

# 7-氨基喹啉的合成

李久明 雍建平<sup>①a</sup>

(内蒙古民族大学化学化工学院 内蒙古通辽市西拉木伦大街 996 号 028043)  
a(宁夏医科大学公共卫生学院 银川市兴庆区胜利街 1160 号 750004)

**摘要** 7-氨基喹啉是合成杂环药物的重要中间体。为了寻找经济的合成 7-氨基喹啉的方法, 本文以 Pd/C 和 Zn 粉共同作用还原 4-氯-7-硝基喹啉制备 7-氨基喹啉, 产率达到 52%。比文献报道的产率略高, 最关键的是与文献报道的直接用 Pd/C 还原的方法相比较, 此法更经济。

**关键词** 合成; 7-氨基喹啉; Pd/C 和 Zn 还原反应

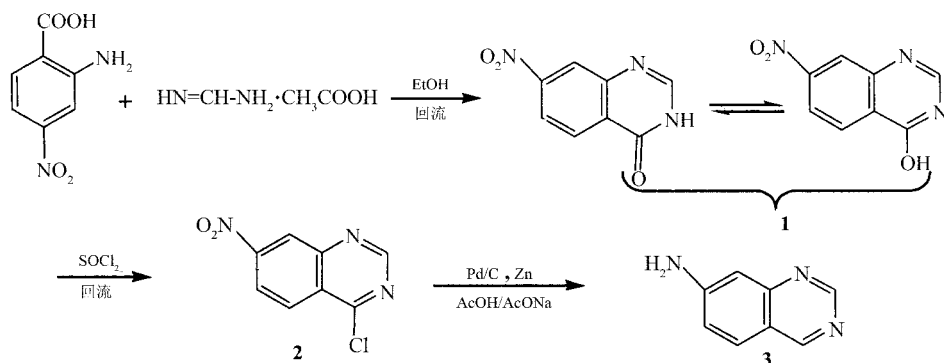
**中图分类号:** O629.32; O657.61

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1004-8138(2010)05-1814-03

## 1 引言

喹啉环作为一种生物碱, 是许多医药产品的中间体, 在合成抗疟疾、抗炎、抗肿瘤、抗癌、抗溃疡等药物研究领域得到了广泛的应用<sup>[1]</sup>。对于 7-氨基喹啉, 目前国内外均无出售此产品的试剂公司, 因此有必要对此化合物的合成进行深入探究, 以寻找经济的适合大量生产的合成方法。文献[2, 3]报道了用 Pd/C 还原 4-氯-7-硝基喹啉制备 7-氨基喹啉, 其产率仅 48.4%。文献[4]报道了用 Pd/C 在乙酸和乙酸钠的体系中还原 2-氯-4-甲基喹啉制备 4-甲基喹啉, 其产率为 81%—87%。文献[5]报道了用 Pd/C 还原 2-氯-6-硝基甲苯制备 2-氯-6-氨基甲苯的动力学研究。其结果表明硝基的还原和脱氯是一个连串反应过程, 并且硝基是先被还原的而且比脱氯反应容易进行。对于芳环上硝基的还原通常是在  $H^+ / Zn$  或  $H^+ / Fe$  中还原。结合上面提及的报道, 本文研究了在乙酸和乙酸钠的体系中用 Pd/C 和 Zn 粉同时还原 4-氯-7-硝基喹啉制备 7-氨基喹啉, 其目的是利用 Zn 粉在酸性介质中还原硝基来降低 Pd/C 的用量, 降低成本。从而找到一条适合大量生产的路线。合成路线如下。



① 联系人, 手机: (0) 13519574892; (0) 15004980196; E-mail: jpyong100@163.com

作者简介: 李久明 (1968—), 男, 内蒙古赤峰市人, 副教授, 博士, 主要从事有机合成、化学农药与生物农药的研发与应用工作。

收稿日期: 2009-12-18; 接受日期: 2010-01-24

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); Varian Inova-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); 8400S 型傅里叶变换红外光谱仪(日本岛津制作所)。

