

对吡啶四唑异丙酸的制备与应用

摘要

五元芳杂环化合物中的四唑拥有独特的性质和结构，含氮量高且富电子。四唑特殊的结构使四唑类化合物在农学、医学、材料学等众多领域中都有广泛的应用，近年来更是化学领域中热门的研究对象之一。本论文以 4-氰基吡啶为原料与叠氮化钠发生 3+2 环加成反应合成对吡啶四唑，将生成的对吡啶四唑与 2-溴丙酸乙酯反应，制备对吡啶四唑异丙酸乙酯，再在碱性条件下利用水解反应将对吡啶四唑异丙酸乙酯水解成对吡啶四唑异丙酸。利用傅里叶红外光谱仪和核磁共振波谱仪对制备出的产物对吡啶四唑异丙酸进行表征和分析。

关键词：四唑 对吡啶四唑异丙酸 合成

Preparation and Application of the *p*-Pyridine Tetrazolium Isopropyl Acid

Abstract

The tetrazole in the pentabasic heterocyclic compounds has unique feature and structure, high nitrogen content and rich electron. Tetrazole compounds are widely applied in agriculture, medicine, material science and etc. It has been one of the hottest research objects of chemistry in recent years. 4-cyanopyridine was taken as raw material, *p*-pyridine tetrazolium was synthesized by the 3+2 cycloaddition reaction with sodium azide. 2-bromopropanoic acid ethyl ester reacted with the generated *p*-pyridine tetrazolium to prepare *p*-pyridine tetrazolium isopropyl acid ethyl ester. The ester was hydrolyzed to acid by applying hydrolysis reaction in alkaline condition to obtain the *p*-pyridine tetrazolium isopropyl acid. The prepared *p*-pyridine tetrazolium isopropyl acid was represented and analyzed through the application of infrared spectroscopy and ¹H-NMR Spectroscopy.

Keywords: Tetrazole, *P*-Pyridine Tetrazolium Isopropyl Acid, Synthesize

目 录

一、 前言	1
1.1 四唑类化合物的概述.....	1
1.2 四唑类化合物的应用.....	3
1.2.1 在农业方面的应用.....	3
1.2.2 在医药方面的应用.....	4
1.2.3 在材料方面的应用.....	5
1.2.4 在配合物方面的应用.....	8
1.3 四唑类化合物的合成.....	10
1.3.1 叠氮化物与腈类化合物环化.....	10
1.3.2 叠氮化物与胺类化合物环化.....	11
1.3.3 叠氮化物与酰胺类化合物环化.....	12
1.3.4 其他方法制备四唑化合物.....	12
1.4 本论文的研究的方向与方式.....	14
二、 对吡啶四唑异丙酸的合成与表征	15
2.1 主要实验仪器和原料.....	15
2.1.1 实验中主要使用的仪器.....	15
2.1.2 反应原料与原料的各类性质.....	15
2.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的生成.....	15
2.2.1 以 4-氰基吡啶为基础合成对吡啶四唑.....	15
2.2.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的合成.....	17
2.2.3 对吡啶四唑异丙酸的制备.....	18
三、 实验结果与讨论	20
3.1 对吡啶四唑的红外图谱分析.....	20
3.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的红外图谱分析.....	20
3.3 对吡啶四唑异丙酸的红外图谱分析.....	21
3.4 对吡啶四唑异丙酸的核磁共振氢谱图分析.....	22

四、 结论.....	24
参考文献.....	25
致谢.....	26

一、前言

1.1 四唑类化合物的概述

在一个不饱和的五元杂环化合物中，如果它拥有若干个氮原子，那么则称其为氮唑类化合物。根据不饱和杂环中含有的氮原子个数又可以将其分为单氮唑^[1]，双氮唑^[2]，三氮唑^[3]（见图-1）和四氮唑。



图-1: 氮唑类化合物的分类

四唑（Tetrazoles）是指一个含有四个氮原子且不饱和的五元芳香杂环化合物，化学式 CN_4H_2 。四唑在杂环芳香化合物中拥有着特殊的地位，因其多氮且不饱和的特点，使其具备了富电子的平面结构特征，富电子的特性加固了整个五元环的共轭大 π 键，所以四唑环的热稳定性要优于其他含氮化合物。到目前为止，四唑环已经成为含氮量最高并且可以稳定存在的一种平面式结构。四唑的生成条件比较苛刻，在自然条件中几乎不存在，目前已知的四唑及其衍生物都是由人工合成。按照氢原子在四唑环上的分布大致可以分为3种结构，分别是1H-四唑、2H-四唑和5H-四唑^[4]（见图-2）。

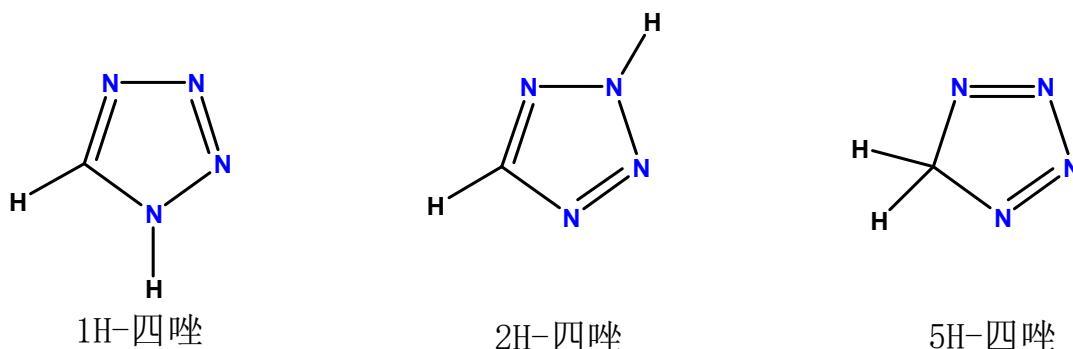


图-2: 四唑的同分异构

下面简单介绍一下1H-四唑（I）和2H-四唑（II）的立体结构和它们的键长参数，详见表-1:

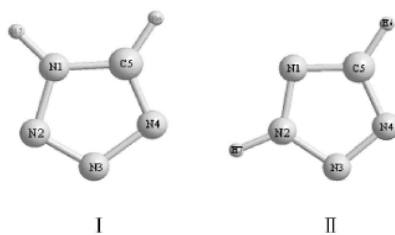


表-1:1H-四唑与 2H-四唑的键长参数表

键长/nm	I	II
R _{N1-N2}	0.1373(0.1351)	0.1342(0.1326)
R _{N2-N3}	0.1302(0.1287)	0.1347(0.1326)
R _{N3-N4}	0.1385(0.1364)	0.1323(0.1307)
R _{N4-C5}	0.1323(0.1312)	0.1366(0.1355)
R _{C5-N1}	0.1356(0.1346)	0.1338(0.1326)
R _{C5-H6}	0.1082(0.1077)	0.1082(0.1077)
R _{N-H7}	0.1016(0.1009)	0.1017(0.1011)

首次制备四唑，是用无水叠氮酸和氢氰酸加压条件下混合反应^[5]。在酸性条件下，亚硝酸钠与氨基胍混合反应生成5-氨基四唑，生成的产物5-氨基四唑再与亚硝酸作用得重氮盐，在乙醇的还原作用下制备得到四唑（见图-3）。

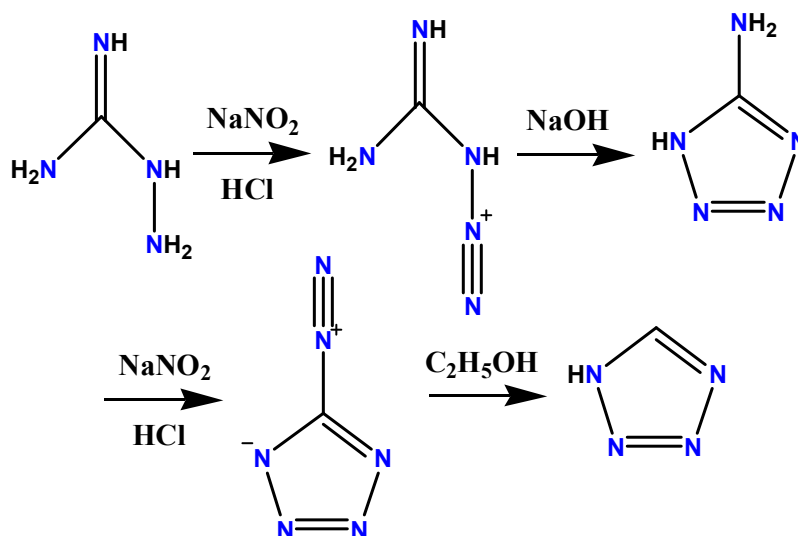


图-3: 首次制备四唑的具体反应式

1.2 四唑类化合物的应用

19世纪80年代，Bladin成功合成出了第一个四唑类的衍生化合物，但在当时并没有成为人们所关注的焦点，所以直到上世纪50年代也只合成发明出了300多种四唑类化合物^[6]。在合成四唑不久后的起步阶段里，因为人们对四唑了解的局限性，致使四唑类化合物的主要用途局限于一些简单的材料合成，例如：低灵敏度炸药的制造、特制气体产生剂的制备、绚丽烟花的研制等。上世纪50年代以后，对四唑研究的人数逐渐增多，但相较而言，人们对四唑的研究依然很少，所以到目前为止还无法对四唑做出一个全面性的总结。不过四唑多氮富电子且共轭的独特结构，使其在当代的许多领域之中占有着举足轻重的地位。例如在农业发展、药物研究、绿色材料合成、配合物合成等方面。相信在未来会在更多更广泛的领域显示出更加巨大的价值。

