

改进法合成 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类 离子液体及其表征

宿连征^{a,c} 金 诚^{b,c} 谷利军^{c*}

(^a广东永正药业有限公司 广州 510000; ^b常州天马集团有限公司 常州 213127;

^c云南民族大学化学与生物技术学院, 民族药资源化学国家民族事务委员会-教育部共建重点实验室 昆明 650500)

摘 要 通过改进的方法合成了 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类离子液体。目标产物结构经 FT-IR、¹H NMR 和 ¹³C NMR 确证。当烷基取代的苯并三氮唑、催化剂 CuI 和溴苄的物质的量比为 10:2.5:11 时, 反应 5~6 h 收率可达 82.7%~86.1%, 探讨了离子液体溶解性及熔点与结构的关系。

关键词 苯并三氮唑离子液体, 催化, 合成, 表征

中图分类号: O621.2

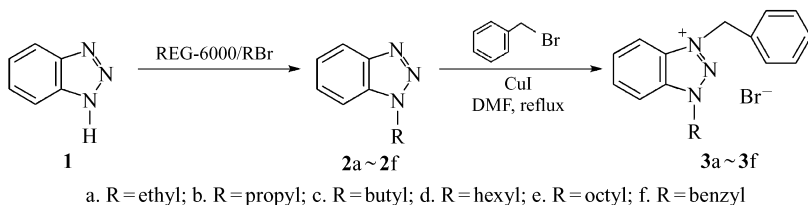
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2013)08-0867-05

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2013.20427

离子液体是一类在低温下(一般是低于 150 °C^[1])完全由离子组成的有机熔融盐。离子液体因具有不易挥发性、较高的热稳定性, 对许多无机和有机物有较好的溶解能力及可重复利用性等优点已被广泛地应用于有机合成、催化和电化学等领域^[2-4]。近年来, 对苯并三氮唑类离子液体的研究日益受到关注^[5-7]。由于这类离子液体的熔点均较高, 又有不少学者通过对其结构改造力求降低其熔点。Rajakumar 等^[8]合成了 2 种 1,3-二烷基苯并三氮唑离子液体, 其单程收率分别为 70% 和 83%, Shan 等^[6]进一步改进 Rajakumar 等的方法, 用相转移催化剂 TBAB 催化制得 1-丁基苯并三氮唑, 生成的 1-丁基苯并三氮唑不经提纯直接用于目标产物的合成, 并通过 1-丁基苯并三氮唑环 3 位上引入烷基的方法降低该类离子液体的熔点。但不足之处是制备目标化合物的反应时间较长, 需要 48~72 h。

为降低苯并三氮唑类离子液体的熔点, 本文借鉴文献^[6]和文献^[9]提出的咪唑类离子液体结构与熔点之间的关系, 将这类离子液体三唑环 1 位上的烷基用苄基取代^[10], 并增长 3 位的直链侧链, 从而通过降低阳离子的对称性来降低离子液体的熔点。在改进合成方法时, 采用相转移催化剂 PEG-6000 来合成 *N*-烷基取代的苯并三氮唑(2a~2f), 然后以此为反应物, 首次采用催化剂 CuI 制得目标化合物 3a~3f。通过改进的合成方法, 缩短了反应时间, 提高了收率, 合成了 4 种新的 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类离子液体(3b~3e), 合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthesis of benzotriazolium ionic liquids

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-25 型显微熔点测定仪(北京泰克公司), 温度计未经校正; Bruker DRX 400 型核磁共振仪(瑞士布

鲁克公司), CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; FT-IR IS10 型红外光谱仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

所用试剂均为市售化学纯或分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 化合物 2a~2f 的合成

参考文献[11]方法, 以化合物 2c 为例, 将 11.9 g(0.1 mol) 苯并三氮唑、1.0 g PEG-6000 和 20 mL 20% 氢氧化钠水溶液加入到连接回流冷凝管的 50 mL 三颈烧瓶中, 升温至 40 °C, 匀速磁力搅拌下逐滴加入 8.2 mL(0.11 mol) 溴丁烷, 反应 6 h(TLC 跟踪)。分离有机相并减压旋转蒸出微量的水, 得 1-丁基苯并三氮唑(2c)。同法得化合物 2a、2b 和 2d~2f。

