

文章编号:1674-2869(2015)07-0019-05

## 6-甲基-8-氨基喹啉的合成

杜治平,胡星星,董 鹏,李璐瑶,陈思远

1. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430074

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学),湖北 武汉 430074

**摘 要:**6-甲基-8-氨基喹啉是合成 5-甲基-1,10-菲罗啉有机螯合配体的关键物种. 以 4-甲基-2-硝基苯胺为原料,经 Skraup 反应和还原,两步合成了 6-甲基-8-氨基喹啉. Skraup 反应中,用碘化钾/浓硫酸代替碘作为氧化剂,通过浓硫酸的强氧化性实现碘的原位氧化还原循环,使氧化剂的用量大大降低;在 4-甲基-2-硝基苯胺、甘油、浓硫酸与碘化钾的物质的量之比为 1:3:3:0.1,反应时间 3 h,反应温度 140 ℃ 的优化条件下,6-甲基-8-硝基喹啉的收率达 73.1%. 以水合肼为氢化试剂,在水合肼与 6-甲基-8-硝基喹啉的物质的量之比为 2:1,质量分数 10% 的 Pd/C 催化剂用量为 6-甲基-8-硝基喹啉质量分数 10%,反应时间 9 h 的优化条件下,6-甲基-8-氨基喹啉的收率为 73.5%.

**关键词:**6-甲基-8-硝基喹啉;水合肼;6-甲基-8-氨基喹啉;碘化钾.

**图书分类号:**0621

**文献标识码:**A

**doi:**10. 3969/j. issn. 1674-2869. 2015. 07. 005

## 0 引 言

1,10-菲罗啉是由两个吡啶环与一个苯环稠合而成的具有共轭大  $\pi$  键化合物,它既是  $\sigma$  电子给体,也是  $\pi$  电子受体,平面刚性结构和共轭大  $\pi$  键使其具有较好的配位能力,可在温和条件下合成配位数和空间结构不同的配合物<sup>[1-3]</sup>. 1,10-菲罗啉配合物的性质与环上取代基的电子效应和空间效应有关,因此通过亲核或亲电取代在 1,10-菲罗啉的不同位置上引入不同的取代基和官能团,可得到许多结构新颖的配合物,并在分析测定、催化化学、生物无机化学中 DNA 分子探针和材料化学中的有机电致发光等领域有广泛的用途<sup>[4-6]</sup>.

5-甲基-1,10-菲罗啉因 5 位甲基的弱给电子效应使其具有独特的配位能力. 课题组最近也发现,5-甲基-1,10-菲罗啉与铜离子配位后,能显著改善  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$  的氧化还原电势,作为催化剂能高效地活化分子氧,催化甲醇氧化羰基化合成碳酸二甲酯. 5-甲基-1,10-菲罗啉的传统合成方法是以 6-甲基-8-氨基喹啉、浓硫酸和甘油为原料经缩合得到 5-甲基-1,10-菲罗啉,其中 6-甲基-8-氨基喹啉的合成是关键. 6-甲基-8-氨基喹啉是以 4-甲基-2-硝基苯胺、浓硫酸和甘油为原料经缩合得到中间

体 6-甲基-8-硝基喹啉、再经还原得到,如图 1 所示. 6-甲基-8-硝基喹啉的合成中<sup>[7]</sup>,为提高产物收率通常使用 4-甲基-1,2-二硝基苯、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{CuCl}_2$  或  $\text{I}_2$  等为氧化剂,但 4-甲基-1,2-二硝基苯具有一定的毒性,与产物的分离困难; $\text{FeCl}_3$  和  $\text{CuCl}_2$  在后处理中易产生沉淀,污染环境; $\text{I}_2$  的价格昂贵、容易升华,脱离反应体系<sup>[8-9]</sup>. 6-甲基-8-硝基喹啉的还原一般使用金属(铁粉、锌粉或氯化亚锡)还原法或催化加氢,其中前者环境污染较严重,后者环境友好,但氢气的使用存在较高的安全隐患、且反应活性高容易过度加氢,降低反应收率<sup>[10-12]</sup>. 因此,针对上述问题,本文对 6-甲基-8-硝基喹啉合成中的氧化剂、6-甲基-8-硝基喹啉加氢中的氢源和催化剂进行了筛选和探索研究,并对两步合成的工艺条件分别进行了优化.

