

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102276526 A

(43) 申请公布日 2011.12.14

(21) 申请号 201110224788.0

(22) 申请日 2011.08.08

(71) 申请人 中国科学院长春应用化学研究所
地址 130022 吉林省长春市朝阳区人民大街
5625 号

(72) 发明人 懂德文 信晓庆 梁永久 张睿
向德轩 刘绪 王自坤 杨继明

(74) 专利代理机构 长春菁华专利商标代理事务
所 22210

代理人 陶尊新

(51) Int. Cl.

C07D 213/85(2006.01)

C07D 213/803(2006.01)

C07D 213/80(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

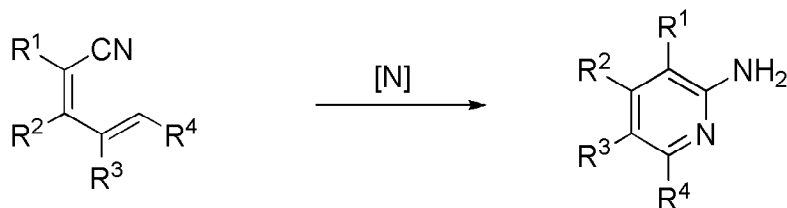
(54) 发明名称

一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法

(57) 摘要

一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法属于有机合成技术领域。现有合成方法原料不易得、催化剂成本高、反应步骤繁杂、反应条件苛刻、污染环境严重、收率不高、取代基少、取代位置特定、原子不经济性。本发明其特征在于，向溶剂中加入 1.0 : 1.0 ~ 2.5 摩尔比例的 2,4-戊二烯腈类化合物和氨类化合物，形成反应混合物，在搅拌反应混合物的过程中加入底物的 0 ~ 250% 摩尔倍数的碱，之后在室温 ~ 150℃ 温度下搅拌 3 ~ 24 小时，得到产物 2-氨基吡啶类化合物。本发明降低催化剂成本、减轻污染；反应条件温和；产率视不同反应在 58 ~ 81% 之间；原料易得；合成环节简化；副反应轻，取代基多、适用范围宽。

1. 一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法,其特征在于,向溶剂中加入 1.0 : 1.0 ~ 2.5 摩尔比例的 2,4-戊二烯腈类化合物和氨类化合物,形成反应混合物,在搅拌反应混合物的过程中加入底物的 0 ~ 250% 摩尔倍数的碱,之后在室温 ~ 150°C 温度下搅拌 3 ~ 24 小时,得到产物 2-氨基吡啶类化合物,反应式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,所述溶剂为有机溶剂或者有机溶剂与水混合的混合溶剂;有机溶剂包括 C1-C6 烃基的醇类,为甲醇、乙醇、正丁醇、乙二醇之一;酰胺类,为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺之一;以及二甲亚砜、二氯甲烷;在 C1-C6 烃基的醇类、酰胺类、二甲亚砜、二氯甲烷中选择其一。

3. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,所述 2,4-戊二烯腈类化合物为下列之一:

- 2-氰基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-5-(4-氯苯基)-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-(3-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-(2-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、
- 2-乙酰氧基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-(4-氯苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-苯基-5-苯基-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈、
- 2-氰基-3-苯基-4-甲基-5-苯基-2,4-戊二烯腈。

4. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,所述氨类化合物为羟胺或者盐酸羟胺。

5. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,所述碱为无机碱或者有机碱;其中无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾之一;有机碱为三乙胺、1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一烯-7、三乙烯二胺之一。

一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法,以 2,4-戊二烯腈类化合物作为五碳合成子,与氨类化合物经 [5C+1N] 成环策略一步合成 2-氨基吡啶类化合物,属于有机合成技术领域。

