均三嗪衍生物的合成研究进展

罗浩敏 王 辉* 曾 卓* 曾和平

(华南师范大学化学与环境学院 广州 510006)

摘要 均三嗪分子具有特殊的芳香环骨架, 其中的 3 个碳原子可直接连接烃基或通过杂原子连接烃基构成各种星型结构的三取代均三嗪分子, 它们因具有良好的物理和化学性能被广泛应用于功能材料、医药等领域. 从腈类化合物的环聚及均三嗪分子侧链的修饰角度综述了三取代均三嗪衍生物在合成方面的研究进展.

关键词 三取代均三嗪; 合成; 进展

Progress in the Synthesis of *s*-Triazine Derivative

Luo, Haomin Wang, Hui* Zeng, Zhuo* Zeng, Heping

(School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Abstract *s*-Triazine has special cycle aromatic structure and can constitute various trisubstituted *s*-triazine derivatives, which possess star-shaped molecular structure, by linking directly or indirectly with hydrocarbon group. These new trisubstituted *s*-triazine derivatives were widely applied in function materials, medicine and other fields for their good physical and chemical properties. In this paper, the progresses in the synthesis of trisubstituted *s*-triazine derivatives were summarized by cyclotrimerization of nitrile compounds and side-chain modification of trisubstituted *s*-triazine.

Keywords trisubstituent *s*-triazine; synthesis; progress

均三嗪类化合物的合成早在 1888 年就已见诸报道^[1-2], 百余年来, 其衍生物包括小分子化合物、超分子化合物以及聚合物被广泛应用于医药、纺织、橡胶等行业, 作为抗菌剂、杀虫剂、活性染料、荧光增白剂、炸药以及催化剂等, 特别是近十年来发光材料合成的飞速发展, 大量结构新颖的均三嗪类衍生物被合成^[3-8], 其合成途径主要是腈类化合物的环聚及均三嗪侧链的修饰, 本文从连接不同原子均三嗪衍生物的角度综述了均三嗪衍生物近年来的合成研究进展.

1 与碳原子直接相连的均三嗪衍生物的合成

与碳原子直接相连的均三嗪衍生物包括脂肪烃基和芳烃基均三嗪衍生物, 其合成一般是通过底物的环聚以及三甲基均三嗪的修饰来进行^[9].

1.1 环聚合成均三嗪衍生物

烷基均三嗪及芳基均三嗪可通过不同的底物环聚获得, 最常用的底物是腈类化合物. 早在 1900 年

Wheeler 和 Johnson^[10]就报道了以腈和脂肪醇为原料经烷基胺缩聚合成脂肪烃基类均三嗪衍生物, 但反应产率很低. 1961 年 Schaefer 等^[11]发现乙酸可以催化该反应, 且将产率提高到 50% 以上, 并推测了其可能的反应机理, 如 Scheme 1 所示.

Scheme 1

路易斯酸也可作为腈类化合物环聚的催化剂, 2002 年 Xu 等^[11]用钐(II)盐与正己胺组成催化体系, 在 80 °C 条件下, 催化芳香腈类化合物发生环缩聚反应(Eq. 1),

* E-mail: huiwang@scnu.edu.cn

Received September 19, 2012; revised December 3, 2012; published online December 25, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272080) and the Science and Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2008B010600008).

国家自然科学基金(No. 21272080)、广东省科技计划(No. 2008B010600008)资助项目.

得到芳基类均三嗪衍生物(表 1). 反应产率都较高, 是合成芳香类均三嗪衍生物的好方法. 但机理目前并不十分清楚. 从表 1 可知, 苯乙腈和吡啶乙腈均有较好的产率, 且反应时间短, 所需温度低.

表 1 钐(II)催化芳香腈类化合物环聚生成芳基类均三嗪衍生物 **2a ~ 2j**

Table 1 Cyclotrimerization of arynitriles to *s*-triazine by samarium(II) complex catalysis

Entry	Ar	Catalytic	Temp./°C	Time/h	Yield/%
a	Ph	SmI ₂	80	3	99
b	4-Py	SmI ₂	80	5	99
c	2-Py	SmI ₂	120	24	98
d	4-ClC ₆ H ₄	SmI ₂	80	5	81
e	3-CH ₃ C ₆ H ₄	SmI ₂	80	5	82
f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	SmI ₂	120	48	99
g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	SmI ₂	120	48	73
h	Ph	(CH ₃ C ₅ H ₄) ₂ Sm	80	24	99
i	Ph	(Ar'O) ₂ Sm ^a	80	24	99
j	4-Py	(Ar'O) ₂ Sm ^a	80	5	97

^aAr' = 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl.

