

过渡金属催化的 1,2,3-三氮唑导向的 C—H 键官能团化反应 研究进展

刘霞^{*,a} 匡春香^{*,b} 苏长会^c

(^a江苏开放大学环境生态学院 南京 210036)

(^b同济大学化学科学与工程学院 上海 200092)

(^c南京大学金陵学院化学与生命科学学院 南京 210089)

摘要 1,2,3-三氮唑化合物是一类具有重要生理活性的含氮杂环化合物,其在医药、农药、材料科学等领域都具有广泛的应用.不断开发基于三氮唑骨架的新型结构,寻找新型高效的合成三氮唑衍生物的方法具有重要的意义和应用价值.过渡金属催化的 C—H 键活化策略具有操作简便、效率高、三废少等优点,是现代有机合成中高效构筑 C—C 键和 C—X 键的强大工具.近年来,过渡金属催化的三氮唑导向的 C—H 官能团化反应受到科学工作者的广泛关注,该方法以不同结构的 1,2,3-三氮唑作为导向基团,在不同反应条件下通过直接活化 C—H 键来构建新的 C—C 键和 C—X 键,高效合成复杂的三氮唑衍生物.综述了近年来 1,2,3-三氮唑导向下过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应研究进展,按照成键类型(碳-碳键、碳-杂键以及环化反应)对这些反应进行了梳理和总结,并对今后该领域的发展进行了展望.

关键词 1,2,3-三氮唑; C—H 活化; 过渡金属催化剂; 有机合成

Transition-metal Catalyzed 1,2,3-Triazole-assisted C—H Functionalization Processes

Liu, Xia^{*,a} Kuang, Chunxiang^{*,b} Su, Changhui^c

(^a Department of Environment and Ecology, Jiangsu Open University, Nanjing 210036)

(^b School of Chemical Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092)

(^c School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University Jinling College, Nanjing 210089)

Abstract 1,2,3-Triazole derivatives are a kind of *N*-containing heterocyclic compounds with important biological activities, which have widespread applications in diverse fields such as pharmaceuticals, pesticides, and materials. Therefore, it is of great significance to continuously develop new structures based on triazole framework and to find new and efficient synthetic methods of triazole derivatives. Although 1,2,3-triazole compounds are widely used, there is no report that 1,2,3-triazole compounds directly come from natural products. All of 1,2,3-triazoles and their derivatives are artificially synthesized by chemical methods. Various strategies for their synthesis have been devised, with Huisgen 1,3-dipolar [3+2] cycloadditions of azides and alkynes being the most commonly used approach. However, this methodology, in most cases, leads to the formation of a mixture of regioisomeric products and requires the presence of a strong electron-withdrawing substituent at the alkyne. Later, Fokin and Sharpless reported Cu(I)-catalyzed regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. This “click” reaction proceeded highly regioselectively when using terminal alkynes affording 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in excellent yield. In recent years, transition-metal catalyzed C—H bond activation has attracted attention from scientists worldwide, and has become an important protocol for the construction of carbon-carbon bonds and carbon-heteroatom bonds in organic synthesis owing to its facile manipulation, high efficiency and less waste. An important strategy to realize the regioselectivity of the C—H activation is to use the auxiliary function of the directing group. Recently, transition-metal catalyzed 1,2,3-triazole-assisted C—H functionalization has been widely concerned by scientists. In this strategy, 1,2,3-triazoles with different structures were used as guiding groups to construct new C—C and C—X bonds by direct conversion of C—H bonds under different reaction conditions to access more complex triazoles since many simple triazoles can be easily obtained via click reaction. In this perspective article, we will briefly summarize the advance in the field of transition-metal catalyzed 1,2,3-triazole-assisted C—H functionalization according to the bonding type, including carbon-carbon bond, carbon-heteroatom bond and annulation. The advantages and disadvantages of different kinds of directing groups are discussed. Meanwhile, pathways for future development have been proposed.

Keywords 1,2,3-triazoles; C—H activation; transition metal catalyst; organic synthesis

* E-mail: liuxia_1107@163.com; Tel.: 15358159863

Received April 2, 2022; published May 25, 2022.

Project supported by the National Advance Research Program of Jiangsu Open University (No. 19GY-Z-03).

江苏开放大学国家级预研(No. 19GY-Z-03)资助项目.

1 引言

杂环化合物普遍存在于天然产物、药物和电化学材料的结构之中。三氮唑类化合物的研究已有百余年的历史,随着杂环化学的迅速发展,三氮唑系化合物及其衍生物的合成研究仍受到有机合成、药物合成、含能材料等领域内研究者的重视。1,2,3-三氮唑化合物是很重要的 *N*-杂环化合物,具有独特的化学结构和性质,其在医药、农药、材料科学中都具有广泛的应用^[1]。尤其是在医药领域,1,2,3-三氮唑作为一种重要的药效基团,在抗肿瘤、抗菌、抗结核、抗病毒和抗艾滋等^[2]药物中都有应用(图 1)。近年来大量关于三氮唑及其衍生物的研究已经证实该基团的重要药理学作用,其在医药领域具有巨大的开发价值和应用潜力。

目前,1,2,3-三氮唑及其衍生物在自然界中尚未分离得到,其来源完全依赖有机合成。传统的合成方法有 Huisgen 1,3-偶极环加成反应^[3],该方法反应条件苛刻,且区域选择性差。随后,Sharpless 将金属铜引入 Huisgen 环加成反应中,发现金属铜能快速高效地催化该反应(简称 CuACC 反应),并提出点击化学(click chemistry)的概念^[4],在有机合成领域具有深远的影响^[5]。近年来,随着绿色化学的提出,过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应得到迅速发展。C—H 键官能团化反应是一种构建 C—C 键和 C—X 键的强大有效合成策略^[6]。与传统的官能团化反应相比,C—H 键活化避免了原料的预官能团化,直接从有机化合物的碳氢键出发,通过过渡金属活

化碳氢键形成碳金属键,然后构建新的化学键(图 2)。具有高效的原子经济性、步骤经济性、环境友好等优点,因此 C—H 键官能团化是构建复杂分子的理想手段,在药物及材料合成研究中具有重要意义^[7-8]。

近些年,利用过渡金属催化的 C—H 键活化直接合成三氮唑衍生物得到了很大发展,综述了 1,2,3-三氮唑导向的 C—H 键官能团化反应进展,包括 C—C 键的形成(芳基化、烯/炔基化、烷基化以及酰基化),C—X 键的形成(C—N, C—O, C—S, C—P, C—卤键)以及环化反应。

2 C—C 键形成

2.1 芳基化

2007 年, Gevorgyan 课题组^[9]以双(三苯基膦)氯化钯[PdCl₂(PPh₃)₂]为催化剂,四正丁基乙酸铵(Bu₄NOAc)为添加剂,*N*-吡咯烷酮(NMP)为溶剂,成功实现了钯催化的 1,2,3-三氮唑与溴代芳烃直接芳基化反应,反应以 61%~99% 产率得到 5-芳基-1,2,3-三氮唑产物,这是关于 1,2,3-三氮唑参与的碳氢活化反应的首次报道。作者发现,缺电子和富电子芳烃都能很好地适应这个反应体系,且芳基化选择性的在三氮唑 C(5)位发生。同时,作者还发现,卤代芳环上含有给电子基团时产率更高;当三氮唑 C(4)位无取代基时,会有少量 4,5-二芳基化产物生成,但仍以 C(5)位芳基化产物为主。作者通过密度泛函理论(DFT)研究发现:三氮唑 C(5)位相对于 C(4)位电子云密度更大,更利于亲电试剂的进攻(图 3)。

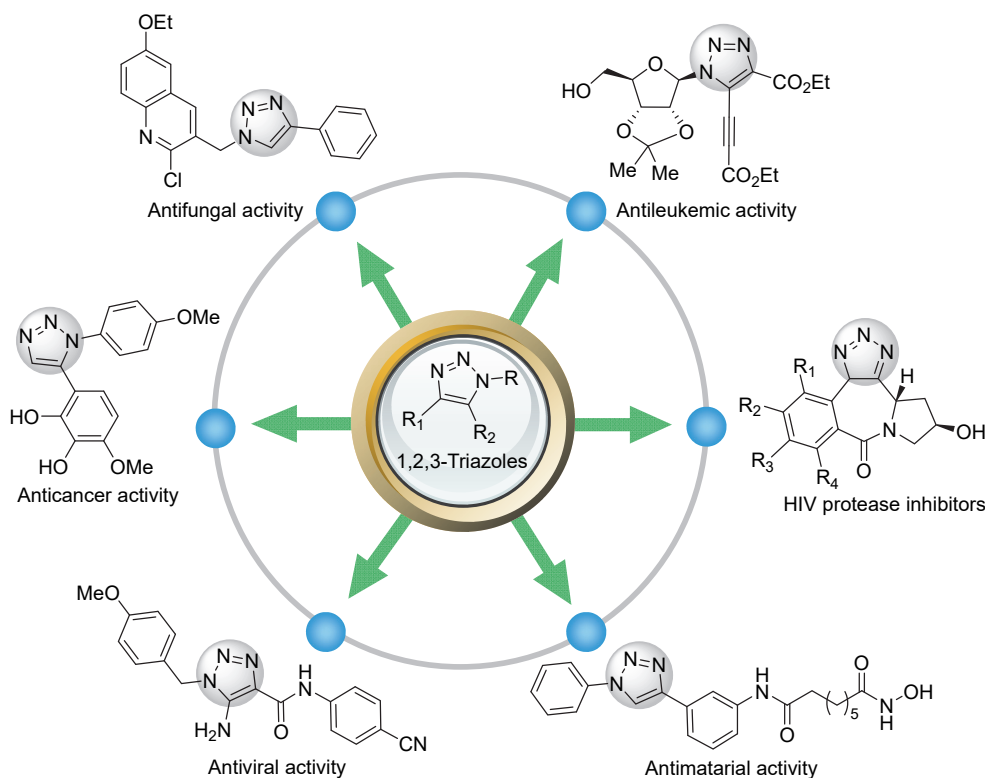


图 1 含 1,2,3-三氮唑基团的药物和生物活性分子

Figure 1 Drugs and bioactive molecules containing 1,2,3-triazole groups

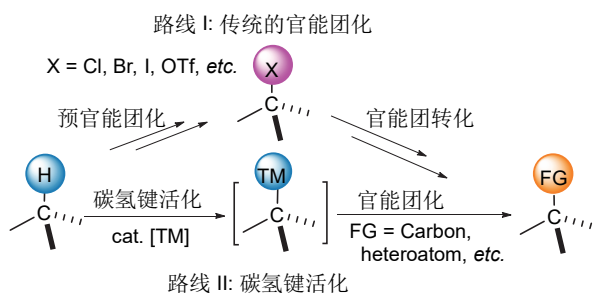


图2 传统的官能团化与碳氢键活化

Figure 2 Traditional method for C—C bond formation and the transition metal catalyzed C—H activation

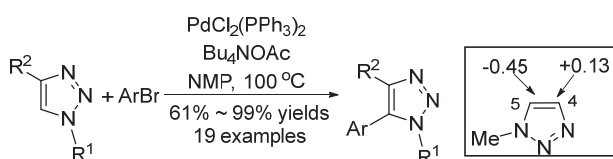


图3 钯催化的 1,2,3-三氮唑 C(5)位芳基化反应

Figure 3 Pd-catalyzed direct C-5 arylation of 1,2,3-triazoles

2008 年 Ackermann 课题组^[10]报道了钯催化的 1,2,3-三氮唑与芳卤(ArCl, ArBr)的直接 C—H 芳基化反应, 也实现了三氮唑 C(5)位芳基化反应(图 4). 该反应使用醋酸钯为催化剂, 三环己基膦(PCy₃)为配体, K₂CO₃ 作碱, 甲苯回流条件下以中等至优良的产率获得 C(5)位芳基化产物. 需要注意的是, 该反应中使用的芳卤为溴代或氯代芳烃, 当使用碘代芳烃时, 反应不发生. 当芳卤中同时含有对甲苯磺酰氧基(OTs)时, 卤素优先离去, 反应活性为 Br > Cl > OTs. 该反应的底物适用范围较广, 位阻效应和电子效应对其影响不明显, 且无论是邻位、间位或对位取代的芳卤, 产率都较为理想.

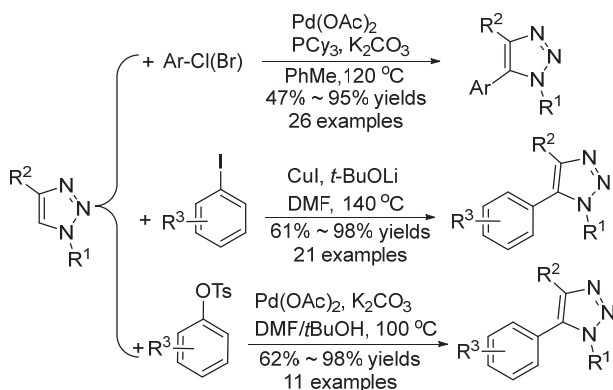


图4 1,2,3-三氮唑 C(5)位直接 C—H 芳基化反应

Figure 4 Pd/Cu-catalyzed direct C-5 arylation of 1,2,3-triazoles

随后, 该课题组^[11]使用 CuI 作催化剂, 叔丁醇锂作碱, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中成功实现了 1,2,3-三氮唑与碘代芳烃的直接 C—H 芳基化反应, 弥补了上述反应中碘代芳烃不能发生反应的缺陷(图 4).

