

文章编号: 1000-5013(2009)02-0158-03

# 4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈的合成

刘玮炜, 唐丽娟, 赵跃强, 曾艳霞

(淮海工学院 化学工程系, 江苏 连云港 222005)

**摘要:** 改进4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈的合成方法,以价廉易得的对氰基氯苄代替对氰基溴苄,研究对氰基氯苄与1H-[1,2,4]三氮唑的N-烃基化反应及合成4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈的工艺条件.实验所选用的最佳工艺条件:对氰基氯苄为0.03 mol,1H-[1,2,4]三氮唑用量为0.045 mol,乙腈溶剂为20 mL,混合碱(无水碳酸钾和氢氧化钾的量比为1:1)的总用量为0.03 mol,反应温度为70℃,反应时间为5 h,在此条件下,4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈的收率可达76%.

**关键词:** 4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈;对氰基氯苄;1H-[1,2,4]三氮唑;N-烃基化;工艺条件

**中图分类号:** TQ 246.6

**文献标识码:** A

来曲唑是第三代芳香化酶抑制剂,临床治疗效果显示,其用于治疗绝经后的晚期乳腺癌患者比用内分泌一线治疗药物他莫西芬的治疗效果好<sup>[1,2]</sup>.因此,对于来曲唑原料药的研究及生产引起了很多学者和制药企业的兴趣.关于来曲唑的合成路线文献报道较少,周金培等<sup>[3]</sup>研究的合成路线步骤繁多,需经重氮化反应,不适合工业化生产;文[4]采用方法相对较简单,但其影响来曲唑产品质量和收率的主要环节之一是4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈,即来曲唑的中间体的制备.该中间体制备采用的原料是对氰基溴苄,不仅价格较贵,而且在市场上不易购买到.本文对文[4]的合成方法进行了改进,研究以对氰基氯苄代替对氰基溴苄合成4-[1,2,4]三氮唑-1-基甲基苯腈的工艺.

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂和仪器

对氰基氯苄(工业品),1H-[1,2,4]三氮唑(工业品),其余试剂均为分析纯或化学纯. DF-3型集热式磁力搅拌器(浙江舟山市定海区海源仪器厂),WRS-1B数字熔点仪(上海精密仪器科学仪器有限公司),ZFQ85A型旋转蒸发器(上海医械专机厂),Nexus 870型FT-IR红外光谱仪测定(美国Nicolet公司,KBr压片);Bruker Avance-300型核磁共振仪测定(CDCl<sub>3</sub>为溶剂,300 MHz,四甲基硅烷为内标).

### 1.2 实验方法

在装有温度计和回流冷凝管的250 mL三口烧瓶中,加入一定量的对氰基氯苄和20 mL的乙腈溶剂,搅拌.待对氰基氯苄溶解后再加入一定量的1H-[1,2,4]三氮唑、碱和碘化钾,于70℃反应一段时间,冷却到室温,过滤,滤饼用少量的二氯甲烷洗涤.滤液于50℃减压蒸馏,向残液中加入适量的乙酸乙酯,并用饱和食盐水洗涤3~4次.收集有机层,用无水硫酸镁干燥1 h,减压蒸馏,可见晶体析出.析出的晶体用乙酸乙酯和石油醚混合重结晶得产品,过滤,烘干,称重,计算产品收率.

### 1.3 产品检测

产品4-[(1H-1,2,4-三氮唑)甲基]苯腈是白色粉末状固体,其熔点为76~77℃,而文[4]产品的熔

收稿日期: 2008-07-12

通信作者: 刘玮炜(1965-),女,教授,博士,主要从事有机合成的研究. E-mail: liuw323@hhit.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20672090);江苏省海洋生物技术重点建设实验室科研基金资助项目(2006HS014);江苏省“六大人才高峰”项目(07-A-024);淮海工学院学科建设科研基金资助项目(XK2003011)

点为 77~79 °C; 其红外光谱(FTIR)图及<sup>1</sup>H 核磁共振谱图(<sup>1</sup>H NMR), 如图 1, 2 所示.

