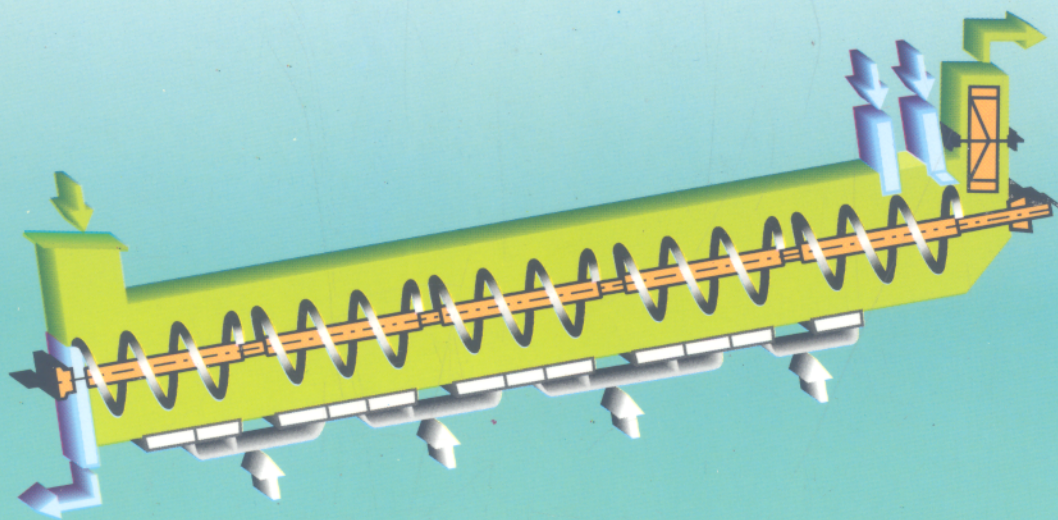


BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



TẬP 1

Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp
tổng hợp hóa dược và chiết xuất dược liệu



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

TẬP I

**KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC BẰNG PHƯƠNG PHÁP
TỔNG HỢP HÓA DƯỢC VÀ CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU**

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC

MÃ SỐ: Đ.20.Z.09

Chủ biên: PGS.TS. TỪ MINH KOÓNG

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2007

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo đối tượng là Dược sỹ Đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn về chuyên môn để đảm bảo chất lượng đào tạo nhân lực y tế.

Sách ***“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, tập 1”*** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách ***“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, tập 1”*** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược sỹ Đại học của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006. Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành y tế trong giai đoạn 2006-2010. Trong quá trình sử dụng, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các cán bộ giảng dạy ở Bộ môn Công nghiệp Dược của Trường Đại học Dược Hà Nội đã giành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này, cảm ơn GS. Lê Quang Toàn và PGS. TS. Hoàng Minh Châu đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Vì lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn giáo trình "*Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*" được biên soạn để giảng cho sinh viên Đại học Dược vào học kỳ 8 đã được xuất bản lần thứ nhất năm 2001, gồm 2 tập. Theo chương trình cũ, thời lượng giảng dạy môn học này là quá ít so với những kiến thức chung của Dược sỹ Đại học. Đặc biệt trong tình hình hiện nay, sau khi có nghị quyết của Bộ Chính trị (NQ-46/BCT-2005) về phát triển nền Công nghiệp Dược của đất nước trong tình hình mới, phải ưu tiên phát triển công nghiệp sản xuất nguyên liệu làm thuốc, trong đó chú trọng Công nghiệp Hóa dược và Công nghệ Sinh học. Ban chương trình nhà trường quyết định tăng thêm một đơn vị học trình cho học phần "Sản xuất thuốc bằng Công nghệ sinh học".

Bộ môn đã biên soạn lại để xuất bản cuốn giáo trình mới gồm 3 tập. Cả ba tập đều có tên chung của giáo trình: "**KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM**".

Giáo trình được biên soạn theo hai nội dung:

1. Kỹ thuật sản xuất các nguyên liệu làm thuốc.
2. Kỹ thuật sản xuất các dạng thuốc thành phẩm.

Trong đó:

Nội dung thứ nhất gồm 2 tập là:

- * **Tập 1.** Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp tổng hợp hóa dược và chiết xuất dược liệu.
- * **Tập 2.** Kỹ thuật sản xuất thuốc bằng phương pháp sinh tổng hợp.

Nội dung thứ hai gồm 1 tập là:

- * **Tập 3.** Kỹ thuật sản xuất các dạng thuốc.

So với lần xuất bản trước, các tác giả biên soạn đã cố gắng chắt lọc những kiến thức chủ yếu nhất để cung cấp cho người học hiểu được ngành khoa học vừa hấp dẫn vừa quan trọng này. Tuy nhiên, với nội dung phong phú, đa dạng và thời lượng hạn chế nên không thể đi sâu hơn được. Vì vậy cuốn giáo trình không tránh khỏi những thiếu sót. Các tác giả mong nhận được sự góp ý của độc giả để chỉnh sửa cho lần xuất bản sau được hoàn chỉnh hơn. Xin chân thành cảm ơn.

**Bộ môn Công nghiệp Dược
Trường Đại học Dược Hà Nội**

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu	5
PHẦN I. KỸ THUẬT TỔNG HỢP HÓA DƯỢC	11
Chương 1. Một số kiến thức chung về công nghiệp hoá dược	11
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	11
2. Đặc điểm của công nghiệp hoá dược	12
3. Phương pháp nghiên cứu sản xuất thuốc mới	14
4. Nguồn nguyên liệu của công nghiệp hoá dược	17
Chương 2. Nitro hoá	24
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	24
2. Cơ chế phản ứng nitro hoá	24
3. Tác nhân nitro hoá	26
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng	27
5. Cách tiến hành phản ứng	28
6. Nitrozo hóa	29
7. Thiết bị phản ứng và an toàn lao động	29
8. Một số ví dụ	29
Chương 3. Sulfo hóa	32
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	32
2. Cơ chế phản ứng	33
3. Tác nhân sulfo hóa	34
4. Điều kiện của quá trình sulfo hóa	37
5. Khả năng ứng dụng của phản ứng	38
6. Cách tiến hành phản ứng	39
7. Tách các acid sulfonic từ hỗn hợp phản ứng	40
8. Một số ví dụ	40
Chương 4. Halogen hóa	42
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	42
2. Cơ chế phản ứng	43

3. Tác nhân halogen hóa	45
4. Một số ví dụ	47
Chương 5. Alkyl hóa	49
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	49
2. Các tác nhân alkyl hóa	50
3. Các loại alkyl hóa	51
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình alkyl hóa	53
5. Cách tiến hành phản ứng	54
6. Một số ví dụ	54
Chương 6. Acyl hóa	56
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	56
2. Tác nhân acyl hoá	58
3. Cơ chế phản ứng	59
4. Một số yếu tố cần chú ý trong quá trình acyl hoá	60
5. Một số ví dụ	61
Chương 7. Ester hoá	63
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	63
2. Cơ chế phản ứng	65
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình ester hoá	66
4. Các phương pháp chuyển dịch cân bằng cho phản ứng ester hoá	69
5. Một số ví dụ	70
Chương 8. Phản ứng thuỷ phân	72
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	72
2. Cơ chế của phản ứng thuỷ phân	72
3. Các tác nhân thuỷ phân	73
4. Các phản ứng thuỷ phân và cơ chế phản ứng	74
5. Thiết bị của phản ứng thuỷ phân	80
6. Kỹ thuật an toàn lao động	81
7. Một số ví dụ	81

Chương 9. Oxy hoá	83
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	83
2. Cơ chế phản ứng oxy hoá	84
3. Các tác nhân oxy hoá	86
4. Các phản ứng oxy hoá	89
5. Thiết bị của phản ứng oxy hoá	92
6. Kỹ thuật an toàn trong quá trình oxy hóa	92
7. Một số ví dụ	92
Chương 10. Khử hoá	95
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	95
2. Tác nhân khử hoá	96
3. Ứng dụng của phản ứng khử hoá	104
4. Hydro phân	109
5. Một số ví dụ	109
Chương 11. Diazo hoá	112
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	112
2. Đặc điểm của muối diazoni	113
3. Cơ chế của phản ứng diazo hoá	113
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hoá	115
5. Nguyên tắc tiến hành diazo hoá	116
6. Các phản ứng của muối diazoni	117
7. Thiết bị và an toàn lao động	119
8. Ví dụ	120
Chương 12. Phản ứng ngưng tụ	121
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	121
2. Các loại phản ứng ngưng tụ	122
Chương 13. Phản ứng chuyển vị	128
<i>TS. Nguyễn Đình Luyện</i>	
1. Đại cương	128
2. Cơ chế phản ứng chuyển vị anion -1,2	129
3. Các loại phản ứng chuyển vị	129

PHẦN II. KỸ THUẬT CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU	145
Chương 14. Một số kiến thức cơ bản về chiết xuất dược liệu	145
<i>KS. Nguyễn Việt Hương</i>	
1. Nguyên liệu chiết xuất	146
2. Một số quá trình xảy ra trong chiết xuất dược liệu	148
3. Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất dược liệu	151
4. Các phương pháp chiết xuất	157
5. Thiết bị chiết xuất	161
Chương 15. Một số quá trình thường gặp ở giai đoạn tinh chế	177
<i>KS. Nguyễn Việt Hương</i>	
1. Lắng	177
2. Lọc	181
3. Kết tinh	187
4. Hấp phụ	192
Chương 16. Kỹ thuật sản xuất một số nguyên liệu dưới dạng cao thuốc	199
<i>ThS. Nguyễn Văn Hân</i>	
1. Khái niệm cao thuốc	199
2. Phân loại cao thuốc	200
3. Kỹ thuật điều chế	200
4. Các chỉ tiêu chất lượng cao thuốc	206
5. Bảo quản, ghi nhãn	206
6. Một số ví dụ cao thuốc	207
Chương 17. Chiết xuất alcaloid	208
<i>PGS. TS. Đỗ Hữu Nghị</i>	
1. Đại cương về alcaloid	208
2. Tính chất chung của alcaloid	209
3. Các phương pháp chung chiết alcaloid	210
4. Các phương pháp tách alcaloid dưới dạng tinh khiết	213
5. Chiết xuất một số alcaloid	215
Chương 18. Chiết xuất các hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên khác	242
<i>PGS. TS. Đỗ Hữu Nghị</i>	
1. Chiết xuất artemisinin và acid artemisinic từ cây thanh hao hoa vàng	242
2. Chiết xuất rutin từ hoa hòe	249
Tài liệu tham khảo	251

PHẦN I. KỸ THUẬT TỔNG HỢP HOÁ DƯỢC

Chương 1

MỘT SỐ KIẾN THỨC CHUNG VỀ CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Bốn đặc điểm của công nghiệp Hoá dược.
2. Nội dung của phương pháp nghiên cứu sản xuất thuốc mới trong kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.
3. Các nguồn nguyên liệu vô cơ và hữu cơ của công nghiệp Hoá dược.

1. ĐẠI CƯƠNG

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

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

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

và phương pháp tổng hợp chúng. Ngoài ra cần phải có kiến thức về thiết bị, vật liệu chế tạo thiết bị dùng trong công nghiệp Hoá dược và vấn đề ăn mòn thiết bị... để tránh đưa tạp chất vào thuốc.

Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược là môn học nhằm đáp ứng những yêu cầu trên, nội dung gồm hai phần chính:

A. Các quá trình hoá học cơ bản của kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.

B. Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược.

Phần các quá trình hoá học cơ bản giới thiệu các phản ứng được sử dụng nhiều trong tổng hợp Hữu cơ, Hoá dược. Các phản ứng này đã được kỹ thuật hoá với việc sử dụng các tác nhân và điều kiện phản ứng tối ưu để thu được các sản phẩm mong muốn đạt tiêu chuẩn. Phần Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược giới thiệu các phương pháp tổng hợp các nhóm thuốc cụ thể như: Thuốc hạ nhiệt giảm đau, Thuốc sốt rét, Thuốc chữa lỵ, Thuốc trị giun sán...

Vì số giờ giảng trong đại học có hạn, nên phần B được trình bày trong giáo trình Cao học của chuyên ngành Công nghệ Dược phẩm và Bào chế.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

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

- ***Đặc điểm quan trọng nhất là chất lượng thành phẩm phải đạt tiêu chuẩn Dược điển quốc gia***

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

Từ yêu cầu trên, trước khi xuất xưởng, thành phẩm phải được kiểm nghiệm rất chặt chẽ về mặt hóa học và sinh học theo các tiêu chuẩn của Dược điển. Việc qui định hàm lượng tạp chất có trong thuốc hết sức chặt chẽ nhằm tránh các tác dụng độc hại do tích lũy khi sử dụng dài ngày, để loại những tạp chất khác không thể phát hiện được trong sản xuất, để tránh những tương kỵ không giải thích được khi bào chế hoặc để kéo dài tuổi thọ của thuốc...

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

- Phải đảm bảo các tiêu chuẩn về vệ sinh công nghiệp. Người lao động phải có hiểu biết về nguyên tắc vệ sinh và vô trùng trong sản xuất.
- Thiết bị sản xuất phải chống ăn mòn tốt để không đưa thêm tạp chất vào thuốc.

- Nguyên liệu dùng cho sản xuất phải có chất lượng cao, rõ nguồn gốc để loại những tạp chất không phát hiện được trong sản xuất. Cũng vì lý do này mà hiện nay khuynh hướng: "Công nghiệp Hóa Dược tự sản xuất lấy sản phẩm trung gian" ngày càng phát triển.
- Do sự phức tạp của phân tử thuốc và yêu cầu độ tinh khiết cao của sản phẩm, nên các quy trình sản xuất Hoá dược thường gồm nhiều giai đoạn biến đổi hoá học và lý học. Để nâng cao hiệu suất và tránh thất thoát, cần phải sử dụng những quy trình liên tục và tự động hoá.
- Thành phẩm của công nghiệp Hoá dược nhiều loại là thuốc độc, các thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng thì không thể xuất xưởng mà phải huỷ hoặc xử lý để thu hồi nguyên liệu. Vì vậy, việc đóng gói thành phẩm và lưu kho phải được thực hiện nghiêm túc theo đúng thủ tục và yêu cầu kỹ thuật. Vật liệu đóng gói và quy cách nhãn bao bì đều phải tuân theo quy định.

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

• Về mặt khối lượng và giá trị

Khối lượng của sản xuất Hoá dược so với các ngành công nghiệp khác thường không lớn và với mỗi loại thuốc cũng khác xa nhau.

Có loại chỉ cần vài kg là đủ đáp ứng cho nhu cầu điều trị trong cả nước, nhưng có loại phải cần tới hàng trăm, hàng ngàn tấn. Trong đó giá thành của chúng rất chênh lệch nhau và giá trị kinh tế cũng rất khác nhau. Vì vậy, trước khi đưa một mặt hàng vào sản xuất phải nghiên cứu rất kỹ cả kỹ thuật lẫn hiệu quả kinh tế để đảm bảo sản xuất ổn định và có hiệu quả cao.

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

• Không những thành phẩm nhiều loại là thuốc độc mà nhiều nguyên phụ liệu dùng trong sản xuất Hoá dược là những chất độc, nhiều quá trình phản ứng và tinh chế sử dụng các loại dung môi dễ cháy nổ.

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

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

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

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

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT THUỐC MỚI

Sự đòi hỏi thường xuyên của điều trị bệnh có tác dụng thúc đẩy mạnh mẽ việc nghiên cứu sản xuất các thuốc mới. Đối với mỗi quốc gia, đây là vấn đề vô cùng quan trọng trong chiến lược bảo vệ sức khoẻ con người. Hiện nay, việc nghiên cứu đưa một thuốc mới vào sản xuất thường có hai xu hướng:

3.1. Nghiên cứu tìm kiếm hợp chất mới dùng làm thuốc

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

3.2. Nghiên cứu xây dựng qui trình sản xuất mới

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

- Các phương pháp tổng hợp hoặc quy trình sản xuất cũ lạc hậu, không kinh tế, không có khả năng sản xuất ở quy mô công nghiệp. Đến nay nhờ sự phát triển của công nghệ tổng hợp hữu cơ, đã có khả năng thay đổi bằng một phương pháp tổng hợp mới hiện đại hơn, kinh tế hơn.
- Các hợp chất chiết xuất từ tự nhiên có hoạt tính sinh học cao, hiện đang được dùng làm thuốc, nhưng do nguồn nguyên liệu tự nhiên cạn kiệt, không đáp ứng đủ nhu cầu điều trị cho nên cần phải nghiên cứu phương pháp tổng hợp, bán tổng hợp.
- Do nguyên nhân không mua được bản quyền sáng chế, do đó phải nghiên cứu tìm một phương pháp khác để sản xuất được chất đã biết (Hiện nay, đối với các nước đang phát triển có thể mua lại những

bằng phát minh đã hết bản quyền để tiết kiệm chi phí nghiên cứu và rút ngắn thời gian đưa một thuốc đang được sử dụng vào sản xuất).

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

- + Nghiên cứu tổng hợp ở qui mô phòng thí nghiệm: R (Research).
- + Nghiên cứu triển khai ở quy mô pilot: D (Development).
- + Nghiên cứu sản xuất ở quy mô công nghiệp: P (Production).

3.3. Nghiên cứu tổng hợp ở qui mô phòng thí nghiệm

- Đầu tiên cần tra cứu, thu thập tài liệu càng đầy đủ càng tốt về hợp chất cần nghiên cứu tổng hợp như: phương pháp tổng hợp, phương pháp xác định cấu trúc, các hằng số hoá lý, phương pháp kiểm nghiệm, tác dụng sinh học ...
- Trên cơ sở tài liệu tra cứu được, phân tích chọn lọc những nội dung phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm, điều kiện sản xuất trong nước. Sau đó tiến hành thí nghiệm ở qui mô nhỏ để khảo sát những yếu tố ảnh hưởng tới hiệu suất tạo thành sản phẩm (tác nhân phản ứng, xúc tác, dung môi, nhiệt độ, tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng, nồng độ, thời gian phản ứng...), khảo sát phương pháp xử lý sau phản ứng, phương pháp tinh chế, khả năng thu hồi dư phẩm, phương pháp xác định cấu trúc, độ ổn định của qui trình, ...
- Sau khi có sản phẩm tinh khiết, tiến hành thử hoạt tính sinh học (*in vitro*, *in vivo*), thử tác dụng dược lí, độc tính trên động vật thí nghiệm, thử tiền lâm sàng và lâm sàng.
- Xây dựng quy trình điều chế hoạt chất đạt tiêu chuẩn được dụng (theo tiêu chuẩn ngành hoặc tiêu chuẩn Dược điển).

Nội dung quy trình phòng thí nghiệm:

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

1. Tên đề tài: cần ghi rõ tên đề tài, các bước phản ứng, các chất trung gian mới hoặc sản phẩm mới được tạo thành.
2. Tên sản phẩm: cần viết tên khoa học theo tài liệu và tên gọi được sử dụng trong nhà máy hoặc xí nghiệp.
3. Các hằng số hoá học, vật lý: cần nêu công thức cấu tạo, công thức nguyên, phân tử lượng, màu sắc, dạng tinh thể, điểm chảy, độ sôi của

sản phẩm. Riêng độ hoà tan cần nêu kỹ các loại dung môi và lượng chất có thể hoà tan ở các nhiệt độ khác nhau. Các điều cần biết về độ bền vững, điều kiện bảo quản của sản phẩm và các số liệu liên quan về tác dụng sinh học.

4. Yêu cầu về chất lượng sản phẩm: cần đưa ra các yêu cầu của tài liệu tham khảo và kết quả bản thân đạt được về các chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm như màu sắc, mùi vị, các tính chất vật lý... Ví dụ điểm chảy tài liệu ghi là 130°C , nhưng phản ứng tiếp theo chỉ cần điểm chảy ở 125°C là đạt yêu cầu thì trong qui trình cũng ghi điểm chảy này.
5. Lịch sử tóm tắt của sản phẩm: các phương pháp sản xuất, nơi sản xuất, người phát minh và thời gian làm ra sản phẩm.
6. Các phương trình phản ứng điều chế, phân tử lượng, tỷ lệ mol thực dùng, điểm sôi, điểm chảy và một số tính chất của các chất tham gia phản ứng...
7. Qui trình tóm tắt: chỉ ghi qui trình một cách tóm tắt và các điểm cần chú ý.
8. Liệt kê tên nguyên liệu, phụ liệu cần thiết cho qui trình, ghi rõ yêu cầu về chất lượng và số lượng.
9. Qui trình chi tiết: mô tả chi tiết cách tiến hành, liệt kê các thiết bị, nêu chi tiết các số liệu để các nhà chuyên môn biết cách thực hiện thí nghiệm.
10. An toàn và bảo hộ lao động: cần ghi rõ các điểm cần chú ý về an toàn lao động trong quá trình tiến hành thí nghiệm.
11. Một số kinh nghiệm khi thực hiện thí nghiệm: cần ghi lại những kinh nghiệm cá nhân trong quá trình tiến hành thí nghiệm ngoài những mô tả trong qui trình chi tiết.
12. Chỉ tiêu nguyên liệu phụ liệu: cần phải tính toán chỉ tiêu nguyên liệu, phụ liệu, dung môi cần thiết cho một kg sản phẩm.
13. Các tài liệu tham khảo: cần trích dẫn các tài liệu tham khảo liên quan đến đề tài đã thu thập được.
14. Thời gian, địa điểm, họ tên những người tham gia tiến hành đề tài nghiên cứu và chữ ký (có ghi rõ họ tên) người viết qui trình.

3.4. Nghiên cứu triển khai ở qui mô pilot

Nhiệm vụ chính của giai đoạn này là giải quyết các vấn đề kỹ thuật khi "to hoá" quy trình và tối ưu hoá các điều kiện thí nghiệm. Đặc biệt lưu ý đến các vấn đề nảy sinh khi mở rộng qui mô thí nghiệm như an toàn trong sản xuất, chất lượng sản phẩm, hiệu quả kinh tế... để tránh những sai phạm

không thấy được ở qui mô phòng thí nghiệm. Cần nghiên cứu giải quyết các vấn đề cụ thể sau:

- Vấn đề dung môi: tìm cách thay thế các dung môi dễ cháy nổ, độc hại bằng các dung môi an toàn hơn, thay các dung môi đắt tiền bằng các dung môi rẻ hơn.
- Vấn đề phương thức nạp liệu: tối ưu hoá cách thức nạp liệu cho phù hợp với từng thiết bị và toàn bộ dây chuyền sản xuất.
- Vấn đề liên tục hoá quá trình: nghiên cứu thay các công đoạn sản xuất gián đoạn thành một quá trình liên tục.
- Vấn đề phân lập và tinh chế sản phẩm: nghiên cứu phương pháp phân lập và tinh chế sản phẩm thích hợp cho qui mô sản xuất lớn.
- Về theo dõi điểm kết thúc phản ứng.
- Về vấn đề phương pháp thao tác, gia nhiệt.
- Vấn đề thiết bị: các yêu cầu về vật liệu làm thiết bị và các loại thiết bị cần sử dụng.
- Vấn đề thu hồi, xử lý dung môi và sản phẩm phụ.
- Vấn đề định mức nguyên liệu vật tư, thời gian cho một qui trình sản xuất.

3.5. Xây dựng qui trình sản xuất ở qui mô công nghiệp

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

4. NGUỒN NGUYÊN LIỆU CỦA CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC

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

4.1. Các nguyên liệu vô cơ

Các khoáng sản:

- Là nguồn nguyên liệu chủ yếu để sản xuất các hoá dược vô cơ.

- Từ nước biển có thể sản xuất các muối vô cơ như: NaBr, KBr, NaI, KI, NaCl, KCl. Rong biển là nguồn sản xuất iod đáng kể và cũng là nguồn thức ăn bổ sung iod cho cơ thể.
- Từ nước ót (nước cái sau khi phơi nắng kết tinh muối ăn từ nước biển) có thể điều chế được các muối magnezit dùng trong ngành dược như $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ để làm thuốc tẩy, thuốc nhuận tràng. Ngoài ra các muối magnezit carbonat như MgCO_3 , $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$, $3\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dùng làm thuốc nhuận tràng, chống toan máu và làm tá dược.
- Từ quặng Pyrolusit có thể điều chế KMnO_4 dùng làm thuốc sát trùng.
- Từ quặng Barytin (có chứa khoảng 90 - 98% BaSO_4) có thể tinh chế được BaSO_4 được dùng dùng làm chất cản quang chụp dạ dày, ống tiêu hoá.
- Từ quặng Dolomi (chứa carbonat kép của magnezit và calci) được sử dụng để sản xuất muối magnezit làm tá dược.
- Từ thạch cao ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) khi nung ở 120 - 130°C mất nước tạo thành $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ dùng làm bột bó.

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

Các acid và kiềm vô cơ:

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

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

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

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

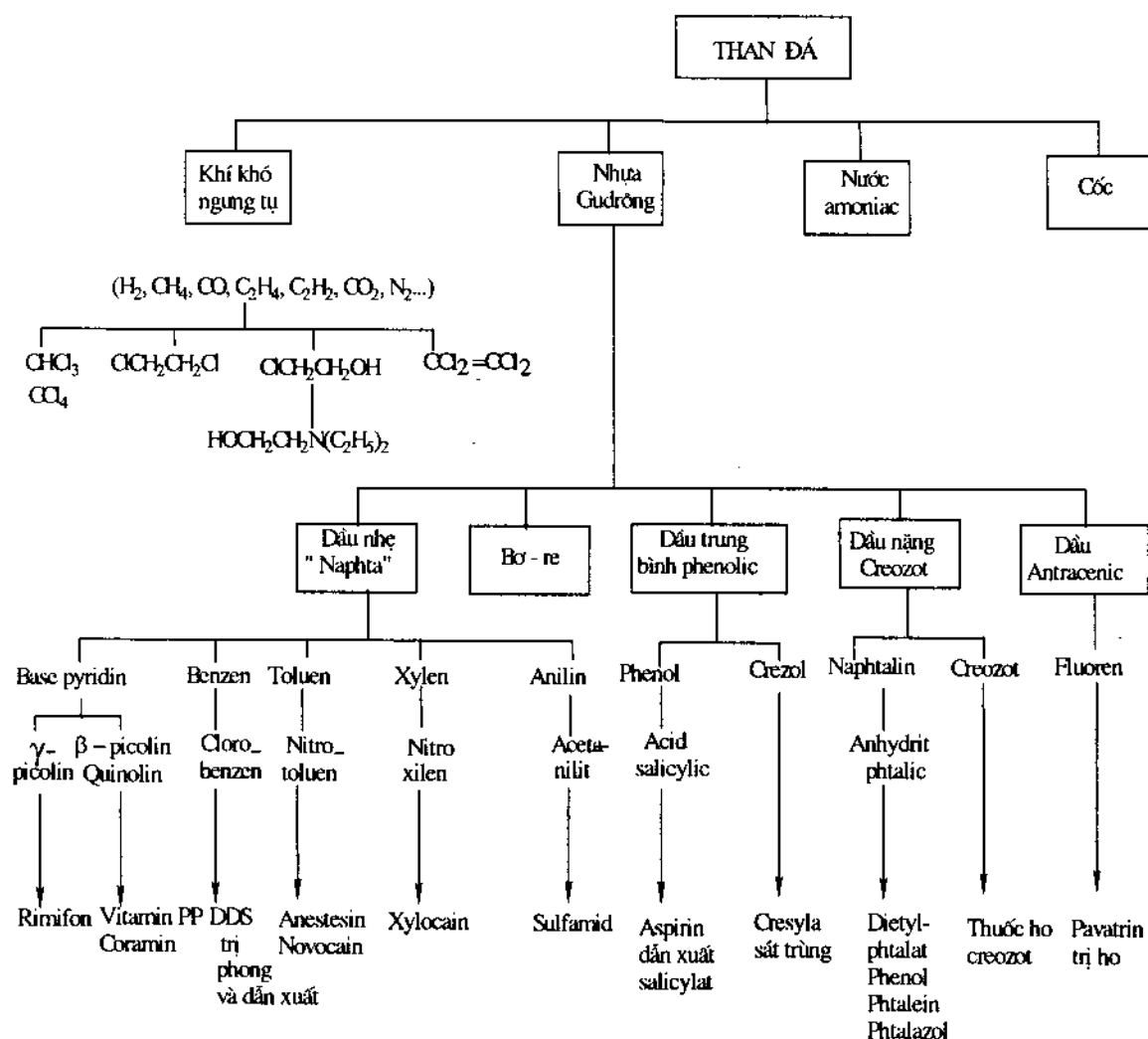
Than đá và dầu mỏ:

Các hợp chất thu được từ than đá và dầu mỏ là nguồn nguyên liệu quan trọng nhất của công nghiệp hoá chất nói chung và công nghiệp Hoá dược nói

riêng. Hầu hết hoá chất cơ bản của công nghiệp tổng hợp hoá học và công nghiệp Hóa dược là sản phẩm của hai ngành công nghiệp chưng cất than đá và chưng cất dầu mỏ.

• *Nguyên liệu từ than đá:*

Xuất phát từ nhu cầu cần có than cốc để luyện kim, công nghiệp chưng cất than đá đã bắt đầu từ thế kỷ XVI (1584). Sản phẩm chính lúc đó là than cốc để luyện kim. Tới cuối thế kỷ XVIII, nền công nghiệp này đã sản xuất được khí thấp sáng, sử dụng rộng rãi cho tới thế kỷ thứ XIX. Sau đó nhờ sự phát triển của công nghiệp điện lực, các khí thu được khi chưng cất than đá đã được chuyển sang dùng làm nhiên liệu cho các ngành công nghiệp và đun nấu trong gia đình. Đồng thời sản phẩm của chưng cất than đá được xử lý để tạo ra những nguyên liệu hoá chất cho các ngành công nghiệp hoá học (Hình 1.1).



Hình 1.1. Sơ đồ tóm tắt sản phẩm chưng cất than đá và khả năng sử dụng của chúng trong công nghiệp Hoá dược

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

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

Từ 1 tấn than, khi chưng khan trong nồi kín có thể thu được 230-250 m³ khí khó ngưng tụ; 65-70 kg nước amoniac (xử lý lấy được 12 kg amoni sulfat dùng làm phân bón); 60-65 kg nhựa guđrông; 600-700 kg than cốc dùng luyện kim (theo Dupont).

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

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

Phần khí khó ngưng tụ, tính theo thể tích có khoảng trên 50% H₂; 20-32% CH₄; 5-8% CO, 0,5-2,2% ethan ...

• *Nguyên liệu từ dầu mỏ:*

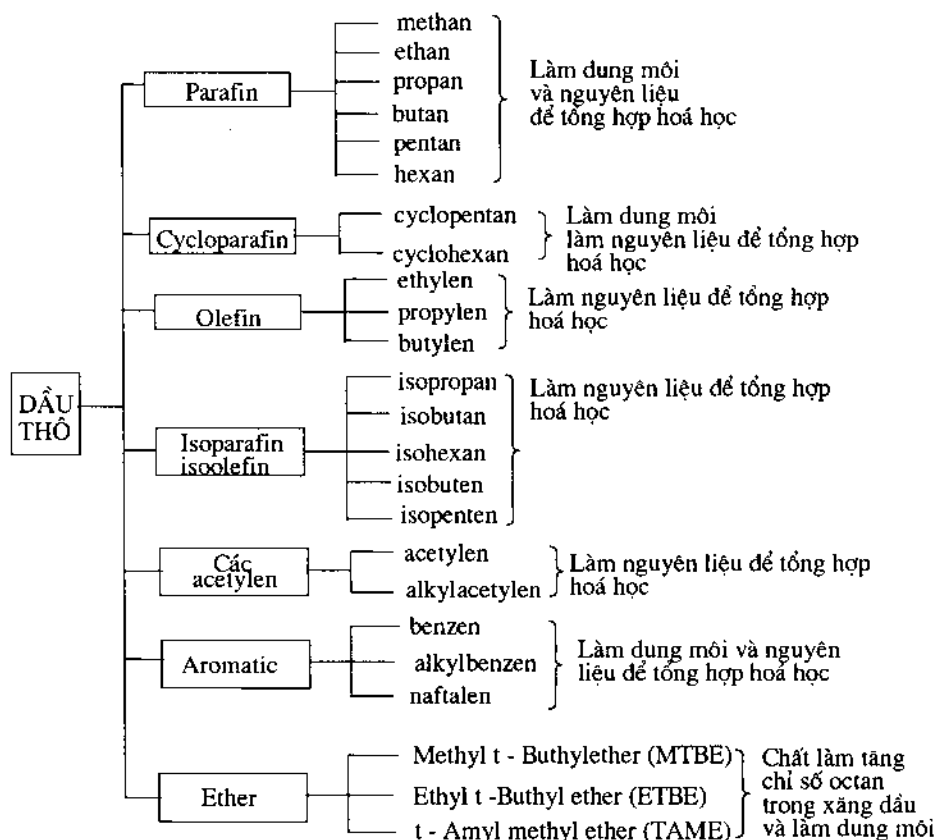
Từ dầu mỏ qua xử lý, nhờ công nghệ Hoá dầu đã cung cấp cho công nghiệp hoá chất (trong đó có công nghiệp Hoá dược) rất nhiều loại nguyên liệu cơ bản.

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

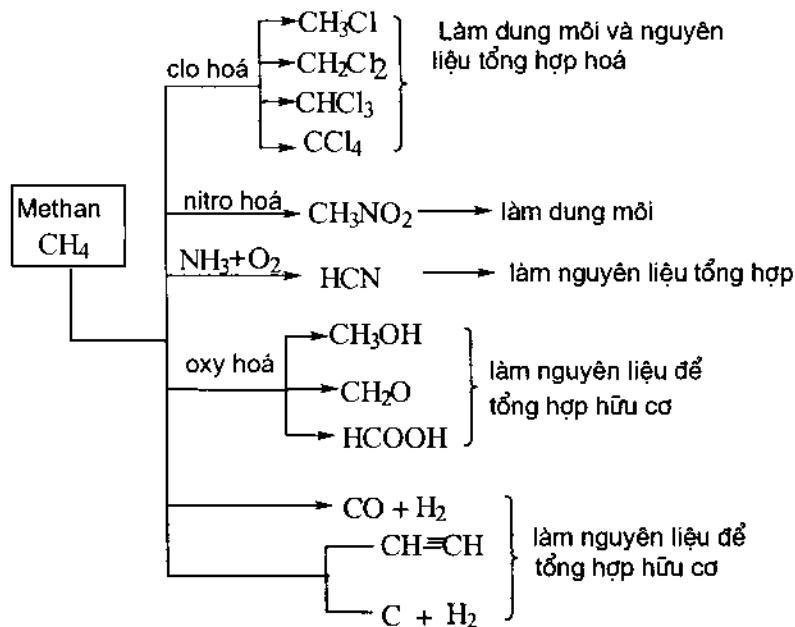
Tài nguyên dầu mỏ Việt Nam rất phong phú. Trữ lượng chưa được đánh giá đầy đủ, song theo ước tính của một số chuyên gia, có thể tới hàng tỷ tấn.

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

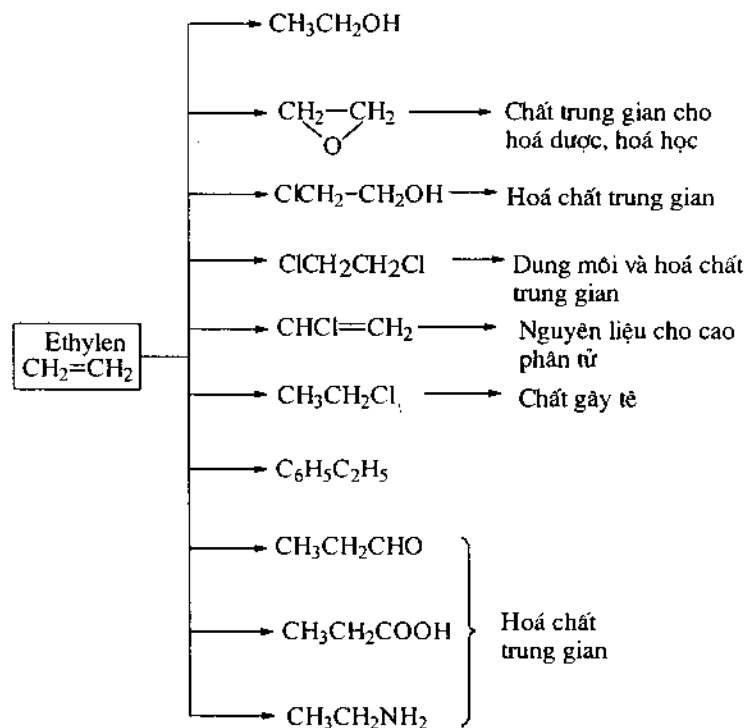
Hình 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 tóm tắt một số sản phẩm chính từ quá trình chưng cất dầu mỏ và một số quá trình tổng hợp hữu cơ từ sản phẩm của công nghệ Hoá dầu.



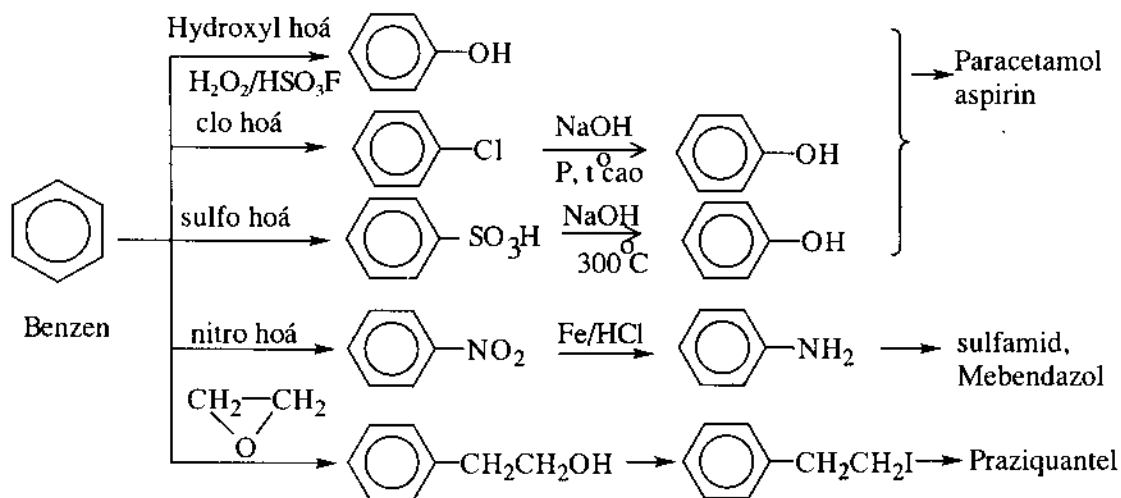
Hình 1.2. Những sản phẩm chính của quá trình chưng cất dầu mỏ



Hình 1.3. Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ khí metan



Hình 1.4. Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ khí ethylen



Hình 1.5. Tổng hợp các nguyên liệu hữu cơ từ benzen

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

4.2. Các nguyên liệu động vật và thực vật

Nguyên liệu động vật:

Một số phủ tạng, dịch cơ thể hay dịch đào thải của động vật có thể được sử dụng để sản xuất ra thuốc. Ví dụ: từ tuyến tụy sản xuất được insulin, nước tiểu ngựa giống là nguyên liệu sản xuất foliculin, từ tuyến thượng thận chiết được adrenalin, các acid mật là nguồn sản xuất một số steroid, từ phổi bò có thể sản xuất heparin, từ tuyến giáp lợn sản xuất được thyroxin...

Nguyên liệu thực vật:

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

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

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày và phân tích 4 đặc điểm của công nghiệp hoá dược.
2. Việc nghiên cứu, sản xuất thuốc mới hiện nay thường theo những xu hướng nào? Nêu nội dung của những xu hướng đó.
3. Nêu các giai đoạn cần thiết thực hiện để đưa 1 thuốc mới vào sản xuất.
4. Trình bày các nguồn nghiên cứu của công nghiệp hoá dược.

Chương 2

NITRO HOÁ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng nitro hoá.
2. Các tác nhân của quá trình nitro hoá.
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng nitro hoá.
4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng nitro hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

Nitro hoá là quá trình hoá học nhằm thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất hữu cơ bằng một hay nhiều nhóm nitro ($-\text{NO}_2$).

Phương trình phản ứng như sau:



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

Các hợp chất nitro thường là chất lỏng hay tinh thể màu vàng hoặc nâu, mùi hắc đặc biệt. Dẫn chất nitro được sử dụng làm dung môi, thuốc thử, thuốc nổ. Là trung gian quan trọng trong nhiều quá trình tổng hợp thuốc và các chất hữu cơ. Trong thực tế cũng có một số loại thuốc chứa nhóm $-\text{NO}_2$ như cloramphenicol, furaxilin...

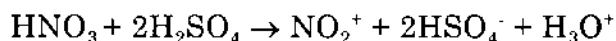
2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG NITRO HOÁ

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

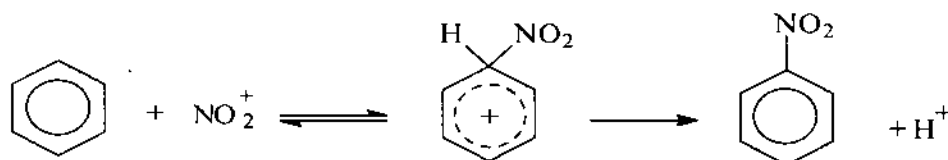
2.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution)

Khi nitro hoá những hợp chất thơm bằng hỗn hợp sulfo-nitric thường xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử (S_E). Phản ứng thực hiện ở pha lỏng và nhiệt độ

không cao. Ion nitroni NO_2^+ là tác nhân ái điện tử, được tạo thành theo phương trình sau:



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



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

Ví dụ:

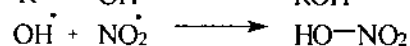
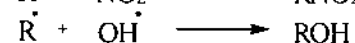
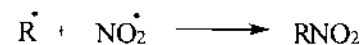
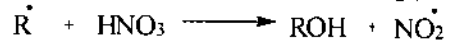
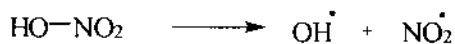
Khi nitro hoá benzen ở 25°C , nếu nồng độ acid sulfuric nhỏ hơn 80% thì phản ứng xảy ra không đáng kể. Nếu nồng độ acid sulfuric là 80-90% thì tốc độ phản ứng tăng lên 1000 lần.

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

- Nhóm thế loại 1 làm tăng quá trình nitro hoá và định hướng nhóm $-\text{NO}_2$ vào vị trí ortho và para.
- Nhóm thế loại 2 làm giảm quá trình nitro hoá và định hướng nhóm $-\text{NO}_2$ vào vị trí meta.

2.2. Thế gốc tự do (Radical Substitution)

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



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

3. TÁC NHÂN NITRO HOÁ

3.1. Acid nitric (HNO_3)

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

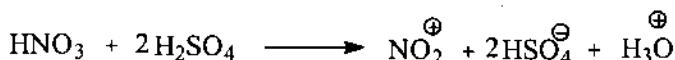


Trong công nghiệp thường gặp các loại nồng độ 65-68% ($d = 1,42$), 95% ($d = 1,49$, bốc khói). Loại nồng độ cao có thể đựng trong bình thuỷ tinh, sành hoặc nhôm. Loại nồng độ thấp có thể đựng trong bình thuỷ tinh, sành hoặc thép không gỉ. Tránh ánh sáng.

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

3.2. Hỗn hợp sulfo-nitric ($\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$)

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



Tỷ lệ hỗn hợp $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{HNO}_3 : \text{H}_2\text{O}$ phụ thuộc bản chất của các hợp chất được nitro hóa:

- Với các hợp chất thơm có khả năng phản ứng cao (phenol, phenol-ether) chỉ cần dùng dung dịch HNO_3 40%.
- Các hợp chất thơm có khả năng phản ứng trung bình (phần lớn có nhóm thế loại 1, trừ dẫn chất halogen) thì để nitro hoá 1 mol, cần 1,5 mol HNO_3 68% và 2,2 mol H_2SO_4 98%.
- Các hợp chất thơm có khả năng phản ứng thấp (các chất có nhóm thế loại 2) thì để nitro hoá 1 mol, cần 2,3 mol HNO_3 95-100% ($d = 1,49-1,5$) và 2,6 mol H_2SO_4 98%.

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

- + HNO_3 : 88% (loại 60-65 %, $d=1,4$)
- + H_2SO_4 : 9,5% (loại monohydrat hay oleum 20 %)
- + H_2O : 2,5 %

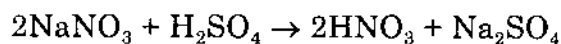
Tỉ lệ trên có thể pha loãng thêm tùy ý. Mặt khác, nó có thể đựng được trong bình thép thường, dễ vận chuyển.

Ưu điểm của loại tác nhân này là:

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

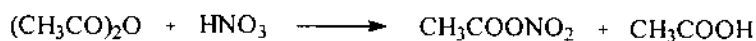
3.3. Muối nitrat và acid sulfuric

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

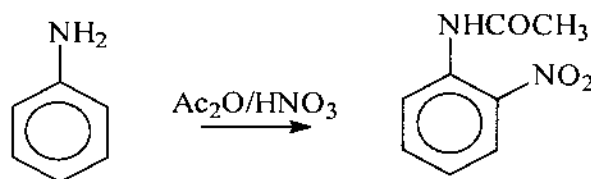


3.4. Acylnitrat (AcONO_2)

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



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



4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN PHẢN ỨNG

4.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ

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

Tốc độ và hiệu suất phản ứng phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ. Nhiệt độ tối ưu của phản ứng phụ thuộc vào bản chất các chất được nitro hóa (thường biến đổi từ -10°C đến 500°C). Với các hydrocarbon no mạch thẳng, thường tiến hành ở $170-500^{\circ}\text{C}$ (phản ứng theo cơ chế gốc tự do). Còn khi nitro hoá các hydrocarbon thơm, thể lỏng thì tiến hành ở nhiệt độ thấp hơn (-10 đến 170°C). Nhiệt độ cao sinh ra nhiều tạp chất do phản ứng oxy hoá, vì vậy bộ phận trao đổi nhiệt của thiết bị nitro hoá phải hiệu quả để tránh hiện tượng quá nhiệt.

4.2. Tác dụng của khuấy trộn

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

4.3. Dung lượng khử nước

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

$$\text{D.L.K.N.} = \frac{\% \text{H}_2\text{SO}_4 \text{ đưa vào phản ứng}}{\% \text{H}_2\text{O ban đầu} + \% \text{H}_2\text{O do phản ứng sinh ra}}$$

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

5. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG

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

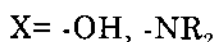
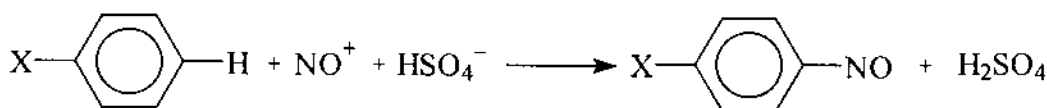
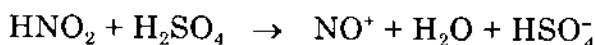
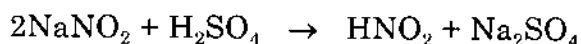
Chất cần nitro hóa được làm lạnh xuống dưới 10°C . Vừa khuấy, vừa nhỏ giọt tác nhân nitro hóa vào với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 10°C . Các hợp chất có khả năng phản ứng cao thì khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ phòng, các chất khả năng phản ứng trung bình thì khuấy thêm 2-3 giờ, các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

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

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

6. NITROZO HÓA

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



Sản phẩm nitrozo hoá thường là đồng phân para.

7. THIẾT BỊ PHẢN ỨNG VÀ AN TOÀN LAO ĐỘNG

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

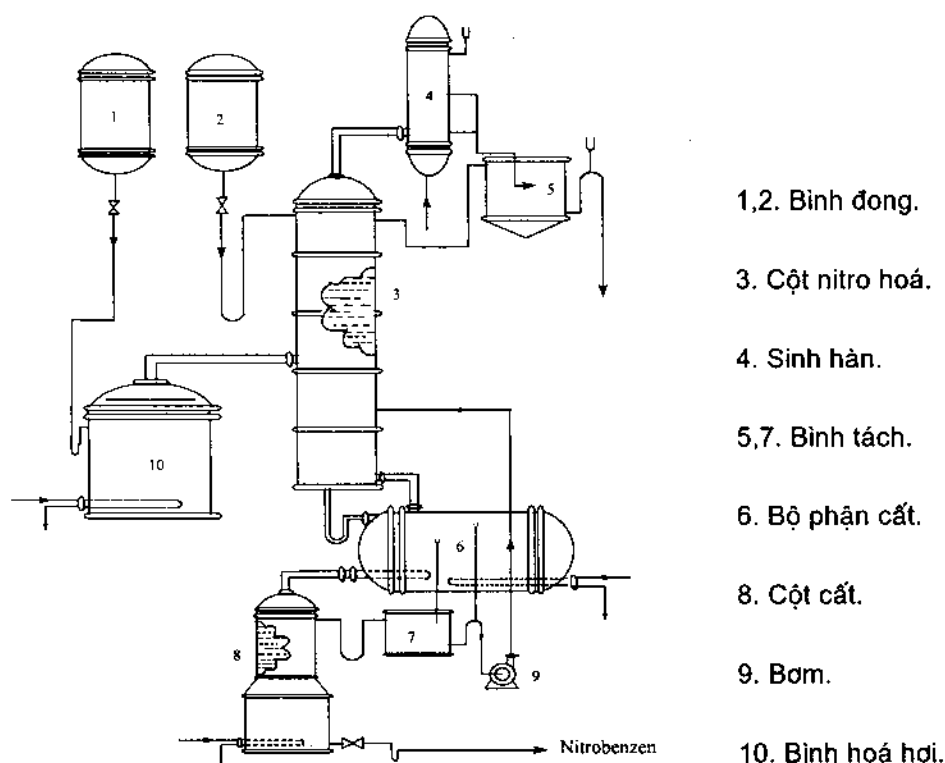
Phản ứng nitro hoá dễ gây tai nạn nếu làm lạnh không tốt. Khi đó hỗn hợp nitro hoá có thể phụt ra ngoài gây bỏng acid. Trường hợp đột ngột mất điện, máy khuấy không làm việc phải lập tức ngừng phản ứng và làm lạnh cục bộ bằng nước đá. Các polinitro là những chất dễ gây nổ nên khi cất tinh chế sản phẩm phải hết sức chú ý để phòng cháy nổ. Khi xử lý hỗn hợp sau phản ứng, có tiếp xúc với acid đặc và kiềm, cần mang dụng cụ bảo hộ lao động đầy đủ.

8. MỘT SỐ VÍ DỤ

8.1. Sản xuất nitrobenzen bằng phương pháp liên tục

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

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



Hình 2.1. Sơ đồ thiết bị điều chế nitrobenzen theo phương pháp liên tục

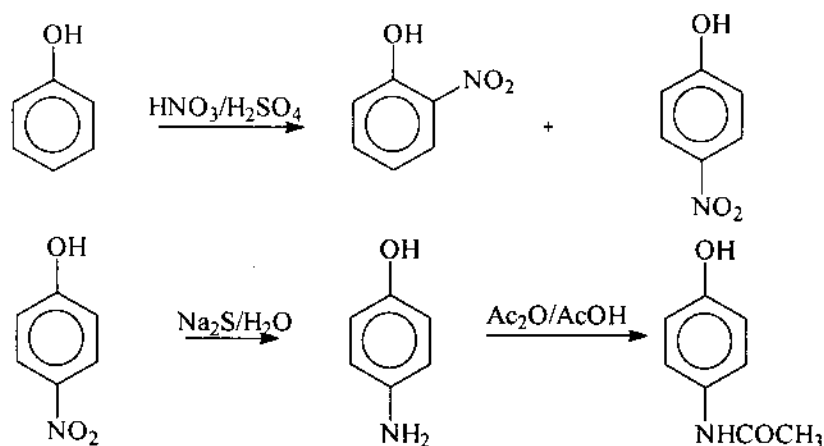
Acid nitric 61% từ bình đong 1 được hoá hơi trong thiết bị số 10 rồi đưa vào tháp nitro hoá 3. Tại đây, phản ứng với benzen (được đưa xuống từ bình đong 2). Hỗn hợp phản ứng khoảng $72-78^{\circ}\text{C}$ được đưa xuống bình 6, tách lấy 1 phần benzen đưa lại phản ứng. Sau đó hỗn hợp phản ứng tiếp tục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

8.2. Tổng hợp thuốc hạ nhiệt, giảm đau paracetamol

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

- Nitro hoá phenol bằng hỗn hợp sulfo-nitric thu được hỗn hợp hai đồng phân o-nitro-phenol và p-nitro-phenol. Tách riêng hai đồng phân này bằng phương pháp cất kéo hơi nước.
- Khử hoá p-nitro-phenol bằng Fe/HCl hoặc $\text{Na}_2\text{S}/\text{NaOH}$ thu được p-amino-phenol.
- Acyl hoá p-amino-phenol bằng Ac_2O được paracetamol.

Sơ đồ phản ứng như sau:



TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 3

SULFO HÓA



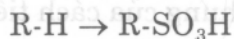
MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng sulfo hoá.
2. Các tác nhân của quá trình sulfo hoá.
3. Điều kiện của phản ứng sulfo hoá.
4. Phạm vi ứng dụng, cách tiến hành phản ứng và phân lập sản phẩm của quá trình sulfo hoá.
5. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng sulfo hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

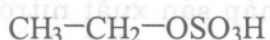
Sulfo hóa là một quá trình hóa học đưa nhóm sulfonyl ($-\text{SO}_3\text{H}$) vào một hợp chất hữu cơ.



Chương này chỉ nghiên cứu phản ứng đưa nhóm sulfonyl vào hợp chất hữu cơ một cách trực tiếp bằng phản ứng thế hoặc phản ứng cộng. Sulfo hóa là quá trình tạo liên kết C-S. Cần phân biệt với các quá trình sulfat hoá (nhóm $-\text{SO}_3\text{H}$ gắn với oxy) hoặc sulfamic hoá (nhóm $-\text{SO}_3\text{H}$ gắn với nitơ). Ví dụ:



Acid ethyl sulfonic



Ethyl sulfat



Acid ethyl sulfamic

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

$\text{R-SO}_2\text{H}$: acid sulfinic (acid alkyl sulfinic)

$\text{R-SO}_3\text{H}$: acid sulfonic (acid alkyl sulfonic)

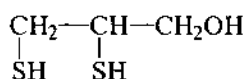
R-SH : mecaptan (alkyl mecaptan)

R_2SO : sulfoxit (dialkyl sulfoxit)

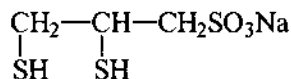
R_2SO_2 : sulfon (dialkyl sulfon)

R-SR : thioether (dialkyl thioether).

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

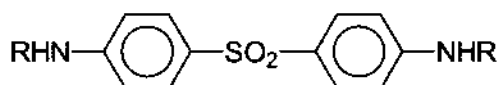


(B.A.L.-thuốc tiêm/dầu)



(Unithiol)

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



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

Trong tổng hợp hóa học: Các hợp chất sulfonic có tính phản ứng mạnh, có thể thay thế bằng những nhóm khác như $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, ... Các alkyl ester của sulfonat là những tác nhân alkyl hóa tốt (ví dụ: methyl, ethyl của benzen sulfonat hoặc p-toluen-sulfonat).

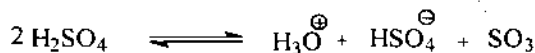
Trong kỹ nghệ xà phòng, sulfonat của các hợp chất mạch thẳng có số carbon cao được dùng làm chất điện hoạt bề mặt.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

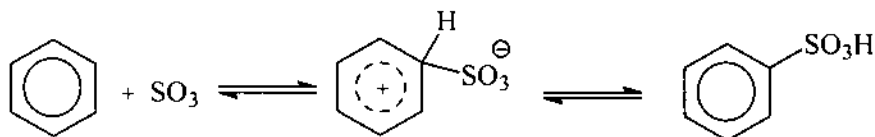
Cũng tương tự như quá trình nitro hoá, sulfo hoá có thể xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử (S_E) hoặc thế gốc tự do (S_R), phụ thuộc vào bản chất các chất được sulfo hoá, tác nhân và điều kiện phản ứng.

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

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

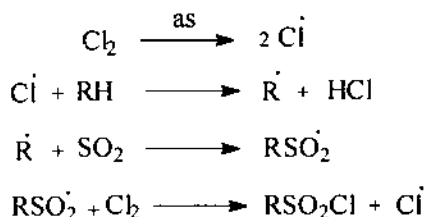


Tác nhân SO_3 tấn công vào nhân thơm tạo thành phức σ dạng lưỡng cực. Sau đó có sự chuyển vị của proton tạo thành dẫn chất sulfonic:



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

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

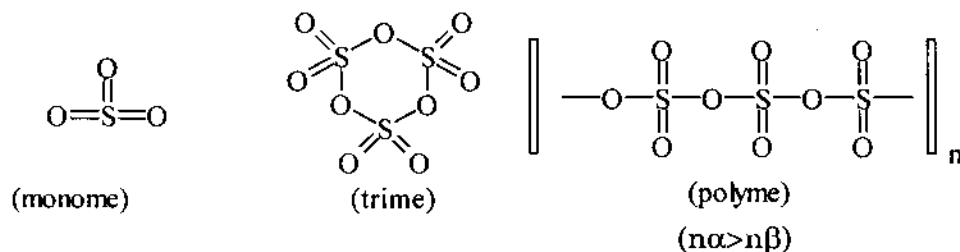


3. TÁC NHÂN SULFO HÓA

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

3.1.1. Trioxyl lưu huỳnh (SO_3)

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



Dạng γ hay được sử dụng trong công nghiệp. Dạng β và α ít được sử dụng do khó thao tác. Dạng này khi chưng cất thu được khoảng 90% trime (dạng γ)

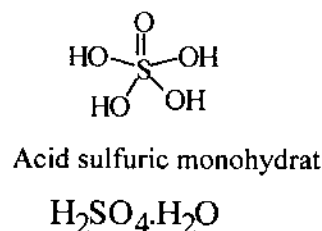
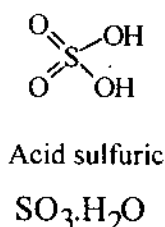
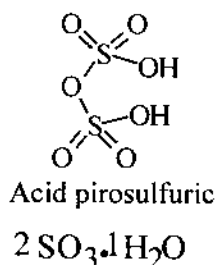
và 10% SO_3 monome. SO_3 monome dễ trong không khí, nhiệt độ thường sau vài giờ sẽ chuyển sang dạng β và α . Để ngăn cản quá trình chuyển dạng kể trên người ta cho thêm xúc tác là bor trioxyl, bor, lưu huỳnh hoặc phospho.

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

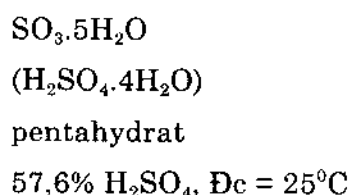
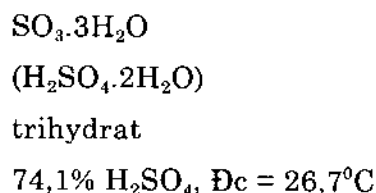
3.1.2. Các phức hợp của SO_3

a. Các dạng hydrat của SO_3

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

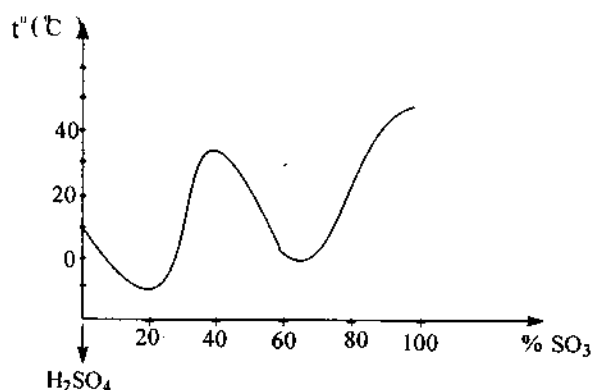


Ngoài ra, lưu huỳnh trioxyl còn tồn tại dưới các dạng phức hợp với 3 và 5 phân tử nước. Điều này lý giải tại sao acid sulfuric rất háo nước:



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

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



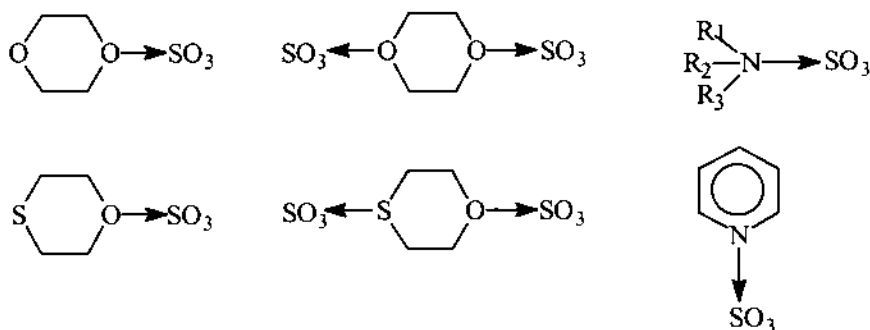
Hình 3.1. Sự phụ thuộc giữa nhiệt độ nóng chảy của các dạng SO_3 hydrat vào nồng độ của nó

Hiện tượng này được giải thích bằng biểu đồ hình 3.1.

b. Các phức hữu cơ của SO_3

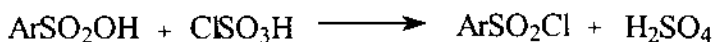
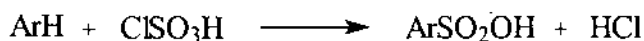
Nguyên tử lưu huỳnh trong phân tử SO_3 có khả năng nhận điện tử. Do đó nó dễ tạo phức với một số hợp chất hữu cơ có đôi điện tử tự do.

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



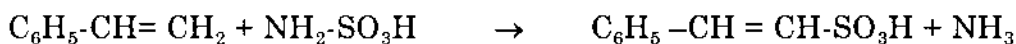
3.1.3. Các acid halogen sulfuric

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



3.1.4. Acid sulfamic ($\text{NH}_2\text{-SO}_3\text{H}$)

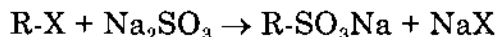
Acid sulfamic có độ acid mạnh như H_2SO_4 . Trong sulfo hóa hoặc sulfat hoá, nó tác dụng như phức hợp amin $-\text{SO}_3$, nhưng khác với phức amin $-\text{SO}_3$ là nó dùng được trong môi trường khan nước và ở nhiệt độ cao. Thường dùng để sulfo hoá các hợp chất thơm không no (stiro) và phenol.



3.2. Các dẫn chất của SO₂

3.2.1. Các muối sulfit, bisulfit

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



Các dẫn chất halogen thơm chỉ tác dụng được với muối sulfit hoặc bisulfit nếu trên nhân thơm có nhóm NO₂ ở vị trí ortho hoặc para.

3.2.2. Sulfonyl clorid (SO₂Cl₂)

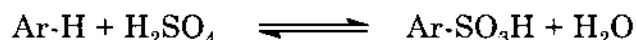
Để sulfo-cloro hóa các alkan, cycloalkan, arakan, người ta dùng SO₂Cl₂ có mặt base yếu (pyridin).

3.2.3. Hỗn hợp khí SO₂ và Cl₂

Dùng hỗn hợp khí SO₂ và Cl₂ để sulfocloro hoá các parafin. Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do dưới tác dụng của ánh sáng.

4. ĐIỀU KIỆN CỦA QUÁ TRÌNH SULFO HÓA

Phản ứng sulfo hóa là phản ứng thuận nghịch:



Để chuyển cân bằng về phía phải thường dùng lượng H₂SO₄ (tính ra nồng độ SO₃) thừa khoảng 2-5 lần.

Trong quá trình phản ứng, nồng độ H₂SO₄ giảm dần do bị tiêu thụ để tạo nhóm -SO₃H và bị pha loãng bởi nước tạo thành. Tốc độ phản ứng cũng giảm dần và đến một giới hạn nào đó thì ngừng. Người ta gọi giới hạn nồng độ H₂SO₄ mà ở đó phản ứng sulfo hóa không xảy ra nữa là pisulfo hóa (π-sulfo hóa). Giá trị π phụ thuộc vào nguyên liệu đem sulfo hóa và nhiệt độ thực hiện phản ứng. Pisulfo hóa được biểu thị bằng nồng độ của SO₃ trong hỗn hợp phản ứng.

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

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

π-sulfo hóa benzen là 66,4 có nghĩa là khi nồng độ SO₃ trong hỗn hợp phản ứng giảm xuống 64,4% (tính ra nồng độ H₂SO₄ là 66,4 : 0,8164 = 81,3%) thì không thể tạo ra sản phẩm benzen sulfonic nữa.

Khi biết giá trị π-sulfo hóa của một chất ở một nhiệt độ nào đó ta có thể tính được lượng SO₃ đủ để phản ứng được thực hiện hoàn toàn. Trong thực tế, lượng H₂SO₄ cần thiết để sulfo hóa 1 kmol hợp chất hữu cơ được tính như sau:

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

Trong đó: X: số kg H₂SO₄ cần tính.

a: nồng độ ban đầu của SO₃ trong tác nhân sulfo hóa.

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

(H₂SO₄ 100% có nồng độ SO₃ là 81,64%)

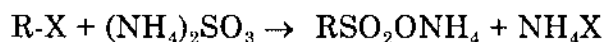
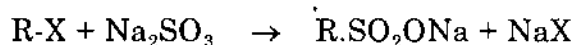
Từ công thức trên ta thấy chất nào có giá trị π-sulfo hoá nhỏ thì càng dễ phản ứng.

5. KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG

5.1. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng

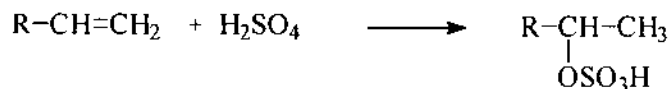
Các hydrocarbon no mạch thẳng khi sulfo hóa với H₂SO₄ tạo ra nhiều tạp do các phản ứng oxy hoá và đồng phân hoá. Do đó trong công nghiệp người ta thường dùng tác nhân SO₂Cl₂ ở thể khí theo cơ chế thế gốc (S_R).

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

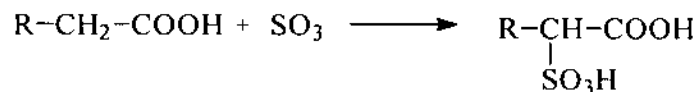


X = halogenid

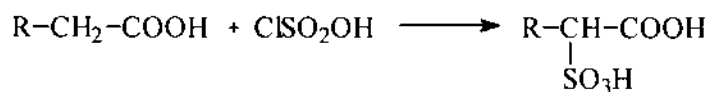
Các olefin khi tác dụng với acid sulfuric tạo thành alkylsulfat theo cơ chế cộng hợp Marconyikov:



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



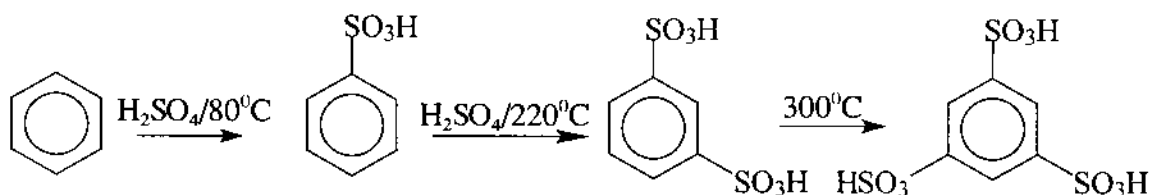
Với acid clorosulfonic cũng tạo ra acid α-sulfo-carboxylic.



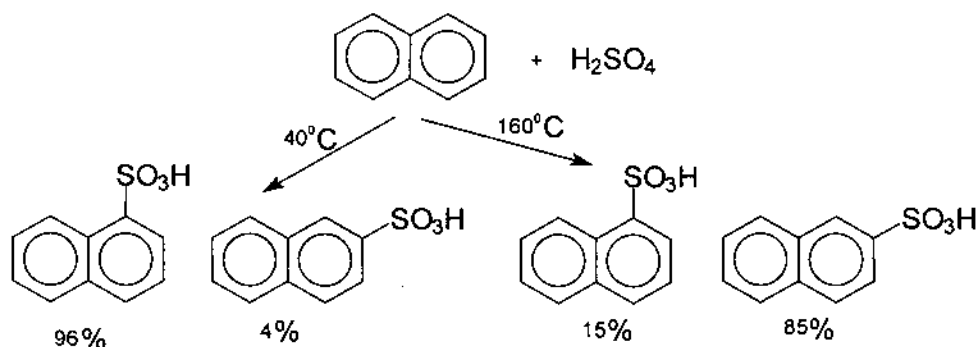
5.2. Sulfo hóa các hợp chất thơm

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

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



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



6. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG

6.1. Sulfo hóa các hợp chất thơm

Thông thường chất phản ứng được hòa tan trong các dung môi thích hợp (chloroform hoặc tetrachlorocarbon). Sau đó vừa khuấy, vừa cho tác nhân sulfo hóa (theo tính toán) vào khối phản ứng với vận tốc sao cho giữ được phản ứng ở nhiệt độ cần thiết (từ -10°C đến 150°C tùy chất tham gia phản ứng). Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội và vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Khuấy kỹ và tiến hành tách sản phẩm từ khối phản ứng.

6.2. Sulfo hóa các hợp chất mạch thẳng

Thường được thực hiện ở thể khí, nhiệt độ cao, tác nhân là hỗn hợp $\text{SO}_2 + \text{Cl}_2$. Khối phản ứng khi ra khỏi tháp sulfo hóa được ngưng tụ. Sau đó, dịch ngưng tụ được cho từ từ vào nước đá và phân lập.

7. TÁCH CÁC ACID SULFONIC TỪ HỖN HỢP PHẢN ỨNG

7.1. Tách bằng muối ăn

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

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

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

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

7.3. Tách bằng nước đá

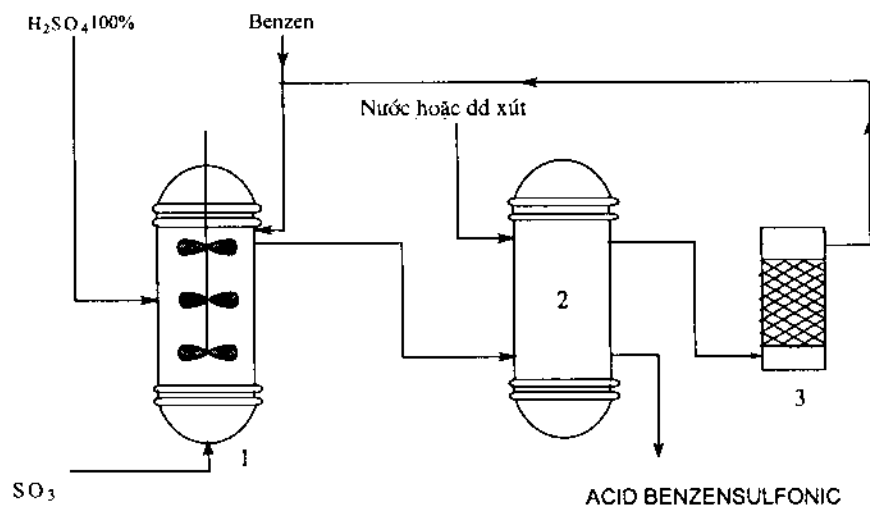
Một số acid sulfonic đa vòng ít tan trong nước. Vì vậy khi đổ hỗn hợp phản ứng của chúng vào nước đá, chúng được tách ra. Lọc và thu sản phẩm.

8. MỘT SỐ VÍ DỤ

8.1. Điều chế acid benzensulfonic

Benzen được phản ứng với acid sulfuric 100% trong thiết bị sulfo hóa (1). Acid benzensulfonic tạo thành được chiết bằng nước hoặc dung dịch NaOH trong thiết bị chiết (2). Benzen chưa phản ứng được làm khan trong thiết bị (3) và được đưa trở lại phản ứng.

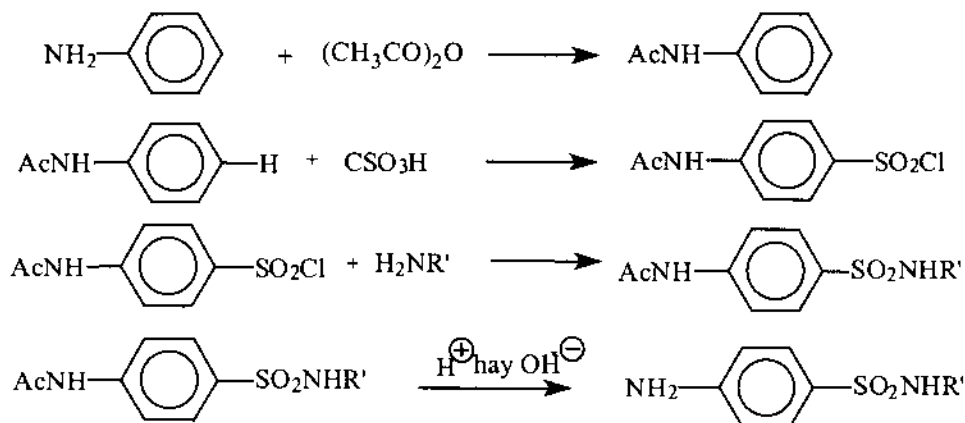
Khí SO_3 được dẫn vào thiết bị sulfo hoá để đảm bảo nồng độ H_2SO_4 luôn đạt 100%.



Hình 3.2. Sơ đồ thiết bị điều chế acid benzensulfonic theo phương pháp liên tục

8.2. Sản xuất các thuốc sulfamid

Acyl hóa anilin thu được acetanilid. Acetanilid tác dụng với acid clorosulfuric thu được p-acetylamino-benzen-sulfonyl clorid. Phản ứng của sulfonyl clorid với amin tương ứng tạo ra dẫn xuất sulfonamid. Cuối cùng là thủy phân loại nhóm acetyl thu được sulfamid tương ứng. Phương trình các giai đoạn phản ứng như sau:



TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 4

HALOGEN HÓA

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và cơ chế phản ứng halogen hoá.
2. Các tác nhân của quá trình halogen hoá.
3. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng halogen hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

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

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

- Tạo hợp chất trung gian có tính phản ứng cao cho các quá trình tổng hợp hoá học. Từ dẫn chất halogen, có thể thay thế bằng các nhóm -OH, -OR, -CN, -NH₂... để tạo nên hợp chất mới. Một số dẫn chất halogen được dùng làm tác nhân alkyl hoá (CH₃I, C₂H₅Br), tác nhân acyl hoá (R-COCl).
- Tạo ra các hợp chất có tính ứng dụng cao hơn. Nhiều dẫn chất halogen hữu cơ được dùng làm dung môi (dicloromethan, cloroform, tetraclorocarbon...).
- Nhiều hoá dược là hợp chất chứa halogen (thuốc sát trùng CHI₃, thuốc ho CHBr₃, thuốc cản quang chứa iod Urokon, thuốc lợi tiểu clorthiazid ...). Các dẫn chất chứa fluor có ưu điểm là bám chắc vào hệ enzym của cơ thể. Do đó nhiều thuốc chứa fluor có thời gian bán thải dài và tác dụng mạnh (thuốc sốt rét mefloquin, các quinolon kháng khuẩn peflacin, ciprofloxacin...).

