

文章编号: 1006-9941(2011)05-0513-05

一种简易合成 3,5-二氨基吡啶的方法

梁长玉, 胡炳成, 戴红升, 孙呈郭, 徐士超

(南京理工大学化工学院, 江苏 南京 210094)

摘要: 研究了一种简易合成 3,5-二氨基吡啶及其氨基被保护的衍生物的方法, 以 3,5-二甲基吡啶为原料, 经高锰酸钾氧化、酰胺化和霍夫曼降解简便的三步反应合成了 3,5-二氨基吡啶及 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶, 总收率分别在 70% 和 72% 以上。讨论了各步反应主要的影响因素, 并用 $^1\text{H NMR}$ 、MS/MS、IR、元素分析等方法对中间体和产物的结构进行了表征。

关键词: 有机化学; 3,5-二甲基吡啶; 3,5-二氨基吡啶; 霍夫曼降解; 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶

中图分类号: TJ55; O62

文献标识码: A

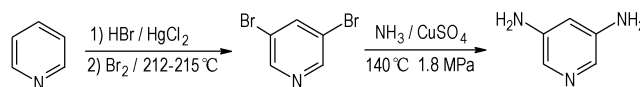
DOI: 10.3969/j.issn.1006-9941.2011.05.007

1 引言

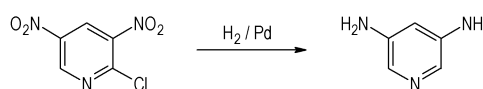
硝基氨基吡啶化合物作为良好的高能钝感材料, 近年来受到国内外的广泛关注^[1-3]。美国 Los Alamos 国家实验室合成^[4]了 2,6-二苦胺基-3,5-二硝基吡啶。Ritter 和 Licht 通过^[5-6]硝化 2,6-二氨基吡啶得到 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡啶。中国工程物理研究院化工材料研究所在 B3LYP/6-31++G 理论水平上优化了一系列多硝基氨基吡啶的几何构型, 理论计算出 3,5-二氨基-2,4,6-三硝基吡啶和其氮氧化物密度分别为 1.92, 1.95 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$, 爆速分别为 8.2, 8.6 $\text{km} \cdot \text{s}^{-1}$, 能量分别比 TATB 约高 15% 和 25%^[7]。3,5-二氨基吡啶及其衍生物是合成 3,5-二氨基-2,4,6-三硝基吡啶的重要中间体。

目前对于 3,5-二氨基吡啶的合成, 文献报道^[8-9]主要有两种路线。Scheme 1 以吡啶为原料, 经溴化, 氨解, 合成了 3,5-二氨基吡啶。溴代反应在 215 $^{\circ}\text{C}$ 下发生, 主要生成单溴代吡啶, 产率只有 11%, 取代产物之间难以分离; 氨解反应条件为 140 $^{\circ}\text{C}$, 1.80 MPa, 条件苛刻, 且氨基在此条件下极易被氧化。Scheme 2 以 2-氯-3,5-二硝基吡啶为原料, 经催化加氢还原而得, 除了 Pd/C 价格昂贵、加氢安全隐患外,

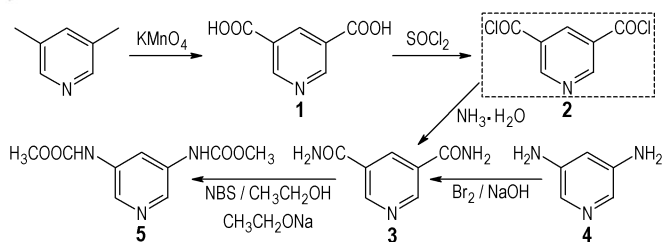
原料 3,5-二硝基-2-氯吡啶极为昂贵。鉴于以上合成路线的种种缺陷, 本实验以 3,5-二甲基吡啶为原料, 经中性高锰酸钾氧化、 $\text{SOCl}_2/\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 体系酰胺化和霍夫曼降解三步反应合成 3,5-二氨基吡啶及 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶 (Scheme 3)。



