



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109265437 A

(43)申请公布日 2019.01.25

(21)申请号 201811224516.9

(22)申请日 2018.10.19

(71)申请人 凯莱英医药集团(天津)股份有限公司

地址 300457 天津市滨海新区经济技术开发区洞庭三街6号

(72)发明人 洪浩 卢江平 张恩选 申慰
郭朋朋 宋迪

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240

代理人 韩建伟 梁文惠

(51)Int.Cl.

C07D 333/40(2006.01)

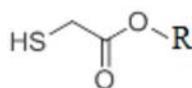
权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

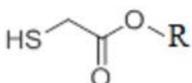
一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法。该制备方法包括：使

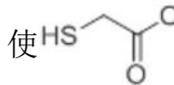
与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯在碱性条件下进行缩合反应形成3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物，其中R选自C1~C10的烷基、C2~C10

的烯基中的任意一种。采用

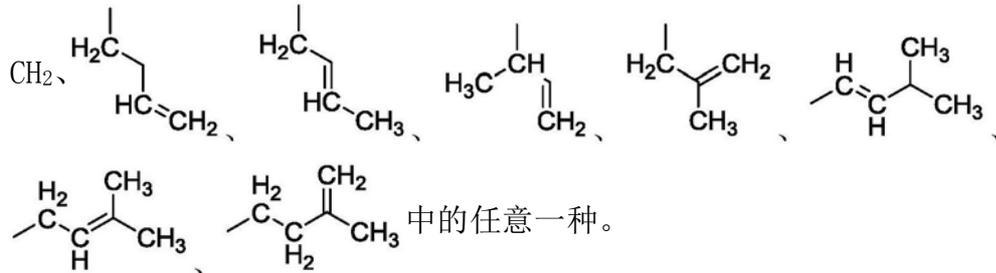
与E-

3-甲氧基丙烯酸甲酯为原料，使二者在碱性条件下进行缩合反应形成噻吩环，上述反应容易进行，反应条件容易控制，适当条件下的产品收率较高。上述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯相对于2-氯丙烯酸甲酯或者丙炔酸甲酯的成本较低，因此降低了3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的合成工艺成本。

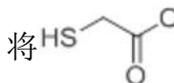
1. 一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法,其特征在于,包括:

使  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯在碱性条件下进行缩合反应形成3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物,其中R选自C1~C10的烷基、C2~C10的烯基中的任意一种。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述R选自-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₈、-C₄H₁₀、-C₅H₁₂、-C₆H₁₄、-C₇H₁₆、-C₈H₁₈、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(C₂H₅)、-CH₂CH=



3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:

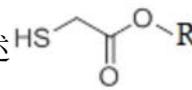
将  与第一溶剂混合,形成第一原料液;

将E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与第二溶剂混合,形成第二原料液;

将所述第一原料液、第二原料液和碱性调节剂连续通入连续化反应器中并进行连续化缩合反应,形成所述3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述第一溶剂和所述第二溶剂各自独立地选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和乙腈组成的组中的任意一种或多种。

5. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述碱性调节剂选自甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、叔丁胺、三乙烯二胺、二氮杂二环、KOH、NaOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、KHCO₃、乙酸钠组成的组中的任意一种或多种。

6. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述  与所述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯的摩尔比为1:1~3:1,优选为1.5:1~2.5:1,所述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与所述碱性调节剂的摩尔比为1:5~1:1,优选为1:3.5~1:2.5。

7. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述连续化缩合反应在0~200℃下进行,优选在50~150℃下进行。

8. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述连续化缩合反应在1~2MPa的压力下进行,优选所述连续化缩合反应的保留时间为30~120min。

9. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法还包括:

利用氯化氢/甲醇溶液对所述连续化缩合反应得到的体系在0~10℃下进行淬灭,得到淬灭体系;

对所述淬灭体系进行提纯,得到所述3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述提纯包括:

将所述淬灭体系进行减压浓缩得到残余物和甲醇;

将所述残余物进行减压蒸馏,得到所述3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物中间体的合成领域,具体而言,涉及一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯是一种重要的医药、农药中间体,目前该化合物主要的合成方法有:

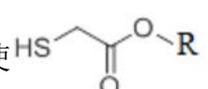
[0003] 使用2-氯丙烯酸甲酯和巯基乙酸甲酯在甲醇钠/甲醇条件下反应制备3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯,收率70%。该方法使用的原料2-氯丙烯酸甲酯价格昂贵,且较难制备,造成该方法成本较高。

[0004] 使用丙炔酸甲酯和巯基乙酸甲酯在甲醇钠/甲醇条件下反应制备3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯,收率70%。但该方法使用的原料丙炔酸甲酯价格昂贵,造成该路线成本较高。

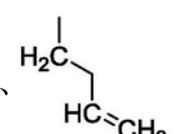
[0005] 现有技术的这些方法无法通过连续化精准控制反应而制备3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯,进而导致上述合成路线都无法满足经济的、有效的、安全的制备3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯的要求。

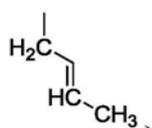
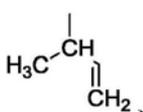
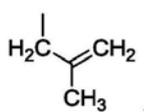
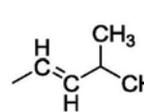
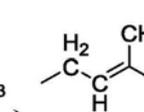
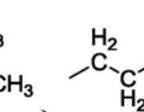
发明内容

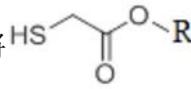
[0006] 本发明的主要目的在于提供一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法,以解决现有技术中3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯合成成本高的问题。

[0007] 为了实现上述目的,根据本发明的一个方面,提供了一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法,包括:使  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯在碱性条件下进行缩合反应形成3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物,其中R选自C1~C10的烷基、C2~C10的烯基中的任意一种。

[0008] 进一步地,上述R选自-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₈、-C₄H₁₀、-C₅H₁₂、-C₆H₁₄、-C₇H₁₆、-C₈H₁₈、-CH

(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(C₂H₅)、-CH₂CH=CH₂、、

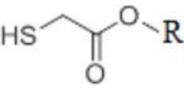
、、、、、 中的任意一种。

[0009] 进一步地,上述制备方法包括:将  与第一溶剂混合,形成第一原料液;将E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与第二溶剂混合,形成第二原料液;将第一原料液、第二原料液和碱性调节剂连续通入连续化反应器中并进行连续化缩合反应,形成3-羟基噻吩-2-羧

酸酯类化合物。

[0010] 进一步地,上述第一溶剂和第二溶剂各自独立地选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和乙腈组成的组中的任意一种或多种。

[0011] 进一步地,上述碱性调节剂选自甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、叔丁胺、三乙烯二胺、二氮杂二环、KOH、NaOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、KHCO₃、乙酸钠组成的组中的任意一种或多种。

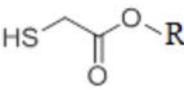
[0012] 进一步地,上述  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯的摩尔比为1:1~3:1,优选为1.5:1~2.5:1,E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与碱性调节剂的摩尔比为1:5~1:1,优选为1:3.5~1:2.5。

[0013] 进一步地,上述连续化缩合反应在0~200℃下进行,优选在50~150℃下进行。

[0014] 进一步地,上述连续化缩合反应在1~2MPa的压强下进行,优选连续化缩合反应的保留时间为30~120min。

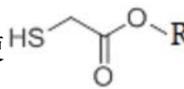
[0015] 进一步地,上述制备方法还包括:利用氯化氢/甲醇溶液对连续化缩合反应得到的体系在0~10℃下进行淬灭,得到淬灭体系;对淬灭体系进行提纯,得到3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

[0016] 进一步地,上述提纯包括:将淬灭体系进行减压浓缩得到残余物和甲醇;将残余物进行减压蒸馏,得到3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

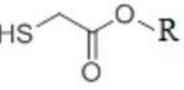
[0017] 应用本发明的技术方案,本申请采用  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯为原料,使二者在碱性条件下进行缩合反应形成噻吩环,上述反应容易进行,反应条件容易控制,适当条件下的产品收率较高。上述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯相对于2-氯丙烯酸甲酯或者丙炔酸甲酯的成本较低,因此降低了3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的合成工艺成本。

