

文章编号: 1001-3555(2020)06-0525-09

# 微波辅助原位生成水溶性 Salen-Cu(II) 配合物 催化水中的两步一锅法 click 反应

孙斌\*, 王江淋

(重庆工商大学 环境与资源学院, 重庆 400067)

**摘要:** 我们在文章中报道原位生成的水溶性 Salen-Cu(II) 配合物(N,N'-双(5-磺酸钠-2-羟基-苯甲基)缩-N,N'-二甲基乙二胺铜)催化常规加热与微波辐射的水中的两步一锅法 click 反应. 在优化反应条件之后, 对碘苯及其衍生物、叠氮化钠与苯乙炔及其衍生物的两步一锅法 click 反应和卤代烷、叠氮化钠与苯乙炔的三组分两步一锅法 click 反应进行了考察. 在所选择的条件下, 这两类 click 反应都能获得很好的收率, 与常规加热模式的三组分两步一锅法 click 反应相比较, 微波加热模式的 click 反应显示出了特别高的反应效率.

**关键词:** 微波辅助; 水溶性 Salen; Cu 配合物; 催化; click 反应

**中图分类号:** O621.3; O614.8 **文献标志码:** A

杂环化合物是一类结构多样的化合物, 在医药以及农用化学品领域有着重要的作用. 杂环化合物中的杂原子主要是氧、硫和氮. 在杂环化合物中, 1,2,3-三唑类化合物倍受关注. 直至今日, 还未能从天然产物中分离得到含有 1,2,3-三唑类的化合物, 因而, 这类化合物只能人工合成, 1,2,3-三唑及其衍生物具有抗病毒、抗疟、抗菌、抗真菌、抗癌以及抗-HIV 等生物活性<sup>[1-6]</sup>. 因此, 简单有效地合成 1,2,3-三唑类化合物一直是有机合成领域的研究热点<sup>[7-12]</sup>.

铜(I)-催化的末端炔烃与有机叠氮化合物结合生成 1,4-取代的 1,2,3-三唑类化合物有着广泛的应用性和出色的选择性. 传统上, 1,2,3-三唑类化合物的制备一般是以加热方式完成, 是铜催化炔烃与有机叠氮化合物的 1,3-偶极[3 + 2]的环加成反应. 然而, 现存的 CuAAC 方法还是存在一些缺点, 比如有些反应温度高, 有些反应时间长, 还有就是催化剂用量过大造成产品被重金属污染等<sup>[13-15]</sup>, 这些都限制了 click 反应的实际应用. 为克服这些缺点, 近些年来, 研究人员努力改善 CuAAC 的反应条件, 如在 Sharpless-Meldal 模型中 C—N 的键形成反应是由多种不同铜源与配体共同催化完成, 显示出配体在 CuAAC 方法中的重要性<sup>[16-20]</sup>. 因此开发

能有效促进铜-催化 click 反应的配体, 对于合成 1,2,3-三唑类化合物来讲, 无论是在方法学研究方面, 还是在实际应用中, 都有十分重要的意义.

微波加热在合成化学的应用中有着非常重要的意义, 在常规加热情况下需要很长时间才能完成的反应<sup>[21-25]</sup>, 微波辐射下, 几分钟或十多分钟就能完成, 微波辐射是合成化学中的一种节能、高效的加热方式.

Salen 类化合物合成简单, 这种四齿配体能与很多不同氧化数的过渡金属形成稳定的配合物. 这些过渡金属 Salen 配合物作为催化剂应用于多种催化反应, 如烯烃环氧化、醇氧化、C—C 偶联等反应<sup>[26-30]</sup>. 但 Salen-Cu(II) 配合物催化 click 反应的报道却很少<sup>[20,31]</sup>. 作为以水溶性 Salen 金属配合物为催化剂的催化反应<sup>[32-34]</sup>的沿续, 我们在这里报道了微波促进水溶性 Salen-Cu(II) 配合物催化水介质中的 click 反应.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂及仪器

所用的溶剂与试剂都购买于商业公司, 如没有专门指出, 这些试剂在使用前都没有进行处理, N,N'-双(5-磺酸钠-2-羟基-苯甲基)缩-N,N'-二甲基

收稿日期: 2020-09-10; 修回日期: 2020-10-22.

基金项目: 重庆工商大学重点研究项目(1352002)资助(The key research funding of Chongqing Technology and Business University(135002)).