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

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

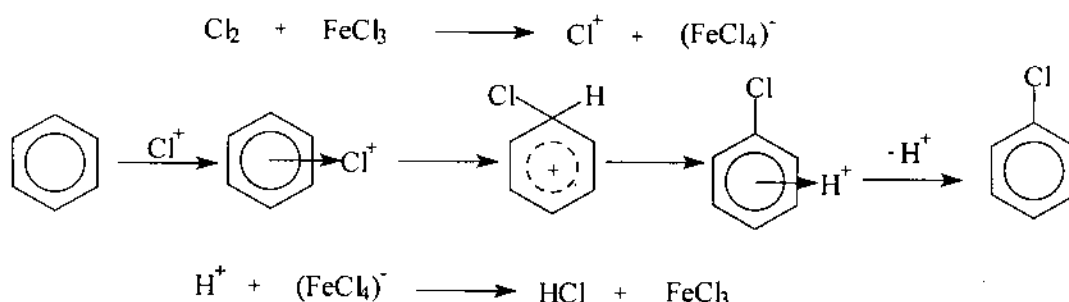
2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

2.1. Halogen hoá theo cơ chế ion

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

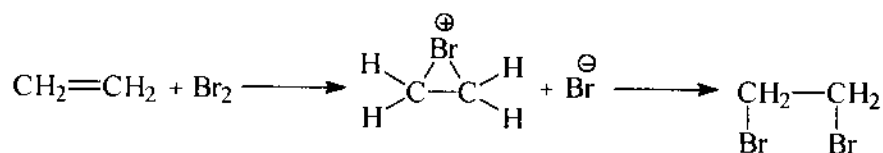
2.1.1. Thế ái điện tử (Electrophilic Substitution)

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

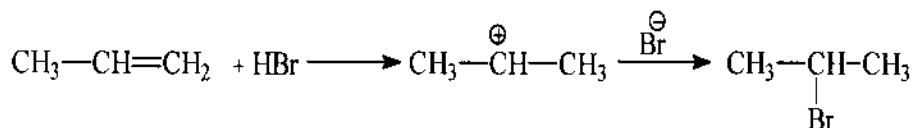


2.1.2. Cộng hợp ái điện tử (Electrophilic Addition)

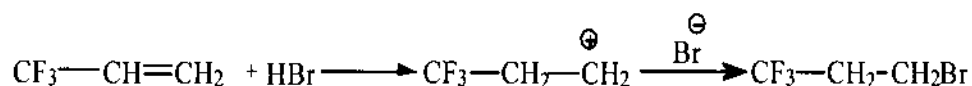
Phản ứng cộng hợp của halogen, acid hydro-halogenid và acid hypohalogenid vào olefin ở nhiệt độ thấp và tránh tác dụng của ánh sáng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử. Xúc tác acid Lewis (FeCl_3 , AlCl_3) có tác dụng làm phân cực halogen và acid hydro-halogenid, tạo ra tác nhân ái điện tử.



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

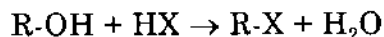


Nếu có nhóm hút điện tử mạnh liên kết với olefin thì sản phẩm cộng hợp ngược với nguyên lý Markonyikov:

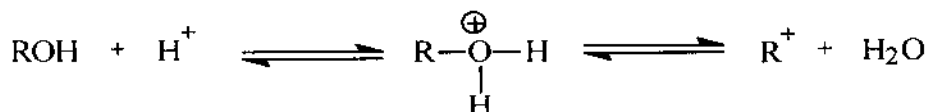
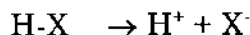


2.1.3. Thế ái nhân (Nucleophilic Substitution)

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



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



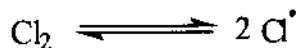
2.2. Halogen hoá theo cơ chế gốc

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

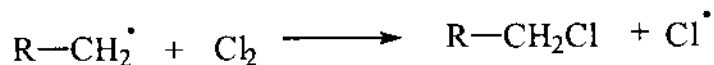
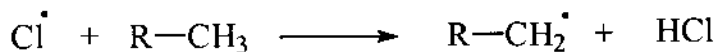
2.2.1. Phản ứng thế gốc ở hydrocarbon no mạch thẳng

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

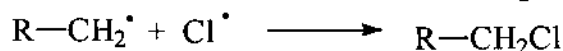
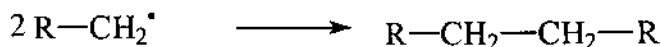
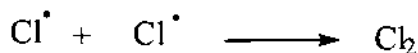
- Tạo gốc tự do: Dưới tác dụng của ánh sáng hay nhiệt độ cao (300°C).



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

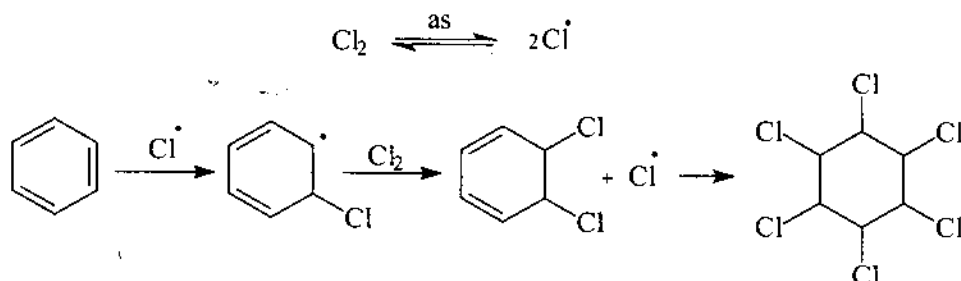


- Các gốc tự do phản ứng với nhau, kết thúc quá trình:



2.2.2. Phản ứng cộng hợp halogen vào hydrocarbon thơm

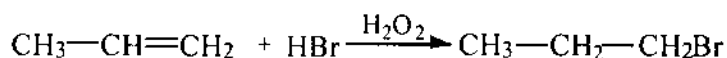
Dưới tác dụng của ánh sáng, clor và brom có thể cộng hợp vào nhân thơm theo cơ chế gốc tự do:



2.2.3. Phản ứng cộng hợp halogen vào olefin

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

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



3. TÁC NHÂN HALOGEN HÓA

3.1. Các halogen phân tử

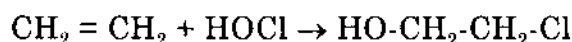
- Clor là khí màu vàng lục, $d=2,49$, hoá lỏng ở $-34,5^\circ\text{C}$. Trong công nghiệp clor được sử dụng khá phổ biến, thường được đóng trong bình thép dưới dạng lỏng. Clor phân tử được sử dụng để clor hóa các hợp chất thơm theo cơ chế thế ái điện tử. Nó cũng được dùng để clor hóa các hợp chất hydrocarbon no bằng phản ứng thế gốc với xúc tác là ánh sáng và nhiệt độ cao. Ngoài ra còn dùng để cộng hợp vào các liên kết kép. Clor là một khí rất độc.
- Brom là chất lỏng màu nâu sẫm, dễ bay hơi, $d=3,1$, sôi ở 59°C . Có thể đựng trong bình thuỷ tinh. Dùng để halogen hoá giống như clor.
- Iod là tinh thể màu tím sẫm, nóng chảy ở 113°C , ít khi được sử dụng vì khả năng phản ứng kém.
- Fluor là khí màu lục, hoá lỏng ở -188°C . Nó hầu như không thể sử dụng được để fluor hóa trực tiếp vì phản ứng quá mãnh liệt. Hợp chất fluor phải điều chế bằng phương pháp gián tiếp (qua muối diazoni hoặc dùng phản ứng thay thế halogen).

3.2. Các acid hydro-halogenid

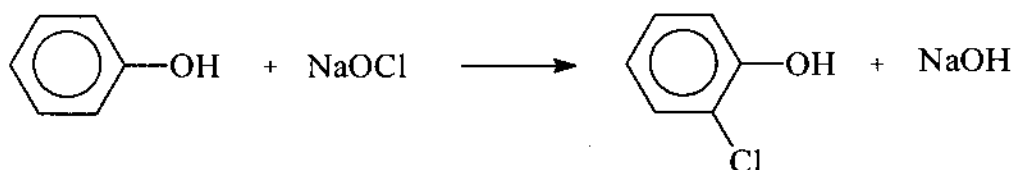
Gồm HCl, HBr, HI và HF. Thường dùng để cộng hợp vào các liên kết kép của hydrocarbon không no theo cơ chế phản ứng cộng hợp, hoặc thế nhóm -OH alcol bằng halogen theo cơ chế thế ái nhân.

3.3. Các hipohalogenid và muối của chúng

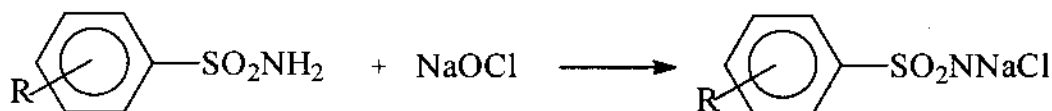
Các hợp chất này là HOCl, NaOCl. Cộng hợp với ethylen tạo ethylenclorhydrin là nguyên liệu quan trọng tổng hợp metronidazol.



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



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



3.4. Các clorid acid vô cơ

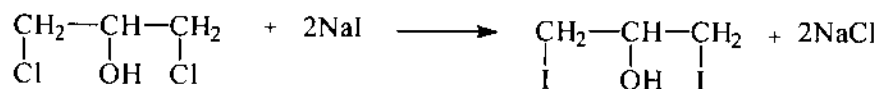
Nhóm này có SOCl₂, SO₂Cl₂, COCl₂, PCl₃, POCl₃, PCl₅. Chúng tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng, rất nhạy cảm với nước. Thường được dùng để điều chế clorid acid từ các acid carboxylic tương ứng.

3.5. Các muối của halogen với kim loại kiềm

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

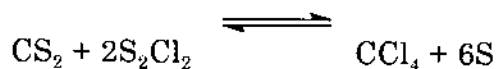


hoặc thay thế clor thành iod.

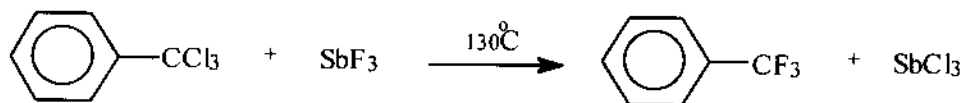


3.6. Các tác nhân halogen hóa khác

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



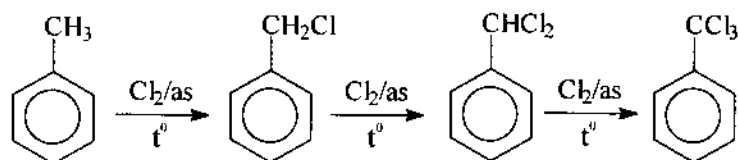
Với SbF_3 người ta có thể điều chế được các dẫn xuất fluor từ các dẫn xuất clor tương ứng:



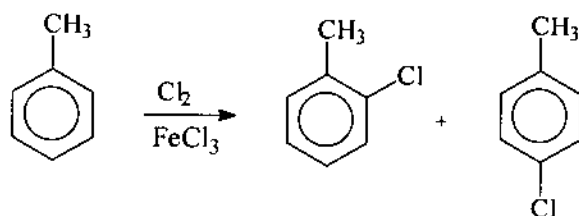
4. MỘT SỐ VÍ DỤ

4.1. Clor hoá toluen

Tuỳ xúc tác và điều kiện phản ứng, có thể tạo thành các sản phẩm khác nhau. Clor hoá ở nhiệt độ sôi của toluen, với tác dụng của ánh sáng, phản ứng xảy ra ở thể hơi theo cơ chế gốc tự do. Sản phẩm là benzylclorid, benzyliclorid và benzyldiclorid.

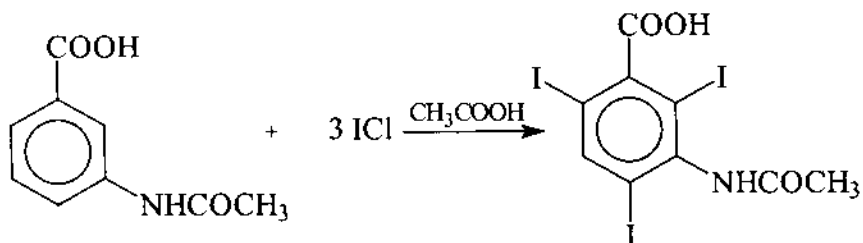


Còn nếu clor hoá ở nhiệt độ phòng với xúc tác là FeCl_3 thì thu được sản phẩm là các dẫn xuất clor thế trên nhân.



4.2. Điều chế chất cảm quang Urokon

Urokon được sử dụng khi chụp cảm quang đường mật. Nó được điều chế từ N-acetyl-meta-amino-benzoic theo phương trình sau:



TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 5

ALKYL HÓA

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và các tác nhân của quá trình alkyl hoá.
2. Các loại phản ứng alkyl hoá.
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng alkyl hoá.
4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng alkyl hoá.

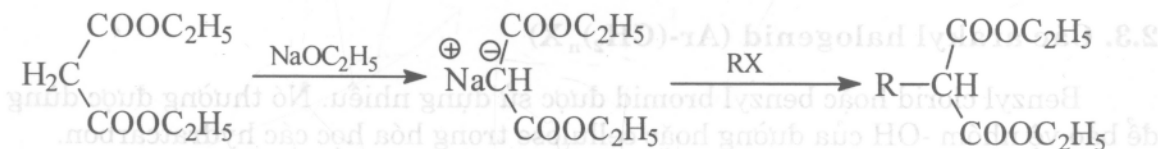
1. ĐẠI CƯƠNG

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

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

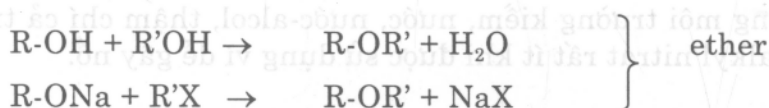
C-alkyl hóa:

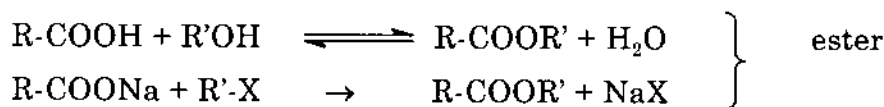
Mục đích để kéo dài mạch carbon của phân tử hữu cơ. Ví dụ trong tổng hợp các dẫn chất ester của acid malonic làm trung gian cho tổng hợp các thuốc chống động kinh nhóm barbituric.



O-alkyl hóa:

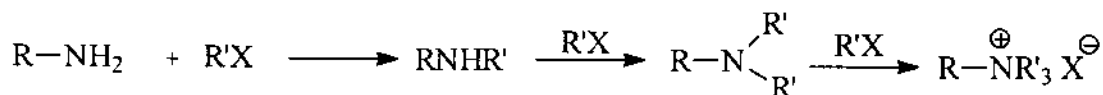
Alkyl hóa còn thu được các ether, còn alkyl hoá acid carboxylic thu được các ester tương ứng.





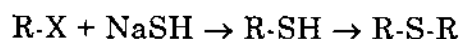
N-alkyl hóa:

Sản phẩm của phản ứng là các amin.



S-alkyl hóa:

Sản phẩm của phản ứng là thioether.



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

2. CÁC TÁC NHÂN ALKYL HÓA

2.1. Các alcol (R-OH)

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

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

2.2. Các alkyl halogenid (R-X)

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

2.3. Các arakyl halogenid (Ar-(CH₂)_nX)

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

2.4. Các ester của acid vô cơ chứa oxy

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

2.5. Các ester của acid sulfonic

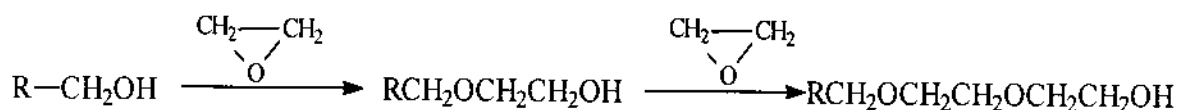
Các ester hữu cơ của acid sulfonic thơm có ý nghĩa trong thực tế. Việc sử dụng nó giống với dialkyl-sulfat. Nhóm tác nhân này thường được dùng để alkyl hóa nhóm -OH phenol hoặc -NH amin. Một số tác nhân điển hình là methyl-benzensulfonat, benzyl-benzensulfonat hoặc methyl, benzyl ester của acid p-toluen sulfonic.

2.6. Các muối amino bậc 4

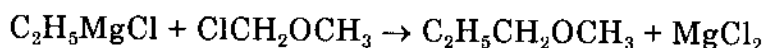
Trong đó phenyl-trimethyl-amoni clorid là tác nhân hay được sử dụng. Tác nhân này methyl hóa chọn lọc nhóm -OH phenol trong môi trường kiềm. Vì thế nó được sử dụng để methyl hóa morphin thành codein.

2.7. Các tác nhân alkyl hóa khác

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



- Các hợp chất cơ kim: Hợp chất cơ magnesi dùng để điều chế các ether hỗn tạp.

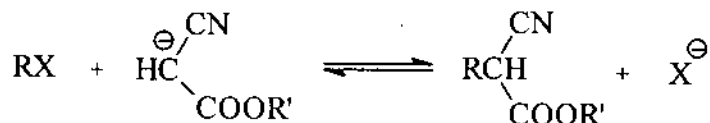


3. CÁC LOẠI ALKYL HÓA

3.1. C-alkyl hóa

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

Tác nhân alkyl hóa được sử dụng ở đây là alkyl halogenid, dialkyl sulfat, alkyl sulfonat, đôi khi là alkyl nitrat, epoxyd, arakyl halogenid.



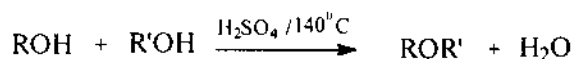
Xúc tác cho phản ứng là các base (alcolat kim loại, Na-hydrid, các kim loại Na hoặc K). Dung môi thường là alcol, một số trường hợp có thể dùng ether hoặc benzen.

3.2. O-alkyl hóa

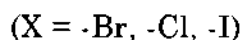
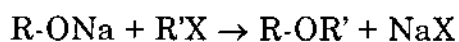
Gồm các phản ứng alkyl hoá nhóm -OH alcol hoặc phenol, sản phẩm là các ether. Riêng alkyl hóa nhóm -OH của acid carboxylic sẽ được nghiên cứu trong chương ester hóa.

Các ether được điều chế bằng ba phương pháp sau:

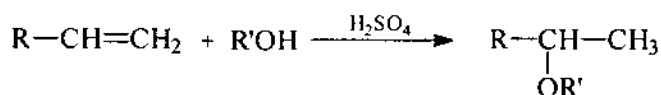
- Loại nước từ hai phân tử alcol:



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



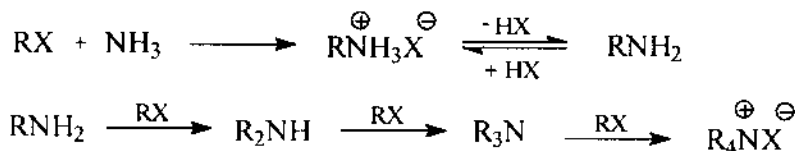
- Cộng hợp của alcol với olefin:



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

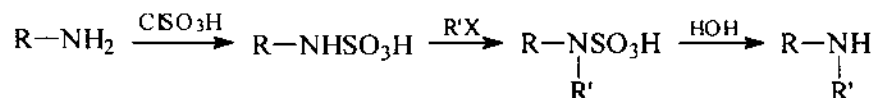
3.3. N-alkyl hóa

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

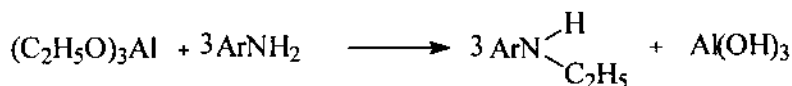


Nếu dùng tác nhân là alcol thì quá trình dừng lại ở amin bậc 3.

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

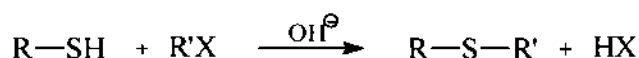


Gần đây, nhờ sử dụng nhôm alcolat làm tác nhân alkyl hoá, hiệu suất phản ứng cao hơn và không lẫn tạp chất dialkyl hoá.



3.4. S-alkyl hóa

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



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

4.1. Nhiệt độ

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

4.2. Áp suất

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

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

4.3. Tỷ lệ mol các chất phản ứng

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

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

5. CÁCH TIẾN HÀNH PHẢN ỨNG

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

5.1. Phương pháp gián đoạn

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

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

5.2. Phương pháp liên tục

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

6. MỘT SỐ VÍ DỤ

6.1. Sản xuất thuốc gây ngủ diethyl barbituric (Veronal)

Quá trình tổng hợp Veronal gồm hai giai đoạn:

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

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

Chương 6

ACYL HÓA

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và phân loại phản ứng acyl hoá.
2. Các tác nhân của quá trình acyl hoá.
3. Cơ chế phản ứng và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình acyl hoá.
4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng acyl hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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



Acyl là gốc còn lại khi loại đi nhóm -OH từ acid vô cơ có oxy, acid carboxylic hoặc acid sulfonic. Các nhóm acyl quan trọng được nêu trong bảng 6.1.

Bảng 6.1. Các nhóm acyl quan trọng

Tên acid xuất xứ	Công thức nhóm acyl
Acid carboxylic	R-CO-
Acid sulfonic	R-SO ₂ -
Bán ester của acid carbonic	R-OCO-
Acid carbamic	R-NH-CO-

Trong đó R là mạch thẳng hoặc nhân thơm.

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

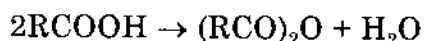
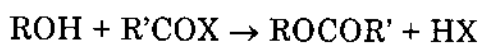
Quá trình acyl hoá được dùng vào các mục đích sau:

- Tạo ra hợp chất với những tính chất mới. Ví dụ: Khi acyl hoá anilin thu được acetanilid là thuốc hạ nhiệt, ít độc hơn anilin nhiều lần. Urê khi acyl hoá với các dẫn chất của acid malonic tạo thành nhiều thuốc ngủ và chống động kinh nhóm barbituric...
- Tạo nhóm bảo vệ cho một quá trình tổng hợp hoá học. Ví dụ: Trong tổng hợp các sulfamid, trước khi làm phản ứng sulfochloro hoá anilin, người ta phải bảo vệ nhóm amin bằng cách acetyl hoá.
- Tạo hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hoá học. Ví dụ: Amid của homoveratrilamin với các acid carboxylic khác nhau là trung gian để tổng hợp nhân isoquinolin trong tổng hợp các thuốc papaverin, emetin.

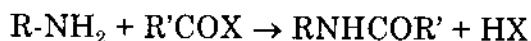
1.2. Phân loại phản ứng acyl hóa

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

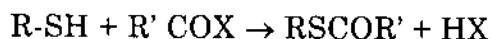
O-acyl hoá: Là quá trình acyl hoá nhóm $-\text{OH}$ của alcol, phenol, enol hoặc acid carboxylic. Sản phẩm là các ester hoặc anhydrid acid.



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



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

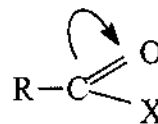


C-acyl hoá: Là quá trình thay thế hydro của những hợp chất hữu cơ chứa hydro hoạt động.



2. TÁC NHÂN ACYL HOÁ

Tác nhân acyl hoá có công thức chung như sau:



Trong đó X có thể là:

- OH: acid carboxylic
- OR: ester
- NH₂: amid
- OCOR: anhydrid
- X: halogenid acid.

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

2.1. Các acid carboxylic

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

2.2. Các ester

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

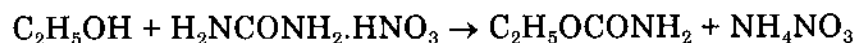
Ester được dùng trong các trường hợp O⁻, N⁻, C-acyl hoá. Tuy nhiên, trong công nghiệp người ta ít dùng ester để làm tác nhân N-acyl hoá, trừ trường hợp điều chế formamid và dimethyl formamid. Acid formic không có dạng anhydrid hoặc clorid acid tương ứng, nên chỉ có thể sử dụng dạng acid hoặc ester của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



2.3. Các amid

Các amid là những tác nhân acyl hoá yếu nên ít khi được sử dụng. Hai tác nhân hay sử dụng hơn là formamid (HCONH₂) và carbamid (H₂NCONH₂).

Carbamid được dùng để acyl hoá alcol thành uretan:



2.4. Các anhydrid acid

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

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

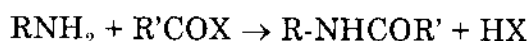
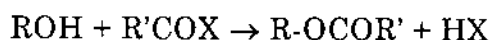
Xúc tác cho phản ứng acyl hoá thường là các amin bậc ba (triethylamin, pyridin, 4-dimethyl-amino-pyridin).

2.5. Các halogenid acid

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

Các tác nhân điển hình của nhóm này là acetyl clorid, benzoyl clorid, phosgen, benzensulfo clorid...

Halogenid acid có thể acyl hoá các nhóm -OH, -NH₂:

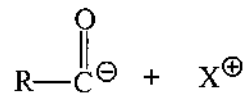
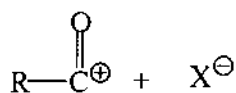
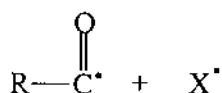


2.6. Xeten

Xeten (CH₂ = CO) là tác nhân acyl hoá mạnh nhất, được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp. Nó được sử dụng để acyl hoá các nhóm -OH alcol, -NH amin, -OH acid. Là tác nhân acyl hoá chọn lọc nhóm -NH amin, vì ở nhiệt độ thường nó phản ứng mạnh với -NH của amin mà không phản ứng với -OH của alcol.

3. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

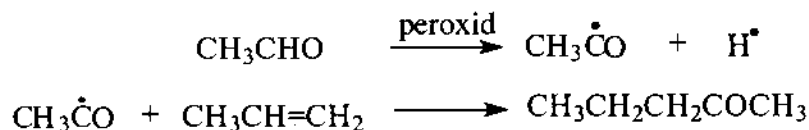
Liên kết C-X có thể bị cắt theo 3 kiểu:



Tương ứng ta có các loại cơ chế sau:

3.1. Acyl hoá theo cơ chế gốc

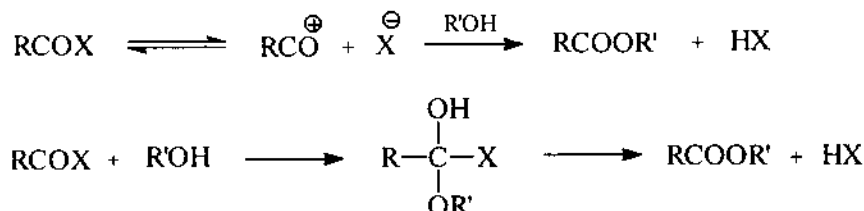
Dưới tác dụng của tác nhân peroxyd, gốc acyl tạo thành và tham gia vào các phản ứng theo cơ chế gốc tự do.



3.2. Acyl hoá theo cơ chế ái điện tử

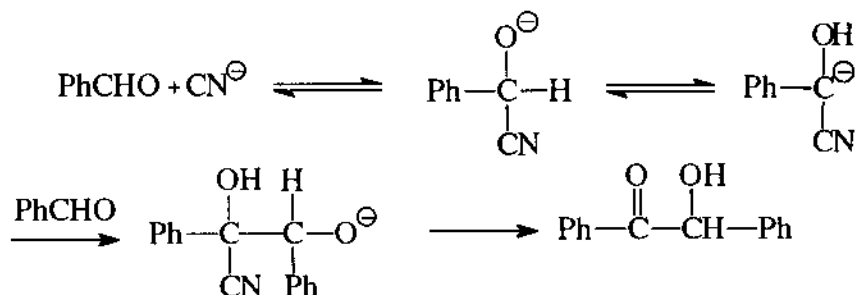
Nhóm acyl dễ bị phân cực do đôi điện tử lệch về phía nguyên tử oxy có độ âm điện lớn hơn. Nếu X là nhóm hút điện tử mạnh thì tác nhân này càng dễ bị phân li thành cation acyli (RCO^+). Nguyên tử C của nhóm acyl mang điện tích dương nên là tác nhân ái điện tử.

Cơ chế phản ứng có thể viết như sau:



3.3. Acyl hoá theo cơ chế ái nhân

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



4. MỘT SỐ YẾU TỐ CẦN CHÚ Ý TRONG QUÁ TRÌNH ACYL HOÁ

4.1. Xúc tác

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

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

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

4.2. Dung môi

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

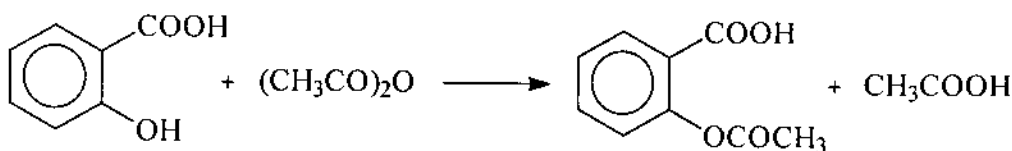
4.3. Nhiệt độ

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

5. MỘT SỐ VÍ DỤ

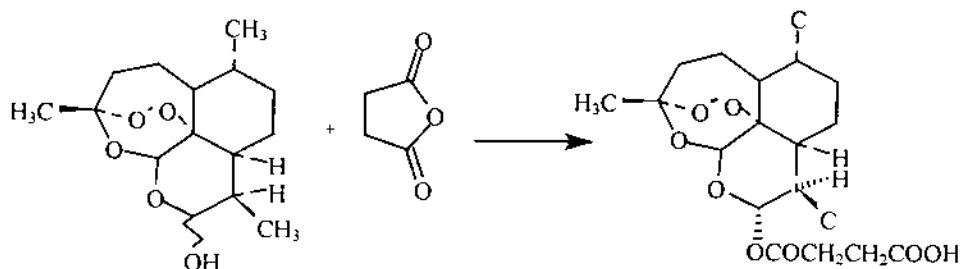
5.1. Điều chế thuốc hạ nhiệt giảm đau aspirin

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



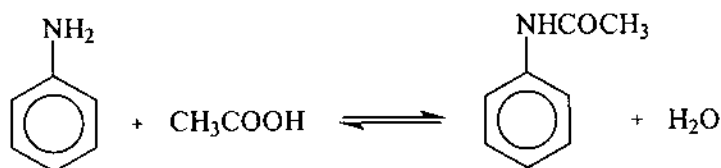
5.2. Bán tổng hợp thuốc sốt rét artesunat

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

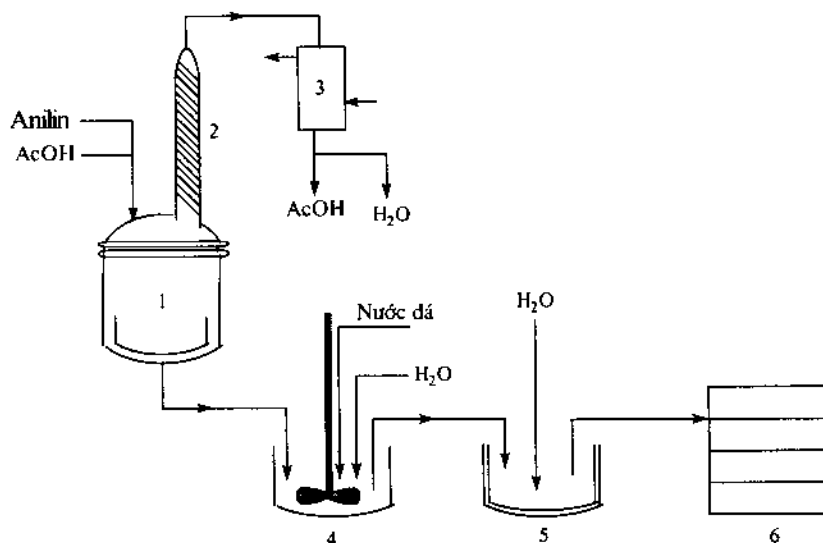


5.3. Điều chế acetanilid

Phương trình phản ứng như sau:



Anilin và acid acetic được cho vào bình phản ứng 1 (Hình 6.1), nâng nhiệt độ lên 140°C và giữ trong 8-10 giờ. Trong quá trình phản ứng, nước tạo thành được cất ra liên tục. Sau đó, khối phản ứng được xử lí với nước đá để thu tinh thể sản phẩm. Rửa lại bằng nước, lọc và sấy.



Hình 6.1. Sơ đồ thiết bị điều chế acetanilid

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

TỰ LƯỢNG GIÁ

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

ESTER HOÁ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm về phản ứng ester hoá và các phương pháp điều chế ester.
2. Cơ chế của phản ứng ester hoá.
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình ester hoá và phương pháp chuyển dịch cân bằng cho phản ứng ester hoá.
4. Các ví dụ ứng dụng của phản ứng ester hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

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

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



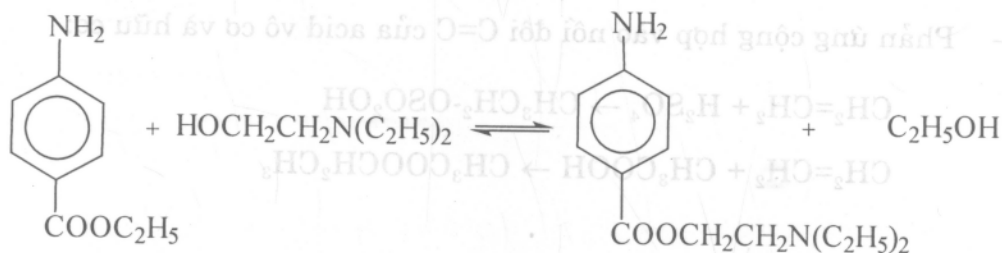
Có nhiều phương pháp điều chế ester, trong giáo trình này chúng tôi chia các phương pháp đó làm ba nhóm: acyl hoá, alkyl hoá và phương pháp oxy hoá khử.

1.1. Điều chế ester bằng phương pháp acyl hoá

- Phản ứng ester hoá (esterification):



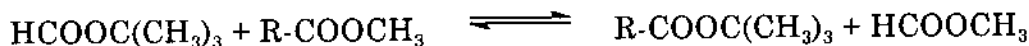
- Phản ứng “rượu phân” (alcoholysis):



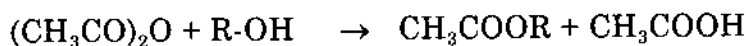
- Phản ứng “acid phân” (acidolysis):



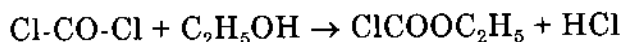
- Phản ứng “chuyển đổi ester”:



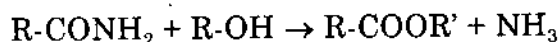
- Phản ứng của anhydrid với alcol hoặc phenol:



- Phản ứng giữa halogenid acid với alcol hoặc alcolat:

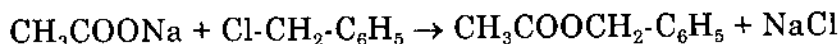
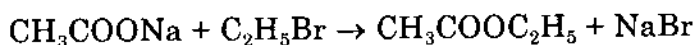


- Phản ứng giữa amid với alcol:

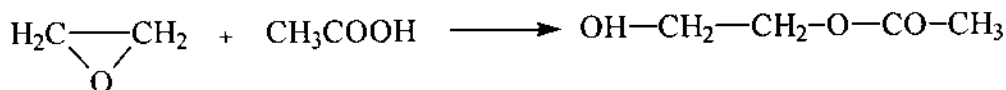


1.2. Điều chế ester bằng phương pháp alkyl hoá

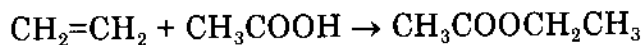
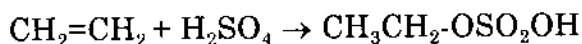
- Phản ứng giữa muối carboxylat với alkyl halogenid hoặc arakyl halogenid:



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

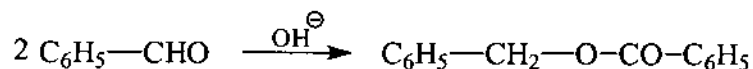


- Phản ứng cộng hợp vào nối đôi $C=C$ của acid vô cơ và hữu cơ:

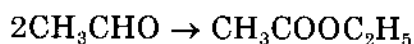


1.3. Điều chế ester bằng phương pháp oxy hoá-khử

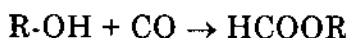
- Phản ứng Canizzaro (benzaldehyd trong môi trường kiềm đặc):



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



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



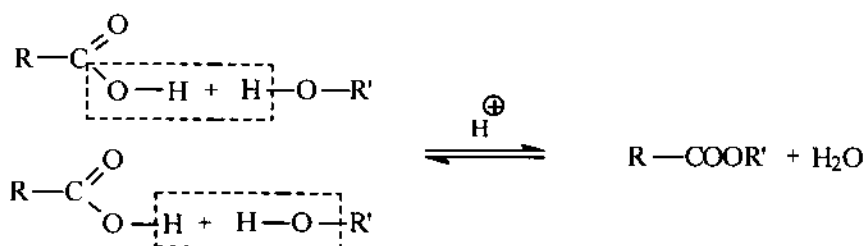
Sản phẩm ester hoá được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực sau:

- Trong dược phẩm, dùng làm thuốc (aspirin, novocain, diethylphthalat, artesunat...)
- Làm chất trung gian trong tổng hợp hoá hữu cơ và hoá dược.
- Trong hoá mỹ phẩm, các ester dùng làm hương liệu.
- Làm dung môi (ethylacetat, butylacetat...).

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

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

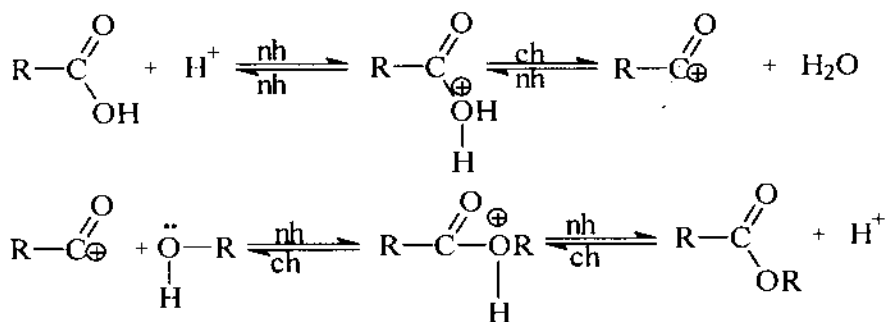
Phân tử nước tạo thành trong phản ứng ester hóa có thể theo 2 cách:



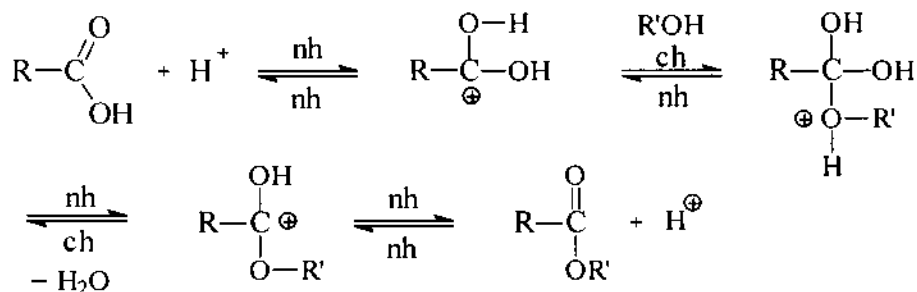
Kết quả của nhiều công trình nghiên cứu chứng minh rằng bậc carbon trong phân tử alcol quyết định phân tử nước loại ra theo kiểu nào. Trong thực tế có hai kiểu cơ chế tương ứng với hai trường hợp sau:

2.1. Ester hoá với alcol bậc 1 và bậc 2

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



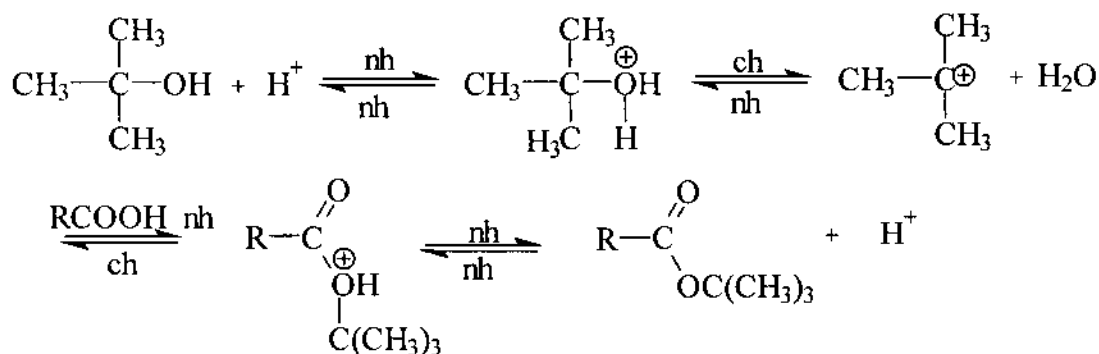
Hoặc:



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

2.2. Ester hoá với alcol bậc 3

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



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

3.1. Xúc tác

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

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

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

3.2. Dung môi

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

3.3. Nhiệt độ

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

3.4. Điều kiện cân bằng của phản ứng

3.4.1. Hằng số cân bằng của phản ứng ester hoá

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

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

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

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

Thí nghiệm của Mencesutkin (1897) khi ester hoá các alcol với acid acetic được thể hiện ở bảng 6.2.

Bảng 6.2. Tác dụng của các alcol khác nhau đến vận tốc ester hoá

Số TT	Tên alcol	Khối lượng ester tạo thành [%mol]		K
		Sau 1 giờ	Ở điểm cân bằng	
1	Methanol	55,59	69,59	5,24
2	Ethanol	46,95	66,57	3,96
3	Propanol	46,92	66,85	4,07
4	Buthanol	46,85	67,30	4,24
5	Allyl alcol	35,72	59,41	2,18
6	Benzyl alcol	38,64	60,75	2,39
7	Izopropanol	26,53	60,52	2,35
8	Methyl, ethyl carbinol	22,59	59,28	2,12
9	Diethyl carbinol	16,93	58,66	2,01
10	Diallyl carbinol	10,31	50,12	1,01
11	Menthol	15,29	61,49	2,55
12	Trimethyl carbinol	1,43	6,59	0,0049
13	Dimethyl propyl carbinol	2,15	0,83	0,00007
14	Phenol	1,45	8,64	0,0089
15	Thimol	0,55	9,46	0,0192

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

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

Cũng tương tự như các alcol, Mencsutkin đã khảo sát khả năng ester hoá của một số acid có cấu trúc khác nhau với alcol isopropylic ở 150°C (Bảng 6.3). Kết quả cho thấy ảnh hưởng của mạch carbon không như trong trường hợp của alcol. Tốc độ ester hoá và giá trị nồng độ ester tại điểm cân bằng không tỷ lệ theo sự phân nhánh của mạch carbon.

Bảng 6.3. Tác dụng của các acid khác nhau đến vận tốc ester hoá

Số TT	Tên alcol	Khối lượng ester tạo thành [%mol]		K
		Sau 1 giờ	Ở điểm cân bằng	
1	Formic	61,69	64,23	3,22
2	Acetic	44,36	67,38	4,27
3	Propionic	41,18	68,70	4,82
4	n-Butyric	33,25	69,52	5,20
5	Isobutyric	29,03	69,51	5,20
6	Methyl, ethyl acetic	21,50	73,73	7,88
7	Trimethyl acetic	8,28	72,65	7,06
8	Dimethyl, ethyl acetic	3,45	74,15	8,23
9	Phenyl acetic	48,82	73,87	7,99
10	Phenyl propionic	40,26	72,02	7,60
11	Benzoic	8,62	72,57	7,00
12	p-Toluenic	6,64	76,52	10,62

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

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

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

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

Loại nước ra khỏi phản ứng:

- Nếu cả acid lẫn alcol dùng trong phản ứng ester hoá đều là những chất có độ sôi cao thì loại nước bằng cách cất kéo liên tục, có thể sục khí trơ vào để tăng tốc độ loại nước.
- Nếu acid có độ sôi cao, alcol có độ sôi thấp hơn nước thì dùng alcol thừa nhiều lần, cất loại nước và alcol liên tục trong quá trình phản ứng.
- Thêm một dung môi để tạo hỗn hợp sôi đẳng phí ba cấu tử (nước-alcol-dung môi) có nhiệt độ sôi thấp hơn nhiệt độ sôi của nước và cất

loại chúng ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp hơi được ngưng tụ, tách loại pha nước, pha hữu cơ chứa alcol được dẫn trở lại bình phản ứng. Các dung môi hay dùng là benzen, toluen, cloroform, dicloroethan, tetracolorocarbon.

Loại ester ra khỏi phản ứng:

Có hai phương pháp sau:

- Nếu ester tạo thành có độ sôi thấp nhất trong hỗn hợp phản ứng thì liên tục cất thu ester trong quá trình phản ứng.
- Nếu ester tạo hỗn hợp đẳng phí hai hoặc ba cấu tử với các chất tham gia phản ứng, thì hỗn hợp hơi cất ra được ngưng tụ tách lấy ester. Pha nước acid được dẫn trở lại khối phản ứng.

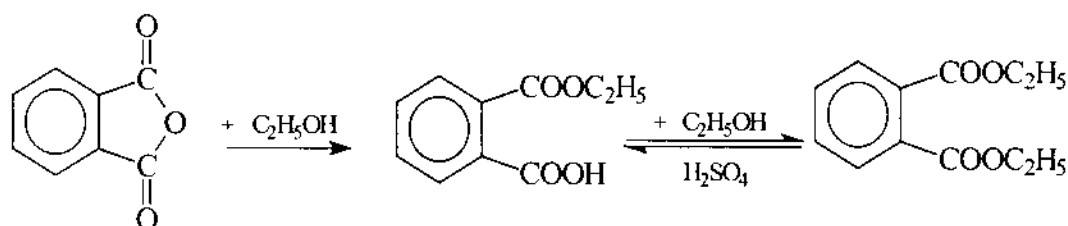
5. MỘT SỐ VÍ DỤ

5.1. Điều chế diethylphthalat

Hồi lưu anhydrid phthalic và ethanol thừa (3-5 lần) với xúc tác là acid sulfuric đặc trong hai giờ. Phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn: giai đoạn đầu ethanol cộng hợp vào anhydrid phthalic tạo thành monoester. Sau đó ester hoá monoester này thành diethylphthalat.

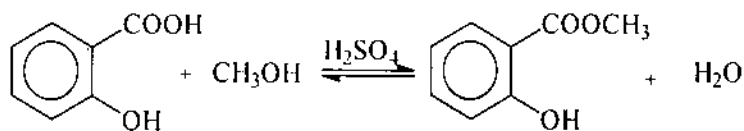
Kết thúc phản ứng, cất thu hồi alcol thừa. Rửa ester bằng nước, sau đó trung hoà với dung dịch natri carbonat để loại acid xúc tác. Rửa lại bằng nước đến trung tính, làm khan và cất phân đoạn để thu ester tinh khiết.

Sơ đồ các giai đoạn phản ứng như sau:



5.2. Điều chế methyl salicylat

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



TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 8

PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN

MỤC TIÊU

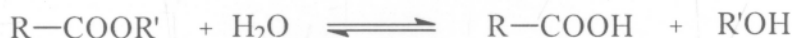
Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

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

1. ĐẠI CƯƠNG

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

Ví dụ: Phản ứng thuỷ phân ester:



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

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

2. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG THUỶ PHÂN

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

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

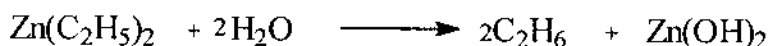
3. CÁC TÁC NHÂN THUỶ PHÂN

3.1. Thuỷ phân bằng nước

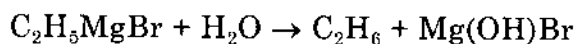
Phản ứng thuỷ phân bằng nước có thể không cần xúc tác. Nhiệt độ của phản ứng phụ thuộc bản chất các chất cần thuỷ phân. Nhiều trường hợp, phản ứng thuỷ phân sẽ sinh ra acid hoặc base, các chất này sẽ xúc tác cho quá trình thuỷ phân tiếp theo. Căn cứ vào đó, người ta chia phản ứng làm hai loại:

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

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



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



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



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

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

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

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

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

3.2. Thuỷ phân với xúc tác acid hoặc kiềm

3.2.1. Xúc tác acid

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

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

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

3.2.2. Xúc tác kiềm

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

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

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

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

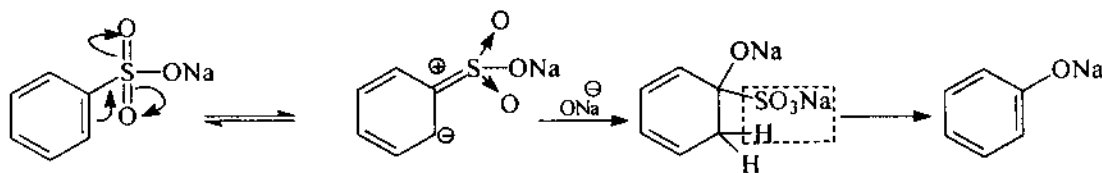
3.3. Phản ứng nung kiềm

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



Phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N^2 :

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



4. CÁC PHẢN ỨNG THỦY PHÂN VÀ CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

4.1. Thủy phân các alkyl và aryl halogenid

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

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



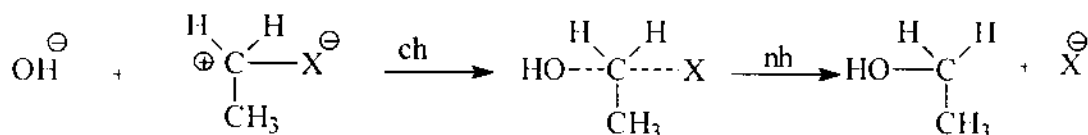
Vì phản ứng với nước quá chậm (đặc biệt chậm là các aryl-halogenid) nên quá trình thủy phân thường tiến hành trong môi trường kiềm. Phản ứng này có ý nghĩa trong công nghiệp tổng hợp nhiều nguyên liệu quan trọng như: alcol amylic, alcol allylic, alcol benzylic, glycol, phenol và dẫn chất...từ các halogenid tương ứng.

Cơ chế phản ứng:

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

• Thế ái nhân nhị phân tử (S_N^2):

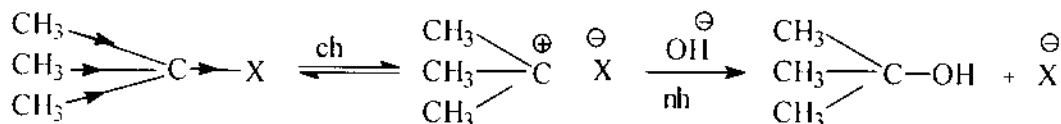
Thường xảy ra với alkyl-halogenid bậc 1 và bậc 2. Cơ chế như sau:



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

• Thế ái nhân đơn phân tử (S_N1):

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

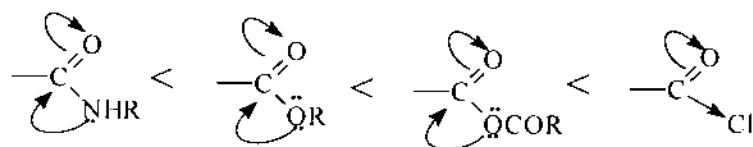


– Thủy phân các aryl-halogenid thường xảy ra theo cơ chế nhị phân tử.

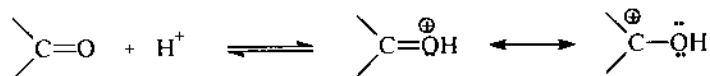
4.2. Thủy phân các dẫn xuất của acid carboxylic

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

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



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



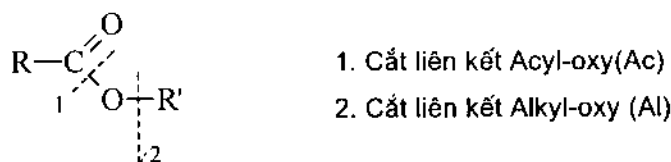
Các dẫn xuất có khả năng thuỷ phân yếu (ester, amid), sự thuỷ phân sẽ dễ dàng hơn nếu có ion OH^- xúc tác.

4.2.1. Thuỷ phân các ester

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

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

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



Tương ứng ta có 8 trường hợp khác nhau được thể hiện ở bảng 8.1.

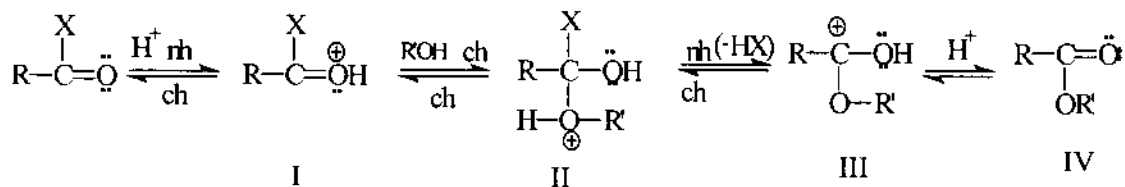
(A: xúc tác acid, B: xúc tác base, các số 1, 2 chỉ bậc của phản ứng)

Bảng 8.1. Các khả năng của phản ứng ester hoá và thuỷ phân

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

• Cơ chế cắt acyl (Ac):

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



Trong đó: R = alkyl, aryl

Nếu: R' = alkyl, X = OH: Ester hoá

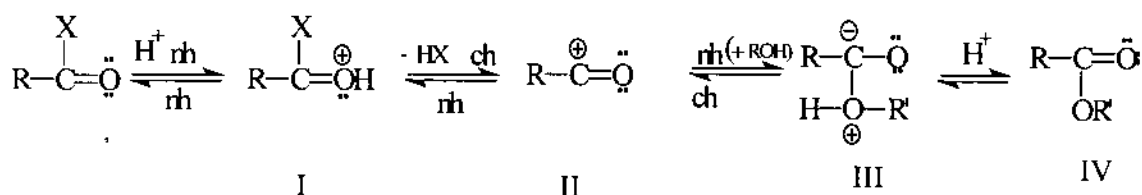
R' = alkyl, X = OR'': Alcol phân

R' = H, X = Cl, OCOR, NH₂, OR: Thuỷ phân

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

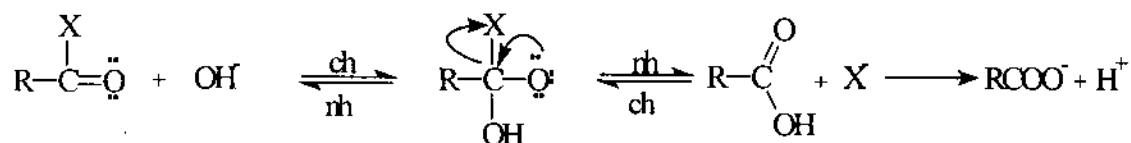
• Cơ chế A_{Ac}¹:

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

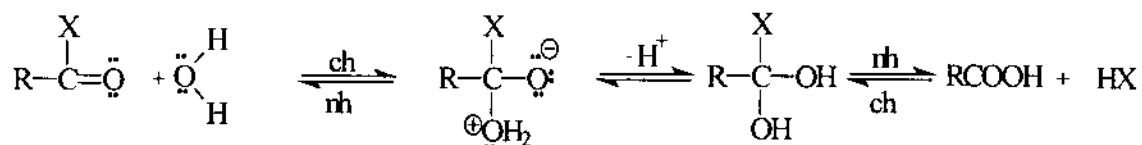


• Cơ chế B_{Ac}²:

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

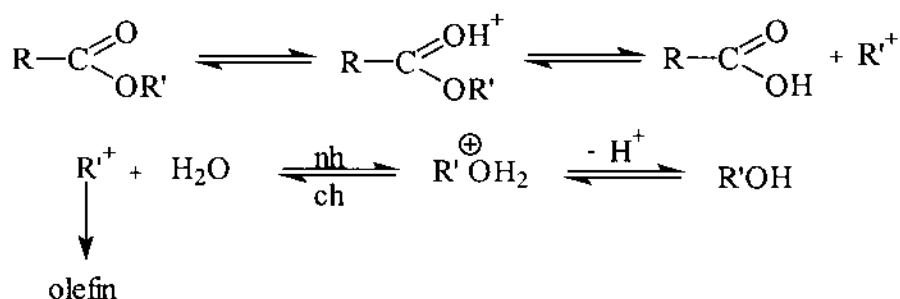


Cơ chế phản ứng thuỷ phân trong môi trường trung tính cũng tương tự như cơ chế B_{Ac}² nhưng là quá trình thuận nghịch:



• Cơ chế cắt alkyl (A_l):

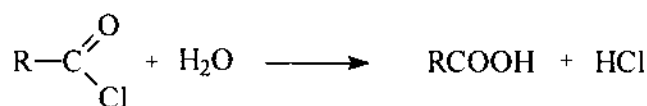
Khi thuỷ phân ester của các alcol bậc ba (ví dụ: t-butyl alcol), xúc tác acid hoặc base đều cắt liên kết alkyl-oxy. Cơ chế A_{Al}¹ được minh họa như sau:



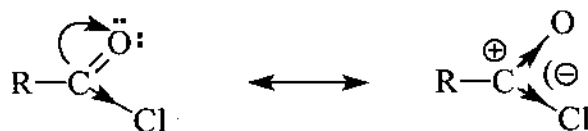
R' là nhóm đẩy điện tử mạnh và dễ dàng được tách ra. Carbocation R'⁺ có thể tạo với nước thành alcol mới hoặc loại H⁺ tạo thành olefin.

4.2.2. Thủy phân các halogenid acid

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



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

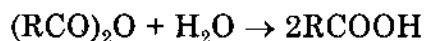


Với các clorid acid, nguyên tử clor hút điện tử mạnh làm điện tích dương riêng phần của carbon lớn, nên nó dễ thủy phân hơn acid carboxylic tương ứng.

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

4.2.3. Thủy phân các anhydrid

Sản phẩm thủy phân là các acid:



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

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

4.2.4. Thủy phân nitril và amid

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

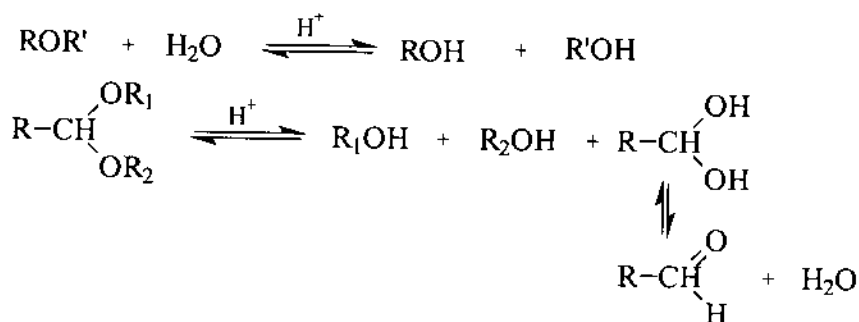


Phản ứng có ý nghĩa quan trọng trong việc điều chế các amid và acid từ các nitril tương ứng.

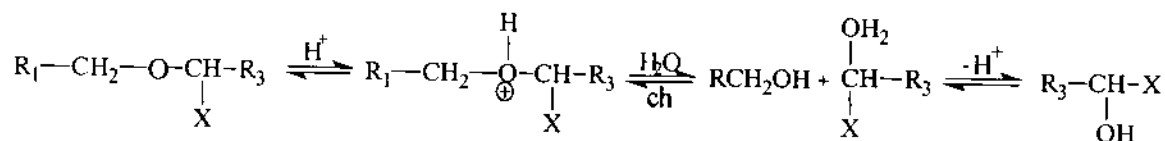
Thủy phân amid thành acid được ứng dụng trong việc bảo vệ các amin (nhóm amin thường được bảo vệ bằng cách amid hoá).

4.3. Thuỷ phân các ether, acetal, cetal

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



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

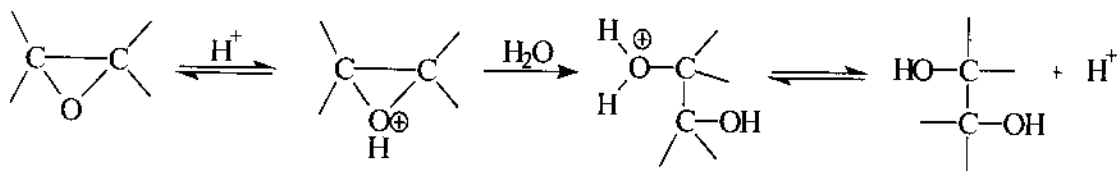


Trong đó: $X=OH$ (bán acetal)

X= OR (acetal)

X= H (ether)

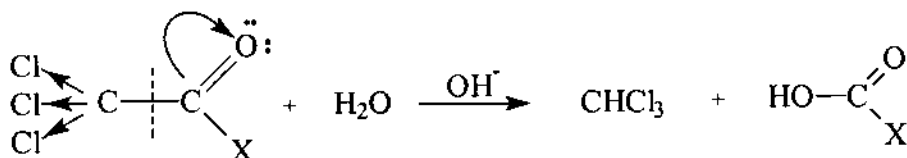
Trường hợp thủy phân mở vòng epoxyd xúc tác acid hoặc base cũng là phản ứng S_N^2 . Sản phẩm glycol tạo ra thường là đồng phân trans.



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

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

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



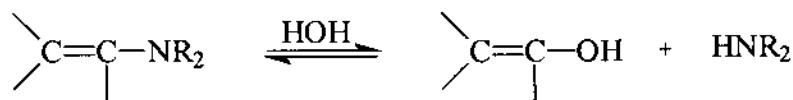
X: -OH, -H, -alkyl

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

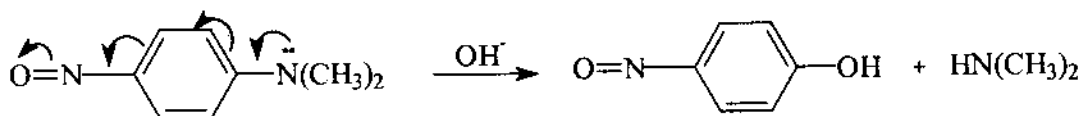
Xúc tác thường là kiềm, ít khi thực hiện ở môi trường trung tính hay xúc tác acid.

4.5. Thủy phân các amin

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



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



5. THIẾT BỊ CỦA PHẢN ỨNG THỦY PHÂN

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

- Nguyên liệu dễ thủy phân thì có thể sử dụng các thiết bị hở hoặc kín, có máy khuấy, hai vỏ để có thể làm lạnh hoặc đun nóng.
- Nguyên liệu khó thủy phân thì dùng thiết bị chịu áp suất.
- Thủy phân xúc tác kiềm, có thể dùng thiết bị bằng sắt hoặc thép.
- Thủy phân bằng acid H_2SO_4 dùng thiết bị bằng sắt silic bọc chì, gần đây người ta dùng thép chịu acid.

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

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

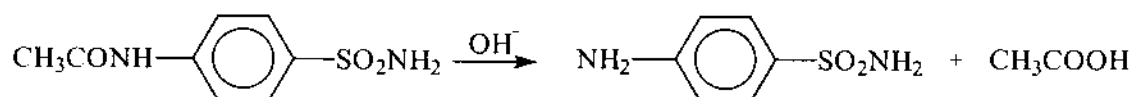
6. KỸ THUẬT AN TOÀN LAO ĐỘNG

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

7. MỘT SỐ VÍ DỤ

7.1. Điều chế sulfanylamid

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



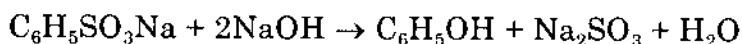
Trong công nghiệp thường hay sử dụng thủy phân kiềm vì nhóm sulfonamid tan tốt trong kiềm loãng.

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

7.2. Các phương pháp điều chế phenol

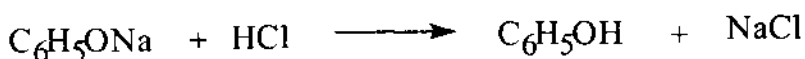
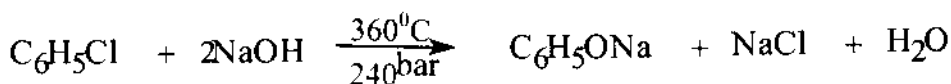
7.2.1. Phương pháp nung kiềm

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



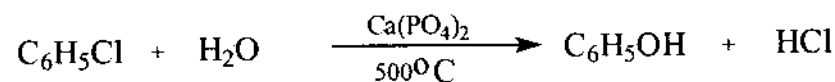
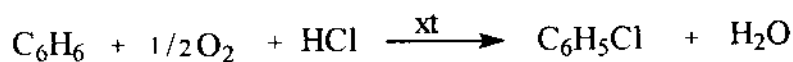
7.2.2. Thủy phân clorobenzen (phương pháp của Dow)

Nguyên tắc của phương pháp là thủy phân clorobenzen trong dung dịch NaOH ở 360°C. Từ benzen, quá trình phản ứng như sau:

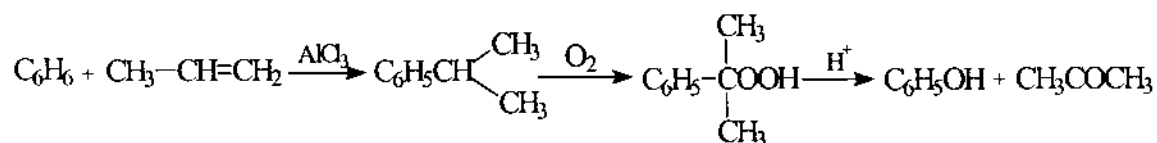


7.2.3. Thủy phân clorobenzen theo phương pháp của Raschig

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



7.2.4. Phương pháp Hock



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

TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 9

OXY HOÁ

MỤC TIÊU

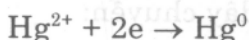
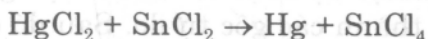
Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm về phản ứng oxy hoá và các loại cơ chế của chúng.
2. Các tác nhân oxy hoá.
3. Các loại phản ứng oxy hoá.
4. Một số ví dụ về phản ứng oxy hoá.

1. ĐẠI CƯƠNG

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

Ví dụ:



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

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

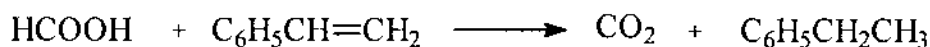
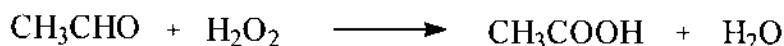
Oxy hoá là phản ứng làm tăng độ oxy hoá của nguyên tử hoặc phân tử tham gia phản ứng.

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

- Tăng số nguyên tử oxy trong phân tử.

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

Ví dụ:



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

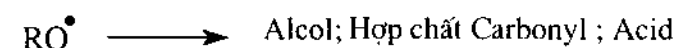
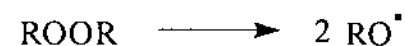
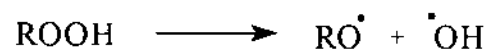
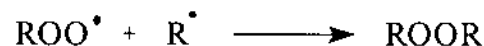
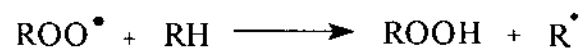
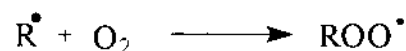
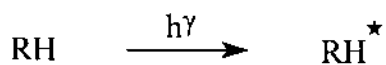
2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG OXY HOÁ

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

2.1. Cơ chế phản ứng tự oxy hóa

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

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

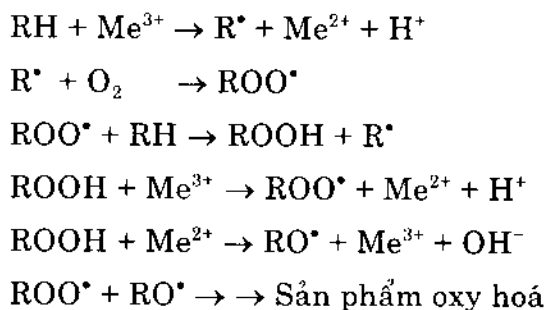


2.2. Cơ chế oxy hoá có xúc tác

Phản ứng oxy hoá xúc tác được chia thành hai loại: oxy hoá xúc tác đồng thể và oxy hoá xúc tác dị thể. Oxy hoá xúc tác đồng thể thường thực hiện ở thể lỏng, còn oxy hoá xúc tác dị thể thì thực hiện ở thể hơi-rắn hoặc lỏng-rắn.

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

Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do:



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

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

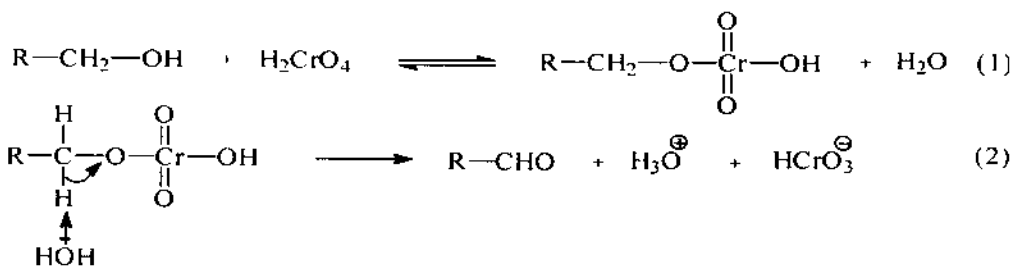
2.3. Cơ chế oxy hoá bằng tác nhân hoá học

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

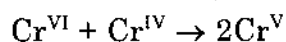
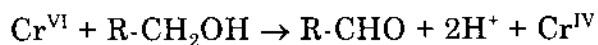
- Cơ chế oxy hóa của các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi.
- Cơ chế oxy hóa của các hợp chất chứa oxy hoạt động (các peroxyd).

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

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



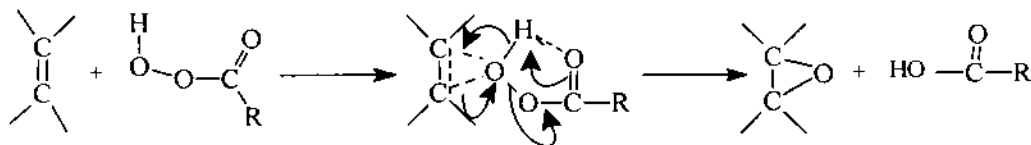
Với những alcol có cấu trúc ít cản trở không gian thì quá trình tạo ester (1) nhanh. Quá trình quyết định vận tốc phản ứng là quá trình phân huỷ ester (2). Trên cơ sở kiểm tra quá trình phản ứng, người ta cho rằng lúc phân huỷ ester không tạo ra Cr^{V} mà là Cr^{IV} , ion này bị Cr^{VI} oxy hoá thành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



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

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

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



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

3. CÁC TÁC NHÂN OXY HOÁ

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

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

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

3.1. Không khí và khí oxy

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

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

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

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

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

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

3.2. Các hợp chất chứa oxy hoạt động

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

3.2.1. Nhóm peroxyd

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

Hydrogen peroxyd (H_2O_2):

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

Các peroxyd vô cơ:

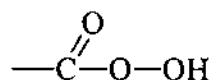
Hydro của H_2O_2 có tính acid, có thể thay thế bằng kim loại. Các peroxyd kim loại (K-, Na-, Ba-peroxyd) cũng là những tác nhân oxy hoá tốt.

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

Các peroxyd hữu cơ:

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

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



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

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

3.2.2. Nhóm hypoclorid

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

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

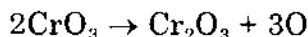
3.3. Các hợp chất của kim loại có hoá trị thay đổi

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

3.3.1. Các hợp chất crom

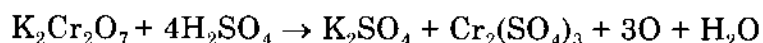
Nhóm tác nhân này gồm anhydrid cromic (CrO_3), natri và kali dicromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Phản ứng oxy hoá tiến hành trong môi trường acid, trong quá trình phản ứng Cr (III) được tạo thành.

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



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

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

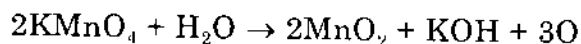
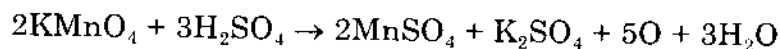


Tác nhân này không mạnh như CrO_3 , thường sử dụng trong môi trường acid (sulfuric hoặc acetic).

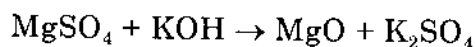
3.3.2. Các hợp chất mangan

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

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



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



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

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

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

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

4. CÁC PHẢN ỨNG OXY HOÁ

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

4.1. Oxy hoá alcol

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

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

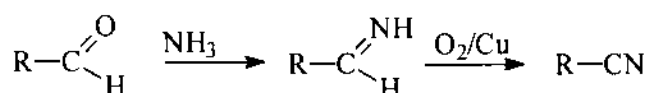
Oxy hoá alcol có nối kép ở vị trí α , β , xúc tác đồng thu được hợp chất carbonyl tương ứng mà không ảnh hưởng đến nối đôi.

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

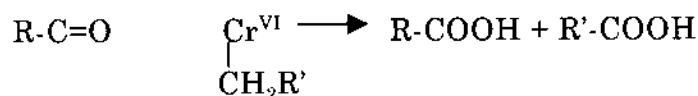
Các alcol bậc một và bậc hai bị oxy hóa bởi Cr(VI) tạo thành hợp chất carbonyl. Aldehyd tạo thành bị oxy hóa tiếp trong nước đến acid carboxylic.

4.2. Oxy hoá hợp chất carbonyl

- Oxy hoá aldehyd acetic ở thể lỏng với oxy không khí, xúc tác coban hoặc mangan-acetat (nhiệt độ $50-70^{\circ}\text{C}$, áp suất 5-8 bar) tạo thành acid acetic.
- Oxy hoá các aldehyd với oxy, xúc tác đồng trong môi trường amoniac tạo thành nitril:

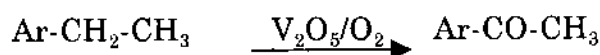


- Các ceton bị oxy hoá bởi hợp chất Cr(VI) thành hỗn hợp của hai acid:

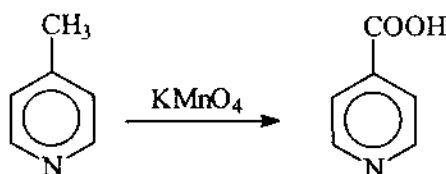


4.3. Oxy hoá các hợp chất thơm

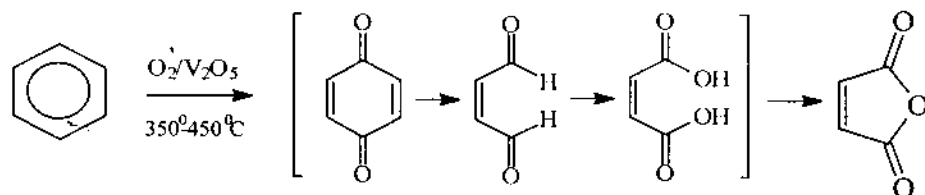
Các hợp chất thơm bị oxy hoá cả ở thể lỏng và hơi với oxy không khí, xúc tác là V_2O_5 . Với các hợp chất thơm có mạch nhánh, nếu phản ứng tiến hành ở pha lỏng, môi trường acid (H_2SO_4 hoặc CH_3COOH), sản phẩm tạo thành chứa nhóm carbonyl ở vị trí α .



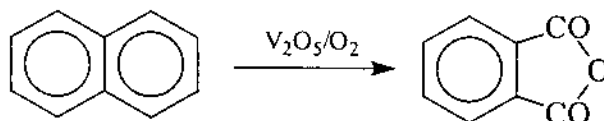
Với tác nhân kali permanganat, từ γ -picolin thu được acid isonicotinic là nguyên liệu tổng hợp isoniazid:



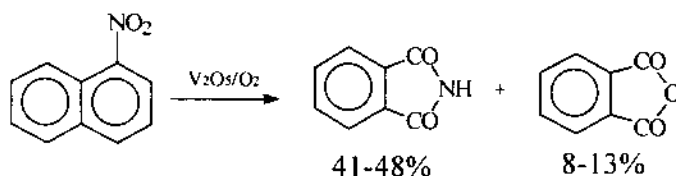
Việc oxy hoá nhân thơm khó khăn hơn, điều kiện phản ứng mãnh liệt hơn. Phản ứng được tiến hành ở 350-450°C với oxy không khí, xúc tác V_2O_5 sẽ phá vỡ nhân thơm, tạo thành anhydrid dicarboxylic.



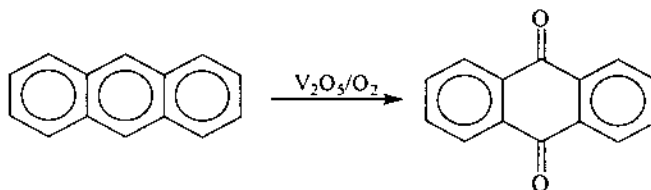
Từ naphtalen thu được anhydrid phthalic là nguyên liệu tổng hợp diethyl-phthalat:



Từ α -nitro-naphtalen thu được sản phẩm chính là phthalimid:



Từ antraxen tạo thành antraquinon:



4.4. Dehydro hoá

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

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

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

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

5. THIẾT BỊ CỦA PHẢN ỨNG OXY HOÁ

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

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

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

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

6. KỸ THUẬT AN TOÀN TRONG QUÁ TRÌNH OXY HÓA

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

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

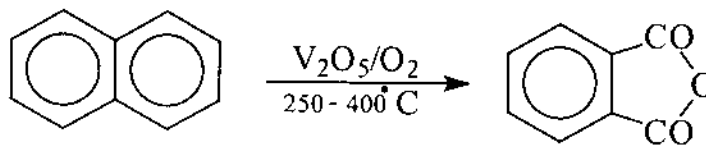
Peroxyd là các chất dễ gây nổ. Do đó cần tránh nồng độ quá lớn của nó trong thiết bị phản ứng. Với các phản ứng có tạo thành peroxyd, khi tinh chế sản phẩm không được cất quá kiệt để tránh nổ.

