4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺衍生物的合成新方法

靳文波^a 谢桂英^{a,b} 孙淑君^{a,b} 赵艳芹^a
程绎南^{*,a,b} 孙炳剑^{a,b} 李洪连^{*,a,b}

(^a 河南农业大学植保学院 郑州 450002)

(^b 新型农药创制与应用河南省重点实验室 郑州 450002)

摘要 设计了4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺衍生物的合成新方法,该方法以相对廉价易得的3-巯基-2-丁酮和丙炔酸甲酯为原料,通过丙炔酸甲酯的硅烷化、噻吩环化、选择性水解及胺化等过程,合成了目的产物;同时对丙炔酸甲酯的硅烷化、噻吩环化、选择性水解等步骤所涉及到的反应促进剂进行了筛选和探索。所设计方法具有原料易得、反应条件温和易控、中间体易于纯化、单步收率高等特征,具有潜在工业开发价值。

关键词 硅烷化;噻吩环化;选择性水解;合成

A New Procedure for Synthesizing 4,5-Dimethyl-2-(trimethylsilyl)-thiophene-3-carboxamide Derivatives

Jin, Wenbo^a Xie, Guiying^{a,b} Sun, Shujun^{a,b} Zhao, Yanqin^a Cheng, Yi-nan^{*,a,b}
Sun, Bingjian^{a,b} Li, Honglian^{*,a,b}

(^a Plant Protection College, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002)

(^b Henan Provincial Key Laboratory of the Discovery and Application of Novel Pesticide, Zhengzhou 450002)

Abstract A new procedure for synthesizing 4,5-dimethyl-2-(trimethylsilyl)thiophene-3-carboxamide derivatives was explored. Using commercially available 3-mercaptoputan-2-one and methyl propiolate as starting materials, the target compounds were obtained in four steps via silylanization of methyl propiolate, cyclization, selective hydrolysis and amidation. And the promoters involved in silylanization, cyclization and selective hydrolysis were screened. The procedure exhibited several advantages such as easily available raw materials, mild reaction conditions, easily purified intermediates and high single-step yields. It had potential to be applied to scale production.

Keywords silylanization; cyclization; selective hydrolysis; synthesis

近来,美国化学家发现了一类邻胺基、烷氧基芳甲酰胺类衍生物,对小麦全蚀病具有良好的选择性抑制活性^[1]。进一步研究发现,三甲基硅基苯甲酰胺衍生物的抑菌活性更优^[2]。通过对芳香环结构的优化发现,芳香环可以扩展到取代萘、取代吡啶、取代苯并呋喃、苯并噻吩等^[3,4],而在这些结构中尤以4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺衍生物的活性为高^[5],其中,N-烯丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(硅噻菌胺)已发展成为商品化的防治小麦全蚀病的农药品种。然

而,关于4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺衍生物的合成却面对极大的挑战,从而限制其推广应用。首先,噻吩环可以通过Gewald反应合成^[6~8],再利用Sandmeyer反应通过2位胺基的转化,进而在烷基锂或二异丙基胺基锂(LDA)的作用下引入三甲基硅官能团,然而该合成过程收率很低(约10%)^[4]。同时由于所涉及的烷基锂或LDA对空气和潮气敏感,极大地增加了操作的难度。其次,为了提高收率,噻吩环可以通过3-巯基-2-丁酮与丙炔酸甲酯^[5]或3-甲氧基丙烯酸甲酯^[9,10]直

* E-mail: chyn212@aliyun.com; honglianli@sina.com

Received June 6, 2014; revised June 20, 2014; published online July 3, 2014.

Project supported by the National Food Production Technology Project of China during the Twelfth Five-Year Period (Nos. 2011BAD16B07, 2012BAD04B07), and the Modern Agriculture Demonstration and Regional Innovation Cluster Plan Project of the Chinese Academy of Sciences (No. CXJQ120111).

