

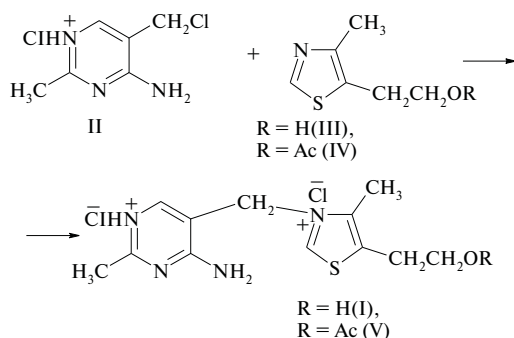
М. М. Литвак

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИНТЕЗА 4-МЕТИЛ-5-(β-АЦЕТОКСИЭТИЛ)ТИАЗОЛА

Белгородский государственный университет

Детально исследован синтез 4-метил-5-(β-ацетоксиэтил)тиазола (I) из бутиролактона с целью использования (I) непосредственно для получения ацетата В₁ и далее витамина В₁. Совершенствования касаются главным образом стадии декарбокислирования α-ацето-α-хлорбутиролактона. Исследования могут представлять интерес для специалистов, занимающихся совершенствованием технологии производства витамина В₁.

По одной из перспективных технологий витамин В₁ (I) получают путем конденсации соответствующим образом функционализированных пиридина (II) и тиазола (III) [1, 2]. Вместо 4-метил-5-(β-гидроксиэтил)тиазола (III) с успехом может быть использован также 4-метил-5-(β-ацетоксиэтил)тиазол (IV). В этом случае вначале получают ацетат В₁ (V), который легко превратить в I [3].

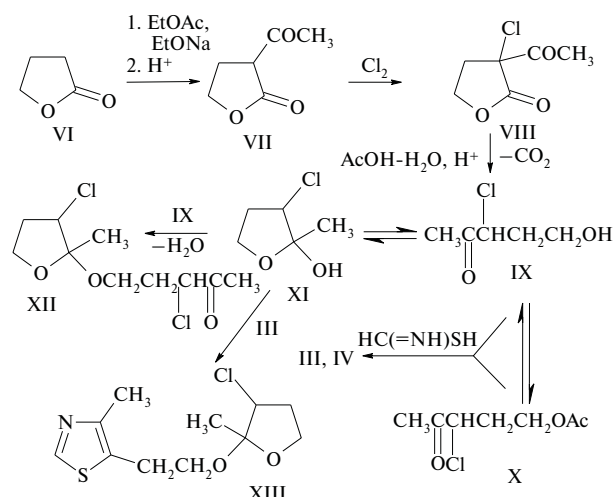


В работе [4] обсуждается влияние возможных примесей в гидрохлориде 2-метил-4-амино-5-хлорметилпиридина (II) на качество получаемого из него витамина В₁.

В настоящей работе приведены результаты наших исследований по совершенствованию синтеза ацетоксиэтилтиазола IV из бутиролактона (VI).

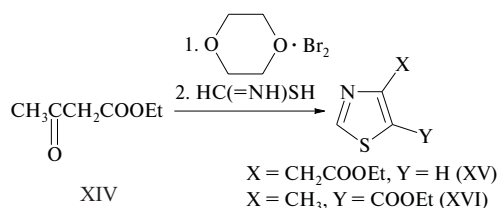
По известной технологии [2] лактон VI конденсируют с этилацетатом в присутствии EtONa в α-ацетобутиролактон (VII), который региоспецифично хлорируют в α-ацето-α-хлорбутиролактон (VIII). Затем “сырой” VIII нагревают в среде AcOH–H₂O в присутствии каталитических количеств H₂SO₄. В результате гидролиза лактона VI и последующих реакций декарбокислирования и этерификации промежуточных продуктов получают смесь γ-ацето-γ-хлорпропилового спирта (IX) и γ-ацето-γ-хлорпропилацетата (X). Далее реакционную смесь обрабатывают Ac₂O для связывания воды, прибавляют триэтанолламин для нейтрализации H₂SO₄, регенерируют AcOH, а концентрат из IX, X конденсируют с тиоформамидом в функционализированные тиазолы III, IV. В химическом производстве целевой гидроксиэтилтиазол III выделяют после щелочной обработки реакционной массы; очищают перегонкой в вакууме.

