

文章编号:1674-2869(2011)11-0023-04

3-氨基三氮唑-5-羧酸的合成工艺

梁吉连, 吴广文^{*}, 周耀华, 解世伟, 龚小红

(武汉工程大学化工与制药学院, 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘 要:氨基胍溶液和草酸经酰化、环合生成 3-氨基三氮唑-5-羧酸, 总收率为 76.8%, 纯度 95.67%。考察了原料配比, 母液套用, 反应温度和水用量等因素对反应的影响。结果表明: 配料比为 $n(\text{草酸}):n(\text{氨基胍})=1.3:1$, 母液套用 2 次时酰化产率较高; 在 60 °C 时 1 h 滴加完硫酸, $m(\text{酰化物}):m(\text{水用量})=1:5$ 时产品纯度与收率较佳。采用核磁共振氢谱, 红外图谱和质谱对产物的结构进行了表征。

关键词:三氮唑; 酰化; 环合; 工艺

中图分类号: TQ463.5

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2011.11.006

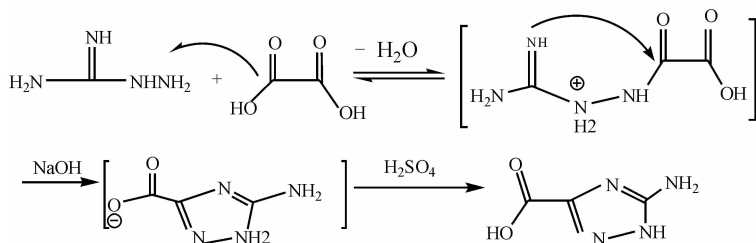
0 引 言

三氮唑核苷对多种 RNA 和 DNA 病毒有明显抑制作用, 具有显著的抗毒活性, 是一种效果良好的广谱抗病毒药物^[1], 3-氨基三氮唑-5-羧酸又称 3-氨基-1H-1,2,4-三氮唑-5-羧酸^[2]属于三氮唑类化合物, 是一种用途广泛的有机化工中间体^[3]。其在医药、染料、农药领域的应用愈加广泛^[4], 需求量不断上升, 它的甲酯硫酸盐是合成抗病毒药利巴韦林的重要中间体^[5], 因此中间体 3-氨基三氮

唑-5-羧酸^[6]的合成具有重要意义。

关于 3-氨基三氮唑-5-羧酸的合成方法的研究报道较少, 何冰晶等^[7]以氨基胍重碳酸盐, 草酸为原料, 采用微波技术合成, 但工业化困难。也有采用水合肼在较高温度^[8]下加入氰胺成盐后与草酸反应^[9], 该方法易产生有毒气体, 产率不高。工业上大多采用以氨基胍碳酸盐和草酸为原料的酰化、环合合成法。

本研究针对工艺存在的问题, 对酰化和环合反应条件进行了优化, 工艺过程为:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器: 电动搅拌器(金坛市科兴仪器厂); 紫外可见分光光度计 UV-250(日本岛津公司); WR-52 数字熔点仪; Nicolet5-DX 红外光谱仪(KBr 压片); FX-90Q 核磁共振仪(TMS 作内标, CDCl₃ 作溶剂); HP-5989A 质谱仪(美国 Agilent 公司)。

试剂: 水合肼(质量分数 80%, 分析纯); 石灰氮(含氮质量分数 21%)(工业品, 宁夏嘉峰化工有限公司); 硫酸(质量分数 98%, 分析纯); 二水草酸

(质量分数 99.5%, 分析纯); 氢氧化钠(质量分数 96%, 分析纯)。

1.2 实验方法

1.2.1 酰化物的制备 在 500 mL 四口烧瓶中, 加入自制氨基胍水溶液^[10]和草酸, 控制温度在 35 °C 左右, 搅拌 30 min, 待草酸完全溶解后, 升温至 98~100 °C, 保温反应 4 h, 保温前后检查 pH 值, 然后降温至 22 °C, 真空抽滤并洗涤至母液显中性, 得白色的酰化产物 20 g, 酰化母液留存。

1.2.2 环合物的制备 在带有机械搅拌, 回流冷凝管和温度计的 250 mL 四口烧瓶中, 加入一定

收稿日期: 2011-09-27

作者简介: 梁吉连(1984-), 女, 湖北十堰人, 硕士研究生, 研究方向: 绿色化学与催化。

指导老师: 吴广文, 男, 教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向: 绿色化学与催化。* 通信联系人

量的水,投入 20 g 酰化物,搅拌数分钟至均匀,加入一定量的 NaOH 溶液,控制 pH 值为 10.5~11,升温至 100 ℃,升温过程保持 pH 值为 10.5~11,保温 1 h 后检查 pH 值,若 pH<10.5,则补加 NaOH 溶液,延长保温时间至 pH 值为 11.后降温到 60 ℃,匀速滴加 45%硫酸,直到 pH 值为 2.0.冷却后抽滤得纯白色固体 3-氨基三氮唑-5-羧酸粗品,110 ℃干燥得 16 g 产品.

