

4-单取代-1,2,3-三氮唑的修饰转化研究进展

杨保民^a 张水滔^a 董鲜^b 秦贵平^{*,a} 江玉波^{*,a}

(^a 昆明理工大学理学院 昆明 650500)

(^b 云南中医药大学中药学院 昆明 650500)

摘要 1,2,3-三氮唑是一类广泛应用在医药、农药以及材料等领域的五元氮杂环结构。自 2002 年 Sharpless 和 Meldal 等发展了铜催化叠氮-炔偶极环加成反应以来, 1,2,3-三唑化学在有机合成和药物化学领域的应用进入了新的发展阶段。4-单取代-1,2,3-三氮唑是该类化合物家族中的重要成员之一, 其结构具有易于修饰转化的优点, 由此可获得结构新颖、种类多样的衍生物分子。主要综述了 4-单取代-1,2,3-三氮唑在结构修饰方面的研究进展, 转化情况根据反应位点的不同分别展开, 包括 N¹、N² 以及 N³ 位, 并讨论了反应的底物范围、局限性以及代表性反应机理。

关键词 4-单取代; 1,2,3-三氮唑; 修饰; 碳氮偶联; 开环

Advances in the Modifications of 4-Monosubstituted 1,2,3-Triazoles

Yang, Baomin^a Zhang, Shuitao^a Dong, Xian^b Qin, Guiping^{*,a} Jiang, Yubo^{*,a}

(^a Faculty of Science, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500)

(^b College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500)

Abstract 1,2,3-Triazole is a kind of 5-membered N-heterocycle widely applied in pharmaceutical, pesticide and materials. 1,2,3-Triazole chemistry has stepped into a new era in the fields of organic synthesis and pharmacology since the Cu-catalyzed azide-alkyne dipolar cycloaddition was founded by the Sharpless and Meldal groups in 2002. 4-Monosubstituted 1,2,3-triazole is a noble member in its family owing to the structural merits of facile modifications, leading to novel molecules. The transformations of 4-monosubstituted 1,2,3-triazoles basing on different reaction sites including the N¹, N² and N³ are reviewed. The substrate scope, limitation, and representative mechanism are also discussed.

Keywords 4-monosubstitution; 1,2,3-triazole; modification; C—N coupling; ring-opening reaction

1 引言

氮杂环是药物分子最重要的结构单元之一, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物数据库中约 60% 的小分子药物含有该结构。1,2,3-三氮唑是一种非常重要的氮杂环结构^[1], 广泛应用在医药、农药以及材料等领域^[2]。1,2,3-三氮唑最初由传统 Huisgen 1,3-偶极环加成反应得到, 但该方法反应条件苛刻, 且没有区域选择性, 得到的是 1,4-和 1,5-二取代-1,2,3-三氮唑的混合物^[3]。此后, Meldal 和 Sharpless 等^[4]发展了“点击化学”, 利用铜催化叠氮化物和末端炔的[3+2]环加成反应实现了 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑的选择性合成, 并获得了 2022 年诺贝尔化学奖。但由于 N² 的电子密度比 N¹ 和 N³ 低, 传统“点击化学”难以获得 N² 取代的 1,2,3-三氮唑^[5]。

NH-1,2,3-三氮唑是一类独特的结构, 是众多药物活性分子前体^[6], 其衍生物在生物医药领域有着广泛的应用。如图 1 所示, 化合物 A 是一种抗菌剂^[7], 化合物 B 是一种内源性大麻素生物合成探针^[8], 化合物 C 是一种

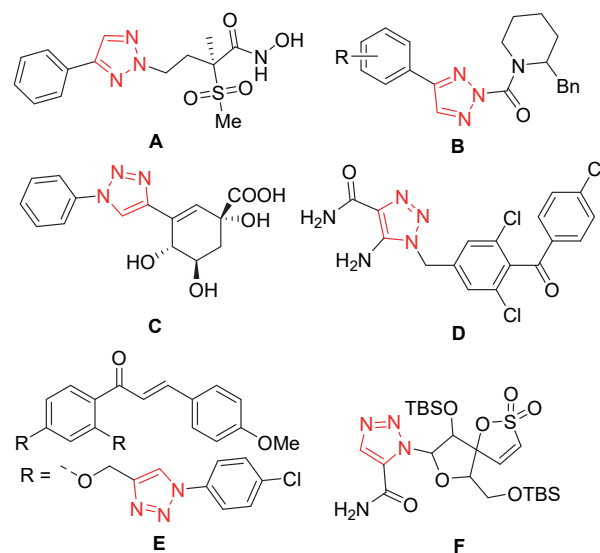


图 1 具有生物活性的 1,2,3-三氮唑衍生物
Figure 1 Biologically active 1,2,3-triazole derivatives

* E-mail: qin-guiping@kust.edu.cn; ybjjiang@kust.edu.cn

Received June 12, 2023; published August 14, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21662020, 21901091) and the Academician (Expert) Workstation Project, Wang Yuan Chao Expert Workstation in Yunnan Province (No. 202305AF150018).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21662020, 21901091)和院士(专家)工作站项目云南省王源超专家工作站(No. 202305AF150018)资助。

氧化还原酶抑制剂^[9], 化合物 **D** 是一种抗癌药物^[10], 化合物 **E** 具有优良的抗菌活性^[11], 化合物 **F** 具有抗人类免疫缺陷病毒(HIV)活性^[12]. 常见的 NH-1,2,3-三氮唑有 4,5-二取代、4-单取代和 5-单取代几种^[6]. 虽然 4,5-二官能化的 NH-1,2,3-三氮唑可以实现区域选择性的 N² 修饰, 但其制备难, 转化鲜有研究^[13]. 4-单取代-NH-1,2,3-三氮唑的 -NH 基团性质独特, 可以发生众多化学转化, 如芳基化、烷基化、苄基化、烯丙基化、烯基化和磺酰基化等. 此外, 以其为底物还能合成并环型 1,2,3-三氮唑, 从而获得传统方法难以实现的衍生物结构. 同时, 1,2,3-三氮唑还是一类优良的卡宾前体^[14], 可通过开环/脱氮气后再发生环加成或取代反应等过程.

由于 4-单取代-NH-1,2,3-三氮唑在有机合成和药物化学中的重要应用价值, 该类化合物的转化研究引起了广泛的关注. 但是目前未见有文献分别从 N¹、N² 和 N³ 位点的选择性修饰角度来总结近些年的工作. 鉴于此, 本文主要综述了近年来该类化合物的修饰转化研究进展, 根据不同反应位点分别展开, 并详细介绍了代表性反应机理.

2 4-单取代-1,2,3-三氮唑的修饰转化进展

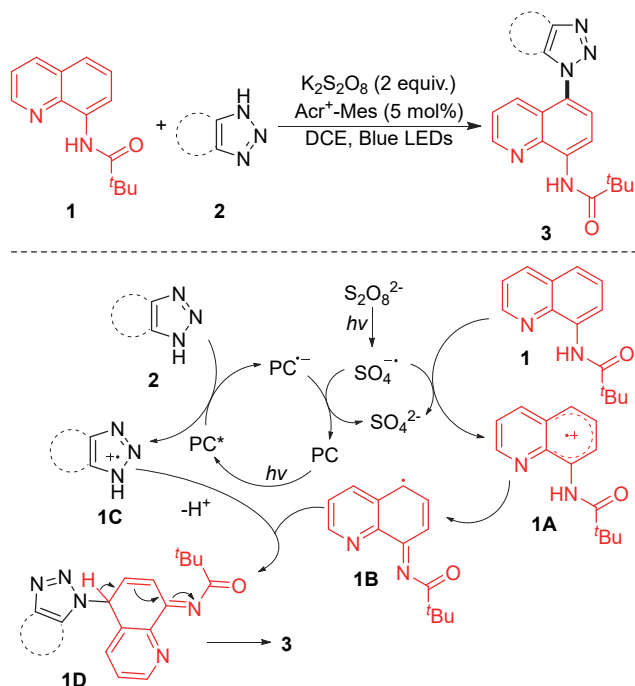
4-单取代-1,2,3-三氮唑的杂环氮原子具有丰富的修饰功能, 可以通过偶联反应过程高效地转化为各类衍生物, 尤其是二取代结构. 后者已广泛被应用于医药^[15]、材料^[16]和农药^[17]等领域. 尽管炔烃与叠氮化物的环加成反应可以提供丰富的三唑分子库^[18], 但仍不能满足当前日益增长的需求. 因此, 利用单取代-1,2,3-三氮唑直接修饰来扩大其结构多样性具有重要意义.

2.1 4-单取代-1,2,3-三氮唑的 N¹ 修饰

2.1.1 芳基化

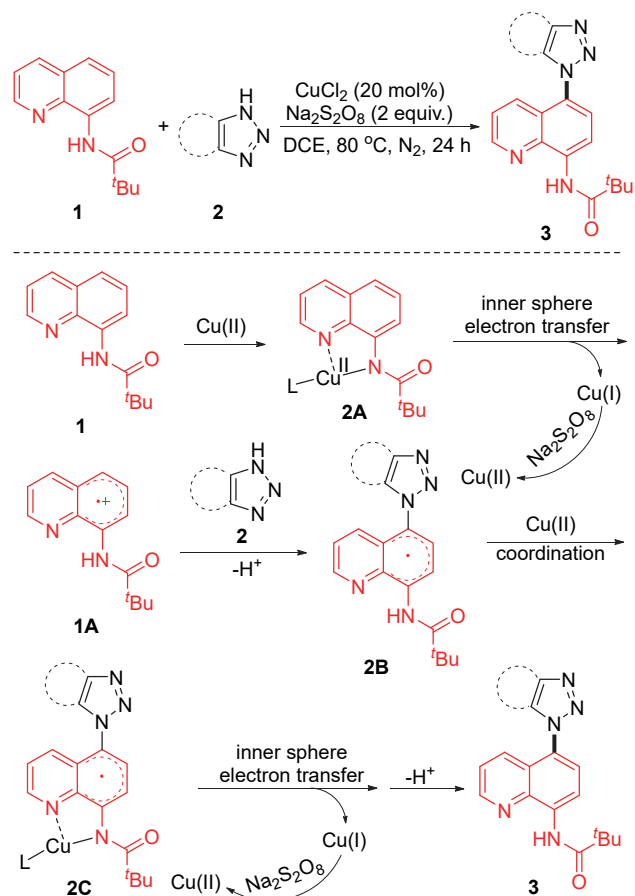
2017 年, Adimurthy 小组^[19]在无金属、可见光介导的条件下实现喹啉酰胺 **1** 与 NH-1,2,3-三氮唑 **2** 的选择性 C—H 胺化(Scheme 1). 反应机理为: 首先光催化剂(PC)在光照射下转变为激发态的光催化剂(PC*), 并与 **2** 发生单电子转移后产生自由基阴离子(PC^{•-})和自由基中间体 **1C**. 接下来, 自由基阴离子(PC^{•-})与 S₂O₈²⁻ 均裂产生的 SO₄^{•-} 发生单电子转移产生 SO₄²⁻, 并再生光催化剂. 另一方面, 在可见光照射下, **1** 被 SO₄^{•-} 氧化为 **1A**, 进一步转化为 **1B**. 最后, **1B** 和 **1C** 发生交叉偶联反应生成 **1D**, 再异构化即得到 **3**. 本反应体系不但适用于 4-单取代-1,2,3-三氮唑, 对并环型三唑、吡唑以及咪唑类底物均具有较好的兼容性.

