

4种氮杂双环化合物的合成方法改进

王 玉 陆 明*

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 以邻苯二胺及2,3-二氨基吡啶为原料,与羰基化合物反应制备苯并吡嗪、吡啶并吡嗪、苯并咪唑和吡啶并咪唑4种氮杂双环化合物,探讨了溶剂、温度、时间和pH值等实验条件对反应的影响。在合成吡啶并吡嗪时,采用正丙醇为溶剂,用甲醇钠调节pH=9,回流反应1 h,将收率从35.7%提高至89.4%;在合成苯并吡嗪时,用水作溶剂,用亚硫酸钠调节pH=9,60℃反应40 min,产物纯化采用低温静置代替减压蒸馏,收率可提高至98.3%;尝试不同方法合成苯并咪唑和吡啶并咪唑,确定最优合成条件分别为:邻苯二胺在88%的甲酸溶液中回流2 h,苯并咪唑收率为92%;2,3-二氨基吡啶在原甲酸三已酯中回流3 h,加浓盐酸继续回流1 h,吡啶并咪唑收率为84.2%。

关键词 氮杂双环化合物,合成,缩合反应

中图分类号:O626

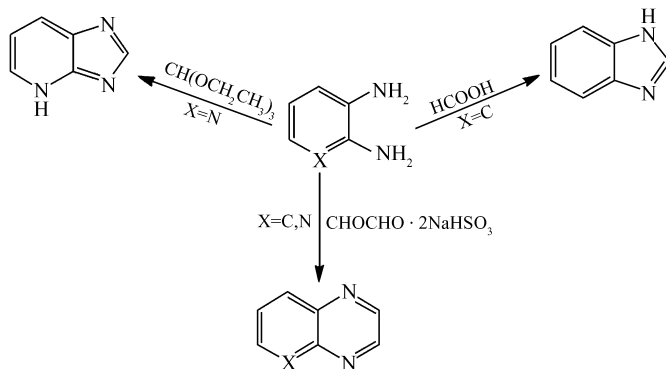
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)04-0397-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00244

氮杂环化合物是一类具有生理和药物活性的物质,喹啉及其衍生物更是医药、农药及染料的重要中间体^[1-2]。通过缩合反应制备氮杂环是有机合成中重要反应类型之一,且胺类与醛缩合生成氮杂环的反应尤其重要,例如缩合产物喹啉是一种医药原料,而喹啉可以发生硝化、氯代等反应来制备含有喹啉结构的化合物^[3-4]。因此,研究缩合反应制备氮杂环化合物具有实际意义。

本文对苯并吡嗪、吡啶并吡嗪、苯并咪唑和吡啶并咪唑的合成方法进行了改进和优化。通过邻苯二胺、2,3-二氨基吡啶与乙二醛缩合制备了苯并吡嗪^[5-6]及吡啶并吡嗪^[7-8],使用一定比例的乙二醛的饱和亚硫酸氢钠溶液代替价格昂贵的乙二醛亚硫酸氢钠进口试剂,产品纯度和收率与用进口试剂法相当;另外,将二者的合成由中性介质改为酸或碱性,收率有不同程度提高;关于苯并吡嗪的合成,改变文献中采用柱色谱^[5]或减压蒸馏^[6]纯化法,本文利用其熔点低的性质,只需低温静置即可分离。关于苯并咪唑或吡啶并咪唑的合成有文献报道分别以邻苯二胺或2,3-二氨基吡啶与甲酸^[7-9]或原甲酸三已酯^[10-13]回流缩合反应法。本文发现,邻苯二胺与甲酸缩合可以达到较好的效果,而2,3-二氨基吡啶与原甲酸三已酯反应效果更好,合成路线如Scheme 1所示。



Scheme 1 Synthetic routes toward target products

2011-06-09 收稿,2011-10-11 修回

国家自然科学基金委员会和中国工程物理研究院联合基金资助项目(11076017)

通讯联系人:陆明,教授; Tel:025-84315514; Fax:025-84315030; E-mail:luming@mail.njust.edu.cn; 研究方向:有机中间体合成与含能材料制备

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker 500MH 型核磁共振光谱仪(德国 Bruker 公司);Finnigan Tsq Quantum Ultra Am 型液质联用仪(美国 Thermo 公司);PromineneceUFLC 型高压液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);ZF-I 型三用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂)。

40% 的乙二醛水溶液为化学纯,其它试剂均为分析纯。

乙二醛的饱和亚硫酸氢钠溶液的配制:由 4 g 亚硫酸氢钠搅拌分多次加到 6 mL 蒸馏水中至有少量未溶的亚硫酸氢钠,再加入 2.8 g 40% 的乙二醛溶液,产生白色加成物,混合液即乙二醛的饱和亚硫酸氢钠溶液。

1.2 合成实验

1.2.1 苯并吡嗪的合成 在反应瓶中加入 20 mL 水及适量无水亚硫酸钠调 pH = 9,将 1.08 g (10 mmol) 邻苯二胺溶于反应介质中,加热至 60 ℃,快速加入 3.7 g (13 mmol) 已加热至 60 ℃ 的乙二醛的饱和亚硫酸氢钠溶液中,回流反应 40 min,TLC 跟踪至反应完全,降温至 10 ℃ 以下,加入碳酸钾至有油状物析出,用乙醚萃取,无水硫酸钠干燥,旋蒸除乙醚后置冰箱中,静置过夜,分离析出的乳白色针状晶体,mp 29 ~ 31 ℃ (文献^[6]值 30.5 ~ 31.5 ℃);¹H NMR (500 MHz,CDCl₃),δ:8.85 (m,2H,Ar—H),8.12 (s,2H,Ar—H),7.78 (s,2H,Ar—H)。

1.2.2 吡啶并吡嗪的合成 在反应瓶中加入 20 mL 正丙醇,再滴加适量的甲醇钠甲醇溶液,调节 pH = 9。将 1.09 g (10 mmol) 2,3-二氨基吡啶溶于 20 mL 反应介质中,加入 4 g (14 mmol) 乙二醛的饱和亚硫酸氢钠溶液,回流反应,TLC 检测至反应完全,旋蒸除溶剂得粗品,再用 60 ~ 90 ℃ 石油醚重结晶得浅黄色针状晶体,mp 146 ~ 148 ℃ (文献^[8]值 147 ~ 148 ℃);¹H NMR (500 MHz,CDCl₃),δ:9.2 (s,1H,Ar—H),9.1 (s,1H,Ar—H),9.0 (s,1H,Ar—H),8.9 (s,1H,Ar—H),7.7 (s,1H,Ar—H)。

2 结果与讨论

2.1 用乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液合成苯并吡嗪和吡啶并吡嗪

乙二醛亚硫酸氢钠固体是乙二醛与亚硫酸氢钠的加成物——α-羟基磺酸钠,它不溶于饱和的亚硫酸氢钠溶液,在酸或碱中加热时,又可以释放出醛(见 Scheme 2)参与到醛胺缩合反应中。

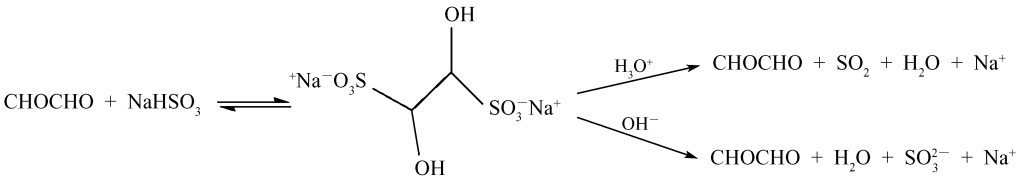


表 1 列出了采用不同醛试剂的收率。

由表 1 数据可以看出,二胺与乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液缩合收率比直接与 40% 乙二醛溶液缩合收率有所提高,而单纯的饱和亚硫酸氢钠对反应没有影响。比较实验 2、3 和 4 可知,使用乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液与用市售 α -羟基磺酸钠的收率相差不多,但可降低成本。对比实验 2 和 3 结果可以看出,用固体亚硫酸氢钠制备的乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液效果更好些。

2.2 苯并咪唑和吡啶并咪唑制备过程中环合试剂的选择

文献^[7-13]报道,以邻苯二胺或 2,3-二氨基吡啶为原料合成苯并咪唑或吡啶并咪唑的方法有 2 种:在甲酸中回流 2 h 后加 10% 氢氧化钠中和后过滤得产物;与原甲酸三已酯回流反应 3 h,旋蒸后加入浓盐酸回流 1 h,碳酸钠中和后萃取产物。经对比,2 种环合试剂,相应产物收率如表 2 所示。

表 2 环合试剂对反应的影响
Table 2 Effect of cyclization reagent on the yield

Reactant	Cyclization reagent	Time/h	Temperature/℃	Yield/%
O-phenylenediamine	formic acid	2	101	92
	triethoxy methane	20	154	86
2,3-diaminopyridine	formic acid	1	101	62.5
	triethoxy methane	3	154	84.2

当由邻苯二胺合成苯并咪唑时,以甲酸为环合剂,反应完全所需时间仅为 2 h 且反应温度低,比用原甲酸三乙酯反应时间 20 h 大大缩短。所以用甲酸为环合剂效果更好;当由 2,3-二氨基吡啶为原料制备吡啶并咪唑的反应时,用甲酸为环合剂的收率为 62.5%,而用原甲酸三已酯为环合剂反应收率为 84.2%,所以,用原甲酸三已酯为环合剂效果更好。

2.3 溶剂对吡啶并吡嗪收率的影响

文献^[7-13]中报道的吡啶并吡嗪的合成是在乙醇中回流反应,收率较低,本研究为了比较反应溶剂的影响,采用直接溶解法制备的乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液为环合剂,比较了 9 种溶剂对反应的影响,结果如表 3 所示。

表 3 不同溶剂对收率的影响
Table 3 Effect of solvents on the yield

Solvent	Dielectric constant	Boiling point/℃	Reaction time/min	Yield/%
1,4-dioxane	2.21	102	70	17.8
Ethyl acetate	6.02	77	70	21.3
Tetrahydrofuran	7.52	66	55	22.0
Dichloromethane	8.9	41	60	27.2
Butanol	12.2	117	50	39.7
Isopropanol	19.92	82.4	45	36.4
Propanol	20.1	97.2	40	53.9
Ethanol	24.3	78	50	35.7
Dimethylformamide	37.6	152.8	75	11.5

由表 3 可知,溶剂沸点,即反应回流温度对收率没有影响,而溶剂的介电常数对收率影响较大,且在质子溶剂中收率相对较高。在介电常数为 20.1 的正丙醇中反应时间最短、收率最高,这说明溶剂在反应过程中影响反应速率和收率,可能采用正丙醇有利于中间体的形成,故正丙醇为溶剂合成吡啶并吡嗪最有利。

2.4 反应介质 pH 值对苯并吡嗪和吡啶并吡嗪收率的影响

由于在醛胺缩合反应中,介质酸度过高会导致伯胺质子化而失去亲核活性,而碱度过高则会影响亲电试剂的活性,因此,应当选择适宜的介质 pH 值。为此本文考察了 pH 值在 5~11 范围内对邻苯二胺以及 2,3-二氨基吡啶与乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液缩合反应收率的影响。当在缩合反应介质水中加入乙酸-乙酸钠的缓冲溶液和亚硫酸钠调节酸碱度,或在反应介质正丙醇中分别加入三氟乙酸和甲醇钠

溶液调节酸碱度时,得到苯并吡嗪和吡啶并吡嗪收率随介质 pH 值的变化如图 1 所示。

从图 1 可以看出,介质酸碱度不影响苯并吡嗪和吡啶并吡嗪的生成。但苯并吡嗪的合成收率在 pH 值为 5~9 之间,随着 pH 值的增大逐渐升高,在 pH=9 时达到最高,pH 值继续增大收率降低。在吡啶并吡嗪合成中,pH=7 时收率最低,而在弱酸或弱碱条件下收率有不同程度提高,且碱性介质比酸性介质效果好,pH=9 时收率最高。由此确定,邻苯二胺以及 2,3-二氨基吡啶与乙二醛的缩合反应介质的最佳 pH 值为 9,这与碱性条件下,有利于氮负离子的生成有关。

