

# 电化学催化芳基甲酸脱羧合成多取代三氮唑化合物

许甲喆, 周 焯, 曾东文, 何永辉\*

云南民族大学民族医药学院, 云南 昆明

Email: \*hee\_csu@126.com

收稿日期: 2021年4月14日; 录用日期: 2021年6月10日; 发布日期: 2021年6月17日

## 摘 要

三氮唑类化合物具有抗炎、抗肿瘤等多种重要的生理活性, 合成该类化合物一直是研究热点。本文以四丁基碘化铵为媒介, 在电化学条件下实现了芳基甲酸脱羧活化, 并与1,3-二取代-1,2,4-三氮唑类化合物发生脱氢交叉偶联反应, 以45%~65%的产率得到了1,3,5-三取代-1,2,4-三氮唑类化合物。采用核磁共振和质谱等手段对产物结构进行表征, 并提出了可能的反应机理。

## 关键词

三氮唑, 电催化, 脱羧

# Electrochemical Oxidative Decarbonylation of Aromatic Formic Acid for Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1H-1,2,4-Triazoles

Jiazhe Xu, Ye Zhou, Dongwen Zeng, Yonghui He\*

School of Ethnic Medicine, Yunnan Minzu University, Kunming Yunnan

Email: \*hee\_csu@126.com

Received: Apr. 14<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jun. 10<sup>th</sup>, 2021; published: Jun. 17<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Triazoles have many important physiological activities such as anti-inflammatory and anti-tumor. Thus, synthesis of these compounds has been a research hotspot. Triazoles have many important

\*通讯作者。

physiological activities such as anti-inflammatory and anti-tumor. Thus, synthesis of these compounds has been a research hotspot. The electrocatalytic decarbonylation of benzoic acid to construct 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles with 1,3-bisubstituted-1,2,4-triazoles was realized in 45%~65% yield at room temperature and without oxidant. The products were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS and HRMS. The reaction mechanism is proposed.

## Keywords

Triazoles, Electrocatalysis, Decarbonylation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

1,2,4-三氮唑化合物为含三个氮原子的五元杂环结构, 具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗结核等重要的生理活性[1] [2] [3] [4] [5]。同时, 也是合成药物(马拉维若、三唑仑等)的重要砌块[6] [7]。除此之外, 三氮唑化合物还在配位化学、材料化学和天然产物中有广泛的应用。比如, 最近的研究表明, 1,2,4-三氮唑作为配体, 与  $\text{Ir}^{3+}$  配位后以高的量子产率发射蓝光, 显示在有机发光二极管中, 有较好的应用潜力[8]。

合成 1,2,4-三氮唑一直是研究热点, 合成方法包括传统的佩利扎里反应、过渡金属催化脱氢偶联和过氧化物催化等[9] [10] [11] [12]。最近 Habtamu 等人以四丁基碘化铵为媒介, 在高温条件下, 利用氧化剂叔丁基过氧化氢成功地实现了芳酮脱羰基活化, 进攻 1,3-二取代三唑, 得到了 1,3,5-三取代-1,2,4-三氮唑化合物[13]。然而, 这些报道的催化体系存在使用化学当量的氧化剂、过渡金属及苛刻的反应条件等不足。

电化学催化反应利用电子作为催化剂, 避免使用氧化剂、金属等, 在温和条件下, 化学家们开发出了许多利用碳氢活化策略实现的电化学催化反应[14] [15] [16]。本课题组采用电化学催化方法, 实现了碳氢活化成功合成咪唑等杂环化合物[17]。本文采用电化学催化芳基羧酸脱羧活化, 成功实现了三氮唑杂环的碳氢活化交叉偶联反应, 高选择性的构建了 1,3,5-三取代的-1,2,4-三氮唑化合物。该方法具有操作简单, 绿色环保等特点。