7. MỘT SỐ VÍ DỤ

7.1. Điều chế anhydrid phthalic

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

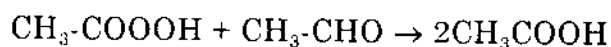
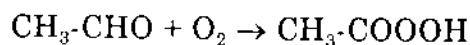
Anhydrid phthalic được điều chế bằng cách oxy hoá naphtalen với oxy không khí ở thể hơi, xúc tác là V_2O_5 .



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

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

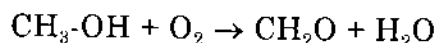
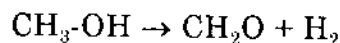
Acid acetic là nguyên liệu quan trọng của nhiều ngành công nghiệp hoá học và thực phẩm. Nó được điều chế bằng cách oxy hoá aldehyd acetic với oxy không khí, xúc tác là mangan acetat. Lượng xúc tác sử dụng trong phản ứng là 0,1%. Acid acetic được tạo thành qua trung gian peracetic theo phương trình sau:



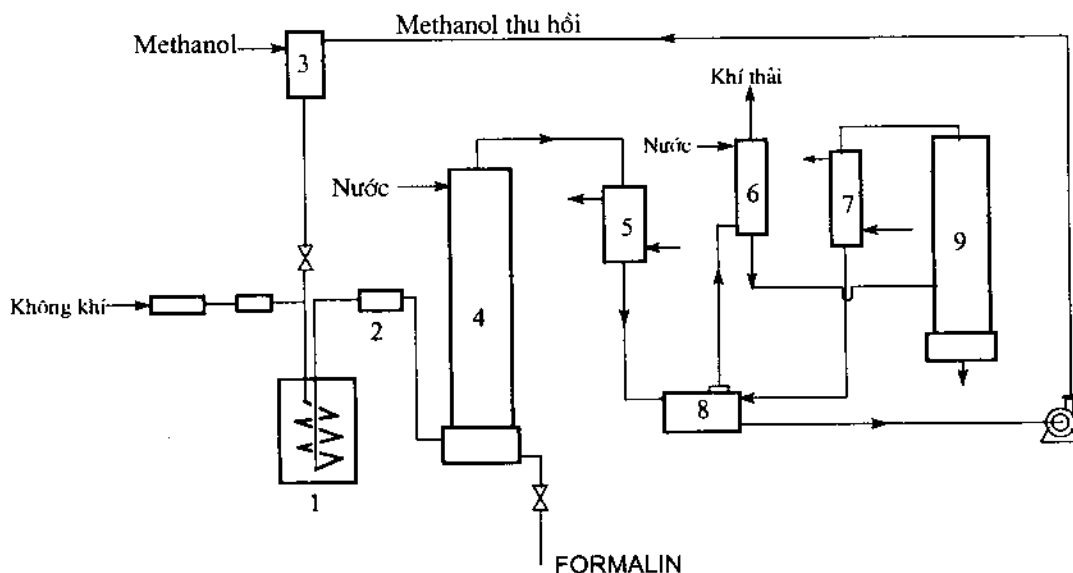
Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ 60°C , áp suất 4-5 bar và duy trì thời gian 12-14 giờ. Sản phẩm thu được có hàm lượng acid acetic 96%.

7.3. Điều chế formaldehyd từ methanol

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



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



Hình 9.1. Sơ đồ thiết bị phản ứng điều chế formaldehyd từ methanol

1. Buồng trộn và hoá hơi, 2. Buồng xúc tác,
3. Bình đựng methanol, 4. Bộ phận hấp thụ, 5, 7. Sinh hàn,
6. Bình rửa khí, 8. Bộ phận tách khí, 9. Bình chứa sản phẩm phụ

TỰ LƯỢNG GIÁ

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

Chương 10

KHỬ HOÁ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

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

1. ĐẠI CƯƠNG

Ở chương oxy hoá, chúng tôi đã trình bày một số khái niệm về quá trình oxy hoá khử trong hoá vô cơ và điện hoá học. Khái niệm khử hoá được hiểu là quá trình nhận thêm điện tử của một nguyên tử hoặc ion nào đó.

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

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

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

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

2. TÁC NHÂN KHỬ HOÁ

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

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

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

2.1. Tác nhân khử hoá học

Gồm có các tác nhân sau:

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

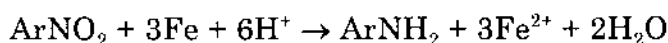
2.1.1. Kim loại trong môi trường acid, kiềm

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

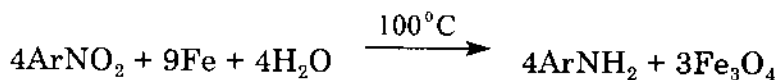
Sắt trong môi trường acid:

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

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



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



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

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

Thiếc trong môi trường acid:

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

Kẽm trong môi trường acid:

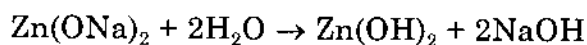
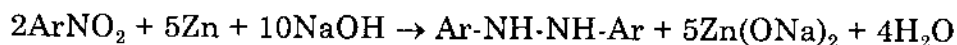
Đây cũng là tác nhân khử có giá thành cao, tuy nhiên việc sử dụng bột kẽm làm tác nhân khử hóa phổ biến hơn thiếc. Lượng kẽm cần thiết cho phản ứng khử hoá được dùng với tỷ lệ như sau: 1-1,1 mol kẽm/1 mol chất cần khử, lượng acid là 2,5 mol /1 mol kẽm.

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

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

Kẽm trong môi trường kiềm:

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



2.1.2. Hỗn hống kim loại

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

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

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

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

2.1.3. Kim loại kiềm trong alcol

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

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

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

2.1.4. Kim loại và amoniac

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

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

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

2.1.5. Kim loại và amin

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

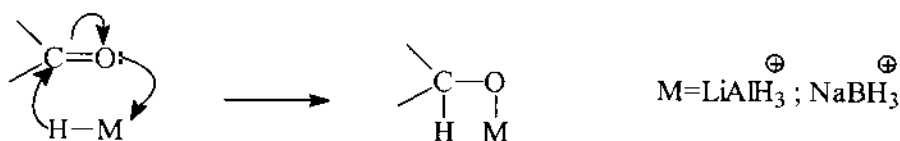
Phản ứng khử hoá được tiến hành ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ sôi của amin.

Kim loại và amin có thể khử olefin thành parafin, acetylen thành olefin, parafin, aldehyd và ceton thành alcol, nitril thành amin, nitro thành amin, benzen thế thành hỗn hợp cyclohexen và cyclohexan tương ứng, naphtalen thành các đồng phân decalin...

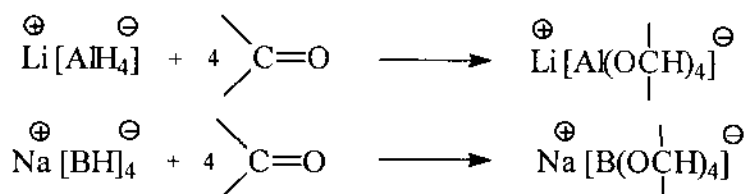
2.1.6. Các hydrid kim loại

Lithium aluminium hydrid (LiAlH_4) và natri boronhydrid (NaBH_4) là các tác nhân khử được sử dụng nhiều trong công nghiệp. Cả hai đều là chất rắn, tương đối bền vững nên dễ thao tác.

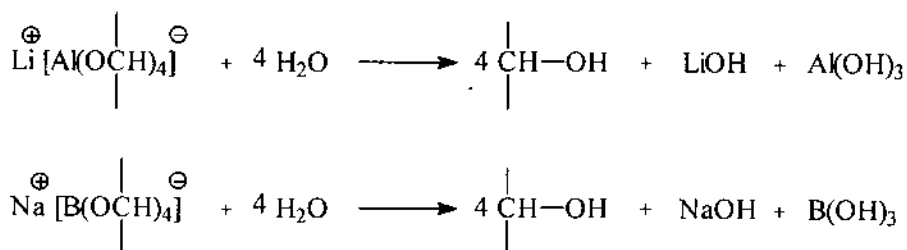
Cơ chế phản ứng khử hoá nhóm carbonyl như sau:



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



Thủy phân các phức alcolat cho alcol tương ứng:

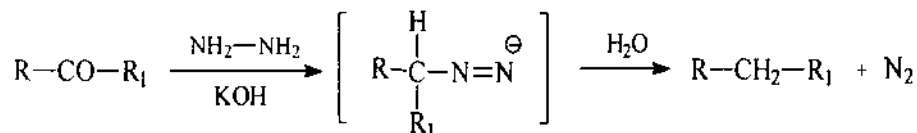


Phản ứng khử hoá với LiAlH_4 tiến hành trong dung môi dietylether, tetrahydrofuran khan. Nó có thể khử aldehyd, ceton, epoxyd, acid carboxylic, ester thành alcol; amid, nitril, nitro thành amin; dẫn chất halogen thành hydrocarbon.

NaBH_4 là chất khử nhẹ, có thể khử trong môi trường nước, alcol, tetrahydrofuran, ether... NaBH_4 khử chọn lọc aldehyd, ceton và halogenid acid. Khi được hoạt hoá bằng các clorid kim loại (AlCl_3 , ZnCl_2 , MgCl_2 ...) nó có thể khử acid, ester, anhydrid thành alcol; amid, nitro, nitril thành amin; C-halogen thành C-H.

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

Hydrazin là tác nhân khử hóa mạnh. Nó có thể khử hợp chất carbonyl thành hydrocarbon (phản ứng Wolff-Kishner):



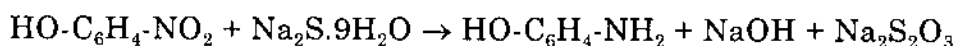
Hầu hết các phản ứng khử hóa đều dùng hydrazin-hydrat, ít dùng hydrazin khan, mặc dù khả năng khử hóa của hydrazin khan tốt hơn. Phản ứng thường tiến hành ở nhiệt độ cao (150-250°C), nên phải thực hiện trong nồi chịu áp suất hoặc dùng dung môi có nhiệt độ sôi cao (ethylen-glycol, diethylen-glycol, triethanol-amin).

2.1.8. Các hợp chất của lưu huỳnh

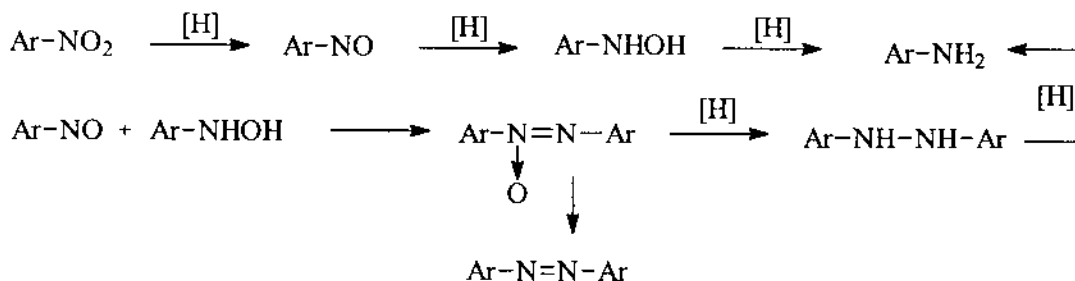
• Natri sulfid (Na_2S):

Thường dùng loại kỹ thuật, hàm lượng 60-65%. Dạng tinh thể ngậm 9 phân tử nước, dễ hút ẩm. Natri sulfid có thể khử hoá nhóm nitro và nitrozo thành amin.

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

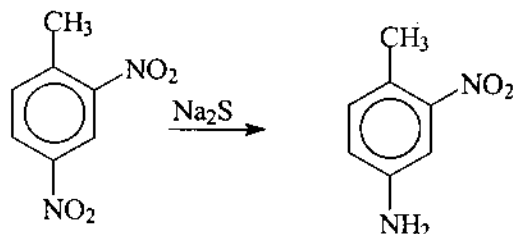


Trong môi trường kiềm, khử hoá hợp chất nitro là quá trình phức tạp, qua nhiều hợp chất trung gian như: nitrozo, hydroxylamin, azoxy benzen, azo benzen, hydrazo-benzen và cuối cùng thành amin:



Nếu khử hoá ở 0°C thì chỉ tạo thành hydroxylamin, còn khi đun nóng thì thu được amin.

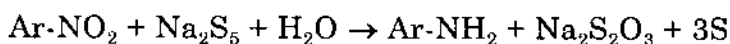
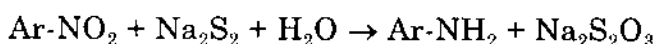
Điểm đặc biệt là Na_2S có tác dụng khử hoá chọn lọc, với dẫn xuất polinitro nó chỉ khử nhóm nitro ở vị trí para so với nhóm thế:



• *Natri disulfid (Na_2S_2):*

Khử bằng natri disulfid không tạo ra NaOH , nên các polisulfid được chọn cho các phản ứng không chịu được độ kiềm mạnh như dùng Na_2S . Các polisulfid (Na_2S_2 , Na_2S_5 ...) có tốc độ thủy phân kém Na_2S vài lần, phản ứng khử hóa cũng nhẹ nhàng hơn.

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

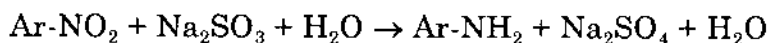


Trong các polisulfid, thường dùng Na_2S_2 vì nó không giải phóng S nên không gây trở ngại cho việc phân lập sản phẩm.

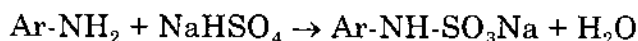
• *Natri sulfit và natri bisulfid (Na_2SO_3 và NaHSO_3):*

Các tác nhân này tồn tại ở dạng tinh thể không màu hoặc màu trắng, dễ bị oxy hóa thành sulfat nên cần bảo quản trong lọ kín, tránh tiếp xúc lâu với không khí.

Được dùng để khử các dẫn chất nitro thành amin:



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



2.2. Khử hóa bằng hydro phân tử với xúc tác

Ở điều kiện thường, hydro phân tử ít có khả năng phản ứng. Khi tiếp xúc với xúc tác, hydro được hoạt hóa và có khả năng tham gia phản ứng. Vì vậy phản ứng hydro hoá bao giờ cũng cần xúc tác.

Độ hoạt hoá của các chất xúc tác được thể hiện bằng lượng hydro hấp phụ trên một đơn vị khối lượng.

Hydro hoá xúc tác có thể xảy ra ở hai trường hợp: đồng thể và dị thể. Trường hợp hydro hoá xúc tác dị thể được ứng dụng nhiều trong công nghiệp.

2.2.1. Các xúc tác cho phản ứng

Xúc tác có thể sử dụng riêng hoặc đưa lên một chất mang. Sử dụng chất mang không chỉ để tiết kiệm, mà chất mang còn ảnh hưởng đến hoạt tính, độ chọn lọc, tuổi thọ, độ nhạy cảm với nhiệt độ và các chất gây độc xúc tác...

Các chất mang có diện tích bề mặt nhỏ gồm thủy tinh, oxyd nhôm, đá bột, bauxit. Loại có bề mặt lớn gồm caolan, titan dioxyd, than hoạt, silicagel...

Thông thường có khoảng 5% chất xúc tác được đưa lên chất mang. Ngoài ra người ta có thể thêm chất làm tăng hoạt tính xúc tác (promotor) hoặc chất ức chế xúc tác (inhibitor).

a. Các xúc tác kim loại

• Niken (Ni):

Là xúc tác sử dụng phổ biến nhất, có thể sử dụng một mình hoặc đưa lên chất mang.

Ni-Raney (niken xương) được dùng nhiều vì độ hoạt hóa rất tốt của nó. Ni-Raney được điều chế như sau:

Nung hỗn hợp nhôm và niken (tỷ lệ 1:1) đến 1200-1500°C thành hợp kim, làm nguội và tán nhỏ. Sau đó dùng dung dịch NaOH hoà tan hết nhôm trong bột hợp kim vừa điều chế được. Niken còn lại ở dạng bột tối xốp. Rửa nước nhiều lần đến hết kiềm. Rửa lại bằng alcol và bảo quản trong alcol tuyệt đối. Trong quá trình điều chế xúc tác, khí hydro được giải phóng, chú ý để phòng cháy nổ.

Một gam xúc tác này có thể hấp phụ 25-150 cm³ khí hydro. Khi để khô, Ni-Raney tự bốc cháy trong không khí.

Xúc tác Ni-Raney có thể dùng để hydro hoá các alken, alcol, ceton, nitril và các hợp chất thơm.

Xúc tác niken hoặc niken trên chất mang (dạng bột hoặc hạt), hoạt lực thường thấp hơn Ni-Raney. Do đó phản ứng hydro hoá thường phải tiến hành ở nhiệt độ cao hơn.

• Đồng (Cu):

Bột đồng được sử dụng làm xúc tác để khử các hợp chất nitro thơm thành amin (xúc tác này không ảnh hưởng nhân thơm).

Có thể sử dụng một mình hoặc cùng chất mang. Điều chế bằng cách khử hoá đồng oxyd, hydroxyd hoặc carbonat base với khí hydro ở 150-300°C.

Hỗn hợp Cu-Cromit là xúc tác có giá trị thực tế lớn. Xúc tác này có thể hydro hoá các ester và amid. Cu-Cromit là hỗn hợp dạng bột mịn của đồng kim loại, CuO, CuCr₂O₄ và Cu₂Cr₂O₄. Phản ứng hydro hoá được tiến hành ở điều kiện áp suất, nhiệt độ trên 100°C.

- **Các kim loại quý:**

Xúc tác nhóm này gồm có: platin, palladi, rutheni và rhodi. Vì giá thành cao nên thường trộn với chất mang (đất sét, silicagel, than hoạt...). Xúc tác chứa khoảng 3-10% kim loại.

- Platin xúc tác hydro hoá nhiều loại nhóm chức một cách dễ dàng (trừ acid cacboxylic, amid và ester). Platin oxyd, platin clorid cũng được sử dụng làm xúc tác hydro hoá.
- Xúc tác palladi về hoạt tính cũng giống như platin nhưng tính chọn lọc tốt hơn và có thể thay đổi tùy cách điều chế. Có thể sử dụng để khử hoá hầu hết các nhóm chức, nhưng hoạt tính yếu hơn platin khi dùng để khử ceton mạch thẳng và nhân thơm. Phản ứng hydro hoá thường tiến hành ở áp suất thường.
- Các xúc tác rutheni và rhodi không tham gia quá trình hydro phân, nên không sợ nó cắt loại nhóm hydroxy hoặc amin trên nhân thơm.

Duy nhất rutheni có thể xúc tác khử hoá acid cacboxylic. Nó có ưu điểm là không bị độc bởi lưu huỳnh.

b. Các hợp chất phi kim loại

Các oxyd-kim loại (kẽm, crom, vanadi...) hoặc sulfid-kim loại (molybden, sắt, coban, niken...) và boron-kim loại (sắt, niken, bạc, crom...) ít khi sử dụng làm xúc tác cho phản ứng hydro hoá.

Các sulfid-kim loại không bị nhiễm độc với lưu huỳnh và các hợp chất của lưu huỳnh. Do đó có thể sử dụng hydro hoá hay hydro phân các hợp chất chứa lưu huỳnh.

2.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng hydro hoá

Nhiệt độ:

Cũng như các phản ứng hoá học khác, khi nhiệt độ tăng thì tốc độ phản ứng hydro hoá cũng tăng, nhưng phản ứng không mong muốn dehydro hoá cũng xuất hiện. Mặt khác, nhiệt độ tăng làm giảm tính chọn lọc của xúc tác.

Trong thực tế cần phải tìm một nhiệt độ thích hợp thấp nhất để phản ứng có thể thực hiện được.

Thông thường, với xúc tác là các kim loại quý (Pt, Pd), Ni-Raney phản ứng tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150°C; với Ni, Cu ở nhiệt độ từ 150-250°C. Các kim loại khác và oxyd kim loại từ 250-400°C.

Áp suất:

Áp suất làm tăng tốc độ phản ứng, ảnh hưởng đến cân bằng của phản ứng và tính chọn lọc của xúc tác. Cụ thể như sau:

- + Tăng áp suất phản ứng là tăng nồng độ của chất tham gia phản ứng, do đó làm tăng tốc độ phản ứng.
- + Áp suất tăng, cân bằng phản ứng chuyển về bên phải.
- + Áp suất tăng làm giảm tính chọn lọc của xúc tác. Ví dụ: xúc tác Ni-Raney ở áp suất khí quyển hydro hoá acetylen thành olefin. Khi tăng áp suất lên 3 bar thì chỉ thu được parafin.

2.2.3. Kỹ thuật an toàn trong phản ứng hydro hoá xúc tác

Hydro là chất khí nhẹ nhất, nó dễ bị rò rỉ qua những chỗ mà các khí khác không thể qua được. Do đó phải chú ý cẩn thận ở các chỗ nối, hệ thống ống dẫn, các van.

Hydro tạo hỗn hợp nổ với không khí ở khoảng nồng độ rất rộng (4,1-74,2%). Vì vậy trước khi dẫn khí hydro vào thiết bị phản ứng, phải đuổi hết không khí trong thiết bị bằng khí trơ nhiều lần.

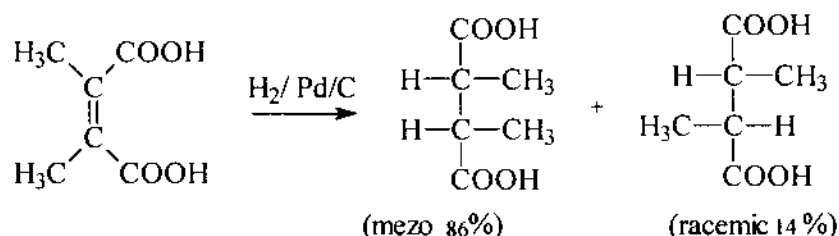
3. ỨNG DỤNG CỦA PHẢN ỨNG KHỬ HOÁ

3.1. Khử hoá liên kết carbon-carbon không no

Khử hoá olefin:

Có thể khử hoá liên kết C=C với natri kim loại trong alcol, natri kim loại trong amin, hydro hoá xúc tác (Pd, Pt, Ni-Raney) ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển. Mạch carbon càng dài, nhiều mạch nhánh càng khó khử. Cis-olefin dễ hydro hoá hơn trans-olefin.

Quá trình khử hoá nối đôi tạo ra đồng phân không gian. Ví dụ khi hydro hoá acid dimethyl-maleic, xúc tác paladi trên chất mang than hoạt (Pd/C) hoặc niken tạo thành dimethyl succinic với đồng phân mezo chiếm 86% và racemic là 14%:



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

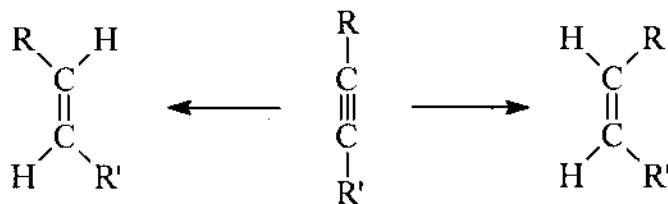
Khử hoá acetylen:

Acetylen có thể hydro hoá dễ dàng thành parafin, cũng có thể khử chọn lọc thành olefin bằng tác nhân hoá học hay hydro hoá xúc tác.

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

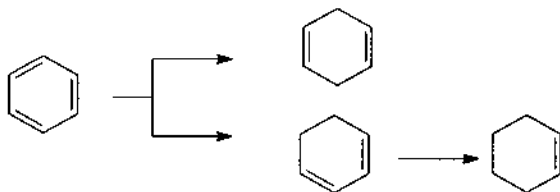
Hydro hoá liên kết $C \equiv C$ ở cuối mạch carbon dễ hơn ở giữa mạch.

Khi hydro hoá nối ba thành olefin thì thu được hỗn hợp cis-trans. Ví dụ:



Hydro hoá nhân thơm:

Khử hoá nhân thơm khó hơn các hợp chất không no mạch thẳng. Bằng tác nhân khử hoá học không thể no hoá toàn bộ nhân thơm. Khử hoá benzen bằng natri trong amoniac tạo sản phẩm chính là cyclohexa-1,4-dien. Sản phẩm phụ cyclohexa-1,3-dien sau đó bị khử nhanh thành cyclohexen.



Nhóm hút điện tử trên nhân làm tăng khả năng khử hoá, nhóm đẩy điện tử thì ngược lại làm giảm khả năng này.

Hydro hoá xúc tác benzen và dẫn chất thu được cyclohexan và các dẫn chất tương ứng. Phản ứng cần áp suất và nhiệt độ cao. Tuy nhiên, nhiệt độ không được vượt quá giới hạn, vì khi đó phản ứng dehydro hoá đồng thời xảy ra.

Các aldehyd, ceton, amin thơm, nếu muốn hydro hoá nhân thơm cần bảo vệ nhóm carbonyl (tạo hydrazone hoặc base-schiff). Sau khi hydro hoá thì thuỷ phân để loại các nhóm bảo vệ.

Các hợp chất thơm đa vòng dễ hydro hoá hơn benzen. Khả năng phản ứng theo thứ tự sau: benzen < naphtalen < phenantren.

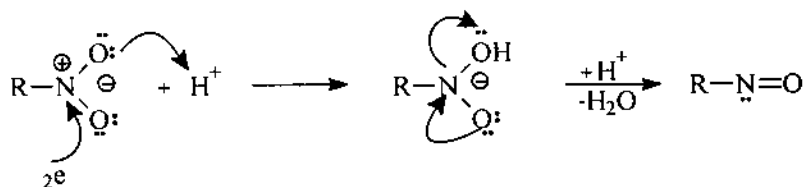
3.2. Khử hoá hợp chất nitro

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

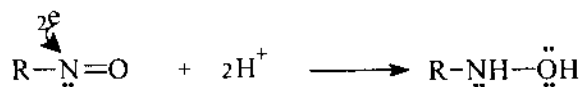
3.2.1. Khử hoá với Fe trong môi trường acid

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

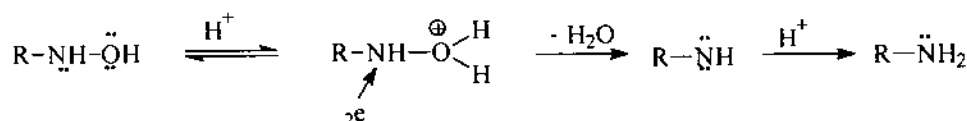
Trong môi trường acid, nhóm nitro lấy hai điện tử của sắt, đồng thời lấy thêm hai proton và loại đi một phân tử nước tạo thành nitrozo:



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



Cuối cùng là khử hoá hydroxylamin thành amin:

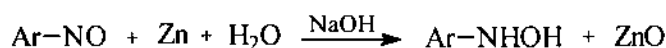
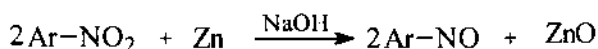


Phản ứng xảy ra ở ba pha: pha hữu cơ (hợp chất nitro), sắt và nước acid. Do đó tốc độ phản ứng phụ thuộc rất lớn vào kích thước bột sắt và tốc độ khuấy trộn. Đối với các chất khó hoà tan trong nước, cần sử dụng thêm dung môi trợ tan (ethanol, methanol...).

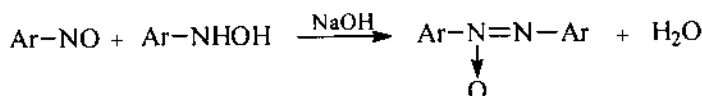
3.2.2. Khử hoá với kim loại (Fe, Zn) trong môi trường kiềm

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

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

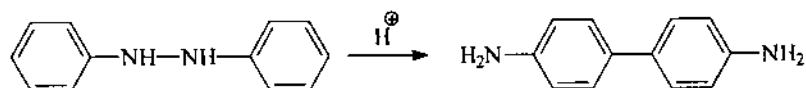


Dưới tác dụng của môi trường kiềm, nitrozo phản ứng với hydroxylamin tạo ra azoxy benzen:



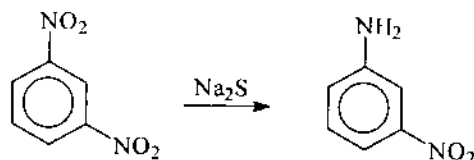
Sau đó azoxy benzen bị khử thành azo ($\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$) và hydrazobenzen ($\text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}-\text{Ar}$).

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



3.2.3. Khử hoá bằng các hợp chất của lưu huỳnh

Các chất khử lưu huỳnh (sulfid, disulfid, hydrosulfid) có thể khử hợp chất nitro thành amin. Natri và amoni sulfid được sử dụng để khử chọn lọc các hợp chất polinitro thành các dẫn xuất amin-nitro. Ví dụ, với một đương lượng chất khử Na_2S có thể khử hoá m-dinitrobenzen thành m-nitro-anilin:



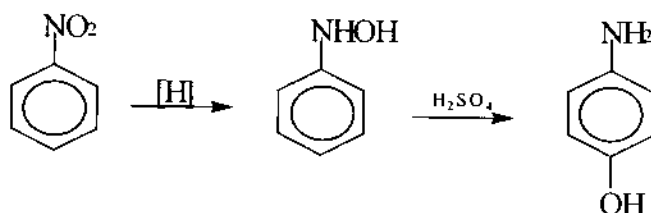
Nếu dùng thừa Na_2S thì nó sẽ khử tất cả các nhóm $-\text{NO}_2$ thành $-\text{NH}_2$.

Các sulfid còn được dùng để khử hoá các hợp chất nitro-phenol, halogen-nitrobenzen, nitro-azobenzen và điều chế amino-antraquinon.

3.2.4. Khử hoá bằng hydro phân tử có xúc tác

Đây là phương pháp phổ biến nhất để điều chế các amin trong công nghiệp. Phương pháp này tạo ra anilin có độ tinh khiết cao hơn và loại được những khó khăn khi sử dụng phương pháp Bechamp. Hydro hoá nitrobenzen có thể tiến hành ở cả pha hơi lẫn pha lỏng, xúc tác là niken và đồng.

Khi hydro hoá nitrobenzen trong acid sulfuric xúc tác Pt hoặc Co, có mặt molipden-sulfid tạo thành N-phenyl-hydroxylamin, trong môi trường acid sulfuric chất này chuyển vị thành p-aminophenol. Đây là nguyên liệu tổng hợp paracetamol:



Hydro hoá các hợp chất nitro thường thực hiện ở áp suất khí quyển, nhiệt độ $150-300^\circ\text{C}$.

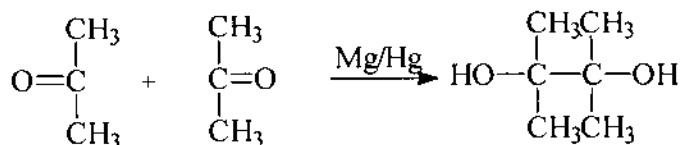
3.3. Khử hoá các aldehyd và ceton

Tuỳ tác nhân và điều kiện khử có thể thu được alcol, khử và dimer hóa thành pinacol hoặc khử tới hydrocarbon.

Khử aldehyd thành alcol có thể sử dụng hỗn hống natri, hỗn hống nhôm hay kim loại trong amoniac. Ceton mạch thẳng với kim loại kiềm trong alcol có thể khử thành alcol bậc hai.

Tác nhân khử nhóm carbonyl đặc hiệu nhất là hydrid kim loại. LiAlH_4 là chất khử mạnh, ngoài nhóm C=O của hợp chất carbonyl nó còn khử được nhiều nhóm chức khác. NaBH_4 là chất khử nhẹ nhàng, nó có thể khử chọn lọc nhóm C=O thành alcol.

Ví dụ: Khử hoá ceton trong môi trường kiềm hoặc trung tính với hỗn hống (nhôm hoặc magnesi), sản phẩm là pinacol:



Các aldehyd thơm có thể hydro hoá thành alcol tương ứng với xúc tác là Ni-Raney ở nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển.

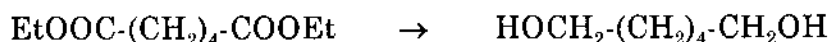
3.4. Khử hoá acid carboxylic, ester, amid

Khử hoá acid carboxylic thành alcol thường dùng các hydrid kim loại (LiAlH_4 , NaBH_4) hoặc alcoxyhydrid kim loại $[\text{LiAlH}(\text{t.BuO})_3]$. Trong đó hay dùng nhất là LiAlH_4 trong tetrahydrofuran hoặc ether. Acid carboxylic rất ít tan trong các dung môi trên, nên tốt nhất là chuyển thành ester trước khi khử hoá.

Trong công nghiệp, để khử acid carboxylic thành alcol, người ta thường dùng phương pháp hydro hoá với xúc tác Cu-Cromid ở $250-400^\circ\text{C}$, áp suất 200-300 bar. Để khử hoá chọn lọc các ester, hay dùng LiAlH_4 hoạt hoá với AlCl_3 . Tác nhân $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ chỉ khử nhóm ester thành alcol, không ảnh hưởng đến các nhóm halogen, nitro hoặc nối kép trong phân tử chất cần khử.

Hydro hoá các ester dễ dàng hơn hydro hoá các acid carboxylic (xúc tác Cu-Cromit).

Ví dụ: Hydro hoá ester của acid adipic, xúc tác Cu-Cromit, ở 250°C , áp suất 120-200 bar, thu được 1,6-hexandiol với hiệu suất 85-90%:

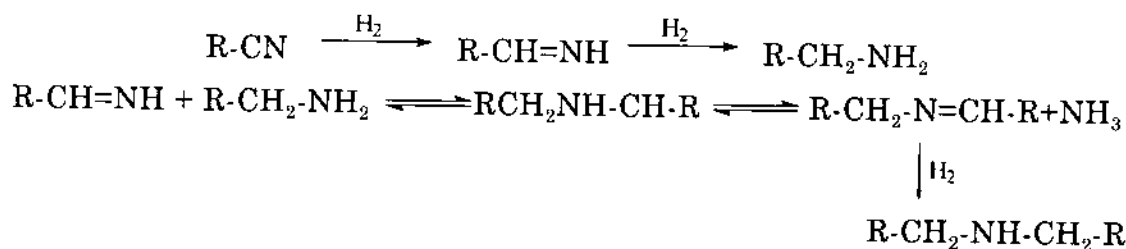


Có thể khử hoá các amid, lactam thành amin tương ứng hoặc amid thành aldehyd, sau đó thành alcol bậc nhất bằng hydrid kim loại (LiAlH_4).

3.5. Khử hoá các hợp chất chứa nitơ không no

Nhóm hợp chất chứa nitơ không no gồm nhiều loại: nitril, izonitril, hydrazon, oxim, imin, azoxy, azo. Trong đó việc khử hoá nhóm nitril thành amin có ý nghĩa thực tế nhất.

Tác nhân khử nitril thích hợp là hydro phân tử và hydrid kim loại (LiAlH_4). Hydro hoá nitril với xúc tác, thu được hỗn hợp amin bậc một và bậc hai:



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

Trong công nghiệp dược phẩm, khử hoá nitril thành amin bằng LiAlH_4 hoặc B_2H_6 được sử dụng nhiều.

4. HYDRO PHÂN

Hydro phân là phản ứng cắt các liên kết carbon-carbon, carbon-oxy, carbon-nitơ và carbon-halogen nhờ tác dụng của hydro. Phản ứng có thể thực hiện bằng tác nhân khử hoá học hoặc hydro hoá xúc tác.

Các tác nhân khử hoá học hay sử dụng là kim loại kiềm-alcôl, kim loại-amoniac, LiAlH_4 . Các xúc tác hydro hoá gồm Pd, Ni-Raney.

Hydro phân liên kết C-C ít gặp trong thực tế. Hydro phân C-O gặp khi khử hoá các ester, alcôl, ether, epoxyd, acetal.

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

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

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

Hydro phân liên kết C-X dễ hay khó phụ thuộc bản chất của halogen, cấu trúc của phân tử và tác nhân sử dụng. Alkyl halogenid có khả năng phản ứng yếu hơn benzyl-, aryl-, allyl- và vinyl-halogenid. Tác nhân hay dùng là kim loại-amoniac. Ngoài ra, có thể hydro phân liên kết carbon-halogen bằng phản ứng hydro hoá với xúc tác Pd.

5. MỘT SỐ VÍ DỤ

5.1. Điều chế anilin

Anilin là nguyên liệu quan trọng của công nghệ phẩm màu và tổng hợp Hóa dược. Nhiều thuốc được tổng hợp từ nguyên liệu này như: Sulfamid, kháng histamin, thuốc trị giun sán... Trước đây anilin được sản xuất theo phương pháp Bechamp. Hiện nay, trong công nghiệp nó được sản xuất bằng con đường hydro hóa nitro-benzen.

Phương trình phản ứng:



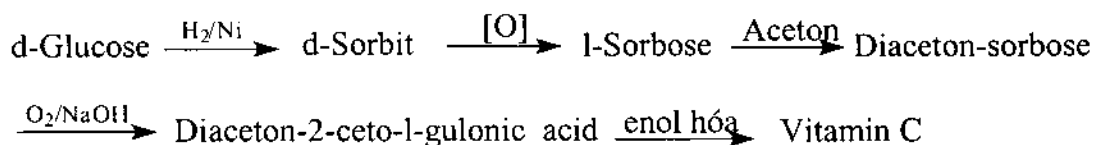
Nitrobenzen được hoá hơi rồi dẫn vào cột phản ứng chứa xúc tác đồng-amoni-nitrat. Khí hydro được dẫn vào cùng chiều với hơi nitrobenzen. Phản ứng được thực hiện ở 200°C.

Hỗn hợp hơi sau phản ứng được ngưng tụ, để yên cho tách pha. Pha trên là nước chứa 4% anilin hoà tan trong nitrobenzen, chiết thu hồi để đưa lại phản ứng. Pha dưới là anilin có chứa 0,5% nitrobenzen và 5% nước, cất phân đoạn để thu anilin.

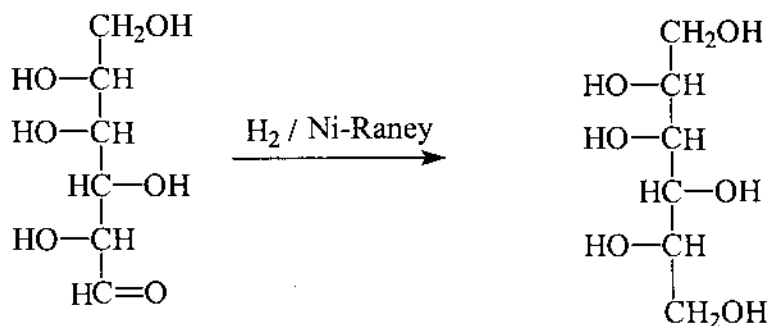
Cứ 1 kg xúc tác đồng-amoni-nitrat có thể sử dụng để điều chế được khoảng 1500 kg anilin.

5.2. Sản xuất sorbit từ glucose

Sorbit là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp vitamin C. Quá trình đó tóm tắt như sau:



Phương trình khử hoá glucose thành sorbit:



Cách tiến hành hydro hoá như sau:

Thiết bị phản ứng là autoclav bằng thép, có hai vỏ, máy khuấy mở neo, van thoát khí, ống nhiệt kế...

Dung dịch glucose nồng độ 50-55% được cho vào autoclav, điều chỉnh đến pH = 8,3-8,4. Tiếp đó cho Ni-Raney vừa điều chế (khoảng 5% so với trọng lượng glucose) vào nồi phản ứng. Đuổi hết không khí trong nồi và nén khí H₂ (hàm lượng 99,5%) vào đến khi áp suất đạt 80 at. Cho hơi nóng vào vỏ nồi và đưa nhiệt độ lên 135°C. Luôn giữ áp suất trong nồi là 80 at bằng cách bổ sung

H₂. Thời gian phản ứng khoảng 40-60 phút. Ngừng đun nóng và làm lạnh vò nổi đến nhiệt độ 75-80°C. Mở van cho thoát H₂ thừa, giảm áp suất còn 5 at. Đẩy khối phản ứng ra ngoài qua phin lọc. Thu hồi chất xúc tác và bảo quản dưới lớp nước cất. Dung dịch sorbit được đưa qua cột trao đổi ion Wolfatit để loại Fe, Cu, Ni... Sau đó cất chân không ở 650 mmHg đến khi chỉ còn độ ẩm 5%. Cặn được hoà tan trong cồn 96° ở 78°C. Kết tinh (khuấy) ở 18-20°C. Lọc lấy tinh thể, rửa bằng cồn, sấy khô ở 35-40°C.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm và mục đích của quá trình khử hoá trong hoá học hữu cơ và tổng hợp hoá dược.
2. Trình bày các loại tác nhân của phản ứng khử hoá và cơ chế khử của chúng.
3. Nêu các phản ứng khử hoá và phương pháp hydro phân các nhóm hợp chất cơ bản.
4. Trình bày phương pháp sản xuất anilin từ nitrobenzen và sorbit từ glucose.

Chương 11

DIAZO HOÁ

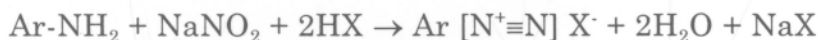
MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm về phản ứng diazo hoá và các đặc điểm của muối diazoni.
2. Các thuyết về cơ chế của phản ứng diazo hoá.
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hoá và nguyên tắc tiến hành phản ứng.
4. Các phản ứng của muối diazoni.

1. ĐẠI CƯƠNG

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



Trong đó: Ar: aryl

X: $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{HSO}_4$... (tùy loại acid sử dụng).

Phản ứng này được P.Griss phát hiện vào năm 1858. Cấu tạo của cation diazoni là sự tác dụng tương hỗ của hai dạng sau đây:



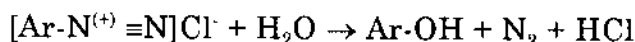
Quá trình diazo hoá có ý nghĩa quan trọng trong tổng hợp Hóa dược vì nó tạo ra hợp chất có khả năng phản ứng cao. Nó là quá trình hoá học trung gian để chuyển nhóm $-\text{NH}_2$ của amin thơm thành các nhóm $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{AsO}_3\text{H}_2$...

Diazo hoá là phản ứng chủ yếu được dùng trong công nghiệp sản xuất các phẩm màu azoic. Hàng năm người ta sản xuất hàng trăm ngàn tấn phẩm màu azoic từ các hợp chất diazo. Quá trình diazo hoá cũng là một trong những quá trình được sử dụng nhiều nhất trong tổng hợp hữu cơ, hoá dược.

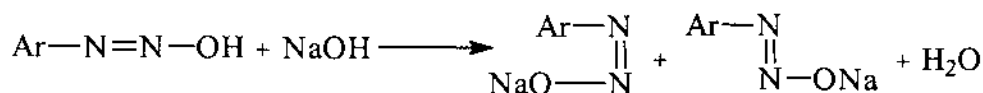
2. ĐẶC ĐIỂM CỦA MUỐI DIAZONI

Muối diazoni có các đặc điểm sau:

- Tồn tại ở dạng bột ít tan trong nước.
- Là hợp chất không bền, có tính phản ứng rất mạnh (dạng bột khô có thể gây nổ do phân huỷ giải phóng N_2). Cần bảo quản dưới lớp nước acid. Thường làm xong thì đem dùng luôn do không bảo quản được lâu.
- Dưới tác dụng của nhiệt độ, độ ẩm muối diazoni phân huỷ thành phenol:



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



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

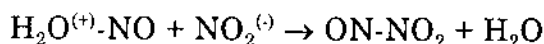
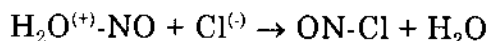
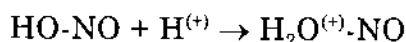
3. CƠ CHẾ CỦA PHẢN ỨNG DIAZO HOÁ

Có nhiều tác giả đã đưa ra giả thiết về cơ chế phản ứng diazo hoá, đáng chú ý là những cơ chế sau:

Bamberger (1894):

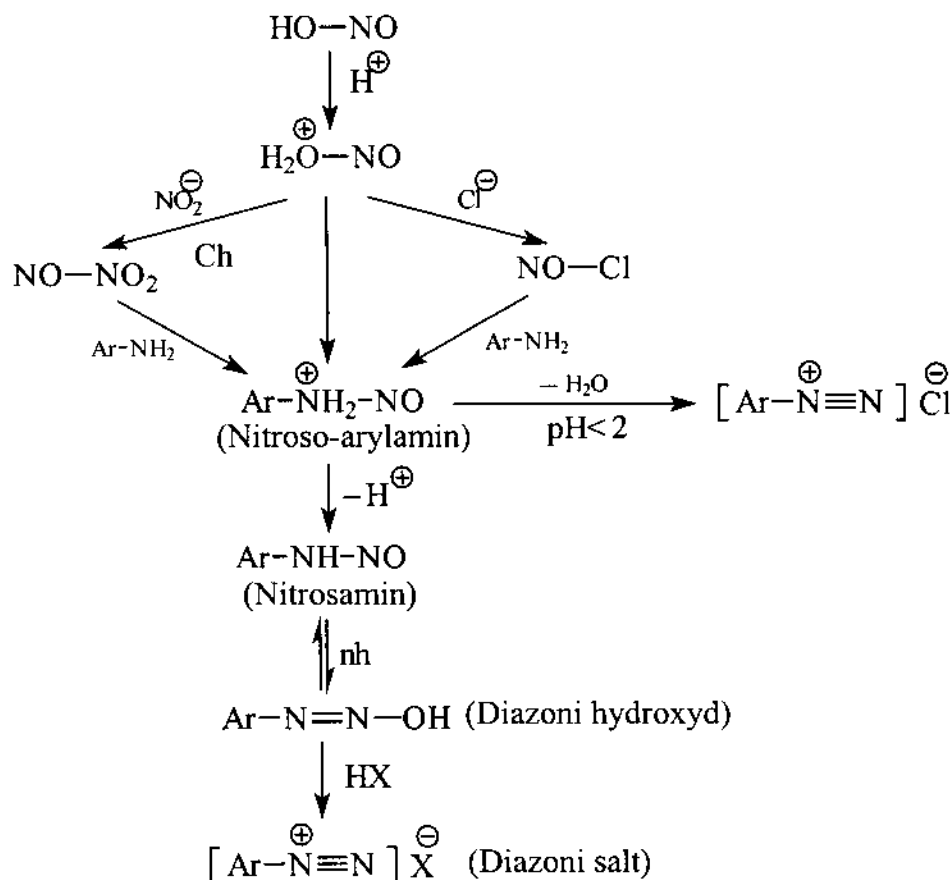
Tác giả này cho rằng phản ứng diazo hoá thực chất là quá trình nitrozo hóa N-amin bằng acid nitơ đã được proton hóa.

Tác nhân nitrozo hóa khi diazo hoá trong acid hydrocloric gồm có: nitrozil-clorid, dinitrogen-trioxyd. Chúng được tạo thành từ nitrozo-acidium theo các phản ứng sau:



Các tác nhân này đều có thể tạo thành cation nitrozil ($NO^{(+)}$) để tham gia phản ứng với thành phần amin theo cơ chế ái điện tử.

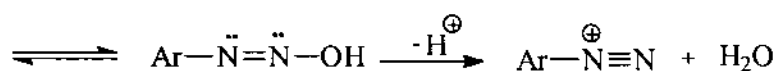
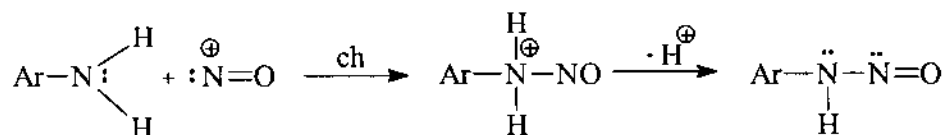
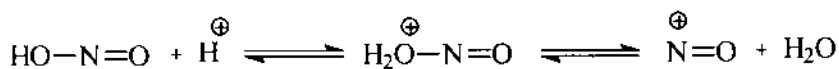
Sơ đồ quá trình phản ứng diazo hóa được trình bày ở hình 11.1:



Hình 11.1. Sơ đồ quá trình phản ứng diazo hoá

Ingold (1958):

Khi nghiên cứu động học của phản ứng diazo hóa, tác giả cho rằng phản ứng này cũng bắt đầu bằng sự proton hóa acid nitơ. Sau đó nitrozo hóa amin bằng phản ứng thế ái điện tử của ion nitrozo-acidium hoặc nitrozil. Đây là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng. Tiếp theo là đồng phân hóa hợp chất nitrozo và loại nhóm -OH của diazo hydroxyd trong môi trường acid, tạo thành muối diazo:



4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH DIAZO HOÁ

4.1. Ảnh hưởng của pH môi trường

Phản ứng diazo hoá bao giờ cũng thực hiện trong môi trường acid. Môi trường tối ưu để diazo hoá thường ở pH =1-3.

Acid trong phản ứng diazo hoá giữ vai trò quan trọng vì:

- Hoà tan amin dưới dạng muối để tham gia phản ứng.
- Giải phóng HNO_2 từ natri nitrit để cung cấp cho phản ứng.
- Hạn chế phản ứng ngưng tụ giữa muối diazoni với amin tự do tạo thành hợp chất diazo-amin không tan (phản ứng tự ngưng tụ này chỉ xảy ra trong môi trường acid yếu và trung tính).



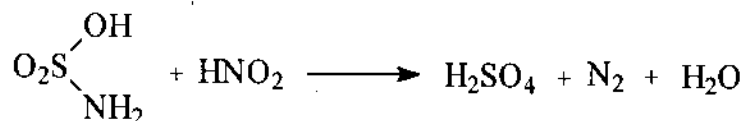
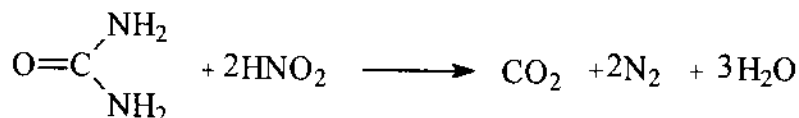
- Môi trường acid làm tăng độ bền vững của muối diazoni.

Trong những trường hợp không thể dùng nồng độ acid vô cơ quá lớn thì phải dùng phương pháp “diazo hoá ngược”: Làm lạnh hỗn hợp amin-natri nitrit trước, sau đó cho dần hỗn hợp này vào dung dịch HCl đã làm lạnh. Như vậy trong môi trường phản ứng không tồn tại amin tự do, phản ứng “tự ngưng tụ” sẽ không xảy ra.

4.2. Ảnh hưởng của nồng độ nguyên liệu

Thường sử dụng nồng độ amin trong phản ứng từ 0,2-2,0N. Nồng độ loãng làm phản ứng xảy ra chậm, nồng độ đặc sẽ khó khống chế nhiệt phản ứng, vì đây là phản ứng toả nhiệt mạnh.

Lượng NaNO_2 thường sử dụng không cần thừa. Vì nếu thừa sẽ làm giảm độ bền của muối diazoni và gây ra phản ứng phụ (oxy hoá hay đưa thêm nhóm nitro vào sản phẩm...). Kết thúc phản ứng nếu lượng acid nitơ còn thừa cần phải phân huỷ bằng urê hoặc acid sulfamic.



4.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ

Trong phản ứng diazo hoá, nhiệt độ là yếu tố quyết định đến hiệu suất sản phẩm. Thông thường phản ứng tiến hành ở nhiệt độ khoảng 0-5°C. Ở nhiệt độ này HNO_2 ít bị phân huỷ, mặt khác muối diazoni cũng bền vững hơn. Vì như chúng ta đã biết, diazoni là hợp chất không bền, rất dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ và môi trường. Rất ít trường hợp diazo hoá ở nhiệt độ cao hơn 15°C.

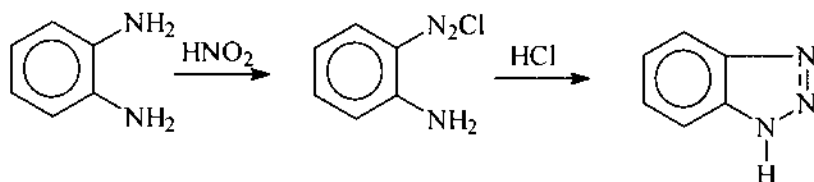
Để đảm bảo nhiệt độ thấp, người ta phải làm lạnh bằng cách cho nước đá trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng, mặt khác phải duy trì làm lạnh bên ngoài liên tục.

4.4. Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử amin

Các nhóm thế trên nhân có ảnh hưởng mạnh đến tính base, độ tan của amin thơm. Do đó có ảnh hưởng đến việc thực hiện phản ứng diazo hoá. Các amin thơm có nhóm hút điện tử trên nhân rất khó diazo hóa.

Các diamin thơm khi diazo hoá không xảy ra đồng thời vì nhóm diazo tạo thành hút điện tử, gây khó khăn cho việc diazo hoá nhóm amin thứ hai.

Các đồng phân ortho-diamin khi diazo hoá tạo ra sản phẩm đóng vòng do phản ứng tự ngưng tụ:



Muốn tránh hiện tượng tự ngưng tụ phải bảo vệ một nhóm amin bằng cách acyl hoá trước khi tiến hành diazo hoá.

5. NGUYÊN TẮC TIẾN HÀNH DIAZO HOÁ

Quá trình diazo hoá được tiến hành theo trình tự sau:

- Trước hết cho nước vào nồi phản ứng, tiếp đó cho acid vô cơ, rồi đến amin. Khuấy cho tan hết, cho nước đá trực tiếp vào để làm lạnh khối phản ứng đến 0°C.
- Sau đó, vừa khuấy vừa cho dần dung dịch natri nitrit vào (thường dùng dung dịch 30-35%) sao cho nhiệt độ < 5°C. Khi đã cho được 2/3 lượng natri nitrit, phải luôn kiểm tra độ pH của phản ứng (pH=1-3) và lượng NaNO_2 thừa. Phản ứng kết thúc khi mẫu thử có phản ứng dương tính với giấy tẩm tinh bột lẫn KI. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được dùng ngay cho phản ứng tiếp theo.

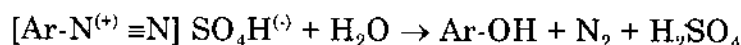
6. CÁC PHẢN ỨNG CỦA MUỐI DIAZONI

Các muối diazoni có khả năng phản ứng rất lớn. Nó được dùng làm trung gian trong sản xuất Hóa dược và nhiều ngành hóa học khác. Các phản ứng của muối diazoni được chia thành hai nhóm:

6.1. Các phản ứng có giải phóng nitơ

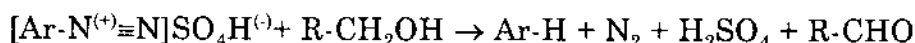
6.1.1. Thủy phân nhóm diazoni thành -OH

Phản ứng thủy phân tạo ra phenol thực hiện trong môi trường acid, xúc tác là CuSO_4 , Cu_2Cl_2 :



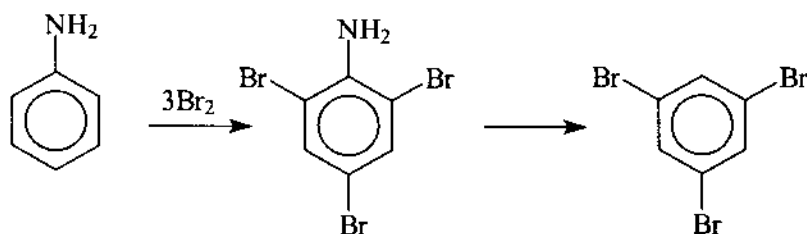
6.1.2. Thế nhóm diazoni bằng nhóm -OR và H

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



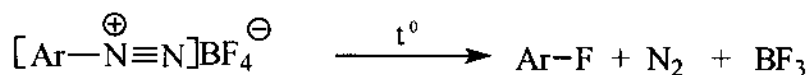
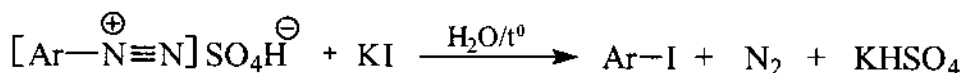
Phản ứng theo hướng nào phụ thuộc vào nhóm thế trên thơm của hợp chất diazo và độ lớn của gốc R trong alcol. Các alcol đơn giản thì khả năng tạo dẫn chất alcoxy càng cao.

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

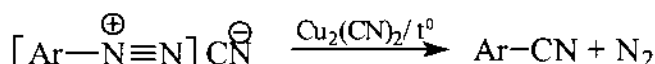
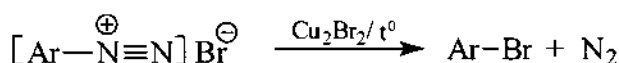


6.1.3. Thế nhóm diazoni bằng halogen và nitril

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



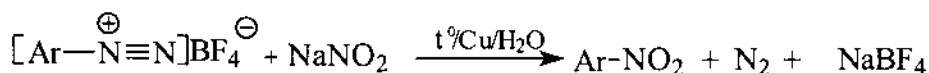
Phản ứng thế diazoni bằng -Cl, -Br hoặc -CN thu được hiệu suất cao nếu có xúc tác Cu_2Cl_2 , Cu_2Br_2 , hoặc $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ tương ứng (phản ứng Sandmeyer).



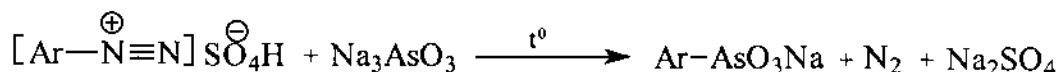
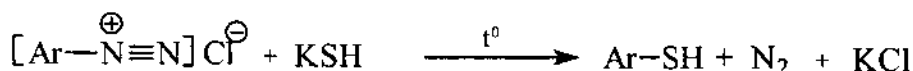
Phản ứng này có ý nghĩa khi muốn đưa halogen vào nhân thơm tại các vị trí mà không thể halogen hoá trực tiếp được.

6.1.4. Thế nhóm diazo bằng -NO₂, -SH, AsO₃H₂

Khi muốn đưa nhóm nitro vào vị trí cần thiết mà không thể nitro hoá trực tiếp được (ví dụ điều chế para-dinitrobenzen từ meta-nitroanilin), người ta dùng phương pháp qua trung gian diazo:



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

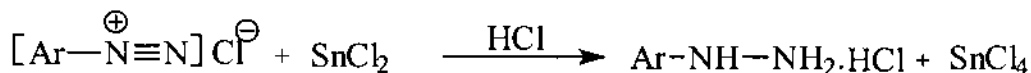


Các hợp chất hữu cơ chứa arsen trước đây được dùng trị lệ, giang mai như Stovason, Carbason...Hiện nay do độc tính mạnh nên không còn được sử dụng.

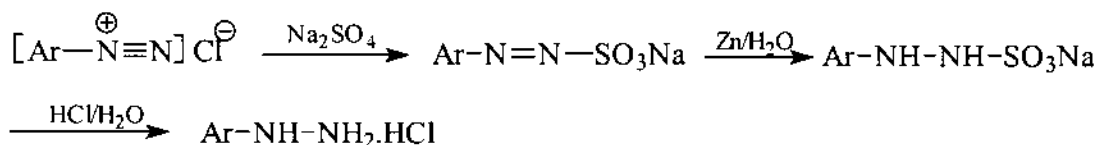
6.2. Các phản ứng không giải phóng nitơ

6.2.1. Phản ứng khử tạo arylhydrazin

Khử hoá nhóm diazoni với tác nhân khử SnCl_2 trong acid HCl tạo thành hydrazin.



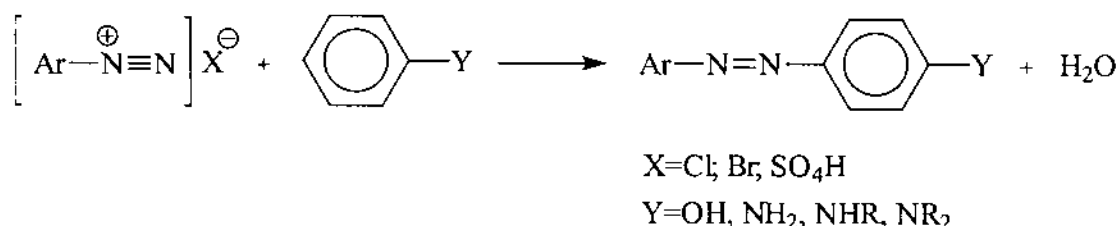
Trong công nghiệp, người ta thường dùng phương pháp của E. Fischer (1877):



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

6.2.2. Phản ứng ngưng tụ

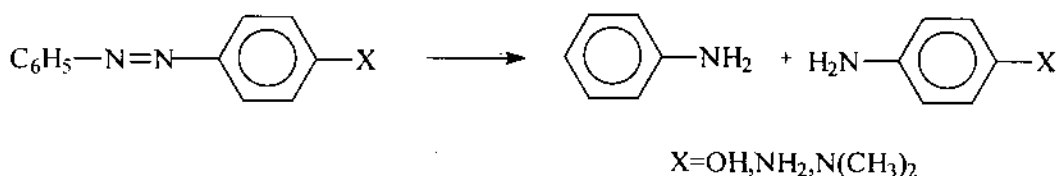
Phản ứng giữa muối diazoni với amin thơm hay phenol tạo thành hợp chất azoic:



Phản ứng này thuộc loại thế ái điện tử S_E. Sự ngưng tụ thường xảy ra ở vị trí para so với nhóm amin hoặc -OH.

Phản ứng ngưng tụ với các dẫn chất của phenol ở pH = 7-9, với các dẫn chất amin ở pH = 4-7.

Phản ứng này dùng để điều chế các p-aminophenol hoặc p-diamin thơm khi khử hoá dẫn chất azobenzen:



7. THIẾT BỊ VÀ AN TOÀN LAO ĐỘNG

Vì các ion kim loại xúc tác cho quá trình phân huỷ muối diazoni, nên người ta không chế tạo thiết bị phản ứng bằng kim loại hoặc hợp kim, mà thường làm bằng gỗ. Thiết bị phản ứng là những thùng gỗ, cánh khuấy cũng làm bằng gỗ hoặc bằng nhựa. Nếu làm bằng kim loại thì được bọc bằng chất dẻo.

Muối diazoni thường rất nhạy cảm với ánh sáng, cho nên quá trình sản xuất cần tránh tác dụng của ánh sáng (các ô kính cửa sổ nhà xưởng phải quét bằng sơn đỏ, các quá trình lọc hút tránh ánh sáng, ...)

Phản ứng diazo hoá thường giải phóng NO, NO₂ là những khí rất độc. Nơi sản xuất phải có hệ thống thông khí tốt, phải hấp thụ hết khí giải phóng để tránh ngộ độc cho người làm việc. Phải có đủ phương tiện bảo hộ lao động và mặt nạ phòng độc.

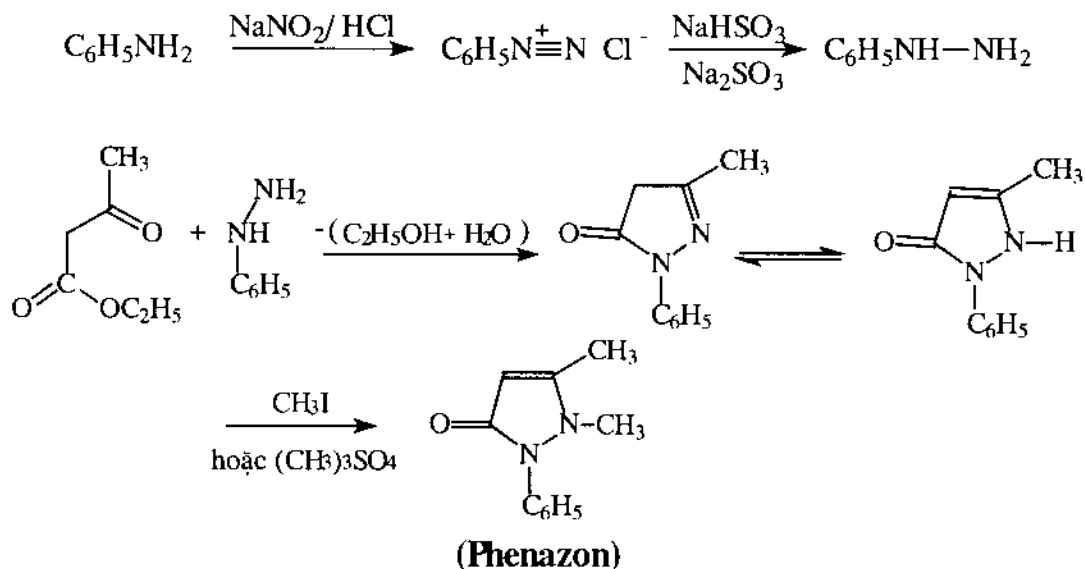
8. VÍ DỤ

Tổng hợp thuốc hạ nhiệt giảm đau phenazol:

Phenazon được tổng hợp theo phương pháp của Knorr:

Ngưng tụ acetoacetat ethyl với phenylhydrazin thu được dẫn chất pyrazolon. Sau đó methyl hóa hợp chất này với methyl-iodid hoặc dimethyl-sulfat thu được phenazon.

Nguyên liệu phenylhydrazin được điều chế từ anilin qua trung gian diazo theo sơ đồ phản ứng sau:



TỰ LƯƠNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng diazo hoá và đặc điểm của muối diazoni?
2. Cơ chế phản ứng diazo hoá?
3. Nêu các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình diazo hoá và nguyên tắc tiến hành quá trình diazo hoá.
4. Trình bày các phản ứng điển hình của muối diazo?
5. Nêu các loại vật liệu có thể sử dụng làm thiết bị cho phản ứng diazo hoá và các chú ý về an toàn lao động trong sản xuất.

Chương 12

PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

- 1. Khái niệm về phản ứng ngưng tụ.*
- 2. Các loại phản ứng ngưng tụ và ví dụ ứng dụng trong tổng hợp Hóa dược.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Phản ứng ngưng tụ là phản ứng tạo nên hợp chất mới bằng cách loại ra từ một hay nhiều hợp chất ban đầu các nguyên tử hoạt động hoặc các nhóm chức dưới dạng các sản phẩm phụ như H_2O , HCl , C_2H_5OH , NH_3 ... Như vậy chúng gồm rất nhiều các loại phản ứng khác nhau như alkyl hoá, acyl hoá, ester hoá... Trong Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược, để thu hẹp lại khái niệm trên và để làm rõ hơn mục đích của quá trình ngưng tụ, người ta đưa ra định nghĩa về phản ứng ngưng tụ như sau:

Phản ứng ngưng tụ là phản ứng tạo ra liên kết mới giữa hai nguyên tử carbon hoặc tạo ra hợp chất dị vòng từ hai carbon không ở cạnh nhau trong cùng một phân tử hoặc từ hai phân tử khác nhau.

Như vậy, quá trình ngưng tụ bao giờ cũng làm cho bộ khung carbon của phân tử trở nên phức tạp hơn hoặc tạo ra một dị vòng. Các quá trình tạo liên kết C-O, C-N, C-S,... mà không tạo dị vòng thì không được coi là phản ứng ngưng tụ.

Tuy nhiên, phản ứng tạo base Shif từ aldehyd và ceton do tính chất đặc biệt nhạy và sự ứng dụng nhiều trong tổng hợp Hoá dược mà người ta vẫn coi đây là phản ứng ngưng tụ.

Nhiều phản ứng ngưng tụ cần sử dụng tác nhân để thực hiện quá trình. Các tác nhân này có lúc đóng vai trò như chất xúc tác cho phản ứng, có lúc là một chất để khóa hoặc loại các sản phẩm phụ tạo thành. Trong thực tế người ta thường dùng các tác nhân sau:

- Tác nhân loại nước: H_2SO_4 , HCl , P_2O_5 , $POCl_3$, kali hoặc natri-acetat, $SnCl_4$.

- Tác nhân loại HCl: AlCl_3 , ZnCl_2 , pyridin, Na_2CO_3 , NaOH, hỗn hống Na.
- Tác nhân loại alcol: Na kim loại, natri-acetat, natri-ethylat.
- Tác nhân loại NH_3 : ZnCl_2 , acid proton.

Quá trình ngưng tụ xảy ra trong cùng 1 phân tử được gọi là ngưng tụ nội phân tử, hoặc giữa các phân tử với nhau ta có ngưng tụ ngoại phân tử.

Ngưng tụ là phản ứng rất quan trọng trong tổng hợp các thuốc Hóa dược và trong tổng hợp nhiều hợp chất trung gian của Hóa học hữu cơ. Phản ứng này được ứng dụng nhiều để tổng hợp nhân pyrazolon của thuốc hạ nhiệt anagin; nhân imidazol của các thuốc metronidazol, tinidazol; nhân quinolin và isoquinolin của các thuốc sốt rét, lị và chống co thắt, ...

2. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG NGƯNG TỤ

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

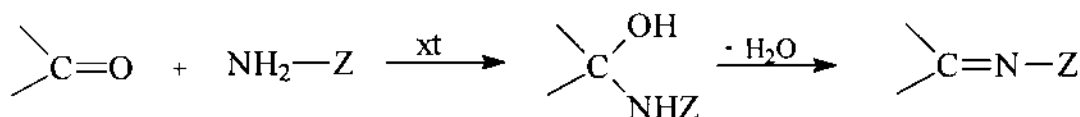
- Ngưng tụ loại nước
- Ngưng tụ loại HCl
- Ngưng tụ loại alcol
- Ngưng tụ loại NH_3

2.1. Ngưng tụ loại nước

2.1.1. Các phản ứng điển hình

a. Phản ứng giữa aldehyd, ceton với amin tạo base Shif

Đây là phản ứng đặc trưng của nhóm carbonyl. Phản ứng này có thể sử dụng để bảo vệ hoặc phân lập các aldehyd và ceton trong các quá trình tổng hợp hóa học. Phương trình phản ứng như sau:

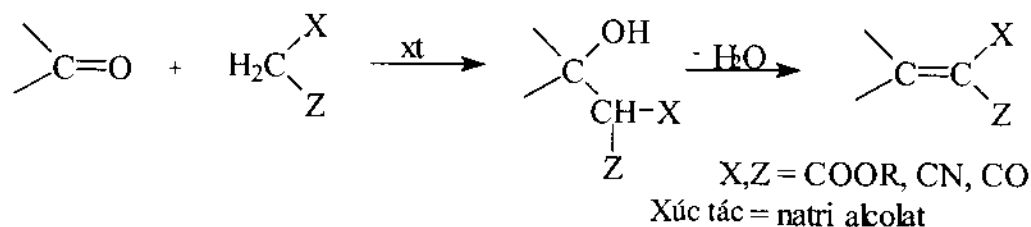


$\text{Z} = \text{R}, \text{Ar}, \text{NHCONH}_2, \text{NHCSNH}_2, \text{NHPh}$

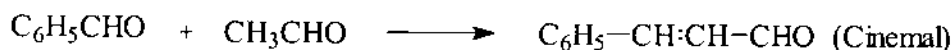
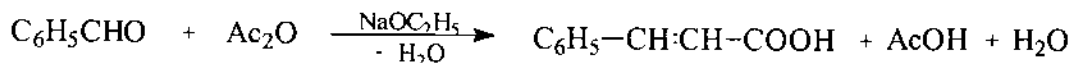
xt= acid proton

b. Phản ứng của nhóm carbonyl với nhóm methylen linh động

Phản ứng gồm 2 giai đoạn: cộng hợp và ngưng tụ alcol. Được dùng để nối dài mạch carbon của các hợp chất hữu cơ.

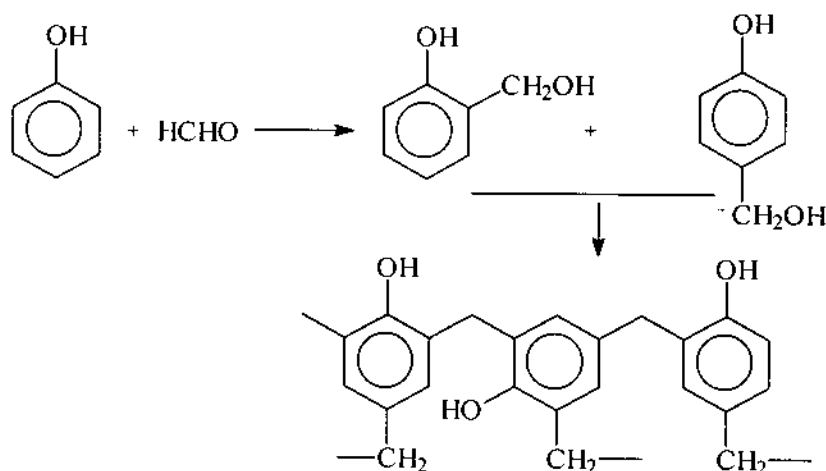


Trong tổng hợp Hóa dược, quá trình ngưng tụ tạo acid cinamic, cinemal (phản ứng Perkin) được ứng dụng nhiều:



c. Ngưng tụ formaldehyd với phenol tạo thành nhựa bakelit

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

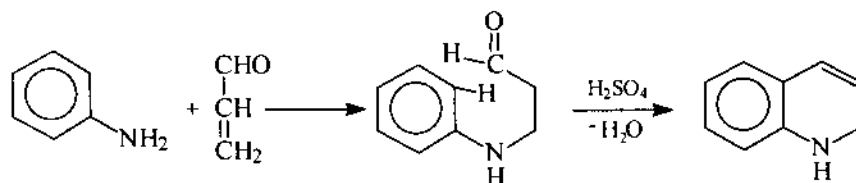


d. Tổng hợp quinolin và dẫn chất bằng phản ứng đóng vòng Skraupp

Nhân quinolin và dẫn chất 8-oxyquinolin là các nguyên liệu quan trọng để tổng hợp các thuốc sốt rét và thuốc chữa lỵ.

Phản ứng tạo dị vòng quinolin được thực hiện từ anilin và acrolein theo phương pháp đóng vòng Skraupp qua hai giai đoạn: Đầu tiên là phản ứng của anilin với acrolein, sau đó là ngưng tụ loại nước với tác nhân là acid sulfuric thu được dẫn chất 1,2-dihydroquinolin.

Sơ đồ phản ứng như sau:



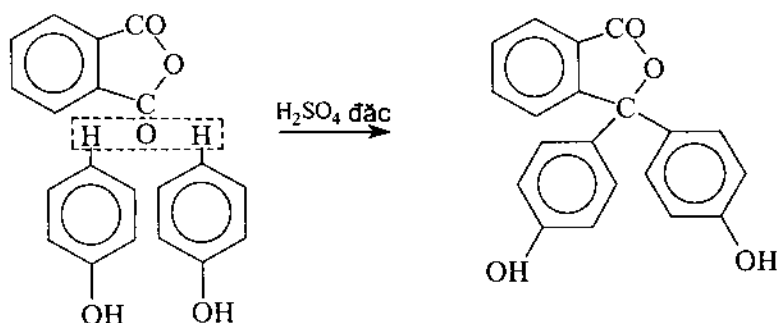
Dehydro hóa 1,2-dihydroquinolin thu được quinolin tương ứng.

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

2.1.2. Một số ví dụ

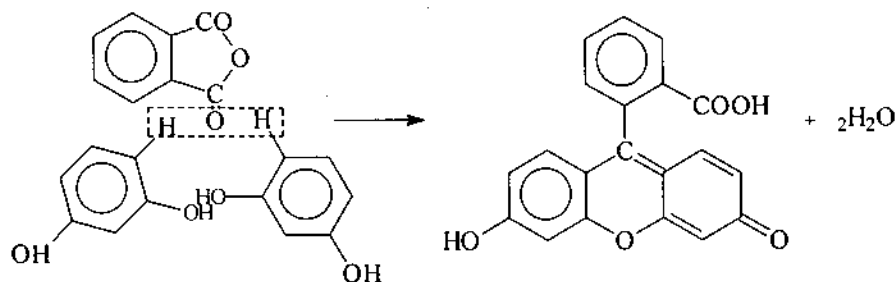
• Sản xuất phenolphthalein:

Phương trình phản ứng như sau:



Hoà tan anhydrid phthalic trong H_2SO_4 , thêm 3 lần phenol và đun 10-12 h ở $115-120^\circ C$. Để khối phản ứng vào nước sôi và đun đến hết mùi phenol. Để nguội, phenolphthalein kết tủa lắng xuống đáy. Gạn bỏ nước, hoà tan cạn trong kiềm loãng và kết tủa lại phenolphthalein bằng acid acetic ở pH=7. Lọc thu tinh thể và kết tinh lại trong cồn.

• Sản xuất fluoretxein:

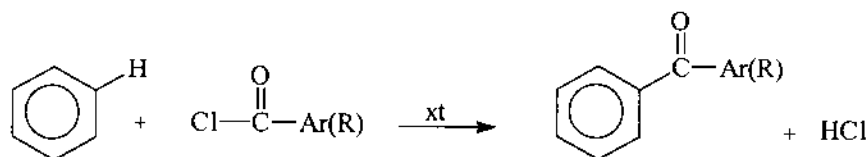


Anhydrid phthalic tán nhỏ, trộn với resocin và đun khan ở $195-200^\circ C$. Hỗn hợp chảy lỏng rồi hoá rắn lại. Để nguội, hoà tan cạn trong NaOH 2%. Kết tủa bằng cách trung hoà với H_2SO_4 loãng. Sản phẩm kết tinh dạng tinh thể mảnh màu đỏ. Lọc và sấy.

