thể được sử dụng để sản xuất ra thuốc.

Ví dụ: từ tuyến tuỵ sản xuất được insulin, từ tuyến thượng thận chiết được adrenalin, từ tuyến giáp lợn sản xuất được thyroxin. Nước tiểu ngựa giống là nguyên liệu sản xuất foliculin. Các acid mật là nguyên liệu sản xuất một số thuốc steroid. Tóc và một số phụ phẩm như sừng, lông, móng là nguồn nguyên liệu sản xuất L-cystin, L-cystein và N-acetyl-L-cystein. Từ phổi bò có thể sản xuất heparin, từ dạ dày bò, lợn có thể sản xuất được pancreatin, pepsin...

4.2.2. Nguyên liệu thực vật:

Điều kiện khí hậu nhiệt đới tạo cho nước ta một nguồn dược liệu phong phú. Nhiều hoạt chất dùng làm thuốc đã được sản xuất ở qui mô công nghiệp dựa trên nguồn nguyên liệu này như codein, vincamin, strychnin, rut[illegible] ber[illegible]rin, rotundin, các dẫn chất artemisinin...

Ngành công nghiệp hoá dược nước ta hiện nay chưa phát triển. Sự hiểu biết về nguồn nguyên liệu của ngành này giúp chúng ta định hướng nghiên cứu và sản xuất. Từ đó có thể tự tạo ra một số nguyên liệu cho ngành công nghiệp Dược dần đi vào quĩ đạo phát triển.

5. MỘT SỐ QUI ƯỚC VÀ KÝ HIỆU DÙNG TRONG KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC.

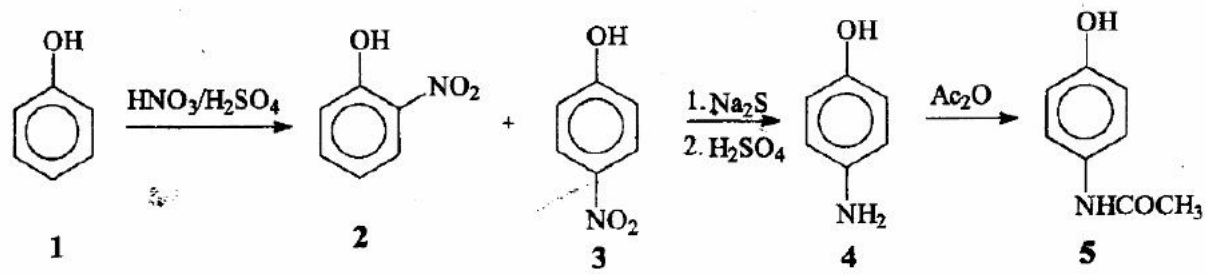
Kỹ thuật hoá dược là ngành sản xuất ra các hoá dược có công thức và thành phần xác định (hoạt chất, tá dược, các nguyên liệu phụ trợ...), từ các nguồn nguyên liệu khác nhau. Sản phẩm của kỹ thuật hoá dược là nguyên liệu của công nghệ bào chế dược phẩm.

Trong kỹ thuật hoá dược, để tổng hợp được một hợp chất có cấu trúc và thành phần xác định, cần phải thực hiện rất nhiều phản ứng hoá học, nhiều quá trình hoá lý phức tạp, liên hoàn chặt chẽ. Để mọi người có thể hiểu được một cách hệ thống các quá trình của sản xuất hoá dược, người ta đưa ra m[illegible] số qui ước hoặc ký hiệu để biểu thị:

5.1. Sơ đồ phản ứng:

Để biểu thị các phản ứng hoá học liên hoàn tạo thành sản phẩm từ nguyên liệu và phụ liệu, người ta sử dụng sơ đồ phản ứng.

Ví dụ để sản xuất ra paracetamol (V) từ nguyên liệu đầu phenol (I), người ta dựa trên sơ đồ phản ứng sau:



Trên sơ đồ phản ứng này, có ghi hầu hết các nguyên liệu, phụ liệu tham gia các phản ứng. Các acid, base… dùng trong các phản ứng trên được coi là phụ liệu.

Từ nguyên liệu đi đến thành phẩm phải, trải qua nhiều quá trình biến đổi, nhiều phản ứng hoá học. Kết qủa là hình thành ra nhiều sản phẩm trung gian (các hợp chất **3**, **4**), phế liệu (**2**). Tuy nhiên, cần nhớ rằng cùng một hợp chất, có khi là sản phẩm trung gian hay phế liệu của quá trình sản xuất này lại là thành phẩm hay nguyên liệu ban đầu cho một qui trình sản xuất khác. Ví dụ hợp chất **2** và **3** là những hoạt chất trong thuốc kích thích tăng trưởng thực vật, hợp chất **2** còn là nguyên liệu đầu trong tổng hợp các Hoá dược chữa bệnh đường ruột thuộc dẫn xuất 8-hydroxyquinolin.

Trong thực tế, tổng hợp hoá dược ít khi người ta xuất phát từ các nguyên liệu ban đầu đơn giản như trên (phenol, benzen, toluen, naphtalen…). Vì như vậy quá trình tổng hợp sẽ quá dài, quá phức tạp đối với một phân xưởng sản xuất và không kinh tế. Do đó hiện nay đã hình thành ngành sản xuất sản phẩm trung gian cung cấp nguyên liệu cho nhiều ngành công nghiệp hóa học trong đó có công nghiệp hoá dược. Kỹ thuật hoá dược sử dụng những sản phẩm trung gian đó làm nguyên liệu, đồng thời tự sản xuất lấy một phần những sản phẩm trung gian đặc chủng dùng riêng cho công nghiệp hoá dược. Nói cách khác, nguyên liệu của kỹ thuật hoá dược thường là sản phẩm trung gian. Hơn nữa, đôi khi bản thân sản phẩm trung gian đem tinh chế theo tiêu chuẩn của dược phẩm lại trở thành một sản phẩm hoá dược.

Ví dụ: trong tổng hợp các sulfamid, sản phẩm trung gian acetanilid chỉ cần tinh chế lại đạt tiêu chuẩn dược dụng là trở thành hoạt chất của thuốc hạ nhiệt antifebrin.

5.2. Qui trình kỹ thuật:

Quá trình kỹ thuật để sản xuất ra một sản phẩm của kỹ thuật hoá dược thường bao gồm nhiều phản ứng hoá học. Mỗi phản ứng được thực hiện coi như một giai đoạn sản xuất và tất cả các giai đoạn sản xuất đó được ghi trong một qui trình sản xuất. Trong mỗi giai đoạn sản xuất lại có nhiều thao tác kỹ thuật lý hoá học để tạo ra một sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm. Qui trình này gọi là qui trình kỹ thuật.

Để trình bày tóm tắt toàn bộ quá trình kỹ thuật tạo ra một thành phẩm, có thể dùng hai cách thể hiện:

-Sơ đồ nguyên lý của qui trình:

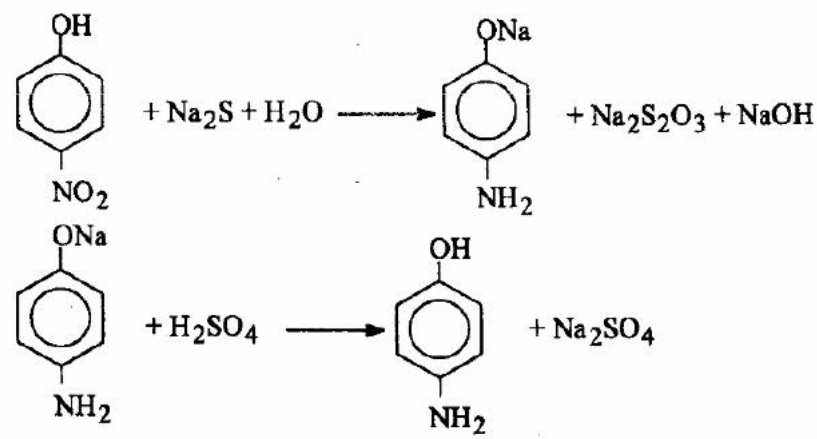
Có thể biểu thị sơ đồ nguyên lí này như sau:

Hình chữ nhật to để chỉ các giai đoạn, động tác sản xuất.

Nguyên phụ liệu tham gia vào quá trình được ghi trong những hình chữ nhật nhỏ hơn, đặt ở phía bên phải hoặc bên trái. Dư phẩm và cách xử lý dư phẩm, chất phế thải được ghi ở hình chữ nhật đặt bên trái hoặc bên phải.

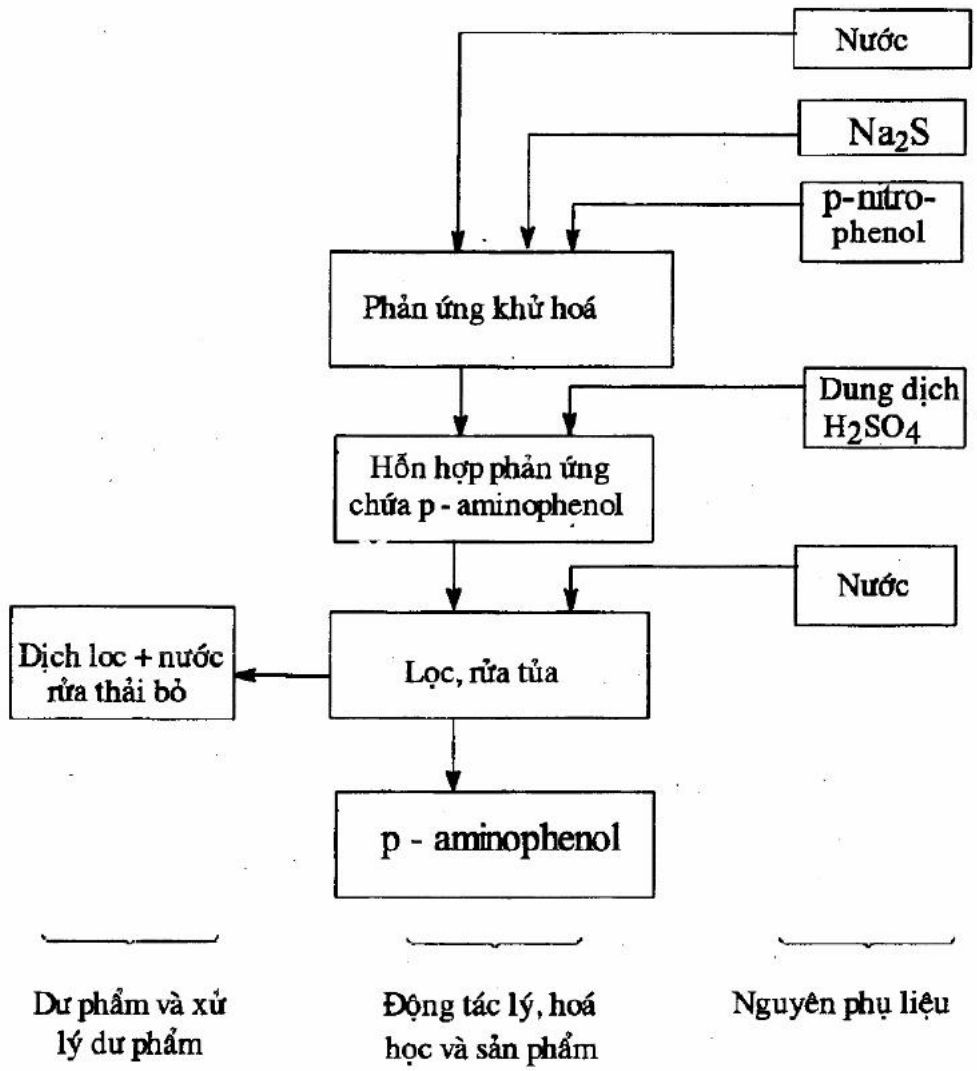
Ví dụ: Quá trình kỹ thuật của giai đoạn khử hoá p-nitrophenol thành p-aminophenol trong tổng hợp paracetamol được thể hiện như sau:

-Sơ đồ phản ứng:



-Sơ đồ qui trình kỹ thuật:

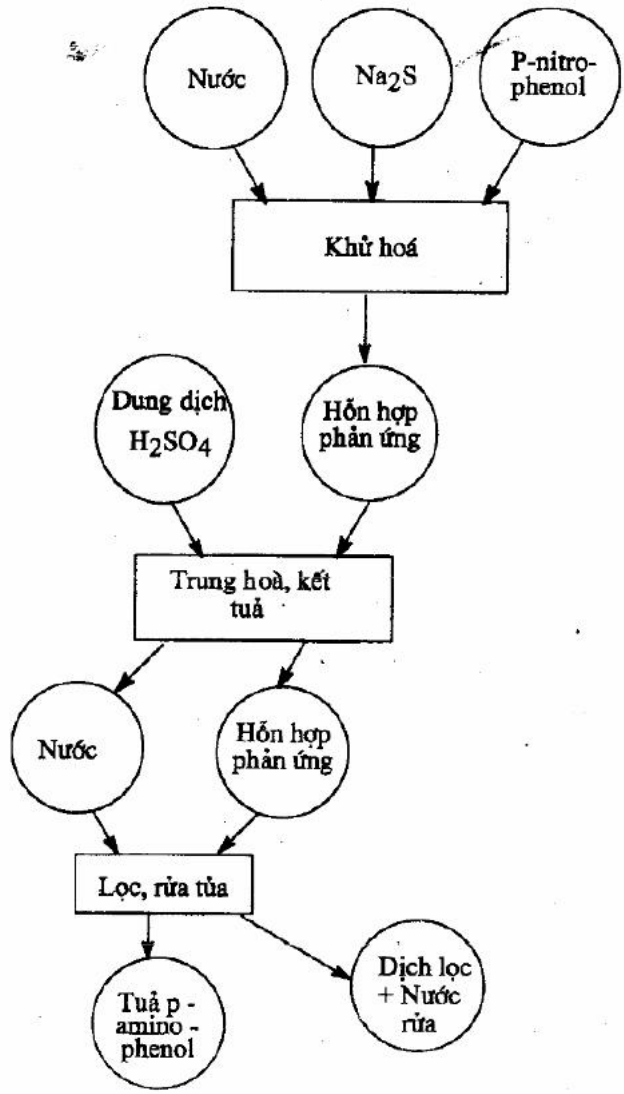
Sơ đồ qui trình sản xuất p-aminophenol từ p-nitrophenol:



Sơ đồ qui trình cho ta biết thứ tự và mối liên quan giữa các giai đoạn, các động tác kỹ thuật trong qui trình sản xuất. Sơ đồ qui trình cùng với chỉ tiêu nguyên phụ liệu và hiệu suất mỗi giai đoạn sản xuất giúp ta xây dựng được vấn đề cân bằng vật liệu.

Cũng có tác giả biểu thị sơ đồ qui trình theo cách khác. Dùng hình chữ nhật để biểu diễn những động tác lý hoá học, vòng tròn để biểu diễn nguyên liệu và sản phẩm.

Sơ đồ qui trình sản xuất p-aminophenol từ p-nitrophenol:



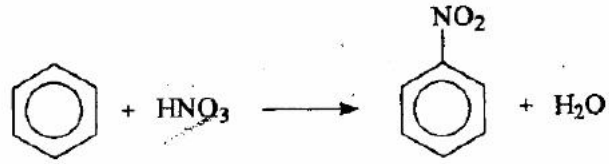
Trong sơ đồ trên, nguyên liệu và phụ liệu được ghi trong những vòng tròn ở trên và ở bên trái, dư phẩm được ghi ở các vòng tròn bên phải. Mỗi hình chữ nhật tượng trưng cho một công đoạn sản xuất.

-Sơ đồ thiết bị kỹ thuật:

Sơ đồ này thể hiện cách sắp xếp thiết bị như trong thực tế của dây truyền sản xuất. Đường đi của nguyên liệu, phụ liệu, năng lượng, các thiết bị đong đo và kiểm soát… được biểu diễn theo những ký hiệu thống nhất.

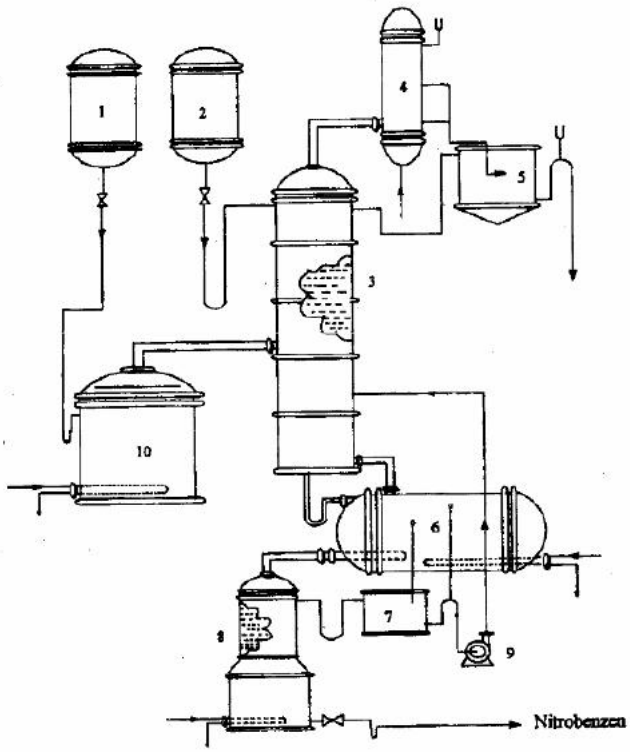
Ví dụ: Sơ đồ thiết bị kỹ thuật trong sản xuất nitro-benzen được biểu diễn

-Phương trình phản ứng:



-Sơ đồ thiết bị:

Sơ đồ thiết bị điều chế nitrobenzen theo phương pháp liên tục:



1,2 -Bình đong.

3 -Cột nitro hoá.

4 -Sinh hàn.

5,7 -Bình tách.

6 -Bộ phận cất.

8 -Cột cất.

9 -Bơm.

10 -Bình hoá hơi.

Một số kí hiệu hay dùng trong các tài liệu kĩ thuật hoá dược:

Đường nguyên liệu	————	Điện đốt nóng	
Đường nước	—·—·—·—	Mắt quan sát	
Đường hơi nóng	—··—··—··—	Ngăn lửa	
Đường nước thải	+ · + · + · +	Thải	
Đường nước ngưng	+ ·· + ·· + ·· +	Van	
Đường chân không	····· ·····	Quạt	
Đường nước làm lạnh	-x-x-x-x-x-x-		
Đường acid	//////////////		
Đường kiềm	//////////////		
Đường khí nén	—··· — · ·· —		

Chương 2

NITRO HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng nitro hoá.

2. Các tác nhân của qúa trình nitro hoá.

3. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng nitro hoá.

4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng nitro hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Nitro hoá là quá trình hoá học nhằm thay thế một hoặc nhiều nguyên tử Hydro của hợp chất hữu cơ bằng một hay nhiều nhóm nitro ($-NO_2$).

Phương trình phản ứng như sau:

$$R\text{-}H + HNO_3 \rightarrow R\text{-}NO_2 + H_2O$$

Nitro hoá là phản ứng tạo liên kết $C\text{-}NO_2$. Các ester của acid nitric với alcol (hợp chất chứa liên kết $O\text{-}NO_2$) không được xét đến trong chương này.

Các hợp chất nitro thường là chất lỏng hay tinh thể màu vàng hoặc nâu, mùi hắc đặc biệt. Dẫn chất nitro được sử dụng làm dung môi, thuốc thử, thuốc nổ. Là trung gian quan trọng trong nhiều quá trình tổng hợp thuốc và các chất hữu cơ. Trong thực tế cũng có một số loại thuốc chứa nhóm $-NO_2$ như cloramphenicol, furacin, nitrofurantoin...

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

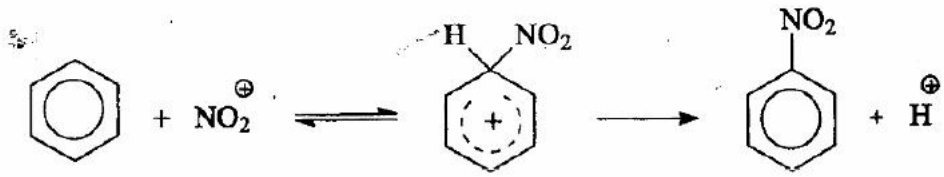
Phản ứng nitro hoá có thể xảy ra theo 2 kiểu cơ chế: thế ái điện tử (S_E) và thế gốc tự do (S_R), phụ thuộc bản chất các chất được nitro hoá và điều kiện phản ứng.

2.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution):

Khi nitro hoá những hợp chất thơm bằng hỗn hợp sulfo-nitric thường xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử (S_E). Phản ứng thực hiện ở pha lỏng và nhiệt độ không cao. Ion nitroni NO_2^+ là tác nhân ái điện tử, được tạo thành theo phương trình sau:

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightarrow NO_2^+ + 2HSO_4^- + H_3O^+$$

Sau đó ion nitroni NO_2^+ tấn công vào nhân thơm theo cơ chế thế ái điện tử chung. Phản ứng nitro hoá xảy ra theo hai giai đoạn, trong đó giai đoạn tạo phức σ là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ phản ứng.



H_2SO_4 là xúc tác tạo ion nitroni và tạo ra môi trường acid đủ mạnh để ngăn cản sự phân ly của HNO_3 thành H^+ và NO_3^-. Khi nồng độ H_2SO_4 giảm thì tốc độ phản ứng nitro hoá cũng giảm theo.

Ví dụ:

-Khi nitro hoá benzen ở 25^0C, nếu nồng độ acid sulfuric nhỏ hơn 80% thì phản ứng xảy ra không đáng kể. Nếu nồng độ acid sulfuric là 80-90% thì tốc độ phản ứng tăng lên 1000 lần.

Nhóm thế đã có sẵn trên nhân ảnh hưởng đáng kể đến phản ứng nitro hoá theo qui luật:

-Nhóm thế loại 1 làm tăng quá trình nitro hoá và định hướng nhóm $-NO_2$ vào vị trí ortho và para.

-Nhóm thế loại 2 làm giảm quá trình nitro hoá và định hướng nhóm $-NO_2$ vào vị trí meta.

2.2. Thế gốc tự do (Radical Substitution):

Khi nitro hoá các hợp chất hydrocarbon no mạch thẳng, người ta thường dùng tác nhân là acid nitric loãng (30%-40%). Phản ứng thực hiện ở thể khí, nhiệt độ cao ($300\text{-}500^0C$) và xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do:

$$HO-NO_2 \longrightarrow \dot{OH} + \dot{NO_2}$$

$$RH + \dot{NO_2} \longrightarrow \dot{R} + HNO_2$$
$$\dot{R} + HNO_3 \longrightarrow RNO_2 + \dot{OH}$$
$$RH + \dot{OH} \longrightarrow \dot{R} + H_2O$$
$$\dot{R} + HNO_3 \longrightarrow ROH + \dot{NO_2}$$

$$\dot{R} + \dot{NO_2} \longrightarrow RNO_2$$
$$\dot{R} + \dot{OH} \longrightarrow ROH$$
$$\dot{OH} + \dot{NO_2} \longrightarrow HO-NO_2$$
$$\dot{R} + \dot{R} \longrightarrow R-R$$

Ngoài sản phẩm chính, còn thu được 1 hỗn hợp các sản phẩm phụ gồm alcol, hydrocarbon và 1 vài sản phẩm oxy hoá từ hydrocarbon.

3. TÁC NHÂN NITRO HOÁ:

3.1. Acid nitric (HNO_3):

Dạng tinh khiết là chất lỏng trong, mùi hắc mạnh, t_{nc}=-41,6^{0}C, t^0_s= 85,3^{0}C, d =1,502. Đun sôi hay để lâu ngoài ánh sáng bị phân huỷ:

$$HNO_3 \rightarrow 4NO_2 + 2H_2O + O_2$$

Trong công nghiệp thường gặp các loại nồng độ 65-68% (d =1,42), 95% (d=1,49, bốc khói). Loại nồng độ cao có thể đựng trong bình thuỷ tinh, sành hoặc nhôm. Loại nồng độ thấp có thể đựng trong bình thuỷ tinh, sành hoặc thép không gỉ. Tránh ánh sáng.

Acid nitric là tác nhân nitro hoá yếu vì bị pha loãng bởi nước tạo thành trong phản ứng. Mặt khác, do có tính oxy hoá mạnh, nên tạo nhiều tạp chất là sản phẩm oxy hoá các hydrocarbon tham gia phản ứng. Lượng acid nitric dùng cho phản ứng nitro hoá khoảng 1,5-2 lần so với lí thuyết.

3.2. Hỗn hợp sulfo-nitric (H_2SO_4+ HNO_3 + H_2O):

Để khắc phục những nhược điểm của acid nitric, trong công nghiệp người ta dùng hỗn hợp của acid nitric và sulfuric (hỗn hợp sulfo-nitric). Cation nitroni NO_2^+ được tạo thành theo phương trình:

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \longrightarrow \overset{\oplus}{NO_2} + 2\overset{\ominus}{HSO_4} + \overset{\oplus}{H_3O}$$

Tỷ lệ hỗn hợp H_2SO_4 : HNO_3 : H_2O phụ thuộc bản chất của các hợp chất được nitro hóa:

-Với các hợp chất thơm có khả năng phản ứng cao (phenol, phenol-ether) chỉ cần dùng dung dịch HNO_3 40%.

- Các hợp chất thơm có khả năng phản ứng trung bình (phần lớn có nhóm thế loại 1, trừ dẫn chất halogen) thì để nitro hoá 1 mol, cần 1,5 mol HNO_3 68% và 2,2 mol H_2SO_4 98%.

- Các hợp chất thơm có khả năng phản ứng thấp (các chất có nhóm thế loại 2) thì để nitro hoá 1 mol, cần 2,3 mol HNO_3 95-100% (d =1,49-1,5) và 2,6 mol H_2SO_4 98%.

Trong công nghiệp người ta thường pha sẵn hỗn hợp sulfo-nitric có nồng độ như sau:

-HNO_3 : 88% (loại 60-65 %, d=1,4)

-H_2SO_4 : 9,5% (loại monohydrat hay oleum 20 %)

-H_2O : 2,5 %

Tỉ lệ trên có thể pha loãng thêm tuỳ ý. Mặt khác, nó có thể đựng được trong bình thép thường, dễ vận chuyển.

Ưu điểm của loại tác nhân này là:

- Tác dụng nitro hoá mạnh hơn HNO_3.
- Giảm tác dụng oxy hoá của HNO_3 khi dùng ở nồng độ cao.
- Tránh tạo thành dẫn chất polynitro.

3.3. Muối nitrat và acid sulfuric:

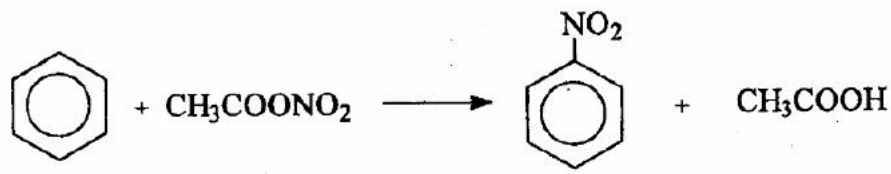
Đây là tác nhân được sử dụng khi cần nitro hoá trong môi trường khan nước, thường được sử dụng để điều chế các dẫn chất polynitro.

$$2NaNO_3 + H_2SO_4 = 2HNO_3 + Na_2SO_4$$

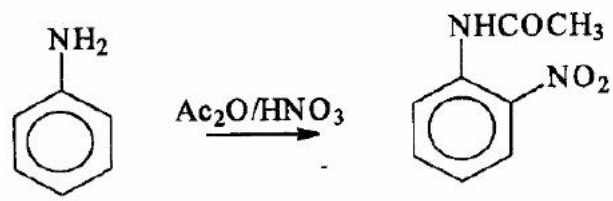
3.4. Acylnitrat ($AcONO_2$):

Là tác nhân nitro hoá mạnh, dùng để nitro hoá các chất dễ bị phân huỷ bởi nước hoặc acid vô cơ. Tác nhân này không chứa acid vô cơ, sản phẩm phụ của phản ứng là acid acetic.

$$(CH_3CO)_2O + HNO_3 \longrightarrow CH_3COONO_2 + CH_3COOH$$



Khi dùng tác nhân này nitro hoá các amin thơm, đồng thời với quá trình nitro hoá nhóm amin cũng được bảo vệ.



4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN PHẢN ỨNG:

4.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ:

Nitro hoá là quá trình toả nhiệt mạnh. Lượng nhiệt này bao gồm nhiệt phản ứng và nhiệt pha loãng acid sulfuric bởi nước tạo thành trong phản ứng.

Tốc độ và hiệu suất phản ứng phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ. Nhiệt độ tối ưu của phản ứng phụ thuộc vào bản chất các chất được nitro hóa (thường biến

đổi từ -10^{0}C đến 500^{0}C). Với các hydrocarbon no mạch thẳng, thường tiến hành ở 170-500^{0}C (phản ứng theo cơ chế gốc tự do). Còn khi nitro hoá các hydrocarbon thơm, thể lỏng thì tiến hành ở nhiệt độ thấp hơn (-10 đến 170^{0}C). Nhiệt độ cao sinh ra nhiều tạp chất do phản ứng oxy hoá, vì vậy bộ phận trao đổi nhiệt của thiết bị nitro hoá phải hiệu quả để tránh hiện tượng quá nhiệt.

4.2. Tác dụng của khuấy trộn:

Phản ứng nitro hóa thường là dị pha: pha hữu cơ (các chất cần nitro hoá) và pha acid (tác nhân nitro hoá). Vì vậy cần phải khuấy trộn mạnh để tăng tiếp xúc và tránh quá nhiệt cục bộ.

4.3. Dung lượng khử nước:

Trong quá trình nitro hoá, nước được tạo ra làm giảm nồng độ acid sulfuric. Phản ứng sẽ đạt tới cân bằng khi nồng độ acid giảm tới một giới hạn nhất định. Mỗi chất khác nhau giá trị giới hạn đó cũng khác nhau. Đại lượng đặc trưng cho giá trị giới hạn đó của mỗi chất được gọi là dung lượng khử nước của chất đó. Dung lượng khử nước (D.L.K.N.) được tính theo công thức sau:

$$DLKN = \frac{\%\ H_2SO_4 \text{ đưa vào phản ứng}}{\%\ H_2O \text{ ban đầu} + \%\ H_2O \text{ do phản ứng sinh ra}}$$

Biết được D.L.K.N. của mỗi chất có thể tính được lượng acid sulfuric cần dùng để pha hỗn hợp sulfo-nitric khi nitro hóa chất đó. Ví dụ D.L.K.N của một số hợp chất hữu cơ như sau: nitrobenzen: 7,4; clorobenzen: 4,4; benzen: 3,5; toluen: 2,4; naphthalen: 2,0.

5. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG:

Nitro hoá các hợp chất thơm được tiến hành ở pha lỏng theo nguyên tắc sau:

Chất cần nitro hóa được làm lạnh xuống dưới 10^{0}C. Vừa khuấy, vừa nhỏ giọt tác nhân nitro hóa vào với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 10^{0}C. Các hợp chất có khả năng phản ứng cao thì khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ phòng, các chất khả năng phản ứng trung bình thì khuấy thêm 2-3 giờ, các chất khả năng phản ứng kém thì 3-5 giờ. Trường hợp cần thiết có thể làm nóng để phản ứng kết thúc.

Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá, khuấy kỹ. Nếu sản phẩm là chất rắn thì lọc, rửa lại với nước, sau đó kết tinh lại trong dung môi thích hợp. Nếu sản phẩm ở thể lỏng thì chiết hỗn hợp phản ứng với ether hoặc dicloromethan, rửa dịch chiết, làm khan và cất loại dung môi. Sản phẩm được tinh chế bằng cất phân đoạn

Với các hợp chất mạch thẳng thì quá trình nitro hóa thường tiến hành ở pha hơi, nhiệt độ cao, trong thiết bị liên tục. Sau đó hỗn hợp phản ứng được ngưng tụ, phân lớp và rửa lại bằng nước. Trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat, làm khan và cuối cùng là cất phân đoạn.

6. NITROSO HÓA:

Nitroso hóa là quá trình đưa nhóm -NO vào hợp chất hữu cơ. Đây là phản ứng giữa hợp chất thơm có chứa nhóm thế hoạt hóa nhân mạnh (-OH, -NR_2...) với acid nitrơ. Nitroso hoá cũng là phản ứng thế ái điện tử, tác nhân ái điện tử là ion nitrosoni NO^+. Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ thấp ($<10^0C$)

$$2NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow HNO_2 + Na_2SO_4$$
$$HNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow NO^+ + H_2O + HSO^-_4$$

X= OH, NR_2

Sản phẩm nitroso hoá thường là đồng phân *para*.

7. THIẾT BỊ PHẢN ỨNG VÀ AN TOÀN LAO ĐỘNG:

Các thiết bị dùng cho phản ứng nitro hoá cần đảm bảo các yêu cầu về khuấy trộn và trao đổi nhiệt. Đây là phản ứng toả nhiệt mạnh nên ngoài vỏ làm lạnh, cần thiết có bộ phận trao đổi nhiệt bên trong như ống xoắn hoặc ống hình trụ để đảm bảo hiệu quả làm lạnh. Cánh khuấy thường là dạng tuốc bin với tốc độ 300-400 vòng/phút. Vật liệu chế tạo thiết bị có thể dùng thép không gỉ, thép tráng men chịu acid, thuỷ tinh...

Phản ứng nitro hoá dễ gây tai nạn nếu làm lạnh không tốt. Khi đó hỗn hợp nitro hoá phụt ra ngoài gây bỏng acid. Trường hợp đột ngột mất điện, máy khuấy không làm việc phải lập tức ngừng phản ứng và làm lạnh cục bộ bằng nước đá. Các polynitro là những chất dễ gây nổ nên khi cất tinh chế sản phẩm phải hết sức

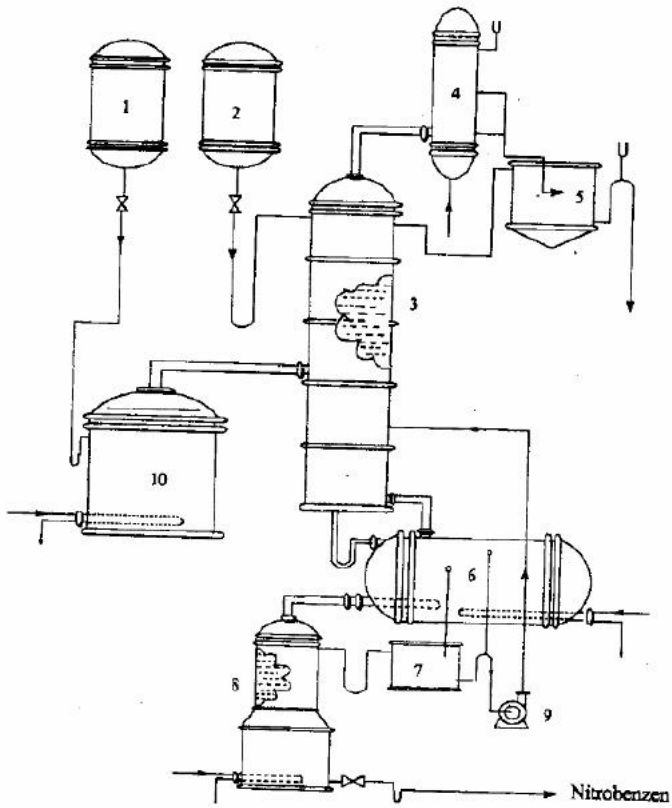
chú ý đề phòng cháy nổ. Khi xử lí hỗn hợp sau phản ứng, có tiếp xúc với acid đặc và kiềm, cần mang dụng cụ bảo hộ lao động đầy đủ.

8. MỘT SỐ VÍ DỤ:

8.1. Sản xuất nitro-benzen bằng phương pháp liên tục:

Nitrobenzen được sử dụng làm dung môi và chất trung gian trong nhiều phản ứng tổng hợp hoá học. Nó được điều chế bằng cách nitro hoá benzen theo phương pháp gián đoạn ở pha lỏng hoặc phương pháp liên tục ở pha hơi.

Phương pháp liên tục được tiến hành theo sơ đồ sau:



Sơ đồ thiết bị điều chế nitrobenzen theo phương pháp liên tục:

1,2 -Bình đong.
3 -Cột nitro hoá.
4 -Sinh hàn.
5,7 -Bình tách.
6 -Bộ phận cất.
8 -Cột cất.
9 -Bơm.
10 -Bình hoá hơi.

Acid nitric 61% từ bình đong **1** được hoá hơi trong thiết bị số **10** rồi đưa vào tháp nitro hoá **3**. Tại đây, phản ứng với benzen (được đưa xuống từ bình đong **2**). Hỗn hợp phản ứng khoảng 72-78^{0}C được đưa xuống bình **6**, tách lấy 1 phần benzen đưa lại phản ứng. Sau đó hỗn hợp phản ứng tiếp tục được dẫn vào cột cất **8**. Cất lấy hỗn hợp acid và benzen còn lại (118^{0}C) đưa lại phản ứng và thu sản phẩm nitrobenzen không bay hơi (điểm sôi 208^{0}C).

8.2. Tổng hợp thuốc hạ nhiệt, giảm đau paracetamol:

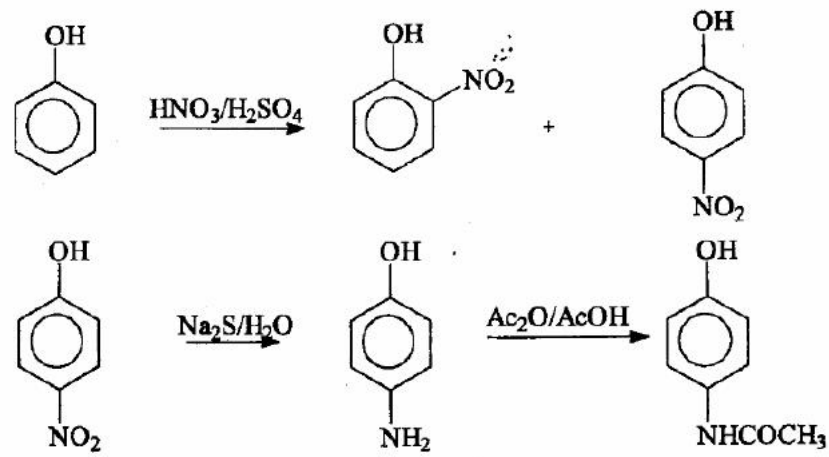
Paracetamol là thuốc hạ nhiệt giảm đau, được tổng hợp từ phenol. Quá trình điều chế gồm những giai đoạn sau:

-Nitro hoá phenol bằng hỗn hợp sulfo-nitric thu được hỗn hợp hai đồng phân *o*-nitrophenol và *p*-nitrophenol. Tách riêng hai đồng phân này bằng phương pháp cất kéo hơi nước.

-Khử hoá *p*-nitrophenol bằng tác nhân Fe/HCl hoặc Na_2S/NaOH thu được *p*-aminophenol.

-Acyl hoá *p*-aminophenol bằng anhydrid acetic thu được paracetamol.

Sơ đồ phản ứng như sau:



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Thế nào là quá trình nitro hoá? Cơ chế phản ứng nitro hoá gồm mấy loại, điều kiện và nội dung của mỗi loại cơ chế là gì?
2. Có bao nhiêu loại tác nhân của quá trình nitro hoá? Kể tên và trình bày nội dung của mỗi loại đó?
3. Có những yếu tố nào ảnh hưởng đến phản ứng nitro hoá? Nội dung ảnh hưởng của chúng là gì?
4. Trình bày nguyên tắc chung của cách tiến hành các phản ứng nitro hoá.
5. Nitrozo hoá thường xảy ra với những nhóm hợp chất nào? Tác nhân của chúng là gì?
6. Hãy nêu những điều cần đặc biệt chú ý về an toàn lao động trong quá trình thực hiện phản ứng nitro hoá?
7. Trình bày phương pháp sản xuất nitro benzen và phương pháp tổng hợp paracetamol trong công nghiệp?

Chương 3

SULFO HÓA

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng sulfo hoá.

2. Các tác nhân của qúa trình sulfo hoá.

3. Điều kiện của phản ứng sulfo hoá.

4. Phạm vi ứng dụng, cách tiến hành phản ứng và phân lập sản phẩm của quá trình sulfo hoá.

5. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng sulfo hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Sulfo hóa là một quá trình hóa học đưa nhóm sulfonyl ($-SO_3H$) vào một hợp chất hữu cơ.

$$R\text{-}H \rightarrow R\text{-}SO_3H$$

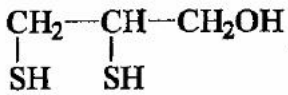
Chương này chỉ nghiên cứu phản ứng đưa nhóm sulfonyl vào hợp chất hữu cơ một cách trực tiếp bằng phản ứng thế hoặc phản ứng cộng. Sulfo hóa là quá trình tạo liên kết C-S. Cần phân biệt với các quá trình sulfat hoá (nhóm $-SO_3H$ gắn với oxy) hoặc sulfamic hoá (nhóm $-SO_3H$ gắn với nitơ). Ví dụ:

$CH_3-CH_2-SO_3H$	$CH_3-CH_2-OSO_3H$	$CH_3-CONH-SO_3H$
Acid Ethyl-sulfonic	Ethyl-sulfat	Acid Ethyl-sulfamic

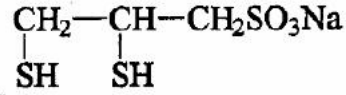
Danh pháp hóa học một số nhóm hợp chất hữu cơ chứa lưu huỳnh:

$R\text{-}SO_2H$	:	acid sulfinic (acid alkyl sulfinic)
$R\text{-}SO_3H$	:	acid sulfonic (acid alkyl sulfonic)
R-SH	:	mecaptan (alkyl mecaptan)
R_2SO	:	sulfoxid (dialkyl sulfoxid)
R_2SO_2	:	sulfon (dialkyl sulfon)
R-SR	:	thioether (dialkyl thioether).

Các hợp chất sulfonic có ứng dụng rất rộng rãi. Trong dược phẩm, việc đưa nhóm sulfonyl vào phân tử thuốc làm tăng độ hòa tan của nó trong nước, thuận tiện cho việc bào chế các dạng thuốc có hiệu lực nhanh. Ví dụ B.A.L (2,3-dimecapto-propanol) chống ngộ độc thủy ngân, asen là dạng thuốc tiêm trong dầu. Nếu chuyển thành sulfonat natri (unithiol), có thể pha dung dịch nước để tiêm.

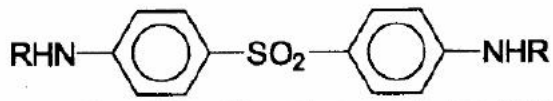


(B.A.L.-thuốc tiêm/dầu)



(Unithiol)

Đưa nhóm $-SO_3H$ vào phân tử thuốc còn là biện pháp làm giảm độc tính của thuốc. Ví dụ nhóm thuốc trị lao, hủi: diamin-diphenylsulfon (DDS) rất ít tan và rất độc, khi chuyển thành các dẫn chất sulfonat là Promin, Sunfetron, Baludon, thì dễ tan hơn và ít độc hơn.



R	Tên thuốc
-H	D.D.S
$-\underset{\underset{SO_3Na}{\vert}}{CH}-(CHOH)_4-CH_2OH$	Promin
$-\underset{\underset{SO_3Na}{\vert}}{CH}-CH_2-\underset{\underset{SO_3Na}{\vert}}{CH}-C_6H_5$	Sunfetron
$-\underset{\underset{SO_3Na}{\vert}}{CH}-CH_3$	Baludon

Trong tổng hợp hóa học: Các hợp chất sulfonic có tính phản ứng mạnh, có thể thay thế bằng những nhóm khác như -OH, -H, $-NH_2$, -Cl, $-NO_2$, -SH, -CN... Các alkyl ester của sulfonat là những tác nhân alkyl hóa tốt (ví dụ: methyl, ethyl của benzen sulfonat hoặc *p*-toluensulfonat).

Trong kỹ nghệ xà phòng, sulfonat của các hợp chất mạch thẳng có số carbon cao được dùng làm chất diện hoạt.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

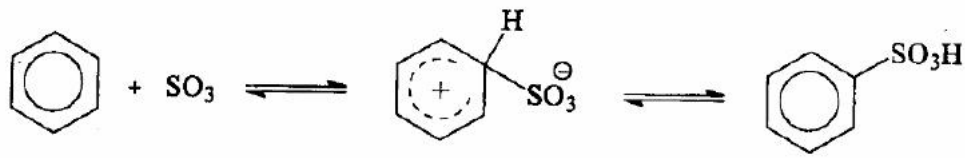
Cũng tương tự như quá trình nitro hoá, sulfo hoá có thể xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử (S_E) hoặc thế gốc tự do (S_R), phụ thuộc vào bản chất các chất được sulfo hoá, tác nhân và điều kiện phản ứng.

2.1. Phản ứng thế ái điện tử (Electrophilic Substitution):

Xảy ra khi sulfo hóa các hợp chất thơm với tác nhân là acid sulfuric. Tác nhân ái điện tử là SO_3 được sinh ra theo phương trình sau:

$$2\,H_2SO_4 \rightleftharpoons H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus} + SO_3$$

Tác nhân SO_3 tấn công vào nhân thơm tạo thành phức σ dạng lưỡng cực. Sau đó có sự chuyển vị của proton tạo thành dẫn chất sulfonic:



2.2. Phản ứng thế gốc tự do (Radical Substitution):

Khi sulfo hoá các hydrocarbon no, mạch thẳng ở nhiệt độ cao, xúc tác ánh sáng và tác nhân là hỗn hợp khí SO_2 và Cl_2.

$$Cl_2 \xrightarrow{as} 2\,\dot{Cl}$$

$$\dot{Cl} + RH \longrightarrow \dot{R} + HCl$$

$$\dot{R} + SO_2 \longrightarrow R\dot{SO_2}$$

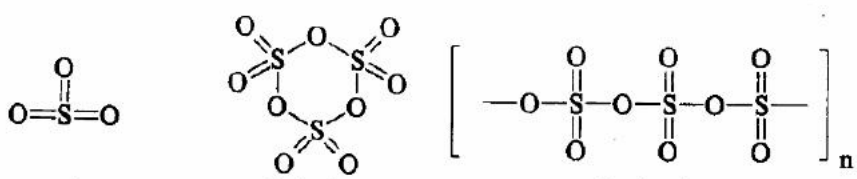
$$R\dot{SO_2} + Cl_2 \longrightarrow RSO_2Cl + \dot{Cl}$$

3. TÁC NHÂN SULFO HÓA:

3.1. Trioxyd lưu huỳnh (SO_3) và các phức hợp của nó:

3.1.1. Trioxyd lưu huỳnh (SO_3):

SO_3 tồn tại ở nhiều dạng. Dạng monome ở thể hơi, dạng γ là trime của SO_3 ở thể lỏng (nóng chảy 16,8^{0}C), dạng β là polyme của SO_3 ở thể rắn (nóng chảy ở 32,5^{0}C); dạng α là polyme của SO_3 ở thể rắn có nhiệt độ nóng chảy cao hơn (62,3^{0}C).



(monome) (trime) (polyme)

(nα>nβ)

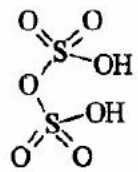
Dạng γ hay được sử dụng trong công nghiệp. Dạng β và α ít được sử dụng do khó thao tác. Dạng này khi chưng cất thu được khoảng 90% trime (dạng γ) và 10% SO_3 monome. SO_3 monome để trong không khí, nhiệt độ thường sau vài giờ sẽ chuyển sang dạng β và α. Để ngăn cản quá trình chuyển dạng kể trên người ta cho thêm xúc tác là bor trioxyd, bor, lưu huỳnh hoặc photpho.

SO_3 là tác nhân sulfo hóa mạnh, để giảm tốc độ phản ứng và ngăn cản các phản ứng phụ (than hóa, sulfo hoá nhiều lần), thường phải pha loãng nó với dung môi như SO_2, CCl_4 hoặc dicloromethan.

3.1.2. Các phức hợp của SO_3:

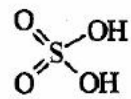
3.1.2.1. Các dạng hydrat của SO_3:

SO_3 tạo với nước thành nhiều dạng hydrat. Trong đó các dạng hay được sử dụng để sulfo hoá là acid pirosulfuric, acid sulfuric và acid sulfuric monohydrat.



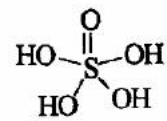
Acid pirosulfuric

$2SO_3.1H_2O$



Acid sulfuric

$SO_3.H_2O$



Acid sulfuric monohydrat

$H_2SO_4.H_2O$

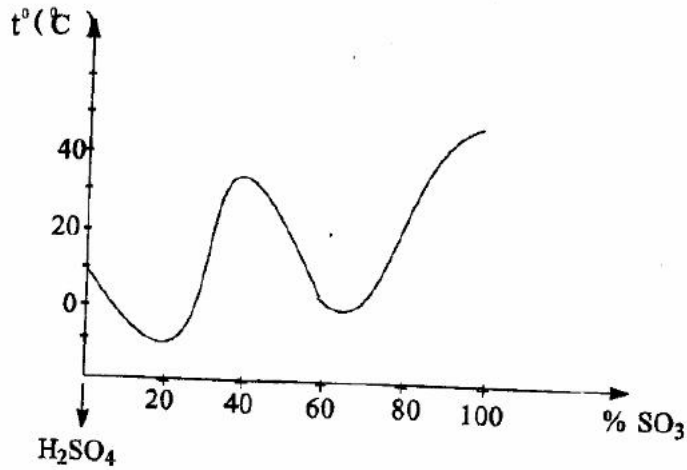
Ngoài ra, lưu huỳnh trioxyd còn tồn tại dưới các dạng phức hợp với 3 và 5 phân tử nước. Điều này lý giải tại sao acid sulfuric rất háo nước:

$SO_3.3H_2O$	$SO_3.5H_2O$
$(H_2SO_4.2H_2O)$	$(H_2SO_4.4H_2O)$
trihydrat	pentahydrat
74,1% H_2SO_4, Đc = 26,7^{0}C	57,6% H_2SO_4, Đc = 25^{0}C

Ở nhiệt độ thấp, các dạng hydrat trên bền vững. Bị phân hủy ở nhiệt độ cao (450^{0}C thì phân hủy hoàn toàn thành nước và SO_3).

Oleum là dung dịch của SO_3 trong acid sulfuric 100%. Trong thực tế, các quá trình sulfo hóa thường dùng oleum. Hai loại oleum hay dùng có nồng độ 20% và 65%. Các nồng độ khác dễ bị kết tinh ở nhiệt độ thấp, gây khó khăn cho thao tác trong quá trình sulfo hóa .

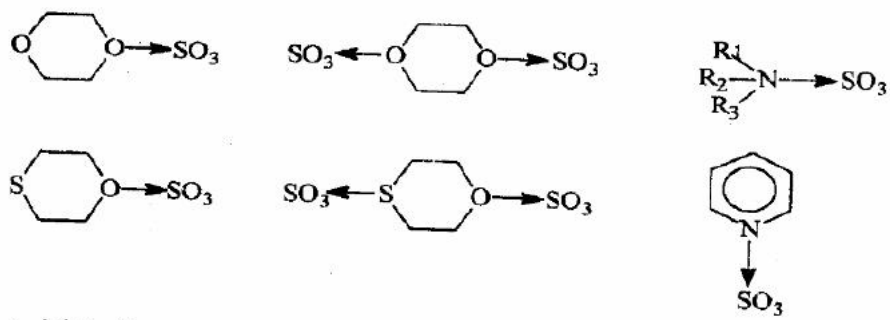
Hiện tượng này được giải thích bằng biểu đồ biểu diễn sự phụ thuộc giữa nhiệt độ nóng chảy của các dạng SO_3 hydrat vào nồng độ của nó.



3.1.2.2. Các phức hữu cơ của SO_3:

Nguyên tử lưu huỳnh trong phân tử SO_3 có khả năng nhận điện tử. Do đó nó dễ tạo phức với một số hợp chất hữu cơ có đôi điện tử tự do.

Các phức của SO_3 với dioxan, thioxan, pyridin và amin bậc 3 hay được sử dụng. Chúng được dùng để sulfo hóa những hợp chất hữu cơ dễ bị phá hủy bởi acid hoặc để hạn chế tốc độ của phản ứng sulfo hóa.



3.1.3. Các acid halogen sulfuric:

Acid clorosulfuric là tác nhân quan trọng nhất của nhóm nay. Acid fluorosulfuric vì đắt nên chỉ dùng trong các trường hợp đặc biệt. Dùng acid clorosulfuric để sulfocloro hóa không cần nhiệt độ cao, sản phẩm tinh khiết hơn khi dùng acid sulfuric hoặc oleum. Acid clorosulfuric được dùng nhiều trong sản xuất các sulfamid.

$$ArH + ClSO_3H \longrightarrow ArSO_2OH + HCl$$

$$ArSO_2OH + ClSO_3H \longrightarrow ArSO_2Cl + H_2SO_4$$

$$ArH + 2\,ClSO_3H \longrightarrow ArSO_2Cl + H_2SO_4 + HCl$$

3.1.4. Acid sulfamic (NH_2-SO_3H):

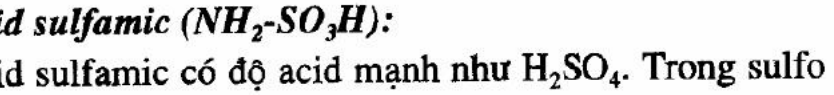
Acid sulfamic có độ acid mạnh như H_2SO_4. Trong sulfo hóa hoặc sulfat hoá, nó tác dụng như phức hợp amin-SO_3, nhưng khác với phức amin-SO_3 là nó dùng được trong môi trường khan nước và ở nhiệt độ cao. Thường dùng để sulfo hoá các hợp chất thơm không no (Stirol) và phenol.

$$C_6H_5\text{-}CH{=}CH_2 + NH_2\text{-}SO_3H \rightarrow C_6H_5\text{-}CH = CH\text{-}SO_3H + NH_3.$$

3.2. Các dẫn chất của SO_2:

3.2.1. Các muối sulfit, bisulfit:

Dùng để điều chế các sulfonat của hydrocarbon mạch thẳng từ dẫn chất halogen tương ứng (phản ứng Strecker). Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân.



$$R\text{-}X + Na_2SO_3 \rightarrow R\text{-}SO_3Na + NaX$$

Các dẫn chất halogen thơm chỉ tác dụng được với muối sulfit hoặc bisulfit nếu trên nhân thơm có nhóm NO_2 ở vị trí ortho hoặc para.

3.2.2. Sulfonyl clorid (SO_2Cl_2).

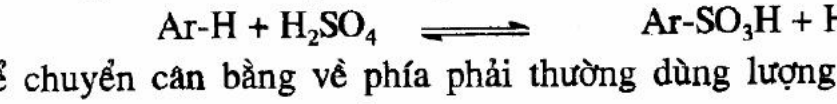
Để sulfo-cloro hóa các alkan, cycloalkan, arakan, người ta dùng SO_2Cl_2 có mặt base yếu (pyridin).

3.2.3. Hỗn hợp khí SO_2 và Cl_2.

Dùng hỗn hợp khí SO_2 và Cl_2 để sulfocloro hoá các parafin. Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do dưới tác dụng của ánh sáng.

4. ĐIỀU KIỆN CỦA QUÁ TRÌNH SULFO HÓA:

Phản ứng sulfo hóa là phản ứng thuận nghịch:



$$Ar\text{-}H + H_2SO_4 \rightleftharpoons Ar\text{-}SO_3H + H_2O$$

Để chuyển cân bằng về phía phải thường dùng lượng H_2SO_4 (tính ra nồng độ SO_3) thừa khoảng 2-5 lần.

Trong quá trình phản ứng, nồng độ H_2SO_4 giảm dần do bị tiêu thụ để tạo nhóm -SO_3H và bị pha loãng bởi nước tạo thành. Tốc độ phản ứng cũng

giảm dần và đến một giới hạn nào đó thì ngừng. Người ta gọi giới hạn nồng độ H_2SO_4 mà ở đó phản ứng sulfo hóa không xảy ra nữa là pisulfo hóa (π-sulfo hóa). Giá trị π phụ thuộc vào nguyên liệu đem sulfo hóa và nhiệt độ thực hiện phản ứng. Pisulfo hóa được biểu thị bằng nồng độ của SO_3 trong hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ: π-sulfo hóa benzen ở nhiệt độ 60^0C là 66,4.

π-sulfo hóa naphtalen là 56 (ở 60^0C) và 52 (ở 160^0C).

π-sulfo hóa benzen là 66,4 có nghĩa là khi nồng độ SO_3 trong hỗn hợp phản ứng giảm xuống 64,4% (tính ra nồng độ H_2SO_4 là 66,4: 0,8164 = 81,3%) thì không thể tạo ra sản phẩm benzen sulfonic nữa.

Khi biết giá trị π-sulfo hóa của một chất ở một nhiệt độ nào đó ta có thể tính được lượng SO_3 đủ để phản ứng được thực hiện hoàn toàn. Trong thực tế, lượng H_2SO_4 cần thiết để sulfo hóa 1 kmol hợp chất hữu cơ được tính như sau:

$$X = \frac{80(100-\pi)}{a-\pi}$$

Trong đó: X là số kg H_2SO_4 cần tính.

a: nồng độ ban đầu của SO_3 trong tác nhân sulfo hóa.

π: giá trị π sulfo hóa của chất hữu cơ nguyên liệu.

(H_2SO_4 100% có nồng độ SO_3 là 81,64%)

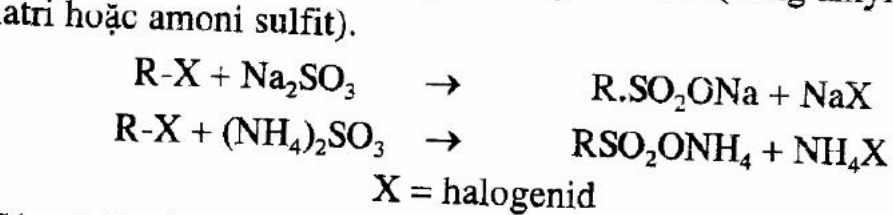
Từ công thức trên ta thấy chất nào có giá trị π-sulfo hoá nhỏ thì càng dễ phản ứng.

5. KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG:

5.1. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng:

Các hydrocarbon no mạch thẳng khi sulfo hóa với H_2SO_4 tạo ra nhiều tạp do các phản ứng oxy hoá và đồng phân hoá. Do đó trong công nghiệp người ta thường dùng tác nhân SO_2Cl_2 ở thể khí theo cơ chế thế gốc (S_R).

Nhiều dẫn chất sulfonic của hợp chất mạch thẳng được điều chế từ các halogenid tương ứng của nó bằng phản ứng Strecker (nung aikyl halogenid với muối natri hoặc amoni sulfit).



$$R\text{-}X + Na_2SO_3 \rightarrow R.SO_2ONa + NaX$$

$$R\text{-}X + (NH_4)_2SO_3 \rightarrow RSO_2ONH_4 + NH_4X$$

X = halogenid

Các olefin khi tác dụng với acid sulfuric tạo thành alkylsulfat theo cơ chế cộng hợp Marconyikov:

$$R-CH=CH_2 + H_2SO_4 \longrightarrow R-\underset{\underset{OSO_3H}{|}}{CH}-CH_3$$

Acid hữu cơ mạch thẳng dễ dàng sulfo hoá với oleum tạo ra acid α-sulfo-carboxylic.

$$R-CH_2-COOH + SO_3 \longrightarrow R-\underset{\underset{SO_3H}{|}}{CH}-COOH$$

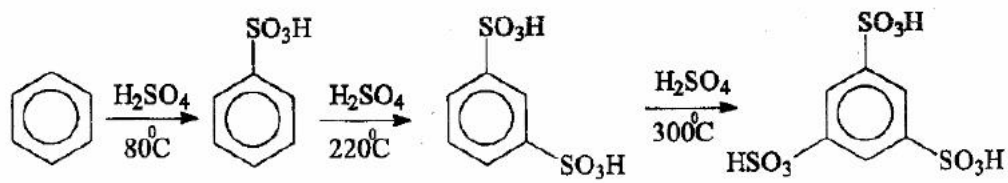
Với acid clorosulfonic cũng tạo ra acid α-sulfo-carboxylic.

$$R-CH_2-COOH + ClSO_2OH \longrightarrow R-\underset{\underset{SO_3H}{|}}{CH}-COOH$$

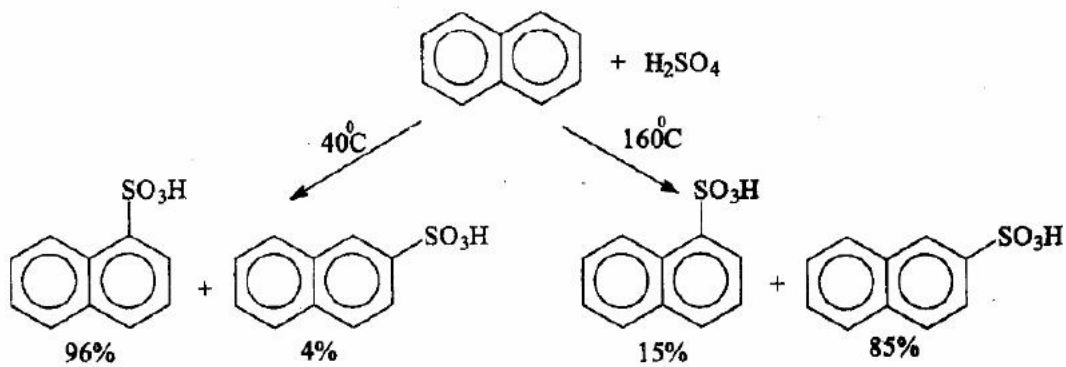
5.2. Sulfo hóa các hợp chất thơm:

Khác với các hợp chất mạch thẳng, các hợp chất thơm dễ sulfo hóa hơn nhiều. Chỉ cần nhiệt độ thấp và nồng độ acid sulfuric khoảng 65-100% cũng có thể sulfo hóa được. Phản ứng xảy ra theo cơ chế ái điện tử.

-Benzen được sulfo hóa với H_2SO_4 98% ở 80^0C cho acid benzen sulfonic. Nếu tiếp tục sulfo hoá ở 220^0C cho dẫn xuất disulfonic và ở 300^0C cho trisulfonic.



-Naphtalen khi sulfo hóa với H_2SO_4 ở nhiệt độ khác nhau thì cũng cho các sản phẩm khác nhau.



6. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG:

6.1. Sulfo hóa các hợp chất thơm:

Thông thường chất phản ứng được hòa tan trong các dung môi thích hợp (cloroform hoặc tetraclorocarbon). Sau đó vừa khuấy, vừa cho tác nhân sulfo hóa (theo tính toán) vào khối phản ứng với vận tốc sao cho giữ được phản ứng ở nhiệt độ cần thiết (từ -10^{0}C đến 150^{0}C tuỳ chất tham gia phản ứng).

Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội và vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Khuấy kỹ và tiến hành tách sản phẩm từ khối phản ứng theo các phương pháp được nêu ở phần sau.

6.2. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng :

Thường được thực hiện ở thể khí, nhiệt độ cao, tác nhân là hỗn hợp SO_2 và Cl_2. Phản ứng thường được tiến hành theo phương pháp liên tục trong tháp sulfo hoá.

Khối phản ứng khi ra khỏi tháp sulfo hóa được ngưng tụ. Sau đó, dịch ngưng tụ được cho từ từ vào nước đá và phân lập.

7. TÁCH CÁC ACID SULFONIC TỪ HỖN HỢP PHẢN ỨNG:

7.1. Tách bằng muối ăn:

Muối kiềm của acid sulfonic tan tốt trong nước nhưng lại ít tan trong dung dịch muối. Do đó có thể dùng muối ăn tạo dung dịch bão hòa để đẩy sulfonat kiềm ra khỏi dung dịch của nó.

7.2. Tách bằng cách tạo muối với kim loại kiềm thổ:

Dựa trên khả năng hòa tan khác nhau của muối sulfonat với kim loại kiềm thổ.

Ví dụ: khi trung hòa với nước vôi trong, đồng phân naphtalen-2-sulfonat calci tách ra khỏi dung dịch vì khả năng hòa tan của nó kém đồng phân naphtalen-1-sulfonat calci.

7.3. Tách bằng nước đá:

Một số acid sulfonic đa vòng ít tan trong nước. Vì vậy khi đổ hỗn hợp phản ứng của chúng vào nước đá, chúng được tách ra. Lọc và thu sản phẩm.

8. MỘT SỐ VÍ DỤ:

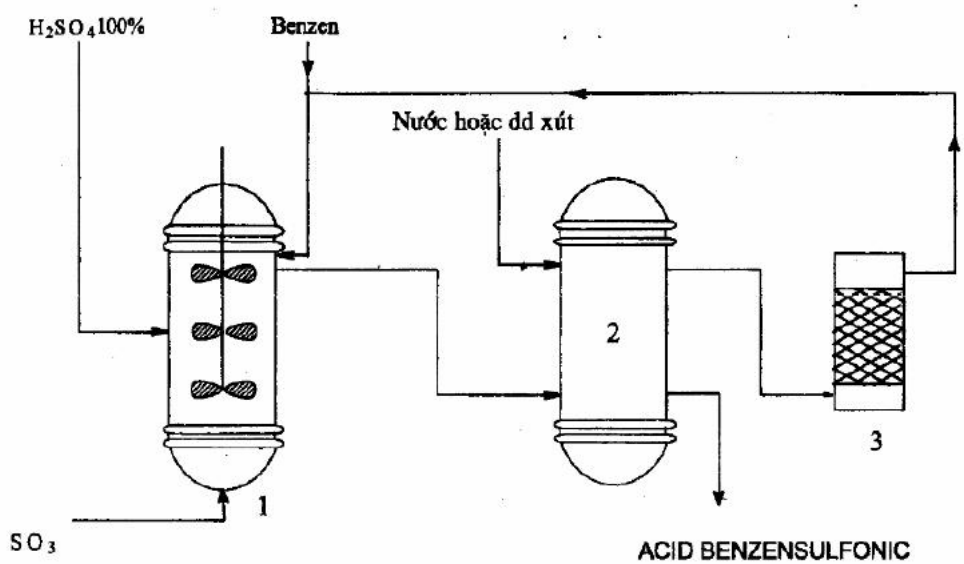
8.1. Điều chế acid benzensulfonic:

Benzen được phản ứng với acid sulfuric 100% trong thiết bị sulfo hóa **1**. Acid benzensulfonic tạo thành được chiết bằng nước hoặc dung dịch NaOH trong thiết bị chiết **2**.

Benzen chưa phản ứng được làm khan trong thiết bị **3** và được đưa trở lại phản ứng.

Khí SO_3 được dẫn vào thiết bị sulfo hoá để đảm bảo nồng độ H_2SO_4 luôn đạt 100%.

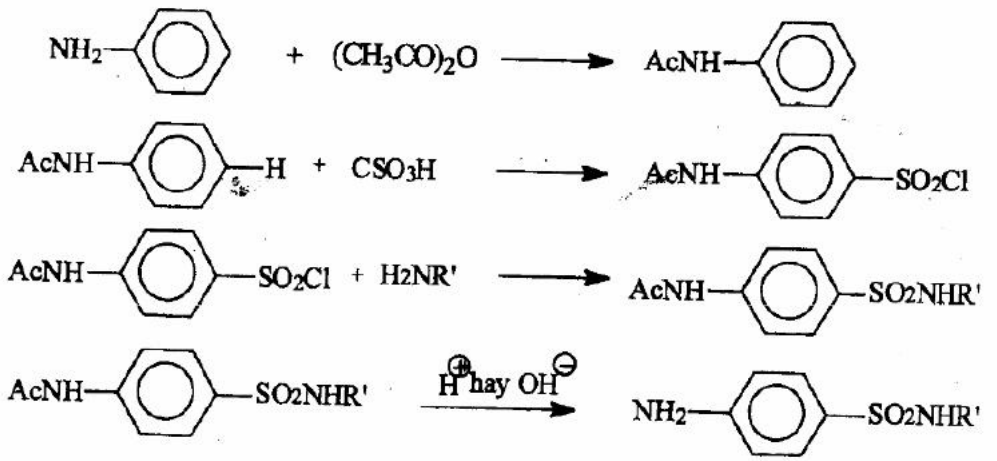
Sơ đồ thiết bị điều chế acid benzensulfonic theo phương pháp liên tục.



8.2. Sản xuất các thuốc sulfamid:

Acyl hóa anilin thu được acetanilid. Acetanilid tác dụng với acid clorosulfuric thu được p-acetylamino-benzen-sulfonylclorid. Phản ứng của sulfonylclorid với amin tương ứng tạo ra dẫn xuất sulfonamid. Cuối cùng là thủy phân loại nhóm acetyl thu được sulfamid tương ứng.

Phương trình các giai đoạn phản ứng như sau:



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Quá trình sulfo hoá là gì? Mục đích của nó?
2. Cơ chế phản ứng sulfo hoá gồm mấy loại, điều kiện và nội dung của mỗi loại cơ chế đó là gì?
3. Tác nhân của qúa trình sulfo hoá gồm có những loại nào? Hãy trình bày chi tiết nội dung của mỗi loại đó?
4. Trình bày hiểu biết của anh (chị) về điều kiện của quá trình sulfo hóa? Phản ứng sulfo hoá thường được ứng dụng trong các nhóm hợp chất nào?
5. Trình bày nguyên tắc chung của cách tiến hành các phản ứng sulfo hoá.
6. Hãy nêu các phương pháp chủ yếu dùng để tách các acid sulfonic từ hỗn hợp phản ứng sulfo hoá?
7. Trình bày phương pháp sản xuất acid benzensulfonic và phương pháp chung tổng hợp các sulfamid?

Chương 4

HALOGEN HÓA

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng halogen hoá.

2. Các tác nhân của quá trình halogen hoá.

3. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng halogen hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Halogen hóa là quá trình hóa học nhằm đưa 1 hay nhiều nguyên tử halogen vào hợp chất hữu cơ. Tùy bản chất halogen mà người ta gọi quá trình này là fluoro hóa, cloro hóa, bromo hóa hoặc iodo hóa.

Đưa halogen vào phân tử hữu cơ nhằm các mục đích sau:

-Tạo hợp chất trung gian có tính phản ứng cao cho các quá trình tổng hợp hoá học. Từ dẫn chất halogen, có thể thay thế bằng các nhóm -OH, -OR, -CN, $-NH_2$... để tạo nên hợp chất mới. Một số dẫn chất halogen được dùng làm tác nhân alkyl noá (CH_3I, C_2H_5Br), tác nhân acyl hoá (R-COCl).

-Tạo ra các hợp chất có tính ứng dụng cao hơn. Nhiều dẫn chất halogen hữu cơ được dùng làm dung môi (dicloromethan, cloroform, tetraclorocarbon...).

-Nhiều hoá dược là hợp chất chứa halogen (thuốc sát trùng CHI_3, thuốc ho $CHBr_3$, thuốc cản quang chứa iod urokon, thuốc lợi tiểu clorthiazit ...). Các dẫn chất chứa fluor có ưu điểm là bám chắc vào hệ enzym của cơ thể. Do đó nhiều thuốc chứa fluor có thời gian bán thải dài và tác dụng mạnh (thuốc sốt rét mefloquin, các quinolon kháng khuẩn pefloxacin, ciprofloxacin...).

Quá trình tạo dẫn xuất halogen có thể dùng các phương pháp sau:

1. Thế hydro, nguyên tử hay nhóm nguyên tử khác bằng halogen.
2. Cộng hợp halogen vào liên kết kép của phân tử hữu cơ.

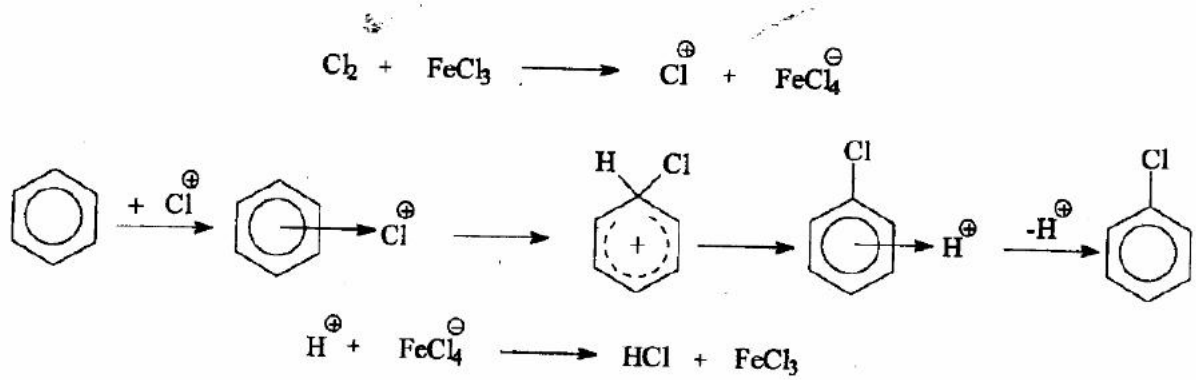
2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

2.1. Halogen hoá theo cơ chế ion:

Thường xảy ra ở nhiệt độ thấp (150-200^{0}C) với xúc tác là các chất tạo ion (acid, base, muối kim loại).

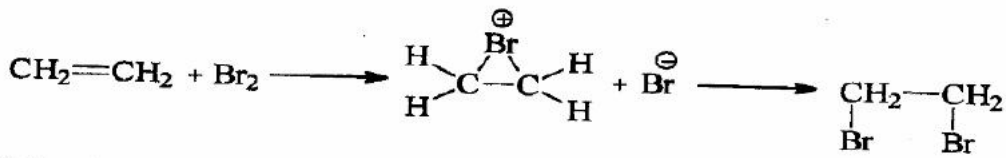
2.1.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution):

Phản ứng này có thể thay thế một hay nhiều nguyên tử H của nhân thơm bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Xúc tác cho quá trình là acid Lewis ($FeCl_3$, $AlCl_3$):

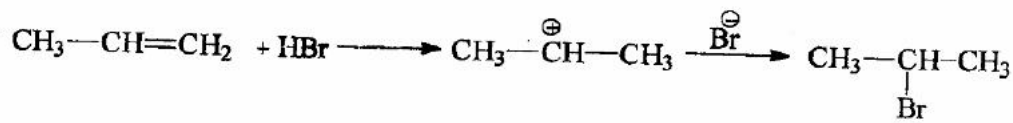


2.1.2. *Cộng hợp ái điện tử (Electrophilic Addition):*

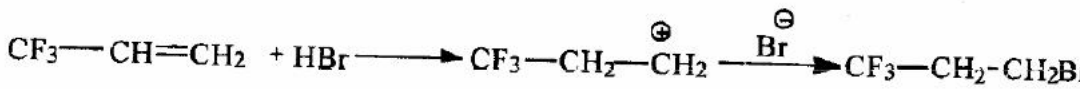
Phản ứng cộng hợp của halogen, acid hydro-halogenid và acid hypohalogenid vào olefin ở nhiệt độ thấp và tránh tác dụng của ánh sáng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử. Xúc tác acid Lewis ($FeCl_3$, $AlCl_3$) có tác dụng làm phân cực halogen và acid hydro-halogenid, tạo ra tác nhân ái điện tử.



