

5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物的新法合成

董 岩 刘祖亮* 袁成梁
(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 以2,6-二氯吡啶为起始原料,经肼基化、还原、硝化、Nietzki-Dietschy环合4步反应得到5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物。结合反应机理讨论了还原、硝化、Nietzki-Dietschy环合反应的影响因素,获得了合成5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物的最佳工艺条件,目标产物的总收率为59.2%。用¹H NMR、MS和IR谱对5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物的结构进行了表征。

关键词 二氯吡啶,氨基硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶氧化物,盐酸羟胺,超酸硝化,Pd/C-H₂还原,合成

中图分类号:O626.3

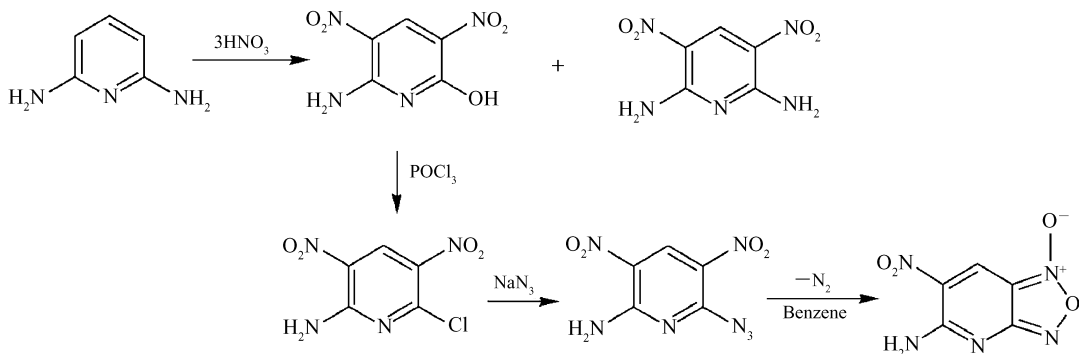
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2011)05-0521-05

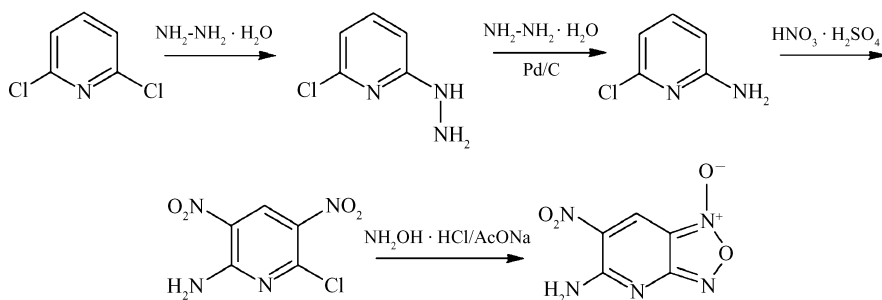
DOI:10.3724/SP.J.1095.2011.00402

氧化呋咱环(Furoxan)是具有一个配位氧原子的氮氧五元环,其分子结构中含有大量C—N、C=N和N=N键,因而具有很高的生成焓^[1-2]。实验证明,用1个氧化呋咱基团代替含能化合物上1个硝基,可以使化合物的密度提高0.06~0.08 g/cm³,爆速提高300 m/s左右^[3],而且能使化合物氢含量减少,氧平衡改善,爆压增大。因此,氧化呋咱化合物及其衍生物在含能材料领域备受关注^[4]。此外,氧化呋咱类衍生物在生物医药领域的应用也受到关注,它是一类新型一氧化氮供体^[5],具有镇静、肌肉松弛、抗惊厥、抗菌、抗蠕虫、杀真菌、杀线虫、灭藻以及调节植物生长等药理生物活性^[6-8]。

5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物可以作为吡啶类高能钝感炸药的前体化合物以及新型一氧化氮供体药物。1995年Ritter等^[9]首次报道了它的合成方法(见Scheme 1),但该方法存在原料2,6-二氨基吡啶价格昂贵,硝化反应的选择性不高,2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶的叠氮化产物易形成四唑异构体,脱氮重排反应,叠氮化需分2步进行,目标产物收率低,使用剧毒的三氯氧磷和叠氮化钠,易造成环境危害等缺点。本文设计了新的合成路线(Scheme 2),原料廉价易得,2-氨基-6-氯吡啶的硝化选择性和产率较高,用盐酸羟胺为环合剂,代替了剧毒的三氯氧磷和叠氮化钠,降低了对环境的危害。优化了5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物的合成工艺条件,总收率可达59.2%。