1.2.1 在农业方面的应用

以四唑类化合物为基础合成的新型农药与生物活性剂具有高效能、低毒性、安全环保等优异的特点。在四唑类农药的研究领域中，开发高效环保的除草剂一直以来都是新型绿色农药研制的重要方向之一。例如：四唑酰草胺^[7] (a)，这是一种针对于一年生莎草科类植物及禾本科类植物的除草剂；四唑嘧磺隆^[8] (b)，是一种由美国杜邦公司开发的磺酰脲类除草剂，可以有效的防治稗草、紫水苋菜、异型莎草、眼子菜等各种杂菜，但是它对于水稻无害的,是一种拥有较强选择性的除草剂（见图-4）。

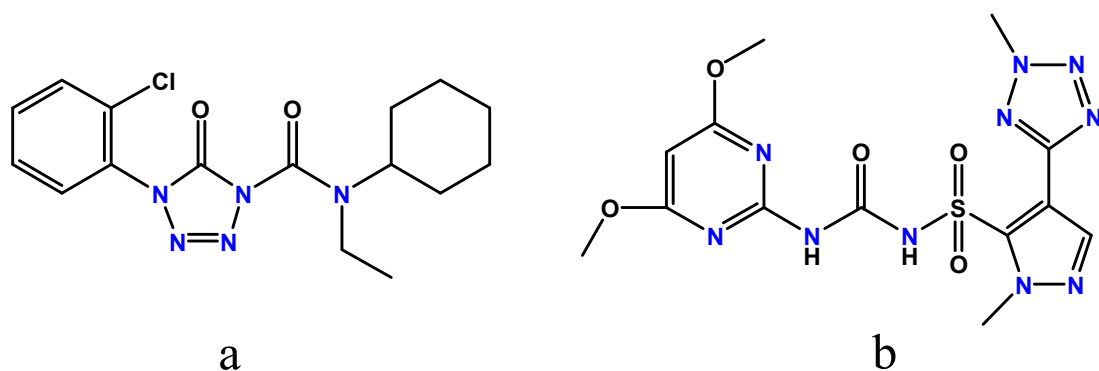


图-4：四唑酰草胺 (a) 与四唑嘧磺隆 (b)

四唑除了能够合成良好的除草剂之外，还可以合成得到一系列结构较为简单明了、性能较好、安全低毒的植物生长调节剂。例如：三唑甲硫基四唑对禾本科植物小麦的幼苗有着显著的生长调节作用。经研究表明，随着三唑甲硫基四唑浓度的降低，对小麦幼苗的生长促进作用明显增大，当其浓度减低为0.001mg/L时，生长促进作用最大，相较于

吡啶乙酸更为优秀^[9]（见图-5）。

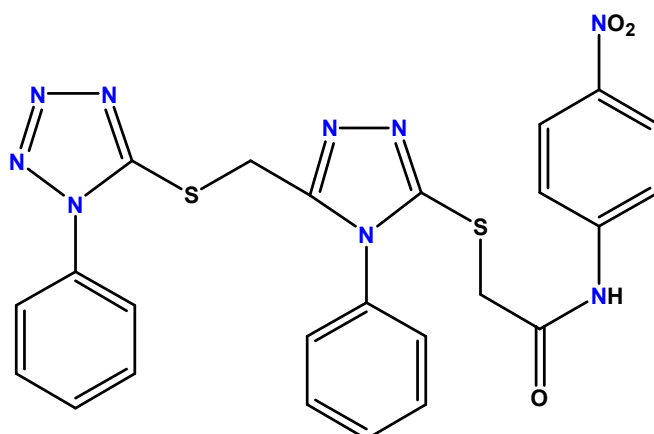
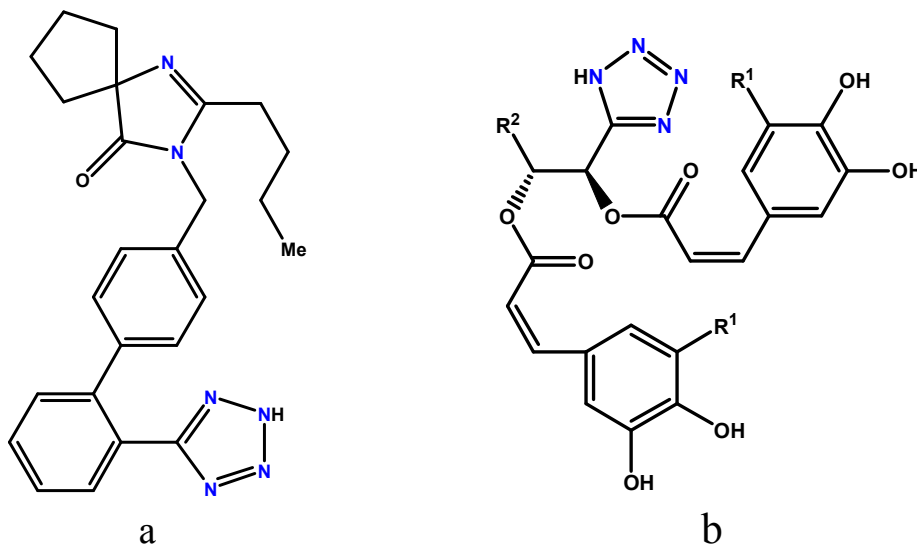


图-5：三唑甲硫基四唑

四唑类化合物已然对农业做出了巨大的贡献，但在该领域里还有着很大的提升空间，各种各样的新型农药还有待人们去探索与开发。

1.2.2 在医药方面的应用

四唑类化合物作为一种良好的有机中间体，被致力于药物的设计和开发领域，对研发新型药物具有着重大的意义。富电子的四唑类化合物通过氢键、离子键等各类非共价键作用与生物体内的受体以及各类酶相结合，产生各种不同的生物活性效果。目前四唑类化合物在降血压、御病毒、抗癌症、镇疼痛等方面上起到了很大的作用，在临床的治疗效果上十分突出。例如：厄贝沙坦^[10] (a)，厄贝沙坦可以与 β -环糊精形成络合物，此络合可以极大的提高水溶性，全面发挥降低血压的药性；酚羟基四唑类衍生物^[11] (b)，其抗病毒能力极佳；考布他汀A-4类似物^[12] (c)，具有良好的抗癌效果；塞来昔布类似物^[13] (d)，可以达到镇痛的效果，它们的临床治疗效果也卓有成效（见图-6）。



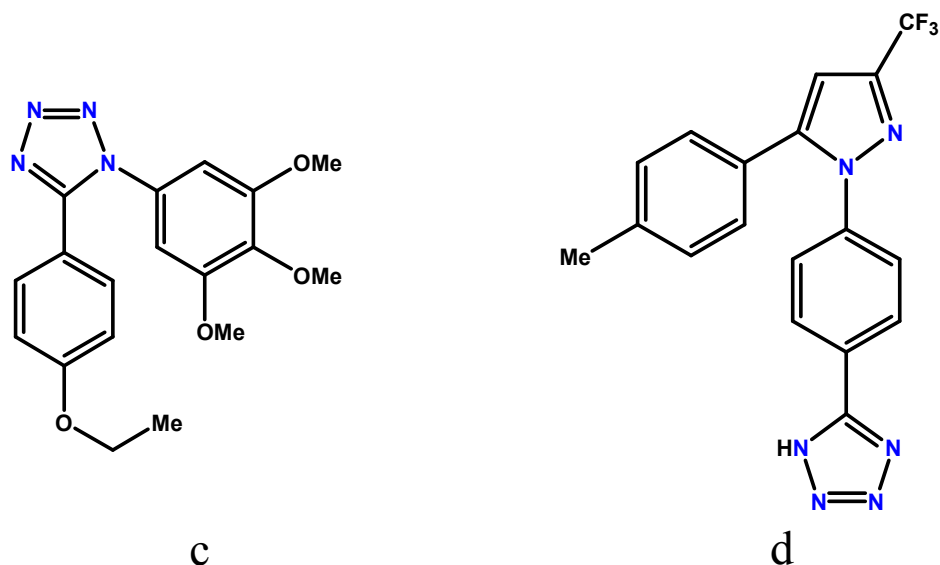


图-6: 厄贝沙坦 (a)、酚羟基四唑类衍生物 (b)、考布他汀 A-4 类似物 (c)、塞来昔布类似物 (d)

1.2.3 在材料方面的应用

由于现代科技的高速发展，许多新鲜事物在我们的视野中一涌而出，而新事物的产生也依赖于新型材料的开发，因此新型材料的开发已成为材料化学领域一个亟待解决的热门课题。四唑类化合物中含有多个含能较高的C-N键和N-N键，这些高能的化学键使其具有较高的生成焓、密度以及气体生成量，除此之外，四唑类衍生物具有较高的可降解程度且只会产生污染程度较低的污染物，极好地满足了人们对环境保护方面的需求^[14]。

四唑的热力学性质数据详见表-2:

表-2: 四唑的热力学性质数据

构型	T/K	C_p , J/(mol·K)	S^0 , J/(mol·K)	H_f^0 , KJ/mol
I	200.00	42.05	250.71	124.23
	298.15	59.19	270.56	129.17
	500.00	91.75	309.42	144.62
	700.00	111.24	343.68	165.09
	900.00	123.08	373.18	188.61
II	200.00	40.86	250.27	126.47
	298.15	56.97	269.42	131.23
	500.00	89.71	307.10	146.23
	700.00	109.85	340.78	166.37
	900.00	122.12	369.98	189.66

如今，光敏材料、燃料电池材料以及金属抗腐蚀材料等都成为了四唑类化合物研发新型材料的进军方向，并且在助燃剂和固体推进剂方面也得到了广泛的应用。下面就新型四唑类材料及其应用进行一些简单的介绍。

四唑类化合物与过渡金属络合可以生成一些特殊的光敏材料，该类材料在发光二极管和发光显示器等新型光学材料的研发方面有着深远影响。例如：4-吡啶四唑与二价镉络合所形成的配合物^[15]在 417nm 至 457nm 的波长区间内具有较为强烈的荧光性质，且到目前为止，该络合物的寿命周期也是所有二价镉配合物中最长的（见图-7）。

