

双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠还原芳杂环酯的研究

靳立人, 刘宝丽, 时晓军, 沈阳, 谭斌

(厦门大学化学系, 福建省化学生物学重点实验室, 福建 厦门 361005)

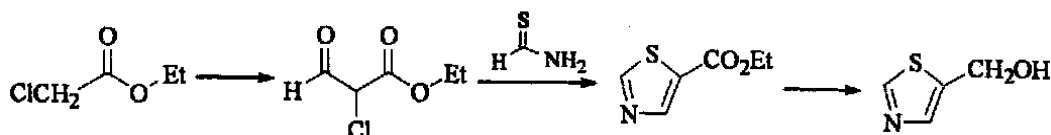
摘要: 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠还原 5-噻唑甲酸乙酯和 3-吡啶甲酸乙酯, 分别得到重要的医药中间体 5-羟甲基噻唑和 3-羟甲基吡啶. 比较了反应温度, 反应时间, 还原剂当量比以及后处理方法等因素对反应的影响. 5-噻唑甲酸乙酯还原收率为 72%, 3-吡啶甲酸乙酯还原收率为 93.9%.

关键词: 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠; 5-羟甲基噻唑; 3-羟甲基吡啶

中图分类号: O 626

文献标识码: A

羧酸酯作为重要活化官能团广泛用于有机合成. α 位含活泼氢的羧酸酯可进行 α 位烃化反应^[1], 与羰基化合物缩合反应^[2], α 卤代酸酯的亲核取代反应^[3], α, β 不饱和酸酯的加成反应^[4]等一系列反应. 酯基又可转化为其它官能团. 其中酯基还原成羟基是一类重要的转化. 如: 抗艾滋病药物利托那韦的重要中间体 5-羟甲基噻唑的合成方法之一是利用酯基活化作用合成 5-噻唑甲酸乙酯, 再将酯还原成醇. 反应式如下:



危险性大^[8], 氢化铝锂的价格高、溶剂用量大和处理成本高等因素导致它的使用成本高.

双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠 (Red Al, Vitride^[12]), 分子式 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, 是另一种金属氢化物还原剂, 还原能力与氢化铝锂相近^[9], 此还原剂溶解性好通常制成 70% 甲苯溶液, 使用时可以根据另一种被还原物质的溶解性选择溶剂, 且有较好的热稳定性, 在 140℃ 的条件下仍然稳定, 空气中不会发生自燃, 操作安全. 该试剂已经在医药精细化工生产中得到应用.

酯的还原方法有催化氢化法, 金属钠-醇法, 金属氢化物负氢转移还原(包括铝氢化物, 硼氢化物). 催化氢解还原酯, 通常需要高温高压, 且可同时还原双键^[5]. 金属钠-醇还原则由于金属钠而工业化使用不便, 且单电子转移带来相应的副反应. 金属氢化物还原是酯还原成醇的有效方法, 实验室常用试剂是氢化铝锂^[6]. 氢化铝锂主要局限性在于遇湿分解并自燃, 易引发火灾^[7], 溶解性差, 又只限于能处理成绝对干燥的溶剂如: 乙醚或四氢呋喃等, 工业生产

5-羟甲基噻唑^[10]和 3-羟甲基吡啶^[11]是两个重要的医药中间体. 其合成方法之一分别是由相应的 5-噻唑甲酸乙酯和 3-吡啶甲酸乙酯还原制得. 文献报道^[10,12]采用氢化铝锂还原得到的产率分别为 75%^[10]和 64%^[12]. 由于双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠的经济性、使用方便和安全性而更利于工业化的应用, 我们尝试用双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠进行还原. 在实验过程中, 为了验证所用试剂的还原活性, 用苯甲酸乙酯作为对照试验.

1 实验部分

1.1 仪器

¹HNMR 用 Varian500 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, MS 用 Bruker Dalton

收稿日期: 2003-05-29

作者简介: 靳立人(1957-), 男, 教授.

Esquire 3 000 plus 离子阱质谱. IR 用 Nicolet Avatar 360FT-IR 傅立叶红外分光光度计或 Shimadzu IR-408 红外分光光度计.

