一种合成烷基取代的 1,2,3-三唑类化合物的新方法

谢明胜 唐浩鑫 张一铭 郭真 郭海明 渠桂荣*

(河南师范大学化学化工学院 新乡 453007)

摘要 随着 1,2,3-三唑衍生物在医药、农药、材料等领域的广泛应用,其合成引起了广大化学工作者的关注.但是对 1,2,3-三唑衍生物 N(1)位官能团的转换还很少有人研究.通过碱和一价铜作为催化剂,将 N(1)位为磺酰基的 1,2,3-三唑“一锅两步”转化为 N(1)位为苄基、取代苄基、烷基或卤代烷基的 1,2,3-三唑衍生物.该方法具有反应条件温和、操作简单等特点.同时,我们根据捕捉到的反应中间体对反应机理进行了推测.

关键词 1,2,3-三唑; 官能团转换; 烷基取代; 一锅两步

A New Method for the Synthesis of Alkyl-Substituted 1,2,3-Triazole Compounds

Xie, Mingsheng Tang, Haoxin Zhang, Yiming Guo, Zhen

Guo, Haiming Qu, Guirong*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

Abstract 1,2,3-Triazole derivatives have been widely used in the fields of medicine pesticide and materials. Thus, much attention has been paid to the synthesis of various 1,2,3-triazole derivatives. However, the transformation of function group at N(1) position of 1,2,3-triazole derivatives was less studied. In this paper, in the presence of base and using copper salt as the catalyst, the sulfonyl group of 1,2,3-triazole derivatives could be transformed to other function groups in a “one-pot two-steps” manner, including benzyl, substituted benzyl, halide substituted alkyl or alkyl groups. This method exhibited mild reaction conditions and simple operation. Meanwhile, based on the captured reaction intermediate, the reaction mechanism was also proposed.

Keywords 1,2,3-triazole; function group transformation; alkyl-substituted; one-pot two-steps

1,2,3-三唑是一类重要的五元含氮杂环化合物^[1],其中, N(1)位烷基取代的 1,2,3-三唑由于其独特的化学性质,正受到化学工作者的重视^[2].如图 1 所示: 药物卢非酰胺(I), 2007 年已在欧盟上市,用于调节钠通道活性,辅助治疗局部癫痫发作和 Lennox-Gastaut 综合征^[2a]; 羧基酰胺三唑(II)是一种钙离子流阻滞剂和细胞毒剂^[2b]; 化合物 III 具有很好的抗 HIV-1 蛋白酶作用($IC_{50}=6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $K_i=1.7 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[2c].因此,寻找一种有效的方法来合成 N(1)位烷基取代的 1,2,3-三唑具有非常重要的意义.

目前,合成 1,2,3-三唑最有效的方法就是叠氮类化

合物与炔烃的 Huisgen 1,3-偶极环加成反应^[3]. 2002 年, Sharpless 小组^[4]发现一价铜盐可高效地催化末端炔烃与有机叠氮化合物的 Huisgen 环加成反应,该方法可以得到专一的 1,4-二取代 1,2,3-三唑,具有极高的选择性. 2004 年, Fokin 小组^[5]使用三唑配体(TBAT)来稳定一价铜,提高了一价铜的催化活性,在较低的催化剂用量(1 mol%)下,实现了苯乙炔与苄基叠氮的环加成反应,以较高的收率生成了相应的 N(1)位苄基取代的 1,2,3-三唑 (Scheme 1a). 接下来,一系列的配体、新的金属和有机小分子催化剂被用来促进 Huisgen 环加成反应,并取得了很好的进展^[6]. 然而,通过对 N(1)位为磺酰基的 1,2,3-

* E-mail: quguir@sina.com

Received May 27, 2015; revised August 9, 2015; published online August 25, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172059, 21372066, 21402041), the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20124104110006), and the Creative Experimental Project of National Undergraduate Students (Nos. 201310476035, 201410476027).

国家自然科学基金(Nos. 21172059, 21372066, 21402041)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20124104110006)和国家大学生创新性实验计划(Nos. 201310476035, 201410476027)资助项目.