国家“十二五”粮食丰产科技工程(Nos. 2011BAD16B07, 2012BAD04B07)及中国科学院现代农业示范和区域创新集群计划(No. CXJQ120111)资助项目。

接环合而得, 所得到的 2 位为氢原子取代的噻吩衍生物在烷基锂或 LDA 的存在下与三甲基氯硅烷作用直接引入三甲基硅基. 尽管该过程合成收率有所提高, 但仍然避免不了环境敏感且成本较高原料烷基锂或 LDA 的使用. 也有文献^[11]报道了通过改变原料直接引入三甲基硅官能团的方法, 然而原料的获得又成了一个难以解决的问题. 最近有通过过渡金属催化直接引入硅官能团的方法^[12~15], 但所涉及的过渡金属需要复杂的配体或添加物, 催化剂的回收使用也难以解决.

因此, 我们结合原料供给特点设计了未曾报道的新合成方法, 该方法以丙炔酸甲酯和 3-巯基-2-丁酮为原料, 通过丙炔酸甲酯的硅烷化、噻吩环化、选择性水解与胺化等步骤, 方便地得到了目的化合物, 合成过程如 Scheme 1 所示. 同时, 还对丙炔酸甲酯的硅烷化、噻吩环化、选择性水解等步骤所涉及的反应促进剂进行了筛选和探索. 所设计方法成功规避了贵重过渡金属及环境敏感、成本较高原料烷基锂或 LDA 的使用, 具有反应原料易得、反应条件温和易控、中间体及产品易于分离纯化等特征.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯(2)的合成

3-三甲基硅基丙炔酸甲酯的合成中所涉及的丙炔酸甲酯可以通过商业化、价格不高的丙炔醇氧化、丙炔酸酯化方便地获得^[16~19]. 关于炔的硅烷化, 有文献报道了以 Sm/ZnCl_2 ^[20], $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^[21], $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ^[22], $\text{ZnCl}_2/\text{R}_2\text{N}-\text{SiMe}_3$ ^[23]和 Zn 粉^[24]为促进剂的硅烷化方法, 然而它们只适用于非活化的端基炔. 对于活化的端基炔的硅烷化多是在低温环境中在烷基锂或 LDA 的作用下实

现^[25~27], 由于烷基锂或 LDA 对环境的敏感性, 限制了其规模合成应用. 为了进一步探索以丙炔酸甲酯为原料合成 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯的简便方法, 我们尝试了 NaH ^[28], NaNH_2 , 碱金属醇盐, 吡啶, 三乙烯二胺 (DABCO), NEt_3 等多种反应体系, 反应结果如表 1 所示.

表 1 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯的合成^a

Table 1 The synthesis of methyl trimethylsilylpropiolate

Entry	Promoter	Load/ equiv.	T/°C	Time/h	Solvent	Yield ^c /%
1	<i>t</i> -BuOK	1.0	40	5	CH_2Cl_2 ^b	0
2	CH_3ONa	1.0	40	5	CH_2Cl_2 ^b	0
3	NaH	1.0	0	5	CH_2Cl_2 ^b	0
4	NaNH_2	1.0	0	5	CH_2Cl_2 ^b	0
5	pyridine	1.0	40	5	CH_2Cl_2 ^b	Trace
6	DABCO	1.0	40	5	CH_2Cl_2	45
7	DABCO	1.0	40	5	Toluene	43
8	DABCO	1.0	40	5	CH_3CN	39
9	NEt_3	1.0	40	3	CH_2Cl_2	89
10	NEt_3	1.0	40	3	Toluene	82
11	NEt_3	2.0	40	3	CH_2Cl_2	34
12	NEt_3	0.5	40	5	CH_2Cl_2	31
13	NEt_3	1.0	Reflux	10	Hexane	0
14	—	—	Reflux	10	Toluene	0

^a 1.3 equiv. of chlorotrimethylsilane was used in all reactions. ^b CH_2Cl_2 , toluene and CH_3CN were all screened. ^c Isolated yields.