Fluoretxein là chất chỉ thị màu trong hoá phân tích và là chất trung gian trong sản xuất thuốc đỏ Mecurocrom.

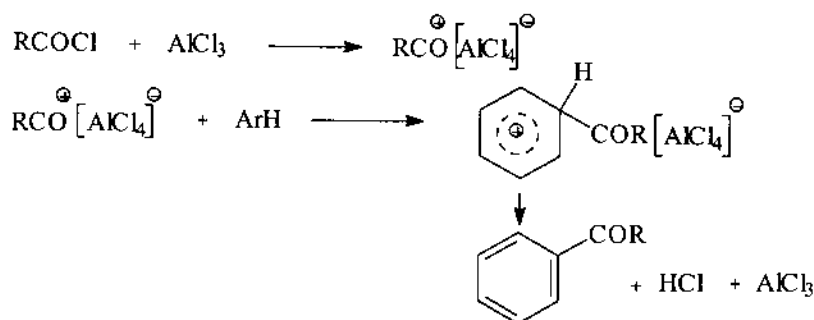
2.2. Ngưng tụ loại HCl

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

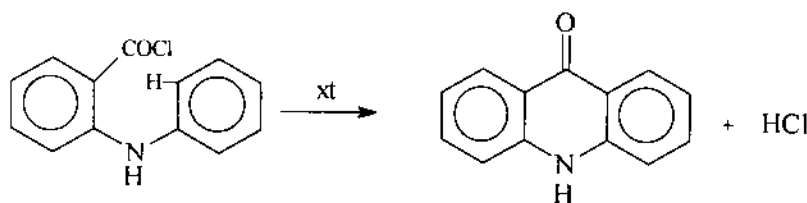


Xúc tác cho phản ứng là các acid Lewis: AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 .

Phản ứng Friedel-Craft xảy ra theo cơ chế S_{E} . Xúc tác acid đóng vai trò tạo ra tác nhân ái điện tử:



Ví dụ: Tổng hợp acridon là khung cơ bản của nhóm thuốc sốt rét nhân acridin (Quinaerin).



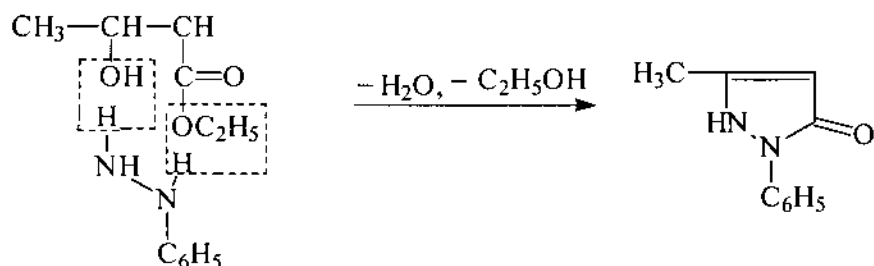
2.3. Ngưng tụ loại alcol

Trong tổng hợp hoá học, ngưng tụ loại này ít được sử dụng hơn so với hai loại trên. Tuy nhiên nó cũng được sử dụng trong tổng hợp một số ceton vòng.

Đặc biệt là ứng dụng của nó trong tổng hợp các thuốc nhân pyrazolon và các quinolon kháng khuẩn.

Ví dụ:

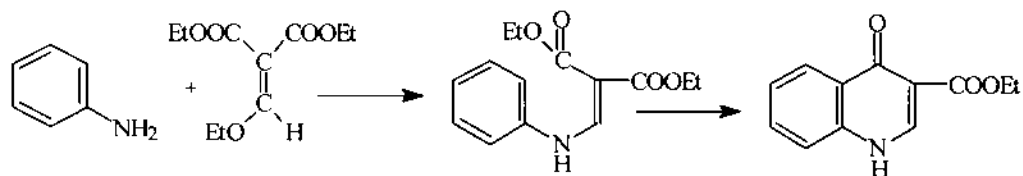
Tổng hợp nguyên liệu cho các thuốc hạ nhiệt nhân pyrazolon:



Phản ứng tạo thành nhân pyrazolon là quá trình ngưng tụ vừa loại nước, vừa loại alcol.

Tổng hợp các quinolon kháng khuẩn:

Phương pháp chung là ngưng tụ arylamin với ethoxymethylen-malonat diethyl thành anilinomethylen-malonat-diethyl. Sau đó đun diester-ethylic ở 250°C để ngưng tụ nội phân tử tạo thành quinolon.



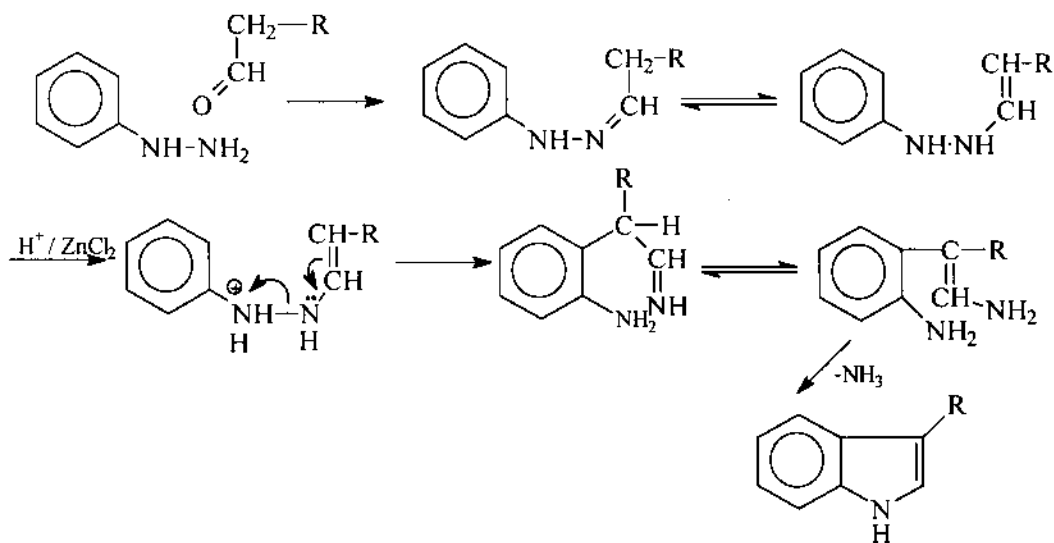
3.4. Ngưng tụ loại NH₃

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

Tổng hợp indol (E. Fisher):

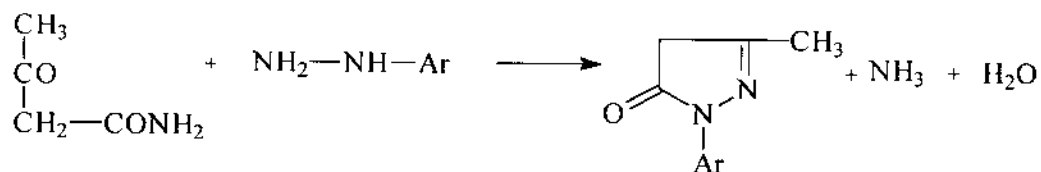
Đun nóng phenyl hydrazon với một tác nhân ngưng tụ thích hợp (ZnCl₂) tạo Indol và giải phóng NH₃. Nhân indol có trong nhiều dược phẩm quan trọng hiện đang được sử dụng điều trị như các dẫn chất của vincamin, reserpin...

Phản ứng tổng hợp xảy ra theo sơ đồ sau:



Tổng hợp nhân pyrazolon:

Ngưng tụ aceto-acetylamid với phenylhydrazin tạo nhân pyrazolon theo phương pháp này hiệu suất tốt hơn so với phương pháp loại alcol đã trình bày ở trên.



TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm về phản ứng ngưng tụ và các tác nhân của nó?
2. Các phản ứng ngưng tụ và ứng dụng của nó trong tổng hợp một số hợp chất cơ bản?

Chương 13

PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm và cách phân loại phản ứng chuyển vị.
2. Cơ chế của phản ứng chuyển vị.
3. Nội dung của các phản ứng chuyển vị.

1. ĐẠI CƯƠNG

Phản ứng chuyển vị là phản ứng xảy ra, khi trong phân tử có một nhóm thế được chuyển từ vị trí này sang vị trí khác dưới tác dụng của một tác nhân hoá học. Ví dụ:



Trong đó, Y là nhóm di cư, A là điểm khởi đầu, B là đích của chuyển vị. A và B có thể là carbon, nitơ hoặc oxy.

Phản ứng chuyển vị phổ biến nhất là chuyển vị từ một nguyên tử sang nguyên tử cạnh nó, hay còn gọi là chuyển vị-1,2. Trong thực tế ít gặp các chuyển vị -1,3; -1,4; -1,5; -1,6 ...

Nếu nhóm di cư Y mang theo cả đôi điện tử, ta có chuyển vị anion. Nếu Y không mang theo điện tử, ta có chuyển vị cation. Còn nếu Y mang theo chỉ một điện tử, ta có chuyển vị gốc.

Phản ứng chuyển vị quan trọng nhất và được sử dụng nhiều trong công nghiệp tổng hợp Hoá được là chuyển vị anion-1,2.

Có nhiều cách phân loại phản ứng chuyển vị: Ngoài cách phân loại theo vị trí và tính chất của nhóm di cư Y (như đã trình bày ở trên), người ta còn phân loại theo cấu tạo của bộ khung carbon (có các chuyển vị trong các hợp chất no, chưa no và chuyển vị trong các hợp chất thơm).

Thông thường việc phân loại hay dựa vào bản chất của điểm khởi đầu (A) và điểm cuối (B). Theo cách này, ta có các loại chuyển vị sau:

- Chuyển vị từ C đến C,
- Chuyển vị từ C đến N,
- Chuyển vị từ C đến O,
- Chuyển vị từ N đến C,
- Chuyển vị từ O đến C.

2. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ ANION -1,2

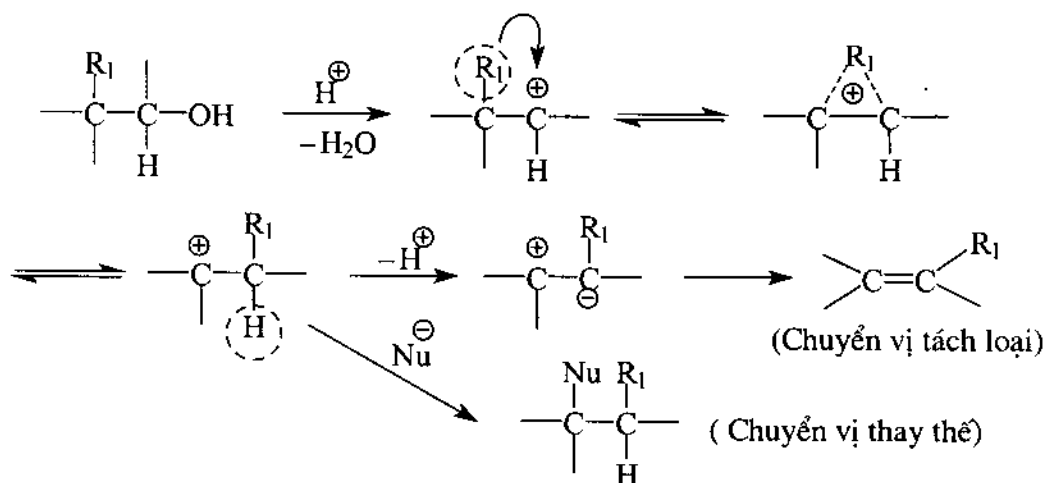
Cơ chế phản ứng chuyển vị anion-1,2 về cơ bản gần giống nhau, có thể được chia làm ba bước:

Bước 1: Dưới tác dụng của tác nhân hoá học, một nhóm thế tách ra mang theo đôi điện tử tự do, hình thành trạng thái điện tử bộ sáu trên nguyên tử B. Vì vậy chuyển vị này còn được gọi là “chuyển vị điện tử bộ sáu”.

Bước 2: Anion Y vừa được tách ra luôn di chuyển gần A và B bằng một liên kết hóa học tạm thời (Y tạo với A và B một liên kết vòng ba cạnh).

Bước 3: Nguyên tử B loại một proton tạo thành carbanion, carbanion này có thể tạo liên kết π với carbon bên cạnh dẫn đến chuyển vị tách loại hoặc 1 tác nhân ái nhân $Nu^{(-)}$ gắn với nguyên tử A, ta có chuyển vị thay thế.

Cơ chế của quá trình chuyển vị anion -1,2 được thể hiện qua sơ đồ sau:

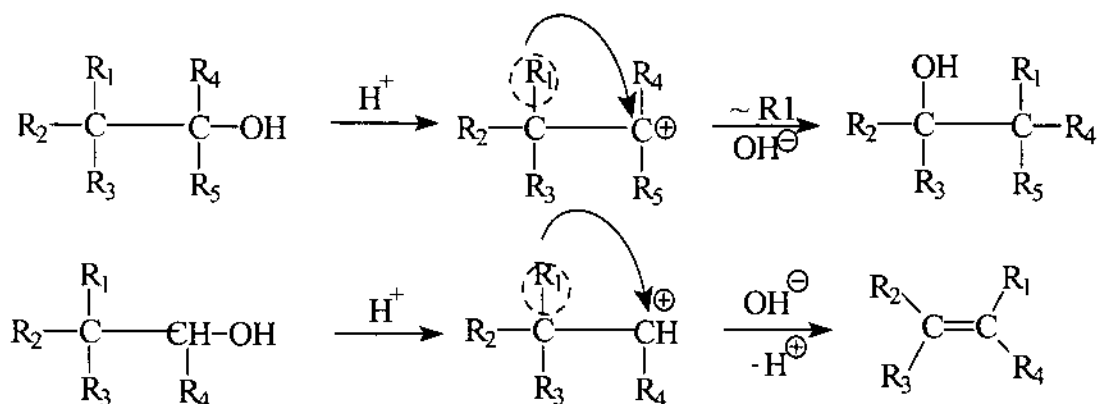


3. CÁC LOẠI PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

3.1. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến carbon

3.1.1. Chuyển vị Wagner-Meerwein (G. Wagner-1899, Meerwein -1910)

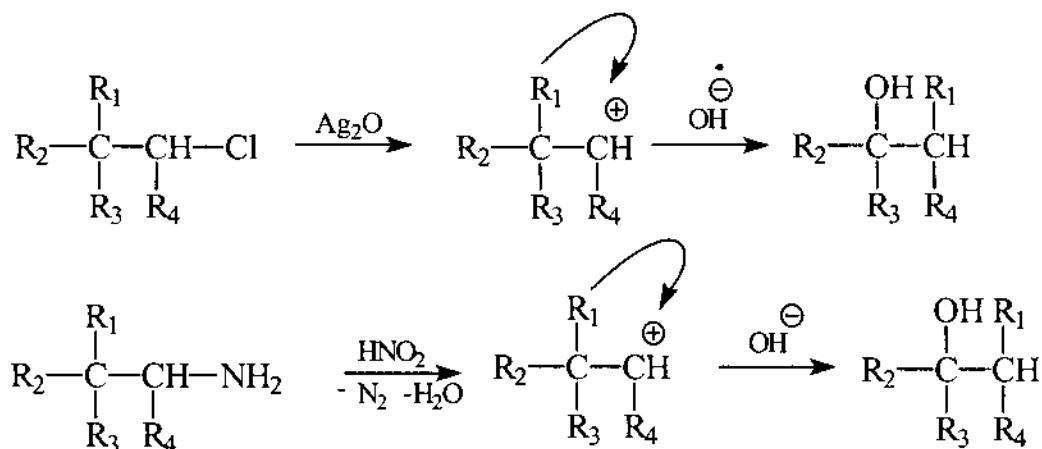
Sơ đồ phản ứng như sau:



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

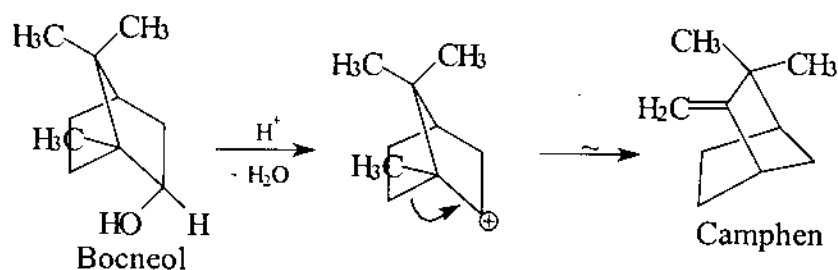
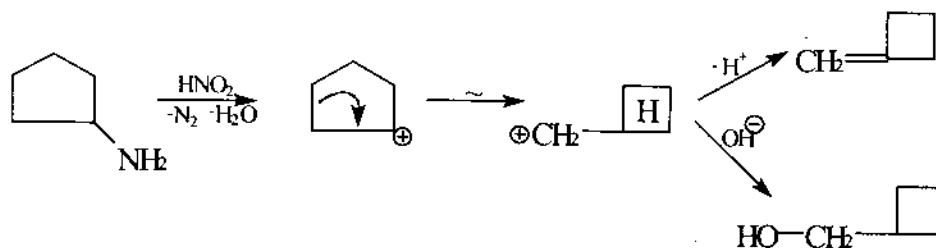
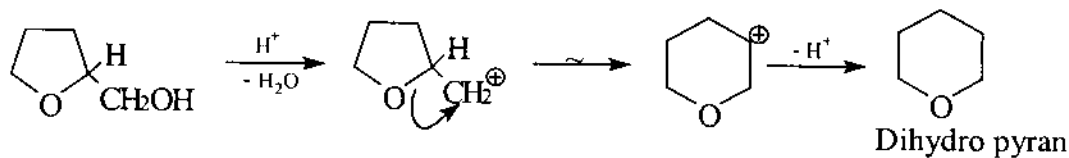
Phản ứng chuyển vị này gần giống chuyển vị pinacolic. Tuy nhiên theo xu hướng phân đều nhóm thế cho hai carbon cạnh nhau, chuyển vị pinacolic thì ngược lại. Vì vậy người ta còn gọi chuyển vị này là “chuyển vị ngược pinacolic”.

Nếu thay alcol bằng dẫn xuất halogen hoặc amin cũng có thể thực hiện được phản ứng chuyển vị này. Khi đó, phản ứng mang tên “chuyển vị Demjanov”. Với các dẫn chất halogen dùng xúc tác là Ag_2O , còn với amin xúc tác là acid nitơ:



Các chuyển vị kiểu Wagner-Meerwein có thể sử dụng để mở rộng hoặc thu hẹp các hợp chất vòng.

Ví dụ:



Các điều kiện của phản ứng:

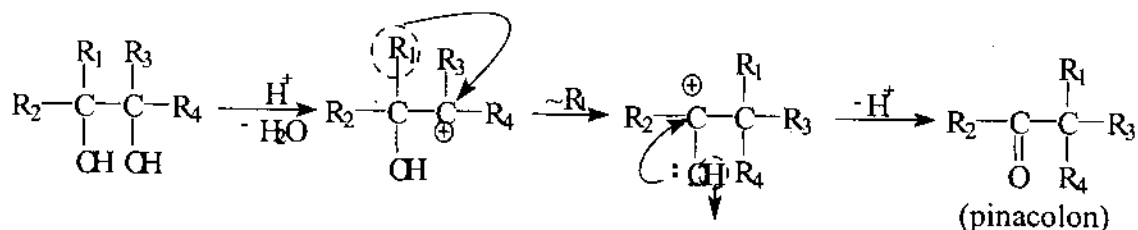
Chuyển vị Wagner-Meerwein của các dẫn chất halogen được tiến hành trong các dung môi không proton (ví dụ nitrometan hoặc SO_2 lỏng), xúc tác cho quá trình dehalogen hóa là các acid Lewis như SnCl_4 , HgCl_2 .

Với các alcol thì xúc tác là các tác nhân dehydrat hóa (H_2SO_4 hoặc Al_2O_3 ở nhiệt độ cao).

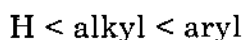
Chuyển vị Demijanov ở các amin được tiến hành trong dung dịch nước có $\text{pH} = 3-7$. Lượng NaNO_2 sử dụng thừa khoảng 50%.

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

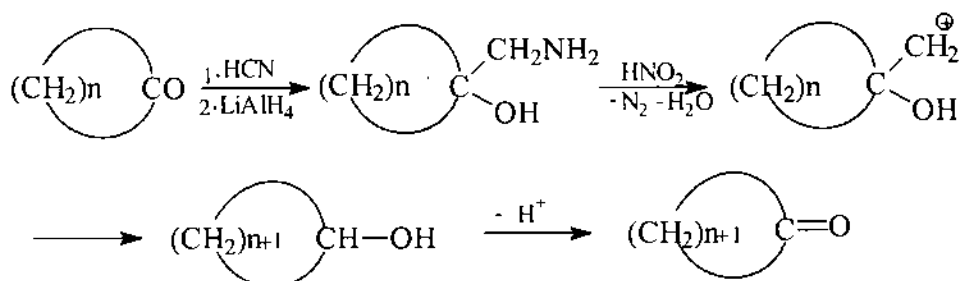
Các pinalcol dưới tác dụng xúc tác của acid mạnh sẽ loại đi một phân tử nước, đồng thời một nhóm alkyl di cư sang carbon bên cạnh tạo thành ceton.



Nhóm OH được tách ra ở carbon mang nhiều nhóm thế có tác dụng làm bền vững cation carbeni hơn. Các nhóm thế này được sắp xếp theo thứ tự sau:



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



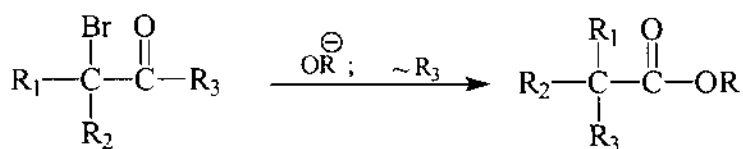
Các điều kiện của phản ứng:

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

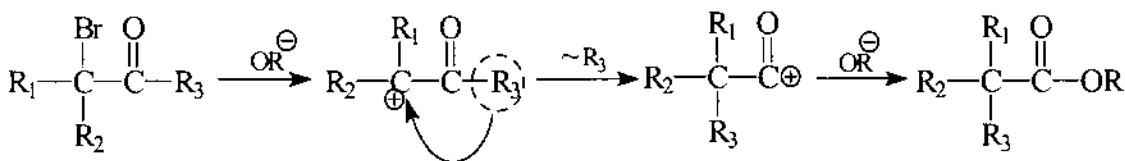
Phản ứng Tiffeneau thường được tiến hành trong các điều kiện giống như phản ứng chuyển vị Demjanov.

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

Các α -halogen ceton dưới tác dụng của các base mạnh tạo thành các ester.

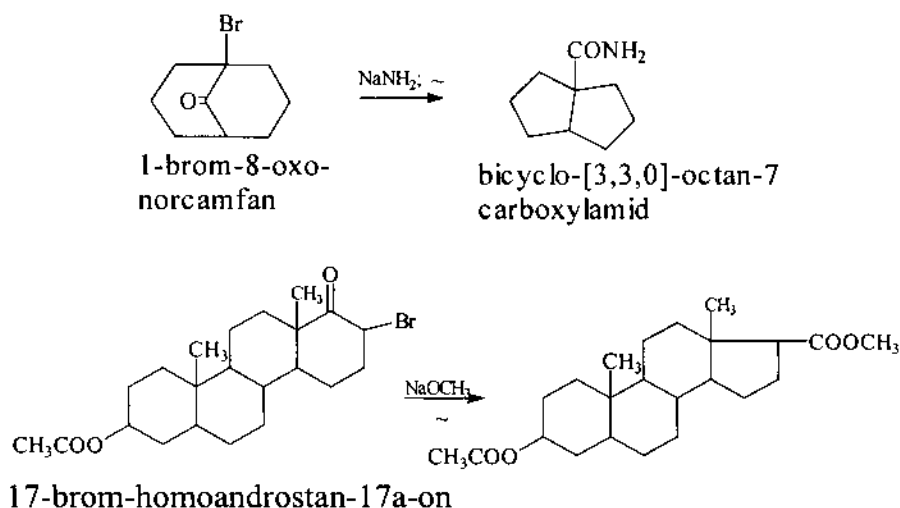


Cơ chế phản ứng được giải thích như sau:



Các base thường dùng là natri-alcolat, có thể dùng natri-amid, natri-hydroxyd (trường hợp này sản phẩm thu được là amid hoặc acid).

Chuyển vị Favorskij được sử dụng để làm giảm số carbon của các ceton vòng. Nó được ứng dụng nhiều trong hoá học terpen và steroid:

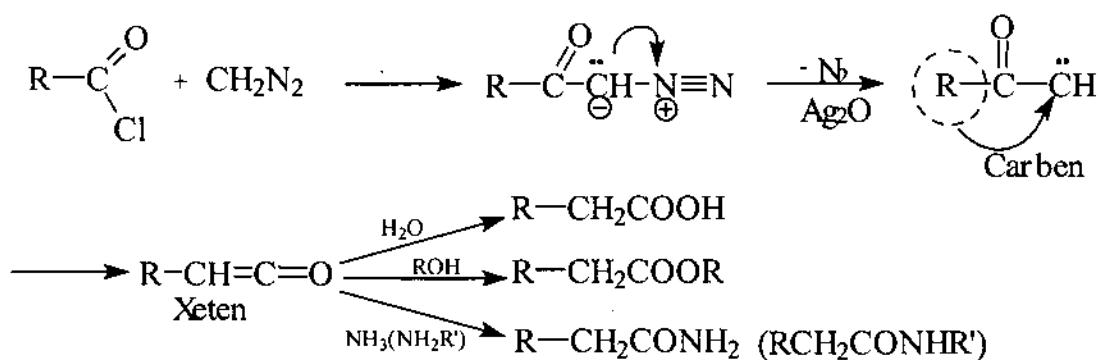


Các điều kiện của phản ứng:

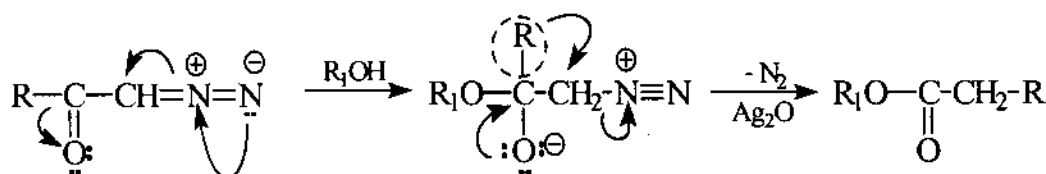
Phản ứng này phần lớn được thực hiện trong dung môi trơ. Lượng base sử dụng thường là đương lượng, được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong ether. Nhiệt độ phản ứng từ -20°C đến 30°C .

3.1.4. Tổng hợp Arndt-Eistert và chuyển vị Wolff

Các diazoceton dưới tác dụng của nhiệt, xúc tác bạc oxyd chuyển vị thành xeten. Chất này phản ứng với tác nhân ái nhân trong môi trường phản ứng, tạo ra dẫn xuất của acid carboxylic có mạch carbon tăng lên 1 C.

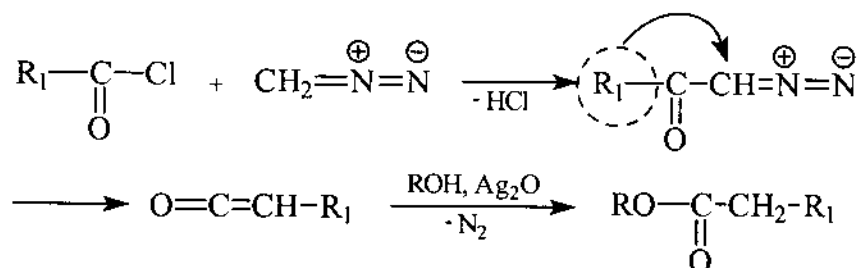


Vì chưa chứng minh được sự tồn tại của hợp chất carben. Do đó cơ chế có thể giải thích như sau:



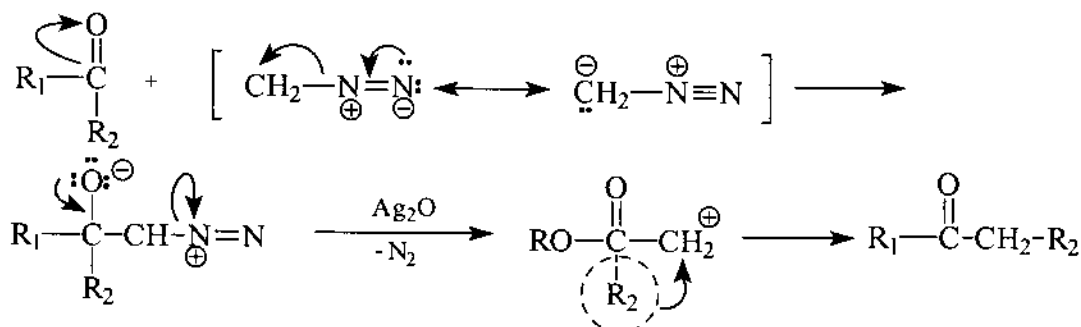
• *Tổng hợp Arndt-Eister:*

Là phản ứng tổng hợp ester có số carbon tăng lên 1 C từ clorid acid và diazometan. Tác nhân ái nhân sử dụng trong phản ứng này là alcol, nên sản phẩm thu được là một ester:

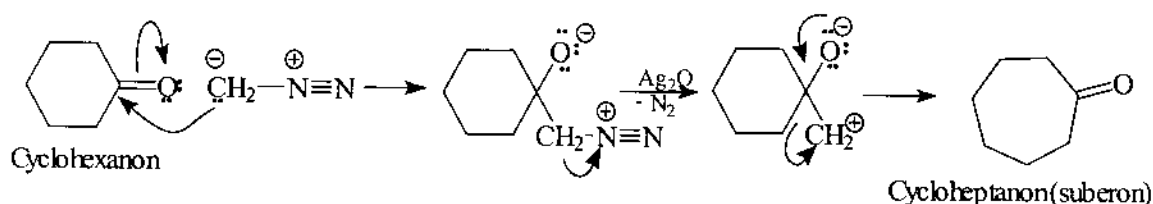


Tổng hợp Arndt-Eister đã rút ngắn phương pháp điều chế acid carboxylic và dẫn chất có mạch carbon tăng lên 1 C từ các clorid acid tương ứng.

Nếu thay clorid acid bằng một ceton trong phản ứng chuyển vị kiểu Wolff với diazoalkan, sẽ thu được ceton khác có mạch carbon tăng lên một:



Phản ứng này sử dụng có hiệu quả để mở rộng mạch các ceton vòng:



• *Các điều kiện của phản ứng:*

Nhỏ từ từ dung dịch clorid acid trong benzen khan vào dung dịch đã làm lạnh của diazometan trong ether, benzen hay dioxan. Sau khi HCl ngừng giải phóng thì để yên hỗn hợp 10-12 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được dung dịch chứa diazoceton. Nếu điều chế acid, thì ở 60-70°C nhỏ từ từ dung dịch của diazoceton trong dioxan vào dung dịch của AgNO₃ trong nước có chứa natri thiosulfat hoặc vào huyền phù của Ag₂O trong dung dịch natri thiosulfat.

Nếu điều chế ester thì cho từ từ huyền phù trong alcol của Ag_2O vào dung dịch của diazoceton trong alcol tuyệt đối.

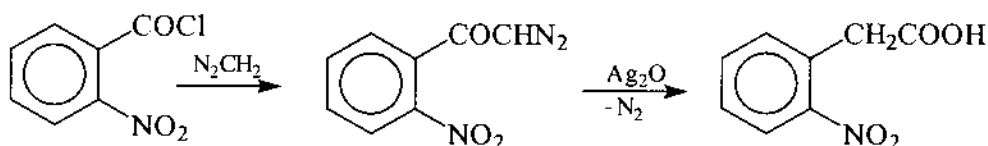
Nếu điều chế amid thì nhỏ giọt amoniac vào dung dịch alcol của diazoceton và huyền phù Ag_2O hoặc nhỏ từ từ dung dịch AgNO_3 trong amoniac đặc vào dung dịch diazoceton trong alcol nóng.

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

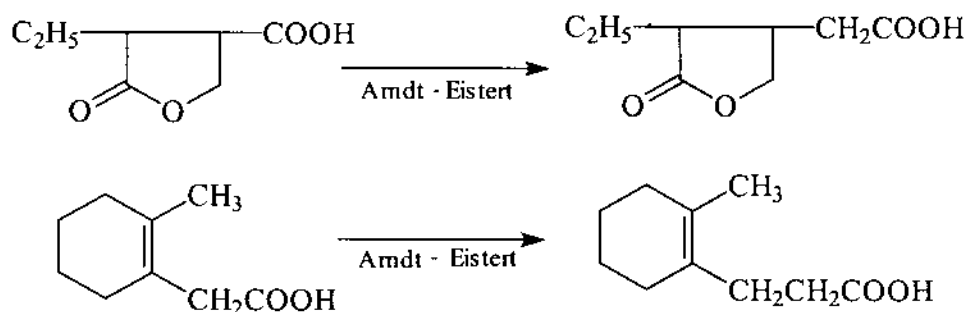
• *Ứng dụng của phản ứng:*

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

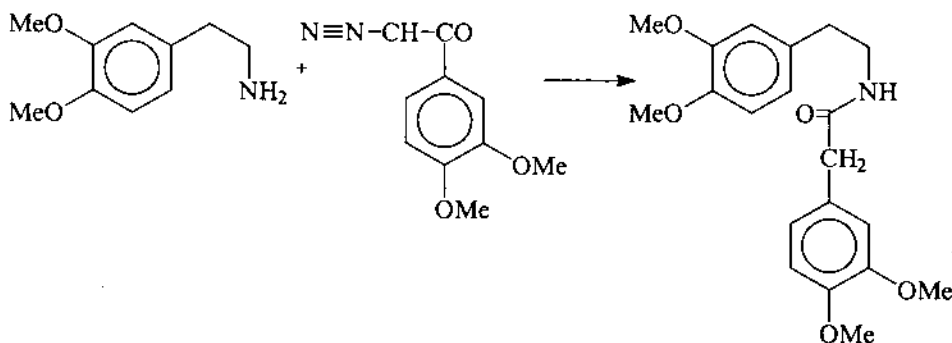
Ví dụ:



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

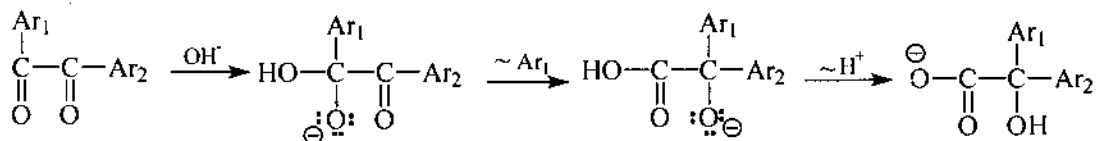


Trong tổng hợp papaverin, phản ứng Arndt-Eister được ứng dụng để tổng hợp trung gian amid:



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

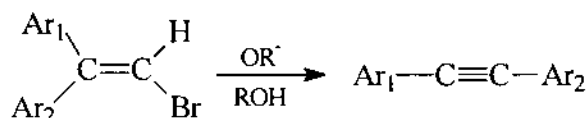
Chuyển vị của các α, β -aryl-diceton dưới tác dụng của kiềm đặc cho sản phẩm là acid 1,1-diaryl-1-hydroxy-acetic.



Trong phản ứng trên nếu Ar_1, Ar_2 là C_6H_5- thì sản phẩm là acid benzylic. Chất này là nguyên liệu quan trọng trong tổng hợp thuốc chống động kinh phenytoin.

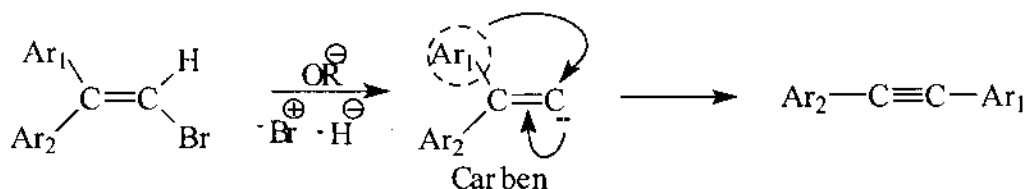
3.1.6. Chuyển vị kiểu Fritsch (P.Fritsch -1894)

Dưới tác dụng của kiềm mạnh (alcolat, amid của kim loại kiềm), các hợp chất 1,1-diaryl-2-brom-ethylen chuyển vị thành 1,2-diaryl-acetylen.

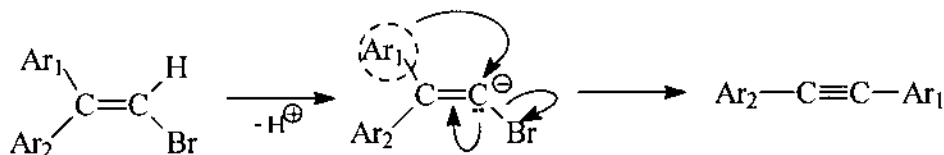


Phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế sau:

– Cơ chế “carben”:



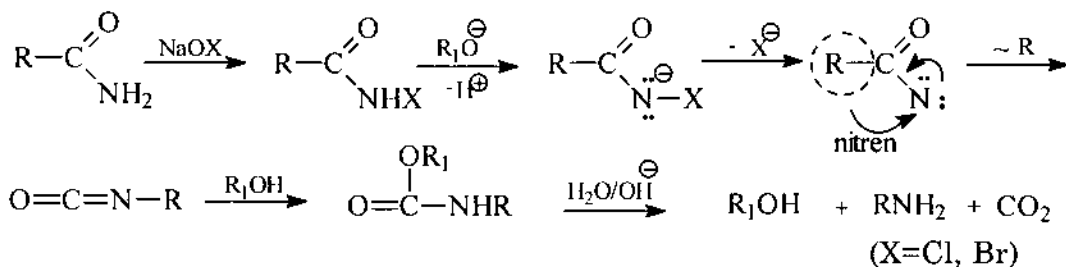
– Cơ chế “đẩy-kéo”:



3.2. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến nitơ

3.2.1. Phản ứng thoái phân amid kiểu Hofmann (Hofmann-1881)

Các amid dưới tác dụng của hypohalogenid, thoái phân tạo thành amin bậc nhất:



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

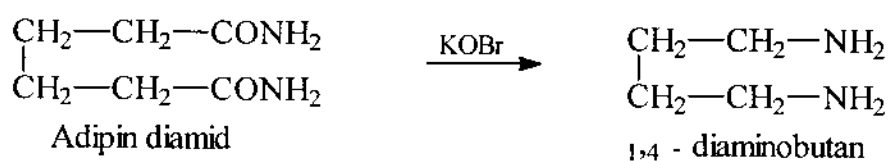
• *Điều kiện của phản ứng:*

- Tác nhân tạo N-halogenid là NaOBr, NaOCl. Cần tính toán để lượng halogen thừa 10%, lượng kiềm NaOH gấp 4-5 lần.
- Nhiệt độ phản ứng 70-80°C.

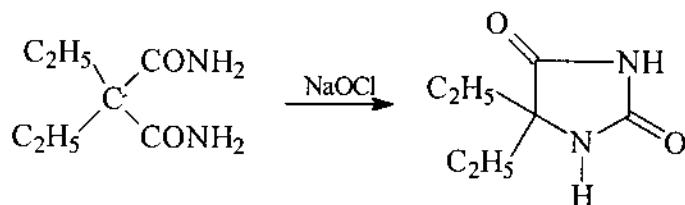
• *Ứng dụng của phản ứng:*

Phản ứng thoái phân Hofmann được sử dụng để điều chế các amin bậc nhất có mạch carbon giảm một C từ các amid tương ứng.

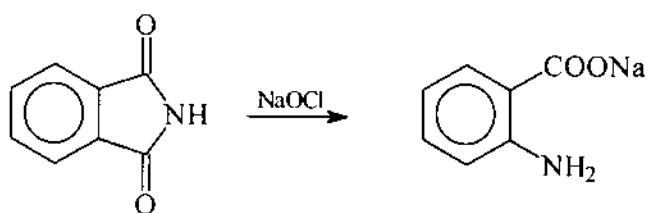
Ví dụ: Điều chế α - ω -diamin có mạch carbon ngắn đi hai carbon từ các amid tương ứng:



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

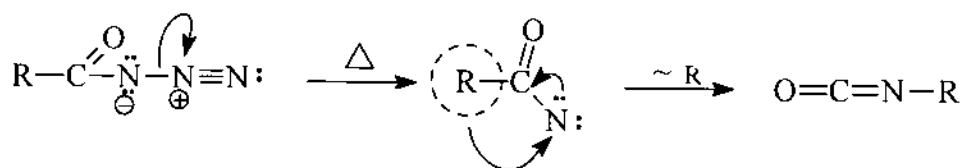


Trong công nghiệp, phương pháp này được sử dụng để sản xuất acid antranilic từ phthalimid.



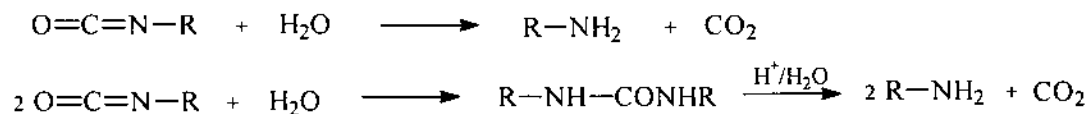
3.2.2. Phản ứng chuyển vị Curtius (T.Curtius-1894)

Khi đun azit của acid carboxylic (R—CON_3) trong dung môi trơ, nó sẽ loại N_2 tạo thành “nitren”, sau đó chuyển vị thành isocyanat.



Isocyanat có thể phân lập riêng từ hỗn hợp phản ứng trong dung môi trơ. Nhưng nó dễ phản ứng với các tác nhân ái nhân cho sản phẩm cộng hợp:

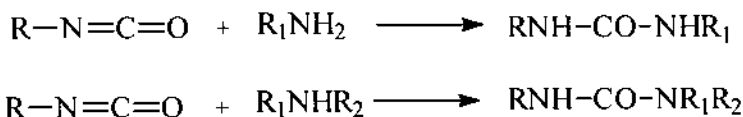
- Với nước tạo amid thế, sau đó thủy phân thành amin bậc nhất:



- Với alcol tạo ra uretan:

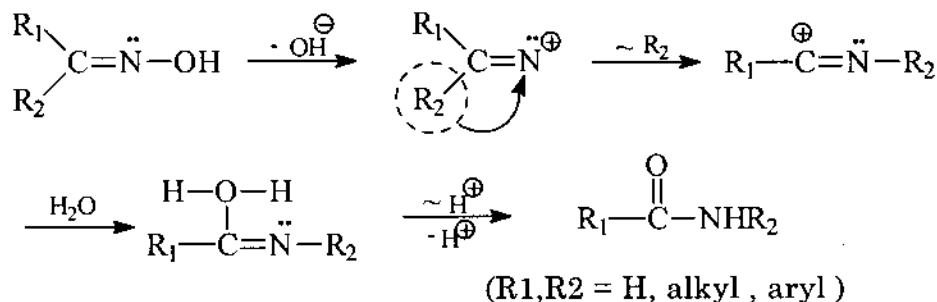


- Với amin bậc nhất hoặc bậc hai, tạo thành carbamid:



3.2.3. Chuyển vị Beckman (E. Beckman-1886)

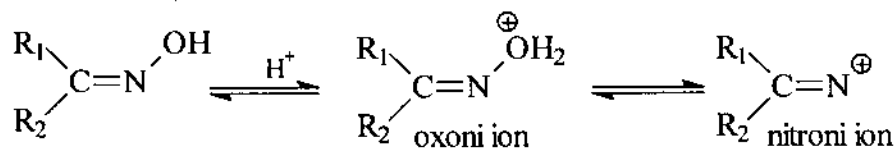
Aldoxim hoặc cetoxim dưới tác dụng của acid Lewis hoặc tác nhân loại nước chuyển vị thành amid hoặc amid thế:



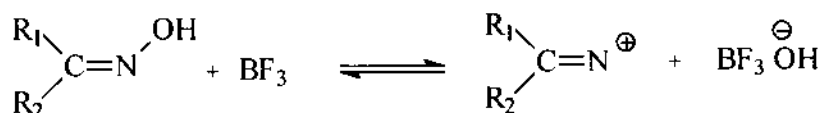
• Cơ chế phản ứng:

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

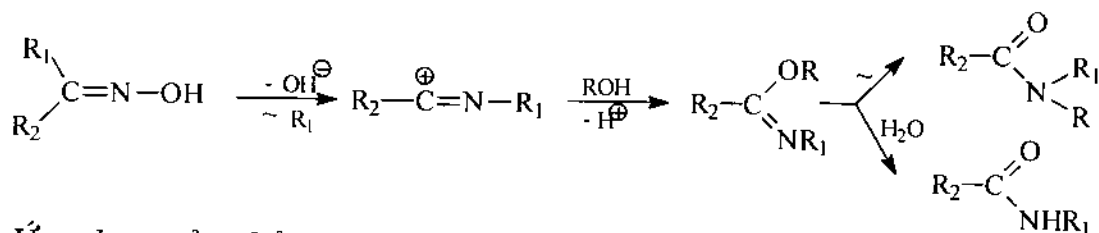
Với proton:



Với acid Lewis:

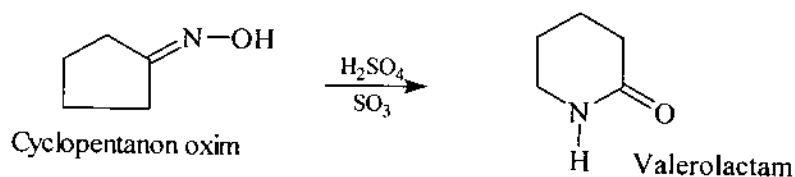


Theo Chapman, trong môi trường alcol thì không tạo ra amid mà là iminoester, dưới tác dụng của môi trường acid nó chuyển vị thành amid thế hai lần, còn trong môi trường nước thì iminoester thủy phân thành amid thế một lần.

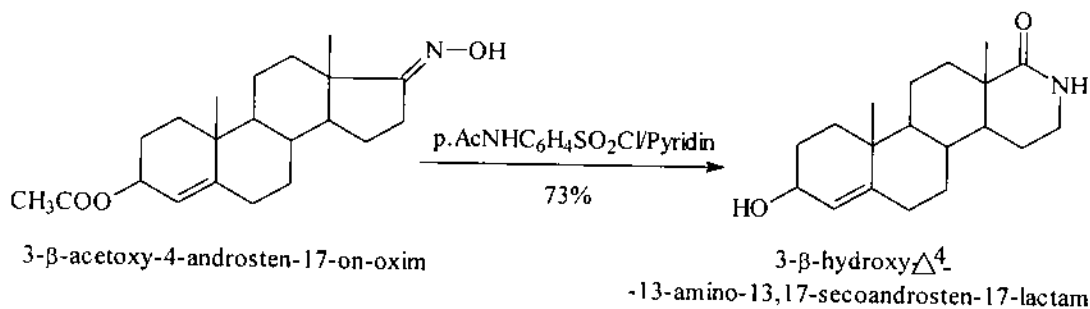
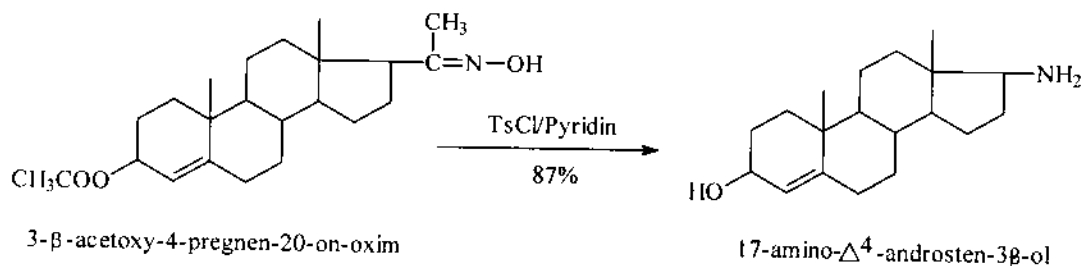


• *Ứng dụng của phản ứng:*

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

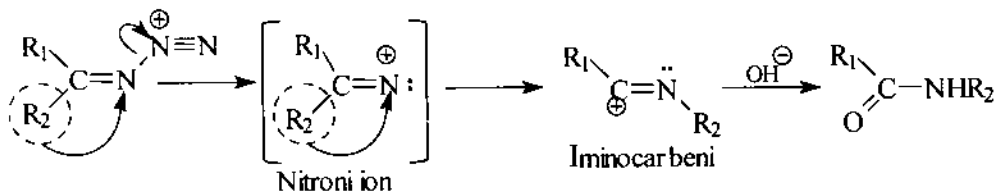


Chuyển vị Beckman còn có ý nghĩa quan trọng trong hóa học các steroid, đặc biệt trong tổng hợp các thuốc khùng steroid:



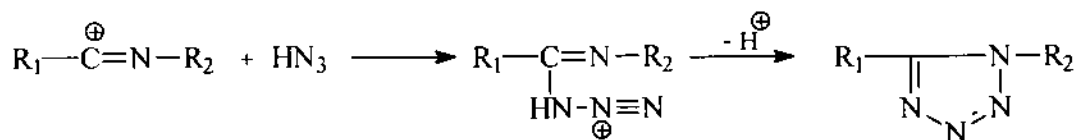
3.2.4. Chuyển vị Schmidt (R.F.Schmidt-1924)

Dưới tác dụng của xúc tác acid, sản phẩm cộng hợp của azoimid (HN_3) với aldehyt hoặc ceton chuyển vị tạo thành amid thế (hoặc amid không thế).

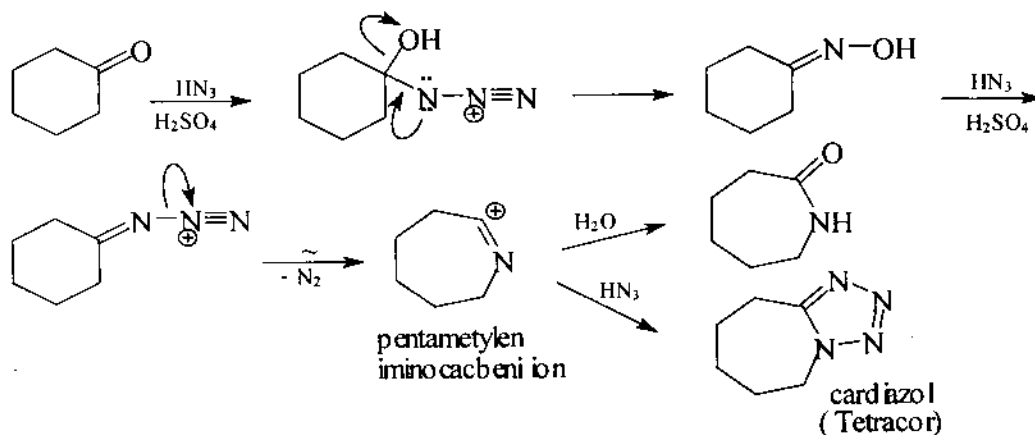


Các phản ứng phụ:

Nếu thừa HN_3 thì nó sẽ phản ứng với ion iminocarbeni cho dẫn xuất tetrazol:



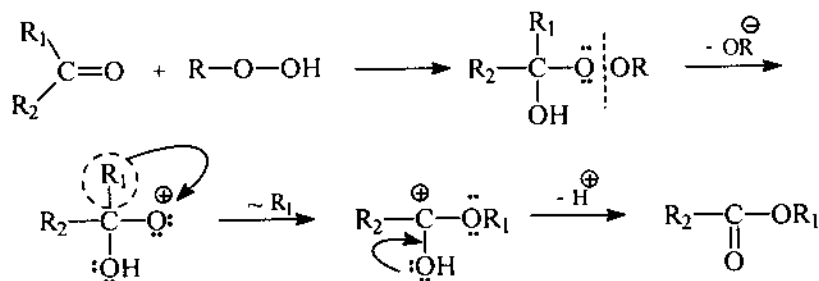
Phản ứng phụ này được ứng dụng để điều chế thuốc trợ tim Cardiazol, sơ đồ phản ứng như sau:



3.3. Chuyển vị -1,2 từ carbon đến oxy

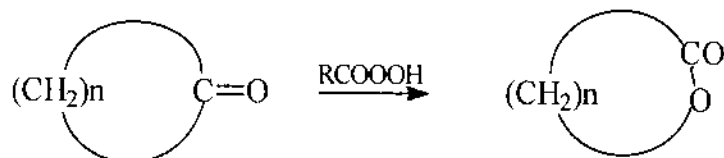
3.3.1. Chuyển vị Baeyer-Villiger (A.Baeyer, V.Villiger-1899-1990)

Ceton tác dụng với các peroxyd (hydrogen-peroxyd, acid percarboxylic) chuyển vị thành các ester:



Phản ứng cho hiệu suất tốt với các ceton mạch thẳng nếu ít nhất R_1 là nhóm alkyl bậc hai. Phản ứng càng dễ thực hiện khi mạch carbon liên kết với carbon chứa nhóm carbonyl càng phân nhánh, đặc biệt các ceton thơm cho hiệu suất phản ứng tốt hơn.

Các cycloalkanon cho hiệu suất tốt và sản phẩm là lacton có vòng lớn hơn một cạnh. Đây là ứng dụng quan trọng nhất của phản ứng chuyển vị này:



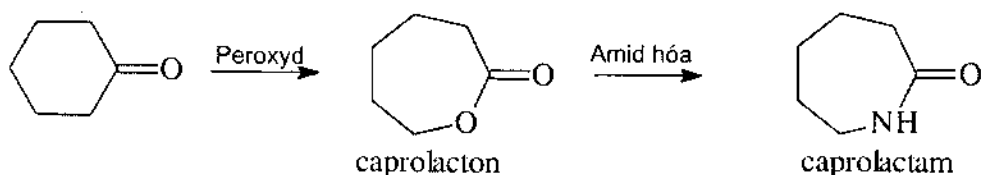
Cũng có thể coi chuyển vị Baeyer-Villiger là phương pháp oxy hóa chọn lọc. Vì điều kiện phản ứng nhẹ nhàng và tính chọn lọc cao, nên ngày càng được sử dụng rộng rãi.

Các điều kiện phản ứng:

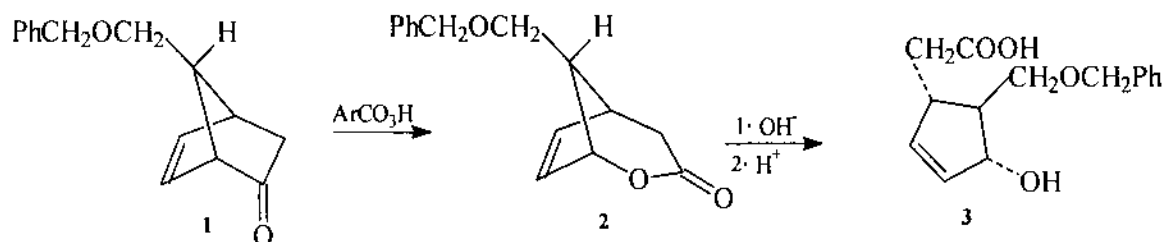
- Tác nhân của chuyển vị Baeyer-Villiger thường được sử dụng lớn hơn một đương lượng, chúng gồm các peroxyd như H_2O_2 , H_2SO_5 , acid perbenzoic, acid perphthalic, acid peracetic, acid pertrifloacetic.
- Nếu các peracid đủ mạnh thì không cần xúc tác, nhưng nếu sử dụng hydrogenperoxyd hoặc percarboxylic thì cần xúc tác. Các xúc tác hay sử dụng là acid sulfuric, HF, acid perchloric hoặc p-toluensulfonic với lượng 1-5%.
- Tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng, thời gian phản ứng thay đổi từ 20-30 phút hoặc một vài ngày. Không được làm nóng vì dễ gây nổ, mặt khác nhiệt sẽ thúc đẩy quá trình tự phân hủy của tác nhân.

Ứng dụng của phản ứng:

- Phản ứng thường được sử dụng để xác định cấu trúc của các ceton có cấu tạo phức tạp.
- Vì hiệu suất phản ứng tương đối tốt và tính chọn lọc cao, nên được sử dụng để chuyển hóa một số ceton thành ester ở quy mô công nghiệp, đặc biệt là trong điều chế các hợp chất thiên nhiên.
- Ở quy mô công nghiệp, người ta đã sản xuất được caprolactam từ cyclohexanon nhờ chuyển vị này:



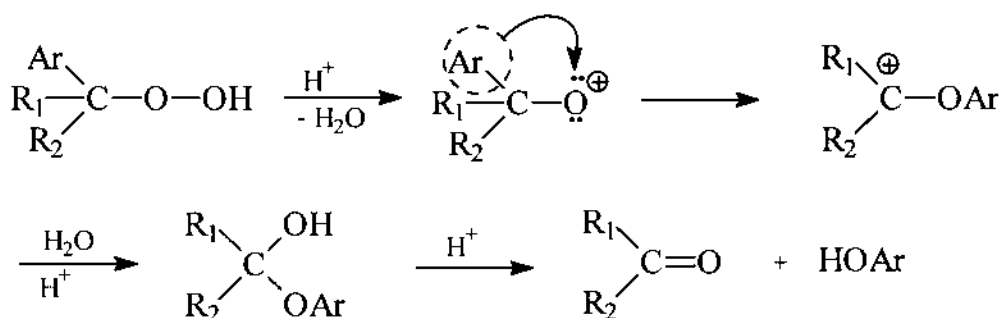
- Phản ứng Baeyer-Villiger được ứng dụng trong tổng hợp prostaglandin: Tổng hợp hợp chất trung gian ± 3 -carboxymethyl-4-benzyloxymethyl-hydroxy-penten-1-en (3) từ 7-syn-benzyloxymethyl-norborn-2-en-5-on (1) theo sơ đồ sau:



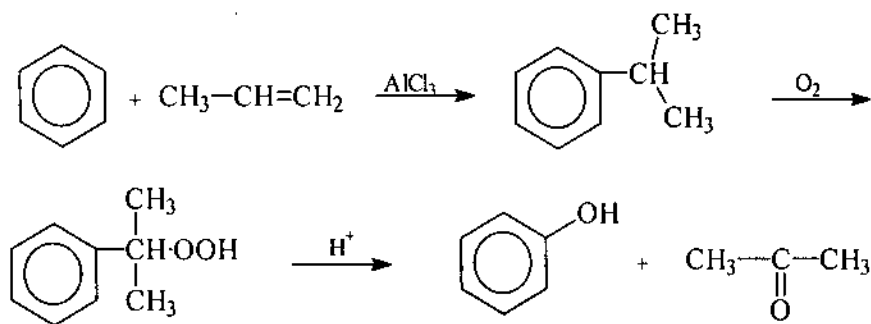
Xử lí (1) với acid perbenzoic để chuyển vị thành lacton (2), sau đó thủy phân (2) thu được sản phẩm mong muốn (3).

3.3.2. Chuyển vị của hydroperoxyd

Các dẫn chất hydroperoxyd của alcol bậc ba chứa tối thiểu một nhóm aryl, dưới tác dụng của xúc tác acid chuyển vị thành O-aryl của bán acetal, chất này phân huỷ thành ceton và phenol.



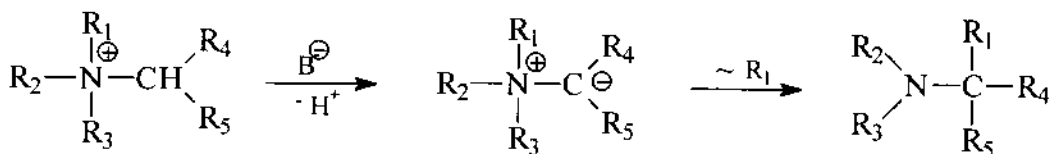
Phản ứng này được gọi là tổng hợp Hock. Đây là cơ sở của phương pháp điều chế phenol và aceton qua trung gian cumol-peroxyd:



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

Chuyển vị Stevens (T.S.Steven-1928).

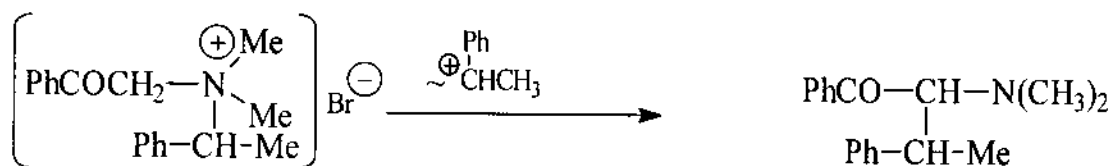
Các muối amin bậc bốn dưới tác dụng của các base mạnh (phenyl-lithi, natri-amid, natri-alcolat), chuyển vị tạo thành amin bậc ba:



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

Chuyển vị Stevens không chỉ có ý nghĩa lý thuyết, mà ngày càng có nhiều ứng dụng thực tế.

Ví dụ: Chuyển vị dimethyl-(1-phenylethyl)-(2-oxo-2-phenylethyl)-amonium bromid thành 2-dimethylamino-1,3-diphenyl-butan-1-on với hiệu suất trên 95%.



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

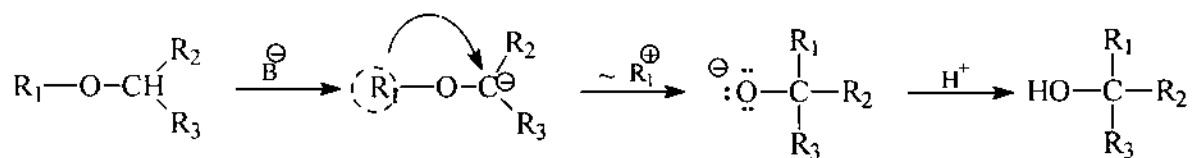


3.5. Chuyển vị -1,2 từ oxy đến carbon

Chuyển vị Wittig (G.Wittig-1942)

Dưới tác dụng của phenyl-lithi, một số ether có thể chuyển vị theo cơ chế "cation 1,2" giống chuyển vị Stevens, tạo thành alcol bậc ba:

Hiện nay, chuyển vị Wittig còn ít được ứng dụng trong tổng hợp Hoá học.



TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu khái niệm về phản ứng chuyển vị và các cách phân loại chúng?
2. Cơ chế của phản ứng chuyển vị anion -1,2 gồm những bước cơ bản nào? Nêu nội dung các bước và viết sơ đồ của chúng?
3. Trình bày cơ chế, điều kiện và ứng dụng của các phản ứng chuyển vị -1,2 từ C đến C, từ C đến N, từ C đến O, từ N đến C và từ O đến C.

PHẦN II. KỸ THUẬT CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU

Chương 14

MỘT SỐ KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. *Đôi tượng của chiết xuất dược liệu.*
2. *Một số quá trình xảy ra trong chiết xuất dược liệu.*
3. *Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất dược liệu.*
4. *Một số phương pháp chiết xuất thường gặp.*
5. *Một số thiết bị chiết xuất hay dùng trong ngành Dược.*

TẦM QUAN TRỌNG CỦA CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU

Từ thời xa xưa, loài người đã biết dùng cây cỏ để chữa bệnh. Trải qua hàng ngàn năm lịch sử, các cây thuốc được phát hiện ngày càng nhiều hơn, các phương pháp chế biến cũng phong phú hơn, các kinh nghiệm dùng cây thuốc chữa bệnh đã được tích lũy dần trong nhân dân, rồi được truyền từ đời này sang đời khác. Cho đến tận ngày nay, phương pháp chữa bệnh cổ truyền vẫn được kế thừa và phát huy mạnh, đã có những đóng góp to lớn và độc đáo trong việc chữa bệnh cho con người.

Tuy nhiên, loại thuốc thang phải mất thời gian sắc thuốc, khối lượng công kênh, khó bảo quản, hàm lượng hoạt chất trong dược liệu thấp nên thường phải uống nhiều cho mỗi lần sử dụng, đợt điều trị thường phải kéo dài. Một số loại thuốc được sản xuất từ dịch chiết của dược liệu, hoặc từ dược liệu khô tán bột (cao thuốc, cồn thuốc, sirô, trà túi lọc, chè tán, hoặc những chế phẩm thuốc mới) thì tiện dùng hơn và dễ bảo quản hơn. Tuy vậy, các loại thuốc này vẫn phải phụ thuộc vào dược liệu, mà dược liệu lại không ổn định. Do đó, chất lượng cũng như thành phần của thuốc sẽ khó đồng đều ở qui mô sản xuất công nghiệp. Các tiêu chuẩn để kiểm nghiệm thuốc loại này cũng chưa được đầy đủ. Vì vậy, hiệu quả điều trị cũng như độc tính của thuốc sẽ

không được ổn định. Để khắc phục những nhược điểm này, sau khi lấy dịch chiết từ dược liệu, người ta tìm cách tinh chế, loại bỏ các tạp chất, phân lập để tách riêng một hoặc một số hoạt chất tinh khiết.

So với thuốc đông y, thuốc phân lập từ dược liệu có một số ưu điểm: Thành phần rõ ràng, hàm lượng chính xác, khối lượng gọn nhẹ, cách dùng thuận tiện, bảo quản dễ dàng, thời gian bảo quản lâu, có phương pháp kiểm nghiệm rõ ràng.

Tuy nhiên, tác dụng chữa bệnh, hiệu quả điều trị, độc tính của thuốc phân lập từ dược liệu có thể có thay đổi so với thuốc đi từ dược liệu (chưa phân lập hoạt chất).

Thực tế, có những thuốc chỉ được sản xuất bằng phương pháp chiết xuất dược liệu khi công nghiệp hoá dược chưa tổng hợp được, hoặc có thể tổng hợp được nhưng giá thành lại quá cao, hoặc tác dụng điều trị của thuốc tổng hợp chưa thể thay thế được thuốc có nguồn gốc dược liệu. Ví dụ: morphin, quinin, strychnin, berberin, ...

Chiết xuất dược liệu để tách hoạt chất tinh khiết, có tác dụng tạo nguồn nguyên liệu cung cấp cho quá trình bán tổng hợp một số thuốc mới nhằm làm tăng ưu điểm cho thuốc: tăng tác dụng điều trị của thuốc, hoặc giảm bớt những tác dụng không mong muốn của thuốc, hoặc để tạo ra những tác dụng mới. Chẳng hạn, từ lá cây thanh cao hoa vàng, người ta phân lập ra artemisinin, sau đó người ta lại bán tổng hợp ra artesunat, arteether,... Các dẫn chất này cũng được dùng để điều trị sốt rét nhưng cho hiệu quả điều trị cao hơn. Từ vỏ cây canhkina người ta phân lập ra quinin, sau đó lại bán tổng hợp ra quinidin. Quinidin cũng có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét như quinin nhưng tác dụng kém hơn nên được dùng chủ yếu để chữa bệnh loạn nhịp tim. Diosgenin (phân lập từ nhiều loài thuộc chi *Dioscorea*, họ Củ nâu - *Dioscoreaceae*), được dùng làm nguyên liệu để bán tổng hợp ra nhiều loại thuốc steroid quan trọng.

Đối với ngành dược Việt Nam, chiết xuất dược liệu có tầm quan trọng đặc biệt. Việt Nam ta có khí hậu nhiệt đới, độ ẩm khá cao, diện tích rừng rất rộng, lại có cả một số vùng núi cao và cao nguyên, do đó hệ thực vật rất phong phú và đa dạng. Vì vậy, nước ta có nhiều điều kiện để tự trồng trọt và khai thác dược liệu trong nước, đó chính là điều kiện thuận lợi để phát triển công nghiệp chiết xuất dược liệu.

Trong những năm gần đây, xu hướng ở Việt Nam cũng như trên thế giới, con người ngày càng thích những thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, do đó công nghiệp chiết xuất dược liệu càng ngày lại càng có vai trò quan trọng, và có khả năng sẽ trở thành thế mạnh của ngành dược Việt Nam.

1. NGUYÊN LIỆU CHIẾT XUẤT

Nguyên liệu dùng để chiết xuất có thể là những bộ phận của động vật, thực vật, khoáng vật hoặc vi sinh vật. Trong phạm vi của tài liệu này, chúng

ta chỉ nghiên cứu được liệu là thực vật. Thực vật dùng để chiết xuất bao gồm các bộ phận của cây, đó là những bộ phận có thành phần phức tạp, không rõ ràng và kém ổn định, hàm lượng hoạt chất hay thay đổi vì phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố: giống, loài, khí hậu, đất đai, điều kiện trồng trọt, bộ phận dùng, giai đoạn sinh trưởng, thời kỳ thu hái... và cách bảo quản.

Bộ phận dùng để chiết của cây có thể là: hoa, quả, hạt, thân, lá, rễ, vỏ, nhựa, phần trên mặt đất, ... hoặc toàn cây. Dưới đây là một số ví dụ cụ thể:

• **Hoa:**

- Nụ hoa hoè: dùng để chiết rutin, hàm lượng khá cao (20-28% ở Thái Bình).
- Nụ hoa đình hương: để cất tinh dầu (15-20%), chứa eugenol (78-95%).
- Hoa bưởi: để cất tinh dầu, chứa nerolidol (40%), farnesol (18%), ...

• **Quả:**

- Quả thuốc phiện để chiết các alkaloid: morphin, codein, papaverin,... (0,2-0,3% alkaloid toàn phần trong quả khô). Có thể chiết bằng quả tươi chưa chích nhựa.
- Quả đại hồi: để cất tinh dầu hồi (8-9%), chứa anethol (85-90%).
- Quả hồi núi: để cất tinh dầu (1,5%), thành phần chủ yếu là safrol (77,5%).

• **Hạt:**

- Hạt mã tiền, loài *Strychnos nux vomica* L. dùng chiết strychnin (1%).
- Hạt sừng dê hoa vàng: chiết một số glycosid tim, có chứa divaricosid, ...
- Hạt thông thiên: để chiết thevetin (là hỗn hợp của thevetin A và thevetin B).

• **Thân:**

- Thân và rễ cây vàng đắng: dùng để chiết berberin (1,5-3%).
- Thân rễ cây hoàng đằng: dùng để chiết palmatin (3%).
- Thân gỗ long não: để cất tinh dầu (4,4%), có chứa camphor (64,1%).

• **Lá:**

- Lá dừa cạn: dùng để chiết các alkaloid có tác dụng trị bệnh ung thư như vinblastin (0,005-0,015%) và vincristin (0,003-0,005%).
- Lá cây thanh cao hoa vàng: dùng để chiết artemisinin (1%).
- Lá trúc đào: để chiết neriolin (oleandrin), có 0,08-0,15% trong lá khô.

- **Rễ:**
 - Rễ củ bình vôi: dùng để chiết rotundin (0,2 - 3,55%).
 - Rễ ba gác: chứa reserpin, ajmalin (0,9-2,2% alkaloid toàn phần ở Việt Nam).
 - Rễ cây dây mật: để chiết rotenon (4-8%), dùng để thuốc cá, diệt côn trùng.
- **Vỏ:**
 - Vỏ (thân, cành, rễ) của cây canhkinga: dùng để chiết quinin (3 - 5%).
 - Vỏ thân mộc hoa trắng (0,22-4,2% alkaloid toàn phần): để chiết conesin.
 - Vỏ thân cây hoàng bá: để chiết berberin (3% ở loài xuyên hoàng bá).
- **Phần trên mặt đất (thân, cành mang lá và hoa):**
 - Cây cà lá xẻ: chứa solasodin (1,4% ở lá), để bán tổng hợp các thuốc steroid.
 - Cây hương nhu trắng: để cất tinh dầu (1,1%), chứa eugenol (60-70%).
 - Cây bạc hà á: để cất tinh dầu (0,5%), thành phần chính là menthol (>70%).

2. MỘT SỐ QUÁ TRÌNH XẢY RA TRONG CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU

Khi dược liệu và dung môi tiếp xúc với nhau, lúc đầu dung môi thấm vào dược liệu, sau đó những chất tan trong tế bào dược liệu hoà tan vào dung môi, rồi được khuếch tán ra ngoài tế bào. Trong chiết xuất dược liệu sẽ xảy ra một số quá trình sau: khuếch tán, thẩm thấu, thẩm tích, ...

2.1. Quá trình khuếch tán

Khái niệm chung:

Quá trình di chuyển vật chất từ pha này sang pha khác khi hai pha tiếp xúc trực tiếp với nhau gọi là quá trình khuếch tán (hay là quá trình chuyển khối).

Quá trình tách chất hoà tan trong dược liệu bằng dung môi chính là quá trình chiết xuất dược liệu. Ở đây dược liệu là pha rắn, dung môi là pha lỏng.

Khi hai pha chuyển động tiếp xúc với nhau, do sự cản trở của pha này đối với pha kia, nghĩa là do ma sát giữa chúng mà trên bề mặt phân chia pha tạo thành lớp màng. Ở trong lớp màng luôn luôn có chế độ chuyển động dòng, còn ở giữa nhân của dòng thì có thể có chuyển động xoáy. Đặc trưng di chuyển vật chất trong màng và trong nhân của dòng có khác nhau.

Trong lớp màng, quá trình di chuyển vật chất cơ bản là nhờ sự tiếp xúc giữa các phân tử và sự tác dụng tương hỗ giữa chúng, do đó quá trình khuếch tán qua màng được gọi là quá trình khuếch tán phân tử.

Trong nhân của dòng, quá trình di chuyển vật chất nhờ vào sự xáo trộn các phần tử của dòng, vì thế gọi là khuếch tán đối lưu.

Quá trình khuếch tán trong lớp màng xảy ra rất chậm so với quá trình khuếch tán trong nhân của dòng, do đó mặc dù lớp màng rất mỏng nhưng nó vẫn có giá trị quyết định đối với quá trình khuếch tán. Vận tốc khuếch tán chung phụ thuộc nhiều vào vận tốc khuếch tán trong màng.

2.1.1. Khuếch tán phân tử

Khuếch tán phân tử xảy ra trong lớp màng hay trong môi trường đứng yên. Động lực của quá trình khuếch tán là gradien nồng độ theo hướng x, tức là sự biến đổi nồng độ trên một đơn vị đường đi.

Vận tốc khuếch tán: Là lượng vật chất đi qua một đơn vị bề mặt trong một đơn vị thời gian. Theo định luật Fick, vận tốc khuếch tán tỷ lệ với gradien nồng độ.

Ta có:

$$\frac{dG}{Fdt} = -D \frac{dC}{dx}$$

Trong đó:

$\frac{dG}{Fdt}$: vận tốc khuếch tán.

D : hệ số tỷ lệ, gọi là hệ số khuếch tán.

Dấu (-) có nghĩa là nồng độ giảm theo hướng khuếch tán.

$\frac{dC}{dx}$: gradien nồng độ.

Giải phương trình trên, ta tính được lượng vật chất khuếch tán:

$$G = -D.F.t. \frac{dc}{dx}$$

Trong đó:

G : lượng vật chất khuếch tán, [kg]

F : bề mặt khuếch tán, vuông góc với hướng khuếch tán, [m²]

t : thời gian khuếch tán, [h]

C : nồng độ chất tan, [kg/m³]

x : chiều dài quãng đường khuếch tán, [m]

Hệ số khuếch tán phân tử là lượng vật chất đi qua một đơn vị bề mặt, trong một đơn vị thời gian, khi nồng độ vật chất giảm đi một đơn vị trên một

đơn vị chiều dài theo hướng khuếch tán. Hệ số khuếch tán của một chất đặc trưng cho tính chất khuếch tán của chất đó trong một môi trường nào đấy.

Công thức tính hệ số khuếch tán phân tử theo Einstein:

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6\pi\eta r}$$

Trong đó:

R : hằng số khí.

T : nhiệt độ tuyệt đối.

N : hằng số Avogadro.

η : độ nhớt của chất lỏng.

r : bán kính của phân tử khuếch tán.

Ứng dụng:

- Trong quá trình chiết xuất dược liệu, đặc trưng của quá trình khuếch tán qua màng tế bào chính là khuếch tán phân tử.
- Dựa vào biểu thức của định luật Fick, ta thấy rằng những yếu tố có ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất là: độ mịn của dược liệu, thời gian chiết xuất, nhiệt độ chiết xuất, dung môi chiết, khuấy trộn, kích thước của phân tử khuếch tán.

2.1.2. Khuếch tán đối lưu

Trong chiết xuất dược liệu, quá trình khuếch tán của chất tan trong dung môi được đặc trưng chủ yếu bằng khuếch tán đối lưu.

Khuếch tán trong môi trường chất lỏng chuyển động được mô tả bằng phương trình vi phân của khuếch tán đối lưu.