同年, 雷爱文课题组^[20]利用配位导向的 C—H 活化策略, 在 CuCl₂ 催化下也选择性地实现了 8-氨基喹啉 **1** 在 C⁵ 位的胺化, 得到多种 N¹ 芳基化的 1,2,3-三氮唑 **3** (Scheme 2). 反应机理为: 首先 Cu(II) 与 **1** 配位得到相应



图式 1 无金属、可见光促进的 N¹ 5-喹啉基化反应

Scheme 1 N¹ 5-Quinolylation promoted by visible light without metal

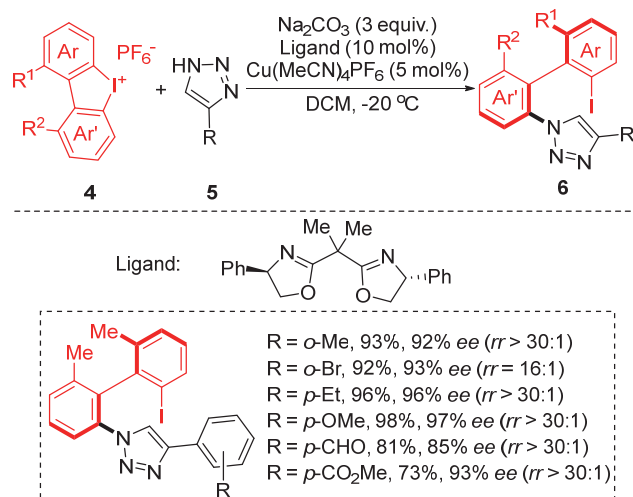


图式 2 配位策略诱导的 N¹ 5-喹啉基化反应

Scheme 2 Coordination strategy-induced selective N¹ 5-quinolylation

有机金属物种 **2A**, 紧接着经单电子转移得到自由基阳离子 **1A**, 后者接着与底物 **2** 发生亲核加成和去质子化生成自由基中间体 **2B**, 最后 **2B** 与 Cu(II) 配位后通过单电子转移和去质子化得到目标产物 **3**. 在整个过程中 Cu(II) 作为电子传递的介质, Na₂S₂O₈ 作为氧化剂将 Cu(I) 氧化为 Cu(II), 实现催化循环. 本反应条件能很好地兼容 4-单取代-1,2,3-三氮唑、并环型三唑、吡唑以及咪唑类底物.

2020 年, 陈自立课题组^[21]通过金催化邻炔基芳基叠氮化物与 NH-1,2,3-三氮唑的串联反应, 合成了 N¹、N² 和 N³ 呋啉基化分子, 其中 N¹ 取代是主要产物. 同年, 顾振华课题组^[22]以 Cu(MeCN)₄PF₆ 为催化剂、手性双(噁唑啉)为配体, 实现了环状二芳基碘 **4** 的区域选择性和对映选择性开环, 获得了一系列 4-单取代-1,2,3-三氮唑的 N¹ 芳基化产物 **6** (Scheme 3). 该反应显示出高的区域选择性、立体选择性以及良好的官能团耐受性, 产率高达 99%, ee 值高达 97%.



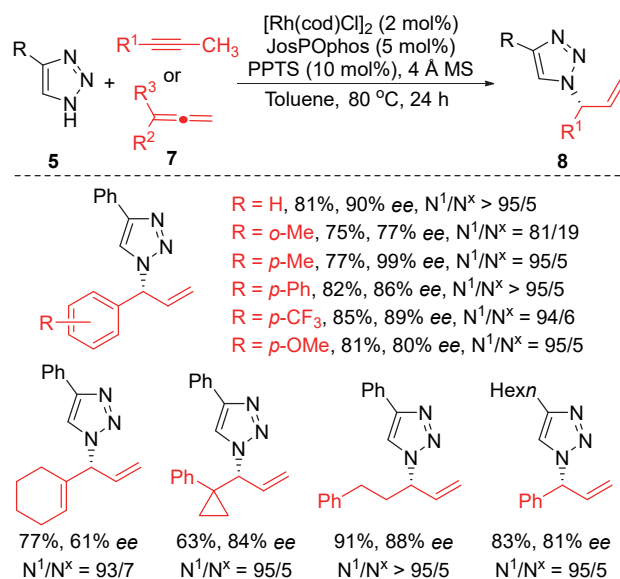
图式 3 N¹ 2-联苯基化反应
Scheme 3 N¹ 2-Biphenylation

2.1.2 苄基化和烯丙基化

2018 年, Breit 小组^[23]以 [Rh(cod)Cl]₂ 为催化剂, 以手性 JosPOphos 为配体, 实现了 NH-1,2,3-三氮唑 **5** 与内炔烃及末端联烯的区域选择性及对映选择性烯丙基化, 得到产物 **8** (Scheme 4). 该方法具有产率高、区域和对映选择性高及底物范围广的优点. 产物的烯丙基片段可方便地进行氢甲酰化反应、臭氧化还原反应、氢化反应和硼化/氧化反应等过程, 得到相应的醛、醇以及烷烃.

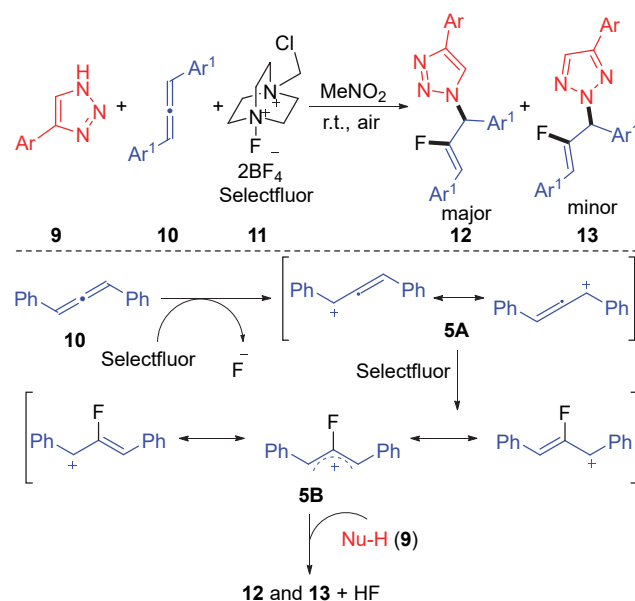
2019 年, 李金恒课题组^[24]报道了黄嘌呤和 4-单取代-1,2,3-三氮唑之间高效的电化学脱氢偶联, 成功获得了 N¹ 苄基化的 1,2,3-三氮唑, 反应具有条件温和、无金属的优点.

2020 年, Singh 小组^[25]以 Selectfluor **11** 为氟化试剂, NH-1,2,3-三氮唑 **9** 为亲核试剂, 通过联烯氟氮化方法, 得到一系列氟化烯丙炔 **12** (Scheme 5). 反应机理为: 首



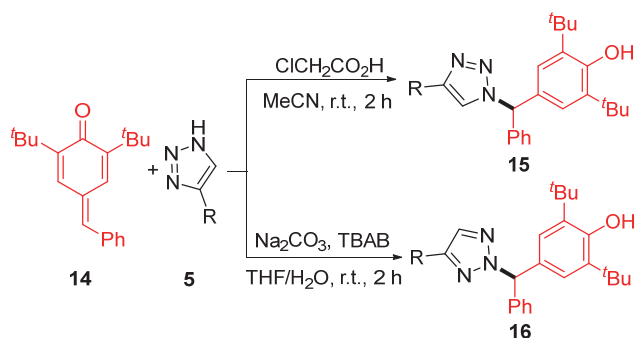
图式 4 N¹ 烯丙基化反应
Scheme 4 N¹ Allylation

先联烯 **10** 被 Selectfluor 氧化为自由基阳离子中间体 **5A**, 随后氟化得到中间体 **5B**, 最后 **9** 发生亲核进攻即得到最终产物 **12** 和 **13**.



图式 5 N¹ 苄基化反应
Scheme 5 N¹ Benzylation

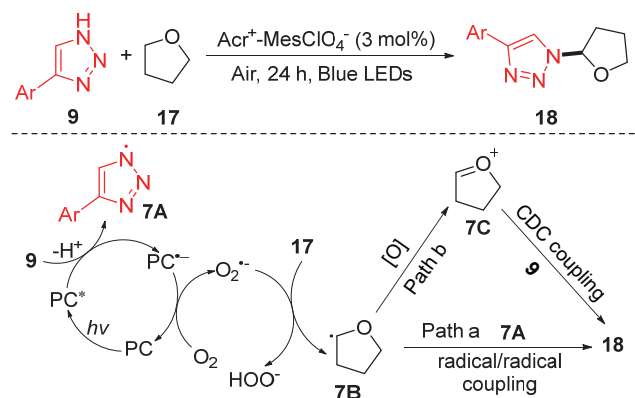
2022 年, Maddani 小组^[26]在温和的反应条件下, 通过一氯乙酸或碳酸钠促进的 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **5** 与对醌苯乙烯 **14** 的 1,6-加成反应, 分别实现了 N¹ 和 N² 苄基取代的 1,2,3-三氮唑的区域选择性合成 (Scheme 6). 当使用一氯乙酸时, N¹ 取代的苄基化产物 **15** 为主; 当使用碳酸钠时, N² 取代的苄基化产物 **16** 为主. 该反应具有选择性好、反应条件温和、反应时间短、底物范围广及官能团耐受性好等优点.



图式 6 N^1 和 N^2 苯基化反应
Scheme 6 N^1 and N^2 benzylation

2.1.3 烷基化

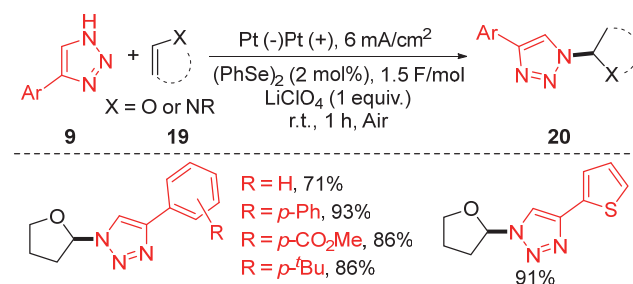
2017 年, 雷爱文课题组^[27]利用可见光介导的氧化脱氢交叉 C—N 偶联, 实现了四氢呋喃 **17** 的 $C(sp^3)$ —H 胺化, 获得了 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **9** 的 N^1 烷基化产物 **18**, 该方法不需要金属或者额外氧化剂的参与(Scheme 7). 反应机理为: 可见光首先激发 $[Acr^+-MesClO_4^-]$ 生成其激发态 $[Acr^+-MesClO_4^-]^*$, 然后与 **9** 发生单电子转移生成氮中心自由基 **7A** 和 $[Acr^+-MesClO_4^-]^-$ 自由基阴离子, 接下来被 O_2 氧化再生 $[Acr^+-MesClO_4^-]$ 并产生 $O_2^{\cdot-}$, 接着攫取四氢呋喃(THF)的氢得到自由基中间体 **7B**, 后者与 **7A** 偶联得到所需的产物 **18**(路径 a). 自由基 **7B** 也可以通过单氧化过程进一步氧化为阳离子中间体 **7C**(路径 b), 然后与 **9** 发生交叉脱氢偶联反应(CDC)生成目标产物 **18**. 同年, 该课题组^[28]通过电化学脱氢交叉偶联也实现了本过程.



