

氯霉素之合成研究(七)

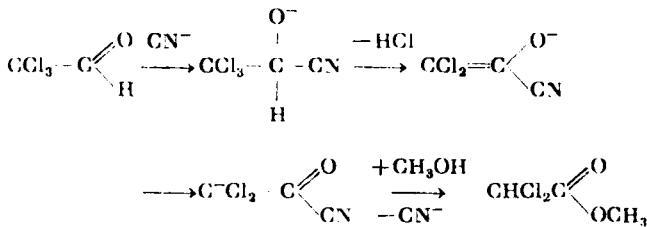
二氯乙酸甲酯合成方法的研究*

沈家祥 蔡一忠 潘福芃 李天俊**

(东北制药总厂研究室)

制备二氯乙酸甲酯的一个标准方法是 Organic Synthesis 所記載的^[1], 以氯化鉀为接触剂, 使碳酸鈣作用于(水合)三氯乙醛水溶液生成二氯乙酸鈣, 經加鹽酸酸化后用溶媒提取。二氯乙酸甲酯也就可以通过二氯乙酸的酯化而得到了, 但是这整个过程在操作上是够麻煩的。

不久以前, Вищневская 等^[2]叙述了一个比較方便的制取二氯乙酸甲酯的方法: 在以丙酮脛腈为接触剂的条件下, 將無水三氯乙醛快速地滴加于無水碳酸鈉在甲醇中的混悬物, 直接得到二氯乙酸甲酯, 收率达 70—71% 理論。他們并且提出如下的反应系列, 作为二氯乙酸甲酯生成机制的解釋:



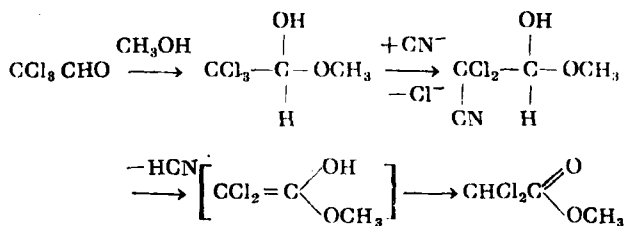
但由于丙酮脛腈在減压下的沸点較二氯乙酸甲酯仅高約30°, 欲使之自二氯乙酸甲酯完全分离, 須借加甲醛进行化学处理, 从而相对地复杂化了制备方法。

早在 1955 年, 我們即曾試圖仍以氯化鉀为接触剂, 使三氯乙醛、碳酸鈣在甲醇中直接作用生成二氯乙酸甲酯, 但因未能观察到明显的反应而放棄。苏联方法的成功引起我們重新研究这一反应的兴趣: 在以無水碳酸鈉代替碳酸鈣时, 反应即能順利地进行。当接触剂氯化鉀用量为三氯乙醛重量的 4% 左右, 二氯乙酸甲酯收率同样能达到 70% 以上, 而产品分离精制的手續却大为簡化了。

如此, 氰根的接触作用是完全可以肯定的了。但另一方面我們却發現, 無論是把三氯乙醛滴加到無水碳酸鈉在甲醇中的混悬液, 或者是先把三氯乙醛和部分甲醇做成半縮醛醇后再行滴加, 都能观察到同样迅速的反应速度, 二氯乙酸甲酯的收率也同样地好。考虑到在試驗所用条件下三氯乙醛縮甲醇分解釋出游离三氯乙醛的可能性太小, 我們提出一个不同的反应机制解釋如下, 其中 CN⁻ 首先以取代的方式而不是加成的方式来参与反应:

* 1958 年 4 月 14 日收到。

** 拟定分析方法。



接触剂氰化钾用量不能太少于三氯乙醛重量的4%，这点是重要的。当接触剂用量逐步减少时，反应中三氯乙醛(缩甲醇)水解分裂生成的氯仿量即随之而递增。这分明是一个在速率上稍慢，但却与氰根接触作用相竞争的反应。

同理，反应物料的含水极限和反应作用时间对收率都有很大的影响。

实验部分

合成二氯乙酸甲酯

反应器为附有搅拌、漏液漏斗、温度计以及回流冷凝器的四颈瓶。

(a)在上述反应器中，加入甲醇 110ml. (2.72克分子)，其含水量不得超过 0.5%；碳酸钠 55g. (0.52 克分子)，含水不超过 0.5%；和氰化钾 5.9g. (相当于三氯乙醛重量的 4%)。开动搅拌，将混合物加热到 40°，由滴液漏斗滴加三氯乙醛 147.4g. (折合纯量 1.0 克分子)，此时温度立即上具到甲醇的沸点附近。用冷水浴自外冷却来控制温度于 60°—64°，迅速将三氯乙醛在 10—15 分钟内加完，然后加热回流 20 分钟，使反应趋于完成。冷却至 20°，加水 350ml.，搅拌 10 分钟，以溶解过剩的碳酸钠和反应所生成的氯化钠。把反应液移置分液漏斗中，分出下层二氯乙酸甲酯，用每次 50—100ml. 水洗二、三次，得粗酯。粗酯经氯化钙干燥后，在减压下分馏，收集二氯乙酸甲酯馏分，分析含量 98%，约 102—104g. 收率 70—71.4%。

