

Buchwald-Hartwig 氨化法制备二芳基二氢吩嗪

徐英刚 胡丽君 宋 婷 居昌正 魏东磊 高太平 柏良久

(鲁东大学 化学与材料科学学院, 山东 烟台 264039)

摘要: 二芳基二氢吩嗪类化合物具有优异的光电活性,可作为光敏剂高效催化一系列化学反应.首先以水/无水乙醇作为溶剂,叔丁醇钠作为还原剂,将吩嗪还原成二氢吩嗪,再加入溴代芳烃、三叔丁基膦,以三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂在甲苯中经过 Buchwald-Hartwig 氨化反应生成目标产物,通过柱色谱分离去除杂质对产物进行纯化.利用紫外-可见分光光度计测定其紫外-可见吸收光谱,利用荧光光谱仪测定其荧光发射光谱,采用循环伏安法测定其电化学性质.

关键词: 二芳基二氢吩嗪; 钯催化; Buchwald-Hartwig 氨化反应; 光电性质

中图分类号: O626.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-8020(2020)01-0071-05

吩嗪及其衍生物广泛存在于天然产物和生物分子中,首先从假单胞菌产生的次级代谢物中被发现,具有抑制竞争微生物和影响细菌种群的结构组织等特性.合成和自然衍生物分离的吩嗪类药物已被证明具有抗菌、抗肿瘤、抗疟和抗寄生虫等活性^[1].此外,吩嗪类化合物还经常被应用于各种皮肤病的预防及治疗.比如氯苯吩嗪能与麻风杆菌 DNA 结合,并抑制 DNA 模板复制,其毒性可忽略不计,而且在应用中不易发生麻风反应.近年来研究发现这种药物对皮肤病也有着良好的效果^[2].基于吩嗪母核稠环的特殊结构,该类衍生物也同样具有良好的光电和催化特性.如在有机电子(OEs)领域,研究人员利用了吩嗪核的富电子性质,制造出具有电荷转移(CT)特征的空穴注射材料和给-受体分子^[3].含吩嗪骨架的发光材料显示出可调的发光特性,并成功整合到有机发光二极管(OLEDs)中^[4-5].吩嗪的自由基阳离子非常稳定,已被探索作为铁磁有机材料的组成部分^[6].在催化方面,吩嗪被用作阳离子聚合和自由基聚合光引发体系的组分^[7-9].因此,根据所需要的用途对吩嗪类化合物进行结构上的修饰,或者以吩嗪为前驱体进行衍生化合合成,具有非常大的应用开发潜力和应用前途.

传统合成方法中多采用 Pd(0) 催化来合成吩嗪类衍生物^[10-11],其反应条件对氧气的要求非常严格,导致操作复杂,产率一般较低.也有报道使用苯基锂试剂催化构建 C—N 键,来合成二芳基二氢吩嗪,同样苯基锂使用条件苛刻,且容易引发安全问题^[12].Buchwald-Hartwig 偶联反应是制备芳香胺的一种重要方法,具体为在钯催化和碱存在下胺与卤代芳烃化合物发生的交叉偶联反应^[13-15].基于该方法对吩嗪母核进行修饰,来制备具有不同取代基的吩嗪类衍生物的工作,国内尚未见报道.该工作对扩展该类化合物的种类,增大其衍生化应用具有极其重要的意义.

1 实验材料与方法

1.1 材料与仪器

吩嗪,连二亚硫酸钠,三(二亚苄基丙酮)二钯,溴苯,对溴苯甲醚,1-溴萘,三叔丁基膦,叔丁醇钠,全部购于萨恩化学技术(上海)有限公司;UV-2450 型紫外-可见分光光度计,日本岛津公司;LS55 型荧光光谱仪;RST 型电化学工作站,世瑞思仪器科技有限公司.

