

一种合成 3,5-二氨基吡啶及 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶的新路线

胡炳成* 梁长玉 陆明 戴红升 孙呈郭 徐士超

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 以 3,5-二甲基吡啶为原料,经氧化、酰胺化,酰胺在不同的霍夫曼降解条件下合成 3,5-二氨基吡啶及 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶,总收率分别为 64% 和 68%。利用¹H NMR、MS/MS 和 IR 等测试技术对各化合物的结构进行了表征。讨论了氧化反应及霍夫曼降解反应的主要影响因素。反应均在常压下进行,反应条件温和,后处理简单,收率较高。

关键词 二甲基吡啶,霍夫曼降解,二氨基吡啶,二甲氧羰基氨基吡啶

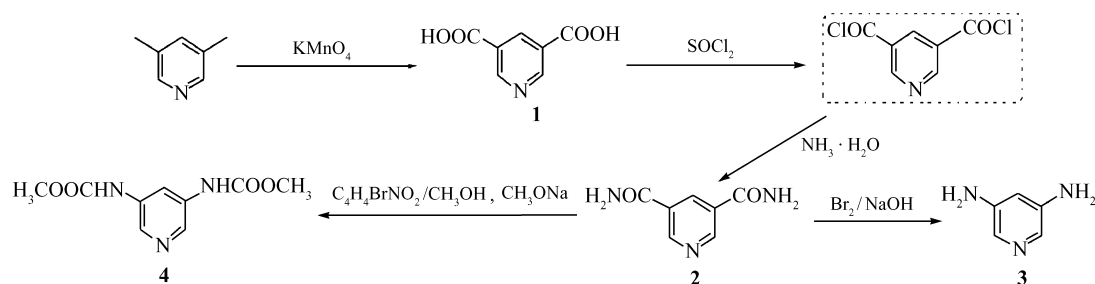
中图分类号:O629.9

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)01-0080-04

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00065

氨基吡啶类化合物^[1]是一类重要的有机化工中间体,被广泛用于医药、农药、染料及功能材料等精细化学品^[2-3]的合成。随着这类化合物在各领域的广泛应用,该类化合物的合成已成为国内精细化工中间体制备行业及新型的外包服务行业的研发热点。近年来,氨基吡啶作为高能钝感炸药^[4]的合成前体也受到关注。例如,Ritter 等^[5]通过硝化 2,6-二氨基吡啶得到 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡啶。然而对于氨基吡啶的合成大部分在吡啶环的 2-,4-,6-位^[6],而 3,5-二氨基吡啶的合成面临着污染严重,操作复杂,条件苛刻,原料极难获得,催化剂价格昂贵等诸多问题。常见 3,5-二氨基吡啶的合成方法有 2 种^[7-8],一种是以吡啶为原料,先在氯化汞存在下经液溴溴化得到 3,5-二溴吡啶(收率为 11%),再用氨水/硫酸铜处理得到 3,5-二氨基吡啶(收率为 56%)。该法的溴化反应需要使用汞盐,对环境污染严重,且反应条件苛刻,氨解反应需在高温高压下进行,对设备要求较高,后处理繁琐,反应总收率仅为 6%;另一种合成方法是将 3,5-二硝基-2-氯吡啶经催化加氢还原而得,反应收率为 42%,该法需要使用价格昂贵的 Pd/C 催化剂,且原料 3,5-二硝基-2-氯吡啶难得。本研究以 3,5-二甲基吡啶为原料,经氧化、酰胺化和霍夫曼降解 3 步反应合成了 3,5-二氨基吡啶和 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶,合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Nicolet 红外光谱仪(美国 Perkin Elmer 公司,KBr 压片);¹H NMR 用 Bruker DRX 300(300 MHz)核磁共振光谱仪(德国 Bruker 公司)测定;LC-MS/MS 用 Finnigan TSQ Quantum Ultra Am(Thermal, USA)液-

2011-02-21 收稿,2011-04-13 修回

国家部委基金(HZY09020302-7)资助项目;国家自然科学基金委员会和中国工程物理研究院联合基金资助项目(11076017)

通讯联系人:胡炳成,教授;Tel/Fax:025-84315030;E-mail:hubingcheng@yahoo.com;研究方向:有机合成和绿色催化

质联用光谱仪(美国 Finnigan 公司)测定;熔点用 Mel Temp 熔点仪(德国 Reichert 公司)测定,温度计未经校正。3,5-二甲基吡啶,高锰酸钾,浓硝酸,重铬酸钾,三氧化铬,二氧化硒,硫酸,*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS),DMF,浓盐酸,二氯亚砷,氨水(25%),溴,氢氧化钠等,以上试剂均为分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 3,5-吡啶二甲酸(**1**)的合成 在盛有 75 mL 水的 250 mL 三口烧瓶中加入 5 mL 3,5-二甲基吡啶(0.05 mol),搅拌并加热至 62 ℃,将 38 g 高锰酸钾(0.22 mol)分批加入,加料间隔为 15 min 左右,加完后恒温反应 1 h。冷却后抽滤,滤液用盐酸调 pH 值为 1.5~2.0,析出白色沉淀,过滤,水洗,滤饼烘干,用乙醇重结晶,干燥得 6.3 g 白色粉末化合物 **1**,收率为 85%,mp 324~326 ℃(文献值 323 ℃)。

