

5-氨基-1, 2, 3-噻二唑的合成

张大永

(南京师范大学 化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097)

[摘要] 介绍了以碳酸二甲酯、水合肼和氯乙醛为原料通过系列反应合成 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑的方法. 对每步反应的合成条件进行了优化, 由起初设计的 4 步反应改进为 3 步, 并用水蒸气蒸馏分离出中间体 5-氯-1, 2, 3-噻二唑, 纯度达 99% (气相色谱法), 得到的中间体直接下一步反应, 最后采用混合溶剂氯仿: 乙醇 (V/V) = 4 重结晶, 得到产品熔点为 138~139℃, 反应总收率达 40% 以上.

[关键词] 1, 2, 3-噻二唑, 缩合, 水汽蒸馏, 结晶

[中图分类号] TQ463⁺. 53 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-1292(2005-02-0058-03)

Synthesis of 5-Amino-1, 2, 3-Thiadiazoles

ZHANG Dayong

(School of Chemistry and Environment Science, Nanjing Normal University, Jiangsu Nanjing 210097, China)

Abstract 5-Amino-1, 2, 3-thiadiazoles can be composed through a series of reactions of diethyl carboxylate, hydrazine hydrate and chloroacetaldehyde. The synthetic conditions of each step are optimized—the 4 step method of intermediate 5-chloro-1, 2, 3-thiadiazole is shortened to a 3 step method, and steam distillation is improved. The purity reached 99% (by GC). The product 5-amino-1, 2, 3-thiadiazoles can be obtained from chloroform: ethyl alcohol (V/V = 4:1, mp 138~139℃, the overyield is about 40%.

Key words 1, 2, 3-thiadiazoles; condensation; steam distillation; recrystallation

0 引言

5-氨基-1, 2, 3-噻二唑是重要的医药、农药中间体^[1]. 本品为淡黄色至琥珀色针状或片状结晶. 微溶于二氯甲烷、四氯化碳, 溶于乙醇、丙酮等有机溶剂, 不溶于水. 文献调研^[1, 6~8]表明合成 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑主要有 3 种方法 (Scheme 1~3).

Scheme 1 使用重氮甲烷与酰基异硫氰酸酯的反应得到 5-苯酰氨基-1, 2, 3-噻二唑, 然后再水解得到产品^[6]. 我们曾尝试采用此法合成得到了产品, 但实验发现, 此法有两个缺点: (1) 使用了剧毒和易爆原料重氮甲烷, 反应操作难度大, 对防护装备要求很高, 且使用易挥发的乙醚作溶剂, 同时生成大量含酸和重氮盐废水, 三废严重. (2) 专利报道^[6]将 5-苯酰氨基-1, 2, 3-噻二唑在苛性碱, 如氢氧化钠、氢氧化钾作用下水解得到产品, 实验发现, 水解后得到的不是产品 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑, 而是其异构体 5-巯基-1, 2, 3-噻二唑; 有文献还报道采

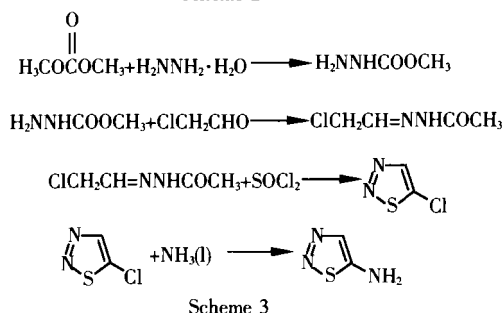
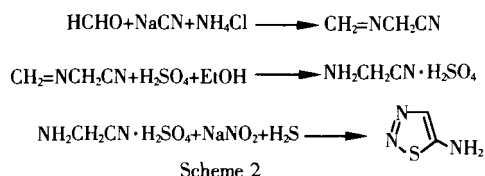
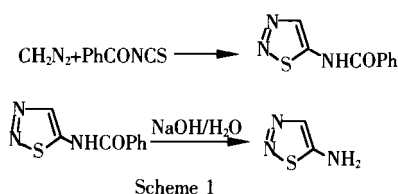
用 MgO 在丙酮中回流水解 5-苯酰氨基-1, 2, 3-噻二唑合成产品, 经反复实验证明此法收率甚微, 不能用于制备反应.

Scheme 2 采用甲醛和氰化钠缩合生成甲亚氨基乙腈, 用硫酸催化醇解得到氨基乙腈硫酸盐, 最后经重氮化与硫化氢环化得到产品 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑^[8]. 此法有以下缺点: (1) 使用了剧毒原料氰化钾或氰化钠. (2) 与硫化氢环化生成产品一步反应收率较低, 且反应中产生硫化氢气体, 废气污染重.