2009 年, 该课题组^[12]应用相似的策略, 在无需外加配体条件下, 从不同的底物出发, 也高选择性地实现三

氮唑 C(5)位芳基化反应. 文中指出, 即使三氮唑 C(4)位无取代基, 也可以高产率获得 C(5)位芳基化产物(图 4).

2019 年, Farinola 课题组^[13]利用钯碳(Pd/C)催化, 在无溶剂条件下, 同样实现了 1,2,3-三氮唑 C(5)位芳基化反应. 该方法避免使用有机溶剂, 提供了一种环境友好的合成 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑的方法(图 5).

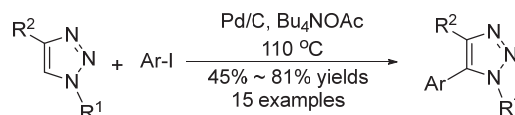


图5 无溶剂条件下 1,2,3-三氮唑的 C(5)位芳基化反应

Figure 5 Direct C-5 arylation of 1,2,3-triazoles under solvent-free conditions

通常认为, 1,2,3-三氮唑的直接芳基化反应以钯或铜为催化剂时, 得到的是 1,2,3-三氮唑环 C(4)或 C(5)的 C—H 键活化反应产物; 而用钌做催化剂时, 反应位点在三氮唑导向的芳环上. 2008 年, Ackermann 课题组^[14]报道了三氮唑导向下钌催化的 1,2,3-三氮唑 *N*(1)-芳基邻位的芳基化反应. 在 RuCl₂(*p*-cymene)₂ 和有机羧酸共同催化下, 1,2,3-三氮唑化合物与溴代芳烃在非极性溶剂中发生反应, 得到了一系列 *N*(1)-芳基邻位的芳基化的产物(图 6). 作者发现, 该反应中催化量的有机羧酸(MesCO₂H)的加入能有效促进钌催化剂在非极性溶剂中的催化效率; 另外, 反应溶剂为非极性溶剂, 此前钌催化的直接芳基化反应均使用强极性的 *N*-吡咯烷酮作溶剂. 该方法不仅适应于三氮唑导向的芳环的直接芳基化反应, 也适用于吡啶、吡唑作为导向基的直接芳基化反应. 2009 年, 该课题组^[15]又报道了利用氯苯作为芳基化试剂, 在钌(II)化合物和 PCy₃ 作用下合成 *N*(1)-芳基邻位芳基化的 1,2,3-三氮唑衍生物的方法.

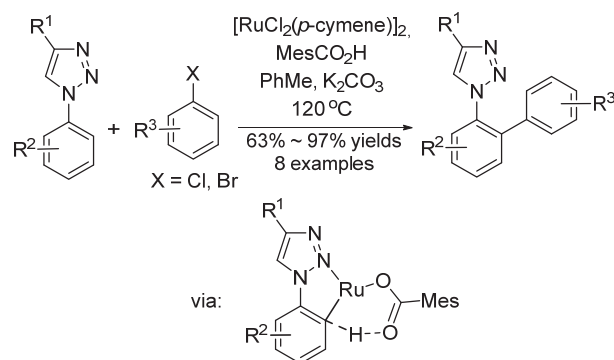


图6 三氮唑导向下钌催化的芳基邻位碳氢芳基化反应

Figure 6 Assisted ruthenium-catalyzed C—H bond activation

随后, Ackermann 等^[16]将催化剂换做 RuCl₃(H₂O)_{*n*}, 溶剂换做无毒的 PEG-2000, 在 MesCO₂H 作为共催化剂条件下同样实现了三氮唑环导向的 *N*(1)-芳基邻位的芳基化反应. 作者发现, 同样的体系中用钯(II)作催化剂时, 芳基化反应却发生在三氮唑 C(5)位上, 得到 1,5-二取代或 1,4,5-三取代三氮唑衍生物(图 7).

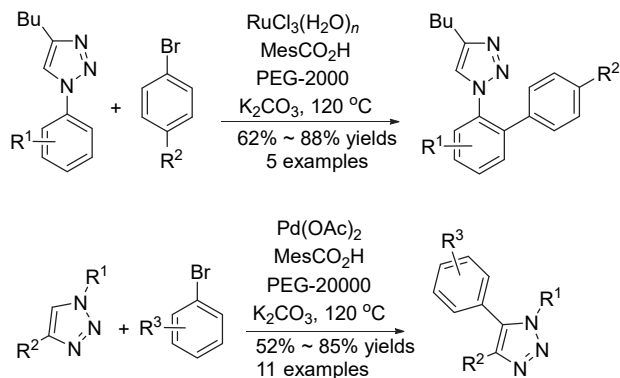


图7 Pd/Cu 催化下的 1,2,3-三氮唑的选择性芳基化反应

Figure 7 Two protocols for ruthenium- or palladium-catalyzed direct arylations

2017 年江玉波课题组^[17]使用钯催化剂, 而非钌催化剂, 成功实现了 1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位的芳基化反应. 文中指出, 当 R 基团处于邻位或间位时, 得到邻位单取代芳基化产物; 当 R 基团处于对位时, 得到邻位二取代芳基化产物. 该反应的底物适用范围较广, 无论是使用含吸电子基还是含供电子基的芳碘, 反应都可顺利进行, 产率达到 70%~94%. 基于同位素动力学效应 (KIE) 研究结果以及前人经验, 作者认为该反应的机理也是协同“金属化/去质子化”机理: 首先, 钯(II)与三氮唑 N(3)原子选择性配位形成五元环钯中间体 B. 随后, 三氟乙酸参与配位并提取芳香环质子, 生成芳基钯中间体 C. 最后, 再依次与芳碘进行氧化加成、在银盐作用下还原消除生成 E, E 再经过一次催化循环则可转化为二芳基化产物 3 (图 8).

除 1H-1,2,3-三氮唑可以作为导向基实现芳基邻位 C—H 芳基化反应外, 2H-1,2,3-三氮唑同样也可以作为此类导向基. 2008 年, Inoue 课题组^[18]使用钌催化, 1,2,3-三氮唑与溴苯发生反应, 实现了 2H-1,2,3-三氮唑导向的 N(2)-芳基邻位的直接芳基化反应. 但遗憾的是, 该反应选择性难以控制, 苯环的邻位必须有甲基取代, 这也限制了其在实际合成中的应用 (图 9).

2014 年, 匡春香课题组^[19]报道的 2H-1,2,3-三氮唑导向的直接芳基化反应解决了这一问题. 该反应以醋酸银为添加剂, 在醋酸钯催化下实现了 2H-1,2,3-三氮唑 N(2)-芳基邻位的芳基化反应, 高效合成了多种 2-芳基-1,2,3-三氮唑衍生物. 该反应的选择性和底物兼容性均良好. 作者发现, 2H-1,2,3-三氮唑底物中取代基的电性对反应没有明显影响; 竞争实验显示含有吸电子基芳碘的反应效率要高于含有供电子基的芳碘. 作者提出反应也是通过协同的“金属化/去质子化”机理进行的, 其中, 三氟乙酸作为配体参与芳环质子的提取, 继而活化芳基邻位氢原子, 生成芳基钯中间体是关键过程 (图 10).

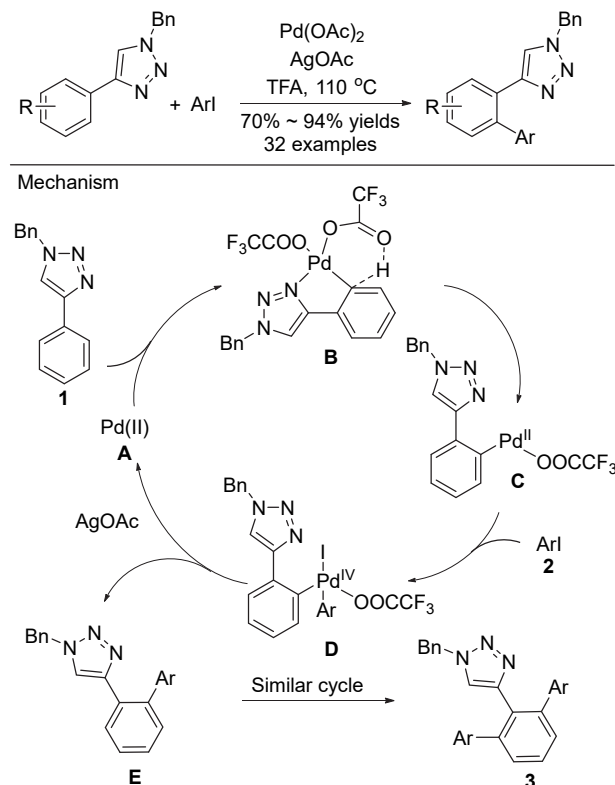


图8 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的邻位芳基化反应

Figure 8 1,2,3-Triazoles directed Pd-catalyzed *ortho*-arylation

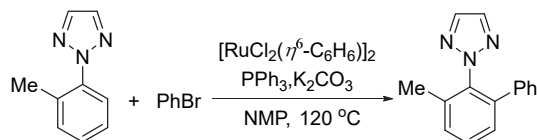


图9 钌催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的邻位芳基化反应

Figure 9 2H-1,2,3-Triazole-assisted Ru-catalyzed *ortho*-arylation

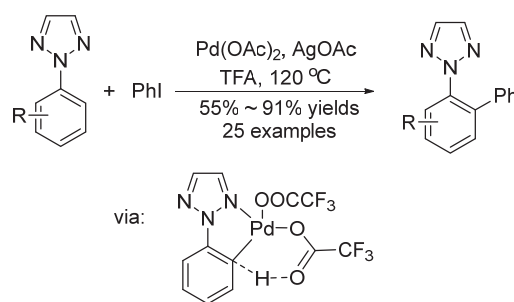


图10 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的邻位芳基化反应

Figure 10 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed *ortho*-arylation

2-(1-苄基-1,2,3-三氮唑-4-基)丙基 (TAM) 导向基在酸性条件下可以方便、快速消除, 是一种理想的导向基团, 在有机化学反应中得到了广泛应用. 且 TAM 导向基中的偕二甲基是必要结构, 可以有效提高催化效率. 2014 年, Ackermann 课题组^[20]用可消除导向基 TAM 导向, 与格氏试剂反应, 在廉价金属铁(III)的催化下实现

了脂肪酰胺 β -位的 $C(sp^2)$ -H及 $C(sp^3)$ -H键芳基化. 作者推测反应是通过形成双五元环铁中间体进行的(图11). 在同样条件下, 使用吡啶甲酰胺基或8-氨基喹啉作为导向基, 仅有极少目标产物生成, 这是由1,2,3-三氮唑特有氮杂环的电子性质决定的. 该反应虽然采用廉价的铁催化剂, 但使用的二膦烷配体(dppe)价格昂贵; 反应中还使用了高活性的格氏试剂, 也限制了亲电试剂的底物范围; 另外, 该反应局限于羰基 α -位为季碳的 β -甲基的 $C(sp^3)$ -H键芳基化.

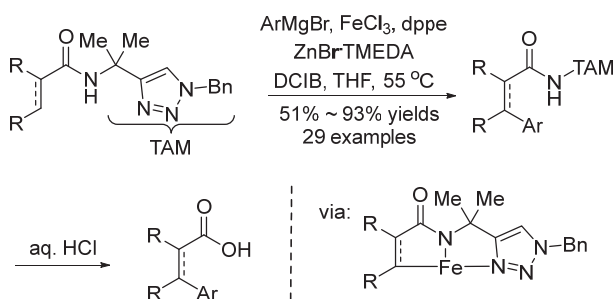


图11 铁催化的 TAM 导向的芳基化反应
Figure 11 TAM-assisted Fe-catalyzed C—H arylations

同年, Ackermann 课题组^[21]尝试用钌(II)催化、TAM 导向, 与溴代芳烃反应, 也实现了芳香酰胺邻位的直接芳基化反应(图12). 反应过程中未使用二膦烷配体及格氏试剂, 扩展了底物适用范围.

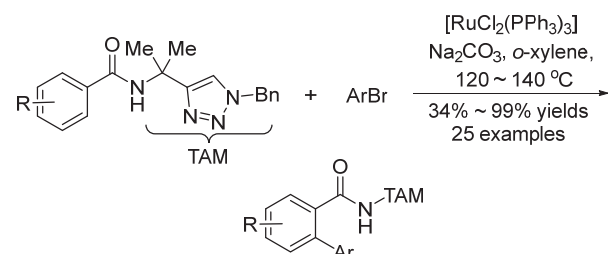


图12 钌催化的 TAM 导向的芳基化反应
Figure 12 TAM-assisted Ru-catalyzed C—H arylations

与其它碳氢键相比, $C(sp^3)$ -H 键具有更高的 pK_a 值, 酸性更弱, 而且缺乏与过渡金属配位的 π -体系, 因此实现选择性活化更加困难. 2015 年, 丁成荣课题组^[22]报道了醋酸钯催化、(1-己基-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基(TAH)导向基导向的氨基酸衍生物的 $C(sp^3)$ -H 键直接芳基化反应(图13). TAH 也属于可消除导向基, 与 TAM 导向基相比, 导向基的偕二烷基为非必需基团. 该反应底物适用性广泛, 能够用于合成多种氨基酸衍生物.

