

## 环戊噻嗪的合成工艺改进

曹金, 张洪强, 韩静\*

(沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**以溴代环戊烷和丙二酸二乙酯为起始原料,经缩合、水解、脱羧、还原、氧化、环合六个步骤合成了目标化合物环戊噻嗪;所得产物结构经核磁共振氢谱和质谱确证,产物纯度经高效液相色谱(HPLC)归一化法测定.结果表明,目标产物总收率可达25.5%,纯度为99.4%;经过改进的工艺条件稳定,操作简便,收率明显提高,适合于工业化生产.

**关键词:**环戊噻嗪;环戊基乙醛;合成;工艺

中图分类号:R 914

文献标志码:A

文章编号:1008-1011(2011)05-0038-03

## Improvement for synthesis process of cyclopenthiiazide

CAO Jin, ZHANG Hong-qiang, HAN Jing\*

(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning, China)

**Abstract:**Cyclopenthiiazide was synthesized from cyclopentyl bromide and diethyl malonate by condensation, alkaline hydrolysis, decarboxylation, reduction, oxidation, and cyclization reaction. Chemical structure of the product was confirmed by nuclear magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR) and mass spectrometry (MS), and its purity was determined based on normalization of high-performance liquid chromatography (HPLC). It was found that target product was obtained at a total yield of 25.5%, and its purity was as much as 99.4%. The process after being modified is suitable for industrial production owing to its advantages of convenient operation and stabilized process conditions.

**Keywords:**cyclopenthiiazide; cyclopentylacetaldehyde; synthesis; process

环戊噻嗪,化学名为3-环戊甲基-6-氯-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物.环戊噻嗪为 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 协转运抑制剂,通过抑制髓襻上升支粗段皮质部和远曲小管 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 协转运,使原尿 $\text{Na}^+$ 重吸收减少而发挥利尿的作用.临床用于多种类型的水肿及高血压症.

已有环戊噻嗪的合成方法<sup>[1]</sup>,以环戊醇和丙二酸二乙酯为起始原料,经溴化,缩合,水解,脱羧,还原,环合六步反应制得.其中,还原反应中将环戊基乙酸在300℃高温条件下,与甲酸锰浮石反应得到环戊基乙醛,其反应收率低且反应不易控制.主要原因是环戊基乙醛性质不稳定,易被重新氧化成酸.

目前暂无其他文献介绍关于环戊基乙酸直接还原成环戊基乙醛的合成方法,类似文献有将羧酸与乙二胺反应生成烷基-2-咪唑啉<sup>[2]</sup>,或羧酸与金属锂在甲胺溶液中,形成亚胺<sup>[3]</sup>,或可以将羧酸转化成酰氯<sup>[4]</sup>,再经进一步反应得醛,但这些方法,都存在溶剂与产物沸点接近难以分离、贵金属锂的使用、有害气体释放等缺点,不适于工业化生产.

参考文献<sup>[1,5-9]</sup>方法,作者以丙二酸二乙酯为起始原料,在无水乙醇中与乙醇钠作用,形成丙二酸二乙酯单钠盐,继而与溴代环戊烷反应,生成环戊基丙二酸二乙酯(6).6经水解,酸化,加热脱羧后得到环戊基乙醛(4).4经 $\text{NaBH}_4 - \text{H}_2\text{SO}_4$ 还原,得到环戊基乙醇(3),3后经氯铬酸吡啶鎓盐(PCC)氧化成环戊基乙醛(2).

收稿日期:2011-03-25.

作者简介:曹金(1983-),男,硕士生,主要从事制药工艺研究,\*通讯联系人. E-mail: hj-8080@163.com.

