

一步法合成 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物

楚治良^a 陈晖娟^a 单 帅^a 王晓娜^a 高春芳^a
渠桂荣^b 刘忠于^{*,a} 郭海明^{*,b}

(^a 中国人民解放军联勤保障部队第 989 医院 河南洛阳 471031)

(^b 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)

摘要 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物是潜在的黄嘌呤氧化酶(XO)抑制剂,有望用于痛风的治疗.报道了一种一步合成 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的新方法.以 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤和脂肪族一元羧酸为原料,无水硫酸镁作除水剂,合成了 17 个新化合物.该方法操作简单,无需使用其他催化剂和氧化剂,且收率良好.同时,探讨了影响反应的因素,为 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物研究奠定了基础.

关键词 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤;脂肪族一元羧酸;1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物

One-Step Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,4-*i*]purine Derivatives

Chu, Zhiliang^a Chen, Huijuan^a Shan, Shuai^a Wang, Xiaona^a Gao, Chunfang^a
Qu, Guirong^b Liu, Zhongyu^{*,a} Guo, Haiming^{*,b}

(^a The 989th Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Luoyang, Henan 471031)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

Abstract 1,2,4-Triazolo[3,4-*i*]purine derivatives are potential xanthine oxidase (XO) inhibitors and expected to be used in the treatment of gout. A new one-step method for the preparation of 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine derivatives has been reported. Seventeen novel 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine derivatives were synthesized with 6-hydrazinyl-*N*⁹-substituted purine and aliphatic monocarboxylic acid as starting materials and anhydrous magnesium sulfate as dehydrating agent. The method is easy to operate without using other catalysts and oxidants, and the yield is good. Meanwhile, the factors affecting the reaction were discussed, which laid a foundation for the study of 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine compounds.

Keywords 6-hydrazinyl-*N*⁹-substituted purine; aliphatic monocarboxylic acid; 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine derivative

嘌呤类化合物具有广谱的生物活性,是制备核苷类药物的重要中间体.通过对嘌呤碱基进行化学修饰,可以获得重要的抗病毒^[1-3]和抗肿瘤^[4-8]药物.1,2,4-三氮唑是一类重要的含氮杂环化合物,目前广泛应用于抗菌药物的研究^[9-10].如果将 1,2,4-三氮唑基团引入嘌呤类化合物中,则可能表现出特殊的生物活性.研究表明 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物是潜在的黄嘌呤氧化酶(XO)抑制剂,并且对牛乳类黄嘌呤氧化酶的抑制效果优于抗痛风药物别嘌呤醇^[11].1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物属于三环嘌呤类衍生物,该类化合物特有的药理学活性,使其成为药物学家们研究的热点^[12-16].1971

年, Kochetkov 小组^[12]报道了以 9-甲基腺嘌呤和氯乙醛为原料,在 50 °C 时制得三环嘌呤类衍生物 9-甲基-1,*N*⁶-亚乙烯基腺嘌呤.此后,许多文献^[13-16]对通过含氨基的嘌呤和卤代乙醛反应制备三环嘌呤类衍生物的研究进行了报道.然而,该方法底物普适性差,产物结构相对单一,应用性并不广泛.随着科研工作者对三环嘌呤类衍生物研究的进一步加深,目前已经有多种合成三环嘌呤类衍生物的方法报道^[17-18].2014 年,郭海明小组^[17]报道了以 *N*⁹-取代腺嘌呤和硝基苯乙烯为原料,溴化亚铜作为催化剂,先后通过 Michael 加成反应和氧化交叉偶联反应制得三环嘌呤类衍生物,随后该小组^[18]又报道

* Corresponding authors. E-mail: zhongyujohn@gmail.com; ghm@htu.edu.cn

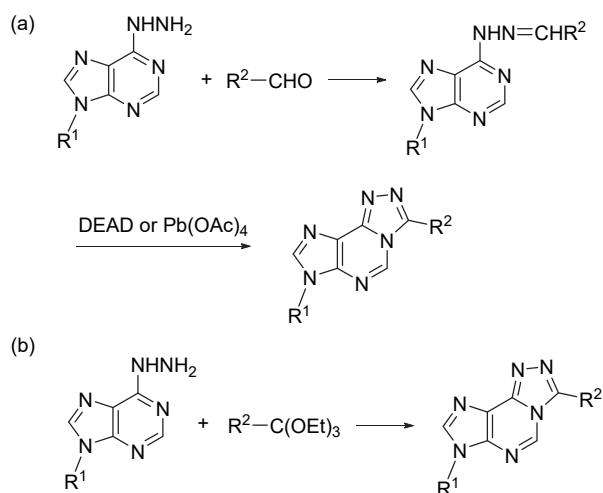
Received October 8, 2021; revised January 26, 2022; published online February 10, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1604283), the National Science and Technology Major Project (No. 2014ZX09J14101-01A) and the Medical and Health Project of Luoyang Science and Technology Plan (No. 1720001A-8).