图式 7 光促进的 N^1 烷基化反应
Scheme 7 Blue light promoted N^1 alkylation

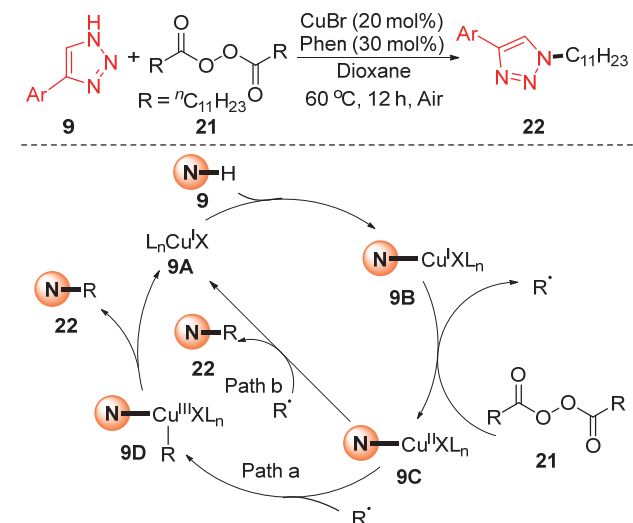
2022 年, 李子荣课题组^[29]使用过二硫酸铵作为氧化剂, 在无金属条件下以水作为溶剂实现了 NH-1,2,3-三氮唑的 $C(sp^3)$ —H 胺化反应, 以良好至优异的收率得到 N^1 烷基化产物. 同年, 曾程初课题组^[30]报道了一种低负载量的有机硒电催化的 $C(sp^2)$ —H 电化学胺化策略, 利用 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **9** 和杂原子取代的富电子烯烃 **19** 的氧化脱氢反应, 以良好至优异的收率获得 N^1 烷

基取代产物 **18** (Scheme 8), 该方法无需额外氧化剂.



图式 8 电化学 N^1 烷基化反应
Scheme 8 Electrochemical N^1 alkylation

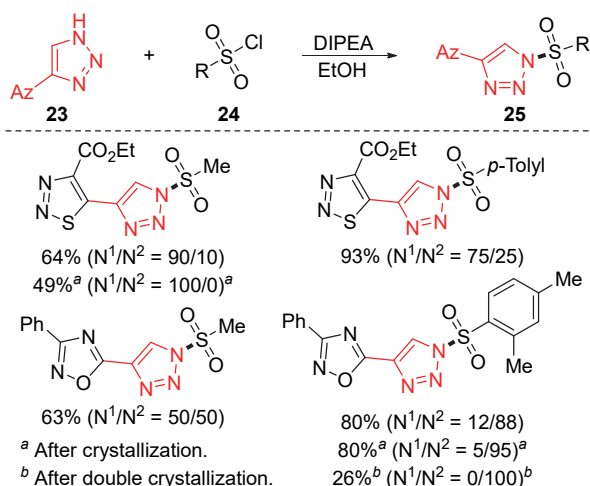
2021 年, 李金恒课题组^[31]报道了一种新的自由基介导的二酰基过氧化物 **21** 与 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **9** 的脱羧 $C(sp^3)$ —N 交叉偶联反应(Scheme 9). 反应机理为: 首先催化剂 **9A** 与底物 **9** 配位形成中间体 **9B**, 随后被过氧化物氧化为 **9C** 并产生自由基($R^\cdot$). 接下来 **22** 的形成有两种不同的路径. 在路径 a 中, **9C** 与自由基($R^\cdot$)发生单电子氧化生成 **9D**, 最后还原消除得到产物 **22**. 在路径 b 中, **9C** 与自由基($R^\cdot$)发生单电子还原得到产物 **22**. 2022 年, 黄华文课题组^[32]以甲基酮和 N,N' -二甲基乙酰胺为碳源, 在铜催化条件下成功实现其与 4-单取代-1,2,3-三氮唑的三组分 N^1 -烷基化反应.



图式 9 二酰基过氧参与的 N^1 烷基化反应
Scheme 9 Diacyl peroxide participated N^1 alkylation

2.1.4 磺酰基化

2015 年, Beryozkina 小组^[33]以 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **23** 与磺酰氯 **24** 反应, 主要得到了 N^1 磺酰基化产物 **25** (Scheme 10). 三唑环上的取代基可以为 1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑和异噻唑. 值得注意的是, 当 R 基团为 (2,4-二甲基苯基)磺酰氯时, 主要得到 N^2 磺酰基化的产物, 可能是其空间位阻所致. 异构体产物的比例则主要取决于三唑环和磺酰氯本身的性质. 该方法具有无金属、反应条件温和以及官能团耐受性良好等优点.

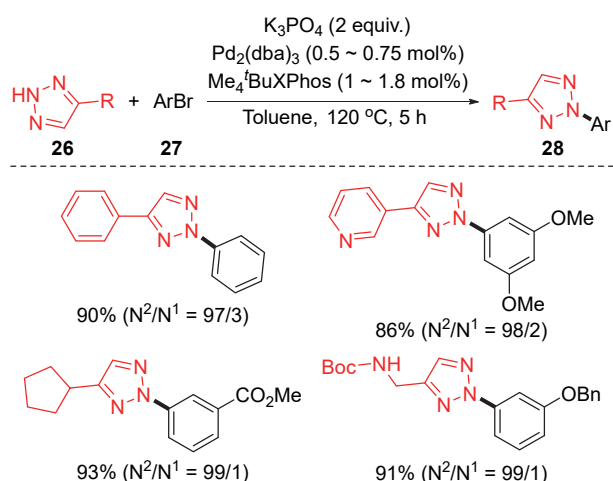


图式 10 N¹磺酰基化反应
Scheme 10 N¹ Sulfonation

2.2 4-单取代-1,2,3-三氮唑的 N²转化

2.2.1 芳基化

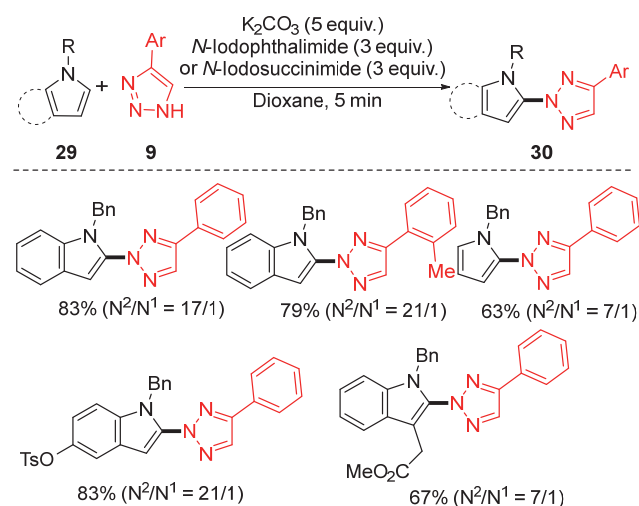
2011 年, Buchwald 小组^[34]实现了 4-单取代-2H-1,2,3-三氮唑 **26** 与芳基溴化物 **27** 的钯催化选择性 C—N 偶联, 生成了一系列 N² 芳基化结构, 即 2,4-二取代 1,2,3-三氮唑 **28** (Scheme 11). 理论计算结果表明, 1,2,3-三氮唑的高度 N² 选择性是由 N² 取代的 1,2,3-三氮唑与芳基钯配合物的快速还原消除所决定的. 该方法可以兼容带有强吸电子基(酯基)的芳基溴化物和烷基取代的 1,2,3-三氮唑, 获得了众多传统的环加成反应无法得到的 2,4-二取代的 1,2,3-三氮唑. 2017 年, Miranda 小组^[35]使用可回收的 CuFe₂O₄ 纳米颗粒和 L-色氨酸类配体, 成功实现了 4-单取代-1,2,3-三氮唑与芳基卤化物的 N² 位选择性芳基化. 值得强调的是, CuFe₂O₄ 纳米颗粒催化剂可循环利用.



图式 11 钯催化的 N² 芳基化反应
Scheme 11 Pd-Catalyzed N² arylation

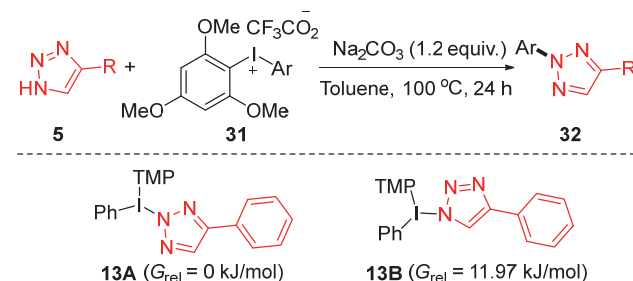
2014 年, 陈自立课题组^[36]使用吡啶或吡咯 **29** 作为芳基化试剂, 通过 N-碘代邻苯二甲酰亚胺或 N-碘代琥

珀酰亚胺(NIS)介导的碘官能化-消除过程, 实现了 N² 选择性芳基化(Scheme 12). 研究表明, 选择性来自唑环 1 号位 NH 基团与碘试剂羰基间的氢键阻碍作用. 2017 年, 该课题组^[37]实现了色氨酸衍生物与 1,2,3-三氮唑 N² 位的选择性偶联反应, 在 NIS 介导下获得了多类新型三氮唑衍生物. 与之前的方法相比, 额外加入 (CF₃)₂CHOH 作为添加剂可以明显提高反应收率, 在添加 BF₃·Et₂O 的情况下, 游离胺基还可以耐受 N-无保护的色氨酸.



图式 12 NH-1,2,3-三氮唑与吡啶或吡咯的高 N² 选择性偶联
Scheme 12 Highly N²-selective coupling of NH-1,2,3-triazoles with indole or pyrrole

2019 年, Prakash 小组^[38]使用二芳基碘鎓盐 **31** 实现了 4-单取代 1,2,3-三氮唑 N² 区域选择性芳基化过程, 得到产物 **32** (Scheme 13). 密度泛函理论(DFT)计算表明, 选择性动力是碘中心经配体交换所得中间体的稳定性, N² 参与形成的中间体 **13A** 相对能量要比 N¹ 的低 11.97 kJ/mol. 该方法不需使用昂贵有毒的过渡金属催化剂, 且反应副产物 2,4,6-三甲氧基碘苯(TMP-I)可以分离回收并用于合成二芳基碘鎓盐, 具有经济、绿色及简便的优点.

