



3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮合成的研究

刘毅锋, 张娟, 李华, 张雄, 王翠玲, 杨孟林

(西北大学应用化学研究所, 陕西西安 710069)

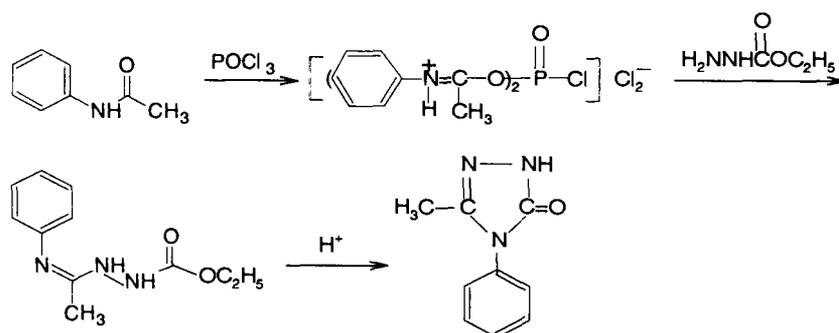
摘要: 目的 研究3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮合成的新方法。方法 以三氯氧磷为缩合剂, 在110℃反应3 h, 用碱中和后, 分离中间产物, 再进行环化反应。结果 两步反应总产率74.3%, 比相关文献报道值, 高出30%, 并对目标物质进行了分析鉴定和表征。结论 反应条件温和, 产率高, 具有较好的应用前景。

关键词: 1,2,4-三唑-5-酮; 肼基甲酸酯; 乙酰苯胺; 合成; 杂环

中图分类号: TQ252.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-274 X (2004)01-0056-04

1,2,4-三唑-5-酮类衍生物具有广泛的用途。在医药方面, 该类化合物对单氨基氧化酶 A 和 B 产生抑制作用, 可用于治疗忧郁症、神经衰弱、精神疾病、帕金森氏综合症, 延缓衰老, 改善记忆^[1]; 作为消炎剂, 对肾炎、肺炎等均有很好的治疗效果^[2]。在农药方面, 可用作杀虫剂、杀螨剂和除草剂; 作为除草剂^[3-5], 可除鸭蛇草、野燕麦、芦苇等。基于三唑酮类化合物的广泛用途, 我们对其进行了较深入的研

究, 在相关文献报道中, 采用 PCl_5 作为缩合剂, 反应过程复杂, 时间长达 8 h, 产率低于 40%, 无应用价值^[6,7]。通过实验, 我们筛选出高效缩合剂, 并采用正交实验方法, 研究反应溶剂、温度和时间对反应产率的影响规律, 确定了最佳反应条件, 两步反应总产率达 74% 以上, 并且缩短了反应时间。其反应方程式如下:



化磷, 化学纯, 北京化工厂生产。

1.2 仪器

熔点仪为 XT-4 型显微熔点测定仪 (温度计未校正), 德国艾乐曼公司 VarioEL III 元素分析仪, 德国布鲁克公司 EQUINOX-55 型傅立叶红外光谱仪 (KBr 压片), VARIANINOVA400MHz 超导核磁共振仪。

1 实验部分

1.1 试剂

乙酰苯胺和肼基甲酸乙酯, 自制; 甲苯、石油醚、氢氧化钠和浓盐酸, 均为化学纯, 西安化学试剂厂生产; 三氯氧磷, 化学纯, 上海金山县亭新化工厂生产; 二氯亚砷, 化学纯, 上海兴塔美兴化工厂生产; 五氯

收稿日期: 2002-06-24

基金项目: 陕西省教育厅重点资助项目 (97JZK12)

作者简介: 刘毅锋 (1958-), 男, 陕西礼泉人, 西北大学副教授, 从事精细有机合成研究。

1.3 合成方法

1.3.1 缩合 在装有温度计、带干燥器的冷凝管、滴液管和搅拌器的四颈瓶中,加入30 mL 甲苯和4.0 g(0.03 mol) 乙酰苯胺,搅拌加热。当温度升至110℃左右,滴加2.3 g(0.015 mol) POCl_3 和5 mL 甲苯的混合液,30 min 加完。维持反应温度为110℃,再反应30 min,溶液变澄清。然后,加入胍基甲酸乙酯3.2 g(0.03 mol),在110℃,继续反应2 h。冷却后,搅拌并加入NaOH(2 mol/L) 调节溶液pH值至中性,加入石油醚25 mL,有物质析出,抽滤干燥后,得中间产物5.5 g,产率82.9%。

