

# (S)-N,N-二甲基-3-羟基(2-噻吩基)丙胺的合成

杨艺虹, 郑 莉, 张 珩, 陈 红, 罗 翔

(武汉工程大学绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074)

**摘 要:**为了解决(S)-N,N-二甲基-3-羟基(2-噻吩基)丙胺合成工艺中操作较复杂,产率低的问题,以 2-乙酰噻吩、二甲胺盐酸盐、多聚甲醛为起始原料,经曼尼希反应、硼氢化钠还原和 S-(+)-扁桃酸拆分合成(S)-N,N-二甲基-3-羟基(2-噻吩基)丙胺.采用单因素分析方法考察了浓盐酸的用量、投料比、反应时间对产物收率的影响,得到各步反应的最佳工艺条件:曼尼希反应的最佳投料比为  $n(2\text{-乙酰噻吩}):n(\text{浓盐酸的用量})=15:1$ ,产物收率可达 90.6%;还原反应在 25℃ 下,投料比为  $n(3\text{-二甲胺基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮盐酸盐}):n(\text{硼氢化钠})=1:0.55$ ,反应 6 h 时效果最佳;拆分反应的最佳条件是反应温度 85℃,反应 45 min.优化后反应的总收率可达 60.3%,目标产物经核磁共振氢谱、质谱确认.该合成工艺原料便宜易得,反应条件温和,工艺操作简便适合工业化生产.

**关键词:**(S)-N,N-二甲基-3-羟基(2-噻吩基)丙胺;S-(+)-扁桃酸;拆分;合成

**中图分类号:**R971<sup>+</sup>.4

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2013.12.005

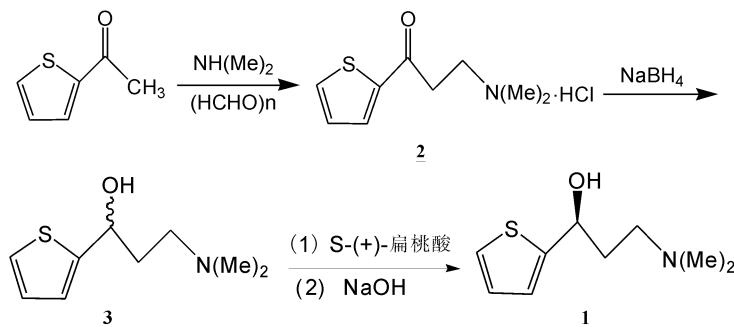
## 0 引 言

(S)-N,N-二甲基-3-羟基(2-噻吩基)丙胺(1)是合成抗抑郁症药物度洛西汀(Duloxetine)的关键中间体.度洛西汀是由美国 EliLilly 制药公司开发的一种对 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取有双重抑制作用的抗抑郁药<sup>[1]</sup>,于 2004 年在美国首次上市,至今已在欧美等国获准治疗严重抑郁症、广泛性焦虑症、妇女应激尿失禁症以及缓解糖尿病外周神经病性疼痛和纤维肌痛这 5 种神经病学相关疾病.由于度洛西汀安全和耐受性好,加上疗效确切且显效快,用药方案又简便,副反应少,故得到临床迅速和广泛应用.

手性中间体 1 的制备对于合成度洛西汀至关重要,文献报道<sup>[2-3]</sup>主要有两种合成方法,均是以 2-乙酰噻吩为原料,一是先合成消旋体(RS)-N,N-

二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺,再经拆分得手性中间体 1;二是采用手性配体不对称还原制备手性中间体 1,即以(2R,3S)-(+) -二甲胺基-1,2-二苯基-3-甲基-2-丁醇与氢化锂铝(2:1)形成的络合物作为还原体系还原 3-N,N-二甲氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮,得到手性中间体 1,收率 80%~90%,e. e. 值可达 80%~88%,但是手性试剂价格昂贵,且反应须需在-78℃ 下反应,成本较高且反应条件苛刻.

