有机化学 DOI: 10.6023/cjoc201711046 综述与进展
Chinese Journal of Organic Chemistry REVIEW

氮唑并均三嗪类化合物的合成研究进展

汪 涛 谢中袍 曾 明 崔冬梅*
(浙江工业大学药学院 杭州 310014)

摘要 氮唑并均三嗪类化合物具有抗增殖、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等多种生物活性, 引起了药物化学家及相关工作者的特别关注, 所以关于氮唑并均三嗪类化合物的合成方法成了研究热点. 从四氮唑并均三嗪、三氮唑并均三嗪、二氮唑并均三嗪这三个方面综述了这类化合物的合成方法, 最后对这类化合物合成方法中存在的问题进行了讨论, 并对未来的发展进行了展望.
关键词 氮唑; 均三嗪; 四氮唑并均三嗪; 三氮唑并均三嗪; 二氮唑并均三嗪

Advances in the Synthesis of Nitrogen Zole *s*-Triazine Compounds

Wang, Tao Xie, Zhongpao Zeng, Ming Cui, Dongmei*
(*College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

Abstract Nitrogen zole *s*-triazine derivatives display several biological activities such as antiproliferative, antioxidant, antiviral, antitumor and so on. Accordingly, much effort has been made towards the development of diverse synthetic methods for nitrogen zole *s*-triazines. The advancements in synthesis of nitrogen zole *s*-triazine compounds are summarized, including tetrazolo-*s*-triazines, triazolo-*s*-triazines and diazolo-*s*-triazines. At last the disadvantages of these synthetic methods are discussed and prospected to the future development.
Keywords nitrogen zole; *s*-triazine; tetrazolo-*s*-triazine; triazolo-*s*-triazine; diazolo-*s*-triazine

均三嗪类化合物在工业领域[1,2]、医药领域[3,4]等都有重要应用价值从而被广泛研究. 不仅如此, 在均三嗪的稠合物里面, 氮唑并均三嗪类化合物表现出良好的生物活性. 如四氮唑并均三嗪具有抗增殖、抗氧化[5]等活性; 三氮唑并均三嗪具有抗增殖、抗氧化[5]、抗血管增生[6], 以及抑制腺苷受体[7]和抑制胸苷磷酸化酶[8]等活性; 咪唑并均三嗪在抗病毒[9]和遗传学[10]等方面都有应用, 吡唑并均三嗪具有抗癌[11]、抗增殖[12]、抑制酶的活性[13]等性质, 经过修饰还可以作为核苷和脱氧核苷类似物[14]. 这些化合物都是由氮唑环与均三嗪稠合而成, 它们不仅在结构上相似, 而且在部分生物活性上也表现出了类似的性质. 正是由于这些化合物具有良好的生物活性和广阔的应用前景, 所以引起了很多药物化学家及相关领域研究工作者的浓厚兴趣.

本文根据氮唑并均三嗪类化合物中氮唑的种类不同将该类化合物分为四氮唑并均三嗪, 三氮唑并均三嗪, 二氮唑并均三嗪三部分, 并从这三个方面出发综述了这类化合物的合成方法. 其中三氮唑并均三嗪还可以分为 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪、1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪和 1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪三种结构; 二氮唑并均三嗪还可以分为咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪、咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪和吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪这三种结构(Scheme 1).

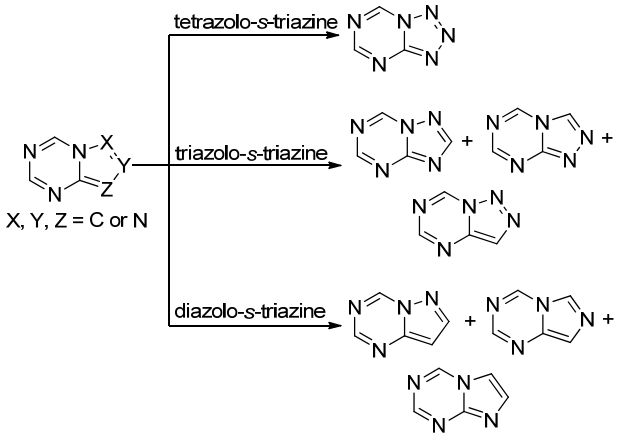
1 四氮唑并均三嗪类化合物的合成

合成四氮唑并均三嗪类化合物的方法主要包括两方面: 一方面是从 5-氨基四氮唑出发通过构建三嗪环来合成目标化合物; 另一方面就是在三嗪环上引入叠氮基, 进一步发生环合来合成目标化合物. 1987 年, Hafez 等[15]首次报道了关于合成四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的反应. 该反应是以 5-氨基-四氮唑(**1**)与肉桂酰异硫氰酸酯(**2**)为原料在丙酮中加热回流 3 h 生成 7-苯乙烯基-5-硫代四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**3**) (Eq. 1).

2005 年, Bekircan 等[5]利用 5-氨基四氮唑(**1**)和 *N*-羰基亚氨酸乙酯(**4**)在 165～170 ℃的条件下反应 2 h 生成 5,7-二芳基四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**5**) (Eq. 2).

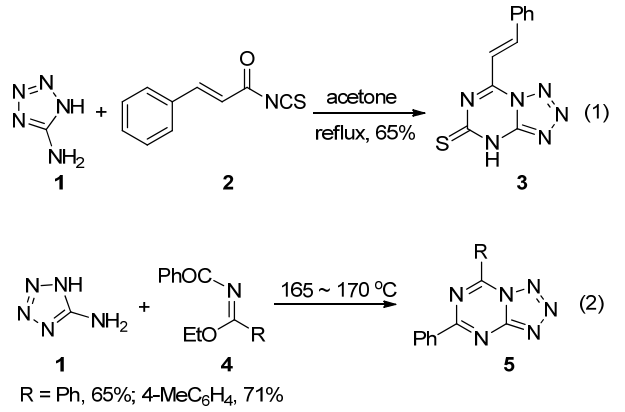
* Corresponding author. E-mail: cuidongmei@zjut.edu.cn
Received November 28, 2017; revised January 8, 2018; published online January 26, 2018.

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

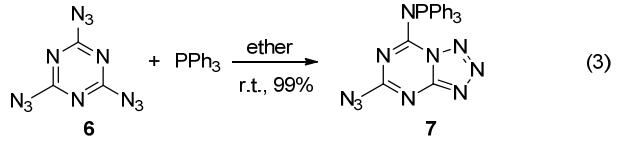


图式 1 氮唑并均三嗪类化合物的分类

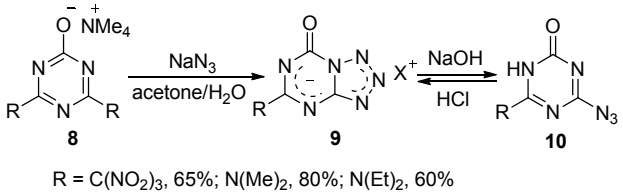
Scheme 1 Classification of nitrogen zole s-triazine compounds



2001 年, Schulz 等[16]报道了 2,4,6-三叠氮基-1,3,5-三嗪(**6**)与等量的三苯基膦在无水乙醚中室温反应 2 h 生成 5-叠氮基-7-三苯基膦亚氨四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**7**) (Eq. 3), 化合物的结构经过 X 射线单晶衍射得到了确认. 2016 年, Chapyshev 等[17]还报道了化合物 **7** 再与一分子三苯基膦加成生成 5,7-双三苯基膦亚氨四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的反应.



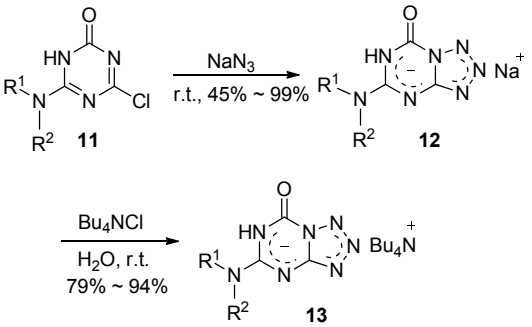
2005 年, Bakharev 课题组[18]报道了 2-羟基-4,6-二(三硝基甲基)三嗪四甲基铵盐(**8**)与叠氮化钠在丙酮和水的混合溶剂中于 20～25 ℃条件下反应 2.5～3 h 生成 5-三硝基甲基-7-氧代四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪四甲基铵盐(**9**) [R＝C(NO_2)$_3$]的反应. 在该反应中 4,6-二(三硝基甲基)均三嗪和产物 5-三硝基甲基四氮唑并均三嗪都有爆炸的危险, 在后处理和保存的过程中都需要谨慎处理. 2006 年, 该课题组[19]直接利用 4-叠氮基-2-氧代-1,3,5-三嗪类化合物(**10**)在氢氧化钠的作用下于 20～25 ℃条件下反应生成 5-取代-7-氧代四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪钠盐(**9**), 其结构经 X 射线单晶衍射得到了确认. 该化合物在酸性条件下又发生开环又生成原料 **10** (Scheme 2). 四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪钠盐是水溶性的物质, 在有机溶剂中的溶解度很差.



图式 2 四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物的合成

Scheme 2 Synthesis of tetrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

2014 年, Parfenov 等[20]报道了 4-氨基-6-氯-2-氧代-1,3,5-三嗪(**11**)与 2 equiv.的叠氮化钠在 DMF/丙酮混合溶剂中反应生成 5-氨基-7-氧代−四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪钠盐(**12**)的反应. 化合物 **12** 与氯化叔丁铵在水溶液中发生离子交换生成 5-氨基-7-氧代四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪叔丁铵盐(**13**) (Scheme 3), 其结构经 X 射线单晶衍射得到了确认. 化合物 **13** 相对于化合物 **12** 来说溶解度得到了改善, 可以溶于多种极性或非极性溶剂.



图式 3 以 6-氯-1,3,5-三嗪为原料合成四氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

Scheme 3 Synthesis of tetrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 6-chloro-1,3,5-triazine

2 三氮唑并均三嗪类化合物的合成

三氮唑并均三嗪类化合物从三氮唑的结构及其与均三嗪的稠合方式上可以分为以下三类(图 1): 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪、1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪和 1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪.

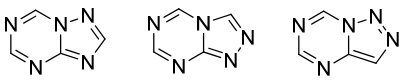


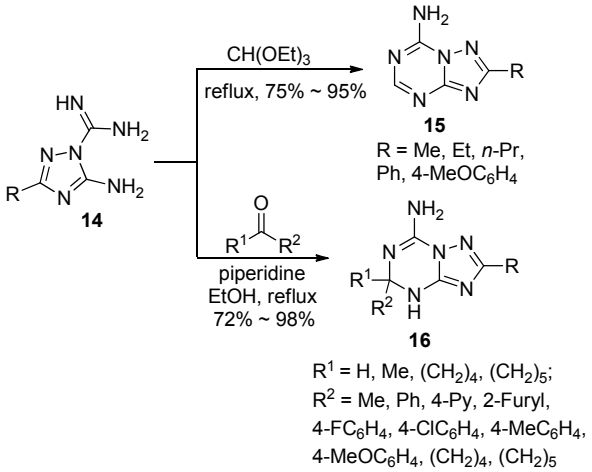
图 1 三氮唑并均三嗪类化合物的三种结构

Figure 1 Three structures of triazolo-1,3,5-triazine

2.1 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

2.1.1 以三氮唑为底物参与反应

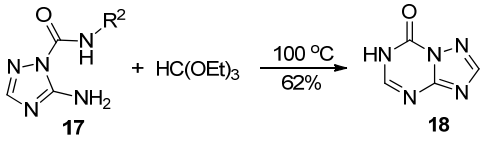
胍基取代的 1,2,4-三氮唑是合成三氮唑并均三嗪类化合物的重要原料或中间体. 1970 年, Bokaldere 等[21]以 1-胍基-5-氨基-1,2,4-三氮唑(**14**)为原料, 在原甲酸三乙酯中加热回流生成 2-取代-7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **15**. 当他们以甲酸代替原甲酸三乙酯参与反应也能得到目标化合物. 2007 年, Dolzhenko 课题组[22]同样以 1-胍基-5-氨基-1,2,4-三氮唑为原料, 在哌啶作用下与醛或酮在乙醇中加热回流得到生成 7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物(**16**) (Scheme 4).



