

# 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的绿色合成

刘清玲, 王凯凯, 吴珊

(新乡学院 化学化工学院, 河南 新乡 453000)

**摘要:**以 6-氯嘌呤为原料, 9-位经苄基保护后, 与硫氰酸银合成 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤化合物, 并对其合成条件进行了优化. 以甲苯/水(体积比为 2:1)作为溶剂, 在 110 °C 下反应 24 h, 相转移催化剂 SDBS(十二烷基苯磺酸钠)为 1 mol 的条件下, 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的产率达到最高(92% 收率). 目标化合物的结构经  $^1\text{H NMR}$ (核磁共振氢谱)、 $^{13}\text{C NMR}$ (核磁共振碳谱)和 HRMS(高分辨质谱)表征, 证明合成了目标产物.

**关键词:**嘌呤; 异硫氰酸酯; 相转移催化剂

**中图分类号:** O621.3

**文献标志码:** A

异硫氰酸酯及其衍生物的结构通式为  $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ , 其特殊的结构和取代基的多样性使其成为重要的有机合成中间体, 尤其是可以便捷地构建杂环骨架<sup>[1-4]</sup>, 在医药、农药、香料香精的合成领域中都有广泛应用<sup>[5-8]</sup>. 异硫氰酸酯的结构及其应用, 一直都是学者们的研究热点. 一些异硫氰酸酯本身就表现出很好的生物活性, 可以作为抗菌、杀虫剂、除草剂在农药上使用, 作为抗菌消炎以及抗癌细胞活性在医药上使用. 而嘌呤及其衍生物在生物体内广泛存在, 并在生物的生命发展过程中起着至关重要的作用. 由于嘌呤化合物具有重要的生理学和药理学性质而成为一类重要的药物<sup>[9-13]</sup>. 抗病毒药物的研究中发现嘌呤环的 2-、6-或 8-位碳上引入某些取代基团后, 嘌呤衍生物具有抗病毒、抗癌、抗寄生虫和降血压等重要的生物学活性, 因此, 嘌呤环的结构修饰一直是人们研究嘌呤类化合物的重点<sup>[14-15]</sup>.

本文设计在嘌呤的 6-位引入异硫氰酸酯官能团, 一方面为嘌呤环的修饰提供参考研究其生理活性; 另一方面, 异硫氰酸酯官能团的引入可以进一步合成更多类型的杂环化合物, 对于丰富嘌呤衍生物的使用范围, 构建有潜在生理活性的化合物库具有重要意义. 我们报道过用 6-氯-9-苄基嘌呤作为原料生成 6-碘-9-苄基嘌呤<sup>[16]</sup>, 再合成 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的方法. 此次, 用 6-氯-9-苄基嘌呤为原料, 在加入相转移催化剂作用下, 与硫氰酸银反应, 一步生成目标产物. 与之前的方法比起来, 本方法省略了 6-碘-9-苄基嘌呤的合成, 缩短了反应步骤, 提高了反应收率, 更为绿色环保.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Bruker-400 MHz 型核磁共振波谱仪, 氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )为溶剂, 四甲基硅(TMS)为内标; 高分辨质谱用 Waters SYNAPT G2 型液质联用仪测定; 薄层层析硅胶为 HSGF254 高效薄层硅胶板(烟台汇友硅胶开发有限公司), 快速柱层析所用硅胶为 200~300 目(青岛海洋化工厂). 6-氯嘌呤(aladdin 公司)、硫氰酸银(aladdin 公司)、苄溴(BnBr, aladdin 公司), 所用试剂均为分析纯.

### 1.2 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的合成

如图 1 所示, 首先 6-氯-9-苄基嘌呤按文献方法合成<sup>[7,13,16]</sup>. 然后在 100 mL 圆底烧瓶中加入 6-氯-9-苄基

收稿日期:2017-09-11; 修回日期:2018-03-16.

基金项目:新乡市第一批科技创新发展专项计划(CXGG16032)

作者简介:刘清玲(1965-), 女, 河南新乡人, 新乡学院副教授, 主要从事有机合成研究, E-mail:360637876@qq.com.

通信作者:王凯凯, E-mail:564589264@qq.com.