В рассматриваемых условиях IX частично может превращаться в полуацеталь XI и далее в ацеталь XII. Возможна также реакция XI с гидроксиэтилтиазолом с образованием ацетала XIII.



Кроме того, было показано, что на стадии образования VII имеет место также побочная реакция — конденсация этилацетата в ацетоуксусный эфир (XIV), который может остаться в “сыром” VII, способен хлорироваться и в итоге приводит к производным тиазола, загрязняющим ацетоксиэтилтиазол IV, в случае его выделения как целевого соединения для синтеза витамина В₁ через ацетат В₁.

Предположив строение примесей как этиловые эфиры 4-карбоксиметилтиазола (XV) и 4-метил-5-карбокситиазола (XVI), мы осуществили их синтез целенаправленно по нижеприведенной схеме.



Бромирование кетона XIV проводили диоксандибромидом в условиях [5]; главным продуктом конденсации было соединение XVI (ГЖХ). Показана способность соединений XV, XVI образовывать с пириди-

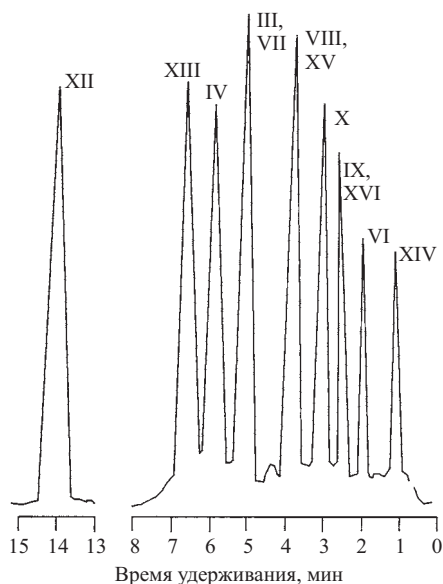


Рис. 1. ГЖХ для модельной смеси соединений, которые могут содержаться в “сыром” ацетоксиэтилтиазоле IV, получаемом из бутиролактона VI.

новым компонентом II структуры, близкие по строению к витамину B₁ [6].

Таким образом, “сырые” продукты III, IV могут содержать ряд нежелательных примесей.

Нам удалось подобрать сорбент и условия ГЖХ-анализа (см. экспериментальную часть), позволяющие идентифицировать не только основные продукты этого синтеза, но и примеси. Для большей информативности и наглядности приведем для них обобщенную хроматограмму (рис. 1).

Далее приведены результаты наших исследований по совершенствованию процесса получения ацетоксиэтилтиазола IV с целью использования его непосредственно в синтезе ацетата B₁.

Во-первых, целесообразно полностью избавляться от примеси ацетоуксусного эфира XIV (отгонкой в вакууме) в “сыром” АБЛ VII, что исключит образование нежелательных функционализированных тиазолов XV, XVI на последующих стадиях.

Во-вторых, имеется возможность увеличить конверсию VIII в хлоркетоны IX, X, оптимизировав количество H₂SO₄ и продолжительность процесса декарбоксилирования.

В-третьих, равновесные реакции в цепочке превращений соединений VIII, IX, X можно сместить в сто-

рону X, не используя Ac₂O, а за счет этерификации IX уксусной кислотой, оптимизировав ее количество.

На рис. 2 показаны графические зависимости конверсии VIII от продолжительности процесса декарбоксилирования при 100 °С и фиксированных значениях концентрации H₂SO₄: 26,2 моль/л (кривая 1), 31,1 моль/л (кривая 2), 36,2 моль/л (кривая 3).

Кривая 2 приведена для сравнения. Она характеризует процесс по известной технологии со следующими регламентируемыми параметрами: C(H₂SO₄) = 31,1 моль/л, температура 95 – 105 °С, время 2,5 – 3 ч.

