硅烷偶联化壳聚糖负载 CuBr 高活性催化合成 1,2,3-三唑化合物

江云兵 王彦龙 韩 骞 朱荣俊 熊兴泉*

(华侨大学材料科学与工程学院 厦门 361021)

摘要 以壳聚糖为原料, 将其与 *N*-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基三乙氧基硅烷(AAPTS)反应制得胺基功能化的壳聚糖(CS-AAPTS), 然后将 CS-AAPTS 与 CuBr 进行络合制备得到负载型催化剂(CS-CuBr). 通过 FT-IR, TGA, XRD 以及 EDX 等分析方法对 CS-CuBr 催化剂进行表征. 结合微波辐射技术以及“一锅法”合成策略, 以 CS-CuBr 为催化剂催化有机炔、卤代烷以及 NaN_3 之间的环加成反应制备 1,2,3-三唑. 结果表明, CS-CuBr 具有良好的催化性能, 微波辐射功率为 480 W, 温度为 70 °C 条件下, 可快速合成出 1,2,3-三唑类化合物. CS-CuBr 易回收和重复使用, 重复使用 4 次后仍可保持良好收率. 初步放大实验表明, 1,2,3-三唑类化合物能够以 94% 的收率以十数克规模制备.

关键词 壳聚糖; 异相催化剂; 微波促进; 一锅法; 1,2,3-三唑类化合物; CuAAC 反应

Highly Efficient Synthesis of 1,2,3-Triazoles Catalyzed by Silane Coupled Chitosan-CuBr Catalyst

Jiang, Yunbing Wang, Yanlong Han, Qian Zhu, Rongjun Xiong, Xingquan*

(College of Materials Science and Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021)

Abstract *N*-(2-Aminoethyl)-3-aminopropyltriethoxysilane-modified chitosan (CS-AAPTS) was successfully prepared by simply refluxing the corresponding CS and AAPTS in toluene solution. Subsequently, CS-AAPTS bound CuBr (CS-CuBr) was synthesized by the reaction of CS-AAPTS with CuBr in DMF at room temperature under N_2 atmosphere. The obtained catalyst was characterized by FT-IR, TGA, XRD and EDX. The catalytic performances were evaluated in one-pot multicomponent copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction under microwave-assisted condition. CS-CuBr was found to exhibit obvious catalytic activity to rapidly prepare 1,2,3-triazole compounds under the microwave irradiation power of 480 W and 70 °C operating conditions. Furthermore, the catalyst could be easily recovered by simple filtration and recycled at least 4 cycles without significant loss of activity, and the preparation of 1,2,3-triazoles could be scaled up to multiple-gram conveniently with a yield up to 94%.

Keywords chitosan; heterogeneous catalyst; microwave-assisted; one-pot; 1,2,3-triazoles; CuAAC reaction

三唑化合物已经被证明是一类具有潜在的抗病毒、抗菌、抗细胞增殖等药物活性的一类化合物, 并且在生物、制药等方面充当着举足轻重的角色^[1]. 在药物分子中, 普遍含有三唑杂环结构, 其中最常见最典型的是含有 1,2,3-三唑杂环结构的化合物^[2]. 该类化合物因具有良好的药物及生物活性, 备受广大药物化学和有机化学工作者的关注. 到目前为止, 对于 1,2,3-三唑类化合物的合成方法有多种, 其中最绿色、可靠以及高效的方法

当属微波或超声促进的 Cu(I)催化的“一锅法”叠氮-炔环加成反应(CuAAC 反应)^[3-6]. 早些年, CuAAC 反应的研究主要集中在均相反应体系方面^[7,8]. 然而, 对均相催化体系而言, 铜催化剂不能重复使用, 且在反应结束后与产品不易分离, 因而导致金属铜催化剂会污染产品. 由于铜会在生物体内积累从而产生细胞毒性, 这些缺点在很大程度上限制了由均相催化体系制备的 1,2,3-三唑类化合物在医药生物领域的应用. 随后发展了叠氮与活

* E-mail: xxqluli@hqu.edu.cn

Received April 14, 2014; revised May 20, 2014; published online June 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21004024), the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2011J01046), the Program for New Century Excellent Talents in Fujian Province (No. 2012FJ-NCET-ZR03) and the University Distinguished Young Research Talent Training Program of Fujian Province (No. 11FJPY02) and the Promotion Program for Young and Middle-aged Teacher in Science and Technology Research of Huaqiao University (No. ZQN-YX103).