Phản ứng cộng HX vào olefin không đối xứng tuân theo nguyên lý Markonyikov:



Nếu có nhóm hút điện tử mạnh liên kết với olefin thì sản phẩm cộng hợp ngược với nguyên lý Markonyikov:



2.1.3. *Thế ái nhân (Nucleophilic Substitution)*

Khi các alcol tác dụng với các acid hydro-halogenid:

$$R\text{-}OH + HX \rightarrow R\text{-}X + H_2O$$

Phản ứng xảy ra qua ba giai đoạn và được giải thích như sau:

$$H\text{-}X \rightarrow H^+ + X^-$$

$$ROH + H^+ \rightleftharpoons R-\overset{\oplus}{O}(H)-H \rightleftharpoons R^+ + H_2O$$

$$R^+ + Br^- \longrightarrow RBr$$

2.2. Halogen hoá theo cơ chế gốc:

Phản ứng halogen hóa xảy ra theo cơ chế gốc tự do khi có tác dụng của ánh sáng, ở nhiệt độ cao hoặc xúc tác tạo gốc tự do (peroxyd).

2.2.1. Phản ứng thế gốc ở hydrocarbon no mạch thẳng.

Phản ứng thế H ở các hợp chất parafin hoặc H trên mạch nhánh các hợp chất thơm ở nhiệt độ cao, xúc tác ánh sáng. Quá trình xảy ra qua ba giai đoạn:

-Tạo gốc tự do: dưới tác dụng của ánh sáng hay nhiệt độ cao (300^0C).

$$Cl_2 \rightleftharpoons 2\,Cl^{\bullet}$$

-Gốc tự do tham gia phản ứng với hydrocarbon tạo chuỗi phản ứng dây truyền:

$$Cl^{\bullet} + R-CH_3 \longrightarrow R-CH_2^{\bullet} + HCl$$

$$R-CH_2^{\bullet} + Cl_2 \longrightarrow R-CH_2Cl + Cl^{\bullet}$$

-Các gốc tự do phản ứng với nhau, kết thúc quá trình:

$$Cl^{\bullet} + Cl^{\bullet} \longrightarrow Cl_2$$

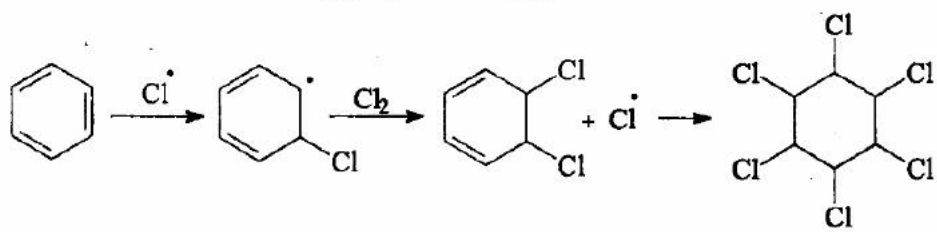
$$2\,R-CH_2^{\bullet} \longrightarrow R-CH_2-CH_2-R$$

$$R-CH_2^{\bullet} + Cl^{\bullet} \longrightarrow R-CH_2Cl$$

2.2.2. Phản ứng cộng hợp halogen vào hydrocarbon thơm.

Dưới tác dụng của ánh sáng, clor và brom có thể cộng hợp vào nhân thơm theo cơ chế gốc tự do:

$$Cl_2 \xrightleftharpoons{as} 2Cl^{\bullet}$$



2.2.3. Phản ứng cộng hợp halogen vào olefin.

Phản ứng cộng hợp halogen phân tử vào olefin dưới tác dụng của ánh sáng thường xảy ra theo cơ chế gốc tự do.

Trong số các hydro-halogenid thì chỉ HBr dưới tác dụng của peroxyd cộng hợp vào olefin theo cơ chế gốc tự do. Còn HCl và HF do năng lượng liên kết H-X lớn, khó có khả năng tách thành gốc tự do để tham gia phản ứng này.

$$CH_3-CH=CH_2 + HBr \xrightarrow{H_2O_2} CH_3-CH_2-CH_2Br$$

3. TÁC NHÂN HALOGEN HÓA:

3.1. Các halogen phân tử:

-Clor là khí màu vàng lục, d=2,49, hoá lỏng ở -34,5^{0}C. Trong công nghiệp clor được sử dụng khá phổ biến, thường được đóng trong bình thép dưới dạng lỏng. Clor phân tử được sử dụng để clor hóa các hợp chất thơm theo cơ chế thế ái điện tử. Nó cũng được dùng để clor hóa các hợp chất hydrocarbon no bằng phản ứng thế gốc với xúc tác là ánh sáng và nhiệt độ cao. Ngoài ra còn dùng để cộng hợp vào các liên kết kép. Clor là một khí rất độc.

-Brom là chất lỏng màu nâu sẫm, dễ bay hơi, d=3,1, sôi ở 59^{0}C. Có thể đựng trong bình thuỷ tinh. Dùng để halogen hoá giống như clor.

-Iod là tinh thể màu tím sẫm, nóng chảy ở 113^{0}C. Ít khi được sử dụng vì khả năng phản ứng kém.

-Fluor là khí màu lục, hoá lỏng ở -188^{0}C. Nó hầu như không thể sử dụng được để fluor hóa trực tiếp vì phản ứng quá mãnh liệt. Hợp chất fluor phải điều chế bằng phương pháp gián tiếp (qua muối diazoni hoặc dùng phản ứng thay thế halogen).

3.2. Các acid hydro-halogenid:

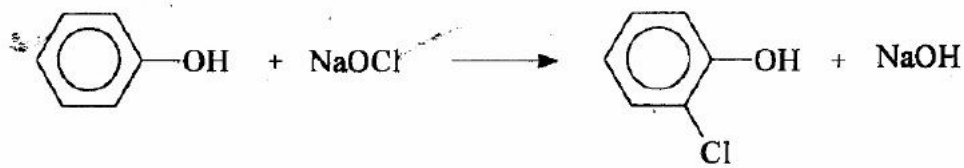
Gồm HCl, HBr, HI và HF. Thường dùng để cộng hợp vào các liên kết kép của hydrocarbon không no theo cơ chế phản ứng cộng hợp, hoặc thế nhóm -OH alcol bằng halogen theo cơ chế thế ái nhân.

3.3. Các hipohalogenid và muối của chúng:

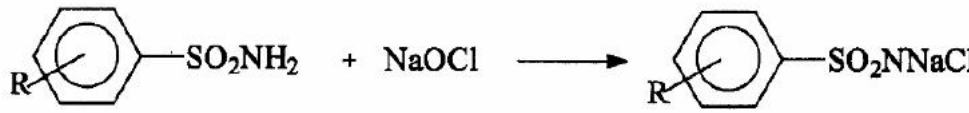
Các hợp chất này là HOCl, NaOCl. Cộng hợp với ethylen tạo ethylenclorhydrin là nguyên liệu quan trọng tổng hợp metronidazol.

$$CH_2 = CH_2 + HOCl \rightarrow HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Cl$$

Đặc biệt khi cho phenol tác dụng với NaOCl thì chỉ tạo thành đồng phân ortho:



Một ứng dụng khá quan trọng của NaOCl là clor hóa các sulfamid để điều chế các chất sát trùng (cloramin T).



3.4. Các clorid acid vô cơ:

Nhóm này có $SOCl_2$, SO_2Cl_2, $COCl_2$, PCl_3, $POCl_3$, PCl_5. Chúng tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng, rất nhạy cảm với nước. Thường được dùng để điều chế clorid acid từ các acid tương ứng.

3.5. Các muối của halogen với kim loại kiềm.

Nhóm này gồm NaF, NaCl, NaBr, NaI. Thường được dùng để chuyển hóa các sulfon ester, các muối hydroclorat của amin thành dẫn xuất halogen:

$$R{-}O{-}SO_3H + NaF \longrightarrow RF + NaHSO_4$$

$$R{-}NH_2.HCl + NaF \longrightarrow RF + NaCl + NH_3$$

hoặc thay thế clor thành iod:

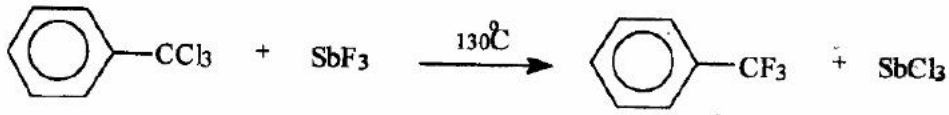
$$\underset{Cl}{CH_2}{-}\underset{OH}{CH}{-}\underset{Cl}{CH_2} + 2NaI \longrightarrow \underset{I}{CH_2}{-}\underset{OH}{CH}{-}\underset{I}{CH_2} + 2NaCl$$

3.6. Các tác nhân halogen hóa khác.

Đó là S_2Cl_2, SbF_3, N-brom-succinimid. S_2Cl_2 được ứng dụng trong công nghiệp sản xuất tetraclorid carbon:

$$CS_2 + 2S_2Cl_2 \rightleftharpoons CCl_4 + 6S$$

Với SbF_3 người ta có thể điều chế được các dẫn xuất fluor từ các dẫn xuất clor tương ứng:

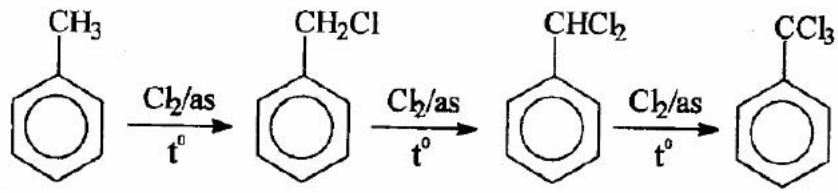


4. MỘT SỐ VÍ DỤ:

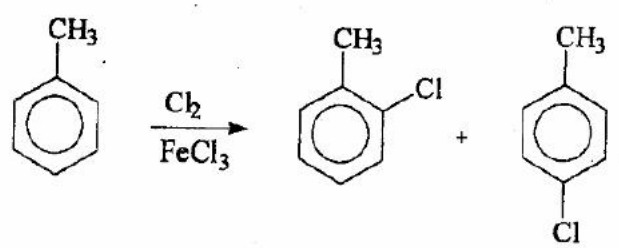
4.1. Clor hoá toluen:

Tuỳ xúc tác và điều kiện phản ứng, có thể tạo thành các sản phẩm khác nhau.

Clor hoá ở nhiệt độ sôi của toluen, với tác dụng của ánh sáng, phản ứng xảy ra ở thể hơi theo cơ chế gốc tự do. Sản phẩm là benzylclorid, benzylidenclorid và benzylidinclorid.

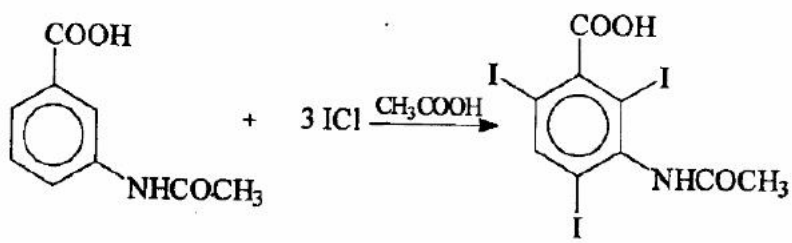


Còn nếu clor hoá ở nhiệt độ phòng với xúc tác là $FeCl_3$ thì thu được sản phẩm là các dẫn xuất clor thế trên nhân.



4.2. Điều chế chất cản quang Urokon:

Urokon được sử dụng khi chụp cản quang đường mật. Nó được điều chế từ N-acetyl-*meta*-aminobenzoic theo phương trình sau:



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Thế nào là quá trình halogen hoá? Mục đích của quá trình này là gì?
2. Cơ chế phản ứng halogen hoá được phân làm mấy nhóm? Điều kiện xảy ra và các ví dụ của mỗi loại cơ chế?
3. Trình bày các loại tác nhân của qúa trình halogen hoá?
4. Nêu các ví dụ ứng dụng của quá trình halogen hoá trong tổng hợp hữu cơ và hoá dược.

Chương 5

ALKYL HÓA

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và các tác nhân của qúa trình alkyl hoá.

2. Các loại phản ứng alkyl hoá.

3. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng alkyl hoá.

4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng alkyl hoá.

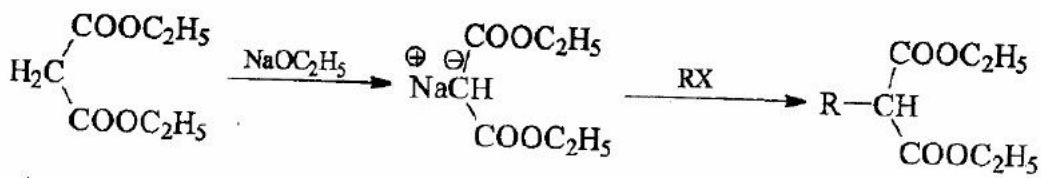
1. ĐẠI CƯƠNG:

Alkyl hóa là quá trình thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất hữu cơ bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl.

Nhóm alkyl có thể liên kết trực tiếp với carbon, oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh, tương ứng ta có các quá trình C-alkyl hóa, O-alkyl hóa, N-alkyl hóa hoặc S-alkyl hóa.

<u>C-alkyl hóa:</u>

Mục đích để kéo dài mạch carbon của phân tử hữu cơ. Ví dụ trong tổng hợp các dẫn chất ester của acid malonic làm trung gian cho tổng hợp các thuốc chống động kinh nhóm barbituric.



<u>O-alkyl hóa:</u>

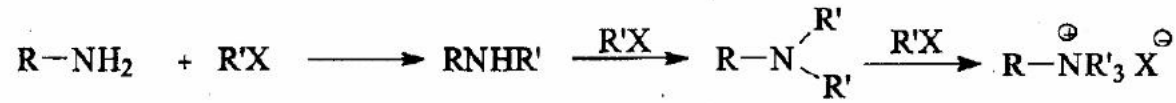
Alkyl hóa cồn thu được các ether, còn alkyl hoá acid carboxylic thu được các ester tương ứng.

$$\left.\begin{array}{lcl} R\text{-}OH + R'OH & \rightarrow & R\text{-}OR' + H_2O \\ R\text{-}ONa + R'X & \rightarrow & R\text{-}OR' + NaX \end{array}\right\} \text{ether}$$

$$\left.\begin{array}{lcl} R\text{-}COOH + R'OH & \rightleftharpoons & R\text{-}COOR' + H_2O \\ R\text{-}COONa + R'\text{-}X & \rightarrow & R\text{-}COOR' + NaX \end{array}\right\} \text{ester}$$

<u>N-alkyl hóa:</u>

Sản phẩm của phản ứng là các amin.



<u>S-alkyl hóa:</u>

Sản phẩm của phản ứng là thioether.

R-X + NaSH → R-SH → R-S-R

Quá trình alkyl hóa được sử dụng nhiều trong kỹ thuật tổng hợp hóa dược. Nhiều thuốc quan trọng là sản phẩm của quá trình alkyl hóa (codein, antipyrin, analgin...)

2. CÁC TÁC NHÂN ALKYL HÓA:

2.1. Các alcol (R-OH):

Methanol và ethanol là những tác nhân alkyl hóa quan trọng. Hầu như trong mọi trường hợp alkyl hóa, phải sử dụng acid vô cơ làm xúc tác.

Alcol thường dùng để alkyl hóa các amin hoặc alcol khác. Sản phẩm là các amin hoặc ether.

2.2. Các alkyl halogenid (R-X):

Các alkyl halogenid mạch carbon ngắn (C=1-3) là chất lỏng có độ sôi thấp. Tác nhân hay dùng là methyl halogen và ethyl halogen. Alkyl halogenid được sử dụng để alkyl hóa các amin.

2.3. Các arakyl halogenid ($Ar\text{-}(CH_2)_n X$):

Benzyl clorid hoặc benzyl bromid được sử dụng nhiều. Nó thường được dùng để bảo vệ nhóm -OH của đường hoặc cellulose trong hóa học các hydratcarbon.

2.4. Các ester của acid vô cơ chứa oxy:

Gồm các dialkyl sulfat, alkyl nitrat, alkyl photphat, dialkyl carbonat. Tác nhân được sử dụng nhiều nhất là dimethyl sulfat. Nó có thể alkyl hóa nhóm -OH phenol trong môi trường kiềm, nước, nước-alcol, thậm chí cả trong môi trường acid. Các alkyl nitrat rất ít khi được sử dụng vì dễ gây nổ.

2.5. Các ester của acid sulfonic:

Các ester hữu cơ của acid sulfonic thơm có ý nghĩa trong thực tế. Việc sử dụng nó giống với dialkyl-sulfat. Nhóm tác nhân này thường được dùng để

alkyl hóa nhóm -OH phenol hoặc -NH amin. Một số tác nhân điển hình là methyl-benzensulfonat, benzyl-benzensulfonat hoặc methyl, benzyl ester của acid p-toluen sulfonic.

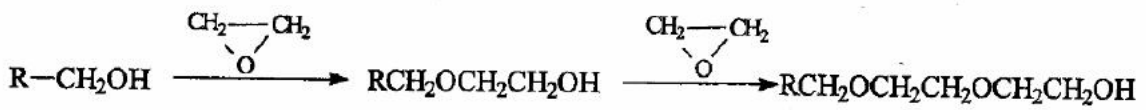
2.6. Các muối amino bậc 4:

Trong đó phenyl-trimethyl-amoni clorid là tác nhân hay được sử dụng. Tác nhân này methyl hóa chọn lọc nhóm -OH phenol trong môi trường kiềm. Vì thế nó được sử dụng để methyl hóa morphin thành codein.

2.7. Các tác nhân alkyl hóa khác:

-Các epoxyd:

Được sử dụng để điều chế các polyether-alcol, chất có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt.



-Các hợp chất cơ kim:

Hợp chất cơ magie dùng để điều chế các ether hỗn tạp.

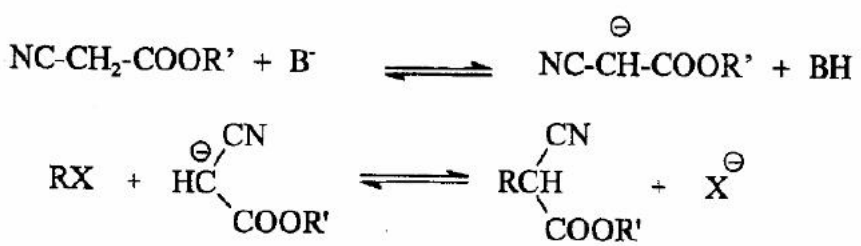
$$C_2H_5MgCl + ClCH_2OCH_3 \rightarrow C_2H_5CH_2OCH_3 + MgCl_2$$

3. CÁC LOẠI ALKYL HÓA:

3.1. C-alkyl hóa:

C-alkyl hóa thường là phản ứng alkyl hoá các hợp chất chứa nhóm methylen hoạt động. Đó là các hợp chất có nguyên tử hydro gần các nhóm hút điện tử mạnh (Ví dụ: ester malonat, ester của acid cyanacetic, malon dinitril, acetoacetat ethyl...).

Tác nhân alkyl hóa thường được sử dụng là alkyl halogenid, dialkyl sulfat, alkyl sulfonat, ngoài ra còn có thể dùng alkyl nitrat, epoxyd, arakyl halogenid.



Xúc tác cho phản ứng là các base (alcolat kim loại, Na-hydrid, các kim loại Na hoặc K). Dung môi thường là alcol, một số trường hợp có thể dùng ether hoặc benzen.

3.2. O-alkyl hóa:

Gồm các phản ứng alkyl hoá nhóm -OH alcol hoặc phenol, sản phẩm là các ether. Riêng alkyl hóa nhóm -OH của acid carboxylic sẽ được nghiên cứu trong chương ester hóa.

Các ether được điều chế bằng ba phương pháp sau:

*Loại nước từ hai phân tử alcol:

$$ROH + R'OH \xrightarrow{H_2SO_4\ /140^0C} ROR' + H_2O$$

*Tác dụng của natri alcolat với alkyl halogenid (phản ứng Williamson):

$$R\text{-}ONa + R'X \rightarrow R\text{-}OR' + NaX$$
$$(X = \text{-}Br, \text{-}Cl, \text{-}I)$$

*Cộng hợp của alcol với olefin:

$$R{-}CH{=}CH_2 + R'OH \xrightarrow{H_2SO_4} R{-}\underset{\underset{OR'}{|}}{CH}{-}CH_3$$

Các phenol-ether được điều chế giống với ether mạch thẳng. Tác nhân alkyl hoá thường dùng là alkyl-halogenid, dialkyl sulfat hoặc alkyl-toluensulfonat trong môi trường kiềm (natri alcolat).

3.3. N-Alkyl hóa:

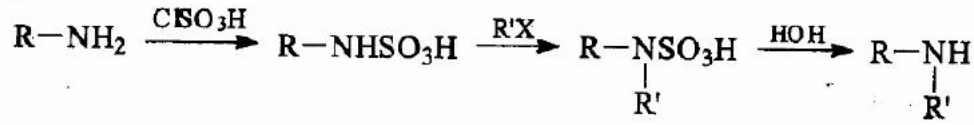
Khi alkyl hóa amin bậc nhất hoặc amoniac với alkyl halogenid, có thể thu được một hỗn hợp amin bậc cao hơn hoặc muối amin bậc 4.

$$RX + NH_3 \longrightarrow \overset{\oplus}{R}NH_3\overset{\ominus}{X} \underset{+HX}{\overset{-HX}{\rightleftharpoons}} RNH_2$$

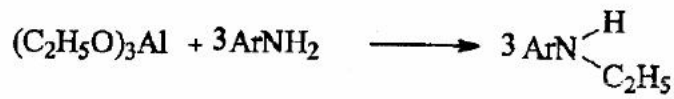
$$RNH_2 \xrightarrow{RX} R_2NH \xrightarrow{RX} R_3N \xrightarrow{RX} \overset{\oplus}{R_4N}\overset{\ominus}{X}$$

Nếu dùng tác nhân là alcol thì quá trình dừng lại ở amin bậc 3.

Muốn tạo amin bậc hai, cần phải bảo vệ một nguyên tử hydro của amin bằng phản ứng acyl hoá, sau đó mới alkyl hóa và cuối cùng thủy phân nhóm bảo vệ.

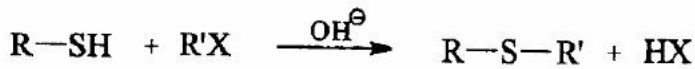


Gần đây, nhờ sử dụng nhôm alcolat làm tác nhân alkyl hoá, hiệu suất phản ứng cao hơn và không lẫn tạp chất dialkyl hoá.



3.4. S-alkyl hóa:

S-alkyl hóa thường là phản ứng giữa hợp chất mecaptan với alkyl-halogenid, sản phẩm là các thioether.



4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH ALKYL HÓA:

4.1. Nhiệt độ:

Khi dùng tác nhân alkyl hóa là alcol (methanol, ethanol) hoặc alkyl-halogenid thì phản ứng cần được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn so với alkyl sulfat. Alkyl hóa ở pha hơi thì đòi hỏi nhiệt độ lên tới 400^0C. Với các amin thơm, khi nhiệt độ tăng nhóm alkyl có xu hướng chuyển vào nhân.

4.2. Áp suất:

Hầu hết các phản ứng alkyl hoá không làm giảm số phân tử và thường tiến hành ở pha lỏng, vì vậy không cần áp suất. Tuy nhiên để tăng tốc độ phản ứng, đôi khi phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao.

Đối với các tác nhân có nhiệt độ sôi thấp hoặc cần dung môi để hoà tan các chất tham gia phản ứng thì cần thiết tiến hành phản ứng trong nồi chịu áp lực (autoclav).

4.3. Tỷ lệ mol các chất phản ứng:

Việc sử dụng thừa tác nhân alkyl hoá ảnh hưởng đến mức độ alkyl hoá sản phẩm, đặc biệt là alkyl-halogenid và dialkyl-sulfat. Có thể loại được ảnh hưởng này bằng cách sử dụng alcol là tác nhân yếu hơn.

Với các amin việc lựa chọn tỷ lệ mol ban đầu có ý nghĩa quyết định đến tỷ lệ tạo thành các bậc amin trong sản phẩm.

5. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG:

Phản ứng alkyl hóa ở pha lỏng được tiến hành bằng phương pháp gián đoạn hoặc liên tục, còn ở pha hơi thì luôn được thực hiện bằng phương pháp liên tục.

5.1. Phương pháp gián đoạn:

Đối với các chất dễ phản ứng, không cần thực hiện ở nhiệt độ cao, phản ứng tỏa nhiệt nhiều nên cần làm lạnh. Chất alkyl hóa được hòa tan trong dung môi thích hợp, thêm xúc tác, sau đó nâng nhiệt độ và cho dần tác nhân alkyl hóa vào. Khống chế ở nhiệt độ cần thiết trong suốt thời gian phản ứng. Sau khi kết thúc, làm lạnh, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá, tách pha hữu cơ, rửa lại với nước. Làm khan và cất phân đoạn thu sản phẩm ở áp suất giảm.

Đối với các chất khó phản ứng thì cho nguyên liệu, tác nhân và xúc tác vào nồi phản ứng (autoclav). Đun đến nhiệt độ cần thiết và duy trì cho tới lúc phản ứng hoàn thành. Kết thúc phản ứng, cất loại nguyên liệu thừa và xử lý hỗn hợp phản ứng như trường hợp trên.

5.2. Phương pháp liên tục:

Tiến hành trong thiết bị chịu áp lực hình tháp. Chất cần alkyl hóa, tác nhân và xúc tác được hóa hơi và dẫn liên tục vào thiết bị phản ứng. Tính toán để duy trì đủ thời gian cho hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ cần thiết. Sản phẩm lấy ra khỏi tháp phản ứng một cách liên tục, được ngưng tụ và xử lý như trong trường hợp gián đoạn.

6. MỘT SỐ VÍ DỤ:

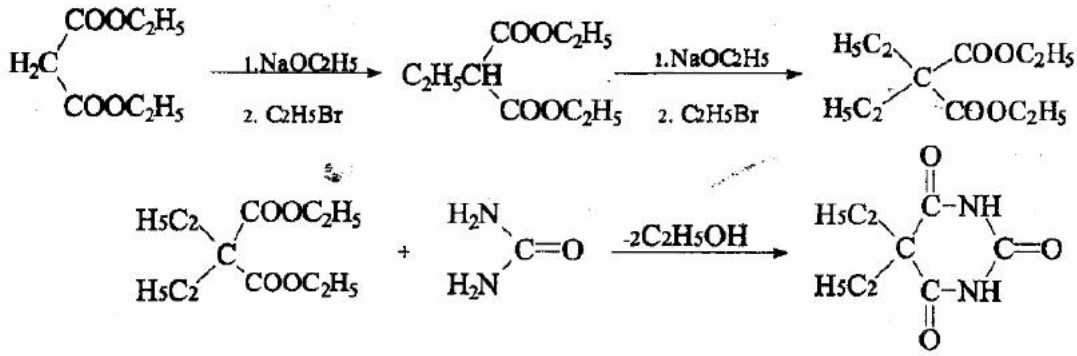
6.1. Sản xuất thuốc gây ngủ diethyl barbituric (veronal):

Quá trình tổng hợp veronal gồm hai giai đoạn:

Giai đoạn 1: Tổng hợp diethyl malonat diethyl ester bằng phản ứng alkyl hoá diethyl malonat với ethylbromid, xúc tác natri alcolat trong môi trường alcol.

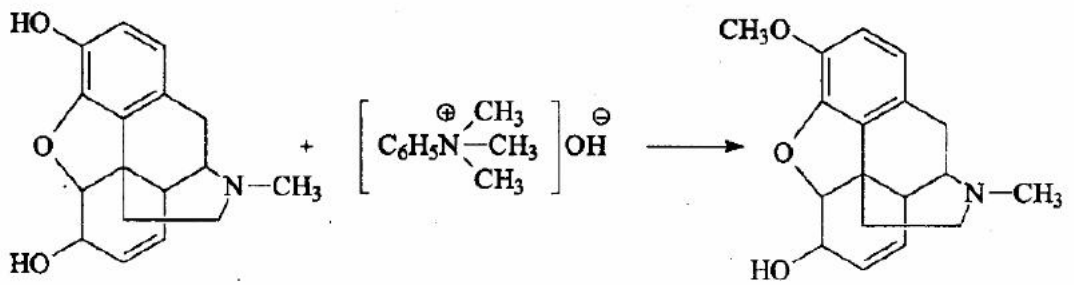
Giai đoạn 2: Ngưng tụ diethyl malonat diethyl ester với ure tạo thành diethyl barbituric (veronal).

Sơ đồ phản ứng như sau:



6.2. Sản xuất thuốc giảm ho, giảm đau codein bằng phương pháp alkyl hoá morphin:

Codein được bán tổng hợp từ morphin bằng phương pháp methyl hoá với tác nhân là một muối amonium bậc bốn (Phenyl trimethyl amonium hydroxyd). Ưu điểm của tác nhân này là chỉ methyl hoá nhóm -OH phenol và không tạo muối amoni bậc bốn với nitơ bậc ba của phân tử morphin nên cho hiệu suất cao.



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Thế nào là quá trình alkyl hoá? Cách phân loại và mục đích của quá trình alkyl hoá?
2. Tác nhân của qúa trình alkyl hoá gồm có những loại nào? Trình bày tính chất và cách dùng của mỗi loại đó?
3. Nêu những yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng alkyl hoá?
4. Trình bày các phương pháp tiến hành phản ứng alkyl hoá.
5. Trình bày phương pháp tổng hợp veronal và phương pháp sản xuất codein trong công nghiệp?

Chương 6

ACYL HÓA

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và phân loại phản ứng acyl hoá.

2. Các tác nhân của quá trình acyl hoá.

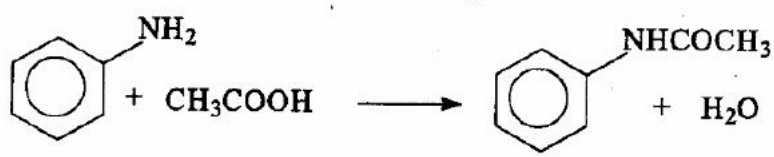
3. Cơ chế phản ứng và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình acyl hoá.

4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng acyl hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

1.1. Định nghĩa:

Acyl hóa là quá trình thay thế nguyên tử hydro của hợp chất hữu cơ bằng nhóm acyl (RCO-).



Acyl là gốc còn lại khi loại đi nhóm -OH từ acid vô cơ có oxy, acid carboxylic hoặc acid sulfonic. Các nhóm acyl quan trọng được nêu trong bảng sau:

Tên acid xuất xứ	Công thức nhóm acyl
Acid carboxylic	R-CO-
Acid sulfonic	R-SO_2-
Bán ester của acid carbonic	R-OCO-
Acid carbamic	R-NH-CO-

Trong đó R là mạch thẳng hoặc nhân thơm.

Chương này chỉ nghiên cứu phản ứng acyl hoá của các nhóm acyl được tạo thành từ acid hữu cơ.

Quá trình acyl hoá được dùng vào các mục đích sau:

-Tạo ra hợp chất với những tính chất mới. Ví dụ: khi acyl hoá anilin thu được acetanilid là thuốc hạ nhiệt, ít độc hơn anilin nhiều lần. Ure khi acyl hoá

với các dẫn chất của acid malonic tạo thành nhiều thuốc ngủ và chống động kinh nhóm barbituric…

-Tạo nhóm bảo vệ cho một quá trình tổng hợp hoá học. Ví dụ: trong tổng hợp các sulfamid, trước khi làm phản ứng sulfocloro hoá anilin, người ta phải bảo vệ nhóm amin bằng cách acetyl hoá.

-Tạo hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hoá học. Ví dụ: amid của homoveratrilamin với các acid carboxylic khác nhau là trung gian để tổng hợp nhân isoquinolin trong tổng hợp các thuốc papaverin, emetin.

1.2. Phân loại phản ứng acyl hóa:

Nhóm acyl (RCO-) có thể thay thế H trong các liên kết -OH, -NH, -SH hoặc -CH, tương ứng ta có các loại phản ứng O-acyl hóa, N-acyl hóa, S-acyl hóa, hoặc C -acyl hoá.

O-acyl hoá: là quá trình acyl hoá nhóm -OH của alcol, phenol, enol hoặc acid carboxylic. Sản phẩm là các ester hoặc anhydrid acid.

$$ROH + R'COX \rightarrow ROCOR' + HX$$

$$2RCOOH \rightarrow (RCO)_2O + H_2O$$

N-acyl hoá: là quá trình acyl hoá amoniac hoặc các amin hữu cơ (bậc nhất, bậc hai), sản phẩm của phản ứng là các amid.

$$R\text{-}NH_2 + R'COX \rightarrow RNHCOR' + HX$$

S-acyl hoá: là quá trình acyl hoá nhóm -SH của thioalcol hoặc thiophenol. Sản phẩm của phản ứng là thioester.

$$R\text{-}SH + R'COX \rightarrow RSCOR' + HX$$

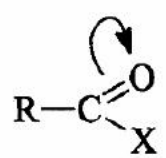
C-acyl hoá: là quá trình thay thế hydro của những hợp chất hữu cơ chứa hydro hoạt động.

$$H_2C(COOR)_2 + NaOC_2H_5 \rightarrow NaCH(COOR)_2$$

$$NaCH(COOR)_2 + CH_3COCl \rightarrow CH_3COCH(COOR)_2$$

2. TÁC NHÂN ACYL HOÁ:

Tác nhân acyl hoá có công thức chung như sau:



Trong đó X có thể là:

-OH:	acid carboxylic
-OR:	ester
$-NH_2$:	amid
-OCOR:	anhydrid
-X:	halogenid acid.

Sau đây là một số tác nhân acyl hoá hay gặp:

2.1. Các acid carboxylic:

Thường dùng để acyl hoá amin và alcol. Acid carboxylic không có khả năng acyl hoá phenol. Sản phẩm là các amid hoặc ester. Các acid hay được sử dụng là acid fomic, acid acetic. Acyl hoá alcol là phản ứng thuận nghịch, vì vậy để nâng cao hiệu suất phản ứng cần có biện pháp loại nước ra khỏi khối phản ứng. Acyl hoá với tác nhân acid thường được tiến hành ở nhiệt độ cao (khoảng 200^0C).

2.2. Các ester:

Các ester không phải là tác nhân acyl hoá mạnh. Nhưng nó được sử dụng trong nhiều trường hợp, đặc biệt là những ester có nhóm hút điện tử mạnh trong phân tử. Ví dụ clorocarbonat ethyl là một tác nhân được sử dụng rộng rãi để đưa nhóm ethyl carbonat vào phân tử hữu cơ.

Ester được dùng trong các trường hợp O-, N-, C-acyl hoá. Tuy nhiên, trong công nghiệp người ta ít dùng ester để làm tác nhân N-acyl hoá, trừ trường hợp điều chế formamid và dimethyl formamid. Acid formic không có dạng anhydrid hoặc clorid acid tương ứng, nên chỉ có thể sử dụng dạng acid hoặc ester của nó.

$$NH_3 + HCOOCH_3 \rightleftharpoons HCONH_2 + CH_3OH$$

2.3. Các amid:

Các amid là những tác nhân acyl hoá yếu nên ít khi được sử dụng. Hai tác nhân hay sử dụng hơn là formamid ($HCONH_2$) và carbamid (H_2NCONH_2).

Carbamid được dùng để acyl hoá alcol thành uretan:

$$C_2H_5OH + H_2NCONH_2.HNO_3 \rightarrow C_2H_5OCONH_2 + NH_4NO_3$$

2.4. Các anhydrid acid:

Anhydrid acid là tác nhân acyl hoá mạnh, có thể acyl hoá được amin, alcol và phenol. Không tạo ra nước trong quá trình phản ứng. Tác nhân hay được sử dụng là anhydrid acetic. Nó ít bị thuỷ phân trong nước nên có thể acyl hoá trong môi trường nước hoặc môi trường kiềm.

Nếu tác nhân là anhydrid hỗn tạp (anhydrid của 2 acid khác nhau) thì nhóm acyl nào hoạt hoá hơn sẽ thế vào phân tử cần acyl hoá.

Xúc tác cho phản ứng acyl hoá thường là các amin bậc ba (triethylamin, pyridin, 4-dimethyl-aminopyridin).

2.5. Các halogenid acid:

Halogenid acid là tác nhân acyl hoá rất mạnh, trong đó các clorid acid được sử dụng nhiều nhất. Halogenid acid thường là những chất lỏng, dễ bị phân huỷ bởi nước. Quá trình acyl hoá tạo ra HX, vì vậy người ta thường phải dùng các base hữu cơ như pyridin, triethylamin, quinolin, diethylanilin...làm chất hấp thụ. Với các clorid acid ít bị thuỷ phân bởi nước (clorid acid của acid thơm, sulfonyl clorid) thì có thể acyl hoá trong dung dịch kiềm 10-20% hoặc carbonat kiềm.

Các tác nhân điển hình của nhóm này là acetyl clorid, benzoyl clorid, photgen, benzensulfoclorid...

Halogenid acid có thể acyl hoá các nhóm -OH, $-NH_2$:

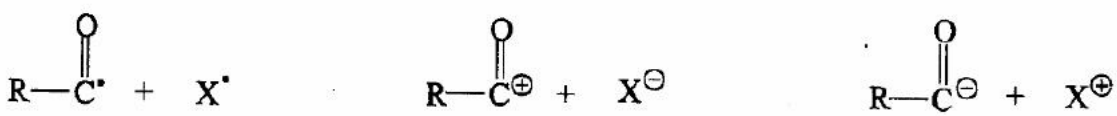
$$ROH + R'COX \rightarrow R\text{-}OCOR' + HX$$
$$RNH_2 + R'COX \rightarrow R\text{-}NHCOR' + HX$$

2.6. Xeten:

Xeten ($CH_2 = CO$) là tác nhân acyl hoá mạnh nhất, được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp. Nó được sử dụng để acyl hoá các nhóm -OH alcol, -NH amin, -OH acid. Là tác nhân acyl hoá chọn lọc nhóm -NH amin, vì ở nhiệt độ thường nó phản ứng mạnh với -NH của amin mà không phản ứng với -OH của alcol.

3. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

Liên kết C-X có thể bị cắt theo 3 kiểu:



Tương ứng ta có các loại cơ chế sau:

3.1. Acyl hoá theo cơ chế gốc:

Dưới tác dụng của tác nhân peroxyd, gốc acyl tạo thành và tham gia vào các phản ứng theo cơ chế gốc tự do.

$$CH_3CHO \xrightarrow{peroxid} CH_3CO^{\cdot} + H^{\cdot}$$

$$CH_3CO^{\cdot} + CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H^{\cdot}} CH_3CH_2CH_2COCH_3$$

3.2. Acyl hoá theo cơ chế ái điện tử:

Nhóm acyl dễ bị phân cực do đôi điện tử lệch về phía nguyên tử oxy có độ âm điện lớn hơn. Nếu X là nhóm hút điện tử mạnh thì tác nhân này càng dễ bị phân li thành cation acyli (RCO^+). Nguyên tử C của nhóm acyl mang điện tích dương nên là tác nhân ái điện tử.

Cơ chế phản ứng có thể viết như sau:

$$RCOX \rightleftharpoons RC\overset{\oplus}{O} + \overset{\ominus}{X} \xrightarrow{R'OH} RCOOR' + HX$$

$$RCOX + R'OH \longrightarrow R{-}\underset{OR'}{\overset{OH}{C}}{-}X \longrightarrow RCOOR' + HX$$

3.3. Acyl hoá theo cơ chế ái nhân:

Trong thực tế rất ít gặp quá trình acyl hoá xảy ra theo cơ chế này. Bởi vì khả năng tạo anion acyli (RCO^-) là rất khó. Các aldehid trong môi trường kiềm mạnh tạo thành hợp chất dimer là một trường hợp đặc biệt:

$$PhCHO + CN^{\ominus} \rightleftharpoons Ph{-}\underset{CN}{\overset{O}{C}}{-}H \rightleftharpoons Ph{-}\underset{CN}{\overset{OH}{C}}{}^{\ominus}$$

$$\xrightarrow{PhCHO} Ph{-}\underset{CN}{\overset{OH}{C}}{-}\underset{Ph}{\overset{H}{C}}{-}O^{\ominus} \longrightarrow Ph{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{OH}{CH}{-}Ph$$

4. CÁC YẾU TỐ CẦN CHÚ Ý TRONG QUÁ TRÌNH ACYL HOÁ:

4.1. Xúc tác:

Xúc tác cho quá trình acyl hoá có thể là base hoặc acid.

Acyl hoá alcol hoặc amin bằng tác nhân halogenid hoặc anhydrid acid thì xúc tác là các amin bậc ba như triethylamin, pyridin, quinolin, 4-dimethyl-amino-pyridin, một số trường hợp có thể dùng carbonat kiềm hoặc kiềm.

Acyl hoá alcol bằng acid carboxylic (ester hoá) thì xúc tác là acid sulfuric.

4.2. Dung môi:

Dung môi thường là các chất tham gia phản ứng (các alcol hoặc amin) hoặc chính tác nhân acyl hoá. Trường hợp các chất tham gia phản ứng không hoà tan tác nhân acyl hoá thì dùng một dung môi trợ tan thích hợp (benzen, toluen, clorobenzen, cloroform, tetraclorocarbon, dicloromethan...).

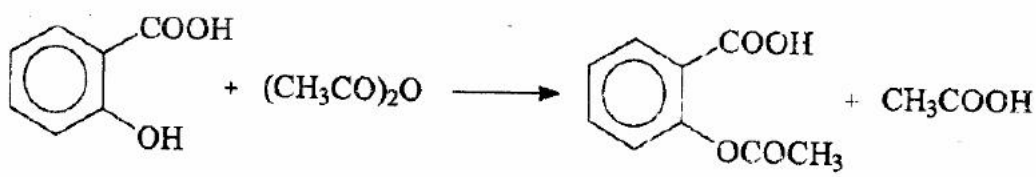
4.3. Nhiệt độ:

Acyl hoá là quá trình toả nhiệt. Tuy nhiên giai đoạn đầu cần cung cấp nhiệt cho phản ứng. Sau đó có thể phải làm lạnh để loại bớt nhiệt phản ứng. Giai đoạn cuối cần cung nhiệt lại để phản ứng kết thúc. Tuỳ các chất tham gia phản ứng và tác nhân mà nhiệt độ phản ứng khác nhau. Ví dụ với tác nhân là acid carboxylic, khi acyl hoá alcol cần tiến hành ở 200°C, acyl hoá amin ở 120-140°C. Tác nhân halogenid acid chỉ cần nhiệt độ dưới 50°C.

5. MỘT SỐ VÍ DỤ:

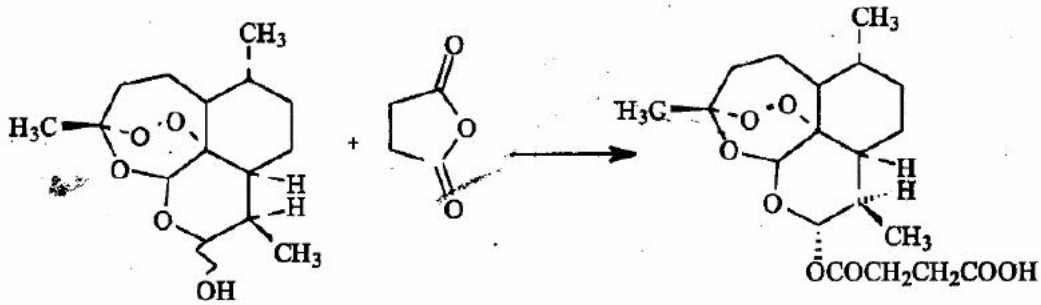
5.1. Điều chế thuốc hạ nhiệt giảm đau aspirin:

Cho acid salicylic tác dụng với anhydrid acetic, xúc tác là acid sulfuric đặc ở nhiệt độ 80-90°C trong thời gian 30-45 phút. Để nguội, lọc thu tinh thể. Rửa bằng nước và sấy để thu sản phẩm.



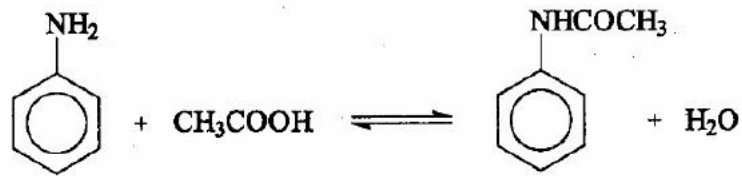
5.2. Bán tổng hợp thuốc sốt rét artesunat:

Acyl hoá dihydroartemisinin bằng anhydrid succinic với xúc tác là các amin bậc ba như pyridin, triethylamin hoặc 4-dimethyl-aminopyridin.

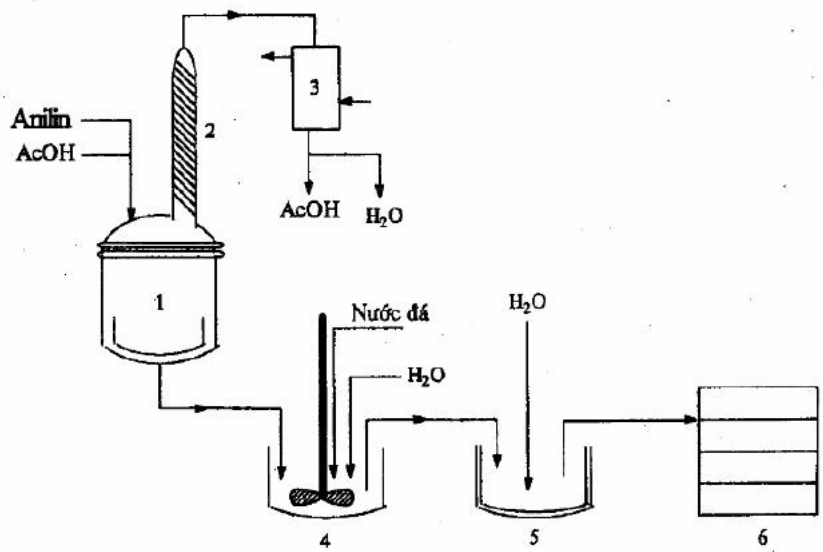


5.3. Điều chế acetanilid:

Phương trình phản ứng như sau:



Sơ đồ thiết bị điều chế acetanilid



1. Bình phản ứng
2. Cột tách
3. Sinh hàn
4. Nồi kết tủa
5. Máy vảy li tâm
6. Tủ sấy

Anilin và acid acetic được cho vào bình phản ứng 1, nâng nhiệt độ lên 140^0C và giữ trong 8-10 giờ. Trong quá trình phản ứng, nước tạo thành được cất ra liên tục. Sau đó, khối phản ứng được xử lí với nước đá để thu tinh thể sản phẩm. Rửa lại bằng nước, lọc và sấy.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày định nghĩa quá trình acyl hoá? Cách phân loại và mục đích của quá trình acyl hoá?
2. Trình bày công thức chung và các loại tác nhân của qúa trình acyl hoá?
3. Cơ chế phản ứng acyl hoá và một số yếu tố cần chú ý trong quá trình thực hiện phản ứng acyl hoá?
4. Trình bày phương pháp tổng hợp aspirin, artesunate và acetanilid.

Chương 7

ESTER HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng ester hoá và các phương pháp điều chế ester.

2. Cơ chế của phản ứng ester hoá.

3.Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình ester hoá và phương pháp chuyển dịch cân bằng cho phản ứng ester hoá.

4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng ester hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Quá trình tạo hợp chất ester bằng phản ứng giữa acid carboxylic với alcol, xúc tác acid vô cơ được gọi là quá trình ester hóa.

Ester hóa là phản ứng thuận nghịch, phương trình như sau:

$$R{-}COOH + R'OH \rightleftharpoons RCOOR' + H_2O$$

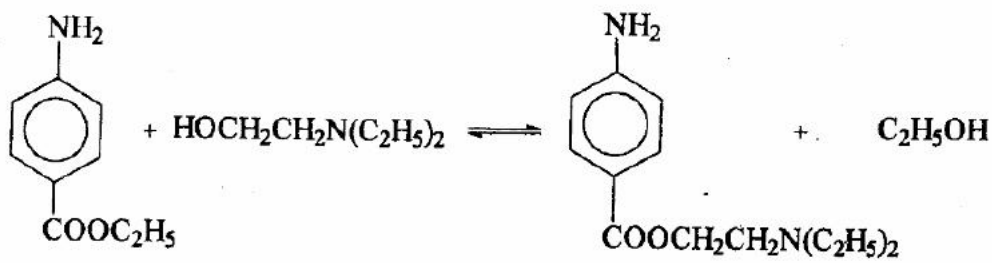
Có nhiều phương pháp điều chế ester, trong giáo trình này chúng tôi chia các phương pháp đó làm ba nhóm: acyl hoá, alkyl hoá và phương pháp oxy hoá khử.

1.1. Điều chế ester bằng phương pháp acyl hoá:

-Phản ứng ester hoá (esterification):

$$R\text{-}COOH + R'\text{-}OH \rightleftharpoons R\text{-}COOR' + H_2O$$

-Phản ứng "rượu phân" (alcoholysis):



-Phản ứng "acid phân" (acidolysis):

$$CH_3COOCH{=}CH_2 + C_{11}H_{23}COOH \rightleftharpoons C_{11}H_{23}COOCH{=}CH_2 + CH_3COOH$$

(Acid laurinic) (Vinil laurinat)

-Phản ứng "chuyển đổi ester":

$$HCOOC(CH_3)_3 + R\text{-}COOCH_3 \rightleftharpoons R\text{-}COOC(CH_3)_3 + HCOOCH_3$$

-Phản ứng của anhydrid với alcol hoặc phenol:

$$(CH_3CO)_2O + R\text{-}OH \rightarrow CH_3COOR + CH_3COOH$$

$$(CH_3CO)_2O + Ar\text{-}OH \rightarrow CH_3COOAr + CH_3COOH$$

-Phản ứng giữa halogenid acid với alcol hoặc alcolat:

$$Cl\text{-}CO\text{-}Cl + C_2H_5OH \rightarrow ClCOOC_2H_5 + HCl$$

-Phản ứng giữa amid với alcol:

$$R\text{-}CONH_2 + R\text{-}OH \rightarrow R\text{-}COOR' + NH_3$$

1.2. Điều chế ester bằng phương pháp alkyl hoá:

-Phản ứng giữa muối carboxylat với alkyl halogenid hoặc arakyl halogenid:

$$CH_3COONa + C_2H_5Br \rightarrow CH_3COOC_2H_5 + NaBr$$

$$CH_3COONa + Cl\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5 \rightarrow CH_3COOCH_2\text{-}C_6H_5 + NaCl$$

-Phản ứng alkyl hoá nhóm -OH của acid bằng epoxyd:

-Phản ứng cộng hợp vào nối đôi C=C của acid vô cơ và hữu cơ:

$$CH_2{=}CH_2 + H_2SO_4 \rightarrow CH_3CH_2\text{-}OSO_2OH$$

$$CH_2{=}CH_2 + CH_3COOH \rightarrow CH_3COOCH_2CH_3$$

1.3. Điều chế ester bằng phương pháp oxy hoá-khử:

-Phản ứng Cannizzaro (benzaldehyd trong môi trường kiềm đặc):

$$2\,C_6H_5\text{—}CHO \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5\text{—}CH_2\text{—}O\text{-}CO\text{-}C_6H_5$$

-Phản ứng Tischenko (aldehyd/nhôm -alcolat):

$$2CH_3CHO \rightarrow CH_3COOC_2H_5$$

-Phản ứng giữa carbon-monoxyd với alcol trong alcolat kim loại ở nhiệt độ và áp suất lớn:

$$R\text{-}OH + CO \rightarrow HCOOR$$

Sản phẩm ester hoá được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực sau:

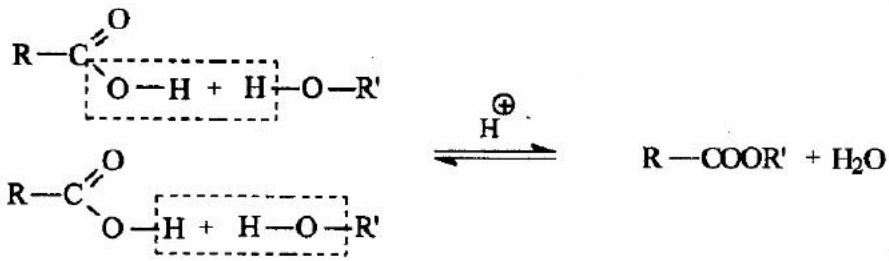
- Trong dược phẩm, dùng làm thuốc (aspirin, novocain, diethylphthalat, artesunat...)
- Làm chất trung gian trong tổng hợp hoá hữu cơ và hoá dược.

- Trong hoá mỹ phẩm, các ester dùng làm hương liệu.
- Làm dung môi (ethylacetat, butylacetat...)

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

Phản ứng ester hoá kinh điển là phản ứng tạo ester giữa acid carboxylic và alcol. Đây là phản ứng thuận nghịch, xúc tác là acid vô cơ.

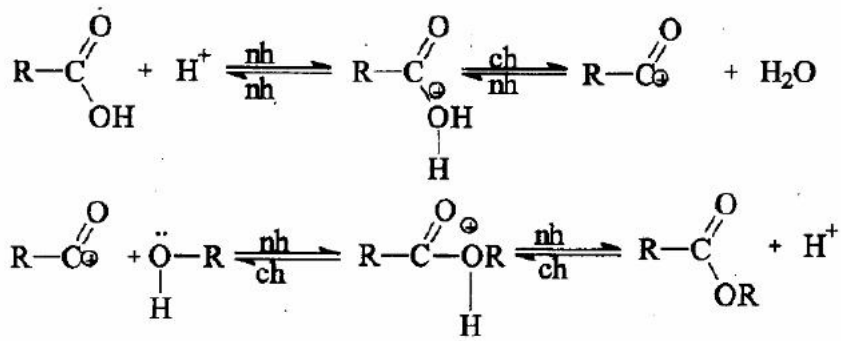
Phân tử nước tạo thành trong phản ứng ester hóa có thể theo 2 cách:



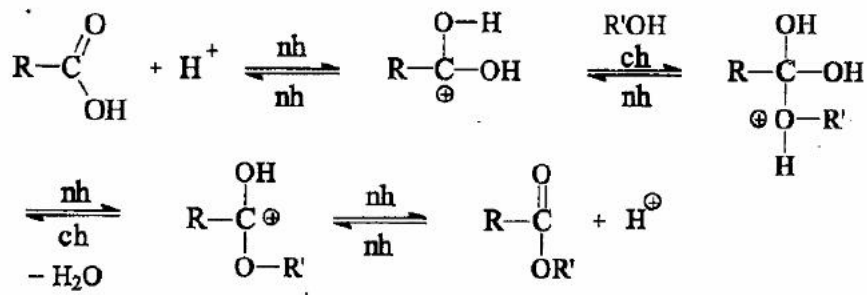
Kết quả của nhiều công trình nghiên cứu chứng minh rằng bậc carbon trong phân tử alcol quyết định phân tử nước loại ra theo kiểu nào. Trong thực tế có hai kiểu cơ chế tương ứng với hai trường hợp sau:

2.1. Ester hoá với alcol bậc 1 và bậc 2:

Dưới tác dụng của acid vô cơ, quá trình ester hoá có thể xảy ra theo cơ chế đơn phân tử hoặc lưỡng phân tử:



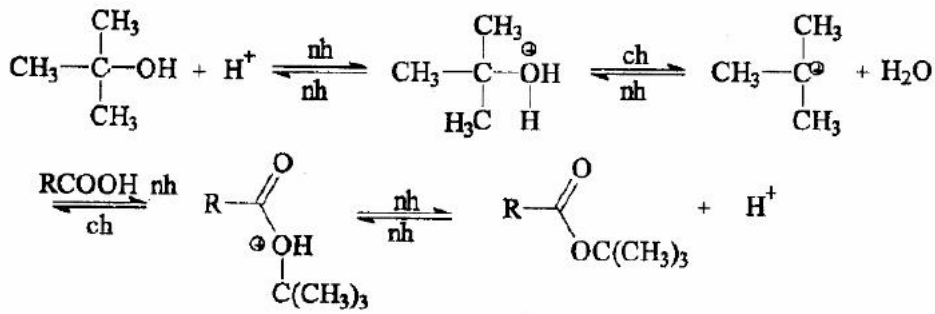
Hoặc:



Cả hai trường hợp đều lấy nhóm -OH của acid carboxylic để tạo thành phân tử nước.

2.2. Ester hoá với alcol bậc 3:

Trường hợp này phân tử nước được tạo thành từ nhóm -OH của alcol. Cơ chế phản ứng như sau:



3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH ESTER HOÁ:

3.1. Xúc tác:

Xúc tác có tác dụng đẩy nhanh quá trình ester hoá. Các xúc tác hay dùng là acid proton mạnh như: sulfuric, hydrocloric, sulfonic, percloric, photphoric. Ngoài ra còn sử dụng một số acid Lewis khác (BF_3, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, SiF_4, $FeCl_3$).

Gần đây người ta dùng các chất trao đổi ion làm xúc tác thay cho acid. Với xúc tác loại này quá trình xử lí sau phản ứng sẽ đơn giản và có thể sử dụng lại xúc tác.

Xúc tác không ảnh hưởng đến cân bằng của phản ứng.

3.2. Dung môi:

Dung môi của quá trình ester hoá thường là các alcol tham gia phản ứng được dùng quá thừa. Nếu acid carboxylic không tan trong alcol thì cần một dung môi trợ tan thích hợp (aceton, benzen, toluen, cloroform, dicloromethan...)

3.3. Nhiệt độ:

Cũng như nhiều phản ứng khác, nhiệt có tác dụng làm tăng tốc độ phản ứng ester hoá. Việc tăng nhiệt độ của phản ứng chỉ đến độ sôi của alcol, nếu muốn nâng nhiệt độ lên cao hơn thì phải dùng thiết bị chịu áp suất.

3.4. Điều kiện cân bằng của phản ứng:

3.4.1.Hằng số cân bằng của phản ứng ester hoá:

Ester hoá là phản ứng thuận nghịch. Mỗi phản ứng cụ thể có một hằng số cân bằng riêng. Hằng số cân bằng được tính theo công thức sau:

$$K = \frac{[\text{ester}] \cdot [\text{nước}]}{[\text{acid}] \cdot [\text{alcol}]}$$

Giá trị K càng lớn thì khả năng chuyển hoá thành ester càng cao. Công thức này cho phép tính được nồng độ của ester tạo thành trong phản ứng nếu sử dụng quá thừa một trong hai thành phần tham gia phản ứng.

3.4.2. Ảnh hưởng của cấu trúc alcol tới tốc độ ester hoá và nồng độ ester tại điểm cân bằng:

Thí nghiệm của Mencsutkin (1897) khi ester hoá các alcol với acid acetic được thể hiện ở bảng sau:

Hằng số cân bằng và tốc độ ester hoá của một số alcol:

Số TT	Tên alcol	Khối lượng ester tạo thành (% mol)		K
		Sau 1 giờ	*Ở điểm cân bằng*	
1	Methanol	55.59	69,59	5,24
2	Ethanol	46,95	66,57	3,96
3	Propanol	46,92	66,85	4,07
4	Buthanol	46,85	67,30	4,24
5	Allyl alcol	35,72	59,41	2,18
6	Benzyl alcol	38,64	60,75	2,39
7	Izopropanol	26,53	60,52	2,35
8	Methyl-ethyl-carbinol	22,59	59,28	2,12
9	Diethyl-carbinol	16,93	58,66	2,01
10	Diallyl-carbinol	10,31	50,12	1,01
11	Mentol	15,29	61,49	2,55
12	Trimethyl-carbinol	1,43	6,59	0,0049
13	Phenol	1,45	8,64	0,0089
14	Thymol	0,55	9,46	0,0192

Kết quả cho thấy methanol có vận tốc phản ứng lớn nhất và nồng độ ester tại điểm cân bằng cũng cao nhất. Các alcol bậc nhất, các alcol no có vận tốc phản ứng và hệ số cân bằng cao hơn các alcol bậc hai hoặc các alcol không no tương ứng. Các alcol bậc ba có vận tốc ester hoá bé nhất. Tóm lại, alcol càng phân nhánh và mạch nhánh càng gần nhóm -OH thì vận tốc ester hoá càng giảm, nồng độ ester tại điểm cân bằng càng thấp.

3.4.3. Ảnh hưởng cấu trúc của acid tới vận tốc ester hoá và nồng độ ester tại điểm cân bằng:

Cũng tương tự như các alcol, Mencsutkin đã khảo sát khả năng ester hoá của một số acid có cấu trúc khác nhau với alcol isopropylic ở 150^{0}C. Kết quả cho thấy ảnh hưởng của mạch carbon không như trong trường hợp của alcol. Tốc độ ester hoá và giá trị nồng độ ester tại điểm cân bằng không tỷ lệ theo sự phân nhánh của mạch carbon.

Hằng số cân bằng và tốc độ ester hoá của một số acid:

Số TT	Tên alcol	Khối lượng ester tạo thành (% mol)		K
		Sau 1 giờ	*Ở điểm cân bằng*	
1	Formic	61,69	64,23	3,22
2	Acetic	44,36	67,38	4,27
3	Propionic	41,18	68,70	4,82
4	n-Butyric	33,25	69,52	5,20
5	Isobutyric	29,03	69,51	5,20
6	Methyl-ethyl acetic	21,50	73,73	7,88
7	Trimethyl acetic	8,28	72,65	7,06
8	Dimethyl-ethyl acetic	3,45	74,15	8,23
9	Phenyl acetic	48,82	73,87	7,99
10	Phenyl propionic	40,26	72,02	7,60
11	Benzoic	8,62	72,57	7,00

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHUYỂN DỊCH CÂN BẰNG CHO PHẢN ỨNG ESTER HOÁ:

Có hai phương pháp chuyển dịch cân bằng để làm tăng hiệu suất của quá trình ester hoá:

1. Tăng nồng độ một trong hai chất tham gia phản ứng (acid hoặc alcol). Vấn đề này thực hiện đơn giản và thường dùng alcol thừa nhiều lần.

2. Loại khỏi phản ứng một trong hai chất tạo thành. Trường hợp này được thực hiện bởi hai biện pháp sau đây:

Loại nước ra khỏi phản ứng:

- Nếu cả acid lẫn alcol dùng trong phản ứng ester hoá đều là những chất có độ sôi cao thì loại nước bằng cách cất kéo liên tục, có thể sục khí trơ vào để tăng tốc độ loại nước.

- Nếu acid có độ sôi cao, alcol có độ sôi thấp hơn nước thì dùng alcol thừa nhiều lần, cất loại nước và alcol liên tục trong quá trình phản ứng.

- Thêm một dung môi để tạo hỗn hợp sôi đẳng phí ba cấu tử (nước-alcol-dung môi) có nhiệt độ sôi thấp hơn nhiệt độ sôi của nước và cất loại chúng ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp hơi được ngưng tụ, tách loại pha nước, pha hữu cơ chứa alcol được dẫn trở lại bình phản ứng. Các dung môi hay dùng là benzen, toluen, cloroform, dicloroethan, tetraclorocarbon.

Loại ester ra khỏi phản ứng:

Có hai phương pháp sau:

- Nếu ester tạo thành có độ sôi thấp nhất trong hỗn hợp phản ứng thì liên tục cất thu ester trong quá trình phản ứng.

- Nếu ester tạo hỗn hợp đẳng phí hai hoặc ba cấu tử với các chất tham gia phản ứng, thì hỗn hợp hơi cất ra được ngưng tụ tách lấy ester. Pha nước acid được dẫn trở lại khối phản ứng.

5. MỘT SỐ VÍ DỤ:

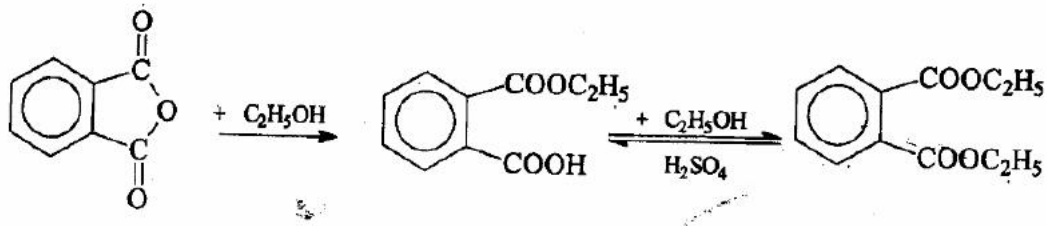
5.1. Điều chế thuốc chữa ghẻ diethylphtalat:

Hồi lưu anhydrid phthalic và ethanol dư (3-5 lần) với xúc tác là acid sulfuric đặc trong hai giờ.

Phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn: giai đoạn đầu là phản ứng acyl hoá ethanol tạo thành monoester. Sau đó ester hoá monoester thu được tạo thành diethyphthalat.

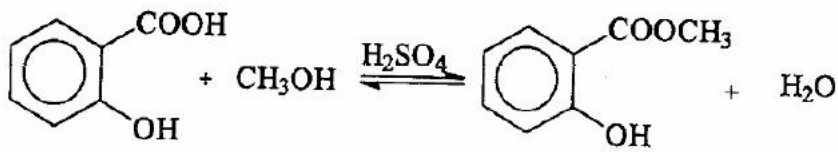
Kết thúc phản ứng, cất thu hồi alcol thừa. Rửa ester bằng nước, sau đó trung hoà với dung dịch natri carbonat để loại acid xúc tác. Rửa lại bằng nước đến trung tính, làm khan và cất phân đoạn để thu ester tinh khiết.

Sơ đồ các giai đoạn phản ứng như sau:



5.2. Điều chế thuốc giảm đau methylsalixylat:

Hồi lưu hỗn hợp acid salixylic và methanol (thừa gấp 10 lần) trong 10 giờ với xúc tác là acid sulfuric đặc. Phản ứng kết thúc, cất loại methanol và rửa hỗn hợp phản ứng với nước nhiều lần. Sau đó trung hoà với dung dịch natri hydrocarbonat đến trung tính. Rửa lại bằng nước, làm khan và cất phân đoạn thu methylsalixylat tinh khiết.



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Quá trình ester hoá được hiểu như thế nào? Mục đích của nó?
2. Điều chế ester gồm có những phương pháp nào? Viết phương trình phản ứng mỗi loại đó?
3. Trình bày cơ chế phản ứng ester hoá?
4. Nêu các yếu tố ảnh hưởng đến qúa trình ester hoá và các phương pháp chuyển dịch cân bằng để nâng cao hiệu suất của quá trình ester hoá.
5. Trình bày phương pháp sản xuất diethylphthalat và methylsalixylat.

Chương 8

PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng thuỷ phân và các loại tác nhân thuỷ phân.

2. Các loại phản ứng thuỷ phân và cơ chế của nó.

3. Một số ví dụ về phản ứng thuỷ phân.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Thuỷ phân là quá trình phân huỷ một hợp chất nào đó bằng nước để tạo ra hai hợp chất mới. Trong đó các thành phần của phân tử nước đều tham gia vào cấu tạo hai hợp chất mới này.

Ví dụ: Phản ứng thuỷ phân ester:

$$R{-}COOR' + H_2O \rightleftharpoons R{-}COOH + R'OH$$

Xúc tác cho phản ứng thuỷ phân là các acid, kiềm và enzym. Chương này không đề cập đến phản ứng thuỷ phân xúc tác enzym.

Thông thường thuỷ phân xúc tác acid là phản ứng thuận nghịch, còn thuỷ phân xúc tác kiềm là phản ứng không thuận nghịch.

2. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN:

Thuỷ phân là phản ứng thế ái nhân (S_N), tác nhân ái nhân là nước. Xúc tác cho phản ứng là acid hoặc base.

Với các nhóm hợp chất khác nhau và xúc tác khác nhau, phản ứng thuỷ phân cũng xảy ra với cơ chế khác nhau. Vì vậy, đối với từng nhóm hợp chất cụ thể sẽ có cơ chế phản ứng riêng.

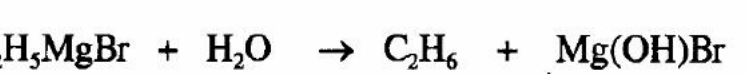
3. CÁC TÁC NHÂN THUỶ PHÂN:

3.1. Thuỷ phân bằng nước:

Phản ứng thuỷ phân bằng nước có thể không cần xúc tác. Nhiệt độ của phản ứng phụ thuộc bản chất các chất cần thuỷ phân. Nhiều trường hợp, phản ứng thuỷ phân sẽ sinh ra acid hoặc base, các chất này sẽ xúc tác cho quá trình thuỷ phân tiếp theo. Căn cứ vào đó, người ta chia phản ứng làm hai loại:

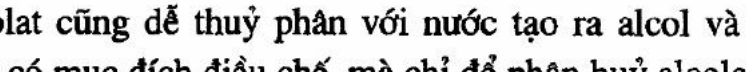
3.1.1. Thuỷ phân với sự tạo thành sản phẩm phụ là base:

Thuỷ phân các hợp chất cơ kim có thể xảy ra một cách mãnh liệt ngay ở nhiệt độ thấp. Ví dụ: diethyl kẽm ở 0^0C đã phản ứng mãnh liệt với nước:



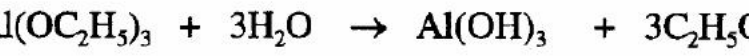
$$Zn(C_2H_5)_2 + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,C_2H_6 + Zn(OH)_2$$

Các hợp chất Grignard cũng phản ứng mãnh liệt với nước ngay ở nhiệt độ thấp.



$$C_2H_5MgBr + H_2O \rightarrow C_2H_6 + Mg(OH)Br$$

Các alcolat cũng dễ thuỷ phân với nước tạo ra alcol và hydroxyd. Phản ứng này không có mục đích điều chế, mà chỉ để phân huỷ alcolat tạo thành trong một quá trình hoá học.



$$Al(OC_2H_5)_3 + 3H_2O \rightarrow Al(OH)_3 + 3C_2H_5OH$$

3.1.2. Thuỷ phân với sự tạo thành sản phẩm phụ là acid

Các halogenid acid, anhydrid và ester phản ứng với nước tạo thành các acid tương ứng.

Các clorid acid vô cơ ($POCl_3$, $HOSO_2Cl$, PCl_5) và clorid acid của các acid carboxylic có mạch carbon ngắn phản ứng vô cùng mãnh liệt với nước. Cloric acetic phản ứng với nước mạnh đến mức có thể gây nổ.

Các anhydrid acid vô cơ (ví dụ SO_3, P_2O_5) cũng phản ứng mãnh liệt với nước để tạo ra acid tương ứng. Anhydrid acetic lắc với nước đá cũng thuỷ phân thành acid acetic.

Các ester của các acid vô cơ, đặc biệt là các bán ester (ví dụ: alkyl hydro sulfat) thuỷ phân trong nước một cách dễ dàng. Ngược lại, ester của acid hữu cơ thuỷ phân với nước rất chậm (trừ methyl formiat).

3.2. Thuỷ phân với xúc tác acid hoặc kiềm:

3.2.1. Xúc tác acid:

Acid làm tăng tốc độ thuỷ phân của nhiều loại hợp chất: ester, nitril, amid Xúc tác acid dùng trong những trường hợp khi thuỷ phân với nước phản ứng không chạy hay không sử dụng được xúc tác kiềm.

Thường sử dụng acid sulfuric và clohydric. Hoạt lực xúc tác của acid sulfuric kém acid clohydric, nhưng nó được sử dụng nhiều hơn bởi vì ít gây ăn mòn hơn acid clohydric. Acid sulfuric được sử dụng khi thuỷ phân dầu mỡ cellulose và khi đường hoá tinh bột.

Ngoài ra còn sử dụng acid photphoric, acid percloric, poliphotphoric và chất trao đổi cation.

3.2.2. Xúc tác kiềm:

Ưu điểm: Tốc độ thuỷ phân lớn hơn xúc tác acid, phản ứng không thuận nghịch, không sợ ăn mòn thiết bị như trường hợp acid.

Thường sử dụng NaOH, KOH hoặc $Ca(OH)_2$. Trong trường hợp cần môi trường kiềm nhẹ có thể dùng carbonat kiềm hay $Ba(OH)_2$.

Lượng kiềm sử dụng trong từng phản ứng cũng khác nhau: chỉ để xúc tác, dùng theo đương lượng hoặc dùng quá thừa.

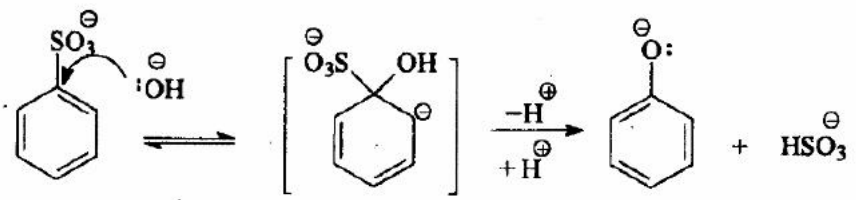
Nồng độ kiềm cũng thay đổi tuỳ loại phản ứng. Thông thường hay dùng nồng độ 5-20% trong nước (trừ phản ứng nung kiềm).

3.3. Phản ứng nung kiềm:

Được tiến hành trong kiềm nung chảy có chứa 5-10% nước ở 200-350^{0}C. Phản ứng này được sử dụng để sản xuất phenol ở quy mô công nghiệp. Phương trình phản ứng tổng quát như sau:

$$ArSO_3H + 3\,NaOH \rightarrow ArONa + Na_2SO_3 + H_2O$$

Phản ứng xảy ra theo cơ chế sau:



Người ta thường sử dụng NaOH, KOH hoặc hỗn hợp NaOH+KOH để có độ chảy thấp hơn trong phản ứng nung kiềm.

4. CÁC PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN VÀ CƠ CHẾ PHẢN ỨNG CỦA NÓ:

4.1. Thuỷ phân các alkyl và aryl halogenid:

Thuỷ phân các hợp chất alkyl, aryl halogenid thu được các dẫn xuất alcol hoặc phenol tương ứng.