背景技术

[0002] 2-氨基吡啶类化合物是重要的有机和医药中间体,能够用于合成多种精细化工及医药产品。例如,2-氨基-6-甲基吡啶可用来制造染料和照相显影剂;2-氨基-4-喹啉基-1,4-二氢吡啶类化合物是一种治疗心血管疾病的药物;2-氨基-5-溴吡啶用于合成磷脂酰肌醇 PI3 激酶抑制剂、氨基吡啶衍生物选择性多巴胺 D3 受体激动剂,以及合成咪唑并 [1,2-a] 吡啶化合物 VEGFR-2 抑制剂等药物,还能够用来治疗自身免疫病、炎症疾病、心脑血管疾病、神经退行性疾病、过敏症等多种疾病;2-氨基吡啶-3-甲醇是合成抗抑郁药米氮平的中间体,此外,以 2-氨基吡啶-3-甲醇及其衍生物为有效成分的一氧化氮 (NO) 合成酶抑制剂能够抑制 NO 合成过多介导的免疫损伤,在治疗败血症休克、慢性类风湿关节炎,糖尿病等疾病方面发挥重要作用。

[0003] 现有合成 2-氨基吡啶类化合物的方法主要有以下两类:

[0004] 一、修饰吡啶环

[0005] 具体有以下四种方案:

[0006] 1) 吡啶与氨基钠进行氨化反应合成 (US4386209);

[0007] 2) 由卤代吡啶在钯碳 (Org. Lett. 2001, 3, 2729-2732.) 或铜盐 (Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3251-3254.) 等的催化作用下通过氨解反应合成;

[0008] 3) 吡啶经双氧水氧化,再由发烟硝酸硝化成硝基氧化吡啶,再进行还原反应得到氨基吡啶 (Synth. Commun. 2002, 32, 1681-1683.);

[0009] 4) 以氰基吡啶为原料经过催化水解、霍夫曼降解得到氨基吡啶 (应用化学, 2004, 21, 530-531.)。

[0010] 然而,上述方案原料不易得、催化剂成本高、反应步骤繁杂、反应条件苛刻、污染环境严重、收率不高。

[0011] 二、直接构建带有氨基取代的吡啶类化合物及其衍生物

[0012] 例如,由含有氰基的二硫缩烯酮合成一种类型取代的 2-氨基吡啶类化合物 (J. Org. Chem. 2008, 73, 2442-2445)。

[0013] 该方法降低了催化剂成本,减轻了污染,反应条件温和,提高了收率,但是,依旧存在原料不易得、反应步骤繁杂问题,并且,取代基少、取代位置特定、原子不经济性。

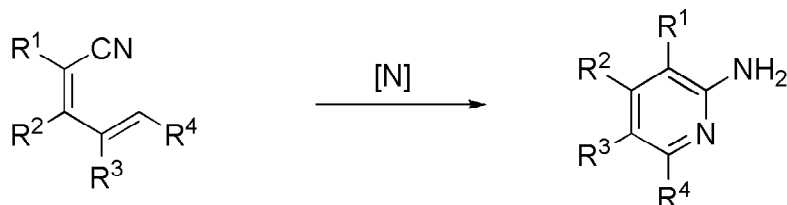
发明内容

[0014] 本发明的目的在于,在 2-氨基吡啶类化合物的制备中,在降低催化剂成本、减轻污染,反应条件温和、提高收率的同时,使得选用易得原料、简化合成环节、减轻副反应,我

们发明了一种 2-氨基吡啶类化合物合成方法。

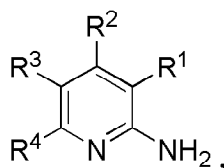
[0015] 本发明其特征在于,向溶剂中加入 1.0 : 1.0 ~ 2.5 摩尔比例的 2,4-戊二烯腈类化合物和氨类化合物,形成反应混合物,在搅拌反应混合物的过程中加入底物的 0 ~ 250% 摩尔倍数的碱,之后在室温 ~ 150°C 温度下搅拌 3 ~ 24 小时,得到产物 2-氨基吡啶类化合物,反应式如下:

[0016]



[0017] 本发明的积极效果在于,在本发明之合成方法中,采用 2,4-戊二烯腈类化合物作为五碳合成子,与氨类化合物经 [5C+1N] 一步构建吡啶环,合成出包括部分取代或者全取代在内的各种取代的 2-氨基吡啶类化合物。该方法采用碱作为催化剂,降低催化剂成本、减轻污染;反应条件温和,在较低温度、较短时间完成合成;提高收率,产率视不同反应在 58 ~ 81% 之间;原料易得,反应物为 2,4-戊二烯腈类化合物和氨类化合物;合成环节简化,经过一个步骤即完成合成;副反应轻,取代基多、适用范围宽,合成产物 2-氨基吡啶类化合物其通式为:

[0018]

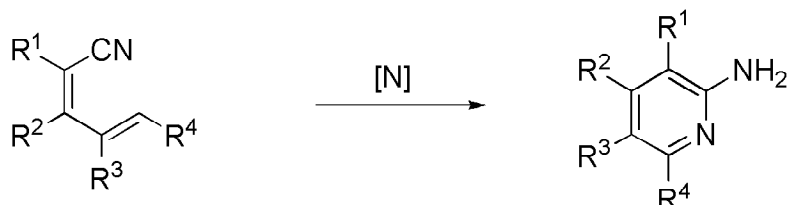


[0019] 其中, R^1 为氰基、酯基; R^2 为氢、苯基以及在苯环上连有氟、氯、溴、碘、氨基、羟基、烷氧基、硝基; R^3 为氢、烷基; R^4 为苯基以及在苯环上连有氟、氯、溴、碘、氨基、羟基、烷氧基、硝基。

具体实施方式

[0020] 向溶剂中加入 1.0 : 1.0 ~ 2.5 摩尔比例的 2,4-戊二烯腈类化合物和氨类化合物,形成反应混合物,在搅拌反应混合物的过程中加入底物的 0 ~ 250% 摩尔倍数的碱,在室温 ~ 150°C 温度下搅拌 3 ~ 24 小时,得到产物 2-氨基吡啶类化合物,反应式如下:

[0021]



[0022] 所述溶剂为有机溶剂或者有机溶剂与水混合的混合溶剂。有机溶剂包括 C1-C6 烷基的醇类,为甲醇、乙醇、正丁醇、乙二醇之一;酰胺类,为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺之一;以及二甲亚砜、二氯甲烷。在 C1-C6 烷基的醇类、酰胺类、二甲亚砜、二氯甲烷中选择其

一。

[0023] 所述 2,4-戊二烯腈类化合物为下列之一：

[0024] 2-氰基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、

[0025] 2-氰基-5-(4-氯苯基)-2,4-戊二烯腈、

[0026] 2-氰基-3-(3-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、

[0027] 2-氰基-3-(2-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、

[0028] 2-乙酰氧基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈、

[0029] 2-氰基-3-(4-氯苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈、

[0030] 2-氰基-3-苯基-5-苯基-2,4-戊二烯腈、

[0031] 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈、

[0032] 2-氰基-3-苯基-4-甲基-5-苯基-2,4-戊二烯腈。

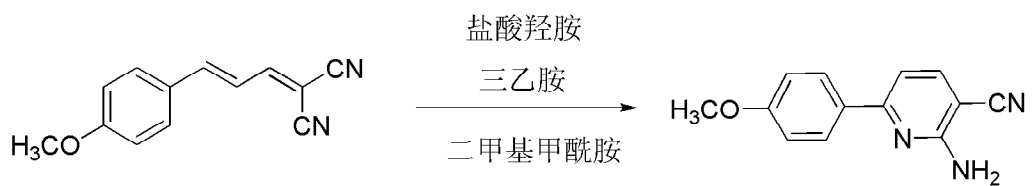
[0033] 所述氨基化合物为羟胺或者盐酸羟胺。

[0034] 所述碱为无机碱或者有机碱。其中无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾之一；有机碱为三乙胺、1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一烯-7、三乙烯二胺之一。

[0035] 实施例 1：

[0036] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2-氰基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 3.5h，反应结束；经柱层析，得白色固体产物 2-氨基-3-氰基-6-(4-甲氧基苯基)吡啶 0.280 克，产率 62.2%。反应式如下：

[0037]



[0038] 产物的数据表征：

[0039] M_p : 191 ~ 192℃；

[0040] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 25℃) δ = 3.87 (3H), 5.19 (2H), 6.98 (2H), 7.10 (1H), 7.70, (1H), 7.94 (2H)；

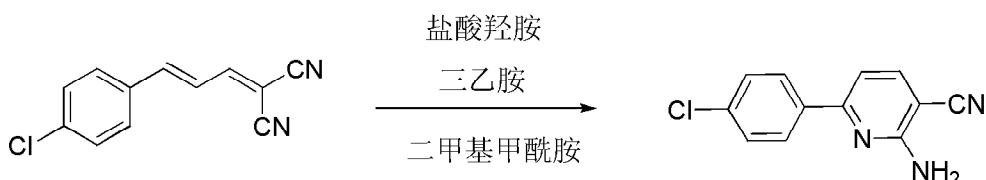
[0041] ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$, 25℃) δ = 55.4, 88.4, 109.5, 114.2, 117.2, 128.8, 130.3, 141.7, 159.0, 160.0, 161.5。

[0042] 说明产物系 2-氨基-3-氰基-6-(4-甲氧基苯基)吡啶。

[0043] 实施例 2：

[0044] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2-氰基-5-(4-氯苯基)-2,4-戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 3.5h，反应结束；经柱层析，得白色固体产物 2-氨基-3-氰基-6-(4-氯苯基)吡啶 0.290 克，产率 63.1%。反应式如下：

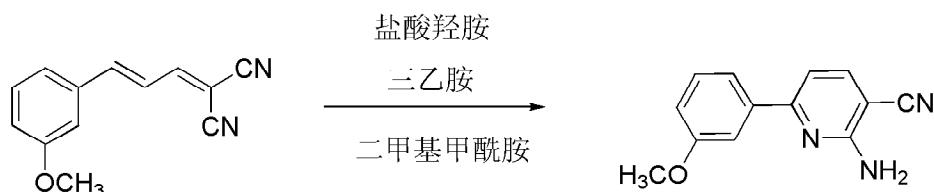
[0045]



[0046] 实施例 3：

[0047] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(3- 甲氧基苯基)-2,4- 戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 3.5h，反应结束；得白色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(3- 甲氧基苯基) 吡啶 0.301 克，产率 66.8%。反应式如下：

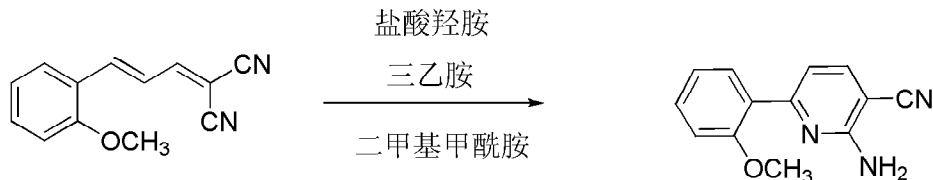
[0048]



[0049] 实施例 4：

[0050] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(2- 甲氧基苯基)-2,4- 戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 3.5h，反应结束；经柱层析，得白色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(2- 甲氧基苯基) 吡啶 0.295 克，产率 65.6%。反应式如下：

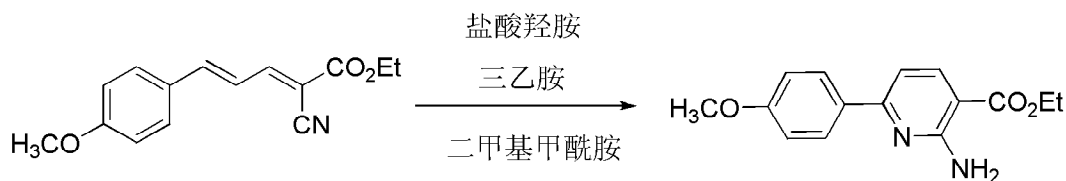
[0051]



[0052] 实施例 5：

[0053] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2- 乙酰氧基 -5-(4- 甲氧基苯基)-2,4- 戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 3.5h，反应结束；经柱层析，得白色固体产物 2- 氨基 -3- 乙酰氧基 -6-(4- 甲氧基苯基) 吡啶 0.355 克，产率 65.3%。反应式如下：

