



# [12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 85 1 05193 A

C07D 333/58  
C07D 409/06  
A61K 31/38,  
31/395  
//(C07D 409/06,  
333:58, 295:00)  
(C07D 409/06,  
333:58, 207:00)

CN 85 1 05193 A

[43] 公开日 1987年1月28日

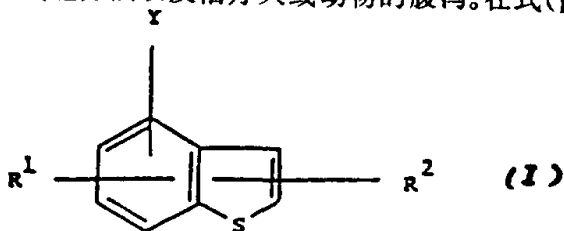
[21] 申请号 85 1 05193  
[22] 申请日 85. 7. 8  
[71] 申请人 辉瑞公司  
地址 巴拿马科隆  
[72] 发明人 斯蒂芬·詹姆斯·雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司  
代理人 罗 宏 刘元金

[54] 发明名称 制备苯并噻吩止腹泻剂方法

[57] 摘要

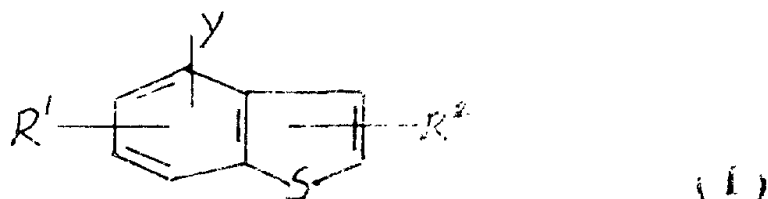
本发明提供制备式(I)化合物及其可供药用的酸加成盐方法以及治疗人或动物的腹泻。在式(I)中



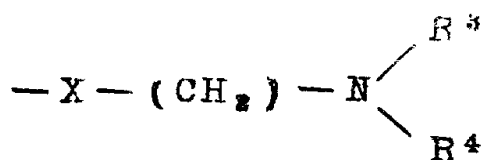
R<sup>1</sup>在3位或4位上,代表苯基或由卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧羰基取代的苯基; R<sup>2</sup>在2位或7位上,代表式 X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>基团(这里 X是 -CH=CH-或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; n是1、2、3或4; R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,要么R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与连接它们的氮原子一起形成1-吡咯烷基或哌啶基); Y是4、5、6或7位上的H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧羰基。

242/87101389/20

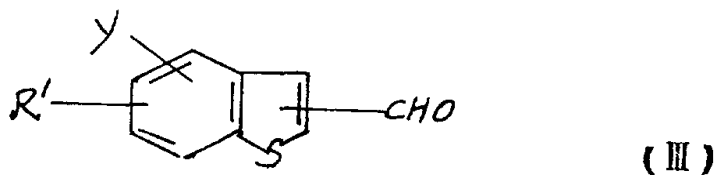
1. 制备式(I)化合物及其可药用的酸加成盐的方法



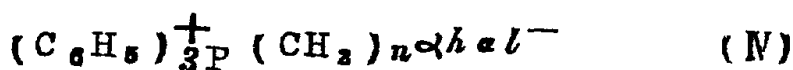
其中 R<sup>1</sup> 连在 3 位或 4 位上, 代表苯基或由卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧羰基取代的苯基, R<sup>2</sup> 连在 2 位或 7 位上, 代表一个下式的基团:



(这里 X 是 -CH=CH- 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; n 是 1, 2, 3 或 4; R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自代表 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 要么 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与连接它们的氮原子一起形成 1-吡咯烷基或吡啶基); Y 是 4, 5, 6 或 7 位上的 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧羰基, 并且当 R<sup>2</sup> 连在 2 位上时, R<sup>1</sup> 则连在 3 位或 4 位上, 而当 R<sup>2</sup> 连在 7 位上时, R<sup>1</sup> 在 3 位上; 此物制备方法包括式(III)的化合物:



(其中 R<sup>1</sup> 和 Y 的定义同前) 与式 (IV) 化合物同强碱反应得到的内盐发生反应而得到,



式 ( N ) 中  $n$  的定义同前,  $\alpha$  是  $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$  或  $\text{CH}_2\text{hal}$  是卤离子; 在  $\alpha$  是  $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$  的情况下, 还原  $\text{X}$  是  $-\text{CH}=\text{CH}-$  的反应生成物而得到  $\text{X}$  是  $(\text{CH}_2)_n$  的式 ( I ) 化合物, 或在  $\alpha$  是  $\text{CN}$  的情况下, 还原反应生成物得到  $\text{X}$  是  $(\text{CH}_2)_n$  和  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  都是氢的式 ( I ) 化合物, 假若需要, 接着再烷基化得到  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  是  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基的式 ( I ) 化合物, 并且制成可供药用的此产物的盐。

