

3,5-二溴-4-碘吡啶合成新方法

杨维清, 陈清林, 刘燮洋, 付超, 庞雁萍

(西华大学物理与化学学院, 成都 610039)

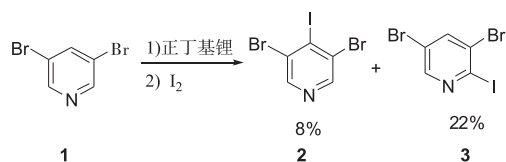
摘要:报道了 3,5-二溴-4-碘吡啶的两种新合成方法。首先以 4-氨基吡啶为起始原料, 经过溴代、再经过重氮化反应得到中间体 3,4,5-三溴吡啶, 然后以 3,4,5-三溴吡啶为主要原料采用两种卤素交换反应方法得到 3,5-二溴-4-碘吡啶。最后对两种卤素交换反应方法从成本、收率等方面进行了对比, 对比结果表明卤交换反应中采用乙酰氯要明显优于三甲基氯硅烷。

关键词:3,5-二溴-4-碘吡啶; 3,4,5-三溴吡啶; 4-氨基吡啶; 合成

中图分类号: O643

文献标志码: A

卤代吡啶是重要精细化工中间体, 在医药、农药、染料、功能材料等领域广泛应用^[1-4]。含溴和碘的卤代吡啶更是在农药、医药等领域应用非常广泛^[5-7]。3,5-二溴-4-碘吡啶由于其合成难度较大, 国内外对 3,5-二溴-4-碘吡啶合成报道很少, 仅在 2011 年, Katia Sngaroff 课题组^[8]公开了其合成方法: 以 3,5-二溴吡啶为原料, 以四氢呋喃、正己烷为溶剂, 在 0 °C 下与正丁基锂和四甲基乙二胺二氯化锌反应生成活泼的碳负离子中间体, 该碳负离子中间体在室温下, 再与碘反应, 生成 3,5-二溴-4-碘吡啶, 反应收率仅有 8% (生成 22% 3,5-二溴-2-碘吡啶同分异构体), 且产物中出现异构体 3,5-二溴-2-碘吡啶, 使得分离、纯化难度大。



在该反应中, 要大量使用价格昂贵的正丁基锂(正丁基锂与 3,5-二溴吡啶的摩尔比为 1.5:1), 使得制造成本高; 同时正丁基锂的使用使得工艺无水无氧操作条件苛刻, 工程化难度大。综上所述, 现有技术存在收率过低、产物中出现大量同分异构体使得分离纯化困难、工艺操

作条件苛刻、不易于实现规模化生产等需要解决的问题。本文报道了采用 4-氨基吡啶为起始原料, 经过溴代反应制备得到 3,5-二溴-4-氨基吡啶, 再经过重氮化反应得到 3,4,5-三溴吡啶中间体, 最后经过卤交换反应得到 3,5-二溴-4-碘吡啶。与现有技术相比, 本文采用的方法, 具有原料易得、价格便宜、工艺操作条件简单、易于实现规模化生产等优点。

1 实验部分

1.1 实验试剂和仪器

核磁共振仪(BRUKER ADVANCE 400 MHz), 气质联用仪(Agilent 5975N), 高效液相色谱(Agilent 1100), X-4 数字显示显微熔点测定仪(巩义市英峪予华仪器厂)。4-氨基吡啶(工业试剂, 含量 99%) 为南京康满林生物科技有限公司提供, 使用前未进一步纯化而直接使用; 其余常规试剂为分析纯, 买回即用。

1.2 高效液相色谱分离条件

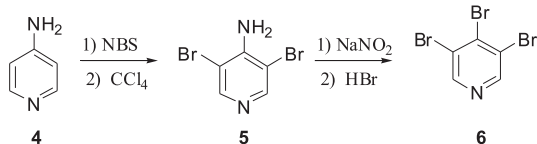
色谱柱为 Wondasil C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)。流动相为甲醇-水(体积比 9:1), 等度洗脱, 流速为 1 mL/min。待分析样品用色谱甲醇配制成 0.3 mg/mL, 进样量为 5 μL。紫外检测器波长为 230 nm, 柱温为 25 °C。

收稿日期: 2014-06-20

基金项目: 四川省教育厅自然科学基金重点项目(12ZA156); 西华大学重点基金项目(Z1223322)

作者简介: 杨维清(1974-), 男, 四川仁寿人, 高级工程师, 博士, 主要从事有机化学方面的研究, (E-mail) yangweiqing@126.com

1.3 3,5-二溴-4-氨基吡啶(5)的合成



在 200 mL 三颈瓶中依次加入溶剂四氯化碳 90 mL、4-氨基吡啶 9.41 g (0.1 mol), 偶氮二异丁腈 (AIBN) 0.1 g, 在 20 °C 下分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 39.16 g (0.22 mol), 室温反应 24 小时, 液相中控监测到原料 4-氨基吡啶和中间体 3-溴-4-氨基吡啶均转化为目标产物 3,5-二溴-4-氨基吡啶后, 停止反应。反应后处理: 将反应液搅拌下冷却到室温后, 倒入 100 mL 四氯化碳中搅拌、过滤, 滤饼用 2 × 40 mL 四氯化碳洗涤 2 次, 滤液用碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 饱和食盐水洗涤一次, 旋蒸除尽溶剂四氯化碳, 所得 3,5-二溴-4-氨基吡啶粗产品, 用正己烷重结晶, 得到白色 3,5-二溴-4-氨基吡啶 23.0 g, 收率 91.3%, 液相含量 98.3%, 该产品完全满足下一步使用要求。熔点: 164 ~ 166 °C (文献值 1^[9]: 163 ~ 167 °C; 文献值 2^[10]: 167 ~ 170 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 5.09 (brs, 2H, NH₂), 8.31 (s, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 163.3, 150.1, 109.5。

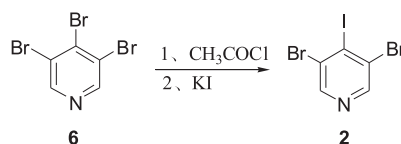
1.4 3,4,5-三溴吡啶(6)的合成

在 100 mL 三颈瓶中加入 40 mL 48% 氢溴酸, 在 25 °C 下缓慢加入上述方法合成的 3,5-二溴-4-氨基吡啶 12.6 g (0.05 mol), 充分搅拌使其溶解, 反应瓶用冰盐浴冷却到 0 °C, 缓慢滴加含 3.85 g (0.056 mol) 亚硝酸钠和 15 g 水的亚硝酸钠溶液, 滴加过程控温 2 ~ 4 °C, 滴加完后维持该温度, 搅拌 1 小时, 撤去冰盐浴, 室温搅拌过夜, 将反应液倒入冰水中, 充分搅拌, 用 5% 氢氧化钠水溶液中和到 pH = 7.2, 加入三氯甲烷 80 mL 作为萃取剂, 分两次萃取, 合并后的萃取液再用饱和食盐水洗涤一次, 分液, 所得有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除掉溶剂三氯甲烷, 得到浅黄色 3,4,5-三溴吡啶中间体, 真空干燥除尽水分, 未进一步纯化处理, 直接用于下一步卤交换反应。产品经过柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:10), 干燥后, 熔点: 104 ~ 106 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 8.76 (s, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 150.7, 139.5, 123.6。

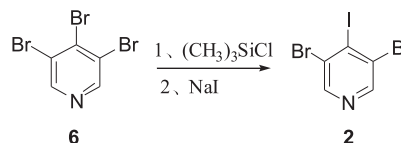
1.5 3,5-二溴-4-碘吡啶(2)的合成(卤交换方法 A)

在 150 mL 三颈瓶反应瓶中, 氮气保护下, 依次加入经无水处理后的乙腈 60 mL、碘化钾 12.5 g (0.075 mol, 1.5 eq)、乙酰氯 4.7 g (0.060 mol, 1.2 eq) 及按照上述

方法制备的 3,4,5-三溴吡啶中间体 15.8 g (0.050 mol), 加热回流 24 小时, 反应液用冰盐浴冷却到 0 °C, 将该反应液缓慢滴入 100 mL 0 °C 水中, 再缓慢滴加碳酸氢钠饱和溶液调节 pH = 7.0, 加入萃取剂三氯甲烷, 萃取两次, 分相, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 分相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱出溶剂, 用环己烷重结晶, 得到白色 3,5-二溴-4-碘吡啶纯品 14.3 g, 收率 79.0%, 液相含量 98.7%。熔点: 185 ~ 188 °C; MS (ES): m/z = 361.8 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 8.57 (s, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 Mz) δ: 148.9, 130.2, 120.9。



1.6 3,5-二溴-4-碘吡啶(2)的合成(卤交换方法 B)



在 200 mL 三颈瓶反应瓶中, 氮气保护下, 依次加入经无水处理后的丙腈 80 mL、碘化钠 11.2 g (0.075 mol, 1.5 eq)、三甲基氯硅烷 5.5 g (0.05 mol, 1.0 eq) 及按照上述方法制备的 3,4,5-三溴吡啶中间体 15.8 g (0.050 mol), 加热回流 6 小时, 高效液相色谱中控监测反应结束后, 反应液用冰盐浴冷却到 0 °C, 将反应液倒入 100 mL 冰中, 用氢氧化钠固体, 调节 pH = 7.0, 加入萃取剂 3 × 60 mL 乙酸乙酯, 萃取 3 次, 分相, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 分相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱出溶剂, 用正己烷重结晶, 得到白色 3,5-二溴-4-碘吡啶纯品 11.3 g, 收率 62.4%, 液相含量 97.9%, 所得产品与采用方法 A 所合成一致。