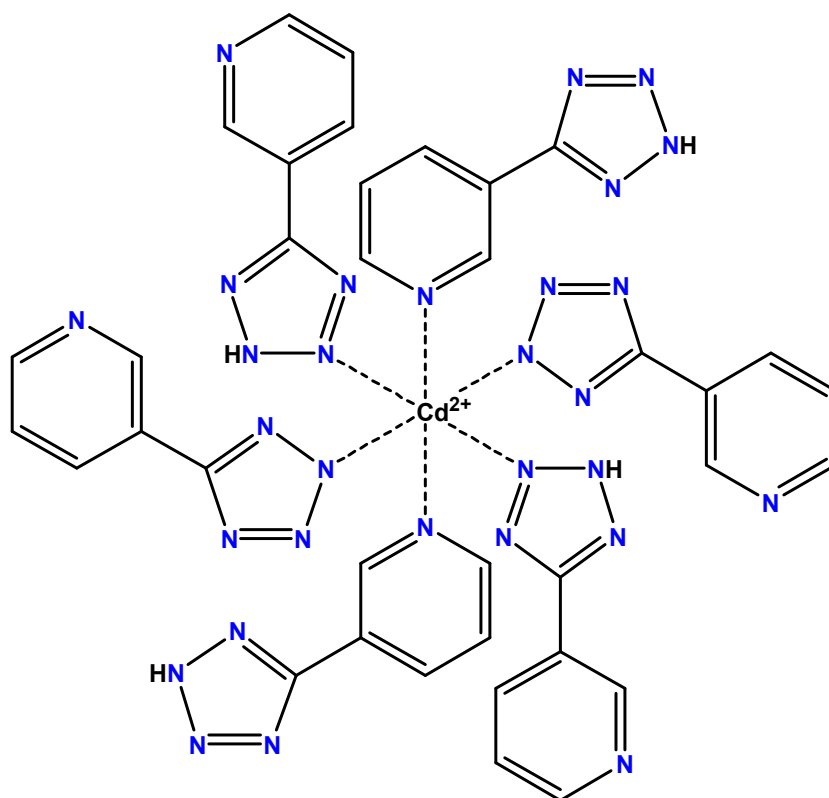


图-7：吡啶四唑与金属镉的配合物

四唑化合物在燃料电池方面也做出了杰出的贡献。因四唑多氮富电子的结构特性，让它可以拥有很高的能量密度，足够的稳定性使其不存在腐蚀的危险，因而在众多燃料电池之中脱颖而出。氟化磺酸膜是一种较为普遍的质子交换膜，但是它受到了所处环境的巨大局限，在没有水的情况下是无法进行质子交换的，因此并不适合在压力过高和温度不适宜的环境中工作。随着对唑类化合物的深入研究，多聚杂环类无水质子导电材料应运而生。例如：聚乙烯基苄氨基四唑，利用四唑通过以氢键为连接点联结各个聚合单体而形成纵横交错的空间结构，这些犬牙差互的结构以迅猛的速度在空间内上下来回的运动，从而具有足够的能量来进行氢离子的分子内传递作用和大范围氢离子的分子外

传递（见图-8）。对燃料电池领域来说，这项成果的运用大大减少了环境对燃料电池工作的影响^[16]。

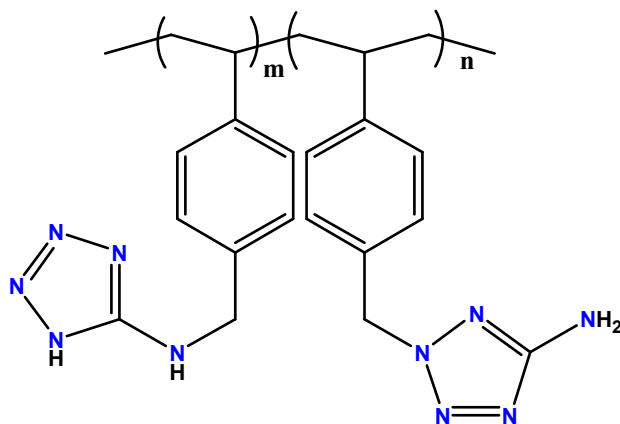


图-8：聚乙烯基苯氨基四唑

金属的抗腐蚀性一般直接与金属本身的使用寿命挂钩。金属被腐蚀后，整体结构变得疏松脆弱甚至会发生断裂或者损毁，给人们带来了不小的困扰。四唑类化合物中的氮、硫等原子在金属表面与金属离子络合形成较为稳定的分子化合物，这可以对铜、铁和合金等起到良好的抗腐蚀作用。例如：在 5% 的 NaHCO_3 碱性介质中时，胍基四唑（a）和巯基四唑（b）两种四唑类化合物对金属铜都具有较好的抗腐蚀作用（见图-9）。当温度维持在 30°C 左右时，这两种缓蚀剂的缓蚀效果都处于最佳状态^[17]。

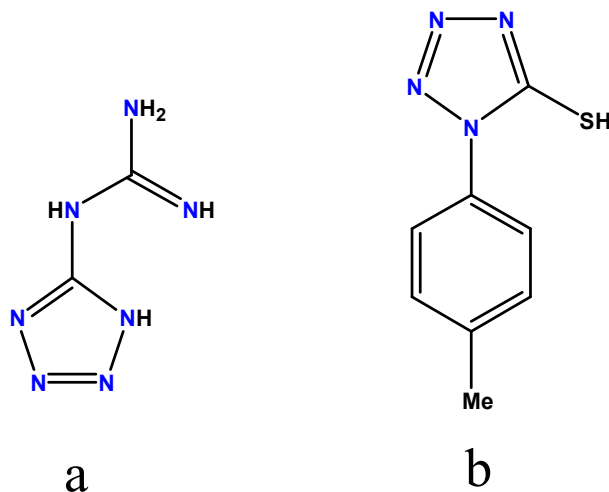


图-9：胍基四唑（a）与巯基四唑（b）

四唑类化合物较高的能量密度、较好的热稳定性、安全便捷的可控性等优良的性能，使其在新型含能材料方面也可以大展拳脚。例如：将 5-亚甲基二四唑^[18]与铅盐、铜盐等一起混合使用后，可以作为一种高效便捷的助燃剂（见图-10）。

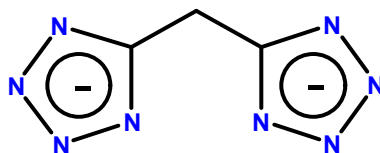


图-10: 5-亚甲基二四唑

偶氮四唑三氨基胍盐是一种生成气候较低，但它本身的生成焓可高达 1074kJ/mol 的四唑类新型含能材料。根据这一点特性，偶氮四唑三氨基胍盐可以作为安全气囊装置应用在汽车的安全防护功能上，相较于传统安全气囊中的叠氮化钠而言，该四唑类盐无毒、无刺激性气味且可控性更高。同样，它也可以代替 HMX 的组分成为固体推进剂 [19]（见图-11）。

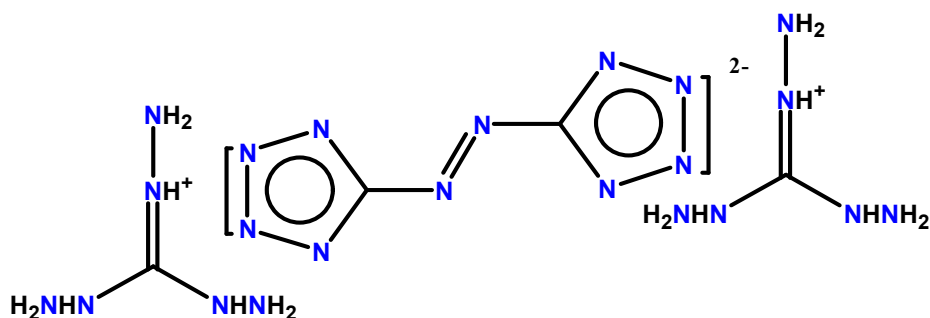


图-11: 偶氮四唑三氨基胍盐

1.2.4 在配合物方面的应用

配合物是指由中心原子（包括各类离子）和它四周的若干个相同或者不同的分子或离子某几个亦或者是全部通过配位键作为连接的方式络合而组建起的复杂分子或离子，通常将这些复杂的分子或离子称为配位单元。但凡化合物中存在配位单元都被称作为配位化合物，由此新诞生出了一个化学分支——配位化学^[20]。四唑类化合物因其高含氮量，相对而言它可以提供更多的配位点形成更多的配位模式（见图-12），丰富的配位模式使四唑类化合物成为配合物领域中不可分割的一部分。

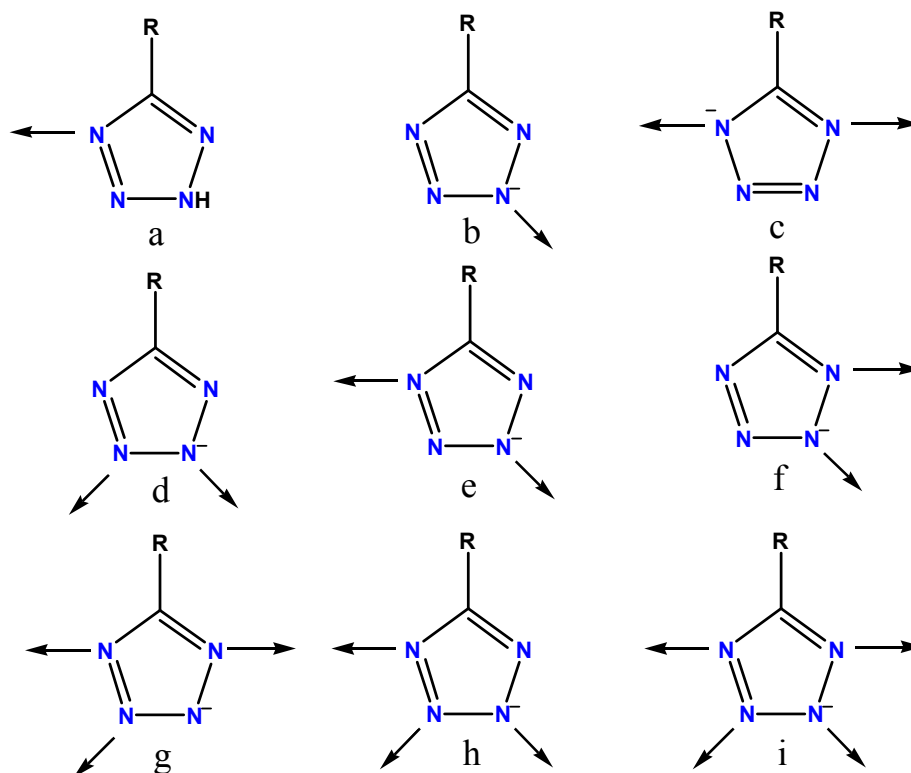


图-12: 四唑类化合物的多种配位模式

因四唑的多配位模式使得四唑类化合物与过渡金属络合形成的配合物在很多不同领域都有着非常广泛的应用。例如：高氯酸·四氨·双(5-硝基四唑)合钴(III)^[21]，这是一种新颖的起爆剂，因其良好的安全性与强大的起爆性足以替代一些传统的以叠氮化铅为主要成分的起爆剂（见图-13）。

