

5-氨基噻吩四乙酯的相转移催化合成

胡凯¹, 丁翔宇², 贾湘曼², 蒋晔^{* 2}, 刘丰华² (1 河北省邢台市妇幼保健院, 河北 邢台 054000 2 河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 研究了 5-氨基噻吩四乙酯的相转移催化合成, 并考查最佳催化条件。方法 以氧代戊二酸二乙酯为原料, 环合生成 5-氨基噻吩, 再以冠醚为相转移催化剂, 溴乙酸乙酯为烷基化试剂, 碳酸钾为固体碱, 在丙酮中进行烷基化催化反应。结果 该催化反应的最佳条件: 以冠醚为催化剂, 烷基化试剂与固体碱对反应物的摩尔比分别为 2 2 与 2 5, 反应温度为 60 ℃ (水浴温度), 反应时间为 6 h。结论 此催化反应不良反应少, 收率好, 纯度高。

关键词: 相转移催化; 烷基化; 冠醚; 5-氨基噻吩; 5-氨基噻吩四乙酯

中图分类号: R916 41; TQ460 32; TQ463 53

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2008)04-0306-02

Synthesis of Tetraethyl Ester of 5-Amino thiophene by Phase Transfer Catalysis

HU Kai¹, DING Xiang-Yu², JIA Xiang-Man², JIANG Ye^{* 2}, LIU Feng-Hua² (1 Hebei Xingtai City Maternity and Child Health Institute, Xingtai 054000 China; 2 Institute of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Synthesis of tetraethyl ester of 5-amino thiophene by phase transfer catalysis was studied and the best catalysis condition was also examined. **METHODS** First 5-amino thiophene was synthesized from diethyl acetone-1, 3-dicarboxylate by cyclization. Then in acetone, tetraethyl ester of 5-amino thiophene was synthesized from 5-amino thiophene by phase transfer catalysis with ethyl bromoacetate in presence of crown ether using potassium carbonate as solid base. **RESULTS** The best condition of catalysis was that using crown ether as phase transfer catalyst, the molar ratio of alkylating reagent alkali and reagent was 2 2 and 2 5 respectively, the reaction temperature was 60 ℃ and the time of the reaction was 6 h. **CONCLUSION** There were many advantages with little side reaction, great yield and high pure. It was the key preparation for getting high pure strontium ranelate.

KEY WORDS transfer catalysis; alkylation; crown ether; 5-amino thiophene; tetraethyl ester of 5-amino thiophene

5-氨基噻吩四乙酯 (化学名为 5-[二(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基]-4-氰基-3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸乙酯) (3) 是雷尼酸锶 (Strontium Ranelate) 的重要中间体, 雷尼酸锶是新一类抗骨质疏松药物, 具有刺激骨形成、抑制骨重吸收的双重作用^[1]。5-氨基噻吩四乙酯的合成方法见图 1。文献^[2]中该烷基化反应是在碳酸钾存在下进行的, 然后在高度稀释的含水有机介质中分离获得化合物 (3)。但是该反应产率低 (65%), 反应时间长 (5 d); 文献^[3]对该反应进行了改进, 使用季铵盐类化合物为相转移催化剂, 虽然在一定程度上可以提高反应产率, 缩短反应时间, 但催化剂用量较大 (每克反应物需季铵盐类化合物 40 mg, 摩尔比为 28 6), 并且产物纯度较低。笔者对该烷基化反应的相转移催化剂进行筛选, 优化反应条件, 所得目的物 (3)。不良反应少, 收率好, 操作简单, 纯度高。

