

文章编号: 2095—0411 (2012) 01—0021—03

噻唑—4—甲酸的合成^{*}

邱 滔, 吴增辉, 吕新宇

(常州大学 设计研究院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以 L—半胱氨酸盐酸盐与甲醛为起始原料, 经缩合酯化得到噻唑烷—4—甲酸甲酯, 再在二氧化锰作用下氧化合成噻唑—4—甲酸甲酯, 水解得到噻唑—4—甲酸。氧化反应最佳反应条件为 n (噻唑—4—甲酸甲酯) : n (MnO_2) = 1 : 23、 MnO_2 活化温度为 300℃、80℃ 反应 48h。氧化反应收率为 80.8%。

关键词: 噻唑—4—甲酸; 氧化反应; 合成

中图分类号: TQ 463.25

文献标识码: A

Synthesis of Thiazole—4—Carboxylic Acid

QIU Tao, WU Zeng—hui, LV Xin—yu

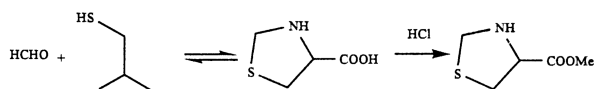
(Institute of Design and Research, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Methyl thiazolidine—4—carboxylate was synthesized from L—Cysteine hydrochloride and formaldehyde by condensation and esterification. Methyl thiazole—4—carboxylate was synthesized by oxidation reaction. Thiazole—4—carboxylic acid was achieved from hydrolysis reaction. The mole ratio of methyl thiazole—4—carboxylate to MnO_2 was 1 : 23, the activation temperature of MnO_2 was 300℃, reaction for 48h at 80℃. The yield of oxidation reaction was 80.8%.

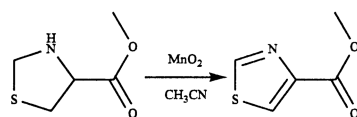
Key words: Thiazole—4—carboxylic acid; oxidation reaction; synthesize

噻唑类化合物是一种重要的医药化工中间体, 噻唑类化合物具有低毒、优良的生物活性 (如杀螨活性^[1]、杀菌活性^[2]、抑制昆虫信息素合成的作用等) 和机构变化多样的特点。而噻唑—4—甲酸是合成噻苯咪唑的关键中间体, 噻苯咪唑是最早研制的苯并咪唑类药物之一, 1968 年由美国默沙东公司开发成功, 噻苯咪唑应用很广, 主要作为抗寄生虫药物^[3]、杀菌剂^[4]和保鲜剂^[5,6]被广泛使用。

经过研究, 以 L—半胱氨酸盐酸盐与甲醛为起始原料, 先通过缩合反应制备噻唑烷—4—甲酸^[7], 再与甲醇在干燥饱和的氯化氢条件下制备噻唑烷—4—甲酸甲酯^[8], 合成路线如下:



再用二氧化锰做氧化剂直接对噻唑烷—4—甲酸甲酯氧化可得噻唑—4—甲酸甲酯, 再水解得噻唑—4—甲酸, 合成路线简单, 反应条件温和, 合成路线如下:



* 收稿日期: 2011—12—02

作者简介: 邱滔 (1967—), 男, 江苏常州人, 研究员。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

X-4 显微熔点仪; ZAB-HS 型质谱仪 (英国 VG 公司, Fab 源); Nexus-47 型傅里叶红外光谱仪 (美国 Theuno Nicolet 公司); Avance 500 MHz 超导傅里叶变换核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); LC-100 液相色谱仪 (上海伍丰科学仪器有限公司)。

L-半胱氨酸盐酸盐 (工业级, 99.0%, 上海润捷化学试剂有限公司); 甲醛 (分析纯, 37%—40%, 上海国药集团化学试剂有限公司); 二氧化锰 (γ 型, 热处理, 分析纯, 99.5%, 上海国药集团化学试剂有限公司); 乙腈 (工业级); 吡啶 (分析纯, 上海国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 噻唑烷-4-甲酸甲酯的合成