笔者以 2-乙酰噻吩为原料,先采用胺甲基化反应制备 3-二甲胺基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮盐酸盐 2,经硼氢化钠还原得到(RS)-N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺 3,然后再用 S-(+)-扁桃酸拆分制得 1.本研究对各步合成工艺条件进行了研究,节约了原料,缩短了反应时间,提高了反应收率.其合成路线如下:



## 1 实验部分

### 1.1 主要实验仪器和试剂

仪器: AP-300 全自动旋光仪(广东环凯微生物科技有限公司)、TIR-M1730 型傅里叶变换红外光谱仪(北京华夏科创仪器有限公司, 溴化钾压片)、Mercury plus-400 型超导核磁共振仪(瑞士苏莱特公司, 氘代氯仿或氘代甲醇为溶剂, 四甲基硅烷为内标)、ZAB-HS 型质谱仪(英国 VG 公司)。

试剂: 所用试剂均为化学纯。

### 1.2 实验步骤

1.2.1 3-二甲胺基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮盐酸盐(2)的合成 向 250 mL 三口反应瓶中依次加入二甲胺盐酸盐 11.40 g(0.14 mol)、多聚甲醛 4.20 g(0.14 mol)、2-乙酰噻吩 12.62 g(0.1 mol)、浓盐酸 0.20 mL、异丙醇 30 mL, 回流搅拌反应 6 h。反应毕, 移入冰水浴中, 搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼用异丙醇(20 mL×2)洗涤, 干燥得 19.91 g **2** 的白色片状晶体, 收率 90.6%, m. p. 180~183 °C(文献值<sup>[4]</sup>: 收率 84%; m. p. 181~183 °C)。

1.2.2 (RS)-N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺(3)的合成 向 250 mL 三口反应瓶中加入 10 g(0.01 mol) **2**、甲醇 120 mL 和水 50 mL, 于 0 °C 搅拌至固体溶解, 用质量分数 20% NaOH 溶液调 pH11~12, 再加 NaBH 40.87 g(0.005 5 mol), 然后在室温下搅拌 6 h, 反应毕, 加入 15 mL 丙酮, 继续

搅拌 0.5 h; 减压蒸去部分溶剂, 有白色固体析出, 抽滤, 干燥, 用乙酸乙酯重结晶得 7.36 g **3** 的白色晶体, m. p.: 70~72 °C, 收率: 87.9%(文献值<sup>[4]</sup>: m. p. 69~71 °C, 收率 83%)。

1.2.3 S-N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺(**1**)的合成 向 250 mL 三口反应瓶中加入 9.30 g(0.05 mol) **3**、30 mL 甲苯, 搅拌溶解后, 向反应液中缓慢滴加 S-扁桃酸 7.60 g(0.05 mol)与乙醇(10 mL)的混合溶液, 滴毕, 升温至 85 °C 反应 45 min, 冷却, 室温搅拌 1 h, 有白色固体析出; 抽滤, 用甲苯冲洗滤饼, 干燥后得 9.12 g 白色固体 [S-N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺·S-(+)-扁桃酸盐]。

将上步制得的 9.12 g 固体溶于 40 mL 水中, 并用质量分数 20% NaOH 调 pH11~12, 再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂得粗品 **1**, 用甲醇: 水(1:2)重结晶得 3.52 g 白色固体 **1**.  $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$ (C=1, MeOH), 收率: 75.7%, m. p.: 73~76 °C[文献值<sup>[4]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$ (C=1, MeOH), 收率 68%, m. p.: 78~80 °C]. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>),  $\delta$ : 1.75~1.78(dd, 2H), 2.11~2.12(s, 6H), 2.25~2.48(m, 2H), 4.83~4.86(t, 1H), 5.78(s, 1H), 6.91~6.94(m, 2H), 7.35~7.36(d, 1H). MS(m/z): 186.1[M+Z]<sup>+</sup>. (见图 1)