2 按照权利要求 1 的方法, 其中  $\text{R}^1$  是在 3 位而  $\text{R}^2$  是在 2 位。

3 按照权利要求 1 或 2 的方法, 其中  $n$  是 2。

4 按照权利要求 1—3 的任一方法,  $\alpha$  是  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

5 按照权利要求 1—4 的任一方法, 其中  $\text{R}^1$  是苯基。

6 按照权利要求 5 的方法, 其中  $\text{R}^1$  是苯基并在 3 位上, 而  $\text{R}^2$  是在 2 位上。

7 按照权利要求 1 的方法, 其中式 ( N ) 化合物是氯化 3—二甲基氨基丙基三苯基磷, 并于  $0^\circ\text{C}$ , 在自有机溶剂中与丁基锂反应而得到内盐。

8 按照权利要求 1 的方法, 其中式 ( III ) 化合物是 3—苯基—苯并 ( b ) 噻吩—2—甲醛。

9 按照权利要求 7 和权利要求 8 的方法, 其中  $\text{X}$  是  $\text{CH}=\text{CH}$  的式 ( I ) 产物被还原得到 2—(4—二甲基氨基丁基)—3—苯基苯并 ( b ) 噻吩。

10 按照权利要求 1—9 的任一方法, 包括进一步将产物与可供药用的稀释剂或载体混合。

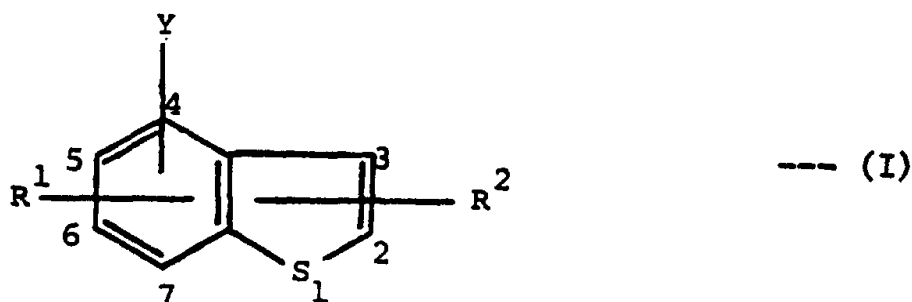
制备苯并噻吩止腹泻剂方法

本发明是关于制备治疗剂，尤其是关于3-苯基苯并(b)噻吩的系列衍生物方法，我们已发现它们是有价值的止腹泻剂。

腹泻是引起世界上人体病态和死亡的主要原因之一。在发展中国家，腹泻造成的婴儿死亡大于任何其它的单一病因，甚至在北美和欧洲，它也是造成年青人和年老者身体衰弱乃至死亡的主要原因。一些腹泻病症大多是由小肠感染而引起的。然而微生物本身不会侵入到肠粘膜，而是它产生一种肠毒素，这种毒素被认为能刺激活性电解质的分泌，并伴随体液流失。

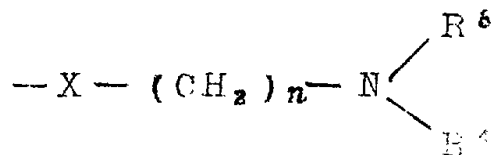
虽然口服水合治疗法的采用已经大大简化了对脱水腹泻的治疗，但在这个治疗过程中，降低体液流失速度的药物也起了一个重要的作用。最近已认识到可作为治疗脱水腹泻最有希望的抑制分泌药物是氯普马噻，可是，氯普马噻在所采用剂量上对中枢神经系统有非常明显的镇静作用。本发明提出了一种对治疗腹泻很有用的化合物，而又有效地降低了镇静作用。

本发明提供出了下式的止泻剂及其可供药用的酸加成盐的制法：



其中： $R^1$  在位置3 或4 上，是苯基或卤代苯基，或  $C_1 \sim C_4$  的烷氧基或  $C_2 \sim C_4$  的烷氧基羰基取代的苯基；

$R^2$  在位置2 或7 上，是结构式如下的基团：



其中： $x$  是  $-CH=CH-$  或  $-(CH_2)_2-$ ；

$n$  是 1, 2, 3 或 4；

$R^6$  和  $R^4$  各自是独立的氢或  $C_1 \sim C_4$  的烷基，或是  $R^3$  和  $R^4$  与氮原子连在一起形成 1-吡咯烷基或吡啶子基；

$Y$  是氢， $C_1 \sim C_4$  的烷基， $C_1 \sim C_4$  的烷氧基或  $C_2 \sim C_6$  的烷氧基羰基，在位置 4, 5, 6 或 7 上。

