

ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (г. Рубежное)
ВОСТОЧНОУКРАИНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ВЛАДИМИРА ДАЛЯ

Квалификационная научная работа
на правах рукописи

МАСУД АБДО-АЛЛАХ Е.М.

УДК 547.269.352.1; 547.854.4

ДИССЕРТАЦИЯ
ОСНОВЫ ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-
СУЛЬФОХЛОРИДА И ПРОДУКТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

05.17.04 - Технология продуктов органического синтеза

Подается на соискание ученой степени кандидата технических наук

Диссертация содержит результаты собственных исследований. Использование идей, результатов и текстов других авторов имеют ссылки на соответствующий источник. _____ Масуд Абдо-Аллах Е.М.

Научный руководитель
Попов Евгений Вадимович,
доктор технических наук, профессор

Северодонецк - 2021

АННОТАЦИЯ

Масуд Абдо-Аллах Е.М. Основы химии и технологии 6-метилурацил-5-сульфохлорида и продуктов на его основе – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

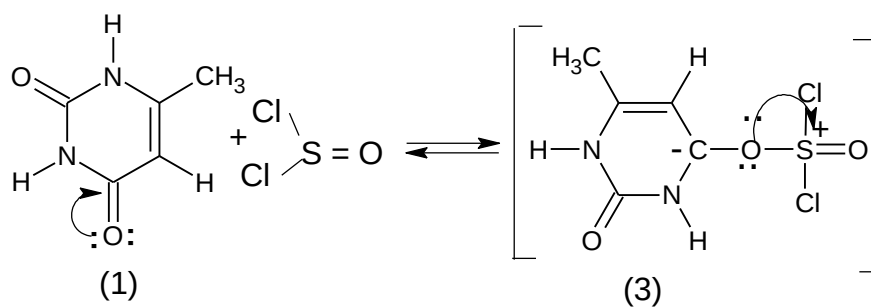
Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 15.17.04 - технология продуктов органического синтеза. – Восточно-украинский национальный университет имени Владимира Даля, 2021.

Диссертация посвящена разработке технологии синтеза новых соединений на основе 6-метилурацил-5-сульфохлорида (МУСХ), выяснению основных физико-химических свойств и закономерностей их химического поведения.

Главным реагентом для получения новых соединений являлся МУСХ. Известные методы получения МУСХ основывались на взаимодействии МУ с избытком ХСК. При этом выход составлял не более 28%. При сульфохлорировании в присутствии хлористого тионила, выход конечного продукта не превышал 85%. Для увеличения выхода целевого продукта предложено проводить реакцию в среде инертных растворителей (полихлоралканов). При использовании в качестве растворителя дихлорэтана ($T_{\text{кип}} = 82^{\circ}\text{C}$) удалось увеличить выход до 92,6% за счет снижения температуры экзотермической реакции. При этом получали химически чистый МУСХ, не требующий дальнейшей очистки.

При проведении квантово-химических расчетов, записи спектров ПМР полученного МУСХ, выяснено, что наиболее выгодное энергетическое состояние молекулы МУ отвечает таутомерной форме с гидроксильной группой в положении 4. В этом случае положение 5 будет наиболее реакционноспособным за счет согласованной ориентации групп $-\text{CH}_3$ и $-\text{OH}$.

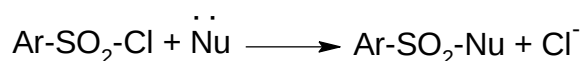
Реакция сульфохлорирования протекает с большей скоростью в случае промежуточного соединения (3):



Представлены результаты исследования процесса гидролиза МУСХ в водной среде при различных температурах. В результате гидролиза образуется МУСК. Сульфогруппа в МУСК обладает замечательной способностью к разнообразным реакциям замещения по функциональной группе.

По сравнению с алифатическим атомом углерода сера сульфогруппы является более жестким электрофильным центром (в свете «жестких» и «мягких» кислот и оснований).

На основании полученных данных определена константа скорости реакции сольволиза. Рассмотрен предполагаемый механизм сольволиза МУСХ. По сольволизу алифатических и ароматических СХ в воде, спирте и в водных органических растворителях, накоплен обширный материал, который позволяет рассматривать реакции нуклеофильного замещения у тетракоординационной шестивалентной серы подобно аналогичным реакциям у алифатического атома углерода.



Вероятным механизмом замещения в этом случае может быть синхронное бимолекулярное замещение типа $\text{S}_{\text{N}}2$.

Большинство экспериментальных данных, в том числе и стереохимических, отвечают механизму типа $\text{S}_{\text{N}}2$. Нуклеофил присоединяется к атому серы и образует пентакоординированный интермедиат, из которого далее элиминируется уходящая группа.

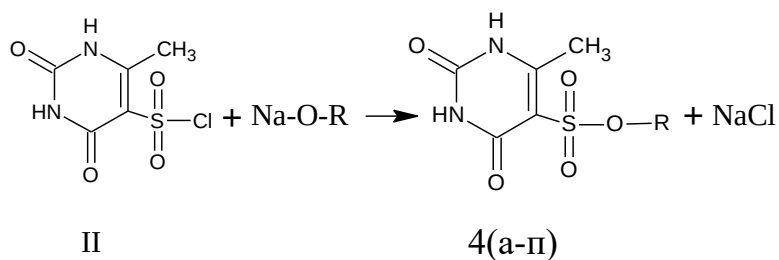
Изучено взаимодействие МУСХ с оксидами и гидроксидами некоторых металлов (II) с образованием солей их катионов.

Такие соли являются перспективными переносчиками ионов металлов в живых клетках. Следует отметить, что одни минеральные соединения необходимы для поддержания осмотического давления, например, натрий, калий, другие — как пластический материал (костная ткань, кальций), третьи — как составная часть ферментных систем (цинк, магний, кобальт) и т.д. В состав тканей организма человека входят почти все элементы, встречающиеся в природе.

Металлы, входящие в состав живых организмов, играют огромную роль в их жизнедеятельности. Они стимулируют нормальный обмен веществ, активно участвуют в кроветворении, влияют на рост, размножение и наследственность. Вот почему их называют металлами жизни. К ним относятся железо, цинк, медь, селен, марганец, кальций, кобальт и др. Знания о них позволили найти принципиально новые подходы к лечению многих болезней, считавшихся ранее неизлечимыми.

Со спиртами и фенолами синтезированы сложные эфиры.

Эфиры МУСХ и спиртов или фенолов с хорошим выходом получают при взаимодействии хлорангирида с алкоголятами или фенолятами щелочных металлов. Для получения алкоголятов спиртов применяли в качестве реагентов первичные, вторичные и третичные спирты и металлический натрий.



Эту реакцию часто проводят при комнатной или при более низкой температуре для уменьшения побочных реакций, в которых образуются алкены, простые эфиры и алкилгалогениды. При этом обнаружено, что и в случае МУСХ соблюдаются те же закономерности, что и при алкоголизе арилсульфохлоридов. Взаимодействие МУСХ с высшими первичными спиртами проходит намного быстрее и с более высокими выходами по сравнению с вторичными и тем более с третичными спиртами.

При изучении реакции МУСХ со спиртами, являющихся еще более слабыми кислотами, чем вода и в смесях спиртов, установлено, что алкоголиз осуществляется

подобно гидролизу СХ и протекает по S_N2 механизму, но скорость реакции в первом случае значительно меньше. Показано влияние природы спирта на кинетику алкоголиза МУСХ. Определено, что с увеличением длины алифатического радикала, уменьшается кислотность спирта и константы скорости образования сульфозэфиров уменьшаются.

На основе МУСХ синтезированы цитостатики, антиоксиданты и биологически активные соединения.

МУСХ проявляет свойства характерные для СХ. Так при взаимодействии с раствором аммиака, метиламина, с этиламином и диэтиламином и другими аминами с высоким выходом получают соответствующие сульфонамиды. Реакцию проводят в присутствии эквимолекулярного количества карбоната натрия или ацетата натрия.

Проведено взаимодействие МУСХ с первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами в среде инертного органического растворителя и синтезирован ряд сульфонамидов, большинство из которых в литературе не описаны.

Взаимодействие МУСХ с аминами проводят в водной среде или в среде органических растворителей (бензол, толуол, диоксан, дихлорэтан, пиридин и др.). В случае использования жидких аминов реакцию проводят как в водной среде при небольшом охлаждении, так и в органических растворителях при нагревании. С другими аминами, которые не растворимы в воде, реакцию проводят только в органическом растворителе при нагревании.

Для подтверждения строения и состава полученных соединений использовали физико-химические методы анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопию, а также данные элементного анализа.

Молекула урацила входит в состав нуклеиновых кислот, поэтому предложенные сульфонамиды, как показали испытания, практически не токсичны, и с успехом могут быть использованы в медицинской практике.

Не исключена возможность, что среди синтезированных соединений найдутся и такие соединения, которые будут проявлять в той или иной степени биологическую активность.

Основываясь на связи между структурой и фармакологической активностью, учитывая специфические особенности, а также молекулярные механизмы действия производных сульфаноамидов метилурацила предложена химическая модификация с целью снижения токсичности и придания новых свойств. Такими могут быть, химические соединения, состоящие из N-арил и N-алкилсульфонамидов, которые получены на основе 5-замещенного-6-метилурацильного радикала. Проведено прогнозирование биологической активности новых соединений с помощью программы Prediction of Activity spectra for Substances (PASS).

Ключевые слова: метилурацилсульфохлорид, сульфохлорирование, сульфонаты металлов, сульфозефир, сульфонамиды, строение, реакционная способность, снижение токсичности, биологическая активность.

Список публикаций автора:

1. Масуд Абдо-Аллах, Шипидченко М.В., Исак О.Д. Механізм гідролізу 6-метилурацил-5-сульфохлориду // Хімічна промисловість України. – 2016 - №5-6 (136-137) –С.26-29. – *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

2 Abdo-Allah M., Mospanova E., Popov Ye., Isak A. Search for new Biologically Active compounds Based on 6-Methiluracil-5-sulfochloride and Alcohols // Technology Audit and production Reserves. Kharkov. 2018 , №1/3(39), P.4-8. – *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

3. Абдо-Аллах М., Шипидченко М.В., Исак А.Д., Попов Е.В. Синтез N-арил-6-метилурацил-5-сульфонамидов и их биологическая активность // East European Science Journal, Vol. 1, No. 8(36) (2018), P.57–60.– *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

4. Масуд Абдо-Аллах, Шипидченко М.В., Попов Е.В. Кулыгина З.П., Исак А.Д. Исследование реакции алкоголиза на основе 6-метилурацил-5-сульфохлорида и спиртов // Вісник Східноукраїнського національного університету ім. В.Даля. 2018,

3(244). - С.68-73– *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

5. Масуд Абдо-Аллах, Попов Е.В, Островка В.И. и др. Исследования по завершающему этапу очистки промышленных сточных вод производства органических полупродуктов и красителей// В сборнике статей «Die Relevanz und die Neuheit der Modernen Wissenschaftlichen Studien» ГО «Европейская научная платформа – ЛОГОС», (г. Видень, Австрия, 23 августа 2019 г.). – Т. 2. – С.13-33. – *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, обговоренні результатів та підготовці статті.*

6. Масуд Абдо-Аллах, Шипідченко М.В., Попов Є.В. та ін. Вдосконалення технології синтезу 6-метилурацил-5-сульфохлориду та одержання сульфоаміду і сульфоефірів на його основі// Вісник Східноукраїнського національного університету ім. В.Даля. – 2019. – № 8 (256) С.137-140. – *Особистий внесок автора – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

7. Abdo-Allah M., Mospanova E., Popov Ye., Isak A., Search for new Biologically Active compounds Based on 6-Methiluracil-5-sulfochloride and Alcohols // Technology Audit and production Reserves. Kharkov. 2018 , №1/3(39) , p. 4-8. – *Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

8. Патент України на корисну модель UA106558 (2016), МПК C07C307/00, A01N25 / 00, A61K 31/08 - Спосіб отримання 6-метилурацил-5-сульфохлориду / Масуд Абдо-Аллах, Шипідченко М.В., Ісак О. Д. // опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8 (2016) – *Особистий внесок автора – участь у патентному пошуку, проведення експериментальних досліджень та оформлення матеріалів патенту.*

9. Масуд Абдо-Аллах, Островка М.В., Островка В.И., Фастовецкая Е.В., Попов Е.В., Мороз А.В. Улавливание смеси кислых газов HCl, SO₂, SO₃ проведением процессов первичной физико-химической очистки производственных сточных вод в технологии синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных (стаття В сб.: International Forums problems and scientific solutions. Melbourne, Australia (Мельбурн, Австралия), 16-18 января 2020,

С.-84. – *Особистий внесок автора – участь в плануванні досліджень, обговоренні результатів і підготовці статті.*

10. Позитивне рішення по Заявці на пат. України № u2020 01042 від 18.02.2020. Спосіб уловлювання із процесу сульфохлорування суміші оксидів сірки і хлористого водню / Масуд А-А., Островка В.І., Островка М.В., Соколенко М.Н., Попов Є.В., Назаренко О.С., Мороз О.В. – *Особистий внесок автора – участь у патентному пошуку, проведення експериментальних досліджень та оформлення матеріалів заявки на патент України.*

11. Масуд Абдо-Аллах, Попов Є.В., Ісак О.Д. Пошук нових біологічно активних сполук на основі метилурацилсульфохлориду. // Матер. VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015»: Тез. доповід., 22-25 вересня 2015-го. - Чернівці, 2015. –С.27. – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

12. Search of Biologicals Active Compounds on the Basis of Uracil and its Derivatives / Masud Abdo-Allach, Shipidchenko M.V., Prunchak N.I., Isak A.D. // VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2015.- Kharkov, 9-13 November, -P. 63 – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

13. Масуд Абдо-Аллах, Попов Є.В., Ісак А.Д. Метилурацил сульфонати металів як переносники катіонів в тканинах клітин. // Матеріали XIX міжнародної науково-технічної конференції «Технологія 2016». Тез. доповід., 22-23 квітня 2016 р. - Сєвєродонецьк, 2016, частина I, С.34-36 – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

14. Масуд Абдо-Аллах, Попов Є.В., Ісак О.Д. Синтез 6-метилурацилсульфонатов - перспективних антиоксидантів // Матеріали II Всеукраїнської науково-технічної конференції «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів»: Тез. доповід., 18-28 квітня 2016 р.) Рубіжне, 2016. –С.124-127 – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

15. Масуд Абдо-Аллах, Попов Є.В., Ісак О.Д. Метилурацилсульфонати як перспективні біологічно активні сполуки // XXIV Українська конференція з органічної

хімії; Тез. доповід. 19-26 вересня 2016 р. - Полтава, 2016 – С.122. – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

16. Масуд Абдо-Аллах, Кулигіна З.П., Шипідченко М.В., Моспанова О.В., Ісак О.Д. Перспективи синтезу нових біологічно активних сполук на основі метилурацилсульфхлориду // Матеріали Української науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю - нанотехнології у фармації та медицині: Тез. доповід., 19-20 квітня 2017р. - Харків, 2017. Збірник наукових праць - С.45-46. – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

17. Масуд Абдо-Аллах, Моспанова О.В., Ісак О.Д., Попов Є.В. Синтез N-заміщених сульфонамідів з ядром метилурацилу та їх біологічна активність // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017»: Тез. доповід., 12-16 вересня 2017 р. – Яремче, 2017. – С.17. – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

18. Абдо-Аллах М., Шипідченко М.В., Ісак А.Д. К вопросу о механизме гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида. II Міжнародна (XII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів и молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (ХПС-2019), м. Вінниця, 19-21.03.2019. – *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

19. Масуд Абдо-Аллах, Островка В.І., Фастовецька К.В. Уловлювання кислих газів в процесах органічного синтезу // Матеріали VI Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів», 13-17 квітня 2020 року, м. Рубіжне, С.77. *Особистий внесок автора – участь в підготовці тез доповідей.*

ANNOTATION

Masoud Abdo-Allah E.M. Fundamentals of chemistry and technology of 6-methyluracil-5-sulfochloride and products based on it. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of technical sciences in specialty 05.17.04 - technology of organic synthesis products. Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, 2021.

The dissertation work is devoted to the improvement of the technology for obtaining 6-methyluracil-5-sulfochloride, the development of methods for the synthesis of compounds based on 6-methyluracil-5-sulfochloride, the elucidation of the main regularities of their chemical behavior, physicochemical properties and the prediction of possible biological activity.

The interaction of 6-methyluracil-5-sulfochloride with oxides and hydroxides of some metals (II) with the formation of salts of their cations was studied. Esters were synthesized with alcohols and phenols. It was found that with lengthening of the carbon chain, the rate of esterification decreases. With primary and secondary aliphatic and aromatic amines in an inert organic solvent, interaction with methyluracil sulfochloride was carried out. A number of sulfonamides were synthesized by this reaction, most of which are not described in the literature.

Based on the relationship between structure and biological activity, taking into account the specific features, as well as the molecular mechanisms of action of 6-methyluracil derivatives, a chemical modification is proposed in order to reduce toxicity and impart new biological properties. These can be chemical compounds consisting of N-aryl and N-alkylsulfonamides, as well as sulfoesters obtained on the basis of a 5-substituted-6-methyluracil radical. Prediction of the biological activity of new compounds was carried out using the Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) program.

Keywords: 6-methyluracil, synthesis, keto-enol equilibrium, alcoholysis, methyluracil sulfonyl chloride, methyluracil alkyl sulfonates, methyluracil aryl sulfonamides, gas capture, waste w

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	14
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ. Обоснование выбранной темы исследования	15
РАЗДЕЛ 1. ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ И СУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЯ АРИЛОВ	22
1.1. Общие закономерности химии и технологии реакции сульфирования арилов.	22
1.2. Механизм сульфирования арилов	31
1.3. Основные аспекты сульфохлорирования арилов.	37
1.4. Получение солей двухвалентных металлов.	43
1.5. Получение сложных эфиров СК арилов.	46
1.6. Взаимодействие СХ с аминами.	48
1.7. Применение и механизм действия сульфамидов.	50
1.7.1. Применение и механизм действия сульфамидов как лекарственных препаратов.	50
1.7.2. Применение и механизм действия сульфамидных препаратов в качестве гербицидов	53
Выводы к разделу 1.	55
РАЗДЕЛ 2. ОСНОВЫ ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ МЕТИЛУРАЦИЛСУЛЬФОХЛОРИДА.	57
2.1. Усовершенствование технологии получения МУСК и МУСХ	57
2.2. Кинетика гидролиза МУСХ.	67
2.3. Получение метилурацилсульфонатов металлов.	72
2.4. Исследование реакции алкоголиза на основе МУСХ и спиртов.	73
2.5. Исследование реакции МУСХ с алифатическими и ароматическими аминами.	79
2.6. Компьютерный скрининг биологической активности синтезированных соединений.	83
	11

Выводы к разделу 2.	87
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.	89
3.1. Основные физико-химические свойства исходных веществ.	89
3.2. Основные физико-химические свойства продуктов реакции	92
3.3. Методы исследования исходных веществ.	92
3.4. Методы исследования продуктов реакции.	93
3.5. Методики синтеза.	94
3.5.1. Методика синтеза МУСК.	94
3.5.2. Методика синтеза МУСХ.	95
3.5.3. Методика синтеза сульфонов двухвалентных металлов.	96
3.5.4. Методика синтеза эфиров МУСХ.	101
3.5.5. Методика синтеза алифатических и ароматических сульфонамидов МУ	103
Выводы к разделу 3.	108
РАЗДЕЛ 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ СИНТЕЗА МУСХ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С УЛАВЛИВАНИЕМ ОТХОДЯЩЕЙ СМЕСИ КИСЛЫХ ГАЗОВ И ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОЦЕССОВ ПЕРВИЧНОЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ ОБРАЗУЮЩИХСЯ СТОЧНЫХ ВОД	110
4.1. Разработка схемы синтеза МУСХ по усовершенствованной технологии с улавливанием отходящих кислых газов	112
4.2. Описание технологического процесса улавливания смеси отходящих газов.	114
4.3. Разработка усовершенствованной схемы очистки образующихся сточных вод и возвращением их в цикл	117
4.3.1. Усреднение кислых промышленных сточных вод	118
4.3.2. Нейтрализация сточных вод известковым молоком	119
4.3.3 Денатурация избыточного активного ила и сырого осадка первичных отстойников кислыми промышленными сточными водами	119
4.3.4 Осветление смеси нейтрализованных промышленных сточных вод, гипсового шлама, денатурированного активного ила и сырого осадка	120

4.3.5 Фильтрование смеси уплотненной суспензии гипсового шлама, денатури-	120
рованного активного ила и сырого осадка	
Выводы к разделу 4.	124
Выводы	125
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПРИЛОЖЕНИЯ	140

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

СХ – сульфохлорид

СК – сульфокислота

ХСК – хлорсульфоновая кислота

МУ – метилурацил

МУСХ – метилурацилсульфохлорид

МУСК – метилурацилсульфокислота

Конц. - концентрированный

ЯМР- ядерно-магнитный резонанс

ИК- инфракрасный

АсОН - уксусная кислота

Ру - пиридин

Ar – ароматический радикал

ArSO₃H – арилсульфокислота

ДМФА – диметилсульфамид

ДМСО- диметилсульфоксид

ПАБК – *p*-аминобензойная кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИПС- изопропиловый спирт

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Обоснование выбранной темы исследования

Актуальность темы. Азотсодержащих гетероциклические соединения привлекают внимание исследователей уже длительное время. Однако интерес химиков к этому разделу органической химии не ослабевает. Некоторые производные пиримидина, такие как 6-метилурацил, 5-фторурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил являются лекарственными препаратами с достаточно широким спектром действия. Производные урацила проявляют различные биологические активности и успешно применяются во многих отраслях медицины. В частности, ряд производных пиримидина (метилурацил, пентоксил, оксиметилурацил, калия оротат, фторурацил, фторафур и другие) используются в медицинской практике как лекарственные средства, с противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным, антивирусным и другими видами действия. При этом, 6-метилурацил известный как иммуномодулирующий препарат, его применяют при гепатитах и панкреатитах. Из-за низкой токсичности и проявления биологической активности, находят широкое применение в производстве лекарственных препаратов, средств сельхозхимии и других областях. Следует отметить, что некоторые производные урацила имеют широкий спектр гербицидной активности для борьбы с сорняками в посадках плодовых деревьев и кустов. К тому же они используются в производстве оптических отбеливателей, люминофоров и красителей. Все это обусловлено широкими возможностями модификации их структуры с целью предоставления им необходимых физических и химических свойств. Однако, известные существующие технологии таких продуктов, характеризуются низкими выходами и образованием большого количества отходов производства. Следует учитывать, что мировая потребность в таких продуктах оценивается в сотнях тонн в год, основной производитель 6-метилурацила и его производных - Китай. Изменить это положение, воспользовавшись информацией о разработках зарубежных фирм нельзя. Такая информация, как правило, являются коммерческой тайной фирм-производителей продукции.

Актуальной научной проблемой является разработка технологий синтеза новых органических соединений, являющихся базовыми для дальнейших преобразований. Одной из таких соединений является 6-метилурацил (6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион). Это обусловлено тем, что синтез новых химических препаратов на основе 6-метил-2,4-диокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонилхлорида (он же 6-метилурацил-5-сульфохлорид) предлагается разместить на одной технологической схеме. В частности, в нашей работе при взаимодействии 6-метилурацил-5-сульфохлорида (6-МУ-5-СХ) с алкоголями двухвалентных металлов в среде соответствующего спирта с высоким выходом впервые получено соли 6-метилурацил-5-сульфокислоты, при взаимодействии со спиртами и фенолами - алкил- или арилсульфонаты, а с первичными и вторичными аминами алифатического и ароматического ряда получены новые сульфоамиды. На этой основе, предложено использование синтезированного 6-МУ-5-СХ, как исходное соединение для синтеза сульфонов и сульфамидов.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Диссертационная работа соответствует научному направлению кафедры естественных и общественно-гуманитарных дисциплин и кафедры экологии и технологии полимеров Института химических технологий (г. Рубежное) Восточноукраинского национального университета имени Владимира Даля. Отдельные части работы выполнены в рамках хозяйственного договора № Н-3/2019 с фирмой ООО «ДОЛИНА-ЦЕНТР» (г. Полтава, Украина), «Разработка технологии биологически активных соединений для борьбы с сорняками».

Цель и задачи исследования. Целью работы является исследование химизма основных стадий синтеза с разработкой экологической технологии производства 6-метилурацила 6-МУ-5-СХ и его производных с повышенным выходом и улучшенными показателями качества с одновременным снижением отходов производства и их утилизацией.

Для достижения этой цели необходимо было решить такие основные задачи:

- теоретически и экспериментально обосновать ресурсо- и энергосберегающую технологию синтеза 6-метилурацила - 6-М-5-СХ и его производных с

установлением оптимальных условий изготовления образцов с их исследовательской апробацией;

- исследовать кинетические условия синтеза с последующими операциями выделения целевых продуктов и внедрение аналитического контроля качества, предложить вероятный химизм усовершенствованного синтеза, изучить влияние полярности реакционной среды на выход, стабильность и устойчивость 6-МУ-5-СХ, метилурацилсульфонатов, сульфозэфиров, сульфоаминов и спрогнозировать их биологическую активность;

- разработать принципиальную технологическую схему усовершенствованного синтеза 6-МУ-5-СХ и продуктов на его основе с определением процессов утилизации отходящих газов, и очистки сточных вод, образующихся в производственных условиях.

Поставленная цель решалась с помощью следующих задач:

- исследование технологии сульфохлорирования 6-метилурацила с целью увеличения выхода 6-МУ-5-СХ и улучшения его качества;

- изучение влияния полярности среды на стабильность и устойчивость 6-МУ-5-СХ и его производных;

- изучение возможности получения новых соединений: солей двухвалентных металлов, сульфозэфиров, сульфоаминов на основе 6-МУ-5-СХ с предложением (по биологической активности) использования в фармацевтической промышленности тех, которые представляют практический интерес;

- разработка для производства принципиальной технологической схемы усовершенствованного процесса синтеза 6-МУ-5-СХ и продуктов на его основе с определением стадий утилизации отходящих газов, и очистки сточных вод, образующихся в производственных условиях.

Объект исследования. Технология и стадии процессов синтеза 6-метилурацила 6-МУ-5-СХ и производных продуктов на его основе по усовершенствованной технологии солей двухвалентных металлов, сульфозэфиров, сульфоаминов для фармацевтической промышленности с разработкой

производственной схемы и изданием рекомендаций по улавливанию отходящих кислых газов на уровне изобретения и очистке сточных вод.

Предметом исследования является изучение закономерности и усовершенствования химизма получения 6-метилурацила 6-МУ-5-СХ и производных на его основе с прогнозированием их биологической активности для реализации в фармацевтической промышленности солей двухвалентных металлов, сульфозэфиров, сульфоаминов; установление оптимальных условий синтеза этих продуктов при максимальном выхода, разработка производственных схем с улавливанием отходящих кислых газов, и очистки образующихся сточных вод на уровне изобретения Украины.

Методы исследования: органический синтез, элементный анализ, спектральные методы (ЯМР¹H, УФ и ИК-спектроскопия), тонкослойная хроматографии на бумаге марки «С» и на пластинах «Silufol UA-254», методы, которые предусмотрены действующими Государственными стандартами Украины для оценки и анализа физико-химических характеристик синтезированных продуктов.

Научная новизна полученных результатов:

- впервые обнаружено существенное влияние полярности растворителей на химизм процесса и выход и стабильность МУ-5-СХ, показано, что инертные органические полигалогеналканы (дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорэтан) позволяют достигать высокого выхода продукта - 92-93%;

- впервые предложено и обосновано кинетические условия гидролиза 6-МУ-5-СХ;

- теоретически обоснованы и экспериментально подтверждено сокращение процесса синтеза на 1-1,5 часа, с получением более чистого МУ-5-СХ ($T_{пл} = 246-247^{\circ}\text{C}$, вместо $T_{пл} = 235^{\circ}\text{C}$);

- выявлено взаимодействие в инертном органическом растворителе МУ-5-СХ с алкоголями и фенолями с образованием сульфозэфиров, а с первичными и вторичными аминами получено значительное количество не охарактеризованных в научной литературе сульфонамидов и проведения физико-химические исследования

некоторых из них; установлены оптимальные условия изготовления нескольких образцов с компьютерным прогнозированием их биологической активности;

- разработано принципиальную технологическую схему усовершенствованного синтеза 6-М - 6-М-5-СХ и продуктов на его основе с определением процессов утилизации отходящих газов, и очистки сточных вод, образующихся в производственных условиях.

Практическое значение полученных результатов.

Полученные результаты имеют практическое значение в производстве продуктов тонкого органического синтеза. Они могут быть использованы для изготовления пестицидов, гербицидов и полупродуктов для лекарственных препаратов. Особый интерес к результатам исследований показал ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод». Полученные результаты имеют практическое значение в совершенствовании синтеза 6-М качественного 6-МУ-5-СХ и его производных для лекарственных препаратов с повышенным выходом и улучшенными показателями качества и разработкой технологии производства с учетом экологических стадий улавливания отходящих кислых газов, и очистки образуемых сточных вод на уровне изобретения.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературных источников и патентной информации по выявлению технологий и закономерностей химических процессов при получении из 6-метилурацила 6-МУ-5-СХ и его производных, обработке методики эксперимента, самостоятельном выполнении экспериментальных исследований, обработке и анализу с обсуждением полученных результатов с руководителем. Диссертация является обобщенным результатом исследований, непосредственно выполненных автором. Во всех научных работах, опубликованных в соавторстве, соискателю принадлежат проведения экспериментальных исследований реакции синтеза с 6-МУ 6-МУ-5-СХ, получения новых соединений на его основе: солей двухвалентных металлов, сульфозэфиров, сульфоаминов с установлением оптимальных условий синтеза этих продуктов. Вклад автора в решение задач, выносимых на защиту, является основным.

Главными соавторами опубликованных работ по теме диссертации являются: Попов Е.В, научный руководитель, во всех работах - планирование эксперимента, обсуждение и интерпретация; совместно с Исаком А.Д. - изучение химических закономерностей реакций, обсуждение и интерпретация результатов, Шипидченко М.В. -помощь при выполнении эксперимента, обобщение результатов, оформление публикаций), за что автор выражает им глубокую благодарность.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы были представлены и опубликованы в материалах международных и всеукраинских конференций: VI Украинская конференция "Домбровские химические чтения-2015" (г. Черновцы, 2015г.); VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CN - 2015 (Kharkov, 2015г.); XIX международная научно-техническая конференция «Технология - 2016», (г. Северодонецк, 2016г.); II Всеукраинская научно-техническая конференция "Актуальные проблемы научно-промышленного комплекса регионов" (г. Рубежное, 2016г.); XXIV Украинская конференция по органической химии (г. Полтава, 2016г.); Материалы Украинской научно-практической интернет-конференции с международным участием - «Нанотехнологии в фармации и медицине» (19-20 апреля 2017г., Харьков); Материалы VII Украинской конференции «Домбровские химические чтения» (Яремче, 12-16 сентября 2017г.); II Международная (XII Украинская) научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы настоящего» (ХПС-2019, г. Винница); VI Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы научно-промышленного комплекса регионов» (г.Рубежное, 13 -17 апреля 2020 г.).

Фрагменты работы внедрены в учебный процесс и лекционный курс кафедры естественных и общественно-гуманитарных дисциплин и кафедры экологии и технологии полимеров.

Публикации. Основные положения и результаты диссертационной работы опубликованы в 8 научных статьях в специализированных изданиях, из них 5 статей в изданиях Украины, внесенных в международные наукометрические базы данных и 9 тез в сборниках материалов международных и всеукраинских научных

конференций. Также получен патент Украины на полезную модель и положительное решение по заявке на пат. Украина.

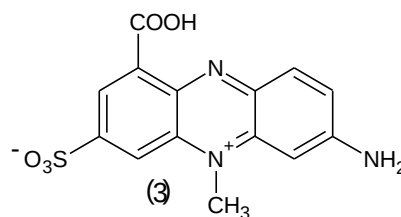
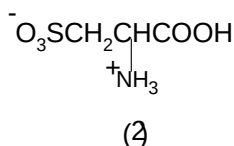
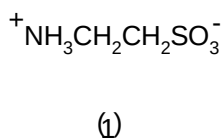
Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из перечня условных сокращений, введения, основной части (4 разделов), выводов, списка использованных источников литературы (158 наименований). Содержание основной части изложен на 137 страницах печатного текста, в том числе список источников на 13 страницах; содержит 11 таблиц, 5 рисунков. Общий объем диссертации 149 страниц.

РАЗДЕЛ 1.

ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУЛЬФИРОВАНИЯ И СУЛЬФОХЛОРИРОВАНИЯ АРИЛОВ

1.1 Общие закономерности химии и технологии реакции сульфирования арилов.

Аренсульфо кислоты (или аренсульфоновые кислоты) — являются продуктами замены одного или нескольких атомов водорода в ароматическом ядре сульфогруппой. Следовательно, общая формула ароматических моносулфо кислот может быть представлена следующим образом: $\text{Ar-SO}_3\text{H}$. При действии S-электрофилов в ароматическое кольцо вводят заместители, содержащие четырехкоординационный (шестивалентный) атом серы: сульфогруппу SO_3H (сульфирование, также сульфонирование) [1-4]. Они очень мало распространены в природе. На сегодняшний день из природных источников выделено лишь несколько соединений этого класса: например, таурин (1), цистеиновая кислота (2) и аэругинозин В (3), причём последний, по-видимому, является первым примером аренсульфоновых кислот, найденных в природе [5]:

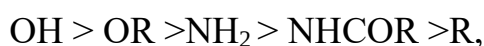


В то же время сульфоновые кислоты, вероятно, широко распространены в небольших количествах, поскольку сульфит-ион, образующийся в результате различных природных процессов и деятельности людей, присоединяется ко многим органическим веществам, например, к альдегидам и нуклеозидам, с образованием сульфоновых кислот. Однако, не смотря на низкую распространенность в природе этих соединений, количество синтетических сульфонов довольно велико, а некоторые из них широко используются на практике.

Ароматические сульфоновые кислоты получают сульфированием ароматических углеводородов и их производных. Сульфирование широко используется в промышленном синтезе органических красителей, поверхностно-активных веществ, сульфамидных препаратов и других физиологически активных соединений.

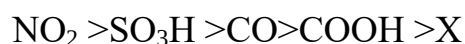
Введение в молекулу какого-либо соединения сульфогруппы очень сильно увеличивает его растворимость в воде [5, 6]. Именно этим, а также высокой химической стабильностью и определяется практическая важность рассматриваемого класса соединений.

