

◆ 创制与开发 ◆

有机中间体2-噻吩甲醛的合成研究

陈弘祥,何培迎,叶忠文,骆建

(江苏蓝丰生物化工股份有限公司 江苏新沂 221400)

摘要:探讨了以噻吩、DMF、光气为原料,在引入少量催化剂的作用下,合成噻吩甲醛的新方法,并考察了不同条件下对反应影响。同时,笔者对后处理进行了探讨,在优化反应条件下,产品含量大于99%,收率大于90%。该工艺操作平稳,后处理简单,避免了使用大量溶剂,成本低,适合工业化生产。

关键词:相转移;噻吩;光气;噻吩甲醛;蒸馏

中图分类号:TQ 251.2 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2021.04.004

Synthesis of Organic Intermediate 2- thiophene Formaldehyde

CHEN Hongxiang, HE Peiying, YE Zhongwen, LUO Jian

(Jiangsu Lanfeng Biochemical Co., Ltd., Jiangsu Xinyi 221400, China)

Abstract: This paper discusses the thiophene, DMF, phosgene as raw materials. The introduction of a small amount of catalyst, the new method of synthesis of thiophene formaldehyde, reaction under different conditions, as well as the post-processing are discussed in this paper. Under the optimized reaction conditions, product content is greater than 99% and the yield is greater than 90%, with the smooth operation, simple post-processing, which avoid using a large amount of solvent. The method is low cost and suitable for industrial production.

Key words: phase transfer; thiophene; phosgene; thiophene formaldehyde; distillation

噻吩甲醛,别名2-噻吩甲醛或噻吩-2-甲醛,是一种油状液体,有类似苦杏仁味,在医药及中间体方面有广泛应用,如抗肿瘤用药(替尼泊苷);广谱高效驱肠寄生虫药(噻嘧啶);保肝药(替尼酮)。噻吩甲醛主要以噻吩乙胺的形式存在于应用市场,后者用于制备与血小板及血栓有关的心脏血管病及消炎镇痛等十几种新药,如氯毗格雷、兴孢噻吩钠、兴孢西丁、噻洛酸等^[1-3]。噻吩甲醛也是合成噻吩甲胺的重要中间体,后者是合成原药阿左塞米、氯苯磺酸西尼胺以及新型农药的必备原料^[4-5]。

据文献报道噻吩甲醛的合成方法主要有以下几种路线:(1)由噻吩、DMF、三氯氧磷为原料。该工艺原料价格便宜,工艺成熟,收率可以达到70%以上,是目前工业生产采取的主要工艺路线,但是三氯氧磷所造成的废水量较大,环保压力较大,处理成本较高;(2)由噻吩甲酰氯制备。该路线用的原料为特定醇铝钠,其价格较贵,产物收率不高;(3)由

噻吩甲醇为原料。该路线用到了催化剂Ru,其价格较贵,产物收率同样较低;(4)以噻吩甲酸为原料。该路线收率不高,且反应用到催化剂比较昂贵;(5)噻吩与固体光气一步合成^[6]。据报道该路线收率高,但固光需要选用合适溶剂进行溶解,后处理需要处理溶剂。

笔者直接采用噻吩、气体光气并且引入少量相转移催化剂法一步合成目标产物,再通过水蒸气蒸馏,用精馏塔减压蒸馏得到含量大于99%的噻吩甲醛。该工艺操作简单,产率高,生产成本低,无溶剂,废水少,适合工业化生产。

1 试验部分

1.1 试验原理

以噻吩、气体光气、DMF为原料,加入少量相转移催化剂,采用一锅法合成2-噻吩甲醛,反应条件平稳,产率高,可以缩短反应时间。

收稿日期:2021-06-10

作者简介:陈弘祥(1973-)男,江苏新沂人,大专,工程师,主要从事农药与中间体研究。E-mail: xinyizhk@163.com



图1 合成线路

1.2 仪器与试剂

仪器:GC-2010日本岛津气相色谱仪,日本岛津公司;分析柱:SE-30(30 m×0.25 mm,0.25 μm),中科院兰州化学物理研究所;精馏塔(700 mm×29 mm,3 mm),天津宣怀科技有限公司。

试剂:噻吩(含量>99.5%),新沂东升化工厂;DMF(CP级),上海国药集团;光气,江苏蓝丰生物化工有限公司;三乙胺,淄博名聚化工有限公司;吡啶,山东诺尔化工有限公司;TEBA,山东钒泰精化生物科技有限公司;HTBPC,上海才锐化工科技有限公司。

