

α -巯基噻唑啉的合成改进*

肖 凤

(重庆师范大学 化学学院, 重庆 400047)

摘 要:以硫酸、乙醇胺和二硫化碳为主要原料,经酯化、成环,合成 2-巯基二氢噻唑啉。探讨了混合温度、物料比、反应温度等对反应收率的影响。得出的最佳工艺条件为 20 ℃ 时,将乙醇胺和硫酸以 1:1.2 的摩尔比混合,在 45~145 ℃ 范围内减压蒸馏得 2-氨基乙基硫酸酯,再与二硫化碳在碱性条件下反应生成 α -巯基噻唑啉。产物收率均达到 90% 以上,较国内平均水平提高了 20% 以上。产物结构用 $^1\text{H NMR}$ 和 MS 进行表征确证。合成过程操作简单,原料易得,条件温和,成本低,产率高。

关键词: α -巯基噻唑啉; 2-氨基乙基硫酸酯; 合成

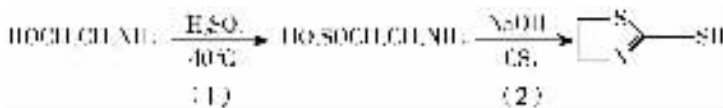
中图分类号: TQ252.5

文献标识码: A

文章编号: 1672-6693(2008)04-0079-03

α -巯基噻唑啉(2-mercaptothiazoline, 2-Thiazoline-2-thiol)是一种活性很高具有多方面用途的药物中间体。它是合成新颖触杀型杀线虫、杀虫、杀螨剂农药-噻唑硫磷的关键中间体。美国杜邦公司、意大利某公司每年需要进口大量 α -巯基噻唑啉。它是合成一些 β -内酰胺类抗菌素的高选择性手性合成试剂。另外, α -巯基噻唑啉是合成疗效确切临床广

泛应用的 H₂ 受体拮抗剂西咪替丁和雷尼替丁的重要中间体盐酸巯乙胺的前体,其市场前景广泛。就其合成工艺而言,现国内多采用以下方法合成:先由乙醇胺和硫酸反应得 2-氨基乙基硫酸酯,再由 2-氨基乙基硫酸酯和二硫化碳在碱性环境中成环得标题产物。



其中反应(1)酯化反应为可逆反应,不易进行完全,如何尽可能脱水,促进反应正向进行,进而提高 2-氨基乙基硫酸酯的收率是整个反应的关键。以往文献报道多用硫酸于乙醇胺以 1:1 的摩尔比混合反应,加入脱水剂促进酯化脱水。如杨俊柱^[1]采用浓硫酸(作为反应物,又做脱水剂)或加入“挟带剂”以恒沸混合物的形式将水蒸馏出来,或加热减压脱水以除去反应生成的水,不仅可使反应(1)向右进行,还可获得较好收率。邱方利^[2]采用甲苯为溶剂并加入适量催化剂 CTAB 得到硫酸酯的收率 99.2%。本文通过单因素实验和正交实验改进合成工艺条件:采用硫酸适当过量,改变减压蒸馏温度等手段得到 2-氨基乙基硫酸酯,同时不使用甲苯等有毒试剂,降低分离提纯的难度,总收率(以乙醇胺计算)达 90% 以上,较国内平均水平上升了 20%(现国

内生产厂家产率多为 70% 左右^[3],其中河北科技大学报道其收率为 86%)。

1 实验

1.1 试剂与仪器

试剂:二硫化碳(分析纯,中国成都化学试剂厂);硫酸(分析纯,国营重庆无机化学试剂厂);乙醇胺(分析纯,重庆川东化工(集团)有限公司化学试剂厂);氢氧化钠(分析纯)。

仪器:国华数显恒温水浴锅(额定功率 500 W;电压 220 V/50 Hz;水温波动 ± 0.5 ℃;控温范围 37~100 ℃,国华仪器仪表厂);JJ-1 型定时电动搅拌器(电压 12 V;电机功率 100 W;调速范围 50~3000 转/分;江苏省金坛市正基仪器有限公司);XRC-1 显微熔点测定仪(测定温度范围 0~350 ℃;四川大

* 收稿日期 2008-03-13 修回日期 2008-06-05

作者简介:肖凤(1976-),女,助理实验师,硕士,研究方向为医药中间体合成。

学科仪厂)。

1.2 试验步骤

1.2.1 2-氨基乙基硫酸酯的合成 在250 mL三颈瓶中加入质量分数为70%乙醇胺溶液22 mL(0.25 mol)冰水浴下滴加质量分数为50%硫酸溶液41 mL(0.3 mol)维持在20℃,滴加完成后室温搅拌30 min,确保反应物混合均匀。控制反应温度在45~145℃之间,减压蒸馏至无水馏出,得白色固体(2-氨基乙基硫酸酯)。

