

2, 6-二甲氧基吡啶溴代反应条件的研究

王君平¹, 樊一旭¹, 梁明明², 俞方杰¹, 江峰¹, 梁洪泽^{1*}

(1. 宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211; 2. 马鞍山市人民医院, 安徽 马鞍山 243000)

摘要: 设计了 2,6-二甲氧基吡啶溴代反应的新合成方法. 考察了在不同碱体系、反应温度、反应时间及反应浓度对一溴代产物收率的影响. 结果表明: 以外加有机碱作为缚酸剂, 可以使反应物充分释放, 提高产率; 新方法操作简单, 反应条件温和, 产率达 75% 以上, 与传统方法相当.

关键词: 芳杂环化合物; 2,6-二甲氧基吡啶; 溴化反应

中图分类号: O621.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2015) 04-0090-03

吡啶是一种具有芳香性的含氮杂环化合物. 由于吡啶替代苯环后, 往往具有更高的生物活性或更低的毒性, 因此近年来人们采用各种杂环特别是用吡啶基团替代已有化合物分子结构中的苯环, 或在已知含吡啶基团分子中引入其他基团衍生化, 以得到新的活性化合物^[1]. 含吡啶基及其衍生物的杂环化合物是一类重要的有机中间体^[2-4], 广泛应用于农药、医药、香料以及诸多化工领域^[5]. 3-溴代-2,6-二甲氧基吡啶是重要有机中间体, 合成方法主要有: (1) 以三溴吡啶盐为溴化试剂^[6], 室温反应过夜后再回流, 得到是混合物主要为 3-溴-2,6-二甲氧基吡啶(收率 30%), 3,5-二溴-2,6-二甲氧基吡啶(15%)及未反应的 2,6-二甲氧基吡啶原料(15%); (2) NBS 自由基反应, 室温反应 96 h 或回流反应 10 h, 收率 85%^[7]; (3) 以液溴为溴化剂, 在低温 -20~-40°C 反应^[8-10]. 由于现有这些方法存在一些如需要在低温下进行、回流、反应时间长或反应选择性不高等问题. 文中, 笔者设计了新的合成路线, 并考察了不同反应条件对溴代反应的影响.

团化学试剂有限公司. 试剂及溶剂均为市售的分析纯. 核磁共振仪(Bruker Avance 400, 氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标), 高分辨质谱仪(Bruker Apex III), LC3000 型高效液相色谱仪(北京创新通恒有限公司), 采用外标法对产物进行定量分析.

1.2 溴代反应

将 0.5 g (3.59 mmol) 2,6-二甲氧基吡啶和一定量的碱溶于一定体积的无水四氯化碳中, 于一定温度下滴加 0.18 mL (4.47 mmol) 液溴, 搅拌反应. 一段时间后, 滴加硫代硫酸钠水溶液终止反应, 分出有机相, 用碳酸氢钠水溶液洗涤. 二氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 再用无水硫酸钠干燥过夜; 过滤后, 滤液旋蒸浓缩, 真空下除去溶剂. 用核磁共振谱、高分辨质谱和高效液相色谱对产物进行定性和定量分析. 反应示意图如图 1 所示.

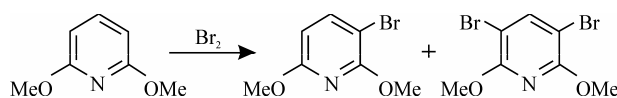


图 1 溴代反应

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

2,6-二甲氧基吡啶购自上海湄水化工科技有限公司; N-甲基咪唑、碳酸氢钠、三乙胺购自国药集

2 结果与讨论

吡啶环上引入给电子基团后, 亲电取代反应变的容易. 按照文献的方法进行试验反应, 发现反应结束后混合物中仍然有大量的未反应原料, 且

收稿日期: 2014-04-24.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(51303108); 宁波市社会发展重点择优科技项目(2012C5002); 财政部、国家海洋局海洋经济创新发展区域示范成果转化及产业化项目.

第一作者: 王君平(1989-), 女, 陕西西安人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 合成及分析化学. E-mail: wangjunping@mail.nbu.edu.cn

*通信作者: 梁洪泽(1964-), 男, 安徽马鞍山人, 博士/教授, 主要研究方向: 合成化学. E-mail: lianghongze@nbu.edu.cn

延长反应时间也不能使反应进行彻底. 其原因是取代反应生成的 HBr 与原料迅速反应, 生成了大量难溶于卤代烃溶剂的吡啶盐沉淀, 阻止了原料的溴化. 因此, 笔者尝试用其他碱来代替原料作为缚酸剂, 将有助于原料的释放, 进而提高产物收率, 并且考察了不同的有机碱和无机碱体系、反应温度、反应时间及溶剂的量对产物的影响.

2.1 不同碱体系对反应收率的影响

室温(25°C)下, 反应时间 4 h, 2,6-二甲氧基吡啶与碱的摩尔数为 1:1, 考察了不同的碱对一溴代产物收率的影响. 由表 1 可见, 在不加任何碱的情况下, 收率很低. 在无机碱存在下, 只有微量的一溴代产物, 主要产物是二溴化物. 原因是碳酸氢钠中和 HBr 后, 产生了水, 使反应介质的极性极大地增强, 有利于 Br^+ 离子在短时间内大量生成, 使一溴代产物进一步溴化, 产生大量的二溴代产物. 在有机碱体系中, 由于有机碱替代原料吸收了溴代反应生成的 HBr, 避免原料因生成氢溴酸盐沉淀导致收率降低, 因此一溴代产物的收率明显提高. 在 N-甲基咪唑存在下, 一溴代收率可达 60.5%. 笔者由此选择 N-甲基咪唑体系, 并考察温度、时间、浓度等因素对一溴代产物收率的影响.

表 1 碱对一溴代产物的产率影响

项目	添加碱			
	不添加任何碱	碳酸氢钠	三乙胺	N-甲基咪唑
收率/%	4.3	微量	47.8	60.5

2.2 温度对产物的影响

以 N-甲基咪唑作为缚酸剂, 反应时间 4 h, 2,6-二甲氧基吡啶与碱的摩尔数为 1:1, 考察了反应在冰浴、室温及加热条件下收率的变化. 由表 2 可见, 随着反应温度从低到高, 收率呈现先增加然后再降低的趋势. 在冰浴条件下, 反应速度慢, 收率低; 随着温度升高反应速度加快, 继续升高温度, 导致了溴代产物再溴化的副反应程度增加. 这与实验分析发现在 38°C 和 76°C 反应时的主产物是 3,5-二溴代产物结果一致. 而在室温下, 溴代反应速度增

表 2 温度对一溴代产物的产率影响

项目	反应温度/°C			
	0	25	38	76
收率/%	24.7	60.5	41.8	36.0

加, 需要较高活化能的二溴代副反应低, 因此室温下一溴代产物收率最高.

2.3 碱用量对产物的影响

添加不同量的 N-甲基咪唑, 改变原料与碱的用量比, 其他反应条件不变, 考察反应收率的变化. 由表 3 可见, 随着 N-甲基咪唑比例的增加, 溴代反应生成的 HBr 被迅速清除, 使更多的原料发生溴代反应, 一溴代产物增加. 然而继续增加碱的用量却使一溴代产物收率降低, 这可能是因为随着 N-甲基咪唑浓度极大的增加, 反应物浓度变小, 降低了原料与溴碰撞发生进行反应的几率, 造成溴代反应产物收率急剧下降. 当原料与 N-甲基咪唑摩尔比为 10 时, 反应体系为完全透明均相, 说明溴化反应程度低, 产生的难溶的氢溴酸盐少. 实验分析结果也表明, 此时混合物中主要成分是没有反应完的原料.

表 3 N-甲基咪唑用量对产物收率的影响

项目	原料:N-甲基咪唑(摩尔比)				
	1:1	1:2	1:4	1:6	1:10
收率/%	60.5	75.1	67.9	21.2	3.4

2.4 反应时间对产率的影响

在原料/N-甲基咪唑摩尔比为 1:2 时, 其他反应条件不变, 考察了反应时间对收率的影响. 由表 4 可见, 随着反应进行, 一溴代产物增加, 反应由数十小时缩减到 4 h, 收率达到 75.1%, 与文献报道相当^[8-10], 而且在新反应体系下, 室温下反应即可顺利完成, 操作简单. 此外, 随着反应时间延长, 一溴代产物收率有所下降. 实验分析结果表明, 此时副产物二溴代产物增加. 因此一溴代反应控制在 4 h 左右为宜.

表 4 反应时间对产物收率的影响

项目	反应时间/h				
	1	3	4	6	10
收率/%	25.4	36.6	75.1	54.1	51.1

2.5 溶剂用量对反应产率的影响

在对比实验中发现, 在完全按照文献[8]报道起始物的浓度和低温下进行反应, 由于大量氢溴酸盐的生成, 此时反应体系为非均相, 磁力搅拌困难, 不利于有效的传质, 产率很低. 因此, 在其他反应条件不变的情况下, 考察了体系溶剂的用量,

即起始物浓度的变化对收率的影响. 由表 5 可见, 按照文献[8]的方法, 在室温反应收率提高到 26.3%; 同样起始物浓度在新方法条件下收率可提高到 47.6%, 但此时体系仍然为非均相, 难于充分搅拌. 当增加 CCl_4 的量至 26 mL 时, 反应收率最高, 达到 75.1%. 继续增加溶剂用量后, 收率下降. 因此表明随着溶剂用量的进一步增加, 2,6-二甲氧基吡啶浓度变小, 体系中反应物碰撞的几率较低, 在相同反应时间内, 收率下降.

表 5 化合物的收率及溶剂用量的影响

项目	四氯化碳用量/mL					
	5.4	5.4	26	52	78	104
收率/%	26.3 ¹⁾	47.6	75.1	56.9	47.3	31.0

注: 1) 文献[8]中的反应条件.

3 结论

在新方法条件下, 以有机碱作为缚酸剂, 2,6-二甲氧基吡啶溴化后的一溴代产物收率与文献报道相当, 且反应可在室温下进行, 反应时间短, 条件易于控制, 是一种成本低、操作简单的合成方法.

参考文献:

- [1] 慕长炜, 覃兆海. 吡啶类农药研究进展[J]. 现代农药, 2003, 2(2):1-6.
- [2] Garcia D V A, Martinez B V, Burgos C, et al. N-azirylpyridinium N-aminides: intermediates for the regioselective synthesis of 3-fluoro-2-amino pyridine derivatives[J]. Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(3):1007-1010.
- [3] Stoit A R, den Hartog A P, Mons H, et al. 7-Azaindole derivatives as potential partial nicotinic agonists[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(1): 188-193.
- [4] Abraham A, Angelberger P, Kletter K, et al. Synthesis of fluorine-18-labeled 5- and 6-fluoro-2-pyridinamine[J]. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 2006, 49(4):345-356.
- [5] Scriven E F V, Toomey J E, Murugan R. Pyridine and pyridine derivatives, Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology[M]. New York: Wiley Presses, 1996: 641-679.
- [6] Khanapure S P, Biehl E R. A Convenient synthesis of azaanthraquinones via polar addition to heterocyclic intermediates[J]. Heterocycles, 1988, 27(11):2643-2650.
- [7] Cañibano V, Rodríguez J F, Santos A, et al. Mild regioselective halogenation of activated pyridines with N-bromosuccinimide[J]. Synthesis, 2001, 38:2175-2179.
- [8] Pai C C, Lin C W, Lin C C, et al. Highly effective chiral dipyrityldiphosphine ligands: synthesis, structural determination, and applications in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions[J]. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(46):11513-11514.
- [9] 刘洁, 王越, 齐艳, 等. 烷氧基卤代吡啶及其二苯基膦衍生物的合成研究[J]. 化学试剂, 2007, 29(4):193-196.
- [10] Chen Y Y, Shao H F, Wang Y S, et al. Regioselective ortho-lithiation of halopyridines and synthesis of 3-bromo-2,6-dimethoxy-4-diphenylphosphino pyridines[J]. Journal of the Chinese Chemical Society, 2004, 12:17-19.

Investigation: Bromination of 2,6-Dimethoxypyridine

WANG Jun-ping¹, FAN Yi-xu¹, LIANG Ming-ming², YU Fang-jie¹, JIANG Feng¹, LIANG Hong-ze^{1*}

(1. Faculty of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. Maanshan Municipal People's Hospital, Maanshan 243000, China)

Abstract: New synthetic method for the bromination of 2, 6-dimethoxypyridine is proposed. The influence of alkali system, temperature, reaction time and reactant concentration on the bromination of 2,6-dimethoxypyridine is systematically investigated. The results show that with the addition of organic base as HBr scavenger more starting material is released, and the yield of product is thus increased. The new method features in practicality, simplicity, and convenience in handling. The yield can reach as high as 75%, which is compatible with that produced under traditional conditions.

Key words: aromatic heterocycles; 2,6-dimethoxy pyridine; bromination

(责任编辑 章践立)