2 结果与讨论

采用卤素交换方法合成 3,5-二溴-4-碘吡啶其工艺难度在于最后一步, 本文探索了两种卤素交换方法。方法 A 采用的主要原材料为乙酰氯, 方法 B 采用的主要原材料为三甲基氯硅烷, 两种方法反应效果存在差异。从原材料价格方面看, 乙酰氯的价格显著低于三甲基氯硅烷的价格。从反应收率对比, 方法 A 收率略高于方法 B。综合上述两个方面情况, 第一种方法要优于第二种方法。值得注意的是, 碘化钾与碘化钠在两个反应体系中有明显差别。在方法 A 中采用碘化钾的效果略好于碘化钠, 然而, 在方法 B 中采用碘化钾替代碘化钠后, 收

率明显下降。

3 结束语

采用两种新合成方法均得到目标产物3,5-二溴-4-碘吡啶(2)。第一种方法:以4-氨基吡啶(4)为原料,经过NBS溴代得到中间体3,5-二溴-4-氨基吡啶(5),再重氮化反应得到3,4,5-三溴吡啶(6),最后采用乙酰氯、碘化钾反应体系进行卤素交换反应得到3,5-二溴-4-碘吡啶(2);第二种方法:采用与第一种方法相同方式得到3,4,5-三溴吡啶(6),最后采用三甲基氯硅烷、碘化钠反应体系进行卤素交换反应得到3,5-二溴-4-碘吡啶(2)。从收率和成本两方面对比两种合成方法,第一种方法明显优于第二种合成方法。

然而,不管采用本文中报道的方法A还是方法B合成3,5-二溴-4-碘吡啶(2),都克服了现有文献合成方法中起始原料价格昂贵、分离同分异构体难度大、工艺无水无氧操作条件苛刻、工程化难度大等缺点,因而本文报道的方法具有较好的工程化价值。

参考文献:

- [1] Gupta R, Paul S, Gupta A K, et al. Multicomponent Biginelli Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by grindstone technique and evaluation of their biological properties[J]. *India. J. Chem.*, 1994, 33B: 888-891.
- [2] Kumar D, Chandra S, Dhillon K V, et al. An expeditious synthesis of 1-aryl-4-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines under solvent-free conditions using iodobenzene diacetate[J]. *Green. Chem.*, 2004, 6: 156-157.
- [3] Polshettiwar, V. Varma, R. S. Greener and rapid access to

bio-active heterocycles: Room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium[J]. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49: 397-400.

- [4] CEE V J, Frohn M J, Niera C, et al. S1P1 receptor agonists and use thereof[P]. WO:2009154775A1, 2009, 12, 23.
- [5] Ju Y H, Varma R S. Aqueous N-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: Microwave-assisted syntheses of N-azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives[J]. *J. Org. Chem.*, 2006, 71: 135-141.
- [6] McGregor S D, Senkbeil H O. Method for preparing 2,5-dichloro- and 2,5,6-trichloropyridines[P]. US:3947 457, 1976, 5, 30.
- [7] Ager E, Iddon B, Suschitzky H. Polyhalogeno-aromatic compounds. Part XXII. Some reactions of tetrachloro-4-methylsulphonylpyridine and related compounds[J]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1972(1): 133-138.
- [8] Katia S G, Tan T N, Nada M, et al. Deprotonative Metalation of Chloro- and Bromopyridines Using Amido-Based Bimetallic Species and Regioselectivity-Computed CH Acidity Relationships[J]. *Chem. Eur. J.*, 2011, 17: 13284-13297.
- [9] Yuko M, Hiroto Y, Toyonobu U. Total synthesis of the elastin crosslinker (+)-desmopyridine[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, 23(22): 1557-1563.
- [10] Hiroto Y, Toyonobu U. Total synthesis of the COPD biomarker desmosine via Sonogashira and Negishi cross-coupling reactions[J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(44): 5920-5922.

New Synthesis Methods of 3,5-dibromo-4-iodopyridine

YANG Weiqing, CHEN Qinglin, LIU Xieyang, FU Chao, PANG Yanping
(School of Physics and Chemistry, Xihua University, Chengdu 610039, China)

Abstract: Two new methods are proposed in the paper for the synthesis of 3,5-dibromo-4-iodopyridine. First, 3,4,5-tribromopyridine was synthesized from pyridin-4-amine by the reaction of bromination and diazotization. Then, 3,5-dibromo-4-iodopyridine was synthesized from the main starting material of 3,4,5-tribromopyridine by the halogen exchange reaction. When the two methods were compared in cost and yield, the results showed that the halogen exchange method with acetyl chloride was better than that of chlorotrimethylsilane.

Key words: 3,5-dibromo-4-iodopyridine; 3,4,5-tribromopyridine; pyridin-4-amine; synthesis