图式 4 1-胍基-5-氨基-1,2,4-三氮唑参与合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

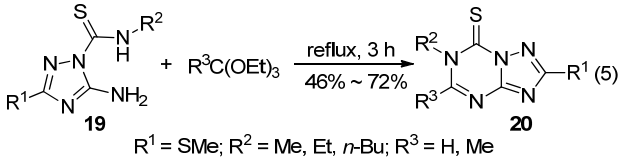
Scheme 4 Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 1-amidine-5-amine-1,2,4-triazole

当胍基上的亚氨基被氧原子或硫原子取代时, 三氮唑并均三嗪类化合物的 7 号位就分别引入了氧代和硫代两种重要官能团. 1965 年, Taylor 等[23]首次报道了 1-酰胺-5-氨基-1,2,4-三氮唑(**17**)与原甲酸三乙酯在 100 ℃条件下反应 18 h, 生成 7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**18**)的方法(Eq. 4).



(4)

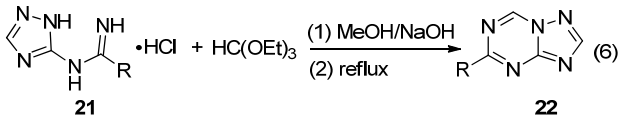
1985 年, Evers 等[24]报道了 1-硫代酰胺-5-氨基-1,2,4-三氮唑衍生物(**19**)在回流条件下与取代的原甲酸三乙酯发生成环反应, 生成 2-甲硫基-7-硫代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **20** 的方法(Eq. 5).



(5)

R^1 = SMe; R^2 = Me, Et, *n*-Bu; R^3 = H, Me

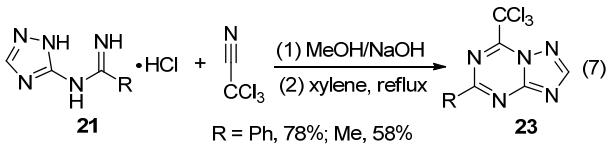
1989 年, Dorokhov 等[25]报道了以 3-胍基-1,2,4-三氮唑盐酸盐(**21**)和原甲酸三乙酯为原料在甲醇钠甲醇溶液中加热回流 3～5 h 生成 5-芳基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪 **22** 的反应 (Eq. 6).



(6)

R = Ph, 68%; *o*-MeC6H4, 71%; *p*-MeC6H4, 64%

1991 年, Dorokhov 等[26]同样是以 3-胍基取代的 1,2,4-三氮唑盐酸盐(**21**)为原料先在甲醇钠作用下生成游离碱, 然后与三氯乙腈在二甲苯中加热回流生成 7-三氯甲基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物(**23**) (Eq. 7). 化合物 **23** 中的三氯甲基活性很高, 可以与伯胺或仲胺反应生成一系列 7 号位被胺取代的三氮唑并均三嗪衍生物[27], 这为合成该类化合物提供了新的方法.



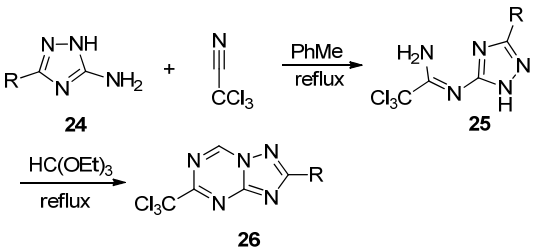
(7)

R = Ph, 78%; Me, 58%

2012 年, Dolzhenko 课题组[28]也报道了一种关于三氯甲基取代的三氮唑并均三嗪类化合物的合成方法 (Scheme 5). 该方法以 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**24**)为原料, 先与三氯乙腈在甲苯中加热回流得到胍基取代的 1,2,4-三氮唑中间体 **25**, 然后在原甲酸三乙酯中加热回流 8 h 生成目标产物 5-三氯甲基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**26**).

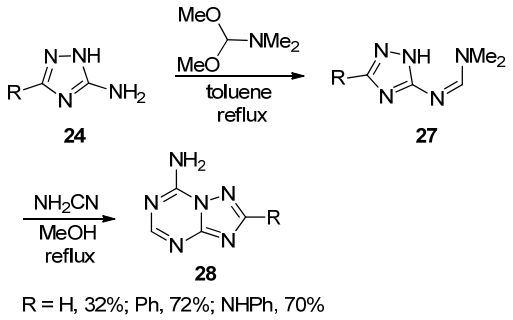
2013 年, Dolzhenko 课题组[29]报道了 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**24**)与 *N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛为原料合成了一种新的中间体 *N*,*N*-二甲基甲脒取代的 1,2,4-三氮唑(**27**)的反应, 该中间体与氨基腈在甲醇中加热回流生成 7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **28** (Scheme 6).

胍基取代的三氮唑与胍基取代的三氮唑在结构上相似, 也是合成三氮唑并均三嗪类化合物的重要原料. 1998 年, Zohdi 等[30]报道了 3-三氟甲基-5-胍基-1,2,4-三氮唑衍生物 **29** 与碳酸二乙酯(**30**)加热回流 5 h 生成 6-苯基-2-三氟甲基-5-苯胺基-7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**31**)的反应(Eq. 8).



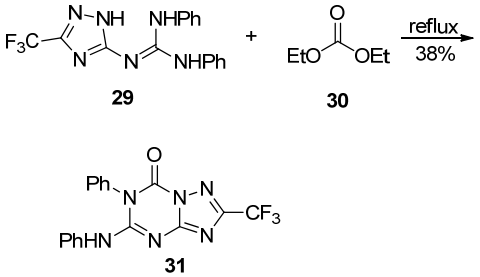
图式 5 2-芳基-5-三氯甲基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 5 Synthesis of 2-aryl-5-trichloromethyl-1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine



图式 6 2-取代-7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物的合成

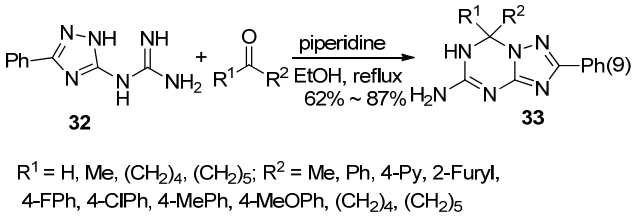
Scheme 6 Synthesis of 2-substituted-7-amino-1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

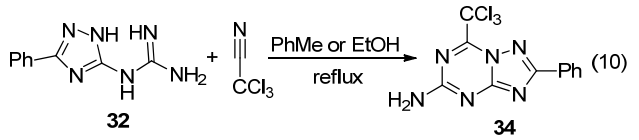


(8)

2007 年, Dolzhenko 课题组[22]以 3-苯基-5-胍基-1,2,4-三氮唑(**32**)为原料在哌啶作用下与醛或酮在乙醇中加热回流生成 5-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物(**33**) (Eq. 9). 2008 年, 该课题组[31]以 3-吡啶基-5-胍基-1,2,4-三氮唑和氟代苯甲醛为原料, 在相同条件下合成出了一系列氟代的 7-芳基-2-吡啶基-5-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物.

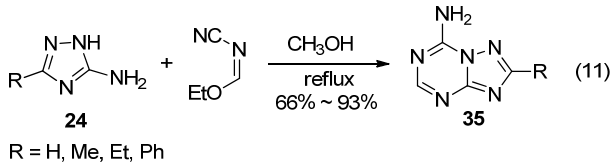
2008 年, 该课题组[27a]同样是以 3-苯基-5-胍基-1,2,4-三氮唑(**32**)为原料与三氯乙腈在甲苯中加热回流 7 h, 生成 2-苯基-7-三氯甲基-5-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]- 1,3,5-三嗪(**34**). 当该反应在乙醇中回流反应时, 却生成 2-苯基-5,7-二氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(Eq. 10). 实验结果表明, 胍基取代的三氮唑与三氯



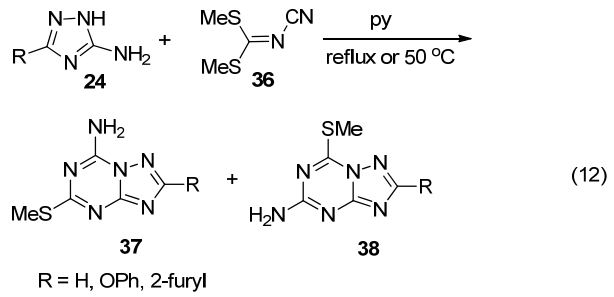


乙腈的反应具有化学选择性, 这种选择性与溶剂有关.

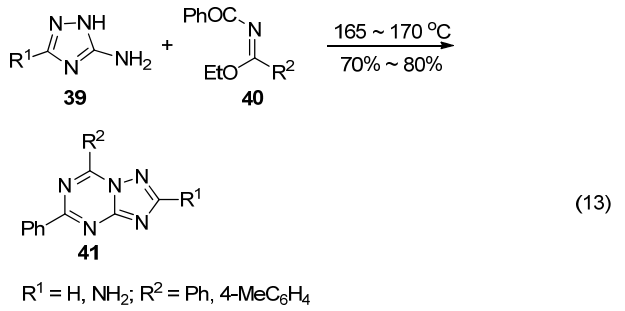
3(5)-氨基-1,2,4-三氮唑在合成三氮唑并均三嗪类化合物上具有广泛的应用性. 1980 年, Lalezari 等[32]报道了 3-取代-5-氨基-1,2,4-三氮唑(**24**)与 *N*-氰基亚氨酸乙酯在甲醇中加热回流 1 h 生成 2-取代-7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **35** 的反应(Eq. 11).



1998 年, Naito 等[33]利用 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**24**)和 *N*-氰亚胺基-*S*,*S*-二硫代碳酸二甲酯(**36**)为原料在吡啶中回流 2.5 h, 生成 2-取代-7-氨基-5-甲硫基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**37**); 当该反应在吡啶中于 50 ℃条件下反应 36 h, 生成 2-取代-5-氨基-7-甲硫基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**38**) (Eq. 12). 2002 年, Bereczm 等[34]报道了 3-取代-5-氨基 1,2,4-三氮唑和异硫脲衍生物反应生成两种互为异构体的 5,7-二氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的反应.

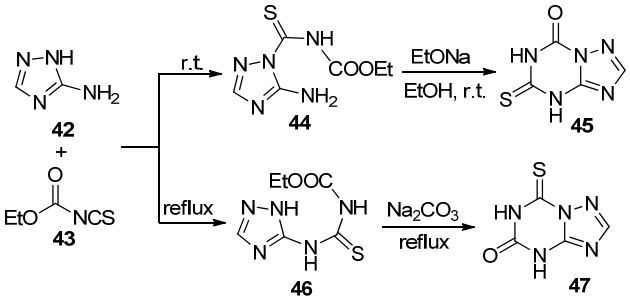


2005 年, Bekircan 等[5]报道了 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**39**)与 *N*-羰基亚氨酸乙酯(**40**)在 165～170 ℃条件下反应 2 h 得到 1,2,4-三氮并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物(**41**)的反应(Eq. 13).



