2-氨基噻唑 5 位的羟甲基化和胺甲基化

王 锋^a 李稳宏^{*a} 李 冬^a 范 峥^a 李 珍^b^(a) 西北大学化工学院 西安 710069^(b) 陕西省石油化工研究设计院 西安 710054

摘要 采用微波法、封管加热以及酯基还原三种方法, 在 2-氨基噻唑衍生物的 5 位引入羟甲基, 得到一系列新的 5 位羟甲基取代的新衍生物. 并将三种方法进行对比, 结果表明, 封管加热对底物热稳定性要求苛刻, 反应时间长, 反应液杂, 反应收率低. 酯基还原的方法需在合成噻唑前引入酯基后还原, 路线长, 且收率低. 采用微波法, 反应时间短, 转化率高, 反应液副产物少, 收率明显高于其他两种合成方法. 同时报道了用 NaH 作碱制得氰基酯钠盐, 再经关怀关环、还原得到一系列 5 位为氨甲基的噻唑新衍生物.

关键词 2-氨基噻唑; 微波法; 噻唑

Hydroxymethylation and Aminomethylation of 2-Aminothiazol Derivatives at 5 Position

Wang, Feng^a Li, Wenhong^{*a} Li, Dong^a Fan, Zheng^a Li, Zhen^b^(a) School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069^(b) Shaanxi Research Design Institute of Petroleum and Chemical Industry, Xi'an 710054

Abstract Hydroxymethylation of 2-aminothiazol derivatives at 5 position irradiated by microwave was reported. The reaction results were compared by the method of microwave, sealed tube and reduction from ester. A series of novel hydroxymethyl derivatives were obtained. Through the experiments, sealed tube condition demanded high thermal stability of the substrate, and the reaction yield was low with messy reaction solution and long reaction time. The yield of reduction from ester is poor with longer synthetic route. The hydroxymethylation under microwave irradiation gave high yields with short reaction times. 2-Cyanoacetate sodium salt was prepared from NaH, and the yield was improved. Novel derivatives of aminomethylation on 5 position are obtained after cyclization and reduction.

Keywords 2-aminothiazole; microwave reaction; thiazole

2-氨基噻唑及其衍生物有着广泛的生物活性^[1~3]. 作为重要的一类医药活性化合物, 其合成受到广泛关注. 2-氨基噻唑及其衍生物具有广谱抗菌杀菌^[4,5]等生物活性^[6~9]. von Hippel-Lindau (VHL) 基因是一种肿瘤抑制基因, 可以减缓人体肿瘤细胞的生长, 但对 75% 的肾脏肿瘤细胞却不起作用. 5 位为氨甲基和羟甲基的噻唑及其衍生物已经被证实具有非常重要的生物活性^[10], 新的研究发现在 VHL 基因不起作用时其衍生物可以抑制癌细胞的生长^[11], 从而为探索一种新的治疗方案, 挽救患者的脏器, 甚至生命具有非常重要的临床价值.

2-氨基噻唑的 5 位引入羟甲基, 该羟基可以通过羟基官能团转换成卤素, 或 OM, OTf, OTs 等离去基团,

或氧化得到醛, 从而扩展反应类型, 对从 5 位进行结构修饰, 寻找更高活性的噻唑衍生物具有重要意义. 已有报道中多采用高温加热或者酯基还原合成类似, 但均不能得到非常理想的反应收率^[12,13], 微波法为化学合成提供了新的手段, 可以使反应方便地在高温下进行. 与传统加热方法比较, 微波法可以直接均匀加热反应底物, 加热效率高, 显著提高反应速度. 从而在很多化学合成反应中得到新的应用. 本文采用了微波法、封管加热和酯基还原三种方法在 2-氨基噻唑及其衍生物的 5 位引入羟甲基, 并通过一系列化合物的合成对合成方法进行验证 (Scheme 1).

* E-mail: liwenhong@nwu.edu.cn

Received June 15, 2011; revised October 20, 2011; accepted November 24, 2011.

