双-1,2,3-三唑化合物的合成与应用研究进展

霍景沛^{a,b} 韦新平^a 莫广珍^a 彭湃^a
钟铭丽^a 陈任宏^c 汪朝阳^{*,a}

(^a 华南师范大学化学与环境学院 教育部环境理论化学重点实验室 广州 510006)

(^b 华南理工大学化工学院 广州 510630)

(^c 广东食品药品职业学院 广州 510520)

摘要 双-1,2,3-三唑化合物作为重要的 N-杂环化合物, 近年来吸引了越来越多不同领域化学家的关注. 为了合成对称的与不对称的双三唑, 一些合成中的新发现、新策略、新技术不断涌现. 从所用原料与合成方式等角度, 可分为 Click 反应-氧化偶联法、原料组合法、浓度控制法、基团活性差异法、基团保护法、控制投料比法、特殊试剂法等. 同时, 介绍了相关双三唑化合物在药物化学、配位化学、化学传感器、分子识别、生物化学、超分子化学、表面活性剂等应用领域的新进展, 并对双三唑化合物的合成与应用前景进行了展望.

关键词 双-1,2,3-三唑; 合成; Click 反应; 叠氮化物; 炔烃; 进展

Progresses in Syntheses and Applications of Bis-1,2,3-triazoles

Huo, Jingpei^{a,b} Wei, Xinping^a Mo, Guangzhen^a Peng, Pai^a Zhong, Mingli^a
Chen, Renhong^c Wang, Zhaoyang^{*,a}

(^a Key Laboratory of Theoretical Chemistry of Environment, Ministry of Education, School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510630)

(^c Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520)

Abstract As a kind of important N-heterocyclic compounds, bis-1,2,3-triazoles have drawn more and more interest of chemists in different research territories. In order to synthesize symmetric and unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles, many synthetic strategies, methods and techniques, such as click reaction-oxidative coupling, the combination of starting materials, the concentration control method, the utilization of different active groups, the protection technique, the control of feed ratio, the use of special reagents, and so on, have been developed recently. Classified as different substrates and synthetic approaches, these research progresses are summarized. At the same time, the new progresses in the applications of bis-1,2,3-triazoles in different fields, including medicinal chemistry, coordination chemistry, chemical sensor, molecular recognition, biochemistry, supramolecular chemistry and surfactant are also mentioned in this review. It is pointed out that how to cleverly design and efficiently synthesize the novel bis-1,2,3-triazoles for some special purpose via the simple general methods is still a great challenge.

Keywords bis-1,2,3-triazoles; synthesis; click reaction; azides; alkynes; progress

作为一种重要的 N-杂环化合物, 1,2,3-三唑化合物因其独特的功能性为人们所重视, 特别是简洁的 Cu(I) 催化 Click 反应(CuAAC)使 1,2,3-三唑的分子设计与合成倍受关注^[1]. 近年来, 随着 CuAAC 研究的不断深入,

各种双-1,2,3-三唑化合物不仅在药物设计中日益受到瞩目^[2], 而且在过渡金属催化^[3]、化学生物学^[4,5]与材料合成^[6~8]等领域发挥了重要的作用, 但以往的综述报道仅是分别从不同的侧面, 如铜催化剂^[1]、功能性反应底

* E-mail: wangzy@scnu.edu.cn

Received July 15, 2013; revised August 30, 2013; published online September 6, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20772035), the 3rd Talents Special Funds of Guangdong Higher Education (No. Guangdong-Finance-Education [2011]431) and the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2011010001556).

国家自然科学基金(No. 20772035)、广东省高等学校人才引进专项资金(No. 粤财教[2011]431 号)、广东省自然科学基金(No. S2011010001556)资助项目.

物^[9]、新型材料合成^[7,8]等偶尔提及双-1,2,3-三唑化合物,却没有对其进行系统的综述. 鉴于此,本文按照不同的合成方式,对各种对称与不对称的双-1,2,3-三唑近年来合成与应用的新进展进行了综述,希望能够为更多新型双-1,2,3-三唑类化合物目标分子的设计与合成提供借鉴.

1 对称双-1,2,3-三唑化合物的合成

对称的双-1,2,3-三唑化合物,即得到化合物分子是对称的. 从所用的原料类型来看,有四种不同的组合方式得到对称双三唑,但在各种原料的组合中也涉及到一些不同的合成方法.

