无催化剂条件下有效的四组分反应合成 2,3-二氢噻吩衍生物

张金鹏^b 高亚年^a 陈明^a 姜灵^a 夏盛^a 荣良策^{*,a}^(a) 江苏师范大学化学化工学院 徐州 221116)^(b) 徐州医学院公共卫生学院 徐州 221004)

摘要 芳香醛、2,4-噻唑烷二酮、丙二腈和 3-吡啶甲胺于 95%乙醇中四组分反应, 方便地获得一系列新的 2,3-二氢噻吩衍生物。这是杂环胺类化合物首次应用于噻吩衍生物的合成, 具有反应条件温和、容易操作、产率高等优点。产物的结构经过红外、核磁和高分辨质谱确定。

关键词 噻吩; 2,4-噻唑烷二酮; 3-吡啶甲胺; 四组分反应

An Efficient Synthesis of 2,3-Dihydrothiophene Derivatives from Four-Component Reactions under Catalyst-Free Conditions

Zhang, Jinpeng^b Gao, Yanian^a Chen, Ming^a Jiang, Ling^bXia, Sheng^a Rong, Liangce^{*,a}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116)^(b) Department of Public Health, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004)

Abstract An efficient synthesis of 2,3-dihydrothiophene derivatives by the four-component reactions of aromatic aldehydes, thiazolidine-2,4-dione, malononitrile and pyridin-3-ylmethanamine has been reported. This reaction could be carried out smoothly without using any other catalysts in ethanol (95%) and the aromatic heterocyclic amine (pyridin-3-ylmethanamine) was first used for the synthesis of 2,3-dihydrothiophene derivatives. The advantages of this procure were mild reaction conditions, easy operation, and high yields. The products were identified by IR, ¹H NMR and HRMS.

Keywords thiophene; thiazolidine-2,4-dione; pyridin-3-ylmethanamine; four-component reactions

噻吩是五元含硫杂环化合物, 最初是从煤焦油中发现的。研究表明噻吩及其衍生物具有广泛的生物或药理活性^[1,2]。目前, 含有噻吩母核结构的药物已超过两百多种。而且在研究中发现, 噻吩结构对有些药物活性的影响远远高于苯环结构。一些新的临床药物, 如治疗老年男性骨质疏松症的药物雷诺昔芬(Reloxifen), 用于治疗抑郁症和综合焦虑失调症的度洛西汀, 俗称欣百达药物[Duloxetine (Cymbalta)], 长效吸入型支气管扩张药噻托溴铵[Tiotropium (Spiriva)], 以及治疗青光眼的药物可速普特(Cosopt (dorzolamide))都是含有噻吩结构单元的药物。此外, 噻吩还可用来合成功能性材料和食用香料等物质。

正是由于噻吩及其衍生物具有重要的活性, 这类结

构化合物的合成研究一直是有机化学及药物化学的热点领域。尽管获取噻吩及其衍生物的途径很多, 但是含有噻吩结构的药物目前还主要是从实验室合成得到的。

Gewald 反应^[3]是实验室合成噻吩衍生物的典型反应, 也是首例合成 2-氨基噻吩的重要反应, 其后, 很多的药物合成就是从这个反应的产物——2-氨基噻吩及其衍生物开始的, 其中最著名的例子就是由美国 Lilly 公司研制, 1996 上市的具有划时代意义的抗精神分裂药物奥氮平(olanzapine)的合成^[4]。由此可见, 2-氨基噻吩类衍生物具有重要的合成意义。本文将报道一条四组分、无催化剂的条件下合成 2-氨基噻吩衍生物的有效方法, 反应如 Eq. 1 所示。

* E-mail: lrong@jsnu.edu.cn or lrong2005@yahoo.com

Received April 3, 2014; revised April 29, 2014; published online May 7, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172188), and the Open Foundation of Jiangsu Key Laboratory of Green Synthetic Chemistry for Functional Materials (No. K201312).