图1 具有生物活性的N(1)位烷基取代的1,2,3-三唑

Figure 1 1,2,3-Triazole with aliphatic substitution at N(1) position exhibited biological activities

三唑^[7]的N(1)位官能团转换,来合成N(1)位为烷基取代的1,2,3-三唑的方法尚未见报道。因此,我们希望报道一种通过对N(1)位磺酰基取代的1,2,3-三唑的N(1)位官能团转换来合成N(1)位烷基取代的1,2,3-三唑类化合物的方法(Scheme 1b)。

图式1 (a)文献报道通过Huisgen环加成反应合成N(1)苄基取代的1,2,3-三唑和(b)本文通过对N(1)位磺酰基取代的三唑的官能团转换来合成N(1)位烷基取代的1,2,3-三唑

Scheme 1 (a) Previous work: synthesis of 1,2,3-triazole with aliphatic substitution at N(1) position via Huisgen cycloaddition, and b) This work: synthesis of 1,2,3-triazole with aliphatic substitution at N(1) position via functional group transformation of triazole with Ts group at N(1) position

1 结果与讨论

1.1 条件筛选

以碳酸铯作为碱,碘化亚铜作为催化剂,1-对甲苯

磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑作为原料,在1,2-二氯乙烷作为溶剂时,意外地得到了1-(2-氯乙基)-4-苯基-1,2,3-三唑(Eq. 1)。我们认为这是一种很好的官能团转换方法,即在碱性条件和一价铜催化下,1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑的对甲苯磺酰基可以转换为其他取代基。因此,选择4-苯基-1-对甲苯磺酰基-1,2,3-三唑(**1a**)与苄溴(**2a**)的反应作为模板反应,对反应的碱、催化剂用量、溶剂和温度等条件进行筛选(表1)。

表1 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑与苄溴反应条件的优化^a

Table 1 Condition screening for the reaction of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole with benzyl bromide

Entry	Base	x/mol%	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%	
					3a	4a
1	CsF	10	THF	25	10	—
2	LiHMDS	10	THF	25	Trace	—
3	Cs₂CO₃	10	THF	25	67	—
4	K ₂ CO ₃	10	THF	25	42	—
5	NaH	10	THF	25	Trace	—
6	Et ₃ N	10	THF	25	Trace	—
7	<i>t</i> -BuOK	10	THF	25	0	51
8	Cs ₂ CO ₃	20	THF	25	52	—
9	Cs ₂ CO ₃	50	THF	25	32	—
10	Cs ₂ CO ₃	100	THF	25	Trace	<5
11	Cs ₂ CO ₃	10	CH ₂ Cl ₂	25	51	—
12	Cs ₂ CO ₃	10	Toluene	25	Trace	—
13	Cs ₂ CO ₃	10	1,4-Dioxane	25	Trace	—
14	Cs ₂ CO ₃	10	MeCN	25	14	—
15	Cs ₂ CO ₃	10	DMF	25	Trace	—
16	Cs ₂ CO ₃	10	THF	100	Trace	—
17	Cs ₂ CO ₃	10	THF	60	28	—
18	Cs ₂ CO ₃	10	THF	40	43	—
19	Cs ₂ CO ₃	10	THF	0	10	—

^a Reactions conditions: 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1a**) (0.1 mmol) and benzyl bromide (**2a**) (0.12 mmol) with CuI (10 mol%); ^b Isolated yields.

首先考察不同的碱对反应的影响。从表1 Entries 1~7可以看出,碱性强弱对反应的影响很大。当碱性过大或过小时(Entries 1, 2, 5, 6),几乎没有产物生成;当使用碳酸钾或碳酸铯作为碱时,产物**3a**能够以中等的收率得到(Entries 3, 4),其中碳酸铯作为碱时,产率最高

(Entry 3, 67%). 当使用叔丁醇钾作为碱时, 却得到了脱掉对甲苯磺酰基的产物 **4a** (Entry 7, 51%). 因此, 选择碳酸铯作为碱进行下一步的条件筛选. 当对碳酸铯的用量进行筛选时发现, 随着碱的用量增加, 产率反而降低, 生成大量副产物(Entries 8~9); 当碳酸铯的用量达到一个当量时, 基本没有主要产物生成(Entry 10). 随后我们以 10 mol% 的碳酸铯作为碱, 对溶剂进行筛选(Entries 11~15). 其中, 二氯甲烷和四氢呋喃均能取得中等的收率, 但是在二氯甲烷作溶剂时, 会有一些副产物生成, 反应比较复杂, 故最终选择四氢呋喃作为溶剂对反应温度作进一步的考察(Entries 16~19). 当升高温度时, 反应液由无色变为淡黄色, 温度越高, 反应液颜色越深. 检测反应时, 发现原料 **1a** 已经消耗完全, 却几乎没有目标产物生成(Entry 16). 推测可能是在碘化亚铜的作用下, 高温使三唑原料 **1a** 分解. 当温度降为 0 °C 时, 反应明显变慢, 在相同的时间内, 转化率和产率均降低(Entry 19). 所以最佳的反应温度是 25 °C.

