文章编号：1001-8689(2018)04-0462-05

2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪的合成研究

杨绍娟[1]　孟令强[2,*]　霍素红[1]
(1 燕京理工学院，三河 065201；2 延边大学，延吉 133002)

摘要：本研究开发出一条以1H-咪唑-5-甲酸(**1**)为起始原料，经酯化、氨化、酰化、氨解环合和氯代反应合成出2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)的路线，并对合成中关键步骤反应条件进行了优化：酰化、环合和氯代，对各中间体及目标产物**6**进行了核磁表征，**6**的总收率为29.2%。该方法操作简便、反应条件温和、原料价廉易得，是合成咪唑并三嗪类的简便合成路线。

关键词：咪唑并三嗪；合成；研究
中图分类号：R9，O625.66　　**文献标志码**：A

Synthesis of 4-chloro-2-isopropyl-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine

Yang Shao-juan[1], Meng Ling-qiang[2] and Huo Su-hong[1]
(1 Yanching Institute of Technology, Sanhe 065201; 2 Yanbian University,Yanji 133002)

Abstract　In this paper, a synthetic route of imidazo-triazine compounds with simple operations and mild reaction conditions was developed. 4-chloro-2-isopropyl-imidazo [5,1-f] [1,2,4] triazine (**6**) was synthesized by esterification, acylation, amination cyclization and chlorination reaction. The synthesis use 1H-imidazole-5-carboxylic acid (**1**) as the starting material. The reaction conditions of the key steps including acylation, cyclization, and chlorination were optimized. The intermediates and the target product **6** were characterized by NMR, and the total yield of **6** was 29.2%.

Key words　Imidazole triazine; Synthesis; Research

1,2,4-三嗪化合物由于其结构中含有1,2,4-三嗪骨架的小分子显示出各种生物活性。同时，它们在有机合成方面有时也作为一种必需的中间体而被应用。1,2,4-三嗪类化合物具有抗癌、抗糖尿病、抗真菌、抗癫痫、抗疟疾等活性[1-3]，以及保护神经元细胞的作用[4]，并且可以作为代谢型谷氨酸受体拮抗剂[5]。如抗癫痫药拉莫三嗪(lamotrigine)和抗生素头孢曲松(ceflriaxone)中均含有1,2,4-三嗪环的结构。此外，这类三嗪衍生物在杀虫、杀菌和除草等方面也显示出了优异的活性，是一类潜在的具有广阔市场前景的新型、安全、经济、易于使用的农药品种。另一类氮杂环化合物，如咪唑衍生物在药物化学领域占据着非常重要的地位，这是缘于它们具有抗肿瘤、抗糖尿病、止痛、抗炎、抗病毒、降血压和抑制血小板聚集[6-9]等重要的生物活性。因而，人们自然会构想到将这两种氮杂环分子用化学方法相并接，形成咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪化合物会在药学等方面得到广泛的应用。

然而，咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的合成方法通常情况下具有原料昂贵、路线较长、原子经

收稿日期：2017-06-22
基金项目：廊坊市科技支撑计划项目(No. 2017011002)
作者简介：杨绍娟，女，生于1982年，讲师，主要研究方向为新药及中间体的合成，E-mail: meng830323@163.com
*通讯作者，E-mail: 350716567@qq.com

济性差、工艺条件难控制、收率低等缺点[10-13]。本文设计了一条以咪唑-5-甲酸(**1**)为起始原料，经酯化、N-氨化、酰化、氨解环合和氯代等步骤合成出2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)的反应路线，如图1所示，研究中并对反应条件进行了优化，使终产品6的总收率达到29.2%。

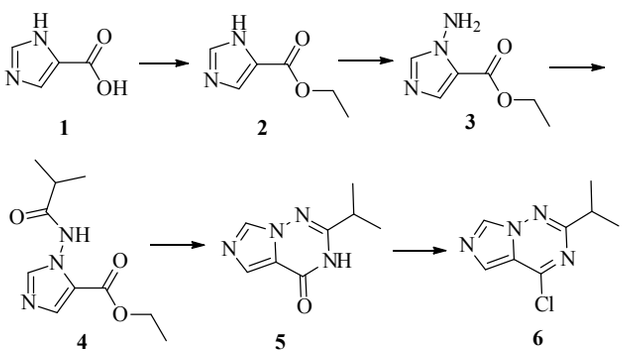


图1　2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)的反应路线

Fig. 1　Synthetic route of 4-chloro-2-isopropyl-imidazo[5,1-f][1,2,4] triazine(**6**)