Легкость сульфирования ароматических углеводородов зависит от характера их заместителей. Сульфированию благоприятствует наличие нуклеофильных заместителей в ядре, причем их можно расположить в порядке убывания их положительного влияния [7]:



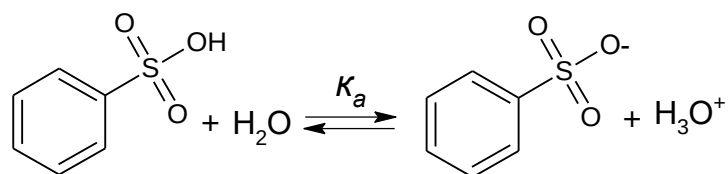
где R – алкил

Значительно труднее протекает сульфирование соединений, содержащих электрофильные заместители:

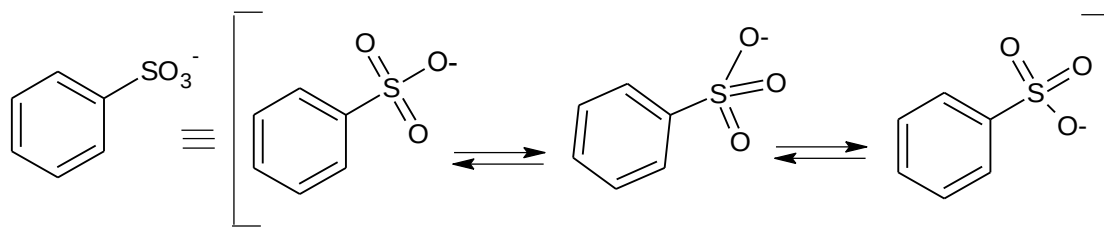


где X –галоген.

Ароматические СК имеют кислотность, сравнимую с кислотностью серной кислоты. Они полностью ионизируются в воде:



Это связано с особой стабильностью анионов СК. Отрицательный заряд в анионах не концентрируется на одном из атомов кислорода, как показано выше, а рассеивается между тремя атомами кислорода. Это особенно хорошо видно, если бензолсульфонат-ион представить как резонансный гибрид возможных канонических структур:



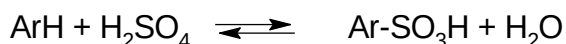
Реакции сульфирования очень часто проводят в присутствии катализаторов; при сульфировании бензола наиболее активным катализатором является смесь сульфата натрия и пятиокиси ванадия [8].

Натриевые, калиевые и аммонийные соли СК хорошо растворимы в воде. Гораздо менее растворимы, а часто и вообще нерастворимыми являются соли кальция, бария и свинца. Соли, образованные органическими катионами, такими как ион S-бензилтиоурония, имеют четкие точки температуры плавления и часто используются для идентификации кислот, температуры плавления которых обычно трудно определимы. При подкислении водных растворов натриевых солей аренсульфокислот хлористым водородом, может осаждаться хлорид натрия, а свободная СК остается в растворе, из которого её можно выделить концентрированием раствора [6].

СК обладают высокой кислотностью. Наиболее сильной кислотой является, вероятно, трифторметансульфокислота, которая по силе сравнима с фторсульфоновой кислотой и, по-видимому, способна протонировать серную кислоту [9].

Определены функции кислотности водных растворов метан- и *n*-толуолсульфокислоты. Поскольку метансульфокислота прозрачна для ультрафиолетового света, ее можно использовать в качестве растворителя при изучении абсорбции в этой области спектра. Например, в ней были изучены спектры кругового дихроизма некоторых полипептидов. Для сульфирования ароматических соединений, содержащих электронодонорные заместители, а также пятичленных ароматических гетероциклических соединений - фурана, пиррола, тиюфена и др., нестабильных в сильнокислой среде, используют комплексы серного ангидрида с Ru, диоксаном или ДМФА.

Наиболее часто используемым сульфлирующим агентом является 98-100%-ная серная кислота (моногидрат), 92-94%-ная кислота (купоросное масло), а также олеум, содержащий от 20-60% серного ангидрида, растворенного в безводной серной кислоте; иногда для сульфирования используются растворы SO₃ в SO₂(жидк.) и SO₃ в хлористом метиле.



Наиболее часто используемые сульфлирующие агенты для снижения их активности можно расположить в следующий ряд:



Пиридин-	Диоксан-
сульфотриоксид	сульфотриоксид

При проведении сульфирования, агент сульфирования должен выбираться в соответствии с реакционной способностью ароматического соединения.

Количество серной кислоты должно быть значительно выше стехиометрического количества, как для связывания выделяющейся воды, так и для смещения равновесия в сторону целевого продукта. Разработан эмпирический индекс π -сульфирования – это концентрация отработанной серной кислоты после завершения процесса сульфирования, выраженная в процентах SO₃, при которой наблюдается максимальный выход СК. Для многих ароматических соединений была найдена величина π -сульфирования, которая имеет для свое значение каждого из субстратов реакции. Так для бензола величина π -сульфирования составляет 66,4% SO₃, для толуола – 58% и нитробензола – 82%. Коэффициент сульфирования используется для расчета количества серной кислоты, необходимой для моноссульфирования 1 кг-моля ароматического соединения по следующей формуле [10-12]:

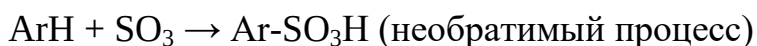
$$X = \frac{80(100 - \pi)}{a - \pi},$$

где: а – концентрация SO₃ в исходном сульфлирующем агенте.

Использование этой формулы позволяет найти количество серной кислоты различной концентрации или олеума.

Так, для моносulфирования бензола $\pi = 66,4$, для нафталина ~ 52 (при 160°C), а для нитробензола - 82. При сульфировании применяют избыток серной кислоты от двух до пятикратного. Вода из реакционной смеси может быть удалена азеотропной перегонкой с хлороформом, тетрахлорметаном, лигроином и при использовании избытка исходного соединения.

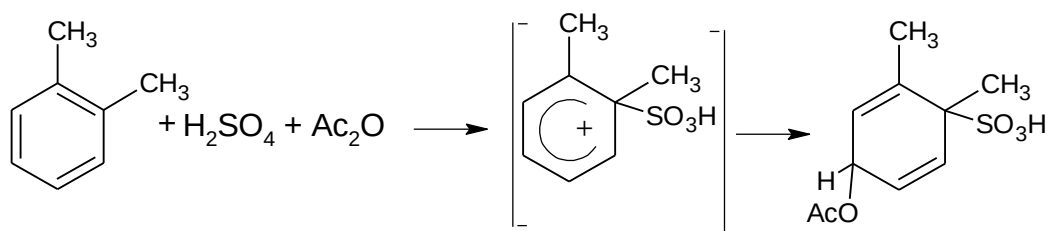
При сульфировании серным ангидридом вода в результате реакции не образуется, и поэтому субстрат и реагент берутся в стехиометрических отношениях:



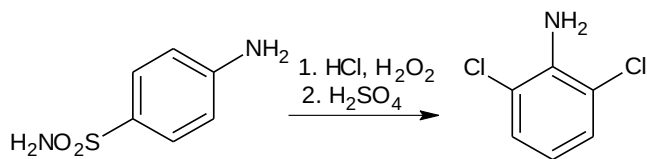
Однако из-за его высокой активности, серный ангидрид используется только для аренов, которые содержат заместители II рода.

Важной особенностью реакции сульфирования является ее обратимость. ArSO_3H расщепляются перегретым водяным паром в кислой среде при $110-180^\circ\text{C}$ (протодесульфирование представляет собой реакцию электрофильного ароматического *ипсо*-замещения) [13-15]. *Ипсо*-замещение (от лат. *ipse* - сам, самый), вариант замещения в ароматическом ряду, характеризующийся заменой присутствующего в молекуле заместителя на другую группу. Замещение водорода не рассматривается как *ипсо*-замещение, хотя обратный случай, т. е. замена какой-либо группы на водород, относят к этой реакции. *Ипсо*-замещение может протекать по различным механизмам. К наиболее распространенному случаю *ипсо*-замещения относят реакции нуклеофильного замещения, протекающие чаще всего с образованием в качестве интермедиатов анионных s-комплексов.

При проведении реакции в уксусном ангидриде такой *ипсо*-интермедиат удается зафиксировать по образованию продукта присоединения ацетат-иона обычно в *пара*-положении. Известно большое число разнообразных аддуктов такого рода. *Ипсо*-замещение часто наблюдается также в ряду гетероциклических соединений.

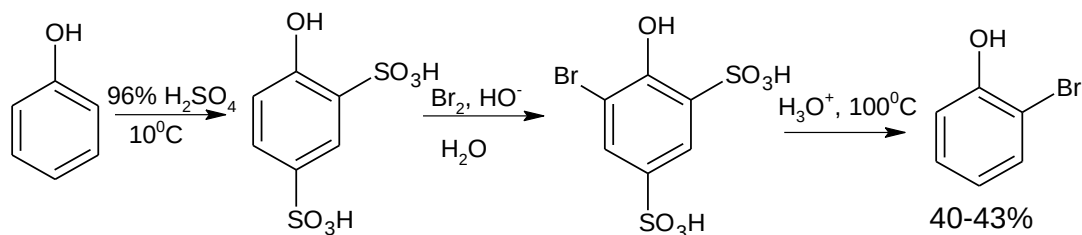


В известных условиях сульфогруппы ароматических соединений довольно легко обмениваются на хлор или бром. Реакция обмена протекает особенно легко, если в *орто*- или в *пара*- положении имеются окси- или аминогруппы [16, 17].

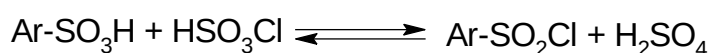


При проведении этих реакций следует учитывать возможность замещения атомов водорода галогенами. Так, например, при действии бромид-броматного раствора в солянокислой среде при комнатной температуре на сульфаниловую кислоту получается с количественным выходом 2,4,6 – триброманилин.

Его использование в качестве защитной группы при синтезе различных полизамещенных бензолов, основано на этом свойстве сульфогруппы [18]. Например, сульфогруппа может защищать *пара*-место бензольного кольца в толуоле, анизоле, анилине и феноле.



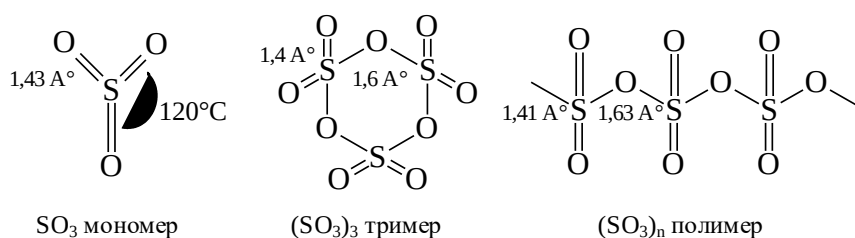
Эффективным сульфорирующим агентом является хлорсульфоновая кислота (моноклорангидрид серной кислоты), которую получают при взаимодействии серного ангидрида и хлористого водорода. Сульфирование ароматических соединений ХСК представляет собой двухстадийный процесс. На первой стадии образуется сульфокислота по уравнению [18, 19]:



При использовании эквимольного количества ХСК реакция на этом прекращается. Однако при введении в реакционную массу избытка ХСК в качестве основного продукта образуется хлорангидрид сульфокислоты. Это объясняется равновесной реакцией превращения первично образованной сульфоновой кислоты в

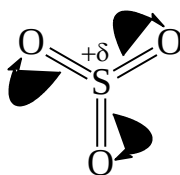
ее хлорангидрид. Для того, чтобы сместить равновесие вправо, необходимо использовать 4-5-кратный избыток ХСК.

Для сульфирования ароматических соединений, содержащих электронодонорные заместители, а также пятичленных ароматических гетероциклических соединений – фурана [20], пиррола [21], тиафена [22, 23], индола [24, 25] и других нестабильных в сильноокислой среде, используют комплексы серного ангидрида с диоксаном [26-30], пиридином [31-34], диметилформамидом [35] – сульфирующим агентом, пригодным для сульфирования малоактивных соединений. Молекула SO_3 существует в виде мономерной, тримерной и полимерной форм:

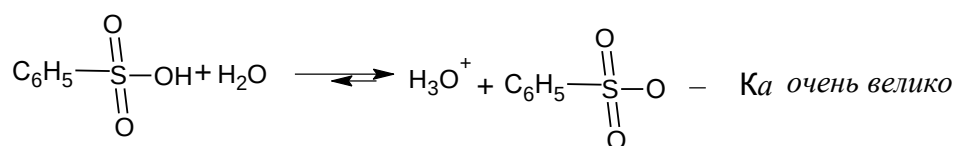
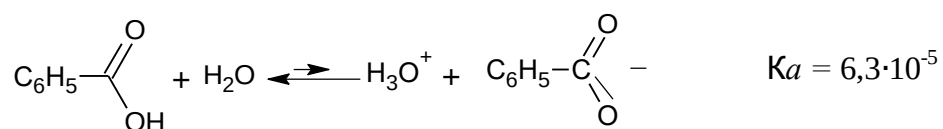


С большинством электронодонорных растворителей (эфиры, амины, алкилфосфаты и др.) триоксид серы образует комплексы с переносом заряда (КПЗ), которые также являются сульфоновыми кислотами.

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



Ароматические СК по силе близки к минеральным. В разбавленных водных растворах они практически полностью диссоциированы. Возможно, что большее влияние сульфонильной группы на кислотность в основном определяется наличием двух атомов кислорода в карбонильной группе и тремя атомами кислорода в сульфогруппе. Вследствие этого отрицательный заряд в сульфонат-ионе распределен между тремя атомами кислорода [36].

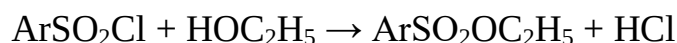


Хотя присутствие двух атомов кислорода в сульфогруппе способствует ионизации водорода, они затрудняют замещение группы OH. Из функциональных производных СК непосредственно из кислот могут быть получены только хлорангидриды; сложные эфиры и амиды могут быть синтезированы только из СХ. Ароматическое кольцо, к которому присоединена группа SO₃H, претерпевает электрофильное замещение, как и следовало ожидать от кольца, содержащего сильную группу акцептора электронов.

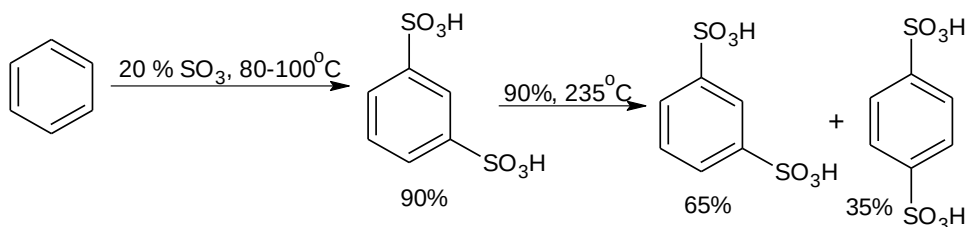
Сульфокислоты ароматических углеводородов имеют большое значение для получения ряда важных соединений (фенолов [37], ароматических кислот [38] и др.). Кроме того, сульфогруппа вводится в молекулу для того, чтобы сделать соединение растворимым в воде.

Бензолсульфокислота и толуолсульфокислота иногда употребляются как катализаторы, например, при этерификации, вместо серной кислоты, вызывающей нежелательные побочные процессы. Ароматические СК могут быть использованы в качестве исходных веществ для получения соединений с другими функциями.

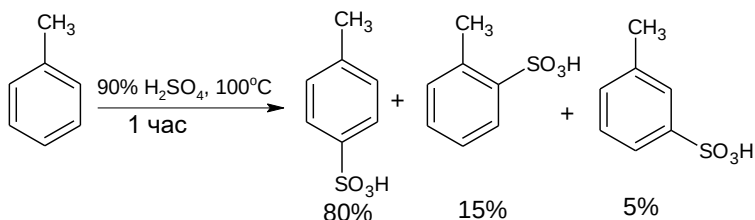
Действием на СХ спиртов или алкоголятов натрия получают эфиры СК, которые используются в качестве алкилирующих средств [39]:



Дальнейшее сульфирование *мета*-бензолдисульфоновой кислоты до 1,3,5-бензолтрисульфоновой кислоты можно проводить только с 60%-ным олеумом при 250°C в присутствии сульфата ртути.

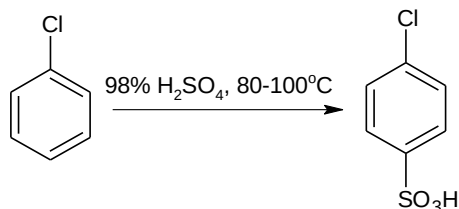


Толуол [40] сульфируется в несколько раз быстрее бензола. При этом, как правило, образуется смесь всех трех изомерных толуолсульфокислот.

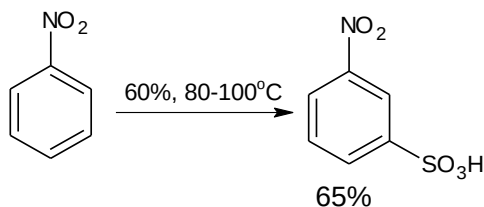


Пара-толуолсульфокислота плохо растворима в конц. HCl и может быть выделена в чистом виде путем насыщения конц. водного раствора смеси полученных СК хлористым водородом.

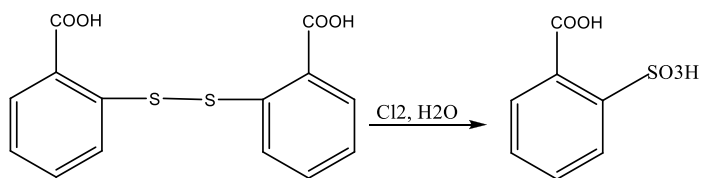
Сульфирование хлорбензола [41] и других галогенбензолов протекает в десять раз медленнее, чем сульфирование бензола, в результате образуется *пара*-хлорбензолсульфокислота, которая почти не содержит *орто*-изомера.



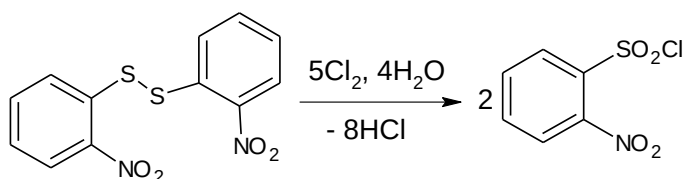
Нитробензол сульфируется 60%-ным олеумом при 80-100°C исключительно до *мета*-нитробензолсульфокислоты.



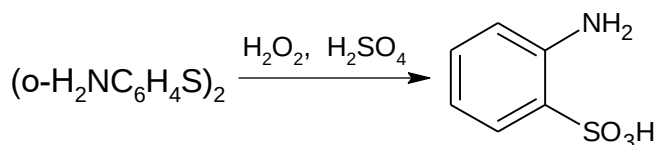
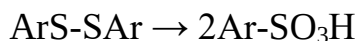
При окислении 2,2'-дисульфиддибензойной кислоты молекулярным хлором в присутствии воды используют в качестве окислителя перекись водорода, получают при этом *орто*-сульфобензойную кислоту [42, 43].



Дисульфиды могут быть окислены до СК, сульфобромидов действием хлора или брома в присутствии воды и органического растворителя [44]. Введение хлора в нагретую смесь о,о'-динитродифенилдисульфида, конц. соляной кислоты и конц. азотной кислоты приводит к образованию с хорошим выходом о-нитробензолсульфохлорида



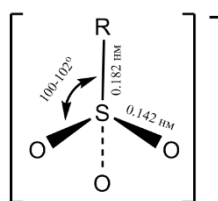
Аналогично может быть получено и *п*-нитробензолсульфохлорид [45]. Дисульфиды ArS-SAr при нагревании с азотной кислотой умеренной концентрации и при нагревании с раствором перманганата в щелочном растворе переходят в СК [46]:



1.2 Механизм сульфирования арилов.

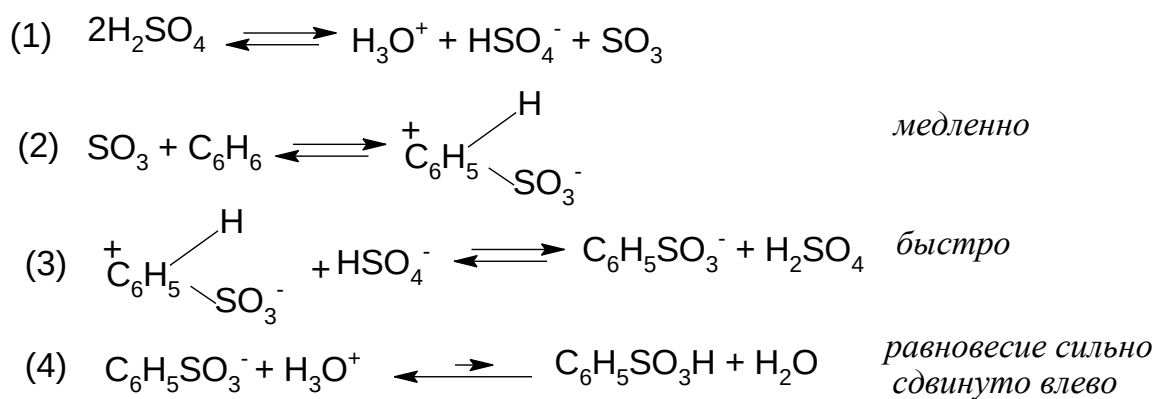
Низшие СК – обычно представляют собой кристаллические гигроскопичные вещества, которые так же хорошо растворимы в воде, как и их соли. Наиболее сильной СК является трифторметансульфокислота $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.

Сульфогруппа $-\text{SO}_3\text{H}$ имеет тетраэдрическую конфигурацию, длины связей кислород-сера сульфонат-анионов RSO_3^- одинаковы и составляют 0,142 нм, углы $\text{O}-\text{S}-\text{O} \sim 108-110^\circ$:



В ИК-спектрах СК характерны полосы асимметричных и симметричных колебаний при 1340-1350 и 1150-1160 см^{-1} соответственно, в спектрах ЯМР химический сдвиг протона сульфогруппы составляет 11-12 м.д.

Обычно механизм сульфирования ароматических соединений включает следующие стадии [36]:

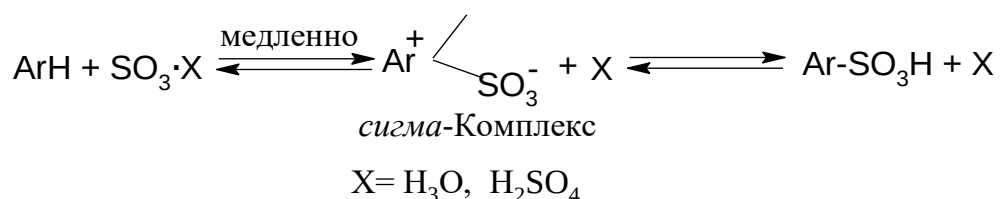


И в этом случае первая стадия, ведет к образованию электрофильной частицы серного ангидрида, что представляет собой просто кислотно-основное равновесие между двумя молекулами серной кислоты. Для сульфирования обычно используют серную кислоту, содержащую избыток SO_3 ; даже если кислота не содержит избытка SO_3 , последний образуется как атакующий реагент на стадии (1).

На стадии (2) электрофильный реагент SO_3 присоединяется к бензольному кольцу, давая промежуточный карбониевый ион. Хотя серный ангидрид не несет положительного заряда, он обладает дефицитом электронов и, следовательно, является кислотой. На стадии (3) происходит отрыв иона водорода от резонансно-стабилизированного, в данном случае с образованием аниона бензолсульфо кислоты. Поскольку последняя является сильной кислотой, то она сильно диссоциирована (стадия 4).

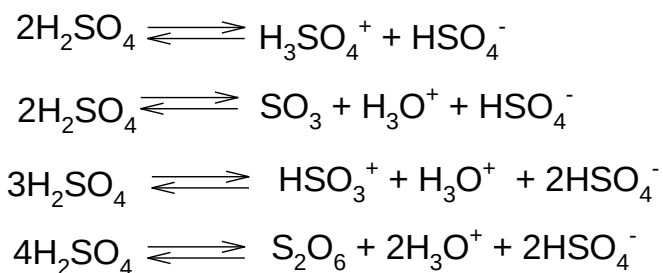
Вероятным механизмом замещения в этом случае является синхронное бимолекулярное замещение типа S_N2 . Исходное состояние CX отвечает искаженному тетраэдру с укороченной $S-O$ -связью за счет π -связывания $p\pi$ -электронов кислорода вакантной $d\pi$ -орбиталью серы. Заполненные орбитали перекрывающегося нуклеофила могут перекрываться с вакантной $d\pi$ -орбиталью серы. Наиболее вероятной моделью переходного состояния будет являться геометрия тригональной бипирамиды с входящей и уходящей группами.

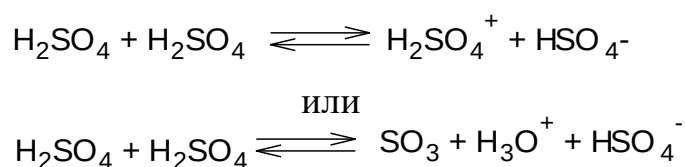
Существенным отличием этой реакции от других реакций электрофильного замещения является ее обратимость [47]. Следует отметить, что в отсутствие воды обратимость практически не проявляется, так как константы скорости обратных реакций на 5-6 порядков ниже констант скоростей реакций, ведущих к образованию целевых продуктов.



До сих пор нет единого мнения о истинной природы агента электрофильного сульфирования. Данные кинетических измерений не дают однозначного ответа на этот вопрос, поскольку водная и безводная серная кислота содержат большое число потенциальных электрофильных агентов, относительная концентрация которых зависит от отношения H_2O/SO_3 .

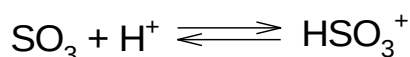
При концентрации серной кислоты ниже 80% устанавливаются главным образом следующие равновесия:





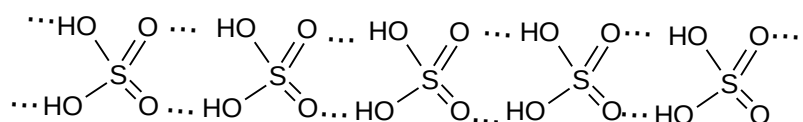
Н.Н.Ворожцов [2] и К.К.Ингольд [48] полагали, что сульфлирующими агентами являются поляризованные молекулы SO_3 и S_2O_6 , а также катионы HSO_3^+ и H_3SO_4^+ .

Б.В. Пассет с сотрудниками впервые применил для исследования механизма и кинетики сульфирования помимо традиционных химических и физико-химических методов математическое моделирование процесса на ЭВМ. Проведенные исследования подтвердили правильность точки зрения К. Ингольда о том, что основным сульфлирующим реагентом является поляризованная молекула SO_3 . Механизм сульфирования HSO_3^+ следует, по-видимому, рассматривать как кислотно-катализируемое сульфирование SO_3 :



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

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



Эти цепочки разрушаются при повышении температуры.

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

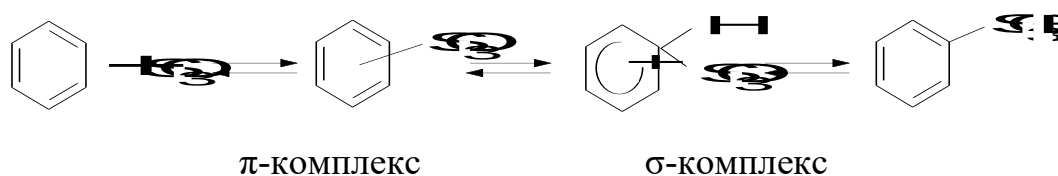
При растворении SO_3 в конц. серной кислоте образуется целая серия полимерных кислот.

В 100%-ной серной кислоте и в олеуме помимо $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ существуют и другие полисерные кислоты - $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$; $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ и т.д.



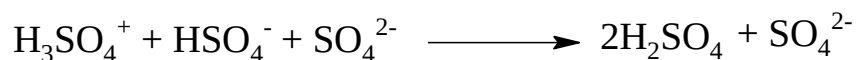
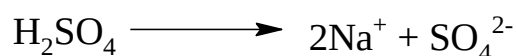
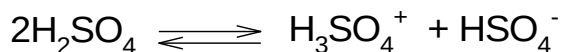
Смесь H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$, $\text{H}_2\text{S}_3\text{O}_{10}$, $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ - густая маслянистая, дымящая на воздухе жидкость, - называется олеумом. Пары над олеумом состоят главным образом из SO_3 , а в парах над серной кислотой SO_3 почти нет. Необходимо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

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

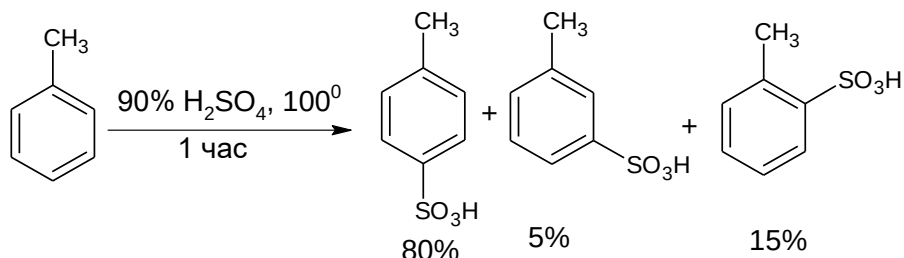


Отличием этой реакции от других реакций S_E является её обратимость, которая свидетельствует о том, что энергия превращения в исходные и конечные вещества приблизительно одинаковая. При этом необходимо учитывать, что обратимость реакции сульфирования в наибольшей степени проявляется лишь в конц. серной кислоте, т.к. выделяющаяся реакционная вода способствует диссоциации серной и сульфоновой кислот с образованием протона, что и приводит к десульфированию. В случае олеума и сульфотриоксида концентрация протона крайне низка и реакция сульфирования практически необратима.

Сама H_2SO_4 не способна сульфировать органические соединения. При добавлении сульфата натрия к конц. серной кислоте скорость сульфирования резко падает и при определенной концентрации его процесс останавливается, так как всякая диссоциация H_2SO_4 подавляется, и сульфлирующие частицы образоваться не могут.



Молекулы органического соединения могут одновременно взаимодействовать с различными сульфлирующими частицами, т.е. реакция может протекать по нескольким схемам. Механизм сульфирования HSO_3^+ следует, по-видимому, рассматривать как кислотно-катализируемое сульфирование SO_3 ($\text{SO}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{HSO}_3^+$). Тепловой эффект сульфирования аренов серной кислотой, рассчитанный по закону Гесса, относительно невелик (73 кДж/моль), так как он является суммой экзотермического процесса взаимодействия SO_3 с субстратом и эндотермического - диссоциации H_2SO_4 с образованием SO_3 . В реальном процессе он в 1,5 - 2 раза выше рассчитанного, за счет теплоты, выделяющейся при разбавлении серной кислоты водой. Тепловой эффект сульфирования серным ангидридом (олеумом) высок и составляет около 200 кДж/моль (нет затрат на образование SO_3).

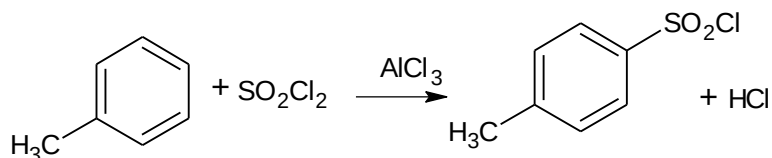


пара-Толуолсульфо́кислота плохо растворима в конц. HCl и может быть выделена в чистом виде путем насыщения концентрированного водного раствора смеси полученных сульфокислот хлористым водородом.

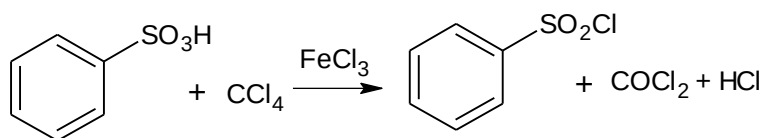
1.3 Основные аспекты сульфохлорирования арилов

В литературе представлен обширный материал по применению СХ в качестве ацилирующих агентов для получения красителей, алкилирующих средств, сополимеров и пластификаторов для пластмасс присадок к маслам, поверхностно-активных веществ, моющих средств и детергентов, инсектофунгицидов и акарицидов, биологически активных веществ [49]. Несмотря на то, что применение СХ было известно давно, теоретические вопросы, связанные с изучением влияния их строения на реакционную способность, находятся в стадии развития. Последнее обусловлено специфическими особенностями серы сульфогруппы по сравнению с атомом карбонила [50].

Взаимодействием аренов с СХ в присутствии хлорида алюминия в качестве побочных продуктов образуются сульфоны:



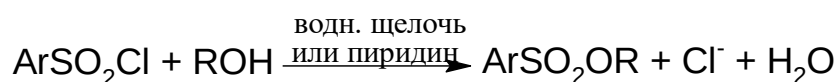
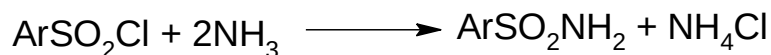
Другие способы получения ароматических СХ имеют меньшее значение [51, 52].



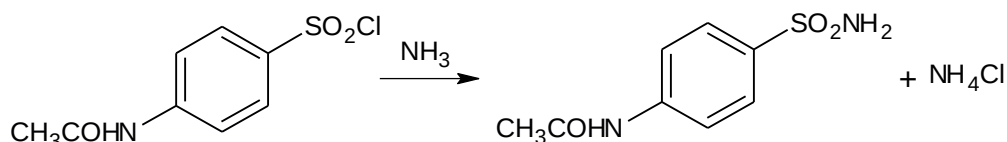
В СК и их солях под действием неорганических галогенангидридов происходит превращение S-O- связи в S-Cl- связь, что является основным принципом способа получения СХ. Они образуются при взаимодействии свободных СК с тионилхлоридом [53, 54] или трихлоридом фосфора, или при взаимодействии солей

СК с пятихлористым фосфором [55]. Этим методом получены бензолсульфохлорид, нафталин-1,5-дисульфохлорид, пиридин- и алкилпиридин-3-сульфохлорид [56].

СХ — важные промежуточные соединения при синтезе других функциональных производных, поскольку последние нельзя получить прямо из сульфокислот. СХ реагируют со спиртами или фенолами, давая сложные эфиры, и с аммиаком, давая амиды [57].

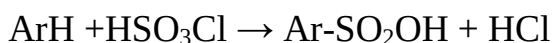


Например:

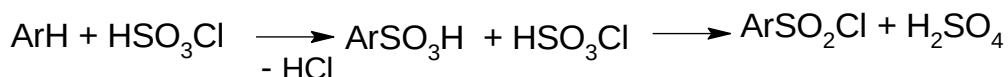


СХ являются важными промежуточными продуктами в синтезе сульфониламидных препаратов. Они используются для получения амидов, анилидов, эфиров сульфокислот и др. соединений.

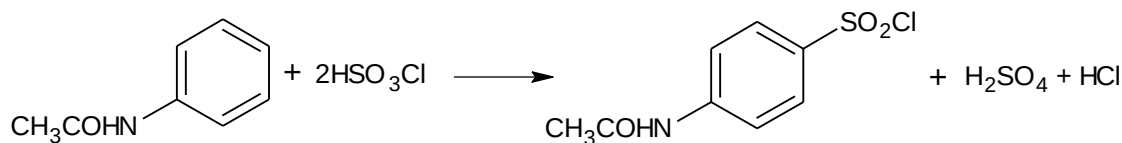
Применение ХСК позволяет направлять реакцию двояко: в сторону образования или СК или ее хлорангидрида. При сульфохлорировании ХСК [58, 59] в первую очередь образуется СК по уравнению:



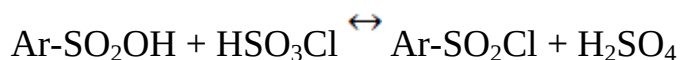
Иногда ароматические углеводороды непосредственно превращают в СХ при обработке избытком ХСК:



Например:



При применении эквимолекулярного количества ХСК реакция останавливается на стадии образования СК. Однако при введении в реакционную массу избытка ХСК в качестве главного продукта образуется хлорангидрид СК. Объясняется это равновесной реакцией превращения первично образовавшейся СК в ее ангидрид по схеме:



Обратимость этой реакции доказана А.А. Спрысковым и Ю.Л. Кузьминой, определившими константы равновесия для ряда СК производных бензола и нафталина [60-62].