非均相的介孔材料也是烷基腈类环聚的优良催化剂, 2007 年 Goettmann 等^[12]报道了在非均相的介孔石墨氮化物(mpg-C₃N₄) (Scheme 2)催化下的烷基腈类衍生物环聚生成烷基类均三嗪衍生物的反应(Scheme 3). 研究发现, 由氮腈形成的 mpg-C₃N₄ 催化体系具有极好的催化性能, 能在相对较为温和的条件下直接催化烷基腈类衍生物生成均三嗪化合物, 产率高达 100%. 该方法具有高效、高产的特点. 同时还发现类似 mpg-C₃N₄ 具有高表面积的多相非金属催化剂在催化碳氮三键的环缩聚反应中也具有极高的催化活性.

mpg-C₃N₄

Scheme 2

采用其他原料先生成烷基亚胺酸酯再环聚也可获得均三嗪, 1976 年 Becker 等^[13]利用醛类衍生物和液氨为起始原料, 在甲醇溶液中, 以 LiCl 催化, 经电化学氧化

Scheme 3

转化为烷基亚胺酸酯, 再缩聚生成均三嗪环. 这是以醛类衍生物利用电化学氧化直接合成均三嗪的方法, 但是该反应的产率仅 20%左右.

除直接环聚生成均三嗪外, 也可通过多步骤反应合成均三嗪衍生物, 如每步反应的收率都很高, 也是好的合成方法. 1982 年 Lin 等^[14]以 *N'*-酰基-*N,N*-二甲基脒 **11a ~ 11h** 为底物, 在 H₂S-AcOH 催化体系中, 先转化为 *N*-硫代酰基苯甲酰胺, 产率在 90%以上; 然后通过硫的乙基化得到 *N*-酰基硫代亚胺酸酯, 产率也在 85%以上; 最后在甲醇钠的作用下与脒缩合得到均三嗪衍生物 **15a ~ 15h**, 产率 60%~93% (Scheme 4). 实验数据表明脒的反应活性很大程度上取决于碳上的 R'', 当 R'' 为苯基时的产率比甲基高 10%~20%, 更有利于均三嗪环的合成, 而且此法可以合成不对称烷基均三嗪衍生物, 如表 2 所示.

Scheme 4

腈类化合物也可以在氨气氛围下发生环聚, 2004 年

表 2 以 *N'*-酰基-*N,N*-二甲基脒为底物合成的均三嗪衍生物 15a~15h

Table 2 *s*-triazine 15a~15h from *N'*-acyl-*N,N*-dimethyl-amidine

Entry	R	R'	R''	Yield/%
a	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	60
b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	93
c	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	61
d	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	71
e	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	70
f	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	86
g	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	62
h	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	70

Hung 等^[15]报道了 2,4,6-三全卤代甲基(或乙基)均三嗪的合成方法, 并以此作为三嗪类衍生物的合成前体(Eq. 2). 该小组分别以二氟一碘乙腈(**16a**)和 2,2,3,3-四氟-3-碘丙腈(**16b**)为原料, 在催化剂及氨气氛下, 发生聚合分别得到 2,4,6-三(二氟一碘)甲基均三嗪(**17a**)和 2,4,6-三(1',1',2',2'-四氟-2'-碘乙基)均三嗪(**17b**), 产率分别为 33% 和 51%. 此法缩减了三嗪衍生物的合成步骤, 有利于工业化生产. 全卤代侧链的三嗪衍生物分子中的卤素原子是新的活性位点, 可被各种亲核试剂取代而衍生成具有良好热稳定性的树状均三嗪分子.

金属配合物也是脒类化合物环聚的催化剂, 2003 年 Janczak 等^[7]用脒基吡啶与镁酞青染料(Scheme 5)形成配合物, 在 200 °C 以下促进脒基吡啶聚合生成 2,4,6-三(2-吡啶基)均三嗪(**19**)和 2,4,6-三(4-吡啶基)均三嗪(**21**) (Scheme 6). 虽然脒基吡啶与镁酞青染料形成配合物增大了分子间的空间位阻, 看似不利于聚合反应的发生, 但配位键的形成反而为脒基吡啶分子间的聚合反应提供了反应的平台, 提高了分子碰撞的几率, 提升了反应产率. 脒基吡啶与镁酞青染料所形成络合物的稳定性很大程度上依赖于反应温度的高低, 该方法分离过程简单, 产品纯度高, 副产物少.

Scheme 5

Scheme 6

三氟甲磺酸是常用催化剂, 特别是在合成一些具有较大共轭体系的芳基均三嗪衍生物中使用, 而这些较大共轭体系的均三嗪分子有较高的分子内电子转移效率, 被广泛应用在有机电致发光器件(OLED)材料的制备上. 2011 年 Ren 等^[16]报道利用三氟甲磺酸作为催化剂, 氯仿作为溶剂, 在无水无氧及室温条件下合成了一系列具有较大共轭体系及较高分子内电子转移效率的均三嗪化合物(Scheme 7). 研究发现化合物 **23** 和 **27** 等取代基较小的物质有较高的产率, 分别为 91%和 78%, 但是对于取代基较大的物质如 **28** 和 **29**, 其产率则仅为 40%和 38%. 由于均三嗪化合物具有低聚合以及稳定的电致发光性能, 实验表明, 以化合物 **27** 为发光层的 OLED 能发射稳定的蓝光, 在电流效率 1.47 cd/A 下, 器件的最大亮度为 3093 cd/m².

