



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113214146 B

(45) 授权公告日 2023.03.07

(21) 申请号 202110576988.6

(22) 申请日 2021.05.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113214146 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(73) 专利权人 上海巽田科技股份有限公司
地址 201306 上海市浦东新区自由贸易试
验区临港新片区环湖西二路888号C楼

(72) 发明人 牟新东 王喜成 李慧

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225
专利代理师 李维盈 张皓

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)

B01J 23/75 (2006.01)

B01J 23/755 (2006.01)

B01J 23/80 (2006.01)

B01J 23/883 (2006.01)

B01J 29/16 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103030587 A, 2013.04.10

CN 112275295 A, 2021.01.29

WO 2015200341 A1, 2015.12.30

Md.A.R. Jamil等. "N-Methylation of amines and nitroarenes with methanol using heterogeneous platinum catalysts". 《Journal of Catalysis》. 2019, 第371卷第47-56页.

Jing Wang等. "Additive-free N-methylation of amines with methanol over supported iridium catalyst". 《Catal. Sci. Technol.》. 2021, 第11卷第 3364-3375页.

Lei Jiang等. "Selective N-Monomethylation of Anilines with Methanol Catalyzed by Commercial Pd/C as an Efficient and Reusable Catalyst". 《Asian J. Org. Chem.》. 2019, 第8卷第2046-2049页.

审查员 王俊

权利要求书2页 说明书6页

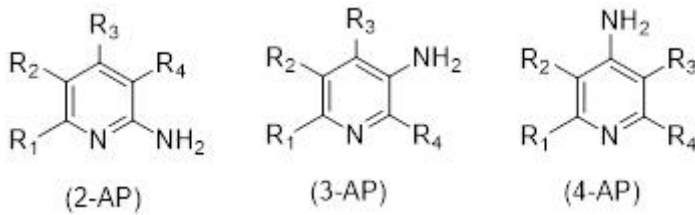
(54) 发明名称

催化氨基吡啶N-烷基化的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种催化氨基吡啶N-烷基化的方法,包括:在非均相催化剂存在下使氨基吡啶化合物与烷基化原料反应得到N-烷基化的氨基吡啶化合物。根据本发明的烷基化反应具有高活性和选择性,操作简单,催化剂价格低廉,而无需其它反应步骤,有利于大规模工业化生产,并且与之前的报道相比较,不需要大量使用贵金属,可以连续的进行,过程无其他昂贵的有机原料或者还原剂使用,避免大量的有机废液和固废的产生,工艺产品的收集操作简单。

1. 一种催化氨基吡啶N-烷基化的方法,包括:在非均相催化剂存在下使氨基吡啶化合物与烷基化原料反应得到N-烷基化的氨基吡啶化合物,其中,所述氨基吡啶化合物选自通式2-AP,3-AP,4-AP,



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立地为H、C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、卤素、苯基或苄基;

所述烷基化原料选自甲醇、乙醇、丙醇、二甲醚、乙醚、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯,

所述非均相催化剂选自负载型催化剂,

所述负载型催化剂包括载体和负载在载体上的活性组分,其中,活性组分为选自镍、钴、铜、钼中的两种或更多种;载体选自氧化铝、氧化锌、氧化硅、沸石或它们的二元复合物,

所述负载型催化剂中,基于催化剂的总重,活性组分的质量百分含量为10%-50%。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述非均相催化剂以反应混合物中的悬浮体存在,在搅拌反应器中进行,或者为成型催化剂,在固定床反应器上进行反应。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,

所述反应在溶剂中进行,所述溶剂为水;或者

在氨基吡啶化合物与烷基化原料能够很好相溶的情况下,不使用溶剂。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,

烷基化原料与氨基吡啶化合物的摩尔比为1:1-50:1;和/或

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 均为H;和/或

反应温度为100-500°C。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,

烷基化原料与氨基吡啶化合物的摩尔比为3:1-10:1;和/或

反应温度为120-400°C。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中,反应温度为150-320°C。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述负载型催化剂中,基于催化剂的总重,活性组分的质量百分含量为15%-40%;和/或

