

# 噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成工艺研究

蒋达洪, 范芳

(广东石油化工学院化学与生命科学学院, 广东 茂名 525000)

**摘要:**报道了一种噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的简便、高效合成新工艺。巯基乙酸乙酯和2-氯丙烯腈在乙醇钠作用下进行环合制得3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯,然后在乙酸乙酯中与氯化氢气体成盐进行分离。3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯的盐酸盐直接与过量的甲酰胺关环制得噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮,两步总产率约80%。

**关键词:**噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯;甲酰胺;合成工艺

中图分类号:0626

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2011)07-0053-03

## Scalable synthesis of thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one

JIANG Da-hong, FAN Fang

(Department of Chemical and Biological Sciences, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000, China)

**Abstract:** A practical and high efficient two-step procedure for the synthesis of thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one is reported in this paper. 3-Aminothiophene-2-carboxylate is obtained by ring-like reaction of thyl mercaptoacetate and 2-chloroacrylonitrile. Hydrochloride of 3-aminothiophene-2-carboxylate is prepared with HCl gas in ethyl acetate, then directly reacts with excess formamide to give thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one with about 80% of total yield.

**Key words:** thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one; 3-aminothiophene-2-carboxylate; formamide; procedure

噻吩并嘧啶衍生物是一类具有良好的杀菌、抗真菌、抗肿瘤等生物活性的稠杂环化合物<sup>[1-4]</sup>,如:一些噻吩并嘧啶类化合物作为酪氨酸蛋白激酶抑制剂目前已经成为新型抗癌药物的研究热点<sup>[5]</sup>。噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮是合成这类化合物的一个重要中间体,但相对于其他的噻吩并嘧啶酮,其合成方法报道较少<sup>[6]</sup>。Peng等<sup>[7]</sup>利用3-氨基噻吩-2-甲酰氨与甲酰胺环和制备了噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮,但原料3-氨基噻吩-2-甲酰氨需要柱层析提纯,难以大量制备,从而限制了这种方法的应用。为了制备大量高纯度的噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮,笔者在该文献方法的基础上设计并改进了噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成工艺。本文中采用的方法两步总产率达80%,合成工艺的原料易得、反应条件简单、产品纯度高且不需柱层析,有很好的大规模生产前景。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂与仪器

2-氯丙烯腈、乙醇钠、乙醇、乙酸乙酯、甲酰胺、氢氧化钠、无水硫酸镁、碳酸氢钠,均为国产分析纯;

巯基乙酸乙酯、氯化氢,实验室自制。Bruker-300 MHz 核磁共振仪(TMS为内标);美国布鲁克·道尔顿公司P-SIMS-Gly质谱仪。

### 1.2 合成方法

噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的合成路线见图1。

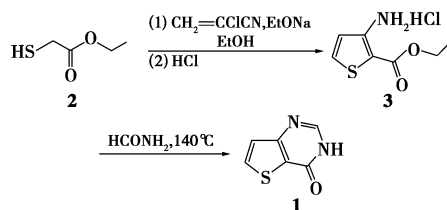


图1 噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1)的合成路线

利用巯基乙酸与乙醇的酯化反应可以顺利得到巯基乙酸乙酯(2)。化合物(2)与2-氯丙烯腈在乙醇钠的作用下得到3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯。3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯溶于干燥的乙酸乙酯后通入HCl气体即生成其盐酸盐(3)固体,后者经过滤、晾干后直接与过量的甲酰胺反应再次关环制得噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1)。

### 1.3 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯盐酸盐(3)的合成

取 120 g (1.0 mol) 巯基乙酸乙酯(2)溶于 1 000 mL 乙醇中,然后加入 136 g (2.0 mol) 乙醇钠,搅拌下待乙醇钠溶解完全后将反应体系置于冷水浴中,将 2-氯丙烯腈(88 g, 1.0 mol)溶于 100 mL 乙醇中通过恒压滴液漏斗于 3 h 内缓慢加入到反应体系中,维持反应温度在 20 ~ 25℃ 搅拌过夜(24 h)。TLC 跟踪反应,待反应完毕,浓缩反应液,然后加入 500 mL 冰水溶解黏稠残余物,用乙酸乙酯萃取 3 次(300 mL × 3),无水硫酸镁干燥,过滤。所得溶液冰浴下通入 HCl 气体,生成大量白色固体(3)。过滤,真空干燥,产率 86%,所得固体直接用于下一步反应。取少量固体,以质量分数 4% 的氢氧化钠中和得 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯用于核磁共振谱表征。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.23 ~ 7.24 (d, 1H, J = 5.3 Hz); 6.50 ~ 6.52 (d, 1H, J = 5.3 Hz); 6.00 (br, 2H); 4.24 ~ 4.31 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 1.30 ~ 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