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

由于 3,5-二氨基吡啶分子中的氨基在强氧化条件下容易被氧化而影响其应用, 我们将化合物 3 通过不同的霍夫曼降解条件得到氨基被保护的 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶。并对各步反应条件进行了研究, 得到一种条件温和、操作简单方便、收率高、环保经济的合成方法。

收稿日期: 2010-11-08; 修回日期: 2011-01-11

基金项目: 国家部委基金资助 (No. HZY09020302-7)

通讯联系人: 胡炳成 (1969 -), 男, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事有机合成和绿色催化领域的研究。e-mail: hubingcheng@yahoo.com

作者简介: 梁长玉 (1985 -), 女, 硕士研究生, 师从胡炳成副教授, 主要从事有机合成和绿色催化领域的研究。e-mail: liangchangyu1113@126.com

2 实验

2.1 实验仪器及试剂

Bruker 500 MH 核磁共振仪(德国), Finnigan TSQ Quantum ultra AM 型质谱仪(Thermal, USA), 岛津 IR-435 型红外光谱仪, WRS-1B 熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); 3,5-二甲基吡啶、高锰酸钾、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、浓盐酸、二氯亚砷、氨水(25%)、溴、氢氧化钠、甲醇、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、乙酸乙酯等均为分析纯。

2.2 中间体及目标物的合成

2.2.1 化合物 1 的合成

在 250 mL 三口烧瓶加入 5 mL 3,5-二甲基吡啶(0.044 mol), 75 mL 水, 搅拌并加热至 62 °C, 将 38 g 高锰酸钾(0.22 mol)分批加入, 加料间隔约为 15 min 左右, 加完后恒温反应 1 h, 抽滤, 滤液用盐酸调 pH 1.5~2.0, 析出白色沉淀, 抽滤, 用 100 mL 水洗涤, 滤饼烘干, 得 6.16 g 3,5-吡啶二甲酸的白色粉末, 收率为 87%, m. p. 324~326 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz); δ : 8.65 (s, 1H, Ar—H), 9.25 (s, 2H, Ar—H), 13.71 (brs, 2H, —COOH); IR(KBr) ν : 3088 (C—H), 2914 (O—H), 1720 (C=O), 1600 (C=C), 1163 (C—O), 775 (C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 165.97(30), 121.97(100)。

2.2.2 化合物 3 的合成

在 100 mL 三口烧瓶化合物加入 5 g 步骤①得到的化合物 1, 1 mL DMF, 30 mL 二氯亚砷, 升温至 78 °C, 恒温搅拌 0.25 h 后蒸出多余的二氯亚砷, 冷却至室温, 加入 20 mL 二氯甲烷溶解, 在冰浴条件下, 迅速加入 25% 的用碳酸铵饱和的 30 mL 氨水, 超声 5 min, 得到乳白色悬浊液, 抽滤, 洗涤, 真空干燥, 得米白色固体 4.85 g, 收率达到 98%, m. p. 303~305 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.69 (brs, 2H, CONH), 8.25 (brs, 2H, CONH), 8.64 (s, 1H, Ar—H), 9.13 (s, 2H, Ar—H); IR (KBr) ν : 3393 (N—H), 3045 (C—H), 1697 (C=O), 1575 (C=C), 1448 (C—N) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 166.05 (35), 148.96 (5), 139.04 (10), 123.03 (15), 80.07 (100)。

2.2.3 化合物 4 的合成

将 4 mL 溴加入 0 °C 的 60 mL 6 mol · L⁻¹ 氢氧化钠的烧杯中, 超声 20 s 得亮黄色次溴酸钠溶液。在 250 mL 三口烧瓶中于 0~2 °C 下加入 4.00 g 粉末状化

