

文章编号:1006-9941(2022)01-0070-08

# 含氮杂环碳氢键碘代方法的研究进展

于昊天<sup>1,2</sup>,赵铖<sup>1,2</sup>,陈旒茵<sup>1,2</sup>,尹平<sup>1,4</sup>,何春林<sup>1,2,3,4</sup>,庞思平<sup>1</sup>

(1.北京理工大学先进材料实验中心,北京 100081; 2.爆炸防护与应急处置技术教育部工程研究中心,北京 100081;

3.北京理工大学长三角研究院(嘉兴),浙江 嘉兴 314019; 4.北京理工大学重庆创新中心,重庆 401120)

**摘要:** 多碘含能化合物是近年来发展起来的一类新型杀菌材料,其通过含能组分在受激发后释放出能量或气体驱动其产生的碘基杀菌剂,实现对环境病菌的高效快速洗消,具有响应时间短,灵活性好,杀菌效率高,适应复杂环境需要等优点。本综述总结归纳了通过 $I_2/KI$ 、 $I_2$ /氧化剂, $N$ -碘代琥珀酰亚胺(NIS),氯化碘(ICl)等用于制备多碘代五元或六元氮杂环的方法,比较分析了不同碘化方法的适用范围和优缺点。指出了未来多碘含能化合物制备重点应围绕提高碘的原子经济性和绿色友好的合成工艺来展开,可为新型多碘含能化合物的设计与合成及规模化制备提供一定的参考。

**关键词:** 碘化反应;含能杀菌材料;有机合成

中图分类号: TJ55; TQ565

文献标志码: A

DOI:10.11943/CJEM2021114

## 1 引言

碘基杀菌剂凭借其高效、广谱、刺激性小等优点,已成为实际生活中应用广泛的一类杀菌剂。然而,由于单质碘在空气环境下贮存时存在易升华、化学稳定性差等不足,不宜直接使用常规固态形式材料作为杀灭生物剂而起到相应的杀菌效果。近年来出现的一类新型的多碘含能杀菌材料将碘元素以形成含碘化学键的形式将碘储存在化合物中,待化合物分解或爆炸后释放出含碘杀菌成分,具有灵活性好、杀菌效率高,适应复杂环境需要等优点。在设计合成富碘含能化合物过程中,理论上在单个化合物中引入的碘元素含量越高,其分解或爆炸后释放的含碘杀菌剂越多,杀菌能力也越高,化合物中氮原子数越多,其能量越高,产气量越大,杀菌剂的抛洒范围越大。因此,如何在特定含能

化合物结构中最大限度地引入含碘取代基团成为富碘含能杀菌材料设计与制备的关键和难点。

氮杂环由于其高的含氮量和生成焓在含能材料领域获得了广泛关注,氮杂骨架中由于不同氮原子的位置、个数以及电子云密度的不同使碳氢取代位置的活性具有很大的差异,碘代的方法也差别很大。2013年Shreeve课题组<sup>[1]</sup>报道多碘芳杂环化合物可作为一类潜在的新型含能杀菌材料,并率先报道了含碘量在45.3%~89.0%的几种多碘芳杂环。当前,大多数多氮杂环的碘代反应存在原子经济性差,无法实现全碘代,或反应条件对环境不友好等不足,为进一步推动含能杀菌材料的规模化制备及其进一步发展和应用,梳理了不同全碘代氮杂环的合成方法,并对各种方法进行了对比评价,为富碘含能杀菌材料的绿色高效合成提供思路,可为未来设计并合成含碘量更高、杀菌效能更为优异的新型含能杀菌材料提供借鉴。

收稿日期: 2021-04-30; 修回日期: 2021-05-29

网络出版日期: 2021-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助(21875020)

作者简介: 于昊天(1996-),男,硕士研究生,主要从事富碘含能杀菌材料的设计与合成研究, e-mail: yht@bit.edu.cn

通信联系人: 何春林(1983-),男,教授,主要从事新型高氮含能材料与含能杀菌材料的合成与应用研究。 e-mail: chunlinhe@bit.edu.cn

庞思平(1973-),男,教授,主要从事新型高氮含能化合物的合成与应用研究。 e-mail: pangsp@bit.edu.cn

## 2 五元氮杂环的碘代

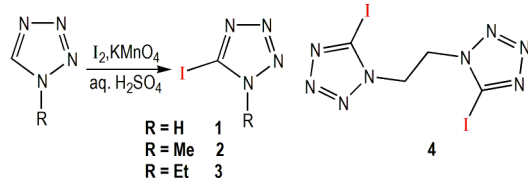
### 2.1 碘代四唑的制备

四唑的可取代位点较少,关于制备5-碘代四唑类化合物的文献报道也较少。1992年,Gaponik等<sup>[2]</sup>将1*H*-四唑、1-甲基四唑和1-乙基四唑在过量的碘、高锰

引用本文:于昊天,赵铖,陈旒茵,等.含氮杂环碳氢键碘代方法的研究进展[J].含能材料,2022,30(1):70-77.

YU Hao-tian, ZHAO Cheng, CHEN Ni-han, et al. Review on Iodization of C-H Bonds in Nitrogen Heterocycles[J]. Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao), 2022, 30(1):70-77.