1　实验部分

1.1　试剂与仪器

控温电磁搅拌器；核磁共振仪(AV300，德国布鲁克公司)，TMS作为内标，氘代二甲基亚砜作为溶剂；高效液相色谱仪(1260，Agilent公司)；X-6型显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)；薄层色谱(TLC)(GF254高效板)。Shimadzu LCMS-2020EA质谱仪，柱型：Shimpack XR-ODs、XBridge C_{18}、GeminiNX-C_{18}、Atlantis@C_{18}、Kinetex@HILIC 100A等。

1H-咪唑-5-甲酸(上海西浦化工有限公司)；二苯基膦酰羟胺(陕西开达化工有限公司)；异丁酰氯(陕西开达化工有限公司)；*N*,*N*-二异丙基乙胺(DIEA)(国药集团化学试剂有限公司)；三氯氧磷($POCl_3$)(上海西浦化工有限公司)；柱层析硅胶(青岛硕远硅胶科技有限公司)；其他试剂均为市售分析纯。

1.2　实验方法

1.2.1　1H-咪唑-5-甲酸乙酯(**2**)的合成

在20L圆底烧瓶中依次加入乙醇8L，1H-咪唑-5-甲酸(500g, 4.46mol)，搅拌下加入硫酸218.5g(2.23mol)，然后室温搅拌反应10h，LC-MS监控反应完毕。蒸干，边搅拌边加入到冰水中(1L)，EA萃取(10L×3)，合并有机相，无水Na_2SO_4干燥，过滤，旋干，静置析晶，石油醚洗，得591.7g类白色固体，收率94.77%。mp 185~187℃；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ12.80(s,1H), 7.94~7.86(m, 2H), 4.27(q, *J*=7.1Hz, 2H), 1.29(t, *J*=7.1Hz, 3H); ESI-MS, *m/z*: 141.16[M+H]$^+$。

1.2.2　1-氨基-1H-咪唑-1-甲酸乙酯(**3**)的合成

20L三口瓶中，依次加入8L THF和1H-咪唑-5-甲酸乙酯(**2**)(500g, 3.57mol)，液氮降温至-78℃，搅拌下滴液漏斗滴加双-(三甲基硅基)胺锂(LiHMDS)的THF溶液(1mol/L, 4.28L, 1.2eq.)。滴加完毕后-15℃保温1.5h至反应液澄清，再分批加入二苯基膦酰羟胺(830.8g, 3.57mol)，加完后自升温至室温反应6h。LC-MS监控反应完毕后，缓慢加入2L H_2O至反应液澄清，EA萃取(10L×3)，合并有机相，无水Na_2SO_4干燥，过滤，旋干，硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH=100:1, *V/V*)，得283.3g白色固体1-氨基-咪唑-5-甲酸乙酯(**3**)，收率51.2%。mp 196~198℃；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ7.84~7.76(m, 1H), 7.52(d, *J*=1.1Hz, 1H), 6.19(s, 2H), 4.27(q, *J*=7.1Hz, 2H), 1.29(t, *J*=7.1Hz, 3H); ESI-MS，*m/z*: 156.17[M+H]$^+$。

1.2.3　1-异丙酰胺基-1H -咪唑-5-甲酸乙酯(**4**)的合成

5L三口瓶中，依次加入2L DCM和1-氨基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(**3**)(100g, 0.645mol)，冰水浴降温至0℃，控温0℃左右用滴液漏斗缓慢滴加异丁酰氯(71.85g, 0.677mol)的DCM(150mL)溶液，滴毕室温反应4h。LC-MS监控反应完毕后，旋干，得134.5g浅黄色固体1-异丙酰胺基-咪唑-5-甲酸乙酯(**4**)粗品，不经纯化直接进行下一步反应。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ11.89~11.82(m, 1H), 8.69~8.61(m, 1H), 8.01(d, *J*=1.5Hz, 1H), 4.26(q, *J*=7.1Hz, 2H), 2.64(hept, *J*=6.9Hz, 1H), 1.27(t, *J*=7.1Hz, 3H), 1.14(d, *J*=6.9Hz, 6H); ESI-MS, *m/z*: 226.27[M+H]$^+$。