国家自然科学基金(No. 21004024)、福建省自然科学基金(No. 2011J01046)、福建省“高校新世纪优秀人才支持计划”(No. 2012FJ-NCET-ZR03)和福建省“高校杰出青年科研人才培养计划”(No. 11FJPY02)以及“华侨大学中青年教师科研提升资助计划”(No. ZQN-YX103)资助项目.

泼炔之间的无铜催化体系,这类催化体系可以较好的克服均相铜催化体系的缺点^[9,10]。但是,这些催化体系往往受限于反应底物的种类以及中间体的制备成本,并且在反应过程中使用有机溶剂,显然不够环保经济,难以满足绿色化学的要求。随后,采用负载型异相铜催化剂也可以有效解决均相催化体系的这一缺陷^[11]。一方面,异相铜催化剂具有操作简便、反应条件温和、催化剂易回收和能重复使用的优点。另一方面,这类体系可以大大降低产品中铜的污染问题。目前,成功利用固体材料负载 Cu(I)催化 CuAAC 反应已有报道,如磁性纳米粒子^[6,12~15]、SiO₂^[16~20]、碳基质^[21,22]以及聚合物等^[23~26]。然而,以上催化剂载体或制备步骤较为繁琐、成本较高,或很难进行生物降解而导致环境污染。

近年来,随着人们对绿色与可持续化学理念的不断深入,利用环境友好型的固载材料负载金属催化有机反应已经受到重视。天然高分子具有价廉易得、易于功能化、易生物降解等特点,因此天然高分子负载金属催化有机反应得到广泛的关注。其中,比较典型的当属壳聚糖。壳聚糖具有多胺基与羟基结构特点,这些结构特点不仅使其具有亲水性、易降解等优点,重要的是它容易被进行化学修饰以接枝更多的功能性基团。因此,壳聚糖已成为一个异相反应的绿色载体材料,被广泛应用于多种反应中^[27,28]。

基于绿色以及可持续化学的新理念,本论文以来源丰富,廉价易得以及生物可降解的壳聚糖为异相载体负载 Cu(I)制得异相催化剂 CS-CuBr,然后在利用微波辅助作用下,在绿色溶剂水中,进行叠氮-炔一锅三组分反应合成一系列 1,2,3-三唑类化合物,如 Scheme 1 所示。

1 结果与讨论

1.1 催化剂的铜含量测定与红外分析

催化剂中铜负载量可以通过原子吸收光谱仪分析测定。具体操作步骤如下:称取适量的含铜催化剂于 250 mL 烧杯中,用 30 mL 体积比 1:1 的 HNO₃/H₂O 过夜消解。按此方法称量三份不同质量的催化剂配制三种不同浓度的样液,进行测量,将测得的样品吸光度和铜标准溶液的吸光度曲线进行比较,可得样液中铜含量平均值,经过换算测得平均铜含量为 0.349 mmol/g。

采用 FT-IR 对 CS, CS-AAPTS 及 CS-CuBr 进行表征,见图 1 所示。在 CS 的红外光谱图中 3423 cm⁻¹ 为 OH 和 NH₂ 伸缩振动峰,2919, 2877 cm⁻¹ 为壳聚糖骨架上的亚甲基的振动峰,1648 cm⁻¹ 以及 1600 cm⁻¹ 出现强峰,这是由于残留的酰胺键以及氨基的面内弯曲振动引起的。相比较,CS-AAPTS 的红外谱图有所变化,最为明显的是在氨基的面内弯曲振动峰 1600 cm⁻¹ 移到 1587 cm⁻¹。

Scheme 1

图 1 CS (a), CS-AAPTS (b)及 CS-CuBr (c)的红外谱图
Figure 1 FT-IR spectra of CS (a), CS-AAPTS (b) and CS-CuBr (c)

