



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1237666 A1

(51) 4. C 07. D 319/06

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



- (21) 3800155/23-04
- (22) 01.08.84
- (46) 15.06.86. Бюл. № 22
- (71) ЛГУ им. А.А.Жданова
- (72) Н.Н.Химич и В.А.Николаев
- (53) 547.841.07(088.8)
- (56) David Davidson, Sidney A. Bernhard., The Structure of Meldrunis Supposed β -Lactonic Acid, TACS, 1948, 70, 3426-3428.

(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,2-ДИМЕТИЛ-4,6-ДИОКСО-1,3-ДИОКСАНА конденсацией малоновой кислоты с ацетоном в среде уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты, отличающийся тем, что, с целью интенсификации процесса и повышения выхода целевого продукта, после смешения малоновой кислоты с уксусным ангидридом и серной кислотой удаляют образующуюся уксусную кислоту и конденсацию проводят при температуре от 0 до 10°C.

(19) SU (11) 1237666 A1

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксана (кислоты Мельдрума), который находит широкое использование в тонком органическом синтезе и получении природных соединений и лекарственных препаратов.

Цель изобретения - интенсификация процесса и повышение выхода целевого продукта за счет удаления образующейся уксусной кислоты и тем самым уменьшения кислотности среды и проведения процесса при низкой температуре, что предотвращает обратную реакцию гидролитического расщепления 1,3-диоксанового кольца.

Пример 1. Проведение конденсации при $+25^{\circ}\text{C}$ без предварительного удаления уксусной кислоты.

К суспензии 20,8 г (0,2 моль) мелкоизмельченной малоновой кислоты в 25 мл (0,27 моль) перегнанного уксусного ангидрида добавляли 0,5 мл конц.серной кислоты, смесь перемешивали до растворения малоновой кислоты, к полученному раствору при $+25^{\circ}\text{C}$ добавили 16 мл (0,22 моль) безводного ацетона и оставили на ночь (15 ч). Выпавшие желтоватые кристаллы отфильтровывали, промыли холодной водой (2x10 мл), из маточного раствора после повторного охлаждения, фильтрования и промывания получили дополнительное количество вещества. Общий выход желтоватых кристаллов кислоты Мельдрума после высушивания в эксикаторе 12 г (42%). Для получения бесцветного препарата вещество переосадили из раствора в ацетоне (15 мл) двукратным количеством воды. Выход 8,5 г (30%) т.пл. $92-93^{\circ}\text{C}$.

Пример 2. Проведение процесса конденсации при $+25^{\circ}\text{C}$ в течении 15 ч с предварительным удалением уксусной кислоты и избытка уксусного ангидрида.

К смеси 20,8 г (0,2 моль) малоновой кислоты и 70 мл (0,74 моль) уксусного ангидрида прибавили 0,5 мл конц.серной кислоты, перемешивали 10 мин до полного растворения малоновой кислоты и оставили на 1 ч при

$+25^{\circ}\text{C}$. Избыток уксусного ангидрида и уксусную кислоту отогнали в вакууме 1 мм рт.ст при $+40^{\circ}\text{C}$ к полученной реакционной смеси (желтого цвета) при $+25^{\circ}\text{C}$ добавили в течении 20 мин 20 мл (0,27 моль) безводного ацетона (при этом смесь приобрела темно-желтую окраску) и оставили на ночь. После выделения и очистки целевого продукта реакции аналогично примеру 1 было получено 13 г (46%) бесцветной кислоты Мельдрума с т.пл. $92-93^{\circ}\text{C}$.

Пример 3. Проведение процесса при 0°C с отгонкой уксусной кислоты непосредственно после смешения реагентов.

К смеси 26 г (0,25 моль) малоновой кислоты и 53 мл (0,56 моль) перегнанного уксусного ангидрида прибавили 5 капель конц.серной кислоты, перемешивали 10 мин до растворения основного количества малоновой кислоты (при этом реакционная смесь сильно охладилась), образовавшуюся уксусную кислоту и избыток уксусного ангидрида отогнали в течение часа при $+15^{\circ}\text{C}$ в вакууме 1 мм рт.ст. К остатку в течении 5 мин при 0°C и перемешивании прибавили 20 мл (0,27 моль) безводного ацетона, бесцветную реакционную смесь охладили до -10°C через час выпавшие кристаллы отфильтровывали, промыли на фильтре ледяной водой (2x15 мл), маточный раствор снова охладили и после аналогичной обработки выделили дополнительное количество кислоты Мельдрума; обе порции объединили, высушили в вакуум-эксикаторе над КОН и получили 24,8 г (77%) бесцветного кристаллического вещества с т.пл. $92-94^{\circ}\text{C}$.

Пример 4. Проведение реакции при -10°C аналогично примеру 3.

После удаления уксусной кислоты ацетон прибавили в течении 5 мин при -10°C и далее обработали аналогично примеру 3. Выход Мельдрума 76% т.пл. $92-94^{\circ}\text{C}$.

Эквивалент нейтрализации: 143,6; 144,4. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$

Вычислено 144,12.

ИК спектр, cm^{-1} (0,03 моль)л в CHCl_3 : 976(70), 1016(50), 1085(53), 1269(35), 1308(37), 1355(30), 1396(35).

1606(19), 1756(90), 1785(70), 2925(13);
3005(16), 3070(22).

Спектр ПМР δ , м.д. (ацетон d_6 , 0,3 моль (л): 1,80 (6H, c, 2CH₃), 3,92 (2H, c, CH₂).

Как видно из результатов, приведенных в примерах 1-4, указанные преимущества данного способа дают возможность сократить общее время процесса по крайней мере в 5-6 раз, уменьшить почти вдвое расход уксусного ангидрида и вместе с тем на 30-35% увеличить выход целевого продукта реакции, т.е. в 1,7 раза по сравнению с известным способом.

При сильном понижении температуры (до -50°C) наблюдается стеклование, частичная кристаллизация реакционной смеси и в результате протекания реакции в гетерогенной среде выход целевого продукта резко уменьшается.

Пример 5. К смеси 31,2 г (0,3 моль) порошкообразной малоновой кислоты и 65 мл (0,68 моль) перегнанного уксусного ангидрида прибавляли 5 5 капель конц. серной кислоты, перемешивали 10 мин до растворения основного количества малоновой кислоты. Уксусную кислоту и избыток уксусного ангидрида отогнали в течение часа при $+15^\circ\text{C}$ в вакууме при 1 мм рт.ст. к остатку в течение 10 мин при -30°C и перемешивании магнитной мешалкой добавили 18,6 г (0,32 моль) безводного ацетона, при этом наблюдалась 15 частичная кристаллизация реакционной смеси, через 2 ч смесь перенесли на фильтр, кристаллический осадок отфильтровали, промыли ледяной водой (2 x 15 мл) и далее обрабатывали аналогично примеру. Выход кислоты Мельдрума 10,2 г (36%), Т.пл. $86-91^\circ\text{C}$.

Составитель Т.Кашина

Редактор Л.Долинич Техред Н.Бонкало Корректор Г.Решетник

Заказ 3258/29

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4