

一种以硒脲为原料高效合成 5-氨基四氮唑类化合物的新方法

蒋筱莹^a 米治胜^a 郭冬艳^b 谢媛媛^{*,a,b} 金婷婷^b 王文慧^b^(a) 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心 杭州 310014)^(b) 浙江工业大学药学院 杭州 310014)

摘要 以 1,3-二取代硒脲为原料, 在离子液体负载的二醋酸碘苯和叠氮化钠存在下经电环化反应合成了系列 5-氨基四氮唑类化合物, 反应时间短、选择性好、收率高。该反应使用了绿色试剂离子液体负载的二醋酸碘苯[dibmim]⁺[PF₆]⁻, 对环境无污染, 且可循环使用, 符合绿色化学的要求。

关键词 硒脲; 离子液体; 二醋酸碘苯; 电环化反应; 氨基四氮唑类化合物

An Efficient Method for the Synthesis of Substituted 5-Aminotetrazoles from Selenoureas

Jiang, Xiaoying^a Mi, Zhisheng^a Guo, Dongyan^b Xie, Yuanyuan^{*,a,b}
Jin, Tingting^b Wang, Wenhui^a^(a) Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceutical,
Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract The method to synthesize 5-aminotetrazoles starting from 1,3-disubstituted selenoureas using ion-supported hypervalent iodine(III) reagent and sodium azide via electrocyclization has been discovered. The reaction has some advantages, such as using green and recyclable reagent [dibmim]⁺[PF₆]⁻, environmental benign, short reaction time, good selectivity and high yield. The reaction is in line with the requirements of green chemistry.

Keywords selenourea; ionic liquids; hypervalent iodine(III); electrocyclization; aminotetrazoles

在唑类化合物中, 5-氨基四氮唑骨架的合成是一个非常具有活力的研究方向。四氮唑环可作为羧基的生物电子等排体, 在改善化合物的生物活性及药代动力学方面起重要作用, 被广泛用于药物设计与开发^[1]。许多氨基四氮唑类衍生物具有多种生物活性, 如抗过敏^[2]、抗病毒^[3]、抗炎^[4]、抗肿瘤^[5]等。多个代表性头孢菌素类药物也包含四氮唑结构, 如王影^[6]、赵德明^[7]等报道了甲氧头孢菌素关键中间体的合成, 其中甲氧头孢菌素就含有四氮唑结构。

近年来, 文献[8]报道使用高碘试剂 2-碘酰苯甲酸 (IBX)经脱硫反应合成 5-氨基四氮唑。与 IBX 相比, 二醋酸碘苯是更常用的一种有机高价碘试剂, 但二醋酸碘苯的脱硒反应报道很少。然而, 二醋酸碘苯反应后会生

成副产物碘苯, 难以回收且污染环境; 离子液体作为一种可设计和修饰的功能性分子, 将二者结合, 制得离子液体负载的二醋酸碘苯([dibmim]⁺[PF₆]⁻), 其各方面反应性能更优。于是我们设计了一条以硒脲为起始原料, 离子液体负载的二醋酸碘苯[dibmim]⁺[PF₆]⁻促进的与叠氮化钠反应合成氨基四氮唑的路线(Eq. 1)。

1 结果与讨论

1.1 氨基四氮唑类化合物的合成反应研究

1.1.1 反应条件优化

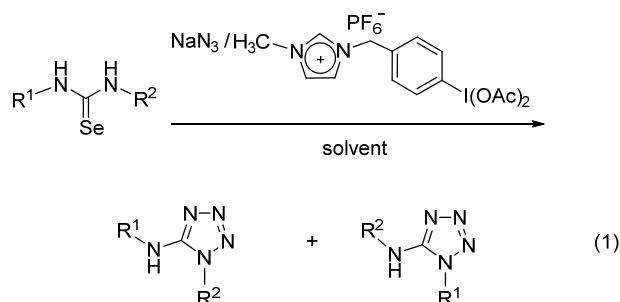
选择了对称的 1,3-二苯基硒脲为底物进行反应条件优化, 分别对反应溶剂、时间、温度、投料量以及敷酸

* E-mail: xyycz@zjut.edu.cn; Tel.: 18958057635

Received March 30, 2016; revised April 22, 2016; published online May 17, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21576239) and the Qianjiang Talent Project of Science Technology Department of Zhejiang Province (No. 2013R10059).