结果显示以 *t*-BuOK, CH_3ONa , NaH 和 NaNH_2 为促进剂的反应体系, 反应 5 h 后在所选条件下没有得到期望的产物(表 1, Entries 1~4), 原料丙炔酸甲酯依然存在, 并伴有未能表征的褐色粘性未知物产生. 可能是丙炔酸甲酯在强碱作用下聚合所致. 以吡啶为促进剂的反应体系, 只得到了痕量的产物(表 1, Entry 5). 三乙烯二胺(DABCO)表现出了一定的促进活性, 以二氯甲烷为溶剂, 在与丙炔酸甲酯等物质的量的 DABCO 存在下, 以 45% 的收率获得了期望的产物(表 1, Entry 6), 溶剂的进一步变换没有引起收率的明显变化(表 1, Entries 7, 8). 这一结果促使我们进一步调整促进剂, 当把 DABCO 更换为 NEt_3 时, 反应收率和反应速度都有明显改善, 以二氯甲烷为溶剂在 1 equiv. 的 NEt_3 存在下反应 3 h 获得了 89% 的收率(表 1, Entry 9). 当溶剂变换为甲苯时, 收率也达到了 82%(表 1, Entry 10). 进一步增加 NEt_3 的用量到 2 equiv. 时, 收率没有进一步提高, 反而降低到 34%(表 1, Entry 11). 而减少 NEt_3 的用量到 0.5 equiv. 时, 反应时间即使增加到 5 h, 收率也只有 31%(表 1, Entry 12). 当溶剂变换为非极性的正己烷或无 NEt_3 存在时, 反应体系即使在回流温度下保持 10 h, 丙炔酸甲酯也没有发生转化(表 1, Entries 13, 14). 该结果表明 NEt_3 不仅仅是缚酸剂, 对反应确起到催化或促进作用^[29]. 反应的最佳条件是以二氯甲烷为溶剂, 在 1 equiv. 的 NEt_3 存在下 40 °C 反应 3 h.

1.2 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯(3)的合成

3-巯基-2-丁酮可以通过 3-氯-2-丁酮与硫化钠的反应很容易地获得, 然而环合过程具有较大的挑战. 有文献报道了以叔丁醇钾为催化剂合成噻吩羧基酸酯的方法, 然而收率只有 20%~58%^[30]. 也有文献报道了以叔丁基异氰为促进剂合成噻吩羧基酸酯的方法^[31], 然而这些方法只适用于特定的底物. 以 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯为原料直接合成 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯的方法鲜有报道, 为了探索该反应的可行性, 我们尝试了以三苯基膦(Ph_3P)^[32]和三丁基膦($n\text{-Bu}_3\text{P}$)^[33]、三乙烯二胺(DABCO)^[34,35]、三乙胺^[36]、甲醇钠等为媒介的反应体系以及不同的溶剂和温度条件, 典型的结果如表 2 所示.

表 2 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯与 3-巯基-2-丁酮的环合反应^a
Table 2 The cyclization reaction of methyl trimethylsilylpropiolate and 3-mercapto-2-butanone

Entry	Promoter	Load/ equiv.	T/°C	Time/h	Solvent	Yield ^b / %
1	Ph_3P	1	Reflux	10	Toluene	24
2	$(n\text{-Bu})_3\text{P}$	1	Reflux	10	Toluene	29
3	DABCO	1	Reflux	10	Toluene	0
4	NEt_3	1	Reflux	10	Toluene	0
5	$\text{NEt}_3/\text{NaOCH}_3$	1/0.2	Reflux	10	Toluene	41
6	$\text{NEt}_3/\text{NaOCH}_3$	1/0.5	Reflux	10	Toluene	45
7	$\text{NEt}_3/\text{NaOCH}_3$	1/1	Reflux	10	Toluene	58
8	NaOCH_3	1	Reflux	10	Toluene	83
9	NaOCH_3	0.5	Reflux	15	Toluene	40
10	NaOCH_3	1.5	Reflux	15	Toluene	67
11	NaOCH_3	1	80	3	Toluene	61
12	NaOCH_3	1	r.t.	15	Toluene	0
13	NaOCH_3	1	80	15	DMF	37

^a 1 equiv. of acetic anhydride was used in all reactions. ^b Isolated yields based on methyl propiolate.