Các dẫn chất halogen phản ứng với nước không có xúc tác là phản ứng thuận nghịch:

$$R\text{-}X + H_2O \rightleftharpoons R\text{-}OH + HX$$

Vì phản ứng với nước quá chậm (đặc biệt chậm là các aryl-halogenid) nên quá trình thuỷ phân thường tiến hành trong môi trường kiềm. Phản ứng này có ý nghĩa trong công nghiệp tổng hợp nhiều nguyên liệu quan trọng như: alcol

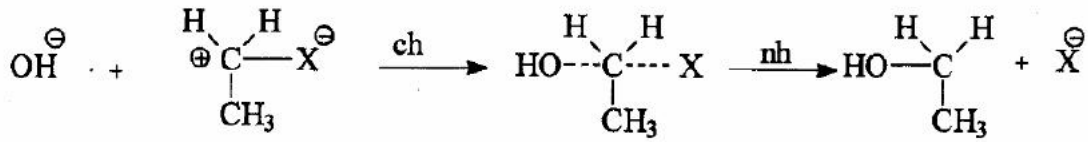
amylic, alcol allylic, alcol benzylic, glycol, phenol và dẫn chất...từ các halogenid tương ứng.

-Cơ chế phản ứng:

Có thể xảy ra 2 trường hợp phụ thuộc vào bậc của carbon trong alkyl-halogenid:

-Thế ái nhân nhị phân tử (S_N^2):

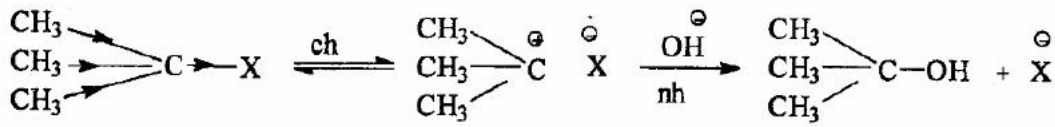
Thường xảy ra với alkyl-halogenid bậc 1 và bậc 2. Cơ chế như sau:



Sản phẩm có cấu hình không gian ngược với cấu hình ban đầu.

-Thế ái nhân đơn phân tử (S_N^1):

Xảy ra với alkyl-halogenid bậc 3. Cơ chế của phản ứng như sau:

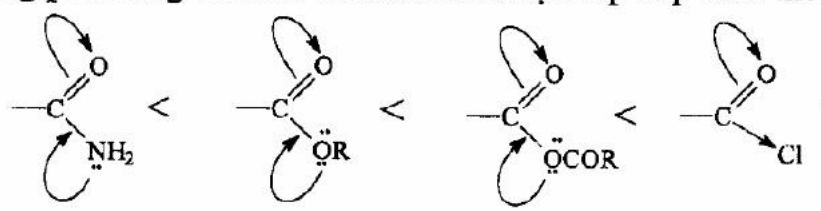


-Thuỷ phân các aryl-halogenid thường xảy ra theo cơ chế nhị phân tử.

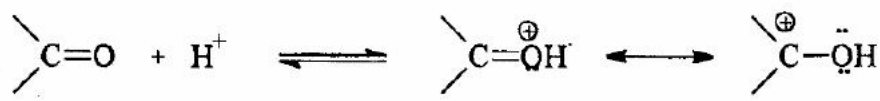
4.2. Thuỷ phân các dẫn xuất của acid carboxylic:

Phản ứng này có ý nghĩa thực tế trong công nghiệp thuỷ phân các ester, amid, anhydrid và clorid acid. Phản ứng xảy ra dễ dàng khi điện tích dương riêng phần của nguyên tử carbon trên nhóm carbonyl càng lớn. Nếu nhóm thế gắn với nhóm carbonyl hút điện tử càng mạnh thì khả năng phản ứng càng cao.

Khả năng phản ứng của các nhóm chức được sắp xếp theo thứ tự sau:



Xúc tác acid làm tăng sự phân cực của nhóm carbonyl, do đó cũng làm tăng khả năng thế ái nhân.



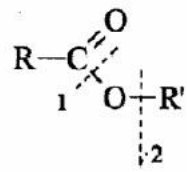
Các dẫn xuất có khả năng thuỷ phân yếu (ester, amid), sự thuỷ phân sẽ dễ dàng hơn nếu có ion OH^- xúc tác.

4.2.1. Thuỷ phân các ester:

Thuỷ phân các ester có thể sử dụng xúc tác acid hoặc kiềm.

Trường hợp dùng xúc tác acid thì phản ứng là thuận nghịch, tương tự chiều nghịch của phản ứng ester hoá.

Quá trình thuỷ phân có thể xảy ra theo hai hướng sau đây:



1.Cắt liên kết Acyl-Oxy(Ac)

2. Cắt liên kết Alkyl-oxy (Al)

Tương ứng ta có 8 trường hợp khác nhau được thể hiện ở bảng sau:

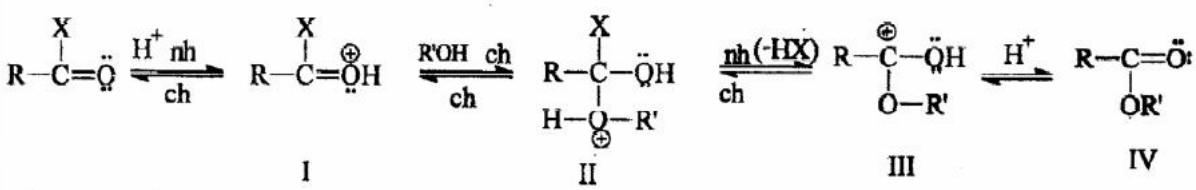
(A:xúc tác acid, B: xúc tác base, các số 1,2 chỉ bậc của phản ứng)

Các khả năng của phản ứng ester hoá và thuỷ phân:

Ký hiệu của phản ứng	Khả năng xảy ra phản ứng
A_{Ac}^2	Thuỷ phân ester và ester hoá alcol bậc nhất và bậc hai
A_{Ac}^1	Thuỷ phân ester và ester hoá các acid có cản trở không gian
A_{Al}^2	Đến nay chưa gặp
A_{Al}^1	Thuỷ phân ester và ester hoá alcol bậc ba
B_{Ac}^2	Thuỷ phân các ester bằng base
B_{Ac}^1	Đến nay chưa gặp
B_{Al}^2 B_{Al}^1	Thuỷ phân các ester của alcol bậc ba, tuỳ điều kiện phản ứng mà xảy ra theo cơ chế đơn hoặc lưỡng phân tử

<u>-Cơ chế cắt acyl (Ac):</u>

Thuỷ phân ester và ester hoá các dẫn xuất của acid carboxylic theo cơ chế A_{Ac}^2 được biểu diễn như sau:



Trong đó: R=alkyl , aryl

Nếu: R'=alkyl, X=OH: Ester hoá

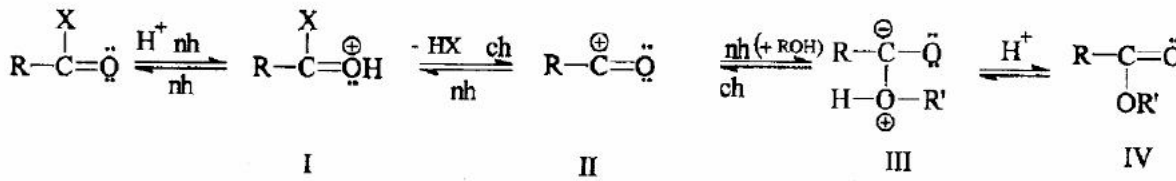
R'= alkyl , X= OR'' : Alcol phân

R'= H , X= Cl , OCOR, NH_2, OR : Thuỷ phân

Giai đoạn tạo hợp chất trung gian II là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ phản ứng.

-Cơ chế A_{Ac}^1:

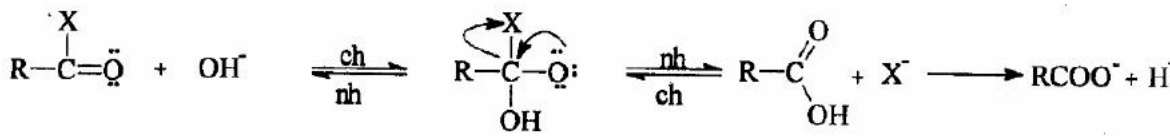
Dưới tác dụng xúc tác acid mạnh, ion acyli (II) hình thành, đây là bước quyết định tốc độ phản ứng:



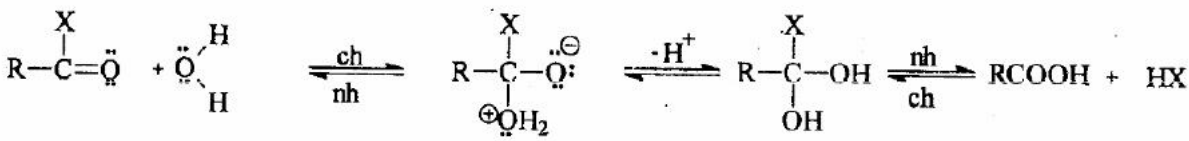
I II III IV

-Cơ chế B_{Ac}^2:

Đây là loại phản ứng không thuận nghịch. Cơ chế như sau:

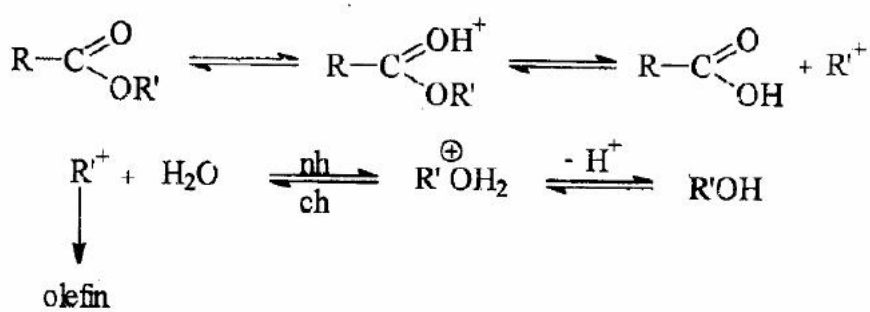


Cơ chế phản ứng thuỷ phân trong môi trường trung tính cũng tương tự như cơ chế B_{Ac}^2 nhưng là quá trình thuận nghịch:



-Cơ chế cắt alkyl (Al):

Khi thuỷ phân ester của các alcol bậc ba (ví dụ: t-butyl alcol), xúc tác acid hoặc base đều cắt liên kết alkyl-oxy. Cơ chế A_{Al}^1 được minh hoạ như sau:

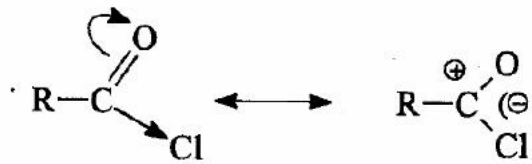


R' là nhóm đẩy điện tử mạnh và dễ dàng được tách ra. Carbocation R'^+ có thể tạo với nước thành alcol mới hoặc loại H^+ tạo thành olefin.

4.2.2. Thuỷ phân các halogenid acid:

Khi thuỷ phân các halogenid acid ta được acid carboxylic và HX:

Khả năng phản ứng phụ thuộc vào tác nhân ái nhân và cấu trúc của phân tử halogenid acid.



Với các clorid acid, nguyên tử clor hút điện tử mạnh làm điện tích dương riêng phần của carbon lớn, nên nó dễ thuỷ phân hơn acid carboxylic tương ứng.

Phản ứng thuỷ phân thường xảy ra theo cơ chế B_{Ac}^2.

4.2.3. Thuỷ phân các anhydrid:

Sản phẩm thuỷ phân là các acid:

$$(RCO)_2O + H_2O \rightarrow 2RCOOH$$

Khả năng thuỷ phân yếu hơn các clorid acid, nhưng mạnh hơn các dẫn xuất khác của acid. Phản ứng thuỷ phân được tăng cường với xúc tác acid hoặc base. Thường xảy ra theo cơ chế nhị phân tử.

Trong công nghiệp việc thuỷ phân anhydrid không có ý nghĩa thực tiễn nhiều. Tuy nhiên nó cũng được ứng dụng trong sản xuất acid phthalic, acid cinamic và acid acetic băng từ các anhydrid tương ứng.

4.2.4. Thuỷ phân nitril và amid:

Quá trình thuỷ phân gồm hai giai đoạn, giai đoạn 1 là hydrat hóa, giai đoạn 2 là thuỷ phân. Xúc tác là acid hoặc base.

$$1.\ RCN + H_2O \longrightarrow RCONH_2$$

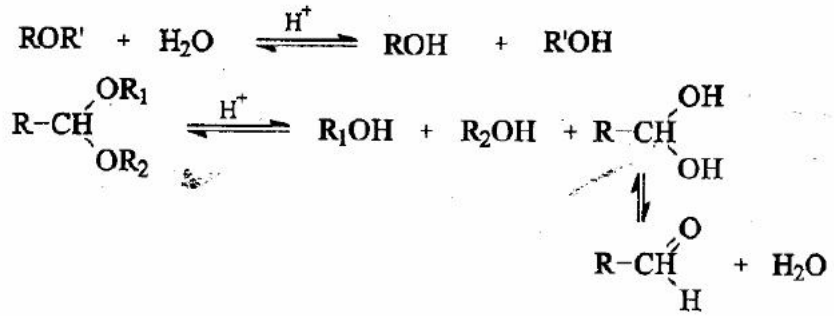
$$2.\ RCONH_2 + H_2O \longrightarrow RCOOH + NH_3$$

Phản ứng có ý nghĩa quan trọng trong việc điều chế các amid và acid từ các nitril tương ứng.

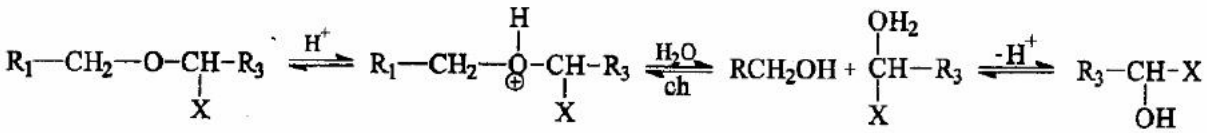
Thuỷ phân amid thành acid được ứng dụng trong việc bảo vệ các amin (nhóm amin thường được bảo vệ bằng cách amid hoá).

4.3. Thuỷ phân các ether, acetal, cetal:

Phương trình phản ứng thủy phân tổng quát được viết như sau:

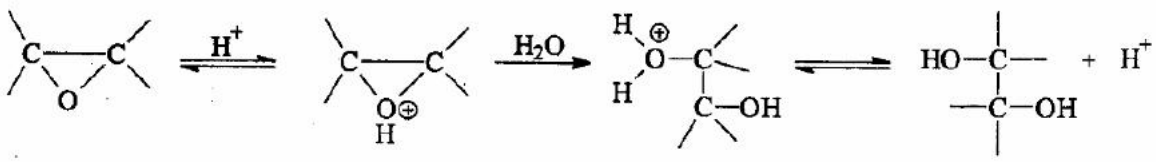


Cả hai phản ứng đều xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N^2). Cơ chế được giải thích theo sơ đồ dưới đây:



Trong đó: X=OH (bán acetal)
X= OR (acetal)
X= H (ether)

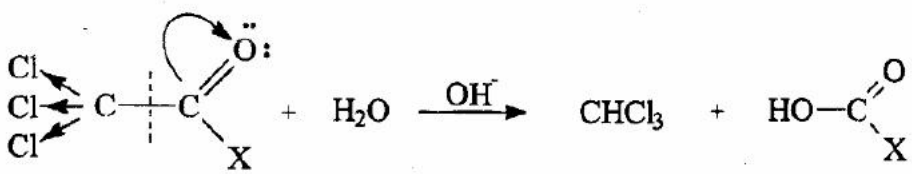
Trường hợp thuỷ phân mở vòng epoxyd xúc tác acid hoặc base cũng là phản ứng S_N^2. Sản phẩm glycol tạo ra thường là đồng phân trans.



Trong công nghiệp quá trình này được ứng dụng để điều chế glycol từ olefin và bảo vệ nhóm oxo thông qua trung gian acetal và bán acetal.

4.4. Thuỷ phân các hợp chất chứa liên kết carbon-carbon phân cực:

Khi trên hai carbon có những nhóm hút điện tử mạnh tạo nên sự phân cực của phân tử. Do đó điện tích dương riêng phần trên C của nhóm carbonyl lớn. Ví dụ:



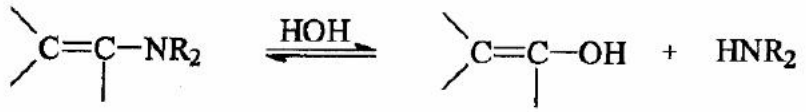
X: -OH, -H, -alkyl

Phản ứng này được ứng dụng sản xuất cloroform trong công nghiệp.

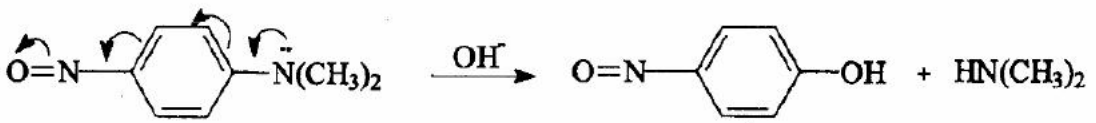
Xúc tác thường là kiềm, ít khi thực hiện ở môi trường trung tính hay xúc tác acid.

4.5. Thuỷ phân các amin:

Các amin thường ít bị thuỷ phân. Nhưng các hợp chất có cấu trúc enamin thì dễ thuỷ phân với xúc tác acid tạo thành enol.



Các amin thơm có thể thuỷ phân nếu vị trí para của nó có nhóm hút điện tử mạnh. Ví dụ: để điều chế dimethylamin tinh khiết, người ta sử dụng phương pháp sau:



5. THIẾT BỊ CỦA PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN:

Thiết bị của phản ứng thuỷ phân phụ thuộc vào nguyên liệu cần thuỷ phân:

-Nguyên liệu dễ thuỷ phân thì có thể sử dụng các thiết bị hở hoặc kín, có máy khuấy, hai vỏ để có thể làm lạnh hoặc đun nóng.

-Nguyên liệu khó thuỷ phân thì dùng thiết bị chịu áp suất.

-Thuỷ phân xúc tác kiềm, có thể dùng thiết bị bằng sắt hoặc thép.

-Thuỷ phân bằng acid H_2SO_4 dùng thiết bị bằng sắt silic bọc chì, gần đây người ta dùng thép chịu acid.

-Thuỷ phân bằng acid HCl gây ăn mòn lớn. Nếu nồng độ HCl loãng, có thể dùng thiết bị chế tạo bằng hợp kim niken hoặc hợp kim đồng (photpho-đồng đỏ; nhôm-đồng đỏ; mangan-đồng đỏ). Các thiết bị làm bằng cao su, nhựa, thuỷ tinh cũng có thể được sử dụng. Đối với khí HCl thì sử dụng được thiết bị bằng sắt vì ngay ở nhiệt độ cao cũng bị ăn mòn rất thấp.

Ngoài ra các loại thiết bị kim loại có lót nhựa cũng hay được sử dụng vào mục đích thuỷ phân.

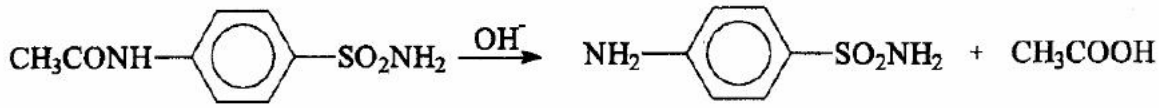
6. KỸ THUẬT AN TOÀN LAO ĐỘNG:

Cần chú ý đến vấn đề ăn mòn thiết bị và đề phòng những nguy hiểm về acid, base. Để tránh dụng dịch acid hoặc base bắn vào mắt, lúc thao tác cần đeo kính hoặc mặt nạ bảo hộ lao động. Cần đi ủng, mặc áo choàng, đeo găng tay để tránh acid hoặc base bắn vào người, vào chân tay.

7. MỘT SỐ VÍ DỤ:

7.1. Điều chế sulfanylamid:

Phản ứng thuỷ phân 4-(acetyl-amino)-benzensulfonamid để loại nhóm acetyl là giai đoạn cuối cùng trong quá trình điều chế sulfanylamid.



Trong công nghiệp thường hay sử dụng thuỷ phân kiềm vì nhóm sulfonamid tan tốt trong kiềm loãng.

Hồi lưu 4-(acetyl-amino)-benzensulfonamid với 5-10 phần dung dịch NaOH 8-10% trong vài giờ. Làm lạnh, acid hóa bằng HCl đặc đến pH=3-5. Để lạnh, sulfanylamid sẽ kết tinh. Lọc, rửa bằng nước và sấy để thu sản phẩm.

7.2. Các phương pháp điều chế phenol:

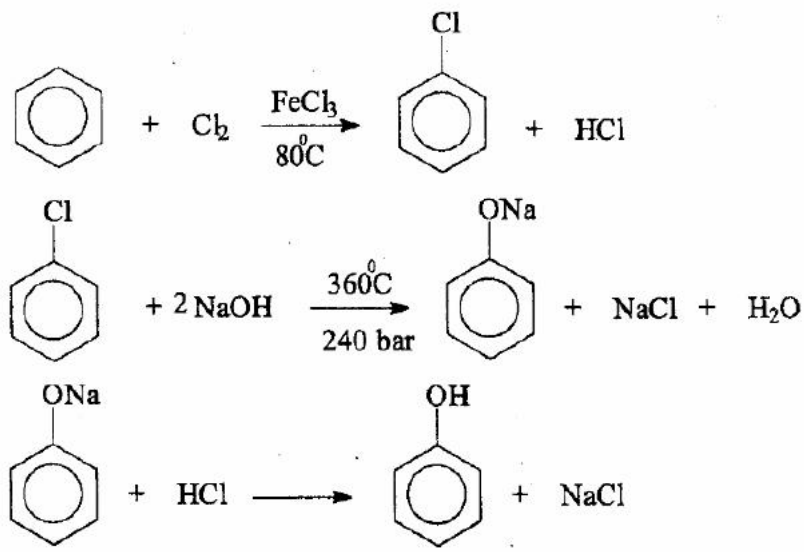
7.2.1. Phương pháp nung kiềm:

Nung chảy muối natri benzen sulfonat trong NaOH có chứa 10% nước ở 300-320^{0}C theo phản ứng sau:

$$C_6H_5SO_3Na + 2NaOH \rightarrow C_6H_5OH + Na_2SO_3 + H_2O$$

7.2.2. Thuỷ phân clorobenzen (phương pháp của Dow):

Nguyên tắc của phương pháp là thuỷ phân clorobenzen trong dung dịch NaOH ở 360^{0}C. Từ benzen, quá trình phản ứng như sau:



7.2.3. Thuỷ phân clorobenzen theo phương pháp của Raschig:

Điều chế phenol từ clorobenzen ở pha hơi. Phản ứng được tiến hành theo hai giai đoạn:

$$C_6H_6 + 1/2\,O_2 + HCl \xrightarrow{xt} C_6H_5Cl + H_2O$$

$$C_6H_5Cl + H_2O \xrightarrow[500^oC]{Ca(PO_4)_2} C_6H_5OH + HCl$$

7.2.4. Phương pháp Hock:

$$C_6H_6 + CH_3{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow{O_2} C_6H_5{-}C(CH_3)_2OOH \xrightarrow{H^+} C_6H_5OH + CH_3COCH_3$$

Phương pháp này ngoài phenol còn thu được aceton là dung môi được sử dụng nhiều. Do đó đây là một phương pháp kinh tế.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng thuỷ phân và các loại tác nhân thuỷ phân.
2. Trình bày cơ chế phản ứng thuỷ phân các loại hợp chất khác nhau?
3. Thiết bị của phản ứng thuỷ phân có thể sử dụng những loại nào? Nguyên liệu để chế tạo chúng là gì?
4. Trình bày phương pháp thuỷ phân loại nhóm acetyl trong tổng hợp các sulfamid và các phương pháp sản xuất phenol.

Chương 9

OXY HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng oxy hoá và các loại cơ chế của chúng.

2. Các tác nhân oxy hoá.

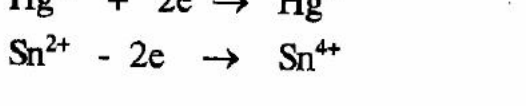
3. Các loại phản ứng oxy hoá.

4. Một số ví dụ về phản ứng oxy hoá.

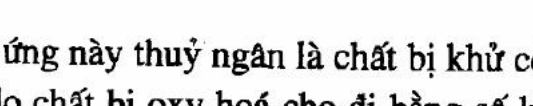
1. ĐẠI CƯƠNG:

Trong hoá vô cơ và điện hoá học chúng ta đã biết, oxy hoá và khử hoá là hai quá trình đồng thời xẩy ra, được gọi chung là quá trình oxy hoá-khử.

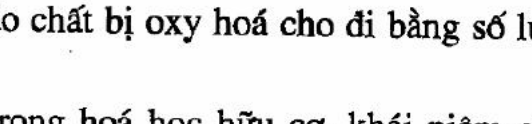
Ví dụ:



$$HgCl_2 + SnCl_2 = Hg + SnCl_4$$



$$Hg^{2+} + 2e \rightarrow Hg^0$$



$$Sn^{2+} - 2e \rightarrow Sn^{4+}$$

Trong phản ứng này thuỷ ngân là chất bị khử còn thiếc là chất bị oxy hoá. Số lượng điện tử do chất bị oxy hoá cho đi bằng số lượng những điện tử chất bị khử nhận vào.

Tuy nhiên trong hoá học hữu cơ, khái niệm cho và nhận điện tử không được sử dụng rộng rãi như trong hoá học vô cơ. Bởi vì trong các phản ứng hữu cơ rất khó đo được sự chuyển dịch điện tử. Mặt khác các liên kết trong hoá hữu cơ là liên kết cộng hoá trị, ít có khả năng chuyển thành liên kết ion. Do đó trong hoá hữu cơ người ta định nghĩa phản ứng oxy hoá như sau:

Oxy hoá là phản ứng làm tăng độ oxy hoá của nguyên tử hoặc phân tử tham gia phản ứng.

Độ oxy hoá của một hợp chất hay một nguyên tố nào đó tăng lên được thể hiện ở 3 yếu tố:

-Tăng số nguyên tử oxy trong phân tử.

-Giảm số nguyên tử hydro của phân tử.

-Giảm số điện tử trong nguyên tử hoặc phân tử.

Ví dụ:

$$CH_3CHO + H_2O_2 \longrightarrow CH_3COOH + H_2O$$

$$HCOOH + C_6H_5CH{=}CH_2 \longrightarrow CO_2 + C_6H_5CH_2CH_3$$

$$\overset{\oplus}{Cu} + \overset{\oplus}{Ag} \longrightarrow \overset{\oplus\oplus}{Cu} + Ag$$

Trong ba ví dụ trên, các nguyên liệu đầu tiên là chất bị oxy hoá còn nguyên liệu thứ hai là chất bị khử. Cũng có thể gọi nguyên liệu đầu tiên là tác nhân khử và nguyên liệu thứ hai là tác nhân oxy hoá.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG OXY HOÁ:

Tuỳ tác nhân và môi trường, phản ứng oxy hóa xảy ra theo những cơ chế khác nhau. Sau đây là một số loại cơ chế thường gặp:

2.1. Cơ chế phản ứng tự oxy hóa:

Cơ chế này nhằm giải thích các hiện tượng tự oxy hoá trong môi trường sống của chúng ta. Đó là sự phân huỷ của các hợp chất hữu cơ nhờ oxy không khí.

Dưới tác dụng của ánh sáng, nhiệt độ hoặc tác nhân tạo gốc tự do, các phân tử hữu cơ bị kích thích và tạo thành các gốc tự do. Sau đó các gốc tự do này phản ứng với oxy không khí theo phản ứng dây truyền:

$$RH \xrightarrow{h\gamma} RH^*$$

$$RH^* \longrightarrow \dot{R} + \dot{H}$$

$$\dot{R} + O_2 \longrightarrow ROO^{\cdot}$$

$$ROO^{\cdot} + RH \longrightarrow ROOH + \dot{R}$$

$$ROO^{\cdot} + \dot{R} \longrightarrow ROOR$$

$$ROOH \longrightarrow R\dot{O} + {}^{\cdot}OH$$

$$ROOR \longrightarrow 2\,R\dot{O}$$

$$R\dot{O} \longrightarrow \text{Alcol ; Hợp chất Carbonyl ; Acid}$$

2.2. Cơ chế oxy hoá có xúc tác:

Phản ứng oxy hoá xúc tác được chia thành hai loại: oxy hoá xúc tác đồng thể và oxy hoá xúc tác dị thể.

Oxy hoá xúc tác đồng thể thường thực hiện ở thể lỏng, còn oxy hoá xúc tác dị thể thì thực hiện ở thể hơi-rắn hoặc lỏng-rắn.

Trường hợp oxy hoá xúc tác đồng thể, nguồn tác nhân oxy và xúc tác là các ion kim loại đều hoà tan trong chất lỏng và tham gia phản ứng.

Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do:

$$RH + Me^{3+} \rightarrow R^{\cdot} + Me^{2+} + H^{+}$$
$$R^{\cdot} + O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$$
$$ROO^{\cdot} + RH \rightarrow ROOH + R^{\cdot}$$
$$ROOH + Me^{3+} \rightarrow ROO^{\cdot} + Me^{2+} + H^{+}$$
$$ROOH + Me^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + Me^{3+} + OH^{-}$$
$$ROO^{\cdot} + RO^{\cdot} \rightarrow\rightarrow \text{SẢN PHẨM OXY HOÁ}$$

Oxy hoá xúc tác dị thể được phân thành hai nhóm: Xúc tác kim loại và xúc tác oxyd kim loại. Cơ chế của quá trình này đến nay vẫn chưa được chứng minh.

Trong số các xúc tác kim loại thì bạc và đồng được sử dụng nhiều. Oxyd kim loại thì V_2O_5 là quan trọng nhất. Xúc tác này đóng vai trò như một chất vận chuyển oxy.

2.3. Cơ chế oxy hoá bằng tác nhân hoá học:

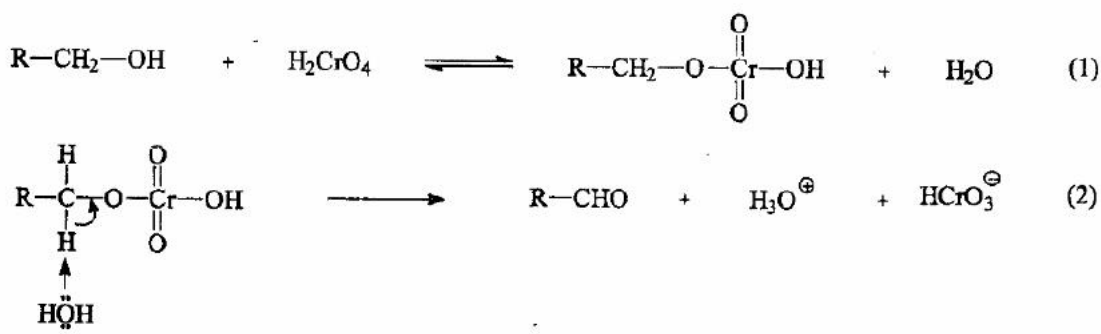
Dựa vào tác nhân oxy hóa, cơ chế phản ứng oxy hoá bằng tác nhân hoá học có thể phân thành hai nhóm:

-Cơ chế oxy hóa của các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi.

-Cơ chế oxy hóa của các hợp chất chứa oxy hoạt động (các peroxyd).

2.3.1. Cơ chế phản ứng của các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi:

Ví dụ: Phản ứng oxy hoá alcol thành aldehyd bằng acid cromic:



Với những alcol có cấu trúc ít cản trở không gian thì quá trình tạo ester (1) nhanh. Quá trình quyết định vận tốc phản ứng là quá trình phân huỷ ester (2).

Trên cơ sở kiểm tra quá trình phản ứng, người ta cho rằng lúc phân huỷ ester không tạo ra Cr^{V} mà là Cr^{IV}, ion này bị Cr^{VI} oxy hoá thành Cr^{V}. Sau đó Cr^{V} oxy hoá một phân tử alcol mới và nó bị khử thành Cr^{III}.

$$Cr^{VI} + R\text{-}CH_2OH \rightarrow R\text{-}CHO + 2H^+ + Cr^{IV}$$

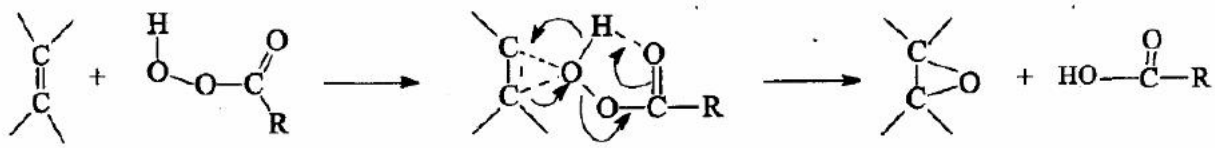
$$Cr^{VI} + Cr^{IV} \rightarrow 2Cr^{V}$$

$$R\text{-}CH_2OH + Cr^{V} \rightarrow R\text{-}CHO + 2H^+ + Cr^{III}$$

Từ ví dụ trên chúng ta thấy rằng, trong quá trình oxy hoá sẽ tạo ra nhiều loại ion có độ ion hoá khác nhau, chúng đều tham gia vào quá trình oxy hoá. Cho nên khi sử dụng tác nhân này, ít khi nhận được một sản phẩm đồng nhất mà thường là một hỗn hợp gồm nhiều chất.

2.3.2. Cơ chế phản ứng của các hợp chất chứa oxy hoạt động:

Ví dụ oxy hoá olefin bằng peroxyd. Quá trình oxy hóa xảy ra qua phức trung gian như sơ đồ sau:



Hợp chất pecarboxylic tấn công vào nối đôi của olefin ở phía ít có cản trở không gian hơn.

3. CÁC TÁC NHÂN OXY HOÁ:

Tác nhân oxy hoá là những hợp chất có thể nhường oxy, loại hydro hoặc điện tử của các phân tử khác để làm tăng độ oxy hoá của chúng.

Người ta phân các tác nhân oxy hoá thành ba nhóm sau:

- Không khí và khí oxy.
- Các hợp chất chứa oxy hoạt động.
- Các hợp chất của các kim loại có hoá trị thay đổi.

3.1. Không khí và khí oxy:

Thành phần không khí có 21% oxy, do đó có thể dùng làm tác nhân oxy hóa. Trước khi sử dụng, không khí cần phải được làm sạch. Quá trình làm sạch gồm hai giai đoạn:

-Lọc tạp chất cơ học bằng cách nén không khí qua một phin lọc khí.

-Loại các tạp chất ở thể hơi để tránh ngộ độc xúc tác (bằng cách cho không khí qua cột chứa than hoạt tính).

Trong công nghiệp, người ta đã sản xuất và sử dụng khí oxy sạch (hàm lượng oxy 94-96%). Oxy được chứa trong bình áp lực dưới dạng lỏng.

Phản ứng oxy hoá bằng khí oxy thường được tiến hành trong môi trường nước để tránh cháy nổ. Chỉ những hợp chất có khả năng phản ứng kém mới tiến hành trong dung môi hữu cơ.

Cả không khí lẫn khí oxy đều tạo hỗn hợp nổ với các hợp chất hữu cơ, do đó cần nghiên cứu cẩn thận giới hạn nổ trước khi sử dụng. Các thiết bị oxy hoá cần lắp thêm một "đĩa nổ" để đảm bảo an toàn.

3.2. Các hợp chất chứa oxy hoạt động:

Tác nhân này gồm hai nhóm hợp chất: nhóm peroxyd (các hợp chất chứa liên kết -O-O-), nhóm hypoclorid và dẫn chất (chứa nhóm chức -O-Cl).

3.2.1. Nhóm peroxyd:

Là những hợp chất vô cơ hay hữu cơ được tạo thành từ hydrogen peroxyd (H_2O_2), trong đó một hoặc cả hai nguyên tử hydro được thay bằng nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử vô cơ hoặc hữu cơ. Nhóm này gồm các tác nhân sau:

Hydrogen peroxyd (H_2O_2):

Trên thị trường có các loại nồng độ 30%, 70% hoặc 100%. Loại nồng độ 30% trong nước không bền vững, nên thường phải cho thêm urê hoặc chất tạo phức để tăng độ bền vững của dung dịch. Loại 70% hoặc 100% là chất lỏng sánh, không màu, phản ứng mạnh với các hợp chất hữu cơ.

Các peroxyd vô cơ:

Hydro của H_2O_2 có tính acid, có thể thay thế bằng kim loại. Các peroxyd kim loại (K-, Na-, Ba-peroxyd) cũng là những tác nhân oxy hoá tốt.

Persulfuric (H_2SO_5) là tác nhân oxy hoá quan trọng trong số các peracid vô cơ. Phương pháp điều chế đơn giản nhất là cho H_2SO_4 phản ứng với H_2O_2. H_2SO_5 là chất không màu, nóng chảy ở 45^0C. Người ta sử dụng tác nhân này để oxy hoá các ceton thành ester.

Các peroxyd hữu cơ:

Các tác nhân điển hình của nhóm này là acid percarboxylic. Gồm có: acid peracetic, trifluor-peracetic, perbenzoic, monoperphthalic.

Trong phân tử của chúng chứa nhóm chức peracid, cấu trúc như sau:

$$-\overset{\overset{\displaystyle O}{//}}{C}-O-OH$$

Peracid có số carbon thấp là chất lỏng (ví dụ: peracetic), các peracid có số carbon lớn hơn là chất rắn.

Phản ứng oxy hoá với tác nhân peroxyd được tiến hành trong dung môi là dẫn chất halogen hữu cơ, nhiệt độ 0-10^{0}C.

3.2.2. Nhóm hypoclorid:

Gồm các dạng muối $Ca(OCl)_2$, NaOCl, KOCl. Các muối này gặp ẩm dễ bị phân huỷ, cần bảo quản trong túi nhựa hoặc lọ kín.

Trong môi trường acid, nó phân huỷ và giải phóng Cl_2. Khi oxy hoá olefin cần chú ý tới sản phẩm phụ do phản ứng cộng hợp với Cl_2 hoặc HOCl.

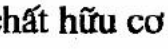
3.3. Các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi:

Các tác nhân thường sử dụng là hợp chất của Crom (Cr^{VI}) và Mangan (Mn^{VII}).

3.3.1. Các hợp chất Crom:

Nhóm tác nhân này gồm anhydrid cromic (CrO_3), natri và kali dicromat ($Na_2Cr_2O_7$, $K_2Cr_2O_7$). Phản ứng oxy hoá tiến hành trong môi trường acid, trong quá trình phản ứng Cr (III) được tạo thành.

-Anhydrid cromic (CrO_3): Dạng tinh thể màu hồng, trong không khí hút ẩm tạo thành acid cromic. Oxy hoá các hợp chất hữu cơ một cách mãnh liệt theo phương trình sau:



$$2CrO_3 \rightarrow Cr_2O_3 + 3O$$

Phản ứng oxy hoá tiến hành trong dung môi hữu cơ (benzen, dicloromethan, ether...) hoặc trong acid acetic băng. Thời gian gần đây, người ta thường sử dụng phức [(pyridin)$_2$CrO$_3$] và tiến hành phản ứng trong pyridin hoặc các dung môi clor hữu cơ vì nó hoà tan tốt trong các dung môi này.

-Kali hoặc natri dicromat: Dạng tinh thể màu vàng cam. Trong môi trường acid nó giải phóng oxy nguyên tử theo phản ứng sau:

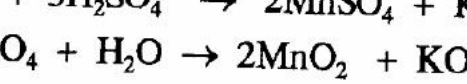
$$K_2Cr_2O_7 + 4H_2SO_4 \rightarrow K_2SO_4 + Cr_2(SO_4)_3 + 3O + H_2O$$

Tác nhân này không mạnh như CrO_3, thường sử dụng trong môi trường acid (sulfuric hoặc acetic).

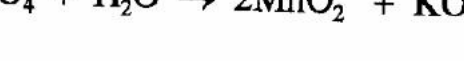
3.3.2. Các hợp chất Mangan:

Trong các hợp chất của mangan, có hai loại thường được sử dụng làm tác nhân oxy hóa là kali hoặc natri permanganat và dioxyd mangan.

-Các permanganat là tinh thể màu tím. Natri permanganat dễ hút ẩm và chảy nước nên kali permanganat được dùng nhiều hơn. Hợp chất này có thể oxy hoá trong môi trường acid, trung tính hoặc kiềm:

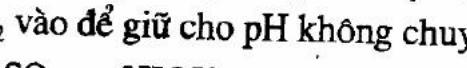


$$2KMnO_4 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 5O + 3H_2O$$



$$2KMnO_4 + H_2O \rightarrow 2MnO_2 + KOH + 3O$$

Phản ứng trong môi trường trung tính tạo ra KOH, nên cần thêm $MgSO_4$ hoặc phóng khí CO_2 vào để giữ cho pH không chuyển sang kiềm.



$$MgSO_4 + 2KOH \rightarrow MgO + K_2SO_4 + H_2O$$

Dư phẩm của phản ứng là mangan dioxyd, dễ dàng lọc bỏ hoặc tinh chế lại làm tác nhân oxy hoá.

Dung môi phản ứng thường là benzen hoặc dẫn xuất clor hữu cơ. Ngoài ra còn có thể sử dụng aceton, acid acetic và pyridin. Nếu dùng dung dịch nước cần thêm chất hoà tan chuyển pha là terc-butanol hoặc acid acetic.

-Mangan dioxyd (MnO_2) là tác nhân oxy hoá yếu hơn permanganat. Trong công nghiệp, có thể sử dụng thẳng MnO_2 tự nhiên. Với những phản ứng cần MnO_2 chất lượng cao hơn thì có thể nhiệt phân mangan oxalat hoặc mangan carbonat. MnO_2 có chất lượng tốt nhất là loại được khử hoá từ permanganat.

Tác nhân MnO_2 trong phản ứng oxy hóa ở dạng huyền phù. Chất cần oxy hoá có thể hoà tan trong các dung môi như nước, acid acetic, CCl_4, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, benzen, tetrahydrofuran, isopropanol, ethylacetat, ether, pyridin, acetonitril.

4. CÁC PHẢN ỨNG OXY HOÁ:

Trong kỹ thuật tổng hợp Hoá dược, quá trình oxy hoá các alcol, hợp chất carbonyl, amin, oxy hoá biến đổi khung các hợp chất đa vòng hoặc dehydrogen hoá…là những phản ứng quan trọng và được sử dụng nhiều. Do đó chúng ta sẽ nghiên cứu từng loại quá trình này.

4.1. Oxy hoá alcol:

Các alcol bậc nhất và bậc hai khi oxy hoá với oxy không khí ở thể hơi, xúc tác bạc hoặc đồng tạo thành hợp chất carbonyl. Trường hợp xúc tác bạc thì nhiệt độ phản ứng 550-600^{0}C, xúc tác đồng hoặc hợp kim của đồng, nhiệt độ phản ứng là 350-500^{0}C.

Xúc tác kim loại thường được hoạt hoá trên chất mang, khi đó xúc tác được hoạt hóa hơn và thời gian sử dụng dài hơn.

Oxy hoá alcol có nối kép ở vị trí α,β, xúc tác đồng thu được hợp chất carbonyl tương ứng mà không ảnh hưởng đến nối đôi.

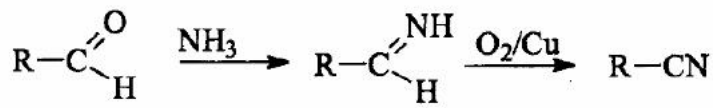
Oxy hoá ethanol bằng oxy không khí, xúc tác bạc, trước hết tạo ra aldehyd acetic, sau đó oxy hoá tiếp thành acid acetic. Ngoài bạc, có thể dùng đồng, niken, coban, sắt và các oxyd của chúng.

Các alcol bậc một và bậc hai bị oxy hóa bởi Cr(VI) tạo thành hợp chất carbonyl. Aldehyd tạo thành bị oxy hóa tiếp trong nước đến acid carboxylic.

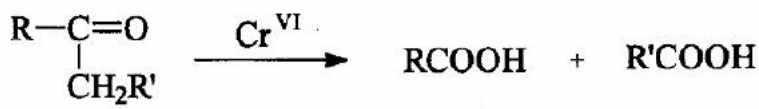
4.2. Oxy hoá hợp chất carbonyl:

-Oxy hoá aldehyd acetic ở thể lỏng với oxy không khí, xúc tác coban hoặc mangan-acetat (nhiệt độ 50-70^{0}C, áp suất 5-8 bar) tạo thành acid acetic.

-Oxy hoá các aldehyd với oxy, xúc tác đồng trong môi trường amoniac tạo thành nitril:

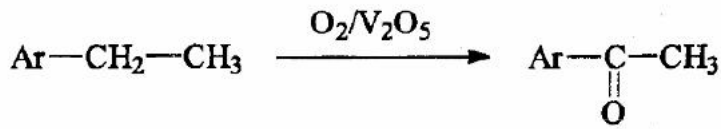


-Các ceton bị oxy hoá bởi hợp chất Cr(VI) thành hỗn hợp của hai acid:

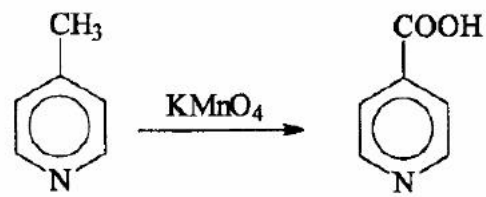


4.3. Oxy hoá các hợp chất thơm:

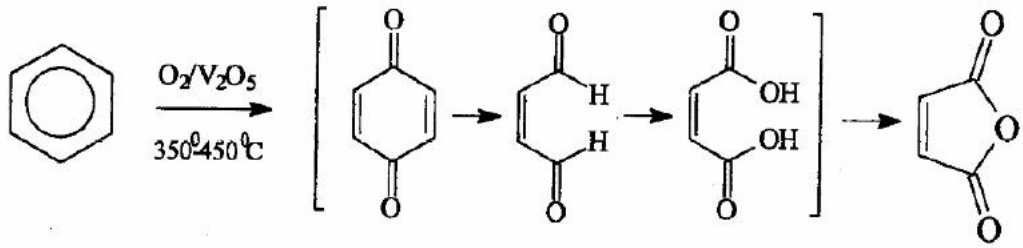
Các hợp chất thơm bị oxy hoá cả ở thể lỏng và hơi với oxy không khí, xúc tác là V_2O_5. Với các hợp chất thơm có mạch nhánh, nếu phản ứng tiến hành ở pha lỏng, môi trường acid (H_2SO_4 hoặc CH_3COOH), sản phẩm tạo thành chứa nhóm carbonyl ở vị trí α.



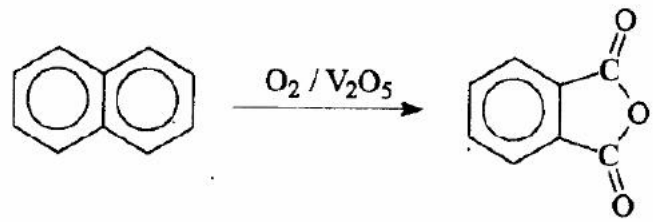
Với tác nhân kali permanganat, từ γ-picolin thu được acid isonicotinic là nguyên liệu tổng hợp isoniazid:



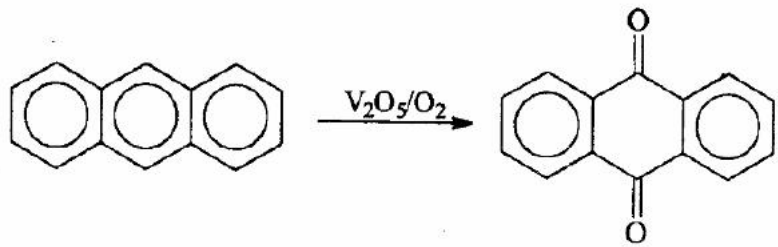
Oxy hoá nhân thơm khó khăn hơn, điều kiện phản ứng mãnh liệt hơn. Phản ứng được tiến hành ở 350-450^{0}C với oxy không khí, xúc tác V_2O_5 sẽ phá vỡ nhân thơm, tạo thành anhydrid dicarboxylic.



Từ naphtalen thu được anhydrid phthalic là nguyên liệu tổng hợp diethyl-phthalat:



Từ antracen tạo thành antraquinon:



4.4. Dehydro hoá:

Dehydro hoá là quá trình loại hydro khỏi phân tử hữu cơ. Trong công nghiệp tổng hợp hoá học, quá trình dehydro hoá được sử dụng để điều chế các olefin, acetylen, hợp chất carbonyl hoặc nitril. Trong công nghiệp Hoá dược nó thường được sử dụng để thơm hoá các hợp chất vòng.

Dehydro hoá là quá trình thu nhiệt, vì vậy nhiệt độ của phản ứng luôn cao (>250^{0}C).

Tất cả xúc tác cho phản ứng hydro hoá đều sử dụng làm xúc tác cho phản ứng dehydro hoá.

Phản ứng thường được thực hiện trong các dung môi có nhiệt độ sôi cao như decalin, tetralin.

5. THIẾT BỊ CỦA PHẢN ỨNG OXY HOÁ:

Phản ứng oxy hoá ở thể khí, xúc tác dị thể được tiến hành một cách liên tục trong cột phản ứng chứa xúc tác. Hệ thống cột phản ứng có hai vỏ để làm lạnh hoặc đun nóng. Chất tải nhiệt thường dùng là DIFIL (diphenyl metan).

Phản ứng oxy hoá xúc tác ở pha lỏng được thực hiện trong tháp phản ứng. Tháp này gồm 8-12 đoạn, mỗi đoạn có thể đun nóng hoặc làm nguội một cách độc lập. Bên trong xếp đầy các vòng Raschig nhằm làm tăng khả năng tiếp xúc giữa các chất tham gia phản ứng.

Oxy hoá bằng tác nhân hoá học thường được tiến hành trong nồi phản ứng hai vỏ, có máy khuấy. Hệ thống trao đổi nhiệt phải hiệu quả và an toàn vì có thể phải đun nóng và làm lạnh nhiều lần.

Oxy hoá là phản ứng toả nhiệt mạnh. Do đó thiết bị cần làm lạnh một cách hiệu quả. Người ta thường chế tạo thiết bị có thể tích nhỏ để tiện gia nhiệt và loại nhiệt.

6. KỸ THUẬT AN TOÀN TRONG QUÁ TRÌNH OXY HÓA:

Oxy hoá là phản ứng toả nhiệt mạnh, nhưng cần cung nhiệt cho giai đoạn khởi động. Sau đó phải làm lạnh tốt để khống chế được nhiệt độ phản ứng. Do đó thiết bị phản ứng phải đảm bảo trao đổi nhiệt hiệu quả, mặt khác cần tính toán tốc độ nạp nguyên liệu hợp lí để tránh hiện tượng quá nhiệt, dễ gây nổ.

Các chất hữu cơ, các dung môi và tác nhân oxy hoá có thể tạo với oxy hoặc không khí thành hỗn hợp nổ. Vì vậy cần nghiên cứu kĩ tỷ lệ giới hạn gây nổ của hỗn hợp các thành phần trên để đề phòng.

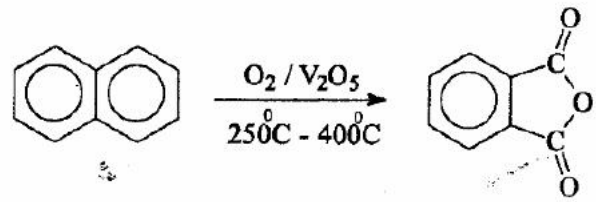
Peroxyd là các chất dễ gây nổ. Do đó cần tránh nồng độ quá lớn của nó trong thiết bị phản ứng. Với các phản ứng có tạo thành peroxyd, khi tinh chế sản phẩm không được cất quá kiệt để tránh nổ.

7. MỘT SỐ VÍ DỤ:

7.1. Điều chế anhydrid phthalic:

Anhydrid phthalic là nguyên liệu quan trọng của công nghiệp nhựa (chất làm mềm hoá nhựa). Nó cũng là nguyên liệu để sản xuất acid benzoic nguyên chất. Trong công nghiệp dược phẩm nó được sử dụng để điều chế diethylphthalat.

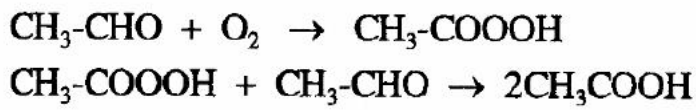
Anhydrid phthalic được điều chế bằng cách oxy hoá naphtalen với oxy không khí ở thể hơi, xúc tác là V_2O_5.



Naphtalen được làm nóng lên 180-200^{0}C, trộn với không khí thành hỗn hợp hơi. Hỗn hợp hơi này được thổi cùng không khí vào thiết bị phản ứng. Quá trình oxy hoá được tiến hành một cách liên tục trong thiết bị chứa xúc tác. Hiệu suất quá trình oxy hoá đạt 75%.

7.2. Điều chế acid acetic bằng cách oxy hoá aldehyd acetic:

Acid acetic là nguyên liệu quan trọng của nhiều ngành công nghiệp hoá học và thực phẩm. Nó được điều chế bằng cách oxy hoá aldehyd acetic với oxy không khí, xúc tác là mangan acetat. Lượng xúc tác sử dụng trong phản ứng là 0,1%. Acid acetic được tạo thành qua trung gian peracetic theo phương trình sau:

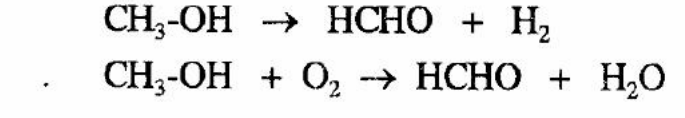


$$CH_3\text{-}CHO + O_2 \rightarrow CH_3\text{-}COOOH$$
$$CH_3\text{-}COOOH + CH_3\text{-}CHO \rightarrow 2CH_3COOH$$

Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ 60^{0}C, áp suất 4-5 bar và duy trì thời gian 12-14 giờ. Sản phẩm thu được có hàm lượng acid acetic 96%.

7.3. Điều chế formaldehyd từ methanol:

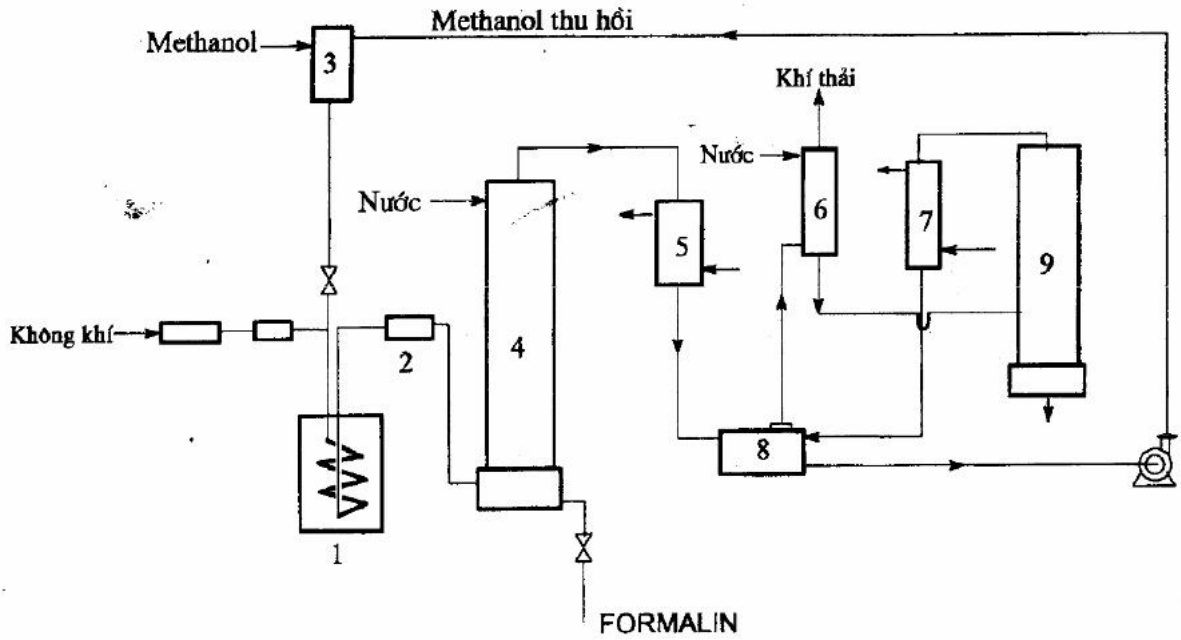
Formaldehyd được điều chế bằng cách dehydrogen hoá hoặc oxy hoá methanol theo phương trình sau:



$$CH_3\text{-}OH \rightarrow HCHO + H_2$$
$$CH_3\text{-}OH + O_2 \rightarrow HCHO + H_2O$$

Trong thực tế, người ta thường oxy hoá methanol với oxy hoặc không khí, xúc tác bạc. Nhiệt độ khởi động cho phản ứng là 400-450^{0}C, sau đó do phản ứng toả nhiệt nên tăng lên 550-600^{0}C. Có thể duy trì nhiệt độ cho phản ứng bằng tốc độ cấp hỗn hợp methanol và không khí vào thiết bị oxy hoá (theo tỷ lệ 1:1). Sản phẩm thu được có nồng độ formaldehyd 35-37% trong nước.

Sơ đồ thiết bị phản ứng như sau:



1. Buồng trộn và hoá hơi
2. Buồng xúc tác
3. Bình đong methanol
4. Bộ phận hấp thụ
5.7. Sinh hàn
6. Bình rửa khí
8. Bộ phận tách khí
9. Bình chứa sản phẩm phụ

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Quá trình oxy hoá trong hoá học hữu cơ được hiểu như thế nào?
2. Trình bày các loại cơ chế của phản ứng oxy hoá?
3. Nêu các loại tác nhân được sử dụng cho phản ứng oxy hoá trong tổng hợp hữu cơ và hoá dược.
4. Trình bày các phản ứng oxy hoá các nhóm hợp chất quan trọng và phương pháp dehydro hoá.
5. Thiết bị của phản ứng oxy hoá và kỹ thuật an toàn trong việc thực hiện các quá trình oxy hoá.
6. Trình bày phương pháp sản xuất anhydid phthalic, acid acetic và formaldehyd.

Chương 10

KHỬ HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và các loại tác nhân của phản ứng khử hoá.

2. Các loại cơ chế của phản ứng khử hoá.

2. Các loại phản ứng khử hoá.

3. Một số ví dụ về phản ứng khử hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Chương oxy hoá đã đề cập đến một số khái niệm về quá trình oxy hoá khử trong hoá vô cơ và điện hoá học. Khái niệm khử hoá được hiểu là quá trình nhận thêm điện tử của một nguyên tử hoặc ion nào đó.

Trong hoá học hữu cơ, người ta gọi khử hoá là quá trình làm giảm độ oxy hoá của chất đem khử. Trong đó hợp chất hữu cơ lấy thêm nguyên tử hydro, loại khỏi nó các dị tố (thường là oxy) hoặc nhận thêm điện tử.

Quá trình phân tử hữu cơ nhận hydro là phản ứng cộng hợp. Quá trình loại dị tố ra khỏi phân tử hữu cơ là quá trình hydro phân (hydrogenolysis). Đây là quá trình phá huỷ liên kết giữa carbon và dị tố bằng hydro mà sản phẩm phụ thường là H_2O, NH_3...

Mục đích của quá trình khử hoá là điều chế các hydrocarbon no từ hợp chất hydrocarbon không no tương ứng, từ những hợp chất có độ oxy hoá cao thành các chất có độ oxy hoá thấp hơn. Trong công nghiệp Hoá dược quan trọng nhất là quá trình khử các nitro thành amin. Nhiều amin thơm là hợp chất trung gian được sử dụng để tổng hợp các nhóm thuốc khác nhau (nhóm sulfamid, nhóm thuốc hạ nhiệt...).

Phản ứng khử hoá không có một cơ chế chung mà mỗi loại tác nhân khử hoá có cơ chế phản ứng riêng. Khi nghiên cứu về tác nhân khử hoá, chúng ta sẽ nghiên cứu cơ chế của chúng.

2. TÁC NHÂN KHỬ HOÁ:

Tác nhân khử hoá có nhiều loại khác nhau, chúng được chia thành ba nhóm chính sau:

- Tác nhân khử hoá hoá học.
- Tác nhân là hydro phân tử với xúc tác.

- Tác nhân khử hoá điện hoá.

Trong 3 tác nhân khử trên, hiện nay khử bằng điện hoá rất ít được sử dụng trong tổng hợp Hoá dược, vì vậy chúng tôi không trình bày trong chương này.

2.1. Tác nhân khử hoá hoá học:

Gồm có các tác nhân sau:

1. Kim loại (Fe, Zn, Sn) trong môi trường acid, kiềm.
2. Hỗn hống kim loại (các hỗn hống Na, Al, Mg, Sn, Zn...).
3. Kim loại kiềm trong alcol.
4. Kim loại và amoniac.
5. Kim loại và amin hữu cơ.
6. Các hydrid kim loại ($LiAlH_4$, $NaBH_4$).
7. Hydrazin N_2H_4.
8. Các hợp chất của lưu huỳnh.

2.1.1. Kim loại trong môi trường acid, kiềm:

Phương pháp này chủ yếu được sử dụng để khử hoá các hợp chất nitro hoặc nitrozo thành amin. Sắt và thiếc chỉ sử dụng trong môi trường acid, còn kẽm sử dụng cả trong acid và kiềm.

Sắt trong môi trường acid:

Phản ứng khử hoá của Fe trong môi trường acid hydrocloric (phản ứng Bechamp) có ý nghĩa thực tế lớn nhất. Đây là phương pháp quan trọng để điều chế các amin thơm trong công nghiệp.

Trước đây người ta cho rằng phản ứng khử hoá bằng sắt trong acid xảy ra theo phương trình sau:

$$ArNO_2 + 3Fe + 6H^+ \rightarrow ArNH_2 + 3Fe^{2+} + 2H_2O$$

Tuy nhiên trong thực tế, lượng acid HCl chỉ cần 2% cũng đủ để phản ứng thực hiện. Nó chỉ đóng vai trò như một chất xúc tác cho phản ứng. Nghiên cứu về phản ứng này, Bechamp đề nghị phương trình phản ứng như sau:

$$4ArNO_2 + 9Fe + 4H_2O \xrightarrow{100^0C} 4ArNH_2 + 3Fe_3O_4$$

Phản ứng đạt hiệu quả tốt nhất khi sử dụng bột gang xám. Bột gang này giàu graphit, giòn, dễ nghiền thành bột mịn. Nó không đồng nhất nên tạo nhiều cặp pin điện hoá tham gia quá trình khử.

Một số muối trung tính cũng xúc tác cho phản ứng khử hoá do làm tăng độ dẫn điện của dung dịch ($FeCl_2$, $FeSO_4$, $FeCl_3$, $CaCl_2$, $MgCl_2$...)

Thiếc trong môi trường acid:

Ngoài hợp chất nitro, tác nhân này còn khử được nhiều loại hợp chất khác. Nhưng vì giá thành cao, nên việc sử dụng thiếc làm tác nhân khử trong công nghiệp còn hạn chế. Phản ứng khử được tiến hành bằng cách hồi lưu chất cần khử trong dung dịch nước-acid hydrocloric. Sau đó vừa cho từ từ bột thiếc và acid hydrocloric đặc vào khối phản ứng với tỷ lệ 0,4-1 nguyên tử gam thiếc/1 nguyên tử gam hydro; 2,1 mol HCl/1 nguyên tử gam thiếc.

Kẽm trong môi trường acid:

Đây cũng là tác nhân khử có giá thành cao, tuy nhiên việc sử dụng bột kẽm làm tác nhân khử hóa phổ biến hơn thiếc. Lượng kẽm cần thiết cho phản ứng khử hoá được dùng với tỷ lệ như sau: 1-1,1 mol kẽm/1 mol chất cần khử, lượng acid là 2,5 mol /1 mol kẽm.

Các acid thường dùng cho quá trình khử là HCl, H_2SO_4, acid acetic. Nếu chất cần khử không tan trong hỗn hợp nước-acid, có thể dùng dung môi nước-cồn, acid acetic, dioxan...làm môi trường khử hóa.

Tác nhân này có thể khử được liên kết kép carbon, các dẫn chất quinon, epoxy, nitro, halogen…

Kẽm trong môi trường kiềm:

Chủ yếu được dùng để khử các hợp chất nitro. Một mol hợp chất nitro để khử thành hydrazo-benzen cần 3-3,4 mol bột kẽm. Lượng kiềm chỉ cần 5-10% theo tính toán vì quá trình thủy phân natri-zincat sẽ tái sinh ra kiềm:

$$2ArNO_2 + 5Zn + 10NaOH \rightarrow Ar\text{-}NH\text{-}NH\text{-}Ar + 5Zn(ONa)_2 + 4H_2O$$

$$Zn(ONa)_2 + 2H_2O \rightarrow Zn(OH)_2 + 2NaOH$$

2.1.2. Hỗn hống kim loại:

Hỗn hống natri chứa tối đa 5% natri kim loại. Điều chế bằng cách cho từ từ 30-50 phần thuỷ ngân vào natri kim loại trong bầu khí N_2. Nghiền ngay thành bột lúc hỗn hống còn đang nóng.

Phản ứng khử được tiến hành bằng cách hoà tan hoặc tạo huyền phù chất cần khử trong nước, cồn hoặc ether. Sau đó vừa khuấy vừa cho dần hỗn hống vào khối phản ứng và giữ nhiệt độ ở khoảng 25^0C.

Các hỗn hống kim loại có thể bảo quản trong chai nút kín, nhưng tốt nhất là nên điều chế ngay trước khi tiến hành phản ứng.

Hỗn hống natri được sử dụng để hydro phân liên kết C-N của muối amonium bậc 4, liên kết C-O, dimer hoá khử các acrylnitril, acrylester. Hỗn hống magie có thể dimer hoá khử các aldehyd và ceton.

2.1.3. Kim loại kiềm trong alcol:

Thường sử dụng natri kim loại trong các alcol có 2-5 carbon. Phản ứng giải phóng khí hydro nên phải rất cẩn thận. Na kim loại được dùng dưới dạng hạt nhỏ để tăng tốc độ phản ứng và tránh nguy hiểm.

Phản ứng khử được tiến hành như sau: vừa khuấy vừa cho từ từ natri kim loại vào dung dịch của chất cần khử trong alcol tuyệt đối. Có thể điều chỉnh tốc độ phản ứng bằng lượng natri cho vào và làm lạnh. Nếu tốc độ phản ứng giảm thì có thể làm nóng. Cần giữ cho phản ứng tuyệt đối khan nước. Kết thúc phản ứng, nếu còn natri dư thì thêm alcol để phân huỷ.

Natri kim loại trong alcol được sử dụng để khử các ester, aldehyd và ceton thành alcol; nitril thành amin. Ngoài ra có thể khử các oxim, nhân thơm và các dị vòng. Trong hoá học các hợp chất hydratcarbon, phương pháp này được sử dụng để loại nhóm bảo vệ benzyl.

2.1.4. Kim loại và amoniac:

Hiện nay, kim loại và amoniac là một trong những tác nhân quan trọng nhất và hay được sử dụng nhất để khử các hợp chất có cản trở không gian lớn, mà tác nhân khử hoá khác không tác dụng.

Người ta thường dùng líthi hoặc natri (ít dùng kali hoặc canxi) trong amoniac lỏng. Quá trình khử hoá được tiến hành bằng cách cho từ từ kim loại vào dung dịch của chất cần khử trong amoniac và dung môi (nếu cần) ở nhiệt độ sôi của amoniac (-33,4^{0}C).

Tác nhân này có thể hydro phân các liên kết C-O, C-S, C-halogen, khử hoá olefin thành parafin, acetylen thành olefin, ester thành alcol, naphtalen và dẫn chất thành 1,4-dihydro-naphtalen và dẫn chất tương ứng.

2.1.5. Kim loại và amin:

Hầu như chỉ sử dụng líthi kim loại, chỉ một vài trường hợp dùng natri. Các amin hữu cơ hay dùng ethylamin và ethylendiamin.

Phản ứng khử hoá được tiến hành ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ sôi của amin.

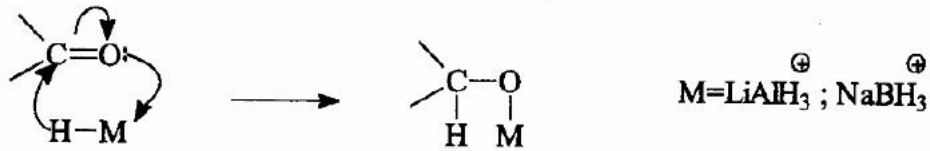
Kim loại và amin có thể khử olefin thành parafin; acetylen thành olefin, parafin; aldehyd và ceton thành alcol; nitril thành amin; nitro thành amin; benzen

thế thành hỗn hợp cyclohexen và cyclohexan tương ứng; naphtalen thành các đồng phân decalin...

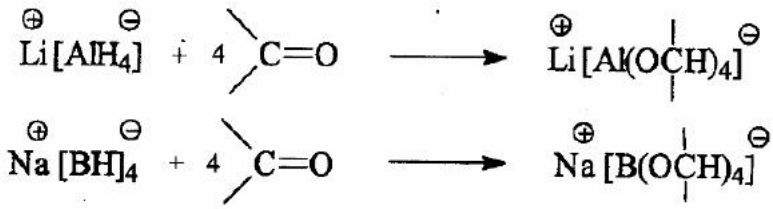
2.1.6. Các hydrid kim loại:

Líthium aluminium hydrid ($LiAlH_4$) và natri boron hydrid ($NaBH_4$) là các tác nhân khử được sử dụng nhiều trong công nghiệp. Cả hai đều là chất rắn, tương đối bền vững nên dễ thao tác.

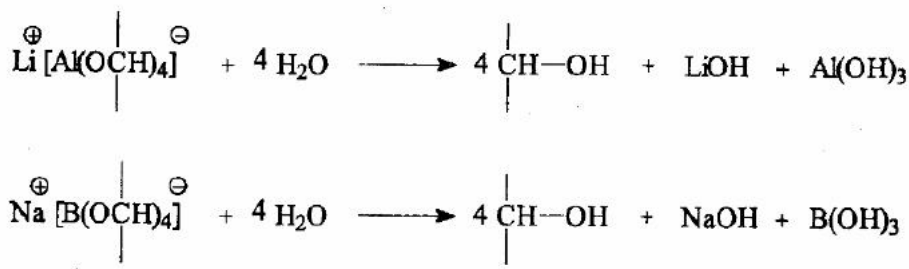
Cơ chế phản ứng khử hoá nhóm carbonyl như sau:



Tương tự như trên, toàn bộ các anion hydrid khác đều tham gia phản ứng tạo phức alcolat:



Thuỷ phân các phức alcolat cho alcol tương ứng:

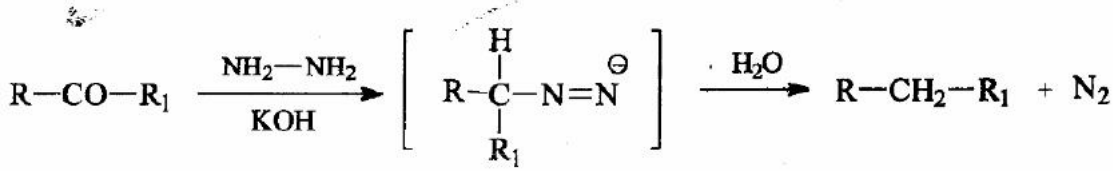


Phản ứng khử hoá với $LiAlH_4$ tiến hành trong dung môi diethylether, tetrahydrofuran khan. Nó có thể khử aldehyd, ceton, epoxyd, acid carboxylic, ester thành alcol; amid, nitril, nitro thành amin; dẫn chất halogen thành hydrocarbon.

$NaBH_4$ là chất khử nhẹ, có thể khử trong môi trường nước, alcol, tetrahydrofuran, ether... $NaBH_4$ khử chọn lọc aldehyd, ceton và halogenid acid. Khi được hoạt hoá bằng các clorid kim loại ($AlCl_3$, $ZnCl_2$, $MgCl_2$...) nó có thể khử acid, ester, anhydrid thành alcol; amid, nitro, nitril thành amin; C-halogen thành C-H.

2.1.7. Hydrazin (NH_2-NH_2):

Hydrazin là tác nhân khử hóa mạnh. Nó có thể khử hợp chất carbonyl thành hydrocarbon (phản ứng Wolff-Kishner):



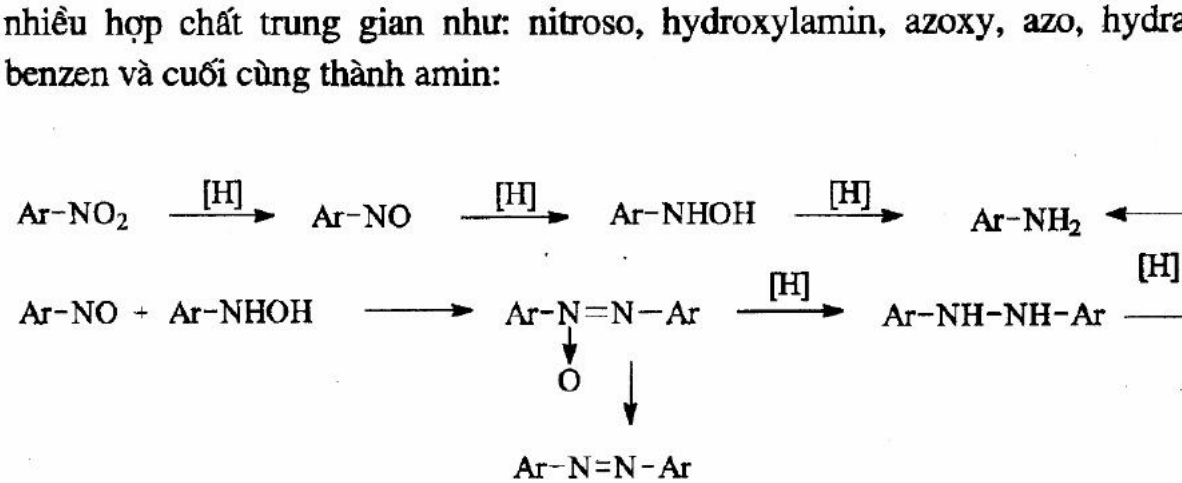
Hầu hết các phản ứng khử hóa đều dùng hydrazin-hydrat, ít dùng hydrazin khan, mặc dù khả năng khử hóa của hydrazin khan tốt hơn. Phản ứng thường tiến hành ở nhiệt độ cao (150-250^{0}C), nên phải thực hiện trong nồi chịu áp lực hoặc dùng dung môi có nhiệt độ sôi cao (ethylen glycol, diethylen glycol, triethanol-amin).

