

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D249/08

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97126383.3

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1064678C

[22] 申请日 1997.11.7 [24] 颁证日 2000.12.15

[21] 申请号 97126383.3

[30] 优先权

[32] 1996.11.7 [33] FR [31] 13590/1996

[73] 专利权人 埃勒夫阿托化学有限公司

地址 法国普托

[72] 发明人 P·鲍道杜科

[56] 参考文献

EP269308 1988. 6. 1 C07D249/08
CHEMICAL ABSTRACT VOL 53(10) 文摘号 9197G
1959. 1. 1 A N KOST AND F GENTS ET AL
JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY VOL 18 1953. 7.
1 ROBERT M HERBAT ET AL

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

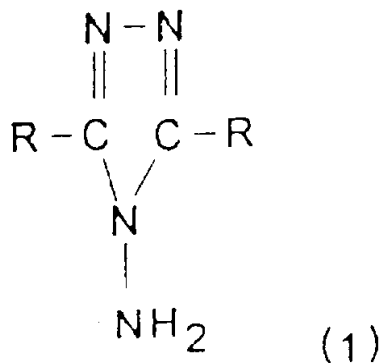
[54] 发明名称 4-氨基-1,2,4-三唑的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种具有下述化学式(1)产品的制备方法:

式中 R 代表 H 或含有 1—10 个碳原子的烷基, 该烷基可以由一个或多个芳基、杂芳基、羟基或链烯基取代, 其中肼与不足量的羧酸 RCOOH 进行反应, 然后蒸馏除去反应水和或许肼和酸的稀释水。

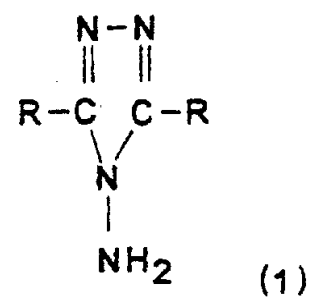
本发明对制备 4-氨基-1,2,4-三唑是特别有效的。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、制备下述化学式(1)产品的方法，

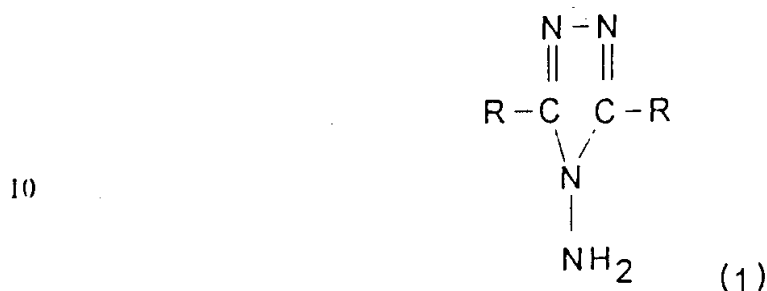


式中 R 代表 H 或含有 1-10 个碳原子的烷基，该烷基可以由一个或多个芳基、杂芳基、羟基或链烯基取代，其中肼与不足量的羧酸 RCOOH 进行反应，然后蒸馏除去反应水和或许肼和酸的稀释水，所用酸的量为低于化学计量 2-5%。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所用酸的量为低于化学计量 2-3%。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中然后在异丙醇中进行重结晶。
4. 根据权利要求 1、2 或 3 的方法，其中 R 是 H。

4-氨基-1,2,4-三唑的制备方法

5 本发明涉及一种 4-氨基-1,2,4-三唑的制备方法，更具体地涉及具有下述化学式的产品：



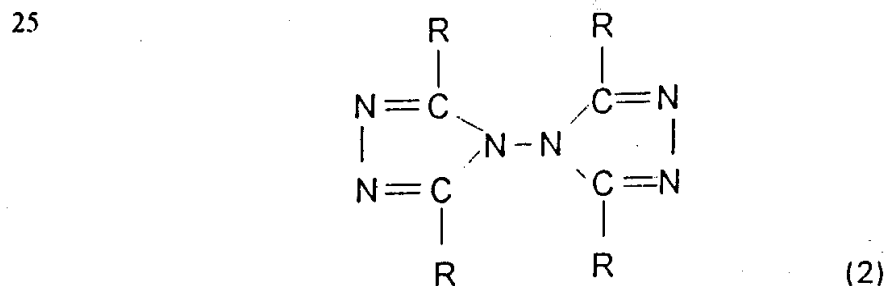
式中 R 代表 H 或含有 1-10 个碳原子的烷基，该烷基可以由一个或多个芳基、杂芳基、羟基或链烯基取代。这两个 R 可以是相同的或不同的。

15 该方法在于胍与不足量的羧酸 RCOOH 进行反应，然后蒸馏除去反应水和或许胍和酸的稀释水。

现有技术 US 5 099 028 描述了一种同样化学式(1)的 4-氨基-1,2,4-三唑的制备方法，其中在含有酸官能的不溶聚合物，即离子交换树脂存在下，RCOOH 酸与胍进行反应。