2017 年, 丁成荣课题组^[23]又以钯碳(Pd/C)为催化剂, 二苯基高碘鎓盐 $[(Ph_2I)BF_4]$ 作氧化剂和芳基化试剂, 成功实现了 TAH 导向基导向的芳香酰胺邻位 $C(sp^2)$ -H 键芳基化反应(图14). 这是将钯碳作为催化剂实现导向基促进的碳氢键活化芳基化反应的报道, 为联芳香类化合物的合成提供了一种新方法.

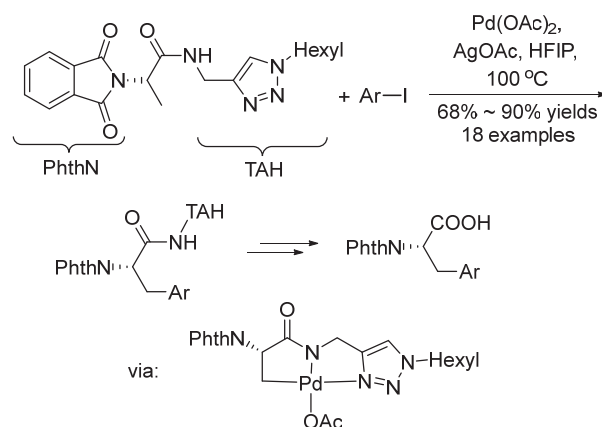


图13 钯催化的 TAH 导向的芳基化反应
Figure 13 TAH-assisted Pd-catalyzed C—H arylations

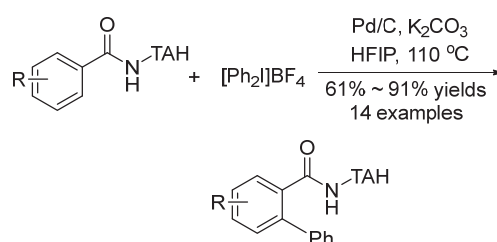


图14 钯碳催化的 TAH 导向的芳基化反应
Figure 14 TAH-assisted Pd/C-catalyzed C—H arylations

2018 年, Ackermann 课题组^[24]也报道了一种氨基酸衍生物的 $C(sp^3)$ -H 键直接芳基化反应(图15). 在三氟醋酸钯催化下, 以 TAM 为导向基, 合成了多种氟硼二吡咯(BODIPY)荧光标记的缩氨酸衍生物, 产物的化学选择性、区域选择性及立体选择性均良好, 为合成荧光标记氨基酸及多肽提供了一种高效的方法. 文中指出, 氧化剂以醋酸银或醋酸铜的效果最佳, 金刚烷酸[(1-Ad)COOH]的加入可以有效地促进反应的进行, 提高产率.

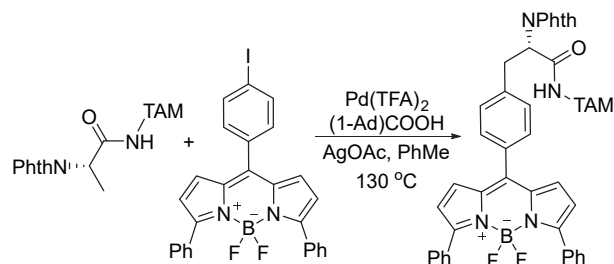


图15 TAM 导向的芳基化反应合成 BODIPY 标记的氨基酸和多肽
Figure 15 TAM-assisted arylation of fluorescent amino acids and peptides

2.2 烯/炔基化

2010 年, 江焕峰课题组^[25]利用醋酸钯催化, 在醋酸铜和氧气的作用下首次实现了 1,2,3-三氮唑 C(5)位烯基化反应. 作者提出的可能机理是: 1,2,3-三氮唑与醋酸钯形成的活性中间体 **A** 插入到烯烃中, 形成中间体 **B**, 然

后通过 β -消除生成烯基化产物. 其中, 醋酸铜催化再生醋酸钯, 是整个催化循环的关键(图 16). 当三氮唑 C(5) 位无取代基时, 会有少量的 4,5-二取代产物生成. 该反应的底物普适性好, 对于末端炔烃, 无论是吸电子取代基还是给电子取代基, 都能得到良好的收率, 且反应的区域选择性也较好. 但该反应需在 811 kPa 的氧气氛围下进行, 一定程度上限制了其在实际合成中的应用.

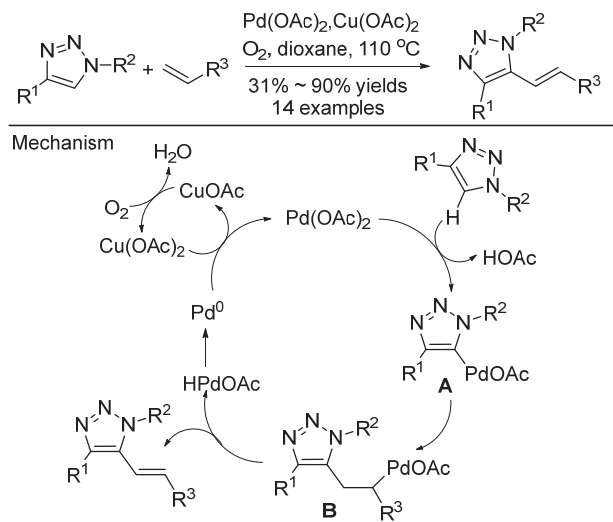


图 16 钯催化的 1,2,3-三氮唑 C(5) 位烯基化反应
Figure 16 Pd-catalyzed direct C-5 alkenylation of 1,2,3-triazoles

2015 年, 匡春香课题组^[26]使用 1,2,3-三氮唑为导向基, 在醋酸钯催化下实现了 1,2,3-三氮唑 C(5) 位与杂环 α 位(如呋喃或噻吩)的 C—H 键烯基化偶联, 区域选择性地合成了多种 1,5-二取代-1,2,3-三氮唑衍生物. 作者发现, 碳酸银作氧化剂, 吡啶作碱反应效果最好. 此外, 延长加热时间可以有效提高反应的区域选择性. 机理研究显示, 该反应属于经典的 1-取代-1,2,3-三氮唑交叉偶联反应, 醋酸钯选择性取代 1,2,3-三氮唑的 C(5) 位氢, 生成有机钯活性中间体(图 17).

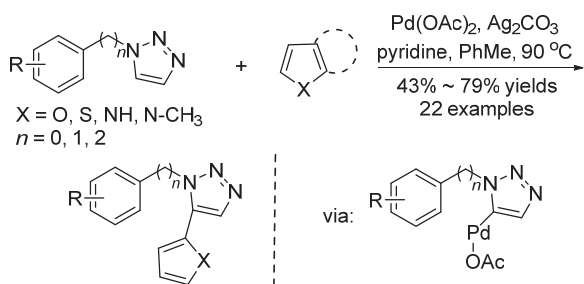


图 17 钯催化的 1,2,3-三氮唑与杂环的烯基化偶联反应
Figure 17 Palladium-catalyzed oxidative C—H/C—H cross-coupling of 1,2,3-triazoles with heterocyclic compounds

同年, Ackermann 课题组^[27]报道了钌(II)催化、1,2,3-三氮唑导向的 N(1)-芳基邻位 C—H 键烯基化反应, 构建了一系列含吸电子基团的 1,2,3-三氮唑烯基化产物. 作者发现, 六氟锑酸银(AgSbF₆)的加入可以明显提高

钌(II)的催化效率. 该反应条件较温和, 对水和空气都不敏感. 但该反应只对含吸电子基团的末端烯烃有效, 含供电子基团的烯烃不反应.

机理研究表明, 首先底物与钌催化剂作用生成五元环钌中间体 **5**, 随后烯烃进行迁移插入形成关键中间体 **6**, 最后发生 β -H 消除生成烯基化产物 **3**, 同时钌催化剂得以再生(图 18).

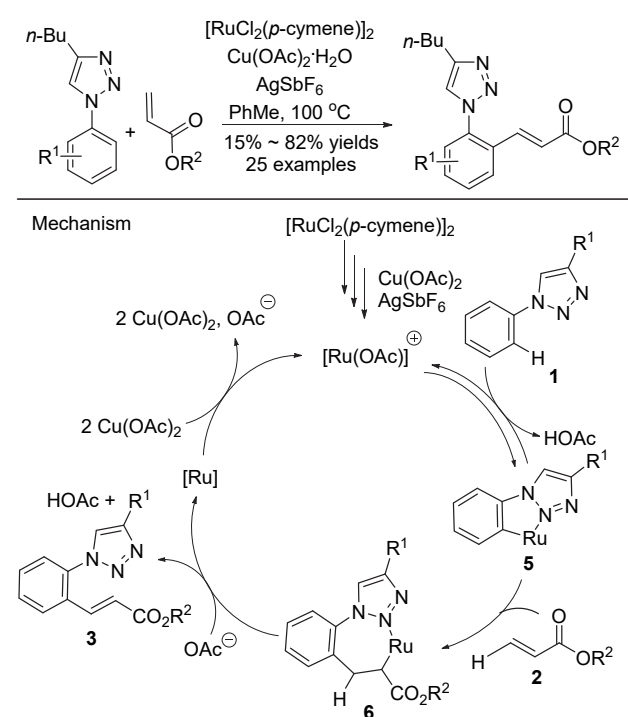


图 18 钌催化的 1,2,3-三氮唑导向的烯基化反应
Figure 18 Triazole-assisted Ru-catalyzed C—H alkenylations

同年, 匡春香课题组^[28]利用钯(II)催化, 过硫酸钾为氧化剂, 无需添加剂及配体, 实现了 2H-1,2,3-三氮唑导向的 N(2)-芳基邻位的 C—H 键烯基化反应. 该反应条件温和、操作简单、底物适用范围广, 是合成 2-苄基-1,2,3-三氮唑衍生物的有效方法. 同时作者发现, 使用结构相似的 2-苄基吡唑作为导向基团未能得到相应的烯基化产物. 作者认为, 该反应是通过形成六元环钯中间体进行的(图 19).

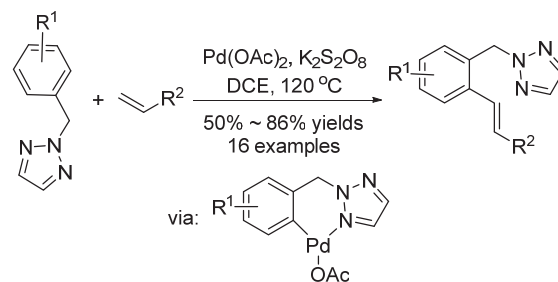


图 19 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的烯基化反应
Figure 19 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed C—H alkenylations

2014 年, Shi 课题组^[29]报道了一种新型的三氮唑类化合物(TA)作为良好的可消除导向基团, 在醋酸钯催化作用下实现了 N(4)-远程芳基邻位的 C—H 键烯基化反应. 该反应以 O₂ 作为外部氧化剂, 经济有效. 而其他常用的导向基团, 如吡啶、喹啉等杂环化合物, 在相同实验条件下反应性比较差, 说明三氮唑导向基团在 C—H 活化反应中具有独特的反应活性(图 20). 文中指出, 三氟磺酸铜催化剂、2.5 equiv. 醋酸的使用可以显著提高反应收率. 但是, 当使用 α -或 β -取代的烯烃作为烯基化试剂时, 反应无法进行, 作者认为这可能是由于空间位阻导致烯烃无法进行插入反应, 或者是烯烃自身 β -H 消除导致的.

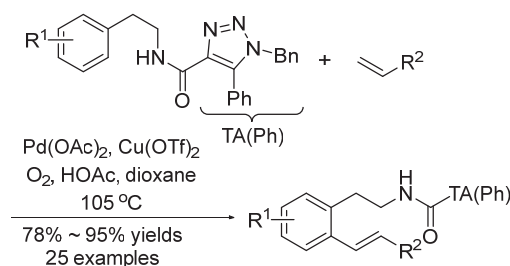


图 20 钯催化的 TA 导向的烯基化反应

Figure 20 Pd-catalyzed alkenylation with bidentate triazole TA(Ph) as DG

随后, 该课题组^[30]用 TAM 导向基代替 TA(Ph)导向基, 在不添加三氟磺酸铜催化剂条件下也实现了 N(4)-远程芳基邻位的 C—H 键烯基化反应. 该方法可方便快捷地合成雌酮类化合物. 但该反应同样仅适用于末端烯烃, 对 α -或 β -取代的烯烃不适用. 作者提出, 反应的可能机理是通过形成五元并六元环钯中间体实现 C—H 键活化的(图 21).