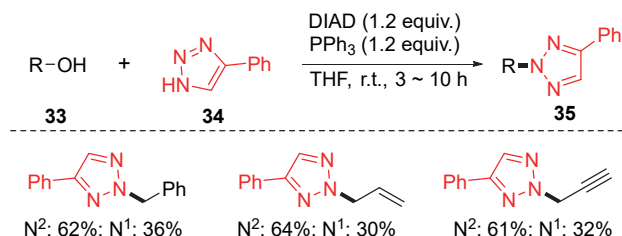


图式 13 二芳基碘鎓盐参与的 N² 选择性芳基化
Scheme 13 Diaryl iodonium salt participated N² arylation

2.2.2 烷基化

2011 年, 史晓东课题组^[39]利用 4-苯基-1H-1,2,3-三氮唑 **34** 和醇 **33** 的 Mitsunobu 反应实现了其选择性 N² 烷基化、苄基化及烯/炔丙基化过程, 反应产率最高达

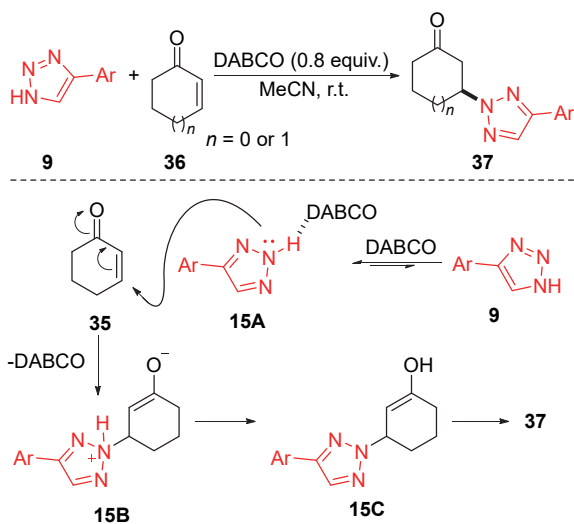
98% (Scheme 14). 结果表明, 反应会伴随 N^1 偶联的异构体产物, 但两者极性明显不同, 很容易通过柱层析分离纯化得到单一产物, 并且带有烯基和炔基的不饱和醇在反应体系中也可以很好地兼容, 同时还适用于并环型 NH-1,2,3-三氮唑. 该反应在温和条件下即可获得多种功能化 1,2,3-三氮唑衍生物, 后者可作为重要的有机合成中间体, 具有重要的意义.



图式 14 基于 Mitsunobu 反应的 N^2 偶联反应

Scheme 14 N^2 Coupling based on Mitsunobu reaction

2017 年, Peddinti 小组^[40]研究了在三乙胺 (DABCO) 作为有机碱的情况下 4-芳基-1*H*-1,2,3-三氮唑 **9** 与环烯酮 **36** 的 Aza-Michael 加成反应, 获得了 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **37** (Scheme 15). 反应机理为: 4-芳基-1*H*-1,2,3-三氮唑 **9** 在碱的作用下可以异构为 4-芳基-2*H*-1,2,3-三氮唑 **15A**, 同时 DABCO 可以与三氮唑的 NH 形成氢键来活化三氮唑, 增强其亲核性, 然后与环烯酮 **36** 发生 Michael 加成反应得到中间体 **15B**, 随后发生 1,5-氢迁移得到 **15C**, 最后互变异构为 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **37**.



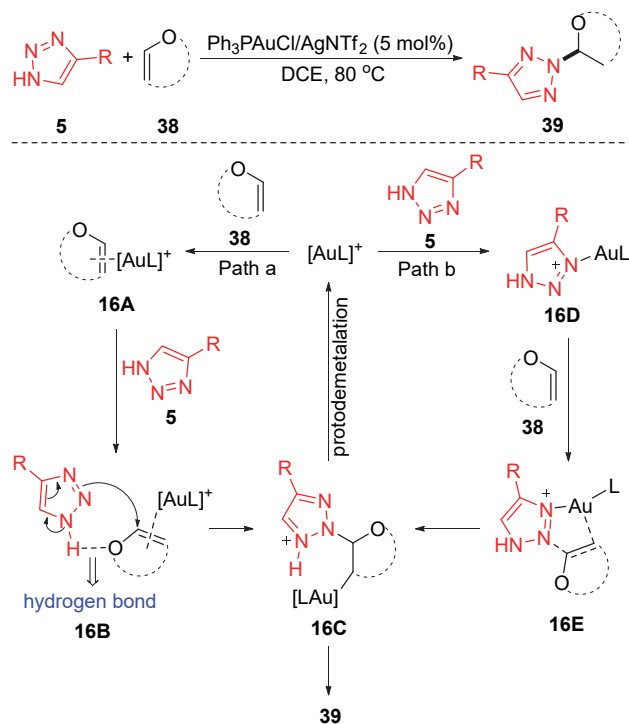
图式 15 DABCO 介导的 N^2 选择性 Michael 加成反应

Scheme 15 DABCO Mediated N^2 Michael addition

次年, 该小组^[41]以手性双功能硫脲为催化剂, 实现了 4-芳基-1*H*-1,2,3-三氮唑与环烯酮的不对称 Aza-Michael 加成反应, 以最高达 99.9% 的 *ee* 值获得 N^2 烷基化的 1,2,3-三氮唑. 2021 年, 孙江涛课题组^[42]报道了钪催化环己酮原位产生的烯酮与 NH-1,2,3-三氮唑 N^2

烷基化反应, 在温和条件下获得一系列含有季碳中心的 N^2 烷基化产物.

醚氧原子 α 位也是重要的偶联位点, 可应用于 4-单取代-1,2,3-三氮唑 N^2 选择性修饰. 2017 年, Peddinti 小组^[43]在无金属、有机碱促进的条件下, 实现了该类化合物对并环型环氧化物亲核开环, 得到一系列反式 N^2 环烷醇取代为主的 1,2,3-三氮唑衍生物. 2018 年, 赵志刚课题组^[44]利用金催化乙烯基醚 **38** 的胺化反应, 实现了 4-单取代-1*H*-1,2,3-三氮唑 **5** 选择性 N^2 烷基化, 得到 2,4-二取代 1,2,3-三氮唑 **39** (Scheme 16), 该方法具有反应简单、产率高及区域选择性好的优点. 反应机理为: 金首先的络合可通过路径 a 或 b 实现. 在路径 a 中, NH-1,2,3-三氮唑 **5** 与 Au(I) 配位的乙烯基醚 **38** 形成氢键, 然后发生分子内亲核进攻形成烷基金中间体 **16C**. 在路径 b 中, 三唑-金络合物 **16D** 先活化乙烯基醚 **38**, 然后发生 N^2 选择性烷基化得到烷基金中间体 **16E**. 最后中间体 **16C** 发生脱金属化得到 N^2 烷基取代的 1,2,3-三氮唑 **39**. 值得注意的是, 乙烯基醚的氧原子与 NH-1,2,3-三氮唑之间的氢键是诱导区域选择性的关键. 另外, 作者指出路径 b 可能是不利的, 因为在对照实验中使用苯乙炔代替乙烯基醚时并没有观察到 N^2 烷基化产物.

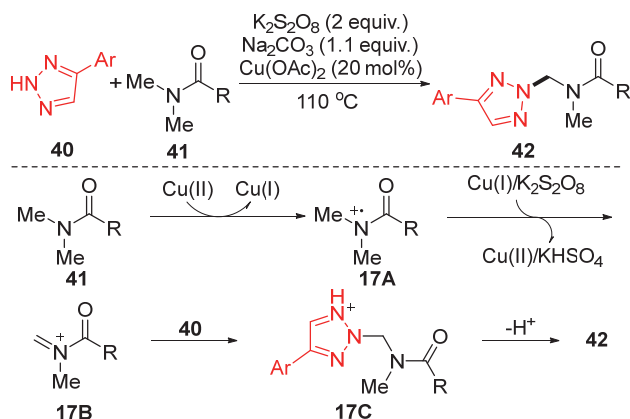


图式 16 金催化的 N^2 烷基化反应

Scheme 16 Au-Catalyzed N^2 alkylation

氮原子 α 位也可用于 4-单取代-1,2,3-三氮唑 N^2 选择性修饰. 2017 年, 陈云峰课题组^[45]开发了铜催化 NH-1,2,3-三氮唑 **40** 与 *N,N'*-二烷基酰胺 **41** 的 $N-H/C-H$ 交叉脱氢偶联反应 (Scheme 17), 反应显示出优异的 N^2 选择性. 反应机理为: 首先 Cu(II) 与 *N,N'*-二烷基酰胺

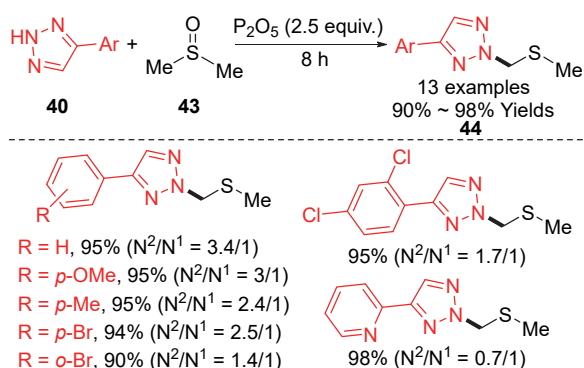
41 发生单电子转移生成自由基阳离子中间体 **17A**, 然后在 $\text{Cu(I)/K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的辅助下, 从自由基阳离子中间体 **17A** 中攫取氢原子得到胺正离子 **17B**, 接下来被 $\text{NH-1,2,3-三氮唑 } \mathbf{40}$ 的 N^2 位选择性进攻形成中间体 **17C**, 最后去质子化生成 N^2 烷基化 **1,2,3-三氮唑 } \mathbf{42}.**



图式 17 酰胺参与的 N^2 烷基化
Scheme 17 Amide participated N^2 alkylation

Singh 小组^[46]在无金属及叔丁基过氧化氢(TBHP)存在的氧化条件下也实现了 NH-1,2,3-三氮唑 与烷基酰胺之间的交叉脱氢偶联, 得到 N^2 酰胺烷基取代的 **1,2,3-三氮唑**. 2018 年, Jain 小组^[47]发展了非均相过程, 制备了纳米硫化铜颗粒并将之作为多相催化剂, 用于 N,N' -二甲基胺与 NH-1,2,3-三氮唑 的区域选择性胺化. 该方法无需使用溶剂, 且催化剂非常高效, 可循环使用.