嘌呤 2.44 g(10 mmol), 硫氰酸银 1.65 g(10 mmol), 甲苯(toluene)40 mL 和水 20 mL, 搅拌下缓慢加入十二烷基硫酸钠(SDBS)0.288 g(1 mmol), 置入 110 °C 搅拌 12 h, TLC(薄层层析色谱)监测反应终点, 反应完毕, 冷却到室温, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 饱和 NaCl 溶液洗有机层, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤粗品, 柱层析( $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 3 : 1$ )得白色固体 2.46 g, 收率 92%。

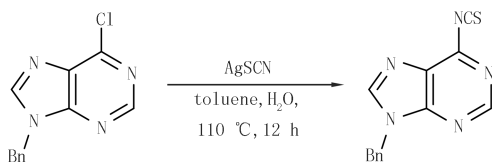


图 1 合成路线

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应影响因素

为了尽可能地提高目标产物的收率, 本文考察了溶剂效应、反应时间、温度及相转移催化剂(PTC)等因素对收率的影响, 结果见表 1。

表 1 反应条件的优化

序号	PTC	溶剂	$t/^\circ\text{C}$	$t/\text{h}$	收率/%
1	-	甲苯	110	24	37
2	-	乙腈	80	48	—
3	-	四氢呋喃	65	48	—
4	-	二甲苯	130	24	35
5 <sup>a</sup>	-	甲苯+水	110	24	37
6 <sup>a</sup>	SDBS	甲苯+水	110	24	92
7 <sup>a</sup>	SDS	甲苯+水	110	24	83
8 <sup>a</sup>	TBAB	甲苯+水	110	24	60
9 <sup>b</sup>	SDBS	甲苯+水	110	24	91
10 <sup>c</sup>	SDBS	甲苯+水	110	24	75
11 <sup>d</sup>	SDBS	甲苯+水	110	24	81
12 <sup>e</sup>	SDBS	甲苯+水	110	24	92

注: 除非特别说明, 反应溶剂为 60 mL, PTC 为 1 mol; a.  $V_{\text{甲苯}} : V_{\text{水}} = 2 : 1$ , b.  $V_{\text{甲苯}} : V_{\text{水}} = 1 : 1$ , c.  $V_{\text{甲苯}} : V_{\text{水}} = 1 : 2$ , d. PTC 为 5 mol, e. PTC 为 20 mol.

从表 1 可以看出, 溶剂效应对反应收率有一定的影响, 当选择乙腈、四氢呋喃作为反应溶剂时, 即使延长反应时间, 反应依然不能进行, 选用甲苯及二甲苯时, 反应以较低的收率得到目标产物(序号 1~4), 而且甲苯和水的混合溶剂也不能提高收率(序号 5). 为了提高反应收率, 同时考虑到硫氰酸银在有机溶剂中的溶解度, 在反应中加入相转移催化剂 SDBS, SDS(十二烷基硫酸钠)或 TBAB(四丁基溴化铵)(序号 6~8), 在使用 1 mol 的 SDBS 时反应以 92% 收率得到目标产物. 为了进一步提高反应收率优化实验条件, 筛选了甲苯和水的溶剂比例及相转移催化剂的量(序号 9~12), 当水与甲苯比例变大时, 收率减小, 这可能是嘌呤化合物溶解度减小的原因(序号 10). 减少相转移催化剂的量, 收率有明显的减低, 而增加相转移催化剂的量, 收率不变(序号 11~12). 因此, 最终确定最优反应条件是甲苯和水作为反应溶剂, 其体积比为 2 : 1, 110 °C 条件下反应 24 h, 相转移催化剂 SDBS 为 1 mol.

### 2.2 目标产物 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的结构表征

6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的结构经 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 确证, HRMS 进一步验证, 分别见图 2~4. 数据如下: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.91~8.88(m, 1H), 8.11~8.10(m, 1H), 7.37~7.30(m, 5H), 5.46(s,

2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.6, 150.3, 149.5, 145.0, 134.3, 131.4, 129.2, 128.9, 105.7, 47.9. ESI-HRMS 理论计算  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{S} + \text{Na}^+$  的相对分子质量为 290.047 1, 通过高分辨质谱测定相对分子质量为 290.047 4.