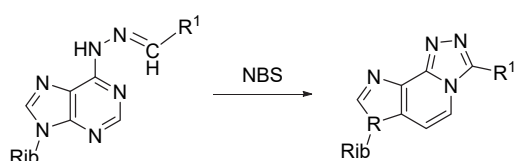
国家自然科学基金(No. U1604283)、国家科技重大专项(No. 2014ZX09J14101-01A)和洛阳市科技计划医疗卫生(No. 1720001A-8)资助项目.

了以嘌呤 C⁶-炔丙基胺为原料, 以溴化亚铜作为催化剂合成三环嘌呤类衍生物. 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物作为三环嘌呤类衍生物中重要的一种, 目前主要通过 6-胍基嘌呤类化合物和醛或原羧酸三乙酯反应制得^[11,19], 也可通过氧化嘌呤类化合物制得(Scheme 1)^[20]. 1999 年, Nagamatsu 小组^[11,19]先后报道了通过 6-胍基嘌呤类化合物和醛反应生成相应的腺, 然后在偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或四乙酸铅作为催化剂的条件下, 合成了 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物, 并且利用原羧酸三乙酯和 6-胍基嘌呤类化合物直接反应, 也制得同样的目标化合物. 2006 年, 常俊标小组^[20]报道了以嘌呤核苷的腺类化合物为原料, 在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作为氧化剂的条件下, 合成了 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤核苷类化合物.

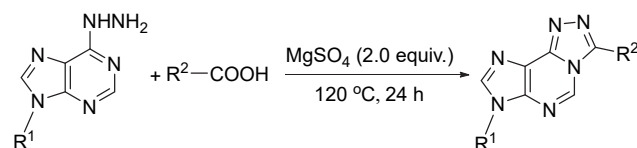
Nagamatsu's group



(c) Chang's group

图式 1 合成 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的方法Scheme 1 Method for the preparation of 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine derivatives

本工作通过用无水硫酸镁作为除水剂, 以 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤和脂肪族一元羧酸为起始原料, 采用一步法合成了 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物(Scheme 2). 该方法操作简单, 无需使用其他催化剂和氧化剂, 且收率良好, 适用于不同 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤和脂肪族一元羧酸之间的反应, 得到一些结构新颖的 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物, 为该类化合物的合成提供了一种新方法.

图式 2 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的合成Scheme 2 Synthesis of 1,2,4-triazolo[3,4-*i*]purine derivatives

1 结果与讨论

1.1 条件筛选

以 6-胍基-9-苄基嘌呤(**1a**)和乙酸(**2a**)为模型反应底物, 探索该反应的最佳反应条件, 结果见表 1. 当无除水剂时, **1a** 与 **2a** 在 120 °C 条件下反应 24 h, 以 46% 的收率得到 7-苄基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 **3a**(表 1, Entry 1). 当加入 1 equiv. 的无水硫酸镁后, 收率为 66%; 当无水硫酸镁的量增加至 2 equiv. 时, **3a** 的收率最高达 89%, 继续增加无水硫酸镁的量 **3a** 收率无太大变化(表 1, Entries 2~4). 紧接着, 考察温度对反应的影响, 结果显示, 当温度降低时, 目标化合物 **3a** 的收率明显降低, 而继续升高温度, **3a** 收率并没有显著提高(表 1, Entries 5~7). 同时反应时间的延长对目标化合物 **3a** 的收率几乎无影响(表 1, Entry 8). 除水剂的筛查结果表明,