国家自然科学基金(No. 21172188)和江苏省功能性材料绿色合成重点实验室开放课题(No. K201312)资助项目。

5a: Ar=2-FC₆H₄, **5b:** Ar=3-FC₆H₄, **5c:** Ar=4-FC₆H₄, **5d:** Ar=2-ClC₆H₄, **5e:** Ar=4-ClC₆H₄, **5f:** Ar=2,4-Cl₂C₆H₃, **5g:** Ar=4-CH₃C₆H₄, **5h:** Ar=3,4-(CH₃)₂C₆H₃, **5i:** Ar=2-CH₃OC₆H₄, **5j:** Ar=3-CH₃OC₆H₄, **5k:** Ar=4-CH₃OC₆H₄, **5l:** Ar=2,5-(CH₃O)₂C₆H₃, **5m:** Ar=3,4-(CH₃O)₂C₆H₃

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点测定使用北京科仪电光仪器厂生产的 TX5 显微熔点仪测定(温度未经校正); 红外光谱采用 FT/IR-8101 型红外光谱仪测定(KBr 压片); 核磁共振氢谱采用 Bruker-300 MHz 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱采用 Bruker micrO-TOF-Q-II 高分辨质谱仪测定; 所用试剂均为分析纯或化学纯, 使用前未经纯化。

1.2 2,3-二氢噻吩衍生物合成物

芳醛(1.0 mmol), 2,4-噻唑烷二酮(1.0 mmol), 丙二腈(1.2 mmol), 3-吡啶甲胺(1.0 mmol), 95%乙醇(10 mL) 放在 50 mL 圆底烧瓶中, 80 °C 反应约 3~4 h, TLC 检测反应进程, 反应完成后自然冷至室温, 析出固体, 抽滤, 用少量的 95% EtOH 洗涤、干燥, 得白色固体 **5**。

1-(5-氨基-4-氰基-3-(2-氟苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5a**): 白色固体, 产率 75%。m.p. 207~208 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.16 (s, 1H, CH), 4.40 (s, 2H, NCH₂), 4.90 (s, 1H, CH), 7.22~7.42 (m, 7H, ArH+NH₂), 7.73 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 8.48 (d, *J*=3.3 Hz, 1H, ArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, NH), 10.62 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3317, 3194, 2937, 2361, 2341, 2185, 1699, 1656, 1583, 1541, 1487, 1456, 1428, 1364, 1307, 1233, 1191, 1095, 1045, 972, 877, 838, 818, 793, 759, 711, 639, 618, 527 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₆FN₅O₂S 397.1009, found 397.0988.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(3-氟苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5b**): 白色固体, 产率 78%。m.p. 205~206 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.68 (s, 1H, CH), 3.96 (s, 2H, NCH₂), 4.17 (s, 1H, CH), 6.68~6.75 (m, 3H, ArH), 6.88~7.00 (m, 4H, ArH+NH₂), 7.28 (d, *J*=5.7 Hz, 1H, ArH), 8.01~8.12 (m, 2H, ArH), 8.33