具体实施方式

[0018] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。下面将结合实施例来详细说明本发明。

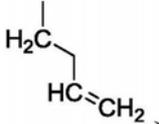
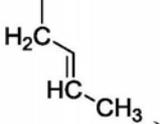
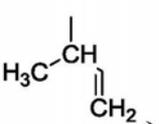
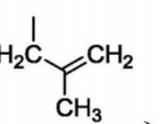
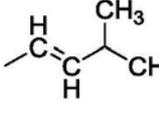
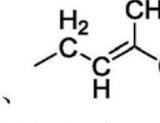
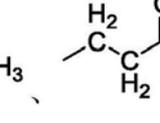
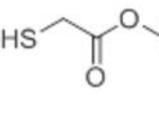
[0019] 如本申请背景技术所述分析的,现有技术中的3-羟基噻吩-2-羧酸甲酯的合成原料成本较高,导致合成路线成本较高。为了解决该问题,本申请提供了一种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备方法,该制备方法包括:使  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯

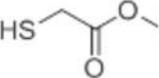
在碱性条件下进行缩合反应形成3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物,其中R选自C1~C10的烷基、C2~C10的烯基中的任意一种。

[0020] 本申请采用  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯为原料,使二者在碱性条件下

进行缩合反应形成噻吩环,上述反应容易进行,反应条件容易控制,适当条件下的产品收率较高。上述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯相对于2-氯丙烯酸甲酯或者丙炔酸甲酯的成本较低,因此降低了3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的合成工艺成本。

[0021] 上述制备方法可用于多种3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的制备,优选上述R选自-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₈、-C₄H₁₀、-C₅H₁₂、-C₆H₁₄、-C₇H₁₆、-C₈H₁₈、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH

(CH₃)₂、-CH(CH₃)(C₂H₅)、-CH₂CH=CH₂、、、、、、、中的任意一种。上述各的化性性能稳定,反应活性较高。

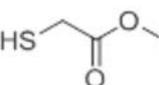
[0022] 在本申请一种优选的实施例中,上述制备方法包括:将与第一溶剂混合,形成第一原料液;将E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与第二溶剂混合,形成第二原料液;将第一原料液、第二原料液和碱性调节剂连续通入连续化反应器中并进行连续化缩合反应,形成3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。

[0023] 通过使用连续化设备,极大的提高了反应速率,降低了副产物的生成,从而进一步提高了产物收率;连续化设备特有的热交换速度远高于批次设备属性使反应条件可以更加剧烈,在保证反应安全性的前提下实现高收率;上述制备方法具有连续化工艺特有属性,生产上几乎没有放大效应,适合工业化重现小试收率。

[0024] 上述连续化反应器可以采用常规连续化反应器,比如连续盘管、连续CSTR等连续反应器。上述第一原料液、第二原料液和碱性调节剂通过料液泵连续泵送进入连续化反应器中进行连续化缩合反应。

[0025] 上述第一溶剂和第二溶剂用于分散反应原料,并且有利于反应原料的连续化输入,因此只要能够实现上述作用的惰性溶剂均可考虑应用于本申请,基于此,优选上述第一溶剂和第二溶剂各自独立地选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和乙腈组成的组中的任意一种或多种。

[0026] 本申请的碱性调节剂用于提供反应所需的碱性环境,优选碱性调节剂选自甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、三正丙胺、二异丙基乙基胺、叔丁胺、三乙烯二胺(DABCO)、二氮杂二环(DBU)、KOH、NaOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、KHC0₃、乙酸钠组成的组中的任意一种或多种。此外,有机上述碱性调节剂在有机溶剂中的溶解度不同,为了减小碱性调节剂的用量,最优选能够溶解在有机溶剂中的强碱,效果最好,比如醇钠类;其次是能够溶解在有机溶剂中的碱,比如有机胺类。其用量是以能够形成碱性环境为准,优选能够调节连续反应器中的反应体系的pH值在8~14之间。