2.1.8. Các hợp chất của lưu huỳnh:

-Natri sulfid (Na_2S):

Thường dùng loại kỹ thuật, hàm lượng 60-65%. Dạng tinh thể ngậm 9 phân tử nước, dễ hút ẩm. Natri sulfid có thể khử hoá nhóm nitro và nitroso thành amin.

Trong tổng hợp paracetamol, người ta đã dùng tác nhân khử hoá này để khử *para* nitrophenol hoặc *para* nitrosophenol thành các amin tương ứng:



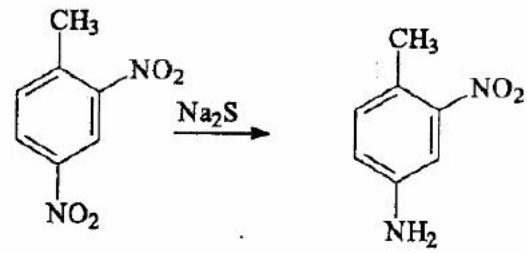
$$HO\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + Na_2S.9H_2O \rightarrow HO\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 + NaOH + Na_2S_2O_3$$

$$HO\text{-}C_6H_4\text{-}NO + Na_2S.9H_2O \rightarrow HO\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 + NaOH + Na_2S_2O_3$$

Trong môi trường kiềm, khử hoá hợp chất nitro là qúa trình phức tạp, qua nhiều hợp chất trung gian như: nitroso, hydroxylamin, azoxy, azo, hydrazo-benzen và cuối cùng thành amin:

Nếu khử hoá ở 0^0C thì chỉ tạo thành hydroxylamin, còn khi đun nóng thì thu được amin.

Điểm đặc biệt là Na_2S có tác dụng khử hoá chọn lọc, với dẫn xuất polynitro nó chỉ khử nhóm nitro ở vị trí *para* so với nhóm thế:



-Natri disulfid (Na_2S_2):

Khử bằng natri disulfid không tạo ra NaOH, nên các polisulfid được chọn cho các phản ứng không chịu được độ kiềm mạnh như dùng Na_2S. Các polisulfid (Na_2S_2, Na_2S_5...) có tốc độ thủy phân kém Na_2S vài lần, phản ứng khử hóa cũng nhẹ nhàng hơn.

Các tác nhân này cũng được dùng để khử các nitro thơm thành amin:

$$Ar\text{-}NO_2 + Na_2S_2 + H_2O \rightarrow Ar\text{-}NH_2 + Na_2S_2O_3$$

$$Ar\text{-}NO_2 + Na_2S_5 + H_2O \rightarrow Ar\text{-}NH_2 + Na_2S_2O_3 + 3S$$

Trong các polisulfid, thường dùng Na_2S_2 vì nó không giải phóng S nên không gây trở ngại cho việc phân lập sản phẩm.

-Natri sulfit và natri bisulfit (Na_2SO_3 và $NaHSO_3$):

Các tác nhân này tồn tại ở dạng tinh thể không màu hoặc màu trắng, dễ bị oxy hóa thành sulfat nên cần bảo quản trong lọ kín, tránh tiếp xúc lâu với không khí.

Được dùng để khử các dẫn chất nitro thành amin:

$$Ar\text{-}NO_2 + Na_2SO_3 + H_2O \rightarrow Ar\text{-}NH_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

Cần chú ý khi dùng tác nhân bisulfid, thành phẩm amin sẽ phản ứng với nó tạo ra acid sulfamic.

$$Ar\text{-}NH_2 + NaHSO_4 \rightarrow Ar\text{-}NH\text{-}SO_3Na + H_2O$$

2.2. Khử hóa bằng hydro phân tử với xúc tác:

Ở điều kiện thường, hydro phân tử ít có khả năng phản ứng. Khi tiếp xúc với xúc tác, hydro được hoạt hóa và có khả năng tham gia phản ứng. Vì vậy phản ứng hydro hoá bao giờ cũng cần xúc tác.

Độ hoạt hoá của các chất xúc tác được thể hiện bằng lượng hydro hấp phụ trên một đơn vị khối lượng.

Hydro hoá xúc tác có thể xảy ra ở hai trường hợp: đồng thể và dị thể. Trường hợp hydro hoá xúc tác dị thể được ứng dụng nhiều trong công nghiệp.

2.2.1. Các xúc tác cho phản ứng:

Xúc tác có thể sử dụng riêng hoặc đưa lên một chất mang. Sử dụng chất mang không chỉ để tiết kiệm, mà chất mang còn ảnh hưởng đến hoạt tính, độ chọn lọc, tuổi thọ, độ nhạy cảm với nhiệt độ và các chất gây độc xúc tác...

Các chất mang có diện tích bề mặt nhỏ gồm thủy tinh, oxyd nhôm, đá bọt, bauxit. Loại có bề mặt lớn gồm caolanh, titan dioxyd, than hoạt, silicagel...

Thông thường có khoảng 5% chất xúc tác được đưa lên chất mang. Ngoài ra người ta có thể thêm chất làm tăng hoạt tính xúc tác (promotor) hoặc chất ức chế xúc tác (inhibitor).

2.2.1.1. Các xúc tác kim loại:

-Niken (Ni):

Là xúc tác sử dụng phổ biến nhất, có thể sử dụng một mình hoặc đưa lên chất mang.

Ni-Raney (Niken xương) được dùng nhiều vì độ hoạt hóa rất tốt của nó. Ni-Raney được điều chế như sau:

Nung hỗn hợp nhôm và niken (tỷ lệ 1:1) đến 1200-1500^{0}C thành hợp kim, làm nguội và tán nhỏ. Sau đó dùng dung dịch NaOH hoà tan hết nhôm trong bột hợp kim vừa điều chế được. Niken còn lại ở dạng bột tơi xốp. Rửa nước nhiều lần đến hết kiềm. Rửa lại bằng alcol và bảo quản trong alcol tuyệt đối. Trong quá trình điều chế xúc tác, khí hydro được giải phóng, chú ý đề phòng cháy nổ.

Một gam xúc tác này có thể hấp phụ 25-150 cm^3 khí hydro. Khi để khô, Ni-Raney tự bốc cháy trong không khí.

Xúc tác Ni-Raney có thể dùng để hydro hoá các alken, alcol, ceton, nitril và các hợp chất thơm.

Xúc tác niken hoặc niken trên chất mang (dạng bột hoặc hạt), hoạt lực thường thấp hơn Ni-Raney. Do đó phản ứng hydro hoá thường phải tiến hành ở nhiệt độ cao hơn.

-Đồng (Cu):

Bột đồng được sử dụng làm xúc tác để khử các hợp chất nitro thơm thành amin (xúc tác này không ảnh hưởng nhân thơm).

Có thể sử dụng một mình hoặc cùng chất mang. Điều chế bằng cách khử hoá đồng oxyd, hydroxyd hoặc carbonat base với khí hydro ở 150-300^{0}C.

Hỗn hợp Cu-cromit là xúc tác có giá trị thực tế lớn. Xúc tác này có thể hydro hoá các ester và amid. Cu-cromit là hỗn hợp dạng bột mịn của đồng kim loại, CuO, $CuCr_2O_4$ và $Cu_2Cr_2O_4$. Phản ứng hydro hoá được tiến hành ở điều kiện áp suất, nhiệt độ trên 100^{0}C .

-Các kim loại quý:

Xúc tác nhóm này gồm có: platin, palladi, rutheni và rhodi. Vì giá thành cao nên thường trộn với chất mang (đất sét, silicagel, than hoạt...). Xúc tác chứa khoảng 3-10% kim loại.

*Platin xúc tác hydro hoá nhiều loại nhóm chức một cách dễ dàng (trừ acid carboxylic, amid và ester). Platin oxyd, platin clorid cũng được sử dụng làm xúc tác hydro hoá.

*Xúc tác palladi về hoạt tính cũng giống như platin nhưng tính chọn lọc tốt hơn và có thể thay đổi tuỳ cách điều chế. Có thể sử dụng để khử hoá hầu hết các nhóm chức, nhưng hoạt tính yếu hơn platin khi dùng để khử ceton mạch thẳng và nhân thơm. Phản ứng hydro hoá thường tiến hành ở áp suất thường.

*Các xúc tác rutheni và rhodi không tham gia quá trình hydro phân, nên không sợ nó cắt loại nhóm hydroxy hoặc amin trên nhân thơm.

Duy nhất rutheni có thể xúc tác khử hoá acid carboxylic. Nó có ưu điểm là không bị độc bởi lưu huỳnh.

2.2.1.2. Các hợp chất phi kim loại:

Các oxyd-kim loại (kẽm, crom, vanadi…) hoặc sulfid-kim loại (molipden, sắt, coban, niken…) và boron-kim loại (sắt, niken, bạc, crom...) ít khi sử dụng làm xúc tác cho phản ứng hydro hoá.

Các sulfid-kim loại không bị nhiễm độc với lưu huỳnh và các hợp chất của lưu huỳnh. Do đó có thể sử dụng hydro hoá hay hydro phân các hợp chất chứa lưu huỳnh.

2.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng hydro hoá:

-Nhiệt độ:

Cũng như các phản ứng hoá học khác, khi nhiệt độ tăng thì tốc độ phản ứng hydro hoá cũng tăng, nhưng phản ứng dehydro hoá không mong muốn cũng xuất hiện. Mặt khác, nhiệt độ tăng làm giảm tính chọn lọc của xúc tác.

Trong thực tế cần phải tìm một nhiệt độ thích hợp thấp nhất để phản ứng có thể thực hiện được.

Thông thường, với xúc tác là các kim loại quý (Pt, Pd), Ni-Raney phản ứng tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150^0C; với Ni, Cu ở nhiệt độ từ $150-250^0C$. Các kim loại khác và oxyd kim loại từ $250-400^0C$.

-Áp suất:

Áp suất làm tăng tốc độ phản ứng và ảnh hưởng đến tính chọn lọc của xúc tác. Áp suất tăng, cân bằng phản ứng chuyển về bên phải.

Ví dụ:

Khi dùng xúc tác Ni-Raney để hydro hoá acetylen, nếu thực hiện phản ứng ở áp suất khí quyển người ta thu được olefin. Khi tăng áp suất lên 3 bar thì chỉ thu được parafin.

2.2.3. Kỹ thuật an toàn trong phản ứng hydro hoá xúc tác:

Hydro là chất khí nhẹ nhất, nó dễ bị rò rỉ qua những chỗ mà các khí khác không thể qua được. Do đó phải chú ý cẩn thận ở các chỗ nối, hệ thống ống dẫn, các van.

Hydro tạo hỗn hợp nổ với không khí ở khoảng nồng độ rất rộng (4,1-74,2%). Vì vậy trước khi dẫn khí hydro vào thiết bị phản ứng, phải đuổi hết không khí trong thiết bị bằng khí trơ nhiều lần.

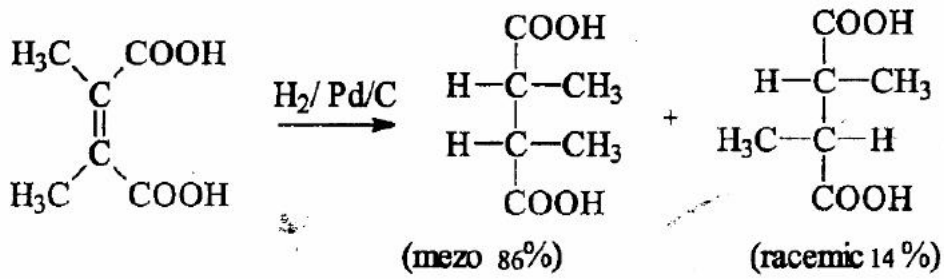
3. ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG KHỬ HOÁ:

3.1. Khử hoá liên kết carbon-carbon không no:

Khử hoá olefin:

Có thể khử hoá liên kết C=C với natri kim loại trong alcol, natri kim loại trong amin, hydro hoá xúc tác (Pd, Pt, Ni-Raney) ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển. Mạch carbon càng dài, nhiều mạch nhánh càng khó khử. Cis-olefin dễ hydro hoá hơn trans-olefin.

Quá trình khử hoá nối đôi tạo ra đồng phân không gian. Ví dụ khi hydro hoá acid dimethyl maleic, xúc tác palladi trên chất mang than hoạt (Pd/C) hoặc niken tạo thành dimethyl succinic với đồng phân mezo chiếm 86% và racemic là 14%:



Không chỉ xúc tác mà dung môi và môi trường phản ứng cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ các đồng phân.

Khử hoá acetylen:

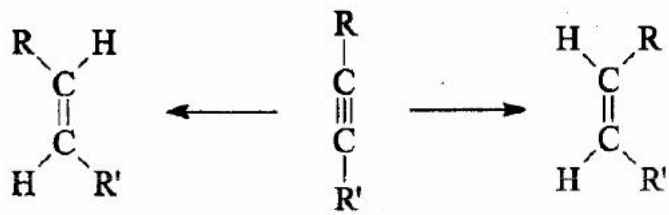
Acetylen có thể hydro hoá dễ dàng thành parafin, cũng có thể khử chọn lọc thành olefin bằng tác nhân hoá học hay hydro hoá xúc tác.

Ví dụ: Hydro hoá acetylen thành etan với xúc tác Ni-Raney. Nhưng khi xúc tác là Ni hoặc Pd trên chất mang đất sét thì sản phẩm chủ yếu là ethylen.

Hydro hoá liên kết C≡C ở cuối mạch carbon dễ hơn ở giữa mạch.

Khi hydro hoá nối ba thành olefin thì thu được hỗn hợp cis-trans.

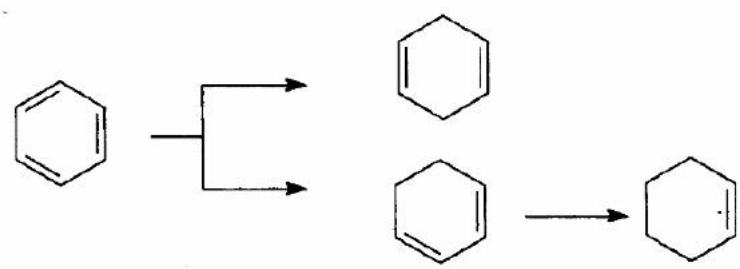
Ví dụ:



Hydro hoá nhân thơm:

Khử hoá nhân thơm khó hơn các hợp chất không no mạch thẳng. Bằng tác nhân khử hoá học không thể no hoá toàn bộ nhân thơm.

Khử hoá benzen bằng natri trong amoiac tạo sản phẩm chính là cyclohexa-1,4-dien. Sản phẩm phụ cyclohexa-1,3-dien sau đó bị khử nhanh thành cyclohexen.



Nhóm hút điện tử trên nhân làm tăng khả năng khử hoá, nhóm đẩy điện tử thì ngược lại làm giảm khả năng này.

Hydro hoá benzen và dẫn chất thu được cyclohexan và các dẫn chất tương ứng. Phản ứng cần áp suất và nhiệt độ cao. Tuy nhiên, nhiệt độ không được vượt quá giới hạn; vì khi đó phản ứng dehydro hoá đồng thời xảy ra.

Các aldehyd, ceton, amin thơm, nếu muốn hydro hoá nhân thơm cần bảo vệ nhóm carbonyl (tạo hydrazon hoặc base Schiff). Sau khi hydro hoá thì thuỷ phân để loại các nhóm bảo vệ.

Các hợp chất thơm đa vòng dễ hydro hoá hơn benzen. Khả năng phản ứng theo thứ tự sau: benzen <naphtalen < phenantren.

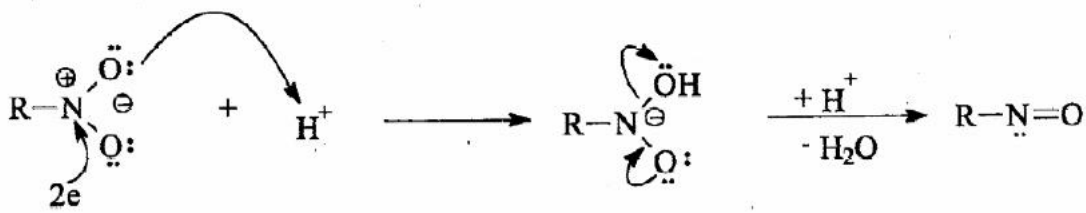
3.2. Khử hoá hợp chất nitro:

Đây là phương pháp quan trọng nhất để điều chế các amin, đặc biệt là các amin thơm bậc nhất. Tuỳ tác nhân và môi trường khử, có thể thu được sản phẩm có mức độ khử hoá khác nhau.

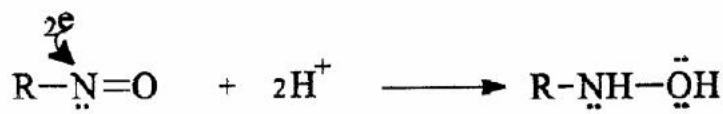
3.2.1. Khử hoá với Fe trong môi trường acid:

Phản ứng khử hợp chất nitro thành amino trong môi trường nước-acid (phản ứng Bechamp) xảy ra theo cơ chế như sau:

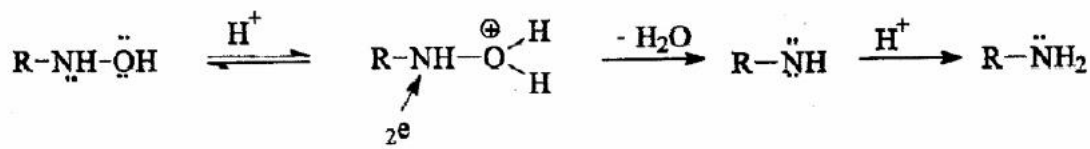
Trong môi trường acid, nhóm nitro lấy hai điện tử của sắt, đồng thời lấy thêm hai proton và loại đi một phân tử nước tạo thành nitroso:



Sau đó cũng tương tự, từ nitroso tạo ra hydroxylamin:



Cuối cùng là khử hoá hydroxylamin thành amin:



Phản ứng xảy ra ở ba pha: pha hữu cơ (hợp chất nitro), sắt và nước acid. Do đó tốc độ phản ứng phụ thuộc rất lớn vào kích thước bột sắt và tốc độ khuấy trộn. Đối với các chất khó hoà tan trong nước, cần sử dụng thêm dung môi trợ tan (ethanol, methanol...).

3.2.2. Khử hoá với kim loại (Fe, Zn) trong môi trường kiềm:

Chủ yếu dùng kim loại kẽm, mặc dù kẽm có giá thành đắt hơn. Quá trình khử hoá xảy ra như sau:

Trước hết nitro bị khử thành nitroso, sau đó thành hydroxylamin.

$$2\,Ar{-}NO_2 + Zn \xrightarrow{NaOH} 2\,Ar{-}NO + ZnO$$

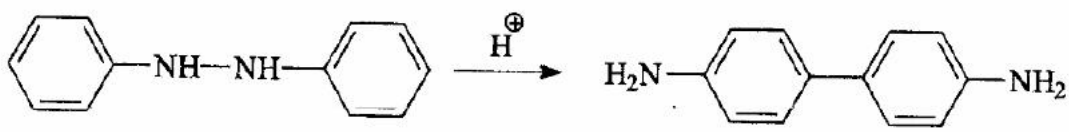
$$Ar{-}NO + Zn + H_2O \xrightarrow{NaOH} Ar{-}NHOH + ZnO$$

Dưới tác dụng của môi trường kiềm, nitroso phản ứng với hydroxylamin tạo ra azoxy benzen:

$$Ar{-}NO + Ar{-}NHOH \xrightarrow{NaOH} Ar{-}\underset{\underset{O}{\downarrow}}{N}{=}N{-}Ar + H_2O$$

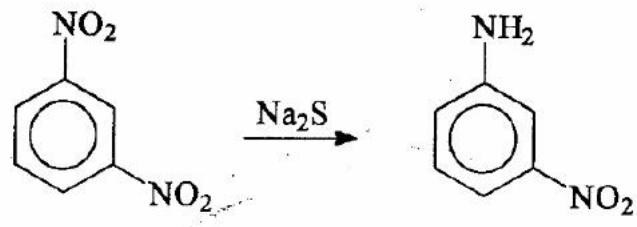
Sau đó azoxy benzen bị khử thành azo (Ar-N=N-Ar) và hydrazobenzen (Ar-NH-NH-Ar).

Hydrazobenzen được dùng để sản xuất các dẫn chất diamin-diphenyl bằng phản ứng chuyển vị trong môi trường acid:



3.2.3. Khử hoá bằng các hợp chất của lưu huỳnh:

Các chất khử lưu huỳnh (sulfid, disulfid, hydrosulfid) có thể khử hợp chất nitro thành amin. Natri và amoni sulfid được sử dụng để khử chọn lọc các hợp chất polynitro thành các dẫn xuất amin-nitro. Ví dụ, với một đương lượng chất khử Na_2S có thể khử hoá m-dinitrobenzen thành m-nitro-anilin:



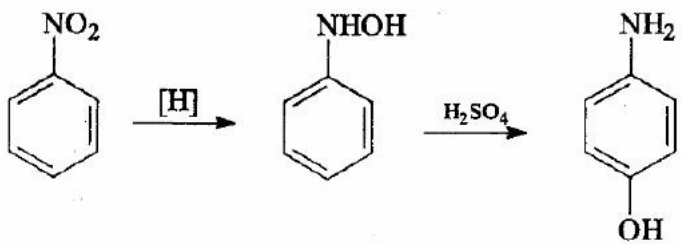
Nếu dùng thừa Na_2S thì nó sẽ khử tất cả các nhóm $-NO_2$ thành $-NH_2$.

Các sulfid còn được dùng để khử hoá các hợp chất nitrophenol, halogen-nitrobenzen, nitro-azobenzen và điều chế amino-antraquinon.

3.2.4. Khử hoá bằng hydro phân tử có xúc tác:

Đây là phương pháp phổ biến nhất để điều chế các amin trong công nghiệp. Phương pháp này tạo ra anilin có độ tinh khiết cao hơn và loại được những khó khăn khi sử dụng phương pháp Bechamp. Hydro hoá nitrobenzen có thể tiến hành ở cả pha hơi lẫn pha lỏng, xúc tác là niken và đồng.

Khi hydro hoá nitrobenzen trong acid sulfuric xúc tác Pt hoặc Co, có mặt molipden-sulfid tạo thành N-phenyl-hydroxylamin, trong môi trường acid sulfuric chất này chuyển vị thành p-aminophenol. Đây là nguyên liệu tổng hợp paracetamol:



Hydro hoá các hợp chất nitro thường thực hiện ở áp suất khí quyển, nhiệt độ 150-300^{0}C.

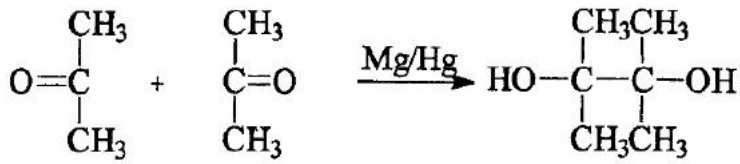
3.3. Khử hoá các aldehyd và ceton:

Tuỳ tác nhân và điều kiện khử có thể thu được alcol, khử và dimer hóa thành pinacol hoặc khử tới hydrocarbon.

Khử aldehyd thành alcol có thể sử dụng hỗn hống natri, hỗn hống nhôm hay kim loại trong amoniac. Ceton mạch thẳng với kim loại kiềm trong alcol có thể khử thành alcol bậc hai.

Tác nhân khử nhóm carbonyl đặc hiệu nhất là hydrid kim loại. $LiAlH_4$ là chất khử mạnh, ngoài nhóm C=O của hợp chất carbonyl nó còn khử được nhiều nhóm chức khác. $NaBH_4$ là chất khử nhẹ nhàng, nó có thể khử chọn lọc nhóm C=O thành alcol.

Ví dụ: khử hoá ceton trong môi trường kiềm hoặc trung tính với hỗn hống (nhôm hoặc magie), sản phẩm là pinacol:



Các aldehyd thơm có thể hydro hoá thành alcol tương ứng với xúc tác là Ni-Raney ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển.

3.4. Khử hoá acid carboxylic, ester, amid:

Khử hoá acid carboxylic thành alcol thường dùng các hydrid kim loại ($LiAlH_4$, $NaBH_4$) hoặc alcoxyhydrid kim loại [$LiAlH(t.BuO)_3$]. Trong đó hay dùng nhất là $LiAlH_4$ trong tetrahydrofuran hoặc ether. Acid carboxylic rất ít tan trong các dung môi trên, nên tốt nhất là chuyển thành ester trước khi khử hoá.

Trong công nghiệp, để khử acid carboxylic thành alcol, người ta thường dùng phương pháp hydro hoá với xúc tác Cu-cromid ở 250-400^{0}C, áp suất 200-300 bar.

Để khử hoá chọn lọc các ester, hay dùng $LiAlH_4$ hoạt hoá với $AlCl_3$. Tác nhân $LiAlH_4$-$AlCl_3$ chỉ khử nhóm ester thành alcol, không ảnh hưởng đến các nhóm halogen, nitro hoặc nối kép trong phân tử chất cần khử.

Hydro hoá các ester dễ dàng hơn hydro hoá các acid carboxylic (xúc tác Cu-cromit).

Ví dụ: Hydro hoá ester của acid adipic, xúc tác Cu-cromit, ở 250^{0}C, áp suất 120-200 bar, thu được 1,6-hexandiol với hiệu suất 85-90%:

$$EtOOC\text{-}(CH_2)_4\text{-}COOEt \rightarrow HOCH_2\text{-}(CH_2)_4\text{-}CH_2OH$$

Có thể khử hoá các amid, lactam thành amin tương ứng hoặc amid thành aldehyd, sau đó thành alcol bậc nhất với hydrid kim loại ($LiAlH_4$).

3.5. Khử hoá các hợp chất chứa nitơ không no:

Nhóm hợp chất chứa nitơ không no gồm nhiều loại: nitril, isonitril, hydrazon, oxim, imin, azoxy, azo. Trong đó việc khử hoá nhóm nitril thành amin có ý nghĩa thực tế nhất.

Tác nhân khử nitril thích hợp là hydro phân tử và hydrid kim loại ($LiAlH_4$). Hydro hoá nitril với xúc tác, thu được hỗn hợp amin bậc một và bậc hai:

$$R-CN \xrightarrow{H_2} R-CH=NH \xrightarrow{H_2} R-CH_2-NH_2$$

$$R-CH=NH + R-CH_2-NH_2 \rightleftharpoons R-CH_2-NH-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-R$$

$$\rightleftharpoons NH_3 + R-CH_2-N=CH-R \xrightarrow{H_2} R-CH_2-NH-CH_2-R$$

Có thể hạn chế phản ứng tạo thành amin bậc hai bằng cách hydro hoá trong amoniac.

Trong công nghiệp dược phẩm, khử hoá nitril thành amin bằng $LiAlH_4$ hoặc B_2H_6 được sử dụng nhiều.

4. HYDRO PHÂN (HYDROGENOLYSIS):

Hydro phân là phản ứng cắt các liên kết carbon-carbon, carbon-oxy, carbon-nitơ và carbon-halogen nhờ tác dụng của hydro. Phản ứng có thể thực hiện bằng tác nhân khử hoá học hoặc hydro hoá xúc tác.

Các tác nhân khử hoá học hay sử dụng là kim loại kiềm-alcol, kim loại-amoniac, $LiAlH_4$. Các xúc tác hydro hoá gồm Pd, Ni-Raney.

Hydro phân liên kết C-C ít gặp trong thực tế. Hydro phân C-O gặp khi khử hoá các ester, alcol, ether, epoxyd, acetal.

Các alcol khi hydro phân thường dùng tác nhân $LiAlH_4$-$AlCl_3$.

Với các ether thường khó cắt liên kết carbon-oxy.

Hydro phân các benzyl-ether trong hoá học hydrat carbon nhằm loại nhóm bảo vệ benzyl có thể dùng các tác nhân: natri trong alcol, hỗn hợp $LiAlH_4$-$AlCl_3$ hoặc hydro hoá với xúc tác palladi.

Hydro phân liên kết C-X dễ hay khó phụ thuộc bản chất của halogen, cấu trúc của phân tử và tác nhân sử dụng. Alkyl halogenid có khả năng phản ứng yếu hơn benzyl-, aryl-, allyl-, và vinyl-halogenid. Tác nhân hay dùng là kim loại-amoniac. Ngoài ra, có thể hydro phân liên kết carbon-halogen bằng phản ứng hydro hoá với xúc tác Pd.

5. MỘT SỐ VÍ DỤ:

5.1. Điều chế anilin:

Anilin là nguyên liệu quan trọng của công nghệ phẩm màu và tổng hợp Hóa dược. Nhiều thuốc được tổng hợp từ nguyên liệu này như: Sulfamid, kháng histamin, thuốc trị giun sán...Trước đây anilin được sản xuất theo phương pháp Bechamp. Hiện nay, trong công nghiệp nó được sản xuất bằng con đường hydro hóa nitro-benzen.

Phương trình phản ứng:

$$C_6H_5\text{-}NO_2 + 3H_2 \rightarrow C_6H_5NH_2 + 2H_2O$$

Nitrobenzen được hoá hơi rồi dẫn vào cột phản ứng chứa xúc tác đồng-amonium-nitrat. Khí hydro được dẫn vào cùng chiều với hơi nitrobenzen. Phản ứng được thực hiện ở 200^0C.

Hỗn hợp hơi sau phản ứng được ngưng tụ, để yên cho tách pha. Pha trên là nước chứa 4% anilin hoà tan trong nitrobenzen, chiết thu hồi để đưa lại phản ứng. Pha dưới là anilin có chứa 0,5% nitrobenzen và 5% nước, cất phân đoạn để thu anilin.

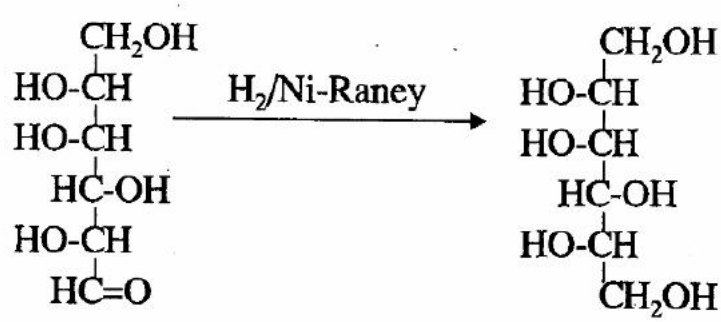
Cứ 1kg xúc tác đồng-amonium-nitrat có thể sử dụng để điều chế được khoảng 1500kg anilin.

5.2. Sản xuất sorbit từ glucose:

Sorbit là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp vitamin C. Quá trình đó tóm tắt như sau:

d-Glucose $\xrightarrow{H_2/Ni}$ d-Sorbit $\xrightarrow{[O]}$ l-Sorbose $\xrightarrow{aceton}$ diaceton-sorbose $\xrightarrow{O_2/NaOH}$ diaceton-2-ceto l-gulonic acid $\xrightarrow{enol\ hoá}$ Vit C

Phương trình khử hoá glucose thành sorbit:



Cách tiến hành hydro hoá như sau:

Thiết bị phản ứng là autoclav bằng thép, có hai vỏ, máy khuấy mỏ neo, van thoát khí, ống nhiệt kế...

Dung dịch glucose nồng độ 50-55% được cho vào autoclav, điều chỉnh đến pH = 8,3÷8,4. Tiếp đó cho Ni-Raney vừa điều chế (khoảng 5% so với trọng lượng glucose) vào nồi phản ứng. Đuổi hết không khí trong nồi và nén khí H_2 (hàm lượng 99,5%) vào đến khi áp suất đạt 80 atm. Cho hơi nóng vào vỏ nồi và đưa nhiệt độ lên 135^0C. Luôn giữ áp suất trong nồi là 80 atm bằng cách bổ sung H_2. Thời gian phản ứng khoảng 40-60 phút. Ngừng đun nóng và làm lạnh vỏ nồi đến nhiệt độ $75\text{-}80^0C$. Mở van cho thoát H_2 thừa, giảm áp suất còn 5 atm. Đẩy khối phản ứng ra ngoài qua phin lọc. Thu hồi chất xúc tác và bảo quản dưới lớp nước cất. Dung dịch socbit được đưa qua cột trao đổi ion Wolfatit để loại Fe, Cu, Ni... Sau đó cất chân không ở 650 mmHg đến khi chỉ còn độ ẩm 5%. Cặn được hoà tan trong cồn 96^0 ở 78^0C. Kết tinh (khuấy) ở $18\text{-}20^0C$. Lọc lấy tinh thể, rửa bằng cồn, sấy khô ở $35\text{-}40^0C$.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm và mục đích của quá trình khử hoá trong hoá học hữu cơ và tổng hợp hoá dược.
2. Trình bày các loại tác nhân của phản ứng khử hoá và cơ chế khử của chúng.
3. Nêu các phản ứng khử hoá và phương pháp hydro phân các nhóm hợp chất cơ bản.
4. Trình bày phương pháp sản xuất anilin từ nitrobenzen và sorbit từ glucose.

Chương 11

DIAZO HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng diazo hoá và các đặc điểm của muối diazoni.

2. Các thuyết về cơ chế của phản ứng diazo hoá.

3.Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hoá và nguyên tắc tiến hành phản ứng.

4. Các phản ứng của muối diazoni.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Diazo hoá là quá trình hoá học tạo hợp chất diazo ($-N^{+}\equiv N$) từ amin thơm bậc nhất và acid nitrơ. Phương trình phản ứng như sau:

$$Ar\text{-}NH_2 + NaNO_2 + 2HX \rightarrow Ar\,[N^{+}\equiv N]\,X^{-} + 2H_2O + NaX$$

Trong đó: Ar: aryl

X: -Cl, -Br, $-NO_2$, $-HSO_4$... (tùy loại acid sử dụng).

Phản ứng này được P.Griss phát hiện vào năm 1858. Cấu tạo của cation diazoni là sự tác dụng tương hỗ của hai dạng sau đây:

$$Ar\text{-}N^{(+)}\equiv N \leftrightarrow Ar\text{-}N{=}N^{(+)}$$

Quá trình diazo hoá có ý nghĩa quan trọng trong tổng hợp Hóa dược, vì nó tạo ra hợp chất có khả năng phản ứng cao. Nó là quá trình hoá học trung gian để chuyển nhóm $-NH_2$ của amin thơm thành các nhóm -H, -OH, -Cl, -I, -Br, -F, -CN, $-NO_2$, -SH, $-AsO_3H_2$...

Diazo hoá là phản ứng chủ yếu được dùng trong công nghiệp sản xuất các phẩm màu azoic. Hàng năm người ta sản xuất hàng trăm ngàn tấn phẩm màu azoic từ các hợp chất diazo. Quá trình diazo hoá cũng là một trong những quá trình được sử dụng nhiều nhất trong tổng hợp hữu cơ, hoá dược.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA MUỐI DIAZONI:

Muối diazoni có các đặc điểm sau:

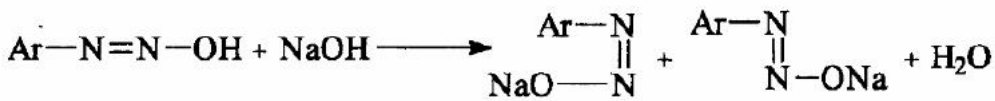
- Tồn tại ở dạng bột ít tan trong nước.

- Là hợp chất không bền, có tính phản ứng rất mạnh (dạng bột khô có thể gây nổ do phân huỷ giải phóng N_2). Cần bảo quản dưới lớp nước acid. Thường làm xong thì đem dùng luôn do không bảo quản được lâu.

-Dưới tác dụng của nhiệt độ, độ ẩm muối diazoni phân huỷ thành phenol:

$$[Ar\text{-}N^{(+)} \equiv N]Cl^- + H_2O \rightarrow Ar\text{-}OH + N_2 + HCl$$

-Trong môi trường kiềm muối diazoni chuyển thành diazotat ở hai dạng "syn" và "anti":



Syn-diazotat kém bền hơn, dễ bị thuỷ phân. Dạng này được dùng trong phản ứng ngưng tụ, sử dụng trong công nghệ phẩm nhuộm. Ở nhiệt độ 100-105^{0}C syn-diazotat chuyển thành dạng anti-diazotat là hợp chất bền vững, không tham gia phản ứng ngưng tụ.

3. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG DIAZO HOÁ:

Có nhiều tác giả đã đưa ra giả thiết về cơ chế phản ứng diazo hoá, đáng chú ý là những cơ chế sau:

-Bamberger (1894):

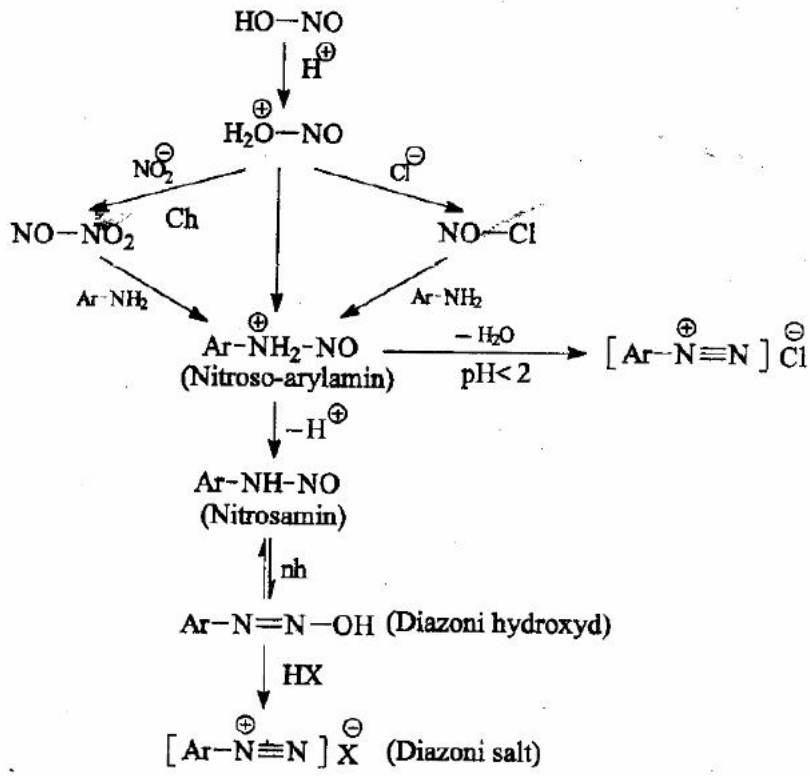
Tác giả này cho rằng phản ứng diazo hoá thực chất là quá trình nitroso hóa N-amin bằng acid nitrơ đã được proton hóa.

Tác nhân nitroso hóa khi diazo hoá trong acid hydrocloric gồm có: nitrosil-clorid, dinitrogen-trioxyd. Chúng được tạo thành từ nitroso-acidium theo các phản ứng sau:

$$HO\text{-}NO + H^{(+)} \rightarrow H_2O^{(+)}\text{-}NO$$
$$H_2O^{(+)}\text{-}NO + Cl^{(-)} \rightarrow ON\text{-}Cl + H_2O$$
$$H_2O^{(+)}\text{-}NO + NO_2^{(-)} \rightarrow ON\text{-}NO_2 + H_2O$$

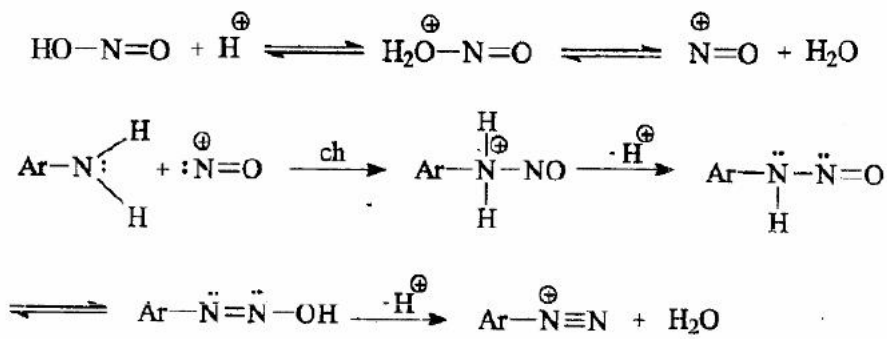
Các tác nhân này đều có thể tạo thành cation nitrosil ($NO^{(+)}$) để tham gia phản ứng với thành phần amin theo cơ chế ái điện tử.

Sơ đồ quá trình phản ứng diazo hóa như sau:



-Ingold (1958):

Khi nghiên cứu động học của phản ứng diazo hóa, tác giả cho rằng phản ứng này cũng bắt đầu bằng sự proton hóa acid nitrơ. Sau đó nitroso hóa amin bằng phản ứng thế ái điện tử của ion nitroso-acidium hoặc nitrosil. Đây là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng. Tiếp theo là đồng phân hóa hợp chất nitrozo và loại nhóm -OH của diazo hydroxyd trong môi trường acid, tạo thành muối diazo:



4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH DIAZO HOÁ:

4.1. Ảnh hưởng của pH môi trường:

Phản ứng diazo hoá bao giờ cũng thực hiện trong môi trường acid. Môi trường tối ưu để diazo hoá thường ở pH =1-3.

Acid trong phản ứng diazo hoá giữ vai trò quan trọng vì:

- Hoà tan amin dưới dạng muối để tham gia phản ứng.
- Giải phóng HNO_2 từ natri nitrit để cung cấp cho phản ứng.
- Hạn chế phản ứng ngưng tụ giữa muối diazoni với amin tự do tạo thành hợp chất diazo-amin không tan (phản ứng tự ngưng tụ này chỉ xảy ra trong môi trường acid yếu và trung tính).

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{Cl} + H_2N-Ar \rightleftharpoons Ar-N=N-Ar + HCl$$

- Môi trường acid làm tăng độ bền vững của muối diazoni.

Trong những trường hợp không thể dùng nồng độ acid vô cơ quá lớn thì phải dùng phương pháp "diazo hoá ngược": Làm lạnh hỗn hợp amin-natri nitrit trước, sau đó cho dần hỗn hợp này vào dung dịch HCl đã làm lạnh. Như vậy trong môi trường phản ứng không tồn tại amin tự do, phản ứng "tự ngưng tụ" sẽ không xảy ra.

4.2. Ảnh hưởng của nồng độ nguyên liệu:

Thường sử dụng nồng độ amin trong phản ứng từ 0,2-2,0 N. Nồng độ loãng làm phản ứng xảy ra chậm, nồng độ đặc sẽ khó khống chế nhiệt phản ứng, vì đây là phản ứng toả nhiệt mạnh.

Lượng $NaNO_2$ thường sử dụng không cần thừa. Vì nếu thừa sẽ làm giảm độ bền của muối diazoni và gây ra phản ứng phụ (oxy hoá hay đưa thêm nhóm nitro vào sản phẩm...). Kết thúc phản ứng nếu lượng acid nitrơ còn thừa cần phải phân huỷ bằng ure hoặc acid sulfamic.

$$O=C(NH_2)_2 + 2HNO_2 \longrightarrow CO_2 + 2N_2 + 3H_2O$$

$$O_2S(OH)NH_2 + HNO_2 \longrightarrow H_2SO_4 + N_2 + H_2O$$

4.3. . Ảnh hưởng của nhiệt độ:

Trong phản ứng diazo hoá, nhiệt độ là yếu tố quyết định đến hiệu suất sản phẩm. Thông thường phản ứng tiến hành ở nhiệt độ khoảng 0-5^{0}C. Ở nhiệt độ này HNO_2 ít bị phân huỷ, mặt khác muối diazoni cũng bền vững hơn. Vì như

chúng ta đã biết, diazoni là hợp chất không bền, rất dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ và môi trường. Rất ít trường hợp diazo hoá ở nhiệt độ cao hơn15^{0}C.

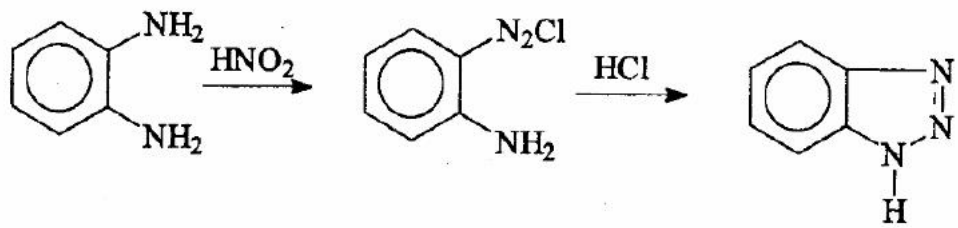
Để đảm bảo nhiệt độ thấp, người ta phải làm lạnh bằng cách cho nước đá trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng, mặt khác phải duy trì làm lạnh bên ngoài liên tục.

4.4. Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử amin:

Các nhóm thế trên nhân có ảnh hưởng mạnh đến tính base, độ tan của amin thơm. Do đó có ảnh hưởng đến việc thực hiện phản ứng diazo hoá. Các amin thơm có nhóm hút điện tử trên nhân rất khó diazo hóa.

Các diamin thơm khi diazo hoá không xảy ra đồng thời vì nhóm diazo tạo thành hút điện tử, gây khó khăn cho việc diazo hoá nhóm amin thứ hai.

Các đồng phân *ortho*-diamin khi diazo hoá tạo ra sản phẩm đóng vòng do phản ứng tự ngưng tụ:



Muốn tránh hiện tượng tự ngưng tụ phải bảo vệ một nhóm amin bằng cách acyl hoá trước khi tiến hành diazo hoá.

5. NGUYÊN TẮC TIẾN HÀNH DIAZO HOÁ:

Quá trình diazo hoá được tiến hành theo trình tự sau:

-Trước hết cho nước vào nồi phản ứng, tiếp đó cho acid vô cơ, rồi đến amin. Khuấy cho tan hết, cho nước đá trực tiếp vào để làm lạnh khối phản ứng đến 0^{0}C.

-Sau đó, vừa khuấy vừa cho dần dung dịch natri nitrit vào (thường dùng dung dịch 30-35%) sao cho nhiệt độ <5^{0}C. Khi đã cho được 2/3 lượng natri nitrit, phải luôn kiểm tra độ pH của phản ứng (pH=1-3) và lượng $NaNO_2$ thừa. Phản ứng kết thúc khi mẫu thử có phản ứng dương tính với giấy tẩm tinh bột lẫn KI. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được dùng ngay cho phản ứng tiếp theo.

6. CÁC PHẢN ỨNG CỦA MUỐI DIAZONI:

Các muối diazoni có khả năng phản ứng rất lớn. Nó được dùng làm trung gian trong sản xuất Hóa dược và nhiều ngành hóa học khác. Các phản ứng của muối diazoni được chia thành hai nhóm:

6.1. Các phản ứng có giải phóng nitơ:

6.1.1. Thuỷ phân nhóm diazoni thành -OH:

Phản ứng thủy phân tạo ra phenol thực hiện trong môi trường acid, xúc tác là $CuSO_4$, Cu_2Cl_2:

$$[Ar\text{-}N^{(+)} \equiv N]\ SO_4H^{(-)} + H_2O \rightarrow Ar\text{-}OH + N_2 + H_2SO_4$$

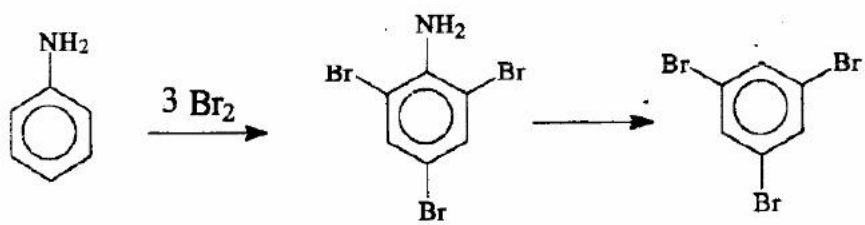
6.1.2. Thế nhóm diazoni bằng nhóm -OR và H:

Muối diazoni tác dụng với alcol ở nhiệt độ trên 5^0C, quá trình phản ứng đồng thời xảy ra theo hai hướng: Tạo ra alcoxybenzen và khử diazo thành benzen:

$$[Ar\text{-}N^{(+)} \equiv N]SO_4H^{(-)} + R\text{-}CH_2OH \rightarrow Ar\text{-}OCH_2R + N_2 + H_2SO_4$$
$$[Ar\text{-}N^{(+)} \equiv N]SO_4H^{(-)} + R\text{-}CH_2OH \rightarrow Ar\text{-}H + N_2 + H_2SO_4 + R\text{-}CHO$$

Phản ứng theo hướng nào phụ thuộc vào nhóm thế trên thơm của hợp chất diazo và độ lớn của gốc R trong alcol. Các alcol đơn giản thì khả năng tạo dẫn chất alcoxy càng cao.

Phản ứng này có ý nghĩa quan trọng trong việc định hướng các nhóm thế. Ví dụ điều chế 1,3,5 tribromobenzen:



6.1.3. Thế nhóm diazoni bằng halogen và nitril:

Đây là phương pháp điều chế các dẫn xuất iod và fluor thơm.

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]SO_4\overset{\ominus}{H} + KI \xrightarrow{H_2O/t^0} Ar-I + N_2 + KHSO_4$$

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]BF_4^{\ominus} \xrightarrow{t^0} Ar-F + N_2 + BF_3$$

Phản ứng thế diazoni bằng -Cl, -Br hoặc -CN thu được hiệu suất cao nếu có xúc tác Cu_2Cl_2, Cu_2Br_2, hoặc $Cu_2(CN)_2$ tương ứng (phản ứng Sandmeyer).

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{Br} \xrightarrow{Cu_2Br_2/t^0} Ar-Br + N_2$$

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{CN} \xrightarrow{Cu_2(CN)_2/t^0} Ar-CN + N_2$$

Phản ứng này có ý nghĩa khi muốn đưa halogen vào nhân thơm tại các vị trí mà không thể halogen hoá trực tiếp được.

6.1.4. Thế nhóm diazo bằng -NO_2, -SH, AsO_3H_2:

Khi muốn đưa nhóm nitro vào vị trí cần thiết mà không thể nitro hoá trực tiếp được (ví dụ điều chế *para*-dinitrobenzen từ *meta*-nitroanilin), người ta dùng phương pháp qua trung gian diazo:

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]BF_4^{\ominus} + NaNO_2 \xrightarrow{t^0 Cu/H_2O} Ar-NO_2 + N_2 + NaBF_4$$

Phản ứng thế nhóm -SH và điều chế các hợp chất hữu cơ chứa asen từ muối diazo theo các phương trình sau:

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{Cl} + KSH \xrightarrow{t^0} Ar-SH + N_2 + KCl$$

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{SO_4}H + Na_3AsO_3 \xrightarrow{t^0} Ar-AsO_3Na + N_2 + Na_2SO_4$$

Các hợp chất hữu cơ chứa asen trước đây được dùng trị lị, giang mai như Stovason, Carbason...Hiện nay do độc tính mạnh nên không còn được sử dụng.

6.2. Các phản ứng không giải phóng nitơ:

6.2.1. Phản ứng khử tạo arylhydrazin:

Khử hoá nhóm diazoni với tác nhân khử $SnCl_2$ trong acid HCl tạo thành hydrazin.

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{Cl} + SnCl_2 \xrightarrow{HCl} Ar-NH-NH_2.HCl + SnCl_4$$

Trong công nghiệp, người ta thường dùng phương pháp của E. Fischer (1877):

$$[Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N]\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{Na_2SO_4} Ar-N=N-SO_3Na \xrightarrow{Zn/H_2O} Ar-NH-NH-SO_3Na$$

$$\xrightarrow{HCl/H_2O} Ar-NH-NH_2.HCl$$

Phenylhydrazin là nguyên liệu sản xuất thuốc hạ nhiệt giảm đau nhóm pyrazolon.

6.2.2. Phản ứng ngưng tụ:

Phản ứng giữa muối diazoni với amin thơm hay phenol tạo thành hợp chất azoic:

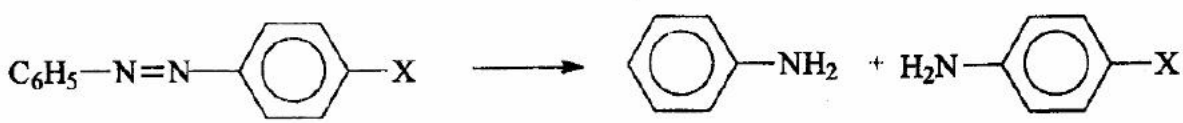
X=Cl; Br; SO_4H

Y=OH, NH_2, NHR, NR_2

Phản ứng này thuộc loại thế ái điện tử S_E. Sự ngưng tụ thường xảy ra ở vị trí para so với nhóm amin hoặc -OH.

Phản ứng ngưng tụ với các dẫn chất của phenol ở pH=7-9, với các dẫn chất amin ở pH=4-7.

Phản ứng này dùng để điều chế các p-aminophenol hoặc p-diamin thơm khi khử hoá dẫn chất azobenzen:



X=OH,NH_2,$N(CH_3)_2$

7. THIẾT BỊ VÀ AN TOÀN LAO ĐỘNG:

Vì các ion kim loại xúc tác cho quá trình phân huỷ muối diazoni, nên người ta không chế tạo thiết bị phản ứng bằng kim loại hoặc hợp kim, mà thường làm bằng gỗ. Thiết bị phản ứng là những thùng gỗ, cánh khuấy cũng làm bằng gỗ hoặc bằng nhựa. Nếu làm bằng kim loại thì được bọc bằng chất dẻo.

Muối diazoni thường rất nhạy cảm với ánh sáng, cho nên quá trình sản xuất cần tránh tác dụng của ánh sáng (các ô kính cửa sổ nhà xưởng phải quét bằng sơn đỏ, các quá trình lọc hút tránh ánh sáng...)

Phản ứng diazo hoá thường giải phóng NO, NO_2 là những khí rất độc. Nơi sản xuất phải có hệ thống thông khí tốt, phải hấp thụ hết khí giải phóng để tránh ngộ độc cho người làm việc. Phải có đủ phương tiện bảo hộ lao động và mặt nạ phòng độc.

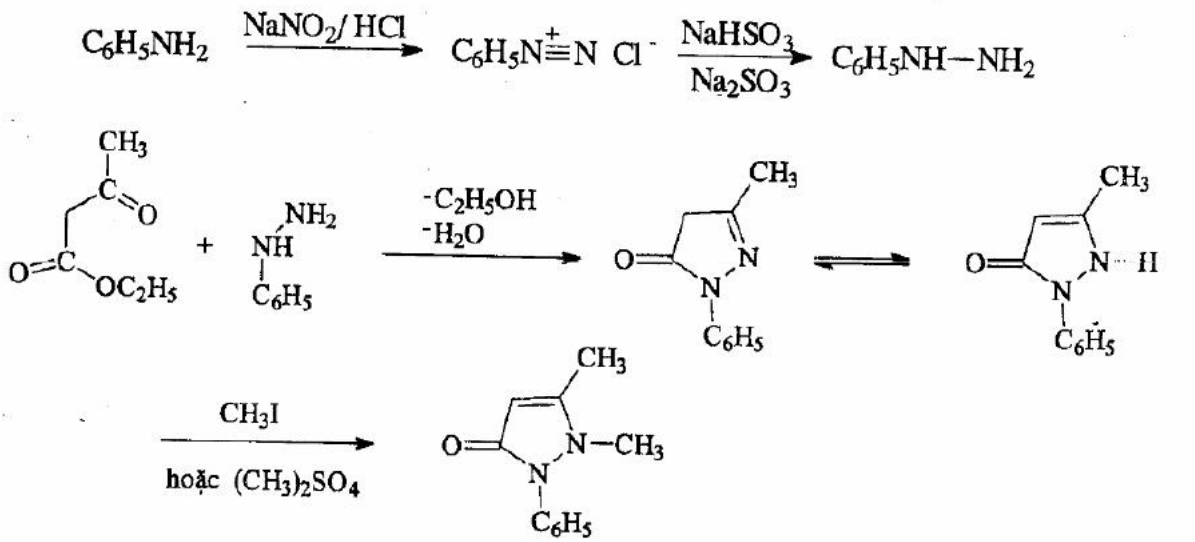
8. VÍ DỤ:

Tổng hợp thuốc hạ nhiệt giảm đau phenazol:

Phenazon được tổng hợp theo phương pháp của Knorr:

Ngưng tụ acetoacetat ethyl với phenylhydrazin thu được dẫn chất pyrazolon. Sau đó methyl hóa hợp chất này với methyl-iodid hoặc dimethyl-sulfat thu được phenazon.

Nguyên liệu phenylhydrazin được điều chế từ anilin qua trung gian diazo theo sơ đồ phản ứng sau:



(PHENAZOL)

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng diazo hoá và đặc điểm của muối diazoni?
2. Cơ chế phản ứng diazo hoá?
3. Nêu các yếu tố ảnh hưởng đến qúa trình diazo hoá và nguyên tắc tiến hành quá trình diazo hoá.
4. Trình bày các phản ứng điển hình của muối diazo?
5. Nêu các loại vật liệu có thể sử dụng làm thiết bị cho phản ứng diazo hoá và các chú ý về an toàn lao động trong sản xuất.

Chương 12

DECARBOXYL HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng decarboxyl hoá.

2. Các phản ứng decarboxyl hoá cơ bản.

3. Các ví dụ ứng dụng trong tổng hợp hóa dược.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Decarboxyl hoá là quá trình loại phân tử CO_2 ra khỏi hợp chất carboxylic. Phương trình phản ứng như sau:

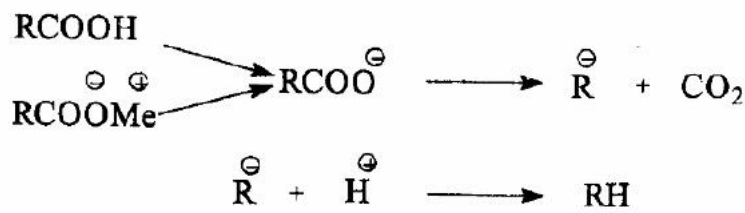
$$R{-}COOH \longrightarrow RH + CO_2$$

Decarboxyl hoá xảy ra dưới tác dụng của nhiệt độ và chịu ảnh hưởng của môi trường phản ứng. Phản ứng phụ thuộc vào cấu trúc của phân tử cần decarboxyl hóa, đặc biệt là các nhóm chức bên cạnh nhóm carboxyl.

Phản ứng loại nhóm CO_2 từ các hợp chất carboxyl được sử dụng khá nhiều trong tổng hợp hữu cơ, hoá dược.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG:

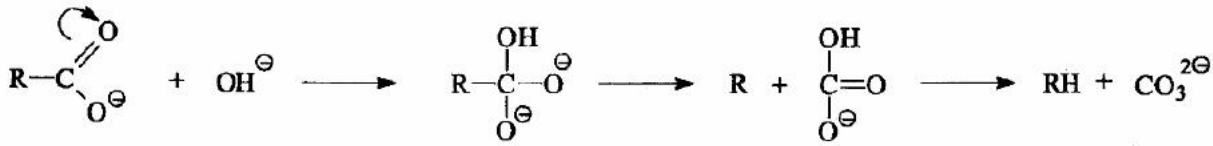
Thông thường anion carboxylat dễ loại nhóm CO_2, do đó dạng muối của acid carboxylic dễ bị decarboxyl hoá. Mặt khác, nhiệt độ cũng giúp cho sự phân ly của acid, nên có tác dụng đẩy nhanh quá trình này.



3. CÁC PHẢN ỨNG DECARBOXYL HÓA CƠ BẢN:

3.1. Decarboxyl hoá muối kim loại kiềm của acid carboxylic :

- Đun nóng acid carboxylic với kiềm thừa thì CO_2 bị loại theo phương trình sau:

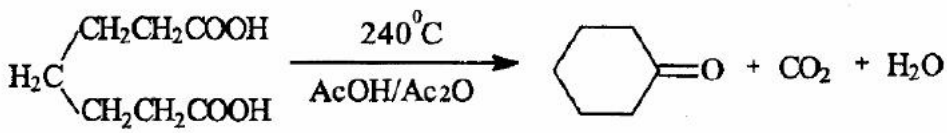


- Khi đun nóng muối kim loại kiềm thổ của acid carboxylic, ceton được tạo thành. Đây là một trong các phương pháp điều chế ceton được sử dụng khá phổ biến:

3.2. Decarboxyl hoá acid dicarboxylic:

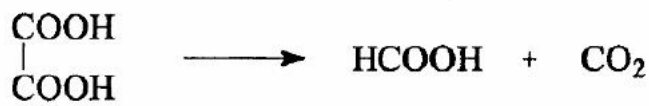
Khi đun nóng các acid dicarboxylic hoặc dẫn xuất của nó sẽ thu được ceton vòng. Phản ứng này dễ thực hiện khi tạo các vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh.

Ví dụ: khi đun acid pimelic trong hỗn hợp acid và anhydric acetic, thu được cyclohexanon:

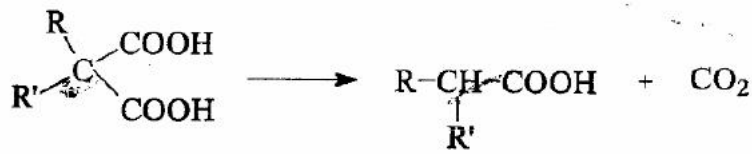


Với những acid dicarboxylic không thể đóng vòng được, sản phẩm tạo thành là acid monocarboxylic. Ví dụ:

-Với acid oxalic:



-Với acid malonic hoặc dẫn xuất của nó, phản ứng decarboxylic tạo thành acid monocarboxylic:

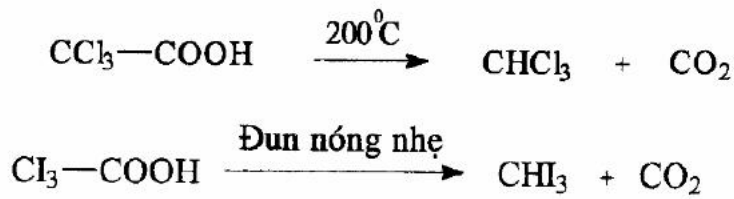


3.3. Decarboxyl hoá acid carboxylic mang nhóm thế:

Các acid carboxylic mạch thẳng, nhóm thế ở vị trí α sẽ làm tăng khả năng decarboxyl hoá nếu nhóm thế đó làm tăng khả năng phân ly của acid. Ví dụ:

-Nhóm nitro ở vị trí α :

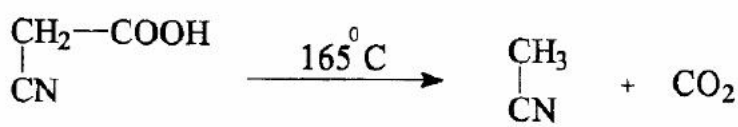
-Với các acid α-halogen carboxylic, khi nguyên tử lượng hoặc nguyên tử số của halogen càng tăng thì khả năng decarboxyl hoá cũng tăng.



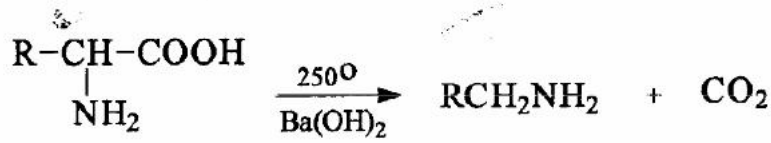
Quá trình decarboxyl các α-halogen carboxylic được tăng cường khi có mặt của các base. Acid tricloracetic ở nhiệt độ sôi của benzen dưới tác dụng của anilin, CO_2 loại ra một cách dễ dàng và thu được cloroform.

-Acid α-nitril carboxylic cũng dễ dàng decarboxyl hoá để tạo nitril. Phản ứng giống như decarboxyl hóa các dẫn chất halogen.

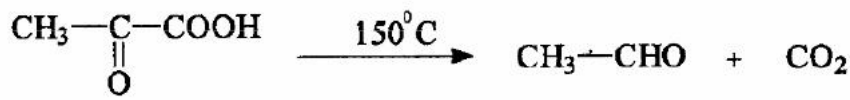
Ví dụ: khi đun cyanacetic ở 165^{0}C, thu được acetonitril:



-Với các α-aminoacid, CO_2 được loại ra ở nhiệt độ cao hơn so với dẫn chất halogen, quá trình này cũng được tăng cường bởi base:



-Các hợp chất α-carbonyl cũng dễ bị decarboxyl hóa tạo thành aldehyd:



3.4. Decarboxyl hoá acid carboxylic mạch thẳng chứa liên kết kép ở vị trí α-β:

Phản ứng chỉ có khả năng xảy ra với các hợp chất có thể tạo được dạng đồng phân β-γ. Sản phẩm là các olefin tương ứng:

$$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}COOH \rightarrow R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH_2 + CO_2$$

Với acid carboxylic mạch thẳng chứa liên kết ba, khi đun nóng với kiềm cũng giải phóng CO_2 và dẫn xuất acetylen được tạo thành:

$$R\text{-}C{\equiv}C\text{-}COOH \rightarrow R\text{-}C{\equiv}C\text{-}H + CO_2$$

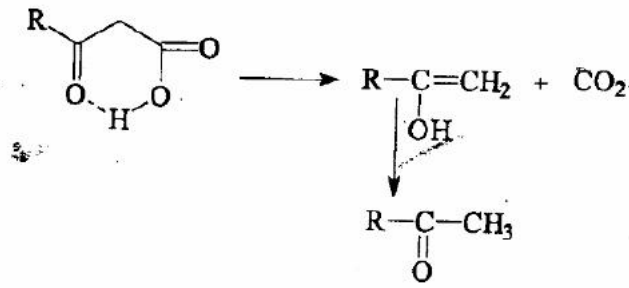
3.5. Decarboxyl hoá các acid mono hoặc poli α-phenyl carboxylic:

Các nhóm phenyl ở vị trí α làm tăng khả năng decarboxyl hoá. Triphenylacetic dễ dàng decarboxyl hoá tạo thành triphenylmetan.

$$Ph_3C\text{-}COOH \rightarrow Ph_3CH + CO_2$$

3.6. Decarboxyl hoá các acid β-carbonyl-carboxylic :

Các acid β-carbonyl-carboxylic dễ dàng loại CO_2 nhờ cấu trúc phức chelat để tạo ra ceton. Phản ứng này tạo khả năng điều chế các dẫn chất methylceton từ các acid carboxylic tương ứng:

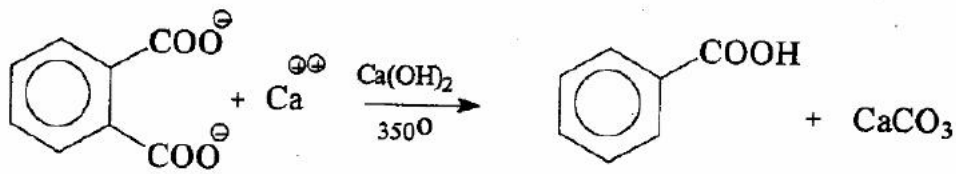


3.7. Decarboxyl hoá acid carboxylic thơm :

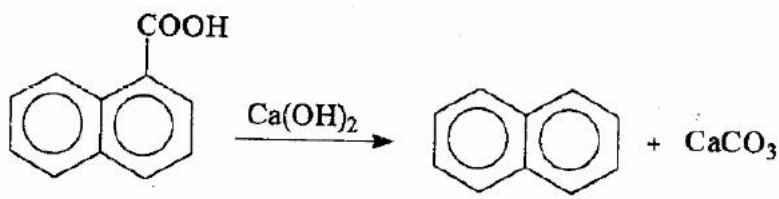
Acid carboxylic thơm cũng dễ dàng decarboxyl hoá. Chẳng hạn, khi đun nóng muối calci benzoat với nước vôi, thu được benzen và muối calci carbonat:

$$(C_6H_5COO)_2Ca + Ca(OH)_2 \rightarrow 2C_6H_6 + 2CaCO_3$$

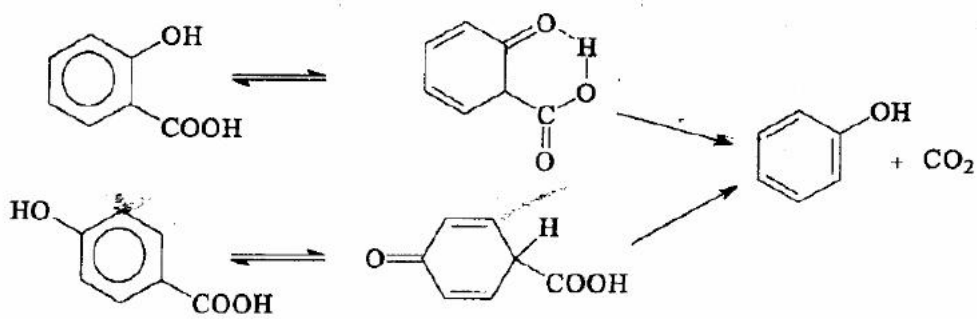
Các acid dicarboxylic thơm trong điều kiện này cũng dễ dàng loại CO_2. Ví dụ khi cho muối calci phthalat tác dụng với $Ca(OH)_2$ ở 350^0C thu được acid benzoic:



Acid α-naphthalinic khi đun trong $Ca(OH)_2$ thu được naphthalen:



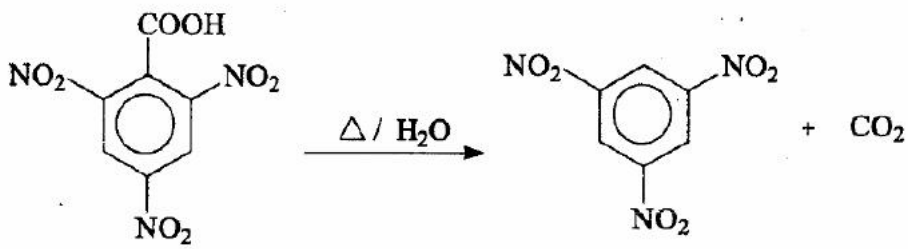
Nhóm hydroxy ở vị trí ortho hoặc para trong phân tử acid benzoic giúp loại CO_2 dễ dàng, do tạo thành cấu trúc chelat hoặc đồng phân hóa thành dạng β-γ-carboxylic không no.



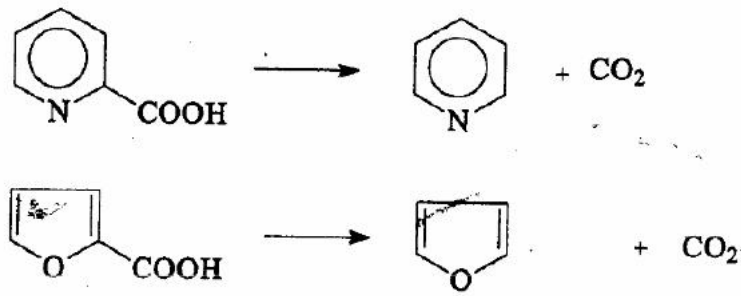
Với các acid para và ortho-aminobenzoic cũng tương tự. Ví dụ acid p-aminobenzoic khi đun ở 210^{0}C hoặc đun nóng lâu trong nước tạo thành anilin và giải phóng CO_2:

Nếu trong phân tử acid benzoic chứa nhiều nhóm thế hút điện tử, thì việc decarboxyl hoá càng dễ dàng hơn.

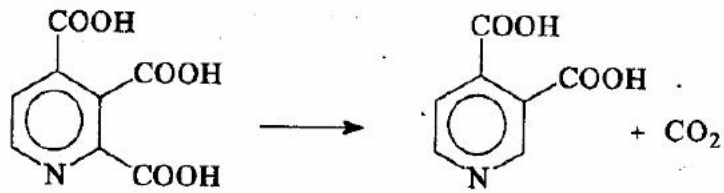
Ví dụ: acid trinitrobenzoic đun sôi trong nước cũng có thể loại CO_2 để tạo ra trinitrobenzen:



Các acid carboxylic dị vòng cũng có thể tham gia phản ứng decarboxyl hoá. Acid α-pyridin carboxylic và α-furan carboxylic khi đun nóng dễ dàng loại CO_2. Phản ứng được tăng cường khi có mặt base (pyridin):



Nếu dị vòng chứa nhiều nhóm carboxylic, thì nhóm carboxyl ở gần dị tố dễ bị loại hơn. Ví dụ acid α,β,γ-pyridin-tricarboxylic khi đun nóng nhóm acid ở vị trí α sẽ bị loại:



Các acid dị vòng thơm đa nhân cũng decarboxyl hoá như các trường hợp acid carboxylic dị vòng 1 nhân thơm nêu trên. Ví dụ:

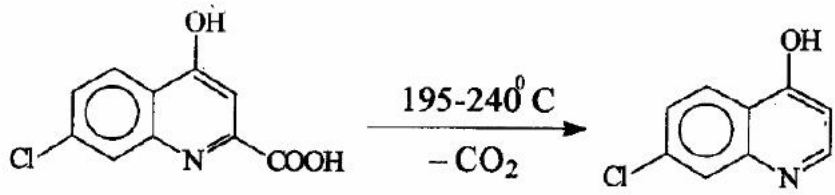
Nếu trong hợp chất vòng thơm có nhiều dị tố thì khả năng decarboxyl hoá càng tăng.

Ví dụ: acid thiazol-2-carboxylic khi có mặt của một base (quinolin) thì ngay ở nhiệt độ phòng cũng đã bị loại CO_2:

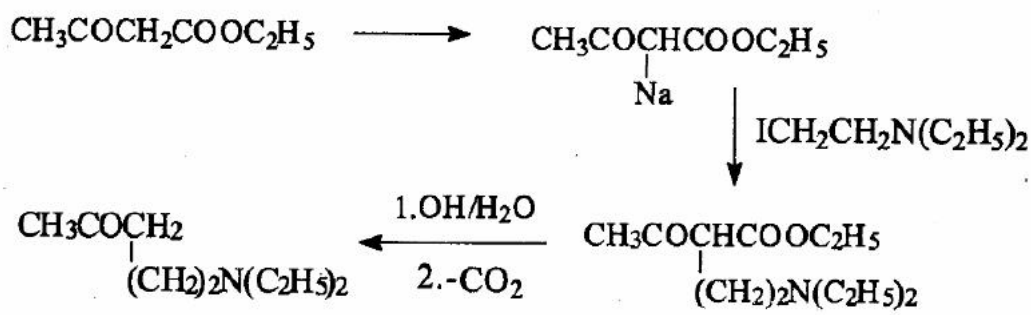
4. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG TRONG TỔNG HỢP HOÁ DƯỢC:

4.1. Trong tổng hợp thuốc sốt rét cloroquin:

Hợp chất trung gian 4-hydroxy-7-clor-quinolin được điều chế từ 4-hydroxy-7-clor-quinolin-2-carboxylic:



4.2. Điều chế 1-diethylamino-2-oxo-pentan trong tổng hợp plasmoquin:



Cho acetoacetat ethyl tác dụng với natri thu được muối natri của acetoacetat ethyl. Sau đó cho muối Na này tác dụng với diethyl-amino-ethyl iodid được dẫn chất amin-ester. Thủy phân và decarboxyl hóa trong kiềm loãng thu được ceton mong muốn.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng decarboxyl hoá và cơ chế của nó?
2. Nêu được các phản ứng decarboxyl hoá cơ bản?
3. Trình bày được các ứng dụng của phản ứng decarboxyl hoá trong tổng hợp hoá dược?

