

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780047067.9

[51] Int. Cl.

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 27 日

[11] 公开号 CN 101636387A

[22] 申请日 2007.12.18

[21] 申请号 200780047067.9

[30] 优先权

[32] 2006.12.21 [33] US [31] 60/876,557

[86] 国际申请 PCT/US2007/025797 2007.12.18

[87] 国际公布 WO2008/082500 英 2008.7.10

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.19

[71] 申请人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 A·明特 B·斯托克斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲 林 森

权利要求书 3 页 说明书 13 页

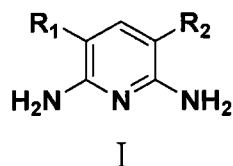
[54] 发明名称

由哌啶-2,6-二亚胺合成二氨基吡啶的方法

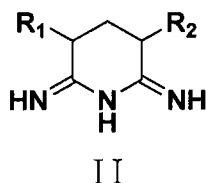
[57] 摘要

本发明提供了用于由哌啶-2,6-二亚胺来合成二氨基吡啶及相关化合物的液相方法,其在工业上用作多种有用材料的合成中的化合物和组分。所述合成通过脱氢芳构化处理的方法进行。

1. 用于合成如式(I)结构所述的化合物的方法



所述方法包括将如式(II)结构所述的化合物

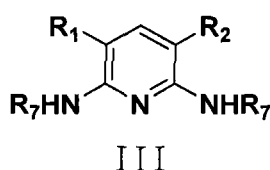


与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液氨中或在液氨和极性非质子溶剂的混合物中接触，以形成反应混合物；并且加热所述反应混合物以制得式(I)化合物；

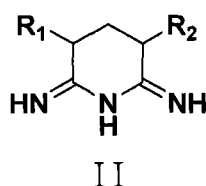
其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自 (a) H；(b) 烷基；(c) NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和烷基；(d) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基；和 (e) YR^6 其中 Y 选自 O 和 S，并且 R^6 选自 H、烷基，和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基。

2. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 和 R^2 之一或两者为 H。
3. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 和 R^2 之一或两者为 NH_2 。
4. 权利要求 1 的方法，其中所述反应混合物包含纯液氨。
5. 权利要求 1 的方法，其中所述反应混合物包含液氨和极性非质子溶剂。
6. 权利要求 1 的方法，其中所述反应混合物在不存在脱氢催化剂时包含化学氧化剂。
7. 权利要求 1 的方法，其中所述反应混合物在不存在化学氧化剂时包含脱氢催化剂。

8. 权利要求 1 的方法, 其中所述反应混合物包含化学氧化剂和脱氢催化剂。
9. 权利要求 1 的方法, 所述方法还包括使所述式(I)化合物经历反应以由此制备化合物、低聚物或聚合物的步骤。
10. 权利要求 9 的方法, 其中所制备的聚合物包括吡啶并双咪唑-2, 6-二基 (2, 5-二羟基对苯撑) 聚合物、或聚[(1, 4-二氢二咪唑[4, 5-b: 4', 5'-e]吡啶-2, 6-二基) (2, 5-二羟基-1, 4-苯撑)]聚合物。
11. 用于合成如式(III)结构所述的化合物的方法



所述方法包括将如式(II)结构所述的化合物



与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液态伯胺中或在液态伯胺和极性非质子溶剂的混合物中接触, 以形成反应混合物; 并且加热所述反应混合物以制得式(III)化合物;

其中 R^1 和 R^2 各自独立地

选自 (a) H; (b) 烷基; (c) NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和烷基;

(d) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基; 和 (e) YR^6 其中 Y 选自 O 和 S, 并且

R^6 选自 H、烷基, 和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基; 并且

其中所述伯胺是 NH_2R^7 , 其中 R^7 是烷基。

12. 权利要求 11 的方法, 其中 R^1 和 R^2 之一或两者为 H; 和/或 R^1 和 R^2 之一或两者为 NH_2 。
13. 权利要求 11 的方法, 其中 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

14. 权利要求 11 的方法，其中所述反应混合物包含纯液氨。
15. 权利要求 11 的方法，其中所述反应混合物包含液氨和极性非质子溶剂。
16. 权利要求 11 的方法，其中所述反应混合物在不存在脱氢催化剂时包含化学氧化剂。
17. 权利要求 11 的方法，其中所述反应混合物在不存在化学氧化剂时包含脱氢催化剂。
18. 权利要求 11 的方法，其中所述反应混合物包含化学氧化剂和脱氢催化剂。
19. 权利要求 11 的方法，所述方法还包括使所述式(I)化合物经历反应以由此制备化合物、低聚物或聚合物的步骤。
20. 权利要求 19 的方法，其中所制备的聚合物包括吡啶并双咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基对苯撑)聚合物、或聚[(1,4-二氢二咪唑[4,5-b:4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-苯撑)]聚合物。

由吡啶-2,6-二亚胺合成二氨基吡啶的方法

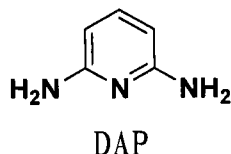
本专利申请要求享有 2006 年 12 月 21 日提交的美国临时申请 60/876,557 的优先权, 将其全文引入作为本文的一部分, 以用于各种目的。

技术领域

本发明涉及 2,6-二氨基吡啶及相关化合物的制备, 它们在工业上用作多种有用材料的合成中的化合物和组分。

发明背景

化合物 2,6-二氨基吡啶(“DAP”), 其由以下式结构表示



是用于制备刚棒聚合物(如 WO 94/25506 中所述)的单体以及染料、金属配体、药物和杀虫剂的有用原料。

通过 Chichibabin 氨基化反应的方法来制备 DAP 是熟知的, 其中吡啶在有机溶剂中与氨基钠反应。这是一个复杂的反应, 需要较苛刻的条件(例如在高压下 200°C)。此外, 从该复杂混合物处理氨基钠并且分离所需产品对于工业规模的生产是困难的操作。

Elvidge 和同事制备了吡啶-2,6-二亚胺(吡啶-2,6-二亚胺, “GI”)和数个吡啶-2,6-二亚胺衍生物, 如 J. Chem. Soc., 1959, 208-15 中所述。该作者试图通过蒸馏将它们与钽/碳在溶剂中加热, 以及用四氯苯醌或四氯邻苯醌处理使 2,6-二苯基亚氨基吡啶、 α -苯基吡啶-2,6-二亚胺和 3-苯基-2,6-二苯基亚氨基吡啶脱氢。他们显然没有发现取代的二

氨基吡啶形成的证据，并且他们似乎得出的结论是吡啶-2,6-二亚胺显示出不是很容易被脱氢，并且在脱氢的初步尝试中没有获得取代的二氨基吡啶形成的证据。

因此，仍然需要改善的用于吡啶衍生物形成的方法。

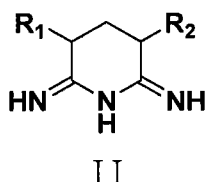
发明概述

本文所公开的发明包括制备二氨基吡啶及相关化合物的方法、制备二氨基吡啶及相关化合物可转变成的产品的方法、以及通过此类方法获得的和可获得的产品。

本发明的一个实施方案涉及用于合成如式(I)结构所述化合物的方法



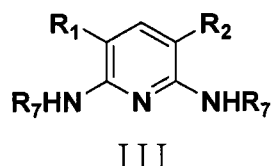
所述方法通过将如式(II)结构所述的化合物



与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液氨中或在液氨和极性非质子溶剂的混合物中接触，以形成反应混合物；并且加热该反应混合物以产生式(I)化合物；

其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自 (a) H；(b) 烷基；(c) NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和烷基；(d) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基；和 (e) YR^6 其中 Y 选自 O 和 S，并且 R^6 选自 H、烷基，和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基。

本发明的另一个实施方案涉及用于合成如式(III)结构所述的化合物的方法



所述方法通过将如式(II)结构所述的化合物



与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液态伯胺中或在液态伯胺和极性非质子溶剂的混合物中接触，以形成反应混合物；并且加热该反应混合物以产生式(III)化合物；

其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自 (a) H；(b) 烷基；(c) NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和烷基；(d) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基；和 (e) YR^6 其中 Y 选自 O 和 S，并且 R^6 选自 H、烷基，和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R^5$ 其中 R^5 是烷基；和

其中所述伯胺是 NH_2R^7 ，其中 R^7 是烷基。

关于此方法的另一个实施方案涉及制备式(I)或式(III)化合物的方法，所述方法还包括使式(I)或式(III)化合物经历反应（包括多步反应）以此制备化合物、单体、低聚物或聚合物的步骤。

发明详述

在如本文所述的方法中，由嘧啶-2,6-二亚胺及相关化合物来合成式(I)和(III)化合物通过在化学氧化剂和/或脱氢催化剂存在下脱氢芳构化处理的方法进行。

在这些方法的一个实施方案中，式(I)化合物如下制备：将式(II)化合物与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液氨中或在氨和极性非质子溶剂的混合物中接触，以形成反应混合物；并且加热该反应混合物以制得式(I)化合物。

在这些方法的另一个实施方案中，式(III)化合物如下制备：将式(II)化合物与化学氧化剂和/或脱氢催化剂在纯液态伯胺中或在液态伯胺和极性非质子溶剂的混合物中接触，以形成反应混合物；并且加热该反应混合物以制得式(III)化合物；其中所述伯胺是 NH_2R^7 。

在式(I)、(II)和(III)中， R^1 和 R^2 各自独立地选自 (a) H；(b) 烷基；(c) NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H 和烷基；(d) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^5$ 其中 R^5 是烷基；和 (e) YR^6 ，其中 Y 选自 O 和 S，并且 R^6 选自 H、烷基，和 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^5$ 其中 R^5 是烷基。在式(III)中， R^7 是烷基。

适用于 R^2 至 R^5 或 R^7 中的烷基的实例无限制地包括：

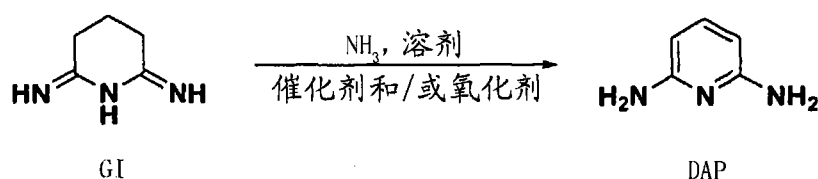
C_1 至 C_{18} 或 C_1 至 C_{10} 直链或支链的、饱和或不饱和的、取代或未取代的烷基；

C_3 至 C_{12} 脂环族的饱和或不饱和的、取代或未取代的烷基；或

C_6 至 C_{12} 芳族的取代或未取代的烷基。

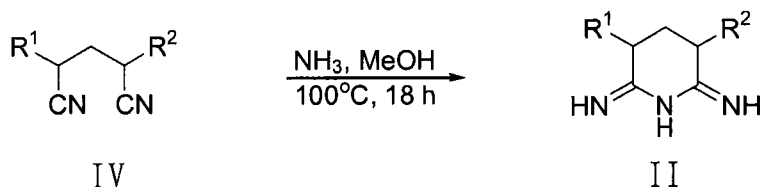
在各种实施方案中， R^2 至 R^5 或 R^7 中的任何一个或多个可以是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或苯基。在取代的烷基中，一个或多个 O 或 S 原子可任选地取代链中或环中的任何一个或多个碳原子，前提条件是所得的结构不包含 $-\text{O}-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-\text{S}-$ 部分，并且任何碳原子不能键合超过一个杂原子。

R^1 和 R^2 之一或两者优选为 H 或 CH_3 。当 R^1 和 R^2 各自为 H 时，式(II)化合物为 哌啶-2,6-二亚胺（哌啶-2,6-二亚胺，“GI”），而式(I)化合物为 2,6-二氨基吡啶（“DAP”），如下所示：



R^1 和 R^2 之一或两者可以为 NH_2 。当 R^1 和 R^2 各自为 NH_2 时，式(II)化合物为 3,5-二氨基哌啶-2,6-二亚胺（哌啶-2,6-二亚胺-3,5-二胺），而式(I)化合物为 2,3,5,6-四氨基吡啶（“TAP”），其本身是有用的工业中间体。 R^7 优选为 C_{1-6} 烷基。

如此方法中所使用的式(II)化合物可通过在氨和甲醇的混合物中加热相应的戊二腈(如结构式(IV)所述)合成,该合成使用例如改编自 Elvidge 等人的 J. Chem. Soc., 1959, 208-15 中的步骤:



接下来分离, 哌啶-2, 6-二亚胺(II)应该在惰性气氛中操作和储存以避免分解。

在此方法中, 式(II)化合物与化学氧化剂和/或脱氢催化剂接触。因此, 化学氧化剂和脱氢催化剂可各自与对方一起使用或不一起(即对方不存在时)使用。

适用于本文的化学氧化剂无限制地包括硫、二氧化硫、氧气、硒、2, 3-二氯-5, 6-二氰基对苯醌(“DDQ”)、2, 3, 5, 6-四氯对苯醌(“氯醌”)、氯化铝、氧化砷、二氧化锰、铁氰化钾、硝基苯、氯、溴、碘等。

如本文所用的脱氢催化剂可以是均相催化剂或非均相催化剂。适用于本文的脱氢催化剂通常包含至少一种金属或金属盐, 其中所述金属或金属盐选自例如第 IVA、VA、VIA、VIIA、VIII、IB 和 IIB 族的元素和所述元素的盐[这些族如参考文献例如 Cotton 和 Wilkinson 的 Advanced Inorganic Chemistry (Interscience New York, 第二版(1966))中的元素周期表所述]。具体的金属或金属盐可选自第 VIII 族元素和所述元素的盐(例如铁、钴和镍), 和/或铂系金属(包括钌、铑、钯、铱、铱和铂)。铂系金属和它们的盐是优选的, 更优选铂和钯以及它们的盐。还有有效的是海绵金属催化剂, 其无限制地包括雷尼铁、雷尼镍和雷尼钴。雷尼镍是优选的。

在非均相催化剂中, 可将金属或金属盐沉积在具有足够高的表面积的任何合适载体上。所述载体可以是无定形的, 或者可具有结晶结构, 或者可同时包含无定形和结晶部分。所述载体可以是固体金属氧化物或固体非

金属氧化物，各自具有表面 -OH 基团。此类金属氧化物的实例是来自三价和四价金属的那些，其可以是过渡金属或非过渡金属或任何稀土元素，如氧化铝、二氧化钛、氧化高钴、氧化锆、二氧化铈、氧化钼和氧化钨。典型的非金属氧化物的一个实例是二氧化硅。所述载体还可以是沸石或沸石类材料，所述材料具有由四面体构成的结构，所述四面体通过氧原子连在一起以产生具有分子尺寸的通道的延伸网络。所述沸石/沸石类材料在外部或内部表面具有 SiOH 和/或 AlOH 基团。所述载体还可以是活性炭、焦炭或木炭。所述载体优选是氧化铝、二氧化硅、硅质岩、二氧化铈、二氧化钛或碳中的至少一种，更优选是氧化铝、二氧化硅或碳。

所述液态氨或伯胺，不管是以纯态使用还是在溶剂中使用，通常均以每摩尔式(II)化合物约 1 至约 100 摩尔的量使用。当使用极性非质子溶剂时，合适溶剂的实例无限制地包括 1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺和吡啶。可使用混合溶剂，如 1,4-二氧杂环己烷加吡啶，但优选使用纯的氨或伯胺（术语“纯的”是指不存在溶剂）。

所述反应可以在通常为约 100°C 至约 300°C 的温度范围内进行。反应时间通常为约 1 至约 45 小时。所述反应优选在闭式容器中进行。

可以如所期望的那样分离和回收式(I)或(III)（“吡啶产物”）化合物。然而，在经历或不经历从反应混合物中回收的情况下，还可使所述吡啶产物经历其它步骤以将其转变成另一种产物，如另一种化合物（例如单体）或低聚物或聚合物。因此，此方法的另一个实施方案提供了通过反应（包括多步反应）将吡啶产物转变成另一种化合物或低聚物或聚合物的方法。可通过如上所述的方法制备吡啶产物，然后将其转变，例如通过使其经历聚合反应以由此制备低聚物或聚合物，如具有酰胺官能度、酰亚胺官能度、或脲官能度的那些，或者吡啶并双咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基对苯撑)聚合物。

在一个方法中，吡啶产物（如二氨基吡啶）可经由与二元酸（或二元酰卤）的反应转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中例如聚合反应在有机化合物溶液中进行，所述有机化合物在反应条件下为液体，是二元酸（二元酰卤）和二氨基吡啶两者的溶剂，并且对聚合产物具有溶胀或部分溶剂化作用。所述反应可在中等温度例如 100°C 下实施，并且优选在同样可溶于

所选溶剂中的酸受体的存在下实施。适宜的溶剂包括甲基乙基酮、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、包含 5% 氯化锂的二甲基甲酰胺、以及包含氯化季铵盐（如甲基三正丁基氯化铵或甲基三正丙基氯化铵）的 N-甲基吡咯烷酮。反应物组分的混合导致产生大量的热，并且搅拌也会导致产生热能。鉴于此原因，当需要冷却来保持所需温度时，在所述过程的整个期间对溶剂体系和其它物质进行冷却。与上述类似的方法描述于 US 3,554,966、US 4,737,571 和 CA 2,355,316 中。

在一个方法中，吡啶产物（如二氨基吡啶）还可经由与二元酸（或二元酰卤）的反应转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中例如在酸受体的存在下，溶于一种溶剂中的二氨基吡啶溶液与溶于第二溶剂中的二元酸或二元酰卤（如二酰氯）的溶液接触，所述第二溶剂与所述第一溶剂不混溶，以使聚合反应在两相界面处进行。所述二氨基吡啶可例如溶解或分散于含碱的水中，其中碱以足量使用以中和聚合反应期间生成的酸。氢氧化钠可用作酸受体。二元酸（二元酰卤）的优选溶剂是四氯乙烯、二氯甲烷、石脑油和氯仿。二元酸（二元酰卤）的溶剂应相对不是酰胺反应产物的溶剂，并且应与胺溶剂相对不混溶。优选的不混溶性阈值如下：可溶于胺溶剂中的有机溶剂应不超过 0.01% 重量至 1.0% 重量。将二氨基吡啶、碱和水一起加入，并且剧烈搅拌。搅拌器的高剪切作用是重要的。将酰氯溶液加入到含水浆液中。一般在 0℃ 至 60℃ 下，使接触进行例如约 1 秒至 10 分钟，并且优选在室温下进行 5 秒至 5 分钟。聚合反应快速发生。与上述类似的方法描述于 US 3,554,966 和 US 5,693,227 中。

在一个方法中，吡啶产物（如二氨基吡啶）还可经由与四元酸（或其卤化衍生物）或二酐的反应而转变成聚酰胺低聚物或聚合物，其中每种试剂（通常以等摩尔量）溶解于共同的溶剂中，并且将所述混合物加热至 100 至 250℃ 范围的温度，直至产物具有 0.1 至 2dL/g 范围的粘度。适宜的酸或酸酐包括二苯基甲醇-3,3',4,4'-四甲酸、1,4-双(2,3-二羧基苯氧基)苯二酸酐和 3,3',4,4'-二苯甲酮四甲酸二酐。适宜的溶剂包括甲酚、二甲苯酚、二甘醇二醚、γ-丁内酯和环丁砜。作为另外一种选择，可从反应混合物中回收聚酰胺-酸产物，并且通过与脱水剂如乙酸酐和 β-

甲基吡啶的混合物一起加热，进一步转变成聚酰亚胺。与上述类似的方法描述于 US 4,153,783、US 4,736,015 和 US 5,061,784 中。

吡啶产物（如二氨基吡啶）还可经由与多异氰酸酯的反应而转变成聚脲聚物或聚合物，其代表性实例包括甲苯二异氰酸酯、4,4'-二异氰酸二苯甲烷、己二异氰酸酯、苯二异氰酸酯。所述反应可在溶液中进行，如在环境温度下，在剧烈搅拌下将两种试剂溶解于环丁砜和氯仿的混合物中。通过与水或丙酮和水分离，然后在真空烘箱中干燥，将产物后处理。与上述类似的方法描述于 US 4,451,642 和 Kumar 的 "Macromolecules" (17, 2463 (1984)) 中。形成聚脲的反应还可在界面环境下进行，如将二氨基吡啶溶解于通常含有酸受体或缓冲剂的含水液体中。多异氰酸酯溶解于有机液体如苯、甲苯或环己烷中。剧烈搅拌后，在两相界面处形成聚合物产物。与上述类似的方法描述于 US 4,110,412 以及 Millich 和 Carraher 的 "Interfacial Syntheses" 第 2 卷 (Dekker, New York, 1977) 中。二氨基吡啶还可经由与光气的反应转变成聚脲，如在 US 2,816,879 中所述的界面方法中。

如 US 5,674,969 (将其全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的) 中所公开，可通过在多磷酸强酸中，在 100°C 以上至最多约 180°C 下缓慢加热并且在减压下，使 2,5-二羟基对苯二酸与四氨基吡啶的三盐酸化一水合物聚合，接着在水中沉淀；或如提交于 2005 年 3 月 28 日公布为 WO 2006/104974 的美国临时申请 60/665,737 (将其全文引入作为本文的一部分，以用于各种目的) 中所公开，通过在约 50°C 至约 110°C 的温度下混合单体，然后在 145°C 下形成低聚物，然后使低聚物在约 160°C 至约 250°C 下反应，可使吡啶产物（如二氨基吡啶）转变成吡啶并双咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基对苯撑)聚合物。如此制得的吡啶并双咪唑-2,6-二基(2,5-二羟基对苯撑)聚合物可以为例如聚(1,4-(2,5-二羟基)苯撑-2,6-吡啶并[2,3-d:5,6-d']二咪唑)聚合物、或聚[(1,4-二氢二咪唑[4,5-b:4',5'-e]吡啶-2,6-二基)(2,5-二羟基-1,4-苯撑)]聚合物。然而，其中的吡啶并双咪唑部分可以被苯并二咪唑、苯并二噻唑、苯并二噁唑、吡啶并二噻唑和吡啶并二噁唑中的任何一种或多种替换；而其中的 2,5-二羟基对苯撑部分可以被替换成一种或多种以下物质的衍生物：间苯二甲酸、

对苯二甲酸、2,5-吡啶二甲酸、2,6-萘二甲酸、4,4'-二苯基二甲酸、2,6-喹啉二甲酸、以及2,6-双(4-羧基苯基)吡啶并双咪唑。

实施例

可从如下所述的一系列实施例(实施例3至10)中了解本发明方法的有利特征和效用。这些实施例所基于的这些方法的实施方案仅仅是例证性的,并且选择那些实施方案来例证本发明并不表示这些实施例中未描述的条件、排列、方式、步骤、技术、构型或反应物不适用于实施这些方法,也并不表示这些实施例中未描述的主题在附加权利要求及其等同物范畴之外。

物质

以下物质用于实施例中。除非另有说明,所有的商业试剂如戊二腈(99%)、2-甲基戊二腈(99%)和丙胺(99%)得自Aldrich,并且如所收到的那样使用。除非另有说明,钯(10%重量,负载在活性炭上)或铂(5%重量,负载在活性炭上)浆液催化剂得自Aldrich并且用于所有的实验。无水氨(99.99%)得自Messer(GTS)。

方法

该反应的转化率和选择性受所使用的催化剂和条件影响。如本文所用,术语产物P的“选择性”是指最终产物混合物中P的摩尔分数或摩尔百分比。如本文所用,术语“转化率”是指所消耗的反应物的量占理论量的分数或百分比。因此,转化率乘以选择性等于P的最大“收率”。由于在操作过程如分离、处理、干燥等中样本会有损耗,因此实际收率(也被称为“净收率”)将通常略微小于最大收率。如本文所用,术语“纯度”是指所指定的物质在所得的分离的样品中实际所占的百分比。

除非另外指明,分别在500和100MHz记录 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振谱。除非另外指明,使用内标[分别为2,6-二-叔-丁基-4-甲基苯酚(BHT)和三甘醇二乙醚(EEE)],通过 ^1H 核磁共振谱积分或气相色谱(装有FID检测器的HP5890系列II)测定转化百分数(基于反应的原料的摩尔份数)和收率(基于反应生成的2,6-二氨基吡啶或2,6-二氨基-3-甲基吡啶(DAMP)的摩尔份数)。

缩写的含义如下：“eq.”表示当量，“h”表示小时，“g”表示克，“mg”表示毫克，“mmol”表示毫摩尔，“ μmol ”表示微摩尔，“mL”表示毫升，“M”表示摩尔，“MeOH”表示甲醇，“NMR”表示核磁共振谱，“Pd·C”表示钯碳催化剂，并且“Pt·C”表示铂碳催化剂。

实施例 1

哌啶-2,6-二亚胺的制备

将戊二腈(12.9g, 138.3mmol, 1eq.)与 NH_3 (174.0mL 的 2M 的 MeOH 溶液, 347.0mmol, 2.5 eq.)合并并在 250mL 不锈钢摇动器中。向其中加入 NH_3 (15.9g, 936.3mmol, 6.8eq.)并且将反应混合物在 100℃ 加热 18 小时。然后将反应混合物在真空中浓缩以得到棕色固体。通过 ^1H NMR 测定, 粗反应混合物中的化学转化率为 77%, 选择性>95%。用无水甲苯(200mL)洗涤粗料, 并且通过真空过滤分离, 以得到 10.98g 为棕色固体的产品, 通过 ^1H NMR 测定, 分离收率为 72%, 选择性>95%。回收上清液并且在真空中浓缩以得到 2.77g 深色油, 通过 ^1H NMR 表征为未反应的戊二腈(纯度>95%)。相加的质量回收率为 93%。

实施例 2

3-甲基哌啶-2,6-二亚胺的制备

将 2-甲基戊二腈(14.9g, 137.9mmol, 1eq.)与 MeOH(172ml, 0.8M)和 NH_3 (21.96g, 1.29mol, 9.3eq.)合并并在 250mL 不锈钢摇动器中。将反应混合物在 100℃ 加热 18 小时。然后将反应混合物在真空中浓缩以得到灰色固体。通过 ^1H NMR 测定, 粗反应混合物中的化学转化率为 70%, 选择性>95%。用无水甲苯(200mL)洗涤粗料, 并且通过真空过滤分离, 以得到 11.54g 为棕色固体的产品, 通过 ^1H NMR 测定, 分离收率为 67%, 选择性>95%。回收上清液并且在真空中浓缩以得到 4.34g 深色油, 通过 ^1H NMR 表征为未反应的 2-甲基戊二腈(纯度>95%)。相加的质量回收率为 96.1%。

实施例 3 至 7 说明了 2,6-二氨基吡啶的制备。在实施例 3、4 和 5 中, 催化剂的量不相同。在实施例 6 中, 增加了 NH_3 的浓度。在实施例 7 中, 使用 Pt 催化剂代替 Pd。

实施例 3

将依照实施例 1 生产的哌啶-2,6-二亚胺(111mg, 0.99mmol, 1eq.)与 Pd·C(52mg, 0.05mmol, 5mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中, 向其中加入液态 NH₃(1.0g, 58.7mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度, 并且将过量的 NH₃通过 N₂ 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中, 通过注射式过滤除去催化剂, 并且在真空中浓缩粗反应混合物。哌啶-2,6-二亚胺的转化率>95%, 得到 0.12mmol 的 2,6-二氨基吡啶, 净收率为 11.9%。

实施例 4

将依照实施例 1 生产的哌啶-2,6-二亚胺(111mg, 0.99mmol, 1eq.)与 Pd·C(100mg, 0.10mmol, 10mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中, 向其中加入液态 NH₃(1.0g, 58.7mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度, 并且将过量的 NH₃通过 N₂ 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中, 通过注射式过滤除去催化剂, 并且在真空中浓缩粗反应混合物。哌啶-2,6-二亚胺的转化率>95%, 得到 0.14mmol 的 2,6-二氨基吡啶, 净收率为 13.7%。

实施例 5

将依照实施例 1 生产的哌啶-2,6-二亚胺(111mg, 0.99mmol, 1eq.)与 Pd·C(200mg, 0.20mmol, 20mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中, 向其中加入液态 NH₃(1.0g, 58.7mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度, 并且将过量的 NH₃通过 N₂ 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中, 通过注射式过滤除去催化剂, 并且在真空中浓缩粗反应混合物。哌啶-2,6-二亚胺的转化率>95%, 得到 0.10mmol 的 2,6-二氨基吡啶, 净收率为 10.4%。

实施例 6

将依照实施例 1 生产的哌啶-2,6-二亚胺(80mg, 0.72mmol, 1eq.)与 Pd·C(200mg, 0.20mmol, 26mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中, 向其中加入液态 NH₃(1.0g, 58.7mmol,

82eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度，并且将过量的 NH_3 通过 N_2 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中，通过注射式过滤除去催化剂，并且在真空中浓缩粗反应混合物。哌啶-2,6-二亚胺的转化率 > 95%，得到 0.07mmol 的 2,6-二氨基吡啶，净收率为 10.0%。

实施例 7

将依照实施例 1 生产的哌啶-2,6-二亚胺(111mg, 0.99mmol, 1eq.)与 Pt·C(390mg, 0.10mmol, 10mol% 的 5% 重量的负载在碳上的 Pt)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中，向其中加入液态 NH_3 (1.0g, 58.7mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度，并且将过量的 NH_3 通过 N_2 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中，通过注射式过滤除去催化剂，并且在真空中浓缩粗反应混合物。哌啶-2,6-二亚胺的转化率 > 95%，得到 7.00 μmol 的 2,6-二氨基吡啶，净收率为 0.70%。

实施例 8

3-甲基吡啶-2,6-二胺的制备

将依照实施例 2 生产的 3-甲基哌啶-2,6-二亚胺(124mg, 0.99mmol, 1eq.)与 Pd·C(100mg, 0.10mmol, 10mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd)合并并在 10mL 的 Hastelloy 振荡管中，向其中加入液态 NH_3 (1.0g, 58.7mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度，并且将过量的 NH_3 通过 N_2 吹扫除去。将粗混合物悬浮在 10mL 无水 MeOH 中，通过注射式过滤除去催化剂，并且在真空中浓缩粗反应混合物。戊二腈的转化率为 100%，得到 0.02mmol 的 3-甲基吡啶-2,6-二胺，净收率为 2%。

实施例 9

2,6-二氨基-3,5-二甲基吡啶的制备

使用实施例 2 的步骤，由 2,4-二甲基戊二腈制备 3,5-二甲基哌啶-2,6-二亚胺。将一当量的 3,5-二甲基哌啶-2,6-二亚胺与 Pd·C 催化剂合并并在 Hastelloy 振荡管中，向其中加入液态 NH_3 (59 eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。将混合物冷却至环境温度，并且将过量的 NH_3 通过 N_2 吹扫除去。将粗混合物悬浮在无水 MeOH 中，通过注射式过滤除去催化剂，

并且在真空中浓缩粗反应混合物。3,5-二甲基吡啶-2,6-二亚胺的转化率 > 90%，以至少 1% 的净收率得到 2,6-二氨基-3,5-二甲基吡啶。

实施例 10

N,N-二丙基吡啶-2,6-二胺的制备

将依照实施例 1 生产的吡啶-2,6-二亚胺 (675mg, 6.1mmol, 1eq.) 与 Pd·C (320mg, 0.31mmol, 5mol% 的 10% 重量的负载在碳上的 Pd) 合并并在 75mL 的 Hastelloy 振荡管中，向其中加入丙胺 (21.6g, 364.9mmol, 59eq.)。将混合物在 200℃ 加热 45 小时。通过注射式过滤除去催化剂，并且在真空中浓缩粗反应混合物。戊二腈的转化率为 100%，得到 1.62mmol 的 N,N-二丙基吡啶-2,6-二胺，净收率为 27%。

本文在一个或多个具体实施方案的上下文中描述了本发明的某些方法的特征，所述实施方案结合了各种此类特征。然而本发明的范畴不限于任何具体实施方案中的单独某几个特征的描述，并且本发明还包括 (1) 少于任何所述实施方案的所有特征的次组合，所述次组合的特征在于不存在形成次组合所省略的特征；(2) 每一个独立包括在任何所述实施方案的组合中的特征；和 (3) 通过任选可与本文其它处公开的其它特征一起，仅将两个或更多个所述实施方案中的选定的特征归类而形成的其它特征的组合。

在本说明书中，除非在使用情形下另外明确指明或相反指明，其中本发明主题的实施方案被论述或描述为包含、包括、含有、具有、涵盖或包容一些特征或要素，除了明确论述或描述的那些以外，一个或多个特征或要素也可存在于实施方案中。然而，本发明主题的一个可供选择的实施方案可被论述或描述为基本上由一些特征或要素组成，其中将会显著地改变操作原理或实施方案显著特性的实施方案特征或要素不存在于本文中。本发明主题的另一个可供选择的实施方案可被论述或描述为基本上由一些特征或要素组成，在所述实施方案或其非本质变型中，仅存在所具体论述或描述的特征或要素。