所述负载型催化剂采用浸渍法或沉积沉淀法制备。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述浸渍法如下进行:

a) 测定载体的饱和含水量;

b) 将活性组分前驱体溶解在溶剂中;

c) 将活性组分前驱体溶液与载体混合后充分搅拌0.1-24小时,室温静置吸附5-12小时,60-150°C干燥5-24小时;

d) 用还原剂对活性组分进行还原;

所述沉积沉淀法如下进行:

a) 将活性组分前驱体溶液与载体混合打浆;

- b) 用碱性溶液将上一步的浆液调节pH到10-13左右；
- c) 30-90℃的水浴中继续打浆2-10 h；
- d) 将反应液过滤洗涤至滤液成中性、干燥；
- e) 用还原剂对催化剂活性组分进行还原。
9. 根据权利要求8所述的方法，其中，所述溶剂选自醇类溶剂和水。
10. 根据权利要求8所述的方法，其中，
所述活性组分前驱体选自活性组分的氯化物、硝酸盐、醋酸盐和它们的混合物；
所述碱性溶液是选自氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液、氨水中的一种或多种；
所述还原剂选自氢气、水合肼和硼氢化钠。
11. 根据权利要求8所述的方法，其中，所述还原剂为氢气。
12. 根据权利要求11所述的方法，其中，氢气流量为1-100ml/min，还原温度为300-550℃。
13. 根据权利要求1所述的方法，其中，所述方法包括以下步骤：
(1) 将氨基吡啶化合物与烷基化原料混合，在水存在或者无溶剂存在下，与载气混合下进入反应器；
(2) 将非均相催化剂加热至100-500℃，与来自步骤(1)的物料流接触进行反应，得到N-单烷基化的氨基吡啶化合物和/或N,N-二烷基化的氨基吡啶化合物；
(3) 将来自步骤(2)的反应物料与载气经过气液分离，得到产物混合液，产物混合液经过分离制得单一N-单烷基化产物或者N,N-二烷基化产物。
14. 根据权利要求13所述的方法，其中，
在步骤(1)中，载气为二氧化碳、氢气、氮气、氦气或水蒸气；
在步骤(2)中，反应空速为0.2-8000h⁻¹。
15. 根据权利要求13所述的方法，其中，在步骤(1)中，采用氮气作为载气。

催化氨基吡啶N-烷基化的方法

技术领域

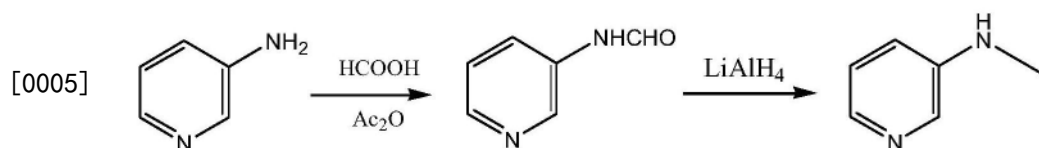
[0001] 本发明属于精细化工品合成领域,涉及一种使用非均相催化剂催化氨基吡啶N-烷基化的方法,特别涉及使用多活性组分催化剂催化3-氨基吡啶制备3-甲氨基吡啶。

背景技术

[0002] 许多重要的医药和化工中间体都需要通过甲基化反应制得。传统的甲基化试剂为硫酸二甲酯、卤代甲烷等剧毒物质,它们的使用不仅存在极大的健康危害,而且在反应过程中需要添加大量强碱,造成设备腐蚀,产生了大量的固废。因此,开发使用绿色无毒的甲基化试剂有着十分重要的意义。

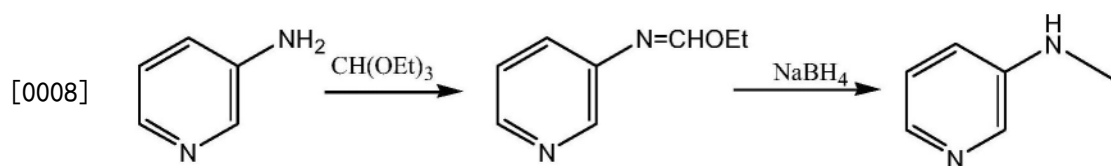
[0003] 甲氨基吡啶及其加氢产物甲氨基吡啶都是重要的药物,广泛用于制备广谱抗菌药、杀菌剂,同时也是重要的化工原料,可以作为润湿剂、溶剂、催化剂、固化剂、助剂等。以巴洛沙星中间体3-甲氨基吡啶为例,常用的技术路线按照原料分主要有两种:3-溴吡啶法和3-氨基吡啶法。由于3-溴吡啶价格较高,通常不采用3-溴吡啶法。3-氨基吡啶法具有原料便宜、易于获取的优点。