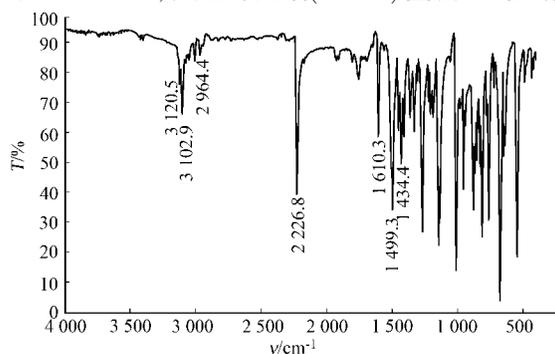


图 1 产品的红外光谱图

Fig. 1 FTIR spectrum of the product

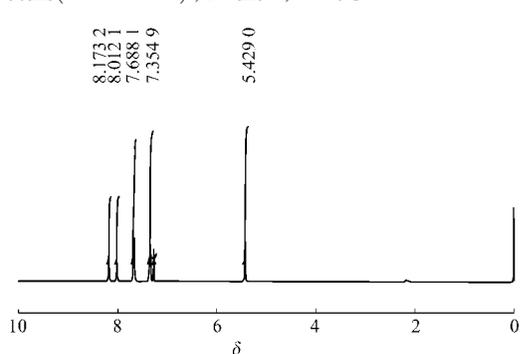


图 2 产品的<sup>1</sup>H 核磁共振谱图

Fig. 2 <sup>1</sup>H NMR spectrum of the product

从图 1 可以看出, 1 610, 1 499, 1 434  $\text{cm}^{-1}$  处是苯环、三氮唑环骨架振动峰, 3 120, 3 102  $\text{cm}^{-1}$  是苯环、三氮唑环、=CH 伸缩振动峰, 2 964  $\text{cm}^{-1}$  是饱和-CH 的伸缩振动峰, 2 227  $\text{cm}^{-1}$  是 C≡N 伸缩振动峰. 从图 2 可以看出, 化学位移( $\delta$ )分别为 8.17(s, 1H, H-3'), 8.01(s, 1H, H-5'), 7.68(d, 2H,  $J=8.22$  Hz, H-2, H-6), 7.34(d, 2H,  $J=8.22$  Hz, H-3, H-5), 5.43(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-). 测试结果表明, 所得谱图与其结构相符合.

## 2 结果与讨论

### 2.1 碱试剂及用量对产品收率的影响

向反应瓶中投入 0.03 mol 的对氰基氯苄、0.045 mol 的 1H-[1, 2, 4]三氮唑、20 mL 的乙腈、0.03 mol 的碱, 在 70 °C 条件下反应 5 h. 实验考察碱试剂对产品收率的影响. 使用碱试剂碳酸钾、碳酸钠、三乙胺、氢氧化钾, 以及混合碱(无水碳酸钾和氢氧化钾的量比为 1:1), 其产品的收率分别为 76.3%, 76.5%, 40.6%, 70.8%, 77.9%. 结果表明, 使用混合碱的情况下, 产品的收率最高, 达到了 77.9%, 其次是碳酸钠, 而用三乙胺作碱试剂时的收率最小. 此外, 以碳酸钠为碱试剂时所得到的产品颜色较深. 由于碳酸钾和氢氧化钾是实验室和工业化生产中常用的碱, 价格便宜易得, 为此, 选用碳酸钾和氢氧化钾的混合碱较为合理.

在相同的条件下, 考察混合碱总用量对产品收率的影响. 当混合碱用量为 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07 mol 时, 产品的收率分别为 77.7%, 74.5%, 65.6%, 67.8% 和 62.4%. 结果表明, 随着混合碱总用量的增加, 产品收率并没有增加. 由此可见, 碱的用量不宜过多, 实验选择混合碱总用量为 0.03 mol.

### 2.2 1, 2, 4 三氮唑用量对产品收率的影响

1, 2, 4 三氮唑在后处理中容易与产品分离, 因此选择逐渐增大 1H-[1, 2, 4]三氮唑的量以期提高转化率. 其他条件不变, 考察 1, 2, 4 三氮唑的量的变化对产品收率的影响. 当 1, 2, 4 三氮唑用量分别为 0.030, 0.036, 0.042, 0.045, 0.050 mol 时, 产品的收率分别为 47.5%, 54.6%, 73.4%, 76.8%, 75.4%. 结果表明, 随着 1H-[1, 2, 4]三氮唑用量的增加, 产品收率呈增加的趋势, 但增加到一定程度(0.050 mol)时, 收率有所降低.

这是因为在碱试剂作用下, 1H-[1, 2, 4]三氮唑首先形成氮负离子, 然后再与对氰基氯苄发生反应形成产物. 然而, 在碱试剂量一定的条件下, 不断增加 1H-[1, 2, 4]三氮唑的投料量, 碱与 1H-[1, 2, 4]三氮唑的作用机会是有限的, 并没有提供 1H-[1, 2, 4]三氮唑与对氰基氯苄充分反应的条件. 因此, 实验选择 1, 2, 4 三氮唑的投料量为 0.045 mol.

### 2.3 反应温度对产品收率的影响

反应需要在较高温度下才能实现, 而不同的反应温度会影响反应. 在相同条件下, 考察反应温度对反应的影响. 当反应温度为 50, 60, 70, 80, 90 °C 时, 产品的收率分别为 55.8%, 75.5%, 78.6%, 78.4%, 69.8%. 结果表明, 反应温度为 70, 80 °C 时的产品收率较高, 温度增加到 90 °C 时, 产品收率没有增加, 而且当反应温度为 80, 90 °C 时, 所得到的产品颜色变深, 产品性状较差, 因此, 选择反应温度为 70 °C.