1.3 化合物 3a~3f 的合成

以化合物 3c 为例, 在装有磁子、温度计和球形冷凝管的 50 mL 三颈烧瓶中, 加入 1.76 g(0.01 mol) 1-丁基苯并三氮唑、0.48 g(2.5 mmol) 碘化亚铜和 25 mL DMF, 于 75 °C 磁力搅拌缓慢滴加 1.3 mL(0.011 mol) 溴化苄, 反应 5 h(TLC 检测)。反应结束后, 加入 25 mL 去离子水, 充分混合后用 25 mL 乙酸乙酯洗涤 3 次。下层水相用二氯甲烷 25 mL 萃取 3 次, 合并下层有机相, 旋蒸除去二氯甲烷得到黄色粘稠状液体, 再用 25 mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩、重结晶, 制得 1-苄基-3-丁基苯并三氮唑离子液体(3c)。按同法合成化合物 3a、3b 和 3d~3f。

1.4 产物结构表征

化合物 3b: 淡黄色晶体, 收率 86.1%, mp 144~146 °C。IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3448, 3032, 2956, 2877, 1599, 1453, 1375, 1330, 1102, 704, 628; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 8.57(d, J = 6.5 Hz, 2H, ArH), 7.83~7.78(m, 2H, BTAH), 7.65~7.36(m, 5H, ArH), 6.50(s, 2H, CH_2), 5.18(t, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.25~2.13(m, 2H, CH_2), 1.08~1.00(m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ : 134.93, 134.43, 131.69, 131.64, 131.53, 129.61, 129.31, 128.96, 114.86, 114.32, 56.19, 54.26, 22.76, 10.92。

化合物 3c: 白色晶体, 收率 84.9%, mp 135~138 °C。IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3490, 3428, 3045, 2953, 2874, 2021, 1603, 1458, 1372, 1110, 766; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 8.50~8.48(m, 2H, ArH), 7.79~7.76(m, 2H, BTAH), 7.60~7.33(m, 5H, ArH), 6.45(s, 2H, CH_2), 5.13(t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.16~2.04(m, 2H, CH_2), 1.41(m, 2H, CH_2), 0.95(t, J = 4.7 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ : 135.05, 134.65, 131.79, 131.75, 131.61, 129.81, 129.50, 129.09, 115.21, 114.24, 56.50, 52.78, 31.17, 19.71, 13.43。

化合物 3d: 白色晶体, 收率 84.3%, mp 111~113 °C。IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3522, 3449, 3043, 2953, 1599, 1459, 1373, 1333, 1192, 1117, 1003, 794, 702; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 8.52~8.50(m, 2H, ArH), 7.83~7.79(m, 2H, BTAH), 7.59~7.34(m, 5H, ArH), 6.45(s, 2H, CH_2), 5.11(t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.11(m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 1.35~1.26(m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 0.83(t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ : 134.96, 134.64, 131.74, 131.69, 131.53, 129.78, 129.47, 129.01, 115.16, 113.97, 56.46, 52.91, 30.93, 29.09, 26.02, 22.31, 13.87。

化合物 3e: 白色晶体, 收率 82.7%, mp 102~104 °C。IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3518, 3445, 2926, 2854, 2782, 1599, 1460, 1374, 1334, 1194, 760, 706。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ : 8.47~8.45(m, 2H, ArH), 7.85~7.81(m, 2H, BTAH), 7.58~7.32(m, 5H, ArH), 6.41(s, 2H, CH_2), 5.09(q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 2.17~1.96(m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 1.33~1.19(m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 0.88~0.77(m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ : 135.60, 134.70, 131.87, 131.81, 131.60, 129.86, 129.54, 129.07, 115.06, 114.13, 56.47, 52.99, 31.67, 29.17, 29.00, 28.87, 26.44, 22.61, 14.25。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物合成反应催化剂的选择

结合本课题组之前对铜催化剂应用的研究^[12-14], 本文对目标化合物合成用催化剂 CuI、CuBr 和 $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 进行了比较(见表1)。结果表明, 选择 CuI 作为催化剂合成 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类离子液体, 具有较高的收率。

表 1 催化剂对反应收率的影响
Table 1 Effect of the catalyst on yield

Entry	Compound	Catalyst	Product	Yield/ %
1	2c	CuI	3c	84.90
2	2c	CuBr	3c	76.30
3	2c	CuCl ₂ ·H ₂ O	3c	50.45