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Dehydrating agent (equiv.)	<i>T</i> /°C	Time/h	Isolated yield/%
1	None	120	24	46
2	MgSO ₄ (1.0)	120	24	66
3	MgSO₄ (2.0)	120	24	89
4	MgSO ₄ (4.0)	120	24	87
5	MgSO ₄ (2.0)	100	24	36
6	MgSO ₄ (2.0)	80	24	Trace
7	MgSO ₄ (2.0)	140	24	80
8	MgSO ₄ (2.0)	120	36	83
9	4Å MS (2.0)	120	24	63
10	Na ₂ SO ₄ (2.0)	120	24	50
11 ^b	None	120	24	0
12 ^c	MgSO ₄ (2.0)	120	24	65
13 ^d	MgSO ₄ (2.0)	120	24	78

^a Unless otherwise mentioned, all the reactions were carried out with **1a** (0.3 mmol) and **2a** (6 mL). ^b 90% aqueous solution. ^c DMF (3 mL), **2a** (0.6 mmol). ^d Mesitylene (3 mL), **2a** (0.6 mmol). Isolated yield based on 6-hydrazinyl-9-benzylpurine.

无水硫酸镁是最佳选择(表 1, Entry 3 vs Entries 9~10). 可能的原因是无水硫酸镁在乙酸中的稳定性比 4Å 分子筛更强, 并且七水硫酸镁在 200 °C 时失去全部结晶水, 而十水硫酸钠在 32.4 °C 时容易失去全部结晶水^[21]. 为了探索水对反应的影响, 采用乙酸/水($V:V=9:1$)溶液作溶剂, 结果显示无 **3a** 的生成, 从而验证了水不利于反应的进行(表 1, Entry 11). 使用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和均三甲苯(Mesitylene)为溶剂时, 均有 **3a** 的生成, 但收率明显低于最佳反应条件(表 1, Entry 3 vs Entries 12~13). 综上所述, 最佳反应条件为: 2 equiv. 的无水硫酸镁为除水剂, **1a** 和 **2a** 在 120 °C 条件下反应 24 h, 以 89% 的收率得到目标化合物 **3a**(表 1, Entry 3).

1.2 底物扩展

获得最优反应条件后(表 1, Entry 3), 进一步考察了反应的底物普适性. 用 6-胍基-9-苄基嘌呤(**1a**)与不同的脂肪族一元羧酸 **2** 反应, 合成了一系列 7-苄基-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物 **3a**~**3k**(表 2). 结果显示, 当羧酸为酸性较强的甲酸时, 收率相对较低(**3b** vs. **3a**, **3b** vs. **3c**). 脂肪族一元羧酸 α -碳的空间位阻对反应有一定的影响, 空间位阻增大, 目标化合物收率略有下降(**3c** vs. **3d**). 选用含有官能团的乙酸作为底物时, 发现原料 **1a** 仅和热稳定性强的三氟乙酸发生反应, 以 53% 的收率得到了相应的产物 **3k**. 当以热稳定性差的羟基乙酸和氯

乙酸作为底物时, 此反应不能发生(**3l**, **3m**). 可能的原因是: 羟基乙酸和氯乙酸在 120 °C 的反应条件下, 易受热分解生成大量的水, 使反应难以进行.

研究了乙酸在最优反应条件下与不同 N^9 取代的 6-胍基嘌呤的反应(表 3). 结果显示, 6-胍基嘌呤 N^9 位的取代基对反应的影响十分微弱, 可能是因为 6-胍基嘌呤 N^9 位的取代基距离反应位点较远, 不足以影响反应的进行, 产物的收率相差很小, 且均在 82% 以上. 将嘌呤 N^9 位的异丙基换为异丁基时, 产物的收率基本不变(**3q** vs. **3r**).

2 结论

报道了在无催化剂和氧化剂的条件下, 以 6-胍基- N^9 -取代嘌呤和脂肪族一元羧酸为原料, 一步合成了 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的新方法. 实验方法简单易操作, 收率较高, 共合成了 17 个新化合物, 为进一步开展该类化合物的活性研究奠定了基础. 本研究为 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的合成及应用提供了基本思路和方法.