基中当  $R^2$  在位置 2 时， $R^1$  在位置 3 或 4 上，或当  $R^2$  在位置 7 时， $R^1$  在位置 3 上。

本发明还指出了药物组成：包含式 I 化合物或它们的可供药用的酸加成盐及其可药用的稀释剂或载体。

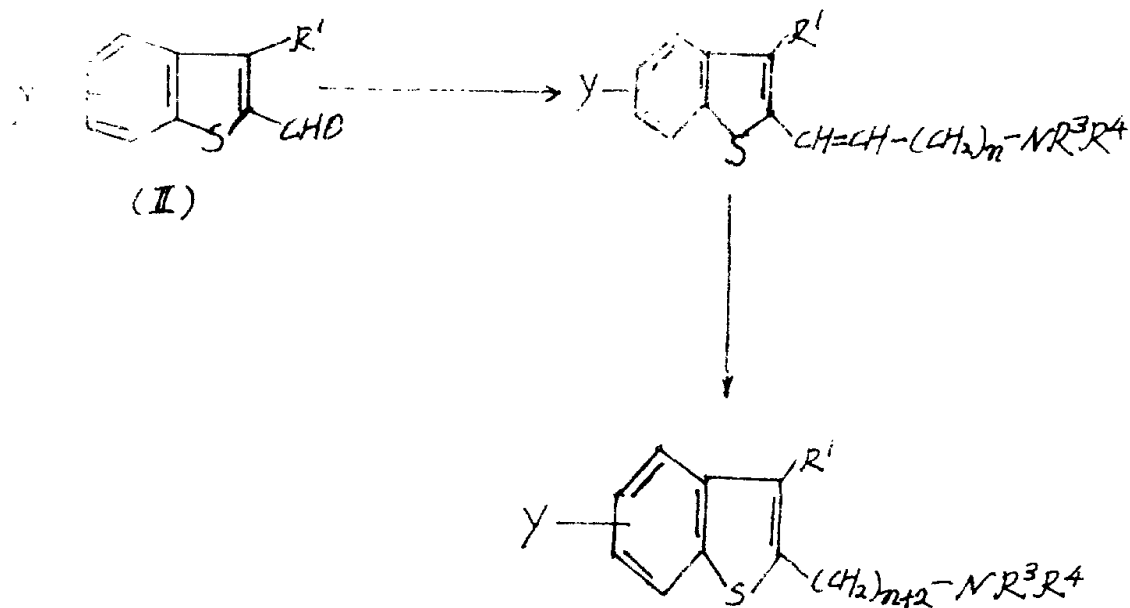
本发明进一步提供了结构式 I 的化合物或它们的可以供药用的酸加成盐可用于医药，尤其是治疗人和动物的腹泻。

上面定义的卤素指的是氟、氯、溴或碘，烷基含有三个或更多个碳原子，可以是直链或是支链。

特别优先选择的一组化合物是  $R^1$  在位置 3， $R^2$  在位置 2 的式 I 化合物。 $X$  是  $(CH_2)_n$  尤其是  $n$  等于 2 时，也是优先选择的化合物，对于  $R^6$  和  $R^4$ ，优先选择甲基， $R^1$  优先选择苯基。

因此，本发明特别优先选择的化合物是 2-(4-二甲基氨基丁基)-3-苯基苯并(b)噻吩。

本发明的化合物可以从适当的芳基-取代的苯并(b)噻吩-甲醛制备，其过程通过下列反应图解说明，此图表明  $R^1$  在位置 3， $R^2$  在位置 2：



在第一步中，用从相应的  $R^3$ 、 $R^4$ -取代的氨烷基三苯基磷卤化物与丁基锂反应生成的内盐，与醛 (II) 通过维悌希反应，制备  $X$  是  $-CH=CH-$  的式 I 化合物。

反应通常是将丁基锂溶液加到冷却的磷的卤化物溶液中，（一般是用氯化物），反应在 \* 有机溶液中进行，例如四氢呋喃，几分钟后加入甲醛 (II)，在室温下，一般几小时就足以保证反应完全，然后，用常规方法将产物离析出来。

$X$  是  $-(CH_2)_n-$  的化合物 (I) 容易通过催化氢化从相应的  $X$  是  $-CH=CH-$  的化合物制备。反应一般在 60 磅/平方英寸 (4.2 巴) 压力和室温下，在有氧化铂或钨-炭催化剂存在下进行的，一般在几小时后就能反应完全。

$R^1$  在位置 4， $R^2$  在位置 2 的化合物 (I) 和  $R^1$  在位置 3， $R^2$  在位置 7 的化合物 (I) 都用类似的方法制备，起始物分别为相应的 4-芳基-苯并(b)噻吩-2-甲醛或 3-芳基-苯并(b)噻吩-7-甲醛。

