

综合有机化学实验：三唑并嘧啶类化合物的合成与表征

卢爱党^{1,2,*}, 刘运亭¹, 姜艳军^{1,2,*}

¹ 河北工业大学化工学院, 天津 300130

² 化工节能过程集成与资源利用国家地方联合工程实验室, 天津 300130

摘要: 以3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑、溴化苄和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(EMME)为原料, 经过亲核取代反应、缩合反应和水解反应, 制备出含羧基及硫醚结构单元的三唑并嘧啶类化合物, 并对产物进行结构表征分析。实验操作涉及加热回流、TLC(薄层层析色谱)检测、抽滤和重结晶等, 有利于提高学生有机化合物多步合成及波谱解析能力。三唑嘧啶类化合物广泛存在于天然产物和药物中, 学习该类化合物的合成不仅能通过实验内容了解社会需求, 而且能结合前沿成果及课堂讲授的理论知识, 提升实验内容的教学质量, 取得良好的教学效果。

关键词: 科教转化; 综合有机化学实验; 三唑并嘧啶类化合物; 有机合成

中图分类号: G64; O6

Comprehensive Organic Chemistry Experiment: Synthesis and Characterization of Triazolopyrimidine Compounds

Aidang Lu^{1,2,*}, Yunting Liu¹, Yanjun Jiang^{1,2,*}

¹ School of Chemical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China.

² National-Local Joint Engineering Laboratory for Energy Conservation in Chemical Process Integration and Resources Utilization, Tianjin 300130, China.

Abstract: Triazolopyrimidine compounds containing carboxyl and thioether groups were synthesized using 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole, benzyl bromide, and diethyl ethoxymethylenemalonate (EMME) as starting materials. The synthesis involved nucleophilic substitution, cyclization, and hydrolysis reactions. The resulting products were characterized and analyzed for their structures. The experiment included techniques such as heating reflux, TLC (thin-layer chromatography) detection, filtration, and recrystallization, which aimed to enhance students' skills in multi-step organic compound synthesis and spectral analysis. Triazolopyrimidine compounds are widely found in natural products and pharmaceuticals. The synthesis of these compounds not only provides insight into societal demands but also integrates cutting-edge research and theoretical knowledge taught in the classroom, thereby improving the quality of experimental teaching and achieving excellent educational outcomes.

Key Words: Transformation of science and education; Comprehensive organic chemistry experiment; Triazolopyrimidine compounds; Organic synthesis

根据《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》, 应用化学专业(工科)应“具有较强的工程实践、研发和设计能力, 能够在化学、化工及相关学科领域从事研究、开发和指导工业生产等工

收稿: 2024-01-08; 录用: 2024-03-04; 网络发表: 2024-03-08

*通讯作者, Email: luaidang@hebut.edu.cn (卢爱党); yanjunjiang@hebut.edu.cn (姜艳军)

基金资助: 河北工业大学本科教育教学改革研究与实践项目(202201013); 河北省高等教育教学改革研究与实践项目(2021GJJG032); 河北省研究生课程思政建设项目(YKCSZ2022015)

作”^[1]，学生在本科阶段获得这些能力与实验环节密不可分。实验环节不仅是理论知识与实践之间架起的桥梁，也是培养学生的科研能力及实事求是、严谨细致的综合实验素质的重要途径^[2,3]；但是，经典的基础化学实验由于学时有限、内容相对独立等缺点，已无法完全满足新时代背景下大学化学实验教学^[3]。为此，我校为将实验教学与时俱进，提升实验内容的质量，鼓励教师将前沿科研成果转化为实验教学资源，旨在提升新时代大学生理论知识的综合运用、实践能力及科研素养。