1.1 基于一叠氮化物与一炔烃的合成

早在2002年, Sharpless等^[10]在合成单三唑化合物的过程中,就意外地在反应体系中发现了双三唑化合物的存在,但将其当成了副产物,并没有对其进行详细的探讨. 直到2007年, Burgess等^[11]对此意外现象进行了研究,发现碱的种类在单三唑偶联成双三唑的过程中至关重要,其中碳酸钠对双三唑的形成最为有利(Eq. 1). 后来, Jeon等^[12]一些实验结果也证明了这一点.

除碱是重要的因素外,温度和催化剂也有一定的影响. 2011年, Cuevas-Yanez等^[13]以苄基叠氮化物和不同的炔烃为原料,以 CuI 为催化剂,发现在-35℃、高浓度 NaOH 条件下,在甲醇溶液中发生 CuAAC-氧化二聚反应生成对称的 5,5'-双三唑化合物;而在甲醇回流温度

下反应时,生成的双三唑化合物会跟 CuI-NaOH 催化体系发生反应,自身消耗而生成单三唑化合物. 因此,控制好温度对反应的有效进行起着至关重要的作用^[13]. 但是,相比之下,温度对双三唑化合物形成的影响,不及不同碱种类的影响那么重要(Eq. 2)^[12].

2012年 Vidal 课题组^[14]发现,对于糖基叠氮化物与苯乙炔的反应,使用 CuCl 催化时产物以双三唑为主,但 CuI, CuBr 作催化剂时却主要生成 5-卤代的单三唑. Jeon 等^[12]研究了烷基叠氮化物和丙炔酰胺类化合物的 Click 反应,发现以 CuI, CuBr 作催化剂时,生成单三唑的同时也得到大量的双三唑化合物(二者总产率通常 90%以上),但使用硫酸铜/抗坏血酸钠催化体系则仅以 94%以上的产率生成单三唑化合物. 更为奇怪的是,这个规律也只适用于丙炔酰胺类底物,对于丙炔酸、丙炔酸酯却不会出现类似的情况^[12].

基于一叠氮化物与一炔烃合成对称的双三唑,除上述的 Click 反应-氧化偶联法,也可选择较为特殊的试剂作为底物合成对称双三唑化合物. 例如, Rissanen 课题组^[15]以多官能团的底物 **4** 先合成单三唑化合物,再利用其中继续存在的醛基和羟基两种基团分别与邻苯二胺、醋酸锌进行反应,形成含有双三唑结构的配合物 (Scheme 1),该配合物在胶束的作用下对水中磷酸根有很强键合作用. 雷鸣等^[16]以化合物 **5** 为原料,利用水中的三组分一锅煮反应,在不需要碱的情况下,基于一叠氮化物与一炔烃而也合成了对称的双三唑(Eq. 3).

NaHCO ₃ (1.5 mol/L)	12%	88%	0%
K ₂ CO ₃ (2.0 mol/L)	93%	3%	4%
Na ₂ CO ₃ (2.0 mol/L)	95%	3%	2%
(NH ₄) ₂ CO ₃ (2.0 mol/L)	0%	100%	0%
LiOH (1.5 mol/L)	33%	57%	10%
KOH (5.0 mol/L)	50%	0%	50%
K ₃ PO ₄ (4.0 mol/L)	56%	38%	6%

Scheme 1

Scheme 2

1.2 基于二叠氮化物与一炔烃的合成

如果用二卤代烃和叠氮化钠作为原料,发生亲核取代反应生成有机二叠氮化物中间体,再进一步地与炔烃发生双 Click 反应,也可得到对称的双三唑化合物.例如, Wang 等^[17]以 CuI 为催化剂,采用三组分水相法合成对称双三唑,产物容易过滤分离,而且不需要引入任何还原剂和氧气保护.反应中二卤代烃无论是邻位还是间位,都能以 95% 以上的产率高选择性地合成 1,4-二取代的双-1,2,3-三唑化合物(Eq. 4).

