

文章编号:1674-2869(2009)09-0009-03

四氮唑乙酸的合成工艺优化

尹传奇, 刘 ■, 余天柱

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074)

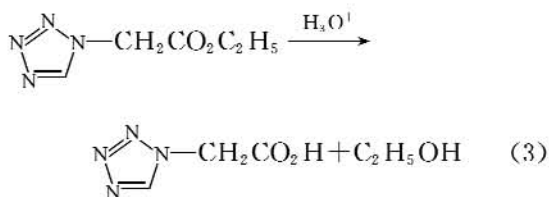
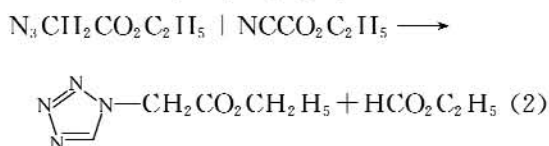
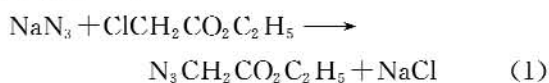
摘要:在冰醋酸存在下,以甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯为原料,通过一步法合成了四氮唑乙酸. 最佳反应条件为:氮气保护,反应温度 80 ℃,原料甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯的摩尔比为 1:1:2,反应时间 2 h. 对重结晶溶剂进行了探讨.

关键词:四氮唑乙酸;一步法;最佳反应条件

中图分类号:O626.11;TQ032.41 **文献标识码:**A

0 引言

四氮唑乙酸是制备头孢类抗生素药物的中间体,头孢类抗生素广阔的市场推动了四氮唑乙酸的需求. 鉴于工艺落后的原因,目前国内所需的四氮唑乙酸主要依赖进口. 生产四氮唑乙酸的工艺有两种,一种是以氰甲酸乙酯、氯乙酸乙酯和叠氮化钠为主要原料,通过如下所示三步反应合成,一次性结晶产率达到 65%(以叠氮化钠量计算),但是反应过程耗时 50 h,工艺过于繁琐,工业化所需的成本较高^[1-2].



第二种工艺是以甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯为原料,通过“一锅法”直接得到四氮唑乙酸^[3-6]. 该方法一次结晶产率较低,但反应耗时短(2 h),操作简便,成本较低,母液循环使用 5 次产率可达 65%. 鉴于此,本工作在第二种工艺基础上,对影响反应的条件进行了进一步优化,特别是

对产物四氮唑乙酸的结晶条件进行了探索.

1 实验部分

1.1 药品及仪器

甘氨酸购自武汉中南化工原料有限公司,原甲酸三乙酯购自武汉祥和精细化工有限公司,叠氮化钠和亚硝酸钠分别购自武汉市新科化工有限公司和武汉市楚江化工有限责任公司. 红外光谱由 Impact 420 Nicolet CO 型红外分光光度计测得.

1.2 四氮唑乙酸的合成

分别将甘氨酸(200 g, 2.67 mol)、叠氮化钠(173 g, 2.67 mol)和原甲酸三乙酯(885 mL, 5.34 mol)置于三口烧瓶中,通 N₂ 一段时间后,开启搅拌,滴加 350 mL 冰醋酸. 滴加完毕后,缓慢升温至所需温度,反应达到所需时间后,将反应混合物冷却至室温(约 20 ℃),向溶液中缓慢加入浓盐酸至溶液呈酸性. 保持溶液温度约 20 ℃ 的条件下,缓慢滴加由 73 g 亚硝酸钠与 150 mL 水组成的混合溶液,搅拌至无气体产生. 将反应混合液减压浓缩至浆状,加入乙酸乙酯萃取. 将萃取液用活性炭脱色后减压浓缩至约 500 mL,冷却结晶(*t* = -18 ℃),得到白色晶体 211.6 g,产率为 62%. 滤液可以循环使用 5 次. *Mp*: 127~129 ℃. IR (KBr, cm⁻¹): 3156 (-OH), 3004 (CH₂), 2968 (CH), 1735 (C=O), 1490 (C=N), 1439 (N=N), 与文献^[6]报道一致.

收稿日期:2009-04-08

基金项目:湖北省自然科学基金(No. 2006ABA282),湖北省教育厅基金(No. D200615005)

作者简介:尹传奇(1966-),男,湖北鄂州人,副教授,博士. 研究方向:有机合成及过渡金属配合物的催化反应.