结果表明, 具有较强亲核能力的三苯基膦和三丁基膦对该反应促进活性较低, 在 1 equiv.三苯基膦或三丁基膦的存在下, 在回流温度反应 10 h 只获得不到 30%的产率(表 2, Entries 1, 2). 而被广泛用于 Baylis-Hillman 反应的三级胺催化剂 DABCO 和三乙胺也没有表现出促进活性(表 2, Entries 3, 4). 然而, 当向三乙胺体系中添加 0.2 equiv.的甲醇钠时, 发现产品收率有明显改善, 并随着甲醇钠用量的增加而提高(表 2, Entries 5~7). 该结果促使我们考察单独使用甲醇钠时的效果, 我们发现当单独使用 1 equiv.的甲醇钠时, 产品收率达到了 83%的水平(表 2, Entry 8). 然而当把甲醇钠降到 0.5 equiv.时, 反应时间延长到 15 h, 收率也只有 40%(表 2, Entry 9). 进

一步提高甲醇钠的用量、改变温度条件和溶剂体系, 产品收率没有得到进一步的提高. 该反应的初步优化条件是以甲苯为溶剂, 在 1 equiv.甲醇钠的存在下回流反应 10 h.

根据反应结果我们提出了该反应的反应机制如 Scheme 2 所示: 巯基丁酮在烷氧负离子(如 RONa)的作用下发生质子交换生成硫负离子 **A**, 硫负离子 **A** 进攻 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯生成烯基负离子 **B**, 该过程通过分离和表征的少量副产物 **D** 可以得到证实, 该副产物由 **B** 获得一个质子后生成. 烯基负离子进攻羧基生成氧负离子 **C**^[30], 氧负离子与醇进行质子交换生成 **E**, 同时生成烷氧负离子. 生成的烷氧负离子进入新的反应循环, 而 **E** 在酸的作用下脱水生成目的产物 **3**. 值得一提的是, 由于炔羧基的诱导效应, 该环合反应具有较好的位置选择性, 生成的是单一的 2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯产物.

Scheme 2

1.3 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯(3)的选择性水解

由于三甲基硅基是对碱敏感的官能团, 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯的水解就要求具有较高的选择性. 起初我们依照文献分别以醇或醇/水为媒介, 以 KOH ^[37], NaOH ^[38], LiOH ^[39]为碱对 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯进行水解, 结果发现在较低的温度条件下, 水解不能发生, 在回流条件下噻吩-3-甲酸甲酯虽然能够完全水解, 但无一例外地生成了脱硅烷化

的 4, 5-二甲基噻吩-3-甲酸. 有文献[40~44]报道了以 AlCl_3 , FeCl_3 [45], ZnBr_2 [46], Me_3SiI [47,48], I_2 [49] 等路易斯酸为促进剂在温和条件下水解酯的方法. 受此启发, 我们探索了以容易获得的路易斯酸为促进剂选择性水解 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯的方法, 典型结果如表 3 所示.

结果表明 FeCl_3 , ZnCl_2 , ZnBr_2 , TiCl_4 在所选条件下, 没有促进酯水解的活性, 经过 16 h 后原料仍然存在(表 3, Entries 1~4). AlCl_3 使原料发生降解, 但没有目的产物生成(表 3, Entry 5). 然而, AlCl_3 在 N,N -二甲基苯胺添加物存在下, 表现出了选择性水解活性(表 3, Entry 8), 通过适当地延长反应时间, 收率可以从 59% 提高到 82%(表 3, Entry 9). 有趣的是, 相似的路易斯酸 FeCl_3 和 TiCl_4 在添加物 N,N -二甲基苯胺的存在下, 无论在室温还是回流的温度条件都没有表现出促进水解的活性(表 3, Entries 6, 7). 于是我们以 AlCl_3 为路易斯酸, 考察不同添加物对水解的影响, 发现三乙胺添加物也具有一定促进水解的活性, 然而其活性较低(表 3, Entry 10). 而添加物吡啶不具有促进水解的活性(表 3, Entry 11). 通过考查 AlCl_3 与添加物 N,N -二甲基苯胺的不同用量对反应的影响, 我们发现, 当 AlCl_3 与 N,N -二甲基苯胺的用量分别由 3, 4 equiv. 增加到 5, 10 equiv. 时, 在同样的反应时间内收率并没有发生明显变化(表 3, Entry 12). 而在 N,N -二甲基苯胺的用量不变适当提高 AlCl_3 的用量时, 收率反而降低(表 3, Entry 13). 该结果表明, AlCl_3 与 N,N -二甲基苯胺的相对比例对该反应起着关键作用. 初步的优化条件为以二氯甲烷为溶剂, AlCl_3 和 N,N -二甲基苯胺的用量分别为 3, 4 equiv., 室温反应 24 h.