1.3 试验步骤

在250 mL反应瓶中加入1 mol/L噻吩,1.2 mol/L DMF,1 g催化剂,搅拌下升温至50~55℃,均匀通入气体光气40 g/h,2.5 h后取样中控分析,气谱面积归一法分析噻吩与噻吩甲醛百分比含量,直至噻吩含量小于1%,停止通光气,改为通氮气赶去多余的光气。2 h后,降温至30℃以下,加入100 mL冷水,搅拌0.5 h后改为水蒸气蒸馏,分出有机相,用精馏塔减压蒸馏,得噻吩甲醛产品,其含量大于99%,收率大于90%。

2 结果与分析

2.1 催化剂对反应的影响

在相同条件下,选用0.05 mol/L催化剂对1 mol/L噻吩反应,结果如表1。

表1 不同催化剂对反应的影响

催化剂	噻吩含量/%	噻吩甲醛含量/%
无	54.12	45.64
三乙胺	51.23	47.33
吡啶	39.25	41.56
TEBA	14.12	83.22
HTBPC	2.54	96.21

从表1中可以看出,在不添加任何催化剂的情况下,反应效果不明显。添加三乙胺作为催化剂,催化效果与不加催化剂的效果相比,效果不明显,而吡啶催化有明显的副反应。选用TEBA或HTBPC催化效果反应明显。在相转移催化反应中,当改变有机相时,会增大或减少催化剂阳离子在有机相的分配,

从而在有机相中的反应速率。在有机相中催化剂达到一定浓度后,反应很迅速地进行。对于大烷基的催化剂溶解在有机相中,反应速率与时间呈直线关系,因此最终选用HTBPC作为反应催化剂。

2.2 温度对反应的影响

在相同条件下,考察温度对反应影响,结果见表2。

表2 温度对反应的影响

温度/℃	时间/h	噻吩含量/%	噻吩甲醛含量/%
35~45	4	25.78	73.97
50~55	4	0.34	98.02
70~80	4	0.21	65.34

从表2中可以看出,温度的影响对反应控制有很大的影响。温度较低,在相同的反应时间取样分析,噻吩反应不完全,存有大量的未反应的噻吩,反应较慢;温度较高,在同等反应时间内,噻吩反应完全,但产品含量较低,有副反应发生,因此反应温度控制在50~55℃比较合适。

2.3 催化剂用量对反应的影响

在相同条件下,考察催化剂用量对反应的影响,结果见表3。

表3 催化剂用量对反应影响(以噻吩的百分摩尔计)

催化剂/%	时间/h	噻吩含量/%	噻吩甲醛含量/%
3	3	9.22	89.01
4	3	3.44	95.10
5	2.5	2.55	96.20
	3	0.41	97.79
6	2.5	2.49	96.25
	3	0.39	97.60
7	2.5	2.50	96.02
	3	0.46	97.64

从表3中可以看出,催化剂量5%~7%在2.5 h时噻吩反应基本不变。反应时间在3 h,催化剂量较少时,反应较慢;催化剂量较大时,对反应基本无影响,但催化剂损失较大。故适宜量为噻吩摩尔量的5%,反应时间在3 h为宜。

2.4 物料的精馏

按照上述工艺条件:反应温度为50~55℃,催化剂用HTBPC,以1 mol/L噻吩计,连续实验5批,分别采用水蒸气蒸馏,精馏方法,对噻吩甲醛的收率做了进一步的论证,结果见表4。

从精馏现象及表4来看,采用水蒸气蒸馏,产品

(下转第29页)