2.2 文献合成方法与改进方法反应时间的比较

文献^[8,15]所需的反应时间大多要 2~3 d。本文在合成 1-乙基苯并三氮唑时,通过加入相转移催化剂 PEG-6000,使化合物 2a 等的合成反应时间缩短为 6 h;而由化合物 2a 制备目标化合物 3a 时,通过 CuI 催化剂又进一步缩短了反应时间。由表 2 和表 3 可见,本文方法比文献方法明显减少了反应时间。

表 2 反应时间的对比(2a~2f)
Table 2 Comparison of reaction time(2a~2f)

Entry	Compound	3-R	Product	Time(lit.)/h
1	1	Ethyl	2a	6(3 ^[16])
2	1	Propyl	2b	6(30 ^[17])
3	1	Butyl	2c	5.5(5 ^[11] ;10 ^[6])
4	1	Hexyl	2d	5(96 ^[18])
5	1	Octyl	2e	6(5 ^[11])
6	1	Benzyl	2f	6(48 ^[8])

表 3 反应时间的对比(3a~3f)
Table 3 Comparison of reaction time(3a~3f)

Entry	Compound	1-R	3-R	Anion	Product	Time(lit.)/h
1	2a	Benzyl	Ethyl	Br	3a	5(96 ^[15])
2	2b	Benzyl	Propyl	Br	3b	5.5
3	2c	Benzyl	Butyl	Br	3c	5
4	2d	Benzyl	Hexyl	Br	3d	5
5	2e	Benzyl	Octyl	Br	3e	6
6	2f	Benzyl	Benzyl	Br	3f	6(48 ^[8] ;72 ^[15])

2.3 文献合成方法与改进方法收率的比较

本文合成了 6 种苯并三氮唑离子液体,由表 4 和表 5 可知,用改进方法制得目标化合物具有较高的收率。

表 4 收率的对比(2a~2f)
Table 4 Comparison of yield(2a~2f)

Entry	Compound	Product	Yield(lit.)/%	Entry	Compound	Product	Yield(lit.)/%
1	1	2a	78.6(73 ^[8] ;35 ^[16])	4	1	2d	84.0(45 ^[18])
2	1	2b	82.7(78 ^[17])	5	1	2e	83.2(81 ^[20] ;82.6 ^[11])
3	1	2c	81.4(76 ^[19] ;78.1 ^[11])	6	1	2f	87.7(93 ^[8])

表 5 收率的对比(3a~3f)
Table 5 Comparison of yield(3a~3f)

Entry	Compound	Product	Yield(lit.)/%	Entry	Compound	Product	Yield(lit.)/%
1	2a	3a	86.6(36.8 ^[15])	4	2d	3d	84.3
2	2b	3b	86.1	5	2e	3e	82.7
3	2c	3c	84.9	6	2f	3f	81.4(83 ^[8])

2.4 苯并三氮唑环上 1,3 位不同取代基对离子液体熔点的影响

由表 6 可见,所合成的新 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类离子液体相对于文献^[8,15]报道的化合物 3f, 1,3-二苄基苯并三氮唑溴盐的熔点(177 ℃)要低,尤其是化合物 3d 和 3e 的熔点更低。这是因为苯并三

氮唑类离子液体中三唑环 3 位的直链侧链变长可使阳离子更不对称, 所以其熔点总体呈下降趋势^[9]。虽然这类离子液体的熔点仍高一些, 但未超过离子液体 150 ℃ 的熔点最高限度, 而不利于常温下的应用, 但可以应用于对称(*E*)-二苯乙烯类化合物的简易制备^[7]以及作为固体电解质^[6]等。因此所合成的新苯并三氮唑类离子液体符合离子液体性质的要求。

表 6 对称性对熔点的影响
Table 6 Effect of symmetry on melting point

Entry	1-R	3-R	Anion	Product	Melting Point(lit.)/℃
1	Benzyl	Ethyl	Br	3a	141 ~ 142 (140 ~ 142 ^[15])
2	Benzyl	Propyl	Br	3b	144 ~ 146
3	Benzyl	Butyl	Br	3c	135 ~ 138
4	Benzyl	Hexyl	Br	3d	111 ~ 113
5	Benzyl	Octyl	Br	3e	102 ~ 104
6	Benzyl	Benzyl	Br	3f	177 ~ 178 (177 ^[8])

