

Г. Х. Хисамутдинов, И. З. Кондюков, В. А. Кашаев,
Е. Г. Кожуховская, Ю. А. Гущина, Ю. Г. Печенев, В. П. Ильин

РАЗРАБОТКА ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ

2 - МЕТИЛ-4,6-ДИОКСИПИРИМИДИНА И ПОИСК АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПУТЕЙ ЕГО СИНТЕЗА

Ключевые слова: 2 – метил-4,6-диоксипиримидин, опытно – промышленная технология, синтез, 1,1-диамино-2,2-динитрометилена.

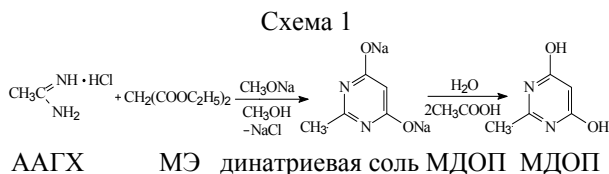
Предложен усовершенствованный вариант синтеза 2-метил-4,6-диоксипиримидина с использованием ацетамидина гидрохлорида и малонового эфира в среде метанола в присутствии метилата натрия, а также два новых альтернативных способа получения 2-метил-4,6-диоксипиримидина из более доступных видов сырья: малондиамида и этилацетата, малонового эфира и ацетамида.

Key words: 2-methyl-4,6-dioxypyrimidine, pilot production technology, synthesis, 1,1-diamino-2,2-dinitromethylene.

The paper describes the development of the improved synthesis of 2-methyl-4,6-dioxypyrimidine using acetamidine hydrochloride and malonic ester in methanol medium in the presence of sodium methylate, as well as two new alternative processes of 2-methyl-4,6-dioxypyrimidine preparation from more available raw materials: malon dya-mide and ethyl acetate, malonic ester and acetamide.

2-Метил-4,6-диоксипиримидин (МДОП) применяется в качестве исходного соединения при получении мощного малочувствительного взрывчатого вещества (ВВ) 1,1-диамино-2,2-динитрометилена (ДАДНЭ, FOX-7) [1, 2], а также при синтезе биологически активных веществ [3].

Наиболее изученным способом его получения является конденсация ацетамидина гидрохлорида (ААГХ) с малоновым эфиром (МЭ) в спиртовых средах в присутствии алкоголятов натрия [4, 5]:



В работе [4] описан способ получения МДОП с выходом 43 % взаимодействием 1,8 моля ААГХ с 1,2 моля МЭ в растворе 3,5 г металлического натрия в 150 мл абсолютного этанола в течение 3-х дней при комнатной температуре. Затем реакционную массу нейтрализуют концентрированной соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой для удаления хлорида натрия.

В работе [5] описан улучшенный способ получения, обеспечивающий 97 % - ный выход МДОП взаимодействием 2,5 моля метилата натрия в 1300 мл метанола и 1 моля ААГХ с 1 молем МЭ при комнатной температуре. Затем реакционную массу нагревают до 50°C, кипятят с обратным холодильником при перемешивании 2 ч и выдерживают в течение 24 ч при комнатной температуре. По окончании выдержки реакционную массу нейтрализуют концентрированной соляной кислотой до pH = 6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой для удаления хлорида натрия.

Основными недостатками этих способов являются:

- длительность процесса;
- применение коррозионно-активной соляной кислоты для нейтрализации реакционных масс.

Кроме того, проверка данных способов показала, что при этом образуется трудно фильтруемые мелкокристаллические осадки целевого продукта.

В 1998-2000 г в ГосНИИ «Кристалл» были проведены исследования по разработке технологии получения МДОП, пригодной для промышленной реализации. В результате этих исследований была разработана и отработана опытно-промышленная технология получения МДОП.

Сущность разработанного технологического процесса заключается в том, что смесь ААГХ и МЭ нагревают в среде метанола при 60÷70°C в присутствии метилата натрия в течение 4÷5 ч. Затем проводят отгонку, остаток растворяют в воде и раствор динатриевой соли МДОП подкисляют уксусной кислотой до pH 5÷6 при температуре 55÷60°C. После нейтрализации реакционную массу медленно охлаждают и выдерживают течение 10 ч при температуре 20÷25°C. Осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат в продувных сушилках при температуре воздуха 50÷60°C.