表 3 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸酯的选择性水解^a
Table 3 The selective hydrolysis of methyl 4, 5-dimethyl-2-(trimethylsilyl)thiophene-3-carboxylate

Entry	Promoter	Load/ equiv.	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Yield ^b /%
1	FeCl_3	3	r.t. or reflux	16	0
2	ZnCl_2	3	r.t. or reflux	16	0
3	ZnBr_2	3	r.t. or reflux	16	0
4	TiCl_4	3	r.t. or reflux	16	0
5	AlCl_3	3	r.t.	16	Degradation
6	$\text{FeCl}_3/\text{PhNMe}_2$	3/4	r.t. or reflux	16	0
7	$\text{TiCl}_4/\text{PhNMe}_2$	3/4	r.t. or reflux	16	0
8	$\text{AlCl}_3/\text{PhNMe}_2$	3/4	r.t.	16	59
9	$\text{AlCl}_3/\text{PhNMe}_2$	3/4	r.t.	24	82
10	$\text{AlCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$	6/8	Reflux	24	39
11	$\text{AlCl}_3/\text{Pyridine}$	3/4	Reflux	24	0
12	$\text{AlCl}_3/\text{PhNMe}_2$	5/10	r.t.	24	83
13	$\text{AlCl}_3/\text{PhNMe}_2$	6/4	r.t.	24	31

^a CH_2Cl_2 as solvent in all reactions; ^b Isolated yields.

2 结论

以 3-巯基-2-丁酮和丙炔酸甲酯为起始原料, 通过丙炔酸甲酯的硅烷化、噻吩环化、选择性水解、胺化等 4 步反应方便地合成了 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺衍生物, 该方法具有以下突出特点: (1)所涉及原料都有商业化生产与供应, 廉价易得; (2)反应条件温和易控, 避免了烷基锂或 LDA 等昂贵、高环境敏感性原料的使用; (3)所涉及环合反应和酯的水解具有较高的选择性, 都得到了单一选择性产物; (4)反应体系简单, 中间体易于分离纯化; (5)单步收率高, 总收率中等.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

GC or HPLC 用于反应的检测和分析; ^1H NMR, ^{13}C NMR 用 Agilent-NMR-vnmrs 400 核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); 质谱用 Bruker micrOTOF-QII 质谱仪; 元素分析用德国 Elementar Vario-III 型元素分析仪; 熔点用 WRS-1A 数字熔点仪; 所用进口或国产市售 AR 或 CP 级试剂未经纯化直接使用.

3.2 中间体及目标化合物的合成

3.2.1 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯(2)的合成

将 0.84 g (10 mmol) 丙炔酸甲酯和 1.41 g (13 mmol) 三甲基氯硅烷投入到盛有 5 mL 二氯甲烷的三口反应瓶中, 缓慢滴加含有 1.0 g (10 mmol) 三乙胺的 5 mL 二氯甲烷混合溶液, 加毕, 反应体系在氮气保护下加热回流 3 h. 反应结束后降至室温, 然后搅拌下加入 5 mL 水, 调节 pH 值至中性, 静置分层, 有机层再用饱和的氯化钠水溶液洗涤 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得 1.4 g 淡黄色液体 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯(2), 收率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (s, 3H, OCH_3), 0.23 (s, 9H, SiCH_3); GC-MS m/z : 140.9 [$\text{M}-15$]⁺.