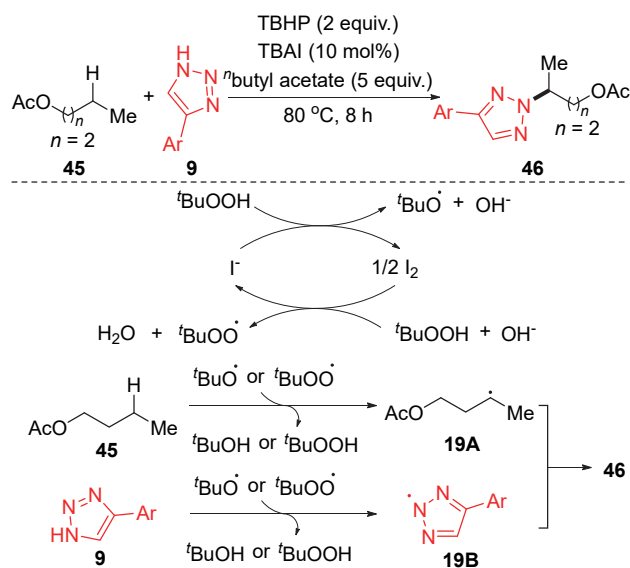
硫原子 α 位与三唑 N 选择性偶联也有研究. 2018 年, 陈云峰课题组^[48]以 4-单取代-**1,2,3-三氮唑 } \mathbf{40} 和二甲基亚砆(DMSO, **43**)为原料, 通过 P_2O_5 介导的 Pummerer 重排反应以优异的产率直接合成了 N -(甲硫基)甲基 **1,2,3-三氮唑 } \mathbf{44} (Scheme 18). 值得注意的是, DMSO 同时充当反应试剂和溶剂, 反应底物取代基的空间效应和电子效应在反应的区域选择性中均起着关键作用.****



图式 18 P_2O_5 促进的含硫 **1,2,3-三氮唑** 的合成
Scheme 18 P_2O_5 -Mediated synthesis of sulfur-containing **1,2,3-triazoles**

2021 年, Patel 小组^[49]在无金属、无痕导向基团辅助下, 通过未活化、非酸性、远端的亚甲基 **45** 和 4-单取代-**1,2,3-**

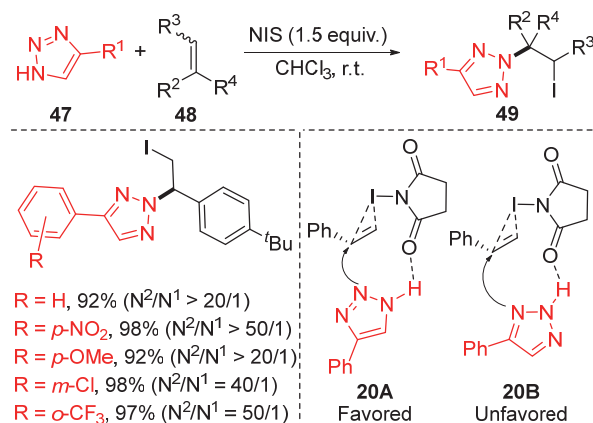
三氮唑 } \mathbf{9} 的交叉脱氢偶联反应实现了位点选择性分子间胺化, 得到一系列 N^2 烷基化的 **1,2,3-三氮唑 } \mathbf{46} (Scheme 19). 反应机理为: 首先 TBHP 氧化四丁基碘化铵(TBAI)产生叔丁氧基自由基、羟基阴离子和碘, 然后原位产生的碘与另一个 TBHP 分子以及生成的羟基阴离子反应得到叔丁基过氧自由基和水. 接下来这些自由基分别从 **45 和 **9** 中各攫取一个氢原子, 从而形成自由基中间体 **19A** 和 **19B**. 最后, 自由基中间体 **19A** 和 **19B** 发生交叉偶联即生成分子间胺化产物 **46**. 该策略通过自由基途径实现了长链烷烃远端碳氢键胺化, 且位点选择性优异.****



图式 19 远端 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键参与的 N^2 烷基化反应
Scheme 19 Remote $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ participated N^2 alkylation

2.2.3 芳基化和烯丙基化

烯基双官能团化是一类非常有效的有机合成策略, 可以高效在底物中引入所需结构. 2016 年, 陈自立课题组^[50]通过 NIS 参与烯烃 **48** 的碘官能团化反应, 实现了 4-单取代- $\text{NH-1,2,3-三氮唑 } \mathbf{47}$ 的 N^2 芳基化, 得到功能化 **2,4-二取代-1,2,3-三氮唑** 产物 **49** (Scheme 20). 机理研究

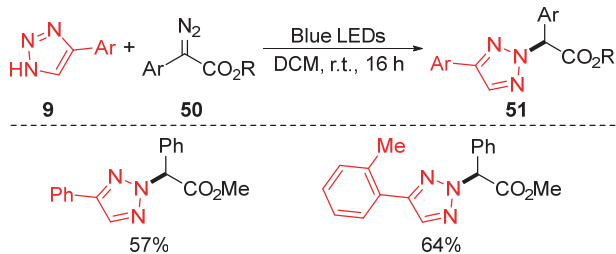


图式 20 N^2 选择性碘官能团化
Scheme 20 Selective N^2 iodofunctionalization

表明: N^2 电子密度低于 N^1 和 N^3 , 因此过渡态 **20A** 中的 N^1 型氢键更为有利, 其中 N^2 原子从相反方向攻击碘鎓离子, 生成 N^2 选择性烷基化三氮唑. 该方法选择性好, 反应条件温和, 且无需过渡金属催化.

2017 年, 王飞军课题组^[51]通过 TsOH 催化的烯炔氢胺化过程, 实现了 4-单取代-2H-1,2,3-三氮唑的 N^2 高选择性官能化, 成功实现 25 个底物的转化, 产率高达 97%, N^2 选择性高达 92%. 2018 年, Peddinti 小组^[52]根据之前的经验, 在 DABCO 促进下, 通过 4-芳基-1H-1,2,3-三氮唑与查尔酮的区域选择性 Aza-Michael 加成得到了 25 例 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑, 该方法无 N^1 芳基化副产物, 且无需过渡金属参与. 2020 年, 王亚辉课题组^[53]报道了二胺促进的烯炔氢胺化过程, 实现了 4-单取代-1H-1,2,3-三氮唑 N^2 选择性芳基化和烷基化. 本反应经历“U 型”活化模式, N^2 选择性高达 95%. 2022 年, 王亚辉课题组^[54]在之前的基础之上, 通过烯炔硫胺化反应实现了 4-单取代-1H-1,2,3-三氮唑的 N^2 选择性偶联, 获得了区域及立体选择性的 β -硫代芳基化和烷基化产物, N^2 选择性高达 95%.

2020 年, Jurberg 小组^[55]利用芳基重氮乙酸酯 **50** 在蓝光照射下形成游离卡宾, 然后与 4-芳基-1H-1,2,3-三氮唑 **9** 反应, 获得了 16 例 N—H 插入的以 N^2 选择性为主的 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **51** (Scheme 21). 该反应具有反应条件温和、官能团耐受性高的特点.



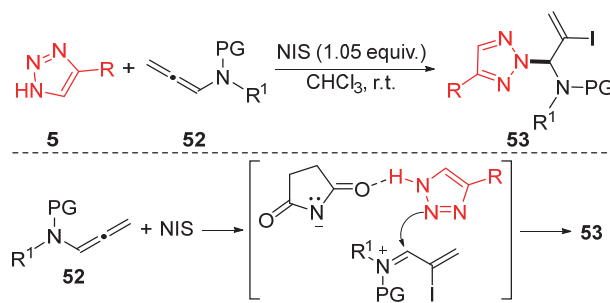
图式 21 芳基重氮乙酸酯对 N^2 选择性修饰
Scheme 21 Selective N^2 modification by aryldiazoacetates

2019 年, 赵志刚课题组^[56]通过 NIS 促进的联烯胺 **52** 的碘胺化反应, 实现了 4-单取代-1H-1,2,3-三氮唑 **5** 的 N^2 碘代烯丙基化 (Scheme 22). 反应机理为: 首先底物 **52** 和 NIS 反应生成亚胺离子-酰亚胺共轭碱离子对, 其氧原子接着与三氮唑-NH 形成氢键, 然后三氮唑 N^2 原子对亚胺离子亲核进攻得到 N^2 -烯丙基 1,2,3-三氮唑 **53**. 该方法无需金属参与, 条件温和, 底物范围广泛, 且产物中的碘可以发生进一步转化.

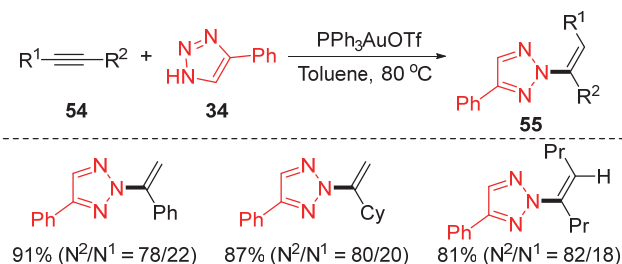
2.2.4 烯基化、炔丙基化和联烯基化

2009 年, 史晓东课题组^[57]利用 PPh_3AuOTf 催化的炔炔氢胺化过程, 实现了 4-苯基-1H-1,2,3-三氮唑 **34** 与未活化炔烃 **54** 的加成, 以优异的产率获得了以 N^2 乙烯基取代为主的 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **55** (Scheme 23). 该方法催化剂用量低至 0.2 mol%, 为合成具有潜在生物

活性的乙烯基化三氮唑提供了一种新思路.

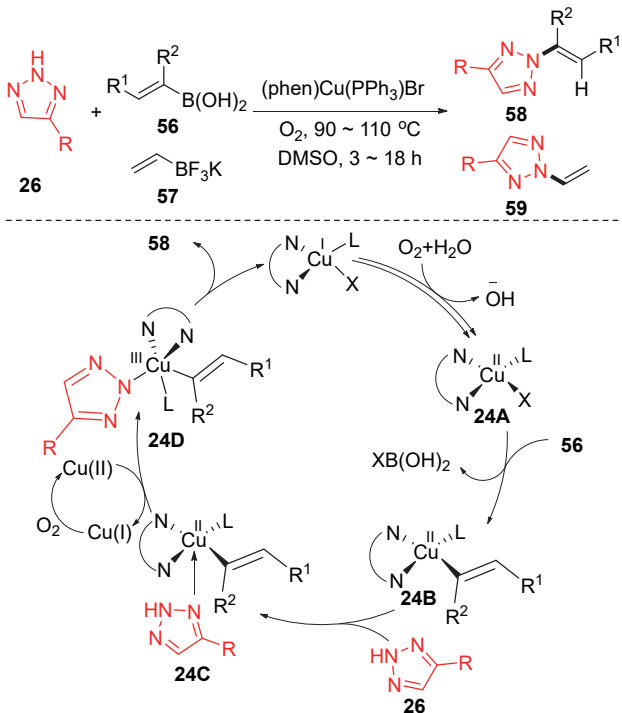


图式 22 联烯胺参与的 N^2 烯丙基化
Scheme 22 Allenamides participated N^2 allylation



图式 23 炔烃参与的 N^2 烯基化
Scheme 23 Alkyne participated N^2 vinylation

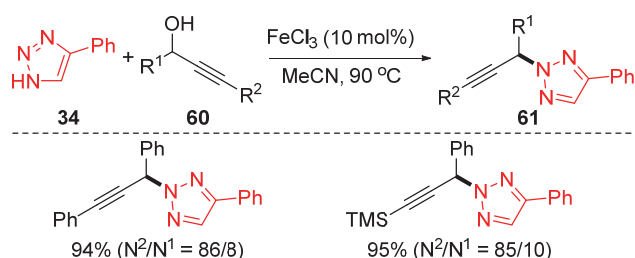
2019 年, Latyshev 小组^[58]以乙烯基硼酸 **56** 和乙烯基三氟硼酸盐 **57** 为烯基化试剂, 经铜催化的 Chan-Lam 偶联过程, 实现了 4-单取代-2H-1,2,3-三氮唑 **26** 的选择性 N^2 烯基化反应 (Scheme 24), 以中等至良好产率获得了一系列 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **58** 及 **59**. 反应机理为:



图式 24 烯基硼酸参与的 N^2 烯基化
Scheme 24 Vinylboronic acids participated N^2 vinylation

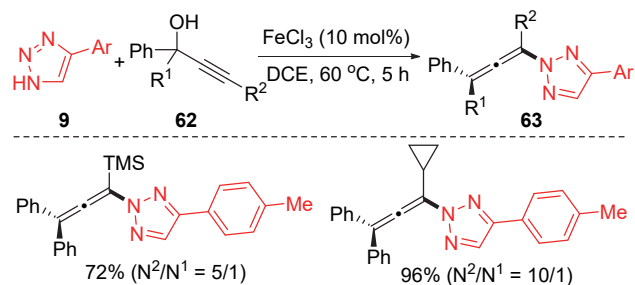
首先亚铜催化剂与氧气发生单电子氧化得到二价铜中间体 **24A**, 紧接着与烯基硼酸 **56** 发生转金属化得到中间体 **24B**, 然后与三氮唑 **26** 的氮原子配位得到中间体 **24C**, 接下来中间体 **24C** 的二价铜发生歧化反应得到中间体 **24D**, 最后还原消除得到目标产物 **58**.