2 结论与讨论

2.1 物料比对产率的影响

为考察物料比对合成四氮唑乙酸的影响,参考文献[5 6],选择反应时间为 2 h,反应温度 80 ℃,由于反应结束后的反应混合物颜色较深(紫褐色),必须用活性炭脱色两次以上,为避免在反应过程中反应物可能被氧化,反应均由氮气保护进行.反应完成后,将反应混合物浓缩至 500 mL.改变反应物料比对反应产率的影响如表 1 所示.

表 1 物料比对产率的影响^a

Table 1 Effect of raw material mixture ratio on yield^a

反应物摩尔比 (A : B : C)	产量/g	产率/%
1 : 1 : 1	174	51.1
1 : 1.2 : 1	203	59.5
1 : 1.5 : 1	207	60.5
1 : 1.5 : 1 ^b	172	50.4
1 : 2 : 1	166	48.6
1 : 1 : 2	211	62.0
1 : 1 : 2 ^b	176	51.6
1 : 1 : 2 ^c	110	32.3
1 : 1 : 3	208	61.1
1 : 1.5 : 2	118	34.6
1 : 3.0 : 2	105	30.8

注:^aA: $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, B: NaN_3 , C: $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$; ^b未通 N_2 ; ^c反应后混合物未加亚硝酸钠.

从表 1 可知,采用理论摩尔比(1 : 1 : 1),所得的四氮唑乙酸产率并不高.采用文献[6]的比例 1 : 1.2 : 1,发现产率接近文献值(文献值 60.3%),继续提高叠氮化钠的比例,产率变化不大.考虑到由于原甲酸三乙酯反应活性较大,遇水和在加热的情况下易分解,在反应中增加了原甲酸三乙酯的比例.当原甲酸三乙酯的摩尔数为甘氨酸的 2 倍时,产率达到最大值(62.0 %),继续增加原甲酸三乙酯的量,产率基本不变.在甘氨酸和原甲酸三乙酯的摩尔比为 1 : 2 时,增加叠氮化钠的量,产率反而下降.结果表明,氮气保护下的反应混合物颜色较浅,且产率有 20 % 的提高.由此可知,反应混合物颜色变化是由于反应物被空气氧化形成副产物所致,造成产率下降.因此,反应应在氮气条件下进行,甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯摩尔比的最佳值为 1 : 1 : 2.

由于反应混合液中含有油状物,特别是甘氨酸的存在,产品很难析出,因此,在本实验中将反应混合物用盐酸酸化后,参照文献[5]加入适量的亚硝酸钠来除去甘氨酸.在加入亚硝酸钠后,发生剧烈反应,有氮气产生,同时产生二氧化氮而使气体呈红棕色.反应结束后,反应混合液颜色明显变

浅,用活性炭脱色后,较没有加亚硝酸钠的滤液脱色后的颜色浅很多,滤液中的油状物消失,产品很容易析出,由此看出油状物的存在是由于甘氨酸的存在引起的.由于亚硝酸钠的加入,改善了结晶条件,产率达到大幅提高(如表 1 所示).

2.2 温度对产率的影响

在甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯的摩尔比为 1 : 1 : 2 的条件下,选择反应时间为 2 h,改变反应温度.表 2 所示为反应温度对四氮唑乙酸一次性结晶产率的影响.

表 2 反应温度对产率的影响

Table 2 Effect of reaction temperature on yield

反应温度/℃	产量/g	产率/%
50	81	23.8
60	145	42.6
70	188	55.3
80	211	62.0
90	106	60.5

在 50~60 ℃ 反应时,反应混合物的颜色较浅,并且最后滤液的颜色也比较容易脱去,但是反应不完全,四氮唑乙酸产率较低;随温度的升高,产率提高,并且在 80 ℃ 时达到最大值,随着温度的进一步升高,其转化率反而下降了,因此可以得出此反应的最佳温度为 80 ℃.

2.3 反应时间对产率的影响

在甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯的摩尔比为 1 : 1 : 2 的条件下,选择反应温度为 80 ℃,考察了反应时间对四氮唑乙酸的产率的影响,结果如表 3 所示.

