

**DH2.76**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**  
**BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC**

# **KỸ THUẬT HÓA DƯỢC**

**Tập I**



**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**  
**HUBT**

**TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**  
**BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC**

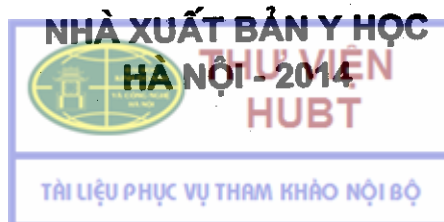
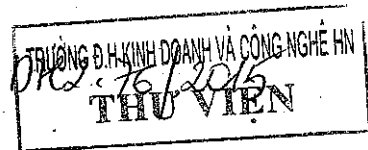
# **KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC**

**Tập I**

**CÁC QUÁ TRÌNH HOÁ HỌC CƠ BẢN CỦA KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC**  
**VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT MỘT SỐ HOÁ DƯỢC VÔ CƠ**

**Sách đào tạo dược sĩ đại học**

**Chủ biên: PGS. TS. NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN**



**CHỦ BIÊN:**

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

**NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:**

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

TS. Nguyễn Văn Hải

ThS. Nguyễn Văn Giang

**Bản quyền © Trường Đại học Dược Hà Nội**

**Biên mục trên xuất bản phẩm của Thư viện Quốc gia Việt Nam**

Nguyễn Đình Luyện

Kỹ thuật hoá dược / B.s.: Nguyễn Đình Luyện (ch.b.), Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Văn Giang. - H. : Y học. - 27cm

ĐTTS ghi: Trường đại học Dược Hà Nội.

T.1: Các quá trình hoá học cơ bản của kỹ thuật hoá dược và phương pháp sản xuất một số hoá dược vô cơ. - 2014. - 244tr. : minh hoạ

1. Hoá dược 2. Kỹ thuật 3. Giáo trình

615.1901 - dc23

YHK0004p-CIP



## 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, Trường Đại học Dược Hà Nội 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 khoa học kỹ thuật 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. Sách được Trường Đại học Dược Hà Nội xuất bản năm 2009 (tập 1) và năm 2010 (tập 2). Lần xuất bản này, nhiều lỗi đã được sửa chữa, một số chương được bổ sung và cập nhật kiến thức mới.

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.

Các tác giả





# MỤC LỤC

## PHẦN 1: CÁC QUÁ TRÌNH HOÁ HỌC CƠ BẢN CỦA KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC 21

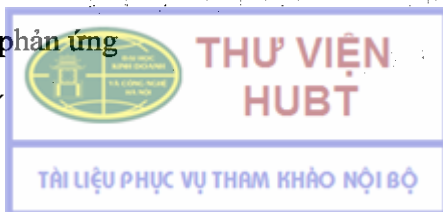
*PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện*

### Chương 1: Một số kiến thức chung về công nghiệp hoá dược 21

1. Đại cương 21
2. Đặc điểm của công nghiệp hoá dược 22
3. Phương pháp nghiên cứu để đưa một hoá dược vào sản xuất 23
4. Nguồn nguyên liệu của công nghiệp hoá dược 26
  - 4.1. Nguồn nguyên liệu từ biển và các khoáng sản 26
  - 4.2. Các nguyên liệu động vật và thực vật 31
5. Một số qui ước và kí hiệu dùng trong kỹ thuật hóa dược 32
  - 5.1. Sơ đồ phản ứng 32
  - 5.2. Quy trình kỹ thuật 33

### Chương 2: Nitro hoá 37

1. Đại cương 37
2. Cơ chế phản ứng 37
  - 2.1. Thế ái điện tử 37
  - 2.2. Thế gốc tự do 38
3. Tác nhân nitro hoá 39
  - 3.1. Acid nitric 39
  - 3.2. Hỗn hợp sulfonitric 39
  - 3.3. Muối nitrat và acid sulfuric 40
  - 3.4. Acyl nitrat 40
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng 40
  - 4.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ 40
  - 4.2. Tác dụng của khuấy trộn 41
  - 4.3. Dung lượng khử nước 41
5. Cách tiến hành phản ứng 41



6. Nitrozo hoá	41
7. Thiết bị phản ứng và an toàn lao động	42
8. Một số ví dụ	42
8.1. Sản xuất nitrobenzen bằng phương pháp liên tục	42
8.2. Tổng hợp thuốc hạ nhiệt giảm đau paracetamol	43
8.3. Tổng hợp thuốc chữa lỵ metronidazol	44
<b>Chương 3: Sulfo hoá</b>	45
1. Đại cương	45
2. Cơ chế phản ứng	46
2.1. Phản ứng thế ái điện tử	46
2.2. Phản ứng thế gốc tự do	47
3. Tác nhân sulfo hóa	47
3.1. Trioxyd lưu huỳnh (SO <sub>3</sub> ) và các phức hợp của nó	47
3.1.1. Trioxyd lưu huỳnh (SO <sub>3</sub> )	47
3.1.2. Các phức hợp của SO <sub>3</sub>	48
3.1.3. Các acid halogen sulfuric	49
3.1.4. Acid sulfamic (NH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H)	49
3.2. Các dẫn chất của SO <sub>2</sub>	49
3.2.1. Các muối sulfit, bisulfit	49
3.2.2. Sulfonyl clorid (SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	50
3.2.3. Hỗn hợp khí SO <sub>2</sub> và Cl <sub>2</sub>	50
4. Điều kiện của quá trình sulfo hóa	50
5. Khả năng ứng dụng của phản ứng	51
5.1. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng	51
5.2. Sulfo hóa các hợp chất thơm	51
6. Cách tiến hành phản ứng	52
6.1. Sulfo hóa các hợp chất thơm	52
6.2. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng	52
7. Tách các acid sulfonic từ hỗn hợp phản ứng	52
7.1. Tách bằng muối ăn	52



7.2. Tách bằng cách tạo muối với kim loại kiềm thổ	52
7.3. Tách bằng nước đá	53
8. Một số ví dụ	53
8.1. Điều chế acid benzensulfonic	53
8.2. Sản xuất các thuốc sulfamid	53
<b>Chương 4: Halogen hoá</b>	55
1. Đại cương	55
2. Cơ chế phản ứng	55
2.1. Halogen hoá theo cơ chế ion	55
2.1.1. Thế ái điện tử	55
2.1.2. Cộng hợp ái điện tử	56
2.1.3. Thế ái nhân	56
2.2. Halogen hoá theo cơ chế gốc	57
2.2.1. Phản ứng thế gốc ở hydrocarbon no mạch thẳng	57
2.2.2. Phản ứng cộng hợp halogen vào hydrocarbon thơm	57
2.2.3. Phản ứng cộng hợp halogen vào olefin	57
3. Tác nhân halogen hóa	58
3.1. Các halogen phân tử	58
3.2. Các acid hydro-halogenid	58
3.3. Các hypohalogenit và muối của chúng	58
3.4. Các clorid acid vô cơ	59
3.5. Các muối của halogen với kim loại kiềm	59
3.6. Các tác nhân halogen hóa khác	59
4. Một số ví dụ	59
4.1. Tổng hợp L-thyroxin (T4) và liothyronin (T3)	59
4.2. Điều chế chất cản quang Urokon	60
<b>Chương 5: Alkyl hóa</b>	61
1. Đại cương	61





2. Các tác nhân alkyl hóa	62
2.1. Các alcol (R-OH)	62
2.2. Các alkyl halogenid (R-X)	62
2.3. Các arakyl halogenid (Ar-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> X)	62
2.4. Các ester của acid vô cơ chứa oxy	62
2.5. Các ester của acid sulfonic	62
2.6. Các muối amino bậc 4	63
2.7. Các tác nhân alkyl hóa khác	63
3. Các loại alkyl hóa	63
3.1. C-alkyl hóa	63
3.2. O-alkyl hóa	63
3.3. N-Alkyl hóa	64
3.4. S-alkyl hóa	64
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình alkyl hóa	65
4.1. Nhiệt độ	65
4.2. Áp suất	65
4.3. Tỷ lệ mol các chất phản ứng	65
5. Cách tiến hành phản ứng	65
5.1. Phương pháp gián đoạn	65
5.2. Phương pháp liên tục	66
6. Một số ví dụ	66
6.1. Sản xuất thuốc gây ngủ diethyl barbituric	66
6.2. Sản xuất thuốc giảm ho, giảm đau codein bằng phương pháp alkyl hoá morphin	66
6.3. Bán tổng hợp troxerutin từ rutin	67
<b>Chương 6: Acyl hóa</b>	68
1. Đại cương	68
1.1. Khái niệm về phản ứng acyl hóa	68
1.2. Phân loại phản ứng acyl hóa	69
2. Tác nhân acyl hoá	69

2.1. Các acid carboxylic	70
2.2. Các ester	70
2.3. Các amid	70
2.4. Các anhydrid acid	70
2.5. Các halogenid acid	70
2.6. Xeten	71
3. Cơ chế phản ứng	71
3.1. Acyl hoá theo cơ chế gốc	71
3.2. Acyl hoá theo cơ chế ái điện tử	71
3.3. Acyl hoá theo cơ chế ái nhân	72
4. Các yếu tố cần chú ý trong quá trình acyl hoá	72
4.1. Xúc tác	72
4.2. Dung môi	72
4.3. Nhiệt độ	72
5. Một số ví dụ	73
5.1. Điều chế thuốc hạ nhiệt giảm đau aspirin	73
5.2. Bán tổng hợp thuốc sốt rét artesunat	73
5.3. Điều chế acetanilid	73
<b>Chương 7: Ester hoá</b>	75
1. Đại cương	75
1.1. Điều chế ester bằng phương pháp acyl hoá	75
1.2. Điều chế ester bằng phương pháp alkyl hoá	76
1.3. Điều chế ester bằng phương pháp oxy hoá-khử	76
2. Cơ chế phản ứng	77
2.1. Ester hoá với alcol bậc 1 và bậc 2	77
2.2. Ester hoá với alcol bậc 3	78
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình ester hoá	78
3.1. Xúc tác	78
3.2. Dung môi	78

3.3. Nhiệt độ	78
3.4. Điều kiện cân bằng của phản ứng ester hoá	78
3.4.1. Hằng số cân bằng của phản ứng	78
3.4.2. Ảnh hưởng của cấu trúc alcol tới vận tốc ester hoá và nồng độ ester tại điểm cân bằng	79
3.4.3. Ảnh hưởng cấu trúc của acid tới vận tốc ester hoá và nồng độ ester tại điểm cân bằng	80
4. Các phương pháp chuyển dịch cân bằng cho phản ứng ester hoá	80
5. Một số ví dụ	81
5.1. Điều chế thuốc chữa ghê diethylphthalat	81
5.2. Điều chế thuốc giảm đau methylsalixylat	81
<b>Chương 8: Phản ứng thủy phân</b>	<b>83</b>
1. Đại cương	83
2. Cơ chế của phản ứng thủy phân	83
3. Các tác nhân thủy phân	83
3.1. Thủy phân bằng nước	83
3.1.1. Thủy phân với sự tạo thành sản phẩm phụ là base	84
3.1.2. Thủy phân với sự tạo thành sản phẩm phụ là acid	84
3.2. Thủy phân với xúc tác acid hoặc kiềm	84
3.2.1. Xúc tác acid	84
3.2.2. Xúc tác kiềm	84
3.3. Phản ứng nung kiềm	85
4. Các phản ứng thủy phân	85
4.1. Thủy phân các alkyl và aryl halogenid	85
4.2. Thủy phân các dẫn chất của acid carboxylic	86
4.2.1. Thủy phân các ester	86
4.2.2. Thủy phân các halogenid acid	88
4.2.3. Thủy phân các anhydrid	89
4.2.4. Thủy phân nitril và amid	89
4.3. Thủy phân các ether, acetal, cetal	89

4.4. Thủy phân các hợp chất chứa liên kết carbon-carbon phân cực	90
4.5. Thủy phân các amin	90
5. Thiết bị của phản ứng thủy phân	91
6. Kỹ thuật an toàn lao động	91
7. Một số ví dụ	91
7.1. Điều chế sulfanylamid	91
7.2. Các phương pháp điều chế phenol	92
7.2.1. Phương pháp nung kiềm	92
7.2.2. Thủy phân clorobenzen (phương pháp của Dow)	92
7.2.3. Thủy phân clorobenzen theo phương pháp của Raschig	92
7.2.4. Phương pháp Hock	92
<b>Chương 9: Oxy hoá</b>	94
1. Đại cương	94
2. Cơ chế phản ứng oxy hoá	95
2.1. Cơ chế phản ứng tự oxy hóa	95
2.2. Cơ chế oxy hoá có xúc tác	95
2.3. Cơ chế oxy hoá bằng tác nhân hoá học	96
2.3.1. Cơ chế phản ứng của các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi	96
2.3.2. Cơ chế phản ứng của các hợp chất chứa oxy hoạt động	97
3. Các tác nhân oxy hoá	97
3.1. Không khí và khí oxy	97
3.2. Các hợp chất chứa oxy hoạt động	98
3.2.1. Nhóm peroxyd	98
3.2.2. Nhóm hypoclorit	98
3.3. Các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi	99
3.3.1. Các hợp chất Crom	99
3.3.2. Các hợp chất Mangan	99
4. Các phản ứng oxy hoá	100
4.1. Oxy hoá alcol	100

4.2. Oxy hoá hợp chất carbonyl	100
4.3. Oxy hoá các hợp chất thơm	101
4.4. Dehydro hoá	102
5. Thiết bị của phản ứng oxy hoá	102
6. Kỹ thuật an toàn trong quá trình oxy hoá	102
7. Một số ví dụ	103
7.1. Điều chế anhydrid phthalic	103
7.2. Điều chế acid acetic bằng cách oxy hoá aldehyd acetic	103
7.3. Điều chế formaldehyd từ methanol	103
<b>Chương 10: Khử hoá</b>	105
1. Đại cương	105
2. Tác nhân khử hoá	105
2.1. Tác nhân khử hoá hoá học	106
2.1.1. Kim loại trong môi trường acid, kiềm	106
2.1.2. Hỗn hống kim loại	107
2.1.3. Kim loại kiềm trong alcol	107
2.1.4. Kim loại và amoniac	108
2.1.5. Kim loại và amin	108
2.1.6. Các hydrid kim loại	108
2.1.7. Hydrazin ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ )	109
2.1.8. Các hợp chất của lưu huỳnh	109
2.2. Khử hoá bằng hydro phân tử với xúc tác	111
2.2.1. Các xúc tác cho phản ứng	111
2.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng hydro hoá	112
2.2.3. Kỹ thuật an toàn trong phản ứng hydro hoá xúc tác	113
3. Ứng dụng của phản ứng khử hoá	113
3.1. Khử hoá liên kết carbon-carbon không no	113
3.2. Khử hoá hợp chất nitro	114
3.2.1. Khử hoá với Fe trong môi trường acid	114

3.2.2. Khử hoá với kim loại trong môi trường kiềm	115
3.2.3. Khử hoá bằng các hợp chất của lưu huỳnh	116
3.2.4. Khử hoá bằng hydro phân tử có xúc tác	116
3.3. Khử hoá các aldehyd và ceton	116
3.4. Khử hoá acid carboxylic, ester, amid	117
3.5. Khử hoá các hợp chất chứa nitơ không no	117
4. Hydro phân (hydrogenolysis)	118
5. Một số ví dụ	118
5.1. Điều chế anilin	118
5.2. Sản xuất sorbit từ glucose	119
<b>Chương 11: Diazo hóa</b>	120
1. Đại cương	120
2. Đặc điểm của muối diazoni	120
3. Cơ chế của phản ứng diazo hóa	121
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hóa	122
4.1. Ảnh hưởng của pH môi trường	122
4.2. Ảnh hưởng của nồng độ nguyên liệu	122
4.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ	123
4.4. Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử amin	123
5. Nguyên tắc tiến hành diazo hóa	123
6. Các phản ứng của muối diazoni	124
6.1. Các phản ứng có giải phóng nitơ	124
6.1.1. Thủy phân nhóm diazonin thành -OH	124
6.1.2. Thế nhóm diazoni bằng nhóm -OR và H	124
6.1.3. Thế nhóm diazoni bằng halogen và nitril	124
6.1.4. Thế nhóm diazo bằng -NO <sub>2</sub> , -SH, AsO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	125
6.2. Các phản ứng không giải phóng nitơ	125
6.2.1. Phản ứng khử tạo arylhydrazin	125
6.2.2. Phản ứng ngưng tụ	126
7. Thiết bị và an toàn lao động	126

8. Ví dụ	126
<b>Chương 12: Decarboxyl hóa</b>	128
1. Đại cương	128
2. Cơ chế phản ứng	128
3. Các phản ứng decarboxyl hóa cơ bản	128
3.1. Decarboxyl hóa muối kim loại kiềm của acid carboxylic	128
3.2. Decarboxyl hóa acid dicarboxylic	129
3.3. Decarboxyl hóa acid carboxylic mang nhóm thế	129
3.4. Decarboxyl hóa acid carboxylic mạch thẳng chứa liên kết kép ở vị trí $\alpha$ - $\beta$	130
3.5. Decarboxyl hóa các acid mono hoặc poli $\alpha$ -phenyl carboxylic	130
3.6. Decarboxyl hóa các acid $\beta$ -carbonyl-carboxylic	131
3.7. Decarboxyl hóa acid carboxylic thơm	131
4. Một số ứng dụng của phản ứng trong tổng hợp hóa dược	133
4.1. Trong tổng hợp thuốc sốt rét cloroquin	133
4.2. Điều chế 1-diethyl amino-2-oxo-pentan trong tổng hợp plasmoquin	133
<b>Chương 13: Hydrat hóa và dehydrat hóa</b>	134
1. Đại cương	134
2. Phản ứng hydrat hóa	134
2.1. Cơ chế phản ứng	134
2.2. Phân loại phản ứng hydrat hóa	134
2.3. Các phản ứng hydrat hóa quan trọng	135
2.3.1. Hydrat hóa các olefin	135
2.3.2. Hydrat hóa acetylen	135
2.3.3. Hydrat hóa nhóm C = O	136
2.3.4. Hydrat hóa các hợp chất chứa liên kết kép -CN	136
3. Phản ứng dehydrat hóa	137
3.1. Cơ chế phản ứng	137
3.2. Cách thực hiện phản ứng dehydrat hóa	137
3.3. Các phản ứng dehydrat hóa nội phân tử quan trọng	137



3.3.1. Dehydrat hóa tạo liên kết đôi C=C	137
3.3.2. Dehydrat hóa tạo sản phẩm đóng vòng	138
4. Một số ví dụ	139
4.1. Điều chế aldehyd acetic từ acetylen	139
4.2. Sản xuất furfurool	139
<b>Chương 14: Phản ứng ngưng tụ</b>	140
1. Đại cương	140
2. Các loại phản ứng ngưng tụ	141
2.1. Ngưng tụ loại nước	141
2.1.1. Các phản ứng điển hình	141
2.1.2. Một số ví dụ	142
2.2. Ngưng tụ loại HCl	143
2.3. Ngưng tụ loại alcol	144
2.4. Ngưng tụ loại NH <sub>3</sub>	145
<b>Chương 15: Phản ứng chuyển vị</b>	146
1. Đại cương	146
2. Cơ chế phản ứng chuyển vị anion -1,2	147
3. Các loại phản ứng chuyển vị	147
3.1. Chuyển vị 1,2 từ C đến C	147
3.1.1. Chuyển vị Wagner – Meerwein	147
3.1.2. Chuyển vị pinacolic	149
3.1.3. Chuyển vị Favorskij	149
3.1.4. Tổng hợp Arndt – Eistert và chuyển vị Wolff	150
3.1.5. Chuyển vị benzylic	153
3.1.6. Chuyển vị kiểu Fritsch	153
3.2. Chuyển vị 1,2 từ C đến N	154
3.2.1. Phản ứng thoái phân amid kiểu Hofmann	154
3.2.2. Phản ứng chuyển vị Curtius	155
3.2.3. Chuyển vị Beckman	155

3.2.4. Chuyển vị Schmidt	157
3.3. Chuyển vị 1,2 từ C đến O	158
3.3.1. Chuyển vị Baeyer - Villiger	158
3.3.2. Chuyển vị của hydro peroxid	159
3.4. Chuyển vị 1,2 từ N đến C	160
3.5. Chuyển vị 1,2 từ O đến C	160
<b>PHẦN 2: PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT MỘT SỐ HÓA DƯỢC VÔ CƠ</b>	162
<b>Chương 1: Thuốc vô cơ có halogen</b>	162
<i>PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Sản xuất iod	162
1.1. Đại cương	162
1.2. Tính chất và tiêu chuẩn	163
1.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất	164
1.3.1. Chiết xuất iod từ mỏ nitrat thiên nhiên	164
1.3.2. Chiết iod từ nước giếng dầu	164
1.3.3. Chiết iod từ rong biển	165
1.4. An toàn lao động	168
2. Sản xuất kali iodid	168
2.1. Đại cương	168
2.2. Tính chất và tiêu chuẩn	169
2.3. Phương pháp sản xuất	169
3. Sản xuất brom	170
3.1. Đại cương	170
3.2. Tính chất và tiêu chuẩn	170
3.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất	170
4. Sản xuất các bromid	172
4.1. Đại cương	172
4.2. Tính chất và tiêu chuẩn	172
4.3. Phương pháp sản xuất	172
5. Sản xuất calci hypoclorit kỹ thuật	173

5.1. Đại cương	173
5.2. Tính chất và tiêu chuẩn	174
5.3. Phương pháp sản xuất	174
<b>6. Sản xuất natri clorid dược dụng</b>	<b>176</b>
6.1. Đại cương	176
6.2. Tính chất và tiêu chuẩn	176
6.3. Nguyên liệu và phương pháp sản xuất	177
6.4. An toàn lao động	178
<b>Chương 2: Hợp chất oxy dùng làm thuốc</b>	<b>179</b>
<i>PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>	
1. Sản xuất nước oxy già	179
1.1. Đại cương	179
1.2. Tính chất và tiêu chuẩn	179
1.3. Phương pháp sản xuất	180
1.3.1. Từ bari dioxyd	180
1.3.2. Dùng trung gian hữu cơ	180
1.3.3. Tổng hợp từ H <sub>2</sub> và O <sub>2</sub>	180
1.3.4. Phương pháp điện hóa	180
2. Sản xuất kali permanganat	182
2.1. Đại cương	182
2.2. Tính chất và tiêu chuẩn	182
2.3. Nguyên liệu và phương pháp sản xuất	182
2.3.1. Tạo kali manganat	183
2.3.2. Oxy hóa thành kali permanganat	183
<b>Chương 3: Sản xuất các thuốc có chứa phospho</b>	<b>186</b>
<i>PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Sản xuất tricalci phosphat	186
1.1. Đại cương	186
1.2. Tính chất và tiêu chuẩn	187
1.3. Nguồn nguyên liệu và phương pháp sản xuất	187

TRƯỜNG ĐẠI HỌC KINH DOANH VÀ CÔNG NGHỆ HN  
 ĐHCĐ 76/2015  
 THU VIÊN



2. Sản xuất dinatri phosphat	188
3. Sản xuất các ester phosphoric	188
3.1. Natri glycerophosphat	188
3.1.1. Đại cương	188
3.1.2. Tính chất và tiêu chuẩn	190
3.1.3. Phương pháp sản xuất	190
3.2. Calci glycerophosphat	191
3.2.1. Đại cương	191
3.2.2. Phương pháp sản xuất	191
3.3. Sản xuất các lecithin	192
3.3.1. Đại cương	192
3.3.2. Phương pháp sản xuất	193
3.4. Sản xuất phytin	194
3.4.1. Đại cương	194
3.4.2. Tính chất và tiêu chuẩn	195
3.4.3. Phương pháp sản xuất	195
<b>Chương 4: Sản xuất carbon- bicarbonat-carbonat</b>	197
<i>PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Than hoạt	197
1.1. Đại cương	197
1.2. Phương pháp sản xuất	197
1.2.1. Phương pháp sản xuất than xương	197
1.2.2. Phương pháp sản xuất than thực vật	198
1.2.3. Phương pháp sản xuất than hoạt	198
2. Sản xuất natri bicarbonat	199
2.1. Đại cương	199
2.2. Tính chất và tiêu chuẩn	199
2.3. Phương pháp sản xuất	200
3. Sản xuất calci carbonat	201

**Chương 5: Sản xuất các hợp chất calci và bari** 202

*PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang*

- 1. Calci clorid 202
  - 1.1. Đại cương 202
  - 1.2. Tính chất và tiêu chuẩn 202
  - 1.3. Phương pháp sản xuất 203
- 2. Sản xuất bột bó 204
  - 2.1. Đại cương 204
  - 2.2. Phương pháp sản xuất 205
- 3. Sản xuất bari sulfat 205
  - 3.1. Đại cương 205
  - 3.2. Tính chất và tiêu chuẩn 206
  - 3.3. Phương pháp sản xuất 207
  - 3.4. An toàn lao động 209

**Chương 6: Sản xuất các hợp chất magie** 210

*PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang*

- 1. Sản xuất magie sulfat 210
  - 1.1. Đại cương 210
  - 1.2. Tính chất và tiêu chuẩn 211
  - 1.3. Phương pháp sản xuất 211
    - 1.3.1. Từ magie carbonat thiên nhiên 211
    - 1.3.2. Từ quặng dolomi 211
    - 1.3.3. Từ nước ót 212
- 2. Sản xuất magie carbonat base 214
  - 2.1. Đại cương 214
  - 2.2. Tính chất và tiêu chuẩn 214
  - 2.3. Phương pháp sản xuất 214
- 3. Sản xuất magie oxyd 215
  - 3.1. Đại cương 215
  - 3.2. Tính chất và tiêu chuẩn 216



3.3. Phương pháp sản xuất	216
3.3.1. Từ magie carbonat	216
3.3.2. Từ magie clorid	216
<b>Chương 7: Hợp chất bismuth, sản xuất bismuth nitrat base</b>	<b>218</b>
<i>PGS.TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>	
1. Đại cương	218
2. Tính chất và tiêu chuẩn	219
3. Phương pháp sản xuất	219
3.1. Phương pháp của dược điển Pháp 1884	220
3.2. Phương pháp của dược điển Pháp 1908	220
3.3. Phương pháp công nghiệp	220
4. An toàn lao động	222
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	<b>223</b>

## Phần 1

# CÁC QUÁ TRÌNH HOÁ HỌC CƠ BẢN CỦA KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

## 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 để đưa 1 hóa dược vào sản xuất.
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 sĩ 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 sản xuất các 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 lũy 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 lý 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 quá 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 vận chuyển 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.*

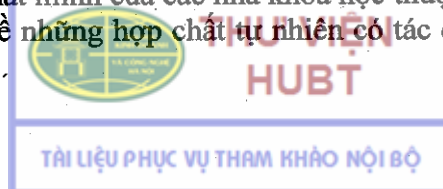
Vì vậy, đội ngũ cán bộ và công nhân của công nghiệp hoá dược phải có trình độ cao, thành thạo và chuyên nghiệp hóa. Đặc biệt những người phụ trách từng dây chuyền sản xuất phải được đào tạo tốt, đảm bảo hiệu quả của sản xuất và chất lượng thành phẩm. Việc tổ chức, và quản lý sản xuất phải thường xuyên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

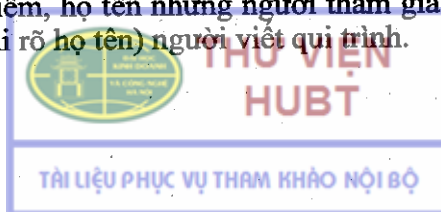
- Sau khi có sản phẩm tinh khiết, tiến hành thử hoạt tính sinh học (*in vitro*, *in vivo*), thử tác dụng dược lý, độc tính trên động vật thí nghiệm, thử tiền lâm sàng và lâm sàng.

– Xây dựng quy trình điều chế hoạt chất đạt tiêu chuẩn dược dụng (theo tiêu chuẩn cơ sở 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, màu 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  $130^{\circ}\text{C}$ , nhưng phản ứng tiếp theo chỉ cần điểm chảy ở  $125^{\circ}\text{C}$  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 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  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  để làm thuốc tẩy, thuốc nhuận tràng. Ngoài ra, các muối carbonat magie như  $MgCO_3$ ,  $Mg(HCO_3)_2$ ,  $3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$  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 khoáng 90-98%  $BaSO_4$ ) có thể tinh chế được  $BaSO_4$  được dùng 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 ( $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ ) khi nung ở  $120-130^\circ C$ , mất nước tạo thành  $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$  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  $NaOH$  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.

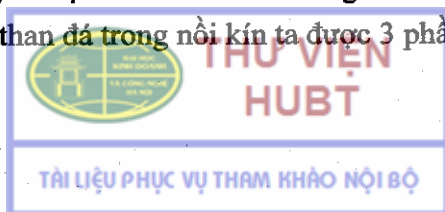
#### 4.1.3. Than đá và dầu mỏ

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 hoá dược là sản phẩm của hai ngành công nghiệp chung 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.

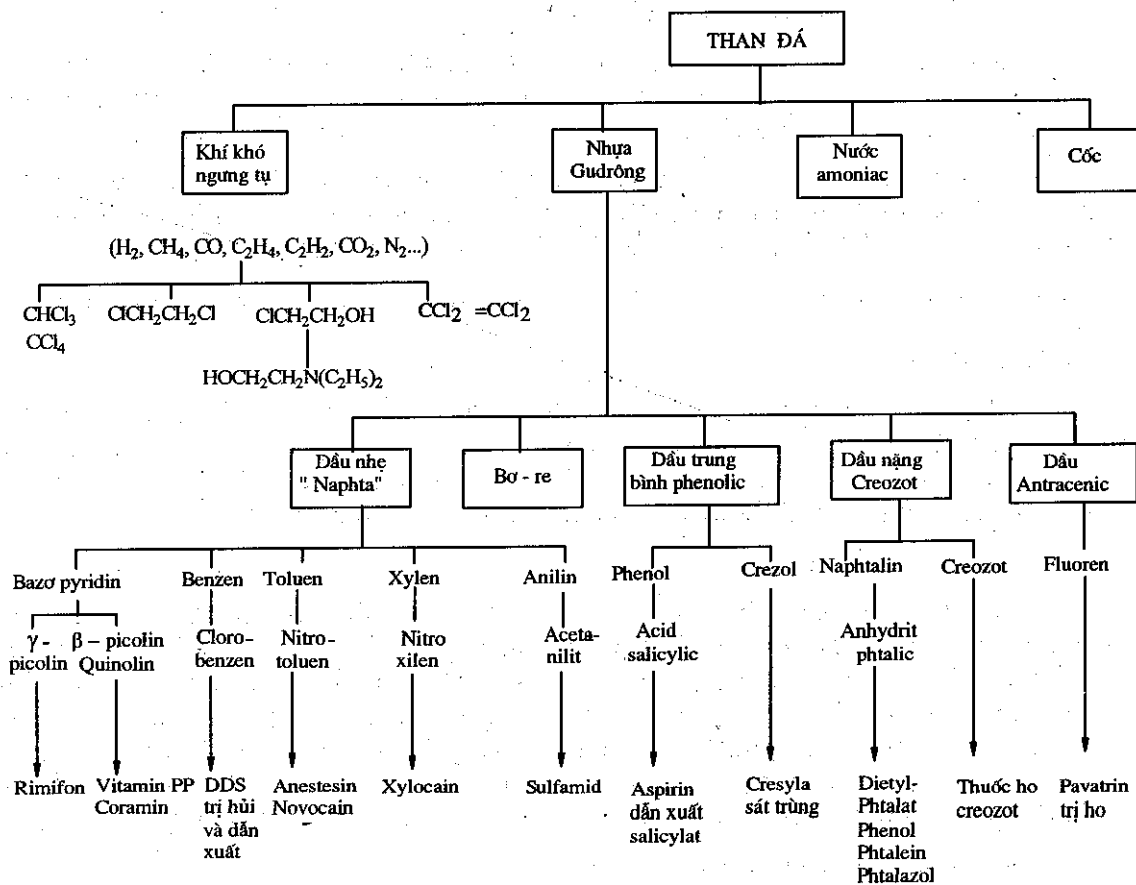
Từ 1 tấn than, khi chưng khan trong nồi kín có thể thu được: 230 - 250m<sup>3</sup> khí khó ngưng tụ; 65-70 kg nước amoniac (xử lý lấy được 12 kg amoni sulfat dùng làm phân bón); 60-65 kg nhựa guđrông; 600-700 kg than cốc dùng luyện kim (theo Dupont).

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

Benzen:	3,5 kg	Naphtalen:	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<sub>2</sub>; 20-32% CH<sub>4</sub>; 5-8% CO, 0,5-2,2% ethan...

### Sơ đồ 1.1. 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.

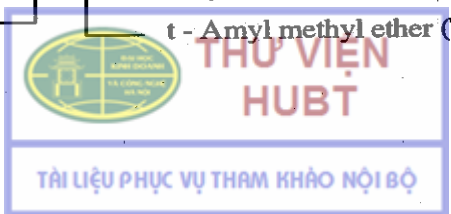
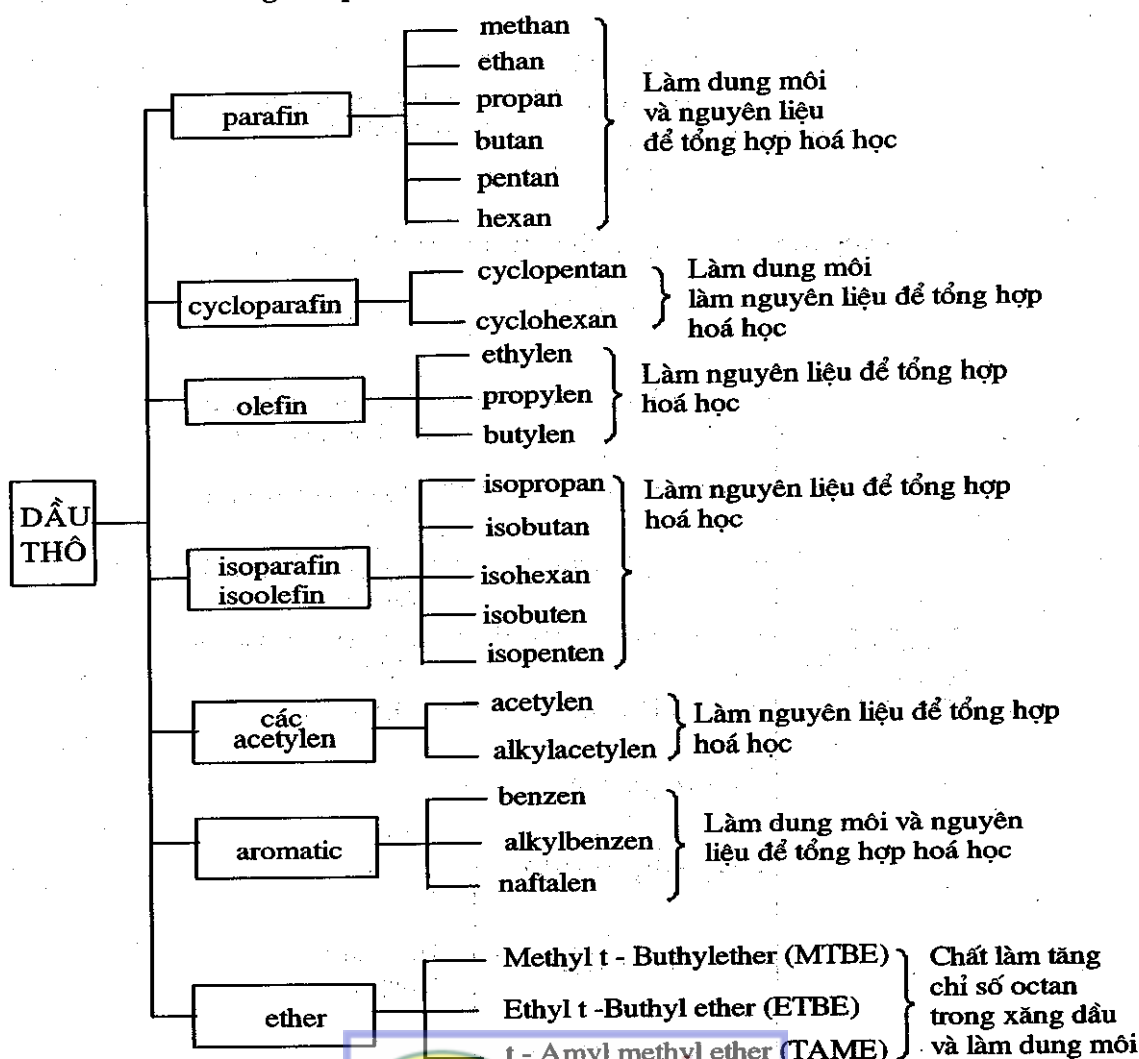
Dầu mỏ thô chứa nhiều loại hydrocarbon như: parafin, cycloparafin và các hydrocarbon thơm. Dầu của mỗi mỏ có thành phần hoá học khác nhau.

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.

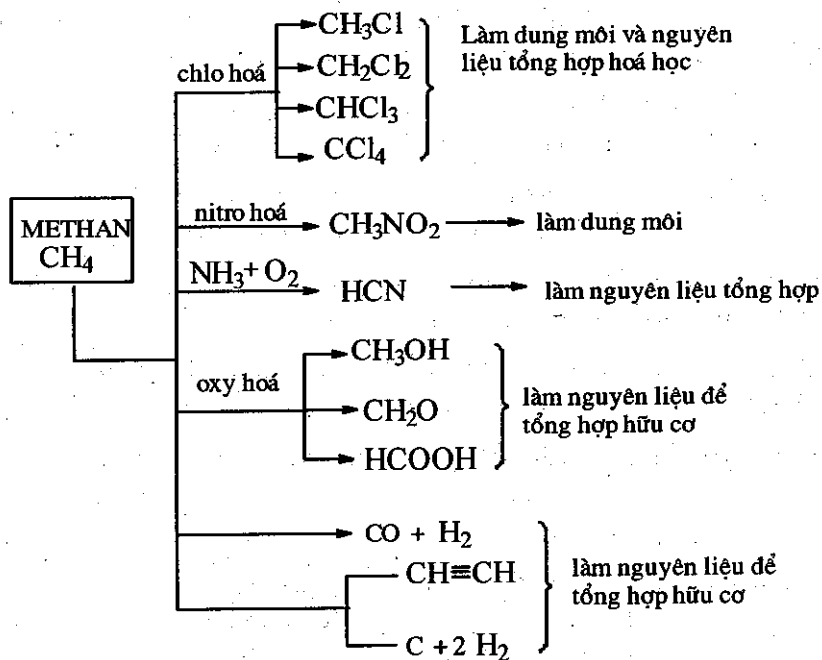
Để sử dụng dầu mỏ vào các ngành công nghiệp khác nhau, người ta phải chế biến bằng cách chưng cất trong các nhà máy lọc dầu.

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:

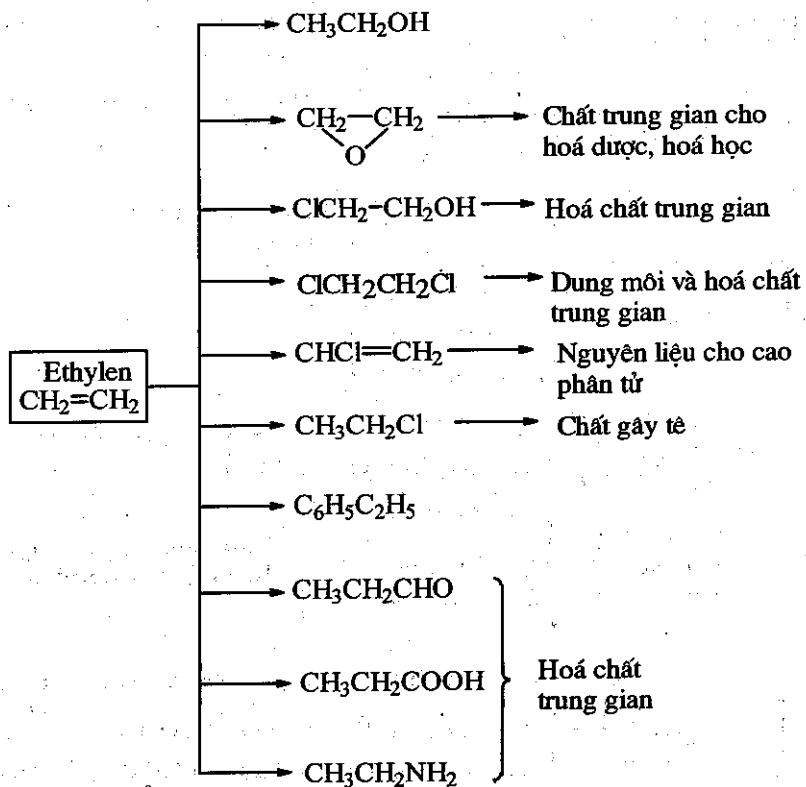
**Những sản phẩm chính của quá trình chưng cất dầu mỏ**



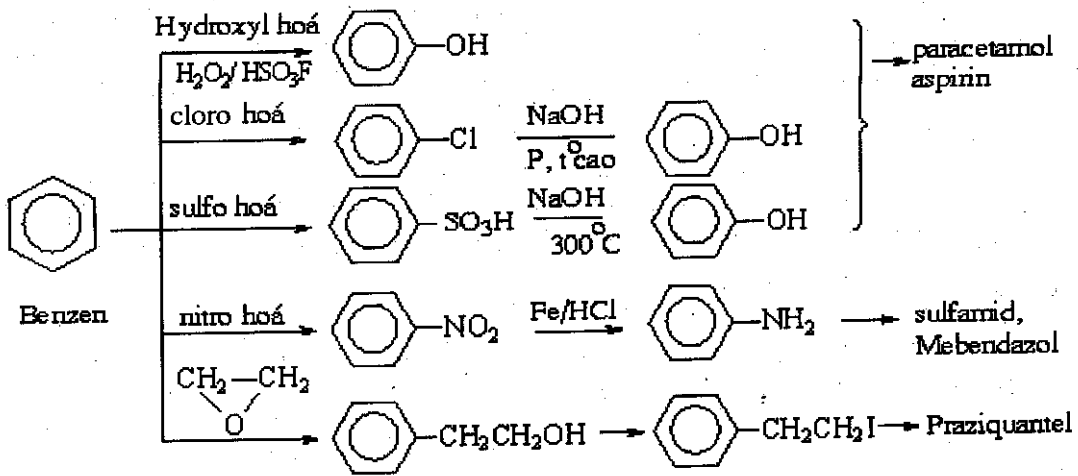
## Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ khí metan



## 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 metan 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 tụy 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, rutin, berberin, 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 quỹ đạo phát triển.

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

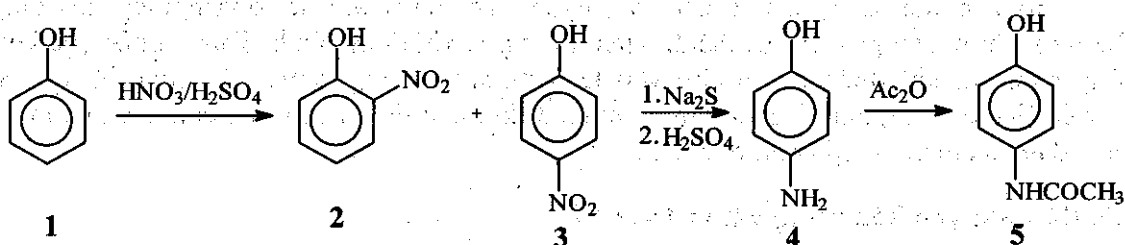
Kỹ thuật hoá dược là ngành sản xuất ra các hoá dược có công thức và thành phần xác định (hoạt chất, tá dược, các nguyên liệu phụ trợ...) từ các nguồn nguyên liệu khác nhau. Sản phẩm của kỹ thuật hoá dược là nguyên liệu của công nghệ bào chế dược phẩm.

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 hiểu được một cách hệ thống các quá trình của sản xuất hoá dược, người ta đưa ra một số qui ước hoặc ký hiệu để biểu thị cho các quá trình này.

### 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 (5) từ nguyên liệu đầu phenol (1), 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 quả là hình thành 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 xuất phát từ các nguyên liệu ban đầu đơn giản như trên (phenol, benzen, toluen, naphthalen...). 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 hoá 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 được dùng 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:

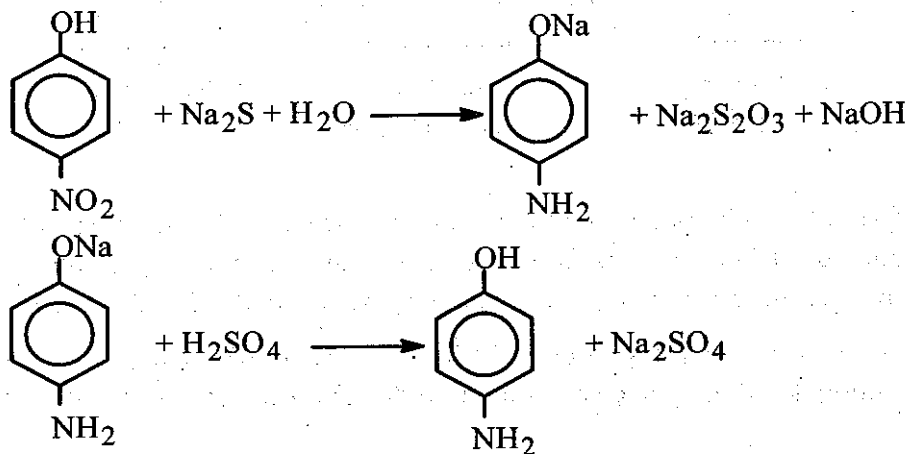
Có thể biểu thị sơ đồ nguyên lý này như sau:

Hình chữ nhật to để biểu thị 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.

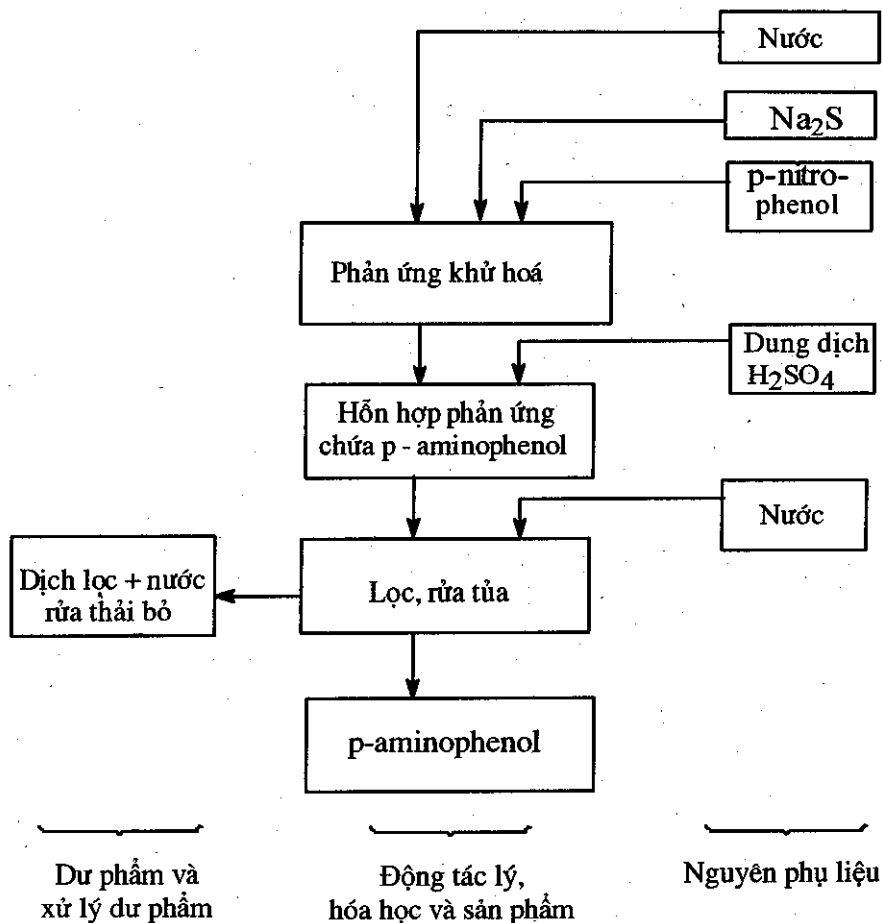
Ví dụ: quá trình kỹ thuật của giai đoạn khử hoá p-nitrophenol thành p-aminophenol trong tổng hợp paracetamol được thể hiện như sau:

- Sơ đồ phản ứng:



– Sơ đồ qui trình kỹ thuật:

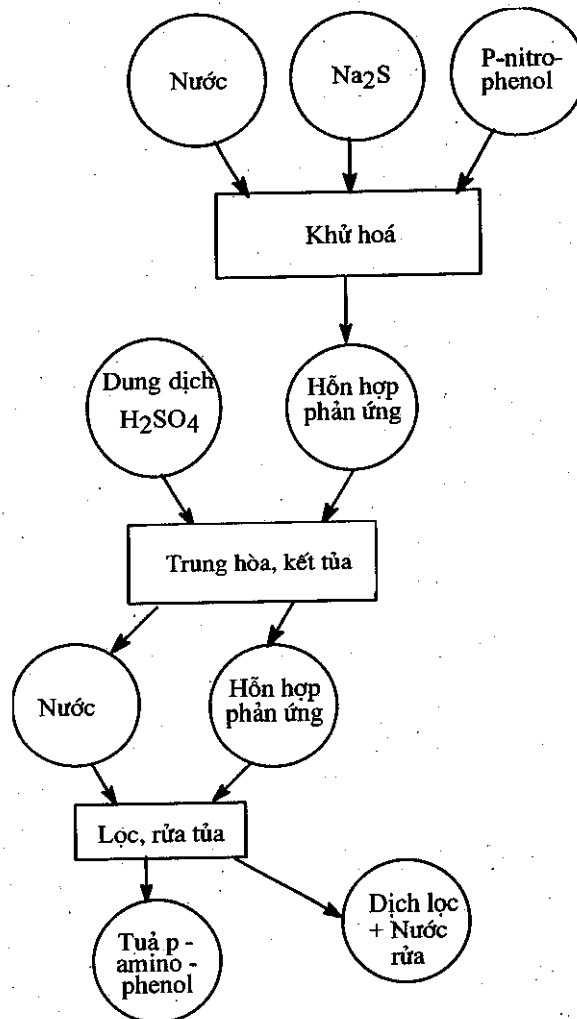
Sơ đồ 1.2. Qui trình sản xuất p-aminophenol từ p-nitrophenol.