Viết dưới dạng rút gọn:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + (v \text{grad})C = D \nabla^2 C$$

Viết theo các trục tọa độ:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v_x \frac{\partial C}{\partial x} + v_y \frac{\partial C}{\partial y} + v_z \frac{\partial C}{\partial z} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right)$$

Phương trình khuếch tán đối lưu rất phức tạp. Tùy từng trường hợp cụ thể mà người ta đã giải phương trình để áp dụng cho những trường hợp riêng. Trong phạm vi của tài liệu này, chúng ta không cần đi sâu nghiên cứu.

2.2. Quá trình thẩm thấu

Khái niệm: Quá trình thẩm thấu là quá trình khuếch tán giữa hai pha lỏng qua một màng có tính chất bán thấm, có nghĩa là màng đó chỉ cho dung môi đi qua mà không cho chất tan đi qua. Màng đó gọi là màng bán thấm. Do áp lực thẩm thấu của các phân tử chất tan, dung môi sẽ được thấm từ pha lỏng có nồng độ chất tan thấp hơn sang pha lỏng có nồng độ cao hơn, cho đến khi áp lực thủy tĩnh cân bằng với áp lực thẩm thấu.

Ứng dụng: Trong tế bào được liệu chất nguyên sinh có tính chất bán thấm, vì vậy khi được liệu còn tươi, do tác dụng của chất nguyên sinh mà chỉ có dung môi được thấm vào tế bào làm cho được liệu bị trương nở, còn chất tan trong tế bào thì không khuếch tán ra ngoài được. Do đó trong chiết xuất, người ta phải tìm cách phá huỷ chất nguyên sinh bằng nhiệt hoặc bằng cồn để thực hiện quá trình chiết xuất.

2.3. Quá trình thẩm tích

Khái niệm: Quá trình thẩm tích là quá trình khuếch tán giữa hai pha lỏng qua một màng có tính chất thẩm tích, có nghĩa là màng đó không chỉ cho dung môi đi qua mà còn cho cả chất tan đi qua, nhưng chỉ cho qua những chất có phân tử nhỏ.

Ứng dụng: Màng tế bào được liệu có tính chất của một màng thẩm tích, do đó khi chiết xuất nếu màng tế bào còn nguyên vẹn thì chỉ có chất tan là phân tử nhỏ và ion (phần lớn là hoạt chất) khuếch tán qua được màng tế bào; còn các chất có phân tử lớn (thường là chất keo, chất tạp, ...) thì không qua được màng tế bào nên không bị chiết vào dịch chiết. Như vậy, có thể coi màng tế bào như một màng lọc có tính chọn lọc. Đây chính là ưu điểm của màng tế bào đối với quá trình chiết xuất. Do đó trong quá trình chiết xuất, không nên xay được liệu quá mịn; vì khi đó màng tế bào bị phá vỡ, tính chọn lọc của màng tế bào không còn, dịch chiết sẽ lẫn nhiều tạp, gây khó khăn cho quá trình tinh chế.

3. NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH CHIẾT XUẤT ĐƯỢC LIỆU

3.1. Những yếu tố thuộc về thành phần, cấu tạo của được liệu

3.1.1. Màng tế bào được liệu

Màng tế bào được liệu có ảnh hưởng nhiều đến quá trình khuếch tán. Khi còn sống, đó là nơi xảy ra quá trình trao đổi chất có tính chất chọn lọc. Khi chết, đó là nơi xảy ra các hiện tượng khuếch tán, thẩm thấu, thẩm tích, ... Màng tế bào có cấu tạo không ổn định, có thể bị thay đổi tính chất vật lý và thành phần hoá học để đáp ứng với những chức phận sinh lý đặc biệt mà nó

đảm nhiệm (hoá gỗ, hoá khoáng, phủ sáp, ...). Những sự thay đổi này có thể xảy ra từng phần hoặc toàn phần ở màng tế bào và thường thay đổi nhiều ở thực vật đã già.

- Đối với thực vật còn non hay mỏng mềm như cỏ cây, hoa lá, thành phần của màng tế bào chủ yếu là cellulose. Cellulose có tính chất không tan trong nước và không tan trong các dung môi khác, bền vững ở nhiệt độ cao, có tính mềm dẻo đàn hồi. Đối với dược liệu loại này, dung môi dễ thấm vào dược liệu, do đó chỉ cần xay thô dược liệu. Nếu xay mịn, dễ kéo theo nhiều tạp vào dịch chiết.
- Đối với dược liệu đã già, rắn chắc như hạt, gỗ, rễ, vỏ thân... thì màng tế bào trở nên dày và có thể xảy ra những biến đổi sau:
 - + Màng tế bào có thể bị hoá bản, hoá cutin, hoặc có thể bị phủ thêm một lớp sáp,... đó là những chất có bản chất lipid, có tính chất không thấm nước và khí, do đó dung môi khó thấm vào dược liệu.
 - + Màng tế bào có thể bị hoá gỗ, hoá khoáng, bị phủ thêm lớp dioxyd silic hoặc calci carbonat, màng tế bào trở nên dày, rắn chắc, nên dung môi khó thấm vào dược liệu.
 - + Màng tế bào có thể bị phủ thêm lớp chất nhầy. Chất nhầy tan được trong nước, nhưng khi hút nước nó bị trương nở và trở nên nhớt, làm bít kín các ống mao quản trên màng tế bào, gây cản trở sự thấm của dung môi, cản trở quá trình khuếch tán.

Do đó với những dược liệu đã già, rắn chắc, nên xay nhỏ dược liệu, tạo điều kiện cho dung môi dễ thấm ướt dược liệu, chất tan dễ khuếch tán vào dung môi.

3.1.2. Chất nguyên sinh

Chất nguyên sinh có thành phần hoá học rất phức tạp và không ổn định. Chất nguyên sinh có tính nhớt, tính đàn hồi, không tan trong nước, không màu và không bền đối với nhiệt. Ở nhiệt độ 50 - 60°C, chúng bị mất hoạt tính sinh học (trừ trường hợp ở những hạt khô, quả khô, chất nguyên sinh có thể chịu được tới 80 - 105°C). Có thể nói chất nguyên sinh là một môi trường dị thể phức tạp, có thể coi đó là một hệ keo nhiều pha, tạo thành từ những hợp chất cao phân tử, phân tán trong môi trường nước (ví dụ: giọt dầu, giọt mỡ, hạt tinh bột, hạt tinh thể ...).

Chất nguyên sinh có tính chất bán thấm, có nghĩa là chỉ thấm đối với dung môi mà không cho chất tan đi qua. Do đó để chiết được các chất tan trong tế bào, người ta phải tìm cách phá huỷ chất nguyên sinh bằng cách làm đông vón chúng bằng nhiệt (sấy hoặc phơi khô) hoặc bằng cồn (hơi hoặc cồn nóng).

3.1.3. Một số tạp chất có thể có trong dược liệu

Đó là sản phẩm của các quá trình trao đổi chất, là chất dự trữ hoặc chất thải của cây. Các chất này thường gây cản trở hoặc cũng có khi có tác dụng thuận lợi cho quá trình chiết xuất. Dưới đây là một số ví dụ:

- *Đối với những dược liệu chứa nhiều pectin, gôm hoặc chất nhầy:*

Đó là những chất tan được trong nước, và khi tan trong nước thì bị trương nở, tạo dung dịch keo, làm tăng độ nhớt, gây cản trở cho quá trình chiết xuất. Có thể loại các chất này bằng cách cho kết tủa trong cồn cao độ.

- *Đối với những dược liệu chứa nhiều tinh bột:*

Tinh bột có tính chất không tan trong nước lạnh, nhưng ở nhiệt độ cao tinh bột bị hồ hoá, làm tăng độ nhớt của dung dịch, gây cản trở cho quá trình chiết xuất. Do đó đối với những dược liệu loại này, không nên xay dược liệu quá mịn, tránh giải phóng ra nhiều tinh bột và không nên chiết ở nhiệt độ cao để tránh bị hồ hoá.

- *Đối với những dược liệu chứa chất béo, dầu mỡ, tinh dầu, sáp, nhựa:*

Đó là những chất không tan trong nước và thường tan trong các dung môi không phân cực. Nếu dùng dung môi chiết là nước, các chất này sẽ làm dung môi khó thấm vào dược liệu, gây cản trở quá trình chiết xuất, do đó cần phải loại chúng đi bằng các dung môi thích hợp trước khi chiết. Nếu dùng dung môi không phân cực để chiết, dịch chiết sẽ lẫn nhiều tạp, những tạp này sẽ bị loại đi trong giai đoạn tinh chế.

- *Đối với những dược liệu chứa enzym:*

Enzym có bản chất là protein, ở nhiệt độ 60-70°C enzym bị mất hoạt tính, còn ở nhiệt độ lạnh enzym chỉ bị ngừng hoạt động, sau đó nếu nâng đến nhiệt độ thích hợp thì enzym lại được phục hồi. Tuy từng trường hợp cụ thể mà enzym có thể gây cản trở hoặc cũng có khi lại tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất. Ví dụ: glycosid trong cây bao gồm hai phần là phần đường và phần không đường. Dưới tác dụng của enzym vốn có sẵn trong dược liệu, gặp điều kiện thuận lợi (ấm, ẩm), glycosid sẽ bị thuỷ phân, mạch đường sẽ bị cắt một phần hoặc toàn phần, làm thay đổi độ phân cực của glycosid, làm cho glycosid ít tan trong nước hơn. Có trường hợp người ta cần glycosid thứ cấp (đã bị cắt bớt một phần đường), lúc đó người ta sẽ tạo điều kiện cho enzym hoạt động bằng cách vò nát, cắt nhỏ dược liệu, ủ dược liệu thành đồng và tạo nhiệt độ thích hợp (30-40°C). Cũng có trường hợp người ta cần glycosid sơ cấp (chưa bị thuỷ phân), khi đó người ta lại phải diệt enzym để tránh cho glycosid khỏi bị thuỷ phân.

Có ba phương pháp để diệt enzym:

- + PP nhiệt uớt: nhúng dược liệu vào lồng sôi (nước sôi hoặc cồn sôi).
- + PP nhiệt ẩm: cho dược liệu qua hơi ẩm (hơi nước sôi hay hơi cồn sôi).
- + PP nhiệt khô: cho dược liệu qua luồng không khí nóng.

3.2. Những yếu tố thuộc về dung môi

Một số yếu tố của dung môi có ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất là: độ phân cực, độ nhớt, sức căng bề mặt.

3.2.1. Độ phân cực của dung môi

Nói chung dung môi ít phân cực thì dễ hoà tan các chất không phân cực và khó hoà tan các chất có nhiều nhóm phân cực. Ngược lại, dung môi phân cực mạnh thì dễ hoà tan các chất có nhiều nhóm phân cực và khó hoà tan các chất ít phân cực.

Dựa vào độ phân cực của dung môi người ta phân loại như sau:

- + Dung môi không phân cực: ether dầu hoả, xăng, hexan, heptan, benzen, toluen...
- + Dung môi phân cực yếu và vừa: chloroform, dicloethan, aceton, ethylacetat ...
- + Dung môi phân cực mạnh: nước, glycerin, các loại cồn có mạch carbon ngắn (methanol, ethanol, isopropanol...).

3.2.2. Độ nhớt, sức căng bề mặt của dung môi

Nói chung, dung môi có độ nhớt càng thấp hoặc có sức căng bề mặt càng nhỏ thì dung môi càng dễ thấm vào dược liệu, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất và ngược lại.

Dưới đây là độ nhớt (η) và sức căng bề mặt (δ) của một số dung môi thường gặp ở nhiệt độ phòng 20°C (xếp theo thứ tự tăng dần).

Dung môi	η (cp)
Hexan	0,31
Aceton	0,32
Chloroform	0,57
Methanol	0,60
Benzen	0,65
Dicloetan	0,89
Nước	1,00
Ethanol	1,20
Propanol	2,23

Dung môi	δ (dyn/cm)
Hexan	1,11
Ethanol	22,03
Propanol	22,90
Methanol	22,99
Aceton	23,70
Chloroform	27,70
Benzen	28,87
Dicloethan	32,20
Nước	72,75

3.3. Những yếu tố thuộc về kỹ thuật

Đó là những yếu tố có thể thay đổi được bằng các biện pháp kỹ thuật khác nhau, nhằm tạo ra những điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất. Đó có thể là những yếu tố: nhiệt độ, thời gian, độ mịn của dược liệu, khuấy trộn, siêu âm ...

3.3.1. Nhiệt độ chiết xuất

Theo công thức tính hệ số khuếch tán của Einstein, khi nhiệt độ tăng thì hệ số khuếch tán cũng tăng, do đó theo định luật Fick, lượng chất khuếch tán cũng tăng lên. Hơn nữa, khi nhiệt độ tăng thì độ nhớt của dung môi giảm, do đó sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất. Tuy nhiên, khi nhiệt độ tăng sẽ gây bất lợi cho quá trình chiết xuất trong một số trường hợp sau:

- Đối với những hợp chất kém bền ở nhiệt độ cao: nhiệt độ tăng cao sẽ gây phá huỷ một số hoạt chất như vitamin, glycosid, alcaloid ...
- Đối với tạp: khi nhiệt độ tăng, không chỉ độ tan của hoạt chất tăng mà độ tan của tạp cũng đồng thời tăng theo, dịch chiết sẽ bị lẫn nhiều tạp. Nhất là đối với một số tạp như gôm, chất nhầy ... khi nhiệt độ tăng sẽ bị trương nở; tinh bột bị hồ hoá, độ nhớt của dịch chiết sẽ bị tăng, gây khó khăn cho quá trình chiết xuất, tinh chế.
- Đối với dung môi dễ bay hơi có nhiệt độ sôi thấp: khi tăng nhiệt độ thì dung môi dễ bị hao hụt, khi đó thiết bị phải kín và phải có bộ phận hồi lưu dung môi.
- Đối với một số chất đặc biệt có quá trình hoà tan toả nhiệt: khi nhiệt độ tăng, độ tan của chúng lại bị giảm. Do đó để tăng độ tan thì cần phải làm giảm nhiệt độ.

Từ những phân tích trên ta thấy tùy từng trường hợp cụ thể mà cần lựa chọn nhiệt độ sao cho phù hợp (tùy thuộc vào các yếu tố như dược liệu, dung môi, phương pháp chiết xuất ...).

3.3.2. Thời gian chiết xuất

Khi bắt đầu chiết, các chất có phân tử lượng nhỏ (thường là hoạt chất) sẽ được hoà tan và khuếch tán vào dung môi trước, sau đó mới đến các chất có phân tử lượng lớn (thường là tạp như nhựa, keo...). Do đó, nếu thời gian chiết ngắn sẽ không chiết được hết hoạt chất trong dược liệu; nhưng nếu thời gian chiết dài quá, dịch chiết sẽ bị lẫn nhiều tạp, gây bất lợi cho quá trình tinh chế và bảo quản. Tóm lại, cần phải lựa chọn thời gian chiết xuất sao cho phù hợp với thành phần dược liệu, dung môi, phương pháp chiết xuất ...

3.3.3. Độ mịn của dược liệu

Khi kích thước dược liệu thô quá, dung môi sẽ khó thấm ướt dược liệu, hoạt chất khó được chiết vào dung môi. Khi độ mịn dược liệu tăng lên, bề mặt

tiếp xúc giữa được liệu và dung môi tăng lên; theo định luật Fick, lượng chất khuếch tán vào dung môi tăng lên, do đó thời gian chiết xuất sẽ nhanh hơn.

Tuy nhiên trong thực tế, nếu xay được liệu quá mịn sẽ gây ra một số bất lợi cho quá trình chiết xuất như sau:

- Khi ngâm được liệu vào dung môi, bột được liệu bị dính kết vào nhau, tạo thành dạng bột nhão, vón cục. Do đó sẽ khó khuấy trộn giữa được liệu và dung môi, quá trình chiết xuất xảy ra bị chậm lại. Mặt khác, vì bột được liệu bị dính kết vào nhau nên khi rút dịch chiết, dịch chiết bị chảy chậm hoặc không chảy được (gọi là hiện tượng tắc thiết bị).
- Khi bột được liệu quá mịn, nhiều tế bào thực vật bị phá huỷ, dịch chiết bị lẫn nhiều tạp; gây khó khăn cho quá trình tinh chế, bảo quản.
- Từ những phân tích trên ta thấy cần phải lựa chọn độ mịn của được liệu sao cho thích hợp, tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể, tùy thuộc vào được liệu, dung môi, phương pháp chiết xuất ... Ví dụ:
 - + Đối với được liệu mỏng manh như hoa lá, cây cỏ ... hoặc đối với những được liệu chứa nhiều chất nhầy, chất nhựa, chất keo ... thì không nên xay được liệu quá mịn mà chỉ nên xay thô được liệu. Đối với những được liệu đã già, được liệu rắn chắc như hạt, rễ, thân gỗ ... cần phải xay mịn hơn.
 - + Đối với trường hợp dùng loại dung môi dễ hoà tan nhiều tạp, nên tránh xay được liệu quá mịn.
 - + Đối với trường hợp chiết xuất ở nhiệt độ cao, cũng nên tránh xay được liệu quá mịn để tránh đưa nhiều tạp vào dịch chiết.

3.3.4. Khuấy trộn

Khi dung môi tiếp xúc với được liệu, dung môi sẽ thấm vào được liệu, hoà tan chất tan, chất tan sẽ khuếch tán từ được liệu vào dung môi qua màng tế bào. Sau một thời gian khuếch tán, nồng độ chất tan trong tế bào giảm dần, nồng độ chất tan trong lớp dung môi tăng dần, chênh lệch nồng độ giữa trong và ngoài tế bào giảm dần, tốc độ quá trình khuếch tán cũng giảm dần, đến một lúc nào đó sẽ xảy ra quá trình cân bằng động giữa hai pha. Như vậy, nếu không có khuấy trộn, quá trình khuếch tán sẽ xảy ra rất chậm. Theo định luật Fick, chênh lệch nồng độ giữa hai pha là động lực của quá trình khuếch tán. Do đó muốn tăng cường quá trình khuếch tán, cần phải tạo ra chênh lệch nồng độ bằng cách di chuyển lớp dịch chiết ở phía sát màng tế bào (nơi có nồng độ cao hơn) ra phía xa hơn và di chuyển lớp dung môi ở phía xa (nơi có nồng độ thấp hơn) đến sát màng tế bào. Điều này được thực hiện bằng cách khuấy trộn. Như vậy bằng cách khuấy trộn, người ta đã tăng cường được tốc độ khuếch tán.

Tùy từng trường hợp cụ thể mà người ta chọn loại cấu tạo cánh khuấy và tốc độ khuấy sao cho phù hợp. Ví dụ:

- Nếu được liệu là hoa lá mỏng manh, chỉ cần chọn tốc độ khuấy nhỏ, không nên khuấy mạnh để tránh cho được liệu khỏi bị dập nát gãy vụn, tránh đưa nhiều tạp vào dịch chiết.
- Nếu được liệu cứng chắc như hạt, rễ, thân, gỗ... cần phải chọn loại cánh khuấy khỏe, tốc độ khuấy mạnh.

3.3.5. Siêu âm

Năng lượng của siêu âm có tác dụng làm tăng mạnh tính thẩm thấu và khuếch tán nhờ những tác dụng của siêu âm như sau:

- Làm tăng diện tích tiếp xúc giữa hai pha bằng cách phân tán chúng thành những hạt nhỏ.
- Phá vỡ một phần màng tế bào.
- Tăng cường sự xáo trộn của hỗn hợp.
- Có tác dụng làm nóng tại chỗ.

Phương pháp siêu âm có nhiều ưu điểm làm tăng cường quá trình chiết xuất. Tuy nhiên, phương pháp này mới chỉ được nghiên cứu trong phòng thí nghiệm mà chưa được áp dụng trong sản xuất.

Ngoài những yếu tố kể trên, còn nhiều yếu tố khác cũng gây ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất. Ví dụ: áp suất, pH môi trường, chấn động cơ học, dòng điện cao áp ...

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT

4.1. Phân loại

Có nhiều cách phân loại, dựa vào những yếu tố khác nhau.

- *Dựa vào nhiệt độ, có các phương pháp chiết sau:*
 - Chiết nóng.
 - Chiết nguội (ở nhiệt độ thường).
- *Dựa vào chế độ làm việc có các phương pháp chiết sau:*
 - Gián đoạn.
 - Bán liên tục.
 - Liên tục.
- *Dựa vào chiều chuyển động tương hỗ giữa hai pha, có các phương pháp:*
 - Ngược dòng.

- Xuôi dòng.
- Chéo dòng.
- *Dựa vào áp suất làm việc, có các phương pháp chiết ở:*
 - Áp suất thường (áp suất khí quyển).
 - Áp suất giảm (áp suất chân không).
 - Áp suất cao (làm việc có áp lực).
- *Dựa vào trạng thái làm việc của hai pha, có các phương pháp chiết sau:*
 - Ngâm.
 - Ngấm kiệt.
- *Dựa vào những biện pháp kỹ thuật đặc biệt*

Có thể làm rút ngắn được thời gian chiết bằng các phương pháp chiết sau:

 - Phương pháp siêu âm.
 - Phương pháp tạo dòng xoáy.
 - Phương pháp mạch nhịp...

4.2. Một số phương pháp chiết xuất

Khi chiết xuất, quá trình chiết xuất xảy ra chủ yếu ở hai khu vực: bên trong nguyên liệu và giữa các lớp dung môi. Trong đó, quá trình xảy ra bên trong nguyên liệu có ảnh hưởng quyết định và phụ thuộc vào bản chất nguyên liệu (cấu trúc, tính chất lý hoá...). Các phương pháp chiết xuất thường chỉ tác động đến các yếu tố bên ngoài, nhằm đạt được hiệu quả chiết xuất cao trong thời gian ngắn đối với mỗi loại nguyên liệu. Dưới đây là một số phương pháp thường gặp.

4.2.1. Phương pháp chiết xuất gián đoạn

a. Phương pháp ngâm

Phương pháp ngâm là phương pháp đơn giản nhất và đã có từ thời cổ xưa.

• Tiến hành:

Sau khi chuẩn bị được liệu, người ta đổ dung môi cho ngập được liệu trong bình chiết xuất, sau một thời gian ngâm nhất định (qui định riêng cho từng loại dược liệu), rút lấy dịch chiết (lọc hoặc gạn) và rửa dược liệu bằng một lượng dung môi thích hợp. Để tăng cường hiệu quả chiết xuất, có thể tiến hành khuấy trộn bằng cánh khuấy hoặc rút dịch chiết ở dưới rồi lại đổ lên trên (tuần hoàn cưỡng bức dung môi).

Có nhiều cách ngâm: Có thể ngâm tĩnh hoặc ngâm động, ngâm nóng hoặc ngâm lạnh, ngâm một lần hoặc nhiều lần (còn gọi là ngâm phân đoạn hay ngâm nhiều mẻ).

- Ưu điểm:

Đây là phương pháp đơn giản nhất, dễ thực hiện, thiết bị đơn giản, rẻ tiền.

- Nhược điểm:

- Nhược điểm chung của phương pháp chiết xuất gián đoạn: năng suất thấp, thao tác thủ công (giai đoạn tháo bã và nạp liệu).
- Nếu chỉ chiết một lần thì không chiết kiệt được hoạt chất trong dược liệu.
- Nếu chiết nhiều lần thì dịch chiết loãng, tổn dung môi, tốn thời gian chiết.

b. Phương pháp ngấm kiệt

- Tiến hành:

Sau khi chuẩn bị dược liệu, ngâm dược liệu vào dung môi trong bình ngấm kiệt. Sau một khoảng thời gian xác định (tùy từng loại dược liệu), rút nhỏ giọt dịch chiết ở phía dưới, đồng thời bổ sung thêm dung môi ở phía trên bằng cách cho dung môi chảy rất chậm và liên tục qua lớp dược liệu nằm yên (không được khuấy trộn). Lớp dung môi trong bình chiết thường được để ngập bề mặt dược liệu khoảng 3 - 4 cm.

- Ngấm kiệt đơn giản: Là phương pháp ngấm kiệt luôn sử dụng dung môi mới để chiết đến kiệt hoạt chất trong dược liệu.
- Ngấm kiệt phân đoạn (tái ngấm kiệt): Là phương pháp ngấm kiệt có sử dụng dịch chiết loãng để chiết mẻ mới (dược liệu mới) hoặc để chiết các mẻ có mức độ chiết kiệt khác nhau.

- Ưu điểm:

- Dược liệu được chiết kiệt.
- Tiết kiệm được dung môi (tái ngấm kiệt).

- Nhược điểm:

- Có nhược điểm chung của phương pháp chiết xuất gián đoạn: năng suất thấp, lao động thủ công.
- Cách tiến hành phức tạp hơn so với phương pháp ngâm.
- Tốn dung môi (ngấm kiệt đơn giản).

4.2.2. Phương pháp chiết xuất bán liên tục

(Còn gọi là phương pháp chiết xuất nhiều bậc, phương pháp chiết ngược dòng tương đối hay phương pháp chiết ngược dòng gián đoạn).

- *Sơ đồ (xem hình 14.3a)*

Phương pháp này có sử dụng một hệ thống thiết bị gồm nhiều bình chiết khác nhau, có thể mắc thành một dãy từ 4-16 bình chiết nối tiếp nhau. Ở đây, quá trình coi như là ngược chiều tương đối vì thực tế được liệu không chuyển động.

- *Tiến hành:*

Lúc đầu, được liệu và dung môi được nạp vào trong tất cả các thiết bị, được liệu được ngâm vào dung môi trong một khoảng thời gian xác định (tùy thuộc vào được liệu và dung môi). Lúc này được liệu và dung môi đều không chuyển động. Sau đó dịch chiết được chuyển tuần tự từ thiết bị này sang thiết bị khác. Hệ thống tổ hợp kín các bình chiết này cho phép đóng ngắt một cách có chu kỳ một trong những thiết bị ra khỏi hệ thống tuần hoàn, cho phép tháo bã được liệu ở bình đã được chiết kiệt rồi nạp được liệu mới. Sau đó, thiết bị này lại được đưa vào hệ thống tuần hoàn và dịch chiết đậm đặc nhất được dẫn qua nó mà dịch chiết này vừa đi qua tất cả các thiết bị còn lại. Tiếp theo, lại đóng ngắt một thiết bị kế tiếp mà trước đó dung môi mới vừa được dẫn qua. Số thiết bị càng nhiều thì quá trình xảy ra càng gần với quá trình liên tục.

Ở đây, bã được liệu trước khi ra khỏi hệ thống thiết bị sẽ được tiếp xúc với dung môi mới nên được liệu sẽ được chiết kiệt. Dịch chiết trước khi ra khỏi hệ thống sẽ được tiếp xúc với được liệu mới nên dịch chiết thu được sẽ đậm đặc nhất. Như vậy có thể nói quá trình xảy ra theo nguyên tắc: "dung môi mới tiếp xúc với được liệu cũ và được liệu mới tiếp xúc với dung môi cũ". Trong phương pháp này, quá trình xảy ra gần với quá trình ngược chiều, do đó phương pháp này còn được gọi là phương pháp chiết ngược chiều tương đối.

- *Ưu điểm (so với phương pháp chiết gián đoạn)*

- Dịch chiết đậm đặc.
- Được liệu được chiết kiệt.

- *Nhược điểm:*

- Hệ thống thiết bị cồng kềnh, chiếm nhiều diện tích lắp đặt.
- Vận hành phức tạp.
- Thao tác thủ công.
- Không tự động hoá quá trình được.

4.2.3. Phương pháp chiết xuất liên tục

- *Tiến hành:*

Phương pháp này được thực hiện trong những thiết bị làm việc liên tục. ở đây được liệu và dung môi liên tục được đưa vào và chuyển động ngược chiều nhau trong thiết bị. Được liệu di chuyển được trong thiết bị là nhờ những cơ

cấu vận chuyển chuyên dùng khác nhau. Dịch chiết trước khi ra khỏi thiết bị được tiếp xúc với được liệu mới nên dịch chiết thu được đậm đặc. Bã được liệu trước khi ra khỏi thiết bị được tiếp xúc với dung môi mới nên bã được liệu được chiết kiệt.

So với phương pháp chiết gián đoạn thì phương pháp chiết liên tục có những ưu nhược điểm sau:

• *Ưu điểm:*

- Năng suất làm việc cao, tiết kiệm thời gian chiết.
- Không phải lao động thủ công (tháo bã, nạp liệu).
- Dịch chiết thu được đậm đặc.
- Được liệu được chiết kiệt.
- Dung môi ít tổn kém.
- Có thể tự động hoá, cơ giới hoá được quá trình.

• *Nhược điểm:*

- Thiết bị có cấu tạo phức tạp, đắt tiền.
- Vận hành phức tạp.

5. THIẾT BỊ CHIẾT XUẤT

PHÂN LOẠI

Để các thiết bị chiết xuất làm việc có hiệu quả, đáp ứng được yêu cầu của những quá trình công nghệ cao hiện nay (công suất lớn với chi phí chế tạo kim loại thấp, chiết kiệt được hoạt chất trong khoảng thời gian ngắn, ...), cần phải đảm bảo quá trình xảy ra ở điều kiện gần như ngược dòng mà trở lực thuỷ lực lại phải nhỏ, cũng như tỷ lệ lượng pha lỏng so với pha rắn phải nhỏ (nghĩa là tổn ít dung môi), tổng trở lực khuếch tán trong và ngoài cũng phải nhỏ.

Nguyên liệu để chiết xuất rất phong phú về hình dạng, cấu trúc, tính chất vật lý (khối lượng riêng, độ xốp, độ đàn hồi, trở lực khuếch tán, ...) nên các quá trình chiết xuất xảy ra cũng khác nhau, do đó thiết bị chiết xuất cũng rất đa dạng về cấu tạo.

Để phân loại các thiết bị chiết xuất, có rất nhiều cách. Tuy theo các yếu tố khác nhau người ta có thể phân loại như sau:

• *Theo chế độ làm việc, có các loại thiết bị:*

- Gián đoạn
- Bán liên tục
- Liên tục

- Theo chiều chuyển động tương hỗ giữa hai pha rắn lỏng, có các loại:
 - Xuôi chiều
 - Ngược chiều
 - Loại hỗn hợp (vừa xuôi chiều, vừa ngược chiều)
- Theo kiểu chuyển động tuần hoàn của dung môi, có các loại thiết bị:
 - Tuần hoàn đơn
 - Tuần hoàn kép
 - Loại tưới
- Theo áp suất, có các loại thiết bị làm việc ở:
 - Áp suất thường
 - Áp suất chân không
 - Áp suất cao
- Theo cấu tạo, có nhiều cách phân loại và không thống nhất:
 - Theo hình dạng của thân thiết bị, có các thiết bị:
 - + Kiểu tháp
 - + Kiểu buồng (hộp)
 - Theo cấu tạo và tính chất của bộ phận vận chuyển, có các loại thiết bị:
 - + Có bộ phận vận chuyển bằng:
 - kiểu tấm
 - vít tải
 - băng tải
 - băng chuyển xích
 - gàu tải
 - + Loại quay
 - Theo vị trí lắp đặt thiết bị, có các loại thiết bị:
 - + Thẳng đứng
 - + Nằm ngang
 - + Nằm nghiêng
- Theo trạng thái pha rắn có các loại thiết bị với:
 - Pha rắn đứng yên
 - Pha rắn chuyển động
 - Pha rắn lơ lửng (thiết bị tầng sôi)

Tóm lại:

Có rất nhiều kiểu phân loại thiết bị chiết xuất. Cách phân loại như trên tuy có đưa ra được đặc điểm nào đó của quá trình hay thiết bị chiết xuất, nhưng những cách phân loại đó không đưa ra được hoàn toàn đặc trưng chính của quá trình hay thiết bị. Thông thường, người ta hay đặt tên cho thiết bị theo cấu tạo hay theo chế độ làm việc của thiết bị. Ví dụ: Thiết bị kiểu tháp, thiết bị kiểu quay, thiết bị kiểu tầng sôi, thiết bị có tưới dung môi, thiết bị loại nghiêng có bộ phận vận chuyển bằng vít tải...

MỘT SỐ THIẾT BỊ CHIẾT XUẤT CỤ THỂ

5.1. Thiết bị chiết xuất gián đoạn

Các thiết bị chiết xuất gián đoạn thường có dạng buồng (dạng hộp), gồm:

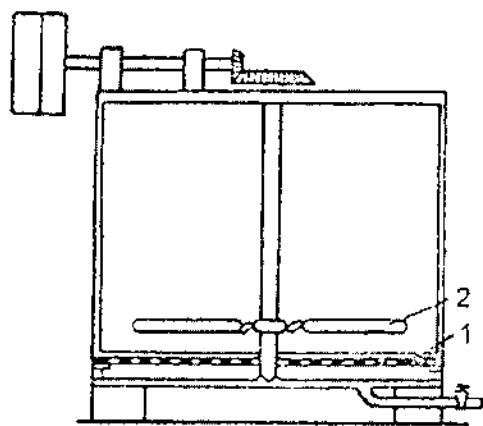
- Thiết bị có khuấy bằng: cơ học, thủy lực, hoặc thủy cơ kết hợp.
- Thiết bị có lớp vật liệu đứng yên: có tuần hoàn hoặc không tuần hoàn dung môi.

5.1.1. Thiết bị chiết xuất gián đoạn loại có khuấy trộn

• *Sơ đồ thiết bị:* Hình 14.1.

• *Cấu tạo:*

Thiết bị chiết xuất kiểu hộp có dạng hình ống trụ, có đáy phẳng hoặc đáy nón, được chế tạo bằng thép không gỉ hoặc thép có tráng men hoặc tráng một hay một vài lớp vật liệu chống ăn mòn.



Hình 14.1. Thiết bị chiết xuất kiểu hộp có khuấy.

1. Đáy giả có khoan lỗ (lưới lọc)
2. Cánh khuấy.

5.1.2. Thiết bị chiết xuất gián đoạn loại có lớp vật liệu đứng yên

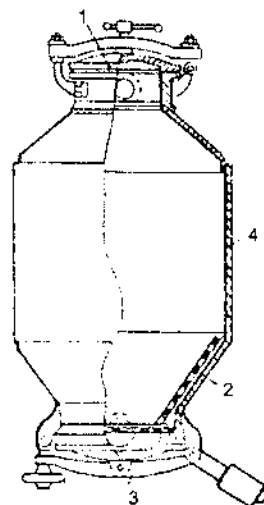
• *Sơ đồ thiết bị:* Hình 14.2.

• *Cấu tạo:*

Thường là thiết bị loại đứng, phần chính của thiết bị có dạng hình trụ, một đầu hoặc cả hai đầu có dạng hình nón cụt. Đầu trên dùng để nạp liệu, đáy dưới dùng để tháo bã. Thường có đệm cơ học đặc biệt hoặc đệm thủy lực để lấp đầy và đỉnh cho kín khít. Lưới lọc thường được lắp ở phía trên của đáy dưới.

• *Ưu nhược điểm chung của thiết bị chiết xuất gián đoạn:*

- Ưu điểm:
 - + Thiết bị đơn giản, dễ chế tạo, chiếm ít diện tích lắp đặt.
 - + Dễ vận hành, dễ sửa chữa.
- Nhược điểm:
 - + Thiết bị làm việc gián đoạn, năng suất thấp.
 - + Lao động thủ công (giai đoạn nạp liệu, tháo bã).
 - + Quá trình không tự động hoá được.

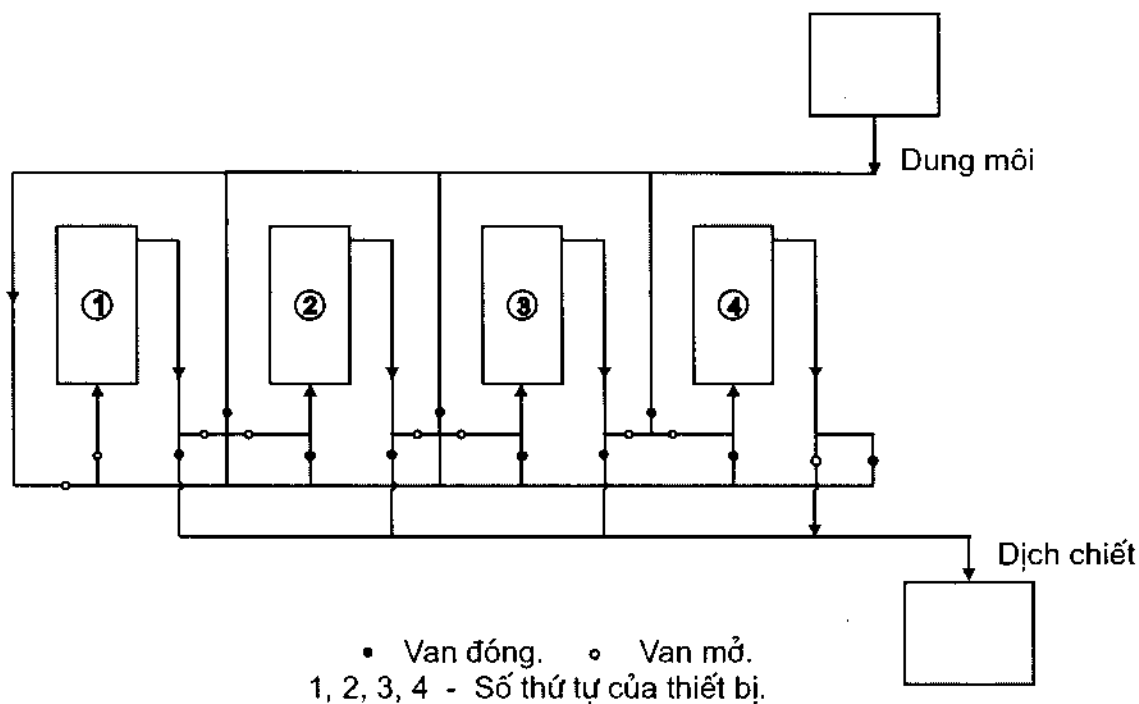


Hình 14.2. Thiết bị chiết có lưới lọc hình nón cụt ở phía dưới

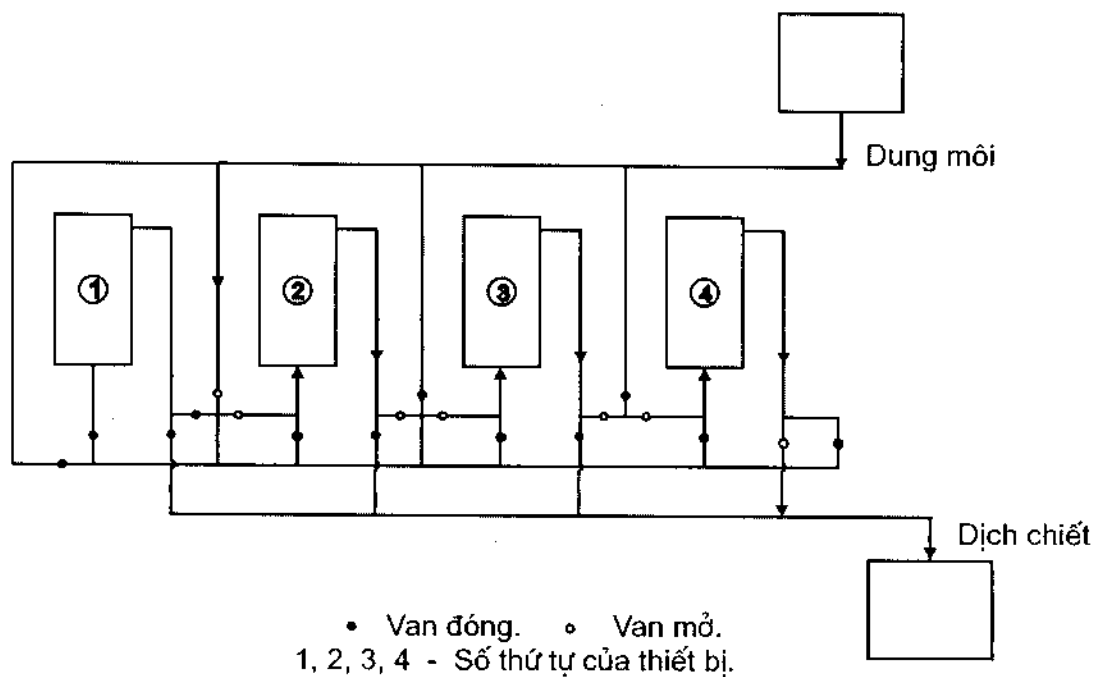
- | | |
|-----------------|------------------|
| 1. Nắp | 3. Lưới chính |
| 2. Lưới bổ sung | 4. Thân thiết bị |

5.2.2. Thiết bị chiết xuất bán liên tục

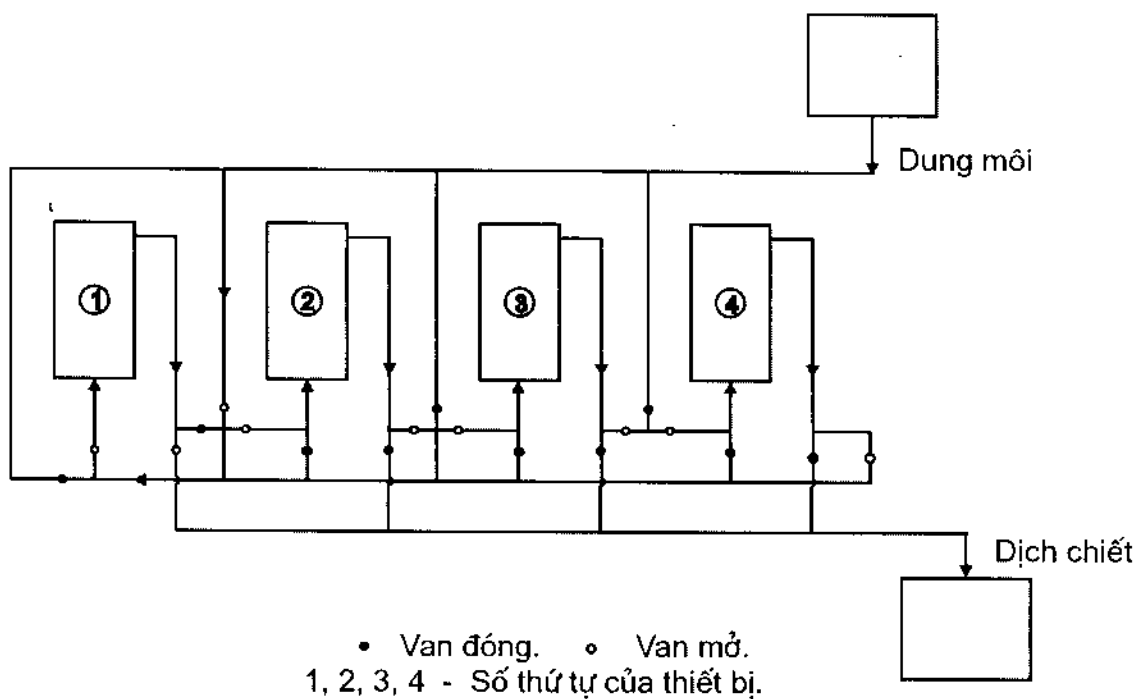
• *Sơ đồ hệ thống thiết bị:* Hình 14.3a, 14.3b, 14.3c.



Hình 14.3a. Hệ thống thiết bị chiết xuất bán liên tục
(Lúc bắt đầu, thiết bị số 1 là thiết bị đầu)



Hình 14.3b. Thiết bị số 1 đang tháo bã và dung môi



Hình 14.3c. Thiết bị số 2 là thiết bị đầu, thiết bị số 1 là thiết bị cuối.

- **Cấu tạo:**

Hệ thống bao gồm một dãy các thiết bị làm việc gián đoạn được lắp nối tiếp nhau. Một dãy có thể bao gồm từ 4-16 thiết bị.

- **Nguyên lý làm việc:**

Trước tiên tất cả các thiết bị đều được nạp được liệu và dung môi, được liệu được ngâm vào dung môi trong một khoảng thời gian xác định. Sau đó, khi đã đạt được đủ độ đậm đặc, từ thiết bị cuối dịch chiết được đưa vào bình chứa, đồng thời dung môi sẽ được liên tục đưa vào tuần tự từ thiết bị đầu đến thiết bị cuối (Hình 14.3a). Cho đến khi được liệu trong thiết bị số 1 được chiết kiệt thì thiết bị số 1 sẽ được tháo dung môi và bã, rồi lại được nạp được liệu mới vào (Hình 14.3b). Tiếp theo thiết bị số 1 sẽ trở thành thiết bị cuối và thiết bị số 2 sẽ trở thành thiết bị đầu (Hình 14.3c).

Tại thiết bị số 2, sau khi được liệu được chiết kiệt thì dung môi và bã sẽ được tháo ra, rồi được liệu mới lại được nạp vào. Lúc này thiết bị số 2 lại trở thành thiết bị cuối, còn thiết bị số 3 lại trở thành thiết bị đầu, ... Quá trình cứ tiếp tục như thế cho đến khi kết thúc (hết được liệu).

- **Ưu nhược điểm của hệ thống thiết bị:**

- Ưu điểm: Lớp nguyên liệu trong thiết bị từ đầu đến cuối quá trình không bị nghiền nát, do đó chất lượng dịch chiết tốt, chế độ thủy động tốt.
- Nhược điểm:
 - + Hệ thống thiết bị công kênh, tốn diện tích lắp đặt, tốn kim loại chế tạo.
 - + Lao động thủ công, khó vận hành quá trình.
 - + Không cơ giới hoá, không tự động hoá quá trình được.

5.3. Thiết bị chiết xuất liên tục

Ưu nhược điểm chung (so với thiết bị gián đoạn và bán liên tục)

- Ưu điểm:
 - + Loại bỏ được lao động chân tay (tháo bã, nạp liệu).
 - + Có thể tự động hoá, tạo thiết bị thành một thể thống nhất có năng suất cao.
 - + Làm tăng hệ số chuyển khối.
- Nhược điểm: Do dung môi và vật rắn được khuấy trộn theo chiều dọc, nên trật tự vật rắn bị phá huỷ, do đó quá trình chuyển khối xảy ra không đồng đều.

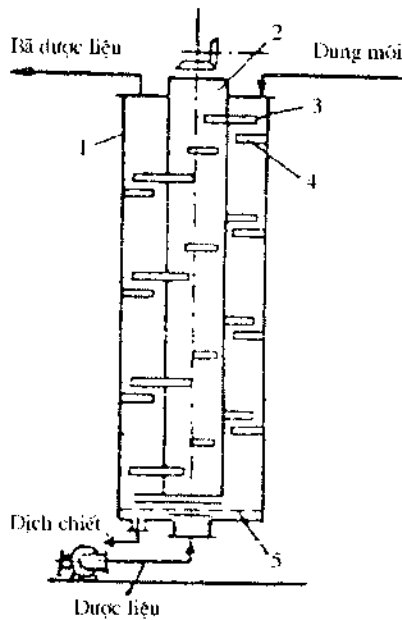
Dưới đây là một số thiết bị chiết xuất liên tục thường gặp:

THIẾT BỊ CHIẾT KIỂU THÁP ĐỨNG

Nói chung, thiết bị chiết xuất liên tục thường được sử dụng là thiết bị kiểu tháp. Có thể có loại tháp một cột, tháp hai cột, tháp ba cột hoặc tháp nhiều cột.

5.3.1. Tháp chiết loại một cột

• Sơ đồ:



1. Vỏ thân tháp
2. Trục quay
3. Tấm truyền tải
4. Tấm hãm cố định
5. Lưới phân phối

Hình 14.4a. Tháp một cột có bộ phận vận chuyển loại tấm

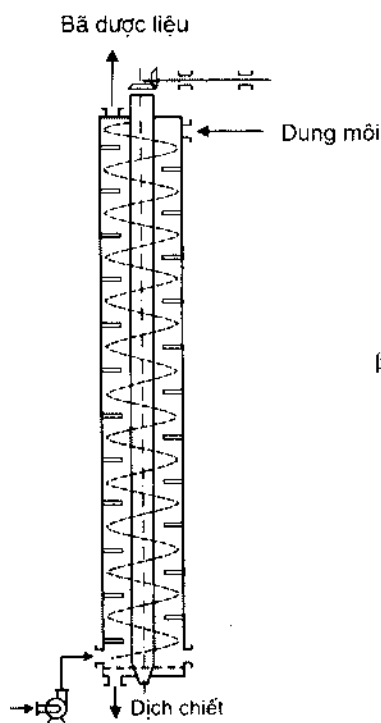
• Cấu tạo:

Tháp có hình trụ, tiết diện tháp là hình tròn. Ở hình 14.4a, các cánh dạng tấm (3) được gắn theo hình xoắn ốc trên trục rồng thẳng đứng (2); các cánh hãm cố định gắn trên thân thiết bị, ở khoảng giữa các tấm (3), có tác dụng làm cản trở sự quay của pha rắn cùng với trục quay. Ở hình 14.4b, bộ phận vận chuyển của tháp là trục vít, trong khoảng không gian giữa các cánh hình xoắn ốc là các cánh hãm, được gắn cố định vào thân thiết bị.

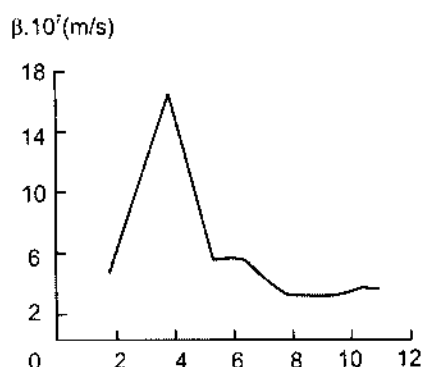
• Nguyên lý làm việc:

Pha rắn được đưa vào tháp từ dưới lên nhờ một bơm chuyên dùng, dung môi được đưa từ trên xuống, hai pha chuyển động ngược chiều. Chế độ làm việc liên tục. Bã pha rắn được đưa ra khỏi tháp ở phía trên, dịch chiết được lọc qua lưới (5) ở phía dưới, rồi được đưa đi tinh chế tiếp. Quá trình chuyển khối xảy ra rất mãnh liệt ở phần giữa của tháp, ở đó các hạt rắn lơ lửng tự do trong

pha lỏng. Ở gần đỉnh và đáy tháp, các hạt rắn bị ép sát về phía lưới phân phối hoặc về phía bộ phận tháo liệu. Ở đây cường độ quá trình chuyển khối bị giảm đi nhiều lần. Sự phân bố giá trị của hệ số chuyển khối được thể hiện trên sơ đồ hình 14.5 và có thể được giải thích như sau:



Hình 14.4b. Tháp có bộ phận vận chuyển bằng trục vít



Hình 14.5. Sơ đồ biến đổi HSCK theo chiều dài của tháp loại một cột

Ở phần dưới tháp, lớp vật rắn bị nén chặt do tháo dịch chiết ra khỏi tháp, do đó làm xấu đi chế độ thủy động khi dịch chiết chảy vòng qua hạt rắn. Hệ số chuyển khối nhỏ.

Ở phần giữa tháp, chế độ thủy động của quá trình thường là tối ưu nhất. ở đây, hỗn hợp hai pha rắn lỏng được khuấy trộn tốt bằng bộ phận vận chuyển và được phân phối đều theo tiết diện của tháp, mà điều này không thể thực hiện được ở phần dưới của tháp. Giá trị của hệ số chuyển khối ở vùng này đạt được giá trị cực đại.

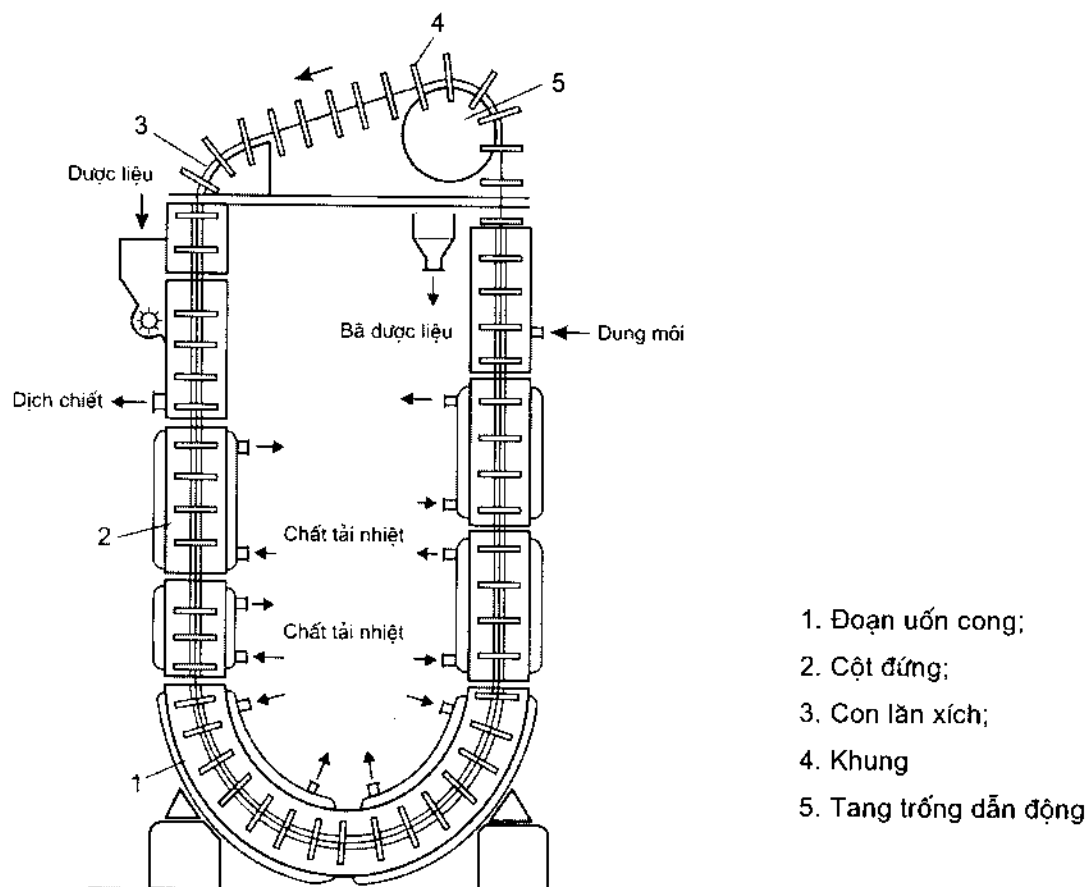
Ở phần trên của tháp, nơi mà những hạt rắn bị nghiền nát nhất, bị dính kết vào nhau, hình thành các cục vón mà dòng chất lỏng không len được vào bên trong, hiện tượng đó được gọi là hiện tượng "trượt". Hiện tượng tương tự cũng xảy ra khi hai pha rắn-lỏng tác dụng tương hỗ với nhau quá mãnh liệt. Tải trọng riêng ở vùng này tăng, lớp rắn bị nén chặt, làm giảm bề mặt hoạt động của pha rắn, làm xấu đi chế độ thủy động của quá trình chiết xuất. Hệ số chuyển khối ở vùng này bị giảm.

• **Ưu nhược điểm:**

- **Ưu điểm:** Ưu điểm chung của loại tháp một cột là:
 - + Quá trình xảy ra trong tháp là liên tục và ngược chiều.
 - + Toàn pha rắn được trộn lẫn trong pha lỏng, do đó diện tích tiếp xúc pha lớn.
 - + Thiết bị gọn, chiếm ít diện tích lắp đặt, tốn ít kim loại chế tạo.
 - + Tất cả khoảng không gian trong thiết bị đều được sử dụng hữu ích.
- **Nhược điểm:** Khi chiết xuất, cần phải xay nhỏ pha rắn. Tuy nhiên trong tháp chiết xuất có trục vít; khi vận chuyển, pha rắn đồng thời bị nghiền vụn thêm, do đó làm xấu đi chế độ thủy động của quá trình.

5.3.2. Tháp hai cột có bộ phận vận chuyển bằng xích truyền tải (tháp chữ U đáy tròn)

• **Sơ đồ:** Hình 14.6



Hình 14.6. Thiết bị chiết hai cột có bộ phận vận chuyển bằng xích

- *Cấu tạo:*

Phần dưới của tháp có đoạn 1 là đoạn chuyển tiếp được uốn tròn góc. Toàn bộ tiết diện của tháp đều là hình vuông. Bên trong tháp, xích chuyển động được nhờ các con lăn. Trên xích, cứ theo một đoạn nhất định (0,5-0,6 m), người ta gắn cố định những khung hình vuông, mà trên đó có căng các băng tải. Băng tải chuyển động được nhờ động cơ điện, qua cơ cấu truyền động là tang trống 5.

- *Nguyên lý làm việc:*

Ở đây hai pha cũng chuyển động ngược chiều. Chế độ làm việc liên tục. Dược liệu được phân bố giữa các khung, do đó khi chuyển động chúng không bị biến dạng, đây là ưu điểm lớn của tháp loại này. Ở cột nạp liệu đứng, điều kiện của quá trình chuyển khối đặc biệt thuận lợi, bởi vì lớp dược liệu trên khung được phân bố một cách đồng đều. Tuy nhiên, khi chuyển động qua đoạn tháp uốn cong, dược liệu bị đảo trộn tương đối bởi các khung, do đó tạo khả năng cho dung môi đi trên lớp dược liệu. Ở cột chiết xuất, lượng dược liệu còn lưu lại trên khung bị giảm đi và bị phân bố một cách không đồng đều. Bã dược liệu trước khi ra khỏi tháp được rửa bằng lượng dung môi mới vào. Dịch chiết trước khi ra khỏi tháp tiếp xúc với dược liệu mới vào nên dịch chiết càng đậm đặc.

- *Ưu nhược điểm:*

Ngoài những ưu nhược điểm chung của thiết bị chiết liên tục, loại tháp này còn có những đặc điểm sau:

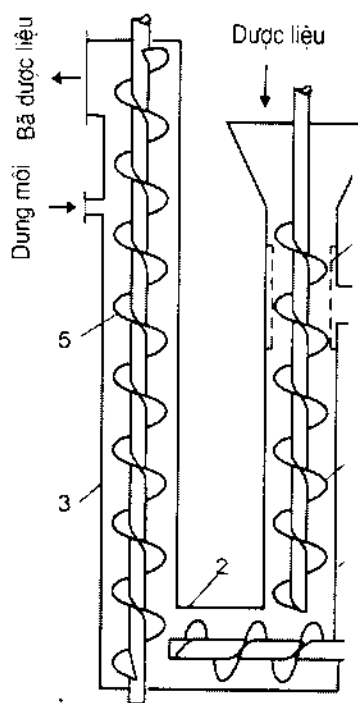
- Ưu điểm: Dược liệu không bị nghiền nát, do đó chất lượng dịch chiết tốt.
- Nhược điểm: Dược liệu phân phối trong tháp không đều, cấu tạo thiết bị khá phức tạp.

5.3.3. Tháp chiết ba cột có bộ phận vận chuyển bằng vít tải (tháp chữ U đáy vuông)

- *Sơ đồ:* Hình 14.7.

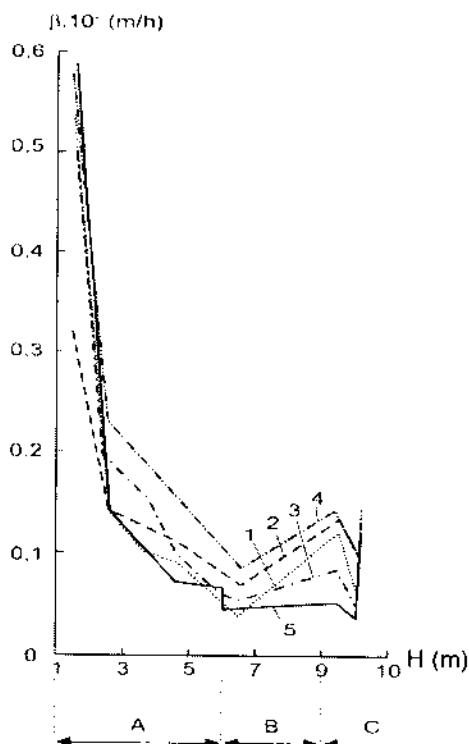
- *Cấu tạo:*

Tháp có ba cột như hình vẽ. Cả ba cột đều có vít xoắn. Vít xoắn (4) của cột tiếp liệu và vít xoắn (5) của cột chiết xuất đều được treo nhờ trục dựa trên các ổ chặn. Phần trên của cột tiếp liệu có lưới hình trụ (6) để tách dịch chiết ra khỏi pha rắn khi đi ra khỏi tháp. Tháp chiết xuất kiểu này được sử dụng phổ biến trong công nghiệp dược, công nghiệp hoá học và công nghiệp thực phẩm.



Hình 14.7. Tháp chiết 3 cột

1. Cột tiếp liệu; 2. Cột nằm ngang;
3. Cột chiết xuất; 4,5. Vít tải; 6. Lưới phân phối



Hình 14.8. Sơ đồ biến đổi hệ số chuyển khối theo chiều dài của tháp ba cột có bộ phận vận chuyển bằng vít xoắn.

• Nguyên lý làm việc:

Nguyên liệu được đưa vào cột tiếp liệu, bã được tháo ra ở phần trên của cột chiết xuất. Hai pha chuyển động ngược chiều, liên tục. Dung môi được đưa vào ở phần đầu của cột chiết xuất, dịch chiết được lấy ra ở phần trên của cột tiếp liệu. Cường độ quá trình chuyển khối theo chiều dài thiết bị có sự thay đổi lớn (Hình 14.8) và có đặc điểm sau:

- + ở cột tiếp liệu: Hệ số chuyển khối (HSCK) giảm
- + ở cột nằm ngang: HSCK được tăng lên một chút
- + ở cột chiết xuất: Lúc đầu HSCK giảm không nhiều, sau đó tăng lên đột ngột.

• Ưu nhược điểm:

– Ưu điểm:

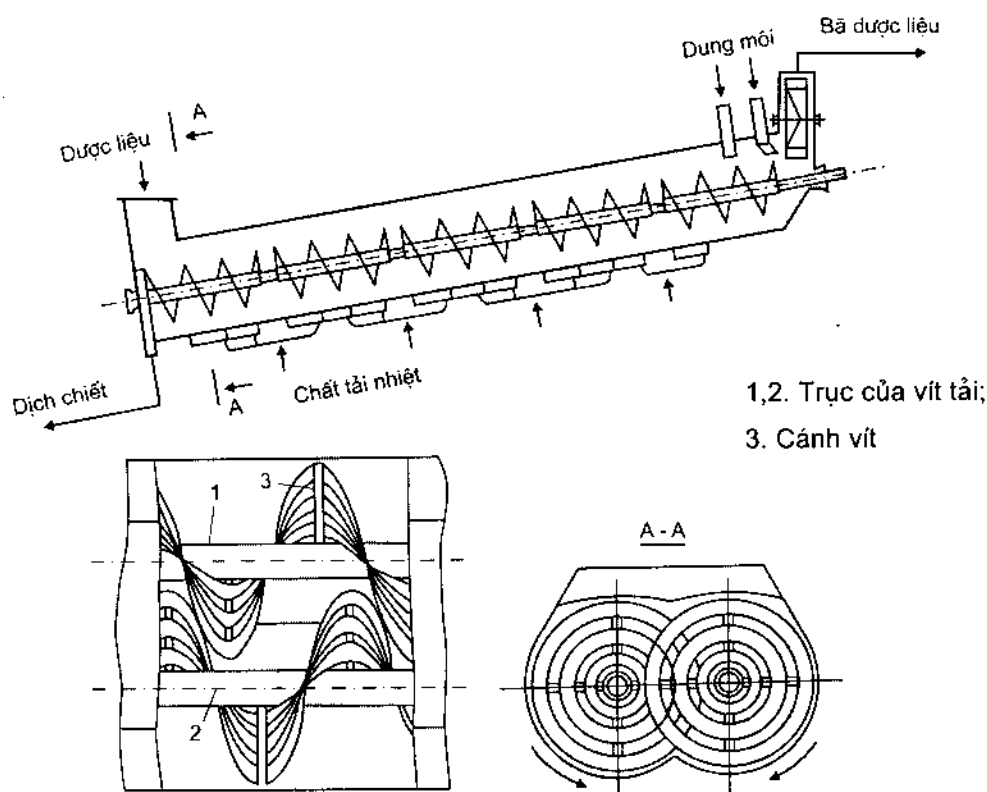
- + Cấu tạo đơn giản, chiếm ít diện tích lắp đặt, tốn ít kim loại chế tạo.
- + Toàn bộ thể tích thiết bị đều được sử dụng một cách hữu hiệu.
- + Dễ bảo dưỡng, dễ sửa chữa.

- Nhược điểm: Dược liệu bị nghiền nát mạnh, một vài dạng (đặc biệt là thảo dược) bị ép lại, gây vón cục, làm giảm bề mặt tiếp xúc pha. Dược liệu còn bị xoắn chặt vào trục vít, cũng làm giảm bề mặt tiếp xúc pha, làm xấu đi chế độ thủy động của quá trình. Do đó dịch chiết bị lẫn tạp, hệ số chuyển khối bị giảm.

THIẾT BỊ CHIẾT KIỂU NGHIÊNG

5.3.4. Thiết bị chiết liên tục loại nghiêng, có hai vít xoắn

- Sơ đồ: Hình 14.9



Hình 14.9. Thiết bị chiết xuất loại nghiêng, có hai vít tải

- Cấu tạo:

Thiết bị được đặt nghiêng tạo thành hình lòng máng, có vỏ bọc bên ngoài để gia nhiệt bằng hơi. Trong thân có đặt hai trục vít quay vào nhau, tạo thành hình ω tại tiết diện ngang. Trục vít được dựa trên một loạt ổ gối đỡ, đặt đều đặn theo chiều dài của thiết bị. Các vít của guồng xoắn được lồng cái nọ vào cái kia một cách không hoàn toàn, nhằm ngăn ngừa các hạt bị quay cùng guồng xoắn. Phía trước của đầu dưới của thành thiết bị có đặt lưới, lưới này cùng với thành thiết bị tạo thành một khoang, dùng để tách dịch chiết. Lưới

lọc được làm sạch nhờ tác dụng quay của lưới cào. Phía trên ở phần đầu của thiết bị có đặt phễu tiếp liệu. Guồng xoắn quay được là nhờ hai bộ phận truyền động đặc biệt, được đặt dựa vào thành ở đầu dưới và đầu trên của thiết bị. Bánh xe cùng với gàu mức được dùng để tháo bã rắn ra khỏi đầu trên của thiết bị. Dung môi được đưa vào thiết bị nhờ có ống quay đặc biệt, có vòi phun vào đầu trên thiết bị, phun lên trên vít xoắn ở vị trí cao nhất. Điểm đặc biệt chủ yếu về cấu tạo của thiết bị này là nó được chia thành năm đoạn giống nhau, mà chỗ nối của nó được đặt trên ổ trục.

• *Nguyên lý làm việc:*

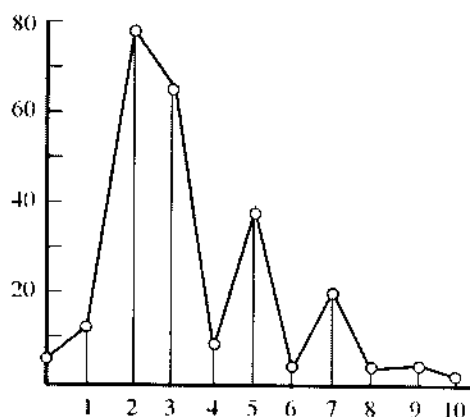
Thiết bị này có khả năng vận chuyển vật liệu theo dọc trục, giống như mô hình loại tháp. Sự biến đổi hệ số chuyển khối dọc theo chiều dài của thiết bị loại hai vít tải có qui luật riêng biệt của nó, có liên quan tới cấu tạo đặc biệt của loại thiết bị này. Sự biến đổi này được thể hiện trên sơ đồ hình 14.10.

Đặc trưng chuyển động của hai pha rắn lỏng trong mỗi đoạn của thiết bị và ở chỗ nối của các đoạn, nơi xảy ra quá trình chuyển khối mãnh liệt, có sự khác biệt đáng kể. Cường độ chuyển khối đạt cực đại ở chỗ gần với chỗ gián đoạn của vít tải. Hệ số chuyển khối đạt giá trị nhỏ nhất ở phần giữa mỗi đoạn của thiết bị, nơi mà những hạt rắn được khuấy trộn kém mạnh nhất. Việc giảm cường độ chuyển khối ở phần cuối thiết bị, cùng với những yếu tố, có liên quan đến sự thay đổi tính chất vật liệu rắn, nhất là việc phá huỷ thêm những hạt rắn gây ra do khuấy trộn mạnh ở tại những chỗ nối các đoạn của thiết bị, dẫn đến làm xấu đi chế độ thủy động của quá trình chiết xuất.

• *Ưu nhược điểm:*

- Ưu điểm:
 - + Cấu tạo tương đối đơn giản.
 - + Dễ vận hành, dễ sửa chữa.
- Nhược điểm:
 - + Vật rắn bị nghiền nát mạnh, do đó chất lượng dịch chiết kém
 - + Khó tạo được chế độ nhiệt cần thiết (nhất là đối với tháp có kích thước lớn).

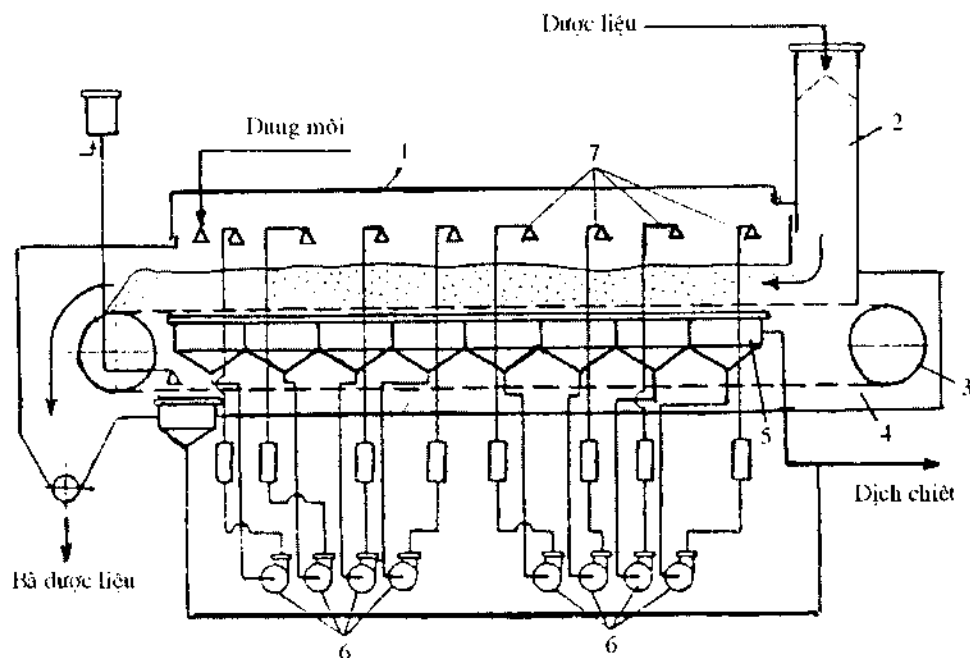
$\beta \cdot 10^3 \text{ m/s}$



Hình 14.10. Sơ đồ biến đổi HSCK theo chiều dài tháp nghiêng, có hai vít xoắn

5.3.5. Thiết bị chiết kiểu tưới

- Sơ đồ: Hình 14.11.



Hình 14.11. Thiết bị chiết kiểu tưới có băng tải nằm ngang

1. Vỏ; 2. Boongke; 3. Đĩa xích; 4. Băng tải;
5. Phễu hứng; 6. Bơm; 7. Vòi phun (ống tưới).

- Cấu tạo:

Theo nguyên tắc cấu tạo, thiết bị dạng tưới được chia thành loại băng tải, gầu tải và vít tải. Ở đây do phạm vi hạn chế của giáo trình, chúng ta chỉ nghiên cứu thiết bị chiết kiểu tưới có băng tải nằm ngang.

Thiết bị có vỏ thép (1). Bên trong vỏ, người ta đặt băng chuyền (4), mà tấm tải được gắn chặt vào hai cái xích - truyền động được nhờ sự chuyển động của đĩa xích (3). Băng tải có gờ cứng và trên đó người ta đặt loại tấm có đục lỗ.

- Nguyên lý làm việc:

Đưa dược liệu vào tháp qua boongke (2), dược liệu dịch chuyển được nhờ chiều cao lớp dược liệu là 0,6-1,2 m theo phương thẳng đứng, phía trên của băng tải. Phía trên của lớp dược liệu người ta đặt những vòi phun 7 (ống tưới), để đảm bảo phân phối đều dung môi lên trên lớp dược liệu. Phía dưới băng tải người ta đặt những phễu hứng (5), và dịch chiết sau khi đã chảy qua lớp dược liệu sẽ chảy vào phễu. Số phễu bằng số bậc chiết xuất. Từ mỗi một phễu, chất lỏng sẽ chảy vào một bơm ly tâm tương ứng, bơm đó sẽ đẩy chất lỏng vào mỗi vòi phun nhất định. Khi đó chất lỏng thường hướng không phải lên trên đoạn mà dưới đó nó được tập trung lại, mà hướng lên trên đoạn kế bên (lân cận) -

được đặt theo hướng ngược với chiều chuyển động của băng tải, do đó đảm bảo sự chuyển chất lỏng từ bậc này sang bậc khác theo nguyên tắc ngược dòng. Lớp được liệu nằm trên băng tải có chiều dày không lớn và không bị biến dạng. Quá trình trong thiết bị xảy ra theo một sơ đồ phức tạp: dòng chảy trên mỗi đoạn, thực tế quá trình được khuấy trộn hoàn toàn và là ngược chiều khi chuyển từ đoạn này sang đoạn khác.

• **Ưu nhược điểm:**

– **Ưu điểm:**

- + Được liệu ít bị biến dạng, chất lượng dịch chiết tốt.
- + Được liệu được tưới đều dung môi, bề mặt tiếp xúc pha tốt.

– **Nhược điểm:**

- + Cấu tạo thiết bị phức tạp
- + Tốn kim loại chế tạo
- + Không sử dụng hết thể tích thiết bị
- + Khó vận hành, khó sửa chữa

Tóm lại:

Thiết bị chiết xuất rất đa dạng về cấu tạo là do nguyên liệu để chiết có nhiều loại khác nhau. Ví dụ: Đối với loại nguyên liệu dễ bị phá hủy trong quá trình chiết thì nên dùng thiết bị dạng tưới. Đối với loại nguyên liệu dễ bị dính bết, vón cục thì nên sử dụng tháp chiết loại nhiều cột hoặc loại có hai vít xoắn.

Cần chú ý là không có một loại cấu tạo thiết bị nào lại đáp ứng được đầy đủ các yêu cầu kỹ thuật đối với thiết bị là:

- + Đảm bảo được chế độ chảy ngược dòng với trở lực khuếch tán ngoài nhỏ khi nguyên liệu có kích thước mịn.
- + Tốn ít lượng kim loại để chế tạo thiết bị.
- + Chiếm ít diện tích lắp đặt thiết bị.
- + Cấu tạo thiết bị đơn giản, dễ chế tạo.
- + Dễ vận hành, dễ bảo dưỡng, dễ sửa chữa.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu tầm quan trọng của chiết xuất dược liệu.
2. Kể ra những nguyên liệu của chiết xuất dược liệu.

3. Thế nào là quá trình khuếch tán phân tử, quá trình thẩm thấu, quá trình thẩm tích.
4. Trình bày định luật Fick. Nêu ứng dụng của định luật Fick.
5. Phân tích những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất dược liệu.
6. Mô tả các phương pháp chiết xuất: gián đoạn, bán liên tục, liên tục (khái niệm, sơ đồ, cách tiến hành, ưu nhược điểm).
7. So sánh giữa hai phương pháp chiết xuất với nhau (nêu lên những điểm giống nhau và khác nhau).
 - Gián đoạn và liên tục.
 - Gián đoạn và bán liên tục.
 - Bán liên tục và liên tục.
8. Phân loại thiết bị chiết xuất.
9. Trình bày thiết bị chiết xuất bán liên tục (sơ đồ, cấu tạo, nguyên lý làm việc, ưu nhược điểm).
10. Trình bày tháp chiết xuất loại một cột (sơ đồ, cấu tạo, nguyên lý làm việc, ưu nhược điểm).
11. Trình bày tháp chiết xuất loại hai cột (tháp chữ U tròn) (sơ đồ, cấu tạo, nguyên lý làm việc, ưu nhược điểm).
12. Trình bày tháp chiết xuất loại ba cột (tháp chữ U vuông) (sơ đồ, cấu tạo, nguyên lý làm việc, ưu nhược điểm).
13. Trình bày thiết bị chiết liên tục kiểu nghiêng, loại có hai vít xoắn (sơ đồ, cấu tạo, nguyên lý làm việc, ưu nhược điểm).
14. So sánh giữa hai thiết bị chiết xuất liên tục với nhau (nêu lên những điểm giống nhau, khác nhau về cấu tạo, chế độ làm việc, chiều chuyển động của hai pha và về những điểm đặc trưng cho thiết bị).