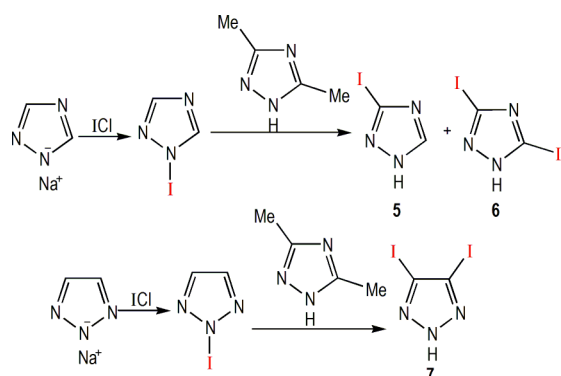
酸钾和硫酸溶液中常温反应,以48%~75%产率得到了其C-碘代产物1~3(Scheme 1)。在相同的反应条件下,将底物换为1,1'-乙基联四唑时,可以40%产率得到5,5'-二碘-1,1'-乙基连四唑(化合物4)。通过I<sub>2</sub>/KMnO<sub>4</sub>体系对多氮杂环进行碘代的反应较少,该方法的普适性有待于进一步验证。



Scheme 1 Synthetic route of compounds 1-4<sup>[2]</sup>

## 2.2 碘代三唑的制备

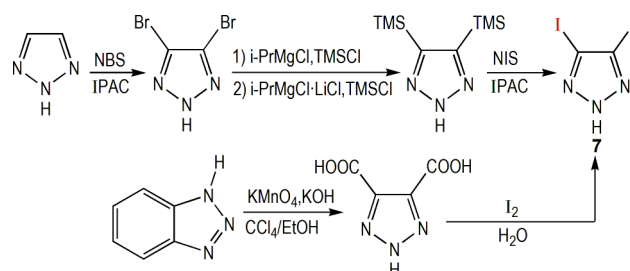
与四唑相比,三唑含有三个氮原子,它有两种同分异构体分别为1,2,3-三唑和1,2,4-三唑,具有更多的取代位点。Rachow等<sup>[3]</sup>首次通过热重排方法来制备C-位全碘代的三唑(Scheme 2),以1,2,4-三唑和1,2,3-三唑的钠盐分别与ICl反应制备得到1-碘-1,2,4-三唑和1-碘-1,2,3-三唑,分别与3,5-二甲基-1,2,4-三唑在150 °C或110 °C下进行热重排反应。产物为3-碘-1,2,4-三唑(化合物5,产率30%)和3,5-二碘-1,2,4-三唑(化合物6,产率15%)的混合物或者得到单一的4,5-二碘-1,2,3-三唑(化合物7,产率75%)。



Scheme 2 Synthetic route of compounds 5-7<sup>[3]</sup>

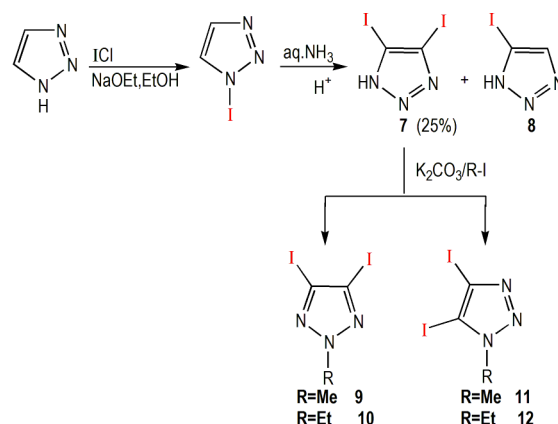
2010年Wang等<sup>[4]</sup>将1,2,3-三唑与*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)在醋酸异丙酯(IPAC)中反应制备得到C-位溴代产物4,5-二溴代-1,2,3-三唑,溴代产物再与格氏试剂反应得到三甲基硅取代中间体,最后与2倍当量*N*-碘代琥珀酰亚胺(NIS)反应以总收率48%得到化合物7。随后Zefirov等<sup>[5]</sup>改用苯并三唑为底物,经高锰酸钾和氢氧化钾的乙醇溶液氧化开环后得到中间体4,5-二羧基-1,2,3-三唑,随后加入碘在水溶液中回流反应,以45%产率得到化合物7(Scheme 3),此

方法底物廉价,反应条件较为温和。



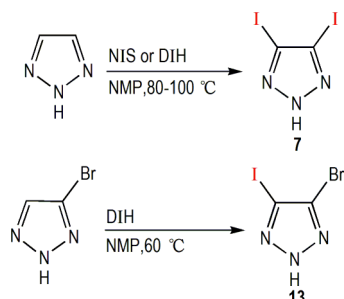
Scheme 3 Synthetic routes of compound 7<sup>[4-5]</sup>

2016年,Shreeve课题组<sup>[6]</sup>对Rachow等的方法进行了改进,用氨水替代3,5-二甲基-1,2,4-三唑,将1-碘-1,2,3-三唑在氨水溶液中回流,得到了化合物7(产率33%)和5-碘-1,2,3-三唑(化合物8,产率25%)的混合物,需要通过柱层析进行分离,将化合物7与过量的碳酸钾在DMF中反应得到相应钾盐,再加入碘甲烷或碘乙烷反应分别得到1-位和2-位烷基化的产物9~12(Scheme 4)。