作者简介: 孙斌(1967-), 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成与均相催化, 电话: 023-62769652, E-mail: sunbin@ctbu.edu.cn (Sun Bin (1967-), male, PhD, Professor, Organic synthesis and homogenous catalysis, Tel: 023-62769652, E-mail: sunbin@ctbu.edu.cn).

乙二胺由本实验室按文献方法合成<sup>[32-33]</sup>. 微波反应器是予化仪器生产的 MCR-3 型反应器, 加热模式下的 click 反应由 TLC 监控, 斑点用 254 nm 的紫外光或碘缸显色. 用 Varian mercury plus 400 MHz 核磁共振仪测定产物氢谱和碳谱, 用 ESQUIRE Ion Trap LC/MS 质谱联用仪测定产物的 ESI 质谱.

### 1.2 传统加热的 click 反应

将碘苯 (408 mg, 2 mmol)、苯乙炔 (224 mg, 2.2 mmol)、 $\text{NaN}_3$  (143 mg, 2.2 mmol)、 $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (18.5 mg, 0.05 mmol)、水溶性 Salen (25.2 mg, 0.05 mmol)、NaOH 水溶液 (1 mL, 1 mol/L)、抗坏血酸钠 (53.4 mg, 0.26 mmol) 和溶剂 (20 mL) 加入到一个 100 mL 的圆底烧瓶中. 为保证能形成铜配合物, 首先让反应混合物在室温搅拌 1 h, 然后用氮气置换 3 次, 在氮气氛围中, 70~100 °C 剧烈搅拌 5~8 h. 待 TLC 监测反应完成后, 用冰水混合物 (50 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次 (3×20 mL), 合并乙酸乙酯层, 乙酸乙酯层用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤 3 次, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去乙酸乙酯, 剩余物用硅胶 (0.071~0.050 mm) 柱色谱 (Ethyl acetate : Petroleum ether = 1 : 6) 纯化得产物. 同一反应做 3 组实验, 取数据接近的两组平均值来计算反应收率.

### 1.3 微波辐射的 click 反应

与文献方法类似的装置<sup>[33]</sup>, 将连接有氮气钢瓶和真空泵的双排管通过真空管与回流冷凝管上端相连. 在双口圆底烧瓶 (100 mL) 中, 加入与 1.2 中相同的反应物料. 为保证铜配合物的形成, 反应混合物首先室温搅拌 1 h, 然后用氮气置换反应体系 3 次, 并在氮气氛围中, 开启微波辐射, 设定温度迅速达到, 在此温度下反应到指定时间后, 快速降至室温. 反应混合物用乙醚萃取 3 次 (3×10 mL), 合并乙醚层, 乙醚层用饱和食盐水洗涤 3 次 (3×30 mL), 经无水硫酸钠干燥后, 减压蒸去乙醚, 剩余物用硅胶 (0.071~0.050 mm) 柱色谱 (Ethyl acetate : Petroleum ether = 1 : 6) 纯化得产物. 相同实验做 3 组, 选 2 组数据接近的平均值来计算收率.

1,4-二苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 172~174 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.22 (1 H, s), 7.94 (2H, td,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.82 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57 (2H, tt,  $J = 7.2, 2.0$  Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.39 (1H, tt,  $J = 7.2, 2.0$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/

kg)  $\delta$  148.4, 137.1, 130.2, 129.8, 128.9, 128.8, 128.4, 125.8, 120.5, 117.6. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 222.1.

1-(4-硝基苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 黄色固体, M.P.: 238~240 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  9.47 (1H, s), 8.47 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  147.9, 146.7, 140.8, 129.8, 129.1, 128.6, 125.6, 125.4, 120.4, 119.9. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 267.1.

1-(2-硝基苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 黄色固体, M.P.: 142~144 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.09 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  148.2, 144.3, 133.8, 130.7, 130.1, 129.7, 128.9, 128.6, 127.7, 125.9, 125.5, 121.0. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 267.1.

1-(4-氰基苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 216~218 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  9.44 (1H, s), 8.19 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  147.7, 139.5, 134.3, 129.8, 129.1, 128.5, 125.4, 120.3, 119.8, 118.1, 111.0. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 247.1.

1-(4-三氟甲基苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 244~246 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  9.44 (1H, s), 8.22 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  147.6, 139.4, 129.9, 129.0, 128.7, 128.4, 127.2, 125.4, 123.8, 120.4, 119.8. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 290.1.