### 1.4 噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1)的合成

将 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯盐酸盐(3)(14.5 g, 70.0 mmol)加入到 15 mL 甲酰胺中,混和物加热到 140℃ 反应 5 h,冷却,加入 30 mL 蒸馏水,产生大量固体。过滤,所得滤饼水洗 2 次(30 mL × 2),真空干燥得白色固体噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮 9.8 g (产率 92%)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ: 12.5 (br, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.17 ~ 8.19 (d, 1H, J = 5.1 Hz); 7.39 ~ 7.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件对合成 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯的影响

参照文献方法[8],将巯基乙酸乙酯在强碱性条件下与 2-氯丙烯腈反应,仅以 48% 的产率得到 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯,同时还有另一种约 30% 的副产物生成。为了提高产率,笔者对副产物进行了

分离和结构鉴定,结果发现该副产物为 3-(2-腈基-2-氯乙氨基)噻吩-2-甲酸乙酯(4)。笔者认为,副产物(4)是产物 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯与原料 2-氯丙烯腈进一步发生 Michael 加成所生成的(见图 2)。

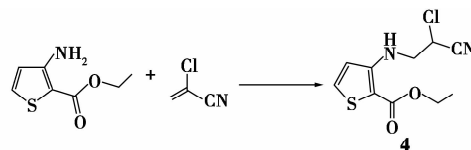


图 2 生成副产物(4)的反应

要消除副产物(4),提高化合物(3)的产率,可以设法降低 2 个反应物的浓度或者改变温度,利用主反应与副反应活化能的不同达到提高选择性的目的。为此,笔者首先对反应物(2)的浓度和反应温度进行了筛选,结果见表 1。研究表明,降低反应物浓度对抑制副反应是有利的,但化合物(2)的浓度降低到 1 mol/L 以下时,对产率的提高影响不大且需大量增加溶剂量(实验 3),故选用化合物(2)的浓度为 1 mol/L 为宜。升高温度到室温,产率不受影响(实验 4),然而继续升高温度到 50℃,副产物大量增加(实验 5)。说明可能副反应的活化能稍高,较低温度有利。

表 1 反应条件对 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯产率的影响

实验编号	反应物(2)浓度/ mol·L <sup>-1</sup>	反应温度/℃	主产物 产率/%
1	2.0	0	48
2	1.0	0	68
3	0.5	0	72
4	1.0	25	73
5	1.0	50	50

在有机反应中,采用不同的加料方式和顺序,反应产物的收率和选择性可能大不相同。为了进一步提高化合物(3)的产率又不至于增加溶剂量,笔者采用缓慢滴加 2-氯丙烯腈的乙醇溶液加料方式,

(上接第 52 页)

- [6] Schild C, Wokaun A, Baiker A. On the hydrogenation of CO and CO<sub>2</sub> over copper/zirconia and palladium/zirconia catalysts[J]. Fresenius Journal of Analytical Chemistry, 1991, 341 (5/6): 395 - 401.
- [7] Wambach J, Baiker A, Wokaun A. CO<sub>2</sub> hydrogenation over metal/zirconia catalysts[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 1999, 1 (22): 5071 - 5080.
- [8] Kanoun N, Astier M P, Pajonk G M. Catalytic properties of new Cu

based catalysts containing Zr and/or V for methanol synthesis from a carbon dioxide and hydrogen mixture[J]. Catalysis Letters, 1992, 15 (3): 231 - 235.

- [9] Sakahara S, Yajima K, Belosludov R, et al. Combinatorial computational chemistry approach to the design of methanol synthesis catalyst[J]. Applied Surface Science, 2002, 189 (2): 253 - 259.
- [10] Shimokawabe M, Asakawa H, Takezawa N. Characterization of copper/zirconia catalysts prepared by an impregnation method[J]. Applied Catalysis, 1990, 59 (1): 45 - 58. ■

使2-氯丙烯腈在反应过程中始终维持较低的浓度。经过改进,产品经柱层析分离后产率达到88%。综合考虑,笔者采用室温,反应物(2)浓度为1 mol/L的条件为最佳工艺条件。