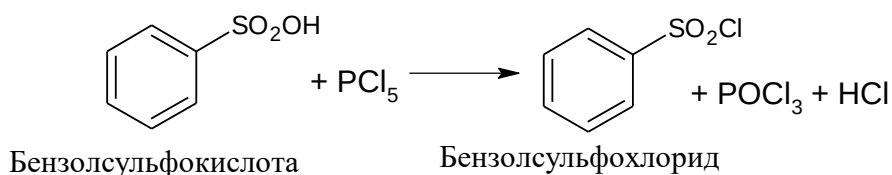
Для увеличения выхода целевого продукта и уменьшения избытка ХСК предлагают добавлять к сульфомассе хлорид натрия, который частично связывает серную кислоту, образующуюся в ходе реакции, что в некоторых производствах привело к увеличению выхода СХ и уменьшению количества СК.

Образование в качестве первичного продукта при реакции с HSO_3Cl -СК, а не СХ, также доказывают данные, полученные Л.С. Солодарем и З.Н.Шевченко [63, 64], а также Б.Ю. Ясницким [65, 66], исследовавшими взаимодействие ХСК с ациланилидами и другими ароматическими соединениями.

Для того чтобы направить реакцию сульфирования ХСК в сторону образования СХ, требуется избыток ХСК (4-5-кратный). Добавление хлористого или сернокислого натрия позволяет повысить выход СХ и снизить избыток ХСК. Так, по данным В.В. Козлова прибавление сульфата натрия позволяет почти вдвое сократить количество ХСК [67].

Действие на ароматические соединения избытка ХСК (обычно при температуре не выше 100°C) является основным методом получения СХ, которые используются далее для получения ряда ценных производных СК (их амидов, анилидов, эфиров, замещенных мочевины) и других, важных и содержащих серу соединений.

При действии PCl_5 или SO_2Cl_2 на сульфоновые кислоты или их соли происходит замещение гидроксильной группы в сульфогруппе на атом хлора с образованием СХ.



Можно значительно уменьшить требующееся количество пятихлористого фосфора, если проводить реакцию при небольшом давлении и 120-160°C. Реакция при этом частично идет по уравнению [69-71]:



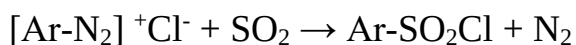
Получение CX действием PCl_5 можно вести и в растворителе, например в хлорбензоле.

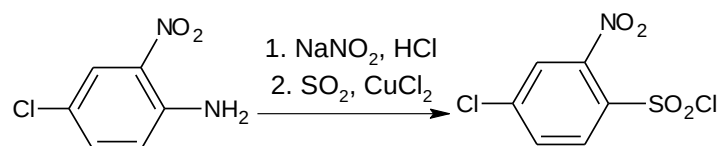
Сульфохлоридная группа SO_2Cl может быть образована также путем обработки СК (или их солей) ХСК на холоду, или при небольшом нагревании [68]. Реакция эта была изучена В.М. Родионовым [72] и в последнее время А. А. Спрысковым и Н.В. Апарьевой. Ими установлено, что CX получают при этой реакции обычно весьма гладко. CX с хорошими выходами можно получать также реакцией натриевых солей СК (высушенных в течение 3 часов при 130-200°C) с 93-96%-ной ХСК. Полученную реакционную массу выливают на лед, отделяют выделившийся CX и сушат его в вакууме над твердым едким натром.

Этим способом, получены бензол-, *n*-толуол-, *n*-хлорбензол-, 2-хлортолуол-, α -нафталин- и 3-нитробензолсульфохлориды [73-76]

Можно превратить соли СК в CX также действием фосгена в органическом растворителе. Указывается, что СК переходят в CX также при взаимодействии на холоде с хлоридами серы или при обработке серой и хлором в среде инертного растворителя, например четыреххлористого углерода [77-79].

Показано [80], что разработанный Меервейном и сотрудниками [81] метод синтеза *n*-хлорбензолсульфохлорида [82] из хлористого *n*-хлорфенилдиазония в жидком SO_2 в присутствии CuCl_2 является общим методом получения ароматических CX:



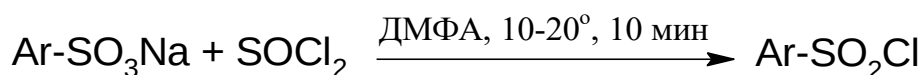


Вместо жидкого SO_2 целесообразно применять его насыщенный раствор (примерно 30%-ный) в ледяной уксусной кислоте, а вместо твердого хлорида диазония – возможно более концентрированный его раствор в соляной кислоте. В качестве катализатора наиболее пригоден $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, восстанавливающийся в ходе реакции с образованием мелкодисперсного и частично растворимого CuCl , который и является катализатором.

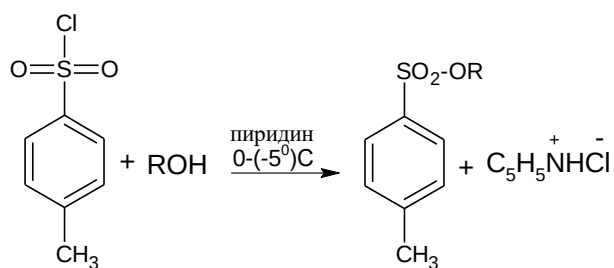
Уже отмечалось, что хлорангидриды СК получают и при прямом сульфировании ароматических соединений ХСК.

Сульфонилхлориды используются при получении сложных эфиров и амидов сульфоновых кислот, поскольку указанные соединения не могут быть синтезированы замещением гидроксила в самих кислотах.

СК, подобно карбоновым кислотам, образуют галогенангидриды, ангидриды, амиды и сложные эфиры. Методы получения этих функциональных производных по существу аналогичны методам, применяемым для получения производных карбоновых кислот. Один из методов получения хлорангидридов СК (СХ) заключается в обработке сухой натриевой соли СК тионилхлоридом или пятихлористым фосфором в ДМФА.



В промышленности СХ получают также прямым сульфированием аренов 4-5 эквивалентами ХСК. Амиды и сложные эфиры СК легко получают из СХ с помощью стандартных методов.

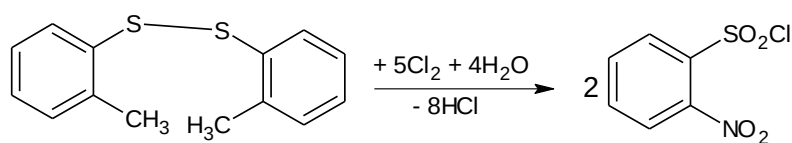


В работе [83] отмечается высокая каталитическая активность пиридина в реакции ацилирования аминов по хлоркарбонильной группе. В данной реакции пиридин выступает как акцептор выделяющегося в ходе реакции хлороводорода, то есть выводит его из реакции, связываясь с хлористым водородом, чем значительно ускоряет её.

Было проведено исследование протекания реакции сульфохлорирования ХСК различных производных 2-тиофенкарбоновой кислоты с целью определения характера влияния строения последних на изомерный состав продуктов реакции. Из литературных источников известно, что при сульфохлорировании эфиров карбоновых кислот, они подвергаются тем или иным превращениям, чему сильно способствует высокая температура проведения реакции (обычно более 100 °С) [4].

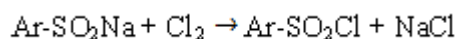
При сульфохлорировании метилтиофен-2-карбоксилата общий выход продуктов составил порядка 85%, при этом доля 4-замещенного СХ составила 19%, а 5-изомера – 81%. Таким образом, при сульфохлорировании сложных эфиров замещение в 4-положение протекает в меньшей степени, чем в случае сульфохлорирования исходной кислоты или ее амидов [84, 85].

Дисульфиды могут быть окислены до СХ действием хлора или брома в присутствии воды и органического растворителя. Введение хлора в нагретую смесь *o,o'*-динитродифенилдисульфида с конц. соляной и конц. азотной кислот приводит к образованию с хорошим выходом *o*-нитробензолсульфохлорида. В технике получение *o*-нитробензолсульфохлорида осуществляется действием хлора на суспензию *o,o'*-динитродифенилдисульфида в соляной кислоте:

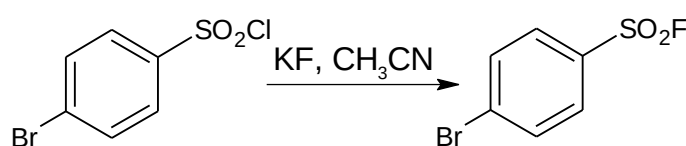


Аналогично может быть получен и *n*-нитробезолсульфохлорид. При применении в качестве исходного материала и *n*-нитротиофенола, *n*-нитробезолсульфохлорид получается окислением хлором в среде уксусной кислоты.

При обработке хлором растворов щелочных солей сульфиновых кислот происходит превращение последних в СХ:



Из СХ с помощью KF легко получают фторангидриды сульфокислот. Аренсульфофториды получают при обработке соответствующих СХ фторид-ионом [86, 87]. Аренсульфобензилфториды можно получить также фторсульфированием ароматических соединений фторсульфоновой кислотой обработкой соли сульфоновой кислоты или ее СХ. Этим же реагентом обрабатывают сульфонамид в безводном фтористом водороде.



При обработке сульфокислот пентабромидом фосфора образуются сульфонилбромиды [88, 89]. Перспективными исходными соединениями являются сульфонилгидразиды, из них с очень хорошими выходами получают сульфонилбромиды [90].

Сульфонилиодиды получают из сульфонилгидразидов или из солей сульфиновых кислот [91].

В промышленности СХ получают также прямым сульфированием аренов 4-5 эквивалентами ХСК. Амиды и сложные эфиры сульфокислот легко получают из СХ с помощью стандартных методов.

1.4 Получение солей двухвалентных металлов

Минеральные соли относятся к пищевым продуктам, но в отличие от белков, жиров и углеводов не обладают питательной ценностью. Они нужны организму как соединения, участвующие в регуляции обмена веществ. На значение минеральных веществ еще в конце прошлого века обратил внимание Н. И. Лунин. Своими опытами Н. И. Лунин доказал, что организм животного нуждается не только в белках, углеводах, жирах, минеральных солях и воде, но и в дополнительных веществах, имеющихся в пище. У мышей, получавших пищу, не содержащую солей, он наблюдал резкие нарушения в организме и, наконец, они погибали.

Роль минеральных веществ в организме очень велика. Следует указать, что одни минеральные соединения нужны для поддержания осмотического давления, например натрий, калий, другие – а как пластический материал (костная ткань, кальций), третьи – как составная часть ферментных систем (цинк, магний, кобальт) и т. д. В состав тканей организма человека входят почти все элементы, встречающиеся в природе.

Из соединений галогенов с щелочными металлами, фармацевтическими препаратами являются: натрия и калия хлориды, бромиды, йодиды. Все эти препараты имеют много общего в способах получения и свойствах, но действие их на организм различно.

Металлы, входящие в состав живых организмов, играют огромную роль в их жизнедеятельности. Они стимулируют нормальный обмен веществ, активно участвуют в кроветворении, влияют на рост, размножение и наследственность. Вот почему их называют металлами жизни. К ним относятся железо, цинк, медь, селен, марганец, кальций, кобальт и др. Знания о них позволили найти принципиально новые подходы к лечению многих болезней, считавшихся ранее неизлечимыми.

Практически все элементы таблицы Менделеева имеют место в организме животного. Каждый из них играет биологическую роль в жизнедеятельности в целом и функционировании отдельных систем организма.

К макроэлементам относятся: кальций, калий, фосфор, магний, сера, хлор.

Микроэлементы содержатся в организме в минимальных количествах (тысячные доли процента и ниже) и распределяются неравномерно по отдельным

органам и тканям животного. Из 60-ти известных микроэлементов в основном изучена роль железа, кобальта, меди, селена, цинка, марганца, йода, фтора.

Металлы, входящие в состав живых организмов, играют огромную роль в их жизнедеятельности. Они стимулируют нормальный обмен веществ, активно участвуют в кроветворении, влияют на рост, размножение и наследственность.

Среди 15 жизненно необходимых элементов 9 являются катионами – это кальций (Ca^{2+}), калий (K^{+}), магний (Mg^{2+}), марганец (Mn^{2+}), натрий (Na^{+}), цинк (Zn^{2+}), железо (Fe^{2+}), медь (Cu^{2+}) и кобальт (Co^{2+}).

Железо. Является важнейшим микроэлементом, участвующий в дыхании, кроветворении, входит в состав более 100 ферментов, является незаменимой составной частью гемоглобина. Повышенная концентрация в сыворотке крови отмечается при нарушении утилизации железа организмом, острым (вирусном) гепатите, циррозе и жировой дистрофии печени, нефрите и отравлении свинцом, при приеме эстрогенов. Снижение уровня железа наблюдается при железодефицитных анемиях, хронической почечной недостаточности, злокачественных новообразованиях, инфекциях, кровопаразитарных заболеваниях, гельминтозах, алиментарных дистрофиях.

Магний. Этот элемент связан с обменом кальция и калия, является составной частью хлорофилла в растениях, способствует фотосинтезу клетчатки. Пониженное содержание магния в крови наблюдается при недостаточном содержании магния в рационе, полиуриях, тиреотоксикозах, беременности, циррозе печени, остром панкреатите. Повышенное – при дегидратации, почечной недостаточности, травмах и переломах, длительной терапии ацетилсалициловой кислотой и прогестероном.

Кобальт. Входит в состав витамина B_{12} , участвует в углеводном и белковом обменах, повышает среднесуточные привесы у животных, увеличивая мясную продуктивность. При недостатке кобальта возникают авитаминоз, ухудшение аппетита, прогрессирующее истощение, малокровие. Важнейшая роль кобальта состоит в эндогенном синтезе витамина B_{12} . Кобальт участвует в процессе кроветворения, образовании эритроцитов, обменных процессах, влияет на синтез нуклеиновых кислот, увеличивает потребление кислорода при гипоксии, оказывает

гипотензивное и коронаро-расширяющее действие. Наибольшие количества кобальта обнаружены в бобовых и зерновых культурах, овощах, в мясных и морских продуктах, чае.

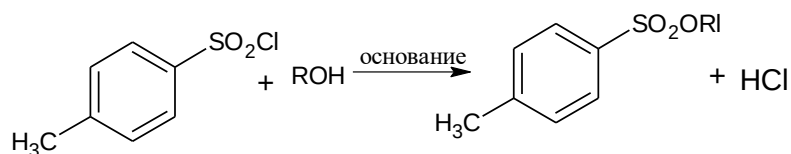
Медь. Входит в состав гемоглобина и необходима для его синтеза. Недостаток меди вызывает дефицит железа в организме и анемию, а также развиваются дефекты костной и хрящевой ткани, изменяются качество и цвет волос, меха и шерсти, наблюдается сердечная недостаточность, диарея, снижаются репродуктивные способности. Медь необходима любому растению для образования хлорофилла, и заменить ее другим элементом нельзя. Физиологическая роль меди у растений тесно связана с ее участием в ферментативных процессах в качестве активатора медьсодержащих ферментов: она усиливает интенсивность дыхания, катализирует окисление аскорбиновой кислоты, обеспечивает ассимиляцию нитратного азота и фиксацию азота атмосферы. Медь участвует в регуляции гормонального баланса растений: за счет регулирующего воздействия на содержание ингибиторов роста фенольной природы медь повышает устойчивость растений к полеганию. Она повышает также засухо-, морозо- и жароустойчивость.

Цинк. При его недостатке нарушаются процессы дыхания, роста, размножения, формирования костной и хрящевой тканей, развивается сахарный диабет. Цинк является одним из жизненно важных микроэлементов. Он необходим для нормального функционирования любой клетки организма. В норме в организме человека должно содержаться около 2-3 г цинка. Большая его часть находится в коже, печени, почках, в сетчатке глаза, а у мужчин, кроме того, в предстательной железе. Цинк принимает участие в синтезе и расщеплении белков, жиров и углеводов.

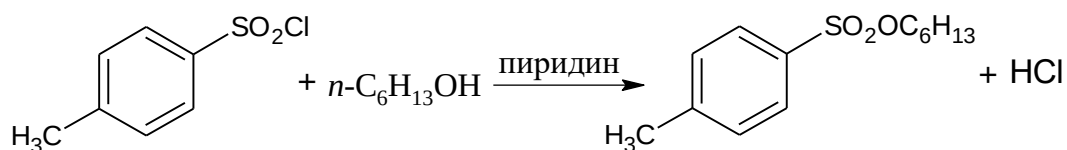
1.5 Получение сложных эфиров СК арилов

Эфиры СК имеют формулу $ArSO_2-OR$. Синтезировано огромное число эфиров СК. Они находят применение главным образом в реакциях замещения и элиминиро-

вания, в которых сульфонат-анион ArSO_3^- выступает в качестве уходящей группы. Эфиры СК обычно получают взаимодействием спирта, сульфокислоты и основания.

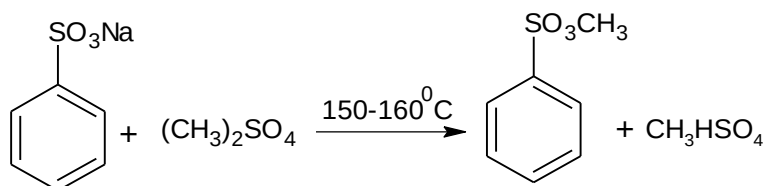


Эту реакцию проводят при комнатной или более низкой температуре для уменьшения побочных реакций. Этим методом из первичных спиртов и фенолов эфиры получаются с хорошими выходами. Вторичные спирты реагируют значительно медленнее первичных, стабильность образующихся сульфонатов существенно меньше. Из третичных спиртов получаются алкены и другие побочные продукты. При взаимодействии феноксидов таллия с *n*-толуолсульфонилхлоридом с высоким выходом образуются тозилаты [92]. Практически единственным удобным способом получения сложных эфиров сульфоновых кислот является замещение галогена в СК на алкоксигруппу:



Первичные спирты в этой реакции активнее вторичных алкоholes настолько, что удастся осуществить этерификацию избирательно.

Другим методом получения эфиров является алкилирование солей СК диметил- и диэтилсульфатами:



Метод особенно пригоден при получении метиловых и этиловых эфиров сульфокислот.

Описан общий способ синтеза простых алкиловых эфиров толуолсульфокислоты. Для получения эфиров *n*-алкансульфокислоты в качестве акцептора кислоты применяют пиридин [93]. Выход эфиров в среднем 80% от

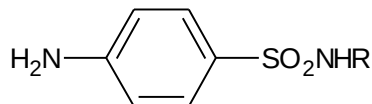
теоретического. Ариларилсульфонаты, как правило, хорошо кристаллизуются и пригодны для идентификации фенолов и СК. Они могут быть легко получены по методу Шоттен-Бауманна из СХ и фенолов в присутствии щелочей [94] или третичных оснований [95, 96].

Эфиры ароматических СК обладают слабым инсектицидным и более сильным акарицидным действием. Наиболее сильные акарициды – эфиры СК получают с хорошим выходом при взаимодействии с галогензамещенными фенолами.

Большинство эфиров ароматических СК обладает фунгицидными свойствами, причем наиболее активными фунгицидами являются производные СК, содержащие как в спиртовом, так и в кислотном остатке различные заместители: они проявляют активность не только для личиночной стадии, но и для яиц клещей.

1.6. Взаимодействие СХ с аминами

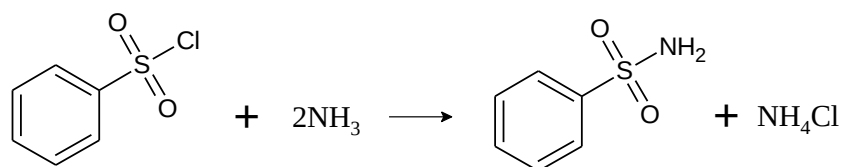
К сульфамидным препаратам относится группа соединений с общей формулой .



Стрептоцид белый

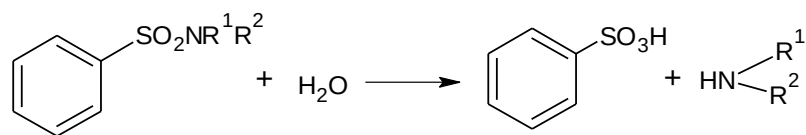
Один из атомов водорода аминогруппы, находящийся в положении 4, может быть также замещен различными радикалами.

Как и эфиры, сульфамиды получают из хлорангидридов СК при их взаимодействии с аммиаком:

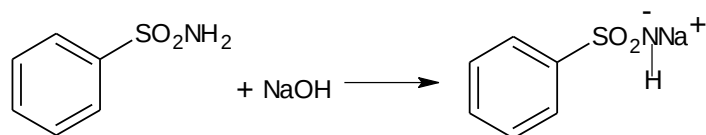


В реакции можно использовать первичные и вторичные амины. При этом получают замещенные при азоте амиды ароматических СК.

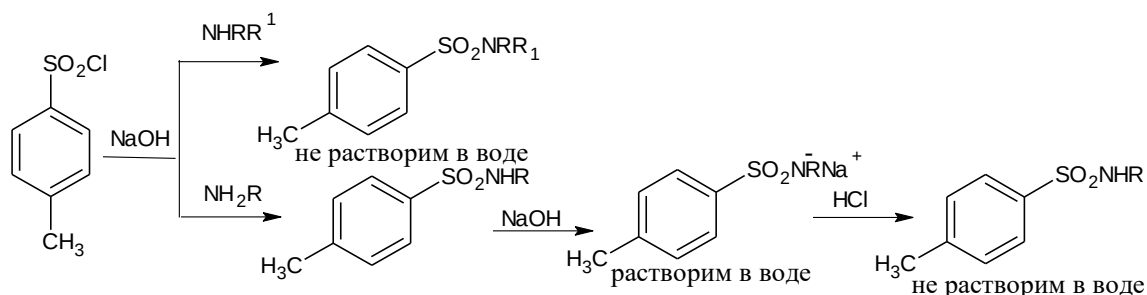
Характерным свойством сульфамидов является их способность в кислой или щелочной среде гидролизаться до сульфоновой кислоты и аммиака или амина:



Некоторые амиды сульфоновых кислот (незамещенные или монозамещенные представители) проявляют NH – кислотность и со щелочами образуют соли:



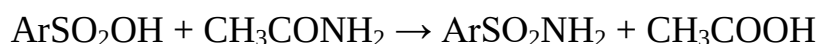
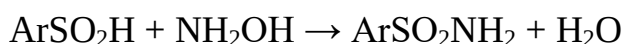
В разной степени замещенные амиды сульфоновых кислот образуют продукты, различающиеся по растворимости в воде (проба Гинсберга):

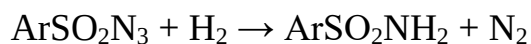


По Гинсбергу смесь аминов обрабатывают тозилхлоридом и щелочью. При этом первичные и вторичные амины дают моно- и дизамещенные амиды. Третичные амины в реакцию не вступают. Вторичные амины дают амид, не растворимый в щелочах и выпадающий в осадок. Первичные амины образуют монозамещенный сульфонамид, остающийся в щелочном растворе и выпадающий в осадок при подкислении.

Большинство сульфамидов – бесцветные кристаллические вещества, некоторые алифатические сульфамиды – маслообразны.

Незамещенные сульфамиды могут быть получены взаимодействием некоторых диазосоединений с SO_2 в присутствии NH_3 ; амидированием сульфоновых кислот гидроксиламином и сульфокислот ацетамидом; восстановлением сульфаниламидов водородом или *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ при УФ облучении, например:





Реакцию СХ с аминами можно проводить в щелочной среде по методу Шоттен-Бауманна [100, 101], либо во избежание образования сульфимидов, в слабощелочной, нейтральной или слабокислой среде либо в присутствии органических оснований для связывания образующейся минеральной кислоты [102, 103]. N-Арилзамещенные 4-ацетиламинобензолсульфамиды [104] получают в присутствии ацетата натрия и уксусной кислоты как растворителя. В ИК спектрах незамещенных и монозамещенных сульфамидов ароматического ряда присутствуют характеристические полосы в области 3350-3250 см⁻¹ (свободные группы NH₂ и NH, 2 полосы), 1430-1330 см⁻¹ и 1180-1140 см⁻¹ (асимметрические и симметрические валентные колебания группы SO₂) и 910-900 см⁻¹ (S-N). В спектре ПМР для незамещенных и монозамещенных сульфамидов хим. сдвиг δ 5-8 м. д. (группа NH₂) и 7-11 м. д. (группа NH) .

1.7. Применение и механизм действия сульфамидов

1.7.1. Применение и механизм действия сульфамидов в качестве лекарственных препаратов.

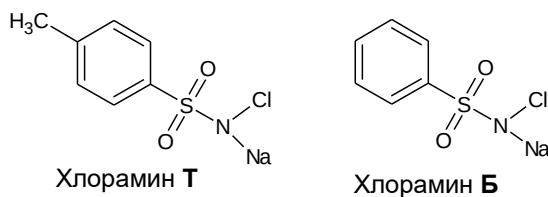
Сульфаниламидные препараты – это группа химически синтезированных соединений, используемых для лечения инфекционных болезней, главным образом бактериального происхождения [105, 106].

Благодаря сульфаниламидам была создана широкая основа для решительного наступления на инфекционные заболевания, вызываемые бактериями. Открытие сульфаниламидов оказало огромное стимулирующее воздействие на последующие исследования в области антибиотиков.

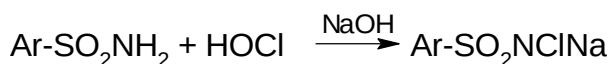
Благодаря этим препаратам, вошедшим в медицинскую практику с 1930-х годов, удалось значительно снизить смертность от воспаления легких, заражения крови и многих других бактериальных инфекций. Их повсеместное применение во время Второй мировой войны спасло множество жизней.

Среди амидов сульфоновых кислот найдены вещества с различной физиологической активностью [107, 108]. Они оказывают бактериостатический эффект в отношении стрептококков, стафилококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, палочек дизентерии, брюшного тифа, холерного вибриона и др. [109*3].

Широкое применение для дезинфекции находят хлорамины **Т** и **Б** следующей формулы:

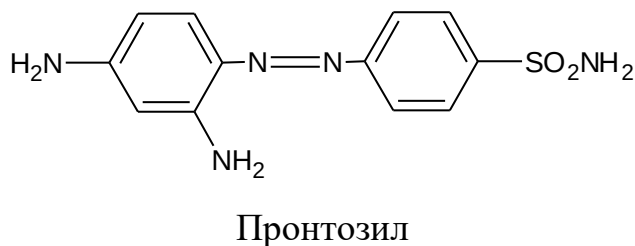


Их сильное бактерицидное действие основано на способности выделять активный хлор. Эти вещества получают хлорированием соответствующих аминов в водно-щелочной среде [110]:



В 1934 г. Немецкий химик и биохимик Gerhard Johannes Paul Domagk (1895-1964), показал химиотерапевтические свойства одного из первых сульфамидов – *пронтозила* – при лечении стрептококковых инфекций. В этом же году пронтозил был синтезирован Магидсоном М.В. и Рубцов О.Ю. под названием красного стрептоцида.

Вскоре было установлено, что лечебное действие пронтозила оказывает не вся молекула, а только отщепляемый от неё метаболит – амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), который применяется самостоятельно и синтезирован в СССР под названием белого стрептоцида [97-99].

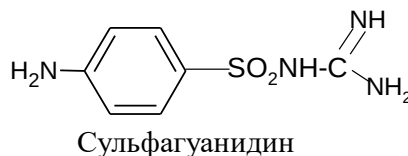
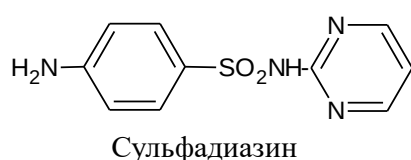


Недостатком существующих сульфаниламидов является то, что преимущественное большинство из них являются производными анилинсульфоокислоты. При метаболизме таких препаратов в организм может попадать анилин, который является сильным ядом для живых организмов. Поэтому, является необходимым поиск новых препаратов с такой же лечебной эффективностью, но менее токсичных.

Это открытие послужило толчком к началу интенсивных работ по синтезу и изучению других сульфамидов во всех странах мира. В результате этих работ было создано большое число лекарственных препаратов, часть которых используется до сих пор, несмотря на изобретение антибиотиков и появление резистентных к сульфамидам штаммов микроорганизмов.

Сульфамидные препараты применяются, в частности, для лечения инфекционных заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей, а плохо абсорбирующийся фталилсульфатиазол для лечения желудочно-кишечных инфекций.

Ряд важных антибиотических лекарственных средств, так называемые сульфамидные препараты, представляют собой производные амидов СК. Типичными соединениями такого рода являются соединения [90].



Сульфаниламидные препараты – это синтетические химиотерапевтические средства, производные сульфаниловой кислоты, которые способны в значительной степени подавлять развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, некоторых простейших и патогенных грибов.

Основной механизм действия сульфаниламидов конкуренция с ПАБК за связывание с определенными ферментами в микробной клетке. В результате соединения сульфаниламидных препаратов с ферментами бактерии теряют способность синтезировать необходимый им витамин – фолиевую кислоту и осуществлять другие превращения веществ, которые в норме протекают с участием ПАБК.

Сульфаниламиды широко применяются для лечения ряда инфекционных заболеваний. За открытие антибактериального эффекта прontosила, первого из сульфаниламидов, Г.Домагк получил Нобелевскую премию за 1939 г.

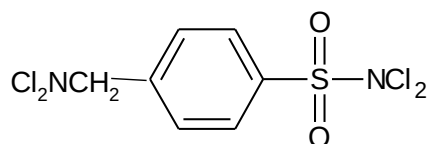
Некоторые препараты сульфаниламидов для местного применения содержат серебро (сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра). В результате диссоциации ионы серебра медленно высвобождаются, оказывая бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), которое не зависит от концентрации ПАБК в месте применения. Поэтому эффект данных препаратов сохраняется в присутствии гноя и некротизированной ткани.

1.7.2 Применение и механизм действия сульфамидных препаратов как гербицидов

Среди амидов сульфоновых кислот найдены вещества с различной физиологической активностью.

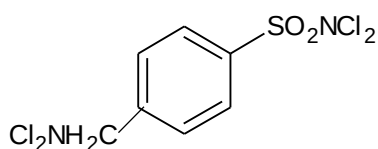
С амидами сульфоновых кислот связаны еще несколько направлений практического использования соединений рассматриваемого ряда. Для борьбы с сорными растениями предложены сульфамиды ароматического ряда [91].

Так, N,N-диметиламид-4-хлорбензолсульфоновой кислоты обладает акарицидным действием, по активности он не уступает эфирам этой кислоты. Бактерицидной и фунгицидной активностью обладает N,N-дихлор-N',N'-дихлораминометилбензолсульфонамид, строения:

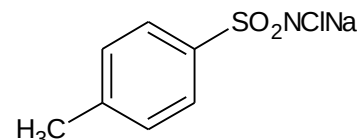
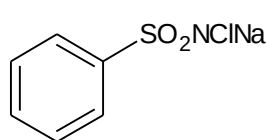


Такой сульфонамид получают электрохимическим хлорированием соответствующего амина [92].

Широкое применение для дезинфекции находят хлорамины Т и Б:

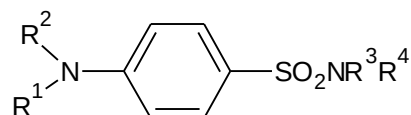


Хлорамин Б

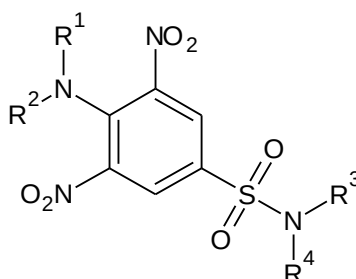


Хлорамин Т

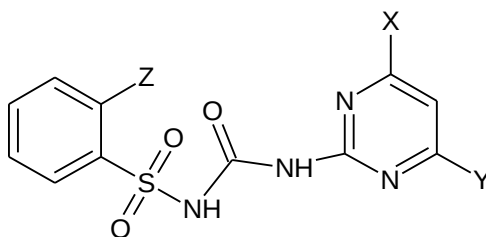
Их сильное бактерицидное действие основано на способности выделять активный хлор. Эти вещества получают хлорированием соответствующих амидов в водно-щелочной среде. Многие ароматические сульфонамиды обладают гербицидным действием, но широкого применения как гербициды они пока не нашли. Большую группу гербицидов представляют 4-N,N-диалкил-3,5-сульфонамиды, содержащие различные заместители при азоте сульфонамидной группы [110, 111]:



В ряде патентов в качестве фунгицидов, гербицидов и ростковых препаратов предложены соединения, представляющие собой производные 2,6-динитробензолсульфонамида общей формулы [112-115]:



Систематическое изучение биологической активности производных пиримидина показало, что соединения этого класса гетероциклов обладают широким спектром пестицидных свойств. Среди них найдены регуляторы роста растений, гербициды, фунгициды, инсектициды и акарициды. Кроме того, производные пиримидина служат полупродуктами для синтеза многих активных фосфорорганических инсектицидов. Из гербицидных производных пиримидина в первую очередь стоит отметить сульфонилмочевины [116, 117]



где $X=Y=CH_3$; $Z=Cl, CH_3$

Изучена зависимость биологической активности соединений этой группы от строения. Наиболее активным гербицидом является 2-хлорфенилсульфонильное производное с $X=CH_3$ и $Y=OCH_3$.

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ 1

1. Изучено влияние полярности среды на устойчивость 6-метилурацил-5-сульфохлорида для получения на его основе новых производных [оксидов (гидроксидов), спиртов (фенолов), амин- и металлсодержащих соединений], отображены способы получения сульфокислот и сульфохлоридов, их свойства, строение реакционные способности и применение.

2. Определен прогноз биологической активности продуктов на основе 6-метилурацил-5-сульфохлорида и его производных. Изучены условия протекания реакций синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида для оптимизации и упрощения технологического процесса и повышения выхода. Составлен литературный обзор и обозначены основные направления научно-исследовательских работ по тематике диссертационной темы:

- усовершенствование технологии сульфохлорирования МУ с целью увеличения выхода продукта и улучшения его качества;
- изучение стабильности МУСХ и влияние полярности среды на его устойчивость;
- получение новых соединений на основе МУСХ и оксидов (гидроксидов) металлов;
- получение сульфонов на основе МУСХ и спиртов (фенолов);
- изучение условий протекания реакции МУСХ со спиртами, фенолами;

- изучение выхода продуктов реакции МУСХ со спиртами, фенолами и аминами;
- прогноз биологической активности полученных продуктов на основе МУСХ;
- отработка принципиальной технологической схемы процесса получения различных производных МУСХ;
- разработка производственных схем процессов синтеза, улавливание отходящих газов и очистка образующихся сточных вод на уровне изобретений.

РАЗДЕЛ 2.

ОСНОВЫ ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ МУСХ

2.1. Усовершенствование технологии получения МУСХ и МУСК

Сульфамидные препараты, несмотря на некоторые недостатки в технологии их синтеза и сегодня используются как антимикробные средства [118].