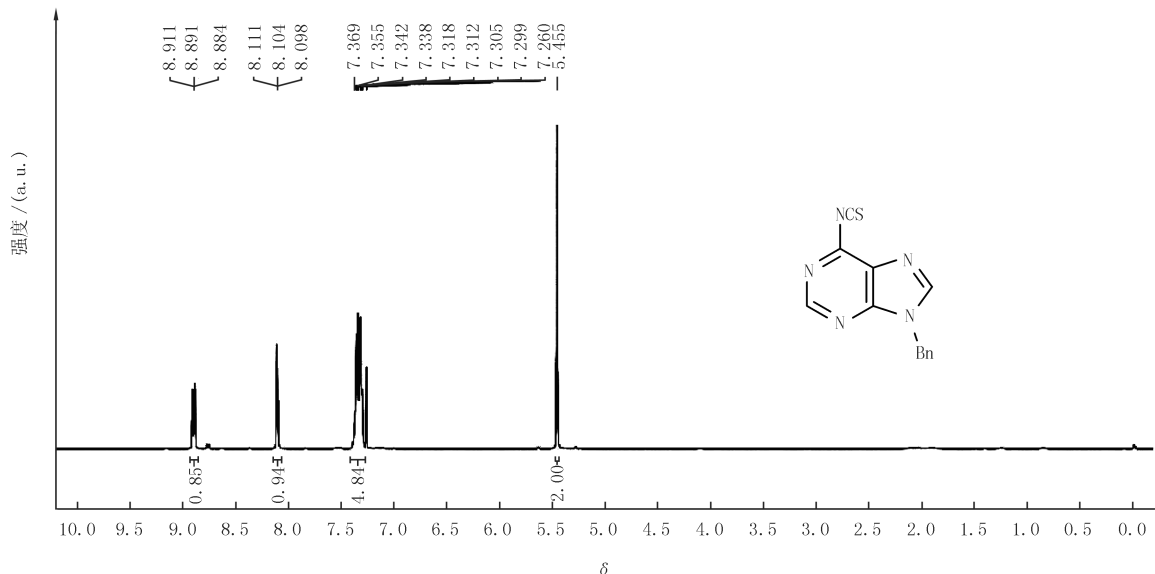


图2 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的 $^1\text{H}$  NMR图

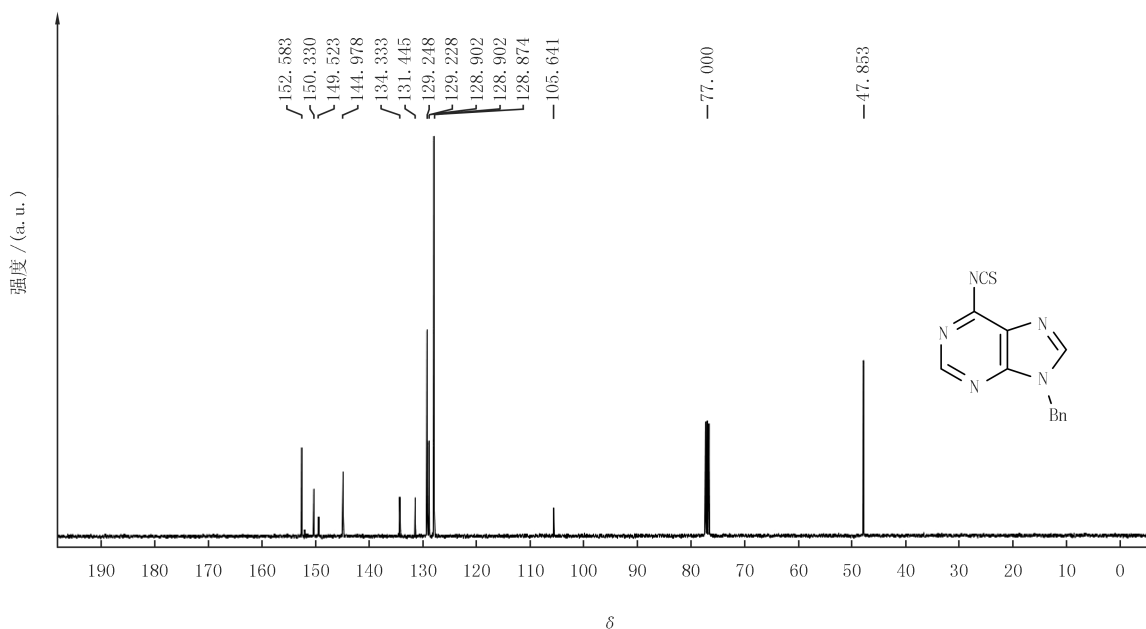


图3 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的 $^{13}\text{C}$  NMR图

### 3 结论

以6-氯嘌呤为原料合成了6-异硫氰基-9-苄基嘌呤衍生物,该方法绿色环保,避免了剧毒化合物的使用,收率高.目标产物的结构用 $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR和HRMS进行表征,结果表明合成了目标产物.本文还对反应条件进行了筛选,加入相转移催化剂可以很好地促进反应的发生.本文提供的合成方法为进一步合成和研究6-异硫氰基-9-苄基嘌呤衍生物提供了参考.

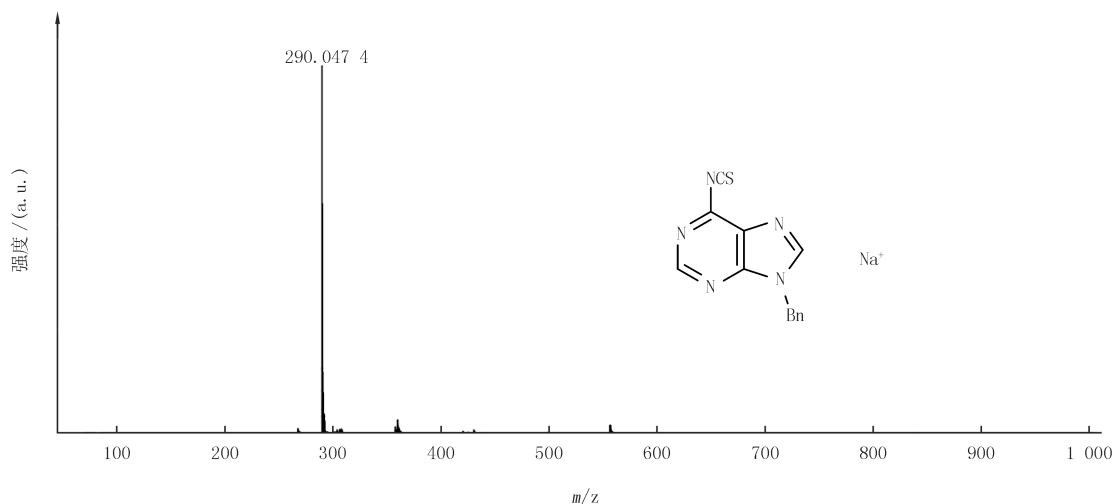


图 4 6-异硫氰基-9-苄基嘌呤的 HRMS 图

## 参 考 文 献

- [1] Modi A, Ali W, Patel B K. Organocatalytic Regioselective Concomitant Thiocyanation and Acylation of Oxiranes Using Aryl Isothiocyanates[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(3): 432-435.
- [2] Wu H, Feng J T, Lin K C, et al. Synthesis and Herbicidal Activity of Substituted Pyrazole Isothiocyanates[J]. *Molecules*, 2012, 17(10): 12187-12191.
- [3] Ma Z W, Liu Y X, Li P L, et al. A highly efficient large-scale asymmetric Michael addition of isobutyraldehyde to maleimides promoted by a novel multifunctional thiourea[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, 22(18/19): 1740-1748.
- [4] Jamir L, Ali A R, Ghosh H, et al. The thiocarbonyl 'S' is softer than thiolate 'S': A catalyst-free one-pot synthesis of isothiocyanates in water[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, 41(32): 1674-1678.
- [5] Mandapati U, Pinapati S, Rudraraju R. Copper promoted desulfurization towards the synthesis of isothiocyanates[J]. *Tetrahedron Letters*, 2016, 58(2): 125-128.
- [6] Liao Y Y, Deng J C, Ke Y P, et al. Isothiocyanation of amines using the Langlois reagent[J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(45): 6073-6076.