1 合成方法

YRT-3熔点仪 (天津大学精密仪器厂), Bruker AM-500 型核磁共振仪, Varian UNIV Inova 600 型红外光谱仪。

1.1 5-氨基-4-氰基-3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸乙酯 (2) 的合成

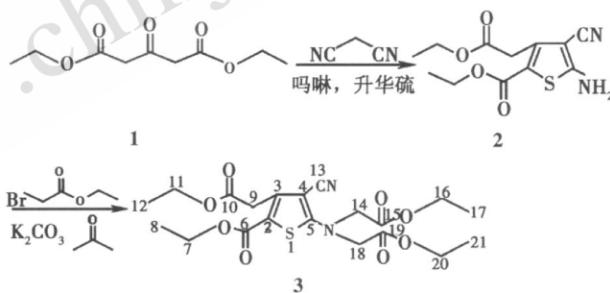


图 1 3 的合成路线

Fig 1 Synthesis route of (3)

将氧代戊二酸二乙酯 20 g (0.1 mol)、丙二腈 6.6 g (0.1 mol) 加到 24 mL 乙醇中, 缓慢滴加吗啉 8.7 g (0.1 mol), 保持温度不超过 40 ℃, 待反应 20 min 后加入单质硫 3.2 g (0.1 mol), 搅拌回流 2 h。反应完毕后, 搅拌下将反应混合物转至 100 mL 水中, 过滤, 用蒸馏水洗涤滤饼, 干燥, 得黄色粉末 (2) 24.8 g, 收率 88.9%, mp 137.2~137.8 ℃ (文献^[2]: 收率 70%~75%, mp 137 ℃)。

1.2 5-[二(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基]-4-氰基-3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸乙酯 (3) 的合成

作者简介: 胡凯, 男, 副主任医师 Tel (0311) 86266069 Email: jiangye@helmu.edu.cn

将化合物 (2) 14.1 g (0.05 mol)、无水碳酸钾 (17.25 g, 0.125 mol) 加到 150 mL 的丙酮中, 搅拌下滴加溴乙酸乙酯 (18.4 g, 0.11 mol) 后加入 140 mg 冠醚, 强有力搅拌下加热回流, 反应终点用 TLC 进行检测 [展开剂: 氯仿-乙酸乙酯 (80:20); 薄层板: 硅胶 GF₂₅₄ 76 mm × 26 mm]。反应毕, 过滤, 滤液蒸除溶剂后加乙醇 (100 mL) 析出淡黄色晶体, 放置 12 h 后过滤, 得到的 3 粗品 (21.5 g) 用乙醇-水 (10:7) 重结晶, 得类白色晶体 (19.5 g, 85.9%), mp. 102.9 ~ 103.2 °C。(文献^[21]: 产率 65%, mp. 103 °C)。¹H-NMR (CDCl₃): 1.274 (3H, t, 8-H), 1.317 (9H, t, 12, 17, 21-H), 4.028 (2H, s, 9-H), 4.177 (2H, m, 7-H), 4.270 (6H, m, 11, 16, 20-H), 4.368 (4H, s, 14, 18-H)。IR (KBr): ν_{C-N} 2212, $\nu_{C=O}$ 1691, 1739。

2 结果与讨论

在固-液相转移催化反应中, 各种因素相互影响, 体系较为复杂, 本实验对催化剂的种类、烷基化试剂的用量、反应物与碱的摩尔比、反应时间、反应温度进行了考查。

2.1 不同相转移催化剂对反应的影响

选用不同的相转移催化剂, 其他条件不变。按 (3) 的合成方法操作, 结果见表 1。

表 1 不同相转移催化剂对反应的影响

Tab 1 Influence of different phase transfer catalyzer on reaction

相转移催化剂	反应时间 /h	产率 /%	纯度 /%	产物颜色
四丁基硫酸氢铵	12	78.5	79.2	淡黄色结晶
N, N 双 (2-羟乙基) -N-甲基-1-十二烷基酸溴冠醚	18	75.3	71.5	淡黄色结晶
冠醚	6	85.6	95.5	类白色结晶
KF/Al ₂ O ₃	8	80.8	90.4	类白色结晶

