

ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА 2-МЕТИЛИМИДАЗОЛА И ТЕХНОЛОГИЯ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Работа поддержана грантом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» (ГК №16.522.12.2004).

Изучены закономерности процесса синтеза 2-метилимидазола по реакции между глиоксалем, аммиаком и ацетальдегидом. В результате исследований показано, что смешение полупродукта с глиоксалем следует проводить при температуре не выше 70°C, а конденсацию – при температуре 90–95°C; упаривание воды необходимо проводить при температуре 65–75°C и давлении 1,5–2 кПа. Осушку реакционной смеси нужно проводить при температуре 110°C, а выделение целевого продукта – при 160°C. Для достижения заявленного выхода целевого продукта синтез необходимо проводить в течение не менее трех часов, оптимальные соотношения реагентов соответствуют стехиометрии реакции.

Ключевые слова: 2-метилимидазол; глиоксаль; синтез; фармсустанции; гетероциклические соединения.

2-Метилимидазол – гетероциклическое соединение, содержащее в составе два атома азота. За счет своей электронно-ненасыщенной структуры 2-метилимидазол обладает высокой реакционной способностью. Это свойство позволяет использовать его в качестве сырья при производстве фармацевтических препаратов, сельскохозяйственных химикатов, вспомогательных смазочных материалов, порошковых красок и др. Широкое применение 2-метилимидазол находит в производстве ионных жидкостей [1, 2]. Кроме того, он является распространенным отвердителем эпоксидных смол, причем используется как при обычных условиях, так и в процессах горячего отверждения, т.е. вызывает гелеобразование за разумные сроки только при повышенной температуре от 80÷100°C до 200÷250°C [3]. Используется 2-метилимидазол и в качестве компонента антиобледенительных смесей для авиации [4].

Являясь полярным ионизирующим веществом, имидазол способен улучшать фармакокинетические свойства лекарственных молекул. Поэтому он исполь-

зуется в качестве вспомогательного вещества, оптимизирующего процессы растворимости и биодоступности малорастворимых лекарственных веществ. Производные имидазола занимают уникальное место в области медицинской химии.

Включение имидазольного ядра в структуру органических соединений является важным стратегическим направлением в получении лекарственных средств [5].

Основными потребителями 2-метилимидазола являются предприятия – производители фармацевтических субстанций, использующие его в качестве исходного сырья для получения противоинфекционных субстанций (метронидазол, орнидазол, тинидазол, диметридазол, 2-гидроксibenзидазол и др.) (рис. 1).

Некоторые из них, в частности метронидазол, входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. № 2135-р.

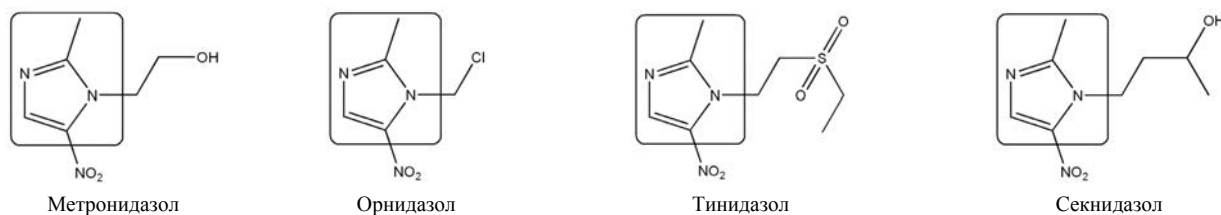


Рис. 1. Фармацевтические субстанции на основе 2-метилимидазола (выделенный фрагмент – остаток молекулы 2-метилимидазола)

В настоящее время 2-метилимидазол получают в результате ацилирования этилендиамина [6, 7]. Недостатком данной технологии является необходимость проведения реакции при высоких температурах, а также использование дорогостоящего сырья – платиносодержащего катализатора (вещества, ускоряющего скорость химической реакции). Кроме того, целевой продукт, полученный этим способом, содержит значительное количество примесей, что требует его дополнительной очистки. Также применяется технология получения 2-метилимидазола из ацетальдегида, аммиака и полимеризованного глиоксаля в водной среде при низких температурах в течение длительного времени. Это позволяет избежать применения дорогостоящих катализаторов, однако обеспечивает низкий выход (32–34%) целевого продукта [8].

В настоящей работе предложен способ получения 2-метилимидазола по методу Дебу из глиоксаля, аммиака и ацетальдегида.