2-氨基-4-硝基苯甲酸(A R, 纯度: 99.0%, 武汉天麦染料实业有限公司); 醋酸甲脒(AR, 纯度: 99.0%, 苏州市华丰精细化工有限公司); 其他试剂均为市售的分析纯试剂; 二氯亚砷在使用时进行重蒸处理。实验用水均为去离子水。

### 2.2 实验过程

#### 2.2.1 7-硝基喹唑啉酮**1**的合成

取 91g (0.5 mol) 2-氨基-4-硝基苯甲酸和 101g (1 mol) 醋酸甲脒置于 500mL 的单口圆底烧瓶中, 加入无水乙醇 350mL, 回流反应 4—6h, 体系中将会有大量的土黄色沉淀析出, 此时停止加热, 体系冷却至 50℃ 左右, 真空蒸去部分乙醇至体系大约为 50mL, 向体系中加入 30mL 水, 体系搅拌 30min 后冷藏 1h, 过滤, 滤饼依次用冷藏的乙醇 (3 × 10mL) 洗涤, 水 (2 × 10mL) 洗涤, 真空干燥即得 7-硝基-喹唑啉酮**1** 79.07g, 土黄色针状固体, 产率: 82.8%, 此化合物不必进一步纯化可直接用于下步反应。m. p.: 282—284℃, IR (KBr): 3174, 3064, 2960, 1683, 1613, 1528, 803cm<sup>-1</sup>。

#### 2.2.2 4-氯-7-硝基喹唑啉**2**的合成

取合成的化合物**1** 38.2g (0.2 mol) 置于 250mL 三口瓶中, 缓慢滴加 80mL 新蒸的 SOCl<sub>2</sub>, 并滴加 2 滴 DMF, 在 66—70℃ 回流反应, TLC 监测反应的进程, 反应完成后, 真空蒸除过量的 SOCl<sub>2</sub>, 残渣用乙醚 (5 × 20mL) 洗涤即得粗产物, 粗产物用乙酸乙酯和石油醚的混合溶液重结晶即得化合物**2** 40.49g, 白色针状晶体。产率: 96.6%, m. p.: 150—151℃, IR (KBr): 3057, 2959, 1528, 1469, 1357, 805, 743cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.55 (s, 2H, Ph-H), 8.98 (s, 1H, Ph-H), 9.23 (s, 1H, Ar-H)。

#### 2.2.3 7-氨基喹唑啉**3**的合成

向 250mL 的锥形瓶中加入 5g (23.9mmol) 化合物**2**、3.1g (47.8mmol) 锌粉、2g (23.9mmol) 无水乙酸钠和 50mL 冰乙酸, 加热摇振使固体溶解后, 将此混合溶液移入热压釜, 并用 (2 × 10mL) 乙酸洗涤锥形瓶, 洗涤液加入热压釜, 然后将 0.68g 10% 的 Pd/C 加入体系, 体系用 H<sub>2</sub> 多次排空气后, 通氢气还原, 使氢气压保持在 1.82 × 10<sup>5</sup>—2.22 × 10<sup>5</sup>Pa, 体系温度保持在 50—70℃, 反应 2h 后。吸出反应物, 过滤, 并用 30mL 热的冰乙酸洗涤滤渣, 合并滤液, 真空浓缩后, 加入 20mL 水溶解, 用 30% 的 NaOH 溶液调至体系的 pH 值显碱性, 然后用乙醚 (5 × 30mL) 萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥后柱分离即得化合物**3** 1.8g。产率: 52%, m. p.: 188—190℃ (文献值<sup>[2]</sup> 190.5—191℃); IR (KBr): 3336, 3171, 2925, 2854, 1660, 1614, 1558, 1490, 1084cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm: 3.53 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.78—6.79 (1H, m), 7.06—7.09 (1H, m), 7.81—8.86 (1H, m), 9.07 (1H, s)。