表 3 反应时间对产率的影响

Table 3 Effect of reaction time on yield

反应温度/℃	产量/g	产率/%
1	105	42.0
2	211	62.0
3	213	62.6
4	201	61.7
6	195	59.8

从表 3 可以知,反应时间达到 2 h 后,产率基本达到最高值,与反应 1 h 相比较,产率提高了 47%.随着反应时间的延长,产率基本上维持不变,故最佳反应时间为 2 h.

2.4 结晶条件的选择

一步法生产四氮唑乙酸的反应步骤简单,但采用文献中乙酸乙酯为溶剂进行重结晶,由于产物在乙酸乙酯中溶解度较大,一次性结晶所得的产率不理想.因此,本工作对结晶溶剂进行了探索,结果如表 4 所示.

表4 溶剂对结晶的影响

Table 4 Effect of solvents on recrystallization

	溶剂	产率/%
1	乙酸乙酯	62.0
2	乙酸乙酯-正己烷	含杂质
3	水	63.0
4	异丙醇	51.0
5 ^a	乙酸乙酯	68.2

注:^a 重结晶母液循环使用3次。

从表中可以知,采用乙酸乙酯—正己烷混合溶剂进行结晶,析出的固体含有杂质,颜色为深黄色,熔程长。故用乙酸乙酯—正己烷的混合溶剂结晶的方法不可行。

采用水作重结晶溶剂,在冰水浴中,0.5 h内就能析出晶体,但待结晶的固体必须先用乙酸乙酯萃取反应处理后的浓缩物,通过脱色处理,减压蒸除乙酸乙酯得到。与直接用乙酸乙酯作萃取溶剂并冷却结晶相比,用水重结晶,多了一步减压蒸馏,但产率并没有很大的提高,因此以水为溶剂进行重结晶,工艺上没有多大的意义。用异丙醇作重结晶溶剂,工艺与水做溶剂一样,多一步减压蒸馏,而且产率较乙酸乙酯降低10%。

综合各种因素,乙酸乙酯作为重结晶溶剂相比较而言,工艺上较为简单。为了提高结晶率,本实验将乙酸乙酯母液进行循环使用。母液循环使用三次后,平均收率达到68.2%;母液循环使用四次后,活性炭脱色效果不明显,滤液的颜色仍较深,滤液呈较粘稠状,无晶体析出。这可能是由于母液循环多次后,其中的杂质增多而使产品不能

结晶出来。

3 结 语

一步法制备四氮唑乙酸的最佳反应条件下为:氮气条件下,反应温度为80℃;反应时间为2 h;原料甘氨酸、叠氮化钠和原甲酸三乙酯的摩尔比为1:1:2。反应完成后,加入亚硝酸钠除去未反应完的甘氨酸,使产物更易结晶。与乙酸乙酯/己烷、水和异丙醇比较,乙酸乙酯作为重结晶溶剂工艺简单,产品质量高。将乙酸乙酯母液循环使用,可以提高四氮唑乙酸的平均收率,但将母液循环使用次数过多,造成母液杂质太多,产物不能正常结晶。针对产品结晶问题,还有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 陈立功,王东华,宋传尹. 药物中间体合成工艺[M]. 北京:化学工业出版社,2006:114-115.
- [2] 苏为科,何潮洪. 医药中间体制备方法(第一册)[M]. 北京:化学工业出版社,2001:80-82.
- [3] Kamiya T, Saito Y. 1H-tetrazole compounds: US, 3767667[P]. 1973-10-01.
- [4] Raap R, Howard J. Tetrazolylacetic acids[J]. Can J Chem, 1969, 47(5): 813-819.
- [5] 刘莉,张兆春. 合成1H-四氮唑-1-乙酸工艺的研究[J]. 化学工程师,2005,12(9):59-60.
- [6] 解从霞,于世涛,刘福胜. 四氮唑乙酸的合成[J]. 青岛科技大学学报,2003,24(4):304-306.

Optimization of synthesis technology of tetrazoleacetic acid

YIN Chuan-qi, LIU Jun, YU Tian-zhu

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Lab of Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Tetrazoleacetic acid was synthesized by one-step process from glycine, sodium azide and ethyl ortho formate in the presence of glacial acetic acid. The optimum reacting conditions were reaction temperature 80℃, molar ratio of glycine, sodium azide, and ethyl ortho-formate was 1:1:2, reaction time 2 h under N₂ atmosphere. The solvents for recrystallization were discussed.

Key words: tetrazoleacetic acid; one-step process; optimum reacting conditions

本文编辑:张 瑞