

酰胺缩醛法合成 1,2,4-三唑-5-酮

刘毅锋 张娟 王翠玲 李华 黄静

(西北大学应用化学研究所, 陕西 西安 710069)

摘要:用甲苯作溶剂,使氨基甲酸乙酯和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛在 90℃ 反应 1.5 h,得到中间体 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒,然后减压除去甲苯,再加入肼、乙酸,在 100℃ 反应 2 h,减压除去乙酸,得到 1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物,产率大于 75%。

关键词:1,2,4-三唑-5-酮;氨基甲酸乙酯;N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛;合成

中图分类号:0626.26

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)12-0033-02

Synthesis of 1,2,4-triazolin-5-ketone by amide acetals

LIU Yi-Feng, ZHANG Juan, WANG Cui-Ling, LI Hua, HUANG Jing

(Institute of Applied Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China)

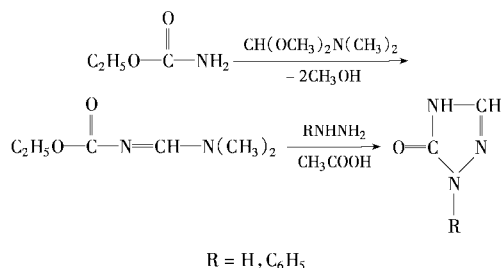
Abstract: Ethyl carbamate reacted with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal in toluene at 90℃ for 1.5 h to give N,N-dimethyl-N'-ethoxycarbonyl formamidine, the intermediate. After removing the toluene from the reaction system, the intermediate reacted with hydrazine in acetic acid at 100℃ for 2 h to give 1,2,4-triazolin-5-ketone in a yield of more than 75%.

Key words: 1,2,4-triazolin-5-ketone; ethyl carbamate; N,N-dimethylformamide dimethyl acetal; synthesis

1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物在医药、农药及炸药、推进剂方面有广泛的用途^[1-6],文献报道的合成方法^[7-8]有:氨基脒法、酰氯法、原酯法、酰胺法。笔者使用氨基甲酸乙酯和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF 二甲基缩醛)反应生成甲脒中间体,再和水合肼或各种取代肼在乙酸中反应关环,生成 1,2,4-三唑-5-酮母环或 1 位取代的衍生物,产率达到 76.6%。

1 实验部分

反应式如下:



1.1 仪器和试剂

熔点仪为 XT-4 型显微镜熔点测定仪,温度计未校正;元素分析使用德国艾尔曼公司 VarioELIII 元素分析仪;红外光谱分析使用德国布鲁公司 EQUINOX-55 型傅里叶红外线光谱(KBr 压片);核磁共振分析使用 VARIAN INOVA 400 MHz 超导核磁

共振仪。

氨基甲酸乙酯,CP,中国医药(集团)上海化学试剂公司;DMF 二甲缩醛,自制;水合肼(质量分数 85%),AR,西安化学试剂厂;乙酸,AR,西安化学试剂厂;苯肼,AR,上海三爱思试剂有限公司;甲苯,CP,天津市化学试剂三厂。

1.2 合成方法

1.2.1 合成 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒

在装有温度计、Vigreux 蒸馏装置和搅拌器的四颈反应瓶中,加入 0.02 mol(1.8 g)氨基甲酸乙酯、0.02 mol(2.7 g) DMF 二甲基缩醛(90%)、20 mL 甲苯,加热至 90℃,反应 2 h 后,减压蒸出甲苯,得到 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒,淡黄色液体,沸点 128 ~ 130℃(0.019 Pa)。

1.2.2 合成 1-苯基-1,2,4-三唑-5-酮

在装有温度计、搅拌器和回流冷凝器的四颈反应瓶中,加入 0.02 mol(2.9 g)上述合成的中间产物 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒、0.02 mol(2.2 g)苯肼、20 mL 冰醋酸,搅拌加热。升温至 100℃,保温 2 h。减压除去溶剂,冷却、结晶,过滤得浅黄色针状晶体 1.3 g,产率 76.6%,熔点 182 ~ 183℃。元素分析结果(质量分数)为 C 59.48%, H 4.453%, N 26.21%。核磁共振氢谱(¹HNMR), δ: 8.119

(N=CH, 1H, S), 7.396 (C₆H₅, 10H, m)。IR, cm⁻¹:
 ν_{\max} 3 345.29 (N—H, w); ν_{\max} 1 500.09、1 451.35 (苯
 环骨架振动, s); ν_{\max} 1 599.8 (C=C, s)。