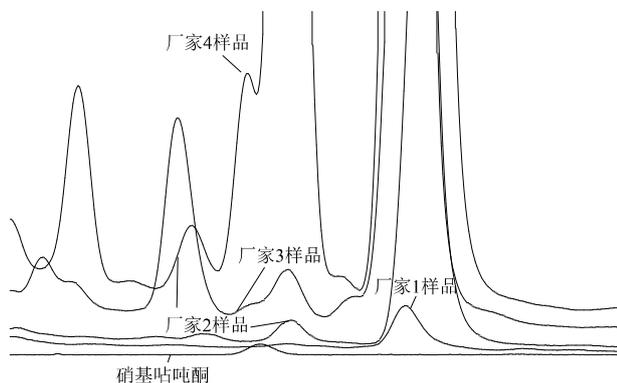


图5 硝基咕吨酮标样和不同厂家样品比较图

从测定结果和比较图谱可知,4个厂家的样品因硝磺草酮原药生产工艺不同,在硝基咕吨酮杂质检测中出现了4种情况。厂家1样品中不含硝基咕吨酮且周围没有任何干扰峰,为合格产品;厂家2样品在9.9 min有未知峰,经加标叠加试验及紫外吸收图谱比对,确认不是硝基咕吨酮(RT为9.6 min),为合格产品。厂家3样品定量结果为0.51 mg/kg,远低于限量(2 mg/kg),为合格产品。厂家4样品定量结果为9.10 mg/kg,远超限量,为不合格产品。如样品定量结果在限量 $\pm 30\%$ 范围(1.4~2.6 mg/kg),建议多次测定取平均值并比对样品峰面积与限量浓度标样峰面积或用GB 29382—2012方法确认后再做判定。

2 结论

本方法采用普通的HPLC仪器,建立了测定硝磺草酮原药中硝基咕吨酮杂质的分析方法,验证了

线性、精密度、回收率、LOD值、LOQ值,结果符合要求。通过对市场上4个厂家硝磺草酮原药中硝基咕吨酮的分析可知,本方法简单、快速,可为众多无LC-MS/MS企业的质量控制提供参考。

参考文献

- [1] LOTHAR W, THOMAS H, KLAUS B, et al. Novel heterocyclically substituted benzylsulphonamides, their preparation, and their use as herbicides and plant growth regulators: DE, 3709340[P]. 1988-09-29.
- [2] 刘长令. 国外农药品种手册(增补本)[M]. 沈阳: 全国农药工业信息站, 2000: 322-323.
- [3] 秦恩昊. 硝磺草酮的市场及发展趋势述评[J]. 农药市场信息, 2019, 652(13): 29-32.
- [4] 柏亚罗, 陈燕玲. 除草剂硝磺草酮的应用与开发进展[J]. 现代农药, 2016, 15(2): 42-47.
- [5] 刘君良, 李树柏, 王旭, 等. 25%硝磺·二氯吡可分散油悬浮剂配方研究[J]. 现代农药, 2017, 16(2): 27-29.
- [6] 徐妍, 王金芳, 王佳, 等. 20%硝·烟·辛酰溴可分散油悬浮剂高效液相色谱分析[J]. 现代农药, 2017, 16(3): 27-29.
- [7] 李东, 候春青, 张雪冰, 等. 硝基咕吨酮液质联用分析测定方法[J]. 农药, 2014, 53(5): 340-342.
- [8] EFSA. peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mesotrione[EB/OL]. (2016-2-19) [2021-05-26]. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4419>.
- [9] 欧盟.SANCO/3030/99 rev.5 欧盟农药登记分析方法指南[EB/OL]. (2019-3-22) [2021-05-26]. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_guide_phys-chem-ana_3030.pdf

(责任编辑:高蕾)

(上接第25页)

中杂质较少,易分离,产品含量高。

表4 精馏结果及收率

批号	噻吩甲醛含量/%	收率/%	总收率/%
1	99.50	90.1	92.80
2	99.60	89.7	91.70
3	99.34	91.2	92.03
4	99.20	90.7	91.90
5	99.50	90.2	92.30

3 结论

笔者以HTBPC为催化剂,光气作为原料之一。噻吩与光气一步合成噻吩甲醛。与现有技术相比,该反应条件温和,易操作,工艺简单,使用安全方便、毒性小、污染小、收率高。在后处理方面,采用先通过水蒸气蒸馏,再精馏,所得产品采用气相色谱

面积归一化法测定其含量,发现产物含量高,收率高,成本低、设备投资少,适合工业化生产。

参考文献

- [1] 周卫平. 精细化工中间体[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [2] 徐宝财, 温彬宇, 王洪钟. 2-噻吩乙胺的合成[J]. 精细化工, 2001, 18(1): 53-55.
- [3] 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, 2004.
- [4] 张庆文, 周明华, 尹吴传, 等. 阿托塞米的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(9): 419-420.
- [5] 何小伟, 刘晓珍, 郑书珍, 等. 3-甲氧基-2-噻吩甲醛的新制备法[J]. 防化研究, 2000, 4: 22-23.
- [6] 邢俊德, 苗茂谦, 张照昱, 等. 一种2-噻吩甲醛合成方法: CN, 102627627[P]. 2012-04-23.

(责任编辑:徐娟)