以上结果表明,硅烷偶联剂已成功接枝壳聚糖骨架上。另外,与图 1(b)相比,在 CS-CuBr (c)的红外谱图中,相应的红外峰又有不同程度的移动,1647, 1587 cm⁻¹ 处两吸收峰分别向高波数移动到 1656, 1591 cm⁻¹。这些不同程度的变化均表明金属离子已成功与功能化壳聚糖螯合。在三组谱图中, β -D-型吡喃糖的特征吸收峰均存在 898 cm⁻¹ 附近,表明胺基功能化后壳聚糖的吡喃环并未被破坏,保持了骨架的完整性。

1.2 催化剂的热重分析

利用热重分析(TGA)对 CS, CS-AAPTS 以及 CS-CuBr 的热稳定性进行分析,见图 2 所示。由图可知,硅烷偶联化前后的壳聚糖在 100 °C 左右均会出现失去吸

附水阶段分别约为 5.0% 和 10.0%。图 2(a) 表明壳聚糖在 261 °C 开始发生壳聚糖骨架的降解。从图 2 可知功能化壳聚糖 CS-AAPTS 和 CS-CuBr 的起始降解温度均有所下降, 分别出现在 248 和 230 °C, 可能的原因主要是接枝在壳聚糖骨架上偶联剂破坏了原来壳聚糖分子之间的强氢键作用, 但本身又形成了新的氢键, 因此不至于稳定性太差。从热重分析数据来看, 由于 CS-CuBr 在 230 °C 以内除了失去吸附水外, 没有发生明显的失重行为, 因此该催化剂在 230 °C 范围内仍然具有较好的热稳定性, 可以满足研究的反应的催化剂所需的使用温度。

图 2 CS (a), CS-AAPTS (b) 以及 CS-CuBr (c) 的热重分析
Figure 2 TGA of CS (a), CS-AAPTS (b) and CS-CuBr (c)

1.3 催化剂的 X 射线粉末衍射光谱分析

图 3 为 CS, CS-AAPTS 及 CS-CuBr 的 X 射线粉末衍射(XRD)谱图。由图 3(a)可知, 壳聚糖是一种结晶性的高分子多糖。在 2θ 为 12.4°, 20.8° 附近出现较强的衍射峰。图 3(b)表明硅烷偶联化后的 CS 的结晶性能变的更复杂, 主要强峰变弱, 12.4° 附近的衍射峰极大的减弱; 同时在 2θ 为 4.2°, 14.2°, 17.0° 以及 17.4° 附近出现四个新的衍射峰。这主要是由于硅烷偶联剂中的引入破坏壳聚糖大分子链之间或者大分子链内的氢键作用, 同时新功能化上去的氨基与骨架上的胺基基团和羟基基团形成新的氢键作用, 从而导致结晶性能的变化复杂。另外, 由图 3(c)可以看出, 在与铜络合后, 4.2°, 14.2°, 17.0° 以及 17.4° 衍射峰基本消失, 而 12.0° 衍射峰重新出现, 可能原因是新引入的偶联剂上的氨基与铜络合使得 CS-AAPTS 分子内或分子间的氢键进一步发生变化, 使其结晶形态发生变化。另外, 催化剂的 XRD 谱图上未出现铜盐的晶型峰, 说明铜盐均匀分散在该生物聚合物载体上面。

1.4 催化剂的扫描电镜/X 射线能谱分析

CS-AAPTS 负载的铜元素可以通过扫描电镜/X 射线能谱(SEM/EDX)进行分析。图 4A 为催化剂 CS-CuBr

图 3 CS (a), CS-AAPTS (b) 及 CS-CuBr (c) 的 XRD 谱图
Figure 3 XRD patterns of CS (a), CS-AAPTS (b) and CS-CuBr (c)

表面的铜元素分布, 图 4B 为催化剂连续使用 4 次后的铜元素分布图。从图 4A 中可看出, 铜元素均匀分布在载体 CS-AAPTS 基体上, 使用 4 次后的催化剂中铜元素仍能均匀分布在上面, 且可以看出与未使用的 CS-CuBr 催化剂相比, 循环 4 次后的催化剂中铜元素的含量有降低的趋势。