合物 3 于氢氧化钠溶液, 分批加入先配好的次溴酸钠溶液, 超声 10 min 或冰浴下搅拌 40 min, 溶液变为清亮溶液, 迅速升温至 75 °C, 保温 1 h 后变成淡黄色或暗红色溶液。冷却到室温, 用 60 mL 氯仿分三次萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 得米白色固体, 经苯、亚硫酸氢钠重结晶得白色固体 2.48 g, 收率 87.3%。液质联用检测含量 99%; m. p. 121~123 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.55 (s, 2H, Ar—H), 6.31 (s, 1H, Ar—H), 3.89 (brs, 4H, NH₂); IR(KBr) ν : 3361 (N—H), 3014 (C—H), 1496 (C=C), 1203 (C—N), 873 (C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 110.11(100), 93.09(95), 83(40)。

2.2.4 化合物 5 的合成

在 250 mL 三口烧瓶中依次加入 50 mL 甲醇, 15.0 g 甲醇钠, 4.0 g 化合物 3, *N*-溴代丁二酰亚胺 7.8 g, 加热至 62 °C 开始计时, 再分两批各加入 3.9 g *N*-溴代丁二酰亚胺, 加入时间间隔为 3 min, 恒温反应 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, 得白色固体 5.0 g, 收率 91.5%, m. p. 389~392 °C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.69 (s, 6H, 2—CH₃), 8.15 (s, 1H, Ar—H), 8.29 (s, 2H, Ar—H), 9.84 (brs, 2H, 2—NH—); IR (KBr) ν : 3339 (N—H), 3086 (C—H), 1736 (C=O), 1253 (C—O), 870 (C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 226(70), 194.00(100), 161.99(30)。

3 结果与讨论

3.1 3,5-二甲基吡啶的氧化条件研究

3.1.1 氧化剂的选择

研究了硝酸、酸性重铬酸钾、三氧化铬和硫酸、酸性高锰酸钾、中性高锰酸钾、碱性高锰酸钾氧化体系对 3,5-吡啶二甲酸收率的影响, 结果见表 1。由表 1 可看出, 酸性高锰酸钾、酸性重铬酸钾氧化能力过强, 过度氧化了原料, 产率很低; 氧化性相对较弱的 SeO₂ 体系的氧化产物则主要是 3-甲基吡啶-5-甲酸; 另外, 当采用含质子酸体系时, 因为吡啶成盐, 使氧化能力适中的氧化体系氧化产率也不高; 中性高锰酸钾与碱性高锰酸钾氧化效果差别不大, 但采用中性高锰酸钾作为氧化剂有以下优点: (1) 中性高锰酸钾在氧化的过程中也产生了氢氧化钾, 随着反应的进行, 氧化体系成碱性高锰酸钾, 氧化能力增强, 促进氧化的彻底; (2) 副产物为二氧化锰沉淀, 过滤洗涤后可以利用, 而碱性高锰酸钾的还原产物大部分为锰酸钾, 在后续调 pH 过程中, 需要消耗大量的盐酸, 所以中性高锰酸钾为最佳氧化剂。

表1 氧化体系对氧化反应的影响

Table 1 Effect of oxidation systems on oxidation reaction

oxidation systems	SeO ₂	65% HNO ₃	KCr ₂ O ₄ (H ⁺)	CrO ₃ /H ₂ SO ₄	KMnO ₄ (H ⁺)	KMnO ₄	KMnO ₄ (OH ⁻)
yield/%	25	31	32	49	27	87	76

3.1.2 高锰酸钾用量量的影响

探索了原料与高锰酸钾最佳物料比,结果见表2。由表2可知 $n_{\text{原料}} : n_{\text{高锰酸钾}}$ 为 1 : 5.5 时产率最高,高锰酸钾稍微过量是因为反应过程中会发生少量分解,摩尔比超过 1 : 6,产率反而降低。