Как видно из представленных результатов, в регламентированных условиях конверсия VIII составляет лишь 87 % и может быть увеличена, по меньшей мере на 10 %, за счет продления процесса на 2 ч или в других условиях при увеличении времени на 1 ч и дополнительном использовании H₂SO₄ в количестве 16 % (кривая 3).

Конверсия VIII в хлоркетоны IX, X в изученных условиях протекает практически без смолообразования. Косвенным показателем этого может служить то, что реакционные массы получают прозрачными светло-коричневого цвета. Замечено, что наличие в VIII примеси VII, приводит к более темным массам.

Несмотря на то, что разработана методика количественного определения VIII и примеси VII в “сыром” продукте с помощью ГЖХ по внутреннему стандарту, наш опыт работы с этими соединениями показал целесообразность разработки альтернативной методики. Это обусловлено, главным образом, следующими причинами. В процессе ГЖХ-анализа при высоких температурах термостатирования колонок возможно декарбоксилирование части соединений VII, VIII. Кроме того показано, что даже следовые количества кислот в “сыром” VIII, могут существенно исказить истинные результаты анализа.

Более надежные результаты по конверсии “сырого” VIII, на наш взгляд, могут быть получены, если примесь VII определять с помощью ГЖХ по методу добавок, а общее содержание соединений VII, VIII по максимальному количеству выделившегося CO₂. Экспериментальные данные по содержанию VIII в “сыром” продукте и результаты, полученные с помощью ГЖХ по содержанию хлоркетонов IX, X, показывают, что конверсия VIII в целевые продукты может составлять не менее 95 %.

Наши исследования показывают, что очень важно перед отгонкой AcOH полностью нейтрализовать H₂SO₄. В промышленности для этой цели обычно используют триэтанолламин. Если триэтанолламин не прибавлять вовсе, то осмоление хлоркетонов IX, X может составить до 27 %; концентрат черного цвета. Если триэтанолламин вводить в количестве, достаточном лишь для образования кислой соли, как по известной технологии, тогда разрушается лишь 14 % образовавшихся VII, VIII. При полной нейтрализации H₂SO₄ осмоление хлоркетонов практически не происходит; концентрат светло-коричневого цвета. Аналогичные

Оптимизация количеств AcOH и H₂O в синтезе X

№ опыта	Исходные вещества, моль				Выход, %	
	VIII	AcOH	H ₂ O	Ac ₂ O	X	IX
1	1,000	4,303	1,337	—	98,5	1,0
2	1,000	3,766	1,276	—	86,6	8,4
3	1,000	3,773	0,968	—	94,3	0,0
4	1,000	2,322	1,304	—	68,4	18,5
5	1,000	2,322	1,304	1,304	85,0	2,0

результаты получены при использовании 2-аминоэтанола (коламина).

В таблице приведены результаты наших исследований по влиянию количеств AsOH и H_2O на конверсию VIII в X без использования As_2O . Опыт 5 – для сравнения; в нем указаны соотношения реагентов и выход хлоркетонов IX, X по известной технологии с применением As_2O . Если перед отгонкой AsOH вовсе не прибавлять As_2O (опыт 4), то при достаточно высокой конверсии VIII (87 %), “сырой” X содержит значительное количество IX (до 19 %).

Нами показано, что если количество AsOH увеличить на 62 %, а количество H_2O уменьшить на 26 % (опыт 3), то можно достичь полноты этерификации IX в целевой X. Выход X в “сыром” продукте составляет 94,3 %.

Далее мы провели конденсацию X с тиоформамидом в ацетоксиэтилтиазол IV, который выделяли экстракцией толуол-бутанольной смесью (6:1), растворители отгоняли, а “сырой” IV фракционировали. В основной фракции (100 – 110 °C/2 мм рт. ст.) содержание IV составляло в среднем 95 %; выход 80 %.

Получение ацетата B_1 из 4-метил-5-(β -ацетоксиэтилтиазола) и далее витамина B_1 из него описано нами ранее [3].