空间位阻效应对均三嗪衍生物的合成影响很大, 因此为了合成具有高分子量且复杂结构的侧链取代均三嗪, 除了直接利用脒类化合物的环合缩聚外, 也可以在聚合反应的基础上先合成空间结构较小的侧链取代均三嗪, 再通过均三嗪环取代基侧链上活跃的离去基团在温和条件下扩展侧链得到大分子衍生物. 2009 年 Chen 等^[17]以三芳基均三嗪为前体设计合成了具有更大共轭效应的刚性平面结构化合物 2,4,6-三(3-联苯基)-1,3,5-均三嗪(**32**), 2,4,6-三(3-三联苯基)-1,3,5-均三嗪 **33** 和 2,4,6-三[3-(9,9'-螺二芴)]-1,3,5-均三嗪(**35**), 产率分别为 99%, 98%和 63% (Scheme 8). 反应是先以 3-溴苯

腈(**30**)和 3-氰基-9,9'-螺二芴(**34**)为原料, 在三氟甲磺酸催化下三聚分别生成 **31** 和 **35**, 化合物 **31** 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

及 Pt-Bu_3 催化下, 分别与苯硼酸、1-二联苯硼酸反应制得化合物 **32**, **33**. 研究发现, 这类具有大共轭结构及刚

性平面的均三嗪化合物大多具备较高的三重态能, 化合物 **32**, **33** 都具有较高的量子效率及功率效率, 能发射稳定的绿色磷光, 在电致发光材料中表现出较高的优越性, 具有代表性的是由化合物 **33** 所制成的器件在 13 V 电压下其最大发光亮度高达 109000 cd/m².

2010 年 Idzik 等^[18]用 4-溴苯腈为起始原料在三氟甲磺酸催化下制得化合物 **36**, 再以钯(0)为催化剂, 在 120 °C 以及甲苯作溶剂的条件下, 用含杂原子芳基的叔丁基锡进攻化合物 **36** 侧链上的活泼卤原子, 得到通过苯环衍生的含芳香杂环的均三嗪衍生物 **37a~37b**, 反应具有较高的产率(Eq. 3). 由均三嗪环与杂原子芳环所组成的 D- π -A 体系, 具有活跃的电子流动性和稳定的树状结构, 也被广泛应用于生物活性试剂及光电子设备.

1.2 三甲基均三嗪的修饰合成三乙烯基均三嗪衍生物

三甲基均三嗪中的甲基氢具有活性, 在碱的催化下可脱去甲基上的质子得到均三嗪碳负离子, 然后在极性溶剂中与醛发生 Knoevenagel 反应, 得到乙烯基类均三嗪衍生物; 如采用芳香醛类与其发生缩合反应, 其产率可随芳环上取代基类型以及芳环的不同而改变. 乙烯基类均三嗪衍生物因可构成由推、拉电子部分组成的 π - π 共轭体系, 且在酸、碱、高温环境下稳定性良好而被广泛应用于光、电、磁材料^[6]. 另外由于乙烯基类均三嗪在强极性溶剂中也具有较强的溶剂化显色效应^[19], 该类化合物也有望应用于空气质量检测领域.

2003 年 Meier 等^[20]以苯甲醛衍生物与三甲基均三嗪为原料合成了系列具有苯乙烯基结构单元的非线性树状分子, 并研究了苯环上的取代基对缩合反应的影响. 该研究小组选取一系列取代的苯甲醛衍生物, 在含有 20% KOH 的甲醇溶液里与化合物 **7** 加热回流获得反式(E)目标产物(表 3). 从反应的产率来看, 苯甲醛上取

代基的电子效应并不显著, 但取代基的空间效应较为突出. 苯甲醛对位上连有一些小的推电子基团, 促进反应进行, 如 **38b** 和 **38e**; 但推电子基的体积过大, 产率反而减小, 如 **38c** 和 **38d** (Scheme 9). 对于具有两个以上对位延伸的共轭苯乙烯基结构单元的苯甲醛, 尽管末端苯环中有 3 个推电子的烷氧基, 但三嗪衍生物 **38g~38j** 的产率还是逐渐减小, 说明共轭延伸的苯乙烯基单元越多, 其末端苯环上的烷氧推电子基团对产率的影响越小, 反而会因其空间位阻过大而抑制反应的进行, 导致均三嗪衍生物的产率降低. 另外芳醛在强碱性条件下易发生歧化, 也是影响产率的因素之一, 对于空间位阻较大的化合物可以用碱性较强的叔丁醇钾的四氢呋喃(THF)溶液作为催化碱液以提高均三嗪碳负离子的进攻能力, 促进反应发生.

除了线性侧链的三嗪衍生物外, 通过乙烯基连接三苯胺类侧链的三嗪衍生物也有报道. 2009 年王光荣等^[21]报道了白色电致发光材料 2,4,6-三[4-(二对甲苯氨基)苯乙烯基]均三嗪的全合成(Eq. 4), 以 2,4,6-三甲基均三嗪与 4-二对甲苯氨基苯甲醛(**39**)在 KOH 的甲醇溶液中回流发生 Knoevenagel 缩合反应得到淡黄色产物 2,4,6-三[4-(二对甲苯氨基)苯乙烯基]均三嗪(**40**), 产率 43.7%, 比前述 **38d** 的产率稍高. 研究发现, 除目标产物外, 还有部分侧链甲基缩合的副产物以及化合物 **39** 分子间的缩合副产物存在, 当 KOH 的浓度控制在 0.1 mol/L 时对目标产物最有利, KOH 的浓度太高时, 副产物增多. 该化合物是一种能发出稳定白光的材料.

