



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112778317 B

(45) 授权公告日 2022.04.12

(21) 申请号 202110187237.5

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2021.02.18

C07D 487/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 张倩

申请公布号 CN 112778317 A

(43) 申请公布日 2021.05.11

(73) 专利权人 安徽工业大学

地址 243002 安徽省马鞍山市湖东中路59

号安徽工业大学

专利权人 新乡医学院

(72) 发明人 韩新亚 高庆贺 张妍 吴曼曼

严菊芬 孙振华 夏琴飞 丁小龙

(74) 专利代理机构 新乡市平原智汇知识产权代

理事务所(普通合伙) 41139

代理人 路宽

权利要求书1页 说明书6页

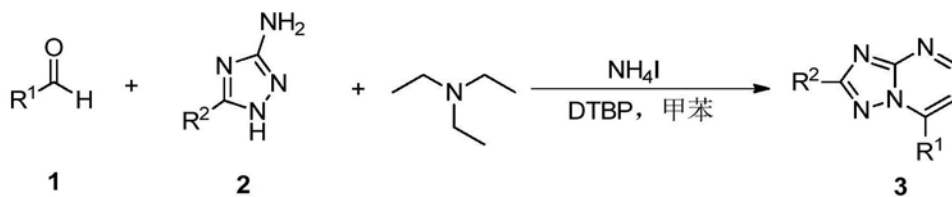
(54) 发明名称

一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法,属于有机合成技术领域。本发明的技术方案要点为:将醛类化合物、3-氨基-1,2,4-三氮唑类化合物和三乙胺溶于溶剂甲苯中,再加入碘化铵和二叔丁基过氧化物,然后于130℃反应制得目标产物[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物。本发明合成过程简单高效,通过无过渡金属催化的一锅串联反应一步直接制得[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物,合成过程操作方便,原料简单,反应条件温和,产率较高,具有很好的应用前景,同时以三乙胺为原料极大地降低了生产成本。

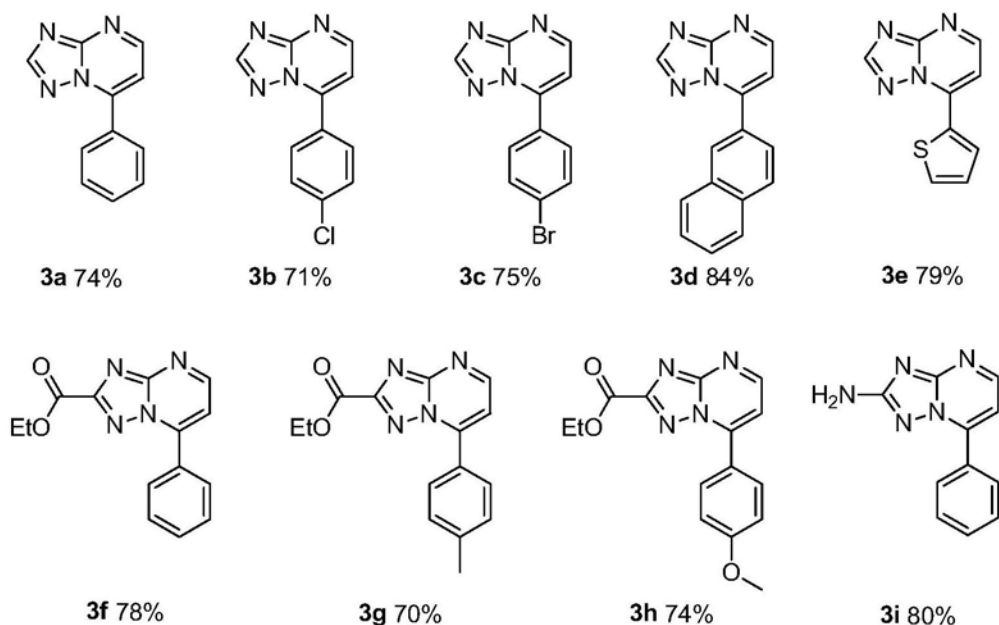
1. 一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法,其特征在于具体步骤为:将醛类化合物1、3-氨基-1,2,4-三氮唑类化合物2和三乙胺溶于溶剂甲苯中,再加入碘化铵和二叔丁基过氧化物,然后于130℃反应制得目标产物[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物3,该合成方法中的反应方程式为:



其中R¹为苯基、一元取代苯基、2-萘基或噻吩基,该一元取代苯基苯环上的取代基为甲基、甲氧基、氯或溴,R²为氢、乙酯基或氨基;

所述醛类化合物1、3-氨基-1,2,4-三氮唑类化合物2、三乙胺、碘化铵与二叔丁基过氧化物的投料摩尔比为1:1:2:1:3,所述醛类化合物1与溶剂甲苯的投料配比为1mmol:4mL。

2. 根据权利要求1所述的[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法,其特征在于:所述[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物为下列化合物之一:



一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法。

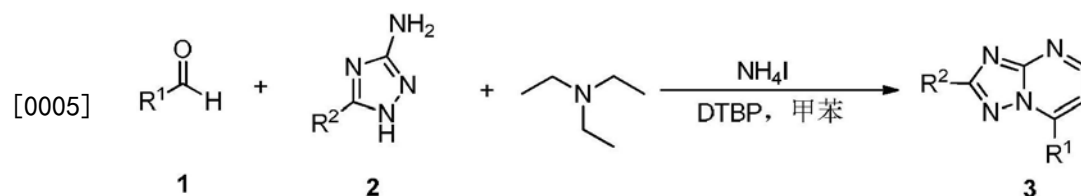
背景技术

[0002] 研究表明,[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶是一类特殊的高度氮化的稠杂环化合物,其衍生物具有多种生物活性,例如,磷酸二酯酶2 (PDE2a) 抑制剂、抗阿尔茨海默病、抗肿瘤、抗疟疾、抗结核的、抗菌、抗癫痫、抗流感病毒和抗菌作用,在生物和医药等领域具有重要的应用价值。而目前相关文献中报道的[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法主要通过3-氨基吡唑与 β -二羰基化合物或 α,β -不饱和羰基化合物的缩合反应。虽然这些方法已被广泛研究,但通常得到的是区域异构体混合物,从而导致提纯过程繁琐,所需要目标产物产率低,这在很大程度上限制了该类合成方法在实际生产中的应用,如何提高区域选择性合成仍然是一个挑战。因此,研究并开发以廉价的试剂为原料、经由简便的操作步骤来高选择性地合成[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物,不仅具有一定的理论意义,而且具有重要的应用价值。

发明内容

[0003] 本发明解决的技术问题是提供了一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法,该方法从简单的原料出发,通过一锅串联反应一步制得目标产物[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物,合成过程操作方便,反应条件温和,产率较高,具有很好的应用前景。

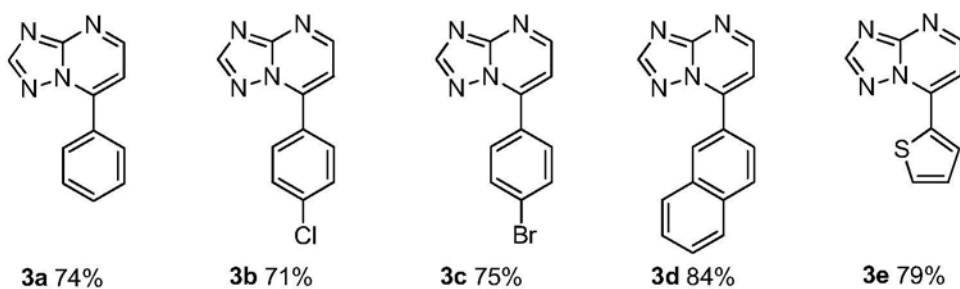
[0004] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案,一种[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成方法,其特征在于具体步骤为:将醛类化合物1、3-氨基-1,2,4-三氮唑类化合物2和三乙胺溶于溶剂甲苯中,再加入碘化铵和二叔丁基过氧化物 (DTBP),然后于130℃反应制得目标产物[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物3,该合成方法中的反应方程式为:



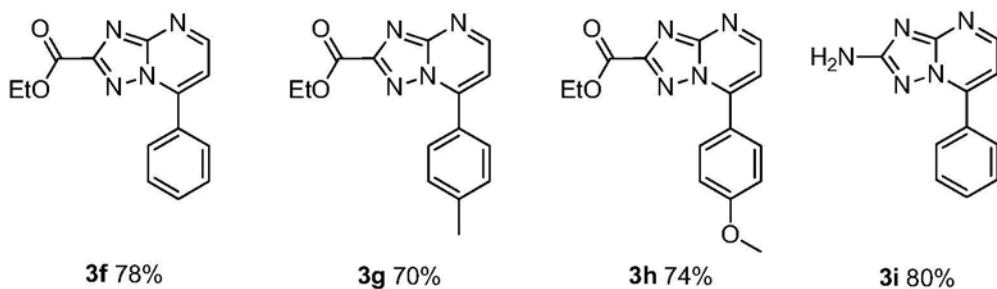
[0006] 其中 R^1 为苯基、一元取代苯基、2-萘基或噻吩基,该一元取代苯基苯环上的取代基为甲基、甲氧基、氯或溴, R^2 为氢、乙酯基或氨基。

