

5,7-二甲基-2-苄硫基-1,2,4-三唑[1,5-a]嘧啶的合成

蒋旭亮 王煜华* 毛筱媛 於伟刚 沈德隆

(浙江工业大学化工学院 杭州 310014)

摘 要 以 5-氨基-3-巯基-1,2,4-三唑、氯化苄和乙酰丙酮为原料, 分别用先环合和后环合路线合成了 5,7-二甲基-2-苄硫基-1,2,4-三唑[1,5-a]嘧啶, 并对后环合路线进行了一步法改进, 同时优化了其反应条件, 使目标产物的产率达到了 83% 以上。产品的结构经红外、核磁及元素分析确认。

关键词 5,7-二甲基-2-苄硫基-1,2,4-三唑[1,5-a]嘧啶 5-氨基-3-巯基-1,2,4-三唑 苄基化 环化缩合 反应条件优化

Synthesis of 2-Benzylthio-5,7-dimethyl-1,2,4-triazole [1,5-a]pyrimidine

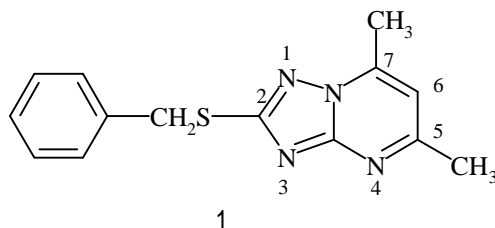
Jiang Xuliang, Wang Yuhua, Mao Xiaoyuan,
Yu Weigang, Shen Delong

(School of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract 2-Benzylthio-5,7-dimethyl-1,2,4-triazole[1,5-a]pyrimidine was synthesized by two different routes from 5-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole, benzyl chloride and acetylacetone. Reaction was improved with one-step method, and the reaction conditions were optimized. Yield of objective product was over 83%. The structure of the product was proved by means of IR, ¹H NMR spectrum, elemental analysis data.

Key words 2-Benzylthio-5,7-dimethyl-1,2,4-triazole[1,5-a]pyrimidine, 5-Amino-3-mercapto-1,2,4-triazole, Benzylation, Cyclizative condensation, Optimization of reaction condition

5, 7-二甲基-2-苄硫基-1, 2, 4-三唑[1, 5-a]嘧啶(1), 简称 BDMZP, 化学结构式为:



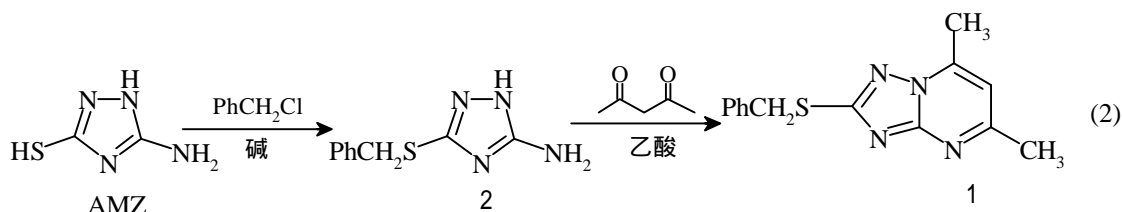
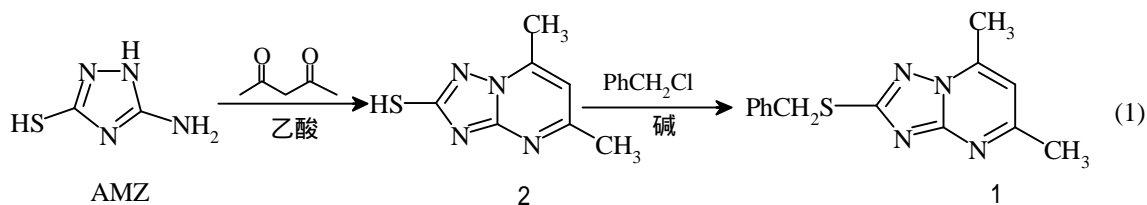
BDMZP 是医药、农药的重要中间体。在医学上, 它可应用于制备治疗心血管疾病的药物^[1]; 在农药方面, 随着新型超高效三唑并嘧啶磺酰胺类除草剂的崛起, 它作为一种重要的合成中间体而倍受人们关注^[2]。

蒋旭亮 男, 26 岁, 硕士生, 现从事有机杂环及农药的合成研究。E-mail: Xuliangjiang@21cn.com *联系人

浙江省自然科学基金资助项目(301266)

