1,3,5,7-四乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷合成反应中间体的制备分离

李清霞 王 鹏 娄忠良 刘 越 孟子晖* 徐志斌 薛 敏

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘要 1,3,5,7-四乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷(TAT)是高能炸药奥克托今(HMX)重要的合成反应前体之一, 1,5-二乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷(DAPT)醋酐酰解法和乙腈甲醛小分子缩合法均能制备得到 TAT. 采用半制备高效液相色谱制备分离了上述两种制备方法反应原液中的六种中间体, 分别是 1-乙酰氧甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、1,3,5-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、1-乙酰氧甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、*N,N'*-亚甲基二乙酰胺、三乙酰胺二亚甲基三胺和四乙酰胺三亚甲基四胺, 为反应机理研究提供了有力的证据. DAPT 醋酐酰解法反应原液样品的最佳制备色谱条件为: 正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: *V*(乙腈): *V*(甲醇)=95:5, 流速为 10 mL·min⁻¹, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL. 乙腈甲醛小分子缩合法反应原液样品的最佳制备色谱条件为: 正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: *V*(乙腈): *V*(水)=90:10, 流速为 10 mL·min⁻¹, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL. 制备得到的中间体经 HPLC 分析知纯度均在 97%以上, 可直接作为结构鉴定的标准样品.

关键词 1,3,5,7-四乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷; 半制备高效液相色谱; 奥克托今; 反应机理

Separation of Key Intermediates in the Synthesis of 1,3,5,7-Tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine by Semi-preparative High Performance Liquid Chromatography

Li, Qingxia Wang, Peng Lou, Zhongliang Liu, Yue Meng, Zihui* Xu, Zhibing Xue, Min

(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract 1,3,5,7-Tetraacetyl-1,3,5,7-tetraazacyclooctane (TAT) was a key intermediates for the synthesis of 1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine (HMX) that is a highly energetic material. TAT can be prepared from the acetylation of 3,7-diacetyl-1,3,5,7-tetraazacyclooctane (DAPT) and the small molecules condensation reaction. In this paper, sem preparative high performance liquid chromatography (SPHPLC) was used as a new separation and purification method for the intermediates in the reaction solution, and six samples obtained with high purity (>97%) analyzed by HPLC could prove much evidence and information for the reaction mechanism research. The optimum technological parameters of SPHPLC as follows: Si column (20 mm×250 mm, 10~20 μm), *V*(acetonitrile): *V*(water)=95:5 (for the method of the acetylation of DAPT), *V*(acetonitrile): *V*(methanol)=90:10 (for the method of the small molecules condensation reaction), 10 mL·min⁻¹, 215 nm, 1 mL (30 mg·mL⁻¹).

Keywords 1,3,5,7-tetraacetyl-1,3,5,7-tetraazacyclooctane; sem preparative high performance liquid chromatography; HMX; reaction mechanism

奥克托今(HMX)是当前国内外已使用的能量水平最高、综合性能最好的单质猛炸药, 广泛应用于导弹、核武器以及高性能固体推进剂等方面中, 在火炸药领域居重要地位. 近年来以 1,3,5,7-四乙酰基-1,3,5,7-四氮杂

环辛烷(TAT)作为非爆炸母体硝化制备 HMX 的方法以其高产率、高纯度、工艺简单而备受关注^[1~3]. 目前 TAT 的制备主要以 1,5-二乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷(DAPT)醋酐酰解法为主^[4,5], 得率在 80%左右. 另外最

* E-mail: m_zihui@yahoo.com

Received June 9, 2011; revised September 2, 2011; accepted September 23, 2011.

Project supported by the State Key Laboratory of Explosion Science and Technology (No. KFJJ09-04).

爆炸科学与技术国家重点实验室基金(No. KFJJ09-04)资助项目.

新的乙腈甲醛小分子缩合法因其原料低廉、工艺简单成为一条很具潜力的 TAT 制备方法,得率在 30%以上^[6]. 为了加速 TAT 硝化制备 HMX 的工业化进程,对于 TAT 合成反应机理的研究成为诸多科学家关注的热点. 根据目前一些研究成果表明,两种 TAT 制备方法的反应过程复杂,存在多种进程同步进行的可能,为机理研究工作带来了巨大的挑战. 机理研究的手段多种多样,但是大多都是依据辅助的手段或者间接的证据证明中间体的存在,直接分离得到稳定的中间体的方法却不是很多. 对于像制备 TAT 这样的复杂多样的研究体系,取得更多直接的中间体信息,可使机理研究更具可靠性. 半制备高效液相色谱一般用于手性化合物、药物的分离提纯或者珍贵化合物的富集^[7~9],而本研究首次将半制备高效液相色谱应用于 TAT 合成反应过程中一系列稳定中间体的分离提纯,所得到的中间体可直接用于结构鉴定,为机理研究提供直接的证据. 此外,还可以将一部分主要的副产物分离鉴定出来,为工艺的优化提供更全面的信息.