## 2. 实验部分

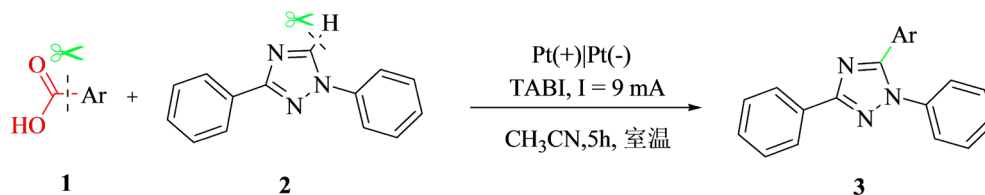
### 2.1. 主要仪器与试剂

Bruker-400 型核磁共振仪( $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标)、BrukermicroTOF-Q II 型高分辨质谱仪(国布鲁克公司), 电化学合成仪 ElectraSyn2.0 (德国 IKA)。

柱分离用 200~300 目硅胶、溶剂和试剂均为市售分析纯; 乙腈(分析纯, 南京化学试剂股份有限公司); 试验所用芳基甲酸 1,3-二取代 1,2,4-三氮唑类化合物、四丁基碘化铵均购自北京伊诺凯科技有限公司。

### 2.2. 实验方法

于 25 mL 的三颈圆底烧瓶中加入 22 mg 苯甲酸 **1** (0.2 mmol), 44 mg 三氮唑 **2** (0.2 mmol), 36.9 mg 四丁基碘化铵(0.1 mmol), 15 ml 乙腈, 混合均匀, 15 mm × 15 mm 铂片为正极和负极, 室温下以 9 mA 电流通电 5 小时。反应完全后, 混合物减压脱溶, 得残余物, 柱层析(V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 60:1) 纯化得化合物 **3**。



1,3,5-三苯基-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3a**): 淡黄色固体, 65%收率。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.57~7.60 (m, 2H), 7.48~7.53 (m, 2H), 7.43~7.47 (m, 6H), 7.43~7.45 (m, 1H), 7.36~7.39 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.9, 154.7, 138.3, 130.7, 130.0, 129.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 126.6, 125.4; LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 297 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  298.1338, found 298.1335。

1,3-二苯基-5-(对-甲苯基)-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3b**): 淡黄色固体, 62%收率。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.42~7.48 (m, 10H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.8, 154.8, 140.1, 138.4, 130.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 126.5, 125.4, 125.1, 21.3; LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 311 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  312.1495, found 312.1488。

5-(对-甲氧苯基)-1,3-二苯基-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3c**): 淡黄色固体, 60%收率;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21~8.23 (m, 2H), 7.38~7.48 (m, 10H), 6.83 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.7, 159.8, 152.6, 136.4, 130.8, 129.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 125.5, 124.4, 118.3, 112.9, 54.2; HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  328.1444, found 328.1449。

5-(4-氯苯基)-1,3-二苯基-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3d**): 淡黄色固体, 收率 55%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.40~7.52 (m, 10H), 7.32~7.35 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.0, 153.7, 138.1, 136.2, 130.5, 130.2, 129.5, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 126.5, 126.4, 125.4; LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 331 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  332.0949, found 332.0955。

5-(4-氟苯基)-1,3-二苯基-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3e**): 淡黄色固体, 54%收率;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.13 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 5.2 Hz, 2H), 7.30~7.37 (m, 8H), 6.95 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.8 (d,  $J = 249.7$  Hz), 162.2, 154.1, 138.4, 131.3, 131.2, 130.9, 129.7 (d,  $J = 3.3$  Hz), 129.2, 128.8, 126.8, 125.7, 124.4 (d,  $J = 3.5$  Hz), 116.1 (d,  $J = 21.8$  Hz); LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 315 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  316.1244, found 316.1249。

1,3-二苯基-5-(2-噻吩)-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3f**): 白色油状物, 收率 61%。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 - 8.23 (m, 2H), 7.51 (s, 5H), 7.40~7.47 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 5.2$  Hz, 4.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.8, 150.1, 137.9, 130.5, 129.8, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 127.5, 126.6, 126.6, 125.3; LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 303 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  304.0902, found 304.0907。

