

5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇合成新工艺

刘福德 刘雁^a 李宝立^b 段艳馨 许国凤

(天津理工学院生物与化学工程学院 天津 300191)

(^a 河北工业大学化学工程学院 天津 300130)

(^b 天大天久科技股份有限公司 天津 300072)

摘 要 采用新工艺合成了 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇, 并利用 IR 及 ¹H NMR 对产品进行了结构表征。新工艺的特点是醋酸用量减少, 反应时间缩短, 产品收率高达 82%, 纯度为 98.5%(气相色谱法)。

关键词 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇 Mannich 反应 雷尼替丁

The New Process for Preparing 5-Dimethylaminomethyl-2-furanmethanol

Liu Fude, Liu Yan^a, Li Baoli^b, Duan Yanxin, Xu Guofeng

(Tianjin University of Technology, Tianjin 300191)

(^a Hebei University of Technology, Tianjin 300130)

(^b Tianjin Univ. Tech. Co. Ltd, Tianjin 300072)

Abstract 5-Dimethylaminomethyl-2-furanmethanol has been synthesized by new process and characterized by IR and ¹H NMR. The advantage of the new process is that with less amount of HAc added and shorter time of reaction, the product yield is 82% which is higher than that of cited process(1) (2). The purity of the product is 98.5%(GC).

Key words 5-Dimethylaminomethyl-2-furanmethanol, Mannich reaction, Ranitidine

作为第二代 H₂ 受体拮抗剂的雷尼替丁是治疗胃及十二指肠溃疡的常用药物, 治疗效果好, 不良反应少, 已获美国 FDA 批准, 目前我国也有厂家生产。雷尼替丁的生产工艺特别是制备雷尼替丁所必需的中间体 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇的生产工艺仍有许多需要改进的地方。5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇制备方法主要有三种: (1)以二甲胺水溶液、甲醛水溶液与呋喃甲醇在水介质内室温反应 20h, 经碱化、萃取、蒸馏制得^[1~3], 产品收率仅为 45%~71%。(2)以二甲胺、多聚甲醛与呋喃甲醇为原料在大量醇如异丙醇、乙醇或甲醇介质内回流反应 18h, 经蒸馏除溶剂、碱化、萃取、蒸馏制得^[4~6], 产品收率很低, 仅为 43%~45%, 这两种方法反应时间长, 降低了设备生产能力, 收率低, 使得生产成本提高。(3)利用双二甲氨基甲烷与呋喃甲醇在大量醋酸介质内 10℃ 反应 18h, 经蒸馏除醋酸, 碱化, 除盐、萃取, 蒸馏制得^[7,8], 产品收率高达 94%。该方法采用双二甲氨基甲烷为原料, 而双二甲氨基甲烷是利用二甲胺与甲醛反应^[9], 经精馏制

刘福德 男, 38, 副教授, 从事精细化工教学科研工作。

2003-01-15 收稿

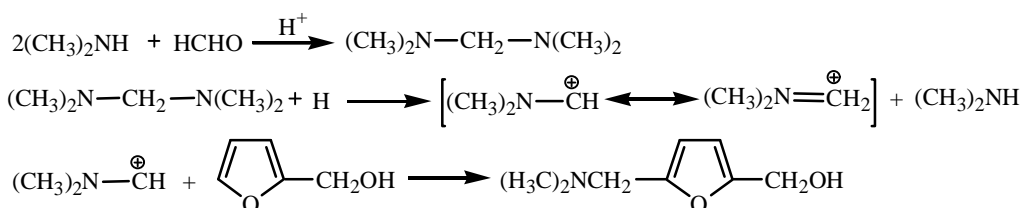
得的。因此该方法可以称为两步法制备 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇, 相对其它二种方法工艺路线长, 操作费用增加。鉴于三种方法所存在的缺点及反应原理相同这一特点, 本文将(1)和(3)两种方法结合起来, 采用一步法制备 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇。