以上方法, 经实验证明均存在许多难以克服的问题, 不易或不能实现工业化生产. 鉴于以上情况, 我们通过大量文献调研和反复实验, 提出了第 3 种方法. Scheme 3 运用价廉易得的氯乙醛水溶液和水合肼以及碳酸二甲酯为原料, 在 0℃至室温下缩合得到 2-氯乙基亚肼基甲酸甲酯, 再用氯化亚砷环化得到 5-氯-1, 2, 3-噻二唑, 最后在液氮中取代

收稿日期: 2004-09-24

作者简介: 张大永 (1964-, 博士, 副教授, 主要从事药物、农药及其中间体的应用开发的教学与研究. E-mail: zhangdayong@njnu.edu.cn)



生成 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑^[4, 7]。实验证明, 此法与上两种方法相比具有以下显著的优点: (1) 不用剧毒、易爆原料和溶剂; (2) 反应条件平和, 大部分反应过程在 0℃至室温下进行; 反应操作简单, 主要操作工艺为室温下搅拌、水汽蒸馏及结晶, 因而设备要求简单, 没有特殊设备要求; (3) 反应收率较高, 总收率可达 40% 甚至更高 (原料品质直接影响反应收率); (4) 合成工艺流畅, 中间体不需要提纯即可进行下一步。

我们采用 Scheme 3 方法合成了最终产品, 取得了良好的效果。此法最后一步虽然需要用干冰和液氨, 但这是工业化成熟操作方法, 且液氨可反复使用, 若反应釜外增加保温隔热, 干冰使用量可大为减少。所以, 和前两种方法相比, 此法实现工业化可能性最大。

1 合成实验

1.1 主要仪器和药品

IR 采用 Brucker IF-48 型和岛津 - 440 (傅立叶红外光谱仪) 型测定。熔点采用 TX-6 型双目镜显微熔点仪测定, 北京泰克仪器有限公司生产, 温度计未校准。称量天平采用上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂的上平牌 JY 4001 型 (1 g 和 JY 1001 型 (1 mg) 电子天平。薄层层析 (TCL) 采用 GF₂₅₄ 硅胶 (青岛海洋化工集团公司出品), 利用 CM C (羟纤维素钠) 作为黏合剂自涂薄层板, 在紫外灯 ($\lambda = 254 \text{ nm}$) 下显色。气相色谱仪 GC-920 上海计算技

术研究所生产, 层析柱采用 OV-01 进口 30 m 毛细管柱, 程序升温。

1.2 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑的合成实验

1.2.1 胍基甲酸甲酯的合成 (中间体 1)

在 1 L 三颈烧瓶上安装机械搅拌和回流冷凝管, 首先将 270 g (3 mol) 碳酸二甲酯加入烧瓶中, 再分 3 批将 277 g (3 mol) 85% 的水合肼加入瓶中, 剧烈搅拌 20 min, 待乳浊液变成透明液体后, 加热回流 4 h, 外标温度 100℃。然后减压蒸馏除去反应生成的水和甲醇, 约蒸出一半后停止^[1, 7]。冷却, 直接下一步反应。若要取得纯品, 须在 8 kPa 下为减压蒸馏, 收集 120~130℃ 的馏分^[2]冷却为固体, 测产品熔点为 67~69℃ (文献值^[8]: 68~70℃)。

1.2.2 2-氯乙基胍基甲酸甲酯的合成 (中间体 2)

由于量大, 分 3 次完成。每次在 1 L 三颈烧瓶上安装机械搅拌和温度计, 加入 671 g (0.867 mol) 10% 的氯乙醛。搅拌, 在冰水浴中冷却后, 缓缓滴入 90 mL (0.85 mol) 胍基甲酸甲酯水溶液。维持内部温度在 0~5℃ 之间, 很快有大量白色固体生成。滴加完毕后再搅拌 10 min, 撤去冰水浴, 在室温下继续搅拌 30 min, 抽滤, 用 500 mL 水洗涤固体 3 次, 抽干, 红外灯下干燥^[1, 7]。总量为 360 g, 熔点为 137~138℃。

1.2.3 5-氯-1, 2, 3-噻二唑的合成^[1, 7] (中间体 3)

在 1 L 三颈烧瓶上安装机械搅拌, 加入 150 mL (2.0 mol) 二氯亚砷, 用冰水浴维持内部温度在 5℃ 以下, 慢慢加入 197 g (1.31 mol) 的 2-氯乙基胍基甲酸甲酯溶于 300 mL 无水氯仿的溶液。冰水浴不撤, 自然升至室温, 快速搅拌反应 24 h 随着反应的进行, 颜色逐渐加深至棕黄色。

再在冰水浴冷却下, 缓慢滴加 10% 的氢氧化钠溶液使反应液 pH 达 6 为止。反应液用水蒸气蒸馏, 收集馏出液直到无油状物流出为止, 共约 1500 mL, 分出下层氯仿层, 水层用氯仿萃取 3 次。合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 残余物经减压蒸馏得产品 87 g, 收率 55%。产品熔点为 20~21℃ (文献值^[1]: 20℃, 气相色谱分析纯度 (归一法) 为 98.7%。