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 1.3. Quy trình sản xuất p-aminophenol từ p-nitrophenol



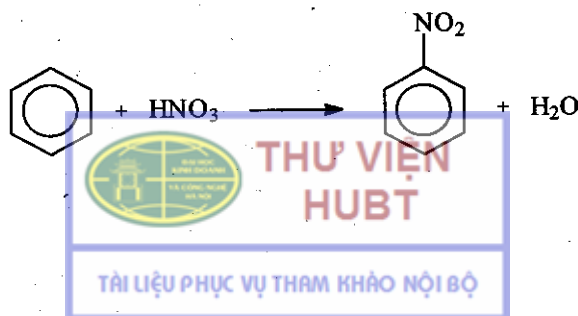
Trong sơ đồ này, nguyên liệu và phụ liệu được ghi trong những vòng tròn ở trên và ở bên trái, dư phẩm được ghi ở các vòng tròn bên phải. Mỗi hình chữ nhật tượng trưng cho một công đoạn sản xuất.

– 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 đóng 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 như sau:

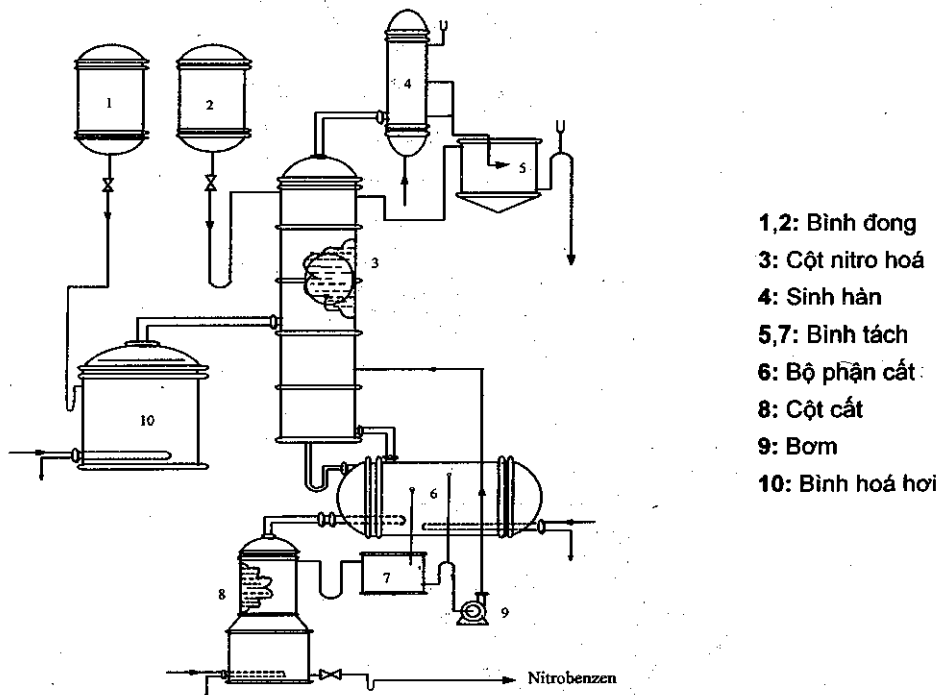
– Sơ đồ phản ứng:





– Sơ đồ thiết bị:

**Sơ đồ 1.4. Thiết bị điều chế nitrobenzen theo phương pháp liên tục**



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-		
Đường acid	#####		
Đường kiềm	#####		
Đường khí nén	.....		

## Chương 2

# NITRO HOÁ

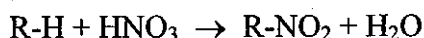
### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng nitro hoá.
2. Các tác nhân của quá 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 ( $-\text{NO}_2$ ).

Sơ đồ phản ứng như sau:



Nitro hoá là phản ứng tạo liên kết  $\text{C-NO}_2$ . Các ester của acid nitric với alcol (hợp chất chứa liên kết  $\text{O-NO}_2$ ) 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. Nó còn 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  $-\text{NO}_2$  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 ( $\text{S}_{\text{E}}$ ) và thế gốc tự do ( $\text{S}_{\text{R}}$ ), phụ thuộc bản chất các chất được nitro hoá và điều kiện phản ứng.

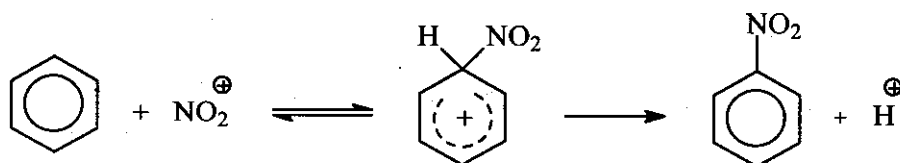
#### 2.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution)

Khi nitro hoá những hợp chất thơm bằng hỗn hợp sulfo-nitric thường xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử ( $\text{S}_{\text{E}}$ ). Phản ứng thực hiện ở pha lỏng và nhiệt độ không cao. Cation nitroni  $\text{NO}_2^{(+)}$  là tác nhân ái điện tử, được tạo thành theo phản ứng sau:



Sau đó, cation nitroni  $\text{NO}_2^{(+)}$  tấn công vào nhân thơm theo cơ chế thế ái điện tử. Phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn, trong đó giai đoạn tạo phức  $\sigma$  là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ phản ứng.





$\text{H}_2\text{SO}_4$  là xúc tác tạo ion nitroni và tạo ra môi trường acid đủ mạnh để ngăn cản sự phân ly của  $\text{HNO}_3$  thành  $\text{H}^+$  và  $\text{NO}_3^-$ . Khi nồng độ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  giảm thì tốc độ phản ứng nitro hoá cũng giảm theo.

Ví dụ:

- Khi nitro hoá benzen ở  $25^\circ\text{C}$ , nếu nồng độ acid sulfuric nhỏ hơn 80% thì phản ứng xảy ra không đáng kể. Nếu nồng độ acid sulfuric khoảng 80-90% thì tốc độ phản ứng có thể tăng lên hàng nghìn lần.

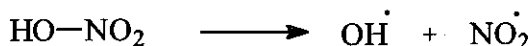
Nhóm thế đã có sẵn trên nhân ảnh hưởng đáng kể đến phản ứng nitro hoá theo quy tắc thế chung trên nhân thơm:

- Nhóm thế loại 1 làm tăng quá trình nitro hoá và định hướng nhóm  $-\text{NO}_2$  vào vị trí *ortho* và *para*.

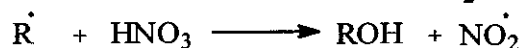
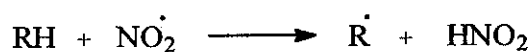
- Nhóm thế loại 2 làm giảm quá trình nitro hoá và định hướng nhóm  $-\text{NO}_2$  vào vị trí *meta*.

## 2.2. Thế gốc tự do (Radical Substitution)

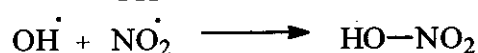
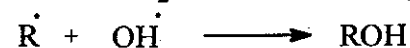
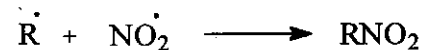
Khi nitro hoá các hợp chất hydrocarbon no mạch thẳng, người ta thường dùng tác nhân là acid nitric loãng (30%-40%). Phản ứng thực hiện ở thể khí, nhiệt độ cao ( $300-500^\circ\text{C}$ ) và xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do:



.....



.....



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



### 3. TÁC NHÂN NITRO HOÁ

#### 3.1. Acid nitric (HNO<sub>3</sub>)

Dạng tinh khiết là chất lỏng trong, mùi hắc mạnh,  $t_{nc} = -41,6^{\circ}\text{C}$ ,  $t_s^{\circ} = 83,5^{\circ}\text{C}$ ,  $d = 1,502$ . Đun sôi hay để lâu ngoài ánh sáng bị phân huỷ:

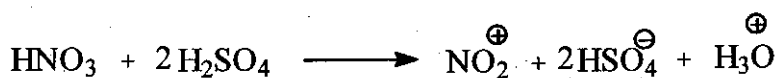


Trong công nghiệp thường gặp các loại nồng độ 65-68% ( $d = 1,42$ ), 95% ( $d = 1,49$ , bốc khói). Loại nồng độ cao có thể đựng trong bình thủy tinh, sành hoặc nhôm. Loại nồng độ thấp có thể đựng trong bình thủy tinh, sành hoặc thép không gỉ. Tránh ánh sáng.

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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + HNO<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O)

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<sub>2</sub><sup>(+)</sup> được tạo thành theo sơ đồ sau:



Tỷ lệ hỗn hợp H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : HNO<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 68% và 2,2 mol H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>3</sub> 95-100% ( $d = 1,49-1,5$ ) và 2,6 mol H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98%.

Trong công nghiệp, người ta thường pha sẵn hỗn hợp sulfo-nitric có hàm lượng như sau:

- HNO<sub>3</sub> : 88% (loại 60-65 %,  $d = 1,4$ )
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 9,5% (loại monohydrat hay oleum 20 %)
- H<sub>2</sub>O : 2,5 %

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

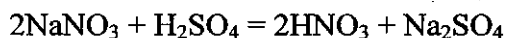
Ưu điểm của loại tác nhân này là:



- Tác dụng nitro hoá mạnh hơn HNO<sub>3</sub>.
- Giảm tác dụng oxy hoá của HNO<sub>3</sub> vì không cần dùng ở nồng độ cao.
- Tránh tạo thành dẫn chất polynitro.

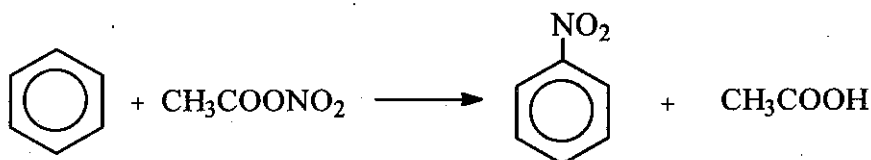
### 3.3. Muối nitrat và acid sulfuric

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. Acid nitric được tạo thành từ muối nitrat và acid sulfuric đặc.

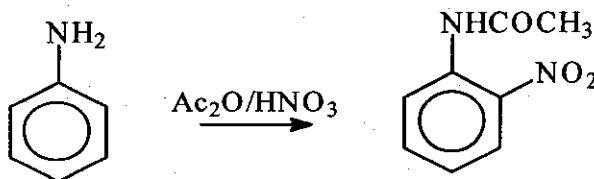


### 3.4. Acylnitrat (AcONO<sub>2</sub>)

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.



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 thay đổi trong khoảng từ -10<sup>0</sup>C đến 500<sup>0</sup>C). Với các hydrocarbon no mạch thẳng, thường tiến hành ở 170-500<sup>0</sup>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<sup>0</sup>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 cơ 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  $10^{\circ}C$ . Vừa khuấy, vừa nhỏ giọt tác nhân nitro hóa vào với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá  $10^{\circ}C$ . 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.

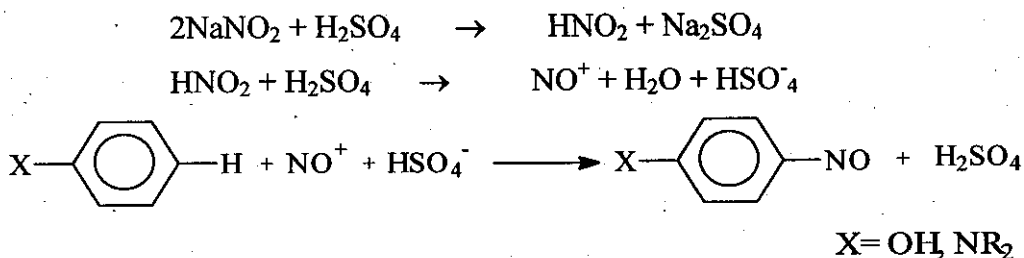
Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá, khuấy kỹ. Nếu sản phẩm là chất rắn thì lọc kết tủa, rửa lại với nước, sau đó kết tinh lại trong dung môi thích hợp. Nếu sản phẩm ở thể lỏng thì chiết hỗn hợp phản ứng với ether hoặc dicloromethan, rửa dịch chiết, làm khan và cất loại dung môi. Sản phẩm được tinh chế bằng cách 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. NITROZO 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 nitơ. 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 ( $<10^{\circ}C$ ) để tránh phân hủy acid  $HNO_2$ .





Sản phẩm nitrozo 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 nồi phản ứng 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, thủy tinh...

Phản ứng nitro hoá dễ gây tai nạn nếu làm lạnh không tốt. Khi hỗn hợp nitro hoá bị quá nhiệt, có thể phun 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 lý hỗn hợp sau phản ứng, có tiếp xúc với acid đặc và kiềm, cần mang dụng cụ bảo hộ lao động đầy đủ.

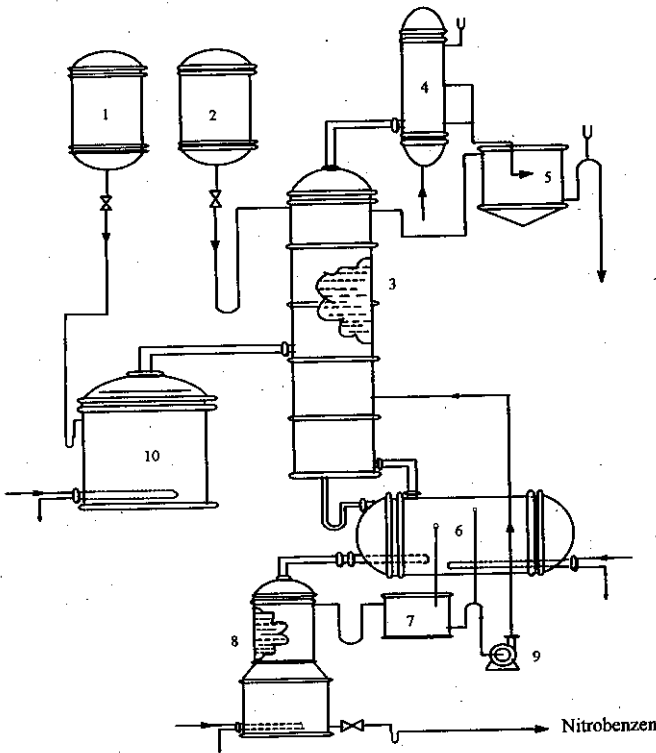
## 8. MỘT SỐ VÍ DỤ

### 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 1.5.

Acid nitric 61% từ bình đóng 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 đóng 2). Hỗn hợp sau khi phản ứng kết thúc, được đưa liên tục 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°C) đưa lại phản ứng và thu sản phẩm nitrobenzen không bay hơi (điểm sôi 210°C).



Sơ đồ 1.5. 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 cát
- 8: Cột cất
- 9: Bơm
- 10: Bình hoá hơi

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

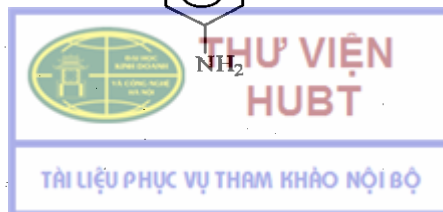
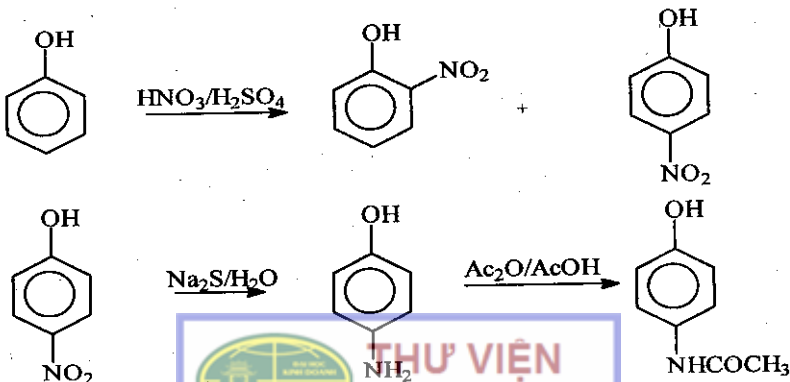
Paracetamol là thuốc hạ nhiệt giảm đau, được tổng hợp từ phenol. Quá trình điều chế gồm những giai đoạn sau:

- 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  $\text{Na}_2\text{S}/\text{NaOH}$  thu được *p*-aminophenol.

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

Sơ đồ phản ứng như sau:

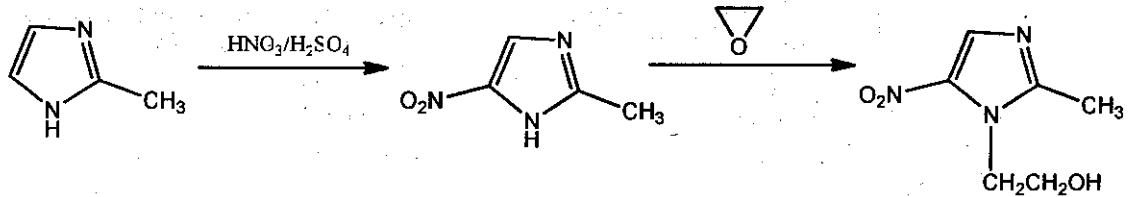




### 8.3. Tổng hợp thuốc chữa lỵ metronidazol

Metronidazol là thuốc chữa lỵ được dùng khá phổ biến hiện nay. Phương pháp tổng hợp như sau:

Nitro hóa 2-methylimidazol với hỗn hợp sulfonitric thu được 2-methyl-5-nitroimidazol. Sau đó alkyl hóa dẫn chất nitro thu được với ethylenoxyd thu được metronidazol.



### 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, metronidazol 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 quá 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.

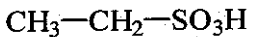
### 1. ĐẠI CƯƠNG

Sulfo hóa là quá trình hóa học đưa nhóm sulfonyl ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) vào một hợp chất hữu cơ.

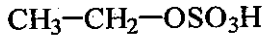


Chương này chỉ nghiên cứu phản ứng tổng hợp dẫn chất sulfonyl một cách trực tiếp bằng phản ứng thế hoặc phản ứng cộng.

Sulfo hóa là quá trình tạo liên kết C-S. Cần phân biệt với các quá trình sulfat hoá (nhóm  $-\text{SO}_3\text{H}$  gắn với oxy) hoặc sulfamic hoá (nhóm  $-\text{SO}_3\text{H}$  gắn với nito). Ví dụ:



Acid Ethyl-sulfonic



Ethyl-sulfat

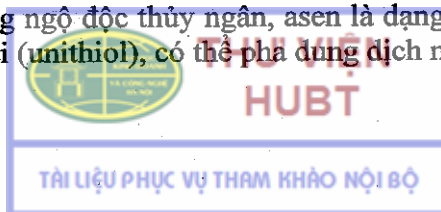


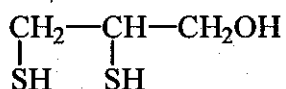
Acid acetyl sulfamic

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

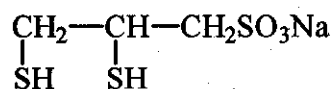
$\text{R-SO}_2\text{H}$	:	acid sulfinic (acid alkyl sulfinic)
$\text{R-SO}_3\text{H}$	:	acid sulfonic (acid alkyl sulfonic)
$\text{R-SH}$	:	mecaptan (alkyl mecaptan)
$\text{R}_2\text{SO}$	:	sulfoxid (dialkyl sulfoxid)
$\text{R}_2\text{SO}_2$	:	sulfon (dialkyl sulfon)
$\text{R-SR}$	:	thioether (dialkyl 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 (British-anti-Lewisite - 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.



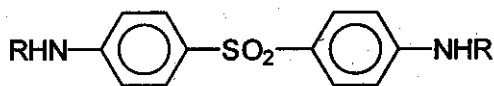


(B.A.L.-thuốc tiêm/dầu)



(Unithiol)

Đưa nhóm  $-\text{SO}_3\text{H}$  vào phân tử thuốc còn là biện pháp làm giảm độc tính của thuốc. Ví dụ nhóm thuốc trị bệnh phong: diamin-diphenylsulfon (DDS) rất ít tan và rất độc, khi chuyển thành các dẫn chất sulfonat là Promin, Sunfeton, Baludon, thì dễ tan hơn và ít độc hơn.



R	Tên thuốc
-H	D.D.S
$\begin{array}{c} -\text{CH} - (\text{CHOH})_4 - \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	Promin
$\begin{array}{c} -\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\   \quad   \\ \text{SO}_3\text{Na} \quad \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	Sunfeton
$\begin{array}{c} -\text{CH} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	Baludon

Trong tổng hợp hóa học: các hợp chất sulfonic có tính phản ứng mạnh, có thể thay thế bằng những nhóm khác như  $-\text{OH}$ ,  $-\text{H}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ... Một trong các phương pháp sản xuất phenol trong công nghiệp là phản ứng thủy phân acid benzenesulfonic. Các alkyl ester của sulfonat là những tác nhân alkyl hóa tốt (ví dụ: methyl, ethyl của benzen sulfonat hoặc *p*-toluensulfonat).

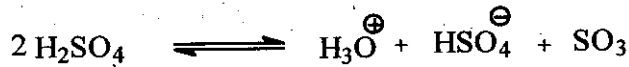
Trong công nghiệp sản xuất xà phòng, sulfonat của các hợp chất mạch thẳng có mạch carbon dài, được dùng làm chất điện hoạt.

## 2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

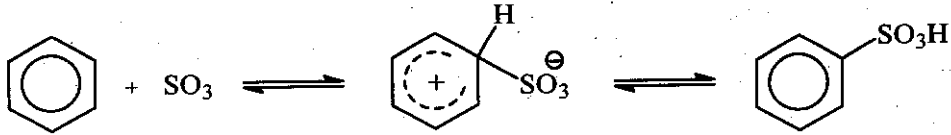
Tương tự như nitro hoá, phản ứng sulfo hoá có thể xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử ( $\text{S}_\text{E}$ ) hoặc thế gốc tự do ( $\text{S}_\text{R}$ ), phụ thuộc vào bản chất các chất được sulfo hoá, tác nhân và điều kiện phản ứng.

### 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  $\text{SO}_3$  phân tử được sinh ra theo phương trình sau:

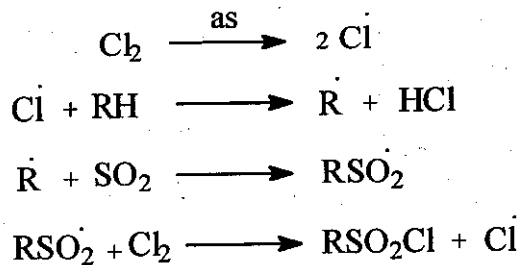


Tác nhân  $\text{SO}_3$  tấn công vào nhân thơm tạo thành phức  $\sigma$  dạng lưỡng cực. Sau đó, có sự chuyển vị của proton tạo thành dẫn chất sulfonic:



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

Phản ứng sulfo hóa xảy ra theo cơ chế gốc khi sulfo hóa các hydrocarbon no mạch thẳng, ở nhiệt độ cao, xúc tác ánh sáng và tác nhân là hỗn hợp khí  $\text{SO}_2$  và  $\text{Cl}_2$ .

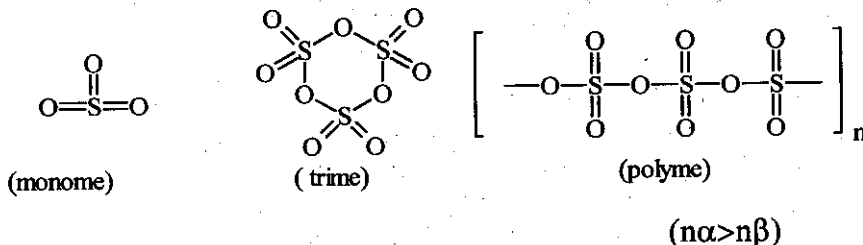


## 3. TÁC NHÂN SULFO HÓA

### 3.1. Trioxyl lưu huỳnh ( $\text{SO}_3$ ) và các phức hợp của nó

#### 3.1.1. Trioxyl lưu huỳnh ( $\text{SO}_3$ )

Phân tử  $\text{SO}_3$  tồn tại ở nhiều dạng. Dạng monome ở thể hơi, dạng  $\gamma$  là trime của  $\text{SO}_3$  ở thể lỏng (nóng chảy  $16,8^\circ\text{C}$ ). Nó còn tồn tại ở thể rắn gồm các polymer: dạng  $\beta$  (nóng chảy ở  $32,5^\circ\text{C}$ ); dạng  $\alpha$  có nhiệt độ nóng chảy cao hơn ( $62,3^\circ\text{C}$ ).



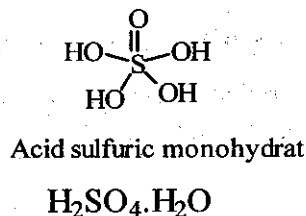
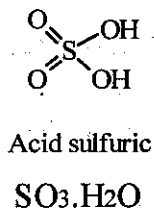
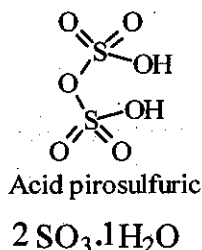
Dạng trime  $\gamma$  hay được sử dụng trong công nghiệp. Dạng  $\beta$  và  $\alpha$  ít được sử dụng do khó thao tác. Dạng này khi chưng cất thu được khoảng 90% trime (dạng  $\gamma$ ) và 10%  $\text{SO}_3$  monome.  $\text{SO}_3$  monome để trong không khí, nhiệt độ thường sau vài giờ sẽ chuyển sang dạng  $\beta$  và  $\alpha$ . Để ngăn cản quá trình chuyển dạng kể trên, người ta cho thêm xúc tác là bor trioxyl, bor, lưu huỳnh hoặc phospho.

$\text{SO}_3$  là tác nhân sulfo hóa mạnh, để giảm tốc độ phản ứng và ngăn cản các phản ứng phụ (than hóa, sulfo hóa nhiều lần), thường phải pha loãng nó với các dung môi như  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CCl}_4$  hoặc  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

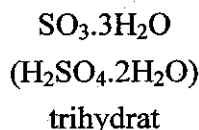
### 3.1.2. Các phức hợp của $\text{SO}_3$

#### 3.1.2.1. Các dạng hydrat của $\text{SO}_3$

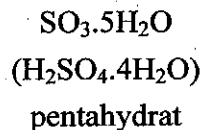
$\text{SO}_3$  tạo với nước thành nhiều dạng hydrat. Trong đó các dạng hay được sử dụng để sulfo hóa là acid piro-sulfuric, acid sulfuric và acid sulfuric monohydrat.



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:



74,1%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $t^{\circ}\text{nc} = 26,7^{\circ}\text{C}$

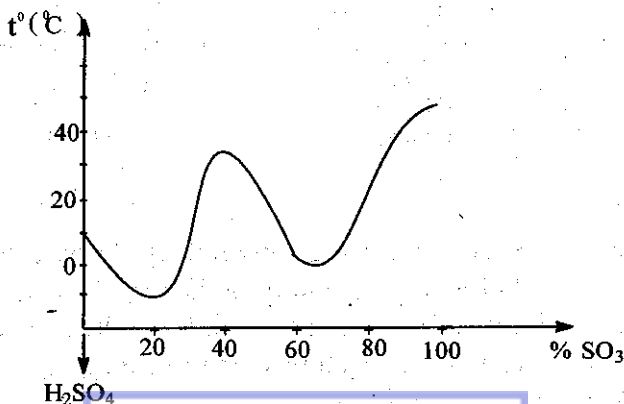


57,6%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $t^{\circ}\text{nc} = 25^{\circ}\text{C}$

Ở nhiệt độ thấp, các dạng hydrat trên bền vững. Chúng bị phân hủy ở nhiệt độ cao ( $450^{\circ}\text{C}$  thì phân hủy hoàn toàn thành nước và  $\text{SO}_3$ ).

Oleum là dung dịch của  $\text{SO}_3$  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.

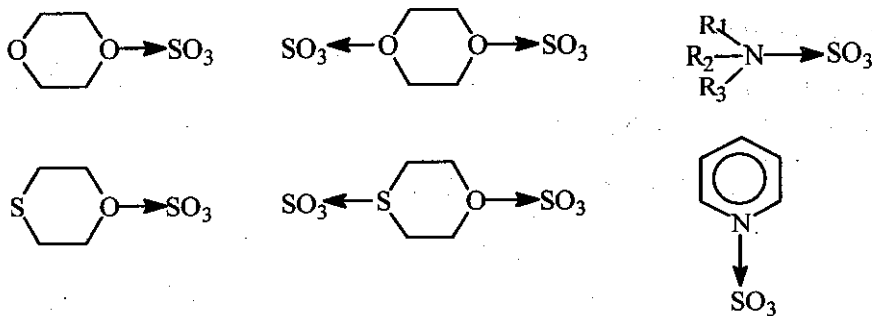
Hiện tượng này được giải thích bằng biểu đồ biểu diễn sự phụ thuộc giữa nhiệt độ nóng chảy của các dạng  $\text{SO}_3$  hydrat vào nồng độ của nó.



### 3.1.2.2. Các phức hữu cơ của SO<sub>3</sub>

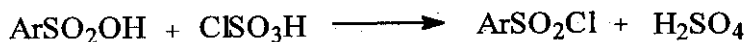
Nguyên tử lưu huỳnh trong phân tử SO<sub>3</sub> có khả năng nhận điện tử. Do đó, nó dễ tạo phức với một số hợp chất hữu cơ mà trong phân tử có nguyên tử còn cặp điện tử tự do chưa tham gia liên kết.

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



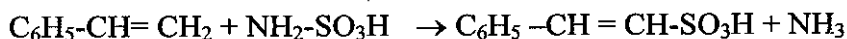
### 3.1.3. Các acid halogen sulfuric

Acid clorosulfuric là tác nhân quan trọng nhất của nhóm này. Acid fluorosulfuric vì đắt nên chỉ dùng trong các trường hợp đặc biệt. Dùng acid clorosulfuric để sulfochloro 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.



### 3.1.4. Acid sulfamic (NH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H)

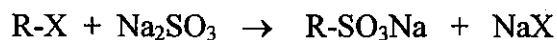
Acid sulfamic có độ acid mạnh như H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Trong sulfo hóa hoặc sulfat hoá, nó tác dụng như phức hợp amin-SO<sub>3</sub>, nhưng khác với phức amin-SO<sub>3</sub> là nó dùng được trong môi trường khan nước và ở nhiệt độ cao. Thường dùng để sulfo hoá các hợp chất thơm không no (stiro) và phenol.



## 3.2. Các dẫn chất của SO<sub>2</sub>

### 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.



Các dẫn chất halogen thơm chỉ tác dụng được với muối sulfit hoặc bisulfit nếu trên nhân thơm có nhóm NO<sub>2</sub> ở vị trí *ortho* hoặc *para*.

### 3.2.2. Sulfonyl clorid (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

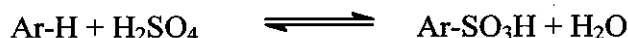
Để sulfo-cloro hóa các alkan, cycloalkan, arakan, người ta dùng SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> có mặt base yếu (pyridin).

### 3.2.3. Hỗn hợp khí SO<sub>2</sub> và Cl<sub>2</sub>

Dùng hỗn hợp khí SO<sub>2</sub> và Cl<sub>2</sub> 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:



Để chuyển cân bằng về phía phải, thường dùng lượng H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (tính ra nồng độ SO<sub>3</sub>) thừa khoảng 2-5 lần.

Trong quá trình phản ứng, nồng độ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> giảm dần do bị tiêu thụ để tạo nhóm -SO<sub>3</sub>H 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>3</sub> trong hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ: π-sulfo hóa benzen ở nhiệt độ 60<sup>0</sup>C là 66,4.

π-sulfo hóa naphtalen là 56 (ở 60<sup>0</sup>C) và 52 (ở 160<sup>0</sup>C).

π-sulfo hóa benzen là 66,4 có nghĩa là khi nồng độ SO<sub>3</sub> trong hỗn hợp phản ứng giảm xuống 64,4% (tính ra nồng độ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>3</sub> đủ để phản ứng được thực hiện hoàn toàn. Trong thực tế, lượng H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cần tính.

a: nồng độ ban đầu của SO<sub>3</sub> trong tác nhân sulfo hóa.

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

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100% có nồng độ SO<sub>3</sub> là 81,64%)

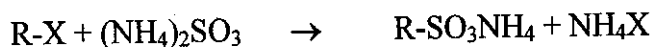
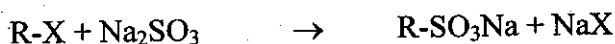
Từ công thức trên ta thấy, chất nào có giá trị π-sulfo hoá nhỏ thì càng dễ phản ứng.

## 5. KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG

### 5.1. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng

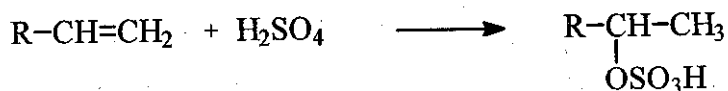
Các hydrocarbon no mạch thẳng khi sulfo hóa với  $H_2SO_4$  tạo ra nhiều tạp chất do các phản ứng oxy hoá và đồng phân hoá. Do đó, trong công nghiệp người ta thường dùng tác nhân  $SO_2Cl_2$  ở thể khí theo cơ chế thế gốc ( $S_R$ ).

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

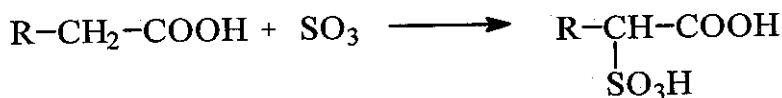


X = halogen

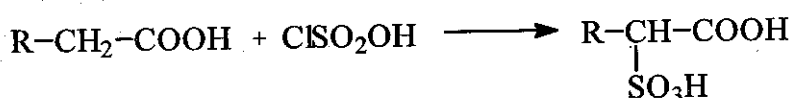
Các olefin khi tác dụng với acid sulfuric tạo thành alkylsulfat theo cơ chế cộng hợp Marconyikov:



Acid hữu cơ mạch thẳng dễ dàng sulfo hoá với oleum tạo ra acid  $\alpha$ -sulfonyl-carboxylic.



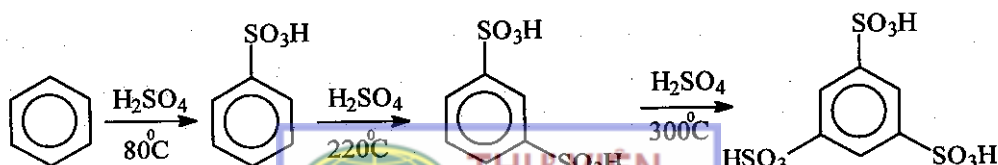
Với acid clorosulfuric cũng tạo ra acid  $\alpha$ -sulfonyl-carboxylic.



### 5.2. Sulfo hóa các hợp chất thơm

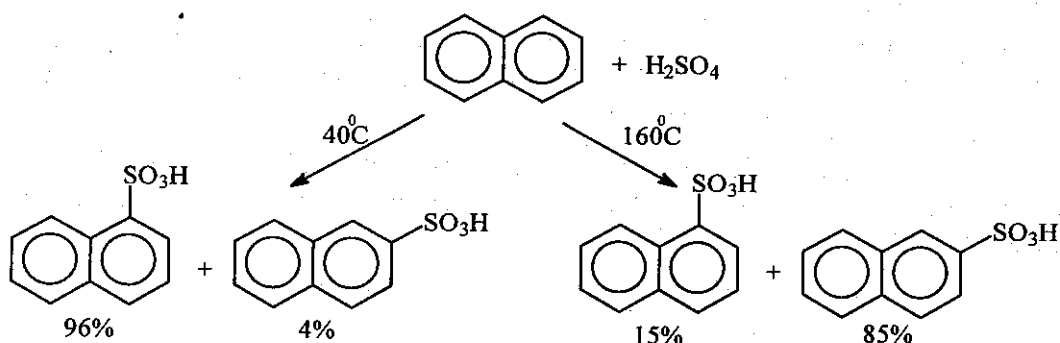
Khác với các hợp chất mạch thẳng, các hợp chất thơm dễ sulfo hóa hơn nhiều. Chỉ cần nhiệt độ thấp và nồng độ acid sulfuric khoảng 65-100% cũng có thể sulfo hóa được. Phản ứng xảy ra theo cơ chế ái điện tử.

- Benzen được sulfo hóa với  $H_2SO_4$  98% ở  $80^\circ C$  cho acid benzen sulfonic. Nếu tiếp tục sulfo hoá ở  $220^\circ C$  cho dẫn xuất disulfonic và ở  $300^\circ C$  thì cho acid 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 tốc độ sao cho giữ được phản ứng ở nhiệt độ cần thiết (từ  $-10^\circ C$  đến  $150^\circ C$  tùy 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 hóa.

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

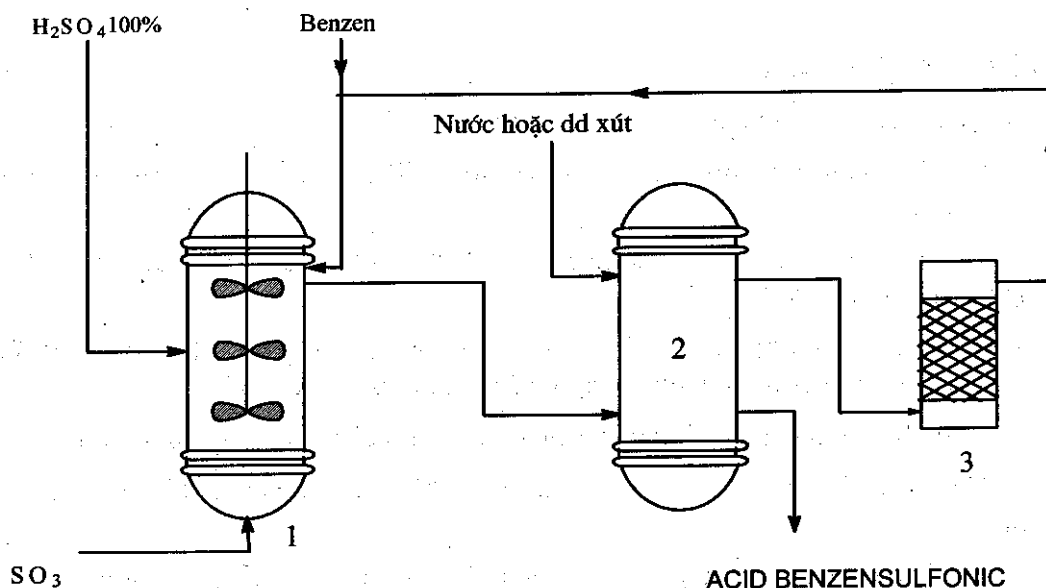
### 8.1. Điều chế acid benzensulfonic

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  $\text{SO}_3$  được dẫn vào thiết bị sulfo hoá để đảm bảo nồng độ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  luôn đạt 100%.

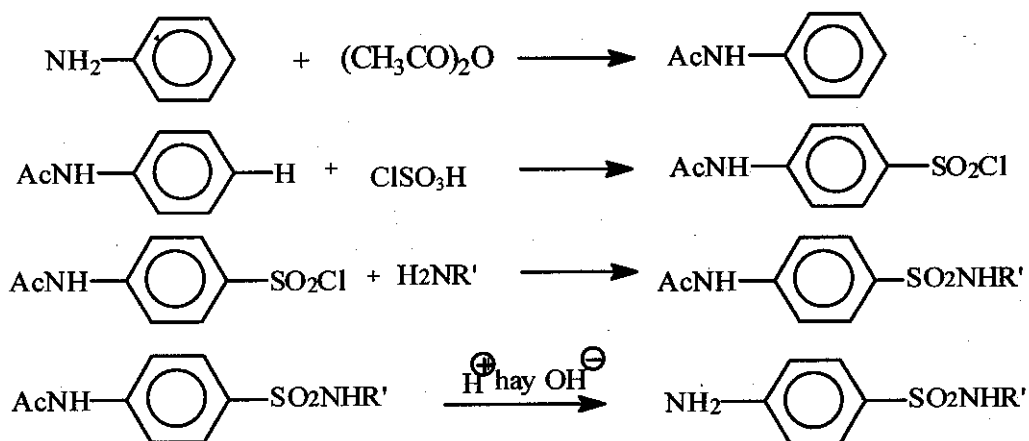
Sơ đồ 1.6. Thiết bị điều chế acid benzensulfonic theo phương pháp liên tục



### 8.2. Sản xuất các thuốc sulfamid

Tổng hợp các sulfamid đi từ nguyên liệu đầu anilin được thực hiện qua 4 giai đoạn: Acyl hóa anilin thu được acetanilid. Acetanilid tác dụng với acid clorosulfuric thu được p-acetylamino-benzen-sulfonylclorid. Phản ứng của sulfonylclorid với các amin khác nhau tạo dẫn xuất sulfonamid. Cuối cùng là thủy phân loại nhóm acetyl thu được sulfamid tương ứng.

Sơ đồ 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 quá 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 phản ứng được dùng với tác nhân nào trong số các halogen, chúng ta có các quá trình fluoro hóa, cloro hóa, bromo hóa hoặc iodo hóa tương ứng.

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<sub>2</sub>... để tạo nên hợp chất mới. Một số dẫn chất halogen được dùng làm tác nhân alkyl hoá (CH<sub>3</sub>I, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br), 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<sub>3</sub>, thuốc ho CHBr<sub>3</sub>, 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.

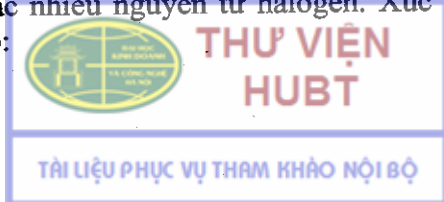
### 2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

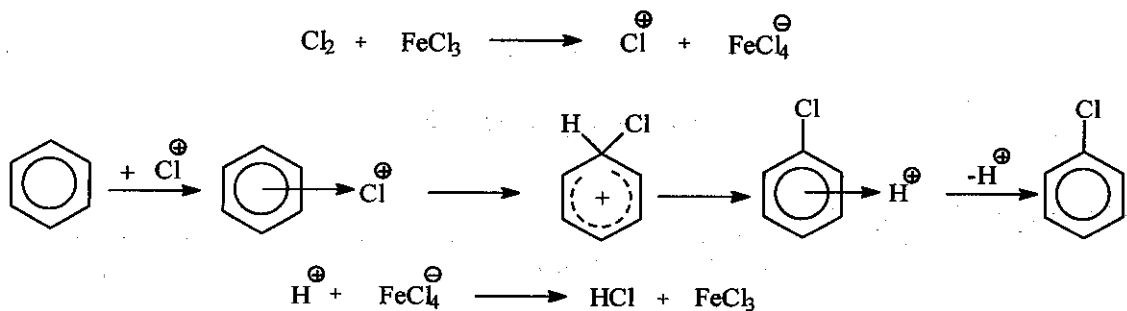
#### 2.1. Halogen hoá theo cơ chế ion

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

##### 2.1.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution)

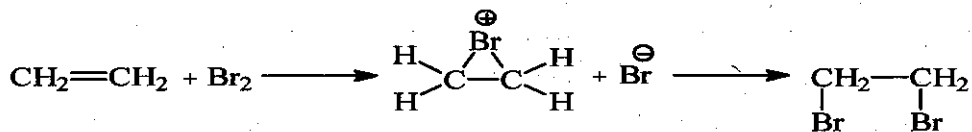
Phản ứng xảy ra trên nhân thơm, có thể thay thế một hay nhiều nguyên tử H của nhân thơm bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Xúc tác cho quá trình thường là acid Lewis (FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>):



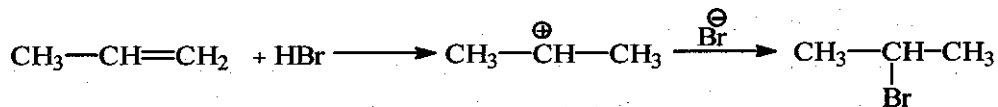


### 2.1.2. Cộng hợp ái điện tử (Electrophilic Addition)

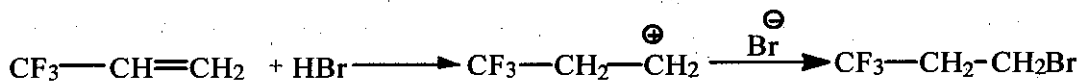
Phản ứng cộng hợp của halogen, acid hydro-halogenid và acid hypohalogenit vào olefin ở nhiệt độ thấp và tránh tác dụng của ánh sáng, xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử. Xúc tác acid Lewis ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ) có tác dụng làm phân cực phân tử halogen và acid hydro-halogenid, tạo ra tác nhân ái điện tử.



Phản ứng cộng HX vào olefin không đối xứng tuân theo quy tắc Markonyikov:

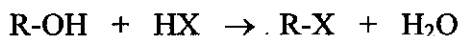


Nếu có nhóm hút điện tử mạnh liên kết với olefin thì sản phẩm cộng hợp ngược với quy tắc Markonyikov:

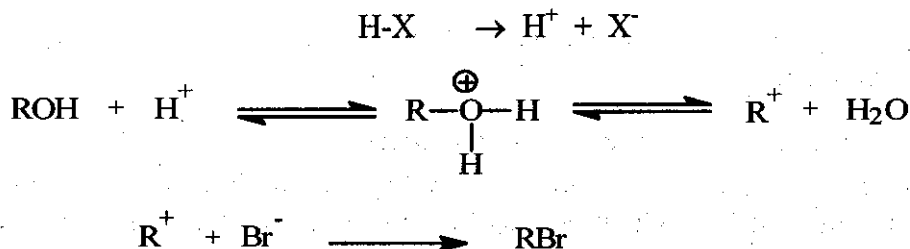


### 2.1.3. Thế ái nhân (Nucleophilic Substitution)

Cơ chế thế ái nhân xảy ra khi các alcol tác dụng với các acid hydro-halogenid:



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



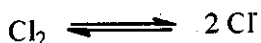
## 2.2. Halogen hoá theo cơ chế gốc

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).

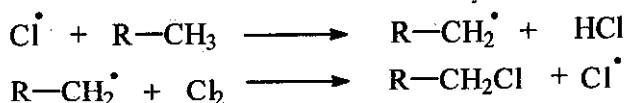
### 2.2.1. Phản ứng thế gốc ở hydrocarbon no mạch thẳng

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:

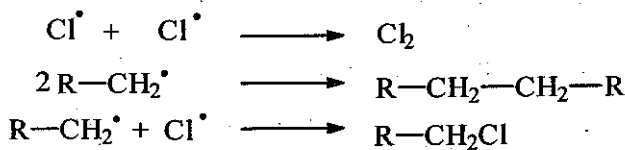
- Tạo gốc tự do: dưới tác dụng của ánh sáng hay nhiệt độ cao (300<sup>0</sup>C).



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

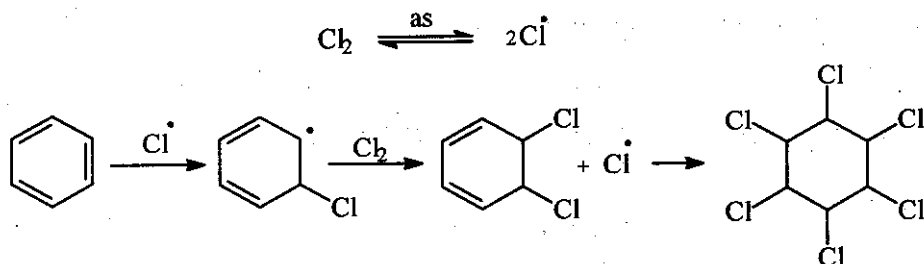


- Các gốc tự do phản ứng với nhau, kết thúc quá trình:



### 2.2.2. Phản ứng cộng hợp halogen vào hydrocarbon thơm

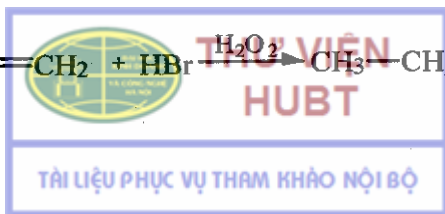
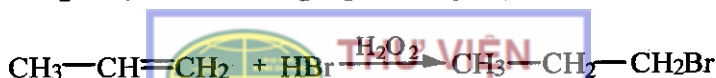
Dưới tác dụng của ánh sáng, clor và brom có thể cộng hợp vào nhân thơm theo cơ chế gốc tự do:



### 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 cộng hợp vào olefin theo cơ chế gốc tự do dưới tác dụng của peroxyd. 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.



### 3. TÁC NHÂN HALOGEN HÓA

#### 3.1. Các halogen phân tử

– Clor: là khí màu vàng lục,  $d=2,49$ , hoá lỏng ở  $-34,5^{\circ}\text{C}$ . 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  $59^{\circ}\text{C}$ . Có thể đựng trong bình thủy tinh. Dùng để halogen hoá giống như clor.

– Iod: là tinh thể màu tím sẫm, nóng chảy ở  $113^{\circ}\text{C}$ . Ít khi được sử dụng vì khả năng phản ứng kém.

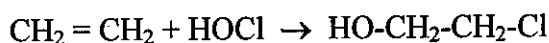
– Fluor: là khí màu lục, hoá lỏng ở  $-188^{\circ}\text{C}$ . Nó hầu như không thể sử dụng để fluor hóa trực tiếp vì phản ứng quá mãnh liệt. Hợp chất fluor phải điều chế bằng phương pháp gián tiếp (qua muối diazoni hoặc dùng phản ứng thay thế halogen).

#### 3.2. Các acid hydro-halogenid

Gồm các acid HCl, HBr, HI và HF. Nhóm tác nhân này 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 hypohalogenit và muối của chúng

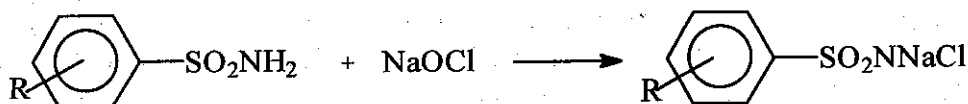
Các hợp chất này là HOCl, NaOCl. Cộng hợp với ethylen tạo ethylenclorhydrin là nguyên liệu quan trọng tổng hợp metronidazol.