1.2.4　2-异丙基-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(**5**)的合成

在5L高压釜中依次加入2L氨水和1-异丙酰胺基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(**4**)粗品(134.5g)，110℃反应10h，LC-MS监控反应完毕，旋干，硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH=10:1, *V/V*)，得87.5g类白色固体2-异丙基-咪唑并[5, 1-f][1, 2, 4]三嗪-4(3H)-酮(**6**)，两步反应总收率70.6%。mp. 393~395℃；^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ11.77(s, 1H), 8.43(d, *J*=0.9Hz, 1H), 7.75(d, *J*=0.9Hz, 1H), 2.82(hept, *J*=7.0Hz, 1H), 1.25(d, *J*=6.9Hz, 6H); ESI-MS, *m/z*: 179.19[M+H]$^+$。

1.2.5　2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)的合成

10L三口瓶中，依次加入4L无水乙腈和2-异丙基-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮5(50g, 0.299mol)，升温至80℃，滴加$POCl_3$(184.1g, 0.898mol)的无水乙腈(130mL)溶液，滴毕搅拌下用滴液漏斗缓慢滴加DIEA(*N*,*N*-二异丙基乙胺，193.4g，1.495mol)的无水乙腈(60mL)溶液，滴毕80℃反应1h。LC-MS监控反应完毕后，冷却反应液，静置。上层清液倾入5L冰的饱和Na_2CO_3溶液中，EA萃取(1000mL×2)，合并有机相，水洗(2,000mL×3)，饱和食盐水洗(2000mL×3)，无水Na_2SO_4干燥，过滤，旋干。得49.9g红棕色固体2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)，收率85.1%。mp 329~331℃；^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ8.98(s, 1H), 8.01(s, 1H), 3.06(h, *J*=6.9Hz, 1H), 1.30(d, *J*=6.9Hz, 6H); ESI-MS, *m/z*: 197.62$[M+H]^+$。

2　结果与讨论

2.1　中间体**2**的合成

本文尝试了3种方案，结果见表1。苯带水酯化反应，用分水器使苯把产生的水带走，使反应向目标化合物方向进行，但是结果显示杂质很多，经分析可能发生了分子间脱水；以乙醇为溶剂，硫酸为催化剂，回流反应，结果显示杂质较多；选用硫酸做催化剂，以乙醇为溶剂，室温酯化反应。结果显示室温反应完全，收率高，因此采用此方法。

2.2　中间体**4**的合成

在氨基的酰化反应中，课题组尝试了3种酰化试剂：异丁酸酐、冰醋酸和异丁酰氯，酰化反应中除了需要适当的酰化试剂外，通常还需要添加缚酸剂来吸收反应中产生的酸，避免影响反应或反应平衡。课题组尝试了3种缚酸剂：三乙胺、吡啶和*N*,*N*-二异丙基乙胺等。对酰化试剂和缚酸剂的筛选实验数据如表2所示。

该底物胺的*N*-酰化反应除了生成目标产物，还会继续反应得到双酰化产物，反应方程式如图2所示。实验表明，底物胺的活性很高，添加缚酸剂后会使单酰化产物**4**继续反应生成双酰化产物**7**(表1，编号1~9)，很难得到目标酰化产物**4**。当不添加缚酸剂时，发现反应基本停留在单酰化阶段，只有30%以内的双酰化产物生成(表2，编号10~12)。因此，在该酰化反应中，只使用异丁酰氯作为酰化试剂而不加入缚酸剂进行反应，得到了最佳反应结果。

表1　不同酯化方法的影响

Tab. 1　The impact on esterification reaction

酯化方法	反应时间/h	反应结果
苯带水	10	杂质多，收率61.8%
回流	10	杂质较多，收率77.8%
室温	10	产物较纯，收率94.77%

表2　酰化试剂和缚酸剂的优化

Tab. 2　Optimization of acylating agents and acid binding agents

编号	酰化试剂	缚酸剂	收率/%
1	异丁酸酐	三乙胺	5.1
2	冰醋酸	三乙胺	8.0
3	异丁酰氯	三乙胺	9.0
4	异丁酸酐	吡啶	21.2
5	冰醋酸	吡啶	14.3
6	异丁酰氯	吡啶	21.0
7	异丁酸酐	*N*,*N*-二异丙基乙胺	30.1
8	冰醋酸	*N*,*N*-二异丙基乙胺	29.5
9	异丁酰氯	*N*,*N*-二异丙基乙胺	31.0
10	异丁酸酐	-	72.5
11	冰醋酸	-	75
12	异丁酰氯	-	95.2

