

• 药物化学 •

1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑化合物的合成*

冯志祥 张万年 周有骏 朱 驹 吕加国(上海 200433 第二军医大学药学院药化教研室)

摘要 目的:改进 1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑的合成方法,降低成本,提高收率。方法:以 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙酮为原料,经三唑烷基化与甲胺反应生成酮亚胺后还原(A 法),或与 N-甲基甲酰胺进行 Leukart 反应(B 法)。结果:A 和 B 两种方法制得目标化合物的收率分别为 57.6% 和 63.2%。结论:A 和 B 两种方法原料易得,反应简便,降低了成本,提高了收率。

关键词 1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑;合成;抗真菌

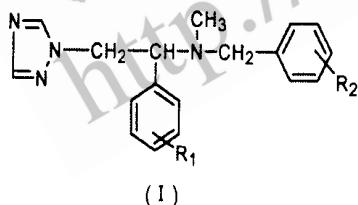
SYNTHESIS OF 1-[2-(N-METHYL) AMINO-2-(2,4-DICHLORO PHENYL) ETHYL]-1H-1,2,4-TRIAZOLE

Feng Zhi-Xiang Zhang Wan-Nian Zhou You-Jun Zhu Ju Lu Gia-Guo(College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

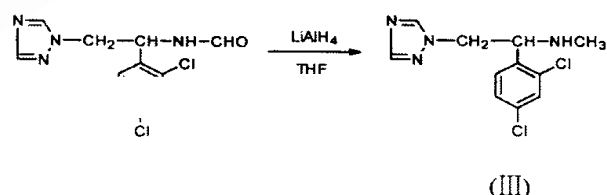
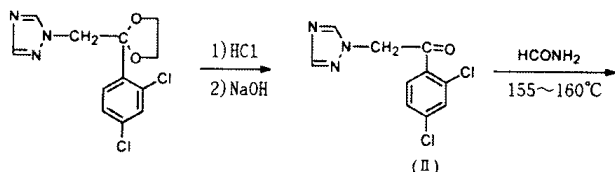
ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the synthetic method of 1-[2-(N-methyl) amino-2-(2,4-dichloro) phenyl]-1H-1,2,4-triazole, lower its cost and raise its yield. **METHOD:** The title compound was prepared from 2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl) ethyl ketone by triazolyl alkylation, reaction with methylamine and ketimine reduction(method A) or Leukart reaction with N-methyl formamide(method B). **RESULT:** The yields of method A and B to get 1-[2-(N-methyl) amino-2-(2,4-dichloro) phenyl]-1H-1,2,4-triazole was 63.2% and 57.6% respectively. **CONCLUSION:** The advantages of this synthesis route were that the material was easy to obtain, the production cost was reduced and the yield was raised.

Key Words: 1-[2-(N-Methyl) amino-2-(2,4-dichloro)phenyl]-1H-1,2,4-triazole, synthesis, Fungicide

三唑苄胺类化合物(I)具有高效、广谱抗真菌活性,构效关系研究表明,三唑类化合物的 R₁ 为 2,4-二氯或 2,4-二氟取代基时抗真菌活性较好^[1,2]。



当 R₁ 为 2,4-二氯取代基时,1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑(III)是制备该三唑苄胺类化合物的关键中间体。文献报道其合成方法为^[3]:



反应中需价昂的四氢铝锂和绝对无水的四氢呋喃,条件苛刻,从 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(II),制得目标化合物的产率仅为 29%。因此以 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙酮为原料,设计了如下两条路线,产率分别提高到 57.6% 和 63.2%。

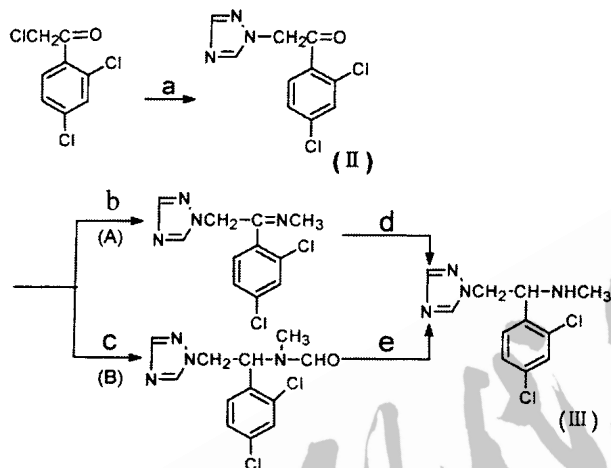
1 实验部分

1.1 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮(II)

将 13.6g (0.2 mol) 三唑悬浮于 CH₂Cl₂ 70 ml 中,于冰浴冷却下滴入 2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙酮 20.1 g (0.09 mol) 和 CH₂Cl₂ 30 ml 混和液,滴毕于 0~5℃ 搅拌下反应 6 h,放置过夜,减压回收溶剂,残留物倾入 150 ml 冰水中,用 10% HCl