1 结果与讨论

本研究中样品均为未反应完全的包括原料、中间体、副产物以及产物的混合液;排除原料和产物,通过半制备色谱得到的化合物即主要为中间体和副产物,然而二者之间并没有明确的界限,大多时候同一化合物兼为二者,即为我们研究提供了有力证据,也为工艺优化奠定了基础.

1.1 制备色谱柱的选择

DAPT 醋酐酰解法样品和乙腈甲醛小分子缩合法样品中主要组分的结构单元多为亚甲基乙酰胺结构,或为直链,或为六元、八元氮杂环,极性中等. 为避免色谱溶剂的浪费,我们利用多种分析色谱柱进行色谱柱类型的选择和初步的条件优化. 首先尝试以 Agela C₁₈ 色谱柱、Agela C₈ 色谱柱,以甲醇-水、乙腈-水、乙腈-甲醇体系作为流动相,考察了不同比例下甲醇-水、乙腈-水、乙腈-甲醇体系对上述两种样品进行了分离,无保留,表明样品中各组分极性均较弱. 于是尝试以最常用的正相硅胶色谱柱,以不同比例的正己烷-异丙醇体系为流动相对两种样品进行分离,但是保留时间过长、峰形较宽、拖尾现象严重,表明样品中各组分极性不是很弱. 在这种情况下,我们尝试用极性稍大的反相流动相如甲醇-水、乙腈-水、乙腈-甲醇体系对上述两种样品进行了分离. 当流动相比比例调节适当,分离效果较佳,保留时间在 5~15 min 以内,峰形对称,拖尾现象不明显. 姜忠良等^[10]也曾用正相硅胶色谱分析柱分离过以亚甲基乙酰胺结构为主的 (TRAT) 和 TAT 两种化合物,效果良好.

综上所述,以正相硅胶色谱柱,以一定比例的反相流动相分离两种样品室较佳的选择.

1.2 DAPT 醋酐酰解法反应原液各主要组分的色谱制备

由于 DAPT 醋酐酰解的过程中可能生成乙酸酯化物,该类化合物在酸性条件下易水解,因而只能考虑乙腈-甲醇体系作为流动相. 分别考察了乙腈甲醇比为 97/3, 95/5, 90/10, 80/20 (V/V) 时,其中以乙腈甲醇比为 95/5 分离效果最好,峰形最佳,乙腈含量过大,保留时间延长,峰形变宽,拖尾严重;反之,峰易重叠,无法分离. 流速以 10 mL/min 为最佳,过小,收集样品速度慢,耗时长;反之,流速过快,峰易重叠过载. 样品浓度为 30 mg/mL 时,进样量以 1 mL 为最佳,过小,样品收集速度慢;反之,峰易重叠过载.

表 1 中列出了 9.92, 12.88, 15.71, 21.65, 28.52 min 收集得到样品的纯度,刚收集的样品经 HPLC 检测知其纯度均在 97% 以上,可以直接用于结构鉴定. 由表 1 还可看出中间体 M1 不稳定,放置一周后含量降低,纯度下降,因此分离制备得到的样品需要尽快进行结构鉴定. 原料化合物 DAPT 因其在室温下不稳定浓度也有所降低. 经 MS (ESI⁺) 鉴定,5 种化合物依次是 1-乙酰氧甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷 (M1, m/z : 315 [$M^+ + 1$]), 1,3,5,7-四乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷 (TAT, m/z : 285 [$M^+ + 1$]), 1,3,5-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷 (M2, m/z : 243 [$M^+ + 1$]), 1,5-二乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷 (DAPT, m/z : 213 [$M^+ + 1$]), 1-乙酰胺甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷 (M3, m/z : 314 [$M^+ + 1$]), 结构如 Scheme 1 所示.

Scheme 1

图1给出了该样品的最佳制备色谱图,上述5个化合物的保留因子依次为 $k_{M1}=2.05$, $k_{TAT}=2.96$, $k_{M2}=3.83$, $k_{DAPT}=5.66$, $k_{M3}=7.77$; 相邻化合物之间的分离度依次为 $R_{M1-TAT}=2.82$, $R_{TAT-M2}=1.62$, $R_{M2-DAPT}=2.97$, $R_{DAPT-M3}=3.43$.