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).

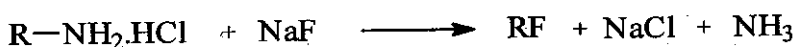
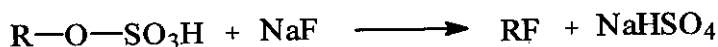


### 3.4. Các clorid acid vô cơ

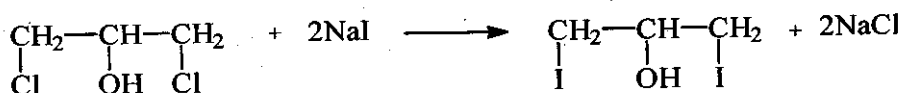
Nhóm này có  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ . Chúng tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng, rất nhạy cảm với nước. Thường được dùng để điều chế clorid acid từ các acid tương ứng.

### 3.5. Các muối của halogen với kim loại kiềm

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



hoặc thay thế clor thành iod:



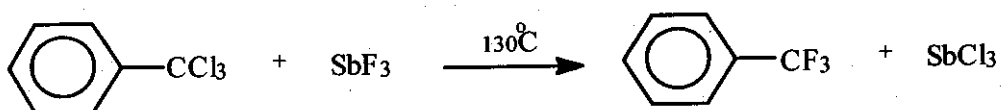
### 3.6. Các tác nhân halogen hóa khác

Nhóm tác nhân này gồm có  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{SbF}_3$ , N-brom-succinimid...

$\text{S}_2\text{Cl}_2$  được ứng dụng trong công nghiệp sản xuất tetraclorid carbon:



Với  $\text{SbF}_3$  người ta có thể điều chế được các dẫn xuất fluor từ các dẫn xuất clor tương ứng:



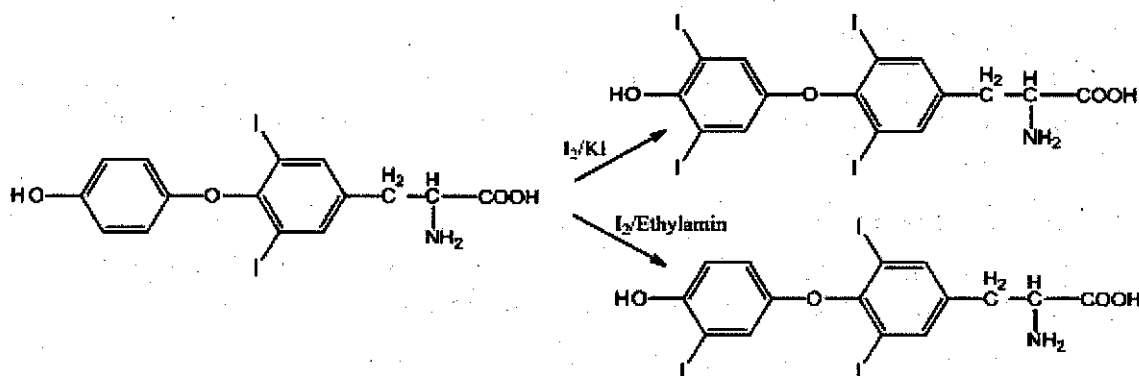
N-bromsuccinimid được sử dụng trong nhiều quá trình bromo hóa, có thể thế trên hydrocarbon no hoặc cộng hợp vào các liên kết đôi.

## 4. MỘT SỐ VÍ DỤ

### 4.1. Tổng hợp L-thyroxin (T4) và liothyronin (T3)

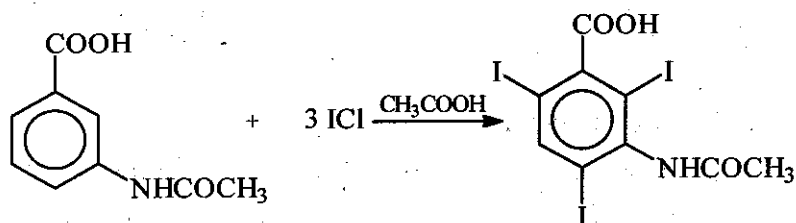
L-thyroxin và Liothyronin được tổng hợp từ 3,5-diiodothyronin (T2). Iodo hóa T2 với  $\text{I}_2$  trong ethylamin thu được T3, còn iodo hóa T2 với  $\text{I}_2/\text{KI}$  thu được T4.





## 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 quá 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 quá 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

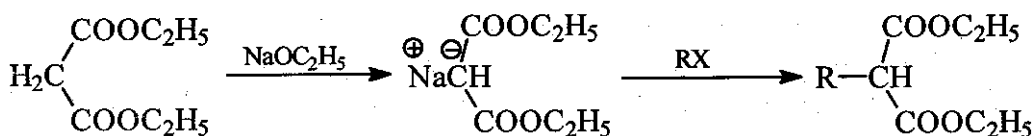
Alkyl hóa là quá trình thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất hữu cơ bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl.

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

- Phân loại các phản ứng alkyl hóa:

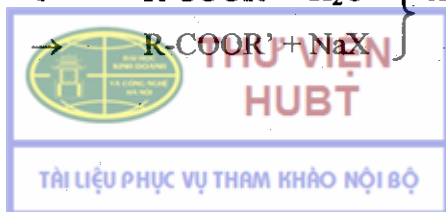
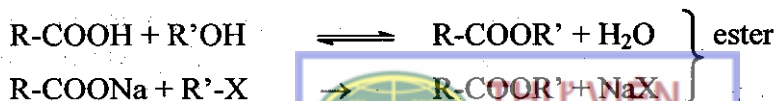
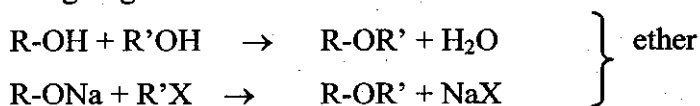
#### C-alkyl hóa:

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 ngủ và chống động kinh nhóm barbituric.



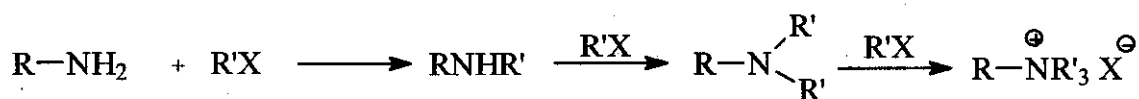
#### O-alkyl hóa:

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



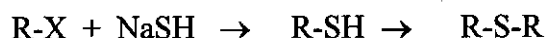
### N-alkyl hóa:

Sản phẩm của phản ứng là các amin.



### S-alkyl hóa:

Sản phẩm của phản ứng là thioether.



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, analgin, metronidazol, troxerutin...).

## 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 bậc cao hơn hoặc ether.

### 2.2. Các alkyl halogenid (R-X)

Các alkyl halogenid mạch carbon ngắn (C=1-3) là chất lỏng có nhiệt độ sôi thấp (methyl iodid sôi ở 42°C). Tác nhân hay dùng là methyl halogen và ethyl halogen. Alkyl halogenid thường được sử dụng để alkyl hóa các amin.

### 2.3. Các aralkyl halogenid (Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 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. Ưu điểm của việc bảo vệ bằng nhóm benzyl là dễ loại nhóm bảo vệ bằng nhiều tác nhân khác nhau.

### 2.4. Các ester của acid vô cơ chứa oxy

Nhóm này gồm dialkyl sulfat, alkyl nitrat, alkyl phosphat, 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.

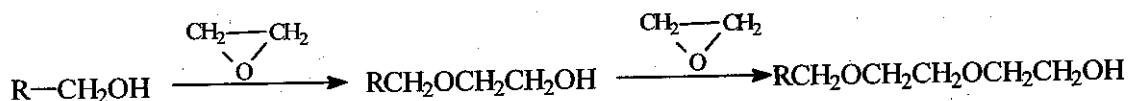
## 2.6. Các muối amoni bậc 4

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:

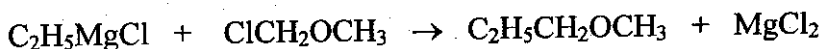
Được sử dụng để điều chế các polyether-alcol, chất có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt.



Epoxyd được sử dụng nhiều trong tổng hợp các thuốc để tạo nhóm hydroxyl-ethyl như tổng hợp metronidazol, troxerutin...

- Các hợp chất cơ kim:

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

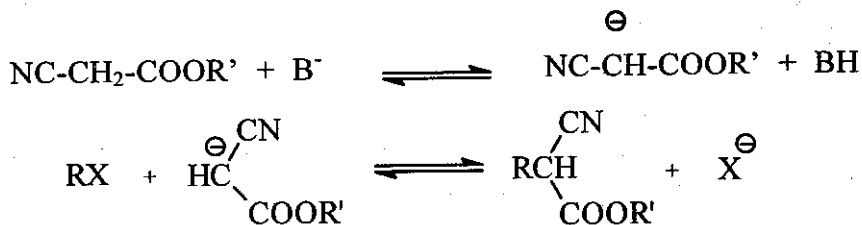


## 3. CÁC LOẠI ALKYL HÓA

### 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...).

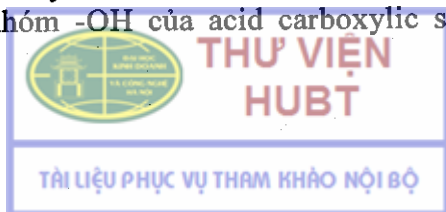
Tác nhân alkyl hóa thường được sử dụng là alkyl halogenid, dialkyl sulfat, alkyl sulfonat. Ngoài ra, còn có thể dùng alkyl nitrat, epoxyd, arakyl halogenid.



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.

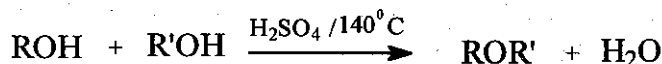
### 3.2. O-alkyl hóa

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.

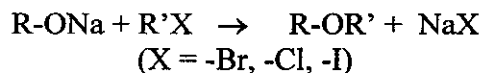


Các ether được điều chế bằng ba phương pháp sau:

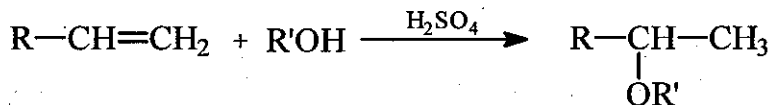
\* Loại nước từ hai phân tử alcol:



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



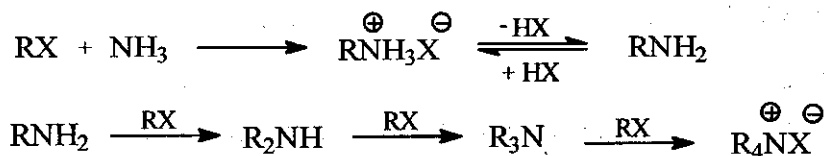
\* Cộng hợp của alcol với olefin:



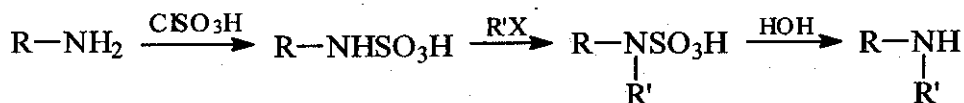
Các phenol-ether được điều chế giống với ether mạch thẳng. Tác nhân alkyl hoá thường dùng là alkyl-halogenid, dialkyl sulfat hoặc alkyl-toluensulfonat trong môi trường kiềm (natri alcolat).

### 3.3. N-Alkyl hóa

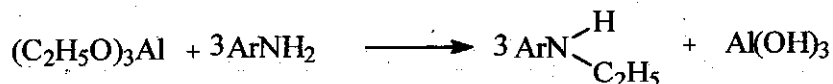
Khi alkyl hóa amin bậc nhất hoặc amoniac với alkyl halogenid, có thể thu được một hỗn hợp amin bậc cao hơn hoặc muối amin bậc 4.



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.

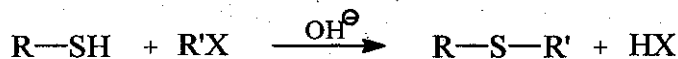


Gần đây, nhờ sử dụng nhôm alcolat làm tác nhân alkyl hoá, hiệu suất phản ứng cao hơn và không lẫn tạp chất dialkyl hoá.



### 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  $400^{\circ}\text{C}$ . Với các amin thơm, khi nhiệt độ tăng nhóm alkyl có xu hướng thế 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. Không 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 ở áp suất giảm thu sản phẩm.

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

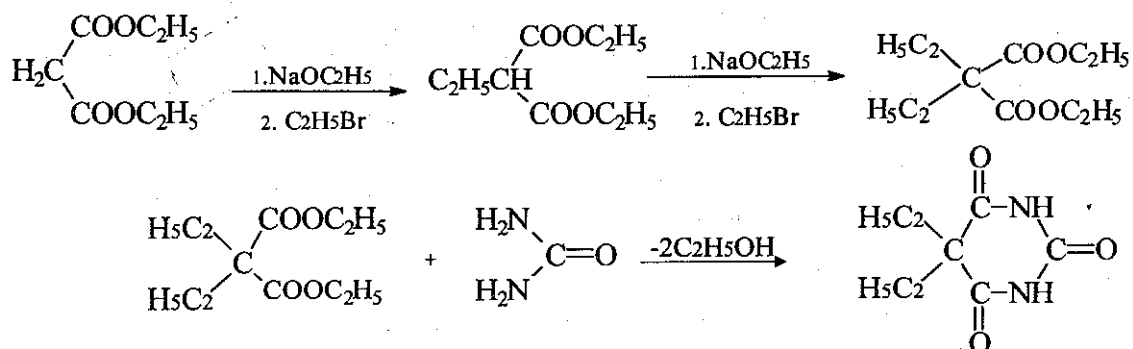
### 6.1. Sản xuất thuốc an thần diethyl barbituric (veronal)

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.

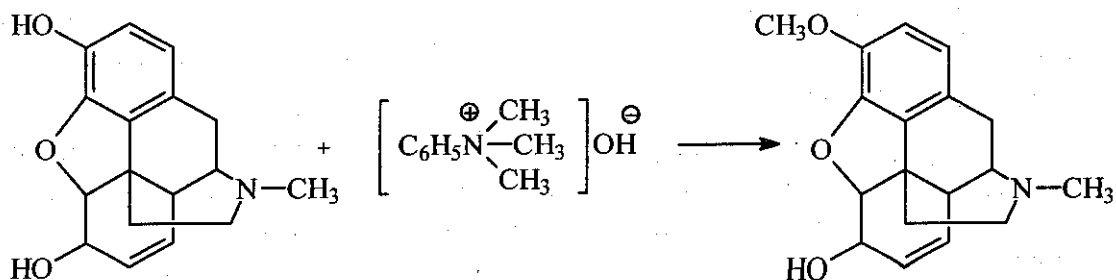
Giai đoạn 2: Ngưng tụ diethyl malonat diethyl ester với ure tạo thành diethyl barbituric (veronal).

Sơ đồ phản ứng như sau:



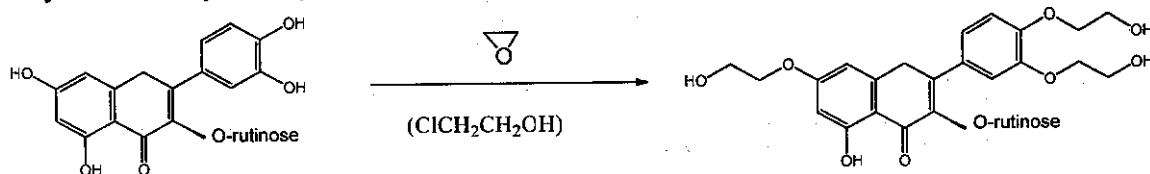
### 6.2. Sản xuất thuốc giảm ho, giảm đau codein bằng phương pháp alkyl hoá morphin

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.



### 6.3. Bán tổng hợp troxerutin từ rutin

Troxerutin (dẫn chất rutin tan trong nước) được bán tổng hợp từ rutin với tác nhân alkyl hóa là ethylen oxyd hoặc ethylenclorhydrin trong môi trường kiềm:



### 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 quá 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, troxerutin trong công nghiệp?



## Chương 6

# ACYL HÓA

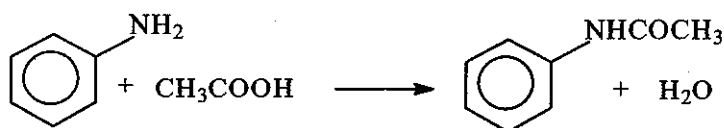
### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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. Khái niệm về phản ứng acyl hóa

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



Acyl là nhóm 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 <sub>2</sub> -
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 với 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...

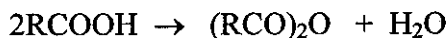
- Tạo nhóm bảo vệ cho một quá trình tổng hợp hoá học. Ví dụ: trong tổng hợp các sulfamid, trước khi làm phản ứng sulfochloro hoá anilin, người ta phải bảo vệ nhóm amin bằng cách acetyl hoá.

- 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.

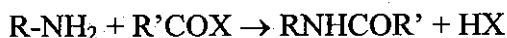
## 1.2. Phân loại phản ứng acyl hóa

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

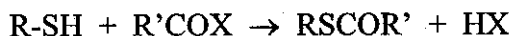
**O-acyl hoá:** là quá trình acyl hoá nhóm -OH của alcol, phenol, enol hoặc acid carboxylic. Sản phẩm là các ester hoặc anhydrid acid.



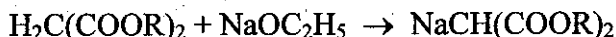
**N-acyl hoá:** là quá trình acyl hoá amoniac hoặc các amin hữu cơ (bậc nhất, bậc hai), sản phẩm của phản ứng là các amid.



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

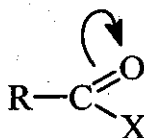


**C-acyl hoá:** là quá trình thay thế hydro của những hợp chất hữu cơ chứa hydro hoạt động bằng nhóm acyl.



## 2. TÁC NHÂN ACYL HOÁ

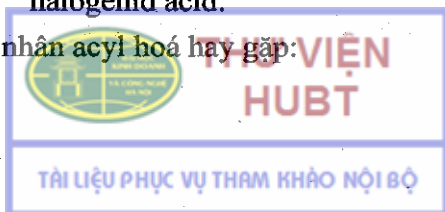
Tác nhân acyl hoá có công thức chung như sau:



Trong đó X có thể là:

- OH: acid carboxylic
- OR: ester
- NH<sub>2</sub>: amid
- OCOR: anhydride acid
- 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, sản phẩm là các amid hoặc ester. Acid carboxylic không có khả năng acyl hoá phenol.

Các acid hay được sử dụng là acid formic, 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 120<sup>0</sup>C-200<sup>0</sup>C).

## 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.

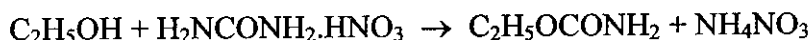
Ester được dùng trong các trường hợp O-, N-, C-acyl hoá. Tuy nhiên, trong công nghiệp người ta ít dùng ester để làm tác nhân N-acyl hoá, trừ trường hợp điều chế formamid và dimethyl formamid. Acid formic không có dạng anhydrid hoặc clorid acid tương ứng, nên chỉ có thể sử dụng dạng acid hoặc ester của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



## 2.3. Các amid

Amid là những tác nhân acyl hoá yếu, nên ít khi được sử dụng. Hai tác nhân hay sử dụng trong tổng hợp hóa dược là formamid (HCONH<sub>2</sub>) và carbamid (H<sub>2</sub>NCONH<sub>2</sub>).

Carbamid được dùng để acyl hoá alcol thành uretan:



## 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. Ở nhiệt độ thấp, nó ít bị thủy 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 được 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).

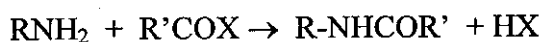
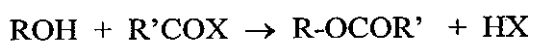
## 2.5. Các halogenid acid

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 thủy phân bởi nước (clorid acid của acid thơm, sulfonyl clorid) thì có thể acyl hoá trong dung dịch xút 10-20% hoặc dung dịch 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<sub>2</sub>:

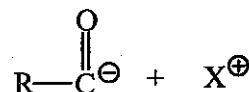
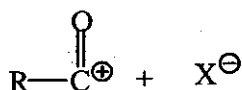
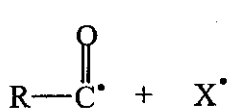


## 2.6. Xeten

Xeten (CH<sub>2</sub>=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

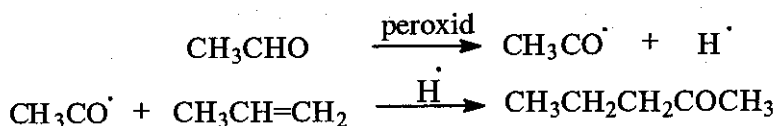
Liên kết C-X trong tác nhân acyl hóa có thể bị cắt theo 3 kiểu:



Tương ứng ta có các loại cơ chế sau:

### 3.1. Acyl hoá theo cơ chế gốc

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

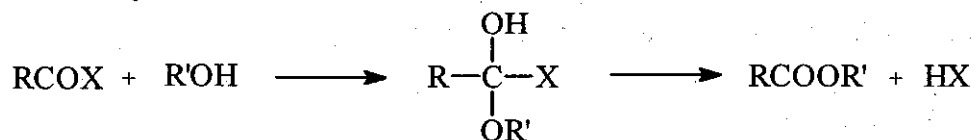


### 3.2. Acyl hoá theo cơ chế ái điện tử

Nhóm acyl của tác nhân acyl hóa 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<sup>+</sup>). Nguyên tử C của nhóm acyl mang điện tích dương nên là tác nhân ái điện tử.

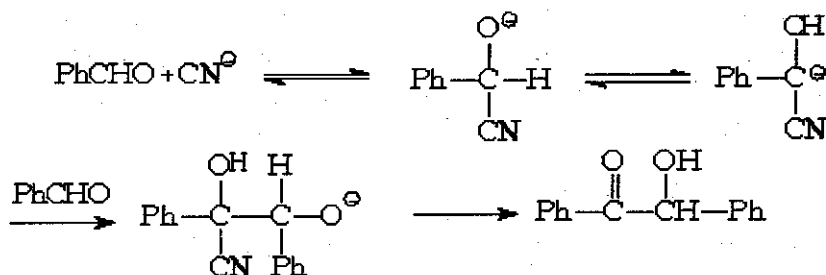
Cơ chế phản ứng có thể viết như sau:





### 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 ( $\text{RCO}^{\ominus}$ ) là rất khó. Các aldehyd trong môi trường kiềm mạnh tạo thành hợp chất dimer là một trường hợp đặc biệt:



## 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, tetracolorocarbon, dicloromethan...).

### 4.3. Nhiệt độ

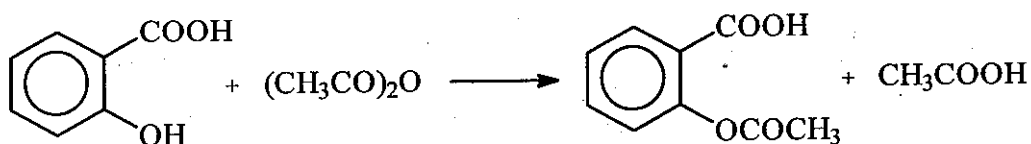
Acyl hoá là quá trình toả nhiệt. Tuy nhiên, giai đoạn đầu cần cung cấp nhiệt để khơi mào phản ứng. Sau đó, khi phản ứng xảy ra mạnh, có thể phải làm lạnh để loại bớt nhiệt phản ứng. Giai đoạn cuối cần cung cấp nhiệt lại để phản ứng kết thúc.

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

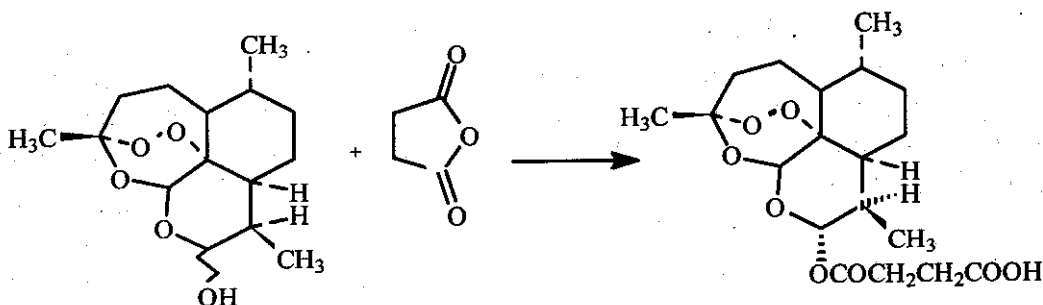
### 5.1. Điều chế thuốc hạ nhiệt giảm đau aspirin

Cho acid salixylic 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.



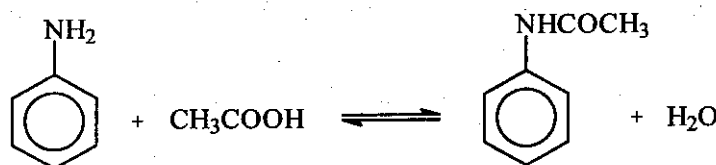
### 5.2. Bán tổng hợp thuốc sốt rét artesunat

Acyl hoá dihydroartemisinin bằng anhydrid succinic trong dung môi n-hexan hoặc dicloromethan, với xúc tác là các amin hữu cơ như pyridin, triethylamin hoặc 4-dimethyl-aminopyridin.

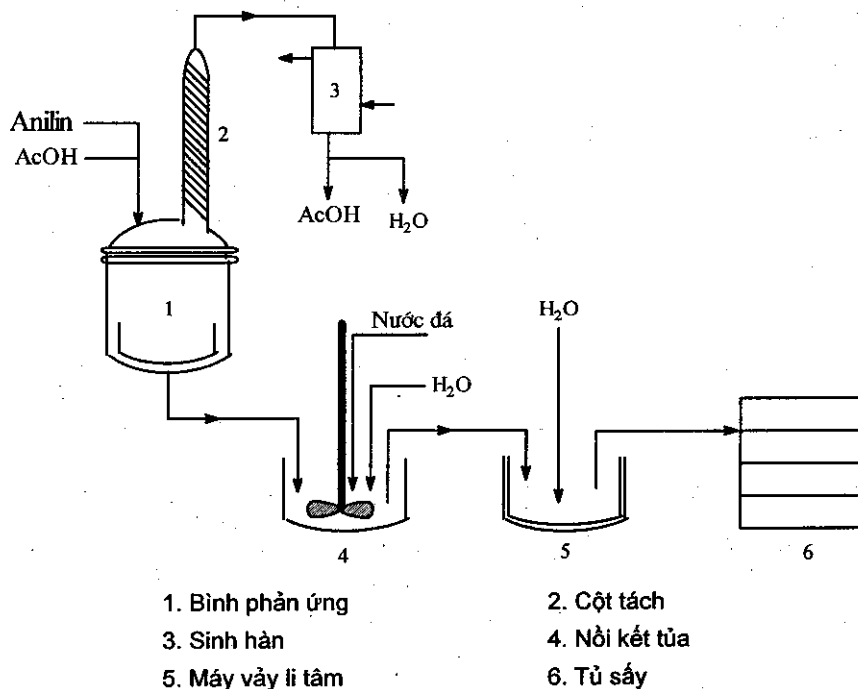


### 5.3. Điều chế acetanilid

Phương trình phản ứng như sau:



Sơ đồ 1.7. Thiết bị điều chế acetanilid



Anilin và acid acetic được cho vào bình phản ứng 1, nâng nhiệt độ lên  $140^{\circ}\text{C}$  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 sản phẩm dạng tủa tinh thể. 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 quá 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, artesunat 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:



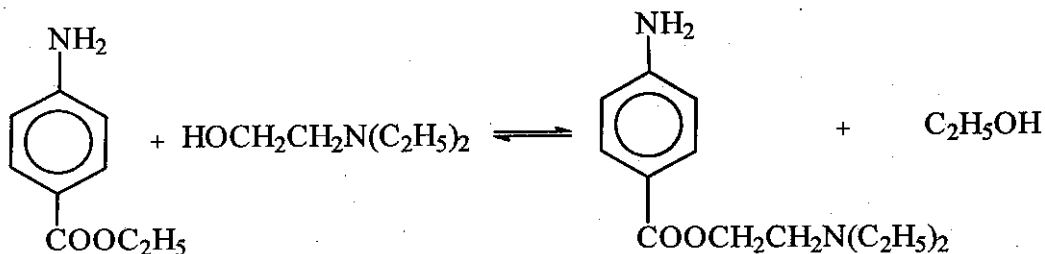
Có nhiều phương pháp điều chế ester, trong giáo trình này chúng tôi chia các phương pháp đó làm ba nhóm: acyl hoá, alkyl hoá và phương pháp oxy hoá khử.

#### 1.1. Điều chế ester bằng phương pháp acyl hoá

- Phản ứng ester hoá (esterification):



- Phản ứng “rượu phân” (alcoholysis):



- Phản ứng “acid phân” (acidolysis):



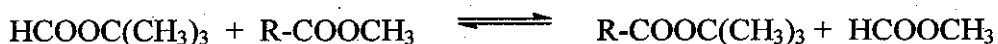
(Acid laurinic)

(Vinil laurinat)





- Phản ứng “chuyển đổi ester”:



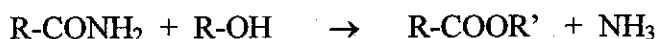
- Phản ứng của anhydrid acid với alcol hoặc phenol:



- Phản ứng giữa halogenid acid với alcol hoặc alcolat:

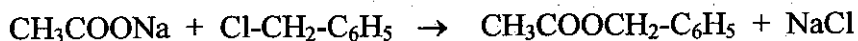
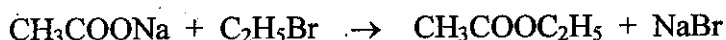


- Phản ứng giữa amid với alcol:

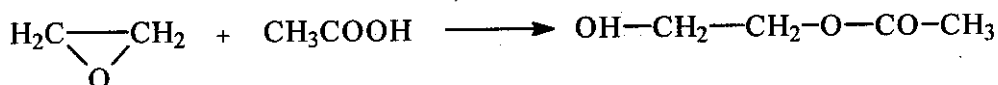


### 1.2. Điều chế ester bằng phương pháp alkyl hoá

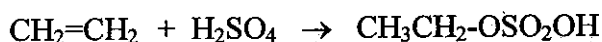
- Phản ứng giữa muối carboxylat với alkyl halogenid hoặc arakyl halogenid:



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

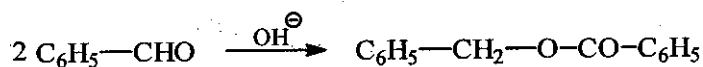


- Phản ứng cộng hợp vào nối đôi C=C của acid vô cơ và hữu cơ:

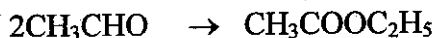


### 1.3. Điều chế ester bằng phương pháp oxy hoá-khử

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



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



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



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

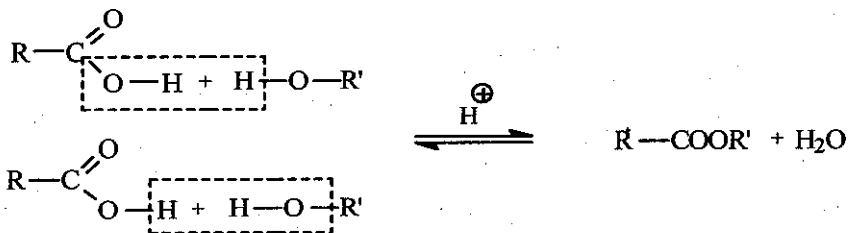
- Trong dược phẩm, dùng làm thuốc (aspirin, novocain, diethylphthalat, artesunat...).

- Làm chất trung gian trong tổng hợp 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:

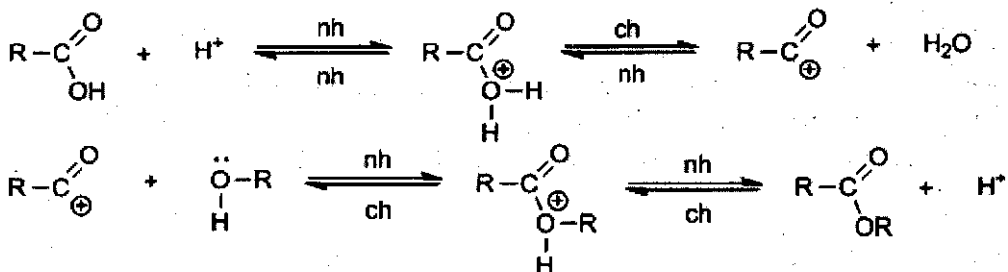


Kết quả của nhiều công trình nghiên cứu chứng minh rằng, bậc carbon trong phân tử alcol quyết định phân tử nước loại ra theo kiểu nào. Trong thực tế, có hai kiểu cơ chế tương ứng với hai trường hợp sau:

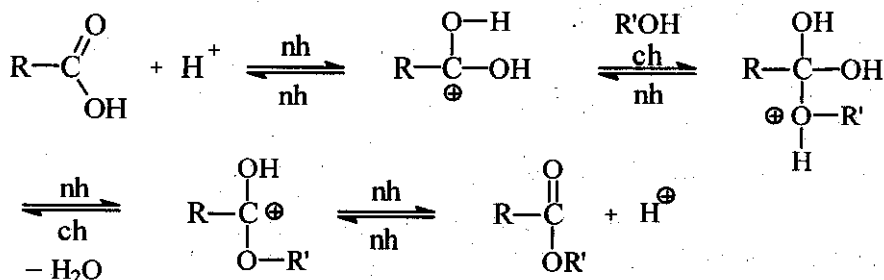
### 2.1. Ester hoá với alcol bậc 1 và bậc 2

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:

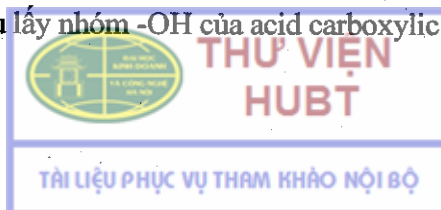
- Cơ chế đơn phân tử:



- Cơ chế lưỡng phân tử:

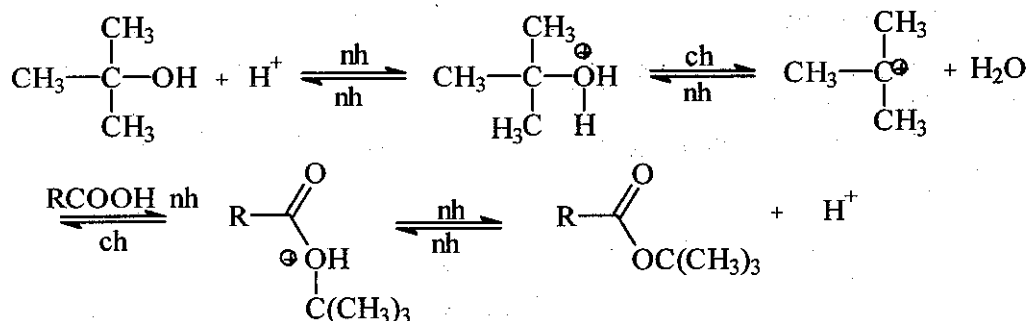


Cả hai trường hợp đều lấy nhóm -OH của acid carboxylic để tạo thành phân tử nước.



## 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, perchloric, phosphoric. Ngoài ra còn sử dụng một số acid Lewis khác:  $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SiF}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ .

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 (acetone, 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 giới hạn nhiệt độ sôi của alcol được dùng làm dung môi cho phản ứng. 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 ester hóa

#### 3.4.1. Hằng số cân bằng của phản ứng

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): ester hoá các alcol khác nhau với acid acetic, kết quả được thể hiện ở bảng sau:

**Hàng 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 tốc độ phản ứng lớn nhất và nồng độ ester tại điểm cân bằng cũng cao nhất. Các alcol bậc nhất, các alcol no có tốc độ 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 tốc độ ester hoá bé nhất.

Tóm lại, alcol càng phân nhánh và mạch nhánh càng gần nhóm -OH thì tốc độ ester hoá càng giảm, nồng độ ester tại điểm cân bằng càng thấp.



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

Cũng tương tự như các alcol, Mengerskin đã khảo sát khả năng ester hoá của một số acid có cấu trúc khác nhau với alcol isopropylic ở nhiệt độ 150°C. Kết quả cho thấy, ảnh hưởng của mạch carbon trên phân tử acid đến khả năng ester hóa 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.

Hàng 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 nhiệt độ sôi cao thì loại nước bằng cách cất liên tục trong quá trình phản ứng, 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 một phần alcol được dẫn trở lại bình phản ứng. Các dung môi hay dùng là benzen, toluen, cloroform, dicloroethan, tetracolorocarbon.

- 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 + alcol được dẫn trở lại khối phản ứng.

## 5. MỘT SỐ VÍ DỤ

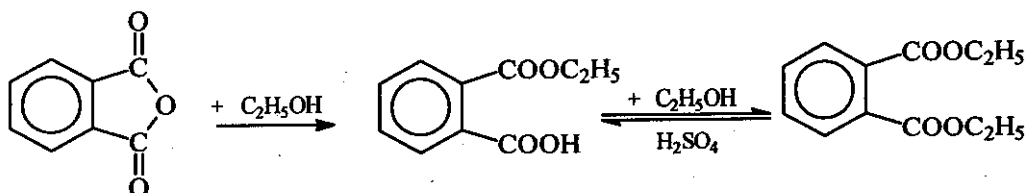
### 5.1. Điều chế thuốc chữa ghè diethylphthalat

Hồi lưu anhydrid phthalic và ethanol (thừa 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 diethylphthalat.

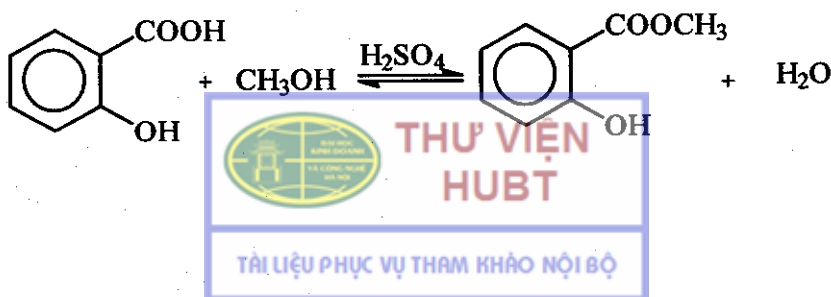
Kết thúc phản ứng, cất thu hồi alcol thừa. Rửa ester bằng nước, sau đó trung hoà với dung dịch natri carbonat để loại acid xúc tác. Rửa lại bằng nước đến trung tính, làm khan và cất phân đoạn để thu ester tinh khiết.

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 quá 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 THUY PHÂN

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Khái niệm về phản ứng thủy phân và các loại tác nhân thủy phân.
2. Các loại phản ứng thủy phân và cơ chế của nó.
3. Một số ví dụ về phản ứng thủy phân.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Thủy phân là quá trình phân hủy một hợp chất nào đó bằng nước để tạo ra hai hợp chất mới. Trong đó, các thành phần của phân tử nước ( $H^+$  và  $OH^-$ ) đều tham gia vào cấu tạo hai hợp chất mới này.

Ví dụ: phản ứng thủy phân ester



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

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

### 2. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG THUY PHÂN

Thủy 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 thủy phân cũng xảy ra với cơ chế khác nhau. Vì vậy, đối với từng nhóm hợp chất cụ thể, sẽ trình bày cơ chế phản ứng riêng.

### 3. CÁC TÁC NHÂN THUY PHÂN

#### 3.1. Thủy phân bằng nước

Phản ứng thủy phân bằng nước có thể có mặt xúc tác hoặc có trường hợp không cần xúc tác. Nhiệt độ của phản ứng phụ thuộc bản chất các chất cần thủy phân.

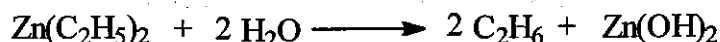
Trong nhiều trường hợp, phản ứng thủy phân sẽ sinh ra acid hoặc base, các chất này sẽ xúc tác cho quá trình thủy phân tiếp theo. Căn cứ vào đó, người ta chia phản ứng làm hai loại:



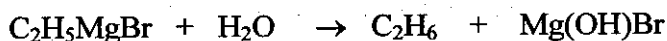


### 3.1.1. Thủy phân với sự tạo thành sản phẩm phụ là base

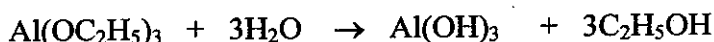
Thủy phân các hợp chất cơ kim có thể xảy ra một cách mãnh liệt ngay ở nhiệt độ thấp. Ví dụ: diethyl kẽm ở 0°C đã phản ứng mãnh liệt với nước:



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



Các alcohol cũng dễ thủy phân với nước tạo ra alcohol và hydroxyd kim loại. Phản ứng này không có mục đích điều chế, mà chỉ để phân hủy alcohol tạo thành trong một quá trình hoá học.



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

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

Các clorid acid vô cơ ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{HOSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{PCl}_5$ ) và clorid acid của các acid carboxylic có mạch carbon ngắn phản ứng vô cùng mãnh liệt với nước. Acetyl clorid phản ứng với nước mạnh đến mức có thể gây nổ.

Các anhydrid acid vô cơ (ví dụ  $\text{SO}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) cũng phản ứng mãnh liệt với nước để tạo ra acid tương ứng. Anhydrid acetic lãc với nước đá cũng thủy phân thành acid acetic.

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

## 3.2. Thủy phân với xúc tác acid hoặc kiềm

### 3.2.1. Xúc tác acid

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

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

Ngoài ra còn sử dụng acid phosphoric, acid percloric, polyphosphoric và chất trao đổi cation.

### 3.2.2. Xúc tác kiềm

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

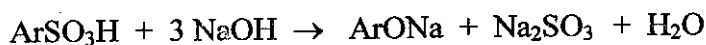
Thường sử dụng xúc tác NaOH, KOH hoặc Ca(OH)<sub>2</sub>. Trong trường hợp cần môi trường kiềm nhẹ, có thể dùng carbonat kiềm hay Ba(OH)<sub>2</sub>.

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

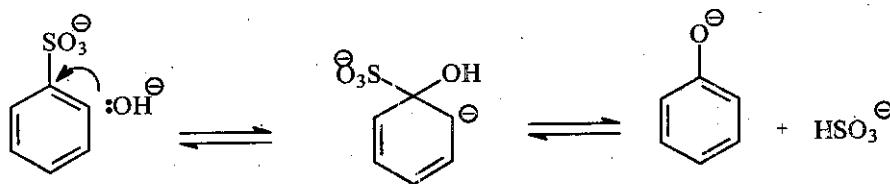
Nồng độ kiềm cũng thay đổi tùy loại phản ứng. Thông thường hay dùng nồng độ 5-20% trong nước (trừ phản ứng nung kiềm).

### 3.3. Phản ứng nung kiềm

Được tiến hành trong kiềm nung chảy có chứa 5-10% nước, ở nhiệt độ 200<sup>o</sup>C-350<sup>o</sup>C. Phản ứng nung kiềm được sử dụng để sản xuất phenol ở quy mô công nghiệp.



Cơ chế phản ứng như sau:



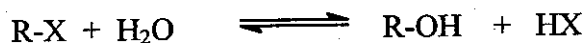
Người ta thường sử dụng NaOH, KOH hoặc hỗn hợp NaOH+KOH để có độ chảy thấp hơn trong phản ứng nung kiềm.

## 4. CÁC PHẢN ỨNG THUYẾT PHÂN

### 4.1. Thủy phân các alkyl và aryl halogenid

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

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



Vì phản ứng của dẫn chất halogen với nước xảy ra quá chậm (đặc biệt chậm là các aryl-halogenid), nên quá trình thủy 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.

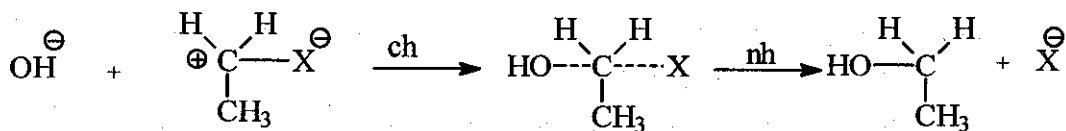
- Cơ chế phản ứng:

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

- Thế ái nhân nhị phân tử (S<sub>N</sub><sup>2</sup>):

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

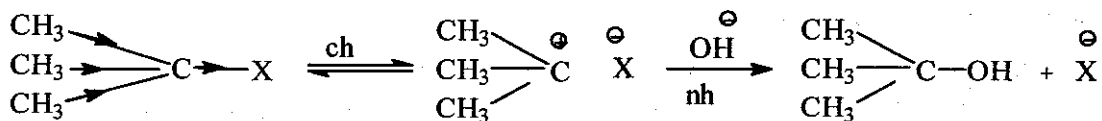




Sản phẩm có cấu hình không gian ngược với cấu hình ban đầu.

- Thế ái nhân đơn phân tử ( $\text{S}_{\text{N}}^1$ ):

Xảy ra với alkyl-halogenid bậc 3:

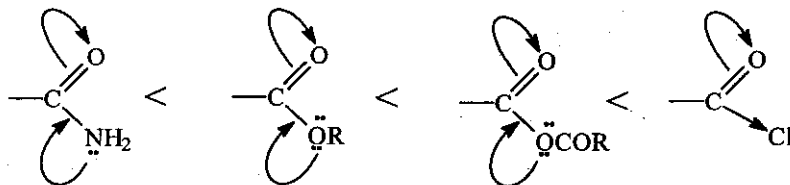


- Thủy phân các aryl-halogenid thường xảy ra theo cơ chế nhị phân tử.

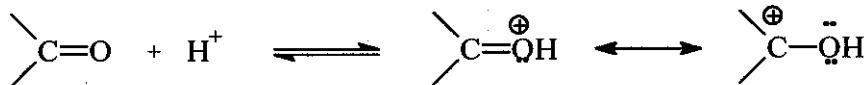
## 4.2. Thủy phân các dẫn chất của acid carboxylic

Phản ứng này có ý nghĩa thực tế trong công nghiệp thủy 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 chất có khả năng thủy phân yếu (ester, amid), sự thủy phân sẽ dễ dàng hơn nếu có ion  $\text{OH}^-$  xúc tác.

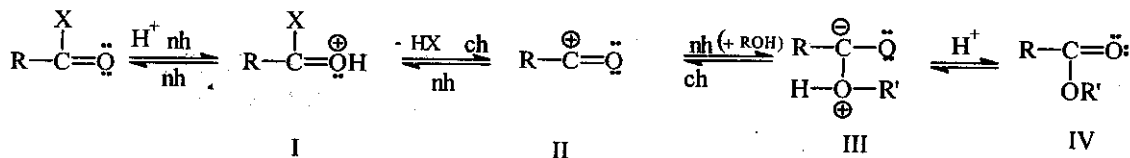
### 4.2.1. Thủy phân các ester

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

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

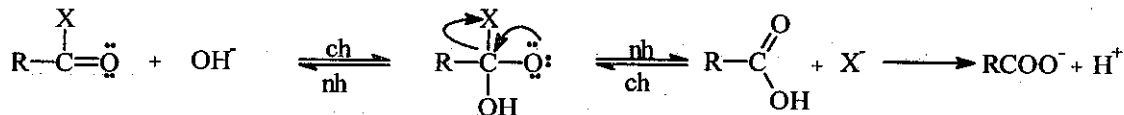
Quá trình thủy phân có thể xảy ra theo hai hướng sau đây:



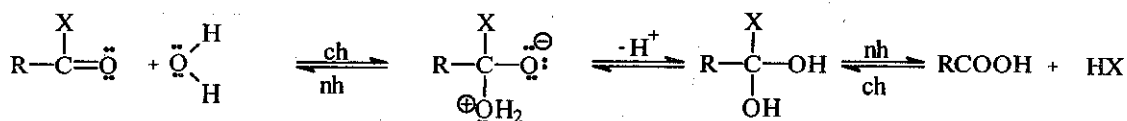


- Cơ chế B<sub>Ac</sub><sup>2</sup>:

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

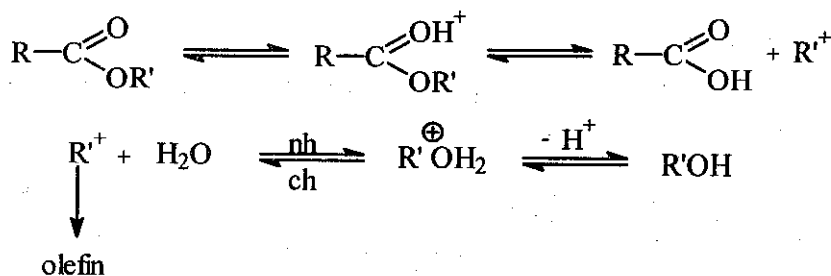


Cơ chế phản ứng thủy phân trong môi trường trung tính cũng tương tự như cơ chế B<sub>Ac</sub><sup>2</sup> nhưng là quá trình thuận nghịch:



- Cơ chế cắt alkyl (A1):

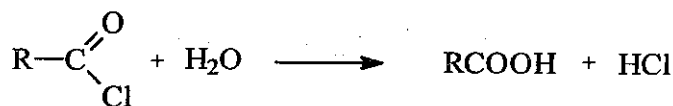
Khi thủy phân ester của các alcohol bậc ba (ví dụ: *t*-butyl alcohol), xúc tác acid hoặc base đều cắt liên kết alkyl-oxy. Cơ chế A<sub>Al</sub><sup>1</sup> được minh họa như sau:



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

#### 4.2.2. Thủy phân các halogenid acid

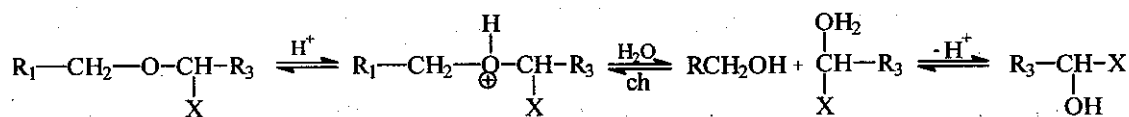
Khi thủy phân các halogenid acid, thu được acid carboxylic và HX:



Khả năng phản ứng phụ thuộc nhiều vào cấu trúc của phân tử halogenid acid.