Scheme 4 Synthetic routes of compounds 7-12<sup>[6]</sup>

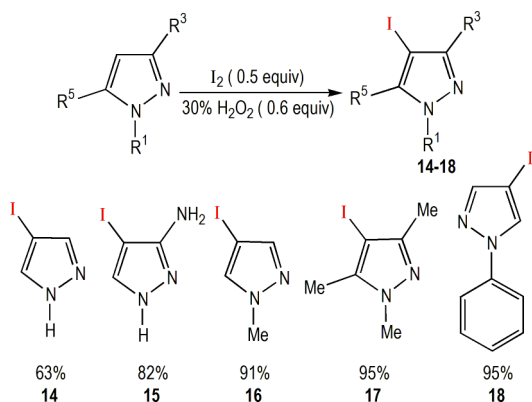
2017年Sakurada等<sup>[7]</sup>换用3倍当量的NIS与1,2,3-三唑在*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)中100 °C反应0.5 h,首次通过直接碘代的方法以65%产率制备得到化合物7,将NIS换成1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲(DIH)后,在反应温度为80 °C时即可以68%产率制备得到化合物7。即使在1,2,3-三唑的C4位存在吸电子基团时,使用DIH依然可以完成C5位的碘代,如在4-溴-1,2,3-三唑在NMP中与0.5当量的DIH在60 °C反应2 h可以以77%产率制备得到化合物13(Scheme 5)。与前面几种需要多步反应或通过热重排的方法制备碘代三氮唑相比,使用NIS或DIH可实现4,5-二碘代-1,2,3-三唑的一步制备,产率达到65%以上,具有潜在的工业化应用前景。

Scheme 5 Preparation methods for iodine-rich triazoles **7**, **13**<sup>[7]</sup>

## 2.3 碘代二氮唑的制备

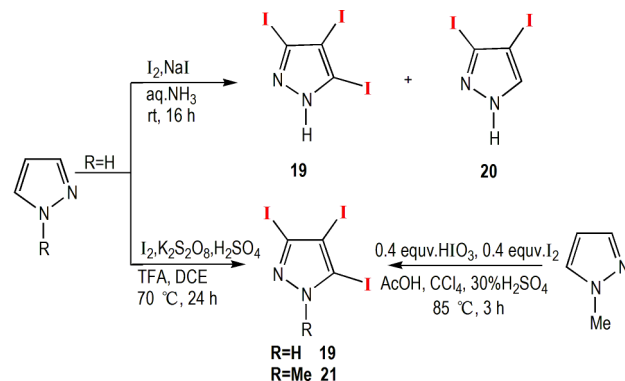
### 2.3.1 碘代吡唑的制备

2008年默克研究实验室的Kim等<sup>[8]</sup>报道了一种高收率制备单碘代吡唑及其衍生物的绿色合成工艺,以单质碘和30%的双氧水作为碘代试剂,使用0.5当量的单质碘和0.6当量的双氧水便可高收率制备得到4-碘吡唑(**14**)及其衍生物**15~18**且副产物为水,非常绿色高效(Scheme 6)。当吡唑的N-位或环上存在给电子基团时,有利于4-位的碘代,进而提高碘代反应的产率。但作者未对该法用于制备多碘代吡唑的适用性进行研究。

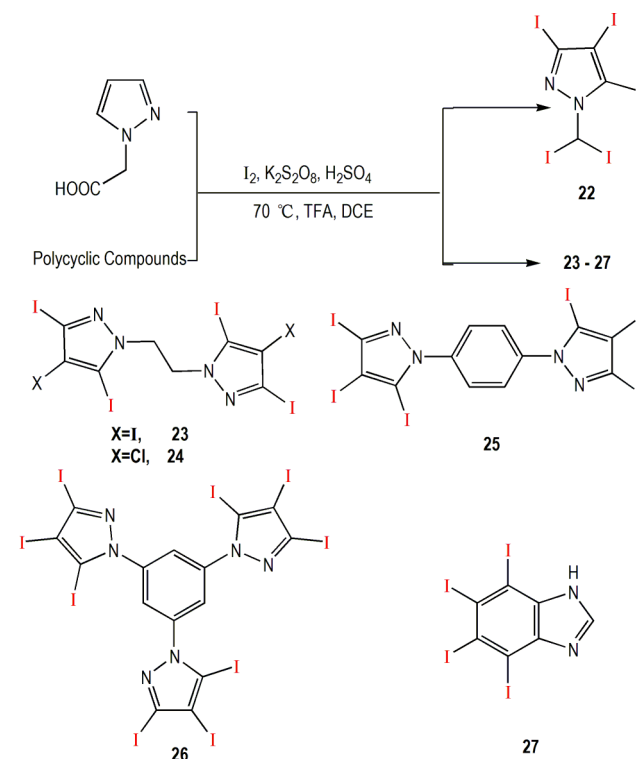
Scheme 6 Synthesis of 4-iodopyrazole and its derivatives **14**–**18**<sup>[8]</sup>

在多碘代吡唑方面,1966年Renwick等<sup>[9]</sup>以吡唑或4-碘吡唑做底物,浓氨水为溶剂,以 $I_2/NaI$ 为碘代试剂,在室温反应16 h后,制备得到3,4,5-三碘吡唑(化合物**19**,产率15%)和3,4-二碘吡唑(化合物**20**,产率50%)的混合物。2015年Shreeve课题组<sup>[10]</sup>报道了一种高效制备全碘吡唑及其一系列衍生物的方法。反应以1,2-二氯乙烷为溶剂,通过加入过硫酸钾作氧化剂,在三氟乙酸和硫酸的共同作用下,使用1.5当量的碘单质在70 °C下反应24 h可以63%和82%产率一步制备得到化合物**19**和1-甲基-3,4,5-三碘吡唑(**21**),极大的提高碘的原子经济性。随后,Ravi等<sup>[11]</sup>通过碘单质和碘酸为

碘代试剂,在乙酸、30%硫酸和四氯化碳混合溶液与1-甲基吡唑85 °C回流3 h也可以87.7%的产率一步制备得到1-甲基-3,4,5-吡唑(化合物**21**,Scheme 7)。

