

6-氨基-5-溴喹喔啉的绿色合成

张利涛¹, 陈奇文², 吴长江², 张振明², 常东亮^{1,2}

(1. 中国科学院广州化学研究所, 广东 广州 510650;

2. 中国科学院嘉兴应用化学工程中心, 浙江 嘉兴 314000)

摘要:以4-硝基邻苯二胺为起始原料,经环合、催化加氢还原和1,3-二溴-5,5-二甲基海因溴化得到6-氨基-5-溴喹喔啉,各步收率分别为95.1%、83.3%、97.6%。优化合成条件为:①加氢还原反应中,催化剂用量为6-硝基喹喔啉质量的5%,反应温度70℃,压力2 MPa下加氢3 h;②溴化反应中,反应温度20℃,以二氯甲烷为溶剂。在该优化条件下,5-溴-6-氨基喹喔啉的总收率达到77.3%。本体系最优溴化试剂为1,3-二溴-5,5-二甲基海因。

关键词:5-溴-6-氨基喹喔啉;1,3-二溴-5,5-二甲基海因;催化加氢;青光眼药物;酒石酸溴莫尼定

中图分类号:TQ254

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2009)03-0054-03

Mild synthesis of 6-amino-5-bromoquinoxaline

ZHANG Li-tao¹, CHEN Qi-wen, WU Chang-jiang², ZHANG Zhen-ming², CHANG Dong-liang^{1,2}

(1. Guangzhou Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China;

2. Jiaxing Research Center for Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Jiaxing 314000, China)

Abstract: 6-Amino-5-bromoquinoxaline is synthesized with 4-nitrobenzene-1,2-diamine as a starting material and followed with cyclization, hydrogenation, bromination by 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin in yields of 95.1%, 83.3% and 97.6%, respectively. The optimum conditions are as follows: ① $m(\text{Pd/C}) : m(6\text{-nitroquinoxaline}) = 1 : 20$, 70℃ of reaction temperature, 2 MPa of reaction pressure and 3 hours of reaction time in a catalytic hydrogenation step; ② 20℃ of reaction temperature, with CH_2Cl_2 as solvent in a bromination step. The overall yield can reach 77.3%. 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin is determined as the best brominating agent.

Key words: 5-bromoquinoxalin-6-amine; 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin; catalytic hydrogenation; Glaucoma drug; brimonidine tartrate

6-氨基-5-溴喹喔啉是喹喔啉衍生物的一种重要中间体,其衍生物对原生物有明显的生物活性^[1-2],类似结构的化合物已被发现是选择性 α_2 -肾上腺素能受体兴奋剂^[3-4]。目前已经用于合成酒石酸溴莫尼定,是一种新型降眼压药物,主要用于治疗开角型青光眼。已报道采用的合成方法主要采用4-硝基邻苯二胺或2,4-二硝基苯胺为起始原料合成,分2条不同的4步反应路线得到5-溴-6-氨基喹喔啉,总收率分别为45%^[5-6]和65%^[7-9],此2条路线收率都较低,且产品质量很难达到要求,其主要问题在于采用金属还原及溴素溴化。最近也有文献报道采用氯化亚锡来替代铁粉作还原剂^[2,10],铁粉和氯化亚锡还原收率一般不高,对环境不友好,残留金属离子影响产品质量;而采用液溴溴化时,液溴剧毒易挥发,同时产生溴化氢,造成强酸环境,操作时存在较大风险。

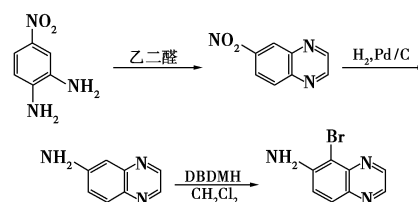
笔者以4-硝基邻苯二胺为主要原料与乙二醛

(glyoxal)环合得到6-硝基喹喔啉^[10],通过采用加氢还原替代传统铁粉还原合成6-氨基喹喔啉,减少了环境污染,提高了收率;以1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH)替代液溴作为溴化剂对6-氨基喹喔啉进行溴化^[11],避免了使用剧毒的液溴,几乎没有溴化氢产生,不产生强酸性环境。工艺只有3步,总收率达到77.3%,而且反应条件温和,工艺安全、环保,产品质量好,适于工业化生产。