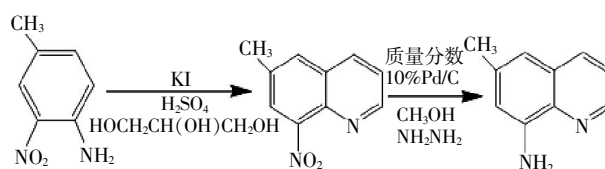


图 1 6-甲基-8-氨基喹啉的合成路线

Fig.1 Synthesis route of 6-methyl-8-nitro-quinoline

收稿日期:2015-05-27

基金项目:国家自然科学基金(21276201)

作者简介:杜治平(1971-),男,湖北仙桃人,副教授,博士,硕士研究生导师.研究方向:绿色合成及催化.

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

仪器:DF-101s 恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司)、旋转蒸发仪、熔点仪、EQUINOX55 傅里叶变换红外光谱仪、ADVANCE 500 Hz 核磁共振仪。

试剂:丙三醇、浓硫酸、碘化钾(KI)、4-甲基-2-硝基苯胺、质量分数 85%水合肼、二氯甲烷、乙醇、石油醚、浓氨水、苯(以上试剂均为中国医药集团上海化学试剂公司,AR)、质量分数 10%Pd/C。

### 1.2 6-甲基-8-硝基喹啉的合成

100 mL 的三口烧瓶中加入 9.2 g (99.9 mmol) 的甘油,在 160 °C 下加热 1h,然后于氮气流中自然冷却至 110 °C,加入 5 g (33 mmol) 4-甲基-2-硝基苯胺和 0.54 g (3.3 mmol) 的 KI,剧烈搅拌下升温至 140 °C,再缓慢滴加 5 mL (93.37 mmol) 浓硫酸。滴加完毕,继续反应 3 h,冷却至室温,用二氯甲烷萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤、旋蒸,所得固体用甲醇:正己烷(1:10)的溶液洗涤,再用乙醇重结晶,得红色针状 6-甲基-8-硝基喹啉晶体 4.54 g,收率:73.1%,熔点 121~122 °C。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2964, 2914, 2852, 1630, 1529, 1507, 1425, 1359, 626。

### 1.3 6-甲基-8-氨基-喹啉的合成

在 250 mL 的三口烧瓶中加入 3 g (16 mmol) 的 6-甲基-8-硝基喹啉,0.30 g 质量分数 10%的 Pd/C 及 40 mL 乙醇,缓慢滴加质量分数 85%水合肼 2 g 的乙醇溶液,回流反应 9 h,趁热过滤,旋蒸得粗品。将该粗品经色谱柱分离,洗脱系统选择乙酸乙酯:己烷(1:3)。最后用石油醚重结晶,得黄色针状 6-甲基-8-氨基-喹啉晶体 1.86 g,收率:73.5%,熔点 72.4~73 °C。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 362, 3 058, 2 964, 2 914, 2 852, 1 511, 1 424, 1 622;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.69 (dd, 1H), 9.09 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

## 2 结果与讨论

本研究采用 Skraup 法合成 6-甲基-8-硝基喹啉,即以 4-甲基-2-硝基苯胺、浓硫酸和甘油为原料经缩合得到中间体 6-甲基-8-硝基喹啉,再通过选择性加氢得到 6-甲基-8-氨基喹啉。

### 2.1 6-甲基-8-硝基喹啉的合成工艺优化

#### 2.1.1 氧化剂的选择 Skraup 法合成 6-甲基-8-

硝基喹啉的反应分为 4 步:第 1 步,甘油在浓硫酸的作用下脱水生成丙烯醛;第 2 步,4-甲基-2-硝基苯胺与丙烯醛进行 Michael 加成,生成 1,2-加成产物;第 3 步,硫酸催化环化和脱水,生成 6-甲基-8-硝基二氢喹啉;第 4 步,6-甲基-8-硝基二氢喹啉氧化脱氢生成 6-甲基-8-硝基喹啉。其反应过程如图 2 所示。反应中氧化剂主要用于 6-甲基-8-硝基二氢喹啉的脱氢,论文比较了  $\text{FeCl}_3$ 、硝基苯、 $\text{CuCl}_2$ 、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$  以及 KI/浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  作为氧化剂对合成 6-甲基-8-硝基喹啉的影响。结果如表 1 所示。