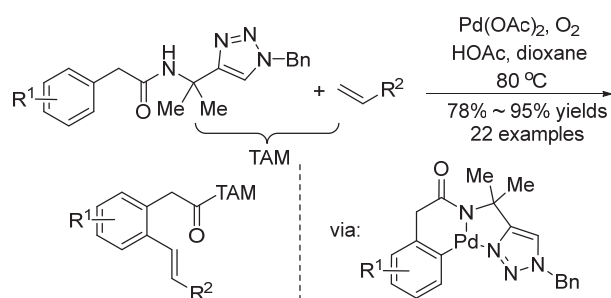
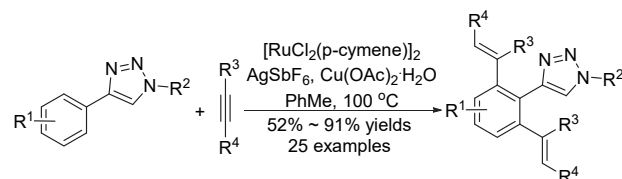


图 21 钯催化的 TAM 导向的烯基化反应

Figure 21 TAM-assisted Pd-catalyzed alkenylation

除了烯烃外, 炔烃也可作为烯基化反应的底物. 2014 年, 刘培念课题组^[31]利用内炔烃和 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑为原料, 在钌(II)催化下实现了 C(4)-芳基邻位的 C—H 键烯基化反应(图 22). 文中指出, 六氟锑酸银(AgSbF₆)和一水合醋酸铜在促进阳离子钌络合物的形成中起到关键作用, 保证了催化剂的催化性能. 使用对称性内炔烃或不对称性内炔烃均可合成 4-芳基-

1,2,3-三氮唑芳环邻位二烯基化产物, 但无法获得邻位单取代烯基化产物. 其中, 不对称性内炔烃可以区域选择性地生成二烯基化产物.



examples

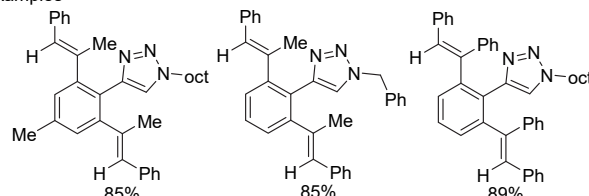
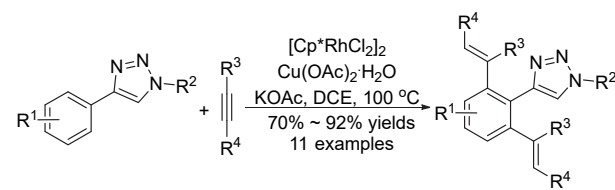


图 22 钌催化的 1,2,3-三氮唑与内炔烃的烯基化反应

Figure 22 TAM-assisted Ru-catalyzed alkenylation with internal alkynes

事实上, 2015 年, 陈万芝课题组^[32]在研究三氮唑与内炔烃的环化反应时意外发现, 利用铑(II)催化同样可以实现该类反应, 且反应过程中无需使用六氟锑酸银, 但同样无法获得邻位单取代烯基化产物(图 23).



examples

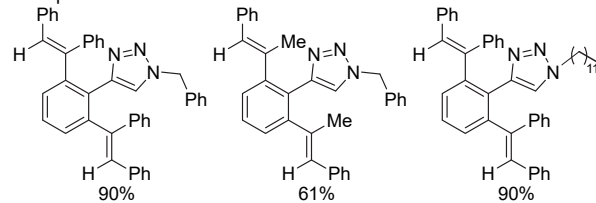


图 23 铑催化的 1,2,3-三氮唑与内炔烃的烯基化反应

Figure 23 TAM-assisted Rh-catalyzed alkenylation with internal alkynes

相对于三氮唑导向的烯基化反应而言, C—H 键炔基化反应报道较少. 2016 年, Shi 课题组^[33]利用 TAM 导向基团, 在醋酸钯和醋酸钾的共同作用下与卤代炔烃反应, 成功实现了 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 键的炔基化反应, 以较高收率得到了邻位炔基取代的产物. 为了阐明反应机理, 作者合成了关键中间体双五元环钯配合物 2a', 并通过 X 射线晶体衍射确证了其结构(图 24).

2.3 烷基化

相对于过渡金属催化的芳基化反应和烯/炔基化反应, 金属催化 C—H 键烷基化相对困难, 且能参与烷基化反应的底物范围很窄.

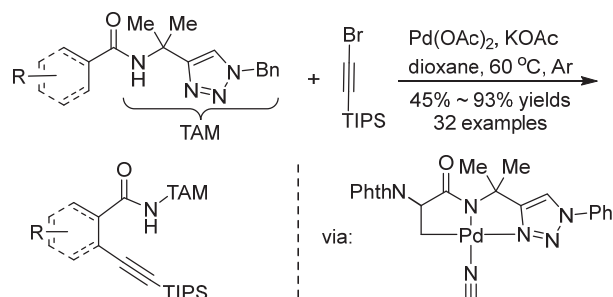


图24 钯催化的 TAM 导向的烷基化反应

Figure 24 TAM-assisted Pd-catalyzed C—H alkylations

2015 年, Ackermann 课题组^[34]报道了廉价金属铁(III)催化的 $C(sp^2)$ —H 和 $C(sp^3)$ —H 键的烷基化反应(图 25). 作者以含有 TAM 导向基的苯甲酰胺、苯胺、烯烃及烷烃为原料, 在氯化铁催化下以中等和较好的收率合成了多种烷基取代的产物. 该反应所用催化剂廉价易得, 催化活性高, 且底物普适性好, 不仅实现了芳基和烯基 $C(sp^2)$ —H 烷基化, 也实现了烷基 $C(sp^3)$ —H 甲基化反应.

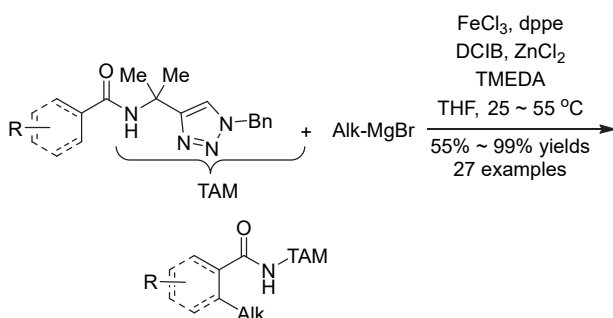


图25 氯化铁催化的 TAM 导向的烷基化反应

Figure 25 TAM-directed $FeCl_3$ -catalyzed C—H alkylations

2016 年, 该课题组^[35]发现用三乙酰丙酮铁 $[Fe(acac)_3]$ 代替氯化铁催化, 无需额外加入氯化锌等添加剂, 也可实现芳香酰胺邻位的 $C(sp^2)$ —H 键烷基化反应(图 26). 该反应底物适用范围广, 对于一级和二级烷基卤化物均适用. 此外, 作者还提出了一种利用四氟硼酸亚硝($NOBF_4$)消除 TAM 导向基的新方法.

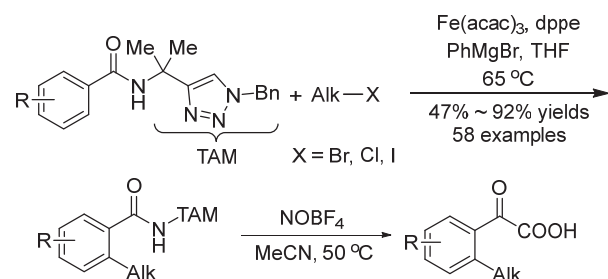
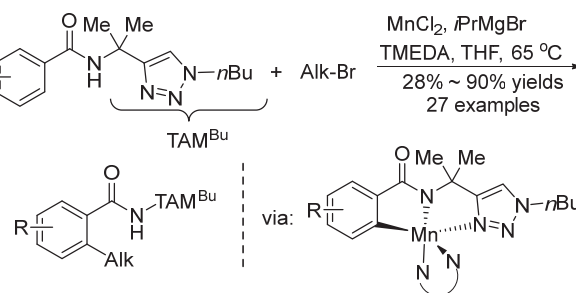


图26 三乙酰丙酮铁催化的 TAM 导向的烷基化反应

Figure 26 TAM-directed $Fe(acac)_3$ -catalyzed C—H alkylations

随后, Ackermann 课题组^[36]又发现, 利用氯化锰催化同样可以实现芳香酰胺邻位的 $C(sp^2)$ —H 键烷基化反

应. 他们利用 TAM^{Bu} 为导向基, 溴代烷为烷基化试剂, 异丙基溴化镁作为活化试剂, 合成了多种苯甲酰胺类烷基化衍生物. 作者发现, TAM^{Bu} 导向基中的正丁基($n-Bu$)被其他烷基(苄基除外, 产率 28%)取代后, 对反应没有明显影响. 需要注意的是, 底物中的二级酰胺结构及 TAM^{Bu} 导向基中的偕二甲基均是反应必需基团. 作者通过竞争实验、动力学同位素效应(KIE)实验, 并结合密度泛函理论(DFT)计算得出, 高自旋锰配合物的形成是整个催化循环的关键(图 27).

图27 锰催化的 TAM^{Bu} 导向的烷基化反应Figure 27 TAM^{Bu} -directed Mn-catalyzed C—H alkylations

2018 年, 陈万芝课题组^[37]以 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑和重氮化合物为原料, 在铑(III)催化下实现了 $C(4)$ -芳基邻位的 C —H 键烷基化反应, 合成了一系列芳基邻位单取代和双取代的 1,2,3-三氮唑衍生物. 作者发现, $AgSbF_6$ 是最有效的添加剂, 可以有效提高催化剂的活性. 同时, 作者还发现重氮用量和反应时间不同时, 反应产物不同. 作者认为反应是通过形成五元环铑中间体进行的(图 28).

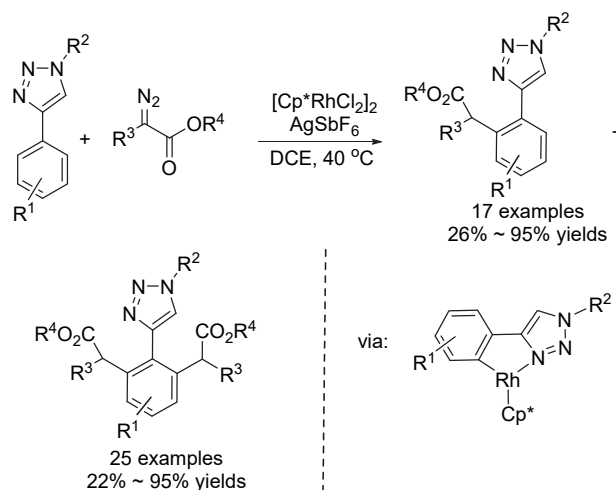


图28 铑催化的 1,2,3-三氮唑导向的烷基化反应

Figure 28 Triazole-assisted Rh-catalyzed alkylation with arenes

同年, 李国波课题组^[38]在此基础上利用 2*H*-1,2,3-三氮唑导向, 在铑(III)催化下, 用重氮亚甲基二磷酸酯为烷基化试剂, 实现了 $N(2)$ -芳基邻位的 C —H 键烷基化反应, 合成了多种苄基二磷酸酯类化合物. 作者发现,

间位和邻位取代芳烃可以选择性地生成单烷基化产物,而对位取代芳烃则主要生成二取代产物. 机理研究表明,反应也是通过形成五元环铑中间体进行的(图 29).

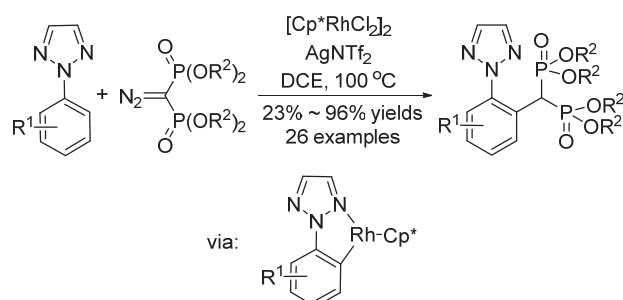


图 29 铑催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的烷基化反应
Figure 29 2H-1,2,3-Triazole-assisted Rh-catalyzed C—H alkylations

2.4 酰基化

2012 年, Chevallier 课题组^[39]报道了氯化亚铜催化的 2-芳基-1,2,3-三氮唑的甲酰基化反应(图 30). 反应以 2-芳基-1,2,3-三氮唑和苯甲醛为原料,在氯化亚铜催化下得到了三氮唑(C4)位的酰基化产物. 但作者未对反应的底物适用范围进行验证.

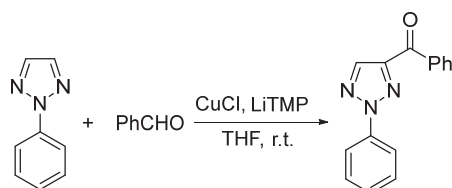
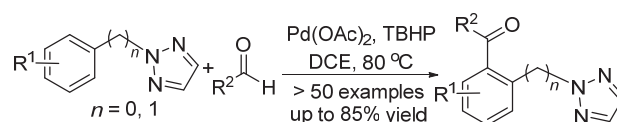


图 30 铜催化的 2H-1,2,3-三氮唑的酰基化反应
Figure 30 Cu-catalyzed acylation of 2H-1,2,3-triazoles

2014 年, 匡春香课题组^[40]利用醋酸钯作催化剂,以醛为酰基化试剂,在温和条件下实现了 2-芳基-1,2,3-三氮唑和 2-苄基-1,2,3-三氮唑的 N(2)-芳基邻位 C—H 键酰基化反应. 作者发现,酰基化试剂可以是脂肪酸或芳香醛,但含强吸电子基团的芳香醛不适用于该反应. 且当三氮唑底物中含强吸电子基团时,也会导致反应产率下降. 作者提出了一个可能的反应机理: 首先, 2-芳基-1,2,3-三氮唑与醋酸钯形成环钯中间体 **A**, 然后再与甲酰基自由基发生氧化加成生成中间体 **B**, 最后经还原消除生成最终产物并再生钯(II)催化剂(图 31). 其中, 甲酰基自由基是醛在叔丁基过氧化氢(TBHP)氧化下生成的.

