

卤代二氮杂萘二酮微波反应的研究

姜佳伟^{1,2}, 李鑫¹, 王锦艳², 蹇锡高², 刘娇¹, 朱清梅¹, 张小舟^{1*}
(1. 齐齐哈尔大学材料科学与工程学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006;
2. 大连理工大学化工学院, 辽宁大连 116024)

摘要:二氮杂萘二酮类化合物的传统合成方法是环酞酐与肼的双组份环缩合反应, 一般以乙酸为溶剂加热回流体系。由于时间过长会使不稳定肼明显降解, 以至于产率很低, 或者反应步骤过多导致产率过低。为了提高二氮杂萘二酮类化合物的产率, 以邻苯二甲酞酐与 4-卤代苯肼盐酸盐为原料, 在微波辐射下以体积比 $V(\text{DMF}) : V(\text{ACOH}) = 3 : 1$ 为反应溶剂进行双组份环缩合反应。产物经过 ¹H NMR, FT-IR 表征表明, 新和成方法以高产率合成了 2 种新型 2-(4-卤苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮。微波反应为二氮杂萘二酮类化合物的合成提供了新方法。

关键词:二氮杂萘二酮; 酞嗪酮; 邻苯二甲酞酐; 4-卤代苯肼; 微波反应; 双组份; 环缩合; 合成

中图分类号: TQ2

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2021)06-0177-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2021.06.036

Microwave reaction of halogenated diazaphthalene diketone

JIANG Jia-wei^{1,2}, LI Xin¹, WANG Jin-yan², JIAN Xi-gao², LIU Jiao¹,
ZHU Qing-mei¹, ZHANG Xiao-zhou^{1*}

(1. School of Materials Science and Engineering, Qiqihar University, Qiqihar 161006, China;

2. School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: Traditional synthesis method for diazaphthalene diketone compounds is through two-component ring condensation reaction of cyclic anhydride and hydrazine, generally using acetic acid as a solvent in a heating reflux system. Unstable hydrazine will be significantly degraded due to too long reaction time, so the yield is very low, or there are too many reaction steps, resulting in too low yield. In order to improve the yield of diazaphthalene diketone compounds, two-component ring condensation reaction between phthalic anhydride and 4-halophenyl hydrazine hydrochloride occurs under microwave radiation in a reactive solvent with a DMF/AcOH volume ratio of 3:1. The product is characterized by ¹H NMR and FT-IR. Results show that two new types of 2-(4-halophenyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dihydrophthalazine are synthesized at a higher yield than by traditional heating reflux system. Microwave reaction provides a new method for the synthesis of diazaphthalene diketone compounds.

Key words: diazaphthalene diketone; phthalazinone; phthalic anhydride; 4-halophenyl hydrazine; microwave reaction; two-component; ring condensation; synthesis

二氮杂萘二酮(酞嗪酮)化合物是近年来被人们广泛关注的一类双氮杂环化合物, 主要由苯环和杂萘环稠合而成^[1]。研究发现杂萘酮结构化合物具有一定的药理活性以及生物活性, 可预防和治疗呼吸道类疾病、抗惊厥、关节炎、具有镇痛效果、过敏性皮肤病、镇定剂以及各种与大脑代谢有关的疾病(帕金森、阿尔茨海默病)等^[2-3]。同时酞嗪酮由于其结构的原因, 还可以用在农药化学方面^[4], 因此, 介绍了 2 种新型 2-(4-卤苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮的合成方法。

二氮杂萘二酮类化合物 2008 年之前的合成方法主要是通过使用复杂的合成原料分步合成, 但存在产物产率低、成本高以及费时费料等弊端。如

2002 年匡永清等^[5]以氢氧化钾、邻苯二甲酰亚胺、硫酸二甲酯、*N*-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺等为主要反应原料, 通过将原料邻苯二甲酰亚胺成盐、甲基化、硝化、还原、缩合、乙基化和肼解一些列反应后, 得到二氮杂萘二酮衍生物, 但产物最终的产率仅为 4.4%, 而且反应过程繁琐。

