

3-氨基-6-氯吡嗪的微波合成研究

辛 蕾¹, 陈春光^{2,3}, 陈学玺¹

(1 青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042; 2 天津大学化工学院, 天津 300072;
3 黄岛出入境检验检疫局, 山东 青岛 266555)

摘 要: 3-氨基-6-氯吡嗪是合成第四代头孢类抗生素—头孢唑兰的重要中间体。本文以马来酸酐为起始原料, 通过腈解、卤代以及微波辅助氨解法合成了 3-氨基-6-氯吡嗪, 优化了反应条件, 探讨了影响反应的主要因素, 反应收率理想, 微波辅助合成取得了较好的效果。用¹H NMR 对各步产品进行了表征。

关键词: 马来酸酐; 3-氨基-6-氯吡嗪; 头孢唑兰; 微波合成

中图分类号: TQ465.91

文献标识码: A

文章编号: 1001-9677(2012)09-0121-02

Study on Microwave Synthesis of 3-Amino-6-Chloro-Pyridazine

XIN Lei¹, CHEN Chun-guang^{2,3}, CHEN Xue-xi¹

(1 School of Chemical Engineering and Technology, Qingdao University of Science and Technology, Shandong Qingdao 266042; 2 School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072; 3 Huangdao Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Shandong Qingdao 266555, China)

Abstracts: 3-amino-6-chloro pyridazine was an important intermediate of the fourth-generation cephalosporins: cefozopran. Maleic anhydride as the starting material, 3-amino-6-chloro-pyridazine was synthesized through hydrazinolysis, halogenated reaction and microwave-assisted ammonolysis. The reaction conditions were optimized, the main factors affecting the reaction were discussed, the yield was good and the microwave-assisted reaction worked out well. ¹H NMR spectrum was used to identify the product from each step.

Key words: maleic hydrazide; 3-amino-6-chloro-pyridazine; cefozopran; microwave synthesis

作为第四代注射用头孢菌素类抗生素的盐酸头孢唑兰^[1], 能阻碍细菌细胞壁的生成, 强效阻断细胞壁肽葡聚糖的架桥作用, 与青霉素结合蛋白有很强的亲和力, 对β-内酰胺酶稳定, 对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌都有较好的抗菌活性, 广泛应用于各种感染症治疗。3-氨基-6-氯吡嗪是合成头孢唑兰的重要中间体, 以马来酸酐为起始原料, 经腈解、卤代、氨解合成 3-氨基-6-氯吡嗪, 对各步反应的主要影响因素进行了考察, 优化了反应条件。合成路线如图 1 所示。

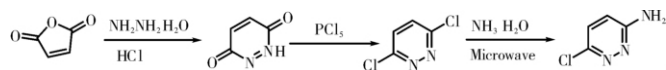


图 1 3-氨基-6-氯吡嗪的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of 3-amino-6-chloro-pyridazine

1 实验

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为市售化学纯。

ADVANCE AV 500 MHz 型核磁共振仪, 瑞士 Bruker 公司; SGW X-4 型显微熔点仪, 上海精密科学仪器有限公司; 旋转蒸

发仪, 上海亚荣生化仪器厂; ZF220D 型暗箱式紫外分析仪, 巩义予华仪器有限责任公司; 迈可威 MKX-J1B1 型微波反应炉, 青岛迈威微波化学设备有限公司。

1.2 马来酰肼的合成

500 mL 三口烧瓶中加入 72.5 mL 水合肼 (80%) (1.3 mol), 滴加入 30% 盐酸 120 mL, 加入 98 g 马来酸酐 (1 mol), 110 °C 回流 3 h。冷却结晶, 抽滤得黄白色固体, 冷乙醇洗涤滤饼 3~4 次, 收集得白色固体马来酰肼 100 g, 收率为 91%。m. p. 298~300 °C (文献值^[2]: 300 °C)。¹H NMR (DMSO) 6.95 (s, 2H, CH), 11.4 (s, 2H, NH)。

1.3 3,6-二氯吡嗪的合成

将 22 g 马来酰肼 (0.2 mmol) 和 232.8 g 五氯化磷 (1.12 mol) 加到三口烧瓶中, 加热至 125 °C 反应 4 h。减压蒸除生成的三氯氧磷, 冷至室温, 将三口烧瓶内剩余咖啡色粘稠液体倒入冰水中淬灭。滴加 28% 的氨水调节 pH 为 8 左右。抽滤得褐色固体。滤液以二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸除二氯甲烷, 得固体, 合并固体。正己烷重结晶, 得白色 3,6-二氯吡嗪晶体 24.4 g, 收率为 82%。m. p. 67~69 °C (文献值^[3]: 68~69 °C)。¹H NMR (CD₃Cl) 7.57 (s, 2H, CH)。

作者简介: 辛蕾 (1987-) 女, 在读硕士。

通讯作者: 陈学玺 (1953-) 博士生导师, 教授。主要从事清洁化工生产工艺、药物中间体合成。

1.4 3-氨基-6-氯吡嗪的合成

将3 g 3,6-二氯吡嗪(20 mmol)、12 mL 28%氨水(86.3 mmol)加入聚四氟乙烯反应器,密封,微波反应器加热至120℃,反应30 min。冷却后抽滤,得浅黄色针状晶体2.3 g。3-氨基-6-氯吡嗪的收率为88%。m. p. 215~217℃(文献值^[4]: 216~217℃)。¹H NMR(DMSO) 6.6(s, 2H, NH₂), 6.82(d, 1H, C5-H), 7.34(d, 1H, C6-H)。