除常见的以二卤代烃方式得到二叠氮化物外,通过一些特别的方式也可生成二叠氮化物而合成对称的双三唑.例如,2010 年,Shreeve 等^[18]在用五氟磺酰基烷烃、叠氮化钠和末端炔合成三唑化合物时,意外发现当温度为 60 °C 时仅生成单三唑化合物,而温度升高到 80 °C 时有 10% 的双三唑化合物生成——原因是底物 **6** 中的 OTs 基团和 SF₅ 基团同时被叠氮基取代,生成了二叠氮化物,然后与末端炔烃发生双 Click 反应——当末端炔烃的取代基由丁基代替三氟甲基时,双三唑的产率可达到 60% (Scheme 2).

许多对称的双三唑化合物是重要的药物^[19].例如, Nandurdikar 等^[20]以二叠氮化物 **7** 与炔类化合物 **8** 反应,可以制备能够释放出 NO 而用于治疗癌症的药物.但在

合成中他们发现,当催化体系为硫酸铜/抗坏血酸钠时,得到的产物以化合物 **9**(即正常的 Click 反应产物)为主;而当催化体系为 CuI/*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)时,由于 DIPEA 的位阻作用,主要发生 Click 反应-氧化偶联反应,即以化合物 **10** 为主(Eq. 5).

2012 年, Gaur 等^[21]以多甲氧基取代的联苯二叠氮化物 **11**(图 1)为底物与系列炔类化合物反应,合成的对称双三唑具有显著的抗真菌活性.类似地,以含有咪唑基团的二叠氮化物 **12**(图 1)为底物,也可合成系列具有抑菌性能的对称双三唑化合物^[22].最近, Desai 课题组^[23]以烷基二叠氮化物 **13** 为底物,合成了对称双三唑 **14**(图 1),其被用于抗血栓药的筛选;而 Drašar 课题

组^[24]以吡啶环二叠氮化物 **15** 和甾类衍生物 **16** 为原料, 合成了用于甾类药物筛选的对称双三唑化合物。

图 1 一些合成对称双三唑中的原料和目标分子

Figure 1 Some molecules in the symmetric synthesis of bis-1,2,3-triazoles

对称的双三唑化合物除生物医药领域的应用之外, 还可应用于金属离子检测、化学传感器等多个领域。例如, Benoist 等^[25]利用 Click 反应合成了对称的双三唑化合物 **17**(图 1), 由于同时引入了多个含 O、含 N 官能团, 从而更加有利于与金属离子络合, 故该三唑化合物对过渡金属离子有着较强的配合作用, 可用于放射性治疗和场致发光等领域。

芘是一种荧光基团, 因此 Chung 课题组^[26]以含芘的炔烃作为底物, 通过 Click 反应合成对称的双三唑化合物(Eq. 6), 该化合物在乙腈溶剂中对 Ni^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} 等多种过渡金属离子具有双重模式的识别功能。如果由含多个 OCH_2CH_2 链节的二叠氮化物 **19**(图 2)来代替二叠氮化物 **18** 进行合成, 由于产物中多个氧原子的存在能使目标分子与金属离子的络合能力增强, 从而更加有利于这些对称的双三唑化合物在极性更大的甲醇溶剂中高选择性地检测 Ag^+ , Hg^{2+} 等金属离子^[27]。

蒽也是一种荧光基团, 而且糖基中的氧原子可为金属离子的结合提供位点, 因此 Wu 课题组^[28]以蒽基二叠

氮化物 **20** 和糖基炔化物 **21**(图 2)为原料, 通过 Click 反应合成了新型对称双三唑类的荧光传感器, 为 Hg^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ni^{2+} 等重金属离子的荧光检测提供了一种新的途径。如果以氨基酸基炔化物与蒽基二叠氮化物 **20** 进行 Click 反应, 得到的对称双三唑可作为蛋白质类生物分子荧光标记的有机探针^[29]。

图 2 用于合成荧光类对称双三唑的原料分子结构式

Figure 2 Some structures of starting materials for fluorescent symmetric bis-1,2,3-triazoles

菲也是一种荧光基团, 二茂铁类化合物具有光电性能, 因此最近 Molina 课题组^[30]以含二茂铁基二叠氮化物 **22** 为原料, 成功地通过 Click 反应将菲引入了双三唑(Scheme 3)。其实, 利用含二茂铁基的炔化物 **23** 为原料, 也可得到以二茂铁-三唑为核心的对称双三唑化合物(Scheme 3)。这些双三唑化合物最为显著的特点, 是其氧化还原性能与光学性能, 都能使其成为一种对 Hg^{2+} 进行选择识别的分子传感器。

