

# 苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐的合成工艺研究

刘洪杰,张思思,邢山川,刘少杰\*

(河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018)

**摘要:**以三氯氧磷与四甲基脲为原料,六氟磷酸钾为离子交换剂,合成中间体 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脲六氟磷酸盐(TCFH),将合成的 TCFH 与 1-羟基苯并三氮唑的钾盐(KOBt)反应合成苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)。通过红外光谱、核磁共振波谱以及液相色谱等对产物进行表征。研究了离子交换剂类型、二氯甲烷用量、滴加时间、滴加温度对中间体 TCFH 收率的影响以及反应时间与转速对 HBTU 收率的影响。结果表明,以六氟磷酸钾为离子交换剂、二氯甲烷与三氯氧磷体积比为 15.6、滴加时间为 90 min、滴加温度为 25℃时,中间体 TCFH 收率达 60%以上。反应时间、转速对 HBTU 产生一定影响,反应 15 min 时 HBTU 的总收率可达 95%。

**关键词:**四甲基脲;六氟磷酸钾;苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐

中图分类号:TQ217

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)03-0173-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2018.03.038

## Study on synthesis process of benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate

LIU Hong-jie, ZHANG Si-si, XING Shan-chuan, LIU Shao-jie\*

(School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science & Technology, Shijiazhuang 050018, China)

**Abstract:** The intermediate *N,N,N',N'*-tetramethyl chloroformamidine hexafluorophosphate (TCFH) is synthesized by using phosphorus oxychloride and tetramethyl urea as raw materials and potassium hexafluorophosphate as ion exchanger. Then benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) is synthesized through the reaction between TCFH and potassium salt of 1-hydroxybenzotriazole (KOBt). The obtained HBTU is characterized by infrared spectroscopy (FT-IR), nuclear magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>HNMR) and liquid phase chromatography. The effects of variety of ion exchangers, the dosage amount of dichloromethane, dropping time and dropping temperature on the yield of TCFH and the effects of reaction time and rotating speed on the yield of HBTU are both studied. The results show that TCFH yield can exceed 60% when potassium hexafluorophosphate is used as ion exchangers, the volume ratio of dichloromethane to phosphorus oxychloride is 15.6:1, dropping time is 90 min and dropping temperature at 25℃. Furthermore, the reaction time and rotational speed both bring some impacts on the yield of HBTU and the overall yield can reach about 95% with 20 min of reaction time.

**Key words:** tetramethyl urea; potassium hexafluorophosphate; benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate

肽段与肽段耦合活化的过程中,缩合试剂决定了多肽的异构化程度与产量,苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)是一种典型的脲正离子型多肽缩合试剂。在肽合成中,苯并三氮唑基-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐作为偶联试剂合成的多肽,与其他偶联试剂相比具有合成的多肽外消旋化率低、偶合条件简单、反应时间短、收率高等优点<sup>[13]</sup>,并且 HBTU 具有合成工艺简单方便、保质期长等特点<sup>[6-7]</sup>。

制备 HBTU 的传统方法是以四甲基脲和光气为原料合成中间体 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脲六氟磷酸盐(TCFH),中间体 TCFH 与 1-羟基苯并三氮唑的

钾盐反应合成苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)<sup>[1]</sup>,该合成方法简单、成本低,但是光气是一种严重的窒息气体,易引发安全事故,因此,寻找一种光气的有效替代品变得格外重要<sup>[8]</sup>。

1989年,研究表明,危险的光气被草酰氯所取代,并提出了可以用四氟硼酸盐作非亲核抗衡离子,建立了在无水有机溶剂中的一锅法<sup>[2-3]</sup>。1998年,Ulrik Boas等<sup>[4]</sup>在合成四甲基氯甲脲六氟磷酸酯(TFFH)过程中,开发了以三氯氧磷代替光气,用HPF<sub>6</sub>代替昂贵的六氟磷酸铵合成TFFH的工艺,该方法的优点在于以三氯氧磷代替危险光气为原料,

收稿日期:2017-08-08

作者简介:刘洪杰(1964-),男,学士,高级工程师,研究方向为精细有机合成,13730106198@126.com;刘少杰(1981-),男,博士,副教授,研究方向为高分子材料,通讯联系人,0311-81668386, sjliu16@163.com。

