精细化工中间体

2,3,5,6-四氨基吡嗪的合成

陈 龙，杜 杨*
（南京理工大学 化工学院，江苏 南京 210094）

摘要：以亚氨基二乙腈为起始原料，经亚硝化、环合、硝化、还原 4 步反应得到 2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA），其结构经 NMR、IR、ESI-MS 确证，总产率达到 26.8%。探讨了环合反应温度对中间产物 2,6-二氨基吡嗪-1-氧化物（Ⅲ）和 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物（Ⅳ）收率的影响，及不同的硝化体系对产物Ⅳ收率的影响，并讨论了加氢还原反应的影响因素，得出最佳工艺条件为：环合反应温度 25 ℃；硝化反应中，选择硝酸钾和发烟硫酸作为硝化体系；还原反应中，*m*(Pd/C)∶*m*(Ⅳ)=1∶15，*V*(CH_3OH)∶*V*(H_2O)=1∶1，反应温度为 55 ℃，氢气压力为 0.8～1.2 MPa。该合成路线的优点在于起始原料亚氨基二乙腈廉价易得，中间体易于保存，因而大幅度降低了生产成本。

关键词：2,3,5,6-四氨基吡嗪；亚氨基二乙腈；2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物；催化加氢；精细化工中间体
中图分类号：O626 **文献标识码：**A **文章编号：**1003-5214 (2018) 06-1068-05

Synthesis of 2, 3, 5, 6-Tetraaminopyrazine

CHEN Long, DU Yang*
（*School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing* 210094, *Jiangsu,China*）

Abstract: 2,3,5,6-Tetraaminopyrazine (TAPA) with an overall yield of 26.8% was synthesized from iminodiacetonitrile through nitrosation, cyclization, nitration and reduction reactions. All compounds were confirmed by NMR, IR, ESI-MS. The effect of cyclization reaction temperature on the yields of intermediates Ⅲ and Ⅳ,and the effect of different nitration systems on the yield of compound Ⅳ were investigated. In addition, the influence factors affecting the hydrogenation reduction reaction were discussed. The results showed that the temperature of cyclization reaction was 25 ℃, and potassium nitrate and fuming sulphuric acid was the best nitration system. The optimal conditions for the hydrogenation reduction reaction were obtained as follows: the mass ratio of Pd/C to 2,6-diamino-3,5-dinitropyrazine-1-oxide was 1∶15, the volume ratio of methanol to water was 1∶1, the reaction temperature was 55 ℃, and the hydrogen pressure was in the range of 0.8 to 1.2 MPa. The synthetic route has the advantages of commercially available starting material and good stability intermediates, which can greatly reduce the production cost.

Key words: 2,3,5,6-tetraaminopyrazine; iminodiacetonitrile; 2,6-diamino-3,5-dinitropyrazine-1-oxide; hydrogenation; fine chemical intermediates

2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA）是一种重要的有机化工中间体，已应用于制备太阳能光电板和超级电容器[1]、发光材料或器件[2]、自保持薄膜及耐温材料[3]、荧光染料[4]，并作为第二代氧化性染料使用[5-6]。同时，它可取代 2,3,5,6-四氨基吡啶（TAP）、2,3,5,6-四氨基苯（TAB），与 2,6-二羟基对苯二甲酸（DHTA）进行缩聚反应制备改善耐久性的纤维[7]。由于其具有独特的分子结构，因此可作为单体合成附加值极高的医药中间体，如抗癌活性极高的咪唑并吡嗪类化合物[8-9]。

但国内外对 TAPA 的合成方法报道很少，仅有以下两种：（1）Donald[3]等以二亚氨基丁二腈和二

收稿日期：2017-05-09; **定用日期：**2017-10-09; **DOI:** 10.13550/j.jxhg.20170386
作者简介：陈 龙（1993—），男，硕士生。**联系人：**杜 杨（1968—），男，副教授，电话：025-84315514，E-mail：duy@njust.edu.cn。