1.2 试剂

苯甲酸乙酯 (AR); 3-吡啶甲酸乙酯由 3-吡啶甲酸经酯化制得 (GC 分析含量 99%); 5-噻唑甲酸乙酯由氯乙酸乙酯和甲酸乙酯缩和, 然后和硫代甲酰胺环合制得 (GC 分析含量 98.5%); 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠为 ROHM and HAAS 公司产品, 70% 甲苯溶液; 硅胶为青岛海洋化工集团公司生产的柱层析硅胶, 300~400 目, 化学纯; 甲苯 (AR) 经氯化钙干燥, 钠粒 3 二苯甲酮回流除水.

1.3 实验操作

干燥的圆底烧瓶中加入双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠 (1.52 mL, 1.58 g, 5.4 mmol) 和甲苯 3 mL. 冷却双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠溶液至 -5~0 °C. 将 5-噻唑甲酸乙酯 (0.718 g, 4.57 mmol) 与 3 mL 甲苯溶液, 滴加到双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠中. 保温搅拌反应 1 h. 反应液用乙酸乙酯 15 mL 稀释. 分成两份, 分别按下述两种方法后处理.

方法 I: 搅拌下, 溶液中加入 15% 氢氧化钠溶液 6.8 mL, 搅拌 30 min. 乙酸乙酯萃 3 次, 每次 4 mL, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 硅胶柱层析 (洗脱剂乙酸乙酯, $R_f = 0.46$). 橘黄色液体 0.154 g, 产率 62%.

方法 II: 搅拌下, 溶液中依次加入 0.11 mL 水、0.22 mL 10% 的氢氧化钠溶液、0.11 mL 水, 搅拌 30 min, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗 3 次, 每次 4 mL, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 硅胶柱层析 (条件同上). 得橘黄色液体 0.184 g, 产率 70.7%. MS (ESI): 116 ($M+1$); 1H -NMR: 8.737 (s, 1H), 7.701 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.6 (br, 1H).

按上述相同操作进行 3-吡啶羧酸乙酯和苯甲酸乙酯还原反应. 3-吡啶甲酸乙酯 (0.5 g, 3.3 mmol) 还原得到浅黄色液体 0.339 g, 产率 93.9%. MS (ESI): 110 ($M+1$); 苯甲酸乙酯 (0.5 g, 3.3 mmol) 还原得到浅黄色液体 0.455 g, 产率 91%. MS (ESI): 109 ($M+1$).

2 结果与讨论

本实验对双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠还原酯的影响因素如反应温度, 还原剂用量, 反应时间, 后处

理方法等各个方面进行了详细研究, 具体结果详见下列各表.

2.1 反应温度对产率的影响

温度是 5-噻唑甲酸乙酯和 3-吡啶甲酸乙酯还原的重要影响因素. 文献^[9]报道酯的还原反应温度为 80 °C. 但试验结果发现 5-噻唑甲酸乙酯和 3-吡啶甲酸乙酯的还原在低温下反应效果更好. 比较温度对反应影响条件: 原料酯/(双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠) = 1/1.2, 反应时间 1 h, 采用方法 II 后处理, 实验结果见表 1.

表 1 反应温度对产率影响

Tab. 1 Effects of temperature on yields (%)

		反应温度		
		-5~0°C	室温	80°C
产率	5-噻唑甲酸乙酯	70.7	56	35
	3-吡啶甲酸乙酯	93.9	74	55
	苯甲酸乙酯	91	87	82

由表中数据看出: 温度高对主反应不利, 提高反应温度使产率降低. 由硅胶薄层层析鉴定表明提高反应温度, 副产物明显增加. 薄层层析显示: 低温 (-5~0 °C) 反应, 除了主产物醇以外, 其他只有一个副产物. 对这种副产物进行质谱及核磁共振谱分析鉴定, 发现该副产物为还原剂中的 2-甲氧乙氧基 ($OCH_2CH_2OCH_3$) 与酯中的乙氧基发生交换的产物 ($ArCOOCH_2CH_2OCH_3$). 提高反应温度不仅酯交换副产物明显增加, 而且硅胶薄层层析还显示一些其他未鉴定的副产物. 温度对反应影响的试验结果推断, 低温下利于双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠的负氢转移反应, 使酯还原. 随着反应温度提高, 竞争性 2-甲氧乙氧基的转移副反应增加.