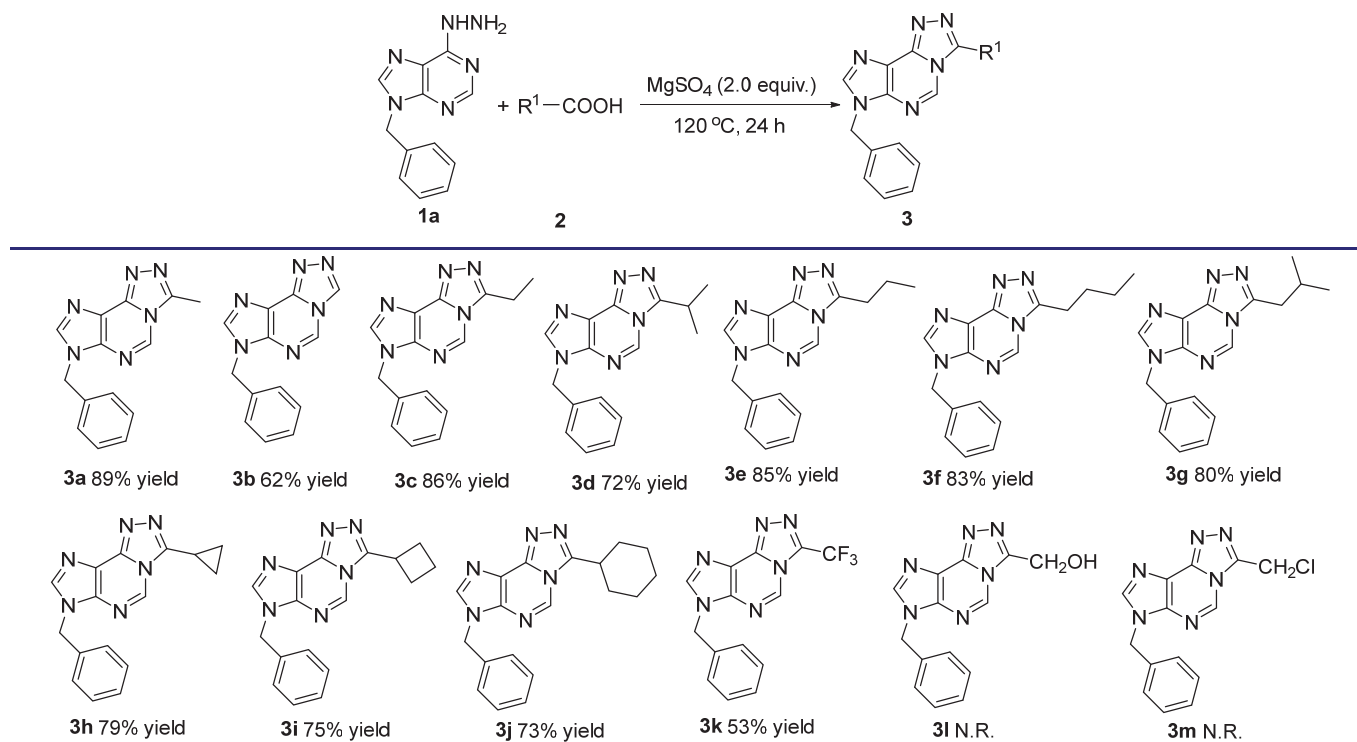
3 实验部分

3.1 仪器与试剂

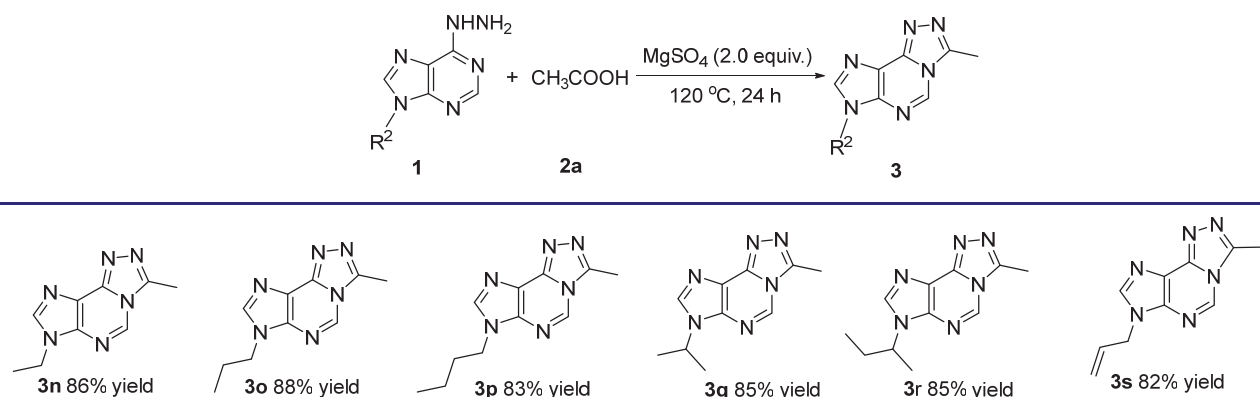
^1H NMR (400 MHz)和 ^{13}C NMR (100 MHz)采用