1.2.3 含量分析 取样品 0.15 g(精确至 0.000 2 g)置于三角烧瓶中,加入氢氧化钠标准溶液 25.00 mL,加热促溶,静置 40 min 后滴加酚酞指示剂^[11],用 0.1 mol/L 的盐酸标准溶液进行滴定,红色褪去即为终点^[12],同时做空白试验.

含量=
$$\frac{(V_{\text{空}}-V_{\text{样}})\times C_{\text{盐酸}}\times 0.128}{m}\times 100\%$$

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 The factors and levels of orthogonal experiment

| 序号 | A | B | C | D |
|----|--------------|--------|--------|--------|
| | n(氨基胍):n(草酸) | 母液套用次数 | 酰化温度/℃ | 酰化时间/h |
| 1 | 1:1.1 | 1 | 96 | 4 |
| 2 | 1:1.2 | 2 | 98 | 5 |
| 3 | 1:1.3 | 3 | 100 | 6 |

表 2 正交试验结果与分析

Table 2 Results and analysis of orthogonal experiment

| 序号 | A | B | C | D | 收率/% |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 41.34 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 53.21 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 56.62 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 58.17 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 58.21 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 49.76 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 63.21 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 74.90 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 60.09 |
| K1 | 50.39 | 54.24 | 55.33 | 53.21 | — |
| K2 | 55.38 | 62.11 | 57.16 | 55.39 | — |
| K3 | 66.07 | 55.49 | 59.35 | 63.23 | — |
| R | 15.68 | 7.87 | 4.19 | 10.02 | — |

注:收率为目标产物的总收率.

由表 2 知,在实验条件下,各因素对 3-氨基三氮唑-5-羧酸收率的影响大小为:A>D>B>C. A 因素对实验有显著的影响,由酰化反应机理知,使用弱酸做酰化剂时,酰化反应为可逆反应,为使平衡向右移动,必须使用过量的酸,所以配料比必须小于 1,实验中发现配料比在 1:1.1 与 1:1.3 之间时,收率呈现先上升后下降然后又上

V 为消耗盐酸的体积,mL;

m 为试样质量,g.

两次平行测定结果之差不大于 0.30%,取算术平均值为测定结果.

2 结果与讨论

2.1 酰化反应的影响因素

根据实验室前期探索试验发现原料配比、母液套用次数、酰化反应温度和时间对反应的影响较大.采用正交实验法考察以上 4 个因素对产品收率的影响,选用 L₉(3⁴)正交表对酰化反应的条件进行优化.正交试验因素见表 1,结果与分析见表 2.

升的趋势,当再增加草酸的量即配料比小于 1:1.3时,酰化反应收率急剧下降,故配料比为 1:1.3 时产率较高. D 因素对反应有一定的影响,由于草酸是较弱的酰化剂,反应活性较低,并且可能混合物中的相互作用阻碍了反应的进行,故反应需要较长时间,实验表明酰化反应 6 h 可达到较好的效果. B 因素即母液套用次数对实验也有影响,酰化反应收率随着套用母液次数的增多而增加,当配料比为 1:1.3 时,酰化反应收率随着套用母液次数的增加先下降后上升后再次下降,直至套用母液次数到达 3 趋于水平,故母液套用 2 次对实验最有利. C 因素在选取的范围内对实验的影响不大,但实验中一定要保持温度在 98~100 ℃之间,当温度过低或过高都不利于终产物的收率. 综上所述,由极差分析结果可得较佳的酰化反应条件为 A₃B₂C₃D₃,即 n(氨基胍):n(草酸)=1:1.3,母液套用两次,酰化温度 100 ℃,酰化时间 6 h. 在此条件下进行 3 次平行验证实验,3-氨基三氮唑-5-羧酸的收率分别为 76.4%,76.9%,77.1%,平均收率为 76.8%.

2.2 环合反应的影响因素

2.2.1 水用量的影响 选择 m(酰化物):m(水用量)为 1:4,1:4.5,1:5,1:5.5,1:6 考察环合反应中水用量对实验总收率的影响,结果见图 1.