## 3 结果与讨论

本研究采用 Pd/C 和 Zn 粉共同作用还原 4-氯-7-硝基喹唑啉制备 7-氨基喹唑啉, 结果表明此方法可行, 并且产物的产率比文献[2]中直接用 Pd/C 还原较高, 降低了 Pd/C 的用量, 降低了成本。

在化合物**1**的合成过程中, 作者曾以不同的 {n(2-氨基-4-硝基苯甲酸): n(醋酸甲脒)} 比例反应, 结果表明当其比例为 1:2 时化合物**1**的产率最高。实验还表明: 在 2-氨基-4-硝基苯甲酸和醋酸

甲脒的物质的量比例为1:2的基础上再增加醋酸甲脒的用量对**1**的产率提高不大。因此最终按1:2的比例反应。

对7-氨基喹唑啉**3**的合成,文献[2]所报道的是在Pd/C和4-氯-7-硝基喹唑啉的质量比为1:1,溶剂为甲醇的体系中制备,按此文献报道的方法合成化合物**3**,得到目标产物的产率为30%,其产率低的主要原因是生成3,4-二氢-7-氨基喹唑啉副产物在 $K_3Fe(CN)_6$ 的碱性溶液中没有完全的脱氢。此外,反应体系用甲醇作溶剂,实验过程中Pd/C漂浮在甲醇的液面上,不能和反应物达到有效的接触,这也是导致产率低的原因。由于Pd/C具有很高的催化活性,反应过程中催化剂用量的多少会直接影响副产物3,4-二氢-7-氨基喹唑啉的生成。从而影响目标产物的产率。因此参考了文献[3,4]所报道的类似反应后,在乙酸和无水乙酸钠的体系中用Pd/C和Zn粉共同作用还原4-氯-7-硝基喹唑啉制备7-氨基喹唑啉,减少Pd/C的用量,减少副产物的生成。在实验中发现Pd/C在乙酸中能很好的分散,达到了预期的目的。

## 参考文献

- [1] 王先波,郭燕文,曹胜利. 4(3H)喹唑啉酮化合物的合成[J]. 化学试剂, 2006, **28**(2): 83—85.
- [2] Naff BY M B, Christensen B E. Quinazolines XI. Synthesis of Several Amino-Quinazolines and Their Sulfa Derivatives[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**(3): 1372—1373.
- [3] Nesteroval I N, Radkevich T P V, Granikl G. Synthesis of 7-Aminoquinoline and 7-Aminoquinazoline Derivatives and Their Antimicrobial Activity[J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1991, **25**(11): 1786—1789.
- [4] 樊能廷. 有机合成事典[M]. 北京: 北京理工大学出版社, 1992. 720.
- [5] 项晓青,朱兆璋,刘旦初. 钨碳催化剂在硝基还原和碳碳双键反应中的应用[J]. 复旦学报(自然科学版), 1997, **36**(1): 8—14.

## Synthesis of 7-Amino-Quinazoline

LI Jiu-Ming YONG Jian-Ping<sup>a</sup>

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Inner Mongolia University for the Nationalities,

Tongliao, Inner Mongolia 028043, P. R. China)

<sup>a</sup>(School of Public Health in Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, P. R. China)

**Abstract** 7-amino-quinazoline is an important intermediate for synthesizing the heterocyclic drugs. In order to find an economical method to synthesize the 7-amino-quinazoline, 7-amino-quinazoline was synthesized from reduction of 4-chloro-7-nitro-quinazoline with Pd/C and Zn, and the yield is 52%, which is little higher than the method has been reported. The method is more economical than the method only using Pd/C as reducer.

**Key words** Synthesis; 7-Amino-Quinazoline; Reduction Reaction with Pd/C and Zn

## 中国期刊数据库驰名网址

1. 中国数字期刊群CHINAINFO(万方数据WANFANG DATA)》  
<http://www.periodicals.net.cn> <http://www.wanfangdata.com.cn>
2. 中国期刊网(中国知网CNKI)》<http://www.cnki.net.cn> <http://www.chinajournal.net.cn>
3. 中国科学引文数据库CSCD》<http://www.sciencechina.ac.cn>