К настоящему времени синтезированы и изучены более 10000 сульфамидных соединений. Большинство из них представляют собой соединения с повышенной токсичностью. Из-за высокой токсичности ароматические соединения с большого арсенала синтезированных сульфамидов в терапевтических целях используются только 40, которые объединяют в себе высокую антибактериальную активность и низкую токсичность для человека и животных. Как правило, у всех этих соединений у атома азота в сульфамидной группировке присутствует гетероцикл [119]. Потому поиск новых соединений в этом направлении имеет практическое и теоретическое значение.

Среди лекарственных препаратов практически отсутствуют сульфонамиды на основе гетероциклических соединений, хотя, не исключена возможность, что как раз, среди таких сульфонамидов и могут быть такие соединения, которые удовлетворяют основным требованиям медицинских препаратов – обладать высокой антибактериальной активностью и низкой токсичностью [120].

Метилурацил (6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндион) как производное пиримидина является легкодоступным соединением, который в промышленности получают взаимодействием мочевины с ацетоуксусным эфиром в присутствии метилата натрия или с дикетеном. Последний метод синтеза метилурацила больше всего распространен.

Известно, что производные урацила в водных растворах в зависимости от R_n могут существовать в различных таутомерных формах.

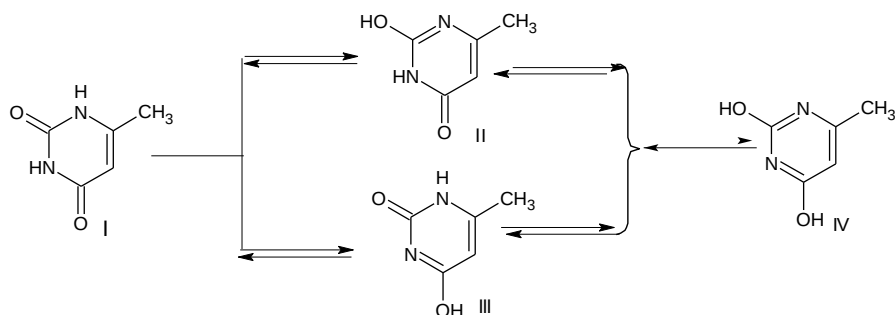


Рис.2.1. Аддитивная схема возможных таутомеров МУ.

При этом, дикето-структура урацила располагает к образованию ассоциатов в твердой фазе. Например, 6-метилурацил (**I**) (рис.2.1), имеющий в своем составе два бидентантных центра распознавания, в результате самоорганизации образует ассоциаты ленточного и сеточного типа. В связи с этим, представляет интерес изучение биологически активных свойств соединений 6-метилурацила (**I**), имеющего в своем составе донорно-акцепторный центр и его таутомерные свойства в водных растворах с различным Рн.

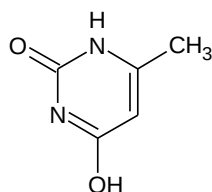
По аддитивной схеме (рис. 2.1) с использованием данных рассчитаны величины химических сдвигов возможных таутомеров МУ (табл. 2.1) .

Таблица 2.1.

Данные спектров ЯМР ^{13}C 6-метилурацила в разных таутомерных формах.

№ атома углерода	Результаты эксперимента.	Химический	сдвиг, δ	<i>м.д.</i>	$\Delta\delta \text{ м.д.}$ $\delta_{\text{экс.Е}} - \delta_{\text{экс.К}}$
		К	Е		
		Теорет.	Экспер.	Теорет	
2	149.45	152.49	168.82	161.52	19.37
4	160.66	161.08	154.42	151.06	6.24
5	127.87	130.66	133.61	125.36	5.74
6	131.42	137.35	137.61	130.69	6.19
7	12.50	13.66	15.32	14.48	1.98

Как оказалось, наиболее вероятный вариант набора величин $\Delta\delta$, который согласуется с экспериментальными данными, это следующая структура енольной формы.



Образование сопряжения *пара*-хинонового типа приводит, видимо, к появлению в УФ-спектре двух новых полос поглощения. При этом, группы сопряженных связей C= C, C = O и C = N, C = O будут поглощать в разных областях, в зависимости от заместителей.

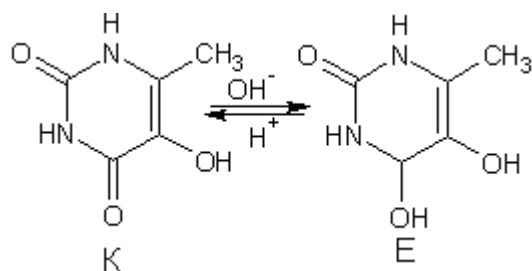
Данные ИК-спектроскопии (табл. 2.2) соединения III с NaOH (рис. 2.1), полученного при отгонке растворителя из водных растворов при соотношении 1:1, также свидетельствует в пользу предполагаемой структуры. На ИК-спектре III имеются три полосы поглощения в области 1600-1750 см⁻¹, 1712, 1696 и 1656 см⁻¹, обусловленные поглощением валентных связей групп C(2) = O, C(4) = O, C(5) = C(6), соответственно. На спектрах соединения II с NaOH исчезает полоса при 1712 см⁻¹, что свидетельствует о перегруппировке с образованием енольной формы у второго углеродного атома, при этом появляется интенсивная полоса в области 1608 см⁻¹, отнесенная нами к валентным колебаниям связи C = N.

Таблица 2.2.

Данные ИК спектров 6-метилурацила в разных таутомерных формах.

Положение полос поглощения см ⁻¹		Отнесение
К	Е	
1712	-	(C(2) = O)
1696	1700	(C(4) = O)
1656	1632	(C=C)
-	1608	(C=N)

На основании данных УФ-, ИК- и ЯМР¹³C спектроскопии предложено следующее кето-енольное равновесие для 5-гидрокси-6-метилурацила в водных растворах:



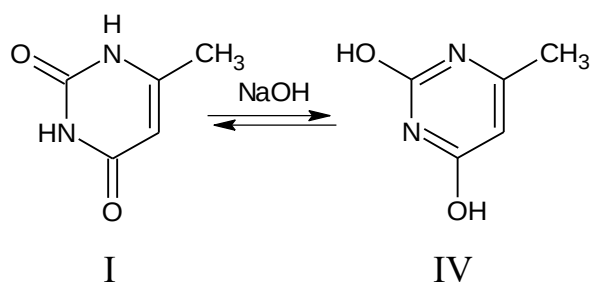
Из УФ-спектров рассчитано содержание енольной формы III в водных растворах при различных Рн (табл. 2.3). Как следует из таблицы, при Рн 9,5 более 99% 6-метилурацила находится в енольной форме Е.

Таблица 2.3.

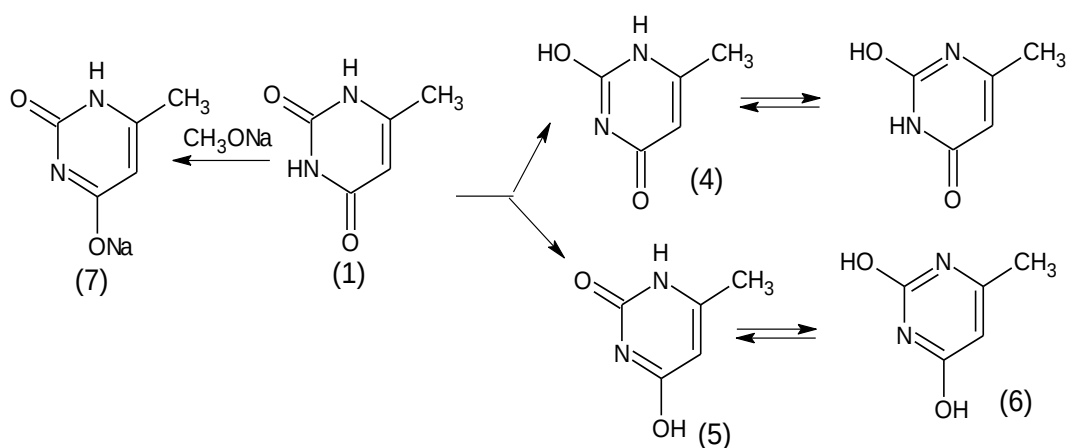
Содержание енольной формы 6-метилурацила в водных растворах при различных Рн (25° С).

Рн	Содержание Е, %
5,79	0,9
6,94	6,9
7,50	18,8
7,92	31,1
8,14	40,0
8,31	46,6
8,70	68,8
8,95	86,6
9,26	91,1
9,45	98,9

Таким образом, в водных растворах III, наблюдается кето-енольное равновесие изомеров. Оно зависит от Рн: если в кислой среде II существует в дикето-форме, то добавление щелочи приводит к смещению равновесия в сторону енольной формы.



Исходя из строения молекулы 6-метилурацила, можно записать пять канонических структурных формул, содержащих одну или две гидроксильные группы. В результате неводного титрования на 1 моль МУ расходуется 1 моль метилата натрия, что свидетельствует о наличии в МУ только одной гидроксильной группы. Это могут быть соединения (4) или (5):



На УФ-спектре слабокислого раствора I (рис. 2.2) наблюдается полоса поглощения с максимумом при 277 нм, обусловленная поглощением группы $-\text{OH}$.

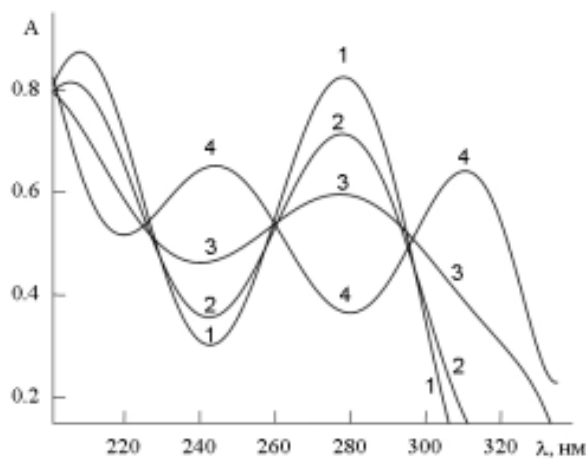


Рис. 2.2. УФ-спектр I при различных pH (вода, $c=5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $l=0.2$ см). 1. $\text{pH}=5,5$; 2. $\text{pH}=7,5$; 3. $\text{pH}=8,5$; 4. $\text{pH}=10,0$.

Увеличение R_H приводит к образованию двух новых полос поглощения в области 245 и 308 нм, что свидетельствует об изменении структуры молекулы 5-гидрокси-6-метилурацила при добавлении NaOH.

Как показали квантово-химические расчеты, спектры ПМР и ряд химических превращений, наиболее выгодное энергетическое состояние молекулы МУ отвечает положению 5. В этом случае положение 5 будет наиболее реакционно-способным за счет согласованной ориентации групп CH_3 и OH.

При реакции сульфирования МУ моногидратом серной кислоты при температуре 80-90°C образуется МУСК.

Выделяют СК способом высаливания, используя поваренную соль NaCl или хлорид калия KCl.

Сульфогруппа весьма чувствительна к реакциям вытеснения. Так, при кипячении в воде или в спирте в течение непродолжительного времени, происходит ее замена на OH-группу или SO_3R . Сульфогруппа в 6-метилурацил-5-сульфоокислоте обладает замечательной способностью к различным реакциям замещения по функциональной группе.

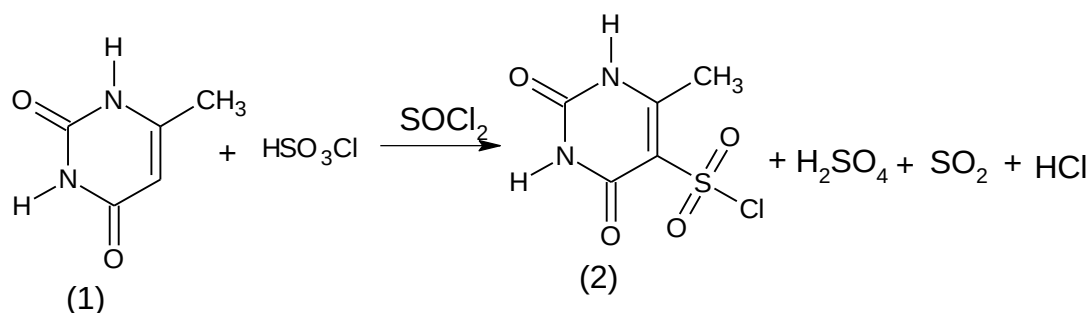
Ряд сульфозэфиров и сульфамидов 6-метилурацил-5-сульфоокислоты могут быть использованы в синтезе противоопухолевых агентов [121].

В последнее время большое значение в химии МУ нашел применение 6-метилурацил-5-сульфохлорид (МУСХ).

Синтез его заключается во взаимодействии МУ с ХСК.

Однако при этом, как показали авторы [122, 123], выход МУСХ даже с большим избытком ХСК не превышал 25-28%.

Установлено [124, 125], что использование в качестве сульфохлорирующего агента смеси ХСК с хлористым тионилем в объемном соотношении 1,5:1 приводит к значительному повышению скорости образования и выхода МУСХ. Введение в реакционную массу хлористого тионила или трихлорида оксофосфора $POCl_3$ приводит к увеличению выхода МУСХ.



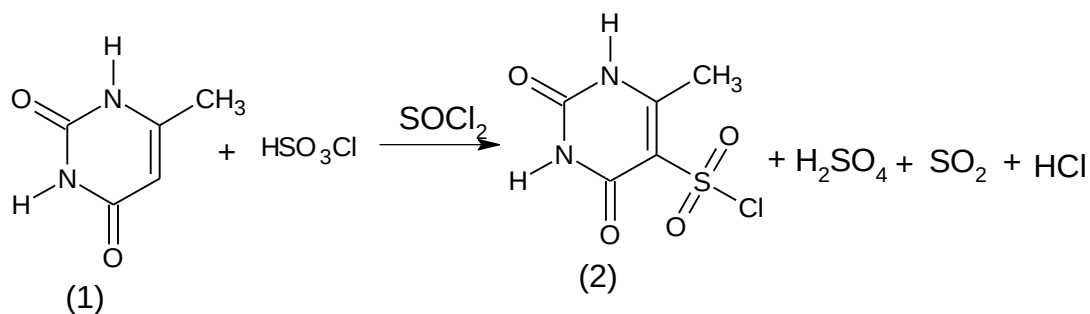
Часто вместо POCl_3 для увеличения выхода МУСХ используют PCl_3 [126].

С целью разработки более эффективного метода синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида изучено влияние различных факторов на реакцию сульфохлорирования МУ [127].

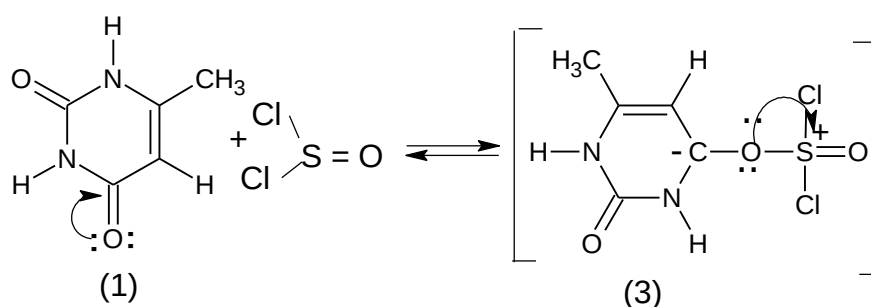
При температуре до 30°C МУ практически не реагирует с ХСК, реакция начинается только при 35°C ; выход МУСХ в этих условиях не превышает 15%. С повышением температуры скорость реакции и выход МУСХ увеличивается, но даже при 75°C через 7 ч. Сульфохлорирования выход МУСХ не превышает 28%. При выливании реакционной массы на лед для выделения, значительная часть МУСХ подвергается гидролизу, превращаясь в МУСК, которую из раствора выделяли путем высаливания хлоридом натрия. Данный факт свидетельствует о нестойкости образующегося СХ, который легко гидролизует в водном растворе. С целью подавления гидролиза образовавшегося СХ реакционную массу выливали на смесь льда и уксусной кислоты (1:1).

Максимальный выход МУСХ получен после 5 ч. Выдержки при 85°C и достигает 82%. Дальнейшее повышение температуры приводит к снижению выхода МУСХ, что связано с образованием сульфона.

С повышением температуры сульфохлорирования МУ в присутствии хлористого тионила наблюдаются те же закономерности.

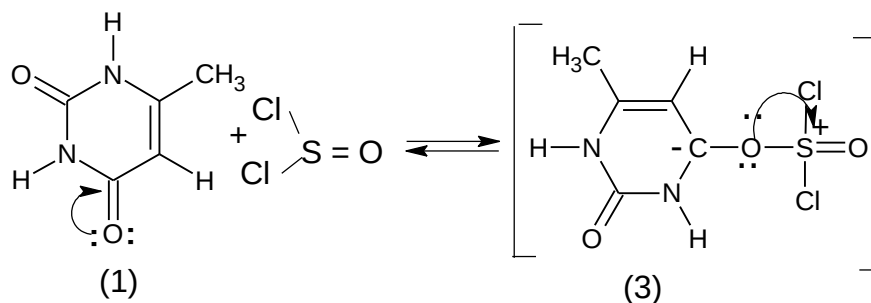


В отличие от атома серы в ХСК и хлориде сульфурила, где весь секстет *p*-электронов полностью израсходован на образование шести ковалентных связей, в атоме серы хлорида тионила остается пара свободных *p*-электронов, за счет которых может погашаться дефицит электронной плотности на атоме кислорода в положении 4 – МУ, что обеспечивает реакцию электрофильного замещения группой SO₂Cl:

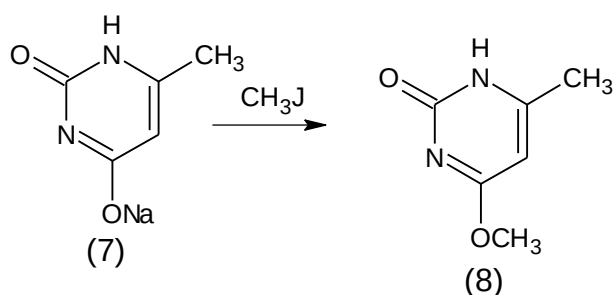


Легкость вхождения группы SO₂Cl в положение 5 обусловлена тем, что МУ свойственна лактам-лактимная таутомерия.

Реакция сульфохлорирования протекает с большей скоростью в случае промежуточного соединения (3):



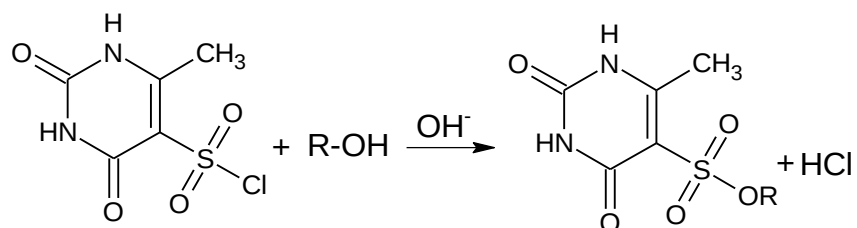
Исследования показали, что взаимодействие МУ с метилатом натрия приводит к образованию моноватриевого производного (7), которое, вступает в реакцию с йодистым метилом, образуя соединение (8) [128]:



При проведении реакции сульфохлорирования МУ в среде инертных органических растворителей с температурой близкой к температуре проведения реакции сульфохлорирования, наиболее подходящими оказались такие растворители как хлороформ ($T_{\text{кип}} = 61-62^{\circ}\text{C}$), тетрахлорметан ($T_{\text{кип}} = 77^{\circ}\text{C}$), дихлорэтан ($T_{\text{кип}} = 83-84^{\circ}\text{C}$). Использование приведенных растворителей дает возможность избежать перегрева реакционной массы из-за экзотермической реакции сульфохлорирования. В результате этого удалось избежать образования побочных продуктов, а также повысить температуру реакционной массы. После окончания реакции сульфохлорирования растворитель отгоняют при нормальном давлении. Остаток, который состоит из МУСХ, серной кислоты и небольшого количества ХСК, которая не вступила в реакцию – охлаждают и, при интенсивном размешивании выливают на лед. Суспензию фильтруют, промывают ледяной водой и небольшим количеством изопропилового спирта и сушат. Получают 93-94% целевого продукта с $T_{\text{пл}} = 252-253,5^{\circ}\text{C}$ (в литературе $T_{\text{пл}} = 235^{\circ}\text{C}$) [128].

Выделенный СХ, как оказалось, требует тщательной очистки от присутствия следовых количеств серной кислоты, которая является катализатором его гидролиза, он легко разрушается с выделением СК.

По сольволизу СХ в воде спирте и в водных органических растворителях накоплен обширный материал, который позволяет рассматривать реакции электрофильного замещения у тетракоординированной шестиковалентной серы подобно аналогичным реакциям у алифатического атома углерода (гибридизации типа sp^3) в свете двух основных механизмов S_N1 и S_N2 (по Ингольду). Замещение хлора и других уходящих групп в СХ можно представить следующим образом:



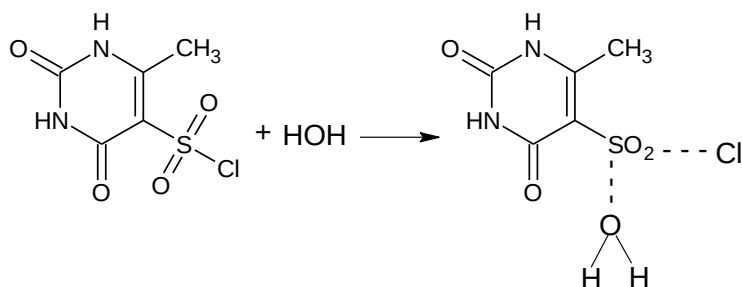
Выбор между механизмами S_{AN} и S_{N2} можно сделать если бы удалось установить, когда на пути реакции образуется интермедиат. Однако вследствие

малой устойчивости последнего определение его затруднено. Поэтому нет никаких дополнительных подтверждений наличия механизма S_{AN} .

Механизм типа S_N1 предполагает медленный гетеролиз сульфанильного производного на соответствующий сульфонильный ион и далее – быстрое взаимодействие с нуклеофилом.

Из трех рассматриваемых механизмов наиболее вероятным является S_N2 .

Лимитирующей стадией реакции является, по-видимому, разрыв связи протекающей при содействии молекул воды.



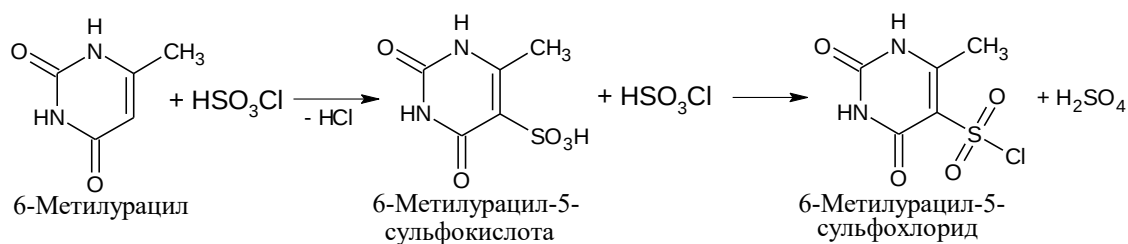
При отработке условий синтеза МУСХ с более высоким выходом [125, 128, 129] качественно МУСХ можно определить по методике [125].

Введение сульфонилхлоридной группы $-SO_2Cl$ в молекулу органического соединения широко используется в органическом синтезе как для получения сульфохлоридов $ArSO_2Cl$, так и для получения функциональных замещенных по сульфогруппе (сульфамиды, сульфозэфиры и другие). СХ являются важными промежуточными продуктами в синтезе сульфаниламидных препаратов.

Нами разработан и усовершенствован способ получения МУСХ с высоким выходом [128]. Для увеличения выхода МУСХ и повышения его качества оказалось, что лучше всего реакцию взаимодействия ХСК с МУ проводить в инертном органическом растворителе. Такими растворителями могут быть 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан и хлороформ.

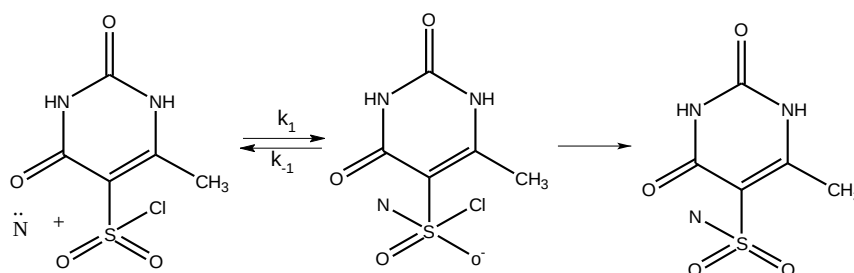
Обычно и ароматические и гетероциклические соединения при взаимодействии с ХСК реагируют двухступенчато.

Для МУ на первой стадии происходит электрофильное сульфирование с образованием МУСК. На второй стадии образовавшаяся МУСК реагирует с избытком ХСК, превращается в МУСХ.



Нами был изучен механизм сульфохлорирования МУ с образованием в конечном итоге МУСХ.

Большинство экспериментальных данных отвечают механизму типа S_N2 [109].



Нуклеофил присоединяется к атому серы и образует пентакоординированный интермедиат, из которого далее элиминировается уходящая группа. В принципе такой вид присоединения возможен у атомов элементов, содержащих вакантные *d*-орбитали (фосфор, кремний, сера), которые могут повышать свое координационное число до пяти. Однако количество таких соединений у серы ограничено.

2.2. Кинетика гидролиза МУСХ

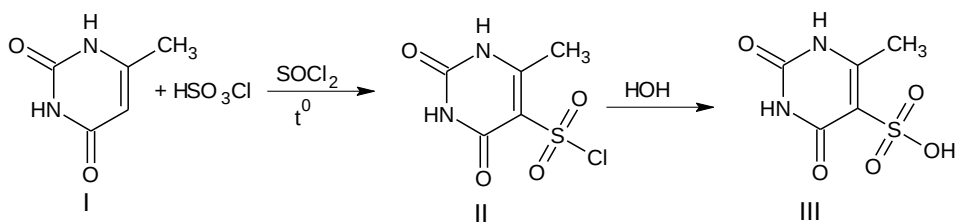
По результатам исследования процесса гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида в водной среде при различных температурах, на основании полученных данных – определена константа скорости реакции. Рассмотрен предполагаемый механизм сольволиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида, при котором МУСХ может существовать в виде лактим-лактаминных таутомеров. Поэтому реакция сольволиза может протекать по S_N2 или S_N1 механизму замещения [129, 130].

По сравнению с алифатическим атомом углерода – сера сульфогруппы является более жестким электрофильным центром (в свете «жестких» и «мягких» кислот и оснований) [131].

По сольволизу алифатических и ароматических СХ в воде, спирте и в водных органических растворителях накоплен обширный материал, который позволяет рассматривать реакции нуклеофильного замещения у тетракоординационной шестивалентной серы подобно аналогичным реакциям у алифатического атома углерода (гибридизация типа sp^3) в свете двух основных механизмов S_N1 и S_N2 (по Ингольду) [48, 131, 132]. Что касается гетероциклических СХ, таких исследований имеется очень мало, хотя на их основании синтезировано значительное количество соединений, проявляющих биологическую активность. Например, по данным [121] некоторые алкилсульфонаты 6-метил-урацил-5-сульфоуксусные кислоты проявляют антираковые свойства. Исследования замещенных урацила как вероятных противораковых агентов привлекает внимание многих химиков и биохимиков. Они включают в себя такие соединения как тимин и оротовую кислоту, которые представляют такой же интерес.

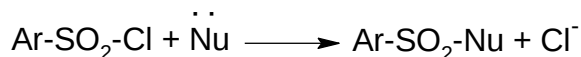
Таким образом, можно считать, что МУСХ является легкодоступным препаратом и может найти широкое применение в органическом синтезе и, особенно, в синтезе биологически активных соединений.

Как показали Хромов-Борисов и Карлинская, впервые получившие урацилсульфохлорид и МУСХ, эти соединения весьма неустойчивые и легко превращаются в СК. МУСХ медленно подвергается гидролизу даже ледяной водой и полностью превращается в 6-метилурацил-5-сульфоуксусную кислоту (МУСК). Нами тщательно изучено поведение соединения МУСХ и установлено, что причиной неустойчивости является присутствие в продукте реакции следов серной кислоты. Сульфат-ион проявляет каталитическое действие в реакции нуклеофильного замещения атома хлора на гидроксильную группу с образованием соединения (III).

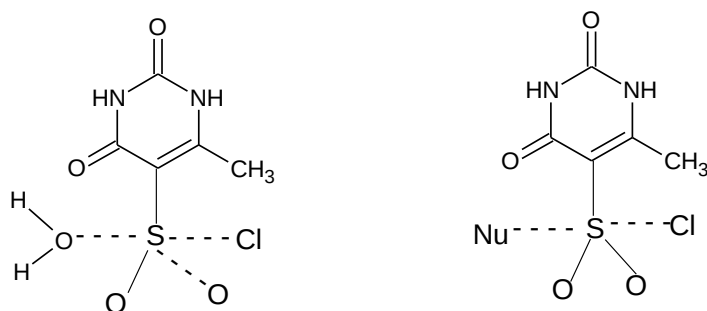


Тщательное удаление следов серной кислоты из продукта реакции привело к тому, что выделенный СХ становится стабильным и может храниться длительное время без разложения.

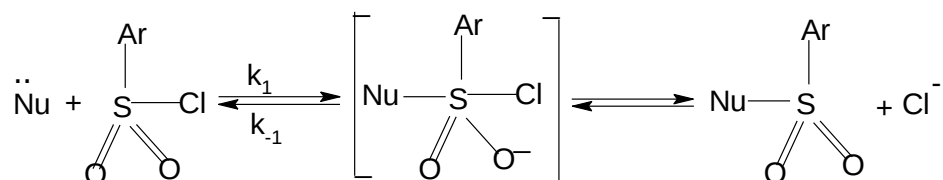
Замещение хлора в сульфогалогенидах можно представить схемой:



Вероятным механизмом замещения в этом случае может быть синхронное бимолекулярное замещение типа S_N2. Исходное состояние СХ представляет собой искаженный тетраэдр с укороченной S-O-связью за счет π-связывания *pπ* электронов кислорода вакантной *dπ*-орбиталью серы. Наиболее вероятной моделью переходного состояния является геометрия тригональной бипирамиды с входящей и уходящей группами:



Большинство экспериментальных данных, в том числе стереохимических, отвечают механизму типа S_N2 [132, 133]. Нуклеофил присоединяется к атому серы и образует пентакоординированный интермедиат, из которого далее элиминировается уходящая группа:

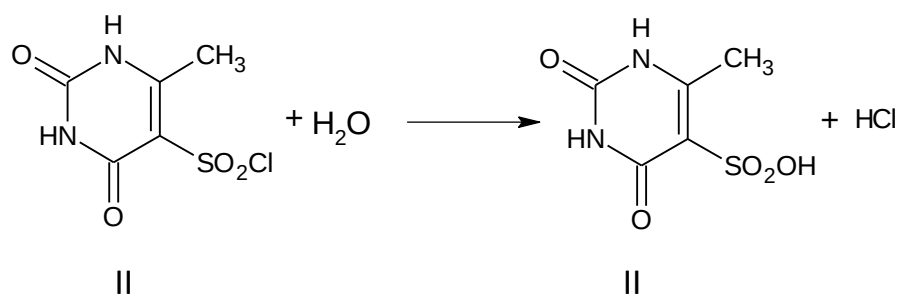


Как отмечено в [134], такой механизм присоединения нуклеофила возможен у атомов элементов, содержащих вакантные *d*-орбитали. К таким элементам относятся фосфор, кремний и сера, которые могут повышать свое координационное число до пяти. Однако количество таких соединений у серы ограничено. Нуклеофильная

атака электрофильного центра (атома серы) молекулами растворителя происходит на стадии, определяющей скорость реакции, и обычно считают, что сольволиз СХ происходит по бимолекулярному механизму S_N2. Гидролиз осуществляется по S_N2-механизму и сопровождается нуклеофильной атакой воды на положительно заряженный атом серы.

В качестве дополнительных критериев оценки механизма реакции сольволиза СХ, Робертсон в [134-137] предложил кинетический изотопный эффект (к.и.э.), который проявляется при переносе протона в лимитирующей скорости стадии. В какой-то мере к.и.э. может служить мерой образования связи в переходном состоянии, чем он больше, тем чувствительнее реакции к природе нуклеофила.

При сольволизе (II) образуется соединение (III) и освобождается хлороводород, что приводит к повышению кислотности реакционной массы.



Так как реагентом в данной реакции является вода, взятая в значительном избытке по отношению к СХ, то изменением ее концентрации можно пренебречь. Основой химической кинетики является кинетический закон, согласно которому скорость химической реакции пропорциональна концентрации каждой из реагирующих частиц. Порядок реакции – это величина, определяемая числом концентрационных членов уравнения, необходимых для того, чтобы выразить кинетический закон для реакции. Эта величина определяется экспериментально.

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_0 - X}$$

где t – время реакции (сек); C₀ – начальная концентрация субстрата (моль/л);

X – изменение концентрации через время t.

Повышенная подвижность атома хлора в сульфохлоридной группе объясняется наличием в *орто*-положении электронодонорной метильной группы и кетиминной таутомерией карбонильной группы в положении 4. Наличие двух рядом стоящих электронодонорных групп увеличивает отрицательный заряд на атоме серы, что, в свою очередь, увеличивает подвижность атома хлора, связанного с атомом серы.

Сольволиз проводили при 10, 15, 25, 35 и 45°C (283,15, 288,15, 298,15, 308,15 и 318,15K). Готовили 0,25 молярную суспензию МУСХ и полученную суспензию помещали в термостатированную баню с соответствующей температурой. При интенсивном перемешивании через каждые 30 минут отбирали кюветную часть реакционной массы, разбавляли ледяной водой, и не вступивший в реакцию СХ быстро отфильтровывали, осадок несколько раз промывали ледяной водой (до отсутствия ионов хлора). Методом кислотно-основного титрования определяли суммарную кислотность фильтрата, обусловленную присутствием ионов хлора и СК.

Таблица 2.4.

Значение константы скорости ($k \cdot 10^3 \cdot \text{с}^{-1}$) гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида в водной среде

T (K)	283,15	288,15	298,15	308,15	318,15
$k \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$	1,689	2,788	6,012	11,960	26,075

Некоторые различия между бензолсульфохлоридом и метилурацилсульфохлоридом наблюдаются в константах скоростей сольволиза: бензолсульфохлорид – $K_{30} = 4,33 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, а МУСХ – $K_{30} = 60,12 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Таким образом, скорость гидролиза МУСХ приблизительно в 14 раз больше чем в бензолсульфохлориде. Это связано скорее всего с наличием карбонильной группы в *орто*-положении к сульфохлоридной группе, обладающей отрицательным индукционным эффектом (I⁻).

