



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104860881 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201510258069. 9

(22) 申请日 2015. 05. 19

(71) 申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区朝晖六区
潮王路 18 号

(72) 发明人 刘运奎 张巍

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公
司 33201

代理人 黄美娟 王晓普

(51) Int. Cl.

C07D 215/12(2006. 01)

C07D 215/18(2006. 01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

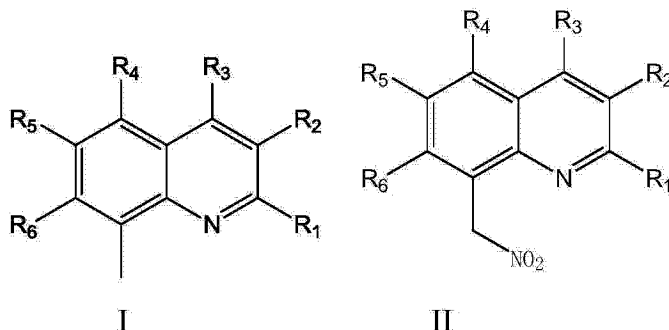
8-(硝基甲基) 喹啉类化合物和 8- 甲氨基四
氢喹啉类化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种合成 8-(硝基甲基) 喹啉
类化合物的方法 : 以 8- 甲基喹啉类化合物为原
料, 与催化剂和硝化试剂加入有机溶剂中, 密闭加
热至 80-130℃ 反应, TLC 跟踪至反应结束后, 反应
液后处理制得式 II 所示的 8-(硝基甲基) 喹啉类
化合物 ; 所述催化剂为二价钨盐 ; 所述硝化试剂
为亚硝酸叔丁酯。8-(硝基甲基) 喹啉类化合物可
进而还原制备 8- 甲氨基四氢喹啉。本发明的硝化
方法具有硝化位置专一性的优点, 只在甲基上硝
化, 而没有苯环上硝化产物的生成, 反应过程安全
环保、底物适应性好, 各种取代基都可以实现甲基
硝化 ; 直接以 8- 甲基喹啉为原料, 反应步骤简单,
是一种合成各种含取代基的 8-(硝基甲基) 喹啉
类化合物进而合成 8- 甲氨基四氢喹啉的新路线。

1. 合成式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物的方法,其特征在于所述方法为:

以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物为原料,与催化剂和硝化试剂加入有机溶剂中,在氧气气氛下,密闭加热至 80-130℃ 反应, TLC 跟踪至反应结束后,反应液后处理制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物;



式 I 或式 II 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立为氢、C1 ~ C3 的烷基、卤素、硝基或 C6 ~ C12 的芳香基;所述卤素为氟、氯、溴或碘;

所述催化剂为二价钡盐;所述硝化试剂为亚硝酸叔丁酯。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立为氢、甲基、氟、氯、溴、硝基或苯基。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述催化剂为二氯化钡、二醋酸钡、二乙腈二氯化钡或三氟醋酸钡。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述催化剂与式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量之比为 1 : 5 ~ 10。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述硝化试剂与式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量之比为 1 ~ 4:1。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述有机溶剂为乙腈、四氢呋喃或 1, 2- 二氯乙烷。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述有机溶剂的体积用量以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量为 5 ~ 20mL/mmol。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述反应液后处理方法为,反应结束后,反应液用二氯甲烷稀释后过滤,滤液用柱层析色谱分离,淋洗液为石油醚、乙酸乙酯体积比 10 : 1 的混合溶剂,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物。

9. 合成式 III 所示的 8-甲氨基四氢喹啉类化合物的方法,其特征在于所述方法包括以下步骤:

(1) 以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物为原料,与催化剂和硝化试剂加入有机溶剂中,在氧气气氛下,密闭加热至 80-130℃ 反应, TLC 跟踪至反应结束后,反应液后处理制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物;

(2) 在冰浴下,式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物,六水合二氯化镍加入甲醇溶剂中,再缓慢加入硼氢化钠,搅拌反应 30 ~ 60 分钟,反应产物经后处理制得式 III 所示的 8-甲氨基四氢喹啉类化合物;

8-(硝基甲基)喹啉类化合物和 8-甲氨基四氢喹啉类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种有机化合物的合成方法,具体地说涉及合成 8-(硝基甲基)喹啉类化合物进而制备 8-甲氨基四氢喹啉的方法。