图 4 CS-CuBr 使用前后的 SEM/EDX 谱图
Figure 4 SEM/EDX images of the fresh CS-CuBr and the re-used CS-CuBr catalyst

2 催化剂催化性能的研究

2.1 反应条件优化

本实验采用溴化苄与苯乙炔之间的 CuAAC 反应作为模型反应, 研究了两种不同的条件对反应的影响, 实验结果见表 1 所示。从表中可看出在甲苯, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)以及乙腈(Entries 1~3)等有机溶剂中, 该体系的反应结果并未达到预期效果, 而在无水乙醇(Entry 4)中, 反应产物收率可达到 71%, 这可能原因是基于该催化剂载体本身结构的特点, 具有多羟基、多胺基等亲水性基团, 因此在水相中的分散性较好, 易溶胀, 使该催化剂能够有效催化反应。由于水是一种环境友好型的溶剂, 为了探索出最佳反应条件, 进一步选择水作为该模型反应的溶剂。结果表明, 在水相条件下该模型反应产率最多只能到 81% (Entry 5), 这主要是由于反应底物以及相对应的产物在水中的溶解性差导致的。为了

使上述反应达到更好的收率, 进一步研究了在水相条件下相转移催化剂对该反应的影响(Entries 6~10). 从表中可以看出, 与其他相转移剂相比较, 在相同的反应条件下, 四丁基溴化铵(TBAB)对反应的效果最明显, 产率可高达 94%.

表 1 相转移剂对反应的影响^a

Table 1 Effect of phase transfer catalysts on CuAAC reaction

Entry	Solvent	Phase transfer catalyst	Yield ^b /%
1	Toluene	—	Trace
2	DMF	—	29
3	CH ₃ CN	—	Trace
4	EtOH	—	71
5	H ₂ O	—	81
6	H ₂ O	TMAI	87
7	H ₂ O	TBAC	92
8	H ₂ O	TBAB	94
9	H ₂ O	PEG-400	64
10	H ₂ O	PEG-1000	56

^a Reaction conditions: benzyl bromide (1.46 mmol), phenyl acetylene (1.60 mmol), NaN₃ (1.60 mmol), CS-CuBr (0.05 g, 1.7 mol% Cu) and deionized water (5.0 mL) at 70 °C, 480 W, 17 min. ^b Isolated yields.

2.2 最佳催化剂的筛选

为考察铜元素在反应中的作用, 本实验以溴化苄与苯乙炔之间的反应作为模型反应, 研究几种不同的催化剂对该反应的影响, 实验结果见表 2. 从表中可知在不含有铜元素的催化剂作用下, 不管是在传统加热条件下还是在微波辐射下收率均较低(Entries 1~3). 相比较而言, 含铜催化剂可以较好的催化该反应的进行, 产物收率可达到 60%~80% (Entries 5~8), 其中使用 CuBr 作为催化剂所得产物的收率在传统加热和微波辐射条件下较其他含铜催化剂的所得收率较高(Entry 4). 当使用 CS-CuBr 作催化剂时, 在微波辐射的条件下, CS-CuBr 能够高效催化 CuAAC 反应的进行(Entry 9), 与其他催化剂条件相比较, CS-CuBr 催化剂在传统的加热条件下亦表现出高催化活性. 值得一提的是, 在该反应体系中微波辐射也起到很好的促进作用, 不仅减少了反应时间, 同时提高了产率(Entries 4~9), 这与微波加热的方式有关, 微波加热属于分子内加热, 具有高加热效率. 从以上结果可以明显的发现, 所制备的催化剂 CS-CuBr 具有更优的催化活性.