“-”：代表未添加缚酸剂；反应温度为室温，反应时间均为4h

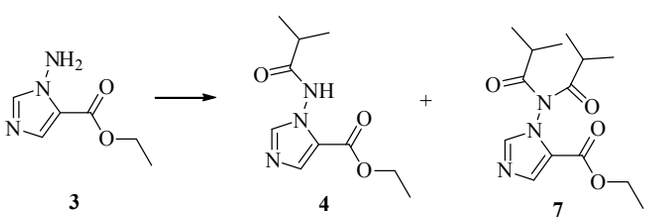


图2　酰化反应

Fig. 2　Acylation reaction

2.3　中间体**5**的合成

中间体**5**是通过氨解环合制备得到的，课题组尝试了不同的反应方法：常压反应、微波反应和高压反应。结果见表3。

反应过程分为两个阶段：首先酯基被氨解为酰胺，然后酰胺的氨基与分子内羰基反应环合脱水生成**5**。当使用普通反应瓶时，使用氨水78℃加热反应过夜可以顺利得到氨解产物酰胺，但是环合产物收率为46.8%。

当使用微波加热110℃能以87.8%的高收率得到目标化合物**5**，但是微波反应器具有投料量小的缺陷，不适用于大量合成化合物。当课题组尝试由酰

化原料**4**和氨水在高压釜中进行氨解时，收率最高，反应的主要产物是直接氨解环合的目标产物**5**，而停留在氨解阶段产物酰胺的含量低于5%。因此，得到最佳反应条件：使用氨水在高压釜中进行反应。

2.4　目标化合物**6**的合成

该反应首先发生互变异构由酮式(**5**)变为烯醇式(**5'**)，再发生氯代反应，环状内酰胺类化合物氯代反应的常用试剂是$POCl_3$、$SOCl_2$、$(COCl)_2$，本课题组尝试了3类氯代试剂，添加三乙胺、DIEA或*N*,*N*-二甲基苯胺(DMA)等叔胺作碱来促进反应的进行，而反应的溶剂则需根据底物的性质进行合理选择，常用溶剂有石油醚(petroleum ether)、乙腈(acetonitrile)等。对化合物**6**的氯代反应条件的优化如表3所示。反应方程式如图3。

通过实验发现，只使用氯代试剂作溶剂时，由于原料不能溶解使得反应没有进行；而加入DIEA进行促溶后原料溶解，但由于条件剧烈，原料均转变为较多副产物(表4，编号1~3)。外加溶剂稀释反应体系，结果表明，乙腈作溶剂的效果优于石油醚作溶剂的反应(表4，编号4~9)。在确定使用乙腈作外加溶剂后，改变体系中的碱发现使用DIEA作碱时优于Et_3N和DMA，收率为85.2%(表4，编号4~6和10~15)。因此，本反应优化的反应条件为以$POCl_3$作氯代试剂，DIEA作碱，乙腈作溶剂。

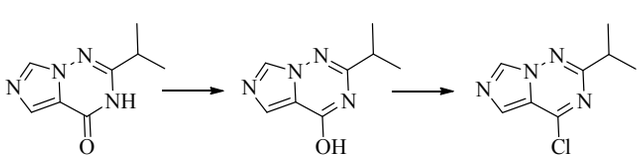
3　结论

以咪唑-5-甲酸(**1**)为起始原料通过5步反应：酯化、*N*-氨化、酰化、氨解环合和氯代，确立了有效合成2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)的反应路线。

表3　反应条件优化

Tab. 3　Optimization of reaction conditions

编号	反应条件	收率/%
1	KOH/EtOH/78℃/常压	46.8
2	KOH/EtOH/110℃/MW	87.8
3	氨水/高压	95.7



5　　**5'**　　**6**

图3　氯代反应

Fig. 3　Chlorination reaction

表4　氯代反应条件的优化

Tab. 4　Optimization of chlorination reaction conditions

编号	氯代试剂	碱	溶剂	收率/%
1	$(COCl)_2$	DIEA	-	23.7
2	$SOCl_2$	DIEA	-	24.9
3	$POCl_3$	DIEA	-	25.7
4	$(COCl)_2$	DIEA	乙腈	75.1
5	$SOCl_2$	DIEA	乙腈	77.3
6	$POCl_3$	DIEA	乙腈	85.2
7	$(COCl)_2$	DIEA	石油醚	65.7
8	$SOCl_2$	DIEA	石油醚	67.4
9	$POCl_3$	DIEA	石油醚	73.6
10	$(COCl)_2$	Et_3N	乙腈	62.3
11	$SOCl_2$	Et_3N	乙腈	61.4
12	$POCl_3$	Et_3N	乙腈	65.4
13	$(COCl)_2$	DMA	乙腈	67.8
14	$SOCl_2$	DMA	乙腈	68.5
15	$POCl_3$	DMA	乙腈	69.7