Chương 15

MỘT SỐ QUÁ TRÌNH THƯỜNG GẶP Ở GIAI ĐOẠN TINH CHẾ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Một số khái niệm cơ bản về lắng, lọc, kết tinh, hấp phụ.
2. Sự lắng của một hạt đơn chiếc và sự lắng của khối hạt.
3. Những yếu tố có ảnh hưởng đến quá trình lọc.
4. Quá trình hình thành tinh thể.
5. Các trường hợp hấp phụ trên bề mặt vật rắn - dung dịch.

1. LẮNG

1.1. Khái niệm

Trong chiết xuất dược liệu, nhiều quá trình sản xuất tạo ra những hỗn hợp không đồng nhất, cần phải tách ra. Hệ không đồng nhất đó là hỗn hợp các chất ở các trạng thái khác nhau, thường gặp là huyền phù (lỏng - rắn) hoặc nhũ tương (lỏng - lỏng).

Chẳng hạn khi chiết strychnin từ hạt mã tiền bằng dung môi hữu cơ là dầu hỏa, ta thu được dịch chiết là các alkaloid tan trong dung môi hữu cơ. Để thu hồi lại dung môi hữu cơ, ta cần phải chuyển các alkaloid ở dạng base sang dạng muối tan trong nước bằng cách cho thêm dung dịch acid vào dịch chiết. Khi đó ta sẽ thu được một hệ gồm hai pha lỏng - lỏng (hệ nhũ tương) không tan lẫn vào nhau là pha nước và pha dung môi hữu cơ. Để lắng một thời gian nhất định, pha dung môi nhẹ hơn sẽ nổi lên trên, pha nước nặng hơn sẽ lắng xuống phía dưới. Giữa hai pha sẽ xuất hiện bề mặt phân chia pha. Bằng cách gạn ta sẽ tách được hai pha lỏng ra khỏi nhau. Lúc này ta sẽ thu được pha nước là muối của các alkaloid tan trong nước. Cho dung dịch kiềm vào, các alkaloid toàn phần sẽ được tách dưới dạng tủa, khi đó sẽ tạo thành hệ hai pha rắn - lỏng (huyền phù). Để lắng một thời gian pha rắn nặng hơn sẽ lắng xuống phía dưới, bằng cách gạn ta cũng sẽ tách được hai pha ra khỏi nhau.

Lắng huyền phù là quá trình tách hạt rắn trong huyền phù nhờ trọng lực của hạt. Thường huyền phù thô thì dễ lắng, dưới tác dụng của trọng lực, hạt rắn trong huyền phù sẽ lắng xuống đáy tạo thành lớp bã, phần nước trong ở trên sẽ được tách ra bằng cách gạn hoặc cho chảy ra bằng cách hút xi phông hoặc cho chảy tràn qua gờ ra ngoài.

Khi huyền phù quá loãng các hạt rắn sẽ lắng riêng lẻ và không ảnh hưởng lẫn nhau, khi đó ta sẽ có quá trình lắng đơn chiếc.

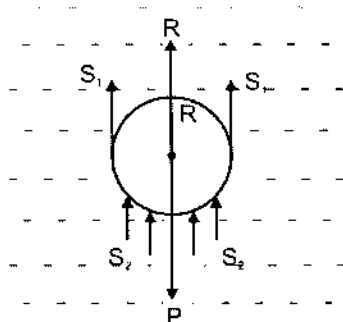
1.2. Sự lắng của một hạt riêng lẻ (lắng đơn chiếc)

1.2.1. Tốc độ lắng

Để đơn giản ta xét hệ huyền phù thô, hạt rắn có khả năng lắng dưới tác dụng của lực trọng trường. Giả thiết hạt rắn sẽ lắng trong môi trường lỏng tĩnh, hạt rắn có dạng hình cầu, kích thước và khối lượng không đổi trong quá trình lắng.

Ta biết một hạt rắn sẽ lắng được trong huyền phù do lực trọng trường khi khối lượng riêng của hạt lớn hơn khối lượng riêng của huyền phù.

Xét các lực tác dụng vào hạt rắn khi lắng, ta có sơ đồ:



P : Trọng lực của hạt

S_1 : Lực ma sát

S_2 : Lực đẩy Ac-si-mét

R : Lực cản của môi trường lỏng.

Hình 15.1. Sơ đồ lắng trong môi trường lỏng

Ta có: $R = S_1 + S_2$

- Nếu $R > P$, lực cản lớn hơn trọng lực, hạt rắn sẽ lơ lửng trong pha lỏng.
- Nếu $P > R$, trọng lực lớn hơn lực cản, hạt rắn sẽ chuyển động xuống phía dưới có gia tốc a với lực $P - R$. Theo định luật Newton: $P - R = m \cdot a$

Trong đó: m : khối lượng hạt rắn

a : gia tốc chuyển động của hạt rắn.

Khi sức cản chất lỏng tăng lên thì hiệu số $P - R$ giảm xuống, do đó gia tốc a cũng bị giảm. Sau khi lắng một thời gian thì lực P và R trở nên bằng nhau, do đó: $a = 0$. Tại thời điểm mà hạt rắn bắt đầu chuyển động với tốc độ không đổi thì tốc độ đó gọi là tốc độ lắng, ký hiệu là w_0

Như vậy, điều kiện để xảy ra quá trình lắng là: $P \geq R$. Lúc đầu, trong một khoảng thời gian rất ngắn, hạt rắn sẽ có chuyển động chậm dần đều, rồi sau đó sẽ lắng với tốc độ không đổi là tốc độ lắng w_0 .

– Nếu $P = R = S_1 + S_2$

Theo định luật Stokes, khi hạt rắn rơi xuống dưới tác dụng của lực hút trong chất lỏng hoặc khí thì lực ma sát S_1 tỷ lệ với tốc độ lắng, nghĩa là:

$$S_1 = 3\pi d w_0 \mu, [N]$$

Trong đó: d : đường kính của hạt rắn, m

W : tốc độ lắng, m/s

μ : độ nhớt động lực của môi trường, Ns/m^2

Lực đẩy Archimedes S_2 sẽ là: $S_2 = V\rho_2 g, [N]$.

Trong đó: V : thể tích của các hạt rắn, m^3

S_2 : khối lượng riêng của chất lỏng, kg/m^3

Lực hút P chính là trọng lượng của các hạt rắn: $P = V\rho_1 g, [N]$

Trong đó: ρ_1 : khối lượng riêng của hạt rắn, kg/m^3

V : thể tích của hạt rắn, m^3

Ta coi hạt rắn là hình cầu, do đó: $V = \frac{\pi d^3}{6}, [m^3]$

Thay các giá trị của S_1, S_2, ρ vào công thức $P = S_1 + S_2$, ta có:

$$V\rho_1 g = 3\pi d w_0 \mu + V\rho_2 g \Rightarrow Vg(\rho_1 - \rho_2) = 3\pi d w_0 \mu.$$

Thay giá trị của V vào công thức trên ta có phương trình:

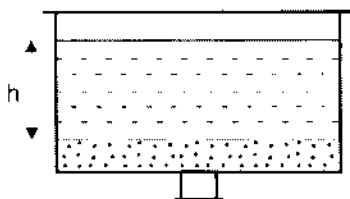
$$\begin{aligned} \frac{\pi d^3 g}{6} (\rho_1 - \rho_2) &= 3\pi d w_0 \mu \\ \longrightarrow w_0 &= \frac{d^2 (\rho_1 - \rho_2) g}{18\mu}, [m/s] \end{aligned}$$

Như vậy, tốc độ lắng của các hạt rắn có dạng hình cầu với kích thước bé trong môi trường lỏng tĩnh tỷ lệ với bình phương đường kính của nó và hiệu số tỷ trọng của hạt rắn với môi trường và tỷ lệ nghịch với độ nhớt của môi trường.

Để làm tăng tốc độ lắng của hạt rắn, ta cũng có thể làm giảm độ nhớt của môi trường chất lỏng bằng cách đun nóng đều huyền phù theo tất cả chiều cao của thiết bị lắng. Vì khi đun nóng đều huyền phù sẽ không tạo ra dòng chất lỏng đối lưu làm cản trở sự lắng của hạt rắn.

1.2.2. Năng suất thiết bị lắng

Đưa huyền phù vào một bể lắng, cho đứng yên. Sau một thời gian, dưới tác dụng của trọng lực các hạt rắn sẽ lắng xuống đáy tạo thành lớp bã, còn chất lỏng trong được lấy ra ngoài ở phía trên.



τ_l : thời gian lắng, h

F: bề mặt lắng, m^2

h: chiều cao của lớp chất lỏng trong, m

w_0 : tốc độ lắng của hạt, m/s

V_0 : năng suất bể lắng, là lượng nước trong thu được trong một đơn vị thời gian, m^3/h .

Hình 15.2. Sơ đồ quá trình lắng

Tốc độ lắng là w_0 , tức là sau một đơn vị thời gian lắng τ_l thì hạt rắn sẽ đi được một quãng đường là h, ta có: $h = w_0 \tau_l$, [m].

Thể tích của lượng lỏng trong thu được trong một đơn vị thời gian là:

$$V_0 = \frac{hF}{\tau_l} = \frac{w_0 \tau_l F}{\tau_l}, [m^3/h]$$

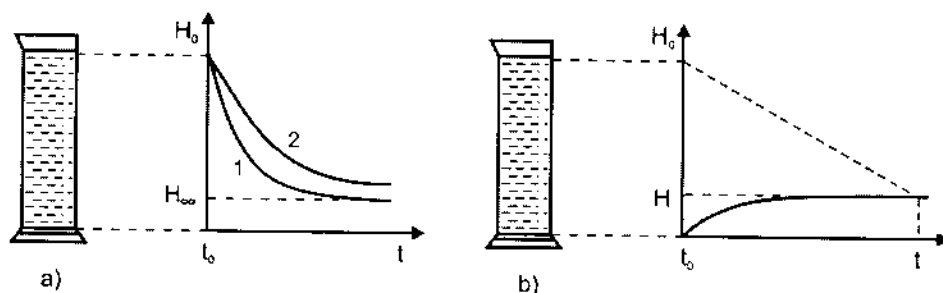
$$\Rightarrow V_0 = w_0 F, [m^3/h]$$

Từ công thức trên ta thấy rằng: Năng suất của bể lắng tỷ lệ với diện tích lắng và tốc độ lắng mà không phụ thuộc vào chiều cao của bể lắng. Như vậy bể lắng có năng suất cao là bể lắng có diện tích lắng lớn. Tuy nhiên chiều cao lắng cũng phải đủ lớn để ngăn ngừa không cho bã bị nước trong kéo theo ra ngoài.

1.3. Sự lắng của khối hạt (lắng tập thể)

Khi nồng độ huyền phù tăng thì sự lắng của các hạt không còn tự do nữa mà có sự cản trở lẫn nhau, gọi là sự lắng của khối hạt. Quá trình lắng của khối hạt trong bể lắng xảy ra phức tạp hơn quá trình lắng của hạt đơn chiếc khi huyền phù còn loãng. Đối với huyền phù đậm đặc, lớp các hạt lắng tạo với lớp nước trong một bề mặt phân cách. Vận tốc lắng ở bề mặt phân cách biểu thị cho vận tốc lắng của khối hạt w. Vận tốc lắng phụ thuộc vào sự tác động tương hỗ giữa các hạt, tính chất vật lý của hạt rắn và lỏng. Kích thước và hình dạng hạt cũng ảnh hưởng đến quá trình lắng.

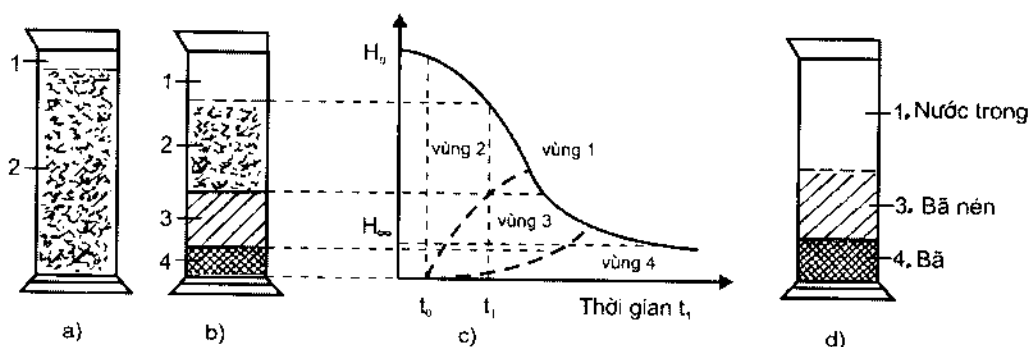
Chiều cao lắng phụ thuộc vào nồng độ huyền phù và thời gian lắng. Mọi quan hệ này được biểu thị bằng đồ thị gọi là đồ thị đường cong lắng. Trên đồ thị a) đường cong 2 tương ứng với huyền phù đậm đặc hơn, có độ nghiêng ít hơn so với đường cong 1. Điều này là do có ảnh hưởng của sự va chạm giữa các hạt và lớp bã ở đáy bể lắng.



Hình 15.3. Đường cong lắng

a) Lớp bã dày, b) Lớp bã mỏng.

Quá trình lắng xảy ra trong bể lắng có hình thành các khu vực khác nhau. Nghiên cứu mối quan hệ giữa chiều cao lắng và thời gian lắng, người ta xây dựng được đường cong $H = f(t)$ tương ứng với các khu vực trong bể lắng.



Hình 15.4. Nghiên cứu sự lắng cho lớp bã dày

1. Vùng nước trong, 2. Vùng huyền phù, 3. Vùng nén, 4. Vùng bã rắn.

Nói chung phương pháp lắng đơn giản, thiết bị rẻ tiền, dễ thực hiện. Tuy nhiên có những trường hợp như huyền phù loãng, các hạt rắn có kích thước nhỏ hoặc các hạt nhẹ lơ lửng không thể lắng được hoặc rất khó lắng thì khi đó người ta phải tách các hạt rắn ra khỏi pha lỏng bằng phương pháp lọc. Hơn nữa dùng phương pháp lọc thì có thể tách một cách nhanh hơn và triệt để hơn so với phương pháp lắng.

2. LỌC

2.1. Khái niệm

Sau giai đoạn chiết xuất ta thu được dịch chiết. ở giai đoạn tinh chế, để thu được hoạt chất tinh khiết, thường ta thường phải thực hiện quá trình kết tinh. Sau khi kết tinh xong, để tách riêng các tinh thể của hoạt chất ra khỏi dung dịch nước cái, người ta phải tiến hành quá trình lọc. Chẳng hạn trong quá trình sản xuất quinin sulfat từ vỏ cây canhkina, sau khi thực hiện phản

ứng tạo muối quinin sulfat basic tại pH = 6,5, để kết tinh rồi đem lọc. Sau khi lọc ta thu được tinh thể là quinin sulfat basic, còn nước cái có chứa muối sulfat của các alcaloid khác bị loại đi.

Lọc là quá trình phân riêng 2 pha rắn - lỏng (huyền phù) ra khỏi nhau bằng cách cho hỗn hợp đi qua lớp vật ngăn xốp. Một pha (các hạt rắn) sẽ được giữ lại ở một phía của bề mặt vật ngăn, còn pha kia (nước trong) sẽ đi qua bề mặt vật ngăn.

Để lớp nước trong có thể đi qua được vật ngăn thì cần phải có chênh lệch áp suất giữa trên và dưới bề mặt vật ngăn để khắc phục được trở lực của vật ngăn (lúc đầu chỉ có trở lực của vật ngăn, về sau có cả trở lực của bã). Như vậy huyền phù cần phải có áp suất dư so với áp suất ở dưới bề mặt vật ngăn.

• *Phân loại các phương pháp lọc:*

- Dựa vào áp suất có ba loại:
 - + Lọc do áp suất thủy tĩnh (tạo bởi chiều cao cột chất lỏng trên vật ngăn).
 - + Lọc áp lực (tạo bởi bơm).
 - + Lọc chân không (tạo bởi hút chân không).
- Dựa vào cấu tạo của lớp vật ngăn: rất đa dạng và phong phú.
 - + Dạng hạt: đơn giản có thể là đá, sỏi, cát, than, ...
 - + Dạng sợi: sợi tơ nhân tạo, sợi bông, đay, gai, ...
 - + Dạng tấm: như lưới kim loại, ...
 - + Vật liệu xốp: có thể là loại sứ xốp, thủy tinh xốp, ...
 - + Màng lọc: ngày nay kỹ thuật lọc đã phát triển ở trình độ cao, có những loại vật ngăn hiện đại như màng siêu lọc, có thể lọc được cả vi khuẩn, ...

• *Phân loại bã, dựa vào cấu tạo và đặc tính của bã có hai loại:*

- Bã không nén được: Gồm các hạt không bị biến dạng (chủ yếu là các hạt tinh thể) phân bố tạo thành các khe hở có kích thước không đổi khi thay đổi áp suất. Lượng nước nằm trong bã không thay đổi khi áp suất thay đổi từ $0,7 \div 4at$.
- Bã nén được: Gồm các hạt bị biến dạng (chủ yếu là những chất vô định hình). Khi tăng áp suất chất lỏng lên từ từ, thể tích bã bị giảm, đường kính ống mao quản bị thu hẹp, còn tốc độ lọc chất lỏng sẽ tăng không tỷ lệ với sự tăng áp suất, nghĩa là tốc độ lọc tăng chậm hơn so với sự tăng áp suất và đến một lúc nào đó nếu cứ tiếp tục tăng áp suất lên nữa thì sẽ không có lợi cho quá trình lọc.

Khi lọc, theo lý thuyết những hạt rắn có kích thước lớn hơn lỗ lọc (lỗ mao quản của vật ngăn) sẽ bị giữ lại trên bề mặt vật ngăn, còn những hạt có kích

thước bé hơn sẽ chui qua lỗ lọc. Tuy nhiên, thực tế cũng không hẳn như vậy, chỉ có một số hạt có kích thước bé hơn là chui qua lỗ lọc, còn một số hạt tuy có kích thước bé hơn lỗ lọc nhưng vẫn không chui qua được lỗ lọc. Sở dĩ như vậy là do tính chất bắc cầu của các hạt qua cửa lỗ nên các lỗ mao quản sẽ bị bé dần lại. Khi lớp bã trên bề mặt vật ngăn dày lên thì trở lực cũng tăng, đến một lúc nào đó toàn bộ mao quản sẽ bị lấp kín và nước trong sẽ không đi qua vật ngăn được, do đó người ta phải tìm cách lấy bã ra một cách liên tục hoặc gián đoạn, đôi khi cần phải rửa bề mặt vật ngăn.

- *Phương trình lọc*

Tốc độ lọc là lượng nước trong thu được trong một đơn vị thời gian đối với một đơn vị diện tích bề mặt lọc.

Ta có:

$$C = \frac{dV}{F d\tau}, \left[\frac{m^3}{m^2 s} \right]$$

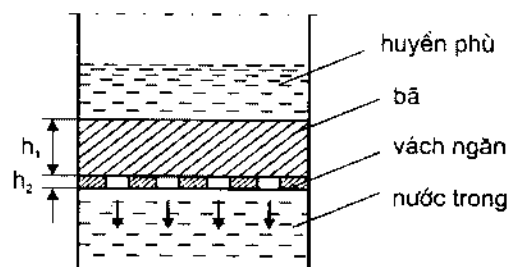
Trong đó:

C : tốc độ lọc, m^3/m^2s

F : diện tích bề mặt lọc, m^2

V : thể tích nước lọc, m^3

τ : thời gian lọc, s



Hình 15.5. Sơ đồ quá trình lọc

Để đơn giản tính toán, ở đây ta giả thiết là lớp bã được tạo bởi tập hợp hạt và hình thành các ống mao quản thẳng, song song theo hướng của dòng chảy và có chiều dài cố định. Nước trong chảy qua các ống mao quản ở chế độ chảy dòng.

Lượng nước trong được tính theo phương trình của Hagen-Poiseuille:

$$V = \frac{n \pi R^4 \Delta p F \tau}{8 \mu l}, [m^3].$$

Trong đó:

N : số ống mao quản trong $1 m^2$ bề mặt lọc.

R : bán kính ống mao quản, m .

Δp : hiệu số áp suất ở hai phía vật ngăn, N/m^2

l - chiều dài ống mao quản, m

τ - thời gian lọc, s ;

F - bề mặt lọc, m^2 ;

μ : độ nhớt nước lọc, Ns/m^2 ;

Phương trình trên chỉ được tính sơ bộ lượng nước trong đi qua lớp bã cố định. Thực tế trong quá trình lọc, chiều dày lớp bã có thay đổi và phụ thuộc vào thời gian lọc, do đó thực tế phương trình lọc rất phức tạp, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ở đây ta không đi sâu nghiên cứu.

2.2. Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lọc

Những đại lượng quan trọng của quá trình lọc là: năng suất lọc, độ tách nước, độ ẩm của bã. Những yếu tố cơ bản có ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình lọc gồm:

- Huyền phù: khối lượng, kích thước, bề mặt, dạng, tính y và độ phân tán của hạt trong huyền phù; nhiệt độ, độ nhớt, tính điện ly của lỏng, trọng lượng riêng của nước trong và bã.
- Vách lọc (gồm vật ngăn và bã): thể tích, kích thước, chiều dài mao quản, dạng mao quản, trở lực của vách lọc.
- Một số yếu tố khác: chênh lệch áp suất ở hai đầu vách lọc, vận tốc dòng chảy qua vách lọc, tính chất của bã, chế độ chảy của dòng chất lỏng.

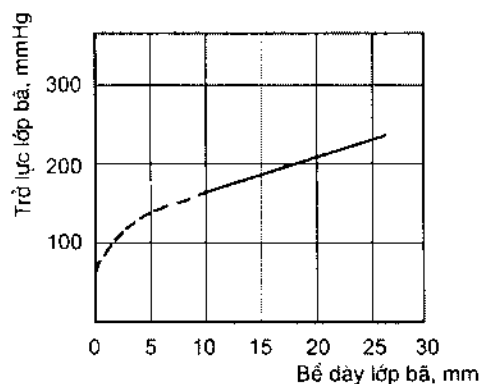
Những yếu tố trên độc lập với nhau, nhưng có quan hệ và ảnh hưởng lẫn nhau. Dưới đây nêu lên ảnh hưởng của một số yếu tố.

2.2.1. Ảnh hưởng của lớp bã

Vận tốc của nước trong tỷ lệ thuận với động lực và tỷ lệ nghịch với trở lực. Trở lực của vách ngăn thường rất nhỏ so với trở lực của lớp bã, nên trở lực chung của quá trình lọc phụ thuộc chủ yếu vào trở lực của lớp bã. Vì vậy, sự hình thành lớp bã và độ xốp của lớp bã có vai trò rất quan trọng đối với quá trình lọc. Lớp bã càng mỏng và độ xốp càng lớn thì khả năng chảy qua của chất lỏng càng nhanh. Do đó, lớp bã cần thể tích tự do và số lượng mao quản lớn.

Hình 15.6 thể hiện sự tăng của trở lực theo chiều dày của lớp bã trong quá trình lọc huyền phù chứa bụi than với kích thước hạt $0,5\ \mu\text{m}$.

Trên hình ta thấy trở lực tăng nhanh khi mới bắt đầu hình thành lớp bã, khi đến một độ dày nào đó thì trở lực sẽ tăng chậm lại và tuyến tính với chiều dày. Do đó để cho quá trình lọc được tốt, để cho dòng chất lỏng chảy qua được dễ dàng thì lớp bã cần phải có trở lực nhỏ, tương ứng với lớp bã có chiều dày và cấu tạo thích hợp.



Hình 15.6. Quan hệ giữa trở lực và chiều dày của lớp bã

2.2.2. Ảnh hưởng của kích thước hạt rắn trong lớp bã

Lượng chất lỏng chảy qua lớp bã phụ thuộc vào kích thước của mao quản nên cũng bị ảnh hưởng bởi kích thước của từng hạt riêng lẻ. Hạt nhỏ sẽ tạo ra mao quản nhỏ, nên trở lực sẽ lớn và dòng chất lỏng đi qua sẽ khó khăn.

Thực tế, các hạt trong lớp bã có kích thước không đồng đều. Các hạt lớn sẽ tạo thành những mao quản có đường kính lớn, còn các hạt dạng cầu bé hơn sẽ dễ chui vào mao quản lớn làm choán mất thể tích tự do. Và do kích thước các hạt lớn nhỏ khác nhau nên dễ tạo khả năng bắc cầu, do đó khi kích thước hạt không đồng đều thì trở lực lớp bã càng lớn. Lớp bã gồm các hạt lớn sẽ tạo thành mạng mao quản có kích thước lớn và dòng chất lỏng chảy qua sẽ dễ dàng hơn. Lớp bã có những hạt nhỏ sẽ có tổng diện tích bề mặt lớn hơn so với lớp bã của những hạt lớn, còn ẩm thì được phân bố đều khắp các bề mặt của hạt. Nói chung lớp bã mà có những hạt lớn thì quá trình lọc sẽ thuận lợi hơn.

2.2.3. Ảnh hưởng của bề mặt hạt, dạng hạt và tính ý của hạt

Bề mặt của hạt có ảnh hưởng đến cấu tạo của lớp bã. Bề mặt hạt gồ ghề sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho hiện tượng bắc cầu, tạo khả năng tốt cho sự tạo ẩm. Dạng hạt và tính ý của hạt cũng ảnh hưởng đến sự hình thành lớp bã.

Hình dạng hạt rất đa dạng, có thể là hình đa diện, hình tròn, dạng sợi hay dạng tấm. Thể trạng hạt có thể là cứng hay mềm, có thể là đàn hồi hoặc dẻo. Bã có thể là tập hợp những hạt rắn có cấu tạo đa dạng. Các hạt đa diện (nhiều góc cạnh) dễ bắc cầu hơn các hạt tròn, khả năng tiếp xúc nhau của chúng nhiều hơn. Các hạt hình đa diện và các hạt dài khi đi qua mao quản dễ gây tắc hơn so với các hạt hình tròn. Nhất là những hạt có dạng tấm, do chúng xếp lên nhau và tạo ra lớp bã có rất ít mao quản cho chất lỏng đi qua. Các hạt có tính đàn hồi hoặc tính dẻo cao cũng dễ lấp kín các mao quản, hạn chế hiện tượng bắc cầu, đặc biệt là ở áp suất cao hay ở độ chân không cao. Việc lọc các loại huyền phù có chứa loại bã này rất khó khăn, thực tế người ta áp dụng phương pháp lọc đặc biệt, như lọc ở áp lực nhỏ và có sử dụng chất trợ lọc.

2.2.4. Ảnh hưởng của dòng chảy

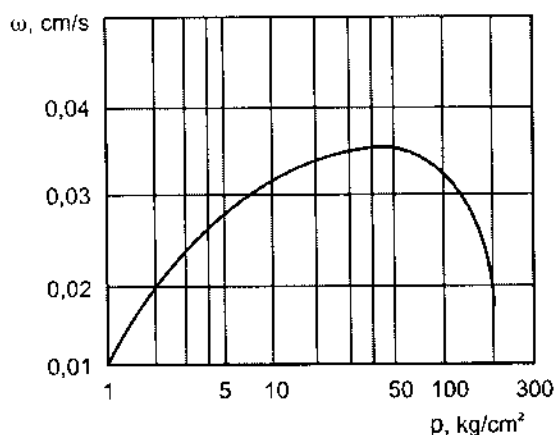
Huyền phù chứa các hạt rắn dạng đa diện và dạng thanh nói chung có trở lực dòng chảy thấp, nhất là nếu các thanh được xếp theo hướng của dòng. Trong nhiều trường hợp khi tốc độ dòng chảy mạnh thì sẽ có một lượng lớn các thanh đến vách ngăn, làm bít kín các mao quản, làm cho trở lực lọc tăng nhanh. Nếu vận tốc dòng bé thì sẽ có một lượng nhỏ các hạt có cạnh dài đến vách ngăn và bắc ngang qua mao quản, do đó sẽ tạo ra hiện tượng bắc cầu hợp lý và lớp bã hình thành xốp hơn.

2.2.5. Ảnh hưởng của chênh lệch áp suất

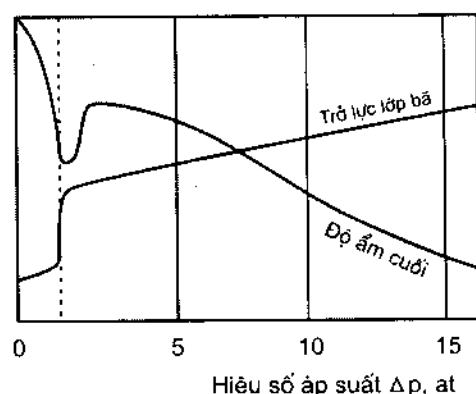
Độ chênh áp ở hai phía vách lọc ảnh hưởng đến dòng chảy của nước trong. Theo lý thuyết, tốc độ dòng chảy của nước trong qua mao quản tỷ lệ với áp lực. Áp lực thay đổi làm ảnh hưởng đến các yếu tố khác trong quá trình lọc. Lọc ở áp suất thủy tĩnh sẽ tạo ra được lớp lọc xốp nhất. Lọc ở chân không có độ chênh áp lớn sẽ tạo ra lớp bã dày.

Lọc có áp lực thường có vùng làm việc với khoảng áp suất dư từ $1 \div 1,5$ at. Nếu lọc ở áp suất cao, áp suất dư có thể đến 35at hoặc lớn hơn, làm lớp bã bị nén mạnh và mất khả năng xốp, nên vận tốc lọc giảm (Hình 15.7) vì các hạt rắn (bã) bị nén mạnh làm mất khả năng bắc cầu, thậm chí các cầu đã được lập cũng có thể bị bể gãy.

Giới hạn nén của áp suất ở lớp bã có tính đàn hồi thì nhỏ hơn so với ở lớp bã có hạt tinh thể dạng cứng. Áp suất càng tăng thì trở lực lớp bã càng lớn. Bã càng được nén chặt thì độ ẩm của bã càng giảm (bã càng khô) (Hình 15.8).



Hình 15.7. Quan hệ giữa áp suất và vận tốc



Hình 15.8. Quan hệ giữa áp suất với trở lực và độ ẩm

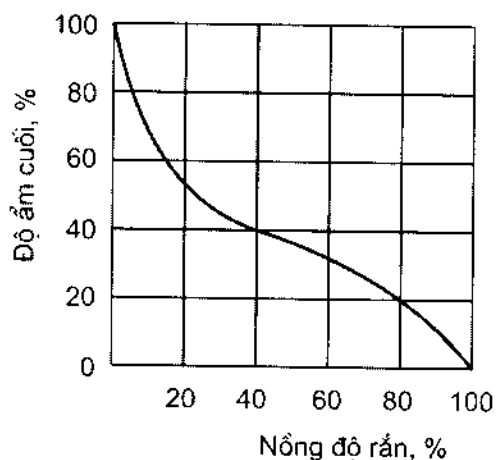
Như vậy, để có lớp bã trở lực bé nhất cần lọc ở áp suất thuỷ tĩnh, còn muốn bã khô hơn thì phải lọc ở áp suất cao, nên việc chọn áp suất lọc là do yêu cầu cụ thể của thực tế.

2.2.6. Ảnh hưởng của nồng độ huyền phù

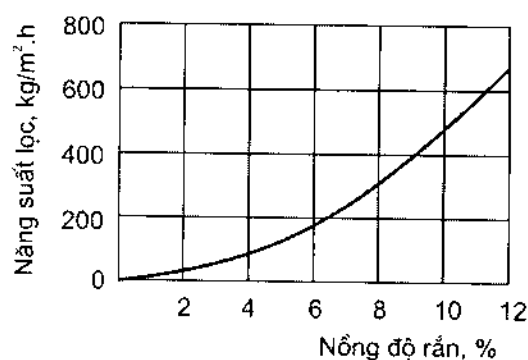
Nồng độ các hạt rắn trong huyền phù càng lớn, các hạt rắn càng gần nhau và tiếp xúc với nhau càng thường xuyên hơn, sẽ làm giảm sự cản trở lẫn nhau và làm đồng nhất quãng đường lắng. Huyền phù có chuyển động theo nhiều hướng khác nhau trên bề mặt lớp bã, nên các hạt rắn được giữ lại ở đó một cách lộn xộn tạo thành lớp tự nhiên, để nước trong đi qua dễ dàng hơn so với các lớp sắp xếp đều đặn, vì các mao quản được tạo thành do tính bắc cầu của các hạt nhiều hơn.

Khi có cùng chiều dày lớp bã, nếu huyền phù có nồng độ lớn hơn thì bã sẽ khô hơn (Hình 15.9).

Khi nồng độ huyền phù tăng thì lượng bã thu được trong một đơn vị thời gian trên một đơn vị diện tích bề mặt lọc (năng suất lọc) cũng sẽ tăng theo (Hình 15.10).



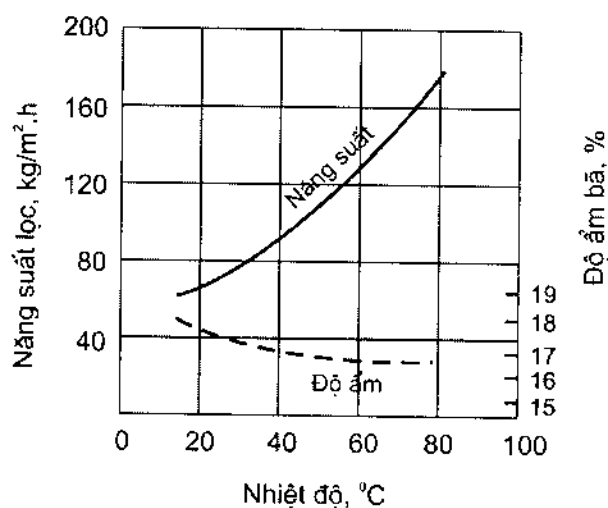
Hình 15.9. Quan hệ giữa độ ẩm và nồng độ



Hình 15.10. Quan hệ giữa năng suất lọc và nồng độ

2.2.7. Ảnh hưởng của nhiệt độ

Nhiệt độ của huyền phù có ảnh hưởng đến độ nhớt huyền phù, do đó có ảnh hưởng đến tốc độ chảy của nước trong qua lớp bã. Khi nhiệt độ huyền phù tăng lên thì độ nhớt huyền phù sẽ giảm xuống và tốc độ nước trong sẽ tăng lên. Ví dụ: nhiệt độ huyền phù tăng từ 10°C đến 40°C thì vận tốc lọc có thể tăng lên gấp đôi. Tuy nhiên, thực tế còn có nhiều nguyên nhân khác có ảnh hưởng đến quá trình lọc như ảnh hưởng của vách lọc, năng suất lọc,... do đó khi tăng nhiệt độ thì vận tốc lọc sẽ tăng không lớn lắm. Quan hệ giữa nhiệt độ với năng suất lọc và với độ ẩm của bã được thể hiện ở hình 15.11.



Hình 15.11. Năng suất và độ ẩm bã phụ thuộc vào nhiệt độ huyền phù

3. KẾT TINH

3.1. Khái niệm

Khi tinh chế, để loại tạp tạo ra hoạt chất tinh khiết, người ta thường áp dụng phương pháp kết tinh. Chẳng hạn trong quá trình sản xuất strychnin từ hạt mã tiền, để tách brucin ra khỏi strychnin, người ta phải tạo muối nitrat

sao cho muối strychnin nitrat dễ kết tinh hơn sẽ được kết tinh, còn muối brucin nitrat sẽ bị tan ra trong nước cái. Sau đó lọc loại nước cái, sẽ thu được strychnin tinh khiết.

Kết tinh là quá trình tách chất rắn hoà tan trong dung dịch dưới dạng tinh thể. Tinh thể là vật rắn đồng nhất có hình dạng khác nhau, giới hạn bởi các mặt phẳng. Tinh thể gồm cả các phân tử nước gọi là tinh thể ngậm nước (tinh thể hydrat). Tùy theo điều kiện thực hiện quá trình mà tinh thể có thể ngậm số phân tử nước khác nhau.

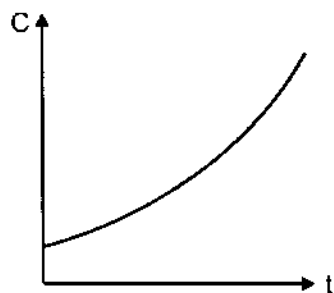
3.1.1. Độ hoà tan

Độ hoà tan của một chất là lượng tối đa chất đó tan được trong một đơn vị dung môi ở một nhiệt độ nhất định. Độ hoà tan có thể tính bằng g/l, g/kg, phần khối lượng... Độ hoà tan của một chất phụ thuộc vào bản chất hoá học của chất đó, phụ thuộc vào tính chất và nhiệt độ của dung môi. Đối với đa số các chất, khi nhiệt độ tăng thì độ hoà tan tăng, khi đó gọi là hoà tan "dương". Nhưng cũng có ít trường hợp khi nhiệt độ tăng thì độ hoà tan lại giảm, khi đó gọi là hoà tan "âm".

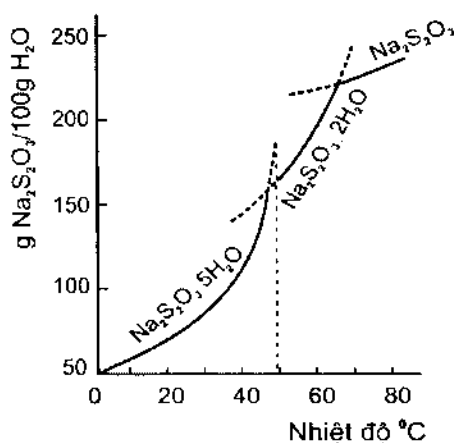
Kết tinh các chất hoà tan trong dung dịch dựa vào độ hoà tan hạn chế của chất rắn. Độ hoà tan của vật chất thường được xác định bằng thực nghiệm và được biểu diễn bằng đường cong thể hiện sự phụ thuộc giữa độ hoà tan và nhiệt độ. Đối với đa số chất thì đường cong đó là một đường cong đều đặn (Hình 15.12).

Đối với những chất tạo thành tinh thể ngậm nước thì đường cong có điểm gãy (Hình 15.13).

Khi đó độ hoà tan cũng có thể giảm khi tăng nhiệt độ (đoạn 4a-4-4b, hình 15.14). Vấn đề xác định độ hoà tan của chất tan ở nhiệt độ nhất định có giá trị thực tế lớn nhưng cho đến nay không có công thức nào đảm bảo chính xác để tính toán mà tùy theo từng trường hợp cụ thể mà người ta vận dụng những số liệu thực nghiệm đã biết.

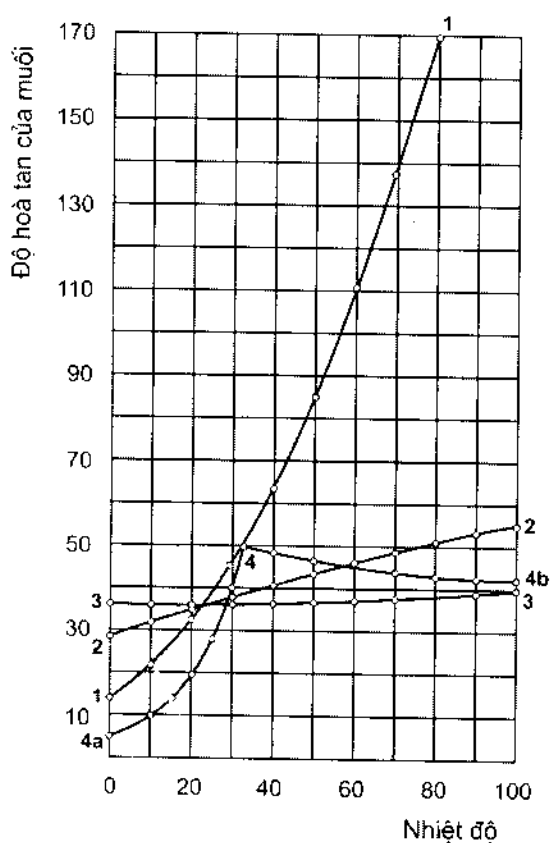


Hình 15.12. Quan hệ giữa nồng độ bão hòa và nhiệt độ



Hình 15.13. Độ hoà tan của tinh thể ngậm nước

Đường hoà tan của một số chất muối vô cơ phụ thuộc vào nhiệt độ được biểu diễn trên hình 15.14.



- đường 1-1: ứng với KNO₃
- đường 2-2: ứng với KCl
- đường 3-3: ứng với NaCl
- đoạn 4a-4: ứng với Na₂SO₄.10H₂O
- đoạn 4-4b: ứng với Na₂SO₄.

Hình 15.14. Đường hoà tan của các muối

- Đường 1-1 (KNO₃): độ hoà tan tăng nhanh khi nhiệt độ tăng.
- Đường 2-2 (KCl): độ hoà tan tăng chậm khi nhiệt độ tăng.
- Đường 3-3 (NaCl): độ hoà tan tăng không đáng kể khi nhiệt độ tăng.
- Đường 4a-4-4b của muối sulfat natri:
 - + Đoạn 4a-4 (Na₂SO₄.10H₂O): độ hoà tan tăng, gọi là "hoà tan dương".
 - + Đoạn 4-4b (Na₂SO₄ không ngậm nước): độ hoà tan giảm-"hoà tan âm".

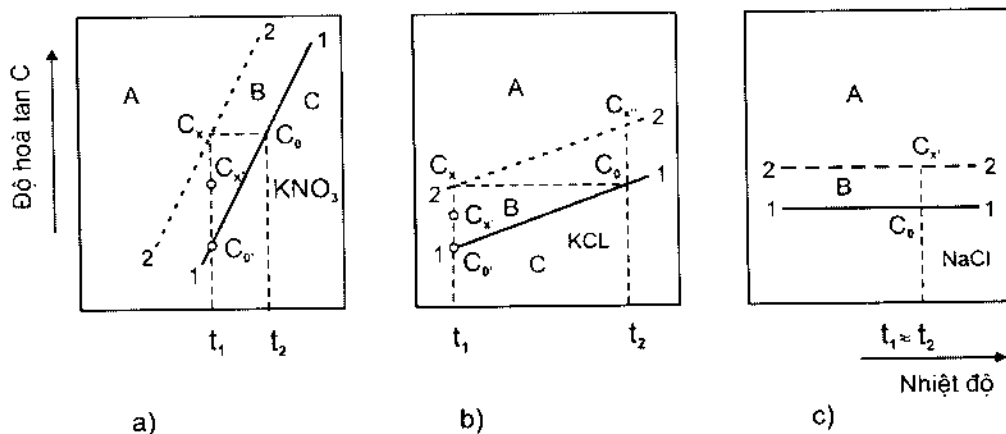
3.1.2. Các trạng thái của dung dịch

Để có thể tiến hành được quá trình kết tinh, người ta phải tạo ra trạng thái quá bão hoà của dung dịch. Trạng thái quá bão hoà của dung dịch thường không bền, chất hoà tan thừa sẽ tách ra khỏi dung dịch để kết tinh, khi đó dung dịch sẽ dễ chuyển về trạng thái bão hoà.

Dung dịch bão hoà ở một nhiệt độ nhất định là dung dịch có chứa lượng chất hoà tan lớn nhất ở nhiệt độ đó. Trong dung dịch bão hoà thì tinh thể và

dung dịch ở trạng thái cân bằng động, có nghĩa là trong một đơn vị thời gian có bao nhiêu tinh thể mới được tạo thành thì cũng có bấy nhiêu tinh thể bị tan vào trong dung dịch.

Các trạng thái của dung dịch được biểu diễn bằng biểu đồ gọi là biểu đồ trạng thái của dung dịch. Các loại dung dịch khác nhau được thể hiện bằng những biểu đồ trạng thái khác nhau, thể hiện trên hình 15.15 dưới đây.



Hình 15.15. Biểu đồ trạng thái của các loại dung dịch

Trong đó:

- + Hình a - biểu đồ trạng thái của dung dịch muối KNO_3 .
- + Hình b - biểu đồ trạng thái của dung dịch muối KCl .
- + Hình c - biểu đồ trạng thái của dung dịch muối NaCl .

Trên mỗi biểu đồ:

- Vùng A - vùng quá bão hoà, nằm phía trên đường 2-2, là vùng không ổn định.
- Vùng C - vùng chưa bão hoà, nằm ở dưới đường 1-1.
- Vùng B - vùng hỗn hợp, nằm ở giữa đường 1-1 và đường 2-2. Giới hạn của vùng hỗn hợp phụ thuộc vào nhiệt độ của dung dịch, vào tốc độ làm lạnh hay bay hơi, vào sự khuấy trộn dung dịch, ...

Tùy theo từng trường hợp cụ thể mà người ta áp dụng những phương pháp kết tinh sau sao cho phù hợp:

• Trường hợp a:

Đối với những dung dịch có độ tan tăng nhanh khi tăng nhiệt độ, ví dụ dung dịch muối KNO_3 . Khi nhiệt độ giảm từ t_2 đến t_1 , dung dịch chuyển từ trạng thái bão hoà sang trạng thái quá bão hoà, nồng độ dung dịch sẽ biến đổi từ C_0 đến C_x , sau đó pha rắn sẽ tách ra, dung dịch sẽ lại trở về trạng thái bão hoà và nồng độ dung dịch sẽ bị giảm từ C_x đến C_0 . Để kết tinh loại dung dịch

này thường người ta tiến hành làm lạnh dung dịch, vì khoảng chênh lệch nhiệt độ nhỏ nên dung dịch dễ chuyển nhanh về trạng thái quá bão hoà thuận tiện cho quá trình kết tinh.

- *Trường hợp b:*

Đối với những dung dịch có độ tan tăng chậm khi tăng nhiệt độ, ví dụ dung dịch muối KCl. Để chuyển dung dịch này vào vùng quá bão hoà (từ điểm đến điểm) thì cần phải giảm một khoảng nhiệt độ lớn. Do đó để kết tinh loại dung dịch này cần cho bay hơi một phần dung môi.

- *Trường hợp c:*

Đối với những dung dịch có độ hoà tan thay đổi không đáng kể theo nhiệt độ, ví dụ dung dịch NaCl. Để kết tinh loại muối này người ta cần thực hiện quá trình cô đặc.

3.2. Quá trình hình thành tinh thể

Sự tạo thành tinh thể bao gồm hai giai đoạn: giai đoạn tạo mầm tinh thể và giai đoạn phát triển mầm tinh thể thành tinh thể hoàn chỉnh.

3.2.1. Quá trình tạo mầm

Mầm tinh thể (còn gọi là tâm kết tinh) được tự hình thành khi dung dịch ở trạng thái quá bão hoà do dung dịch được làm lạnh hoặc cho bốc hơi một phần dung môi. Theo quan điểm hiện đại, các ion (phân tử) chất tan khi va chạm với nhau thì liên kết lại với nhau tạo thành mầm.

Tốc độ tạo mầm phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố: bản chất của chất tan và dung môi, mức độ quá bão hoà của dung dịch, nhiệt độ, phương pháp khuấy trộn, nồng độ các tạp chất,...

Thời gian tạo mầm có thể rất nhanh (từ vài giây) cho đến rất chậm (có thể vài tháng). Số lượng mầm tạo thành có ảnh hưởng đến kích thước của tinh thể. Khi số mầm tạo thành ít thì tinh thể sẽ lớn và ngược lại khi số mầm tạo thành nhiều thì tinh thể sẽ nhỏ.

Để cho quá trình tạo mầm được dễ dàng, người ta cho thêm vào dung dịch một ít tinh thể của chất tan hoặc tinh thể của chất khác nhưng có cùng cấu trúc tinh thể giống chất tan trong dung dịch. Chất cho thêm đó gọi là chất "trợ mầm". Biện pháp này đặc biệt cần thiết đối với những dung dịch khó tạo mầm, kể cả khi dung dịch đã có độ quá bão hoà rất lớn.

Để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tạo mầm còn có nhiều biện pháp khác nhau: thay đổi nhiệt độ, tăng cường khuấy trộn, tăng cường những tác động cơ học bên ngoài (rung, lắc, va đập,...). Độ nhám của bề mặt thiết bị kết tinh và vật liệu làm cánh khuấy cũng ảnh hưởng đến quá trình tạo mầm.

3.2.2. Quá trình lớn lên của tinh thể

Tinh thể phát triển về kích thước và đạt tới giá trị tối hạn của mầm. Tinh thể có năng lượng bề mặt lớn lên nó hút (hấp thụ) các chất tan trong dung dịch. Tinh thể lớn lên đồng thời theo tất cả các mặt của nó. Tuy theo điều kiện kết tinh mà vận tốc lớn lên của các mặt tinh thể có khác nhau. Tinh thể của một chất có thể có kích thước khác nhau. Mỗi một dạng tinh thể chỉ bền ở một khoảng áp suất và nhiệt độ nhất định. Sự biến dạng của tinh thể có kèm theo sự toả nhiệt hoặc thu nhiệt.

Theo thuyết khuếch tán thì chất hoà tan bắt đầu khuếch tán từ trong lòng dung dịch, xuyên qua lớp biên (có chuyển động dòng và nằm sát bề mặt tinh thể) rồi sau đó dính vào tinh thể. Chiều dày của lớp biên phụ thuộc vào tốc độ khuấy trộn dung dịch. Nếu dung dịch không khuấy trộn thì bề dày lớp biên $\delta \approx 20 \div 150 \mu\text{m}$. Nếu có khuấy trộn mạnh thì $\delta \rightarrow 0$.

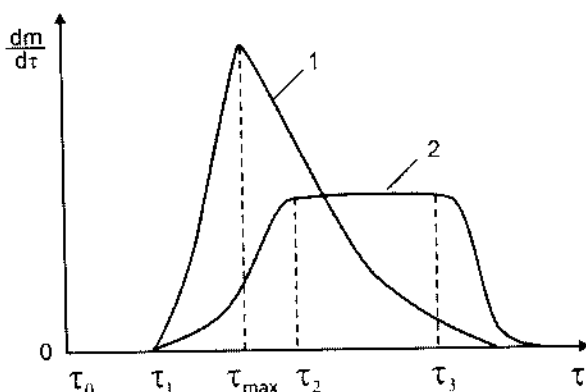
Trong thực tế, quá trình lớn lên của mầm thường xảy ra chậm hơn nhiều so với quá trình hoà tan. Tốc độ kết tinh thay đổi theo thời gian được thể hiện trên hình 15.16.

Sự thay đổi tốc độ kết tinh phụ thuộc vào mức độ quá bão hoà. Lúc bắt đầu, tốc độ kết tinh bằng 0 (ở giai đoạn tạo mầm), rồi đạt tới giá trị cực đại, sau đó lại giảm dần đến giá trị 0.

4. HẤP PHỤ

4.1. Khái niệm

Hấp phụ là một hiện tượng bề mặt, đó là sự tích tụ chất trên bề mặt phân chia pha (khí - rắn, lỏng - rắn, khí - lỏng, lỏng - lỏng). Chất có bề mặt, trên đó xảy ra sự hấp phụ được gọi là chất hấp phụ, còn chất được tích tụ trên bề mặt gọi là chất bị hấp phụ. Trường hợp chất này có thể xuyên qua lớp bề mặt và đi vào trong lòng thể tích của một chất khác, được gọi là sự hấp thụ. Ngược với sự hấp phụ, sự đi ra của chất bị hấp phụ khỏi lớp bề mặt được gọi là sự giải hấp phụ (khử hấp phụ). Khi sự hấp phụ đạt tới trạng thái cân bằng thì tốc độ hấp phụ bằng tốc độ giải hấp phụ.



Hình 15.16. Sự thay đổi tốc độ kết tinh theo thời gian

1. Khi độ quá bão hòa lớn,
2. Khi độ quá bão hòa nhỏ.

Quá trình hấp phụ được đặc trưng bằng một số đại lượng như sau:

- Độ hấp phụ a : Biểu thị lượng chất bị hấp phụ trên một đơn vị khối lượng của chất hấp phụ, thường được biểu diễn bằng đơn vị mol/g.
- Đại lượng α : Chỉ lượng chất bị hấp phụ trên một đơn vị bề mặt của chất hấp phụ, thường được biểu diễn bằng đơn vị mol/m².
- Bề mặt riêng: Diện tích bề mặt tương ứng với 1 g chất hấp phụ, đơn vị là m².

Chất hấp phụ càng mạnh thì bề mặt của nó càng phát triển. Những chất rắn xốp có cấu trúc lỗ rỗng có bề mặt riêng rất phát triển, có thể đạt tới hàng nghìn m²/g như than hoạt tính, silicagel...

Quá trình hấp phụ được phân thành hai loại tùy theo bản chất của lực tương tác giữa chất bị hấp phụ và chất hấp phụ: hấp phụ vật lý và hấp phụ hoá học. Hấp phụ vật lý xảy ra do lực hút giữa các phân tử, lực hút Vanderwaals (có tương tác yếu). Còn hấp phụ hoá học xảy ra do lực liên kết hoá học, có tương tác mạnh.

Hấp phụ vật lý là quá trình thuận nghịch, chiều ngược của sự hấp phụ là sự khử hấp phụ. Hấp phụ vật lý kèm theo hiệu ứng nhiệt nhỏ, các chất đã bị hấp phụ dễ bị khử hấp phụ. Quá trình tuân theo nguyên lý về chuyển dịch cân bằng của Le Châtelier.

Khác với hấp phụ vật lý, trong hấp phụ hoá học, các phân tử của chất bị hấp phụ liên kết với chất hấp phụ bởi các lực hoá học bền vững tạo thành những hợp chất hoá học bề mặt mới. Ví dụ: sự hấp phụ ôxy trên bề mặt kim loại là hấp phụ hoá học. Hấp phụ hoá học có hiệu ứng nhiệt lớn. Chất bị hấp phụ khó bị khử hấp phụ.

Trong lĩnh vực hấp phụ đáng kể là những thuyết hấp phụ, những phương trình hấp phụ của Langmuir, Freundlich, Polanyi, Gibbs, Brunauer, Dubinin, ...

Dựa vào trạng thái của chất bị hấp phụ và chất hấp phụ, người ta phân ra những trường hợp hấp phụ sau:

- Hấp phụ trên bề mặt vật rắn - khí.
- Hấp phụ trên bề mặt dung dịch - khí.
- Hấp phụ trên bề mặt chất rắn - dung dịch.

Khi sản xuất thuốc bằng phương pháp chiết xuất từ dược liệu, ở giai đoạn tinh chế, để làm sạch dung dịch khỏi các chất bẩn, chất màu người ta thường dùng than hoạt để tẩy màu, đó chính là quá trình hấp phụ chất tan (chất màu) từ dung dịch lên bề mặt vật rắn (than hoạt). Ở đây ta chỉ nghiên cứu trường hợp hấp phụ trên bề mặt chất rắn - dung dịch.

4.2. Hấp phụ trên bề mặt rắn - dung dịch

Sự hấp phụ trên bề mặt rắn - dung dịch nói chung tương tự như sự hấp phụ trên bề mặt rắn - khí. Tuy nhiên ở đây các phân tử của dung môi có ảnh hưởng lớn đến quá trình hấp phụ.

Chúng ta phân biệt hai trường hợp: hấp phụ chất không điện li và hấp phụ chất điện li, khi có sự hấp phụ chọn lọc của một trong các ion từ dung dịch.

4.2.1. Hấp phụ phân tử từ dung dịch

Lượng chất bị hấp phụ bởi 1 g chất hấp phụ rắn được tính theo công thức:

$$a = \frac{(C_0 - C)V}{m} \cdot 1000$$

Trong đó:

a : độ hấp phụ, mol/g

C_0, C : nồng độ ban đầu và nồng độ cân bằng của chất bị hấp phụ, mol/l

V : thể tích dung dịch, l

m : khối lượng chất hấp phụ, g.

Đối với dung dịch loãng có thể áp dụng phương trình hấp phụ đẳng nhiệt của Langmuir và Freundlich cho sự hấp phụ phân tử khí, trong đó áp suất được thay bằng nồng độ.

Từ phương trình hấp phụ của Langmuir, ta có:

$$a = \frac{a_{\max} \cdot K \cdot C}{1 + K \cdot C}$$

Trong đó:

C : nồng độ cân bằng của dung dịch.

a : độ hấp phụ.

$a_{\max}$: độ hấp phụ cực đại, tương ứng với toàn bộ bề mặt hoạt động của chất hấp phụ bị che phủ, có nghĩa là tương ứng với $\theta = 1$

θ là phần bề mặt đã bị che phủ bởi lớp hấp phụ.

Độ hấp phụ ứng với độ che phủ θ nào đó sẽ là: $a = a_{\max} \cdot \theta$

K - hằng số cân bằng, phụ thuộc vào bản chất của chất hấp phụ và chất bị hấp phụ, đó là một hàm của nhiệt độ.

Từ phương trình hấp phụ của Freundlich, ta có:

$$a = \beta \cdot C^{1/n}$$

Phương trình Freundlich áp dụng tốt cho vùng có nồng độ trung bình.

Trong đó:

β , $1/n$: hằng số thực nghiệm.

Về trị số β bằng độ hấp phụ khi nồng độ bằng 1.

Khi hấp phụ trên bề mặt rắn từ dung dịch, thường thì $1/n = 0,1 \div 0,5$.

Khi $1/n=0 \rightarrow a=\beta$, khi đó độ hấp phụ đạt giá trị cực đại không đổi.

Khi $1/n=1 \rightarrow a=\beta C$, độ hấp phụ tỷ lệ thuận tuyến tính với nồng độ dung dịch.

Dưới đây sẽ xét những yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp phụ từ dung dịch.

• *Ảnh hưởng của dung môi*

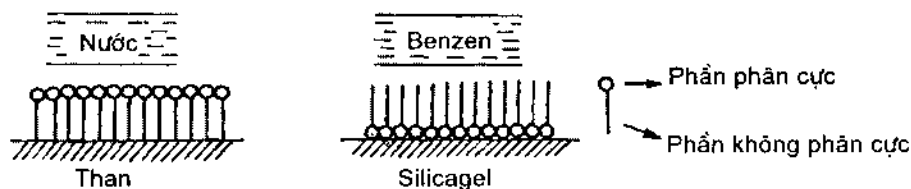
Các phân tử dung môi là đối thủ cạnh tranh với các phân tử chất tan trong quá trình hấp phụ. Nếu dung môi bị hấp phụ kém hơn trên chất hấp phụ đã cho thì chất tan sẽ được hấp phụ tốt hơn. Những chất hoạt động bề mặt có sức căng bề mặt nhỏ hơn sức căng bề mặt của dung môi sẽ bị hấp phụ mạnh hơn trên bề mặt rắn. Chính vì vậy sự hấp phụ từ dung dịch nước thường mạnh hơn nhiều so với sự hấp phụ từ các dung dịch với dung môi là cacbuahydro, rượu và các chất lỏng hữu cơ khác có sức căng bề mặt nhỏ hơn so với nước. Có thể nói rằng nếu chất tan hoà tan tốt trong một dung môi nào đó thì sự hấp phụ trong môi trường đó sẽ yếu và ngược lại. Trên cơ sở đó cũng có thể rút ra được sự liên hệ giữa khả năng hấp phụ với hằng số điện môi cũng như sức căng bề mặt của môi trường trong đó xảy ra sự hấp phụ.

• *Ảnh hưởng của tính chất chất hấp phụ và chất bị hấp phụ*

Những chất hấp phụ phân cực (silicagel, đất sét, ...) hấp phụ tốt các chất phân cực, những chất hấp phụ không phân cực (than) hấp phụ tốt các chất không phân cực. Rehbinder đã đưa ra quy tắc về sự phụ thuộc của độ hấp phụ vào độ phân cực của các chất trong hệ. Theo quy tắc này, một chất C nào đó có thể bị hấp phụ trên bề mặt phân chia hai pha A và B khi hằng số điện môi của nó có giá trị trung gian giữa hằng số điện môi của A và của B, nghĩa là:

$$\epsilon_A > \epsilon_C > \epsilon_B \text{ hay là } \epsilon_A < \epsilon_C < \epsilon_B$$

Đối với những chất hoạt động bề mặt mà phân tử có hai phần (phần phân cực và phần không phân cực) thì khi bị hấp phụ trên bề mặt phân chia pha sẽ có sự định hướng phân tử như sau: phần phân cực hướng về pha phân cực, phần không phân cực hướng về pha không phân cực.



Hình 15.19. Sơ đồ sự định hướng các phân tử chất hoạt động bề mặt trên bề mặt phân chia hai pha bản chất khác nhau

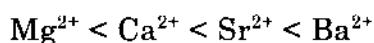
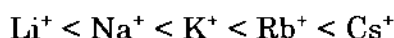
Cấu trúc xếp với các mao quản của chất hấp phụ cũng ảnh hưởng đến sự hấp phụ bởi vì sự hấp phụ xảy ra chủ yếu là trên bề mặt các mao quản. Đối với các phân tử nhỏ có khả năng đi sâu vào các mao quản thì khi độ xốp của chất hấp phụ tăng, độ hấp phụ tăng. Đối với chất hấp phụ có mao quản hẹp, khi kích thước phân tử chất bị hấp phụ tăng thì độ hấp phụ giảm.

4.2.2. Hấp phụ ion

Ở đây chúng ta chỉ xét sự hấp phụ ion từ các dung dịch trong nước. Các ion bị hấp phụ trên những bề mặt cấu tạo từ những phân tử phân cực hoặc từ những ion. Cho nên, hấp phụ ion còn mang tên là hấp phụ phân cực.

Những phân tử bề mặt với diện tích nhất định hấp phụ từ dung dịch những ion có điện tích trái dấu. Lúc đó các ion trái dấu với các ion đã bị hấp phụ dưới tác dụng của lực hút tĩnh điện sẽ cùng với những ion đã bị hấp phụ tạo ra một lớp điện tích kép.

Đối với những ion có cùng điện tích, khả năng bị hấp phụ tăng theo bán kính ion. Điều này được giải thích bởi sự tăng độ phân cực của ion và bởi sự giảm hydrat hoá mà lớp vỏ hydrat hoá càng mỏng thì tương tác điện càng tăng. Ví dụ, chúng ta có những dãy sau theo chiều tăng khả năng bị hấp phụ:



Điện tích ion càng lớn thì tương tác điện càng mạnh và khả năng bị hấp phụ càng lớn. Ví dụ: $\text{K}^+ \ll \text{Ca}^{2+} \ll \text{Al}^{3+} \ll \text{Th}^{4+}$

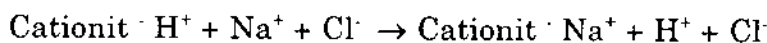
Bản chất bề mặt chất hấp phụ có ảnh hưởng đặc biệt đến sự hấp phụ chọn lọc từ dung dịch. Bề mặt rắn thường hấp phụ chọn lọc từ dung dịch những ion có trong thành phần của nó hoặc hấp phụ chọn lọc từ dung dịch những ion có khả năng tạo thành với những ion có trong thành phần của nó những hợp chất ít tan. Ví dụ: Tinh thể AgI hấp phụ ion I^- từ dung dịch KI hoặc ion Cl^- từ dung dịch NaCl . Điều này được giải thích bởi sự xây dựng các cấu trúc

tinh thể bằng những liên kết bền vững với bề mặt chất rắn. Than có khả năng giữ chặt những gốc carbuahydro của các chất hữu cơ, còn oxyd và hydroxyd của nhôm và sắt thì có khả năng liên kết chặt những nhóm có chứa oxy.

4.2.3. Hấp phụ trao đổi

Nếu như một chất điện li đã bị hấp phụ trên bề mặt chất hấp phụ thì khi chất hấp phụ tiếp xúc với một chất điện li khác sẽ xảy ra sự trao đổi ion giữa lớp điện tích kép của nó với môi trường. Chất hấp phụ lấy từ dung dịch một lượng xác định những ion nào đó và đồng thời trao đổi vào trong dung dịch một lượng tương đương các ion điện tích cùng dấu. Đó là sự hấp phụ trao đổi.

Sự trao đổi ion không những xảy ra trên bề mặt chất hấp phụ mà còn có thể xảy ra ở những lớp nằm sâu bên trong nó nếu dung dịch có thể tới được. Chất hấp phụ có thể có bản chất acid hoặc bản chất base. Chất hấp phụ acid có khả năng hấp phụ trao đổi cation được gọi là cationit. Chất hấp phụ base có khả năng hấp phụ trao đổi anion gọi là anionit. Sự trao đổi ion được mô tả theo sơ đồ sau:



Tồn tại cả những chất hấp phụ lưỡng tính có khả năng trao đổi cation trong những điều kiện nhất định và trao đổi anion trong những điều kiện khác. Những chất trao đổi ion (ionit) có thể là alumosilicat (như permutit $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), than được hoạt hoá bởi hydro hoặc bởi oxy hay những chất nhựa tổng hợp đặc biệt (các polyme).

Hấp phụ trao đổi ion được ứng dụng trong việc làm mềm nước cứng; tách các nguyên tố, đặc biệt là các nguyên tố hiếm và các sản phẩm phóng xạ; để điều chế các hóa chất tinh khiết,...

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày quá trình lắng, lọc, kết tinh, hấp phụ.
2. Trình bày sự lắng của một hạt đơn lẻ.
3. Trình bày sự lắng của khối hạt.
4. Phân loại các phương pháp lọc.
5. Phân loại các kiểu bã.
6. Tính sơ bộ lượng nước trong thu được sau quá trình lọc.

7. Phân tích những yếu tố có ảnh hưởng đến quá trình lọc.
8. Định nghĩa độ hoà tan của một chất.
9. Trình bày các trạng thái của dung dịch.
10. Quá trình tạo mầm và quá trình lớn lên của tinh thể xảy ra như thế nào?
11. Trình bày một số đại lượng cơ bản đặc trưng cho quá trình hấp phụ: độ hấp phụ a , đại lượng α , bề mặt riêng.
12. Phân loại quá trình hấp phụ dựa vào bản chất của lực tương tác giữa chất bị hấp phụ và chất hấp phụ.
13. Thế nào là hấp phụ vật lý và hấp phụ hoá học?
14. Phân biệt giữa hấp phụ vật lý và hấp phụ hoá học?
15. Phân tích những yếu tố có ảnh hưởng đến sự hấp phụ trên bề mặt vật rắn từ dung dịch.
16. Trình bày quá trình hấp phụ ion từ các dung dịch trong nước.
17. Trình bày quá trình hấp phụ trao đổi ion.

Chương 16

KỸ THUẬT SẢN XUẤT MỘT SỐ NGUYÊN LIỆU DƯỚI DẠNG CAO THUỐC

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Khái niệm, kỹ thuật điều chế và các chỉ tiêu chất lượng chính của cao thuốc.
2. Một số ví dụ cao thuốc.

1. KHÁI NIỆM CAO THUỐC

Những chế phẩm điều chế bằng cách chiết xuất dược liệu ở một kích thước tiểu phân nhất định với dung môi chiết thích hợp được gọi chung là cao thuốc. Đó là những chế phẩm có thể chất lỏng (cao lỏng, cồn thuốc), bán rắn (cao mềm) hay rắn (cao khô).

Nếu dung môi chiết xuất là ethanol và dịch chiết thu được không qua giai đoạn bốc hơi dung môi, chế phẩm thu được gọi là cồn thuốc.

Cao thuốc có thể là dạng bào chế hoàn chỉnh, được sử dụng trực tiếp (thuốc sắc, thuốc hãm, cao lỏng) nhưng thông thường, đó là những sản phẩm trung gian dùng bào chế các dạng thuốc khác (ví dụ sirô, viên tròn, viên nén, viên nang).

Cao thuốc thường được loại bớt một phần tạp chất trong quá trình điều chế. Tỷ lệ hoạt chất trong cao thuốc thường cao hơn tỷ lệ hoạt chất trong dược liệu. Riêng cao lỏng thì tỷ lệ hoạt chất có thể bằng tỷ lệ hoạt chất có trong dược liệu.

Dược liệu để điều chế cao thuốc có thể là dược liệu thực vật hay động vật, còn tươi hoặc đã sấy khô, được chia nhỏ đến kích thước thích hợp.

Dung môi chiết xuất phải là những dung môi không độc hại, vì thường không loại hết dung môi khỏi cao thuốc. Nếu cao thuốc phải loại hết dung môi (ví dụ cao khô), hoặc sau khi xử lý dịch chiết chỉ còn lại dung môi không độc, thì có thể ưu tiên yếu tố chọn lọc và kinh tế của hỗn hợp dung môi sử dụng. Dung môi nước và hỗn hợp ethanol - nước được sử dụng phổ biến nhất trong điều chế cao thuốc, đặc biệt khi cao thuốc yêu cầu tan được trong nước.

Các dịch chiết và cao thành phẩm thường chứa nhiều vi sinh vật nhiễm từ nguyên liệu ban đầu (vi khuẩn, nấm mốc, nấm men), nhất là khi nó được điều chế ở nhiệt độ thấp để bảo vệ hoạt chất. Bản thân cao thuốc cũng là môi trường dinh dưỡng thuận lợi cho vi sinh vật phát triển. Vì vậy cần chú ý sử dụng các biện pháp thích hợp để giảm bớt vi sinh vật và bảo quản cao thuốc.

Ngoài ra cao thuốc có thể chứa những tá dược thích hợp nhằm mục đích tăng tính đồng nhất, điều chỉnh thể chất, điều chỉnh hàm lượng hay bảo quản.

2. PHÂN LOẠI CAO THUỐC

Theo thể chất, cao thuốc được chia làm 3 loại:

- Cao lỏng: Có thể chất lỏng hơi sánh, thường qui ước 1 ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu dùng điều chế cao thuốc.
- Cao đặc: Có thể chất đặc quánh hoặc dẻo, sờ không dính tay ở nhiệt độ thường, nhưng chảy lỏng thành khối dịch đặc hoặc nhớt khi đun nóng. Cao đặc được điều chế bằng cách cô đặc kéo dài và cần thận các dịch chiết dược liệu. Tỷ lệ dung môi còn lại trong cao thường không quá 20%. Do có độ ổn định kém và dễ nhiễm vi sinh vật nên phần lớn cao đặc nay được thay bằng cao khô.
- Cao khô: Là khối khô hay bột khô, rất dễ hút ẩm. Hàm ẩm (hoặc mất khối lượng do làm khô) không quá 5%. Ngoài một số cao khô (hàm ẩm dưới 5%) nhưng có thể chất dẻo, ví dụ khi cao chứa nhiều hợp chất thân dầu, hoặc cao có tỷ lệ lớn các thành phần thân nước tạo ra hỗn hợp eutectic. Khi để lạnh, khối dẻo rắn lại và có thể nghiền được.

Dược điển Châu Âu còn phân biệt một số loại cao như sau:

- Cao qui định hàm lượng (quantified extracts): Là cao được điều chỉnh hàm lượng các thành phần đến một giới hạn nhất định.
- Cao chuẩn hoá (standardised extracts): Là cao được điều chỉnh hàm lượng các thành phần có hoạt tính điều trị đã biết đến một giới hạn nhất định.
- Ngoài ra, có thể phân loại cao thuốc theo dung môi chiết xuất (cao nước, cao cồn, cao ete), theo phương pháp chiết xuất (thuốc sắc, thuốc hãm) hay theo trạng thái dược liệu đem chiết xuất (cao dược liệu tươi, cao dược liệu khô).

3. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Quá trình điều chế cao thuốc thường bao gồm những giai đoạn sau:

- Chuẩn bị dược liệu, dung môi.
- Chiết xuất hoạt chất.

- Loại bột tạp chất.
- Cô đặc, sấy khô.
- Điều chỉnh hàm lượng hoạt chất
- Hoàn chỉnh chế phẩm.

3.1. Chuẩn bị dược liệu, dung môi

Dược liệu phải đạt tiêu chuẩn qui định. Để đảm bảo chất lượng cao thuốc cần lưu ý những vấn đề sau:

- Bộ phận dùng có phù hợp theo qui định.
- Tỷ lệ tạp chất trong dược liệu.
- Mức độ nhiễm vi sinh vật.
- Giới hạn chất diệt côn trùng, chất bảo quản.
- Giới hạn tro sulfat, kim loại nặng.

Dược liệu thường được sấy khô và chia nhỏ tới độ mịn thích hợp. Mức độ chia nhỏ dược liệu phụ thuộc vào cấu trúc vật lý của dược liệu, khả năng khuếch tán của dung môi, tỷ lệ dung môi sử dụng và thời gian qui định để chiết kiệt dược liệu. Ví dụ nếu cần chiết kiệt nhanh hoạt chất trong dược liệu có cấu trúc rắn chắc, dược liệu đó phải được nghiền mịn. Dược liệu mềm, xốp và dễ thấm dung môi có thể được chiết ở dạng bột thô. Tùy theo bộ phận dùng, mức độ chia nhỏ có thể áp dụng như sau:

Lá, hoa, cây thảo:	tán nhỏ (4 mm)
Thân gỗ, vỏ cây, rễ:	tán nhỏ (2,8 mm)
Quả và hạt:	tán nhỏ (2 mm)
Dược liệu chứa alcaloid:	tán mịn (0,7 mm)

Một số dược liệu đặc biệt có thể phải diệt men hoặc loại chất béo. Các bột dược liệu khác nhau có thể được trộn lẫn trước khi chiết.

Dung môi để điều chế cao thuốc thường là nước, ethanol, ete ethylic. Có thể dùng hỗn hợp ethanol - nước hoặc ethanol - ete. Nước là dung môi thông dụng và rẻ tiền, nhưng có nhược điểm hoà tan nhiều tạp chất, cao khó bảo quản. Ethanol hoà tan được nhiều loại hoạt chất, hoà tan ít tạp chất nên được dùng rộng rãi hơn, cao thuốc dễ bảo quản hơn. Ete ít dùng vì đắt tiền và dễ cháy nổ. Dùng ete trong trường hợp hoạt chất chỉ tan trong ete, hoặc dùng để loại tạp chất dầu, mỡ, sáp trong dịch chiết.

Để tăng độ tan của hoạt chất, có thể acid hoá hoặc kiềm hoá dung môi bằng acid hydrocloric, acid acetic, amoniac, natri hydroxyd. Điều chế cao đặc, cao khô nên dùng dung môi dễ thu hồi và tái sử dụng được.

Dùng môi chiết xuất phải đạt tiêu chuẩn Dược điển qui định. Nước dùng để chiết xuất phải là nước tinh khiết đạt tiêu chuẩn Dược điển hoặc nước uống được.

3.2. Chiết xuất hoạt chất

Tùy theo bản chất của dược liệu và dung môi, tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm cũng như điều kiện trang thiết bị và qui mô sản xuất, có thể sử dụng các phương pháp: ngâm, ngâm kiệt, chiết xuất ngược dòng hay các phương pháp thích hợp khác.

Nếu dung môi là nước thường dùng phương pháp ngâm phân đoạn (ngâm lạnh, hâm, hãm, sắc), ít khi dùng phương pháp ngâm kiệt. Lượng nước thường gấp 8-12 lần lượng dược liệu. Dung môi là ethanol, ete thường áp dụng phương pháp ngâm kiệt. Lựa chọn độ cồn tùy theo thành phần của dược liệu. Dược liệu chứa hoạt chất dễ tan trong nước dùng ethanol 30°-60°; dược liệu chứa alcaloid, glycosid dùng ethanol 70°; dược liệu chứa tinh dầu, nhựa thơm dùng ethanol 80°-90°; dược liệu có hoạt chất dễ bị thủy phân dùng ethanol 90°-95°. Lượng dung môi thường dùng gấp 6 lần lượng dược liệu.

3.2.1. Phương pháp ngâm lạnh

Cho dược liệu đã chia nhỏ tới độ mịn thích hợp (thường là bột thô) và dung môi vào một bình kín để ở nhiệt độ phòng. Ngâm trong thời gian xác định; thỉnh thoảng có khuấy trộn hoặc lắc. Sau đó gạn, ép bã lấy dịch chiết. Để lắng 2-4 ngày ở nơi mát để loại tạp chất lơ lửng. Gạn, lọc lấy dịch trong. Có thể ngâm đơn giản hoặc ngâm phân đoạn.

- Ngâm đơn giản: ngâm một lần với toàn bộ lượng dung môi.
- Ngâm phân đoạn: chia dung môi ra nhiều phần rồi ngâm làm nhiều lần. Sau mỗi lần ngâm, gạn lấy dịch chiết, ép bã, lại cho dung môi mới vào ngâm và làm tiếp như trên. Cuối cùng tập trung các dịch chiết lại. Cùng lượng dung môi, ngâm phân đoạn rút được nhiều hoạt chất hơn ngâm đơn giản.

Phương pháp ngâm lạnh dùng cho các dược liệu chứa hoạt chất dễ tan hoặc dễ bị phân hủy ở nhiệt độ cao.

3.2.2. Phương pháp ngâm nhỏ giọt (ngâm kiệt)

Ngâm nhỏ giọt là phương pháp chiết xuất bằng cách cho dung môi chảy rất chậm qua khối dược liệu đựng trong một dụng cụ đặc biệt gọi là bình ngâm kiệt. Quá trình chiết xuất không có khuấy trộn.