- [7] Sengoden M, Irie R, Punniyamurthy T. Enantiospecific Aluminum-Catalyzed (3+2) Cycloaddition of Unactivated Aziridines with Isothiocyanates[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(22): 11508-11513.
- [8] Munch H, Hansen J S, Pittelkow M, et al. A new efficient synthesis of isothiocyanates from amines using di-tert-butyl dicarbonate[J]. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49(19): 3117-3119.
- [9] Wang X, Yang K, Xie Q, et al. Purine synthesis promotes maintenance of brain tumor initiating cells in glioma[J]. *Nature neuroscience*, 2017, 20(5): 661-673.
- [10] Modi G, Chacko S, Hedstrom L. CHAPTER 2 Targeting Purine Biosynthesis for Antibacterial Drug Design. In *Antibiotic Drug Discovery: New Targets and Molecular Entities*[M]. United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland: The Royal Society of Chemistry, 2017: 20-42.
- [11] De Coen L M, Heugebaert T S A, García D, et al. Synthetic Entries to and Biological Activity of Pyrrolopyrimidines[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 116(1): 80-139.
- [12] Prieur V, Heindler N, Rubio-Martínez J, et al. One-pot synthesis of 4-aminated pyrrolo[2,3-d]pyrimidines from alkynylpyrimidines under metal-catalyst-free conditions[J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(8): 1207-1214.
- [13] Chakka N, Bregman H, Du B, et al. Discovery and hit-to-lead optimization of pyrrolopyrimidines as potent, state-dependent Nav1.7 antagonists[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22(5): 2052-2062.
- [14] Pedley A M, Benkovic S J. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(2): 141-154.

