



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108840854 A

(43)申请公布日 2018.11.20

(21)申请号 201811089265.8

(22)申请日 2018.09.18

(71)申请人 浙江扬帆新材料股份有限公司

地址 312000 浙江省绍兴市杭州湾上虞经
济技术开发区

(72)发明人 汤文杰 林诗锐 沈小明 吴红辉
樊彬

(74)专利代理机构 浙江一墨律师事务所 33252

代理人 鲁秦 黄娟

(51) Int. Cl.

C07D 333/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法

(57)摘要

本发明涉及一种一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,将氯代试剂通入或加入2-噻吩甲醛中,保温反应,反应完成后即得中间体5-氯-2-噻吩甲醛,不经分离直接用于下一步反应;将上述中间体5-氯-2-噻吩甲醛缓慢滴入预冷的液碱中,并控制反应温度不超过30℃,滴加完毕后降温,缓慢通入氯气,通毕保温反应,中控反应完毕后降温至5℃,加入亚硫酸钠淬灭,加入溶剂萃取除杂,水相用浓盐酸调节pH,抽滤,滤饼重结晶、干燥得到目标化合物。本发明解决了现有技术原料高价、操作繁琐、三废多的缺点,提供适合工业化生产的一种合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法。

1. 一种一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,包括以下步骤:

1) 将氯代试剂通入或加入2-噻吩甲醛中,保温反应,反应完成后即得中间体5-氯-2-噻吩甲醛,不经分离直接用于下一步反应;

2) 将上述中间体5-氯-2-噻吩甲醛缓慢滴入预冷的液碱中,并控制反应温度不超过30℃,滴加完毕后降温,缓慢通入氯气,通毕保温反应,中控反应完毕后降温至5℃,加入亚硫酸钠淬灭,加入溶剂萃取除杂,水相用浓盐酸调节pH,抽滤,滤饼重结晶、干燥得到目标化合物。

2. 根据权利要求1所述的一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,其特征是:氯代试剂选自氯气、磺酰氯、N-氯代丁二酰亚胺、二氯海因、三氯异氰尿酸,优选为氯气、磺酰氯。

3. 根据权利要求1所述的一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,其特征是:步骤1)中保温反应温度为-10~30℃,保温时间为1~20小时。

4. 根据权利要求1所述的一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,其特征是:除杂用有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、甲苯、氯苯、二甲苯。

5. 根据权利要求1所述的一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,其特征是:步骤2)中5-氯-2-噻吩甲醛滴入液碱时液碱的温度选自-5~40℃,反应温度选自60~10℃,调节pH为1~6。

6. 根据权利要求1所述的一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法,其特征是:氯代试剂与2-噻吩甲醛的摩尔比为4:1~0.9:1,液碱与5-氯-2-噻吩甲醛的摩尔比为4:1~1:1,氯气与5-氯-2-噻吩甲醛的摩尔比为3:1~0.9:1。

一种一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法

技术领域

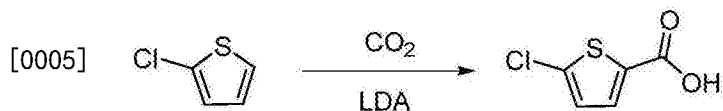
[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,尤其是一种一锅法合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法。

背景技术

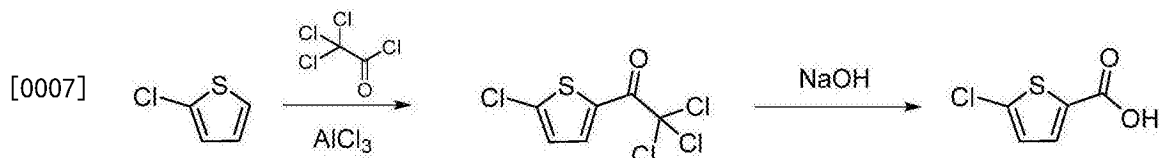
[0002] 利伐沙班是由拜耳公司和强生公司共同研发的一种高效的新型抗凝药物。它能高度选择性地直接抑制呈游离或结合状态的Xa因子,产生抗凝作用,具有生物利用度高,治疗疾病谱广,量效关系稳定,口服方便,出血风险低的特点。

[0003] 5-氯噻吩-2-羧酸是合成利伐沙班的一种重要的中间体,目前有文献报道其制备方法,具体如下:

[0004] (1)以2-氯噻吩为原料的制备方法

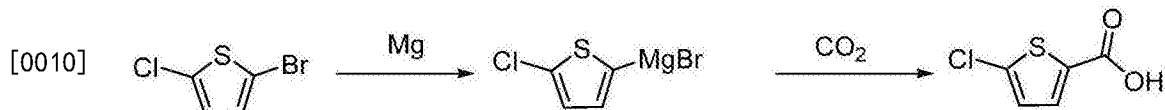


[0006] 文献报道了一种5-氯噻吩-2-羧酸的合成方法:以二异丙基氨基锂(LDA)作为强碱,无水四氢呋喃作为溶剂,在低温下通入气体二氧化碳插羧得到产品。该路线涉及无水无氧操作,对设备要求较大,其中LDA为易燃物,操作风险性大;四氢呋喃使用前需进行无水处理,储存时间长易生成过氧化物,存在较大安全隐患;除此之外,2-氯噻吩价格偏高、反应收率较低等诸多因素限制其工业化生产[RSC Advance, 2014, vol. 4, #26, p. 13430-13433]。



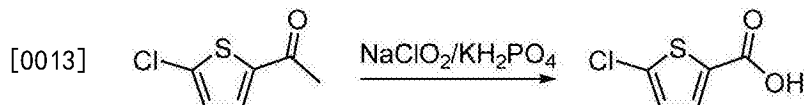
[0008] 专利CN106146457公开:以2-氯噻吩为初始原料,与三氯乙酰氯在三氯化铝作用下进行傅克酰基化生成2-三氯乙酰基-5-氯噻吩,再经液碱水解得到目标产物。该路线在处理过程中产生较多三废,同时原料三氯乙酰氯价格偏高,也对其工业化生产造成限制。

[0009] (2)以2-氯-5-溴噻吩为原料的制备方法



[0011] 专利CN106518840公开:5-氯-2-溴噻吩与镁反应生成格式试剂后通入二氧化碳插羧,之后进行酸碱处理得到产物。同样面临的问题在于所用原料价格较高,制备格式试剂时需无水操作,不利于工业化生产。

[0012] (3)以5-氯-2-乙酰基噻吩为原料的制备方法



[0014] 文献报道:5-氯-2-乙酰基噻吩为原料用亚氯酸钠、磷酸二氢钾体系进行氧化,得到目标化合物。以该路线需要用到的原料5-氯-2-乙酰基噻吩较难制备,价格较高,同时该

氧化体系废水量大,并且会有氯气产生影响工艺安全[Journal of American Chemical Society,1947,vol.69,p.3096]。

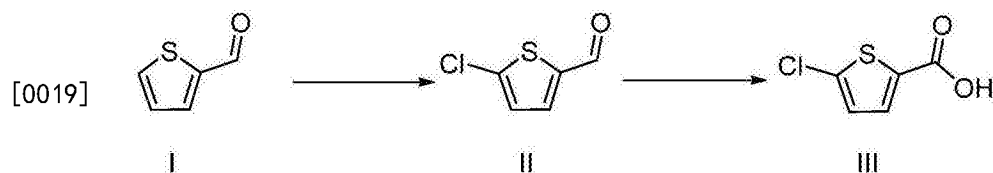
[0015] 综述所述:现有路线大多以2-噻吩为原料,由于2-噻吩生产过程中很难避免异构体和多氯代副产的产生,都会进行下一步酰化或插羧反应,产生相应的杂质,造成产品分离纯化困难;另一方面要提高2-噻吩的含量将其他杂质控制到0.2%以内,也需要进行精馏操作,回收率低、成本很高;其他氧化工艺也普遍存在三废处理困难、工艺风险性高、收率低等问题。

发明内容

[0016] 本发明要解决上述现有技术原料高价、操作繁琐、三废多的缺点,提供适合工业化生产的一种合成5-氯噻吩-2-羧酸的方法。

[0017] 本发明解决其技术问题采用的技术方案:

[0018] 以2-噻吩甲醛为初始原料,经过氯代,氧化两步一锅制备目标化合物。



[0020] 该方法包括以下工艺:

[0021] 将氯代试剂通入或加入2-噻吩甲醛(I)中,保温反应,反应完成后即得中间体5-氯-2-噻吩甲醛(II),不经分离直接用于下一步反应。

[0022] 将上述II缓慢滴入预冷的氢氧化钠溶液(液碱)中,并控制反应温度不超过30℃,滴加完毕后降温,缓慢通入氯气,通毕保温反应,中控反应完毕后降温至5℃,加入亚硫酸钠淬灭,加入溶剂萃取除杂,水相用浓盐酸调节pH,抽滤,滤饼重结晶、干燥得到目标化合物。

[0023] 上述中间体II的制备中,氯代试剂选自氯气、磺酰氯、N-氯代丁二酰亚胺、二氯海因、三氯异氰尿酸,优选为氯气、磺酰氯。上述中间体II的制备中,氯代试剂与原料I的摩尔比为4:1~0.9:1,优选为1.5:1~1.05:1。保温反应温度为-10~30℃,优选为-5~25℃。保温时间为1~20小时,优选为1~3小时。