2008 年 Bazgir 等^[6]以邻苯二甲酰肼、丙烯腈和芳香醛为原料, *p*-TSA 为催化剂, 离子液体 [bmim] Br 为反应溶剂, 100℃ 下加热反应数小时, 通过三组分一锅法合成二氮杂萘二酮衍生物, 但产物的产率低、反应时间长。

微波反应器作为新型的化学合成反应器越来越受到人们的重视, 微波辐射可以促进反应的进行, 从

收稿日期: 2020-08-20; 修回日期: 2021-04-21

基金项目: 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(135309510)

作者简介: 姜佳伟(1996-), 男, 硕士研究生, 主要从事二氮杂萘酮合成、功能材料合成研究, 1132263621@qq.com; 张小舟(1974-), 女, 博士, 教授, 主要从事高性能工程塑料、高性能树脂基复合材料及杂环耐高温聚苯醚合成及性能研究, 通讯联系人, zhangxzh-n@163.com。

而缩短反应时间、提高产率^[7-12]。

研究过程中,人们开发了许多合成方法来获得二氮杂萘酮支架,主要涉及 2,4-二取代类似物。

二氮杂萘酮类化合物的主要合成方法可分为 2 大类:第一类就是多组分一锅反应合成方法,大多数是由过渡金属催化;第二种方法是环酸酐与胍的双组份环缩合反应,其中环酸酐提供 4 个碳原子,胍提供 2 个氮原子,环酸酐与胍或取代胍的环缩合通常是在不含过渡金属催化剂的条件下进行。一般以乙酸为溶剂加热回流体系 4~24 h 不等,由于时间过长会使不稳定胍明显降解,以至于产率很低。

笔者以邻苯二甲酸酐与 4-卤代苯胍盐酸盐为原料,通过微波反应合成了 2 种新型 2-(4-卤苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮,进一步研究了最佳的微波反应条件包括功率、时间、溶剂等。并且与传统加热回流体系在加热时间、温度、产率等方面进行了对比,为含氮杂环类酞嗪化合物的合成提供新的思路,具体反应方程式见图 1。

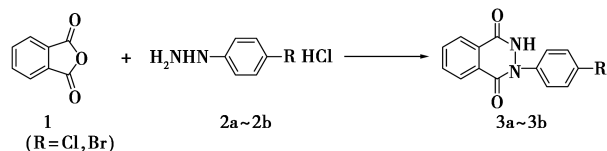


图 1 2-(4-卤苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮的合成路线

1 仪器及试剂

仪器:WBFY-201 型予华微电脑微波化学反应器,巩义市予华仪器有限公司生产;JNM-EAC600 MHz 核磁共振仪(DMSO 为溶剂,TMS 为内标),日本电子株式会社(JEOL)生产;NNexus-470 型傅里叶红外光谱,美国 Nicolet 公司生产。

试剂:邻苯二甲酸酐,上海阿拉丁生化科技有限公司生产;4-氯苯胍盐酸盐(纯度 99.5%)、4-溴苯胍盐酸盐(纯度 99.5%),北京伊诺凯科技有限公司生产;DMF(*N,N*-二甲基甲酰胺)(分析纯)、冰醋酸(纯度 99%),天津市天力化学试剂有限公司生产。

2 实验方法

2.1 传统加热回流体系二氮杂萘酮类化合物的合成

在 50 mL 三颈瓶中加入 10 mmol 邻苯二甲酸酐、10 mmol 4-氯苯胍盐酸盐、20 mL 冰醋酸,在氮

气保护下 120℃ 加热回流 4 h,反应结束后冷却至室温,将产物倒入冷水中,析出固体,抽滤,烘干,得到黄色固体。用硅胶色谱柱分离提纯得到所要化合物 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(3a),旋蒸干燥,收率为 20.1%。用同样方法合成化合物 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(3b),收率为 25.7%。

2.2 微波加热回流体系 3a 与 3b 的合成

将 10 mmol 苯酐与 10 mmol 4-氯苯胍盐酸盐在一定体积比的 DMF 与 AcOH 溶剂中溶解^[13]。然后,一定功率和反应时间下于微波反应器中微波加热回流反应。反应过程中要进行氮气保护,防止邻苯二甲酸酐发生氧化。反应结束后,冷却至室温将产物倒入冷水中重结晶,之后进行抽滤得黄色针状晶体,用水洗涤后干燥,得到的黄色针状晶体为 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(3a),收率为 69.6%。