[0007] 进一步优选,所述醛类化合物1、3-氨基-1,2,4-三氮唑类化合物2、三乙胺、碘化铵与二叔丁基过氧化物的投料摩尔比为1:1:2:1:3,所述醛类化合物1与溶剂甲苯的投料配比为1mmol:4mL。

[0008] 进一步优选,所述[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物为下列化合物之一:



[0009]

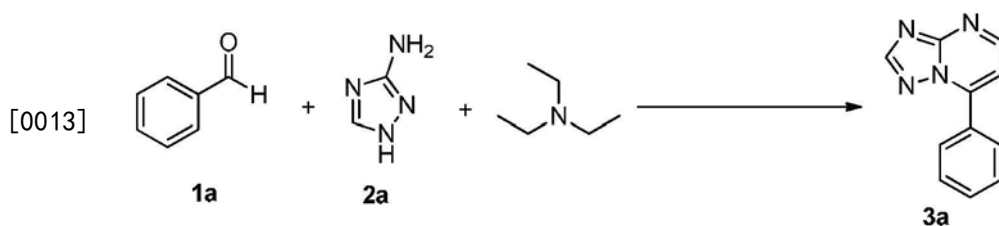


[0010] 本发明与现有技术相比具有以下优点：1、本发明合成过程为无过渡金属催化的一锅串联反应，过程简单、高效；2、本发明以三乙胺为原料极大地降低了生产成本；3、本发明反应条件温和，操作简便，产率较高，具有很好的应用前景。因此，本发明为[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶类化合物的合成提供了一种经济实用且绿色环保的新方法。

具体实施方式

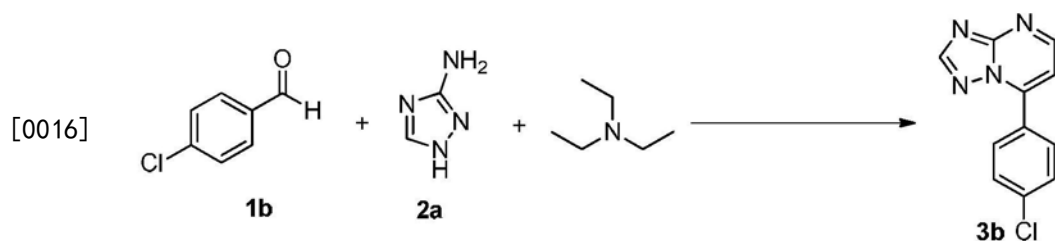
[0011] 以下通过实施例对本发明的上述内容做进一步详细说明，但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例，凡基于本发明上述内容实现的技术均属于本发明的范围。

[0012] 实施例1



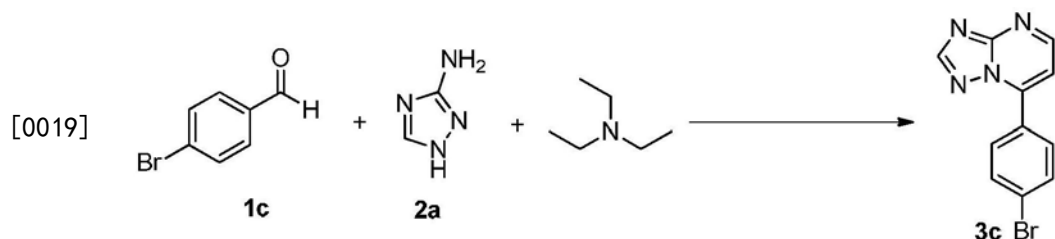
[0014] 在35mL密封管中加入苯甲醛1a (53mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑2a (42mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL)，然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 (50mL×3)，之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到白色固体产物3a (72.5mg, 74%)。该化合物的表征数据如下： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8.88 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.25 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156.2, 155.8, 154.4, 148.3, 131.9, 129.6, 129.2, 128.9, 109.1; HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_4$: 197.0822; found: 197.0821。