不足在于所使用的六氟磷酸对设备具有严重的腐蚀性,以及对人体有毒害<sup>[9]</sup>。

因此,笔者对 HBTU 的合成工艺进行了改进。工艺过程分两步:第 1 步以三氯氧磷与四甲基脒为原料,用六氟磷酸钾为离子交换剂,合成中间体 TCFH;第 2 步将合成的中间体 TCFH 与 1-羟基苯并三唑的钾盐反应生成最终产物苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)。该工艺第 1 步采用三氯氧磷作为氯化剂,材料来源广泛,生产成本低,避免了光气和草酰氯对人体以及设备的危害损害<sup>[10-11]</sup>。采用六氟磷酸钾作为离子交换剂,代替六氟磷酸合成 TCFH,具有腐蚀小、低毒等特点。除此之外,Louis A 等<sup>[5]</sup>的研究发现 HBTU 中存在的 2 种异构体,其中 O-HBTU 异构体对一些多肽的合成效果更好。因此,笔者还研究了工艺条件对 2 种异构体生成量的影响。

## 1 实验部分

### 1.1 实验原料

四甲基脒、六氟磷酸钾和 1-羟基苯并三氮唑,均为分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司生产;三氯氧磷,分析纯,上海麦克林生化科技有限公司生产;二氯甲烷,分析纯,天津市大茂化学试剂厂生产。

### 1.2 实验设备

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器;SHB-III 型循环水式多用真空泵;Nicolet 6700 傅里叶红外光谱仪;Avance 500 MHz 核磁共振波谱仪。

### 1.3 合成方法

#### 1.3.1 中间体 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH)的合成

(1) 四甲基氯甲脒二氯磷酸盐的合成:将 0.088 mol 的四甲基脒加入到反应釜中,体系达到一定温度时,滴加 0.098 mol 的 POCl<sub>3</sub>,滴加完毕后,将反应釜移至油浴中,升温至 100℃,反应 60 min,冷却至室温得到透明黄色液体。

(2) N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐的合成:向步骤(1)所得的反应液中加入二氯甲烷,在冰浴条件下,滴加 0.088 mol 的离子交换剂六氟磷酸钾水溶液,滴加结束后,冰浴下继续搅拌,分液,用去离子水洗涤有机相,再次分液,用硫酸镁干燥有机相,50℃下旋蒸有机相,结晶,干燥,得到白色固体。

#### 1.3.2 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)的合成

称取 0.065 mol 的 1-羟基苯并三氮唑的钾盐

(KOBt),溶于 30 mL 水中,称取 0.065 mol 的 TCFH 溶于 200 mL 二氯甲烷中。室温下,将 KOBt 溶液倒入 TCFH 溶液中,搅拌,反应结束后,向反应液中加入无水硫酸镁,抽滤,将无水硫酸镁以及 N-HBTU 滤去,旋蒸滤液,得到固体,从乙醚中重结晶,得到 O-HBTU。将无水硫酸镁以及 N-HBTU 固体混合物溶于乙腈,洗涤 2~3 次,滤去不溶物,旋蒸,得到白色固体 N-HBTU,经乙醚重结晶,得到 N-HBTU。

### 1.4 表征分析

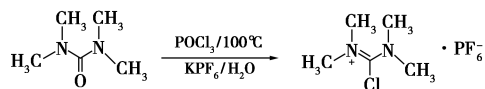
采用熔点仪对产品熔点进行测定;利用 Nicolet 6700 傅里叶变换红外光谱仪对产品进行红外测试,用 KBr 进行压片,扫描波长范围 400~4 000 cm<sup>-1</sup>;利用 Avance 500 MHz 核磁共振波谱仪对产品进行结构表征。

## 2 结果与讨论

### 2.1 中间体 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH)的合成

苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)主要是通过中间体 TCFH 与 1-羟基苯并三氮唑的钾盐(KOBt)来合成,而中间体 TCFH 的合成对最终产品 HBTU 至关重要,因此首先对中间体 TCFH 的合成工艺进行研究。

TCFH 的合成主要是通过四甲基脒与氯化试剂 POCl<sub>3</sub> 发生氯化反应,随后以 HPF<sub>6</sub> 为离子交换剂进行离子交换来进行<sup>[12]</sup>,其反应方程式如下:



由于 HPF<sub>6</sub> 具有强烈的腐蚀性,在实际生产中也会严重损坏生产设备,而采用 KPF<sub>6</sub> 代替 HPF<sub>6</sub> 进行实验,不仅可以避免其对设备以及人体的伤害,而且 KPF<sub>6</sub> 的价格也相对低廉,实验结果如表 1 所示。

表 1 不同离子转化剂对产品产率的影响

原料摩尔比	滴加温度/℃	离子转化剂	滴加时间/min	质量收率/%
1:1	0	HPF <sub>6</sub>	45	55
1:1	0	KPF <sub>6</sub>	45	66

由表 1 可以看出,用六氟磷酸钾代替 HPF<sub>6</sub> 进行实验,产率大约为 66%,高于 HPF<sub>6</sub>。原因是六氟磷酸不稳定,在反应过程中遇水反应产生有毒氟化氢气体,遇热放出高毒氟化氢和氧化磷气体,造成原料部分损失,进而影响产品收率。用六氟磷酸钾来

代替 HPF<sub>6</sub>, 不仅可以提高产品收率、降低生产成本, 而且可有效避免六氟磷酸对设备的严重腐蚀以及对人体的毒害, 故选用六氟磷酸钾作为离子转化剂进行实验。

### 2.1.1 TCFH 的表征与分析

将合成的 TCFH 进行红外光谱扫描, 结果如图 1 所示。

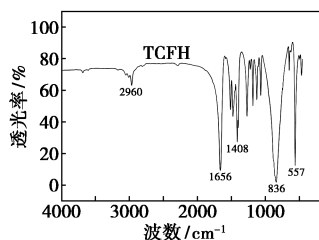


图 1 中间体 *N,N,N',N'*-四甲基脬甲脬六氟磷酸盐 (TCFH) 的红外光谱图

由图 1 可以看出, 2 700~3 000 cm<sup>-1</sup> 为 -CH<sub>3</sub> 的 C—H 对称伸缩振动特征峰, 836.13 cm<sup>-1</sup> 为 C—Cl 的伸缩振动特征峰, 这一结果说明了 TCFH 被成功地制备出来。

### 2.1.2 溶剂用量对中间体 TCFH 收率的影响

在实验过程中发现, 溶剂二氯甲烷用量较大, 为了降低其成本, 考察了二氯甲烷的用量对产品收率的影响, 结果如图 2 所示。

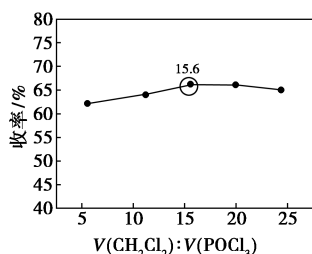


图 2 产品收率随二氯甲烷用量的变化趋势

由图 2 可以看出, 随着溶剂用量的减少, 粗产品 TCFH 的质量产率并没有大幅度的减少, 质量收率始终维持在 60% 以上, 说明溶剂并不是影响产品收率的主要影响因素。但随着溶剂的进一步减少, 在实验操作过程中, 溶剂量的损失会造成产品的部分损失, 在不影响产品收率的前提下, 选择二氯甲烷与原料三氯氧磷的体积比为 15.6。

### 2.1.3 POCl<sub>3</sub> 滴加温度对 TCFH 产率的影响

首先考虑到该反应是一个强放热的反应, 实验在 0℃ 进行, 为了降低能耗将温度调节到 25℃ 进行探索, POCl<sub>3</sub> 滴加温度对 TCFH 产率的影响, 如表 2 所示。

表 2 滴加温度对 TCFH 收率的影响

原料摩尔比	滴加温度/℃	离子转化剂	滴加时间/min	质量收率/%
1:1	0	KPF <sub>6</sub>	45	66
1:1	25	KPF <sub>6</sub>	45	63

由表 2 可以看出, 四甲基脬与 POCl<sub>3</sub> 反应, 滴加温度对产品 TCFH 的产率影响不大, 产品产率为 63% 左右。原因是反应为强放热反应, 低温滴加有利于反应进行, 在相对较低的温度 0℃ 或 25℃ 下进行实验, 产率变化并不大, 但出于对节能的考虑, 在 25℃ 左右进行比较合理。