由图 1 知,酰化物的水溶液与 NaOH 溶液和

H₂SO₄ 溶液经两步反应生成环合物,水量的多少对环合反应收率有较大的影响.随着酰化产物与水量比的增加,收率随之增加,当 $m(\text{酰化物}):m(\text{水})=1:5$ 时,收率达到最大,再增加水的用量,收率随之下降,原因是此反应是可逆反应,反应过程中有水生成,当水量过多或水作为质子性溶剂与亲核试剂形成氢键,都可能阻碍可逆反应的正向进行,故水用量为酰化产物的 5 倍时可得到较佳的效果.

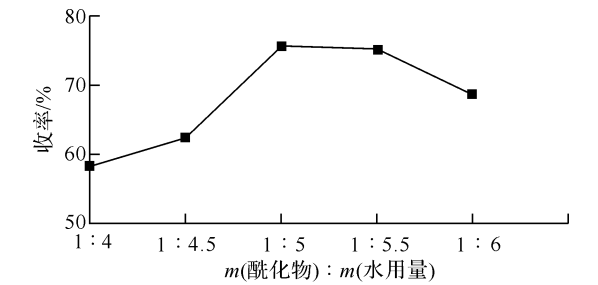


图 1 水用量对收率的影响

Fig. 1 Effect of water consumption on the yield

2.2.2 pH 值的影响 环合反应中 pH 值的控制有两个主要点,先用 NaOH 溶液与酰化物反应生成不溶于水的碱性环合物,再用硫酸酸化为溶于水的最终产物.通过对加碱后溶液的 pH 值和加酸后溶液的 pH 值做优化实验,获得环合反应收率随 pH 值的变化见图 2.

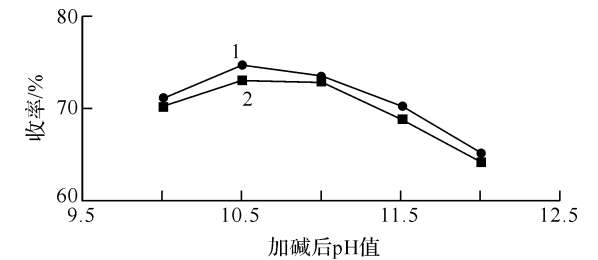


图 2 pH 值对收率的影响

Fig. 2 Effect of pH value on the yield

由图 2 知,在一定的碱性条件下,加酸后 pH 值为 1.5 的反应比 pH 值为 2.0 的收率要低,故选

择滴加硫酸后的 pH 值为 2.0;在滴加硫酸一定的情况下,随着加碱后 pH 值的升高,终产率先升高再减低,在 pH 值为 10.5 时产率最高.因为酰化物在碱性情况下才发生环合反应,此环合反应是分子内的亲电取代反应,当溶液的碱性过高可能使酰化物的反应选择性降低,对目标产物的生成不利;故环合反应中优选加碱后 pH 值为 10.5,加酸后 pH 值为 2.0.

2.2.3 滴加硫酸的时间与温度的影响 为了进一步考察环合反应条件对实验收率的影响,在以上最优的条件下考察滴加硫酸的快慢与滴加温度的影响,结果见图 3.

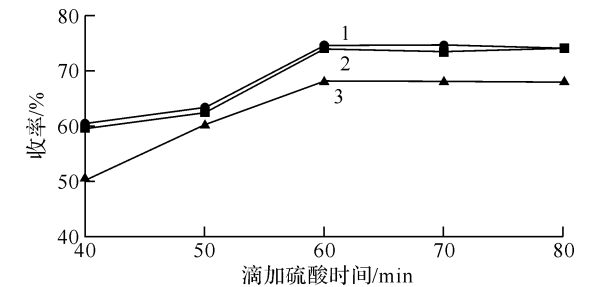


图 3 硫酸滴加温度与时间对收率的影响

Fig. 3 Effect of temperature and time of sulfuric acid was dropped on the yield

由图 3 知,滴加硫酸的温度为 60~70 ℃ 时,滴加硫酸速度在 60 min 时,收率最高.当快速滴加硫酸时,反应液很快结块导致实验失败,原因是局部硫酸过量来不及反应,生成了其它的聚合物;随着滴加硫酸速度的减慢,目标产率持续提高;达到 60 min 以后,收率趋于稳定,当反应进行到一定时间后,目标产物不再增加.因此,选择硫酸滴加温度为 60 ℃,滴加时间 60 min.