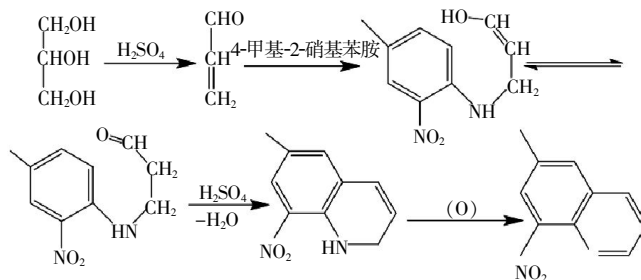


图 2 6-甲基-8-硝基喹啉的合成

Fig.2 Synthesis of 6-methyl-8-nitro-quinoline

表 1 不同氧化剂对反应的影响

Table 1 Effect of oxidant agents on the reaction

	氧化剂的种类				
	硝基苯	$\text{CuCl}_2$	$\text{FeCl}_3$	$\text{Fe}_2\text{O}_3$	KI/浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$
收率/%	21.3	26.2	27.5	38.6	68.3

注:反应条件为  $n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺}):n(\text{甘油}):n(\text{浓硫酸})=1:3:3$ , 反应时间 3 h、温度 140 °C,  $n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺}):n(\text{氧化剂})=1:1$

从表 1 可知,以  $\text{FeCl}_3$  和  $\text{CuCl}_2$  为氧化剂时,6-甲基-8-硝基喹啉的收率从硝基苯的 21.3% 提高到了 27%;而使用  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  时产物的收率能进一步提高到 38.6%。碘也可用作该反应的氧化剂,但考虑到反应体系中的浓硫酸过量,且浓硫酸能将碘离子原位氧化成碘,因此研究了碘化钾/浓硫酸对合成 6-甲基-8-硝基喹啉的影响。从表 1 可知,当以碘化钾/浓硫酸为氧化剂时,6-甲基-8-硝基喹啉的收率最高,达到 68.3%。这可能与碘的氧化还原电势  $\varphi(\text{I}_2/\text{I}^-) 0.54 \text{ V}$  与该反应的高效氧化剂  $\text{As}_2\text{O}_5$  的氧化还原电势 0.56 V 相近有关<sup>[8-9]</sup>。另外, KI/浓硫酸作为氧化剂不但可以避免  $\text{As}_2\text{O}_5$  的剧毒,而且碘化钾易溶于水,后处理比  $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{CuCl}_2$  等更简单,因此选取 KI/浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  为氧化剂。

2.1.2 氧化剂用量的影响 Skraup 合成法中,碘与苯胺的物质的量之比常大于 1:1,而碘的价格较高,因此生产成本高。Skraup 反应中,由于浓硫酸的用量为 4-甲基-2-硝基苯胺的 3 倍,且其氧化性

能将碘离子氧化成碘,而碘选择性地氧化 6-甲基-8-硝基-二氢喹啉为 6-甲基-8-硝基喹啉后,自身又被还原成碘离子,这样碘离子实际上是传递电子的媒介(如图 3 所示),因此碘化钾的用量应该只需催化量即可.故在  $n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺}):n(\text{甘油}):n(\text{浓硫酸})=1:3:3$ 、反应时间 3 h、温度 140 °C 的条件下,研究了碘化钾的用量对合成 6-甲基-8-硝基喹啉的影响.

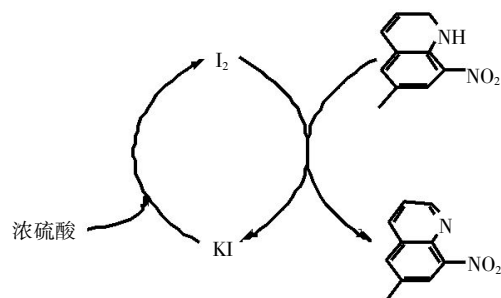


图 3 KI 的氧化还原

Fig.3 Redox of KI

由图 4 可知,随着碘化钾与 4-甲基-2-硝基苯胺的物质的量之比从 0.02:1 增加到 0.1:1,6-甲基-8-硝基喹啉的收率从 55.0% 增加到了 73.1%. 这表明提高 KI 的用量可以原位提高氧化剂  $I_2$  的浓度,从而增加氧化反应速率,有利于产物收率的提高.当碘化钾的用量从 0.1:1 增加到 0.12:1 时,收率仅增加到了 0.2%,基本维持不变;随着物质的量之比进一步增加到 1:1,收率反而下降到 68.3%,因而适宜的碘化钾与 4-甲基-2-硝基苯胺的物质的量之比为 0.1:1.