Chương 13

HYDRAT HOÁ VÀ DEHYDRAT HOÁ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng hydrat hoá và dehydrat hoá.

2. Các phản ứng hydrat hoá và dehydrat hoá và cơ chế của nó.

3. Các ví dụ ứng dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG:

-Hydrat hoá:

Quá trình cộng hợp nước vào phân tử một hợp chất hữu cơ được gọi là hydrat hoá. Phản ứng cộng hợp nước chỉ có thể xảy ra trên các hợp chất chứa liên kết π. Vì vậy, phản ứng hydrat hóa thường được tiến hành với các hợp chất có các liên kết: C≡C, C=C, C≡N, C=N và C=O.

-Dehydrat hoá:

Quá trình loại một hoặc nhiều phân tử nước từ một phân tử nào đó được gọi là dehydrat hoá.

Dehydrat hoá là quá trình ngược của hydrat hoá. Kết quả là tạo ra sản phẩm chứa nối kép hoặc hợp chất vòng.

Có thể chia dehydrat hoá thành hai nhóm:

-Dehydrat hoá nội phân tử: phân tử nước loại ra từ một phân tử.

-Dehydrat hoá ngoại phân tử: phân tử nước loại từ hai hay nhiều phân tử.

2. PHẢN ỨNG HYDRAT HOÁ:

2.1. Cơ chế phản ứng:

Nói chung, khó có thể viết được một cơ chế phản ứng tổng quát cho tất cả các quá trình hydrat hoá. Các phản ứng hydrat hoá thường được xúc tác của proton, nhưng cũng có trường hợp dùng kiềm làm xúc tác. Trong mỗi loại phản

ứng như vậy, đều có cơ chế riêng. Do đó, với từng trường hợp cụ thể chúng ta sẽ nghiên cứu cơ chế phản ứng đặc trưng của nó.

2.2. Phân loại phản ứng hydrat hoá:

Dựa trên các kiểu liên kết kép của hợp chất khởi đầu như C=C, C≡C, C=N, C≡N, C=O… ta có các loại hydrat hoá olefin, acetylen, imin, nitril, carbonyl…

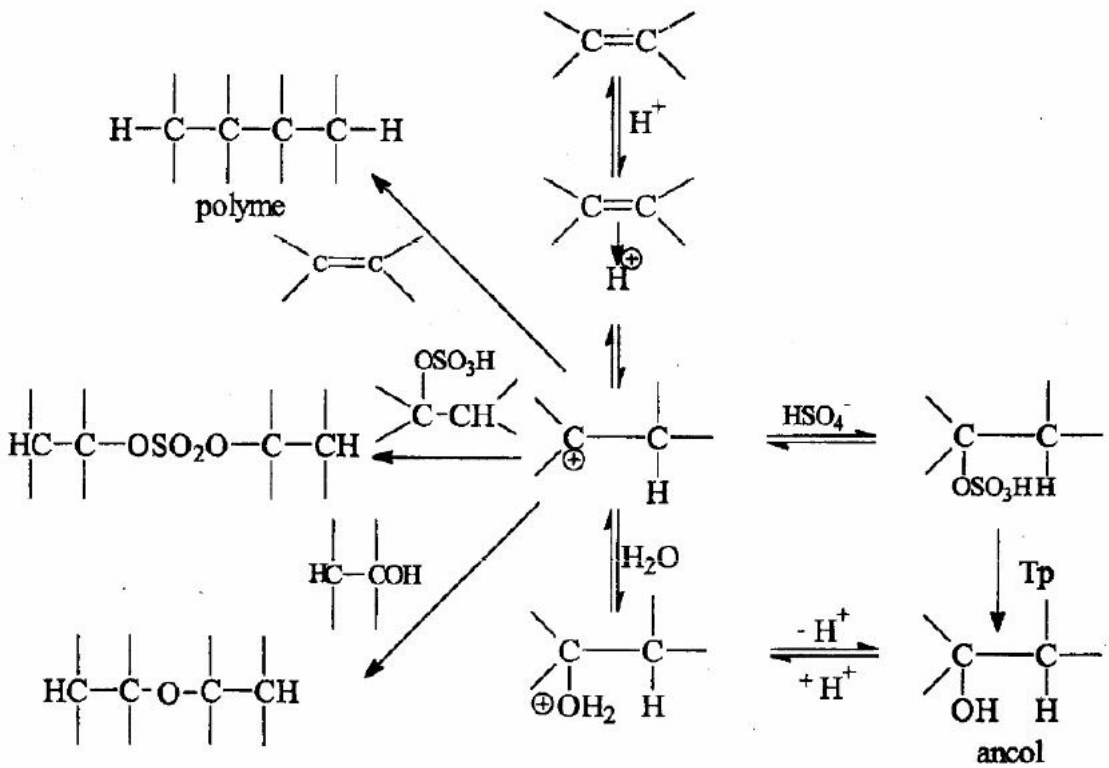
2.3. Các phản ứng hydrat hoá quan trọng:

2.3.1. Hydrat hoá các olefin:

Đây là phương pháp công nghiệp để sản xuất các alcol. Phương trình phản ứng tổng quát như sau:

$$C_nH_{2n} + H_2O \underset{\text{dehydrat}}{\overset{\text{hydrat}}{\rightleftharpoons}} C_nH_{2n+1}OH$$

Ví dụ: Quá trình cộng hợp nước vào olefin với xúc tác là acid sulfuric, cơ chế phản ứng như sau:



(Các phản ứng phụ) (Trực tiếp) (Gián tiếp)

-Các phản ứng phụ: alcol mới hình thành, alkylhydrosulfat hoặc olefin chưa phản ứng tác dụng với carbocation theo cơ chế ái nhân. Kết quả tạo thành ether, dialkylsulfat và polymer của olefin.

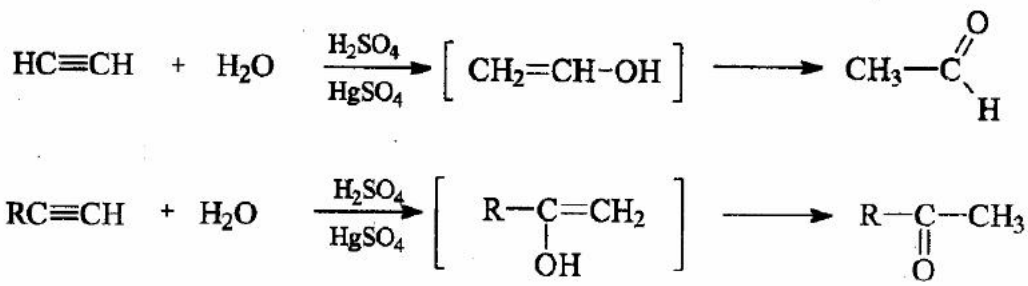
-Hydrat hoá có acid sulfuric loãng làm xúc tác là quá trình hydrat hoá trực tiếp.

-Trường hợp dùng acid sulfuric đặc làm xúc tác thì tạo thành ester alkylhydrosulfat, sau đó có thể polymer hóa thành dialkylsulfat và polymer.

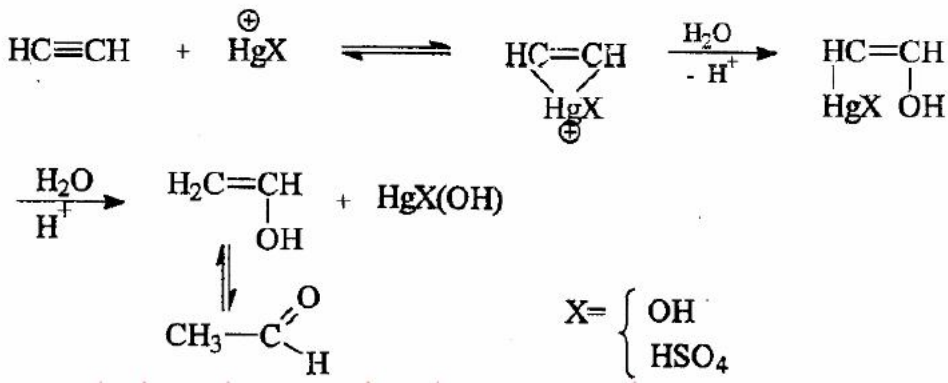
Giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tạo phức π hoặc ion carbeni.

2.3.2. Hydrat hoá acetylen:

Phản ứng được tiến hành trong acid sulfuric loãng, xúc tác là $HgSO_4$. Từ acetylen tạo thành acetaldehyd, còn từ các đồng đẳng của nó tạo thành các ceton tương ứng.



Phản ứng chuyển hóa acetylen thành aldehyd acetic, xúc tác là acid sulfuric và $HgSO_4$ gọi là phản ứng Kucherov. Cơ chế phản ứng như sau:

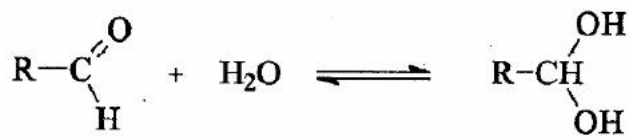


Trong công nghiệp, hai vấn đề được đặt ra với phản ứng này là: hạn chế việc ngưng tụ aldehyd tạo thành dưới tác dụng của acid sulfuric và ngăn cản quá trình khử muối $HgSO_4$.

Vấn đề thứ nhất được giải quyết bằng cách cất aldehyd cùng với acetylen thừa, sau đó acetylen dẫn trở lại phản ứng. Vấn đề thứ hai: người ta cho $Fe_2(SO_4)_3$ hoặc MnO_2 vào hỗn hợp phản ứng.

2.3.3. Hydrat hoá nhóm C=O:

Aldehyd phản ứng với nước cho hydrat aldehyd.

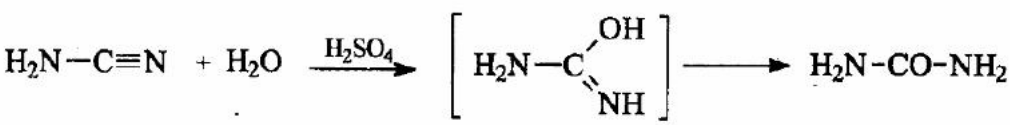


Rất ít hydrat aldehyd có thể phân lập riêng, trừ cloral hydrat (Cl_3C-$CH(OH)_2$). Cloral hydrat dùng làm thuốc ngủ và là nguyên liệu quan trọng trong sản xuất cloroform.

2.3.4. Hydrat hoá các hợp chất chứa liên kết kép CN:

Liên kết C=N thường gặp trong các hợp chất imin, oxim, base Shiff và các hydrazon hay trong các hợp chất dị vòng. Việc thuỷ phân các hợp chất này có thể giải phóng trở lại hợp chất oxo ban đầu. Do đó, nó có ý nghĩa quan trọng khi muốn bảo vệ nhóm carbonyl.

Hydrat hoá các liên kết C≡N tạo thành amid. Phản ứng này có ý nghĩa quan trọng trong việc điều chế ure từ cyanamid.



3. PHẢN ỨNG DEHYDRAT HOÁ:

3.1. Cơ chế phản ứng:

Phản ứng dehydrat hoá nội phân tử có thể chia thành hai nhóm:

-Nhóm tạo hợp chất có liên kết kép.

-Nhóm tạo hợp chất vòng (loại nước từ các nhóm thế xa nhau trong cùng một phân tử).

Trong số rất nhiều các liên kết được tạo ra từ quá trình dehydrat hoá, phần này chỉ nghiên cứu phản ứng dehydrat hoá tạo ra liên kết đôi C=C theo kiểu tách loại β. Cơ chế của nó sẽ được nêu chi tiết trong phần dehydrat hoá ethanol thành ethylen.

3.2. Cách thực hiện phản ứng dehydrat hoá:

Phản ứng dehydrat hoá có thể xảy ra nhờ tác nhân hoặc không cần tác nhân. Nếu không dùng tác nhân thì thực hiện phản ứng bằng phương pháp gia nhiệt trong dung môi hoặc thể hơi. Một số acid, kiềm hoặc muối có thể được sử dụng làm tác nhân cho phản ứng dehydrat hoá.

-Các chất xúc tác hay dùng cho dehydrat hoá ở pha hơi gồm: Al_2O_3, TiO_2, SiO_2, WO_3...

-Dehydrat hoá thể lỏng thường hay sử dụng tác nhân loại nước là anhydrid acetic.

3.3. Các phản ứng dehydrat hoá nội phân tử quan trọng:

3.3.1. Dehydrat hoá tạo liên kết đôi C=C:

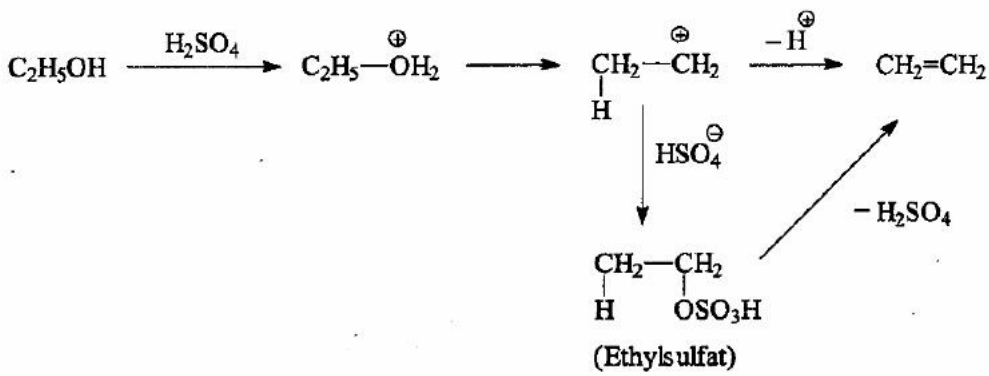
Phản ứng này dùng khá nhiều trong công nghiệp hoá học để điều chế một số nguyên liệu quan trọng. Trong đó quan trọng nhất là phản ứng dehydrat hoá alcol thành olefin hoặc diol thành dien. Từ các alcol khác nhau, dưới tác dụng của H_2SO_4 và nhiệt độ, olefin được tạo thành.

Một số phản ứng dehydrat hóa nội phân tử quan trọng:

Chất ban đầu	Sản phẩm	Điều kiện phản ứng
Etanol	Ethylen	H_2SO_4, 180^0C; Al_2O_3, 350^0C
Alcol isopropylic	Propylen	ThO_2, 165^0C
t. Butanol	Butylen	MnO, $330\text{-}350^0C$
Cyclohexanol	Cyclohexen	H_3PO_4, 170^0C; H_2SO_4, $130\text{-}140^0C$
1,3-Butadiol	Butadien	H_3PO_4+ NaH_2PO_4, $260\text{-}280^0C$
1,4-Butadiol	Butadien	$Ca_3(PO_4)_2$, 360^0C
Pentoz	Furfurol	HCl, H_2SO_4, $170\text{-}185^0C$
β-Phenylethanol	Stirol	Al_2O_3, 200^0C
Ethylen-cyanhydrin	Acrylnitril	$MgCO_3$, 200^0C
Glycerin	Acrolein	H_2SO_4

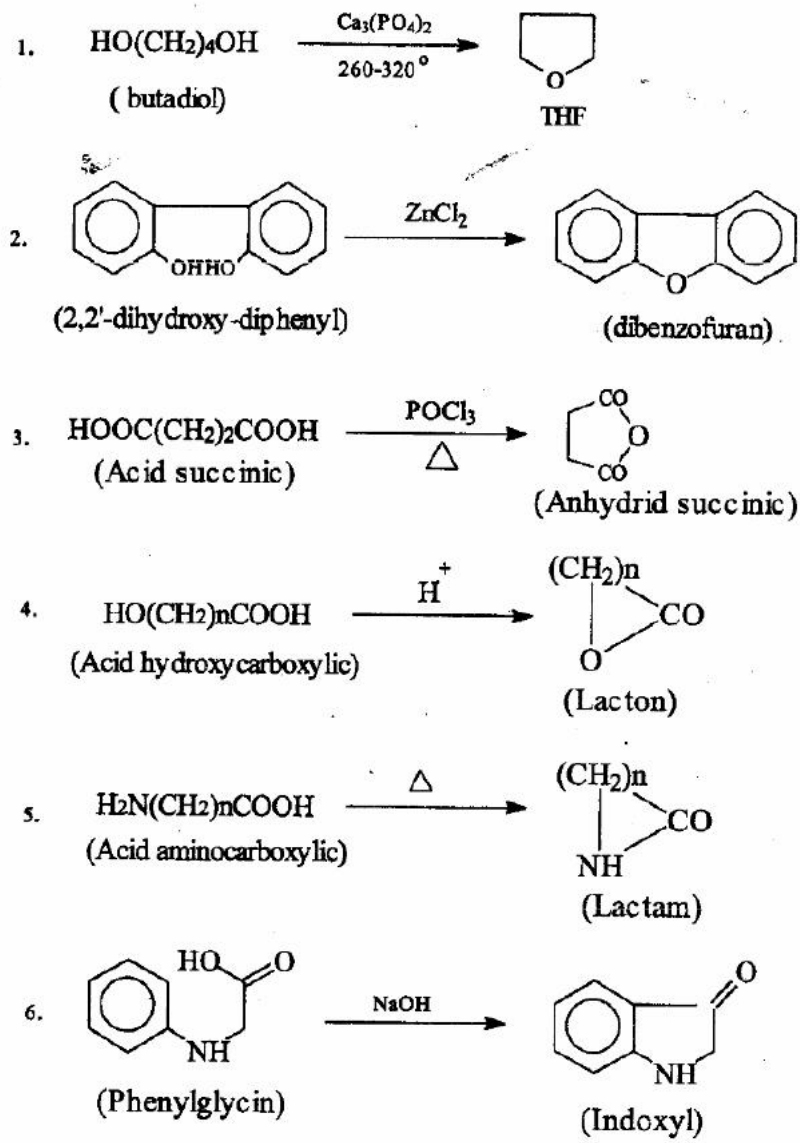
Khả năng phản ứng tăng dần từ alcol bậc nhất đến alcol bậc ba. Trong quá trình phản ứng ether cũng được tạo thành. Tỷ lệ olefin và ether phụ thuộc điều kiện phản ứng và cấu trúc alcol. Với alcol bậc nhất cho tỷ lệ ether cao hơn, còn alcol bậc ba cho sản phẩm chính là olefin.

Cơ chế phản ứng như sau:



3.3.2. Dehydrat hóa tạo sản phẩm đóng vòng:

Nhiều hợp chất có thể loại nước từ hai nhóm chức giống hoặc khác nhau để tạo nên hợp chất dị vòng bền vững. Những phản ứng này được ứng dụng nhiều trong việc tổng hợp các dị vòng. Sau đây là một số ví dụ quan trọng:



4. MỘT SỐ VÍ DỤ:

4.1. Điều chế aldehyd acetic từ acetylen:

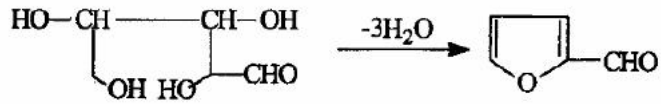
Thường dùng phương pháp hydrat hoá có xúc tác. Xúc tác hay dùng là dung dịch H_2SO_4 15% có chứa hỗn hợp $FeSO_4$, $Fe_2(SO_4)_3$ và $HgSO_4$. Dung dịch xúc tác được điều chế như sau: hoà tan $Fe_2(SO_4)_3$ trong acid H_2SO_4 15%, sau đó hoà tan tiếp Hg vào dung dịch này. Khi đó Fe^{3+} bị khử thành Fe^{2+} và Hg bị oxy hoá thành Hg^{2+}. Trong quá trình hydrat hoá một phần Hg^{2+} chuyển thành Hg sẽ được thu hồi tái sử dụng.

Phản ứng được tiến hành trong nồi phản ứng hai vỏ hay trong tháp phản ứng. Nhiệt độ hydrat hoá khoảng 100°C, hiệu suất phản ứng khoảng 95-96%.

4.2. Sản xuất furfurol:

Các phản ứng thuỷ phân và dehydrat hoá xảy ra đồng thời. Sơ đồ quá trình như sau:

1. Pentozan + H_2O ⟶ Pentose (Thuỷ phân)

2. 

(Dehydrat hoá).

Cả 2 giai đoạn thuỷ phân tạo pentose và dehydrat hoá đều dùng acid sulfuric làm xúc tác và dưới tác dụng của nhiệt độ.

Phương pháp điều chế được tiến hành như sau:

Ngâm lõi ngô xay nhỏ trong dung dịch acid H_2SO_4 6-7%. Sau đó cất hỗn hợp này bằng phương pháp cất kéo hơi nước (thời gian 6-8h). Hỗn hợp hơi nước, furfurol sau khi ngưng tụ được cất phân đoạn: phân đoạn đầu là nước và acid hữu cơ, phân đoạn 2 là các chất có t^o sôi thấp, phân đoạn 3 là furfurol (98-99%) có lẫn một ít nước và acid acetic. Hiệu suất furfurol thu được 8-10% so với nguyên liệu khô.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng hydrat hoá và dehydrat hoá?
2. Các phản ứng hydrat hoá cơ bản và cơ chế của nó?
3. Các phản ứng dehydrat hoá quan trọng và cơ chế tạo olefin từ alcol?
3. Các ví dụ ứng dụng.

Chương 14

PHẢN ỨNG NGƯNG TỤ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm về phản ứng ngưng tụ.

2. Các loại phản ứng ngưng tụ và ví dụ ứng dụng trong tổng hợp hóa dược.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Phản ứng ngưng tụ là phản ứng tạo nên hợp chất mới bằng cách loại ra từ một hay nhiều hợp chất ban đầu các nguyên tử hoạt động hoặc các nhóm chức dưới dạng các sản phẩm phụ như H_2O, HCl, C_2H_5OH, NH_3... Như vậy chúng gồm rất nhiều các loại phản ứng khác nhau như alkyl hoá, acyl hoá, ester hoá…Trong kỹ thuật tổng hợp Hoá dược, để thu hẹp lại khái niệm trên và để làm rõ hơn mục đích của quá trình ngưng tụ, người ta đưa ra định nghĩa về phản ứng ngưng tụ như sau:

-Phản ứng ngưng tụ là phản ứng tạo ra liên kết mới giữa hai nguyên tử carbon hoặc tạo ra hợp chất dị vòng từ hai carbon không ở cạnh nhau trong cùng một phân tử hoặc từ hai phân tử khác nhau.

Như vậy, quá trình ngưng tụ bao giờ cũng làm cho bộ khung carbon của phân tử trở nên phức tạp hơn hoặc tạo ra một dị vòng. Các quá trình tạo liên kết C-O, C-N, C-S…mà không tạo dị vòng thì không được coi là phản ứng ngưng tụ. Tuy nhiên, phản ứng tạo base Shiff từ aldehyd và ceton do tính chất đặc biệt nhạy và sự ứng dụng nhiều trong tổng hợp Hoá dược mà người ta vẫn coi đây là phản ứng ngưng tụ.

Nhiều phản ứng ngưng tụ cần sử dụng tác nhân để thực hiện quá trình. Các tác nhân này có lúc đóng vai trò như chất xúc tác cho phản ứng, có lúc là một chất để khóa hoặc loại các sản phẩm phụ tạo thành. Trong thực tế người ta thường dùng các tác nhân sau:

-Tác nhân loại nước: H_2SO_4, HCl, P_2O_5, $POCl_3$, kali, natri-acetat, $SnCl_4$.

-Tác nhân loại HCl: $AlCl_3$, $ZnCl_2$, pyridin, Na_2CO_3, NaOH, hỗn hống Na.

-Tác nhân loại alcol: Na kim loại, natri-acetat, natri-ethylat.

-Tác nhân loại NH_3: $ZnCl_2$, acid proton.

Quá trình ngưng tụ xảy ra trong cùng 1 phân tử được gọi là ngưng tụ nội phân tử, hoặc giữa các phân tử với nhau ta có ngưng tụ ngoại phân tử.

Ngưng tụ là phản ứng rất quan trọng trong tổng hợp các thuốc hóa dược và trong tổng hợp nhiều hợp chất trung gian của hóa học hữu cơ. Phản ứng này được ứng dụng nhiều để tổng hợp nhân pyrazolon của thuốc hạ nhiệt anagin; nhân imidazol của các thuốc metronidazol, tinidazol; nhân quinolin và isoquinolin của các thuốc sốt rét, lị và chống co thắt ...

2. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG NGƯNG TỤ:

Dựa vào các sản phẩm phụ tạo thành trong phản ứng, người ta phân loại quá trình ngưng tụ như sau:

-Ngưng tụ loại nước.

-Ngưng tụ loại HCl.

-Ngưng tụ loại alcol.

-Ngưng tụ loại NH_3.

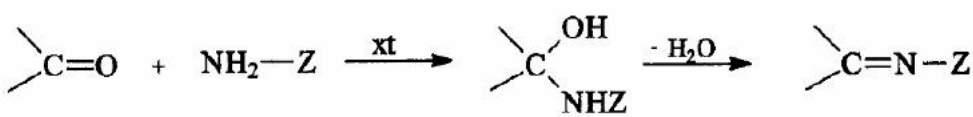
2.1. Ngưng tụ loại nước:

2.1.1. Các phản ứng điển hình:

2.1.1.1. Phản ứng giữa aldehyd, ceton với amin tạo base Shiff:

Đây là phản ứng đặc trưng của nhóm carbonyl. Phản ứng này có thể sử dụng để bảo vệ hoặc phân lập các aldehyd và ceton trong các quá trình tổng hợp hóa học.

Phương trình phản ứng như sau:

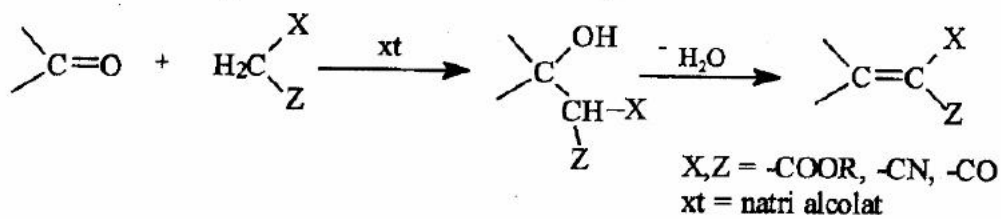


Z= R , Ar, $NHCONH_2$, $NHCSNH_2$, NHPh

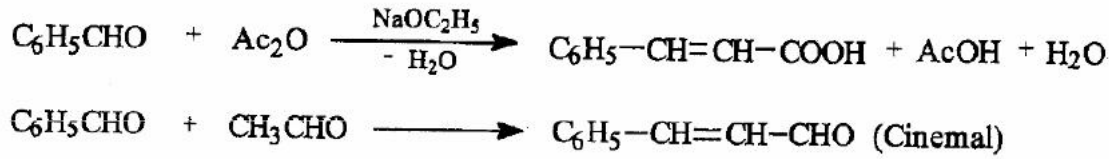
xt= acid proton

2.1.1.2. Phản ứng của nhóm carbonyl với nhóm methylen linh động:

Phản ứng gồm 2 giai đoạn: cộng hợp và ngưng tụ aldol. Được dùng để nối dài mạch carbon của các hợp chất hữu cơ.

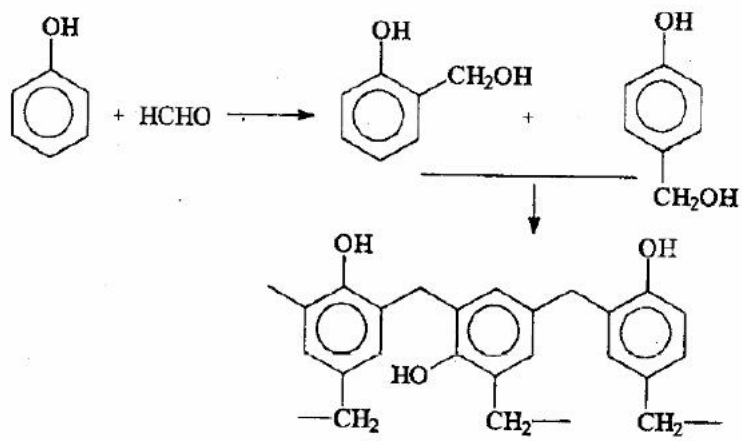


Trong tổng hợp Hóa dược, quá trình ngưng tụ tạo acid cinamic, cinemal (phản ứng Perkin) được ứng dụng nhiều:



2.1.1.3. Ngưng tụ formaldehyd với phenol tạo thành nhựa bakelít:

Phản ứng ngưng tụ phenol và formaldehyd được sử dụng trong công nghệ sản xuất nhựa bakelít. Đây là loại chất dẻo được sử dụng rộng rãi để chế tạo nhiều vật dụng phục vụ đời sống và chất cách điện.

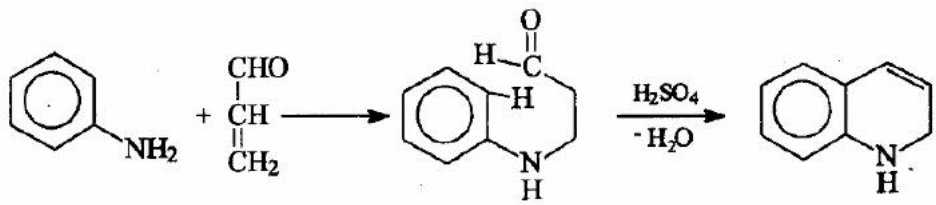


2.1.1.4. Tổng hợp quinolin và dẫn chất bằng phản ứng đóng vòng Skraupp:

Nhân quinolin và dẫn chất 8-oxyquinolin là các nguyên liệu quan trọng để tổng hợp các thuốc sốt rét và thuốc chữa lị.

Phản ứng tạo dị vòng quinolin được thực hiện từ anilin và acrolein theo phương pháp đóng vòng Skraupp qua hai giai đoạn: Đầu tiên là phản ứng của anilin với acrolein, sau đó là ngưng tụ loại nước với tác nhân là acid sulfuric thu được dẫn chất 1,2-dihydroquinolin.

Sơ đồ phản ứng như sau:



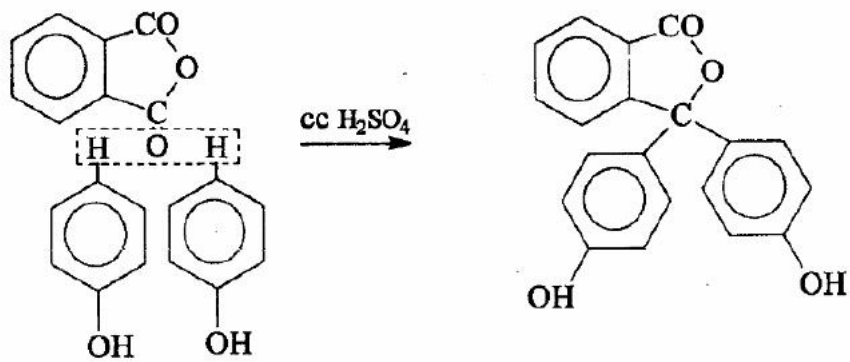
Dehydro hóa 1,2-dihydroquinolin thu được quinolin tương ứng.

8-Oxyquinolin cũng được tổng hợp tương tự phương pháp trên, từ ortho amino-phenol và acrolein.

2.1.2. Một số ví dụ :

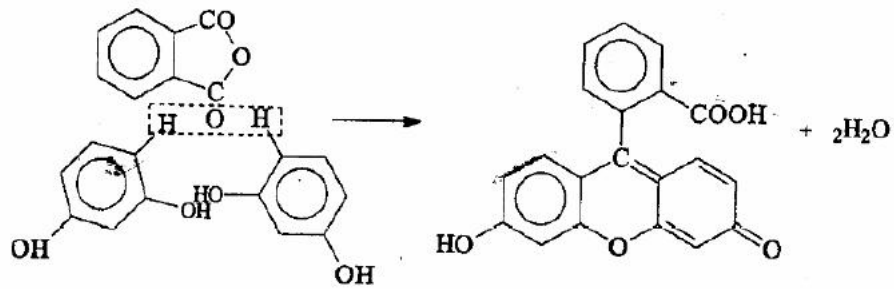
Sản xuất phenolphthalein:

Phương trình phản ứng như sau:



Hoà tan anhydrid phthalic trong H_2SO_4, thêm 3 lần phenol và đun 10-12 h ở 115-120^{0}C. Đổ khối phản ứng vào nước sôi và đun đến hết mùi phenol. Để nguội, phenolphthalein kết tủa lắng xuống đáy. Gạn bỏ nước, hoà tan cặn trong kiềm loãng và kết tủa lại phenolphthalein bằng acid acetic ở pH=7. Lọc thu tinh thể và kết tinh lại trong cồn.

Sản xuất Fluorescein:

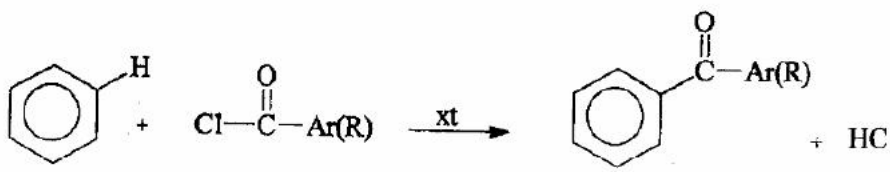


Anhydrid phthalic tán nhỏ, trộn với resorcinol và đun khan ở 195-200°C. Hỗn hợp chảy lỏng rồi hoá rắn lại. Để nguội, hoà tan cặn trong NaOH 2%. Kết tủa bằng cách trung hoà với H_2SO_4 loãng. Sản phẩm kết tinh dạng tinh thể mảnh màu đỏ. Lọc và sấy.

Fluorescein là chất chỉ thị màu trong hoá phân tích và là chất trung gian trong sản xuất thuốc đỏ Mecurocrom.

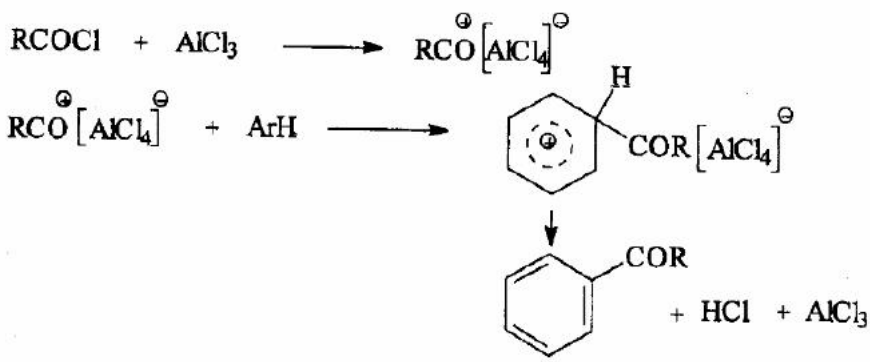
2.2. Ngưng tụ loại HCl:

Đây là phản ứng ngưng tụ quan trọng vì nó tạo nhiều hợp chất trung gian cho công nghệ tổng hợp hoá học. Điển hình cho ngưng tụ loại này là phản ứng Friedel-Craft:

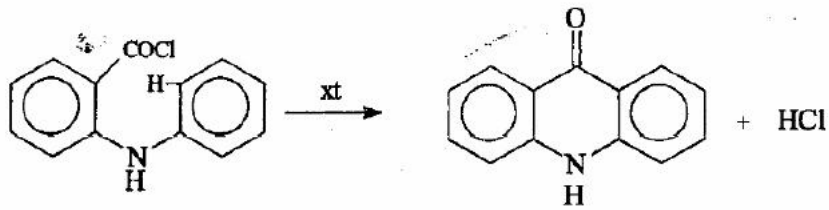


Xúc tác cho phản ứng là các acid Lewis: $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$.

Phản ứng Friedel-Craft xảy ra theo cơ chế S_E. Xúc tác acid đóng vai trò tạo ra tác nhân ái điện tử:



Ví dụ: Tổng hợp acridon là khung cơ bản của nhóm thuốc sốt rét nhân acridin (Quinacrin).



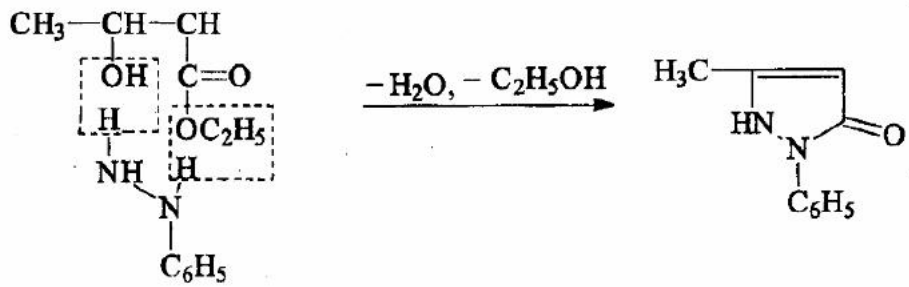
2.3. Ngưng tụ loại alcol:

Trong tổng hợp hoá học, ngưng tụ loại này ít được sử dụng hơn so với hai loại trên. Tuy nhiên nó cũng được sử dụng trong tổng hợp một số ceton vòng.

Đặc biệt là ứng dụng của nó trong tổng hợp các thuốc nhân pyrazolon và các quinolon kháng khuẩn.

Ví dụ:

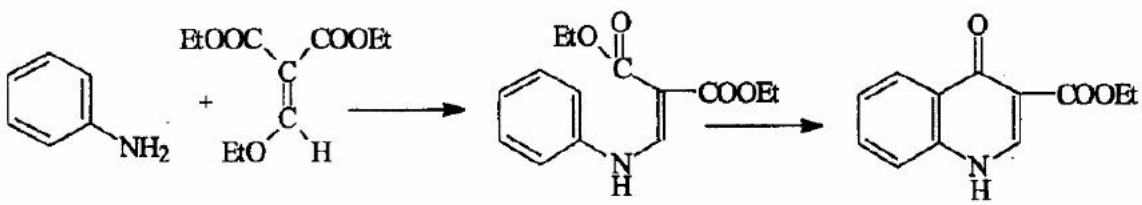
-Tổng hợp nguyên liệu cho các thuốc hạ nhiệt nhân pyrazolon:



Phản ứng tạo thành nhân pyrazolon là quá trình ngưng tụ vừa loại nước, vừa loại alcol.

-Tổng hợp các quinolon kháng khuẩn:

Phương pháp chung là ngưng tụ arylamin với ethoxymethylen-malonat diethyl thành anilinometylen-malonat-diethyl. Sau đó đun diester-ethylic ở 250^{0}C để ngưng tụ nội phân tử tạo thành quinolon.



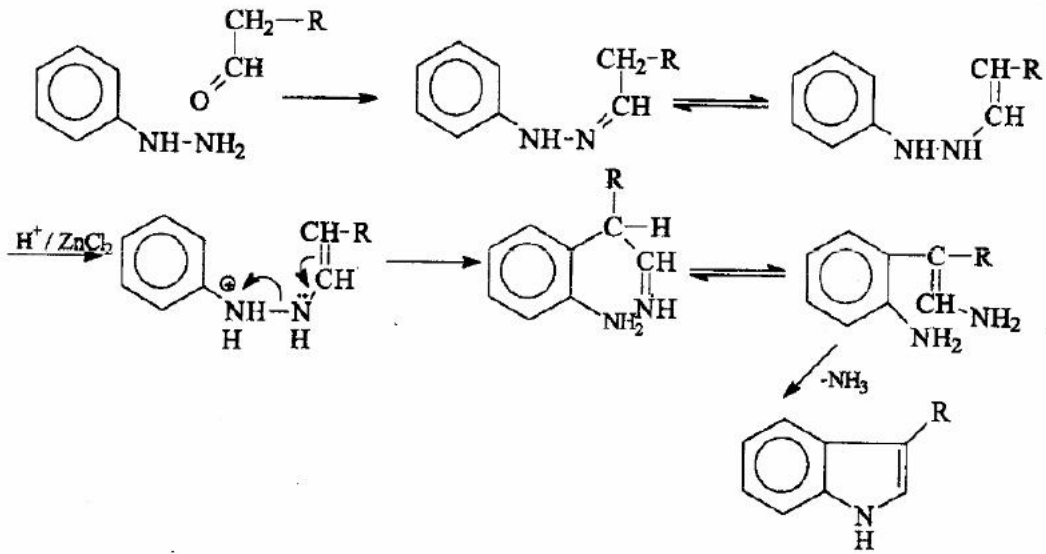
2.4. Ngưng tụ loại NH_3:

Ngưng tụ loại này được sử dụng trong một số trường hợp sau:

-Tổng hợp indol (E. Fisher):

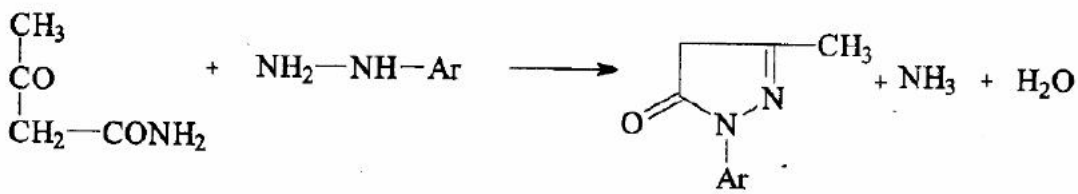
Đun nóng phenyl hydrazon với một tác nhân ngưng tụ thích hợp ($ZnCl_2$) tạo Indol và giải phóng NH_3. Nhân Indol có trong nhiều dược phẩm quan trọng hiện đang được sử dụng điều trị như các dẫn chất của vincamin, reserpin...

Phản ứng tổng hợp xảy ra theo sơ đồ sau:



-Tổng hợp nhân pyrazolon:

Ngưng tụ aceto-acetylamid với phenylhydrazin tạo nhân pyrazolon theo phương pháp này hiệu suất tốt hơn so với phương pháp loại alcol đã trình bày ở trên.



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng ngưng tụ và các tác nhân của nó?
2. Các phản ứng ngưng tụ và ứng dụng của nó trong tổng hợp một số hợp chất cơ bản?

Chương 15

PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

Mục tiêu học tập:

1. Khái niệm và cách phân loại phản ứng chuyển vị.

2. Cơ chế của phản ứng chuyển vị.

3. Nội dung của các phản ứng chuyển vị.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Phản ứng chuyển vị là phản ứng xảy ra, khi trong phân tử có một nhóm thế được chuyển từ vị trí này sang vị trí khác dưới tác dụng của một tác nhân hoá học. Ví dụ:

Trong đó, Y là nhóm di cư, A là điểm khởi đầu, B là đích của chuyển vị. A và B có thể là carbon, nitơ hoặc oxy.

Phản ứng chuyển vị phổ biến nhất là chuyển vị từ một nguyên tử sang nguyên tử cạnh nó, hay còn gọi là chuyển vị-1,2. Trong thực tế ít gặp các chuyển vị -1,3; -1,4; -1,5; -1,6 ...

Nếu nhóm di cư Y mang theo cả đôi điện tử, ta có chuyển vị anion. Nếu Y không mang theo điện tử, ta có chuyển vị cation. Còn nếu Y mang theo chỉ một điện tử, ta có chuyển vị gốc.

Phản ứng chuyển vị quan trọng nhất và được sử dụng nhiều trong công nghiệp tổng hợp Hoá dược là chuyển vị anion-1,2.

Có nhiều cách phân loại phản ứng chuyển vị: Ngoài cách phân loại theo vị trí và tính chất của nhóm di cư Y (như đã trình bày ở trên), người ta còn phân loại theo cấu tạo của bộ khung carbon (có các chuyển vị trong các hợp chất no, chưa no và chuyển vị trong các hợp chất thơm).

Thông thường việc phân loại hay dựa vào bản chất của điểm khởi đầu (A) và điểm cuối (B). Theo cách này, ta có các loại chuyển vị sau:

- Chuyển vị từ C đến C,
- Chuyển vị từ C đến N,
- Chuyển vị từ C đến O,
- Chuyển vị từ N đến C,
- Chuyển vị từ O đến C.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ ANION -1,2:

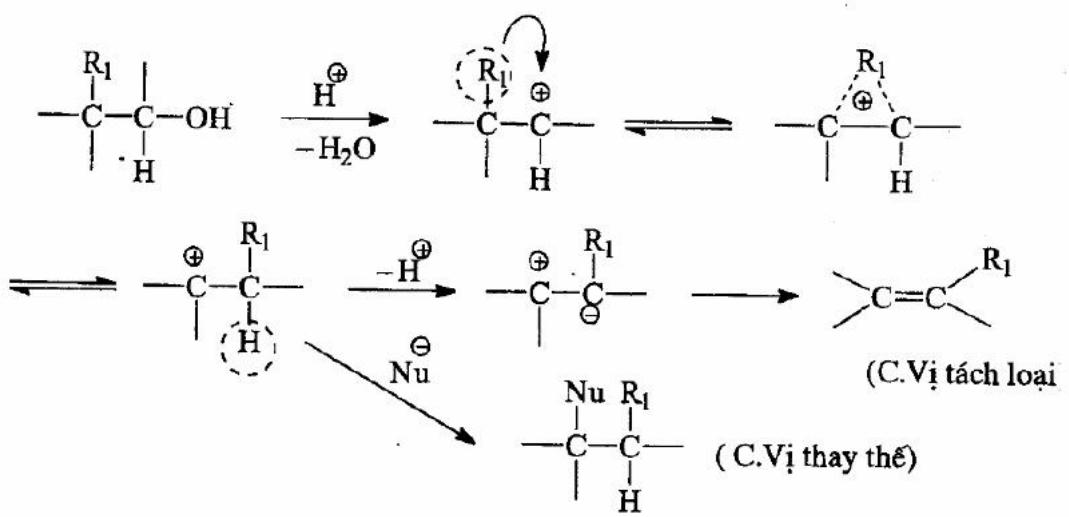
Cơ chế phản ứng chuyển vị anion-1,2 về cơ bản gần giống nhau, có thể được chia làm ba bước:

Bước 1: Dưới tác dụng của tác nhân hoá học, một nhóm thế tách ra mang theo đôi điện tử tự do, hình thành trạng thái điện tử bộ sáu trên nguyên tử B. Vì vậy chuyển vị này còn được gọi là "chuyển vị điện tử bộ sáu".

Bước 2: Anion Y vừa được tách ra luôn di chuyển gần A và B bằng một liên kết hóa học tạm thời (Y tạo với A và B một liên kết vòng ba cạnh).

Bước 3: Nguyên tử B loại một proton tạo thành carbanion, carbanion này có thể tạo liên kết π với carbon bên cạnh dẫn đến chuyển vị tách loại hoặc 1 tác nhân ái nhân $Nu^{(-)}$ gắn với nguyên tử A, ta có chuyển vị thay thế.

Cơ chế của quá trình chuyển vị này được thể hiện ở sơ đồ dưới đây:

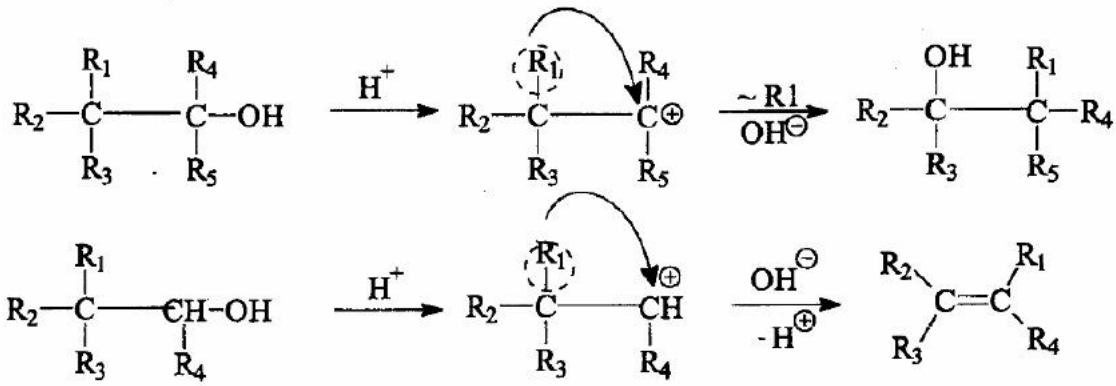


3. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ:

3.1. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến carbon:

3.1.1. Chuyển vị Wagner-Meerwein (G. Wagner-1899, Meerwein -1910).

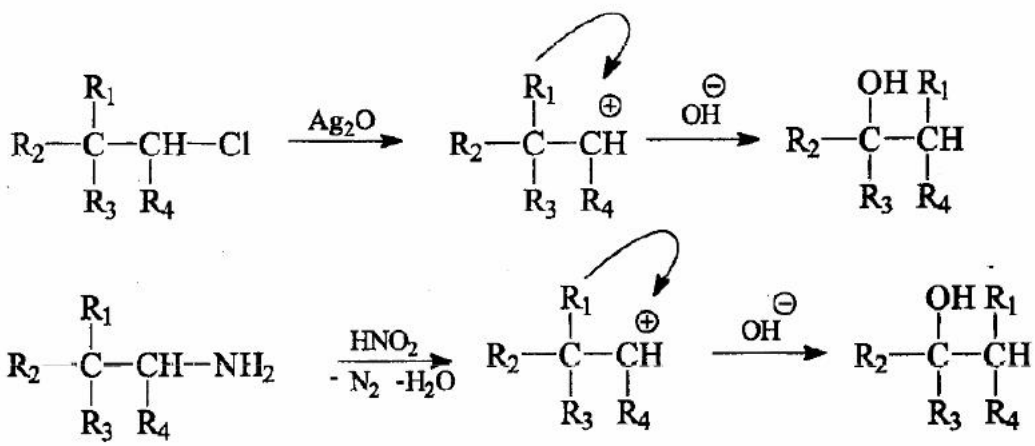
Sơ đồ phản ứng như sau:



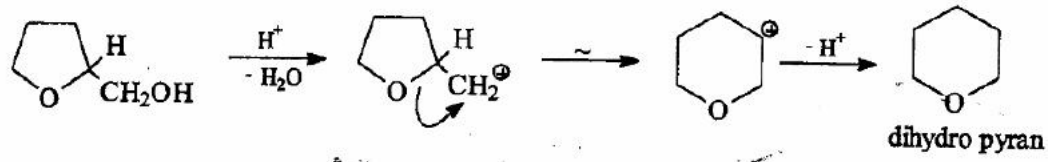
Xúc tác cho phản ứng là acid proton hoặc acid Lewis.

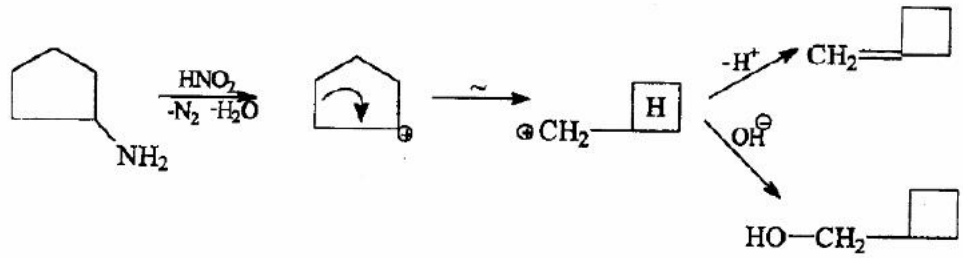
Phản ứng chuyển vị này gần giống chuyển vị pinacolic. Tuy nhiên theo xu hướng phân đều nhóm thế cho hai carbon cạnh nhau, chuyển vị pinacolic thì ngược lại. Vì vậy người ta còn gọi chuyển vị này là "chuyển vị ngược pinacolic"

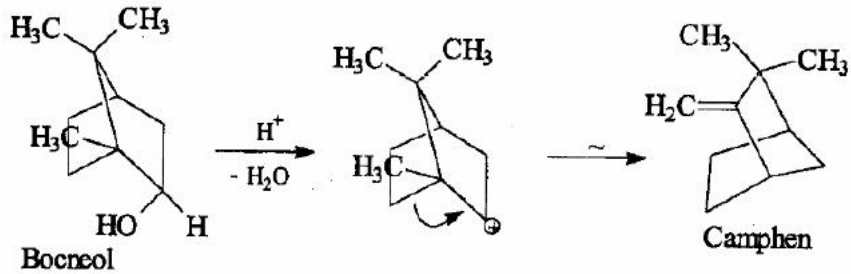
Nếu thay alcol bằng dẫn xuất halogen hoặc amin cũng có thể thực hiện được phản ứng chuyển vị này. Khi đó, phản ứng mang tên "chuyển vị Demjanov". Với các dẫn chất halogen dùng xúc tác là Ag_2O, còn với amin xúc tác là acid nitrơ:



Các chuyển vị kiểu Wagner-Meerwein có thể sử dụng để mở rộng hoặc thu hẹp các hợp chất vòng. Ví dụ:







Các điều kiện của phản ứng:

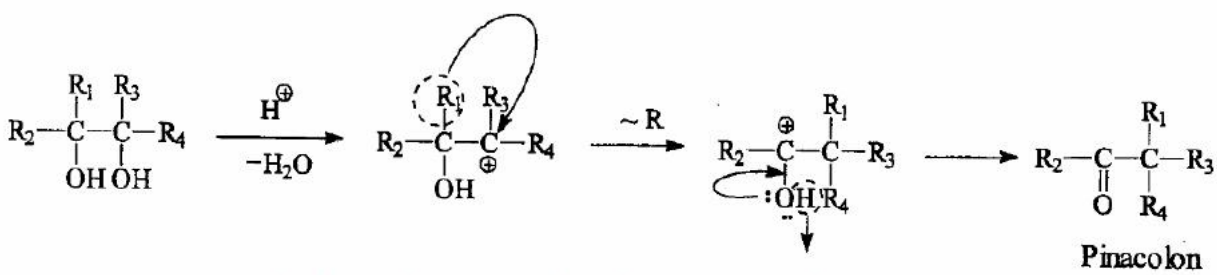
Chuyển vị Wagner-Meerwein của các dẫn chất halogen được tiến hành trong các dung môi không proton (ví dụ nitrometan hoặc SO_2 lỏng), xúc tác cho quá trình dehalogen hóa là các acid Lewis như $SnCl_4$, $HgCl_2$.

Với các alcol thì xúc tác là các tác nhân dehydrat hóa (H_2SO_4 hoặc Al_2O_3 ở nhiệt độ cao).

Chuyển vị Demjanov ở các amin được tiến hành trong dung dịch nước có pH=3-7. Lượng $NaNO_2$ sử dụng dư khoảng 50%.

3.1.2. Chuyển vị pinacolic (R.Fittig -1860)

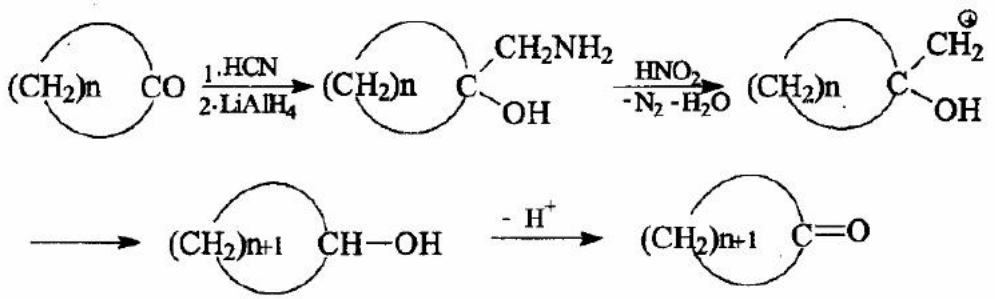
Các pinacol dưới tác dụng xúc tác của acid mạnh sẽ loại đi một phân tử nước, đồng thời một nhóm alkyl di cư sang carbon bên cạnh tạo thành ceton.



Nhóm -OH được tách ra ở carbon mang nhiều nhóm thế có tác dụng làm bền vững cation carbeni hơn. Các nhóm thế này được sắp xếp theo thứ tự sau:

H < alkyl < aryl

Trên cơ sở chuyển vị pinacolic, M.Tiffeneau thực hiện chuyển vị của các hợp chất α,β-aminoalcol với acid nitrơ. Phản ứng này dùng để mở rộng các ceton vòng và được gọi là chuyển vị Tiffeneau:



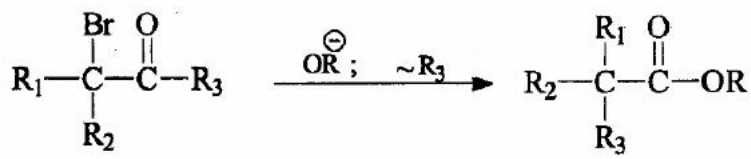
Các điều kiện của phản ứng:

Chuyển vị pinacolic được tiến hành trong dung dịch acid sulfuric 10-20%.

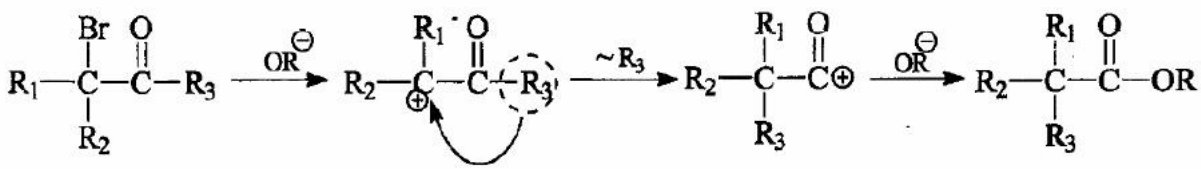
Phản ứng Tiffeneau thường được tiến hành trong các điều kiện giống như phản ứng chuyển vị Demjanov.

3.1.3. Chuyển vị Favorskij (A.E.Favorskij -1913)

Các α-halogen ceton dưới tác dụng của các base mạnh tạo thành các ester.



Cơ chế phản ứng được giải thích như sau:

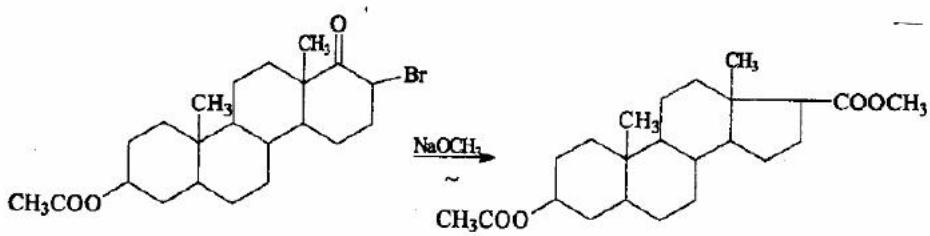


Các base thường dùng là natri-alcolat, có thể dùng natrium-amid, natri-hydroxyd (trường hợp này sản phẩm thu được là amid hoặc acid).

Chuyển vị Favorskij được sử dụng để làm giảm số carbon của các ceton vòng. Nó được ứng dụng nhiều trong hoá học terpen và steroid:

1-brom-8-oxo-norcamfan

bicyclo-[3,3,0]-octan-7 carboxylamid



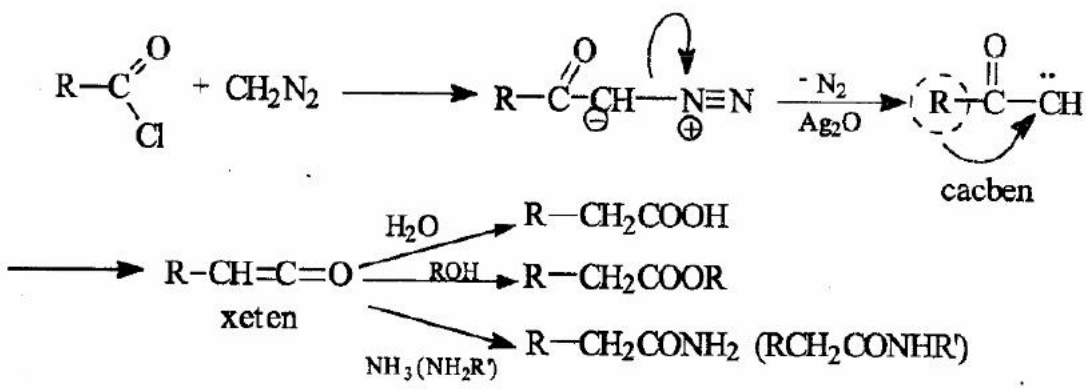
17-brom-homoandrostan-17a-on

Các điều kiện của phản ứng:

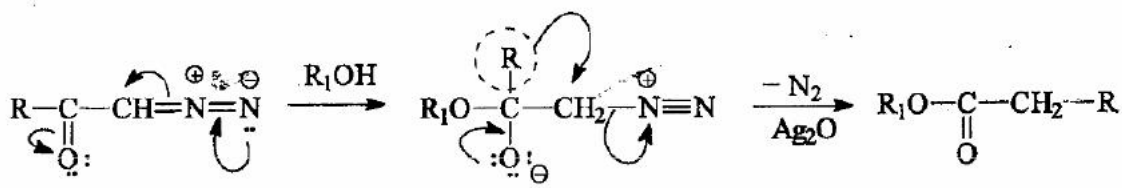
Phản ứng này phần lớn được thực hiện trong dung môi trơ. Lượng base sử dụng thường là đương lượng, được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong ether. Nhiệt độ phản ứng từ -20^{0}C đến 30^{0}C.

3.1.4. Tổng hợp Arndt-Eistert và chuyển vị Wolff:

Các diazoceton dưới tác dụng của nhiệt, xúc tác bạc oxyd chuyển vị thành xeten. Chất này phản ứng với tác nhân ái nhân trong môi trường phản ứng, tạo ra dẫn xuất của acid carboxylic có mạch carbon tăng lên 1 C.

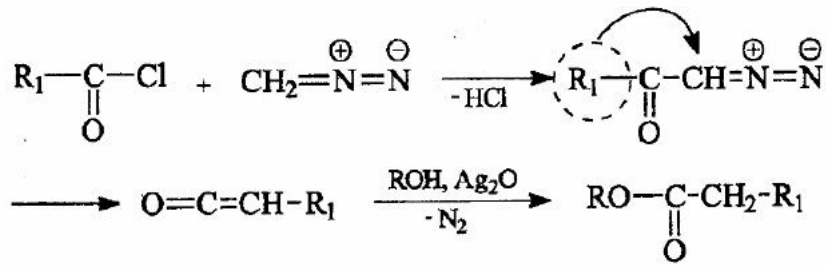


Vì chưa chứng minh được sự tồn tại của hợp chất cacben. Do đó cơ chế có thể giải thích như sau:



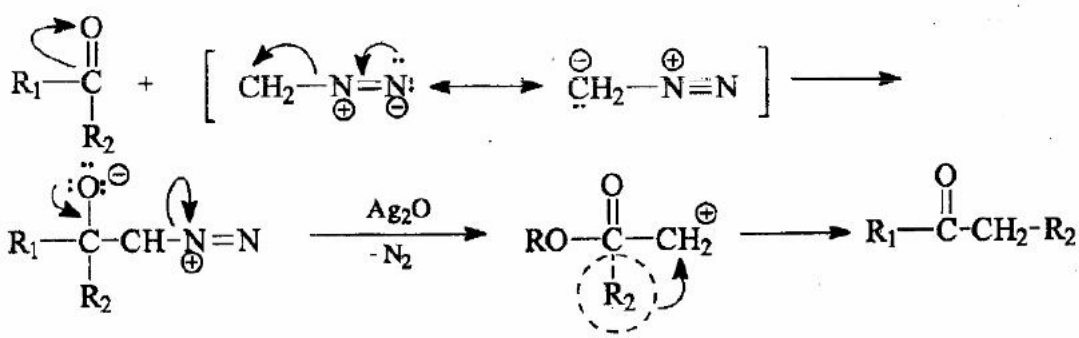
Tổng hợp Arndt-Eister:

Là phản ứng tổng hợp ester có số carbon tăng lên 1 C từ clorid acid và diazomethan. Tác nhân ái nhân sử dụng trong phản ứng này là alcol, nên sản phẩm thu được là một ester:

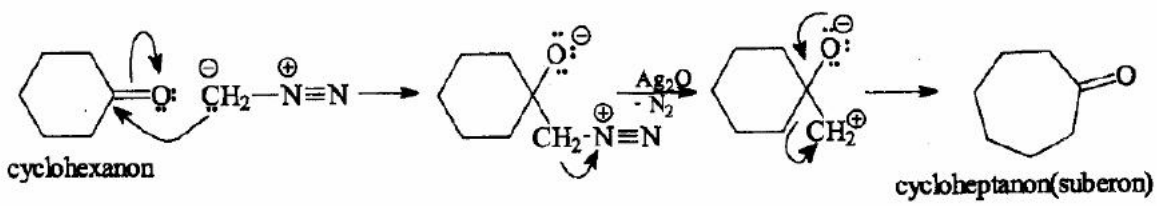


Tổng hợp Arndt-Eister đã rút ngắn phương pháp điều chế acid carboxylic và dẫn chất có mạch carbon tăng lên 1 C từ các clorid acid tương ứng.

Nếu thay clorid acid bằng một ceton trong phản ứng chuyển vị kiểu Wolff với diazoalkan, sẽ thu được ceton khác có mạch carbon tăng lên một:



Phản ứng này sử dụng có hiệu quả để mở rộng mạch các ceton vòng:



Các điều kiện của phản ứng:

Nhỏ từ từ dung dịch clorid acid trong benzen khan vào dung dịch đã làm lạnh của diazomethan trong ether, benzen hay dioxan. Sau khi HCl ngừng giải phóng thì để yên hỗn hợp 10-12 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được dung dịch chứa diazoceton. Nếu điều chế acid, thì ở 60-70^{0}C nhỏ từ từ dung dịch của diazoceton trong dioxan vào dung dịch của $AgNO_3$ trong nước có chứa natri thiosunfat hoặc vào huyền phù của Ag_2O trong dung dịch natri thiosulfat.

Nếu điều chế ester thì cho từ từ huyền phù trong alcol của Ag_2O vào dung dịch của diazoceton trong alcol tuyệt đối.

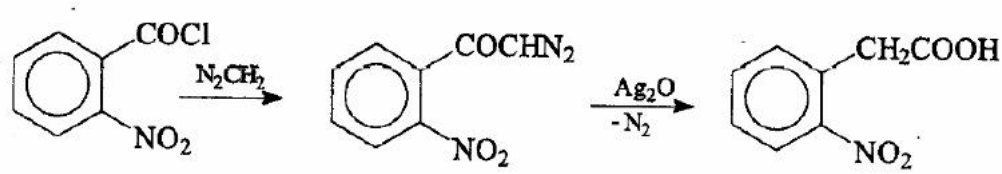
Nếu điều chế amid thì nhỏ giọt amoniac vào dung dịch alcol của diazoceton và huyền phù Ag_2O hoặc nhỏ từ từ dung dịch $AgNO_3$ trong amoniac đặc vào dung dịch diazoceton trong alcol nóng.

Lượng xúc tác sử dụng trong phản ứng từ vài phần trăm đến 20-25%.

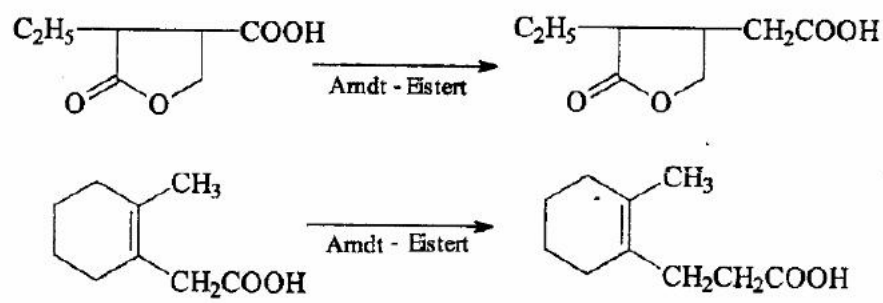
Ứng dụng của phản ứng:

Đây là phương pháp nối dài mạch carbon của các acid hữu cơ:

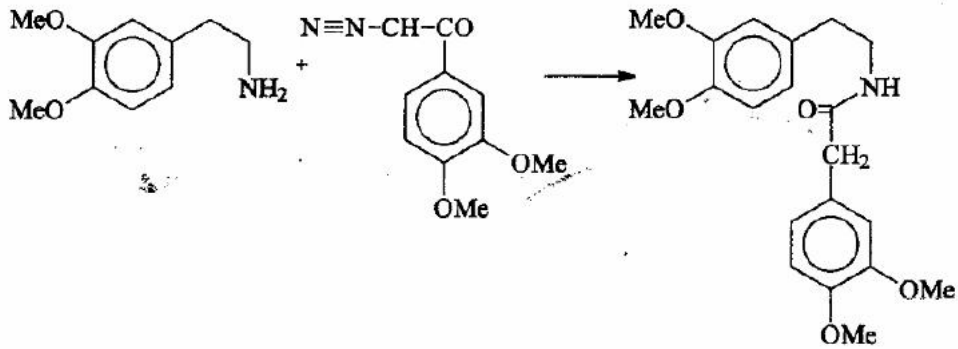
Ví dụ:



Có thể sử dụng cho cả lacton và acid carboxylic chưa no:

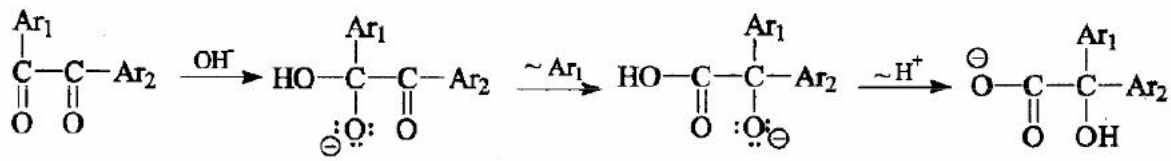


Trong tổng hợp papaverin, phản ứng Arndt-Eister được ứng dụng để tổng hợp trung gian amid:



3.1.5. Chuyển vị benzylic (J.Liebig-1838):

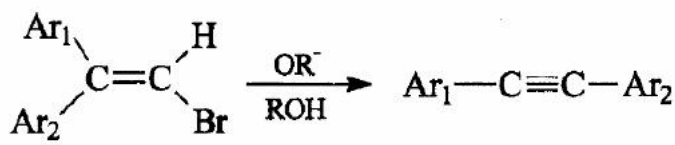
Chuyển vị của các α,β-aryl-diceton dưới tác dụng của kiềm đặc cho sản phẩm là acid 1,1-diaryl -1-hydroxy-acetic.



Trong phản ứng trên nếu Ar_1, Ar_2 là C_6H_5- thì sản phẩm là acid benzylic. Chất này là nguyên liệu quan trọng trong tổng hợp thuốc chống động kinh phenyltoin.

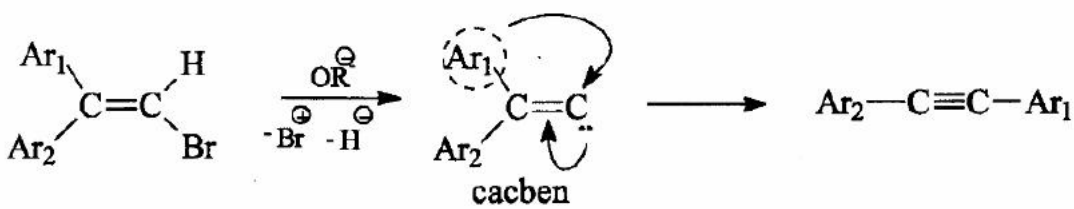
3.1.6. Chuyển vị kiểu Fritsch (P.Fritsch -1894):

Dưới tác dụng của kiềm mạnh (alcolat, amid của kim loại kiềm), các hợp chất 1,1-diaryl-2-brom-ethylen chuyển vị thành 1,2-diaryl-acetylen.

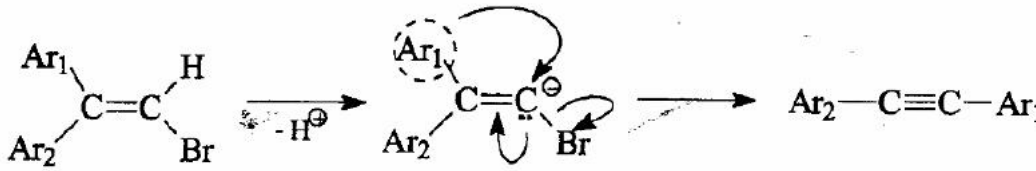


Phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế sau:

-Cơ chế "cacben":



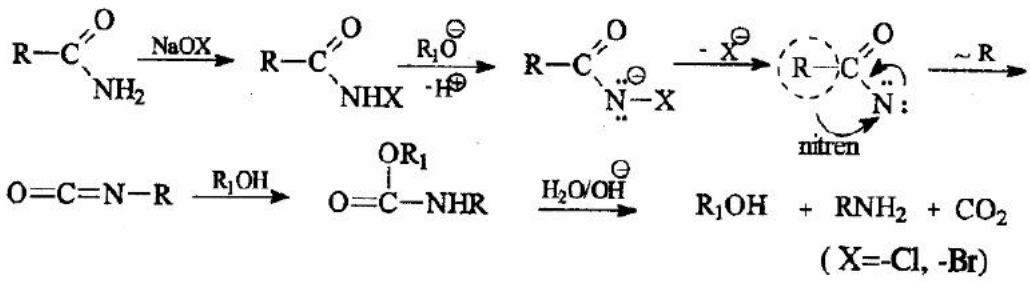
-Cơ chế "đẩy-kéo":



3.2. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến nitơ:

3.2.1. Phản ứng thoái phân amid kiểu Hofmann (Hofmann-1881)

Các amid dưới tác dụng của hypohalogenid, thoái phân tạo thành amin bậc nhất:



Đây là phương pháp điều chế các amin bậc nhất tinh khiết từ amid.

Điều kiện của phản ứng:

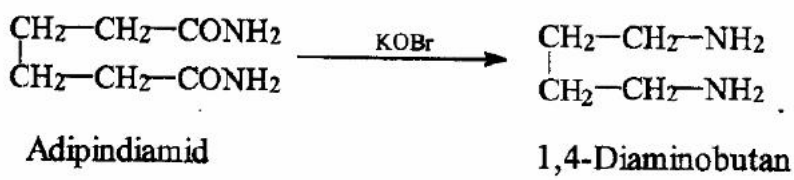
-Tác nhân tạo N-halogenid là NaOBr, NaOCl. Cần tính toán để lượng halogen thừa 10%, lượng kiềm NaOH gấp 4-5 lần.