Scheme 1

α 氯代或溴代酮和硫脲在乙醇中加热回流得到化合物 2-氨基噻唑^[14,15]。在制备氰基酯的报道中,文献均采用游离态化合物进行下步反应^[16,17]。而本文提出通过制备出更稳定的氰基酯钠盐直接投入下一步反应的新方法,再经过溴代、关环得到 2-氰基噻唑。2-氰基噻唑经氢化还原、酰氨化反应得到 5 位为酰胺的新衍生物(Scheme 2)。本文通过改变化合物 7 的芳香取代基,得到衍生物 13a 和 13b,对该系列化合物的合成方法进行了验证。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

对甲氧基苯胺购自蚌埠市海兴化工责任有限公司,对氯苯甲酸甲酯和 5-甲基异噻唑-3-甲酸购自百灵威科技有限公司,其余试剂原料均为市售分析纯。

Agilent 1100 Series DAD, ESI 电离源,液相色谱与质谱联用; Dionex U3000 高效液相色谱仪; Bruker AVANCE II 400 MHz 核磁共振波谱仪; CEM Discover 微波合成反应器。

1.2 实验过程

1.2.1 1-(4-甲氧基苯基)硫脲(2)的合成

根据文献[18]报道制备得到白色粉末化合物 2。收率 45%。核磁谱图数据与文献报道一致; MS (ESI) m/z (%): 183.2 ($[M+H]^+$, 92)。Anal. calcd for $C_8H_{10}N_2OS$: C 52.72, H 5.53, N 15.37; found C 52.74, H 5.50, N 15.34。

Scheme 2

1.2.2 4-(2-甲氧基乙基)-2-(4-甲氧基苯氨基)噻唑-5-甲酸甲酯(3)的合成

将 2-氯-5-甲氧基-3-羧基戊酸甲酯(9.73 g, 0.05 mol)溶于 100 mL 的 EtOH 中, 然后加入 1-(4-甲氧基苯基)硫脲(2) (9.11 g, 0.05 mol), 加热回流搅拌 5 h, TLC 显示反应完成。降至室温过滤, 得 13.06 g 白色固体化合物 3^[19,15]。粗品纯度 97%, 收率 81%。该粗品无需纯化可直接进入下一步反应, 也可以采用乙醇重结晶进一步纯化。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.80 (s, 1H, NH), 7.58 (d, $J=8.20$ Hz, 2H, PhH), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 2H, PhH), 4.28 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (t, $J=6.20$ Hz, 2H, OCH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (t, $J=6.20$ Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 167.34, 163.35, 155.37, 145.1, 136.23, 122.17, 118.19, 114.10, 65.63, 58.34, 55.22, 55.09, 29.90; MS (ESI) m/z (%): 323.4 ($[M+H]^+$, 70)。Anal. calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_4S$: C 55.88, H 5.63, N 8.69; found C 55.79, H 5.64, N 8.69。

1.2.3 [4-(2-甲氧基乙基)-2-(4-甲氧基苯氨基)噻唑-5-基]甲醇(4)的合成

方法 1^[20,21]: 将化合物 3 (16.12 g, 0.05 mol)溶于 50

mL 无水 THF 中, 干冰丙酮浴, 氮气保护下, 降温至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 缓慢滴入 DIBAL-H (33.3 mL, 0.05 mol) 的 THF 溶液. 滴加完毕, 控制温度在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min, 然后升温至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h. 反应完毕, 向反应液缓慢滴加饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应. 加入乙酸乙酯 30 mL 萃取三次. 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 所得粗品经过硅胶层析柱纯化, 得 9.12 g, 类白色固体 **4**. 收率 62%.

方法 2: 化合物 **5** (0.80 g, 3.03 mmol) 溶于 5 mL THF 中, 加入 2 mL 三乙胺和 5 mL 的 40% 甲醛水溶液, 所得混合物在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 微波加热反应 10 min. 反应液降至室温加入 10 mL 氨水, 室温搅拌 10 min, 然后用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次. 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩. 所得油状物不经过纯化直接进入下一步反应, 得 0.83 g 浅黄色化合物 **4**, 收率 93%. 经过甲醇重结晶得到分析检测样品.