1 实验方法

500mL 四口瓶中加入 33%的二甲胺水溶液 112g(0.82mol), 加入 98%硫酸 44 g(0.44mol), 搅拌下加热到 50°C, 滴加 36%甲醛溶液 34g(0.41mol), 1.5h 内加完, 继续保温反应 2h。加入 NaOH 调整反应介质 pH 值为 5~6, 向反应液中加入醋酸 100mL, 控制反应温度为 50°C, 滴加呋喃甲醇 40g(0.41mol), 2h 加完, 继续反应 3h, 蒸馏除醋酸, 剩余部分用 40%的 NaOH 溶液调整 pH = 11~12, 过滤, 滤液用 300mL 甲苯萃取三次。有机层进行减压蒸馏, 收集 130~133°C/2kPa 馏分, 即得 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇 53g。利用气相色谱法测定纯度为 98.5%, 收率 82%。

2 结果讨论

本文方法合成 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇是基于如下反应原理即 Mannich 反应^[10]:



其中生成双二甲氨基甲烷的反应为酸催化反应, 另外亚甲胺碳正离子的生成同样也要求反应介质为酸性, 因此本文采用硫酸为催化剂。另外亚甲胺碳正离子对呋喃甲醇进行亲电取代反应生成 5-二甲氨基甲基-2-呋喃甲醇的反应中, 同样也要求反应介质为酸性, 以保证反应体系中亚甲胺碳正离子的存在。然而呋喃甲醇对酸不稳定, 在强酸性介质中易发生开环及聚合等副反应, 因此反应必须控制介质的酸性。实验发现如果在这一步反应中, 反应介质的 pH 小于 3, 反应液很快变黑, 致使产品收率降低。因此笔者采用分段控制反应介质的 pH, 即在滴加呋喃甲醇前, 用硫酸调整反应介质的 pH, 控制反应介质 pH 在 3~4 之间, 以利于生成双二甲氨基甲烷。然后用 NaOH 中和掉反应介质中的硫酸, 使得反应介质 pH 在 5~6 之间, 加入醋酸, 用醋酸维持反应介质的酸性。结果发现即使采用比文献高的反应温度即 50°C, 反应液也没有变黑的现象。

文献[7,8]方法中醋酸用量比较大, 为 1200mL/mol 呋喃甲醇。由于醋酸用量大, 降低了设备生产能力, 增加了生产成本。鉴于此, 本文对醋酸用量作了探讨, 如实验方法所述醋酸用量由文献值降低到 250mL/mol 呋喃甲醇, 产品收率基本保持 82% 不变。

产品 IR 及 ¹H NMR 如下:

IR, u cm^{-1} : 3356(γ_{OH}), 3194($\gamma_{\text{C-H}}$), 2944, 2861, 2823, 2780($\gamma_{\text{C-H}}$), 1583($\gamma_{\text{C=C}}$), 1456(δ_{CH_2}), 1361($\gamma_{\text{C-N}}$), 1016($\gamma_{\text{C-O}}$); ¹H NMR, δ : 2.2260(s, 6H, -CH₃), 3.4186(s, 2H, -CH₂-), 4.5268(s, 2H, -CH₂-), 6.1128, 6.1285 (d, 1H, -HC=), 6.1665, 6.1819(d, 1H, =CH-), 由此可见, 本文合成产品结构与理论结构相符。

3 结论

新工艺采用分段控制反应介质 pH 的方法, 即反应初期控制 pH=3~4, 滴加呋喃甲醇前, 调整反应介质 pH=5~6, 减少醋酸加入量, 提高反应温度, 缩短反应时间, 提高了设备生产能力, 降低产品生产成本, 产品收率高达 82%, 纯度为 98.5%。产品经 IR 及 ^1H NMR 表征表明, 产品结构与理论结构相符。

参考文献

- [1] 上野恒正, 森木丰. 特开昭 64-3178, 1989.
- [2] G S Schiehser. USP: 4587345, 1986.
- [3] 吉田纪男. 特开昭 60-25989, 1985 .
- [4] L Devinctiis. USP: 4634701, 1987.
- [5] S Hirai, H Hirano, Y Kiba. USP: 4923882, 1990.
- [6] S Hirai, H Hirano, H N Arai. USP: 5120746, 1992.
- [7] C John, V L Dennis. USP: 4347191, 1982.
- [8] C John. EP: 36716, 1981.
- [9] M C Robert. Organic Synthesis, 1979, 59: 153.
- [10] 闻 韧. 药物合成反应. 北京: 化学工业出版社, 1999: 204~210.