1-(4-溴苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 238~240 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , mg/kg)  $\delta$  9.34 (1H, s), 7.94 (4H, d,  $J =$

8.0 Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , mg/kg)  $\delta$  147.5, 135.8, 132.9, 130.1, 129.1, 128.4, 125.4, 121.9, 121.4, 119.7. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 300.0.

1-(4-甲基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 162 ~ 164 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.16 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.46 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.44 (3H s, Ar- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  148.2, 138.8, 134.8, 130.3, 130.2, 128.9, 128.3, 125.8, 120.4, 117.6, 21.1. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 236.1.

1-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 164 ~ 166 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.12 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.86 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  159.8, 148.1, 130.4, 130.3, 128.8, 128.3, 125.8, 122.1, 117.8, 114.7, 55.6. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1.

4-(2-硝基苯基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 棕红色糖浆状物质,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  7.97 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (3H, m), 7.39 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  148.0 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 132.4 (CH), 130.8 (CH), 129.6 (2 $\times$ CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 124.0 (C), 123.9 (CH), 120.8 (CH), 120.3 (2 $\times$ CH). ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 267.1.

4-(4-甲基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 160 ~ 162 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.16 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.44 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.39 (3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  148.4, 138.2, 137.0, 129.6, 129.5, 128.6, 127.3, 125.7, 120.4, 117.2, 21.2. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 236.1.

4-(2-甲基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 淡黄色

固体, M.P.: 78 ~ 80 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.09 (1H, s), 7.85-7.81 (3H, m), 7.56 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.32-7.31 (3H, m), 2.55 (3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  147.8, 137.0, 135.7, 130.9, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 128.4, 126.1, 120.5, 119.7, 21.4. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 236.1.

4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 119 ~ 122 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.12 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.54 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.86 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  159.8, 148.3, 137.1, 129.7, 128.7, 127.2, 122.9, 120.5, 116.8, 114.3, 55.3. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1.

4-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 淡黄色稠状液体,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  8.46 (1H, s), 8.44 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.42 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.34 (1H, dt,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.11 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  155.7, 143.7, 137.2, 129.6, 129.1, 128.4, 127.7, 120.96, 120.89, 120.4, 118.9, 110.7, 55.3. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1.

1-苯基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 127 ~ 129 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  7.83 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.40-7.44 (5H, m), 7.32-7.36 (3H, m), 5.59 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ -).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  148.2, 134.7, 130.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 125.7, 119.6, 54.2. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 236.2.

1-(4-氟苄基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 129 ~ 131 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  7.82 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.41 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.06 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 5.52 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ -).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mg/kg)  $\delta$  162.8, 148.3, 130.7, 130.5, 130.0, 128.9, 128.3, 125.7, 119.6, 116.1, 53.4. ESI-MS  $m/z$ ,  $[\text{M} +$

H]<sup>+</sup>: 254.2.

1-(4-氰基苄基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 132 ~ 134 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.82 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.64 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.33-7.44 (5H, m), 5.64(2H, s, ArCH<sub>2</sub>-). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 148.5, 140.0, 132.9, 130.2, 128.9, 128.5, 128.4, 125.7, 120.0, 118.3, 112.6, 53.4. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 261.3.

1-(4-甲基苄基)-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 109 ~ 111 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.74 (1H, s), 7.13-7.35 (9H, m), 5.45 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>-), 2.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 133.7, 133.0, 132.7, 132.1, 131.4, 130.2, 129.6, 129.2, 128.6, 126.1, 57.5, 21.6. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 250.1.

1-烯丙基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 109 ~ 111 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.81-7.84 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.29-7.45 (3H, m), 5.98-6.14 (1H, m, -CH=), 5.30-5.40(2H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.02 (2H, dt, *J* = 6.1, 1.4 Hz, -CH<sub>2</sub>-). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 147.5, 131.5, 130.7, 128.8, 128.0, 125.5, 123.0, 119.4, 52.3. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 186.2.

1-辛基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 78 ~ 79 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.87 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.46 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 4.43 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.98 (2H, quin, *J* = 7.2 Hz), 1.30-1.38 (10H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 6.7 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 147.7, 130.8, 128.8, 128.1, 125.7, 119.4, 50.5, 31.7,

30.4, 29.1, 29.0, 26.5, 22.6, 14.1. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 258.2.

