

文章编号: 1000-5013(2013)02-0162-03

# 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的合成

罗婷, 程琳

(华侨大学 材料科学与工程学院, 福建 厦门 361021)

**摘要:** 以 3,4-二甲基苯胺为原料,经与水合氯醛、盐酸羟胺缩合,浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  作用下环合,碱性双氧水条件下进一步氧化开环合成 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸,三步反应的总收率为 34.3%。产物结构经傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)表征,证明了结构的正确性。

**关键词:** 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸; 5,6-二甲基靛红; 合成反应; 3,4-二甲基苯胺; 结构表征

**中图分类号:** O 625.5

**文献标志码:** A

2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸首次由 Baker 等<sup>[1]</sup>于 1952 年报道。作为有机合成中间体,该化合物可用于合成具有抗疟疾活性作用的绣球花生物碱的衍生物<sup>[1]</sup>,以及具有多种生物活性作用的唑啉酮衍生物<sup>[2]</sup>,亦可作为苯炔前体用于合成各种三蝶烯衍生物<sup>[3-6]</sup>。文献[2-3]报道了以 2,3-二甲基-1,3-丁二烯和马来酰亚胺为初始原料,经 Diels-Alder 反应及脱氢芳构化反应后得到 4,5-二甲基邻苯二甲酰亚胺,再经水解及 Hoffman 降解两步反应制得 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的制备方法。该合成方法反应步骤较多,反应中使用了苯、二苯醚、十氢化萘等有毒的有机溶剂,芳构化过程为高温反应且会放出大量有毒的  $\text{H}_2\text{S}$  气体,并且终产物不易分离纯化。从绿色合成的角度看,该方法并非理想的合成方法。本文采用常见的合成靛红的方法<sup>[7-8]</sup>,并参考 2-氨基-5-甲基苯甲酸的新合成方法<sup>[9]</sup>,对文献[1]中靛红的分离方法加以改进,以 3,4-二甲基苯胺为原料,经三步反应成功合成了 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸。

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

Nexus-470 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司, KBr 压片); DMX-500 型核磁共振仪(德国 Bruker Avance 公司); DSC-2910 型热分析仪(美国 TA 公司); 所有试剂均为市售分析纯,使用前未经纯化。

### 1.2 实验步骤

2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的合成路线,如图 1 所示。

**1.2.1 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺的合成** 在 500 mL 三口烧瓶中加入 300 mL 水和 19.85 g(0.12 mol)水合三氯乙醛,搅拌下在此水溶液中依次加入 120.7 g 无水硫酸钠, 12.1 g(0.1 mol)3,4-二甲基苯胺, 6 mL 浓盐酸和 13.9 g(0.2 mol)盐酸羟胺。加完后水浴升温至 70  $^{\circ}\text{C}$ , 恒温反应 1 h; 再升温至 80  $^{\circ}\text{C}$ , 恒温反应 2 h。反应液冷却至室温, 抽滤, 水洗固体, 干燥, 得 17.9 g 土黄色粉末状固体, 即 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺, 其产率为 93.2%。用无水乙醇重结晶后, 测得其熔点为 187  $^{\circ}\text{C}$ (文献[1]中的熔点为 179~180  $^{\circ}\text{C}$ )。

**1.2.2 5,6-二甲基靛红的合成** 用 10 mL 水稀释 100 mL 浓硫酸, 搅拌下在此溶液中慢慢地加入 19.2 g(0.1 mol)化合物, 即 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺。加料过程冰浴并持续 0.5 h。在室温下搅拌反应 4 h。将反应液倒入 500 mL 冰水中, 沉降 10 min, 抽滤分离, 用大量水冲洗滤饼, 直至滤液 pH 值约为 6。将

收稿日期: 2012-06-29

通信作者: 程琳(1964-), 男, 教授, 主要从事高性能与功能分子材料的研究。E-mail: cheng@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50973036); 福建省自然科学基金资助项目(2010J01041)