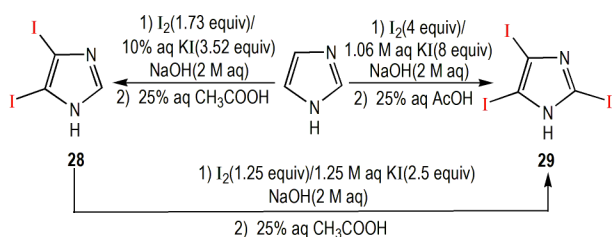
Scheme 7 Preparation methods for compounds **19**–**21**<sup>[9–11]</sup>

当反应底物为1-羧基-吡唑时,使用过硫酸钾/碘为碘代试剂除了能在吡唑环上引入3个C—I键外,也可以实现对N1位羧基的碘代,制备得到1,1'-二碘甲基-3,4,5-三碘吡唑(**22**),首次实现了将羧基碘代二碘甲基,使化合物的含碘量达到89.2%。随后Shreeve课题组<sup>[12]</sup>将上述碘化方法应用到具有多环结构氮杂环化合物的碘化,可通过一步反应引入多个C—I键,制备得到了多碘化物**23~27**(Scheme 8),该方法对于芳香环上的C—H碘代具有很好的普适性。

Scheme 8 Synthesis of compound **22**<sup>[10]</sup>, **23**–**27**<sup>[12]</sup>

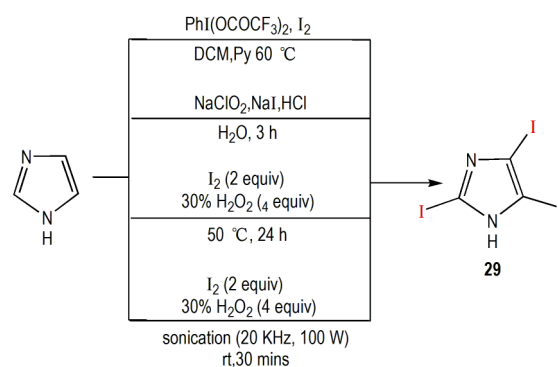
### 2.3.2 碘代咪唑的制备

20世纪初, Pauly等<sup>[13-15]</sup>率先开展了咪唑碘代的相关研究工作, 他们认为在碱性条件下咪唑的C2位首先被碘代, 随后才是C4或C5位被碘代。但随后 Naidu<sup>[16]</sup>和 Hollaway等<sup>[17]</sup>在相同条件下分别制备得到了4(5)-碘咪唑和4,5-二碘咪唑, 进而证明了咪唑的碘代首先发生在C4或C5位, 然后才是C2位继续被碘代。1983年, Iddon等<sup>[18]</sup>报道了使用1.8当量的单质碘和20%浓度的KI水溶液滴入咪唑与 $2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠混合溶液, 室温过夜反应以49%~75%的收率制备得到2,4,5-三碘咪唑。然而在1993年, Katrisky课题组<sup>[19]</sup>重复Iddon的碘代方法发现该条件下制备得到的是4,5-二碘咪唑, 他们在Iddon方法的基础上进行改进, 使用1.73当量和4当量的单质碘与咪唑反应可以分别制备得到纯的4,5-二碘咪唑(化合物**28**, 收率42%)和2,4,5-三碘咪唑(化合物**29**, 收率91%)(Scheme 9)。



Scheme 9 Preparation methods for compounds **28-29**<sup>[18-19]</sup>

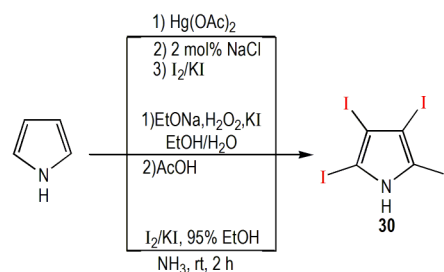
1998年 Fourrey等<sup>[20]</sup>以双三氟乙酰氧基碘苯和碘作为碘化试剂, 在吡啶和二氯甲烷中 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应3 h可以95%的产率制备得到2,4,5-三碘咪唑(**29**)。2008年 Pezzella等<sup>[21]</sup>使用了2当量的 $\text{NaClO}_2$ 、4当量的NaI和HCl溶剂作为一种廉价, 反应条件温和, 无毒的碘化试剂的碘代体系与咪唑室温反应3 h, 以45%产率制备了化合物**29**, 这种碘化体系在酚类、芳香胺的碘化方面有良好应用, 其反应原理是在体系中有氧化作用的 $\text{ClO}_2^-$ 和 $\text{I}^-$ 反应生成 $\text{ICl}$ 和 $\text{IO}_3^-$ , 他们在反应中起到亲电碘化剂的作用。2012年 Raminelli等<sup>[22]</sup>用2当量的单质碘和4单量的双氧水为碘化试剂在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应24 h可以97%的产率制备得到化合物**29**; 2014年, Raminelli等<sup>[23]</sup>改用20 kHz, 100 W的超声波反应器, 使用相同碘化试剂在室温下超声震荡反应30 min可以95%的收率制备得到化合物**29**(Scheme 10)。该方法有效缩短了制备2,4,5-三碘咪唑的反应时间, 且反应使用双氧水和碘作为碘化试剂, 极大的提高了原子经济性和效率, 具有良好的工程化制备前景。