此外, 5-噻唑甲酸乙酯和 3-吡啶甲酸乙酯还原在较高温 (80 °C) 下反应, 收率显著降低, 这可能与杂环物质本身的性质有关, 尤其是噻唑甲酸乙酯. 多次实验表明含噻唑环的化合物在加热的条件下容易变黑使产率降低.

2.2 还原剂的用量对产率的影响

反应温度在 -5~0 °C, 反应时间 1 h, 方法 II 后处理, 考察了不同反应物底物与还原剂的比例对产率的影响. 分别采用 (双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠)/(酯) 的摩尔比为 1.2, 2.0, 3.0 进行对比实验.

实验结果见表 2.

由表中数据看出还原剂用量为 1.2 摩尔比时, 3 种酯的还原已达到最高收率. 提高还原剂摩尔比, 5-噻唑甲酸乙酯还原产率基本不变; 而 3-吡啶甲酸乙酯和苯甲酸乙酯的还原的产率不仅不增加, 反而下降. 如: 3-吡啶甲酸乙酯的还原, 还原剂和酯的摩尔比为 1.2 时, 产率已达到 93.9%, 含有微量酯交换副产物. 试图提高双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠用量消除酯交换副产物, 但没有达到预期效果. 随双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠用量提高, 微量酯交换副产物并没有消失. 收率减低的主要原因是由于双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠用量加大, 后处理过程中生成更多的固体颗粒物, 对产物的吸附量加大所致.

表 2 原料配比对产率的影响

Tab. 2 Effects of ratio of Red Al and Ester on yields (%)

	还原剂和酯摩尔比		
	1.2	2.0	3.0
产率 5-噻唑甲酸乙酯	70.7	71	72
3-吡啶甲酸乙酯	93.9	91	87
苯甲酸乙酯	91	89	84

2.3 反应后处理方法对产率的影响

文献报道^[9, 13]双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠还原反应通常采用加稀酸或者稀氢氧化钠方法萃灭反应, 如果产物是对酸敏感的或者本身是酸性的通常采用酸处理; 如果产物是对碱敏感的或者本身是碱性的通常采用碱处理. 另外也可采用加水来萃灭^[14, 15], 但需要加热回流.

实验过程中发现无论用酸处理还是碱处理, 都有大量的铝的乳状沉淀, 导致分离十分困难. 试图用大量的酸或者碱溶解沉淀, 不仅增加水相体积, 而且是乳化状态, 再加上还原的产物为醇, 在水中溶解性较大, 给萃取带来困难.

对文献方法^[9, 13]进行改进, 采用每 10 mL 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠用量, 后处理时依此加入 1.4 mL 水、2.8 mL 10% 氢氧化钠溶液、1.4 mL 水的方法萃灭反应, 产生的沉淀为颗粒状, 易于过滤. 萃灭后经过滤、洗涤、加干燥剂干燥即可, 操作方便.

比较后处理方法对产率的影响的反应条件: 反应底物酯: 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠 = 1: 1.2 (摩尔比); 反应时间 1 h; 反应温度 - 5~ 0℃. 结束反应后, 反应液稀释后分成两等份, 分别采用两种不同的

方法后处理. 实验结果见表 3.

由表中数据看出, 两种后处理方法导致产率存在一定的差别, 这是因为还原产物醇会形成氢键, 使醇在水中的溶解性增大, 这种作用对小分子醇的溶解性影响更大. 所以方法 I 用大量稀酸或稀碱萃灭反应后, 产物醇很难被萃取完全, 导致产率降低.

表 3 不同萃灭方法比对产率的影响

Tab. 3 Effects of different hydrolyzing methods on yields (%)

	方法 I	方法 II
产率 5-噻唑甲酸乙酯	62	70.7
3-吡啶甲酸乙酯	84	93.9
苯甲酸乙酯	83	91

注: 方法 I: 采用较大量的稀酸或稀碱结束反应, 再用乙酸乙酯萃取. 方法 II: 每 10 mL 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠加入 1.4 mL 水、2.8 mL 10% 氢氧化钠、1.4 mL 水水解, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤.

2.4 反应时间对产率的影响

采用反应底物酯: 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠 = 1: 1.2 (摩尔比), 反应温度 - 5~ 0℃, 考察反应时间对产率的影响. 比较反应 1 h 和 10 h, 产率及产物纯度都没有显著的差异. 实验结果表明: 反应 1 h 已完成反应, 延长反应时间对产率没有显著的影响.

