

三分子(叠氮化钠、炔烃、乙酸酯) 反应合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑*

李海根, 熊知行

(宜春学院 化学与生物工程学院 江西省高等学校应用化学与化学生物学重点实验室,
宜春学院 应用化学研究所 江西 宜春 336000)

摘要: 用三分子反应合成了 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑. 碘化亚铜催化叠氮化钠、炔烃、乙酸酯三分子反应合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑, 产率 82%~92%。在该点击化学过程中无需直接使用有机叠氮化物, 整个点击过程环境友好、安全、产率高。

关键词: 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑; 点击化学; 乙酸酯

中图分类号: TQ 254 文献标识码: A 文章编号: 0258-7971(2011)04-0449-04

点击化学(click chemistry), 又称链接化学、动态组合化学, 是 2001 年由诺贝尔化学奖获得者 K. Barry Sharpless 首次提出的一个模块化合成概念, 它是一种选用易得原料, 通过模块化的、可靠的、高效率的、高选择性的化学转变来实现碳杂原子连接(C-X-C), 以低成本快速合成各类新化合物的组合化学新方法, 它给传统的有机合成带来革命性的突破, 是当今化学领域最显著的趋势之一^[1]。当前, 点击化学研究最为广泛的反应当属 Huisgen 1,3-偶极环加成反应^[2]。Sharpless^[3]和 Meldal 等^[1]研究发现利用 Cu(I) 催化的端基炔和端基叠氮的 Huisgen 1,3-偶极环加成反应(简称 CuAAC 反应) 可以提高反应速率并高选择性地得到立体专一的 1,4-取代三唑衍生物。CuAAC 反应的优点包括: ① 操作简便, 产物纯化容易; ② 反应条件温和, 对氧气、水不敏感; ③ 副产物少, 产率高, 选择性好; ④ 原料不受共存功能基团的影响。因此, CuAAC 反应已广泛应用于生物化学、药物化学、高分子化学、组合化学、超分子化学和材料化学等领域^[4-6]。

Cu(I) 催化合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑受到化学家的广泛关注。Christian Girard 等研究了高聚物 A-21 负载碘化亚铜催化叠氮化物与炔烃的 Huisgen 1,3-偶极环加成反应, 结果获得了良好的效果^[7]。Sharghi Hashem 报道了将纳米铜负载在活性炭上催化 Huisgen 1,3-偶极环加成反应^[8]。Shamim Tahira 报道二氧化硅负载亚铜离子催化 Huisgen 1,3-偶极环加成反应^[9]。Prasad Appukkuttan 等研究了微波辅助下一价铜催化叠氮化钠、炔烃、卤代炔三组分反应合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑^[10]。

前面的研究主要是叠氮化钠、炔烃、卤代炔三组分反应合成 1,2,3-三氮唑, 考虑到酯基是天然产物中常见的官能团, 我们设想用乙酸酯代替卤代炔合成 1,2,3-三氮唑, 这样对天然产物的改性有很大的价值。为此, 本文研究了碘化亚铜催化叠氮化钠、炔烃、乙酸酯三组分反应合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑。

1 实验部分

1.1 主要试剂及仪器

无水乙醇、叠氮化钠、碘化亚铜、反应中使用的炔烃为国产市售分析纯试剂; 乙酸

* 收稿日期: 2011-03-21

基金项目: 江西省高校重点实验室科技计划项目资助(赣财教 GJJ [2007]431 号)。

作者简介: 李海根(1979-), 男, 江西人, 讲师, 硕士, 主要从事有机合成方面的研究。

通讯作者: 熊知行(1966-), 男, 江西人, 副教授, 主要从事金属有机合成方面的研究。

酯为自制试剂;层析硅胶 GF254,青岛海洋化工; VECTOR22 傅立叶变换红外光谱仪; AVANCE400 核磁共振、Micromass Autospec HR-MS 质谱仪、CE-440 型元素分析仪。

1.2 合成方法

1.2.1 乙酸酯的合成 以乙酸苄酯合成为例。在 100 mL 三颈瓶中加入苄醇 200 mmol(21 mL)、乙酰氯 250 mmol(18 mL),搅拌回流 2 h,反应结束后先用 50 mL 饱和碳酸钠水解未反应的乙酰氯,150 mL 乙醚分 3 次萃取有机物,然后水洗 3 次,无水硫酸镁干燥;过滤后蒸出乙醚,柱层析分离(展开剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$),产率 87%。其它乙酸酯按相同的方法合成。