2001-09-17 收稿, 2002-02-05 修回

BDMZP 的合成以 5-氨基-3-巯基-1, 2, 4-三唑(简称 AMZ)为起始原料, 将 AMZ 的巯基苄基化, 而氨基与乙酰丙酮缩合环化生成嘧啶环。根据嘧啶环环合的先后可分为先环合路线^[3,4](式(1))和后环合路线^[5,6](式(2))。笔者分别用两条路线合成了 BDMZP, 并对后环合路线用一步法加以改进, 同时对合成反应各因素进行了优化处理, 简化了操作, 较大地提高了产品产率, 使最终 BDMZP 的产率达到了 83% 以上。产品结构经红外光谱、核磁及元素分析确认。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

5-氨基-3-巯基-1,2,4-三唑(自制, 经重结晶提纯, 其红外谱与标准谱图完全一致, m.p. $\geq 298^\circ\text{C}$, 文献值 $298\sim 301^\circ\text{C}$); 乙酸(化学纯, 浙江兰溪化工试剂厂); 无水乙醇(化学纯, 杭州长征化工厂); 氯化苄(分析纯, 中国医药(集团)上海化学试剂公司); 乙酰丙酮(分析纯, 上海永生试剂厂)。

WC-1 显微熔点测定仪, 温度计未校正; FT-IR 205 型红外光谱仪; Bruker Avance 400MHz 核磁共振波谱仪, Yanaco CHN coder MT-3 型元素分析仪。

1.2 实验步骤

1.2.1 先环合路线合成 在 250mL 三口瓶中, 加入 3.37g (0.029mol) AMZ, 100mL 冰醋酸, 搅拌。再加入 2.9g (0.029mol) 乙酰丙酮, 加热回流 10h, 然后冷至室温, 过滤, 得黄色针状晶体 4.05g, 产率 76.7%, 经重结晶得类白色针状晶体(2), m.p. $245.5\sim 246.5^\circ\text{C}$ 。(文献值^[4]: $245\sim 246^\circ\text{C}$)。

将上述制得的化合物 22.885g (0.016mol) 溶于 30mL 水, 搅拌, 再加入 1.0g (0.025mol) 固体氢氧化钠, 然后滴加 2.7g (0.032mol) 氯化苄和 4.5mL 甲醇的混合液。在室温下搅拌 22h, 反应结束后过滤, 干燥, 得白色固体产物 4.00g, 产率 92.4%, 用乙醇重结晶可得白色针状晶体(1), m.p. $134.0\sim 135.0^\circ\text{C}$; IR(KBr 压片), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1623, 1452, 1345, 1298; ^1H NMR, δ : 7.24~7.49(m, 5H, Ph), 6.71(s, 1H, 6-H), 4.54(s, 2H, CH_2S), 2.72(s, 3H, 5- CH_3), 2.63(s, 3H, 7- CH_3)。元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$, 测定值(计算值)/%: C 61.99(62.20), H 5.39(5.22), N 20.98(20.72); m.p., IR, ^1H NMR 与文献[4]相符。

1.2.2 后环合路线合成 在 100mL 三口瓶中, 加入 1.17g (0.01mol) AMZ, 0.5g (0.0125mol) 固体 NaOH, 25mL 无水乙醇, 搅拌溶解。然后滴加 1.27g (0.01mol) 氯化苄, 室温搅拌反应 15h, 减压

浓缩, 用氯仿重结晶, 得固体产物(3)1.72g, 产率 83.4%。m.p.102.0~104.0°C, (文献[5]值:104.0°C)。

在 100mL 三口瓶中加入 1.3g(0.0062mol)制得的化合物(3), 0.62g(0.0062mol)乙酰丙酮, 30mL 乙酸。在 90°C 下搅拌反应 3h, 然后减压浓缩。残余物用 70%乙醇重结晶, 得白色针状晶体产物(1)1.12g, 产率 66.7%。m.p.134.0~135.0°C。

1.2.3 后环合路线一步法改进 在 100mL 三口瓶中, 加入 1.17g(0.01mol)AMZ, 0.5g(0.0125mol)固体氢氧化钠, 25mL 无水乙醇, 搅拌溶解, 然后滴加 1.27g(0.01mol)氯化苄。室温下搅拌反应 15h, 再加入 40mL 乙酸, 滴加 1.0g(0.01mol)乙酰丙酮, 回流 4h。结束后, 减压浓缩。残余物用 70%乙醇重结晶, 得产物(1)2.25g, m.p. 134.0~135.0°C, 产率 83.4%。