将 10 mmol 苯酐与 10 mmol 4-溴苯胍盐酸盐在一定体积比的 DMF 与 AcOH 溶剂中溶解^[13],然后在一定功率和反应时间下于微波反应器中微波加热回流反应。反应过程中要进行氮气保护,防止邻苯二甲酸酐发生氧化。反应结束后,冷却至室温将产物倒入冷水中重结晶,之后进行抽滤得黄绿色针状晶体,用水洗涤后干燥。得到黄绿色针状晶体 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(3b),收率为 78.7%。

3 结果与分析

3.1 微波反应条件

目标产物的 3a、3b 是由邻苯二甲酸酐与 4-氯苯胍盐酸盐(4-溴苯胍盐酸盐)微波环缩合反应合成,通过多次实验确定了微波合成二氮杂萘二酮类化合物的最佳反应条件,具体微波反应条件以及产物的产率、状态如表 1 所示。

表 1 微波反应条件及结果

产物	功率/ W	时间/ min	溶剂	产率/ %	状态
a	640	10	V(DMF)/V(AcOH)= 3:1	69.6	黄色针状 晶体
b	640	8	V(DMF)/V(AcOH)= 3:1	78.7	黄绿色针状 晶体

由表 1 中可以看出,当微波反应器功率低于

640 W时,相同时间内产物3a与产物3b的产率都很低,功率高于640 W满功率800 W工作时产率并没升高,所以确定合成2种二氮杂萘二酮类化合物的最佳反应功率为640 W。

3.2 微波反应时间对产物收率的影响

固定微波功率为640 W,考察微波反应时间对产物产率的影响,结果如表2所示。由表2可知,在2~10 min内,随着微波反应时间的增加,反应进行的越来越完全,产物3a的产率越来越高,微波辐射时间为10 min时,产率达69.6%;继续延长微波辐射时间,产物3a的产率有所下降,因此,合成产物3a的最佳微波反应时间为10 min,同理,经多次对照试验,产物3b的最佳微波反应时间为8 min。

表2 微波反应时间对产物3a收率的影响

序号	1	2	3	4	5	6
时间/min	2	4	6	8	10	12
产率/%	16.7	35.8	41.1	58.5	69.6	61.2

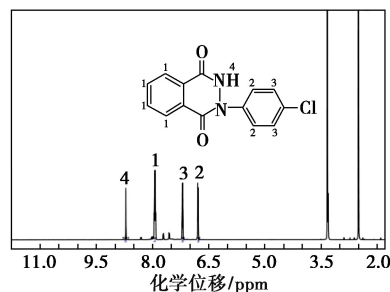
3.3 溶剂对产物收率的影响

环酞酮与脒或取代脒的环缩合通常是在不含过渡金属催化剂的条件下进行。一般以乙酸或极性溶剂乙醇作为溶剂,之所以选择体积比为3:1的DMF与AcOH作为反应溶剂^[13],是因为反应物为盐酸盐取代脒,不完全溶于乙酸和乙醇溶剂,反应物不完全溶于反应溶剂,导致反应不完全,影响目标产物的产率。而体积比为3:1的DMF与AcOH作微波反应溶剂就避免了盐酸盐取代脒不完全溶解的问题,可以提高产率。

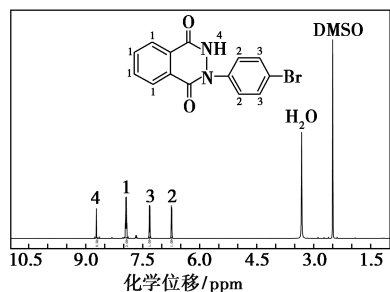
3.4 核磁表征

选取干燥后的结晶产物3a,以DMSO为溶剂、TMS为内标进行核磁表征,结果如图2(a)所示。由图2(a)可知,在¹H NMR谱中,化学位移在6.78~6.80 ppm对应Ar—H—N,7.19~7.20 ppm对应Ar—H—Cl,7.92~7.96 ppm对应Ar—H,8.71 ppm对应NH—。根据核磁的测定结果,可以初步确定所得产物3a为2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮。同理选取干燥后的结晶产物3b,以DMSO为溶剂、TMS为内标进行核磁表征,结果如图2(b)所示。由图2(b)中可以看出,在¹H NMR谱中,化学位移在6.73~6.74 ppm对应Ar—H—N,7.31~7.32 ppm对应Ar—H—Br,7.91~7.94 ppm对应Ar—H,8.71 ppm对应NH—。根据核磁测定的结果,可以初步确定所得产物3b为2-(4-溴苯