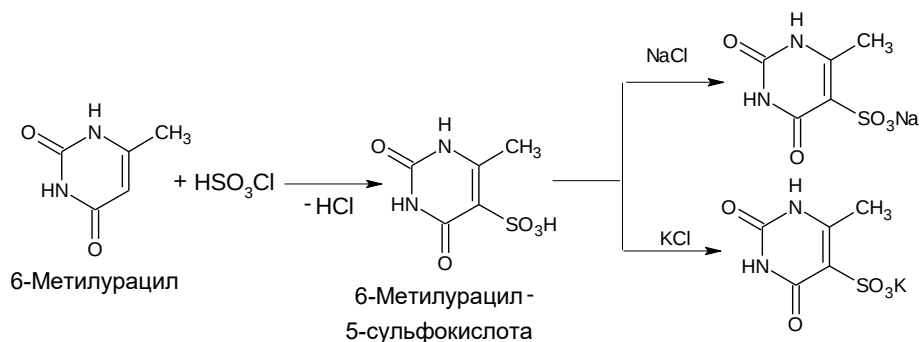
2.3. Получение метилурацилсульфонатов металлов.

На основании выше изложенного предстает интерес синтез новых соединений на основе МУСК, являющихся перспективными переносчиками ионов металлов в живых клетках [138].

Основными источниками поступления жизненно необходимых металлов в организм человека и животных является растительная пища. При недостатке этих металлов в организме нарушаются обменные процессы, что приводит к различного рода заболеваниям. Для этого используются различные препараты, содержащие недостающий элемент.

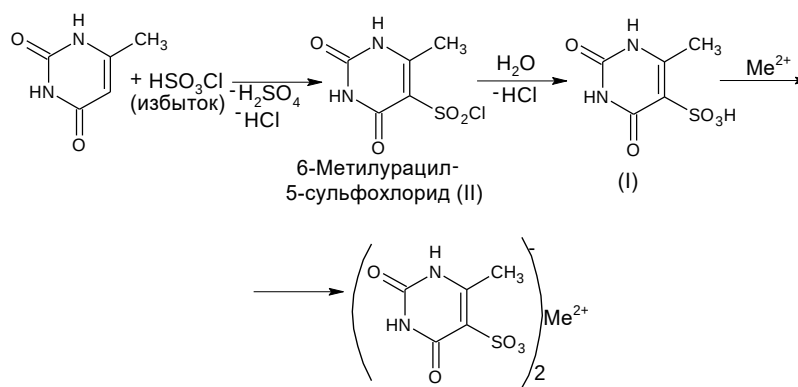
Предварительные исследования показали, что такими переносчиками могут служить соли МУСК. Исходный МУ широко используется в медицинской практике, ядро урацила входит в состав нуклеиновых кислот, что говорит о его не токсичности.

При взаимодействии 6-метилурацила (1) с ХСК, в зависимости от соотношения реагентов, образуется 6-метилурацил-5-сульфокислота (2) или 6-метилурацил-5-сульфохлорид (3). Для получения (2) необходим 3-4-кратный избыток ХСК. При этом (2) образуется с выходом 90-92% от теоретически ожидаемого. Реакционную массу выливают на лед, фильтруют и полученный раствор насыщают хлоридом натрия (3а) или калия (3б) (реакция высаливания).



Для получения солей двух- или трехвалентных металлов, оказалось, лучше использовать МУСХ. После окончания реакции сульфохлорирования реакционную массу выливают на лед, поддерживая температуру 0-5°C. Осадок МУСХ

отфильтровывают, промывают 2-3 раза охлажденной водой, затем охлажденным пропанолом и сушат. При этом получают практически чистый МУСХ.



где Me²⁺ = Mg²⁺(**Зв**), Ca²⁺(**Зг**), Zn²⁺(**Зд**), Co²⁺(**Зе**), Cd²⁺(**Зж**), Ni²⁺(**Зз**), Fe²⁺(**Зи**), Cu²⁺(**Зй**), Mn²⁺(**Зк**).

Навеску СХ растворяют в горячей воде, отдувают освободившийся хлороводород. К полученному раствору придают эквивалентное количество оксида, гидроксида или карбоната соответствующего металла и кипятят. Реакционную массу горячей фильтруют и охлаждают.

Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и сушат.

2.4. Исследование реакции алкоголиза на основе МУСХ и спиртов

На основе МУСХ синтезированы цитостатики, антиоксиданты и биологически активные соединения. Существует рациональная возможность синтеза алкилсульфонатов на основе легкодоступного 6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфохлорида (МУСХ) и алкоголятов.

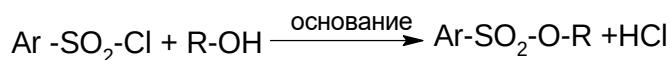
Нами изучено влияние природы спирта на кинетику алкоголиза МУСХ.

6-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин является одним из представителей гетероциклических соединений, которые в последнее время находят все более широкое применение в органическом синтезе, особенно в химии фармацевтических препаратов, биологически активных соединений.

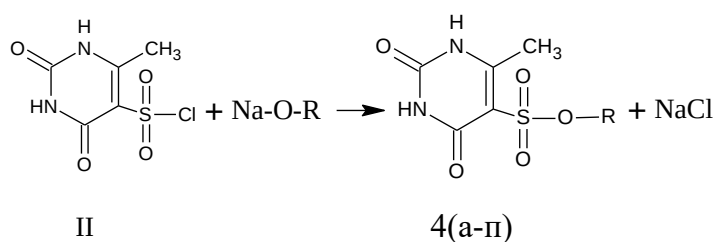
СХ являются важными промежуточными продуктами в синтезе сульфаниламидных препаратов. Они широко используются для получения амидов, анилидов, эфиров СК, гербицидов, фунгицидов и др. соединений. Среди различных сульфоновых кислот и их производных найдены соединения с высокой пестицидной активностью. Фунгицидные свойства обнаружены у многих ароматических сульфонатов [139, 140]. Но практического применения пока что не нашли, что связано и их высокой фитоцидностью.

Гербицидными свойствами обладают соли различных сульфоновых кислот, многие эфиры сульфоновых кислот алифатического, ароматического, алициклического и гетероциклического рядов [141]. Не исключена возможность, что и среди эфиров МУСК найдутся соединения с аналогичными свойствами.

Эфиры сульфокислот обычно получают взаимодействием спирта, сульфонилхлорида и основания (пиридин, триэтиламин, диметиланилин, безводный ацетат натрия):



Эфиры МУСХ и спиртов или фенолов с хорошим выходом получают при взаимодействии хлорангидрида с алкоголями или фенолями щелочных металлов.

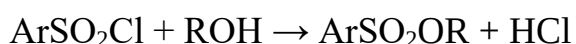


где R = CH₃(4а); C₂H₅(4б); C₃H₇-n(4в); C₃H₇-i(4г); CH₂CH₂OCH₃(4д); C₄H₉-n(4е); C₄H₉-s(4ж); C₄H₉-i(4з); C₄H₉-t(4и); C₅H₁₁-n(4й); C₅H₁₁-i(4к); C₆H₁₁-цикло(4л); C₆H₁₃-n(4м); C₆H₅ (4н); -2-CH₃C₆H₄ (4о); -4-CH₃C₆H₄ (4р)

Эту реакцию часто проводят при комнатной или при более низкой температуре для уменьшения побочных реакций, в которых образуются алкены, простые эфиры и

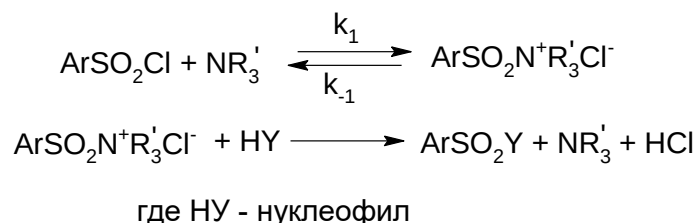
алкилгалогениды. При этом обнаружено, что и в случае МУСХ соблюдаются те же закономерности, что и при алкоголизе арилсульфохлоридов. Взаимодействие МУСХ с высшими первичными спиртами проходит намного быстрее и с более высокими выходами по сравнению со вторичными и тем более с третичными спиртами.

В процессе изучения алкоголиза установлено ускоряющее влияние третичных аминов (триэтиламин, диметиланилин, диэтиланилин) в реакциях ацильного переноса, хотя многие авторы и до недавнего времени полагали, что третичные амины (ТА) выполняют функцию акцептора кислорода, сдвигая равновесие в сторону образования продуктов реакции, протекающей по уравнению:



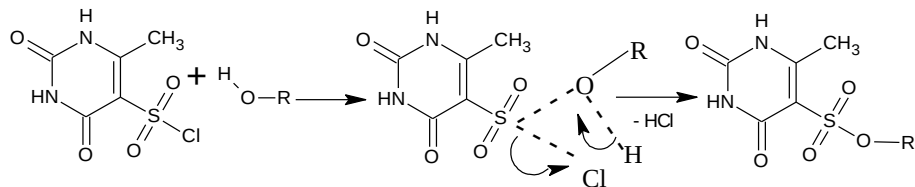
Являясь акцепторами протона, ТА могут участвовать в его переносе и, таким образом, играть роль классического основания либо выступать в качестве нуклеофильного реагента. Эти две различные функции оснований соответствуют двум возможным механизмам каталитического действия и в реакциях общего основного и нуклеофильного катализа.

Под нуклеофильным катализом следует понимать атаку катализатора (нуклеофила) на субстрат (хлорангидрид или ангидрид кислоты), которая приводит к образованию неустойчивого промежуточного продукта. Последний далее распадается спонтанно, каталитически или под действием более слабого нуклеофила, образуя конечный продукт и регенерируя катализатор. Схема нуклеофильного катализа в ряду сульфохлоридов может быть представлена в виде:



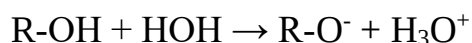
При изучении реакции МУСХ со спиртами, являющихся еще более слабыми кислотами, чем вода и в смесях спиртов [142, 143], установлено, что алкоголиз осуществляется подобно гидролизу СХ и протекает по S_N2 механизму, но скорость реакции в первом случае значительно меньше. Показано влияние природы спирта на

кинетику алкоголиза МУСХ. Определено, что с увеличением длины алифатического радикала, уменьшается кислотность спирта и константы скорости образования сульфэфиров уменьшаются. При этом реакция алкоголиза может протекать через стадию образования промежуточного комплекса строения:



Отталкивание и притяжение электронов внутри молекул наиболее целесообразно рассматривать относительно какого-либо стандарта, в качестве которого обычно выбирают водород. С удлинением углеродной цепи и ее разветвлением сила индукционного эффекта возрастает, что, в свою очередь, приводит к понижению константы диссоциации спиртов как кислот в их гомологическом ряду.

Спирты реагируют с хлорангидридами СК в присутствии основания с образованием соответствующих сложных эфиров. Спирты способны проявлять как кислотные, так и основные свойства. Как слабые кислоты спирты диссоциируют по связи –О–Н с образованием алкоксид-иона, при этом образуется, так называемая, сопряженная кислота.



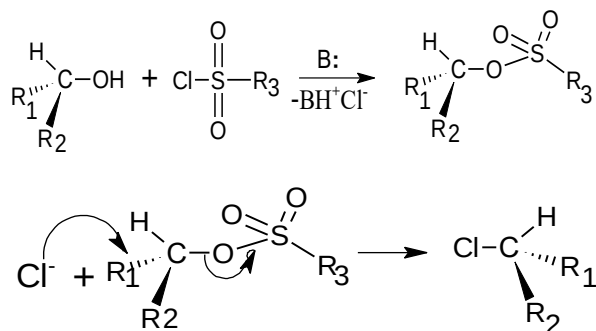
Кислотные свойства спиртов оценивают по константе кислотности K_a .

Также спирты, как слабые кислоты, вступают в реакции со щелочными, щелочно-земельными и некоторыми другими металлами и с сильными основаниями, например с гидридами или амидами металлов, реактивами Гриньяра.

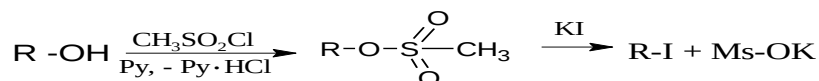
Спирты могут вести себя так же, как слабые основания Льюиса, образуя соли алкоксония. При этом они также могут образовывать и донорно-акцепторные комплексы с кислотами Льюиса. Обычно, подобные реакции не останавливаются на указанной стадии и ведут к нуклеофильному замещению гидроксильной группы или отщеплению воды. Количественно основ-

ность спиртов оценивают по константе основности P_{K_b} или связанной с ней константой кислотности сопряженной кислоты $P_{K_{Ah}^+}$.

Сульфонаты являются прекрасными уходящими группами и легко замещаются на атом галогена по механизму S_N2 , при этом наблюдается обращение конфигурации:



Гидроксильную группу также превращают в сульфатную группу, которая является хорошей уходящей группой. Для этих целей спирт сначала превращают в сульфонат, который затем подвергают реакции нуклеофильного замещения. В качестве реагентов для модификации гидроксильной группы обычно используют метансульфонилхлорид или *n*-толуолсульфонилхлорид.



При действии алифатических спиртов на ароматические и гетероциклические СХ легко получают эфиры СК. При этом первичные спирты реагируют быстрее вторичных и значительно быстрее третичных, которые являются более слабыми кислотами.

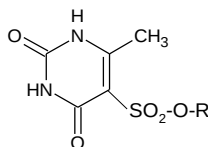
При изучении реакции МУСХ со спиртами[144, 145], которые являются более слабыми основаниями чем вода, в смеси спиртов, установлено, что алкоголиз осуществляется подобно гидролизу по механизму S_{N2} , но скорость реакции в первом случае значительно меньше. Влияние природы спирта на кинетику алкоголиза МУСХ показало, что с увеличением длины алифатического радикала, увеличением кислотности спиртов – константы скорости ацилирования уменьшаются. Метанолиз осуществляется медленнее гидролиза, но в три-пять раз быстрее этанолиза. Наблюдаемые различия обусловлены изменением энтальпии и энтропии.

Метод алифатического радикального замещения гидроксила на высокореакционноспособную группу – мощный препаративный метод в синтетической органической химии. Этот метод позволяет получать из спиртов в две стадии, помимо галогенидов, самые различные соединения, такие как: простые эфиры, сложные эфиры карбоновых кислот, амиды кислот, сульфамиды и другие соединения.

Выделено ряд новых, неописанных алкилсульфонатов, строение которых подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопией.

Таблица 2.5.

Физико-химические свойства 5-алкилсульфонатов 6-метилурацила общей формулы



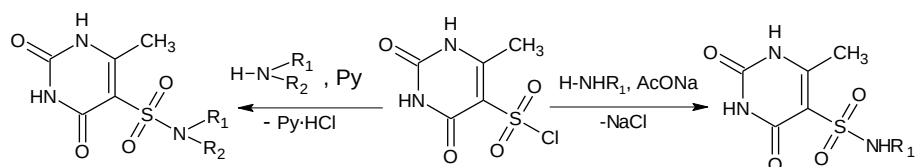
№п/п.	-O-R	Выход, %	Т.пл, ⁰ С	Найдено, %				Брутто- формула
				Вычислено, %				
				С	Н	N	S	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4а	-CH ₃	95,4	215-216,5	32,63	3,61	12,27	14,56	C ₆ H ₈ N ₂ O ₅ S
				32,73	3,66	12,72	14,56	
4б	-C ₂ H ₅	92,8	299-299,4	36,04	4,28	11,88	13,76	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₅ S
				35,89	4,30	11,96	13,69	
4в	-C ₃ H _{7-н}	89,8	192-194	38,58	4,89	11,22	13,08	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
				38,70	4,87	11,28	12,91	
4г	-C ₃ H _{7- i}	74,5	275	13,61	4,82	11,17	13,11	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
				38,70	4,87	11,28	12,91	
4д	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	86,1	310	36,31	4,62	11,73	12,21	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₆ S
				36,36	4,57	11,60	12,13	
4е	-C ₄ H _{9-н}	88,7	196-196,5	41,11	5,43	10,78	12,33	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ S
				41,19	5,38	10,68	12,23	

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4ж	-C ₄ H ₉ -s	72,1	283	41,26	5,31	10,54	12,29	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ S
				41,19	5,38	10,68	12,23	
4з	-C ₄ H ₉ -i	78,2	261-261,5	41,24	5,30	10,61	12,35	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ S
				41,19	5,38	10,68	12,23	
4и	-C ₄ H ₉ -t	88,5	>360	41,12	5,41	10,58	12,26	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₅ S
				41,19	5,38	10,68	12,23	
4й	-C ₅ H ₁₁ -н	86,9	245-246	43,39	5,88	10,07	11,72	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
				43,48	5,84	10,14	11,61	
4к	-C ₅ H ₁₁ - i	93,7	249-250	43,54	5,86	10,11	11,76	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
				43,48	5,84	10,14	11,61	
4л	-C ₆ H ₁₁ -цикло	88,0	>350	45,90	6,22	9,61	11,22	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
				45,84	5,59	9,72	11,12	
4м	-C ₆ H ₁₃ -н	92,3	>330	45,48	6,22	9,90	11,16	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S
				45,52	6,25	9,65	11,05	
4н	-C ₆ H ₅	94,8	198-199	46,88	3,51	9,91	11,45	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅ S
				46,81	3,57	9,92	11,36	
4о	-2-CH ₃ C ₆ H ₄	79,7	251-252	46,52	4,20	9,80	11,36	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
				46,47	4,25	9,85	11,28	
4п	-4-CH ₃ C ₆ H ₄	89,6	306-307	46,39	4,28	9,90	11,32	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
				46,47	4,25	9,85	11,28	

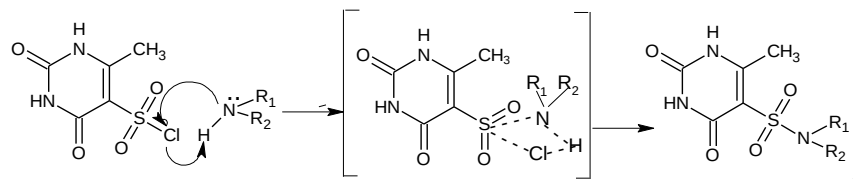
2.5. Исследование реакции МУСХ с алифатическими и ароматическими аминами.

Поиск новых соединений, которые бы проявляли биологическую активность и в то же время были бы менее токсичны, чем ныне существующие препараты, является весьма актуальным направлением в биоорганической химии. Такими со-

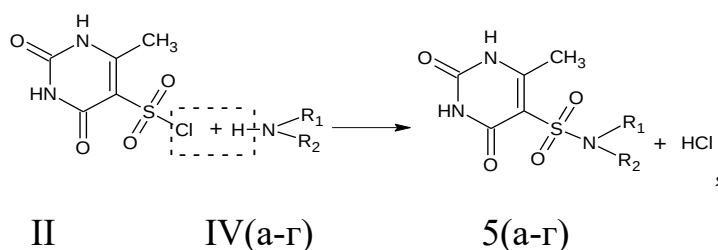
единениями могут быть продукты, полученные реакцией взаимодействия МУСХ и первичных или вторичных алкиламинов. Такое превращение может быть представлено общими схемами:



Эту реакцию часто проводят при комнатной или при более низкой температуре. При этом обнаружено, что и в случае МУСХ соблюдаются те же закономерности, что и при аммонолизе арилсульфохлоридов. Влияние природы амина на кинетику аммонолиза МУСХ показывает, что с увеличением длины алифатического радикала увеличивается основность амина и константа скорости образования сульфонамидов возрастает. При этом реакция аммонолиза может протекать через стадию образования промежуточного комплекса следующего строения:

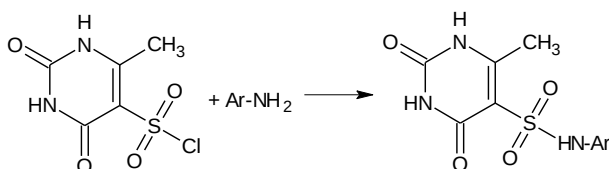


Алкиламины способны реагировать с хлорангидами СК в присутствии оснований или в присутствии избытка соответствующего амина, необходимого для связывания выделяющегося хлороводорода:



где $R_1=R_2= \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**5a**); $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (**5б**); $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Et})_2$ (**5в**); циклогексил (**5г**).

Также, на основе МУСХ и первичных ароматических аминов Ar-NH_2 синтезировано некоторое количество N-арилзамещённых:



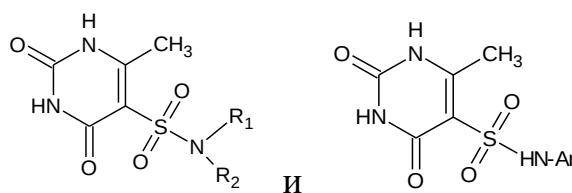
где Ar = C₆H₅ (**6a**); 4-C₆H₄Cl (**6б**); NH₂ SO₂-C₆H₄(**6в**); 4-NO₂3-F₃C-C₆H₃ (**6г**).

Для синтеза N-алкил- и N-арилсульфонамидов использовали МУСХ, полученный по разработанной авторами [124] и дополненной и улучшенной нами технологии, предварительно очищенный перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Индивидуальность продукта определяли по температуре плавления и хроматографированием на пластинках Silufol-254 (Чехия). Амины средней фракции использовали после перегонки в вакууме с постоянной T_{кип}. Твердые амины кристаллизовали до хроматографической чистоты и постоянной температуры плавления.

Физико-химические свойства приведены в табл. 2.6.

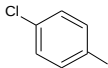
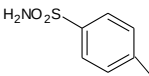
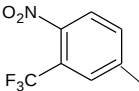
Таблица 2.6.

Физико-химические свойства и элементный анализ N-алкил- и N-арил-замещенных 6-метилурацил-5-сульфонамида



№ соеди- нения	Радикал – NR ₁ R ₂	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %				Брутто- формула
				Вычислено, %				
				C	H	N	S	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5a	NH ₂	91,4	289- 290	29,32	2,41	20,77	15,54	C ₅ H ₇ N ₃ O ₄ S
				29,57	2,46	20,68	15,63	
5б	NHCH ₃	93,4	220- 222	32,96	4,15	19,26	16,71	C ₆ H ₉ N ₃ O ₄ S
				32,87	4,14	19,17	16,62	
5в	N(CH ₃) ₂	91,7	281- 282	36,00	4,78	18,20	13,83	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₄ S
				36,05	4,75	18,02	13,75	
5г	N(CH ₂ CH ₂ Br) ₂	91,0	199- 202	25,67	3,10	9,92	7,73	C ₉ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₄ S
				25,77	3,12	10,08	7,64	

Продолжение таблицы 2.6

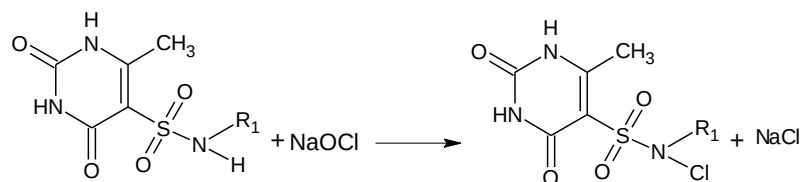
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5д	NH(CO ₂ H) CHCH ₂ CO ₂ H	76,8	>320	33,65	3,45	13,08	9,98	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₈ S
				33,51	3,33	13,00	10,89	
5е	NH(CH ₂) ₃ N(Et)) ₂	88,6	222-	45,01	6,91	17,65	10,15	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S
			224	45,10	6,94	17,53	10,03	
5ж	N(CH ₂ CH ₂) ₂ C H ₂	94,5	278-	43,86	5,56	15,44	11,63	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ S
			279	43,95	5,53	15,37	11,73	
5з	NH- циклогексил	90,8	181-	45,88	6,02	14,70	11,04	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
			182	45,98	5,96	14,62	11,16	
6а		88,5	239-	46,81	3,94	14,94	11,40	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₄ S
			240	46,74	4,02	14,88	11,51	
6б		86,8	284-	41,85	1,19	13,31	10,16	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₄ S
			285	41,72	1,24	13,21	10,28	
6в		91,3	>350	36,60	3,35	15,53	17,78	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₆ S ₂
				36,72	3,29	15,42	17,92	
6г		79,8	261-	36,53	2,30	14,21	8,13	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₄ O ₆ S
			262	36,64	3,22	14,12	8,27	

На основании данных из табл. 2.6 можно констатировать, что приведенный элементный анализ вновь синтезированных соединений практически совпадает с расчетным содержанием этих элементов в приведенных соединениях. Это является одним из подтверждений химического строения приведенных структур.

Большая часть приведенных соединений, полученных взаимодействием МУСХ с низшими первичными и вторичными аминами, в литературе не описана. Использование низших алкиламинов, обладающих большей нуклеофильностью по сравнению с ариламинами, способствует более быстрому протеканию реакции нуклеофильного замещения атома хлора в СХ на аминогруппу. Более быстрое протекание реакции обмена между СХ и алкиламином значительно сокращает время проведения

реакции, а образование чистого продукта избавляет исследователя от сложных приемов очистки продукта реакции. СХ представляют собой соединения с повышенной реакционной способностью. Легко вступают в реакции нуклеофильного замещения со спиртами, фенолами, аминами, особенно – алифатическими. Алифатические амины, в свою очередь, также относятся к соединениям с повышенной реакционной способностью и легко замещают атом хлора и сульфонилхлоридной группе. Поэтому слабая сторона этого процесса практически отсутствует.

При взаимодействии синтезированных N-алкил-6-метилурацилсульфонамидов с раствором гипохлорита натрия или калия выделено ряд совершенно новых соединений, не описанных в литературе. Синтез осуществлен по следующей схеме:



Проведенный предварительный скрининг с применением программы PASS [146-148] для большинства полученных соединений показал их высокую биологическую активность. Поэтому не исключена возможность, что среди синтезированных соединений найдутся такие, которые в будущем найдут практическое применение.

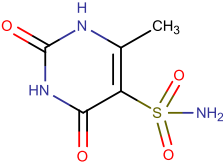
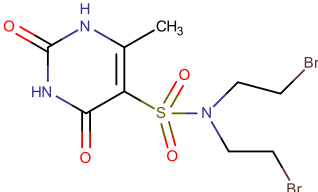
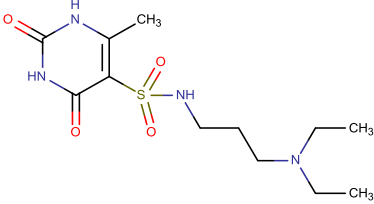
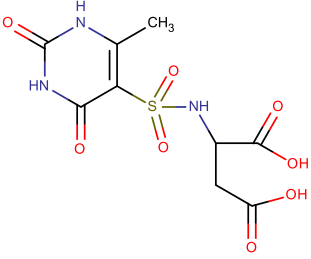
2.6. Компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений

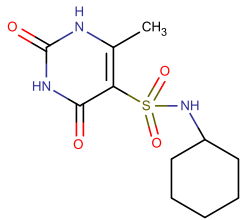
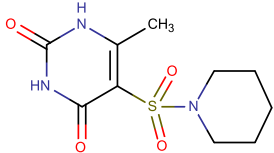
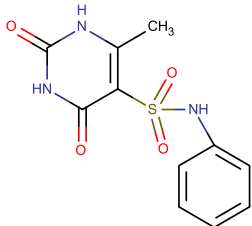
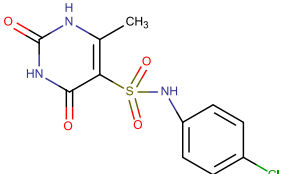
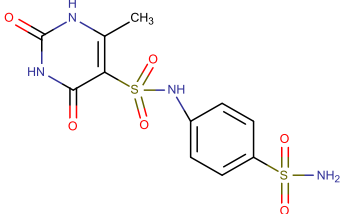
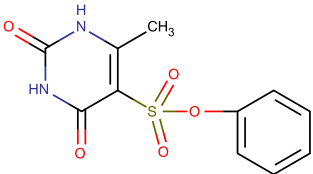
Обычно поиск новых соединений, обладающих той или иной биологической активностью является крайне трудоемким процессом, так как экспериментальной проверке наличия биологической активности приходится подвергать десятки тысяч соединений. Для уменьшения объема работы и ускорения поиска требуемых веществ в настоящее время активно используются программные методы определения возможной биологической активности, а том числе ее характера, что позволяет сократить объем работы в один-два порядка. Учитывая разнообразие известных видов биологической активности и высокую стоимость экспериментального тестирования, был проведена комплексная оценка биологической активности синтезированных

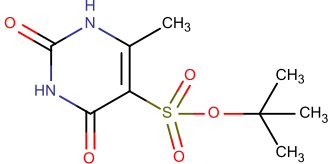
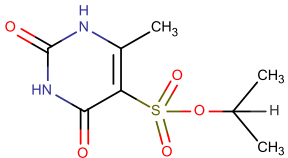
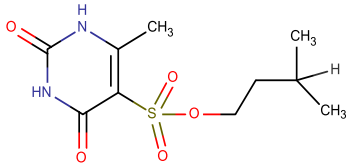
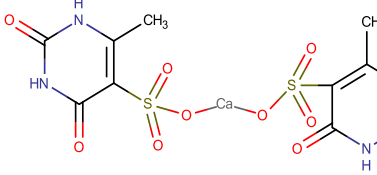
химических соединений с использованием компьютерных методов (*in silico*) по программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [147, 148]. Результаты некоторых синтезированных соединений представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7.

Биологическая активность соединений на основе 6-метилурацила

Соединение	Биологическая активность	Значение вероятности Pa
1	2	3
	Chloride peroxidase inhibitor	0,877
	Cl--transporting ATPase inhibitor	0,856
	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,849
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,816
	NADPH peroxidase inhibitor	0,799
	Leukopoiesis inhibitor	0,697
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,644
	Leukopoiesis stimulant	0,581
	Cardiotonic	0,619
	(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor	0,614
	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,651
	Polyporoepsin inhibitor	0,880
	Omptin inhibitor	0,743
	Leukopoiesis stimulant	0,688

1	2	3
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,689
	Leukopoiesis stimulant	0,584
	Cardiovascular analeptic	0,813
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,750
	Pterin deaminase inhibitor	0,656
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,748
	Chloride peroxidase inhibitor	0,687
	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,671
	Pterin deaminase inhibitor	0,65
	Chloride peroxidase inhibitor	0,700
	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,674
	Antiprotozoal (Coccidial)	0,591
	Analgesic	0,597
	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,793
	Chloride peroxidase inhibitor	0,765
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,798
	Pterin deaminase inhibitor	0,715

1	2	3
	Leukopoiesis stimulant	0,693
	L-glucuronate reductase inhibitor	0,649
	Neurotransmitter antagonist	0,620
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,840
	Pterin deaminase inhibitor	0,767
	Leukopoiesis stimulant	0,742
	L-glucuronate reductase inhibitor	0,713
	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor	0,699
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,809
	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor	0,789
	Leukopoiesis stimulant	0,744
	Pterin deaminase inhibitor	0,718
	Benzoate-CoA ligase inhibitor	0,908
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,853
	Coenzyme-B sulfoethylthiotransferase inhibitor	0,784
	Polyporoepsin inhibitor	0,759
	NADPH peroxidase inhibitor	0,799
	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0,884
	Pterin deaminase inhibitor	0,856
	Leukopoiesis stimulant	0,806
	L-glucuronate reductase inhibitor	0,779

*Аналогичные данные по вероятностям биологической активности для всех остальных солей на основе 6-метилурацила и катионов металлов (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+})

Программа PASS разработана в «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» и способна спрогнозировать фармакологическую активность и механизмы действия на основе структурной формулы органического вещества. В основу выбора активных препаратов возложен многоуровневый анализ ближайшего окружения атомов и сопоставление рассчитанных 2D дескрипторов с набором таковых, отвечающих или высокой активности, или ее отсутствию. Финальный результат выдаётся программой как вероятность проявления веществом активности (p_a) и неактивности (p_i) в долях единицы.

Расчеты по программе PASS свидетельствуют о том, что синтезированные вещества могут быть ингибиторами тестостерона 17-бета-дегидрогигазы, хемозина, цитохром и протеин редуктаз с вероятностью более 60 %. Соединения **23, 34, 50, 55, 74** могут стимулировать почечную функцию, а реагенты **5, 23, 34, 36, 44, 55, 74** могут быть регуляторами липидного обмена. Эти же соединения, за исключением **34**, могут применяться в виде лекарств для лечения неврозов.

Полученные данные дают основание рекомендовать синтезированные вещества для дальнейших биологических испытаний.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. На основе данных УФ- и ЯМР¹³C-спектроскопии установлено, что в водных растворах 6-метилурацила наблюдается кето-енольная равновесие изомеров. Она зависит от величины pH: в кислой среде 6-метилурацил существует в дикето-форме, а добавление щелочи приводит к смещению равновесия в сторону енольной формы 6-метилурацила.

2. Квантово-химическими расчетами, спектрами ЯМР¹³C-спектроскопии показано, что в ряду химических превращений, наиболее выгодным энергетическое

состояние молекулы 6-метилурацила соответствует положению ОН-группы, при четвертом атоме углерода. В этом случае положение 5 будет наиболее реакционноспособным за счет согласованной ориентации групп $-\text{CH}_3$ и $-\text{OH}$ групп.

3. Рассмотрен механизм гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида в водно-диоксановой среде. При этом установлено, что с увеличением полярности среды меняется и механизм гидролиза с $\text{S}_{\text{N}2}$ на $\text{S}_{\text{N}1}$. Изучена программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) для определения биологической активности синтезируемых 6-метилурацилсодержащих соединений.

РАЗДЕЛ 3

ОСНОВНЫЕ ХИМИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛ-5-СУЛЬФОХЛОРИДА

3.1. Основные физико-химические свойства исходных веществ

Метилурацил (6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндион) как производное пиримидина является легкодоступным соединением, который в промышленности получают взаимодействием мочевины с ацетоуксусным эфиром в присутствии метилата натрия или с дикетеном. Последний метод синтеза МУ больше всего распространен.

Таблица 3.1.

Физические и химические свойства МУ

Показатель	Значение
Молярная масса, г/моль	126,12
Агрегатное состояние при н.у.	Белый кристаллический порошок без запаха
Температура плавления, °С	Более 300°С
Растворимость в воде	Мало растворим
Растворимость в органических растворителях	В 0.1н. растворе ледяной уксусной кислоты, CCl_4 , 1,2-дихлорэтан, 1,4-диоксан, диметилформамид
Название по ИЮПАК	2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин.
Замещение по C_5	Образует сульфокислоты, нитросоединения, галогены
Окисление по метильной группе	Образует оротовую кислоту
Ацелирование по атомам азота	Образует ацетилпроизводные
Алкилирование по азоту и кислороду	Образует N-алкилпроизводные и O-алкилпроизводные
По C=O связям	Растворим в щелочах

Таблица 3.2.

Физические и химические свойства ХСК [149]

Показатель	Значение
Молярная масса, г/моль	114
Агрегатное состояние при н.у.	бесцветная подвижная жидкость
Плотность, г/см ³ (при 18 °С)	1,75
Температура плавления, °С	80
Температура кипения, при атмосферном давлении, °С	155°С (с разложением)
Растворимость в воде	С водой бурно реагирует с образованием серной и соляной кислот, во влажном воздухе дымит.
Растворимость в органических растворителях	CCl ₄ , 1,2-дихлорэтан, хлороформ

Таблица 3.3.