2.5 离子液体的溶解性能

表 7 为合成的新离子液体在不同溶剂中的溶解性。从表 7 可以看出, 此类离子液体不溶于非极性溶剂苯和乙醚等, 而溶于极性溶剂乙腈和乙醇等溶剂中(测定条件^[10]为温度 25 ℃, *V*(溶剂) = 5 mL, *m*(离子液体) = 0.5 g)。

表 7 合成的新离子液体在不同溶剂中的溶解性
Table 7 Solubility of new ILs in various solvents

Compound	H ₂ O	EtOH	EtOAc	Acetonitrile	Et ₂ O	Benzene
3b	miscible	miscible	immiscible	miscible	immiscible	immiscible
3c	miscible	miscible	immiscible	miscible	immiscible	immiscible
3d	miscible	miscible	immiscible	miscible	immiscible	immiscible
3e	miscible	miscible	immiscible	miscible	immiscible	immiscible

3 结 论

采用相转移催化剂 PEG-6000 制备烷基取代的苯并三氮唑, 再以 CuI 为催化剂制得 4 种新的 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑溴盐。总反应时间仅 10 ~ 12 h, 总收率高达 68.1% ~ 71.4%, 熔点有所降低。此法是 1-苄基-3-烷基苯并三氮唑类离子液体简便合成方法。

参 考 文 献

[1] Huddleston J G, Visser A E, Willauer H D, *et al.* Characterization and Comparison of Hydrophilic and Hydrophobic Room Temperature Ionic Liquids Incorporating the Imidazolium Cation[J]. *Green Chem*, 2001, **3**(4):156-164.

[2] WANG Qiang, LIANG Hongze, BAO Weiliang. Preparation of Task-specific Ionic Liquids and Their Application in Organic Synthesis[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2007, **24**(2):117-121 (in Chinese).

王强, 梁洪泽, 包伟良. 功能化离子液体的制备及其在合成中的应用[J]. *应用化学*, 2007, **24**(2):117-121.

[3] Părvulescu V, Hardacre C. Catalysis in Ionic Liquids[J]. *Chem Rev*, 2007, **107**(6):2615-2665.

[4] ZHANG Yanmei, DUAN Chengqian, GAO Zuoning. Electrocatalytic Oxidation of Bisphenol A at SDS Self-assembled Monolayer and [bupy] PF₆ Modified Carbon Paste Electrode and Its Electrochemical Determination[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2012, **29**(3):353-357 (in Chinese).

张艳梅, 段成茜, 高作宁. 双酚 A 在 SDS 现场自组装膜与 [bupy]PF₆ 复合修饰碳糊电极上的电催化氧化及电分析方法[J]. *应用化学*, 2012, **29**(3):353-357.

[5] Forsyth S A, MacFarlane D R. 1-Alkyl-3-methylbenzotriazolium Salts; Ionic Solvents and Electrolytes[J]. *J Mater Chem*, 2003, **13**(10):2451-2456.

[6] Zhang S M, Hou Y W, Shan Y K, *et al.* Preparation and Characterization of Novel Ionic Liquid Based on Benzotriazolium Cation[J]. *Electrochim Acta*, 2005, **50**(20):4097-4103.

[7] Xiao X H, Lin D Q, Tong S T, *et al.* Convenient and Stereoselective Synthesis of Symmetrical (*E*)-Stilbenes *via* Homocoupling of 1,3-Dibenzylbenzotriazolium Bromides[J]. *Synlett*, 2011, (12):1731-1734.

[8] Rajakumar P, Murali V, Kalaivasan N. Synthesis of Intra Annularly Linked Benzotriazolophane[J]. *Synth Comm*, 2002,