基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮。



(a) 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢邻苯二甲酸-1,4-二酮



(b) 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢邻苯二甲酸-1,4-二酮

图2 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢邻苯二甲酸-1,4-二酮的核磁谱图和2-(4-溴苯基)-2,3-二氢邻苯二甲酸-1,4-二酮的核磁谱图

3.5 红外光谱分析

对所得目标产物3a进行红外光谱测试,结果如图3所示。

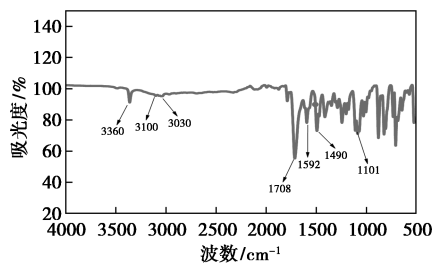


图3 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮的红外谱图

从图3中可知,3360 cm⁻¹处对应的是NH—伸缩振动峰,3100,3030 cm⁻¹处对应的是Ar—H伸缩振动峰,1708 cm⁻¹处对应的是C=O伸缩振动峰,1592,1490 cm⁻¹处对应的是苯环骨架伸缩振动峰,1101 cm⁻¹处对应的是Ar—Cl伸缩振动峰,综合红外光谱测试与核磁表征结果可以确定所得产物3a为新型二氮杂萘二酮类化合物2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮。

对所得目标产物3b进行红外光谱测试,结果如图4所示。

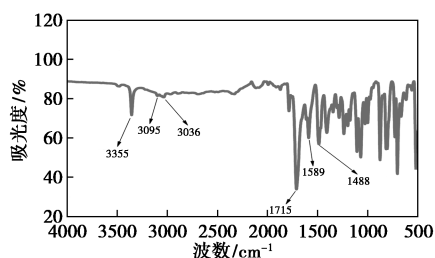


图 4 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮的红外谱图

从图 4 中可知,3 355 cm^{-1} 处对应的是 NH—伸缩振动峰,3 095,3 036 cm^{-1} 处对应的是 Ar—H 伸缩振动峰,1 715 cm^{-1} 处对应的是 C=O 伸缩振动峰,1 589,1 488 cm^{-1} 处对应的是苯环骨架伸缩振动峰,综合红外光谱测试与核磁共振结果可以确定所得产物 3b 为新型二氮杂萘二酮类化合物 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮。

4 结论

以邻苯二甲酸酐、4-氯苯胍盐酸盐、4-溴苯胍盐酸盐为原料,通过微波反应设计合成了 2 种新型化合物 2-(4-氯苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮与 2-(4-溴苯基)-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮,2 种化合物的药理活性有待后续研究。通过微波反应与传统加热回流体系进行对比,传统加热体系反应温度过高、反应时间长、产率低,而微波反应体系反应时间短,仅仅需要微波加热 10 min,所合成的化合物收率高达 69.6%。而且在实验过程中,微波反应器操作简单,方便控制反应进程。

参考文献

[1] An J, Bagnell L, Cablewski T, *et al.* Applications of high-

temperature aqueous media for synthetic organic reactions[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(8): 2505-2511.

[2] Marx D, Steinhilber W, Sterk G J, *et al.* Phthalazinones derivatives useful as PDE4/7 inhibitors: W002/085906[P]. 2002-02-23.

[3] El-Snyed A M, Abdel-Ghany H, El-Snghier A M M. A novel synthesis of pyrano(2,3-c)-, 1,3-Oxazinooxazino(2,3 b)-, 1,2,4-triazolo(3,4-b)-, oxazolo(2,3-b)-, furano(3,2-c)-, and 3-substituted-(1,5) benzodiazepin-2-ones[J]. *Synthetic Communications*, 1999, 29(20): 3561-3572.