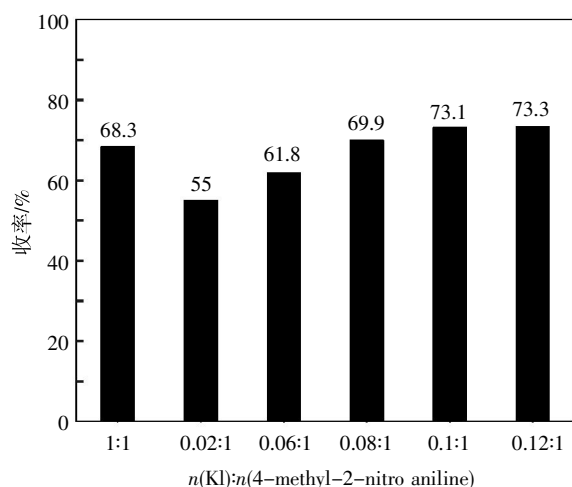


图 4 碘化钾用量对反应的影响

Fig.4 Effect of amount of KI on the reaction

2.1.3 反应温度影响 在  $n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺}):n(\text{甘油}):n(\text{浓硫酸})=1:3:3$ 、 $n(KI):n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺})=0.1:1$ 、反应时间 3 h 的条件下,研究了反

应温度对合成 6-甲基-8-硝基喹啉的影响.从图 5 可知,温度为 110 °C 时,反应速率低,收率仅 20.4%;随着温度升高,反应速率加快,收率不断增加;当温度为 140 °C 时,收率最高,达到 73.1%.但继续升高温度,由于浓硫酸的强氧化性,反应中的原料和产物易被碳化,产生大量的焦油,从而收率下降.另外焦油不仅会吸附一些产物,而且也给后续产品的分离提纯带来困难.因此合适的反应温度为 140 °C.

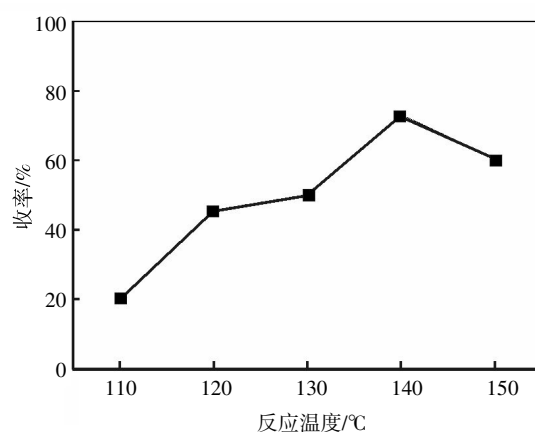


图 5 反应温度对反应的影响

Fig.5 Effect of reaction temperature on the reaction

2.1.4 反应时间对收率的影响 在  $n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺}):n(\text{甘油}):n(\text{浓硫酸})=1:3:3$ 、 $n(KI):n(4\text{-甲基-2-硝基苯胺})=0.1:1$ 、反应温度 140 °C 的条件下,考察了反应时间对合成 6-甲基-8-硝基喹啉的影响.由图 6 可知,反应时间过短,反应不充分,6-甲基-8-硝基喹啉的收率低;随着反应时间的延长,反应充分,收率不断提高.当反应时间为 3 h 时,收率达到最大值 73.1%.反应时间超过 3 h 后,由于反应温度高和浓硫酸的强氧化性,原料和产物容易碳化,副产物焦油增多,收率下降.因此优化反应时间为 3 h.

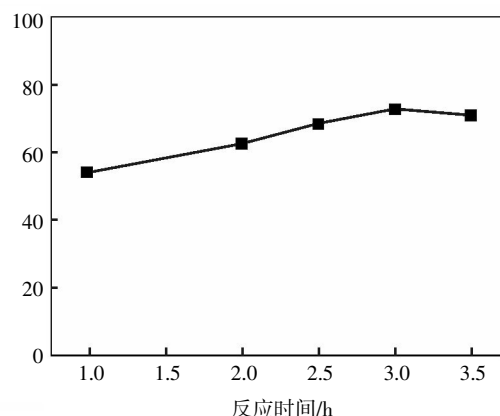


图 6 反应时间对反应的影响

Fig.6 Effect of reaction time on the reaction

## 2.2 6-甲基-8-氨基喹啉的合成工艺

**2.2.1 催化剂用量** 常用的铁粉、锌粉、 $\text{SnCl}_2$  等还原剂的后处理繁琐,且环境污染严重;而催化加氢存在使用氢气的安全隐患等问题,因此本研究选用性能安全、反应条件温和的水合肼为氢源、质量分数 10% 的 Pd/C 为催化剂,在  $n(\text{水合肼}):n(6\text{-甲基-8-硝基喹啉})=2:1$ , 反应时间 9 h 的条件下,讨论了催化剂的用量 (Pd/C 量占 6-甲基-8-硝基喹啉的质量百分数) 对反应的影响,结果如图 7 所示。

