

Новый способ получения оксиацетала — синтона для производства сульфазина

New method of obtaining oxyacetal as a sinton for sulfazine production

Ли М.Л., Кенжетаева С.О.

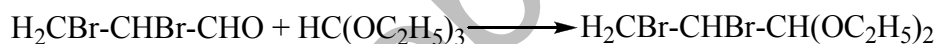
Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова (e-mail: kenzhetaeva58@mail.ru)

Дәрілік препарат «Сульфазиннің» өндірісі үшін рационалды, экономикалық тиімді бастапқы заттарды — синтондарды, интермедиаттарды іздестіру — бүгінгі таңда өзекті мәселелердің бірі. Авторлардың бірқатар зерттеулері ең қолайлы бастапқы реагент ретінде пропаргил альдегидінің диацеталін көрсетті. Оны диметилэтинилкарбинол ацетатының ортоқұмырсқа эфирімен әр түрлі катализаторлардың қатысында әрекеттесуі арқылы алады. Ең тиімді және пайдалы катализатор болып магнийорганикалық комплекс табылды. Нақты осы әдіс бойынша соңғы өнімнің шығымы 78,5 % құрайтыны анықталды.

The possibility of acetal synthesis by condensation of dimethylethynylcarbinol with acetic anhydride was shown. The splitting of oxyacetal by means of alkaline agent potassium carbonate allows to combine two processes: hydrolysis and splitting. It is a very convenient method for the sulfazine obtaining. Production of medicinal preparation sulfazine is known to be very actual today. A number of investigators showed that the most convenient basic reagent is diacetal of propargilic aldehyde. It was obtained by interaction of dimethylethynylcarbinol acetate with ortoformiate ether in the presence of different catalysts, Mg-organic complex being the most advantageous one. Product yield is 78.5 %.

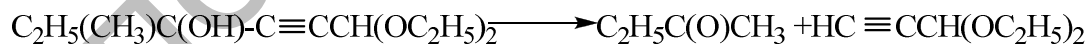
Диэтилацеталь пропаргилового альдегида широко применяется в лабораторной практике и весьма перспективен для промышленного производства сульфазина [1].

В течение долгого времени ацеталь пропиолаля получался через акролеин по схеме Кляйзена [2]:



Несмотря на то, что выход и чистота конечного продукта в этом случае невысоки, этот многостадийный метод долго использовался в лабораторной практике, особенно при необходимости синтезировать небольшие количества препарата. Он был использован также при получении ацеталей замещенных ацетиленовых альдегидов.

Позже было опубликовано сообщение [3] о получении с выходом около 50 % ацетала пропиолаля расщеплением 4-метилгексин-2-ол-4-аля-1 по схеме обратной реакции Фаворского в присутствии метилата натрия:



При рассмотрении приведенных выше способов синтеза диэтилового альдегида пропаргилового альдегида привлекает внимание простота использованной французскими химиками схемы. В ней особо выделяется возможность получения целевого продукта высокой степени чистоты (поскольку в результате реакции образуется смесь веществ — метилэтилкетона и ацетала, температуры кипения которых значительно отличаются, и они могут быть легко разделены простым фракционированием).

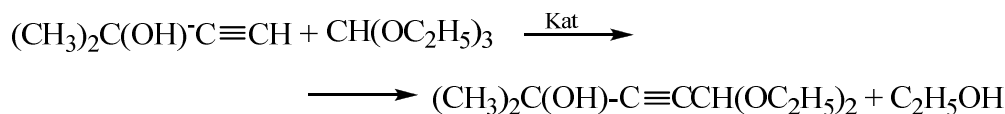
В связи с этим основные усилия в наших исследованиях были направлены на отработку методик синтеза оксиацетала $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ и расщепления последнего. В качестве исходных продуктов были использованы ортомуравьиный эфир и диметилэтинилкарбинол (ДМЭК).

Таким образом, первая стадия разрабатываемой нами схемы представляет собой синтез ацетала замещенного ацетиленового альдегида (оксиацетала).

Из литературы, кроме упомянутого выше метода Кляйзена, известны способы получения ацеталей типа $\text{HC}\equiv\text{CCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ непосредственно из ацетиленовых углеводородов и ортомуравьиного эфира в присутствии таких катализаторов, как хлористый цинк, иодистый цинк, нитрат цинка или иодистый кадмий [2]. Выходы составляют 15–80 %, в зависимости от структуры исходной ацетиле-

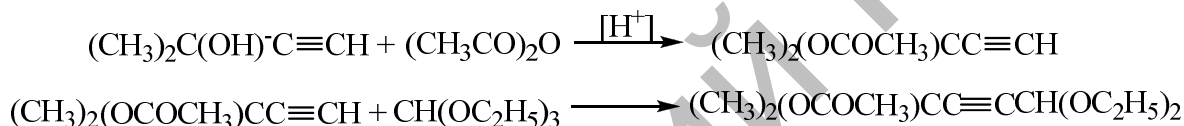
новой компоненты. Ацетали ацетиленов можно получить также через магнийорганические производные соответствующих углеводородов и ортомуравьиный эфир [3].