[0027] 为了使各反应原料充分反应,提高其转化率,优选上述与E-3-甲氧

基丙烯酸甲酯的摩尔比为1:1~3:1,优选为1.5:1~2.5:1,E-3-甲氧基丙烯酸甲酯与碱性调节剂的摩尔比为1:5~1:1,优选为1:3.5~1:2.5。上述摩尔比通过控制第一原料液的组成、第二原料液的组成以及第一原料液的进料速度、第二原料液的进料速度、碱性调节液的进料速度进行调节,具体调节方式本领域技术人员可以通过常规试验手段来实现,在此不再赘述。

[0028] 本申请的上述制备方法可以在常温下进行,也可以在高温下进行,优选上述连续化缩合反应在0~200℃下进行,在上述范围内温度越高,反应速率越快,但所需热能越高;为了降低成本提高收率,优选在50~150℃下进行。

[0029] 本申请的连续化反应在连续化反应设备中进行,可以实现高温高压,压强越高对设备的耐压性要求越高设备成本越高,在实现高反应速率的前提下,为了降低设备成本,优选上述连续化缩合反应在1~2MPa的压强下进行。

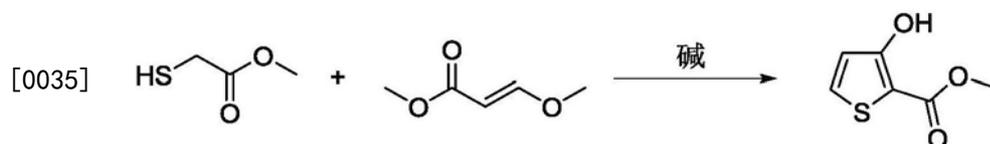
[0030] 另外,经过试验验证,适当延长反应时间也可以增加收率,优选连续化缩合反应的保留时间为30~120min。

[0031] 在本申请另一种优选的实施例中,上述制备方法还包括:利用氯化氢/甲醇溶液对连续化缩合反应得到的体系在0~10℃下进行淬灭,得到淬灭体系;对淬灭体系进行提纯,得到3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。上述淬灭过程简单易于操作。

[0032] 此外,由于本申请所得产品收率较高,因此其提纯过程也可以采用多种方式进行,优选上述提纯包括:将淬灭体系进行减压浓缩得到残余物和甲醇;将残余物进行减压蒸馏,得到3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物。上述减压浓缩和减压蒸馏均为本领域常规工艺,因此有利于本申请的制备方法在现有条件下的推广应用。

[0033] 以下将结合实施例和对比例,进一步说明本申请的有益效果。

[0034] 实施例1



[0036] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共60.1g,纯度99.5%,收率88.2%。

[0037] 上述白色固体产物通过核磁和高分辨质谱检测,检测结果如下:

[0038] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[0039] HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ 158.1750, found 158.1743。

[0040] 实施例2

[0041] 将干燥洁净的连续反应器加热至150℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和甲醇

(150g) 置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共55.3g,纯度99.1%,收率81.2%。

[0042] 实施例3

[0043] 将干燥洁净的连续反应器加热至50℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共24.8g,纯度98.4%,收率36.4%。

[0044] 实施例4

[0045] 将干燥洁净的连续反应器加热至30℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共20.2g,纯度96.1%,收率29.7%。

[0046] 实施例5

[0047] 将干燥洁净的连续反应器加热至200℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共15.7g,纯度98.6%,收率23.1%。

[0048] 实施例6

[0049] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(50.3g,0.47mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为12.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.55g/

min, 设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h, 连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液, 控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇, 残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共58.7g, 纯度98.9%, 收率43.3%。

[0050] 实施例7

[0051] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(70g, 0.65mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中, 取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g, 1.29mol)置于打料瓶2中, 取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料, 设定打料瓶进料速度为10.57g/min, 设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min, 设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h, 连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液, 控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇, 残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共54.6g, 纯度99.1%, 收率80.2%。

[0052] 实施例8

[0053] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(115g, 1.07mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中, 取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g, 1.29mol)置于打料瓶2中, 取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料, 设定打料瓶进料速度为10.57g/min, 设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min, 设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h, 连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液, 控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇, 残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共59.4g, 纯度99.3%, 收率87.2%。