Scheme 10 Synthesis of compound **29**<sup>[20-23]</sup>

### 2.4 全碘代吡咯的制备

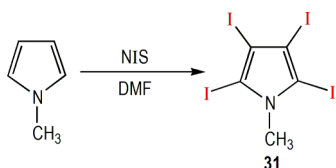
吡咯是含有一个氮原子的五元杂环芳香化合物, 其自身有微弱酸性, 可与碱反应成盐, 吡咯环的富电子性使其容易被氧化, 在微量氧的作用下就可变黑, 对其进行碘化时体系中的强酸或氧化剂会引发聚吡咯反应, 因此, 吡咯的全碘代对于反应条件的要求较为苛刻。1927年 Grilla等<sup>[24]</sup>首次使用醋酸汞对吡咯环上的C—H键进行活化, 反应得到的中间体与NaCl水溶液反应后再与 $\text{I}_2/\text{KI}$ 溶液反应制备得到了四碘吡咯**30**。1958年, Fritz等<sup>[25]</sup>报道了吡咯与等当量乙醇钠、过氧化氢及5倍当量碘化钾的乙醇和水混合溶液反应形成四碘吡咯的钠盐, 使用醋酸酸化后以80%的产率制备得到化合物**30**。2001年 Krenzel等<sup>[26]</sup>使用氨水作为溶剂, 在吡咯的氨水溶液中缓慢滴加4倍当量碘单质和等当量的碘化钾的95%乙醇溶液, 室温反应2 h, 用水稀释反应液析出产物, 产物使用碘化钾洗涤并在乙醇中重结晶后以78%的产率制备得到**30**(Scheme 11)。



Scheme 11 Synthetic routes of tetraiodopyrrole **30**<sup>[24-26]</sup>

当吡咯的N1位存在甲基时, 由于甲基的给电子效应使得1-甲基吡咯环上的C—H键易于被取代。2019年 Panda课题组<sup>[27]</sup>用过量的NIS与1-甲基吡咯在DMF中室温反应4 h即可以98%产率制备得到1-甲基-2,3,4,5-四碘吡咯(化合物**31**, Scheme 12)。当吡咯的N取代位上存在给电子基团时, 使用NIS对

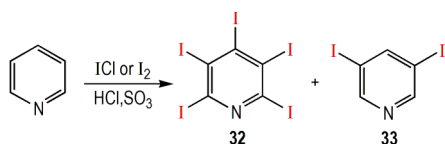
可以很好的其吡咯环上的全碘代且具有较高的原子经济性,该方法可为新型N-取代吡咯的全碘代反应提供思路。



Scheme 12 Synthetic route of N-methyltetraiodopyrrole 31<sup>[27]</sup>

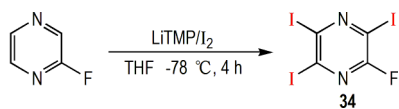
### 3 六元氮杂环的碘代

对于六元氮杂环的碘代大多数是使用含碳—卤键化合物与NaI进行反应来引入对应位置的C—I键的。1937年Plazek等<sup>[28]</sup>使用过量的氯化碘或碘蒸气作碘化试剂和底物吡啶及少量氯化氢一起在密封管中加热,以较低产率获得了五碘吡啶(32)。该反应副产物较多,反应中意外检测到生成有二聚分子,当在体系中添加大量强氧化剂发烟硫酸或SO<sub>3</sub>时,可以产生化合物33和少量的化合物32(Scheme 13)。



Scheme 13 Synthetic route of compounds 32-33<sup>[28]</sup>

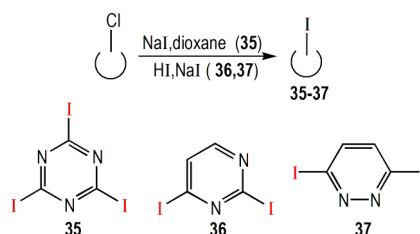
2002年Quéguiner等<sup>[29]</sup>控制反应中的氟代吡嗪、四甲基哌啶锂(LiTMP)和碘的投料比合成了多种不同碘代吡嗪,当底物和4倍当量的LiTMP在四氢呋喃(THF)中于-78℃搅拌5 min后和4倍当量的碘反应4 h会以65%的产率得到三碘化物(化合物34, Scheme 14)。



Scheme 14 Synthetic route of compound 34<sup>[29]</sup>

2004年Angerer等<sup>[30]</sup>用过量的NaI在无水溶剂二氧六环与三氯三嗪回流反应制备得到了2,4,6-三碘均三嗪(35)。2019年, Das课题组<sup>[31]</sup>和Michl等<sup>[32]</sup>在制备碘代嘧啶和碘代哒嗪时对Angerer方法进行了改进,除了使用NaI外,还在反应液中添加了等当量的HI,将底物中的C—Cl键进行取代,分别制备得到了化合物36和37(Scheme 15)。

目前对于六元氮杂环的全碘代反应的报道还较



Scheme 15 Synthetic routes of compounds 35-37<sup>[30-32]</sup>

少,且反应大多需要通过C—H活化试剂制备中间体后再与碘代试剂反应或通过NaI与环上的碳卤键的反应来实现全碘代,方法具有一定的局限性。

总体来说,对芳香氮杂环上的碳氢键进行碘代形成的多碘化物是潜在的含能杀菌材料<sup>[33-34]</sup>,大多数多碘含氮杂环化合物均可通过I<sub>2</sub>/KI<sup>[9,13-19,24,35-44]</sup>, I<sub>2</sub>/氧化剂<sup>[8,10-12,20-23,25,45-49]</sup>, N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)<sup>[7,27,50-54]</sup>, 氯化碘(ICl)<sup>[3,28,55-60]</sup>等碘化体系来进行制备,其兼具含能和杀菌的特性可以有效丰富含能材料的种类,在应对公共卫生安全领域具有潜在的应用前景。