表 2 不同脂肪族一元羧酸与 6-胍基-9-苄基嘌呤的反应^a

Table 2 Reaction of various aliphatic monocarboxylic acid with 6-hydrazinyl-9-benzylpurine



^a Reaction conditions: 6-hydrazinyl-9-benzylpurine (**1a**, 0.3 mmol), aliphatic monocarboxylic acid (**2**, 6 mL), MgSO_4 (0.6 mmol), 120 °C, 24 h; isolated yield based on 6-hydrazinyl-9-benzylpurine.

表 3 不同 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤和乙酸的反应^aTable 3 Reaction of various 6-hydrazinyl-*N*⁹-substituted purine with acetic acid

^a Reaction conditions: 6-hydrazinyl-*N*⁹-substituted purine (**1**, 0.3 mmol), acetic acid (**2a**, 6 mL), MgSO_4 (0.6 mmol), 120 °C, 24 h; isolated yield based on 6-hydrazinyl-*N*⁹-substituted purine.

Bruker-DPX-400M 型核磁共振仪测定, 溶剂为 CDCl_3 , 内标为 TMS; 熔点用巩义市予华仪器有限公司的 X-5 型显微熔点测定仪测定; 高分辨质谱采用英国 VG 公司 ZAB-ZSE 型双聚焦高分辨质谱仪测定. 实验所用试剂均为市售国产分析纯级试剂, 未经进一步处理, 柱层析分离纯化采用 200~300 目的柱层析硅胶. 6-胍基-*N*⁹-取代嘌呤类底物根据文献[22, 23]方法合成.

3.2 1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤类化合物的合成步骤

在 35 mL 的厚壁耐压瓶中加入 6-胍基-9-苄基嘌呤 (0.3 mmol, 72 mg)、乙酸 (6 mL) 和无水硫酸镁 (0.6 mmol, 72 mg), 然后密封反应容器, 120 °C 条件下搅拌反应 24 h, 反应冷却至室温, 滴加饱和碳酸氢钠水溶液至不再产生气泡为止, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤. 滤液用旋转蒸发仪除去溶剂得粗产物, 再经柱层析分离 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 2 : 1] 纯化得 7-苄基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑并[3,4-*i*]嘌呤 (**3a**). 其余目标化合物的合成步骤同 **3a**.

7-苄基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3a**): 白色固体, 收率 89%. m.p. 210~212 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38~7.32 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 148.7, 142.0, 141.9, 136.0, 135.0, 129.1, 128.6, 127.7, 122.3, 48.0, 14.6; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 265.1196, found 265.1197.

7-苄基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3b**): 白色固体, 收率 62%. m.p. 228~230 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 5.67 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.3, 148.2, 142.2, 141.9, 136.7, 134.9, 129.2, 128.8, 127.8, 123.0, 48.2; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 273.0859, found

273.0856.

7-苄基-3-乙基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3c**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 218~220 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.37~7.30 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 3.05~3.00 (m, 2H), 1.47 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 148.6, 141.9, 141.8, 136.2, 135.1, 129.0, 128.5, 127.7, 122.3, 47.9, 22.3, 12.2; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 279.1353, found 279.1353.

7-苄基-3-异丙基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3d**): 白色固体, 收率 72%. m.p. 206~209 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35~7.31 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 3.38~3.28 (m, 1H), 1.48 (d, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.9, 148.6, 141.8, 141.7, 136.3, 135.1, 129.1, 128.6, 127.7, 122.4, 47.9, 28.9, 21.4; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 293.1509, found 293.1510.

7-苄基-3-丙基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3e**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 226~228 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.38~7.32 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 2.99 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.00~1.91 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.2, 148.6, 142.0, 141.9, 136.2, 135.1, 129.1, 128.6, 127.7, 122.4, 48.0, 30.8, 21.4, 13.9; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 293.1509, found 293.1508.

7-苄基-3-丁基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]嘌呤 (**3f**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 232~235 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.29~7.21 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 2.89 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.84~1.77 (m, 2H), 1.41~1.32 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.5, 148.6, 142.0, 141.9,

136.2, 135.1, 129.1, 128.6, 127.8, 122.4, 48.0, 30.1, 28.6, 22.4, 13.8; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}N_6 [M+H]^+$ 307.1666, found 307.1668.