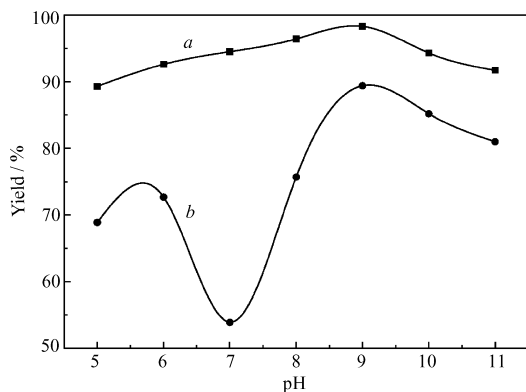


图 1 反应介质 pH 值对苯并吡嗪和吡啶并吡嗪收率的影响

Fig. 1 Effects of the pH value of the reaction medium on the yield of 1,4-benzodiazine and pyrido[2,3-b]pyrazine

a. 1,4-benzodiazine; b. pyrido[2,3-b]pyrazine

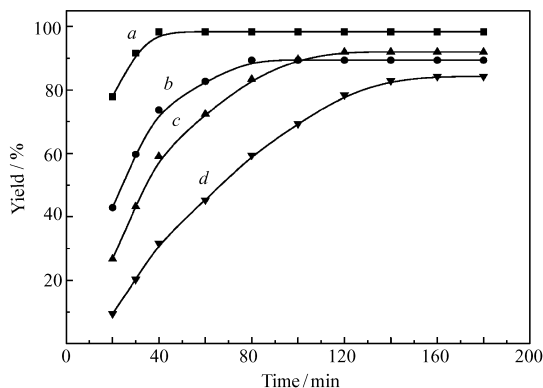


图 2 反应时间对产物收率的影响

Fig. 2 Relationship between reaction time and yield

a. 1,4-benzodiazine; b. pyrido[2,3-b]pyrazine; c. 1H-benzimidazole; d. 3H-imidazo[4,5-b]pyridine

2.5 反应时间的确定

4 种双杂环化合物合成收率随时间的变化如图 2 所示。从图 2 可以看出,邻苯二胺和 2,3-二氨基吡啶与乙二醛的缩合反应速率比它们与甲酸的反应大。邻苯二胺与乙二醛反应 40 min 即可完成反应,而与甲酸反应制备苯并咪唑则需要 120 min 才反应完全;2,3-二氨基吡啶与乙二醛回流 60 min 即可反应完全制得吡啶并吡嗪,与原甲酸三已酯反应制备吡啶并咪唑需要 160 min 反应完全。芳香二胺与二元醛完成反应时间短、收率高,与二胺与二元醛的缩合反应中 2 个氨基与 2 个醛基同时反应一次生成产物,而二胺与甲酸或原甲酸三乙酯的反应是经 2 次缩合生成产物有关。

邻苯二胺与二元醛缩合成环比 2,3-二氨基吡啶与二元醛缩合成环更容易,这与吡啶环上 N 原子上有一对孤对电子,使得氨基氮原子与吡啶环的共轭效应增强,降低了作为亲核试剂的氨基氮原子的反应活性有关。

3 结 论

以邻苯二胺和 2,3-二氨基吡啶为原料,研究伯胺与羰基化合物缩合制备 4 种氮杂环的反应中环合剂和反应条件对产物收率的影响,分别确定用制备易得的乙二醛饱和亚硫酸氢钠溶液代替商品 α -羟基磺酸钠,及以原甲酸三乙酯为环合剂,介质 pH=9 以及用丙醇为溶剂回流反应为最优反应条件。

参 考 文 献

- [1] LI Leping. Study on the Synthesis of Nitrogen Containing Heterocycles [D]. Tianjin: Tianjin University, 2004 (in Chinese).
李乐平. 含氮杂环化合物的合成研究[D]. 天津:天津大学,2004.
- [2] QIAN Qun. Synthesis, Characterization and Bioactivity of Heterocompounds Containing Pyridine Moieties [D]. Shanghai: Shanghai University, 2008 (in Chinese).
钱群. 含吡啶母环杂环化合物的合成、表征及生物活性研究[D]. 上海:上海大学,2008.