Scheme 1 Reported synthetic route of 5-amino-6-nitro-[1,2,5] oxadiazolo[3,4-b]pyridine-1-oxide^[9]



Scheme 2 The new synthetic route to 5-amino-6-nitro-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridine-1-oxide

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

2,6-二氯吡啶,10%钯碳,98%硫酸,20%发烟硫酸, KNO_3 ,发烟硝酸,盐酸羟胺,醋酸钠,以上试剂均为分析纯;2-胍基-6-氯吡啶按文献[10]方法合成,收率84.6%。

Bruker DRX 300(300 MHz)型核磁共振光谱仪(德国Bruker公司);Nicolet 红外光谱仪(美国Nicolet公司);Finnigan Tsq Quantum Ultra Am 型液-质联用仪(Thermal,美国);Mel-Temp 熔点仪,温度计未经校正。

1.2 合成实验

1.2.1 2-氨基-6-氯吡啶的合成 在100 mL三口烧瓶中,加入20 mL无水乙醇、0.8 g 10% Pd/C 催化剂、1.44 g 2-胍基-6-氯吡啶(0.01 mol),搅拌加热溶解,在50℃缓慢滴加1.86 g 85%的水合肼(0.03 mol),滴毕,保温反应4 h,TLC检测原料反应完全。趁热过滤,回收催化剂,滤液旋蒸浓缩,残留液用水稀释得白色沉淀。过滤,水洗,干燥,乙醇重结晶,得2-氨基-6-氯吡啶1.1 g,产率85%,mp 118~119℃(文献值^[10]119℃)。

1.2.2 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶的合成 在三口烧瓶中加入20 mL 20%发烟硫酸,低温恒温反应浴搅拌下,分批加入2-氨基-6-氯吡啶2.57 g(0.02 mol),保持温度不高于10℃,分批加入干燥的 KNO_3 5.0 g(0.05 mol),缓慢升至室温,保温反应6 h。TLC检测反应结束。停止加热,自然冷却至室温,将反应液倒入碎冰中,过滤,水洗,得到浅黄色固体2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶3.90 g,收率89%。上硅胶柱层析纯化,得到亮黄色晶体,mp 181~182℃(文献值^[9]181~182℃)。

1.2.3 5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物的合成 在100 mL装有搅拌器、温度计的三口烧瓶中加入30 mL甲醇,搅拌下加入0.35 g(0.005 mol)盐酸羟胺和1.30 g(0.015 mol)乙酸钠。搅拌约10 min,加入2.18 g(0.01 mol)2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶,升温至50℃反应1.5 h。冷却,过滤,用甲醇洗涤,再用水洗,干燥,甲苯/石油醚重结晶,得鲜红色针状结晶0.90 g,产率92.2%,mp 173~175℃(文献值^[9]172~174℃);¹H NMR(DMSO- d_6 ,300 MHz), δ :8.921(s,1H,Ar—H),8.731(br s,1H,—NH),7.984(br s,1H,—NH);IR(KBr), σ/cm^{-1} :3425,3313,3080,1597,1541,1319;MS(m/z):227.98[M+CH₃OH-H]⁺,195.98[M-H]⁺,181。副产物为2-氨基-6-羟基-3,5-二硝基吡啶,mp 304℃(文献值305℃dec^[9]);¹H NMR(DMSO- d_6 ,300 MHz), δ :11.8(v br s,1H,OH),9.04(br s,1H,—NH),9.01(s,1H),7.98(br s,1H,—NH)。

2 结果与讨论

2.1 2-氨基-6-氯吡啶合成的影响因素

文献^[9]提及的2-氨基-6-氯吡啶的合成方法有:2-胍基-6-氯吡啶经重氮化、 NaBH_4 还原制备2-氨基-6-氯吡啶,该方法存在操作过程繁琐,目标产物总收率不高的缺陷;2-胍基-6-氯吡啶经雷内镍催化加氢还原制得2-氨基-6-氯吡啶,该方法采用0.608 MPa H_2 压力条件下进行,产物含有5%的氯解副产物2-氨基吡啶,其缺点是反应过程存在一定安全隐患,反应的选择性不高;2-胍基-6-氯吡啶经雷内镍催化