Отсюда представлялось целесообразным исследовать первоначально возможность непосредственной конденсации ДМЭКа с ортомуравьиным эфиром:

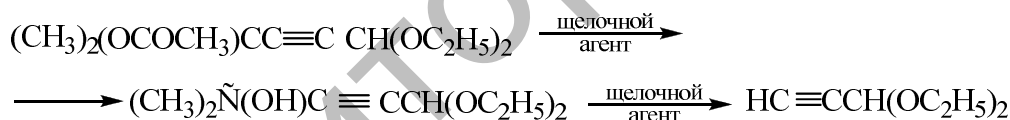


Реакция по этой методике осуществляется нагреванием смеси реагентов в присутствии катализатора с одновременной отгонкой образующегося этанола. Однако при использовании диметилэтинилкарбинола не удалось достичь положительного результата, как при соблюдении этих условий, так и при фракционировании реакционной смеси, полученной после предварительного кипячения реагентов в присутствии катализаторов: хлористого цинка, нитрата цинка, хлорного олова. Отгон во всех случаях содержит (по данным ГЖХ) только низкокипящие продукты: исходные — ДМЭК, ортомуравьиный эфир, этиловый спирт и небольшие количества неидентифицированного продукта. Последний, возможно, представляет собой ацеталь винилацетиленового альдегида, образующийся за счет предварительного элиминирования гидроксигруппы исходного карбинола в условиях реакции.

В связи с этим далее нами была исследована возможность получения ацетала 3-метил-3-ацетокси-1-бутина, т.е. мы попытались осуществить ранее намеченную конденсацию, защитив предварительно гидроксигруппу диметилэтинилкарбинола:



Это направление представлялось также достаточно перспективным, поскольку получение ацетата карбинола протекает с хорошими выходами (60–70 %) по известной методике [1], а получение целевого ацетала пропиолаля можно было бы осуществить за счет совмещения двух процессов — гидролиза ацетатацетала с последующим расщеплением оксиацетала:



В качестве катализаторов процесса конденсации ацетата диметилэтинилкарбинола с ортомуравьиным эфиром нами были изучены хлористые соли цинка, кадмия и олова. Оказалось, что катализирующий эффект в этом процессе проявляет только хлористый цинк. При попытке использовать другие названные соли исходные реагенты не претерпевают существенных изменений и регенерируются практически количественно.

Хлористый цинк был использован в количестве 2–5 % от веса исходного ацетата. Уменьшение количества катализатора или увеличение приводят к снижению выхода целевого ацетатацетала: в первом случае за счет снижения полноты протекания реакции, во втором — за счет значительного осмоления реакционной смеси.

Однако найдено, что даже в лучшем случае выходы ацетатацетала достигают 20–25 % на взятый ацетат диметилэтинилкарбинола. Варьирование условий проведения процесса (как-то: отгонка легколетучей фракции непосредственно с началом нагрева реакционной смеси или после предварительного нагревания ее в течение 1,5–2-х часов) существенного влияния на полноту протекания процесса не оказывает. Не дает положительного эффекта также изменение соотношения исходных реагентов.

При попытке провести расщепление ацетатацетала водным концентрированным раствором КОН (30 %-ным) наблюдалось сильное осмоление и удалось провести только качественный анализ нескольких капель полученного продукта (положительные пробы на этинильную и альдегидную группу).

Эксперимент с эквивалентным количеством *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте позволил получить ацеталь пропаргилового альдегида с выходом 45 %.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют констатировать, что магнийорганический вариант на пути к синтезу ацетала пропиолаля наиболее рационален.

Экспериментальная часть

Взаимодействие диметилэтинилкарбинола с ортомуравьиным эфиром

В присутствии хлористого цинка. В колбу, снабженную дефлегматором длиной 35 см, помещают 8,4 г (0,1 г-моль) ДМЭКа, 14,8 г (0,1 г-моль) ортомуравьиного эфира, 0,042 г прокаленного хлористого цинка и нагревают эту смесь, медленно отгоняя фракцию, кипящую при 50–80 °С. Остаток (3 г) перегоняют при 30–40 °С/5 мм рт. ст. По ГЖХ-данным в перегнанном остатке содержится 23 % ДМЭКа, 70 % ортомуравьиного эфира и 7 % неидентифицированного продукта.