2与精磺胺环合得到目标化合物(1)。合成路线如图1所示。

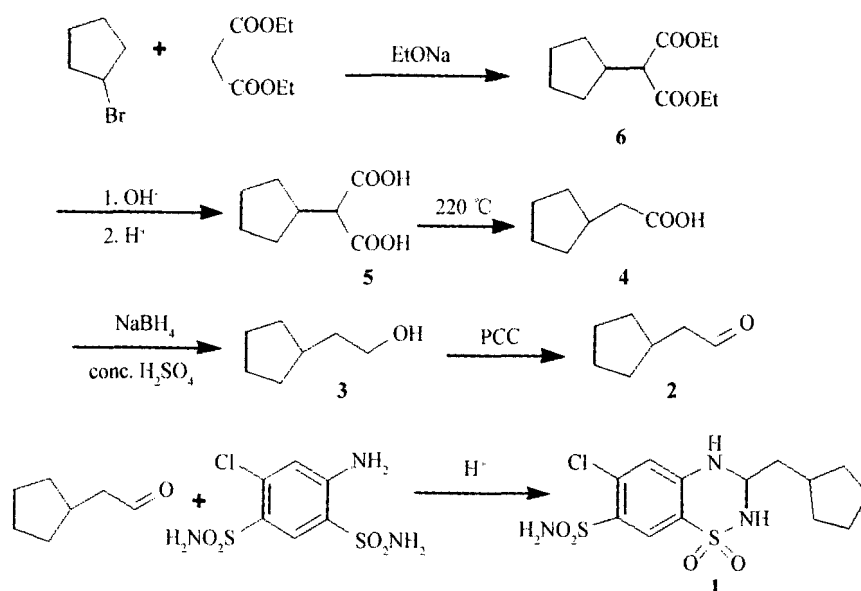


图1 环戊噻嗪的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of cyclopenthiazine

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱采用 Bruker ARX-300 型核磁共振分析仪测定, TMS 为内标。质谱采用 Agilent 1100 四级杆液相色谱质谱联用仪测定, 高效液相色谱采用日立 L-2000 色谱仪测定。溴代环戊烷购自上海源丰化工有限公司, 丙二酸二乙酯购自滨州元通化工有限公司, 精磺胺购自武汉市南冲医药化学有限公司。其他试剂均为分析纯或化学纯。

### 1.2 合成方法

#### 1.2.1 化合物(5)的合成

将乙醇钠 37.4 g (0.55 mol) 加入到 250 mL 无水乙醇中。加毕, 滴加丙二酸二乙酯 84.0 g (0.52 mol), 生成灰白色絮状物。滴加完毕, 加热, 控温 40 °C, 搅拌 4 h。停止加热, 滴加溴代环戊烷 74.0 g (0.50 mol), 放热, 滴加完毕。加热, 控温 70 °C, 搅拌 8 h。反应完毕, 降至室温, 抽滤, 滤液减压浓缩, 回收乙醇。加水 100 mL, 水洗, 分去水层, 有机层为红色液体 6, 无需处理直接投入下步反应。

将氢氧化钠 80.0 g (2 mol) 溶于 2 L 水中, 加热, 升温至 80 °C。滴加化合物(6) 约 114.0 g (0.50 mol), 控温 95 °C, 同时将生成的乙醇蒸出, 滴加完毕。继续蒸馏, 待无液体流出, 停止加热, 降至室温。滴加浓盐酸 200 mL (2.40 mol), 滴加完毕, 继续搅拌 6 h。抽滤, 干燥, 得到灰白色固体 5, 97.5 g, 收率: 113.2% (固体 5 中含有部分无机盐)。熔点(分解): 216~220 °C。

#### 1.2.2 化合物(4)的合成

将化合物(5) 97.5 g (0.57 mol), 加入到 250 mL 茄形瓶中, 加热, 待固体逐渐溶解, 搅拌, 缓慢升温至 200~220 °C。待其反应完毕。冷却, 降至室温, 抽滤, 滤渣用二氯甲烷洗涤 (50 mL × 3), 二氯甲烷洗涤液浓缩, 与滤液合并, 得到黑色液体 48.0 g, 减压蒸馏, 收集馏分, 122~124 °C/20 mmHg, 得无色液体 4, 46.5 g, 收率: 72.7% (以溴代环戊烷计, 三步反应总收率)。

#### 1.2.3 化合物(3)的合成

将硼氢化钠 35.6 g (0.94 mol) 加入到 300 mL THF 中, 外置冰盐浴, 搅拌下, 缓慢滴加化合物(4) 46.5 g (0.36 mol)。滴加完毕, 冷却, 降温至 0 °C, 缓慢滴加含浓硫酸 23 mL (0.43 mol) 的 150 mL THF 溶液, 控温 0~10 °C。滴加完毕, 缓慢升至室温, 搅拌 12 h。待反应完毕, 冷却, 降温至 -10 °C, 滴加 40 mL 甲醇, 控温 -10~0 °C。滴加完毕, 小心滴加 6 mol · L<sup>-1</sup> 的盐酸, 调节 pH = 2.0, 搅拌 4 h。浓缩, 除去 THF, 加入 150 mL 二氯甲烷, 抽滤, 除去不溶物, 滤液分液, 水层用二氯甲烷萃取 (80 mL × 2), 合并有机层, 分别用 5% 氢氧

化钠溶液(150 mL×2),水洗至中性,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥过夜. 过滤,浓缩,得浅黄色液体,减压蒸馏,收集馏分,94~96 °C/20 mmHg 得无色液体 **3**,34.3 g,收率:83.5%.