Физические и химические свойства уксусной кислоты, тетрахлорметана, 1,4-диоксана, диметилформамида и дихлорэтана [149]

Показатель	Значение				
	Уксусная кислота	Тетрахлорметан	1,4-диоксан	диметилформамид	дихлорэтан
1	2	3	4	5	6
Общая формула	CH ₃ COOH	CCl ₄	C ₄ H ₈ O ₂	HCON(CH ₃) ₂	ClCH ₂ –CH ₂ Cl.
Молярная масса, г/моль	106,17	153,82	88,1	73,09	98,96

Продолжение таблицы 3.3.

1	2	3	4	5	6
Агреганое состояние при н.у., запах.	Бесцветная жидкость с характерным резким запахом и кислым вкусом.	Бесцветная тяжёлая жидкость, по запаху напоминающая хлороформ.	Бесцветная жидкость	Бесцветная довольно вязкая жидкость со слабым специфическим «рыбным» запахом из-за наличия продукта разложения — диметиламина. В чистом виде практически без запаха.	Бесцветная жидкость со сладковатым запахом
Плотность, г/см ³ (при 20 °С)	1,0069	1,5954	1,03375	0,9445	1,253
Температура плавления, °С	17	«минус» 22,87	11,8	«минус» 61	«минус» 35,36
Температура кипения, °С	118	76,75	101,32	153	83,47
Температура вспышки, °С	38	не воспламеняется	12	58	«минус» 6
Растворимость в воде	Смешивается в любых соотношениях	0,08 (25°С)	Смешивается, образует азеотропы	Смешивается с водой	0,81 (20°С)

1	2	3	4	5	6
Раствори- мость в раствори- телях (в г/100 г или характери- стика)	раствори- ма в спир- те, эфире и других ор- ганиче- ских рас- творите- лях.	Ацетон: растворим- бензол: смешивает- ся диэтило- вый эфир: смешивает- ся хлоро- форм: сме- шивается этанол: смешивает- ся	Ацетон: смешива- ется бен- зол: сме- шивает- ся диэти- ловый эфир: смешива- ется ук- сусная кислота: смешива- ется эта- нол: сме- шивается	Смешивается с большинством орг. раствори- телей за ис- ключением алифатич. уг- леводородов. Образует азео- тропные смеси с муравьиной к-той, тетрах- лорэтиленом, ксилолами.	Ацетон: рас- творим бензол: растворим ди- этиловый эфир: смеши- вается этанол: растворим

3.2. Основные физико-химические свойства продуктов реакции

Смотри табл. 2.5 и 2.6.

3.3. Методы исследований исходных веществ

Все реагенты перед использованием подвергали тщательной очистке, используя различные способы очистки. Жидкие реагенты и растворители перегоняли в вакууме, отбирая средние фракции с постоянной температурой кипения. Твердые продук-

ты кристаллизовали из различных растворителей до постоянной температуры плавления, чистоту и индивидуальность препаратов проверяли хроматографически, используя для этого стандартные пластинки Silufol-254 или специальную бумагу для хроматографии марки С, предварительно пропитанную 10%-ным раствором α -бромнафталина в этаноле. Спирты абсолютировали нагреванием исходного спирта с предварительно прокаленной негашеной известью или обезвоженным сульфатом меди.

3.4. Методы исследований продуктов реакции

Для подтверждения строения полученных соединений использовали физико-химические методы: ПМР-, УФ, ИК-спектроскопию, элементный анализ, а также встречный синтез.

ИК спектры сняты в таблетках с бромидом калия на приборе UR-20.

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе «Bruker AMX-300» с рабочей частотой 300,13 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерированный хлороформ (CDCl₃), диметилформамид (DMF-d₇), диметилсульфоксид (DMSO-d₆). В качестве внутреннего стандарта сигналы растворителя.

Спектры ЯМР¹³C сняты на приборе «Bruker Avance III 500 МГц, с рабочей частотой 500,13 МГц.

Спектры УФ сняты на приборе SPECORD UV-VIS фирмы Karl Zeiss (ФРГ)

Индивидуальность полученных веществ определяли методом тонкослойной хроматографии по ГОСТ 28366-89 на пластинках «Silufol UV-254» в системах этилацетат, бутилацетат, смесь этилацетат:хлороформ – 1:9; изопропиловый спирт:25%-аммиак:вода - 4:1:1; бутанол:хлороформ:диэтиламин - 45:45:5; бутанол:пропанол:вода:аммиак25% - 10:5:4:1. Хроматограммы проявляли парами йода во влажной камере и в УФ-свете на УФС-254.

3.5. Методики синтезов.

3.5.1. Методика синтеза МУСК.

6-Метилурацил-5-сульфоуксусная кислота. В четырехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, контактным термометром, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и газоотводной трубкой загружают 125 мл хлороформа.

При размешивании растворяют 55 мл свежеперегнанной хлорсульфоновой кислоты (100,9 г, 1,03 моля). Далее небольшими порциями придают 63 г (0,50 моля) 6-метилурацила, предварительно высушенного в сушильном шкафу при 110-115°C.

Во время придачи МУ температура реакционной массы поднимается до 40-45°C. Через 20-30 мин. МУ полностью растворяется и реакционная масса становится гомогенной. Колбу помещают в масляную баню, нагревают реакционную массу до температуры кипения хлороформа (60-65°C) и дают выдержку 3-4 ч., до прекращения выделения хлороводорода.

После окончания выдержки содержимое колбы охлаждают и выливают в 150 мл холодной воды. Получают раствор МУСК. Растворитель отгоняют до отсутствия тяжелых капель в воде.

При высаливании получают натриевую (2) или калиевую (3) соль МУСК. Выход 98,0 г. (94,6% теоретического).

Найдено, %: С-26,21; 26,13; Н- 2,29; 2,25; N- 12,32; 12,19; S – 14,11; 14,20

$C_5H_5N_2NaO_5S$.

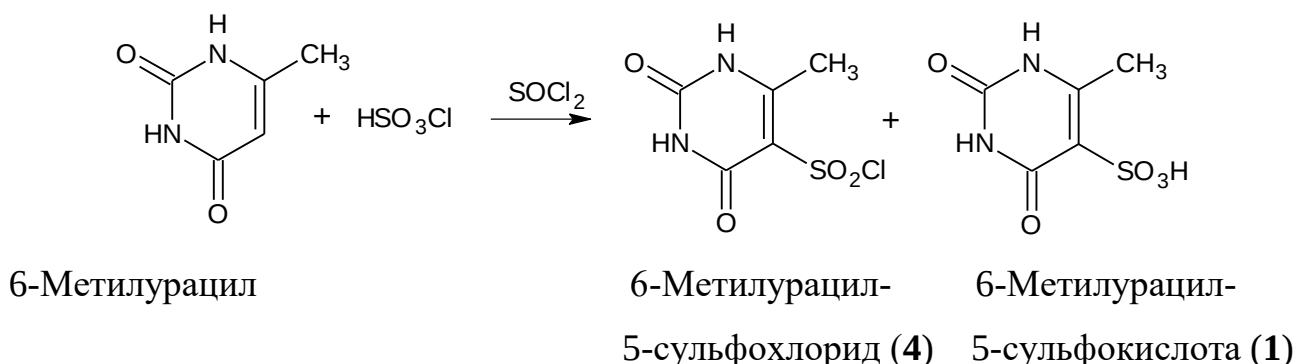
Вычисленно, %: С – 26,32; Н – 2,21; N – 12,28; S – 14,00.

ИК спектр (в таблетках KBr) (cm^{-1}): 985, 1030 ($\omega_{C=O}$); 1305 (C=N-); 1675, 1730 ($\nu_{C=O, =N-C=O}$); 3275 (ν_{NH}); 1355, 1380 ($\nu_{S(CH_3)}$).

В случае использования в качестве растворителей четыреххлористого углерода ($T_{кип}=77-80\text{ }^{\circ}C$) или дихлорэтана ($T_{кип}=84-85\text{ }^{\circ}C$) синтез проводят аналогично, доводя реакционную массу до кипения, в зависимости от используемого растворителя.

3.5.2. Методика синтеза МУСХ

6-Метилурацил-5-сульfoxлорид (4).



а). В трехгорлую колбу объемом 150 мл, снабженную механической мешалкой, контактным термометром, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и газоотводной трубкой, в 50 мл дихлорэтана (хлороформа, тетрахлоретана) помещают 18,95 г (0,15 моль) 6-метилурацила, предварительно высушенного в сушильном шкафу при 110-115⁰С (до постоянной массы). Содержимое колбы размешивают 20-30 мин до получения однородной суспензии. К полученной суспензии из капельной воронки придают 25 мл (44,15 г, 0,38 моль) свежеперегнанной ХСК. Придачу ХСК осуществляют с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 30-35⁰С. (экзотермическая реакция) Колбу помещают в масляную баню и при перемешивании придают 20 мл (33,1 г, 0,278 моль) свежеперегнанного тионилхлорида.

После окончания придачи тионилхлорида реакционную массу нагревают до 75-80⁰С и при размешивании дают выдержку 5-5,5 часов (конец реакции определяют хроматографически, на пластинках «Silufol UV-254» в системе этилацетат, $R_f=0,88$). После окончания реакции реакционную массу охлаждают до 0-5⁰С и осторожно при размешивании выливают на 100-150 г измельченного льда, поддерживая температуру в пределах 5-10⁰С и сразу фильтруют. Осадок хорошо отжимают, несколько раз промывают небольшим количеством ледяной воды. Под конец промывают 2-3 раза небольшим количеством метанола или этанола. Хорошо отжимают и сушат в вакуум-эксикаторе над концентрированной серной кислотой. Под

конец выдерживают в сушильном шкафу при температуре 90-100°C до постоянной массы. Получают 32,21 г практически чистого 6-метилурацил-5-сульфохлорида (4) или 92,6% (теоретического). Белые игольчатые кристаллы, т.пл. 246-247°C (AcOH). Фильтрат, загружают в колбу для отгонки растворителя. Отогнанный растворитель сушат и используют для последующих синтезов.

Найдено, %: C -26,63; 26,79; H-2,31; 2,20; N – 12,41; 12,36; S- 14,36; 14,41;
Cl – 15,71; 15,66.



Вычисленно, %: C – 26,74; H – 2,24; N – 12,47; S – 14,27; Cl -15,78;

В ИК спектре появляются две полосы, характерные для $\nu_{\text{S}}(\text{SO}_2)$ 1174 cm^{-1} и $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1370 cm^{-1} , которые отсутствуют в исходном МУ.

К фильтрату после отделения МУСХ добавляют 10 г хлорида калия и упаривают до объема 50 мл. При охлаждении выпавшие кристаллы метилурацилсульфоната калия отфильтровывают и высушивают при температуре 110-120°C. Выделяют 2,35 г 6-метилурацил-5-сульфоната калия.

3.5.3. Методика синтеза сульфонов металлов МУСК

Метилурацилсульфонаты металлов (Mg, Ca, Cu, Zn, Cd, Mn, Fe, Co, Ni). В трехгорлой колбе объемом 75 мл помещают 30-35 мл ледяной уксусной кислоты и при нагревании растворяют 5,62 г (0,025 моля) 6-метилурацил-5-сульфохлорида. К остывшему раствору при перемешивании небольшими порциями добавляют 0,0255 моля оксида (гидроксида) металла. Затем содержимое колбы размешивают еще в течение 3-4 часов и под конец нагревают реакционную массу в течение 1-1,5 часа на кипящей водяной бане.

По окончании выдержки растворитель упаривают или отгоняют. Выделенный продукт реакции кристаллизуют из воды и получают чистую соль. Полученные экспериментальные данные приведенные в таблице 3.4

Таблица 3.4

Применение и выхода сульфонатов металлов МУСК

№ соединения	Катионы	Выход, %	Брутто формула	Применение в медицине
1	2	3	4	5
3в	Mg	97,2	$(C_5H_5N_2O_3)_2Mg$	Принимают внутрь в качестве слабительного, оказывает успокаивающее действие на ЦНС. Оказывает спазмолитическое действие, применяется при гипертонической болезни, для обезболивания родов внутримышечно, в качестве противосудорожного средства, как желчегонное средство внутрь в виде 25%-ного раствора, как вяжущее и антацидное средство.
3г	Ca	91,8	$(C_5H_5N_2O_3)_2Ca$	Ионы кальция усиливают жизнедеятельность клеток, способствуют сокращению скелетных мышц и мышцы сердца, они необходимы для формирования костной ткани, свертывание крови происходит только в присутствии ионов кальция. Применяется в стоматологической практике, растворы солей кальция снимают зуд, вызванный аллергическим состоянием, поэтому их относят к антиаллергическим веществам.

1	2	3	4	5
3д	Zn	98,5	$(C_5H_5N_2O_3)_2Zn$	Применение соединений цинка в медицине основано на том, что цинк, как и некоторые другие тяжелые металлы, дает соединения с белками — альбуминаты. Растворимые альбуминаты оказывают действие от слабовяжущего до резко прижигающего. Нерастворимые альбуминаты обычно образуют пленку из тканевой поверхности и таким образом способствуют заживлению ткани (подсушивающее действие). Установлено, что цинк является синергетикой витаминов, то есть веществом, способствующим проявлению их действия. Применяется наружно как антисептическое и вяжущее средство в глазной практике.
3е	Co	84,5	$(C_5H_5N_2O_3)_2Co$	В составе витаминно-минеральных комплексов используются для лечения и профилактики различных заболеваний.
3ж	Cd	73,3	$(C_5H_5N_2O_3)_2Cd$	При местном воздействии соли кадмия осаждают белки (которые образуют с кадмием соединения, растворимые в избытке NaCl), а также некоторые липоиды,

1	2	3	4	5
				например, лецитины. Местное действие проявляется раздражением и гиперемией, в слабых же растворах кадмий оказывает вяжущее действие. Бактерицидные свойства не очень велики, т. к. лишь 2%-ный раствор солей кадмия угнетает рост или убивает бактерии; простейшие к нему более чувствительны и погибают в растворе 1:300.000.
33	Ni	89,3	$(C_5H_5N_2O_3)_2Ni$	Соли никеля участвуют в кроветворении в комплексе с медью, железом и кобальтом; увеличивает продуктивность инсулина; участвует в формировании и работе носителей генной информации ДНК и РНК, белков; является поставщиком кислорода в клетки тканей; при его участии происходит активация ряда ферментов; улучшает работу почек и гипофиза; способствует гормональной регуляции; увеличивает рост мышечной ткани, но лишь в присутствии витамина B12, иначе процесс будет обратным; снижает артериальное давление.

1	2	3	4	5
3и	Fe	90,8	$(C_5H_5N_2O_3)_2Fe$	Основное назначение препаратов железа — их использование в качестве профилактики и терапии железодефицитных состояний, главным образом при лечении железодефицитных (гипохромных) и хронических постгеморрагических анемий. Комплексные препараты железа используют для усиления всасывания железа из желудочно-кишечного тракта, улучшения синтеза железосодержащих метаболитов (в т. ч., гемоглобина), стимуляции эритропоэза.
3й	Cu	84,6	$(C_5H_5N_2O_3)_2Cu$	Препараты различных солей меди используют наружно для промываний, спринцеваний, в виде мазей при воспалительных процессах слизистых оболочек, в физиотерапии; как противомикробное и прижигающее средство. Медь в сочетании с железом используется при лечении детей с гипохромной анемией, а также в лечении и профилактике заболеваний опорнодвигательного аппарата, гипотиреоза.
3к	Mn	88,5	$(C_5H_5N_2O_3)_2Mn$	Антисептик, обладает противомикробными свойствами.

1	2	3	4	5
				При соприкосновении с белком ткани формирует соединения с выраженными вяжущими качествами. Участвует в формировании и развитии клеток центрально-нервной системы. Способствует усвоению витамина В1, меди и железа. Регулирует содержание сахара в крови. Задействуется в строительстве костной ткани.

3.5.4. Методика синтеза эфиров МУСК

Взаимодействие 6-метилурацил-5-сульфохлорида с алкоголями и фенолятами. В трехгорлой колбе с механической мешалкой и обратным холодильником в 100 мл абсолютного спирта ($C_1 - C_6$) при интенсивном размешивании и охлаждении растворяли 0,030 г/атом натрия или калия до прекращения выделения водорода. Отдельно, при размешивании растворяли 5,62 г (0,025 моль) МУСХ в 40 мл диоксана или ДМФА при нагревании. После, при размешивании, к раствору полученного алкоголя небольшие порции придавали раствор МУСХ в диоксане или ДМФА

и выдерживали при комнатной температуре 3-4 часа. Продолжая размешивание, реакционную массу нагревают на кипящей водяной бане еще 2,5-3 часа. После окончания выдержки (конец реакции определяют хроматографически на пластинках Silufol-254 или специальной хроматографической бумаге марке С) реакционную массу разбавляли водой, отфильтровывали осадок и высушивали продукт реакции

до постоянной массы. Кристаллизацией из уксусной кислоты или других подходящих растворителей получены хроматографически чистые продукты.

Используя в качестве исходных соединений МУСХ и метилат натрия с выходом 95,4 % получен 6-метилурацил-5-метилсульфонат (**4a**), т. пл. 215-216,5°C (из AcOH).

ПМР (CDCl₃); (м. δ): δ(CH₃) 2,25 (3H, м); δ(OCH₃) 3,85 (3H, м); δ(N1) 6,16 (1H, м); δ(N3) 10,06 (1H, м).

В аналогичных условиях, используя соответствующие алкоголяты, получали:

6-Метилурацил-5-этилсульфонат (**4б**) с выходом 92,8%;

6-Метилурацил-5-пропилсульфонат (**4в**) с выходом 89,8%;

6-Метилурацил-5-изопропилсульфонат (**4г**) с выходом 74,5%;

6-Метилурацил-5-(2-метоксиэтил)сульфонат (**4д**) с выходом 86,1%;

6-Метилурацил-5-бутилсульфонат (**4е**) с выходом 88,7%;

6-Метилурацил-5-(2-бутил)сульфонат (**4ж**) с выходом 72,1%;

6-Метилурацил-5-(2-метилпропил)сульфонат (**4з**) с выходом 78,2%;

6-Метилурацил-5-(трет-бутил)сульфонат (**4и**) с выходом 68,5%;

6-Метилурацил-5-пентилсульфонат (**4й**) с выходом 86,9%;

6-Метилурацил-5-(3-метилбутил)сульфонат (**4к**) с выходом 82,8%;

6-Метилурацил-5-цикогексилсульфонат (**4л**) с выходом 88,0%;

6-Метилурацил-5-гексилсульфонат (**4м**) с выходом 92,3%;

6-Метилурацил-5-фенилсульфонат (**4н**). В 5 мл 20 %-го гидроксида натрия (1,2 г NaOH, 0,030 моля) растворяли 2,8 г (0,030 моля) фенола. Полученный фенолят упарили досуха и использовали в синтезе.

В трехгорлую колбу объемом 75 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и контактным термометром в 45 мл диоксана при нагревании растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К охлажденному раствору при размешивании придавали выше приготовленный фенолят натрия. Содержимое колбы размешивали на холоду 3-4 часа. Затем реакционную массу помещали в нагретую водяную баню до 75°C и размешивали при этой температуре еще 2-3 часа (конец реакции определяли хроматографически по отсутствию исходного МУСХ). По окончании

выдержки растворитель отгоняли досуха. Твердый остаток промывали теплой водой и сушили. Получено 6,4 г (90,8 %), т. пл. 198-199°C (из AcOH).

Аналогично получены:

6-Метилурацил-5-(2-метилфенил)сульфонат (4o) с выходом 81,2%

6-Метилурацил-5-(4-метилфенил)сульфонат (4n) с выходом 89,7 %.

Химические и физические константы приведены в таблице 2.2.

3.5.5. Методика синтеза алифатических и ароматических сульфонамидов МУ

6-Метилурацил-5-сульфонамид (5a): В трехгорлую колбу с механической мешалкой, обратным холодильником и термометром к 14 мл 10-%-ного водного раствора аммиака (0,075 моля) не большими порциями при размешивании добавляют порошкообразный 5,62 г (0,025 моль) МУСХ. Реакционную массу размешивают в течение 3 часов и 30 мин. нагревают при 60°C. Оставляют на ночь. На следующий день отфильтровывают выпавший, промывают водой и сушат.

Выделено 4,7 г (91,4 % теоретического), т. пл. 289,5-290°C (AcOH).

ИК (см⁻¹): 535-маятниковые колебания SO₂; 560 –деформационные колебания SO₂; 910-ν(S–N); 1150,1170 -ν_S(SO₂); 1325-ν_{as}(SO₂); 1575- деформационные колебания (NH₂).

ПМР (м .δ.): δ(SO₂NH₂) 6,83(2H, м); δ(CH₃) 2,45 (3H, м); δ(N1) 10,15 (1H, м); δ(N3) 9,86 (1H, м).

N,6-диметилурацил-5-сульфонамид (5b).

В аналогичных условиях получали *N,6-диметилурацил-5-сульфонамид* с выходом 93,4%. Бесцветный порошок. Т. пл. = 220-222°C (AcOH).

ИК (см⁻¹): 550 – маятниковые колебания SO₂; 565 –деформационные колебания SO₂; 840-ν(S–N); 1065-ν(CH₃); 1155 -ν_S(SO₂); 1315-ν_{as}(SO₂);

ПМР (м .δ.): δ(SO₂NH₂) 6,83(2H, м); δ(6-CH₃) 2,45 (3H, м); δ(N-CH₃) 3,11 (3H, м); δ(N¹)10,15 (1H, м); δ(N³) 9,86 (1H, м).

N,N,6-триметилурацил-5-сульфонамид (5в).

В аналогичных условиях получали *N,N,6-триметилаурацил-5-сульфонамид* с выходом 91,7%. Бесцветный порошок. Т. пл. 281-282°C.

ИК (см⁻¹): 553 – маятниковые колебания SO₂; 550 – деформационные колебания SO₂; 955-ν(S–N(CH₃)₂); 1145, 1190, 1265-N(CH₃)₂; 1160 -ν_S(SO₂); 1335-ν_{as}(SO₂);

ПМР (*м.д.*): δ(6-CH₃) 2,25 (3H, м); δ(N(CH₃)₂) 2,71 (6H, м); δ(N¹)10,11 (1H, м); δ(N³) 9,91 (1H, м).

N,N-Бис(2-бромэтил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонамид(5z).

В трехгорлой колбе с механической мешалкой, обратным холодильником и контактным термометром в 50 мл сухого диоксана при нагревании растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К раствору придали 6,93 г (0,030 моля) бис-(2-бромэтил)амин. Содержимое колбы нагревали на кипящей водяной бане в течение 5 часов (до отсутствия исходного метилаурацилсульфохлорида по хроматограмме). В конце выдержки к содержимому колбы придали 2,5 г безводного ацетата натрия (для нейтрализации образовавшегося хлороводорода).

По окончании реакции в вакууме водоструйного насоса отогнали растворитель. Осадок промыли водой и высушили.

Получено 9,53 г (91,0 %), т. пл. 199-202°C (из ледяной уксусной кислоты).

2-{[(6-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)сульфонил]амино}бутандикарбоновая кислота (5d).

В конической колбе объемом 75 мл в 15 мл ДМФА при нагревании растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К охлажденному раствору МУСХ придали 4,13 г (0,031 моля) аспарагиновой (2-аминобутандикарбоновая кислота). Реакционную массу при размешивании выдерживали на кипящей водяной в течении 4-5 часов. Конец выдержки определяли хроматографически по отсутствию исходного МУСХ. По окончании выдержки к содержимому колбы придали 2,5 г безводного ацетата натрия. После получасового размешивания реакционную массу разбавили водой (1:1). Выделенный продукт промыли теплой водой, высушили.

Получено 6,17 г (76,8%); т. пл. > 320°C (из водного ДМФА)

N-[3-(Диэтиламино)пропил]-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонамид (**5e**): В 25 мл ледяной уксусной кислоты при нагревании растворили 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К полученному раствору придали 3,91 г (0,030 моля) *N,N*-диэтилпропан-1,3-диамина. Реакционную массу размешивали при комнатной температуре в течении 3-4 часов. Затем содержимое колбы нагревали на водяной бане и при 70-75°C дали выдержку 1,5-2 ч. Под конец выдержки к реакционной массе придали 2,5 г безводного ацетата натрия (для связывания хлороводорода).

Содержимое колбы перенесли в чашку и упарили досуха. Осадок промыли теплой водой.

Получено 7,1 г или 88,6 %, т. пл. 222-224°C (из уксусной кислоты).

N-Циклогексил-6-метилурацил-5-сульфонамид (**5з**): В конической колбе объемом 75 мл в 10 мл пиридина при нагревании растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К охлажденному раствору МУСХ придали 2,90 г (3,5 мл, 0,029 моля) свежеперегнанного циклогексиламина. Реакционную массу при размешивании выдерживали на водяной при 70-75°C в течении 3-4 часов. Конец выдержки определяли хроматографически по отсутствию исходного МУСХ. По окончании выдержки растворитель упарили досуха. Выделенный продукт промыли теплой водой, высушили. Получено 6,52 г (90,8%); т. пл. 181-182°C (из ледяной уксусной кислоты).

N-Фенил-6-метилурацил-5-сульфонамид (**6a**). В конической колбе в избытке анилина растворили 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. Реакционную смесь помещали в кипящую водяную баню и выдерживали 5-6 часов. Конец реакции определяли хроматографически на пластинках Silufol-254 до отсутствия исходного МУСХ.

По окончании реакции избыток анилина отгоняли с водяным паром. Остаток отфильтровывали, промывали ИПС и высушивали. Получено 6,22 г, выход 88,5 %; т. пл. 239-240°C (из As_2O).

N-(4-Хлорфенил)-6-метилурацил-5-сульфонамид (**6б**). В трехгорлой колбе с мешалкой, обратным холодильником и контактным термометром 25 мл уксусной кислоты при нагревании растворили 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К полученному раство-

ру придали 3,85 г (0,030 моля) 4-хлоранилина. Реакционную смесь помещали в водяную баню, нагретую до 70-75°C. Под конец реакции к реакционной массе придали 2,5 г безводного ацетата натрия. Содержимое колбы разбавляли 50 мл воды и оставляли на 2-3 часа остывать. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Получено 785 г (86,8%); т. пл. 288,5-290°C

6-Метил-2,4-диоксо-N-(4-сульфамонилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонамид (66). В 15 мл пиридина растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ и 54,17 г (0,030 моля) 4-аминобензолсульфонамида (Стрептоцид белый). Раствор помещали в водяную баню и нагревали при кипении в течение 2-3-х часов. По окончании выдержки содержимое колбы разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Получено 8,2 г (91,3 %); т. пл. > 330°C.

6-Метил-N-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин -5-сульфонамид (62).

В конической колбе объемом 75 мл в 15 мл ДМСО при нагревании растворяли 5,62 г (0,025 моля) МУСХ. К охлажденному раствору МУСХ придали 5,77 г (0,028 моля) 4-нитро-3-(трифторметил)анилина. Реакционную массу при размешивании выдерживали на кипящей водяной в течении 4-5 часов. Конец выдержки определяли хроматографически по отсутствию исходного МУСХ. По окончании выдержки к содержимому колбы придали 2,5 г безводного ацетата натрия. После получасового размешивания реакционную массу разбавили двохввкратным количество воды. Выделенный продукт промыли теплой водой, высушили.

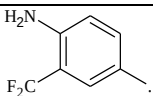
Получено 7,88 г (79,8%); т. пл. 261-262°C (из водного ДМФА).

Таким образом, на основании проведенных лабораторных исследований определены оптимальные технологические параметры синтеза и выход производных 6-метилурацил-5-сульфохлорида - сульфозэферы и сульфонамидами .

Таблица 3.5

Технологические параметры синтеза и выход производных 6-метилурацил-5-сульфохлорида

Сполука*	R	T, °C	Розчинник	τ, год	Вихід, %
1	2	3	4	5	6
4 а	-OCH ₃	85-90	Діоксан, ДМФА	2-3	95,4
4 б	-OC ₂ H ₅	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	92,8
4 в	-OC ₂ H _{7-н}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	89,8
4 г	-OC ₂ H _{7-і}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	74,5
4 д	-OC ₂ H ₅ OCH ₃	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	86,1
4 е	-OC ₄ H _{9-н}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	88,7
4 ж	-OC ₄ H _{9-с}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	72,1
4 з	-OC ₄ H _{9-і}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	78,2
4 и	-OC ₄ H _{9-т}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	88,5
4 й	-OC ₅ H _{11-с}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	86,9
4 к	-OC ₅ H _{11-і}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	93,7
4 л	-OC ₆ H _{11-цикло}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	88,0
4 м	-OC ₆ H _{13-н}	-«-	Діоксан, ДМФА	2-3	92,3
4 н	-OC ₂ H ₅	65-70	Діоксан	2-3	94,8
4 о	-OC ₆ H _{5-2-CH₃}	65-70	Діоксан	2-3	79,7
4 п	-OC ₆ H _{4-4-CH₃}	65-70	Діоксан	2-3	89,6
5 а	-NH ₂	60	Вода	3,5	91,4
5 б	-NHCH ₃	60	Вода	3,5	93,4
5 в	-N(CH ₃) ₂	60	Вода	3,5	91,7
5 г	-N(CH ₂ CH ₂ Br) ₂	85-90	Діоксан	5	91,0
5 д	- N(CO ₂ H)·CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	85-90	ДМФА	4-5	76,8
5 е	-NH(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	65-70	Оцтова кислота	1,5-2	88,6

1	2	3	4	5	6
5 ж	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2$	85-90	Вода	2,5	94,5
5 з	- $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ CH_2	65-70	Піридин	3-4	90,8
6 а	$-\text{C}_6\text{H}_5-$	85-90	Анілін	5-6	88,5
6 б	$-\text{ClC}_6\text{H}_5-$	65-70	Оцтова кислота	5-6	86,8
6 в	$-n\text{-H}_2\text{NO}_2\text{SC}_6\text{H}_5-$	85-90	Піридин	2-3	91,3
6 г		85-90	Диметилсульфоксид ДМСО	4-5	79,8

Выводы к разделу 3

1. В ходе проведенных исследований установлено, что повышение выхода и улучшение качества 6-метилурацил-5-сульфохлорида в значительной степени зависят от условий проведения реакции сульфохлорирования. Это достигается в случае, когда реакцию 6-метилурацила с хлорсульфоновой кислотой проводить в среде инертных органических растворителей (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан), заменив при этом часть хлорсульфоновой кислоты на тионил хлорид. Максимальный выход 6-метилурацил-5-сульфохлорида получен в течение 5 часов выдержки при температуре 85°C и составляет 92-93%. Установлено, что повышение температуры реакции приводит к снижению выхода 6-метилурацил-5-сульфохлорида, что связано с образованием сульфона.

2. Изучен механизм гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида в водно-диоксановой среде. При этом установлено, что с увеличением полярности среды меняется и механизм гидролиза с $S_{\text{N}2}$ на $S_{\text{N}1}$. В случае реакции 6-метилурацил-5-сульфохлорида со спиртами установлено, что алкоголиз проходит подобно

гидролизу по механизму S_{N2} , но скорость реакции в первом случае значительно меньшая. При рассмотрении влияния длины радикала алифатического спирта на кинетику алкоголиза установлено, что с увеличением длины цепи и с убыванием кислотности спирта константа скорости ацилирования уменьшается. В процессе изучения реакции алкоголиза также обнаружено, что присутствие третичных аминов (триэтиламин, диметиламин, диэтиламин) значительно ускоряет реакцию алкоголиза.

3. Предложен усовершенствованный способ синтеза метилурацилсульфонатов металлов взаимодействием 6-метилурацил-5-сульфохлорида с оксидами или гидроксидами металлов. Полученные соли могут быть использованы в медицине и агротехнике как переносчики катионов в клетках людей, животных и растений.

4. Показано, что при взаимодействии 6-метилурацил-5-сульфохлорида с алкоголями в избытке соответствующего спирта или фенолята в диоксане образуются соответствующие алкил- и арилсульфонаты. Выделенные эфиры (трет-бутил и изоамилсульфонат) обладают антиоксидантными свойствами высокой биологической активности. На основе 6-метилурацил-5-сульфохлорида и первичных, вторичных алкиламинов и ароматических аминов синтезирован ряд других новых, неописанных в литературе органических соединений. Показано, что для упрощения их синтеза выделенные амины лучше использовать в виде их водных растворов или растворов в инертных органических растворителях (диоксан, ацетон, уксусная кислота) с добавлением оснований и последующей перекристаллизацией образующихся сульфаниламидов из ледяной уксусной кислоты, изопропилового спирта или водного диметилформамида.

5. Для подтверждения химического строения синтезированных соединений использованы данные элементного анализа и спектры ПМР, а их чистоту и индивидуальность охарактеризовывали методом тонкослойной хроматографии.

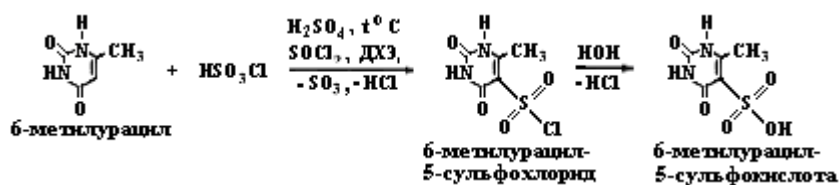
6. Приведены оптимальные технологические параметры синтеза и выход производных 6-метилурацил-5-сульфохлорида - сульфозэфиры и сульфамидами.

7. блок-схема

РАЗДЕЛ 4.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ СИНТЕЗА МУСХ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С УЛАВЛИВАНИЕМ ОТХОДЯЩЕЙ СМЕСИ КИСЛЫХ ГАЗОВ И ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОЦЕССОВ ПЕРВИЧНОЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ ОБРАЗУЮЩИХСЯ СТОЧНЫХ ВОД

В процессе синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных [150, 151] участвуют моногидрат и сульфатгалогениды (хлорсульфоновая кислота и хлористый тионил) в среде дихлорэтана по схеме реакций:



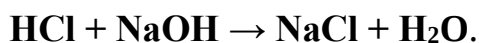
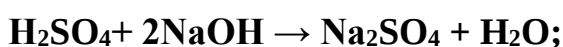
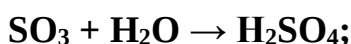
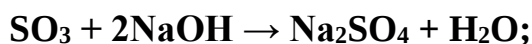
Исходя из этих реакций и проведенных анализов, основными ингредиентами загрязнения воздуха окружающей среды является хлористый водород (HCl) со смесью кислых газов ($\text{SO}_2 + \text{SO}_3$), образующиеся в процессе реакции сульфохлорирования 6-метилурацила, которые необходимо улавливать, а также минерализованные неорганическими солями сточные воды, которые без очистки нельзя использовать или сбрасывать в водоемы.

В настоящее время применяются различные методы очистки отходящих газов от оксидов серы и хлористого водорода, включающего и сероводорода [196]: нейтрализацией, окислением каталитическими методами, адсорбцией щелочными растворами с выделением компонентов, пригодных для применения в производственных процессах.

Побочные продукты предприятия по синтезу 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных очень разнообразны по свойствам. Их состав может колебаться в значительных пределах даже в течение суток. В процессе реакции сульфохлорирования 6-метилурацила наряду с выделением кислых газов в виде смеси $\text{HCl} + \text{SO}_2 + \text{SO}_3$, которые необходимо улавливать, образуются

промышленные сточные воды на стадиях фильтрования и промывания целевых продуктов синтеза и маточники, которые получают при улавливании отходящих газов. Эти минерализованные сточные воды без очистки нельзя использовать в производстве повторно или непосредственно сбрасывать в водоемы.