Nguyên tắc của phương pháp:

Khi cho dung môi vào bột dược liệu, do trọng lực dung môi chảy xuống các khe hở. Trong thời gian dung môi được giữ lại và tiếp xúc với dược liệu, hoạt chất được hoà tan. Sau đó thêm dung môi mới lên mặt khối dược liệu, lớp

dung môi này ngấm vào trong khối dược liệu và đẩy dịch chiết (lớp dung môi cũ đã hoà tan dược chất) ra ngoài. Lớp dung môi mới tiếp tục hoà tan hoạt chất còn trong tế bào dược liệu. Quá trình tiếp diễn cho đến khi không thêm dung môi nữa. Như vậy dược liệu luôn được tiếp xúc với dung môi mới nên có thể chiết kiệt hoạt chất.

Ngâm nhỏ giọt bao gồm các giai đoạn sau:

- *Chuẩn bị dược liệu:*

Dược liệu cần phải khô và được chia nhỏ đến độ mịn thích hợp. Cũng như trong phương pháp ngâm, cần hạn chế tối đa tỉ lệ bột mịn khi chia nhỏ dược liệu. Dược liệu quá mịn dễ lẫn vào dịch chiết và dễ gây tắc bình chiết.

- *Làm ẩm dược liệu:*

Mục đích của giai đoạn này để dược liệu khô hút dung môi và trương nở hoàn toàn trước khi được chuyển vào bình chiết. Nếu dược liệu không được làm ẩm và trương nở hoàn toàn, chúng sẽ tiếp tục trương nở trong bình chiết, tạo ra khối nén chắc cản trở dung môi thẩm qua. Hơn nữa nếu dược liệu không được làm ẩm từ trước, khi chuyển vào bình chiết sẽ khó đuổi hết không khí ra khỏi dược liệu, tạo ra các khoảng trống làm cản trở dược liệu tiếp xúc với dung môi, giảm hiệu suất chiết xuất.

Trong một dụng cụ thích hợp, trộn dược liệu với một lượng dung môi cho vừa đủ ẩm. Lượng dung môi làm ẩm tùy theo khả năng hút dung môi và trương nở của bột dược liệu, thường 50 - 100% lượng dược liệu đem chiết. Trộn đều dược liệu với dung môi, đậy kín để yên khoảng 2 - 4 giờ sau đó rây qua rây có kích thước mắt rây to để bột tơi đều. Cũng có thể làm ẩm dược liệu ngay trong bình ngâm kiệt nếu dược liệu ít trương nở và bình chiết có thiết kế thích hợp.

- *Ngâm trung gian:*

Cho từ từ bột dược liệu đã làm ẩm vào bình từng lớp một, nén nhẹ nhàng và san bằng mặt trên khối bột. Cho dược liệu không đều sẽ tạo ra các kênh, dung môi chảy theo các kênh đó mà không thấm đều qua toàn bộ khối bột. Đặt một tấm giấy lọc và các vật đè lên trên, mục đích để dung môi phân bố đều và tránh xáo trộn dược liệu. Sau đó mở van dưới đáy bình, thêm dung môi đến khi không khí thoát ra hết và dịch chiết bắt đầu chảy ra. Khoá van lại và thêm tiếp dung môi cho ngập dược liệu, để ngâm trong khoảng 24 giờ hoặc lâu hơn tùy loại dược liệu.

- *Rút dịch chiết:*

Mở khoá cho dịch chiết chảy từng giọt vào bình hứng. Chú ý thường xuyên thêm dung môi để ngập mặt dược liệu 2 - 3 cm. Tốc độ rút dịch chiết phụ thuộc vào khối lượng và tính chất dược liệu sử dụng. Rút dịch quá nhanh sẽ không chiết kiệt hoạt chất; rút dịch quá chậm, thời gian chiết kéo dài và hao phí dung môi do bay hơi. Với mẻ chiết 1000 g dược liệu, tốc độ rút dịch chậm khoảng 1 ml/phút, trung bình 1 - 3 ml/phút và nhanh là 5 ml/phút.

Phương pháp ngấm kiệt thường được dùng để chiết xuất dược liệu có hoạt chất độc mạnh. Dung môi chiết thường là cồn hoặc ete. Dược liệu chứa nhiều chất keo, tinh bột, chất nhầy không nên áp dụng phương pháp ngấm kiệt với dung môi có nước. Phương pháp có ưu điểm tốn ít dung môi và chiết kiệt được hoạt chất.

- **Ngấm kiệt phân đoạn:**

Phương pháp ngấm kiệt như trên được gọi là ngấm kiệt đơn giản, trong đó luôn sử dụng dung môi mới để chiết đến kiệt hoạt chất. Phương pháp ngấm kiệt phân đoạn có sử dụng dịch chiết loãng để chiết dược liệu mới.

Dược liệu được chia ra nhiều bình, lượng đều nhau hoặc nhỏ dần (ví dụ 1000 g dược liệu chia làm ba bình 500 g, 300 g, 200 g). Tiến hành chiết xuất như đã nói ở trên, nhưng dịch chiết lần thứ nhất của bình I (bằng 80% lượng dược liệu) để riêng; dịch chiết lần sau dùng làm ẩm và chiết phần dược liệu ở bình II. Dịch chiết lần thứ nhất của bình II bằng lượng dược liệu trong bình để riêng; dịch chiết lần sau của bình II lại dùng làm dung môi chiết xuất bình III, tiếp tục như trên cho đến hết.

Phương pháp này có ưu điểm tốn ít dung môi và thu được dịch chiết đậm đặc, nhưng nhược điểm là không chiết kiệt hoạt chất.

3.3. Loại bột tạp chất

Khi chiết bằng dung môi nước hay ethanol, dịch chiết thường chứa nhiều tạp chất. Cần phải loại tạp chất vì chúng thường dễ phân huỷ ảnh hưởng đến chất lượng cao thuốc. Cao sẽ không ổn định, có mùi lạ, khi hoà cao vào nước, dung dịch sẽ không trong. Trường hợp điều chế cao đặc, cao khô, nếu hàm lượng hoạt chất chưa đủ qui định cũng có thể phải tiến hành loại bột tạp chất.

Phương pháp loại tạp phụ thuộc vào bản chất tạp chất có trong dịch chiết, tức là phụ thuộc vào bản chất dược liệu, loại dung môi và phương pháp chiết. Tuy nhiên có một số phương pháp chung như sau:

- **Loại tạp chất tan trong nước** (thường là protein, gôm, chất nhầy, pectin, tinh bột)
 - **Phương pháp dùng nhiệt:** cô đặc dịch chiết còn 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, để lắng chỗ mát sau đó gạn lọc. Nếu dịch chiết còn vẩn đục, có thể thêm bột giấy lọc nghiền nhỏ hoặc bột talc vào nước chiết, đun sôi và lọc. Cách này có thể loại được protein, chất nhầy và các chất khác dễ bị đông vón do nhiệt.
 - **Phương pháp dùng ethanol:** cô dịch chiết đến khi đạt tỉ lệ khoảng 2 kg nguyên liệu/1 lít nước chiết, thêm 2-3 lần thể tích ethanol 95°, khuấy trộn đều, để lắng chỗ mát sau đó gạn lọc. cất thu hồi ethanol rồi cô đặc đến thể tích qui định. Phương pháp này có thể loại được chất nhầy, albumin, gôm.

- *Phương pháp điều chỉnh pH*: dịch chiết đã cô đặc được điều chỉnh đến $\text{pH} \approx 12$, phần lớn các hoạt chất và tạp chất sẽ tủa, khi cho acid vào để có $\text{pH} = 5 - 6$ thì một số hoạt chất tan trở lại còn hầu hết các tạp chất không tan. Phương pháp này thường áp dụng đối với dịch chiết chứa hoạt chất flavonoid, alkaloid.
- **Loại tạp chất tan trong ethanol** (nhựa, chất béo).
 - Cô đặc dịch chiết để hạ thấp độ cồn, nhựa và chất béo sẽ kết tủa. Để loại chúng triệt để hơn, có thể pha loãng gấp đôi bằng nước (hoặc nước acid nếu hoạt chất là alkaloid), hoặc thêm 2% bột talc để hấp phụ tạp chất và tạo điều kiện cho nó kết tủa.
 - Dùng parafin: dịch chiết được cô đặc còn lại 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, thêm parafin vào dịch chiết nóng, khuấy kỹ và để nguội. Vết lớp parafin đã hoà tan tạp chất.
 - Ngoài ra, có thể dùng ether để chiết chất béo và nhựa ra khỏi dịch chiết nước.

3.4. Cô đặc và sấy khô

Để điều chế cao thuốc, thường phải tiến hành bốc hơi dung môi. Với cao lỏng thì cô đặc dịch chiết đến tỉ lệ qui định (1 ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu). Khi chiết bằng phương pháp ngược dòng hay ngâm kiệt, để tránh tác động của nhiệt nên để riêng phần dịch chiết đầu đậm đặc (phần này chứa lượng lớn hoạt chất chiết được). Sau đó cô đặc các phần dịch chiết tiếp theo rồi phối hợp với dịch chiết đầu.

Để điều chế cao đặc, cô dịch chiết đến độ ẩm không quá 20%. Trường hợp chế cao khô, tiếp tục sấy khô đến độ ẩm không quá 5%.

Có thể dùng nhiều thiết bị cô, sấy khác nhau, nhưng tốt nhất là tiến hành ở áp suất giảm và ở nhiệt độ sao cho sự phân huỷ hoạt chất là tối thiểu (thường không quá 60°C). Tránh cô hoặc sấy kéo dài ở nhiệt độ cao.

3.5. Xác định và điều chỉnh tỷ lệ hoạt chất

Đối với cao thuốc có qui định hàm lượng, sau khi điều chế phải định lượng hoạt chất, nếu chưa đạt phải điều chỉnh để cao có tỉ lệ hoạt chất đúng qui định.

Trường hợp cao lỏng có tỷ lệ hoạt chất thấp hơn quy định, thì tiến hành cô tiếp để loại bớt dung môi. Nếu hàm lượng hoạt chất cao hơn quy định, có thể pha loãng bằng dung môi thích hợp.

Cao đặc và cao khô có hàm lượng hoạt chất thấp hơn qui định, phải cô tiếp dung môi hoặc loại bớt tạp chất. Nếu cao hơn qui định có thể dùng các tá dược độn trợ như dextrin, lactose, tinh bột hay bã dược liệu nghiền mịn. Lượng tá dược độn tính theo công thức sau:

$$x = \frac{(100 - R)a}{b} - T$$

Trong đó:

a : lượng hoạt chất (g) có trong cao

b: hàm lượng hoạt chất qui định (%)

R: hàm ẩm cho phép (%)

T: khối lượng cần khô của tổng lượng cao (g)

x: khối lượng tá dược độn cần thêm (g)

Để đảm bảo tính đồng nhất khi thêm tá dược độn, có thể tiến hành như sau:

- Cô dịch chiết đến thể cao mềm. Cân và xác định tỉ lệ cần khô và hàm lượng hoạt chất. Từ đó tính được lượng tá dược độn cần dùng. Sau khi đã thêm tá dược độn, cao mềm được làm khô đến khi đạt hàm ẩm mong muốn.
- Trường hợp cao khô đã đạt hàm ẩm qui định, có thể thêm tá dược độn bằng cách nghiền cùng với cao khô.

Ngoài ra để điều chỉnh hàm lượng hoạt chất trong cao thuốc có thể thực hiện bằng cách phối hợp các mẻ cao có hàm lượng hoạt chất khác nhau.

3.6. Hoàn chỉnh chế phẩm

- Cao lỏng để uống có thể thêm các chất điều hương vị như sirô đơn, menthol, tinh dầu, vanilin...
- Thêm các chất bảo quản chống nấm mốc như: acid boric, acid benzoic, natri benzoat, nipagin, nipasol. Việc thêm các chất bảo quản vào cao thường được thực hiện ở cuối giai đoạn cô đặc.

4. CÁC CHỈ TIÊU CHẤT LƯỢNG CAO THUỐC

- Cảm quan: cao thuốc phải có thể chất, màu sắc, độ đồng nhất theo qui định; có mùi, vị của dược liệu tương ứng ...
- Độ tan: cao lỏng phải tan hoàn toàn trong dung môi đã dùng để điều chế cao.
- Mất khối lượng do làm khô: thông thường cao đặc không quá 20%, cao khô không quá 5%.
- Các chỉ tiêu khác: độ nhiễm khuẩn, giới hạn thuốc bảo vệ thực vật, kim loại nặng, chất bảo quản, định tính, định lượng.

5. BẢO QUẢN, GHI NHÃN

Bảo quản cao thuốc trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ ít thay đổi. Nội dung nhãn cần chỉ rõ loại cao (lỏng, đặc,

khô); tên dược liệu đã dùng; trạng thái dược liệu (tươi hay khô); tỉ lệ cao so với dược liệu; tên và lượng tá dược thêm vào (để pha loãng, ổn định, bảo quản); loại dung môi đã sử dụng và hàm lượng hoạt chất (nếu có).

6. MỘT SỐ VÍ DỤ CAO THUỐC

Bảng 16.1. Một số cao thuốc thường gặp

Tên cao thuốc	Dược liệu	Dung môi và phương pháp chiết xuất	Hàm lượng
Cao lỏng canhkina (ĐBVN tập 1)	Vỏ canhkina	Nước acid, ngâm kiệt	$\geq 3,5\%$ alcaloid toàn phần
Cao khô benladon (ĐBVN tập 1)	Lá benladon	Ethanol 70°, ngâm kiệt	1,4-1,5% alcaloid toàn phần tính theo hyoscyamin
Cao đặc actisô (ĐBVNIII)	Lá actisô		$\geq 2,5\%$ cynarin
Cao ích mẫu (ĐBVNIII)	Hương phụ, ích mẫu, ngải cứu	Nước, sắc	
Cao khô lá benladon chuẩn hoá (BP 2003)	Lá benladon	Ethanol 70°	0,95-1,05% alcaloid toàn phần tính theo hyoscyamin
Cao lỏng ipeca chuẩn hoá (BP 2003)	Rễ ipeca	Ethanol 70°	1,9-2,1% alcaloid toàn phần tính theo emetin
Cao lỏng cam thảo chuẩn hoá (BP 2003)	Rễ cam thảo	Ethanol 70°	3,0-5,0% acid glycyrrhizic
Cao khô lá keo chuẩn hoá (BP 2003)	Lá cây keo	Ethanol 50°-80°	5,5-8,0% hydroxyanthracen glycosid, tính theo sennosid B
Cao khô lô hội chuẩn hoá (Ph Eur 1997)	Nhựa lá lô hội	Nước	19-21% hydroxyanthracen tính theo barbaloin

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày khái niệm cao thuốc. Phân biệt các loại cao lỏng, cao đặc, cao khô, cao qui định hàm lượng hoạt chất và cao chuẩn hoá.
2. Nêu những yêu cầu của dung môi dùng điều chế cao thuốc.
3. Trình bày kỹ thuật điều chế cao thuốc.
4. Nêu các chỉ tiêu chất lượng chính của cao thuốc.
5. Nêu một số ví dụ cao thuốc: nguyên liệu, dung môi và phương pháp điều chế.

Chương 17

CHIẾT XUẤT ALCALOID

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Các tính chất lý hóa chủ yếu của các alkaloid.
2. Các phương pháp chung chiết và tách các alkaloid.
3. Sơ đồ qui trình sản xuất và mô tả qui trình sản xuất một số alkaloid: quinin, strychnin, atropin, berberin, palmatin, rotundin và các alkaloid thuốc phiện.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ ALCALOID

1.1. Định nghĩa

Alcaloid là một chất hữu cơ có chứa nitơ đa số có nhân vòng, có phản ứng kiềm, thường gặp trong thực vật và đôi khi trong động vật, thường có dược lực tính mạnh và độc, cho kết tủa và phản ứng màu với một số thuốc thử gọi là thuốc thử của alkaloid.

1.2. Phân bố

Alcaloid thường chứa trong các bộ phận của cây như hoa, lá, rễ, hạt, vỏ. Đôi khi trong cùng một cây thì bộ phận này rất giàu alkaloid bộ phận khác lại không có.

Lượng alkaloid và tỷ lệ thành phần các alkaloid trong cây có thể thay đổi tùy theo mùa thu hái, tuổi của cây, điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng...

Trong một cây thường chứa các alkaloid có cấu trúc hoá học gần giống nhau. Đặc biệt trong một số cây có chứa tới vài chục alkaloid như cây thuốc phiện, cây canhkena.

Các alkaloid trong cây tồn tại dưới dạng muối với các acid hữu cơ như acid succinic, acid oxalic, acid malic, acid meconic.

Tỷ lệ phần trăm các alkaloid trong các bộ phận của cây có thể rất cao từ 10 đến 15% hoặc rất thấp vài phần nghìn, thậm chí vài phần vạn.

Thảm thực vật vùng nhiệt đới thường có nhiều cây có chứa alcaloid với hàm lượng cao.

2. TÍNH CHẤT CHUNG CỦA ALCALOID

Alcaloid thường có cấu trúc phức tạp gồm có C, H, N, và O, trong đó nitơ thường nằm trong mạch vòng (đị vòng có nitơ) và mang lại tính kiềm cho nó.

Chúng có một số tính chất lí hoá chính sau.

2.1. Tính chất lí học

• *Thể trạng*

Alcaloid thường là các chất có trọng lượng phân tử cao, thường ở thể rắn ở nhiệt độ thường. Các alcaloid ở thể rắn thường là các alcaloid không bay hơi, các alcaloid bay hơi thường ở thể lỏng. Các alcaloid ở thể rắn thường là các chất dễ kết tinh và có độ chảy xác định. Một số alcaloid không đo được độ chảy do nó bị phá huỷ ở nhiệt độ thấp hơn độ chảy. Các alcaloid ở dạng lỏng ở nhiệt độ thường thường không có oxy trong phân tử (nicotin, spartein). Các alcaloid ở thể lỏng dưới dạng tự do nhưng khi tạo muối với acid thì nó có thể chuyển sang thể rắn (spartein ở thể lỏng nhưng spartein sulfat ở thể rắn). Tuy nhiên có một vài ngoại lệ một số alcaloid có oxy trong phân tử nhưng vẫn ở thể lỏng như arecolin ($C_{18}H_{15}ON_2$), pilocarpin ($C_{11}H_{16}O_2N_2$).

• *Màu sắc*

Đa số các alcaloid thường không màu hoặc màu trắng (các alcaloid có nitơ bậc 3), một số có màu vàng (các alcaloid là các hydroxyd amoni bậc 4). Ngoài ra có một số alcaloid ở dạng base không màu nhưng muối của nó với acid lại có màu (VD sanguinarin base không màu nhưng muối của nó có màu đỏ).

• *Mùi vị*

Alcaloid thường có vị đắng.

• *Năng suất quay cực*

Do cấu trúc của phân tử alcaloid phức tạp có chứa carbon bất đối nên có tác dụng vào ánh sáng phân cực. Thường alcaloid tự nhiên có tác dụng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực sang trái (tả tuyến). Một số alcaloid tồn tại trong thực vật dưới dạng đồng lượng các đồng phân tả và hữu ta có dạng racemic.

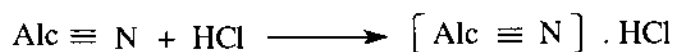
• *Độ tan*

Alcaloid thường không tan trong nước, trừ một số ở trạng thái lỏng như nicotin dễ tan trong nước. Alcaloid tan tốt trong các dung môi hữu cơ như cồn, benzen, toluen, diclometan. Ngược lại, muối của nó với các acid hữu cơ và vô cơ dễ tan trong nước và một số dung môi hữu cơ phân cực và không tan trong dung môi hữu cơ không phân cực. Các dung môi hữu cơ phân cực mạnh như ethanol và methanol thường hoà tan cả alcaloid dạng muối và dạng base.

2.2. Hóa tính

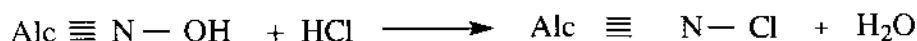
Tính kiềm:

Alcaloid có nitơ hoá trị 3, có tính kiềm tương tự như NH_3 tác dụng với acid tạo muối.



Muối hydroclorid

Alcaloid có nitơ hóa trị 5 tạo muối với acid loại nước:



Muối clorid

Các muối thường vững bền hơn alcaloid base vì ở trạng thái muối chúng khó biến thành đồng phân hỗ biến. Mặt khác, dưới dạng muối với acid chúng tan rất tốt trong nước nên chúng thường được dùng làm thuốc. Độ bền vững của các muối của alcaloid đối với sự thủy phân phụ thuộc vào tính kiềm mạnh yếu khác nhau của các alcaloid và bản chất của acid mà nó kết hợp với. Trừ alcaloid nhóm xanthin, đa số các alcaloid có giá trị pK nhỏ hơn 7.

Alcaloid là các base yếu nên chúng dễ dàng bị các base mạnh và trung bình như NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NH_4OH đẩy ra khỏi muối của chúng với acid tạo alcaloid base.

Tính chất này của alcaloid được ứng dụng trong chiết xuất alcaloid từ dược liệu.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHUNG CHIẾT ALCALOID

Trong nguyên liệu thực vật ngoài alcaloid còn có vô số các chất khác như protein, nhựa, tanin, terpenoid, glycosid, sáp.... Chiết xuất các alcaloid là tách chúng ra khỏi dược liệu dưới dạng tinh khiết, không lẫn các tạp chất hoá học khác nhau có chứa trong dược liệu.

Dựa vào các tính chất chung của alcaloid người ta đưa ra 2 phương pháp chung để chiết tách các alcaloid ra khỏi nguyên liệu thực vật.

3.1. Phương pháp chiết alcaloid dưới dạng base bằng dung môi hữu cơ không phân cực (Hình 17.1)

Ưu điểm:

Hiệu suất chiết các hoạt chất từ dược liệu cao do dịch chiết rút ra sạch, dễ tinh chế loại các tạp đi kèm theo. Các dung môi hữu cơ không phân cực thường là các dung môi có khả năng chiết chọn lọc đối với alcaloid ở dạng base.

Nhược điểm:

Dung môi hữu cơ thường là các dung môi đắt tiền. Khi sử dụng các dung môi này để chiết đòi hỏi các thiết bị phức tạp đầu tư cho thiết bị lớn.

Phương pháp tiến hành gồm các giai đoạn sau:

Giai đoạn 1: Chuẩn bị nguyên liệu

Để tăng khả năng chiết ta phải chia nhỏ dược liệu trước khi chiết nhằm làm tăng bề mặt tiếp xúc giữa hai pha rắn và lỏng đẩy nhanh quá trình khuếch tán. Tuy nhiên nếu ta chia nhỏ dược liệu quá dung môi sẽ khó chuyển động qua khối dược liệu và ta rất khó thu được dịch chiết, do đó tùy thuộc vào từng loại dược liệu ta có thể xay nhỏ khác nhau để vừa đảm bảo đẩy nhanh quá trình khuếch tán vừa dễ dàng trong rút dịch chiết.

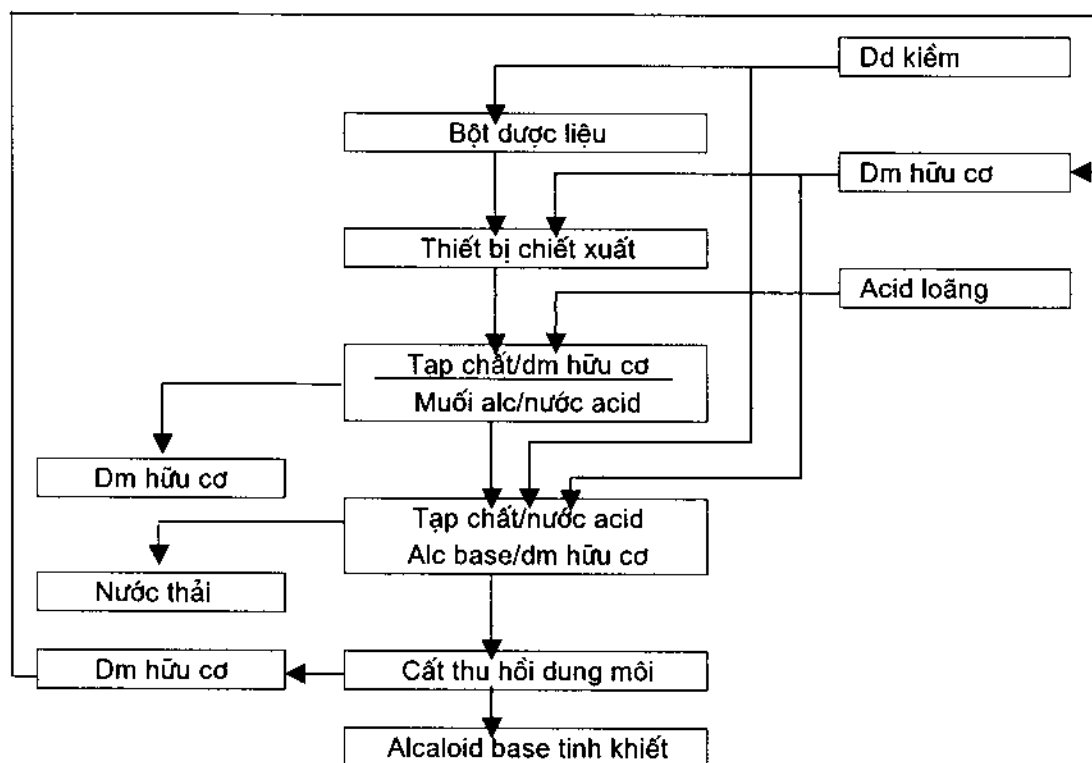
Kiểm hoá và làm trương nở nguyên liệu bằng dung dịch kiềm (thường dùng $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NH_4OH , Na_2CO_3 ...) để chuyển alkaloid trong nguyên liệu sang dạng base.

Giai đoạn 2: Chiết

Sử dụng các dung môi chiết là các dung môi hữu cơ không phân cực (các dung môi không hoà lẫn với nước).

Giai đoạn 3: Tinh chế

Tinh chế thu các alkaloid bằng cách chuyển dạng muối với acid và chuyển dạng base bằng kiềm và phân chia chúng giữa hai pha dung môi hữu cơ không phân cực và nước để loại các tạp chất không phải là alkaloid.



Hình 17.1. Sơ đồ chiết alkaloid dưới dạng base bằng dung môi hữu cơ

Ứng dụng:

Hiện nay hầu hết các alkaloid được sản xuất trong nước cũng như trên thế giới sử dụng phương pháp này. Mặt khác phương pháp này khi sử dụng chiết các dược liệu có nhiều chất nhầy có độ trương nở cao, tránh được sự trương nở quá mức của dược liệu và sự hoà tan chất nhầy vào dung môi gây khó khăn cho rút dịch chiết và tinh chế.

3.2. Phương pháp chiết alkaloid dưới dạng muối bằng dung môi nước, nước acid hoặc cồn (ethanol, methanol)

Ưu điểm:

- Dung môi rẻ tiền, dễ kiếm.
- Thiết bị chiết xuất đơn giản, đầu tư ít.

Nhược điểm:

Dịch chiết rút ra lẫn nhiều tạp chất, khó tinh chế do đó mất mát nhiều trong khâu tinh chế làm cho hiệu suất chiết thấp.

Đối với các dược liệu chứa nhiều chất nhầy, việc sử dụng nước làm dung môi chiết gặp khó khăn trong khâu rút dịch chiết.

Phương pháp tiến hành gồm các giai đoạn sau:

Chuẩn bị nguyên liệu:

Nguyên liệu thực vật được xay thô, sau đó được làm ẩm cho trương nở bằng nước.

Tiến hành chiết:

Sử dụng dung môi là nước chiết alkaloid dưới dạng muối tự nhiên hoặc muối với acid vô cơ, hoặc dung môi là cồn ethylic hoặc methylic để chiết alkaloid cả dưới dạng muối và base.

Tinh chế:

Trong trường hợp chiết bằng nước, alkaloid base được giải phóng từ dịch chiết bằng cách thêm kiềm sau đó được chiết bằng một dung môi hữu cơ không hòa tan trong nước. Tiếp tục tinh chế bằng cách bốc hơi dung môi và kết tinh lại trong dung môi hữu cơ hoặc chuyển sang dạng muối kết tinh lại.

Trong trường hợp chiết bằng cồn, dịch chiết cồn được cô đặc, thêm acid và loại các tạp chất bằng cách chiết bằng dung môi hữu cơ không phân cực, thêm kiềm chuyển alkaloid sang dạng base rồi chiết alkaloid bằng một dung môi hữu cơ. Bốc hơi dung môi hữu cơ rồi kết tinh alkaloid hoặc chuyển sang dạng muối kết tinh lại.

Đối với các alkaloid khó tách có thể sử dụng phương pháp sắc ký hấp phụ hoặc phương pháp trao đổi ion.

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP TÁCH ALCALOID DƯỚI DẠNG TINH KHIẾT

4.1. Thăng hoa

Thăng hoa có thể thực hiện trực tiếp trên dược liệu như tách caffeine từ chè hoặc có thể sử dụng để tách và tinh chế các hợp chất có trong dịch chiết thô.

Các thiết bị hiện đại cho phép sử dụng áp suất giảm và kiểm soát được nhiệt độ trong quá trình thăng hoa.

4.2. Cát

Cát phân đoạn thường được sử dụng để tách các hợp phần trong một hỗn hợp các chất dễ bay hơi. Trong hóa thực vật nó được sử dụng rộng rãi trong phân lập các hợp phần của tinh dầu. Tuy nhiên khó có thể sử dụng phương pháp này để tách các hợp phần phụ trong hỗn hợp tinh dầu dưới dạng tinh khiết. Để phân lập tinh dầu và acid hydrocyanic và một số alkaloid thể lỏng như spartein, nicotin từ thực vật thường sử dụng phương pháp cất lôi cuốn hơi nước.

4.3. Giải phóng phân đoạn

Một số nhóm các hợp chất tự nhiên có thể giải phóng phân đoạn từ một hỗn hợp. Có thể lấy ví dụ một hỗn hợp muối alkaloid trong dung dịch nước nếu thêm từ từ vừa đủ từng phần kiềm lúc đầu các base yếu nhất sẽ được giải phóng ra dưới dạng base tự do. Tăng dần độ kiềm lên sẽ lần lượt giải phóng các base có tính kiềm mạnh dần. Mỗi lần thêm kiềm vào ta lắc hỗn hợp với dung môi hữu cơ ta sẽ thu được một loạt các phân đoạn base. Có thể dùng phương pháp này để tách các acid hữu cơ có thể hoà tan trong dung môi không trộn lẫn nước. Nếu ta có một hỗn hợp muối các acid hữu cơ ta có thể giải phóng phân đoạn các acid đó bằng cách thêm dần các acid vô cơ.

4.4. Kết tinh phân đoạn

Đây là một phương pháp phân lập đã được sử dụng nhiều trước đây và hiện nay vẫn có giá trị trong việc tách các hỗn hợp khó tách. Phương pháp này sử dụng độ tan khác nhau của một hợp phần của một hỗn hợp cần tách trong một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi nhất định. Người ta thường sử dụng các dẫn xuất của các hợp phần cần tách để thay đổi độ tan của nó (ví dụ muối picrat của các alkaloid, asazon của đường).

4.5. Sắc ký hấp phụ

Trong các trường hợp khác nhau tách và phân lập các hợp chất từ thực vật, kỹ thuật sắc ký là một trong những kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất. Để tẩy màu và làm trong dung dịch ta sử dụng than hoạt, các tạp chất màu sẽ bị hấp phụ bởi than hoạt và sau khi lọc ta sẽ thu được một dung dịch không màu.

Tất cả các chất rắn khi được phân chia nhỏ đều có khả năng hấp phụ ít nhiều các chất khác trên bề mặt của nó và ngược lại tất cả các chất đều có thể bị hấp phụ từ dung dịch ở các mức độ khác nhau. Hiện tượng hấp phụ chọn lọc là nguyên lý cơ bản của sắc ký. Quá trình cơ bản của sắc ký có thể được mô tả dựa trên thí nghiệm của Tswett như sau:

Dịch chiết ether dầu hỏa (40-60°C) của lá cây tươi được cho qua một cột thủy tinh thẳng đứng trong đó chứa bột calci carbonat. Các sắc tố trong cột bị hấp phụ vào chất nhồi cột và sẽ tách trong quá trình chảy qua cột. Các sắc tố hấp phụ mạnh hơn như xanthophyl và chlorophyl sẽ tập trung thành các băng màu đặc trưng rõ rệt gần đỉnh cột trong khi các sắc tố có độ hấp phụ kém hơn như các caroten tập trung ở các băng thấp hơn phía dưới.

Thường việc tách hoàn toàn các thành phần thành các băng rõ rệt không xảy ra ở giai đoạn hấp phụ đầu tiên mà trong giai đoạn này các băng còn tập trung gần nhau ở phần đỉnh cột. Tiếp tục triển khai cột bằng dung môi tinh khiết, các chất bị hấp phụ sẽ di chuyển dần xuống phía dưới và các băng được tách ra xa nhau hơn. Trong nhiều trường hợp quá trình được tiến hành hiệu quả hơn nhờ sử dụng dung môi triển khai khác mà các chất ít bị hấp phụ từ nó hơn. Ví dụ nếu ether dầu hỏa có chứa một ít alcol được cho chảy qua cột trong thí nghiệm được mô tả ở trên thì các băng sẽ tách ra xa nhau hơn và sẽ chạy qua cột nhanh hơn so với khi chỉ dùng ether-dầu hỏa để triển khai. Khi ta cho dung môi tiếp tục chảy qua cột băng thấp hơn trong cột sẽ chạy tới đáy và biến mất, sắc tố sẽ thu được ở dịch chảy ra ở đáy cột. Quá trình này gọi là quá trình giải hấp phụ (elution), dung dịch đó được gọi là dung dịch giải hấp phụ (eluate). Các chất dễ dàng hấp phụ từ các dung môi không phân cực như ether dầu hỏa, benzen thường dễ dàng giải hấp phụ bằng các dung môi phân cực như alcol, nước, piridin... Một vài các hợp chất bị hấp phụ ở pH nhất định sẽ được giải hấp phụ ở một pH khác.

Các chất khác nhau thường được dùng làm chất hấp phụ là: nhôm oxyd, silicagel, magnesi oxyd, kaolin, calci carbonat, than hoạt và các loại đường.

Sucrose ở dạng bột được Tswett sử dụng để tách các chlorophyl A và B.

Khi ta tiến hành sắc ký các chất không màu, các băng của các chất bị hấp phụ không thể trông thấy được. Trong một số trường hợp có thể sử dụng đèn tử ngoại để xác định các vùng phát quang dưới ánh sáng tử ngoại hoặc có thể chia sắc phổ ra nhiều phần nhỏ riêng biệt và giải hấp phụ hoặc chiết từng phần nhỏ đó riêng rẽ. Đôi khi người ta thu dịch giải hấp phụ của toàn bộ cột thành các phần riêng biệt rồi tiến hành phân tích riêng các phần riêng biệt đó.

Dụng cụ để tiến hành sắc ký hấp phụ rất đơn giản chỉ gồm một cột bằng thủy tinh trong nhồi chất hấp phụ.

Sắc ký hấp phụ thường được sử dụng trong phân lập và tinh chế các vitamin, hormon, một số các alcaloid, các glycosid tim, antraquinon...

5. CHIẾT XUẤT MỘT SỐ ALCALOID

5.1. Sản xuất alkaloid họ Cà

5.1.1. Đại cương

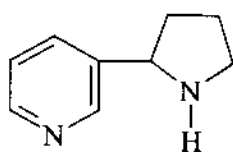
Họ cà là một họ lớn gồm khoảng 1200 cây, có loại dùng để ăn, có loại độc dùng trong kỹ nghệ, có loài dùng làm thuốc. Các loài độc chứa rất nhiều alkaloid ta có thể chia chúng ra thành 3 nhóm chính:

- *Nhóm alkaloid không có oxy:*

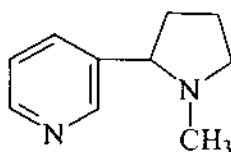
Gồm có 5 alkaloid pyrrolidin, nicotelin, anabazin, nicotyrin, nicotin.

Nicotin là một alkaloid của nhiều loại thuốc lá, và có tỷ lệ thấp nhất thay đổi từ 0,6-0,8%.

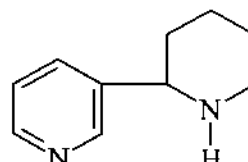
Là một alkaloid lỏng sánh như dầu, độc cho tim và não. Dùng để tổng hợp acid nicotinic chế tạo vitamin PP. Ngoài ra có thể dùng để diệt sâu bọ phá hoại cây cối.



Normikotin



Nikotin



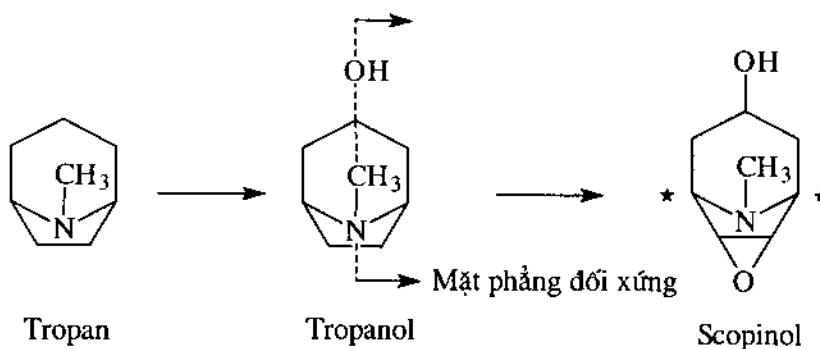
Anabazin

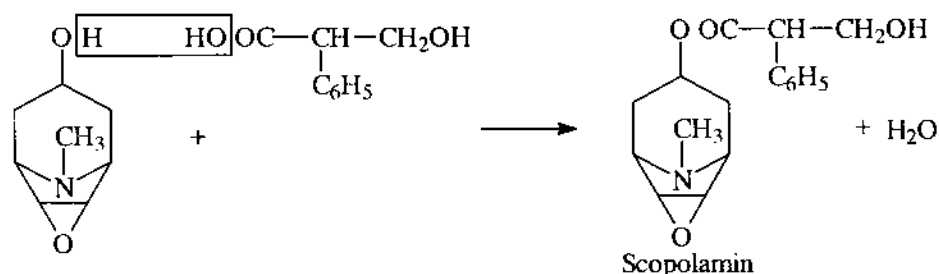
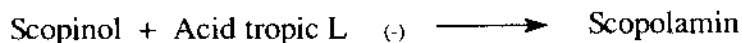
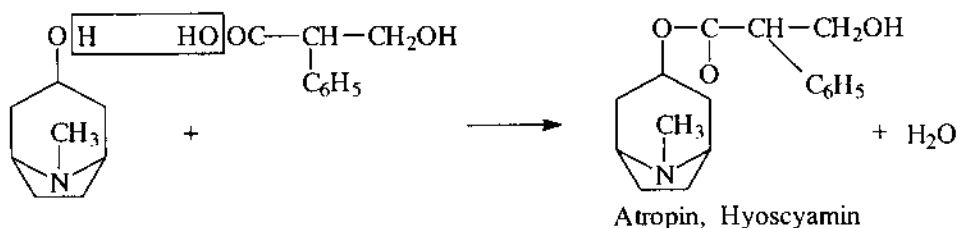
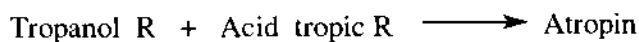
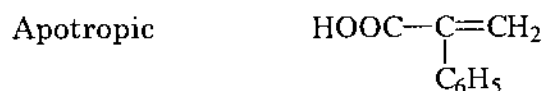
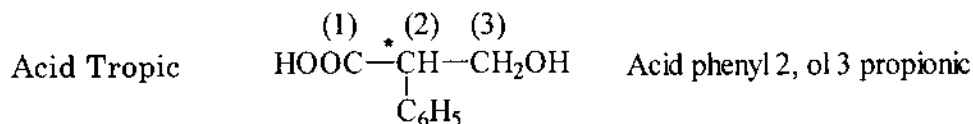
- *Nhóm alkaloid có oxy:*

Gồm 7 alkaloid: atropin, hyoscyamin, pseudo hyoscyamin, atropamin, beniadonin, methelsidin, scopolamin.

Nhóm này rất quan trọng vì có nhiều alkaloid dùng làm thuốc.

Atropin, hyoscyamin, scopolamin là 3 alkaloid quan trọng. Cả 3 alkaloid này đều có khung tropan, atropin và hyoscyamin là este của 1 alcol đặc biệt là tropanol và acid tropic còn scopolamin là este của scopinol và acid tropic.

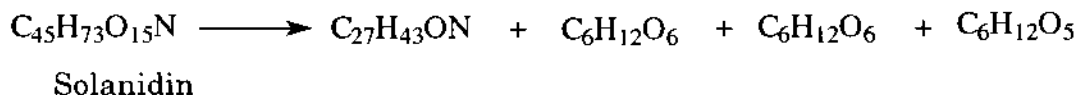




Trong y học scopolamin dùng ở dạng hydrobromid

- *Nhóm alcaloid-glycosid:*

Solanin là một alcaloid-glycosid, nó có nhiều tính chất tương tự như saponin. Dem thủy phân solanin ta thu được 1 phần alcaloid và 3 phần đường:



Solanidin chỉ gặp trong một số cây thuốc loài Solanum cụ thể trong mầm khoai tây, nó khá độc nên khi ăn khoai tây đã mọc mầm phải khoét bỏ hết mầm. Trước đây solanin được sử dụng làm thuốc trừ sâu.

5.1.2. Tính chất của nhóm alcaloid có nhân tropan

- *Lý tính:*

Trạng thái: Luôn ở trạng thái rắn tại nhiệt độ thường, đều kết tinh được, tất cả đều kết tinh không ngậm nước trừ scopolamin kết tinh với 1 phân tử nước.

Độ tan: ít tan trong nước (scopolamin dễ tan hơn), dễ tan trong cồn và trong cloroform.

Độ chảy: Hyoscyamin 108,5°C

Atropin 115°C - 117°C

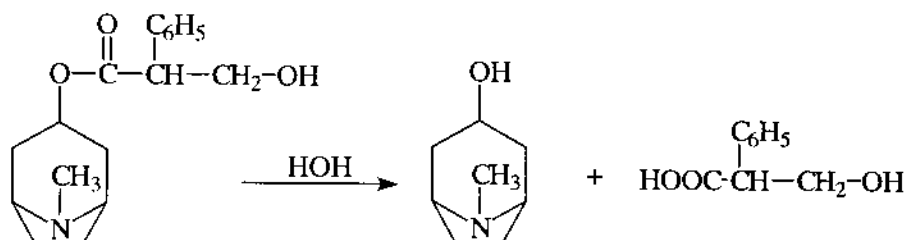
Scopolamin 59°C

Năng suất quay cực: Trừ atropin là racemic còn lại là tả tuyến.

• *Hóa tính:*

Hóa tính của amin bậc ba: Vì có amin bậc ba nên mang lại tính kiềm cho phân tử, làm đỏ phenolphthalein, làm xanh giấy quỳ và tạo muối với các acid.

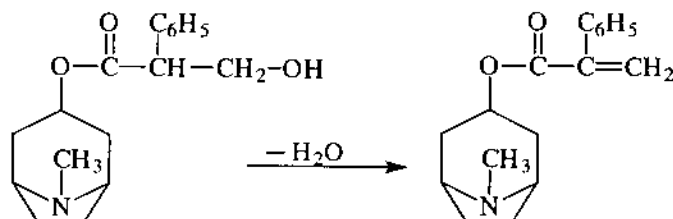
Hóa chức của oxy (ester): Có thể thủy phân để cho tropanol và acid tropic.



Nếu thủy phân ở 130°C với nước, phản ứng yếu, không hoàn toàn. Nếu sử dụng HNO₃ đặc, ở nhiệt độ thường thì xảy ra từ từ. Nếu dùng NaOH và đun sôi phản ứng mạnh.

Đồng phân hóa: Hyoscyamin đem đốt trong chân không ở 110°C hoặc hòa tan trong cồn chứa 10% NaOH, hoặc đun sôi với cồn 2-3 ngày với ống sinh hàn ngược thì sẽ biến thành atropin.

Atropin đem hòa tan vào H₂SO₄ đặc và đổ dung dịch này vào nước thì atropin mất 1 phân tử nước để thành atropamin.



5.1.3. Dược lực tính

- Atropin và hyoscyamin đều có tác dụng ức chế hệ thần kinh phó giao cảm.
- Làm giãn đồng tử.
- Kháng bài tiết, kìm hãm sự hoạt động của các tuyến nước bọt, mồ hôi, tuyến tụy mật.

- Tăng nhịp tim.
- Giảm co giật, làm tê liệt các cơ trơn.
- Giảm hô hấp.
- Hyoscyamin có tác dụng như atropin nhưng độc hơn, làm giãn đồng tử mạnh hơn. Chúng được dùng trong khoa chữa mắt, đau dạ dày, trợ tim, giảm co giật.
- Hyoscin (scopolamin) có tác dụng an thần mạnh gây ngủ, gây mê. Muối hydrobromid của nó được dùng phối hợp với morphin (gây ngủ), cloroform gây mê).

5.1.4. Nguồn gốc thiên nhiên

Những alkaloid kể trên có trong nhiều loại cây thuộc họ Cà như hyoscyamin có nhiều trong cây hyoscyamus, và trong cây *Atropa benladona*. Ngoài ra, còn có trong một số loài Cà khác nhưng với tỷ lệ thấp hơn. Trong lá *Atropa benladona* có từ 0,2-1,2%, rễ từ 0,45- 0,85%, hoa từ 0,5-0,65% và hạt khoảng 0,8% alkaloid, chủ yếu là hyoscyamin. Trong *Atropa benladona* hyoscyamin là alkaloid chủ yếu nhưng vì dưới tác dụng của nhiệt dễ biến thành dạng racemic tức là atropin, vì vậy trước đây người ta tưởng thành phần chủ yếu của *Atropa benladona* là atropin.

Atropa benladona mọc nhiều ở Nam Âu, Tây Á và Bắc Phi. Được trồng ở nhiều nước như Liên Xô, Anh, Pháp, Ấn Độ, ở Việt Nam chưa tìm thấy loài này.

Scopolamin là alkaloid chủ yếu của cây Cà độc dược (*Datura metel*) với tỷ lệ khoảng 0,24%. Trong *Datura metel* ngoài scopolamin còn có một ít hyoscyamin. Loài cây này mọc hoang ở Việt Nam, Lào, Campuchia. Ngoài ra còn có ở Trung Quốc, Ấn Độ, Malaysia...

Nhân dân ta thường dùng lá khô thái nhỏ hút hay xông để chữa hen. Trong kháng chiến Cà độc dược đã hoàn toàn thay thế cho *Atropa benladona* thấy kết quả tốt.

Dạng dùng: Cồn thuốc 1/10 (người lớn 0,5-3 g, trẻ em 0,1 g)

Sirô có 50g cồn trong 1 lít (10-60 g cho người lớn, trẻ em mỗi tuổi 2 g).

5.1.5. Phương pháp sản xuất

a. Sản xuất hyoscyamin sulfat

• Chiết hyoscyamin:

Rễ benladon được tán thành bột, đem chiết ngược dòng trong 4 bình. Mỗi bình 450 kg bột và khoảng 1000 lít methanol, sau 2 giờ rút dịch chiết ra.

Cất thu hồi methanol: dịch chiết rút ra được cất thu hồi methanol đến còn 1/5 thể tích thu được dạng cao lỏng.

Tinh chế: Cú 200 kg cao cho thêm vào 200 kg diclomethan 400 lít nước và 1,5 lít HCl đặc, khuấy mạnh trong 80 phút cho alcaloid chuyển sang dạng hidroclorid tan trong nước. Chuyển hỗn hợp dung dịch hidroclorid alcaloid và diclomethan vào thiết bị phân ly. Để yên 1 đêm diclomethan sẽ lắng xuống, mang theo một số tạp chất và chất màu.

Gạn lấy pha nước. Cú 200 kg dung dịch cho 200 kg diclomethan và 2 lít amoniack mở máy khuấy 15 phút. Để phân lớp, gạn lấy pha dung môi hữu cơ. Chuyển dạng muối-base nhiều lần, sau đó pha dung môi hữu cơ được cất thu hồi dung môi. Dịch cô đậm đặc để ở nhiệt độ phòng 24 giờ hyoscyamin sẽ kết tinh, lọc thu được hyoscyamin thô.

- Sản xuất hyoscyamin sulfat:

Hyoscyamin thô hòa tan trong methanol khan ở nhiệt độ phòng và lọc qua than hoạt ở lạnh.

Dung dịch này được làm lạnh đến -5°C và trung hòa với một dung dịch lạnh H_2SO_4 trong methanol.

Điều chỉnh pH dung dịch bằng H_2SO_4 (thử bằng giấy quỳ).

Dung dịch trung tính được xử lý với than hoạt ở lạnh và bốc hơi dưới chân không tại nhiệt độ thấp. Hyoscyamin sulfat sẽ kết tinh từ cặn sau khi thêm vào acetone và để yên. Nếu nguyên liệu tách ra giống như dầu, thêm vào 1 ít methanol thì kết tinh thực hiện dễ dàng hơn. Kết tinh lại nếu thấy cần thiết hoặc xử lý với than hoạt trong dung dịch methanol ở lạnh (dung dịch 10%) như trên.

b. Sản xuất atropin sulfat

- Sản xuất atropin:

Tinh chế: Hoà tan hyoscyamin thô trong methanol thành dung dịch 10%, thêm vào đó 1-2% than hoạt, đun sôi, lọc rửa than bằng 1 lượng nhỏ methanol nóng. Dung dịch thu được dùng để racemic hóa thành atropin.

Racemic hóa: Dung dịch trên được đun sôi có sinh hấn ngược với 1-2% (trọng lượng) phenol trong 36 giờ, thử hoạt tính quang học xem hyoscyamin đã chuyển hết thành atropin chưa, nếu chưa hết thì phải làm thêm 1 thời gian nữa (cách thử: lấy khoảng 2 g alcaloid lắc kỹ với dung dịch 50 ml HCl 1N, lọc qua than hoạt, thử hoạt tính quang học phải không có, nếu có tức là racemic hoá chưa tốt). Phải chú ý rằng nguyên liệu thô ở đây chỉ có khoảng 75% hyoscyamin.

Dung dịch nóng atropin lại được xử lý với than hoạt. Dịch lọc được bốc hơi dưới áp suất giảm (62,5 mmHg) cho đến khi thu được dung dịch đậm đặc sánh như sirô, thêm vào dung dịch đậm đặc này khi nó còn nóng đồng lượng thể tích acetone, atropin sẽ kết tinh lọc lấy tinh thể, rửa tinh thể bằng acetone để loại hết chất màu. Tái ra khay và sấy.

Atropin này dùng làm nguyên liệu điều chế atropin sulfat chưa đạt atropin tinh khiết hóa học.

- Tinh chế chuyển dạng atropin sulfat:

12 kg atropin thô được hòa tan trong 50 lít methanol khan, lọc nóng với 82g than hoạt, rửa than bằng 4 lít methanol nóng.

Dịch lọc để yên trong bình thép không gỉ dung tích 100 lít. Dung dịch này được làm lạnh bằng nước đá và muối hay dung dịch nước muối từ tủ lạnh (chú ý tránh làm bắn nước muối vào dung dịch atropin) và khuấy tốt bằng que khuấy thủy tinh hoặc thép không gỉ. Duy trì nhiệt độ ở -5°C .

- Điều chế dung dịch H_2SO_4 :

Dung dịch này phải được điều chế trước khi dùng khoảng 12 giờ, tốt nhất là dự trữ ở gần điểm đông đặc. Phương pháp điều chế dung dịch này như sau: Nhỏ từ từ 1050 ml H_2SO_4 đặc vào 8-9 lít methanol đã để lạnh và khuấy cẩn thận. Phải duy trì dung dịch tại nhiệt độ đó.

- Tạo muối atropin sulfat:

Nhỏ từ từ dung dịch H_2SO_4 này vào trong dung dịch atropin cho đến khi hỗn hợp phản ứng chuyển giấy quỳ xanh sang màu hồng nhẹ là được.

Tiếp tục khuấy dung dịch trong 80 phút. Phải duy trì nhiệt độ phản ứng tại -5°C (mất khoảng 6 giờ).

- Kết tinh atropin sulfat:

Dung dịch atropin sulfat được xử lý với 80 g than hoạt ở nhiệt độ $50-60^{\circ}\text{C}$ và lọc. Dung dịch lọc đem bốc hơi ở áp suất thường đến khi còn 1/2 thể tích. Sau đó bốc hơi tại áp suất giảm đến độ sirô, thêm vào 800 ml methanol và khuấy. Sau đó thêm vào 5 lít aceton và khuấy đều. Atropin sulfat kết tinh. Làm lạnh trong nhiều giờ. Lọc, bánh lọc được rửa kỹ với aceton cho đến khi hết màu. Tãi ra khay và sấy.

Atropin thu được như vậy thường trắng; không có tác dụng quang học và có điểm chảy đúng.

c. Sản xuất scopolamin hydrobromid

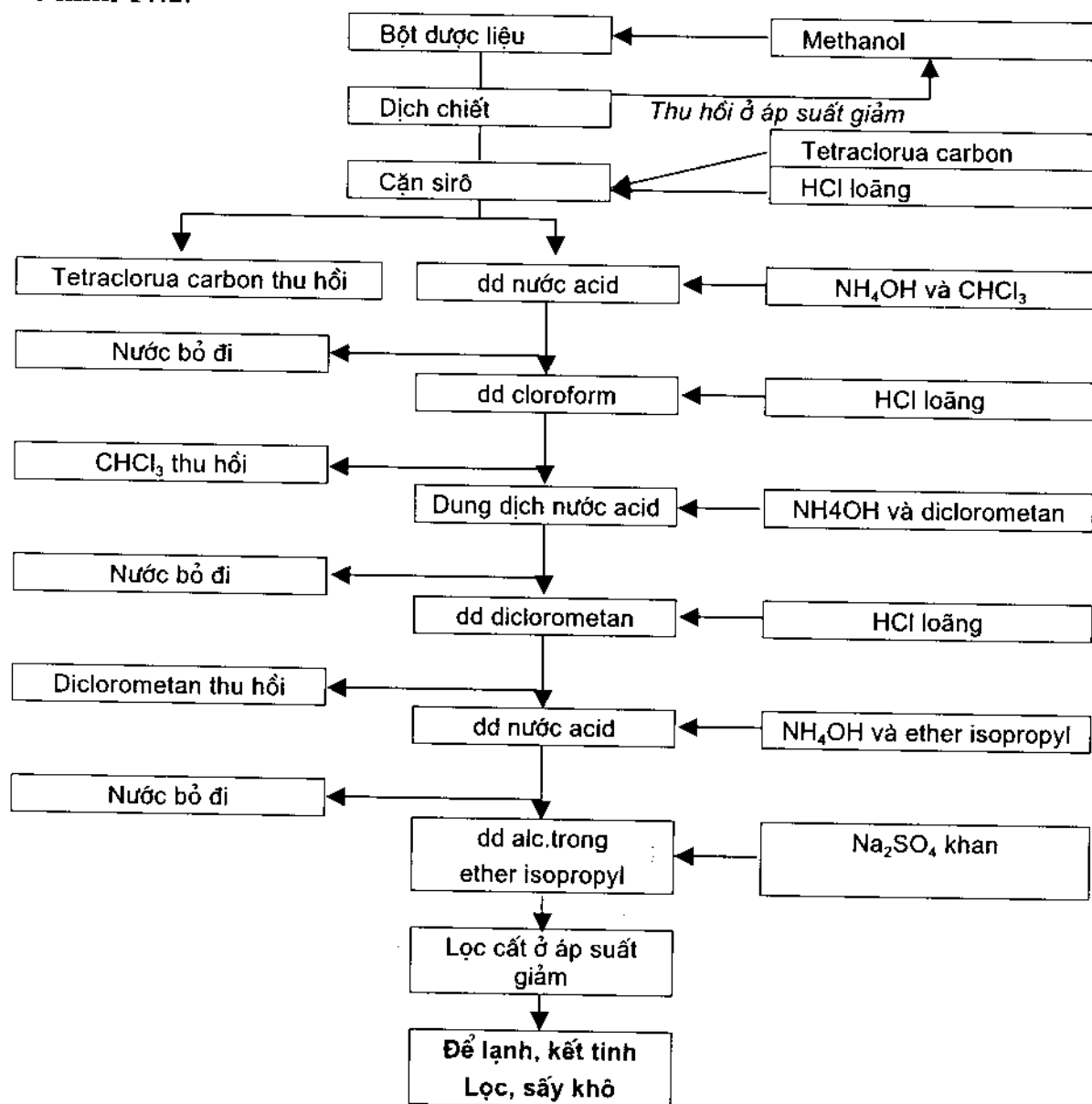
- Chiết xuất scopolamin từ *Datura metel* (phần chiết được thực hiện như mục chiết hyoscyamin).

Một số tác giả khuyên nên dùng Na_2CO_3 hay NaHCO_3 để kiềm hóa trước, như vậy có thể loại trừ được sự phá hủy liên kết oxy trong scopinol và đồng thời có thể giảm đến mức tối thiểu quá trình racemic hóa thành atroscin.

- Chuyển dạng scopolamin hydrobromid

Scopolamin thô hòa tan trong 3 phần thể tích aceton, dung dịch được làm lạnh tốt. Thêm vào đó dung dịch đậm đặc HBr 48% trong nước cho đến khi phản ứng acid nhẹ, thử bằng giấy quỳ (chú ý làm lạnh tốt). Thêm vào 1 lượng aceton, để lạnh qua đêm, scopolamin hydrobromid sẽ kết tinh với 1 phần tử nước. Lọc rửa bằng alcol, sấy tại nhiệt độ phòng. Nước mẹ chứa cả scopolamin và atropin hydrobromid. Nếu tiếp tục bốc hơi tại áp suất giảm thu thêm được scopolamin hydrobromid.

Quá trình điều chế scopolamin từ *Datura metel* có thể tóm tắt theo sơ đồ ở hình 17.2.



Hình 17.2. Điều chế scopolamon từ *Datura metel*

5.2. Sản xuất các alcaloid của thuốc phiện

5.2.1. Đại cương

Cây thuốc phiện còn có tên là A phù dung, A phiến ...

Tên La tinh: *Papaver somniferum* L, họ *Papaveraceae*.

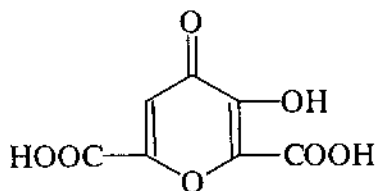
Cây thuốc phiện được trồng nhiều nhất tại Châu Á: Thổ Nhĩ Kỳ, Irắc, Ấn Độ, Trung Quốc, Nhật Bản, Việt Nam (Hà Giang, Lai Châu, Sơn La ...); tại Châu Âu: Nam Tư, Bungari, Hy Lạp, Liên Xô....

Quả thuốc phiện (Anh túc xác) có gần hết các alcaloid của thuốc phiện nhưng tỷ lệ thấp 0,06 - 0,26%. Được dùng làm thuốc dịu đau, thuốc ngủ nhẹ, thuốc chữa ho, tả, lỵ, đau bụng...

Hạt có khoảng 25% dầu (ép lạnh), 45% dầu (ép nóng); hạt dùng để ăn như vừng; dầu dùng để ăn, chế thuốc xoa bóp, thuốc mỡ, thuốc cao...

Nhựa thuốc phiện được dùng dưới nhiều hình thức để chữa bệnh: thuốc ngủ, thuốc giảm đau, thuốc điều hòa thần kinh, ỉa chảy, lỵ...

Trong nhựa thuốc phiện có khoảng 30 alcaloid; nói chung chúng tồn tại dưới dạng meconat tức là tổ hợp với acid meconic.



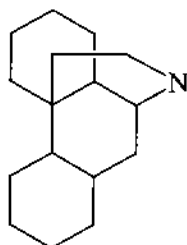
(Acid 3 - hydroxy γ pyron dioic 2 - 6)

Trong 30 alcaloid có 7 alcaloid quan trọng là:

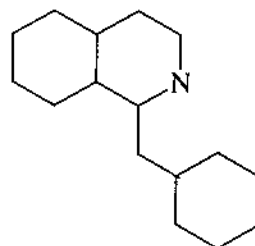
Morphin khoảng	6 - 21%	} Phenantren
Codein khoảng	0,3 - 7%	
Thebain khoảng	0,3 - 7,5%	
Papaverin khoảng	0,1 - 4,5%	} Benzyloquinolin
Laudanazin khoảng	0,008%	
Narcotin khoảng	1,4 - 13%	
Narcein khoảng	0,1 - 0,7%	

5.2.2. Cấu trúc

- *Khung*



Phenantren



Benzyloisoquinolin

- *Hoá chức*

Hóa chức amin bậc 3: nitơ nối liền 3 hóa trị, hoặc có 1 hóa trị tự do, hóa trị này luôn luôn đính với nhóm methyl.

Các hóa chức oxy: alcol, phenol, ether nội (ether nội là 2 hóa chức của phenol hay alcol trong cùng 1 phân tử phản ứng với nhau cho ether), ether ngoại, lacton, acid, ceton nhưng đặc biệt không có ester.

5.2.3. Tính chất

- *Lý tính*

- Hình thể: đặc, kết tinh được tại nhiệt độ thường.
- Độ tan: khó tan trong nước, riêng codein dễ tan hơn, tan ít trong cồn 50°. Các muối tự nhiên của alcaloid thuốc phiện đều có thể tan trong nước trừ narcotin.
- Năng suất quay cực: trừ papaverin và narcein không có carbon bất đối còn các alcaloid khác đều có khả năng quay cực.

- *Hóa tính*

- Hóa tính nitơ: tất cả đều có 1 nitơ bậc 3, là những base yếu có thể đẩy ra khỏi muối của chúng với acid bằng Na_2CO_3 , NaHCO_3 , kết hợp với acid tạo muối.
- Hóa tính của oxy: nhóm hydroxy của phenol và alcol có thể ester hóa và cho dẫn xuất chữa bệnh rất quý, nhóm -OH phenol làm cho morphin có thể tan trong hydroxyd của kim loại kiềm và kiềm thổ.

5.2.4. Dược lực tính và công dụng

Nhóm 1 gồm có morphin, codein, narcein tác dụng vào hệ thần kinh trung ương, làm tê liệt cảm giác, nhất là cảm giác đau đớn, alcaloid còn gây ngủ mạnh với mức độ khác nhau tùy theo từng alcaloid. Morphin giảm đau gây ngủ mạnh, được dùng trong những trường hợp đau nhiều như: ung thư, cơn đau sỏi mật, sỏi thận, chứng đau thắt tim ...

Codein và narcein giảm đau, gây ngủ nhẹ, tác dụng vào trung tâm cảm giác ho nên được dùng làm thuốc ho.

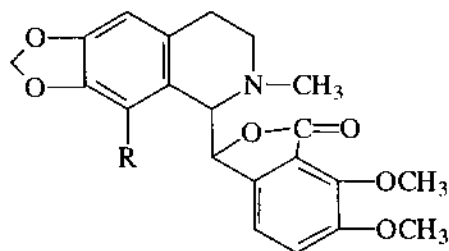
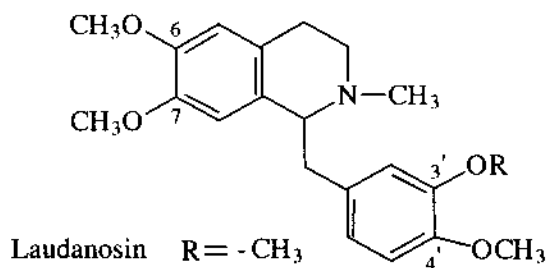
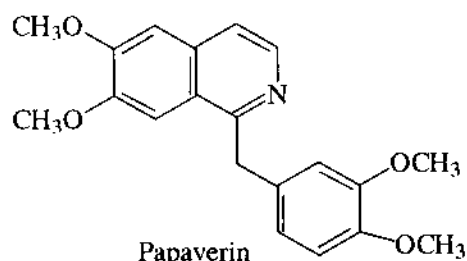
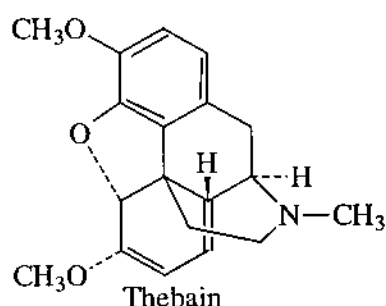
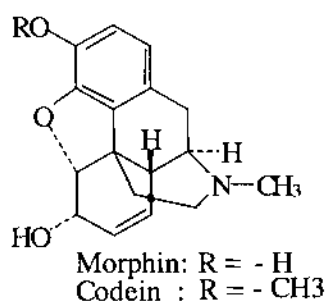
• *Nhóm morphin:*

Alcaloid chính là morphin chiếm khoảng 5-15%, monometylerether của nó là codein có trong nhựa thuốc phiện khoảng 0,9-6,5%. Người ta nhận thấy trong nhựa thuốc phiện tỷ lệ morphin cao thì tỷ lệ codein thấp và ngược lại tỷ lệ morphin thấp thì tỷ lệ codein cao. Trong ngành dược dùng khối lượng rất ít morphin, còn khoảng 80-90% chuyển hóa thành codein (bằng phương pháp methyl hóa những alcaloid còn lại gần như không được sử dụng làm thuốc), riêng thebain có thể dùng để tổng hợp codein.

• *Nhóm benzylisoquinolin:*

Quan trọng nhất là papaverin còn các alcaloid khác không có tác dụng chữa bệnh. Papaverin làm giảm co giật, tác dụng thẳng lên cơ trơn, được dùng để điều trị các cơn đau dạ dày, chống nôn, ho vì co giật, ỉa chảy trẻ con.

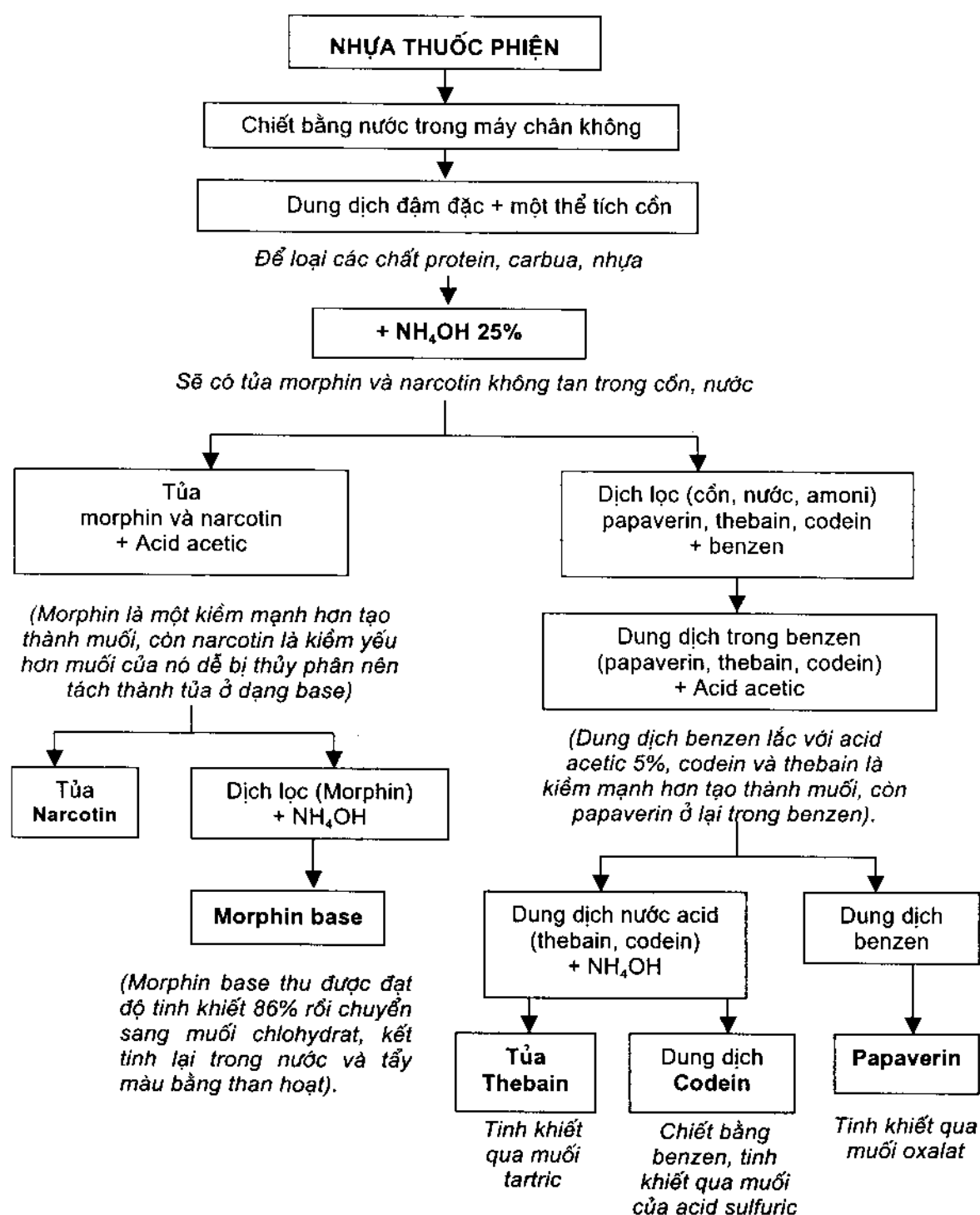
Narcotin gây co thắt nhẹ, làm dịu ho, trước đây dùng làm thuốc chữa ho. Hiện nay được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp kotarnin.



5.2.5. Sản xuất các alcaloid thuốc phiện

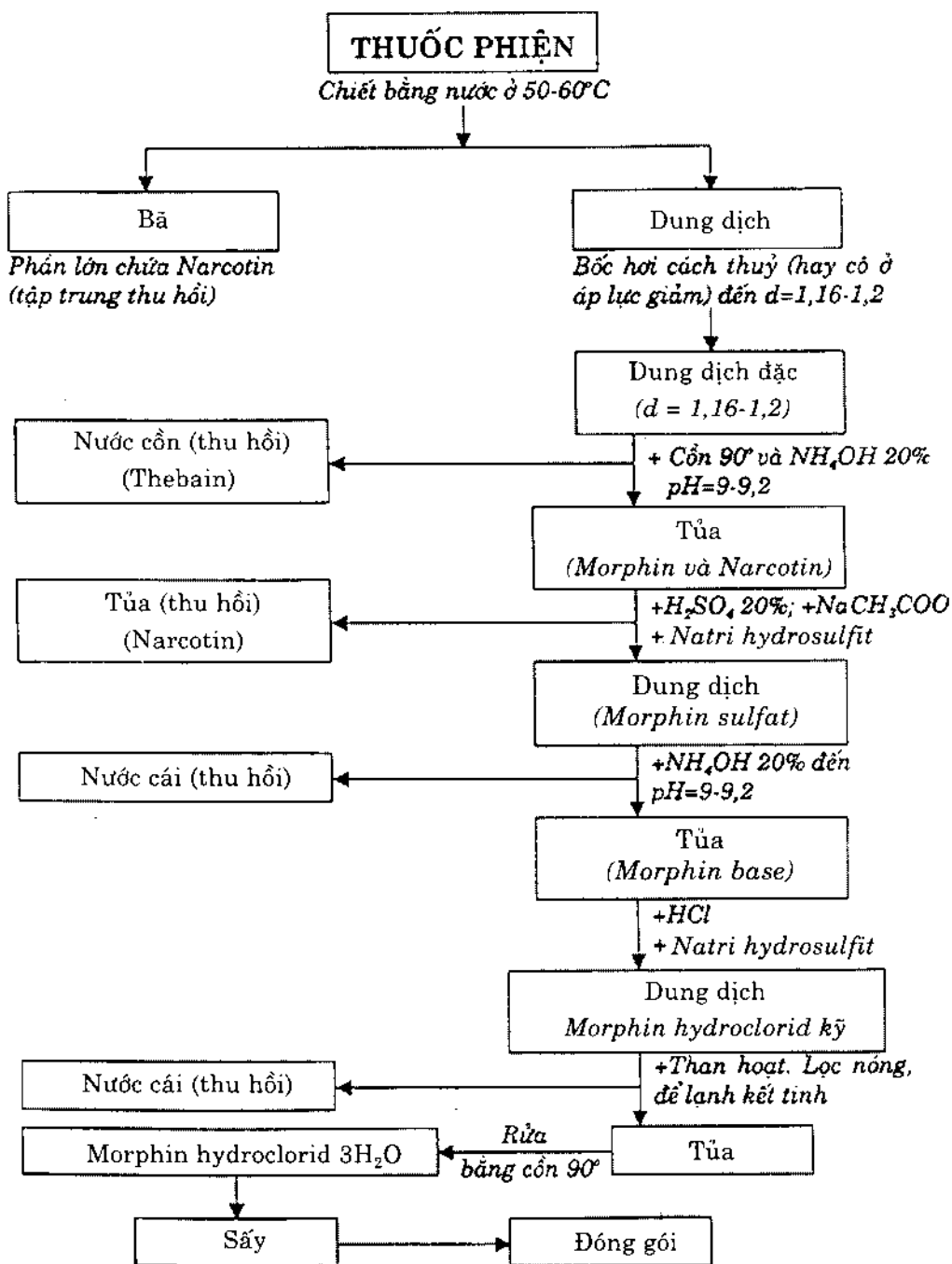
Quá trình tách các alcaloid của thuốc phiện bằng cách chiết với nước nóng chiết ngược dòng). Dịch chiết đậm đặc chuyển sang dạng alcaloid base bằng amoniac.

Quá trình tách các alkaloid của thuốc phiện rất phức tạp, quá trình đó được giới thiệu trong hình 17.3.



Hình 17.3. Quá trình tách các alkaloid của thuốc phiện

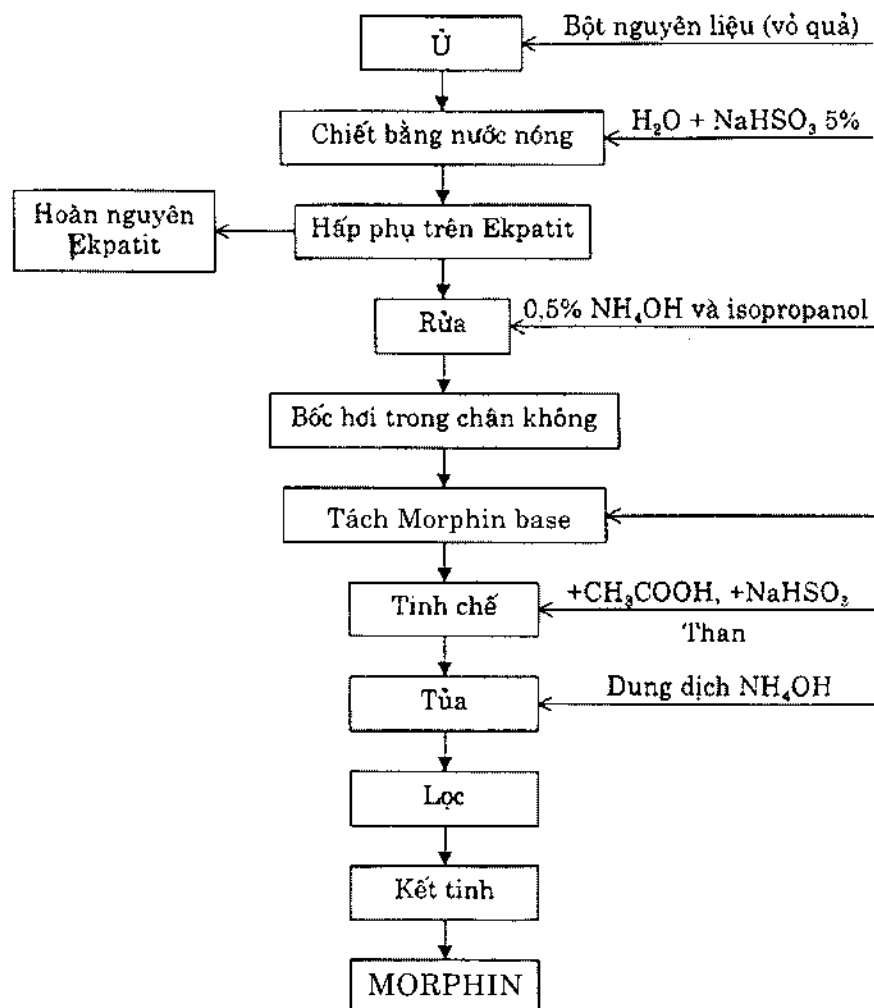
Phương pháp sản xuất morphin hydroclorid:



Hình 17.4. Sơ đồ quy trình tách morphin hydrat từ thuốc phiện

Theo sơ đồ hình 17.4, từ nhựa thuốc phiện chúng ta mới tách được morphin, còn các alkaloid khác chưa thu hồi được.