基于二叠氮化物与一炔烃合成的双三唑, 亦可应用于超分子化学与分子机器等方面的研究。例如黄飞鹤课题组^[31]曾以二叠氮化物 **24** 合成了双三唑 **25** (Eq. 7), 其中三唑环的氮原子有助于氢键的相互作用, 从而有利于化合物 **25** 与柱芳烃进一步在双三唑官能团之间的烷基链处形成轮烷。Ol'shevskaya 等^[32]则以碳硼烷衍生的二叠氮化物为原料, 通过 Click 反应合成了含碳硼烷结构的对称双三唑化合物, 这些化合物能与甲基碘反应得到相应水溶性的三唑盐。

1.3 基于二炔化物与一叠氮化物的合成

基于二炔化物与一叠氮化物的 Click 反应, 来合成对称双三唑的报道, 在文献中也非常常见。例如, Hsung

Scheme 3

课题组^[33]曾利用二炔化物 **26**(图 3)为原料合成过对称的双三唑化合物. 如果采用微波(MW)技术, 可以使由二炔化物 **27**(图 3)合成双三唑的反应时间由 24 h 缩短到 12 min 而产率相当^[34].

由 **27** 等二炔化物合成系列对称双三唑可作为配体, 它们能够与 Pd^{2+} 自组装形成配位饱和的四重螺旋笼状配合物 $[\text{Pd}_2\text{L}_4](\text{BF}_4)_4$, 其在固态和溶液中都能稳定存在, 可望应用于催化剂、分子识别和药物传输等领域^[35]. 由二炔化物 **28**(图 3)合成的双三唑化合物, 可用作对双齿配体, 其铈^[36]、铜^[37]等过渡金属离子具有很强的络合作用. 甚至由 **28** 与叠氮二茂铁合成的双三唑 **29**(图 3), 可直接应用于 Pb^{2+} , Ni^{2+} 等金属离子的光学识别^[30]. 钴配合的夹心化合物 **30**(图 3), 能在空气和水分中高度稳定地存在, 生成的双三唑化合物可望作为双齿配体应用于

催化领域^[38].

吡啶中氮原子具有配位功能, 因此将吡啶环引入双三唑可扩大双三唑在配位化学中的应用范围. 例如, Flood 课题组^[39]以二炔化合物 **31**(图 3)进行 Click 反应, 所得的对称双三唑化合物是一种三齿配体, 其对过渡金属离子如 Fe^{2+} , Ru^{2+} , Eu^{3+} 有着非常稳定的络合作用. 为避免常见的气态末端炔烃带来的称量不便, Fletcher 等^[40]引入三甲基硅基(TMS)来保护二炔化合物, 并使用被保护后为固态的二炔化合物 **28**, **32**(图 3)进行了合成与应用研究.

四硫富瓦烯类含硫杂环本身良好的光电性能, 使其衍生的对称双三唑化合物具有较好的荧光性能^[41]. 类似地, 如果以 TMS 保护的二炔化合物 **33**(图 3)合成对称的双三唑, 由于 **33** 中的稠合芳杂环本身具有很好的光物理性能, 而且形成双三唑产物后三唑基团能进一步扩大共轭体系、提高荧光量子效率, 故产物良好的荧光性能使其可以应用于多种金属离子的检测^[29,42,43]. 例如, Bunz 等^[44]以炔 **33** 为原料, 原位去保护后与含多个醚键的叠氮化物 **34**(图 3)反应, 可得到水溶性对称双三唑化合物, 其能检测水溶液中 Cu^{2+} 和 Ni^{2+} .

如果叠氮化物 **34**(图 3)与含有两个 *N,N*-二炔丙基苯胺的氟硼荧光染料 **35**(图 4)进行 Click 反应, 所得的高溶

图 3 由二炔化物合成对称双三唑合成中的一些原料和产物
Figure 3 Some dialkynes and products in the symmetric synthesis of bis-1,2,3-triazoles

解度产物含有四个三唑基团, 而且由于底物本身是氟硼荧光染料, 使产物一方面有较高的荧光量子产率, 另一方面在近红外区有较强的吸收, 甚至该化合物高选择性地对 Cu^{2+} 和 Hg^{2+} 进行络合时可以用肉眼观察到颜色的变化^[45]. 最近, Achilefu 课题组^[46]也以氟硼荧光染料类的二氯化物为原料, 合成了对称的双三唑化合物, 其具有较高的光稳定性和荧光量子效率, 在极性溶剂如 DMSO 中呈现出较好的溶解性, 可应用于生物成像研究.