5-(naphthalen-1-yl)-1,3-二苯基-1-氢-1,2,4-三氮唑(**3g**): 棕红色油状物, 收率 45%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.31~8.33 (m, 2H), 7.94 (dd,  $J = 12.8$  Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.39~7.51 (m, 7H), 7.28~7.30 (m, 2H), 7.20~7.23 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.0, 153.7, 137.8, 133.6, 131.5, 130.7, 130.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 128.0, 127.2, 126.6, 126.5, 126.0, 125.3, 124.9, 123.9; LRMS (EI 70 eV)  $m/z$  (%): 347 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS  $m/z$  (ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  348.1495, found 348.1490。

### 3. 结果与讨论

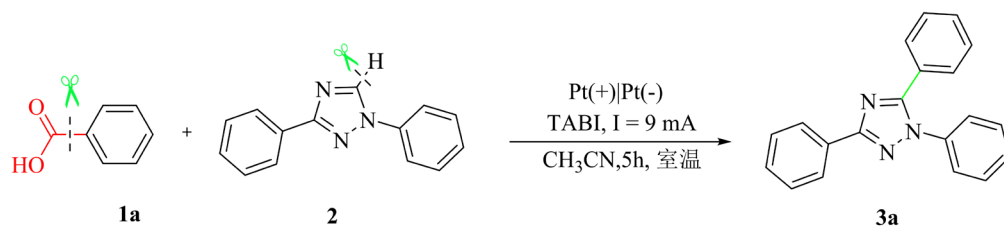
#### 3.1. 反应条件的筛选

以苯甲酸 **1a** (0.2 mmol)和三氮唑 **2** (0.2 mmol)为底物,以四丁基碘化铵(0.1 mmol)为催化媒介的反应为模型,我们探讨了催化媒介的类型、电流的大小、溶剂的种类以及反应温度对模型反应产率的影响(表 1)。

首先探讨催化媒介对反应的影响(表 1, entries 1~5)。从表中可以看出,无催化媒介条件下不能发生反应;使用碘化铵、溴化铵均不如四丁基碘化铵的产率高;增加催化媒介的量不能提高反应产率。对溶剂进行了筛选,发现溶剂甲醇、乙醇和 DMSO 均会使产率有所下降(表 1, entries 6~8)。随后对电流进行筛选,研究表明没有电流时,反应不能发生;电流为 6mA 和 12mA 时,产率均有所下降,说明 9 mA 电流为最合适的电流(表 1, entries 9~11)。最后,对反应温度进行了考察(表 1, entries 12~13),结果表明提高反应温度不能使产率提高。因此,此反应的最优反应条件为:以四丁基碘化铵为媒介、9 mA 电流、乙腈为溶剂,室温下反应 5 小时。

**Table 1.** Optimization of reaction conditions

**表 1.** 反应条件的优化



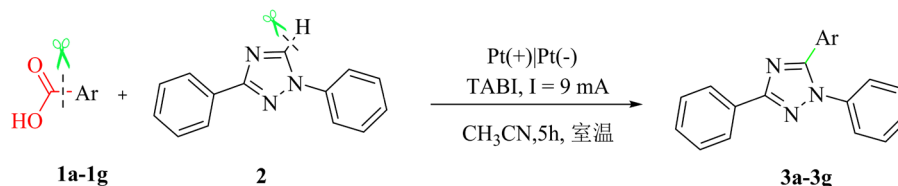
Entry	媒介	溶剂	电流(mA)	温度(°C)	产率 <sup>a</sup> (%)
1	无媒介	乙腈	9	25	NR <sup>b</sup>
2	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	9	25	65
3	碘化铵(50 mol%)	乙腈	9	25	49
4	溴化铵(50 mol%)	乙腈	9	25	55
5	四丁基碘化铵(75 mol%)	乙腈	9	25	60
6	四丁基碘化铵(50 mol%)	甲醇	9	25	56
7	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙醇	9	25	55
8	四丁基碘化铵(50 mol%)	DMSO	9	25	53
9	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	0	25	NR <sup>b</sup>
10	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	6	25	62
11	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	12	25	64
12	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	9	30	59
13	四丁基碘化铵(50 mol%)	乙腈	9	40	55