2010 年, 史晓东课题组^[59]利用铁催化的 4-苯基-1*H*-1,2,3-三氮唑 **34** 和取代炔丙醇 **60** 的 C—O 键活化策略, 以优异的产率合成了一系列炔基化的 2,4-二取代-1,2,3-三氮唑 **61** (Scheme 25). 所得产物中的炔基官能团仍可继续通过“点击化学”反应得到双三唑化合物, 为双齿配体提供另一种途径.



图式 25 N^2 炔丙基化
Scheme 25 N^2 Propargylation

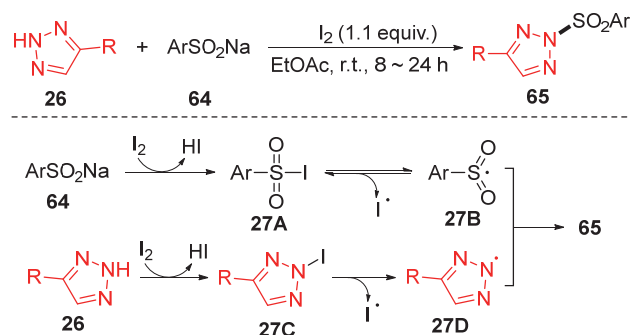
联烯是一类用途广泛的结构单元, 通常需要使用特殊的底物才能将其引入到有机分子中. 2012 年, 史晓东课题组^[60]通过铁催化的 4-单取代-1*H*-1,2,3-三氮唑 **9** 和炔丙醇 **62** 的反应, 区域选择性地合成了 N^2 联烯基取代为主的 1,2,3-三氮唑衍生物 **63** (Scheme 26). 该方法效率高, 丰富了联烯类化合物的构建策略.



图式 26 N^2 联烯基化
Scheme 26 N^2 Allenylation

2.2.5 磺酰基化

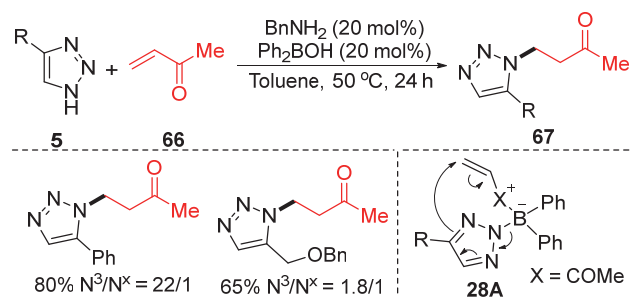
2018 年, Reddy 小组^[61]以分子碘为促进剂, 以芳基亚磺酸盐 **64** 为磺酰化试剂, 实现了 4-单取代-1*H*-1,2,3-三氮唑 **26** 和 N^2 选择性磺酰化过程 (Scheme 27). 该方法无需金属催化剂参与, 可以合成多种 N^2 磺酰基取代的 1,2,3-三氮唑, 产物结构通过其它方法很难实现. 反应机理为: 首先亚磺酸钠 **64** 与分子碘反应产生相应的磺酰碘中间体 **27A**, 随后均裂产生磺酰基自由基 **27B**. 类似地, 碘活化三氮唑 **26** 的 N^2 得到碘代三氮唑 **27C**, 然后均裂产生三氮唑自由基中间体 **27D**. 最后, 自由基 **27B** 与 **27D** 偶联得到目标产物 **65**.



图式 27 N^2 磺酰化反应
Scheme 27 N^2 Sulfonation

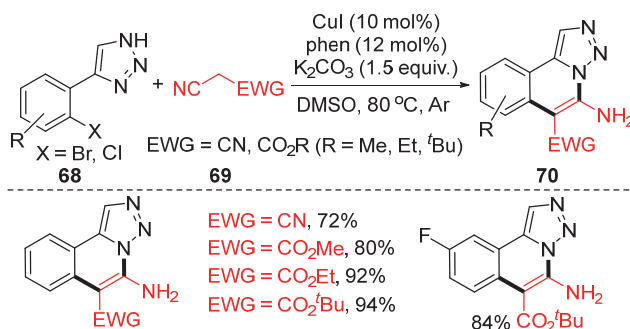
2.3 4-单取代-1,2,3-三氮唑 N^3 修饰转化

2022 年, Taylor 小组^[62]利用催化量的硼酸和苄胺, 实现了缺电子末端烯炔 **66** 对 4-单取代-1*H*-1,2,3-三氮唑 **5** 的选择性 N^3 烷基化, 获得多种 1,5-二取代-1,2,3-三氮唑 **67** (Scheme 28). 机理研究表明 N^3 选择性的关键是形成有利的过渡态 **28A**, 原位 ^{11}B NMR 和动力学分析也证明了这一点.



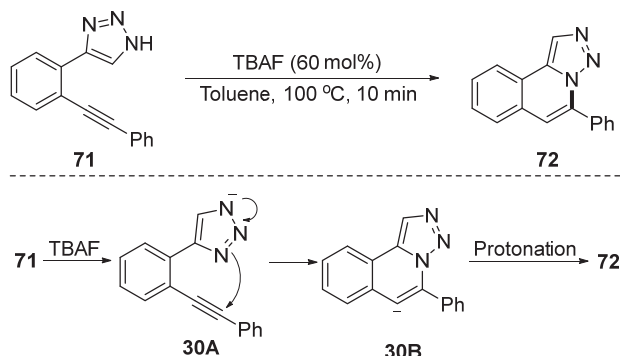
图式 28 N^3 烷基化反应
Scheme 28 N^3 Alkylation

除了上述 C—N 单偶联反应过程外, 通过串联环化策略构建并环型 1,2,3-三氮唑也是该领域重要的热点之一. 2013 年, 史晓东课题组^[63]设计了铜催化 4-邻卤素芳基-1*H*-1,2,3-三氮唑 **68** 与活化腈 **69** 的串联环化反应, 在温和条件下以良好至优异的产率合成了 5-氨基-1,2,3-三氮唑并[5,1-*a*]异喹啉衍生物 **70** (Scheme 29).



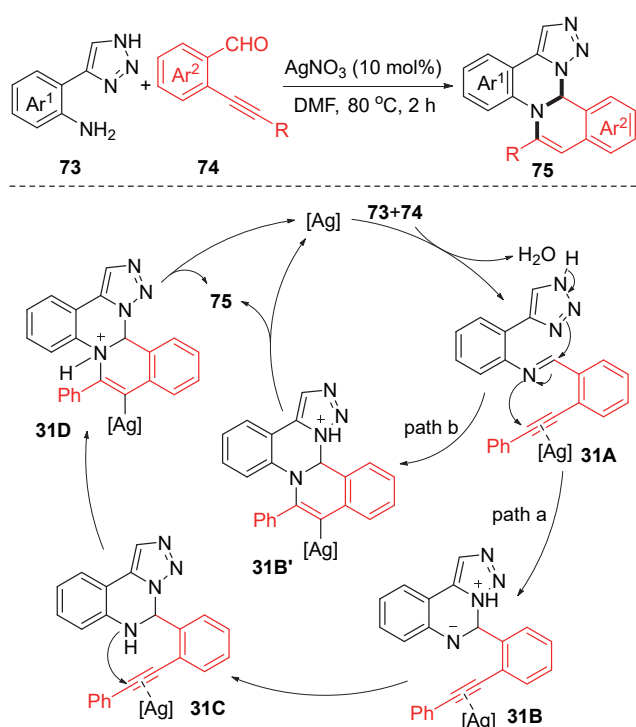
图式 29 5-氨基-1,2,3-三氮唑并[5,1-*a*]异喹啉衍生物的合成
Scheme 29 Synthesis of 5-amino-1,2,3-triazolo[5,1-*a*]isoquinolines

2021 年, 李传莹课题组^[64]利用四丁基氟化铵(TBAF)促进 4-(2-(苯乙炔基)苯基)-1*H*-1,2,3-三氮唑 **71** 分子内串联环化反应, 获得了 1,2,3-三氮唑并[5,1-*a*]异喹啉衍生物 **72** (Scheme 30). 反应机理为: 首先底物 **71** 在 TBAF 的存在下发生去质子化得到中间体 **30A**, 随后发生环化反应得到中间体 **30B**, 最后质子化后得到目标 **72**.



