

2 - (2 - 噻吩) 乙胺的合成

刘 滔 姚爱平 胡永洲(杭州 310006 浙江医科大学药化教研室)

摘要 目的:改进药物中间体 2 - (2 - 噻吩) 乙胺的合成方法,使之适合工业化生产。方法:以噻吩为原料,经 Vilsmeier 反应制得噻吩甲醛,再将 Darzens 反应、水解、脱羧、与盐酸羟胺缩合等用一锅煮方法制得噻吩 - 2 - 乙醛

中国现代应用药理学杂志 1999 年 6 月第 16 卷第 3 期

肼,再经 Raney Ni 还原得目的物 2 - (2 - 噻吩)乙胺。结果:总收率可达 70.09%,略高于文献。结论:此方法适合工业化生产。

关键词 2 - (2 - 噻吩)乙胺;合成

Synthesis of 2 - (2 - Thienyl)ethylamine

Liu Tao(Liu T), Yao Aiping(Yao AP), Hu Yongzhou(Hu YZ) (Department of medicinal chemistry , Zhejiang medical university , Hangzhou 310006)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**In order to improve the synthetic method of 2 - (2 - Thienyl)ethylamine ,a key component of a myriad of biologically active materials ,and suit for industrial process . **METHOD:**The target compound was synthesized from thiophene via Vilsmeier' s reaction ,Darzen' s reaction ,hydrolysis ,decarboxyl and condensation with hydroxylamine hydrochloride ,then reduced by Raney Ni . **RESULTS:**The overall yield amounted to 70.09% ,which was higher than that of literature . **CONCLUSION:**The method was more suitable for industrial process . **KEY WORDS** 2 - (2 - Thienyl)ethylamine ,synthesis

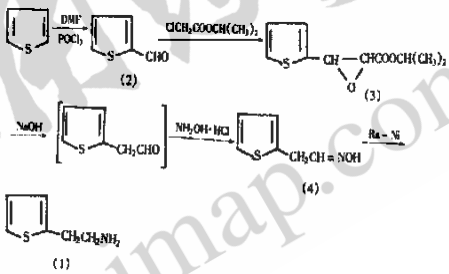
2 - (2 - 噻吩)乙胺[2 - (2 - thienyl)ethylamine ,1] 是很多具生物活性药物的关键中间体,可利用它合成多种抗菌药、降血脂药、抗溃疡药以及血小板凝集抑制剂、心血管舒张药和 5 - 脂氧合酶抑制剂等^[1]。

文献报道⁽¹⁾的合成路线很多,较具价值的主要有 3 种:①以噻吩甲醛(2)为起始原料,经 Darzen 反应可得到环氧酯(3),再依次经水解、脱羧、与盐酸羟胺缩合得到噻吩 - 2 - 乙醛肼(4),继而再经 Raney Ni 还原得目标产物^[2];②噻吩甲醛与硝基甲烷缩合,再以 BF₃·Et₂O - NaBH₄/KBH₄ 或 LiAlH₄ 为还原剂,一步还原为噻吩乙胺^[3,4];③以噻吩乙醇为原料,经对甲苯磺酰氯磺化再氨解得目标产物^[5,6]。综合上述方法可见,2 法中硝基物的还原需用大量的 BF₃·Et₂O 或 LiAlH₄,3 法中噻吩乙醇的制备需用丁基锂,因此,这两种方法的实验条件苛刻,不适合工业化大生产。

本文参照第一种方法合成了目标化合物,并对文献方法进行了改进。文献^[2]报道,噻吩 - 2 - 乙醛肼(4)的合成可分步进行,先分离得到环氧酯(3),再水解、脱羧、缩合得到。我们在试制时采用一锅煮法,既节省了试剂又简化了操作。在确证噻吩 - 2 - 乙醛肼的结构时我们发现此化合物存在约 1:1 的顺反异构体。在噻吩 - 2 - 乙醛肼还原成 2 - (2 - 噻吩)乙胺时,将文献^[2]报道的以异丙醇为溶剂改为廉价的乙醇为溶剂,并制成其含氮溶液,用 Raney Ni 氢化还原,避免了反应中生成的伯胺进一步仲胺化,从而提高了产物的纯度。合成路线如下。

实验部分

熔点用 XT - 4 型显微熔点测定仪测定,温度计读



数未经校正。¹HNMR 用 FQ - 90 型核磁共振仪测定,IR 用岛津 460 型红外光谱仪测定。

1 噻吩甲醛(2)