## 2.4 反应时间对产品收率的影响

为了确定反应终点, 需要考虑反应的时间. 在相同条件下, 考察不同反应时间对产品收率的影响. 当反应时间为 4, 5, 6, 7, 8 h 时, 产品的收率分别为 58.4%, 76.9%, 74.5%, 71.7%, 72.8%. 由薄层色谱跟踪发现, 反应时间太短, 反应不够完全, 对氰基氯苄和 1H-[1, 2, 4]三氮唑斑点均存在, 收率不理想; 反应时间为 5 h 时, 对氰基氯苄斑点基本消失, 延长反应时间到 6, 7, 8 h 时, 已经没有对氰基氯苄斑点. 在点样量相同的情况下, 产品的斑点没有明显增大, 最后得到产品的收率无明显增加, 产品色泽变差. 因此, 选择反应时间为 5 h.

## 2.5 相转移催化剂对产品收率的影响

实验中所选用的碳酸钾碱试剂不易溶于乙腈溶剂, 反应体系中呈液固两相, 为了使反应充分进行, 实验采用磁力搅拌器增加体系中两相物质的接触程度, 以保证反应顺利进行. 近年来, 相转移催化技术广泛地应用在有机合成中, 该技术能使非均相系统反应产率明显提高<sup>[5]</sup>. 为此, 尝试相转移催化剂对本产品收率影响的实验.

在相同条件下, 考察 5 种相转移催化剂(十六烷基三甲基溴化铵、四正丁基碘化胺、四正丁基溴化胺、苄基三乙基氯化铵、聚乙二醇 400, 用量均为 0.5 mol) 对产品收率的影响. 结果表明, 采用上述几种相转移催化剂均没有明显增加产品的收率. 所以从产品收率来看, 实验不适宜采用相转移催化剂.

## 3 结束语

实验结果表明, 用对氰基氯苄与 1H-[1, 2, 4]三氮唑制备 1-(4 氰基苄基)-1H-1, 2, 4-三氮唑的路线是可行的. 实验以廉价、易得的对氰基氯苄代替了对氰基溴苄, 并用重结晶方法(文[4]中采用柱层析)获得纯品, 降低了生产成本, 简化了实验操作, 该工艺可适用于工业化生产.

### 参考文献:

- [1] HAYNES B P, DOWSETT M, MILLER W R, et al. The pharmacology of letrozole[J]. J Ster Biochem & Mol Biol, 2003, 87: 35-45.
- [2] 刘爱芹, 卢霞, 于胜海. 抗癌新药来曲唑的临床进展及市场展望[J]. 齐鲁药事, 2004, 23(5): 37-38.
- [3] 周金培, 朱凤军, 黄文龙. 抗癌药来曲唑的合成研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(4): 375-376.
- [4] BOWMAN R M, STEELE R E, BROWNE L. Alpha-heterocyclic Substituted Tolunitriles: USA, 4978672[P]. 1990-10-18.
- [5] 韩恩山, 栾蕊, 高长虹. 有机合成中相转移催化剂的研究进展[J]. 河北工业大学学报, 2001, 30(2): 89-95.

## Synthesis of 4-[1, 2, 4] Triazol-1-ylmethyl-Benzotrile

LIU Wei-wei, TANG Li-juan, ZHAO Yue-qiang, ZENG Yan-xia

(Department of Chemical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China)

**Abstract:** Synthesis method of 4-[1, 2, 4] triazol-1-ylmethylbenzonitrile was improved by using the cheaper 4-(chloromethyl) benzonitrile instead of 4-(bromomethyl) benzonitrile as the raw material. Reaction conditions for the preparation of 4-[1, 2, 4] triazol-1-ylmethylbenzonitrile from 4-(chloromethyl) benzonitrile and 1H-[1, 2, 4] triazole by N-hydroxylation were investigated. The experimental results indicated that the optimal reaction conditions are as follow: 4-(chloromethyl) benzonitrile 0.03 mol, 1H-[1, 2, 4] triazole 0.045 mol, acetonitrile solvent 20 mL, the mixed base (anhydrous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: KOH = 1: 1) 0.03 mol, temperature 70 °C and reaction time 5 h; under this reaction condition, the yield of the objective compound can reach 76%.

**Keywords:** 4-[1, 2, 4] triazol-1-ylmethylbenzonitrile; 4-(chloromethyl) benzonitrile; 1H-[1, 2, 4] triazole; N-hydroxylation; reaction condition

(责任编辑: 鲁斌 英文审校: 陈国华)