Для улавливания выделяющихся кислых газов в производственном процессе в основном используют 20%-ный водный раствор щелочи в скруббере по уравнениям [152]:



Однако такой способ улавливания этих кислых газов водным раствором щелочи имеет недостатки из-за дополнительного образования минеральных солей (Na_2SO_4 и NaCl).

Применяют также водную известковую суспензию [153]. Метод улавливания смеси кислых газов ($\text{HCl} + \text{SO}_2 + \text{SO}_3$) в скруббере водной известковой суспензией имеет существенные недостатки: образуется неиспользованный шлам, состоящий из смеси сульфита и сульфата кальция, которые после обезвоживания подвергают захоронению. При более сложной организации процесса очистки может выходить товарный продукт — гипс. К тому же, получение товарного гипса нельзя рассматривать как конечную цель улавливания газов из оксидов серы (IV), так как в этом случае стоимость гипса будет существенно выше, чем получаемого из природного сырья, а образующийся хлорид кальция необходимо дополнительно еще утилизировать.

Методы улавливания оксида серы (IV) суспензией известняка или извести имеют и другие недостатки:

- коэффициент использования известняка или извести не более 50% и, как следствие, высокий расход реагента (от 1,135 до 3,9 т/т);

- недостаточная эффективность очистки смеси газов (SO_2 и SO_3) – 80% и невозможность одновременной утилизации хлористого кальция этим способом с улавливания хлористого водорода (HCl);

- отложение солей кальция на поверхности технологического оборудования;

- образование трудно утилизируемого шлама.

Для повышения эффективности поглощения смеси отходящих кислых газов ($\text{SO}_3 + \text{SO}_2 + \text{HCl}$) в скруббере был разработан безотходный процесс на уровне изобретения [198] с использованием в качестве поглощающего раствора гидроокиси бария в виде 20%-ной водной суспензии.

Ниже рассматривается усовершенствование технологических процессов синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты, и их производных, разработки безотходной схемы улавливания выделяющихся в процессе реакции смеси кислых газов (Cl , SO_2 , SO_3) и схемы очистки образующихся сточных вод, которые могут возвращаться в цикл производственного процесса или непосредственно сбрасываться без ущерба окружающей среде в водоемы.

Процесс улавливания газов является безотходным и проходит с помощью водной суспензии гидроокиси бария при температуре окружающей среды с образованием полезных для использования продуктов другими предприятиями, а сопутствующие продукты в виде смеси солей бария ($\text{BaSO}_4 + \text{BaSO}_3$) и фильтрат в виде водного раствора хлорида бария (BaCl_2) вскоре после обработки раствором щелочи с образованием гидроксида бария последний используется в цикле процесса улавливания смеси кислых газов.

4.1. Описание технологического процесса синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорид, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных

В аппарат 1 с паро-водяной рубашкой, механической мешалкой, датчиком температуры, сборником конденсата 7 и холодильником 6, закачивают хлорсульфоновую кислоту из монтежу 2 и с мерников 4 и 5 – загружают хлористый тионил и дихлорэтан соответственно.

перемешивании выдерживают при этой температуре в течение 2-2,5 ч. Затем температуру реакционной массы повышают таким образом, чтобы в рубашке аппарата было до 100°C, и продолжают выдержку в течение 3-3,5 ч при перемешивании до окончания реакции (окончание сульфирования определяется полнотой растворения капли реакционной массы в холодной воде). При положительном результате анализа обратный холодильник 6 переключают на прямой и отгоняют дихлорэтан с последующим использованием в последующих операциях, после чего содержимое аппарата 1 перекачивают в аппарат 9, заполненный из аппарата 8 предварительно охлажденной водой через мерник-дозатор. Образовавшаяся при разбавлении холодной водой суспензия кристаллов 6-метилурацил-5-сульфохлорида отфильтровывается на центрифуге 10, водная паста промывается охлажденной водой до нейтральной реакции (фильтрат с промывной водой поступает в монтежу 11 и далее – на утилизацию). Водная паста 6-метилурацил-5-сульфохлорида далее загружается в аппарат 13, заполненный предварительно охлажденной льдом или рассолом водой, и в этот же аппарат шнековым питателем из бункера 12 загружают (R-ONa, R-NH₂, Me(OH)₂), где осуществляется выделение 6-метилурацил-5-сульфохлорида с последующими операциями отфильтровывания кристаллов на центрифуге 14, промывки охлажденной водой (фильтрат собирается в монтежу 15 и направляется на утилизацию) и отжима. Выгруженная водная паста 6-метилурацил-5-сульфохлорида высушивается при 75-85°C в сушилке и далее измельчается в мельнице 17. После отделения продукта от шаров на вибросите 18 продукт усредняется в смесителе 19 с передачей на фасовочный узел 20.

4.2. Описание технологического процесса улавливания смеси отходящих газов.

Отходящие в процессе синтеза газы (SO₃, Cl, HCl) поступают на схему улавливания (рис. 4.2) через холодильник 1 и брызгоулавливатель 2 в нижнюю часть поглотительной установки 3 с оросительным скруббером, представляющим собой высокий вертикальный керамический цилиндр, внутренность которого заполнена кера-

Смесь отходящих газов
 HCl , SO_2 и SO_3

Вода

Вода

$\text{Ba}(\text{OH})_2$

Вода

$\text{Ba}(\text{OH})_2$

Вода

$\text{BaSO}_4 + \text{BaSO}_3$

BaCl_2

NaOH

$\text{Ba}(\text{OH})_2$

Водная суспензия $\text{Ba}(\text{OH})_2$

H_2S

$\text{Ba}(\text{OH})_2$

Раствор NaHS на упаковку заказчика

Раствор NaCl на БХО-очистку

Уголь

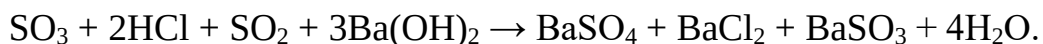
$\text{BaSO}_4 + \text{BaSO}_3$

H_2O

H_2S

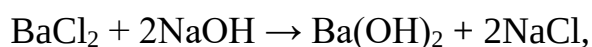
Раствор NaOH

Поглощенная при температуре окружающей среды смесь газов суспензией образует с гидроокисью бария смесь бариевых солей ($\text{BaSO}_4 + \text{BaCl} + \text{BaSO}_3$) по уравнению [155, 156]:



Суспензионная смесь осажденных сульфат-сульфитных бариевых солей поступает на фильтровальную установку 5, где водную пасту сульфата и сульфита бария промывают водой от хлористого кальция и направляют на сушку в вакуум-сушильную установку типа «Венулет» 10.

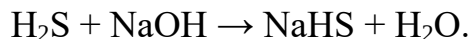
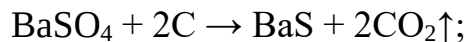
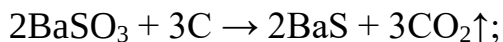
Фильтрат в виде водного раствора хлористого бария из фильтровальной установки 5 поступает в монтежу 6 и далее в аппарат 8, куда придачей раствора щелочи получают водно-солевую суспензию гидроокиси бария ($\text{Ba}(\text{OH})_2 + \text{NaCl}$) по уравнению:



которая после отфильтровывания на фильтровальной установке 9 направляется в аппарат 7, где разбавляется водой до 29%-ной суспензии, передается в приемник водной пасты гидроокиси бария 11 и, поступая в аппарат 4, используется в цикле для улавливания смеси кислых газов.

Фильтрат в виде раствора хлористого натрия после фильтровальной установки 9 направляется на очистные сооружения, где соль выделяется и далее в виде концентрированного раствора применяется [202, 203] для регенерации катионитовых фильтров при очистке технической воды от солей жесткости для производственного потребления.

После сушки из вакуум-сушильной установки 10 смесь бариевых солей ($\text{BaSO}_4 + \text{BaSO}_3$) из приемника-дозатора 11 передают в печь 12 для высокотемпературного восстановления методом запекания с углем (коксом). После запекания массу из печи в виде плава сульфида бария (BaS) с последующей стадией его гидролиза горячей водой в аппарате 13, там образуется гидрокись бария в виде водной суспензии и возвращается в цикл (см. схему 4.1, аппараты 11 и 4). Выделяющийся в процессе гидролиза сероводород поступает в скруббер 14, а навстречу подается 20%-ный водный раствор щелочи. Образующийся требуемой концентрации раствор сульфгидрата натрия (NaHS) по договорным условиям поставляется на предприятия текстильной и кожевенной промышленности. Химизм процесса проходит по уравнениям реакций:



4.3. Разработка усовершенствованной схемы очистки образующихся сточных вод и возвращением их в цикл

Для решения экологических вопросов по очистке образующихся при фильтровании и промывке водой от водорастворимых солей промышленных стоков, содержащих высокие концентрации минеральных веществ и органических примесей в процессе синтеза 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных, разработаны рекомендации по усовершенствованию первичной физико-химической обработки сточных вод, технологические операции которых приведены на схеме (рис. 4.3).

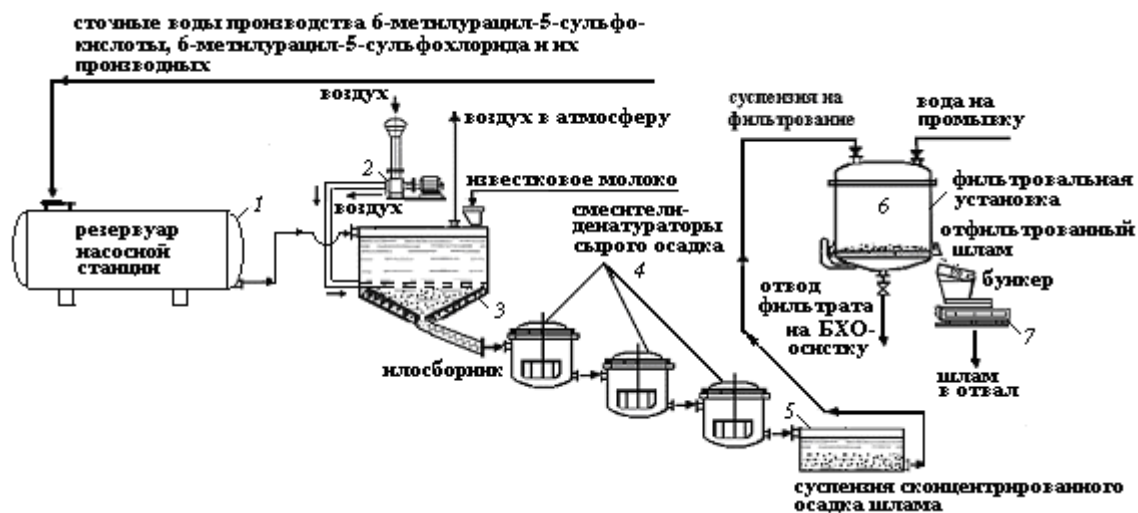


Рис. 4.3. Технологическая схема очистки образующихся сточных вод: 1 – резервуар сбора сточных вод насосной станции; 2 – воздуходувка; 3 – илосборник; 4 – денатураторы; 5 – отстойник для отстаивания воды и концентрирования осадка шлама; 6 – фильтровальная установка; 7 – емкость-накопитель с самовыгрузкой шлама.

Технологический процесс очистки образующихся промышленных сточных вод предприятия, образующихся в процессе синтеза 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных с содержанием высоких концентраций органических загрязнений и минеральных солей физико-химическим методом предусматривает стадии денатурации активного ила с аэротенков и сырого осадка из первичных отстойников кислыми промышленными сточными водами, нейтрализации полученной в процессе денатурации смеси известковым молоком, осветления нейтрализованных сточных вод, фильтрации «кека» с последующим направлением осветленных сточных вод и фильтрата на биохимочистку (БХО). Технологический процесс включает следующий перечень операций:

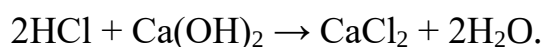
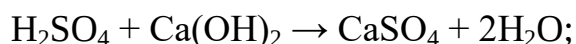
- усреднение промышленных сточных вод производства 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных;
- нейтрализация кислых промышленных сточных вод, денатурация активного ила и сырого осадка известковым молоком;
- денатурация активного ила и сырого осадка;
- осветление смеси нейтрализованных промышленных сточных вод, удаление гипсового шлама и денатурированных активного ила и сырого осадка;
- фильтрование смеси сгущенной и уплотненной суспензии гипсового шлама, денатурированных активного ила и сырого осадка.

4.3.1. Усреднение кислых промышленных сточных вод

Промышленные сточные воды на усреднение поступают от цехов производства 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных в резервуар-усреднитель сточных вод 1. Усреднение промышленных сточных вод производств 6-метилурацил-5-сульфокислоты, 6-метилурацил-5-сульфохлорида и их производных осуществляется перемешиванием потоком воздуха, подаваемого с воздуходувной-насосной станции 2 через перфорированные трубы, уложенные на дне, и далее по самотечным трубопроводам сточные воды подаются в нейтрализатор 3.

4.3.2. Нейтрализация сточных вод известковым молоком

Известковое молоко с массовой долей по CaO до 10%, которое поступает в цех в железнодорожных цистернах, откуда насосами откачивается в расходные емкости с уровнемером, обеспеченные мешалкой с вращением 40 мин⁻¹ (при необходимости разбавляют технической водой до массовой доли по CaO 7,5-8%) и далее подается на нейтрализацию кислых сточных вод в нейтрализатор 3, где происходит их нейтрализация до величины pH 7,5 по уравнениям:



нейтрализаторе составляет 15 мин. Величина pH в нейтрализаторе поддерживается регулированием количества подаваемого известкового молока. Нейтрализованная суспензия сточных вод, денатурированной массы и шлама гипса непрерывно отводятся со дна нейтрализатора 3 в последовательно расположенные емкости-денатураторы 4. В зимнее время содержание расходной емкости известкового молока подогревается паром.

4.3.3. Денатурация избыточного активного ила и сырого осадка первичных отстойников кислыми промышленными сточными водами

Сырой осадок и активный избыточный ил поступают со дна нейтрализатора 3 в стальные футерованные аппараты-денатураторы 4, снабженные турбинной мешалкой с частотой вращения 64 мин.⁻¹. В аппаратах-денатураторах 4 протекает процесс денатурирования (сворачивание белка микроорганизмов под влиянием минеральных кислот, активного ила и сырого осадка в течение 15 мин. и частичная адсорбция части органических веществ на поверхности массы). Образовавшаяся суспензия денатурированного активного ила с сырым осадком из аппаратов-денатураторов 4 непрерывно отводится в емкость 5 для концентрирования и уплотнения гипсового шлама.

4.3.4. Осветление смеси нейтрализованных промышленных сточных вод, гипсового шлама, денатурированного активного ила и сырого осадка

В процессе отстаивания и уплотнения суспензии емкости 5 образуется нижний слой – плотная взвесь гипсового шлама; верхний – осветленный слой через верхний штуцер-перетока, контролируя величину рН среды ($7,5 \pm 0,3$), непрерывно отводится в заводской биологический пруд для доочистки воды. Нижний слой суспензии уплотненного гипсового шлама подается в емкость фильтровальной установки в виде закрытого «друк-фильтра» 6 с откидным выпуклым днищем, подвешенным на шарнире и прикрепленным к корпусу откидными болтами. Фильтрующей перегородкой служит ткань «хлорин, арт. 06006» в два слоя, укрепленная непосредственно на днище.

4.3.5. Фильтрация смеси уплотненной суспензии гипсового шлама, денатурированного активного ила и сырого осадка

Суспензию уплотненного гипсового шлама, денатурированного активного ила и сырого осадка подают на фильтрацию центробежным насосом по трубе, подведенной к крышке. Фильтрация суспензии гипсового шлама, денатурированных активного ила и сырого осадка осуществляется под вакуумом (давление 0,06 МПа) с использованием закрытого друк-фильтра 6, фильтрат и промывные воды самотеком отводятся для осветления на биологические пруды, откуда уже полностью осветленная вода берется для повторного использования в производстве. По окончании процесса фильтрации отвертываются откидные болты, днище вместе с фильтрующей перегородкой и с осадком откидывается на шарнире под действием силы тяжести и водная паста шламового осадка с влажностью 60-70% снимается с фильтра в бункер 7 и по мере его заполнения автомобилем-самосвалом вывозится в отвал или шламонакопитель. Фильтровальная ткань регенерируется продувкой сжатым воздухом и используется на последующих операциях фильтрации. В табл. 4.1 приведены усредненные характеристики промышленных сточных вод от

Таблица 4.1.

Характеристики промышленных сточных вод до (1) и после физико-химической очистки (2)

Наименование показателей	Показатели качества сточной воды	
	1	2
Величина рН воды, ед.	в пределах 1-2	в пределах 7,5-8,5
Цветность, градус	до 35000,0	до 16000,0
ХПК _{бихр.} , мгО ₂ /дм ³	до 6000,0	до 2000,0
БПК _{повн.} , мгО ₂ /дм ³	до 4500,0	до 1500,0
Взвешенные вещества, г/дм ³	до 2000,0	до 300,0
Хлориды, г/дм ³	до 10,0	до 9,0
Сульфаты, г/дм ³	до 10,0	до 2,0
Сухой остаток, г/дм ³	до 28,0	до 20,0
Прокаленный остаток, г/дм ³	до 25,0	до 19,0

производства 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных до и после их первичной физико-химической очистки. Как видно из табл. 4.1, разработанная на уровне изобретения технология первичной физико-химической очистки промышленных сточных вод от производства 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-М-5-СК существенно улучшаются после усовершенствования.

На основе полученных результатов исследований разработана усовершенствованная технология синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида и его производных с рекомендациями улавливания отходящих кислых газов и очисткой образующихся сточных вод на уровне изобретений Украины [128, 154], процесс синтеза которой в производственных условиях (см. рис. 4.4) осуществляется на обобщенной технологической схеме с выходом целевого продукта 93-94% (до усовершенствования технологии – 85%).

Рис. 4.4. Универсальная технологическая схема синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида и его производных с улавливанием отходящих кислых газов и очисткой образующихся сточных вод: 1 – аппарат с рубашкой для обогрева острым паром; 2 – монтежю хлорсульфоновой кислоты; 3 – монтежю моногидрата; 4 – бункер для метилурацила; 5,5' – мерники хлористого тионила и обезвоженного дихлорэтана или отогнанного дихлорэтана соответственно; 6 – холодильник; 7 – сборник парового конденсата; 8 – аппарат, заполненный охлажденной рассолом или льдом водой с мерником-дозатором; 9 – аппарат для выделения 6-метилурацил-5-сульфохлорида; 10, 15, 29 – друк-фильтры; 11 – бункеры для выгрузки отфильтрованного продукта; 12 – бункер для $R-ONa$, $R-NH_2$, $Me(OH)_2$; 13 – аппарат для получения 6-метилурацил-5-сульфохлорида; 14 – монтежю для сбора фильтрата и сточных вод для очистки; 16 – вакуум-сушильный аппарат типа «Венулет»; 17 – шаровая мельница; 18 – вибросито; 19 – шнековый смеситель; 20 – узел расфасовки с весами; 21 – холодильник; 22 – брызгоулавливатель; 23 – адсорбционная колонна для улавливания смеси отходящих газов (SO_3+SO_2+HCl); 24 – аппарат для суспензии гидроокиси бария; 25 – фильтровальное оборудование для фильтрования водной суспензии смеси сульфата и сульфита бария от раствора хлористого бария и промывки их водой; 26 – монтежю для раствора хлористого кальция; 27 – аппарат для приема и приготовления суспензии смеси солей ($BaSO_4+BaSO_3$); 28 – аппарат для приготовления водного раствора щелочи; 29 – фильтровальное оборудование для фильтрования суспензии гидроокиси бария и его промывки водой от соли хлористого натрия; 30 – вакуум-сушилка типа «Венулет» для сушки водной пасты гидроокиси бария; 31 – приемник водной пасты гидроокиси бария; 32 – печь для запекания смеси бариевых солей ($BaSO_4+BaSO_3$) с углем; 33 – аппарат для гидролиза образовавшегося плава в виде сульфида бария (BaS); 34 – скруббер для улавливания сернистого газа водным раствором щелочи; 35 – резервуар сбора сточных вод; 36 – воздуходувка; 37 – илосборник; 38 – десатураторы; 39 – отстойник для отстаивания воды и концентрирования осадка шлама; 40 – фильтровальная установка; 41 – емкость-накопитель с выгрузкой шлама.

ной физико-химической очистки и по всем показателям пригодны после отстаивания взвешенных веществ для повторного использования в производственном процессе [157, 158].

По материалам исследовательских работ опубликованы две статьи [150] и подана заявка на изобретение Украины.

Выводы к разделу 4:

1. Разработан усовершенствованный метод улавливания отходящей кислой смеси газов ($\text{SO}_3 + \text{SO}_2 + \text{HCl}$) в процессе синтеза 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных водной суспензией гидроксида бария без образования вредных побочных продуктов, а отфильтрованный хлористый барий с гидроксидом натрия переходит в гидроокись бария, возвращающийся в виде водной суспензии в цикл процесса улавливания газов в скруббере.

2. Смесь образованных солей сульфата и сульфита бария ($\text{BaSO}_4 + \text{BaSO}_3$) восстанавливаются коксом с образованием плава сульфида бария (BaS) с последующей стадией его гидролиза водой, где образуется гидроксид бария в виде водной суспензии и возвращается в цикл, а 20%-ный водный раствор полученного сульфгидрата натрия (NaHS) используется в других отраслях промышленности.

3. Технология первичной физико-химической очистки промышленных сточных вод от производства 6-метилурацил-5-сульфохлорида, 6-метилурацил-5-сульфокислоты и их производных по усовершенствованной технологии позволяет по характеристикам и ряду показателей качества очищенной воды повторно использовать ее в производственном процессе или сбрасывать в водоемы или в реку без нанесения водному объекту экологического вреда.

ВЫВОДЫ

1. Установлены технологические параметры получения продуктов на основе 6-МУ-5-СХ: сульфамидов, сульфозэфиров и солей некоторых двухвалентных металлов. Проведен усовершенствованный синтез 6-МУ-5-СХ на уровне изобретения с получением патента Украины № 106558 (2016). Впервые установлено, что синтез 6-МУ-5-СХ в среде инертного органического растворителя 1,2-дихлорэтана приводит к повышению выхода с 80-82% до 92-93% и к улучшению его качества, что подтверждается повышением $T_{пл.}=246-247^{\circ}\text{C}$, вместо $T_{пл.}=235^{\circ}\text{C}$ - до усовершенствования технологии. Благодаря проведенным технологическим приемам также исключается возможность образования побочных реакций и сокращается продолжительность реакции.

2. Выявленные кинетические закономерности поведения 6-МУ-5-СХ в водных системах. Изучено влияние температуры на скорость гидролиза, вычислена константа скорости гидролиза при разной температуре. Определены оптимальные величины температуры и продолжительности проведения процесса выделения 6-МУ-5-СХ. Установлено, что при температуре $0-5^{\circ}\text{C}$ и продолжительности 1-1,5 год., потери продукта на этой стадии минимальны.

3. Предложен механизм реакции сульфохлорирования 6-МУ с образованием при наличии таутомерии и наблюдении кето-энольного равновесия изомеров, что подтверждается данными УФ и ЯМР ^{13}C спектроскопии, выявлены особенности этого механизма в водных растворах. Показано, что 6-МУ в кислой среде существует в дикето-форме, а добавление щелочи приводит к смещению равновесия в сторону энольной формы. Наличие той или иной таутомерной формы играет ключевую роль в биохимических процессах: в ферментативных и других реакциях в живых организмах.

4. Установлены оптимальные технологические параметры получения метилурацилсульфонатов двухвалентных металлов взаимодействием 6-МУ-5-СХ с оксидами или гидроксидами металлов. (Получено новых 9 соединений) с выходом 73-98%.

5. При взаимодействии 6-МУ-5-СХ с алкоголями в избытке соответствующего спирта или фенолятов в растворителе, получены соответствующие алкил-, арилсульфонаты (16 соединений). На основе 6-МУ-5-СХ, первичных, вторичных алкиламинов и ароматических аминов синтезированы 12 новых соединений. Для всех соединений установлены оптимальные технологические параметры получения. Строение некоторых подтверждена данными элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии.

6. Для усовершенствования выделения синтезированных сульфоамидов - 6-МУ и повышение их качества были применены водные растворы или растворы в инертных органических растворителях (диоксан, ацетон, уксусная кислота, пиридин) с последующей перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты, изопропилового спирта и водного раствора диметилформамида. Выход сульфамидов составляет 72-93%.

7. Выполнен компьютерный прогноз биологической активности с помощью программы PASS и выявлены наиболее активные соединения для дальнейших исследований на гербицидную активность. В рамках хозяйственного договора № Н-3/2019 с фирмой ООО «ДОЛИНА-центр» (м. Полтава, Украина), «Разработка технологии биологически активных соединений для борьбы с сорняками» определены наиболее подходящие продукты.

8. Решены экологические аспекты в разработке технологической схемы синтеза 6-МУ-5-СХ и их производных с описанием узлов улавливания в скруббере смеси кислых газов, выделяющихся на стадии сульфохлорирования ($\text{SO}_3 + \text{SO}_2 + \text{HCl}$), суспензией гидроксида бария, и БХО-очистки кислых стоков с последующей их доочисткой на биологических прудах со сбросом в водоемы без нанесения экологического ущерба. Разработанная технология очистки кислых стоков обладает новизной и защищена патентом Украины № (и номер и дата) по заявке на изобретение № u2020 01042 от 18.02.2020 г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горелик М.В., Эфрос Л.С. Основы химии и технологии ароматических соединений. М.: Химия, 1992. 640 с.
2. Ворожцов Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. М.: Госхимиздат, 1955. 840 с.
3. Юрьев Ю.К. Практические работы по органической химии. М.: Изд-во МГУ, выпуск III, 1961. 252 с.
4. Джильберт Э.Е. Сульфирование органических соединений. Пер. с англ. под ред. А. И. Гершеневича. М.: Химия, 1969. 416 с.
5. Müller E., Verlag T., Quaedvlieg M. In Methoden Organischen Chemie (Houben-Weyl), 1955. Vol. IX, Chapter 14.
6. Muth F., Müller E., T.Verlag. In Methoden Organischen Chemie (Houben-Weyl). 1955. Vol. IX, Chapter 16.
7. Препаративная органическая химия / пер. с польского, под ред. Н.С. Вульфсона, М.: Химия, 1964. 907 с.
8. Hauser G.K., Korowits' ka M.Ya. Sulfonation of benzene with oil of vitriol in vacuo with catalyzers. *Chem. Abs*, 1939. 33. 159 p.
9. Оаэ С. Химия органических соединений серы. Пер. с англ./ Под ред. Прилежаевой Е.Н., М.: Химия, 1975. 512 с.
10. Ісак О.Д., Потапенко Е.В. Лабораторний практикум з органічної хімії. – Луганськ. – Видавництво Ноулідж, 2013. 754 с.
11. Дональдсон Н. Химия и технология соединений антрахинонового ряда. Пер. с англ. под. ред. проф. Королева. – М.: ГНТИХЛ, 1963. 656 с.
12. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии. – М.: Химия, 1969, Т.1. 664 с.
13. Общая органическая химия: в 12 т.: Под общ. ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Пер. с англ., М.: Химия, 1981. Т.1: Стереохимия, углеводороды, галогенсодержащие соединения / Под ред. Дж. Ф. Стоддарта; пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова.: М.: Химия, 1981. 736 с.

14. Общая органическая химия: в 12 т.: Под общ. ред. Д.Бартон и У.Д. Оллиса. Пер. с англ., М.: Химия, 1981. Т.3: Азотсодержащие соединения. Пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова и Л. В. Бакиновского. М.: Химия, 1982. 406 с.
15. Traynham J. G. Aromatic substitution reactions. *J. Chem. Education*, 1983. v. 60. № 11. 937-941 p.
16. Исак А.Д. Исследование превращений в ряду нафтаlevого ангидрида и его производных: Дис. к.х.н. :02.00.03. Черновицкий Университет. Черновцы, 1981.
17. Cannell L.G. The Bromodesulfonation of Aromatic Sulfonate Salts. I. Sodium 3,5-Dibromo-4-hydroxybenzenesulfonate. *J. Am. Chem. Soc*, 1957. Vol. 79. 2927 p.
18. Francis A.W., Hill A.J. Study on the directive influences of substituents in the benzene ring. I. A chemical method for estimating the meta isomer in some disubstituted derivatives of benzene. *J. Am. Chem. Soc*, 1924. Vol. 46. 2498 p.
19. G.C. Barrett. In Organic Compounds of Sulphur. Selenium and Tellurium ed D.H. Reid. *The Chemical Society*. London, 1973. vol. 2. chapter 1.
20. Barrett G.C., in Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium ed D.H. Reid. *The Chemical Society*. London, 1970. Vol. 1. Chapter 2.
21. Терентьев А.П., Казицына Л.А. Сульфирование и сульфокислоты ацидофобных соединений. I. Сульфирование фурана. *ЖОХ*, 1948. Том 18. 723-728 с.
22. Терентьев А.П., Казицына Л.А. Реакции и методы исследования органических соединений. Книга 2. М.: Госхимиздат, 1952. 279 с.
23. Терентьев А.П., Яновская Л.А., Яшунский В.Г. Сульфирование и сульфокислоты ацидофобных соединений. XI. Применение метода выщелачивания для сульфирования пиррола. *ЖОХ*, 1950. Том 20. 510-513 с.
24. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений: пер. с англ., под ред. В.Г. Яшунского. М.: Мир, 1975. 398 с.
25. Терентьев А.П., Яновская Л.А. Сульфирование и сульфокислоты ацидофобных соединений. IX. Сульфирование 1- и 2-ацетилпиррола. *ЖОХ*, 1949. Том 19. 2118-2122 с.

26. Терентьев А.П., Казицына Л.А., Туровская А. М. Сульфирование и сульфокислоты ацидофобных соединений. X. Сульфирование α -ацетилфурана. *ЖОХ*, 1950. Том 20. 185-187 с.
27. Терентьев А.П., Голубьева С.К., Цымбал Л.В. Сульфирование и сульфокислоты ацидофобных соединений. IV. Сульфирование индола и его гомологов. *ЖОХ*, 1949. т. 19. 781-783 с.
28. Sulphonation of organic compounds: Пат. 2268443 США : заявл. 27.12.1939, опубл. 30.12.1941.
29. Bordwell F.G., Rondestvedt C.S. Mechanism for the reaction of dioxane sulfotrioxide with olefins. II. Sulfonation of styrene. *J. Am. Chem. Soc*, 1948.Vol.70. 2429-2433 p.
30. Рондестведт К. М., Бордуэлл Ф. Синтез органических соединений, сб. 6, М.: ИЛ, 1956, 57 с.
31. Baumgarten P. Über N-Pyridinium – sulfonsäure. II. Mitteilung über den Pyridins zu Glutaconsäuredialdehyd. *Ber.*, 1926.Vol.59. 1166 p.
32. Truce W.E., Alfieri C.C. Sulfonation of ketones and aldehydes33. Suter C.M., Evans P.B., Kiefer J.M. *J. Am. Chem. So.*, 1950. 72. 2739-2741 p.
33. Verfahren zur Darstellung von anhydro-N-piridiniumsulfonsaeuren: Пат. Герм. 514821. Klasse 12. Gruppe 1. заявл. 17.03.1926; опубл. 18.12.1930.
34. Маколин И.А. Применение изотопного метода к изучению механизмов химических реакций. IV. Реакция ксантогенирования, реакция мерсеризации целлюлозы и строение алкалицеллюлозы. *ЖОХ*, 1942. Том 12. 356 -368 с.
35. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза/ пер. с англ. Зефинова Н.С.и др., под ред. Кнунянса И.Л., Костяновского Р.Г. М.: Мир, 1970, 475 с.
36. Моррисон Р.Т., Бойд Р.Н. Органическая химия. Пер. с английского. М.: Мир, 1974. 1132 с.
37. Николенко Л.Н. Лабораторный практикум по промежуточным продуктам и красителям. Изд. 2-ое, испр. М.: Высшая школа, 1965. 343 с.

38. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии, том 2,. Изд. 5-ое, перераб. и доп. М.: Госхимиздат, 1957. 258 с.
39. Фирц-Давид Г.Е., Бланжей Л. Основные процессы производства органических красок / ред. Богданов С.Е., Фодиман И.В. Пер. с нем. Скварченко В.Р., Шакарова Ю.С. М.: Издательство, 1957. 360 с.
40. Чекалин М.А., Пасет Б.В., Иоффе Б.А. Технология органических красителей и промежуточных продуктов. – Л.: Химия, 1972. 512 с.
41. Verfahren zur Darstellung von Chorbendoldisulfosure: Пат. Герм. 260573. Klass 12. Gruppe 23. заявл. 24.05.1912, опубл. 26.05.1913.
42. Способ получения *орто*-сульфобензойной кислоты: А. с. №542392 СССР (1977). Бюл. изобр., № 1, 1977.
43. Способ получения *орто*-сульфобензойной кислоты. А. с. № 690011 СССР (1979). Бюл. изобр. № 37, 1979.
44. Improvements and relating to the manufacture of aromatic compounds containing sulphur: Пат. 552885 Великобрит., заявл. 24.07.1941, опубл. 29.04.1943.
45. Manufacture of para-nitrobenzene sulfonylchloride: Пат. 2465952 США, Cl. 260-543, заявл. 07.06.1946, опубл. 29.03.1949.
46. Chao T.H., Hardy W.B. A Novel Oxidation of 2,2'-Dithiodianiline To *o*-Aminobenzensulphonic Acid. *Chemistry And Industry*. 1965. P. 81.
47. Дядюченко Л. В., Дмитриева И. Г., Назаренко Д. Ю, Стрелков В. Д. Синтез некоторых замещенных пиридин-3-сульфонилхлоридов, сульфокислот и сульфониламидов. *Химия гетероциклических соединений*. 2014. № 9. 1366—1377с.
48. Ингольд К. Теоретические основы органической химии/ пер. с англ. под ред. И.П. Белецкой. – М.: Мир, 1973. 1056 с.
49. Визгерт Р.В., Митченко Е.С. Синтез и реакционная способность производных сульфокислот. – Киев: Наукова Думка, 1992. 273 с.
50. Р.В. Визгерт. Механизм гидролиза ароматических сульфохлоридов, алкиларилсульфонатов. *Успехи химии*, 1963. – Том 32. – № 1. 3-39 с.
51. Truce William E., Heuring Dennis L. Preparation and Photodecomposition of *a*-Toluenesulfonyl Iodide . *J. Org. Chem*. 1974. Vol. 39, № 2, P. 245.