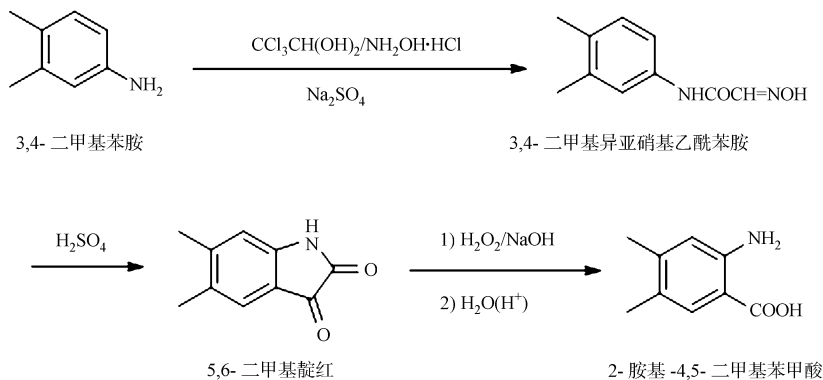


图 1 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的合成

Fig. 1 Synthesis of 2-amino-4,5-dimethylbenzoic acid

滤饼溶于 200 mL, 质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液, 抽滤除去不溶物, 用盐酸酸化滤液至 pH 为 8, 改用 36% 的乙酸滴至不再有固体析出. 抽滤, 固体弃之, 保留酒红色滤液. 滤液继续用盐酸酸化至 pH 小于 1, 有橙黄色固体生成. 抽滤, 水洗后干燥, 得 8.36 g 橙黄色固体, 即 5,6-二甲基靛红, 产率为 47.8%. 用无水乙醇重结晶后, 得红色粉末状固体, 熔点为 220~221 °C (文献[1]中的熔点为 214~215 °C).

1.2.3 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的合成 将 8.75 g (0.05 mol) 的 5,6-二甲基靛红溶于 250 mL 的 1 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液, 并置于 500 mL 三口烧瓶中, 搅拌下慢慢滴加 125 mL, 质量分数为 3% 的双氧水. 室温搅拌反应 3 h, 加入少量活性炭, 再搅拌 10 min 后过滤, 滤液用盐酸滴定至 pH 为 5~6. 抽滤, 水洗, 干燥. 粗品经邻二甲苯重结晶, 得 6.34 g 淡黄色固体, 即 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸, 其产率为 76.9%, 熔点为 219~220 °C (文献[1]中熔点为 213~214 °C).

## 2 结果与讨论

产品的结构通过 FT-IR, <sup>1</sup>H NMR 谱进行表征.

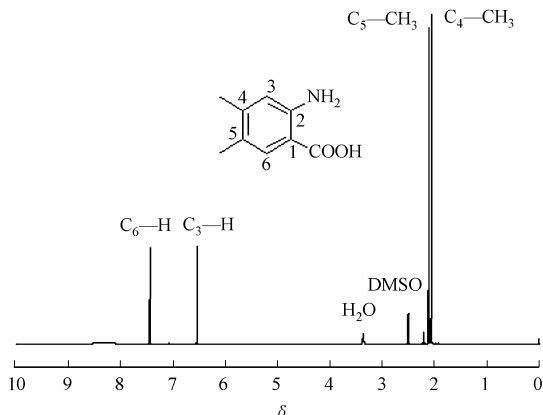
5,6-二甲基靛红的 FT-IR (KBr, ν) 谱: 3 190 cm<sup>-1</sup> 处为 N—H 伸缩振动吸收峰, 2 978, 2 855, 1 388 cm<sup>-1</sup> 处分别为甲基 C—H 伸缩振动和弯曲振动吸收峰, 1 749, 1 718 cm<sup>-1</sup> 处为相连的两个羰基的伸缩振动吸收峰; 1 624, 1 475 cm<sup>-1</sup> 处为苯环碳骨架的伸缩振动吸收峰.

2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的 FT-IR (KBr, ν) 谱: 3 493, 3 385 cm<sup>-1</sup> 处为氨基 N—H 伸缩振动吸收峰, 3 100~2 450 cm<sup>-1</sup> 处的宽峰为羧基 O—H 伸缩振动吸收峰; 1 663 cm<sup>-1</sup> 处为羰基的伸缩振动吸收峰, 1 589, 1 496 cm<sup>-1</sup> 处为苯环碳骨架的伸缩振动吸收峰.

2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的 <sup>1</sup>H NMR 谱, 如图 2 所示. 从化学位移 (δ) 看: 7.44, 6.54 处的峰应为苯环上两个质子的吸收峰, 这两处峰均为单峰, 未出现耦合, 说明这两个质子为苯环上的孤立氢, 则 7.44, 6.54 处分别为 C<sub>6</sub>—H 和 C<sub>3</sub>—H 的吸收峰; 2.12, 2.06 处的峰分别归属为 C<sub>5</sub>—CH<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub>—CH<sub>3</sub> 上的质子吸收峰. 由于氨基与羧基上的质子都属于活泼氢, 这两个吸收峰均未出现. 且谱图中各种氢吸收峰的积分面积比与产物结构相符, 说明成功合成了标题化合物.

首先, 以 3,4-二甲基苯胺为原料, 经与水合氯醛、水、无水硫酸钠、浓盐酸及盐酸羟胺共同作用, 高产率得到 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺.