(13)

异(硫)氰酸酯类化合物在合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物中发挥了重要作用, 很多三氮唑并均三嗪类化合物中的重要官能团(如硫代, 氧代等)都是通过异(硫)氰酸酯引入的, 而且这类化合物一般都具有良好的生物活性[8]. 1972 年, Driscoll 课题组[35]报道了 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**42**)与 *N*-乙氧羰基异硫氰酸酯(**43**)在室温条件下反应生成硫代酰胺中间体 **44**, 然后在乙醇钠的乙醇溶液中室温反应 2 h 生成 5-氧代-7-硫代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**45**). 从相同的原料出发通过加热回流可以得到硫脲中间体 **46**, 接着在碳酸钠的作用下环合生成 7-氧代-5-硫代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**47**) (Scheme 7). 1973 年, 该课题组[36]又利用 *N*-乙氧羰基异氰酸酯与 5-氨基-1,2,4-三氮唑反应生成了 5,7-二氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪. 这种合成方法在三嗪环上引入了氧代和硫代这两种重要官能团, 为合成该类化合物提供了新的方法.

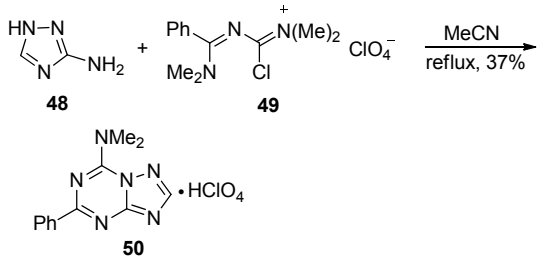


图式 7 7-氧(硫)代-5-硫(氧)代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 7 Synthesis of 7-oxo(thio)-5-thio(oxo)-1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

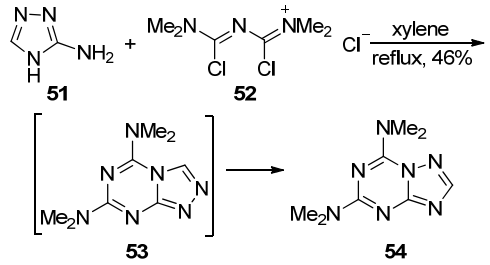
1,3-二烯季铵盐类化合物在参与合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物中也有其应用性. 1994 年, Okide[37]报道了 1,3-二烯季铵盐类化合物 **48** 与 3-氨基-1,2,4-三氮唑(**49**)在乙腈中回流反应 1 h 生成 5-苯基-7-二甲氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪高氯酸盐(**50**)的反应(Eq. 14).

2001 年, Kaddachi 等[38]利用 3-氨基-1,2,4-三氮唑(**51**)和氮菁(**52**)为原料, 在二甲苯中加热回流 25 h 得到



(14)

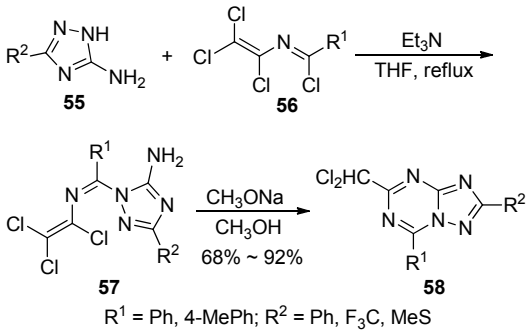
5,7-二(二甲氨基)-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**54**) (Scheme 8). 在该反应中 3-氨基-1,2,4-三氮唑先和氮菁反应生成中间体 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪(**53**), 该中间体很快发生重排转化成其异构体 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**54**). 另外, 该反应操作严格, 要求在干燥且需要有惰性气体保护的环境中进行.



图式 8 5,7-二(二甲氨基)-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 8 Synehesis of 5,7-doubledimethylamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

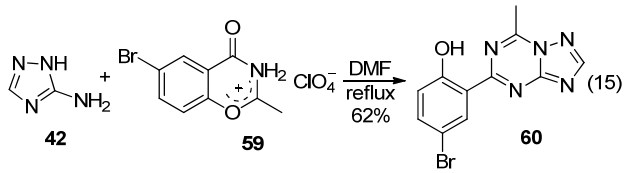
2007 年, Drach 等[39]报道了 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**55**)与 2-氮杂-1,3-丁二烯类化合物 **56** 反应生成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **58** 的方法. 在该反应中三氮唑与 1,3-丁二烯在三乙胺作用下于四氢呋喃中长时间回流(84 h)脱去一分子氯化氢生成缩合中间体 **57**, 再发生分子内环合生成目标化合物(Scheme 9).



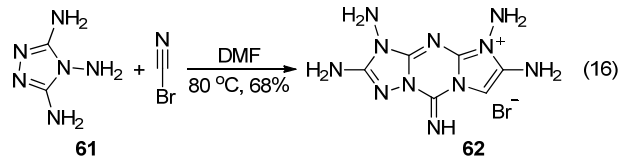
图式 9 以 2-氮杂-1,3-丁二烯和 5-氨基-1,2,4-三氮唑为原料合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

Scheme 9 Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 2-azabuta-1,3-dienes and 5-amino-1,2,4-triazine

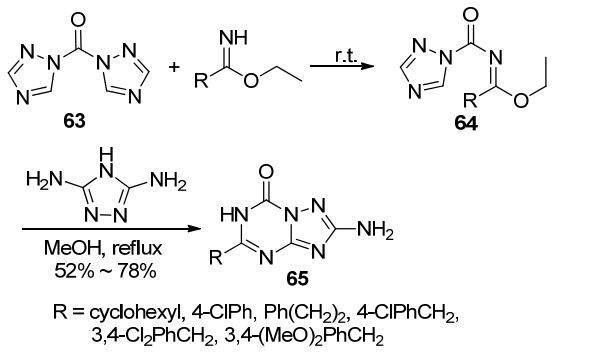
2013 年, Zamigailo 等[40]利用 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**42**)和 4-氧代-1,3-苯并噁嗪类化合物 **59** 为原料, 在 DMF 中持续回流 8 h 生成 7-甲基-5-芳基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**60**) (Eq. 15).



2006 年, Fronabarger 等[41]利用 3,4,5-三氨基-1,2,4-三氮唑(**61**)与毒性较大的溴化氰为原料, DMF 作溶剂, 于 80 ℃条件下一锅法合成含有 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪母核的三元环化合物 **62** (Eq. 16).



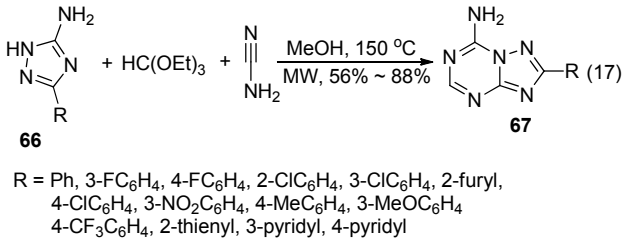
2010 年, Geffken 等[42]报道了一种高效的方法合成一系列 5-取代-2-氨基-7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **65** (Scheme 10). 该方法首先以取代的亚氨酸乙酯与 *N*,*N*′-羰基二(1,2,4-三氮唑)(CDT) (**63**)为起始原料, 室温反应 1 h 得到中间体 *N*-羰基三氮唑亚氨酸乙酯衍生物 **64**, 然后与 3,5-二氨基-1,2,4-三氮唑在无水甲醇中加热回流 0.5 h 生成目标化合物. 其结构经过 X 射线单晶衍射得到了确认. 该反应具有区域选择性高, 产物结构单一的优点.



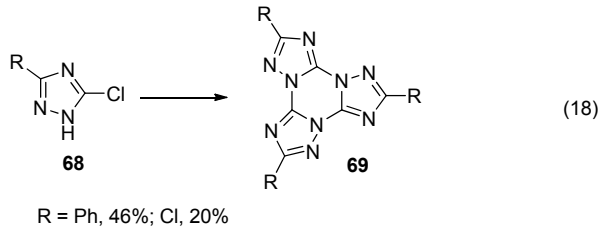
图式 10 5-取代-2-氨基-7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物的合成

Scheme 10 Synthesis of 5-substituted-2-amino-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

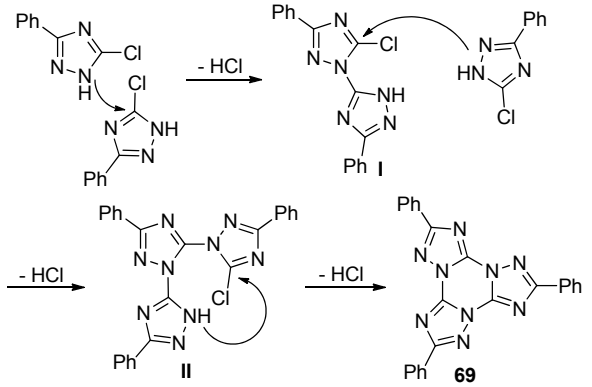
2013 年, Dolzhenko 等[43]首次报道了在微波促进下三组分一锅法合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **67** 的方法(Eq. 17). 该方法是以 5-氨基-1,2,4-三氮唑(**66**)、原甲酸三乙酯和氨基腈为原料, 通过优化反应条件确定以甲醇作溶剂, 在 150 ℃条件下反应 20 min 时能够取得最高收率. 通过对不同底物的反应适用性考察表明, 大部分底物都能取得中等到良好收率. 这种方法具有效率高、节约成本和环境友好等优点.



2005 年, Tartakovsky 等[44]报道了 3-取代 5-氯-1,2,4-三氮唑(**68**)在高温条件下环合生成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **69** 的反应(Eq. 18), 这类物质是由三个 1,2,4-三氮唑环以[1,5-*a*]的方式与 1,3,5-三嗪环稠合而成. 当 R＝Ph 时, 反应需要在 270 ℃条件下完成; 当 R＝Cl 时, 反应需要在环丁砜作溶剂 240～270 ℃条件下完成.



作者推测反应机理如 Scheme 11 所示. 5-氯-1,2,4-三氮唑中的 NH 作为亲核试剂进攻另一分子三氮唑中的 5 号碳原子, 发生加成消除反应并脱去 1 分子 HCl 生成中间体 **I**, 接着与第三分子三氮唑经历同样的过程生成中间体 **II**, 最后发生分子内的加成消除反应得到目标产物 **69**, 整个反应过程脱去三分子 HCl.



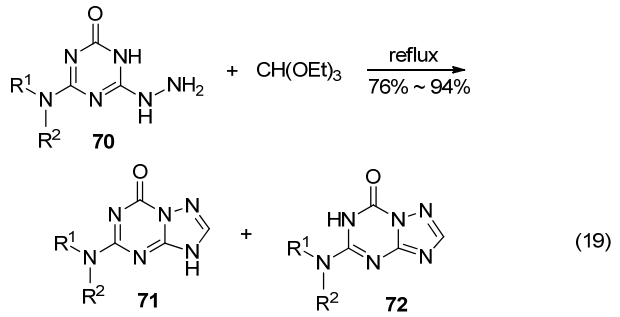
图式 11 形成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物可能的反应机理

Scheme 11 Mechanism proposed for the formation of tris-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

2.1.2 以均三嗪为底物参与反应

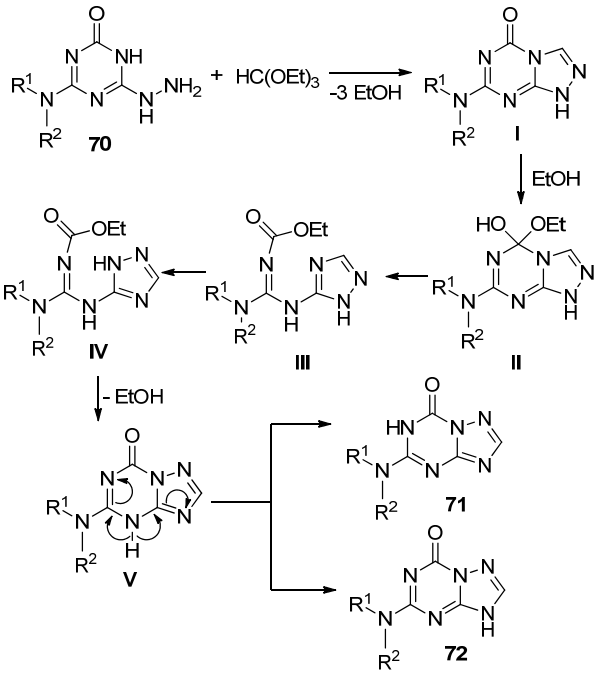
除了从 1,2,4-三氮唑出发合成三氮唑并均三嗪类化合物之外, 从 1,3,5-三嗪出发合成目标化合物也有文献报道, 其中的代表就是肼基取代的 1,3,5-三嗪. 这类三嗪在参与合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的过程中一般是通过加成环合反应先生成其异构体 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪, 然后发生重排得到目标化合物. 2014 年, Parfenov 课题组[45]报道了 4-烷胺基取代的 6-肼基-2-氧代-1,3,5-三嗪(**70**)与超过量的原甲酸三乙酯加热回流 6～14 h, 生成两种 5-烷胺基取代的 7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的反应(Eq. 19). 两种化合物的结构都经过 X 射线单晶衍射确认. 对三嗪底物适用性考察表明, 大多数底物都能取得良好的收率, 其中当 NR^1R^2=NH*i*-Pr 时, 化合物 **71** 和 **72** 同时存在.