### 3.2. 目标产物的普适性研究

根据上述建立的最优反应条件(表 1, Entries 2), 得到了中等产率的目标化合物 **3a-3g**, 我们对该反应的底物普适性进行了研究, 结果如表 2 所示。从表中可以看出, 芳基羧基 **1a-1e** 的苯环上无论带有强吸电子基团还是给电子基团, 都能很好的发生脱羧活化, 实现三氮唑杂环的碳氢活化交叉偶联反应, 以中等产率得到目标化合物。此外, 芳环扩展到噻吩或者萘环, 反应均能较好的发生。因此, 该反应体系中芳基羧酸具有较好的底物普适性。

**Table 2.** Investigation of substrate scope

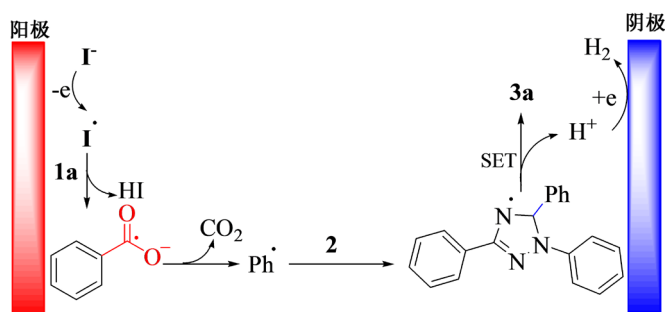
**表 2.** 底物普适性研究



Entry	底物	Ar	产物	产率(%)
1	<b>1a</b>	phenyl	<b>3a</b>	65
2	<b>1b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3b</b>	62
3	<b>1c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	60
4	<b>1d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	55
5	<b>1e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	54
6	<b>1f</b>	thiophen-2-yl	<b>3f</b>	61
7	<b>1g</b>	naphthalen-1-yl	<b>3g</b>	45

### 3.3. 反应机理分析

以模型反应为研究对象, 在最优反应条件下对反应机理进行探讨。当反应中加入 0.2 mmol 自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物时, 反应受到抑制。根据文献[13]提出图 1 所示的反应机理: 电化学条件下, 碘负离子在阳极被氧化成碘自由基, 该自由基进攻苯甲酸, 导致苯甲酸脱氢, 并进一步脱羧基, 生成苯基自由基。然后, 苯基自由基进攻二取代-三氮唑上的碳氢键, 生成自由基中间体, 经单电子转移并脱氢后得到目标化合物 **3a**。



**Figure 1.** Plausible mechanism for synthesis of compound **3a**

**图 1.** 合成化合物 **3a** 可能的反应机理

## 4. 结论

采用碘盐媒介的电化学催化芳基脱羧活化, 在室温下实现了 1,3-二取代-1,2,4-三氮唑的碳氢活化交叉偶联反应, 得到了 1,3,5-三取代-1,2,4-三氮唑化合物。目标化合物用  $^1\text{H}$ NMR、 $^{13}\text{C}$ NMR、HRMS 等进行了结构表征。以特征目标产物例, 分析了其波谱数据及可能的反应机理。该反应具有操作简便和环境友好等特点。