背景技术

[0002] 8-甲基喹啉类化合物和 8-甲氨基四氢喹啉类化合物是重要的化工原料,主要用作医药和有机合成中间体,在医药化工行业中有着广泛的应用。而在 8-甲基喹啉甲基片段上引入硝基,可使该类化合物具有潜在生理活性,并且由此可以得到作为药物中间体并同样具有生理活性的 8-甲氨基喹啉衍生物。而含有不同取代基的 8-甲基喹啉经过上述引入硝基的过程,扩充了此类化合物的种类,也可使此类化合物获得更广泛的应用。氢化喹啉类化合物主要用作医药和有机合成中间体,在医药、化工行业中有着广泛的应用。目前还没有关于合成这两种化合物的方法的报道。目前对于烷基的直接硝化,通常需要超过 200℃ 的高温,对于含有杂环的 8-甲基喹啉来说,在超过 200℃ 高温的条件下,自身结构容易发生断裂开环。而且工业上主要以硝酸和硫酸混酸硝化来进行硝基的引入,对于含芳环的 8-甲基喹啉,硝基更易于引入到芳环上,造成目标产物纯度低甚至得不到目标产物。同时,强酸在反应过程中易与喹啉类化合物成盐,影响反应进行,造成原料浪费,而且过程中放出大量的热,容易造成生产危险,同时产生大量的废气废酸,造成了严重的环境问题。

[0003] 目前对于 8-(硝基甲基)喹啉和 8-甲氨基四氢喹啉类化合物还没有已知方法来合成,而利用现有硝化方法来制备很难得到目标产物,且带来一系列环境问题和安全问题。

[0004] 鉴于以上存在的问题,设计一条通用的,简单的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物和 8-甲氨基四氢喹啉的合成路线显得十分有必要。

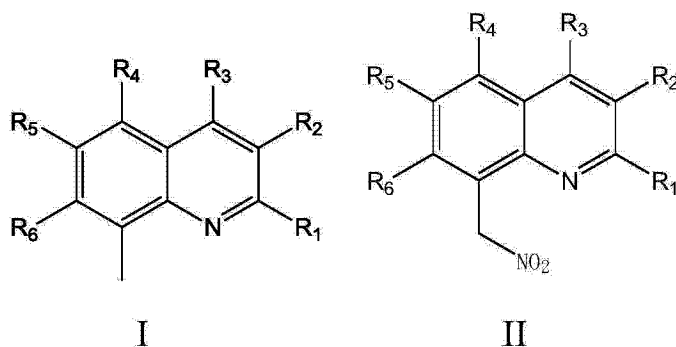
发明内容

[0005] 为解决现有技术中 8-(硝基甲基)喹啉类化合物合成过程存在的诸多问题,本发明提出了一种合成 8-(硝基甲基)喹啉类化合物和 8-甲氨基四氢喹啉的新方法,该方法简便,高效。

[0006] 本发明采用的技术方案是:

[0007] 合成式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物的方法,所述方法为:以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物为原料,与催化剂和硝化试剂加入有机溶剂中,在氧气气氛下,密闭加热至 80-130℃ 反应, TLC 跟踪至反应结束后,反应液后处理制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物;

[0008]



[0009] 式 I 或式 II 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立为氢、C1 ~ C3 的烷基、卤素、硝基或 C6 ~ C12 的芳香基;所述卤素为氟、氯、溴或碘;

[0010] 优选 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立为氢、甲基、氟、氯、溴、硝基或苯基。

[0011] 更进一步, 优选 R_1 为氢; R_2 为氢或苯基; R_3 为氢, R_4 为氢、甲基、氟、氯、溴、硝基或苯基; R_5 为氢、甲基、硝基或氯; R_6 为氢、氟或氯。

[0012] 所述催化剂为二价钡盐, 优选二氯化钡、二醋酸钡、二乙腈二氯化钡或三氟醋酸钡, 更优选二醋酸钡;

[0013] 所述硝化试剂为亚硝酸叔丁酯, 所述硝化试剂与式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量之比为 1 ~ 4:1, 优选 3:1。

[0014] 所述催化剂与式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量之比为 1:5 ~ 10, 优选为 1:10。

[0015] 所述有机溶剂为低极性有机溶剂, 优选乙腈、四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷, 更优选 1,2-二氯乙烷。