Упаривание растворителя, растворение остатка в воде и подкисление соли МДОП уксусной кислотой при повышенных температурах позволяет получить достаточно крупные легко фильтруемые кристаллы МДОП и избежать коррозии аппаратуры.

Разработанный процесс получения МДОП отработан на опытно-промышленной установке, созданной в опытном производстве ОАО «ГосНИИ «Кристалл». Процесс позволяет получить МДОП с выходом 80÷85 %.

После 2000г в литературе появилось несколько работ по синтезу МДОП, но все они основаны на реакции конденсации ААГХ с МЭ в среде этанола в присутствии этилата натрия [6-8] .

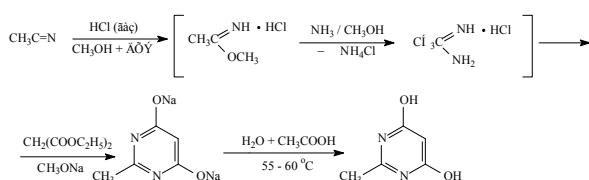
Однако все описанные выше способы имеют один существенный недостаток:

- использование дефицитного, высокотоксичного в обращении и гидролитически нестабильного ААГХ.

Нами разработан новый технологический процесс получения крупнокристаллического МДОП из ацетонитрила без выделения высокотоксичного в обращении и гидролитически нестабильного кристаллического ААГХ [9].

Сущность разработанного способа заключается в том, что ацетонитрил последовательно обрабатывают газообразным хлористым водородом в среде дихлорэтан – метанол, а затем метанольным раствором аммиака. Выпавший хлористый аммоний отфильтровывают, растворители отгоняют (метанол и дихлорэтан), остаток разбавляют метанолом, и образовавшийся в ходе реакции ацетамидин гидрохлорид без выделения обрабатывают малоновым эфиром в присутствии метилата натрия при кипячении. Метанол отгоняют, остаток растворяют в воде и подкисляют ледяной уксусной кислотой при температуре 55÷60 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и спиртом (схема 2).

Схема 2

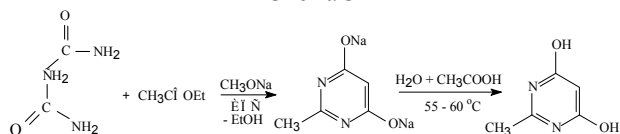


При этих условиях образуется крупнокристаллический, легко фильтруемый МДОП с выходом 88,7 % и массовой долей вещества 95 %.

Кроме того, нами разработаны еще два альтернативных метода синтеза МДОП, исключающих использование ацетамидина гидрохлорида.

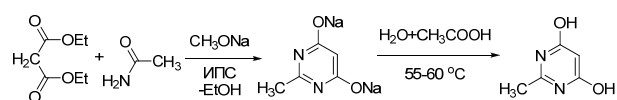
Первый основан на реакции конденсации малондиамида с этилацетатом. Реакция проводится путем нагревания смеси малондиамида с этилацетатом в среде изопропилового спирта (ИПС) в присутствии метилата натрия (схема 3). [10]

Схема 3



Второй способ основан на реакции конденсации малонового эфира с ацетамидом. Реакция проводится путем кипячения смеси малонового эфира с ацетамидом в среде изопропилового спирта в присутствии метилата натрия (схема 4) [11].

Схема 4



В обоих способах по окончании реакции отгоняют растворители, твердый остаток растворяют в воде и подкисляют уксусной кислотой при 55÷60 °С,

осадок отфильтровывают, промывают водой и спиртом.

В табл. 1 приведено соотношение реагентов и выход МДОП по первому способу, а в табл. 2 – соотношение реагентов и выход МДОП по второму способу.