3.1.3 温度对反应的影响

以原料与高锰酸钾的摩尔比为 1 : 5.5,研究了温度对氧化反应的影响,如表3。在反应温度低于 55 °C 时,反应进行得很慢甚至不反应,当温度升至 75 °C,反应剧烈放热,难以控制,过高的反应温度使吡啶环过度氧化,收率降低;同时,由于氧化反应剧烈放热,高锰酸钾的加料速度过快也会导致反应温度急剧上升。实验探索得到的最佳反应条件是:分批加入高锰酸钾并将反应温度控制在 65 °C 左右。

3.1.4 pH 值对反应的影响

在调节滤液的 pH 值使 3,5-吡啶二甲酸析出的过程中,滤液 pH 值的控制非常重要,结果见表4。pH 值低于 2,吡啶容易成盐溶解在水中,pH 值高于 2,则 3,5-吡啶二甲酸不能完全析出。实验结果表明,pH 值控制在 1.5 ~ 2,产物完全析出。

表2 高锰酸钾量的用量对产率的影响

Table 2 Effect of the dosage of potassium permanganate on yield

$n_{\text{raw materials}} : n_{\text{KMnO}_4}$	1 : 4	1 : 4.5	1 : 5	1 : 5.5	1 : 6	1 : 6.5	1 : 7
yield/%	67	78	86	87	79	68	62

表3 温度对氧化反应产率的影响

Table 3 Effect of temperature on oxidation yield

T/°C	50	55	60	65	70	75	80
yield/%	72	81	87	83	76	67	52

表4 pH 值对氧化反应产率的影响

Table 4 Effect of pH value on oxidation yield

pH	3	2.5	2	1.5	1
yield/%	51	65	87	83	72

3.2 酰胺化反应的影响因素

制备 3,5-吡啶二甲酰胺经历了 3,5-吡啶二甲酸的酰氯化,氨化两步反应得到酰胺。

3.2.1 酰氯化反应

在酰氯的合成中选用二氯亚砷作酰氯化试剂,由于 3,5-吡啶二甲酸与二氯亚砷属于固-液非均相反应,且吡啶氮原子易与产物 HCl 反应生成不溶于有机溶剂的盐,使用有机碱作为相转移剂和缚酸剂,考察了几种有机碱催化剂的催化效果,结果见表5。由表5可见,DMF 的催化效果最好,推测是因为催化剂的碱性越强,反应过程中越容易与二氯亚砷结合,且 DMF 作相转移催化剂,产品在其中的溶解性更好。

表5 催化剂对酰氯化反应的影响

Table 5 Effect of catalyzer on acylchlorination reaction

catalyzer	reaction time/h	yield/%	catayst	reaction time/h	yield/%
NO	7	80	N,N-dimethyl aniline	4	86
Py	4	82	DMF	0.5	98

3.2.2 氨化反应

氨化反应若在常温下加入氨水,反应剧烈且放热,生成氯化氢气体,容易爆沸溅出反应液,且酰氯的水解反应随温度升高而明显加强。根据液质联用检测产物组成,常温下反应生成 15% 的酰氯水解产物 3,5-吡啶二甲酸,当温度控制在 2 °C 以下时,酰氯的水解产物消失。所以选择在冰浴条件下加入 25% 的碳酸铵饱和氨水,有以下两点考虑:(1) 碳酸铵能与盐酸反应产生氨气,消耗氯化氢,提供原料;(2) 碳酸铵分解吸热能降低反应体系的温度。加完氨水后超声 5 min,通过微泡^[10]的形成和破裂时释放高能量击碎固体状反应原料与氨充分接触,促进反应完全。

3.3 制备 3,5-二氨基吡啶的影响因素

霍夫曼重排反应是在碱性条件下,首先形成异氰酸酯中间体。然后异氰酸酯水解后脱羧生成胺和二氧化碳。由于其降解过程中有多处需要氢氧负离子参与,中间体异氰酸酯不稳定,易与生成的胺发生连串副反应生成稳定的副产物类化合物,因此碱的用量和温度是反应的主要影响因素。