3.2.2 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯(3)的合成

将 3-巯基-2-丁酮(1.15 g, 11 mmol)投入盛有 10 mL 甲苯的 25 mL 园底反应瓶中, 然后向反应瓶中加入 3-三甲基硅基丙炔酸甲酯(2) (1.56 g, 10 mmol). 在搅拌下加入甲醇钠(0.54 g, 10 mmol), 慢慢升温回流反应, 气相色谱检测, 直到反应完全, 约需 10 h. 反应完全后, 再向反应体系中加入乙酸酐(1.02 g, 10 mmol)继续加热回流 3 h. 然后脱出大部分的溶剂, 并用 10% 碳酸钠水溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥. 干燥后的有机相先在负压下脱出溶剂, 然后再用硅胶柱层析分离, 得 2.0 g 浅黄色液体 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸

甲酯(**3**), 收率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.30 (s, 3H, ArCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.05, 144.53, 138.65, 138.03, 136.63, 50.96, 13.70, 13.37, 0.08; GC-MS m/z : 242.0 $[\text{M}]^+$.

副产物 3-(3-丁酮-2-硫基)-3-三甲基硅基丙烯酸甲酯(**D**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (s, 1H, $=\text{CHCO}$), 3.84 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, CH_3CHS), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3CO), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3CHS), 0.29 (s, 9H, SiCH_3). Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SSi}$: C 50.73, H 7.74, S 12.31; found C 50.51, H 7.79, S 12.25.

3.2.3 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(**4**)的合成

将 243 mg (1 mmol) 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸甲酯和 484 mg (4 mmol) *N,N*-二甲基苯胺投入到盛有 5 mL 二氯甲烷的反应瓶中, 室温下边搅拌边加入 400 mg (3 mmol) AlCl_3 , 室温反应 24 h 后加水淬灭、分层, 有机层用 10% NaOH 水溶液调节 $\text{pH} \geq 10$; 分出的水相, 再用稀盐酸调节 $\text{pH} \leq 4$, 用乙酸乙酯萃取、干燥、脱溶, 得 187 mg 白色固体 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(**4**)^[9], 收率 82%. m.p. 138~141 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (s, 3H, ArCH_3), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 0.35 (s, 9H, SiCH_3); GC-MS m/z : 228.0 $[\text{M}]^+$.

3.2.4 *N*-取代-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5a**~**5e**)的合成

将 457 mg (2 mmol) 4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酸(**4**)投入到盛有 5 mL 甲苯的、带有回流和气体吸收装置的三口反应瓶中, 然后加入 310 mg (2.6 mmol) 的氯化亚砷, 在回流温度下反应 2 h, 反应生成的氯化氢和二氧化硫用含有氢氧化钠的水溶液吸收. 负压脱出溶剂和过量的氯化亚砷后, 向反应瓶中补加 5 mL 新鲜甲苯, 再边搅拌边加入 2.4 mmol 的取代胺. 加毕并反应 30 min 后再向反应体系中滴加 10% 的氢氧化钠水溶液 960 mg; 滴完继续反应, 温度维持在 60 $^\circ\text{C}$, 液相色谱跟踪直到反应完全为止, 约需 3 h. 反应结束后加入 3 mL 水, 静置分层, 有机相用温水洗涤 2 次(每次 3 mL), 然后过滤滤除少量的不溶物. 滤液负压蒸出溶剂, 残液用薄层色谱分离, 得黄色固体或浅黄色液体产品 **5a**~**5e**.

N-烯丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5a**)^[9]: 白色针状晶体, 收率 86%. m.p. 87~89 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.97~5.86 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.68 (br s, 1H, NH), 5.26 (d, $J=22.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.19 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.05 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, NHCH_2), 2.34 (s, 3H, ArCH_3), 2.16 (s, 3H,

ArCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); GC-MS m/z : 267 $[\text{M}]^+$.