2 结果与讨论

2.1 马来酰肼的合成

马来酰肼是一种植物生长抑制剂,俗称抑芽丹或青鲜素。此前有文献报道使用水、乙醇、醋酸作为溶剂^[5-10]。相比而言,使用盐酸产率高,后处理简便,产品外观及纯度都较为理想。此步反应盐酸先与水合肼反应生成盐酸肼,盐酸肼随后与马来酸酐反应生成产物。强酸能加速反应的进行,提高产率。

2.2 3,6-二氯吡嗪的合成

3,6-二氯吡嗪是合成诸多农药、医药的重要原料^[11]。本步反应采用五氯化磷作为卤代试剂,五氯化磷在空气中加热生成三氯氧磷,后续反应条件与三氯氧磷作为卤代试剂的反应类似。

值得关注的是:重结晶溶剂的选择影响产品的纯度。之前有文献报道使用甲苯作为重结晶溶剂^[6],由于甲苯沸点高,在产物中难以去除,会影响产品纯度。选择正己烷或环己烷作重结晶溶剂时产品纯白色,纯度较高。此外,由于3,6-二氯吡嗪熔点较低,易升华,可以采取对粗品抽真空,加热升华的方法来获得纯品。

本步反应需要注意温度的影响,温度过低不足以推动反应进行,时间过长且反应不充分。而温度过高则会生成聚合物,颜色加深,直接影响产物收率。

2.3 3-氨基-6-氯吡嗪的合成

3-氨基-6-氯吡嗪的合成采用微波辐射法,大大促进了反应进行,在缩减反应时间的同时提高了反应效率和产率,微波辐射的能量消耗低,反应均匀。此前大部分文献采用高压合成,条件及操作要求严格,反应耗时较长。微波辅助合成中,水作为假性有机溶剂,辐射加热产生水蒸气,在容器内形成一定的压力,也实现了高压反应的目的。

3 结论

以马来酸酐为起始原料,经胍解、卤代、氨解合成3-氨基-6-氯吡嗪,对其合成改进体现在以下三方面:(1)采用强酸作为反应原料及溶剂,减少了反应时间,提高了反应收率,改善了产品外观。(2)3,6-二氯吡嗪的合成可以采取三氯氧磷之外的氯代试剂,提纯方法可以采用升华法。(3)微波辅助合成的方法缩短了反应时间,大大提高了反应速度和效率。具有一定的价值和意义。

参考文献

- [1] 于韬,张珂良,王晖,等. 盐酸头孢唑兰的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(2): 91-92.
- [2] Ishikawa T, Iizawa Y, Okonogi K, et al. Studies on anti-MRSA parental cephalosporins. I. Synthesis and antibacterial activity of 7beta-[2-(5-amino-1,2,4-thiazol-3-yl)-2(Z)-hydroxyiminooacetamido]-3-(substituted imidazo[1,2-b]pyridazinium-1-yl)methyl-3-cephem-4-carboxylates and related compounds[J]. Journal of Antibiotics, 2000, 53(10): 1053-1070.
- [3] 杨凤莲. 咪唑并[1,2-b]吡嗪及其衍生物的合成研究[D]. 郑州: 郑州大学化学学院, 2006.
- [4] 张连弟,郭成. 咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成研究[J]. 江苏化工, 2005, 33(4): 48-50.
- [5] 蔡靖佩,许惠中. 马来酰肼的合成与应用[J]. 江苏化工, 1996, 24(1): 16-17, 26.
- [6] 康从民,张德华,吕英涛. 6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(12): 25-27.
- [7] 陆宏国,徐云根,任东,等. 咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(12): 809-810.
- [8] Feuer H, White E H, Wyman J E. The reactions of maleic anhydride with hydrazine hydrate[J]. J Am Chem Soc, 1958, 80(14): 3790-3792.
- [9] Katrusiak A, Katrusiak A. Polymorph-specific chlorination of maleic hydrazide[J]. Journal of Molecular Structure, 2003, 647(1-3): 203-210.
- [10] 李荣坡. 抑芽丹—马来酰肼的合成工艺研究[C]. 中国化学学会农药专业委员会第九届年会论文集: 404-406.
- [11] Mizzone R H, Spoerri P E. Synthesis in the pyridazine series. I. Pyridazine and 3,6-dichloropyridazine[J]. J Am Chem Soc, 1951, 73: 1873-1874.

(上接第115页)

4 结论

从实验结果分析可知,影响羧甲基淀粉钠粘度的主要因素有物料配比、乙醇浓度、反应温度、反应时间等。当配料比m(淀粉):m(氯乙酸):m(NaOH)=1:0.36:0.21,乙醇浓度为85%,反应温度为50℃,反应时间2.0 h,合成的羧甲基淀粉钠的粘度在4.2 Pa·s左右。

参考文献

- [1] 袁怀波,马娜,焦浩,等. 交联-羧甲基红薯淀粉的制备及性质研究[J]. 食品与发酵工业, 2006, 32(12): 69-72.

- [2] 刘馨,李文英,张晓东. 羧甲基淀粉醚的合成工艺与性能研究[J]. 青岛大学学报, 2002, 15(2): 16-30.
- [3] 张立军. 药用小麦羧甲基淀粉崩解剂的合成及性能[J]. 河北化工, 2003, 5: 25-26.
- [4] 胡湘渝,刘代俊. 羧甲基玉米淀粉合成工艺的改进[J]. 四川大学学报, 2003, 35(1): 115-118.
- [5] 金惠平,钱建中. 食用级高粘度羧甲基淀粉生产工艺的设计与研究[J]. 中国粮油学报, 2005, 20(5): 70-72.
- [6] 钟丁通,王仁章,吴亦华. 羧甲基木薯淀粉的合成研究[J]. 三明学院学报, 2008, 25(4): 417-419.