1.2.2 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的合成 以 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三氮唑的合成为例。在 50 mL 带磁力搅拌子的三颈瓶中分别加入乙酸苄酯 2.0 mmol(0.300 g)、苯乙炔 2.1 mmol(0.23 mL)、蒸馏水 2 mL、无水乙醇 8 mL,小心地加入叠氮化钠 2.1 mmol(0.137 g),最后加入碘化亚铜 0.2 mmol(0.038 g)。控制反应温度 60 °C、控制搅拌子的转动速度在 600 r/min,反应 12 h。反应结束后,反应物用 100 mL 乙醚萃取,水洗 3 次,无水硫酸镁干燥。过滤后蒸出乙醚,柱层析分离(展开剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=15:1$),产率 91%。按类似方法合成了其它三氮唑衍生物。

注意:由于叠氮化钠有剧毒且在干燥时对振动非常敏感,易发生爆炸,故实验过程中需要特别小心!

2 结果与讨论

2.1 合成反应条件探讨 本文首先探讨了合成 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三氮唑的条件,选出了最佳的反应溶剂及温度,其结果见表 1。

碘化亚铜催化合成 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的报道较多,故没有讨论催化剂的用量对反应的影响,同时,反应时间的确定用 TLC 跟踪确定。通过对不同溶剂体系及反应温度的研究,我们发现溶剂以 $V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$,反应温度 60 °C 为最佳的反应条件。

表 1 合成 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三氮唑条件试验
Tab. 1 1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole synthesis conditions for exploration

序号	溶剂	反应温度/°C	产率/%
1	H ₂ O	60	81
2	EtOH	60	83
3	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:1$	60	85
4	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:2$	60	86
5	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$	60	91
6	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:8$	60	88
7	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:10$	60	85
8	<i>t</i> -BuOH	60	84
9	CH ₂ Cl ₂	60	79
10	CH ₃ CN	60	75
11	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$	40	82
12	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$	50	89
13	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$	70	88
14	$V(\text{H}_2\text{O}):V(\text{EtOH})=1:4$	80	86

在反应中没有发现 1-苄基-5-苯基-1,2,3-三氮唑的生成

2.2 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的合成 合成1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的反应如图1,实验结果见表2.

通过实验结果可以发现当 R_1 、 R_2 上存在供电电子基团时,该加成反应的产率较高;存在吸电子基团时产率较低;同时在实验中仅出现1,4-二取代产物,并没有1,5-二取代产物,这与文献[7]、[10]报道的结论相同.在实验中反应温度以 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 为最佳条件,温度过高或温度过低反应产率均会降低.

3 结论

从实验的结果来看:碘化亚铜催化叠氮化钠、

炔烃、乙酸酯三组分反应合成1,4-二取代-1,2,3-三氮唑具有方法简单、反应产率高、反应温度低的特点,开拓了合成1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的新方法.

产物a~h为已知化合物,经IR、 ^1H NMR、元素分析鉴定,与文献[10-11]报道相一致,故本文略去.

化合物i: IR (KBr) $3\ 116$, $1\ 464$, $1\ 223$, $1\ 133$, $974\ \text{cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.84 \sim 7.75$ (m, 2H, ArH), 7.63 (s, 1H, =CH), $7.35 \sim 7.28$ (m, 3H, ArH), $7.25 \sim 7.16$ (m, 4H, ArH), 5.53 (s, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.1 , 53.4 , 119.4 , 125.5 , 128.3 , 128.6 ,

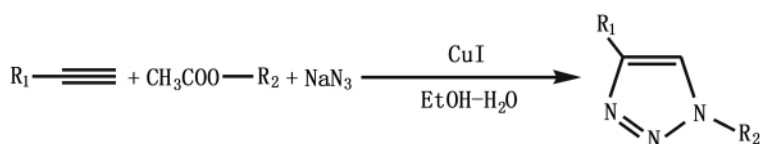


图1 三分子反应合成1,4-二取代-1,2,3-三氮唑衍生物反应示意图

Fig.1 The reaction diagram of three molecule synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole derivatives

表2 三分子反应合成1,4-二取代-1,2,3-三氮唑^a

Tab.2 Three molecule synthesised of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles

序号	R_1	R_2	产物	产率/%
1	Ph	PhCH_2	a	91
2	Ph	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	b	90
3	Ph	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	c	87
4	Ph	$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	d	86
5	Ph	$4\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	e	85
6	$\text{Me}_2(\text{OH})\text{C}$	PhCH_2	f	84
7	Me_3Si	PhCH_2	g	86
8	Ph	Me	h	87
9	Ph	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	i	83
10	Ph	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	j	82
11	Ph	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	k	92
12	$\text{Me}_2(\text{OH})\text{C}$	$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	l	84
13	Me_3Si	$4\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	m	83
14	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$	Me	n	84
15	$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	Me	o	88

a: 产物a~h为已知化合物,经IR、 ^1H NMR、元素分析鉴定;产物i~o为未知化合物,经IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、DEPT、HR-MS、元素分析鉴定; b: 产物分离后得到的产率

129.5, 129.9, 130.2, 131.5, 137.1, 147.5; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : 23.2, -53.4, 119.4, 125.5, 128.3, 128.6, 129.5, 129.9; HR-MS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ [M^+]: 249.3155, 实验值: 249.3149; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ 元素含量计算值: C 77.08; H 6.06; N 16.86. 实验值: C 77.04; H 6.09; N 16.87.

化合物 j: IR (KBr) 3 122, 1 464, 1 228, 1 138, 974 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 ~ 7.75 (m, 2H, ArH), 7.64 (s, 1H, =CH), 7.44 ~ 7.29 (m, 7H, ArH), 5.55 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 53.6, 119.7, 125.3, 128.5, 128.7, 129.5, 130.3, 130.5, 132.6, 134.1, 147.8; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : -53.8, 119.9, 125.5, 128.7, 128.9, 129.7, 130.6; HR-MS 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$ [M^+]: 269.7338, 实验值: 269.7330; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$ 元素含量计算值: C 66.80; H 4.48; N 15.58. 实验值: C 66.18; H 4.49; N 15.59.

化合物 k: IR (KBr) 3 119, 1 460, 1 225, 1 135, 973 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 ~ 7.76 (m, 2H, ArH), 7.64 (s, 1H, =CH), 7.55 ~ 7.50 (m, 2H, ArH), 7.37 ~ 7.28 (m, 5H, ArH), 5.56 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 53.6, 119.5, 125.3, 128.5, 128.8, 130.1, 131.7, 132.5, 133.6, 147.7; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : -53.6, 119.5, 122.3, 125.3, 128.5, 128.8, 131.7, 132.5; HR-MS 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Br}$ [M^+]: 314.1848, 实验值: 314.1840; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Br}$ 元素含量计算值: C 57.34; H 3.85; N 13.38. 实验值: C 57.31; H 3.86; N 13.40.

化合物 l: IR (KBr) 3 596, 3 121, 1 513, 1 464, 1 346, 1 221, 1 136, 972 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.17 (d, 2H, $J=8.31$ Hz, ArH), 7.98 (s, 1H, =CH), 7.74 (d, 2H, $J=8.25$ Hz, ArH), 5.78 (s, 2H, CH_2), 1.52 (s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR(75 MHz, $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 27.3, 55.1, 67.7, 121.2, 124.3, 128.9, 141.7, 142.6, 152.3; DEPT(75 MHz, $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 27.3, -55.1, 121.2, 124.3, 128.9; HR-MS 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+]: 262.2676, 实验值: 262.2675; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ 元素含量计算值: C 54.96; H 5.38; O 18.30; N 21.36. 实验值: C 54.95; H 5.37; O 18.31; N 21.37.

化合物 m: IR (KBr) 3 115, 2 226, 1 463, 1 221, 1 131, 973 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (s, 1H, =CH), 7.73 (d, 2H, $J=8.33$ Hz, ArH), 7.36 (d, 2H, $J=8.27$ Hz, ArH), 5.68 (s, 2H, CH_2), 0.39 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 0.83, 54.1, 111.4, 117.5, 129.0, 129.3, 132.8, 133.5, 150.1; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : 0.82, -54.2, 129.1, 129.4, 132.9; HR-MS 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{Si}$ [M^+]: 256.3834, 实验值: 256.3833; $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{Si}$ 元素含量计算值: C 60.90; H 6.29; N 21.85. 实验值: C 60.59; H 6.28; N 21.86.

化合物 n: IR (KBr) 3 118, 1 467, 1 224, 1 138, 974 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.61 (s, 1H, =CH), 7.80 (d, 2H, $J=8.33$ Hz, ArH), 7.62 (d, 2H, $J=8.30$ Hz, ArH), 4.25 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 38.0, 120.9, 123.0, 127.1, 129.7, 131.8, 145.3; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : 38.0, 120.9, 127.1, 129.7; HR-MS 计算值 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{Br}$ [M^+]: 238.0872, 实验值: 238.0871; $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{Br}$ 元素含量计算值: C 45.40; H 3.39; N 17.65. 实验值: C 45.41; H 3.40; N 17.66.