图 4 离子检测类对称双三唑合成中涉及的一些原料和目标分子结构式

Figure 4 Some starting materials and products in the synthesis of symmetric bis-1,2,3-triazoles used as ion sensors

由于糖基不仅可提供较多的金属离子结合位点^[28], 而且有利于改善三唑类化合物的亲水性^[47], 因此糖基化与三唑官能团结合是利用化学传感器进行离子识别研究中的一个新趋势^[28,48]. 例如, 最近 Das 课题组^[49]进行了这方面的研究, 荧光和凝胶实验表明, 它们都能识别 Hg^{2+} . 后者的作用机制是, 当 Hg^{2+} 和对称双三唑的配位时(化合物 36, 图 4), 其合适的空穴络合作用, 使有机凝胶因子(如萘环、三唑基的 π - π 堆积等)无法发挥作用.

大环多胺中的多个氮原子, 一方面可以改善离子检测受体水溶性, 另一方面也可参与配位. 因此, 大环多胺类二氯化物与荧光性的萘基叠氮化物进行反应, 也能获得具有很好检测效果的荧光探针. 例如, 最近余孝其课题组^[50]首次得到了等当量的 Pb^{2+} 荧光传感器(化合物 37, 图 4), 其不仅检测灵敏度高, 不受其他金属离子影响, 还可以进一步应用于活体细胞和胎牛血清中 Pb^{2+} 的检测.

各种二氯化物合成的对称双三唑类化合物, 也可用于阴离子的检测. 最近, Beer 课题组^[51]以含吡啶环的二氯化物 38 为原料, 经 Click 反应、甲基化等多步反应, 合成了对称双三唑化合物 39(图 4), 39 再与冠醚类化合物作用, 可组装成轮烷——这种组合的超分子器件能识别卤离子, 特别是溴离子.

双三唑类化合物不仅可以作为化学传感器应用于离子检测, 也可通过把三唑官能团作为亲水基与疏水基间的连接模块而应用于新型的双子表面活性剂. 例如, Mohammed 等^[52]以廉价易得的 D-甘露醇为原料, 先合成其二氯化物 40, 再与叠氮化物发生 Click 反应, 最终可得到中心是以 D-甘露醇基元为亲水基的双三唑类表面活性剂 41(图 5).

图 5 表面活性剂类对称双三唑合成中涉及的一些原料和目标分子结构式

Figure 5 Some starting materials and products in the synthesis of symmetric bis-1,2,3-triazoles used as surfactants

一些含多醚链的二氯化物(如 42, 图 5), 也是构建双三唑类双子表面活性剂中亲水基的常见合成砌块^[53]. 不仅如此, 这些亲水性的醚链也可作为含糖基药

物设计中的连接模块^[54]. 当然, 直接以聚乙二醇[HO-(CH₂CH₂O)_nH, PEG]这种绿色溶剂^[55]的特殊功能进行双三唑类药物的绿色合成, 也是可行的. 例如, Perumal 等^[56]在 PEG-400 反应体系中利用一锅法合成了一系列具有抗菌活性的对称双三唑化合物.

利用各种二炔合成对称双三唑药物, 近年来也是关注热点. 例如, Kaushik 等^[57]发现一些酯基连接的双三唑(如化合物 43, 图 6)有较好的抗菌活性; Agarwal 课题组^[58]则合成了同时含有苯并噻唑、卤素等官能团的对称双三唑(如化合物 44), 它们具有较好的抗菌、抗真菌等生物活性. 利用特殊的含磷二炔进行 Click 反应, 制备的双三唑(如化合物 45)可望应用于二磷酸酯类药物, 而且此类药物分子(如化合物 46)亦可通过含磷单炔与叠氮化钠、二卤代烃一锅法合成^[59].