- 32(11):1685-1690.
- [9] JIANG Dong, WANG Yuanyuan, DAI Liyi, *et al.* Structure-activity Relationship and Essential Rule of the Structure and Melting Point of Imidazolium Ionic Liquids[J]. *Chemistry*, 2007, **70**(5): 371-375 (in Chinese).
蒋栋, 王媛媛, 戴立益, 等. 咪唑类离子液体结构与熔点的构效关系及其基本规律[J]. 化学通报, 2007, **70**(5): 371-375.
- [10] SU Lianzheng, JIN Cheng, ZHANG Zhiping, *et al.* Microwave Synthesis and Characterization of 1-Methyl-3-benzylimidazolium Ionic Liquids[J]. *Chem Ind Times*, 2011, **25**(9): 9-11 (in Chinese).
宿连征, 金诚, 张智平, 等. 1-甲基-3-苄基咪唑盐类室温离子液体的微波合成及表征[J]. 化工时刊, 2011, **25**(9): 9-11.
- [11] ZHANG Hongkui, LIAO Lianan, GUO Qizhen. *N*-Alkylation of 1,2,3-Benzotriazole by Phase Transfer Catalysis[J]. *J Xiamen Univ* (Nat Sci), 1987, **26**(3): 341-346 (in Chinese).
张洪奎, 廖联安, 郭奇珍. 相转移催化1,2,3-苯并三唑 *N*-烷基化的研究[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 1987, **26**(3): 341-346.
- [12] Gu L J, Li X G. Microwave-assisted Synthesis of Indole-2-carboxylic Acid Esters in Ionic Liquid[J]. *J Braz Chem Soc*, 2011, **22**(11): 2036-2039.
- [13] Gu L J, Jin C. Synthesis and Antitumor Activity of α -Aminophosphonates Containing Thiazole[5,4-*b*] Pyridine Moiety[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, **10**(35): 7098-7100.
- [14] Gu L J, Wang R, Jin C, *et al.* Novel Synthetic Route to α -Aminophosphonates Containing Benzothiazole Moiety[J]. *Chinese J Chem*, 2012, **30**(10): 2483-2487.
- [15] LIN Daqin. Studies on the Synthesis and Applications of 1,3-Dialkylbenzotriazolium Salts[D]. Jinhua: Zhejiang Normal University, 2010 (in Chinese).
林大勤. 1,3-二烷基苯并三氮唑盐的合成与应用研究[D]. 金华: 浙江师范大学, 2010.
- [16] Sukata K. *N*-Alkylation of Pyrrole, Indole, and Several Other Nitrogen Heterocycles Using Potassium Hydroxide as a Base in the Presence of Polyethylene Glycols or Their Dialkyl Ethers[J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1983, **56**(1): 280-284.
- [17] Le Z G, Chen Z C, Hu Y, *et al.* Organic Reactions in Ionic Liquids: A Simple Highly Regioselective or Regiospecific Substitutions of Benzotriazole[J]. *Heterocycles*, 2004, **63**(5): 1077-1081.
- [18] Tanimoto A, Yamamoto T. Nickel-2,2'-bipyridyl and Palladium-triphenylphosphine Complex Promoted Synthesis of New π -Conjugated Poly(2-hexylbenzotriazole)s and Characterization of the Polymers[J]. *Adv Synth Catal*, 2004, **346**(13/15): 1818-1823.
- [19] Swamy S N, Basappa, Sarala G, *et al.* Microwave-assisted Synthesis of *N*-Alkylated Benzotriazole Derivatives: Antimicrobial Studies[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(4): 999-1004.
- [20] Rezaei Z, Khabnadideh S, Pakshir K, *et al.* Design, Synthesis, and Antifungal Activity of Triazole and Benzotriazole Derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, **44**(7): 3064-3067.

Improved Synthesis and Characterization of 1-Benzyl-3-alkylbenzotriazolium Ionic Liquids

SU Lianzheng^{a,c}, JIN Cheng^{b,c}, GU Lijun^{c*}

(^aGuangdong Trustever Pharmaceutical Co. Ltd., Guangzhou 510000, China;

^bChangzhou Tianma Group Co. Ltd., Changzhou 213127, China;

^cKey Laboratory of Chemistry in Ethnic Medicine Resource, State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, Yunnan University of Nationalities, Kunming 650500, China)

Abstract An improved procedure was developed for the synthesis of 1-benzyl-3-alkylbenzotriazolium ionic liquids from commercially available starting materials. The structures of target compounds were characterized by FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR. The yield reaches 82.7% ~ 86.1% when the molar ratio of substituted alkyl benzotriazole to cuprous iodide and benzyl bromide is 10:2.5:11, and the reaction time is 5 ~ 6 h. Moreover, their solubility, the relationship between molecular structure and melting point of the ionic liquids were investigated.

Keywords benzotriazolium ionic liquids, catalysis, synthesis, characterization