国家自然科学基金(No. 21576239)和浙江省钱江人才计划(No. 2013R10059)资助项目。



剂进行了优化, 结果如表 1 所示。

从表 1 可知, 当溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 反应时间为 60 min 时, 二苯基硒脲的转化率为 100%, 生成 50%四氮唑、45%乙酰化副产物和 5%未知杂质。于是将反应时间缩短, TLC 跟踪检测, 发现反应时间为 10 min 时, 二苯基硒脲即可完全转化, 得到四氮唑产物 (52%), 且没有杂质生成。为了提高产物的收率, 分别考察了 NaN_3 和 $[\text{dibmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ 的用量对反应的影响, 发现 NaN_3 为 3 equiv. 时, 四氮唑收率最高为 90%, 继续增加 NaN_3 用量, 收率也不再提高。此外, 当 $[\text{dibmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ 的用量增加为 1.2 equiv. 时, 乙酰化的副产物增加, 四氮唑的比例降低。之后尝试升高反应温度, 反而导致收率下降, 因此室温反应较佳。为了获得更好的反应选

择性, 在反应体系中加入无机碱来中和反应过程中产生的乙酸。同时为了增加无机碱和 NaN_3 的溶解度, 在反应体系中加入少量水。实验结果表明, 当加入 2 equiv. NaOH 和 0.5 mL 水时, 反应选择性最好, 硒脲完全转化生成四氮唑, 没有检测到 *N*-乙酰化副产物的生成。因此, 较佳反应条件为: 1 equiv. 二苯基硒脲, 1 equiv. $[\text{dibmim}]^+[\text{PF}_6]^-$, 3 equiv. NaN_3 , 2 equiv. NaOH , 5 mL DMF 和 0.5 mL 水, 室温下反应 10 min。

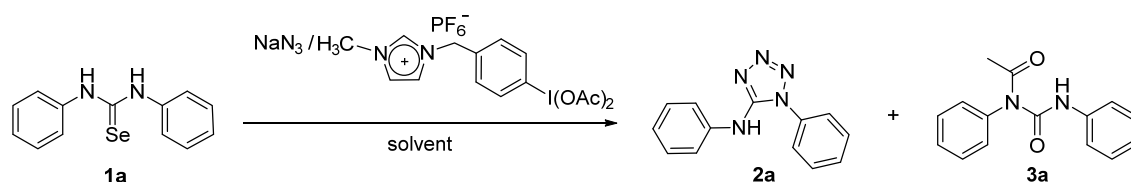
1.1.2 底物适用性研究

确定较佳反应条件后, 进一步考查了反应底物的适用范围, 选择了各种各样的 1,3-二取代硒脲为底物在较佳反应条件下反应(表 2)。

从实验结果可知, 对称硒脲中取代基为给电子基团如 *o*-Et (**1b**), *m*-Me (**1c**), *p*-Me (**1d**) 时得到相应四氮唑产物的收率普遍较高; 取代基为吸电子基团如 *p*-F (**1e**), *p*-Cl (**1f**) 时产物的收率明显偏低。在此基础上, 进一步考察对称脂肪族取代的硒脲为底物的反应, 如环己基硒脲、正丁基硒脲、苯乙胺硒脲、苄基硒脲等。但仅仅成功合成苄基硒脲, 其他的几个对称的脂肪族硒脲未能得到, 这可能是苄胺的活性大于其他脂肪胺活性的缘故。苄基硒脲参与反应成功合成了相应的四氮唑产物, 而且