NR^1R^2 = NMe_2, NHPr, NH*i*-Pr, NHCy, NHAd, $N(CH_2)_4$, $N(CH_2)_5$

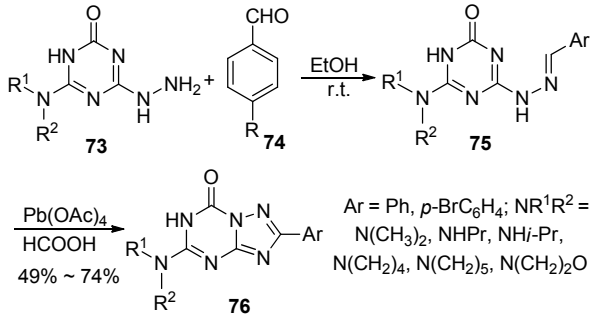
作者提出了如 Scheme 12 所示的反应机理. 首先 6-肼基-1,3,5-三嗪衍生物(**70**)与原甲酸三乙酯加热回流脱去三分子乙醇得到 5-氧代-1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **I**, 再与反应中生成的乙醇发生加成得到化合物 **II**. 化合物 **II** 中 1,3,5-三嗪环开环转化为化合物 **III**. 接着发生重排得到化合物 **IV**, 然后脱掉一分子乙醇闭环就得到 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **V**. 化合物 **V** 中 4 号 N 原子上的 H 迁移到 3 号 N 原子或 6 号 N 原子上, 就得到了两种互为同分异构体的化合物 **71** 和 **72**.

2015 年, 该课题组[46]用苯甲醛类化合物代替原甲酸三乙酯, 与 4-烷胺基取代的 6-肼基-2-氧代-1,3,5-三嗪反应合成出了多个 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物(Scheme 13). 化合物的结构经过X射线单晶衍射确认. 在该反应中, 1,3,5-三嗪(**73**)和苯甲醛(**74**)在室温条件下反应先生成中间体腙 **75**, 然后在醋酸铅作用下发生氧化环化得到目标产物 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **76**. 该反应的整体收率较低, 而且使用 $Pb(OAc)_4$ 这种重金属对环境污染大.



图式 12 以 6-肼基-1,3,5-三嗪与原甲酸三乙酯为原料合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

Scheme 12 Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives by 6-hydrazinyl-1,3,5-triazine and triethyl orthoformate

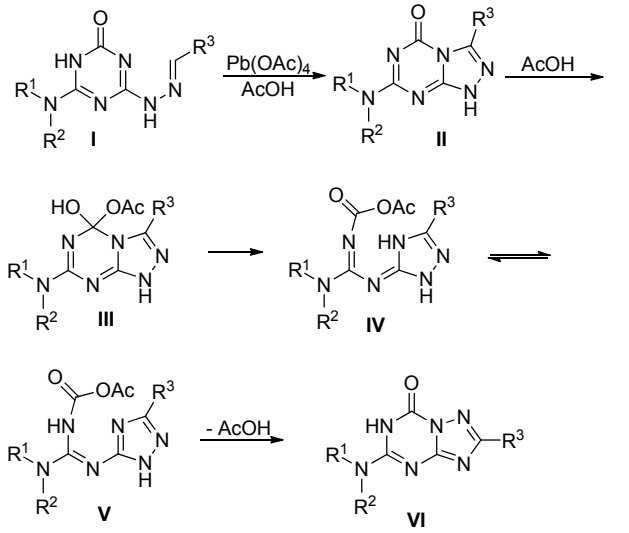


图式 13 以 6-肼基-1,3,5-三嗪与苯甲醛为原料合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

Scheme 13 Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 6-hydrazinyl-1,3,5-triazine and benzaldehyde

苯甲醛类化合物参与合成三氮唑并均三嗪类化合物的反应机理如 Scheme 14 所示. 首先化合物 **I** 在醋酸铅作用下生成中间体 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **II**, 醋酸与中间体 **II** 的羰基发生加成生成中间体 **III**, 接着三嗪环开环形成中间体 **IV**, 中间体 **IV** 很容易转化成中间体 **B**, 最后脱去一分子羧酸就得到了重排产物 7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **VI**.

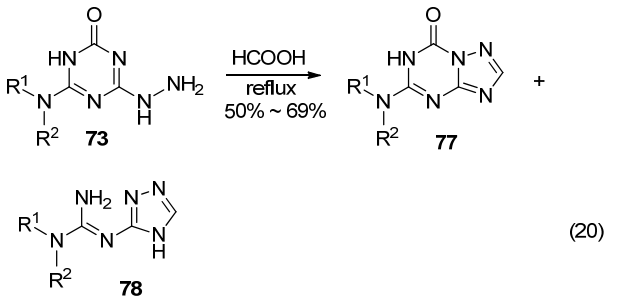
同年, Bakharev 等[47]同样是以 4-烷胺基取代的 6-肼基-2-氧代-1,3,5-三嗪 **73** 为原料, 在纯甲酸中加热回流 40～48 h 生成了 7-氧代-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **77** 和副产物 3-胍基-1,2,4-三氮唑衍生物 **78**



图式 14 6-肼基-1,3,5-三嗪和苯甲醛类化合物参与合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物可能的反应机理

Scheme 14 Mechanism proposed for the formation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 6-hydrazinyl-1,3,5-triazine and benzaldehyde

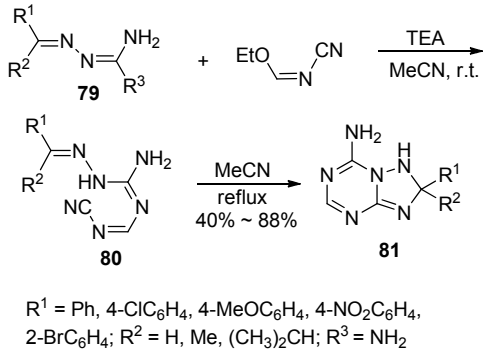
(Eq. 20). 从考察甲酸浓度对反应结果的影响来看, 甲酸浓度越大, 主产物 **77** 收率越高; 当甲酸浓度低于 70%时, 主产物收率仅为 5%或反应无法进行.



R^1 = H, Me, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$;
R^2 = Me, *n*-Pr, *cyclo*-C_6H_{11}, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$

2.1.3 其他

在合成三氮唑并均三嗪类化合物的方法中, 多数是以三氮唑环为基础来构建均三嗪环或以均三嗪环为基础来构建三氮唑环; 同时构建三氮唑环和均三嗪环来合成目标化合物也有文献报道. 1990 年, Miyamoto 课题组[48]研究了在不同条件下以腙类化合物 **79** 与 *N*-氰基亚氨酸乙酯为起始原料, 合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物的两种方法, 即中间体转化法和直接合成法 (Scheme 15). 中间体转化法是从起始原料出发, 在三乙胺作用下室温反应生成链状中间体 **80**, 然后发生分子内环合生成目标产物 **81**; 直接合成法也是从起始原料出发在回流条件下直接生成目标产物 **81**. 除了个别化合物以外, 直接合成法与中间体转化法效果相当, 而且部分底物的收率会更高.

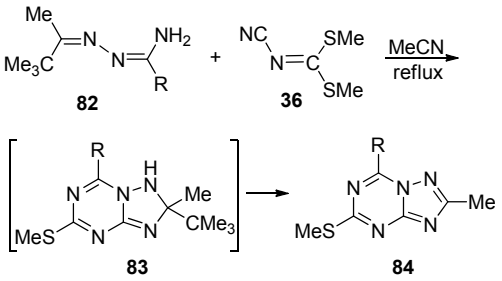


R^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-BrC_6H_4; R^2 = H, Me, $(CH_3)_2CH$; R^3 = NH_2

图式 15 2,2'-二取代-7-氨基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 15 Synthesis of 2,2'-disubstituted-1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

2000 年, 该课题组[49]又以叔丁基取代的腙类化合物 **82** 与 *N*-氰亚胺基-*S*,*S*-二硫代碳酸二甲酯 **36** 为原料, 在乙腈中加热回流 1 h 生成全共轭的 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **84** (Scheme 16). 该反应先生成 2 号位同时具有甲基和叔丁基取代的三氮唑并三嗪的中间体 **83**, 由于叔丁基的位阻太大, 所以很快离去生成全共轭的产物 **84**.



R = NH_2, 92%; NHMe, 61%; NMe_2, 53%

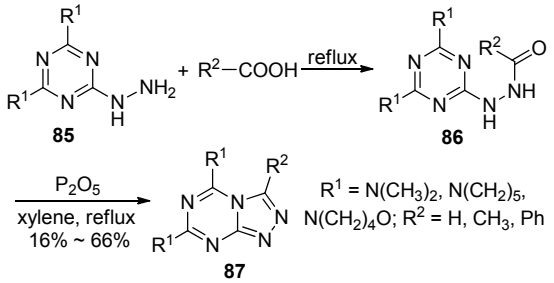
图式 16 7-取代-2-甲基-5-甲硫基-1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 16 Synthesis of 7-substituted-2-methyl-5-methylthio-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

2.2 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物在热力学上的稳定性较差, 在加热或碱的作用下转化成更稳定的同分异构体 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物. 这类化合物的合成方法主要是以肼基取代的 1,3,5-三嗪为原料或者合成出该类中间体, 通过构建三氮唑环来合成目标化合物.

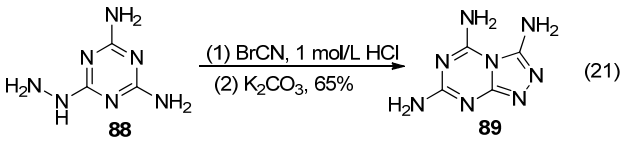
1974 年, Deshpande 等[50]利用取代的 2-肼基-1,3,5-三嗪(**85**)与羧酸类化合物为原料来合成 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物(**87**) (Scheme 17). 该反应首先在回流条件下生成中间体酰肼 **86**, 最后在五氧化二磷作用下于无水二甲苯中回流得到目标化合物 **87**.