氨基马来腈为原料，经环合、氨解、水解、硝化、还原 5 步得到产物。但该反应路线 TAPA 总产率仅为 7%,且步骤冗长,很难实现工业化;(2)Guillou[10]等以 2,6-二氯吡嗪为原料，经甲氧基化、硝化、氨解、还原 4 步得到产物，TAPA 总产率约为 30%。这是常用的实验室合成方法，但存在 2,6-二氯吡嗪价格昂贵，中间体 2,6-二甲氧基吡嗪熔点低、不易干燥的问题[11]。

为此，本文设计了一条新的合成路线，以亚氨基二乙腈为原料，经亚硝化、环合、硝化 3 步得到 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物（Ⅳ）[12]，再经加氢还原得到目标产物（TAPA）[13-14]。对合成Ⅳ过程中的环合及硝化工艺进行了优化，并考察了还原过程中催化剂用量、溶剂、温度及氢气压力等因素对加氢还原反应的影响。具体合成路线如下所示。



1　实验部分

1.1　试剂与仪器

按文献[15]方法合成 *N*-亚硝基二（氰甲基）胺（Ⅱ，产率为 84.0%）；三乙胺、盐酸羟胺、碳酸氢钠（AR，成都市科龙化工试剂厂）；发烟硝酸、发烟硫酸（AR，国药集团化学试剂有限公司）；质量分数 10%钯碳（上海迈瑞尔化学技术有限公司）；其他试剂均为市售 AR。

Avance Ⅲ（500 MHz）核磁共振波谱仪（瑞士 Bruker 公司），TMS 为内标；Prestige-21 红外光谱仪（日本 Shimadzon 公司）；Finnigan TSQ Quantum ultra AM 型质谱仪（美国 Finnigan 公司）；高压反应釜（威海新元化工机械有限公司）。

1.2　方法

1.2.1　2,6-二氨基吡嗪-1-氧化物（Ⅲ）的合成

在 500 mL 三口圆底烧瓶中，先后加入 300 mL 无水甲醇和 15.0 g（120.9 mmol）化合物Ⅱ，搅拌至溶解。冰水浴冷却，缓慢加入 9.0 g（129.5 mmol）盐酸羟胺,然后滴加三乙胺 40.0 mL,温度控制在 5 ~ 10 ℃。加料结束后,5 ℃下反应 1 h,25 ℃下反应 3 h。抽滤，少量甲醇洗涤滤饼，真空干燥，得到白色固体即为 2,6-二氨基吡嗪-1-氧化物（Ⅲ），9.2 g，收率 60.3%。^{1}HNMR（DMSO-d_6，500 MHz），δ：7.33（s，2H，CH），6.69（s，4H，NH_2）；^{13}CNMR（DMSO-d_6，126 MHz），δ：145.93（s，2C，CH），117.71（s，2C，CNH_2）；IR（ν/cm^{-1}）：3398，3242，3200，3115，1609，1540，1229，837；ESI-MS，*m/Z*：calcd for $C_4H_6N_4O$ $[M+H]^+$ 127.05，found 127.14。

1.2.2　2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物（Ⅳ）的合成

向装有 80 mL 发烟硫酸的 250mL 四口烧瓶中，缓慢加入 10.0 g（79.3 mmol）化合物Ⅲ，并用冰水浴控制温度低于 5 ℃，机械搅拌 30 min。然后，缓慢加入 20.0 g 硝酸钾，并控制温度低于 15 ℃下反应 1 h，再室温下反应 5 h。搅拌下，将反应液缓慢倒入 250 mL 的冰水中，冷却至室温，抽滤，用质量分数为 10%的 $NaHCO_3$ 溶液洗至中性，水洗，真空干燥，得到亮黄色固体即为 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物（Ⅳ），10.8 g，收率 63.0%。^{1}HNMR（DMSO-d_6，500 MHz），δ：9.05（s，2H，NH_2），8.78（s，2H，NH_2）；^{13}CNMR（DMSO-d_6，126 MHz），δ：124.93（s，2C，CNO_2），144.66（s，2C，CNH_2）；IR（ν/cm^{-1}）：3429，3400，3279，3222，1609，1557，1335，1647，1239，886；ESI-MS，*m/Z*：calcd for $C_4H_4N_6O$ $[M-H]^-$ 215.02，found 214.98。

1.2.3　2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA）的合成

向磁力驱动的 250 mL 高压反应釜中，先后加入 5.0 g（23.15 mmol）化合物Ⅳ、0.33 g 钯碳、50 mL 甲醇、50 mL 蒸馏水，搅拌混合均匀。系统密闭后，抽至真空，用 N_2 置换釜内空气 5 次（0.2 MPa/次），保压检漏，H_2 置换釜内气体 2 次（0.2 MPa/次）。控制 H_2 压力为 0.8 ~ 1.2 MPa，设定釜内温度为 55 ℃，搅拌反应至 H_2 压力不再变化为止。

N_2 保护下，将反应液倒入盛有 250 mL 沸水的三口烧瓶中，回流搅拌 15 min，趁热过滤，滤液静置，析出固体，过滤，真空干燥，得到蓝绿色针状晶体即为 2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA），2.7 g，收率 84.0%，TAPA 总产率达到 26.8%。N_2 保护下，将其溶于浓盐酸和 THF 的混合溶液中，搅拌 30 min，静置,析出固体,过滤,真空干燥,得到化合物（TAPA）的盐酸盐,保存待用。^{1}HNMR（DMSO-d_6,500 MHz），δ：7.46（s，8H，NH_2）；^{13}CNMR（DMSO-d_6，126 MHz），δ：140.72（s，4C，CNH_2）；IR（ν/cm^{-1}）：3124，3028，2811，1607，1397，928。ESI-MS，*m/Z*：calcd for $C_4H_8N_6$ $[M+2H_2O+Na]^+$ 199.09，found 199.06。

2 结果与讨论

2.1 2,6-二氨基吡嗪-1-氧化物的合成条件优化

2.1.1 环合反应温度的影响

考察了反应温度对环合反应和化合物Ⅲ对后续硝化反应的影响，环合初始温度为 5 ~ 10 ℃，其他实验条件如 1.2.1、1.2.2 节所示，结果见表 1。

表 1 环合反应温度对Ⅲ和Ⅳ收率的影响

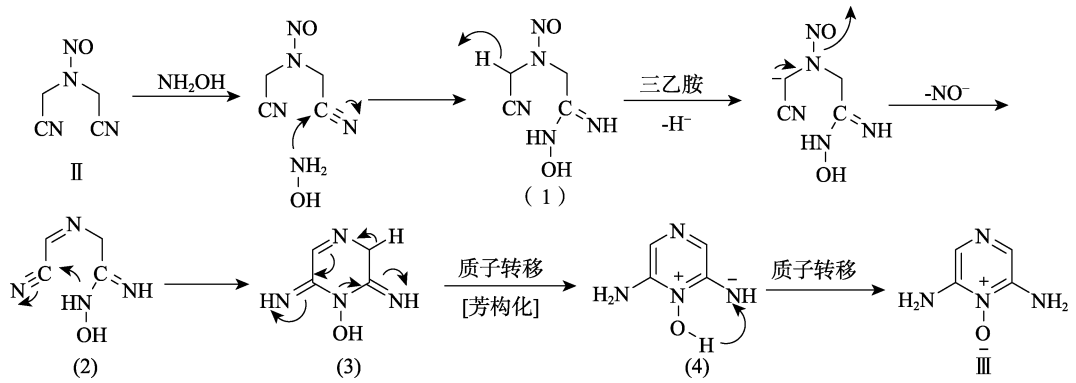
Table 1 Effect of cyclization reaction temperature on the yield of Ⅲ and Ⅳ

	θ /℃			
	15	25	35	45
环合产物Ⅲ颜色	白	白	灰白色	灰
环合产物Ⅲ收率/%	50.0	60.3	58.1	54.0
硝化产物Ⅳ收率/%	63.0	63.0	55.0	45.2

由表 1 可知，25 ℃时，化合物Ⅲ和Ⅳ的收率最高，分别为 60.3%和 63.0%。实验中发现，反应温度过高时，容易导致化合物Ⅲ从白色变成灰色，从而影响下一步的硝化反应。从物质的结构分析不难看出，氨基与氧形成的氢键较为微弱，容易断裂，造成氨基氧化。温度越高，氢键断裂及氨基氧化速度越快。因此，本文选择环合反应温度为 25 ℃

2.1.2 成环机理探究

根据 Harriongton[15]的研究，推测化合物Ⅲ可能的生成机理如下所示。首先，三乙胺与盐酸羟胺反应，释放出亲核性很高的羟胺，羟胺进攻化合物Ⅱ的氰基得到中间体（1），在碱性催化剂三乙胺的作用下，（1）先后脱去质子和 NO^-生成中间体（2），（2）与末端的羟胺缩合成环得到中间体（3），（3）经分子内质子转移（芳构化）得中间体（4），再经质子转移，得到化合物Ⅲ。



2.2 2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物的合成条件优化

能否高收率地合成化合物Ⅳ的关键在于硝化体系的选择。采用 5.0 g（39.6 mmol）化合物Ⅲ，10 mL 的 90%HNO_3（质量分数）、发烟 HNO_3，40 mL 的 98%H_2SO_4（质量分数）、发烟硫酸，10 g 的硝酸钾，其他实验条件如 1.2.2 所示，考察了不同硝化体系对Ⅳ收率的影响，结果见表 2。

表 2 不同硝化体系对Ⅳ收率的影响

Table 2 Effect of different nitration systems on the yield of Ⅳ

	硝化体系				
	90%HNO_3 98%H_2SO_4	发烟 HNO_3 98%H_2SO_4	发烟 HNO_3 发烟 H_2SO_4	硝酸钾 98%H_2SO_4	硝酸钾 发烟 H_2SO_4
Ⅳ收率/%	30.5	45.0	60.3	41.3	63.0

由表 2 可得，当硝酸钾和发烟硫酸作为硝化体系时，化合物Ⅳ收率最高，为 63.0%。这是因为该硝化体系在生成 NO_2^+的过程中没有水生成，而使用普通硝硫混酸进行硝化，会产生大量的水，从而导致硝化产物水解，降低产率。因此，本文选择硝酸钾和发烟硫酸作为硝化体系。

2.3 2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA）的合成条件优化

根据 Hayashi、Den Hertog[13-14]等的报道可知，在芳杂环化合物中，*N*-氧化物的脱氧反应可通过加氢还原来实现，并且该法已被实验室用来生产 4-取代基吡啶和 4-取代基喹啉。与此同时，*N*-氧化物与硝基可同时被加氢还原。这为本文合成 TAPA 提供了理论依据。

2.3.1 催化剂用量对反应的影响

在甲醇和水的混合溶剂中加入化合物Ⅳ5.0 g（23.15 mmol），其他实验条件如 1.2.3 节所示。考察了催化剂 Pd/C 用量对 TAPA 收率的影响，结果见表 3。

表 3 Pd/C 用量对 TAPA 收率的影响

Table 3 Effect of Pd/C dosage on the yield of TAPA

	m(Pd/C)∶*m*(Ⅳ)			
	1∶25	1∶15	1∶10	1∶5
TAPA 收率/%	55.0	84.0	78.5	65.9
反应时间/h	7.5	5.0	3.4	2.5

从表 3 看出，随着 Pd/C 催化剂用量的增加，TAPA 收率随之增加，反应速率也随之加快。但当催化剂用量过多时，TAPA 收率降低。这是由于加氢还原反应是放热反应，过量催化剂导致反应加快和局部过热，使反应选择性降低，同时也造成了催化剂的浪费。因此，本文采用的 Pd/C 与化合物Ⅳ的质量比为 1∶15 进行实验，此时化合物 TAPA 的收率为 84.0%。

2.3.2　溶剂对反应的影响

化合物Ⅳ具有非常强的分子间和分子内氢键，网络状的氢键结构使其在质子性溶剂中的溶解度较差，但在极性非质子性溶剂中具有良好的溶解性[16]，而 TAPA 在水中的溶解度随着温度的升高而升高，在沸水中达到最高[3]。

鉴于化合物Ⅳ和 TAPA 在极性质子性溶剂中溶解度差异较大，本文考察了不同溶剂体系对催化加氢还原结果的影响，其他实验条件同 1.2.3 节，结果见表 4。

表 4　不同溶剂体系对 TAPA 收率及反应时间的影响

Table 4　Effect of different solvent systems on yield of TAPA and the reaction time