表 1 条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

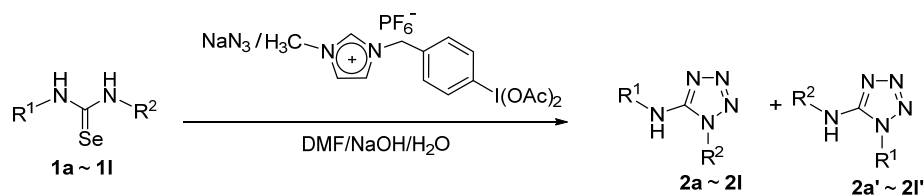


Entry	$\text{NaN}_3/\text{equiv.}$	$[\text{dibmim}]^+[\text{PF}_6]^-/\text{equiv.}$	Solvent	Temp./ $^{\circ}\text{C}$	Time/min	Base (equiv.)	Product (2a : 3a)	Convert ratio ^a /%
1	1	1	THF	r.t.	60	—	0 : 100	15
2	1	1	DMSO	r.t.	60	—	0 : 100	10
3	1	1	MeCN	r.t.	60	—	0 : 100	10
4 ^b	1	1	DMF	r.t.	60	—	50 : 45	100
5	1	1	DMF	r.t.	10	—	52 : 48	100
6	2	1	DMF	r.t.	10	—	65 : 35	100
7	3	1	DMF	r.t.	10	—	90 : 10	100
8	4	1	DMF	r.t.	10	—	90 : 10	100
9	3	1.2	DMF	r.t.	10	—	80 : 20	100
10	3	1	DMF	50	10	—	76 : 24	100
11	3	1	DMF	r.t.	10	NaOH (2)	92 : 8	100
12	3	1	DMF	r.t.	10	NaH (2)	80 : 20	100
13	3	1	DMF	r.t.	10	Na_2CO_3 (1)	85 : 15	100
14 ^c	3	1	DMF	r.t.	10	NaOH (2)	100 : 0	100

^a Conversion (%) of 1,3-diphenylselenourea (**1a**); ^b 5% unknown impurity; ^c 0.5 mL H_2O was added.

表 2 底物适用性研究^a

Table 2 Substrate scope



Entry	R ¹	R ²	Product	Time/min	Yield ^b /%
1	Ph	Ph	2a	10	95, 93 ^c
2	<i>o</i> -EtC ₆ H ₄	<i>o</i> -EtC ₆ H ₄	2b	10	92, 92 ^d
3	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	2c	10	89
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2d	10	87
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	2e	20	69
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2f	20	65
7	Benzyl	Benzyl	2g	15	85
8	<i>n</i> -Butyl	Ph	2h	15	90
9	Cyclohexyl	Ph	2i	15	92
10	Ph	1-Naphthyl	2j	10	85
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	2k:2k'	10	86(75 : 25) ^e
12	H	Ph	2l	15	71

^a The mixture of **1a** (0.5 mmol), [dibmim]⁺[PF₆]⁻ (0.5 mmol), NaN₃ (1.5 mmol) was added in DMF (5 mL) followed by the addition of NaOH (1 mmol) and H₂O (0.5 mL), then stirred at room temperature for 10 min; ^b Isolated yield based on **1**; ^c Using recycled [dibmim]⁺[PF₆]⁻; ^d Using recycled Se powder; ^e Ratio of regioisomers determined by ¹H NMR.

收率良好(85%)。

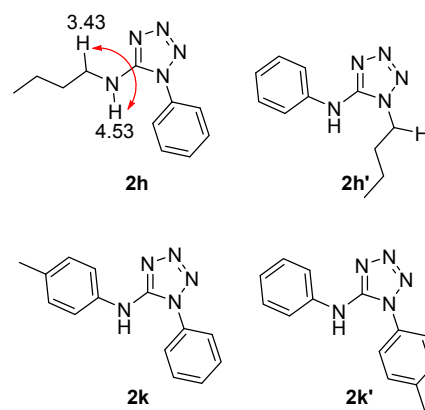
在成功合成了对称的氨基四氮唑后, 又尝试合成不对称的氨基四氮唑。不对称硒脲参与的反应, 存在一个区域选择性的问题。我们课题组之前报道^[9]了不对称 1,3-二取代的硒脲区域选择性地合成乙酰化产物的反应, 不对称硒脲的两个取代基的前体胺 pK_a 值对反应选择性有很大的影响。推测由不对称的 1,3-二取代硒脲 **1h~1j** 和 **1l** 合成氨基四氮唑的区域选择性也与前体胺的 pK_a 值密切相关。由于前体胺的 pK_a 值相差较大, 得到了单一的产物 **2h~2j** 和 **2l**, 通过二维核磁共振 H-H COSY 证实了产物的结构。**2h** 的 H-H COSY 谱表明, 其 CNH 质子(δ 4.53)与 CHN 质子(δ 3.43)相关, 证明产物为 **2h**, 非 **2h'**。由于对甲基苯胺的 pK_a 值与苯胺相近, 对甲基苯基硒脲生成了混合物 **2k** 和 **2k'** (图 1)。