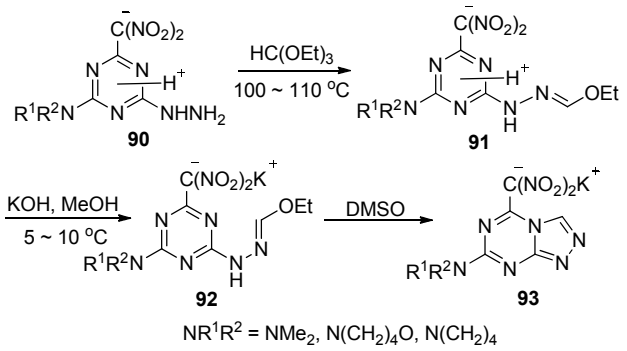
图式 17 2-肼基-1,3,5-三嗪参与合成 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物

Scheme 17 Synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from 2-hydrazinyl-1,3,5-triazine

2002 年, Koppes 等[51]报道了 2,4-二氨基-6-肼基-1,3,5-三嗪(**88**)在 1 mol/L 盐酸中与溴化腈于室温条件下合成 3,5,7-三胺基-1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪(**89**)的方法(Eq. 21). 该反应具有条件温和, 后处理简单的优点; 且目标化合物可以用作医药, 工业等领域的原料.



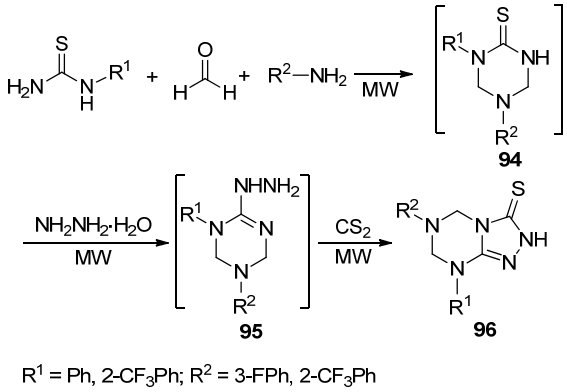
2013 年, Golovina 等[52]首次报道了 5-二硝基甲基-1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪钾盐(**90**)的合成及其结构鉴定. 反应路线如 Scheme 18 所示。 首先 4-肼基-1,3,5-三嗪衍生物与原甲酸三乙酯反应得到中间体 **91**, 接着在氢氧化钾甲醇溶液中碱化得其钾 **92**, 最后发生区域选择性环化得到目标化合物 **93**。 化合物的结构经 X 射线单晶衍射得到了确认.



图式 18 5-二硝基甲基-7-烷氨基-1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪钾盐的合成

Scheme 18 Synthesis of the potassium salts of 7-alkylamino-5-dinitromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazine

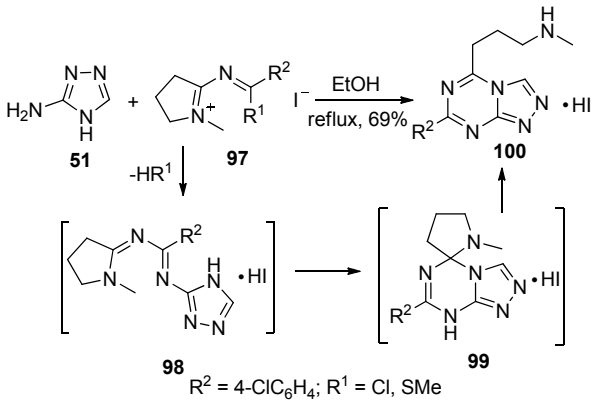
2004 年, Dandia 等[53]报道了在微波促进下一锅法合成 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **96** 的方法(Scheme 19). 该方法是以芳基硫脲、甲醛和芳胺衍生物为起始原料, 首先得到 2-硫代-1,3,5-三嗪中间体 **94**, 然后与水合肼反应生成 2-肼基-1,3,5-三嗪中间体 **95**, 最后与二硫化碳环合得到目标产物 **96**, 整个反应过程都是在微波辐射下完成的. 一锅法提高了反应效率, 节约了反应成本. 另外微波法还具有环境友好等优点.



图式 19 微波辐射下一锅法合成 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物

Scheme 19 One pot synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazine derivatives under microwave irradiation

与上述方法不同的是, 2003 年, Liebscher 等[54]利用 3-氨基-1,2,4-三氮唑(**51**)与吡咯衍生物 **97** 在乙醇中加热回流, 一步生成 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **100** (Scheme 20). 在该反应中, 首先三氮唑中的氨基作为亲核试剂进攻与 R^1 相连的碳原子, R^1 被三氮唑环取代形成中间体 **98**, 然后发生分子内环化反应形成螺环化合物 **99**, 最后在芳构化作用下四氢吡咯环开环形成目标化合物. 整个反应经历了闭环和开环两个过程的相互转化.



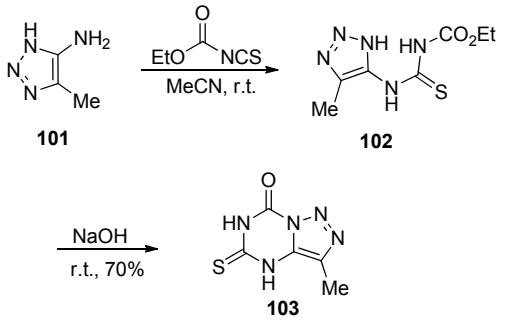
图式 20 1,2,4-三氮唑并[4,3-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

Scheme 20 Synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

2.3 1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

1976 年, Fox 等[55]首次报道了这种杂环体系, 并且提出了这类化合物的合成方法. 该方法是以 4-甲基-5-

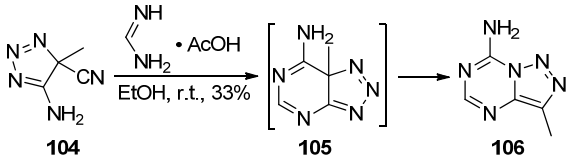
氨基-1,2,3-三氮唑 **101** 为原料, 先与乙氧羰基异硫氰酸酯在乙腈中室温反应 0.5 h 得到硫脲中间体 **102**, 然后在氢氧化钠溶液中发生分子内环化生成目标化合物 4-甲基-8-氧代-6-硫代-1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**103**) (Scheme 21).



图式 21 4-甲基-8-氧代-6-硫代-1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

Scheme 21 Synthesis of 4-methyl-8-oxo-6-thio-1,2,3-triazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

1985 年, Leonard 等[56]报道了以 4-甲基-4-氰基-5-氨基-1,2,3-三氮唑(**104**)和甲脒醋酸盐为原料在无水乙醇中室温反应 9 h 生成 4-甲基-8-氨基-1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**106**)的反应(Scheme 22). 该反应可能先生成三氮唑并嘧啶中间体 **105**, 然后迅速发生迁移重排得到目标化合物.



图式 22 通过迁移重排合成 4-甲基-8-氨基-1,2,3-三氮唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪

Scheme 22 Synthesis of 8-amino-4-methyl-1,2,3-triazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine via translocative rearrangement

3 二氮唑并均三嗪类化合物的合成

二氮唑并均三嗪类化合物从二氮唑的结构及其与均三嗪的稠合方式上可以分为以下三类(图 2): 胍唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪、胍唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪和吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪.

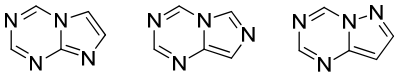
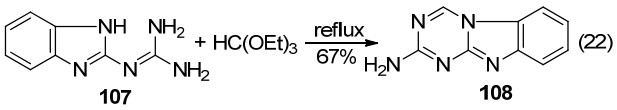


图 2 二氮唑并均三嗪类化合物的三种结构

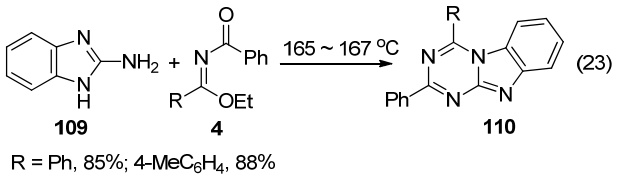
Figure 2 Three structures of diazolo-1,3,5-triazine

3.1 咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

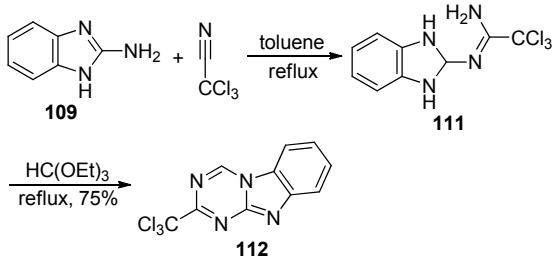
2-胍基苯并咪唑类化合物是合成苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物的重要原料. 其中, 1980 年, Lalezari 等[57]利用 2-胍基苯并咪唑 **107** 和原甲酸三乙酯为原料, 加热回流 3 h 得到 2-氨基苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪 **108** (Eq. 22). 原甲酸三乙酯在该反应中提供环加成反应的碳源, 另外, 还有文献报道偶氮二羧酸二乙酯[58]、二硫化碳、乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯[59]、异氰酸苯酯[60]、4-氧代-1,3-苯并恶嗪[61]等均可作为碳源供体参与反应.



2005 年, Bekircan 等[5]利用 2-氨基苯并咪唑(**109**)与 *N*-羰基亚氨酸乙酯为原料在无溶剂条件下反应得到苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **110** (Eq. 23).



2012 年, Dolzhenko 等[28]利用了 2-氨基苯并咪唑(**109**)与三氯乙腈在甲苯中加热回流 5 h 得到胍基取代的苯并咪唑中间体 **111**, 然后在原甲酸三乙酯中加热回流 3 h 得到目标化合物 2-三氯甲基苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪(**112**) (Scheme 23).

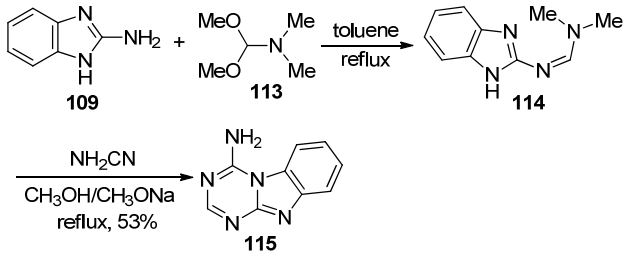


图式 23 2-三氯甲基苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪的合成

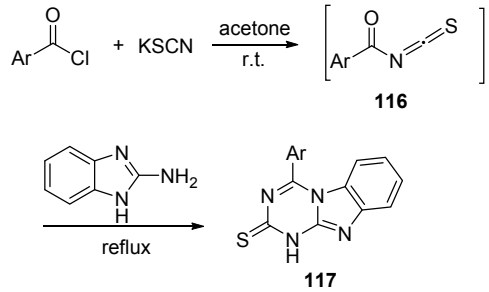
Scheme 23 Synthesis of 2-trichloromethylbenzimidazo-[1,2-*a*]-1,3,5-triazine

2013 年, Dolzhenko 等[29]以 2-氨基苯并咪唑(**109**)与 *N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(**113**)为原料, 先在甲苯中回流 10 min 得到胍基取代的苯并咪唑中间体 **114**, 然后在甲醇钠甲醇溶液中与氨基腈加热回流 24 h 得到目标化合物 4-氨基苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪 **115** (Scheme 24).

2016 年, Neshati 等[62]利用硫氰化钾, 芳基酰氯和 2-氨基苯并咪唑为原料一锅法反应生成 4-芳基-2-硫代苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪(**117**) (Scheme 25). 该反应中硫氰化钾和芳基酰氯先生成芳甲酰基异硫氰酸酯(**116**), 再与 2-氨基苯并咪唑回流得到目标化合物 **117**.



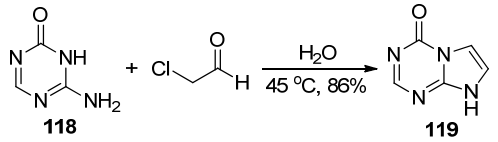
图式 24 4-氨基苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪的合成
Scheme 24 Synthesis of 4-aminobenzimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazine



Ar = Ph, 75%; $CH_3C_6H_4$, 81%; 4-$MeOC_6H_4$, 83%; 4-$NO_2C_6H_4$, 85%.