含氮杂环化合物因具有独特的生物活性、易于进行结构修饰等特点，在医药、农药、催化材料、有机光电材料等方面得到广泛的应用^[4-8]，例如抗菌药环丙沙星、治疗溃疡药物泰妥拉唑、除草剂唑啉草胺等(图1)，需要学生了解及掌握杂环化合物的性质及合成策略；但是，在我校化学工程与工艺、应用化学、制药工程等专业的有机化学实验教学中并未开设相关内容，使得学生运用这方面知识的能力有所欠缺。根据调研，目前高校涉及到杂环化合物制备的实验主要有“巴比妥酸的制备”和“8-羟基喹啉的制备”等，但是本科有机化学实验中三唑并嘧啶类化合物的制备未见开设，结合前期以三唑并嘧啶类天然产物essramycin进行结构优化及应用的科研成果^[9]，考虑到天然产物essramycin的合成过程中需要用到易制爆化学品氨基胍碳酸氢盐，且存在纯化困难及总收率低等缺点^[10,11]。作者结合天然产物essramycin衍生物的合成经验、有机化学相关杂环化合物及活泼亚甲基化合物知识点，并考虑到使用试剂的成本、安全性、反应操作的简易程度、反应时间以及产品纯化的难易等因素，直接利用廉价易得的3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑及活性亚甲基化合物乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯为原料设计了综合有机化学实验“三唑并嘧啶类化合物的合成与表征”，通过本实验的开展让学生系统深入了解和应用有机硫化物、活泼亚甲基化合物、三唑并嘧啶杂环化合物的相关知识，将不同章节教学内容进行联系，实现相关知识点的融会贯通。

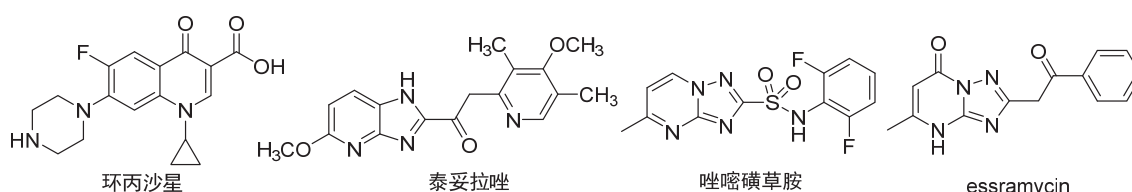


图1 部分含氮杂环化合物

1 实验内容

1.1 实验目的

通过三唑并嘧啶类化合物的合成与表征，达到以下教学目的：

- (1) 加深学生对卤代烃与硫醇化合物发生亲核取代反应制备硫醚化合物反应机理的理解；
- (2) 练习三唑并嘧啶类杂环体系的构筑方法，巩固重要有机合成砌块活性亚甲基化合物，特别是乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯的应用；
- (3) 熟练掌握加热回流、TLC监测、抽滤和重结晶等实验操作技能，学会运用TLC监测反应进程及利用重结晶方法纯化化合物；
- (4) 学习核磁共振处理及分析软件(MestReNova)的使用并掌握核磁图谱的解析方法。

1.2 实验原理

结合卤代烃、有机硫化物、活性亚甲基化合物及杂环化合物相关教学内容，将三唑并嘧啶类化合物合成的前沿成果设计为实验内容，实验方案如图2所示，以3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑、溴化苄和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(EMME)为原料，经过亲核取代反应、缩合反应和水解反应，3步转变成成功制备出含羧基及硫醚结构单元三唑并嘧啶类化合物4。各步反应机理如下：

(1) 第一步：3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑(化合物1)和溴化苄在碱性条件下发生亲核取代反应，其中巯基的硫原子作为亲核试剂攻击溴化苄的碳原子取代溴原子，形成硫醚化合物；

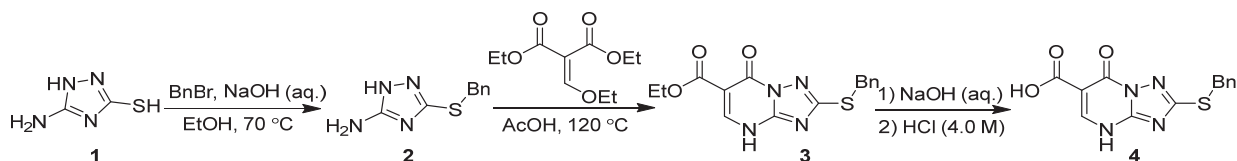


图2 三唑并嘧啶类化合物4的合成

(2) 第二步: 5-(苄基硫基)-1*H*-[1,2,4]-三唑-3-胺(化合物2)与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯发生缩合反应, 首先1,2,4-三氮唑氨基氮原子进攻EMME次甲基碳, 随之消除一分子乙醇生成中间体I, 后续另一个氮原子进行酯基的羰基碳发生分子内的氨解反应成功构筑嘧啶结构单元得到2-(苄硫基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(化合物3), 反应机理具体见图3;