反应结束后, 对离子液体和硒粉进行了回收再利用, 并将回收的离子液体和硒粉用于四氮唑的合成, 收率均较高(表 2)。

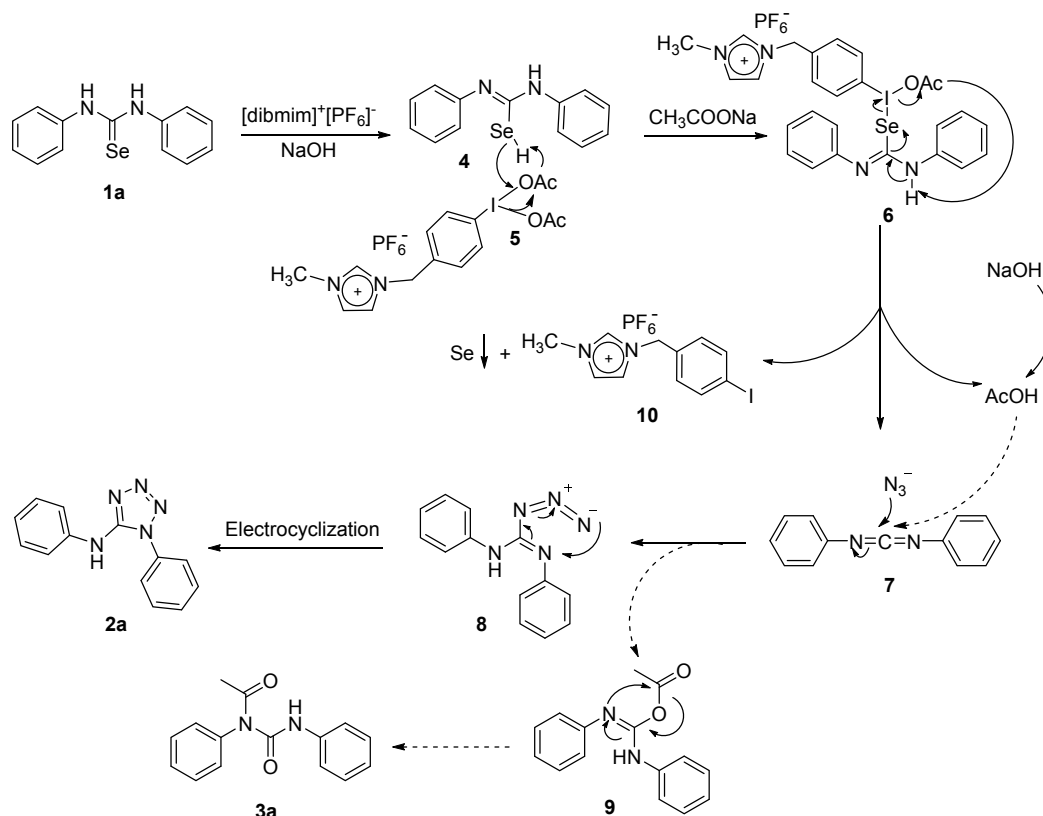
1.2 反应机理的探讨

对以上实验结果进行分析总结, 提出了由苯基硒脲生成二苯基-5-氨基四氮唑和 *N*-乙酰化副产物的反应机理(Scheme 1)。反应过程中观测到硒粉的析出, 也进一

步证实了该机理。

图 1 **2h** 的 H-H COSY 及 **2h'**, **2k**, **2k'** 结构式Figure 1 H-H COSY of **2h** and the structures of **2h'**, **2k** and **2k'**