在 150 mL 单口烧瓶中加入 25.0 g (0.14 mol) L-半胱氨酸盐酸盐, 20 mL 水, 室温搅拌 5 min, 向其中加入 16.1 mL (0.19 mol) 甲醛溶液, 室温反应 8 h。向溶液中加入 13 mL (0.16 mol) 吡啶, 搅拌, 有白色固体析出。冷却后过滤, 滤饼 V (水): V (乙醇) = 1:1 重结晶, 干燥, 得白色针状晶体噻唑烷-4-甲酸 16.1 g, 收率 85%。m. p. 191—192°C (文献 [9] 值 191—192°C)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 419.3 (N-H), 3 200—2 100 (—OH), 1 629.7 (C=O), 1 556.4 (N-H), 1 383.0 (C—O), 1 014.8 (C—N), 749.5 (C—N)。 ^1H NMR (DMSO), δ : 3.97 (t, 1H, —N—CH—CO), 4.20 ($^2J_{\text{H-H}}=9$, d, 1H, —N—CH—S—), 4.03 ($^2J_{\text{H-H}}=9$, d, 1H, —N—CH—S—), 3.18 ($^2J_{\text{H-H}}=5.50$, d, 1H, —CH—N—), 2.92 ($^2J_{\text{H-H}}=5.50$, d, 1H, —CH—N—)。

在干燥的圆底烧瓶中, 加入 10.0 g (0.075 mol) 噻唑烷-4-甲酸, 120 mL (2.96 mol) 甲醇, 通入干燥 HCl 气体。室温反应 12 h, 加入 200 mL 乙醚, 有白色片状晶体析出, 抽滤干燥得噻唑烷-4-甲酸甲酯盐酸盐, 加入 5% NaOH 溶液中和 pH=6—7, 加入 100 mL 乙酸乙酯萃取, 旋蒸除去乙酸乙酯得噻唑烷-4-甲酸甲酯 9.84 g, 收率 89%。MS (m/z , %): 147 $[\text{M}]^+$, 116 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 88 $[\text{M}-\text{COOMe}]^+$,

59 $[\text{COOMe}]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO), δ : 2.77 (s, 1H, —NH), 3.75 (s, 3H, —COOCH₃), 3.97 (t, 1H, —N—CH—CO), 4.29 ($^2J_{\text{H-H}}=9$, d, 1H, —N—CH—S—), 4.11 ($^2J_{\text{H-H}}=9$, d, 1H, —N—CH—S—), 3.18 ($^2J_{\text{H-H}}=5.83$, d, 1H, —CH—N—), 2.92 ($^2J_{\text{H-H}}=5.83$, d, 1H, —CH—N—)。

1.3 噻唑-4-甲酸的合成

在 250 mL 四口烧瓶中加入 3.0 g (0.02 mol) 噻唑烷-4-甲酸甲酯, 175 mL 乙腈, 40 g (0.46 mol) 300°C 活化后的 MnO₂。80°C 反应 48 h (GC 跟踪反应进程)。冷却后过滤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 得到噻唑-4-甲酸甲酯 2.36 g, 收率 80.8%。

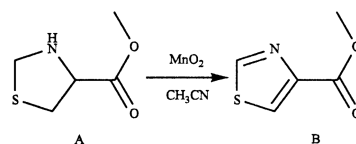
在 100 mL 三口烧瓶中加入 2 g (0.014 mol) 噻唑-4-甲酸甲酯和 12 mL 10% 的氢氧化钠 (0.03 mol) 溶液, 加热回流 1 h, 冷却, 置冰浴中加入 20% HCl 溶液中和 pH=3, 待析出固体, 抽滤, 用少量水洗涤。烘干, 得到产品噻唑-4-甲酸 1.72 g, 收率 95.6%。m. p. 196—197°C (文献 [9] 值 195—199°C)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 417.9 (O—H), 1 677.0 (C=O)。MS (m/z , %): 129 $[\text{M}]^+$, 112 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 85 $[\text{M}-\text{COOH}]^+$ 。 ^1H NMR (C₃H₆O), δ : 8.46 (s, 1H, N=C—H), 9.08 (s, 1H, C=C—H)。

2 结果与讨论

噻唑烷-4-甲酸甲酯的合成成为成熟工艺, 在这里不做探讨, 氧化反应完成后参照步骤 1.3 进行水解得到最终产物噻唑-4-甲酸。

2.1 MnO₂ 活化温度对反应的影响

通常 MnO₂ 的活性随其所含结晶水的增加而增加, 结晶水能促进质子在固体相中的扩散, 因此 γ -MnO₂ 是各种 MnO₂ 中活性最佳的^[10], 所以本文选择用 γ -MnO₂, 合成路线如下:



参照步骤 1.3 改变 MnO₂ 活化温度, 对化合物 B 收率的影响见表 1。

表 1 MnO₂ 活化温度对 B 收率的影响

| Table 1 Effect of activation temperature of MnO ₂ on yield of B | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|
| MnO ₂ 活化温度/℃ | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 |
| 收率/% | 33.0 | 52.3 | 80.8 | 56.4 | 42.9 |

由表 1 可知,随着活化温度的升高,MnO₂ 氧化活性逐渐提高,当活化温度超过 300℃ 时,氧化活性开始下降,因为 $\gamma\text{-MnO}_2$ 在热处理过程中的变化过程为: $\gamma\text{-MnO}_2 \rightarrow \beta\text{-MnO}_2 \rightarrow \text{Mn}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{Mn}_3\text{O}_4$,温度过高易导致晶型改变^[10],故选择活化温度为 300℃。

2.2 温度对反应的影响

参照步骤 1.3 改变反应温度,对化合物 B 收率的影响见表 2。

表 2 温度对化合物 B 收率的影响
Table 2 Effect of temperature on yield of B

| 反应温度/℃ | 60 | 70 | 80 | 85 | 90 |
|--------|------|------|------|------|------|
| 收率/% | 34.5 | 47.8 | 80.8 | 80.8 | 81.0 |

由表 2 可知,随着反应温度的升高,氧化速率逐渐提高,超过 80℃ 未有明显提高,故选用温度为 80℃。

2.3 投料比对反应的影响

参照步骤 1.3 改变投料比,对化合物 B 收率的影响见表 3。

表 3 投料比对化合物 B 收率的影响
Table 3 Effect of raw ratio on yield of B

| n (噻唑烷-4-甲酸甲酯) : n (MnO ₂) | 收率/% |
|--|------|
| 1 : 17 | 38.5 |
| 1 : 20 | 61.4 |
| 1 : 23 | 80.8 |
| 1 : 26 | 81.4 |
| 1 : 29 | 81.3 |

由表 3 可知,MnO₂ 用量越多,氧化速率越高,当用量大于 40g (0.46mol) 后,氧化速率未有明显提高,故选择 n (噻唑烷-4-甲酸甲酯) : n (MnO₂) = 1 : 23。

2.4 时间对反应的影响

参照步骤 1.3 改变反应时间,对化合物 B 收

率的影响见表 4。

表 4 时间对化合物 B 收率的影响
Table 4 Effect of reaction time on yield of B

| 反应时间/h | 30 | 35 | 40 | 48 | 72 |
|--------|------|------|------|------|------|
| 收率/% | 45.3 | 58.8 | 71.0 | 80.8 | 81.2 |

由表 4 可知,在相同的条件下,反应时间越长氧化反应选择性就越高。在反应 48h 以后 A 全部被氧化成 B。故选择反应时间为 48h。

由上可知实验中反应最佳条件为 n (噻唑烷-4-甲酸甲酯) : n (MnO₂) = 1 : 23、MnO₂ 活化温度为 300℃、80℃ 反应 48h。

参考文献:

[1] Otto B, Wilhelm S. Substituted 2-amino- Δ^2 -thiazoline Derivatives as Acaricidal Agents; US, 3993766 [P]. 1976-11-23.

[2] 郭本恒. 益生菌 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 122-125.

[3] Tady Y, Fujitani T, Yoneyama M. Subchronic toxicity of thia-benzazole [J]. Food and Chemical Toxicology, 1996, 34: 709-716.

[4] 薛振祥. 农药中间体手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1989, 356-361.

[5] Pawar N S, Dalal D S, Mahulikar P P, et al. Studies of anti-microbial activity of N-alkyl and N-acyl 2- (4-thiazolyl) -1H-benzimidazoles [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, 21: 115-118.

[6] 邹东云, 马丽艳, 杨丽丽, 等. 化学保鲜剂在果蔬保鲜中的应用 [J]. 农产品加工, 2006, 58 (3): 38-40.

[7] 邱滔, 郝春霞. (R)-4-噻唑啉羧酸的合成 [J]. 化学试剂, 2008, 30 (3), 223-224.

[8] 张昌军, 原方圆, 邵红兵, 等. 微波常压下快速合成 L-噻唑烷-4-甲酸及其正丙酯的研究 [J]. 化工时刊, 2007, 21 (5), 51-52.

[9] 徐克勋. 精细有机化工原料及中间体手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1998: 301-306.

[10] 郭学益, 刘海涵, 李栋, 等. 二氧化锰晶型转变研究 [J]. 矿冶工程, 2007, 27 (1), 50-53.