[0004] 以3-氨基吡啶为起始原料,可以简单地通过与醛反应生成亚胺再进一步还原可以得到3-甲氨基吡啶,如下所示。但由于醛类反应活性较高,产物选择性难以控制,一般也不采用该法。



[0006] Clark等人 and 穆飞虎等报道了以一种3-氨基吡啶先甲酰化再经四氢铝锂或硼氢化钠还原的方法制备3-甲氨基吡啶;以3-氨基吡啶为原料,先将3-氨基吡啶与甲酸或甲乙酐进行甲酰化反应,将得到的甲酰胺用氢化铝锂或硼氢化钠得到3-甲氨基吡啶 (Journal Chemistry Society, 1956, 77, 442; 化学试剂, 2007, 29 (9), 557; 化学工程与装备, 2016, 12, 56)。王福东以3-氨基吡啶为起始原料,经对甲基苯磺酰化保护氨基、硫酸二甲酯甲基化、脱保护得3-甲氨基吡啶,后经加氢到3-甲氨基吡啶,总收率仅为41.9% (湖南师范大学硕士学位论文, 2004)。

[0007] CN201210551317公开了一种巴洛沙星中间体3-甲氨基吡啶的制备方法,采用原甲酸三甲酯与3-氨基吡啶反应,然后用硼氢化钠进行还原得到3-甲氨基吡啶,如下所示。江苏正大天晴药业股份有限公司在专利CN200410065966.X中公开了类似的甲氨基吡啶制备方法。在较低原甲酸三甲酯用量下,该反应不彻底,在反应过程中有大量副产物生成,只有当原甲酸三乙酯/3-氨基吡啶摩尔比较高时才能取得满意的结果。



[0009] 从这些工艺可以看出,利用传统有机合成方法通常步骤较多,过程需要使用毒性较高的硫酸二甲酯或者采用较为危险的硼氢化钠或者四氢铝锂等原料,过程复杂,三废较多。因而采用绿色催化方法是一条值得探索的路线。

[0010] Jamil报道了一种Pt/C催化甲醇与氨基吡啶N-甲基化制备3-甲氨基吡啶的方法(Journal of Catalysis,371,47-56;2019),但过程需要添加NaOH促进甲醇脱氢,并且催化剂Pt的使用,使得路线不够经济。在另外一些公开的报道中,Ru、Mn、Rh等的配合物可以有效催化氨基吡啶与甲醇反应制备3-甲氨基吡啶,取得较好的结果(Angewandte Chemie,2018,57(21),6166;Organic Chemistry Frontiers,2018,5(6),1008)。然而均相催化剂难以和原料和产物进行分离回收利用,因而,目前也都处于研究阶段。

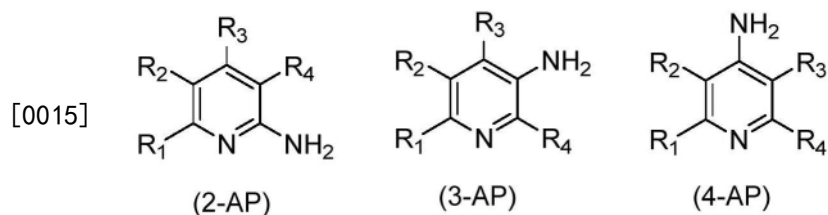
[0011] 考虑上述已知方法的缺点,本发明的目的是提供一种清洁、绿色、连续、高效的氨基吡啶N-烷基化的方法。该方法亦适用于工业级合成,因此可以简便地进行商业应用。