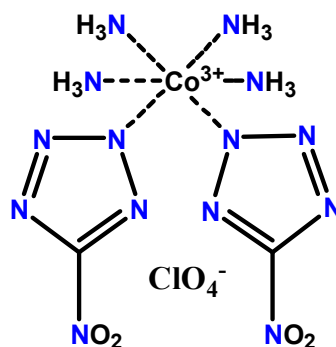


图-13: 高氯酸·四氨·双(5-硝基四唑)合钴(III)

四唑类配合物良好的研究前景体现在于它的多氮富电子共轭体系和较为稳定性的分子结构，加上它强大的配位能力与独具一格的多类配位模式，可与各种各样的金属或非金属配体络合生成具有功能效果出类拔萃、分子结构独特新奇等特色的配合物。然而关

于四唑类配合物的制备方式以及如何投入到实际的应用中去还有待于更多的科学研究人员去探索与开发。

1.3 四唑类化合物的合成

将叠氮化物作为整个合成路线的基础反应物，再利用带有氰基、伯胺基或者酰胺基等含氮活性基团的化合物与其发生反应，环化生成不同的四唑环类化合物，类似这样的四唑合成反应已经成为了这数十年来的主流方式。经过多方合成研究的不懈努力，对于四唑类化合物的合成方式已经较为成熟。但是如何寻找一种新型的制备方式，使整个流程能够变得简单又快速、高效又安全、廉价又绿色，这已经成为了当代开发四唑类化合物科研者的工作重心了。

1.3.1 叠氮化物与腈类化合物环化

早期的合成方式主要是依靠叠氮化物与腈类化合物进行环化反应，这样的合成方式已经有了上百年的历史，早已在研究四唑的各个分支里成为一种固定的合成模式，该种合成模式可以依据使用催化剂类型的不同分为非金属催化环化和金属催化环化。

常见的非金属催化环化剂有氯化铵，此类环化的反应操作便捷、反应快速、成本低廉、产量较高。例如：在 125°C 下，以 DMF 作为溶剂，氯化铵作为催化剂，反应物苯并三唑类丙基腈与叠氮化钠一起反应可环化制得四唑类化合物 a，制备获取率可达 80% 甚至更多。而这种反应生成的化合物 a 也是合成抗菌药物的重要反应源之一。 [22]（见图-14）。

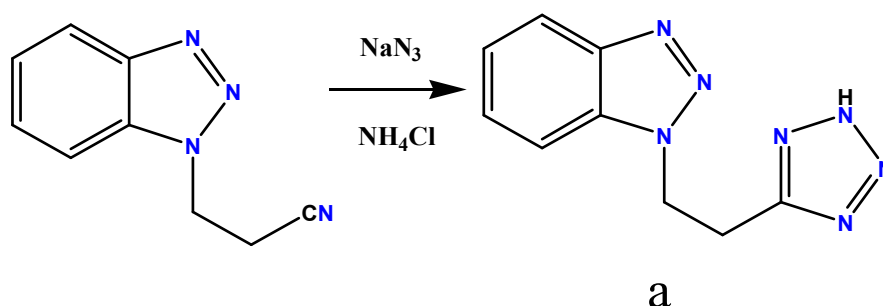


图-14：以氯化铵作为催化剂的环化反应

常见的金属催化环化剂有铜盐、锌盐和铁盐等等，其中铜盐作为催化剂已被广泛应用于有机合成领域。经过研究后发现，铜盐对环化制备四唑类化合物拥有良好的催化效果，此类催化环化具有操作便捷、条件温和、易于进行等特点。例如：在金属铜的催化下，含有叠氮基和腈基的化合物能够发生分子内的环化反应得到产物 b，产率可达 81%。该分子内环化法成为了制备药用性较强的哌嗪稠环四唑类化合物的重要途径之一 [23]（见

图-15)。

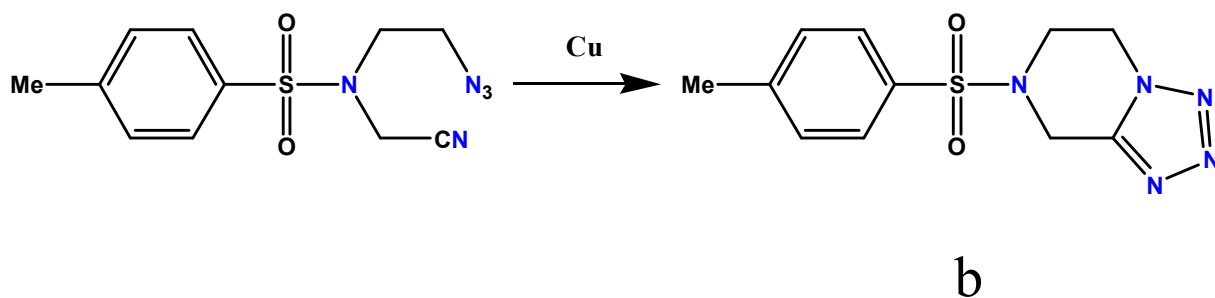


图-15: 以铜盐作为催化剂的环化反应

1.3.2 叠氮化物与胺类化合物环化

使用胺类化合物来构建四唑环是制备四唑类化合物不可或缺的方式之一，胺作为被广泛应用于有机合成的重要原料之一，拥有来源广、制备易等特点。

在乙酸作用下，氨基噻吩与叠氮化钠、原甲酸乙酯可生成环化生成化合物 **c**，产率可达 91%。反应生成的化合物 **c** 是嘧啶类医药分子的重要中间体，简易而高效的合成方式为后续新型药物的研究与开发提供了稳定的保障^[24]（见图-16）。

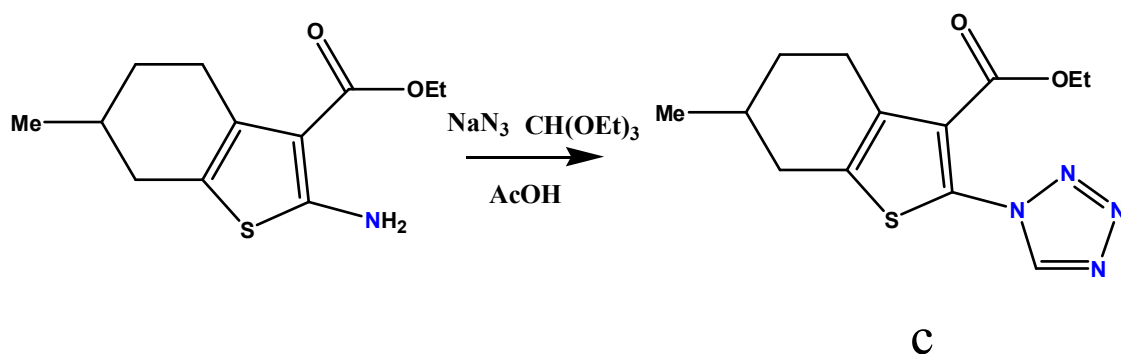


图-16: 嘧啶类医药分子中间体的合成

经过研究后表明,参与制备四唑类化合物反应的原甲酸乙酯均具有相类似反应原理（见图-17）。

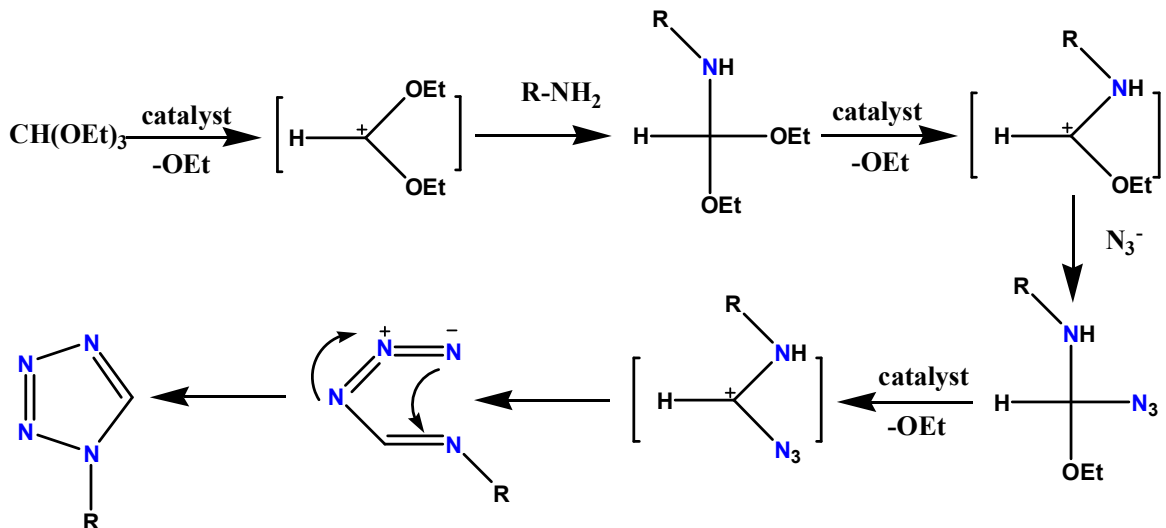


图-17：原甲酸乙酯的反应原理

1.3.3 叠氮化物与酰胺类化合物环化

酰胺是一种广泛存在于自然界的基团，所以含有酰胺基团的化合物在很早以前就引起了人们的注意。在多年的研究后使其成为了日常中一种必不可少的化工产业原料，同时也是合成多氮环类化合物的不二之选。作为多氮杂环化合物的四唑类化合物自然也是酰胺类化合物主要制备的路线之一（见图-18）。