首先二苯基硒脲(**1a**)中的硒原子进攻[dibmim]⁺[PF₆]⁻中的碘原子, [dibmim]⁺[PF₆]⁻中的一个⁻OAc 离去生成中间体 **6**。离去的一分子 AcOH 遇 NaOH 形成 NaOAc。被[dibmim]⁺[PF₆]⁻活化的硒脲脱硒生成碳二亚胺中间体 **7**。然后叠氮根离子 N₃⁻进攻碳二亚胺生成中间体 **8**, 最后经环化反应得到 5-氨基四氮唑产物 **2a**。

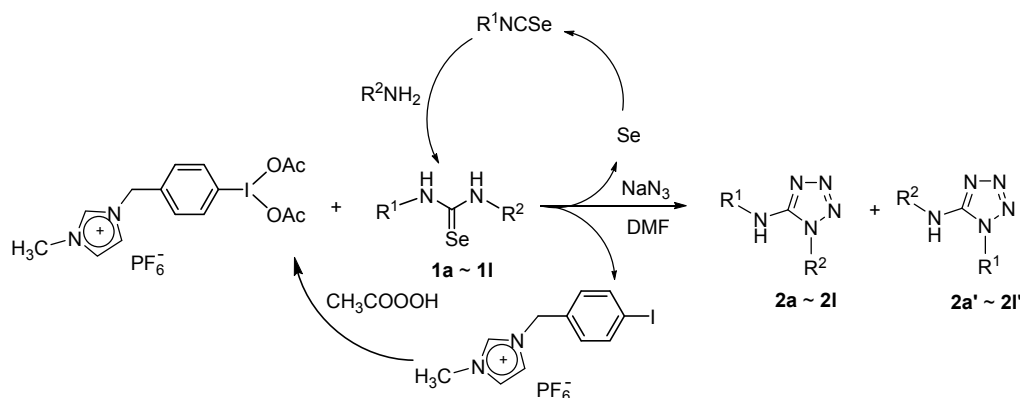


图式 1 推测的反应机理
Scheme 1 Proposed mechanism

当叠氮根离子 N_3^- 进攻不对称的碳二亚胺中间体时, 质子化作用发生在 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值较高的前体胺一侧. 正丁胺($\text{p}K_{\text{a}}=10.77$)和环己胺($\text{p}K_{\text{a}}=10.66$)的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值远高于苯胺($\text{p}K_{\text{a}}=4.61$), 质子化作用发生在正丁基和环己基一侧, 所以生成单一产物 **2h** 和 **2i**. 对甲苯胺($\text{p}K_{\text{a}}=5.04$)和 1-萘胺($\text{p}K_{\text{a}}=4.21$)的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值都与苯胺($\text{p}K_{\text{a}}=4.61$)接近, 对甲基苯基硒脲(**1k**)在 $[\text{dibmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ 和 NaN_3 存在下, 得到一个混合物 **2k** 和 **2k'** (**2k**: **2k'**=75:25); 但萘基

苯基硒脲得到了单一产物, 这主要是萘基的空间位阻导致. 除此之外, **1l** 生成 1-苯基-5-氨基四氮唑(**2l**)的收率也较高.

在反应体系中加入 NaOH 可以使 AcOH 的浓度降低, 增加叠氮根离子 N_3^- 进攻碳二亚胺的机会, 大大减少了 N -乙酰化副产物的生成. 另一方面, 反应中生成的硒粉和离子液体负载的碘苯可以实现回收循环套用 (Scheme 2).



