

文章编号:1674-2869(2008)04-0033-03

2-氯-3-氨基-4-甲基吡啶的合成

肖庆,刘安昌^{*},谭珍友,刘芳

(武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430074)

摘要:以4,4-二甲氧基-2-丁酮和丙二腈为原料经 Knoevenagel 缩合、硫酸环合、氧氯化磷和五氯化磷氯化、氨基水解,最后经 Hofmann 降解五步反应合成目标产物 2-氯-3-氨基-4-甲基吡啶(CAPIC),总收率约为 57.3%。并通过 IR, ¹H NMR 对目标化合物的结构进行了表征。

关键词:2-氯-3-氨基-4-甲基吡啶;4,4-二甲氧基-2-丁酮;丙二腈

中图分类号:TQ 031.2

文献标识码:A

0 引言

2-氯-3-氨基-4-甲基吡啶(CAPIC)是合成抗爱滋病药物奈韦拉平的关键医药中间体^[1~3]。CAPIC 的研究在国内极少报道,按起始原料的不同,CAPIC 的合成大致有以下几种方法。路线 1:2-羟基-3-硝基-4-甲基吡啶经 PCl₅/POCl₃ 氯化,再用 SnCl₄/HCl 还原得 CAPIC^[4]。该法收率高产品纯度高,操作简单,但 2-羟基-3-硝基-4-甲基吡啶价格较贵,生产成本较高,而且在氯化时收率低,在工业上不可能大规模地生产。路线 2:用乙酰乙酸乙酯和氯乙酰胺在氢氧化钾/甲醇中反应,由苯基磷酸二酰氯或 P(OH)₂Cl·H₂O 氯化,最后经酸性水解、Hofmann 降解、催化氢化还原,再氯化得 CAPIC^[5~6]。该法的特点是避免了硝化过程的缺点,提高了收率,但最后用氯气氯化时必须添加特别的设备,生产成本随之提高,而且收率不高。路线 3:丙二腈和丙酮经 Knoevenagel 缩合,得 2-甲

基-1,1-二氰基-1-丙烯,再用原甲酸三乙酯的乙醇溶液浓缩,得混合物 1,1-二氰基-4-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯和 2-甲基-4,4-二甲氧基-1,1-二氰基-1-烯,此混合物在无水 NH₃/EtOH 下环化,得 2-氨基-4-甲基-3-氰基吡啶,用 NaNO₂ 重氮化、水解得 2-羟基-4-甲基-3-氰基吡啶,用氧氯化磷氯化,得 2-氯-4-甲基-3-氰基吡啶,然后用浓硫酸水解得 2-氯-4-甲基-3-吡啶酰胺,最后经 Hofmann 降解得 CAPIC 该法工艺路线长^[7],总收率低(仅 8.7%)。本文以 4,4-二甲氧基-2-丁酮和丙二腈为原料经 Knoevenagel 缩合得 2-甲基-4,4-二甲氧基-1,1-二氰基-1-丁烯和 1,1-二氰基-4-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯的混合物,在酸性条件下环合得 3-氨基-4-甲基-2-吡啶酮,吡啶酮再用氧氯化磷和五氯化磷氯化,浓硫酸水解,最后经 Hofmann 降解制得 CAPIC,合成路线如图 1。实验证明,该反应条件稳定,步骤少,设备简单,产品收率较高约为 52%。比文献报道的几种方法更为可取。

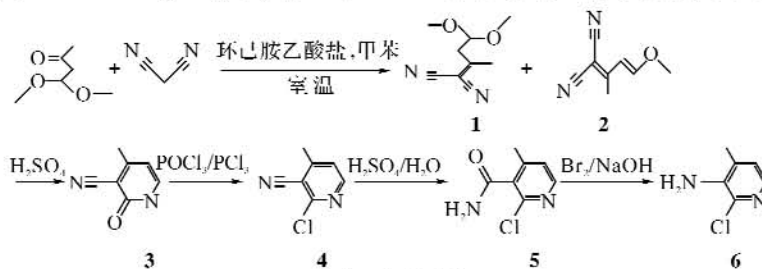


图 1 合成路线

Fig. 1 Synthesis of 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

4,4-二甲氧基-2-丁酮,工业品,纯度 96%,唐

山欧力石油有限公司生产;丙二腈,工业品,纯度 99%,台州市永丰化工有限公司生产;其他试剂均为分析纯,除特殊说明外不经处理直接使用。

RY-1 熔点仪(天津市分析仪器厂);Nicolet

收稿日期:2007-12-26

作者简介:肖庆(1981-),男,福建龙岩人,硕士研究生,研究方向:精细有机合成。

指导老师:刘安昌(1964-),男,江西吉安人,教授,研究方向:精细有机合成及药物中间体合成。*通信联系人

5DX 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司). Avance DMX500 型核磁共振仪(内标 TMS).

