

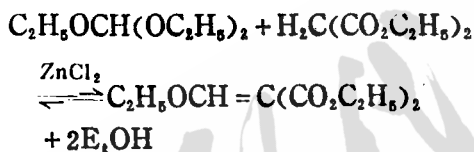
乙氧甲叉丙二酸二乙酯制备方法的改进

杭州民生药厂(杭州, 310013) 颜国和* 胡仲侃

提要 乙氧甲叉丙二酸二乙酯是由丙二酸二乙酯和原甲酸三乙酯在乙酸酐和氯化锌催化下缩合而成的, 收率97.3%(以丙二酸二乙酯计算)。原甲酸三乙酯的投料量是过量的, 没反应的原甲酸三乙酯回收后套用在下釜反应中。

关键词 乙氧甲叉丙二酸二乙酯, 合成

乙氧甲叉丙二酸二乙酯是制备喹诺酮类抗菌素的重要原料之一, 其是由原甲酸三乙酯和丙二酸二乙酯在乙酸酐和氯化锌催化作用下缩合而成, 化学反应方程式如下:



这是一个平衡反应, 生成的付产物乙醇与乙酸酐作用被除去, 或者通过精馏除去, 使平衡朝着生成产物方向移动。从十九世纪末开始就有人研究乙氧甲叉丙二酸二乙酯的制备方法^[1], 至本世纪八十年代仍有人在探索其工业化生产过程。本制备是在国外发表专利文献基础上对工艺配方和反应条件作了一些改进, 获得了更高的收率。

实验部分

(一) 在1000 ml装有搅拌器的三口瓶中, 一口与分馏柱相接, 另一口支丫管, 上面有一支温度计和滴液漏斗。依次投入原甲酸三乙酯650 g, 丙二酸二乙酯240 g, 乙酸酐15 g及氯化锌0.05 g。在强烈搅拌下用电饭锅加热升温, 反应釜温度开至140℃时, 乙醇开始从分馏柱顶端馏出, 分馏柱的回流比为3.5, 在整个反应过程中以蒸不出乙醇为目标, 控制分馏柱的气温计气温不超过79℃

为宜。同时在反应前三小时向反应釜滴加乙酸酐10 g。随着反应的进行, 釜温越来越高, 待釜温到达159℃时, 保持此温度下反应半小时, 反应完毕。整个反应约需8小时, 蒸出乙醇202 g。反应混合物待进一步处理。

在上面的装置上, 减压精馏回收原甲酸三乙酯, 收集59~62℃/4 kPa馏份377.5 g, 回收的原甲酸三乙酯用作下一釜反应投料。浓缩液移至一个简单蒸馏装置中, 收集134~136℃/0.7 kPa馏份, 得到乙氧甲叉丙二酸二乙酯293.5 g, $n_D^{25} = 1.4606$, 收率90.7%(以丙二酸二乙酯为基准)和73.9%(以原甲酸三乙酯为基准)。

(二) 同上方法, 投入从(一)回收的原甲酸三乙酯377.5 g, 新鲜的原甲酸三乙酯272.5 g, 丙二酸二乙酯240 g, 乙酸酐25 g和氯化锌0.05 g。得到产物乙氧甲叉丙二酸二乙酯315 g, $n_D^{25} = 1.4578$, 收率97.3%(以丙二酸二乙酯计算)和69.4%(以原甲酸三乙酯计算)。回收原甲酸三乙酯338.5 g, 付产物乙醇180 g。

讨论部份

(一) 分馏柱的气温计温度应控制在74~79℃之间, 气温超过79℃时, 应及时关闭回流比阀, 使冷凝液全部回流到分馏柱内。

(二) 反应釜的温度应控制在 160°C 以下, 不然会生成大量付产物并发红。

(三) 应有足够的反应时间, 让反应生成的付产物乙醇从分馏柱顶端蒸出, 使反应的平衡朝生成产物方向移动, 提高收率。

(四) 回收的乙醇中含有原甲酸三乙酯、乙酸乙酯和甲酸乙酯, 所以其量超过了理论回收量。

参 考 文 献

- [1] Claisen, Ber., 26, 2729(1893), Ann., 297, 16(1897)
- [2] US 1977, 4058553; (DE 1975, 2426964; CA 1976, 84:89639v)
- [3] 日本公开特许 a. 78—149912; (CA 1979, 90: 151613m) b. 77—68116; (CA 1977, 87: 133913 t) c. 80—53233; (CA 1981, 94: 30183v)

Preparation of Ethoxymethylenemalonic Diethyl Ester

Yan Gouhe Hu ZhonKan

(Hangzhou Mingsheng Pharmaceutical Factory, Hangzhou, 310011)

Abstract

Ethoxymethylenemalonic diethyl ester is prepared by condensation of malonic diethyl ester and orthoformic triethyl ester in the presence of ZnCl_2 and acetic anhydride. The yield is 97.3% Which Calculates in terms of malonic diethyl ester. Orthoformic triethyl ester is of too much amount The unreacted orthoformic triethyl ester is recovered without appreciable impurities by distillation and can be used in the next batch.

Key words Ethoxymethylenemalonic diethyl ester; preparation.