#### 1.2.4 化合物(2)的合成

将 PCC 112 g(0.52 mol)溶解于 250 mL 二氯甲烷中,然后加入硅藻土 112 g. 在室温下,滴加含化合物(3) 30.0 g(0.26 mol)的 50 mL 二氯甲烷溶液,滴加完毕,搅拌 1 h. 将 150 mL 二氯甲烷加入到反应液中,通过硅胶柱,二氯甲烷洗涤,滤液浓缩得褐色液体,减压蒸馏,收集馏分,54~56 °C/20 mmHg 得无色液体 **2**,14.8 g,收率:50.8%.

#### 1.2.5 化合物(1)的合成

依次加入 95%乙醇 200 mL,4 mol·L<sup>-1</sup>盐酸 200 mL,混合均匀,再分别加入精磺胺 26.1 g(0.09 mol),化合物(2) 12.0 g(0.11 mol),室温反应 1.5 h. 抽滤,滤饼干燥后,乙醇水重结晶,得白色固体 **1**,28.3 g,收率:82.7%. <sup>1</sup>H NMR, δ: 7.98 (s, 1H, CH), 7.87 (s, 1H, NH), 6.98 (s, 1H, CH), 7.81~7.78 (d, J=9 Hz, 1H, NH), 7.50 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.74 (m, 1H, CH), 2.50~2.01 (m, 1H, CH), 1.99~1.69 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.61~1.52 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). ESI-MS, m/z: 380[M+H]<sup>+</sup>, 418[M+K]<sup>+</sup>, 402[M+Na]<sup>+</sup>.

## 2 结果与讨论

环戊基乙酸的还原:氢化铝锂虽可以将羧酸还原成醇,但氢化铝锂价格昂贵,操作不当容易出危险. NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>却可以很好地还原羧酸,其价格便宜,操作简便,溶剂无需干燥,适于工业化生产,实验中发现浓硫酸滴加速度及反应液温度的控制,对环戊基乙醇的收率影响较大,实验证明,0~10 °C 充分搅拌下,浓硫酸滴加速度 1 mL·min<sup>-1</sup>时,收率较好. 环戊基乙醇的氧化:PCC 氧化醇的过程中,会出现黑色糖浆状物质,后处理困难,基于此,在反应体系中加入与 PCC 等重量的硅藻土,用于分散反应过程中产生的糖浆状物质,反应完毕,将反应液通过硅胶柱,这样就避免了糖浆状物质对环戊基乙醛的包裹,简化了后处理过程,避免了损失. 氧化反应时间的长短对产率影响较大,故对反应时间进行了考察,当反应时间分别为 0.5,1,1.5 h时,收率分别为 32.1%,50.8%,42.1%. 延长反应时间后,收率反而降低,可能是反应生成的醛进一步被氧化成酸,导致收率降低,因此确定反应时间为 1 h. 关于环合反应:文献<sup>[1]</sup>中将乙醇与盐酸混合,加热至 60~70 °C,加入精磺胺和环戊基乙醛,所得固体为灰白色,且有一定量杂质. 将反应条件改为室温后,反应完全,得白色固体,且无杂质.

总之,该工艺路线及反应条件简单,工艺条件稳定,操作简便,反应收率明显提高,适合于工业化生产.

#### 参考文献:

- [1] 全国原料药工艺汇编[M]. 北京:国家医药管理总局出版,1980.
- [2] ZHEN Shi, HUAN Gu. Synthesis of 1,6-cyclododecanedione from bis-benzimidazole methiodide salt[J]. Syn Comm, 1997, 27(15):2701-2707.
- [3] BEDENBAUGH A O, BEDENBAUGH J H, BERGIN W A, et al. Synthesis of aldehydes and secondary amines from carboxylic acids via imines[J]. J Am Chem Soc, 1970, 92(19):5774-5775.
- [4] ENTWISTLE I D, BOEHM P, JOHNSTONE R A W, et al. Selectivity in the reaction of organic halides with tetrahydroborate and the reduction of acyl halides to aldehydes[J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1980: 27-30.
- [5] REID E E, RUHOFF J R. Pelargonic acid[J]. Org Syn, 1943, 2:474.
- [6] ABIKO A, MASAMUNE S. An improved, convenient procedure for reduction of amino acids to aminoalcohols; use of NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>[J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33(38):5517-5518.
- [7] SHAABANI A, LEE D G. Solvent free permanganate oxidations[J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42(34):5833-5836.
- [8] COLLINS J C, HESS W W. Aldehydes from primary alcohols by oxidation with chromium trioxide; heptana[J]. Org Syn, 1972, 52:5.
- [9] COREY E J, SUGGS J W. Pyridinium chlorochromate, an efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds[J]. Tetrahedron Lett, 1975, 16(31):2647-2650.