1 实验部分

1.1 合成步骤

5-溴-6-氨基喹喔啉的合成工艺为



收稿日期:2008-11-12

作者简介:张利涛(1983-),男,硕士生;常东亮(1975-),男,博士,研究员,主要从事绿色化学合成、不对称合成和生物有机化学研究,通讯联系人,0573-82585235, chang@gic.ac.cn。

1.2 试剂与仪器

4-硝基苯二胺、乙二醛 [$w(\text{乙二醛}) = 40\%$ 的水溶液]、Pd/C [$w(\text{Pd}) = 5\%$] 催化剂、1,3-二溴-5,5-二甲基海因、6-羟基喹啉、8-羟基喹啉,均为工业级;溴素,药用级;*N*-溴代丁二酰亚胺,化学纯;8-氨基喹啉,分析纯。美国 Varian Inova 400 型傅里叶变换超导核磁共振谱仪;德国 Bruker Equinox 55 型傅里叶变换红外光谱仪;天美 LC-2130 液相色谱仪。

1.3 6-硝基喹啉(Ⅰ)的制备

乙二醛 280 mL (2.4 mol) 逐滴加到溶于 3 000 mL 水的 4-硝基苯二胺 153.1 g (1.0 mol) 的溶液中,滴毕,氮气保护下加热到 100℃,保温 4 h。TLC 跟踪检测至反应完全,冷却,过滤,水洗,二氯甲烷溶解,无水硫酸镁干燥过滤后脱溶浓缩得到橙色固体粉末 167.4 g,产率 95.6%,熔点 177 ~ 179℃ (文献值^[12] 177 ~ 179℃)。核磁共振氢谱 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 8.26 (1H), 8.52 (1H), 9.02 (3H)。红外光谱 IR (KBr), ν/cm^{-1} : 1 492, 1 525, 1 611 (C=C, C=N)。

1.4 6-氨基喹啉(Ⅱ)的制备

甲醇作溶剂,将 6-硝基喹啉 175.1 g (1.0 mol) 和 Pd/C 催化剂 (8.8 g) 混合,加入高压釜,置换空气后通入氢气,压力 2 MPa,约 3 h 后,液相色谱检测反应完全,过滤,甲醇洗涤,将棕红色滤液减压脱溶,得砖红色粉末状固体,甲苯重结晶得黄色固体粉末 145.9 g,产率 83.3%,熔点 156 ~ 157℃ (文献值^[8] 157 ~ 158℃)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.20 (2H), 7.12 (1H), 7.15 (1H), 7.84 (1H), 8.52 (1H), 8.62 (1H)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 1 513, 1 622, 1 648 (C=C, C=N); 3 332, 3 426 (NH_2)。

1.5 6-氨基-5-溴喹啉(Ⅲ)的制备

(1) 将 Ⅱ 29.0 g (0.20 mol) 溶于 300 mL 二氯甲烷中,缓缓加入 DBDMH 28.6 g (0.10 mol),机械搅拌,水浴使温度保持在 20℃,2 h 后过滤,回收 5,5-二甲基海因,滤液用水洗涤 (100 mL \times 3),分离水相,二氯甲烷萃取水相,合并有机相,无水硫酸钠干燥后脱溶,得棕黄色固体粉末 43.7 g,产率 97.6%,熔点 153 ~ 155℃。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.19 (2H), 7.02 (1H), 7.73 (1H), 8.49 (1H), 8.60 (1H)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 592 (C-Br); 1 498, 1 596, 1 635 (C=C, C=N); 3 347, 3 432 (NH_2)。

(2) 将 Ⅱ 14.5 g (0.10 mol) 溶于 100 mL 乙酸中,缓缓加入溴素 16.0 g (0.10 mol),机械搅拌,室温反应 20 min,过滤,固体真空干燥,得棕色固体 30.2 g,