在装有回流冷凝管及氯化钙干燥管的反应瓶中,依次加入噻吩(50.4g,0.60mol)及 DMF(53ml,0.69mol),冰浴冷却下慢慢滴加 POCl₃(69ml,0.72mol),滴加速度以内温不超过 15℃为宜。加毕,逐渐升温至 80~90℃,并维持此温度搅拌反应 3h。冷至室温后,将反应液倒入碎冰 100g 中,于冰浴冷却下分批加入固体碳酸钠直至溶液 pH 达 5。反应液用乙酸乙酯提取(200ml×2),提取液分别用饱和碳酸氢钠液(60ml)、饱和氯化钠溶液(60ml)洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,减压回收乙酸乙酯,残留物经减压蒸馏收集 88~90℃/2.392KPa 之馏份[文献值^[7]44~45℃/0.146KPa],得无色油状物 53.87g,收率为 80.1%。用气相色谱法测得含量为 97.04%。

¹HNMR(CDCl₃) δ
7.26(m,1H,C₄-H);7.74(d,J=5.4Hz,1H,C₃-H);
7.80(d,J=5.4Hz,1H,C₅-H);9.95(s,1H,-CHO)
IR(涂膜法)
1670cm⁻¹(-C=O)

2 噻吩 2 - 乙醛肟(4)

将无水异丙醇(175 ml)和金属钠(5.20g,0.23 mol)投入反应瓶中,80℃反应使钠全溶后,冷却至20℃,滴加噻吩甲醛(21g,0.19 mol)和氯乙酸异丙酯(28.5g,0.21 mol)之混合液。加毕,维持此温度继续搅拌25 min。随后于30 min内滴加35% NaOH 溶液(32.5g,0.28 mol),再升温至50℃反应2h。反应毕,冷至25℃,于30 min内将盐酸羟胺(20.15g,0.29 mol)溶于水25 ml之溶液滴入反应液中,维持此温度继续搅拌30 min。加入水50 ml及适量活性炭回流脱色,趁热过滤,滤液用饱和NaCl(100 ml×3)溶液洗涤,分取有机层,无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩得淡黄色结晶(4)24.4g,收率为92.4%,mp90~92℃(文献^[2]收率为90%,mp92℃)。

¹H NMR(CDCl₃) δ

3.66[2H,d,J=5.4Hz,CH₂(Z)];3.84[2H,d,J=5.4Hz,CH₂(E)];6.84~6.98[3H,m,thienyl-H];7.12~7.22[2H,m,C(H)=N,Z and E];7.46[1H,t,OH]

3 2 - (2 - 噻吩)乙胺(1)

将噻吩-2-乙醛肟(15g,0.11 mol)、含NH₃10g之无水乙醇200 ml与Raney Ni(4g)加入0.1L高压釜内,加H₂压力至2 MPa,维持50℃搅拌6h。反应毕,将反应液过滤,滤液浓缩得淡黄色油状物(1)12.8g,减压收集74℃/1.47 kPa之馏分,(文献^[3]为115~130℃/2.67~

2.93 kPa),收率为94.7%,(文献^[2]收率91.5%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ

1.28(2H,s,-CH₂);2.94(4H,s,-CH₂-NH₂);6.82~7.28(3H,m,thienyl-H)。

参考文献

- 1 Harrington PJ, Sanchez IH. Application of the cyanurateisocyanurate rearrangement to amine synthesis: preparation of 2 - (2 - thienyl) ethylamine. Synth Commun, 1993, 23(9): 1307.
- 2 Bousquet A, Calet S, Heymes A. Isopropyl 2 - thienylglycidate, process for its preparation, and its use as synthetic intermediate for ticlopidine and clopidogrel. EP 465385, 08 Jan 1992 (CA1992,116:194139j)。
- 3 Lodewijk E, Khatri HN. Preparation of ticlopidine by a novel method. EP 342118, 15 Nov 1989 (CA1990,112:235278S)。
- 4 岑均达. 盐酸噻氯匹啉的合成. 中国医药工业杂志, 1997, 28(5): 197.
- 5 Braye E. Thienopyridine derivatives. US 4127580, 28 Nov 1978 (CA1979,90:87431w)。
- 6 Parcor. Thienopyridine derivatives. Ger Offen 2604248, 19 Aug 1976 (CA1976,85:143081t)。
- 7 Campaigne E, Archer WL. The use of dimethylformamide as a formylation reagent. J Am Chem Soc, 1953, 75: 989.

收稿日期:1998-06-23