2.3 CS-CuBr 催化合成 1,2,3-三唑类化合物研究

为验证该催化剂的高效性及普适性, 在上述优化条件下, 通过水相微波“一锅法”的策略, 采用不同活性的卤代物与端基炔进行 CuAAC 反应合成一系列 1,2,3-三唑类化合物, 实验结果见表 3 所示. 该催化剂在水相中可高效率、高选择性地催化不同的卤代物与炔之间的 CuAAC 反应得到 1,2,3-三唑类化合物. 但是芳香卤代物

表 2 水相中不同催化剂对 CuAAC 反应的影响^a

Table 2 Effect of catalysts on the CuAAC reaction in water^a

Entry	Catalyst	Time/min		Yield ^d /%	
		A ^b	B ^c	A ^b	B ^c
1	No catalyst	17	240	11	<5
2	CS	17	240	20	<5
3	CS-AAPTS	17	240	<5	<5
4	CuBr	17	240	86	82
5	CuCl	17	240	80	80
6	Cu(NO ₃) ₂ ^e	17	240	70	64
7	Cu(OAc) ₂ ^e	17	240	67	65
8	CuCl ₂ ^e	17	240	69	73
9	CS-CuBr	17	240/17	94	91/65

^a Reaction conditions: benzyl bromide (1.46 mmol), phenyl acetylene (1.60 mmol), and NaN₃ (1.60 mmol), TBAB (0.03 g) and deionized water (5.0 mL) at 70 °C. ^b A: 480 W microwave irradiation. ^c B: Traditional heating. ^d Isolated yields. ^e Cu(II) salt and sodium ascorbate.

和烷烃卤代物的反应活性不同, 芳烃卤代物的活性总体要比烷烃卤代物的活性高(Entries 1~13). 另外, 对于芳香端基炔与烷烃端基炔也存在一定的活性差异(Entries 1, 3, 6, 7, 10~12), 芳香端基炔在该催化体系中表现出更好的活性. 对于芳香族端基炔上带有的不同的功能性基团在该反应体系中并没有表现出显著的影响(Entries 3~9), 说明该催化剂对于带有不同基团的端基炔仍具有高效的催化活性.

2.4 催化剂循环使用性能研究

对于异相催化剂, 重复使用次数是一个重要的指标, 本论文考察了 CS-CuBr 重复使用性能. 反应结束后, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 体系中催化剂再经过滤, 洗涤, 回收使用. 催化剂的重复使用性能见图 5. 结果发现, 催化剂至少可以重复使用 4 次, 催化剂重复使用 4 次的产率仍能达到 83%. 但与催化剂首次使用相比较, 催化活性仍有一定的减弱, 可能是催化剂中负载铜的流失造成的. 对使用 4 次的 CS-CuBr 铜含量的测试表明, 其中的铜含量由最初的 0.349 mmol/g 降低至 0.211 mmol/g.

2.5 放大反应的初步研究

对苄氯与苯乙炔之间的反应进行放大化研究, 如表 4 所示. 结果表明, 当从 10 mmol 增加到 60 mmol 时(Entries 1~4), 该催化剂仍能较好的催化活性, 产率最高可达 94%. 当以 20 mmol 的反应规模进行催化剂的循环次数研究时(Entries 5~7), 发现该催化剂能循环使用至少 4 次, 产率分别为 90%, 91%, 80%, 77%.

3 结论

利用价廉易得, 易功能化以及可生物降解的天然高

表 3 微波一锅法策略制备 1,2,3-三唑化合物^a
Table 3 One-pot synthesis of 1,2,3-triazoles under microwave condition

Entry	R ¹ X	R ² -C≡CH	Product	Time/min	Yield ^b /% (Ref.)
1				17	92 ([29])
2				17	91 ([29])
3				17	90 ([26])
4				17	92 ([26])
5				17	90 ([15])
6				17	88 ([6])
7				17	88 ([30])
8				22	87 ([15])
9				19	94 ([31])
10				17	94 ([32])
11				17	88 ([33])
12				17	82 ([34])
13				25	82 ([6])

^a Reaction conditions: halide (benzyl, allyl or alkyl halide, 1.46 mmol), alkyne (1.60 mmol) and NaN₃ (1.60 mmol), TBAB (0.03 g), CS-CuBr (0.05 g, 1.7 mol% Cu), deionized water (5.0 mL) at 70 °C, 480 W. ^b Isolated yields.