随后, 江玉波课题组^[41]应用相似的策略, 利用 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑与苯甲醛反应, 也实现了 C(4)-芳基邻位的 C—H 键酰基化(图 32). 文中指出, 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯(X-Phos)配体的加入可以显著提高反应产率. 该反应的底物普适性好, 含强吸电子基团的芳香醛也可作为酰基试剂进行反应, 可用于合成含二芳基酮片段的 1,2,3-三氮唑衍生物.

除了醛类可以作为酰基化试剂外, α -酰基羧酸类化合物也可作为酰基化试剂实现 C—H 键酰基化反应.



Mechanism

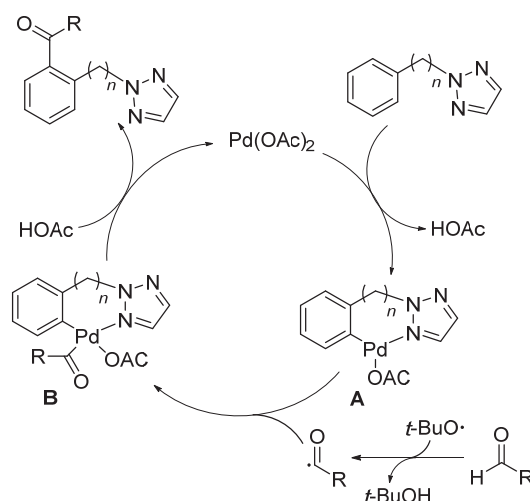


图 31 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的酰基化反应
Figure 31 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed acylations

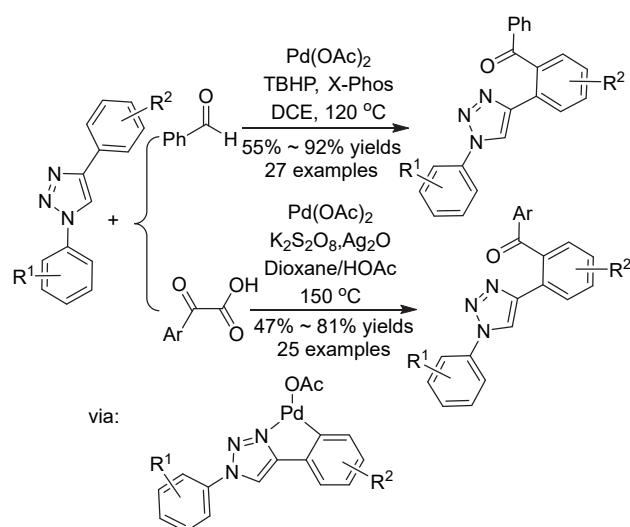


图 32 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的酰基化反应
Figure 32 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed acylations

2018 年, 谢凯等^[42]在醋酸钯的催化下, 以稳定又廉价 α -酰基羧酸类化合物为酰基化试剂与 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑反应, 同样实现了 C(4)-芳基邻位的 C—H 键酰基化产物(图 32).

2018 年, Chatani 等^[43]在钌(0)催化下, 利用 1,2,3-三氮唑导向, 以一氧化碳和乙烯气体为酰基化试剂, 通过三组分偶联反应实现了 C(4)-芳基邻位的 C—H 键酰基化反应, 进一步扩展了该类反应酰基化试剂的种类范围(图 33). 作者发现: 使用 1-脂肪基-4-芳基-1,2,3-三氮唑为底物时, 反应区域选择性更好.

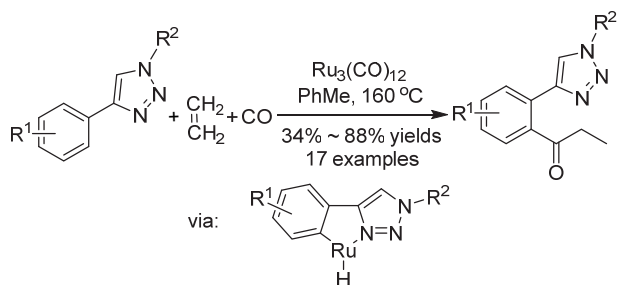


图 33 钌催化的 1,2,3-三氮唑导向的三组分偶联反应

Figure 33 1,2,3-Triazole-assisted Ru-catalyzed *ortho*-acylation by a three-component coupling reaction

3 C-杂键形成

3.1 C—O 键的形成

近年来, C—O 键的高效构建受到了化学家的极大关注. 但由于氧的电负性和 O—M 键的强度, C—H 键活化构建 C—O 键的反应底物范围要局限很多.

2014 年, 匡春香课题组^[44]报道了钯催化下 2-芳基-1,2,3-三氮唑导向的芳基邻位的 C—H 键烷氧化反应. 该反应在醋酸钯、过硫酸钾及三氟乙酸的共同作用下, 成功实现了 2-芳基-1,2,3-三氮唑与一级、二级醇的偶联反应, 得到了一系列 N(2)-芳基邻位烷氧化的产物. 作者通过 KIE 实验发现, 2-芳基-1,2,3-三氮唑邻位 C—H 键断裂步是反应的决速步. 从而提出了一个可能的机理: 首先, 1,2,3-三氮唑中的氮原子与钯(II)配位得到五元环钯中间体 **A**. 接着, 在过硫酸钾氧化下形成钯(IV)中间体 **B**, 再经过配体交换形成 **C**, 最后还原消除得到烷氧基化产物, 并再生催化剂. 同时作者还指出, 由于 2H-1,2,3-三氮唑是一个强供电子基团, 因此中间产物 **A** 的形成过程可能还有另外的途径: 钯(II)先与三氮唑中的氮原子配位, 接着进行分子内重排, 经过两次重排, 形成中间产物 **A**(图 34).

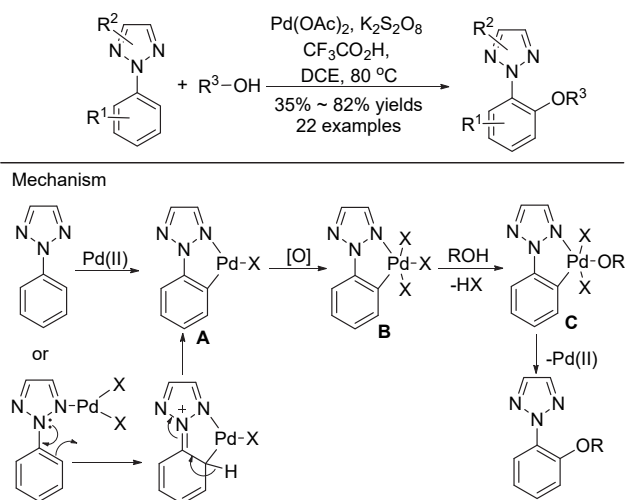


图 34 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的烷氧化反应

Figure 34 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed alkoxylation

同年, 该课题组^[45]又利用相似的反应体系, 以 2-芳基-1,2,3-三氮唑和羧酸为原料, 实现了 N(2)-芳基邻位的 C—H 键酰氧化反应(图 35). 作者发现, 该反应体系不局限于 1,2,3-三氮唑导向基, 1-苯基-1H-吡唑与羧酸反应也生成了相应的酰氧化产物. 该反应的底物适用范围较广, 可方便、高效地合成各种 2-取代-1,2,3-三氮唑含氧衍生物. 反应机理与上述 C—H 键烷氧化反应相似.

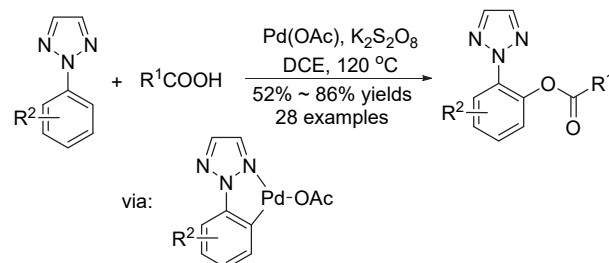


图 35 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的酰氧化反应

Figure 35 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed acyloxylation

2016 年, Correa 课题组^[46]使用 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑与醋酸反应实现了 C(4)-芳基邻位的 C—H 键酰氧化反应(图 36). 该反应可用于合成多种酰基氧取代的 1,2,3-三氮唑衍生物. 文中指出, 醋酸和乙酸酐的加入是保证整个反应产率的关键. 另外, 空间位阻效应对反应的区域选择性有显著影响. 当 4-位芳基无取代时, 产物是邻位单取代和二取代的混合物; 当 4-位芳基含有取代基时, 则仅生成邻位单取代产物. 但是, 当使用 5-位碘取代的 1,2,3-三氮唑为底物时, 无论 4-位芳基有无取代基, 均生成单取代产物. 作者提出了合理的解释: 当单酰氧化作用发生后, 庞大的碘原子会阻碍芳环的自由旋转, 从而阻碍相应钯环的形成, 因而无法再次活化芳基邻位碳氢键. 另外, 当使用 4-烯基-1,2,3-三氮唑为底物时, 该反应还可实现烯基 C—H 键的酰氧化. 此外, 作者还发现将氧化剂和酸更换为二新戊酰氧基碘苯 [PhI(OPiv)₂]和特戊酸(PivOH), 也成功地实现了芳环的 C—H 键的特戊酰氧化反应. 反应机理与上述 C—H 键烷氧化反应相似.

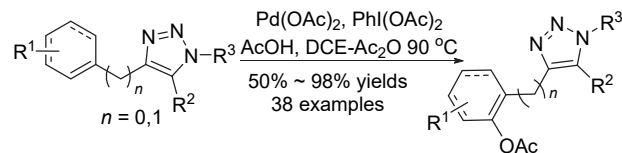


图 36 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的酰氧化反应

Figure 36 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed acyloxylation

随后, 江玉波课题组^[47]利用廉价的过硫酸钾作为氧化剂, 醋酸作为乙酰氧基化试剂, 成功地实现了高区域选择性的 C(4)-芳基邻位乙酰氧基化反应(图 37). 该方法可以合成多种 4-芳基-1,2,3-三氮唑衍生物, 其中包括 4-噻吩-1,2,3-三氮唑乙酰氧基化衍生物. 反应机理与上述 C—H 键烷氧化反应相似.

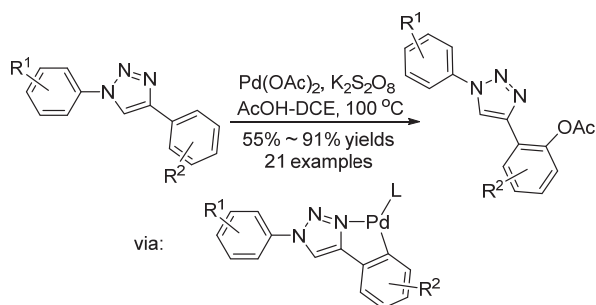


图 37 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的乙酰氧基化反应
Figure 37 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed acetoxylations

之后,该课题组^[48]应用相同的策略,将底物醋酸换成醇,成功实现了 C(4)-芳基邻位的碳氢键区域选择性烷氧化反应.研究表明,该反应的底物适用范围较广,底物取代基的电性对反应没有明显影响,反应收率均较高.此外,当使用正丁醇、异丁醇及环己醇等体积较大的醇作为烷氧化试剂时,可以得到单烷氧化产物.该类反应也是经过五元环钯中间体过程实现的(图 38).

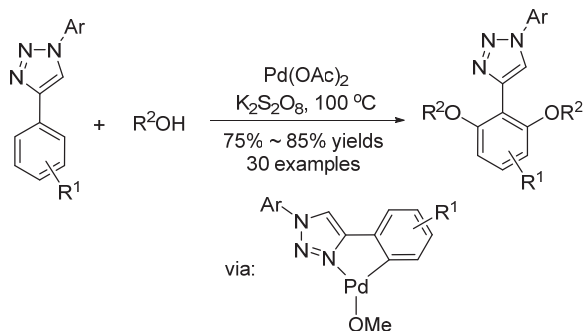


图 38 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的烷氧化反应
Figure 38 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed alkoxylation

在 1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位的乙酰氧基化反应中,常用昂贵的醋酸钯作为催化剂.2017 年,江玉波课题组^[49]使用廉价的醋酸铜为催化剂代替醋酸钯,以醋酸碘苯为氧化剂,使用醋酸和醋酸酐为乙酰氧基化试剂,成功实现了 C(4)-芳基邻位的乙酰氧基化反应,反应具有高度的区域选择性.机理研究表明,反应是通过形成铜(III)中间体进行的(图 39).