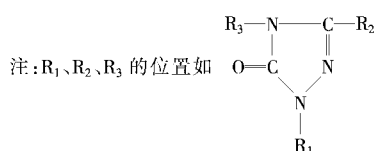
2 结果与讨论

2.1 合成路线比较

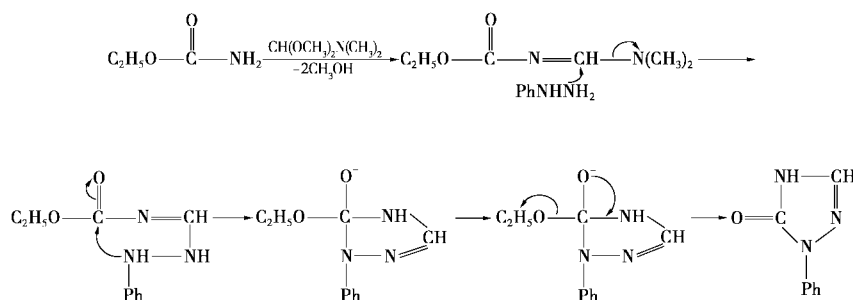
表 1 为合成 1,2,4-三唑-5-酮的各种方法的反应条件、目标产物类型和反应产率。

表 1 1,2,4-三唑-5-酮合成方法比较

方法	R ₁	R ₂	R ₃	反应条件	产率/%
氨基脲法	H	H	H	90℃, 8 h	75
原酯法	烷基或芳基	H	H	80℃, 5 h	52~63
酰氯法	烷基	烷基	H	110℃, 3 h	57~80
酰胺法	H	烷基	烷基或芳基	110℃, 3 h	75~82
缩醛法	芳基	H	H	100℃, 2 h	76.6



氨基脲法是用盐酸氨基脲和甲酸缩合生成 1,2,4-三唑-5-酮,此方法简单,但合成的只是母体环,其衍生物需要再与别的物质反应才可生成。原酯法是用原甲酸三乙酯和氨基甲酸乙酯在酸催化下



2.3 最佳反应条件的确定

2.3.1 溶剂的选择

伯酰胺极易与 DMF 二甲基缩醛反应生成甲脒中间体,而中间体与胍的关环反应不易进行,因而也是本实验的关键所在。在反应温度、时间不变的条件下,在第二步反应选择不同的溶剂进行实验,结果见表 2。

表 2 溶剂选择实验结果

序号	n(氨基甲酸乙酯)/mol	n(DMF 二甲基缩醛)/mol	n(苯胍)/mol	溶剂	产率/%
1	0.02	0.02	0.02	甲苯	52.9
2	0.02	0.02	0.02	水	64.7
3	0.02	0.02	0.02	乙酸	76.6

反应生成乙氧亚甲基氨基甲酸乙酯^[8],再与胍反应生成 1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物,此方法需用乙酸铅作催化剂,会对环境构成潜在的污染危险。酰氯法是用酰氯与氨基甲酸乙酯反应,再与胍在碱性条件下关环生成 1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物,此方法用五氧化二磷脱水,碱性条件下关环,产率较高。酰胺法是用胍基甲酸乙酯和酰胺反应关环,此反应用三氯氧磷作缩合剂,产率达 80% 左右。酰氯法和酰胺法虽然产率较高,但这两种方法均产生副产物光气,腐蚀设备。缩醛法不需要任何催化剂,条件温和,产率也较高,是合成 1,2,4-三唑-5-酮衍生物的理想方法之一。

2.2 反应机理

1,2,4-三唑-5-酮的合成分两步。首先,氨基甲酸乙酯和 DMF 二甲基缩醛生成中间体 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒。然后,苯胍上的氨基去进攻甲脒上的碳,甲脒失去—N(CH₃)₂。然后苯胍邻近苯环上的氮再去进攻羰基上的碳,形成氧负离子,氧上的一对孤对电子下来,失去乙氧基,生成 1,2,4-三唑-5-酮。从理论上,苯胍上的伯氮也可优先进攻羰基上的碳,邻近苯环上的氮进攻甲脒上的碳,从而生成 1,2,4-三唑-3-酮。但是从核磁、红外分析结果中并未发现 1,2,4-三唑-3-酮。

实验结果表明,以乙酸作为第二步反应的溶剂时,产率较高。这是因为苯胍与甲脒进行亲核反应时,—N(CH₃)₂ 碱性较强,不易离去,加入乙酸后,形成—N⁺H(CH₃)₂,碱性变弱,易于离去,且加乙酸后,氢离子利于苯胍形成的氮负离子通过氢键溶剂化使氮负离子更稳定,另外乙酸极性大于甲苯、水,利于—N⁺H(CH₃)₂ 的离解,总之利于亲核取代的发生。因而随着溶剂极性的增大,酸性的增强,亲核反应易于进行,产率增大。

2.3.2 反应温度、时间和配料比对产率的影响

在环化反应,选择 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基甲脒和苯胍作原料,乙酸为溶剂,分别对物料配比、

(下转第 36 页)

首先在催化剂 KI 存在下,用 1,4-二氯丁烷将糖精烃基化,然后将所得烃基化产物(1)在碱性条件下水解得到化合物(2),使水解产物与丙烯腈进行 Michael 加成反应,加成产物(3)在双催化剂(Raney Ni-Pd/C)存在下催化加氢生成带邻羟基甲酰基苯磺酰基保护基的精胺(4)^[12],后者在 20% 盐酸溶液中水解生成目标产物精胺的盐酸盐(5)。

2 实验部分

2.1 仪器和药品

X4 型显微熔点测定仪,Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪,Bruker AV-500 核磁仪。所用实验药品溶剂均为化学纯,各种溶剂使用前经重蒸提纯,Pd/C 和 Raney Ni 催化剂按文献[10-11]制备。