图 6 具有生物功能的对称双三唑目标分子

Figure 6 Some symmetric bis-1,2,3-triazole targeted molecules with biological functions

化学修饰的富勒烯在纳米材料科学与医药化学中有广阔的应用前景, 特别是富勒烯的糖缀合物具有类似外源凝集素的生物活性, 并且能够参与细胞间的分子识别. 因此, de Freitas 等^[60]通过 Click 反应将糖基引入到富勒烯衍生物中, 以 80%~98%的产率合成了系列新型富勒烯的糖缀合物(如对称三唑化合物 47, 图 6).

1.4 基于二炔化物与二叠氮化物的合成

通过二炔化物和二叠氮化物的双 Click 反应, 在控制反应物低浓度的条件下也可有效地得到对称的双三唑, 并且通常是以三唑环为“连接单元”的中环或大环化合物. 例如, Raghunathan 等^[61]以带有苄基的二炔(如化合物 48, Eq. 8)与二叠氮化合物进行分子间双 Click 反应, 以 60%~70%的产率合成了系列对称的多环双三唑化合物.

如果以多醚键的二炔化合物 49 与二叠氮化物 50 进行双 Click 反应, 在配体 51 存在下, 冠醚类大环化合物 52 的产率可达 65%~70%. 如果 49 在 [Cu(CH₃CN)₄]-[PF₆]₄ 作用下先发生自组装形成配合物 53, 再进行上述的双 Click 反应关环, 则能以 80%~92%的高产率得到索烃 54 (Scheme 4). 这种合成方法可为超分子化学与新材料合成提供了新途径^[62].

三唑环作为“连接单元”不仅有利于超分子器件的合成, 而且也可利用其带来的稳定性, 构建具有多金属核的大环配合物. 例如, Korybut-Daszkiewicz 课题组^[63]从金属配合物 55 出发, 在最后一步中以 Cu⁺和三[(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺(TBTA)为催化剂, 通过分子间的双 Click 反应合成了系列新型的同核或异核配合物 56 (Scheme 5). 这些巧妙设计得到的配合物作为杂化的有机-无机电荷转移材料, 可望应用于电子开关器件、数据储存系统等方面.

如果同一个底物中同时含有二末端炔和二叠氮基结构, 则可实现由分子间双 Click 反应到分子内双 Click 反应的转变, 从而构建包括三唑环在内的四环化合物. 例如, Mekni 等^[64]以化合物 57 为原料, 经多步反应得到的底物 58 很易于进行分子内双 Click 反应, 甚至无 Cu⁺催化时产率更高, 得到对称双三唑化合物 59 具有抗菌活性(Scheme 6).

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

当二末端炔与二叠氮基结构巧妙地连接在同一个季碳原子上时,可以利用分子内的双 Click 反应得到具有四环结构的螺环类双三唑。例如, Sasai 等^[65]以二炔丙基取代的丙二醇 **60** 为原料,先多步反应得到底物 **61**,再在微波辅助的作用下发生分子内的双 Click 反应 (Scheme 7),合成的双三唑化合物 **62** 经过烷基化后可制备克量级的手性离子液体。

2 不对称-1,2,3-三唑化合物的合成

近年来,一些不对称双三唑化合物显示出比对称双三唑更显著的生物活性^[2],引起了人们对不对称双三唑合成的重视,但目前这方面的报道相对偏少。

2.1 基于不同环境结构的炔基合成法

对于一些非对称的二炔化合物,由于本身端基炔带来的环境结构差异,在利用过量的叠氮化物进行双 Click 反应时,很容易得到不对称的双三唑。例如, Walsh 课题组^[66]通过这种双 Click 反应在肽类上引入糖基,制备了糖基化的环状肽类抗生素; Engels 课题组^[67]以二炔化物 **63** (图 7) 为原料,在微波辅助和无溶剂条件下,以 91% 的产率得到了不对称双三唑,最终产物具有抗菌和抗病毒的生物活性。

周成合课题组^[47]为了增加目标化合物的水溶性,将葡萄糖单元引入到不对称双三唑 **64** 中 (图 7),抗菌活性测试表明, **64** 中烷基链长对抗菌活性有显著的影响;而本课题组^[68]则以氨基酸结构单元为中心,利用非对

图 7 医药类不对称双三唑合成中涉及的一些原料和目标分子结构式

Figure 7 Some starting materials and products in the synthesis of unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles used as drugs