收稿日期: 2019-10-20; 修回日期: 2019-12-08

基金项目: 山东省自然科学基金博士基金(ZR2018BB027)

第一作者简介: 徐英刚(1997—),男,四川成都人,研究方向为合成化学.E-mail: 269672123@qq.com

通信作者简介: 魏东磊(1988—),男,吉林长春人,讲师,博士,研究方向为有机合成.E-mail: weidonglei@ldu.edu.cn

1.2 实验方法

1.2.1 制备 5,10-二氢吩嗪前驱体

将 200 mL 蒸馏水和 50 mL 无水乙醇混合,加入到 500 mL 圆底烧瓶中,向混合后的溶剂中通入氮气 30 min 除去体系中的氧气,然后加入 2.0 g 吩嗪和 23.3 g 连二亚硫酸钠,保持氮气氛围,将该混合物加热至沸腾,并继续回流 3 h. 反应结束后,冷却至室温,产物在溶液中析出,抽滤分离,用除氧后的蒸馏水洗涤,真空干燥 24 h,得到浅绿色结晶状产物,产率 78%(反应式如图 1),产品在氮气氛围下密封保存.

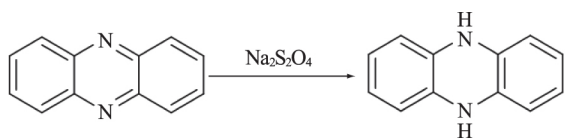


图 1 5,10-二氢吩嗪的合成
Fig.1 Synthesis of 5,10-dihydrophenazine

1.2.2 Buchwald-Hartwig 法制备 5,10-二芳基基

二氢吩嗪

取 0.36 g 合成的二氢吩嗪加入 100 mL 圆底烧瓶中,再依次加入 18.3 mg 三(二亚苄基丙酮)二钯、0.19 g 叔丁醇钠、0.46 mL 溴苯、20 mL 甲苯,将反应瓶密封,通过三次“冻融-脱气-解冻”循环操作除去体系中的氧气,注射加入 0.13 mL 叔丁基膦(10%的戊烷溶液),将反应液加热到 80 °C 反应 3 h,冷却至室温,依次使用 10 mL 二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,通过硅胶柱层析色谱(乙酸乙酯:二氯甲烷:石油醚=1:1:6)分离,得浅黄色固体产物 5,10-二苯基二氢吩嗪 0.45 g,产率 67%(反应式如图 2).

分别使用 4-溴苯甲醚和 2-溴萘代替溴苯进行上述反应可制备得 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪(黄色固体,产率 77%)和 5,10-二萘基二氢吩嗪(黄色固体,15%).

使用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF)测定三种产品分子量,如图 3 所示,测得的分子量与理论分子量一致.

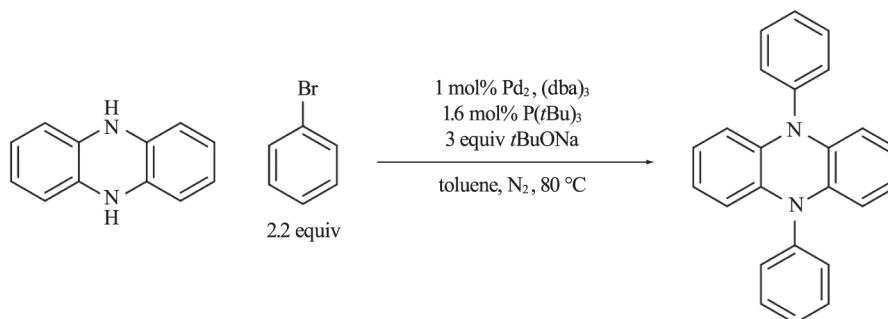


图 2 Buchwald-Hartwig 偶联反应制备 5,10-二苯基二氢吩嗪
Fig.2 Synthesis of 5,10-diphenyl-5,10-dihydrophenazine via Buchwald-Hartwig coupling reaction