分子壳聚糖, 通过简单的两步法成功制备出异相催化剂 CS-CuBr. 通过绿色的合成途径, 采用水相微波一锅法策略, 利用该催化剂催化不同卤代物与端基炔之间的 CuAAC 反应, 高收率的制得一系列 1,2,3-三唑类化合物. 该方法具有催化剂易得, 反应条件温和, 反应时间短,

产率优良, 后处理简单方便等优点. 同时, 催化剂可重复使用至少 4 次, 仍然有较好的活性. 初步放大反应研究表明, 1,2,3-三唑类化合物能够以 94% 的收率并以十数克规模制备.

图5 CS-CuBr 的重复使用性能

Figure 5 Reusabilities of CS-CuBr

表4 放大反应研究^a

Table 4 Results of the scale-up reaction

Entry	Scale/mmol	Yield ^b /%
1	10.0	91
2	20.0	90
3	40.0	92
4	60.0	94
5 ^c	20.0	91
6 ^d	20.0	80
7 ^e	20.0	77

^a Reaction condition: acetylene derivatives, benzyl chloride, NaN_3 , TBAB, CS-CuBr, deionized water at 70 °C, 480 W. ^b Isolated yields. ^c Catalyst recycled from Entry 2 used for 2 nd run; ^d 3 rd run. ^e 4 th run.

4 实验部分

4.1 仪器与试剂

MAS-III 型微波化学反应器; IR 采用 Nicolet Nexus 470 型 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片); XRD 采用 Bruker D8 Advance X 射线衍射仪测定; TGA 用 Shimadzu DTG-60H 上测定, 氮气保护下, 升温速率为 10 °C/min; AAS 采用 Varian AA275 原子吸收光谱仪测定, 以铜标准溶液为标样, 测定吸光度; 显微镜熔点仪, 河南予华仪器有限公司; EDX 采用 7021 型号测定; ^1H NMR 采用 Bruker DMX 400 MHz NMR 仪测定(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标).

壳聚糖: 脱乙酰度 > 85%, 分子量为 1.06×10^5 , 浙江金壳生物化学有限公司; 溴化亚铜为分析纯, 上海晶纯试剂有限公司, 使用前经醋酸溶解洗去变质溴化亚铜, 再用乙醚洗涤, 真空干燥; 叠氮化钠等其他试剂均为分析纯, 未经处理直接使用. 溴化苄, 氯化苄等卤代物为分析纯, 国药集团化学试剂有限公司. 苯乙炔, *N*-(2-氨基乙基)-3-氨基三甲氧基硅烷, 工业级, 市售. 其他炔衍生物为实验室自制.

4.2 CS-CuBr 催化剂的制备

将适量的 *N*-(2-氨基乙基)-3-氨基三甲氧基硅烷(1.5 g)溶于甲苯(20.0 mL)中, 然后滴入置有一定量的壳聚糖

(3.0 g)于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入甲苯(50.0 mL), 110 °C 加热回流搅拌 24 h. 冷却至室温, 过滤, 用乙醇洗涤(5.0 mL $\times$ 3), 得淡黄色粉末状固体 CS-AAPTS, 真空干燥备用. 然后称取一定量的 CS-AAPTS (2.0 g)置于 50 mL 两口圆底烧瓶中, 加入 DMF (20.0 mL), 在氮气氛围下, 加入适量的 CuBr, 室温搅拌 12 h, 过滤、洗涤、得到负载型催化剂 CS-CuBr, 真空干燥备用.

4.3 1,2,3-三唑类化合物的合成

在 20 mL 反应试管中依次加入卤代物(1.46 mmol), H_2O (5.0 mL), NaN_3 (1.60 mmol), 端基炔化合物(1.60 mmol), 相转移剂(0.03 g)以及催化剂 CS-CuBr, 在温度为 70 °C, 微波辐射功率为 480 W 的微波化学反应器中搅拌进行反应, TLC 跟踪反应进程, 反应结束后, 冷却, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 重结晶得纯净 1,2,3-三唑化合物. 所合成的三唑化合物经 FT-IR, ^1H NMR 等表征.