(s, 1H, NH), 10.09 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3313, 3200, 2968, 2361, 2187, 1697, 1649, 1586, 1558, 1508, 1487, 1457, 1429, 1362, 1339, 1241, 1195, 1056, 790, 669, 656 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₆FN₅O₂S 397.1009, found 397.0979.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(4-氟苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5c**): 白色固体, 产率 81%。m.p. 225~226 °C; ¹H NMR (300 MHz) δ: 3.70 (s, 1H, CH), 4.01 (t, *J*=4.2 Hz, 2H, NCH₂), 4.20 (s, 1H, CH), 6.82~6.96 (m, 7H, ArH+NH₂), 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 8.15 (d, *J*=2.7 Hz, 1H, ArH), 8.35 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3421, 3334, 3203, 2361, 2185, 1733, 1697, 1647, 1591, 1542, 1508, 1474, 1457, 1431, 1362, 1188, 669, 655 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₆FN₅O₂S 397.1009, found 397.0983.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(2-氯苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5d**): 白色固体, 产率 76%。m.p. 229~230 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.99 (s, 1H, CH), 4.41 (d, *J*=3.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.97 (s, 1H, CH), 7.35~7.46 (m, 7H, ArH+NH₂), 7.74 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, ArH), 8.56 (s, 1H, ArH), 8.79 (s, 1H, NH), 10.64 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3188, 2361, 2341, 2176, 1696, 1646, 1541, 1362, 1192, 757, 669 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₆ClN₅NaO₂S [M+Na]⁺ 436.0611, found 436.0604.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(4-氯苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5e**): 白色固体, 产率 81%。m.p. 233~234 °C; ¹H NMR (300 MHz) δ: 3.98 (s, 1H, CH), 4.41 (d, *J*=5.7 Hz, 2H, NCH₂), 4.96 (s, 1H, CH), 7.38~7.45 (m, 6H, ArH+NH₂), 7.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 8.49 (dd, *J*=4.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.78 (s, 1H, NH), 10.62 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3334, 3195, 2361, 2193, 1687, 1652, 1578, 1542, 1521, 1473, 1429, 1364, 1338, 1246, 1190, 1038, 669, 650, 617 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₆ClN₅NaO₂S [M+Na]⁺ 436.0611, found 436.0620.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5f**): 白色固体, 产率 73%。m.p. 229~230 °C; ¹H NMR (300 MHz) δ: 3.99 (s, 1H, CH), 4.40 (s, 2H, NCH₂), 4.94 (s, 1H, CH), 7.32~7.55 (m, 5H, ArH+NH₂), 7.72 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, ArH), 8.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, ArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.75 (s, 1H, NH), 10.62 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 3364, 3301, 3179, 2973, 2361, 2341, 2181, 1691, 1649, 1575, 1557, 1525, 1502, 1466, 1426, 1384, 1362, 1329, 1293, 1275, 1233, 1192,

1100, 1048, 979, 897, 869, 822, 794, 741, 716, 598, 516 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 470.0221, found 470.0200.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5g**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 197~198 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 2.02 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 1H, CH), 4.12 (d, $J=3.0$ Hz, 2H, NCH_2), 4.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 6.90~6.93 (m, 6H, ArH + NH_2), 7.11 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 8.27 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, ArH), 8.48 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3567, 3380, 3300, 3210, 3180, 2361, 2172, 1749, 1699, 1685, 1647, 1636, 1577, 1558, 1542, 1522, 1508, 1474, 1457, 1419, 669, 651 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 416.1157, found 416.1133.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(3,4-二甲基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5h**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 225~226 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 2.20 (d, $J=4.2$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 4.14 (s, 1H, CH), 4.42 (s, 2H, NCH_2), 4.55 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, CH), 7.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.22 (s, 2H, NH_2), 7.36 (dd, $J=5.1, 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, ArH), 8.56 (s, 1H, ArH), 8.78 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3444, 3321, 3223, 2967, 2360, 2341, 2173, 1704, 1624, 1585, 1556, 1495, 1426, 1357, 1337, 1301, 1257, 1224, 1189, 1124, 1025, 980, 880, 816, 764, 748, 709, 655, 597, 544 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 430.1314, found 430.1299.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5i**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 222~223 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 1H, CH), 4.43 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, NCH_2), 4.88 (s, 1H, CH), 6.98~7.07 (m, 2H, ArH), 7.30 (2, 2H, NH_2), 7.32~7.41 (m, 2H, ArH), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (s, 1H, ArH), 8.51 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, ArH), 8.57 (s, 1H, ArH), 8.83 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3370, 3318, 3202, 2932, 2361, 2177, 1682, 1652, 1635, 1582, 1532, 1489, 1459, 1438, 1391, 1341, 1315, 1287, 1243, 1193, 1099, 1049, 1026, 754, 717, 669 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 432.1106, found 432.1088.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5j**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 200~201 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 3.76 (s, 3H,