在氮气保护下，利用五氯化磷进攻酰胺类化合物 d 的酰胺基团生成一种不稳定的中间产物氯代亚胺，再使用叠氮化物进攻氯代亚胺，破坏其 C-N 双键重新构建出一个五元四唑环的化合物 e。生成物 e 在人体代谢功能障碍和脑与脊髓等控制系统混乱方面的临床治疗效果显著^[25]。

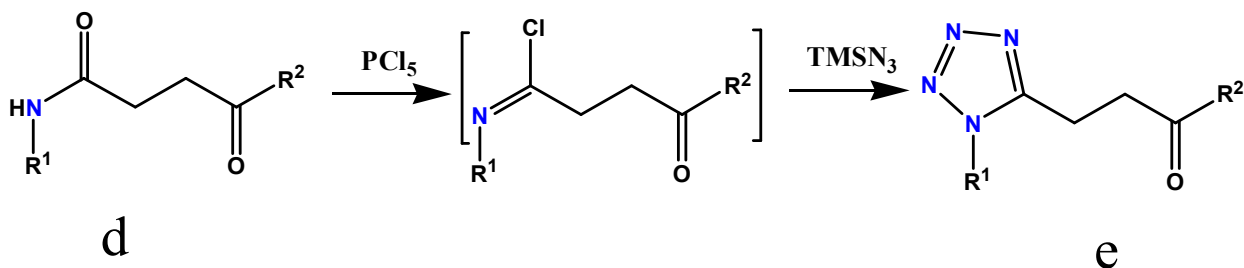


图-18：酰胺类合成反应机理

1.3.4 其他方法制备四唑化合物

Garanti 等报道了使用氨基化合物进行四唑化合物的制备方式。利用氨基化合物与含有卤素的化合物反应制得含卤素的酰化亚胺类化合物，再用叠氮化物进攻酰化亚胺类化合物的卤素基团生成酰化亚胺叠氮化合物，再通过电环化作用（链型共轭体系的两个尾端

碳原子之间 π 电子环化形成 σ 单键的单分子反应或其逆反应) 生成 2, 5-二取代四唑^[26] (见图-19)。

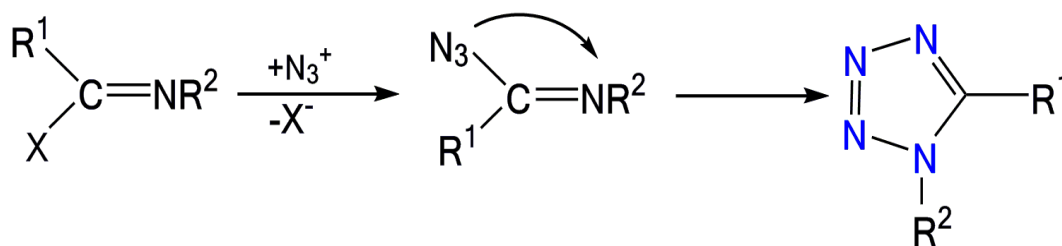


图-19: 2, 5-二取代四唑的制备

Sharpless 等报道了使用酰基化合物进行四唑化合物的制备方式。根据 Uusigen 的 1,3-偶极环加成理论, 叠氮化合物与酰基乙腈在加热的条件下可以进行环加成反应制备 1-取代-5-酰基四唑^[27]。该制备方式反应简单环保, 且反应条件温和并且具有较高的产率和纯度。该制备方式的提出才使四唑及其衍射物得到人们足够的重视 (见图-20)。

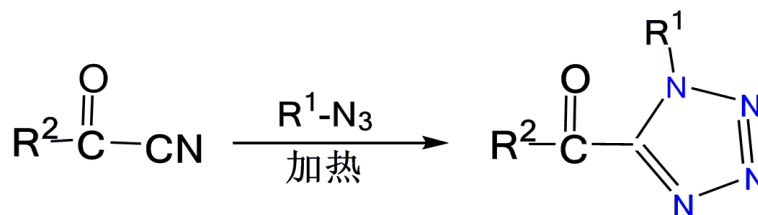


图-20: 1-取代-5-酰基四唑的制备

Shawli 等报道了使用萘磺酰基取代苯甲酰胺进行四唑化合物的制备方式。含有萘磺酰基的化合物经过氯化亚砷的强取代后再与苯甲酰胺进一步发生取代反应制得一种脒类化合物, 再使用氧化剂对该脒类化合物进行氧化, 在碱性条件下就可制备出 2, 5-二取代四唑^[28] (见图-21)。

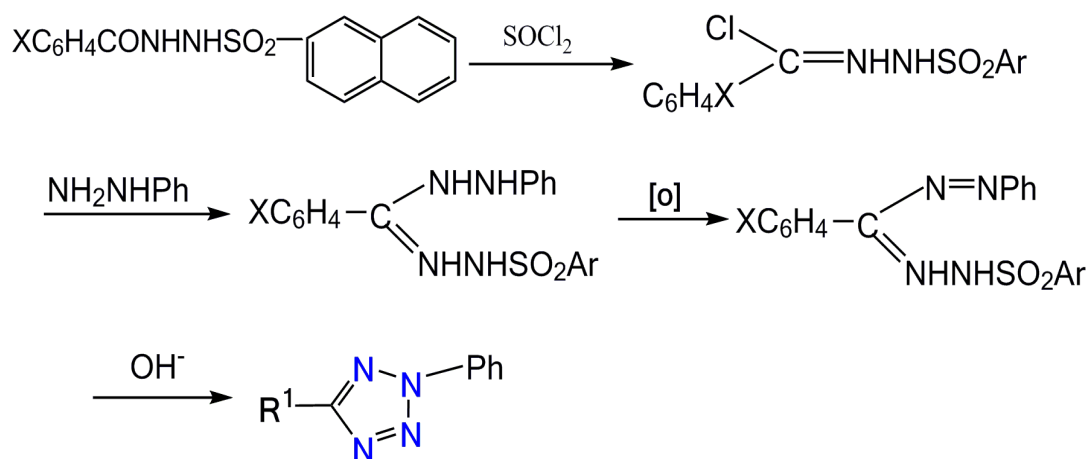


图-21: 2, 5-二取代四唑的制备

1.4 本论文的研究的方向与方式

本论文主要讨论四唑类化合物对吡啶四唑异丙酸的制备方法以及对其进行表征，并对表征结果进行理解与分析。

制备方法主要以氰基作为基础与叠氮化物进行3+2环加成反应合成四唑化合物，再进行多步反应制备四唑的衍生化合物。对制备的产物进行红外光谱与核磁共振表征，观察并分析该化合物得出总结。

二、对吡啶四唑异丙酸的合成与表征

主要实验仪器和原料

2.1.1 实验中主要使用的仪器

仪器名	型号	生产厂家
定时恒温磁力搅拌器	94-2 型	上海凯欣仪器厂
旋转蒸发器	R-202 型	上海申胜生物科技有限公司
循环水式多用真空泵	SHZ-D(III)型	巩义市予华仪器有限公司
电子天平	EL204 型	梅特勒-托利多有限公司
调温加热器	KDN-2 型	——
傅立叶红外光谱仪	NICOLET380 型	美国 Thermo 公司
电热恒温鼓风干燥箱	DHG-9070A 型	上海-恒科技有限公司

2.1.2 反应原料与原料的各类性质

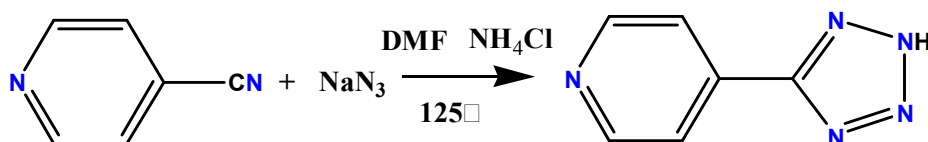
原料名	分子量	含量	熔点/°C (m.p)	状态色泽
4-氨基吡啶	104.11	≥99%	88	白色至淡黄色针状晶体
N,N-二甲基甲酰胺	73.09	≥99.5%	——	无色透明液体
乙醇	46.07	≥99.9%	——	无色透明液体
叠氮化钠	65.01	≥99%	275	白色六方晶系结晶
氯化铵	53.49	≥99.3%	340	白色结晶性粉末
丙酮	58.08	≥99%	——	无色透明液体
三乙胺	101.19	≥99.5%	——	无色透明液体
2-溴丙酸乙酯	181.05	≥99%	——	无色至微黄色透明液体

2.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的生成

2.2.1 以 4-氨基吡啶为基础合成对吡啶四唑

合成对吡啶四唑反应的主要原理：

4-氨基吡啶与叠氮化钠在氯化铵的催化下进行 3+2 环加成反应合成了对吡啶四唑
合成对吡啶四唑反应的反应式：



实验步骤:

取一个 250 mL 的单口圆底烧瓶，对烧瓶进行充分的洗涤工作，并干燥，使瓶身洁净且避免有水掺入实验中。大致称取 4-氰基吡啶 0.1mol (10.4g)、氯化铵 0.15mol (8g)、叠氮化钠 0.15mol (9.8g)，然后依次放入烧瓶之中，最后加入溶剂 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 150ml 使反应物充分溶解。在反应过程中，利用磁力搅拌器对其进行不断地搅拌，使原料得到充分的反应。在油浴的情况下，使用调温加热器将温度调整到 125℃左右，并进行冷凝回流，这个反应步骤的耗时大约为 48 个小时。