-Nhiệt độ phản ứng 70-80^{0}C.

Ứng dụng của phản ứng:

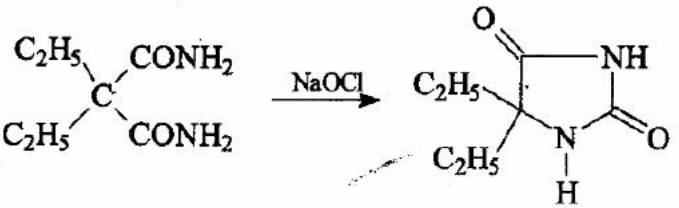
Phản ứng thoái phân Hofmann được sử dụng để điều chế các amin bậc nhất có mạch carbon giảm một C từ các amid tương ứng.

Ví dụ: điều chế α-ω-diamin có mạch carbon ngắn đi hai carbon từ các amid tương ứng:

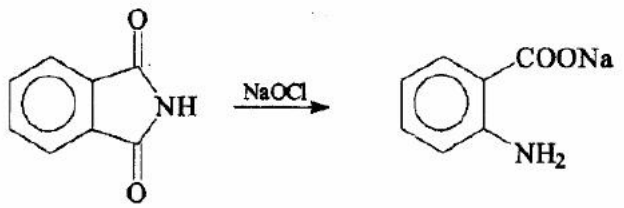


Adipindiamid — 1,4-Diaminobutan

Khi thoái phân diethyl-malonic-diamid, thu được diethylhydantoin.

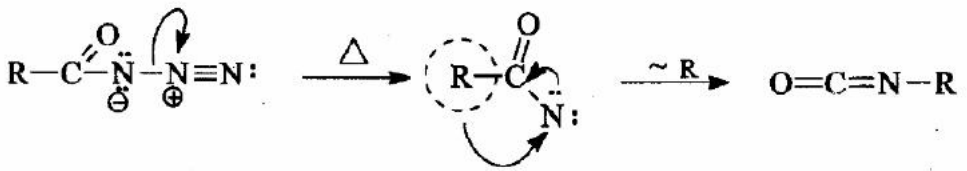


Trong công nghiệp, phương pháp này được sử dụng để sản xuất acid antranilic từ phthalimid.



3.2.2. Phản ứng chuyển vị Curtius (T. Curtius-1894):

Khi đun azit của acid carboxylic (R-CON_3) trong dung môi trơ, nó sẽ loại N_2 tạo thành "nitren", sau đó chuyển vị thành isocianat.



Isocyanat có thể phân lập riêng từ hỗn hợp phản ứng trong dung môi trơ. Nhưng nó dễ phản ứng với các tác nhân ái nhân cho sản phẩm cộng hợp:

-Với nước tạo amid thế, sau đó thuỷ phân thành amin bậc nhất:

$$O{=}C{=}N{-}R + H_2O \longrightarrow R{-}NH_2 + CO_2$$

$$2\,O{=}C{=}N{-}R + H_2O \longrightarrow R{-}NH{-}CONHR \xrightarrow{H^+/H_2O} 2\,R{-}NH_2 + CO_2$$

-Với alcol tạo ra urethan:

$$R{-}N{=}C{=}O + R_1OH \longrightarrow RNH{-}CO{-}OR_1$$

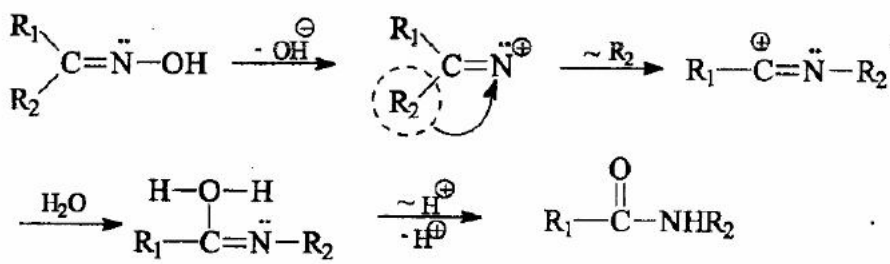
-Với amin bậc nhất hoặc bậc hai, tạo thành carbamid:

$$R{-}N{=}C{=}O + R_1NH_2 \longrightarrow RNH{-}CO{-}NHR_1$$

$$R{-}N{=}C{=}O + R_1NHR_2 \longrightarrow RNH{-}CO{-}NR_1R_2$$

3.2.3. Chuyển vị Beckman (E. Beckman-1886)

Aldoxim hoặc cetoxim dưới tác dụng của acid Lewis hoặc tác nhân loại nước chuyển vị thành amid hoặc amid thế:

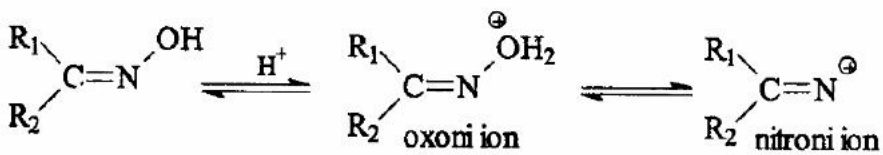


(R_1,R_2 = H, alkyl , aryl)

Cơ chế phản ứng:

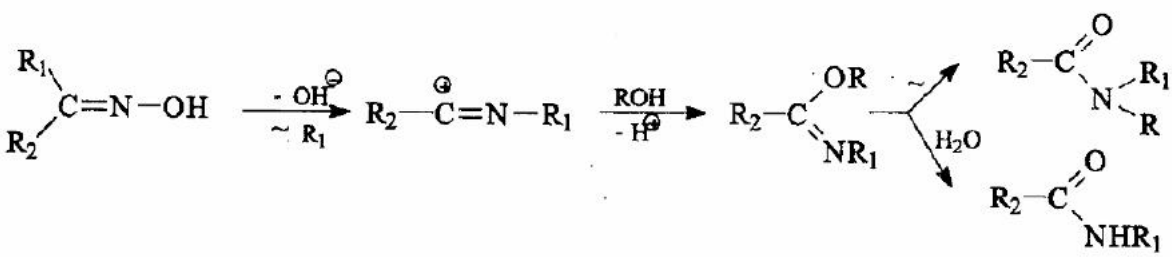
Phản ứng Beckman là phản ứng chuyển vị -1,2 loại ái nhân. Quá trình này có thể do proton hoặc acid Lewis làm xúc tác.

Với proton:



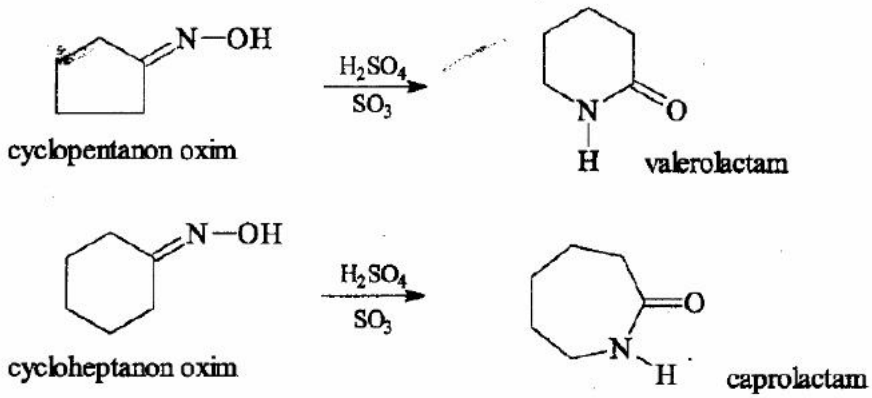
Với acid Lewis:

Theo Chapman, trong môi trường alcol thì không tạo ra amid mà là iminoester, dưới tác dụng của môi trường acid nó chuyển vị thành amid thế hai lần, còn trong môi trường nước thì iminoester thủy phân thành amid thế một lần.

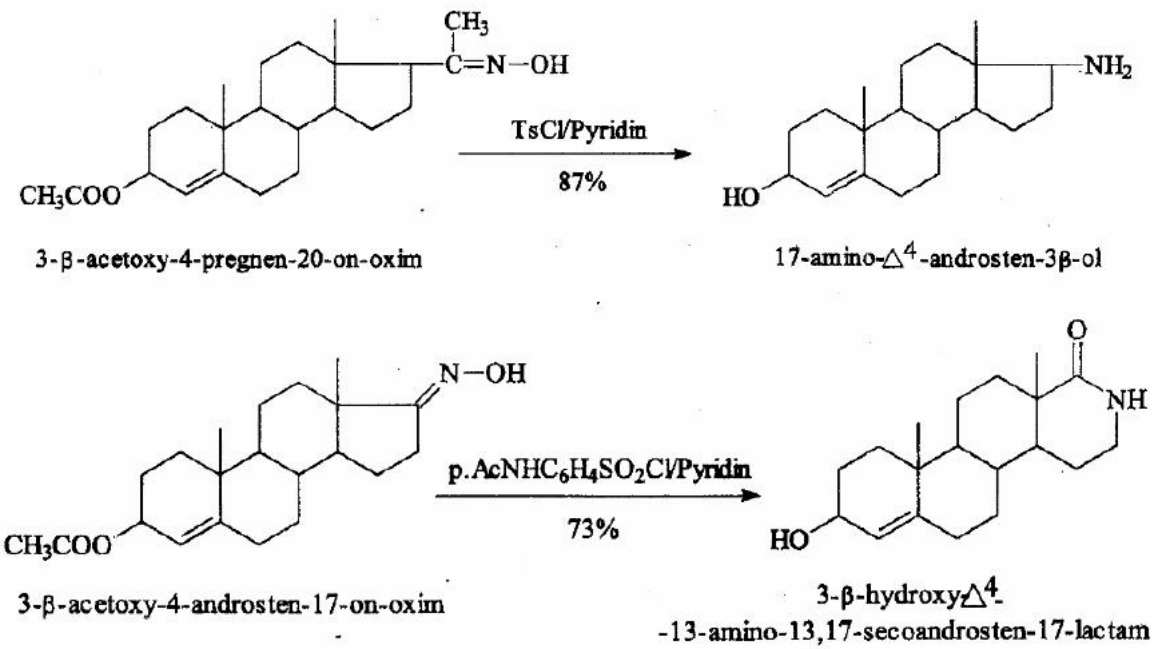


Ứng dụng của phản ứng:

Ứng dụng quan trọng nhất là chuyển vị của cycloalkan-oxim thành lactam có vòng rộng hơn một cạnh:

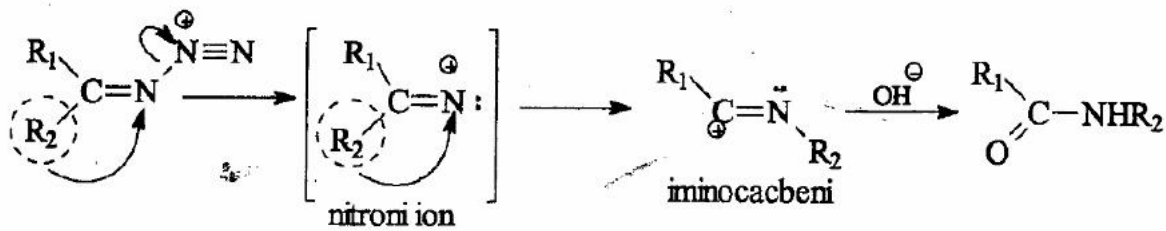


Chuyển vị Beckman còn có ý nghĩa quan trọng trong hóa học các steroid, đặc biệt trong tổng hợp các thuốc khung steroid:



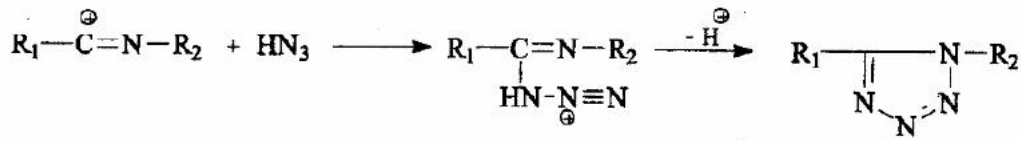
3.2.4. Chuyển vị Schmidt (R. F. Schmidt-1924):

Dưới tác dụng của xúc tác acid, sản phẩm cộng hợp của azoimid (HN_3) với aldehid hoặc ceton chuyển vị tạo thành amid thế (hoặc amid không thế).

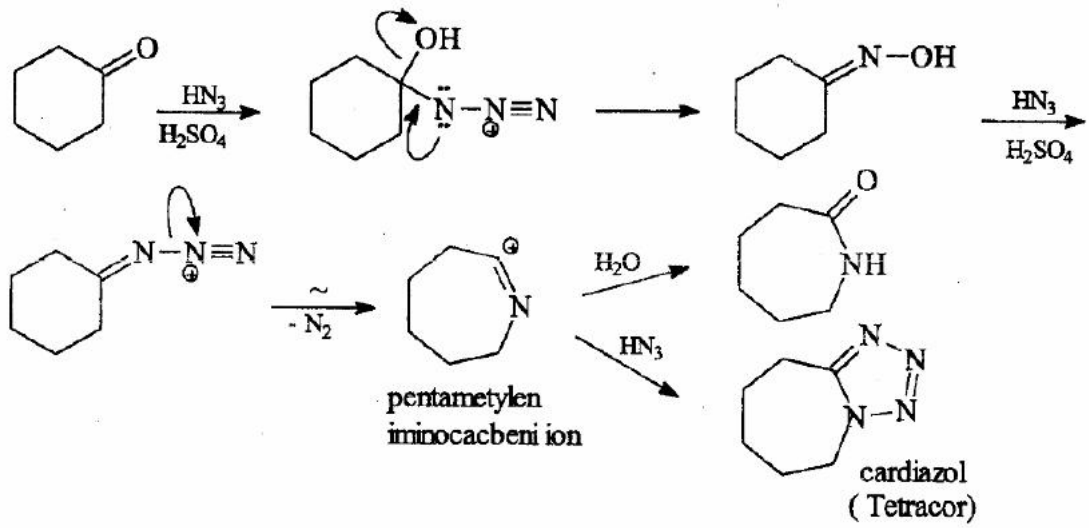


Các phản ứng phụ:

Nếu thừa HN_3 thì nó sẽ phản ứng với ion iminocacbeni cho dẫn xuất tetrazol:



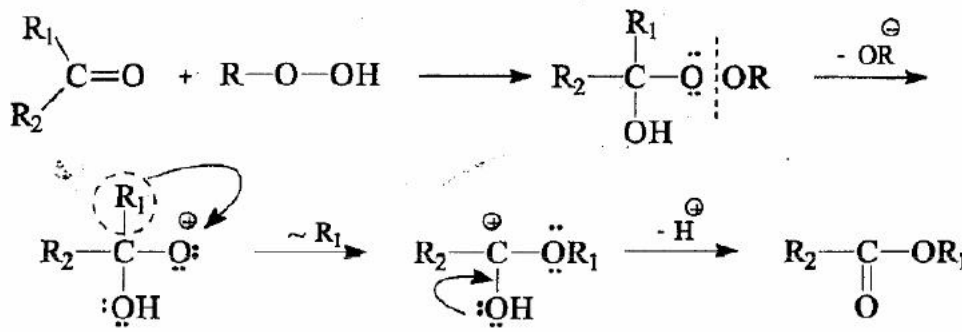
Phản ứng phụ này được ứng dụng để điều chế thuốc trợ tim Cardiazol, sơ đồ phản ứng như sau:



3.3. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến oxy:

3.3.1. Chuyển vị Baeyer-Villiger (A.Baeyer,V.Villiger-1899-1990)

Ceton tác dụng với các peroxyd (hydrogen-peroxyd, acid percarboxylic) chuyển vị thành các ester:



Phản ứng cho hiệu suất tốt với các ceton mạch thẳng nếu ít nhất R_1 là nhóm alkyl bậc hai. Phản ứng càng dễ thực hiện khi mạch carbon liên kết với carbon chứa nhóm carbonyl càng phân nhánh, đặc biệt các ceton thơm cho hiệu suất phản ứng tốt hơn.

Các cycloalkanon cho hiệu suất tốt và sản phẩm là lacton có vòng lớn hơn một cạnh. Đây là ứng dụng quan trọng nhất của phản ứng chuyển vị này:

Cũng có thể coi chuyển vị Baeyer-Villiger là phương pháp oxy hóa chọn lọc. Vì điều kiện phản ứng nhẹ nhàng và tính chọn lọc cao, nên ngày càng được sử dụng rộng rãi.

Các điều kiện phản ứng:

-Tác nhân của chuyển vị Baeyer-Villiger thường được sử dụng lớn hơn một đương lượng, chúng gồm các peroxyd như H_2O_2, H_2SO_5, acid perbenzoic, acid perphthalic, acid peracetic, acid pertrifloacetic.

-Nếu các peracid đủ mạnh thì không cần xúc tác, nhưng nếu sử dụng hydrogenperoxyd hoặc percarboxylic thì cần xúc tác. Các xúc tác hay sử dụng là acid sulfuric, HF, acid percloric hoặc p-toluensulfonic với lượng 1-5%.

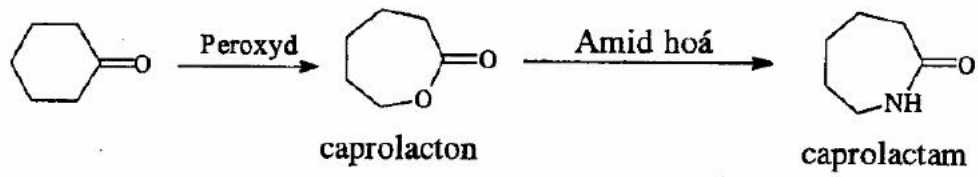
-Tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng, thời gian phản ứng thay đổi từ 20-30 phút hoặc một vài ngày. Không được làm nóng vì dễ gây nổ, mặt khác nhiệt sẽ thúc đẩy quá trình tự phân hủy của tác nhân.

Ứng dụng của phản ứng:

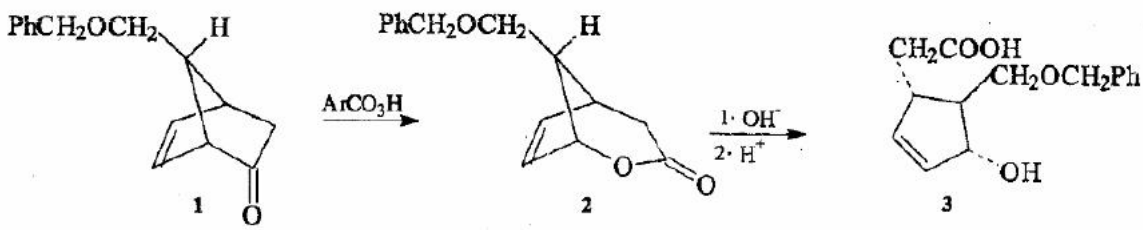
-Phản ứng thường được sử dụng để xác định cấu trúc của các ceton có cấu tạo phức tạp.

-Vì hiệu suất phản ứng tương đối tốt và tính chọn lọc cao, nên được sử dụng để chuyển hóa một số ceton thành ester ở quy mô công nghiệp, đặc biệt là trong điều chế các hợp chất thiên nhiên.

-Ở quy mô công nghiệp, người ta đã sản xuất được caprolactam từ cyclohexanon nhờ chuyển vị này:



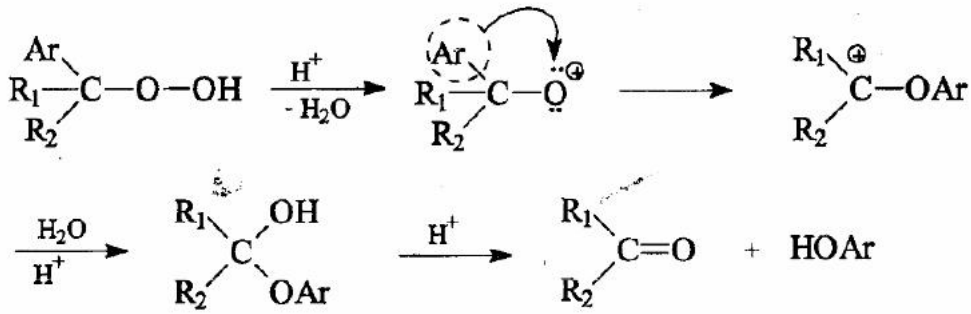
-Phản ứng Baeyer-Villiger được ứng dụng trong tổng hợp prostaglandin: Tổng hợp hợp chất trung gian ±3-carboxymethyl-4-benzyloxymethyl-hydroxy-penten-1-en (**3**) từ 7-syn-benzyloxymethyl-norborn-2-en-5-on (**1**) theo sơ đồ sau:



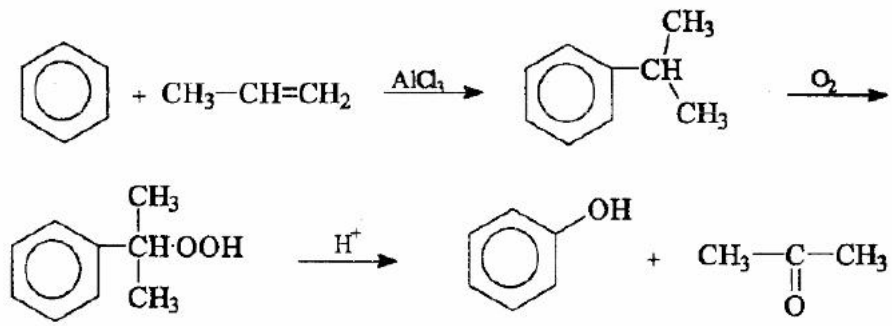
Xử lí **1** với acid perbenzoic để chuyển vị thành lacton **2**, sau đó thủy phân **2** thu được sản phẩm mong muốn **3**.

3.3.2. Chuyển vị của hydroperoxyd:

Các dẫn chất hydroperoxyd của alcol bậc ba chứa tối thiểu một nhóm aryl, dưới tác dụng của xúc tác acid chuyển vị thành O-aryl của bán acetal, chất này phân huỷ thành ceton và phenol.



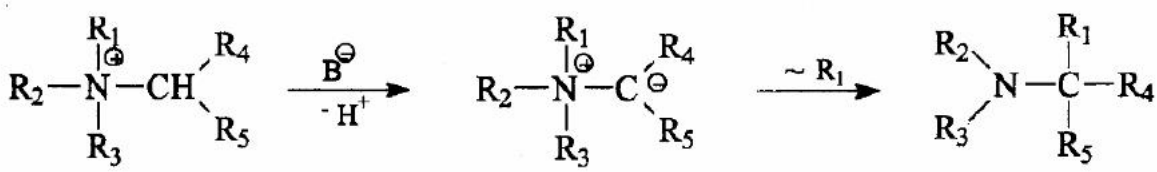
Phản ứng này được gọi là tổng hợp Hock. Đây là cơ sở của phương pháp điều chế phenol và aceton qua trung gian cumol-peroxyd:



3.4. Chuyển vị -1,2 từ nitơ đến carbon:

3.4.1. Chuyển vị Stevens (T.S.Steven-1928):

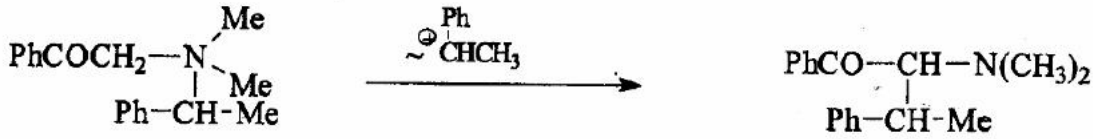
Các muối amin bậc bốn dưới tác dụng của các base mạnh (phenyl-líthium, natrium-amid, natri-alcolat), chuyển vị tạo thành amin bậc ba:



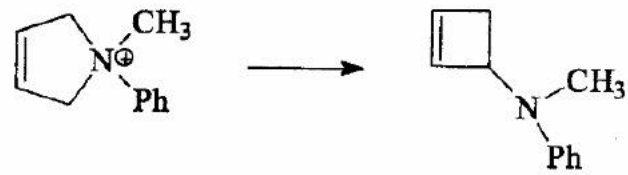
Phản ứng này là chuyển vị cation-1,2, rất ít gặp.

Chuyển vị Stevens không chỉ có ý nghĩa lý thuyết, mà ngày càng có nhiều ứng dụng thực tế.

Ví dụ: Chuyển vị dimethyl-(1-phenylethyl)-(2-oxo-2-phenylethyl)-amonium bromid thành 2-dimethylamino-1,3-diphenyl-butan-1-on với hiệu suất trên 95%.



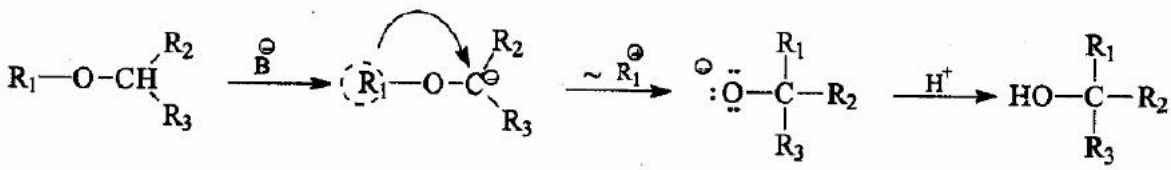
Người ta còn sử dụng phản ứng này để mở rộng hoặc thu hẹp các hợp chất vòng:



3.5. Chuyển vị -1,2 từ oxy đến carbon:

3.5.1. Chuyển vị Wittig (G.Wittig-1942)

Dưới tác dụng của phenyl-líthium, một số ether có thể chuyển vị theo cơ chế "cation 1,2" giống chuyển vị Stevens, tạo thành alcol bậc ba:



Hiện nay, chuyển vị Wittig còn ít được ứng dụng trong tổng hợp hoá dược.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu khái niệm về phản ứng chuyển vị và các cách phân loại chúng?

2. Cơ chế của phản ứng chuyển vị anion -1,2 gồm những bước cơ bản nào? Nêu nội dung các bước và viết sơ đồ của chúng?

3. Trình bày cơ chế, điều kiện và ứng dụng của các phản ứng chuyển vị -1,2 từ C đến C, từ C đến N, từ C đến O, từ N đến C và từ O đến C.

PHẦN 2: PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT MỘT SỐ HOÁ DƯỢC VÔ CƠ

Chương 1: THUỐC VÔ CƠ CÓ HALOGEN

Mục tiêu học tập:

1. Đại cương về các hoá dược có halogen, tính chất và tiêu chuẩn của chúng.

2. Nguồn nguyên liệu và các phương pháp sản xuất Iod.

3. Các phương pháp sản xuất KI.

4. Nguồn nguyên liệu và các phương pháp sản xuất brom.

5. Phương pháp sản xuất các bromid.

6. Phương pháp và thiết bị trong sản xuất calcihypoclorid kỹ thuật.

7. Nguyên liệu và phương pháp sản xuất NaCl dược dụng.

1. SẢN XUẤT IOD:

1.1. Đại cương:

Iod được tìm thấy từ năm 1811 trong cặn tro của thực vật mọc ở biển. Từ lâu nó đã được dùng rộng rãi trong y học để điều trị những rối loạn của tuyến giáp. Ta biết rằng iod trong cơ thể, tập trung chủ yếu ở tuyến giáp; hàm lượng iod trong máu mà cao quá thì gây ra bệnh basedow (ưu năng tuyến giáp) thấp quá thì gây bệnh thiểu năng tuyến giáp. Trước đây, để điều trị bệnh basedow, người ta cho uống iod dưới dạng dung dịch Lugol (iod 1g; kali iodid 2g; nước cất vừa đủ 20ml). Iod còn được dùng chữa bệnh ngoài da, hắc lào, nấm.... dưới dạng thuốc mỡ iod hoặc cồn 5 – 10%, sát trùng các vùng phẫu thuật và vết thương ngoài da dưới dạng cồn iod 2%, dung dịch iod hữu cơ như pirolin-iodid. Iod diệt trùng rất mạnh, thấm qua da chậm và ít độc.

Iod còn được dùng rộng rãi trong hoá phân tích và trong tổng hợp hữu cơ (iod hoá), sản xuất thuốc cản quang có iod.

1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Iod được dùng trong Dược phẩm là loại thăng hoa hai lần, dạng hình phiến giống vẩy cá, màu xám đen, có ánh kim loại, mùi đặc biệt. Đốt nóng nhẹ, iod bay hơi thành khí màu tím rất kích ứng.

Ở nhiệt độ 70^0C – 80^0C, iod đã bắt đầu thăng hoa; đốt nóng đến $113,5^0C$ chảy thành chất lỏng có màu đen, đến 184^0C thì sôi và bốc thành khí màu tím, gặp lạnh lại trở lại dạng kết tinh hình vẩy.

Bảng dưới đây cho ta áp suất bão hoà của iod ứng với các nhiệt độ khác nhau và có liên quan mật thiết đến quá trình tinh chế iod trong sản xuất.

Bảng áp suất hơi bão hoà của iod ở một số nhiệt độ:

Nhiệt độ (^0C)	Áp suất (mmHg)	Trạng thái
0	0,027	Rắn
50	2,35	”
109,2	70,0	”
114,15	90,0	Chảy
128,9	150,0	Lỏng
150,	307,0	”
185,3	760,0	”

Độ tan của iod (trong 1000 ml nước) ở các nhiệt độ khác nhau như sau:

18^0C	0,2765g
25^0C	0,3395g
35^0C	0,4661g
45^0C	0,6470g
55^0C	0,9222g

Iod khó tan trong nước, nhưng nếu có kali iodid thì lại dễ tan nhờ phức hợp với ion I^-:

$$KI + I_2 = KI_3$$

Iod tan trong 10 phần cồn 90^0, 9 phần cồn 95^0, 4 phần CS_2, 46 phần cloroform. Tan trong các dung môi hữu cơ tạo dung dịch có màu khác nhau: với dung môi có oxy (C_2H_5OH, CH_3OH...) cho dung dịch màu nâu, với dung môi không có oxy (benzen, cloroform...) cho dung dịch màu tím.

Với hồ tinh bột, iod cho hợp chất màu xanh lơ, được ứng dụng làm chỉ thị màu trong hoá phân tích.

Iod dược dụng phải đạt những tiêu chuẩn sau đây:

- Hàm lượng: iod tối thiểu 99,5%

- Clorid: không quá 0,02%.

- Cyanogen: không có. Vì tạp chất cyan-iodid (ICN) rất độc, nó có thể hình thành khi sản xuất iod theo phương pháp đốt rong biển để xử lý lấy iod.

1.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất:

Nguồn nguyên liệu của công nghệ sản xuất iod như sau:

- Iod có trong mỏ các muối nitrat (Sanpetrơ của Chi lê) tới 1%. Sau khi đã kết tinh lấy riêng nitrat, trong nước cái có chứa từ 5–12g/l iod hoà tan dưới dạng iodid và iodat.

- Từ đầu thế kỷ 20, ở Nga người ta đã khai thác được iod từ nước của các giếng giầu mỏ. Nước giếng dầu này có chứa tới 10 – 60mg/lít iod dạng ion I^-.

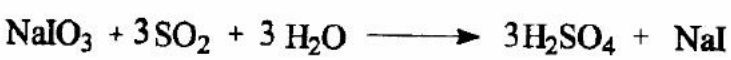
- Từ rong biển thuộc các loài *Laminaria, Fucus, Phyloflore*. Tro của các loài này có chứa 0,1–2% iod. Ở những nước như Bắc Mỹ, Nhật, Pháp, Hà Lan, Scotland... người ta nuôi trồng rong biển ở qui mô lớn để sản xuất iod và alginat.

Ở Việt Nam, có thể thu hái rong biển dọc bờ biển Quảng Ninh, Nghệ An, Khánh Hoà, nhất là xung quanh đảo Bạch Long Vĩ (rong mã vĩ, rong mơ hay rong chuồn). Phương pháp sản xuất thay đổi tuỳ theo nguồn nguyên liệu.

1.3.1. Chiết iod từ nitrat thiên nhiên:

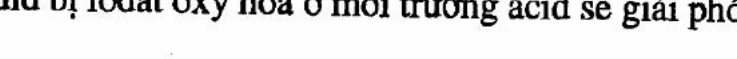
Trong nitrat thiên nhiên, phần lớn iod tồn tại dưới dạng kali và calci iodat. Sau khi kết tinh lấy natri nitrat, nước cái được chia làm 2 phần:

- Phần đầu (gồm 80% thể tích toàn bộ nước cái) được xử lý với khí SO_2 hoặc với dung dịch $NaHSO_3$. Các tác nhân này khử hoá iodat thành iodid theo phương trình sau:



$$NaIO_3 + 3SO_2 + 3H_2O \longrightarrow 3H_2SO_4 + NaI$$

- Phần còn lại (20% thể tích) được hỗn hợp với dung dịch iodid – acid vừa tạo thành ở trên. Iodid bị iodat oxy hoá ở môi trường acid sẽ giải phóng iod:

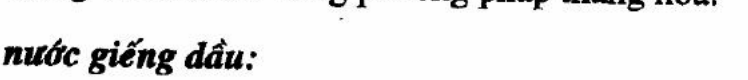


$$HIO_3 + 5HI \longrightarrow 3I_2 + 3H_2O$$

Iod được lấy riêng và tinh chế bằng phương pháp thăng hoa.

1.3.2. Chiết iod từ nước giếng dầu:

Nước của giếng dầu có chứa iod tự do, đem khuấy với than hoạt trong hai giờ, sau đó lọc lấy than, bỏ nước. Lượng than cần thiết được tính toán và chia ra để chiết 10–15 lần, bằng cách đó sẽ hấp thụ hoàn toàn hết iod. Than đã hấp phụ iod (chứa khoảng 40% iod) được xử lý bằng dung dịch natri-hydroxyd. Iod chuyển sang dạng iodat–iodid hoà tan (dung dịch chứa khoảng 4% iod dưới dạng iodat – iodid):



$$I_2 + 6NaOH \longrightarrow 5NaI + NaIO_3 + 3H_2O$$

Từ đó, giải phóng muối iod-kim loại bằng quá trình oxy hoá trong môi trường acid như trong phương pháp trên. Phương pháp này được sử dụng ở Nga và Mỹ. Than hoạt thu hồi dùng lại được nên ít tốn. Nhược điểm là dung tích thiết bị phải lớn, năng lượng điện để khuấy khá tốn kém.

1.3.3. Chiết iod từ trong biển:

Ở nước ta, cần đặc biệt chú ý phương pháp sản xuất iod từ rong biển, do hoàn cảnh địa lí với bờ biển dài và rất nhiều rong biển.

Rong biển (tảo biển) liên quan chặt chẽ đến một số ngành công nghiệp. Từ nó có thể điều chế thạch dùng để chế hồ giấy, hồ vải, làm môi trường nuôi cấy vi sinh vật. Từ một số tảo nâu có thể thu được natri anginat dùng làm tá dược trong công nghiệp dược, làm tơ nhân tạo, làm nguyên liệu cố định tế bào. Ngoài ra tảo nâu còn là nguyên liệu khai thác iod, brom, kali. Các loại tảo khác dùng để ăn như rau câu *Gracillaria*, rau mứt *Porphyra*...

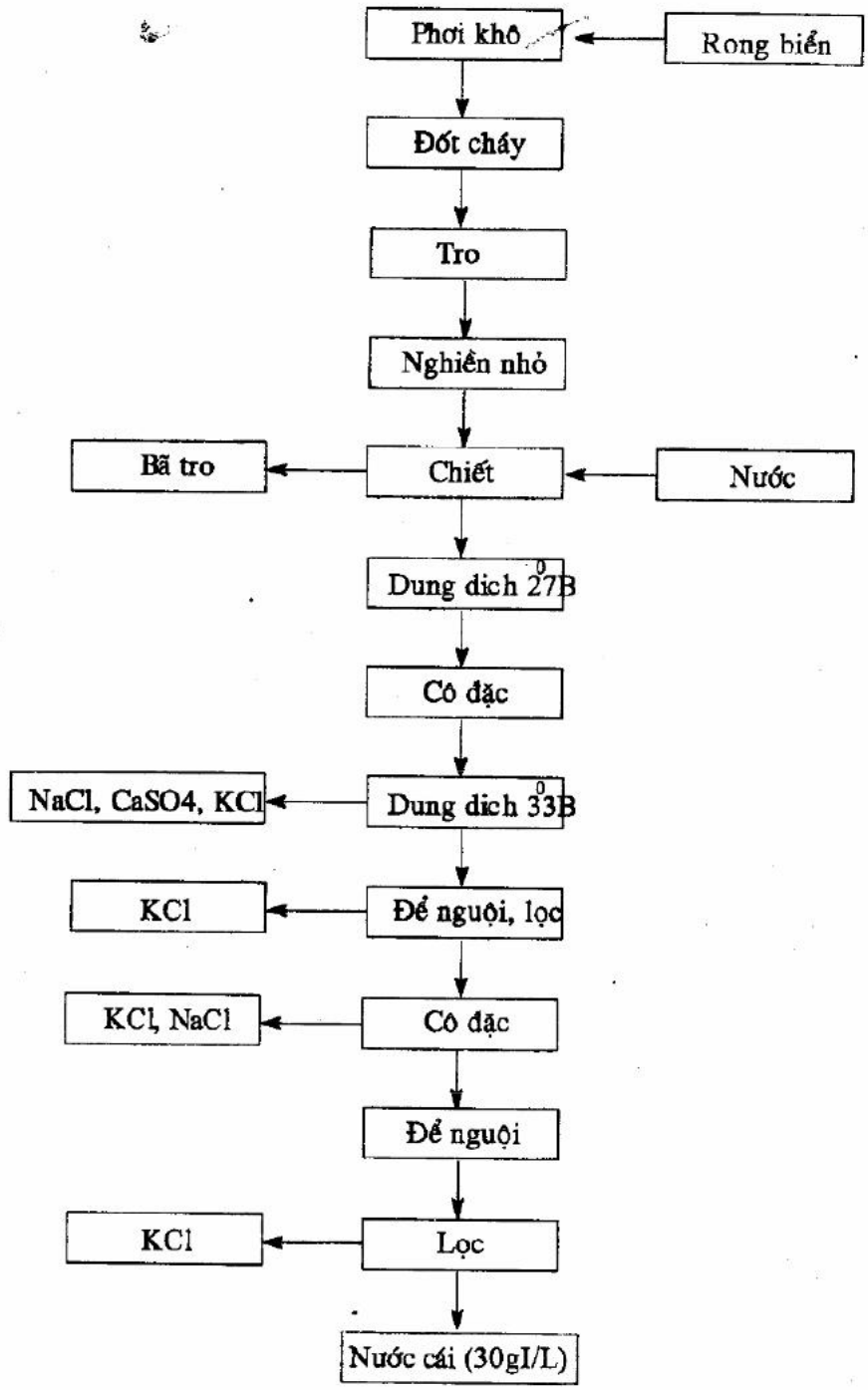
Vì vậy, cần chú ý phương pháp khai thác và chế biến liên hoàn rong biển để lấy được nhiều sản phẩm, trong đó có iod. Sau đây là cách lấy một số sản phẩm từ rong biển:

- Rong biển (cắt từ đáy biển hoặc vớt trên mặt) phơi khô rồi đốt thành tro trong điều kiện thiếu oxy. Cách đốt rong một số cơ sở sản xuất đã thực hiện như sau: đào rãnh dài 4-10 m, rộng 0,50 m, sâu 0,40 m, lót đá phiến để giữ nhiệt. Đặt củi cành xuống dưới và bắt đầu đốt lửa, sau đó bỏ rong biển đã phơi khô vào và đốt. Phải thường xuyên bỏ rong khô vào để hạn chế rong cháy thành ngọn lửa. Sau đó, cắt thành bánh tro dài 30 – 50cm. Tro này có thành phần như sau:

KCl	26 %	NaCl	16 %
K_2SO_4	4,7 %	Na_2SO_4	3,7 %
$CaSO_4$	0,5 %	$MgSO_4$	0,4 %
Na_2CO_3	5,5 %	$MgCO_3$	6,0 %
$Ca_2(PO_4)_3$	9,0 %	NaI	1,3 %

Các bánh tro được nghiền nhỏ và đem rửa bằng nước nhiều lần, khi tỷ trọng của nước rửa này đạt 27^0B thì dung dịch có chứa khoảng 7-9 g iod/lít.

Sơ đồ quy trình tạo dung dịch đậm đặc iod hoà tan



Dung dịch nước rửa được cô để loại bớt nước. Khi đạt đến nồng độ 33^{0}B, NaCl kết tinh kéo theo một ít $CaSO_4$ và KCl. Gạn riêng dung dịch và để nguội, KCl sẽ kết tinh. Lọc thu KCl, nước cái được tiếp tục cô đặc. Quá trình cô này lại có thêm NaCl và KCl kết tinh tách ra và được gạn riêng. Để nguội dung dịch, lọc

lấy riêng KCl kết tinh. Tiếp tục cô đặc và kết tinh như thế cho đến khi nước cái lọc ra có chứa từ 50 đến 100 g iod/lít. Nước cái này được xử lý tiếp để thu iod.

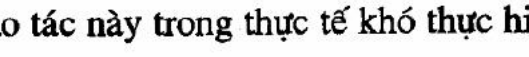
Quá trình xử lý thu iod được thực hiện như sau:

+ Loại sulfid:

Các sulfid trong nước cái có tính khử sẽ giải phóng lưu huỳnh, gây khó khăn cho quá trình sản xuất. Vì vậy, cần thêm acid sulfuric vào, khi đó H_2S và SO_2 sẽ giải phóng ra và tạo nhiều tủa S (SO_2 do phản ứng của H_2S và H_2SO_4). Lọc loại tủa S, dịch lọc đem xử lý tiếp để thu lấy iod.

+ Giải phóng iod từ dịch lọc:

Phương pháp kinh tế nhất là dùng clor đẩy iod khỏi muối của nó:

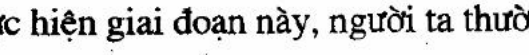


$$3Cl_2 + 6KI \longrightarrow 3I_2 + 6KCl$$

Tuy nhiên thao tác này trong thực tế khó thực hiện, vì nếu phóng khí clor quá mức cần thiết thì sẽ giải phóng brom từ các bromid có trong dung dịch. Ngoài ra iod tạo thành lại bị lượng clor quá thừa oxy hoá thành acid iodic theo phản ứng sau:

$$5Cl_2 + I_2 + 6H_2O \longrightarrow 5HIO_3 + 10HCl$$

Vì vậy, để thực hiện giai đoạn này, người ta thường thay khí clor bằng một lượng kali clorat xác định. Trong môi trường acid, phản ứng xảy ra như sau:



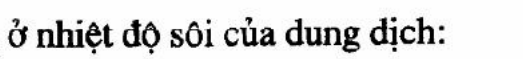
$$KClO_3 + 6HCl \longrightarrow KCl + 3H_2O + 3Cl_2$$

Cũng có thể thay khí clor bằng kali bicromat hay natri nitrit:

$$6KI + K_2Cr_2O_7 + 7H_2SO_4 \longrightarrow Cr_2(SO_4)_3 + 4K_2SO_4 + 7H_2O + 3I_2$$

$$2HI + 2HNO_2 \longrightarrow 2NO + 2H_2O + I_2$$

Nếu nước cái có nồng độ iod cao (50 – 100g/lít) thì có thể dùng phản ứng oxy hoá bằng MnO_2 ở nhiệt độ sôi của dung dịch:



$$2KI + MnO_2 + 2H_2SO_4 \longrightarrow MnSO_4 + K_2SO_4 + 2H_2O + I_2$$

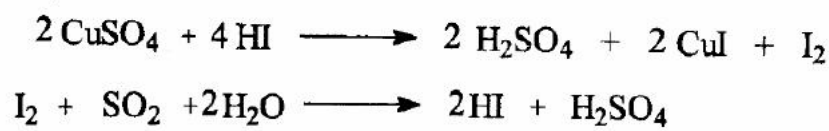
Dù sử dụng tác nhân nào, trước khi tiến hành oxy hoá giải phóng iod, cần phải định lượng chính xác lượng iod (dạng iodid hoà tan) để xác định lượng chất oxy hoá cần thiết theo phản ứng lý thuyết, giúp cho việc thu được toàn lượng iod có trong dung dịch.

Iod thô thu được trong quá trình trên được đem tinh chế bằng cách thăng hoa. Thiết bị thăng hoa là một nồi có đường kính 40cm và sâu 10cm làm bằng thép crôm – molipden, đốt nóng bằng khí đốt. Hơi iod được làm lạnh bằng cách đưa vào các ống sành, sứ hay ximăng-amiăng, dài 2m, đường kính 30 – 40cm. Cách thăng hoa như sau:

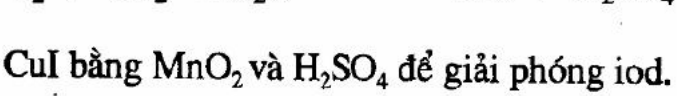
Cho iod thô vào nồi thăng hoa, nâng nhiệt độ lên 100 – 110^0 để loại nước, sau đó nâng lên 120 – 140^0 trong 4 – 5 giờ. Khí iod màu tím bay vào đường ống, đọng thành vảy xám đen có ánh kim loại. Cào lấy tinh thể iod. Trong nồi còn có một phần iod chưa thăng hoa, đợi 3 – 4 mẻ gộp lại sẽ thu hồi nốt iod.

Từ tảo biển, theo phương pháp đốt thành tro như trên, khi iod thăng hoa vẫn còn chứa tạp chất ICN. Để loại ICN, có thể đun chảy iod trong dung dịch $CaCl_2$ 27% (độ sôi 114^0C) hoặc đun chảy iod dưới một lớp acid sulfuric đậm đặc (120^0C). Sau đó gạn riêng iod và rửa bằng nước cho sạch $CaCl_2$ (hoặc H_2SO_4). Iod này đem thăng hoa lần thứ hai đạt tiêu chuẩn thuốc thử.

Phương pháp sản xuất iod từ tro tảo biển nêu trên bỏ qua mất alginat và những chất hữu cơ khác. Để thu được cả alginat và iod, có thể làm như sau: Rong đã phơi khô cho vào thùng lớn, ngâm nước nóng 60 – 70^0C trong khoảng 1 giờ, rút lấy nước ngâm và thêm nước nóng ngâm lần thứ hai. Nước ngâm này có chứa iod, đem xử lý bằng dung dịch $CuSO_4$ và SO_2 thì toàn bộ iod sẽ kết tủa dưới dạng CuI:



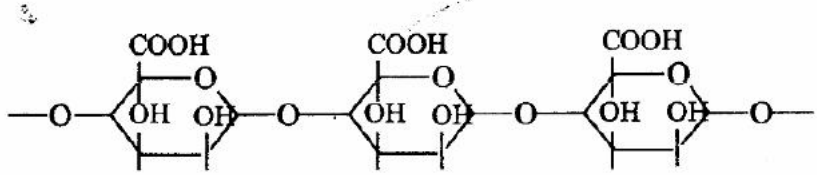
$$2\,CuSO_4 + 4\,HI \longrightarrow 2\,H_2SO_4 + 2\,CuI + I_2$$



$$I_2 + SO_2 + 2H_2O \longrightarrow 2HI + H_2SO_4$$

Xử lý CuI bằng MnO_2 và H_2SO_4 để giải phóng iod.

Sau khi đã chiết xong iod, bã trong còn lại trong thùng được đun sôi trong dung dịch kiềm rồi lọc. Dịch lọc để nguội thu được một dạng keo có chứa acid alginic, keo này có thể dùng hồ vải sợi… hoặc dùng chế alginat.



Acid alginic

1.4. An toàn lao động:

Iod kích ứng da, gây viêm da. Hơi iod gây ho, chảy nước mắt, đau mắt. Khi sản xuất, nhất là giai đoạn thăng hoa, thu thành phẩm, phải đeo kính, có mặt nạ phòng độc và thao tác ở chỗ thoáng gió. Sau khi làm việc xong phải tắm ngay.

Nồng độ iod tối đa có thể cho phép là 0,001 mg/L không khí. Khi nồng độ lên tới 0,0015 – 0,002mg/L không khí đã thấy khó chịu. Không cho phép làm việc ở nơi có nồng độ iod bằng 0,033/L không khí.

Iod dùng lâu gây hiện tượng ngộ độc mãn tính (iodisme): rát họng, sưng lợi, nổi mẩn, chảy nước mắt, nước mũi, nhức đầu và có thể đi lỏng ra máu, mất ngủ, chóng mặt, run chân tay… Có thể chữa bằng cách cho uống 10 – 12g natri bicarbonat trong 24 giờ.

2. SẢN XUẤT KALI IODID (KI):

2.1. Đại cương:

Kali iodid, natri iodid vào cơ thể có tác dụng như iod và được đào thải chủ yếu qua nước bọt và nước tiểu. Nó có tác dụng hạ huyết áp và làm cho tim đỡ mệt.

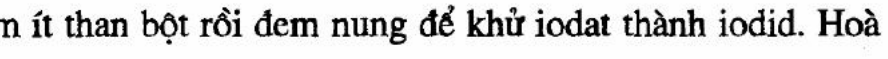
Kali iodid dùng trong bệnh tim mạch, làm giãn mạch. Ngoài ra còn được dùng chống nấm trên da. Liều trung bình 0,2 – 0,5g/lần, 1 – 3g/ngày (không dùng cho người huyết áp thấp, lao phổi, thận suy).

2.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Kali iodid là những tinh thể hình lập phương, không màu, vị mặn và rất đắng. Chảy ở 705^{0}C và sôi ở 1330^{0}C. Tan trong 0,75 phần nước, 12 phần cồn và 25 phần glycerin. Kali iodid vững bền khi khô, để ra không khí ẩm và nhất là khi có ánh sáng, nó bị vàng do giải phóng iod. Kali iodid dùng trong dược phẩm phải không lẫn những tạp chất nguy hiểm như: asen, bari và cyanid... Hàm lượng tối thiểu: 99%.

2.3. Phương pháp sản xuất:

1. Tác dụng của iod với hydroxyd kiềm:

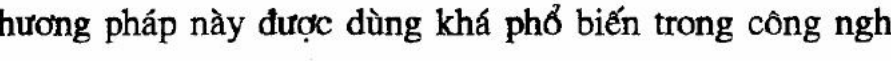


$$3\,I_2 + 6\,NaOH = 5\,NaI + NaIO_3 + 3\,H_2O$$

Cho iod tác dụng với dung dịch kiềm nóng. Sau đó bốc hơi đến khô. Cặn cho thêm ít than bột rồi đem nung để khử iodat thành iodid. Hoà tan và cô đặc, để nguội cho kết tinh.

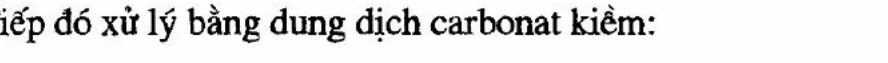
2. Tác dụng của Fe với iod trong môi trường nước:

Phương pháp này được dùng khá phổ biến trong công nghiệp. Tác dụng của iod trên vụn sắt trong nước tạo thành iodid sắt II:



$$Fe + I_2 = FeI_2$$

Tiếp đó xử lý bằng dung dịch carbonat kiềm:



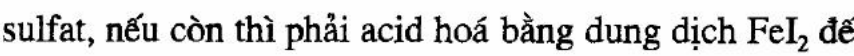
$$FeI_2 + K_2CO_3 = 2\,KI + FeCO_3$$

Tiến hành cụ thể như sau: trong bình thép có máy khuấy cho vụn gang hay sắt, nước và iod (loại kỹ thuật hàm lượng 90%). Phản ứng tự khởi động, khối phản ứng nóng lên, cần làm lạnh bằng nước đá để không vượt quá 70^0. Khi phản ứng kết thúc, dung dịch không có màu, để yên vài giờ, thu được dung dịch sắt II iodid.

Đun dung dịch kali hydroxyd và iod kỹ thuật đến tan hết iod, vừa khuấy, vừa cho dần dần dung dịch sắt II iodid đã được điều chế ở trên, sau đó đưa hỗn hợp về pH = 4-5. Thêm dung dịch bari hydroxyd để kết tủa sulfat. Tiếp đó cho

KOH để kiềm hoá khối phản ứng (pH=8), để lắng 3 – 5 giờ rồi lọc. Cặn được rửa bằng nước và gộp với dịch lọc.

Kali iodid tạo thành do phản ứng sau:



$$3\,FeI_2 + I_2 + 8\,KOH = 8\,KI + Fe_3O_4 + 4\,H_2O$$

Dung dịch kali iodid thu được có tỷ trọng không quá 1,5g/cm^3. Kiểm tra tạp chất sulfat, nếu còn thì phải acid hoá bằng dung dịch FeI_2 đến phản ứng acid yếu (pH=4-5), thêm than hoạt và bari hydroxyd. Dung dịch được đun sôi khoảng 1 giờ, để lắng và lọc loại bã than và bari sulfat. Dịch lọc tinh khiết được cho vào nồi kết tinh. Làm lạnh, tinh thể kali iodid tinh khiết được tách ra. Ly tâm lấy tinh thể KI, rửa bằng nước cất lạnh, sấy ở 100^0.

Kali iodid được bảo quản nơi khô, kín và tuyệt đối tránh ánh sáng.

3. SẢN XUẤT BROM:

3.1. Đại cương:

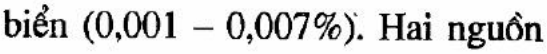
Brom (Br = 79,904) được Balard tìm ra năm 1826 trong nước của ruộng muối. Brom gây bỏng rất nguy hiểm khi dính vào da, hơi brom rất kích ứng đường hô hấp và mắt. Nó chỉ được dùng để điều chế những dẫn xuất có brom.

Brom rất quan trọng đối với công nghiệp hoá dược. Theo thống kê việc sử dụng brom trên thế giới thì khoảng 60% sản lượng dùng sản xuất các bromid, 25% dùng sản xuất phẩm màu hữu cơ và 15% dùng làm thuốc thử. Brom được dùng sản xuất một số chất độc chiến tranh như chất gây chảy nước mắt: bromobenzyl, bromaceton. Brom còn được dùng trong sản xuất phim và giấy ảnh.

Brom là một nguyên tố có trong cơ thể người. Trong máu chứa 0,8 – 1,4 mg/100 g. Theo H. Zondek (1931) nếu tỉ lệ brom trong máu giảm đi 40 – 60% thì có dấu hiệu của bệnh điên.

3.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Brom nguyên chất ở nhiệt độ thường, là chất lỏng màu nâu, dễ bay hơi tạo khí màu đỏ nâu rất kích ứng. Tỷ trọng: 3,14. Độ sôi $58^0$7. Độ chảy: $-7^0$3. Tan trong 30 phần nước ở 15^0. Trong dung dịch nước, brom bị thuỷ phân theo phương trình sau:



$$Br_2 + H_2O = HBr + HOBr$$

Brom tan trong các dung môi hữu cơ.

Brom nguyên chất khi bay hơi hết không để lại cặn, phải tan hoàn toàn trong dung dịch natri hydroxyd, không lẫn tạp chất clor, iod và các dẫn chất của chúng.

3.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất:

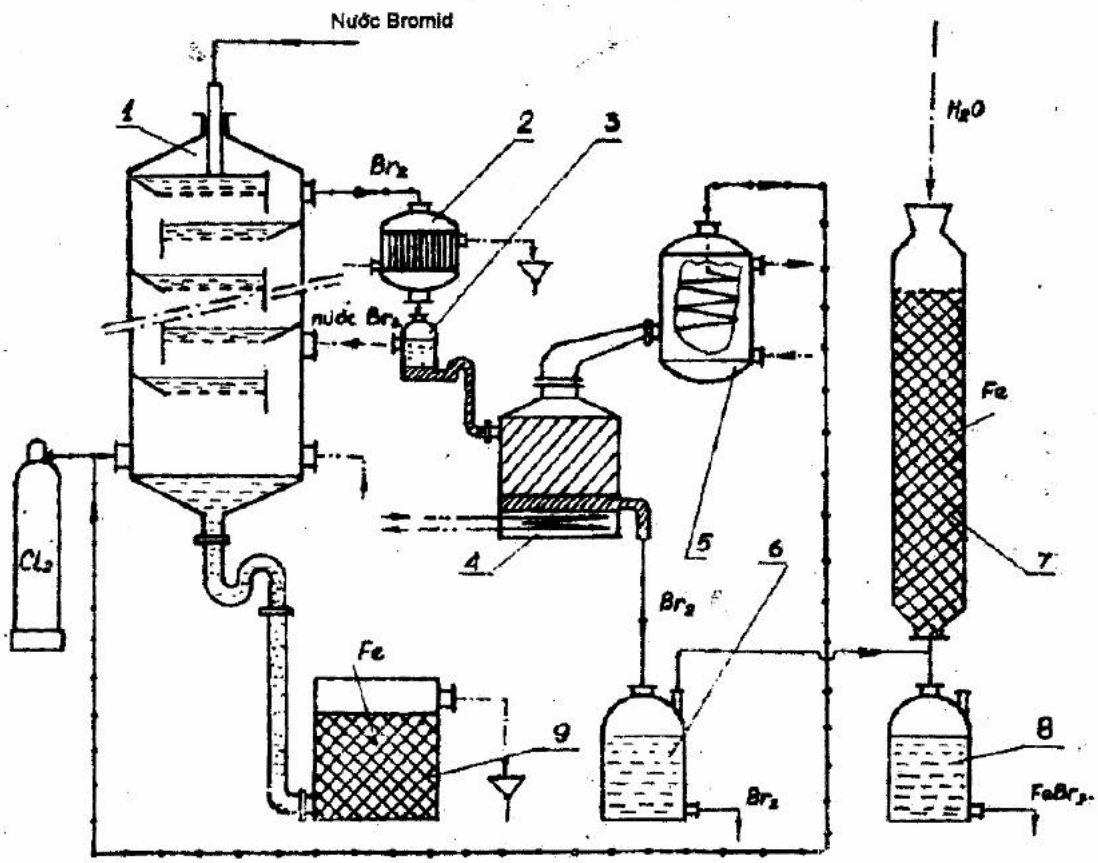
Brom có trong nước biển (0,001 – 0,007%). Hai nguồn nguyên liệu quan trọng của công nghệ sản xuất brom là nước ót ruộng muối và tro của rong biển (dung dịch còn lại sau khi kết tủa lấy iod). Ngoài ra mỏ muối có thể chứa tới 0,2% brom và nước giếng dầu mỏ có thể có 1kg/m^3.

Có nhiều phương pháp điều chế brom như:

- Điện phân nước biển trong điều kiện có dung môi hữu cơ để hấp thụ brom giải phóng ra. Dung dịch hữu cơ này được đem xử lý bằng kiềm rồi từ đó chiết lấy brom. Có thể hấp thụ brom bằng anilin dưới dạng tribromo-anilin.

-Trong công nghiệp, phương pháp sản xuất brom thường là giải phóng nó từ dung dịch nước bromid bằng một luồng khí clor ở nhiệt độ cao. Quá trình sản xuất này được thể hiện ở sơ đồ sau:

Sơ đồ thiết bị sản xuất Brom

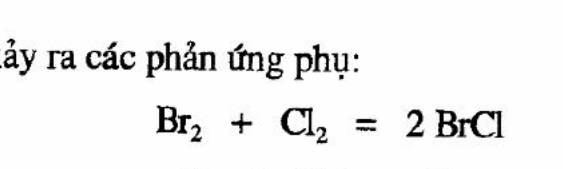


1. Tháp giải phóng Br_2 (tháp Kubiersky),
2. Sinh hàn,
3. Bình phân li Br_2 và nước bromid,
4. Bình phân li Br_2 và khí Cl_2 thừa,
5. Sinh hàn hồi lưu,
6. Bình chứa Br_2 lỏng,
7. Cột chứa Fe giữ khí Br_2 bay hơi,
8. Bình chứa dung dịch $FeBr_2$,
9. Bình chứa Fe để khử độc nước thải.

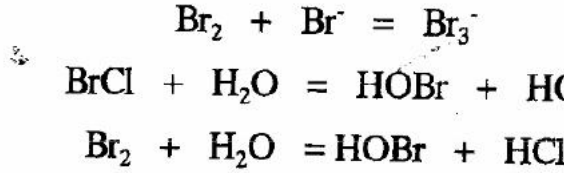
Clor đẩy brom ra theo phản ứng chính sau đây:

$$MgBr_2 + Cl_2 = MgCl_2 + Br_2$$

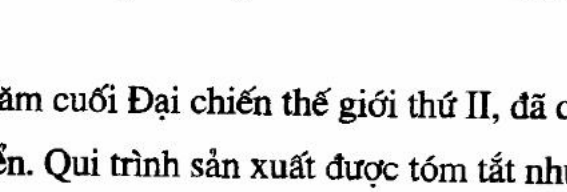
Đồng thời còn xảy ra các phản ứng phụ:



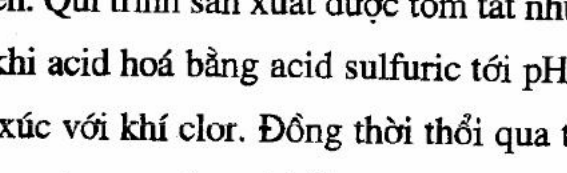
$$Br_2 + Cl_2 = 2\,BrCl$$



$$Br_2 + Br^- = Br_3^-$$



$$BrCl + H_2O = HOBr + HCl$$



$$Br_2 + H_2O = HOBr + HCl$$

- Trong những năm cuối Đại chiến thế giới thứ II, đã có một số nhà máy sản xuất brom từ nước biển. Qui trình sản xuất được tóm tắt như sau:

Nước biển sau khi acid hoá bằng acid sulfuric tới pH = 3,5, được cho chảy vào một tháp để tiếp xúc với khí clor. Đồng thời thổi qua tháp một luồng không khí, brom giải phóng ra được cuốn ra khỏi tháp cùng với không khí. Hỗn hợp khí này được xử lý bằng một dung dịch SO_2 để tạo ra dung dịch acid bromhydric và acid sulfuric. Dung dịch acid thu được được xử lý với khí clor, brom giải phóng được ngưng tụ. Làm khô brom bằng acid sulfuric nồng độ 80%, độ ẩm của nó có thể đạt tới 0,003% (tính theo khối lượng) và không bị lẫn H_2SO_4.

Brom được đóng vào chai thuỷ tinh. Nếu thật khô, có thể chứa trong bình bằng sắt.

4. SẢN XUẤT CÁC BROMID:

4.1. Đại cương:

Natri và kali bromid được ghi trong Dược điển của hầu hết các nước. Các muối này tác dụng lên hệ thần kinh trung ương bằng cả hai thành phần brom và kali (hoặc natri). Bromid hấp thụ vào cơ thể nhanh và đào thải chậm qua nước tiểu, mồ hôi, nước bọt.

Kali bromid được dùng làm thuốc an thần, chống co giật trong bệnh ho gà, hen; kali bromid đặc trị chứng động kinh. Thường chỉ dùng 0,5 – 3,0 g / ngày.

Natri bromid tác dụng như kali bromid và dùng cùng liều lượng. Trẻ em và người già dùng natri bromid dễ chịu hơn vì nó không gây ra những rối loạn về tim mạch (do ion kali).

4.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Kali bromid dược dụng (hàm lượng 99%) tồn tại ở dạng tinh thể lập phương, không màu, vị mặn và cay. Nóng chảy ở 750^{0}C. Tan tốt trong nước.

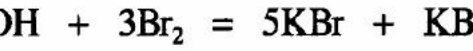
Natri bromid (hàm lượng 97%) là bột kết tinh trắng dễ chảy nước, dễ tan trong nước. Dưới 50^{0}C, natri bromid kết tinh dạng dihydrat ($NaBr.2H_2O$). Nếu kết tinh ở nhiệt độ cao hơn thì nó kết tinh dưới dạng khan, hình lập phương. Tinh thể rất dễ hút ẩm, chảy nước.

Các bromid trên không được lẫn các ion halogen khác.

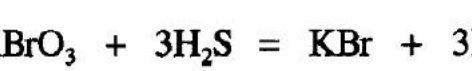
4.3. Phương pháp sản xuất:

4.3.1. Natri bromid và kali bromid:

- Từ brom và kali hydroxyd:



$$6KOH + 3Br_2 = 5KBr + KBrO_3 + 3H_2O$$

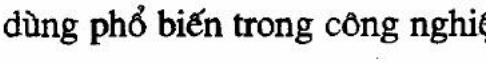


$$KBrO_3 + 3H_2S = KBr + 3H_2O + 3S$$

- Từ acid bromhydric và kali carbonat:

$$2HBr + K_2CO_3 = 2KBr + H_2O + CO_2$$

- Phương pháp dùng phổ biến trong công nghiệp là cho sắt II bromid tác dụng với carbonat kiềm:



$$FeBr_2.H_2O + Na_2CO_3 = 2NaBr + Fe(OH)_2 + CO_2$$

Quy trình sản xuất được thực hiện như sau:

Sắt II bromid được cho vào nồi phản ứng, thêm nước rồi vừa khuấy vừa đun đến 40-50^{0}C để hoà tan hoàn toàn. Hoà tan riêng carbonat kiềm (hoặc bicarbonat kiềm), đun sôi và đổ vào dung dịch sắt II bromid. Phản ứng sủi bọt, giải phóng CO_2 nên phải thận trọng để khỏi trào ra ngoài.

Phản ứng kết thúc khi thêm sắt II bromid mà không thấy giải phóng CO_2. Trung hoà đến phản ứng trung tính hoặc hơi acid và dùng bari hydroxyd để kết tủa sulfat (chú ý tránh dùng thừa). Lọc loại bari sulfat.

Dịch lọc chứa muối bromid được cô đến tỷ trọng d=1,58. Không nên cô đặc quá tỷ trọng đó vì khi lọc sẽ có thể kết tinh tinh thể bromid trong máy lọc và làm chậm quá trình lọc.

Loại muối kim loại nặng bằng cách kết tủa với dung dịch natri sulfat 5% hay H_2S. Sau khi tủa hết kim loại nặng, tiến hành lọc nóng để loại sulfid kim loại nặng và dịch lọc được cô tiếp đến khi kết tinh muối bromid khan.

Tinh thể NaBr được ly tâm và rửa bằng nước cất. Sấy khô, sau đó xay nhỏ và rây.

Chú ý: Các bromid là những muối rất dễ chảy nước và dễ hỏng, vì vậy công đoạn sấy, xay, rây cần rất cẩn thận.

Kali bromid, natri bromid kết tinh khan ở 50^0C. Nếu kết tinh ở nhiệt độ dưới 50^0 thì ta thu được muối hydrat ngậm 2 phân tử nước. Đối với calci bromid kết tinh ở trên 70^0C ta thu được loại dihydrat; thấp hơn nhiệt độ đó có thể thu được calci bromid ngậm từ 2 đến 6 phân tử nước.

4.3.2. Calci bromid:

Trong các bromid thì calci bromid có tác dụng chữa động kinh tốt, vì nó phối hợp được tác dụng của cả hai ion Br^- và Ca^{++}. Thuốc có tác dụng tốt đối với trẻ em.

Calci bromid có thể sản xuất bằng phản ứng của vôi với sắt II bromid. Sau khi lọc loại sắt III hydroxyd, ta dùng khí CO_2 để kết tủa hết vôi quá thừa, dung dịch còn lại được đem cô bốc hơi ở nhiệt độ không quá 195 – 200^0 (vượt quá nhiệt độ đó, $CaBr_2$ sẽ bị phân huỷ một phần thành CaO). Thành phẩm là bromid ngậm 2 phân tử nước và tối thiểu phải có 80% $CaBr_2$ khan.

5. SẢN XUẤT CALCI HYPOCLORID KỸ THUẬT:

5.1. Đại cương:

Calci hypoclorid kỹ thuật (clorid vôi) là chất sát trùng dùng để pha dung dịch rửa vết thương, tẩy uế các bệnh viện, khử trùng nước ăn. Trong dược phẩm,

trước đây calci hypoclorid được dùng dưới dạng dung dịch Labaraque hoặc dung dịch Dakin.

Calci hypoclorid kỹ thuật không có công thức xác định vì nó là một hỗn hợp của calci hypoclorid, calci clorid và calci carbonat. Vì vậy còn gọi là clorid vôi, thành phần chính có tác dụng là $Ca(ClO)_2$, trong công thức có hàm lượng clor lý thuyết là 49,6%.

5.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Calci hypoclorid kỹ thuật là bột vô định hình màu trắng xám nhạt, hơi lổn nhổn, mùi clor, rất dễ hút ẩm (vì có $CaCl_2$) và dễ bị ánh sáng, nhiệt độ phân huỷ. Có tính ăn mòn kim loại và tan một phần trong nước.

Dược điển các nước thường đòi hỏi clorid vôi phải có hàm lượng clor hoạt động: (định lượng bằng phép đo iod) 29% hoặc 30% (100g clorid vôi giải phóng 30g khí clor) tương đương với khoảng 90 độ clor. Dược điển Việt Nam yêu cầu hàm lượng clor hoạt động là 25% (tương đương với 78 độ clor). Độ clor được tính bằng cách nhân tỷ lệ gam với 0,315.

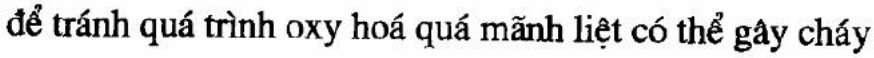
Trên thị trường, có thể có những loại clorid vôi tinh chế (gần như hoàn toàn chỉ có calci hypoclorid), rất khô và bảo quản tốt. Khi định lượng bằng phương pháp đo iod có thể đạt tới hàm lượng 60 – 70% clor hoạt động, tương đương với 200 – 220 độ clor. Điều này có thể giải thích do phép định lượng calci hypoclorid ghi trong các dược điển là nhằm xác định khả năng oxy hoá tính ra clor. Vì vậy mỗi nguyên tử clor trong công thức trên thể hiện tác dụng oxy hoá của hai nguyên tử clor trong thực tế. Theo cách đó, nếu sản phẩm hoàn toàn tinh khiết, ứng với công thức $Ca(ClO)_2$, độ clor hoạt động của nó sẽ là: 49,6 x 2 = 99,2%.

5.3. Phương pháp sản xuất:

Calci hypoclorid kỹ thuật được sản xuất bằng cách cho khí clor tiếp xúc với vôi đã hút ẩm (độ ẩm: 3 – 4%). Chất lượng thành phẩm do nguyên liệu quyết

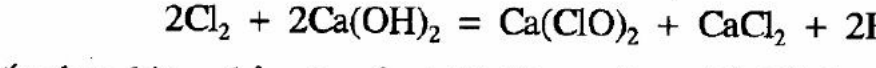
định: đá vôi dùng để nung vôi thường phải chọn loại có hàm lượng 98% $CaCO_3$. Vôi phải không lẫn silicat, không lẫn đồng, sắt và mangan (là những chất xúc tác phân huỷ clor), không lẫn magie và calci carbonat (tạo ra các magie clorid và calci clorid dễ làm chảy thành phẩm vì hút nước mạnh). Nhiệt độ clor hoá tốt nhất là trong khoảng 30 – 45^0. Thường dùng một hỗn hợp khí có 12% clor trong khí trơ để tránh quá trình oxy hoá quá mãnh liệt có thể gây cháy nổ.

Phản ứng tạo thành calci hypoclorid như sau:



$$2Cl_2 + 2Ca(OH)_2 = Ca(ClO)_2 + CaCl_2 + 2H_2O$$

Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao hơn (70-80^{0}C) có thể tạo thành clorat theo phương trình sau:



$$6Cl_2 + 6Ca(OH)_2 = 5CaCl_2 + Ca(ClO_3)_2 + 6H_2O$$

Thiết bị để clor hoá vôi có thể có kiểu nằm ngang hay thẳng đứng và thường là những thiết bị sản xuất liên tục:

- Thiết bị Rudge:

Là một ống trụ nằm ngang hơi dốc về một đầu, dài khoảng 20m, đường kính trong 0,50m và quay chậm xung quanh trục thẳng góc với tiết diện ống. Vôi vào một đầu ống, chuyển dịch trong những rãnh hình xoắn ốc. Luồng khí clor được phóng ngược chiều chuyển dịch của vôi bột. Nước lạnh được tưới lên vỏ ngoài ống để khống chế nhiệt độ dưới 50^{0}C.

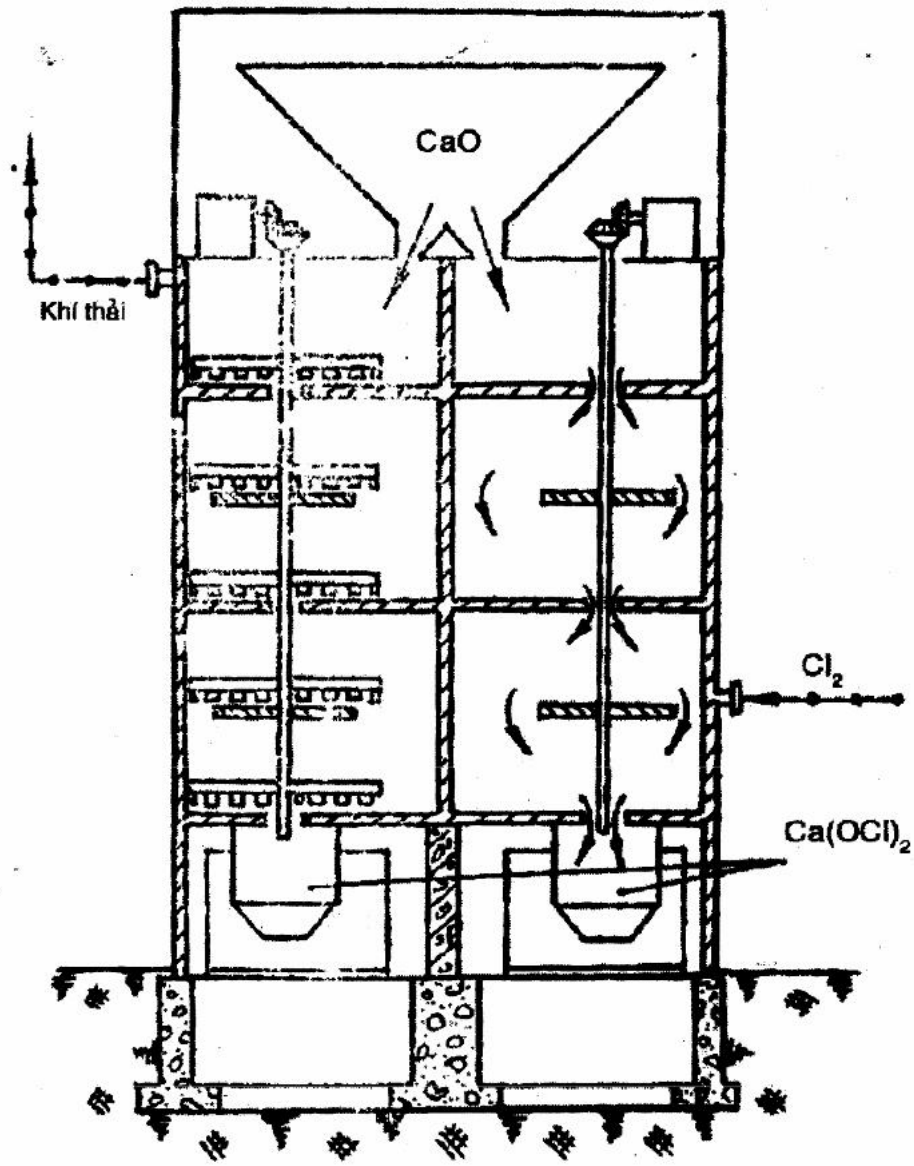
- Thiết bị Backmann:

Dạng hình hộp, thiết diện vuông, thẳng đứng, thường được xây bằng bê tông. Vôi được phân phối xuống các đĩa đặt thành các tầng song song và được hệ thống cào quay tròn gạt cho di chuyển từ tầng trên xuống tầng dưới.