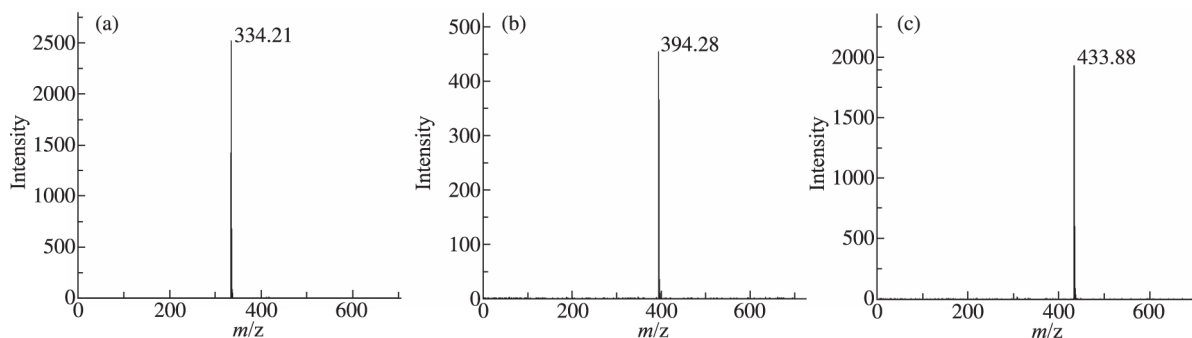


图 3 产物质谱图 (a) 5,10-二苯基二氢吩嗪 (b) 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪 (c) 5,10-二萘基二氢吩嗪
Fig.3 MALDI-TOF Spectra of (a) 5,10-diphenyl-5,10-dihydrophenazine, (b) 5,10-bis(4-methoxyphenyl)-5,10-dihydrophenazine, (c) 5,10-di(naphthalen-1-yl)-5,10-dihydrophenazine

2 结果分析

2.1 光化学性质

2.1.1 紫外-可见吸收光谱分析

将 3 种化合物在乙腈中溶解, 制成浓度为 1×10^{-5} mol/L 的溶液, 测定其紫外-可见吸收光谱, 结果如图 4 所示. 从谱图中可以看出, 3 种产物分子在波长为 250~320 nm 区间里产生了较强的吸收, 属于整个共轭结构的 $\pi-\pi^*$ 跃迁相对应的吸收峰, 在 350~450 nm 区间的吸收峰是由氮原子中电子的 $n-\pi^*$ 跃迁产生的. 3 种化合物的吸收

峰位置和吸收强度出现了明显的不同. 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪和 5,10-二萘基二氢吩嗪相对于 5,10-二苯基二氢吩嗪其吸收峰具有明显的红移现象. 其中 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪由于取代基的推电子作用, 使得整个分子的 HOMO 能级升高, 激发所需能量降低, 故吸收红移, 其吸收强度相应较 5,10-二苯基二氢吩嗪高; 5,10-二萘基二氢吩嗪由于取代基共轭程度增大, 故而产生红移, 其吸收强度也随之增大. 此外, 3 种产物分子在 400 nm 以上均有较强吸收, 而 400~750 nm 属于可见光区, 因此, 该类化合物可做为可见光敏化剂用于催化化学反应.