### 2.1.4 KPF<sub>6</sub> 滴加时间对 TCFH 产率的影响

KPF<sub>6</sub> 滴加时间对合成 TCFH 产率的影响如图 3 所示。

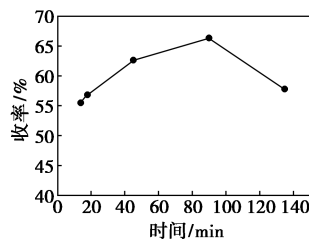


图 3 产品收率随 KPF<sub>6</sub> 滴加时间的变化趋势

由图 3 可以看出, 在 TCFH 的制备过程中, 随着 KPF<sub>6</sub> 滴加时间的增加, TCFH 的产率呈先增加后降低的趋势, 原因是随着时间的增加, 四甲基脬与 POCl<sub>3</sub> 接触更充分, 反应也更彻底, 当滴加时间为 90 min 时, 产品收率最高。继续增加时间, 可能有副产物产生, 因此, 选定 90 min 为最佳的反应时间。

## 2.2 苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脬六氟磷酸盐 (HBTU) 的合成

HBTU 是一种良好的肽缩合试剂, 存在 2 种异构体<sup>[5]</sup>, 并且在实际肽合成过程中效果更好是 O-HBTU。因此对 HBTU 的合成以及氮型与氧型异构体的比例进行探索。HBTU 的合成过程是一个亲核取代, 将上述 2.1 所合成的中间体 TCFH 与 1-羟基苯并三氮唑的钾盐进行反应, 反应方程式如图 4 所示。

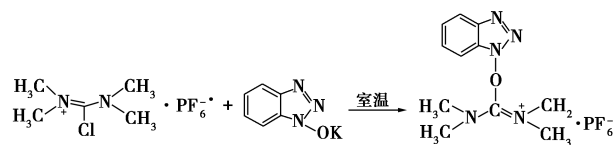
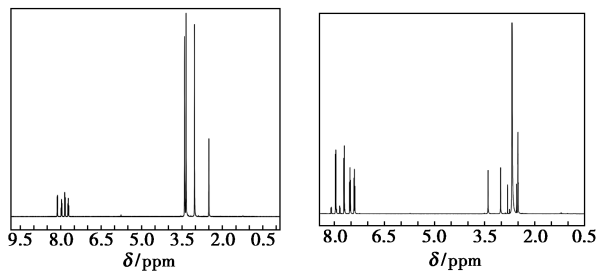


图 4 苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脬六氟磷酸盐合成方程式

N-HBTU、O-HBTU 2 种异构体的核磁共振氢谱图如图 5 所示。



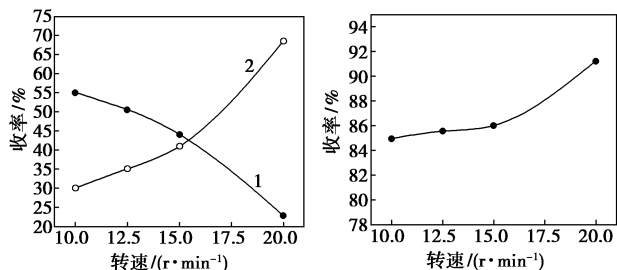
(a) N-HBTU 核磁共振氢谱图 (b) O-HBTU 核磁共振氢谱图

图 5 HBTU 核磁共振氢谱图

由图 5 可以看出, O-HBTU 异构体的 12 个二甲基氨基氢质子在 <sup>1</sup>H NMR 光谱中产生 2.67 ppm 附近的单峰, 而 N-HBTU 异构体则分别为 6 个质子接近 3.0 ppm 和 3.4 ppm 的 2 个峰, <sup>1</sup>H NMR 光谱中的这些差异符合相关系统中受阻的旋转效应的预期, 从而也证实了 HBTU 的 2 种异构体被成功合成。

### 2.3 转速以及反应时间对 HBTU 合成的影响

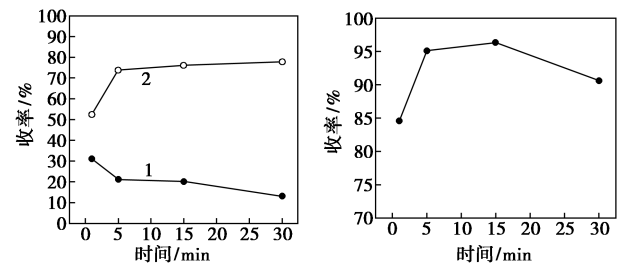
HBTU 的合成是一个快速反应, 反应时间以及转速对 HBTU 的合成影响较大。首先在 HBTU 合成过程中, 控制反应原料用量、溶剂用量不变, 取一定量的 KOBt 与 TCFH 进行实验, 分别考察转速、反应时间对产品 HBTU 异构体比例及收率的影响, 结果如图 6 和图 7 所示。