在对不同的铜盐进行筛选时, 氯化亚铜有一定的催化活性, 但是没有碘化亚铜收率高, 溴化亚铜不能催化反应(表 2, Entries 1~3). 当增大或减少催化剂的量时, 产率并没有增加, 但是不添加催化剂时反应就无法进行(表 2, Entries 4~7). 说明一价铜在反应中起到了至关重要的作用. 最终我们确定了该反应的最优条件: 碱为 Cs₂CO₃, 用量为 10 mol%, 催化剂为 CuI, 用量为 10 mol%, 溶剂为 THF, 反应温度 25 °C.

表 2 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑与苄溴反应催化剂的筛选^a

Table 2 Optimization of the catalyst for the reaction of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole with benzyl bromide

Entry	CuX	y/mol%	Yield ^b /%
1	CuI	10	67
2	CuCl	10	42
3	CuBr	10	Trace
4	CuI	5	59
5	CuI	20	62
6	CuI	100	60
7	CuI	0	Trace

^a Reactions conditions: 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1a**) (0.1 mmol) and benzyl bromide (**2a**) (0.12 mmol); ^b Isolated yields.

1.2 底物扩展

在上述最优条件下, 我们对一系列取代的苄溴、烷基卤代物 **2a~2t** 与 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑 (**1a**) 的反应进行了考察, 结果见表 3. 我们发现对于取代

的苄基溴, 苯环上连有吸电子基团比连有供电子基团更有利于反应的进行(Entries 1~16). 由于苯环的活化因素, 取代基处于邻位或对位时要比处于间位时有利于反应的进行. 当苯环上连接有供电子基团甲氧基时, 此反应不能发生(Entry 6). 环烷基溴和链状烷基溴也适用于该反应, 产率与苄基溴相当(Entries 17~19).

表 3 CuI 催化溴化苄化合物烷基卤代物与 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑的反应^a

Table 3 CuI-catalyzed reaction of benzyl bromide compound and alkyl halides with 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole

Entry	R	X	Product	Yield ^b /%
1	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	3a	67
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3b	51
3	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3c	70
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3d	78
5	4-CNC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3e	83
6	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	Cl	3f	N.R.
7	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂	Cl	3g	58
8	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3h	55
9	3-BrC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3i	60
10	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3j	62
11	3-CNC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3k	62
12	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3l	59
13	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3m	66
14	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	3n	67
15	2-CNC ₆ H ₄ CH ₂	Br	3o	72
16	2,4-CH ₃ C ₆ H ₃ CH ₂	Br	3p	trace
17	<i>c</i> -Pentyl	Br	3q	60
18	<i>n</i> -Bu	Br	3r	48
19	C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	Br	3s	62
20 ^c	ClCH ₂ CH ₂	Cl	3t	45

^a Reactions conditions: 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1a**) (0.1 mmol) and benzyl bromide (**2a**) (0.12 mmol) with CuI (10 mol%) relative to **1a**;

^b Isolated yields; ^c DCE as the solvent.

我们发现当苯基的 β 位和苯环上都有溴原子时, 原料 **1a** 仅和苯基的 β 位上的溴发生反应, 不与苯环上的溴原子反应(Entries 3, 13). 可能的原因是: 苄基溴苯基的 β 位上的溴离去后能形成稳定的共轭结构, 能量降低, 而苯环上的溴原子离去后则破坏了苯环的共轭结构, 使能量升高, 所以反应只发生在苄基溴苯基的 β 位. 当与 1,2-二氯乙烷(DCE)反应时, DCE 作溶剂, 只生成单一加成的产物(Entry 20). 当用一个当量的 DCE 时, 反应产率较低, 但也没有检测到双取代的产物. 我们推测可能的原因是: 当 DCE 一端链接到三唑上时, 三唑作为杂芳香基团, 吸引烷基链上的电子, 使另一端的卤素不容易离去, 从而不发生双取代反应.