对于制备  $R^3$  和  $R^4$  都是氢， $n$  是 3 或 4 的化合物 (I)，将方

法改变一下是很有帮助的，醛(Ⅱ)与膦烷基-三苯基磷卤化物形成的内盐反应得到膦烷基烯烃，该烯烃通过催化氢化还原，接着再用氧化铝锂还原得到相应的氨基产物。

$R^3$ 和 $R^4$ 都是氢的游离胺也可通过常规方法进行烷基化得到相应的 $R^3$ 和 $R^4$ 是 $C_1 \sim C_4$ 的烷基化合物，例如：用甲酸和甲醛水溶液的混合物进行甲基化得到 $R^3$ 和 $R^4$ 是甲基的二甲基胺衍生物。

起始物结构式II的3-芳基-苯并(b)噻吩-2-甲醛和4-芳基-苯并(b)噻吩-2-甲醛是普通已知的化合物。它们很容易以相应的3-或4-芳基-苯并(b)噻吩，与丁基锂反应，然后加入二甲基甲酰胺来制备。3-芳基-苯并(b)噻吩-7-甲醛是从相应的7-甲基化合物制备的。例如：通过用N-溴丁二酰亚胺进行溴代，接着进行索美勒(Sommet)反应，卤代氨基三苯基磷是普通已知的化合物，可根据已有记载的方法制备。例如：通过卤化烷基三苯基磷与相应的胺 $HNR^3R^4$ 反应。

用于制备本发明化合物可供药用的酸加成盐的酸是那些含有可供药用阴离子，形成无毒加成盐的酸类。例如：氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸盐或硫酸氢盐，磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、糖二酸盐和对一甲苯磺酸盐。

本发明的化合物对于治疗人和动物腹泻很有价值，尤其是治疗由细菌引起的严重腹泻。例如：并发人的大肠杆菌感染和猪的肠炎，这些化合物也可以用于治疗象流行性腹泻这种较轻微的腹泻症状。

这些化合物的活度是根据Glennelle在《传染与免疫》(Infection and Immunity)(1976年，第14期，95~99页)中所描述的试验方法进行鉴定的。在该方法中，是在乳鼠身上测定该化合物抑制因服用肠毒素而引起的肠分泌的效力，在试验中，

按照 *St. plots* 等在《生物学杂志》上(1980年, 255期, 4716页)所描述的方法, 给一组小鼠口服一剂由大肠杆菌产生的热稳定毒素, 该毒素引起肠液分泌, 使肠子的重量相对于小鼠尸体的重量有所增加。给另一组小鼠服毒素, 然后以几种药量给小鼠服本发明化合物。23℃时, 2小时30分钟后小鼠全部死亡, 测小鼠肠子的重量占尸体重量之比。记录ED<sub>50</sub>值, 作为化合物的这样一个剂量: 即在这个剂量下, 本发明化合物能使引起肠内分泌的肠毒素量减少到未经治疗的动物的50%。也可用热不稳定的肠毒素进行试验。例如: *Kusama* 和 *Craig* 在《传染与免疫》中(1970年, 第1期, 80页)所描述的用霍乱弧菌产生的肠毒素进行试验。

人类使用这种药时, 可以单独服用结构式 I 止泻化合物, 但一般都是服用它与药用载体的混合物。根据预期的给药途径和标准的药物惯例来选择载体。例如, 可以以含有象淀粉或乳糖这样的赋形剂的片剂形式口服; 或以胶囊或小卵(*ovules*)形式, 单独地或与赋形剂混合服用; 或以含有香料或着色剂的酏剂或悬浮液形式服用。也可以进行非肠道注射, 例如, 静脉注射, 肌内注射或皮下注射。对于非肠道用药, 最好是用无菌水溶液的形式, 其中可以含有其它物质, 如: 为使溶液与血液等渗, 可加入足够的盐或葡萄糖。

病人口服药时, 式 I 的止腹泻化合物的日服剂量是 1~40 mg/Kg, 优先选择 2~10 mg/Kg (分几次服用), 因此, 化合物的片剂或胶囊可含有 5 mg~25 mg 的活性化合物, 一次可适当地服用一片, 两片或更多片。给药时, 医生将根据每个病人来定最合适的剂量。实际剂量将随着特殊病人的年令, 体重和反应而变化。上述剂量是通常情况下的范围, 当然, 也存在高于或低于上述剂量范围的个别情况, 这也是在本发明范围之内。