然后, 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺在 93% 的浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 作用下发生分子内的傅氏酰基化反应得到 5,6-二甲基靛红. 从 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺的结构式看, 傅氏酰基化反应可能会发生在 2 位及 6

图 2 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的 <sup>1</sup>H NMR 谱Fig. 2 <sup>1</sup>H NMR spectrum of 2-amino-4,5-dimethylbenzoic acid

位碳原子上。但从图 2 可以看出,傅氏酰基化反应并未发生在 2 位碳原子上,可能是由于其邻位碳原子上的甲基旋转存在位阻,致使该反应不易发生在 2 位,因此,傅氏酰基化反应发生在 6 位得到 5,6-二甲基靛红。该反应开始时放出大量热量,为防止局部过热而炭化,需在冰浴条件下将 3,4-二甲基异亚硝基乙酰苯胺慢慢加到浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中。另外,该步反应的主产物(5,6-二甲基靛红)需使用盐酸和乙酸的分级沉淀来达到分离纯化的目的。

最后,5,6-二甲基靛红在  $\text{NaOH}$  水溶液中经双氧水氧化开环得到 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸。产物以钠盐的形式存在于溶液中,要得到产物还需加盐酸将其中和出来。但由于它是两性物质,盐酸的用量要适当,为保证产物完全析出,溶液 pH 值应调节在 5~6 之间,必要时可以滴加醋酸加以调节。

### 3 结论

采用常见的合成靛红的方法,以 3,4-二甲基苯胺为原料,经缩合、环化制得 5,6-二甲基靛红,然后在  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  条件下室温反应合成了 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸,三步反应总收率为 34.3%。化合物通过 FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR 表征,证明了其结构的正确性。该方法以水溶液为反应体系,未使用有机溶剂,且原料易得,反应条件温和,操作简便,产物纯度较高,符合绿色合成的理念,为 2-氨基-4,5-二甲基苯甲酸的合成提供了一种简便实用的方法。

#### 参考文献:

- [1] BAKER B R, SCHAUB R E, JOSEPH J P, et al. An antimalarial alkaloid from hydrangea XV Synthesis of 5-, 6-, 7-, and 8-derivatives with two identical substituents[J]. J Org Chem, 1952, 17(1): 149-156.
- [2] HESS H J, CRONIN T H, SCHARF A. Antihypertensive 2-amino-4(3H)-quinazolinones[J]. J Med Chem, 1968, 11(1): 130-136.
- [3] GODINEZ C E, ZEPEDA G, MORTKO C J, et al. Molecular crystals with moving parts: Synthesis, characterization, and crystal packing of molecular gyroscopes with methyl-substituted triptycyl frames[J]. J Org Chem, 2004, 69(5): 1652-1662.
- [4] RYBACKOVA M, BELOHRADSKY M, HOLY P, et al. Synthesis of highly symmetrical triptycene tetra- and hexacarboxylates[J]. Synthesis, 2007(10): 1554-1558.
- [5] ZONTA C, LUCCHI O D, LINDEN A, et al. Synthesis and structure of  $D_3h$ -symmetric triptycene trimaleimide[J]. Molecules, 2010, 15(1): 226-232.
- [6] 汪家喜, 荆彬, 侯晓伟, 等. 三蝶烯-2,3,6,7-四甲酸二酐的合成与表征[J]. 华侨大学学报: 自然科学版, 2010, 31(6): 645-648.
- [7] MARVEL C S, HIRS G S. Isatin[J]. Organic Syntheses, 1941(1): 327.
- [8] 韩爽, 李东风, 吴丛梅, 等. 吡啶啉衍生物的合成与表征[J]. 化学试剂, 2011, 33(10): 883-886.
- [9] 李家明, 钟国琛, 石磊, 等. 2-氨基-5-甲基苯甲酸的新合成方法[J]. 化学试剂, 2005, 27(1): 53, 56.

## Synthesis of 2-Amino-4,5-Dimethylbenzoic Acid

LUO Ting, CHENG Lin

(College of Materials Science and Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China)

**Abstract:** 2-amino-4,5-dimethylbenzoic acid was synthesized from 3,4-dimethyl aniline by condensation with chloral hydrate and hydroxylamine hydrochloride, cyclization with concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , and then oxidation in alkaline hydrogen peroxide solution, the overall yield was 34.3%. The structure of the compound was characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR).

**Keywords:** 2-amino-4,5-dimethylbenzoic acid; 5,6-dimethylisatin; synthesis reaction; 3,4-dimethyl aniline; structure characterization