3.3.1 碱用量对反应的影响

固定化合物 3 (3 g) 与次溴酸钠的物质的量比为 1 : 4,考查氢氧化钠的量对产率的影响。结果见表6。当氢氧化钠与原料的物质的量比为 12 : 1 时,产率达

到最大值,再增加氢氧化钠的量,反应产率反而降低,因为酰胺的水解随碱性的增大而加强。

表 6 氢氧化钠的量对 3,5-二氨基吡啶产率的影响

Table 6 Effect of molar ratio on productivity of 3,5-diaminopyridine

$n_{\text{NaOH}} :$ $n_{\text{raw materials}}$	8 : 1	9 : 1	10 : 1	11 : 1	12 : 1	13 : 1	14 : 1
yield/%	69	73	79	81	84	78	72

3.3.2 温度对反应的影响

固定反应物料比,产率与温度关系如图 1 所示。由图 1 可见,当反应温度超过 3 °C 时,产率开始下降,温度越高,产率下降越快,因为温度升高同时加速了次溴酸钠的分解。当反应液澄清后,迅速加热到 75 °C 左右反应 1 h,异氰酸酯完全降解为胺,反应时间延长,副反应增加,产率降低。

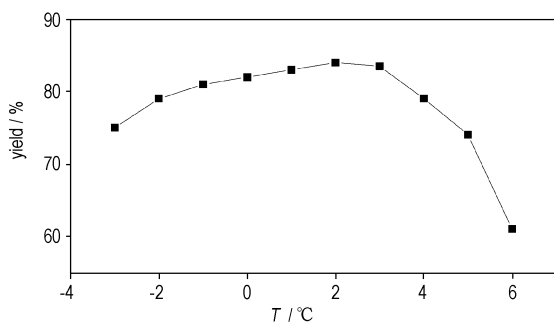


图 1 反应温度对 3,5-二氨基吡啶产率的影响

Fig.1 Effect of temperature on yield of 3,5-diaminopyridine

3.4 制备 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶(5)的影响因素

3.4.1 物料比对反应产率的影响

根据霍夫曼降解机理,甲醇钠作为强碱,NBS 提供溴作为亲电物质进攻酰胺,所以 NBS 与甲醇钠的量是关键影响因素。由于 NBS 在甲醇中能形成 $\text{MeOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CONaBr}$,所以加入的 NBS 要过量。实验了反应底物、NBS 与甲醇钠不同的摩尔比对产率的影响,结果见表 7。由表 7 可看出,反应底物、NBS 与甲醇钠的最佳物料配比为 2 : 5 : 22。

3.4.2 加料间隔对反应产率的影响

加料间隔也是重要的影响因素,加料时间过短,大量的活泼中间体生成会增加发生副反应聚合反应的比例;加料时间间隔过长,第一步反应平衡向逆方向移动,降低产率,不同的加料间隔的实验结果见表 8。由表 8 可知,最佳的加料间隔为 3 min。

表 7 不同物料比对产率的影响

Table 7 Effects of different feed stock ratios on yields

entry	feed stock ratio	yield/%
1	2 : 3 : 18	63
2	1 : 2 : 9	79
3	2 : 5 : 18	82
4	1 : 3 : 9	81
5	2 : 5 : 22	85
6	2 : 5 : 26	80

表 8 NBS 的加料间隔对产率的影响

Table 8 Effect of intervals of feeding NBS on yields

time/min	1	2	3	4
yield/%	77.7	82	91.5	90.2

4 结论

(1) 以 3,5-二甲基吡啶为原料,经过高锰酸钾氧化、酰胺化、霍夫曼降解合成了 3,5-二氨基吡啶和 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶,总收率分别达 70% 和 72% 以上。