收率 99.1%,熔点 197 ~ 199℃。将其用碱中和后,测得理化数据同上。

(3) 将 Ⅱ 14.5 g (0.10 mol) 溶于 100 mL CCl_4 中,缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 17.8 g (0.10 mol) 和催化量的过氧化苯甲酰,机械搅拌,室温反应,经液相跟踪检测,几乎无反应发生。

2 结果与讨论

2.1 加氢还原反应的影响因素

当氢气压力为 2 MPa, Pd/C 作催化剂时,温度对 Ⅱ 的收率影响见图 1(a)。随着温度升高,收率也相应提高,温度在 70℃ 下反应比较合适,温度过高可能导致副反应和催化剂失活,从而影响收率。

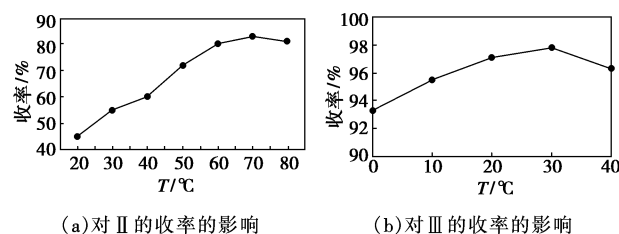


图 1 反应温度对 Ⅱ、Ⅲ 的收率的影响

氢气压力对反应收率影响不大,而催化加氢反应速度随着压力的增高而加快。反应温度为 70℃, Pd/C (Ⅱ 质量的 5%) 作催化剂,压力大于 2 MPa 时反应速率基本不变,考虑到放大设备的投入等因素,选择压力为 2 MPa。

固定反应温度为 70℃、氢气压力为 2 MPa,当催化剂用量大于 6-硝基喹啉质量的 5% 时,反应速度快,收率较高,加大用量后 Ⅱ 收率提高不明显。考虑到催化剂的价格,5% 为一个合适的值。

2.2 1,3-二溴-5,5-二甲基海因溴化反应的影响因素

当 $n(\text{DBDMH}) : n(\text{Ⅱ}) = 1 : 2$, 二氯甲烷为溶剂,反应 2 h,温度对 Ⅲ 的收率影响如图 1(b) 所示。反应温度取在 20℃ 和 30℃ 之间时,条件温和,Ⅲ 的收率在 97% 以上。温度过高会造成副反应,影响产品收率。

在温度为 20℃ 时,不同溶剂中 DBDMH 和 Ⅱ 发生溴化反应的结果见表 1。在极性溶剂二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷中,1,3-二溴-5,5-二甲基海因浓度高,反应速度快,收率高。而在极性溶剂 DMF 中反应不易控制,副反应多,收率较低。综合考虑溶剂的安全和价格因素、设备条件因素以及产品质量因素,使用二氯甲烷作为溶剂,适合工业化放大。

表 1 不同极性溶剂对Ⅲ收率的影响

	溶剂			
	DMF	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	CH ₂ ClCH ₂ Cl
时间/h	3	2	3	3
Ⅲ的收率/%	82.1	97.6	98.2	93.1

笔者同时考察了在各自适宜的条件下不同溴化试剂对Ⅲ产率的影响,结果分别为 Br₂ 99.2%, DBDMH 97.6%, NBS 无反应。溴素的挥发性和毒性给操作带来不便,产生的溴化氢造成强酸环境,不适用于对酸敏感的化合物的溴化;NBS 作为溴化剂仅进攻弱的 C—H 键,活性相比另两者较差,限制了其应用;DBDMH 是一种高效溴化剂,具有条件温和,不产生溴化氢,非强酸环境,收率高等优点,而且因为 5,5-二甲基海因在多数非质子有机溶剂(如 CH₂Cl₂)中溶解度很差,可以直接过滤回收,再次溴化后 DBDMH 循环利用^[13],是较为理想的溴化剂。