1.2 2-甲基-4,4-二甲氧基-1,1-二氯基-1-丁烯(1)和 1,1-二氯基-4-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯(2)的合成

将 3.17 g 环己胺和 2.3 g 乙酸在搅拌下加入到 250 mL 四口瓶中,30 min 后再加入 150 mL 甲苯和 49.3 g 4,4-二甲氧基-2-丁酮,搅拌数分钟后再加入丙二腈,温度不超过 30 °C,滴加完后再在室温下反应 24 h. 反应结束后,反应混合物用 100 mL 水洗两次,最后旋转蒸发,减压蒸馏,分别收集 110~115 °C/0.7 kPa 和 120~125 °C/0.7 kPa 的馏分,即得到 48.2 g 2-甲基-4,4-二甲氧基-1,1-二氯基-1-丁烯(1)和 14.6 g 1,1-二氯基-4-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯(2)混合物,收率分别为 72.1%,21.5%(文献[8]:收率分别为 71.9%,21.6%).

1.3 3-氯基-4-甲基-2-吡啶酮(3)的合成

在搅拌条件下,将上述混合物滴入到 105 g 硫酸溶液中,升温至 90 °C,保温反应 1.5 h. 反应结束后,冷却,加入 100 mL 水,有固体析出,过滤,真空干燥,得到 40.3 g 固体 3-氯基-4-甲基-2-吡啶酮. 收率 80.1%,m. p.: 230~232 °C(文献[8]:收率 81.4%,m. p.: 230~232 °C).

1.4 2-氯-3-氯基-4-甲基吡啶(4)的合成

将 40.3 g 3-氯基-4-甲基-2-吡啶酮和 19 g PCl_5 , 104.5 g POCl_3 , 混合加热至回流,保持回流 2 h. 冷却后常压蒸馏,尽量蒸出 POCl_3 , 冷却后加入 100 mL 水,控制温度不超过 30 °C,有固体析出,过滤干燥,丙酮重结晶得 39.4 g 褐色晶体 2-氯-3-氯基-4-甲基吡啶. 收率 84.8%,m. p.: 102 °C~104 °C(文献[8]:收率 82.7%,m. p.: 102~104 °C).

1.5 2-氯-4-甲基-3-吡啶酰胺(5)的合成

在搅拌条件下,将 78.8 g 浓硫酸加入到 39.4 g 2-氯-3-氯基-4-甲基吡啶,再加热到 90 °C,反应 1.5 h,冷却,加入 50 mL 水,有黄色固体析出,过滤,用 20 mL 水洗两次,得 40.3 g 土黄色固体 2-氯-4-甲基-3-吡啶酰胺,收率 91.4%,m. p.: 180 °C~182 °C(文献[8]:收率 90.9%,m. p.: 178~179 °C).

1.6 2-氯-3-氯基-4-甲基吡啶(6)的合成

在 500 mL 的四口瓶中,加入 10% 氢氧化钠水溶液 380 g,冰水浴下,控制温度在 10 °C 下,滴加 37.8 g 素溴,约 30 min 滴完,在 10 °C 下继续搅拌反应 20 min. 在 0 °C 下开始分批加入 40.3 g 2-氯-4-甲基-3-吡啶酰胺,控制反应温度在 0~5 °C,再

在此温度下继续搅拌至溶液澄清,撤冰浴,升至室温后水浴加热至 75 °C,反应 2 h,自然冷却,抽滤,母液用 150 mL 二氯甲烷萃取三次,无水硫酸镁干燥,脱溶,得到白色固体,与抽滤的固体合并,重结晶,共得到白色晶体 30.5 g,收率:90.6%,m. p.: 68~70 °C(文献[8]:收率 85.2%,m. p.: 69 °C).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.5 (1H, d, $J=4.6$ Hz, pry 4 H), 6.9 (1H, d, $J=4.3$ Hz, pry 6 h), 5.21 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 2.0 (3H, s, $-\text{CH}_3$); IR (K-Br): 3429, 3305, 3188, 1627, 1592, 1555, 1475, 1453, 1442, 1421, 1380, 1289, 1222, 862, 822, 655, 528 cm^{-1} .

2 结 语

a. 合成(1)和(2)时,有机溶剂可以是苯,甲苯,甲醇,乙醇和其它高级醇,甲苯、甲醇较好; Knoevenagel 缩合反应催化剂可用卤化物、金属氧化物、磷酸盐、硅胶、碱性沸石分子筛、粘土矿物、有机酸和阳离子交换树脂,本文采用环己胺乙酸盐为催化剂.

b. Knoevenagel 缩合生成 2-甲基-4,4-二甲氧基-1,1-二氯基-1-丁烯和 1,1-二氯基-4-甲氧基-2-甲基-1,3-丁二烯的混合物可不经分离直接用酸环化生成(3),但在混合物中含有高沸副产物,将会影响下一步反应,故用水洗去催化剂后,应尽量蒸去溶剂和副产物.

c. 氯化方法有多种氯气氯化,盐酸氯化,氯化亚砷氯化,三氯氧磷和五氯化磷氯化,桑德麦尔反应氯化,二氯化二硫氯化. 本文采用配比为 POCl_3 : $\text{PCl}_5=10:1$ 的混合物氯化,氯化效果较好.

d. 在氯基水解(5)可在酸性或碱性环境中水解,在浓硫酸中水解收率可达 91%.

e. 最后一步(6) Hofmann 降解,碱可用碳酸钠或氢氧化钠,卤素可用氯或溴,溴比氯操作更加方便,收率可达 90.6%.

参考文献:

- [1] Hoffmann C, Kamps B S. HIV Medicine 2003[M]. Paris: Flying Publisher, 2003: 330-334.
- [2] 陈晓芳, 石 雷, 张 剑. 奈韦拉平的合成进展. 浙江化工[J], 2007, 38(5): 15-16.
- [3] 许青青, 陈中元. 2-氯-3-氯基-4-甲基吡啶的合成[J]. 应用化学, 34(2): 72-75.
- [4] Hargrave K D, Schmidt G, Engel W, et al. 5,11-dihydro-6H-dipyrido(3,2-B:2',3'-E)(1,4) diazines and their use in the prevention or treatment of HIV infection: US, 5366972[P]. 1994-11-22.

- [5] Groziger K G, Hargrave K D, Adams J. Method for preparing 3-amino-2chloro-4-alkylpyridines; US, 5200522[P]. 1993-04-06.
- [6] 孟庆伟,曾伟,赖琼,等. 奈韦拉平的合成[J]. 中国医药杂志, 2006, 37(1): 5-7.
- [7] Groziger K. Synthesis of 3-amino-2-chloro-4-methylpyridine from malononitrile and acetone; US, 6111112 [P]. 2000-08-29.
- [8] Gupton B F. Process for making 3-amino-2-chloro-4-methylpyridine; US, 6399781[P]. 2002-4-4.

Synthesis of 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine oxychloride cement

XIAO Qing, LIU An-chang, TAN Zhen-you, LIU Fan

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine was synthesized with 4, 4-dimethoxy-2-butanone and malononitrile as raw material by Knoevenagel condensation, cyclization, chlorination, hydrolysis and Hoffman reaction, the overall yield was 57.3% (mol). The objective compound was characterized by IR, ¹H NMR.

Key words: 2-chloro-3-amino-4-methylpyridine; 4,4-dimethoxy-2-butanone; malononitrile

本文编辑:张瑞



(上接第32页)

New synthetic route of ritodrine hydrochloride

WANG Kai, FU Zhao-lin, WANG Lin-yuan, ZHANG Xiu-lan, GE Yan-li, JU Xiu-lian

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,
Hubei Key Lab of Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Synthetic route of ritodrine hydrochloride was innovated. The reaction steps of increasing phenol group protection and removing its protection were reduced, and the reaction conditions and processing control were optimized. With p-hydroxyphenylacetone as the beginning material, Ritodrine hydrochloride was prepared by the reaction of bromination, condensation with p-methoxyphenylethylamine, salt reaction and hydrogenation with adding hydrogen and Pd/C catalyst. The total yield was 38.9% and its structure was confirmed by MS, IR and elemental analysis. The results showed that the route is feasible, the operation is simple, and the product yield is higher. New synthetic route can meet the demands of large industrialized production.

Key words: ritodrine; p-Hydroxyphenylacetone; new technology

本文编辑:张瑞