100% 水合肼还原制备 2-氨基-6-氯吡啶,高纯度水合肼不易得,易爆炸,且毒性大,不利于工业化生产。

本文采用 10% Pd-C 为催化剂、85% 的水合肼为还原剂克服了以上缺陷,使 2-氨基-6-氯吡啶的产率提高到 85%,控制反应条件可使氯解副产物降至最低,经过以上改进目标产物的收率和选择性得到提高,反应过程的安全性也得到保证。金属催化剂可以促使水合肼分解为 N₂ 气和 H₂ 气,水合肼和 Pd/C 催化剂联用相当于催化氢化反应,氢化能力与反应温度以及催化剂的使用量有一定的关系。本文做了对比试验,考察了反应温度和催化剂使用量对还原产物收率和选择性的影响,结果列于表 1。

表 1 反应温度对产物组成的影响
Table 1 Effect of reaction temperature on the content of product

Temperature/℃	Yield of 2-amino-6-chloropyridine/%	Yield of by-product 2-aminopyridine/%	Temperature/℃	Yield of 2-amino-6-chloropyridine/%	Yield of by-product 2-aminopyridine/%
10	30	0	50	85.0	0.01
20	46.5	0	60	82.9	4.5
30	58.6	0	70	70.2	14.2
40	72.3	0	80	64.8	20.7

Other conditions; amount of 10% Pd/C catalyst was 0.8 g and reaction time was 4 h.

由表 1 的实验结果可以得出结论:2-肼基-6-氯吡啶在水合肼为还原剂,10% Pd/C 为催化剂条件下还原,反应温度对还原体系的氢化能力影响较大:当温度低于 50 ℃ 时,还原体系的氢化能力较弱,还原底物只有肼基被氢化,在一定时间内还原产物的产率也不高;升高反应温度有利于 2-氨基-6-氯吡啶的产率提高,当温度升至 50 ℃ 时,2-氨基-6-氯吡啶的产率达到最高,但此时产生部分氯解副产物 2-氨基吡啶,主要因为温度升高提高了还原体系的氢化能力,当氢化能力达到一定程度时,还原产物 2-氨基-6-氯吡啶部分被氯解;随着温度进一步升高,还原体系的氢化能力继续提高,还原产物被氯解的比例也提高,造成还原产物 2-氨基-6-氯吡啶的产率开始降低,副产物 2-氨基吡啶的产率开始提高。当 10% Pd/C 催化剂的用量为 0.8 g、反应时间为 4 h 时,反应温度 50 ℃ 的还原产物收率和选择性较高。

催化剂用量对还原产物收率和选择性的影响见表 2。从表 2 可以看出,在一定反应温度和时间条件下,还原体系的氢化能力随催化剂用量增加而提高。当反应时间为 4 h,反应温度为 50 ℃,10% Pd/C 催化剂用量为 0.8 g 时,还原产物的收率和选择性较高。因此,当反应物按实验方法中用量投料时,2-氨基-6-氯吡啶合成较优的条件为:10% Pd/C 催化剂用量为 0.8 g,50 ℃ 反应 4 h。

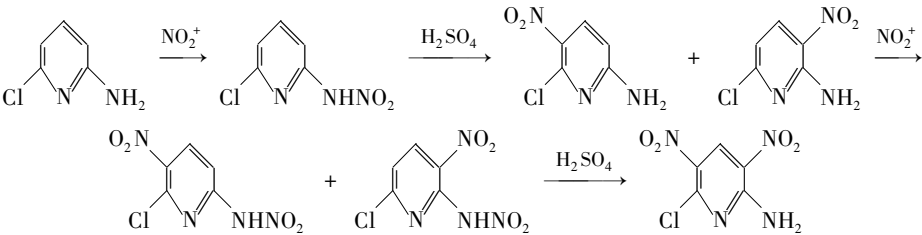
表 2 催化剂使用量对产物组成的影响
Table 2 Effect of the amount of catalyst on the content of product

<i>m</i> (Catalyst)/g	Yield of 2-amino-6-chloropyridine/%	Yield of by-product 2-aminopyridine/%	<i>m</i> (Catalyst)/g	Yield of 2-amino-6-chloropyridine/%	Yield of by-product 2-aminopyridine/%
0.2	35.5	0	1.0	82.7	3.5
0.4	47.2	0	1.2	80.4	8.5
0.6	60.4	0	1.4	75.8	13.2
0.8	85.0	0.01	1.6	70.3	15.9

All reaction was carried out at 50 ℃ for 4 h.