化合物 o: IR (KBr) 3 118, 1 510, 1 463, 1 343, 1 221, 1 135, 973 cm^{-1} ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.85 (s, 1H, =CH), 8.32 (d, 2H, $J=8.36$ Hz, ArH), 8.13 (d, 2H, $J=8.32$ Hz, ArH), 4.28 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 37.8, 123.8, 124.4, 126.0, 136.7, 144.4, 146.5; DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ : 37.8, 123.8, 124.4, 126.0; HR-MS 计算值 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ [M^+]: 204.1882, 实验值: 204.1881; $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ 元素含量计算值: C 52.94; H 4.44; N 27.44; O 15.67. 实验值: C 52.92; H 4.43; N 27.45; O 15.69.

参考文献:

- [1] TORNØE C W, CHRISTENSEN C, MELDAL M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides[J]. J Org Chem 2002, 67(9): 3 057-3 064.
- [2] HUISGEN R, SZEIMIES G, MOBIUS L. 1,3-Dipolar cycloadditions XXXII. Kinetics of the addition of organic azides to carbon-carbon multiple bonds[J]. Chem Ber 1967, 100(8): 2 494-2 507.
- [3] ROSTOVTSSEV V V, GREEN L G, FOKIN V V, et al. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes angew[J]. Chem Int Ed 2002, 41(14): 2 596-2 599. (下转第 457 页)

Abstract: The chemical constituents of *Myrica esculenta* were studied and thirteen compounds were isolated by the method of silica gel column chromatography and recrystallization. Their structures were elucidated as myricitrin(1), myricanol(2), myricanone(3), gallic acid(4), ethyl β -D-glucopyranoside(5), β -hydroxybenzaldehyde(6), isovanillin(7), 4-methoxybenzoic acid(8), 4-(hydroxymethyl) phenol(9), β -rosasterol(10), β -sitosterol(11), daucosterol(12) by spectral data analysis and comparison with the reported data and standard samples. The structure of compound 2 was also confirmed by X-ray diffraction for the first time.

Key words: *Myrica esculenta*; chemical constituents; diarylheptanoid

* * * * *
(上接第452页)

- [4] 刘连伟, 郭文博, 李晓川, 等. 点击化学合成杯芳烃衍生物的研究进展[J]. 2010, 30(12): 1960-1974.
- [5] SUMERLIN B S, VOGT A P. Macromolecular engineering through click chemistry and other efficient transformations[J]. *Macromolecules* 2010, 43(1): 1-13.
- [6] 赵正达, 袁伟忠, 顾书英, 等. 点击化学及其在生物医学领域的应用[J]. 2010, 22(2/3): 417-426.
- [7] CHRISTIAN G, ESRA O, ARIE A, et al. Reusable polymer-supported catalyst for the [3+2] Huisgen cycloaddition in automation protocols[J]. *J Org Lett* 2006, 8(8): 1689-1692.
- [8] HASHEMS S, REZA K, MOHAMMAD D. Copper nanoparticles on charcoal for multicomponent catalytic synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from benzyl halides or alkyl halides, terminal alkynes and sodium azide in water as a "green" solvent[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2009, 351(1/2): 207-218.
- [9] TAHIRA S, SATYA P. Silica functionalized Cu(I) as a green and recyclable heterogeneous catalyst for the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition in water at room temperature[J]. *Catalysis Letters* 2010, 136(3/4): 260-265.
- [10] PRASAD A, WIM D, VALERY V F, et al. A Microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction[J]. *J Org Lett* 2004, 6(23): 4223-4225.
- [11] 扈艳红, 刘世领, 仝钦宇. 1,3-偶极环加成反应合成 1-(取代苄基)-1,2,3-三唑类化合物[J]. *有机化学* 2004, 24(10): 1228-1232.

Three-molecule (sodium azide, alkynes and acetic ester) reaction synthesised of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles

LI Hai-gen, XIONG Zhi-xin

(College of Chemistry and Bioengineering, Key Laboratory of Jiangxi University for Applied Chemistry and Chemical Biology, Institute of Applied Chemistry, Yichun University, Yichun 336000, China)

Abstract: Triazole is an important organic compound. In this article, we synthesised 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles with three molecule reaction. A three-molecule reaction was used to prepare a series of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles from corresponding sodium azide, alkynes and acetic ester via CuI catalyst, with a yield of 82%—92%. This click process eliminates the need to handle organic azides and make this process even more friendly, safe and high efficiency.

Key words: 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles; click chemistry; acetic ester