[0015] 实施例2



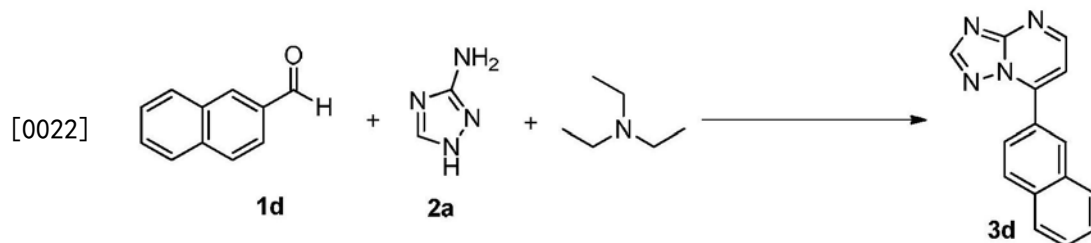
[0017] 在35mL密封管中加入1b (70.3mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑2a (42mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL $\times$ 3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到白色固体产物3b (81.7mg, 71%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.89 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.3, 155.9, 154.4, 147.1, 138.4, 130.6, 129.3, 127.9, 108.9; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_4$: 231.0432; found: 231.0430。

[0018] 实施例3



[0020] 在35mL密封管中加入1c (92.5mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑2a (42mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL $\times$ 3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到黄色固体产物3c (103.1mg, 75%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.89 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.3, 156.0, 154.4, 147.2, 132.3, 130.8, 128.4, 126.8, 108.9; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_4$: 274.9927; found: 274.9927。

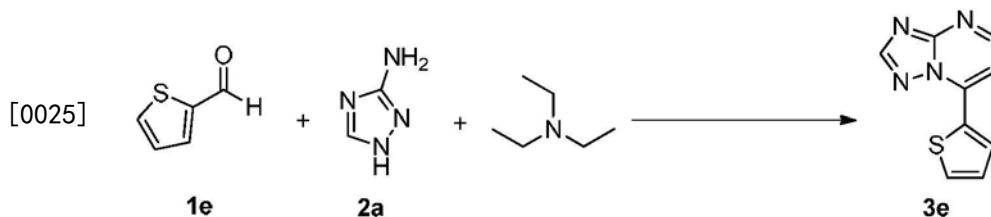
[0021] 实施例4



[0023] 在35mL密封管中加入1d (78mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑2a (42mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸

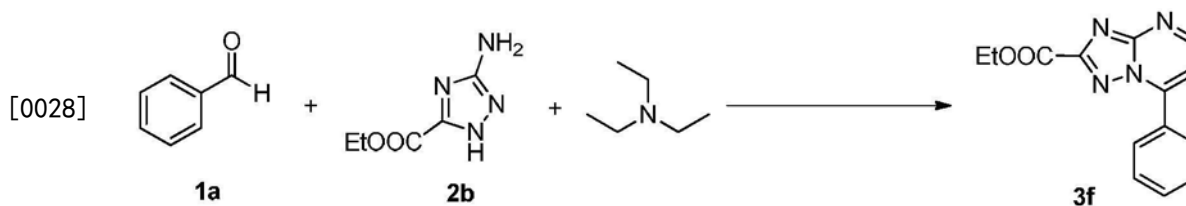
乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到红色固体产物3d (103.3mg, 84%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.88 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.33 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.2, 155.8, 154.3, 148.1, 134.5, 132.6, 130.4, 129.0, 128.6, 128.3, 127.7, 127.1, 126.6, 124.9, 109.2; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4$: 247.0978; found: 247.0979。

[0024] 实施例5



[0026] 在35mL密封管中加入1e (56mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑2a (42mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到白色固体产物3e (79.8mg, 79%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.82 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50-8.44 (m, 1H), 7.82 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.1, 155.7, 153.7, 141.8, 133.6, 133.0, 130.6, 128.5, 105.7; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{S}$: 203.0386; found: 203.0381。