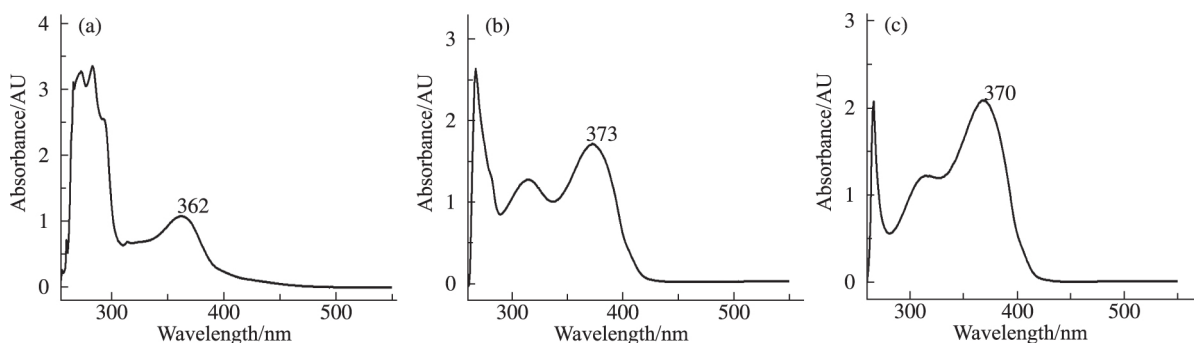


图 4 紫外-可见吸收光谱 (a) 5,10-二苯基二氢吩嗪 (b) 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪 (c) 5,10-二萘基二氢吩嗪
Fig.4 UV-Vis absorption spectra of (a) 5,10-diphenyl-5,10-dihydrophenazine, (b) 5,10-bis(4-methoxyphenyl)-5,10-dihydrophenazine, (c) 5,10-di(naphthalen-1-yl)-5,10-dihydrophenazine

2.1.2 荧光发射光谱分析

同种浓度下 (1×10^{-5} mol/L 的乙腈溶液) 3 种化合物的荧光发射光谱如图 5 所示. 3 种化合物的发射峰分别为 465, 465, 446 nm, 其中 5,10-二苯基二氢吩嗪和 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪具有相同的最大发射波长, 且 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪具有比 5,10-二苯基二氢吩嗪更强的荧光强度, 5,10-二萘基二氢吩嗪的发射峰形状扁平, 其荧光强度为最弱的. 这可能是由于 5,10-二苯基二氢吩嗪和 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪中与 N 原子相连的芳环具有相似的结构且位阻相近, 都可自由旋转, 因此发射峰相近, 且 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪中的推电子取代基降低了 HOMO 和 LUMO 能级之间的能量差, 使得分子激发态后其能量更容易以荧光

辐射的形式发射出去, 而 5,10-二萘基二氢吩嗪中由于与 N 原子相连的萘基具有较大的刚性和位阻, 使得整个分子处于非平面状态, 导致了其荧光强度的降低.

2.2 电化学性质分析

5,10-二苯基二氢吩嗪和 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪的循环伏安曲线如图 6 所示 (参比电极为 Ag/Ag⁺ 电极). 从图 6 中可以看出, 二者的循环伏安曲线闭合, 其氧化还原过程是可逆的. 二者都有两个氧化还原峰, 且一对位于负电位一侧, 另一对位于正电位一侧, 说明该类化合物即可以被还原, 又可以被氧化. 这可能由于其高度共轭的骨架结构, 使得其既能容纳电子, 又能给出电子的特性造成的.