3 结语

以 4-硝基邻苯二胺为起始原料,经环合、还原、溴化三步反应合成 5-溴-6-氨基喹啉,收率分别为 95.1%, 83.3% 和 97.6%,总收率达到 77.3%。结果表明:催化加氢采用压力 2 MPa, 70℃ 操作,催化剂用量为 6-硝基喹啉质量的 5%;溴化采用 1,3-二溴-5,5-二甲基海因作为溴化剂,反应温度 20℃,以二氯甲烷为溶剂,为较优条件。三步反应条件温和,副产物少,设备要求低,产品质量高,适于工业化生产。

参考文献

- [1] Hegedus L S, Greenberg M M, Wendling J J, *et al.* Synthesis of 5, 12-dioxocyclam nickel(II) complexes having quinoxaline substituents at the 6 and 13 positions as potential DNA bis-intercalating and cleaving agents[J]. *J Org Chem*, 2003, 68: 4179 - 4188.
- [2] Xu Hui, Desrivot J, Bories C, *et al.* Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(4): 815 - 820.
- [3] 白益华. 用作 α₂-肾上腺素能受体兴奋剂的 6-(2-咪唑啉基氨基)喹啉化合物: 中国, 1137793[P]. 1994 - 12 - 15.
- [4] Munk S A, Harcourt D, Arasasinghana P, *et al.* Structural features responsible for α₂ adrenoceptor activity[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1995, 5(15): 1745 - 1750.
- [5] van der Werth A, Lederer F. (2-Imidazolin-2-yl-amino) quinoxalines, quinolines and quinoxalines: DE, 2309160[P]. 1973 - 09 - 27.
- [6] Lederer F, Meyer R F. Quinoxaline and quinazoline derivatives: DE, 2538620[P]. 1976 - 03 - 18.
- [7] 张万金, 张燕梅, 罗艳. 酒石酸溴莫尼定的合成[J]. *河南化工*, 2005, 22(4): 18 - 19.
- [8] 葛宗明, 王存德. 酒石酸溴莫尼定的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2002, 33(1): 1 - 3.
- [9] Hutchins M R, *et al.* (2-Imidazolin-2-yl-amino) Tetrahydroquinoxalines and methods for using same: EP, 0422878[P]. 1991 - 04 - 17.
- [10] Xu Hui, Schmidt F, Fakhfakh M A, *et al.* Novel highly regioselective syntheses of unsymmetrical 2, 3-disubstituted quinoxalines[J]. *Heterocycles*, 2007, 72: 353 - 361.
- [11] 胡艾希, 董先明, 曹声春, *等.* 1, 3-二溴-5, 5-二甲基海因因选择性溴化反应研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2001, 11(2): 101 - 103.
- [12] Yan S J, Burton W H, Chien Ping-Lu, *et al.* Synthesis of quinoxaline, benzimidazole, and alkoxybenzene derivatives containing a novoldiamine moiety[J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1978, 15(2): 297 - 300.
- [13] 徐章煌, 黄锦霞. 1, 3-二溴-5, 5-二甲基海因的合成[J]. *化学试剂*, 1994, 16(5): 307 - 309. ■

《精馏技术与设备》征稿通知

《精馏技术与设备》是在“2008 全国精馏技术交流与展示大会”的基础上,应广大业界人士的要求,由中国化工信息中心《现代化工》编辑部发起和创办的行业专刊。本刊将采用报版的形式,图文并茂,彩色印刷,其内容将关注精馏技术开发热点和行业需要,突出工业性,旨在为涉及精馏技术的相关生产企业,精馏设备生产企业,从事传质、传热和分离研究与工程设计的单位,提供时效性、透视性、前瞻性、权威性和实用性的全新专业服务平台。

本刊计划在 2009 年出版 2 期试刊,2010 年转为季刊连续出版,第一期将于 2009 年 5 月出版。《精馏技术与设备》设置栏目如下:专家论坛、行业分析、技术创新、开发应用、海外观察、企业聚焦、人物专访、新闻在线、专利集锦和项目指南。文章要求简练,深入简出,可配发相关图片。欢迎广大读者提供新闻线索或投稿。

投稿联系人:童志勇,电话:010 - 644444105 - 839,投稿邮箱:distillation@cheminfo.gov.cn。