[0016] 所述氧气气氛下, 优选氧气的压力为一个大气压。

[0017] 所述有机溶剂的体积用量一般以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物的物质的量为 5 ~ 20mL/mmol, 优选 10mL/mmol。

[0018] 所述反应温度为 80-130°C, 优选为 90°C。

[0019] 本发明反应以 TLC 跟踪监测原料反应情况判断反应完全结束, 一般反应时间为 20-48 小时, 优选为 48 小时。

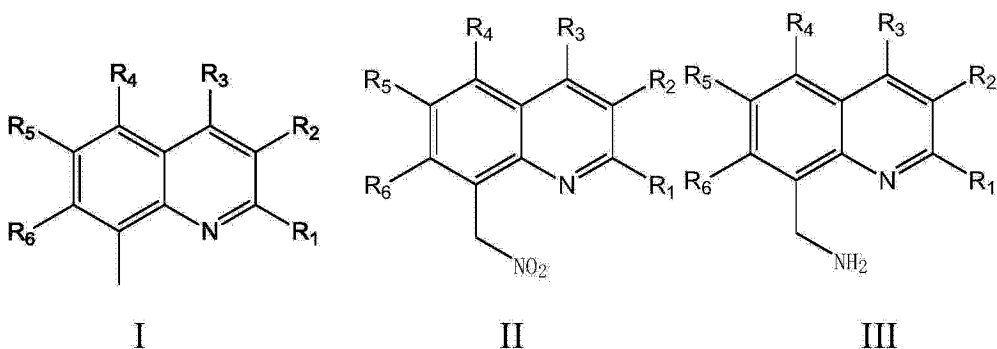
[0020] 所述反应液后处理方法为, 反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤, 滤液用柱层析色谱分离, 淋洗液为石油醚、乙酸乙酯体积比 10:1 的混合溶剂, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物。

[0021] 本发明还提供制备 8-甲氨基四氢喹啉类化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0022] (1) 以式 I 所示的 8-甲基喹啉类化合物为原料, 与催化剂和硝化试剂加入有机溶剂中, 在氧气气氛下, 密闭加热至 80-130°C 反应, TLC 跟踪至反应结束后, 反应液后处理制得式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物;

[0023] (2) 在冰浴下, 式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物, 六水合二氯化镍加入甲醇溶剂中, 再缓慢加入硼氢化钠, 搅拌反应 30 ~ 60 分钟, 反应产物经后处理制得式 III 所示的 8-甲氨基四氢喹啉类化合物。

[0024]



[0025] 式 I、式 II 或式 III 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立为氢、C1 ~ C3 的烷基、卤素、硝基或 C6 ~ C12 的芳香基;所述卤素为氟、氯、溴或碘;

[0026] 优选 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 均为氢。

[0027] 所述步骤 (2) 中,所述式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物与六水合二氯化镍的物质的量之比为 10:1,所述式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物、硼氢化钠的物质的量之比为 1:20。

[0028] 所述步骤 (2) 中,所述甲醇的体积用量一般以式 II 所示的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物的物质的量计为 5 ~ 20mL/mmol, 优选 10mL/mmol。

[0029] 所述步骤 (2) 中,所述反应产物后处理方法为:反应结束后,反应产物过滤,滤液用柱层析色谱分离,淋洗液是石油醚、乙酸乙酯体积比 6:1 的混合溶剂,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂制得式 III 所示的 8-甲氨基四氢喹啉类化合物。

[0030] 本发明直接以 8-甲基喹啉(可以含各种取代基)为原料,在钨为催化剂,硝化试剂和氧气氛围存在的情况下,8-甲基喹啉甲基位置上发生单硝化反应,得到一系列的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物进而可以合成 8-甲氨基四氢喹啉。

[0031] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0032] (1) 安全环保,不产生废气废水;

[0033] (2) 底物适应性好,各种取代基都可以实现硝化;

[0034] (3) 硝化反应区域选择性好;

[0035] (4) 反应步骤简单,且是一种合成各种含取代基的 8-(硝基甲基)喹啉类化合物的新路线;

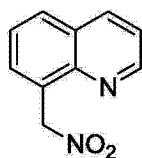
具体实施方式

[0036] 下面通过实施例对本发明作进一步详细说明,但本发明的保护范围不限于此。

[0037] 实施例 1:

[0038] (1) 在一个大气压的氧气氛围下将 8-甲基喹啉 0.5mmol (71.5mg), 二醋酸钨 0.05mmol (11.2mg), 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol (154.5mg) 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 容积的密封压力容器中。将混合物在 90℃油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后,反应液用二氯甲烷稀释,过滤得到清液,用柱层析色谱法(淋洗液配比:石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1)分离,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂得到 8-(硝基甲基)喹啉(93%收率)。

[0039]



[0040] 白色固体 ;m. p. 64-65°C ;IR(KBr): $\nu = 1518(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 8.98(dd, $J_1 = 4.5, J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20(dd, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.89(dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}, J_2 = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.57(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.48(dd, $J_1 = 8.0\text{Hz}, J_2 = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.22(s, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 150.3, 146.2, 136.3, 130.6, 129.9, 129.5, 128.3, 126.1, 121.7, 71.1;

[0041] 然后在冰浴下将 1mmol 8-(硝基甲基)喹啉, 0.1mmol 六水合二氯化镍按摩尔比 10:1 比例加入 10mL 甲醇中, 再缓慢加入 20mmol 的硼氢化钠搅拌 30 分钟, 反应结束后过滤, 得到清液, 用柱层析色谱法(淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 6:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 8-氨基四氢喹啉(92%收率)。

[0042]

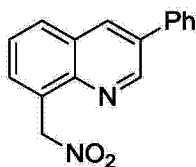


[0043] 黄色液体 ;IR(neat): $\nu = 3396(\text{NH})\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 6.96(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.58(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.83(s, 2H), 3.38(t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.15(br s, 3H), 2.81(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.98 - 1.93(m, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 143.9, 129.7, 126.9, 123.7, 122.0, 116.0, 64.5, 42.0, 27.3, 21.8;

[0044] 实施例 2:

[0045] 在氧气氛围下将 8-甲基-3-苯基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钡 0.06mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.0mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 90°C 油浴中加热反应 30 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法(淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 8-(硝基甲基)-3-苯基喹啉(64%收率)。

[0046]



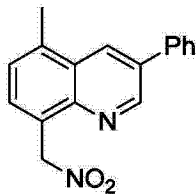
[0047] 黄色液体 ;IR(neat): $\nu = 1518(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 9.24(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J_1 = 7.5\text{Hz}, J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 - 7.48(m, 8H), 6.25(s, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 149.8, 145.1, 138.5, 137.5, 134.5, 133.4, 130.5, 129.8, 129.6, 129.3, 128.3, 127.4, 126.6, 71.1;

[0048] 实施例 3:

[0049] 在氧气氛围下将 5,8-二甲基-3-苯基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钡 0.05mmol, 亚硝酸

叔丁酯 1.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 3ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 100℃油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后,反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液,用柱层析色谱法(淋洗液配比:石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1)分离,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂得到 5-甲基-8-(硝基甲基)-3-苯基喹啉(81%收率)。

[0050]

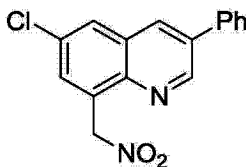


[0051] 黄色液体 IR(neat): $\nu = 1517(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 9.26 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 3H), 7.59 - 7.45 (m, 5H), 6.22 (s, 2H), 2.79 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 149.1, 137.0, 134.2, 129.3, 128.4, 127.9, 127.6, 127.5, 127.2, 71.4, 18.9;

[0052] 实施例 4:

[0053] 在氧气氛围下将 6-氯-8-甲基-3-苯基喹啉 0.5mmol, 三氟醋酸钾 0.06mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 3ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 80℃油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后,反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液,用柱层析色谱法(淋洗液配比:石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1)分离,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂得到 6-氯-8-(硝基甲基)-3-苯基喹啉(50%收率)。

[0054]

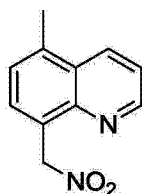


[0055] 黄色液体, IR(neat): $\nu = 1518(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 9.21 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 - 7.47 (m, 6H), 6.20 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 150.0, 143.4, 137.1, 135.4, 132.3, 129.9, 129.3, 128.6, 127.8, 127.4, 70.1;

[0056] 实施例 5:

[0057] 在氧气氛围下将 5,8-二甲基喹啉 0.5mmol, 二氯化钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 110℃油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后,反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液,用柱层析色谱法(淋洗液配比:石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1)分离,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂得到 5-甲基-8-(硝基甲基)喹啉(43%收率)。