[0054] 实施例9

[0055] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(137.1g, 1.29mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中, 取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g, 1.29mol)置于打料瓶2中, 取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料, 设定打料瓶1进料速度为8.77g/min, 设定打料瓶2的进料速度为0.55g/min, 设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h, 连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液, 控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇, 残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共58.7g, 纯度98.9%, 收率86.2%。

[0056] 实施例10

[0057] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中, 取30%甲醇钠甲醇溶液(77.6g, 0.43mol)置于打料瓶2中, 取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料, 设定打料瓶1进料速度为10.57g/min, 设定打料瓶2的进料速度为0.18g/min, 设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h, 连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液, 控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇, 残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共12.5g,

纯度99.1%，收率18.4%。

[0058] 实施例11

[0059] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(194g, 1.075mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.18g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共57.1g,纯度98.9%,收率83.8%。

[0060] 实施例12

[0061] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(271.6g, 1.505mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.18g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共59.0g,纯度99.1%,收率86.6%。

[0062] 实施例13

[0063] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(388.0g, 2.15mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.90g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共59.5g,纯度99.2%,收率87.4%。

[0064] 实施例14

[0065] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取三乙胺(130.5g, 1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为0.30g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共11.g,纯度99.1%,收率18.4%。

[0066] 实施例15

[0067] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g, 0.86mol)和甲醇

(150g) 置于打料瓶1中,取12%叔丁醇钾叔丁醇溶液(1206.3g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为2.85g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇和叔丁醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共33.3g,纯度99.3%,收率48.9%。

[0068] 实施例16

[0069] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和四氢呋喃(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和四氢呋喃(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为2.85g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇和四氢呋喃,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共47.1g,纯度98.6%,收率69.2%。

[0070] 实施例17

[0071] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸甲酯(91.4g,0.86mol)和氯仿(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和氯仿(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为10.57g/min,设定打料瓶2的进料速度为2.85g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇和氯仿,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共47.1g,纯度98.6%,收率69.2%。

[0072] 实施例18

[0073] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸乙酯(103.3g,0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g,1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g,0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为11.1g/min,设定打料瓶2的进料速度为2.85g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共58.2g,纯度98.1%,收率78.5%。

[0074] 上述白色固体产物通过核磁和高分辨质谱检测,检测结果如下:

[0075] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.30 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H).

[0076] HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 172.2016, found 172.1993.

[0077] 实施例19

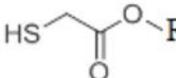
[0078] 将干燥洁净的连续反应器加热至100℃。取巯基乙酸(2-甲基烯丙基)酯(125.7g, 0.86mol)和甲醇(150g)置于打料瓶1中,取30%甲醇钠甲醇溶液(232.7g, 1.29mol)置于打料瓶2中,取E-3-甲氧基丙烯酸甲酯(50.0g, 0.43mol)和甲醇(150g)置于打料瓶3中。待连续盘管反应器温度稳定后开始打料,设定打料瓶1进料速度为12.1g/min,设定打料瓶2的进料速度为2.85g/min,设定打料瓶3的进料速度为0.47g/min。反应段保留时间1h,连续盘管反应器内压控制在1.0~2.0MPa。反应完体系直接通入氯化氢/甲醇溶液,控温0~10℃内进行淬灭。淬灭完成后的体系经减压浓缩出甲醇,残余物通过减压蒸馏后冷却得到纯产品白色固体共52.2g,纯度98.5%,收率61.2%。

[0079] 上述白色固体产物通过核磁和高分辨质谱检测,检测结果如下:

[0080] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.87 (s, 3H).

[0081] HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ 198.2389, found 198.2364.

[0082] 从以上的描述中,可以看出,本发明上述的实施例实现了如下技术效果:

[0083] 本申请采用  与E-3-甲氧基丙烯酸甲酯为原料,使二者在碱性条件下进行缩合反应形成噻吩环,上述反应容易进行,反应条件容易控制,产品收率较高。上述E-3-甲氧基丙烯酸甲酯相对于2-氯丙烯酸甲酯或者丙炔酸甲酯的成本较低,因此降低了3-羟基噻吩-2-羧酸酯类化合物的合成工艺成本。

[0084] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。