### 4 结论与展望

主要对近年来常见的芳香氮杂环的碘化策略和合成方法进行了总结和归纳,可为新型多碘含能杀菌材料的设计与合成提供参考。

(1)使用I<sub>2</sub>/KI在碱性条件下(氢氧化钠或氨水溶液中)进行碘代的方法应用最广,可以通过改变I<sub>2</sub>/KI与反应底物的投料比来控制C—I键引入的数量,但反应需要使用大大过量的碘单质,有时还需使用醋酸汞等试剂对C—H位进行活化再碘代才能制备得到氮杂环的全碘代化合物,原子经济性低,制备成本较高,该方法目前大多用于吡啶或咪唑及其衍生物的全碘代制备。

(2)碘代试剂NIS, DIH或ICl等有较强的碘化能力和原子经济性,反应条件也较为温和,收率也较高,然而大多数文献报道方法仅将这些碘代试剂用于单碘代氮杂环的制备,需进一步加强其在用于全碘代氮杂环制备方面的研究。

(3)碘/氧化剂的进行碘代的方法对具有芳香氮杂环的多碘代具有较好的原子经济性,当使用过硫酸钾为氧化剂制备全碘代氮杂环富碘化合物时,反应具有较好的普适性,但需要使用毒性大的1,2-二氯乙烷做溶剂,并使用大量的三氟乙酸和硫酸等,对环境不友好;而采用双氧水作氧化剂,副产物为绿色无污染的水,具有良好的应用前景,但已有报道的可实现全碘代

氮杂环制备的文献较少,对该方法的普适性进一步研究有望实现全碘代化合物的绿色制备和工业化大规模制备,进而推动多碘杀菌材料的应用。

综上,作者认为今后含氮杂环碳氢键碘代方法研究中,需进一步拓展NIS或 $I_2/H_2O_2$ 等碘代方法用于制备全碘代氮杂环化合物的普适性研究,同时探索 $I_2/K_2S_2O_8$ 全碘代方法中1,2-二氯乙烷的替代溶剂以实现全碘代氮杂环杀菌材料的高效绿色和工业化规模制备,以扩大其应用范围,推动多碘杀菌材料的进一步应用。

#### 参考文献:

- [1] He C, Zhang J, Shreeve J M. Dense iodine-rich compounds with low detonation pressures as biocidal agents [J]. *Chemistry-European Journal*, 2013, 19(23): 7503-7509.
- [2] Grigor'ev Y V, Gaponik P N. Synthesis of 5-iodotetrazoles [J]. *Vaknek*, 1992 (1): 73-77.
- [3] Miethchen R, Albrecht H, Rachow E. Iodination of 1, 2, 4-triazole and 1, 2, 3-triazole to 3, 5-diiodo-1, 2, 4-triazole or 4, 5-diiodo-1, 2, 3-triazole [J]. *Zeitschrift fuer Chemie*, 1970, 10 (6): 220-221.
- [4] Wang X J, Zhang L, Krishnamurthy D, et al. General solution to the synthesis of N-2-substituted 1, 2, 3-triazoles [J]. *Organic Letters*, 2010, 12(20): 4632-4635.
- [5] Tsyplenkova O A, Sosonyuk S E, Proskurnina M V, et al. Novel method of synthesis of 4, 5-dihalo-1, 2, 3-triazoles [J]. *Bashk Khim Zh*, 2011, 18(2): 199-200.
- [6] Chand D, He C, Hooper J P, et al. Mono and diiodo-1, 2, 3-triazoles and their mono nitro derivatives [J]. *Dalton Transactions*, 2016, 45(23): 9684-9688.
- [7] Sakurada I. Facile synthesis of bromo- and iodo-1, 2, 3-triazoles [J]. *Tetrahedron Letters*, 2017, 58(32): 3188-3190.
- [8] Kim M M, Ruck R T, Zhao D, et al. Green iodination of pyrazoles with iodine/hydrogen peroxide in water [J]. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49(25): 4026-4028.
- [9] Giles D, Parnell E W, Renwick J D. Some iodinated pyrazole derivatives [J]. *J Chem Soc C*, 1966, (13): 1179-1184.
- [10] Chand D, Shreeve J M. Versatile polyiodopyrazoles: Synthesis and biocidal promise [J]. *Chemical Communications*, 2015, 51 (16), 3438-3441.
- [11] Ravi P, Koti R C, Saikia A, et al. Nitrodeiodination of polyiodopyrazoles [J]. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*, 2012, 37 (2): 167-171.
- [12] Chand D, He C, Mitchell L A, et al. Electrophilic iodination: A gateway to high iodine compounds and energetic materials [J]. *Dalton Transactions*, 2016, 45(35): 13827-13833.
- [13] Pauly H, Gundermann K. Über jodbindende systeme in den eiweiß-spaltkörpern [J]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1908, 41(3): 3999-4012.
- [14] Pauly H. Über jodierte abkömmlinge des imidazols und des histidins [J]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1910, 43(2): 2243-2261.
- [15] Pauly H, Arauner E. Über den gegensatz zwischen jod und brom bei der imidazolsubstitution [J]. *Journal für Praktische Chemie*, 1928, 118(1): 33-47.
- [16] Naidu M S R, Bensusan H B. Reinvestigation of the orientation of halogen substitution in imidazoles by nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1968, 33(3): 1307-1309.
- [17] Beechey R B, Robertson A M, Holloway C T, et al. The properties of dicyclohexylcarbodiimide as an inhibitor of oxidative phosphorylation [J]. *Biochemistry*, 1967, 6(12): 3867-3879.
- [18] Iddon B, Lim B L. Metal-halogen exchange reactions of mono- and poly-halogenoimidazoles [J]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1983: 735-739.
- [19] Katritzky A R, Cundy D J, Chen J. Polyiodoimidazoles and their nitration products [J]. *Journal of Energetic Materials*, 1993, 11 (4-5): 345-352.
- [20] Benhida R, Blanchard P, Fourrey J L. A mild and effective iodination method using iodine in the presence of bis-(trifluoroacetoxy) iodobenzene [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39 (38): 6849-6852.
- [21] Lista L, Pezzella A, Napolitano A, et al. Mild and efficient iodination of aromatic and heterocyclic compounds with the Na-Clo<sub>2</sub>/NaI/HCl system [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64(1): 234-239.
- [22] Gallo R D C, Ferreira I M, Casagrande G A, et al. Efficient and eco-friendly synthesis of iodinated aromatic building blocks promoted by iodine and hydrogen peroxide in water: A mechanistic investigation by mass spectrometry [J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(40): 5372-5375.
- [23] Ferreira I M, Casagrande G A, Pizzuti L, et al. Ultrasound-promoted rapid and efficient iodination of aromatic and heteroaromatic compounds in the presence of iodine and hydrogen peroxide in water [J]. *Synthetic Communications*, 2014, 44(14): 2094-2102.
- [24] Ciusa R, Grilla G. Mercuric compounds of furan and of pyrrole [J]. *Mem Rev Acad Nac Cienc*, 1927, 46: 213-222.
- [25] Treibs A, Fritz G. Substitution rules of pyrrole and the mechanism of exchange reactions [J]. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1958, 611: 162-193.
- [26] Bock H, Holl S, Krenzel V. Interaction in molecular crystals. Part 166. Polyiodo molecules I<sub>2</sub>C=Cl<sub>2</sub>, (IC)<sub>4</sub>S, (IC)<sub>4</sub>NH, (IC)<sub>4</sub>N-CH<sub>3</sub> and HCl<sub>3</sub>. Structure determination following crystallization or by density functional theory calculation [J]. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 2001, 56(1): 13-24.
- [27] Thaltiri V, Chavva K, Kumar B S, et al. Efficient synthesis of N-methyltetranitropyrrole: A stable, insensitive and high energy melt-castable material [J]. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43(31): 12318-12324.
- [28] Rodewald Z, Plazek E. Direct iodination of pyridine [J]. *Ber Dtsch Chem Ges B*, 1937, 70B: 1159-1162.
- [29] Toudic F, Plé N, Turck A, et al. Regioselective synthesis and metalation of fluoroiodopyrazines. Application to the synthesis of aryl and alkylbenzylpyrazines. Diazines. Part 31 [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(2): 283-293.
- [30] Von Angerer S. Product subclass 3: 1, 3, 5-triazines and phosphorus analogues [J]. *Sci Synth*, 2004, 17: 449-583.
- [31] Singh K, Jana A, Lippmann P, et al. Pyrimidine derivatives with terminal pyridyl heterocycles: Facile synthesis and their antiproliferative activities [J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2019, 56(6): 1866-1872.
- [32] Kaleta J, Bastien G, Wen J, et al. Bulk inclusions of double pyridazine molecular rotors in hexagonal tris(o-phenylene)cyclo-