N-异丙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5b**): 淡黄色固体, 收率 83%. m.p. 136.9~137.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.46 (br s, 1H, NH), 4.28~4.23 (m, 1H, NCHCH_3), 2.33 (s, 3H, ArCH_3), 2.14 (s, 3H, ArCH_3), 1.25 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, NCHCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.20, 145.96, 139.12, 134.61, 132.94, 41.75, 22.84, 13.29, 12.53, 0.14. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSSi}$: C 57.94, H 8.60, N 5.20, S 11.90; found C 57.99, H 8.65, N 5.23, S 11.97.

N,N-二乙基-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5c**): 淡黄色液体, 收率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59~3.51 (m, 2H, NCH_2CH_3), 3.23~3.10 (m, 2H, NCH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, ArCH_3), 2.00 (s, 3H, ArCH_3), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 0.25 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.12, 145.20, 139.05, 132.06, 131.35, 42.81, 38.50, 13.70, 13.26, 12.77, 12.07, 0.03. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NOSSi}$: C 59.31, H 8.89, N 4.94, S 11.31; found C 59.26, H 8.95, N 4.99, S 11.36.

N-(2-氯乙基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5d**): 淡黄色固体, 收率 75%. m.p. 89.4~91.6 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.06 (br s, 1H, NH), 3.80~3.72 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.17 (s, 3H, ArCH_3), 0.31 (s, 9H, SiCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.02, 144.80, 139.40, 136.12, 132.85, 43.99, 41.51, 13.30, 12.67, 0.06. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClNOSSi}$: C 49.72, H 6.95, N 4.83, S 11.06; found C 49.74, H 7.00, N 4.85, S 11.10.

N-(环丙基甲基)-4,5-二甲基-2-三甲基硅基噻吩-3-甲酰胺(**5e**): 淡黄色固体, 收率 85%. m.p. 95.4~96.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (br, 1H, NH), 3.27 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, NHCH_2CH), 2.34 (s, 3H, ArCH_3), 2.16 (s, 3H, ArCH_3), 1.02~1.06 (m, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 0.56~0.53 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$), 0.32 (s, 9H, SiCH_3), 0.27~0.25 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.85, 145.83, 139.17, 134.68, 133.16, 44.78, 13.29, 12.54, 10.67, 3.61, 0.12. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSSi}$: C 59.74, H 8.24, N 4.98, S 11.39; found C 59.69, H 8.31, N 5.02, S 11.37.

References

- [1] Phillion, D. P.; Sant, K. A. V.; Walker, D. M. *WO 9524380*, 1995 [*Chem. Abstr.* 1995, 124, 116873].
- [2] Phillion, D. P.; Braccolino, D. S.; Graneto, M. J.; Phillips, W. G.; Sant, K. A. V.; Walker, D. M.; Wong, S. C. *EP 538231*, 1993 [*Chem. Abstr.* 1993, 119, 160256].