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:

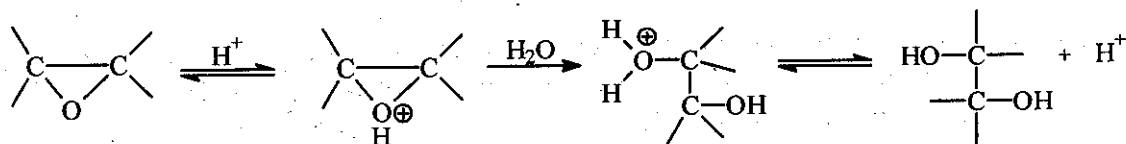


Trong đó: X = OH (bán acetal)

X = OR (acetal)

X = H (ether)

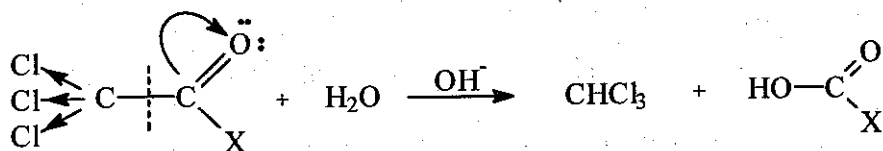
Trường hợp thủy phân mở vòng epoxyd, xúc tác acid hoặc base cũng là phản ứng  $S_N^2$ . Sản phẩm glycol tạo ra thường là đồng phân trans.



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. Thủy phân các hợp chất chứa liên kết carbon-carbon phân cực

Với các dẫn chất carbonyl hoặc carboxyl có những nhóm hút điện tử mạnh nối trực tiếp với nhóm chức, liên kết giữa C (nhóm chức) và C (gắn với nhóm hút điện tử) yếu đi và dễ bị thủy phân. Ví dụ:



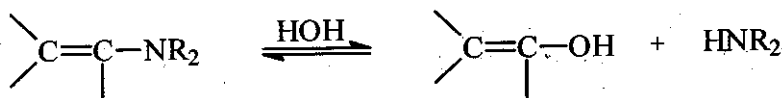
X: -OH, -H, -alkyl

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

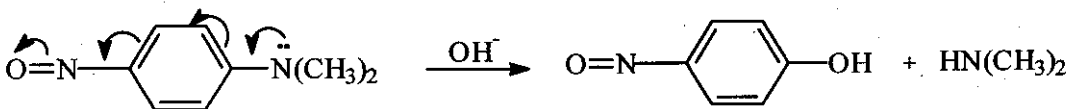
Xúc tác thường là kiềm, ít khi thực hiện ở môi trường trung tính hay xúc tác acid.

#### 4.5. Thủy phân các amin

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



Các amin thơm có thể thủy 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 thủy phân *p*-nitrozo-dimethylanilin:



## 5. THIẾT BỊ CỦA PHẢN ỨNG THỦY PHÂN

Thiết bị của phản ứng thủy phân phụ thuộc vào nguyên liệu cần thủy phân, nguyên tắc lựa chọn thiết bị như sau:

- Nguyên liệu dễ thủy phân thì có thể sử dụng các thiết bị hở hoặc kín, có máy khuấy, cấu tạo hai vỏ để có thể làm lạnh hoặc đun nóng.
- Nguyên liệu khó thủy phân thì dùng thiết bị chịu áp suất.
- Thủy phân xúc tác kiềm, có thể dùng thiết bị bằng sắt hoặc thép.
- Thủy phân bằng acid  $H_2SO_4$  dùng thiết bị bằng sắt silic bọc chì, gần đây người ta dùng thép chịu acid.
- Thủy 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 (phospho-đồng đỏ; nhôm-đồng đỏ; mangan-đồng đỏ). Các thiết bị làm bằng cao su, nhựa, thủy 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 thủy phân.

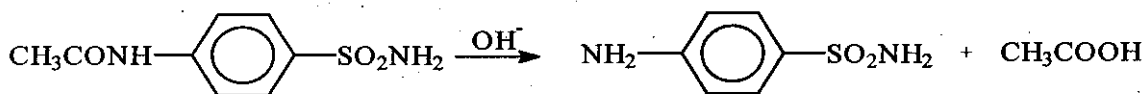
## 6. KỸ THUẬT AN TOÀN LAO ĐỘNG

Cần chú ý đến vấn đề ăn mòn thiết bị và đề phòng những nguy hiểm về acid, base. Để tránh dung 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

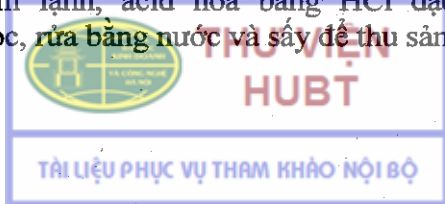
### 7.1. Điều chế sulfanylamid

Phản ứng thủy 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 thủy 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

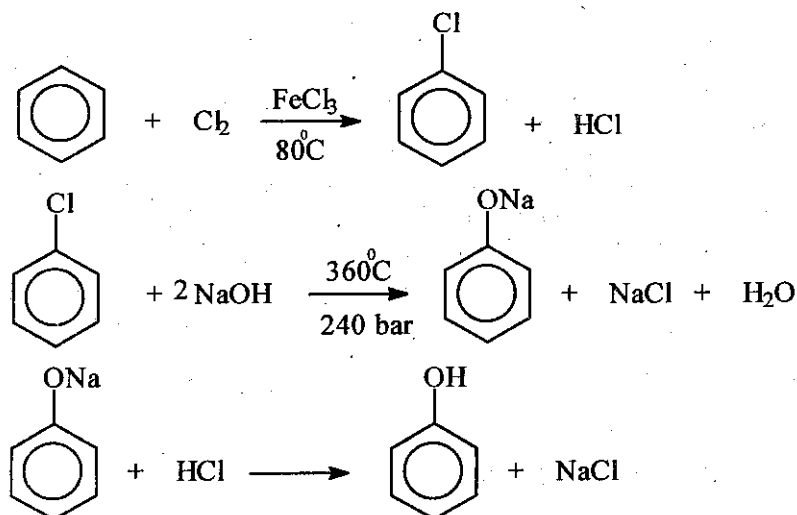
### 7.2.1. Phương pháp nung kiềm

Nung chảy muối natri benzen sulfonat trong NaOH có chứa 10% nước ở 300<sup>0</sup>C-320<sup>0</sup>C theo phản ứng sau:



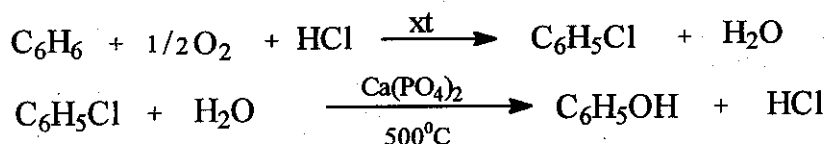
### 7.2.2. Thủy phân clorobenzen (phương pháp Dow)

Nguyên tắc của phương pháp này là thủy phân clorobenzen trong dung dịch NaOH ở 360<sup>0</sup>C. Từ benzen, quá trình phản ứng điều chế phenol như sau:

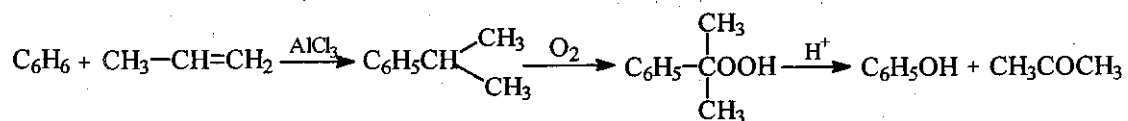


### 7.2.3. Thủy phân clorobenzen (phương pháp Raschig)

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



### 7.2.4. Thủy phân cumol peroxyd (phương pháp Hock)



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

## Chương 9

# OXY HOÁ

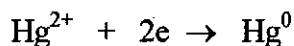
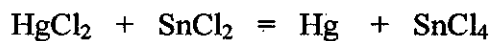
### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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 mà chúng ta đã biết, oxy hoá và khử hoá là hai quá trình đồng thời xảy ra, được gọi chung là quá trình oxy hoá-khử.

Ví dụ:



Trong phản ứng này, thủy 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 điện tử mà chất bị khử nhận vào.

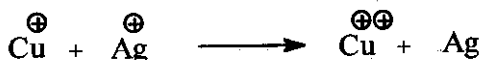
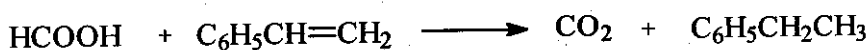
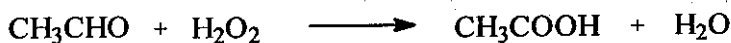
Tuy nhiên trong hoá học hữu cơ, khái niệm cho và nhận điện tử không được sử dụng rộng rãi như trong hoá học vô cơ. Bởi vì, trong các phản ứng hữu cơ rất khó đo được sự chuyển dịch điện tử. Mặt khác các liên kết trong hoá học hữu cơ là liên kết cộng hoá trị, ít có khả năng chuyển thành liên kết ion. Do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



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.

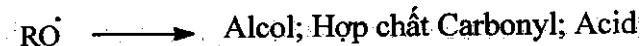
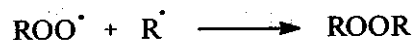
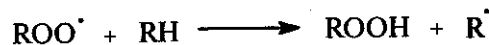
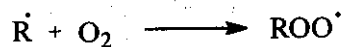
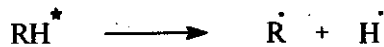
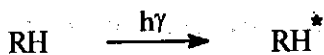
## 2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG OXY HOÁ

Tuỳ tác nhân và môi trường, phản ứng oxy hoá 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 xúc tác tạo gốc tự do, các phân tử hữu cơ được hoạt hóa và tạo thành các gốc tự do. Sau đó các gốc tự do này phản ứng với oxy không khí theo phản ứng dây chuyền:

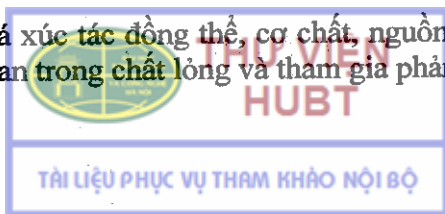


### 2.2. Cơ chế oxy hoá có xúc tác

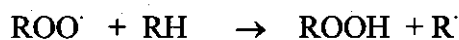
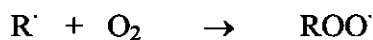
Phản ứng oxy hoá xúc tác được chia thành hai loại: oxy hoá xúc tác đồng thể và oxy hoá xúc tác dị thể.

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, cơ chất, 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:



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 làm sáng tỏ.

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.

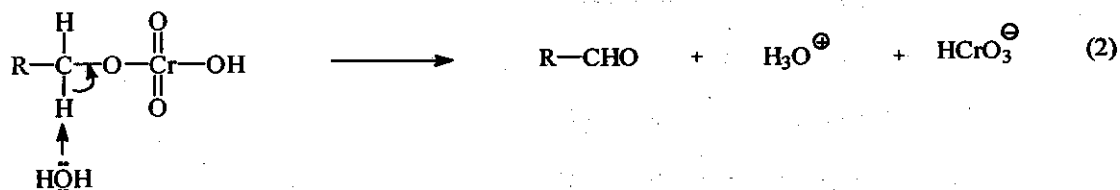
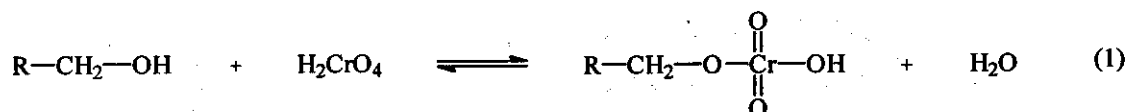
### 2.3. Cơ chế oxy hoá bằng tác nhân hoá học

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

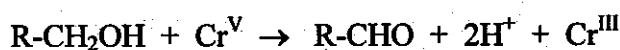
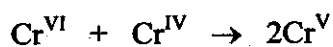
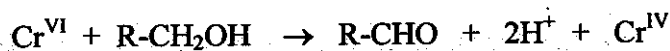
- Cơ chế oxy hóa của các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi.
- Cơ chế oxy hóa của các hợp chất chứa oxy hoạt động.

#### 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



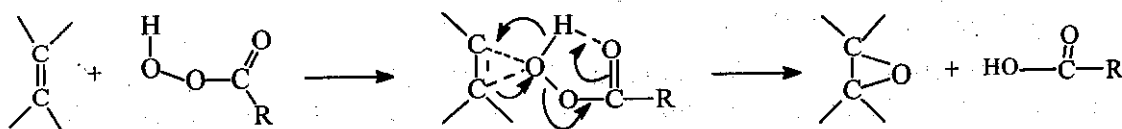
Với những alcol có cấu trúc ít cản trở không gian thì quá trình tạo ester (1) nhanh. Quá trình quyết định vận tốc phản ứng là quá trình phân huỷ ester (2). Trên cơ sở kiểm tra quá trình phản ứng, người ta cho rằng lúc phân huỷ ester không tạo ra  $Cr^V$  mà là  $Cr^{IV}$ , ion này bị  $Cr^{VI}$  oxy hoá thành  $Cr^V$ . Sau đó  $Cr^V$  oxy hoá một phân tử alcol mới và nó bị khử thành  $Cr^{III}$ .



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 percarboxylic 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

Trong 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 hypoclorit và dẫn chất (chứa nhóm chức -O-Cl).

#### 3.2.1. Nhóm peroxyd

Nhóm này gồm hydrogen peroxyd ( $H_2O_2$ ) và những hợp chất vô cơ hay hữu cơ được tạo thành từ  $H_2O_2$ , 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:

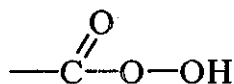
Hydro của  $H_2O_2$  có tính acid, có thể thay thế bằng kim loại. Các peroxyd kim loại (K-, Na-, Ba-peroxyd) cũng là những tác nhân oxy hoá tốt.

Acid 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  $45^\circ C$ . 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:



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 thường được tiến hành trong dung môi là dẫn chất halogen hữu cơ, nhiệt độ  $0-10^\circ C$ .

#### 3.2.2. Nhóm hypoclorit

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  $HOCl$ .

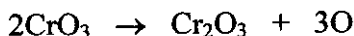
### 3.3. Các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi

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

#### 3.3.1. Các hợp chất Crom

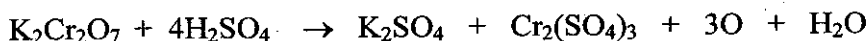
Nhóm tác nhân này gồm anhydrid cromic ( $\text{CrO}_3$ ), natri và kali dicromat ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ). Phản ứng oxy hoá tiến hành trong môi trường acid, trong quá trình phản ứng Cr (III) được tạo thành.

- Anhydrid cromic ( $\text{CrO}_3$ ): dạng tinh thể màu hồng, trong không khí hút ẩm tạo thành acid cromic. Đây là một tác nhân oxy hoá mạnh.



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:

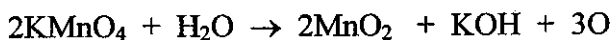


Tác nhân này không mạnh như  $\text{CrO}_3$ , thường sử dụng trong môi trường acid (sulfuric hoặc acetic).

#### 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:



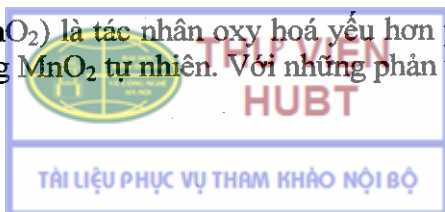
Phản ứng trong môi trường trung tính tạo ra KOH, nên cần thêm  $\text{MgSO}_4$  hoặc sục khí  $\text{CO}_2$  vào để giữ cho pH không chuyển sang kiềm.



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 ( $\text{MnO}_2$ ) là tác nhân oxy hoá yếu hơn permanganat. Trong công nghiệp, có thể sử dụng thẳng  $\text{MnO}_2$  tự nhiên. Với những phản ứng cần  $\text{MnO}_2$  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 hóa 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, các quá trình oxy hoá 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, sau đây sẽ giới thiệu phản ứng oxy hóa từng nhóm hợp chất 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  $550-600^{\circ}C$ , xúc tác đồng hoặc hợp kim của đồng, nhiệt độ phản ứng là  $350-500^{\circ}C$ .

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  $\alpha$ ,  $\beta$ , xúc tác đồng thu được hợp chất carbonyl tương ứng mà không ảnh hưởng đến nối đôi.

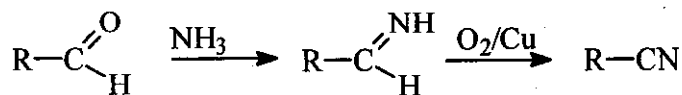
Oxy hoá ethanol bằng oxy không khí, xúc tác bạc, trước hết tạo ra aldehyd acetic, sau đó oxy hoá tiếp thành acid acetic. Ngoài bạc, có thể dùng đồng, niken, coban, sắt và các oxyd của chúng.

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.

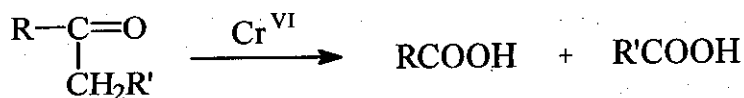
##### 4.2. Oxy hoá hợp chất carbonyl

- Oxy hoá aldehyd acetic ở thể lỏng với oxy không khí, xúc tác coban hoặc mangan-acetat (nhiệt độ  $50-70^{\circ}C$ , 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:

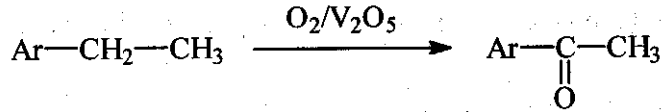


- Các ceton bị oxy hoá bởi hợp chất  $Cr(VI)$  thành hỗn hợp của hai acid:

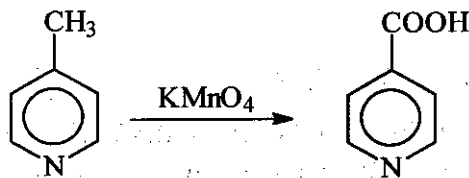


### 4.3. Oxy hoá các hợp chất thơm

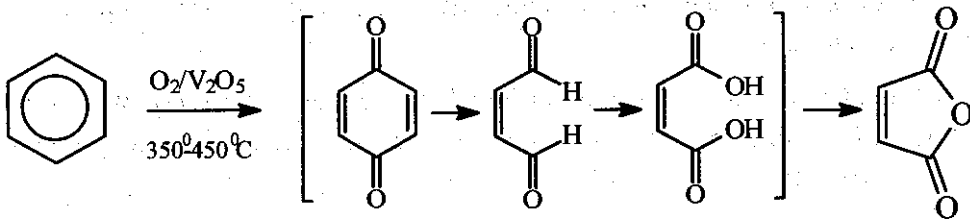
Các hợp chất thơm bị oxy hoá cả ở thể lỏng và hơi với oxy không khí, xúc tác là  $V_2O_5$ . Với các hợp chất thơm có mạch nhánh, nếu phản ứng tiến hành ở pha lỏng, môi trường acid ( $H_2SO_4$  hoặc  $CH_3COOH$ ), sản phẩm tạo thành chứa nhóm carbonyl ở vị trí  $\alpha$ .



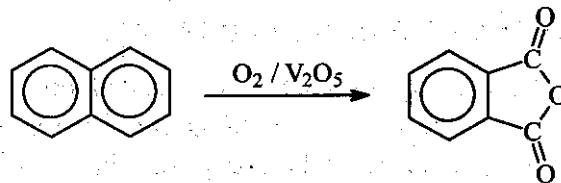
Với tác nhân kali permanganat, từ  $\gamma$ -picolin thu được acid isonicotinic là nguyên liệu tổng hợp isoniazid:



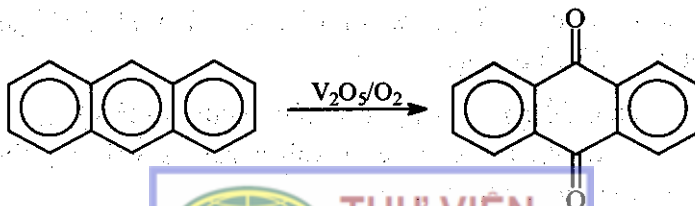
Oxy hoá nhân thơm khó khăn hơn, điều kiện phản ứng mãnh liệt hơn. Phản ứng oxy hóa benzen được tiến hành ở  $350-450^\circ C$  với oxy không khí, xúc tác  $V_2O_5$ . Nhân thơm bị phá từng giai đoạn, tạo thành anhydrid dicarboxylic.



Từ naphthalen 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 được nó thường được sử dụng để thom hoá các hợp chất vòng, dị vòng.

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

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 tháp được 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, vì vậy 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

Mặc dù oxy hoá là phản ứng toả nhiệt mạnh, tuy nhiên cần cung cấp nhiệt cho giai đoạn khởi động. Sau đó phải làm lạnh tốt để khống chế được nhiệt độ phản ứng. Thiết bị phản ứng phải đảm bảo trao đổi nhiệt hiệu quả, mặt khác cần tính toán tốc độ nạp nguyên liệu hợp lý 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 khí oxy hoặc không khí thành hỗn hợp nổ. Vì vậy, cần nghiên cứu kỹ tỷ lệ giới hạn gây nổ của hỗn hợp các thành phần trên để đề phòng.

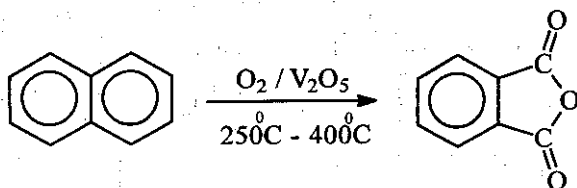
Peroxyd là các chất dễ gây nổ. Do đó, cần tránh nồng độ quá lớn của nó trong thiết bị phản ứng. Với các phản ứng có tạo thành peroxyd, khi tinh chế sản phẩm dạng lỏng, không được cất quá kiệt để tránh nổ.

## 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 hoặc phthalimid. Trong công nghiệp hóa dược, nó được sử dụng để điều chế diethylphthalat.

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

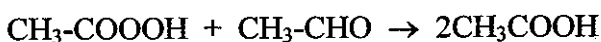
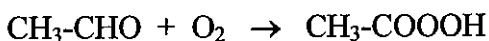


Naphthalen được làm nóng lên  $180-200^\circ\text{C}$ , trộn với không khí thành hỗn hợp hơi. Hỗn hợp hơi này được thổi cùng không khí vào thiết bị phản ứng. Quá trình oxy hoá được tiến hành một cách liên tục trong thiết bị chứa xúc tác. Hiệu suất quá trình oxy hoá có thể đạt 75%.

### 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%.

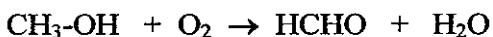
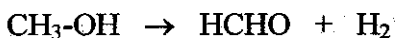
Acid acetic được tạo thành qua trung gian peracetic theo phương trình sau:



Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ  $60^\circ\text{C}$ , 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:

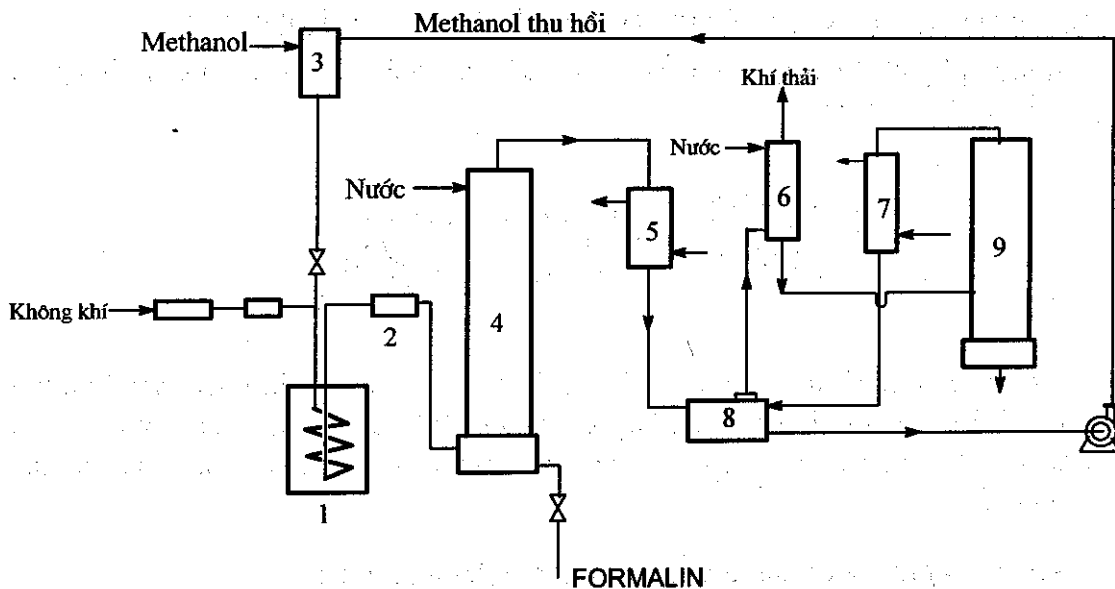


Trong thực tế, người ta thường oxy hoá methanol với oxy hoặc không khí, xúc tác bạc. Nhiệt độ khởi động cho phản ứng là  $400-450^\circ\text{C}$ . Sau đó, do phản ứng toả nhiệt nên nhiệt độ phản ứng tăng lên  $550-600^\circ\text{C}$ .



Có thể duy trì nhiệt độ 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 1.8. Nguyên lí thiết bị phản ứng điều chế formandehyd từ methanol



- 1. Buồng trộn và hoá hơi
- 3. Bình đong methanol
- 5.7. Sinh hàn
- 8. Bộ phận tách khí

- 2. Buồng xúc tác
- 4. Bộ phận hấp thụ
- 6. Bình rửa 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 anhydrid 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. Cơ chế phản ứng khử hoá của một số tác nhân khử cơ bản.
3. Các loại phản ứng khử hoá.
4. 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 học

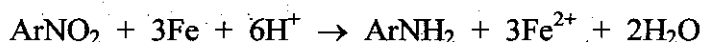
### 2.1.1. Kim loại trong môi trường acid, kiềm

Nhóm tác nhân 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.

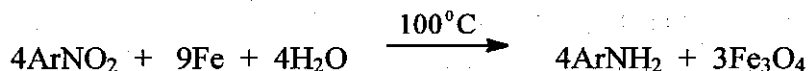
– Sắt trong môi trường acid:

Phản ứng khử hoá bằng tác nhân 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:



Tuy nhiên trong thực tế, khi nghiên cứu về phản ứng này, Bechamp thấy rằng, 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. Ông đã đề nghị phương trình phản ứng như sau:



Phản ứng đạt hiệu quả tốt nhất khi sử dụng tác nhân là bột gang xám. Bột gang này giàu graphit, 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 được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng khử hoá, do làm tăng độ dẫn điện của dung dịch ( $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeSO}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ...)

– 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.

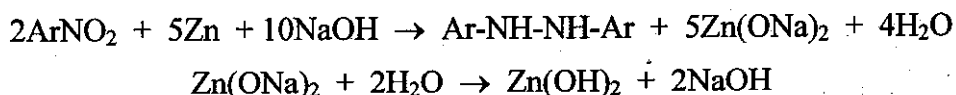


Các acid thường dùng cho quá trình khử là HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acid acetic. Nếu chất cần khử không tan trong hỗn hợp nước-acid, có thể dùng dung môi nước-cồn, acid acetic, dioxan... làm môi trường khử hóa.

Tác nhân này có thể khử được liên kết kép C=C, 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:



### 2.1.2. Hỗn hồng kim loại

Hỗn hồng natri chứa tối đa 5% natri kim loại. Điều chế bằng cách cho từ từ 30-50 phần thủy ngân vào natri kim loại trong bầu khí N<sub>2</sub>. Nghiền ngay thành bột lúc hỗn hồng 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 hồng vào khối phản ứng và giữ nhiệt độ ở khoảng 25<sup>0</sup>C.

Các hỗn hồng 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 hồng 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 hồng 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 khối phản ứng. 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 lithi hoặc natri (ít dùng kali hoặc calci) 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°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 lithi kim loại, chỉ một vài trường hợp dùng natri. Các amin hữu cơ hay dùng ethylamin và ethylendiamin.

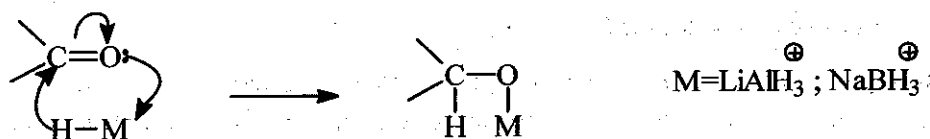
Phản ứng khử hoá được tiến hành ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ sôi của amin.

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...

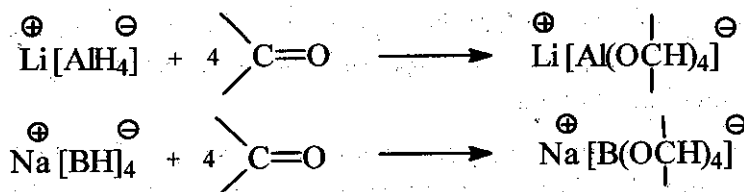
### 2.1.6. Các hydrid kim loại

Lithium aluminium hydrid (LiAlH<sub>4</sub>) và natri boron hydrid (NaBH<sub>4</sub>) 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.

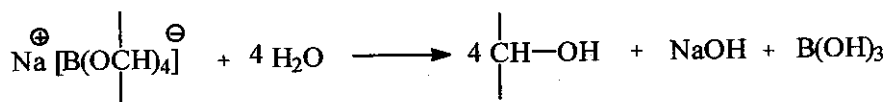
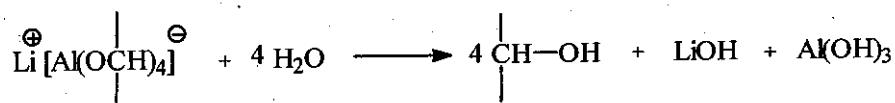
Cơ chế phản ứng khử hoá nhóm carbonyl như sau:



Tương tự như trên, toàn bộ các anion hydrid khác đều tham gia phản ứng tạo phức alcolat:



Thủy phân các phức alcolat cho alcol tương ứng:

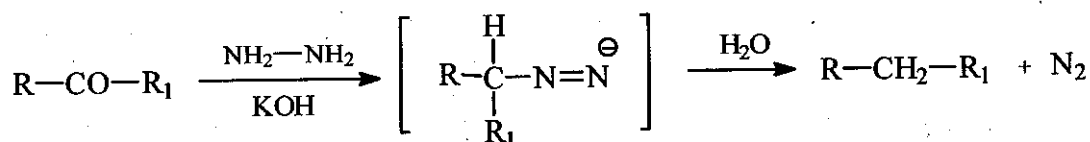


Phản ứng khử hoá với  $\text{LiAlH}_4$  tiến hành trong dung môi diethylether, tetrahydrofuran khan. Nó có thể khử aldehyd, ceton, epoxyd, acid carboxylic, ester thành alcol; amid, nitril, nitro thành amin; dẫn chất halogen thành hydrocarbon.

$\text{NaBH}_4$  là chất khử nhẹ, có thể khử trong môi trường nước, alcol, tetrahydrofuran, ether...  $\text{NaBH}_4$  khử chọn lọc aldehyd, ceton và halogenid acid. Khi được hoạt hoá bằng các clorid kim loại ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ...) nó có thể khử acid, ester, anhydrid thành alcol; amid, nitro, nitril thành amin; C-halogen thành C-H.

### 2.1.7. Hydrazin ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ )

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 ( $150\text{-}250^\circ\text{C}$ ), 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 ( $\text{Na}_2\text{S}$ ):

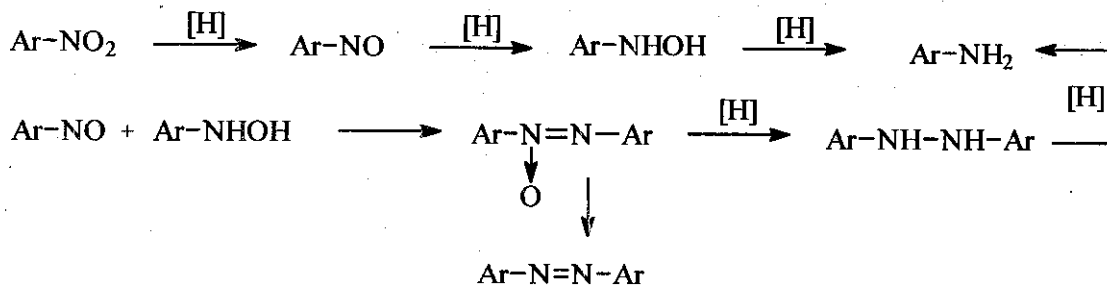
Thường dùng loại  $\text{Na}_2\text{S}$  kỹ thuật, hàm lượng 60-65%. Dạng tinh thể ngậm 9 phân tử nước, dễ hút ẩm. Natri sulfid có thể khử hoá nhóm nitro và nitroso thành amin.

Trong tổng hợp paracetamol, người ta đã dùng tác nhân khử hoá này để khử *para*-nitrophenol hoặc *para*-nitrozophenol thành các amin tương ứng:



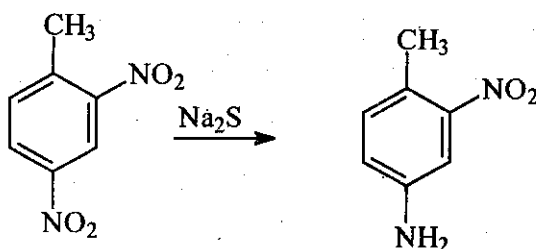
Trong môi trường kiềm, khử hoá hợp chất nitro là quá trình phức tạp, qua nhiều hợp chất trung gian như: nitroso, hydroxylamin, azoxy, azo, hydrazo-benzen và cuối cùng thành amin:





Nếu khử hoá ở  $0^\circ\text{C}$  thì chỉ tạo thành hydroxylamin, còn khi đun nóng thì thu được amin.

Điểm đặc biệt là  $\text{Na}_2\text{S}$  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 ( $\text{Na}_2\text{S}_2$ ):

Khử bằng natri disulfid không tạo ra  $\text{NaOH}$ , nên các polysulfid được chọn cho các phản ứng không chịu được độ kiềm mạnh như dùng  $\text{Na}_2\text{S}$ . Các polysulfid ( $\text{Na}_2\text{S}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_5$ ...) có tốc độ thủy phân kém  $\text{Na}_2\text{S}$  vài lần, phản ứng khử hóa cũng nhẹ nhàng hơn.

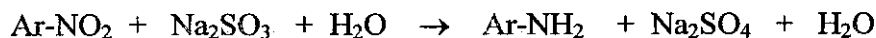
Các tác nhân này cũng được dùng để khử các nitro thơm thành amin:



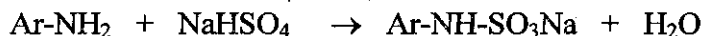
Trong các polysulfid, thường dùng  $\text{Na}_2\text{S}_2$  vì nó không giải phóng S nên không gây trở ngại cho việc phân lập sản phẩm.

- Natri sulfit và natri bisulfit ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$  và  $\text{NaHSO}_3$ ):

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:



Cần chú ý khi dùng tác nhân bisulfit, thành phẩm amin sẽ phản ứng với nó tạo ra acid sulfamic.



## 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 bột, bauxit. Loại có bề mặt lớn gồm caolan, 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 xuong) 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°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 tối 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<sup>3</sup> 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, đồng hydroxyd hoặc đồng carbonat base với khí hydro ở 150-300<sup>0</sup>C.

Hỗn hợp Cu-cromit là xúc tác có ý nghĩa 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<sub>2</sub>O<sub>4</sub> và Cu<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Phản ứng hydro hoá được tiến hành ở điều kiện áp suất, nhiệt độ trên 100<sup>0</sup>C.

- Các kim loại quý:

Xúc tác nhóm này gồm có: platin, palladi, rutheni và rhodi. Vì giá thành cao nên các xúc tác nhóm này thường được 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 tùy 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<sup>0</sup>C; với Ni, Cu ở nhiệt độ từ 150-250<sup>0</sup>C. Các kim loại khác và oxyd kim loại từ 250-400<sup>0</sup>C.

– 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.

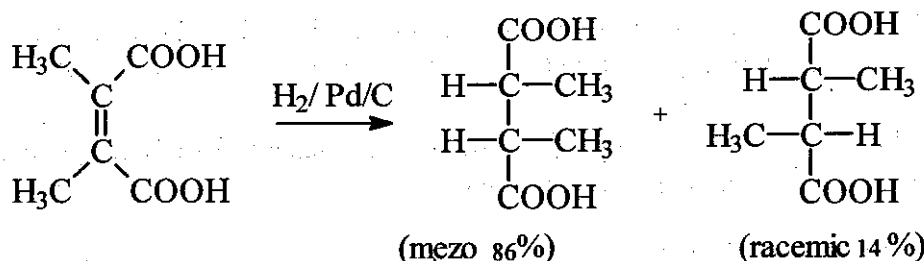
## 3. ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG KHỬ HOÁ

### 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 lập thể. 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%:

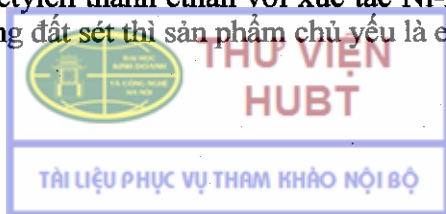


Không chỉ xúc tác mà dung môi và môi trường phản ứng cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ các đồng phân.

– 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.

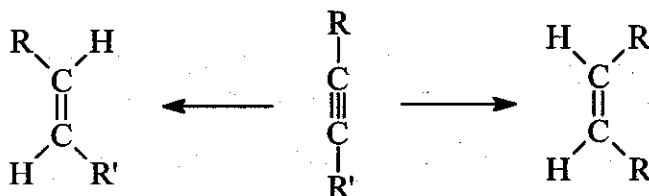
Ví dụ: Hydro hoá acetylen thành ethan với xúc tác Ni-Raney. Nhưng khi xúc tác là Ni hoặc Pd trên chất mang đất sét thì sản phẩm chủ yếu là ethylen.



Hydro hoá liên kết  $C\equiv C$  ở cuối mạch carbon dễ hơn ở giữa mạch.

Khi hydro hoá acetylen thành olefin thì thu được hỗn hợp cis-trans.

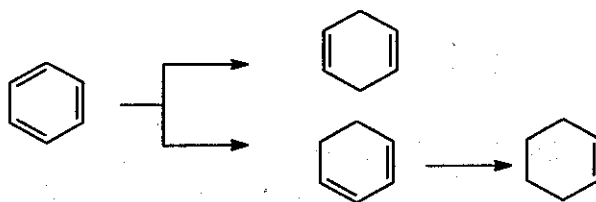
Ví dụ:



- 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 hydrazone hoặc base Schiff). Sau khi hydro hoá thì thủy 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 < naphthalen < phenantren.

### 3.2. Khử hoá hợp chất nitro

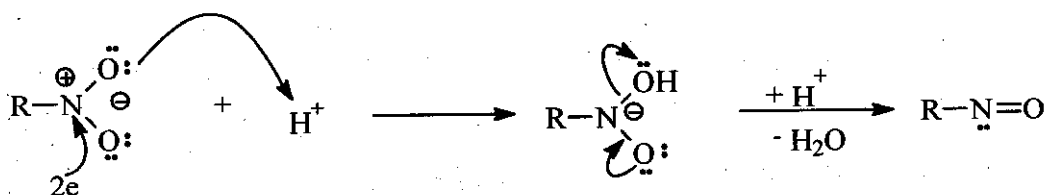
Đây là phương pháp quan trọng nhất để điều chế các amin, đặc biệt là các amin thơm bậc nhất. Tùy tác nhân và môi trường khử, có thể thu được sản phẩm có mức độ khử hoá khác nhau.

#### 3.2.1. Khử hoá với Fe trong môi trường acid

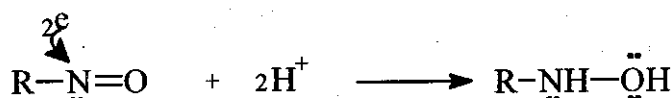
Phản ứng khử hợp chất nitro thành amin trong môi trường nước-acid (phản ứng Bechamp) xảy ra theo cơ chế như sau:



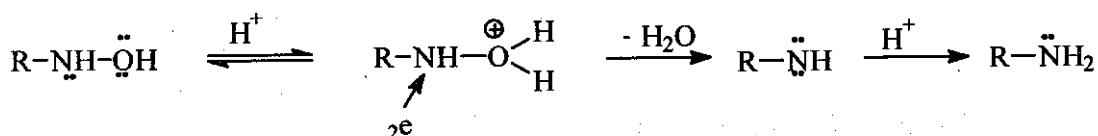
Trong môi trường acid, nhóm nitro lấy hai điện tử của sắt, đồng thời lấy thêm hai proton và loại đi một phân tử nước tạo thành nitrozo:



Sau đó cũng tương tự, từ nitrozo tạo ra hydroxylamin:



Cuối cùng là khử hoá hydroxylamin thành amin:

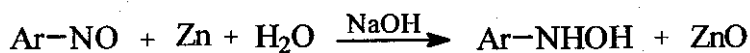
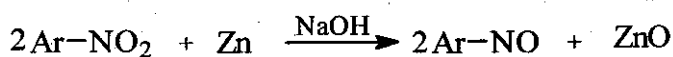


Phản ứng xảy ra ở ba pha: pha hữu cơ (hợp chất nitro), sắt và nước acid. Do đó tốc độ phản ứng phụ thuộc rất lớn vào kích thước bột sắt và tốc độ khuấy trộn. Đối với các chất khó hoà tan trong nước, cần sử dụng thêm dung môi trợ tan (ethanol, methanol...).

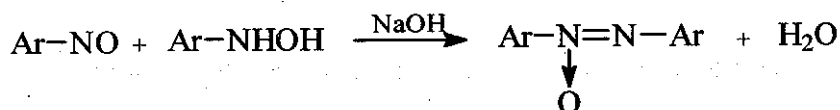
### 3.2.2. Khử hoá với kim loại trong môi trường kiềm

Chủ yếu dùng kim loại kẽm, mặc dù kẽm có giá thành đắt. Quá trình khử hoá xảy ra như sau:

Trước hết nitro bị khử thành nitrozo, sau đó thành hydroxylamin.



Dưới tác dụng của môi trường kiềm, nitrozo phản ứng với hydroxylamin tạo ra azoxy benzen:

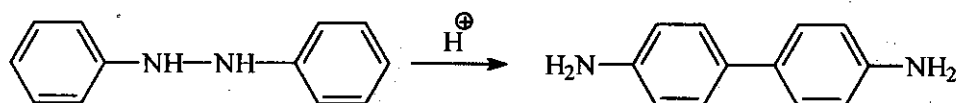


Sau đó azoxybenzen bị khử thành azo ( $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ ) và hydrazobenzen ( $\text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}-\text{Ar}$ ).



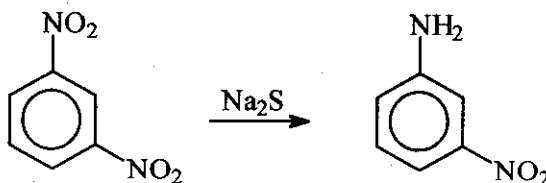


Hydrazobenzen được dùng để sản xuất các dẫn chất diamin-diphenyl bằng phản ứng chuyển vị trong môi trường acid:



### 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  $\text{Na}_2\text{S}$  có thể khử hoá *m*-dinitrobenzen thành *m*-nitro-anilin:



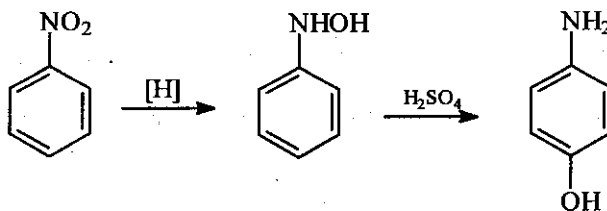
Nếu dùng thừa  $\text{Na}_2\text{S}$  thì nó sẽ khử tất cả các nhóm  $-\text{NO}_2$  thành  $-\text{NH}_2$ .

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  $150-300^\circ\text{C}$ .

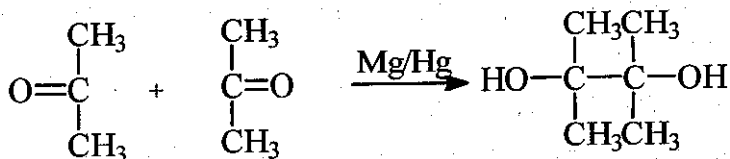
### 3.3. Khử hoá các aldehyd và ceton

Tuy 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 tác nhân kim loại kiềm trong alcol có thể bị khử thành alcol bậc hai.

Tác nhân khử nhóm carbonyl đặc hiệu nhất là hydrid kim loại.  $\text{LiAlH}_4$  là chất khử mạnh, ngoài nhóm  $\text{C}=\text{O}$  của hợp chất carbonyl nó còn khử được nhiều nhóm chức khác.  $\text{NaBH}_4$  là chất khử nhẹ nhàng, nó có thể khử chọn lọc nhóm  $\text{C}=\text{O}$  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 bị 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

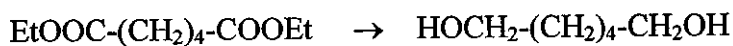
Khử hoá acid carboxylic thành alcol thường dùng các hydrid kim loại ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ) hoặc alcoxyhydrid kim loại [ $\text{LiAlH}(\text{t.BuO})_3$ ]. Trong đó hay dùng nhất là  $\text{LiAlH}_4$  trong tetrahydrofuran hoặc ether. Acid carboxylic rất ít tan trong các dung môi trên, 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  $250^\circ\text{C}$ - $400^\circ\text{C}$ , áp suất 200-300 bar.

Để khử hoá chọn lọc các ester, hay dùng  $\text{LiAlH}_4$  hoạt hoá với  $\text{AlCl}_3$ . Tác nhân  $\text{LiAlH}_4$ - $\text{AlCl}_3$  chỉ khử nhóm ester thành alcol, không ảnh hưởng đến các nhóm halogen 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  $250^\circ\text{C}$ , áp suất 120-200 bar, thu được 1,6-hexandioli với hiệu suất 85-90%:

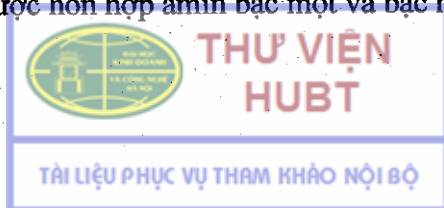


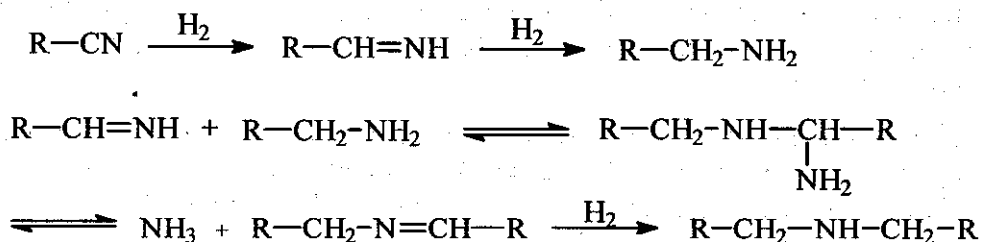
Có thể khử hoá các amid, lactam thành amin tương ứng hoặc amid thành aldehyd, sau đó thành alcol bậc nhất với hydrid kim loại ( $\text{LiAlH}_4$ ).

### 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 ( $\text{LiAlH}_4$ ). Hydro hoá nitril với xúc tác, thu được hỗn hợp amin bậc một và bậc hai:





Có thể hạn chế phản ứng tạo thành amin bậc hai bằng cách hydro hoá trong amoniac.

Trong công nghiệp hóa dược, khử hoá nitril thành amin bằng  $\text{LiAlH}_4$  hoặc  $\text{B}_2\text{H}_6$  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-alcôl, kim loại-amoniac,  $\text{LiAlH}_4$ . 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, alcôl, ether, epoxyd, acetal.

Các alcôl khi hydro phân thường dùng tác nhân  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ .

Với các ether thường khó cắt liên kết carbon-oxy.

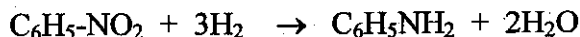
Hydro phân các benzyl-ether trong hoá học hydrat carbon nhằm loại nhóm bảo vệ benzyl có thể dùng các tác nhân: natri trong alcôl, hỗn hợp  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$  hoặc hydro hoá với xúc tác palladi.

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 nitrobenzen.



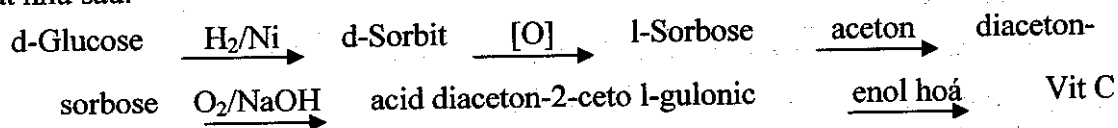
Nitrobenzen được hoá hơi rồi dẫn vào cột phản ứng chứa xúc tác đồng-amoniun-nitrat. Khí hydro được dẫn vào cùng chiều với hơi nitrobenzen. Phản ứng được thực hiện ở  $200^\circ\text{C}$ .

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, cắt phân đoạn để thu anilin.

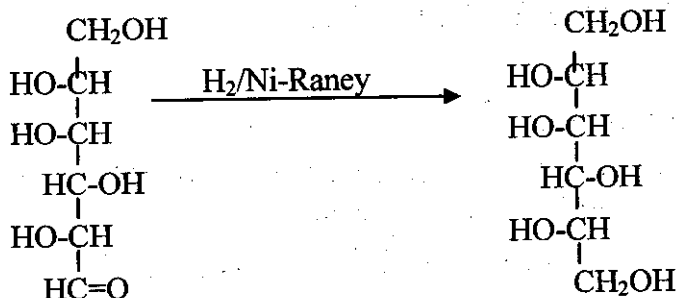
Cứ 1kg xúc tác đồng-amonium-nitrat có thể sử dụng để điều chế được khoảng 1500kg anilin.