1-环己基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑, 白色固体, M.P.: 106 ~ 108 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.87 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.80 (1H, s), 7.45 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 4.50-4.57 (1H m), 2.28-2.31 (2H m), 1.97-2.00 (2H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 1.46-1.58 (2H, m), 1.29-1.40 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 147.3, 130.9, 128.8, 128.0, 125.7, 117.3, 60.2, 33.6, 25.2. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 229.2.

1-环戊基-4-苯基-1*H*-1,2,3-三唑淡黄色固体, M.P.: 69 ~ 71 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 7.86 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.80 (1H, s), 7.44 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 4.96-5.03 (1H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mg/kg) δ 147.6, 130.7, 128.9, 128.1, 125.7, 118.2, 62.0, 33.4, 24.1. ESI-MS *m/z*, [M + H]<sup>+</sup>: 215.1.

## 2 结果与讨论

我们课题组报道过水溶性 Salen 类似物 N,N'-双(-5-磺酸钠-2-羟基-苯甲基)缩-N,N'-二甲基乙二胺与铜盐原位生成的铜配合物催化水中醇、芳烃侧链 α-位 C—H 键氧化成羰基化合物以及微波促进的原位生成的水溶性 Salen-Pd 配合物催化水中的 C—C 偶联反应<sup>[32-34]</sup>, 作为水溶性 Salen 催化剂研究的继续, 这里我们讨论以传统加热模式和微波加热情况下, 原位生成的水溶性 Salen-Cu(II) 配合物催化水中两步一锅法三组分 click 反应。

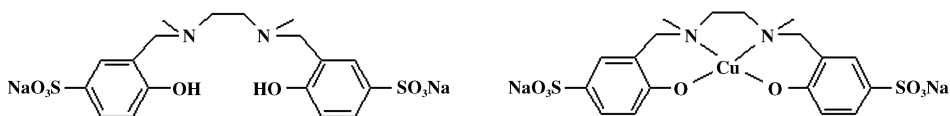


图1 水溶性 Salen 类似物及其铜配合物的结构

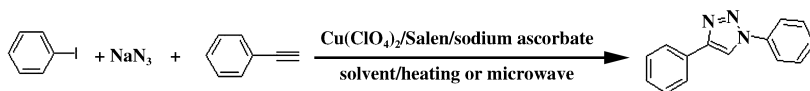
Fig.1 The structure of water soluble Salen and its copper (II) complex

为了选择适合于常规加热以及微波加热条件下—锅法三组分反应的反应条件, 我们先以碘苯、苯乙炔与叠氮化钠为底物, 分别考察溶剂、催化剂用

量、反应时间、反应温度对两种加热模式情况下反应性能的影响, 找出两种加热模式下的最佳反应条件, 结果见表 1.

表 1 影响 click 反应的条件

Table 1 The reaction condition for click reaction



Entry	Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> /% <sup>a</sup>	Solvent	T/°C	Conventional heating		Microwave irradiation	
				Time/h	Yield/%	Time/min	Yield/%
1	2.5	DMF	70	10	26 <sup>b</sup>	15	32 <sup>b</sup>
2	2.5	CH <sub>3</sub> CN	70	10	12 <sup>b</sup>	15	15 <sup>b</sup>
3	2.5	EtOH	70	10	15 <sup>b</sup>	15	31 <sup>b</sup>
4	2.5	dioxane	70	10	17 <sup>b</sup>	15	20 <sup>b</sup>
5	2.5	DMF-H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	70	6	99	8	98
6	2.5	CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	70	6	93	8	90
7	2.5	EtOH-H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	70	6	91	8	94
8	2.5	dioxane-H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	70	6	90	8	94
9	2.5	H <sub>2</sub> O	70	5	90	6	85
10	2.5	H <sub>2</sub> O	70	6	99	8	99
11 <sup>d</sup>	2.5	H <sub>2</sub> O	60	12	32 <sup>b</sup>	15	55 <sup>b</sup>
12	2.5	H <sub>2</sub> O	60	8	86	10	93
13	2.5	H <sub>2</sub> O	50	10	74	15	81
14	3.5	H <sub>2</sub> O	70	5	99	6	99
15	2.0	H <sub>2</sub> O	70	6	94	8	95
16	1.5	H <sub>2</sub> O	70	6	79	8	84
17	1.0	H <sub>2</sub> O	70	6	60	8	63

a: The molar percentage of copper salt to substrate; b: The yield was calculated by the result of GC analysis; c: The ratio of organic solvent with water is 1 : 1; d: The coupling reaction was carried out in the absence of water soluble Salen.