20 关于其中 R 是 H 的化学式(1)产品，即 4-氨基-1,2,4-三唑，现有技术中，如果不循环树脂，在异丙醇中重结晶后能够达到的产率为 85 %，纯度为 99.5%，或者如果循环树脂[% (重量)]，则产率为 91 %，纯度为 99.4%。

本申请人发现不是必需在树脂存在下操作而且也发现使用本发明的方法，可大大降低化学式(2)杂质的生成：



30

此外，在重结晶后，得到高纯度的产品(1)。例如，关于其中R是H的产品，其纯度至少99.9%(重量)。

本发明对于制备其中R是H的化学式(1)产品，即4-氨基-1,2,4-三唑是特别有效的。

5 本发明还涉及一种纯度高于98.5%，有利地高于99.5%，优选地高于99.9%(重量)的化学式(1)的产品。

该胼可以是无水的，或可能在含水溶液中呈水合物 $N_2H_4 \cdot H_2O$ 形式。使用在含水溶液中水合物 $N_2H_4 \cdot H_2O$ 就足够了。这些溶液例如可以含有24-100%(重量) $N_2H_4 \cdot H_2O$ 。

10 酸 $RCOOH$ 可以含有直至20%水。关于甲酸 $HCOOH$ ，有利地使用纯度90%以上的产品。 $RCOOH$ 酸不足可以是以化学计量计为2-5%，优选地是2-3%。

该酸与胼的反应可在室温和大气压下进行，因该反应的放热性，该温度将升高，然后加热到130-180°C以蒸馏去水，有利地在20-100毫米汞柱(26-133百帕)绝对压力下进行该反应。

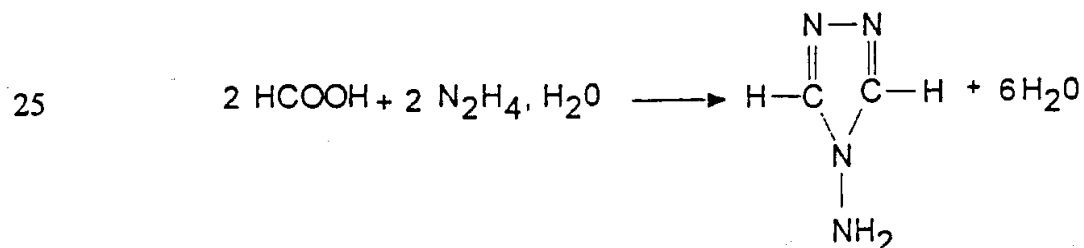
15 有利的是将该酸倒入胼中，以便控制该反应的放热性。还可以在该反应开始时着手除去水。根据有机合成的常规技术，可以间断地或连续地操作，这些都为本技术领域的技术人员所熟知。

根据该方法一种有利的方式，洗涤产品(1)和/或在一种溶剂中结晶。优选地，这种溶剂是异丙醇。

20 实施例

由甲酸与胼的水合物作用合成4-氨基-1,2,4-三唑。

根据反应：



甲酸与胼以不同的比例进行该反应。

30

粗制产物在重结晶之前杂质(2)含量变化很大(表 1).

表 1

甲酸	不足为 2.5%	不足 1 %	化学计量	过量 5 %
高压液相色谱分析 4,4'-双-1,2,4- 三唑 %(重量)	< 0.1	0.3	1.3	4

5

下面描述了该反应, 其甲酸不足为 2.5%, 接着在异丙醇中重结晶.

在 1 小时内往 30 摩尔 99.5%肼水合物溶液中加入 29.25 摩尔 96 %甲酸溶液. 将其温度升到 85 °C, 然后加热 7 小时蒸馏去水直至达到 170 °C, 并在 170 °C、50 毫米汞柱下保持 2 小时.

10 冷却到 80 °C, 加入 1740 克异丙醇[4 粗制产物 ATA \approx 42 %重量].

在 ~ 75 °C 加热直至完全溶解, 再在弱搅拌下缓慢冷却.

在 \approx 5 °C 过滤. 用 150 克冷异丙醇洗涤. 干燥.

回收饼的重量 = 1186 克

干重 = 1008 克

15 粗制产物产率为 82 %, 可得到非常纯的产品.

用 HPLC 分析: 99.9%

用 HClO₄ 化学测定: 99.7%

水含量: 0.14%

作为对比, 这些反应物按化学计量进行了同样的合成.

20

得到下述结果(表 2):

表 2

高压液相色谱分 析,%(重量)	化学计量	化学计量, 然后重结晶	酸不足 2.5%	酸不足 2.5% 然后重结晶
二甲酰基胍	0.5	0.03	0.5	0.03
单甲酰基胍	0.5	0.01	0.4	0.01
1,2,4-三唑	0.6	0.03	0.5	0.03
4,4'-双-1,2,4 三唑	1.7	1.2	0.08	0.02
4-氨基-1,2,4 三 唑	97.1	98.7	98.5	99.9