称二炔的双 Click 反应,将具有生物活性的 2(5*H*)-呋喃酮模块^[69~71]与三唑模块^[72,73]组合在一起,合成了系列潜在的不对称双三唑药物 (化合物 **65**, 图 7)。

除抗菌、抗真菌等活性外,不对称双三唑还有其他生物活性。例如, Kumar 课题组^[74]以非对称二炔化物为原料合成了双三唑化合物 **66** (图 7),其对宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌等癌细胞都具有抗癌活性。最近,他们^[75]又利用非对称二炔的双 Click 反应,开发了具有较高的抗肿瘤活性的不对称双三唑 **67** (图 7)。

不考虑二炔底物中端基炔活性,直接利用过量叠氮

化物合成的不对称双三唑,也可应用于荧光传感器.例如,汤杰课题组^[29]以荧光衍生的非对称二炔与氨基叠氮化物发生双 Click 反应,先得到不对称双三唑,再脱去氨基的保护后,最终得到的产物 **68**(图 8)可作为荧光传感器或应用于标记生物分子.

Figure 8 荧光传感器类不对称双三唑目标分子结构式

Figure 8 Some unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles used as fluorescent sensors

最近, Dash 课题组^[76]以带有吡啶环的二炔化物为原料,利用双 Click 反应设计合成一种新型荧光分子探针 **69**(图 8). 这种水溶性化学传感器对于重金属和过渡金属离子比较敏感. 当水溶液 pH 值为 7.0 时,它对 Zn^{2+} 显示出荧光增强和高选择性优于其他生物相关的金属离子. 不仅如此,它还具有细胞膜渗透性,可适用于细胞内 Zn^{2+} 成像.

如果所用二炔化物原料分子中两个炔基的活性存在明显的差异,通过控制反应条件,可使两个炔基依次与不同的叠氮化物发生 Click 反应. 例如, Girard 等^[77]发现,二炔化物 **70** 中靠近羰基的炔基具有更高的反应活性,可在无溶剂和催化剂的条件下首先与苄基叠氮化物发生 Click 反应,生成单三唑化合物 **71**,其接着再与另外的叠氮化物在大孔树脂 A21 负载 CuI 的催化下进行第二次 Click 反应,最终能生成不对称双三唑化合物 **72** (Scheme 8).

Scheme 8

进一步研究表明,第一步 Click 反应中的底物并不仅仅局限于化合物 **70** 与苄基叠氮化物,一些类似物也可,甚至反应也能在丙酮中进行^[78]. 很明显,利用这种无保护底物的逐步双 Click 反应,可设计合成出组合性更强的不对称双三唑化合物,从而更加有利于药物活性的筛选. 最近, Girard 课题组^[79]对这样获得的系列不对称双三唑进行了细胞毒性测试,发现一些化合物具有抗癌活性.

以环张力促进叠氮环加成反应(SPAAC)合成三唑时不需要额外的试剂,其在活细胞蛋白质修饰、寡核苷酸标记等生物化学领域已得到广泛应用^[80,81],特别是 SPAAC 与 CuAAC 联用更有利于三唑化合物在各种化学生物学中的应用^[19,82,83]. 因此, Beal 等^[83]利用同时含有环辛炔结构和末端炔结构的二炔化物为原料(如化合物 **73**),先进行无催化剂的 SPAAC 反应,再与另一种叠氮化物发生 CuAAC 反应,合成了可引入全氟烷基、糖基和荧光基等多种特殊官能团的不对称双三唑化合物 **74** (Scheme 9). 这种简单、高效、迅速而且无纯化过程的一锅法模板反应,非常有利于开发以化学法增强的生物治疗药物.

Scheme 9

2.2 基于炔基保护的合成法

虽然不同环境结构的二炔在活性不同时,可以连续地、选择性地合成不对称双三唑化合物. 但遗憾的是,

这种活性差异明显的二炔化合物并不多见, 或制备方法复杂. 因此, 目前基于炔基保护的不对称双三唑合成法仍然是主流, 其基本的流程是: 先保护其中的一个炔基, 使未保护的端基炔先发生 Click 反应, 再脱保护后使另一个炔基与新的叠氮化物发生第二次的 Click 反应.