(3) 第三步: 化合物3分子中的酯基官能团在碱性条件下发生水解, 通过后处理过程中调节反应体系pH得到2-(苄硫基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸(化合物4)。

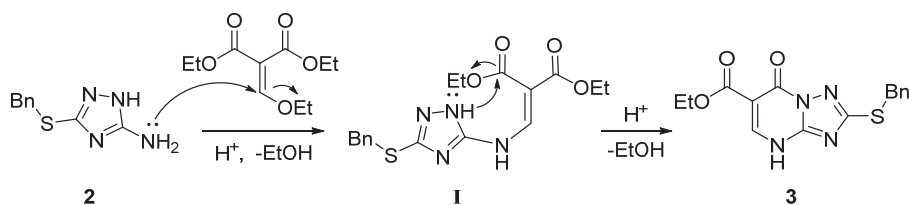


图3 合成化合物3的反应机理

1.3 实验试剂和仪器

实验试剂主要包括3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑(97%)、溴化苄(99%)和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(EMME, 97%)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司), 氢氧化钠(90%)、乙醇(99%, 天津广达试剂), 所有试剂均为分析纯, 无需特殊处理。

实验仪器: ZNCL-BS型磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司)、Bruker Plus 400 M型核磁共振谱仪(德国Bruker)、RE-2000E型旋转蒸发仪(天津科诺仪器设备有限公司)、ME303E型电子天平(梅特勒-托利多)、WFH-204B型三用紫外分析仪(上海驰唐电子有限公司)、X-4数字显示显微熔点测定仪(巩义市予华仪器有限公司)。

1.4 实验步骤

1.4.1 化合物2的制备^[12]

将3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑(1.16 g, 10 mmol)加入到盛有10 mL NaOH溶液(1 mol·L⁻¹)的三口圆底烧瓶中, 然后加入溴化苄(1.88 g, 10 mmol)的乙醇(20 mL)溶液。控制油浴温度在75 °C下加热反应30 min, 完毕后真空脱溶至体系溶液体积约为原来的1/2。在冰水浴下向残留液中加入10 mL水后继续搅拌, 体系中逐渐生成大量沉淀, 经抽滤后得到白色固体。粗产品在热的氯仿中重结晶进行纯化, 最后得到1.54 g白色固体5-(苄硫基)-1*H*-[1,2,4]-三唑-3-胺(2), 收率75%, 熔点为107–109 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H, NH), 7.38–7.20 (m, 5H), 6.12 (s, 2H, NH₂), 4.32 (s, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.6, 155.3, 137.2, 128.6, 128.5, 127.3, 37.3。

1.4.2 化合物3的制备^[10]

向圆底烧瓶中加入冰醋酸(10 mL)和化合物2(1.03 g, 5 mmol), 搅拌条件下滴加EMME (1.30 g, 6 mmol), 控制油浴温度为120 °C条件下回流反应6 h, 用TLC监测反应进程。TLC检测反应原料消失后自然冷却至室温, 此时圆底烧瓶底部有大量固体生成, 然后进行抽滤并用乙醚(5 mL × 2)洗涤滤饼, 即可得到0.84 g白色固体2-(苄硫基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯(3), 收率51%, 熔点为220–225 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H, CH), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H,

峰为与硫原子直接相连的亚甲基上的氢, δ 4.25处四重峰为与甲基直接相连的亚甲基上的氢, δ 1.28处三重峰为甲基上的氢。图6A为化合物4的氢谱谱图, 通过对比图5A和图6A, 乙基的特征峰消失, 证明化合物3分子中的酯基官能团已成功得到水解; 该结论在化合物3和化合物4的碳谱谱图中也得到了印证, 对比图5B中 δ 14.7 (CH_3)和 δ 60.9 (OCH_2CH_3)处的碳谱在图6B中并未出现。