Таблица 1– Влияние мольных соотношений реагентов на выход МДОП

№ примера	Количество реагентов, моль			Выход диона, %
	Малондиамид	Метилат натрия	Этил-ацетат	
1	1,0	3,5	2,0	66,2
2	1,0	3,0	1,6	16,0
3	1,0	3,3	1,6	44,0
4	1,0	3,5	1,6	56,0
5	1,0	3,5	1,3	51,3
6	1,0	4,0	1,6	16,0

Таблица 2 – Влияние мольных соотношений реагентов на выход МДОП

№ примера	Количество реагентов, моль			Выход МДОП, %
	Мало-новый эфир	Ацетамид	Метилат натрия	
1	1,0	3,0	4,0	62,9
2	1,0	3,0	4,0	62,3
3	1,0	3,0	3,2	48,3
4	1,0	3,2	4,0	58,2

Из приведенных данных видно, что оптимальными соотношениями для первого способа являются: малондиамид : этилацетат 1:2, малондиамид : метилат натрия 1:3,5, а для второго способа - малоновый эфир : ацеамид 1:3, малоновый эфир : метилат натрия 1:4.

Экспериментальная часть

Получение МДОП с использованием ацетонитрила

В реакционную колбу, снабженную механической мешалкой с затвором, термометром и капилляром для дозировки хлористого водорода под слой жидкости, загружают 41,0 г (1,0 моль) ацетонитрила, 35,2 г (1,1 моль) метанола и 46 г дихлорэтана. Затем при температуре от минус 5 до плюс 5 °С и перемешивании под слой жидкости пропускают газообразный хлористый водород до поглощения около 40,0 г (~ 1,1 моль). Затем температуру реакционной массы постепенно повышают до (20 ± 2) °С, выдерживают при данной температуре в течение 20 ч и получают суспензию ацетиминоэфира в дихлорэтано, которую дозируют к насыщенному раствору аммиака в метаноле (180 мл), поддерживая температуру реакционной массы около 20 °С и значение pH реакционной массы ≥ 8. Затем реакционную массу нагревают до кипения, выдерживают при кипении в течение 15÷30 мин и фильтруют от хлористого аммония.

По окончании фильтрации из полученного раствора отгоняют ~75 мл смеси растворителей (дихлорэтан и метанол), добавляют чистый метанол до

полного растворения осадка при комнатной температуре и получают около 490 мл раствора, содержащего ~88 г ацетамида гидрохлорида.

В колбу помещают 623,2 г метанольного раствора метилата натрия, содержащего 168,6 г (3,12 моль) метилата натрия, и к нему при температуре 20÷25 °С и перемешивании приливают полученный по вышеописанной методике 490 мл метанольного раствора ацетамида гидрохлорида, содержащего 88 г (0,92 моль) продукта, затем добавляют 176 г (1,1 моль) малоновго эфира. Реакционную массу кипятят в течение 4 ч, отгоняют метанол под вакуумом, остаток растворяют в 550 мл воды, раствор нагревают до 50÷55 °С и подкисляют ледяной уксусной кислотой (292÷440 мл) до кислой реакции, массу оставляют медленно охлаждаться до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, спиртом и сушат. Получают 102,4 г (88,7 % от теоретического) МДОП с чистотой более 95 %.

Получение МДОП из малондиамида и этилацетата

В реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают 150 мл изопропилового спирта, засыпают 27 г (0,5 моль) метилата натрия и нагревают при 40÷50 °С до полного его растворения, затем добавляют 15,5 г (0,15 моль) малондиамида, перемешивают 10÷15 мин, затем дозируют по каплям 26,5 г (0,3 моль) этилацетата при интенсивном перемешивании. Реакционную массу быстро нагревают до кипения и кипятят в течение 2 ч, затем отгоняют растворители и к остатку приливают 70 мл воды при температуре 50÷55 °С, перемешивают до полного растворения осадка. Полученный раствор соли подкисляют при 55÷60 °С ледяной уксусной кислотой до pH 5÷6 (~30÷40 мл), медленно охлаждают до комнатной температуры и отстаивают в течение ~ 2 ч. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой (2×30 мл), спиртом (30 мл). Получают 12,65 г (66,2% от теории) МДОП с массовой долей вещества ~ 95 %.