1—O-HBTU; 2—N-HBTU

(a) 氮氧 2 种异构体随转速变化 (b) HBTU 总收率随转速变化

图 6 转速对产品 HBTU 异构体比例及收率的影响



1—O-HBTU; 2—N-HBTU

(a) 氮氧 2 种异构体随时间变化 (b) HBTU 总收率随时间变化

图 7 反应时间对产品 HBTU 异构体比例及收率的影响

由图 6(a) 可以看出, 随着转速的增加 O-HBTU 的产量逐渐降低, N-HBTU 的产量在逐渐增加, 转速越快生成 N-HBTU 的异构体越多。原因是转速越快原料两相接触越充分, 在较短的时间内可以生成的 O-HBTU 进而又转化为 N-HBTU。由图 6(b) 可以看出, 总的收率呈逐渐增多趋势, 在相同的时间内, 随着转速的增加, 反应物料反应越剧烈, 生成的产物越多, 总的收率就会提高。由图 7(a) 可以看出, 不同时间所得到的 O-HBTU 与 N-HBTU 比例不同, 原因是 KOBt 与 TCFH 反应首先生成 O-HBTU 的异构体, 随着时间的增加, 部分 O-HBTU 的异构体逐步转化为性质更加稳定的 N-HBTU 异构体。由图 7(b) 可以看出, HBTU 总收率先增加后降低, 原因是反应时间短, 反应不够充分, 得到的总收率不高, 随着时间的增加总收率增加, 反应 15 min 时总收率高达 95%。

### 3 结论

以三氯氧磷与四甲基脒为原料, 六氟磷酸钾为离子交换剂, 合成中间体 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (TCFH), 将合成的 TCFH 和 1-羟基苯并三氮唑的钾盐反应合成苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HBTU)。结果表明: 以六氟磷酸钾为离子转化剂、二氯甲烷用量与三氯氧磷体积比为 15.6、滴加时间为 90 min、滴加温度为 25℃ 时, 中间体 TCFH 收率达 60% 以上, 反应时间、转速对 HBTU 产生一定影响, HBTU 的总收率可达 95%。

### 参考文献

- [1] Dourtoglou V, Gross B, Lambropoulou V, et al. O-Benzotriazolyl-N, N, N', N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate as coupling reagent for the synthesis of peptides of biological interest [J]. Synthesis, 1984, 1984(07): 572-574.
- [2] Knorr R, Trzeciak A, Bannwarth W, et al. New coupling reagents in peptide chemistry [J]. Tetrahedron Letters, 1989, 30(15): 1927-1930.
- [3] 潘和平, 陈正英. 多肽固相合成缩合试剂—HBTU 合成方法的改进 [J]. 化学试剂, 1996, 18(6): 362-363.
- [4] Boas U, Pedersen B, Christensen J B. Tetramethyl fluoro formamidinium hexafluorophosphate—an improved synthesis and some new uses [J]. Synthetic Communications, 1998, 28(7): 1223-1231.
- [5] Carpino L A, Imazumi H, El-Faham A, et al. The uronium/guanidinium peptide coupling reagents: Finally the true uronium salts [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2002, 41(3): 441-445.

明,在适宜的反应条件下,VUV/O<sub>3</sub> 对甲苯具有较好的降解效果。

## 1 实验部分

### 1.1 实验装置

VUV/O<sub>3</sub> 降解甲苯的实验装置如图 1 所示。该装置由配气系统、反应系统和尾气吸收系统 3 部分组成。配气系统由臭氧发生器、空气压缩泵、甲苯发生瓶、湿度调节瓶、气体混合瓶以及转子流量计组成。反应系统是一个由不锈钢制造,容积约为 10 L 的圆柱体反应器。其内部安装有 5 支功率为 28 W 的真空紫外灯。每支紫外灯均有独立开关,通过控制紫外灯开启的数量得到不同的光照强度。尾气吸收系统由液体洗涤瓶和活性炭吸附瓶组成,防止反应后尾气及剩余 O<sub>3</sub> 污染空气。