2 结果与讨论

比较上述两种合成路线的总产率, 先环合路线为 70.8%。后环合路线为 55.6%。但后环合路线经过一步法改进后, 总产率达到了 83.4%。不仅产率有很大提高, 而且操作也简化了, 因此具有很好的工业化前景。笔者对后环合路线一步法进行了反应条件优化处理。

2.1 AMZ 苄基化反应时间优化

按上述 5-氨基-3-苄硫基-1, 2, 4-三唑(3)的合成的方法, 得到产物产率与反应时间的关系, 如表 1。

表 1 化合物 3 的产率与反应时间的关系
Tab.1 The relation between yields and reaction times about compound 3

反应时间/h	8	10	13	15	18	24
产率/%	75.4	80.9	81.6	83.4	82.4	82.4

从表 1 可看出 AMZ 苄基化反应在 13h 以上, 均能得到较高的产率, 其最佳反应时间为 15h。

2.2 BDMZP (1) 合成的 $L_9(3^4)$ 正交表试验

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验对由 AMZ、氯化苄和乙酰丙酮一步法合成 BDMZP (1) 的反应最佳条件进行筛选。试验中, 苄基化反应条件固定在室温搅拌 15h, 其它条件及范围为: 氯化苄和 AMZ 的物质的量之比为 1~1.2; 乙酰丙酮和 AMZ 的物质的量之比为 1~1.2; 环合温度为 90°C~回流温度, 环合时间为 2~4h, 将上述四项作为因素, 各取三个水平进行 $L_9(3^4)$ 试验, 并以 BDMZP (1) (m.p. $\geq 133.0^\circ\text{C}$) 的产率 (以 AMZ 计) 作为考察标准。试验条件和结果如表 2 所示。

表 2 BDMZP (1) 合成的 $L_9(3^4)$ 正交试验条件与结果
Tab.2 Conditions and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test about BDMZP (1)

试验号	A	B	C	D	BDMZP(1)
	氯化苄/AMZ/(mol/mol)	乙酰丙酮/AMZ/(mol/mol)	环合温度/°C	环合时间/h	产率/%
1	1 (1)	1(1)	3(回流)	2(3)	76.83
2	1	2(1.1)	1(90)	1(2)	70.27
3	1	3(1.2)	2(100)	3(4)	75.38
4	2(1.1)	1	2	1	71.92
5	2	2	3	3	76.92
6	2	3	1	2	70.77
7	3(1.2)	1	1	3	69.88
8	3	2	2	2	67.31

9	3	3	3	1	67.31
I	222.48	218.63	210.92	209.50	
II	219.61	214.50	214.61	214.91	
III	204.51	213.46	221.06	222.18	
极差 <i>R</i>	17.97	5.17	10.14	12.68	
较优水平	A ₁	B ₁	C ₃	D ₃	

由表 2 可知，试验因素的主次顺序为 A→D→C→B，因素 A 的极差最大，说明反应物氯化苄和 AMT 的物质的量之比对产物（1）的产率影响最大，最佳组合条件为 A₁B₁C₃D₃。

2.3 BDMZP（1）合成最佳条件重复试验

选择 A₁B₁C₃D₃ 条件进一步作重复试验，其结果如表 3 所示。

表 3 BDMZP（1）最佳条件重复合成试验
Tab.3 Synthesis retest of BDMZP(1) under the best conditions

试验号	AMT/mol	氯化苄/mol	乙酰丙酮/mol	环合温度/°C	环合时间/h	产量/g	产率/%	m.p./°C
10	0.01	0.01	0.01	回流	4	2.17	83.5	133.0~135.0
11	0.02	0.02	0.02	回流	4	4.31	83.2	134.0~135.0
12	0.03	0.03	0.03	回流	4	6.48	83.4	134.0~135.0

参考文献

[1] Novinson T ,Springer R H,O' Brien D E et al.J.Med.Chem.,1982,25:420~426.
[2] Kleschick W A ,Costales M J,Dunbar J E et al.Pestic.Sci.,1990,29(3):341~355.
[3] Okabe T,Taniguchi E, Maekawa K. Agric.Biol.Chem.,1973,37(2):441~443.
[4] Kleschick W A,Ehr R J,Meikle R W et al . EP:142152 ,1985.
[5] Rowson G P,Head J C,Westermann J et al .EP:246749,1989.
[6] O' Brien D E,Viejo M,Novinson T et al .US:4036840,1977.