发明内容

[0012] 针对上述现有技术存在的问题,本发明的一个目的在于提供一种通过使用非均相催化剂催化氨基吡啶N-烷基化制备N-烷基氨基吡啶,N,N-二烷基吡啶的方法。

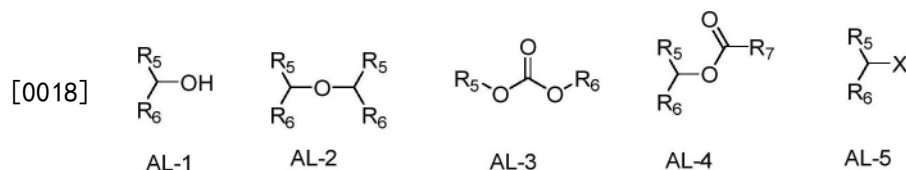
[0013] 根据本发明的催化氨基吡啶N-烷基化的方法包括:在非均相催化剂存在下使氨基吡啶化合物与烷基化原料反应得到N-烷基化的氨基吡啶化合物,其中,

[0014] 所述氨基吡啶化合物选自通式2-AP,3-AP,4-AP,



[0016] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立地为H、C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、卤素、苯基或苄基;

[0017] 所述烷基化原料选自通式AL-1、AL-2、AL-3、AL-4、AL-5,



[0019] 其中,AL-1、AL-2、AL-3、AL-4、AL-5分别为烷基醇、烷基醚、碳酸烷基酯、羧酸烷基酯、卤代烃类化合物, R_5 和 R_6 相同或者不同,各自独立地为H或C1-C10烷基;

[0020] R_7 为H、C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、卤素;

[0021] X为Cl、Br或I;

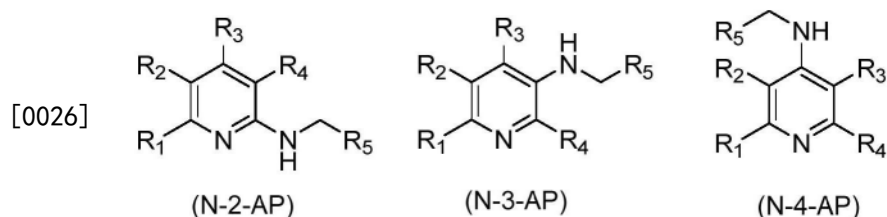
[0022] 所述非均相催化剂选自无载体的催化剂和负载型催化剂,

[0023] 所述无载体的催化剂选自雷尼镍、雷尼钴、雷尼铜催化剂;

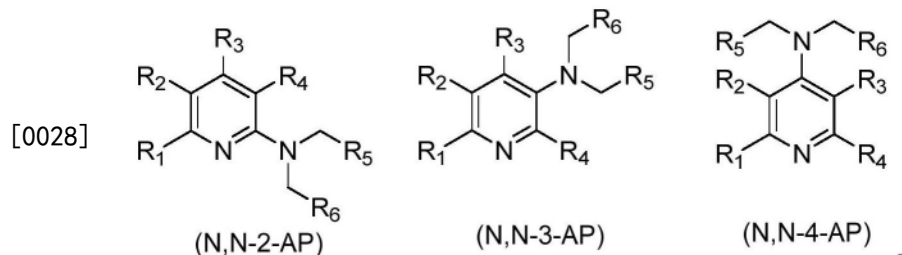
[0024] 所述负载型催化剂包括载体和负载在载体上的活性组分,其中,活性组分为选自钌、钯、铑、铂、金、银、镍、铜、钴、铈、钨、钼、铬、钨、锰中的两种或更多种,载体为选自活性炭、氧化铝、二氧化硅、二氧化钛、二氧化锆、氧化锌、氧化镁、碳化硅、沸石中的一种或多种;优选地,活性组分为选自钌、镍、钴、金、铜、钨中的两种或更多种;载体选自氧化铝、氧化锌、

氧化硅、沸石或它们的二元复合物。

[0025] 所述N-烷基化的氨基吡啶化合物可以为选自通式N-2-AP, N-3-AP, N-4-AP的单烷基化产物,



[0027] 或选自N,N-2-AP, N,N-3-AP, N,N-4-AP的N,N-二烷基化的产物,



[0029] 在实施方式中,非均相催化剂可以反应混合物中的悬浮体存在,在搅拌反应器中进行,或者可以为成型催化剂,在固定床反应器上进行反应。

[0030] 在实施方式中,所述烷基化原料选自烷基醇类(通式AL-1)、烷基醚类(通式AL-2)、碳酸二烷基酯类(通式AL-1)化合物,优选地,所述烷基化原料选自甲醇、乙醇、丙醇、二甲醚、乙醚、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯等。