[4] Li Y X, Luo Y P, Xi Z, *et al.* Design and syntheses of novel phthalazin-1(2H)-one derivatives as acetoxyacid synthase inhibitors[J]. *Food Chem*, 2006, 54: 9135-9139.

[5] 匡永清, 孙晓莉, 何炜, 等. 6-[N-(4-氨基丁基)-N-乙基]氨基-2,3-二氢-1,4-酞嗪二酮的合成[J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(11): 1037-1039.

[6] Ghahremanzadeh R, Shakibaei G, Bazgir A. An efficient one-pot synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives[J]. *Synlett*, 2008, 2008(8): 1129-1132.

[7] Gedye R, Smith F, Westaway K, *et al.* The uses of microwave ovens for rapid organic synthesis[J]. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27(3): 279-282.

[8] Vanderhoff J W. Carrying out chemical reactions using microwave energy: US, 3432413[P]. 1969-03-11.

[9] Becker M A, Schumacher H R, Wortmann R L, *et al.* Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(23): 2450-2461.

[10] Hasegawa M A. Facile one-pot synthesis of 4-alkoxy-1,3-benzodicyanocarbonitrile[J]. *Heterocycles*, 1998, 47(2): 857-864.

[11] Yarino T. Preparation method of 2-(4-alkoxy-3-cyanophenyl)thiazole derivatives: JP, 1998045733[P]. 1998-02-17.

[12] Hasegawa M. Cyano compounds and their preparation method: JP, 1994345724[P]. 1994-12-20.

[13] Line, Bourel, *et al.* Improved synthesis of pyridazinediones under microwave irradiation[J]. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37(24): 4145-4148. ■

(上接第 176 页)

[2] Pabley, Av tar S, Holcomb David L. A new method of acidizing or acid fracturing: Crosslinked acid gels[C]. Presented at the 27th Southwestern Petroleum short Course. Texas Tech. University, Lubbock, April 17-18, 1980.

[3] Gerald R Coulter, Larry Harfs, Don E Klebenow. Successful stimulation in the rocky mountain area using a new acid base[C]. SPE 9032, 1980.

[4] Avtar S Pabley, David L Holcomb. A new stimulation technique: High strength crosslinked acid[C]. SPE 9241, 1980.

[5] 党建锋, 郭建设, 郑波, 等. 冻胶酸性性能评价及其现场试验—以塔河油田为例[J]. *山东化工*, 2012, 41(4): 80-04.

[6] 李春月, 杨方政. 冻胶酸液体系室内研究及在塔河油田的应用[J]. *西部探矿工程*, 2013, (7): 88-05.

[7] 杨兵, 韩利娟, 叶仲斌, 等. 一种耐高温冻胶酸的制备和性能评价[J]. *内蒙古石油化工*, 2010, (13): 1-3.

[8] 郑延成, 郭稚弧, 赵修太. 低渗透地层酸化改造进展[J]. *河南化工*, 2000, (4): 3-5.

[9] 赫安乐. VY-101 酸液稠化剂及稠化酸的研究[J]. *油田化学*, 1996, 13(4): 303-308.

[10] 方娅. 油气井酸化工作液增稠剂[J]. *钻采工艺*, 1993, 16(3): 69-74.

[11] 张炯亮, 李芝藩. 聚丙烯酰胺冻胶酸的制备与应用研究[J]. *应用化工*, 2008, 37(10): 1179-1181.

[12] 林鑫, 张士诚, 熊伟, 等. 耐高温酸性冻胶材料的制备及性能研究[J]. *现代化工*, 2015, 35(7): 97-100.

[13] 张汝生, 周成裕, 熊伟, 等. 碳酸盐岩用冻胶酸高温流变性及其酸岩反应动力学研究[J]. *应用化工*, 2017, 46(8): 1547-04.

[14] 杨方政, 李春月, 候帆, 等. 延迟交联冻胶酸液技术在塔河油田的应用[J]. *化工中间体*, 2014, (8): 25-06.

[15] 徐元德. 冻胶酸液交联体系[J]. *石油化工*, 2019, 48(9): 943-948. ■