学生在完成2-(苄硫基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸制备的基础上, 对其物理性质和核磁数据进行解析, 然后整理书写实验报告。不仅锻炼了实验操作技能, 巩固反应过程中涉及官能团转化的反应机理, 还学习了核磁共振数据处理软件(MestReNova)的使用方法, 而且能够对 ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱图进行解析, 提升学生理解、推理和探究的能力, 培养学生严谨认真的科研态度。

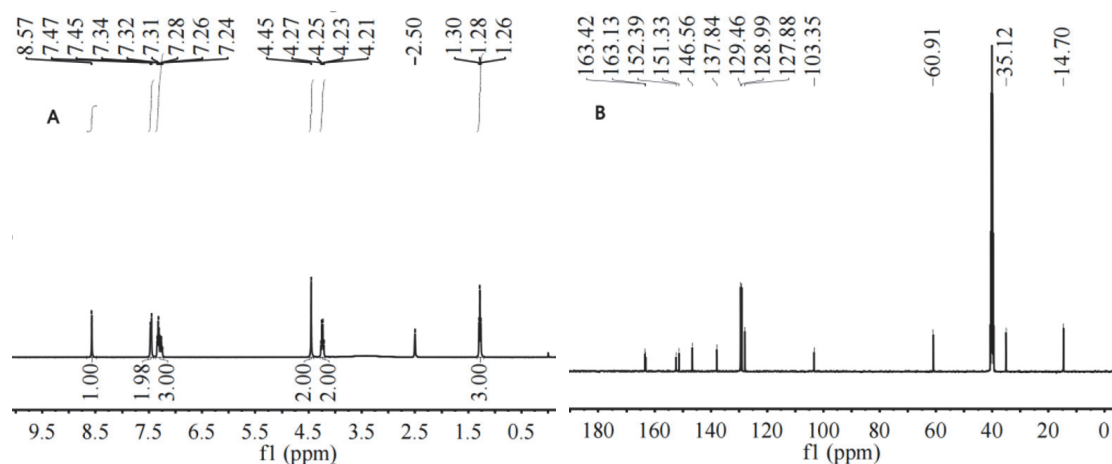


图5 化合物3的核磁共振氢谱和碳谱谱图

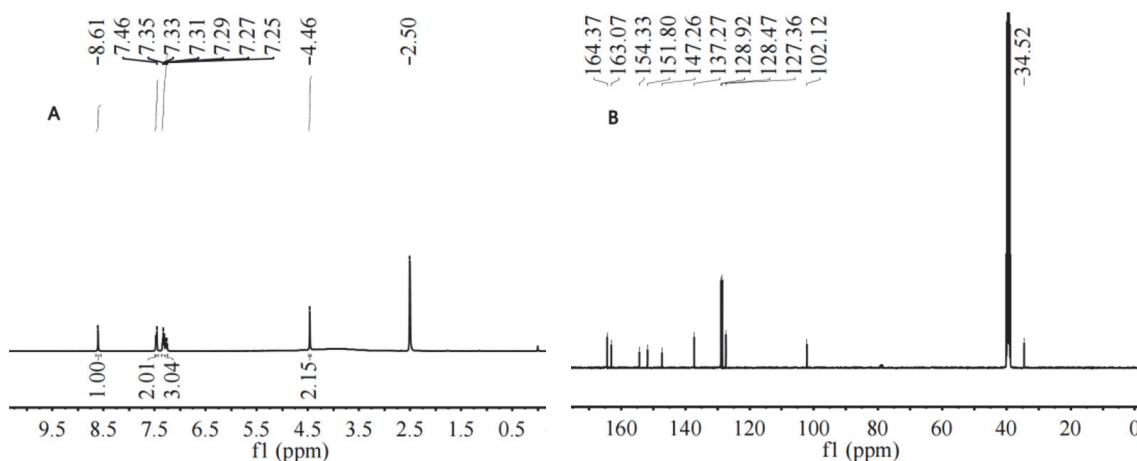


图6 化合物4的核磁共振氢谱和碳谱谱图

2.4 注意事项

(1) 化合物2的制备后处理过程中, 向残留液加入水的量需要控制, 原料3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑每投料1 g时后处理加入水量需要控制在8–12 mL; 若加水量太少, 生成沉淀少; 但加水量过多会生成粘稠液体, 造成无法生成沉淀。