- [3] Phillion, D. P.; Graneto, M. J.; Pratt, J. K.; Wong, S. C. *CA* 2121917, **1994** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 213924].
- [4] Phillion, D.; Wong, S. C.; Shortt, B. *US* 5486621, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 253325].
- [5] Xie, G. Y.; Jin, W. B.; Zhao, Y. Q.; Cheng, Y. N.; Sun, B. J.; Sun, S. J.; Wang, M. Z.; Wei D. D.; Li, H. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1124 (in Chinese).
(谢桂英, 靳文波, 赵艳芹, 程绎南, 孙炳剑, 孙淑君, 汪梅子, 位丹丹, 李洪连, 有机化学, **2014**, 34, 1124.)
- [6] Li, L.; Gu, F. L.; Zhu, K.; Qiu, H. Y. *J. Hangzhou Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2011**, 10, 52 (in Chinese).
(李莉, 顾峰雷, 诸坤, 邱化玉, 杭州师范大学学报(自然科学版), **2011**, 10, 52.)
- [7] Hu, Y. G.; Lu, M. Y.; Song, H. L.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 295 (in Chinese).
(胡扬根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, 25, 295.)
- [8] Liao, Q. B.; Liu, M. G.; Yu, L.; Zhu, M.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1582 (in Chinese).
(廖全斌, 刘明国, 喻兰, 朱敏, 丁明武, 有机化学, **2009**, 29, 1582.)
- [9] Phillips, G.; Fevig, T. L.; Lau, P. H.; Klemm, G. H.; Mao, M. K.; Ma, C.; Gloeckner, J. A.; Clark, A. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 6, 357.
- [10] Fevig, T. L.; Phillips, W. G.; Lau, P. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2493.
- [11] Phillips, W. G.; Mao, M. K.; Ma, C.; Fevig, T. *WO* 9962915, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 132, 23082].
- [12] Lu, B.; Falck, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7508.
- [13] Ihara, H.; Koyanagi, M.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2011**, 13(10), 2662.
- [14] Alexey, K.; Yoshiharu, O.; Yoshihiro, I.; Vladimir, G. *Org. Lett.* **2013**, 15(10), 2498.
- [15] Ureshino, T.; Yoshida, T.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14324.
- [16] Mannam, S.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2457.
- [17] Shi, M.; Wang, C. J. *J. Chem. Res.* **2004**, 107.
- [18] Hermeling, D.; Schafer, H. J. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1151.
- [19] Stohrer, J.; Fritz-Langhals, E.; Bruninghaus, C. *US* 0059154, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 140, 199022].
- [20] Sugita, H.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1996**, 637.
- [21] Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(13), 4091.
- [22] Jiang, H. L.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 517.
- [23] Andreev, A. A.; Konshin, V. V.; Komarov, N. V.; Rubin, M.; Brouwer, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6(3), 421.
- [24] Sugita, H.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(16), 2769.
- [25] Dunn, P. J.; Rees, C. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1585.
- [26] Coppola, G. M.; Damon, R. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1133.
- [27] Rankin, T.; Tykwinski, R. R. *Org. Lett.* **2003**, 5(2), 213.
- [28] Wasserman, H. H.; Frechette, R.; Oida, T.; Van Duzer, J. H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(26), 6012.
- [29] McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3569.
- [30] Bohlmann, F.; Bresinsky, E. *Chem. Ber.* **1964**, 97(8), 2109.
- [31] Baharfar, R.; Hosseini, R.; Baghbanian, S. M. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 128.
- [32] Baharfar, R.; Baghbanian, S. M.; Hosseini, R.; Bijanzadeh, H. R. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 567.
- [33] Roth, F.; Gygax, P.; Fráter, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1045.
- [34] Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Wada, A.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(5), 1987.
- [35] Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230.
- [36] Downey, C. W.; Craciun, S.; Neferu, A. M.; Vivel, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E. W.; Sault, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5763.
- [37] Khurana, J. M.; Chauhan, S.; Bansal, G. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 83.
- [38] Stanetty, P.; Puschautz, E. *Monatsh. Chem.* **1989**, 120, 65.
- [39] Hawker, D. D.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5763.
- [40] Node, M.; Nishide, K.; Sai, M.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1991.
- [41] Tsuji, T.; Rataoka, T.; Yoshioka, M.; Sendo, Y.; Hirai, Y. N. S.; Maeda, T.; Nagata, W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 30, 2793.
- [42] Wei, B. M.; Zhang, Z. Y.; Dai, Z. Q.; Zhang, K. C. *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 1029.
- [43] Gogoi, P.; Konwar, D.; Sharma, S. D. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1259.
- [44] Akiyama, T.; Hirofujii, H.; Hirose, A.; Ozaki, S. *Synth. Commun.* **1994**, 24(15), 2179.
- [45] Lian, X. Y.; Fu, S. M.; Ma, T. M.; Li, S. B.; Zeng, W. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 443.
- [46] Wu, Y. Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2847.
- [47] Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(3), 968.
- [48] Keinan, E.; Sahai, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3922.
- [49] Cossy, J.; Albouy, A.; Scheloske, M.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(10), 1539.

(Qin, X.)