图式 2 离子液体负载的二醋酸碘苯和硒粉的回收
Scheme 2 Recycling of ion-supported DIB and Se powder

2 结论

本文提出了一条以 1,3-二取代硒脲为原料, 离子液体负载的二醋酸碘苯和叠氮化钠参与的高效合成氨基四氮唑的路线. 这条新颖的路线避免了重金属的使用, 反应时间短, 选择性好, 符合绿色化学的要求. 实验结果表明, 该反应有很好的底物适用性. 离子液体负载的二醋酸碘苯作为功能化的离子液体, 具备了两者的优点. 本文首次将离子液体负载的二醋酸碘苯应用于氨基四氮唑类化合物的合成, 成功实现了离子液体负载的二醋酸碘苯及硒粉的循环使用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Büchi B-540 熔点仪; Nicolet Aviator-370 型红外分光光度计; Varian Mercury Plus (400 MHz) 核磁共振仪; Thermo Finnigan LCQ Advantage (ESI) 质谱仪. 柱层析使用 200~300 目硅胶, 所有试剂均为市售分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 硒脲的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入苯胺(4.7 g, 50 mmol)、无水甲酸(3.22 g, 70 mmol)、甲苯(50 mL), 加热至回流. TLC 跟踪反应, 待苯胺转化完全后, 停止反应, 减压蒸馏除去过量的无水甲酸. 然后加入三乙胺(12 g, 119 mmol)和硒粉(5 g, 63 mmol), 冰浴条件下缓慢滴加双(三氯甲基)碳酸酯(5 g, 17 mmol)的甲苯(10 mL)溶液, 滴加完毕后室温搅拌 5 h, 然后升温至回流再反应 1 h. 反应结束后, 过滤, 用甲苯洗涤滤饼(滤饼为硒粉 1.4 g, 回收待用), 滤液浓缩后通过硅胶柱层析纯化, 纯石油醚体系洗脱, 得到苯基异硒氰酸酯 8.2 g (90%).

50 mL 单口烧瓶中加入苯基异硒氰酸酯(0.218 g, 1.2 mmol)、苯胺(0.093 g, 1 mmol)、二氯甲烷(10 mL), 室温搅拌, 有白色固体析出. 过滤, 固体用石油醚洗涤, 干燥得到 1,3-二苯基硒脲 0.25 g (91%). 其他硒脲合成方法同上.

3.2.2 四氮唑的合成及含硒粉和离子液体负载的碘苯回收

在 50 mL 单口瓶中加入硒脲 **1** (0.5 mmol)、离子液体负载的二醋酸碘苯(0.282 g, 0.5 mmol)和叠氮化钠(0.098 g, 1.5 mmol), 加入 DMF (5 mL), 再加入 NaOH (0.04 g, 1 mmol)和 H₂O (0.5 mL), 室温搅拌 10 min. TLC 监测, 反应结束后, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 烘干, 得硒粉 0.038 g (96%). 将滤液倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 有固体析出, 过滤, 滤饼干燥后用二氯甲烷溶解, 再加入过量乙醚析出白色固体, 过滤, 乙醚洗涤, 干燥

得到离子液体负载的碘苯 **10** 0.210 g (94%). 滤液浓缩, 柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1]得白色目标产物 **2**.

1-(4-碘苯基)-3-甲基咪唑四氟硼酸盐(**10**): 白色固体. m.p. 103~105 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

N,1-二苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2a**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 158~160 °C (Lit.^[10] 158~159 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64~7.58 (m, 3H), 7.53~7.51 (m, 4H), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.07 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.5, 138.0, 132.7, 130.4, 130.3, 129.2, 124.7, 123.4, 118.2; IR (KBr) *v*: 3433, 1612, 1571, 1496, 1454, 1090, 746 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 260.4 (M+Na)⁺.

N,1-二邻乙基苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2b**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 109~111 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.48 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.37 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.06 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 152.7, 142.3, 135.4, 131.8, 131.7, 130.6, 130.2, 128.5, 127.6, 127.2, 127.0, 124.1, 119.6, 24.3, 24.1, 14.8, 13.5; IR (KBr) *v*: 3423, 2974, 1608, 1565, 1524, 1494, 1461, 1087, 753 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₇H₂₀N₅ [M+H]⁺: 294.1713, found 294.1714.

N,1-二间甲基苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2c**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 141~142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.37~7.33 (m, 3H), 7.29~7.24 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.5, 140.9, 139.2, 137.9, 132.5, 131.1, 130.0, 129.0, 125.3, 124.1, 121.5, 118.7, 115.3, 21.5, 21.4; IR (KBr) *v*: 3299, 2962, 1625, 1598, 1582, 1538, 1488, 1462, 1087, 784 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₁₆N₅ [M+H]⁺: 266.1400, found 266.1393.

N,1-二对甲基苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2d**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 207~208 °C (Lit.^[11] 206~208 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.06 (s, 1H), 7.47~7.43 (m, 4H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 152.2, 139.7, 137.1, 130.8, 130.3, 130.2,

129.0, 125.3, 118.3, 20.9, 20.4; IR (KBr) ν : 2923, 1609, 1562, 1509, 1385, 1232, 1080, 1047, 825, 809, 611 cm^{-1} .