OCH_3), 4.14 (s, 1H, CH), 4.40 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, NCH_2), 4.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, CH), 6.90 (s, 3H, ArH), 7.24 (s, 2H, NH_2), 7.28~7.39 (m, 2H, ArH), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.49 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, ArH), 8.56 (s, 1H, ArH), 8.76 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3315, 3202, 2361, 2341, 2185, 1688, 1652, 1590, 1542, 1508, 1489, 1457, 1420, 1339, 1271, 1193, 1052, 788, 669 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 432.1106, found 432.1079.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5k**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 188~189 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 1H, CH), 4.40 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, NCH_2), 4.53 (s, 1H, CH), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (s, 2H, NH_2), (t, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (dd, $J=4.8, 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.74 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.48 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, ArH), 8.54 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, ArH), 8.75 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3324, 2361, 2182, 1698, 1647, 1577, 1541, 1509, 1457, 1429, 1339, 1248, 1176, 1032, 832, 669, 651 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 432.1106, found 432.1090.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(2,5-二甲氧基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5l**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 213~214 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 1H, CH), 4.43 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, NCH_2), 4.83 (s, 1H, CH), 6.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.88 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (s, 2H, NH_2), 7.38 (dd, $J=4.8, 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, ArH), 8.50 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, ArH), 8.57 (s, 1H, ArH), 8.81 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3393, 3299, 3219, 2937, 2361, 2341, 2183, 1698, 1638, 1577, 1542, 1507, 1489, 1425, 1355, 1320, 1277, 1216, 1184, 1112, 1049, 1018, 808, 716, 669 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 462.1212, found 462.1198.

1-(5-氨基-4-氰基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢噻吩-2-甲酰基)-3-(3-吡啶甲基)脲(**5m**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 228~229 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz) δ : 3.75 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 4.09 (s, 1H, CH), 4.40 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, NCH_2), 4.53 (s, 1H, CH), 6.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 6.94 (s, 2H, ArH), 7.20 (s, 2H, NH_2), 7.37 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.40~8.56 (m, 2H, ArH), 8.77 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3306, 2361, 2184, 1700, 1647, 1577, 1558, 1541, 1508, 1474, 1457, 1420, 1362, 1258, 1187, 1140, 669, 652 cm^{-1} .

HRMS calcd for $C_{21}H_{21}N_5NaO_4S$ $[M+Na]^+$ 462.1212, found 462.1187.

2 结果和讨论

Gewald 反应^[3]是实验室合成噻吩类衍生物经典的方法. 这个反应是使用单质硫和羰基化合物反应得到 α -巯基醛或酮, 然后再与活性亚甲基腈反应, 在三乙胺或哌啶的催化下合成 2-氨基噻吩衍生物. 很长一段时间以来, Gewald 反应或其改进的方法是合成噻吩及其衍生物主要途径. 2009 年颜朝国教授等^[5]报道了利用 2,4-噻唑烷二酮开环反应与醛、丙二腈和有机胺化合物实现噻吩母核的化合物合成, 获得一种类似于 2-氨基噻吩的衍生物. 这是一条不同于 Gewald 反应合成噻吩衍生物新的方法. 在这条反应路线中, 2,4-噻唑烷二酮是合成噻吩核的关键底物, 但是反应中有机胺类化合物也是必不可少的, 正是由于它的存在才导致 2,4-噻唑烷二酮的开环. 最近已有多篇使用不同的有机胺参与合成噻吩衍生物文献报道^[6-11], 但是我们发现这些胺主要集中在脂肪族或脂环族氨基化合物, 而对于杂环胺类化合物没有报道. 本文将研究 3-哌啶甲胺参与醛、2,4-噻唑烷二酮和丙二腈的四组分合成噻吩类化合物的反应.