[0024] 上述目标化合物III的制备中,液碱与中间体II的摩尔比为4:1~1:1,优选为3.5:1~2.2:1。氯气与中间体II的摩尔比为3:1~0.9:1,优选为1.5:~0.95:1。

[0025] 上述目标化合物III的制备中,所加入除杂用有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、甲苯、氯苯、二甲苯,优选为二氯甲烷、乙酸异丙酯。上述目标化合物III的制备中,II滴入液碱时液碱的温度选自-5~40℃,优选为15~30℃。反应温度选自60~10℃,优选为30~15℃。调节pH为1~6,优选为1~2。结晶溶剂中乙醇与水的比例为10:1~2:1,优选为5:1~2:1。

[0026] 发明有益的效果是:一、采用价格低廉的2-噻吩甲醛为原料代替主流工艺的2-氯噻吩,极大降低了生产成本;二、中间体5-氯-2-噻吩甲醛(II)制备后直接用于下一步,不需要任何纯化,且第一步反应2-噻吩甲醛即可作为溶剂,不需要额外加入溶剂,产能得到较大程度的提升;三、氧化反应采用原位制备次氯酸钠为氧化剂,大大减少了废水的量。综合上述因素,该发明对于工业化应用具有良好的前景。

具体实施方式

[0027] 实施例1:

[0028] 在10L圆底四口瓶中加入2.8kg (25mol) 2-噻吩甲醛,机械搅拌下降温至-5℃,缓慢通入1.8kg (25mol) 氯气,保持内温-5~0℃,通氯时间约3小时,通氯结束后保持内温-5~0℃下继续反应2小时,TLC显示原料反应完全,GC显示85%目标中间体5-氯-2-噻吩甲醛。

[0029] 保持内温-5~0℃下把上述反应液缓慢滴入5℃的11kg (55mol) 20%氢氧化钠溶液中,滴加时间2小时,控制温度15~30℃,滴加完毕后缓慢通入1.8kg (25mol) 氯气,控制温度15~30℃,通氯时间4小时,通氯结束后保持内温15~30℃下继续反应4小时,TLC显示原料消失,HPLC显示目标产物5-氯噻吩-2-羧酸纯度为92%。停止反应,降温至5~10℃,加入10%亚硫酸钠水溶液淬灭至淀粉碘化钾试纸不变色,加入5kg二氯甲烷,搅拌30分钟后静置,分液,所得有机层装桶待套用,往水层中滴加3.65kg (30mol) 30%盐酸,调节pH至1~2,大量白色固体析出,抽滤,滤饼湿重3.6kg,液相纯度96%,滤饼转移至20L圆底四口瓶中,加入10.8kg乙醇,3.6kg水,升温至回流,体系全溶,继续保温1小时,自然降温至30度后继续降温至10度,抽滤,滤饼用500g乙醇/水(乙醇:水=3:1)淋洗一遍,减压干燥得3.1kg目标产品5-氯噻吩-2-羧酸,液相纯度98.8%。

[0030] 实施例2:

[0031] 在10L圆底四口瓶中加入2.8kg (25mol) 2-噻吩甲醛,机械搅拌下降温至-5℃,缓慢滴加1.7kg (13mol) 磺酰氯,保持内温-5~0℃,滴加时间2小时,滴加结束后保持内温-5~0℃下继续反应2小时,TLC显示原料反应完全,GC显示83%目标中间体5-氯-2-噻吩甲醛。

[0032] 保持内温-5~0℃下把上述反应液缓慢滴入5℃的11kg (55mol) 20%氢氧化钠溶液中,滴加时间2小时,控制温度15~30℃,滴加完毕后继续降温至-5~0℃,缓慢通入1.8kg (25mol) 氯气,通氯时间4小时,通氯结束后保持内温15~30℃下继续反应4小时,TLC显示原料消失,HPLC显示目标产物5-氯噻吩-2-羧酸纯度为91%。停止反应,降温至5~10℃,加入10%亚硫酸钠水溶液淬灭至淀粉碘化钾试纸不变色,加入5kg二氯甲烷,搅拌30分钟后静置,分液,所得有机层装桶待套用,往水层中滴加3.6kg (30mol) 30%盐酸,调节pH至1~2,大量白色固体析出,抽滤,滤饼湿重3.6kg,液相纯度96%,滤饼转移至20L圆底四口瓶中,加入10.8kg乙醇,3.6kg水,升温至回流,体系全溶,继续保温1小时,自然降温至30度后继续降温至10度,抽滤,滤饼用500g乙醇/水(乙醇:水=3:1)淋洗一遍,减压干燥得3.0kg目标产品5-氯噻吩-2-羧酸,液相纯度97.7%。

[0033] 除上述实施例外,本发明还可以有其他实施方式。凡采用等同替换或等效变换形成的技术方案,均落在本发明要求的保护范围。