该化合物也可以与其它试剂一起用药，例如：同抗生素一起。如果适宜可同时进行水合治疗。

下列实施例说明式 ( I ) 的化合物的制备。

### 实施例 1

2 - ( 4 - 二甲基氨基 - 丁基 - 1 - 基 ) - 3 - 苯基苯并 ( b ) 噻吩草酸盐。

在 0 °C 下把丁基锂溶液 ( 在己烷中的 1.6 M 溶液 75 ml, 0.12 mole ) 加到经搅拌后的 3 - 二甲基氨基 - 丙基三苯基磷氯化物 ( 53.7 g, 0.14 mole ) 在四氢呋喃 ( 180 ml ) 中的浆液中。反应得到的混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟，然后将 3 - 苯基苯并 ( b ) 噻吩 - 2 - 甲醛 ( 16.9 g, 0.071 mole ) 的四氢呋喃 ( 20 ml ) 溶液流倾到该混合物中，该混合物使其温度回升到室温，并在此温度下搅拌过夜，反应物加水急冷，减压除去四氢呋喃，得到的油状物用乙醚萃取，醚溶液再用稀盐酸 ( 0.5 M ) 萃取，此酸性萃取物加入 2 M 氢氧化钠溶液使之变成碱性，并且把得到的油状物用乙醚萃取用乙醚萃取，用碳酸钾干燥醚萃取液，在乙醚中用过量的草酸处理，收集最终的沉淀并干燥得到所需的草酸盐产物 ( 26.1 g )，从异丙醇中重结晶得到纯的顺式和反式异构体的混合物产品。熔点 156 ~ 160 °C  $C_{20}H_{21}NS : C_2H_2O_4 : 1/4H_2O$  元素分析

实验值 C, 65.56 ; H, 5.89 ; N, 3.65 ; S, 7.77

理论值 C, 65.74 ; H, 5.89 ; N, 3.49 ; S, 7.96 %

### 实施例 2

2 - ( 4 - 二甲基氨基丁基 ) - 3 - 苯基苯并 ( b ) 噻吩对 - 甲  
苯磺酸盐

2-(4-二甲基氨基丁烯-1-基)-3-苯基苯并(b)噻吩草酸盐(21.6g, 0.065 mole)在甲醇(250ml)和水(10ml)中的溶液,在室温下,在60磅/平方英寸压力下,在有氧化铂存在的情况下加氢反应4小时,该催化剂在反应结束后通过过滤和溶剂蒸发而除去,得到的固体溶解水中,用2M的氢氧化钠溶液把溶液的PH值调节到10得到的油状物用乙醚萃取,该醚萃取液用碳酸钾干燥,用活性碳脱色并过滤。加入过量的对甲苯磺酸乙醚溶液于沉淀中得到对一甲苯磺酸盐。从乙酸乙酯中重结晶得到标题产物(21.4g),熔点75~77°C。

$C_{20}H_{23}NS$ ;  $C_7H_9O_2S$  元素分析

实验值 C, 67.12; H, 6.62; N, 2.85

理论值 C, 67.34; H, 6.49; N, 2.91 %

### 实施例 3

顺/反2-(3-二甲基氨基丙烯-1-基)-3-苯基苯并(b)噻吩草酸盐的制备如实施例1所述,只是以2-二甲基氨基乙基三苯基磷氯化物为反应起始物,该产物熔点154~156°C(从异丙醇)

$C_{19}H_{19}NS$ ;  $C_8H_9O_4$  元素分析

实验值 C, 65.44; H, 5.51; N, 3.83

理论值 C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65 %

### 实施例 4

2-(3-二甲基氨基丙基)-3-苯基苯并(b)噻吩草酸盐是由实施例3的产物按照实施例2中描述的步骤加氢而制得的。该产物的熔点为164~168°C(从异丙醇),

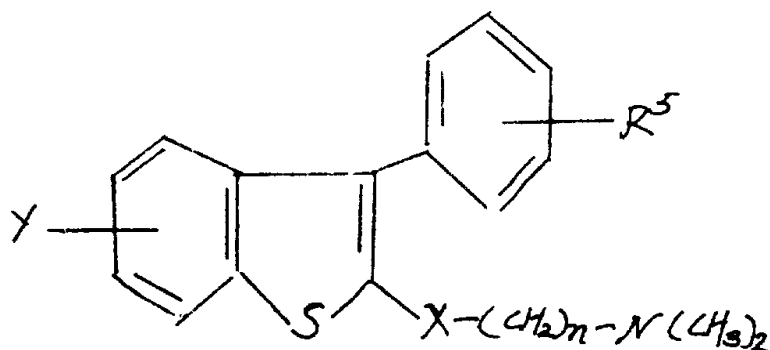
$C_{15}H_{21}NS$ ;  $C_2H_2O_4$  元素分析

实验值: C, 65.09; H, 6.13; N, 3.75

理论值: C, 65.44; H, 6.01; N, 3.68%

### 实施例 5~12

下列化合物是以合适的 3-芳基-苯并噻吩-2-甲醛(II)作为反应起始物,按照实施例 1 到 4 一般的步骤制备而得的,这些化合物以草酸盐的形式离析出来。



实施例号	R <sup>5</sup>	X	Y	n	熔点 °C	分析 % 括号里的是理论值
5	4-CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	134 ~ 136	64.38 6.24 3.52 (64.37 6.34 3.26)
6	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	142 ~ 143	63.06 5.97 3.02 (63.01 5.95 3.06)
7	4-F	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	161 ~ 162	63.67 5.67 3.30 (63.30 5.80 3.36)
8	2-Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	2	162 ~ 163	61.10 5.59 3.20 (60.90 5.58 3.23)
9	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	140 ~ 142	66.48 6.55 3.61 (66.80 6.58 3.39)
10	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub>	1	162 ~ 166	66.18 6.34 3.57 (66.15 6.31 3.51)
11	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub>	2	153 ~ 156	66.47 6.67 3.68 (66.80 6.58 3.39)
12	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	128 ~ 134 半氢化物	62.06 6.35 3.08 (61.79 6.03 3.00)