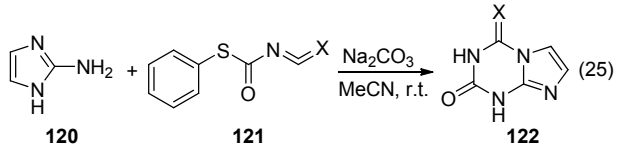
图式 25 一锅法合成苯并咪唑[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物
Scheme 25 One pot synthesis of benzimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物中除了苯并咪唑并三嗪这种三环类化合物外，还有咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪这种双环类化合物. 1968 年, Tisler 等[63]首次报道了这种新的杂环体系. 1991 年, Nair 等[65]利用 2-氨基-4-氧代-1,3,5-三嗪(**118**)与氯乙醛为原料，水作溶剂，在 45 ℃条件下反应 5 d 得到 4-氧代咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪(**119**) (Eq. 24). 2013 年, Chen 等[66]从 2,4-二氨基-1,3,5-三嗪出发与氯乙醛在 DMSO 中于 120 ℃条件下反应生成咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物. 2015 年，该课题组[64]用相同的策略合成出了具有抗肿瘤活性的粘附斑激酶抑制剂咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物.



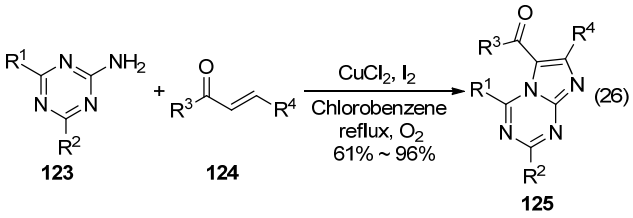
(24)

1993 年, Benner 等[67]报道了 2-氨基咪唑(**120**)与异硫氰酸基甲酸苯硫酯(X＝S) (**121**)在碳酸钠作用下于乙腈中室温反应 1 h 得到 2-氧代-4-硫代咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪(**122**) (Eq. 25). 之后他们[68]又报道了 2-氨基咪唑类化合物与异氰酸基甲酸苯酯(X＝O)在无水二氧六环中室温反应 8 h 得到 2,4-二氧代咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物.



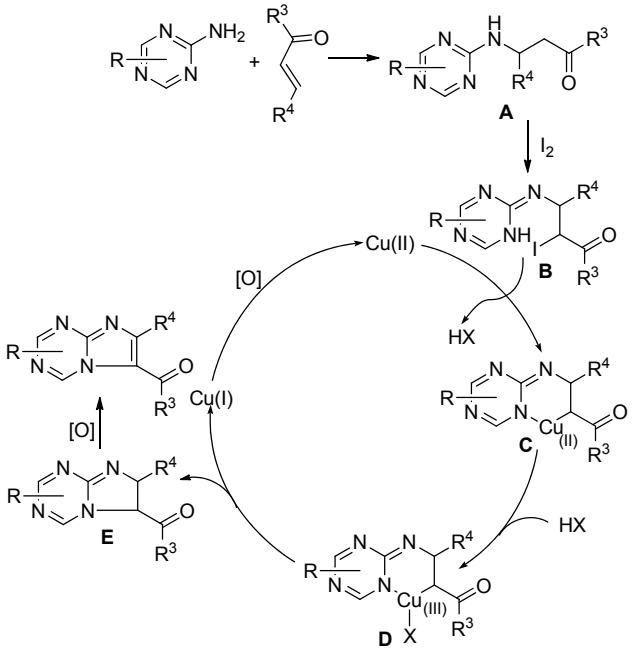
(25)

我们课题组多年来致力于三嗪类化合物及其稠环化合物的研究与开发. 2017 年，我们[69]报道了以 20 mol%氯化铜为催化剂，在 2 equiv.碘的促进下以 2-氨基-1,3,5-三嗪(**123**)与查耳酮(**124**)为原料高效合成咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **125** 的方法(Eq. 26). 通过对不同底物的适用性考察表明，大部分底物都能取得良好收率. 这种合成方法减少了反应步骤，提高了反应效率，节约了反应成本；并且底物适用范围广，收率高，为合成咪唑并三嗪类化合物提供了新的思路.



(26)

我们提出了 Scheme 26 所示的反应机理. 首先，2-氨基-1,3,5-三嗪与查尔酮发生 Michael 加成生成中间体 **A**. 后者与碘作用生成中间体 **B**，接着 Cu 盐很快结合上氮原子，形成有机铜中间体 **C**，中间体 **C** 上的铜与卤素配位形成中间体 **D**，再发生还原消除得到稠环化合物 **E**,



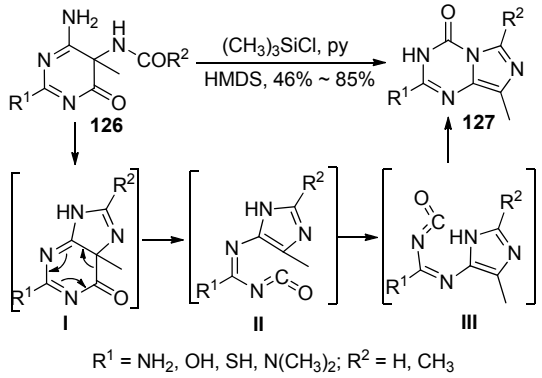
图式 26 合成咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物可能的反应机理
Scheme 26 Mechanism proposed for the formation of imidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

最后被氧化成目标化合物咪唑并[1,2-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物, 一价铜被氧气氧化成二价铜进入下一步循环. 在该反应中铜离子的价态经历了二价、三价和一价的循环.

3.2 咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

有关咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成虽有报道, 但是对于能够提供多取代基的咪唑并三嗪类化合物的合成方法, 相关文献报道还不多.

1979 年, Leonard 等[70]报道了嘧啶衍生物发生环化重排生成咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物 **127** 的反应(Scheme 27). 该反应是以为嘧啶衍生物 **126** 为原料, 先与无水吡啶和三甲基氯硅烷在室温条件下反应 30 min, 然后加入六甲基二硅氮烷并回流 10 min 得到目标化合物 2,6-二取代-8-甲基-4-氧代咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**127**). 在该反应中嘧啶衍生物首先发生分子内加成消除反应生成咪唑并嘧啶中间体 **I**, 然后发生电子转移碳碳键断裂生成异氰酸酯中间体 **II**, 中间体 **II** 中的单键旋转得到中间体 **III**, 最后咪唑环上的氨基与异氰酸基中的羰基加成生成目标化合物.

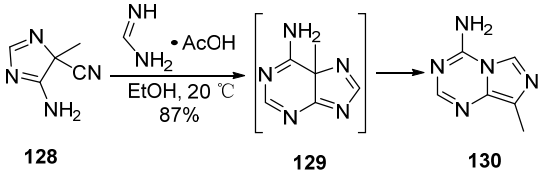


图式 27 咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

Scheme 27 Synthesis of imidazo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

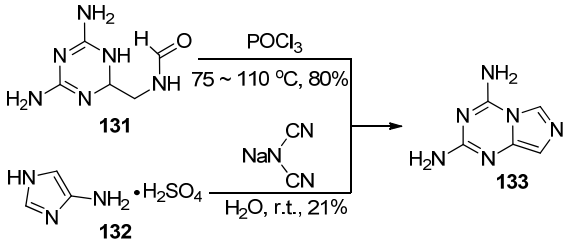
1982 年, 他们[71]又报道了以 4-甲基-4-氰基-5-氨基咪唑(**128**)和甲脒醋酸盐为原料合成 8-甲基-4-氨基咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**130**)的反应(Scheme 28). 该反应以无水乙醇作溶剂, 先是在 N_2 环境中于 20 ℃条件下反应 1 h, 最后加入乙醇钠在空气环境中继续反应 7 h 得到目标化合物. 该反应可能先生成中间体 5-甲基腺嘌呤 **129**, 然后迅速发生迁移重排得到目标化合物. 1983 年, 该课题组[72]报道了类似的迁移重排反应, 生成了多取代的咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物.

2003 年, Wang 等[73]报道了两种合成 2,4-二氨基咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**133**)的方法(Scheme 29). 方法一是以 1,3,5-三嗪衍生物 **131** 为原料在三氯氧磷中于 75 ℃条件下反应 2 h, 再回流 3 h 得到目标化合物; 方



图式 28 通过迁移重排合成 8-甲基-4-氨基咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪

Scheme 28 Synthesis of 4-amino-8-methylimidazo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine via translocative rearrangement



图式 29 两种方法合成 2,4-二氨基咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪

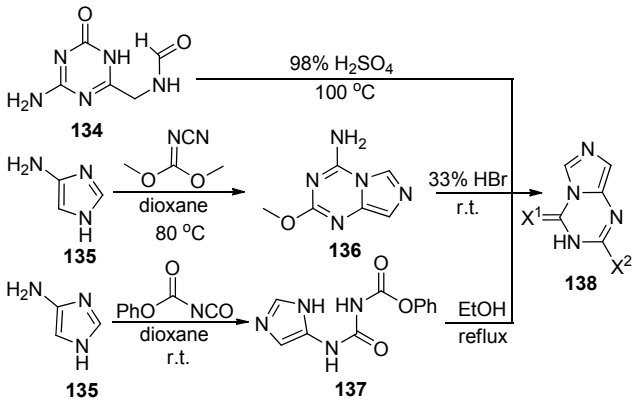
Scheme 29 Synthesis of 2,4-diaminoimidazo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine with two methods

法二是以 4-氨基咪唑硫酸盐 **132** 和二氰胺钠为原料在水中室温反应 48 h 得到目标化合物.

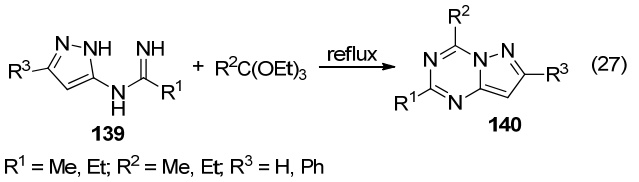
2004 年, Han 等[74]报道了四种咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成方法(Scheme 30). 首先甲酰胺取代的均三嗪衍生物 **134** 在 98% 浓硫酸的作用下发生分子内环化得到 2-氨基-4-氧代咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**138**) (X^1=O, X^2=NH_2). 2005 年, Wagner 等[75]用相同的方法合成了 2-氨基-4-氧代咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪. 其次, 以 4-氨基咪唑(**135**)与 *N*-氰基羰亚胺二甲酯为原料在二氧六环中于 80 ℃条件下反应 3 h 得到 4-氨基-2-甲氧基咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**136**), 然后在 33%氢溴酸醋酸溶液中室温反应 12 h 得到 4-氨基-2-氧代咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(X^1=NH_2, X^2=O). 最后, 以 4-氨基咪唑与异氰酸基甲酰苯酯为原料在二氧六环中室温反应 2 h 得到咪唑中间体 **137**, **137** 在乙醇中加热回流 3 h 得到化合物 2,4-二氧代咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**57**) (X^1=X^2=O).

3.3 吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成

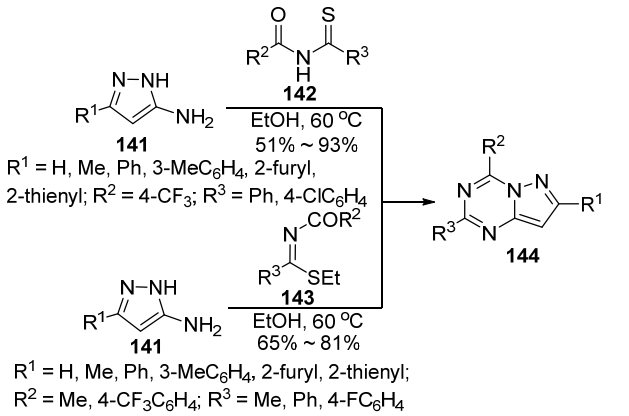
1974 年, Novinson 等[76]报道了合成一系列不对称 2,4-二烷基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **140** 的反应(Eq. 27). 这类反应都是以甲脒取代的吡唑衍生物 **139** 为原料, 通过环加成反应来合成目标化合物. 二硫化碳、溴化腈与原甲酸三乙酯一样都是作为碳源供体参与到环加成反应中. 还有文献报道[77]二乙氧羰基、*N*,*N*′-羰基二咪唑(CDI)在与脒基取代的吡唑衍生物的反应中起到了相同的作用.