## 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:



Sơ đồ khử hoá glucose thành sorbit:



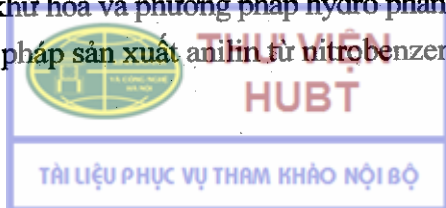
Cách tiến hành hydro hoá như sau:

Thiết bị phản ứng là autoclav bằng thép, có hai vỏ, máy khuấy mở 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<sub>2</sub> (hàm lượng 99,5%) vào đến khi áp suất đạt 80 atm. Cho hơi nóng vào vỏ nồi và đưa nhiệt độ lên 135°C. Luôn giữ áp suất trong nồi là 80 atm bằng cách bổ sung H<sub>2</sub>. Thời gian phản ứng khoảng 40-60 phút. Ngừng đun nóng và làm lạnh vỏ nồi đến nhiệt độ 75-80°C. Mở van cho thoát H<sub>2</sub> 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 sorbit được đưa qua cột trao đổi ion Wolfatit để loại các ion kim loại nặng. Sau đó cất chân không ở 650 mmHg đến khi chỉ còn độ ẩm 5%. Cặn được hoà tan trong cồn 96° ở 78°C. Kết tinh (khuấy) ở 18-20°C. Lọc lấy tinh thể, rửa bằng cồn, sấy khô ở 35-40°C.

## 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

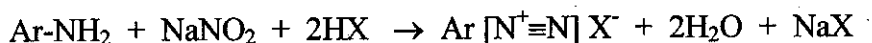
# DIAZO HOÁ

### 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

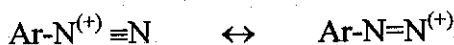
Diazo hoá là quá trình hoá học tạo hợp chất diazo ( $-N^+ \equiv N$ ) từ amin thơm bậc nhất và acid nitơ. Phản ứng xảy ra như sau:



Trong đó: Ar: aryl

X: -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -HSO<sub>4</sub>... (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:



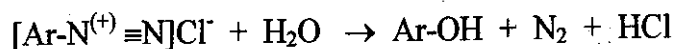
Quá trình diazo hoá có ý nghĩa quan trọng trong tổng hợp hóa dược, vì nó tạo ra hợp chất có khả năng phản ứng cao. Nó là quá trình hoá học trung gian để thay thế nhóm -NH<sub>2</sub> của amin thơm bằng các nguyên tử hoặc các nhóm như: -H, -OH, -Cl, -I, -Br, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SH, -AsO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>...

Diazo hoá là phản ứng chủ yếu được dùng trong công nghiệp sản xuất các phẩm màu azoic. Hàng năm, hàng trăm ngàn tấn phẩm màu azoic được sản xuất 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.

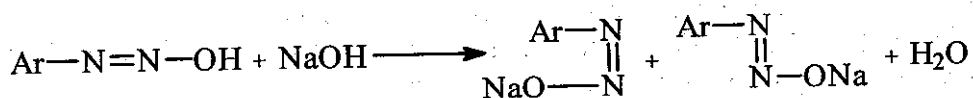
### 2. ĐẶC ĐIỂM CỦA MUỐI DIAZONI

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 hủy giải phóng N<sub>2</sub>). Do đó, cần bảo quản nó 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 hủy thành phenol:



- Trong môi trường kiềm, muối diazoni chuyển thành diazotat ở hai dạng “syn” và “anti”:



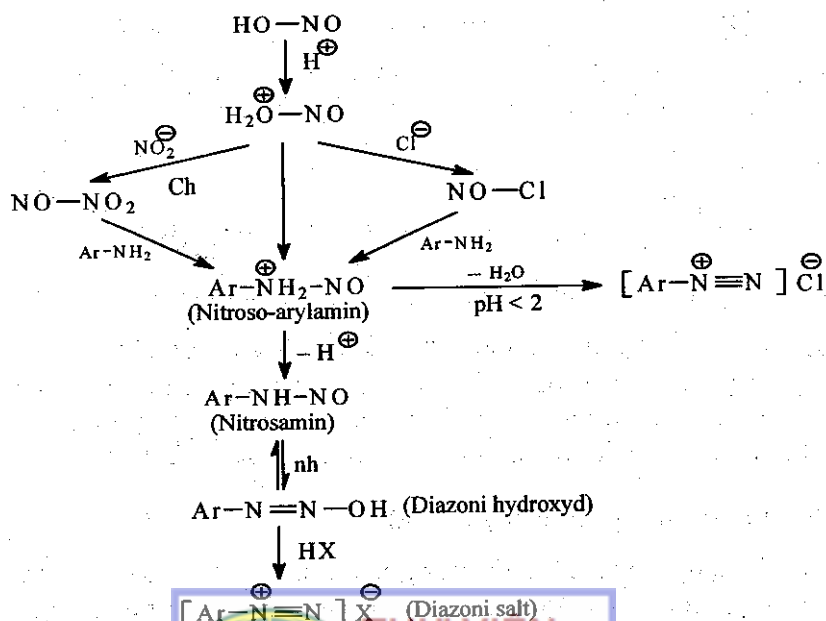
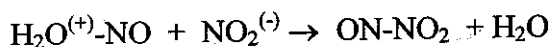
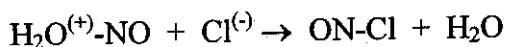
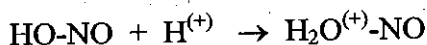
Syn-diazotat kém bền hơn, dễ bị thủy phân. Dạng này được dùng trong phản ứng ngưng tụ, sử dụng trong công nghệ phẩm nhuộm. Ở nhiệt độ 100-105<sup>0</sup>C syn-diazotat chuyển thành dạng anti-diazotat là hợp chất bền vững, không tham gia phản ứng ngưng tụ.

### 3. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG DIAZO HOÁ

Nhiều giả thiết về cơ chế phản ứng diazo hoá đã được đưa ra, đáng chú ý là cơ chế của các tác giả sau:

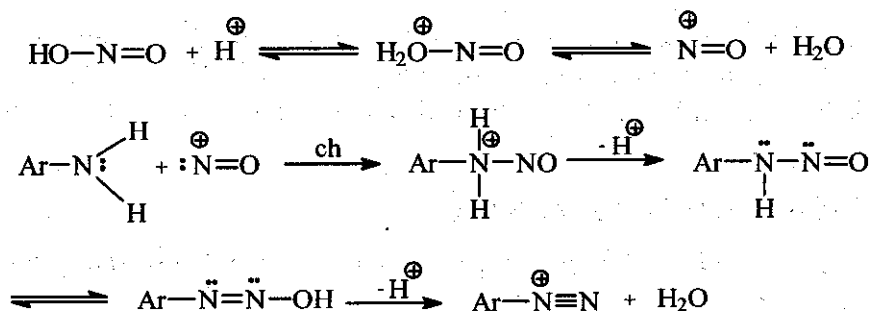
- Bamberger (1894):

Phản ứng diazo hoá thực chất là quá trình nitroso hóa N-amin bằng acid nitro đã được proton hóa. Tác nhân nitroso hóa gồm có: nitrozil-clorid, dinitrogen-trioxyd, được tạo thành từ nitroso-acidium. Các tác nhân này phản ứng với amin theo cơ chế ái điện tử:



- 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 nitro. Sau đó nitrozo hóa amin bằng phản ứng thế ái điện tử của ion nitrozo-acidium hoặc nitrozil. 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<sub>2</sub> 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 ngưng tụ này chỉ xảy ra trong môi trường acid yếu và trung tính).



- Môi trường acid làm tăng độ bền vững của muối diazoni.

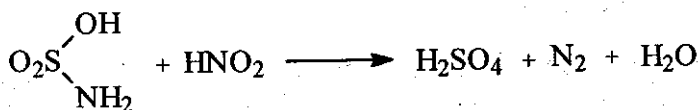
Trong những trường hợp không thể dùng nồng độ acid vô cơ quá lớn thì phải dùng phương pháp “diazo hoá ngược”: Làm lạnh hỗn hợp amin-natri nitrit trước, sau đó cho dần hỗn hợp này vào dung dịch HCl đã làm lạnh. Như vậy trong môi trường phản ứng không tồn tại amin tự do, phản ứng “tự ngưng tụ” sẽ không 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  $\text{NaNO}_2$  thường không cần dùng 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 nitơ còn thừa cần phải phân huỷ bằng ure hoặc acid sulfamic.



### 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  $0-5^\circ\text{C}$ . Ở nhiệt độ này  $\text{HNO}_2$  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 hơn  $15^\circ\text{C}$ .

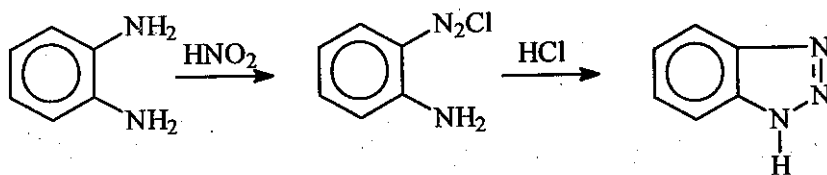
Để đảm bảo nhiệt độ thấp, người ta phải làm lạnh bằng cách cho nước đá trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng, mặt khác phải duy trì làm lạnh bên ngoài liên tục.

### 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 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°C.

- Sau đó, vừa khuấy vừa cho dần dung dịch natri nitrit vào (thường dùng dung dịch 30-35%) sao cho nhiệt độ < 5°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<sub>2</sub> 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.

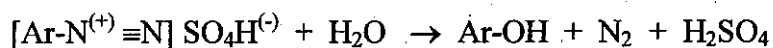
## 6. CÁC PHẢN ỨNG CỦA MUỐI DIAZONI

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

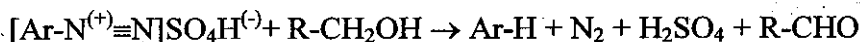
#### 6.1.1. Thủy phân nhóm diazoni thành -OH

Phản ứng thủy phân tạo ra phenol thực hiện trong môi trường acid, xúc tác là CuSO<sub>4</sub>, Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:



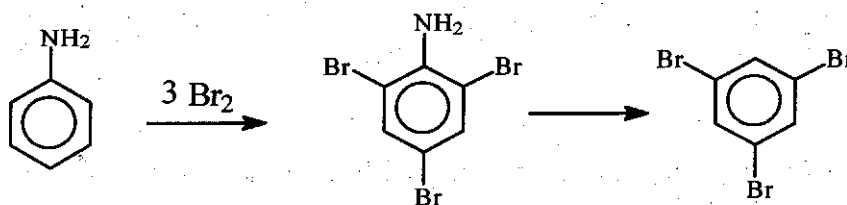
#### 6.1.2. Thế nhóm diazoni bằng nhóm -OR và H

Muối diazoni tác dụng với alcol ở nhiệt độ trên 5°C, quá trình phản ứng đồng thời xảy ra theo hai hướng: tạo ra alcoxybenzen và khử diazo thành benzen:



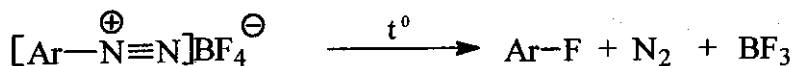
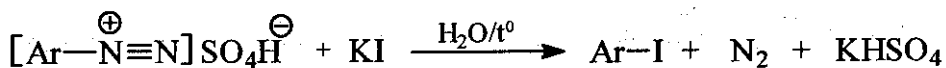
Phản ứng theo hướng nào phụ thuộc vào nhóm thế trên thơm của hợp chất diazo và độ lớn của gốc R trong alcol. Các alcol đơn giản thì khả năng tạo dẫn chất alcoxy càng cao.

Phản ứng này có ý nghĩa quan trọng trong việc định hướng các nhóm thế. Ví dụ điều chế 1,3,5 tribromobenzen:

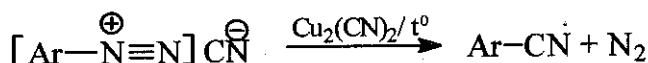
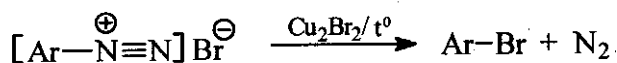


#### 6.1.3. Thế nhóm diazoni bằng halogen và nitril

Đây là phương pháp điều chế các dẫn xuất iod và fluor thơm.



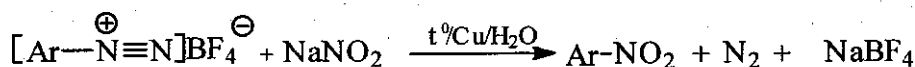
Phản ứng thế diazoni bằng -Cl, -Br hoặc -CN thu được hiệu suất cao nếu có xúc tác  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$ , hoặc  $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$  tương ứng (phản ứng Sandmeyer).



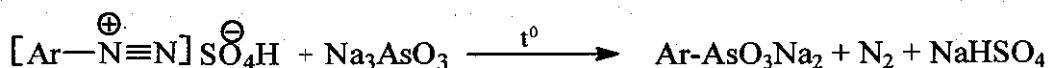
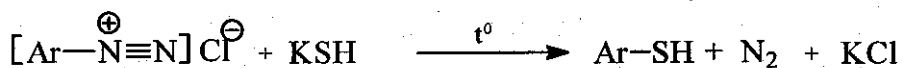
Phản ứng này có ý nghĩa khi muốn đưa halogen vào nhân thơm tại các vị trí mà không thể halogen hoá trực tiếp được.

#### 6.1.4. Thế nhóm diazo bằng -NO<sub>2</sub>, -SH, -AsO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>

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:



Phản ứng thế nhóm -SH và điều chế các hợp chất hữu cơ chứa asen từ muối diazo theo các phương pháp sau:



Các hợp chất hữu cơ chứa asen trước đây được dùng trị li, 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

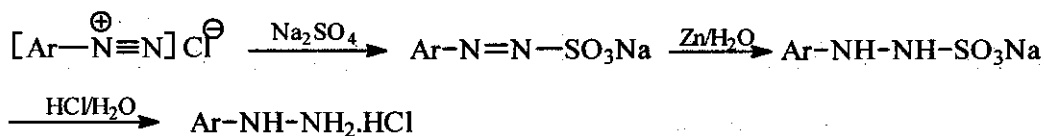
### 6.2.1. Phản ứng khử tạo arylhydrazin

Khử hoá nhóm diazoni với tác nhân khử  $\text{SnCl}_2$  trong acid HCl tạo thành hydrazin.



Trong công nghiệp, người ta thường dùng phương pháp của E. Fischer (1877):

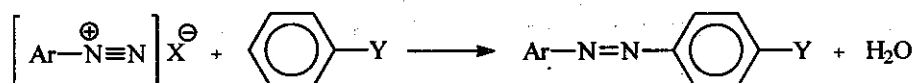




Phenylhydrazin là nguyên liệu sản xuất thuốc hạ nhiệt giảm đau nhóm pyrazolon.

### 6.2.2. Phản ứng ngưng tụ

Phản ứng giữa muối diazoni với amin thơm hay phenol tạo thành hợp chất azoic:

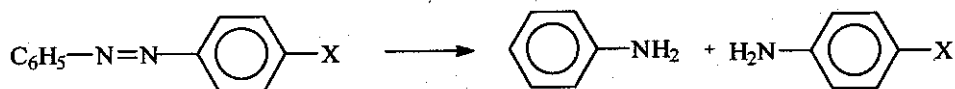


X=Cl, Br, SO<sub>4</sub>H

Y=OH, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>

Phản ứng này thuộc loại thế ái điện tử S<sub>E</sub>. 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 ngưng tụ được ứng dụng để điều chế các *p*-aminophenol hoặc *p*-diamin thơm khi khử hoá dẫn chất azobenzen:



X=OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

## 7. THIẾT BỊ VÀ AN TOÀN LAO ĐỘNG

Vì các ion kim loại xúc tác cho quá trình phân hủy 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 cần tránh ánh sáng...).

Phản ứng diazo hoá thường giải phóng NO, NO<sub>2</sub> 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.

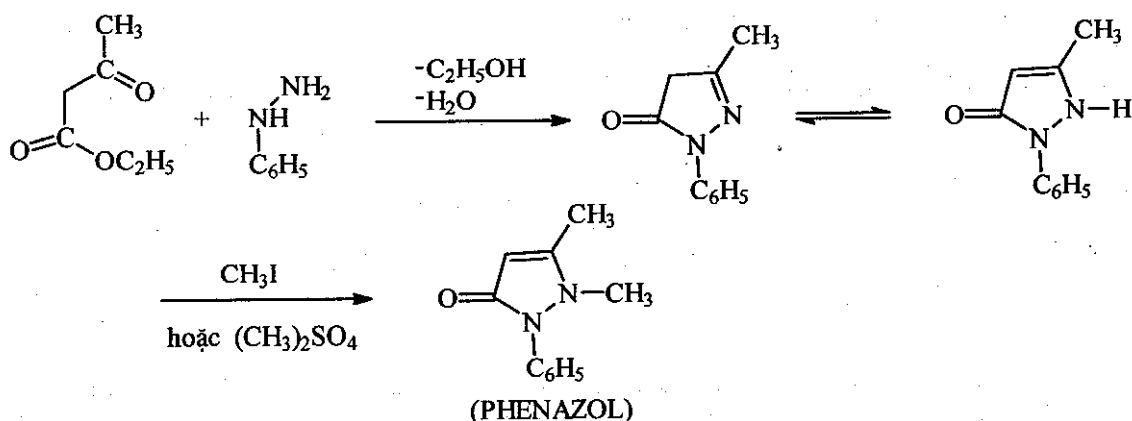
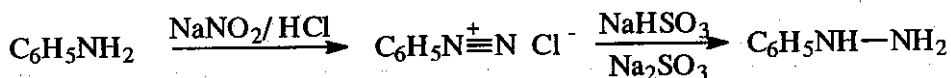
## 8. VÍ DỤ

Tổng hợp thuốc hạ nhiệt giảm đau phenazon:

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:



### 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 quá 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<sub>2</sub> ra khỏi hợp chất carboxylic.

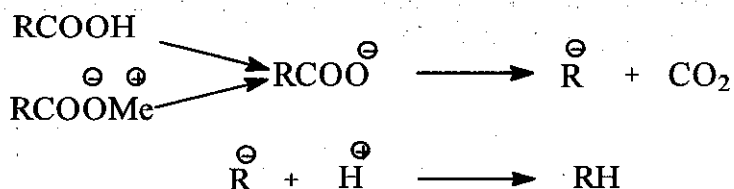


Decarboxyl hoá xảy ra dưới tác dụng của nhiệt độ và chịu ảnh hưởng của môi trường phản ứng. Phản ứng phụ thuộc vào cấu trúc của phân tử cần decarboxyl hóa, đặc biệt là các nhóm chức bên cạnh nhóm carboxyl.

Phản ứng loại nhóm CO<sub>2</sub> từ các hợp chất carboxyl được sử dụng khá nhiều trong tổng hợp hữu cơ, hoá dược.

### 2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

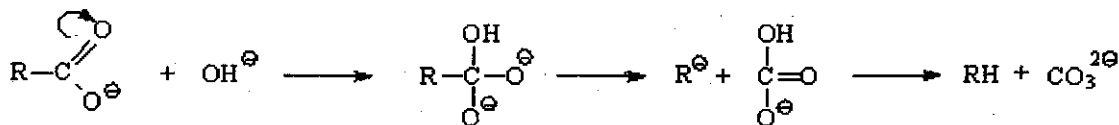
Thông thường, anion carboxylat dễ loại nhóm CO<sub>2</sub>. Do đó, dạng muối của acid carboxylic dễ bị decarboxyl hoá. Mặt khác, nhiệt độ cũng giúp cho sự phân ly của acid, nên có tác dụng đẩy nhanh quá trình này.



### 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<sub>2</sub> bị loại:



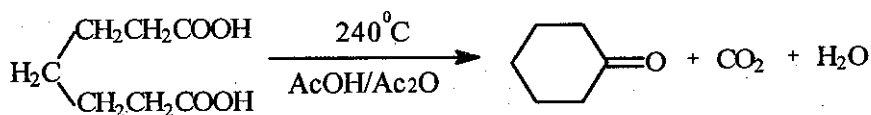
- Khi đun nóng muối kim loại kiềm thổ của acid carboxylic, ceton được tạo thành. Đây là một trong các phương pháp điều chế ceton được sử dụng khá phổ biến:



### 3.2. Decarboxyl hoá acid dicarboxylic

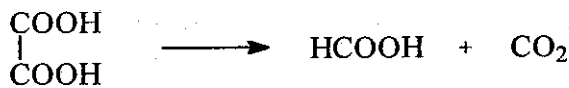
Đun nóng các acid dicarboxylic hoặc dẫn xuất của nó sẽ thu được ceton vòng. Phản ứng này dễ thực hiện khi tạo các vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh.

Ví dụ: khi đun acid pimelic trong hỗn hợp acid và anhydric acetic, thu được cyclohexanon:

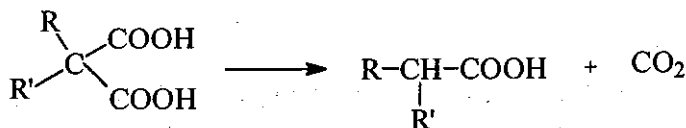


Với những acid dicarboxylic không thể đóng vòng được, sản phẩm tạo thành là acid monocarboxylic. Ví dụ:

- Với acid oxalic:



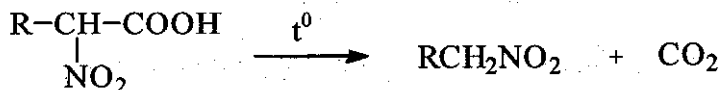
- Với acid malonic hoặc dẫn xuất của nó, phản ứng decarboxylic tạo thành acid monocarboxylic:



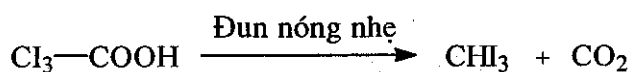
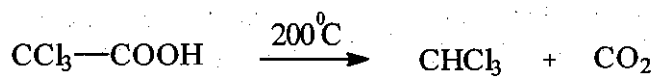
### 3.3. Decarboxyl hoá acid carboxylic mang nhóm thế

Các acid carboxylic mạch thẳng, nhóm thế ở vị trí  $\alpha$  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  $\alpha$ :



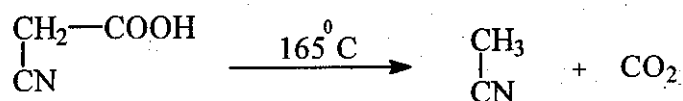
- Với các acid  $\alpha$ -halogen carboxylic, khi nguyên tử lượng hoặc nguyên tử số của halogen càng tăng thì khả năng decarboxyl hoá cũng tăng.



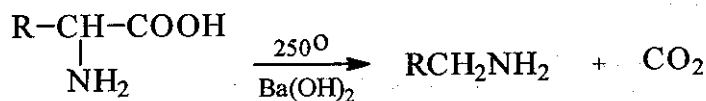
Quá trình decarboxyl các  $\alpha$ -halogen carboxylic được tăng cường khi có mặt của các base. Acid trichloroacetic ở nhiệt độ sôi của benzen, dưới tác dụng của anilin,  $\text{CO}_2$  loại ra một cách dễ dàng và thu được cloroform.

– Acid  $\alpha$ -nitril carboxylic cũng dễ dàng decarboxyl hoá để tạo nitril. Phản ứng giống như decarboxyl hóa các dẫn chất halogen.

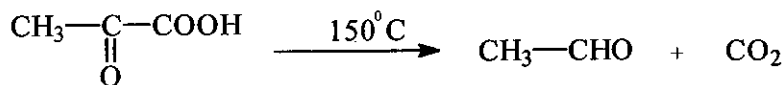
Ví dụ: khi đun acid cyanacetic ở  $165^\circ\text{C}$ , thu được acetonitril:



– Với các  $\alpha$ -aminoacid,  $\text{CO}_2$  được loại ra ở nhiệt độ cao hơn so với dẫn chất halogen, quá trình này cũng được tăng cường bởi base:

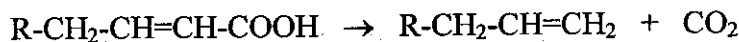


– Các hợp chất  $\alpha$ -carbonyl cũng dễ bị decarboxyl hóa tạo thành aldehyd:

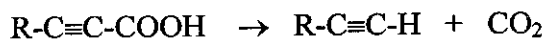


### 3.4. Decarboxyl hoá acid carboxylic mạch thẳng chứa liên kết kép ở vị trí $\alpha$ - $\beta$

Phản ứng chỉ có khả năng xảy ra với các hợp chất có thể tạo được dạng đồng phân  $\beta$ - $\gamma$ . Sản phẩm là các olefin tương ứng:

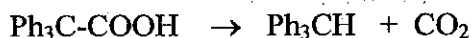


Với acid carboxylic mạch thẳng chứa liên kết ba, khi đun nóng với kiềm cũng giải phóng  $\text{CO}_2$  và dẫn xuất acetylen được tạo thành:



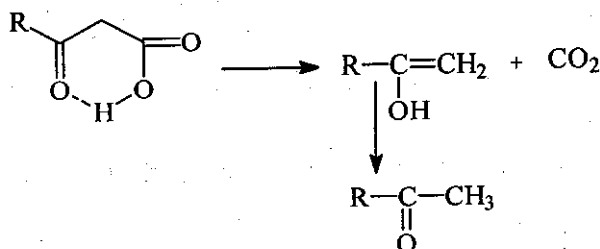
### 3.5. Decarboxyl hoá các acid mono hoặc poly $\alpha$ -phenyl carboxylic

Các nhóm phenyl ở vị trí  $\gamma$  làm tăng khả năng decarboxyl hoá. Acid triphenylacetic dễ dàng decarboxyl hoá tạo thành triphenylmetan.



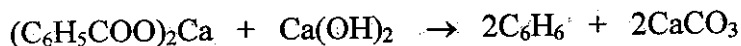
### 3.6. Decarboxyl hoá các acid $\beta$ -carbonyl-carboxylic

Các acid  $\beta$ -carbonyl-carboxylic dễ dàng loại  $\text{CO}_2$  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:

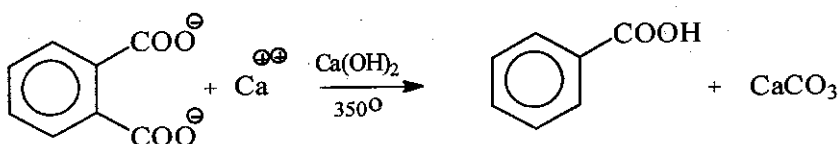


### 3.7. Decarboxyl hoá acid carboxylic thơm

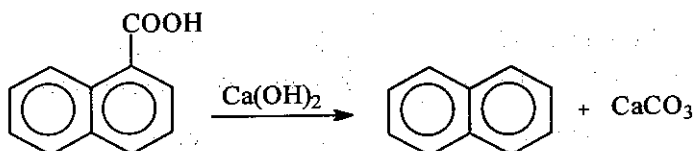
Acid carboxylic thơm cũng dễ dàng decarboxyl hoá. Chẳng hạn, khi đun nóng muối calci benzoat với nước vôi, thu được benzen và muối calci carbonat:



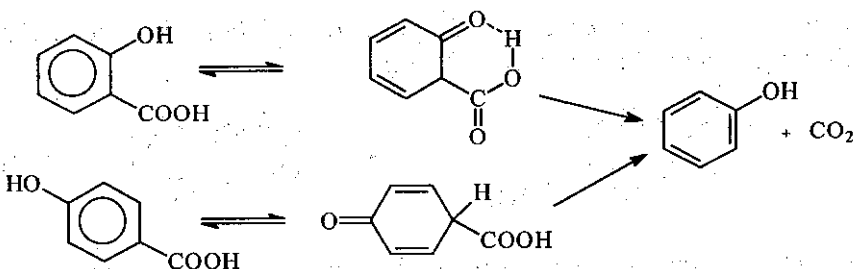
Các acid dicarboxylic thơm trong điều kiện này cũng dễ dàng loại  $\text{CO}_2$ . Ví dụ khi cho muối calci phthalat tác dụng với  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ở  $350^\circ\text{C}$  thu được acid benzoic:



Acid  $\alpha$ -naphthalinic khi đun trong  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  thu được naphthalen:



Nhóm hydroxy ở vị trí *ortho* hoặc *para* trong phân tử acid benzoic giúp loại  $\text{CO}_2$  dễ dàng, do tạo thành cấu trúc chelat hoặc đồng phân hóa thành dạng  $\beta$ - $\gamma$ -carboxylic không no.

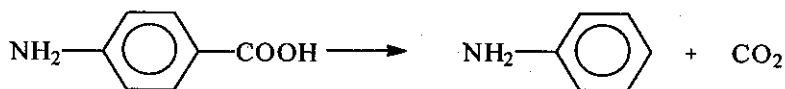


THƯ VIỆN  
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

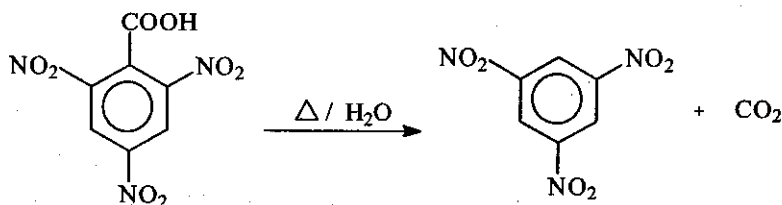


Với các acid *para* và *ortho*-aminobenzoic cũng tương tự. Ví dụ acid *p*-aminobenzoic khi đun ở 210<sup>0</sup>C hoặc đun nóng lâu trong nước tạo thành anilin và giải phóng CO<sub>2</sub>:

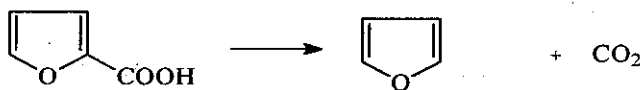
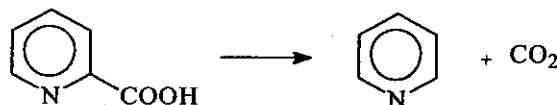


Nếu phân tử acid benzoic chứa nhiều nhóm thế hút điện tử, thì việc decarboxyl hoá càng dễ dàng hơn.

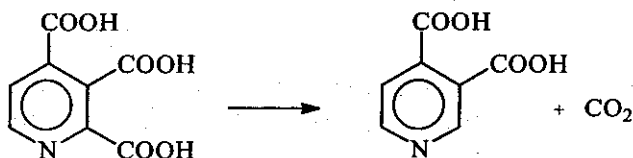
Ví dụ: acid trinitrobenzoic đun sôi trong nước cũng có thể loại CO<sub>2</sub> để tạo ra trinitrobenzen:



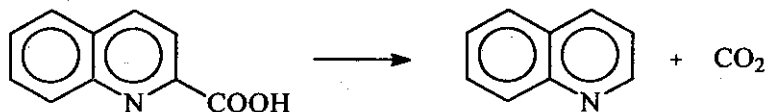
Các acid carboxylic dị vòng cũng có thể tham gia phản ứng decarboxyl hoá. Acid  $\alpha$ -pyridin carboxylic và  $\alpha$ -furan carboxylic khi đun nóng dễ dàng loại CO<sub>2</sub>. Phản ứng được tăng cường khi có mặt base (pyridin):



Nếu dị vòng chứa nhiều nhóm carboxylic, thì nhóm carboxyl ở gần dị tố dễ bị loại hơn. Ví dụ acid  $\alpha,\beta,\gamma$ -pyridin-tricarboxylic khi đun nóng nhóm acid ở vị trí  $\alpha$  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.



## 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  $\pi$ . Vì vậy, phản ứng hydrat hóa thường được tiến hành với các hợp chất có các liên kết:  $C\equiv C$ ,  $C=C$ ,  $C\equiv N$ ,  $C=N$  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.

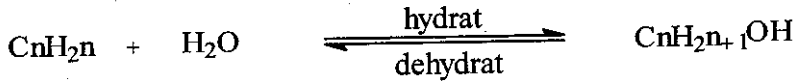
#### 2.2. Phân loại phản ứng hydrat hoá

Dựa trên các kiểu liên kết kép của hợp chất khởi đầu như  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=N$ ,  $C\equiv N$ ,  $C=O$ ... ta có các loại hydrat hoá olefin, acetylen, imin, nitril, carbonyl...

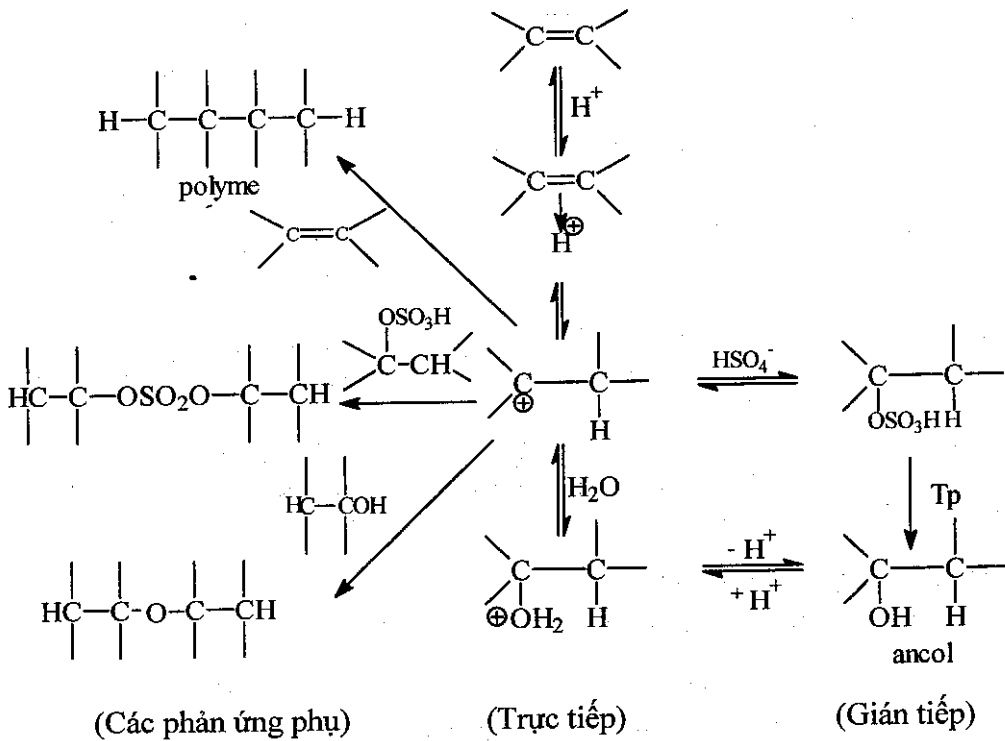
## 2.3. Các phản ứng hydrat hoá quan trọng

### 2.3.1. Hydrat hoá các olefin

Đây là phương pháp công nghiệp để sản xuất các alcohol. Sơ đồ phản ứng tổng quát như sau:



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: alcohol 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.

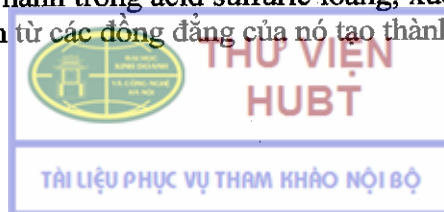
– Hydrat hoá có acid sulfuric loãng làm xúc tác là quá trình hydrat hoá trực tiếp.

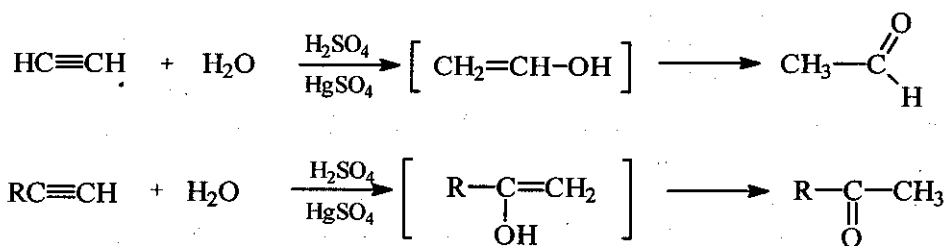
– Trường hợp dùng acid sulfuric đặc làm xúc tác thì tạo thành ester alkylhydrosulfat, sau đó có thể polymer hóa thành dialkylsulfat và polymer.

Giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tạo phức  $\pi$  hoặc ion carbeni.

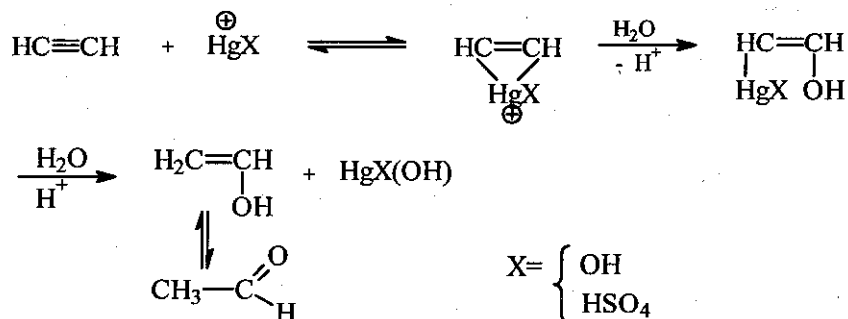
### 2.3.2. Hydrat hoá acetylen

Phản ứng được tiến hành trong acid sulfuric loãng, xúc tác là  $\text{HgSO}_4$ . 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  $\text{HgSO}_4$  gọi là phản ứng Kucherov. Cơ chế phản ứng như sau:

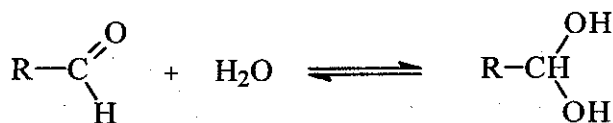


Trong công nghiệp, hai vấn đề được đặt ra với phản ứng này là: hạn chế việc ngưng tụ aldehyd tạo thành dưới tác dụng của acid sulfuric và ngăn cản quá trình khử muối  $\text{HgSO}_4$ .

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  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  hoặc  $\text{MnO}_2$  vào hỗn hợp phản ứng.

### 2.3.3. Hydrat hoá nhóm $\text{C} = \text{O}$

Aldehyd phản ứng với nước cho hydrat aldehyd.

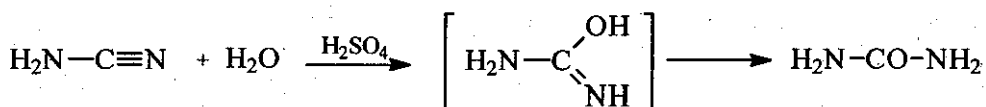


Rất ít hydrat aldehyd có thể phân riêng, trừ cloral hydrat ( $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})_2$ ). Cloral hydrat dùng làm thuốc ngủ và là nguyên liệu quan trọng trong sản xuất cloroform.

### 2.3.4. Hydrat hoá các hợp chất chứa liên kết kép CN

Liên kết  $\text{C}=\text{N}$  thường gặp trong các hợp chất imin, oxim, base Shiff và các hydrazone hay trong các hợp chất dị vòng. Việc thủy 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  $\text{C}\equiv\text{N}$  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:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{WO}_3$ ...
- 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

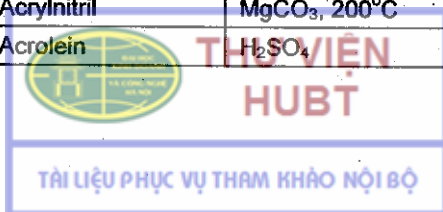
##### 3.3.1. Dehydrat hoá tạo liên kết đôi C = C

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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  và nhiệt độ, olefin được tạo thành.

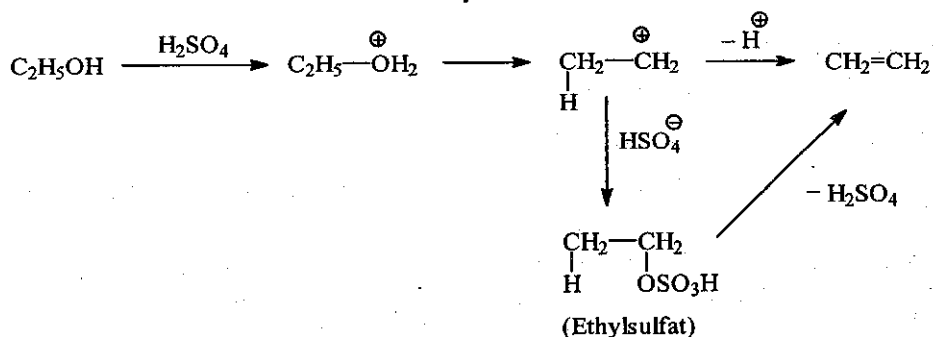
##### Một số phản ứng dehydrat hóa nội phân tử quan trọng

Chất ban đầu	Sản phẩm	Điều kiện phản ứng
Etanol	Ethylen	$\text{H}_2\text{SO}_4$ , $180^\circ\text{C}$ ; $\text{Al}_2\text{O}_3$ , $350^\circ\text{C}$
Alcol isopropylic	Propylen	$\text{ThO}_2$ , $165^\circ\text{C}$
t. Butanol	Butylen	$\text{MnO}$ , $330-350^\circ\text{C}$
Cyclohexanol	Cyclohexen	$\text{H}_3\text{PO}_4$ , $170^\circ\text{C}$ ; $\text{H}_2\text{SO}_4$ , $130-140^\circ\text{C}$
1,3-Butadiol	Butadien	$\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ , $260-280^\circ\text{C}$
1,4-Butadiol	Butadien	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , $360^\circ\text{C}$
Pentoz	Furfurol	$\text{HCl}$ , $\text{H}_2\text{SO}_4$ , $170-185^\circ\text{C}$
β-Phenylethanol	Stirol	$\text{Al}_2\text{O}_3$ , $200^\circ\text{C}$
Ethylen-cyanhydrin	Acrylnitril	$\text{MgCO}_3$ , $200^\circ\text{C}$
Glycerin	Acrolein	$\text{H}_2\text{SO}_4$



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.

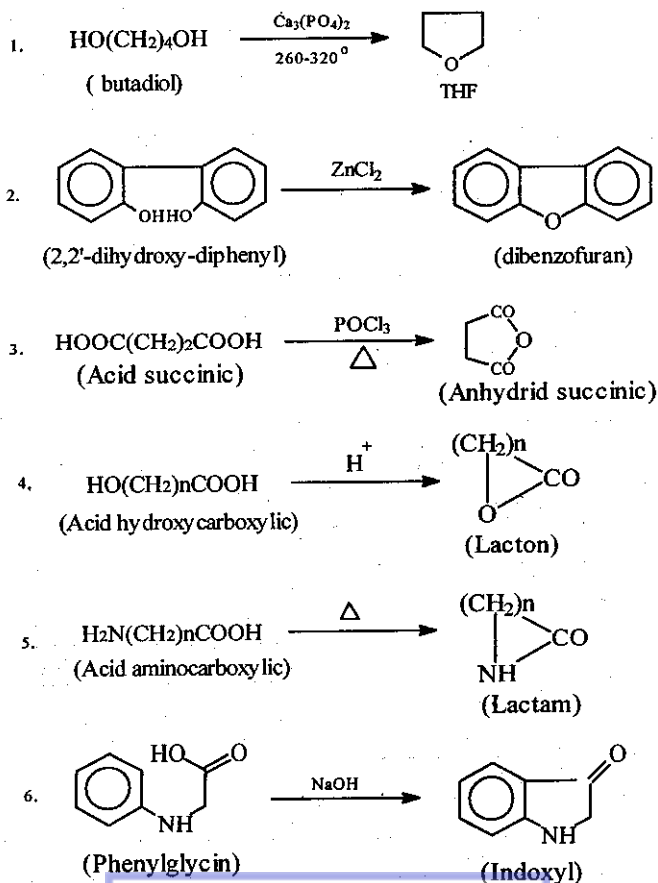
Cơ chế phản ứng như sau:



### 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

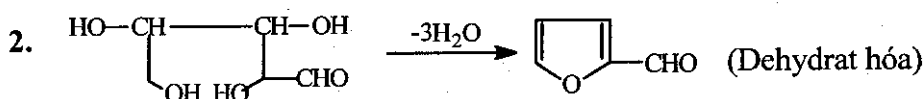
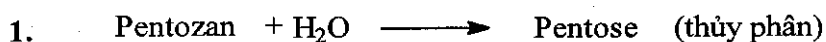
### 4.1. Điều chế aldehyd acetic từ acetylen

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  $100^\circ C$ , hiệu suất phản ứng 95-96%.

### 4.2. Sản xuất furfurol

Các phản ứng thủy phân và dehydrat hoá xảy ra đồng thời. Sơ đồ quá trình như sau:



Cả 2 giai đoạn thủy phân tạo pentose và dehydrat hoá đều dùng acid sulfuric làm tác nhân 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  $t^\circ$  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?
4. Các ví dụ ứng dụng?



## Chương 14

# PHẢN ỨNG NGUNG 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 Schiff 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 acetat, 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 analgin; nhân imidazol của các

thuốc metronidazol, tinidazol; nhân quinolin và isoquinolin của các thuốc sốt rét, lỵ và chống co thắt ...

## 2. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG NGUNG TỤ

Dựa vào các sản phẩm phụ tạo thành trong phản ứng, người ta phân loại quá trình ngưng tụ như sau:

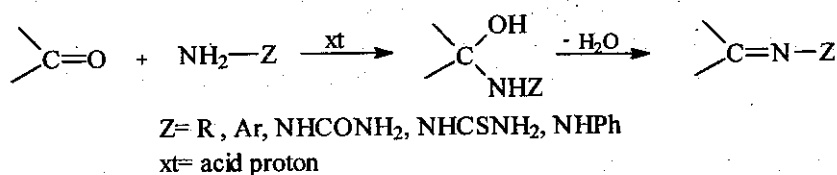
- Ngưng tụ loại nước.
- Ngưng tụ loại HCl.
- Ngưng tụ loại alcol.
- Ngưng tụ loại NH<sub>3</sub>.

### 2.1. Ngưng tụ loại nước

#### 2.1.1. Các phản ứng điển hình

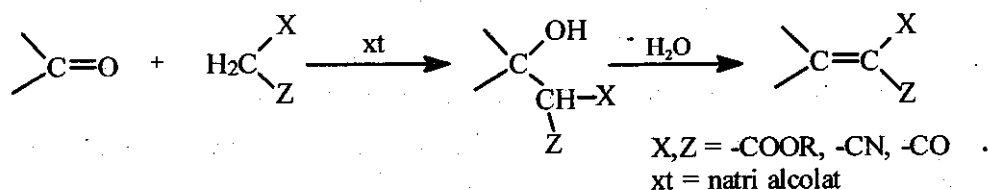
##### 2.1.1.1. Phản ứng giữa aldehyd, ceton với amin tạo base Schiff

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. Phản ứng xảy ra như sau:

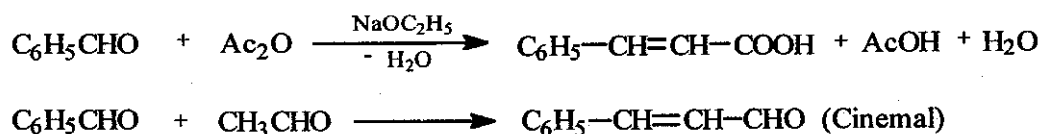


##### 2.1.1.2. Phản ứng của nhóm carbonyl với nhóm methylen linh động

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.

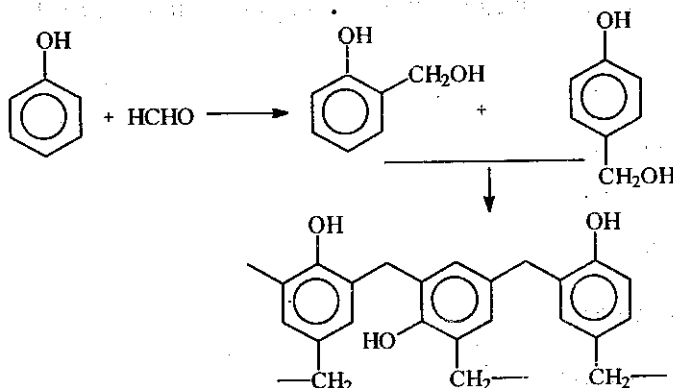


Trong tổng hợp hóa dược, quá trình ngưng tụ tạo acid cinamic, cinemal (phản ứng Perkin) được ứng dụng nhiều:



### 2.1.1.3. Ngưng tụ formaldehyd với phenol tạo thành nhựa bakelit

Phản ứng ngưng tụ phenol và formaldehyd được sử dụng trong công nghệ sản xuất nhựa bakelit. Đây là loại chất dẻo được sử dụng rộng rãi để chế tạo nhiều vật dụng phục vụ đời sống và chất cách điện.

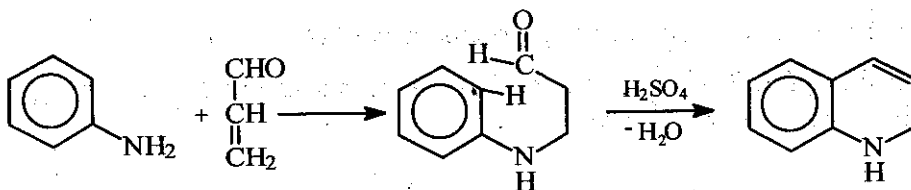


### 2.1.1.4. Tổng hợp quinolin và dẫn chất bằng phản ứng đóng vòng Skraupp

Nhân quinolin và dẫn chất 8-hydroxyquinolin 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:



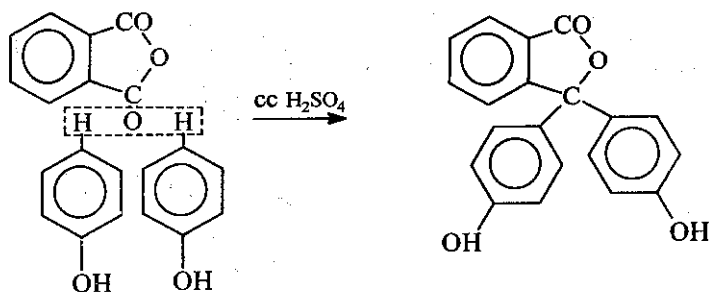
Dehydro hóa 1,2-dihydroquinolin thu được quinolin tương ứng.

8-hydroxyquinolin cũng được tổng hợp tương tự phương pháp trên, từ *ortho* amino-phenol và acrolein.