(2) 将 3,5-吡啶二甲酰胺与 N-溴代丁二酰亚胺在甲醇钠的甲醇溶液中反应直接制得氨基被保护的衍生物 3,5-甲氧羰基氨基吡啶,3,5-二甲氧羰基氨基吡啶的化学性质很稳定,且保护基团在特定的条件下方便脱除,为 3,5-二氨基吡啶的应用提供了较好的前提条件。

(3) 探索了整条路线的影响因素,获得较佳的反应条件:氧化反应选用中性高锰酸钾为氧化剂,控制温度在 65 °C 左右,反应温和,产率高,且副产物为二氧化锰,可以回收利用;控制温度在 0 °C 左右,能提高 3,5-二氨基吡啶的产率;而在有机碱性条件下,分批加入氧化剂溴代丁二酰亚胺,可以得到 3,5-二甲氧羰基氨基吡啶,产率达到 91.5%。

参考文献:

- [1] Pagoria P F, Lee G S, Mitchel A R, et al. A review of energetic materials synthesis[J]. *Thermochimica Acta*, 2002 (384): 187 - 204.
- [2] Agrawal J P. Recent trends in high-energy materials[J]. *Prog Energy Combust Sci*, 1998, 24: 1 - 30.
- [3] Chambers R D, Hall C W, Hutchinson J, et al. Fluorinated nitrogen heterocycles with unusual substitution patterns[J]. *Chem Soc Perkin Trans 1*, 1998: 1705 - 1713.
- [4] Tamura T, Kiyomine A, Tanaka. Dye composition for keratino fibers: US 005082467A[P]. 1992.
- [5] Ritter H, Licht H H. Synthesis and reactions of dinitrated amino and diamino-pyridines[J]. *Heterocyclic Chem*, 1995, 32: 585.
- [6] Licht H H, Ritter H. 2,4,6-Trinitropyridine and related compounds, synthesis and characterization [J]. *Propellants, Ex-*

- pLoives, Pyrotechnics*, 1988, 13: 25.
- [7] 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(增刊): 576.
LI Jin-shan, HUANG Yi-gang, DONG Hai-shan, et al. Theoretical prediction of properties of polynitropyridines and their *N*-oxides [J]. *Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2004(Supplement): 576.
- [8] Zhou Y F, Gregor V E, Ayida B K, et al. Synthesis and SAR of 3,5-diaminopyridine derivatives: Novel antibacterial translation inhibitors as amino-glycoside mimetics[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1204.
- [9] Maier-Bode H. Darstellung von 3-amino-pyridin und 3,5-diamino-pyridin[J]. *Ber Deut Chem, Ges*, 1934, 49: 1533.
- [10] 覃兆海, 陈馥衡. 超声在有机合成中的应用[J]. 化学进展, 1998, 10: 63-67.
TAN Zhao-hai, CHEN Fu-heng. Ultrasonic application in organic synthesis[J]. *Chin Chemical Processing*, 1998, 10: 63-67.

A Simple Method for Preparing 3,5-Diaminopyridine

LIANG Chang-yu, HU Bing-cheng, DAI Hong-sheng, SUN Cheng-guo, XU Shi-chao

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

Abstract: 3,5-Diaminopyridine (DAP) and 3,5-dimethoxycarbonylamino-pyridine (DMAP) were synthesized from 3,5-dimethylpyridine via a three-step reaction (oxidation, ammoniation and Hofmann degradation) with the yields of 70% (for DAP) and 72% (for DMAP). This procedure possesses advantages of mild conditions, easy operation, high yield and environmentally-friendly. A number of influencing factors for each step were investigated and discussed. The intermediates and target compounds structures were characterized by ^1H NMR, MS/MS, IR and elemental analysis.

Key words: organic chemistry; 3,5-dimethylpyridine; 3,5-diaminopyridine; Hofmann degradation; 3,5-dimethoxycarbonylamino-pyridine

CLC number: Tj55; O62

Document code: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9941.2011.05.007