方法 3: 化合物 **5** (0.80 g, 3.03 mmol) 溶于 5 mL THF 中, 加入 2 mL TEA 和 5 mL 的 40% 甲醛水溶液, 所得混合物在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 封管反应 1 h. 反应液降至室温加入 10 mL 氨水, 室温搅拌 10 min, 然后用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次. 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩. 所得油状物经过硅胶层析柱纯化, 得 0.50 g 类白色固体 **4**, 收率 56%. 经过甲醇重结晶得到分析检测样品.

化合物 **4**: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.78 (s, 1H, NH), 7.48 (d, $J=9.20\text{ Hz}$, 2H, PhH), 6.88 (d, $J=9.20\text{ Hz}$, 2H, PhH), 5.11 (t, $J=5.60\text{ Hz}$, 1H, OH), 4.43 (d, $J=5.60\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (t, $J=6.81\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 2.70 (t, $J=6.81\text{ Hz}$, 2H, CH_2); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 162.53, 154.42, 145.06, 135.45, 121.90, 119.08, 114.72, 71.70, 58.38, 55.75, 55.24, 29.81; MS (ESI) m/z (%): 295.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 85). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 57.12, H 6.16, N 9.52; found C 57.12, H 6.14, N 9.50.

根据化合物 **4** 的合成方法 2, 更换不同取代基的底物参与反应, 得到一系列的产物, 反应式见 Eq. 1, 最终产品的表征数据及反应收率如表 1 所示.

1.2.4 4-(吡啶-4-基)-2-(3-甲基苯胺)噻唑-5-甲醛(**6**)的合成

将化合物 **4f** (1.68 g, 5.6 mmol) 溶于 50 mL 苯中, 然后加入 MnO_2 (2.46 g, 28.2 mmol). 所得反应液加热 $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, 搅拌 2 h. 然后反应液降到室温, 过滤, 滤液浓缩, 所得油状物经过层析柱纯化, 得到 827 mg 黄色固体, 收率 50%. 谱图数据与文献[22]报道一致. MS (ESI) m/z (%): 296.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 95). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 65.06, H 4.44, N 14.23; found C 65.08, H 4.45, N 14.21.

1.2.5 3-(4-氯苯基)-3-羰基丙腈(**8**)的合成

在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 将 0.05 mol 的乙腈溶于 50 mL 的无水 THF 中, 缓慢加入 60% NaH (2.00 g, 0.05 mol). 混合物在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min, 然后缓慢加入对氯苯甲酸甲酯 (8.53 g, 0.05 mol), 控制在该温度下搅拌 2 h, 浓缩得浅棕色固体, 甲基叔丁基醚室温打浆得浅黄色固体 8.16 g, 纯度 98%, 收率 81%. 游离后质谱 MS (ESI) m/z (%): 180 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 68). 游离后谱图数据与文献[23]报道一致.

1.2.6 2-溴-3-(4-氯苯基)-3-羰基丙腈(**9**)的合成

根据文献[10]的方法, 化合物 **8** (1.01 g, 5.00 mmol) 溶于 15 mL 的四氯化碳中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (0.89 g, 5.00 mmol), 所得反应液加热回流 1 h. 然后降至室温, 过滤掉不溶物, 滤液浓缩. 所得油状物无需纯化直接进入下一步反应, MS (ESI) m/z (%): 258.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 70).

1.2.7 2-氨基-4-(4-氯苯基)噻唑-5-腈(**10**)的合成

将 2-溴-3-(4-氯苯基)-3-羰基丙腈 (1.42 g, 5.50 mmol) 溶于 20 mL 的 EtOH 中, 然后加入 TEA (1.02 g, 10.10 mmol) 和硫脲 (0.42 g, 5.50 mmol). 加热回流搅拌 3 h, TLC 显示反应完成. 反应液浓缩. 加入水 30 mL, 乙酸乙酯 50 mL 萃取三次, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩. 所得黄色固体 1.19 g (纯度 92.01%), 该粗品不经过纯化直接进入下一步反应, 收率 92%. 该粗品通过乙醇重结晶得到分析样品. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.82 (d, $J=8.42\text{ Hz}$, 2H, PhH), 7.46 (d, $J=8.42\text{ Hz}$, 2H, PhH), 6.05 (s, 2H, NH_2); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 164.05, 154.78, 139.44, 131.19, 129.51, 128.30, 112.58, 94.94; MS (ESI) m/z (%): 236.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 82). Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{S}$: C 50.96, H 2.57, N 17.83; found C 50.92, H 2.55, N 17.81.

1.2.8 4-(4-氯苯基)-5-氰基噻唑-2-基甲酸叔丁酯(**11**)的合成

将化合物 **10** (0.59 g, 2.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (0.505 g, 5.00 mmol), 然后滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.65 g, 3.00 mmol). 所得反应液室温搅拌过夜. 反应完成向反应瓶中加入水 10 mL, 用二氯甲烷萃取两

表 1 不同取代基的反应数据
Table 1 Reaction data for different substituents

Compd.	R ²	Ar	Yield/%	¹ N MR, MS and elemental analysis
4a			91	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ : 7.48 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2H, PhH), 6.83 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2H, PhH), 4.46 (s, 2H, OCH ₂), 3.68 (s, 3H, OCH ₃), 3.21~3.24 (m, 2H, CH ₂), 2.80~2.86 (m, 3H, CH ₂), 1.91~1.94 (m, 2H, CH ₂), 1.66~1.69 (m, 2H, CH ₂); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) δ : 160.26, 151.23, 150.29, 133.40, 122.76, 119.32, 115.28, 58.49, 56.23, 40.11, 27.58, 20.39; MS (ESI) <i>m/z</i> (%): (320.2 [M+H] ⁺ , 79). Anal. calcd for C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S: C 60.16, H 6.63, N 13.16; found C 60.15, H 6.64, N 13.13.
4b			88	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ : 8.44 (s, 1H, OH), 7.44~7.45 (m, 1H, PhH), 7.00~7.02 (m, 1H, PhH), 6.43 (s, 1H, PhH), 4.52 (s, 2H, OCH ₂), 3.34~3.36 (m, 3H, CH ₂ , CH), 2.92~2.96 (m, 2H, CH ₂), 1.88~1.91 (m, 2H, CH ₂), 1.75~1.78 (m, 2H, CH ₂); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) δ : 158.95, 153.24, 138.30, 133.47, 130.28, 122.16, 121.24, 119.44, 118.99, 55.36, 36.38, 27.53, 22.51; MS (ESI) <i>m/z</i> (%): 358.5 ([M+H] ⁺ , 77). Anal. calcd for C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS: C 50.28, H 4.78, N 11.73; found C 50.26, H 4.75, N 11.70.
4c			84	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ : 8.50 (s, 1H, NH), 7.43~7.45 (m, 1H, PhH), 7.00~7.02 (m, 1H, PhH), 6.36~6.37 (m, 1H, PhH), 4.48~4.49 (m, 2H, OCH ₂), 3.10~3.13 (m, 3H, CH ₂ , CH), 2.65~2.81 (m, 2H, CH ₂), 1.65~1.79 (m, 4H, 2CH ₂); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) δ : 160.23, 150.27, 138.04, 134.99, 129.66, 121.70, 121.24, 118.26, 117.58, 58.3, 52.9, 49.01, 45.35, 30.83, 25.79; MS (ESI) <i>m/z</i> (%): 358.3 ([M+H] ⁺ , 92). Anal. calcd for C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ OS: C 50.28, H 4.78, N 11.73; found C 50.24, H 4.79, N 11.71.
4d			85	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ : 10.51 (s, 1H, OH), 7.87~7.95 (m, 2H, PhH), 7.47~7.49 (m, 1H, PhH), 7.18~7.20 (m, 1H, PhH), 6.43 (s, 1H, NH), 4.50 (s, 2H, OCH ₂), 3.27~3.30 (m, 2H, CH ₂), 2.86~2.95 (m, 3H, CH ₂ , CH), 1.94~1.97 (m, 2H, CH ₂), 1.75~1.78 (m, 2H, CH ₂); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) δ : 150.33, 149.39, 143.95, 132.90, 131.81, 129.43, 125.41, 125.30, 122.59, 121.47, 119.22, 117.4, 115.0, 50.37, 35.72, 27.31, 22.8; MS (ESI) <i>m/z</i> (%): 358.2 ([M+H] ⁺ , 78). Anal. calcd for C ₁₆ H ₁₈ F ₃ N ₃ OS: C 53.77, H 5.08, N 11.76; found C 53.74, H 5.03, N 11.72.
4e			91	谱图数据与文献[22]报道一致. MS (ESI) <i>m/z</i> (%): 284.2 ([M+H] ⁺ , 90). Anal. calcd for C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS: C 63.58, H 4.62, N 14.83; found C 63.52, H 4.64, N 14.82.
4f			98	谱图数据与文献[22]报道一致. MS (ESI) <i>m/z</i> (%): 298.1 ([M+H] ⁺ , 76). Anal. calcd for C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS: C 64.62, H 5.08, N 14.13; found C 64.69, H 5.04, N 14.12.

次, 收集有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 所得的粗品用硅胶层析柱纯化得到类白色固体 0.80 g. 收率 95%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.57 (s, 1H, NH), 7.99 (d, *J*=8.80 Hz, 2H, PhH), 7.66 (d, *J*=8.80 Hz, 2H, PhH), 1.52 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 163.09, 157.75, 153.38, 135.13, 131.12, 129.36, 129.35, 114.50, 91.52, 83.08, 27.99; MS (ESI) *m/z* (%): 336 ([M+H]⁺, 25). Anal. calcd for C₁₅H₁₄ClN₃O₂S: C 53.65, H 4.20, N 12.51; found C 53.66, H 4.21, N 12.53.

1.2.9 4-(4-氯苯基)-5-[(5-甲基异噁唑-3-甲酰基)甲基]噻唑-2-基甲酸叔丁酯(12)的合成

5-甲基异噁唑-3-甲酸(0.07 g, 0.55 mmol)加入到 SOCl₂ (30 mL)中, 反应液回流 30 min, 减压浓缩, 加入 50 mL 甲苯带水减压浓缩 2 次, 得到黄色油状物.

将 0.17 g 的化合物 11 溶于 5 mL 乙醇中, 加入 Raney Ni 0.01 g. 所得混合物在氢气 0.3 MPa 压力下室温搅拌 4 h. 过滤反应液, 所得母液浓缩得胺.

将所制备好的酰氯溶于无水二氯甲烷(10 mL)中,

加入 TEA (0.10 g, 1.00 mmol), 然后加入胺(0.17 g, 0.50 mmol). 反应液室温搅拌过夜, 反应完毕, 反应液真空浓缩, 得到黄色油状物, 经过层析柱纯化, 得到 184 mg 黄色固体 **12a**, 收率 82%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.45 (s, 1H, NH), 9.50 (t, $J=5.71$ Hz, 1H, NH), 7.75 (d, $J=8.10$ Hz, 2H, PhH), 7.51 (d, $J=8.10$ Hz, 2H, PhH), 6.56 (s, 1H, Isoxazole-H), 4.58 (d, $J=5.71$ Hz, 2H, CH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, 3CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 173.24, 159.49, 159.17, 159.14, 158.40, 153.46, 144.93, 133.90, 132.90, 130.81, 128.97, 125.29, 125.24, 101.91, 81.77, 36.13, 28.88, 12.41; MS (ESI) m/z (%): 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 89). Anal. calcd for C₂₀H₂₁ClN₄O₄S: C 53.51, H 4.72, N 12.48; found C 53.50, H 4.75, N 12.50.

1.2.10 *N*-(2-氨基-4-(4-氯苯基)噻唑-5-基)甲基-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(**13**)的合成

将化合物 **12** (0.06 g, 0.14 mmol) 加入到盐酸二氧六环溶液(5 mL)中, 室温搅拌 2 h, 减压浓缩得到化合物 **13** 的白色盐酸盐粉末. 将该盐酸盐溶于水中, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液调 pH=8, 用二氯甲烷萃取三次, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得 45 mg 浅黄色固体 **13**, 收率 93%. 该固体通过乙醇重结晶得到分析样品. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.36~9.37 (m, 1H, NH), 7.67 (d, $J=8.40$ Hz, 2H, PhH), 7.44 (d, $J=8.40$ Hz, 2H, PhH), 6.95 (s, 2H, NH₂), 6.54 (s, 1H, Isoxazole-H), 4.44~4.45 (m, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 171.85, 167.07, 159.35, 146.08, 134.48, 132.43, 130.71, 128.78, 119.19, 101.90, 93.64, 36.33, 12.45; MS (ESI) m/z (%): 349.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 91). Anal. calcd for C₁₅H₁₃ClN₄O₂S: C 51.65, H 3.76, N 16.06; found C 51.60, H 3.75, N 16.01.

1.2.11 **13a** 和 **13b** 的合成

以 4-(3-氯苯基)-5-[(5-甲基异噁唑-3-甲酰胺)甲基]噻唑-2-基氨基甲酸叔丁基酯为原料, 根据化合物 **13** 的合成方法得到化合物 *N*-(2-氨基-4-(3-氯苯基)噻唑-5-基)甲基-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(**13a**), 淡黄色固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.35-9.38 (m, 1H, NH),

7.68~7.69 (m, 1H, PhH), 7.58~7.62 (m, 1H, PhH), 7.37~7.44 (m, 2H, PhH), 6.95 (s, 2H, NH), 6.73 (s, 1H, Isoxazole-H), 4.46~4.48 (m, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 171.71, 166.99, 159.25, 159.18, 145.59, 137.55, 133.47, 130.54, 128.51, 127.62, 127.46, 119.70, 101.78, 36.19, 12.32; MS (ESI) m/z (%): 349 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 97). Anal. calcd for C₁₅H₁₃ClN₄O₂S: C 51.65, H 3.76, N 16.06; found C 51.60, H 3.75, N 16.01.

以 5-[(5-甲基异噁唑-3-甲酰胺)甲基]-4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁基酯为原料, 根据化合物 **13** 的合成方法得到化合物 *N*-{[2-氨基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基]甲基}-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(**13b**), 黄色固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.41 (t, $J=5.62$ Hz, 1H, NH), 8.58 (d, $J=6.61$ Hz, 2H, PhH), 7.61 (d, $J=6.61$ Hz, 1H, PhH), 7.02 (s, 2H, NH₂), 6.54 (s, 1H, Isoxazole-H), 4.51 (d, $J=5.62$ Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 171.91, 167.42, 159.31, 159.12, 150.10, 144.50, 142.11, 123.10, 122.10, 105.21, 37.52, 12.05; MS (ESI) m/z (%): 316.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 89). Anal. calcd for C₁₄H₁₃N₅O₂S: C 53.32, H 4.16, N 22.21; found C 53.30, H 4.15, N 22.11.

2 结果与讨论

在制备化合物 **4** 时, 采用了三种合成方法进行对比. 实验数据表明, 微波法收率明显高于酯基还原和采用封管加热的反应(表 3). 从封管加热和微波加热温度条件优化实验结果可知, 当温度大于 130 °C 时, 反应收率迅速下降. 由于传统加热方式需要克服热传导过程, 加热时间长, 对底物的热稳定性要求苛刻, 反应温度高, 反应液变杂, 反应收率低(表 2). 采用还原酯基的方法需要在氯代物关环前引入酯基, 关环后再进行还原, 反应步骤长, 收率低. 微波方法反应时间短, 所得反应液纯度高, 副反应少, 收率高.

在制备溴代物时^[24,25], 反应中伴随着二溴取代物的生成, 减慢 Bu₄NBr₃ 的加料速度, 可以有效减少二取代副产物的产生, 通过液质联用(LCMS)监控二溴取代副产物的含量, 可以控制小于 8%. 实验发现在关环反应

表 2 不同温度的反应收率(%)对比^a

Table 2 Comparison of the reaction yield (%) at different temperatures

Compd.	80 °C		100 °C		110 °C		120 °C		130 °C		140 °C		150 °C		160 °C	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
4a	89	52	83	55	88	57	91	57	90	50	81	41	71	32	63	15
4b	75	44	78	45	82	48	88	45	80	44	72	40	65	33	55	21
4c	60	55	78	56	82	56	84	55	89	50	80	42	70	32	65	26

^a A: Irritated by microwave; B: synthesized in seal tube.