- triphosphazene[J]. *J Org Chem*, 2019, 84(13): 8449–8467.
- [33] 陈鹏, 窦辉, 费腾, 等. 多碘含能反生物战剂合成研究进展[J]. 含能材料, 2018, 26(11): 958–966.  
CHEN Peng, DOU Hui, FEI Teng, et al. Research progress in iodine-based energetic biocidal agents[J]. *Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2018, 26(11): 958–966.
- [34] Chang J, Zhao G, Zhao X, et al. New promises from an old friend: Iodine-rich compounds as prospective energetic biocidal agents[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2021, 54(2): 332–343.
- [35] Sandmann N, Defayay D, Hepp A, et al., Metal-mediated base pairing in DNA involving the artificial nucleobase imidazole-4-carboxylate [J]. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 2019, 191: 85–93.
- [36] Zhou Q, Reekie T A, Abbassi R H, et al. Synthesis and in vitro evaluation of diverse heterocyclic diphenolic compounds as inhibitors of dyrk1a for use in the treatment of cancer [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(22): 5852–5869.
- [37] Zou Y, Wang F, Wang Y, et al. Discovery of imidazoleisindole derivatives as potent IDO1 inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and computational studies[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 140: 293–304.
- [38] Drageset A, Bjoersvik H R. Continuous flow synthesis concatenated with continuous flow liquid-liquid extraction for work-up and purification: Selective mono- and di-iodination of the imidazole backbone[J]. *React. Chem. Eng.*, 2016, 1(4): 436–444.
- [39] Sandtorv A H, Leitch C, Bedringaas S L, et al. 4-Alkylated Silver-N-heterocyclic carbene (Nhc) complexes with cytotoxic effects in leukemia cells[J]. *Chem Med Chem*, 2015, 10(9): 1522–1527.
- [40] Sandtorv A H, Bjorsvik H R. Scope and mechanistic limitations of a sonogashira coupling reaction on an imidazole backbone [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(21): 4658–4666.
- [41] Jin H, Tan T T Y, Hahn F E. Synthesis of complexes with abnormal "Protic" N-heterocyclic carbenes [J]. *Angew Chem, Int Ed*, 2015, 54(46): 13811–13815.
- [42] Perez-Caaveiro C, Perez Sestelo J, Martinez M M, et al. Triorganotin reagents in selective palladium-catalyzed cross-coupling with iodoimidazoles: Synthesis of neurodazine [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(20): 9586–9593.
- [43] Huber W, Linder R, Niesel J, et al. A comparative study of tricarbonylmanganese photoactivatable CO releasing molecules (photocorms) by using the myoglobin assay and time-resolved Ir spectroscopy [J]. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2012(19): 3140–3146.
- [44] Hammond N L, Choi S, Carvalho P, et al. Synthesis and biological evaluation of a novel anti-malarial lead[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2011, 20(4): 401–407.
- [45] Zhao G, He C, Kumar D, et al. Functional energetic biocides by coupling of energetic and biocidal polyiodo building blocks [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 368: 244–251.
- [46] He C, Hooper J P, Shreeve J. M. Iodine-rich imidazolium iodate and periodate salts: En route to single-based biocidal agents[J]. *Inorganic Chemistry*, 2016, 55(24): 12844–12850.
- [47] Gorjizadeh M, Afshari M, Naseh M. Mild regioselective iodination of pyrazoles using N-butyltriphenylphosphonium peroxydisulfate[J]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, 86(8): 1931–1934.
- [48] Hosseini A, Khalilzadeh M A, Hosseinzadeh M, et al. A simple method for iodination of heterocyclic compounds using HIO<sub>4</sub>/NaCl/silica gel/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in water [J]. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2012, 143(4): 619–623.
- [49] Ataur R, Shito F, Kitamura T. A direct and convenient synthesis of periiodoarenes using molecular iodine [J]. *Synthesis*, 2010(1): 27–29.
- [50] Mallinger A, Schiemann K, Rink C, et al. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable small-molecule modulators of the mediator complex-associated kinases Cdk8 and Cdk19 [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(3): 1078–1101.
- [51] Tokugawa M, Kaneko K, Saito M, et al. Synthesis of responsive fluorescent nucleobases 7-(benzofuran-2-yl)-7-deazahypoxanthine and 7-(benzofuran-2-yl)-7-deazaguanine using cross-coupling reaction [J]. *Chemistry Letters*, 2015, 44(1): 64–66.
- [52] Schmidt J, Stark C B W. Synthetic endeavors toward 2-nitro-4-alkylpyrroles in the context of the total synthesis of heroinapyrrole C and preparation of a carboxylate natural product analogue [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(5): 1920–1928.
- [53] Oda H, Hanami T, Iwashita T, et al. Synthesis of 5-acetyl-2-aminopyrrole C-deoxyribonucleoside [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(51): 12747–12753.
- [54] Hutter D, Benner S A. Expanding the genetic alphabet: non-epimerizing nucleoside with the pydda hydrogen-bonding pattern [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(25): 9839–9842.
- [55] Nouzarian M, Hosseinzadeh R, Golchoubian H. Ionic liquid iodinating reagent for mild and efficient iodination of aromatic and heteroaromatic amines and terminal alkynes [J]. *Synth Commun*, 2013, 43(21): 2913–2925.
- [56] Li L, Chi Y, Zhang X Y, et al. Synthesis, crystal structure and thermal analysis of tetraiodo-4, 4'-bi-1, 2, 4-triazole [J]. *Chin. Chem. Lett.*, 2013, 24(9): 786–788.
- [57] Stefani H A, Pereira C M P, Almeida R B, et al. A mild and efficient method for halogenation of 3, 5-dimethyl pyrazoles by ultrasound irradiation using N-halosuccinimides [J]. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46(40): 6833–6837.
- [58] Seley K L, Salim S, Zhang L, et al. "Molecular Chameleons." design and synthesis of a second series of flexible nucleosides [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(5): 1612–1619.
- [59] Garden S J, Torres J C, de Souza Melo S C, et al. Aromatic iodination in aqueous solution. a new lease of life for aqueous potassium dichloroiodate [J]. *Tetrahedron Letters*, 2001, 42(11): 2089–2092.
- [60] Chaikovskii V K, Kharlova T S, Tretyakov E V, et al. Direct iodination of 3- and 4-nitropyrazoles with a reagent based on iodine monochloride and silver sulfate [J]. *Russ. Chem. Bull.*, 2000, 49(8): 1475–1477.