Экспериментальная часть

Синтез проводили в лабораторном реакторе ИКА Lenz объемом 1 л, снабженном внешней рубашкой, подключенной к термостату Julabo, и верхнеприводной мешалкой лопастного типа. Полученный продукт концентрировали на ротационном испарителе Büchi R-II и выделяли на лабораторной ректификационной колонне непрерывным и периодическим способами. Качественный анализ полученного продукта проводили методами ПМР и ¹³C ЯМР на спектрометре Bruker AV-300 с частотой 300 МГц в среде ДМСО;

ИК-спектроскопии НПВО на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием Thermo NIKOLET 5 700 и дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе Netzsch 409 STA в среде инертного газа. Температурная развертка составила 20÷300°C. Количественный анализ проводили методом газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл-5000.2» с использованием пламенно-ионизационного детектора на колонке ZB-Wax. Температура детектора – 200°C, колонки – 145°C, испарителя – 150°C. Газ-носитель – водород, скорость 20 мл/мин. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 145 до 260°C со скоростью нагрева 20°C/мин.

Результаты и обсуждение

Синтез 2-метилимидазола модифицированным методом Дебу осуществляли путем конденсации аммиака, ацетальдегида и глиоксаля. Синтез включает следующие стадии: приготовление реакционной смеси, выдержка реакционной смеси, выделение продукта. Получение 2-метилимидазола осуществляли конденсацией глиоксаля с водным раствором аммиачно-ацетальдегидной смеси и последующей выдержкой реакционной смеси в течение 3 ч при температуре 95°C. Выделение продукта осуществляли путем вакуумной дистилляции.

Приготовление реакционной смеси проводили в два этапа: смешивание аммиака и ацетальдегида при охлаждении и последующее прибавление водного раствора глиоксаля к полученной аммиачно-ацетальдегидной смеси. Мольное соотношение исходных реагентов: аммиак / ацетальдегид / глиоксаль 2:1:1.

К охлажденному 25%-ному раствору аммиака при перемешивании осторожно дозировали при 0–5°C ацетальдегид, избегая разогревания смеси выше 20°C. К полу-

ченной смеси дозировали 39%-ный водный раствор глиоксаля таким образом, чтобы в результате саморазогревания температура реакционной смеси достигла 65–70°C. Для синтеза 2-метилимидазола необходимо использовать раствор глиоксаля, очищенный от примесей органических кислот (гликолевой, глиоксалевой, муравьиной), а также ионов металлов методом электродиализа, поскольку эти примеси способствуют протеканию побочных реакций с участием глиоксаля, что в конечном итоге приводит к падению выхода целевого продукта.

Полученную смесь нагревали до 90–95°C и выдерживали при этой температуре в течение трех часов при непрерывном перемешивании. При осуществлении синтеза 2-метилимидазола наиболее сложной является стадия выделения продукта путем вакуумной дистилляции, кроме того, эта стадия во многом определяет степень чистоты целевого продукта. После окончания выдержки реакционной смеси образуется водный раствор, содержащий непрореагировавшие реагенты, продукты неселективного превращения и 2-метилимидазол. Из побочных продуктов возможно образование ацетамида (на стадии взаимодействия аммиака и ацетальдегида). Данный побочный продукт представляет собой довольно прочное соединение, практически не разлагается при температуре своего кипения при нормальном давлении (221°C), хорошо растворим в воде. Предположительно обуславливает изменение окраски реакционной смеси и появление специфического запаха.

Выделение продукта из этой смеси осуществляли путем вакуумной дистилляции, при которой вначале концентрировали реакционную смесь путем отгонки аммиачно-щелочного дистиллята и, при дальнейшем повышении температуры, непосредственно извлекали целевой продукт из расплава после полной отгонки воды.

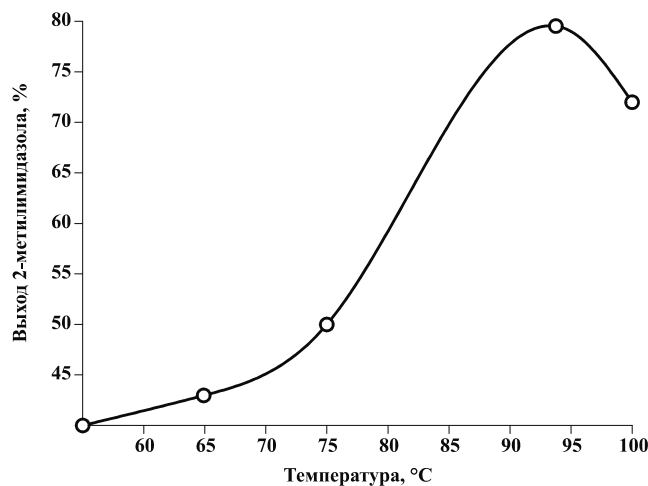


Рис. 2. Зависимость выхода 2-метилимидазола от температуры выдержки

Зависимость выхода продукта от условий синтеза

Температура выдержки реакционной смеси, °C	Время выдержки, ч	Выход, %
50	2–3	Не более 40
65	2–3	Не более 40
75	1	40
	3	50
95	1–2	50–55
	2–3	65–75
	3–4	65–80

Первоначально исходную реакционную смесь концентрировали в ротационном испарителе со степенью извлечения воды около 50–60%. Температура в кубе 65–75°C, температура паров 40°C при остаточном давлении 1,5–2,0 кПа. Далее проводили полную отгонку воды при температуре 100–115°C, реакционная масса представляет собой сухой осадок, который при повышении температуры до 140°C превращался в расплав. Из расплава при дальнейшем повышении температуры отгоняли целевой продукт – 2-метилимидазол. Температура в кубе 160°C, остаточное давление 0,5–1,5 кПа, теплоноситель марки ПМС-100; температура паров 120–145°C.