### 实施例 13

#### 2-(5-氨基戊基)-3-苯基苯并(b)噻吩

##### 1. 2-(4-氰基丁烯基)-3-苯基苯并(b)噻吩。

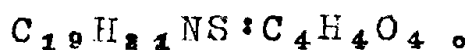
在-10℃下把二异丙基酰胺铯溶液(27mmole, 在10ml 四氢呋喃中)逐滴加入到搅拌过的4-溴丙基-三苯基磷溴化物(12.3g, 30mmole)在四氢呋喃(65ml)中的浆状液里, 该混合物在此温度下放置30分钟然后加入3-苯基-苯并(b)噻吩-2-甲醛(4.8g, 20mmole)在四氢呋喃(10ml)的溶液, 该混合物在室温下搅拌1.5小时。把反应物倒入100ml水中, 使其骤冷, 并用乙醚(3×70ml)萃取, 将三次萃取的醚萃取液合并在一起, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到的产物在硅胶柱上进行色谱分离, 用二氯甲烷和乙烷的混合物洗脱, 得到所需的氰基烯烃(4.1g)。

##### 2. 2-(4-氰基丁基)-3-苯基苯并(b)噻吩。

把以上的氰基烯烃(4.0g, 13.8mmole)溶到在异丙醇中(100ml)并在60磅/平方英寸(4.2atm)压力和40℃下在10%的钨碳催化剂上进行12小时加氢反应, 过滤除去催化剂, 该溶液减压浓缩得到2-(4-氰基戊基)-3-苯基苯并(b)噻吩(3.5g)。

##### 3. 2-(5-氨基戊基)-3-苯基苯并(b)噻吩。

把从上述步骤2中得到的(1.0g, 3.43mmole)的产物的乙醚(10ml)溶液逐滴加入到搅拌过的氢化铝锂(0.5g, 13.2mmole)乙醚(20ml)悬浮液里。混合物在室温下搅拌过夜, 该混合物依次细心地用水(0.5ml)和50%的氢氧化钾溶液(0.5ml)处理, 得到的固体由过滤取出, 并用乙醚洗涤, 合并有机馏分用硫酸镁干燥, 并浓缩至干, 得到所需的胺油状物(0.89g), 把样品转变成从异丙醇和二异丙醚混合物中重结晶的马来酸盐, 熔点, 102—105℃,



元素分析:

实验值: C, 66.93; H, 6.08; N, 3.32

理论值: C, 67.14; H, 6.13; N, 3.41 %

#### 实施例 14

2-(5-二甲基氨基戊基)-3-苯基苯并(b)噻吩草酸盐  
2-(5-氨基戊基)-3-苯基苯并(b)噻吩(0.35g; 1.18 mmole), 甲酸(5 ml)和甲醛溶液(福尔马林 5 ml)的混合物在蒸气浴中加热4小时。该反应混合物经冷却后倒入20ml水中, 加入氢氧化钠溶液使PH值调到10。得到的油状物用乙醚萃取(2 × 30 ml), 该醚制萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到的产物倒入少量的乙醚中并加入草酸的醚溶液使之沉淀为草酸盐。过滤收集产物, 从异丙醇与二异丙醚的混合物中重结晶而得到标题产物0.1g, 熔点: 138~141°C。

$C_{21}H_{25}NS : C_2H_2O_4$  元素分析

实验值: C, 67.10; H, 6.59; N, 3.34

理论值: C, 66.84; H, 6.59; N, 3.39 %

#### 实施例 15

2-(4-哌啶子基丁烯-1-基)-3-苯基苯并(b)噻吩  
按照实施例1的步骤, 以3-苯基苯并(b)噻吩-2-甲醛(2.4g; 10mmole)和丁基锂(2.5ml; 1.6mole r; 12mol-e)反应产生的产物进行反应。产物以顺反异构体混合物的盐酸盐(2.1g)的形式离析出来。熔点200~202°C,  $C_{23}H_{25}NS \cdot HCl$  元素分析。

实验值: C, 72.29; H, 6.99; N, 3.74

理论值: C, 71.91; H, 6.82; N, 3.65 %

### 实施例 6

2-(4-吡啶基丁基)-3-苯基苯并(b)噻吩氢氧化物  
按照实施例2的步骤, 2-(4-吡啶基丁烯-1-基)-3-苯基苯并(b)噻吩氢氧化物(20g)进行催化还原得到标题产物, 该产物从异丙醇和二异丙醚以盐酸盐的(19g)形式离析出来。  
熔点 156~157°C。

