

医药与日化原料

咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成

陈春光^{1,2}, 冯亚青¹, 陈学玺^{3*}

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

摘要: 咪唑并[1,2-b]吡嗪是第四代头孢类抗生素——头孢唑兰的3位侧链。以马来酸酐为起始原料, 通过腈解、卤代、氨解、成环、脱卤合成了咪唑并[1,2-b]吡嗪。采用强酸为反应介质, 可使马来酸酐腈的收率达到96%。采取一锅法合成中间体3,6-二氯吡嗪, 产品收率由两步法的74.4%提高至88%。采用微波辅助合成3-氨基-6-氯吡嗪, 反应时间从17 h缩短到0.5 h。在咪唑环形成过程中, 以乙醇为溶剂, 采用价格低廉的氯乙醛, 简化了反应后处理过程。在6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪脱氯过程中, 使用钯碳作催化剂, 在常压下通入氢气即可完成反应, 各单步收率均高于80%。

关键词: 马来酸酐; 咪唑并[1,2-b]吡嗪; 头孢唑兰; 微波合成; 一锅法; 医药与日化原料

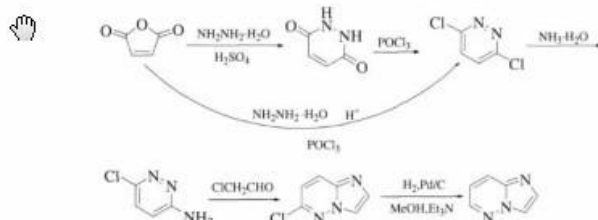
中图分类号: TQ465.91 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2012)08-0783-04

Synthesis of Imidazo[1,2-b]Pyridazine

少。张连弟等人^[4]从3,6-二氯吡嗪开始, 经氨解制得3-氨基-6-氯吡嗪, 再与溴乙醛缩二脒反应制成6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。康从民等人^[5]从马来酸酐开始, 经缩合、氯化、氨解、关环反应, 得到6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。付春等人^[6]从3,6-二氯吡嗪开

咪唑并[1,2-b]吡嗪的加氢脱氯阶段使用氢气压力达到0.5 MPa。

本文以马来酸酐为起始原料, 研究了从腈解、卤代、氨解、成环、脱卤, 直至合成出咪唑并[1,2-b]吡嗪的全部化学反应过程, 合成路线如下:



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

ADVANCE AV 500 MHz 型核磁共振波谱仪, 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; 水热合成反应釜, 烟台科立化工设备有限公司; 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; ZF220D 型暗箱式紫外分析仪, 巩义予华仪器有限公司。

马来酸酐 (AR, 天津市巴斯夫化工有限公司), 水合肼 (质量分数 80%), 二氯甲烷 (CP, 天津市博迪化工股份有限公司), 氯仿、三乙胺 (AR, 天津市博迪化工股份有限公司), 硫酸、盐酸、氨水 (CP, 烟台三和化学试剂有限公司), 三氯氧磷 (AR, 成都市科

滤收集固体, 冷乙醇洗涤滤饼 3~4 次, 得到白色晶体 105.5 g, 收率 96.0%。熔点 299~300 ℃。

1.2.1.2 盐酸法

在 500 mL 三口烧瓶中加入 72.5 mL 水合肼 (质量分数 80%) (4.19 mol), 滴加质量分数 30% 盐酸 120 mL, 控制反应液温度小于 60 ℃, 加入 98.0 g 马来酸酐 (4.00 mol), 于 110 ℃ 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%。熔点 298~300 ℃; ¹HNMR (DMSO-d₆), δ: 6.95 (s, 2H, CH), 11.4 (s, 2H, NH)。

1.2.2 3,6-二氯吡嗪的合成

1.2.2.1 两步法

将第 1 步产物马来酰肼 22.0 g (0.196 mol) 和