1.3 反应机理

为了理解该反应的反应机理, 我们进行了如下的控制实验(Scheme 2): (1)在不加苄溴和碘化亚铜的条件下分离出了 4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑(**4a**); (2)以 4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑(**4a**)为起始原料, 加入苄溴(**2a**)、碘化亚铜和碳酸铯, 反应能很好地生成最终产物 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3a**); 据此, 我们推测 4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑(**4a**)可能为反应的中间体. (3)以 D₂O/THF 作为混合溶剂, 在最终产物 **3a** 中通过氢谱未发现 5 位 C—H 的氘代, 推测 Cu(I)没有与 5 位 C—H 络合, 可能与 1 位 N—H 配位络合.

图式 2 控制实验

Scheme 2 Control experiments

基于上述控制实验, 我们提出了如下可能的反应机理: 在碱的催化下, 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑(**1a**)中的对甲基苯磺酰基脱除, 生成中间体 4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑(**4a**), 接下来在 Cu(I)对 5 位 N—H 活化和碱的催化下, 中间体 **4a** 转化生成最终产物 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3a**) (Scheme 3).

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed Mechanism of the reaction

2 结论

本文尝试了对 1,2,3-三唑衍生物 N(1)位上官能团进

行转换, 使用碱和一价铜将 1,2,3-三唑衍生物 N(1)位上的对甲苯磺酰基换为系列取代苄基、烷基和卤代烷基等官能团. 该方法具有反应条件温和和操作简单等特点. 该方法为合成 N(1)位烷基取代的 1,2,3-三唑衍生物提供了一种新途径. 此外我们通过捕捉反应中间体对反应机理进行推测, 认为此反应为一个“一锅两步”的过程.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱 ¹H NMR (400 MHz)和 ¹³C NMR (100MHz)采用 Bruker AV 400 核磁共振仪测定, 所用溶剂为 CDCl₃ 和 DMSO-*d*₆, TMS 为内标; 熔点测定仪采用上海分析仪器厂生产的 XRC-1 型显微熔点测定仪(温度未经校正); 实验所用试剂均为市售分析化试剂. 其中 THF 用钠钾合金干燥重蒸纯化, CuI、CuBr、CuCl 用对应的酸纯化, 其余试剂均未进一步纯化处理.

3.2 实验方法

3.2.1 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑的合成

在 100 mL 烧瓶中加入对甲苯磺酰叠氮 3.94 g (20 mmol)、苯乙炔 2.04 g (20 mmol)、碘化亚铜 0.38 g (2 mmol), 在氮气保护的条件下, 加入 50 mL 干燥的 THF, 最后用注射器滴加 2,6-二甲基吡啶 2.32 mL (1.0 equiv.). 反应在室温搅拌 12 h. 反应结束后用饱和氯化铵淬灭, 旋转蒸发除去部分 THF, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相. 有机相经无水硫酸钠干燥后经硅胶柱层析[淋洗剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=7:3]得到目标产物.

3.2.2 1-苄基/烷基衍生物-4-苯基-1,2,3-三唑的合成

在反应管中依次加入 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-1,2,3-三唑 30.0 mg (0.1 mmol), 苄基/烷基衍生物的卤代物(1.2 equiv.), 碳酸铯 3.2 mg (10 mol%), 碘化亚铜 1.9 mg (10 mol%)和 1 mL THF. 室温搅拌 12 h. 反应结束后用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相. 有机相经无水硫酸钠干燥后经硅胶柱层析得到目标产物.

1-苄基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3a**): 白色固体, m.p. 134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.58 (s, 2H), 7.28~7.34 (m, 3H), 7.36~7.42 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.78~7.82 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 54.2, 119.7, 125.8, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 129.2, 130.6, 134.8, 148.2. HRMS calcd for C₁₅H₁₄N₃ (M + H)⁺ 236.1182, found 236.1183.

1-(4-甲基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3b**): 白色固体, m.p. 106 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.18~7.23 (m, 4H), 7.28~7.34 (m, 1H),

7.36~7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.77~7.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.2, 54.1, 119.5, 125.7, 128.2, 128.8, 129.9, 130.7, 131.7, 138.8, 148.2. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 250.1339, found 250.1336.