### 2.1.2. Một số ví dụ

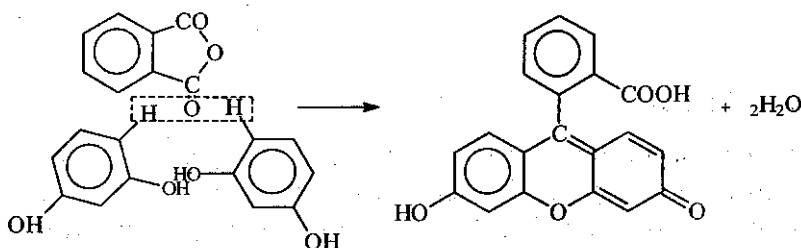
- Sản xuất phenolphthalein:

Sơ đồ phản ứng như sau:



Hoà tan anhydrid phthalic trong  $H_2SO_4$ , thêm 3 lần phenol và đun 10-12 giờ ở  $115-120^{\circ}C$ . Đồ 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 cạn 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:

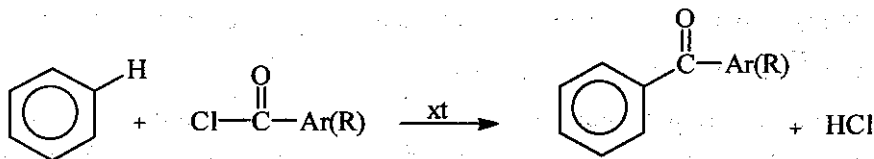


Anhydrid phthalic tán nhỏ, trộn với resorcinol và đun khan ở  $195-200^{\circ}C$ . Hỗn hợp chảy lỏng rồi hoá rắn lại. Để nguội, hoà tan cạn trong  $NaOH$  2%. Kết tủa bằng cách trung hoà với  $H_2SO_4$  loãng. Sản phẩm được lọc và kết tinh lại dạng tinh thể mảnh màu đỏ.

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

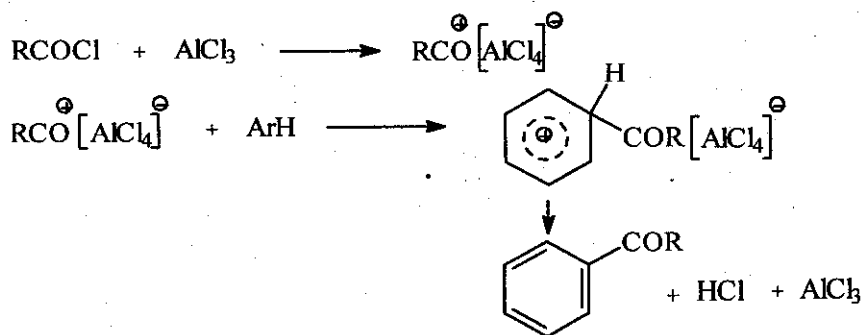
Đây là phản ứng ngưng tụ quan trọng, vì nó tạo nhiều hợp chất trung gian cho công nghệ tổng hợp hoá học. Điển hình cho ngưng tụ loại này là phản ứng Friedel-Craft:



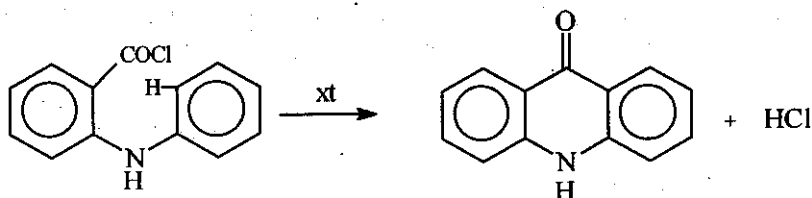
Xúc tác cho phản ứng là các acid Lewis:  $AlCl_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $FeCl_3$ .

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).

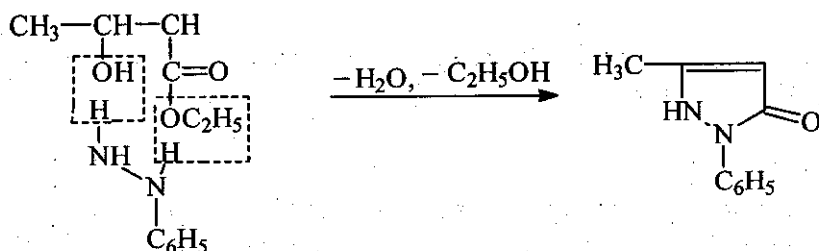


### 2.3. Ngưng tụ loại alcol

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:

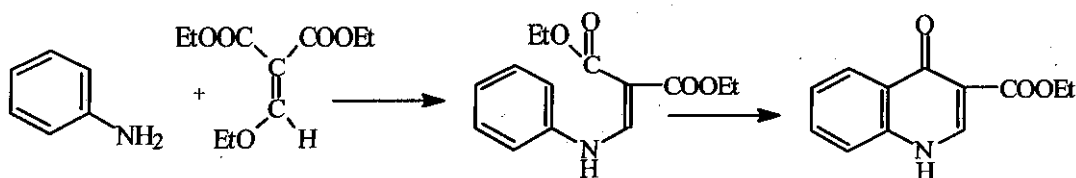
- Tổng hợp nguyên liệu cho các thuốc hạ nhiệt nhân pyrazolon:



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 anilinomethylen-malonat-diethyl. Sau đó đun diester-ethylic ở  $250^{\circ}\text{C}$  để ngưng tụ nội phân tử tạo thành quinolon.



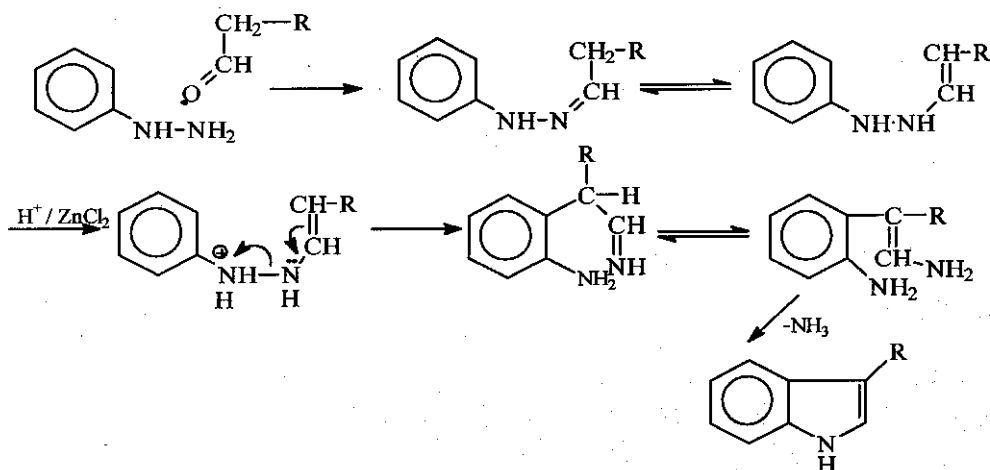
## 2.4. Ngưng tụ loại NH<sub>3</sub>

Ngưng tụ loại này được sử dụng trong một số trường hợp sau:

- Tổng hợp indol (E. Fisher):

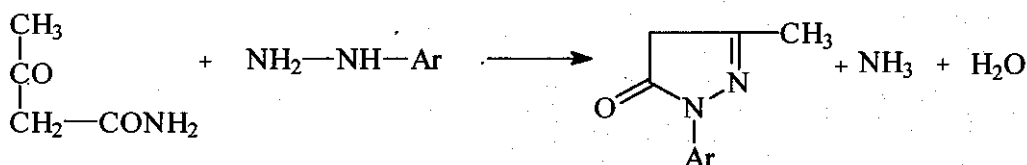
Đun nóng phenyl hydrazon với một tác nhân ngưng tụ thích hợp (ZnCl<sub>2</sub>) tạo Indol và giải phóng NH<sub>3</sub>. Nhân Indol có trong nhiều dược phẩm quan trọng hiện đang được sử dụng điều trị như các dẫn chất của vincamin, reserpin...

Phản ứng tổng hợp xảy ra theo sơ đồ sau:



- Tổng hợp nhân pyrazolon:

Ngưng tụ aceto-acetylamid với phenylhydrazin tạo nhân pyrazolon. Tổng hợp 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

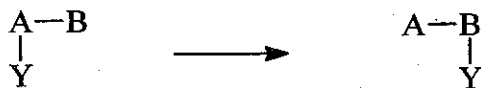
# PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

### 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 (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

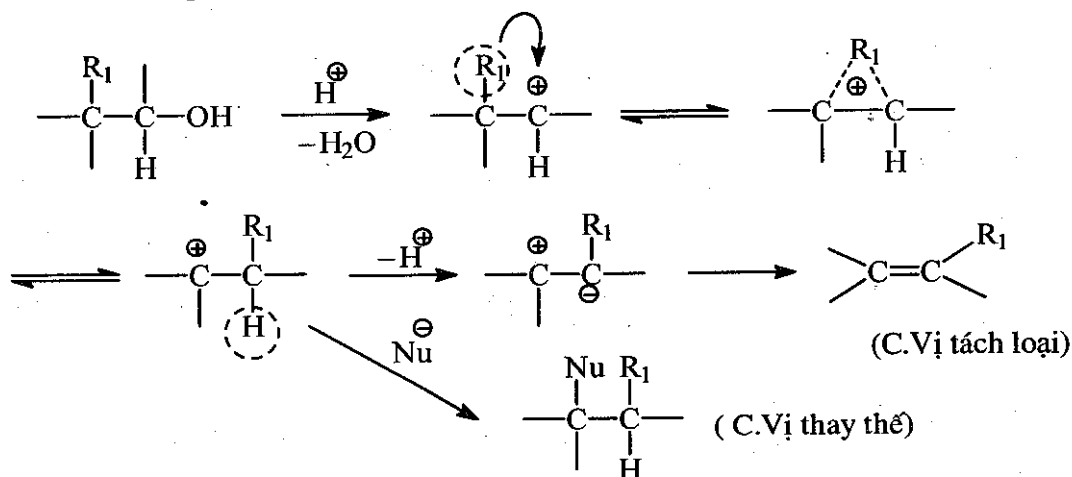
Cơ chế phản ứng chuyển vị anion -1,2 của các hợp chất khác nhau, về cơ bản gần giống nhau, có thể được chia làm ba bước:

**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  $\pi$  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:

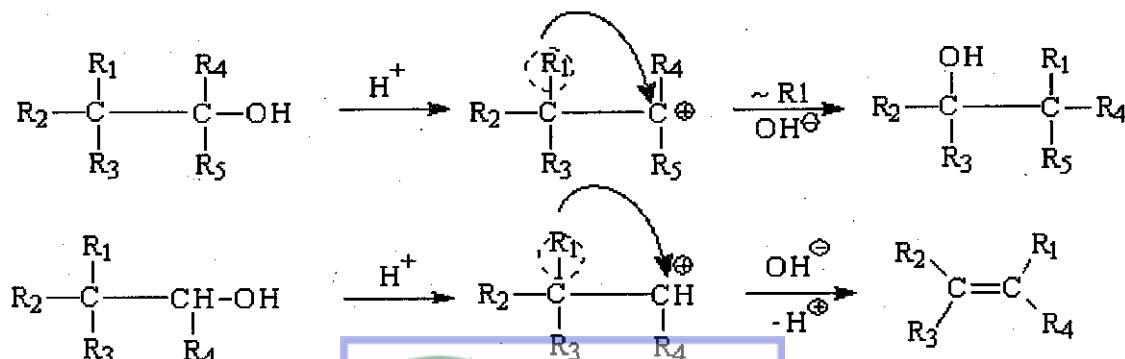


## 3. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

### 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:

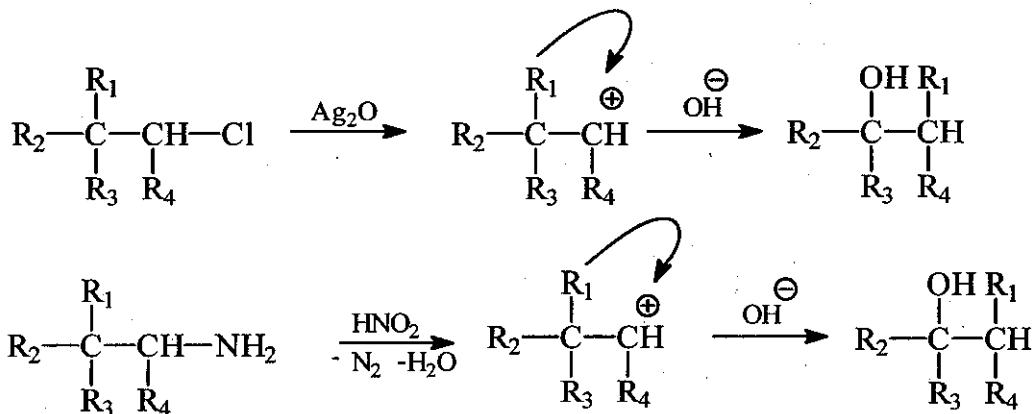




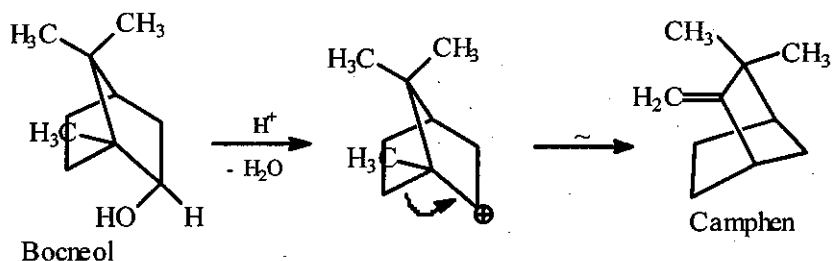
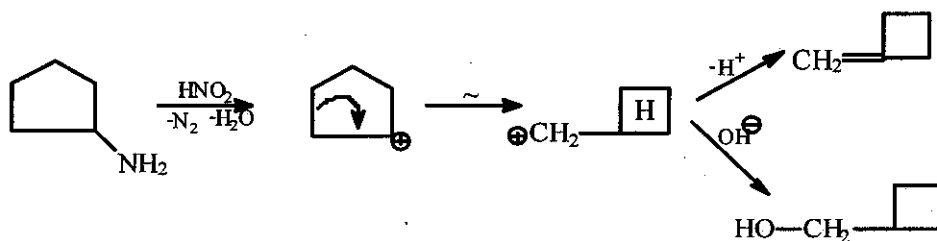
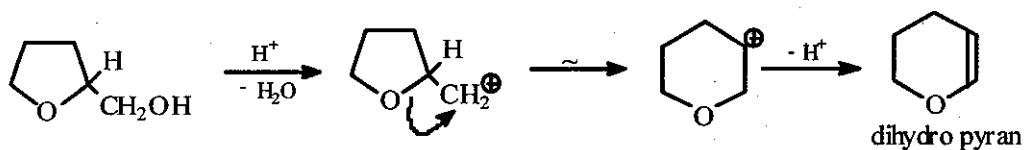
Xúc tác cho phản ứng là acid proton hoặc acid Lewis.

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 loại 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 nitro:



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:

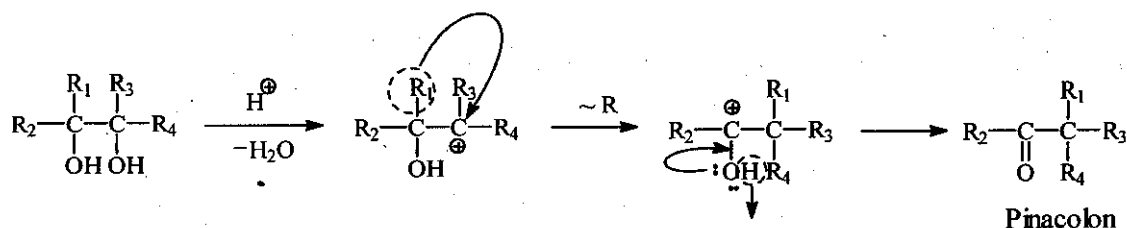
Chuyển vị Wagner-Meerwein của các dẫn chất halogen được tiến hành trong các dung môi không proton (nitrometan hoặc SO<sub>2</sub> lỏng), xúc tác cho quá trình dehalogen hóa là các acid Lewis như SnCl<sub>4</sub>, HgCl<sub>2</sub>.

Với các alcol thì xúc tác là các tác nhân dehydrat hóa (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hoặc Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ở nhiệt độ cao).

Chuyển vị Demjanov ở các amin được tiến hành trong dung dịch nước có pH=3-7. Lượng NaNO<sub>2</sub> sử dụng dư khoảng 50%.

### 3.1.2. Chuyển vị pinacolic (R.Fittig -1860)

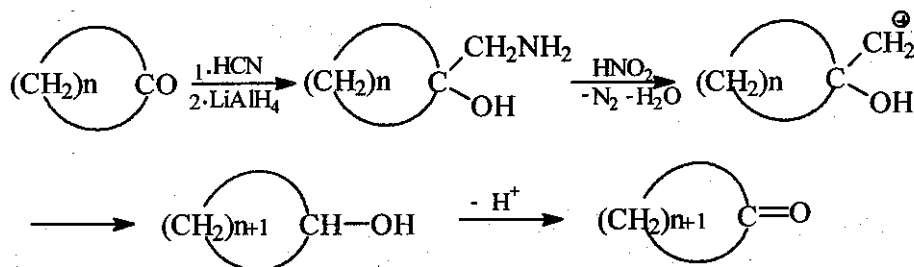
Các pinacol dưới tác dụng xúc tác của acid mạnh sẽ loại đi một phân tử nước, đồng thời một nhóm alkyl di cư sang carbon bên cạnh tạo thành ceton.



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:



Trên cơ sở chuyển vị pinacolic, M.Tiffeneau thực hiện chuyển vị của các hợp chất  $\alpha$ ,  $\beta$ -aminoalcol với acid nitơ. Phản ứng này dùng để mở rộng các ceton vòng và được gọi là chuyển vị Tiffeneau:



Các điều kiện của phản ứng:

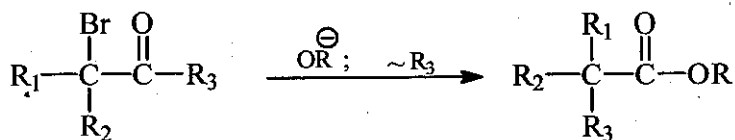
Chuyển vị pinacolic được tiến hành trong dung dịch acid sulfuric 10-20%.

Phản ứng Tiffeneau thường được tiến hành trong các điều kiện giống như phản ứng chuyển vị Demjanov.

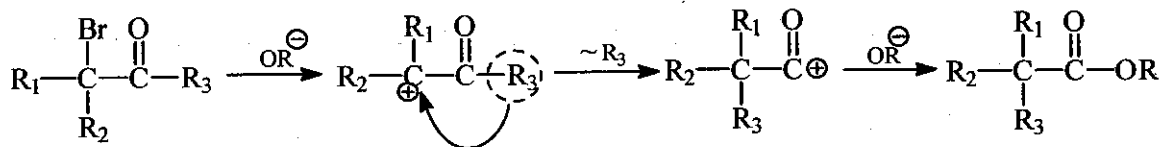
### 3.1.3. Chuyển vị Favorskij (A.E.Favorskij -1913)

Các  $\alpha$ -halogen ceton dưới tác dụng của các base mạnh tạo thành các ester.



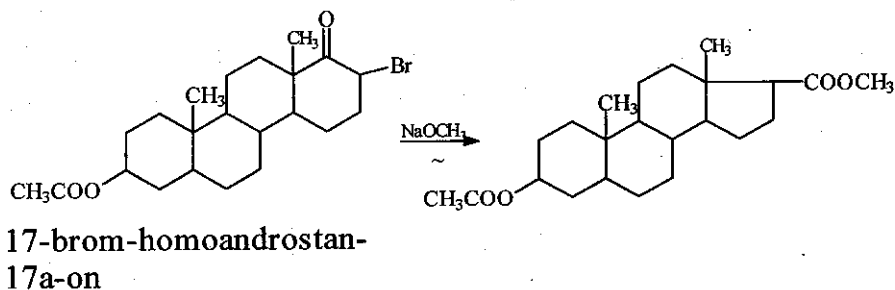
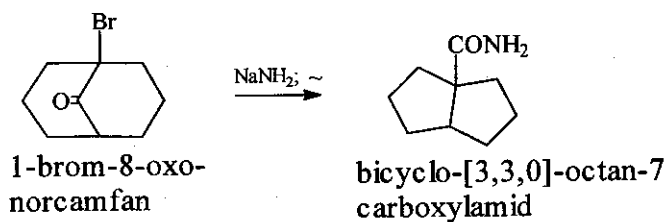


Cơ chế phản ứng được giải thích như sau:



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:

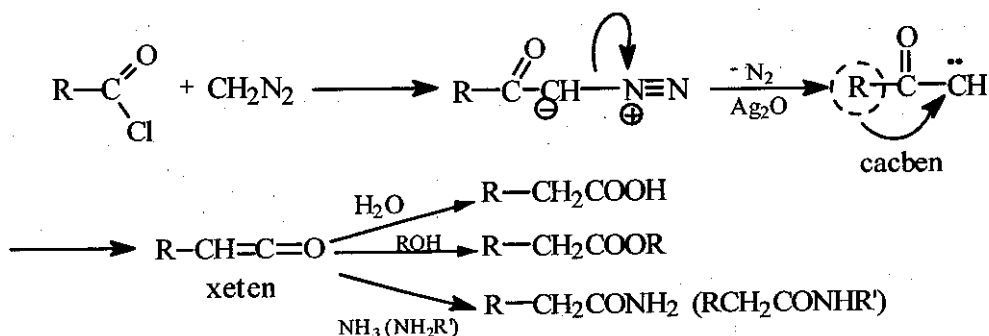


Các điều kiện của phản ứng:

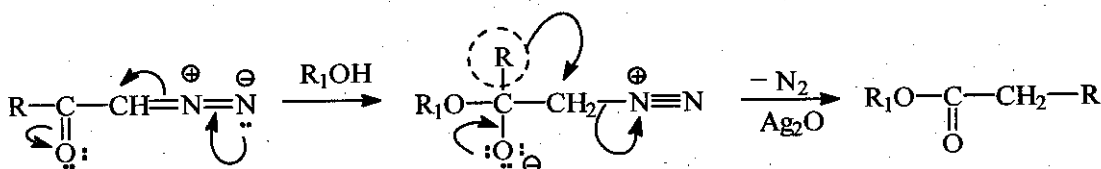
Phản ứng này phần lớn được thực hiện trong dung môi trơ. Lượng base sử dụng thường là đương lượng, được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong ether. Nhiệt độ phản ứng từ  $-20^\circ\text{C}$  đến  $30^\circ\text{C}$ .

### 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.

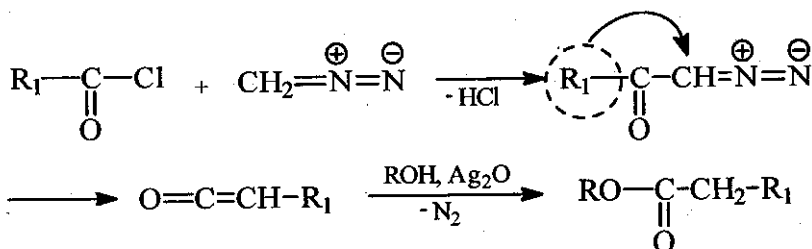


Vì chưa chứng minh được sự tồn tại của hợp chất cacben. Do đó cơ chế có thể giải thích như sau:



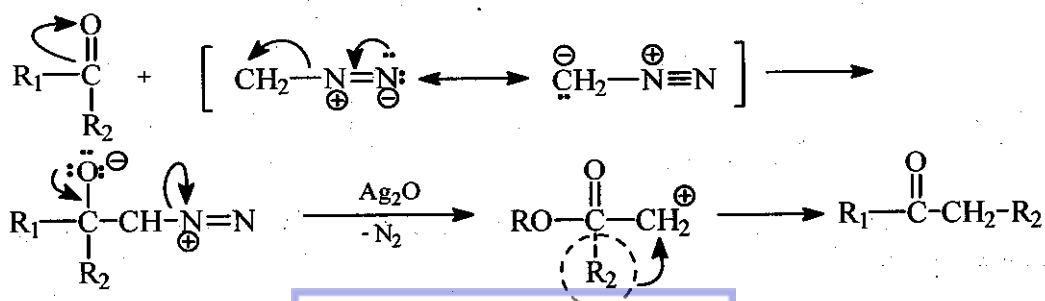
### Tổng hợp Arndt-Eister:

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:

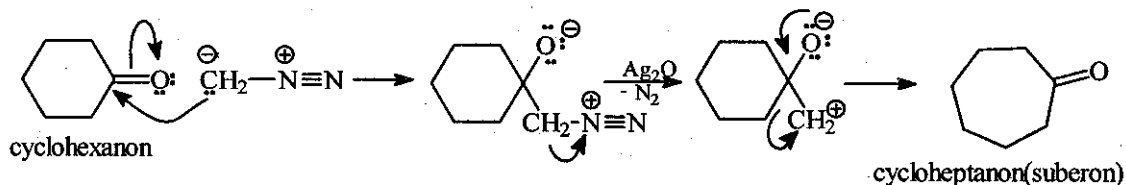


Tổng hợp Arndt-Eister đã rút ngắn phương pháp điều chế acid carboxylic và dẫn chất có mạch carbon tăng lên 1 C từ các clorid acid tương ứng.

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<sup>0</sup>C nhỏ từ từ dung dịch của diazoceton trong dioxan vào dung dịch của AgNO<sub>3</sub> trong nước có chứa natri thiosulfat hoặc vào huyền phù của Ag<sub>2</sub>O trong dung dịch natri thiosulfat.

Nếu điều chế ester thì cho từ từ huyền phù trong alcol của Ag<sub>2</sub>O vào dung dịch của diazoceton trong alcol tuyệt đối.

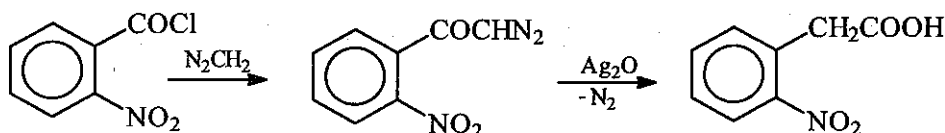
Nếu điều chế amid thì nhỏ giọt amoniac vào dung dịch alcol của diazoceton và huyền phù Ag<sub>2</sub>O, hoặc nhỏ từ từ dung dịch AgNO<sub>3</sub> trong amoniac đặc vào dung dịch diazoceton trong alcol nóng.

Lượng xúc tác sử dụng trong phản ứng từ vài phần trăm đến 20-25%.

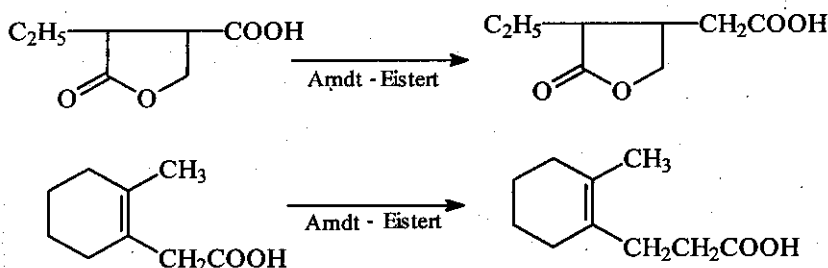
Ứng dụng của phản ứng:

Đây là phương pháp nối dài mạch carbon của các acid hữu cơ:

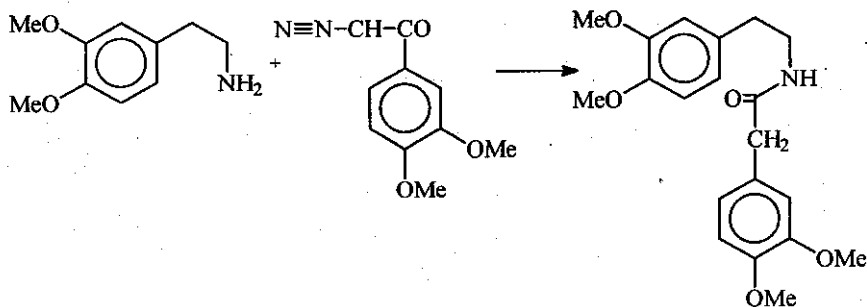
Ví dụ:



Có thể sử dụng cho cả lacton và acid carboxylic chưa no:

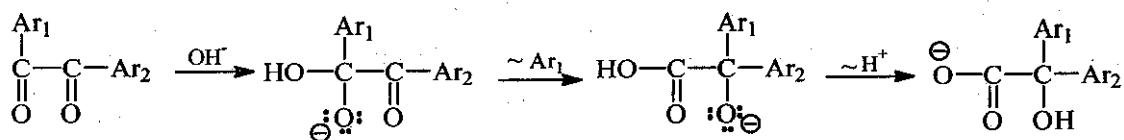


Trong tổng hợp papaverin, phản ứng Arndt-Eister được ứng dụng để tổng hợp trung gian amid:



### 3.1.5. Chuyển vị benzylic (J.Liebig-1838)

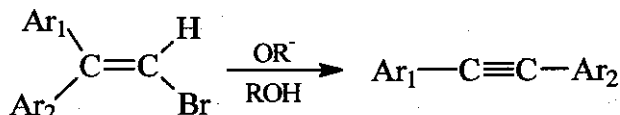
Chuyển vị của các  $\alpha, \beta$ -aryl-diceton dưới tác dụng của kiềm đặc, cho sản phẩm là acid 1,1-diaryl-1-hydroxy-acetic.



Trong phản ứng trên nếu  $\text{Ar}_1, \text{Ar}_2$  là  $\text{C}_6\text{H}_5$ - thì sản phẩm là acid benzylic. Chất này là nguyên liệu quan trọng trong tổng hợp thuốc chống động kinh phenytoin.

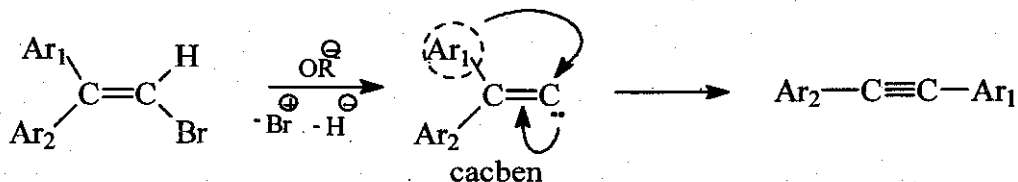
### 3.1.6. Chuyển vị kiểu Fritsch (P.Fritsch -1894)

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.

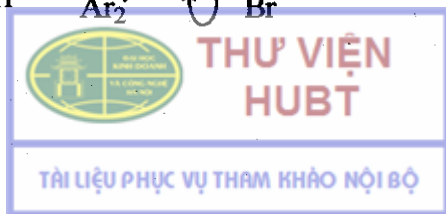
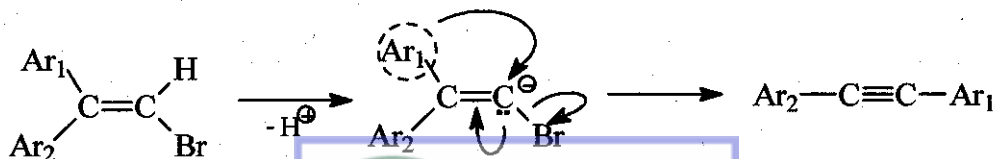


Phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế sau:

- Cơ chế "cacben":



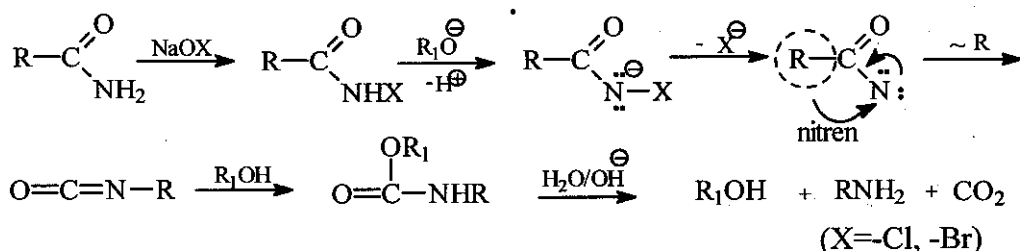
- Cơ chế "đẩy-kéo":



## 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 hypohalogenit, thoái phân tạo thành amin bậc nhất:



Đây là phương pháp điều chế các amin bậc nhất tinh khiết từ amid.

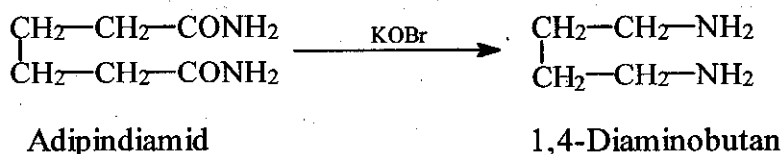
#### Điều kiện của phản ứng:

- 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<sup>0</sup>C.

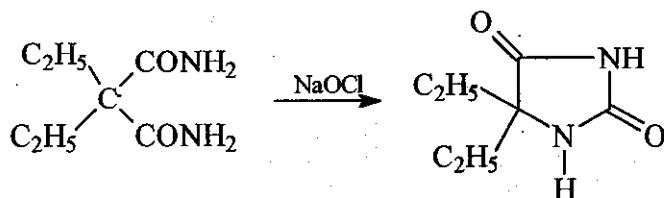
#### Ứng dụng của phản ứng:

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.

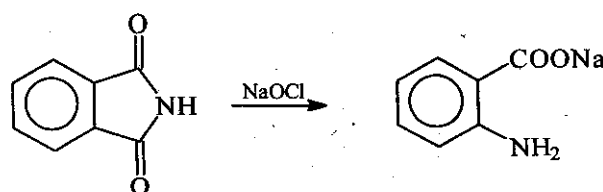
Ví dụ: điều chế  $\alpha$ - $\omega$ -diamin có mạch carbon ngắn đi hai carbon từ các amid tương ứng:



Khi thoái phân diethyl-malonic-diamid, thu được diethylhydantoin.

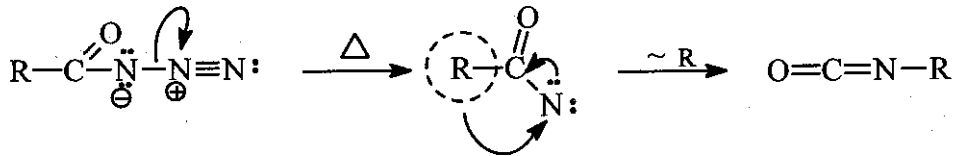


Trong công nghiệp, phương pháp này được sử dụng để sản xuất acid antranilic từ phthalimid.



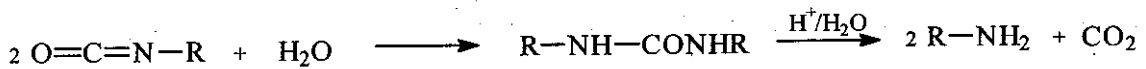
### 3.2.2. Phản ứng chuyển vị Curtius (T. Curtius-1894)

Khi đun azit của acid carboxylic ( $R-\text{CON}_3$ ) trong dung môi trơ, nó sẽ loại  $\text{N}_2$  tạo thành "nitren", sau đó chuyển vị thành isocyanat.



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:

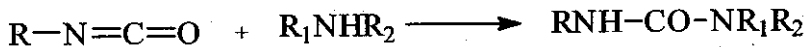
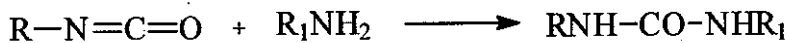
- Với nước tạo amid thế, sau đó thủy phân thành amin bậc nhất:



- Với alcol tạo ra urethan:

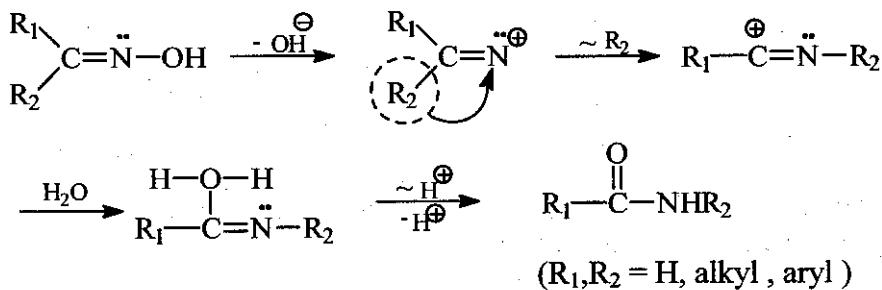


- Với amin bậc nhất hoặc bậc hai, tạo thành carbamid:



### 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:

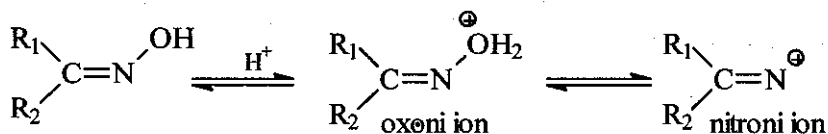


Cơ chế phản ứng:

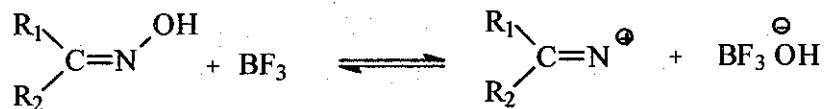
Phản ứng Beckman là phản ứng chuyển vị -1,2 loại ái nhân. Quá trình này có thể do proton hoặc acid Lewis làm xúc tác.



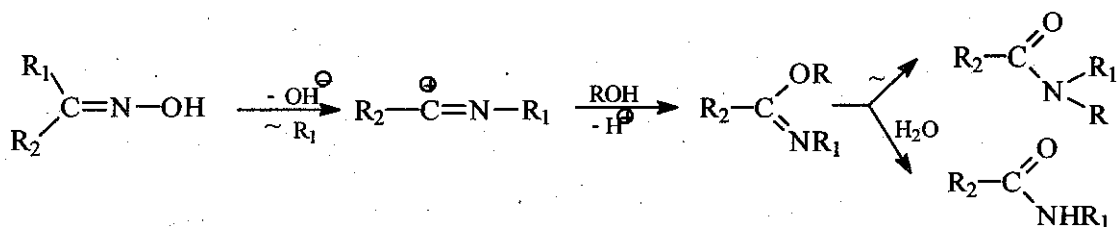
Với xúc tác proton:



Với xúc tác acid Lewis:

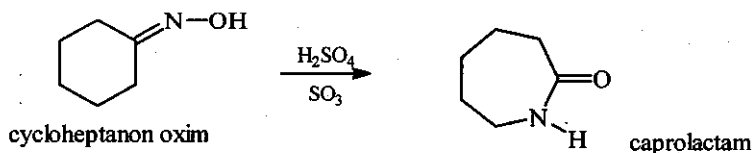
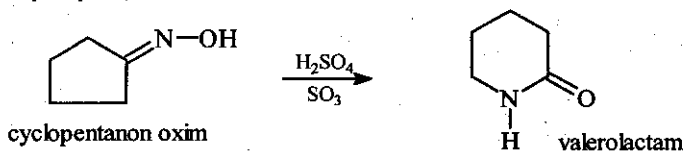


Theo Chapman, trong môi trường alcol thì không tạo ra amid mà là iminoester, dưới tác dụng của môi trường acid nó chuyển vị thành amid thế hai lần, còn trong môi trường nước thì iminoester thủy phân thành amid thế một lần.

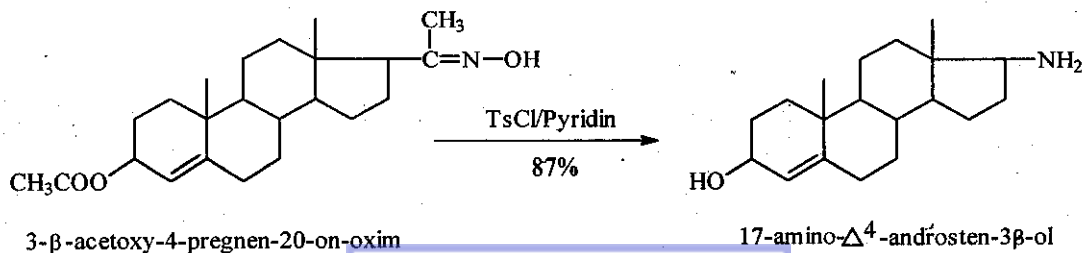


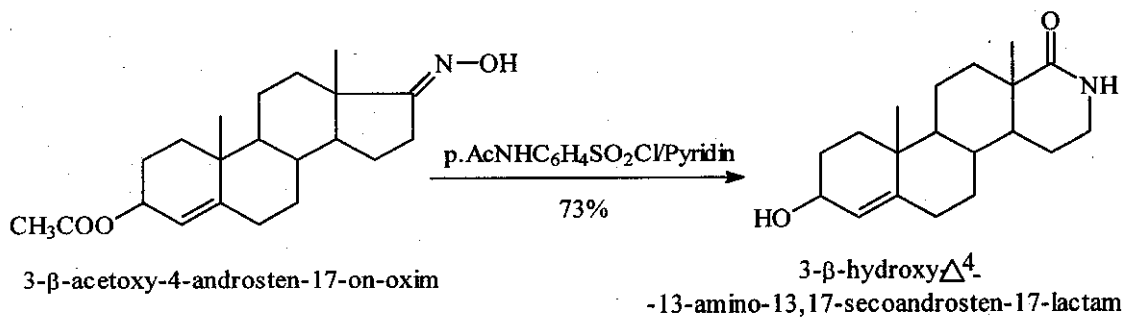
### Ứng dụng của phản ứng:

Ứng dụng quan trọng nhất là chuyển vị của cycloalkan-oxim thành lactam có vòng rộng hơn một cạnh:



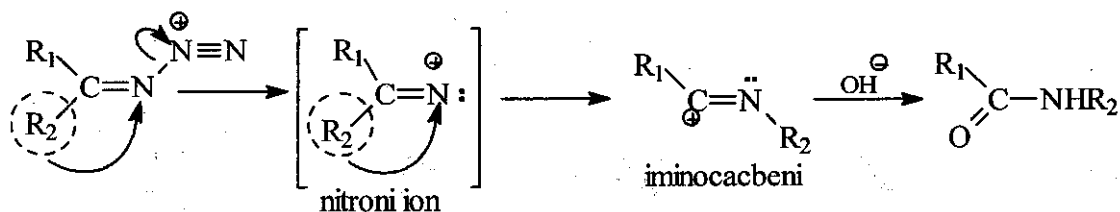
Chuyển vị Beckman còn có ý nghĩa quan trọng trong hóa học các steroid, đặc biệt trong tổng hợp các thuốc khung steroid:





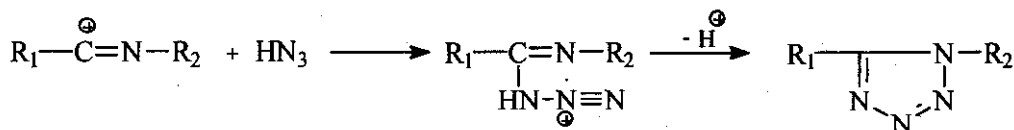
### 3.2.4. Chuyển vị Schmidt (R. F. Schmidt-1924)

Dưới tác dụng của xúc tác acid, sản phẩm cộng hợp của azoimid (HN<sub>3</sub>) với aldehyd hoặc ceton chuyển vị tạo thành amid thế (hoặc amid không thế).

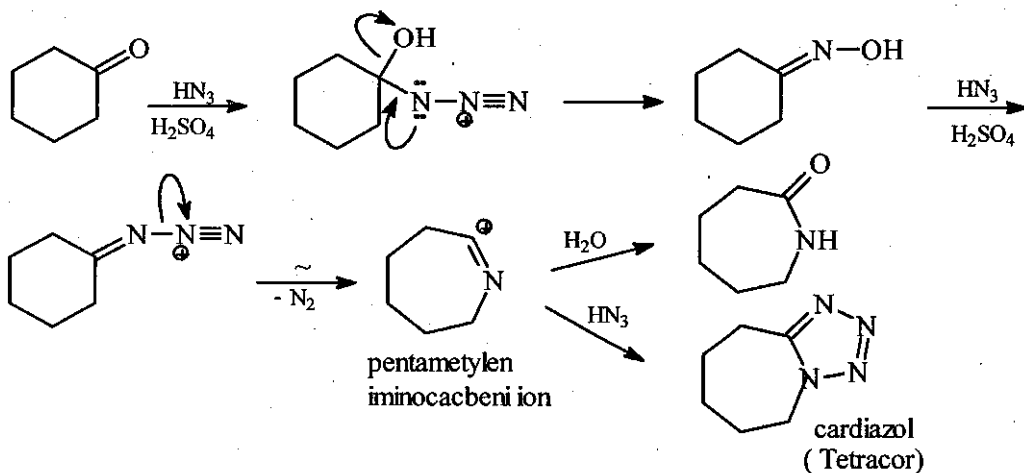


#### Các phản ứng phụ:

Nếu thừa HN<sub>3</sub> thì nó sẽ phản ứng với ion iminocacbeni cho dẫn xuất tetrazol:



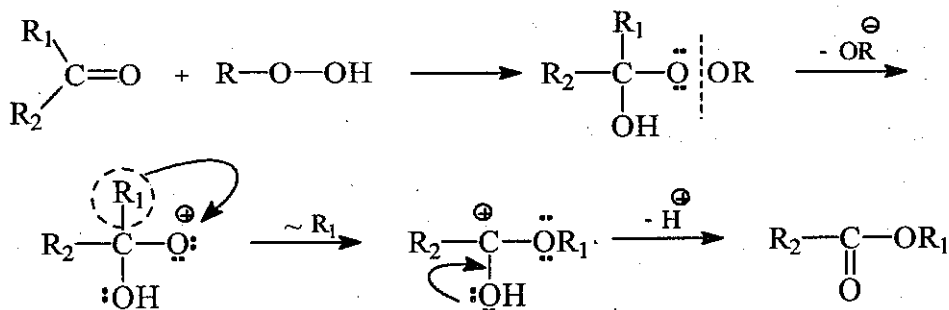
Phản ứng phụ này được ứng dụng để điều chế thuốc trợ tim Cardiazol, sơ đồ phản ứng như sau:



### 3.3. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến oxy

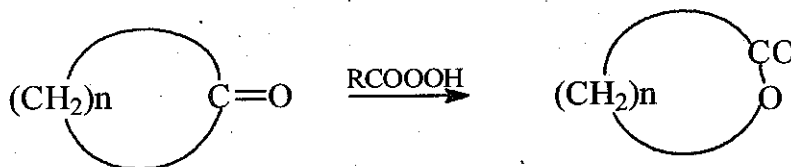
#### 3.3.1. Chuyển vị Baeyer-Villiger (A.Baeyer, V.Villiger-1899-1990)

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  $\text{R}_1$  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  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_5$ , 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 perchloric hoặc p-toluensulfonic với lượng 1-5%.

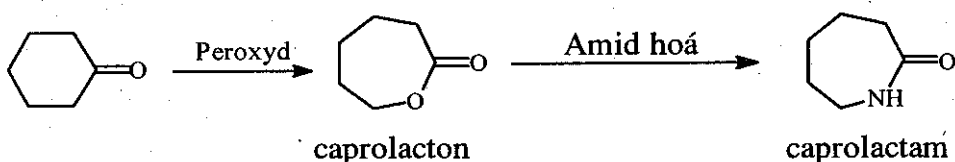
- Tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng, thời gian phản ứng thay đổi từ 20-30 phút hoặc một vài ngày. Không được làm nóng vì dễ gây nổ, mặt khác nhiệt sẽ thúc đẩy quá trình tự phân hủy của tác nhân.

Ứng dụng của phản ứng:

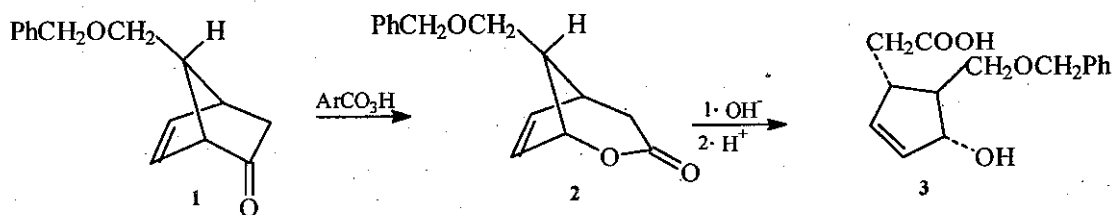
- Phản ứng thường được sử dụng để xác định cấu trúc của các ceton có cấu tạo phức tạp.

- 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:



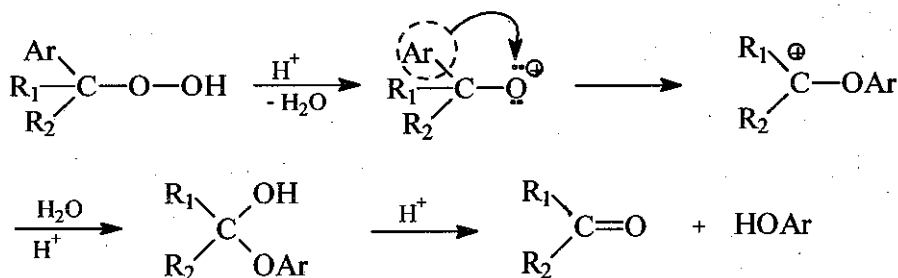
- Phản ứng Baeyer-Villiger được ứng dụng trong tổng hợp prostaglandin: tổng hợp hợp chất trung gian  $\pm 3$ -carboxymethyl-4-benzyloxymethyl-hydroxy-penten-1-en (3) từ 7-syn-benzyloxymethyl-norborn-2-en-5-on (1) theo sơ đồ sau:



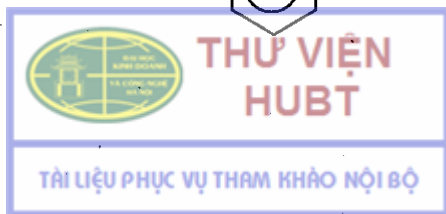
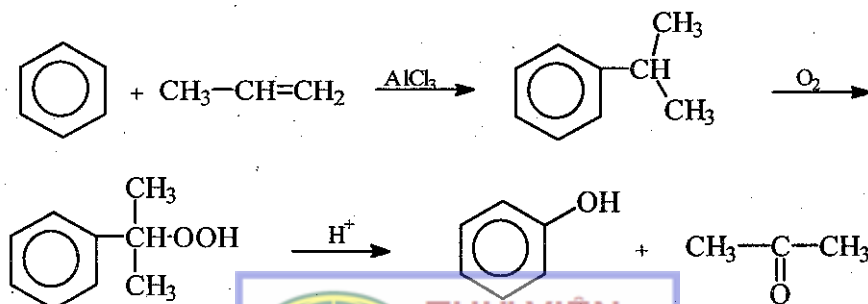
Xử lí 1 với acid perbenzoic để chuyển vị thành lacton 2, sau đó thủy phân 2 thu được sản phẩm mong muốn 3.