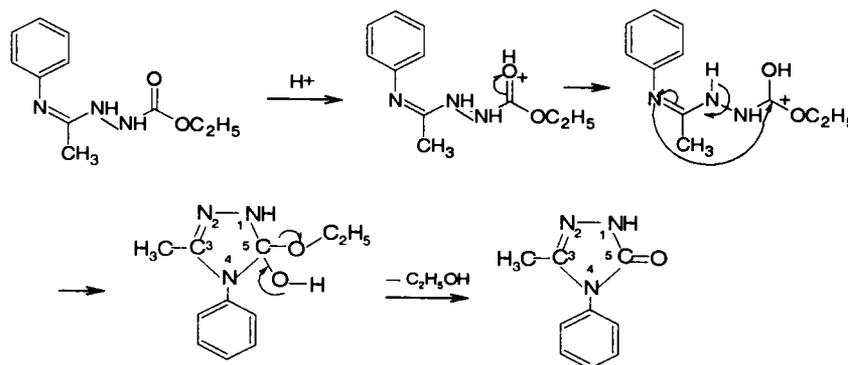
1.3.2 环化 将中间产物用54 mL 的NaOH水溶液(2 mol/L) 充分溶解并加入活性炭,煮沸10 min。趁热抽滤,滤液用冰冷却后,加入浓盐酸至pH试纸刚显红色,有白色针状晶体析出。抽滤,干燥,得3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮3.9 g,产率90.0%,两步总产率74.5%。熔点:149~150℃(文献值150.5℃),元素分析结果: $w(\text{H}) = 5.46\%$, $w(\text{C}) = 61.52\%$, $w(\text{N}) = 23.88\%$ 。HNMR: 2.154 (CH_3 , 3H, s), 7.462(苯环氢, 5H, m), 9.235(N-H, 1H, s)。IR/ cm^{-1} : $\gamma_{\max} 3323.79$ (N-H, m), $\gamma_{\max} 3096.08$ (=C-H, w), $\gamma_{\max} 2924.62$, 2855.64

(CH_3 , w), $\gamma_{\max} 1693.26$ (C=O, s), $\gamma_{\max} 1588.42$ (C=N, m), $\delta 1588.30$, 1498.93, 1452.00(C=C, m), $\delta 1414.84$ (C- CH_3 , m), $\delta 1297.86$ (C=O, m), $\delta 1064.72$ (C-H面内变形振动与苯环一元取代, ϵ), $\delta 767.50$, 699.85(C-H面外变形振动与苯环一元取代, s)。

2 结果与讨论

2.1 反应机理

3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮的合成反应分两步。首先,1分子 POCl_3 和2分子乙酰苯胺反应,使乙酰苯胺中的羰基双键打开,同时形成亚氨基磷酸酯络合物。由于络合物中氮正离子的存在,使得N=C双键中的碳原子的电子转移,形成碳正离子,胍基甲酸酯伯氮上的孤电子对进攻络合物中的碳正离子,脱去氯亚磷酸和盐酸,生成中间体N-苯基-N'-乙氧羰氨基乙脒。然后,在强酸作用下,氢正离子使中间体N-苯基-N'-乙氧羰氨基乙脒中的羰基碳原子显正电荷,和苯基相连接的氮原子进攻碳正中心离子,同时脱去乙醇后,生成3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮。其环化机理如下所示:



2.2 反应条件对产率的影响

2.2.1 缩合剂和加料顺序的选择 按1.3.1实验方法,选择不同的缩合剂,按照不同的加料顺序进行实验。1) 加入乙酰苯胺和胍基甲酸乙酯,然后滴加缩合剂;2) 滴加缩合剂于乙酰苯胺中反应一段时间,再加入胍基甲酸乙酯。其实验结果如表1所示。

从表1的数据可以看出,用二氯亚砷为缩合剂,无论按1)或2)加料顺序,均会生成黄色焦状物,此物为副产物,且有大量原料未反应。因此,生成物的熔点偏低,熔程长,中间体产率很低。用五氯化磷为缩合剂也会生成黄色焦状物,经处理后有部分中间

