

Винахід стосується синтезу вуглеводів, а саме, вдосконаленого способу одержання 3-О-мезил-1,2,5,6-ді-О-ізопропіліден-Д-глюкофуранози - важливого і цінного проміжного продукту [1] в синтезі нуклеозидів та їх аналогів.

Загальновідомий спосіб одержання 3-О-мезил-1,2,5,6-ді-О-ізопропіліден-Д-глюкофуранози [1-2] (в подальшому ця речовина буде називатися "ДІПГ-мезилат") полягає в конденсації метансульфохлориду (в подальшому - "мезилхлорид") з 1,2,5,6-ді-О-ізопропіліден-Д-глюкофуранозою (в подальшому - "ДІПГ") в розчині піридину при інтенсивному охолодженні. Технічно цей синтез ДІПГ-мезилату проводять [3], додаючи мезилхлорид до розчину ДІПГ (25% мас.) в сухому (абсолютному) піридині при охолодженні суміші реагентів танучим льодом; масове співвідношення ДІПГ, мезилхлориду і піридину по закінченні введення реагентів - 1,0: 0,6: 13,0. Перед виділенням ДІПГ-мезилату суміш витримують при 0°C на протязі 16 годин, далі виливають у воду з льодом (співвідношення реакційної суміші і води - 1:10), забезпечуючи енергійне перемішування; осадок, який при цьому випадає, фільтрують і повторно промивають водою.

Одержаний таким чином продукт звичайно має значну забарвленість через великий вміст смолоподібних домішок і в подальших синтезах спричиняє неприпустимого забруднення реакційних розчинів. Перекристалізація ДІПГ-мезилату з суміші метанол-вода дає незабарвлений продукт (Т.пл. 83-84°C), вихід ДІПГ-мезилату досягає 88%. Треба, однак, зазначити, що при одержанні ДІПГ-мезилату за методикою [3] реальний вихід цільового продукту як в умовах дослідно-промислового виробництва, так і в лабораторних умовах складає 61-64%,

Способу [3] притаманний ряд недоліків:

1) через використання піридину не тільки як каталізатора і реагента, що забезпечує необоротність процесу (за рахунок зв'язування побічного продукту - хлорводню), але і як середовища для проведення синтезу до відходів виробництва потрапляє велика кількість цього розчинника;

2) виділення цільового продукту при розведенні реакційної суміші водою вимагає забезпечення особливих умов в робочій ємкості (інтенсивності перемішування, швидкості введення реакційного розчину, температури) для ефективної відмивки гідрофобного кристалічного ДІПГ-мезилату від смолоподібних клейких побічних продуктів синтезу;

3) суспензія ДІПГ-мезилату, яку направляють на фільтрування, дуже нестійка і схильна викликати закупорювання ("замулювання") трубопроводів, запірної арматури і штуцерів апаратів продуктом-сирцем, що накладає суттєві обмеження на апаратні рішення, які застосовуються в технологічній схемі. Надлишок піридину, який не вступив у реакцію, високотоксичного та пожежонебезпечного розчинника, вимагає спеціальних заходів по його регенерації (абсолютуванню!) або знешкодженню, що в поєднанні із великим розведенням розчинів, які утворюються, викликає значне подорожчання цільового продукту. Спроби виділення ДІПГ-мезилату при вливанні реакційної суміші в охолоджену (а не льодяну) воду виявили, що вже при 8-12°C замість твердого продукту відшаровується в'язкий клейкий розчин; той же ефект дає як занадто слабе, так і занадто нетривале перемішування, низька чистота реагентів, які використовуються в синтезі, а також мала селективність проведення процесу. Одержуваний у вигляді пилоподібних голчастих кристалів продукт - сирець через свою гідрофобність схильних збиватися до "грудок", утримуючи всередині них нерозмішаний з водою реакційний розчин, твердіючий мірою вимивання піридину, суміш "грудок" та "пилу" осідає в порожнинах апаратів та трубопроводів, порушуючи їх проникність і нормальне функціонування,

З наведеного виникає, що спосіб [3] розрахований виключно на застосування в лабораторних умовах, бо збільшення масштабів виробництва ДІПГ-мезилату за способом [3] надто ускладнено з технічного боку.

В основу винаходу покладено завдання спростити технологічний процес і скоротити витрати піридину.

Це завдання вирішується проведенням синтезу в суміші 0,8 мас. частин піридину та 1,2 мас частини хлороформу на кожну 1,0 мас. частину 1,2,5,6-ді-О-ізопропіліден-Д-глюкофуранози при 15-30°C на протязі, відповідно, 15-8 годин, промиванням реакційного розчину послідовно, водними розчинами мінеральної кислоти, неорганічного лугу та водою, та упарюванням хлороформного розчину.

При температурі не вище 20°C і інтенсивному перемішуванні в розчин 0,8 мас частини піридину і 1,2 мас. частини хлороформу додають 1,0 мас частини ДІПГ, після чого - 0,6 мас. частини мезилхлориду. Далі суміш витримують при температурі 15-30°C на протязі, відповідно, 15-8 годин. Для виділення цільового продукту реакційну суміш промивають, послідовно, розчинами мінеральної кислоти, неорганічного лугу і водою, далі органічний (хлороформний) шар упарюють досуха і залишок перекристалізують. Вихід ДІПГ-мезилату досягає 65%. На відміну від піридину, хлороформ може бути легко регенований і використаний повторно. Запропонована процедура виділення дає сталі результати в широкому діапазоні температур розчинів і незалежно від селективності проведення синтезу, причому інтенсивність перемішування при промиванні хлороформного розчину відбивається лише на мінімальній тривалості цих операцій. Нарешті, ДІПГ-мезилат, який одержують за пропонованою методикою, виділяється у вигляді добре сформованих гольчато-волоконистих кристалів, суспензія яких легко транспортується по трубопроводах і не забиває запірну арматуру.