	溶剂		
	H_2O	CH_3OH	$V(CH_3OH)$∶$V(H_2O)$=1∶1
TAPA 收率/%	65.1	48.0	84.0
反应时间/h	12	8	5

由表 4 可得，TAPA 在无水甲醇中的收率远低于在水中的收率，说明产物在溶剂中的溶解度大小是反应能否最大化完成的重要因素之一；用甲醇与水作混合溶剂时，产物的收率最高（84.0%），反应时间也相对较短（5 h）。因此，选择的溶剂体系为甲醇与水组成的混合溶剂体系，$V(CH_3OH)$∶$V(H_2O)$=1∶1。

2.3.3　H_2 压力和温度对反应的影响

考察了 H_2 压力和反应温度对催化加氢还原反应的影响，其他实验条件同 1.2.3 节，结果如表 5 和表 6 所示。

表 5　H_2 压力对 TAPA 收率及反应时间的影响

Table 5　Effect of H_2 pressure on yield of TAPA and the reaction time

	氢气压力/MPa		
	0.5 ~ 0.8	0.8 ~ 1.2	1.2 ~ 1.5
TAPA 收率/%	82.0	84.0	85.2
反应时间/h	8.0	5.0	3.8

由表 5 可知，H_2 压力对 TAPA 收率的影响微弱，但对反应时间的影响较大。随着压力的增加，反应速度随之加快，但危险性也随之增加。因此，从安全角度出发，本文选择氢气压力在 0.8 ~ 1.2 MPa。

表 6　温度对 T APA 收率及反应时间的影响

Table 6　Effect of different temperature on yield of TAPA and the reaction time

	θ/℃			
	35	45	55	65
TAPA 收率/%	75.0	79.2	84.0	78.1
反应时间/h	8.0	6.5	5.0	4.0

由表 6 可知，反应温度对 TAPA 收率影响有限，但对反应时间影响较为明显。这是因为产物溶解度随着温度升高而增大，使得产物容易从 Pd/C 上脱附，进而释放了 Pd/C 的活性，加速了反应的进行；反之，TAPA 的溶解度随着温度降低而减小，致使 Pd/C 上负载过多的 TAPA，进而降低了 Pd/C 的活性，造成反应不完全。因此，为最大收率的得到 TAPA，本文采用催化加氢还原反应温度为 55 ℃。

3　结论

以亚氨基二乙腈为起始原料，经过亚硝化、环合、硝化、加氢还原 4 步反应合成了 2,3,5,6-四氨基吡嗪（TAPA），总收率达到 26.8%。采用 IR、NMR、ESI-MS 等方法对中间产物和目标产物进行了结构表征。

该反应路线的最佳工艺条件为：环合反应中，反应温度为 25℃；硝化反应中，选择的硝化体系为硝酸钾与发烟硫酸；加氢还原反应中，m(Pd/C)∶m(Ⅳ)=1∶15，$V(CH_3OH)$∶$V(H_2O)$=1∶1，反应温度控制在 55 ℃，H_2 压力控制在 0.8 ~ 1.2 MPa。

与目前实验室常用的合成路线相比，该路线的突出优点主要有：（1）单步产率和总收率较高，每一步产物的分离纯化比较简单；（2）所涉及的中间体相对稳定，无升华现象，易于保存；（3）亚氨基二乙腈廉价易得，更适宜工业化生产及实验室合成，可大幅度降低生产成本。

参考文献：

[1] Lai W W, Baca A J. Tetraamino pyrazine based ladder polymer for electroactive applications: US9356240[P]. 2016-05-31.

[2] Tadahisa S, Kei S, Katsuyuki S. Luminescent materials, fused ring compounds therefor, and organic light-emitting devices using them: JP2014009352[P]. 2014-01-20.

[3] Donald D, Del W. Tetraaminopyrazine, 2, 3, 5-triamino-6-nitropyrazine, 2, 6-diamino-3, 5-dinitropyrazine: US3808209[P]. 1974-04-30.

（下转第 1080 页）