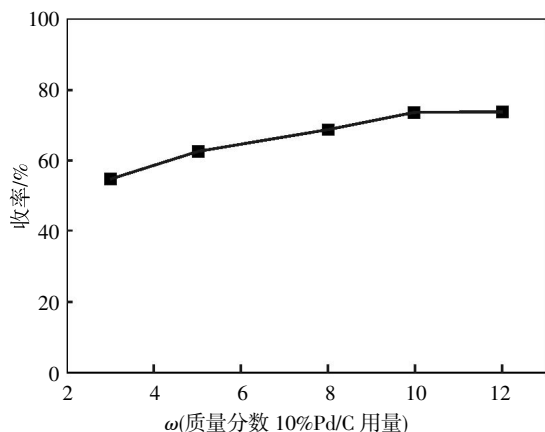


图 7 催化剂的用量对反应的影响

Fig.7 Effect of amount of Pd/C on the reaction

当质量分数 10% 的 Pd/C 用量为 3% 时,6-甲基-8-氨基喹啉的收率为 54.8%。随着催化剂用量的增加,反应中的活性中心数目增多,还原速率加快,收率逐渐提高;当质量分数 10% 的 Pd/C 用量为 10% 时,收率达到 73.5%。此后继续增加催化剂的用量,由于受反应物分子吸附和扩散的影响,反应速率并没有明显增加,因此,产物收率增加并不明显。故适宜的催化剂用量为 10%。

**2.2.2 水合肼用量影响** 在质量分数 10% 的 Pd/C 催化剂用量为 10%, 反应时间 9 h 的条件下,考察了水合肼与 6-甲基-8-硝基喹啉的物质的量之比对合成反应的影响。由图 8 可知,当物质的量之比为 0.5:1 时,6-甲基-8-氨基喹啉的收率为 59.6%;随着水合肼用量的增加,收率逐渐增大,并在物质的量之比为 2:1 时,产物收率达到 73.5%;继续增加物质的量至 2.5:1,产物的收率仅增加了 0.4%,因此合适的水合肼与 6-甲基-8-硝基喹啉的物质的量之比为 2:1。

**2.2.3 反应时间影响** 在  $n(\text{水合肼}):n(6\text{-甲基-8-硝基喹啉})=2:1$ , 质量分数 10% 的 Pd/C 催化剂用量为 10% 的条件下,考察了还原反应时间对反应的影响,结果如图 9 所示。当反应为 6 h,由于反应不充分,6-甲基-8-氨基喹啉的收率低,只有

53.6%。随着反应时间延长到 9 h 时,收率达到 73.5%,相比 5 h 增加了 19.9%。将反应时间继续由 9 h 延长到 10 h 时,产物的收率仅增加了 0.3%。可见,反应时间以 9 h 为佳。