1-苄基-4-苄基-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entries 1, 2): 白色固体, m.p. 128~129 °C(文献值^[29]128~130 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.47~7.38 (m, 5H), 7.37~7.31 (m, 3H), 5.60 (s, 2H); FT-IR (KBr) ν : 3015, 2950, 2905, 2850, 2731, 1607, 1580, 1491, 1450, 1428, 1360, 1327, 1221, 1138, 1071, 1044, 970, 766, 728, 694 cm^{-1} .

1-苄基-4-(4-羟甲基苯氧基)-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entries 3, 4): 白色固体, m.p. 100~101 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.26 (s, 1H), 7.45~7.28 (m, 5H), 7.23 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.00~6.92 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.03 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=5.7$ Hz, 2H); FT-IR (KBr) ν : 3374, 3142, 3066, 3034, 2928, 2872, 1610, 1587, 1510, 1459, 1433, 1386, 1330, 1300, 1238, 1174, 1120, 1010, 860, 825, 746, 719 cm^{-1} .

(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸甲酯(Table 3, Entries 5, 6): 白色固体, m.p. 122~123 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=17.6, 9.9$ Hz, 5H), 7.30 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.47 (s, 2H); FT-IR (KBr) ν : 3115, 3061, 2966, 2948, 2873, 1714, 1599, 1494, 1450, 1440, 1398, 1314, 1270, 1218, 1119, 1097, 1072, 1051, 1026, 958, 865, 825, 808, 795, 763, 705 cm^{-1} .

4-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 7): 白色固体, m.p. 91~92 °C(文献值^[30]91~92 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (s, 1H), 7.44~7.34 (m, 3H), 7.31~7.25 (m, 2H), 6.96~6.88 (m, 2H), 6.87~6.80 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3435, 3130, 3090, 3041, 3007, 2945, 2910, 2871, 2840, 1508, 1462, 1449, 1406, 1289, 1224,

1120, 1046, 821, 774, 698 cm^{-1} .

甲基 2-[(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]苯甲酸酯(Table 3, Entry 8): 白色固体, m.p. 108~109 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.29 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3151, 3075, 3034, 2952, 1722, 1598, 1432, 1245, 1083, 815, 765, 704 cm^{-1} .

1-苄基-4-苯氧甲基-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 9): 白色固体, m.p. 119~120 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[31]119~121 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.27 (s, 1H), 7.48~7.19 (m, 7H), 7.15~6.80 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H); FT-IR (KBr) ν : 3136, 2930, 2878, 1595, 1493, 1460, 1430, 1384, 1357, 1335, 1293, 1245, 1221, 1175, 1118, 1079, 1054, 1030, 1006, 985, 891, 858, 819, 755 cm^{-1} .

1-苄基-4-己基-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 10): 白色固体, m.p. 62~63 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[32]62~63 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.34 (m, 3H), 7.32~7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.75~2.67 (m, 2H), 1.65 (dt, $J=15.4, 7.5$ Hz, 2H), 1.44~1.33 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3433, 3115, 3064, 3034, 2958, 2924, 2874, 2856, 1556, 1494, 1456, 1332, 1311, 1215, 1176, 1053, 856, 748, 705 cm^{-1} .

1-苄基-4-庚基-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 11): 白色固体, m.p. 32~33 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[33]33 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.33 (m, 3H), 7.31~7.24 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.75~2.65 (m, 2H), 1.71~1.59 (m, 2H), 1.39~1.25 (m, 4H), 0.90 (dd, $J=9.3, 4.6$ Hz, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3115, 3064, 3034, 2956, 2928, 2856, 1552, 1494, 1456, 1336, 1213, 1130, 1053, 1028, 860, 725, 705 cm^{-1} .

1-苄基-4-辛基-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 12): 白色固体, m.p. 54~55 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[34]54.5~54.6 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.34 (m, 3H), 7.30~7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.76~2.67 (m, 2H), 1.66 (dt, $J=15.4, 7.5$ Hz, 2H), 1.42~1.26 (m, 6H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3443, 3115, 3064, 3034, 2953, 2926, 2854, 1552, 1494, 1458, 1327, 1213, 1130, 1055, 1030, 858, 732, 704 cm^{-1} .