表 1 的结果显示, 与传统加热模式相比, 微波辅助的两步一锅法的三组分 click 反应显示出了高效性, 传统加热模式下, 需要 6~8 h 完成的反应, 在微波辅助下, 6~8 min 就能完成. 使用纯的有机溶剂, 无论是传统加热模式, 还是微波加热模式, 两步一锅法的 click 反应效果很差, 这主要是由于叠氮化钠不溶于有机溶剂, 而水溶性 Salen-Cu 在有机溶剂中的溶解性也很差造成的. 当使用有机溶剂与水 1 : 1 混合物做溶剂, 在两种加热模式下, 收率都在 90% 以上, 主要是因为叠氮化钠和水溶性催化剂都能很好地溶于混合溶剂

中, 在剧烈搅拌下, 有利于催化剂与底物接触, 加速了反应. 有趣的是, 当用纯水作溶剂时, 收率不比混合溶剂差, 因此, 我们以水为溶剂, 考察了其他条件对反应的影响. 当反应体系中, 没有水溶性 Salen 存在时, 两步一锅法的 click 反应能够发生, 但反应收率低 (Entry 11), 在传统加热模式下, 70 °C 下搅拌 12 h, 收率仅为 32%, 微波加热反应 15 min, 收率为 55%. 这说明水溶性 Salen 与 Cu 形成配合物后, 其催化活性远好于原来的铜盐. 表 1 (Entry 12-13) 的数据表明, 当温度低于 70 °C 时, 反应速度明显下降, 当反应温度下降到

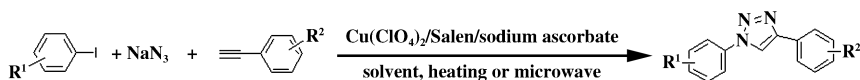
50 °C 时, 传统方式加热 10 h 和微波加热 15 min, 收率分别为 74% 和 81%. 另外, 当催化剂用量低于底物的 2.5%, 反应速度也会下降(表 1, Entry 15–17). 因此我们选择水为溶剂、反应温度 70 °C, 催化剂占底物的摩尔百分数为 2.5%, 作为

反应条件, 考察碘苯衍生物、末端炔、叠氮化钠三组分两步一锅法的 click 反应.

根据选定的反应条件, 我们考察了碘苯衍生物、不同的端基炔与叠氮化钠三组分两步一锅法的 click 反应, 其结果见表 2.

表 2 碘苯衍生物、 $\text{NaN}_3$ 、苯乙炔衍生物三组分的 click 反应

Table 2 The click reactions of aryl iodide,  $\text{NaN}_3$  and aryl acetylene



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conventional heating		Microwave irradiation	
			Time/h	Yield/%	Time/min	Yield/%
1	H	H	6	99	8	99
2	4-NO <sub>2</sub>	H	6	91	8	92
3	2-NO <sub>2</sub>	H	8	85	12	87
4	4-CN	H	6	92	8	92
5	4-CF <sub>3</sub>	H	6	89	8	90
6	4-Br	H	6	93	8	92
7	4-CH <sub>3</sub>	H	6	98	8	99
8	4-OCH <sub>3</sub>	H	6	95	8	97
9	H	2-NO <sub>2</sub>	7	85	12	86
10	H	2-CH <sub>3</sub>	7	90	12	91
11	H	2-OCH <sub>3</sub>	7	88	12	89
12	H	4-CH <sub>3</sub>	6	99	8	99
13	H	4-OCH <sub>3</sub>	6	96	8	97

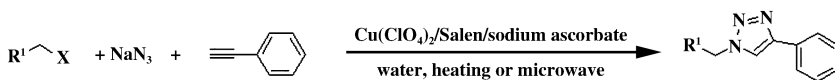
表 2 的结果显示, 取代基的电子效应对三组分的 click 反应有一定的影响, 碘苯和苯乙炔上含有吸电子基团的比含推电子基团的, 在相同的反应时间内收率要低. 相对于电子效应, 空间效应的影响更大, 当取代基相同, 邻位含取代的底物与对位含取代基的底物相比, 花更长的时间反应, 邻位取代底物的收率依然低于对位取代底物的收率. 另外, 当对溴碘苯作底物时, 经 LC-MS 检测, 产品中只发现 1-(4-溴苯基)-4-苯基-1*H*-三唑, 没有发现 1-(4-碘苯基)-4-苯基-1*H*-三唑, 这说明, 在所选择的条件下, 溴苯可能不能参与这种三组分两步一锅法的 click 反应.