[0058]

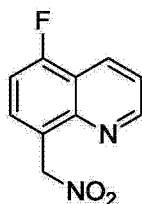


[0059] 白色固体, m. p. 82-84°C ; IR(neat) : $\nu = 1515(\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 8.98 (dd, $J_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.38 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H), 2.72 (s, 3H); $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 149.8, 146.3, 136.8, 132.9, 130.2, 128.4, 127.7, 126.6, 121.2, 71.5, 18.7;

[0060] 实施例 6 :

[0061] 在氧气氛围下将 5-氟-8-甲基喹啉 0.5mmol, 二乙腈氯化钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 120°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 5-氟-8-(硝基甲基)喹啉 (63% 收率)。

[0062]

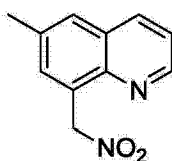


[0063] 白色固体 ; m. p. 51-53°C ; IR(KBr) : $\nu = 1519(\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 9.02 (dd, $J_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J_1 = 8.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 158.6 (d, $J = 257.5 \text{ Hz}$), 151.2, 146.9 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 130.2 (d, $J = 10 \text{ Hz}$), 129.5 (d, $J = 5 \text{ Hz}$), 126.7 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 121.7 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 119.2 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$), 109.7 (d, $J = 20 \text{ Hz}$), 70.7;

[0064] 实施例 7 :

[0065] 在氧气氛围下将 6,8-二甲基喹啉 0.5mmol, 三氟醋酸钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 2mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 80°C 油浴中加热反应 30 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 6-甲基-8-(硝基甲基)喹啉 (61% 收率)。

[0066]



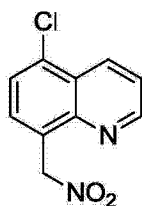
[0067] 白色固体 ; m. p. 62-64°C ; IR(KBr) : $\nu = 1517(\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$:

δ 8.90 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.44 (dd, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, $J_2 = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 149.5, 144.8, 136.1, 135.6, 132.2, 130.2, 128.4, 128.2, 71.2, 21.6;

[0068] 实施例 8:

[0069] 在氧气氛围下将 5-氯-8-甲基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钡 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 2mmol 以及 1,2-二氯乙烷 4ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 90℃油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 5-氯-8-(硝基甲基)喹啉 (83%收率)。

[0070]

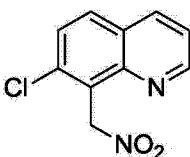


[0071] 白色固体, m. p. 49-51℃; IR (KBr): $\nu = 1519 (\text{NO}_2) \text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 9.00 (dd, $J_1 = 4.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.60 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}$, $J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 150.9, 146.6, 133.1, 132.9, 130.1, 129.5, 126.4, 126.2, 122.4, 70.7

[0072] 实施例 9

[0073] 在氧气氛围下将 7-氯-8-甲基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钡 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及乙腈 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 110℃油浴中加热反应 36 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 7-氯-8-(硝基甲基)喹啉 (70%收率)。

[0074]

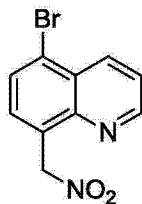


[0075] 白色固体, m. p. 106-108℃; IR (KBr): $\nu = 1520 (\text{NO}_2) \text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8.99 (dd, $J_1 = 4.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}$, $J_2 = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 151.4, 147.4, 138.0, 136.2, 128.1, 127.2, 126.8, 121.7, 67.6;

[0076] 实施例 10

[0077] 在氧气氛围下将 5-溴-8-甲基喹啉 0.5mmol, 三氟醋酸钡 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 2.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 100℃油浴中加热反应 24 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 5-溴-8-(硝基甲基)喹啉 (56%收率)。

[0078]

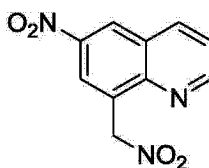


[0079] 白色固体, m. p. 47-48°C ; IR(KBr) : $\nu = 1520 (\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 8.99 (dd, $J_1 = 4.5\text{Hz}, J_2 = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.59 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}, J_2 = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.87 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.67 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.59 (t, $J = 4.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.17 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR} (\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 151.0, 146.7, 135.9, 130.9, 130.0, 129.9, 127.8, 123.6, 122.8, 70.7;