1.2.2 α -巯基噻唑啉的合成 分两次加入质量分数20%氢氧化钠溶液(含氢氧化钠20 g,0.5 mol)溶解,水浴,滴加二硫化碳19 mL(约0.4 mol)室温搅拌,混合均匀。升温至45℃,反应4 h后升温至55℃,反应至无明显回流。抽滤,重结晶,干燥,得白色针状晶体27.4 g,收率为94.5%(以乙醇胺计)。熔点104~105℃(文献105~107℃);¹HNMR(500 MHz,CDCl₃): δ 1.106(.2 H,N-CH₂-), δ 3.539(2H,-CH₂-S)

2 结果与讨论

参考颗粒状半胱胺盐酸盐及其制造方法^[4],根据多次实验,确定反应的決定因素为反应物的物料比、酯化反应的温度控制以及硫酸、乙醇胺的混合温度对反应收率影响较大。做硫酸与乙醇胺物料比、混合温度的单因素试验。设计正交实验得出最佳合成途径,重复性良好,以乙醇胺算,收率达90%以上。

2.1 混合温度与产品收率的关系

硫酸溶液和乙醇胺溶液混合滴加时会产生大量的热量,同时进行部分酯化反应,反应达平衡后不再放热。采用冰水浴控制液体温度,匀速滴加,充分搅拌,避免局部温度过高使乙醇胺氧化,影响反应收率。以硫酸溶液和乙醇胺溶液的混合温度作单因素实验,其他条件固定(同1.2试验步骤),结果如图1所示,20℃效果最佳。以往文献报道混合温度多为20℃或40℃^[2],实验结果表明如混合温度过高,乙醇胺易氧化,反应液现浅棕色且收率降低。

2.2 物料配比与产品收率的关系

做硫酸与乙醇胺的摩尔比的单因素试验,其他条件固定(同1.2试验步骤)。试验结果由图2所示,硫酸与乙醇胺的摩尔比为1.2:1时,收率最高。酯化反应是可逆反应,考虑反应物过量促使反应进行完全。实验表明硫酸的物质量与标题产物的收率成正比,乙醇胺与之相反。如果乙醇胺过量,得到棕

色粘液,酯化率不高,且乙醇胺的市场价格高于硫酸。硫酸少量过量对酯化反应有催化作用,促使反应正向进行。硫酸在酯化反应中充当酯化、氧化、脱水作用,但如硫酸与乙醇胺的摩尔比过高,得到红褐色的粘液,产生一系列副产物,降低酯化率,给产品的精制带来困难。在第二步成环反应时会过多地消耗氢氧化钠降低收率,且过多的硫酸不利于蒸馏出水。

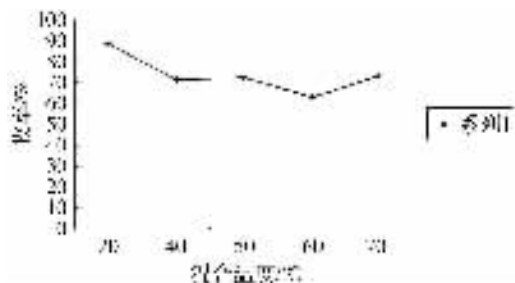


图1 混合温度

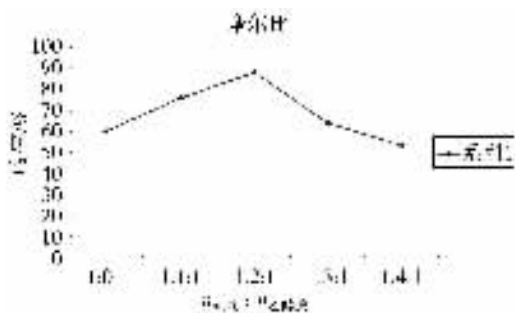


图2 摩尔比

2.3 酯化反应温度与产品收率的关系

由于该酯化反应为可逆反应,在减压蒸馏过程中能否顺利地蒸馏出水,是提高硫酸酯产量的关键。减少溶剂水质量,调节真空度至0.09 Mpa以下,确保溶剂水、生成水均匀蒸出,使酯化反应正向进行。反应温度为45~145℃。控制反应液温度<180℃。如果温度过高,容易引起副反应(乙醇胺易脱羟基;聚合),得到棕色或红褐色粘液,降低标题产物的产量。

2.4 正交实验

以硫酸和乙醇胺的混合温度,硫酸和乙醇胺的物料比等多因素做正交实验,结果见表1。

数据显示硫酸和乙醇胺的物料比,及其混合温度为该反应的決定因素。并确定的最佳反应条件为:质量分数为50%硫酸溶液与质量分数70%乙醇胺溶液在20℃下混合,室温搅拌30 min,减压蒸馏,真空度为0.095 MPa,蒸馏温度为45~145℃,蒸至无水馏出。用质量分数为20%氢氧化钠(含氢氧化