3 结 论

实验结果表明: 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠是一种比较活泼的还原剂, 在低温条件下可实现对酯的还原, 而且由于其较好的溶解性, 利用率高, 反应速度快, 所用溶剂量少, 再加上试剂的稳定性和反应的易操作性. 所以, 双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠可替代氢化铝锂用于芳香环羧酸酯的还原, 是一种很有推广应用价值的还原剂.

参考文献:

[1] Cregg R J, Herrmann J L. A convenient one flask procedure for ester alkylation[J]. Tetrahedron Lett., 1973, (26): 2 425- 2 428.
 [2] Hurd R N, Shah D H. Stobbe condensations of dimethyl 3, 5-bis(benzyloxy) homophthalate[J]. J. Org. Chem., 1973, 38(3): 607- 609.
 [3] Klein J, Levene R. Stereochemistry of the nucleophilic substitution of vinylic bromides with copper[J]. J.

- Amer. Chem. Soc., 1972, 94: 2 520– 2 521.
- [4] Corey E J. A method for stereospecific synthesis of 1, 3 and 1, 4-dienes via organocopper [J]. J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94(12): 4 395– 4 397.
- [5] 黄宪, 主编. 有机合成化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1981. 104.
- [6] Zimmer R, Ziemer A, Gruner M. Siloxy cyclopropane syn ugi four component reaction: A new method for the synthesis of highly substituted pyrrolid+none derivatives [J]. Synthesis, 2001, (11): 1 649– 1 658.
- [7] Fieser M, Fieser L. Reagents for organic synthesis [M]. United States: John Wiley & Sons, Inc. 1967. 581.
- [8] 屈彬, 范淑辉, 赵德丰. 乙酰氨基丙二酸二乙酯合成新工艺研究 [J]. 化学世界, 2002, (11): 587– 589.
- [9] Cerny M, Málek J. Properties of sodium-bis-(2-methoxyethoxy) aluminumhyd-ride. VIII. Reduction and hydrogenolysis of some hydroxysubstituted aromaticaldehydes, carboxylic acids, esters and carbinols [J]. Tetrahedron Lett., 1969, (22): 1 739– 1 742.
- [10] Kempf D J, Norbeck D W, Sham H L, et al. Retrovi-ral Protease Inhibiting Compounds [P]. USP: 5541206, 1996.
- [11] Wang Y, Liu L W, L'Heureux A, et al. Preparation of Chloromethylpyridine Hydrochlorides [P]. USP: 5942625, 1999.
- [12] Mosher H S, Tessier J E. Heterocyclic basic compounds XIV: 4-phenyl-4-(3-pyridyl)-6-dimethylamino-3-hex-ane [J]. J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73: 4 925– 4 927.
- [13] Cohen N, Rocco J. A novel total synthesis of (2R, 4R, 8R)^a tocopherol (Vitamin E) construction of chiral chromans from an optically active nonaromatic precursor [J]. J. Amer. Chem. Soc., 1979, 101(22): 6 710– 6 716.
- [14] Kanazawa R, Tokoroyama T. Modified sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride reagent for the partial reduction of lactones and esters [J]. Synthesis, 1976, (8): 526– 527.
- [15] Stotter P L, Martin D. Model studies of a conceptually new approach to the total synthesis of quinine [J]. J. Org. Chem., 1985, 50(1): 29– 31.

Reduction of Heterocyclic Carboxylic Acid Ester with bis-Methoxyethoxyaluminum Hydride

JIN Li-ren, LIU Bao-li, SHI Xiao-jun, SHEN Yang, TAN Bin
(Dept. of Chem., The Key Laboratory of Fujian Province for
Chemical Biology, Xiamen Univ., Xiamen 361005, China)

Abstract: Ethyl 5-thiazolecarboxylate and ethyl 3-pyridinecarboxylate are reduced with sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride to give 5-hydroxymethylthiazole and 3-hydroxymethylpyridine, which are two useful pharmaceutical intermediates, respectively, with 72% and 93.9% yield. Some test results in different reaction conditions, such as reaction time, temperature, ratio of reducing agent to substrates and work-up methods, are investigated.

Key words: sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride; 5-hydroxymethylthiazole; 3-hydroxymethylpyridine