Получение МДОП из малоновго эфира и ацетамида

В реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают 200 мл изопропилового спирта, засыпают 27 г (0,5 моль) метилата натрия и нагревают при 40÷50 °С до полного его растворения, затем добавляют 20 мл (0,125 моль) малоновго эфира, перемешивают 10÷15 мин,

затем порциями добавляют 22 г (0,373 моль) ацетамида при интенсивном перемешивании. Реакционную массу быстро нагревают до кипения и кипятят в течение 4 ч, затем отгоняют растворители и к остатку приливают 100 мл воды при температуре 50÷60 °С, перемешивают до полного растворения осадка. Полученный раствор соли подкисляют при 55÷60 °С ледяной уксусной кислотой до pH 5÷6, медленно охлаждают и отстаивают в течение 10 ч при комнатной температуре. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой (3×30 мл), спиртом (2×20 мл). Получают 9,9 г (62,9% от теории) МДОП с массовой долей вещества ~ 95 %.

Выводы

1. Разработан технологический процесс получения 2-метил-4,6-диоксипиримидина с использованием ацетамида гидрохлорида и малоновго эфира в среде метанола в присутствии метилата натрия, обеспечивающий 80 %-ный выход целевого продукта.

2. Технологический процесс отработан в условиях опытного производства.

3. Разработан новый способ получения 2-метил-4,6-диоксипиримидина из ацетонитрила без выделения высокотоксичного гидролитически нестабильного ацетамида гидрохлорида.

4. Разработаны два новых альтернативных способа получения 2-метил-4,6-диоксипиримидина из более доступных видов сырья: малондиамида и этилацетата, малоновго эфира и ацетамида.

Литература

1. А.А. Астратъев, Д.В. Дашко, А.Ю. Мершин, А.И. Степанов, Н.А. Уразгильдеев *Жур. Орг. химии*, **37**, 5, 766 (2001).
2. Trzcinski et.al. *J. of hazardous materials*, **157**, 605-612. (2008).
3. Пат. США 5.397.781, МПК С 07Д 239/50 (1995).
4. Levinston P.F and Ronzio A.R. *J.Am.Chem.Soc.*, **62**, 606-607 (1940).
5. Chylen Z, Cudzilo S., Bladen J., and Pietzyk. *Optimization of 1,1-diamino-2,2-dinitroethylene synthesis. New Trends in Research of Energetic Materials*. Pardubice, Czech Republic, 2005, p.p 212-216.
6. Czeskis B.A., Labelled J. *Compounds and Radiopharmaceuticals*, **47**, 10, 699-704 (2004).
7. Allentoff A.J., Lago M.W., Ogan M., et.al. *J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **51**, 1, 41-47 (2008).
8. Farard J., Loge C., Duflos M., et.al. *Tetrahedron Letters*, **50**, 41, 5729-5732 (2009).
9. Пат. РФ 2461545, МПК С 07Д 239/54 (2012).
10. Пат. РФ 2503665, МПК С 07Д 239/54 (2014).
11. Пат. РФ 2503666 (2014).

© Г. Х. Хисамутдинов – вед. науч. сотр., Госуд. ГНИИ "Кристалл", kristall@niikristall.ru; И. З. Кондюков - канд. хим. наук, нач. лаб., того же ин-та; В. А. Кашаев – канд. хим. наук, нач. отдела синтеза того же ин-та; Е. Г. Кожуховская - инж. I категории того же ин-та; Ю. А. Гушина - инж. того же ин-та; Ю. Г. Печенев – канд. техн. наук, первый зам. ген. дир. дир. по науке, Госуд. ГНИИ "Кристалл"; В. П. Ильин – д-р техн. наук, ген. дир., Госуд. ГНИИ "Кристалл".

© G. Kh. Khisamutdinov - Candidate of chemical sciences, State scientific research institute "Crystal"; I. Z. Kondyukov - Candidate of chemical sciences, State scientific research institute "Crystal"; V. A. Kashaev - Candidate of chemical sciences, State scientific research institute "Crystal"; E. G. Kozhukhovskaya - Candidate of chemical sciences, State scientific research institute "Crystal"; Yu. A. Gushina - Candidate of chemical sciences, State scientific research institute "Crystal"; Yu. G. Pechenev - Candidate of technical sciences, State scientific research institute "Crystal"; V. P. Ilyin - doctor of technical science, State scientific research institute "Crystal"