7-苄基-3-异丁基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3g**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 213~216 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.33 (d, $J=4.8$ Hz, 5H), 5.51 (s, 2H), 2.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.38~2.29 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.6, 148.6, 141.9, 141.8, 136.1, 135.1, 129.1, 128.6, 127.7, 122.4, 47.9, 37.8, 27.9, 22.5; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}N_6 [M+H]^+$ 307.1666, found 307.1666.

7-苄基-3-环丙基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3h**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 193~195 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36~7.29 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 2.29~2.22 (m, 1H), 1.29~1.25 (m, 2H), 1.14~1.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.1, 148.6, 141.9, 141.8, 135.9, 135.1, 129.2, 128.7, 127.8, 122.3, 48.0, 9.6, 9.2; HRMS calcd for $C_{16}H_{15}N_6 [M+H]^+$ 291.1353, found 291.1352.

7-苄基-3-环丁基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3i**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 201~202 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35~7.31 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 3.92~3.84 (m, 1H), 2.61~2.56 (m, 2H), 2.50~2.43 (m, 2H), 2.15~2.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.9, 148.8, 141.9, 141.8, 136.3, 135.1, 129.1, 128.6, 127.8, 122.5, 48.0, 34.0, 27.9, 18.9; HRMS calcd for $C_{17}H_{17}N_6 [M+H]^+$ 305.1509, found 305.1511.

7-苄基-3-环己基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3j**): 白色固体, 收率 73%. m.p. 209~211 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36~7.30 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.05~2.98 (m, 1H), 2.18~2.14 (m, 2H), 1.86 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.79~1.69 (m, 3H), 1.47~1.31 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.1, 148.5, 141.9, 141.8, 136.3, 135.2, 129.1, 128.6, 127.7, 122.5, 48.0, 38.3, 31.7, 26.0, 25.9; HRMS calcd for $C_{19}H_{21}N_6 [M+H]^+$ 333.1822, found 333.1825.

7-苄基-3-(三氟甲基)-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3k**): 白色固体, 收率 53%. m.p. 215~218 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38~7.32 (m, 5H), 5.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.3, 156.9, 149.2, 143.0, 142.4, 136.7, 134.6, 129.3, 128.9, 127.9, 125.0, 123.0, 120.4, 117.7, 48.4; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -65.3; HRMS calcd for $C_{14}H_9F_3N_6Na [M+Na]^+$ 341.0733, found 341.0732.

7-乙基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3n**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 187~188 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.36~4.30 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 148.6, 141.7, 141.5, 135.7, 122.3, 39.6, 15.6, 14.5; HRMS calcd for $C_9H_{11}N_6 [M+H]^+$ 203.1040, found 203.1040.

7-丙基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3o**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 199~201 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.31 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.05~1.95 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 148.7, 142.0, 141.9, 135.7, 122.3, 46.2, 23.5, 14.5, 11.1; HRMS calcd for $C_{10}H_{13}N_6 [M+H]^+$ 217.1196, found 217.1197.

7-丁基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3p**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 205~207 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.29~4.24 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.89~1.83 (m, 2H), 1.35~1.28 (m, 2H), 0.92~0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.6, 148.7, 142.0, 141.9, 135.7, 122.3, 44.4, 32.2, 19.8, 14.6, 13.5; HRMS calcd for $C_{11}H_{15}N_6 [M+H]^+$ 231.1353, found 231.1355.

7-异丙基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3q**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 189~191 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.02~4.95 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 148.7, 141.5, 139.7, 135.4, 122.7, 48.0, 22.7, 14.6; HRMS calcd for $C_{10}H_{12}N_6H [M+H]^+$ 217.1196, found 217.1198.

7-异丁基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3r**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 196~197 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.69~4.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.02~1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 148.7, 141.7, 140.3, 135.4, 122.5, 53.8, 29.7, 20.7, 14.6, 10.6; HRMS calcd for $C_{11}H_{15}N_6 [M+H]^+$ 231.1353, found 231.1351.