1.2.2 3,5-吡啶二甲酰胺(**2**)的合成 在 100 mL 装有回流冷凝管、温度计的三口烧瓶中加入 30 mL 二氯亚砷,搅拌下加入 1 mL DMF 和 5.0 g 化合物 **1**,升温至 68 ℃,反应至溶液澄清后,蒸馏回收多余的二氯亚砷,在冰浴条件下,迅速加入 25% 的碳酸铵饱和的 20 mL 氨水,超声^[9]反应 5 min,得到乳白色悬浊液,抽滤,洗涤,得到 4.8 g 白色固体化合物 **2**,收率 98%,mp 303~305 ℃(文献值 303 ℃)。

1.2.3 3,5-二氨基吡啶(**3**)的合成 将 5 mL 溴滴加到 40 mL(6 mol/L)氢氧化钠溶液中,制得次溴酸钠溶液待用,在 100 mL 三口烧瓶中,加入 20 mL 氢氧化钠溶液后于 0~2 ℃下加 4.0 g 粉末状化合物 **2**,再缓慢加入上述次溴酸钠溶液,反应至溶液澄清后迅速升温至 75 ℃,保温 1 h 得到淡黄色或暗红色溶液,冷却至室温,用 60 mL 氯仿分 3 次萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,剩余物再用苯重结晶得 2.4 g 化合物 **3** 的白色固体,收率 77%,mp 110~111 ℃(文献值 110~111 ℃)。HPLC-MS 测定含量为 98.6%。

1.2.4 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶(**4**)的合成 在 250 mL 三口烧瓶中依次加入 40 mL 甲醇,14.0 g 甲醇钠,4.0 g 化合物 **3**,7.5 g *N*-溴代丁二酰亚胺,加热至 62 ℃分 2 批各加入 3.75 g *N*-溴代丁二酰亚胺,2 次加入间隔为 3 min,62 ℃反应 10 min。冷却,抽滤,滤液减压蒸干,残渣用 50 mL 水溶解后过滤,固体用 10 mL 乙酸乙酯洗涤,干燥,得 6.24 g 化合物 **4** 的白色固体,收率 81.5%。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

化合物 **1**: mp 324~326 ℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 8.65(s, 1H, Ar—H), 9.25(s, 2H, Ar—H), 13.71(bris, 2H, —COOH); 元素分析实测值(计算值)/%: C 50.75(50.72), H 3.01(3.02), N 25.07(25.14), O 21.17(21.12); 质谱: MS(ESI) *m/z*: 165.97(30), 二级质谱: 121.97(100); IR(KBr), σ/cm⁻¹: 3 088(C—H), 2 914(O—H), 1 720(C=O), 1 600(C=C), 1 163(C—O), 775(C—H)。

化合物 **2**: mp 303~305 ℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 7.69(bris, 2H, CONH), 8.25(bris, 2H, CONH), 8.64(s, 1H, Ar—H), 9.13(s, 2H, Ar—H); 元素分析实测值(计算值)/%: C 50.99(50.91), H 4.22(4.27), N 25.40(25.44), O 19.39(19.38); 质谱: MS(ESI) *m/z*: 166.05(35), 二级质谱: 148.96(5), 139.04(10), 123.03(15), 80.07(100); IR(KBr), σ/cm⁻¹: 3 393(N—H), 3 045(C—H), 1 697(C=O), 1 575(C=C), 1 448(C—N)。

化合物 **3**: mp 110~112 ℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 7.55(s, 2H, Ar—H), 6.31(s, 1H, Ar—H), 3.89(bris, 4H, NH₂); 元素分析实测值(计算值)/%: C 55.53(55.48), H 6.45(6.47), N 38.02(38.05); 质谱: MS(ESI) *m/z*: 110.11(100), 二级质谱: 93.09(95), 83(40); IR(KBr), σ/cm⁻¹: 3 361(N—H), 3 014(C—H), 1 496(C=C), 1 203(C—N), 873(C—H)。