2.2 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶合成的影响因素

2-氨基-6-氯吡啶用混酸硝化时,首先形成硝基胺(N-NO₂)中间体,然后在 H₂SO₄ 的作用下发生 Bamberger 重排,生成 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶(Scheme 3)。混酸硝化体系中含有一定量的水,因



Scheme 3 The nitration reaction mechanism of 2-amino-6-chloropyridine

此,硝胺中间体在重排的过程中将发生部分硝解、水解反应,生成一定量的副产物,使硝化产物收率较低。

为了降低硝化体系水的含量,本文采用发烟硝酸或 KNO_3 代替硝酸的超酸硝化体系,收率略有提高。在此硝化体系中,形成 NO_2^+ 的过程中不生成水:

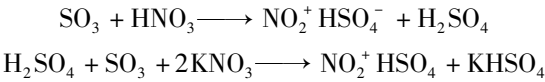


表 3 是不同硝化体系的 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶产率的比较。由表 3 可以看出,随硝化体系水含量降低,目标产物收率逐渐提高。主要因为在无水条件下,硝胺中间体和硝化产物不发生硝解和水解。用硝酸钾代替发烟硝酸为硝化剂在相同条件下收率略有提高,主要因为 2-氨基-6-氯吡啶易氧化,发烟硝酸相对 KNO_3 氧化能力稍强有关,但不同浓度的发烟硫酸对产物收率影响较小,说明硝化剂的硝化能力不是决定产物收率的主要因素。因此,2-氨基-6-氯吡啶的硝化反应应用超酸代替混酸作硝化剂可避免硝胺中间体和硝化产物发生硝解和水解副反应,从而可显著提高目标化合物收率。

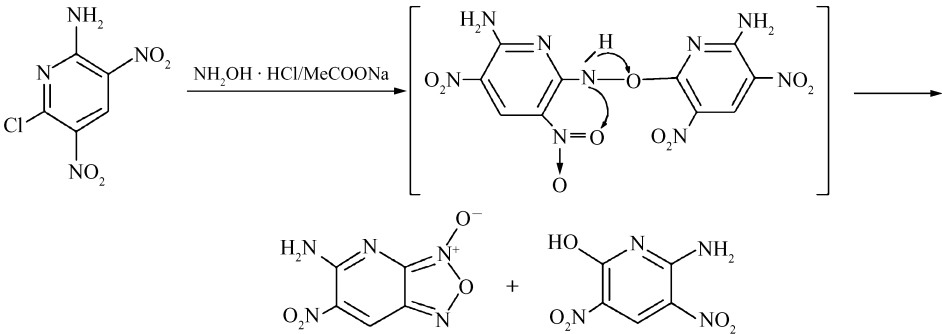
表 3 硝化体系对 2-氨基-6-氯吡啶硝化产物收率的影响

Table 3 The effect of nitration system on the yield of 2-amino-6-chloro-3,5-dinitropyridine

Nitration system	Yield of 2-amino-6-chloro-3,5-dinitropyridine/%
90% nitric acid, 98% sulfuric acid	48.5
100% nitric acid, 98% sulfuric acid	57.6
potassium nitrate, 98% sulfuric acid	65.4
nitric acid, fuming, 20% oleum	89.0
potassium nitrate, 20% oleum	91.4
nitric acid, fuming, 65% oleum	90.2
potassium nitrate, 65% oleum	92.1

2.3 5-氨基-6-硝基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-1-氧化物合成的影响因素

文献[11]认为,2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶与羟胺反应由以下过程组成:羟胺对 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶进行亲核取代反应生成 2-氨基-6-胺羟基-3,5-二硝基吡啶,后者进一步对 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶进行亲核取代形成复合中间体,复合中间体经重排反应形成目标化合物(Scheme 4)。