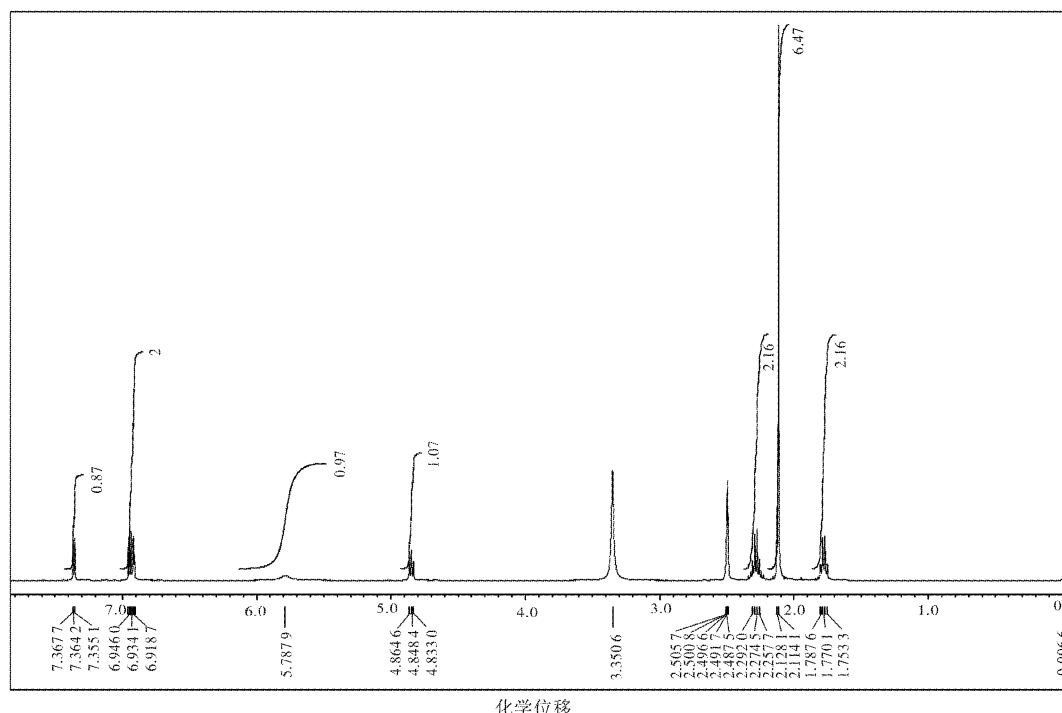


图 1 化合物**1**的<sup>1</sup>H-NMR

Fig. 1 <sup>1</sup>H-NMR of Compound **1**

## 2 结果与讨论

### 2.1 浓盐酸的用量对化合物 **2** 收率的影响

此步反应为 Mannich 反应,反应通常在酸性条件下进行,即原料中需加少量酸反应才能顺利进行,酸只起介质作用,因此需要量不多.在投料量及其他条件同实验部分时,考察盐酸用量对产物收率的影响,实验结果见表 1.

从实验结果所知,虽然盐酸的用量只需 0.1~0.3 mL,但是这 0.1~0.3 mL 不可或缺.当盐酸用量为 0.1 mL 时,产物收率偏低,用量为 0.2 mL 时,产物性状及收率都较好,进一步增加盐酸用量,收率提高不明显,并且产物性状不好.故在该实验条件下,选择 0.2 mL 为佳[即  $n(2\text{-乙酞噻吩}):n(\text{浓盐酸的用量})=15:1$ ].

表 1 浓盐酸的用量对 **2** 收率的影响

Table 1 The influence of concentrated hydrochloric acid on yield of **2**

实验编号	浓盐酸的用量/mL	收率/%	产物性状	m. p/°C
1	0.10	82.3	白色粉末	182
2	0.15	86.5	白色片状	183
3	0.20	90.6	白色片状	183
4	0.30	91.0	黄色片状	184

### 2.2 反应物摩尔比对 **3** 收率的影响

此步反应将羰基还原成羟基,金属氢化物如硼氢化钠、硼氢化钾、氢化铝锂,是还原羰基的常用试剂,硼氢化钠在水和醇溶液中是一种缓和的还原剂,它具有四氢硼离子复盐结构,此阴离子的结构具有亲核性,可以进攻带正离子的碳原子,将负氢离子转移,达到还原的效果.硼氢化钾虽然比硼氢化钠价格便宜,但是根据文献报道<sup>[7]</sup>,实验中硼氢化钾的还原效果没有硼氢化钠好,并且用硼氢化钾还原的原料单耗比硼氢化钠还原的原料单耗高,故综合考虑,确定硼氢化钠为还原剂.