Влияние температуры на выход 2-метилимидазола. Температура – один из ключевых факторов, влияющих на протекание синтеза и, следовательно, на величину выхода продукта. В ходе выполнения экспериментов изучалось влияние температуры на отдельных стадиях синтеза. Приготовление аммиачно-ацетальдегидной смеси без охлаждения уже при температуре 20–25°C приводит к снижению выхода до 40%. Оптимальная температура приготовления смеси не выше 5–10°C. Кроме того, необходимо учитывать, что процесс является экзотермическим и при быстром, неравномерном дозировании реагентов происходит вскипание реакционной смеси.

Установлено, что снижение температуры при дозировании глиоксаля ниже 65°C также приводит к уменьшению выхода продукта до 45%. Необходимо дозировать глиоксаль с достаточной скоростью, чтобы реакционная смесь саморазогревалась до указанной температуры (65–70°C), при этом отключают охлаждение рубашки реактора. На стадии выдержки реакционной смеси происходит конденсация исходных реагентов с образованием целевого продукта – 2-метилимидазола. Проведены

эксперименты по изучению влияния температуры выдержки реакционной смеси на выход продукта. Результаты представлены на рис. 2.

Влияние времени. Помимо температуры, на стадии конденсации важным фактором является время выдержки реакционной смеси. В ходе проведенных экспериментов изучалось одновременное влияние температуры синтеза и времени выдержки реакционной смеси на выход целевого продукта. Результаты представлены в таблице.

Варьирование соотношения исходных реагентов. С целью увеличения выхода 2-метилимидазола было предложено использовать избытки исходных реагентов – глиоксаля и аммиака. Однако ни увеличения, ни уменьшения выхода продукта отмечено не было, при этом увеличилось количество кубового остатка – кека. Очевидно, что соотношение исходных реагентов не оказывает существенного влияния на протекание конденсации, реакция идет стехиометрично.

Таким образом, в ходе экспериментов установлено:

1. Наибольший выход продукта достигнут при осуществлении синтеза при температуре 95°C и выдержке реакционной смеси в течение не менее 3 ч.

2. Осуществление синтеза в мягких условиях, при температуре ниже 95°C, и сокращение времени выдержки реакционной смеси приводят к уменьшению выхода 2-метилимидазола.

3. Варьирование соотношений исходных реагентов (избыток глиоксаля и аммиака) существенного положительного влияния на выход продукта не оказывает. Увеличение продолжительности выдержки реакционной смеси не приводит к увеличению выхода 2-метилимидазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olivier-Bourbigou H., Magna L., Morvan D. Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications // Appl. Catal. A: General. 2010. Vol. 373. P. 1–56.
2. Jarosik A., Krajewski S.R., Lewandowski A., Radzinski P. Polysiloxane ionic liquids as good solvents for β -cyclodextrin-polydimethylsiloxane polyrotaxane structures // J. Mol. Liq. 2006. Vol. 123. P. 43–50.
3. Мецераков Ю.Я., Бухтиенко В.И., Плужников В.Н. и др. Эпоксидный олигомер для связующей композиции, способ его получения и способ получения связующей композиции на его основе. Патент РФ № 2221816. Заявл. 02.11.2001. Оpubл. 10.07.2003.
4. Штанкович А., Пелльманн К., Капфингер Й. Средство для устранения обледенения и антиобледенитель для самолетов. Заявка на патент РФ 94035992. Заявл. 30.09.1994. Оpubл. 20.07.1996.
5. Kumari S., Pramod K.S., Nitin K. Imidazole and its biological activities: A review // Der Chemica sinica. 2010. Vol. 1(3). P. 36–47.
6. Gitis K.M., Raevskaya N.I., Isagulyants G.V. The staged synthesis of 2-methylimidazole from ethylenediamine and acetic acid in the presence of a bifunctional aluminoplatinum catalyst // Russian Chemical Bulletin. Vol. 41, № 9. P. 1551–1554.
7. Исагулянц Г.В., Гутис К.М., Раевская Н.И. Способ получения 2-метилимидазола. Патент РФ 2039047. Оpubл. 09.07.1995.
8. Method for producing 1-substituted imidazoles. Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd. JP Patent 2005/82551 A, 2005.

Статья представлена научной редакцией «Химия» 24 декабря 2012 г.