1-丁基-4-(4-羟甲基苯氧甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(Table 3, Entry 13): 白色固体, m.p. 73~74 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21(s, 1H), 7.28~7.20 (m, 2H), 7.03~6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (dt, $J=11.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H),

1.86~1.73 (m, 2H), 1.33~1.18 (m, 2H), 0.93~0.84 (m, 3H); FT-IR (KBr) ν : 3372, 3142, 2960, 2933, 2871, 1611, 1586, 1511, 1463, 1383, 1299, 1239, 1175, 1145, 1113, 1010, 860, 828 cm^{-1} .

4.4 放大反应初步研究

以苯乙炔、 NaN_3 、苄氯为模型反应进行放大化的研究. 反应温度为 70 $^{\circ}\text{C}$, 微波辐射功率为 480 W. 反应一定时间后, 冷却, 乙酸乙酯萃取数次. 将催化剂过滤、洗涤. 萃取液进行减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯/石油醚重结晶得纯净的三唑类化合物, 干燥称质量. 循环使用的具体操作步骤如上.

References

- [1] Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian. J.* **2011**, 6, 2696.
- [2] Bohacek, R. S.; McMartin, C.; Guida, W. C. *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 3.
- [3] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.
- [4] Megia-Fernandez, A.; Ortega-Muñoz, M.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1797.
- [5] Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, 19, 1132.
- [6] Xiong, X. Q.; Cai, L. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 1301.
- [7] Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280.
- [8] Xiong, X. Q.; Cai, L.; Tang, Z. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1410 (in Chinese).
(熊兴泉, 蔡雷, 唐忠科, 有机化学, **2012**, 32, 1410.)
- [9] Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2182.
- [10] Becer, C. R.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4900.
- [11] Dervaux, B.; Du Prez, F. E. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 959.
- [12] Megia-Fernandez, A.; Ortega-Muñoz, M.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3306.
- [13] Hudson, R.; Li, C. J.; Moores, A. *Green Chem.* **2012**, 14, 622.
- [14] Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2012**, 14, 625.
- [15] Xiong, X. Q.; Chen, H. X.; Tang, Z. K.; Jiang, Y. B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 9830.
- [16] Nasr-Esfahani, M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Moghadam, M.; Mirkhani, V.; Tangestaninejad, S.; Amiri Rudbari, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1437.
- [17] Coelho, A.; Diz, P.; Caamano, O.; Sotelo, E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1179.
- [18] Shamim, T.; Paul, S. *Catal. Lett.* **2010**, 136, 260.
- [19] Wan, L.; Cai, C. *Catal. Lett.* **2012**, 142, 1134.
- [20] Radatz, C. S.; do Amaral Soares, L.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Rus-sowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1410.
- [21] Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8394.
- [22] Lopez Ruiz, H.; Emilio de la Cerda-Pedro, J.; Rojas-Lima, S.; Perez-Perez, I.; Viridiana Rodriguez-Sanchez, B.; Santillan, R.; Coreno, O. *ARKIVOC* **2013**, (iii), 139.
- [23] Lammens, M.; Skey, J.; Wallyn, S.; O'Reilly, R.; Du Prez, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8719.
- [24] Jalal, A.; Mosadegh, K.; Farhad, S.; Masoumeh, V. *Catal. Commun.* **2012**, 27, 17.
- [25] Roy, S.; Chatterjee, T.; Manirul Islam, S. *Green Chem.* **2013**, 15,

- 2532.
- [26] Xiong, X. Q.; Cai, L.; Jiang, Y. B.; Han, Q. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 765.
- [27] Guibal, E. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 71.
- [28] Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1839.
- [29] Wang, D.; Li, N.; Zhao, M. M.; Shi, W. L.; Ma, C. W.; Chen, B. H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2120.
- [30] Doiron, J.; Saultan, A. H.; Richard, R.; Touré, M. M.; Picot, N.; Richard, R.; Čuperlović-Culf, M.; Robichaud, G. A.; Touaibia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010.
- [31] Dilip, R. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1240.
- [32] Candelon, N.; Lastecoues, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, *6*, 741.
- [33] Khan, S. S.; Hanelt, S.; Liebscher, J. *ARKIVOC* **2009**, (xii), 193.
- [34] Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430.

(Cheng, F.)