7-烯丙基-3-甲基-7*H*-1,2,4-三氮唑[3,4-*i*]噻吩(**3s**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 190~192 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.13~6.06 (m, 1H), 5.36 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.98~4.96 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.6, 148.6, 141.9, 141.7, 135.9, 131.4, 122.2, 119.4, 46.4, 14.5; HRMS calcd for $C_{10}H_{11}N_6 [M+H]^+$ 215.1040, found 215.1043.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3s** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 和 **3k** 的 ^{19}F NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Freeman, S.; Gardiner, J. M. *Mol. Biotechnol.* **1996**, *5*, 125.
- [2] Zhu, M.; Dong, B.; Zhang, G.-N.; Wang, J.-X.; Cen, S.; Wang, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1541.
- [3] Kohgo, S.; Imoto, S.; Tokuda, R.; Takamatsu, Y.; Higashi-Kuwata, N.; Aoki, M.; Amano, M.; Kansui, H.; Onitsuka, K.; Maeda, K.; Mitsuya, H. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3313.
- [4] Kuo, T.-C.; Li, L.-W.; Pan, S.-H.; Fang, J.-M.; Liu, J.-H.; Cheng, T.-J.; Wang, C.-J.; Hung, P.-F.; Chen, H.-Y.; Hong, T.-M.; Hsu, Y.-L.; Wong, C.-H.; Yang, P.-C. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8521.
- [5] He, H.; Zatorska, D.; Kim, J.; Aguirre, J.; Llauger, L.; She, Y.; Wu, N.; Immormino, R. M.; Gewirth, D. T.; Chiosis, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 381.
- [6] Fernández-Sáez, N.; Rubio-Ruiz, B.; Campos, J. M.; Unciti-Broceta, A.; Carrión, M. D.; Camacho, M. E. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 83.
- [7] Zhao, T.-Q.; Zhao, Y.-D.; Liu, X.-Y.; Li, Z.-H.; Wang, B.; Zhang, X.-H.; Cao, Y.-Q.; Ma, L.-Y.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 493.
- [8] Hao, E.-J.; Li, G.-X.; Liang, Y.-R.; Xie, M.-S.; Wang, D.-C.; Jiang, X.-H.; Cheng, J.-Y.; Shi, Z.-X.; Wang, Y.; Guo, H.-M. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2077.
- [9] Jiang, Z.-H.; Cheng, Y.-N.; Shen, G.-F.; Zhang, M.-M.; Su, Z.-Y.; Sun, L.-S.; Li, H.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2575 (in Chinese).
(蒋振华, 程绎南, 申国富, 张蒙蒙, 苏子洋, 孙连省, 李洪连, 有机化学, **2020**, *40*, 2575.)
- [10] Yu, W.; Wang, H.; Min, L.-J.; Hua, X.-W.; Liu, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 826 (in Chinese).
(余玮, 王翰, 闵莉静, 华学文, 刘幸海, 有机化学, **2021**, *41*, 826.)
- [11] Nagamatsu, T.; Yamasaki, H.; Fujita, T.; Endo, K.; Machida, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3117.
- [12] Kochetkov, N. K.; Shibaev, V. N.; Kost, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1993.
- [13] Barrio, J. R.; Secrist III, J. A.; Leonard, N. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, *46*, 597.
- [14] Sattangi, P. D.; Leonard, N. J.; Frihart, C. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3292.
- [15] Kost, A. A.; Ivanov, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 209.
- [16] Kusmirek, J. T.; Jensen, D. E.; Spengler, S. J.; Stolarski, R.; Singer, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2374.
- [17] Xie, M.-S.; Chu, Z.-L.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1093.
- [18] Li, R.-L.; Liang, L.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Niu, H.-Y.; Guo, H.-M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3665.
- [19] Nagamatsu, T.; Yamasaki, H.; Akiyama, T.; Hara, S.; Mori, K.; Kusakabe, H. *Synthesis* **1999**, 655.
- [20] Chen, H.-J.; Shang, Z.-H.; Chang, J.-B. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 445.
- [21] Ou, J.-J.; Liu, K.-C.; Wang, Y.; Zhang, H.; Liu, R.-Q.; Li, Q.-B.; Wang, Q.-M.; Li, Y.-Q.; Rui, C.-H.; Liu, S.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 526 (in Chinese).
(欧俊军, 刘克昌, 王毅, 张浩, 刘瑞全, 李奇博, 王清民, 李永强, 芮昌辉, 刘尚钟, 有机化学, **2014**, *34*, 526.)
- [22] Montgomery, J. A.; Jr, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 630.
- [23] Zhang, Y. *M.S. Thesis*, Henan Normal University, Xinxiang, **2011** (in Chinese).
(张禹, 硕士论文, 河南师范大学, 新乡, **2011**.)

(Zhao, C.)