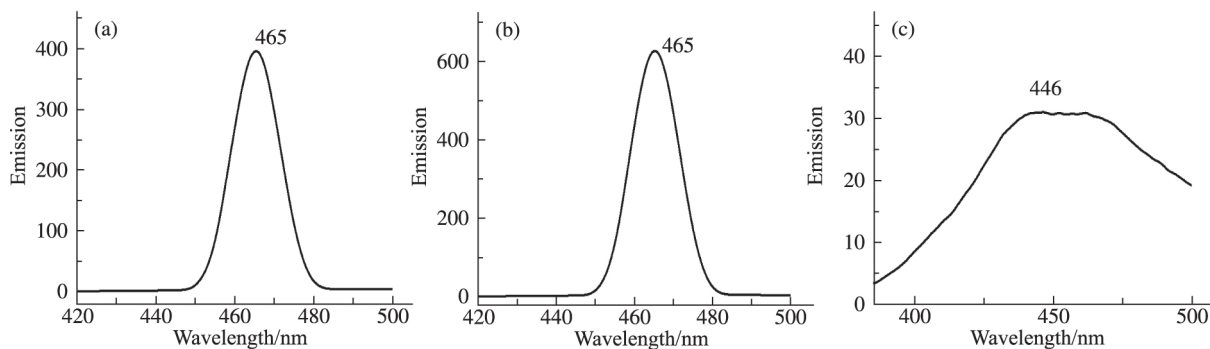


图 5 荧光发射光谱 (a) 5,10-二苯基二氢吩嗪 (b) 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪 (c) 5,10-二萘基二氢吩嗪
Fig.5 Emission spectra of (a) 5,10-diphenyl-5,10-dihydrophenazine, (b) 5,10-bis(4-methoxyphenyl)-5,10-dihydrophenazine, (c) 5,10-di(naphthalen-1-yl)-5,10-dihydrophenazine

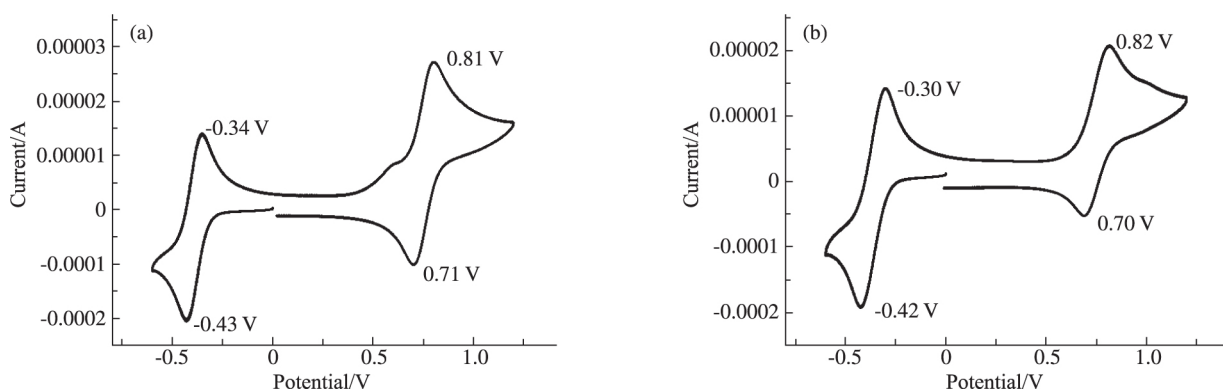


图 6 循环伏安曲线图 (a) 5,10-二苯基二氢吩嗪 (b) 5,10-二(4-甲氧基苯基)二氢吩嗪
Fig.6 Cyclic voltammety spectra of (a) 5,10-diphenyl-5,10-dihydrophenazine, (b) 5,10-bis(4-methoxyphenyl)-5,10-dihydrophenazine

3 结论

(1) 采用 Buchwald-Hartwig 偶联反应高效的制备了 3 种二芳基二氢吩嗪化合物,操作更简单,条件更温和。

(2) 3 种化合物都具有较强的荧光特性,可作为高性能荧光材料用于荧光检测等领域中。且三种化合物在可见光区都有较强的吸收,可做为光敏剂用于可见光引发的化学反应中。

(3) 循环伏安测试表明该类化合物氧化还原过程可逆,且既可以被氧化,也可以被还原,可根据使用需求用作氧化剂或还原剂。

参考文献:

[1] GAO Y, SUN T Y, BAI W F, et al. Design, synthesis and evaluation of novel phenothiazine derivatives as inhibitors of breast cancer stem cells [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 183: 111692.

[2] RANJBARIYAN A, SHAMS-GHAHFAROKHI M, RAZZAGHI-ABYANEH M, Antifungal activity of a soil isolate of *Pseudomonas chlororaphis* against medically important dermatophytes and identification of a phenazine-like compound as its bioactive metabolite [J]. Journal de Mycologie Medicale, 2014, 24(2): e57-64.