“-”：代表未添加缚酸剂

对反应路线中的关键反应的工艺条件进行了优化，获得合成化合物**6**的较佳反应条件：以咪唑-5-甲酸(**1**)为起始原料，经过室温酯化反应，产物再与二苯基膦酰羟胺氨基化反应；再以异丁酰氯为酰化试剂，在无缚酸剂条件反应得到酰胺；进而用氨水在高压釜中进行氨解环合；最后，以$POCl_3$作氯代试剂，DIEA作碱，乙腈作溶剂进行氯代，得到了目标产物2-异丙基-4-氯-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪(**6**)。并对各中间体及最终产物进行了^{1}H NMR、MS表征。

该路线反应条件温和，操作简单、原料价廉易得，实验研究已达到中试水平，总收率为29.2%，为进一步进行工业化生产打下了良好的基础。

参 考 文 献

[1] Patrizia D, Annamaria M, Paola B, *et a1*. Isoindolo [2,1-e] benzo [1,2,4] triazines: A new ring system with an tiprolifcntive activity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(1): 343-349.

[2] Tomas G, Eva R, Petr D, *et a1*. Synthesis and anticancer activity of name l,5-diaryl-3-(3,4,5)-trihydmxy-phenyl-1h-pyrazolo[4,3,e][1,2,4]Triazine[J]. *Monalsh Chem*, 2010, 141(6): 709-714.

[3] Jaiprakash N S, Devanand B S. One pot synthesis and sar of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-l,2,4-triazine as antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(2): 742-745.

[4] Solaleh K T, Niloufar A, Mohsen A, *et a1*. Attenuation of Nf-

Jb and activation of nrf signing by l,2,4-triazine derivatives, protects neumn like Pci2 cells aganst apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2010, 15(6): 738-751.

[5] Moses G G, Jeremy P O, Elizabeth B B, *et a1*. Preparation of a series of 5-methyl-3-(sub-stituted)-[1,2,4]-triazines[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52(26): 3345-3 346.

[6] 李英俊, 刘面军, 靳焜, 等. 新型3,6-二取代-1,2,4-三唑[3,4-β]-1,3,4-噻二唑衍生物的合成、表征及生物活性[J]. 化学学报, 20l0, 68(16): 1577-1584.

[7] Shingalapur R V, Hosamani K M, Keri R S, *et a1*. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(1): 1-7.

[8] Monika G, Dhandeep S, SarbJot S, *et a1*. Synthesis and pharacological evaluation of novel 5-sustituted-1-(phenylsulfonyl)-2-methyl benzimidazole derivatives as anti-inflamatory and analgesic agenta[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(6): 2245-2249.

[9] Sylvie G, Marc-Andre P, James G, *et a1*. Discovery of benzimidazo1ediamide finger loop (thumb pocket 1) allosteric inbibitora of Hcv Ns5b polymemse: Implementing parallel synthesis for rapid linker optimization[J]. *Bioorg Med Chem Let*, 20l0, 20(1): 196-200.

[10] 沙耀武, 蔡孟深. 1,2,4－三嗪类化合物的研究(Ⅹ Ⅻ)——咪唑并(5,4-e)-1,2,4-三嗪衍生物的合成[J]. 高等学校化学学报, 1994, 15(5): 708-710.

[11] 邱丽华, 邹建平, 彭运开, 等. 3-氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪的合成[J]. 苏州大学学报(自然科学), 1999, 15(1): 75-77.

[12] 李英俊, 安静, 靳焜. 新型1,2,4-三嗪衍生物的合成、表征及生物活性[J]. 化学试剂, 2012, 34(6): 497-500.

[13] 唐武, 王鹏旭, 金波, 等.3-炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪的简便合成[J]. 合成化学. 2016, 24(7): 643-646.