### 2.2 3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯纯化方法的研究

柱层析方法难以制备大量的高纯度的3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯,为了解决这个问题,笔者对产品的纯化工艺作了研究。产品为胺类,故可以考虑利用其与酸成盐的方法进行提纯。反应结束后,直接向反应液加入浓盐酸或通入氯化氢气体均不能生成沉淀。这是因为盐酸盐(3)可溶于乙醇。经过实验,发现盐酸盐(3)在乙酸乙酯中的溶解度较小。于是,反应结束后先减压蒸去大部分乙醇,再加水分解残余的乙醇钠,然后用乙酸乙酯萃取。向所得的乙酸乙酯溶液通入氯化氢气体即可产生盐酸盐(3)的白色沉淀。滤出沉淀,用质量分数4%的氢氧化钠处理后以80%的产率得到高纯度的3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯。

### 2.3 噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1)的合成方法研究

目前通过关环生成嘧啶酮的方法,几乎所有文献都是采用游离胺与甲酰氨反应来实现的。由于笔者所得到的中间产物是盐酸盐(3),这就需要先在碱性条件下中和制得的游离胺噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮作为反应物。这不仅增加了合成步骤和废液排放,还降低了总产率。通过实验首次发现,直接将所制备的盐酸盐(3)加入到甲酰氨中,缓慢加热溶解所得混浊物,然后升温到140℃反应5 h即以较高的产率得到噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1)。

甲酰氨的用量对产率的高低影响很大,如果其用量太大,反应结束加水后生成的固体较少,产率很低。这是因为部分化合物(1)溶解在甲酰氨的水溶液中造成损失。而甲酰氨用量太小则有较多胶状物生成,使产率下降。为此笔者对甲酰氨的用量进行了优化,结果发现每克化合物(3)使用1 mL甲酰氨

产率最高,达到92%。

## 3 结语

综上所述,发展了一条合成噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮的新工艺:第1步以过量的乙醇钠作碱,在常温下将2-氯丙烯腈缓慢逐滴加到巯基乙酸乙酯的乙醇溶液中生成3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯,产品通过在乙酸乙酯中与氯化氢气体成盐的方法进行纯化。第2步直接将3-氨基噻吩-2-甲酸乙酯的盐酸盐溶于过量的甲酰胺,加热到140℃关环缩和得噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮。本合成工艺不需柱层析,产率较高,具有大规模生产前景。

## 参考文献

- [1] Hozien Z A, Atta F M, Hassan K M, *et al.* Synthesis and application of some new thienopyrimidine derivatives as antimicrobial agents [J]. *Synth Commun*, 1996, 26(20): 3733 - 3755.
- [2] Salahuddin M, Kakad S, Shantakumar S M. Synthesis of some novel thieno[2,3-d] pyrimidines and their antibacterial activity [J]. *E-Journal of Chemistry* 2009, 6(3): 801 - 808.
- [3] Seley K, Januszczuk P, Hagos A, *et al.* Synthesis and antitumor activity of thieno- separated tricyclic purines [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(25): 4877 - 4883.
- [4] Gutschow M, Kuerschner L, Neumann U, *et al.* 2-(Diethylamino) thieno[1,3] oxazin-4-ones as stable inhibitors of human leukocyte elastase [J]. *J Med Chem*, 1999, 42(26): 5437 - 5447.
- [5] Rewcastle G W, Denny W A, Bridges A J, *et al.* Tyrosine kinase inhibitors. 5. Synthesis and structure-activity relationships for 4-[(phenylmethyl) amino] - and 4-(phenylamino) quinazolines as potent adenosine 5'-triphosphate binding site inhibitors of the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor [J]. *J Med Chem*, 1995, 38(18): 3482 - 3487.
- [6] 胡杨根, 吕茂云, 宋鹤丽, 等. 2-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮衍生物的合成 [J]. *有机化学*, 2005, 25(3): 295 - 298.
- [7] Peng J, Lin W, Jiang D, *et al.* Preparation of a 7-arylthieno[3,2-d] pyrimidin-4-amine library [J]. *J Comb Chem*, 2007, 9(3): 431 - 436.
- [8] Pregnotato M, Borgna P, Terreni M. Synthesis of 3H-thieno[3,2-c]-1,2-dithiole-3-thione and its reaction with *n*-butylamine [J]. *J Heterocycl Chem*, 1995, 32(3): 847 - 850. ■

## 欢迎登陆中国精馏网

中国精馏网(www.distillation.net.cn)是由中国化工信息中心主办,服务于国内精馏行业的门户网站。专业报道与精馏单元操作相关的技术、设备、工程实例、国内外最新进展、精馏相关专利信息等内容;设置资讯中心、工程实例、文章荟萃、技术创新、专利信息、论坛、专家访谈、企业推荐、会员单位、专家库、企业库、《精馏》电子版等专栏。欢迎精馏行业从事生产、科研、贸易的单位及个人注册本站。联系方式:010-64444095;distillation@cheminfo.gov.cn。