52. Muth F. *In Methoden Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, edn, E. Müller, Theme Verlag. Stuttgart, 4th edn., 1955. vol. IX, chapter 20.
53. Taylor E.C., McLay G.W., McKillop A. Thallium in Organic Synthesis. II. Acylation, Aroylation, and Tosylation of Phenols and Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1968. Vol. 90. 2422-2423 p.
54. Williams H.R., Mosher H.S. Organic Peroxides. I. *n*-Alkil Hydroperoxides. *J. Am.Chem.Soc.* 1954. Vol. 76. №11. P. 2084-2090.
55. Hinsberg O. Ueber die Bildung von Säureestern und Säureamiden bei Gegenwart von Wasser und Alkali. *Ber.* 1890. 23. 2962-2963 p.
56. Hazlet S.E. Some New Sulfonic Acid Efers. *J. Am.Chem.Soc.* 1939. Vol. 29. 287-290 p.
57. Способ получения ароматических сульфохлоридов: А. с. 958414 СССР. МПК С 07/С 143/70, А 61 К 31/065, заяв.01.12.1980, опуб. 15.09.1982, Бюл. № 24.
58. Harding L. The Sulphonation of Toluene with Chlorosulphonic Acid. *J. Chem. Soc.* 1921. Vol. 119. 1261-1266 p.
59. Process for the preparation of Sulphonic Acid Chlorides: Пат. 4316862 США. МПК C07C309/00; C07C317/00.заявл. 21.09.1978, опубл. 23.02.1982.
60. Спрысков А.А., Кузьмина Ю.Л. Изучение реакции сульфирования. XVI. О равновесии между сульфокислотой и ее хлорангидридом. *ЖОХ.* 1951. Том XXI. Вып.4.714-719 с.
61. Спрысков А.А., Кузьмина Ю.Л. Изучение реакции сульфирования. XVIII. Равновесие между *n*-дихлорбензолсульфокислотой и ее хлорангидридом. *ЖОХ.* 1951.Том XXI. Вып. 10. 1887-1891 с.
62. Спрысков А.А., Кузьмина Ю.Л. Изучение реакции сульфирования. XXXIII. Равновесие между сульфокислотами и их хлорангидридами. *ЖОХ.* 1953. Том XXIII. Вып. 9. 1536-1539 с.
63. Солодарь Л.С., Шевченко З.Н. О роли серной кислоты в процессе хлорсульфирования ациланилидов. *ЖПХ.* 1949. Том XXII. Вып. №5. 507-517 с.
64. Солодарь Л.С., Шевченко З.Н. К вопросу о механизме хлорсульфирования ациланилидов. *ЖПХ.* 1949. Том XXII. Вып. №8. 874-881 с.

65. Ясницкий Б.Ю. К исследованию механизма взаимодействия хлорсульфоновой кислоты с некоторыми ароматическими соединениями. *ЖОХ*. 1953. Том XXIII. Вып. 1. 107-116 с.
- 66 Ясницкий Б.Ю. О кинетике процесса хлорсульфирования. *ЖОХ*. 1953. Том XXIII. Вып. 11. 1953-1960 с.
67. Козлов В.В. Исследования в ряду антрахинона. VI. О действии хлорсульфоновой кислоты на антрахинон. *ЖИХ*. 1947. Том XX. Вып. 9. 887-898 с.
68. Кларк, Бабкок, Мэррей. Синтезы органических препаратов. – Т. 1. М.: Издательство, 1949. 469 с.
69. Dziewonski K., Stoluho T. Studien über Acenaphthen. Die Sulfoderivate. *Bull. Acad. Polon.* 1924. A. S.177-188.
70. Neumann K., Köchlin P. Bildung von Säurechloriden mittelst Chlorsulfosäure. *Ber.* 1882. Vol. 15. 1114-1115 p.
71. Способ получения ангидридов 3- и 4-сульфохлорид-1,8-нафталиндикарбоновой кислоты: А.с. № 825514 СССР, МПК С 07/С 143/70, А 61 К 31/18, заявл. 23.05.1979, опуб. 30.04.1981, Бюл. № 16.
72. Родионов В.М. *Bull.* 1926. (4). 39. 309, 316 p.
73. Спрысков А.А., Апарьева Н.В. Изучение реакции сульфирования. XIV. Получение сульфохлорида 1,5-нафталиндисульфокислоты из ее натриевой соли. *ЖОХ*. 1949. Том XIX. Вып. 8. 1576-1582 с.
74. Спрысков А.А., Апарьева Н.В. Изучение реакции сульфирования. XIII. О гидролизе сульфокислот. *ЖОХ*. 1950. Том XX. Вып.6. 1043-1049 с.
75. Спрысков А.А., Апарьева Н.В. Изучение реакции сульфирования. XIV. Получение сульфохлоридов из натриевых солей сульфокислот. *ЖОХ*. 1950. Том XX. Вып.10. 1818-1825 с.
76. Спрысков А.А., Апарьева Н.В. Изучение реакции сульфирования. XXIII. Получение хлорангидридов и других производных нафтолдисульфокислот. *ЖОХ*. 1952. Том XXII. Вып. 9-10. 1624 – 1631 с.
77. Verfahren zur Herstellung von Sulfonsäurehalogeniden: Пат. 499052 Герм. МПК С07С309/78, заявл. 06.01.1928, опубл. 02.06.1930.

78. Process for the manufacture of aromatic aminosulfochlorides substituted in the amino group: Пат. 326226 Англия; МПК C07C309/86, заявл. 30.10.1928, опубл. 28.02.1930.

79. Verfahren zur Darstellung von in der Aminogruppe substituierten aromatischen Aminosulfochloriden: Пат. 532399 Герм., МПК C07C303/08; C07C309/86; C07D263/56 заявл. 27.10.1928, опубл. 28.08.1931.

80. Способ получения толуолсульфохлоридов: А.с. 1622367 СССР; МПК C07C303/08; C07C309/86; заявл. 03.01.1989, опубл. 23.01.1991, Бюл. № 3.

81. Kulka M. Derivatives of *p*-Chlorobenzenesulfonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1950. Vol. 72. № 3. P.1216-1218.

82. Meerwein H., Dittmar G. et al. Verfahren Zur Herstellung Aromatischer Sulfonsäurechloride, Eine Neue Modifikation der Sandmeyerschen Reaktion. *Chem.Ber.*, 1957. Vol. 90. №6. P.841-1178.

83. Verfahren zur Darstellug von aromatischen Sulfonsfaurrehalogeniden пат. 859461 Герм; МПК C07C303/08; C07C309/86; заявл. 08.07.1949, опубл. 15.12.1952.

84. Muth F., *In Methoden Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. edn, E. Müller, Theme Verlag. Stuttgart, 4th edn., 1955. vol. IX, chapter 18.

85. Москвичев Ю.А., Тимошенко Г.Н., Григоричев А.К., Тарасов А.В. и др. Синтез новых сульфонилахлоридов на основе дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты. *Известия высш. учебн. заведений. Химия и хим. технология*. 1996. 39. 82-84 с.

86. Тарасов А.В. Сульфохлорирование 2-тиофенкарбоновой кислоты. *Изв. Вузов. Химия и химическая технология*. 2003, 46, вып.9, 11-13 с.

87. Писарев П.К., Тарасов А.В., Москвичев Ю.А. и др. Некоторые закономерности сульфохлорирования амидов 2-тиофенкарбоновой кислоты. *Изв. Вузов. Химия и химическая технология*. 2007. 50. вып.4. 3-5 с.

88. Improvements in the manufacture of aromatic compounds containing sulphur: пат. 546301 Великобритания; МПК C07C303/02; C07C309/86, заявл. 29.09.1941, опубл. 07.07.1942.

89. Improvements in and relating to the manufacture of aromatic compounds containing sulphur: Пат. 552885 Англия; МПК C07C209/86, заявл. 24.07.1941, опубл. 29.04.1943.
90. Method of making para-nitrobenzene sulfonyl chloride: Пат. 2465951 США; МПК C07C303/02; C07C309/86, заявл. 07.06.1946, опубл. 29.03.1949.
91. Manufacture of para-nitrobenzene sulfonyl chloride: Пат. 2465952 США; МПК C07C303/02; C07C309/86, заявл. 07.06.1946, опубл. 29.03.1949.
92. Truce W.E., Hoerger F.D. Diels-Adler Reaction with Arylethenesulfonyl Fluorides. *J. Am. Chem. Soc.* 1954.Vol.76. P. 3230.
93. Способ получения фторангидридов сульфокислот. А. с. 657020 СССР; МПК A61K31/095; C07C303/02; C07C309/80; C07C309/86, заявл.09.12.1972, опубл. 15.04.1979; Бюл. № 14.
94. Borders L., Mac Don Ell D. L., Chambers J. L. Synthesis Of Sulfonyl Fluorides By Use Of A Fluoride Ion Exchange Resin . *J. Org. Chem.*1972.Vol. 37. № 22. P.3549.
95. Poshkus A. C., Herweh G. E. and Magnotta F. A. The synthesis of aromatic sulfonyl bromides from sulfonylhydrazides. *J. Org. Chem.* 1963. vol. 28. №10. P. 2766 – 2769.
96. Truce William E., Heuring Dennis L., and Wolf Gordon C. Addition of Sulfonyl Iodides to Allenes. *J. Org. Chem.*, 1974. Vol. 39. № 2. P. 238.
97. Slagh H.R., Britton E.C. Aryl Esters of Substituted Benzenesulfonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950. Vol. 72. P. 2808.
98. Procédé pour la production d'halogénures d'acides sulfoniques organiques: пат. 739290 Франция. 1933.
99. Benzenesulfonyl chloride process: Пат. 3644515 США, МПК C07C303/02; C07C303/02; C07C309/86; C07C 143/70, заявл. 01.05.1968, опубл. 22.02.1972.
100. Hearst Peter G., Noller C.R. Methanesulfonyl chloride. *Org. Synth.* 1950. 30. P. 58.
101. Marvel C.S., Helfrich M.D., Belsley J.P. Identification of amines. IV. Metanesulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* 1929. Vol. 51. № 3. P. 1272 -1274.

102. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Изд. 13. Харьков: Торсинг, том 2. 1997. 592 с.
103. Голдырев Л.Н., Постовский И.Я. К строению и фармакологическому действию веществ, содержащих группу SO_2NHR . А. Получение сульфамидов анилина, α -нафтиламина и о-, м-, р-толуидинов. В. Получение некоторых азокрасителей, содержащих сульфамидную группу. *ЖПХ*, 1938. Том **11**. Вып. 2. 316-324 с.
104. О.Ю. Магидсон. Сульфаниламидные лекарственные препараты. *Успехи химии*. 1946. 15. № 1. 101-124 с.
105. И.С. Иоффе. Химия в борьбе с инфекционными заболеваниями. Л.: 1944.
106. Мельников Н.Н. Пестициды и регуляторы роста растений: Справочник Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. М. Химия, 1995. 576 с.
107. Литвиненко А. В., Саматова Н. А., Гараева Г. З., Нужнова Н. И. Способ идентификации 5-сульфохлорид-6-метилурацила. Патент SU 1154597. Опубл. 07.05.1985.
108. Погорелова И.П. Орлов В.Д., Исак А.Д. Синтез 6-метилурацил-5-сульфохлорида. *ЖПХ*. 2006. Том 79 (4). 631–633 с.
109. Salol M.A., Andersen K.K. Nucleophilic substitution at tetracoordinate hexavalent Sulfur. *J. Amer. Chem. Soc.* 1969. 91. № 13. P. 3606 – 3607.
110. Huntress E.H., Autenrieth J.S. Identification of Organic Compounds. IV. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for Identification of Alkylbenzenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1941. Vol. 63. P. 3446-3448.
111. Fungicidal, herbicidal and plant growth-regulating pyrimidyl-containing Ether: Пат. 4417050 США, МПК C07D 239/26; A01N43/54; заявл. 23.11.1981, опубл. 22.11.1983.
112. Sulfonamid compositions for herbicides: Пат. 399067 Швеция, МПК A01N41/10; C07C317/34; C07C317/38, заявл. 08.07.1975, опубл. 30.01.1978.
113. Sulfonamide compositions for herbicides: Пат. 6008373 Австралия, МПК A01N41/06; A01N43/44; заявл. 16.09.1973, опубл. 06. 03.1975.

114. Sulfonamide compounds: Пат. 585706 Швейц., МПК A01N9/16; C07C143/78, заявл. 28.06.1971, опубл. 15.03.1977.
115. N¹-chloro-3,5-dinitrosulfanilamides: Пат. 4104054 США, МПК A01N/41/06; C07C301/00; C07C303/40; C07C311/48, заявл. 09.12.1976, опубл. 01.08.1978.
116. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицидам. М.: Химия. 1985. 352 с.
117. Мельников Н.Н. Пестициды. М.: Химия. 1987. 712 с.
118. Погорелова І.П., Ісак О.Д., Єсіпова Л.А., Шемчук Л.А. Синтез 6-метилурацил-5-сульфонамідів та їх біологічна активність. *Вісник Фармації*. 2004. №1 (37). 20-23 с.
119. Краткая химическая энциклопедия. М. Советская энциклопедия. 1974. Том 3. 168 с.
120. Исак А.Д., Погорелова И.П., Тюпало Н.Ф., Исак В.А. Синтез и биологическая активность пиридинсульфонамидов и их производных. Азотсодержащие гетероциклы. Сборник статей. Под редакцией д.х.н. В.Г.Карцева. 2000. Том 1. ICSPF Press. 309-312 с.
121. Elderfield C.R., Prasad R.N. Senthesis of Potential Antikancer Agens. XI. Synthesis and reactions of Derevatives of 6-Methyluracil-5-sylfonik Acid. *J.Org.Chem.* 1961. Vol.26. P. 3863-3867.
122. Ісак О.Д. та ін. Хімія природних сполук. Підручник для вищих навчальних закладів для напрямку – фармація. – Луганськ: Вид-во Ноулідж. – 2012. – 756 с.
123. Хромов-Борисов М.В., Карпинская Р.О. Синтезы и превращения производных пириимидина. V. Сульфирование производных пириимидина. *ЖОХ*. 1954. Том 24. Вып.12. 2212-2219 с; Хромов-Борисов М.В., Карпинская Р.О. *ЖОХ*. 1957. Том 27, 2577-2590 с.
124. Погорелова І. П. Наукові основи технології синтезу сульфохлоридів 6-метилурацилу і нафтостирилу: автореф. дис....канд-та техн. наук: 05.17.04 / Інститут хімічних технологій (м. Рубіжне) СХУ ім..В.Даля. Луганськ, 2009. 24с.
125. Способ получения 6-метилурацил-5-сульфохлорида. Пат. Россия №2087471. МПК C07D239/54/. Заявл. 17.03.1993, опубл. 20.08.1997.

126. Способ получения 6-метилурацил-5-сульфохлорида. Пат. Россия №2204555. МПК C07D239/54, C07D239/57, заявл. 18.06.2001, опубл. 20.05.2003.
127. Isak A.D., Pogorelova I.P., Nitrogen-Containing heterocycles and alkaloids. Moscow, 2001. V. 1. 282-285 p.
128. Способ отримання 6-метилурацилсульфохлориду. Пат. України на корисну модель. № 106558. МПК C07C307/00, A01N25/00, A61K31/08. Заявл. 23.11.2015, публ. 25.04.2016. Бюл.№8.
129. Масуд Абдо-Аллах, Попов Е.В., Шипидченко М.В., Исак А.Д. Механизм гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида. *Хім.пром.України*. 2016. №5-6. 26-29 с.
130. Масуд Абдо-Аллах, Шипидченко М.В., Исак А.Д. К вопросу о механизме гидролиза 6-метилурацил-5-сульфохлорида. «Хімічні проблеми сьогодення» Мат. II Міжнародної (XII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених. 19-21 березня 2019 р. м. Вінниця. С.80.
131. Pryor W.A. Mechanisms of sulfur reactions. New York. 1962. 223 p.
132. Salol M.A., Andersen K.K. Nucleophilic substitution at tetracoordinate hexavalent sulfur. The reaction of menthyl phenylmethanesulfonate with p-tolylmagnesium bromide. *J. Amer. Chem. Soc.* 1969. 91(13). 3606-3607 p.
133. Johnsson E.U., Johnsson A. The stereochemistry of substitution at tetracoordinate hexavalent sulfur. *J. Amer. Chem. Soc.* – 1969, 93(20), p. 5308-5309.
134. Визгерт Р.В., Савчук Е.К. Влияние природы заместителей на скорость гидролиза ароматических сульфохлоридов. Науч. Зап. Львов. политехн. ин-та. Сер. хим. техн., 1958, вып. 3, 63-72 с.
135. Линецкая З.Г., Сапожникова Н.В. Кинетика гидролиза некоторых сульфохлоридов ароматического и жирного ряда. Докл. АН СССР. 1952. 6(4). 763-766 с.
136. Визгерт Р.В., Савчук Е.К. Механизм реакции нуклеофильного замещения при атоме серы в бензолсульфохлориде. *Укр. хим. журн.* 1963. 19(3). 307-314 с.
137. Robertson R.E., Rossal R., Sugamori S. Sulfonyl chloride kinetics. *Canad. J. Chem.*, 1970, 48(15), p.2427-2432.

138. Масуд Абдо-Аллах, Попов Е.В., Исак А.Д. Метилурацилсульфонаты металлов как переносчики катионов в живой клетке. *Технология 2016*. Материалы XIX международной научно-технической конференции. 2016. Ч.1. Северодонецк. 34-36 с.
139. Halo-substituted cyanomethyl benzenesulfonates Пат. США 3873591, МПК⁷ C 07 C 143/40. заявл. 5.07.1973; опубл. 25.03.1975.
140. Fungicidal Compositions and processes using azonaphthol sulphonic acid derivatives. Пат. Великобритания 1427516, МПК C07C309/43; C09B43/00; C09B43/08, заявл. 09.03.1972, опубл. 10.03.1976.
141. Double salt of copper alkyl phenolsulphonate and basic calcium – useful as agricultural germicide. Пат. Германия 2533102 (1977).
142. Jenkins F.E., Hambly A.N. Solvolysis of sulphonylchlorides. *J. Chem. Soc.* - 1961, - 14(1), p. 190-212.
143. Линецкая З.Г. Кинетика гидролиза некоторых сульфохлоридов ароматического и жирного ряда. З.Г. Линецкая., Н.В. Сапожникова. *Докл. АН СССР*. 1952. - 6(4). С. 763-766.
144. Масуд Абдо-Аллах, Шипидченко М.В., Попов Е. В., Кулыгина З.П., Исак А. Д. Исследование реакции алкоголиза на основе 6-метилурацил-5-сульфохлорда и спиртов. *Вісник СНУ ім.В.Даля*. 2018. №3(244). 68-73 с.
145. Масуд Абдо-Аллах, Попов Є. В., Ісак О. Д. Метилурацилсульфонати як перспективні біологічно активні спорлуки. Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. Полтава. 2016. 122 с.
146. Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия. *Хим.-фарм. журн.* 2001. 35 (7). 28-34 с.
147. Компьютерная программа Prediction of Activity spectra for Substances. [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. (дата звернення: 17.01.2019).
148. Поройков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых

структур новых лекарств. В сб.: *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*. Москва. Иридиум-пресс. 2001. Т. 1, с.123-129.

149. Справочник химика: в 7 т./ Госхимиздат, гл. ред. Никольский Б.П. изд. второе перераб и доп. Л-М. 1963. 1168 с.

150. Abdo-Allah M., Shypidchenko M., Kulyhina Z., Isak A., Popov Ye. Synthesis of new biologically active compounds based on 6-methyluracil-5-sulfochloride and alkylamines. *Thechnology audit audit and production reserves*. Kharkiv.2018. №1/3(39) P. 4-8; Масуд

151. Абдо-Аллах, Шипідченко М.В., Мороз О.В., Попов Є.В., Ісак О.Д. Вдосконалення технології синтезу 6-метилурацил-5-сульфохлориду та одержання сульфонамідів і сульфоефірів на його основі. – Вісник СНУ ім. В.Даля. – № 24, 2019.

152. Сигал И.Я. и др. Методы снижения выбросов оксидов азота и серы в атмосферу. – Киев: Науч.-техн. союз энерг. и электротех. Украины. – 1992. – 37 с.;

154. Стриха И.И. Экологические аспекты энергетики: атмосферный воздух. – Минск: Технопринт. – 2001. – 375 с.; Алемасова А.С., Луговой К.С. Экологическая аналитическая химия. – Донецк: ДонНУ. – 2010. – 271 с.

156. Долина Л.Ф. Современная техника и технологии для очистки сточных вод от солей тяжелых металлов. Монограф. – Днепропетровск: Континент. – 2008. – 254 с.

157. Комач Л.Д., Попов Е.В., Шве́ц В.И. Еколого-економічні основи утилізації і рекуперації промислових та побутових відходів. Управління та поводження з відходами. Навчальний посібник. – Рубіжне: СНУ ім. В.Даля. – 2010. – 310 с.

158. Кольцов В.Б., Кондратьева О.В. Очистные сооружения. Учебник и практикум для СПО. Ч. 1. Под ред. В.И.Каракеяна. Серия: профессиональное образование. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Юрайт – 2018. – 277 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС НА 1 ТОННУ МУСХ

Приведен расчет материального баланса на 1 тонну готового МУСХ, который состоит из восьми позиций.

1-я стадия – собственно наработку МУСХ. Выход 97,30 %.

2-я стадия - отгонка дихлорэтана (99,50 %) и SOCl_2 (100,0%), не вступившего в реакцию и выход продукта реакции 99,15 %

3-я стадия – выделение МУСХ. Выход 97,00%

4-я стадия – фильтрование и промывка МУСХ. Выход 99,50

5-я стадия – сушка . Выход 99,70 %

6-я стадия – помол. Выход 99,62 %

7-я стадия – расфасовка (100,0%) и отправка на склад готовой продукции.

8-я стадия – анализ

Материальные расчеты проводятся с целью определения исходных коэффициентов по сырью на единицу готовой продукции, количества и состава промежуточных и побочных продуктов на каждой стадии производственного процесса, количества и состава сточных вод, газовых выбросов и других отходов производства.

Общий выход по стадиям составляет

$$\eta = (0,973 \cdot 0,9915 \cdot 0,970 \cdot 0,9950 \cdot 0,9970 \cdot 0,9962 \cdot 1,00) \cdot 100\% = 92,48\%$$

С учетом общего выхода рассчитываем расход метилурацила 100 % на получение 1 тонны МУСХ.

$$126,12 \cdot 1000 / 224,57 \cdot 0,9248 = 607,3 \text{ кг МУ (4,82 к-моль)}$$

Органические примеси в МУ – 3% 18,2

$$\Sigma = 625,5$$

Превращение МУ в МУСХ.

54.62 г (97.30 %)

313кг МУ надо 600 л ДХЭ $X = 625,5 \cdot 600 / 313 = 1199,0 \text{ л (1508,0 кг)}$

625,5 кг надо X л

Органические примеси

35,97л (45,2 кг)

$\Sigma = 1235,0$ л (1553,2 кг)

313кг МУ реагирует с 600 л HSO_3Cl (94,0%) $X = 1199,0$ л (2117,4 кг;

625,5 кг с X 18,17 к-моля)

Неорганические примеси (Серная кислота) (6 %) 68,22 л (125,0 кг;

1,27 к-моль)

313кг МУ реагирует с 450 кг SOCl_2 $X = 625,5 \cdot 450 / 313 = 899,0$ л;

625,5 кг с X (1487,0 кг; 12,13 к-моль)

1443,5

Неорганические примеси (3%)

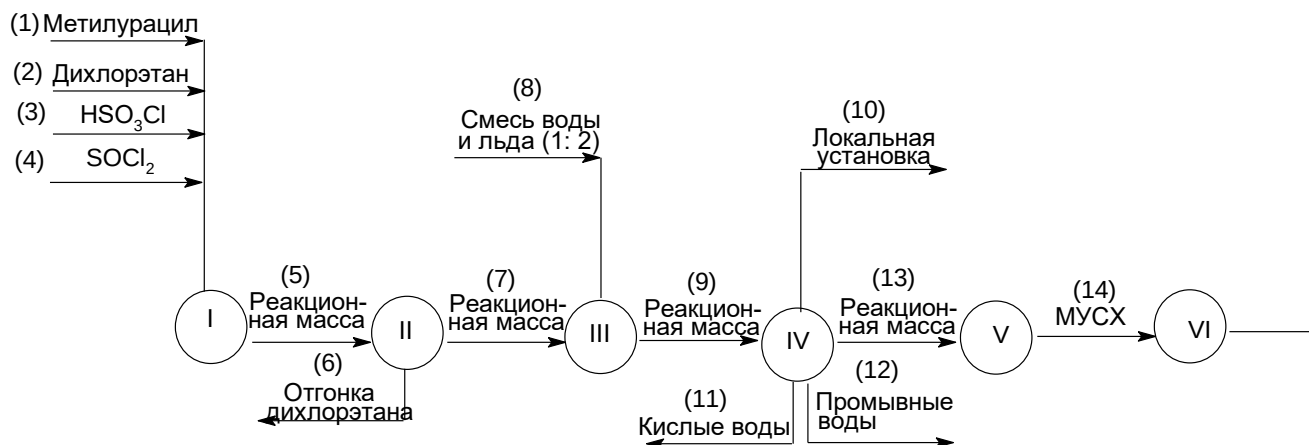


Рисунок 1 - Схема материальных потоков

Стадия получения МУСХ

Выход по стадии – 97,3%

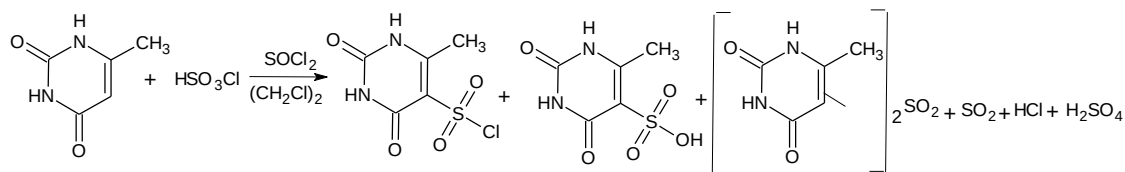
Таблица 1

Превращение МУ в МУСХ

Наименование сырья	Мол. масса	Мас. доля %	Масса, кг		Плотность кг/дм³	Объём дм³
			техн.	100 %		
Загружено:						
6-Метилурацил	126,12	97,0	607,3	607,3	1,0000	625,5
Органические примеси		в .ч.3,0	18,2			
Дихлорэтан (ДХЭ)	98,95	97,0	1508,0	1508,0	1,2576	1235,0
Органические примеси		вт.ч.3,0	45,0			
Хлорсульфоновая кислота	116,52	94,0	2009,0	2009,0	1,7660	1138,0
Неорганические примеси (H ₂ SO ₄)	98,08	6,0	120,5	120,5	1,8340	66,0
Хлористый тионила	118,97	97,0	1443,5	1443,5	1,6550	898,2
Неорганические примеси		вт.ч.3,0	43,0			
Всего			5794,5	5688,3		3962,7
Получено:						
Реакционная масса			5794,5	5656,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	18,49	1071,7	1053,5		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,29	16,9			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,26	15,1			
ДХЭ (на отгонку)	98,95	26,80	1553,0	1508,0	1,2576	
SOCl ₂ (на отгонку)	118,97	15,70	909,8	866,5	1,655	
HSO ₃ Cl	116,52	24,98	1447,5	1447,5	1,766	
H ₂ SO ₄	98,08	2,10	120,5	120,5	1,834	
HCL (на поглощение)	36,46	6,07	351,5	351,5		
SO ₂ (на поглощение)	64,06	5,33	309,0	309,0		
Всего		100,02	5795,0	5656,5		

После окончания выдержки обратный холодильник заменяют на нисходящий и отгоняют растворитель, который используют при следующей наработке МУСХ.

Схема материальных потоков



6-Метилурацил

6-Метилурацил- 6-Метилурацил- бис(6-

метилурацил)-

5-сульфохлорид 5-сульфоокислота 5,5'-сульфон

(97,3 %)

(1,45 %)

(1,25 %)

Стадия 2 – отгонка растворителя ДХЭ (Т. кип. 83-84°C) и хлористого тионила (Т. кип. 75°C). Заменяют обратный холодильник на нисходящий и при температуре 74-85°C отгоняют SOCl_2 и ДХЭ и собирают фракцию, кипящую при температуре 74-84°C .

2. Стадия отгонки ДХЭ и избытка хлористого тионила

Выход по стадии ДХЭ 99,5% и хлористого тионила 100%

Выход по стадии МУСХ 99,15

Таблица 2

Загружено

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность, кг/дм ³	Объем дм ³
			техн.	100 %		
1	2	3	4	5	6	7
Загружено:						
Реакционная масса			5794,5	5656,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	18,49	1071,7	1053,5		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,29	16,1			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,26	15,9			
ДХЭ	98,95	26,80	1553,0	1508,0		

1	2	3	4	5	6	7
SOCl ₂	118,97	15,70	909,8	866,5		
HSO ₃ Cl	116,52	24,98	1447,5	1447,5		
H ₂ SO ₄	98,08	2,10	120,5	120,5		
HCL	36,46	6,07	351,5	351,5		
SO ₂	64,06	5,33	309,0	309,0		
Всего		100,02	5794,5	5656,5		
Получено:						
Реакционная масса			2741,4	2623,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	38,10	1045,5	1045,5		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,59	16,1			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,58	15,9			
ДХЭ	98,95	1,32	36,1	10,0		
HSO ₃ Cl	116,52	52,80	1447,5	1447,5		
H ₂ SO ₄	98,08	4,94	120,5	120,5		
Неорганические примеси		1,55	42,6			
Органические примеси		0,66	18,2			
Всего		99,97	2741,4	2623,5		

Таблица 3.

Стадия 3 - разбавление. Выход по стадии 97,00 %

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность кг/дм ³	Объем дм ³
			техн.	100 %		
Загружено:						
Реакционная масса			5779,5	5623,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	18,11	1045,5	1045,5		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,84	49,8			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,38	21,9			
ДХЭ	98,95	0,60	34,5	10,0		
HSO ₃ Cl	116,52	25,06	1447,5	1447,5		
H ₂ SO ₄	98,08	2,10	120,5	120,5		
Неорганические примеси		0,75	42,6			
Органические примеси		0,33	18,2			
Льед	18,02	34,63	2000,0	2000,0		
H ₂ O	18,02	17,34	1000,0	1000,0		
Всего		100,10	5779,5	5623,5		
Получено:						
Реакционная масса			5779,5	5622,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	17,53	1013,4	1013,4		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,95	55,8			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,44	24,9			
ДХЭ	98,95	0,60	34,5	10,0		
H ₂ SO ₄	98,08	23,44	1354,5	1354,5		
HCl	36,46	8,27	478,8	478,8		
H ₂ O	18,02	47,72	2756,9	2756,9		
Неорганические примеси		0,73	42,6			
Органические примеси		0,31	18,2			
Всего		100,01	5779,6	5623,5		

Таблица 4.

Стадия 4 - фильтрование. Выход по стадии 99,50

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность кг/дм³	Объем дм³
			техн.	100 %		
Загружено:						
Реакционная масса			5779,5	5623,5		
6-метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,63	17,53	1013,4	1013,4		
6-метилурацил-5-SO ₃ H	206,18	0,95	55,8			
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	0,44	24,9			
ДХЭ	98,95	0,60	34,5	10,0		
H ₂ SO ₄	98,08	23,44	1354,5	1354,5		
HCl	36,46	8,27	478,7	478,7		
H ₂ O	18,02	47,72	2756,9	2756,9		
Неорганические примеси		0,74	42,6			
Органическе примеси		0,32	18,2			
Всего		100,01	5779,5	5623,5		
Получено:						
Реакционная масса			1473,6	1473,6		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	68,40	1009,3	1009,3		
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	1,07	24,9			
H ₂ O	18,02	30,54	450,0	450,0		
Всего		100,01	1453,6	1453,6		

Таблица 5

Стадия 5 сушка. Выход по стадии 99,70%

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность, кг/дм³	Объем дм³
			техн.	100 %		
Загружено:						
Реакционная масса			1484,2	1458,9		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	67,97	1009,3	1009,3		
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	1,68	24,9			
H ₂ O	18,02	30,35	450,0	450,0		
Всего		100,00	1484,9	1459,3		
Получено:						
Реакционная масса			1030,2	1005,3		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	97,58	1005,3	1005,3		
Бис(6-метилурацил)-5,5'-сульфон	314,28	2,42	24,9			
Всего		100,00	1030,2	1005,3		

Таблица 6

Стадия размол. Выход по стадии 99,22 %

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность, кг/дм³	Объем дм³
			техн.	100 %		
Загружено:						
Реакционная масса			1030,2	1005,3		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	97,60	1005,3	1005,3		
Бис(6-метилурацил)- 5,5'-сульфон	314,28	2,41	24,9			
Всего		100,01	1030,2	1005,3		
Получено:						
Реакционная масса			1020,5	1000,1		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	98,00	1000,1	1000,1		
Бис(6-метилурацил)-5,5'- сульфон	314,28	2,00	20,4			
Всего		100,00	1020,5	1000,1		

Таблица 7

Стадия расфасовки 6-метилурацил-5-сульфохлорида (МУСХ). Выход 100,0 %

Название сырья	Мол. масса	Мас. доля, %	Масса, кг		Плотность, кг/дм ³	Объем дм ³
			техн.	100 %		
Загружено:						
Реакционная масса			1020,5	1000,1		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	98,00	1000,1	1000,1		
Бис(6-метилурацил)-5,5'- сульфон	314,28	2,00	20,4			
Всего		100,00	1020,5	1000,1		
Получено:						
1 Реакционная масса			1020,5	1000,1		
6-Метилурацил-5-SO ₂ Cl	224,64	98,00	1000,1	1000,1		
Бис(6-метилурацил)-5,5'- сульфон	314,28	2,00	20,4			
Всего		100,00	1020,5	1000,1		

Стадия 3 – выделение МУСХ. Содержимое аппарата выливают при размешивании на избыток смеси льда и воды. При этом следят, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 0-5°, в противном случае часть МУСХ будет гидролизироваться до МУСК и хлороводорода, что скажется на выходе МУСХ. При разбавлении HSO₃Cl переходит H₂SO₄ и HCl, а SOCl₂ переходит в газообразные SO₂ и HCl. Выделяющиеся газы направляются на локальную установку, где поглощаются раствором щелочи.

Стадия 4 – фильтрация МУСХ. Для подавления гидролиз МУСХ фильтруют при пониженной температуре (5-10°C). Осадок на фильтре промывают несколькими порциями воды и хорошо отжимают. Промывные воды собирают в отдельную ёмкость и направляют на биохимочистку.

Стадия 5 – сушка МУСХ. Для сушки с помощью шнека в сушильную камеру загружают $m=1484,2$ кг МУСХ с содержанием влаги 28 % от общей массы. Сушку проводят при температуре сушильной камеры 70°C . При этом МУСХ частично гидролизуются и переходят в бис(Метилурацил)-5,5'-сульфон и SO_2Cl_2 (Т. кип. 69°C).

Стадия 6. В шаровую мельницу загружают для помола $m=1005,3$ кг МУСХ

Стадия 7. Электронные автоматические весы тарируют таким образом, чтобы они взвешивали с точностью (+-) 0,50 кг. Включают шнек и выгружают МУСХ из шаровой мельницы. При этом оператор следит, чтобы не было потерь МУСХ. После окончания операции взвешивания мешки или мешки в бумажных барабанах погружают на автокару и отправляют на склад готовой продукции. Основной примесью в МУСХ является бис(5-метилурацил)-5,5'-сульфон.

Стадия 8. Отбирают точную навеску g в г и взвешивают на аналитических весах с точностью до четвертого знака. Навеску ($g=1,1250$ г) переносят в коническую колбу с обратным холодильником и кипятят до полного растворения осадка. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и переносят количественно в мерную колбу на $V_k=100$ мл. Отбирают $V_n=20$ мл и титруют раствором щелочи с $N=0,1$ н. Получают МУСХ с концентрацией 98,3%, что соответствует «марке «Ч».