图式 30 分子内反应构建异喹啉并 1,2,3-三氮唑
Scheme 30 Intramolecular reaction to isoquinoline fused 1,2,3-triazoles

2022 年, 江玉波课题组^[65]开发了银催化 4-邻氨基芳基-NH-1,2,3-三氮唑 **73** 与 2-炔基苯甲醛 **74** 缩合/胺化环化串联反应, 构建了含异喹啉和喹啉环的并环型 1,2,3-三氮唑 **75** (Scheme 31). 反应机理: 首先, 氨基-NH-1,2,3-三氮唑 **73** 与 2-炔基苯甲醛 **74** 脱水缩合生成亚胺, 同时 C≡C 键与 Ag 配位生成中间体 **31A**. 然后, 化合物 **75** 的形成有两种可能途径. 在路径 a 中, 中间体

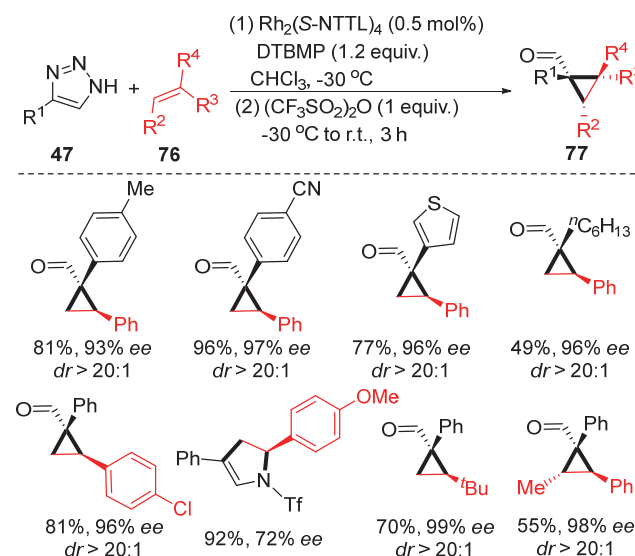


图式 31 4-邻氨基芳基-1,2,3-三氮唑和 2-炔基苯甲醛的环化反应
Scheme 31 Cyclization of 4-*o*-aminoaryl-1,2,3-triazoles and 2-alkynyl-benzaldehydes

31A 首先经历三氮唑 N 原子对亚胺碳中心的分子内亲核进攻, 形成中间体 **31B**, 紧接着发生分子内质子转移, 得到稠合三环中间体 **31C**, 然后该中间体 NH 基团分子内亲核进攻 C≡C 键, 得到中间体 **31D**, 最后通过去质子化生成所需产物 **75**. 在路径 b 中, 首先是 1,2,3-三氮唑的 N-亲核进攻亚胺碳原子, 随后亚胺 N 原子进攻被 Ag 活化的 C≡C 键, 得到稠合的五环中间体 **31B'**, 最后通过去质子化得到最终产物 **75**. 该策略底物范围广泛, 以最高 92% 的产率获得 28 个目标产物, 可以在一步反应中同时形成三个新 C—N 键, 水是唯一的副产物, 原子经济性高.

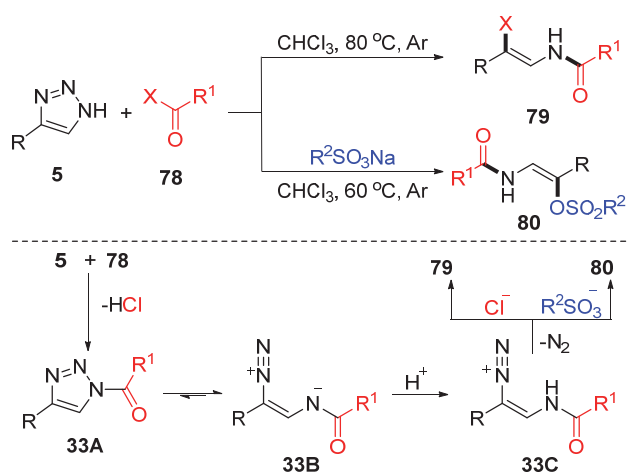
2.4 4-单取代-1,2,3-三氮唑开环

1,2,3-三唑环通常具有很好的稳定性, 但在特殊的自身结构或外部条件下也可以发生开环过程. 2010 年, Fokin 小组^[66]在铑催化剂存在下, 使用三氟甲磺酸酐处理 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **47**, 可以产生高反应性的 *N*-三氟甲磺酰基氮杂乙炔基铑卡宾, 进一步与烯烃 **76** 发生加成反应, 高对映选择性和非对映选择性地转化为环丙烷核心骨架 **77** (Scheme 32).



图式 32 三氟甲磺酸酐促进的开环反应
Scheme 32 Triflic anhydride promoted ring-opening reaction

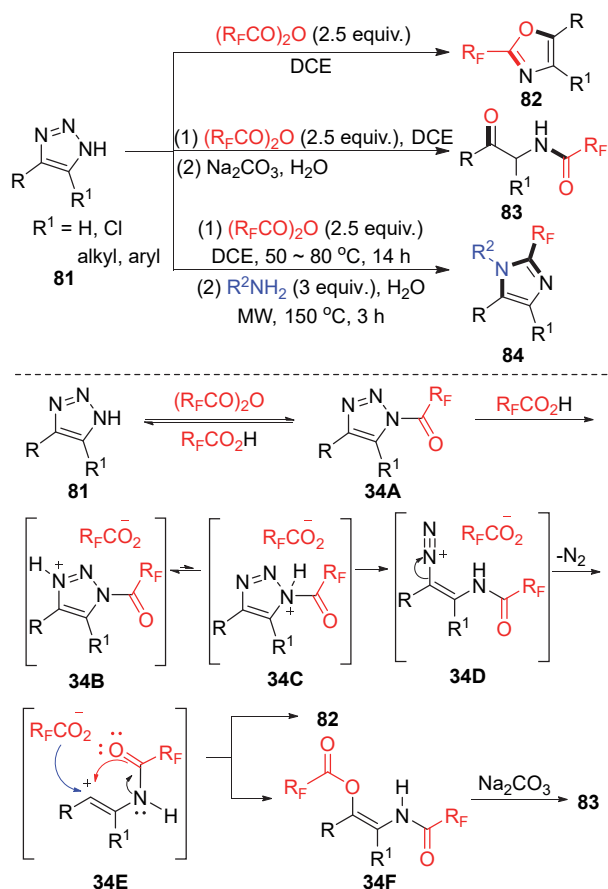
2021 年, 李葆生课题组^[67]开发了一种 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **5** 的直接开环/亲核取代反应, 获得了一系列 (*Z*)- β -卤素或磺酰基取代的酰胺类化合物 **79** 和 **80** (Scheme 33), 以最高达 92% 的收率实现了 32 个底物的转化. 反应机理为: 首先 4-单取代-1,2,3-三氮唑 **5** 经酰基化得到中间体 **33A**, 然后发生热力学电环化过程, 引起 N¹—N² 键断裂并得到中间体 **33B**, 接着质子化生成中间体 **33C**, 后者脱氮气后再发生亲核取代反应即得到相应酰胺类化合物 **79** 及 **80**. 值得注意的是, 整个反应过程保持了 (*Z*) 式烯烃构型, 选择性地提供了 (*Z*)- β -取代烯酰胺, 且具有无金属催化的优点.



图式 33 酰卤促进的开环反应

Scheme 33 Acyl halides promoted ring-opening reaction

2022 年, Beier 小组^[68]以 NH-1,2,3-三氮唑 **81** 和氟烷基酸酐为原料, 经一锅法高效地合成了 2-氟烷基噁唑 **82** 和 2-酰胺基噁唑 **83** (Scheme 34). 反应机理为: 首先三氮唑 **81** 与酸酐发生 N¹ 酰基化生成 N-酰基三氮唑中间体 **34A**, 随后被形成的酸可逆质子化, 形成三唑鎓盐 **34B**, 接下来发生氮气消除形成乙烯基阳离子中间体 **34E**, 后者进一步与酰胺氧分子内环化形成氟烷基噁唑 **82**, 或与



图式 34 氟烷基酸酐促进的开环反应

Scheme 34 Fluorinated anhydrides promoted ring-opening reaction

含氟羧酸阴离子通过分子间反应形成 β -酰氧基烯酰胺 **34F**, 后者经碱处理即得 2-酰胺基噁唑 **83**. 所形成的产物 **83** 与伯胺在微波加热的条件下可原位环化, 得到氟烷基噁唑 **84**. 该小组开发的氟烷基酸酐与 NH-1,2,3-三氮唑的开环反应为 2-氟烷基噁唑、2-酰胺基噁唑以及氟烷基噁唑的合成提供了一种简便高效的途径, 具有无金属参与、原子经济性高、底物范围广泛以及官能团耐受性好等优点. 同年, 该小组^[69]还优化了 2-氟烷基噁唑的合成方法. 他们在上述反应体系中加入三乙胺作为碱, 以 56%~99% 的产率获得了一系列 2-氟烷基噁唑. 此外, 该小组还介绍了以富电子 1,2,3-三氮唑为原料, 以乙腈为溶剂, 直接合成氟烷基噁唑的无碱参与的替代方案.

3 结论

4-单取代-NH-1,2,3-三氮唑既是众多药物活性分子的前体, 又是有机合成中一类非常重要的合成子. 近十多年来, 大量有机化学和药物化学研究者对该类化合物的转化重视有加, 并取得了重要的研究成果. 这类化合物的修饰基本局限于 N¹ 和 N² 的转化, 而 N³ 的转化非常少见. 因此, 利用 4-单取代-NH-1,2,3-三氮唑的结构修饰转化来扩大 1,2,3-三氮唑衍生物的多样性在未来仍然具有重要的研究意义. 我们相信, 随着 1,2,3-三氮唑结构的不断丰富, 它们将在医药、农药和材料等领域发挥越来越重要的作用.

作者简介



杨保民, 昆明理工大学高级工程师, 硕士生导师. 1984 年进入昆明理工大学从事化学教学与实验室管理工作, 2004 年筹建昆明理工大学基础有机化学实验中心, 为选择性催化与合成研究团队成员. 主要研究方向为化学分离与富集, 以第一作者或通讯作者身份发表学术论文 10 余篇.



秦贵平, 昆明理工大学副教授, 硕士生导师, 2018 年博士毕业于中国科学院大学(中国科学院兰州化学物理研究所), 师

从黄汉民教授, 同年进入昆明理工大学开展科研工作。主要从事过渡金属催化的还原交叉偶联合成碳碳键、过渡金属催化的不对称反应以及季碳合成。以第一作者或通讯作者身份在 *J. Am. Chem. Soc.*、*ACS Catal.*、*Org. Lett.*、*Org. Chem. Front.*、*ACS Sustainable Chem. Eng.* 等期刊发表学术论文 10 余篇。



江玉波, 昆明理工大学教授, 硕士生导师, 有机化学学科方向带头人, 选择性催化与合成研究团队负责人。2011 年博士毕业于同济大学, 师从匡春香教授和王剑波教授, 同年进入昆明理工大学开展工作, 曾先后访学于北京大学及牛津大学。主要研究兴趣: (1) 功能化 1,2,3-三氮唑衍生物的合成及应用; (2) 杂原子的配位性能及应用; (3) 碳-氢键活化构建策略; (4) 抗菌活性导向的产品结构设计、合成与应用。以第一作者或通讯作者身份在 *Chem. Soc. Rev.*、*Org. Lett.*、*Org. Chem. Front.*、*Adv. Synth. Catal.*、*Org. Biomol. Chem.*、《有机化学》及《化学进展》等期刊发表学术论文 50 余篇。