3.2 C—N 键的形成

1,4,2-二恶唑-5-酮是氮宾前体,可以在相对温和的反应条件下,通过脱除 CO₂,生成过渡金属酰基氮宾中间体,因此常被用作形成 C—N 键的氮源.2016 年,陈万芝课题组^[50]利用钴催化,以二恶唑酮为氮源,实现了 1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位的 C—H 键酰胺化反应.文中指出,醋酸钾或醋酸钠可以在一定程度上提高反应产率,但醋酸银的加入会降低反应产率.该反应为芳香环上引入 C—N 键从而合成多种含胺基取代的三氮唑衍生物提供了一种有效方案,适用于各种 1-脂肪基-1,2,3-三

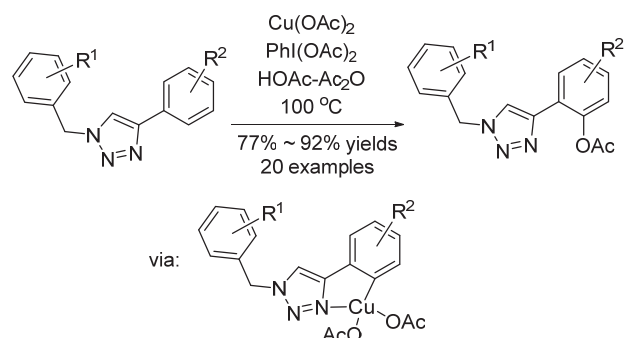
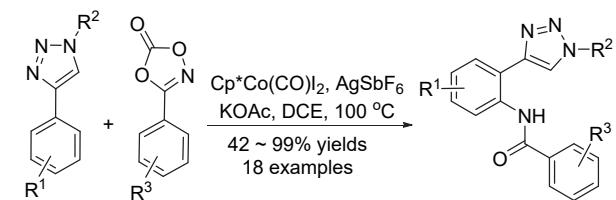


图 39 铜催化的 1,2,3-三氮唑导向的乙酰氧基化反应
Figure 39 1,2,3-Triazole-assisted Cu-catalyzed acetoxylations

氮唑 C—H 键酰胺化反应.作者提出了可能反应机理:首先,钴(III)与 1,2,3-三氮唑 N(3)原子选择性配位形成五元环钴中间体 **III**,而 1,4,2-二恶唑-5-酮 **2** 在钴催化下脱除 CO₂形成氮宾,然后与中间体 **III** 进行氮宾插入反应形成六元环钴中间体 **IV**,最后再通过质子化作用生成酰胺化产物 **3**,完成催化循环并再生催化剂(图 40).



Mechanism

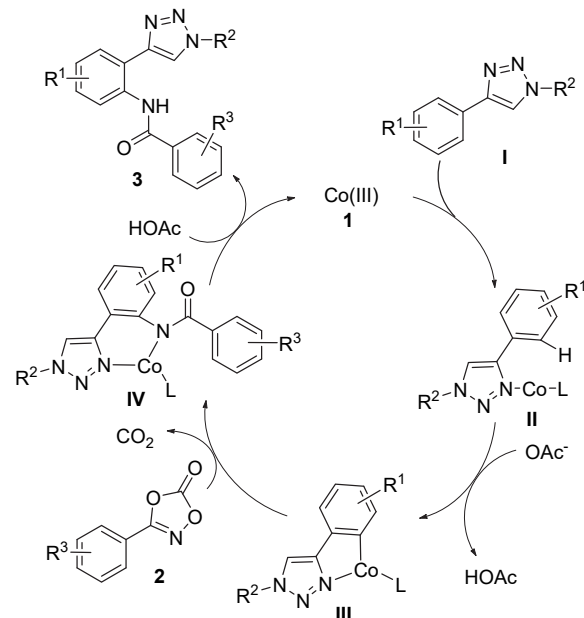


图 40 钴催化的 1,2,3-三氮唑导向的酰胺化反应
Figure 40 1,2,3-Triazole-assisted Co-catalyzed amidations

磺酰基叠氮化合物也可用作氮源实现 1,2,3-三氮唑的 C—H 键活化反应,形成 C—N 键.2016 年,吴勇课题组^[51]利用 2-芳基-1,2,3-三氮唑与磺酰基叠氮反应,在钇(II)催化下实现了 1,2,3-三氮唑 N(2)-芳基邻位的 C—H 键

磺酰胺基化反应. 该反应操作简单, 原子利用率高, N_2 为反应的唯一副反应物. 作者提出了可能的反应机理: 首先, 在六氟锑酸银和醋酸钠的作用下, 钌(II)与 1,2,3-三氮唑形成五元环钌中间体 **A**. 接着磺酰基叠氮化合物 **2** 脱除氮气后插入至五元环钌中间体 **A** 形成六元环钌配合物中间体 **C**. 最后再通过质子化作用完成催化循环(图 41).

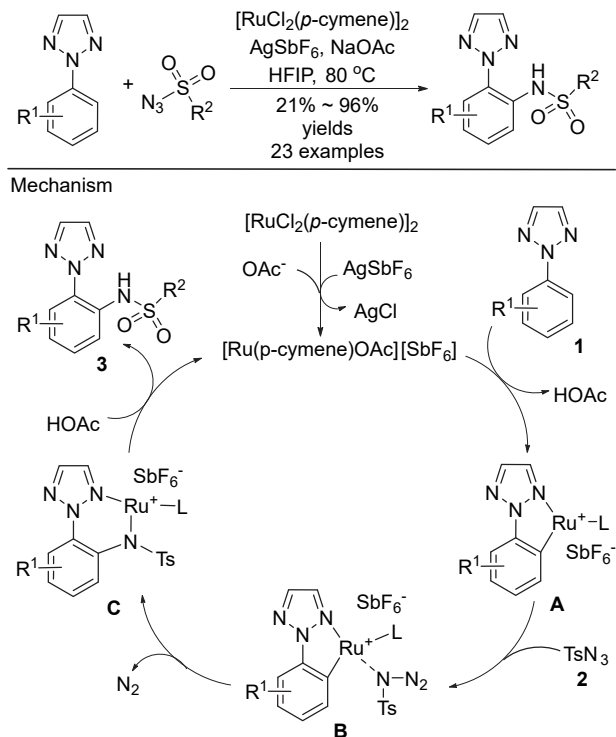


图 41 钌催化的 1,2,3-三氮唑导向的磺酰胺基化反应
Figure 41 1,2,3-Triazole-assisted Ru-catalyzed sulfonamidations

2016 年, 江玉波课题组^[52]利用醋酸钯催化, 以亚硝酸钠为氮源, 实现了 1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位的 C—H 键硝化反应. 作者发现, 芳环取代基的电性对硝化反应产率没有明显影响. 该方法具有较高的区域选择性和化学选择性, 并具有良好的功能基团耐受性, 为合成含硝基的 1,2,3-三氮唑衍生物提供了一种有效方法. 作者提出的反应机理是: 亚硝酸钠在氧化剂作用下产生硝基自由基, 对五元环钯中间体进行氧化加成(图 42).

3.3 C-卤键的形成

2013 年, 匡春香课题组^[53]报道了 2-取代-1,2,3-三氮唑 N(2)-芳基邻位的高区域选择性 C—H 键卤化反应(图 43). 他们以 N-卤代丁二酰亚胺(NXS)为卤代试剂, 在醋酸钯和特戊酸的共同作用下有效合成了多种 2-取代-1,2,3-三氮唑卤代衍生物. 作者发现, 通过控制 NXs 的用量可以控制二卤代产物的生成. 同时, 2H-1,2,3-苯并三氮唑也可以发生卤代反应, 而 1-取代-1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位不发生该反应. 此外, 作者还对 2-取代-

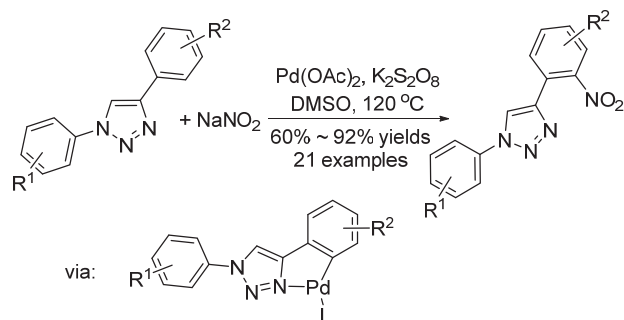


图 42 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的硝化反应
Figure 42 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed nitrations

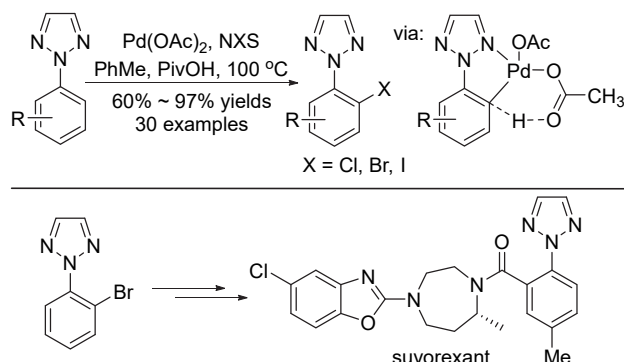


图 43 钯催化的 2H-1,2,3-三氮唑导向的卤化反应
Figure 43 2H-1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed halogenations

1,2,3-三氮唑的氮氧化物的 C—H 键卤代反应进行了探索, 也获得了理想的结果. 该反应不仅适用于溴代化合物, 对于氯、碘代丁二酰亚胺也都适用. 另外, 该反应也为快速合成 Suvorexant 中间体提供了一种有效途径.

在此研究基础上, 2017 年 Correa 课题组^[54]在上述反应体系内加入醋酸碘苯, 解决了 1-取代-1,2,3-三氮唑 C(4)-芳基邻位 C—H 键卤代反应困难的问题. 所得的芳基邻位卤代的产物在适当条件下可以发生一系列转化, 从而生成多种其他官能团取代的 1,2,3-三氮唑衍生物. 作者发现, 空间位阻效应对反应的区域选择性及反应产率有一定的影响, 而取代基的电子效应对反应区域选择性影响较大. 中性芳烃、缺电子芳烃在三氮唑导向作用下, 区域选择性地生成了 C(4)-芳基邻位 C—H 键卤代产物; 而富电子芳烃则是根据亲电芳香取代反应的路径进行了区域选择性卤代. 为了解反应机理, Correa 课题组进行了一些对照实验和 DFT 研究发现: 首先, 钯(II)与三氮唑选择性配位形成更加稳定的双金属五元环钯中间体 **Ib**. 其次, 氮 NBS 与 PivOH 原位形成活性更强的 PivOBr, 与五元环钯中间体进行氧化加成形成中间体 **II**. 最后, 再经过还原消除生成溴代产物并再生催化剂(图 44).

4 环化反应

2013 年 Shi 课题组^[55]报道了在醋酸钯催化下, 使用

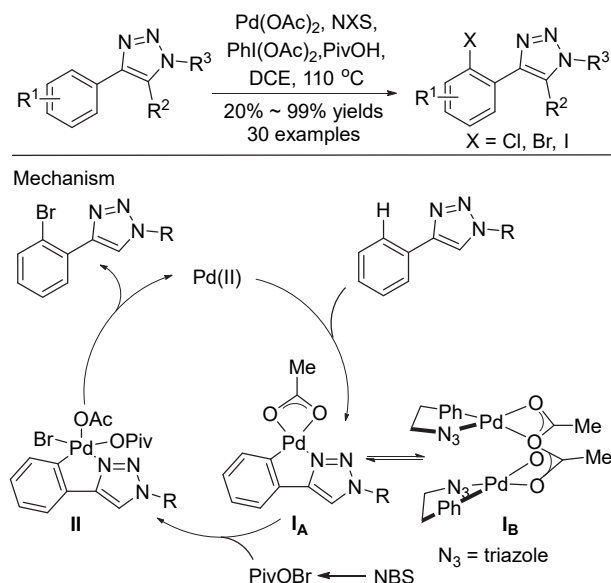


图 44 钯催化的 1,2,3-三氮唑导向的卤化反应
Figure 44 1,2,3-Triazole-assisted Pd-catalyzed halogenations

可消除导向基 TAA 导向, 实现了分子内的环化反应, 合成了环烷胺衍生物(图 45). 文中指出, TAA 导向基团起到关键作用, 其他如三氮唑-吡啶(TA-Py)、异烟酸(QA)、喹啉酸(QA)等导向基都未能实现环化反应. 作者提出了可能的反应机理, TAA 作为导向基, 可以通过面内 C—N 成键及还原消除促进环化产物的形成. 之后, 李娟课题组^[56]通过 DFT 计算研究证实了该机理在动力学上的可能性.

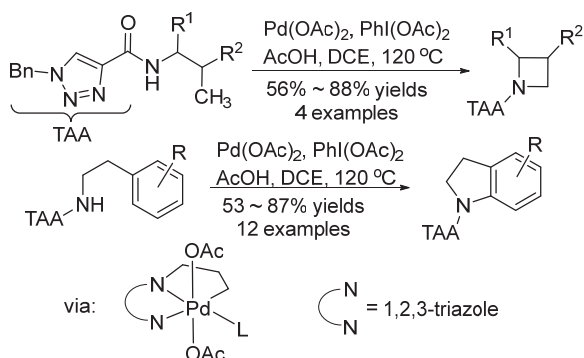


图 45 钯催化的 TAA 导向的环化反应
Figure 45 TAA-assisted Pd-catalyzed cyclization

2015 年, 陈万芝课题组^[32]在铑(II)催化下, 利用 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑和内炔反应, 合成了多种苯并吡啶类化合物, 实现了分子间的环化反应(图 46). 该反应同时实现了 C—H 键活化, C—C 键、C—O 键以及 C—N 键形成等反应. 作者发现, 醋酸铜可以提高铑催化剂的催化活性, 是必要的添加剂. 另外, 氧化剂是实现环化反应的关键, 不添加氧化剂主要生成邻位烯基化产物. 同时作者还发现, 对于烷基内炔底物, 过氧化钠是最有效的氧化剂; 而对于芳基内炔底物, 过氧化二叔丁基

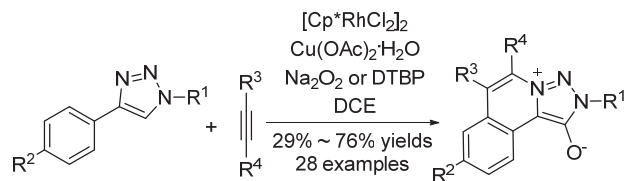


图 46 铑催化的 1,2,3-三氮唑导向的环化反应
Figure 46 1,2,3-Triazole-assisted Rh-catalyzed cyclization

(DTBP)则是最理想的氧化剂. 此方法得到的苯并吡啶类化合物在构建天然产物方面具有举足轻重的地位.