## Review on Iodization of C—H Bonds in Nitrogen Heterocycles

YU Hao-tian<sup>1,2</sup>, ZHAO Cheng<sup>1,2</sup>, CHEN Ni-han<sup>1,2</sup>, YIN Ping<sup>1,4</sup>, HE Chun-lin<sup>1,2,3,4</sup>, PANG Si-ping<sup>1</sup>

(1. *Experimental Center of Advanced Materials of School of Materials Science & Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China*; 2. *Explosion Protection and Emergency Disposal Technology Engineering Research Center of the Ministry of Education, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China*; 3. *Yangtze Delta Region Academy of Beijing Institute of Technology, Jiaxing 314019, China*; 4. *Chongqing Innovation Center, Beijing Institute of Technology, Chongqing 401120, China*)

**Abstract:** Iodine-rich compounds are a new type of bactericidal materials developed in recent years. Gaseous products comprised of large amounts of iodine or iodine-containing components are released can be used as strong biocides during the progress of decomposition or explosion of iodine-rich compounds. It has the advantages of short response time, good flexibility, high sterilization efficiency, and can adapt to the needs of complex environment. In this review, we summarized the iodination methods of preparing five-member or six-member nitrogen heterocycles by using I<sub>2</sub>/KI, I<sub>2</sub>/oxidants, NIS or ICl, and the range of application, advantages and disadvantages of different iodide methods were compared and analyzed, It is pointed out that the preparation of iodine-rich energetic compounds in the future should focus on improving the atom economy of iodine and the green and friendly synthesis process. It is hoped that this review will provide guidance for the design, synthesis and large-scale preparation of new iodine-rich energetic compounds in the future.

**Key words:** iodination reaction; energetic bactericidal materials; organic synthesis

**CLC number:** TJ55; TQ565

**Document code:** A

**DOI:** 10.11943/CJEM2021114

(责编:王艳秀)