References

- [1] (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257. (b) Liu, X.; Kuang, C.; Su, C. *Acta Chim. Sinica* **2022**, 80, 1135 (in Chinese). (刘霞, 匡春香, 苏长会, 化学学报, **2022**, 80, 1135.)
- [2] (a) Suzuki, T.; Ota, Y.; Ri, M.; Bando, M.; Gotoh, A.; Itoh, Y.; Tsutomoto, H.; Tatum, P. R.; Mizukami, T.; Nakagawa, H. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9562. (b) Sun, L.; Huang, T.; Dick, A.; Meuser, M. E.; Zalloum, W. A.; Chen, C.-H.; Ding, X.; Gao, P.; Cocklin, S.; Lee, K.-H.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 190, 112085. (c) Othman, E. M.; Fayed, E. A.; Hussein, E. M.; Abulkhair, H. S. *Bioorg. Chem.* **2022**, 123, 105762. (d) Xiao, L.; Shi, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 85 (in Chinese). (肖琳霞, 石德清, 有机化学, **2010**, 30, 85.) (e) Chen, Z.; Jiang, Y.; Xu, C.; Sun, X.; Ma, C.; Xia, Z.; Zhao, H. *Molecules* **2022**, 27, 4928. (f) Dong, Y.; Hu, X.; Duan, C.; Liu, P.; Liu, S.; Lan, L.; Chen, D.; Ying, L.; Su, S.; Gong, X.; Huang, F.; Cao, Y. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 3683. (g) Zhou, J.; Lei, P.; Geng, Y.; He, Z.; Li, X.; Zeng, Q.; Tang, A.; Zhou, E. *J. Mater. Chem. A* **2022**, 10, 9869.
- [3] (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 565. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 633. (c) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 613. (d) Qiu, K.; Li, J.; Ma, H.; Zhou, W.; Cai, Q. *Acta Chim. Sinica* **2023**, 81, 42 (in Chinese). (邱孔茜, 李杰, 马浩文, 周伟, 蔡倩, 化学学报, **2023**, 81, 42.)
- [4] (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057. (c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952. (d) Xu, L.; Dong, J. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 414. (e) Schulze, B.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2522.
- [5] (a) Liu, Z.; Ji, H.; Gao, W.; Zhu, G.; Tong, L.; Lei, F.; Tang, B. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6259. (b) Ji, J.; Guan, C.; Wei, Q.; Chen, X.; Zhao, Y.; Liu, S. *Org. Lett.* **2022**, 24, 132. (c) Zhu, L.; Zhang, H.; Wang, C.; Chen, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1052 (in Chinese). (朱莉莉, 张辉, 王春杰, 陈自立, 有机化学, **2018**, 38, 1052.)
- [6] (a) Zhang, W.; Kuang, C.; Yang, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 54 (in Chinese). (张文生, 匡春香, 杨青, 有机化学, **2011**, 31, 54.) (b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.-Asian J.* **2011**, 6, 2696.
- [7] McAllister, L. A.; Montgomery, J. I.; Abramite, J. A.; Reilly, U.; Brown, M. F.; Chen, J. M.; Barham, R. A.; Che, Y.; Chung, S. W.; Menard, C. A.; Mark, M.-F.; Mullins, L. M.; Noe, M. C.; Donnell, J. P.; Oliver, R. M. III; Penzien, J. B.; Plummer, M.; Price, L. M.; Shanmugasundaram, V.; Tomaras, A. P.; Uccello, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6832.
- [8] Hsu, K.-L.; Tsuboi, K.; Whitby, L. R.; Speers, A. E.; Pugh, H.; Inloes, J.; Cravatt, B. F. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 8257.
- [9] Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4905.
- [10] Saroha, B.; Kumar, G.; Kumar, R.; Kumari, M.; Kumar, S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, 100, 843.
- [11] Umapathi, N.; Jalapathi, P.; Raghavender, M.; Shankar, B. *Asian J. Chem.* **2021**, 33, 2341.
- [12] Natarajan, R.; Kesavan, Y.; Sivaperuman, A.; Subramani, A. *Curr. Bioact. Compd.* **2022**, 18, e070322201800.
- [13] (a) Chen, Y.; Liu, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2008**, 28, 3254. (b) Liu, Y.; Yan, W.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5389. (c) Madadi, N. R.; Penthal, N. R.; Song, L.; Hendrickson, H. P.; Crooks, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4207. (d) Madadi, N. R.; Penthal, N. R.; Howk, K.; Ketkar, A.; Eoff, R. L.; Borrelli, M. J.; Crooks, P. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 123. (e) Reddy, R. J.; Waheed, M.; Karthik, T.; Shankar, A. *New J. Chem.* **2018**, 42, 980. (f) Yang, J.; Yin, W.; Liu, R.; Chu, C. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 2786.
- [14] Wang, J.; Yu, J.; Chen, J.; Jiang, Y.; Xiao, T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 6974.
- [15] Zhao, S.; Liu, J.; Lv, Z.; Zhang, G.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 251, 115254.
- [16] Thottampudi, V.; Yin, P.; Zhang, J.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 542.
- [17] Franco, C. A.; da Silva, T. I.; Dias, M. G.; Ferreira, B. W.; de Sousa, B. L.; Bousada, G. M.; Barreto, R. W.; Vaz, B. G.; Lima, G. S.; Santos, M. H. D.; Grossi, J. A. S.; Varejão, E. V. *J. Agric. Food Chem.* **2022**, 70, 2806.
- [18] (a) Liao, Y.; Lu, Q.; Chen, G.; Yu, Y.; Li, C.; Huang, X. *ACS Catal.* **2017**, 7, 7529. (b) Kumar, N.; Bhadoria, D.; Kumar, A. *Green Chem.* **2021**, 23, 7987. (c) Fang, D.; Zhang, Z.-Y.; Shanguan, Z.; He, Y.; Yu, C.; Li, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 14502. (d) Zeng, L.; Lai, Z.; Zhang, C.; Xie, H.; Cui, S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2220. (e) Duan, X.; Zheng, N.; Liu, G.; Li, M.; Wu, Q.; Sun, X.; Song, W. *Org. Lett.* **2022**, 24, 6006. (f) Guo, W.-T.; Zhu, B.-H.; Chen, Y.; Yang, J.; Qian, P.-C.; Deng, C.; Ye, L.-W.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 6981. (g) Zhang, X.; Li, S.; Yu, W.; Xie, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 6200. (h) Qin, C.-Q.; Zhao, C.; Chen, G.-S.; Liu, Y.-L. *ACS Catal.* **2023**, 13, 6301. (i) Rahul, P.; Thomas, J.; Dehaen, W.; John, J. *Molecules* **2023**, 28, 308. (j) Wei, F.; Wang, W.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14188. (k) Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 31.
- [19] Samanta, S.; Ravi, C.; Rao, S. N.; Joshi, A.; Adimurthy, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 9590.
- [20] Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Tang, Z.; Singh, A. K.; Qi, X.; Yue, X.; Lan, Y.; Lee, J.-F.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6736.
- [21] Li, T.; Chen, B.-L.; Zhu, L.-L.; Chen, Z. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151851.
- [22] Chao, Z.; Ma, M.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6441.
- [23] Berthold, D.; Breit, B. *Org. Lett.* **2018**, 20, 598.
- [24] Yang, Y.-Z.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3228.
- [25] Tiwari, V.; Bingham, J. T.; Vyas, S.; Singh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 9044.
- [26] Rai, V.; Kavyashree, P.; Harmalkar, S. S.; Dhuri, S. N.; Maddani, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 345.
- [27] Zhang, L.; Yi, H.; Wang, J.; Lei, A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10704.
- [28] Wu, J.; Zhou, Y.; Zhou, Y.; Chiang, C.-W.; Lei, A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 8320.
- [29] Wu, J.; Zhu, J.; Yu, L.; Yu, X.; Li, W.; Xie, L.; Wu, J.; Li, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200551.
- [30] Tan, Z.; Xiang, F.; Xu, K.; Zeng, C. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5345.
- [31] Tang, Z.-L.; Ouyang, X.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1000.
- [32] Wang, C.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 1200.
- [33] Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M. F.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltssov, O. S.; Fan, Z.; Thomas, J.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6189.

- [34] Ueda, S.; Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8944.
- [35] Lopes, A. B.; Wagner, P.; Kümmerle, A. E.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M.; Miranda, L. S. M. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6544.
- [36] Wen, J.; Zhu, L.-L.; Bi, Q.-W.; Shen, Z.-Q.; Li, X.-X.; Li, X.; Wang, Z.; Chen, Z. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 974.
- [37] Gu, C.-X.; Bi, Q.-W.; Gao, C.-K.; Wen, J.; Zhao, Z.-G.; Chen, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3396.
- [38] Roshandel, S.; Lunn, M. J.; Rasul, G.; Ravinson, D. S. M.; Suri, S. C.; Prakash, G. K. S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6255.
- [39] Yan, W.; Liao, T.; Tuguldur, O.; Zhong, C.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 2720.
- [40] Bhagat, U. K.; Kamaluddin; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 298.
- [41] Bhagat, U. K.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 793.
- [42] Tang, S.; Yu, J.; Shao, Y.; Sun, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 278.
- [43] Bhagat, U. K.; Kamaluddin; Peddinti, R. K. *Synthesis* **2017**, *49*, 3985.
- [44] Luo, G.; Sun, C.; Li, Y.; Li, X.; Zhao, Z. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 27610.
- [45] Deng, X.; Lei, X.; Nie, G.; Jia, L.; Li, Y.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6163.
- [46] Aruri, H.; Singh, U.; Kumar, M.; Sharma, S.; Aithagani, S. K.; Gupta, V. K.; Mignani, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1000.
- [47] Gupta, S.; Chandna, N.; Singh, A. K.; Jain, N. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3226.
- [48] Zhang, C.; Zheng, L.; Yan, Q.; Hu, Q.; Jia, F.; Chen, Y. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10277.
- [49] Rajamanickam, S.; Saraswat, M.; Venkataramani, S.; Patel, B. K. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15318.
- [50] Zhu, L.-L.; Xu, X.-Q.; Shi, J.-W.; Chen, B.-L.; Chen, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3568.
- [51] Wei, H.; Hu, Q.; Ma, Y.; Wei, L.; Liu, J.; Shi, M.; Wang, F. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 662.
- [52] Bhagat, U. K.; Peddinti, R. K. *Synlett* **2018**, *29*, 99.
- [53] Zhu, L.-L.; Tian, L.; Cai, B.; Liu, G.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2979.
- [54] Zhu, L.-L.; Tian, L.; Sun, K.; Li, Y.; Liu, G.; Cai, B.; Zhang, H.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12963.
- [55] Stivanin, M. L.; Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada Jr, C. Y.; Jurberg, I. D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106.
- [56] Man, X. J. A. T. R. H.; Liu, Y. C.; Li, X. X.; Zhao, Z. G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 14739.
- [57] Duan, H.; Yan, W.; Sengupta, S.; Shi, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3899.
- [58] Motornov, V.; Latyshev, G. V.; Kotovshchikov, Y. N.; Lukashev, N. V.; Beletskaya, I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3306.
- [59] Yan, W.; Wang, Q.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308.
- [60] Yan, W.; Ye, X.; Weise, K.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3521.
- [61] Reddy, R. J.; Shankar, A.; Waheed, M.; Nanubolu, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2014.
- [62] Desai, S. P.; Zambri, M. T.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5385.
- [63] Chen, Y.; Zhou, S.; Ma, S.; Liu, W.; Pan, Z.; Shi, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8171.
- [64] Duan, S.; Chen, Y.; Meng, H.; Shan, L.; Xu, Z.-F.; Li, C.-Y. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 224.
- [65] Zhang, S.; Li, J.; Xiao, T.; Yang, B.; Jiang, Y. *Molecules* **2022**, *27*, 7567.
- [66] Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510.
- [67] Wang, T.; Tang, Z.; Luo, H.; Tian, Y.; Xu, M.; Lu, Q.; Li, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6293.
- [68] Motornov, V.; Beier, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1958.
- [69] Motornov, V.; Beier, P. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 14318.

(Zhao, C.)