Проведенные нами исследования могут представлять определенный интерес для специалистов, занимающихся совершенствованием технологии получения витамина B_1 , в частности его тиазольного компонента.

Экспериментальная часть

Анализ качественного состава реакционных масс декарбоксилирования α -ацето- α -хлорбутиролактона VIII и синтеза 4-метил-5-(β -ацетоксиэтил)тиазола IV.

ГЖХ-анализ проводили на хроматографе ЛХМ-8МД с детектором по теплопроводности. Длина колонки 2,5 м, внутренний диаметр 2,5 м. Сорбент: хроматон N-AW-HMDS (фракция 0,100 – 0,125 мм), силанизированный ГМДС и пропитанный 5 % ХЕ-60. Газ-носитель — гелий. Условия анализа: температура термостата колонок 171 °C, испарителя 200 °C, детектора 200 °C, сила тока моста детектора 105 мА, скорость диаграммной ленты 600 мм/ч. Объем вводимой пробы 0,1 мкл, масштаб записи 1:3.

Время удерживания (порядок выхода компонентов) приведены на хроматограмме (рис. 1).

Определение содержания α -ацетобутиролактона VII и α -ацето- α -хлорбутиролактона VIII в “сыром” VIII.

Определение содержания VII, $\omega(\text{VII})$. Содержание VII в “сыром” VIII определяют с помощью ГЖХ по методу добавок, используя стандартный VII.

Определение содержания VIII, $\omega(\text{VIII})$. В круглодонной колбе взвешивают 40,0 мл “сырого” VIII (m). Содержимое вакуумируют при комнатной температуре и давлении 30 – 35 мм рт. ст. до прекращения выде-

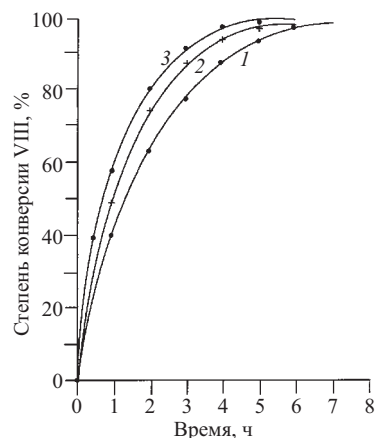


Рис. 2. Зависимость конверсии ХАБЛ VIII от концентрации H_2SO_4 и продолжительности процесса

ления пузырьков газа (10 мин). Взвешивание повторяют. Уменьшение массы указывает на декарбоксилирование VIII при хранении.

После вакуумирования в колбу последовательно приливают 36 мл AsOH и 1,4 мл раствора H_2SO_4 , полученного путем растворения 3 мл конц. серной кислоты в 25 мл воды. Содержимое перемешивают, взвешивают с колбой. Колбу снабжают обратным холодильником с водяным охлаждением, помещают в глицериновую баню и содержимое нагревают при 100 °C в течение 4 ч. Затем реакционную массу охлаждают на водяной бане, взвешивают и с помощью ГЖХ проводят качественный анализ на наличие остаточных количеств VIII, VII. Перед отбором пробы объемом 0,1 мкл через иглу шприца прокачивают триэтанол-амин.

При необходимости время декарбоксилирования увеличивают. Если количество H_2SO_4 увеличить в 4 раза, то декарбоксилирование завершается уже за 1 ч.

Массовую долю VIII вычисляют из очевидной зависимости:

$$v(\text{CO}_2) = \left[\frac{\omega(\text{VIII})}{M(\text{VIII})} + \frac{\omega(\text{VII})}{M(\text{VII})} \right] \cdot m.$$

Содержание X, IX в “сыром” продукте определяли с помощью ГЖХ по методу добавок.

Получение 5-ацетокси-3-хлорпентанона-2 (X) из “сырого” α -ацетокси- α -хлорбутиролактона (VIII) в оптимизированных условиях.