图式 30 几种咪唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物的合成
Scheme 30 Synthesis of several imidazo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives

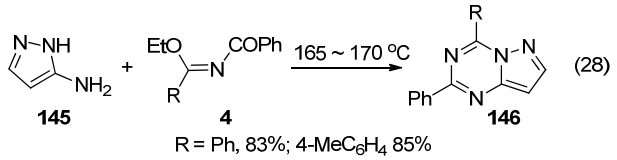


胺基或胍基取代的吡唑是合成吡唑并均三嗪类化合物的重要原料或中间体，而以 5(3)-氨基吡唑为原料来合成吡唑并均三嗪类化合物更是常用的方法. 1985 年，Lin 等[78]报道了 5-氨基吡唑(**141**)与酰胺衍生物 **142** 在乙醇中于 60 ℃条件下反应 24 h 生成 2,4,7-三取代吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **144**. 另外化合物 **141** 与碘乙烷反应生成 *N*-羰基硫代亚胺酸乙酯 **143**，化合物 **143** 与 5-氨基吡唑在同样条件下反应也能得到吡唑并三嗪类化合物(Scheme 31).

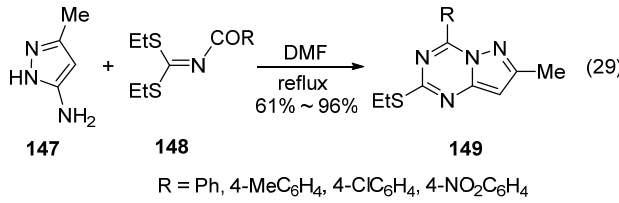


图式 31 2,4,7-三取代吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成
Scheme 31 Synthesis of 2,4,7-trisubstituted-pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

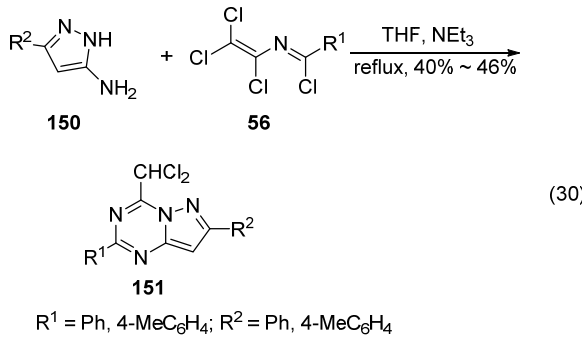
2005 年，Bekircan 等[5]利用 5-氨基吡唑(**145**)与 *N*-羰基亚氨酸乙酯(**4**)为原料在 165～170 ℃条件下反应 2 h 得到 2,4-二芳基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**146**) (Eq. 28).



2006 年，Insuasty 等[79]报道了区域选择性反应合成 4-取代-7-甲基-2-乙硫基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**149**)的方法，该反应是以 5-氨基吡唑(**147**)和 *N*-羰基硫代亚氨酸乙酯(**148**)为原料在 DMF 中加热回流 0.5～1.5 h 得到目标化合物(Eq. 29). 这种合成方法具有反应时间短，收率高的优点.

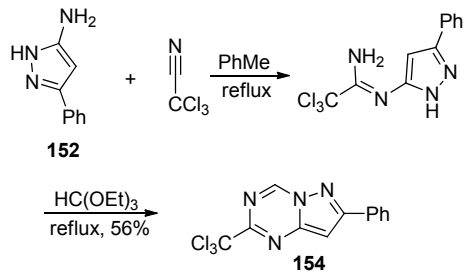


2007 年，Demidchuk 等[39]报道了 3-取代-5-氨基吡唑(**150**)与 2-氮杂-1,3-丁二烯类化合物 **56** 为原料在三乙胺四氢呋喃溶液中回流 84 h 生成 2,7-二取代-4-二氯甲基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**151**)的反应(Eq. 30). 该方法需要长时间回流，且收率较低.

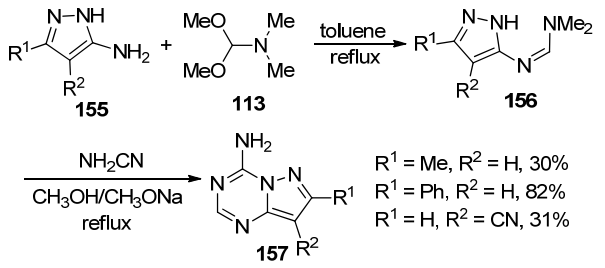


2012 年，Dolzhenko 等[28]报道了 3-苯基-5-氨基吡唑(**152**)与三氯乙腈在甲苯中加热回流 2 h 得到胺基取代的吡唑中间体 **153**，然后在原甲酸三乙酯中加热回流 6 h 生成 7-苯基-2-三氯甲基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**154**)的反应(Scheme 32). 三氯甲基作为活性基团与胺类化合物反应可以直接在原位引入胺基，是合成胺基取代的吡唑并三嗪类化合物的重要方法.

2013 年，他们[29]又利用 3,4-二取代-5-氨基吡唑(**155**)与 *N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(**113**)为原料在甲苯中加热回流 1～7 h 得到胺基取代的吡唑中间体 **156**，然后在甲醇钠甲醇溶液中与氨基腈加热回流 24 h 生成 7,8-二取代-4-氨基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**157**) (Scheme 33).

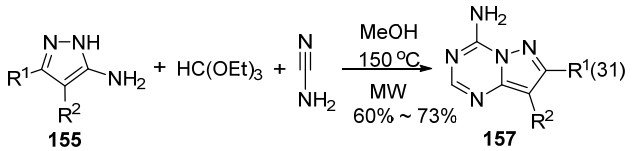


图式 32 7-苯基-2-三氯甲基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成
Scheme 32 Synthesis of 7-phenyl-2-trichloromethylpyrazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine



图式 33 7,8-二取代-4-氨基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪的合成
Scheme 33 Synthesis of 7,8-disubstituted-4-aminopyrazolo-[1,5-*a*]-1,3,5-triazine

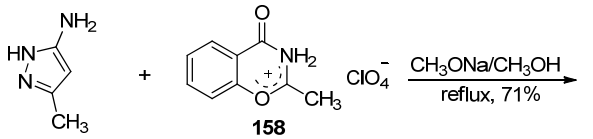
2014 年, Dolzhenko 等[80]又报道了在微波促进下三组分一锅法合成吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **157** 的方法(Eq. 31). 该方法是以 3-苯基-5-氨基吡唑 **155** 原甲酸三乙酯和氨基腈为原料, 在微波辐射下完成的, 而用传统的加热回流方法不能获得较高收率. 通过对底物适用性考察表明, 大部分底物都能取得中等到良好收率.

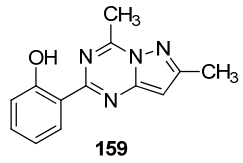


R^1 = Ph, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 3-$CF_3C_6H_4$;
R^2 = Ph, 4-FC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$

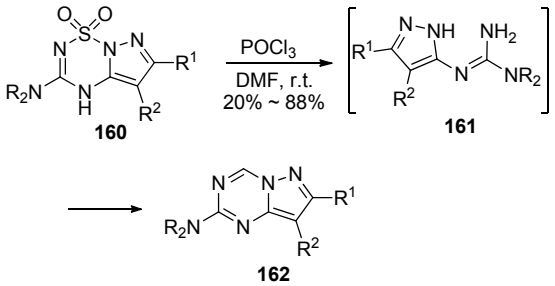
2013 年, Zamigailo 等[40]利用 4-氧代-1,3-苯并噁嗪类化合物 **158** 与等量的 3-甲基-5-氨基吡唑(**147**)为原料在甲醇钠甲醇溶液中加热回流 2.5 h 生成 4,7-二甲基-2-芳基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪(**159**) (Eq. 32).

2016 年, Norman 等[81]报道了吡唑[1,5-*b*][1,2,4,6]-恶三嗪-1,1-二酮(**160**)与维尔斯迈尔试剂在室温条件下反应生成吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪类化合物 **162** 的方法(Scheme 34). 在反应过程中噁三嗪衍生物在酸性条件下发生氮硫键断裂释放出 SO_2 气体形成 5-胍基吡唑中间体 **161**, 然后与维尔斯迈尔试剂反应生成最终产物 7,8-二取代-2-氨基吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪.





(32)



R = Me, Et; R^2 = H, CO_2Et; R^1 = H, Me, Ph

图式 34 从吡唑[1,5-*b*][1,2,4,6]-噁三嗪-1,1'-二酮和维尔斯迈尔试剂出发合成吡唑并[1,5-*a*]-1,3,5-三嗪衍生物
Scheme 34 Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine derivatives from Vilsmeier-Haack reagent and pyrazolo[1,5-*b*]-[1,2,4,6]thiatriazine-1,1-dioxides

4 总结与展望

整体看来, 在氮唑并均三嗪类化合物当中, 对于报道合成 1,2,4-三氮唑并[1,5-*a*]均三嗪和吡唑并均三嗪这两类化合物的方法较多, 这些合成方法条件相对温和且大部分都不需要金属催化, 符合绿色化学发展理念; 在合成步骤上还有从多步法到一锅法转变的趋势. 另外, 随着合成方法的日新月异, 对这两类化合物的活性研究也在深入. 对于四氮唑并均三嗪, 部分三氮唑并均三嗪以及咪唑并均三嗪这三类化合物来说, 无论是合成方法还是到生物活性研究相关报道都很少, 而且现有的合成方法适用范围窄. 所以我们期待未来要解决的问题是完善氮唑并均三嗪类化合物的合成方法, 并深入研究这类化合物的生物活性, 随着这个研究方向不断向前发展, 我们也坚信这些问题能够得到解决.

References

[1] 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.)
[2] Charoensirisomboon, P.; Saito, H.; Inoue, T.; Oishi, Y.; Mori, K. *Polymer* **1998**, *39*, 2089.
[3] (a) Liu, Y.-N.; Sun, X.-N.; Gao, R.; Li, C.-Y.; Wang, J.; Li, Y.-Z.; Zhang, C.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2057 (in Chinese).
(刘亚宁, 孙晓娜, 高然, 李传银, 王静, 李益政, 张成路, 有机化学, **2017**, *37*, 2057.)