图1 DAPT 醋酐酰解法样品的制备色谱图

Figure 1 Preparative chromatography of sample of DAPT method

1.3 乙腈甲醛小分子缩合法反应原液各主要组分的色谱制备

乙腈甲醛小分子缩合过程中无易水解基团存在,因此甲醇-水、乙腈-水、乙腈-甲醇三种流动相体系均可使用,经过筛选乙腈含量大的乙腈-甲醇和乙腈-水体系所得峰分离度较好,保留时间适中;比较而言,乙腈-水体系所得峰形较尖,对称性更好,因此乙腈-水体系是最适宜流动相.与第3.2节实验结果类似,以乙腈水比为90/10,流速以10 mL/min,进样量以1 mL为最佳(样品浓度为30 mg/mL).

表1中列出了8.53, 16.54, 21.19, 29.80 min收集得到样品的纯度,刚收集的样品经HPLC检测知其纯度均在98%以上,可以直接用于结构鉴定;放置1周后纯度基本不变,表明该体系中间体或副产物结构稳定.经MS (ESI⁺)鉴定,三种化合物依次是 *N,N'*-亚甲基二乙酰胺(MBA, m/z : 131 [$M^+ + 1$]), 三乙酰胺二亚甲基三胺(M4, m/z : 202 [$M^+ + 1$]), 四乙酰胺三亚甲基四胺(M5, m/z : 273 [$M^+ + 1$]), 结构如Scheme 1所示.

表1 制备得到的样品纯度

Table 1 Purity of samples

实验	样品名	新收集样品 纯度 ^a /%	放置一周后 样品纯度 ^a /%
DAPT 醋酐酰解法 反应原液样品	M1	97.27	72.27
	TAT	98.23	98.38
	M2	99.13	99.07
	DAPT	97.11	85.11
	M3	98.95	98.98
乙腈甲醛小分子缩 合法反应原液样品	MBA	98.53	98.79
	M4	98.75	98.22
	M5	99.31	99.01

^a以高效液相色谱为检测手段.

图2给出了该样品的最佳制备色谱图,上述三个化

合物的保留因子依次为 $k_{MBA}=2.52$, $k_{M4}=3.50$, $k_{M5}=5.34$; 相邻化合物之间的分离度依次为 $R_{MBA-M4}=1.22$, $R_{M4-M5}=2.15$.

图2 乙腈甲醛小分子缩合法样品的制备色谱图

Figure 2 Preparative chromatography of sample of the small molecules method

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

仪器: LC3000 半制备高效液相色谱系统: P3000 平流高压输液泵(50 mL 不锈钢泵头), 诺尔半制备流通池, UV3000 可变波长紫外分光检测器; 正相硅胶色谱制备柱: 20 mm×250 mm, 10~20 μm, 北京创新通恒科技有限公司.

试剂: 乌洛托品、乙酸铵、乙酸酐、乙腈、硫酸 98%、无水硫酸镁(均为分析纯, 北京化学试剂厂); 三聚甲醛(分析纯, ACROS); 乙腈、甲醇、异丙醇(色谱纯, 山东禹王集团, 使用前经无水硫酸镁干燥过夜, 0.45 μm 有机微孔滤膜过滤)

2.2 样品的制备和配制

DAPT 醋酐酰解法样品的制备: DAPT 根据文献[4]方法由乌洛托品、乙酸铵和乙酸酐制备得到. 将 2.12 g (0.010 mol) DAPT 加入到 3.06 g (0.030 mol) 乙酸酐中形成反应浆液; 在充分的搅拌下, 置于 110 °C 油浴中回流约 1 h, 取适量样品在冰浴中淬灭, 并用乙腈稀释至 30 mg/mL 备用.

乙腈甲醛小分子缩合法样品的制备: 在两口瓶中加入 5.2 mL 乙腈(0.100 mol)和 4 滴浓硫酸, 加热至 60 °C, 加入 0.5 g (0.017 mol) 的三聚甲醛, 溶液浑浊后移至冰水浴, 停止反应, 蒸发掉溶解, 将所得固体以乙腈为溶剂配制成 30 mg/mL 的样品备用.