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, приливают последовательно 255 мл (4,24 моль) AsOH из расчета на ее 100 % содержание, 20 мл (1,11 моль) воды (с учетом ее наличия в AsOH ; в случае использования регенерированной AsOH дополнительное прибавление воды практически не требуется). При включенной мешалке из пипетки прибавляют 0,86 мл (0,0158 моль) H_2SO_4 . Затем самотеком из капельной воронки сливают в колбу 171,0 мл “сырого” VIII (222,5 г, содержание VIII 80 %, 1,095 моль). Капельную воронку заменяют

на обратный холодильник. Полученный раствор при перемешивании подогревают до 100 °С. Выделяющийся в результате реакции CO₂ удаляют в атмосферу. Реакционную массу выдерживают при 100 °С в течение 4 ч, после чего отбирают пробу на анализ (определение с помощью ГЖХ остаточного VIII; на период освоения технологии). При отсутствии VIII в колбу из пипетки прибавляют 4,19 мл (0,0316 моль) триэтанолamina или 1,90 мл (0,0316 моль) этаноламина.

Далее реакционную массу коричневого цвета переносят в круглодонную колбу и отгоняют смесь AcOH-H₂O до полного ее прекращения (давление 80–90 мм рт. ст., температура в парах 65–75 °С). Получают до 212 мл отгонной смеси, содержащей около 192 мл AcOH и 20 мл H₂O, которую используют для повторного синтеза, прибавив 63 мл AcOH.

Остаток — “сырой” X (221,1 г) с массовой долей основного вещества 84 %, 1,04 моль. По данным ГЖХ IX отсутствует. Выход X составляет 95 %.

Получение 4-метил-5-(β-ацетоксиэтилthiazола) (IV) из 5-ацетокси-3-хлорпентанона-2 (X).

200 г “сырого” X (содержание X 84 %, 0,941 моль) конденсируют с тиоформамидом в этилацетате в известных условиях [2]. Изменения касаются выделения целевого IV. Вначале полностью отгоняют этилацетат, к остатку последовательно приливают 200 мл толуол-бутанольной смеси (6:1, по объему), 250 мл H₂O и перемешивают 15 мин. Затем реакционную массу

осторожно нейтрализуют 40 % раствором NaOH до pH 7, отделяют верхнюю органическую фазу (экстракт IV), а к водной фазе дополнительно прибавляют 150 мл толуол-бутанольной смеси и проводят экстракцию остатка IV. Объединенные толуол-бутанольные экстракты IV концентрируют; сначала отгоняют растворители при атмосферном давлении, а затем при пониженном давлении 150–200 мм рт. ст., не допуская нагрева концентрата выше 100 °С. Остаток разгоняют. Собирают фракцию с температурой кипения 100–110 °С при 2–3 мм рт. ст. Получают 150,7 г ацетоксиэтилthiazола IV с содержанием основного вещества 92,5 %, считая на хлоркетон X.

Анализ IV проводили с помощью ГЖХ по методу добавок. Аналитически чистый образец IV получали ацетилированием 4-метил-5-(β-гидроксиэтил)thiazола III, выделяемого после сульфитного расщепления витамина B₁ медицинского качества [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Березовский, *Химия витаминов*, Москва (1973).
2. Л. О. Шнайман, *Производство витаминов*, Москва (1973).
3. М. М. Литвак, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(11), 64–67 (1991).
4. М. М. Литвак, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(2), 43–45 (1999).
5. Авт. свидет. СССР 1665673 (1989).
6. М. М. Литвак, *Тез. докл. конференции по технологии ключевых соединений, используемых в синтезе биологически активных веществ*, Пенза (1991), сс. 20–22.

Поступила 16.02.04

OPTIMIZATION OF THE SYNTHESIS OF 4-METHYL-5-(β-ACETOXYETHYL)THIAZOLE

M. M. Litvak

Belgorod State University, Belgorod, Russia

The conversion of butyrolactone into 4-methyl-5-(β-acetoxyethyl)thiazole (I) has been thoroughly studied and modified so as to use I for the direct synthesis of B₁ acetate and vitamin B₁. The main modifications are related to the stage of decarboxylation of α-aceto-α-chlorobutyrolactone. The results can be of interest for specialists engaged in the technology of vitamin B₁.