等到整个反应彻底结束后，关闭调温加热器和磁力搅拌器终止其反应，待稍稍冷却后取下单口圆底烧瓶，将烧瓶安置于温度已经调节在 90~100℃之内的旋转蒸发仪上，利用减压原理将该反应的溶剂 DMF 彻底旋出。待旋转蒸发仪的玻璃壁上不再产生水珠且温度已经与室温相近时，关闭仪器停止旋转蒸发。待瓶身冷却后取下烧瓶并在烧瓶内加入蒸馏水约 100ml，充分震荡使粘在玻璃壁上的产物也能顺利脱落，将烧瓶内的水及产物一并倒入 250ml 的干净烧杯中。将事先配好的高浓度氢氧化钠的水溶液缓慢滴加入烧杯中，边滴加边进行搅拌，多次检测其 pH 值，直至 pH 值约为 10 即可停止操作。此时，对烧杯中的物质进行抽滤，舍去固体废渣取澄清透明的滤液。将过滤所得的滤液倒入 250ml 的干净烧杯中，逐滴滴加浓盐酸，多次检测其 pH 值，直至 pH 值约为 2 即可停止操作。在逐滴滴加浓盐酸的过程中，溶液会很快速的由澄清转为浑浊，为避免产生的沉淀集中在一起而降低沉淀的产出量，可以用玻璃棒轻轻地进行搅拌。将所得的悬浊液放于阴凉处静置，约 15 分钟后对其进行抽滤，抽滤的过程中使用低温的蒸馏水进行洗涤，舍弃滤液取固体，并将固体放入电热恒温鼓风干燥箱中烘干，得到的白色粉末即为对吡啶四唑。

对产物对吡啶四唑进行点板，展开剂为两份乙酸乙酯与一份石油醚的混合液，点板结果如下图:



①对吡啶四唑

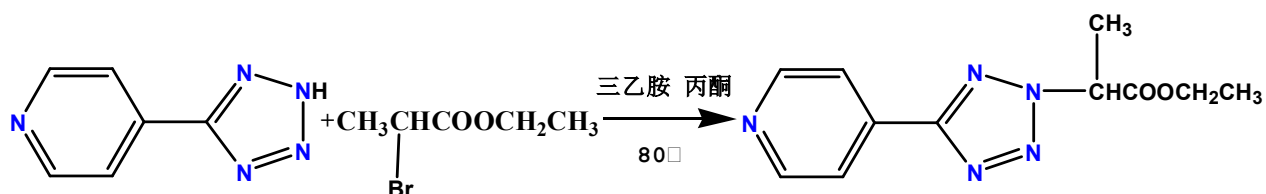
②4-氰基吡啶

2.2.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的合成

合成对吡啶四唑异丙酸乙酯反应的主要原理：

对吡啶四唑与 2-溴丙酸乙酯在三乙胺的催化下反应合成了对吡啶四唑异丙酸乙酯

合成对吡啶四唑异丙酸乙酯反应的反应式：



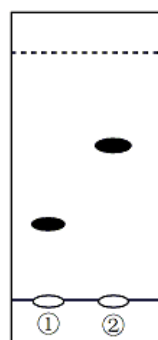
实验步骤：

取一个洁净干燥的 250ml 单口圆底烧瓶，大约称取对吡啶四唑 0.02mol (3g)，量取丙酮 100ml 并倒入烧瓶之中，充分震荡后使其完全溶解。在室温下利用磁力搅拌器进行自动搅拌，在搅拌的过程中缓慢滴加三乙胺约 0.04mol (4.8ml)。15 分钟后停止搅拌，最后缓慢滴加 2-溴丙酸乙酯 0.02mol (3ml)，重新启动磁力搅拌器，并使用调温加热器将温度调整到 80℃左右，再进行冷凝回流，这个反应步骤的耗时大约为 72 个小时。

等到整个反应彻底结束后，关闭调温加热器和磁力搅拌器终止其反应，取下单口圆底烧瓶，用冷水浴将烧瓶内物质冷却至室温，待冷却完全后移至事先准备好的布氏漏斗中进行抽滤，舍去固体废渣取澄清透明的滤液。然后将过滤出的滤液倒入到洁净干燥的 250ml 单口圆底烧瓶中，将烧瓶安置于温度已经调节在 90℃左右的旋转蒸发仪上，将反应的溶剂丙酮完全旋出。待旋转蒸发仪的玻璃壁上不再产生水珠且温度已经与室温相近时，关闭仪器停止旋转蒸发。然后用乙酸乙酯对其进行萃取，分三次，每次使用 40ml，将萃取液再次进行旋转蒸发，直至旋成油状物，该油状物即为对吡啶四唑异丙酸乙酯的乙酸

乙酯溶液。

对产物对吡啶四唑异丙酸乙酯进行点板，展开剂为乙酸乙酯，点板结果如下图：



①对吡啶四唑

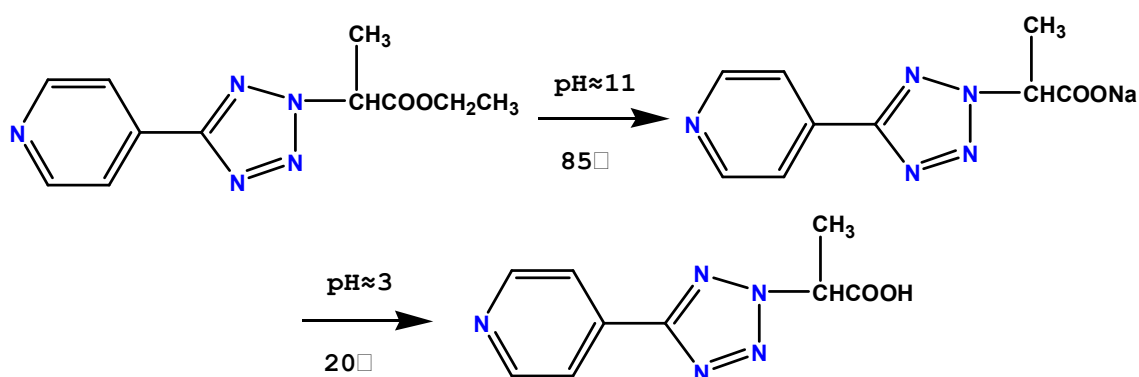
②对吡啶四唑异丙酸乙酯

2.2.3 对吡啶四唑异丙酸的制备

制备对吡啶四唑异丙酸反应的主要原理：

将对吡啶四唑异丙酸乙酯进行水解来制备对吡啶四唑异丙酸

制备对吡啶四唑异丙酸反应的反应式：



实验步骤：

将对吡啶四唑异丙酸乙酯的乙酸乙酯溶液转移至 250ml 干净的烧杯中，量取乙醇 10ml 和蒸馏水 40ml 并一同倒入烧杯中，再加入高浓度氢氧化钠水溶液调节 pH 值约为 11。在烧杯口套上一层保鲜膜防止在水浴的过程中损失太多的产物，然后将套上保鲜膜的烧杯放置在温度已经调至 85°C 左右的水浴锅中进行水解，在水解的过程中须保持溶液的 pH 值维持在 11 左右，所以在水解进行的开始阶段，要不断的对溶液进行 pH 值测试。若溶液的 pH 值仍然出现降低的趋势，则稍稍滴加几滴氢氧化钠水溶液；若溶液的 pH 值在数次连续数次的测试中已无明显变化，则可以封上保鲜膜使其自行水解 3 个小时。

待水解完全后，关闭水浴锅并将烧杯取出放入冷水浴中，等烧杯内物质冷却达到室温以后，逐滴滴加浓盐酸，多次检测其 pH 值，直至 pH 值约为 3 即可停止操作。此时，烧杯的底部会出现大量的米黄色固体颗粒，将所得的悬浊液放于阴凉处静置，约 15 分钟后对其进行抽滤，舍弃滤液取固体，并将固体放入电热恒温鼓风干燥箱中烘干，得到的米黄色粉末即为对吡啶四唑异丙酸。

对产物对吡啶四唑异丙酸进行点板，展开剂为三份乙酸乙酯与一份乙醇的混合液，点板结果如下图：



①对吡啶四唑异丙酸

②对吡啶四唑异丙酸乙酯

三、 实验结果与讨论

对吡啶四唑的红外图谱分析

通过观察对吡啶四唑的红外光谱图对其进行简单的分析。

IR (v/cm^{-1}) : 3445 cm^{-1} (m), 3099 cm^{-1} (m), 3058 cm^{-1} (w), 2532 cm^{-1} (m), 2112 cm^{-1} (m), 2026 cm^{-1} (m), 1910 cm^{-1} (w), 1807 cm^{-1} (w), 1633 cm^{-1} (s), 1529 cm^{-1} (s), 1439 cm^{-1} (m), 1388 cm^{-1} (m), 1144 cm^{-1} (w), 1042 cm^{-1} (m), 990 cm^{-1} (m)。

化合物对吡啶四唑红外图谱如图-22:

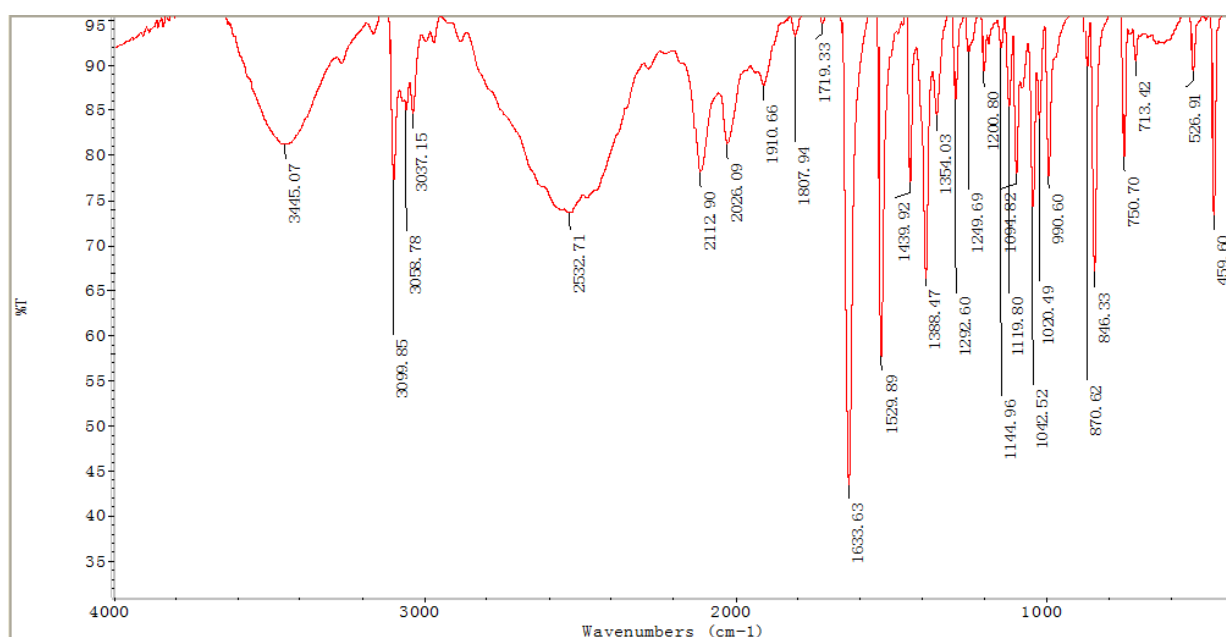


图-22: 对吡啶四唑的红外图谱

根据红外图谱可知: 在 $2260\text{cm}^{-1}\sim 2220\text{cm}^{-1}$ 上没有强吸收峰, 1529cm^{-1} 处是 $\text{N}=\text{N}$ 的特征吸收峰, 3445cm^{-1} 处是 N-H 的特征吸收峰, 1042cm^{-1} 处是 C-N 的特征吸收峰。说明反应后, 氰基已经变成了四唑环。

3.2 对吡啶四唑异丙酸乙酯的红外图谱分析

将溴化钾压片后滴上对吡啶四唑异丙酸乙酯 (对吡啶四唑异丙酸乙酯: 溴化钾 = 1:100) 然后在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 的波数范围之内, 利用傅里叶红外光谱仪检出光谱图。图谱所显示的重要吸收峰如下:

(KBr, ν/cm^{-1}): 3427 cm^{-1} (s), 2973 cm^{-1} (m), 2907 cm^{-1} (w), 1744 cm^{-1} (s), 1636 cm^{-1} (s), 1436 cm^{-1} (w), 1385 cm^{-1} (w), 1288 cm^{-1} (m), 1191 cm^{-1} (s), 1079 cm^{-1} (s), 1025 cm^{-1} (m), 1000 cm^{-1} (w), 703 cm^{-1} (s)。

化合物对吡啶四唑异丙酸乙酯红外图谱如图-23:

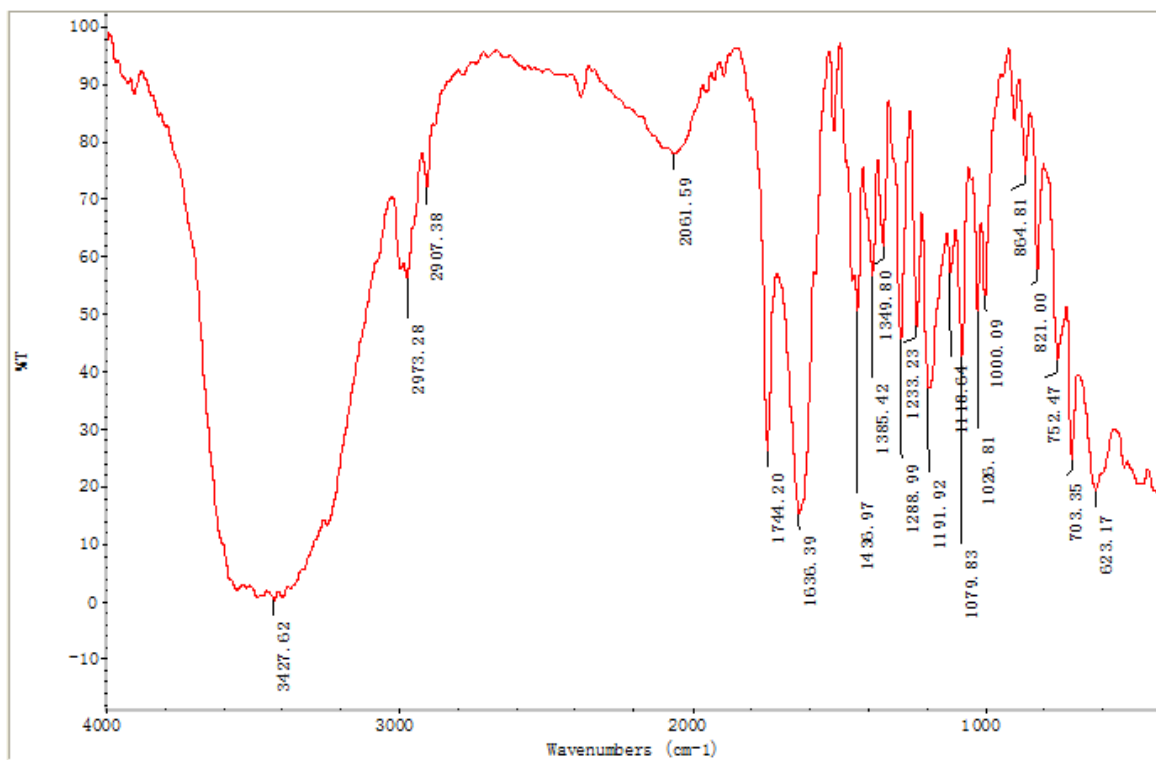


图-23: 对吡啶四唑异丙酸乙酯的红外图谱

根据红外图谱可知: 在 $1850\text{cm}^{-1}\sim 1660\text{cm}^{-1}$ 上有强吸收峰且在 $1300\text{cm}^{-1}\sim 1000\text{cm}^{-1}$ 上也有强吸收峰, 其中 1744cm^{-1} 处的强吸收是对吡啶四唑异丙酸乙酯的酯基吸收峰。

3.3 对吡啶四唑异丙酸的红外图谱分析

将溴化钾与对吡啶四唑异丙酸粉末按比例混合并压片 (对吡啶四唑异丙酸: 溴化钾 = 1:100) 然后在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 的波数范围之内, 利用傅里叶红外光谱仪检出光谱图。图谱所显示的重要吸收峰如下:

(KBr, ν/cm^{-1}): 3354 cm^{-1} (w), 3075 cm^{-1} (m), 2971 cm^{-1} (m), 1736 cm^{-1} (s), 1448 cm^{-1} (s), 1321 cm^{-1} (m), 1252 cm^{-1} (m), 1210 cm^{-1} (m), 1120 cm^{-1} (m), 1081 cm^{-1} (s), 1051 cm^{-1} (s), 1002 cm^{-1} (s), 820 cm^{-1} (w), 744 cm^{-1} (w), 697 cm^{-1} (m)。

化合物对吡啶四唑异丙酸红外图谱如图-24:

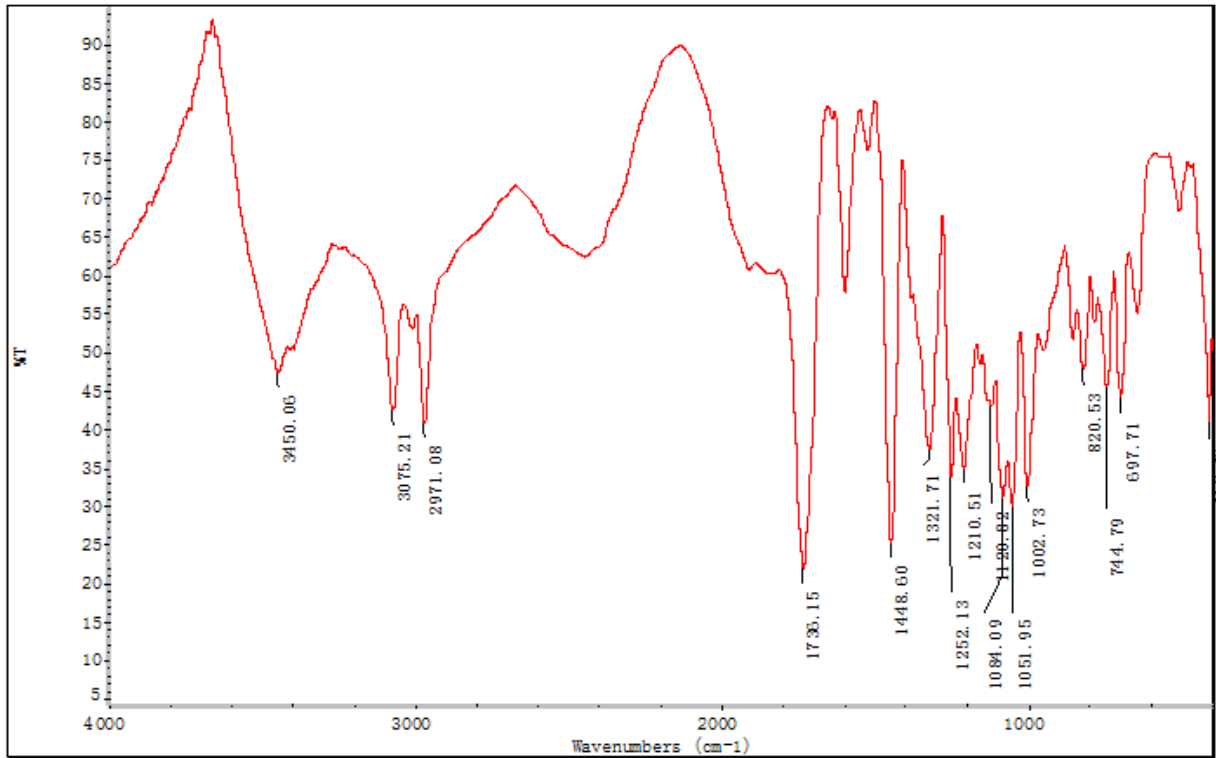


图-24：对吡啶四唑异丙酸的红外图谱

根据红外图谱可知：在 $1850\text{cm}^{-1}\sim 1660\text{cm}^{-1}$ 上有强吸收峰，其中 1736cm^{-1} 处的强吸收是对吡啶四唑异丙酸的羧基吸收峰。