[0080] 实施例 11 :

[0081] 在氧气氛围下将 6-硝基-8-甲基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钾 0.06mmol, 亚硝酸叔丁酯 2mmol 以及 1,2-二氯乙烷 3ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 100°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 6-硝基-8-(硝基甲基)喹啉 (66% 收率)。

[0082]

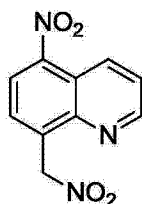


[0083] 白色固体 ; m. p. 105-107°C ; IR(KBr) : $\nu = 1523 (\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 9.14 (dd, $J_1 = 4.5\text{Hz}, J_2 = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.84 (d, $J = 2.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.56 (d, $J = 2.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.42 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}, J_2 = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.67 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}, J_2 = 4.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.24 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR} (\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 153.6, 147.8, 145.0, 138.2, 133.7, 127.2, 125.5, 123.5, 122.4, 69.8;

[0084] 实施例 12

[0085] 在氧气氛围下将 5-硝基-8-甲基喹啉 0.5mmol, 二醋酸钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 3mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 80°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 5-硝基-8-(硝基甲基)喹啉 (59% 收率)。

[0086]



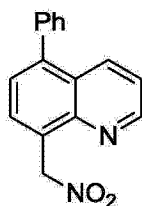
[0087] 白色固体, m. p. 68-70°C ; IR(KBr) : $\nu = 1519 (\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ

9.08 - 9.04 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 151.2, 145.9, 145.6, 138.7, 132.4, 126.2, 124.4, 124.1, 121.3, 70.2;

[0088] 实施例 13

[0089] 在氧气氛围下将 5-苯基-8-甲基喹啉 0.5mmol, 氯化钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 90°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 8-(硝基甲基)-5-苯基喹啉 (53% 收率)。

[0090]

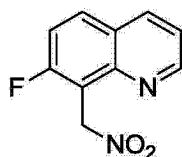


[0091] 白色固体, m. p. 88-90°C; IR (KBr): $\nu = 1518(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8.97 (dd, $J_1 = 4.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J_1 = 9.5\text{Hz}$, $J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 6.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 150.2, 145.5, 139.8, 139.1, 136.5, 131.2, 129.7, 129.1, 128.6, 128.1, 127.5, 126.9, 122.0, 71.1;

[0092] 实施例 14:

[0093] 在氧气氛围下将 7-氟-8-甲基喹啉 0.5mmol, 氯化钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 2mmol 以及 1,2-二氯乙烷 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 90°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法 (淋洗液配比: 石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离, 收集含有产物的洗脱液, 洗脱液蒸除溶剂得到 7-氟-8-(硝基甲基)喹啉 (55% 收率)。

[0094]



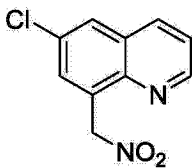
[0095] 白色固体, m. p. 86-88°C; IR (KBr): $\nu = 1524(\text{NO}_2)\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 9.00 (dd, $J_1 = 4.0\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}$, $J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ 162.3 (d, $J = 253.8\text{Hz}$), 151.5, 147.4 (d, $J = 7.5\text{Hz}$), 136.3, 131.9 (d, $J = 10\text{Hz}$), 125.3, 121.0, 116.8 (d, $J = 25\text{Hz}$), 114.5 (d, $J = 13.8\text{Hz}$), 64.2;

[0096] 实施例 15:

[0097] 在氧气氛围下将 6-氯-8-甲基喹啉 0.5mmol, 氯化钾 0.05mmol, 亚硝酸叔丁酯 1.5mmol 以及乙腈 5ml 依次加入 25ml 的密封压力容器中。将混合物在 120°C 油浴中加热反应 48 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液用二氯甲烷稀释后过滤得到清液, 用柱层析色谱法

(淋洗液配比:石油醚对乙酸乙酯体积比 10:1) 分离,收集含有产物的洗脱液,洗脱液蒸除溶剂得到 6-氯-8-(硝基甲基)喹啉(62%收率)。

[0098]



[0099] 白色固体;m. p. 52-54°C;IR(KBr): $\nu = 1520(\text{NO}_2) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 8.95 (dd, $J_1 = 4.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 8.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.18 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$: δ 150.4, 144.5, 135.4, 133.1, 132.0, 130.1, 129.0, 127.7, 122.5, 70.1。