表3 不同反应条件下反应收率(%)对比

Table 3 Comparison of the reaction yield (%) at different reaction conditions

Condition	4	4a	4b	4c	4d	4e	4f
Microwave	93	91	88	84	85	91	98
Seal tube	56	57	45	55	47	65	79
Reduction	62	59	50	61	64	63	59

中,二取代产物同样可以和硫脲反应生成目标产物^[26,27],并且较单取代优先反应得到噻唑产物^[28]。

在无机碱如 NaHCO_3 , K_2CO_3 等存在下,溴代物和硫脲在乙醇回流下生成噻唑。所得产品纯度一般为 70%~80%,反应机理^[29]见 Scheme 4。当反应体系中不加入无机碱,由于噻唑自身的碱性促使反应进行,得到目标产物。在反应液降至室温时析出产品,可以得到纯度大约 95%的噻唑氢溴酸盐固体,该氢溴酸盐无需纯化,在下步反应液中加入等物质的量的碱在线游离参与反应,从而简化实验操作过程。

Scheme 4

采用文献[16]的方法制备化合物 8,乙腈和苯甲酸酯反应得到目标产物,但是当底物为吡啶甲酸酯时,用 $n\text{-BuLi}$, NaH 等作碱可以检测到产品,根据该文献后处理,所得酮在萃取真空浓缩后或者有机相干燥后室温放置开始变杂。该反应得到产品^[16]的最终收率只有 58%,经过核磁分析,该酮的 α 位的 H 化学位移在 δ 4.07。由于羰基和氰基的拉电子效应,该 H 具有一定酸性。在后处理调酸性时极易造成氰基水解,生成大极性杂质。因此本文采用 NaH 作碱,将 α 氰基酮做成稳定固体钠盐的新方法,简化了后处理操作,收率可以提高到 80%以上。

本文首次报道了微波法在 2-氨基噻唑衍生物的 5 位引入羟甲基,采用制备成钠盐的方法得到更加稳定的氰基酮中间体,从而在 5 位引入羟甲基得到 2-氨基噻唑衍生物,为 2-氨基噻唑衍生物的 5 位结构修饰提供了一条便捷的新途径。

References

- [1] Kearney, P. C.; Fernandez, N.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63(1), 196.
- [2] Haviv, F.; Ratajczyk, J. D.; DeNet, R. W.; Kerdesky, F. A.; Wal-