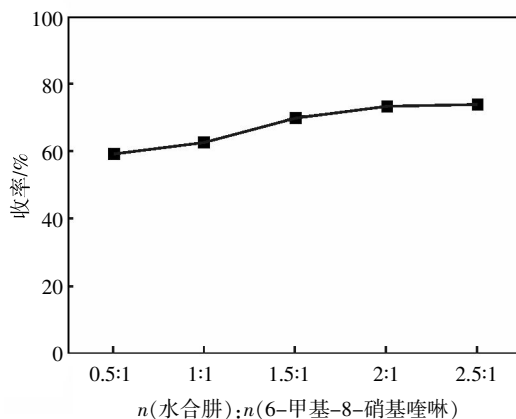


图 8 水合肼用量对反应的影响

Fig.8 Effect of amount of hydrazine hydrate on the reaction

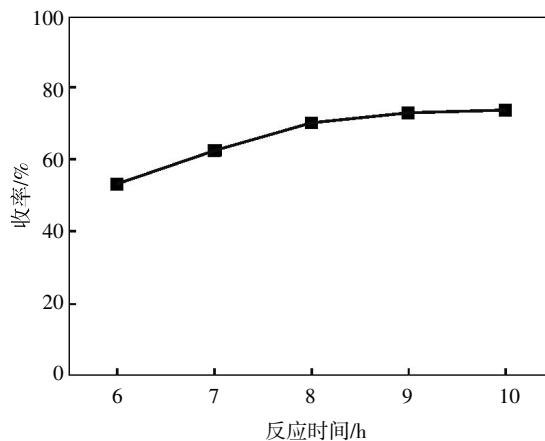


图 9 反应时间对反应的影响

Fig.9 Effect of reaction time on the reaction

## 3 结 论

以 4-甲基-2-硝基苯为原料,采用 Skraup 法合成 6-甲基-8-硝基喹啉的优化条件为:4-甲基-2-硝基苯胺、甘油、浓硫酸与 KI 的物质的量之比为 1:3:3:0.1,反应时间 3 h,反应温度 140  $^{\circ}\text{C}$ 。在此优化条件下,6-甲基-8-硝基喹啉的收率达 73.1%。

采用水合肼为氢化试剂,在水合肼与 6-甲基-8-硝基喹啉的物质的量之比为 2:1,催化剂用量为 6-甲基-8-硝基喹啉质量的 10%,反应时间 9 h 时,6-甲基-8-氨基喹啉的收率为 73.5%。

4-甲基-2-硝基苯胺为原料通过环化、还原两步反应合成 6-甲基-8-氨基喹啉中间体,为后续合成 5-甲基-1,10-菲罗啉有机配体奠定了基础,对合成所需的 5-甲基-1,10-菲罗啉有机铜配合物催化剂具有重要作用。

## 致 谢

感谢国家自然科学基金委员会的资助!

## 参考文献:

- [1] XU L C, LI J, SHEN Y, et al. Theoretical studies on the excited states, DNA photocleavage and spectral properties of complex  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(6\text{-OH-dppz})]^{2+}$ [J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2007, 111(2): 273-280.
- [2] LIU X W, LI J, LI H, et al. Synthesis, characterization, DNA-binding and photocleavage of complexes  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(6\text{-OH-dppz})]^{2+}$  and  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(6\text{-NO-2-dppz})]^{2+}$ [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2005, 99(12): 2372-2380.
- [3] ZHENG S L, ZHANG J P, WONG W T, et al. A novel highly electrical conducting single-component molecular material:  $[\text{Ag}_2(\text{Hophen})_2]$  (Hophen = 1H-[1,10]phenanthroline-2-one)[J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(23): 6882-6883.
- [4] BALZANI V, JURIS A, VENTRUI M, et al. Luminescent and redox-active polynuclear transition metal complexes [J]. Chemical Review, 1996, 96: 759-833.
- [5] BARTON J K, BASILE L A, DANISHEFSKY A, et al. Chiral probes for the handedness of DNA helices: enantiomers of tris (4,7-diphenylphenanthroline) ruthenium (II)[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1984, 81(7): 1961-1965.
- [6] BARTON J K, LOLIS E. Chiral discrimination in the covalent binding of bis(phenanthroline)dichlororuthenium (II) to B-DNA [J]. Journal of the American Chemical Society, 1985, 107: 708-709.
- [7] 刘博,周文,叶健,等.6-氨基喹啉合成研究[J].精细化工中间体, 2012, 42(6): 28-30.
- LIU B, ZHOU W, YE J, et al. Study on synthesis of 6-aminoquinoline [J]. Fine Chemical Intermediates, 2012, 42(6): 28-30.(in Chinese)
- [8] TIAN L, XIAN X Y, JIANG H Y. Synthesis of mono-substituted derivatives of 6-aminoquinoline [J]. Chinese Chemical Letters, 2011, 22: 253-255.
- [9] MORERA C, PALOMEPO E G. Triple substituted phenanthroline derivatives for the treatment of neurodegenerative or hematological diseases or conditions: EP, 2196466A1[P]. 2008-12-10.
- [10] PIPLANI P, RAANI A, SANDHIR R. Synthesis and pharmacological evaluation of some quinoline derivatives as potential anti-amnesic agents [J]. Journal of Young Pharmacists, 2009(1): 341-350.
- [11] 刘瑞,李翔,刘小虎,等.改进 Skraup 法制备 8-羟基喹啉的研究[J].化学与生物工程, 2009, 26: 43-45.
- LIU D, LI X, LIU X C, et al. Study on synthesis of 8-Hydroxyquinoline by improved skraup method [J]. Chemistry & Bioengineering, 2009, 26: 43-45.(in Chinese)
- [12] WIELGOSZ COLLIN G, DUFLOS M. 8-Amino-5-nitro-6-phenoxyquinolines: Potential Non-peptidic neuropeptide Y receptor ligands [J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2002, 17(6): 449-453.

(下转第 29 页)