Ngoài ra morphin còn được điều chế bằng phương pháp trao đổi ion từ vỏ quả thuốc phiện chưa chích nhựa, với tỷ lệ 0,5-0,9% morphin. Sơ đồ quy trình được mô tả ở hình 17.5.



Hình 17.5. Chiết morphin bằng phương pháp trao đổi ion (theo Demina - 1963)

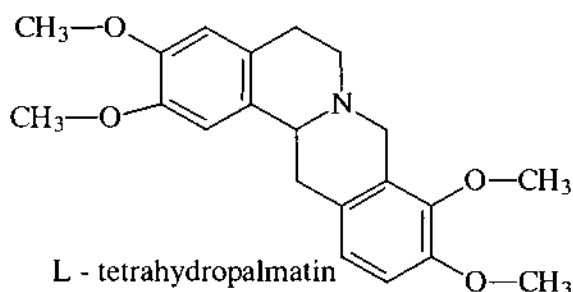
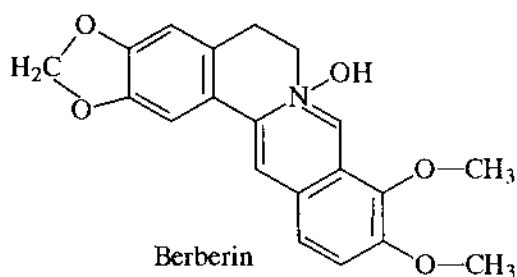
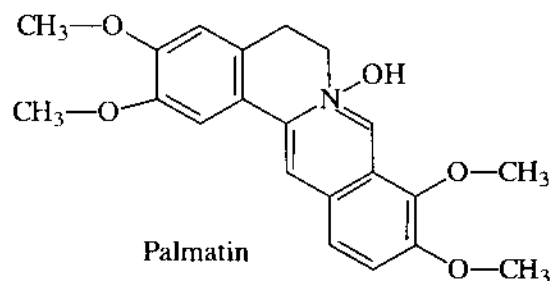
5.3. Sản xuất alkaloid có nhân berberic

5.3.1. Đại cương

Trong nhóm này có 3 alkaloid chính là berberin, palmatin, rotundin. Berberin có nhiều trong cây vàng đắng (*Cosciniun usitatum*) với tỷ lệ khoảng 1-3%, ngoài còn có trong cây hoàng bá (*Phellodendron amurense* Rupr) với tỷ lệ khoảng 1,6% và cây hoàng liên gai (*Berberis wallichiana*) 11%. Các cây này đều có nhiều ở Trung Quốc và Việt Nam. Palmatin có nhiều trong cây hoàng đằng thuộc 2 loài: *Fibraurea recisa* Pierre và *Fibraurea tinctoria* Lour họ Phòng kỷ (*Menispermaceae*) với tỷ lệ 1-8%.

L-tetrahydropalmatin (rotundin) có nhiều trong củ bình vôi *Stephania japonica* và *Stephania rotunda*, họ Phòng kỷ.

Cả 3 alkaloid này có cùng 1 khung isoquinolin



5.3.2. Tính chất

• Lý tính

- Hình thể: Là các alkaloid ở thể rắn, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ.

Berberin và palmatin có màu vàng. Rotundin có màu trắng.

- Năng suất quay cực: Berberin và palmatin không có C bất đối không có đồng phân quang học, còn rotundin tả tuyến do có C bất đối.

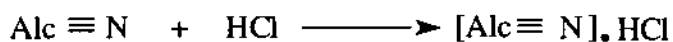
• Hóa tính

- Hóa tính của N:

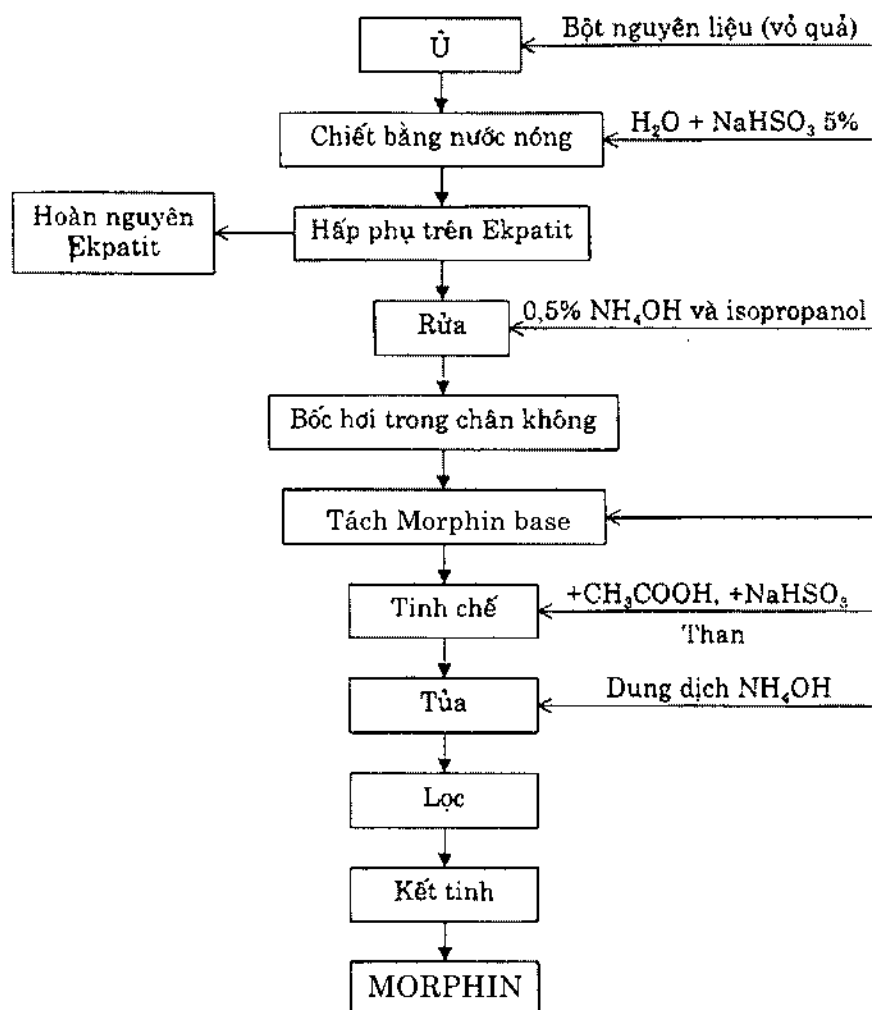
N của berberin và palmatin là hydroxyd amoni bậc 4 đem tính kiềm cho phân tử. Có thể cho muối clorid với HCl



L - tetrahydropalmatin có amin 3 cho muối hydroclorid:



Ngoài ra morphin còn được điều chế bằng phương pháp trao đổi ion từ vỏ quả thuốc phiện chưa chích nhựa, với tỷ lệ 0,5-0,9% morphin. Sơ đồ quy trình được mô tả ở hình 17.5.



Hình 17.5. Chiết morphin bằng phương pháp trao đổi ion (theo Demina - 1963)

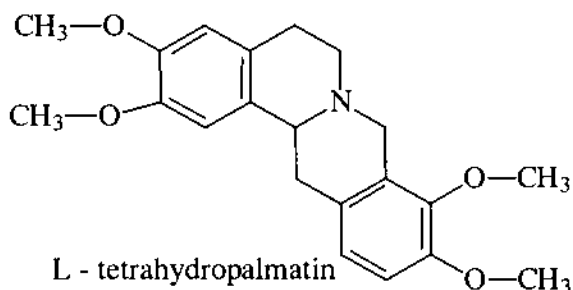
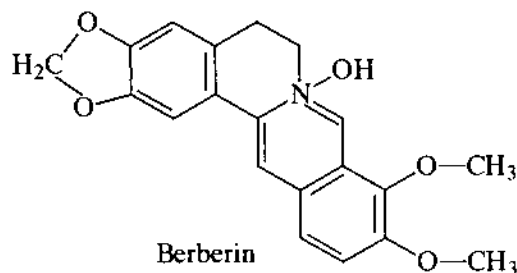
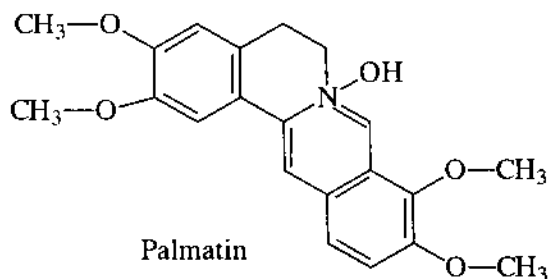
5.3. Sản xuất alkaloid có nhân berberic

5.3.1. Đại cương

Trong nhóm này có 3 alkaloid chính là berberin, palmatin, rotundin. Berberin có nhiều trong cây vàng đắng (*Coscium usitatum*) với tỷ lệ khoảng 1-3%, ngoài còn có trong cây hoàng bá (*Phellodendron amurense* Rupr) với tỷ lệ khoảng 1,6% và cây hoàng liên gai (*Berberis wallichiana*) 11%. Các cây này đều có nhiều ở Trung Quốc và Việt Nam. Palmatin có nhiều trong cây hoàng đằng thuộc 2 loài: *Fibraurea recisa* Pierre và *Fibraurea tinctoria* Lour họ Phòng kỷ (*Menispermaceae*) với tỷ lệ 1-8%.

L-tetrahydropalmatin (rotundin) có nhiều trong củ bình vôi *Stephania japonica* và *Stephania rotunda*, họ Phòng kỷ.

Cả 3 alkaloid này có cùng 1 khung isoquinolin



5.3.2. Tính chất

• Lý tính

- Hình thể: Là các alkaloid ở thể rắn, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ.

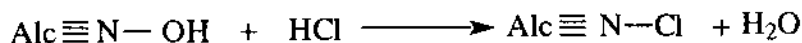
Berberin và palmatin có màu vàng. Rotundin có màu trắng.

- Năng suất quay cực: Berberin và palmatin không có C bất đối không có đồng phân quang học, còn rotundin tả tuyến do có C bất đối.

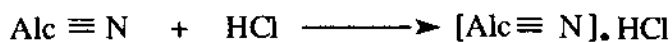
• Hóa tính

- Hóa tính của N:

N của berberin và palmatin là hydroxyd amoni bậc 4 đem tính kiềm cho phân tử. Có thể cho muối clorid với HCl

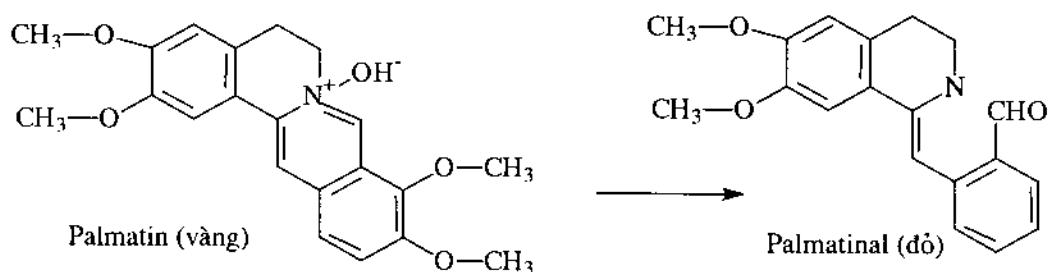


L - tetrahydropalmatin có amin 3 cho muối hydroclorid:



– Hóa tính của oxy:

Có hóa chức ete có thể thủy phân cho alcol, riêng OH trong hydroxyd amoni bậc 4: N không vững bền, trong môi trường kiềm dễ hồ biến mở vòng, cho chức aldehyd gọi là berberinal hay palmatal tương ứng.



– Mạch kép:

Berberin và palmatin có thể mất mạch kép tại nhân giữa để cho các hydro alcaloid không màu.

Lấy palmatin màu vàng tươi đem khử với hỗn hợp Zn+H₂SO₄ sẽ thu được bột vô định hình trắng có độ chảy là 215°C là DL - tetrahydro palmatin sulfat, cho tác dụng với amoniac thu được DL - tetrahydro palmatin base, kết tinh trắng, độ chảy 140-147°C.

Trái lại L - tetrahydro palmatin trắng đem oxy hóa bằng iod sẽ chuyển thành palmatin màu vàng.

• Công dụng

- Berberin có tác dụng kháng sinh chữa lỵ, gần đây phát hiện được tính chất chống ung thư.
- Palmatin trước đây dùng làm thuốc chữa mắt (vì cho là có tác dụng kháng sinh) hiện nay dùng làm nguyên liệu điều chế DL - tetrahydro palmatin.
- L - tetrahydro palmatin có tác dụng an thần gây ngủ.

5.3.3. Sản xuất berberin, palmatin, rotundin

a. Sản xuất berberin và palmatin

Phương pháp sản xuất berberin hay palmatin rất giống nhau, chỉ khác là chúng thực hiện trên các nguyên liệu hoàn toàn khác nhau mà thôi.

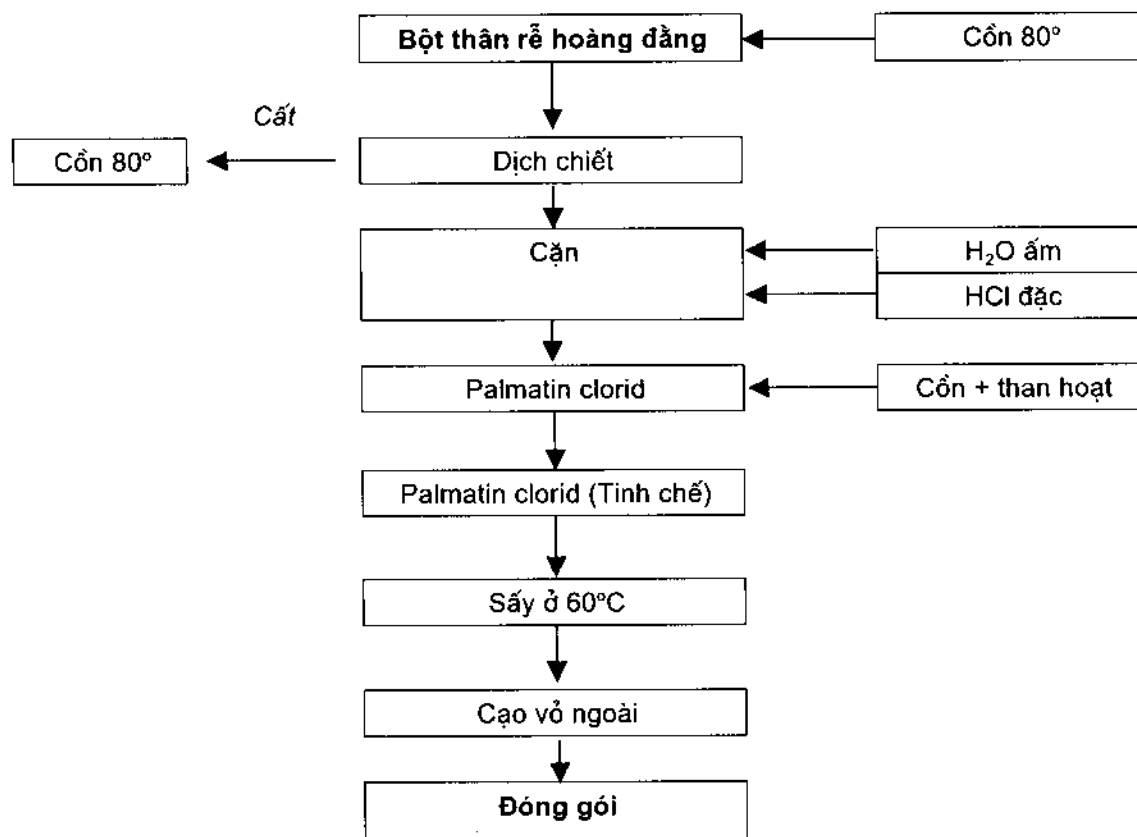
Cả hai alcaloid đều có thể chiết bằng nước và bằng nước acid (acetic, sulfuric) hoặc bằng cồn.

Nếu chiết bằng nước hay bằng acid loãng nên thực hiện trong máy chiết bằng gỗ, dịch chiết thu được cho tác dụng trực tiếp với HCl (hoặc H₂SO₄) thừa ta sẽ thu được muối clorid (hay sulfat) kết tinh.

Nếu chiết bằng cồn, dịch chiết bốc hơi, cặn hoà tan với nước ấm rồi thêm HCl (hoặc H_2SO_4) ta cũng thu được muối clorid (hay sulfat).

- Sản xuất palmatin

- Sơ đồ tổng quát: Hình 17.6.

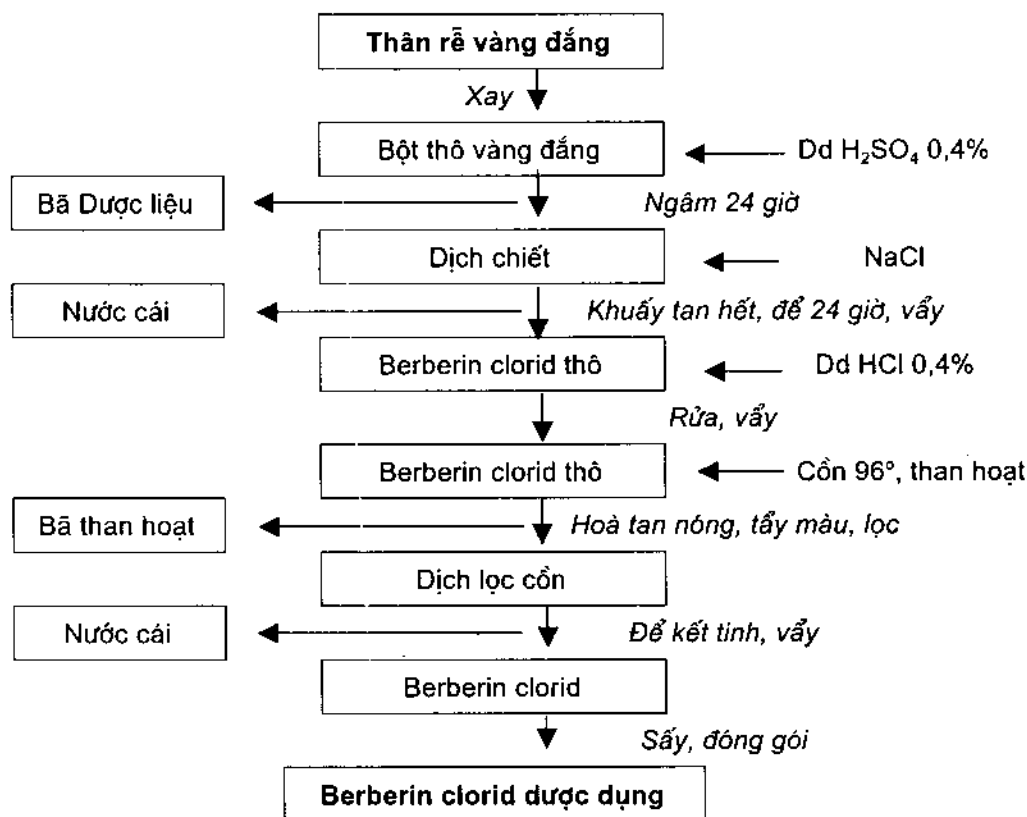


Hình 17.6. Sơ đồ quy trình sản xuất palmatin clorid từ thân rễ hoàng đằng

- Mô tả quy trình sản xuất:

- + Chuẩn bị nguyên liệu: Thân rễ hoàng đằng xay thô. Làm ẩm, cho nổ bằng cồn 80°, nạp vào thiết bị chiết.
 - + Chiết: Chiết bằng phương pháp chiết ngược dòng gián đoạn với dung môi là cồn 80°, thời gian chiết là 12 giờ, chiết 4 lần. Dịch chiết lần 1 rút ra đem xử lý thu palmatin. Các dịch chiết lần 2, 3, 4 dùng làm dung môi chiết các mẻ sau.
 - + Tinh chế: Dịch chiết lần 1 rút ra được chiết thu hồi cồn. Cặn còn lại thêm nước nóng và HCl thu được tủa palmatin clorid. Sau khi loại bỏ nước cái palmatin clorid được hòa tan trong cồn 90°, tẩy màu bằng than hoạt. Lọc bỏ than hoạt. Dịch lọc để 24 giờ cho kết tinh palmatin clorid. Lọc lấy tinh thể, rửa tinh thể bằng cồn 90°.

- + Sấy: Lấy cả khối tinh thể trong phễu lọc ra hong khô cồn. Sấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khô. Sau khi sấy xong phần ngoài của khối tinh thể sẽ ngả màu đỏ. Cạo hết lớp ngoài màu đỏ (lớp này kết tinh lại trong cồn ta có palmatin vàng). Phần palmatin màu vàng sau khi sấy xong được làm tươi và đóng gói.
- Sản xuất berberin:
 - Sơ đồ tổng quát: Hình 17.7.



Hình 17.7. Sơ đồ quy trình sản xuất berberin clorid từ thân rễ vàng đắng

- Mô tả quy trình sản xuất:
 - + Chuẩn bị nguyên liệu: Thân rễ vàng đắng chặt thành lát mỏng, phơi khô, xay thô. (có thể chiết bằng nguyên liệu tươi nhưng sẽ kéo theo nhiều tạp chất, khó tinh chế hơn).
 - + Chiết: Dược liệu xay thô được nạp vào thiết bị chiết chịu acid. Dùng dung dịch H_2SO_4 0,4% trong nước làm dung môi chiết. Tỷ lệ dung môi/nguyên liệu là 5/1. Chiết bằng phương pháp ngâm ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.
 - + Tinh chế: Tủa berberin clorid: Dịch chiết rút ra thùng chứa có khuấy, thêm NaCl với tỷ lệ 3%-4% so với lượng dịch chiết, khuấy

manh cho tan hết NaCl. Để yên 24 giờ cho berberin kết tủa hết. Rửa tủa bằng dung dịch HCl 0,4% để loại tạp chất, sau đó rửa tủa bằng nước cho hết phản ứng acid.

- + Kết tinh trong cồn: Hòa tan nóng berberin clorid thô trong cồn 96° với tỷ lệ berberin/cồn là 1/5. Thêm than hoạt, đun hồi lưu 10 phút. Lọc bỏ than hoạt, dịch lọc cồn để kết tinh trong 12-24 giờ. Vẩy ly tâm để thu tinh thể, rửa tinh thể bằng cồn 90°.
- + Sấy, kiểm nghiệm, đóng gói: Tinh thể berberin được cho bay hết hơi cồn rồi sấy ở nhiệt độ 60°C-70°C trong 8 giờ.
 - Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam.
 - Đóng gói trong 2 lần túi polyethylen.
 - Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

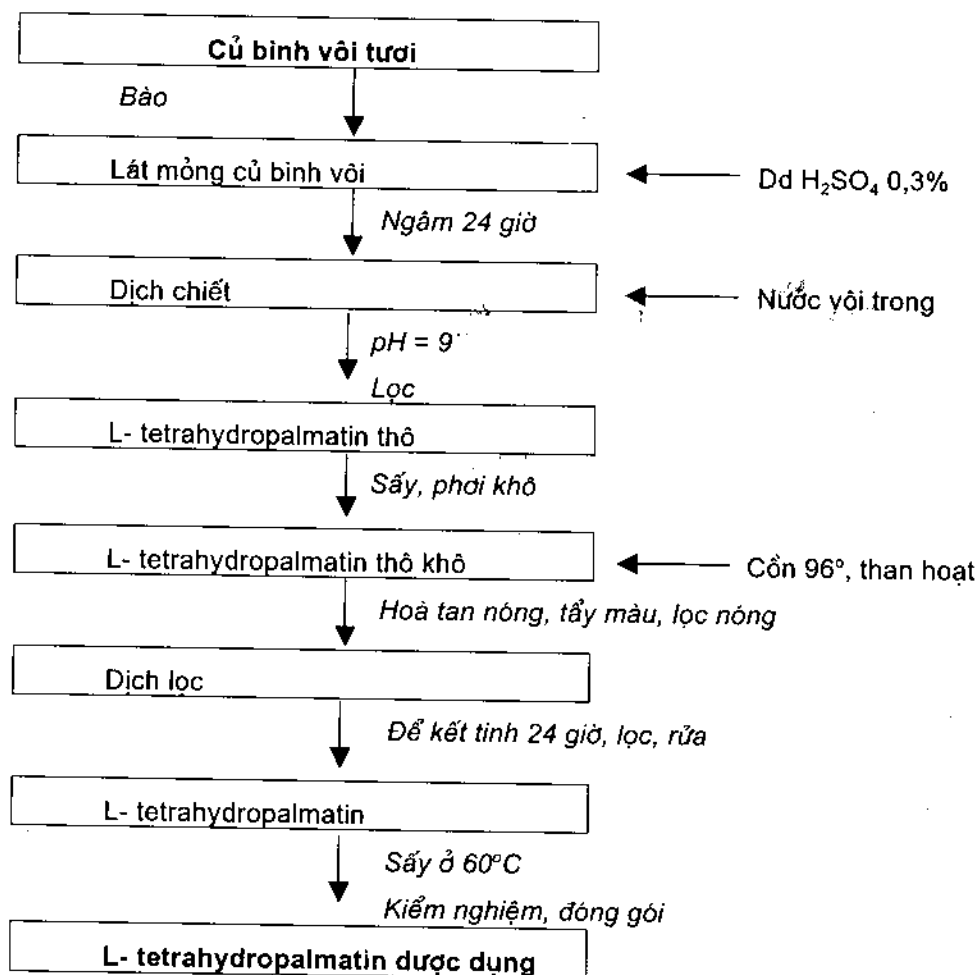
b. Sản xuất L- tetrahydropalmin từ củ bình vôi

- Chiết xuất L - tetrahydropalmin dưới dạng base bằng dung môi hữu cơ
 - Alcaloid toàn phần: Củ bình vôi phơi khô tán nhỏ, kiềm hóa với amoniac 10%. Chiết với cloroform. Gạn lấy dịch chiết rồi cô đặc và thêm vào dịch đã cô H₂SO₄ 10% sẽ có muối sulfat của alcaloid. Lại kiềm hóa sulfat alcaloid bằng amoniac pH=8 rồi chiết alcaloid base bằng cloroform. Cô chân không ta được alcaloid toàn phần.
 - Tách L - tetrahydropalmin: Alcaloid ở trên hòa tan vào H₂SO₄ 1%.
 - Thêm Na₂CO₃ đến pH=6. L - tetrahydropalmin sẽ tủa xuống, lọc lấy tủa. Nước cái thêm Na₂CO₃ đến pH=8 sẽ thu được tủa một số các alcaloid khác.
- Chiết xuất L-tetrahydropalmin từ củ bình vôi dưới dạng muối bằng nước (Hình 17.8).

Củ bình vôi tươi được bào thành lát mỏng chiết bằng dung dịch acid sulfuric 0,3%. Dịch chiết rút ra để lắng trong. Gạn phần trong. Phần dịch đục được lọc qua vải. Dịch thu được sau khi gạn, lọc được tủa alcaloid base bằng dung dịch Ca(OH)₂. Lọc lấy tủa alcaloid toàn phần. Tủa này được sấy cho khô.

Tủa alcaloid toàn phần khó thu được bằng phương pháp này có chứa từ 10% đến 30% L-tetrahydropalmin.

Tủa này được tinh chế bằng cách hoà tan nóng trong cồn cao độ 90°-96°, tẩy màu bằng than hoạt. Để kết tinh 24 giờ tại nhiệt độ phòng. Lọc hoặc vẩy lấy tinh thể. Sấy ở nhiệt độ 60°C-70°C thu được L-tetrahydropalmin tinh khiết.



Hình 17.8. Sơ đồ quy trình chiết L – tetrahydropalmatin từ củ bình vôi

5.4. Sản xuất các alkaloid cankina

5.4.1. Đại cương

Có nhiều loài Canhkina: *Cinchona succirubra* Pavon (Canhkina đỏ), *Cinchona calisaya* Wedell (Canhkina vàng), *Cinchona officinalis* L. (Canhkina xám), *Cinchona ledgeriana* Moens (Canhkina thơm).

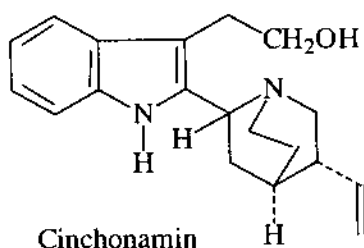
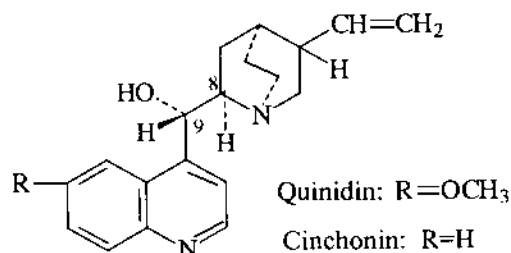
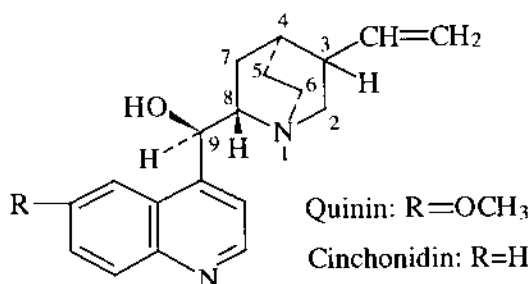
Canhkina là cây gỗ cao từ 10-25 m. Người ta thường dùng vỏ để chiết quinin, quinidin. Có thể sử dụng cả vỏ thân, vỏ rễ, vỏ cành nhưng vỏ thân là tốt nhất.

5.4.2. Thành phần hóa học của cây canhkina

Vỏ canhkina có hàm lượng alkaloid cao (4-15%). Nguyên liệu được sử dụng chiết quinin, quinidin trong công nghiệp có hàm lượng alkaloid (quinin + quinidin) từ 6% trở lên. Thường ta dùng vỏ thân của *Cinchona calisaya* Wedell

(Canhkina vàng), *Cinchona ledgeriana* Moens (Canhkina thơm) vì chúng có hàm lượng alkaloid (quinin+quinidin) khá cao. Alkaloid trong cây canhkina tồn tại 1 phần dưới dạng kết hợp rất chắc với tanin catechic một phần kết hợp với các acid hữu cơ trong cây. Người ta đã phân lập được khoảng 30 alkaloid chia làm 2 nhóm:

- Nhóm cinchonin: Gồm 4 alkaloid quinin, quinidin, cinchonin, cinchonidin. Quinin, quinidin cũng như cinchonin, cinchonidin là các cặp đồng phân. Các alkaloid này là các alkaloid chiếm tỷ lệ cao trong vỏ cây canhkina.
- Nhóm cinchonamin: Gồm các alkaloid cinchonamin, cinchophytllin, quinamin. Các alkaloid này chiếm tỷ lệ nhỏ trong vỏ cây canhkina. Các acid hữu cơ trong vỏ cây canhkina là acid quinic, acid quinotanic.



5.4.3. Quy trình sản xuất quinin từ vỏ canhkina

a. Sơ đồ quy trình chiết xuất: Hình 17.9.

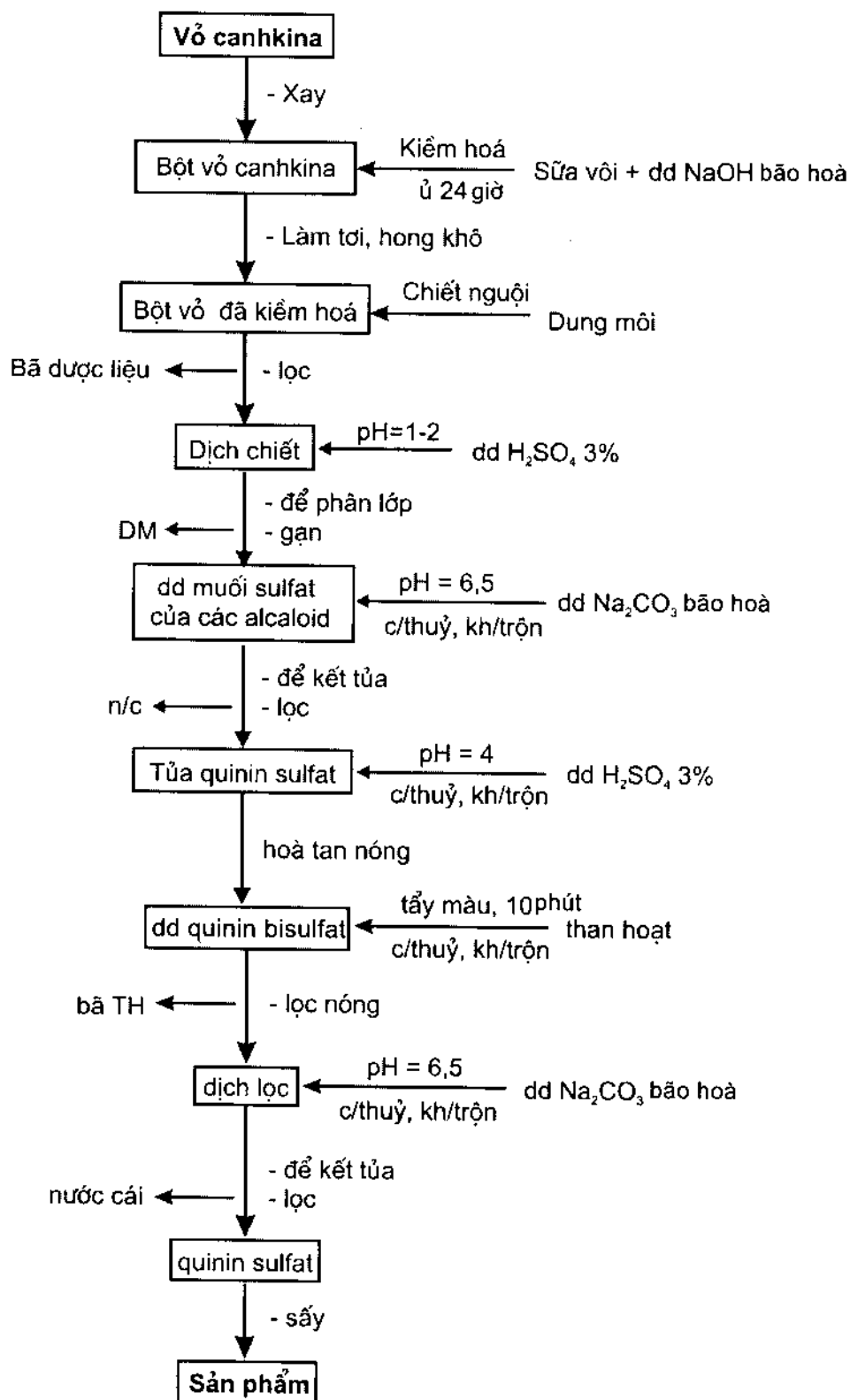
b. Mô tả quy trình sản xuất

• Chuẩn bị nguyên liệu:

Vỏ canhkina chặt nhỏ, đem phơi khô hoặc sấy khô ở $50 - 70^{\circ}C$ đem xay thành bột khô.

• Kiểm hóa:

Bột vỏ canhkina được trộn đều với dung dịch nước sữa vôi và dung dịch NaOH 30%, trộn kỹ cho ngấm đều và khối bột trở thành dạng bột nhão. Vun thành đồng rồi ủ khoảng 24 giờ. Sau đó đảo, trộn đều làm tơi và làm khô trong khay men.



Hình 17.9. Quy trình chiết xuất quinin từ vỏ canhkina

- Chiết xuất:

Nguyên tắc chiết: Có thể chiết bằng phương pháp ngược dòng liên tục hoặc ngược dòng gián đoạn tùy điều kiện thiết bị cho phép.

Nếu chiết bằng phương pháp ngược dòng liên tục thì phải tính toán tốc độ di chuyển của dược liệu và dung môi phù hợp để có thể chiết kiệt được quinin trong dược liệu.

Nếu chiết bằng phương pháp ngược dòng gián đoạn thì phải xác định số liệu chiết, lượng dung môi chiết cho một lần và chỉ rút dịch chiết một đem xử lý thu quinin còn các dịch chiết sau được sử dụng để chiết các mẻ tiếp theo.

- Tinh chế:

- Acid hóa tạo muối bisulfat tan trong nước của các alcaloid:

Cho dung dịch H_2SO_4 3% vào thiết bị phân ly có khuấy động dịch chiết vừa rút ra. Khuấy 10 phút để hai pha tiếp xúc tốt với nhau. Để yên cho phân lớp (cho tới khi hai lớp trong lại là được). Gạn riêng dung môi thu hồi dung môi để chiết cho mẻ sau (xử lý bằng cách kiểm hóa, khuấy kỹ, pH = 6 - 7, để lắng, gạn bỏ cặn). Pha nước chứa alcaloid tách ra được xử lý thu các alcaloid canhkina.

- Kiểm hóa tạo tủa quinin sulfat:

Lớp nước acid trên được trung hoà bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa ở nhiệt độ cách thuỷ. Vừa nhỏ từ từ dung dịch kiềm vừa khuấy kỹ cho đến khi pH = 6,5. Để nguội cho kết tinh hết (khi đó chỉ muối của quinin kết tinh còn muối của các alcaloid khác tan trong nước cái). Lọc lấy tinh thể quinin sulfat bằng chân không qua phễu Buchner (có thể vẩy li tâm để lấy tinh thể). Hút hết nước cái rồi tiến hành rửa bằng nước cất ngay trên phễu lọc.

Rửa quinin sulfat 3 lần, mỗi lần bằng 1 lượng nước sao cho vừa đủ ngập tinh thể.

- Tẩy màu bằng than hoạt:

Để tẩy màu trước tiên phải chuyển quinin sulfat basic khó tan trong nước sang dạng quinin bisulfat dễ hoà tan trong nước. Cho quinin sulfat và một lượng nước vừa đủ, thêm H_2SO_4 3%, chỉnh pH = 4, khuấy đều cho tủa tan hết, nâng nhiệt độ dung dịch lên 90-100°C thêm than hoạt khuấy 15-20 phút, lọc loại than hoạt thu dịch lọc.

- Tạo sản phẩm là quinin sulfat basic:

Dịch lọc được đun nóng, vừa khuấy vừa nhỏ dung dịch Na_2CO_3 vào chỉnh pH = 6,5. Để nguội kết tinh. Lọc lấy tủa rửa bằng 3 lần bằng nước cất. Loại nước cái. Hút kiệt. Đem sấy khô ở 60 - 80°C trong khoảng 2 - 3 giờ. Chú ý thỉnh thoảng đảo tới lên để sấy cho nhanh khô.

- Đóng gói: Trong lọ kín, tránh ánh sáng.
- Kiểm nghiệm: Theo ĐĐVN.

5.5. Sản xuất alkaloid mã tiền

5.5.1. Đại cương

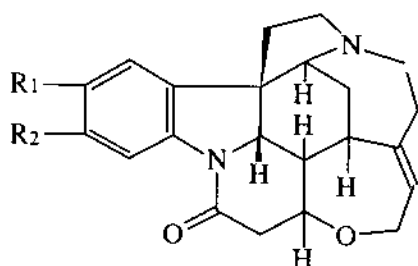
Cây mã tiền (*Strychnos nux vomica*) là cây gỗ thân đứng cao 5-12 m. Ngoài cây mã tiền, ở nước ta còn có một số loài mã tiền dây leo thân gỗ khác.

Ở nước ta cây mã tiền (*Strychnos nux vomica*) chỉ mọc ở các vùng núi phía Nam. Các loài mã tiền khác mọc ở hầu hết các tỉnh vùng núi như Cao Bằng, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hòa Bình, Bắc Giang, Sơn La, Nghệ An, Hà Tĩnh, Quảng Trị...

Nguyên liệu chủ yếu sử dụng trong chiết xuất schychnin là hạt mã tiền. Tuy nhiên alkaloid này còn phân bố trong vỏ và ở một số loài mã tiền còn có trong lá.

5.5.2. Thành phần hóa học

Trong hạt mã tiền (*Strychnos nux vomica* L) có chứa từ 2-5% alkaloid, chủ yếu là schychnin, brucin, ngoài ra còn có một số các alkaloid khác như α -colubrin, β -colubrin, vomixin...

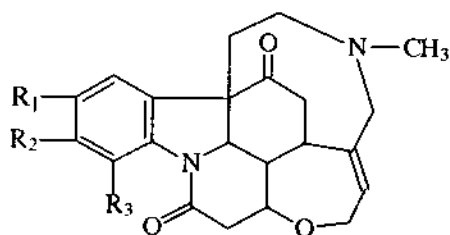


Strychnin: $R_1=R_2=-H$

Brucin: $R_1=R_2=-OCH_3$

α -colubrin: $R_1=H$; $R_2=-OCH_3$

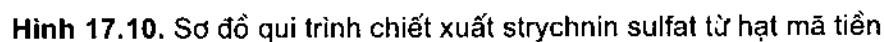
β -colubrin: $R_1=-OCH_3$; $R_2=H$



Novaxin: $\begin{cases} R_1=R_2=-OCH_3 \\ R_3=-H \end{cases}$

Vomixin: $\begin{cases} R_1=R_2=-H \\ R_3=-OH \end{cases}$

a. Sơ đồ qui trình chiết xuất: Hình 17.10.



b. Mô tả các giai đoạn sản xuất

- Chuẩn bị nguyên liệu:

Hạt mã tiền sau khi chọn được loại tốt sấy khô ở 60 - 80°C đem xay thành bột thô.

- Kiểm hóa:

Bột hạt mã tiền được trộn đều với dung dịch nước sữa vôi, đảo kỹ cho đến khi tạo thành bột nhão. Vun thành đồng rồi ủ khoảng 24 giờ. Sau đó đảo, trộn đều làm tươi và làm khô.

- Chiết xuất:

Nguyên tắc chiết: Chiết nóng ở 90-100°C. Bằng phương pháp ngược dòng gián đoạn có khuấy trộn. Dung môi chiết là dầu hỏa.

- Tiến hành chiết:

Nạp bột dược liệu đã kiểm hóa vào thiết bị chiết, đổ dung môi, khuấy trộn để dung môi tiếp xúc tốt với dược liệu. Cấp nhiệt để đảm bảo nhiệt độ chiết khoảng 100°C. Rút dịch chiết sau khi chiết đủ thời gian qui định.

- Tinh chế:

- Acid hóa tạo muối sulfat tan trong nước của các alcaloid:

Cho dung dịch H_2SO_4 3% vào thiết bị phân ly có khuấy đựng dịch chiết vừa rút ra. Khuấy 10 phút để hai pha tiếp xúc tốt với nhau. Để yên cho phân lớp (cho tới khi hai lớp trong lại là được). Gạn riêng dung môi, thu hồi dung môi để chiết cho mẻ sau (xử lý bằng cách kiểm hóa, khuấy kỹ, pH = 6-7, để lắng, gạn bỏ cặn. Pha acid tách ra đưa vào xử lý tiếp giai đoạn sau.

- Kiểm hóa tạo tủa alcaloid toàn phần:

Lớp nước acid trên được trung hoà bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, đến pH 10-11 alcaloid toàn phần sẽ kết tủa. Lọc lấy tủa bằng phễu Buchner (có thể dùng máy vẩy để thu tủa). Rửa tủa 3 lần, mỗi lần bằng 1 lượng nước sao cho vừa đủ ngập tủa. Loại bỏ nước cái và nước rửa.

- Tạo muối nitrat của các alcaloid (loại brucin):

Nguyên tắc loại brucin: Tạo muối nitrat của các alcaloid tại pH = 4-4,5. Để strychnin nitrat sẽ kết tinh.

Thử brucin: Nhỏ 1 giọt HNO_3 đặc vào 1 vài hạt tinh thể, nếu có brucin thì sẽ thấy xuất hiện màu hồng.

- Tiến hành:

Hoà tủa alcaloid toàn phần vào một lượng nước vừa đủ sao cho vừa đủ ngập tủa, đun trong nồi cách thủy, vừa khuấy vừa nhỏ dần dung dịch HNO_3

vào cho đến khi kết tủa tan hết và pH = 4 - 4,5 (chú ý nếu đã đủ pH mà vẫn chưa tan hết kết tủa thì cho thêm nước cất nữa, nếu dung dịch bị loãng thì phải cô bớt để tạo dung dịch bão hòa). Để kết tinh qua đêm sẽ tạo tinh thể hình kim, thường kết thành chùm. Lọc qua phễu Buchner. Rửa tinh thể 3 lần bằng nước cất lạnh.

– Tẩy màu bằng than hoạt:

Để tẩy màu trước tiên phải hoà tan tủa vào một lượng nước cất vừa đủ đun trong nồi cách thuỷ khuấy đều cho tan hết. Sau đó thêm than hoạt vào, khuấy 10 phút. Lọc nóng.

– Tạo sản phẩm là strychnin sulfat:

Muốn chuyển alcaloid từ dạng muối này sang dạng muối khác đầu tiên ta phải chuyển qua dạng base.

Chuyển sang dạng base: Kiểm hóa dịch lọc trên bằng Na_2CO_3 bão hoà, vừa nhỏ vừa khuấy cho đến khi hết sủi bọt và pH=10-11. Để nguội cho kết tủa (khoảng 30 phút). Lọc lấy tủa base, rửa bằng nước cất.

Chuyển sang dạng muối sulfat: Cho thêm vào tủa trên một lượng vừa đủ nước cất đặt trên nồi cách thuỷ, vừa khuấy vừa nhỏ dung dịch H_2SO_4 3% vào và chỉnh pH = 4 - 4,5. Để nguội kết tinh qua đêm. Lọc lấy tinh thể rửa bằng nước cất. Sau khi rửa chú ý hút kiệt nước để sấy cho nhanh. Đem sấy khô ở 60 - 70°C trong khoảng 100-150 phút. Chú ý thỉnh thoảng đảo tới lên để sấy cho nhanh khô. Nước cái sau khi lọc tập trung thu hồi strychnin.

- Đóng gói: Trong lọ kín, tránh ánh sáng, dán nhãn độc bảng A, nguyên chất.
- Kiểm nghiệm: Theo ĐĐVN.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu định nghĩa và phân bố của alcaloid trong thực vật.
2. Trình bày tính chất chung của alcaloid.
3. Trình bày các phương pháp chiết alcaloid.
4. Trình bày các phương pháp tách alcaloid dưới dạng tinh khiết.
5. Các alcaloid nhóm atropin: trình bày cấu trúc, tính chất, tác dụng dược lý.
6. Trình bày qui trình chiết xuất hyoscyamin, atropin, scopolamin.
7. Các alcaloid chính của thuốc phiện: nêu tính chất, cấu trúc, tác dụng dược lý.

8. Trình bày qui trình chiết xuất các alcaloid thuốc phiện: morphin, codein.
9. Berberin, palmatin, rotundin: trình bày tính chất, cấu trúc, tác dụng dược lý.
10. Berberin, palmatin, rotundin: vẽ sơ đồ qui trình, mô tả các giai đoạn sản xuất.
11. Quinin, quinidin: trình bày tính chất, cấu trúc, tác dụng dược lý.
12. Quinin sulfat: vẽ sơ đồ qui trình sản xuất và mô tả các giai đoạn sản xuất.
13. Strychnin: trình bày cấu trúc, tác dụng dược lý.
14. Strychnin sulfat: vẽ sơ đồ qui trình sản xuất và mô tả các giai đoạn sản xuất.

CHIẾT XUẤT CÁC HOẠT CHẤT CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN KHÁC

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, sinh viên phải trình bày được:

1. Các thành phần hoá học chủ yếu có trong cây THHV.
2. Cấu trúc của artemisinin.
3. Các tính chất lý hóa chủ yếu của artemisinin.
4. Các phương pháp chiết artemisinin từ cây THHV.
5. Cấu trúc của rutin và các phương pháp chiết rutin từ hoa hòe.

1. CHIẾT XUẤT ARTEMISININ VÀ ACID ARTEMISINIC TỪ CÂY THANH HAO HOA VÀNG

1.1. Đại cương về cây thanh hao hoa vàng

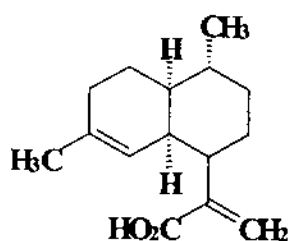
Chi *Artemisia* có trên 300 loài và thường được sử dụng làm gia vị, thuốc trừ sâu và là nguồn nguyên liệu sản xuất tinh dầu. *A. vulgaris* được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc làm thuốc điều trị đau dạ dày, nhức đầu, ỉa chảy, sốt, thấp khớp, viêm phổi... *A. absinthium* có chứa absinthe, một chất ma túy có tác dụng gây ngủ và là một nguồn cung cấp tinh dầu sử dụng trong xoa bóp và đau dạ dày. *A. annua*, một cây sống hàng năm ở các vùng có khí hậu ôn hoà có hầu như trên khắp lãnh thổ của Trung Quốc. Ở Mỹ nó mọc hoang chủ yếu dọc theo các sông ở các bang New York, New Jersey, Maryland, Virginia, và Tây Virginia. Tuy nhiên, người ta cho rằng nó không có nguồn gốc ở Mỹ. Nó cũng mọc hoang ở Nam Tư cũ, Hungari, Bungari, Rumani, Italia, Pháp, Tây Ban Nha, Thổ Nhĩ Kỳ, Arhentina và Liên Xô cũ.

Các nghiên cứu ở Trung Quốc, Ấn Độ, Thổ Nhĩ Kỳ, Australia với mục đích nâng cao hàm lượng của artemisinin trong cây thanh hao hoa vàng. Mặc dù cây thanh hao hoa vàng mọc ở Trung Quốc được công bố có hàm lượng đến 0,9% nhưng nói chung cây thanh hao hoa vàng mọc ở nơi khác chỉ có khoảng 0,1% artemisinin. Hàm lượng artemisinin cao nhất trong phần lá ở phần ngọn (50 cm từ phần ngọn trở xuống) và ở thời điểm trước khi cây ra hoa. Vì

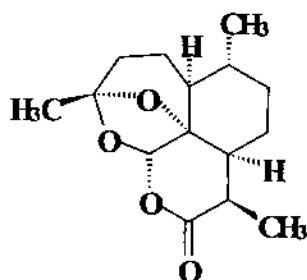
artemisinin có trong cây với hàm lượng thấp nên người ta phát hiện các cây có hàm lượng cao và tìm cách nâng cao hàm lượng của nó trong cây. Ngoài ra người ta còn tìm cách tổng hợp nó, nhưng quá trình tổng hợp quá phức tạp và không có khả năng đưa vào ứng dụng. Tuy nhiên nếu ta sử dụng các hợp phần khác trong cây thanh hao hoa vàng làm nguyên liệu bán tổng hợp artemisinin thì có nhiều triển vọng.

1.2. Các thành phần hoá học khác trong cây thanh hao hoa vàng

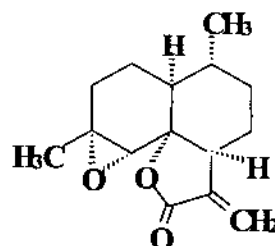
Giá trị của artemisinin làm thuốc kháng sốt rét đã thúc đẩy nghiên cứu các thành phần khác có trong cây thanh hao hoa vàng. Artemisiten, được phát hiện lần đầu tiên nhờ HPLC-EC (Detector điện hoá) và sau đó được phân lập từ cây thanh hao hoa vàng với hiệu suất rất thấp. Sau đó nó được tổng hợp từ acid artemisinic. Hoạt tính chống sốt rét của nó in-vitro thấp hơn của artemisinin. Ngoài ra người ta còn chiết xuất từ cây THHV một loạt các hợp chất sesquiterpen và các hợp chất hữu cơ khác như acid artemisinic (Qinghao acid), Qinghaosu I (arteannuin A), Qinghaosu IV, Qinghaosu V (arteannuin E), Qinghaosu III (deoxyartemisinin), artemisinilacton (arteannuin F), artemisiten (dehydroartemisinin), methylether của acid artemisinic, arteannuin C, Qinghaosu II (arteannuin B), artemisinin G, epidesoxyarteannuin B, artemisinol, và acid epoxyartemisinic. Tất cả các sesquiterpen được phân lập ra từ cây THHV đều có sự liên hệ mật thiết với nhau và đều có cùng một đặc trưng là sự có mặt của bộ khung cis-decalin trong phân tử của chúng.



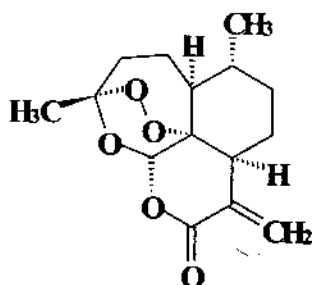
Acid artemisinic



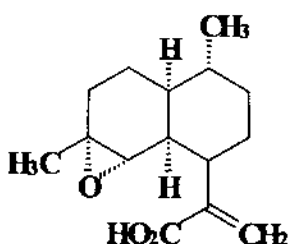
Deoxyartemisinin



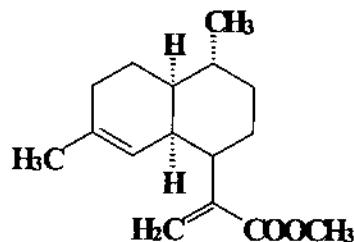
Arteannuin C



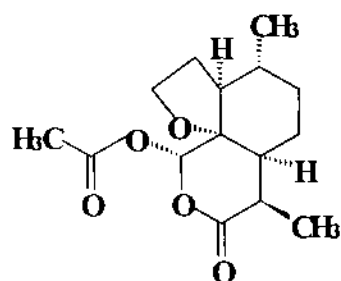
Artemisiten



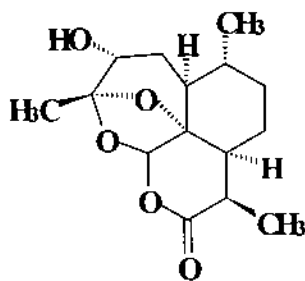
Acid epoxyartemisinic



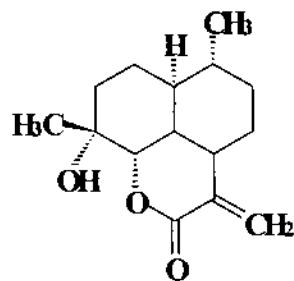
Acid artemisinic methylester



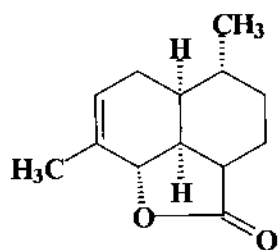
Artemisinin G



Qinghaosu IV



Arteannuin E

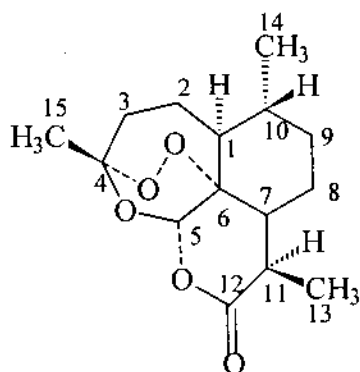


Arteannuin A

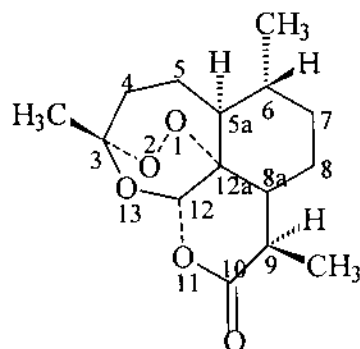
1.3. Chiết xuất artemisinin từ cây THHV

1.3.1. Cấu trúc và tính chất của artemisinin

Cấu trúc



Đánh số theo hệ thống vòng và
khung carbon theo một số
tác giả Trung Quốc



Đánh số theo Merck Index và
Chemical Abstract

Hiện nay cách đánh số theo Merck Index và Chemical Abstract thông dụng hơn. Artemisinin là một sesquiterpenlacton. Phân tử artemisinin có 15 nguyên tử carbon và 5 nguyên tử oxy tạo hệ thống 4 vòng liên hợp A, B, C, D. Vòng A là vòng cyclohexan ở dạng ghế, vòng D là một delta-lacton và vòng B, C là dị vòng no chứa oxy.

Tính chất của artemisinin

Artemisinin là tinh thể hình kim không màu hoặc bột kết tinh trắng có điểm chảy 156-157°C (có tài liệu viết 153-154°C), năng suất quay cực 66,3° (C = 1.64, CHCl₃). Phổ hồng ngoại có đỉnh hấp thụ ở 1745 cm⁻¹ (deltalacton) và ở 772, 831, 881, 1115 cm⁻¹ (peroxyd). Artemisinin tan nhiều trong etanol, aceton, cloroform, ít tan trong n-hexan, benzen, toluen và hầu như không tan trong nước, nó dễ bị thủy phân và phân hủy trong các dung môi phân cực ở nhiệt độ cao, tuy nhiên trong các dung môi không phân cực nó khá bền vững.

Artemisinin tinh khiết khá bền vững dưới tác dụng của nhiệt độ, nó không bị phân hủy ở nhiệt độ chảy của nó và cũng không biến đổi ở nhiệt độ cao hơn độ chảy của nó 50°C trong vòng 5 phút, vì vậy có thể tinh chế bằng phương pháp thăng hoa. Artemisinin dễ bị phân hủy trong môi trường acid, kiềm.

1.3.2. Một số phương pháp được sử dụng chiết artemisinin và acid artemisinic

Mặc dầu artemisinin được phân lập đầu tiên ở Trung Quốc (có thể là Nam Tư cũ) nhưng công bố đầu tiên về phương pháp chiết artemisinin trong phòng thí nghiệm lại là của Klayman và các cộng sự. Lá cây thanh hao hoa vàng phơi khô được chiết với dung môi petrolether (30-60°C). Dịch chiết được cô đặc và hoà tan lại trong cloroform, thêm acetonitril vào để kết tủa các hợp chất trợ trong cây như đường và sáp. Sắc ký dịch cô đặc trên cột silicagel triển khai bằng dung môi cloroform-ethylacetat. Theo dõi dung dịch giải hấp phụ của sắc ký cột bằng sắc ký lớp mỏng hiện màu bằng hơi iod. Phần dịch giải hấp thụ có hàm lượng artemisinin cao có thể kết tinh từ cyclohexan hoặc từ cồn 50%.

El Feraly và cộng sự đã mô tả kỹ thuật chiết tách artemisinin ở quy mô sản xuất như sau: Lá THHV khô được chiết bằng hexan. Chỉ sử dụng lá làm nguyên liệu chiết do thân và cành thanh hao mặc dù chiếm đến 80% trọng lượng của cây nhưng vì nó không có artemisinin hoặc nếu có thì với tỷ lệ rất thấp. Dịch chiết được phân bố giữa hai pha lỏng không đồng tan để cô đặc và loại bỏ các tạp chất. Giai đoạn trung gian này cải thiện hiệu quả của giai đoạn tách bằng sắc ký cột.

Việc phân bố dịch chiết hexan được thực hiện bằng cách sử dụng hexan và acetonitril-nước. Cứ 1 g cặn sử dụng 12 ml hexan và 4 ml acetonitril 20% nước. Kết quả của giai đoạn phân bố này là hầu như toàn bộ artemisinin chuyển sang pha acetonitril và lượng chất rắn chuyển sang pha acetonitril chỉ bằng 32-36% lượng cặn ban đầu. Nồng độ cao của artemisinin trong mẫu đưa vào sắc ký cột làm tăng khả năng tách và tăng hiệu quả làm việc của cột. Trước khi cất loại acetonitril cần loại bỏ nước. Loại bỏ nước có thể thực hiện bằng phương pháp thông thường như cất đẳng phí với benzen hoặc cồn tuyệt đối hoặc sử dụng natri sulfat khan. Có thể sử dụng một phương

pháp đơn giản, hiệu quả và rẻ tiền để loại nước bằng cách làm bão hoà pha acetonitril nước bằng natri clorid, sau đó loại bỏ phần nước muối tách ra. Pha acetonitril được bốc hơi, thu được cặn dầu màu vàng nâu có tỷ lệ artemisinin giàu hơn 3 lần có trong dịch chiết. Vì pha acetonitril cũng giàu acid artemisinic nên có thể kết tinh một phần acid artemisinic. Do đó có thể loại đi 10% chất rắn trong pha acetonitril trước khi đưa vào sắc ký cột.

Sắc ký cột được thực hiện với tỷ lệ chất tan: chất hấp phụ = 1: 10 cho kết quả tốt nhất. Nếu không làm giai đoạn phân chia thì tỷ lệ này là 1: 44. Hỗn hợp dung môi chạy cột là hexan với tỷ lệ ethylacetat từ 10 đến 20%. Khi chạy sắc ký cột acid artemisinic sẽ bị rửa giải ra trước sau đó là artemisinin, nhưng do acid artemisinic đã bị loại ra phần lớn trước đó nên artemisinin thu được rất tinh khiết.

Quá trình sắc ký cột được thực hiện như sau:

Cột sắc ký được nạp bằng silicagel. Lượng silicagel nhồi cột phụ thuộc vào lượng hỗn hợp chứa artemisinin đưa vào tách, theo tỷ lệ hỗn hợp chứa artemisinin: silicagel = 1:10. Hỗn hợp chứa artemisinin được hoà tan trong aceton và luyện với một lượng silicagel (theo tỷ lệ hỗn hợp chứa artemisinin: silicagel = 1:1). Để cho bay hơi hết dung môi và nạp vào phần trên của cột.

Quá trình rửa giải artemisinin và acid artemisinic từ cột được thực hiện qua các giai đoạn sau:

1. Chạy SKC sử dụng hệ dung môi ethylacetat: hexan = 10:100 lượng dung dịch rửa giải rút ra bằng một thể tích cột (thể tích silicagel trong cột nhồi). Phần dung dịch rửa giải này chứa acid artemisinic).
2. Tiếp tục chạy SKC bằng hệ dung môi ethylacetat: hexan = 15:100 và thu lượng dung dịch rửa giải bằng 1 thể tích cột, trong đó phân đoạn đầu chứa acid artemisinic = 0,65 thể tích cột và phân đoạn sau chứa artemisinin = 0,35 thể tích cột.
3. Tiếp tục chạy SKC bằng hệ dung môi ethylacetat: hexan = 20:100 và rút ra 1,5 thể tích cột dung dịch rửa giải. Phần này có chứa artemisinin.

Bốc hơi dung môi các phân đoạn chứa acid artemisinic và artemisinin thu được acid artemisinic và artemisinin. Có thể kết tinh lại trong các dung môi khác nhau để thu được sản phẩm tinh khiết.

Cột có thể sử dụng được ít nhất 2 lần. Trước khi sử dụng lần tiếp theo cột được rửa bằng 1,5 thể tích ethylacetat. Khi sử dụng cột lần 2, hệ dung môi chạy phải được giảm độ phân cực, cụ thể là giảm lượng ethylacetat xuống còn 8,13 và 18%. Hỗn hợp ethylacetat/hexan có thể sử dụng lại sau khi làm khan bằng Na_2SO_4 và điều chỉnh thành phần của hỗn hợp.

Ở Việt Nam, ngay từ năm 1990 đã nghiên cứu chiết artemisinin. Ở quy mô công nghiệp chúng ta không sử dụng petrol ether có độ sôi $30^{\circ}\text{--}60^{\circ}\text{C}$ để chiết do giá thành cao và petrol ether khó kiếm ở Việt Nam. Đa số các cơ sở chiết artemisinin ở Việt Nam đều dùng xăng công nghệ hoặc n-hexan làm dung môi chiết. Để tăng độ tan của artemisinin trong dung môi chiết có thể thêm vào vài phần trăm aceton, cồn ethylic hay cloroform vào xăng công nghệ hoặc n-hexan. Tuy nhiên cần chú ý là khi làm như vậy độ tan của artemisinin tăng lên đáng kể nhưng dịch chiết sẽ kéo theo nhiều tạp chất khác ảnh hưởng đến giai đoạn tinh chế sau này.

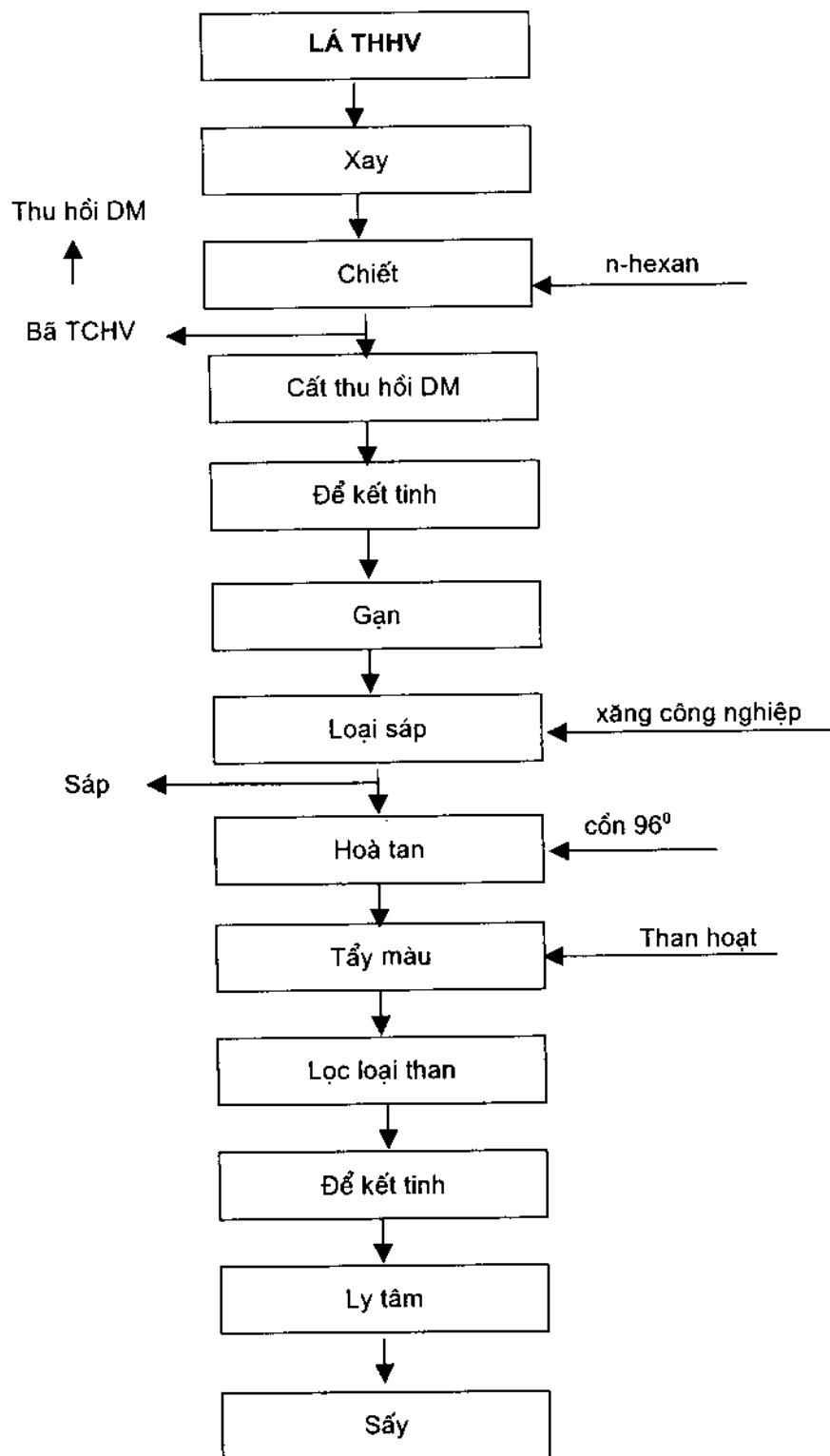
♦ *Tinh chế artemisinin*

Dịch chiết sau khi rút ra được cất thu hồi dung môi đến khi khối lượng còn 1/20 hoặc 1/30 được liệu đem chiết. Cặn còn lại có thể được tinh chế bằng 2 phương pháp sau:

- Phương pháp 1: Chiết artemisinin trong cặn còn lại sau khi cất thu hồi dung môi bằng cồn 50° nóng, cồn 50° nóng chỉ hoà tan artemisinin mà không hoà tan sáp (tạp chất chính có trong phần cặn sau khi cất thu hồi dung môi). Để nguội artemisinin sẽ kết tinh, kết tinh lại trong cồn 96° .
- Phương pháp 2: Phần dung dịch cô đặc được để kết tinh trong 24 giờ. Gạn phần nước cái, phần đặc gồm chủ yếu là sáp và tinh thể artemisinin. Loại sáp bằng nhiệt và xăng nóng ta sẽ thu được artemisinin thô. Hoà tan trong cồn 96° , tẩy màu bằng than hoạt, để nguội kết tinh artemisinin, sấy ở nhiệt độ $70\text{--}80^{\circ}\text{C}$.

1.3.3. Phương pháp chiết xuất artemisinin được sử dụng ở Việt Nam

Lá THHV được phơi khô, xay thô và nạp vào nồi chiết. Có thể sử dụng dung môi chiết là xăng công nghiệp hoặc n-hexan. Tỷ lệ dung môi/nguyên liệu là 5/1, chiết ở nhiệt độ $30\text{--}50^{\circ}\text{C}$, thời gian chiết 3 giờ. Chiết 3 lần, dịch chiết lần 1 và 2 đem cô thu hồi dung môi, dịch chiết lần 3 sử dụng làm dung môi chiết lần 1 mẻ khác. Dịch chiết 1 cô đến khi lượng dịch cô đặc tương với lượng được liệu đem chiết. Dịch chiết 2 cô đến khi lượng dịch cô đặc bằng 1/5 lượng dịch cô đặc của dịch chiết 1. Dịch cô đặc rút ra được để kết tinh ít nhất 24 giờ, artemisinin sẽ kết tinh lẫn với sáp. Loại phần dung dịch bằng cách gạn, loại sáp bằng nhiệt độ và xăng nóng thu được artemisinin thô không lẫn sáp. Có thể kiểm tra đã loại sáp hết bằng cách hoà tan artemisinin thô trong aceton, nếu dung dịch trong là đã loại hết sáp. Artemisinin thô đã loại hết sáp được hoà tan trong cồn sôi, thêm than hoạt và đun sôi 20 phút với sinh hàn hồi lưu, lọc nóng loại than hoạt và để kết tinh ở nhiệt độ thường tối thiểu 24 giờ. Vẩy ly tâm, rửa tinh thể bằng cồn và sấy ở 80°C .



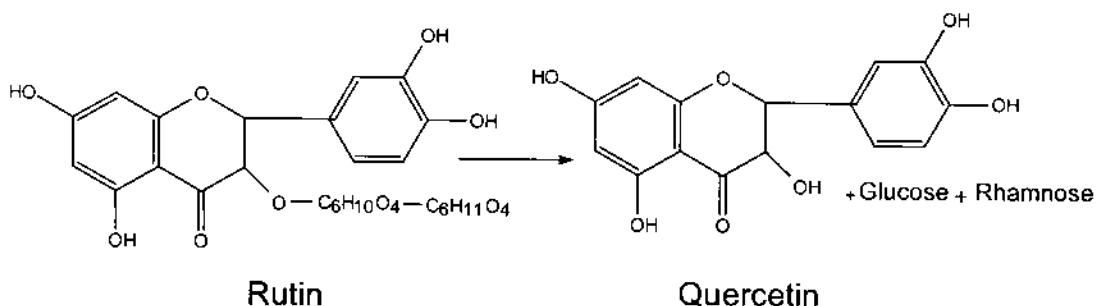
Hình 18.1. Sơ đồ chiết xuất artemisinin từ cây THHV

2. CHIẾT XUẤT RUTIN TỪ HOA HOÈ

Hoa hòe (*Sophora japonica Papilionaceae*). Cây hoa hòe cao từ 5-6 m, lá kép hình lông chim. Ở Việt Nam trồng khắp nơi, dùng nụ hoa hòe để chiết rutin.

2.1. Thành phần hóa học

Hoa hòe chứa từ 10-28% rutin, khi thủy phân sẽ cho quercetin ($C_{15}H_{10}O_7$), glucose và rhamnose



2.2. Chiết xuất

Có nhiều phương pháp. Ta có thể chiết rutin bằng nước nóng, bằng dung dịch kiềm hoặc bằng cồn.

- **Chiết bằng dung dịch kiềm:** hoa hòe giã dập. Rửa bằng HCl 0,5% rồi rửa bằng nước cho hết axit. Chiết bằng dung dịch Na_2CO_3 1% hoặc natri borat 1-3%. Rutin sẽ tan nhiều do có chức phenol trong phân tử. Rút dịch chiết ra và tiếp tục chiết cho đến khi hết Rutin (3-4 lần). Gộp các dịch chiết lại, dùng HCl điều chỉnh đến pH=2 ta có Rutin kết tủa. Lọc. Tinh chế: Rửa tủa bằng nước đến pH=4-5. Hoà tan, kết tinh lại trong cồn.
- **Chiết bằng nước:** nước sôi: 1 lít hoà tan 5 g rutin. Nước ở 20°C: 1 lít hoà tan 0,13 g rutin. Vì vậy có thể chiết rutin từ hoa hòe bằng nước nóng sau đó để nguội rutin sẽ tủa nhưng phương pháp này hiệu suất thấp.
- **Chiết bằng cồn:** dùng cồn 90° để chiết. Đun sôi cồn với hoa hòe trong 2 giờ. Rút dịch chiết, cất thu hồi cồn. Ta sẽ thu được rutin tủa, làm như vậy vài lần đến hết rutin (nếu dùng Soxhlet để chiết thì đỡ tốn dung môi, hiệu suất cao). Kết tinh lại trong cồn, tẩy màu bằng than hoạt ta có rutin tinh khiết. Phương pháp chiết bằng cồn cho hiệu suất cao, tỷ lệ rutin trong hoa hòe có thể lên đến 20-30%.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày thành phần hóa học của cây thanh hao hoa vàng.
2. Trình bày cấu trúc, tính chất lý, hóa của artemisinin.
3. Trình bày các phương pháp chiết xuất và tinh chế artemisinin từ cây thanh hao hoa vàng.
4. Trình bày cấu trúc của rutin.
5. Trình bày các phương pháp chiết xuất rutin từ hoa hòe.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Bào chế, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập I. Trường ĐH Dược Hà Nội, 2003.
2. Bộ môn Công nghiệp Dược, *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*, tập I, Trường ĐH Dược Hà Nội, 2001.
3. Đàm Trung Bảo, Lê Quang Toàn, *Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc và các chế phẩm*, phần 2, tập IV. Trường ĐH Dược Hà Nội, 1971.
4. Đỗ Văn Đài, Nguyễn Bin, Phạm Xuân Toàn, Đỗ Ngọc Cử..., *Cơ sở các quá trình và thiết bị công nghệ hoá học*, Tập I, Trường ĐH Bách khoa, 1999.
5. Lê Quang Toàn, *Kỹ thuật Hoá dược*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, 1971.
6. Nguyễn Bin, *Các quá trình, thiết bị trong công nghệ hoá chất và thực phẩm*, Tập IV, NXB KHKT, 2005.
7. Nguyễn Văn Đàn, Nguyễn Viết Tựu, *Phương pháp nghiên cứu hoá học cây thuốc*. NXB Y học, 1985.
8. Phạm Thanh Kỳ, Nguyễn Thị Tâm, Trần Văn Thanh, *Bài giảng dược liệu*, tập II, Trường ĐH Dược Hà Nội, 2005.
9. Phan Đình Châu, *Cơ sở kỹ thuật tổng hợp Hoá dược*, Tài liệu giảng dạy sau Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội, 1997.
10. Deak G., Morgos J., Gyurkovics I., *Szerves Vegyipari alapfolyamatok*, Muegyetemi Kiado, 1993.
11. Fogassy E., Kadas I., Szabo G. T., *Gyogyszerkemiai alapfolyamatok*, Muegyetemi Kiado, 1993.
12. John E. Hoover, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, 1970.
13. P. H. List and P. C. Schmidt, *Phytopharmaceutical Technology*, CRC Press. Inc. 1989.
14. R. H. F. Manske, *The alkaloid - Chemistry and Physiology*, volume XIV, Academic Press - New York - London, 1973.
15. Szantay Cs., *Elmeleti szerves kemia*, Muszaki konyvkiado, Budapest, 1984.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

TẬP 1

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập viên: **DS. VŨ PHƯƠNG THẢO**

Sửa bản can: **PHƯƠNG THẢO**

Trình bày bìa: **CHU HÙNG**

VIỆT HƯƠNG

Kỹ thuật vi tính: **TRẦN HẢI YẾN**

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm, tại Công ty in Cầu Giấy
Giấy phép xuất bản số: 22 – 2007/CXB/777 – 151/YH.
In xong và nộp lưu chiểu Quý II năm 2007.

KT sản xuất dược phẩm t/l



2805090000005

48,000



GIÁ: 48.000Đ