Ackermann 课题组^[57]对三氮唑导向的环化反应做了更加深入的研究. 2017 年, 他们利用 TAA 导向基与三甲基硅基溴乙炔反应, 在铁催化下实现了分子间的环化反应, 合成了多种异喹诺酮衍生物(图 47). 该反应底物适用范围较广, 芳基、杂芳基, 甚至烯基取代的苯甲酰胺三氮唑底物都可以高选择性地环化反应, 为合成多种含三氮唑基团的杂环化合物提供了有效的方法.

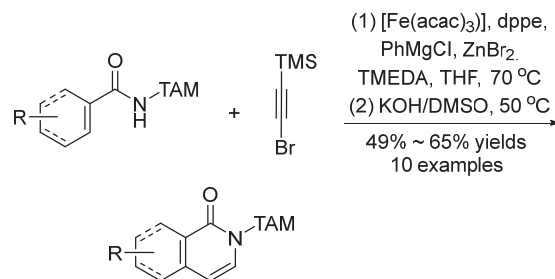


图 47 铁催化的 TAA 导向的环化反应
Figure 47 TAA-assisted Fe-catalyzed cyclization

之后, 该课题组^[58]在此基础上又开发了一种铁催化、TAH 导向基导向的环化反应. 该反应以二取代炔烃和 TAH-苯甲酰胺为底物, 在室温条件下得到了多种不同取代基的异喹诺酮衍生物. 文中指出, TAH 导向基中不含偕二甲基结构, 因此在底物合成过程中较 TAA 导向基有明显的优势. 此外, 该反应的底物适用范围广, TAH 导向基底物可以是多种类型的取代甲酰胺. 作者通过 Mössbauer 光谱分析和 DFT 计算研究, 提出了可能的反应机理: 高自旋铁(II)是 C—H 活化中的关键中间体. 首先, 铁(II)与三氮唑 1a 配位形成双五元环铁中间体 A, 炔丙基醋酸酯进行快速迁移插入形成 C, 醋酸酯 C—O 键断裂形成丙二烯铁配合物 D. 然后, 烯基插入到 N—Fe 键中, 形成七元环状铁配合物. 最后, 经还原消除生成异喹诺酮产物(图 48).

2019 年, Ackermann 课题组^[59]使用聚乙二醇为反应介质, 在醋酸钯催化下实现了 1,2,3-三氮唑分子内的脱氢环化反应(图 49). 文中指出, 聚乙二醇作为反应介质不仅可以回收和重复使用, 还能起到相转移催化剂的作用. 同时, 催化剂醋酸钯也可以回收和重复使用. 该反应底物普适性好, 也为三氮唑杂芳烃衍生物(如氮杂卓酮、类固醇等)的制备提供了一种绿色简便的合成方法.

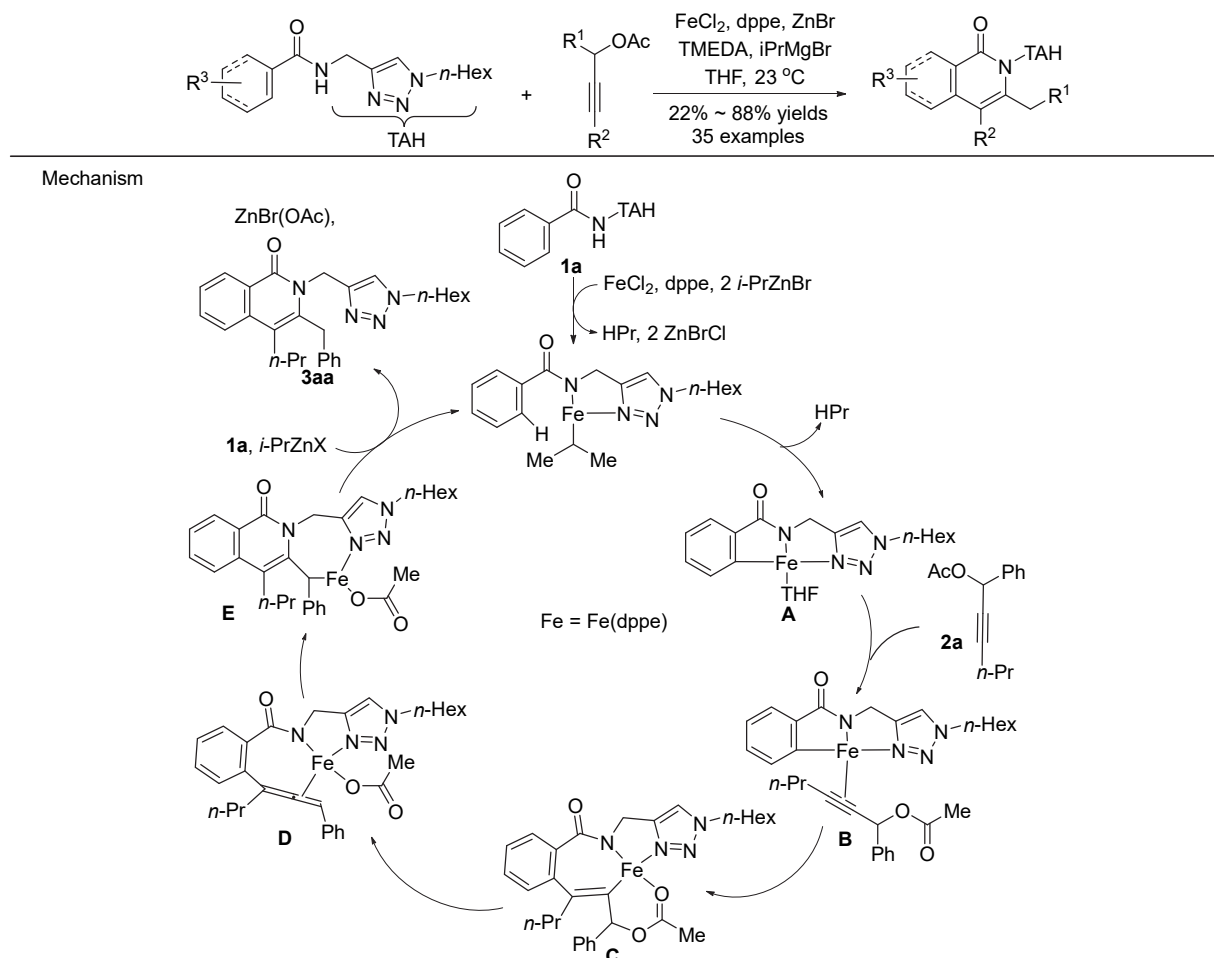


图 48 铁催化的 TAH 导向的环化反应
Figure 48 TAH-assisted Fe-catalyzed cyclization

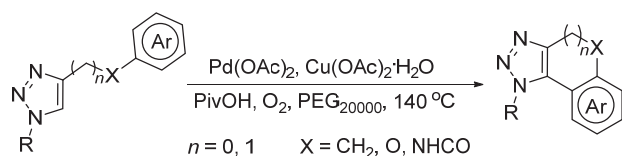


图 49 钯催化的聚乙二醇参与的 1,2,3-三氮唑的环化反应
Figure 49 Pd/PEG-catalyzed cyclization of 1,2,3-triazoles

近年来,江玉波课题组对 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑分子内的脱氢环化反应做了大量研究. 2017 年,该课题组^[60]报道了一种银催化的 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的分子内环化反应(图 50). 作者在优化的反应条件下对底物进行拓展研究发现,各种富电子及缺电子的三氮唑都能顺利反应,以良好收率获得了一系列三唑环并内酯类系列目标产物. 作者发现,空间位阻效应和取代基的电子效应对反应有明显影响. 间位或邻位上有取代基的 1,2,3-三氮唑比对位上有取代基的产率低,含供电子基团的底物比含吸电子基团的底物产率高. 该方法为合成内酯类 1,2,3-三氮唑类衍生物提供了一条简捷有效的途径,在室温下可获得较好的产率. 作者认为该反应可能经历了一个自由基的途径. 羧酸在硝酸银催化下形成羧

基自由基, $\text{Ag}(\text{I})$ 被 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化成 $\text{Ag}(\text{II})$, 再与羧基自由基结合形成六元环银中间体,最后经还原消除生成内酯.

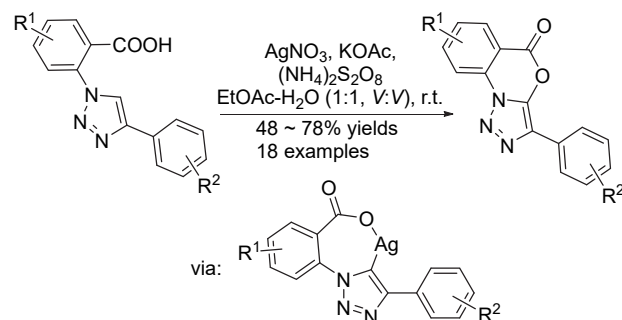


图 50 银催化的 1,2,3-三氮唑的环化反应
Figure 50 Ag-catalyzed cyclization of 1,2,3-triazoles

2020 年,江玉波课题组^[61]利用 1-(2-乙炔芳基)-1,2,3-三氮唑与对甲苯磺酰肼为原料,通过交叉偶联和丙二烯环化等过程,实现了 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑分子内环化反应. 研究发现,该反应能耐受苯环上的一系列不同的供电子基团. 对甲苯磺酰肼自身的电性对产

率有非常明显的影响,而当对甲苯磺酰脲芳香环上的取代基位置发生变化时,产率只略有变化.该反应为合成1,2,3-三氮唑[1,5-*a*]喹啉类化合物提供了一种新颖、高效的方法.这类化合物具有抗癌和抗菌活性,并显示出对单胺氧化酶(MAO)的抑制作用.作者提出一种铜催化的交叉偶联-烯丙基化-环化反应的串联反应机理.首先,乙炔基与铜反应形成乙炔铜中间体 **A**,接着与对甲苯磺酰脲原位生成的重氮化合物 **2a'**反应生成铜卡宾中间体 **B**.然后再依次通过迁移插入反应、质子化及环化反应形成中间体 **E**.最后通过发生1,3-氢迁移反应生成产物 **3a**并再生催化剂,完成催化循环(图51).

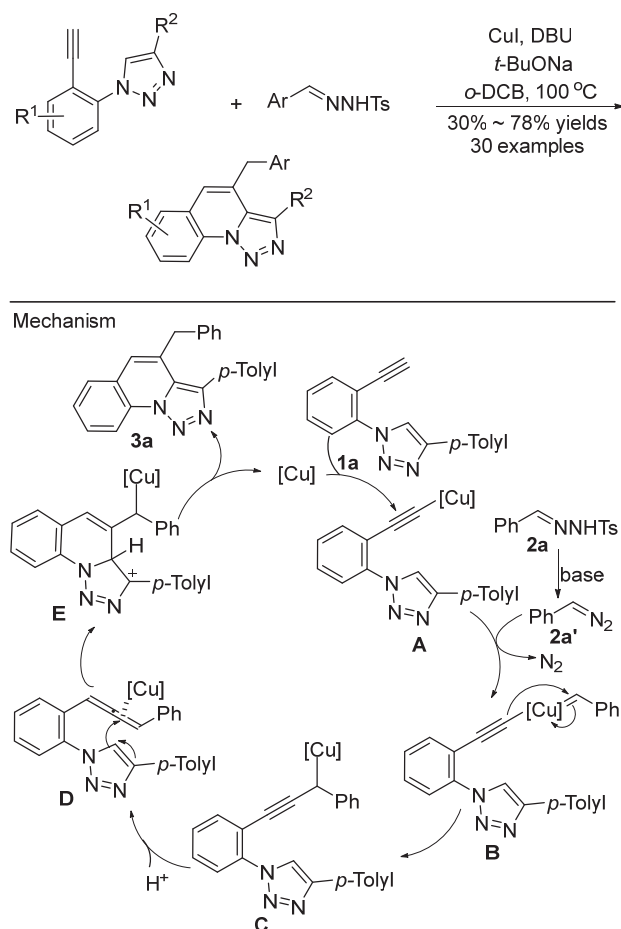


图51 铜催化的1,2,3-三氮唑的分子间环化反应
Figure 51 Cu-catalyzed intermolecular cyclization of 1,2,3-triazoles

2020年,该课题组^[62]开发了一种铜(I)催化的1,2,3-三氮唑分子内的C—O键环化反应.反应利用廉价的溴化亚铜做催化剂,高选择性地合成了多种苯并恶嗪-1,2,3-三氮唑衍生物.作者通过抗菌实验研究发现,该类化合物对人参根腐病具有较强的抗真菌活性,是一种潜在的药物化学研究片段.需要注意的是,该反应不仅需要叔丁醇锂作碱来实现关环,还需要四丁基碘化铵(TBAI)作为自由基引发剂与过氧化物结合产生自由基.作者通过反应机理研究认为:醇羟基在溴化亚铜催化下产生氧自由基,再对三氮唑进行自由基加成完成关环反

应(图52).