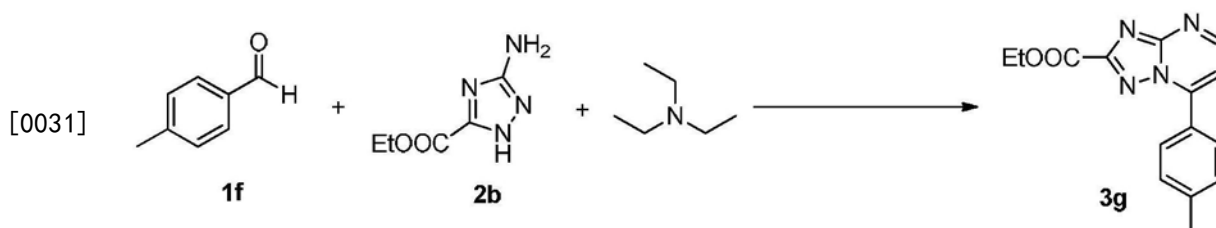
[0027] 实施例6



[0029] 在35mL密封管中加入苯甲醛1a (53mg, 0.5mmol)、3-氨基-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯2b (78mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到白色固体产物3f (104.5mg, 78%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.98 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.37 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.56 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.48 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 160.2, 157.4, 156.4, 155.8, 148.9, 132.2, 129.4, 129.1, 128.9, 110.4, 62.5, 14.2; HRMS (ESI): m/z

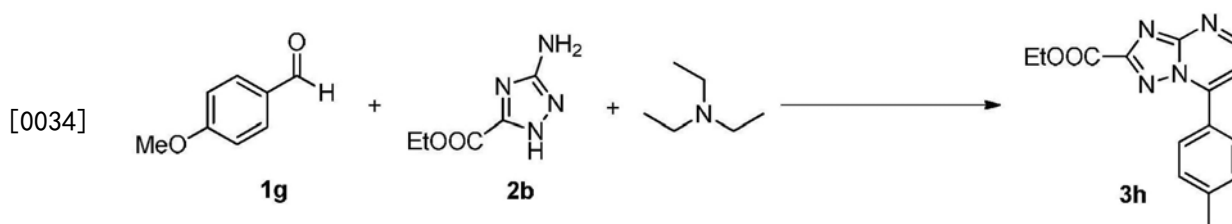
$[M+Na]^+$ calcd for $C_{14}H_{12}N_4NaO_2$: 291.0852; found: 291.0856.

[0030] 实施例7



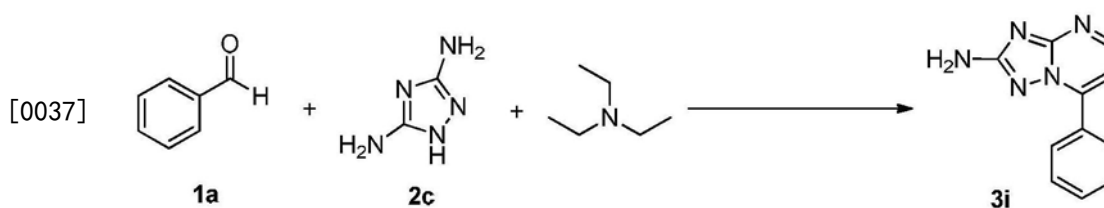
[0032] 在35mL密封管中加入1f (60mg, 0.5mmol)、2b (78mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $Na_2S_2O_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到白色固体产物3f (98.7mg, 70%)。该化合物的表征数据如下: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.95 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 160.3, 157.4, 156.5, 155.7, 149.0, 143.2, 129.8, 129.4, 126.1, 109.9, 62.5, 21.6, 14.2; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{15}N_4O_2$: 283.1190; found: 283.1188.

[0033] 实施例8



[0035] 在35mL密封管中加入1g (68mg, 0.5mmol)、2b (78mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $Na_2S_2O_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到黄色固体产物3h (110.3mg, 74%)。该化合物的表征数据如下: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.92 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.57 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.8, 160.3, 157.2, 156.6, 155.6, 148.5, 131.3, 121.0, 114.5, 109.3, 62.5, 55.6, 14.2; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{15}N_4O_3$: 299.1139; found: 299.1139.

[0036] 实施例9



[0038] 在35mL密封管中加入苯甲醛1a (53mg, 0.5mmol)、3,5-二氨基-1,2,4-三氮唑2c (49.5mg, 0.5mmol)、三乙胺 (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到黄色固体产物3f (84.4mg, 80%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.53 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.24 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.49 (s, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 167.3, 156.1, 151.6, 144.5, 131.2, 130.3, 129.2, 128.5, 107.2; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5$: 212.0931; found: 212.0934。

[0039] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点, 本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理, 在不脱离本发明原理的范围下, 凡是采用本发明方法或进行常规的等同替换、修饰等均属于本发明保护范围。