Scheme 9

表 3 具有苯乙烯基结构单元的均三嗪衍生物 **38a~38j** 的合成Table 3 Synthesis of a series of *s*-triazine derivatives **38a~38j** which have styryl arms unit

38	R	Base	Solvent	Yield/%
a	Ph	KOH	CH ₃ OH	87
b		KOH	CH ₃ OH	94
c		KOH	CH ₃ OH	55
d		KOH	CH ₃ OH	39
e		KOH	CH ₃ OH	96
f		KOC(CH ₃) ₃	DMF	18
g		KOC(CH ₃) ₃	THF	79
h		KOC(CH ₃) ₃	THF	61
i		KOC(CH ₃) ₃	THF	44
j		KOC(CH ₃) ₃	THF	15

也有将稠杂环和单杂环引入到乙烯基型均三嗪衍生物中, Kong 等^[22]以 2,4,6-三甲基均三嗪与化合物 *N*-丁基-9,10-硫氮蒽-2-甲醛(**41**)在甲醇溶液中反应, 以 KOH 的 THF 溶液作为催化碱液, 合成了乙烯基连接含杂原

子线性芳香稠环的均三嗪衍生物, KOH 的 THF 溶液具有降低溶剂极性, 防止芳香醛歧化的作用, 产物 **42** 的产率可达到 74% (Eq. 5). 研究发现通过增强均三嗪环侧链取代基的推电子能力, 可有效降低分子的偶极距, 减小分子内电荷转移, 阻碍电子的荧光猝灭, 从而获得更大的荧光量子产率和稳定性.

2011 年 Liu 等^[23]合成了一种乙烯基连接单杂环的均三嗪衍生物 **44**, 其合成方法是将溶有叔丁醇钾的 1-甲基吡咯-2-甲醛(**43**)逐滴滴入 2,4,6-三甲基均三嗪的 THF 溶液中, 在氮气保护下加热回流, 解决了芳醛在高温下易氧化的问题, 得到产物 **44**, 产率高达 94.8% (Eq. 6), 可见体积小还是较有利于反应. 性能研究发现, 这类由均三嗪环与具有推电子能力的基团所构成的 D- π -A 构型的极性分子, 在制成的光电器件上具有比普通线性极性分子更高的光电活性.

2 与杂原子直接相连的均三嗪衍生物的合成

2.1 与氮原子直接相连的均三嗪衍生物

与氮原子直接相连的均三嗪衍生物包括三嗪环连有氨基及取代胺基的衍生物, 此类衍生物的合成目前常见有 3 种, 一是三嗪环连三个氨基的衍生物 2,4,6-三氨基均三嗪即三聚氰胺的合成, 二是三嗪环上有 1~3 个

取代胺基的衍生物合成, 三是三嗪环上有两个氨基的二氨基均三嗪衍生物合成. 这些化合物在发光材料、医药及活性催化剂^[24]上显示出较好的应用前景.

2.1.1 2,4,6-三氨基均三嗪的合成

2,4,6-三氨基均三嗪目前是以尿素为原料, 硅胶、硅胶胶、氧化铝等作催化剂, 在 380~450 °C 下合成得到. 目前主要有高压、低压及常压三种工艺. 但无论哪种工艺都存在催化剂夹带、产品回收困难的缺陷. 2011 年 Zhu 等^[25]报道了一种新的低温合成工艺, 有效地解决了原有生产工艺存在的反应条件苛刻、原料利用率低、能耗高等缺点. 反应以尿素或者缩二脲或者三聚氰酸为原料, 在 150~250 °C 以及保持氨气分压 0~50 MPa 条件下, 反应直接得到产物, 产率高达 95%. 该反应过程中不放出 CO₂, 原料利用率高, 污染少.

2.1.2 胺基均三嗪衍生物的合成

三取代胺基均三嗪衍生物的合成, 早在 1874 年就有相关文献报道^[26,27], 以 2,4,6-三氯均三嗪为原料, 利用均三嗪环上活泼的卤原子与胺发生亲核取代制得含胺基取代的均三嗪衍生物. 其中 2,4,6-三氯均三嗪除了可以通过氯化氰环聚合成外, Babasaheb 等^[28]还利用羧酸及液氨为起始原料在室温下以高达 96% 的产率得到酰胺中间体, 再在催化剂作用下从酰胺直接合成得到 2,4,6-三氯均三嗪, 产率可达 90%.

2004 年 Inomata 等^[29]报道了利用 2,4,6-三氯均三嗪 **45** 为原料, 在乙醚中与 *N,N*-二芳基胺基锂作用发生亲核取代反应(Eq. 7), 得到与 3 个 N 原子直接相连的均三嗪衍生物 **46a~46d**. 该方法条件温和, 在回流温度下就达到 60% 以上的产率.

若要合成不同取代胺基均三嗪衍生物, 可以通过控制 2,4,6-三氯均三嗪和胺的物质的量之比来进行^[30]. 以化合物 **45** 为原料, 与胺在较为温和的条件下合成中间体模板(Eq. 8), 然后再进一步合成不同取代胺基的均三嗪衍生物, 该方法也是一取代胺基均三嗪的合成途径.