表 1 正交试验结果

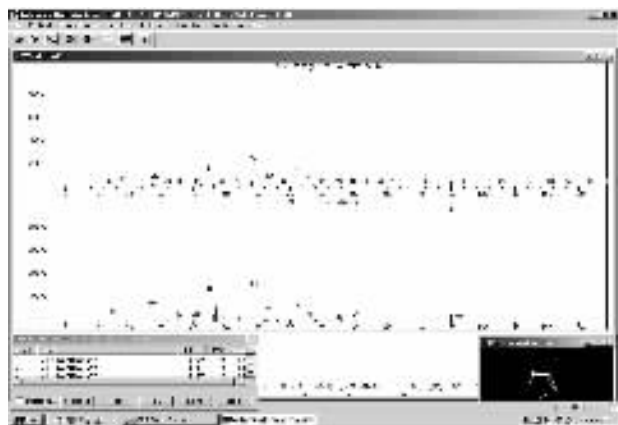
| | 45、55℃水浴时间比 | $\rho_{\text{H}_2\text{SO}_4}/\%$ | $\rho_{\text{H}_2\text{NC}_2\text{H}_4\text{OH}}/\%$ | $n_{\text{H}_2\text{SO}_4} : n_{\text{H}_2\text{NC}_2\text{H}_4\text{OH}}$ | $\rho_{\text{NaOH}}/\%$ | $n_{\text{NaOH}}/\text{mol}$ | 混合温度/℃ | $n_{\text{CS}_2}/\text{mol}$ |
|----|-------------|-----------------------------------|--|--|-------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|
| T1 | 47.24 | 50.86 | 48.5 | 34.45 | 45.53 | 49.14 | 54.41 | 42.98 |
| T2 | 45.60 | 47.03 | 46.7 | 47.24 | 51.18 | 47.19 | 45.44 | 51.91 |
| T3 | 50.77 | 45.72 | 48.41 | 64.16 | 46.90 | 47.28 | 43.76 | 48.72 |
| 级差 | 5.17 | 5.14 | 1.8 | 29.71 | 5.66 | 1.95 | 10.65 | 8.93 |

钠 10 g) 溶液溶解后加入 19 mL 二硫化碳搅拌均匀, 水浴加热至 45 ℃, 反应 2 h 后加入同等分量的氢氧化钠溶液继续反应 2 h, 升温至 55 ℃ 反应至无明显回流。用蒸馏水重结晶干燥。重复实验, 收率(以乙醇胺计算)分别为 91.72% 和 94.8%。

2.5 产品纯化及分析

利用 2-巯基噻唑啉不易溶于冷水, 采用水作溶剂结晶纯化是一种非常好的绿色化学结晶工艺。用碘量法^[5]测定 2-巯基噻唑啉纯度为 99%。

做 MASS 谱与标准谱比较如图 3。

图 3 α -巯基噻唑啉的质谱图

从 α -巯基噻唑啉的质谱图上可以看出被检测的 α -巯基噻唑啉的分子量为 119。它的分子离子峰是 119, 与 α -巯基噻唑啉的标准质谱图相吻合。

3 结论

从乙醇胺出发, 经酯化, 成环合成 2-巯基噻唑啉。产品结构经质谱、核磁共振确认正确。合成时采用硫酸适当过量, $n_{\text{硫酸}} : n_{\text{乙醇胺}} = 1.2 : 1$, 用蒸馏水做重结晶溶剂。本方法具有操作简单, 原料易得, 条件温和, 收率高, 成本低, 环境友好, 重复性良好等优点。

参考文献:

- [1] 杨俊柱. 牛磺酸的制备和应用[J]. 安徽化工, 1988(4): 7-9.
- [2] 邱方利. 牛磺酸合成的新工艺研究[J]. 河北化工, 2005(3): 33-34.
- [3] 余瑜. 噻唑啉-2-硫酮的合成工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(2): 83-85.
- [4] 日本触媒化学工业株式会社. 粒状半胱胺盐酸盐及其制造方法[P]. JP 90107077. 7. 1996-6-12.
- [5] 陈际达. 巯基胺含量测定方法的探讨[J]. 重庆大学学报(自然科学版) 2000, 23: 123-124.

A Study of Synthesis of 2-Mercaptothiazoline

XIAO Feng

(College of Chemistry , Chongqing Normal University , Chongqing 400047 , China)

Abstract : 2-mercaptothiazoline is prepared by sulfuric acid , ethanolamine and carbon disulfide. The process route of synthesis 2-mercaptothiazoline , esterification and cyclization is established. The effects of the mole ratio of materials , mixture temperature and reaction temperature are discussed. The optimum conditions are givenly stirring the mixture solution containing 50% sulfuric acid and 70% ethanolamine solution , at 20 ℃ , $n(\text{ethanolamine}) : n(\text{sulfuric acid}) = 1 : 1.2$, for 30 minutes. The solution is distilled at the vacuum 0.095 MP and temperature from 45 ℃ to 145 ℃ , 2-aminoethylsulfate produced after the proceeding. 2-aminoethylsulfate reacted with carbon disulfide at basic solution and the target product got. Its yield is above 90% , higher 20% than other regions in China. Its structure is confirmed by ¹HNMR and MS . The results show that the product is 2-mercaptothiazoline. Compared with the precious methods , this new method has the advantages of simple procedure , milder reaction conditions , easier obtained material , economic and good yield.

Key words : 2-mercaptothiazoline ; 2-aminoethylsulfate ; synthesis