(b) Sączewski, F.; Bułakowska, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 611.
(c) Zheng, M. F.; Xu, C. H.; Ma, J. W.; Sun, Y.; Du, F. F.; Liu, H.; Lin, L. P.; Li, C.; Ding, J.; Chen, K. X.; Jiang, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1858.
[4] El, F. A.; Soliman, S. M.; Ghabbour, H. A.; Elnakady, Y. A.; Mohaya, T. A.; Siddiqui, M. R. H.; Albericio, F. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1125*, 121.
[5] Bekircan, O.; Küxük, M.; Kahveci, B.; Kolaylı, S. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 365.
[6] Bera, H.; Tan, B. J.; Sun, L. Y.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K.; Chiu, G. N. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 325.
[7] (a) Federico, S.; Paoletta, S.; Cheong, S. L.; Pastorin, G.; Cacciari, B.; Stragliotto, S.; Klotz, K. N.; Siegel, J.; Gao, Z. G.; Jacobson, K. A.; Moro, S.; Spalluto, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 877.
(b) Pastorin, G.; Federico, S.; Paoletta, S.; Corradino, M.; Cateni, F.; Cacciari, B.; Klotz, K. N.; Gao, Z. G.; Jacobson, K. A.; Spalluto, G.; Moro, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2524.
(c) Jörg, M.; May, L. T.; Mak, F. S.; Lee, K. C. K.; Miller, N. D.; Scammells, P. J.; Capuano, B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 718.
(d) Jörg, M.; Shonberg, J.; Mak, F. S.; Miller, N. D.; Elizabeth, Y.; Scammells, P. J.; Capuano, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *23*, 3427.
(e) Federico, S.; Antonella, C.; Porta, N.; Redenti, S.; Pastorin, G.; Cacciari, B.; Klotz, K. N.; Moro, S.; Spalluto, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 529.
[8] (a) Bera, H.; Chui, W. K.; Gupta, S. D.; Dolzhenko, A. V.; Sun, L. Y. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 6010.
(b) Bera, H.; Lee, M. H.; Sun, L. Y.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Bioorg. Chem.* **2013**, *50*, 34.
[9] Golankiewicz, B.; Januszczyk, P.; Ikeda, S.; Balzarini, J.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3558.
[10] (a) Matsuura, M. F.; Winiger, C. B.; Shaw, R. W.; Kim, M. J.; Kim, M. S.; Daugherty, A. B.; Chen, F.; Moussatche, P.; Moses, J. D.; Lutz, S.; Benner, S. A. *ACS Synth. Biol.* **2017**, *6*, 388.
(b) Winiger, C. B.; Shaw, R. W.; Kim, M. J.; Moses, J. D.; Matsuura, M. F.; Benner, S. A.; *ACS Synth. Biol.* **2017**, *6*, 194.
[11] Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Lu, J.; Averill, A.; Almassy, R.; Chu, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 619.
[12] Popowycz, F.; Schneider, C.; DeBonis, S.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Galmarini, C. M.; Joseph, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3471.
[13] (a) Raboisson, P.; Schultz, D.; Muller, C.; Reimund, J. Marie.; Pinna, G.; Mathieu, R.; Bernard, P.; Do, Q. T.; DesJarlais. R. L.; Justiano, H.; Lugnier, C.; Bourguignon, J. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 816.
(b) Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Almassy, R.; Lu, J.; Averill, A.; Yagera, K. M.; Chua, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4191.
(c) Sun, L. Y.; Bera, H.; Chui, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 1.
(d) Laufer, R.; Li, S. Wan.; Liu, Y.; Ng, G.; Lang, Y. H.; Feher, M.; Brokx, R.; Beletskaya, I.; Hodgson, R.; Mao, G. D.; Plotnikova, O.; Awrey, D. E.; Mason, J. M.; Wei, X.; Lin, D. C. C.; Che, Y.; Kiarash, R.; Madeira, B.; Fletcher, G. C.; Mak, T. W.; Bray, M. R.; Pauls, H. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3562.
(e) Senga, K.; O'Brien, D. E.; Scholten, M. B.; Novinson, T.; Miller, J. P.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 243.
[14] (a) Raboisson, P.; Baurand, A.; Cazenave, J. P.; Gachet, C.; Schultz, D.; Spiess, B.; Bourguignon, J. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8063.
(b) Lefoix, M.; Mathis, G.; Kleinmann, T.; Truffert, J. C.; Asseline, U. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3221.
[15] Hafez, E. A. A.; Elmoghayar, M. R. H.; Ramiz, M. M. M. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 65.
[16] Kessenich, E.; Polborn, K.; Schulz, A. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1102.
[17] Chapyshev, S. V.; Chernyak, A. V.; Yakushchenko, I. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 970.
[18] Fedorov, B. S.; Fadeev, M. A.; Gidaspov, A. A.; Kosareva, E. A.; Bakharev, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 228.
[19] Bakharev, V. V.; Ghidaspov, A. A.; Krivolapov, D. B.; Mironova, E. V.; Litvinov, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1051.
[20] Parfenov, V. E.; Bakharev, V. V.; Zavodskaya, A. V.; Selezneva, E. V.; Gidaspov, A. A.; Suponitsky, K. Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7072.
[21] Bokaldere, R. P.; Grinshtein, V. Y. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1970**, *6*, 563.
[22] Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12888.
[23] Taylor, E. C.; Hendess, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1980.
[24] Evers, R.; Fischer, E. *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 609.
[25] Dorokhov, V. A.; Amamchyan, A. R.; Bogdanov, V. S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 2386.
[26] Dorokhov, V. A.; Amamchyan, A. R.; Bogdanov, V. S.; Ugrak, B. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1991**, 241.
[27] (a) Dolzhenko, A. V.; Pastorin, G.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7180.
(b) Dolzhenko, A. V.; Tan, B. J.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K.; Dolzhenko, A. V. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *175*, 68.
[28] Kalinin, D. V.; Kalinina, S. A.; Dolzhenko, A. V. *Heterocycles* **2012**, *85*, 2515.
[29] Kalinin, D. V.; Kalinina, S. A.; Dolzhenko, A. V. *Heterocycles* **2013**, *87*, 147.
[30] Zohdi, H. F. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 536.
[31] Dolzhenko, A. V.; Tan, B. J.; Dolzhenko, A. V.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 429.
[32] Lalezari, I.; Nabahi, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1121.
[33] Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Inoue, Y.; Fukaya, C.; Naito, Y.; Imagawa, T.; Nakamura, N. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2985.
[34] Bereczm, G.; Pongó, L.; *Kövesdi*, I.; Reiter, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 327.
[35] Hirata, T.; Twanmoh, L. M.; Wood, H. R.; Jr.; Goldin, A.; Driscoll, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 99.
[36] Hirata, T.; Wood, H. B.; Driscoll, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1209.
[37] Okide, G. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 535.
[38] Kaddachi, M. T.; Zouari, S.; Benammar, H.; Cossy, J.; Kahn, P. *J. Soc. Chim. Tunis.* **2001**, *4*, 1171.
[39] Demidchuk, B. A.; Brovarets, V. S.; Chernega, A. N.; Howard, J. A. K.; Vasilenko, A. N.; Turov, A. V.; Drach, B. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 474.
[40] Zamigailo, L. L.; Petrova, O. N.; Shirobokova, M. G.; Lipson, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 288.
[41] Fronabarger, J. W.; Chapman, R. D.; Gilardi, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7707.
[42] Khankischpur, M.; Hansen, F. K.; Geffken, D. *Synthesis* **2010**, 1645.
[43] Dolzhenko, A. V.; Kalinina, S. A.; Kalinin, D. V. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15850.
[44] Tartakovsky, V. A.; Frumkin, A. E.; Churakov, A. M.; Strelenko, Y. A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 719.
[45] Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankin, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Selezneva, E. V.; Gidaspov, A. A.; Eltsov, O. S.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6825.
[46] Zavodskaya, A. V.; Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Gidaspov, A. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Eltsov, O. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1103.
[47] Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankina, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Gidaspov, A. A.; Slepukhin, P. A.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 1014.
[48] Miyamoto, Y.; Yamazaki, C.; Matzui, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1553.
[49] Miyamoto, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1587.
[50] Deshpande, R. J.; Roa, A. V. R. *Synthesis* **1974**, 863.
[51] Koppes, W. M.; Sitzmann, M. E. *US 6423844*, **2002**.
[52] Golovina, O. V.; Bakharev, V. V.; Golovin, E. V.; Parfenov, V. E.;

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

Slepukhin, P. A. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 3858.
[53] Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M. *Synth*. *Commun*. **2004**, *34*, 1141.
[54] Karanik, M.; Pätzel, M.; Liebscher, J. *Synthesis* **2003**, 1201.
[55] Klein, R. S.; De, L. H.; Federico, G.; Tam, S. Y. K.; Wempen, I.; Fox, J. J. *J*. *Heterocycl*. *Chem*. **1976**, *13*, 589.
[56] Oakes, F. T.; Leonard, N. J. *J*. *Org*. *Chem*. **1985**, *50*, 4986.
[57] Lalezari, I.; Nabahi, S. *J*. *Heterocycl*. *Chem*. **1980**, *17*, 1121.
[58] Furukawa, M.; Kawanabe, K.; Yoshimi, A.; Okawara, T.; Noguchi, Y. *Chem*. *Pharm*. *Bull*. **1983**, *31*, 2473.
[59] Badawey, E. A. M.; Kappe, T. *Arch*. *Pharm*. *Pharm*. *Med*. *Chem*. **1997**, *330*, 59.
[60] Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K.; Dolzhenko, A. V. *Synthesis* **2006**, 597.
[61] Suvorova, E. Y.; Vikrishchuk, N. I.; Popov, L. D.; Starikova, Z. A.; Vikrishchuk, A. D.; Zhdanov, Y. A. *Russ*. *J*. *Org*. *Chem*. **2007**, *43*, 1553.
[62] Esmaeili, N.; Neshati, J.; Yavari, I. *Res*. *Chem*. *Intermed*. **2016**, *42*, 5339.
[63] Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *Chem*. *Commun*. (*London*) **1968**, 1456.
[64] Dao, P.; Smith, N.; Tomkiewicz, R. C.; Yen, P. E.; Camacho, A. M.; Lietha, D.; Herbeuval, J. P.; Coumoul, X.; Garbay, C.; Chen, H. X. *J*. *Med*. *Chem*. **2015**, *58*, 237.
[65] Nair, V.; Lyons, A. G.; Purdy, D. F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8949.
[66] Dao, P.; Garbay, C.; Chen, H. X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3867.
[67] Voegel, J. J.; Altorfer, M. M.; Benner, S. A. *Helv*. *Chim*. *Acta* **1993**, *76*, 2061.
[68] Rao, P.; Benner, S. A. *J*. *Org*. *Chem*. **2001**, *66*, 5012.
[69] Li, J. J.; Song, C.; Cui, D. Mei.; Zhang, C. *Org*. *Biomol*. *Chem*. **2017**, *15*, 5564.
[70] Holtwick, J. B.; Golankiewicz, B.; Holmes, B. N.; Leonard, N. J. *J*. *Org*. *Chem*. **1979**, *44*, 3858.
[71] Hosmane, R. S.; Bakthavachalam, V.; Leonard, N. J. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1982**, *104*, 235.
[72] Balicki, R.; Hosmane, R. S.; Leonard, N. J. *J*. *Org*. *Chem*. **1983**, *48*, 3.
[73] Wang, Z. J.; Huynh, H. K.; Han, B.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Org*. *Lett*. **2003**, *5*, 2067.
[74] Han, B.; Jaun, B.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Org*. *Lett*. **2004**, *6*, 3691.
[75] Wagner, T.; Han, B.; Koch, G.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Helv*. *Chim*. *Acta* **2005**, *88*, 1960.
[76] Novinson, T.; Senga, K.; Kobe, J.; Robins, R. K.; O'Brien, D. E.; Albert, A. A. *J*. *Heterocycl*. *Chem*. **1974**, *11*, 691.
[77] Brandt, T. A.; Caron, S.; Damon, D. B.; DiBrino, J.; Ghosh, A.; Griffith, D. A.; Kedia, S.; Ragan, J. A.; Rose, P. R.; Vanderplas, B. C.; Wei, L. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3292.
[78] Strohmeyer, T. W.; Sliskovic, D. R.; Lang, S. A.; Jr.; Lin, Y. *J*. *Heterocycl*. *Chem*. **1985**, *22*, 7.
[79] Insuasty, H.; Estrada, M.; Corte's, E.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Aboni'a, R.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 5441.
[80] Lim, F. P. L.; Luna, G.; Dolzhenko, A. V. *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 5159.
[81] Norman, R. E.; Perkins, M. V.; Liepa, A. J.; Francis, C. L. *Aust*. *J*. *Chem*. **2016**, *69*, 61.

(Zhao, X.)

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS