

# Synthesis and Analysis of 2-Chloromethyl-3,5-Dimethyl-4-Methoxypyridine

Xiangying Chen, Fangfang Fan, Jiamei Xia, Qianfeng Zhang\*

Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology, Ma'anshan Anhui  
Email: \*zhangqf@ahut.edu.cn

Received: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2016; accepted: Dec. 4<sup>th</sup>, 2016; published: Dec. 9<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

2-Chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine was synthesized by use of 2,3,5-trimethylpyridine as the starting material. The synthetic route contains five steps including *N*-oxidation, nitration, nucleophilic substitution, alcoholation and chloromethylation. The target product was qualitatively and quantitatively analyzed using <sup>1</sup>H NMR, FT-IR, and HPLC testing methods.

## Keywords

2,3,5-Trimethylpyridine, 2-Chloromethyl-3,5-Dimethyl-4-Methoxypyridine, Intermediate, Analysis

## 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶的合成及分析

陈向莹, 范芳芳, 夏佳美, 张千峰\*

安徽工业大学分子工程与应用化学研究所, 安徽 马鞍山  
Email: \*zhangqf@ahut.edu.cn

收稿日期: 2016年11月3日; 录用日期: 2016年12月4日; 发布日期: 2016年12月9日

## 摘要

以2,3,5-三甲基吡啶为起始原料, 经*N*-氧化、硝化、亲核取代、重排水解和氯甲基化等五大步骤而制得\*通讯作者。

文章引用: 陈向莹, 范芳芳, 夏佳美, 张千峰. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶的合成及分析[J]. 有机化学研究, 2016, 4(4): 100-104. <http://dx.doi.org/10.12677/jocr.2016.44014>

2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶的合成与工艺。并通过<sup>1</sup>HNMR、FT-IR、HPLC等测试手段对2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶产品进行定性和定量分析。

## 关键词

2,3,5-二甲基吡啶, 2-氯甲基-3,5-甲基-4-甲氧基吡啶, 中间体, 分析

## 1. 引言

兰索拉唑(Lansoprazole)一般被用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡和反流性食管炎等疾病, 是由日本武田公司开发上市的第二代质子泵抑制剂[1]。合成兰索拉唑的重要中间体是 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐, 其合成路线一般是采用 2,3,5-三甲基吡啶为原料, 经 N-氧化、硝化、取代、重排、水解和氯甲基化等五步合成最终可得到目标产物[2]。此路线对其他吡啶系列的衍生物也同样适用, 但是由于各原料以及产品的性质略有不同, 具体的吡啶衍生物的合成条件必然会有差异。欧洲有一篇相关专利报道了一系列吡啶衍生物的合成方法, 但是该专利没有对最佳的合成条件和参数进行优化, 工艺中部分反应仍需持续反应数天才能反应完全[3]。虽然有很多关于吡啶衍生物合成的报道, 但能够用于工业化生产的合成工艺仍然有较大的改进空间。

## 2. 实验部分

### 2.1. 试剂与仪器

#### 2.1.1. 仪器

- 1) 红外光谱 FT-IR 运用 Nicolet 的 Nicolet 6700 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片法;
- 2) 液相色谱 LC 在岛津 UFLC-2010 PLUS 高效液相色谱仪上测出;
- 3) 核磁共振氢谱 <sup>1</sup>HNMR 运用 Bruker 的 Avance II 400 MHz 型核磁共振谱仪测定。

#### 2.1.2. 试剂

2,3,5-三甲基吡啶是南京红太阳子公司安徽国星生物化学有限公司提供的分析纯试剂, 所有溶剂均为分析纯(AR), 无需做进一步处理而直接使用。

### 2.2. 实验方法

2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶反应流程如图 1 所示。

#### 2.2.1. N-氧化

将化合物 2,3,5-二甲基吡啶 71.7 g (0.6 mol)加入到 500 mL 的三口烧瓶中, 回流冷凝, 搅拌均匀, 再分别将 120 mL 冰醋酸和 2 mL 浓硫酸加入到上述溶液中, 升温至 80°C~110°C, 将 80 mL (约 0.8 mol) 30% 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 控制在 2 h 内滴加完毕, 用恒压滴液漏斗滴加, 滴加完毕后再继续保温反应 6 h, TLC 跟踪检测反应完全。未反应完全的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 用适量的甲醛分解。经减压蒸馏操作除去反应中的乙酸和水, 得淡黄色液体, 静置固化, 反应产物无需纯化处理, 可直接用于下一步反应。也可以将浓缩的产物先用饱和碳酸钠水溶液中和, 再用二氯甲烷溶剂萃取三次(3 × 150 mL), 萃取液经干燥、浓缩等步骤, 即可得到较纯的产品 2,3,5-二甲基吡啶-N-氧化物。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 7.91 (s, 1H, *o*-H), 6.81 (s, 1H, *m*-H), 2.34 (s, 3H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, *m*-CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, *m*-CH<sub>3</sub>)。

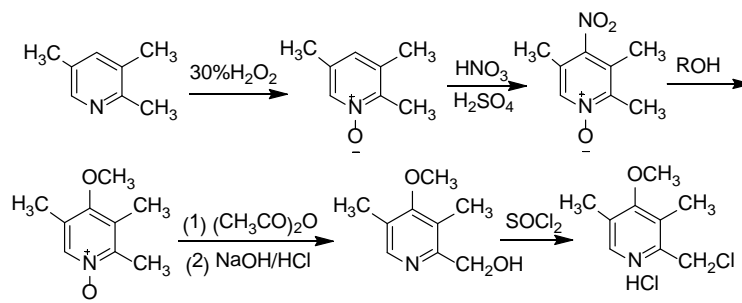


Figure 1. Reaction scheme of 2-Chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine  
图 1. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶反应流程图

### 2.2.2. 硝化

在冰水浴的氛围下，在搅拌状态下将 30 mL 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  缓慢滴加到 2,3,5-三甲基吡啶-N-氧化物中，将反应瓶内的温度升高至  $80^\circ\text{C}\sim 90^\circ\text{C}$ ，用恒压滴液漏斗缓慢滴加配制的混酸(混酸由 100 mL 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  和 80 mL 65% 浓  $\text{HNO}_3$  组成)，滴加完毕后，保持反应瓶内的温度控制在  $85^\circ\text{C}$  左右，保温反应 4~5 h，TLC 跟踪检测反应完全。保温反应结束后，待反应液温度降低至室温后倒入碎冰水中，向其加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  过饱和水溶液中和至  $\text{pH} = 8\sim 10$ 。将二氯甲烷或乙酸乙酯作为萃取剂，无水硫酸钠除水，经干燥、过滤、旋干等操作，得到黄色固体产物，用少量乙醇将黄色固体溶解，在低温下重结晶，得到亮黄色针状晶体产物 4-硝基-2,3,5-三甲基吡啶-N-氧化物，称重，重量为 85.59 g，纯度为 99.3%，这两步的总收率约为 78.3%。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.08 (s, 1H, *o*-H), 2.50 (s, 3H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ )。

### 2.2.3. 亲核取代

将上述得到的产物 18.2 g (0.1 mol) 4-硝基-2,3,5-三甲基吡啶-N-氧化物溶解在 20 mL 甲醇中，在室温条件下，将 8.0 g NaOH 和 80 mL 甲醇的混合溶液在边搅拌状态下加入到甲醇溶液中，滴加完毕后，再向甲醇中加入 2.0 g 四丁基溴化铵，升高温度回流反应 3 h，反应溶液颜色会逐渐加深，同时并伴有沉淀生成，TLC 跟踪检测反应完全，待反应完全反应，停止加热，将反应液冷却至室温，将反应液过滤，滤饼为大部分无机盐沉淀，滤液经旋转蒸发除去反应溶剂甲醇，残留的物质用二氯甲烷再进行萃取，过滤，滤饼为无机盐，滤液旋干得到的是黄色油状物，静置固化，即可得到产物 2,3,5-三甲基-4-甲氧基-吡啶-N-氧化物，重量为 13.88 g，产率为 83.0%。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.95 (s, 1H, *o*-H), 3.65 (s, 3H, *p*- $\text{OCH}_3$ ), 2.39 (s, 3H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ )。

### 2.2.4. 重排水解

向 300 mL 的三口烧瓶中加入化合物 2,3,5-三甲基-4-甲氧基-吡啶-N-氧化物 8.36 g (0.05 mol)，搅拌，在冰水浴状态下滴加由 15 mL 乙酸酐和 10 mL 乙酸配制而成的混合溶液，反应温度升高至  $90^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ ，继续保温反应 7 h，TLC 跟踪检测反应完全，减压蒸馏除去反应液中的乙酸和乙酸酐，未蒸去的乙酸酐用 5% 的 NaOH 水溶液中和至  $\text{pH} = 7$ 。再向其中加入 40.0 g 15% NaOH 水溶液，反应温度升高到  $60^\circ\text{C}$ ，继续保温反应 8 h，TLC 跟踪检测反应完全，反应结束后，反应液温度冷却至室温，用有机溶剂二氯甲烷萃取反应液 2~3 次，收集有机相，经干燥、蒸干等操作，即可得到产物 2-羟甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶，重量为 7.19 g，这两步的反应产率约为 86.0%。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.42 (s, 1H, *o*-H), 5.11 (s, 2H, *o*- $\text{CH}_2$ -), 4.09 (s, 3H, *p*- $\text{OCH}_3$ ), 2.47 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ ), 2.46 (s, 3H, *m*- $\text{CH}_3$ )。不经纯化可直接进行下一步氯甲基化反应。

### 2.2.5. 氯甲基化

将上述所得的 2-羟甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基-吡啶 5.02 g (0.03 mol) 溶解在 20 mL 的二氯甲烷中，再

搅拌条件下, 向二氯甲烷中加入催化量的 *N,N*-二甲基甲酰胺作为反应的催化剂, 在冰浴的氛围下, 再向反应液中加入由 10.71 g (0.09 mol) 氯化亚砷和 10 mL 二氯甲烷组成的混合液, 滴加完毕, 继续保温反应 3~6 h, 反应温度控制在  $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $10^{\circ}\text{C}$ , 反应时要注意尾气的吸收。反应结束后, 在温度低于  $40^{\circ}\text{C}$  条件下, 将反应液减压浓缩至 5 mL 左右, 向其逐滴滴加乙酸乙酯, 瓶内逐渐析出白色晶体, 继续向瓶内滴加乙酸乙酯直至瓶内不再有白色晶体析出。将上述混合液抽滤, 滤饼用冷丙酮和石油醚以 2:1 比例配成的混合液洗涤, 得白色固体粉末产品, 重量为 6.32 g, 收率为 94.8%, HPLC 纯度 99.9%。

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶傅里叶变换-红外光谱图

2-氯甲基-3-甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐的 FT-IR 谱图如图 2 所示。如图 2 所示, 波长  $\lambda = 726.47\text{ cm}^{-1}$  是  $\nu(\text{C}-\text{Cl})$  的伸缩振动峰,  $\lambda = 1160.24\text{ cm}^{-1}$  是  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  的伸缩振动峰,  $\lambda = 1607.92\text{ cm}^{-1}$  是  $\nu(\text{C}=\text{N})$  伸缩振动峰。

#### 3.2. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶核磁共振氢 $\nu(^1\text{H})$ 谱

2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶盐酸盐的  $^1\text{H}$ NMR 谱图如图 3 所示。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.62 (s, 1H, *o-H*), 5.09 (s, 2H, *o-CH}\_2^-*), 3.99 (s, 3H, *p-OCH}\_3*), 2.36 (s, 3H, *m-CH}\_3*), 2.32 (s, 3H, *m-CH}\_3*)。

### 4. 总结

综上所述, 本文通过 *N*-氧化、硝化、亲核取代、醇化和氯甲基化五个步骤合成出质子泵抑制剂吡啶中

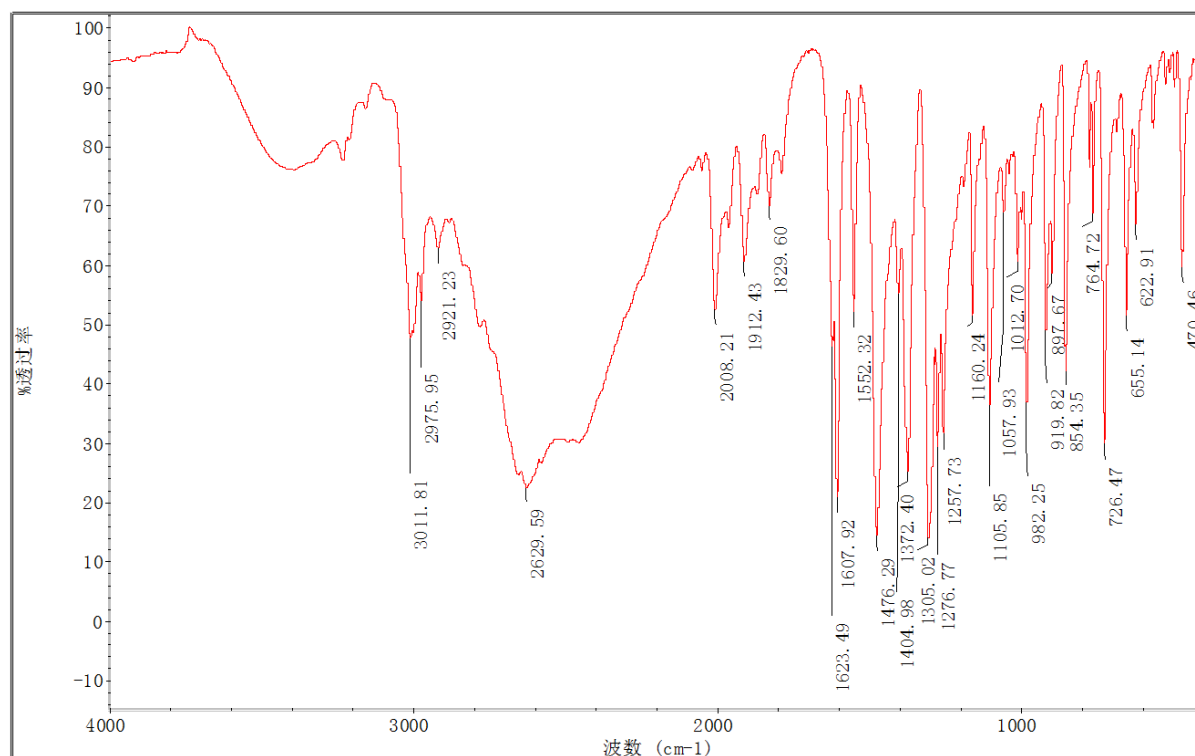


Figure 2. FT-IR of 2-Chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine

图 2. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶的 FT-IR 谱图

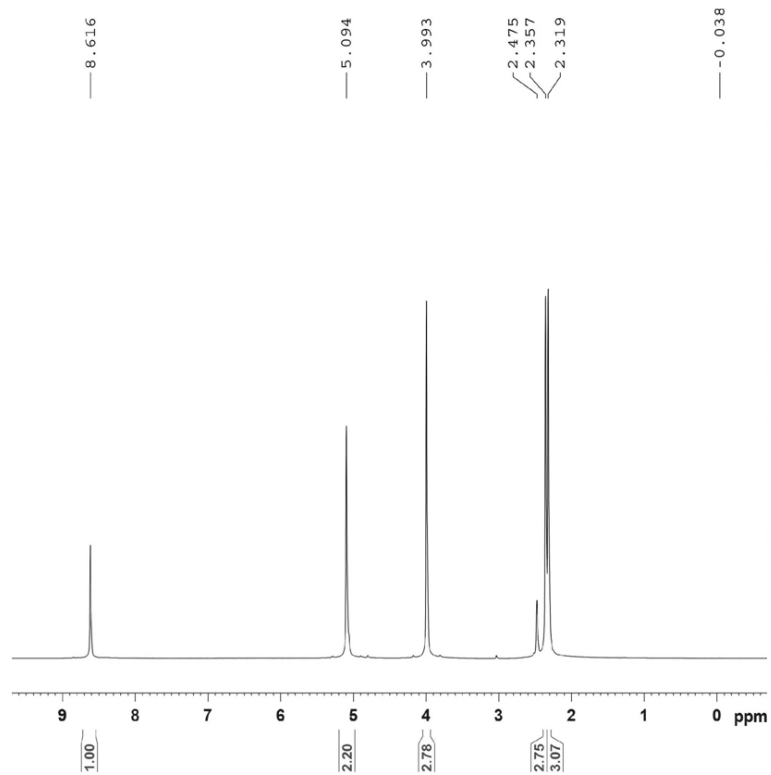


Figure 3.  $^1\text{H}$ NMR of 2-Chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine  
 图 3. 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基-吡啶  $^1\text{H}$ NMR 谱图

间体 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶，并对它的合成工艺进行了详细优化，确定了每一步的最佳反应条件，总产率可达到 53.0%，2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶经优化后的产率相比文献的产率 37.0% [4] 有了较大的提高。经过 FT-IR 和  $^1\text{H}$ NMR 表征手段，确定合成的 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶结构，再通过 HPLC 测试，进一步确定了该物质的纯度。作为合成兰索拉唑的一种中间体，在参与下一步合成反应时，能够进一步降低生产成本，且提供一种高产率且经济环保的拉唑类药物中间体氯甲基吡啶衍生物的合成方法，达到提高反应效率及总产率，增加溶剂回收率，更加经济环保的效果。

### 基金项目

校企产学研合作项目(项目编号: GX20150112a)。

### 参考文献 (References)

- [1] 刘田春. 抗溃疡药奥美拉唑及吡啶类化合物的合成研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2002.
- [2] 马楠, 柯桢, 王筱平. 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶的合成方法改进[J]. 合成化学, 2007, 15(3): 385-387.
- [3] Akirap, N. and Yoshitaka, M. (1985) Pyridine Derivatives and Their Production. EP: 0174726A1.
- [4] 徐宝财, 张冬海, 周智明. 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐的合成[J]. 精细化工, 2004, 21(1): 67-69.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[jocr@hanspub.org](mailto:jocr@hanspub.org)