В присутствии хлорного олова. В смесь 8,4 г (0,1 г-моль) ДМЭКа и 14,8 г (0,1 г-моль) ортомуравьиного эфира добавляют 5 капель хлорного олова и наблюдают повышение температуры до 30 °С. Затем реакцию смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре и 4 часа, нагревая на водяной бане при 30–40 °С. Наблюдают изменение окраски до темно-красной. Выливают реакцию смесь в насыщенный раствор бикарбоната натрия (около 100 мл). Окраска реакционной смеси изменяется до светло-жёлтой. Далее следует экстракция эфиром и сушка сульфатом магния. Отгоняют эфир, остаток (3,5 г) перегоняют при 30–40 °С/5 мм и получают отгон, аналогичный по составу (ГЖХ), полученному в предыдущем эксперименте.

В условиях магнийорганического синтеза. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 14,58 г (0,6 г-моль) металлического магния, приливают к нему 150 мл безводного эфира, а далее добавляют по каплям 65,4 г (0,6 г-моль) бромистого этила с такой скоростью, чтобы поддерживалось равномерное кипение эфира. По завершении растворения магния прикапывают 25,24 г (0,3 г-моль) диметилэтинилкарбинола, также поддерживая равномерное кипение реакционной смеси. Далее следует дополнительное нагревание при перемешивании (в течение двух часов), добавление к охлажденной водопроводной водой реакционной смеси 44,46 г (0,3 г-моль) ортомуравьиного эфира и нагревание на водяной бане перемешиваемой реакционной смеси в течение 4-х часов. Затем при охлаждении разлагают полученную массу насыщенным раствором хлористого аммония, экстрагируют 3 раза по 50 мл эфира, высушивают эфирные вытяжки. Эфир отгоняют, остаток фракционируют и получают 43,86 г (78,5 %) диэтилового ацетата диметилкарбинолилпропилового альдегида с т. кип. 90 °С/2,5 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4410, d_4^{20} 0,9555.

Взаимодействие ацетата диметилэтинилкарбинола с ортомуравьиным эфиром в присутствии различных катализаторов (Ацетат диметилэтинилкарбинола получен по методике И.Н.Назарова с выходом 68 %, т. кип. 129–130 °С, n_D^{20} 1,4202, d_4^{20} 0,9310.)

Хлористый цинк. Смесь 63 г (0,5 г-моль) ацетата ДМЭКа, 74 г (0,5 г-моль) ортомуравьиного эфира и 1,26 г хлористого цинка нагревают 5 часов при 115–120 °С с медленной отгонкой фракции, кипящей в пределах 67–80 °С. Затем к остатку добавляют 30 мл петролейного эфира и отфильтровывают выпавший хлористый цинк. Фильтрат фракционируют. При атмосферном давлении до 150 °С отгоняют смесь исходных реагентов. Кубовый остаток перегоняют в вакууме и получают 27,95 г (25 %) диэтилацетата диметилацетата пропиолаля, т. кип. 94–98 °С/1 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4462, d_4^{20} 0,9726, чистота по данным ГЖХ 94,2 %.

Хлористый кадмий. Эксперимент проводят аналогично предыдущему, однако фракция с температурой кипения, соответствующей этанолу, даже при длительном нагревании не образуется.

Хлорное олово. Эксперимент также дал отрицательные результаты.

Расщепление ацетоксиацетата диметилэтинилкарбинолилпропиолаля

50 мл *трет*-бутанола и 4 г (0,07 г-моль) КОН нагревают до полного растворения щелочи. В полученный раствор приливают 13,6 г (0,06 г-моль) ацетоксиацетата и нагревают при 200 °С. Отгоняют легколетучие продукты в интервале 60–82 °С. Затем, постепенно снижая давление до 80 мм, отгоняют следующую фракцию (96,1 г) с т. кип. до 70 °С/80 мм рт.ст. При повторной перегонке выделяют 3,4 г (45 %) диэтилацетата пропиолаля, т. кип. 140–142 °С, n_D^{20} 1,4118.

References

1. Kirchanov A.A., Zanina A.S. Synthesis of acetylene acetals // AS USSR News. Chem. Ser. — 1980. — № 5. — P. 1172–1173.
2. Shchelkunov A.V., Ivanova N.N. Physical-chemical constants of acetylene compounds. — Alma-Ata: Science, 1988. — 156 p.
3. Muldakhmetov Z.M., Shchelkunov S.A. Selektive reduction of cyanethyl ether of acetylene oxaldehydes — nontraditional method of synthesis of polyfunctional primary acetylene alcohols // The 1st Union conference on theoret. Org. Chem. Thes. of reports. — Volgograd, 1991. — P. 196.