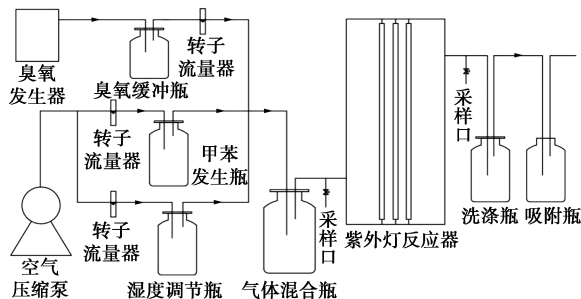


图 1 实验装置示意图

### 1.2 实验方法

将一定体积的甲苯溶液置于甲苯发生瓶中,打开空气压缩泵和臭氧发生器。调节好各路气体流量,使混合气体从反应器底端流入,顶端流出,最后流至尾气吸收系统。待反应器进出口浓度达到平衡时,取样测定反应前的甲苯浓度,然后开启紫外灯,开始进行降解反应。每隔一定时间测定反应器出口浓度,当出口浓度不再变化时,测定反应后的甲

苯质量浓度。每次改变反应条件时,待反应系统稳定运行 10 min 后再开始实验。每次实验平行重复 3 次。

### 1.3 分析方法

甲苯质量浓度采用美国 RAE Systems 的 PGM-7360 型 VOCs 检测仪进行测定;O<sub>3</sub> 质量浓度采用深圳元特 SKY-2000 型臭氧检测仪进行测定;相对湿度用德国 Testo-605i 型湿度计进行测定;气体流量用振兴 LZB-4WB 型玻璃转子流量计进行测定。计算甲苯的降解率:

$$\eta = [(C_0 - C_t) / C_0] \times 100\% \quad (1)$$

式中: $\eta$  为降解率; $C_0$ 、 $C_t$  分别为反应前后的甲苯质量浓度,mg/m<sup>3</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 不同氧化体系对甲苯的降解效果

为考察在单独氧化体系和联合氧化体系作用下甲苯的降解情况,并从中选取降解效果最好的体系,分别在 O<sub>3</sub>、VUV 和 VUV/O<sub>3</sub> 体系下,保持甲苯质量浓度为 300 mg/m<sup>3</sup>,O<sub>3</sub> 质量浓度为 500 mg/m<sup>3</sup>,光照强度为 84 W,相对湿度为 50%,停留时间恒定为 30 s,对甲苯进行降解效果对比实验,结果如表 1 所示。

表 1 不同氧化体系对甲苯的降解效果对比

实验编号	1	2	3
氧化体系	O <sub>3</sub>	VUV	VUV/O <sub>3</sub>
降解率/%	2.4	41.5	67.6

由表 1 可以看出,在这 3 种体系作用下,甲苯降解率由高到低的顺序为:VUV/O<sub>3</sub> > VUV > O<sub>3</sub>。当 O<sub>3</sub> 单独作用时,降解率仅为 2.4%,说明单独 O<sub>3</sub> 氧

(上接第 176 页)

- [6] Kroonblawd M, Goldman N. Improving density functional tight binding predictions of free energy surfaces for peptide condensation reactions in solution[J]. Bulletin of the American Physical Society, 2017, 62:4.
- [7] Han S Y, Kim Y A. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis[J]. Tetrahedron, 2004, 60(11): 2447-2467.
- [8] Benoiton N L. Chemistry of peptide synthesis[M]. Boca Raton, FL, United States: CRC Press, 2016.
- [9] Khattab N S, El-Faham A, Albericio F. Peptide coupling reactions

[J]. J Mol Pharm Org Process Res, 2015, 3: e119.

- [10] Tulla-Puche J, El-Faham A, Galanis A S, et al. Peptide chemistry and drug design[M]. USA, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2015: 11-73.
- [11] Jensen K J. Peptide synthesis[M]. Boca Raton: Taylor & Francis, 2013.
- [12] Carpino L A, El-Faham A, Albericio F. Racemization studies during solid-phase peptide synthesis using azabenzotriazole-based coupling reagents[J]. Tetrahedron Letters, 1994, 35(15): 2279-2282.
- [13] Fields C G, Lloyd D H, Macdonald R L, et al. HBTU activation for automated Fmoc solid-phase peptide synthesis[J]. Peptide Research, 1991, 4(2): 95-101. ■