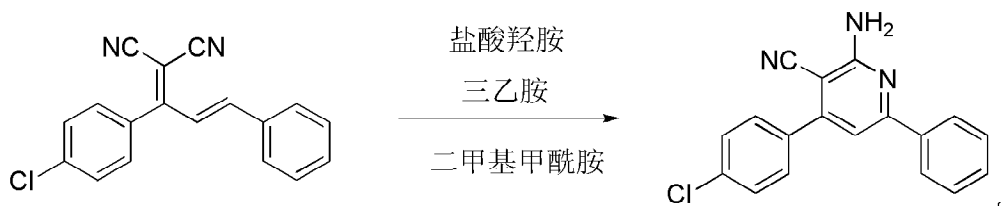
[0054]



[0055] 实施例 6：

[0056] 在 50 毫升圆底烧瓶中，加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(4- 氯苯基)-5- 苯基 -2,4- 戊二烯腈，2.1 毫摩尔盐酸羟胺，10 毫升二甲基甲酰胺；在室温下搅拌，同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺，然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 5h，反应结束；经柱层析，得白色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(4- 氯苯基)-6- 苯基吡啶 0.467 克，产率 76.3%。反应式如下：

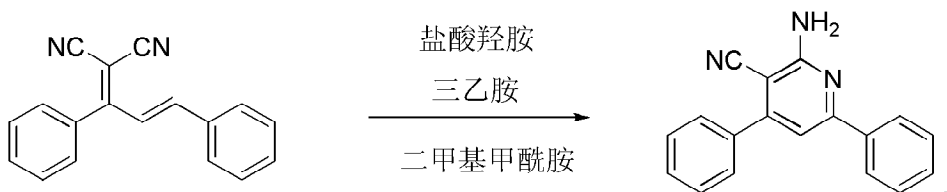
[0057]



[0058] 实施例 7 :

[0059] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-苯基-5-苯基-2,4-戊二烯腈, 2.1 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升二甲基甲酰胺;在室温下搅拌,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,然后将反应体系在 80℃温度下搅拌 5h,反应结束;经柱层析,得白色固体产物 2-氨基-3-氰基-4-苯基-6-苯基吡啶 0.405 克,产率 74.7%。反应式如下:

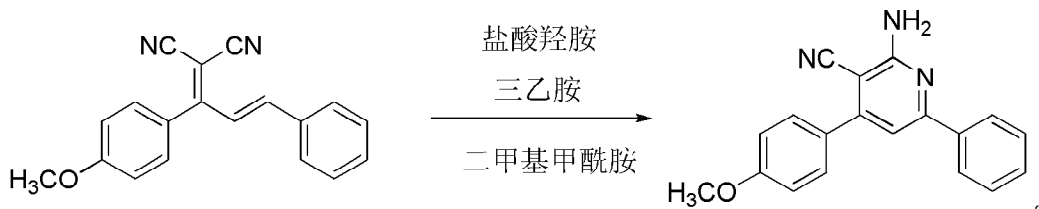
[0060]



[0061] 实施例 8 :

[0062] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈,2.1 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升二甲基甲酰胺;在室温搅拌下,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,然后将反应体系在 80℃温度下搅拌 5h,反应结束;经柱层析,得淡黄色固体产物 2-氨基-3-氰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基吡啶 0.487 克,产率 80.9%。反应式如下:

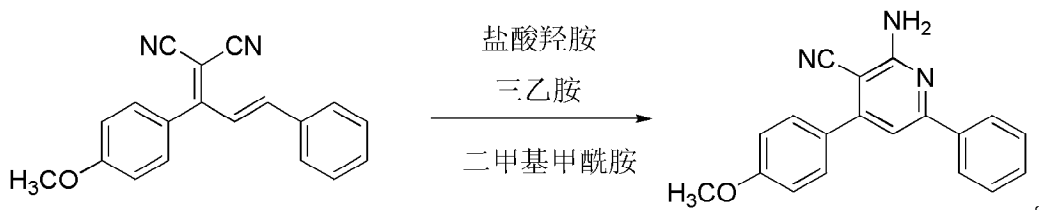
[0063]



[0064] 实施例 9 :

[0065] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈,2.5 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升二甲基甲酰胺;在室温下搅拌,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,然后将反应体系在 80℃温度下搅拌 5h,反应结束;经柱层析,得淡黄色固体 2-氨基-3-氰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基吡啶 0.488 克,产率 81.0%。反应式如下:

[0066]

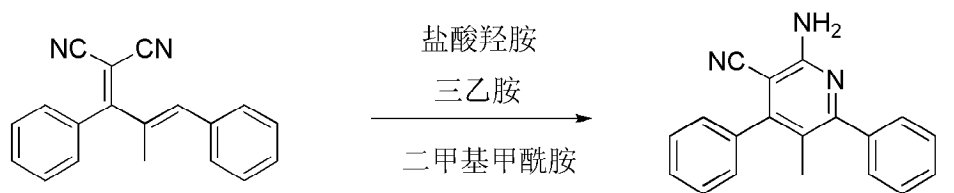


[0067] 实施例 10 :

[0068] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-苯基-4-甲基-5-苯基-2,4-戊

二烯腈, 2.1 毫摩尔盐酸羟胺, 10 毫升二甲基甲酰胺; 在室温下搅拌, 同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺, 然后将反应体系在 80°C 温度下搅拌 5h, 反应结束; 经柱层析, 得白色固体产物 2-氨基-3-氰基-4-苯基-5-甲基-6-苯基吡啶 0.118 克, 产率 73.1%。反应式如下:

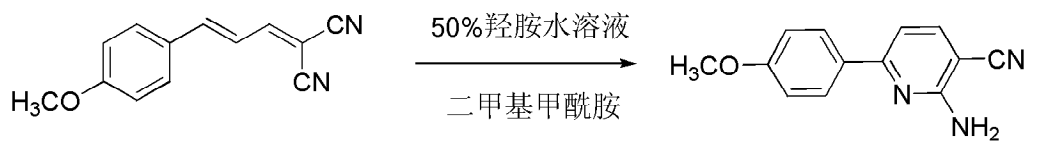
[0069]



[0070] 实施例 11:

[0071] 在 50 毫升圆底烧瓶中, 加入 2 毫摩尔 2-氰基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-戊二烯腈, 0.13 毫升 50% 羟胺水溶液, 10 毫升二甲基甲酰胺; 在室温下搅拌, 然后将反应体系在 80°C 温度下搅拌 3.5h, 反应结束; 经柱层析, 得白色固体产物 2-氨基-3-氰基-6-(4-甲氧基苯基)吡啶 0.295 克, 产率 65.5%。反应式如下:

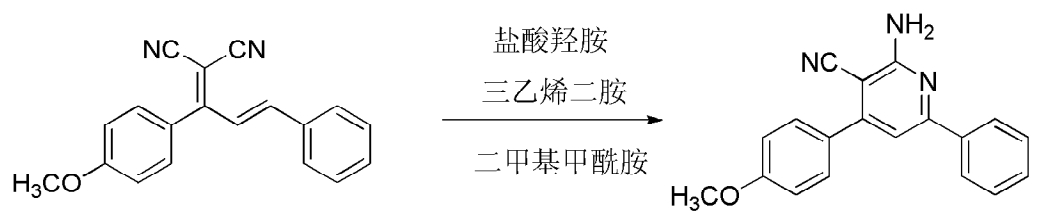
[0072]



[0073] 实施例 12:

[0074] 在 50 毫升圆底烧瓶中, 加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈, 2.1 毫摩尔盐酸羟胺, 10 毫升二甲基甲酰胺; 在室温下搅拌, 同时加入 4.4 毫摩尔三乙烯二胺, 然后将反应体系在 80°C 温度下搅拌 5h, 反应结束; 经柱层析, 得淡黄色固体产物 2-氨基-3-氰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基吡啶 0.482 克, 产率 80.1%。反应式如下:

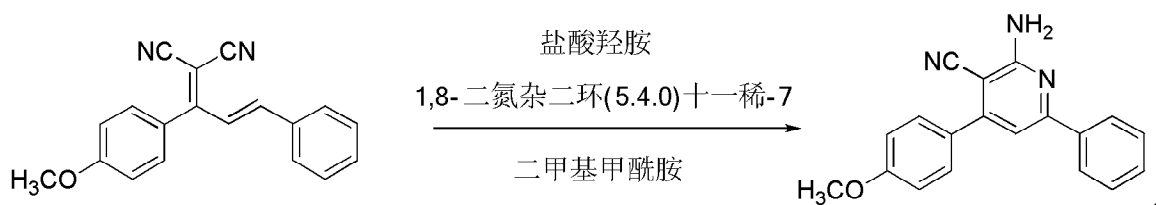
[0075]



[0076] 实施例 13:

[0077] 在 50 毫升圆底烧瓶中, 加入 2 毫摩尔 2-氰基-3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,4-戊二烯腈, 2.1 毫摩尔盐酸羟胺, 10 毫升二甲基甲酰胺; 在室温下搅拌, 同时加入 4.4 毫摩尔 1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一烯-7, 然后将反应体系在 80°C 温度下搅拌 5h, 反应结束; 经柱层析, 得淡黄色固体产物 2-氨基-3-氰基-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基吡啶 0.474 克, 产率 78.7%。反应式如下:

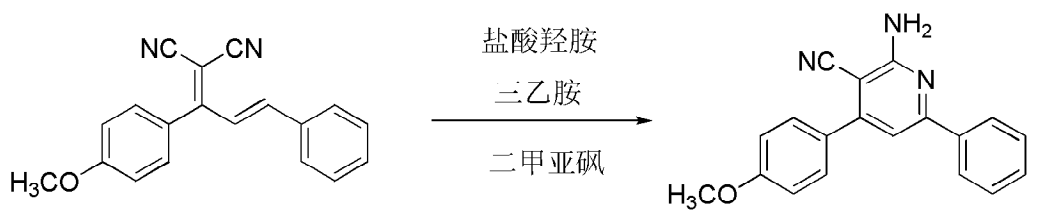
[0078]



[0079] 实施例 14 :

[0080] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(4- 甲氧基苯基)-5- 苯基 -2,4- 戊二烯腈,2.1 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升二甲亚砜;在室温下搅拌,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,然后将反应体系在 80℃ 温度下搅拌 5h,反应结束;经柱层析,得淡黄色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(4- 甲氧基苯基)-6- 苯基吡啶 0.468 克,产率 77.7%。反应式如下:

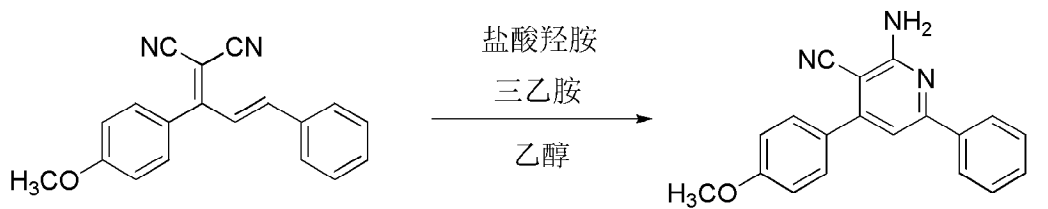
[0081]



[0082] 实施例 :15 :

[0083] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(4- 甲氧基苯基)-5- 苯基 -2,4- 戊二烯腈,2.1 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升乙醇;在室温下搅拌,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,加热回流 12h,停止加热,反应结束;经柱层析,得淡黄色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(4- 甲氧基苯基)-6- 苯基吡啶 0.453 克,产率 75.2%。反应式如下:

[0084]



[0085] 实施例 16 :

[0086] 在 50 毫升圆底烧瓶中,加入 2 毫摩尔 2- 氰基 -3-(4- 甲氧基苯基)-5- 苯基 -2,4- 戊二烯腈,2.1 毫摩尔盐酸羟胺,10 毫升二甲基甲酰胺;在室温下搅拌,同时加入 4.4 毫摩尔三乙胺,然后再在 120℃ 温度下加热 3h,反应结束;经柱层析,得淡黄色固体产物 2- 氨基 -3- 氰基 -4-(4- 甲氧基苯基)-6- 苯基吡啶 0.479 克,产率 79.6%。反应式如下:

[0087]