N,1-二对氟苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2e**): 白色固体, 产率 69%. m.p. 175~178 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.31 (s, 1H), 7.76~7.72 (m, 2H), 7.65~7.62 (m, 2H), 7.52~7.47 (m, 2H), 7.18~7.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.3 (d, $^1J_{\text{CF}}=245$ Hz), 157.2 (d, $^1J_{\text{CF}}=237$ Hz), 152.3, 135.8, 129.0, 128.2 (d, $^3J_{\text{CF}}=8$ Hz), 119.9, 116.5 (d, $^2J_{\text{CF}}=23$ Hz), 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}}=22$ Hz); IR (KBr) ν : 3270, 3064, 1618, 1578, 1516, 1240, 823 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.0899, found 274.2730.

N,1-二对氯苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2f**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 194~195 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.47 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=9.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 151.8, 138.3, 134.5, 131.4, 129.6, 128.3, 128.3, 127.4, 127.4, 125.5, 125.5, 119.5, 119.5; IR (KBr) ν : 3271, 2920, 1610, 1570, 1491, 1410, 1090, 820 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 304.0162, found 304.0172.

N,1-二苄基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2g**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 170~171 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[12] 170~171 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.60 (s, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.27~7.21 (m, 5H), 7.19~7.15 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.2, 138.6, 134.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.8, 47.6, 46.7; IR (KBr) ν : 3265, 3117, 3030, 2959, 2927, 1617, 1496, 1454, 1413, 1380, 1356, 1336, 1278, 1243, 1108, 1081, 1057, 1029, 757, 732, 700 cm^{-1} .

N-正丁基-1-苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2h**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 96~99 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.43 (m, 5H), 4.53 (s, 1H), 3.48~3.43 (m, 2H), 1.66~1.59 (m, 2H), 1.41~1.32 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.7, 133.3, 130.1, 129.6, 123.8, 44.5, 31.8, 20.0, 13.8; IR (KBr) ν : 3383, 3218, 2956, 1607, 1499, 1456, 1086, 769 cm^{-1} .

N-环己基-1-苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2i**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 118~119 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[13] 121~122 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.50 (m, 3H), 7.47~7.45 (m, 2H), 4.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.78~3.70 (m, 1H), 2.14~2.11 (dd, $J=12.4, 3.2$ Hz, 2H), 1.76~1.71 (m, 2H), 1.67~1.62 (m, 1H), 1.45~1.34 (m, 2H), 1.27~1.13 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.8, 133.4, 130.1, 129.5, 123.8, 53.6, 33.4, 25.6, 24.8; IR (KBr) ν :

3232, 2928, 1596, 1512, 1450, 1095, 765 cm^{-1} .

N-苯基-1-萘基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2j**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 199~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.24 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69~7.59 (m, 4H), 7.31~7.26 (m, 3H), 7.00~6.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.3, 139.4, 133.7, 131.0, 129.0, 128.5, 128.3, 127.9, 126.9, 126.4, 125.7, 121.9, 121.3, 117.9; IR (KBr) ν : 3249, 3117, 3085, 3030, 2920, 2843, 1658, 1613, 1574, 1552, 1530, 1500, 1470, 1415, 1384, 1246, 1083, 771, 755 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1057, found 310.1063.

N-对甲基苯基-1-苯基-1*H*-5-氨基四氮唑/*N*-苯基-1-对甲基苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2k**+**2k'**): 白色固体, 产率 86% (75 : 25); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.22 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.65~7.60 (m, 7H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.5, 152.0, 139.6, 137.0, 130.8, 130.2, 130.0, 129.7, 129.6, 128.9, 128.5, 125.2, 118.3, 121.8, 118.0, 20.8, 20.3; IR (KBr) ν : 3236, 3194, 3074, 3035, 2926, 2860, 1609, 1563, 1533, 1514, 1497, 1456, 1392, 1331, 1232, 1123, 1085, 1069, 1018, 822, 748 cm^{-1} ; MS m/z : 252.5 ($\text{M}+1$) $^+$.