[0031] 在实施方式中,所述反应可以在溶剂中进行,所述溶剂可以为选自水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇、异丁醇、四氢呋喃中的一种或多种,优选为水。

[0032] 在实施方式中,在氨基吡啶化合物与烷基化原料能够很好相溶的情况下,可以不使用溶剂。

[0033] 在实施方式中,烷基化原料与氨基吡啶化合物的摩尔比为1:1-50:1,优选地,烷基化原料与氨基吡啶化合物的摩尔比为3:1-10:1。

[0034] 在实施方式中,特别地, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 均为H。

[0035] 在实施方式中,反应温度为100-500℃,优选120-400℃,更优选地,150-320℃。

[0036] 所述负载型催化剂中,基于催化剂的总重,活性组分的质量百分含量为10%-50%,例如15%,20%,25%,30%,35%,40%等。

[0037] 所述负载型催化剂可以采用多种制备方法制备,例如浸渍法、沉积沉淀法或者溶胶凝胶法。

[0038] 在实施方式中,浸渍法可以如下进行:

[0039] a) 测定载体的饱和含水量;

[0040] b) 将活性组分前驱体溶解在溶剂中,优选醇类溶剂(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇、异丁醇)和水;

[0041] c) 将活性组分前驱体溶液与载体混合后充分搅拌0.1-24小时,室温静置吸附5-12小时,60-150℃干燥5-24小时;

[0042] d) 用还原剂对活性组分进行还原。

[0043] 在实施方式中,沉积沉淀法可以如下进行:

[0044] a) 将活性组分前驱体溶液与载体混合打浆;

[0045] b) 用碱性溶液将上一步的浆液调节pH到10-13左右;

[0046] c) 30-90℃的水浴中继续打浆2-10h;

[0047] d) 将反应液过滤洗涤至滤液成中性、干燥;

[0048] e) 用还原剂对催化剂活性组分进行还原。

[0049] 上述的催化剂制备方法中,其中活性组分前驱体选自活性组分的氯化物、硝酸盐、醋酸盐和它们的混合物;其中碱性溶液可以是选自氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液、氨水中的一种或多种;所述还原剂选自氢气、水合肼、硼氢化钠,优选氢气还原;当还原剂为氢气时,氢气流量为1-100ml/min,还原温度为300-550℃。

[0050] 在实施方式中,根据本发明的催化氨基吡啶N-烷基化的方法包括以下步骤:

[0051] (1) 将氨基吡啶化合物与烷基化原料混合,在溶剂存在或者无溶剂存在下,与载气混合下进入反应器;

[0052] (2) 将非均相催化剂加热至100-500℃,与来自步骤(1)的物料流接触进行反应,得到N-单烷基化的氨基吡啶化合物和/或N,N-二烷基化的氨基吡啶化合物;

[0053] (3) 将来自步骤(2)的反应物料与载气经过气液分离,得到产物混合液,产物混合液经过分离制得单一N-单烷基化产物或者N,N-二烷基化产物。

[0054] 在上述步骤(1)中,载气可以为二氧化碳、氢气、氮气、氦气或水蒸气,优选地,采用氮气作为载体。

[0055] 在上述步骤(2)中,反应空速为0.2-8000h⁻¹。

[0056] 关于工艺条件的其他描述与前述内容相同,在此不再赘述。

[0057] 有益效果

[0058] 根据本发明通过氨基吡啶与烷基化原料在非均相催化剂的作用下选择性制备N-单烷基化氨基吡啶和N,N-二烷基吡啶的方法,烷基化反应具有高活性和选择性,操作简单,催化剂价格低廉,而无需其它反应步骤,有利于大规模工业化生产。与之前的报道相比较,不需要大量使用贵金属、且可以连续的进行,过程无其他昂贵的有机原料(如原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、甲酸、甲酸酐、甲乙酐等)或者还原剂(如硼氢化钠、四氢铝锂等)使用,避免大量的有机废液和固废的产生,工艺产品的收集操作简单。