* 军队“九五”重点课题 NO. 96z030

调 pH 至强酸性, 生成 1-(2, 4-二氯苯基)-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酮盐酸盐溶于水, 过滤除去不溶物, 滤液用 30% NaOH 调 pH = 9, 析出固体, 过滤, 滤饼用水洗, 干燥, 用乙酸-乙酯-环己烷重结晶, 得淡黄色晶体 18.8 g, 产率 81%。mp: 114~116℃ (文献^[3]112~115℃)。



a. 1H-triazole, K_2CO_3 , TEBA, CH_2Cl_2 , 0℃;

b. CH_3NH_2 , $TiCl_4$, CH_2Cl_2 , rt; c. $HCONHCH_3$, 155~160℃;

d. $NaBH_4$, MeOH, rt; e. 10% HCl, 30% NaOH;

1.2 1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑(III)

A 法: 取 II 16 g (62.5 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 50 ml, 加入 10% 的甲胺 CH_3NH_2 溶液 250 ml, 冰水浴冷却, 绝对无水条件下滴加 $TiCl_4$ (7 ml, 64.5 mmol) 及 CH_2Cl_2 30 ml 的混和液, 加毕, 室温搅拌反应 12 h, 滤去生成的 TiO_2 , 回收 CH_2Cl_2 , 残留油状物溶于甲醇 100 ml, 分批加入 $NaBH_4$ 4 g, 室温搅拌反应 4 h, 蒸去甲醇, 加水 150 ml, 乙醚提取, 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸出乙醚后残留物经硅胶柱层析纯化 EtOAc-EtOH (5:1) 洗脱, 得产物 10.7 g, 收率 63.2%, m. p. 92~94℃ (文献^[3]51~52℃), 元素分析 $C_{11}H_{12}Cl_2N_4$ 理论值(%): C, 48.71; H, 4.43; N, 20.66 实测值(%): C, 48.65, H, 4.53, N, 20.57

1H NMR (δ ppm): 8.10(1H, s), 7.95(1H, s), 7.52(1H, d, J=8.42Hz), 7.41(1H, d, J=2.05Hz),

7.29(1H, dd, $J_1=2.05$ Hz, $J_2=8.42$ Hz), 5.43(1H, dd, J=2.37Hz), 4.55(1H, dd, J=2.37Hz),

4.27(1H, dd, J=2.37Hz), 3.21(3H, s)。

B 法: 将化合物 II 10g 和 N-甲基甲酰胺 20ml 在 155~160℃ 反应 24 h, 冷却, 倒入 150 ml 水中, 倾出水层, 加 10% HCl 200 ml, 加热回流 3 h, 活性炭脱色, 用 30% NaOH 调到强碱性, 乙醚提取 (50ml × 3), 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去乙醚, 残留物经硅胶柱层析纯化, 用 EtOAc-MeOH (6:1) 洗脱, 得产物 6.1g, 产率 57.6%。Mp: 92~94℃。 1H NMR 同上。

2 讨论

2.1 制得的 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮采用酸碱处理的方法纯化, 操作简便, 收率良好。

2.2 1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑(III) 用二种方法合成, 即 A: 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮与甲胺的二氯甲烷溶液在绝对无水条件下经四氯化钛脱水生成酮亚胺后, 再由钠硼氢还原。B: 1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮和 N-甲基甲酰胺在 160℃ 左右反应 24 小时后, 再用酸碱处理。A 法条件严格, 但反应温和, 收率较高; B 法需长时间高温加热, 收率稍低。A 和 B 两种方法与文献相比, 产率均大大提高, 原料易得, 操作简便, 降低了成本, 提高了收率。

2.3 用 A 法制备 1-[2-(N-甲基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑时试用了两种溶剂苯和二氯甲烷, 因为形成中间体酮亚胺在苯中溶解度很小, 过滤时随 TiO_2 一起被滤掉, 结果造成目标化合物收率很低, 只有 10% 左右, 改用二氯甲烷后产率提高到 60% 以上。

参考文献

- 冯志祥, 张万年, 周有骏等. 1-[2-(N-甲基-N-取代苄基)氨基-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1H-1,2,4-三唑类化合物的合成及抗真菌活性. 药学学报, 1999, 34(12): 902.
- 季海涛, 张万年, 周有骏等. 氮唑类抗真菌药物药效构象及其与酶活性位点对接. 药学学报, 1999, 34(4): 280.
- Sturm, Elmar, Meyer Alfred Novel antimicrobiol triazole derivatives. EP 1982: 61798(CA 1982; 98: 72111h)

收稿日期: 1999-08-03