产品生成,但产率亦低。然而,以 POCl_3 为缩合剂,采用2)加料顺序,得到较高产率的目标产物。

2.2.2 缩合剂用量的选择 按照1.3.1实验方法,采用2)加料顺序,选择 POCl_3 为缩合剂,当缩合剂用量过大时,易形成黄色焦状物,副产物多,产率下降。然而,当缩合剂用量为0.5 mol(三氯氧磷)/1 mol(乙酰苯胺)时,反应过程中形成白色沉淀,基本没有副产物生成,因而产率高。如果 POCl_3 用量控制到0.33 mol(三氯氧磷):1 mol(乙酰苯胺)时,反应产率大大降低,由此可推测出每摩尔 POCl_3 只能提供2个Cl。其实验结果如表2所示。

表 1 缩合剂和加料顺序对反应产率的影响

Tab. 1 The effect of condensation agent and feeding sequence on the yield of reaction

编号	缩合剂	加料顺序	时间/h	产量/g	产率/%
1	五氧化二磷	一锅煮	10	无	
2	二氯亚砷	(1)	3.0	1.7	25.6
3	三氯氧磷	(1)	3.0	2.7	40.7
4	五氯化磷	(2)	8.0	3.3	49.8
5	二氯亚砷	(2)	3.0	2.1	31.7
6	三氯氧磷	(2)	3.0	5.4	82.5

表 2 三氯氧磷用量对反应产率的影响

Tab. 2 The effect of the amount of condensation agent on the yield of reaction

编号	$n(\text{三氯氧磷}): n(\text{乙酰苯胺})$	产量/g	产率/%
7	1: 1	2.5	40.0
8	1: 2	4.3	82.1
9	1: 3	2.8	54.2

2.2.3 正交实验结果 在 3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮合成过程中,中间体的合成最关键,第二步环化反应比较容易进行,产率一般都在 90% 以上,所以,主要对中间体 N-苯基-N'-乙氧羰氨基乙脒的合成反应进行研究。从 2.2.1 实验结果看,缩合反应分 2 个阶段进行,先生成络合物,再和脒基甲酸乙酯缩合,生成中间体。如果反应条件控制不当,副反应会占主导地位,造成中间体产率降低。因此,为了考查反应温度、时间对产率的影响,采用正交实验的方法,进行 S_2^4 二因子四水平实验,反应结果如图 1

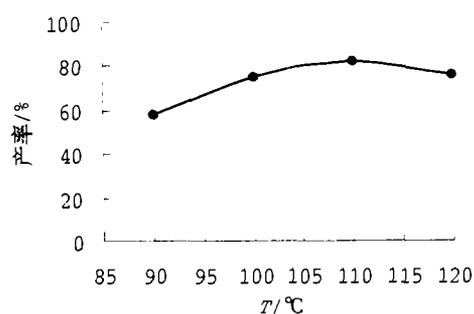


图 1 缩合反应温度对产率的影响

Fig. 1 The effect of temperature on the yield of condensation reaction

和图 2 所示。这说明反应温度和时间对缩合反应产率有较大的影响,最佳反应温度为 110 °C,反应时间为 3 h。

2.3 稳定实验结果

按上述实验所得到的最优条件,平行进行 4 次合成实验,中间体和目标杂环化合物的产率如表 3 所示。结果证明:中间体的平均产率可稳定在 82.9%,环化反应产率可稳定在 90.7% 以上,3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮合成总产率平均值为 75.2%。

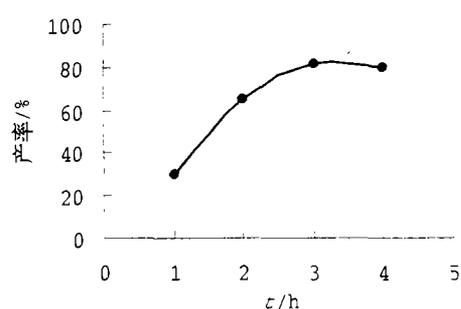


图 2 缩合反应时间对产率的影响

Fig. 2 The effect of time on the yield of condensation reaction

表 3 稳定试验结果

Tab. 3 The results of parallel synthesis trials

编号	乙酰苯胺投量/mol	缩合剂投量/mol	温度/°C	时间/h	中间体产率/%	三唑酮产率/%	总产率/%
10	0.03	0.015	110	3	82.6	90.3	74.6
11	0.03	0.015	110	3	82.9	90.1	74.7
12	0.03	0.015	110	3	83.1	91.5	75.9
13	0.03	0.015	110	3	83.0	90.8	75.4
平均值					82.9	90.7	75.2

2.4 结论

综上所述,本文合成 3-甲基-4-苯基-1,2,4-三唑-5-酮的方法简单,条件温和,原料易得,耗时短,操作简便,而且目标产物的纯度高,具有较好的应用前景。

参考文献:

- [1] JEGHAM S, GALLI F. Derives de 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazol-5-One [P]. FR:2 766 485. 1997-07-23.
- [2] 村井利,栗山澄,肥山良子,等. Δ^2 -1,2,4-トリアゾリン-5-オン誘導体,その制法およびそれを有効成分とする抗炎症剤 [P]. JP:平 2-15069. 1990-01-18.
- [3] CHANG J H, LYGA J W. Triazol-5-One Herbicides [P]. WO: 8 805 264. 1988-07-28.
- [4] KLAUS K O, KLAUS - HELMUT M D, LOTHAR R W. Preparation of 4-Amino-1,2,4-Triazol-5-Ones [P]. USP: 5 153 326. 1992-10-06.
- [5] WEST P J, CARVER D S, COOPER I P, et al. Pesticidal 4-Benzyl-1,2,4-Triazol-5-One Derivatives [P]. WO:9 907 687. 1999-02-18.
- [6] 梶岡充,妻谷邦宏,谷中国昭. Δ^2 -1,2,4-トリアゾリン-5-オン類の製造方法 [P]. JP:昭 56-53664. 1981-05-13.
- [7] Boehringer Ingelheim G M B H. 1,2,4-Triazolone-(5) Derivative [P]. GB:1 147 979. 1966-12-14.

(编辑 陈德文)

A study on the synthesis of 3-methyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-5-one

LIU Yi-feng, ZHANG Juan, LI Hua, ZHANG Xiong,
WANG Cui-ling, YANG Meng-lin

(Applied Chemical Institute, Northwest University, Xi'an 710069, China.)

Abstract: **Aim** 3-methyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-5-one was prepared by the reaction of N-phenyl acetamide with ethyl hydrozino-formate. **Methods** At 110°C for three hours in the presence of POCl₃, following neutralization and cyclization reaction. **Results** Giving a 74.3% yield (in total) of title compound which are 30% more than literature report. The title compound was characterized by HNMR, IR and elementary analysis. **Conclusion** The method of preparation of 1,2,4-triazolone derivative is more available with mild reaction condition and good yield.

Key words: 1,2,4-triazol-5-one; ethyl hydrozino-formate; N-phenyl acetamide; synthesis; heterocycle

· 学术动态 ·

中国高校自然科学学报研究会第 3 次版权工作研讨会在福州举行

中国高校自然科学学报研究会第 3 次版权工作研讨会于 2003 年 11 月 8 日~12 日在福建省福州市召开。本次会议的主要议题是结合具体案例深化对科技期刊著作权问题的探讨,对多个期刊社、编辑部现有的版权合同(或授权书)进行点评,使合同文本的制订更加规范化。

陈进元编审作了“对维普公司侵权案的介绍与评析”的专题报告。她详细介绍了维普公司侵犯国内数千家期刊著作权的事实以及案件受理前后的情况,并以中国科学杂志社为例,介绍了具体审理内容。两审都判定维普公司侵犯了期刊社对期刊所拥有的著作权、专有版式设计权,以及获得报酬的权利;最后宣判维普公司立即停止侵权行为,并赔偿被侵权期刊社(第一批原告 12 家)53 万元。陈进元对此案进行了评析,指出该案涉及到的诉讼主体、期刊的法定许可使用、著作权的集体管理以及对期刊社(编辑部)如何避免侵犯作者的著作权等问题发表了自己的见解。该报告引起了与会者较大的兴趣,现场提问和讨论热烈,普遍反映有助于加深期刊界对期刊维权的认识。

在有关期刊社(编辑部)和作者签订论文出版合同的专题研讨中,葛赵青(西安交通大学)、张英娥(清华大学)、杨小玲(北京工业大学)、钟紫红(中国医学科学院)、李明志(北京林业大学)、任英惠(北京大学医学部)等同志先后介绍了本校制订论文合同(或授权书)的思路和执行中的问题,以及探讨了其他有关问题。比如:“征稿简则”是否具有等同于合同的法律效力?期刊的著作权到底归属于谁?如何处理好作品中的署名权等。钟紫红同志还专门比较了中美科技期刊著作权的保护现状。最后,由福州大学学报编辑部的王阿军同志(同时为兼职律师)对有关的合同文本进行了逐条评析,指出某些合同中的条款制订有歧义或含混不清,或不够公平、合理,或过于繁琐,或不合乎法律规范等等,引起了与会者极大的关注。(薛 鲍)