将 4-氟苯甲醛(1.0 mmol), 2,4-噻唑烷二酮(1.0 mmol), 丙二腈(1.2 mmol)和 3-吡啶甲胺(1.0 mmol)等底物在已报道使用过的溶剂(例如乙腈, 水和乙醇等)中、不同温度下反应. 结果发现以水为溶剂, 无论在室温还是 80 °C 条件下都没有产物的发生; 在乙腈和乙醇中反应, 在室温情况同样没有反应发生, 而在 80 °C 温度下反应可以发生, 并且在乙醇中的反应结果要明显优于在乙腈的反应, 同时乙醇也是实验室最常用的、毒性较小的溶剂之一, 所以决定采用乙醇作为反应的最佳溶剂.

然后对反应的底物进行了拓展, 将带有不同取代基的芳醛应用本合成的研究中. 结果发现, 无论是带有吸电子基的芳醛、还是带有供电子基的芳醛都能很好的应用于本反应产物的合成, 一系列类似于 2-氨基噻吩的衍生物以较高的收率顺利获得. 反应的处理十分简单, 多数反应的产物在反应结束后冷却即可析出, 通过简单过滤、洗涤、干燥后即可获得纯净的产物. 部分较易溶于乙醇中的产物可以将反应混合物加入 20 mL 的水中, 产物即可析出, 通过抽滤、洗涤、重结晶也可以获得纯净的产物.

根据产物的红外、核磁及高分辨率质谱数据, 同时参照已报道的类似结构化合物的文献, 可以确定产物 **5** 的结构. 参考已报道的文献和本反应的条件, 可能的反应过程如 Scheme 1 所示: 首先在碱性条件下芳醛与 2,4-噻唑烷二酮, 或者芳醛与丙二腈可以发生 Knoevenagel

缩合反应分别得到中间体 **A** 和 **B**, 然后二者分别与丙二腈和 2,4-噻唑烷二酮发生加成反应得到相同的中间体 **C**, 胺与 **C** 的靠近硫原子的羰基反应得到中间体 **D**, **D** 发生开环反应、分子内加成、质子转移、互变异构等过程而得到产物 **5**.

Scheme 1

本文报道了芳杂环胺成功的应用于噻吩类化合物的合成, 拓展了噻吩结构的化合物种类, 为合成带有氮杂环结构的噻吩衍生物提供了一条新的路线.

References

- [1] Sperry Jeffrey, B.; Wright, D. L. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2005**, 8, 723.
- [2] Wu, C.; Decker, E. R.; Blok, N.; Bui, H.; You, T. J.; Wang, J.; Bourgoynne, A. R.; Knowles, V.; Berens, K. L.; Holland, G. W.; Brock, T. A.; Dixon, R. A. F. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1969.
- [3] Gewald, K. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 114.
- [4] Chakrabarti, J. K.; Hotten, T. M.; Tupper, D. E. *Preparation of 2-Methylthienobenzodiazepine as Central Nervous System Agent* (Lilly Industries Ltd., UK), Application, US, 11 pp, Cont-in-part of US Ser No 44, 844, abandoned. **1997**.
- [5] Sun, J.; Zhang, L. L.; Xia, E. Y.; Yan, C. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3398.

- [6] Lu, G. P.; Zeng, L. Y.; Cai, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 998.
- [7] Tong, D.; Xia, S.; Tao, S. M.; Gao, L. J.; Feng, Y. J.; Rong, L. C. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 561.
- [8] Sun, J.; Xia, E. Y.; Yao, R.; Yan, C. G. *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 115.
- [9] Sun, J.; Wu, Q.; Xia, E. Y.; Yan, C. G. *Synthesis* **2010**, 3987.
- [10] Gao, L. J.; Xia, S.; Wu, N.; Tao, S. M.; Feng, Y. J.; Rong, L. C. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2590.
- [11] Shi, D. Q.; Zou, Y.; Hu, Y.; Wu, H. J. *Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 896.

(Qin, X.)