## Sedimentation effect of flocculant PAC on bacteria and phage in the effluent of sewage treatment system

Hu hu, Yang Qingxiang

(College Of Life Science Henan Normal University, Xinxing 453007, China)

**Abstract:** To improve the efficiency of waste water treatment and reduce the loss of functional microorganisms, PAC was added to the effluents of an SBR reactor, and the microbes which were flocculated were refluxed into the reactor. The results indicated that the optimal concentration of PAC was 50 mg/L for the system. When the COD, N, P were 400 mg/L, 35 mg/L and 10 mg/L, the removal of COD, N and P was 95.2%, 94.2% and 94.7% respectively, which were 48.1%, 43.6% and 54.7% higher than the controls. The counts of phage and bacteria in the effluents were enumerated by using fluorescent staining methods under a laser confocal microscopy. The results demonstrated that the phage and bacteria could be settled very well by flocculant. The average settling rate of bacteria and bacteriophages is 50.2% and 21.4%, respectively. Therefore, the addition of flocculant can settle microorganisms very well in effluents, and the backflow of the microbes can retain functional microorganisms and improve sludge properties, thereby improving the sewage treatment effect.

**Keywords:** SBR reactor; activated sludge; phage; PAC

[责任编辑 王凤产]

(上接第 71 页)

- [15] Parvar R, Ghoorchi T, Shargh M S. Influence of dietary oils on performance, blood metabolites, purine derivatives, cellulase activity and muscle fatty acid composition in fattening lambs[J]. *Small Ruminant Research*, 2017, 150: 22-29.
- [16] 刘清玲, 吴珊, 崔梦冰. 一种合成 6-异硫氰酸酯嘌呤的新方法[J]. *河南科技学院学报*, 2017, 45(5): 70-72.
- [17] Khanna S, Jana B, Saha A, et al. Targeting cytotoxicity and tubulin polymerization by metal-carbene complexes on a purine tautomer platform[J]. *Dalton Transactions*, 2014, 43(26): 9838-9842.

## Green synthesis of 6-isothiocyanato-9-benzyl purine

Liu Qingling, Wang Kaikai, Wu Shan

(Department of Chemistry and Chemical Engineering, Xinxing University, Xinxing 453000, China)

**Abstract:** The 6-isothiocyanato-9-benzyl-purine was obtained from 6-chloro-9-benzyl purine and silver thiocyanate. The synthetic conditions of 6-isothiocyanato-9-benzyl purine were optimized. 6-isothiocyanato-9-benzyl purine had a high yield (92%) when the reaction was carried out in the presence of toluene and H<sub>2</sub>O component solvent which the volume ratio was 2:1 at 110 °C for 24 h catalyzed by 1 mol phase transfer catalyst of sodium dodecyl benzene sulfonate (SDBS). The structure of the resulting compounds was characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS. The results showed that the structure of the target products were consistent with that of the designed compounds.

**Keywords:** purine; isothiocyanate; phase transfer catalyst

[责任编辑 赵晓华]