2005 年 Agarwal 等^[8]以化合物 **45** 为前体, 与对硝基苯胺在 THF 溶剂中回流发生亲核取代得到化合物 **47**, 并以 **47** 为基本骨架合成了一系列具有较强抗疟作用的环氯胍类似结构的化合物 **48** (Scheme 10).

Scheme 10

2009 年 Sunduru 等^[31]也报道了类似的合成方法, 作者以 2-氨基-4-甲基-6-苯基嘧啶(**49a~49b**)为原料, 在 K₂CO₃ 的 THF 溶剂中与化合物 **45** 发生亲核取代合成化合物 **50a~50b** (Eq. 9), 再以化合物 **50a~50b** 为基本框架合成具有高抗菌性、高选择性的抗杜氏利什曼药物.

2.1.3 二氨基均三嗪衍生物的合成

二氨基均三嗪的合成主要以双氰胺和氰基衍生物为原料,在控制物料比的条件下通过腈类衍生物环聚获得目标产物^[32].

1958年Case等^[33]报道了2,4-二胺-6-(2-吡啶)-1,3,5-均三嗪(**52**)的合成.双氰胺(**51**)和2-氰基吡啶(**18**)在KOH-乙二醇二甲醚中加热回流,得到预期产物**52**,产率78%(Eq. 10).研究发现KOH-乙二醇二甲醚不仅具有催化活性,而且可作反应溶剂,有利于产品的分离纯化.目前此合成方法仍在应用之中^[34].

2003年Shie等^[35]利用一锅煮法合成了一系列二氨基均三嗪衍生物(Scheme 11).他们以醛为原料,在体积比为1:9的THF与氨水(28%)混合溶剂中及室温条件下,利用碘将醛氧化成相对应的腈类化合物,然后直接加入KOH及双氰胺(**51**)继续加热回流反应12~48 h合成得到二氨基均三嗪衍生物**53a~53g**,产率除**53b**为56%外,其余产率均在70%~80%之间.该方法的特点是以水为媒介,相比有机溶剂来说更为安全,且产物易于分离提纯,操作简单.2012年Wani等^[36]利用该合成路线合成了具有抗阿米巴痢疾能力的药物,反应先利用羟胺盐酸盐进攻羰基生成肟,然后用乙酸酐将肟脱水得到相应的腈类化合物,再与双氰胺环聚获得**57**(Scheme 12).

2.2 与氧原子直接相连的均三嗪衍生物

与氧原子直接相连的均三嗪衍生物主要有三羟基均三嗪及羟氧基均三嗪衍生物,这些衍生物在新型材料、分子识别、农药以及医药等方面都具有潜在的应用价值^[37,38].

2.2.1 三羟基均三嗪的合成

2,4,6-三羟基均三嗪即三聚氰酸是合成直接与氧相连的均三嗪衍生物的原料之一.其合成有以尿素为原料和以2,4,6-三氯均三嗪为原料两种途径.

2,4,6-三羟基均三嗪的尿素合成途径有固相法和液相法两种工艺^[39].固相法是将尿素直接加热至280℃以上,在高温下发生缩合得到粗品,然后在无机酸中煮沸精制.该合成工艺虽广泛应用于工业生产,但存在着能耗高、耗时长、环境污染大等缺点,且在高温下尿素易

Scheme 11

Scheme 12

升华,不利于目标产物的合成.液相法是将尿素的缩合过程置于环丁砜、四甘醇、二甲醚、二甘醇-丁醚及环己醇等有机溶剂中,产物无需精制即可,该工艺具有产品纯度高、反应连续性好、温度低等优点,在很大程度上减少了尿素的升华,提高了反应产率.

2009年Zhao等^[40]报道了一种2,4,6-三羟基均三嗪的液相合成新工艺,该工艺有效地解决了液相产品色泽深的问题.由于在液相法生产工艺中大量使用有机溶剂,使得产物颗粒上残留微量溶剂及溶剂裂解的有色产物,即使水洗、酸洗也难以除去.新工艺利用有机溶剂冷液快速冷却产物混合热液,使2,4,6-三羟基均三嗪从溶剂中充分结晶,同时也避免了溶剂中的有色产物在产物颗粒表面的沉积.新方法无需酸洗精制,避免了水洗过程,提高了产品产率和色泽.

2010年She等^[38]也对传统的2,4,6-三羟基均三嗪液相合成法(Scheme 13)进行了改进.使用廉价的柴油、煤油代替高价格的有机溶剂,不仅降低了生产成本,而且提高了产率.研究还发现底物在金属盐或者铵盐如CaCl₂, ZnCl₂, KNO₃, (NH₄)₂SO₄, NH₄Cl, NH₄NO₃等催化下更有利于提高尿素的环聚效果.他们选用单一的非极

性溶剂, 以 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 为催化剂, 加热到 $190\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 产率高达 82.4% , 相比传统方法更加经济、简便, 更适用于工业化生产。