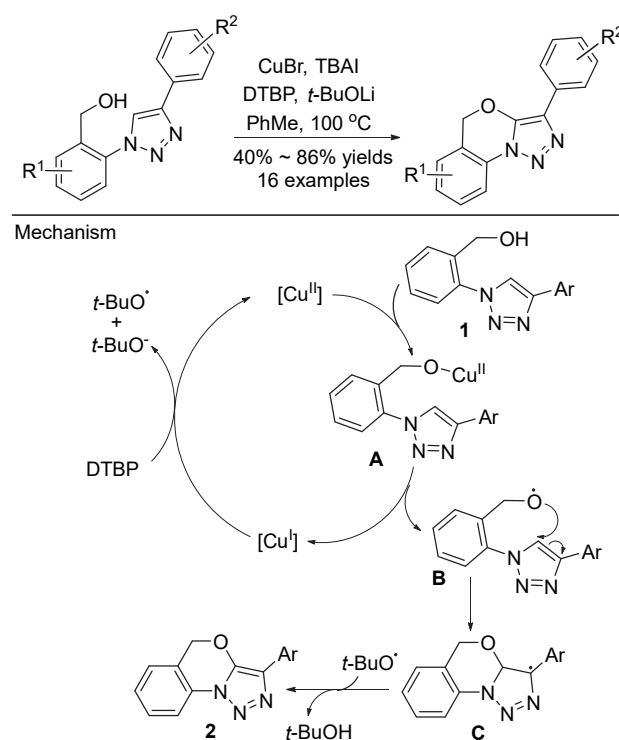


图52 铜催化的1,2,3-三氮唑的分子内环化反应
Figure 52 Cu-catalyzed intramolecular cyclization of 1,2,3-triazoles

2020年,江玉波课题组^[63]又报道了一种无金属催化、可见光促进的1,2,3-三氮唑分子内的C—N键环化反应,可用于快速、高效地合成1,2,3-三氮唑[1,5-*a*]喹啉酮衍生物(图53).反应以易得的2-(1,2,3-三氮唑-1-基)苯甲酰胺为底物,以催化量的碘为引发剂,在18 W蓝光照射下进行,区域选择性地合成了多种环化产物,产率中等至良好.作者通过紫外可见吸收光谱对不同反应混合物进行分析发现,分子碘是体系中唯一的可见光吸收物质,从而证实了碘在反应中起到光敏引发剂的作用.初步机理研究表明,该反应可能是通过自由基反应实现的.

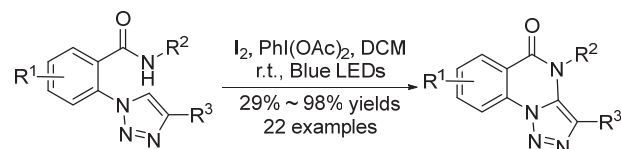


图53 无金属催化、可见光促进的1,2,3-三氮唑的分子内环化反应
Figure 53 Metal-free, visible-light promoted intramolecular cyclization of 1,2,3-triazoles

5 结论与展望

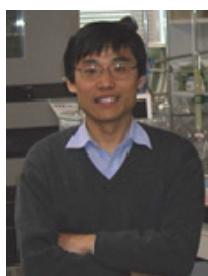
系统介绍了近年来1,2,3-三氮唑导向的C—H键官能团化反应构筑碳-碳键和碳-杂键以及环化反应的研究进展,并对其反应类型和相关机理予以论述.过渡金属催化的C—H键活化研究方向发展迅速,碳氢键活化策略能够有效地合成多种复杂的杂环化合物,导向基团的

存在很好地推进了反应的进展. 以 1,2,3-三氮唑为导向的 C—H 功能化反应成为强有力的工具, 对“点击化合物”的后期多样化至关重要. 通过过渡金属催化的三氮唑 C—H 键活化反应高效构筑各种多取代 1,2,3-三氮唑衍生物, 丰富了 1,2,3-三氮唑衍生物的种类, 为有机合成提供了简洁高效的方法, 符合绿色化学的追求. 同时也为药物化学、材料化学和合成化学提供了重要的研究思路. 但同时也存在一些不足, 如目前对 1,2,3-三氮唑导向 C—H 键官能团化研究主要集中在 C(sp²)—H 键官能团化反应, 而 C(sp³)—H 键官能团化反应研究较少; C-杂原子成键反应在文献中报道较少, 且大多局限于昂贵的过渡金属的应用; 使用廉价金属做催化剂的反应的研究工作相对较少; 1,2,3-三氮唑为导向的不对称 C—H 键活化反应研究较少等等. 因此探索环境友好、成本低、高效、高选择性的催化剂、氧化剂、助剂, 特别是在新型反应和机理研究方面未来还有许多挑战, 仍有待解决.

作者简介



刘霞, 江苏开放大学教授. 2009 年于南京大学化学化工学院获得理学博士学位. 2010 年入选江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师. 主要研究方向为有机小分子药物合成和抗肿瘤金属配合物的设计与合成.



匡春香, 同济大学化学科学与工程学院教授, 博士生导师. 1987 年硕士毕业于大连理工大学, 2002 年博士毕业于日本北海道大学, 2002~2004 年在日本岐阜大学生命工学部任特别研究员, 2004~2005 年任日本大阪大学工学部特任教员, 2005 年被聘为同济大学化学科学与工程学院教授并工作至今. 主要从事过渡金属催化的 1,2,3-三氮唑的合成及 C—H 活化反应研究工作. 在包括《Chemical Communication》、《Organic Letters》等 SCI 杂志上发表论文 130 余篇. 申请国内外发明专利 50 余项, 已授权 20 余项, 转让 8 项. 近年来有多项成果获得工业化应用.

References

- (a) Chabre, Y. M.; Roy, R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1237. (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128. (c) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. (d) Baxter, C. A.; Cleator, E.; Brands, K. M. J.; Edwards, J. S.; Reamer, R. A.; Sheen, F. J.; Stewart, G. W.; Strotman, N. A.; Wallace, D. J. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 367. (e) Jia, Z. J.; Venkataramani, C.; Huang, W.; Mehrotra, M.; Song, Y.; Xu, Q.; Bauer, S. M.; Pandey, A. *WO 2009136995*, **2009**. (f) Watanabe, T.; Umezawa, Y.; Takahashi, Y.; Akamatsu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5807.
- (a) Sandip, G. A.; Suleman, R. M.; Vandana, S. P. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 2696. (b) Silvana, R.; Andrijana, M. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 1462. (c) Keri, R. S.; Patil, S. A. Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2015**, *86*, 410. (d) Li, L.; Zhang, Z. *Molecules* **2016**, *21*, 1393. (e) Schulzeab, B.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522.
- Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110. (b) Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053.
- (a) Liu, Z.; Li, S.; Li, G.; Sharpless, K. B.; Wu, Peng. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2919. (b) Wang, C.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3065 (in Chinese). (王才, 周锋, 周剑, 有机化学, **2020**, *40*, 3065.) (c) Liu, X.; Su, C. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 279.
- (a) Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957. (b) Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788. (c) Shabani, S.; Wu, Y.; Ryan, H. G.; Hutton, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9278.
- (a) Han, G.; Xu, H.; Hou, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 391 (in Chinese). (韩高旭, 许红涛, 侯卫, 有机化学, **2022**, *42*, 391.) (b) Hou, Y.; Hu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2920 (in Chinese). (侯业星, 胡小强, 有机化学, **2021**, *41*, 2920.) (c) Shang, X.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1275 (in Chinese). (尚筱洁, 柳忠全, 化学学报, **2015**, *73*, 1275.)
- Ohta, S.; Kawasaki, I.; Uemura, T.; Yanashita, M.; Yoshioka, T.; Yamaguchi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1140.
- Chuprakov, S.; Natalia Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333.
- Ackermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741.
- Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
- Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.
- Punzi, A.; Zappimulso, N.; Farinola, G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3229.
- Ackermann, L.; Vicente, R.; Althammer, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299.
- Ackermann, L.; Born, R.; Vicente, R. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 546.
- Ackermann, L.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4922.
- Zhao, F.; Liu, Y.; Yang, S.; Xie, K.; Jiang, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1112.
- Oi, S.; Sasamoto, H.; Funayama, R.; Inoue, Y. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 994.
- Shi, S.; Liu, W.; He, P.; Kuang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3576.
- Gu, Q.; Al Mamari, H. H.; Graczyk, K.; Diers, E.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3868.
- Al Mamari, H. H.; Diers, E.; Ackermann, L. *Chemistry* **2014**, *20*, 9739.
- Zhang, G.; Xie, X.; Zhu, J.; Li, S.; Ding, C.; Ding, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5444.
- Xie, X.; Xing, Y.; Zhang, G.; Ding, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2124 (in Chinese). (谢晓强, 邢运哲, 张国富, 丁成荣, 有机化学, **2017**, *37*, 2124.)
- Wang, W.; Lorian, M. M.; Martinazzoli, O.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10554.
- Jiang, H.; Feng, Z.; Wang, A.; Liu, X.; Chen, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1227.
- Yu, X.; Huang, Z.; Liu, W.; Shi, S.; Kuang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4459.
- Tirler, C.; Ackermann, L. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4543.

- [28] He, P.; Tian, Q.; Kuang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7146.
- [29] Ye, X.; Shi, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4448.
- [30] Ye, X.; Zhang, Y.; He, Y.; Shi, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2756.
- [31] Li, X. G.; Liu, K.; Zou, G.; Liu, P. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7878.
- [32] Zhao, S.; Yu, R.; Chen, W.; Liu, M.; Wu, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2828.
- [33] Ye, X.; Xu, C.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. G.; Chen, H.; Shi, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2970.
- [34] Graczyk, K.; Haven, T.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8812.
- [35] Cera, G.; Haven, T.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1484.
- [36] Liu, W.; Cera, G.; Oliveira, J. C. A.; Shen, Z.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11524.
- [37] Wang, H.; Yi, X.; Cui, Y.; Chen, W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8191.
- [38] Yu, Z.; Zhang, C.; Li, J.; Liu, Y.; Yu, X.; Guo, L.; Li, G.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2816.
- [39] Chevallier, F.; Blin, T.; Nagaradja, E.; Lassagne, F.; Roisnel, T.; Halauko, Y. S.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4878.
- [40] (a) Tian, Q.; He, P.; Kuang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7474. (b) Wang, Z.; Tian, Q.; Yu, X.; Kuang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 961.
- [41] Zhao, F.; Chen, Z.; Liu, Y.; Xie, K.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 5971.
- [42] Ma, X.; Huang, H.; Yang, J.; Feng, X.; Xie, K. *Synthesis* **2018**, *50*, 2567.
- [43] Haito, A.; Yamaguchi, M.; Chatani, N. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1315.
- [44] Shi, S.; Kuang, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6105.
- [45] Wang, Z.; Kuang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1549.
- [46] Irastorza, A.; Aizpurua, J. M.; Correa, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1080.
- [47] Zhao, F.; Chen, Z.; Ma, X.; Huang, S.; Jiang, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2017**, *58*, 614.
- [48] Ren, Y.; Liu, Y.; Gao, S.; Dong, X.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130985.
- [49] Fu, X.; Zhao, F.; Zhao, L.; Liu, Y.; Luo, F.; Jiang, Y. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2305.
- [50] Wu, F.; Zhao, Y.; Chen, W. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8004.
- [51] Wang, X.; Zhang, C.; Li, J.; Jiang, C.; Su, F.; Zhan, Z.; Hai, L.; Chen, Z.; Wu, Y. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 68929.
- [52] Jiang, Y.; Zhao, F.; Chen, Z.; Huang, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 2105.
- [53] Tian, Q.; Chen, X.; Liu, W.; Wang, Z.; Shi, S.; Kuang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7830.
- [54] Goitia, A.; Gomez-Bengoia, E.; Correa, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 962.
- [55] Ye, X.; He, Z.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712.
- [56] (a) Ma, X.; Mo, Q.; Chang, J.; Xie, K. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1403. (b) Li, J.; Du, L.; Gu, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10965.
- [57] Cera, G.; Haven, T.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3577.
- [58] Mo, J.; Muller, T.; Oliveira, J. C. A.; Demeshko, S.; Meyer, F.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12874.
- [59] Ferlin, F.; Yetra, S. R.; Warratz, S.; Vaccaro, L.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11427.
- [60] Jiang, Y.; Liu, Y.; Zhang, W.; Xie, K. *Synlett* **2017**, *28*, 1496.
- [61] Yang, J.; Xiong, S.; Ren, Y.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7174.
- [62] Ma, X.; Li, H.; Xin, H.; Du, W.; Anderson, E. A.; Dong, X.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5320.
- [63] Du, W.; Huang, H.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5124.

(Lu, Y.)