## 参考文献

- [1] Gabor, M. (1986) Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Properties of Flavonoids. *Progress in Clinical and Biological Research*, **213**, 471-480.
- [2] Singh, G., Singh, L. and Ishar, M.P.S. (2002) 2-(N-Methylanilino)-3-Formylchromone—A Versatile Synthone for Incorporation of Chromone Moiety in a Variety of Heterocyclic Systems and Macrocycles through Reactions with Bi-functional Nucleophiles. *Tetrahedron*, **58**, 7883-7890. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00908-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00908-0)
- [3] Martens, S. and Mithofer, A. (2005) Flavones and Flavone Synthases. *Phytochemistry*, **66**, 2399-2407. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.07.013>
- [4] Chohan, Z.H., Shaikh, A.U., Rauf, A. and Supuran, C.T. (2006) Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Properties of Novel N-Substituted Sulfonamides from 4-Hydroxycoumarin. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **21**, 741-748. <https://doi.org/10.1080/14756360600810340>
- [5] Djemgou, P.C., Gatsing, D., Tchuendem, M., Ngadjui, B.T., Tane, P., Ahmed, A.A., Gamal-Eldeen, A.M., Adoga, G.I., Hirata, T. and Mabry, T.J. (2006) Antitumor and Immunostimulatory Activity of Two Chromones and Other Constituents from *Cassia Petersiana*. *Natural Product Communications*, **1**, 961-968. <https://doi.org/10.1177/1934578X0600101109>
- [6] Kuroda, M., Uchida, S., Watanabe, K. and Mimaki, Y. (2009) Chromones from the Tubers of *Eranthis Cilicica* and Their Antioxidant Activity. *Phytochemistry*, **70**, 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.12.002>
- [7] Sandhya, M.B. (2007) Synthesis, Characterization and Pharmacological Activities of Coumarin Derivatives. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, **11**, 16-25.
- [8] Park, H.J., Kim, J.N., Yoo, H.-J., Wee, K.-R., Kang, S.O., Cho, D.W. and Yoon, U.C. (2013) Rational Design, Synthesis, and Characterization of Deep Blue Phosphorescent Ir(III) Complexes Containing (4'-Substituted-2'-Pyridyl)-1,2,4-Triazole Ancillary Ligands. *The Journal of Organic Chemistry*, **78**, 8054-8064. <https://doi.org/10.1021/jo4012514>
- [9] Zhang, C., Liang, Z., Jia, X., Wang, M., Zhang, G. and Hu, M.-L. (2020) A Practical Base Mediated Synthesis of 1,2,4-Triazoles Enabled by a Deamination Annulation Strategy. *Chemical Communications*, **56**, 14215-14218. <https://doi.org/10.1039/D0CC05828A>
- [10] Yan, M., Ma, R., Chen, R., Wang, L., Wang, Z. and Ma, Y. (2020) Synthesis of 1,2-Dihydro-1,3,5-Triazine Derivatives via Cu(II)-Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Activation of N,N-Dimethylethanolamine with Amidines. *Chemical Communications*, **56**, 10946-10949. <https://doi.org/10.1039/D0CC03820B>
- [11] Zhang, L., Tang, D., Gao, J., Wang, J., Wu, P., Meng, X. and Chen, B. (2016) Direct Access to 1,3,5-Trisubstituted 1H-1,2,4-Triazoles from N-Phenylbenzamidines via Copper-Catalyzed Diamination of Aryl Nitriles. *Synthesis*, **48**, 3924-3930. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562490>
- [12] Liew, S.K., Holownia, A., Tilley, A.J., Carrera, E.I., Seferos, D.S. and Yudin, A.K. (2016) A Study of Boratriazoles: An Underdeveloped Class of Heterocycles. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 10444-10453. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01565>
- [13] Agisho, H.A., Esatu, H., Hairat, S. and Zaki, M. (2020) TBHP/TBAI-Mediated Simple and Efficient Synthesis of 3,5-Disubstituted and 1,3,5-Trisubstituted 1H-1,2,4-Triazoles via Oxidative Decarbonylation of Aromatic Aldehydes and Testing for Antibacterial Activities. *Tetrahedron Letters*, **61**, Article ID: 151989. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151989>
- [14] Li, C.-J. (2009) Cross-dehydrogenative coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations. *Accounts of Chemical Research*, **42**, 335-344. <https://doi.org/10.1021/ar800164n>
- [15] Yan, M., Kawamata, Y. and Baran, P.S. (2017) Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chemical Reviews*, **117**, 13230-13319. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>
- [16] Xiong, P. and Xu, H.-C. (2019) Chemistry with Electrochemically Generated N-Centered Radicals. *Accounts of Chemical Research*, **52**, 3339-3350. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00472>
- [17] Zeng, L., Li, J., Gao, J., Huang, X., Wang, W., Zheng, X., Gu, L., Li, G., Zhang, S. and He, Y. (2020) An Electrochemical Oxidative Multicomponent Cascade Annulation of Ketones and Amines Used to Produce Imidazoles. *Green Chemistry*, **22**, 3416-3420. <https://doi.org/10.1039/D0GC00375A>