### 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.



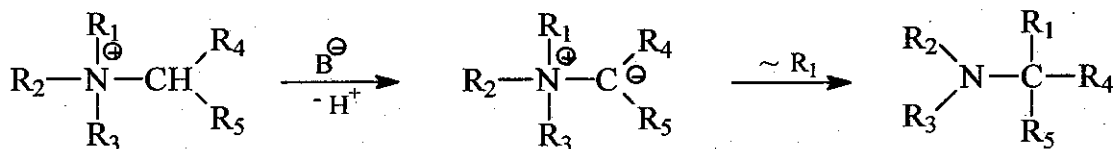
Phản ứng này được gọi là tổng hợp Hock. Đây là cơ sở của phương pháp điều chế phenol và aceton qua trung gian cumol-peroxyd:



### 3.4. Chuyển vị -1,2 từ nitơ đến carbon

Chuyển vị Stevens (T.S. Steven-1928)

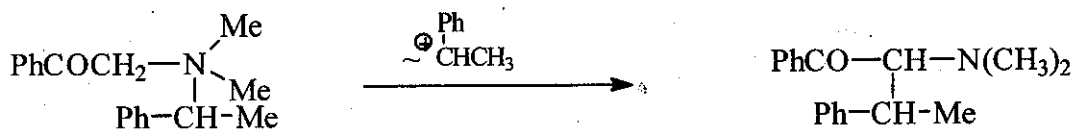
Các muối amin bậc bốn dưới tác dụng của các base mạnh (phenyl-lithium, natrium-amid, natri-alcolat), chuyển vị tạo thành amin bậc ba:



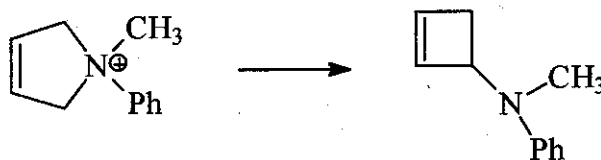
Phản ứng này là chuyển vị cation-1,2, rất ít gặp.

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%.



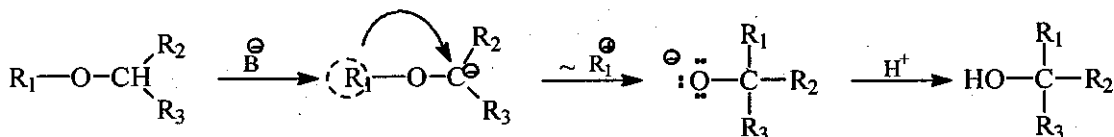
Người ta còn sử dụng phản ứng này để mở rộng hoặc thu hẹp các hợp chất vòng:



### 3.5. Chuyển vị -1,2 từ oxy đến carbon

Chuyển vị Wittig (G. Wittig-1942)

Dưới tác dụng của phenyl-lithium, 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

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Đại cương về các hoá dược vô cơ 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 calcihypoclorit 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. Trong cơ thể, iod 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 thiếu 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 lảo, 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 povidon-iodin (PVP-I). 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 (iodo hoá), sản xuất thuốc cản quang có iod (urokon, idomid, ioxitalamat...).

## 1.2. Tính chất và tiêu chuẩn

Iod được dùng trong Dược phẩm là loại thăng hoa hai lần, dạng hình phiến giống vảy 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  $70^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$ , iod đã bắt đầu thăng hoa; đốt nóng đến  $113,5^{\circ}\text{C}$  chảy thành chất lỏng có màu đen, đến  $184^{\circ}\text{C}$  thì sôi và bốc hơi thành khí màu tím, gặp lạnh lại trở lại dạng kết tinh hình vảy.

Bảng dưới đây cho ta thấy 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.

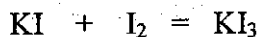
**Bảng áp suất hơi bão hoà của iod ở một số nhiệt độ**

Nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ )	Áp suất (mmHg)	Trạng thái
0	0,027	Rắn
50	2,35	"
109,2	70,0	"
114,2	90,0	Lỏng
128,9	150,0	"
150,0	307,0	"
185,3	760,0	"

Độ tan của iod (trong 1000 ml nước) ở các nhiệt độ khác nhau như sau:

$18^{\circ}\text{C}$	0,2765g
$25^{\circ}\text{C}$	0,3395g
$35^{\circ}\text{C}$	0,4661g
$45^{\circ}\text{C}$	0,6470g
$55^{\circ}\text{C}$	0,9222g

Iod khó tan trong nước, nhưng nếu có kali iodid thì lại dễ tan nhờ phức hợp với ion  $\text{I}^{-}$ :



Iod tan trong 10 phần cồn  $90^{\circ}$ , 9 phần cồn  $95^{\circ}$ , 4 phần  $\text{CS}_2$ , 46 phần cloroform. Tan trong các dung môi hữu cơ tạo dung dịch có màu khác nhau: với dung môi có oxy ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ...) 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 khí 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 mô các muối nitrat (Sanpetơ 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 dầu mỏ. Nước giếng dầu này có chứa tới 10 – 60mg/l iod dạng ion I<sup>-</sup>.

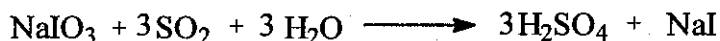
- Từ rong biển thuộc các loài *Laminaria*, *Fucus*, *Phyloflore*. Tro của các loài này có chứa 0,1–2% iod. Ở những nước như Bắc Mỹ, Nhật, Pháp, Hà Lan, Scotland... người ta nuôi trồng rong biển ở qui mô lớn để sản xuất iod và alginat.

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, Côtô (rong mã vĩ, rong mơ hay rong chuồn). Phương pháp sản xuất thay đổi tùy 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 nước cái) được xử lý với khí SO<sub>2</sub> hoặc với dung dịch NaHSO<sub>3</sub>. Các tác nhân này khử hoá iodat thành iodid:



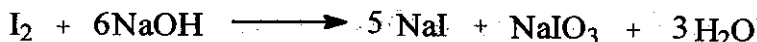
- Phần còn lại (20% thể tích) được hỗn hợp với dung dịch iodid – acid vừa tạo thành ở trên. Iodid bị iodat oxy hoá ở môi trường acid sẽ giải phóng iod:



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):



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 rong 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 alginat 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*...

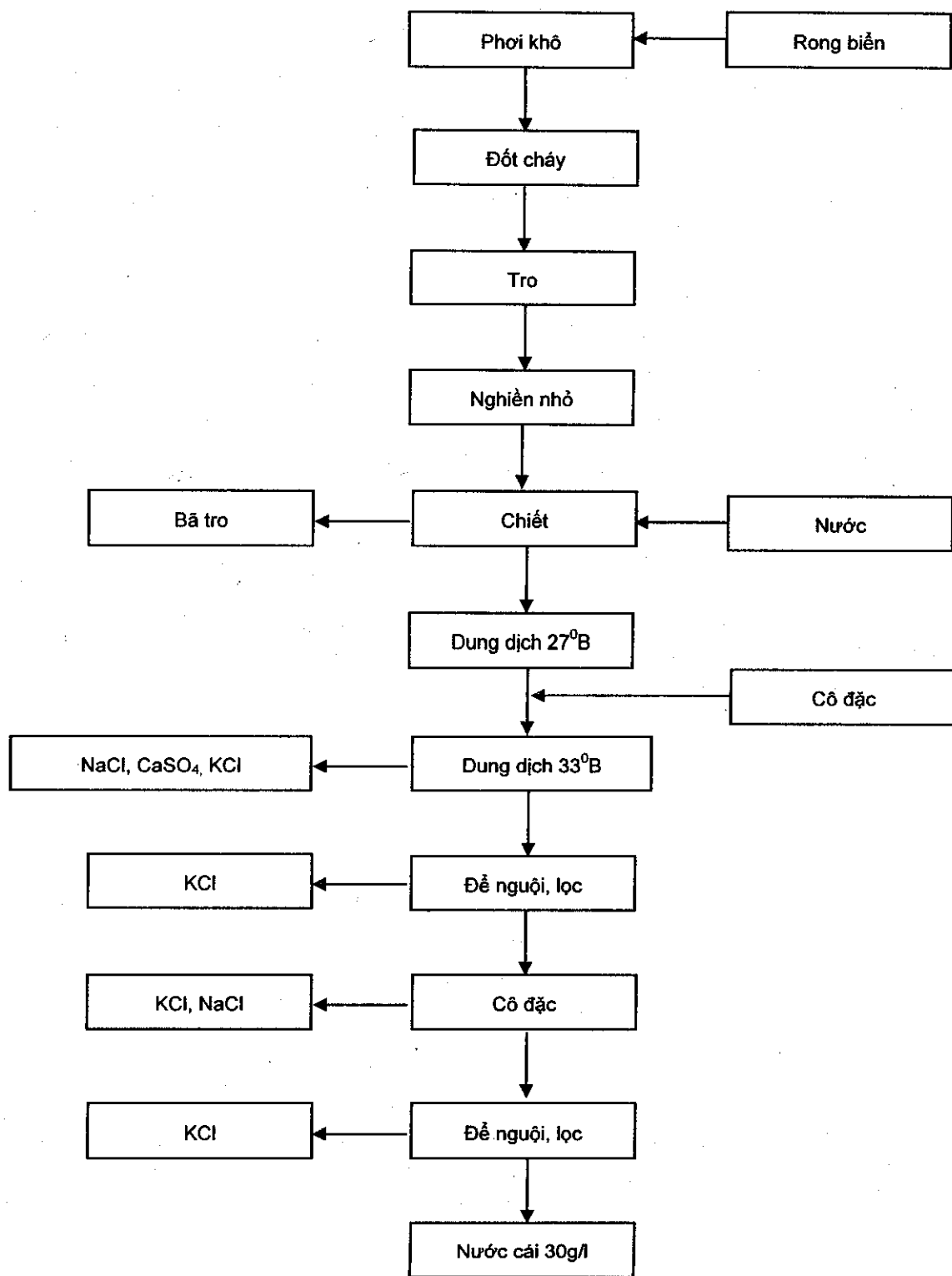
Vì vậy, cần chú ý phương pháp khai thác và chế biến liên hoàn rong biển để lấy được nhiều sản phẩm, trong đó có iod. Sau đây là cách lấy một số sản phẩm từ rong biển:

– 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 <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	4,7 %	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3,7 %
CaSO <sub>4</sub>	0,5 %	MgSO <sub>4</sub>	0,4 %
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5,5 %	MgCO <sub>3</sub>	6,0 %
Ca <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	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<sup>0</sup>B thì dung dịch có chứa khoảng 7-9g iod/L.

Dung dịch nước rửa được cô để loại bớt nước. Khi đạt đến nồng độ 33<sup>0</sup>B, NaCl kết tinh kéo theo một ít CaSO<sub>4</sub> 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/L. Nước cái này được xử lý tiếp để thu iod.



Sơ đồ 2.1. Quy trình tạo dung dịch đậm đặc iod hoà tan

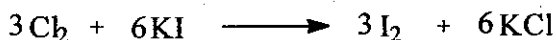
Quá trình xử lý thu iod được thực hiện như sau:

+ 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:

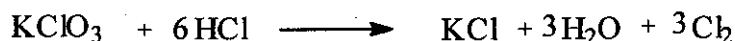
Phương pháp kinh tế nhất là dùng clor đẩy iod khỏi muối của nó:



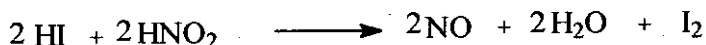
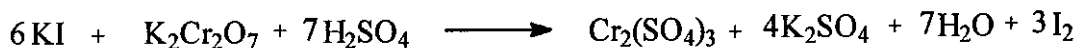
Tuy nhiên thao tác này trong thực tế khó thực hiện, vì nếu sục khí clor quá mức cần thiết thì sẽ giải phóng brom từ các bromid có trong dung dịch. Ngoài ra iod tạo thành lại bị lượng clor quá thừa oxy hoá thành acid iodic theo phản ứng sau:



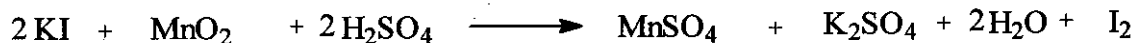
Vì vậy, để thực hiện giai đoạn này, người ta thường thay khí clor bằng một lượng kali clorat xác định. Trong môi trường acid, phản ứng xảy ra như sau:



Cũng có thể thay khí clor bằng kali bicromat hay natri nitrit:



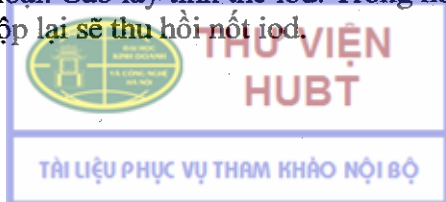
Nếu nước cái có nồng độ iod cao (50 – 100g/L) thì có thể dùng phản ứng oxy hoá bằng  $MnO_2$  ở nhiệt độ sôi của dung dịch:



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 bộ iod có trong dung dịch.

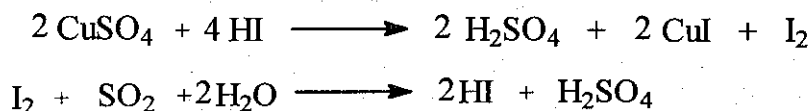
Iod thô thu được trong quá trình trên được đem tinh chế bằng cách thăng hoa. Thiết bị thăng hoa là một nồi có đường kính 40cm và sâu 10cm làm bằng thép crôm – molipden, đốt nóng bằng khí đốt. Hơi iod được làm lạnh bằng cách đưa vào các ống sành, sứ hay ximăng-amiăng, dài 2m, đường kính 30 – 40cm. Cách thăng hoa như sau:

Cho iod thô vào nồi thăng hoa, nâng nhiệt độ lên 100 – 110<sup>0</sup> để loại nước, sau đó nâng lên 120 – 140<sup>0</sup> 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.



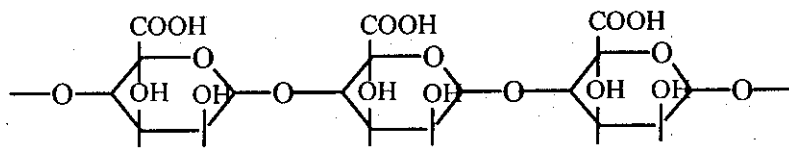
Từ tảo biển, theo phương pháp đốt thành tro như trên, khi iot thăng hoa vẫn còn chứa tạp chất ICN. Để loại ICN, có thể đun chảy iot trong dung dịch  $\text{CaCl}_2$  27% (độ sôi  $114^\circ\text{C}$ ) hoặc đun chảy iot dưới một lớp acid sulfuric đậm đặc ( $120^\circ\text{C}$ ). Sau đó gạn riêng iot và rửa bằng nước cho sạch  $\text{CaCl}_2$  (hoặc  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Iot này đem thăng hoa lần thứ hai đạt tiêu chuẩn thuốc thử.

Phương pháp sản xuất iot từ tro tảo biển nêu trên bỏ qua mắt alginat và những chất hữu cơ khác. Để thu được cả alginat và iot, có thể làm như sau: Rong đã phơi khô cho vào thùng lớn, ngâm nước nóng  $60 - 70^\circ\text{C}$  trong khoảng 1 giờ, rút lấy nước ngâm và thêm nước nóng ngâm lần thứ hai. Nước ngâm này có chứa iot, đem xử lý bằng dung dịch  $\text{CuSO}_4$  và  $\text{SO}_2$  thì toàn bộ iot sẽ kết tủa dưới dạng  $\text{CuI}$ :



Xử lý  $\text{CuI}$  bằng  $\text{MnO}_2$  và  $\text{H}_2\text{SO}_4$  để giải phóng iot.

Sau khi đã chiết xong iot, bã 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

Iot kích ứng da, gây viêm da. Hơi iot 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 iot 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 iot bằng 0,033/L không khí.

Iot dùng lâu gây hiện tượng ngộ độc mãn tính (iodism): rất 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 iot 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<sup>0</sup>C và sôi ở 1330<sup>0</sup>C. Tan trong 0,75 phần nước, 12 phần cồn và 25 phần glycerin. Kali iodid 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: 99,0%.

## 2.3. Phương pháp sản xuất

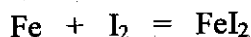
### 1. Tác dụng của iod với hydroxyd kiềm



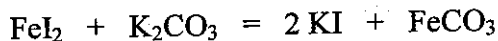
Cho iod tác dụng với dung dịch kiềm nóng. Sau đó bốc hơi đến khô. Cặn cho thêm ít than bột rồi đem nung để khử iodat thành iodid. Hoà tan và cô đặc, để nguội cho kết tinh.

### 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 sắt (II) iodid:



Tiếp đó xử lý bằng dung dịch carbonat kiềm:



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<sup>0</sup>. 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 về 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:



Dung dịch kali iodid thu được có tỷ trọng không quá 1,5g/cm<sup>3</sup>. Kiểm tra tạp chất sulfat, nếu còn thì phải acid hoá bằng dung dịch FeI<sub>2</sub> 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°.

Kali iodid được bảo quản nơi khô, kín và tuyệt đối tránh ánh sáng.

### 3. SẢN XUẤT BROM

#### 3.1. Đại cương

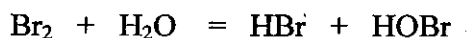
Brom (Br = 79,904) được Balard tìm ra năm 1826 trong nước của ruộng muối. Brom gây bỏng rất nguy hiểm khi dính vào da, hơi brom rất kích ứng đường hô hấp và mắt. Nó chỉ được dùng để điều chế những dẫn xuất có brom.

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, bromoaceton. 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/100g. 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 58,7°. Độ chảy: -7,3°. Tan trong 30 phần nước ở 15°. Trong dung dịch nước, brom phản ứng với nước theo phương trình sau:



Brom tan nhiều trong cồn, ether, cloroform, benzen, carbon disulfid.

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

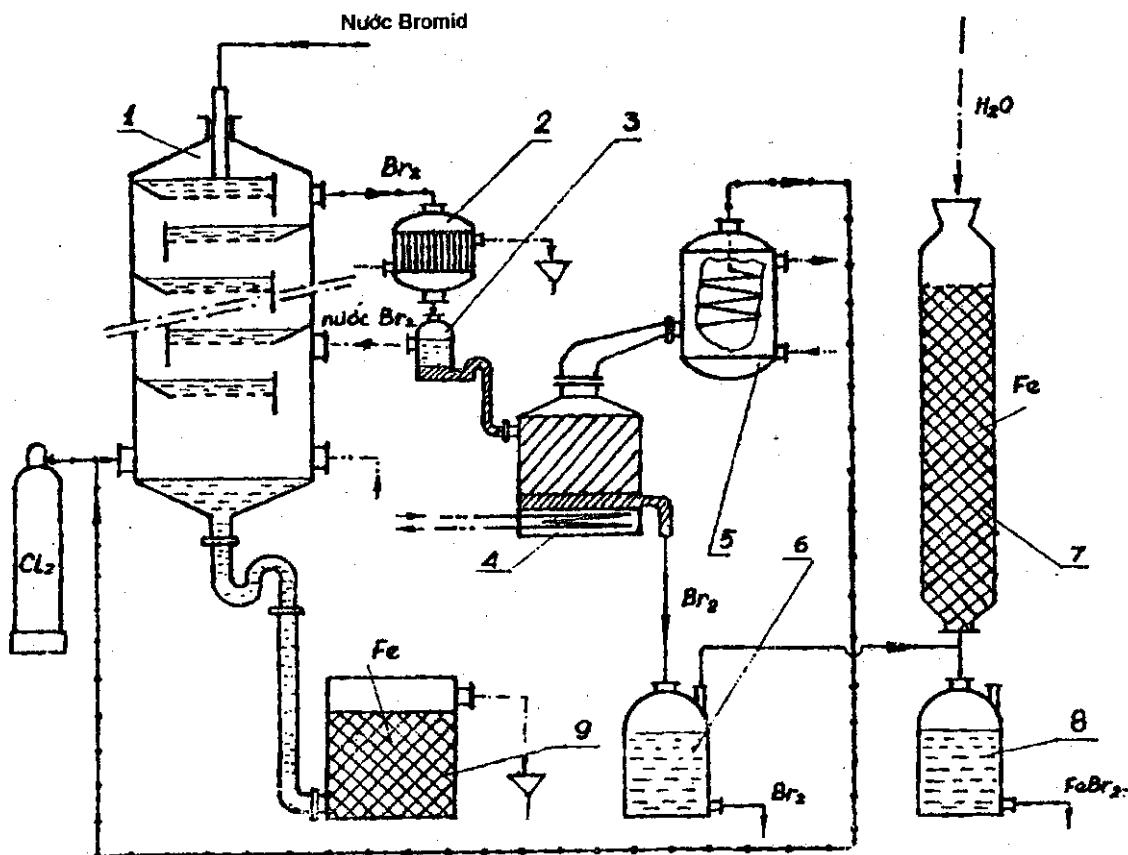
Brom có trong nước biển (0,001 – 0,007%). Hai nguồn nguyên liệu quan trọng của công nghệ sản xuất brom là nước ót ruộng muối và tro của rong biển (dung dịch còn lại sau khi kết tủa lấy iod). Ngoài ra mỏ muối có thể chứa tới 0,2% brom và nước giếng dầu mỏ có thể có 1kg/m<sup>3</sup>.

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 2,4,6-tribromo-anilin.

– Trong công nghiệp, phương pháp sản xuất brom thường là giải phóng nó từ dung dịch nước bromid bằng khí clor ở nhiệt độ cao. Quá trình sản xuất này được thể hiện ở sơ đồ sau:

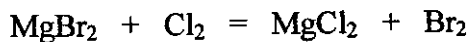




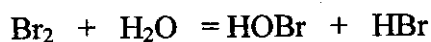
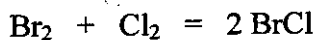
Sơ đồ 2.2. Thiết bị sản xuất Brom

- |   |  |
|---|--|
| 1. Tháp giải phóng $Br_2$ (tháp Kubiensky), | 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:



Đồng thời còn xảy ra các phản ứng phụ:



- Trong những năm cuối Đại chiến thế giới thứ II, đã có một số nhà máy sản xuất brom từ nước biển. Quy 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<sub>2</sub> để tạo ra dung dịch acid hydrobromic và acid sulfuric. Dung dịch acid thu được sau đó 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Brom được đóng vào chai thủy 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 được dùng (hàm lượng 99%) tồn tại ở dạng tinh thể lập phương, không màu, vị mặn và cay. Nóng chảy ở 750<sup>0</sup>C. Tan tốt trong nước.

Natri bromid (hàm lượng 97%) là bột kết tinh trắng dễ chảy nước, dễ tan trong nước. Dưới 50<sup>0</sup>C, natri bromid kết tinh dạng dihydrat (NaBr.2H<sub>2</sub>O). 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 halogenid khác.

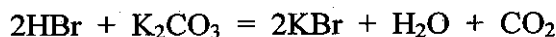
### 4.3. Phương pháp sản xuất

#### 4.3.1. Natri bromid và kali bromid

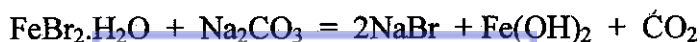
- Từ brom và kali hydroxyd:



- Từ acid hydrobromic và kali carbonat:



- Phương pháp dùng phổ biến trong công nghiệp là cho sắt (II) bromid tác dụng với carbonat kiềm:



### 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°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<sub>2</sub> nên phải thận trọng để khỏi trào ra ngoài.

Phản ứng kết thúc khi thêm sắt (II) bromid mà không thấy giải phóng CO<sub>2</sub>. 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 sulfid 5% hoặc khí H<sub>2</sub>S. 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..

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 ở 50°C. Nếu kết tinh ở nhiệt độ dưới 50° thì thu được muối hydrat ngậm 2 phân tử nước. Đối với calci bromid kết tinh ở trên 70°C 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<sup>-</sup> và Ca<sup>2+</sup>. Thuốc có tác dụng tốt đối với trẻ em.

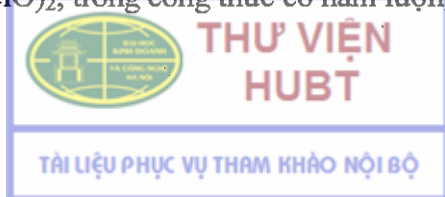
Calci bromid có thể sản xuất bằng phản ứng của vôi với sắt (II) bromid. Sau khi lọc loại sắt (III) hydroxyd, dùng khí CO<sub>2</sub> để kết tủa hết vôi quá thừa, dung dịch còn lại được đem cô bốc hơi ở nhiệt độ không quá 195 – 200° (vượt quá nhiệt độ đó, CaBr<sub>2</sub> sẽ bị phân huỷ một phần thành CaO). Thành phẩm là bromid ngậm 2 phân tử nước và tối thiểu phải có 80% CaBr<sub>2</sub>.

## 5. SẢN XUẤT CALCI HYPOCLORIT KỸ THUẬT

### 5.1. Đại cương

Calci hypochlorit kỹ thuật (clorua 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 hypochlorit được dùng dưới dạng dung dịch Labaraque hoặc dung dịch Dakin.

Calci hypochlorit kỹ thuật không có công thức xác định vì nó là một hỗn hợp của calci hypochlorit, calci clorid và calci carbonat. Vì vậy còn gọi là clorid vôi, thành phần chính có tác dụng là Ca(ClO)<sub>2</sub>, trong công thức có hàm lượng clor lý thuyết là 49,6%.



## 5.2. Tính chất và tiêu chuẩn

Calci hypoclorit kỹ thuật là bột vô định hình màu trắng xám nhạt, hơi lờn nhờn, mùi clor, rất dễ hút ẩm (vì có  $\text{CaCl}_2$ ) và dễ bị ánh sáng, nhiệt độ phân huỷ. Có tính ăn mòn kim loại và tan một phần trong nước.

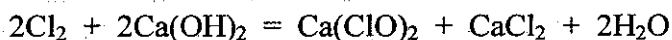
Dược điển các nước thường đòi hỏi clorid vôi phải có hàm lượng clor hoạt động: (định lượng bằng phép đo iod) 29% hoặc 30% (100g clorid vôi giải phóng 30g khí clor) tương đương với khoảng 90 độ clor. Dược điển Việt Nam yêu cầu hàm lượng clor hoạt động là 25% (tương đương với 78 độ clor). Độ clor được tính bằng cách nhân tỷ lệ gam với 0,315.

Trên thị trường, có thể có những loại clorid vôi tinh chế (gần như chỉ có calci hypoclorit), 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 hypoclorit 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  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ , độ clor hoạt động của nó sẽ là:  $49,6 \times 2 = 99,2\%$ .

## 5.3. Phương pháp sản xuất

Calci hypoclorit 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%  $\text{CaCO}_3$ . 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°. 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 hypoclorit như sau:



Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao hơn (70-80°C) có thể tạo thành clorat theo phương trình sau:



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:

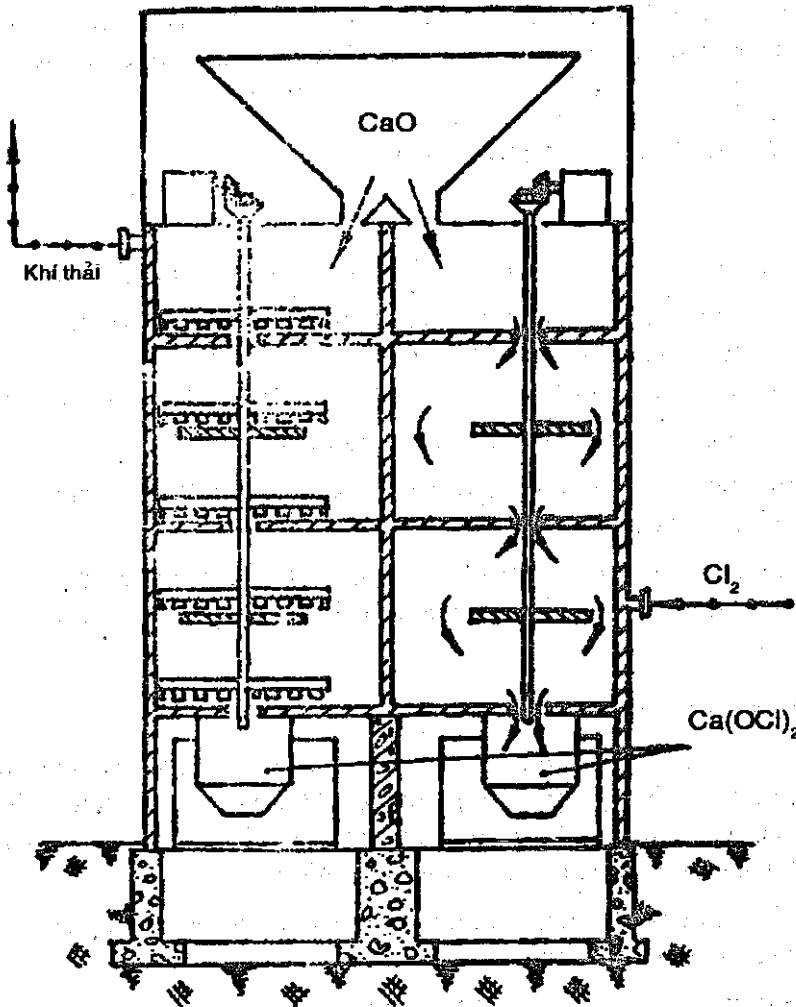
Là một ống trụ nằm ngang hơi dốc về một đầu, dài khoảng 20m, đường kính trong 0,50m và quay chậm xung quanh trục thẳng góc với tiết diện ống. Vôi vào một đầu ống, chuyển dịch trong những rãnh hình xoắn ốc. Luồng khí clor được phóng ngược chiều chuyển dịch của vôi bột. Nước lạnh được tưới lên vỏ ngoài ống để khống chế nhiệt độ dưới 50°C.

– **Thiết bị Backmann:**

Dạng hình hộp, thiết diện vuông, thẳng đứng, thường được xây bằng bê tông. Vòi 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°C.

Sơ đồ nguyên lí của thiết bị như sau:



Sơ đồ 2.3. Thiết bị sản xuất Ca(ClO)<sub>2</sub>

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 (Siclор) có thể sản xuất như sau:

Nghiền vôi bột và làm dung treo trong carbon tetrachlorid rồi sục khí clor vào. Bột vôi định hình tạo thành được làm lạnh đến 20<sup>0</sup>C, 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 hypochlorit (mỗi loại khoảng một nửa). Calci clorid tan hoàn toàn trong dung dịch còn calci hypochlorit 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<sup>0</sup>C, tan trong 2,8 phần nước ở 25<sup>0</sup>C và 2,5 phần nước ở 100<sup>0</sup>C. Rất ít tan trong cồn 95<sup>0</sup> 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 magie; 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 lán xi măng thành lớp nước mỏng. Phơi nắng khoảng 12 tiếng để cô đặc đến nồng độ  $26^{\circ}\text{B}$ . Lúc đó muối bắt đầu kết tinh, tới  $30^{\circ}\text{B}$ , 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%
Magiê sulfat	0,1 – 0,05%
Chất không tan	0,03 – 0,05%

Để đạt tiêu chuẩn được dụng, phải tinh chế lại.

– Phương pháp sản xuất natri clorid được dụng:

Muối ăn được rang ở nhiệt độ  $300 - 400^{\circ}\text{C}$  để phân huỷ tạp chất hữu cơ. Sau đó hoà tan trong nước cất và lọc. Dịch lọc cho vào nồi men, đun nóng lên  $50 - 60^{\circ}\text{C}$  rồi cho dần dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  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 được 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 trong máy vẩy ly tâm cho đến khi đạt tiêu chuẩn về giới hạn sulfat (kiểm tra bằng  $\text{BaCl}_2$  so với mẫu); sấy  $100 - 110^{\circ}\text{C}$ .

Dạng của tinh thể là do quá trình kết tinh quyết định: nếu kết tinh chậm và ở nhiệt độ thấp ( $45^{\circ}\text{C}$ ) thì thu được tinh thể to, dạng lập phương đều đặn; nếu kết tinh ở nhiệt độ sôi thì thu được tinh thể nhỏ, nếu kết tinh ở  $85^{\circ}\text{C}$  và khuấy liên tục thì được tinh thể rất nhỏ và trắng.

Trong sản xuất muối được 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 được dùng. 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

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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 10L 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

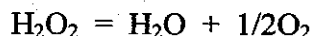
Hydro peroxyd nguyên chất là chất lỏng sánh, không màu. Tỷ trọng ở  $12^0$  là 1,47. Tan trong nước theo mọi tỷ lệ. Nồng độ của  $H_2O_2$  trong nước có thể tính theo tỉ lệ phần trăm hay nồng độ thể tích. Trong các dược điển, thường chỉ ghi hai loại nước oxy già:

– 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:



Cứ 34g  $H_2O_2$  có thể giải phóng 11,2L khí  $O_2$ . Vậy dung dịch peroxyd hydro 30% ứng với:

$$11,2/34 \times 30/100 \times 1000 \approx 100 \text{ thể tích.}$$

- 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.

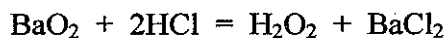
Dung dịch peroxyd hydro loãng có thể cất phân đoạn thành dung dịch đậm đặc, tuy nhiên quá trình này bị hạn chế vì sự phân huỷ của  $H_2O_2$  ở nhiệt độ cao. Có thể tạo được dung dịch hydro peroxyd đậm đặc bằng cách cất ở  $70^\circ C$  và dưới áp suất 25 mmHg.

Nước oxy già được dùng phải không lẫn arsen, kim loại nặng. Hàm lượng acid không vượt quá 0,3%.

### 1.3. Phương pháp sản xuất

#### 1.3.1. Từ bari dioxyd

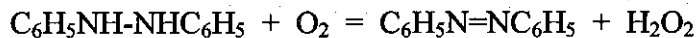
Có thể dùng acid vô cơ phản ứng với bari dioxyd:



Bari dioxyd được sản xuất từ quặng Whitherit (bari carbonat thiên nhiên). Khử bari carbonat này bằng than tạo được bari oxyd ( $BaO$ ); đốt nóng  $BaO$  lên  $600^\circ C$  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%:



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%.

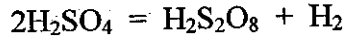
#### 1.3.3. Tổng hợp từ $H_2$ và $O_2$

Phương pháp này hiện đại hơn, bằng cách phóng điện để kết hợp hydrogen với oxy. Kết quả có thể tạo được dung dịch  $H_2O_2$  10%, độ tinh khiết rất cao.

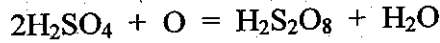
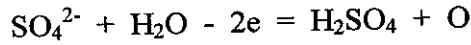
#### 1.3.4. Phương pháp điện hoá

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:

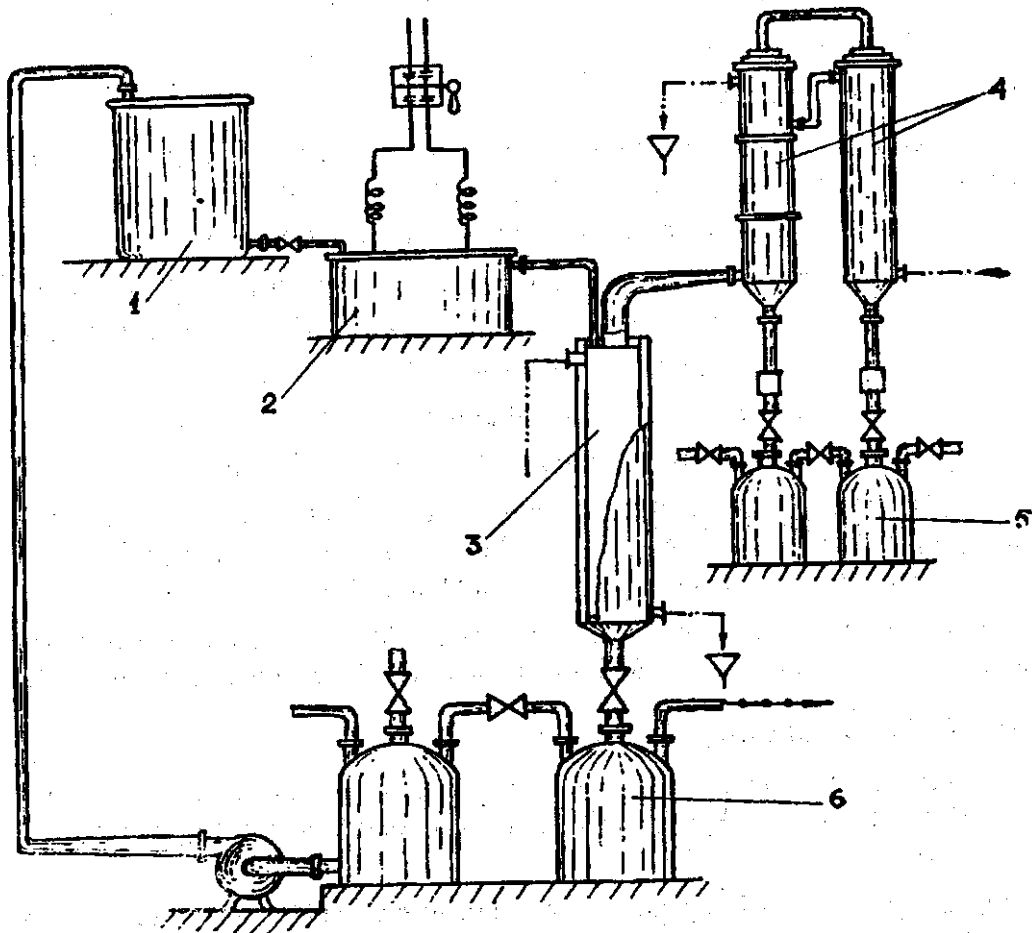
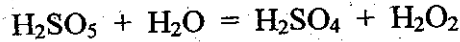
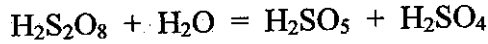
a. Điện phân dung dịch acid sulfuric (hoặc muối của nó) để tạo ra acid dipersulfuric:



Sự tạo thành acid dipersulfuric ( $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) là kết quả của quá trình oxy hoá xảy ra ở cực dương theo sơ đồ dưới đây:



b. Dưới ảnh hưởng của nhiệt độ, acid dipersulfuric trong dung dịch nước thủy phân thành acid monopersulfuric  $\text{H}_2\text{SO}_5$ . Acid này tác dụng với nước tạo ra hydro peroxyd:



Sơ đồ 2.4. Thiết bị sản xuất  $\text{H}_2\text{O}_2$  bằng phương pháp điện hoá

1. Thùng chứa  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2. Bình điện phân; 3. Cột bóc hơi;  
4. Tháp ngưng tụ làm lạnh bằng nước; 5. Bình chứa  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; 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.

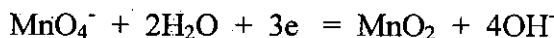
Dung dịch trong nước có màu đỏ tím và có phản ứng trung tính.

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:



Ở môi trường trung tính và kiềm, nó bị khử đến  $Mn^{+4}$ :



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

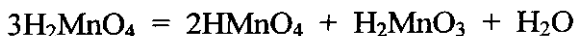
Nguyên liệu để sản xuất kali permanganat là quặng "Pyrolusit" tìm ra từ năm 1820, quặng này là bột màu đen. Pyrolusit thiên nhiên thường là mangan dioxyd monohydrat [ $MnO_2 \cdot H_2O$ ].

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 permanganat 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:

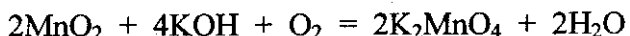


Sau đó, cho kali manganat tác dụng với một acid, dung dịch chuyển sang màu tím vì tạo thành acid permanganic:



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



b. Oxy hoá kali manganat thành permanganat



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 giàu mangan đã tán nhỏ và 1,45 phần kali hydroxyd dạng dung dịch 50%. Khuấy liên tục và nung đến nhiệt độ 200 – 270<sup>0</sup>C (không vượt quá 270<sup>0</sup>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<sup>0</sup>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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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<sup>0</sup>C. Hạt thu được có thành phần như sau: K<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub> 65%; MnO<sub>2</sub> 12 – 23%; KOH và K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 8-9%.

Hoà tan bằng dung dịch KOH, lọc pyrolusit chưa phản ứng, thu được dung dịch kali manganat màu lục.

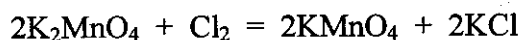
### 2.3.2. Oxy hoá thành kali permanganat

Đun sôi dung dịch kali manganat tạo thành permanganat theo phương trình sau:





Trong công nghiệp có thể oxy hoá bằng khí clor hoặc sử dụng khí CO<sub>2</sub>:

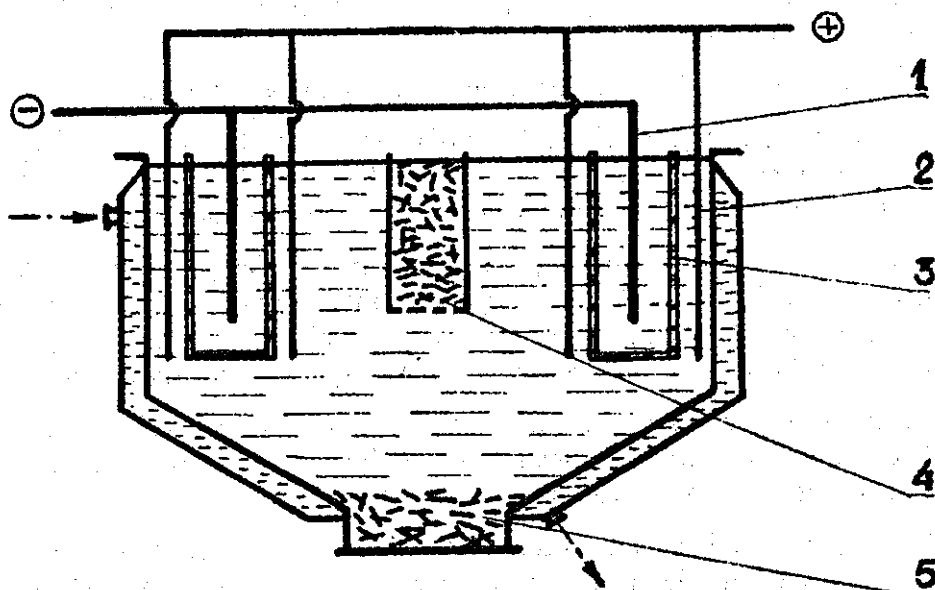


Trong thực tế, có thể thực hiện giai đoạn này như sau:

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<sub>2</sub>, một phần lớn kali chuyển thành K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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.

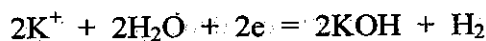


Sơ đồ 2.5. Cấu tạo bình điện phân sản xuất KMnO<sub>4</sub>

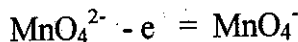
1.Cực âm (Ni); 2.Cực dương (Fe); 3.Màng ngăn xốp; 4.Giỏ thu KMnO<sub>4</sub>; 5.Tinh thể KMnO<sub>4</sub>.

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:

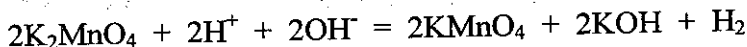
– Ở cực âm:



- Ở cực dương:



- Tổng quát cho cả quá trình:



Để hạn chế tác dụng khử hoá của hydro 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<sup>2</sup>; catod: 700A/m<sup>2</sup>). Điện năng tính với sản lượng 1 tấn KMnO<sub>4</sub> là 700kw/h.

Manganat được bỏ vào những rổ có đáy khoan lỗ nhỏ, nhúng vào dung dịch điện giải. Nâng nhiệt độ chất điện giải lên 40 – 45<sup>0</sup>C để bắt đầu điện phân, sau đó điện phân ở 60<sup>0</sup> 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<sub>4</sub> khoảng 80 – 95%, tạp chất còn lại là MnO<sub>2</sub>, manganat ...

Sản phẩm được tinh chế như sau: hòa tan vào nước nóng khoảng 60<sup>0</sup>, để lắng, gạn bỏ MnO<sub>2</sub> rồi đổ dung dịch vào nồi kết tinh. Để lạnh kết tinh, ly tâm và rửa tinh thể để đạt tiêu chuẩn được dụng, sấy khô ở 80<sup>0</sup>C.

Bảo quản trong lọ thủy tinh màu nâu, kín, tránh ánh sáng. Không để lẫn với các chất dễ oxy hoá.

## Chương 3

# SẢN XUẤT CÁC THUỐC CÓ PHOSPHO

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

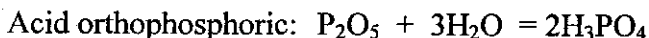
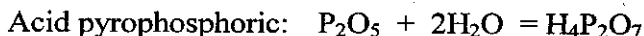
1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất tricalciphosphat.
2. Phương pháp sản xuất dinatri hydrophosphat.
3. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất các ester phosphoric.

## 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:



Tricalciphosphat là muối calci của acid orthophosphoric. Khi cho acid orthophosphoric tác dụng với calci hydroxyd có thể thu được các muối sau:

- Calci dihydrophosphat hay monocalci phosphat:  $Ca(H_2PO_4)_2$
- Calci hydrophosphat 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...).

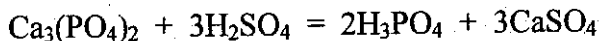
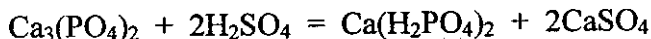
Trong các phosphat, người ta hay dùng loại monocalci vì dễ tan hơn nên đồng hoá nhanh hơn trong cơ thể. Tricalci phosphat còn dùng để kháng toan và hấp phụ trong chứng cường toan dạ dày. Nó còn được dùng trong một số trường hợp ỉa chảy. Thường cho uống 0,5 – 2g/ngày.



## 1.2. Tính chất và tiêu chuẩn

Tricalci phosphat là bột trắng, không tan trong nước và cồn. Nhiệt độ nóng chảy:  $1670^{\circ}\text{C}$ .

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).



Tricalci phosphat được dùng phải không lẫn carbonat, kim loại (chì, đồng...), không lẫn arsen, bari. Khi sấy  $100^{\circ}\text{C}$ , 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  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  đạt tới 88,43%... Tuy nhiên vì sự 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  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  dùng làm thuốc ở nước ta. Xương động vật có thành phần như sau:

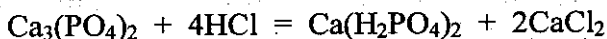
–  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ : 52%

– Chất hữu cơ: 33%.

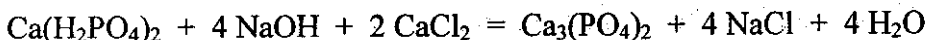
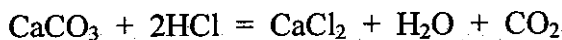
–  $\text{CaCO}_3$ : 10%.

– Magie phosphat: 1%.

Điều chế  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  từ bột xương và acid HCl, các phản ứng xảy ra như sau:

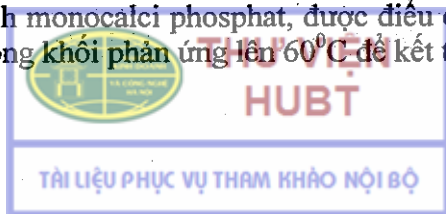


Các phản ứng phụ:



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 bột vì khí  $\text{CO}_2$  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  $60^{\circ}\text{C}$  để kết tủa  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .





Kết tủa được lọc và rửa bằng nước nóng cho đến khi hết clorid. Vẩy kiệt trên máy vẩy ly tâm. Sấy ở 150°C 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.

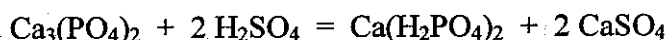
## 2. SẢN XUẤT DINATRI HYDROPHOSPHAT ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )

Dinatri hydrophosphat được dùng là những tinh thể hình lăng trụ, không màu, vị hơi mặn. Tan trong 7 phần nước ở 15°C và 0,4 phần nước sôi, không tan trong cồn.

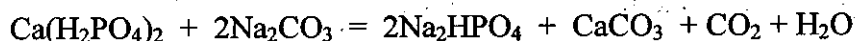
Ở nhiệt độ thường, khi để ra không khí nó mất dần 5 phân tử nước. Khi sấy ở 100°C, dinatri hydrophosphat trở thành khan. Hàm lượng 98%  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

Có thể sản xuất dinatri hydrophosphat từ tricalci phosphat:

Trước hết chuyển nguyên liệu thành monoc calci phosphat hoà tan, nhờ tác dụng của acid sulfuric:



Dung dịch tạo thành được lọc và đun sôi, rồi trung hoà bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (chỉ thị màu phenolphthalein). Dinatri hydrophosphat tạo thành theo phản ứng sau:

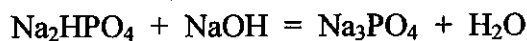


Đem lọc hỗn hợp, dịch lọc được cô đặc để kết tinh. Sản phẩm còn lẫn một ít natri sulfat và carbonat, cần phải kết tinh lại vài lần để tinh chế.

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 trường nuôi cấy vi sinh vật.

Dinatri hydrophosphat còn là nguyên liệu để tạo ra trinatri phosphat ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ) khi xử lý dinatri hydrophosphat bằng natri hydroxyd:



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°C.

## 3. SẢN XUẤT CÁC ESTER PHOSPHORIC

### 3.1. Natri glycerophosphat

#### 3.1.1. Đại cương

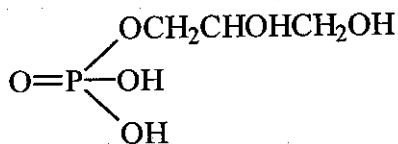
Glycerophosphat (natri hoặc calci) thuộc nhóm các thuốc bổ chứa phospho. Nó được chỉ định trong trường hợp suy nhược thần kinh, suy nhược cơ thể, trẻ em trong thời kỳ phát triển, phụ nữ thời kỳ có thai. Liều dùng thay đổi từ 0,25g đến vài gam một ngày.