[3] XIE Y F, FUJIMOTO T, DALGLEISH S, et al. Synthesis, Optical properties and charge transport characteristics of a series of novel thiophene-fused phenazine derivatives [J]. Journal of Materials Chemistry C, 2013, 1: 3467-3481.

[4] OKAMOTO T, TERADA E, KOZAKI M, et al. Facile synthesis of 5,10-diaryl-5,10-dihydrophenazines and application to EL devices [J]. Organic Letters, 2003, 5: 373-376.

[5] ZHENG Z, DONG Q, GOU L, et al. Novel hole transport materials based on N,N'-disubstituted dihydrophenazine derivatives for electroluminescent diodes [J]. Journal of Materials Chemistry C, 2014, 2: 9858-9865.

[6] HIRAOKA S, OKAMOTO T, KOZAKI M, et al. A stable

- radical-substituted radical cation with strongly ferro-magnetic interaction: nitronyl nitroxide-substituted 5, 10-diphenyl-5, 10-dihydrophenazine radical cation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126: 58-59.
- [7] LIU D, JIAO M J, FENG Z T, et al. Design, synthesis, and application of highly reducing organic visible-light photocatalysts [J]. *Organic Letters*, 2018, 20: 5700-5704.
- [8] SIVARAMAKARTHIKEYAN R, INIYAVAL S, PADMAVATHY K, et al. Phenothiazine and amide-ornamented dihydropyridines via a molecular hybridization approach: design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies [J]. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43: 17046-17057.
- [9] THERIOT J C, LIM C H, YANG H, et al. Organocatalyzed atom transfer radical polymerization driven by visible light [J]. *Science*, 2016, 352, 1082-1086.
- [10] SUGIMOTO A, KOTANI T, TSUJIMOTO J, Preparation and properties of electron donor acceptor complexes of the compounds having capto-dative substituents [J]. *ChemInform*, 1989, 20(41): 435-438.
- [11] LI D, REN J, LI J, et al. Synthesis of bis(N-phenylphenothiazinyl-3-yl) toluene iodide [J]. *Dyes and Pigments*, 2001, 49: 181-186.
- [13] HENRYG I, DIETRICH J J, The direct preparation of some dihydro and other phenazine derivatives [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1957, 79(23): 6178-6179.
- [14] RATKOVIC A, KELAVA V, MARINIC Z, et al. Buchwald-Hartwig amination of the chloro substituted benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton using primary benzylic amines [J]. *Journal of Molecular structure*, 2019, 1179: 597-607.
- [15] PAGELS M K, WALGAMA R C, BUSH N G, et al. Synthesis of anion conducting polymer electrolyte membranes by Pd-Catalyzed Buchwald-Hartwig Amination coupling reaction [J]. *Tetrahedron*, 2019, 75: 4150-4155.

Synthesis of Diaryl Dihydrophenazine via Buchwald-Hartwig Amination Reaction

XU Yinggang, HU Lijun, SONG Ting, JU Changzheng, WEI Donglei, GAO Taiping, BAI Liangjiu

(School of Chemistry and Materials Science, Ludong University, Yantai 264039, China)

Abstract: Diaryl dihydrophenazine compounds show excellent photoelectric activities, and can be used to efficiently catalyze chemical reactions as photosensitizers. Firstly, phenazine was reduced to dihydrophenazine with water/alcohol as the solvent and sodium *tert*-butoxide as the reductant. Then followed by the addition of aryl halide and tri-*tert*-butylphosphine, the target products were obtained via Buchwald-Hartwig amination reaction with Pd₂(dba)₃ as the catalyst in toluene, and purified by Column Chromatography. UV-Vis absorption spectra, emission spectra and the electrochemical properties were detected by UV-Vis spectrophotometer, fluorescence spectrometer and cyclic voltammetry, respectively.

Keywords: diaryl dihydrophenazine; Pd catalysis; Buchwald-Hartwig amination reaction; photoelectric properties

(责任编辑 刘军深)