化合物 **4**: mp 389~392 ℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz), δ: 3.69(s, 6H, 2-CH₃), 8.15(s, 1H, Ar—H), 8.29(s, 2H, Ar—H), 9.84(bris, 2H, 2—NH—); 元素分析实测值(计算值)/%: C 48.44(48.40), H 4.90(4.92), N 18.68(18.66), O 27.98(28.02); 质谱: MS(ESI) *m/z*: 226(70), 二级质谱: 194.00(100), 161.99(30); IR(KBr), σ/cm⁻¹: 3 339(N—H), 3 086(C—H), 1 736(C=O), 1 253(C—O), 870(C—H)。

2.2 3,5-吡啶二甲酸(**1**)合成中氧化体系的选择

由 3,5-二甲基吡啶的氧化制备 3,5-吡啶二甲酸,氧化剂及氧化条件对 3,5-吡啶二甲酸的收率有极

大的影响,所以,选择合适氧化剂及反应条件是获得高收率 3,5-吡啶二甲酸的条件。为此,比较了二氧化硒、硝酸、氧化铬/硫酸、重铬酸钾/硫酸、酸性高锰酸钾、碱性高锰酸钾和中性高锰酸钾氧化体系对 3,5-二甲基吡啶氧化反应的影响。发现氧化剂的氧化能力和体系中是否含有质子酸是影响反应收率的主要因素,根据产物的质谱图分析,其结果如表 1 所示。

表 1 氧化体系对氧化反应的影响
Table 1 Effects of oxidation systems on the oxidation reaction

Oxidation systems	Yield/%	Oxidation systems	Yield/%
SeO ₂	25	Potassium permanganate(H ⁺)	27
Nitric acid(65%)	31	Potassium permanganate	84
Potassium dichromate(H ⁺)	32	Potassium permanganate(OH ⁻)	76
Chromium trioxide/vitriol	49		

由表 1 可看出,中性高锰酸钾氧化体系的 3,5-吡啶二甲酸收率最高,这是因为酸性高锰酸钾和酸性重铬酸钾会发生过度氧化;而氧化力相对较弱的 SeO₂体系的氧化产物则主要是 3-甲基吡啶-5-甲酸;中性高锰酸钾比碱性高锰酸钾氧化效果好,因为中性高锰酸钾氧化的过程中产生了氢氧化钾,氧化体系的氧化能力随着反应的进行而增强,可促进 3-甲基吡啶-5-甲酸的进一步氧化,而且中性高锰酸钾的还原产物为二氧化锰,易过滤回收。为了弥补少量高锰酸钾反应过程中的分解损失,高锰酸钾与原料的摩尔比稍微高于化学计量比,为 4. 2:1 时,收率最高。如果摩尔比超过 5:1,则又会造成收率降低。另外,高锰酸钾的加料速度过快会导致反应温度急剧上升,易引发副反应。实验确定氧化反应的最佳工艺条件为:分批加入高锰酸钾并控制反应温度在 65 ℃ 为宜。

反应后通过调节溶液的 pH 值析出 3,5-吡啶二甲酸,溶液 pH 值对 3,5-吡啶二甲酸的析出有很大影响,为使产物析出完全,应控制 pH 值在 1. 5~2。

2.3 霍夫曼降解反应

这步反应是影响产物收率的关键步骤。反应体系碱性过强,霍夫曼降解形成的中间体异氰酸酯易水解脱羧,会降低目标产物 3 的收率,同时也促进中间体与生成的胺发生系列副反应生成稳定的副产物脲类化合物。本研究发现 NaOH 的浓度为 5 mol/L,并在 2 ℃ 反应时,产率最高为 84%。

反应温度(图 1)也是影响反应收率的主要因素。反应温度超过 2 ℃ 时,收率迅速下降,是因温度升高会加速次溴酸钠分解,抑制霍夫曼降解及进一步反应。待反应液澄清后,迅速加热至 75 ℃ 反应 1 h,异氰酸酯才完全降解为胺。

2.4 物料比和加料间隔对 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶(4)收率的影响

物料的摩尔比((反应底物: N-溴代丁二酰亚胺,甲醇钠))对 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶收率的影响如表 2 所示。

表 2 不同摩尔比的实验收率
Table 2 The effect of molar ratios on the yields

Entry	Molar ratio	Yield/%	Entry	Molar ratio	Yield/%
1	2:3:18	63	4	1:3:9	81
2	1:2:9	79	5	2:5:22	85
3	2:5:18	82	6	2:5:26	80

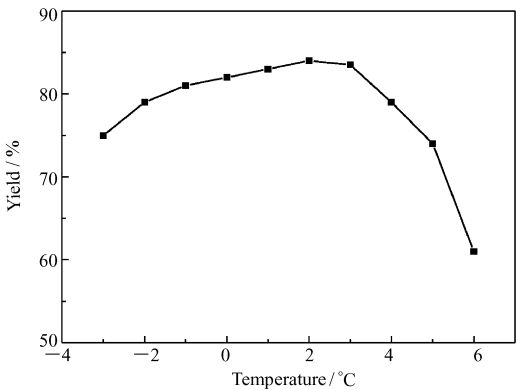


图 1 反应温度对 3,5-二氨基吡啶产率的影响
Fig.1 The effect of temperature on the yield of 3,5-diaminopyridine