- ters, R. L.; Schmidt, S. P.; Holms, J. H.; Young, P. R.; Carter, G. *W. J. Med. Chem.* **1988**, 31(9), 1719.
- [3] Clemence, F.; Marter, O. L.; Delevalle, F.; Benzoni, J.; Jouanen, A.; Jouquey, S.; Mouren, M.; Deraedt, R. *J. Med. Chem.* **1988**, 31(7), 1453.
- [4] Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* **1971**, 14(3), 248.
- [5] Wagner, B.; Schumann, D.; Linne, U.; Koert, U.; Marahiel, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(32), 10513.
- [6] Liu, H.; Li, Z.; Anthonsen, T. *Molecules* **2000**, 5(9), 1055.
- [7] Xia, Z. P.; Smith, C. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66(10), 3459.
- [8] Zav'yalov, S. I.; Dorofeeva, O. V.; Rummyantseva, E. E.; Kulikova, L. B.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Zavozin, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35(2), 96.
- [9] Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Bour, Y.; Coleno, M. A.; Doble, A.; Doerflinger, G.; Huu, C. D.; Donat, M. H.; Duchesne, J. M.; Ganil, P.; Guerey, C.; Honore, E.; Just, B.; Kerphirique, R.; Gontier, S.; Hubert, P.; Laduron, P. M.; Blevec, J. L.; Meunier, M.; Miquet, J. M.; Nemecek, C.; Pasquet, M.; Piot, O.; Pratt, J.; Rataud, J.; Reibaud, M.; Stutzmann, J. M.; Mignani, S. *J. Med. Chem.* **1999**, 42(15), 2828.
- [10] Rae, D. R.; Gibson, S. G. *EP 368384*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 191335].
- [11] Sandra, T.; Denise, A. C.; Patrick, D. S.; Michael, P. H.; William, A. D.; Amato, J. G. *Cancer Cell* **2008**, 14, 90.
- [12] Turcotte, S.; Chan, D. A.; Sutphin, P. D.; Giaccia, A. J.; Hay, M. P.; Denny, W. A.; Bonney, M. M. *WO 2009/114552*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 151, 381337].
- [13] Dales, N.; Fonarev, J.; Fu, J. M.; Kamboj, R.; Kodumuru, V.; Liu, S. F.; Pokrovskaia, N.; Raina, V.; Sun, S. Y.; Zhang, Z. H.; *WO 2008/127349*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 493672].
- [14] Siddiqui, H. L.; Zia-Ur-Rehman, M.; Ahmad, N.; Weaver, G. W.; Lucas, P. D. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55(7), 1014.
- [15] Chaudhari, S. S.; Thomas, A. P. N. P.; Deshmukh, V. G.; Khairatkar, J. N.; Mukhopadhyay I. *WO 2009/144548*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 152, 12030].
- [16] Ghiron, C.; Nencini, A.; Micco, I.; Zanaletti, R.; Maccari, L.; Bothmann, H.; Haydar, S.; Varrone, M.; Pratelli, C.; Harrison, B. *WO 2008/087529*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 20092].
- [17] Liu, W.; Xiao, H.; Yang, Y. Q.; Zhao, G.; Zhou, J.; Zheng, C. W.; Chen, X. K.; Guo, Y. L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1768.
- [18] Goodyer, C. L. M.; Chinje, E. C.; Jaffar, M.; Stratford, I. J.; Threadgill, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11(19), 4189.
- [19] Siddiqui, H. L.; Zia-Ur-Rehman, M.; Ahmad, N.; Weaver, G. W.; Lucas, P. D. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1014.
- [20] Bayer, C. A.; Goergens, U.; Mihara, J.; Murata, T.; Yamazaki, D.; Yoneta, Y.; Araki, K.; Sasaki, N.; Domon, K.; Hatazawa, M.; Shimmojo, E.; Ichiara, T.; Ataka, M.; Shibuya, K. *WO 2010/043315*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 152, 453944].
- [21] Chuaqui, C.; Cossrow, J.; Dowling, J.; Guan, B.; Hoemann, M.; Ishchenko, A.; Jones, J. H.; Kabigting, L.; Kumaravel, G.; Peng, H.; Powell, N.; Raimundo, B.; Tanaka, H.; Van, V. K.; Vessels, J.; Xin, Z. L. *WO 2010/078408*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, 153, 174965].
- [22] Michael, P. H.; Sandra, T.; Jack, U. F.; Muriel, B.; Denise, A. C.; Patrick, D. S.; Phuong N.; Amato, J. G.; William, A. D. *J. Med. Chem.* **2010**, 53(2), 787.
- [23] Al-Qalaf, F.; Abdelkhalik, M. M.; Bassam, A. A.; Mandani, F. *Molecules* **2009**, 14(1), 78.
- [24] Kihara, M.; Kashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Nagao, Y. *Heterocycles* **1992**, 34(4), 747.
- [25] Tillu, V. H.; Shinde, P. D.; Bedekar, A. V.; Wakharkar, R. D.

- Synth. Commun.* **2003**, 33(8), 1399.
- [26] Sakata, M.; Shirakawa, Y.; Kamata, N.; Sakaguchi, Y.; Nishino, H.; Ouyang, J.; Kurosawa, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37(2), 269.
- [27] Ahluwalia, V. K.; Arora, K. K.; Kaur, G.; Mehta, B. *Synth. Commun.* **1987**, 17(3), 333.
- [28] Prakash, R.; Kumar, A.; Aggarwal, R.; Prakash, O.; Singh, S. P. *Synth. Commun.* **2007**, 37(15), 2501.
- [29] Saeed, B.; Sahar, N.; Shokat, H. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2521.

(Zhao, X.; Fan, Y.)