可以顺便指出，三氯乙醛滴加时间延长时，生成的二氯乙酸甲酯因与尚未反应的碳酸钠在较高温度和长时间接触而分解，酯的色泽也加深。例如当滴加时间为 50—60 分钟时，二氯乙酸甲酯的收率降低约 14% 左右。

(b)先制备三氯乙醛缩甲醇：取甲醇 42ml.，在搅拌下滴加于三氯乙醛 147.4g. 中。反应放热，嗣后保温于 80° 半小时使反应完成并维持生成的半缩醛醇于熔融状态。

另以甲醇 69.5ml.，碳酸钠 55g.，和氰化钠 4.5g. (与氰化钾 5.9g. 相当) 共置上节所述之反应器中。原料含水极限均如上节规定。将熔融的三氯乙醛缩甲醇经分液漏斗滴加，操作方法如前。按上节方法处理反应液，所得二氯乙酸甲酯馏分为 104.8g.。

氰化钾用量变化的影响

当氰化钾用量减至三氯乙醛重量的 1% 时，同上节(a)法操作，二氯乙酸甲酯馏分中含有多量氯仿。馏分中二氯乙酸甲酯分析含量降至 92.6%，折合纯品收率降至 59.2%。

如将氰化钾用量进一步减至三氯乙醛重量的 0.1% 时，生成的产品几乎完全是氯仿。

二氯乙酸甲酯分析方法^[3]

在强碱性溶液中使二氯乙酸甲酯水解，先生成乙醛酸盐，然后进一步通过 Cannizzaro 氏反应生成半个分子比的草酸盐。加氯化钙溶液沉淀草酸根，然后用 *N*/20 高锰酸钾溶

液滴定。每 1ml. $N/20$ 高錳酸鉀溶液 = 0.007149g. 的二氯乙酸甲酯。

摘 要

研究了应用氰化物为接触剂,使三氯乙醛(可能是其加成物,三氯乙醛縮甲醇)与無水碳酸鈉在甲醇中的混悬液作用脫氯化氢,一步生成二氯乙酸甲酯。反应温度60—64°C;三氯乙醛滴加速度必須尽可能地快,使整个反应在半小时内結束;加水分出油層;洗滌,干燥,分餾。收率能达到70%以上。但当反应液中氰化物濃度減低时,三氯乙醛水解分裂生成氯仿的趋势即逐漸增加。

由于,当先將三氯乙醛与部分甲醇制成三氯乙醛縮甲醇,然后再加到無水碳酸鈉和含有氯化鉀的甲醇中反应时,結果也同样地好;同时由于,这个反应速度很快,而在反应所用条件下三氯乙醛縮甲醇分解釋出游离三氯乙醛的可能性極小;我們提出了反应机制的新解釋。

参 考 文 献

- [1] Core, A. C. Clark, J. R. Connor, R. Org. Syn., Coll. vol. II, (1951), 181.
 [2] Вишневакая, Г. И. Литвинчук, О. Д. Фалков, Ю. А. Хаскин И. Г. *Мед. Пром. СССР*, 1957, Nr. 5, 41.
 [3] 未發表資料。

STUDIES RELATED TO THE SYNTHESIS OF CHLORAMPHENICOL.

VII

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF METHYL DICHLORACETATE

Shen Chia-chiang, Tsai J-zhong, Pan Fu-peng, Lee Tian-gyn
 (Central Laboratory, North-eastern Pharmaceutical Works)

ABSTRACT

Cyanide catalysed dehydrohalogenation of chloral (probably chloral methanolate) by a suspension of anhydrous sodium carbonate in methanol was exploited as the simplest way for a one step synthesis of methyl dichloracetate. Chloral (1 mol.) was dropped as rapidly as possible into a suspension of anhydrous sodium carbonate (0.52 mol.) in methanol (110 ml.) containing 4 per cent its weight of potassium cyanide (5.9 g) when an energetic reaction set in almost instantly. The temperature of the reaction was kept at 60—64°. By finishing the reaction off in within about half an hour's time then cooled rapidly down to 20°, the oily ester layer was separated, washed with water, dried and fractionated. A yield of over 70% theory was obtained. However, hydrolytic fission of chloral into chloroform was shown to be competitive when the concentration of cyanide ion present was reduced.

Since equally good results could be obtained by first forming chloral methanolate, and then adding it to anhydrous sodium carbonate in methanol containing potassium cyanide; and since the reaction was rapid, and decomposition of chloral methanolate into chloral and methanol seemed improbable under the experimental conditions used, a new explanation of the mechanism of reaction was suggested as following:

