

4-氨基吡啶的合成技术进展及其应用

郭玉良 胡熙恩

(清华大学核能技术设计研究院, 北京 100084)

摘要: 评述了 4-氨基吡啶的合成研究进展, 重点介绍了硝基氮氧化吡啶法工艺。概括介绍了 4-氨基吡啶在医药、农药、染料等领域的应用状况以及在国内外的生产现状。指出 4-氨基吡啶合成工艺的难点在于降低生产成本, 提高反应收率以及减少环境污染。建议从催化加氢还原或电化学还原过程中找到一条合乎国情的工艺路线, 以推动我国吡啶系列产品的研发工作。

关键词: 4-氨基吡啶; 硝基氮氧化吡啶法; 电还原; 电合成

中图分类号: TQ151.4; TQ226.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2004)05-0016-03

Synthetic development and applications of 4-aminopyridine

GUO Yu-liang, HU Xi-en

(Institute of Nuclear Energy Technology, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: The research progress of 4-aminopyridine synthesis was reviewed, with the emphasis on 4-nitropyridine N-oxide process. The application of 4-aminopyridine in pharmaceuticals, pesticides, dyes and other fields was summarized and the production situation at home and abroad was analyzed briefly. The research in future on preparing 4-aminopyridine would be to cut down the cost of production, improve the reaction yield and reduce the environmental pollution. It was suggested that China must find a reasonable route from the catalytic hydrogen or electroreduction process to prompt the research and development of pyridine derivatives.

Key words: 4-aminopyridine; 4-nitropyridine N-oxide process; electroreduction; electrosynthesis

4-氨基吡啶是合成医药、农药、染料的重要中间体, 也可用作食品添加剂、超高效酰化催化剂等物质的原料, 还可直接用作药物及分析检测试剂^[1-6]。目前, 氨基吡啶类化合物的应用仍处于开发阶段。

1 4-氨基吡啶合成技术进展

1.1 硝基氮氧化吡啶法

该法以吡啶为起始原料, 经氧化制得氮氧化吡啶, 再经混酸硝化制成 4-硝基氮氧化吡啶, 最后还原得 4-氨基吡啶。

1.1.1 氮氧化吡啶的制备

根据反应机理不同, 氮氧化吡啶的制备可分为直接氧化法和催化氧化法。

直接氧化法常用的氧化剂有过氧化氢^[1-6]和过氧乙酸^[7]。过氧化氢氧化法具有过程简单、条件温和、收率高的优点。缺点是作为介质的冰醋酸需求量大, 操作麻烦, 在反应结束时须加入大量的氢氧化钠中和; 且耗时长, 造成间歇性操作的生产效率低下。过氧乙酸氧化法具有反应时间短, 冰醋酸使用量小的优点; 但过氧乙酸稳定性差, 高温易分解, 影

响氧化产率, 且过氧酸易爆炸, 也是合成中存在的问题。

催化氧化法的关键是选用合适的催化剂。文献^[8-14]报道的催化剂有阳离子交换树脂、过氧酸/酐、过钨酸盐、杂多酸、硫酸/硫酸氢钠以及钛硅分子筛 TS-1 等。阳离子交换树脂法的双氧水消耗量小, 但反应速度慢, 反应很难进行彻底。过氧酸/酐法具有成本高、工艺过程复杂、环境污染严重的缺点。过钨酸盐法产率较高, 但催化剂价格太高, 同时要求过氧化氢有较高的浓度。杂多酸具有非常高的活性, 反应时间较短; 同时由于具有酸的性质, 避免了反应中加入大量的醋酸, 较直接氧化法有较大改进。硫酸/硫酸氢钠法具有反应时间短、溶剂耗量少、催化剂价格低且容易获得的优点。TS-1 分子筛作为催化剂, 不仅具有较好的催化活性、稳定性和重复使用性, 而且极大地减少了副产物的生成, 降低了氧化过程对环境的污染和设备的腐蚀。

1.1.2 硝基氮氧化吡啶的制备

4-硝基氮氧化吡啶的制备一般采用传统的硝化方法, 即在强搅拌条件下利用浓硫酸和发烟硝酸的

收稿日期: 2003-12-08; 修回日期: 2004-02-04

作者简介: 郭玉良(1976-), 男, 博士; 胡熙恩(1940-), 男, 本科, 研究员, 博士生导师, 主要从事化工分离和电化学合成方面的研究, 通讯联系人, 010-89796083, huxien@mail.tsinghua.edu.cn。

混合液硝化,收率在90%以上^[1-3,14]。该法由于混酸的浓度高,吸水能力强,有利于硝化反应的进行。但反应生成的废酸需用大量碱中和,污染严重;且由于产品极性较强,溶解度较大,溶剂萃取效果差,造成收率偏低。因此有学者提出采用硝酸盐代替发烟硝酸进行硝化,该过程收率在90%左右^[11,15]。金属硝酸盐可在比较温和的条件下进行反应,并可提高硝化产物中对位异构体的生成比例。但金属硝酸盐作硝化剂要求原料严格无水,只有将氮氧化吡啶高真空精馏后才能获得较高收率。因此,选择适宜的硝化剂,是提高合成收率、减少有机溶剂用量和降低废水处理的关键。

1.1.3 氨基吡啶的制备

由于硝基氮氧化吡啶的制备工艺大体相同,所以对氨基吡啶合成路线的研究主要集中在对硝基吡啶的还原过程。根据采用的还原剂不同该过程分为金属还原法、催化加氢还原法和电化学还原法。

(1) 金属还原法

将硝基还原为氨基最常用的方法就是金属还原法^[2,5-6,15-18],常用的金属有铁粉、锡粉、锌粉、钛以及低价的氯化锡、氯化钛等物质。国内一般都采用铁粉和盐酸或醋酸体系来实现4-硝基氮氧化吡啶的还原,该法氨基吡啶的收率一般都在85%以上。国外M. Malinowski等采用低价的金属钛浆状物或它的氯化物对硝基氮氧化吡啶进行还原,产品收率在90%以上^[16]。采用金属还原硝基化合物的工艺产物收率较高,过程较简单,技术较为成熟,但反应结束后易形成浆状物,生产上处理难度大,环境污染和设备腐蚀严重;且反应结束后,为将产物分离出来须采用低沸点有机化合物,从而造成溶剂的挥发,成本增加。采用金属钛浆状物或它的氯化物还原硝基氮氧化吡啶的工艺,虽然可得到高收率的产品,但催化剂的制备较难,需要在无水条件下进行,且对原料纯度要求较高,不利于工业化生产。

(上接第15页)

- [22] BASF AG. Production of amines from an olefin and ammonia or a primary or secondary amine[P]. US 4929759, 1990-05-29.
- [23] BASF AG. Process for the preparation of amines from olefins using pillared clays[P]. EP 752411A2, 1997-01-08.
- [24] BASF AG. Process for aminating a mixture obtained in cracking a mineral oil fraction with ammonia or a primary or secondary amine over specific heterogeneous catalysts[P]. US 5763668, 1998-06-09.
- [25] BASF AG. Preparation of amines from olefins over boron beta-zeolites [P]. US 6143934, 2000-11-07.
- [26] BASF AG. Preparation of amines from olefins over zeolites of the type SSZ-37[P]. US 5739405, 1998-04-14.

(2) 催化加氢还原法

鉴于铁粉还原带来的诸多缺点,国内外学者提出催化加氢4-硝基氮氧化吡啶的方法,并取得了良好效果^[17-19]。常用的加氢催化剂有PtO₂、Raney镍、Pd/C、TiCl₄-LiAlH₄及Pd/Al₂O₃。主要是由于该类催化剂活性较高,选择性好且PtO₂、Raney镍对氮氧键具有较好的还原能力。薛勇等^[18]研究了在HCOONH₄-Pd/C条件下,常压催化加氢制备4-氨基吡啶,收率为90%。赵岷等^[14]采用Pd/Al₂O₃作催化剂,无水乙醇作溶剂,催化合成了4-氨基吡啶,收率为85.6%。

催化氢化法较之金属还原法有了较大的飞跃,但因PtO₂或Pd/Al₂O₃作催化剂的成本较高,不宜在工业上大量使用;Raney镍易中毒,较难重复使用,使生产成本增加;采用Pd/C作催化剂,乙醇作溶剂,还原氮氧键有一定困难,并且采用贵金属作催化剂的成本较高。因此从总体上说,采用催化加氢法制备4-氨基吡啶能否有效回收贵金属催化剂,降低生产成本是关键。

(3) 电化学还原法

作为“绿色化学”过程重要分支的电化学引起了人们的关注。J. Hranilovic等^[20]曾采用汞作阴极,铂丝作阳极,在酸性体系中对吡啶类氮氧化物的电化学还原过程进行研究,4-氨基吡啶的收率为59.5%,电流效率为30%~35%。笔者在自制的H型阳离子隔膜电解槽中以钛基二氧化铅为阳极,铅粒为阴极,10%的硫酸为阳极液,硫酸铵为支持电解质,pH值为3,质量分数为1%的4-硝基氮氧化吡啶水溶液为阴极液,电解温度50℃及4.4V槽压下电解还原。4-氨基吡啶的收率为88.2%,电流效率为44.1%。

1.2 异烟酰胺法

郑嗣华等^[21]以异烟酸为原料,经酯化、酰胺化及霍夫曼降解合成了4-氨基吡啶,总收率可达50%

- [27] BASF AG. Preparation of amines from olefins on zeolites of the MCM-49 or MCM-56 type[P]. US 5840988, 1998-11-24.
- [28] BASF AG. Preparation of amines from olefins over NU-85 zeolites[P]. US 5874621, 1999-02-23.
- [29] BASF AG. Preparation of amines from olefins on boron-MCM-22 or ERB-1 zeolites[P]. US 5877352, 1999-03-02.
- [30] BASF AG. Preparation of amines from olefins over zeolites having an NES structure[P]. US 6350914B1, 2002-02-26.
- [31] Hölderich W F, Heitmann G. [J]. Catalysis Today, 1997, 38(2): 227-233.
- [32] Hayes K S. [J]. Appl Catal A: General, 2001, 221(1-2): 187-195.

以上。该法反应条件温和,收率较高;但该路线由于使用高毒性且具有强烈腐蚀性的液溴,工业化生产对设备材料要求苛刻,且对人体伤害较大需要严格的防护措施。

2 4-氨基吡啶应用概况

首先,4-氨基吡啶本身可以直接用作药物。作为一种非选择性钾通道阻断剂,主要阻断瞬时外向钾电流通道,同时对其他类型钾通道也有一定阻断作用,常常用作药理研究中的工具药^[22];作为钾通道抑制剂在临床上可用来治疗神经方面的疾病,如重症肌无力等,大剂量时还可用作有效的发厥药^[23];4-氨基吡啶能提高运动神经控制和感觉能力,降低慢性疼痛和痉挛状态脊髓疼痛^[24];另外,在最近国际会议上曾有学者报道4-氨基吡啶作为新药可用于治疗脊髓损伤^[25]。此外,4-氨基吡啶还是制备众多药物的中间体。4-氨基吡啶衍生物可抑制脑乙酰胆碱酯酶,并可用于治疗阿耳茨海默氏病^[26];它是合成新型降压药吡那地尔的重要原料^[2];通过乙酰化、还原、成盐反应,可以制成抗生素4-乙酰胺基吡啶醋酸盐;通过烷基化、季铵化反应制成抗金球菌的抗生素;它也是制备强心剂、抗病毒剂、灭菌剂、抗心律不齐药、治溃疡药等的中间体。

含吡啶基团的新型农药种类繁多,具有很强的生理活性。该类农药不仅高效、低毒、广谱,而且对人及动物具有卓越的环境相容性,符合当前农药的发展趋势。4-氨基吡啶是合成这类化合物的重要中间体,以它为原料可以在吡啶环的4位上引入多种原子或原子团。作为4-氨基吡啶衍生物的2-氯-4-氨基吡啶是一种重要的有机合成中间体,用它可以合成N-(2-氯-4-吡啶基)脲类新型植物生长调节剂^[27]。此外,欧美国家直接将4-氨基吡啶用作驱鸟剂。

除了用作药物外,4-氨基吡啶还有许多其他方面的应用。4-氨基吡啶经重氮化、偶联、成盐反应可制成阴离子染料碘化-1-甲基-4-(4-二乙基胺基苯偶氮)-吡啶盐^[6]。硫脲及其相关化合物是合成医药、农药的重要中间体,最近该类化合物又以其在超分子化学领域中的应用,引起了人们极大的关注。K. Kumamoto 等^[28]在高压条件下,用异硫氰酸盐与4-氨基吡啶反应制得了吡啶并硫脲。烷氨基吡啶作为高效普适的酰化催化剂得到了制药、精细合成等领域的极大关注,黄积涛等^[29]以4-氨基吡啶为主要原料合成出多种带有超亲核催化基团的逐步聚合反

应单体,并对其结构进行了表征。此外,4-氨基吡啶还可用于制备4-溴吡啶、4-氯吡啶盐酸盐、4-巯基吡啶、3,5-二氯-4-氨基吡啶及其他一些有重要用途的化合物。

3 国内外生产现状

氨基吡啶类化合物在国内市场前景较为看好,然而我国4-氨基吡啶生产能力有限,年产量在200 t左右且大部分产品销往欧洲。除河北亚诺化工有限公司和南京金陵化工厂外,国内其余厂家生产规模不大或已停产,且现有工艺存在污染严重的难题,所以寻找新的生产工艺是必要的。为此,多所科研单位于最近几年都曾对该课题产生过浓厚的兴趣。有的对铁粉还原工艺进行了改进,有的对催化加氢工艺进行了探讨。虽然催化加氢较之以前的铁还原有了较大的改进,但贵金属的使用增加了生产成本,在竞争日益激烈的今天寻求成本更低,生产过程更加清洁的新工艺是必要的。

国外4-氨基吡啶的生产工艺大多采用铁粉还原的路线。20世纪90年代初波兰曾报道了采用低价钛浆状物还原氮氧化硝基吡啶的工艺,但近期未有4-氨基吡啶合成工艺的报道。国外的精力主要集中在了对氨基吡啶类化合物的应用开发研究方面。就现在的国际市场来看,日本对4-氨基吡啶的需求量较大,目前正进行氨基吡啶类化合物整体的应用研究,生产厂家有广荣化学工业公司(Koei Chemical Co., Ltd.)和有机合成药品工业公司(Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.)。欧美的生产厂家主要有雷利塔公司(Clarita Ltd.)。

4-氨基吡啶作为有重要用途的精细化工产品,有着良好的应用前景。从上述分析来看,如何降低生产成本,提高反应收率,减少环境污染,是4-氨基吡啶合成过程的主要问题。期望能从催化加氢还原或电化学还原过程中找到一条合乎国情的工艺路线,以推动我国吡啶系列产品的研发工作,增强我国精细化工产品的国际竞争力。

参考文献

- [1] 葛春华,张鹏,关伟,等.[J].辽宁化工,2003,32(1):34-36.
- [2] 任勇,刘静,华维一.[J].化学试剂,1998,20(4):240-241.
- [3] 朱秋华,陈卫民.[J].中国医药工业杂志,2000,31(12):556-557.
- [4] 袁环.[J].化学世界,1995,36(11):580-581.
- [5] 杨春常,范平,黄治清,等.[J].辽宁化工,1991,(3):36-37.
- [6] 黄治清,杨春常,孙景奇,等.[J].化学世界,1985,26(1):9-11.

(下转第20页)

性较高,但由于该类催化剂较强的酸性和较小的孔径,所得的裂解产物主要为 C_5 以下的气态烃类^[1],因此,当以 C_5 以上的烃类(用作液体燃料)为裂解目标产物时,该类催化剂是不合适的。而将该类催化剂用于催化聚苯乙烯的裂解反应时,几乎得不到苯乙烯单体,其主要产物是苯^[2]。另外,由于其较小的孔径,该类催化剂较容易因为结炭而失活^[3]。许多研究者^[4-6]将各种类型的小孔分子筛催化剂用于催化废聚乙烯和聚苯乙烯的裂解反应,其结果与文献[1-3]报道的结果基本一致。由于塑料分子的体积较大,使其很难进入小孔分子筛孔道内进行反应,从而限制了催化剂的有效活性和选择性。事实上,一些研究者研究指出,聚烯烃在小孔分子筛上的裂解反应主要发生在位于外表面的酸位处^[4,7]。

另一种最近报道的研究是采用一系列具有不同孔径的催化剂的组合,其中具有较大孔径的催化剂可促进长聚合物链的裂解,而小孔径的催化剂有利于部分裂解产物的进一步转化与重整。该方法在采用两段工艺催化裂解聚乙烯工艺中是成功的,采用的催化剂是无定形 $SiO_2 - Al_2O_3$ 和 HZSM-5 沸石,该工艺改善了汽油的收率和辛烷值^[8]。

Aguado 等^[9]采用 HMCM-41 中孔分子筛和纳米级 HZSM-5(n -HZSM-5)小孔分子筛为催化剂,研究了聚丙烯(PP)、低密度聚乙烯(LDPE)及高密度聚乙烯(HDPE)混合物的催化裂解反应,利用间歇式反应器研究了塑料催化剂质量比及温度对裂解反应结果

的影响。结果表明,2种催化剂都具有较高的催化活性,当温度从 375℃ 到 450℃ 或当塑料催化剂质量比从 200 到 4 时,塑料几乎完全裂解转化。但在这 2 种催化剂上得到的产品分布完全不同,这与裂解机理不同有关, n -HZSM-5 因具有高的外表面积和强的酸位,有利于聚合物的链端剪切反应,从而导致低沸点烃类的生成,即 80% ~ 90% 的产物为 C_{3-6} 烃类。相反,在 HMCM-41 上得到的是较高沸点的产物(C_{5-22}),这说明无规剪切反应占主导地位,这归因于该催化剂具有较大的孔径和中等的酸性。以 HMCM-41 为催化剂,通过改变反应温度和/或塑料催化剂质量比,可以对产物分布进行优化,使得汽油馏分和柴油馏分的选择性高达 90%。

2 MCM-41 中孔分子筛催化裂解

采用通常的 $SiO_2 - Al_2O_3$ 和小孔分子筛催化剂对聚烯烃废塑料进行三级回收利用的难度较大。其原因有三:首先,聚烯烃的极性小、稳定性好,从热力学分析,裂解过程是不利的,需较高的裂解温度,从而容易结炭导致催化剂失活,这对催化剂的稳定性提出了更高的要求;其次,聚烯烃的裂解产物复杂且分布宽,这就要求催化剂具有更高的选择性;第三,聚合物分子立体障碍较大,很难进入通常的小孔分子筛催化剂的狭窄孔道内进行反应,且反应产物在狭窄孔道内不能及时扩散出,堵塞其孔道,从而降低催化剂的有效活性和选择性,并缩短其使用寿命。

(上接第 18 页)

- [7] 李在峰,罗富英.[J].有机化学,2002,22(4):233-238.
- [8] 王长守,黄建良,张志杰,等.[J].陕西化工,1999,28(2):23-25.
- [9] Tao L, Xin Z, Yi M. [J]. Chinese Chemical Letters, 1996, 7(10): 907-908.
- [10] 钱进省,朱晓俊.[J].中国医药工业杂志,1996,27(9):419.
- [11] 张启戎,左军,陈学林,等.[J].化学研究与应用,2002,14(4):383-386.
- [12] 杨汉民,姚卡玲,王薇,等.[J].中南民族学院学报,1998,17(3):9-12.
- [13] 高铁男,殷蕴婷,王旭,等.[J].天津工业大学学报,2001,20(1):21-24.
- [14] 赵岷,李新华.[J].锦州师范学院学报,2000,21(2):41-44.
- [15] 李永强,陈煦,张和,等.[J].天津化工,2000,(4):23-24.
- [16] Marek M, Lukasa K. [J]. J prakt Chem, 1988, 330(1): 154-158.
- [17] 王志祥,张志炳.[J].中国医药工业杂志,2001,32(2):83-84.
- [18] 薛勇,胡晓春,董中朝,等.[J].精细化工,1999,16(4):40-44.
- [19] 山东新华制药股份有限公司.4-氨基吡啶及衍生物的制备方法[P].CN 1311185A,2001-09-05.
- [20] Hranilovic J, Korunecv D, Gustak E. [J]. Electrochemical Technology, 1968, 6(1-2):62-64.
- [21] 郑嗣华,董庆洁,王莘,等.[J].天津理工学院学报,1999,15(增刊):80-82.
- [22] 傅丽英,李泮,夏国瑾,等.[J].药学报,2001,36(4):250-253.
- [23] Armstrong C M, Loboda A. [J]. Biophysical Journal, 2001, 81(2): 895-904.
- [24] Canadian Spinal Research Organization. Use of 4-aminopyridine in the reduction of chronic pain and spasticity in a spinal cord injured patient [P]. US 5545648, 1996-08-13.
- [25] Lammertse D, Graziani V, Katz M A, et al. [J]. Neurology, 2002, 58(7):A33-A33.
- [26] 美国辉瑞有限公司.4-氨基吡啶衍生物类[P].CN 1032440A, 1989-04-19.
- [27] 王亚楼,刘旭桃.[J].江苏化工,1994,22(3):15-16.
- [28] Kumamoto K, Misawa Y, Tokita S, et al. [J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(6):1035-1038.
- [29] 黄积涛,曹爱丽,邵仕香,等.[J].化学世界,1994,35(4):188-190. ■