据文献报道<sup>[5]</sup>一般采用原料与硼氢化钠的摩尔比为 1:1 进行反应,本文将配比小于 1:1 时的反应做了比较,其他条件与实验部分相同,其实验结果如表 2.

表 2 反应物比对 **3** 收率的影响

Table 2 The influence of molar ratio on yield of **3**

实验编号	$n(2):n(\text{NaBH}_4)$	收率/%
1	1:0.40	75.3
2	1:0.50	87.5
3	1:0.55	87.9
4	1:0.60	87.9

由表 2 获知,化合物与硼氢化钠的比例在 1:0.55 和 1:0.6 的收率相当,考虑到硼氢化钠的价格较高,故选择配比为 1:0.55 是最合适的.

### 2.3 反应时间对 **3** 收率的影响

硼氢化钠是常用的还原剂,还原活性比较高,一般反应时间比较短,文献<sup>[4-5]</sup>都是在常温下反应 12 h,保持  $n(2):n(\text{NaBH}_4)=1:0.5$  不变,考察了反应时间的变化对收率的影响,实验结果如表 3.

由表 3 所知,该步反应速度较快,由于反应 6 h 与反应 12 h 和 8 h 所得产率相当,再延长反应时间已对反应无明显影响,并且考虑到硼氢化钠的价格偏贵,由此可见,6 h 为较优反应时间.

表 3 反应时间对 **3** 收率的影响

Table 3 The influence of reaction time on yield of **3**

实验编号	反应时间/h	收率/%
1	12	87.4
2	8	87.2
3	6	87.2
4	4	86.0

### 2.4 反应温度对 **1** 收率和比旋度的影响

不同的反应温度对产物的收率和比旋度有很大影响,固定拆分剂与反应物的摩尔比为 1:1,反应时间为 45 min,结果如表 4 所示.

表 4 反应温度对 **1** 的收率和比旋度的影响\*

Table 4 The influence of reaction temperature on yield of **1** and Specific rotation

实验编号	反应温度/°C	收率/%	$[\alpha]_D^{25}$
1	60~70	57.3	-8°
2	70~80	61.4	-7~-7.5°
3	80~90	70.5	-7.5°
4	90~100	71.3	-6.0°

注: \* 反应时间为成盐反应时间;收率为产品 **1** 的收率.

由此可知,温度对成盐反应影响较大,随着温度的升高收率相应增加,当温度高于 90 °C 时产品 **1** 的比旋度有所降低.故反应温度选择 80~90 °C 比较合适.

### 2.5 反应时间对 **1** 收率和比旋度的影响

本研究选择 L-(+)-酒石酸和 S-(+)-扁桃酸作为拆分剂进行反应,发现只有 S-(+)-扁桃酸能够与 **3** 迅速反应并成盐从溶剂中析出,并且 S-(+)-扁桃酸价格便宜可回收再利用,成本较低.

此步采用经典成盐拆分法<sup>[8]</sup>,反应机理是用合适的光学纯拆分剂与特定的对映体生成非对映体,利用溶解度差别,使其中一个晶体析出,将结晶固体脱除手性拆分剂,就得到所需要的对映体.

本研究探索了拆分剂与消旋体的摩尔比为

1:1,成盐反应温度为 85 ℃时,反应时间对 **1** 收率和比旋度的影响,如下表 5 所示。

表 5 反应时间对**1**的收率和比旋度的影响\*

Table 5 The influence of reaction time on yield of **1** and Specific rotation

实验编号	反应时间/min	收率/%	$[\alpha]_D^{25}$
1	30	67.5	$-8^\circ$
2	45	70.8	$-7 \sim -7.5^\circ$
3	60	71.4	$-7.5^\circ$
4	90	72.3	$-6.5^\circ$

注: \* 反应时间为成盐反应时间;收率为产品**1**的收率。

由表 5 可知,当反应时间在 45 min 左右时,所得**1**比旋值在 $-7.5^\circ$ 左右,重复性好。当反应时间延长时,收率会提高,但是比旋值会下降,故选择反应时间在 45 min 左右比较合适。

### 3 结 语

该合成路线原料便宜易得,反应条件温和,工艺操作简便。并且将合成工艺进行了优化:制备化合物**3**时将硼氢化钠的用量减半,反应的时间缩短;改进了拆分工艺,将拆分收率由文献报道的 68%提高至 75.7%。该工艺合成产物**1**的总收率为 60.3%。

### 致 谢

本研究得到湖北省新型反应器和绿色化学工艺重点实验室的支持,在此表示感谢!