2.2 1,6-二(邻酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(1)的合成

在 500 mL 三颈瓶中分别加入 60.25 g(0.25 mol)糖精和 6 g 碘化钾,200 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)及 50 mL 甲苯,搅拌升温去水,然后于 110℃,缓慢滴加 25.4 g(0.20 mol)1,4-二氯丁烷。加毕,在 110℃下继续搅拌反应 6 h,反应液冷却后倒入 1 500 mL 冷水中,析出淡黄色固体,过滤并水洗 5~6 次,得到产物(1) 81.06 g,收率 96.5%,熔点 210~212℃。IR(KBr):1 726 cm⁻¹(C=O);1 332 cm⁻¹, 1 160 cm⁻¹(O=S=O)。

(上接第 34 页)

反应温度和时间进行了 L₉(3³) 正交实验(数据略),结果表明反应温度对应的极值最大。随着温度的升高,反应速度加快,但是温度太高,中间体甲脒易分解,产率降低。胂过量和反应时间过长,都会导致副反应发生,不利于反应进行。最后确认最优反应条件是温度 100℃、时间 2 h、物料摩尔比 1:1。

选择乙酸为溶剂,用水合胂代替苯胂,在上述选择的最优条件下进行环化反应,合成 1,2,4-三唑-5-酮母环,共计进行了 3 次平行实验,产率分别为 74.8%、75.6%、75.6%,说明在最优条件下可取得较一致的产率。

3 结论

酰胺缩醛法合成 1,2,4-三唑-5-酮及其衍生物,方法新颖,工艺简单,反应条件温和,产率较高。除了采用氨基甲酸乙酯外,也可用氨基甲酸甲酯、丙酯和丁酯,不过随着氨基甲酸酯分子中烷氧基碳链

2.3 1,6-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,6-二氮杂己烷(2)的合成

取化合物(1) 21 g(0.05 mol)置于反应瓶中,加入 80 mL 10% (质量分数,下同) NaOH 水溶液,搅拌回流 3 h,冷却后过滤除去少量不溶物。向滤液中缓慢滴加 20% 盐酸至 pH 值为 1,有白色固体析出,过滤并用水洗涤 5~6 次,干燥得白色固体 21.66 g,用 15 mL DMF 溶液重结晶,得产物(2) 20.84 g,收率 91.78%,熔点 176~178℃。IR:3 434 cm⁻¹, 3 340 cm⁻¹(N—H);1 693 cm⁻¹(C=O);1 332 cm⁻¹, 1 164 cm⁻¹(O=S=O)。

2.4 4,9-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-4,9-二氮杂十二二腈(3)的合成

取化合物(2) 9.08 g(0.02 mol)溶于 65 mL 5% NaOH 溶液中,一次性加入丙烯腈 4.24 g(0.08 mol),于 12~14℃下搅拌 9~10 h 后,滴加 1 mol/L 盐酸调节 pH 值为 1,过滤并用水洗涤 5~6 次得白色固体(3) 10.85 g,用 DMF 重结晶后得 9.32 g,收率 83.2%,熔点 216~218℃。IR:2 252 cm⁻¹(C≡N); 1 701 cm⁻¹(C=O); 1 336 cm⁻¹, 1 160 cm⁻¹(O=S=O)。

2.5 5,10-二(邻-羟基甲酰基苯磺酰基)-1,5,10,14-四氮杂十四烷(4)及精胺盐酸盐(5)的合成

取 1.12 g(0.002 mol)化合物(3)溶解于 40 mL 1,4-二氧六环及 10 mL 水的混合溶剂中,加入 0.2 g

的增长,环化反应产率会有所降低。另外,也可用 N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛和氨基甲酸酯反应,生成中间体 N,N-二甲基-N'-乙氧羰基乙脒,和胂环化反应后得到 3 位取代的 1,2,4-三唑-5-酮衍生物。

参考文献

- [1] 科研喇蒯株式会社. Δ²-1,2,4-トリアゾリン-5-オン誘导体,その嚙法およびそれを有蟹成分とする抗炎症薬[P]. JP 特开平 2-15069, 1990-01-08.
- [2] Merck Sharp & Dohme Limited. Process for the preparation of 1,2,4-triazolin-5-one derivatives[P]. WO 01/96315A1, 2001-12-20.
- [3] FMC Corporation. Triazolin-5-one herbicides[P]. WO 88/05264, 1988-07-28.
- [4] Agrevo UK Limited. Pesticidal 4-benzyl-1,2,4-triazolin-5-one derivatives [P]. WO 99/07687A1, 1999-02-18.
- [5] 李加荣.[J]. 含能材料, 1999, 7(1): 11-15.
- [6] 李加荣.[J]. 北京理工大学学报, 1998, 18(4): 518-519.
- [7] 李华. 氨基甲酸酯在杂环化合物合成方面的应用研究[D]. 西安: 西北大学化学系, 2003.
- [8] 李华, 刘毅锋, 张娟, 等.[J]. 精细化工, 2003, 20(7): 440-442. ■