1-(4-溴苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3c**): 白色固体, m.p. 154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.54 (s, 2H), 7.16~7.21 (m, 2H), 7.30~7.35 (m, 1H), 7.38~7.44 (m, 2H), 7.50~7.55 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.77~7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.7, 119.6, 123.1, 125.8, 128.4, 129.0, 129.8, 130.5, 132.5, 133.8, 148.6. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 314.0287, found 314.0293.

1-(4-硝基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3d**): 黄色固体, m.p. 158 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.71 (s, 2H), 7.32~7.38 (m, 1H), 7.39~7.48 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.77~7.84 (m, 2H), 8.20~8.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.3, 119.8, 124.5, 125.9, 128.6, 128.7, 129.0, 130.2, 141.9, 148.2, 148.8. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 281.1033, found 281.1035.

1-(4-腈基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3e**): 白色固体, m.p. 128 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.66 (s, 2H), 7.30~7.46 (m, 5H), 7.64~7.71 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.78~7.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.5, 112.9, 118.2, 119.8, 125.8, 128.5, 128.6, 129.0, 130.2, 133.0, 140.0, 148.7. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 261.1135, found 261.1133.

1-(4-叔丁基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3g**): 白色固体, m.p. 162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 5.55 (s, 2H), 7.23~7.25 (m, 1H), 7.26~7.28 (m, 1H), 7.28~7.34 (m, 1H), 7.37~7.43 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.77~7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 34.8, 54.0, 119.6, 125.8, 126.2, 128.0, 128.2, 128.9, 130.7, 131.8, 148.2, 152.0. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 292.1808, found 292.1801.

1-(3-甲基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3h**): 白色固体, m.p. 90 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.08~7.20 (m, 3H), 7.27~7.35 (m, 2H), 7.36~7.43 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.77~7.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 54.3, 119.6, 125.2, 125.8, 128.2, 128.8, 128.9, 129.1, 129.6, 130.7, 134.7, 139.1, 148.2. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 250.1339, found 250.1341.

1-(3-溴苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3i**): 白色固体, m.p. 107 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (s, 2H), 7.21~7.29 (m, 2H), 7.30~7.36 (m, 1H), 7.38~7.44 (m,

2H), 7.45~7.48 (m, 1H), 7.48~7.52 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77~7.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.6, 119.7, 123.2, 125.8, 126.7, 128.4, 129.0, 130.5, 130.8, 131.1, 132.1, 137.0, 148.6. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 314.0287, found 314.0282.

1-(3-硝基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3j**): 黄色固体, m.p. 139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (s, 2H), 7.31~7.37 (m, 1H), 7.38~7.45 (m, 2H), 7.55~7.66 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.79~7.84 (m, 2H), 8.18~8.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.3, 119.8, 122.9, 123.9, 125.9, 128.6, 129.0, 130.2, 130.5, 134.0, 136.9, 148.7, 148.8. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 281.1033, found 281.1030.

1-(3-腈基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3k**): 白色固体, m.p. 143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.63 (s, 2H), 7.31~7.37 (m, 1H), 7.39~7.46 (m, 2H), 7.48~7.57 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.64~7.69 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79~7.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.3, 113.5, 118.1, 119.7, 125.9, 128.6, 129.0, 130.2, 130.3, 131.4, 132.3, 132.5, 136.5, 148.8. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 261.1135, found 261.1130.

1-(2-甲基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3l**): 白色固体, m.p. 101 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.18~7.26 (m, 3H), 7.28~7.35 (m, 2H), 7.36~7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.75~7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.1, 52.5, 119.4, 125.7, 126.8, 128.2, 128.9, 129.2, 129.5, 130.6, 131.1, 132.6, 137.1, 148.0. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 250.1339, found 250.1338.

1-(2-溴苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3m**): 白色固体, m.p. 100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.72 (s, 2H), 7.21~7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.29~7.35 (m, 2H), 7.38~7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80~7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 54.0, 120.0, 123.5, 125.9, 128.3, 128.4, 128.9, 130.4, 130.5, 130.6, 133.3, 134.4, 148.3. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 314.0287, found 314.0288.