由表 1 可以看出, 季铵盐类催化剂和 KF/Al₂O₃ 缚酸剂在反应时间、产率和纯度上均不如冠醚, 18 冠 (醚) -6 可以与钾离子络合, 使该正离子溶在有机溶剂中, 而与其相对应的负离子也随同进入有机溶剂内, 冠醚不与负离子络合, 使游离的负离子反应活性增加, 能迅速反应, 因此使用少量的冠醚即可提高反应效率和反应收率。因此本实验选用冠醚作为相转移催化剂。

2.2 烷基化试剂的用量对反应的影响

选用不同摩尔量的烷基化试剂 (溴乙酸乙酯), 其他条件不变, 按 (3) 的合成方法操作, 结果见表 2。

表 2 不同摩尔量的烷基化试剂对反应的影响

Tab 2 Influence of different molar ratio of alkylating reagent on reaction

烷基化试剂 摩尔比	产率 /%
2.0	81.5
2.2	85.6
2.5	85.5
2.8	85.3

由表 2 可以看出, 过量的溴乙酸乙酯在一定程度上可以提高产物的产率, 但随着溴乙酸乙酯的量增加, 产率并没有一直相应的增加, 因此本实验选用的最佳摩尔比为 2.2。

2.3 固体碱 K₂CO₃ 的用量对反应的影响

选用不同摩尔量的 K₂CO₃, 其他条件不变, 按 (3) 的合成

方法操作, 结果见表 3。

表 3 不同摩尔量的 K₂CO₃ 对反应的影响

Tab 3 Influence of different molar ratio of K₂CO₃ on reaction

K ₂ CO ₃ 试剂 摩尔比	产率 /%
2.0	79.6
2.2	82.4
2.5	85.6
2.8	84.8

碱的用量对反应影响较大, 它是相转移反应中的重要组成部分, 其作用是夺取底物分子中的活泼氢, 使之成为强的亲核试剂, 有利于烷基化反应的进行。由表 3 可以看出, 碱的用量小, 收率则低, 但用量大, 使体系的不溶物增多, 对反应产生阻力, 因此固体碱的最佳摩尔比为 2.5。

2.4 不同温度对反应的影响 (该反应在水浴中进行, 以下温度代表水浴温度)。

选用不同温度, 其他条件不变, 按 (3) 的合成方法操作, 结果见表 4。

表 4 不同温度对反应的影响

Tab 4 Influence of different temperature on reaction

温度 /°C	产率 /%
40	48.7
50	55.7
60	84.8
70	75.2

由表 4 可以看出, 此烷基化反应为吸热反应, 随着反应温度的升高, 产率也提高, 在水浴为 60 °C 有较高的产率, 而随着温度的继续升高, 由于部分酯被水解而使收率降低, 因此最佳的反应控制温度为 60 °C (实际反应温度 58 °C)。

2.5 反应时间对反应的影响

按 (3) 的合成方法操作, 在不同的时间点结束反应, 测定产物的产率, 结果见表 5。

表 5 不同反应时间对反应的影响

Tab 5 Influence of different time on reaction

时间 /h	产率 /%
4	45.3
5	69.6
6	85.6
7	82.8
8	80.1

由表 5 可以看出, 此烷基化反应速度较慢, 在 6 h 后基本反应完全, 如延长反应时间, 可能由于部分酯被水解而导致收率降低。

REFERENCES

[1] IMANISHI Y, NISHIZAWA Y. Strontium Ranelate as new theapeutic agent for osteoporosis [J]. Clin Calcium, 2005, 15 (1): 25-33.

[2] MICHEL W, DENISE C, PAUL C. Appliation à la synthèse de quelques thieno [2, 3-b] pyrroles [J]. Bull Soc Chim France, 1975: 1786-1792.

[3] VAYSSE, L L, LECOUEVE J P, LANGLOIS P. New process for industrial synthesis of strontium ranelate and its hydrates: FR, 2844795 [P]. 2004-03-26.

收稿日期: 2007-05-24