Сутність пропонованого винаходу пояснюється наступними прикладами (для скорочення запису параметрам, які заявляються, надано символічних означень, як це зроблено в тексті прикладу 1)

Приклад 1. До реактору місткістю 0,5 л, обладнаного механічною (магнітною) мішалкою і охолоджуючою сорочкою (водно-льодяною банею) подають послідовно, 0,10 кг ДІПГ, 0,08 кг (0,08 л) піридину (m_1), 0,12 кг (0,08 л) хлороформу (m_2). Після утворення однорідного розчину в суміш вводять 0,06 кг мезилхлориду із швидкістю, що забезпечує утримання температури суміші при 20-30°C. Синтез ведуть при температурі 25°C (t) на протязі 8 год. (τ): час закінчення синтезу визначають за глибиною перетворення ДІПГ. Для виділення ДІПГ-мезилату реакційну суміш промивають, послідовно, 0,3 кг (0,3 л) 0,1 н. розчину сірчаної кислоти (2 рази), 0,13 кг (0,3 л) 5%-ного розчину карбонату натрію, 0,3 кг (0,3 л) дистильованої води; далі органічний (хлороформний) шар упарюють досуха при температурі 60°C, залишок перекристалізують з суміші етанол-вода (65:35% мас.). Вихід ДІПГ-мезилату складає 65% (χ), Т.пл. 82-84°C ($t_{\text{пр}}$).

Контроль за глибиною перетворення ДІПГ у ДІПГ-мезилат проводять за допомогою ТШХ реакційної суміші на пластинах (Sklatny Kavalier, Чехія): сорбент - широкопористий силікагель за Пітрі (Silpearl), зв'язуюча

речовина - крохмаль, підклада - алюмінієва фольга; елюент - суміш хлороформ-етанол (9:1 об.);
 Rf: ДІПГ - 0,54-0,58; ДІПГ-мезилат - 0,65-0,70, плями розділяються ефективно; відкриття - обвуглюванням.
 Синтез зупиняють після зникнення плями ДІПГ на хроматограмах.

Ідентифікацію продукту за температурою плавлення виконують згідно вимог ГОСТ 18995.4-73.

Вихід ДІПГ-мезилату розраховують за формулою

$$\chi = \frac{m_m \mu_D}{\mu_m m_D} \cdot 100 \% .$$

де $m_m(\mu_m)$ - маса (мольна маса) одержаного ДІПГ-мезилату;

$m_D(\mu_D)$ - маса (мольна маса) витраченого ДІПГ.

Приклади 2-13. Процес ведуть аналогічно прикладу 1, із зміною одного з заявлюваних параметрів.

З матеріалів таблиці видно, що саме заявлені кількості введених піридину та хлороформу, а також температура синтезу обумовлюють досягнення найвищого виходу та найбільшої чистоти (за т.пл.) ДІПГ-мезилату при скороченні витрат піридину та спрощенні процесу.

Зменшення кількості введеного піридину проти заявленої (приклад 2, 3) веде до зменшення виходу та забруднення продукту непрореагованим ДІПГ, а її збільшення (приклад 4, 5) - до перевитрати піридину без суттєвої зміни у виході.

Зменшення кількості хлороформу проти заявленої (приклад 6, 7) знижує вихід ДІПГ-мезилату і утруднює його очистку, а збільшення кількості (приклад 8, 9) - приводить до суттєвого подовження часу синтезу.

Зменшення температури синтезу (приклад 10) викликає також невіправдане збільшення його часу, тоді як надто висока температура (приклад 13) значно знижує його селективність, що погіршує як вихід, так і чистоту ДІПГ-мезилату.

Порівняно з прототипом [3], запропонований спосіб:

1) дозволяє знизити витрати піридину з 3,0 до 0,8 мас. частини на кожну 1,0 мас. частини введеного в реакцію ДІПГ;

2) дозволяє замінити відмивку гідрофобного осадку ДІПГ-мезилату екстрактивною промивкою хлороформного розчину водними розчинами та водою - процедурою, що менш чутлива до умов її проведення;

3) виключає транспортування розчинів, що містять вільний піридин, між технологічними ємкостями;

4) полегшує видалення ДІПГ-мезилату з реакційного апарату завдяки транспортуванню його у рідкому вигляді.

Результати експериментів

Приклад	Змінюваний параметр	Значення параметру	χ , %	$t_{тр}$, °C	Час синтезу, т. год	Примітки
2	Введений піридин	0,06	40	71-75	20	Синтез не закінчений
3	(m ₁), кг	0,07	55	76-78	20	Синтез не закінчений
4		0,09	66	82-84	7	
5		0,10	67	82-83	5	

Продовження таблиці

Приклад	Змінюваний параметр	Значення параметру	χ , %	$t_{тр}$, °C	Час синтезу, т. год	Примітки
6	Введений	0,08	55	70-75	5	
7	хлороформ	0,10	60	74-78	7	
8	(m ₂), кг	0,14	65	82-83	16	
9		0,16	66	83-84	20	
10		10	63	81-82	24	
11	Температура синтезу (t), °C	15	65	82-84	15	
12		30	65	82-83	5	
13		35	55	78-81	2	