2.3 色谱条件

DAPT 醋酐酰解法样品的制备色谱条件为: 正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: *V*(乙腈): *V*(甲醇)=95:5, 流速为 10 mL·min⁻¹, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL, 制备色谱如图1所示. 分别接取 9.92, 12.88, 15.71, 21.65, 28.52 min

的样品。

乙腈甲醛小分子缩合法样品的制备色谱条件为：正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: $V(\text{乙腈}):V(\text{水})=90:10$, 流速为 $10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL, 制备色谱如图 2 所示。分别接取 16.54, 21.19, 29.80 min 的样品。

2.4 TAT 合成反应机理中的应用

根据制备得到的几种可能的中间体以及理论分析初步建立了上述两种反应的可能的反应机理模型, 目前正联合同位素示踪技术, 原位红外检测技术以及使用捕获剂捕获灯技术进一步修订和完善反应机理。初步机理模型的建立缩小了机理研究范围, 并为进一步的机理研究提供了明确的方向。该分离技术在我们利用其他小分子法合成 HMX, RDX 及其它高能炸药的研究中也得到了应用^[11~13]。

3 结论

本文建立了半制备高效液相色谱分离提纯 DAPT 醋酐酰解法和乙腈甲醛小分子缩合法两种 TAT 制备方法反应液中中间体的分析方法, 分离制备出 6 种中间体(1-乙酰氧甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、1,3,5-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、1-乙酰氧甲基-3,5,7-三乙酰基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷、 N,N' -亚甲基二乙酰胺、三乙酰胺二亚甲基三胺和四乙酰胺三亚甲基四胺)分离提纯的各组分经 HPLC 分析纯度均在 97%以上, 可直接用于结构鉴定, 为反应机理研究提供了直接的证据。经优化, DAPT 醋酐酰解法反应原液样品的最佳制备色谱条件为: 正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: $V(\text{乙腈}):V(\text{甲醇})=95:5$, 流速为 $10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL。乙腈甲醛小分子缩合法反应原液样品的最

佳制备色谱条件为: 正相硅胶柱(20 mm×250 mm, 10~20 μm), 流动相: $V(\text{乙腈}):V(\text{水})=90:10$, 流速为 $10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长为 215 nm, 进样量为 1 mL, 样品浓度 30 mg/mL。上述研究成果已经成功地应用于 TAT 合成反应机理研究, 并取得了突破性的进展, 不仅为机理研究提供了直接的证据, 同时也验证了推测机理的可靠性, 根据捕获的中间体及其它信息我们对 TAT 的合成反应机理进行了合理阐述, 有关结论正在整理中。

References

- [1] Agrawal, J. P.; Hodgson, R. D. *Textbook of Organic Chemistry of Explosives*, John Wiley and Sons. Ltd, England, **2007**, pp. 247~261.
- [2] Cooney, A. P.; Crampton, M. R.; Jones, M.; Golding, P. J. *Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1163.
- [3] Agadzhanlyan, T. E.; Minasyan, G. G. *Arm. Khim. Zh.* **1982**, *35*, 315.
- [4] Siele, V. I.; Warman, M.; Gilbert, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 237.
- [5] Lukasavage, W. J.; Behrmann, L. A.; Voreck, W. E. *WO 2000073 285*, **2000** [*Chem. Abstr.* **1983**, *134*, 861664].
- [6] Wang, P.; Meng, Z.-H.; Li, J.-M.; Lou, Z.-L.; Xu, Z.-B. *CN 101863849*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 622415].
- [7] Zhang, Y.; Jiao, J.-J.; Liu, C.-M. *Food Chem.* **2008**, *107*, 1326.
- [8] Nazemiyeh, H.; Rahman, M. M.; Gibbons, S. J. *Nat. Med.* **2008**, *62*, 91.
- [9] Hagelin, C.; Oulie, I.; Raknes, A. J. *Chromatogr. B* **2004**, *811*, 243.
- [10] Lou, Z.-L.; Meng, Z.-H.; Meng, W.-J.; Wang, P. *Chin. J. Energ. Mater.* **2010**, *18*, 226 (in Chinese).
(娄忠良, 孟子晖, 孟文君, 王鹏, 含能材料, **2010**, *18*, 226.)
- [11] Song, H.-Y.; Wang, P.; Qin, G.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 414 (in Chinese).
(宋红燕, 王鹏, 覃光明, 有机化学, **2010**, *30*, 414.)
- [12] Li, Q.-X.; Wang, P.; Meng, W.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 409 (in Chinese).
(李清霞, 王鹏, 孟文君, 孟子晖, 有机化学, **2009**, *30*, 409.)
- [13] Lou, Z.-L.; Wang, P.; Meng, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1059 (in Chinese).
(娄忠良, 王鹏, 孟子晖, 有机化学, **2010**, *30*, 1059.)

(Qin, X.; Zheng, G.)