受上面微波促进原位生成水溶性 Salen-Cu 配合物催化三组分两步一锅法 click 反应的鼓励, 我

们进一步考察了其他卤代烃与苯乙炔、叠氮化钠在水的三组分两步一锅法 click 反应, 结果见表 3.

在所考察的卤代烃中, 不论是传统加热模式, 还是微波加热模式, 苄基卤代烃与烯丙基卤代烃, 在相同的反应条件下, 收率明显高于烷基卤代烃, 相同碳数的卤代环烷烃的反应效果明显好于相应的直链卤代烃, 在直链卤代烃中, 链短的收率高于链长的, 在卤代环烷烃中, 环小的收率好于环大的. 苄基中的取代基的电子效应对反应也有一定的影响, 吸电子基团取代的底物, 其反应效率低于推电子基团取代的底物. 卤素对反应也有影响, 其反应活性变化规律是  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ . 表 3 的结果显示, 在所选择的反应条件下, 即使反应活性相对较低的直链卤代烃, 也能获得不错的收率.

表3 卤代烷、苯乙炔以及叠氮化钠三组分 click 反应

Table 3 The click reaction of alkyl halides with phenyl acetylene and  $\text{NaN}_3$ 

Entry	R <sup>1</sup>	X	Conventional heating		Microwave irradiation	
			Time/h	Yield/%	Time/min	Yield/%
1	Ph	Cl	6	99	8	99
2	Ph	Br	5	99	6	99
3	4-F-Ph	Cl	6	93	8	95
4	4-CN-Ph	Cl	6	94	8	96
5	4-Me-Ph	Cl	6	98	8	99
6	Vinyl	Br	6	98	6	99
7		Br	10	80	15	82
8		I	6	90	8	92
9		Br	8	85	12	88
10		Br	8	79	12	84
11		Br	8	85	12	90

### 3 结论

将一种水溶性 Salen(N,N'-双(-5-磺酸钠-2-羟基-苯甲基)缩-N,N'-二甲基乙二胺)与高氯酸铜原位生成的配合物应用于传统加热模式和微波加热模式催化三组分两步一锅法 click 反应。实验数据表明,微波辅助方式的 click 反应表现出了高效性。水溶性 Salen 与铜形成的配合物的催化活性远高于相应的铜盐。对于碘苯及其衍生物、叠氮化钠、苯乙炔及其衍生物于水中的三组分两步一锅法的 click 反应,无论是传统加热模式还是微波加热模式,该催化体系都表现出优异的催化活性,相比较传统加热模式,微波促进的反应表现出了非常高的反应效率。该催化体系应用于卤代烷、叠氮化钠、苯乙炔三组分一锅法的 click 反应,获得了很好的收率。这种以水为溶剂、微波促进的三组分两步一锅法 click

反应是一种绿色、高效、节能的反应,是绿色化学的发展方向,有相当广阔的应用前景。

### 参考文献:

- [1] Giffin M J, Heaslet H, Brik A, *et al.* A Copper(I)-catalyzed 1, 2, 3-triazole azide-alkyne click compound is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(20): 6263-6270.
- [2] a. Brik A, Alexandratos J, Lin Y C, *et al.* Triazole as a peptide surrogate in the rapid synthesis of HIV-1 protease inhibitors [J]. *Chem Bio Chem*, 2005, **6**(7): 1167-1169.  
b. Wu Cheng-cheng(伍成城), Nie Ren-feng(聂仁峰), Long Bao-jun(龙宝俊), *et al.* Catalytic oxidation of Fe(III) complex of 2,6-Bis-(2-benzimidazole) pyridine immobilized on polystyrene microspheres(聚苯乙烯微球固载2,6-双(2-苯并咪唑)吡啶的Fe(III)配合物催