1-(2-硝基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3n**): 黄色固体, m.p. 143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.00 (s, 2H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32~7.38 (m, 1H), 7.40~7.46 (m, 2H), 7.51~7.57 (m, 1H), 7.62 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.82~7.87 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 51.0, 120.7, 125.5, 125.9, 128.5, 129.0, 129.8, 130.4, 130.5, 130.9,

134.6, 147.6, 148.5. HRMS calcd for $C_{15}H_{13}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ m/z : 281.1033, found 281.1036.

1-(2-腈基苄基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3o**): 白色固体, m.p. 135 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.81 (s, 2H), 7.31~7.37 (m, 1H), 7.39~7.45 (m, 3H), 7.46~7.51 (m, 1H), 7.62 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.72~7.76 (m, 1H), 7.78~7.85 (m, 2H), 7.91 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 51.9, 111.9, 117.2, 120.2, 125.9, 128.5, 129.0, 129.5, 129.7, 130.3, 133.2, 133.9, 138.4, 148.6. HRMS calcd for $C_{16}H_{13}N_4$ ($M+H$)⁺ 261.1135, found 261.1128.

1-环戊基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3q**)^[1d]: 白色固体, m.p. 134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.77~1.80 (m, 2H), 1.89~1.97 (m, 2H), 2.05~2.14 (m, 2H), 2.25~2.34 (m, 2H), 4.98 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.30~7.34 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H).

1-丁基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3r**)^[1d]: 浅黄色固体, m.p. 134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36~1.42 (m, 2H), 1.89~1.97 (m, 2H), 4.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H).

1-苯乙基-4-苯基-1,2,3-三唑(**3s**)^[1d]: 白色固体, m.p. 137 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.26~7.34 (m, 4H), 7.41 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 2H).

1-(2-氯乙基)-4-苯基-1,2,3-三唑(**3t**): 白色固体, m.p. 130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.35~7.46 (m, 3H), 7.78~7.80 (m, 2H), 7.88 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 43.1, 53.3, 118.0, 125.7, 128.1, 128.8, 130.8, 147.7.

4-苯基-1-氢-1,2,3-三唑(**4a**)^[1e]: 白色固体. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.34~7.47 (m, 3H), 7.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

辅助材料(Supporting Information) 产物的核磁谱图和高分辨质谱数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

[1] (a) Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9077.

- (b) Malow, M.; Wehrstedt, K. D.; Neuenfeld, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1233.
 (c) Jiang, Y. B.; Kuang, C. X. *Prog. Chem.* **2012**, *24*, 1983.
 (d) Chen, Z.; Yan, Q.; Yi, H.; Liu, Z.; Lei, A.; Zhang, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13692.
 (e) Quan, X.-J.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5728.
 (f) Velázquez, H. D.; García, Y. R.; Vandichel, M.; Madder, A.; Verpoort, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9350.
 (g) Huo, J.; Wei, X.; Mo, G.; Peng, P.; Zhong, M.; Chen, R.; Wang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 92 (in Chinese).
 (霍景沛, 韦新平, 莫广珍, 彭湃, 钟铭丽, 陈任宏, 汪朝阳 有机化学, **2014**, *34*, 92.)
 (h) Jiang, Y.; Han, C.; Liang, X.; Yang, P.; Wang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1884 (in Chinese).
 (江玉波, 韩春美, 梁雪秋, 杨朋, 王红, 有机化学, **2013**, *33*, 1884.)
 [2] (a) Ju, W.; Chen, G.; Hu, Y.; Zhang M. *Chin. J. Pharm.* **2010**, *41*, 247.
 (b) Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, *24*, 799.
 (c) Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Silverman, S. M.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Elder, J. H.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435.
 (d) Micetich, R. G.; Maiti, S. N.; Spevak, P.; Hall, T. W.; Yamabe, S.; Ishida, N.; Tanaka, M.; Yamazaki, T.; Nakai, A.; Ogawa, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1469.
 [3] (a) Michael, A. J. *Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
 (b) Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**, p. 1.
 (c) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207.
 [4] (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
 (b) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
 [5] (a) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
 (b) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
 [6] (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
 (b) Zhao, Y.-B.; Yan, Z.-Y.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1545.
 (c) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
 (d) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10825.
 (e) Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217.
 (f) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.; Bressy, C. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 12917.
 [7] (a) Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952.
 (b) Yamauchi, M.; Miura, T.; Murakami, M. *Heterocycles* **2010**, *80*, 177.

(Li, L.; Fan, Y.)