### 参考文献:

- [1] Williams D R, Clark M P. Synthesis of atovaquone [J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39 (42): 7269-7632.
- [2] Deeter J, Frazier J, Saten G, et al. Asymmetric

synthesis and absolute stereochemistry of LY248686[J]. Tetrahedron Lett, 1990, 31(49): 101-7104.

- [3] 阴彩霞,刘东志,周雪琴,等. 度洛西汀的不对称合成研究进展[J]. 化学通报, 2007, 70(9): 485-486.  
YIN Cai-xia, LIU Dong-zhi, ZHOU Xue-qing, et al. The progress of asymmetric synthesis of Duloxetine [J]. Chemistry Bulletin, 2007, 70(9): 485-486.
- [4] 虞心红,温新民,毛庆华. 盐酸度洛西汀的合成[J]. 中国医药杂志, 2006, 37(6): 367-368.  
YU Xin-hong, WEN Xin-min, MAO Qing-hua. The synthesis of duloxetine hydrochloride [J]. China Modern Medicine Journal, 2006, 37(6): 367-368.
- [5] 孔少文,陈茂彬,张好亮. 盐酸度洛西汀的合成[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(14): 2217-2218.  
KONG Shao-wen, CHEN Mao-bin, ZHANG Hao-liang. The synthesis of duloxetine hydrochloride [J]. Modern Medicine & Health, 2011, 27 (14): 2217-2218.
- [6] Berglund R A. Asymmetric synthesis of (S)-(+)-N, N-dimethyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl) propanamine intermediate in the preparation of Duloxetine; EP, 0650965[P]. 1995-05-03.
- [7] 郭莉娜,侯仲柯,李宏伟,等. N,N-甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺的合成与拆分[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(2): 42-43.  
GUO Li-na, HOU Zhong-ke, LI Hong-wei, et al. Synthesis and resolution of N, N-Dimethyl-3-(2-thienyl)-3-Hydroxypropylamine [J]. Chemical Intermediates, 2007, 37(2): 42-43.
- [8] Robertson K, Wong D T, Thompson D C, et al. 1-phenyl-3-naphthalenyloxy-propanamines and their use as selective serotonin reuptake inhibitors; US, 5135947[P]. 1992-01-28.

## Synthesis of (S)-N,N-Dimethyl-3-(2-thienyl)-3-Hydroxypropanamine

**YANG Yi-hong, ZHENG Li, ZHANG Heng, CHEN Hong, LUO Xiang**

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** To solve the problems of complicated production process conditions, low production rate of (S)-N,N-Dimethyl-3-(2-thienyl)-3-hydroxypropanamine, 2-acetyl thiophene, dimethylamine hydrochloride and paraformaldehyde were applied as raw materials to prepare (S)-N,N-Dimethyl-3-(2-thienyl)-3-hydroxypropanamine through Mannich, reduction and resolution reaction. The influence of concentrated hydrochloric acid dosage, feed ratio, reaction time on the product yield was studied by single factor analysis method. The yield is 90.6% when the molar ratio of (2-acetyl thiophene) : (concentrated hydrochloric) is 15 : 1 in the Mannich reaction. The optimum conditions of the reduction reaction are demonstrated at 25 °C for 6h with molar ratio of (3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-1-propanone hydrochloride) : (Sodium borohydride) = 1 : 0.55. The best condition of resolution reaction is at 85 °C for 45 min. The total yield is 60.3% after optimum reaction and the target compound was elucidated by nuclear magnetic resonance spectrum spectroscopy and mass spectrum. This method is feasible for industry with low cost, mild condition, easy operation.

**Key words:** (S)-N,N-Dimethyl-3-(2-thienyl)-3-hydroxypropanamine; S-(+)-mandelic; resolution; synthesis

本文编辑:张 瑞