Scheme 13

2,4,6-三氯均三嗪上的氯被取代也是合成 2,4,6-三羟基均三嗪的途径。2007 年 Arya 等^[41]利用负载在沸石上的金属氢化物作为催化体系, 在微波照射下, 2,4,6-三氯均三嗪环上的氯原子被羟基取代(Eq. 11), 得到 2,4,6-三羟基均三嗪(**59**), 反应产率高达 97% 。研究发现该催化体系与路易斯酸催化剂相比具有较高的热稳定性及环境友好性。

2.2.2 三羟基取代均三嗪的合成

2009 年 Ak 等^[42]以化合物 **45** 和 4-(1-吡咯基)苯酚(**60**)为原料, 在 N_2 及 NaOH 中, 经亲核取代反应获得目标产物 **61** (Eq. 12), 反应转化率高达 76% 。研究发现, 反应温度对该类反应的转化率影响较大, 反应开始阶段宜保持在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 之间, 之后再逐渐提高至回流温度, 可保持较好的反应产率。测试发现, 化合物 **61** 除了具有高导电性外, 还具有比多聚吡咯要低的 $\pi\text{-}\pi^*$ 电子跃迁 (371 nm) 以及较高的能隙 (2.37 eV), 在光电器件的应用上具有很高的价值。

2010 年 Koc 等^[43]同样以化合物 **45** 为前体合成一系列具有抗菌性作用的化合物, 其收率都在 60% 以上 (Scheme 14)。其中 **64c** 和 **64d** 具有较好的抗革兰氏

阳性菌类活性。研究发现改变连接在苯并咪唑环上取代基, 可有效调节产物的抗菌活性。

Scheme 14

不同羟基取代均三嗪衍生物的合成也是以三氯均三嗪为原料通过反应温度、 pH 值的调节等达到有效控制三嗪环上取代基的数目。2001 年 Fang 等^[44]用三氯均三嗪作前体合成了化合物 **67** (Scheme 15), 反应以化合物 **45** 及烯丙基苯酚为原料, 在 N_2 及 KOH 中, 经亲核取代得到中间产物 **66**, 再逐滴加入 2-萘酚合成目标产物 **67**。该合成反应开始时温度宜在 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 之间, 然后再逐步提高温度, 这种阶段性提高温度的方法可以有效地控制三嗪环上取代的数目。

Scheme 15

2004年 Yu 等^[45]采用相反的合成顺序, 先以化合物 **45** 为原料合成具有相同取代基的均三嗪化合物. 化合物 **69** 在 NaOH 溶液中充分搅拌脱去一分子丙炔醇, 然后再用盐酸调节混合溶液的 pH 值在 3~4 即得化合物 **70**, 其产率约 50% (Scheme 16).

Scheme 16

2.2.3 二羟基取代均三嗪的合成

2001年 Verheyde 等^[46]以化合物 **45** 为原料, 与格氏试剂反应生成中间产物 **71**, 化合物 **71** 在 Et₃N 催化下与酚或醇反应脱去 HCl 发生亲核取代生成树状结构化合物 **72**, 在 BBr₃ 作用下 **72** 还可进一步与 **71** 反应得到均三嗪树状大分子 **73**. 在此类反应中, 格氏试剂与三氯均三嗪上的氯原子作用, 引入烃基作为保护基团, 可以有效地控制三嗪环上羟基的取代数目, 是合成二羟基取代均三嗪的有效方法. 反应过程如 Scheme 17 所示.

2010 年章立等^[47]用 NaHCO₃、水和催化量的羟丙基-β-环糊精混合均匀组成催化剂, 将该催化剂逐滴加到溶有三氯均三嗪的甲醇溶液中, 反应开始时缓慢升温, 然后再逐渐把温度升高到 35~70 °C 得到 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-均三嗪(**74**) (Scheme 18). 研究发现, 羟丙基-β-环糊精作为助溶剂有利于三氯均三嗪的溶解, 可减少单取代和三取代副产物的含量. 是制备二取代均三嗪衍生物的较好合成路径.

2.3 与硫原子直接相连的均三嗪衍生物

与硫原子直接相连的均三嗪衍生物有 2,4,6-三巯基均三嗪和 2,4,6-三羟硫基均三嗪. 2,4,6-三巯基均三嗪衍生物近年来多用于新型橡胶与金属的粘合剂、建筑业上的抗振或减振橡胶件等, 其也是一种高效快速的硫化促进剂, 目前广泛应用于丙烯酸酯橡胶以及聚醚橡胶的生产^[48,49].

2.3.1 三巯基均三嗪的合成

2006 年林海清等^[50]研究了 2,4,6-三巯基均三嗪的工业生产工艺, 用三氯均三嗪与 NaHS 反应, 产率在 90%

Scheme 17

Scheme 18

以上(Eq. 13). 研究发现, 当 NaHS 的浓度低于 10%, 会因含水量过多而导致副反应增多. 另外 NaHS 溶液的滴加时间也对反应产率有较大影响, 当滴加时间在 10~180 min 之间时, 反应速率适中, 且能控制反应的温度