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.

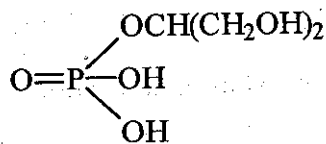
Cấu trúc của glycerophosphat được Imbert và Astruc nghiên cứu năm 1897.

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.

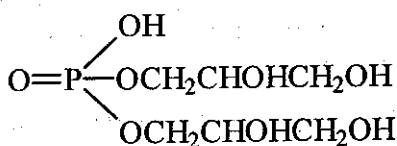
Glycerophosphat, về mặt lý thuyết có thể có các cấu trúc như sau:



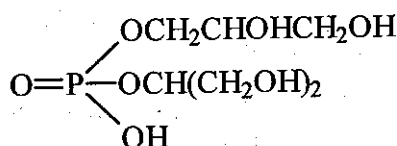
$\alpha$ -glycerophosphat



$\beta$ -glycerophosphat



$\alpha, \alpha$ -diglycerophosphat



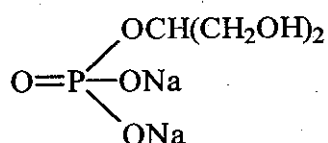
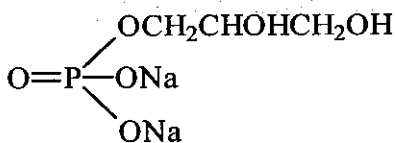
$\alpha, \beta$ -diglycerophosphat

Sau nhiều khảo sát, người ta đã kết luận rằng: natri glycerophosphat thu được trong sản xuất có thể là dạng  $\alpha$  hoặc  $\beta$ , cả hai dạng đó đều được coi là được dùng 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:

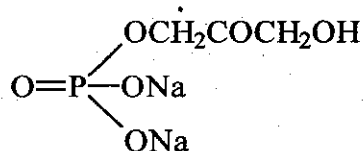
Ester hoá glycerin bằng mononatri phosphat trong 5 – 6 giờ ở 3mmHg và nhiệt độ 175 – 180°C, tác giả thu được hai phần: muối kết tinh và một phần nước cái không kết tinh được.

Phần kết tinh có công thức thô  $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  và cho phản ứng màu với các chỉ thị heliantin, phenolphthalein 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  $\text{CaCl}_2$  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  $\alpha$ :



Acid glycerophosphoric tìm được trong lecithin ở trong tế bào não cũng tồn tại dưới hai dạng  $\alpha$  và  $\beta$  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 phenolphthalein.

Natri glycerophosphat là một hỗn hợp muối natri với tỷ lệ thay đổi của hai acid  $\alpha$ ,  $\beta$ -monoglycero phosphoric. Hai muối này có chứa hàm lượng nước kết tinh khác nhau: dạng  $\alpha$  ngậm 6 phân tử nước, dạng  $\beta$  ngậm 5 phân tử nước.

Natri glycerophosphat không được quá kiềm, không được quá 0,02% tạp chất clorid; 0,05% tạp chất sulfat; 0,003% sắt; không lẫn bari, kim loại nặng, arsen, 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 thủy 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 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) và glycerin với tỷ lệ mol 1:2 đến  $130 - 180^\circ\text{C}$  trong chân không. Sau đó để khối phản ứng đông đặc lại.

### Thủy phân di và tri ester:

Những diester và triester tạo thành được thủy phân theo cách sau đây: khối phản ứng được hoà tan trong nước nóng và cho NaOH đến phản ứng kiềm với phenolphthalein. Ở điều kiện đó các polyester bị thủy phân, trong dung dịch chỉ còn monoester.

### Kết tinh:

Dung dịch sau khi thủy phân được cô đặc rồi để nguội cho kết tinh. Tinh thể được lọc và hút kiệt để loại hết glycerin và các glycerophosphat không kết tinh. Sản phẩm được kết tinh lại trong nước, thu được dinatri glycerophosphat.5 H<sub>2</sub>O dạng  $\beta$  tinh thể đẹp, tan trong 2,7 phần nước, nhiệt độ nóng chảy là 101<sup>0</sup>C.

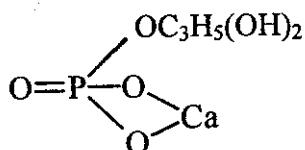
Trong nước cái còn muối dạng  $\alpha$ , nó có thể kết tinh cùng với muối  $\beta$ . Vì vậy nhiều Dược điển chấp nhận natri glycerophosphat là một hỗn hợp có tỷ lệ đồng phân  $\alpha$ ,  $\beta$  không cố định. Sản phẩm được dùng phải đạt tối thiểu 66% natri glycerophosphat khan.

## 3.2. Calci glycerophosphat

### 3.2.1. Đại cương

Calci glycerophosphat được dùng là hỗn hợp muối calci của các mono ester đồng phân  $\alpha$  và  $\beta$ , 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  $\alpha$  và  $\beta$ . Đồng phân  $\alpha$  tan trong 25 phần nước ở 25<sup>0</sup>; đồng phân  $\beta$  tan trong 100 phần nước ở nhiệt độ này.

Calci glycerophosphat tan trong dung dịch acid hydrochloric loãng và trong glycerin.

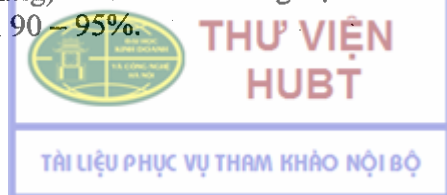
Calci glycerophosphat được dùng có hàm lượng 98%.

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<sup>0</sup>C cho đến khi xuất hiện bọt trên mặt hỗn hợp phản ứng (thời gian dài ngắn tùy 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 thủy phân.

Nếu thủy phân polyester ở nhiệt độ thường thì có thể bảo vệ được toàn bộ mono ester, nhưng thời gian thủy phân khá dài.

Dung dịch monoester trong nước được tẩy màu bằng than hoạt. Dịch lọc được bão hoà bằng calci carbonat, sau đó bằng sữa vôi. Calci glycerophosphat 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°C, 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°C 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 phenolphthalein. 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° để kết tủa, lọc và rửa bằng cồn để loại glycerin. Sản phẩm sấy ở nhiệt độ không quá 50°C. Từ 125 kg glycerin thu được 75 kg calci glycerophosphat, hiệu suất 62%.

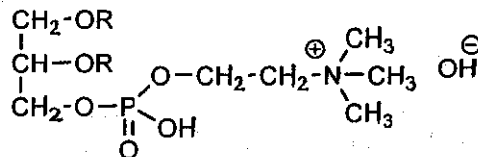
### 3.3. Sản xuất các lecithin

#### 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...

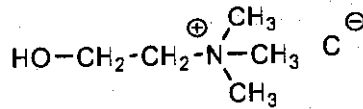
Công thức chung của lecithin như sau:



R= nhóm acyl acid béo không no (oleic, linoleic...)

R'= nhóm acyl acid béo no (stearic, palmitic...)

Hoạt chất chính trong phân tử của lecithin là cholin, tạo thành khi thủy phân các lecithin. Trong điều trị, ta gặp cholin dưới dạng clorid:



Cholin clorid là một muối dễ chảy nước, có độ chảy 243<sup>0</sup>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 acetone.

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.

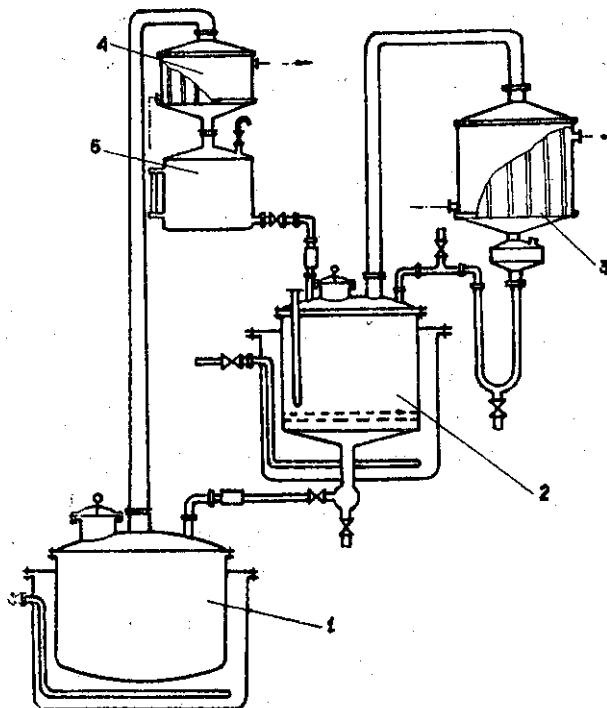
### 3.3.2. Phương pháp sản xuất

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<sup>0</sup>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 acetone đến khi kết tủa hoàn toàn.

Hàm lượng lecithin trong lòng đỏ trứng khoảng 6 – 7%.



Sơ đồ 2.6. Thiết bị chiết lecithin  
1. Nồi cất cách thủy; 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

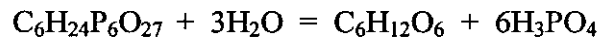
Phytin là hợp chất có trong hạt ngũ cốc, thành phần chủ yếu có chứa phospho, inositol, calci và magie.

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.

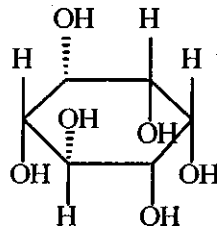
Những nguyên liệu có nhiều Phytin là cám gạo, vỏ táo, ngô, đỗ xanh, hoa hướng dương, khoai tây, đậu trắng v.v...

Từ năm 1900, Posternack và Maquenne đã chứng minh được rằng Phytin là muối của acid phytinic. Thủy phân acid này, thu được 6 phân tử acid phosphoric:



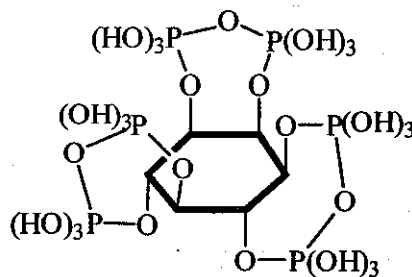
Phần  $C_6H_{12}O_6$  là một polyalcol vòng kín có 6 nhóm -OH, còn gọi là inosit hay inositol.

Tùy 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 (minoisitol), 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 hydro 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 inosito-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<sub>2</sub>. Muối fero – phytin được xử lý bằng NaOH, oxyd 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 tùy 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<sub>2</sub>S 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, thủy 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.

– Quy 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  $65 - 85^{\circ}\text{C}$  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  $90^{\circ}$ . Sấy ở  $75^{\circ}\text{C}$  đến khô, tán và rây nhỏ. Hiệu suất đạt 2,5%.

- Chú ý: cám thường lẫn tằm, 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

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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 IV 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  $\mu\text{m}$ ), 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...).

Quy trình sản xuất như sau:



Xương động vật đã loại sạch mỡ và đập vụn, được nung kín ở nhiệt độ  $800^{\circ}\text{C}$ . 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  $150^{\circ}\text{C}$  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: chung 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 ( $800^{\circ}$  –  $1200^{\circ}\text{C}$ ).* 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 được dụng.

b. *Tắm nguyên liệu định đem nung thành than bằng một số dung dịch muối vô cơ có khả năng loại nước và thủy phân ( $\text{ZnCl}_2$ , acid phosphoric, acid sulfuric, natri hydroxyd...),* rồi đem nung ở nhiệt độ thích hợp (từ  $400^{\circ}$  đến  $1000^{\circ}\text{C}$ ), sau đó rửa bằng nước hoặc acid hydrochloric.

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 hoạt được dùng 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  khan,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ...

Trong đó được sử dụng làm thuốc chỉ có 3 chất:

Natri bicarbonat

Calci carbonat

Lithi carbonat

Natri bicarbonat ( $\text{NaHCO}_3 = 84,01$ ) 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  $\text{NaHCO}_3$  15%.

Calci carbonat cũng là chất chống toan và chất hấp phụ, dạng bột dùng rắc trên vết mụn chảy nước.

Lithi 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  $15^\circ\text{C}$ , không tan trong cồn.

Dạng kết tinh bắt đầu phân huỷ ở  $60^\circ\text{C}$ , đến  $100^\circ\text{C}$  thì chuyển hết thành natri carbonat:



Dung dịch natri bicarbonat trong nước không làm chuyển màu phenolphthalein.

Natri bicarbonat được dùng phải chứa ít nhất 98,5%  $\text{NaHCO}_3$ .

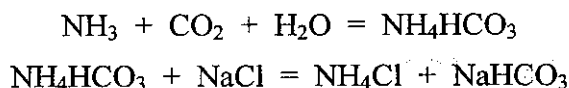


### 2.3. Phương pháp sản xuất

Natri bicarbonat được sản xuất bằng phương pháp Solvay (1863) với số 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<sub>2</sub>. Quá trình tạo ra NaHCO<sub>3</sub> theo hai phản ứng sau:

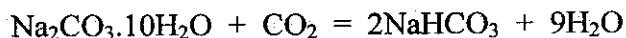


Natri bicarbonat tạo thành sẽ kết tủa. Lọc thu natri bicarbonat. Dịch lọc là dung dịch NH<sub>4</sub>Cl được đưa về một tháp phản ứng khác, ở đó phản ứng với sữa vôi để phục hồi amoniac. Dự phẩm cuối cùng là calci clorid:

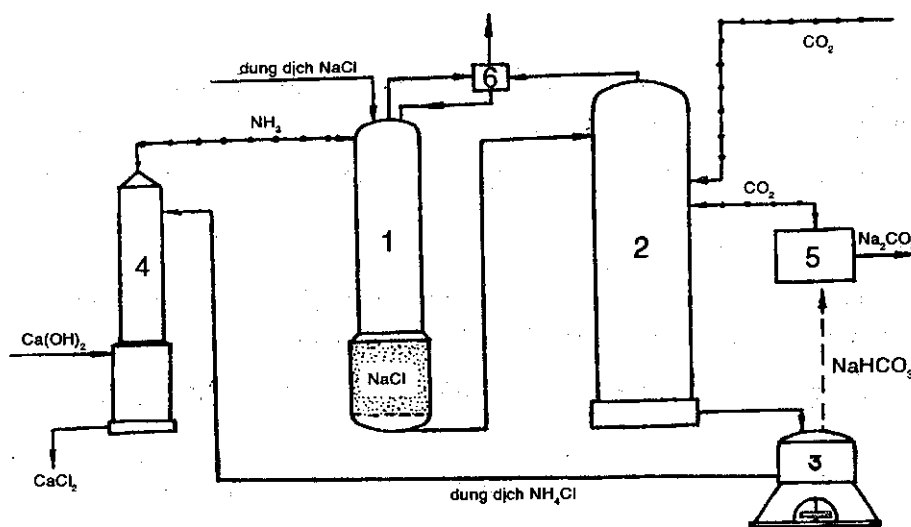


Natri bicarbonat được sản xuất theo phương pháp Solvay còn lẫn nhiều tạp chất (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>...), được tinh chế thành loại được dùng như sau:

Natri bicarbonat sau khi ly tâm, sấy ở 70 – 80°C sẽ giải phóng CO<sub>2</sub> tạo thành Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Kết tinh lại carbonat khan này sẽ thu được sản phẩm Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.10H<sub>2</sub>O được dùng. Cho Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.10H<sub>2</sub>O tác dụng với khí carbonic quá thừa ở nhiệt độ 20 – 30°C thu được NaHCO<sub>3</sub> tinh khiết được dùng:



Khí CO<sub>2</sub> được lấy từ dư phẩm của công nghiệp lên men rượu.



Sơ đồ 2.7. Nguyên lí sản xuất natri bicarbonat theo phương pháp Solvay

1. Tháp trộn vật liệu; 2. Tháp carbonat hoá; 3. Máy vẩy li tâm;
4. Tháp phục hồi amoniac; 5. Thiết bị sấy; 6. Tháp rửa khí.

### 3. SẢN XUẤT CALCI CARBONAT

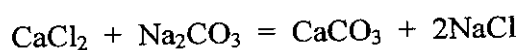
Calci carbonat ( $\text{CaCO}_3 = 100,09$ ) rất phổ biến trong tự nhiên. Chúng có thể là loại kết tinh (aragonit), loại vô định hình (phấn đá, đá hoa...), hàm lượng  $\text{CaCO}_3$  tới 97%.

Calci carbonat là bột tinh thể, tan trong acid loãng (giải phóng  $\text{CO}_2$ ), không tan trong nước.

Calci carbonat được dùng 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%  $\text{CaCO}_3$ .

Calci carbonat được dùng được sản xuất bằng cách kết tủa dung dịch calci clorid được dùng bằng một dung dịch natri carbonat tinh khiết. Phản ứng kết tủa thực hiện ở nhiệt độ thấp.



Sau đó, lọc thu tủa  $\text{CaCO}_3$ . Rửa tủa đến khi nước rửa không còn clorid. Sấy và đóng gói.

## Chương 5

# SẢN XUẤT HỢP CHẤT CALCI VÀ BARI

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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

### 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°C. Dạng hạt trắng, xốp, rất dễ chảy nước và có công thức  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

– Calci clorid nung chảy (được ghi trong Dược điển Pháp), là sản phẩm đã nung chảy ở 300°C, dạng mảnh cứng, trắng đục và vẫn còn chứa ít nhiều nước kết tinh. Sản phẩm hoàn toàn khan chảy ở 780°C. Dược điển Việt Nam qui định calci clorid kết tinh với 6H<sub>2</sub>O. 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  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Nếu sấy 200°C đến 300°C thì nó phồng lên thành khối xốp và mất nước. Rất dễ tan trong nước: ở 20°C, 1 phần calci clorid tan trong 0,2 phần nước.

Độ tan của  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  theo nhiệt độ:

Nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ )	Nồng độ $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (%)
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  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  thì nhiệt độ xuống tới  $-40^{\circ}\text{C}$ . Dung dịch của 155g calci clorid trong 100g nước có độ sôi  $175,5^{\circ}\text{C}$ . 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  $\text{CaCl}_2$ :

Nồng độ $\text{CaCl}_2$ (%)	40,8	50	58	75
Độ sôi ( $^{\circ}\text{C}$ )	120	130	140	175

Calci clorid kết tinh được dùng khi hoà tan trong nước phải cho dung dịch trung tính, không lẫn bari, stronti, kim loại nặng, chỉ được lẫn vết  $\text{NaCl}$ , không được quá 0,01% sắt, 0,002% arsen...

Hàm lượng tối thiểu: 97,5%  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

### 1.3. Phương pháp sản xuất

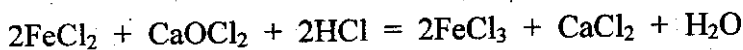
Calci clorid là dư phẩm của công nghệ Solvay. Sản phẩm này được dùng chủ yếu làm chất hút ẩm, rải đường chống bụi vì lẫn nhiều tạp. Có thể phun dung dịch 18%  $\text{CaCl}_2$  vào than đốt để tránh bụi (1 – 4kg  $\text{CaCl}_2$ /1 tấn than).

Calci clorid được dùng thường được sản xuất theo phản ứng sau:

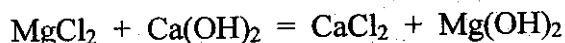
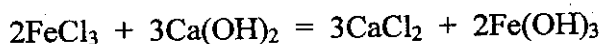


Nguồn nguyên liệu thiên nhiên để sản xuất sản phẩm được dùng này là đá vôi. Trong đá vôi thường có lẫn nhiều Mg, Fe. Khi cho tác dụng với acid hydrocloric, các tạp chất này chuyển thành  $\text{MgCl}_2$  và  $\text{FeCl}_2$ .

Việc loại tạp được thực hiện bằng cách bão hoà dung dịch  $\text{CaCl}_2$  bằng khí clor. Khi đó, sắt II clorid được chuyển thành sắt III clorid:



Tiếp đó, xử lý hỗn hợp bằng nước vôi, sắt và magiê sẽ được loại đi dưới dạng kết tủa các hydroxyd:



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 được dụng (đá pha loãng 1/2). Quá trình này hỗn hợp sẽ sủi bọt mạnh do giải phóng  $\text{CO}_2$ , phải thận trọng để khỏi trào ra ngoài. Sau đó khối phản ứng được lọc qua bông thuỷ tinh.

Sục khí  $\text{H}_2\text{S}$  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  $\text{H}_2\text{S}$ . 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, mỗi bằng một vài tinh thể calci clorid được dụng.

$\text{H}_2\text{S}$  được điều chế từ quặng pyrit ( $\text{FeS}_2$ ) tác dụng với  $\text{H}_2\text{SO}_4$  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, cần có lẫn cát bần thì loại bỏ.

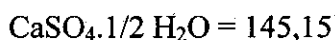
Trung hoà hỗn dịch vôi bằng acid hydrocloric được dụng đến  $\text{pH}=10,5-11$ , khuấy thêm 15 phút rồi để lắng.

Lọc, điều chỉnh về pH trung tính bằng HCl được dụng. Sau đó cô đến tỷ trọng  $d=1,4$  và để kết tinh.

Calci clorid được dụng rất dễ chảy nước, phải đóng gói kín, để chỗ mát (ở  $34^\circ\text{C}$ , nó tự chảy trong nước kết tinh của nó).

Ghi chú: để tạo được sản phẩm được dụng kết tinh với 6 phân tử nước, cần thực hiện quá trình kết tinh ở nhiệt độ không quá  $29^\circ\text{C}$ , dung dịch kết tinh có nồng độ không quá 53%.

## 2. SẢN XUẤT BỘT BÓ



### 2.1. Đại cương

Trong thiên nhiên calci sulfat tồn tại dưới hai dạng:

– Dạng dihydrat ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 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  $\text{CaSO}_4$  (Karstenit). Khi nung thạch cao trên  $150^\circ\text{C}$  cũng thu được dạng khan.

Khi nung dạng dihydrat tới nhiệt độ trên  $100^\circ\text{C}$  thì nó mất 3/4 nước kết tinh chuyển thành dạng ngậm 1/2  $\text{H}_2\text{O}$ . Khi gặp nước, dạng này hoá rắn nhanh chóng do chuyển thành dạng dihydrat.

Dạng ngậm  $1/2 \text{H}_2\text{O}$  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 bột bó. Hiện tượng này được giải thích như sau:

Calci sulfat  $1/2 \text{H}_2\text{O}$  hoà tan trong nước, tạo dung dịch bão hoà 12g/lít. Một phần  $\text{CaSO}_4.1/2 \text{H}_2\text{O}$  đã hoà tan này sẽ ngậm thêm nước để tạo  $\text{CaSO}_4.2\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{CaSO}_4.2\text{H}_2\text{O}$  có tỉ trọng nhỏ hơn  $\text{CaSO}_4.1/2 \text{H}_2\text{O}$ , nên khi kết tinh, thể tích của nó tăng lên, tạo cho bột bó có khả năng in dầu, nặn khuôn. Bột bó dùng để bó chỗ gãy xương (dạng bột hoặc băng tẩm bột bó).

Một số được điển quy định độ ẩm của bột bó phải trong giới hạn 5–7% (6,21% tính với  $\text{CaSO}_4.1/2\text{H}_2\text{O}$ ). 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 tính 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 ( $\text{CaSO}_4.2\text{H}_2\text{O}$ ) được rửa sạch và nung trong lò kiểu nạp nguyên liệu liên tục hoặc gián đoạn. Nhiệt độ nung khoảng 120–130°C, không được vượt quá 130°C. 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  $1/2 \text{H}_2\text{O}$ ), bột bó  $1/2 \text{H}_2\text{O}$ , 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  $1/2 \text{H}_2\text{O}$  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.

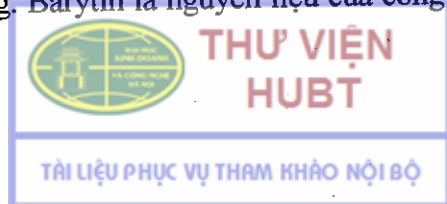
Nếu nung ở 150–200°C thì thành phần chủ yếu là bột bó khan hoà tan (độ bắt chậm lại); nung đến 600°C thì tất cả chuyển thành bột bó khan không hoà tan, hoàn toàn không bắt nữa. Bột bó phân huỷ thành CaO ở khoảng 1000°C.

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

### 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 tần 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<sub>4</sub> 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 được dùng là bột trắng, rất bền vững, chỉ phân huỷ bắt đầu từ 1400<sup>0</sup>C và chảy ở 1500<sup>0</sup>C. 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<sup>0</sup>C dung dịch bão hoà bari sulfat chỉ chứa 0,00223% BaSO<sub>4</sub>.

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 kỹ muối bari hoà tan và bari carbonat trong thuốc cản quang này.

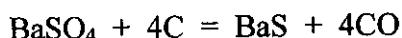
Sản phẩm dược dụng phải không lẫn arsen, clorid không quá 0,02%, sulfat không quá 0,1%, kim loại nặng không quá 0,0005%, sắt không quá 0,003%.

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 2 μ (thuộc loại huyền phù mịn). Đường kính hạt có thể dao động từ 100 μ đến 0,5 μ.

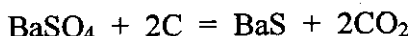
### 3.3. Phương pháp sản xuất

Loại quặng barytin có hàm lượng BaSO<sub>4</sub> cao (98%) có thể nghiền nhỏ rồi ngâm với acid sulfuric đậm đặc để rửa các tạp chất, tạo ra BaSO<sub>4</sub> được 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<sub>4</sub>. Qui trình sản xuất đi từ quặng barytin gồm 3 phần:

#### a. Tạo bari sulfid bằng cách khử bari sulfat



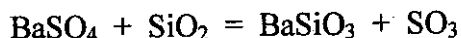
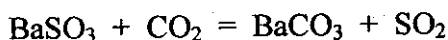
Phản ứng khử hoá xảy ra ở 900 – 1000<sup>0</sup>C. Nếu nhiệt độ chỉ đạt 600 – 800<sup>0</sup>C, khi đó CO<sub>2</sub> giải phóng theo phản ứng sau:



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<sup>0</sup> 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<sup>0</sup>C- 1100<sup>0</sup>C bằng hơi đốt hoặc than.

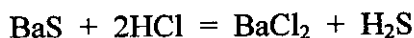
Sau khi khử hoá, thu được sản phẩm có màu đen hoặc xám tro, hàm lượng BaS khoảng 63–75% có lẫn 15–20% tạp bari sulfit, bari carbonat và bari silicat. Các tạp này hình thành khi quặng bị đốt lên khoảng 600<sup>0</sup>C do những phản ứng phụ sau:



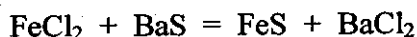
#### b. Chuyển bari sulfid thành bari clorid

Có thể sử dụng nhiều phương pháp khác nhau để chuyển BaS thành BaCl<sub>2</sub>:

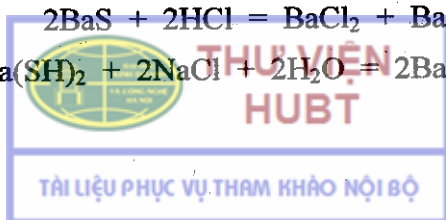
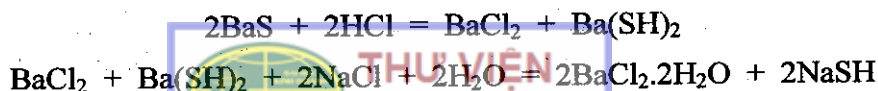
- Dùng acid hydrocloric hoặc các muối clorid hoà tan:



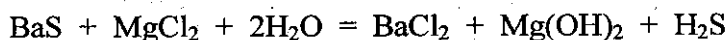
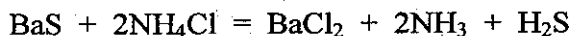
Trong điều kiện này, sắt và kim loại nặng cũng kết tủa:



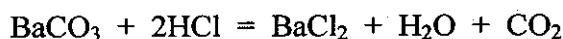
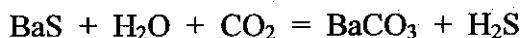
Có thể thay một phần HCl bằng NaCl, khi đó phản ứng sẽ được thực hiện ở 70<sup>0</sup>C, dư phẩm là NaSH:



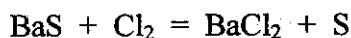
Amoni clorid và magie clorid cũng có thể thay thế HCl:



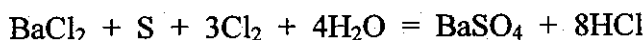
- Thực hiện quá trình qua trung gian bari carbonat:



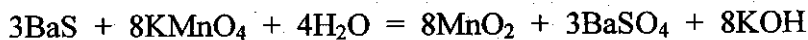
- Dùng tác dụng oxy hoá của khí clor:



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  $\text{H}_2\text{S}$  độc:



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  $\text{H}_2\text{O}_2$ :

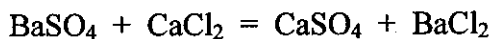


Quy trình tạo bari clorid được thực hiện như sau:

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  $\text{H}_2\text{S}$  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.

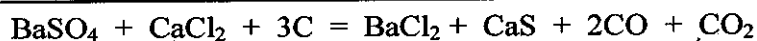
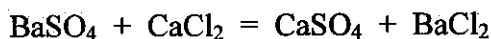
Phần nước trong (pH acid) được trung hoà bằng bari hydroxyd đến pH = 8. Tiếp đó thêm dung dịch  $\text{KMnO}_4$  3% cho đến khi dung dịch có màu hồng nhạt bền vững. Thêm than hoạt để loại màu của thuốc tím quá thừa. Lọc lấy dung dịch tinh khiết có chứa khoảng 20,5%  $\text{BaCl}_2$  làm tiếp giai đoạn sau.

- Dùng phản ứng của  $\text{CaCl}_2$  ở nhiệt độ cao:

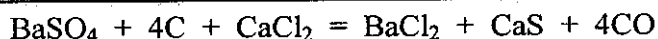
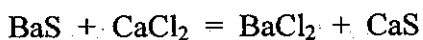
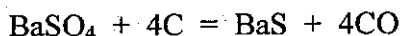


Đây là phương pháp kinh tế nhất và hiện được dùng rộng rãi trong công nghiệp.  $\text{CaCl}_2$  sử dụng là dư phẩm của công nghệ Solvay.

Cho bari sulfat tác dụng với một dung dịch bão hoà calci clorid ở nhiệt độ  $170^\circ\text{C}$  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:



Trong trường hợp này, phản ứng phụ xảy ra cũng tạo BaCl<sub>2</sub>:



Phương pháp sản xuất được thực hiện như sau:

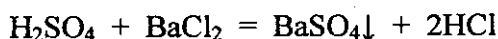
Cho 1,5–2,0 tấn barytin đã đập nhỏ (đường kính 0,5–5mm) vào lò quay (dài 7m; đường kính 1,5m; tốc độ quay 1,6 vòng/phút) rồi cho than theo tỉ lệ 13–15% so với khối lượng barytin. Lò được gia nhiệt và quay tròn, từ thùng chứa đã được đốt nóng bởi khí lò, cho chảy vào lò dung dịch đậm đặc có chứa 800–900g/lít CaCl<sub>2</sub> trong khoảng 30–40 phút. Khối lượng CaCl<sub>2</sub> đưa vào bằng khoảng 48–49% khối lượng barytin. Nhiệt độ giữ ở 770<sup>o</sup>C–780<sup>o</sup>C trong 1,5–2 giờ, hơi nước được bốc ra liên tục. Sau đó nâng nhiệt độ lên 900–950<sup>o</sup>C trong 1–1,5 giờ, kết thúc phản ứng khi nhiệt độ đạt 1000–1100<sup>o</sup>C. Sản phẩm nung chảy được tháo vào khuôn, để nguội.

Thành phần của hỗn hợp sau phản ứng gồm: 55–60% BaCl<sub>2</sub>; 4–12% CaCl<sub>2</sub>; 7% CaS; 3% CaSO<sub>4</sub>; 0,5% BaS; 20–25% tạp khác. Tính theo lượng barytin đã nạp vào thì hiệu suất biến đổi thành BaCl<sub>2</sub> đạt khoảng 90% lý thuyết.

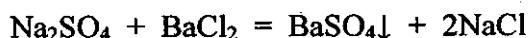
Đập nhỏ sản phẩm nung chảy ở trên, hoà tan bằng nước nóng 60–80<sup>o</sup>C và lọc. Dịch lọc có chứa khoảng 300–350g/L BaCl<sub>2</sub>, đem cô và kết tinh thu lấy BaCl<sub>2</sub>.

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



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<sub>2</sub>, vì kết tủa sẽ hấp phụ BaCl<sub>2</sub> rất khó rửa, khó loại tạp BaCl<sub>2</sub>. Có thể thay acid sulfuric bằng muối natri sulfat:



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 được điện.

### 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1%. Uống dung dịch natri sulfat 10%, 5 phút uống một thìa. Tiêm atropin, cafein hoặc long não. Tiêm 10ml dung dịch Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2% vào tĩnh mạch.



## Chương 6

# SẢN XUẤT CÁC HỢP CHẤT MAGIE

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ .
2. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất magie carbonat base.
3. Đại cương, tính chất, tiêu chuẩn và phương pháp sản xuất  $MgO$ .

## 1. SẢN XUẤT MAGIE SULFAT

### 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 phân hoa. Trong cơ thể động vật thì tuý sống giàu 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), carnalit ( $MgCl_2 \cdot KCl \cdot 6H_2O$ ), kainit ( $MgSO_4 \cdot KCl \cdot 3H_2O$ ), 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 (Magie hyposulfit- $MgSO_2$ )...

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 được dùng kết tinh với  $7H_2O$  ở  $25-30^{\circ}C$ .

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$  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  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  lên hoa, mất 1 phân tử nước (tương đương với 7% khối lượng), ở  $70-80^{\circ}C$  mất  $4H_2O$  (28% khối lượng); đến  $100^{\circ}C$  mất  $5H_2O$  (38,5% khối lượng);  $140^{\circ}C$  mất  $6H_2O$  (43,8%), cuối cùng ở  $220^{\circ}C$  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)



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 [ $MgCO_3 \cdot CaCO_3$ ]. 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:



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  $d = 1,26$ . Nước ót có thành phần như sau:

NaCl: 10,42%

$MgSO_4$ : 0,89%

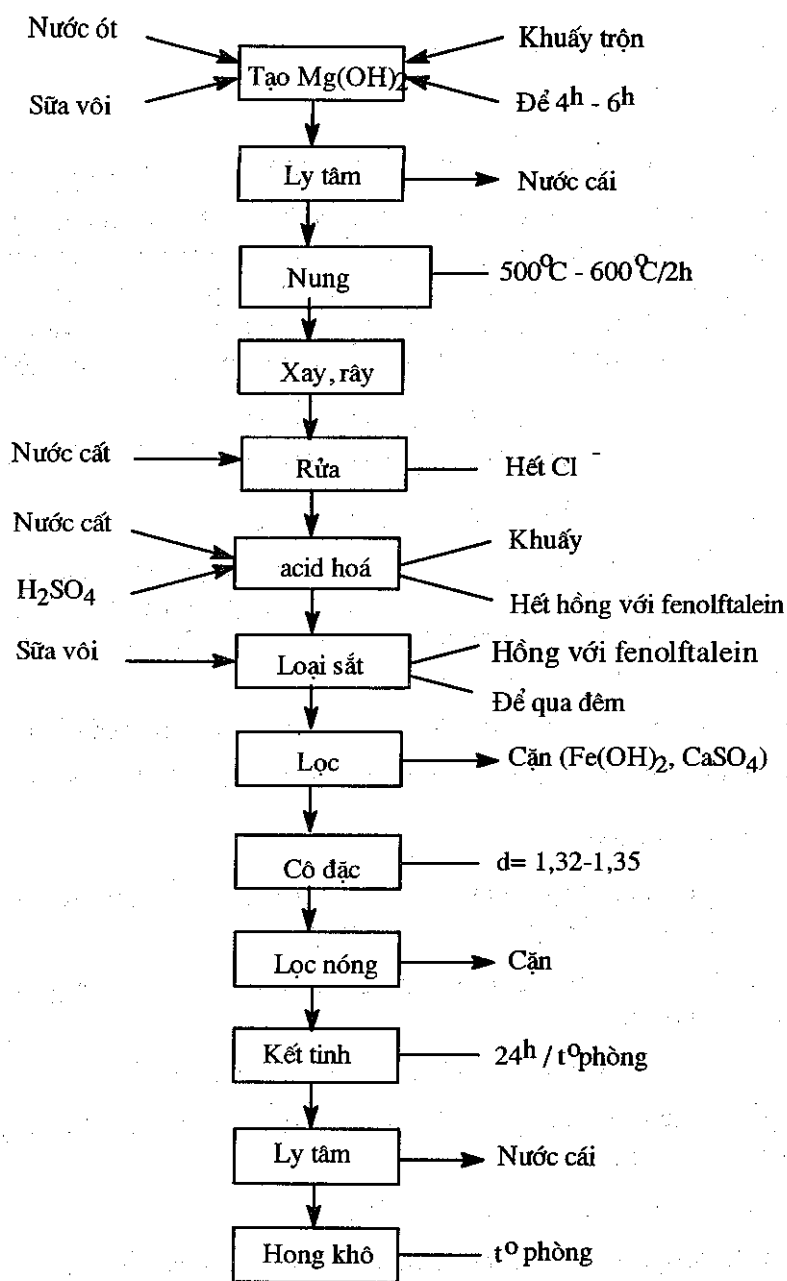
$MgCl_2$ : 9,67%

KCl: 1,82%

Nước ót này được cô đặc ở nhiệt độ  $118^{\circ}C - 120^{\circ}C$ , NaCl và  $MgSO_4$  liên tục tách ra và được vớt ngay khi đang cô đặc. Khi nhiệt độ hỗn hợp đạt tới  $123 - 125^{\circ}C$  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  $90^{\circ}C$  trong 4-5 giờ có thể tách được hầu hết muối đắng. Dung dịch còn lại sẽ làm lạnh để kết tinh cacnalit ( $MgCl_2 + KCl$ ). Hỗn hợp muối đắng đem hoà tan rồi để kết tinh ở  $+5^{\circ}C$  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  $30^{\circ}B$ , khuấy trong 5 giờ. Magie hydroxyd và calci sulfat kết tủa, ly tâm lấy tủa, sấy khô và nung  $500 - 600^{\circ}C$  trong 2 giờ để lấy MgO. Magie oxyd thu được đem tán nhỏ, rửa đến hết phản ứng clorid.



Từ 50 lít nước ót thu được 10kg  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

### Sơ đồ 2.8. Quy trình điều chế $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ được dụng từ nước ót

Magie oxyd được tạo hỗn dịch trong nước cất và thêm dần dần  $\text{H}_2\text{SO}_4$  vào, vừa khuấy liên tục (khoảng 7,5kg  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $d=1,650$ ) cho đến khi mất màu phenolphthalein. Thêm sữa vôi đến khi xuất hiện màu hồng với phenolphthalein để loại Fe. Lọc loại cặn  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  và  $\text{CaSO}_4$ . 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  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

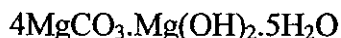
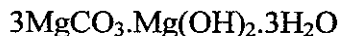


## 2. SẢN XUẤT MAGIE CARBONAT BASE

### 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 base 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 base, các được điển thường ghi một trong các công thức sau đây:



Sản phẩm được dùng 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 base “nặng” và magie carbonat base “nhẹ”, công thức hơn kém nhau một phân tử nước (loại nhẹ  $3H_2O$ , loại nặng có  $4H_2O$ ).

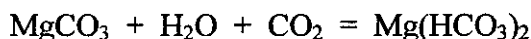
Magie carbonat base là thuốc chống toan và thuốc nhuận tràng với liều từ 1–10g / ngày.

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 base được dùng 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:



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 arsen, 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 base là cho kết tủa dung dịch của một muối magie hoà tan bằng một dung dịch natri carbonat:



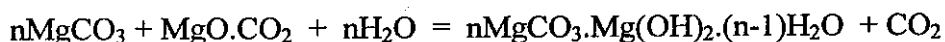
Trong thực tế, khi trộn hai dung dịch muối hoà tan ở nhiệt độ thường theo phương trình trên, ta sẽ thu được bột kết tủa trắng của  $MgCO_3$ .

Nếu đun nóng hỗn hợp phản ứng thì sẽ có CO<sub>2</sub> 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 được dụng và dung dịch natri carbonat được dụng. Tiếp đó đổ dần dần dung dịch natri carbonat vào dung dịch MgSO<sub>4</sub> 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<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Sấy khô và tán nhỏ.

Phương trình các phản ứng có thể viết như sau:



Trong nước ốt 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<sub>3</sub> từ nước ốt có thể tóm tắt như sau:

1000L nước ốt 30<sup>0</sup>B được lọc trong và đun sôi trong thiết bị bằng sắt tráng men. Đồng thời đun sôi 1 dung dịch 10% của 572kg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10H<sub>2</sub>O (natri carbonat được dụng) trong nước. Khi hai dung dịch đang sôi, đổ dần dần dung dịch carbonat vào nước ốt, 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<sup>0</sup> 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<sup>0</sup>, rây và đóng gói kín, chống ẩm.

Những phản ứng xảy ra trong quá trình sản xuất này như sau:



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. Magie oxyd là thành phần chủ yếu của gạch chịu lửa - vật liệu quan trọng trong công nghệ luyện kim. Magie oxyd 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)<sub>2</sub> do hydrat hoá trực tiếp. Magie oxyd có thể hấp thụ CO<sub>2</sub> giống như CaO, để ra không khí một thời gian, nó chuyển thành MgCO<sub>3</sub>.

Trong dược phẩm, có hai dạng magie oxyd được dùng: 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 tùy thuộc vào nguyên liệu carbonat dùng để điều chế MgO.

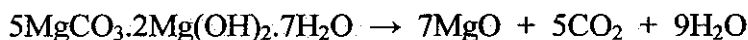
Magie oxyd dược dụng phải hoàn toàn trắng. Dược điển Việt Nam quy định nó phải là loại nhẹ và phải đạt các tiêu chuẩn sau đây: không quá 0,02% clorid, 0,05% sulfat, 0,15% calci, 0,0025% kim loại nặng, 0,03% sắt, 0,0004% arsen. Chế phẩm phải chứa ít nhất 92% MgO.

### 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 được dùng bằng nhiệt:

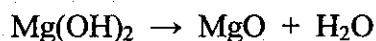
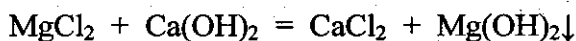


Nếu rang trực tiếp bột magie carbonat lên 300°C, sẽ thu được magie oxyd nhẹ. Nếu nhào bột magie carbonat với nước thành bánh rồi đem nung thì thu được magie oxyd nặng.

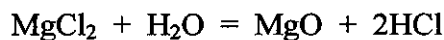
#### 3.3.2. Từ magie clorid

Magie clorid có thể lấy từ nước ót, phương pháp như sau:

Đem nước ót phản ứng với sữa vôi, tạo magie hydroxyd. Nung magie hydroxyd thu được magie oxyd:



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%.



### **Quy trình sản xuất MgO từ nước ót như sau:**

Nước ót lấy từ các đồng muối có tỷ trọng 28 – 30<sup>0</sup>B, trong đó có chứa nhiều loại muối NaCl, MgSO<sub>4</sub>, KCl... Để loại bỏ các muối này và lấy riêng MgCl<sub>2</sub>, có thể dùng các phương pháp sau:

- Phơi nắng để loại thêm NaCl;
- Làm lạnh đến 4<sup>0</sup>C để kết tinh Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;
- Xử lý bằng CaCl<sub>2</sub> để loại ion sulfat;
- Cô đặc phân đoạn ở 116<sup>0</sup> tách riêng muối đắng (NaCl+MgSO<sub>4</sub>);
- Pha trộn để loại một phần NaCl (3 thể tích nước ót 35<sup>0</sup> + 7 thể tích nước ót 30<sup>0</sup> thu được nước ót 31 – 31,5<sup>0</sup>B). Cô đặc bằng cách đun trực tiếp đến 125<sup>0</sup>C, 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: cacnalit sẽ tách ra (KCl, MgCl<sub>2</sub>). Lọc, dịch lọc có tỷ trọng 35<sup>0</sup>B và rất giàu MgCl<sub>2</sub>.

Cô nước ót này đến nhiệt độ 134<sup>0</sup>C rồi để nguội đến nhiệt độ phòng, toàn bộ MgCl<sub>2</sub> sẽ kết tinh thành khối hình kim dài. Ly tâm lấy tinh thể rồi sấy ở 50<sup>0</sup> trong 3 giờ. Từ 1kg nước ót 35<sup>0</sup>B thu được khoảng 700g MgCl<sub>2</sub>.

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<sup>0</sup>C đồng thời có lưu thông khí. HCl bắt đầu giải phóng ra từ 300<sup>0</sup>C. Thời gian nung khoảng 2–3 giờ. Từ 1kg magie clorid (hàm lượng MgCl<sub>2</sub> 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<sup>0</sup>C cũng thu được magie oxyd.

## Chương 7

# HỢP CHẤT BISMUTH SẢN XUẤT BISMUTH NITRAT BASE

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

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, Brazil, 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 kiem)...

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:  $271,3^{\circ}$ . Bismuth kim loại do công nghệ luyện kim cung cấp thường không thích hợp cho sản xuất thuốc vì lẫn nhiều tạp chất như: arsen, 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 ( $\text{NH}_4\text{SCN}$ ). 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 loét 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 được dùng là bột trắng mịn, dạng vô định hình hoặc vi tinh 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:  $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{NO}_3$  hay  $\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Trong thực tế, do dễ bị thủy phân nên công thức bismuth nitrat base thay đổi tùy cách sản xuất. Dược điển các nước chấp nhận những sản phẩm có chứa 79 – 81%  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  đều là dược dụng.

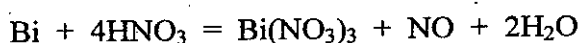
Ngoài ra, sản phẩm có thể khác nhau về tỷ trọng, các dược điển thường ghi loại dược dụng là bismuth nitrat base nặng. Nếu là loại nhẹ thì hàm lượng  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  là 82 – 89%.

Công thức gần đúng của bismuth nitrat base là  $6\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{N}_2\text{O} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , có chứa 79 – 82%  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ; bột vô định hình hay vi tinh thể, nặng. Đốt nóng  $100^\circ$  bị phân huỷ mất nước và mất  $\text{HNO}_3$ . Sản phẩm dược dụng phải không lẫn tạp chất: arsen, đồng, chì, amoniac, không vượt quá giới hạn clorid (0,05%), bạc...

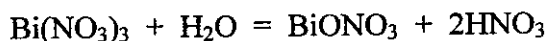
## 3. PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT

Nguyên lý sản xuất bismuth nitrat base gồm 2 giai đoạn:

- Tạo bismuth nitrat trung tính từ bismuth kim loại:



- Chuyển nitrat trung tính thành nitrat base bằng phản ứng thủy phân. Quá trình thủy phân có thể biểu diễn như sau:



Sản phẩm thu được có thể thay đổi theo mức độ thủy phân.

Ngoài ra, do có tính chất hấp phụ rất mạnh, nó thường lẫn ít nhiều bismuth nitrat trung tính  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  và bismuth hydroxyd  $\text{Bi}(\text{OH})_3$ .

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 được 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  $\text{NO}_2$  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  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  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

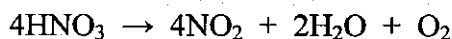
Quy trình kỹ thuật sản xuất bismuth nitrat base gồm 4 giai đoạn:

#### 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  $15^\circ$  trên lò than. Đốt nóng ống lên  $300^\circ\text{C}$  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 vảy 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  $\text{HNO}_3$ ). Phản ứng toả nhiệt mãnh liệt có thể phân huỷ  $\text{HNO}_3$  giải phóng khí oxyd nitơ:

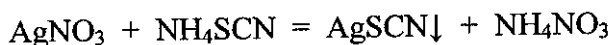


Để hạn chế sự phân huỷ này, phải làm lạnh hỗn hợp và điều chỉnh dòng acid nitric chảy vào để giữ nhiệt độ phản ứng không quá  $35^\circ\text{C}$ . Để đuổi khí  $\text{NO}_2$  đồng thời giảm nhiệt độ hỗn hợp phản ứng, người ta sục không khí vào khối phản ứng. Việc sục khí này

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°C. 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  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ , 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% amoniosulfocyanid, khuấy liên tục cho đến khi kết tủa hết:



Lọc loại tủa tạp. Dịch lọc được thủy phân tiếp:

Trong nồi phản ứng bằng thép tráng men, có lắp máy khuấy, cho 180 lít nước, đun nóng nước đến 80°C. Sau đó cho 25 lít dịch lọc của  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  vào, khuấy đều.

Sau đó, cho dần dần dung dịch  $\text{Na}_3\text{CO}_3$  10% vào hỗn hợp đến pH = 1,5 (dùng hết khoảng 50 lít dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10%). Quá trình này luôn giữ nhiệt độ 80°C. Tủa bismuth nitrat base tạo thành từ hỗn hợp phản ứng.

Phản ứng thủy 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  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 thủy 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  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  $\text{NH}_3$ .

Cuối cùng rửa lại một lần bằng cồn 95° và vẩy kiệt. Kết tủa được sấy ở 60°C 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  $\text{NO}_2$  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.
7. Abraham D. J.: *Burger's Medicinal chemistry and drug discovery*, sixth edition (6 Volume set), John Wiley & Sons, 1998.
8. Пассет Б.В. *Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ*, Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
9. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. *Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков*, Москва: Медицина, 1977.

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**KỸ THUẬT HÓA DƯỢC**

**Tập 1**

**Chịu trách nhiệm xuất bản**

**TỔNG GIÁM ĐỐC  
CHU HÙNG CƯỜNG**

<i>Biên tập viên:</i>	ThS. LÊ THỊ KIM TRANG DS. NGUYỄN NGỌC HÀ
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN NGỌC HÀ
<i>Trình bày bìa:</i>	NGUYỆT THU
<i>Kt vi tính:</i>	BÙI HUỆ CHI

**GIÁ: 74.000 Đ**

In 600 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 643 - 2014/CXB/20 - 39/YH. Số xuất bản: 171/QĐ-YH ngày 28/5/2014. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2014.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