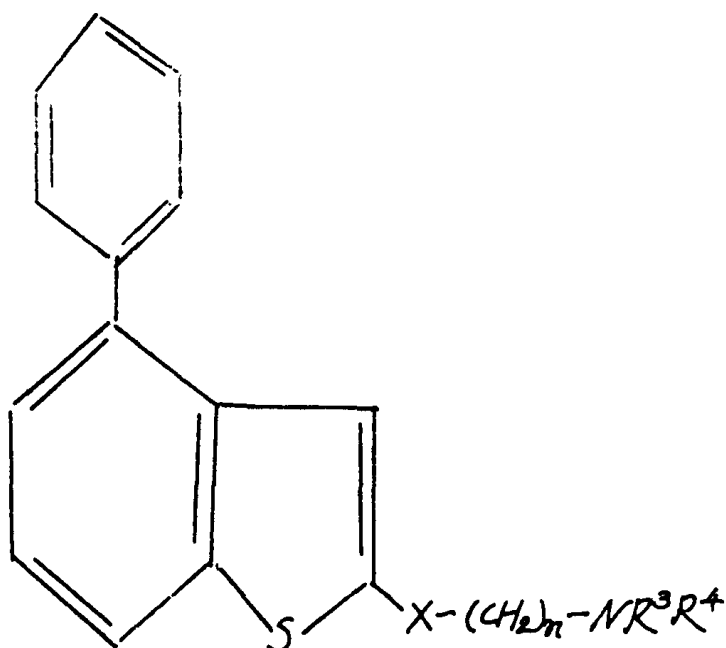
$C_{23}H_{27}NS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$  元素分析



实验值: C, 69.85; H, 7.21; N, 3.36

理论值 C, 69.93; H, 7.40; N, 3.55 %

### 实施例 17~20

下列化合物是由 4-苯基苯并(b)噻吩-2-甲醛与适当的氮烷基三苯基磷内锡盐, 随后按照 1 和 2 的一般方法还原而制备的。



实例序号	X	n	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	熔点°C	分析 % 括号里的是理论值
17	CH=CH	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	108~111(a)	67.34 5.94 3.41 (67.34 6.00 3.27)
18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	148~150(b)	65.51 6.42 3.35 (65.42 6.36 3.47)
19	CH=CH	1		114~116(c)	68.94 5.73 3.26 (68.81 5.79 3.22)
20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1		181(d) (dec)	63.86 6.04 3.04 (63.66 6.39 3.24)

(a) 马来酸:  $\frac{1}{4}$ H<sub>2</sub>O 从异丙醇/乙醚中结晶得到

(b) 草酸:  $\frac{1}{4}$ H<sub>2</sub>O 从异丙醇/乙醚中结晶得到

(c) 马来酸: 从异丙醇/二异丙醚中结晶得到

(d) 草酸:  $\frac{1}{4}$ H<sub>2</sub>O 从甲醇中结晶得到



### 实施例 2 1

7-(4-二甲基氧丙烯-1-基)-3-苯基苯并[*b*]噻吩  
盐酸化物

(a) 将 7-溴甲基-3-苯基苯并[*b*]噻吩 (13.5g, 44.6 mmole) 加入六氯 (14.0g, 0.1mole) 于醋酸 (5.0 ml) 和水 (2.6 ml) 混合物做溶液中, 得到的混合物搅拌下回流 3.5 小时。然后加入浓盐酸 (2.5 ml), 并再回流 20 分钟。将溶液冷却, 倾入水中并用乙醚萃取。将乙醚萃取液合并在一起, 用硫酸镁干燥, 然后蒸发。粗产物用硅胶柱色谱提纯, 用二氯甲烷和乙烷混合物洗提。将有关馏份合并在一起并蒸发, 获得 3-苯基苯并[*b*]噻吩-7-甲醛, 为油状物 (4.9g)。

(b) 将 (a) 步得到的产物用内锡盐处理, 此内锡盐系按例 1 的方法, 从氯化 2-二甲基氨基乙基三苯基锡和丁基锂反应得到的产物, 处理后得到本例标题化合物, 此物以盐酸盐的形式分离出并在异丙醇中重结晶。熔点 193~196°C,

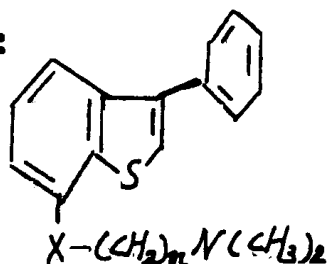
元素分析:  $C_{19}H_{19}NS \cdot HCl$

实验值: C, 69.98; H, 5.92; N, 4.63

理论值: C, 69.19; H, 6.11; N, 4.25 %

### 实施例 2 2~2 4

从 3-苯基苯并[*b*]噻吩-7-甲醛和适当的氮烷基三苯基锡内锡盐来制备下面的化合物:



接着分别按例 1-4 的一般方法催化还原。

## 制备 1

### 制备 3-苯基苯并[b]噻吩-2-甲醛

于  $-70^{\circ}\text{C}$  搅拌 3-苯基苯并[b]噻吩 (21.0g, 0.1mole) 的四氢呋喃 (150ml) 溶液, 并滴加入丁基锂 (62.5ml 1.6M 己烷溶液 0.1mole)。然后于  $-70^{\circ}\text{C}$  搅拌 50 分钟并加入二甲基甲酰胺 (10ml 0.13mole) 得到的混合物于  $-70^{\circ}\text{C}$  再搅拌 30 分钟, 然后让其回升到室温, 再反应一小时, 加入稀盐酸 (100ml, 2M) 使反应中止, 并减压除去四氢呋喃。将得到的油状物用乙醚萃取, 用水洗乙醚萃取液, 用碳酸钾干燥, 浓缩。

用乙醚与己烷混合物结晶出粗产物, 得到本标题化合物 (16.9g) 熔点  $86\sim 89^{\circ}\text{C}$ 。

## 制备 2

### 3-(4-甲氧基苯基)-苯并[b]噻吩

将丁基锂的己烷溶液 (15ml, 1.6M, 24mmole) 加入到搅拌着的 3-溴代苯并噻吩 (5g, 23.5mmole) 的乙醚 (70ml) 溶液中, 温度为  $-78^{\circ}\text{C}$ 。将混合物于  $-75^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟, 然后加入无水氧化锌 (3.2g, 23.5mmole) 的乙醚 (20ml) 溶液。反应混合物保持  $-70^{\circ}\text{C}$ , 30 分钟, 然后再加入 4-碘化苯甲醚 (5.2g, 22.2mmole) 和四三苯基磷钨钨 (0) (1.4g, 1.2mmole), 反应混合物让其回升到室温, 一小时以后加入 2N 盐酸 (50ml)。分出有机组, 用水洗两次, 每次用 50ml 水, 并干燥之。将溶剂蒸发出, 粗产物在硅胶柱上进行色谱分离获得预期产物 (2.7g)。

按制备 1 的方法, 将此化合物转换成它的 2-甲醛。

别的 3-芳基-苯并[b]噻吩-2-甲醛按相似的方式获得, 但在制备甲氧基磺基-苯基, 氟代苯基及氯化苯基衍生物时用二乙胺

和叔丁基锂。

### 例 5

5-甲氧基羰基-3-苯基-苯并(b)呋吩-2-甲腈

将 5-溴代-3-苯基-苯并(b)呋吩-2-甲腈 (15.8g, 50mmole), 三叔丁基胺 (11.7g) 和乙二醇 (30ml) 的甲苯 (150ml) 溶液回流 2 小时并用迪安-斯达克装置不断除去水份, 接着用代分子筛的索格利特装置萃取 16 小时。将得到的溶液冷却, 用乙醚 (150ml) 稀释, 用碳酸氢钠溶液洗再用水洗, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。得到的胶状物用乙醚和石油醚混合物研制, 得到白色固态的产物 (15.6g) 熔点 99~102°C。

将上述产物 (6.3g, 17.4mmole) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液于 -40°C 时用 *n*-丁基锂 (120ml, 1.6M; 19.2mmole) 溶液处理。于 -40°C 搅拌一小时以后, 将混合物冷却至 -75°C 并倾入干冰中 (30g)。当所有干冰汽化后, 加入足够的水溶剂所有固体物质 (50ml), 将溶液的 PH 值调至 9 (加入 1N 氢氧化钠溶液调节之) 用乙醚洗涤混合物二次, 每次用 50ml。在 2.5 小时内加入将硫酸二甲酯加到得到的水溶液中, 加入稀氢氧化钠溶液使维持 PH 8-9。于室温下, 将混合物搅拌一夜, 然后用乙醚萃取二次, 每次 50ml。用碳酸氢钠溶液 (30ml) 洗涤乙醚萃取液, 再用水 (30ml) 洗, 干燥并蒸发至干。用乙醚和乙烷混合物研制此固体得到 5-甲氧基羰基-2-乙缩醛 (1.86g), 熔点 118-122°C。将母液蒸发干, 产物溶介在甲醇 (50ml) 和水 (5ml) 中。加入浓盐酸 (0.2ml), 并将溶液短暂回流后让其在室温下放置 4 小时。减压除去甲醇, 得到的胶状物于二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配, 分出有机相, 用碳酸钠干燥并蒸发。用乙醚和乙烷混合物研制后得到予期的本步骤标题之醛 (1.7g), 熔点 185-187°C。