- [3] Nicolas Candelon, Svitlana Shinkaruk, Bernard Bennetau. New Approach to Asymmetrically Substituted Methoxypyrazines, Derivatives of Wine Flavors[J]. *Tetrahedron*, 2010, **66**:2463-2469.
- [4] Darren L N, Kay R B. Pressure Effects on the Thermal Decomposition of Nitramines, Nitrosamines and Nitrate Esters[J]. *J Org Chem*, 1992, **57**(12):3303-3308.
- [5] Cavagnol J C, Wiselogle F Y. 1-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines[J]. *J Am Chem Soc*, 1947, **69**:795-799.
- [6] ZHU Kangling, LI Meiqing, LI Guangxing. The Research on Selective Synthesis of Keto-isophorone[J]. *Chinese J Chem Reag*, 2004, **26**(5):293-294 (in Chinese).
朱康玲, 李美清, 李光兴. 2,3-吡嗪二甲酸合成方法的改进[J]. *化学试剂*, 2004, **26**(5):293-294.
- [7] Petrow V, Sape J. Some 5-Azaquinoxalines and 4-Azabenziminazoles[J]. *J Chem Soc*, 1948, **282**:1389-1392.
- [8] Michael C V. 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxane: A Stable Synthetic Equivalent of Anhydrous Glyoxal[J]. *Communications*, 1982:61-63.
- [9] Ansari K F. Synthesis, Physicochemical Properties and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, **44**:4028-4033.
- [10] Markus Clemenz, Bart Staels, Thomas Unger. Characterization of New PPAR γ Agonists: Analysis of Telmisartan's Structural Components[J]. *Chem: Med Chem*, 2009, **4**:445-456.
- [11] Wanner M J, Rodenko B, Koch M, *et al.* New (1-Deaza) Purine Derivatives *via* Efficient C-2 Nitration of the (1-Deaza) Purine Ring[J]. *Nucleosides*, 2004, **23**:1313-1320.
- [12] David D Boehr, Adam R Farley, Frank J LaRonde. Establishing the Principles of Recognition in the Adenine-Binding Region of an Aminoglycoside Antibiotic Kinase [APH(3')-IIIa][J]. *Biochemistry*, 2005, **44**:12445-12453.
- [13] Wael Zeinyeh, Julien Pilmé, Sylvie Radix. Regioselective *N*-Alkylation of Imidazo[4,5-*b*]pyridine-4-oxide Derivatives: An Experimental and DFT Study[J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**:1828-1833.
- [14] SUO Fuxi, HANG Yechao, XU Jianqiang, *et al.* Experimental Study on Identification of Aldehydes and Ketones with the Addition of Sodium Bisulfite[J]. *Chinese J Chem Educ*, 2008, **5**:68 (in Chinese).
索福喜, 杭烨超, 徐建强, 等. 用亚硫酸氢钠加成法鉴别醛酮的实验研究[J]. *化学教育*, 2008, **5**:68.

Modified Synthesis of Four Kinds of Azabicyclo Compounds

WANG Yu, LU Ming*

(Department of Chemistry, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract Azabicyclo compounds of 1,4-benzodiazine, pyrido[2,3-*b*]pyrazine, 1*H*-benzimidazole, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine were prepared from *o*-phenylenediamine or 2,3-diaminopyridine reacted with carbonyl compounds. The effects of reaction medium, pH, time and other factors on the reactions were investigated. The results showed that the yield of pyrido[2,3-*b*]pyrazine could reach 89.4% when refluxed in propanol for 1 h at pH = 9 adjusted by methanol sodium. The yields for 1,4-benzodiazine could be increased to 98.3% in aqueous medium with pH = 9 adjusted by sodium sulfite at 60 °C after 40 min reaction. Here, the purification of target product could be achieved *via* a low temperature standing process instead of the vacuum distillation method. The optimized conditions for the other two compounds are: refluxing *o*-phenylenediamine for 2 h in 88% formic acid solution yielding 1*H*-benzimidazole with 92% yield; refluxing 2,3-diaminopyridine with triethoxy methane for 3 h followed by adding concentrated hydrochloric acid for another 1 h giving 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine with 84.2% yield.

Keywords azabicyclo compounds, synthesis, condensation