NBS 在甲醇钠的甲醇溶液中,生成溴化物氧化物 MeOCOCH₂CH₂CONNaBr,由于它在回流反应中会

发生部分分解,因此NBS用量应适当过量。

NBS的加料间隔分别为1、2、3和4 min时,3,5-甲氧羰基氨基吡啶的收率分别为77.7%、82%、91.5%和90.2%。为了降低NBS高温分解损失,应当利用间隔加料方式提高收率,且间隔应适当延长才对反应收率影响较小。

3 结 论

采用3,5-二甲基吡啶为起始原料,通过氧化、酰胺化及霍夫曼降解反应合成了3,5-二氨基吡啶。此合成反应条件温和,操作简便,收率较高,有望于放大生产。发现氧化剂的选择、霍夫曼降解反应温度及各步反应物料的配比是影响3,5-二氨基吡啶总收率的关键因素。中性高锰酸钾是有效的氧化剂;控制霍夫曼降解条件可高收率得到3,5-二甲氧羰基氨基吡啶。

参 考 文 献

- [1] Liu M C, Lin T S, Cory J G, *et al.* Synthesis and Biological Activity of 3- and 5-Amino Derivatives of Pyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone[J]. *J Med Chem*, 1996, **39**(13):2586-2593.
- [2] Hauser C R, Reynolds G A. Relative Ease of Cyclization of 2-, 3- and 4-Aminopyridine Derivatives. Synthesis of Naphthyridines[J]. *J Org Chem*, 1950, **15**(6):1224-1232.
- [3] DAI Liyan, WANG Xiaozhong, CHEN Yingqi. Preparation of 2-Aminopyridine and Its Alkyl Derivatives; CN, 1539822A[P], 2004-10-27 (in Chinese).
戴立言, 王晓钟, 陈英奇. 制备2-氨基吡啶及其烷基衍生物的方法: 中国, 1539822A[P], 2004-10-27.
- [4] LI Jinshan, HUANG Yigang, DONG Haishan, *et al.* Theoretical Prediction of Properties of Polynitropyridines and Their *N*-Oxides[J]. *Chinese J Energ Mater*, 2004, **12**:576-579 (in Chinese).
李金山, 黄奕刚, 董海山, 等. 多硝基吡啶及其氮氧化物性能的理论预测[J]. 含能材料, 2004, **12**:576-579.
- [5] Hollins R A, Merwin L M, Nissan R A. Aminonitropyridines and Their *N*-Oxides[J]. *Heterocycl Chem*, 1996, **33**:895-904.
- [6] YANG Yuanyuan, ZHOU Guoquan, CHEN Xinzh. An Improved Synthesis of 4-Aminopyridine[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2004, **21**(5):530-531 (in Chinese).
杨园园, 周国权, 陈新志. 4-氨基吡啶的合成方法的改进[J]. 应用化学, 2004, **21**(5):530-531.
- [7] Zhou Y F, Gregor V E, Ayida B K, *et al.* Synthesis and SAR of 3,5-Diamino-piperidine Derivatives: Novel Antibacterial Translation Inhibitors as Amino-glycoside Mimetics[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, **17**:1204-1208.
- [8] Maier-Bode H. Darstellung von 3-Amino-pyridin und 3,5-Diaminopyridin[J]. *Ber Deut Chem Ges B*, 1936, **69**:1534-1536.
- [9] QIN Zhaohai, CHEN Fuheng, XIE Yuyuan. Ultrasonic Application in Organic Synthesis[J]. *Chinese J Chem Proc*, 1998, **10**(1):63-69 (in Chinese).
覃兆海, 陈馥衡, 谢毓元. 超声在有机合成中的应用[J]. 化学进展, 1998, **10**(1):63-67.

A New Synthetic Route to 3,5-Diaminopyridine and 3,5-Dimethoxycarbonylamino-pyridine

HU Bingcheng*, LIANG Changyu, LU Ming, DAI Hongsheng, SUN Chengguo, XU Shichao
(School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract 3,5-Diaminopyridine and 3,5-dimethoxycarbonylamino-pyridine were prepared from 3,5-dimethylpyridine in three steps including oxidation of methyl, amination and Hofmann degradation with the total yield of 64% and 68%, respectively. The reaction conditions of every step were studied and the intermediates and target compounds were characterized by ¹H NMR, MS/MS, and IR. The reactions proceed under atmosphere pressure with mild reaction conditions, easy post treatment and high efficiency.

Keywords dimethylpyridine, Hofmann degradation, diaminopyridine, dimethoxycarbonylamino-pyridine