2.3 工艺比较

利用市售氨基胍重碳酸盐和本次实验自制氨基胍水溶液合成的目标产物作了对比,结果见表 3.

| 表 3 不同工艺结果比较 | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|-------------|-------|
| Table 3 Different process results comparison | | | | |
| | $n(\text{氨基胍}):n(\text{草酸})$ | $m(\text{酰化物}):m(\text{水量})$ | pH 值(加碱/加酸) | 收率/% |
| 氨基胍对照品 | 1:1.25 | 1:5.5 | 11(1.5) | 76.68 |
| 自制氨基胍 | 1:1.3 | 1:5 | 10.5(2.0) | 76.8 |

由表 3 结果可见,在自制氨基胍与氨基胍对照品得到的实验结果基本一样,在实际的应用中,利用自制的氨基胍更有利于节约资源.

2.4 产物表征

产物 3-氨基三氮唑-5-羧酸的结构用 IR,¹H NMR 和 MS 表征. IR (KBr 压片, ν/cm^{-1}):

1 687 cm^{-1} 处有中等程度吸收($\text{C}\equiv\text{N}$); 3 349 cm^{-1} 处有强吸收($-\text{NH}_2$); 2 789 cm^{-1} 处有强吸收($-\text{COOH}$). ¹H NMR (400 Hz, CDCl_3): 化学位移 9.7 (S, 1H, $-\text{COOH}$); 6.1 (S, 2H, $-\text{NH}_2$); 7.6 (S, 1H, N—H). MS (m/z , %): 18 (14.2); 28(30.4); 44(77.7); 57(36.6); 84(100.0).

3 结 语

本研究探索了合成 3-氨基三氮唑-5-羧酸的工艺路线,经氨基胍水溶液的合成,再与草酸酐化,环合得到目标产物,总收率达 76.8%,纯度达 95.67%。对反应条件进行了适当优化,所得产品纯度较高,收率较好,具有操作简单,成本低廉,后处理安全等优点,具有潜在的工业化前景。

参考文献:

[1] 陈百川,翁作铭,周美娟,等.广谱抗病毒药-三氮唑的工艺研究[J].中国医药工业杂志,1982,13(11):123-124.

[2] 叶余原.3-氨基-1H-1,2,4-三氮唑的合成工艺研究[J].浙江化工,2005,36(10):16-19.

[3] 李小云,鲁艳秋,刘宗浩.三氮唑的合成方法[J].化学推进剂与高分子材料,1999,4(70):19-21.

[4] 刘安昌,刘芳,谭珍友,等.4-氨基-1,2,4-三氮唑的合成[J].武汉工程大学学报,2008,30(4):29-30.

[5] 李文凤,李凤飞.甲酰胺法合成 1H-1,2,4-三氮唑[J].精细化工中间体,2009,39(1):27-29.

[6] Min Y K, Asami T, Fujioka S, et al. New Lead Compounds for Brassinosteroid Biosynthesis Inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(2): 425-430.

[7] 何冰晶,何灵官.微波辐射合成 5-羧基-3-氨基-1,2,4-三氮唑[J].化学工程师,2009,11(12):12-13.

[8] 宋建平,王超莉.1,2,4-三氮唑合成工艺研究中试研究[J].江西化工,1999,2(10):26-28.

[9] Demirayak S, Benkli K, Guven K. Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted-1-imidazolyl)thyl]-1,2,4-triazole derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2000, 35(11): 1037-1040.

[10] 梁吉连,吴广文,解世伟.氨基胍重碳酸盐的合成工艺研究[J].现代化工,2011,31(1):197-200.

[11] GB/T601-2002.化学试剂标准滴定溶液的制备[S].

[12] 张玉奎.分析化学手册[M].第六分册.北京:化学工业出版社,2000.

Synthesis technology of 3-Amino-triazole-5-carboxylic acid

LIANG Ji-lian, WU Guang-wen, ZHOU Yao-hua, XIE Shi-wei, GONG Xiao-hong

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: 3-Amino-triazole-5-carboxylic acid was proposed by acylating and cyclizing in condition of aminoguanidine and oxalic acid. Factors were investigated including the material ratio, mother liquor, reaction temperature and water consumption. The yield and purity of 3-Amino-triazole-5-carboxylic acid were 76.8% and 95.67% respectively under the optimal conditions: $n(\text{oxalic acid}):n(\text{aminoguanidine}) = 1.3:1$, mother liquor was applied twice, sulfuric acid was completed dropping 1 h at 60 °C and $m(\text{acylation}):m(\text{water consumption}) = 1:5$. The synthetic compounds were characterized by IR, ^1H NMR and mass spectra.

Key words: triazole; acylation; cyclization; technology

本文编辑:张 瑞