Clor được phóng vào từ dưới và hút ngược lên phía trên thiết bị bằng một quạt hút khí. Ngoài ra, còn hệ thống trao đổi nhiệt bằng nước lạnh để giữ cho nhiệt độ của buồng phản ứng không vượt quá 45^{0}C.

Sơ đồ nguyên lí của thiết bị như sau:

Sơ đồ thiết bị sản xuất $Ca(ClO)_2$



Calci hypoclorid kỹ thuật thu được phải giữ thật khô, tránh ánh sáng và đóng gói trong hộp hàn kín (sau khi kiểm tra hàm lượng clor hoạt động). Vì clor oxy hoá các chất hữu cơ rất mãnh liệt và có thể gây ra cháy nổ nên hộp đựng phải sạch và khô. Sản phẩm lưu kho phải tránh nóng, ẩm.

- Loại clorid vôi hòa tan (Siclor) có thể sản xuất như sau:

Nghiền vôi bột và làm dung treo trong tetraclorid carbon rồi sục khí clor vào. Bột vô định hình tạo thành được làm lạnh đến 20^0C, khi đó nó chuyển thành

bột kết tinh màu trắng, không vón. Sản phẩm có 38 đến 40% clor hoạt động và tan gần hoàn toàn trong nước, ít hút ẩm nên bền vững.

- Loại clorid vôi có độ clor cao được sản xuất như sau:

Điều chế một dung dịch nước vôi khá đậm đặc, clor được phóng vào cho đến khi chỉ còn vài gam vôi tự do trong mỗi lít. Dung dịch khi đó chủ yếu chứa calci clorid và calci hypoclorid (mỗi loại khoảng một nửa). Calci clorid tan hoàn toàn trong dung dịch còn calci hypoclorid bắt đầu kết tủa trong quá trình sục clor. Kết tủa này được gạn và li tâm kiệt để loại hết calci clorid, tránh cho sản phẩm bị chảy nước và giảm độ clor. Sau khi làm khô, sản phẩm này có thể đạt từ 200 – 220 độ clor.

6. SẢN XUẤT NATRI CLORID DƯỢC DỤNG:

6.1. Đại cương:

Natri clorid (NaCl =58,54) trong thực tế gọi là "muối ăn", rất phổ biến trong tự nhiên.

Natri clorid có trong tất cả các mô của cơ thể, nó đảm bảo cân bằng thẩm thấu của các dịch cơ thể. Thiếu NaCl, máu sẽ bị mất nước, gây rối loạn thần kinh, co giật. Nếu chức năng của thận bị rối loạn thì ion natri bị ứ đọng lại trong cơ thể gây phù.

Trong dược phẩm, natri clorid tinh khiết được dùng:

- Pha dung dịch nước muối đẳng trương 9 phần nghìn để tiêm truyền khi mất máu, mất nước do ỉa chảy, ngộ độc.

- Pha dung dịch ưu trương 3,10, hoặc 20 phần trăm, dùng khi đi tả mất quá nhiều nước, tắc ruột cấp tính và liệt ruột sau phẫu thuật; sốc. Ngoài ra còn được dùng để rửa vết thương.

6.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Natri clorid dược dụng là những tinh thể hình lập phương không màu, hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị mặn. Nóng chảy ở 800-801^{0}C, tan trong 2,8

phần nước ở 25^0C và 2,5 phần nước ở 100^0C. Rất ít tan trong cồn 95^0 và không tan trong cồn tuyệt đối. Dung dịch trong nước phải có phản ứng trung tính.

Natri clorid dược dụng không lẫn tạp chất bromid, iodid, bari, calci và magiê; giới hạn cho phép của các ion như sau:

Sulfat	dưới 0,06%
Muối amoni	0,004%
Sắt	0,001%
Asen	0,0001%
Kim loại nặng	0,0005%

Hàm lượng NaCl tinh khiết ít nhất đạt 99%.

6.3. Nguyên liệu và phương pháp sản xuất:

Muối ăn trên thị trường có thể lấy từ mỏ muối hoặc từ nước biển.

Ở Việt Nam, khai thác muối từ nước biển như sau: nước biển được dẫn vào những rãnh đào xung quanh ruộng cát khô. Cát hút lấy muối và được phơi khô. Sau đó cát bão hoà muối được đổ vào những bể nhỏ đáy có vỉ bằng tre. Người ta cho nước chảy qua lớp cát để hoà tan muối. Dung dịch nước muối sau khi đã lọc trong, được dẫn vào ruộng láng xi măng thành lớp nước mỏng. Phơi nắng khoảng 12 tiếng để cô đặc đến nồng độ 26^0B. Lúc đó muối bắt đầu kết tinh, tới 30^0B, thì phần lớn muối đã kết tinh hết. Muối được vớt riêng để róc nước và nhập kho. Phần nước cái còn lại gọi là "nước ót" (dùng sản xuất các muối Mg).

Thành phần của muối ăn thường là:

NaCl	91 – 97%
Nước	1 – 3%
Calci sulfat	0,4 –1%
Kali clorid	0,12 – 0,13%
Magie sulfat	0,1 – 0,05%
Chất không tan	0,03 – 0,05%

Để đạt tiêu chuẩn dược dụng, phải tinh chế lại.

Dược điển Pháp quy định: Nguyên liệu sản xuất NaCl dược dụng chỉ là những muối đạt tiêu chuẩn sau đây: kết tủa bằng natri carbonat và sấy khô, khối lượng của kết tủa (Ca và Mg carbonat) không vượt quá 1%.

-Phương pháp sản xuất natri clorid dược dụng:

Muối ăn được rang ở nhiệt độ 300 – 400^{0}C để phân huỷ tạp chất hữu cơ. Sau đó hoà tan trong nước cất và lọc. Dịch lọc cho vào nồi men, đung nóng lên 50 – 60^{0}C rồi cho dần dung dịch Na_2CO_3 20% theo lượng cần thiết đã thử và tính trước. Kết tủa carbonat kim loại (Mg, Ca, Al, Fe...) được lọc bỏ. Dịch lọc được điều chỉnh về pH = 7 bằng acid hydrocloric dược dụng.

Cô dịch lọc trong nồi thép tráng men, khuấy liên tục (tốc độ khuấy 10-30 vòng/phút). Ở nhiệt độ nóng, natri clorid ít tan hơn các muối khác sẽ kết tinh trước, tinh thể tạo thành đến đâu được vớt ngay ra đến đó và đưa vào máy vẩy, ly tâm cho kiệt nước. Cô cho đến khi còn 1/5 thể tích ban đầu thì ngừng cô. Trong nước cái còn các bromid, iodid và kali clorid.

Tinh thể natri clorid thu được còn lẫn tạp chất sulfat, đem rửa bằng nước cất nóng 40^{0}C trong máy vảy ly tâm cho đến khi đạt tiêu chuẩn về giới hạn sulfat (kiểm tra bằng $BaCl_2$ so với mẫu); sấy 100 – 110^{0}C.

Dạng của tinh thể là do quá trình kết tinh quyết định: nếu kết tinh chậm và ở nhiệt độ thấp (45^{0}C) thì thu được tinh thể to, dạng khối lập phương xếp thành hình chóp đều đặn; nếu kết tinh ở nhiệt độ sôi thì thu được tinh thể nhỏ, nếu kết tinh ở 85^{0}C và khuấy liên tục thì được tinh thể rất nhỏ và trắng.

Trong sản xuất muối dược dụng, giai đoạn loại sulfat làm giảm hiệu suất đáng kể. Để đạt được tiêu chuẩn Dược điển, thường phải rửa rất lâu, tốn nhiều nước cất và hoà tan mất nhiều muối. Trong thực tế, 1 tấn muối ăn chỉ cho 0,2 – 0,3 tấn NaCl dược dụng. Để khắc phục, có thể loại sulfat ngay từ giai đoạn đầu (sau khi rang muối) bằng $BaCl_2$ rồi mới tiếp tục như quy trình trên.

6.4. An toàn lao động:

Natri clorid là một muối không độc, tuy nhiên tiếp xúc lâu với dung dịch muối đậm đặc có thể bị loét da, gây tổn thương biểu bì sâu, lâu khỏi và gây sẹo. Vì vậy phải chú ý dùng ủng và găng cao su khi sản xuất để bảo vệ da.

Chương 2

HỢP CHẤT OXY DÙNG LÀM THUỐC

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương về các hợp chất oxy dùng làm thuốc, tính chất và tiêu chuẩn của chúng.

2. Các phương pháp sản xuất nước oxy già.

3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất kali permanganat.

1. SẢN XUẤT NƯỚC OXY GIÀ:

1.1. Đại cương:

Hydro peroxyd (H_2O_2 = 34,016) do Thenard tìm ra năm 1818, thường gặp ở thị trường dưới tên "nước oxy già". Đây là một dung dịch của H_2O_2 trong nước, vì vậy còn gọi là nước hydro–peroxyd.

Nước oxy già ở thị trường gồm nhiều loại có nồng độ khác nhau, thấp nhất là loại 3% tương đương với 10 thể tích (1L dung dịch này có thể giải phóng 10 L khí O_2 ở điều kiện tiêu chuẩn).

"Perhydrol" (Merck) có nồng độ 30% H_2O_2 tương đương với 100 thể tích; "Perozon" là loại có nồng độ 50% H_2O_2 tương đương với 166 thể tích.

Nước oxy già phân huỷ giải phóng oxy dễ dàng, nhờ đó có tác dụng sát trùng. Trong dược phẩm dùng làm thuốc dùng ngoài rửa vết thương, sát trùng tai, mũi, họng. Đặc biệt là mụn nhọt và các vết thương có mủ. Ngoài ra nó còn có tác dụng cầm máu (bôi hoặc đắp lên các vết thương chảy máu, chảy máu cam...).

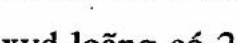
Nước oxy già còn có tác dụng tẩy trắng len, lụa. Nó cũng là tác nhân oxy hoá quan trọng vì sản phẩm phân huỷ của nó chỉ gồm có H_2O và O_2, không đưa thêm tạp chất vào phản ứng.

1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Hydro peroxyd nguyên chất là chất lỏng sánh, không màu. Tỷ trọng ở 12^0 là 1,4774. Tan trong nước theo mọi tỷ lệ. Nồng độ của H_2O_2 trong nước có thể tính theo tỉ lệ phần trăm hay nồng độ thể tích. Trong các dược điển, thường chỉ ghi hai loại nước oxy già:

- Dung dịch hydro peroxyd đậm đặc có 27,5 – 31% H_2O_2 (100g dung dịch có 27,5g đến 31g H_2O_2 nguyên chất).

Cách tính nồng độ H_2O_2 dựa vào phản ứng sau đây:



$$H_2O_2 = H_2O + 1/2O_2$$

Cứ 34g H_2O_2 có thể giải phóng 11,2 L khí O_2. Vậy dung dịch peroxyd hydro 30% ứng với:

$$11,2/34 \times 30/100 \times 1000 \simeq 100 \text{ thể tích.}$$

- Dung dịch hydro peroxyd loãng có 2,7 – 3,3% H_2O_2 ứng với khoảng 10 thể tích.

- Hydro peroxyd nguyên chất (100% H_2O_2) ứng với 329 thể tích.

Dung dịch peroxyd hydro loãng có thể cất phân đoạn thành dung dịch đậm đặc, tuy nhiên quá trình này bị hạn chế vì sự phân huỷ của H_2O_2 ở nhiệt độ cao. Có thể tạo được dung dịch hydro peroxyd đậm đặc bằng cách cất ở 70^0C và dưới áp suất 25 mmHg.

Nước oxy già dược dụng phải không lẫn asen, kim loại nặng. Hàm lượng acid không vượt quá 0,3%.

1.3. Phương pháp sản xuất:

1.3.1. Từ bari dioxyd:

Có thể dùng acid vô cơ phản ứng với bari dioxyd:

$$BaO_2 + 2HCl = H_2O_2 + BaCl_2$$

Bari dioxyd được sản xuất từ quặng Whitherit (bari carbonat thiên nhiên). Khử carbonat này bằng than tạo được bari oxyd (BaO); đốt nóng BaO lên 600^0C trong dòng không khí, nó bị oxy hoá thành BaO_2.

1.3.2. Dùng trung gian hữu cơ:

Năm 1901 Manchot phát hiện thấy hydrazobenzen tự oxy hoá với oxy tạo thành H_2O_2. Năm 1932, Walton đã chứng minh phản ứng này có thể tới hiệu suất 97%:

$$C_6H_5NH\text{-}NHC_6H_5 + O_2 = C_6H_5N{=}NC_6H_5 + H_2O_2$$

Nhiều hợp chất hữu cơ đa vòng có cấu trúc hydroquinon, phản ứng với oxy trong dung môi alcol hoặc benzen ở điều kiện áp suất, nhiệt độ thấp cũng cho phản ứng tương tự. Phương pháp này có thể cho dung dịch peroxyd hydro nồng độ tới 94%.

1.3.3. Tổng hợp từ H_2 và O_2:

Phương pháp này hiện đại hơn, bằng cách phóng điện để kết hợp hydrogen nguyên tử với oxy phân tử. Kết quả có thể tạo được dung dịch H_2O_2 10%, độ tinh khiết rất cao.

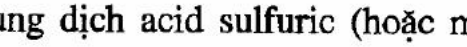
1.3.4. Phương pháp điện hoá:

Hiện nay phương pháp sản xuất H_2O_2 dùng phổ biến trong công nghiệp là phương pháp điện hoá. Phản ứng xảy ra theo hai giai đoạn:

a) Điện phân dung dịch acid sulfuric (hoặc muối của nó) để tạo ra acid dipersulfuric:

$$2H_2SO_4 = H_2S_2O_8 + H_2$$

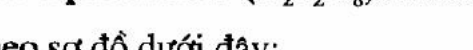
Sự tạo thành acid dipersulfuric ($H_2S_2O_8$) là kết quả của quá trình oxy hoá xảy ra ở cực dương theo sơ đồ dưới đây:



$$SO_4^{2-} + H_2O - 2e = H_2SO_4 + O$$

$$2H_2SO_4 + O = H_2S_2O_8 + H_2O$$

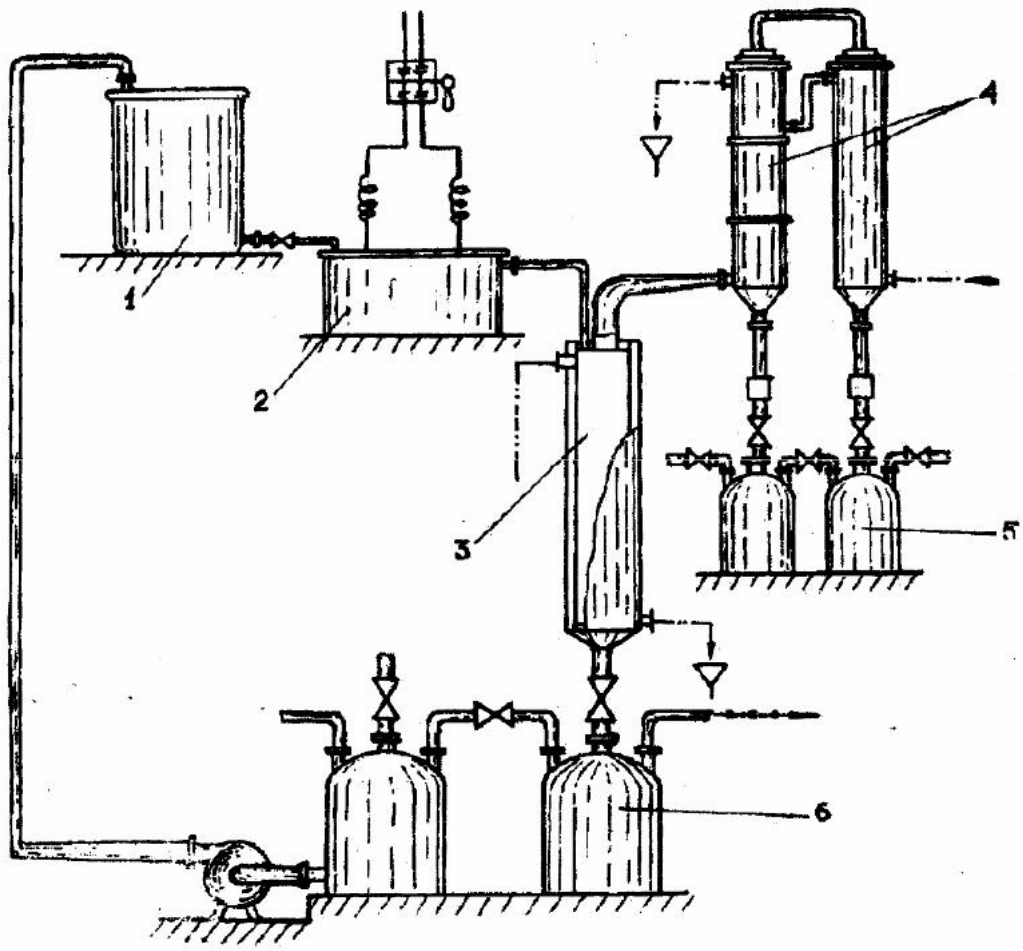
b) Dưới ảnh hưởng của nhiệt độ, acid dipersulfuric trong dung dịch nước thuỷ phân thành acid monopersulfuric H_2SO_5. Acid này tác dụng với nước tạo ra hydro peroxyd:



$$H_2S_2O_8 + H_2O = H_2SO_5 + H_2SO_4$$

$$H_2SO_5 + H_2O = H_2SO_4 + H_2O_2$$

Sơ đồ thiết bị sản xuất H_2O_2 bằng phương pháp điện hoá:



1.Thùng chứa H_2SO_4; 2.Bình điện phân; 3.Cột bốc hơi; 4.Tháp ngưng tụ làm lạnh bằng nước; 5.Bình chứa H_2O_2; 6.Bình chứa acid thu hồi.

Dung dịch hydro peroxyd rất dễ hỏng và giảm nồng độ. Để ngăn bớt sự phân huỷ này người ta cho thêm các acid để ổn định như acid boric (0,3%), acid benzoic.

2. SẢN XUẤT KALI PERMANGANAT:

2.1. Đại cương:

Mangan (Mn = 54,93) là nguyên tố có khả năng tạo nhiều loại oxyd với các hoá trị khác nhau, ví dụ: MnO, Mn_3O_4, Mn_2O_3, MnO_2, MnO_3, Mn_2O_7.

Kali permanganat được dùng rất phổ biến làm thuốc sát trùng để rửa vết thương (dung dịch 1/1000 hoặc 1/10.000). Dung dịch 0,02 – 0,1% dùng để rửa dạ dày khi ngộ độc alcaloid (nhờ tác dụng oxy hoá phá huỷ chất hữu cơ) và ngộ độc phospho. Dung dịch 1% dùng tiêm vào vết rắn cắn trị nọc độc (tiêm hai đến ba lần mỗi lần 0,5ml). Nó còn được dùng trong hoá phân tích và là tác nhân oxy hoá quan trọng trong tổng hợp hữu cơ.

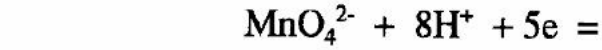
2.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Kali permanganat là những tinh thể hình kim dài, màu tím, vững bền ngoài không khí. Tan trong 16 phần nước ở 20^0, tan trong 3,5 phần nước sôi.

Dung dịch trong nước có màu đỏ tím và có phản ứng trung tính.

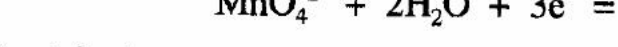
Tính chất oxy hoá của kali permanganat mạnh hay yếu phụ thuộc vào môi trường:

Ở môi trường acid, tính oxy hoá mạnh, Mn từ hoá trị +7 chuyển thành hoá trị +2:



$$MnO_4^{2-} + 8H^+ + 5e = Mn^{2+} + 4H_2O$$

Ở môi trường trung tính và kiềm, nó bị khử đến Mn^{+4}:



$$MnO_4^{2-} + 2H_2O + 3e = MnO_2 + 4OH^-$$

Các phản ứng oxy hoá trên đây được ứng dụng rất phổ biến trong hoá phân tích. Kali permanganat oxy hoá dễ dàng các chất hữu cơ, trường hợp đặc biệt có thể gây nên cháy, nổ. Vì vậy trong sản xuất, đóng gói và lưu kho phải thận trọng.

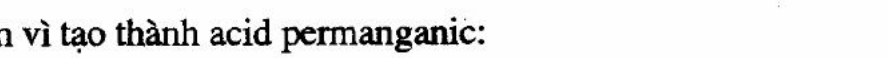
Dược điển Việt nam quy định: tạp chất clorid không được quá 0,02%; sulfat không quá 0,05%; không lẫn chì và kim loại nặng, hàm lượng phải đạt ít nhất 99%.

2.3. Nguyên liệu và phương pháp sản xuất:

Nguyên liệu để sản xuất kali permaganat là quặng "Pyrolusit" tìm ra từ năm 1820. Quặng này là bột màu đen, tỷ trọng 4,7 – 4,9. Pyrolusit thiên nhiên thường là hydrat mangan dioxyd [MnO_2. H_2O].

Mỏ mangan ở Cao bằng nước ta có hàm lượng MnO_2 khoảng 43-44%, Mn_2O_3 khoảng 30%.

Tất cả các phương pháp sản xuất kali permaganat hiện nay đều ứng dụng phản ứng Crum (dùng trong phân tích định tính mangan) vào quy mô công nghiệp. Khi nung chảy dẫn xuất mangan với kiềm, có mặt chất oxy hoá (kali nitrat hay clorat) ta được manganat màu lục:



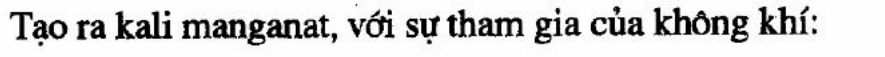
$$MnO_2 + K_2CO_3 + O = K_2MnO_4 + CO_2$$

Sau đó, cho kali manganat tác dụng với một acid, dung dịch chuyển sang màu tím vì tạo thành acid permanganic:

$$3H_2MnO_4 = 2HMnO_4 + H_2MnO_3 + H_2O$$

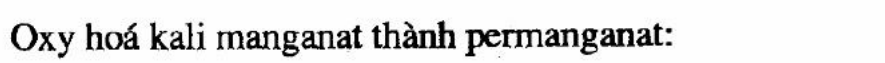
Trong công nghiệp, sản xuất kali permanganat được tiến hành theo hai giai đoạn:

a) Tạo ra kali manganat, với sự tham gia của không khí:



$$2MnO_2 + 4KOH + O_2 = 2K_2MnO_4 + 2H_2O$$

b) Oxy hoá kali manganat thành permanganat:



$$MnO_4^{2-} - e = MnO_4^-$$

Quá trình sản xuất được thực hiện như sau:

2.3.1. Tạo kali manganat:

- Trong nồi phản ứng hai vỏ, rộng miệng, có lắp máy khuấy, người ta nạp 1 phần quặng pyrolusit giầu mangan đã tán nhỏ và 1,45 phần kali hydroxyd dạng dung dịch 50%. Khuấy liên tục và nung đến nhiệt độ 200 – 270^{0}C (không vượt quá 270^{0}C để tránh sự phân huỷ giải phóng oxy của manganat tạo thành). Quá trình này cần thời gian đủ dài vì phản ứng chỉ xảy ra trên bề mặt khối phản ứng có tiếp xúc với không khí. Nếu điều kiện tốt, hiệu suất đạt 60%.

Giai đoạn này có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp khác nhau:

-Nung kiềm và quặng pyrolusit thành hỗn hợp đồng nhất, lấy khối phản ứng ra, tán nhỏ và cho vào một nồi phản ứng khác chịu áp lực. Nồi phản ứng được đốt nóng và nén không khí vào để oxy hoá. Phương pháp này đạt hiệu suất manganat 65%.

-Phương pháp dùng môi trường lỏng: dùng lượng kiềm quá thừa và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ 160 – 220^{0}C, hỗn hợp phản ứng ở trạng thái lỏng. Tác nhân oxy hoá có thể dùng không khí hoặc oxy. Cách này có thể chuyển hầu hết MnO_2 thành kali manganat. Tuy nhiên, xử lý giai đoạn sau thì lại phức tạp vì kiềm thừa quá nhiều.

-Phương pháp phản ứng ở thể rắn: trộn kiềm khan với pyrolusit và phóng không khí vào để oxy hóa đồng thời nâng phản ứng đến nhiệt độ thích hợp. Phương pháp này cho hiệu suất không cao vì kiềm và MnO_2 tiếp xúc kém.

-Phương pháp sau đây cho kết quả tốt: Pyrolusit tán nhỏ trộn với kiềm (75 – 85%), nung chảy đồng thời phóng không khí vào để oxy hoá. Hỗn hợp này được tạo hạt bằng cách làm lạnh trong thùng quay (60 vòng/phút), hạt đem sấy khô ở 160 – 180^{0}C. Hạt thu được có thành phần như sau: K_2MnO_4 65%; MnO_2 12 – 23%; KOH và K_2CO_3 8-9%.

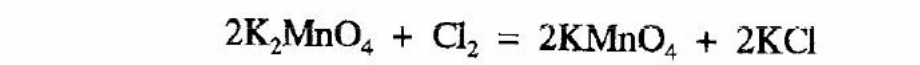
Hoà tan bằng dung dịch KOH, lọc pyrolusit chưa phản ứng, thu được dung dịch kali manganat màu lục.

2.3.2. Oxy hoá thành kali permanganat:

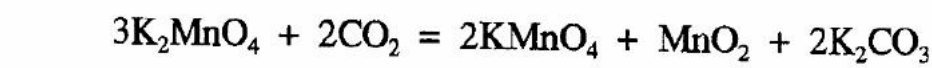
Đun sôi dung dịch kali manganat tạo thành permanganat theo phương trình sau:

$$3K_2MnO_4 + H_2O = 2KMnO_4 + MnO_2 + 4KOH$$

Trong công nghiệp có thể oxy hoá bằng khí clor hoặc CO_2:



$$2K_2MnO_4 + Cl_2 = 2KMnO_4 + 2KCl$$



$$3K_2MnO_4 + 2CO_2 = 2KMnO_4 + MnO_2 + 2K_2CO_3$$

Trong thực tế có thể thực hiện giai đoạn này như sau:

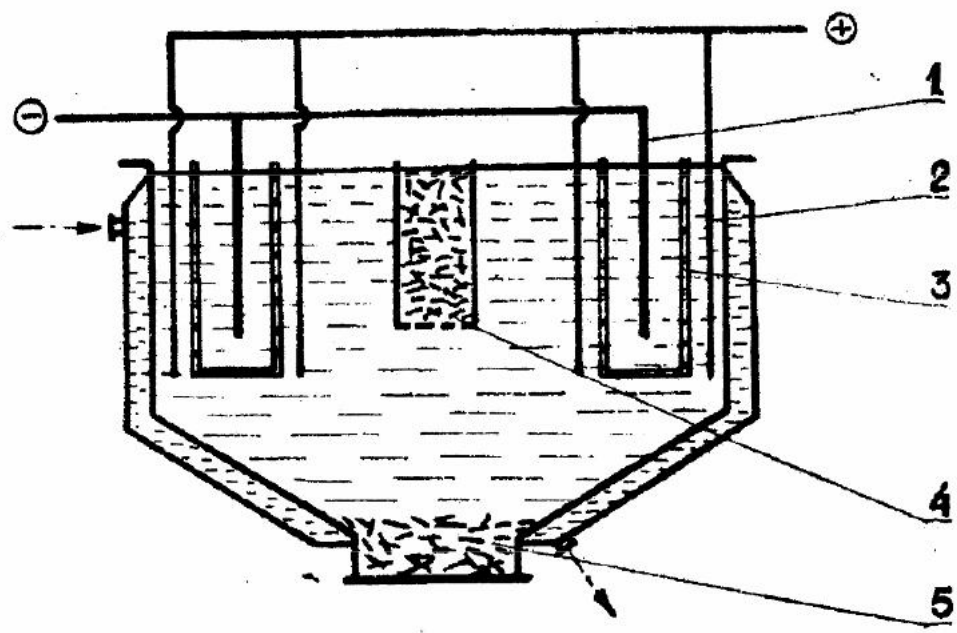
Dung dịch manganat thu được ở giai đoạn trên, được đun nóng và sục khí clor vào đến khi thấy xuất hiện tinh thể hình kim màu tím đen. Lọc, cô đặc dung

dịch đến tỷ trọng d=1,3. Để nguội cho kết tinh. Ly tâm lấy tinh thể, rửa tinh thể bằng nước cất. Sản phẩm thu được có thể đạt hàm lượng 99,3% và đạt các tiêu chuẩn của Dược điển về clorid, asen, sulfat, kim loại nặng.

Trong phương pháp trên, một phần của kali bị biến đổi thành kali clorid, một phần manganat trở lại nguyên liệu MnO_2, một phần lớn kali chuyển thành K_2CO_3 làm giảm hiệu suất của cả quá trình. Vì vậy, hiện nay giai đoạn thứ hai này thường dùng cách oxy hoá bằng phương pháp điện hoá. Phương pháp này như sau:

Quá trình điện phân được thực hiện trong một bình hình trụ, đáy hình nón làm bằng sắt. Bình có hai vỏ, dùng nước điều chỉnh nhiệt độ và có van ở đáy bình để tháo hỗn hợp.

Sơ đồ cấu tạo bình điện phân sản xuất $KMnO_4$



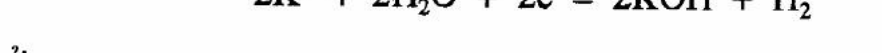
1.Cực âm (Ni); 2.Cực dương (Fe); 3.Màng ngăn xốp; 4.Giỏ thu $KMnO_4$; 5.Tinh thể $KMnO_4$.

Trong bình điện phân có chứa dung dịch điện giải là hỗn hợp KOH và kali manganat. Khi điện phân xảy ra các quá trình sau đây:

- Ở cực âm:

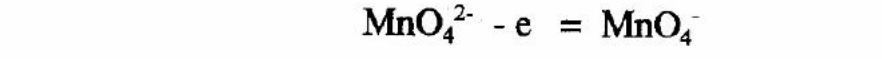
$$2K^+ + 2H_2O + 2e = 2KOH + H_2$$

- Ở cực dương:



$$MnO_4^{2-} - e = MnO_4^-$$

- Tổng quát cho cả quá trình:



$$2K_2MnO_4 + 2H^+ + 2OH^- = 2KMnO_4 + 2KOH + H_2$$

Để hạn chế tác dụng khử hoá của hydrogen sinh ra ở catod, người ta dùng màng xốp ngăn cách catod và anod. Dương cực (anod) làm bằng niken hoặc thép không gỉ, âm cực (catod) làm bằng sắt, gang, hoặc lưới đồng. Diện tích anod bằng 10 lần diện tích catod và khoảng cách giữa anod và catod là 50 mm. Điện thế giữa 2 cực là 2,7 – 3v; dòng điện 1500 – 1600 ampe (mật độ dòng điện anod: 60 – 70A/m^2; catod: 700A/m^2). Điện năng tính với sản lượng 1 tấn $KMnO_4$ là 700kw/h.

Manganat được bỏ vào những rỏ có đáy khoan lỗ nhỏ, nhúng vào dung dịch điện giải. Nâng nhiệt độ chất điện giải lên 40 – 45^{0}C để bắt đầu điện phân, sau đó điện phân ở 60^0 và kéo dài trong 6 – 8 giờ. Làm lạnh, đồng thời khuấy liên tục. Tinh thể kali pemanganat hình thành ở đáy bình điện phân được cô lập bằng cách ly tâm. Tinh thể này có hàm lượng $KMnO_4$ khoảng 80 – 95%, tạp chất còn lại là MnO_2, manganat …

Sản phẩm được tinh chế như sau: hòa tan vào nước nóng khoảng 60^0, để lắng, gạn bỏ MnO_2 rồi đổ dung dịch vào nồi kết tinh. Để lạnh kết tinh, ly tâm và rửa tinh thể để đạt tiêu chuẩn dược dụng, sấy khô ở 80^{0}C.

Bảo quản trong lọ thuỷ tinh màu nâu, kín, tránh ánh sáng. Không để lẫn với các chất dễ oxy hoá.

Chương 3

SẢN XUẤT CÁC THUỐC CÓ PHOSPHO

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất tricalciphosphat.

2. Phương pháp sản xuất dinatri hydrophosphat.

3. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất các ester phosphoric.

1. SẢN XUẤT TRICALCI PHOSPHAT:

1.1. Đại cương:

Một số muối phosphat hiện nay được sử dụng làm thuốc chống còi xương, trong đó muối calci của acid phosphoric được sử dụng phổ biến.

Acid phosphoric trong thực tế tồn tại ở 3 dạng sau:

Acid metaphosphoric: $P_2O_5 + H_2O = 2HPO_3$

Acid pyrophosphoric: $P_2O_5 + 2H_2O = H_4P_2O_7$

Acid orthophosphoric: $P_2O_5 + 3H_2O = 2H_3PO_4$

Tricalciphosphat là muối calci của acid orthophosphoric. Khi cho acid orthophosphoric tác dụng với calci hydroxyd có thể thu được các muối sau:

- Calci phosphat diacid hay monocalci phosphat: $Ca(H_2PO_4)_2$
- Calci phosphat monoacid hay dicalci phosphat: $CaHPO_4$
- Calci phosphat trung tính hay tricalci phosphat: $Ca_3(PO_4)_2$

Thành phần những muối này có hai nguyên tố đóng vai trò quan trọng đối với cơ thể là phospho và calci. Vì vậy, chúng được dùng làm thuốc bổ xung phospho và calci cho cơ thể trong các trường hợp: lao, suy nhược cơ thể, có thai.

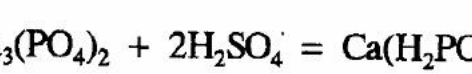
Các calci phosphat được dùng chủ yếu để trị còi xương (các biệt dược Ostram, Otocan...).

Trong các phosphat, người ta hay dùng loại monocalci vì dễ tan hơn nên đồng hoá nhanh hơn trong cơ thể. Tricalci phosphat còn dùng để kháng toan và hấp phụ trong chứng cường toan dạ dày. Nó còn được dùng trong một số trường hợp ỉa chảy. Thường cho uống 0,5 – 2g/ngày.

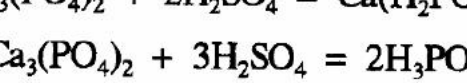
1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Tricalci phosphat là bột trắng, không tan trong nước và cồn. Nhiệt độ nóng chảy: 1670^0C.

Tác dụng với acid hydrocloric, tricalci phosphat chuyển thành monocalci phosphat. Với acid sulfuric, thu được monocalci phosphat hoà tan và calci sulfat kết tủa (nếu lượng acid sulfuric đủ thì sẽ giải phóng acid phosphoric).



$$Ca_3(PO_4)_2 + 2H_2SO_4 = Ca(H_2PO_4)_2 + 2CaSO_4$$



$$Ca_3(PO_4)_2 + 3H_2SO_4 = 2H_3PO_4 + 3CaSO_4$$

Tricalci phosphat dược dụng phải không lẫn carbonat, kim loại (chì, đồng...), không lẫn asen, bari. Khi sấy 100^0C, độ ẩm không được quá 3% và thành phẩm không bị đen (do tạp chất hữu cơ). Mất khối lượng khi nung không quá 8%.

1.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất:

Nguồn nguyên liệu có chứa tricalci phosphat là apatit và bột xương.

- Apatit (tricalci phosphat lẫn fluor, clor...) có ở nhiều nơi trong nước. Mỏ Apatit Lào Cai có trữ lượng tới 200 triệu tấn, hàm lượng $Ca_3(PO_4)_2$ đạt tới 88,43%.. Tuy nhiên vì sợ tạp chất fluor nguy hiểm nên cho đến nay apatit chỉ dùng làm nguyên liệu sản xuất tricalci phosphat để làm thức ăn cho gia súc.

- Xương động vật là nguyên liệu chủ yếu để sản xuất $Ca_3(PO_4)_2$ dùng làm thuốc ở nước ta. Xương động vật có thành phần như sau:

- $Ca_3(PO_4)_2$: 52%
- Chất hữu cơ: 33%.
- $CaCO_3$: 10%.
- Magie phosphat: 1%.

Điều chế $Ca_3(PO_4)_2$ từ bột xương và acid HCl, các phản ứng xảy ra như sau:

$$Ca_3(PO_4)_2 + 4HCl = Ca(H_2PO_4)_2 + 2CaCl_2$$

Các phản ứng phụ:

$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + H_2O + CO_2$$

$$Ca(H_2PO_4)_2 + 4\,NaOH + 2\,CaCl_2 = Ca_3(PO_4)_2 + 4\,NaCl + 4\,H_2O$$

Xương đã nấu chín (phụ phẩm trong quá trình sản xuất nước chấm, cao xương) và phơi khô, được nung để phân huỷ chất hữu cơ. Sau đó ủ cho nguội, thu được xương xốp trắng và giòn, đem xay thành bột. Lấy 140 kg bột xương cho vào nồi phản ứng, trộn với 100 lít nước thành bùn nhão và cho từ từ 225 lít acid hydrocloric (35%) vào, khuấy để hoà tan bột xương. Chú ý có thể tràn bọt vì khí CO_2 giải phóng. Sau đó pha loãng với 1400 lít nước và lọc.

Dịch lọc, là dung dịch monocalci phosphat, được điều chỉnh về pH=11 bằng dung dịch NaOH, sau đó đun nóng khối phản ứng lên 60^0C để kết tủa $Ca_3(PO_4)_2$.

Kết tủa được lọc và rửa bằng nước nóng cho đến khi hết clorid. Vẩy kiệt trên máy vẩy ly tâm. Sấy ở 150^oC rồi xay thành bột mịn. Bột được kiểm nghiệm rồi đóng gói, để nơi khô ráo, chống ẩm mốc.

Ngoài công dụng làm thuốc, tricalci phosphat còn là nguyên liệu để sản xuất nhiều loại calci và natri phosphat khác.

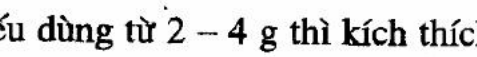
2. SẢN XUẤT DINATRI HYDROPHOSPHAT ($Na_2HPO_4.12H_2O$):

Dinatri hydrophosphat dược dụng là những tinh thể hình lăng trụ, không màu, vị hơi mặn. Tan trong 7 phần nước ở 15^0C và 0,4 phần nước sôi, không tan trong cồn.

Ở nhiệt độ thường, khi để ra không khí nó mất dần 5 phân tử nước. Khi sấy ở 100^0C, dinatri hydrophosphat trở thành khan. Hàm lượng 98% Na_2HPO_4.

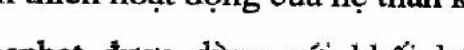
Có thể sản xuất dinatri hydrophosphat từ tricalci phosphat:

Trước hết chuyển nguyên liệu thành monocalci phosphat hoà tan, nhờ tác dụng của acid sulfuric:



$$Ca_3(PO_4)_2 + 2\,H_2SO_4 = Ca(H_2PO_4)_2 + 2\,CaSO_4$$

Dung dịch tạo thành được lọc và đun sôi, rồi trung hoà bằng Na_2CO_3 (chỉ thị màu phenolphtalein). Dinatri hydrophosphat tạo thành theo phản ứng sau:



$$3\,Ca(H_2PO_4)_2 + 4\,Na_2CO_3 = 4\,Na_2HPO_4 + 4\,CO_2 + 4\,H_2O$$

Đem lọc hỗn hợp, dịch lọc được cô đặc để kết tinh. Sản phẩm còn lẫn một ít natri sulfat và carbonat, cần phải kết tinh lại vài lần để tinh chế.

Dinatri hydrophosphat (còn gọi là phosphat disodic) là thuốc tẩy nhẹ nếu dùng từ 20 – 40g. Nếu dùng từ 2 – 4 g thì kích thích bài tiết dịch vị. Nếu uống 0,1 -0,5g/ngày thì kích thích hoạt động của hệ thần kinh.

Dinatri hydrophosphat được dùng với khối lượng lớn trong công nghiệp kháng sinh và vi sinh để tạo hệ đệm cho các môi trrường nuôi cấy vi sinh vật.

Dinatri hydrophosphat còn là nguyên liệu để tạo ra trinatri phosphat (Na_3PO_4) khi xử lý dinatri hydrophosphat bằng natri hydroxyd:

$$Na_2HPO_4 + NaOH = Na_3PO_4 + H_2O$$

Dinatri hydrophosphat kết tinh với 12 phân tử nước. Dạng tinh thể này dễ bị vón cục. Để loại nước, có thể sấy bằng không khí nóng ở 60^0C.

3. SẢN XUẤT CÁC ESTER PHOSPHORIC:

3.1. Natri glycerophosphat:

3.1.1. Đại cương:

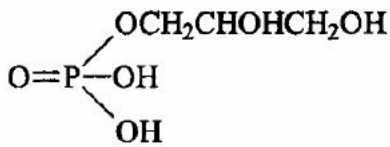
Glycerophosphat (natri hoặc calci) thuộc nhóm các thuốc bổ chứa phospho. Nó được chỉ định trong trường hợp suy nhược thần kinh, suy nhược cơ thể, trẻ em trong thời kỳ phát triển, phụ nữ thời kỳ có thai. Liều dùng thay đổi từ 0,25g đến vài gam một ngày.

Tổng hợp các ester phosphat của glycerin được Pelouze thực hiện năm 1845 khi cho glycerin phản ứng với P_2O_5. Sau đó trung hoà hỗn hợp bằng sữa vôi và calci carbonat rồi lọc. Dịch lọc thêm cồn để kết tủa calci glycerophosphat.

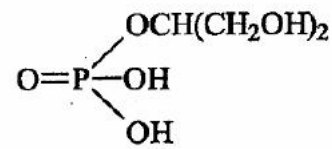
Cấu trúc của glycerophosphat được Imbert và Astruc nghiên cứu năm 1897.

Những kết quả nghiên cứu về phản ứng ester hoá glycerin đã chứng minh rằng: mononari phosphat phản ứng với glycerin tạo thành ester glycerophosphat với hiệu suất tốt. Năm 1906, quá trình sản xuất natri glycerophosphat trên quy mô công nghiệp từ mononari phosphat đã được thực hiện.

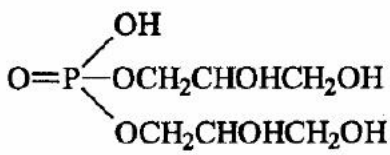
Glycerophosphat, về mặt lý thuyết có thể có các cấu trúc như sau:



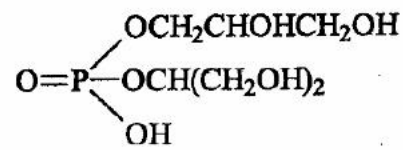
α-glyxerophosphat



β–glyxerophosphat



α,α-diglyxerophosphat



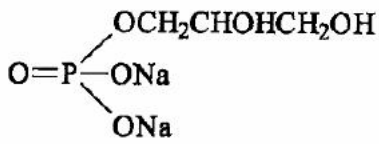
α,β-diglyxerophosphat

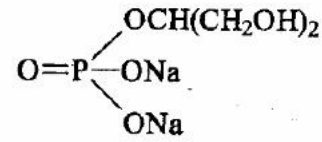
Sau nhiều khảo sát, người ta đã kết luận rằng: natri glycerophosphat thu được trong sản xuất có thể là dạng α hoặc β, cả hai dạng đó đều được coi là dược dụng và sản phẩm thực tế thường là một hỗn hợp của cả hai dạng.

Kết luận này được Bailly chứng minh (1915) bằng thực nghiệm như sau:

Ester hoá glycerin bằng monnonatri phosphat trong 5 – 6 giờ ở 3mmHg và nhiệt độ 175 – 180^{0}C, tác giả thu được hai phần: muối kết tinh và một phần nước cái không kết tinh được.

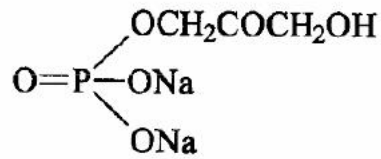
Phần kết tinh có công thức thô $Na_2PO_4.C_3H_5(OH)_2.5H_2O$ và cho phản ứng màu với các chỉ thị heliantin, phenolphtalein như dinatri phosphat. Vì vậy cấu trúc của nó có thể là hai dạng công thức sau:





Đem dung dịch muối kết tinh này và dung dịch của phần không kết tinh phản ứng với $CaCl_2$ thì thu được những muối calci tương ứng.

Khi oxy hoá bằng nước brom, thì dung dịch muối từ phần nước cái không kết tinh tạo thành một hợp chất có nhóm ceton. Như vậy, muối này là dạng đồng phân α:



Acid glyxerophosphoric tìm được trong lecithin ở trong tế bào não cũng tồn tại dưới hai dạng α và β đều có hoạt tính sinh lý.

3.1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Natri glycerophosphat là những tinh thể trắng, lên hoa nhẹ, không mùi, vị hơi mặn. Tan trong 3 phần nước, không tan trong cồn, dung dịch có phản ứng màu với phenolphtalein.

Natri glycerophosphat là một hỗn hợp muối natri với tỷ lệ thay đổi của hai acid α, β-monoglyxero phosphoric. Hai muối này có chứa hàm lượng nước kết tinh khác nhau: dạng α ngậm 6 phân tử nước, dạng β ngậm 5 phân tử nước.

Natri glycerophosphat không được quá kiềm, không được quá 0,02% tạp chất clorid; 005% tạp chất sulfat; 0,003% sắt; không lẫn bari, kim loại nặng, asen, pyrophosphat.

Hàm lượng phải đạt tối thiểu là 66%.

3.1.3. Phương pháp sản xuất:

-Phương pháp Carré:

Qui trình sản xuất tuân theo nguyên tắc sau:

- Phản ứng ester hoá glycerin với acid phosphoric tạo thành hỗn hợp mono, di và tri ester.

- Hiệu suất tạo ester càng tốt khi thực hiện phản ứng ở độ chân không càng lớn.

- Nước nóng dễ thuỷ phân di và tri ester, chuyển nó thành mono ester (bền vững hơn ở trong môi trường kiềm).

- Phương pháp Imbert:

Acid phosphoric được thay bằng mononatri phosphat. Qui trình sản xuất tóm tắt như sau:

Ester hoá:

Đun hỗn hợp gồm mononatri phosphat (NaH_2PO_4) và glycerin với tỷ lệ mol 1:2 đến 130 – 180^{0}C trong chân không. Sau đó để khối phản ứng đông đặc lại.

Thuỷ phân di và tri ester:

Những diester và triester tạo thành được thuỷ phân theo cách sau đây: Khối phản ứng được hoà tan trong nước nóng và cho NaOH đến phản ứng kiềm với phenolphtalein. Ở điều kiện đó các polyester bị thuỷ phân, trong dung dịch chỉ còn monoester.

Kết tinh:

Dung dịch sau khi thuỷ phân được cô đặc rồi để nguội cho kết tinh. Tinh thể được lọc và hút kiệt để loại hết glycerin và các glyxerophot phat không kết tinh. Sản phẩm được kết tinh lại trong nước, thu được dinatri glycerophosphat.5 H_2O dạng β tinh thể đẹp, tan trong 2,7 phần nước, nhiệt độ nóng chảy là 101^{0}C.

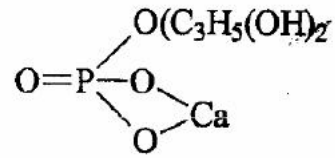
Trong nước cái còn muối dạng α, nó có thể kết tinh cùng với muối β. Vì vậy nhiều Dược điển chấp nhận natri glycerophosphat là một hỗn hợp có tỷ lệ đồng phân α, β không cố định. Sản phẩm dược dụng phải đạt tối thiểu 66% natri glycerophosphat khan.

3.2. Calci glycerophosphat:

3.2.1. Đại cương:

Calci glycerophosphat dược dụng là hỗn hợp muối calci của các mono ester đồng phân α và β, tỷ lệ giữa hai đồng phân này có thể thay đổi.

Nó là dạng bột trắng vô định hình hay tinh thể: khan hoặc ngậm nước. Không có mùi và gần như không có vị, không tan trong cồn, ether.



Độ tan trong nước có thể thay đổi vì phụ thuộc vào tỷ lệ các đồng phân α và β. Đồng phân α tan trong 25 phần nước ở 25^0; đồng phân β tan trong 100 phần nước ở nhiệt độ này.

Calci glycerophosphat tan trong dung dịch acid clohydric loãng và trong glycerin.

Calci glycerophosphat dược dụng có hàm lượng 98%.

Calci glycerophosphat dùng chữa bệnh suy nhược thần kinh và dùng cho trẻ em còi xương dưới dạng cốm. Liều dùng 0,25 – 1g, có thể uống tới 2g/ngày.

3.2.2. Phương pháp sản xuất:

Sản xuất calci glycerophosphat khó hơn sản xuất muối natri của nó do tính không ổn định của muối này. Dưới đây là phương pháp đã được sử dụng:

Cho 100 phần acid phosphoric và 100 phần glycerin vào nồi phản ứng, dùng bơm chân không để giảm áp trong nồi phản ứng đến tối đa. Đốt nóng hỗn hợp lên 110 – 115^0C cho đến khi xuất hiện bọt trên mặt hỗn hợp phản ứng (thời gian dài ngắn tuỳ thuộc vào khối lượng hỗn hợp phản ứng). Nếu chân không đạt tới khoảng 1 – 2 mmHg, thì hiệu suất ester hoá có thể đạt tới 90 – 95%.

Trong quá trình ester hoá, các mono, di và tri ester được tạo thành. Sau khi phản ứng ester hoá kết thúc, thêm nước và đun sôi cho đến khi chỉ còn lượng nhỏ di ester (thời gian khoảng 1 – 2 giờ). Bằng cách này có thể một ít mono ester cũng bị thuỷ phân.

Nếu thuỷ phân polyester ở nhiệt độ thường thì có thể bảo vệ được toàn bộ mono ester, nhưng thời gian thuỷ phân khá dài.

Dung dịch monoester trong nước được tẩy mầu bằng than hoạt. Dịch lọc được bão hoà bằng calci carbonat, sau đó bằng sữa vôi. Calci glyxero phosphat tạo thành, đồng thời acid phosphoric tự do sẽ kết tủa dưới dạng tricalci phosphat.

Lọc, dịch lọc được cô để loại bớt nước. Calci glycerophosphat sẽ kết tinh. Lọc thu sản phẩm. Tinh thể calci glycerophosphat được rửa bằng cồn và sấy ở nhiệt độ không quá 50^0C, đóng gói chống ẩm.

Để tránh phải dùng chân không trong quá trình ester hoá, Prunier đề nghị một phương pháp khác như sau:

Đun hỗn hợp gồm 1 phần acid phosphoric 60% và 1 phần glycerin ở 130^0C trong 36 giờ trong thiết bị có bề mặt rộng. Sau đó trải hỗn hợp thành lớp mỏng trong khay sắt tráng men.

Hỗn hợp di và tri-ester được hoà tan trong nước, trung hoà bằng sữa vôi đến phản ứng trung tính với phenolphtalein. Calci phosphat tạo thành kết tủa được lọc bỏ. Dịch lọc là calci glycerophosphat có lẫn glycerin chưa phản ứng.

Thêm 4 thể tích cồn 90^0 để kết tủa, lọc và rửa bằng cồn để loại glycerin. Sản phẩm sấy ở nhiệt độ không quá 50^0C. Từ 125 kg glycerin thu được 75 kg calci glycerophosphat, hiệu suất 62%.

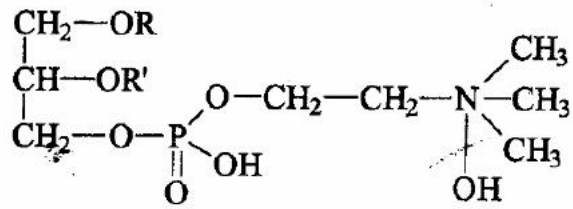
3.3. Sản xuất các lecithin:

3.3.1. Đại cương:

Lecithin có trong óc, các sợi thần kinh, lòng đỏ trứng... Năm 1856, Gobley chiết được lecithin từ lòng đỏ trứng. Cấu tạo phân tử của lecithin gồm ba thành phần chính: acid glycerophosphoric, acid béo và cholin.

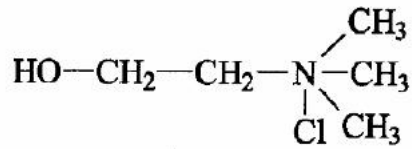
Ba thành phần này có thể liên kết với nhau theo nhiều cách, vì vậy có nhiều loại lecithin khác nhau. Ví dụ: lecithin của gan, lecithin óc, lecithin lòng đỏ trứng...

Công thức chung của lecithin như sau:



R=gốc acid béo không no (oleic, linoleic.
R'=gốc acid béo no (stearic, palmitic...)

Hoạt chất chính trong phân tử của lecithin là cholin, tạo thành khi thuỷ phân các lecithin. Trong điều trị, ta gặp cholin dưới dạng clorid:



Cholin clorid là một muối dễ chảy nước, có độ chảy 243^{0}C, tan trong nước và cồn. Nó giúp cho cơ thể có khả năng hồi phục nhanh trong bệnh lao.

Lecithin là bột màu vàng, trơn, để ra không khí biến thành màu nâu; tan trong nước, cồn nóng, cloroform; không tan trong aceton.

Là loại thuốc bồi dưỡng dùng cho người mới ốm dậy, thiếu máu, suy nhược, chậm lớn. Uống dạng viên tròn, viên bao 0,20 – 0,50g/ngày; cũng có dạng dung dịch tiêm pha trong dầu: 0,05 – 0,15g/ngày.

Lecithin còn có tác dụng hạ cholesterol, bảo vệ gan, tăng khả năng giải độc. Phục hồi và tăng cường hoạt động trí óc.

3.3.2. Phương pháp sản xuất:

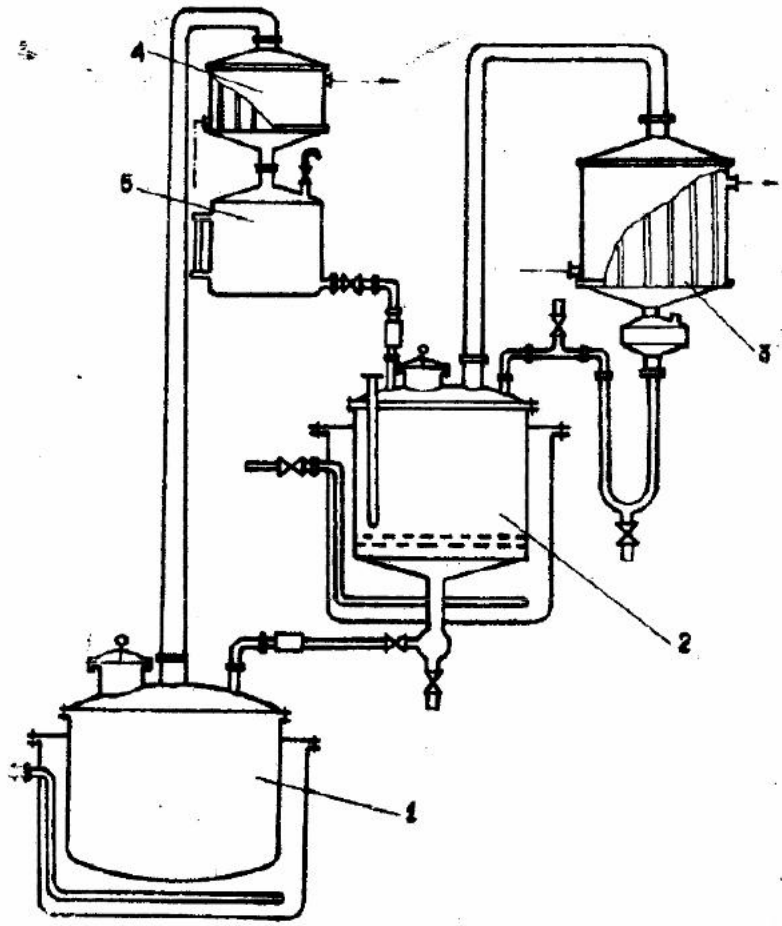
Lecithin có thể được sản xuất từ óc, gan, đậu tương, lòng đỏ trứng. Phương pháp chiết lecithin từ lòng đỏ trứng như sau:

Lòng đỏ trứng được chiết bằng cồn 2-3 lần ở nhiệt độ khoảng 45-50^{0}C. Dịch chiết được gộp lại và cất thu hồi cồn, thu được sản phẩm thô dạng tủa. Tủa này được tinh chế bằng cách hoà tan trong ether, lọc loại tạp không tan.

Dung dịch lecithin trong ether được kết tủa lấy lecithin bằng cách thêm aceton đến khi kết tủa hoàn toàn.

Hàm lượng lecithin trong lòng đỏ trứng khoảng 6 – 7%.

Sơ đồ thiết bị chiết lecithin



1.Nồi cất cách thuỷ; 2.Bình chiết; 3,4.Sinh hàn; 5.Bình chứa cồn.

3.4. Sản xuất phytin (Inosito-hexaphosphat calci và magie):

3.4.1. Đại cương:

Phytin là hợp chất có trong hạt ngũ cốc, thành phần chủ yếu có chứa phospho, inositol, calci và magie.

Phytin là một thuốc chống còi xương, làm cho ăn ngon miệng, mau lại sức. Nó được dùng trong các trường hợp mất phospho, dùng cho người suy nhược thần kinh, kém ăn thời kỳ tiền lao, phụ nữ có mang, thiếu máu, mới ốm dậy, trẻ chậm lớn, chậm mọc răng. Phytin thường được dùng dưới dạng cốm.

Phytin có trong hầu hết các loại cây, nhất là trong hạt, củ, rễ. Nó cần cho sự phát triển của mầm hạt.

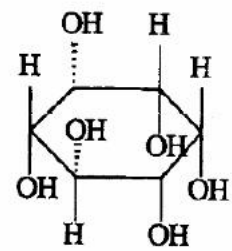
Những nguyên liệu có nhiều Phytin là cám gạo, vỏ táo, ngô, đỗ xanh, hoa hướng dương, khoai tây, đậu trắng v.v...

Từ năm 1900, Posternack và Maquenne đã chứng minh được rằng Phytin là muối của acid phytinic. Thuỷ phân acid này, thu được 6 phân tử acid phosphoric:

$$C_6H_{24}P_6O_{27} + 3H_2O = C_6H_{12}O_6 + 6H_3PO_4$$

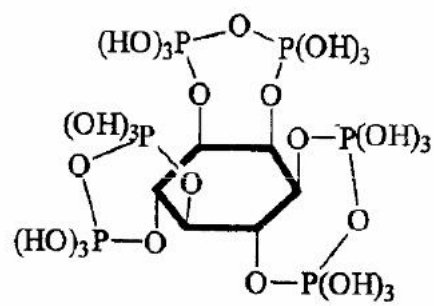
Phần $C_6H_{12}O_6$ là một polyalcol vòng kín có 6 nhóm -OH, còn gọi là inosit hay inositol.

Tuỳ theo vị trí của 6 nhóm -OH trong vòng cyclohexan, ta có các đồng phân khác nhau của inositol. Đồng phân duy nhất có tác dụng sinh lý, được dùng trong dược phẩm là đồng phân không hoạt quang, do Scherer (1850) phân lập đầu tiên trong nước thịt ép. Đó là meso-inositol (mioinositol), cấu trúc như sau:



Meso–inositol được coi như một vitamin nhóm B, gọi là Bios I. Nó là nhân tố phát triển đối với nhiều vi sinh vật.

Trong phản ứng của phytin, meso–inositol có thể kết hợp với 6 acid phosphoric theo kiểu sau đây, để tạo thành acid phytinic (hay acid phytic):



Các hydrogen acid tự do trong phân tử này có thể được thay thế bằng các ion kim loại để tạo muối phytinat. Trong thiên nhiên, thường gặp muối calci và

magie. Vì vậy, người ta gọi phytin là inonsito–hexaphosphat calci và magie. Trong điều trị còn dùng các muối nhân tạo: natriphytinat, sắt phytinat...

Natriphytinat được điều chế từ phytin hoà tan trong dung dịch HCl loãng, sau đó kết tủa bằng $FeCl_2$. Muối fero – phytin được xử lý bằng NaOH, oxyt sắt sẽ kết tủa còn natri phytinat tan trong dung dịch. Lọc, dịch lọc được kết tủa bằng cồn để lấy natri phytinat.

3.4.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Phytin là hỗn hợp muối calci mà magie của nhiều acid inosito – phosphoric, đặc biệt là của acid inosito – hexaphosphoric. Tỷ lệ phospho là 18 – 22%; tỷ lệ Mg và Ca không cố định với tổng số thường là 13%, có thể chứa vết Fe và Mn.

Phytin là bột trắng, vị chua, không mùi, gần như không tan trong nước. Độ hoà tan của phytin rất khác nhau tuỳ theo tỷ lệ giữa Mg và Ca trong hợp chất. Dung dịch trong nước cho phản ứng acid. Nó tan hoàn toàn trong dịch vị (pH = 1,3 – 2). Do cấu trúc có mặt phẳng đối xứng, nên không hoạt quang và bền vững với nhiệt độ.

Phytin hoà tan trong HCl, phải không có màu và không đục (do nấm mốc). Không lẫn tạp chất phosphat tự do, albumin, arsen, độ ẩm không quá 10%. Hàm lượng phospho ít nhất là 39%, hàm lượng meso–inositol không dưới 18,37%.

3.4.3. Phương pháp sản xuất:

a) Chiết phytin từ thực vật:

Trong thực vật, acid inosito–phosphoric ở dạng kết hợp calci và magie không tan trong nước. Khi nguyên liệu thực vật được xử lý bằng acid thì không những acid inosito–phosphoric hoà tan mà cả các calci phosphat, magie phosphat và các muối calci, magie khác cũng tan.

Dịch chiết được điều chỉnh về pH=6 bằng natri acetat, kết tủa acid inosito–phosphoric dưới dạng muối kép Ca, Mg và Cu bằng đồng acetat. Lọc thu kết tủa. Tạo huyền phù kết tủa trong nước, sục H_2S vào sẽ giải phóng các chức acid nào đã tạo muối với Cu do tạo thành đồng sulfid. Lọc loại đồng sulfid, thu được dung

dịch muối acid Ca và Mg của acid inosito–phosphoric. Dịch lọc này cho thêm cồn sẽ kết tủa inosito–hexa–phosphat calci và magie (phytin).

b) Chiết phytin từ cám gạo:

Cám gạo dùng làm nguyên liệu phải là loại mới xay giã, không mốc, không hôi. Nếu nguyên liệu bị mốc, *Aspergillus* tiết ra men phytase, thuỷ phân phytin làm giảm hiệu suất. Nếu nguyên liệu có chất lượng tốt và phương pháp chiết thích hợp thì có thể đạt hiệu suất 4% phytin tính từ cám.

-Qui trình chiết như sau:

Ngâm 450 kg cám (đã ép lấy dầu) trong dung dịch acid sulfuric loãng (31kg acid sulfuric kỹ thuật pha trong 2500 L nước) và khuấy trộn trong 6-8 giờ để hoà tan phytin. Lọc loại cám và các tạp chất cơ học khác. Dịch lọc được trung hoà bằng dung dịch amoniac 20% đến pH=7-8. Phytin thô sẽ kết tủa, gạn và rửa bột thô này đến hết amoniac, lọc và hút kiệt.

Bột phytin thô được hoà tan trong dung dịch của 3kg HCl kỹ thuật và 9kg acid acetic, lọc loại tạp không tan. Dịch lọc cho thêm cao lanh và đun nóng đến 65 – 85^{0}C để loại các chất nhầy và albumin. Sau khi lọc, thu được dịch lọc trong và không màu. Dịch lọc này được xử lý bằng dung dịch calci acetat (để tăng tỷ lệ calci trong thành phẩm), sau đó bằng dung dịch amoniac 20% để điều chỉnh pH = 7-8, khi đó phytin sẽ kết tủa. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng nước trên máy vẩy ly tâm, rửa lại bằng cồn 90^0. Sấy ở 75^{0}C đến khô, tán và rây nhỏ. Hiệu suất đạt 2,5%.

-Chú ý: cám thường lẫn tấm, vì vậy khi ngâm với dung dịch acid thường có một phần tinh bột tan theo. Khi đun nóng thì biến thành hồ, rất khó lọc. Nếu quá trình lọc lâu, cám dễ bị lên men. Trở ngại trên đây có thể khắc phục nếu đảm bảo chính xác pH của các giai đoạn.

-Có thể loại albumin bằng cách rửa cám nhiều lần bằng nước trước khi ngâm acid.

Chương 4

SẢN XUẤT CARBON-BICARBONAT-CARBONAT

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương về than hoạt và các phương pháp sản xuất than hoạt.

2. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất natribicarbonat.

3. Phương pháp sản xuất calcicarbonat.

1. THAN HOẠT:

1.1. Đại cương:

Carbon (C=12,01) ở phân nhóm 4 trong bảng tuần hoàn các nguyên tố, cùng với silic, titan, gecmani, zirconi và thiếc. Nó có thể tạo thành những hợp chất vô cơ, hữu cơ, trong đó C có hoá trị 4, đôi khi có hoá trị 2. Trong chương này chỉ nghiên cứu các hợp chất carbon vô cơ, đặc biệt là bicarbonat.

Than gỗ và than xương có khả năng hấp phụ khí, hơi và các chất vô cơ hay hữu cơ hoà tan trong dung dịch. Có thể do trên bề mặt chất hấp phụ có hệ thống mao quản với đường kính rất nhỏ (khoảng μm), nhờ đó mà diện tiếp xúc của nó với môi trường xung quanh rất lớn. Độ hấp phụ phụ thuộc diện tích bề mặt, ngoài ra còn phụ thuộc vào độ lớn của phân tử và các hóa chức của phân tử chất bị hấp phụ.

Nhờ tính chất hấp phụ và hút màu mà than hoạt có ứng dụng rất quan trọng trong công nghiệp hoá học. Hàng năm, công nghiệp hoá học tiêu thụ một khối lượng than hoạt làm chất hấp phụ và tẩy màu rất lớn. Trong Dược phẩm, nó cũng là nguyên liệu dùng rất nhiều trong các quy trình sản xuất thuốc. Một khối lượng lớn được dùng để nạp các phin lọc không khí vô khuẩn dùng trong công nghiệp kháng sinh. Than hoạt còn được dùng để uống (1 – 10g) trong trường hợp ngộ

độc alcaloid, nấm độc, rối loạn tiêu hoá, ỉa chảy…với các biệt dược: Carbophos, Carbonactive…

1.2. Phương pháp sản xuất:

1.2.1. Phương pháp sản xuất than xương:

Than xương được chế tạo từ xương động vật. Nó là bột mịn, màu đen, có chứa 10 – 12% carbon, còn lại là chất vô cơ (trong đó 80% là tricalci phosphat và 6% là calci carbonat…).

Qui trình sản xuất như sau:

Xương động vật đã loại sạch mỡ và đập vụn, được nung kín ở nhiệt độ 800^0C. Khí bốc ra gồm nước amoniac, gudrông xương và dầu "Di-pen" (thành phần là các nitril béo, pyron, base pyridic, quinolin….). Phần còn lại trong nồi nung là than xương do sự phân huỷ của osein.

Nung 100 kg xương có thể thu được:

10 – 12 kg amoni sulfat.

2 – 5 kg nhựa gudrông xương.

15 – 20 kg khí.

60 – 65 kg than xương.

Than xương chế tạo như trên còn nhiều tro, cần phải tinh chế. Quá trình tinh chế như sau:

Cho 100kg than xương đã tán nhỏ và 400L nước vào thiết bị tinh chế, khuấy đều và thêm dần 100kg HCl được dụng. Để yên 12 giờ, gạn bỏ nước và rửa bột than bằng nước cất cho đến khi nước rửa không cho kết tủa với bạc nitrat. Lọc và sấy ở 150^0C đến khô. Rây và đóng gói chống ẩm.

1.2.2. Phương pháp sản xuất than thực vật:

Than thực vật không phải là carbon nguyên chất, có thể còn chứa 1–8% tro bao gồm vôi và kali carbonat.

Than thực vật có thể chế tạo như sau:

Cho gỗ vào nồi nung kín, nung đỏ lên để than hóa gỗ trong một giờ. Để nguội, lấy than ra, nghiền nhỏ và đóng trong lọ kín.

Than chế tạo như trên cùng loại với phương pháp công nghiệp: chưng cất gỗ trong nồi kín. Hiệu suất than thực vật thu được khoảng 25%.

Gỗ dùng làm nguyên liệu trong sản xuất này phải chọn loại không nhựa. Than gáo dừa có khả năng hấp phụ và tẩy màu cao nhất.

1.2.3. Phương pháp sản xuất than hoạt:

Có 2 cách sản xuất các loại than hoạt:

a) Nung gỗ ở nhiệt độ cao (800^0 – 1200^0C). Than tạo thành được hoạt hóa ngay trong quá trình nung. Sự hoạt hoá này phụ thuộc vào nhiệt độ, thời gian nung và bản chất của gỗ đem nung.

Phương pháp này không đem thêm tạp chất vào sản phẩm, nên thường được dùng điều chế than hoạt dược dụng.

b) Tẩm nguyên liệu định đem nung thành than bằng một số dung dịch muối vô cơ có khả năng loại nước và thuỷ phân ($ZnCl_2$, acid photphoric, acid sulfuric, natri hydroxyd...), rồi đem nung ở nhiệt độ thích hợp (từ 400^0 đến 1000^0C), sau đó rửa bằng nước hoặc acid hydrocloric.

Vì cách sản xuất rất khác nhau nên chất lượng than hoạt ở thị trường cũng rất khác nhau. Ngoài ra, chất lượng than hoạt còn phụ thuộc vào nguyên liệu dùng để sản xuất như gỗ, hạt các loại, vỏ dừa, lõi ngô, than bùn...

Than càng xốp càng tốt, diện hấp phụ của 1g than hoạt có thể đạt từ 300 – 1000m^2, vì thế 10g than hoạt có thể hấp phụ tới 50g khí clor, tương ứng với thể tích khoảng 15 lít ở điệu kiện thường.

Than hoạt dược dụng ở dạng bột đen, không mùi vị, nhẹ, xốp, không tan trong nước và các dung môi thông thường. Than hoạt phải có phản ứng trung tính, không chứa quá 0,2% clorid, 0,2% sulfat, 0,001% kim loại nặng, phải có khả năng hấp phụ màu tốt.

2. SẢN XUẤT NATRI BICARBONAT:

2.1. Đại cương:

Trong dược phẩm nói chung, nhiều loại muối carbonat được sử dụng như $Na_2CO_3.10H_2O$, Na_2CO_3 khan, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, K_2CO_3, Li_2CO_3, $CaCO_3$...

Trong đó được sử dụng làm thuốc chỉ có 3 chất:

Natri bicarbonat

Calci carbonat

Líthi carbonat

Natri bicarbonat ($NaHCO_3$ = 84,01) hay được dùng để chữa chứng cường toan dạ dày, ợ hơi: uống 2 – 5g/ngày. Với liều nhỏ (0,5g) uống trước bữa ăn, kích thích bài tiết dịch vị.

Trường hợp nhiễm độc acid cấp cứu, có thể tiêm tĩnh mạch 20 – 40ml dung dịch $NaHCO_3$ 15%.

Calci carbonat cũng là chất chống toan và chất hấp phụ, dạng bột dùng rắc trên vết mụn chảy nước.

Líthi carbonat ít độc, uống 0,5 – 2g/ngày, trong các chứng tê thấp, thống phong.

2.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Natri bicarbonat (còn gọi là natri hydrocarbonat) là bột kết tinh khan, vị mặn và hơi kiềm, tan trong 12 phần nước ở 15^0C, không tan trong cồn.

Dạng kết tinh bắt đầu phân huỷ ở 60^0C, đến 100^0C thì chuyển hết thành natri carbonat:

$$2NaHCO_3 = Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$$

Dung dịch natri bicarbonat trong nước không làm chuyển màu phenolphtalein.

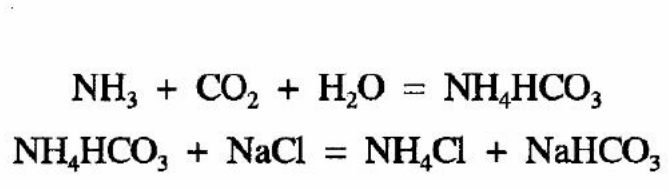
Natri bicarbonat dược dụng phải chứa ít nhất 98,5% $NaHCO_3$.

2.3. Phương pháp sản xuất:

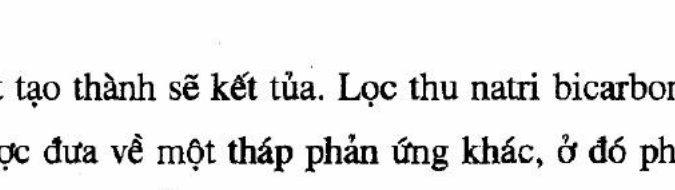
Natri bicarbonat được sản xuất bằng phương pháp Solvay (1863) với tấn lượng lớn.