1-苯基-1*H*-5-氨基四氮唑(**2l**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 165~166 $^{\circ}\text{C}$; (Lit.^[14] 163~165 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.62~7.52 (m, 5H), 6.89 (br s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 154.6, 133.2, 129.6, 129.0, 123.8; IR (KBr) ν : 3413, 3324, 3162, 1632, 1597, 1571, 1505, 1456, 1327, 1127, 1067, 1017, 772, 756 cm^{-1} ; MS m/z : 162.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

3.2.3 回收的硒粉用于1,3-二邻乙基苯基硒脲的合成

参考上述 1,3-二苯基硒脲的合成方法. 投料量为邻乙基苯胺(2.4 g, 20 mmol)、无水甲酸(1.38 g, 30 mmol)、三乙胺(6 g, 59 mmol)、硒粉(2.5 g, 31 mmol)和双(三氯甲基)碳酸酯(2.6 g, 9 mmol), 反应结束后经后处理得到邻乙基苯基异硒氰酸酯 3.7 g (88%). 50 mL 单口烧瓶中加入邻乙基苯基异硒氰酸酯(0.253 g, 1.2 mmol)、邻乙基苯胺(0.121 g, 1 mmol)、二氯甲烷(10 mL), 室温搅拌, 有白色固体析出, 过滤, 固体用石油醚洗涤, 干燥得到 1,3-二邻乙基苯基硒脲 0.30 g (90%).

3.2.4 回收的离子液体负载的碘苯用于[dibmim]⁺-[PF₆]⁻的合成

在 100 mL 两口烧瓶中加入乙酸酐(17 mL), 加热至 45 °C, 缓慢滴加 30%双氧水(7 mL), 维持温度在 40~50 °C, 滴加完毕后继续反应 2 h, 冷却反应液至 0 °C, 慢慢加入回收的离子液体负载的碘苯(11 g, 28 mmol), 室温搅拌过夜, 有白色固体析出, 过滤, 干燥得目标产物 **5** [dibmim]⁺[PF₆]⁻ 12 g (84%).

辅助材料(Supporting Information) 化合物的核磁表征谱图和质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Dai, L. L.; Cui, S. F.; Guri, L. V.; Damu.; Zhou, C. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 224 (in Chinese). (代玲玲, 崔胜峰, Guri, L. V., Damu, 周成合, 有机化学, **2013**, *33*, 224.)
- [2] Peet, N. P.; Baugh, L. E.; Sundler, S.; Lewis, J. E.; Matthews, E. H.; Olberding, E. L.; Shah, D. N. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2403.
- [3] Poonian, M. S.; Nowoswiat, E. F.; Blount, J. F.; Kramer, M. *J. J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1017.
- [4] Navidpour, L.; Shadnia, H.; Shafaroodi, H.; Amini, M.; Dehpour, A. R.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1976.
- [5] Taveras, A. G.; Mallams, A. K.; Afonso, A. *WO 9811093*, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 230253.]
- [6] Wang, Y.; Zhao, D. M.; Fei, K. F.; Jin, N. R. *J. Zhejiang Univ. Technol.* **2008**, *36*, 151 (in Chinese). (王影, 赵德明, 费可方, 金宁人, 浙江工业大学学报, **2008**, *36*, 151.)
- [7] Zhao, D. M.; Fei, K. F.; Wu, C. X.; Jin, N. R. *J. Zhejiang Univ. Technol.* **2009**, *37*, 242 (in Chinese). (赵德明, 费可方, 吴纯鑫, 金宁人, 浙江工业大学学报, **2009**, *37*, 242.)
- [8] Chaudhari, P. S.; Pathare, S. P.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3716.
- [9] Xie, Y. Y.; Pan, H. X. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 98.
- [10] Stollè, R. *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 1289.
- [11] Yella, R.; Khatun, N.; Rout, S. K.; Patel, B. K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3235.
- [12] Henry, R. A.; Finnega, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 923.
- [13] Tsuge, Y.; Satoshi, O. U.; Oe, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5130.
- [14] Miller, A. E.; Feeney, D. J.; Ma, Y.; Zarccone, L.; Aziz, M. A.; Magnuson, E. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 217.

(Lu, Y.)