具体实施方式

[0059] 本发明以氨基吡啶或取代基氨基吡啶为原料,以碳酸烷基酯、烷基醇类、卤代烷烃、烷基醚类为烷基化试剂,可以选用极性溶剂作溶剂,如水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇、异丁醇等,或者在一些实施例中,氨基吡啶和烷基化试剂可以很好的溶解,可以不需要使用溶剂。烷基化原料与氨基吡啶原料的摩尔比为3:1-10:1,均匀地通过泵输送到预热至120-400℃的催化剂层进行反应,同时辅助载气增强原料与催化剂的分散传质和减少结焦。

[0060] 以下实施例仅是作为本发明的实施方案的例子列举,并不对本发明构成任何限制,本领域技术人员可以理解在不偏离本发明的实质和构思的范围内的修改均落入本发明的保护范围。

[0061] 催化剂制备

[0062] 实施例1:沉积沉淀法制备CAT1:30%Cu-5%Ni/Al₂O₃催化剂

[0063] 称取3.4kg三水合硝酸铜,0.75kg六水合硝酸镍加入15.0kg去离子水,加入3.0kg载体活性氧化铝粉,充分搅拌,用10wt%的氢氧化钠溶液将金属盐浆液调节pH到12,室温下打浆搅拌6h。

[0064] 反应结束后,将浆液过滤洗涤至滤液成中性,浆料加入成型助剂后在挤条机上挤成3mm圆条,并切割成3-5mm长度,所制备材料在105℃下干燥12h后转入500℃焙烧至恒重,然后在氢气环境(氢气流量:100ml/min)下在250℃(升温速率10℃/min还原5h),再在450℃(升温速率1℃/min还原10h)还原得到催化剂,标记为CAT1:30%Cu-5%Ni/Al₂O₃。

[0065] 经ICP测定,催化剂组成为28%Cu-3.2%Ni/Al₂O₃。

[0066] 实施例2:沉积沉淀法制备CAT2:20%Cu-5%Co/Al₂O₃催化剂

[0067] 除了使用2.3kg三水合硝酸铜代替3.4kg三水合硝酸铜,以及使用0.8kg六水硝酸钴代替六水合硝酸镍以外,与催化剂制备实施例1相同的方法制备CAT2,标记为20%Cu-5%Co/Al₂O₃

[0068] 经ICP测定,催化剂组成为18.3%Cu-5.6%Co/Al₂O₃

[0069] 实施例3:沉积沉淀法制备CAT3:20%Cu-5%Co/SiO₂-Al₂O₃(硅铝比为30)催化剂

[0070] 除了使用3kg SiO₂-Al₂O₃代替单一Al₂O₃载体外,与催化剂制备实施例1相同的方法制备CAT3,标记为20%Cu-5%Co/SiO₂-Al₂O₃。

[0071] 经ICP测定,催化剂组成为17.6%Cu-4.6%Co/SiO₂-Al₂O₃。

[0072] 实施例4:CAT4:20%Ni-5%Co/Al₂O₃催化剂

[0073] 除了使用3kg六水硝酸镍代替三水硝酸铜以外,与催化剂制备实施例2相同的方法制备CAT4。经ICP测定,催化剂组成为18.2%Ni-4.8%Co/Al₂O₃。

[0074] 实施例5:CAT5:20%Cu-5%Co/ZnO催化剂

[0075] 除了使用3kgZnO代替Al₂O₃以外,与催化剂制备实施例4相同的方法制备CAT5。

[0076] 经ICP测定,催化剂组成为17.1%Cu-4.1%Co/ZnO。

[0077] 实施例6:CATA6:20%Cu-5%Ni/ZnO催化剂

[0078] 除了使用0.75kg六水合硝酸镍代替六水硝酸钴以外,与催化剂制备实施例5相同的方法制备CAT6。

[0079] 经ICP测定,催化剂组成为16.9%Cu-4.2%Ni/ZnO。

[0080] 实施例7:CATA7:20%Ni-5%Mo/Al₂O₃催化剂;