- 化氧化活性研究) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2018, **32**(2): 133-141.
- c. Cui Feng-juan(崔凤娟), Wang Huan-yu(王环宇), Deng Qing-fang(邓庆芳), *et al.* Cross-coupling reaction of aryl halides with grignard reagents catalyzed by nickel complexes supported 2-pyrazolinyl-9-aryl-1, 10-phenanthrolines(2-吡唑啉-9-芳基邻菲咯啉镍配合物催化芳基卤化物和格氏试剂偶联反应的研究) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2018, **32**(5): 397-404.
- [3] Yu W, Rao Q, Wang M, *et al.* The Hsp90 inhibitor 17-allylamide-17-demethoxygeldanamycin induces apoptosis and differentiation of kasumi-1 harboring the Asn822Lys KIT mutation and down-regulates KIT protein level [J]. *Leukemia Res*, 2006, **30**(5): 575-582.
- [4] Nahrwold M, Bogner T, Eissler S, *et al.* Clicktophycin-52: A bioactive Cryptophycin-52 triazole analogue [J]. *Org Lett*, 2010, **12**(5): 1064-1067.
- [5] Fichtali I, Chraïbi M, Aroussi F E, *et al.* Synthesis of some 1, 2, 3-triazoles derivatives and evaluation of their antimicrobial activity [J]. *Der Pharma Chem*, 2016, **8**(1): 236-242
- [6] Abdel-Wahab B F, Mohamed H A, Award G E A. Synthesis and biological activity of some new 1, 2, 3-triazole hydrazine derivatives [J]. *Eur Chem Bull*, 2015, **4**(1): 106-109.
- [7] Rodionov V O, Presolski S I, Gardinier S, *et al.* Benzimidazole and related ligands for Cu-catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(42): 12696-12704.
- [8] Larin E M, Lantens M. Intramolecular copper(I)-catalyzed interrupted click-acylation domino reaction [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **58**(38): 13438-13442.
- [9] Hong V, Presolski S I, Ma C, *et al.* Analysis and optimization of copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition for bioconjugation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(52): 9879-9883.
- [10] Ramachary D B, Shashank A B, Karthik S. An organo-catalytic azide-aldehyde [3 + 2] cycloaddition: High-yielding regioselective synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, **53**(39): 10420-10424.
- [11] Flon V, Bénard M, Schapman D, *et al.* Fluorophore-assisted click chemistry through copper (I)-complexation [J]. *Biomol*, 20020, **10**(4): 619.
- [12] Bahrami K, Arabi M S. Copper immobilized ferromagnetic nanoparticletriazine dendrimer (FMNP @ TD - Cu (II))-catalyzed regioselective synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles [J]. *New J Chem*, 2016, **47**(4): 3447-3455.
- [13] Huisgen R. 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1963, **2**(10): 565-593.
- [14] Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1963, **2**(11): 633-645.
- [15] Huisgen R. Kinetics and reaction mechanism: Selected examples from the experience of forty years [J]. *Pure Appl Chem*, 1989, **61**(4): 613-628.
- [16] Kiani M, Bagherzadeh M, Meghdadi S, *et al.* Synthesis, characterisation and crystal structure of a new Cu (II)-carboxamide complex and CuO nanoparticles as new catalysts in the CuAAC reaction and investigation of their antibacterial activity [J]. *Inorg Chim Acta*, 2020, **506**: 119514.
- [17] Khalili D, Evazi R, Nesgat A, *et al.* Click reactions catalyzed by Cu(I) complexes supported with dihydrobis(2-mercapto-benzimidazolyl) borate and phosphine ligands [J]. *Inorg Chim Acta*, 2020, **506**: 119470.
- [18] Nkrumah-Agyeefi S, Pella B J, Singh N, *et al.* Modification of polyhydroxyalkanoates: Evaluation of the effectiveness of novel copper (II) catalysts in click chemistry [J]. *Int J Bio macromol*, 2019, **128**: 376-384.
- [19] Shirî P, Aboonajimi J. A systematic review on alicyclic, carbon-, and magnetic materials-supported copper species as efficient heterogeneous nanocatalysts in "click" reaction [J]. *Beilstein J Org Chem*, 20020, **16**(9): 551-586.
- [20] Bagherzadeh M, Mohmoudi H, Ataie S, *et al.* Synthesis, characterization, and comparison of two new copper(II) complexes containing schiff-base and diazo ligands as new catalysts in CuAAC reaction [J]. *Inorg Chim Acta*, 2019, **492**: 213-220.
- [21] Leadbearer N E, Macro M. Transition-metal-free suzuki-type coupling reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, **42**(12): 1407-1409.
- [22] Kappe C O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, **43**(46): 6250-6284.
- [23] Leadbearer N E. Fast, easy, clean chemistry by using water as a solvent and microwaveheating: The suzuki coupling as an illustration [J]. *Chem Commun*, 2005, **41**(23): 2881-2902.
- [24] Dharavath R, Nagaraju N, Reddy M R, *et al.* Microwave-assisted synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new coumarin-based 1, 2, 3-tria-