Phương pháp này được tóm tắt như sau:

Cho dung dịch muối NaCl chảy từ từ vào tháp carbonat hoá, trong tháp có một luồng khí amoniac chạy ngược chiều với luồng khí CO_2. Quá trình tạo ra $NaHCO_3$ theo hai phản ứng sau:

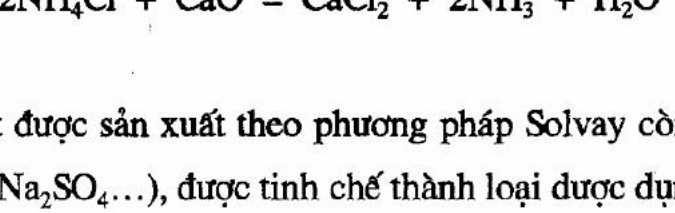


$$NH_3 + CO_2 + H_2O = NH_4HCO_3$$



$$NH_4HCO_3 + NaCl = NH_4Cl + NaHCO_3$$

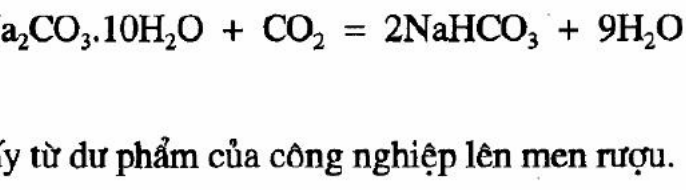
Natri bicarbonat tạo thành sẽ kết tủa. Lọc thu natri bicarbonat. Dịch lọc là dung dịch NH_4Cl được đưa về một tháp phản ứng khác, ở đó phản ứng với sữa vôi để phục hồi amoniac. Dư phẩm cuối cùng là calci clorid:



$$2NH_4Cl + CaO = CaCl_2 + 2NH_3 + H_2O$$

Natri bicarbonat được sản xuất theo phương pháp Solvay còn lẫn nhiều tạp chất (Na_2CO_3, NaCl, Na_2SO_4...), được tinh chế thành loại dược dụng như sau:

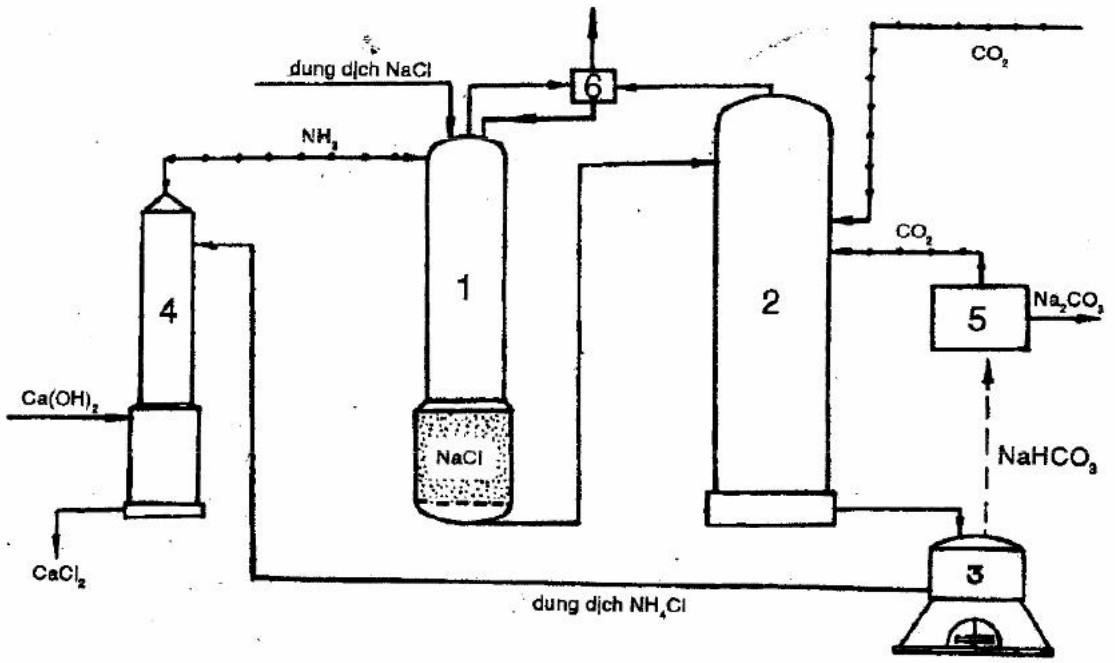
Natri bicarbonat sau khi ly tâm, sấy ở 70 – 80^{0}C sẽ giải phóng CO_2 tạo thành Na_2CO_3. Kết tinh lại carbonat khan này sẽ thu được sản phẩm $Na_2CO_3.10H_2O$ dược dụng. Cho $Na_2CO_3.10H_2O$ tác dụng với khí carbonic quá thừa ở nhiệt độ 20 – 30^{0}C thu được $NaHCO_3$ tinh khiết dược dụng:



$$Na_2CO_3.10H_2O + CO_2 = 2NaHCO_3 + 9H_2O$$

Khí CO_2 được lấy từ dư phẩm của công nghiệp lên men rượu.

Sơ đồ nguyên lí sản xuất natri bicarbonat theo phương pháp Solvay:



1.Tháp trộn vật liệu; 2.Tháp carbonat hoá; 3.Máy vảy li tâm;
4.Tháp phục hồi amoniac; 5.Thiết bị sấy; 6.Tháp rửa khí.

3. SẢN XUẤT CALCI CARBONAT:

Calci carbonat ($CaCO_3$ = 100,09) rất phổ biến trong tự nhiên. Chúng có thể là loại kết tinh (aragonit), loại vô định hình (phấn đá, đá hoa...), hàm lượng $CaCO_3$ tới 97%.

Calci carbonat là bột tinh thể, tan trong acid loãng (giải phóng CO_2), không tan trong nước.

Calci carbonat được dụng là chất chống toan và bột hấp phụ. Nó chống toan tốt hơn natri bicarbonat vì không kiềm hoá các chất trong dạ dày, uống 1 – 4g một ngày.

Calci carbonat tan hoàn toàn trong acid acetic loãng. Không được chứa những muối tan trong nước. Không lẫn kim loại nặng, arsen. Tạp chất magie không quá 0,05%. Hàm lượng tối thiểu 98% $CaCO_3$.

Calci carbonat dược dụng được sản xuất bằng cách kết tủa dung dịch calci clorid dược dụng bằng một dung dịch natri carbonat tinh khiết. Phản ứng kết tủa thực hiện ở nhiệt độ thấp.

$$CaCl_2 + Na_2CO_3 = CaCO_3 + 2NaCl$$

Sau đó, lọc thu tủa $CaCO_3$. Rửa tủa đến khi nước rửa không còn clorid. Sấy và đóng gói.

Chương 5

SẢN XUẤT HỢP CHẤT CALCI VÀ BARI

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất calci clorid.

2. Đại cương về bột bó và phương pháp sản xuất bột bó.

3. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất bari sulfat.

1. CALCI CLORID:

$CaCl_2, 6H_2O = 219,09$

1.1. Đại cương:

Ion calci đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của cơ thể, tham gia cấu tạo các mô: răng, xương, thần kinh, cơ và máu... Nó có tác dụng điều hoà đối với hệ thần kinh, giảm viêm và chữa chứng phù bộ phận. Được dùng điều trị chứng ban đỏ, nổi mẩn... và còn cần cho quá trình đông máu.

Trong điều trị, calci clorid được dùng làm thuốc cầm máu tại chỗ và toàn thân, điều trị chứng co giật của trẻ sơ sinh. Dùng uống dưới dạng poxio, 2 đến 4g/ngày. Calci clorid tiêm tĩnh mạch chậm làm dịu cơn hen nhanh chóng.

1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

- Trên thị trường, có ba loại calci clorid: calci clorid kết tinh, calci clorid khan và calci clorid nung chảy.

-Calci clorid khan (được ghi trong Dược điển Anh và Đức), là sản phẩm được sấy khô ở 200^0C. Dạng hạt trắng, xốp, rất dễ chảy nước và có công thức $CaCl_2, 2H_2O$.

-Calci clorid nung chảy (được ghi trong Dược điển Pháp), là sản phẩm đã nung chảy ở 300^0C, dạng mảnh cứng, trắng đục và vẫn còn chứa ít nhiều nước

kết tinh. Sản phẩm hoàn toàn khan chảy ở 780^{0}C. Dược điển Việt Nam qui định calci clorid kết tinh với $6H_2O$. Dạng tinh thể lăng trụ 6 mặt, không màu, không mùi, vị đắng, rất dễ hút ẩm chảy nước.

Calci clorid kết tinh đem sấy trong bình hút ẩm chứa acid sulfuric đậm đặc, sẽ mất đi 4 phân tử nước chuyển thành $CaCl_2.2H_2O$. Nếu sấy 200^{0}C đến 300^{0}C thì nó phồng lên thành khối xốp và mất nước. Rất dễ tan trong nước: ở 20^{0}C, 1 phần calci clorid tan trong 0,2 phần nước.

Độ tan của $CaCl_2.6H_2O$ theo nhiệt độ:

Nhiệt độ (^{0}C)	Nồng độ $CaCl_2.6H_2O$ (%)
0	37,3
10	39,4
20	42,4
30,2	50,7

Nếu trộn 1 phần nước đá đập vụn, với 1,5 phần $CaCl_2.6H_2O$ thì nhiệt độ xuống tới –40^{0}C. Dung dịch của 155g calci clorid trong 100g nước có độ sôi 175,5^{0}C. Vì vậy, dung dịch calci clorid có thể dùng để chế tạo hỗn hợp lạnh, đồng thời dùng làm chất tải nhiệt.

Nhiệt độ sôi của các dung dịch $CaCl_2$:

Nồng độ $CaCl_2$(%)	40,8	50	58	75
Độ sôi (^{0}C)	120	130	140	175

Calci clorid kết tinh dược dụng khi hoà tan trong nước phải cho dung dịch trung tính, không lẫn bari, stronti, kim loại nặng, chỉ được lẫn vết NaCl, không được quá 0,01% sắt, 0,002% arsen…

Hàm lượng tối thiểu: 97,5% $CaCl_2$, $6H_2O$.

1.3. Phương pháp sản xuất:

Calci clorid là dư phẩm của công nghệ Solvay. Sản phẩm này được dùng chủ yếu làm chất hút ẩm, rải đường chống bụi vì lẫn nhiều tạp. Có thể phun dung dịch 18% $CaCl_2$ vào than đốt để tránh bụi (1 – 4kg $CaCl_2$/1 tấn than).

Calci clorid dược dụng thường được sản xuất theo phản ứng sau:

$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + CO_2 + H_2O$$

Nguồn nguyên liệu thiên nhiên để sản xuất sản phẩm dược dụng này là đá vôi. Trong đá vôi thường có lẫn nhiều Mg, Fe. Khi cho tác dụng với acid hydrocloric, các tạp chất này chuyển thành $MgCl_2$ và $FeCl_2$.

Việc loại tạp được thực hiện bằng cách bão hoà dung dịch $CaCl_2$ bằng khí clor. Khi đó, sắt II clorid được chuyển thành sắt III clorid:

$$2FeCl_2 + CaOCl_2 + 2HCl = 2FeCl_3 + CaCl_2 + H_2O$$

Tiếp đó, xử lý hỗn hợp bằng nước vôi, sắt và magiê sẽ được loại đi dưới dạng kết tủa các hydroxyd:

$$2FeCl_3 + 3Ca(OH)_2 = 3CaCl_2 + 2Fe(OH)_3$$

$$MgCl_2 + Ca(OH)_2 = CaCl_2 + Mg(OH)_2$$

Sau khi lọc bỏ tạp, dung dịch được cô đặc để kết tinh.

Trong kháng chiến chống Pháp (1946 – 1954), một số xí nghiệp dược đã sản xuất calci clorid tiêm từ đá vôi và acid hydrocloric theo hai phương pháp dưới đây:

a) Chọn đá vôi loại trắng (ít arsen), không có gân (ít sắt), đập nhỏ, hoà tan trong dung dịch acid hydrocloric dược dụng (đã pha loãng 1/2). Quá trình này hỗn hợp sẽ sủi bọt mạnh do giải phóng CO_2, phải thận trọng để khỏi trào ra ngoài. Sau đó khối phản ứng được lọc qua bông thuỷ tinh.

Sục khí H_2S vào dịch lọc đến bão hoà để kết tủa các tạp kim loại nặng, arsen… dưới dạng các sulfid không tan. Lọc và đun sôi dung dịch cho đến khi

hết mùi H_2S. Tẩy màu bằng than hoạt và lọc nóng. Dịch lọc được cô cách thuỷ đến tỷ trọng d=1,38 và để kết tinh ở nhiệt độ thường, mồi bằng một vài tinh thể calci clorid dược dụng.

H_2S được điều chế từ quặng pyrit (FeS) tác dụng với H_2SO_4 loãng, là một khí rất độc. Trong sản xuất phải có mặt nạ phòng độc.

b) Dùng vôi mới nung xong, chọn những cục trắng sạch, không gân, không lẫn vôi sượng (đá chưa biến thành vôi), tôi chín bằng nước cất theo tỉ lệ 1: 5. Gạn dung treo sữa vôi sang nồi chứa, cặn có lẫn cát bẩn thì loại bỏ.

Trung hoà hỗn dịch vôi bằng acid hydrocloric dược dụng đến pH=10,5–11, khuấy thêm 15 phút rồi để lắng.

Lọc, điều chỉnh về pH trung tính bằng HCl dược dụng. Sau đó cô đến tỷ trọng d=1,4 và để kết tinh.

Calci clorid dược dụng rất dễ chảy nước, phải đóng gói kín, để chỗ mát (ở 34^0C, nó tự chảy trong nước kết tinh của nó).

Ghi chú: Để tạo được sản phẩm dược dụng kết tinh với 6 phân tử nước, cần thực hiện quá trình kết tinh ở nhiệt độ không quá 29^0C, dung dịch kết tinh có nồng độ không quá 53%.

2. SẢN XUẤT BỘT BÓ:

$CaSO_4.1/2\ H_2O$ = 145,15

2.1. Đại cương:

Trong thiên nhiên calci sulfat tồn tại dưới hai dạng:

-Dạng dihydrat ($CaSO_4.2H_2O$) thường gọi là thạch cao (gybse hay selenit), nếu nguyên chất thì nó là những khối đá trong không màu, nhưng vì thường lẫn tạp nên đá thạch cao có thể có màu xám, vàng hay hồng. Độ hoà tan trong nước là 2,3g/lít.

-Dạng khan có công thức $CaSO_4$ (Karstenit). Khi nung thạch cao trên 150^0C cũng thu được dạng khan.

Khi nung dạng dihydrat tới nhiệt độ trên 100^0C thì nó mất 3/4 nước kết tinh chuyển thành dạng ngậm 1/2 H_2O. Khi gặp nước, dạng này hoá rắn nhanh chóng do chuyển thành dạng dihydrat.

Dạng ngậm 1/2 H_2O có độ tan bão hoà trong nước là 12g/lít. Đây chính là bột bó và việc hoá rắn trên gọi là hiện tượng "bắt" của bộ bó. Hiện tượng này được giải thích như sau:

Calci sulfat 1/2 H_2O hoà tan trong nước, tạo dung dịch bão hoà 12g/lít. Một phần $CaSO_4.1/2\ H_2O$ đã hoà tan này sẽ ngậm thêm nước để tạo $CaSO_4.2H_2O$ có độ hoà tan kém hơn (2,3g/lít) và kết tủa xuống thành tinh thể hình kim nhỏ đan vào nhau. Mặt khác, vì $CaSO_4.2H_2O$ có tỉ trọng nhỏ hơn $CaSO_4.1/2\ H_2O$, nên khi kết tinh, thể tích của nó tăng lên, tạo cho bột bó có khả năng in dấu, nặn khuôn. Bột bó dùng để bó chỗ gẫy xương (dạng bột hoặc băng tẩm bột bó).

Một số dược điển quy định độ ẩm của bộ bó phải trong giới hạn 5–7% (6,21% tính với $CaSO_4.1/2H_2O$). Nhưng chất lượng của bột bó chính là ở thời gian "bắt" của nó, tức là "độ bắt". Độ bắt được kiểm tra như sau:

Trộn 10 phần bột bó với 5 phần nước trong 30 giây, rồi đổ bột lỏng lên một tấm kính. Dùng lưỡi dao cạo rạch trên mặt bột. Khi hiện tượng "bắt" bắt đầu xảy ra (2 mép của vết dao không liền lại nữa) đến khi kết thúc (ấn ngón tay không lún và rạch bằng lưỡi dao cạo thì vỡ vụn) được tình là thời gian "bắt". Thời gian này không quá 10 phút và không dưới 5 phút.

Độ bắt này tăng nhanh nếu có thêm khoảng 1% ion sulfat, clorid hoặc nitrat. Độ bắt giảm nếu có lẫn natri borat, silicat, natri carbonat, dextrin và thạch (agar–agar).

2.2. Phương pháp sản xuất:

Bột bó được sản xuất như sau:

Thạch cao ($CaSO_4.2H_2O$) được rửa sạch và nung trong lò kiểu nạp nguyên liệu liên tục hoặc gián đoạn. Nhiệt độ nung khoảng 120–130^0C, không được vượt quá 130^0C. Nhiệt độ nung có tác dụng quyết định đến chất lượng bột bó. Thông

thường sản phẩm gồm một hỗn hợp: bột bó "sượng" (ngậm nhiều hơn 1/2 H_2O), bột bó 1/2 H_2O, bột bó khan "hoà tan", bột bó khan "không hoà tan". Bột bó có phẩm chất tốt là bột bó có tỷ lệ cao của 2 thành phần: bột bó 1/2 H_2O và bột bó khan hoà tan, vì chỉ có hai loại này "bắt" còn hai loại kia không "bắt". Tỷ lệ này cao hay thấp là do nhiệt độ nung.

Nếu nung ở 150–200^{0}C thì thành phần chủ yếu là bột bó khan hoà tan (độ bắt chậm lại); nung đến 600^{0}C thì tất cả chuyển thành bột bó khan không hoà tan, hoàn toàn không bắt nữa. Bột bó phân huỷ thành CaO ở khoảng 1000^{0}C.

Bột bó sau khi nung, đem rây mịn và đóng vào hộp kín. Quá trình đóng gói và bảo quản phải chống ẩm tốt.

3. SẢN XUẤT BARI SULFAT:

$BaSO_4$ = 233,426

3.1. Đại cương:

Bari sulfat tồn tại trong thiên nhiên dưới dạng quặng baryt hay barytin. Nước ta có mỏ barytin ở Bắc Giang. Barytin là nguyên liệu của công nghiệp sản xuất các hợp chất bari, tiêu thụ với tấn lượng lớn trong công nghệ chế biến cao su, công nghệ sản xuất sơn, công nghệ ắc qui, sản xuất giấy cao cấp, chất dẻo…

Trong dược phẩm, bari sulfat được dùng làm chất cản quang. Bari sulfat là loại thuốc cản quang bền vững, dễ bảo quản, rẻ, không độc và có khả năng cản quang tốt. Nó được dùng để chụp X quang dạ dày, ruột.

Có thể cho uống (chụp X quang thực quản và dạ dày) hoặc thụt (chụp X quang ruột già, kiểm tra thông tắc đường ruột) dạng huyền phù trong siro gôm. Liều uống từ 100g đến 150g một lần, trong 150–250 ml siro gôm.

Trường Đại học Dược Hà Nội đã sản xuất bari sulfat thành phẩm trong những năm 1963-1964. Công thức như sau: $BaSO_4$ 118g, đường kính 15g, bột gôm arabic 7g, vanilin vừa đủ cho một gói 140g dùng một lần.

Ngoài ra cũng đã nghiên cứu loại "Baryt keo" có khả năng cản quang rất tốt cho phép chụp được những ảnh rất rõ các tổn thương dạ dày.

3.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Bari sulfat dược dụng là bột trắng, rất bền vững, chỉ phân huỷ bắt đầu từ 1400^0C và chảy ở 1500^0C. Bari sulfat thực tế không tan trong nước, vì thế nó là muối bari duy nhất không độc (mặc dù nguyên tố bari rất độc). Ở 18^0C dung dịch bão hoà bari sulfat chỉ chứa 0,00223% $BaSO_4$.

Độ hoà tan của bari sulfat như sau:

1 phần tan trong 300.000 phần nước

1 phần tan trong 40.000 phần acid acetic

1 phần tan trong 23.000 phần acid hydrocloric

Tuy nhiên, bari sulfat lại khá tan trong acid sulfuric đậm đặc, nóng. Khi đun sôi với dung dịch Na_2CO_3 tạo muối bari carbonat.

Sản phẩm dược dụng phải đảm bảo không lẫn tạp, đặc biệt không được lẫn muối bari hoà tan. Nếu sản phẩm có lẫn muối bari hoà tan, rất dễ dẫn đến ngộ độc.

Triệu chứng ngộ độc bari: áp huyết tăng cao, nhược cơ dần tới liệt cơ, nôn mửa, ỉa lỏng ra máu, bí tiểu tiện, cuối cùng là liệt hô hấp, chết trong vòng 12 đến 24 giờ. Vì vậy phải kiểm tra rất kĩ muối bari hoà tan và bari carbonat trong thuốc cản quang này.

Sản phẩm dược dụng phải không lẫn arsen, clorid không quá 0,02%, sulfat không quá 0,1%, kim loại nặng không quá 0,0005%, sắt không quá 0,003%.

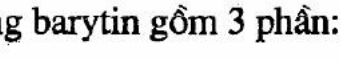
Chất lượng của bari sulfat dùng làm thuốc cản quang còn do độ phân tán của nó quyết định. Hạt bột càng mịn, khi làm huyền phù trong nước càng lâu lắng, ảnh chụp X quang càng rõ. Chế phẩm tốt nhất nếu đường kính hạt khoảng 2μ (thuộc loại huyền phù mịn). Đường kính hạt có thể dao động từ 100μ đến $0,5\mu$.

3.3. Phương pháp sản xuất:

Loại quặng barytin có hàm lượng $BaSO_4$ cao (98%) có thể nghiền nhỏ rồi ngâm với acid sulfuric đậm đặc để rửa các tạp chất, tạo ra $BaSO_4$ dược dụng.

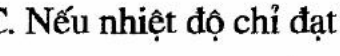
Nhưng phương pháp thường dùng là chuyển barytin thành bari sulfid hoà tan. Sau đó tạo muối bari clorid rồi kết tủa muối này bằng một muối sulfat hoà tan để thu được $BaSO_4$. Qui trình sản xuất đi từ quặng barytin gồm 3 phần:

a) Tạo bari sulfid bằng cách khử bari sulfat:



$$BaSO_4 + 4C = BaS + 4CO$$

Phản ứng khử hoá xảy ra ở 900 – 1000^{0}C. Nếu nhiệt độ chỉ đạt 600 – 800^{0}C, khi đó CO_2 giải phóng theo phản ứng sau:



$$BaSO_4 + 2C = BaS + 2CO_2$$

Hiệu suất biến đổi barytin thành bari sulfid còn phụ thuộc cả vào loại than đem sử dụng. Than gỗ và antracid cho hiệu suất biến đổi cao hơn than cốc và than đá.

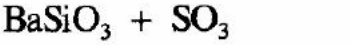
Quặng barytin được tán thành hạt (đường kính 0,2 – 4,5mm), trộn với than đã được nghiền thành hạt (đường kính 2 – 3mm) theo tỷ lệ mol của phản ứng lý thuyết, đem nạp vào lò. Lò khử hoá thường được chế tạo dạng hình ống bằng thép, dài khoảng 40m, đường kính 1,5–2m, đặt với độ dốc 3–6^0 và quay với tốc độ 1–5 vòng/phút. Lò này có thể khử hoá 40–50 tấn/ngày. Lò được đốt nóng lên 1050^{0}C- 1100^{0}C bằng hơi đốt hoặc than.

Sau khi khử hoá, thu được sản phẩm có màu đen hoặc xám tro, hàm lượng BaS khoảng 63–75% có lẫn 15–20% tạp bari sulfit, bari carbonat và bari silicat. Các tạp này hình thành khi quặng bị đốt lên khoảng 600^{0}C do những phản ứng phụ sau:

$$BaSO_4 + CO = BaSO_3 + CO_2$$

$$BaSO_3 + CO_2 = BaCO_3 + SO_2$$

$$BaS + 4CO_2 = BaCO_3 + SO_2 + 3CO$$



$$BaSO_4 + SiO_2 = BaSiO_3 + SO_3$$

b) Chuyển bary sulfid thành bari clorid:

Có thể sử dụng nhiều phương pháp khác nhau để chuyển BaS thành $BaCl_2$:

-Dùng acid hydrocloric hoặc các muối clorid hoà tan:

$$BaS + 2HCl = BaCl_2 + H_2S$$

Trong điều kiện này, sắt và kim loại nặng cũng kết tủa:

$$FeCl_2 + BaS = FeS + BaCl_2$$

Có thể thay một phần HCl bằng NaCl, khi đó phản ứng sẽ được thực hiện ở 70^0C, dư phẩm là NaSH:

$$2BaS + 2HCl = BaCl_2 + Ba(SH)_2$$

$$BaCl_2 + Ba(SH)_2 + 2NaCl + 2H_2O = 2BaCl_2.2H_2O + 2NaSH$$

Amoni clorid và magie clorid cũng có thể thay thế HCl:

$$BaS + 2NH_4Cl = BaCl_2 + 2NH_3 + H_2S$$

$$BaS + MgCl_2 + 2H_2O = BaCl_2 + Mg(OH)_2 + H_2S$$

-Thực hiện quá trình qua trung gian bari carbonat:

$$BaS + H_2O + CO_2 = BaCO_3 + H_2S$$

$$BaCO_3 + 2HCl = BaCl_2 + H_2O + CO_2$$

-Dùng tác dụng oxy hoá của khí clor:

$$BaS + Cl_2 = BaCl_2 + S$$

Phản ứng này cần chú ý không dùng quá thừa khí clor để tránh các phản ứng phụ, giảm hiệu suất bari clorid và giải phóng H_2S độc:

$$BaCl_2 + S + 3Cl_2 + 4H_2O = BaSO_4 + 8HCl$$

$$4BaS + 8HCl = 4BaCl_2 + 4H_2S$$

Để tránh phản ứng phụ này, cần phải giữ lại nồng độ BaS chưa chuyển hoá khoảng 0,5 – 1g/lít. Bari sulfid thừa sẽ được phân huỷ bằng thuốc tím hoặc H_2O_2:

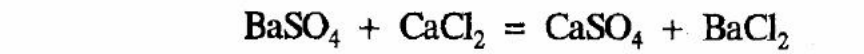
$$3BaS + 8KMnO_4 + 4H_2O = 8MnO_2 + 3BaSO_4 + 8KOH$$

Quy trình tạo bari clorid được thực hiện như sau:

Trong thiết bị chịu acid, cho 1200 lít nước, khởi động máy khuấy, thêm 500kg BaS dần dần để hoà tan. Sau khi đã nạp xong BaS thì sục khí clor vào dung dịch với lưu lượng 42kg clor/giờ. Sau khoảng 2-3 giờ, khi bắt đầu có mùi của H_2S thì ngừng sục khí clor và khuấy tiếp 1/2 giờ nữa. Để lắng qua đêm, gạn lấy nước trong. Cặn còn lại thêm 1500 lít nước, khuấy kỹ, để lắng, gạn lấy nước dùng để hoà tan BaS của mẻ sau.

Phần nước trong (pH acid) được trung hoà bằng bari hydroxyd đến pH = 8. Tiếp đó thêm dung dịch $KMnO_4$ 3% cho đến khi dung dịch có màu hồng nhạt bền vững. Thêm than hoạt để loại màu của thuốc tím quá thừa. Lọc lấy dung dịch tinh khiết có chứa khoảng 20,5% $BaCl_2$ làm tiếp giai đoạn sau.

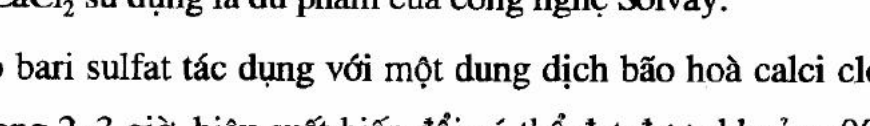
-Dùng phản ứng của $CaCl_2$ ở nhiệt độ cao:



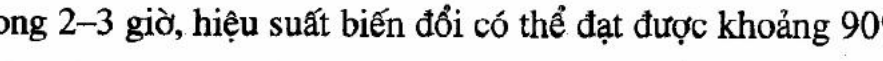
$$BaSO_4 + CaCl_2 = CaSO_4 + BaCl_2$$

Đây là phương pháp kinh tế nhất và hiện được dùng rộng rãi trong công nghiệp. $CaCl_2$ sử dụng là dư phẩm của công nghệ Solvay.

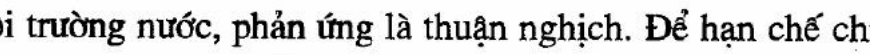
Cho bari sulfat tác dụng với một dung dịch bão hoà calci clorid ở nhiệt độ 170^0C trong 2–3 giờ, hiệu suất biến đổi có thể đạt được khoảng 90%. Tuy nhiên, trong môi trường nước, phản ứng là thuận nghịch. Để hạn chế chiều nghịch của phản ứng, người ta cho thêm than để khử calci sulfat hình thành:



$$BaSO_4 + CaCl_2 = CaSO_4 + BaCl_2$$



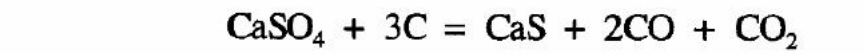
$$CaSO_4 + 3C = CaS + 2CO + CO_2$$



$$BaSO_4 + CaCl_2 + 3C = BaCl_2 + CaS + 2CO + CO_2$$

Trong trường hợp này, phản ứng phụ xảy ra cũng tạo $BaCl_2$:

$$BaSO_4 + 4C = BaS + 4CO$$



$$BaS + CaCl_2 = BaCl_2 + CaS$$

$$BaSO_4 + 4C + CaCl_2 = BaCl_2 + CaS + 4CO$$

Phương pháp sản xuất được thực hiện như sau:

Cho 1,5–2,0 tấn barytin đã đập nhỏ (đường kính 0,5–5mm) vào lò quay (dài 7m; đường kính 1,5m; tốc độ quay 1,6 vòng/phút) rồi cho than theo tỉ lệ 13–15% so với khối lượng barytin. Lò được gia nhiệt và quay tròn, từ thùng chứa đã được đốt nóng bởi khí lò, cho chảy vào lò dung dịch đậm đặc có chứa 800–900g/lít $CaCl_2$ trong khoảng 30–40 phút. Khối lượng $CaCl_2$ đưa vào bằng khoảng 48–49%

khối lượng barytin. Nhiệt độ giữ ở 770^{0}C-780^{0}C trong 1,5–2 giờ, hơi nước được bốc ra liên tục. Sau đó nâng nhiệt độ lên 900–950^{0}C trong 1–1,5 giờ, kết thúc phản ứng khi nhiệt độ đạt 1000–1100^{0}C. Sản phẩm nung chảy được tháo vào khuôn, để nguội.

Thành phần của hỗn hợp sau phản ứng gồm: 55–60% $BaCl_2$; 4–12% $CaCl_2$; 7% CaS; 3% $CaSO_4$; 0,5% BaS; 20-25% tạp khác. Tính theo lượng barytin đã nạp vào thì hiệu suất biến đổi thành $BaCl_2$ đạt khoảng 90% lý thuyết.

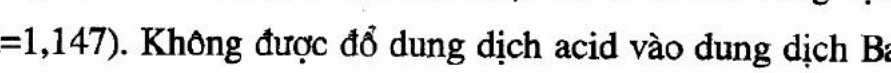
Đập nhỏ sản phẩm nung chảy ở trên, hoà tan bằng nước nóng 60–80^{0}C và lọc. Dịch lọc có chứa khoảng 300–350g/lít $BaCl_2$, đem cô và kết tinh thu lấy $BaCl_2$.

Hạn chế của phương pháp này là dùng lò làm việc gián đoạn, tổn thất nhiệt nhiều và tổn hao lưu huỳnh dưới dạng CaS.

c) Chuyển bari clorid thành bari sulfat:

$$H_2SO_4 + BaCl_2 = BaSO_4\downarrow + 2HCl$$

Dung dịch bari clorid tinh khiết được đổ từ từ vào dung dịch acid sulfuric 21% (d=1,147). Không được đổ dung dịch acid vào dung dịch $BaCl_2$, vì kết tủa sẽ hấp phụ $BaCl_2$ rất khó rửa, khó loại tạp $BaCl_2$. Có thể thay acid sulfuric bằng muối natri sulfat:



$$Na_2SO_4 + BaCl_2 = BaSO_4\downarrow + 2NaCl$$

Sản phẩm phải rửa bằng nước cất cho đến khi nước rửa đạt giới hạn clorid quy định. Sấy khô, xay, rây và đóng gói sau khi kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn dược điển.

3.4. An toàn lao động:

Những triệu chứng ngộ độc bari đã nêu ở phần 3.2. Điển hình như: nôn, ỉa chảy, nhức đầu, đau bụng; mạch chậm sau tăng nhanh, lên cơn co giật, liệt nhẹ ở chi...

Xử trí khi bị ngộ độc bari:

Rửa dạ dày bằng nước hoặc dung dịch Na_2SO_4 1%. Uống dung dịch natri sulfat 10%, 5 phút uống một thìa. Tiêm atropin, cafein hoặc long não. Tiêm 10ml dung dịch Na_2SO_4 2% vào tĩnh mạch.

Chương 6

SẢN XUẤT CÁC HỢP CHẤT MAGIE

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất $MgSO_4.7H_2O$.

2. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất magie carbonat bazic.

3. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất MgO.

1. SẢN XUẤT MAGIE SULFAT:

$MgSO_4.7H_2O = 246,50$

1.1. Đại cương:

Magie (Mg = 24,32) là nguyên tố rất phổ biến trong thiên nhiên. Trong cấu tạo của vỏ trái đất, magie chiếm tới 2,24%. Trong thành phần của nước biển chứa khoảng 0,14%. Magie có trong cơ thể sống, nhất là trong thực vật. Magie là thành phần chủ yếu của diệp lục, nó cũng có trong phấn hoa. Trong cơ thể động vật thì tuỷ sống giầu magie hơn cả.

Vì có hoạt tính khá mạnh nên trong thiên nhiên, không thấy magie ở dạng đơn chất, mà ở dạng hợp chất như: giobersit ($MgCO_3$), epsomit ($MgSO_4$), dolomi (carbonat kép Mg và Ca), carnalít ($MgCl_2$. KCl. $6H_2O$), kainit ($MgSO_4$. KCl. $3H_2O$), talc (hydrat magie silicat), amiang (magie silicat)...

Nước ta có mỏ dolomi ở Thanh hoá, ngoài ra "nước ót" của các ruộng muối cũng chứa nhiều magie (khoảng 9% tính ra MgO trong nước ót 30^0B).

Trong cơ thể, magie có trong máu, óc, bắp thịt, tinh hoàn... Nó có hoạt tính sinh lý đối kháng với calci: muối magie gây mê và liệt cơ, calci giảm tác dụng này.

Trong dược phẩm, muối magie được dùng làm thuốc tẩy, nhuận tràng, lợi mật ($MgSO_4$), kháng toan ($MgCO_3$), hấp phụ khí (MgO), chống choáng, chống dị ứng (Mg hyposulfit)...

Magie sulfat được tìm ra năm 1695, được dùng chữa bệnh từ cuối thế kỷ 17.

-Với liều thấp (2-5g) magie sulfat có tác dụng nhuận tràng và thông mật. Liều cao hơn (20-50g) uống có tác dụng tẩy.

-Magie sulfat còn được dùng để điều trị sản giật, chống uốn ván, ho gà. Tiêm tĩnh mạch (10ml dung dịch 15%) trong chứng động kinh nặng và bị liên tục.

-Magie sulfat còn dùng chống ngộ độc cấp tính strichnin, digitalin, strophantin và aconitin (ngăn các cơn co giật).

1.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Magie sulfat kết tinh ngậm nước, tạo ra nhiều hydrat khác nhau. Trong thực tế có thể có các dạng ngậm 1, 6, 7, 12, 24 phân tử nước. Sản phẩm dược dụng kết tinh với $7H_2O$ ở 25-30^{0}C.

$MgSO_4.7H_2O$ là những tinh thể hình lăng trụ, không màu, vị đắng. Rất dễ tan trong nước (tỉ lệ 1:1) ở nhiệt độ thường, không tan trong cồn. Dung dịch trong nước có phản ứng trung tính.

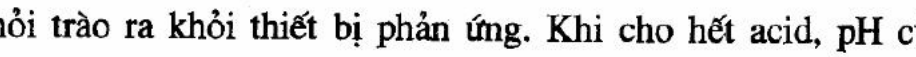
Để ra không khí $MgSO_4.7H_2O$ lên hoa, mất 1 phân tử nước (tương đương với 7% khối lượng), ở 70–80^{0}C mất $4H_2O$ (28% khối lượng); đến 100^{0}C mất $5H_2O$ (38,5% khối lượng); 140^{0}C mất $6H_2O$ (43,8%), cuối cùng ở 220^{0}C mất toàn bộ $7H_2O$.

Sản phẩm dược dụng có giới hạn tạp chất như sau: clorid không quá 0,01%; kim loại nặng không quá 0,0005%; sắt 0,003%; arsen 0,0002%. Nếu dùng pha thuốc tiêm thì phải đạt thêm tiêu chuẩn: mangan không quá 0,004%.

1.3. Phương pháp sản xuất:

Có thể sản xuất magie sulfat từ nhiều nguyên liệu khác nhau:

1.3.1. Từ $MgCO_3$ thiên nhiên (Giobersit):



$$MgCO_3 + H_2SO_4 = MgSO_4 + H_2O + CO_2$$

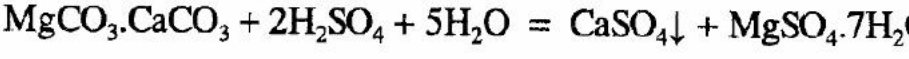
150 kg magie carbonat được khuấy thành hỗn dịch trong 500 lít nước. Vừa khuấy, vừa đổ từ từ vào hỗn dịch trên dung dịch có chứa 160 kg H_2SO_4 (d = 1,84) trong 200 lít nước. Khí carbonic giải phóng mãnh liệt, cần chú ý để hỗn hợp khỏi trào ra khỏi thiết bị phản ứng. Khi cho hết acid, pH của dung dịch không được nhỏ hơn 3 (nếu cần thì điều chỉnh lại pH bằng $MgCO_3$). Khuấy thêm nửa giờ và để lắng. Gạn lấy dung dịch, dùng sữa vôi 1/5 để điều chỉnh pH của dung dịch về 8–9 (mục đích là loại tạp Fe và Al có trong nguyên liệu). Không vượt quá pH=9 để không tạo aluminat hoà tan. Để lắng qua đêm, gạn bỏ tủa sắt và nhôm hydroxyd đã lắng. Lọc, kiểm tra nếu đã hết sắt thì cô đặc dịch lọc đến tỷ trọng 1,32–1,35. Lọc nóng và để dịch lọc qua đêm cho kết tinh. Li tâm lấy tinh thể và hong khô ở ngoài không khí rồi đóng gói ngay. Hiệu suất 97%.

1.3.2. Từ quặng dolomi:

Dolomi là carbonat kép magie và calci [$MgCO_3.CaCO_3$]. Hàm lượng CaO là 30,44% và MgO là 21,73%. Dolomi ở các mỏ thường có tỷ lệ MgO và CaO rất gần với tỷ lệ lý thuyết. Ngoài ra còn có khoảng 0,05-0,09% nhôm (tính ra Al_2O_3), 0,05% sắt oxyd, 47% các chất mất đi khi nung...

Dolomi có thể đem nung rồi chuyển thành magie hydroxyd, sau đó tác dụng với acid sulfuric để tạo $MgSO_4$. Cũng có thể xử lý trực tiếp như sau:

20kg dolomi tán thành bột, cho vào 50 lít nước, khuấy thành hỗn dịch. Vừa khuấy vừa cho từ từ 12 lít H_2SO_4 98% đã pha loãng. Ngâm 48 giờ, thỉnh thoảng khuấy. Sau khi để lắng, gạn và lọc lấy dung dịch magie sulfat, cặn còn lại chủ yếu là calci sulfat:



$$MgCO_3.CaCO_3 + 2H_2SO_4 + 5H_2O = CaSO_4\downarrow + MgSO_4.7H_2O + 2CO_2\uparrow$$

Cặn được rửa bằng nước, nước rửa gộp với dung dịch $MgSO_4$ ở trên (khoảng 50 lít) được xử lý bằng cách sục H_2S đến khi hết Fe. Lọc, dịch lọc cô đặc còn

khoảng 40 lít, sau đó lọc lại rất kỹ. Dịch lọc cô tiếp đến tỷ trọng 1,40 và để qua đêm cho kết tinh. Hiệu suất thu được khoảng 70%.

1.3.3. Từ nước ót:

Sau khi phơi lấy muối ăn, nước cái còn lại của các đồng muối gọi là nước ót, tỷ trọng d = 1,2650. Nước ót có thành phần như sau:

NaCl: 10,42%

$MgSO_4$: 0,89%

$MgCl_2$: 9,67%

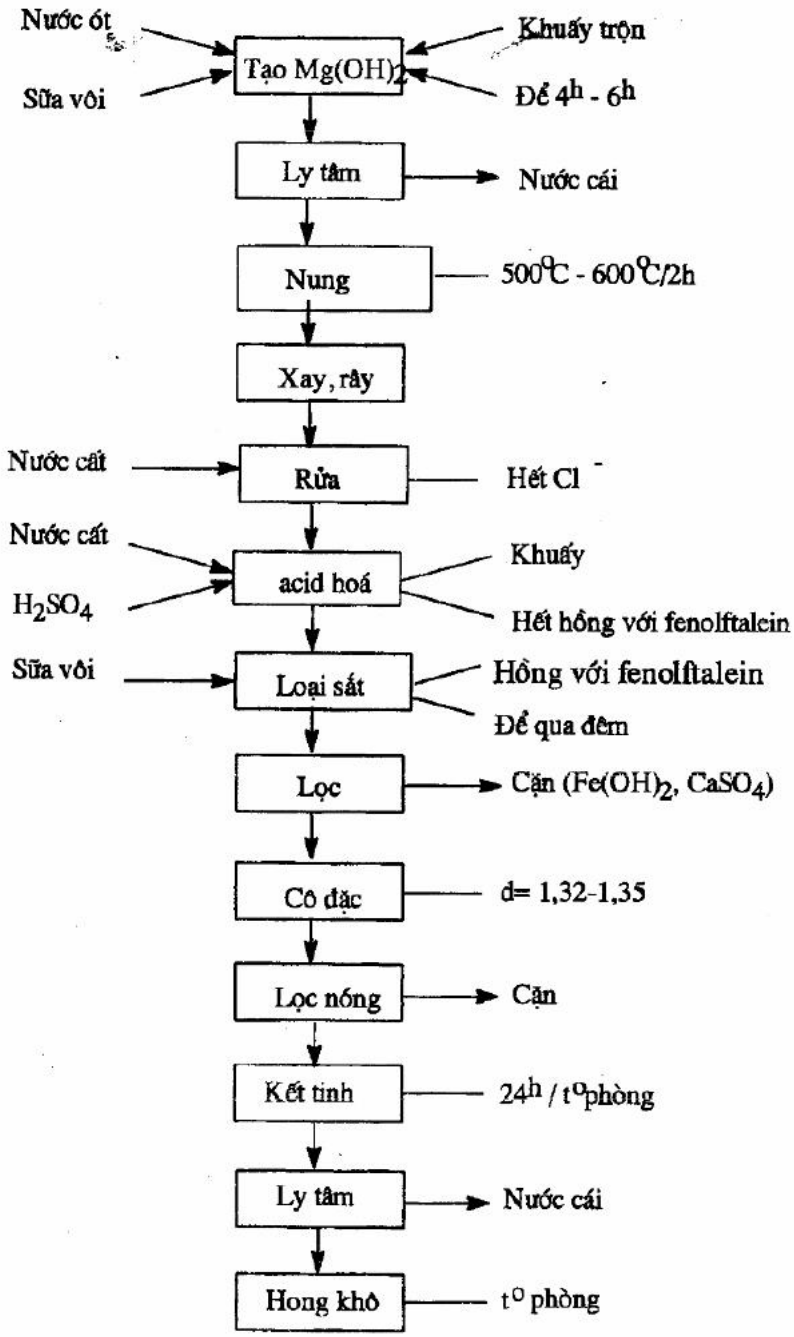
KCl: 1,82%

Nước ót này được cô đặc ở nhiệt độ 118^0-120^0C, NaCl và $MgSO_4$ liên tục tách ra và được vớt ngay khi đang cô đặc. Khi nhiệt độ hỗn hợp đạt tới 123–125^0C thì ngừng cô đặc, gạn lấy dung dịch trong, bảo ôn giữ nhiệt nhằm lấy riêng triệt để muối đắng ($MgSO_4$ và NaCl). Cần bảo ôn vì khi cô đặc $MgSO_4$ tách ra dưới dạng tinh thể nhỏ, gặp dòng đối lưu không lắng được. Nên bảo ôn ở 90^0C trong 4–5 giờ có thể tách được hầu hết muối đắng. Dung dịch còn lại sẽ làm lạnh để kết tinh cacnalít ($MgCl_2$+KCl). Hỗn hợp muối đắng đem hoà tan rồi để kết tinh ở + 5^0C sẽ phân đoạn riêng được $MgSO_4$ và NaCl.

-Có thể sản xuất $MgSO_4$ từ nước ót qua trung gian MgO theo phương pháp sau:

Điều chế dung dịch sữa vôi (5kg vôi sống tôi trong 25 lít nước), gạn và lọc loại tạp cơ học. Đổ dung dịch sữa vôi này dần dần vào 50 lít nước ót ở 30^0 B, khuấy trong 5 giờ. Magie hydroxyd và calci sulfat kết tủa, ly tâm lấy tủa, sấy khô và nung 500-600^0C trong 2 giờ để lấy MgO. Magie oxyd thu được đem tán nhỏ, rửa đến hết phản ứng clorid.

Sơ đồ qui trình điều chế $MgSO_4.7H_2O$ được dụng từ nước ót:



Từ 50 lít nước ót thu được 10kg $MgSO_4.7H_2O$

Magie oxyd được tạo hỗn dịch trong nước cất và thêm dần dần H_2SO_4 vào, vừa khuấy liên tục (khoảng 7,5kg H_2SO_4 d=1,650) cho đến khi mất màu phenolphtalein. Thêm sữa vôi đến khi xuất hiện màu hồng với phenolphthalein để loại Fe. Lọc loại cặn $Fe(OH)_2$ và $CaSO_4$. Dịch lọc được cô đặc đến tỷ trọng

d=1,32-1,35 rồi lọc nóng và để qua đêm cho kết tinh. Ly tâm lấy tinh thể và để khô ở nhiệt độ thường. Hiệu suất thu được khoảng 10kg $MgSO_4.7H_2O$.

2. SẢN XUẤT MAGIE CARBONAT BAZIC:

2.1. Đại cương:

Magie carbonat có trong nước biển, trong quặng giobersit, quặng dolomi.

Magie carbonat dùng trong ngành Dược được kết tủa từ dung dịch muối magie hoà tan và dung dịch natri carbonat. Nó không phải là carbonat trung tính ($MgCO_3$) mà là carbonat bazic ngậm nước, cho nên thường gọi là magie hydrocarbonat. Thành phần của muối hydrocarbonat này phụ thuộc vào nhiệt độ của quá trình điều chế. Vì thế có nhiều loại carbonat bazic, các dược điển thường ghi một trong các công thức sau đây:

$$3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O$$

$$4MgCO_3.Mg(OH)_2.5H_2O$$

$$5MgCO_3.2Mg(OH)_2.7H_2O$$

Sản phẩm dược dụng dù ứng với công thức nào cũng phải chứa ít nhất 40% và nhiều nhất 44% MgO và thường là loại "nhẹ". Trong Dược điển Anh có cả magie carbonat bazic "nặng" và magie carbonat bazic "nhẹ", công thức hơn kém nhau một phân tử nước (loại nhẹ $3H_2O$, loại nặng có $4H_2O$).

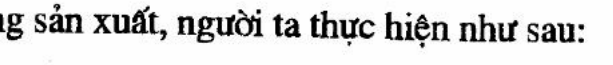
Magie carbonat bazic là thuốc chống toan và thuốc nhuận tràng với liều từ 1–10g / ngày.

Magie hydrocarbonat được sử dụng với khối lượng khá lớn làm tá dược dập viên nén.

2.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Magie carbonat bazic dược dụng là bột màu trắng, rất nhẹ, đôi khi đóng bánh, không mùi, không vị, để ra không khí rất bền vững.

Thực tế nó không tan trong nước và cồn, nhưng khá tan trong nước có hoà tan CO_2 tạo ra magie bicarbonat:



$$MgCO_3 + H_2O + CO_2 = Mg(HCO_3)_2$$

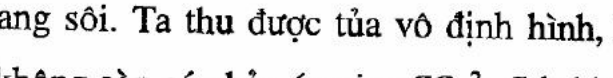
Dung dịch này để một thời gian lại xuất hiện tủa vì bicarbonat giải phóng CO_2 trả lại magie carbonat khó tan.

Khi nung, cặn MgO còn lại ít nhất là 43%.

Chế phẩm không được lẫn asen, calci, bari và đạt các giới hạn: clorid (0,05%), sulfat (0,4%), sắt (0,025%). Magie hydrocarbonat rất dễ hấp thụ các khí, vì thế phải bảo quản kín và không để lẫn với các loại tinh dầu hoặc các chất có mùi.

2.3. Phương pháp sản xuất:

Nguyên lý tạo thành magie carbonat bazic là cho kết tủa dung dịch của một muối magie hoà tan bằng một dung dịch natri carbonat:



$$Mg^{2+} + Na_2CO_3 = MgCO_3\downarrow + 2Na^+$$

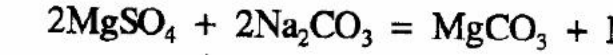
Trong thực tế, khi trộn hai dung dịch muối hoà tan ở nhiệt độ thường theo phương trình trên, ta sẽ thu được bột kết tủa trắng của $MgCO_3$.

Nếu đun nóng hỗn hợp phản ứng thì sẽ có CO_2 giải phóng. Khi đó, dạng hydrocarbonat tạo thành, cấu tạo của nó phụ thuộc vào nhiệt độ kết tinh.

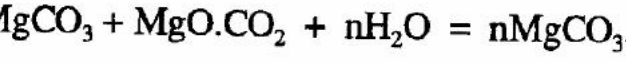
Trong sản xuất, người ta thực hiện như sau:

Đun sôi riêng biệt dung dịch magie sulfat dược dụng và dung dịch natri carbonat dược dụng. Tiếp đó đổ dần dần dung dịch natri carbonat vào dung dịch $MgSO_4$ đang sôi. Ta thu được tủa vô định hình, ly tâm và rửa kết tủa đến khi nước rửa không còn có phản ứng ion SO_4^{2-}. Sấy khô và tán nhỏ.

Phương trình các phản ứng có thể viết như sau:



$$2MgSO_4 + 2Na_2CO_3 = MgCO_3 + MgO.CO_2 + 2Na_2SO_4$$



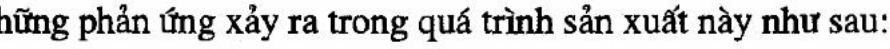
$$nMgCO_3 + MgO.CO_2 + nH_2O = nMgCO_3.Mg(OH)_2.(n-1)H_2O + CO_2$$

Trong nước ót ruộng muối, magie tồn tại dưới dạng các dạng muối sulfat, clorid, bromid, có thể kết tủa được bằng dung dịch natri carbonat. Phương pháp sản xuất $MgCO_3$ từ nước ót có thể tóm tắt như sau:

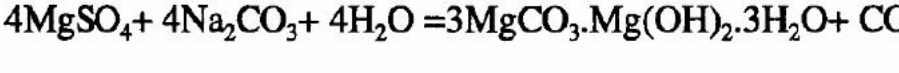
1000L nước ót 30^0B được lọc trong và đun sôi trong thiết bị bằng sắt tráng men. Đồng thời đun sôi 1 dung dịch 10% của 572kg $Na_2CO_3.10H_2O$ (natri carbonat dược dụng) trong nước. Khi hai dung dịch đang sôi, đổ dần dần dung dịch carbonat vào nước ót, khuấy liên tục và tiếp tục đun để giữ phản ứng ở nhiệt độ sôi. Khi đã cho hết carbonat, đun sôi tiếp khoảng 1 giờ nữa để hoàn thành phản ứng.

Kết tủa magie hydrocarbonat được lọc, rửa bằng nước nóng $60–70^0$ đến khi nước rửa đạt tiêu chuẩn giới hạn clorid 0,05%. Bột được dàn thành lớp mỏng trên khay và sấy ở $60–80^0$, rây và đóng gói kín, chống ẩm.

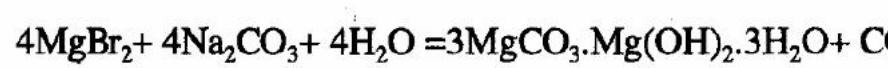
Những phản ứng xảy ra trong quá trình sản xuất này như sau:



$$4MgSO_4 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O = 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + CO_2 + 4Na_2SO_4$$



$$4MgCl_2 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O = 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + CO_2 + 8NaCl$$



$$4MgBr_2 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O = 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + CO_2 + 8NaBr$$

Dư phẩm đáng chú ý của quá trình này là natri bromid, có thể thu hồi để lấy brom.

3. SẢN XUẤT MAGIE OXYD:

3.1. Đại cương:

Magie oxyd (MgO) được dùng làm thuốc chống toan, hấp thụ hoặc tẩy. Với liều thấp (0,5 –1g) nó được dùng để trung hoà acid của dịch vị, liều cao hơn (2-3g) thì một phần bột không bị trung hoà, có tác dụng hấp phụ khí trong ruột, liều cao hơn nữa (4 – 8g) có tác dụng nhuận tràng và tẩy. Nó cũng được dùng để chống ngộ độc acid.

Khi dùng magie oxyd phải chú ý cho uống dạng bột đã khuấy trong nước thành hỗn dịch đều, không được cho uống dạng viên nén hay viên nang vì vào ruột, magie oxyd có thể rắn lại gây tắc ruột.

Vì có độ chảy rất cao (2800° C) nên ngoài công dụng trong dược phẩm, nó còn tác dụng rất lớn trong công nghiệp. Oxyd magie là thành phần chủ yếu của gạch chịu lửa - vật liệu quan trọng trọng của công nghệ luyện kim. Oxyd magie dùng để sản xuất gạch chịu lửa thường được chế tạo từ quặng Dolomi.

3.2. Tính chất và tiêu chuẩn:

Magie oxyd là bột trắng, không mùi, không vị. Rất ít tan trong nước. Khi cho MgO vào 20 phần nước và đun sôi 20 phút, thu được $Mg(OH)_2$ do hydrat hoá trực tiếp. Magie oxyd có thể hấp thụ CO_2 giống như CaO, để ra không khí một thời gian, nó chuyển thành $MgCO_3$.

Trong dược phẩm, có hai dạng magie oxyd dược dụng: nhẹ và nặng. Hai dạng này giống nhau về mặt tinh thể học và hoá tính, chỉ khác nhau về tỷ trọng: loại nhẹ có tỷ trọng kém loại nặng 2-3 lần.

Sự hình thành của dạng nhẹ hay nặng tuỳ thuộc vào nguyên liệu carbonat dùng để điều chế MgO.

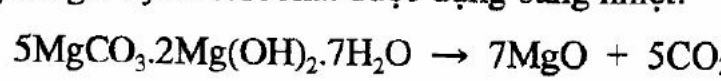
Magie oxyd dược dụng phải hoàn toàn trắng. Dược điển Việt Nam quy định nó phải là loại nhẹ và phải đạt các tiêu chuẩn sau đây: không quá 0,02% clorid, 0,05% sulfat, 0,15% calci, 0,0025% kim loại nặng, 0,03% sắt, 0,0004% asen. Chế phẩm phải chứa ít nhất 92% MgO.

3.3. Phương pháp sản xuất:

Có thể sản xuất MgO từ các muối magie khác nhau.

3.3.1. Từ magie carbonat:

Phân huỷ magie hydrocarbonat dược dụng bằng nhiệt:



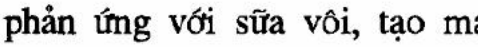
$$5MgCO_3.2Mg(OH)_2.7H_2O \rightarrow 7MgO + 5CO_2 + 9H_2O$$

Nếu rang trực tiếp bột magie carbonat lên 300^0C, sẽ thu được magie oxyd nhẹ. Nếu nhào bột magie carbonat với nước thành bánh rồi đem nung thì thu được magie oxyd nặng.

3.3.2. Từ magie clorid:

Magie clorid có thể lấy từ nước ót theo phương pháp sau:

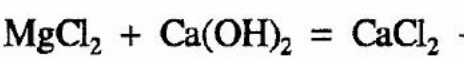
Đem nước ót phản ứng với sữa vôi, tạo magie hydroxyd. Nung magie hydroxyd thu được magie oxyd:



$$MgCl_2 + Ca(OH)_2 = CaCl_2 + Mg(OH)_2\downarrow$$

$$Mg(OH)_2 \rightarrow MgO + H_2O$$

Cũng có thể tạo magie oxyd bằng cách nhiệt phân magie clorid. Phương pháp này giải phóng acid hydrocloric, hiệu suất có thể đạt 90,6%.



$$MgCl_2 + H_2O = MgO + 2HCl$$

Quy trình sản xuất MgO từ nước ót như sau:

Nước ót lấy từ các đồng muối có tỷ trọng 28 – 30^0B, trong đó có chứa nhiều loại muối NaCl, $MgSO_4$, KCl...Để loại bỏ các muối này và lấy riêng $MgCl_2$, có thể dùng các phương pháp sau:

-Phơi nắng để loại thêm NaCl;

-Làm lạnh đến 4^0C để kết tinh Na_2SO_4;

-Xử lý bằng $CaCl_2$ để loại ion sulfat;

-Cô đặc phân đoạn ở 116^0 tách riêng muối đắng (NaCl+$MgSO_4$);

-Pha trộn để loại một phần NaCl (3 thể tích nước ót 35^0 + 7 thể tích nước ót 30^0 thu được nước ót 31 – $31,5^0B$). Cô đặc bằng cách đun trực tiếp đến 125^0C, muối đắng sẽ lắng xuống. Ngay khi đang nóng, gạn lớp nước ở trên vào nồi kết tinh. Để nguội dần đến nhiệt độ thường: cacnalít sẽ tách ra (KCl, $MgCl_2$). Lọc, dịch lọc có tỷ trọng 35^0B và rất giầu $MgCl_2$.

Cô nước ót này đến nhiệt độ 134^0C rồi để nguội đến nhiệt độ phòng, toàn bộ $MgCl_2$ sẽ kết tinh thành khối hình kim dài. Ly tâm lấy tinh thể rồi sấy ở 50^0 trong 3 giờ. Từ 1kg nước ót 35^0B thu được khoảng 700g $MgCl_2$.

Magie clorid này được nhiệt phân theo phương pháp sau:

Trong lò hình ống, nạp magie clorid dạng kết tinh. Nung ở nhiệt độ 500–550^{0}C đồng thời có lưu thông khí. HCl bắt đầu giải phóng ra từ 300^{0}C. Thời gian nung khoảng 2–3 giờ. Từ 1kg magie clorid (hàm lượng $MgCl_2$ khoảng 49%), thu được 226g magie oxyd (hàm lượng 90%) và 178g HCl dưới dạng dung dịch 27%.

Magie clorid kết tinh, nếu cho phản ứng với natri carbonat sẽ tạo thành magie hydrocarbonat. Nhiệt phân hydrocarbonat ở 300^{0}C cũng thu được magie oxyd.

Chương 7

HỢP CHẤT BISMUTH

SẢN XUẤT BISMUTH NITRAT BASE

Mục tiêu học tập:

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn của bismuth nitrat base.

2. Các phương pháp sản xuất bismuth nitrat base.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Bismuth (Bi=209) thuộc nhóm V trong bảng hệ thống tuần hoàn các nguyên tố. Nó tồn tại trong tự nhiên dưới dạng nguyên tố hay quặng bismuth oxyd, bismuth sulfat (Bismuthin). Mỏ bismuth có ở Đức, Chi lê, Brazin, Bolivia, Úc... Bismuth cũng thường là tạp chất trong quặng pyrit, sắt, niken, coban, đồng...

Bismuth có ít công dụng trong công nghiệp, nó có trong thành phần các hợp kim dễ nóng chảy.

Bismuth có tính chất sát trùng. Trong dược phẩm, khá nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ của bismuth dùng làm thuốc: điều trị giang mai (bismuth nitrat base, bismuth carbonat base), dùng băng vết thương, vết bỏng (bismuth galat kiềm)....

Bismuth là kim loại màu trắng, ánh hồng, giòn, có cấu trúc nhiều lớp. Khi nung chảy, để nguội kết tinh thành dạng tháp rỗng, bị oxy hoá một phần trên bề mặt tinh thể. Nhiệt độ nóng chảy: $271^{0}3$. Bismuth kim loại do công nghệ luyện kim cung cấp thường không thích hợp cho sản xuất thuốc vì lẫn nhiều tạp chất như: asen, chì, bạc, đồng.... Nung bismuth với kali nitrat (tỉ lệ 20: 1) có thể loại hết được arsen. Bạc có thể loại được bằng muối ăn hoặc amonithiocyanid. Nhiều tạp chất được loại đi bằng cách chuyển thành muối bismuth nitrat acid và kết tinh phân đoạn nhiều lần.

Muối bismuth dùng trong điều trị thường là bismuth nitrat base. Nó vừa có tác dụng sát trùng, vừa có tác dụng hấp phụ. Được dùng trong trường hợp lót dạ dày và tá tràng (uống 5-10g chia làm 3 lần/ngày). Nó còn được dùng trị viêm ruột, ỉa chảy. Uống từ 10g trở lên có tác dụng nhuận tràng và chữa được bệnh táo bón.

Dưới dạng bột, thuốc mỡ dùng ngoài được dùng để băng vết thương, vết loét ngoài da hoặc chữa một số bệnh ngoài da (herpes, zona).

Các loại muối bismuth hoà tan đều độc. Đối với các vết loét quá rộng, không nên dùng bột bismuth nitrat base vì nó có thể ngấm vào cơ thể gây độc. Trẻ em ỉa lỏng không nên dùng phối hợp với acid lactic vì tăng độ hoà tan của bismuth nitrat base làm nhiễm độc. Triệu chứng ngộ độc là: niêm mạc miệng có màu xanh tím, lợi ở chân răng viền xanh thẫm, nước tiểu có albumin, có triệu chứng thiếu vitamin C...

2. TÍNH CHẤT VÀ TIÊU CHUẨN:

Bismuth nitrat base dược dụng là bột trắng mịn, dạng vô định hình hoặc vi tính thể, nặng, không mùi vị.

Bismuth nitrat base không tan trong nước, nhưng nước sẽ có phản ứng acid còn bột không tan sẽ càng kiềm hơn. Vì thế trong sản xuất, quá trình rửa tủa có tầm quan trọng quyết định đối với cấu tạo của thành phẩm.

Sản phẩm nguyên chất có công thức: $Bi(OH)_2NO_3$ hay $N_2O_5.Bi_2O_3.2H_2O$.

Trong thực tế, do dễ bị thuỷ phân nên công thức bismuth nitrat base thay đổi tuỳ cách sản xuất. Dược điển các nước chấp nhận những sản phẩm có chứa 79 – 81% Bi_2O_3 đều là dược dụng.

Ngoài ra, sản phẩm có thể khác nhau về tỷ trọng, các dược điển thường ghi loại dược dụng là bismuth nitrat base nặng. Nếu là loại nhẹ thì hàm lượng Bi_2O_3 là 82 – 89%.

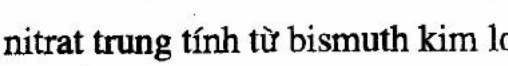
Công thức gần đúng của bismuth nitrat base là $6Bi_2O_3.5N_2O.8H_2O$, có chứa 79 – 82% Bi_2O_3; bột vô định hình hay vi tinh thể, nặng. Đốt nóng 100^0 bị phân

huỷ mất nước và mất HNO_3. Sản phẩm dược dụng phải không lẫn tạp chất: asen, đồng, chì, amoniac, không vượt quá giới hạn clorid (0,05%), bạc...

3. PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT:

Nguyên lý sản xuất bismuth nitrat base gồm 2 giai đoạn:

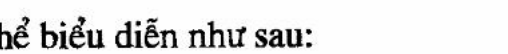
-Tạo bismuth nitrat trung tính từ bismuth kim loại:



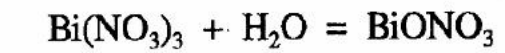
$$Bi + 4HNO_3 = Bi(NO_3)_3 + NO + 2H_2O$$

$$2NO + O_2 = 2NO_2$$

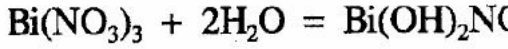
-Chuyển nitrat trung tính thành nitrat base bằng phản ứng thuỷ phân. Quá trình thuỷ phân có thể biểu diễn như sau:



$$Bi(NO_3)_3 + H_2O = BiONO_3 + 2HNO_3$$



$$Bi(NO_3)_3 + 2H_2O = Bi(OH)_2NO_3 + 2HNO_3$$



$$Bi(NO_3)_3 + 3H_2O = Bi(OH)_3 + 3HNO_3$$

Sản phẩm thu được có thể thay đổi theo mức độ thuỷ phân.

Ngoài ra, do có tính chất hấp phụ rất mạnh, nó thường lẫn ít nhiều bismuth nitrat trung tính $Bi(NO_3)_3$ và bismuth hydroxyd $Bi(OH)_3$.

Có nhiều phương pháp rất khác nhau để điều chế sản phẩm dược dụng. Cần chú ý các phương pháp dưới đây:

3.1. Phương pháp của Dược điển Pháp 1884:

Hoà tan 200g bismuth tán nhỏ trong 460g acid nitric dược dụng, đã pha loãng bằng 440g nước cất. Khi gần kết thúc phản ứng thì đun nóng cho tan hết và khi ngừng giải phóng NO_2 thì kết thúc phản ứng.

Thêm nước cất vào khối phản ứng đến khi bắt đầu có kết tủa bền. Lọc, dịch lọc được cô đến 2/3 khối lượng và để kết tinh. Lọc thu tinh thể và rửa bằng dung dịch acid loãng (1 acid + 4 nước). Để ráo nước rồi nghiền tinh thể với 4 lần khối lượng nước thành dạng bột nhão. Vừa khuấy, vừa đổ bột nhão này vào 20 phần nước sôi. Kết tủa được gạn và lọc, rửa bằng nước cất, hút kiệt nước rồi sấy ở

nhiệt độ thấp. Thu được sản phẩm dạng bột trắng, bền với ánh sáng. Hàm lượng Bi_2O_3 là 76,78%.

3.2. Phương pháp của Dược điển Pháp 1908:

Trước tiên, pha hai dung dịch acid nitric 8,3% và 6,3%.

Hoà tan 200g bismuth vào 200g dung dịch acid nitric 8,3% và thêm 4 lít nước cất, thu được tủa bismuth nitrat base. Để lắng 24 giờ, sau đó khuấy thành dung treo, rồi thêm 1 lít nước cất nữa để kết tủa hết. Khuấy và để lắng, gạn lấy tủa và lọc. Tủa được cho vào 80g dung dịch acid nitric 6,3%, khuấy kỹ và lọc (làm hai lần như vậy). Cuối cùng rửa lại một lần bằng 80g nước cất. Lọc, hút kiệt và để khô ngoài không khí, tránh ánh sáng.

Trong nước cái còn lại 1/3 bismuth dưới dạng bismuth nitrat trung tính, cô đặc để kết tinh, thu hồi dùng cho mẻ sản xuất sau.

Trong phương pháp này, lượng dung dịch acid và lượng nước rửa kết tủa được quy định chặt chẽ để đạt được sản phẩm đồng nhất.

3.3. Phương pháp công nghiệp:

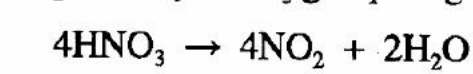
Quy trình kỹ thuật sản xuất bismuth nitrat base gồm 4 giai đoạn:

a) Tạo hạt bismuth:

Bismuth kim loại (màu xám đen, ánh trắng) không lẫn tạp asen, chì, bạc, đồng, được nung trong ống thép chịu nhiệt. Ống thép dài 800mm, đường kính 460mm đặt nghiêng khoảng 15^0 trên lò than. Đốt nóng ống lên 300^0C và bắt đầu nạp các thỏi kim loại bismuth vào ống. Bismuth chảy lỏng được hứng vào thùng nước lạnh tạo thành hạt tròn, một phần vỡ ra thành vẩy xốp và bột đen.

b) Tạo bismuth nitrat trung tính:

Nạp bismuth vào nồi phản ứng bằng thép tráng men chịu acid rồi cho acid nitric 50% chảy vào thành dòng nhỏ (tỷ lệ 1,1 kmol Bi/4 kmol HNO_3). Phản ứng toả nhiệt mãnh liệt có thể phân huỷ HNO_3 giải phóng khí oxyd nitơ:

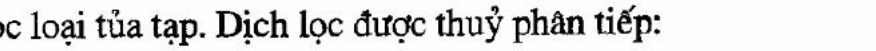


$$4HNO_3 \rightarrow 4NO_2 + 2H_2O + O_2$$

Để hạn chế sự phân huỷ này, phải làm lạnh hỗn hợp và điều chỉnh dòng acid nitric chảy vào để giữ nhiệt độ phản ứng không quá 35^0C. Để đuổi khí NO_2 đồng thời giảm nhiệt độ hỗn hợp phản ứng, người ta sục không khí vào khối phản ứng. Việc sục khí này còn có tác dụng giúp thêm sự khuấy trộn phản ứng. Toàn bộ quá trình tiến hành trong khoảng 5–6 giờ. Sau đó sục không khí khoảng 2 giờ nữa ở 20^0C. Để lắng và gạn lấy dung dịch bismuth nitrat trung tính.

c) Kết tủa bismuth nitrat base:

Nếu nguyên liệu bismuth dùng sản xuất không đạt độ tinh khiết cần thiết thì trước khi tạo tủa bismuth nitrat base cần tinh chế dung dịch $Bi(NO_3)_3$, chủ yếu là loại bạc. Dung dịch bismuth nitrat được đưa về tỷ trọng 1,55–1,6 rồi thêm từ từ dung dịch 10% amonisulfocyanid, khuấy liên tục cho đến khi kết tủa hết:



$$AgNO_3 + NH_4SCN = AgSCN\downarrow + NH_4NO_3$$

Lọc loại tủa tạp. Dịch lọc được thuỷ phân tiếp:

Trong nồi phản ứng bằng thép tráng men, có lắp máy khuấy, cho 180 lít nước, đun nóng nước đến 80^0C. Sau đó cho 25 lít dịch lọc của $Bi(NO_3)_3$ vào, khuấy đều.

Sau đó, cho dần dần dung dịch $Na_3CO_3$10% vào hỗn hợp đến pH = 1,5 (dùng hết khoảng 50 lít dung dịch Na_2CO_3 10%. Quá trình này luôn giữ nhiệt độ 80^0C. Tủa bismuth nitrat base tạo thành từ hỗn hợp phản ứng.

Phản ứng thuỷ phân này thực hiện ở nồng độ được pha loãng khoảng 20 lần, kết tủa chậm và ở pH thấp nhằm tạo được tủa dạng hạt kết tinh dễ lọc và dễ rửa. Độ acid của môi trường rất quan trọng: ở pH=1 không tủa hết, pH=2–3 sản phẩm dạng huyền phù rất khó lọc, rửa và hấp thụ nhiều tạp chất. Dung dịch Na_2CO_3 có thể thay bằng dung dịch amoniac.

d) Lọc, rửa và làm khô thành phẩm:

Kết tủa bismuth nitrat base được vẩy kiệt trong máy vẩy ly tâm rồi đem rửa. Mục đích rửa là để loại tạp amoni clorid, carbonat…và đưa về giới hạn acid cho phép. Giai đoạn rửa cần chú ý để tránh thuỷ phân tiếp sản phẩm. Quá trình rửa được thực hiện như sau:

Trong nồi sắt tráng men chịu acid và kiềm, cho 150 lít nước cất, vừa khuấy vừa cho bột bismuth nitrat base vào với tỷ lệ 25 phần nước/1 phần tủa; pH của hỗn dịch này phải bằng 4 – 4,5. Để lắng, gạn bỏ nước. Thêm 150 lít nước cất và lại khuấy rửa như trên. Sau khi để lắng, gạn; lại thêm 80 lít nước cất rửa lần thứ ba, rồi lần thứ 4 và lần thứ 5, sau mỗi lần đều vẩy kiệt bằng máy vẩy ly tâm. Quá trình rửa được coi là đạt yêu cầu khi kiểm nghiệm sơ bộ thấy kết quả như sau:

-Tìm chì: 0,7g kết tủa + 25ml dung dịch H_2SO_4 20% (T.T), hỗn hợp vẫn hoàn toàn trong.

-Tìm amoniac: 1g kết tủa + 1ml nước cất + 3ml dung dịch NaOH. Đun nóng không giải phóng NH_3.

Cuối cùng rửa lại một lần bằng cồn 95^0 và vẩy kiệt. Kết tủa được sấy ở 60^0C có thông gió trong 6–8 giờ. Tránh ánh sáng.

4. AN TOÀN LAO ĐỘNG:

-Đảm bảo những trang bị bảo hộ lao động cần thiết để chống nóng, chống bỏng ở khâu tạo hạt bismuth.

-Khí NO_2 độc, phải có mặt nạ phòng độc, thiết bị phản ứng phải kín và có hệ thống quạt hút khí độc ở trên nồi phản ứng. Nơi làm việc phải thông gió tốt.

-Khi thao tác, không để bột bismuth nitrat base tiếp xúc với các vết loét có diện tích rộng để tránh nhiễm độc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Quang Toàn, *Kỹ thuật Hoá dược, tập 1, 2*, Nhà xuất bản Y học, 1971.
2. Phan Đình Châu, *Cơ sở kỹ thuật tổng hợp Hoá dược*, tài liệu giảng dạy sau Đại học, Trường Đại học Dược Hà nội, 1997.
3. Vụ KH&ĐT-Bộ Y tế, Kỹ thuật sản xuất dược phẩm. Tập I. Nhà xuất bản Y học, Hà nội-2007.
4. Fogassy E., Kadas I., Szabo G. T.: Gyogyszerkemiai alapfolyamatok, Muegyetemi Kiado, 1993.
5. Deak G., Morgos J., Gyurkovics I.: Szerves vegyipari alapfolyamatok, Muegyetemi Kiado, 1993.
6. Szantay Cs.: Elmeleti szerves kemia, Muszaki konyvkiado, Budapest, 1984.