[0081] 除了使用3kg六水硝酸镍,以及2.05kg四水钼酸铵代替六水硝酸铜以外,与催化剂制备实施例1相同的方法制备CAT7。

[0082] 经ICP测定,催化剂组成为18.3%Ni-5.1%Mo/Al₂O₃。

[0083] 实施例8:CATA8:20%Cu-5%Mo/HY催化剂

[0084] 除了使用3kg HY分子筛代替Al₂O₃以外,与催化剂制备实施例7相同的方法制备CAT8。

[0085] 经ICP测定,催化剂组成为18.2%Cu-4.8%Mo/HY。

[0086] 反应实施例:氨基吡啶烷基化

[0087] 实施例9:

[0088] 将200g实施例1中制备的CAT1催化剂装入2.5cm×150cm反应管中,通载气N₂并程序升温到250℃,切换为10%氢气/氮气;并在300分钟内升温至450℃还原催化剂5小时,然后在氮气气流中降温至320℃,通入4-氨基吡啶和甲醇的混合溶液(甲醇与4-氨基吡啶的摩尔比为8:1),控制进料速度使得物料空速为1.2h⁻¹,出液产品用岛津GC-2010气相色谱对低沸点物质进行定量测定,通过与标准物保留时间和峰面积大小比对进行定量分析。4-氨基吡啶原料的转化率和产物4-甲氨基吡啶和4-二甲氨基吡啶的选择性以色谱积分面积归一法进行确定。结果总结于下表中。

[0089] 实施例10-24:

[0090] 除了按照下表改变工艺条件以外,其他操作与实施例9相同。相关结果总结于下表中。

实施例	氨基吡啶原料	烷基化原料	烷基化原料与氨基吡啶摩尔比	催化剂	反应温度	液体空速	N-单烷基化产物收率	N,N-二烷基化产物收率
9	4-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT1	320	1.2 h ⁻¹	95.2%	2.0%
10	4-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT1	280	0.8 h ⁻¹	99.0%	0.2%
11	4-氨基吡啶	二甲醚	5:1	CAT4	350	0.8 h ⁻¹	89.3%	3.0%
12	4-氨基吡啶	碳酸二甲酯	5:1	CAT8	280	0.8 h ⁻¹	50.6%	45.0%
13	4-氨基吡啶	甲醇	20:1	CAT2	320	0.8 h ⁻¹	0.8%	97.6%
14	4-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT3	320	0.8 h ⁻¹	92.3%	7.0%
[0091] 15	2-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT1	320	0.5 h ⁻¹	93.5%	5.2%
16	2-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT5	320	0.5 h ⁻¹	83.6%	12.1%
17	2-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT6	320	0.5 h ⁻¹	97.2%	1.0%
18	3-氨基吡啶	甲醇	8:1	CAT1	320	0.6 h ⁻¹	99.2%	0.2
19	3-氨基吡啶	甲醇	5:1	CAT6	320	0.6 h ⁻¹	93.9%	1.0
20	3-氨基吡啶	二甲醚	5:1	CAT7	320	0.6 h ⁻¹	97.5%	1.5%
21	3-氨基吡啶	碳酸二甲酯	8:1	CAT8	220	0.6 h ⁻¹	93.4%	3.0%
22	3-氨基吡啶	碳酸二丙酯	8:1	CAT1	220	0.8 h ⁻¹	90.5%	6.2%
23	2-氯-6-氨基吡啶	甲醇	5:1	CAT7	260	1.0 h ⁻¹	92.6%	3.5%
24	4-氯-3-甲氨基吡啶	甲醇	5:1	CAT7	260	1.0 h ⁻¹	91.7%	6.2%

[0092] 反应后的产物除了烷基化产物外,反应中仅仅剩余稍过量的烷基化试剂,只需要通过简易的蒸馏操作即可实现分离。从上述实施例可以看出,本发明提供的方法可以高选择性的将氨基吡啶转化为N-单烷基化吡啶(收率>95%),通过调变反应条件,和改变烷基化试剂比例,N,N-二甲基化产品的比例可以大幅提高(实施例13)。通常而言,N-单烷基化吡啶是一些活性药物中间体,因此本发明提供的方案,为医药中间体的制备提供了一条绿色高效的路线。