3.4 对吡啶四唑异丙酸的核磁共振氢谱图分析

以 DMSO（二甲基亚砜）作为溶剂，利用核磁共振波谱仪对对吡啶四唑异丙酸进行核磁共振测试，通过观察对吡啶四唑异丙酸的核磁共振氢谱图对其进行简单的分析。

化合物对吡啶四唑异丙酸核磁共振氢谱图如图-25：

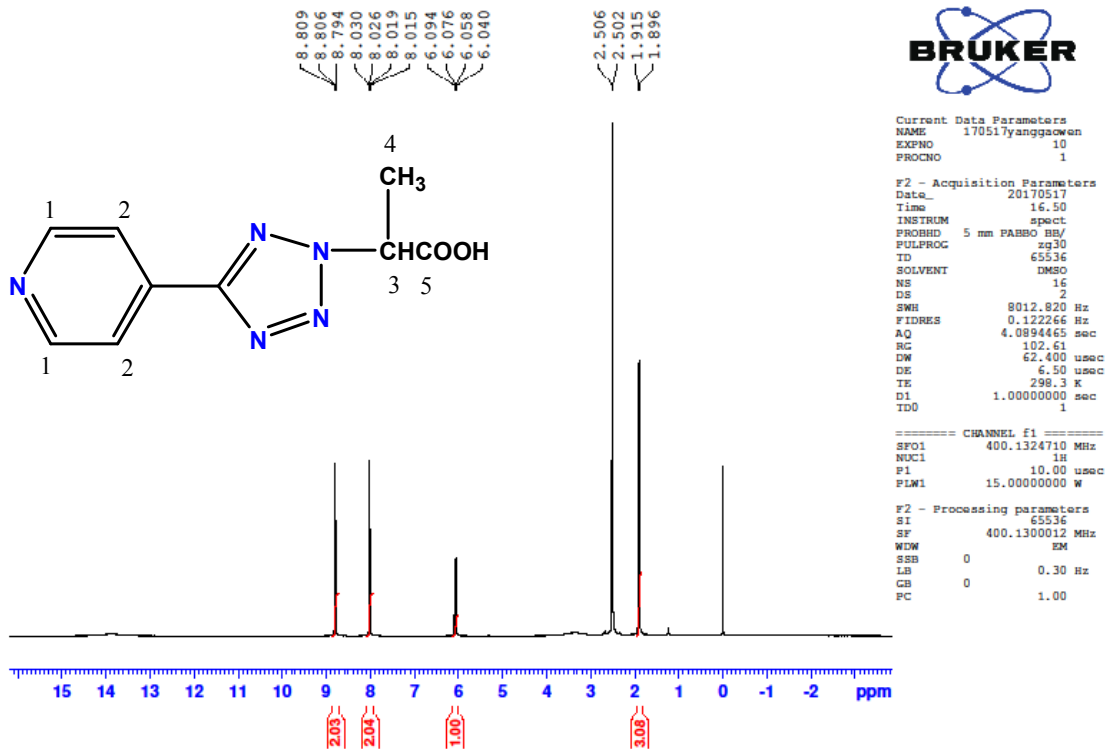


图-25: 对吡啶四唑异丙酸的核磁共振氢谱图

根据核磁共振氢谱图可知：1 号位 C 上的氢化学位移 $\delta=8.81\text{ppm}$ ，2 号位 C 上的氢化学位移 $\delta=8.20\text{ppm}$ ，3 号 C 上的氢化学位移 $\delta=6.06\text{ppm}$ ，4 号位 C 上的氢化学位移 $\delta=1.90\text{ppm}$ 。

四、 结论

通过阅读和总结大量的文献与资料，本论文顺利地将叠氮化钠，4-氰基吡啶等物质作为原料来进行 3+2 环加成反应合成对吡啶四唑，并使用对吡啶四唑和 2-溴丙酸乙酯成功制备出对吡啶四唑异丙酸。对产物进行进一步表征之后，根据点板的结果，红外光谱谱图与核磁共振氢谱图的数据分析，所制备的化合物正是目标产物对吡啶四唑异丙酸。

参考文献

- [1]Cui, S.-F.; Zhou, C.-H.; Geng, R.-X.; Ji, Q.-G. *Chin. J. Biochem. Pharm.* 2012, 33, 311.
- [2]Zhang, Y.-Y.; Zhou, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 4349.
- [3]Wang, X.-L.; Wan, K.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4631.
- [4]鲁学峰.四唑类化合物的合成研究[D].南京:南京理工大学.2015.
- [5]R.A. Henry W.G. Finnegan: An Improved Procedure for the Deamination of 5-Aminotetrazole in *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 290–291doi:10.1021/ja01630a086.
- [6]苏优,洪志.四唑类药物的研究进展[J].海峡药学,2012,24(11).
- [7]许明,杨辉斌,孙克,等.四唑酰草胺合成方法述评[J].农药,2013,52(10):776-777.
- [8]王玉柱.水稻田除草剂四唑嘧磺隆的合成进展[C].有机和精细化工中间体学术交流会论文集.安徽,合肥:安徽省化工研究院.
- [9]Wei, T.-B.; Li, W.; Xu, R.; Zhang, Y.-M.; Gao, L.-M. *Chin. J. Org. Chem.* 2008, 28, 99.
- [10]仇文升,李安良.药物化学[M].北京:高等教育出版社,1999,310.
- [11]Crosby, D. C.; Lei, X.-Y.; Gibbs, C. G.; Mc Dougall, B. R.; Robinson, W. E.; Reinecke, M. G. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8161.
- [12]Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Brancale, A.; Fu, X.-H.; Li, J.; Zhang, S.-Z.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 475.
- [13]Navidpour, L.; Amini, M.; Shafaroodi, H.; Abdi, K.; Ghahremani, M. H.; Dehpourd, A. R.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4483.
- [14]陈财库,王明亮.四氮唑-L-樟脑磺酸盐的合成[J].化工时刊,2008,22(3):7-9.
- [15]He, X.; Zhang, J.; Wu, X.-Y.; Lu, C.-Z. *Inorg. Chim. Acta* 2010, 363, 1727.
- [16]Den, S.; Celik, S. Ü.; Bozkurt, A. *Electrochim. Acta* 2010, 55, 8498.
- [17]Zhang, X.-M.; Liu, R.-Q. *Mater. Prot.* 2009, 42, 24.
- [18]李志敏,张建国,刘俊伟,翟进贤,张同来,杨利,固体火箭技术,2011,34,79.
- [19]彭蕾,李玉川.双环和多环四唑含能化合物的合成研究进展[J].有机化学,2012(4):667-676
- [20]全小兰.四唑类配体配合物的合成、结构与性质研究[D].天津:南开大学,2009.
- [21] Cheng, T.-L.; Ma, F.-E.; Zhang, Y.-F.; Zhu, Y.-H.; Chen, L.-K.; Yang, B. *Chin. J. Energ. Mater.* 2007, 15, 511
- [22] Rajasekaran, A.; Murugesan, S.; Kalasalingam, A. R. *Arch. Pharm. Res.* 2006, 29, 535.
- [23] Aridoss, G.; Laali, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 31, 6343.
- [24] Pokhodylo, N. T.; Matychuk, V. S.; Obushak, M. D. *Tetrahedron* 2008, 64, 1430.
- [25]Webster, S. P.; Binniea, M.; Mc Connell, K. M. M.; Sooy, K.; Ward, P.; Greaney, M. F.; Vinter, A.; Pallin, T. D.; Dyke, H. J.; Gill, M. I. A.; Warner, I.; Seckl, J. R.; Walker, B. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 3265.
- [26]Shie Jiun-Jie and Fang Jim-Min. *J.Org.Chem [J]*.2003, 68, 1158-1160.
- [27] (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7945. (b) Himo, F.; Demko, Z.P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002,124, 12210. (c) Demko, Z. P.;Sharpless, K. B. *Org. Lett.* 2002, 4, 2525. (d) Voitekhovich, S. V; Vorob'ev, A. N.;Gaponik, P. N.; Ivashkevich, O. A. *Chem. Hetero. Comp.* 2005, 41, 8. (e) Bronisz, R. *Ino}g.Chim. Acta* 2002, 340, 215.
- [28]Suzuki H, Young S Hwang, Chie Nakaya,et al. *Synthesis [J]*.1993, 1218.

致谢

本论文是在Y老师的鼎力相助与悉心指导下完成的。在整个实验的过程中，曾遇到了不少问题，在Y老师的多次指点下，终于顺利的完善并完成了全部的实验。在整篇论文的撰写过程中，Y老师也给予了极大的支持与帮助。Y老师拥有渊博专业的知识和严谨的治学态度，对待实验时一丝不苟、精益求精，待人处事方面更是朴实无华、平易近人，这都值得我们向他致敬与学习。

在完成本次毕业设计的过程中，再次感谢指导老师Y教授，感谢实验室所有成员，他们教会了我很多特殊的小技巧与实验的注意点，在专业知识方面也提供了许许多多的帮助。同时感谢我的同班同学与曾经教育过我的老师在此过程中给予的关系与鼓励。最后，感谢我的母校，能够给予我一个健康、开心、充实、温馨的环境来度过这四年美好的大学生活。