Scheme 4 Mechanism of cyclization reaction

由于 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶的叠氮化产物易形成四唑异构体,不易进行脱氮重排反应。而本文采用的 2-氨基-6-氯-3,5-二硝基吡啶与羟胺反应形成的复合中间体不存在生成四唑异构体反应,可直接重排形成目标产物,因此产率较高。盐酸羟胺廉价易得,无毒无害。因此,本制备方法属于环保型制备工艺。

3 结 论

以 2,6-二氯吡啶为起始原料,采用新方法合成了标题产物并对其结构进行了表征。结合反应机理研究了各步反应的主要影响因素,得到了最优反应条件。新方法相对已报道的方法具有反应条件温和、收率高和安全环保的特点。

参 考 文 献

- [1] Hiskey M, Chavez D. In sensitive High-Nitrogen Compounds; DE, 2001776133 [P], 2001.
- [2] Olofson R A, Michelman J S. Furazan[J]. *J Org Chem*, 1965, **30**(6):1854-1859.
- [3] LU Mingjiu, LIU Hong. Preparation of 4,6-Dinitrobenzofuroxan and Their Properties[J]. *Acta Armamentarll*, 1982, (3):12-14(in Chinese).
鲁鸣久, 刘鸿. 4,6-二硝基苯并氧化呋咱的制备与性能[J]. 兵工学报火化工分册, 1982, (3):12-14.
- [4] LI Zhanxiong, TANG Songqing. Review on the Synthesis of Furoxan Derivatives[J]. *Chinese J Energ Mater*, 2006, **14**(1):77-79(in Chinese).
李战雄, 唐松青. 氧化呋咱衍生物的合成研究进展[J]. 含能材料, 2006, **14**(1):77-79.
- [5] Wang P G, Xian M, Tang X P, *et al*. Nitric Oxide Donors: Chemical Activities and Biological Applications[J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(4):1091-1134.
- [6] MU Li, HUA Weiyi, PENG Sixun. Study on Furoxan Derivatives as a Class of NO Donor in Cardiovascular Effect[J]. *Prog Pharmaceut Sci*, 1997, **21**(1):14-19(in Chinese).
穆莉, 华维一, 彭司勋. Furoxan 类化合物作为 NO 供体在心血管作用方面的研究[J]. 药学进展, 1997, **21**(1):14-19.
- [7] Cena C, Bertinaria M, Boschi D, *et al*. Use of the Furoxan(1,2,5-Oxadiazole 2-Oxide) System in the Design of New NO-donor Antioxidant Hybrids[J]. *ARKIVOC*, 2006, (vii):301-309.
- [8] Gasco A, Fruttero R, Sorba G, *et al*. NO Donors: Focus on Furoxan Derivatives[J]. *Pure Appl Chem*, 2004, **76**(5):973-981.
- [9] Ritter H, Licht H H. Synthesis and Reactions of Dinitrated Amino and Diaminopyridines[J]. *J Heterocycl Chem*, 1995, **32**:585-590.
- [10] Hradil P. Synthesis of 2-Amino-6-chloropyridine [J]. *Acta Univ Palacki Olomuc, Fac Rerum Nat*, 1999, **38**:13-16(CA2001,134:115828).
- [11] Klyuchnikov O R, Starovoitov V I, Khairutdinov F G, *et al*. Mechanism of Formation of the Furoxan Ring in the Nietzki-dietschy Reaction[J]. *Chem Heterocycl Compd*, 1996, **32**(3):373-374.

A New Synthetic Route to 5-Amino-6-nitro-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridine-1-oxide

DONG Yan, LIU Zuliang*, YUAN Chengliang

(Chemical Engineering School, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract A new synthetic route to 5-amino-6-nitro-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridine-1-oxide was developed using 2,6-dichloropyridine as starting materials *via* four steps, including hydrazinolysis, reduction, nitration and Nietzki-Dielschyl cyclization. The effects of these reactions were investigated based on their reaction mechanisms. On the basis of these results, the reaction was optimized and the overall yield of target product was up to 59.2%. The product was characterized by ¹HNMR, MS and IR.

Keywords dichloropyridine, amino, nitro-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]pyridine-oxide, hydroxylamine hydrochloride, super acid nitration, Pd/C-H₂ reduction, synthesis