(2) 化合物4进行纯化过程中, 利用产品与杂质(少量未反应的原料)在甲醇和水($V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}} = 3:1$)混合溶剂中不同温度下溶解度不同, 实现目标化合物的纯化, 混合溶剂的使用量与杂质含量、干燥

程度及质量有关, 需要少量分批(每次2 mL)次加入混合溶剂, 使其在60 °C下搅拌10 min后恰好能够溶解即可。

3 课后思考题

- (1) 亲核试剂的亲核强弱与哪些因素有关?
- (2) 活性亚甲基化合物除了本实验用到的EMME, 还有哪些化合物? 查阅文献并总结该类化合物在有机合成中的应用。
- (3) 利用重结晶的方式可以将含有杂质的部分化合物进行纯化, 有机化合物常用的纯化方式还有哪些?
- (4) 利用TLC跟踪反应进程中, 如何选取合适的展开剂体系? 实际操作中可能会遇到什么问题, 如何解决?
- (5) 核磁共振处理及分析软件(MestReNova)的使用中需要注意什么问题?

4 结语

本实验以3-氨基-5-巯基-1,2,4-三氮唑、溴化苄和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(EMME)为原料, 经过亲核取代反应、缩合反应及水解反应制备三唑并嘧啶类化合物, 理论知识涉及卤代烃、有机硫化物、杂环化合物、活性亚甲基化合物及酯类化合物的性质和基团转化, 包含加热回流、真空脱溶、TLC检测、重结晶等实验操作及核磁共振处理及分析软件的训练。该实验于2021年秋季学期在我校应用化学专业实验课程中首次增设, 目前共开设2个学期, 实验约需12–14 h, 多名学生反馈“通过本实验能使不同章节内容很好地联系起来, 提高了运用官能团的转化设计合成杂环化合物的能力”“这个实验设计的太棒了, 将很多知识点进行了串联, 希望老师们多设计一些这样的实验”……, 得到了同学的认可。另外, 前沿成果转化的教学内容, 增强学生参与实验的积极主动性, 为学生后续实习及本科毕业设计(论文)打下了很好的基础, 大大提高了学生的综合实验素质。

参 考 文 献

- [1] 教育部高等学校教学指导委员会. 普通高等学校本科专业类教学质量国家标准(上). 北京: 高等教育出版社, 2018: 130–136.
- [2] 熊珂, 邓钧文. 化学教育(中英文), **2020**, 41 (12), 56.
- [3] 贾建华, 李莲云, 李淑君, 石建新, 朱芳. 大学化学, **2020**, 35 (12), 132.
- [4] Amin, A.; Qadir, T.; Sharma, P. K.; Jeclani, I.; Abe, H. *Open Med. Chem. J.* **2022**, 16, e87410452209010.
- [5] Feng, J.; Geng, W. C.; Jiang, H. F.; Wu, B. *Biotechnol. Adv.* **2022**, 54, 107813.
- [6] Jadhav, P. A.; Baravkar, A. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2022**, 15 (2), 4.
- [7] Srivastava, A.; Singh, P. K.; Ali, A.; Singh, P. P.; Srivastava, V. *RSC Adv.* **2020**, 10, 39495.
- [8] 张进, 肖国民. 石油化工, **2022**, 40 (6), 579.
- [9] Wang, T. N.; Yang, S.; Li, H. Y.; Lu, A. D.; Wang, Z. W.; Yao, Y. W.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68 (2), 471.
- [10] Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L.; Kotovskaya, S. K.; Spasov, A. A.; Kucheryavenko, A. F.; Vasiliev, P. M.; Kosolapov, V. A.; Sirotenko, V. S.; Gaidukova, K. A.; et al. *Molecules* **2022**, 27 (1), 274.
- [11] Abd El-Aleam, R. H.; George, R. F.; Hassan, G. S.; Abdel-Rahman, H. M. *Bioorg. Chem.* **2020**, 94, 103411.
- [12] Heras, M.; Font, D.; Linden, A.; Villalgordo, J. M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 3204.
- [13] 张彦, 郑士才, 许响生. 山东化工, **2013**, 42 (10), 18.