1.2.4 5-氨基-1, 2, 3-噻二唑的合成

在干冰-甲醇浴下, 往 1 L 三颈烧瓶中加入 250 mL 液氨, 然后缓慢加入 52 g (0.43 mol) 5-氯-1, 2, 3-噻二唑, 很快有黄色固体生成。磁力搅拌反应 4 h 后, 撤去干冰-甲醇浴, 让氨气自然挥发, 再搅拌 2 h 减压, 将氨气完全抽尽。烧瓶中的残渣用 150 mL

乙酸乙酯浸煮 3 次. 合并乙酸乙酯溶液, 用 2 g 活性炭脱色后减压蒸干溶剂^[1, 7]. 用混合溶剂(氯仿: 乙醇 (V/V) = 4: 1) 将产品重结晶^[3], 得产品 39.5 g, 产率 91%. 产物为淡黄色至琥珀色晶体, 熔点为 137~139℃ (分解) (文献值^[7]: 137~138℃, 气相色谱分析纯度(归一法) 为 98.1%.

2 结果与讨论

2.1 试剂的影响

由实验得知, 合成 2-氯乙基亚肼基甲酸甲酯时使用 50% 的氯乙醛溶液可得到较高的反应收率, 而使用 10% 的氯乙醛溶液时反应收率较低, 约降低 15%.

在合成肼基甲酸甲酯时, 曾考虑用氯甲酸乙酯代替碳酸二甲酯, 但反应产物是双取代的羰基二肼. 原因是氯甲酸乙酯的活性太强, 反应难以停留在肼甲酸甲酯一步, 而继续与肼反应得到双代的产物.

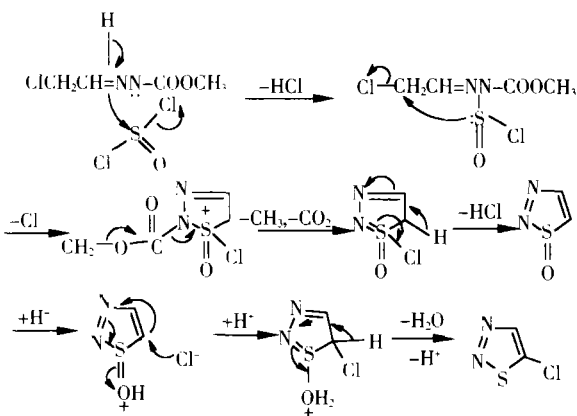
合成最终产品时, 液氨必须过量. 该反应也可在 Lewis 酸的催化下进行, 可用的 Lewis 酸有: HgCl_2 、 NH_4Cl 、 HgBr_2 、 SnCl_4 等.

2.2 溶剂的影响

在合成 5-氯-1, 2, 3-噻二唑的反应中, 二氯亚砷既为试剂, 又为溶剂, 所以需要过量使用. 由于二氯亚砷水解时放出大量有毒和刺激性气体 SO_2 和 HCl 污染很重. 采用氯仿代替二氯亚砷作溶剂, 在同样条件下反应, 实验结果表明, 不影响产率, 氯仿还可以回收再利用, 且水解时废气很少, 可以用于大规模合成, 同时又降低了成本.

2.3 5-氯-1, 2, 3-噻二唑合成反应机理

根据反应特点, 结合实际反应现象, 提出以下反应机理 (Scheme 4):



Scheme 4

2.4 中间体的影响

中间体 1 的纯度并不影响下一步反应, 所以前两步反应可以合在一起做. 既提高了效率, 又节省了原料; 中间体 2 不但要求水洗多次, 而且要干燥, 因为水分的存在将会破坏二氯亚砷; 中间体 3 的纯度同样要求很高, 它将直接影响最终产品的色度与纯度.

[参考文献]

- [1] 李在国, 汪清民, 黄君珉. 有机中间体制备 [M]. 第 2 版. 北京: 化学工业出版社, 1989. 184
- [2] 韩广甸, 赵树伟, 李述文. 有机制备化学手册 (下) [M]. 北京: 石油化学工业出版社, 1977. 160
- [3] 段行信. 实用精细有机合成手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1999. 427.
- [4] 仇缀百. 药物设计学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2001. 201.
- [5] 李述文, 范如霖. 实用精细化学手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1978. 29.
- [6] Heinz Schulz, Friedrich Amdt. 1, 2, 3-thiadiazole derivatives [P]. US Patent 3 883 547, 1975-05-13.
- [7] Hans Knüger. Progress formaking 5-amino-1, 2, 3-thiadiazoles [P]. US Patent 4 113 733, 1978-09-12.
- [8] Mamoru Nakai, Katsumasa Harada, Yoshikatsu Mori. Process for preparing 5-amino-1, 2, 3-thiadiazoles [P]. US Patent 4 269 982, 1981-05-1981.

[责任编辑: 严海琳]