- zoles [J]. *RCS Adv*, 2020, **10**(20): 11615.
- [25] Ashok D, Reddy M R, Nagaraju N, *et al.* Microwave-assisted synthesis and in vitro antiproliferative activity of some novel 1, 2, 3-triazole-based pyrazole aldehydes and their benzimidazole derivatives [J]. *Med Chem Res*, 2020, **29**(9): 699–706.
- [26] Cozzi P G. Metal salen schiff base complexes in catalysis; Practical aspect [J]. *Chem Soc Rev*, 2004, **33**(7): 410–421.
- [27] Zhang W, Loebach J L, Wilson S R, *et al.* Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes [J]. *J Am Chem Soc*, 1990, **112**(7): 2801–2803.
- [28] Canali L, Sherrington D C. Utilisation of homogeneous and supported chiral metal (salen) complexes in asymmetric catalysis [J]. *Chem Soc Rev*, 1999, **28**(2): 85–93.
- [29] Sedighipoor M, Kianfar A H, Mohammadnezhad G, *et al.* Unsymmetrical palladium (II) N, N, O, O-schiff base complexes; Efficient catalysts for suzuki coupling reactions [J]. *Inorg Chim Acta*, 2018, **476**: 20–26.
- [30] Jabbari A, Tahmasbi B, Nikoorazm M, *et al.* A new Pd-schiff-base complex on boehmite nanoparticles; Its application in suzuki reaction and synthesis of tetrazoles [J]. *Appl Organometal Chem*, 2018, **32**(4): e4295.
- [31] Keivanloo A, Bakherad M, Mokhtarei L. Sodium 4-amino-5-hydroxy-7-sulfonaphthalene-2-sulfonate an efficient ligand for click reaction in water; Synthesis of 1, 2, 3-triazole pharmacophore linked-quinazolinone scaffold [J]. *J Heterocyclo Chem*, 2020, **57**(2): 859–866.
- [32] Sun Bin (孙斌). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation of benzyl alcohols in water by in situ made water-soluble Salen-Cu complex (原位生成的水溶性 Salen-Cu 配合物催化水中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化醇的研究) [J]. *Chem Res Appl* (化学研究与应用), 2019, **31**(1): 28–133.
- [33] Sun Bin (孙斌), Wang Jiang-lin (王江淋). Microwave-promoted C-C coupling reactions in water catalyzed by made in situ water-soluble Salen-Pd complex (原位生成的水溶性 Salen-Pd 配合物催化微波促进水中的 C-C 偶联反应) [J]. *J Mol Catalysis (China)* (分子催化), 2019, **33**(1): 58–65.
- [34] Sun Bin (孙斌), Wang Jiang-lin (王江淋). Glucose modified Salen in the application of microwave heating Pd-catalyzed Suzuki reaction in water (葡萄糖修饰的 Salen 在微波加热 Pd-催化水中的 Suzuki 反应中的应用) [J]. *Chem Res Appl* (化学研究与应用), 2018, **30**(9): 1539–1544.

## Microwave-assisted Two Step One-Potclick Reactions in Water Catalyzed by Made in Situ Water-Soluble Salen-Cu(II) Complex

SUN Bin\*, WANG Jiang-lin

(College of Environment and Resources, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China)

**Abstract:** A water-soluble Salen-Cu(II) complex was made in situ with the mixture of N,N'-bis[(5-sulfonato-2-hydroxy)benzyl]-N,N'-dimethyl-ethane-1,2-diamine and copper perchlorate in water. This complex was used as catalyst for microwave-assisted two step one-potclick reaction in water. Under the optimal reaction condition, the two step one-pot click reaction of iodobenzene and its derivatives, sodium azide, and phenyl acetylene, and the three component click reaction of haloalkane, sodiumazide, and phenyl acetylene were investigated. It was found that under the optimal reaction condition, the yield in both click reaction was from good to excellent. Comparing with the same reaction under conventional heating mode, the microwave-assisted reaction showed high efficiency.

**Key words:** microwave-assisted; water-soluble Salen; copper (II) complex; catalysis; click reaction