在较低的水平。

2,4,6-三巯基均三嗪碱金属盐能够在水中与大多数一、二价重金属离子发生交换形成稳定的沉淀, 是一种环境友好型重金属离子除去剂。2006 年朴洙根等^[51]以化合物 **45** 为原料制备了 2,4,6-三巯基均三嗪碱金属盐 **77** (Scheme 19)。在 20~70 °C 的碱性条件下, 先将三氯均三嗪与 NaSH 或 Na₂S 发生亲核取代, 再在盐酸酸化下得到 2,4,6-三巯基均三嗪, 然后在 NaOH 溶液中分散得到化合物 **77**。2,4,6-三巯基均三嗪转化成碱金属盐后, 由于硫原子上的一对未共用电子与三嗪环发生 p-π 共轭作用, 导致分子更为稳定。

Scheme 19

2.3.2 三烃巯基均三嗪的合成

2003 年 Azev 等^[52]以 2,4,6-三巯基均三嗪为原料合成 2,4,6-三丙炔基均三嗪 **78** (Eq. 14)。在碱性条件下, 3-溴丙炔进攻均三嗪环侧链的巯基发生亲电取代反应得到目标产物 **78**, 该反应在强碱的作用下在室温就可达到 70%~75% 的较高产率, 反应过程较为温和, 是合成三烃巯基均三嗪衍生物的较好方法。化合物 **78** 可以与硼烷结合形成含硼的均三嗪衍生物, 有望在硼中子癌症治疗法中发挥作用。

2007 年 Mandal 小组^[53]报道了在室温下以无水丙酮作为溶剂三氯均三嗪与 2-巯基吡啶合成 2,4,6-三(2-吡啶

巯基) 均三嗪(**79**)的反应(Eq. 15)。反应中巯基直接亲核取代均三嗪环上的氯原子生成 2,4,6-三(2-吡啶巯基)均三嗪, 产率 70%。作为具有生物活性的有机小分子, 该类型化合物对乳腺癌肿瘤细胞具有明显的杀灭作用。

2011 年 Petrov 等^[54]报道了三烃巯基均三嗪的全合成(Scheme 20)。以 1,1-二全氟代甲基环氧乙烷(**80**)为原料, 在硫氰化钠作用下开环得到化合物 **82**, 再发生聚合得到化合物 **83**。该反应机制是化合物 **80** 首先在硫氰化钠作用下开环得到中间体 **81**, 在酸性条件下中间体中的氧负原子进攻硫氰基上的碳原子形成稳定的化合物 **82**, 再由化合物 **82** 发生聚合反应得到化合物 **83**, 产率 40%左右。此为合成含烃巯基均三嗪衍生物的新途径。

Scheme 20

3 结语

以上综述可见, 均三嗪衍生物由于三嗪环的局限性, 一般只能在其侧链衍生化, 目前烃基侧链以及含杂原子侧链衍生物的对称型三取代均三嗪衍生物的合成方法已经基本成熟, 结构新颖的功能型三取代均三嗪衍生物也日益增多, 由于这些化合物在发光材料、生物材料以及医药等领域得到广泛应用, 因此进一步从理论上研究这些化合物的合成及性能具有重要的科学意义和应用价值。从目前的情况来看, 不对称三取代均三嗪衍生物以及具有优良功能的均三嗪衍生物的设计合成研究还很有限, 其应用研究也很少, 因此, 设计合成不对称三取代均三嗪衍生物功能型分子和寻找温和高效的反应催化剂是均三嗪衍生物合成未来的发展方向。

References

- [1] Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2778.
- [2] Grzegorz, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9507.
- [3] Dhainaunt, A.; Regnier, G.; Tizot, A.; Pierre, A.; Leonce, S.; Guilbaud, N.; Berthier, L. K.; Atassi, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4354.
- [4] Quesada, M.; delaPeña-O'Shea, V. A.; Aromí, G.; Geremia, S.; Massera, C.; Roubeau, O.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1397.
- [5] Neville, S. M.; Leita, B. A.; Offermann, D. A.; Duriska, M. B.; Moubaraki, B.; Chapman, K. W.; Halder, G. J.; Murray, K. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1073.
- [6] Zhong, H. L.; Xu, E. J.; Zeng, D. L.; Du, J. P.; Sun, J.; Ren, S. J.; Jiang, B.; Fang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 709.
- [7] Janczak, J.; Sledz, M.; Kubiak, R. *J. Mol. Struct.* **2003**, *659*, 71.
- [8] Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 531.
- [9] Herrera, A.; Martínez-Alvarez, R. P.; Chioua, M.; Chioua, R. *Synthese* **2004**, 503.
- [10] Wheeler, H. L.; Johnson, T. B. *Am. Chem. J.* **1900**, *135*, 23.
- [11] Xu, F.; Zhu, X.-H.; Shen, Q.; Lu, J.; Li, J.-Q. *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 1334.
- [12] Goettmann, F.; Fischer, A.; Antonietti, M.; Thomas, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1455.
- [13] Becker, B. F.; Fritz, H. P. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1346.
- [14] Lin, Y.-I.; Fields, T. L.; Lee, V. J.; Lang, Jr, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 613.
- [15] Hung, M. H.; Long, L.; Yang, Z. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 198.
- [16] Ren, S. J.; Zeng, D. L.; Zhong, H. L.; Wang, Y. C.; Qian, S. X.; Fang, Q. *J. Phys. Chem.* **2011**, *114*, 10374.
- [17] Chen, H. F.; Yang, S. J.; Tsai, Z. H.; Hung, W. Y.; Wang, T. C.; Wong, K. T. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 8112.
- [18] Idzik, K. R.; Rapta, P.; Cywinski, P. J.; Beckert, R.; Dunsch, L. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 4858.
- [19] Tian, K.-J.; Hu, D.-H.; Hu, R.; Wang, S.-Q.; Li, S.-Y.; Li, Y.; Yang G.-Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10052.
- [20] Meier, H.; Holst, H. C.; Oehlhof, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4173.
- [21] Wang, G.-R.; Zeng, H.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1115 (in Chinese).
(王光荣, 曾和平, 有机化学, **2009**, *29*, 1115.)
- [22] Kong, S.; Xiao, L. X.; Liu, Y. L.; Chen, Z. J.; Qu, B.; Gong, Q. H. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1994.
- [23] Liu, L.; Zhou, Z. Q.; Shi, J. P.; Liu, Z. Y.; Lu, C. G.; He, W. J.; Ma, J.; Cui, Y. P.; Lu, G. Y. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 783.
- [24] Luzzio, F. A. *Org. React.* **1998**, *53*, 1.
- [25] Zhu, W.-Q.; Abudoulajiang, N.; Song, M.-X.; Liu, X.-M.; Wang, Q. *CN 102295615*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 101615].
- [26] Weith, B. D. *Chem. Ges.* **1874**, *7*, 843.
- [27] Hofmann, A.; Weith, B. D. *Chem. Ges.* **1885**, *18*, 3217.
- [28] Bandgar, B. P.; Sawant, S. S. *IN 2007-MU02095*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *149*, 378763].
- [29] Inomata, H.; Goushi, K.; Masuko, T.; Konno, T.; Imai, T.; Sasabe, H.; Brown, J. J.; Adachi, C. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 1285.
- [30] Konstantinova, T.; Petrova, P. *Dyes Pigm.* **2002**, *52*, 115.
- [31] Sunduru, N.; Nishi; Palne, S.; Chauhan, P. M. S.; Gupta, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2473.
- [32] Dicke, R.; Endesfelder, A.; Burger, M.; Hahn, C.; Schwarzwinger, C.; Fuerst, W.; Schmidt, H. *WO 2009/21603*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 405851].
- [33] Case, F. H.; Koft, E. *J. Natl. Sci. Found. Sri Lanka* **1959**, *81*, 905.
- [34] Chen, Y.; Xu, W. C.; Kou, J. F.; Wei, X. H.; Yu, B. L.; Chao, H.; Ji, L. N. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 2099.
- [35] Shie, J. J.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.
- [36] Wani, M. Y.; Bhat, A. R.; Azame, A.; Choi, I.; Athar, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 313.
- [37] Samaritani, S.; Signore, G.; Malanga, C.; Menicagli, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4475.
- [38] She, D.-M.; Yu, H.-L.; Huang, Q.-L.; Li, F.-M.; Li, C.-J. *Molecules* **2010**, *15*, 1898.
- [39] Zhao, T.-D.; Yan, X.-H.; Meng, Y.; Li, M.-A.; Li, S.-Q.; Shan, M.-Q. *CN 101624380*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 218026].
- [40] Zhao, T.-D. Meng, Y.; Li, M.-A. Yan, X.-H. *CN 101429169*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 10725].
- [41] Arya, K.; Dandia, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3298.
- [42] Ak, M.; Toppare, L. *Mater. Chem. Phys.* **2009**, *114*, 789.
- [43] Koc, Z. E.; Bingol, H.; Saf, A. O.; Torlak, E.; Coskuna, A. *J. Hazard. Mater.* **2010**, *183*, 251.
- [44] Fang, Q.; Ding, X. M.; Wu, X. Y.; Jiang, L. X. *Polym. J.* **2001**, *42*, 7595.
- [45] Yu, A. A.; Gabel', D.; Dulks, T.; Shorshnev, S. V.; Klyuev, N. A. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 197.
- [46] Verheyde, B.; Maes, W.; Dehaen, W. *Mater. Sci. Eng., C* **2001**, *18*, 243.
- [47] Zhang, L.; Wang, X.-M.; Xu, L.; Yu, Q.-P. *CN 101624379*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 215327].
- [48] Charoensirisomboon, P.; Saito, H.; Inoue, T.; Oishi, Y.; Mori, K. *Polymer* **1998**, *39*, 2089.
- [49] Wu, S.-M.; Yu, H.-N.; Tian, H.-C.; Zhang, L.-Q.; She, Q.-Y. *CN 102585416*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 263607].
- [50] Lin, H.-Q.; Lian, J.-S.; Wang, M.; Lian, S.-H. *CN 1827606*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 315027].
- [51] Park, S. G.; Jang, B. M. *CN 101165058*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 561944].
- [52] Azev, Y. A.; Dulcksa, T.; Gabel, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8689.
- [53] Mandal, S.; Berube, G.; Asselin, E.; Mohammad, I.; Richardson, V. J.; Gupta, A.; Pramanik, S. K.; Williams, A. L.; Mandal, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4955.
- [54] Petrov, V. A.; Marshall, W. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 41.

(Li, L.)