例如, Aucagne 等^[84]以 TMS 保护的含肽链二炔化物 **75** 为原料, 没有保护基的末端炔烃优先与叠氮化物反应, 得到单三唑化合物, 然后另一部分带有 TMS 保护基的二炔化物继续与另一种叠氮化物, 通过 AgBF_4 脱保护, 并与新的叠氮化合物进一步发生 Click 反应, 最后可得到不对称双三唑化合物 **76** (Scheme 10). 其中, 脱保护与铜催化可采用一锅法进行. 这种方法为构建复杂的肽类衍生物提供了一种有效的组合化学途径.

Scheme 10

在炔基保护法合成不对称双三唑的报道中, 带有 TMS 保护基的 1,3-丁二炔是一种常见的原料. 例如, Fiandanese 等^[85]以 1-TMS-1,3-丁二炔(**77**)为原料, 先得到单三唑, 再在四丁基氟化铵(TBAF)作用下脱保护, 并原位通过 CuI /胺类催化的 Click 反应得到双三唑化合物 **78**, 这可为合成不对称的 4,4'-双三唑化合物提供新方法(Scheme 11).

Scheme 11

此外, 也可采用双 TMS 保护的 1,3-丁二炔(**28**)为底物合成不对称双三唑. 例如, Aizpurua 等^[86]先使用脱保护试剂 $\text{MeLi} \cdot \text{LiBr}$ 去掉一个保护基, 后来再用 CsF 去掉第二个 TMS 保护基(Scheme 12). 这种简单、方便的合

成方法, 可用于合成带有复杂官能团(如糖基、肽类等)的双三唑化合物. 不足的是, 在合成单三唑 **79** 时, 硫酸铜/抗坏血酸钠催化体系会引起 TMS 脱落而生成对称双三唑副产物, 故宜选择 CuI/DIPEA 催化体系.

如果使用相对于 TMS 保护基更加稳定的三异丙基硅基(TIPS)作为保护基, 不仅更容易控制反应的进行, 也可避免不同铜催化体系带来的烦恼. 例如, Simpson 等^[87]以 TIPS 保护的 1,3-丁二炔为原料, 利用 TBAF 脱去 TIPS 的保护, 采用一锅三步串联法合成了系列可用于过渡金属配体的不对称双三唑化合物.

Scheme 12

2.3 利用二叠氮化物合成不对称双三唑

如果希望避免炔基保护带来的麻烦, 也可以二叠氮化物为原料合成不对称双三唑. 显而易见, 如果所用二叠氮化物是不对称的, 即使炔原料是相同的, 所得产物一般都是不对称的. 例如, Benoist 等^[25]以二叠氮化物 **80** 为原料, 利用 Click 反应合成了不对称双三唑, 其水解产物 **81** 能与铟、钇等过渡金属离子形成配合物而应用于特定靶向的放射性药物(图 9).

类似地, Kamal 等^[88]以不对称二叠氮化物发生的双 Click 反应, 合成了可用于研究与 DNA 相互作用的化合物 **82**(图 9). 最近, Turks 课题组^[89]以糖基修饰嘌呤衍生物, 获得的嘌呤类二叠氮化物(如化合物 **83**)可合成系列不对称双三唑化合物, 这些产物都有良好的荧光性能, 甚至部分化合物的荧光量子产率高达 53%; 而 Barros^[90]和 Westermann 课题组^[91]均以糖基衍生的不对称二叠氮化物合成了系列不对称双三唑, 前者研究了它们的微波合成技术, 后者在合成基础进行了相关生物活性研究.

如果不对称二叠氮化物中叠氮基的反应活性有明显的差异, 就能使其与不同的炔化合物依次进行 Click 反应, 这有利于合成更多类型的不对称双三唑. 例如, Zhu 等^[92]发现, 一些氮杂环叠氮化物(如化合物 **84**~**87**, 图 9)在发生 Click 反应时, 杂环上的氮原子参与对催化剂的螯合, 使靠近该氮原子的叠氮基活性较高, 能够优先反应, 而另一个叠氮基却只能在还原 Cu^{2+} 为 Cu^+ 之后

图9 不对称双三唑合成中不对称二叠氮化物及相关产物的结构式

Figure 9 Some diazides and products in the synthesis of unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles

才进一步发生 Click 反应. 不仅如此, 反应中的三组分能在中性水溶液中进行一锅法串联反应, 这可为不对称双三唑在生物缀合领域的应用提供新路径.

对于对称的二叠氮化物, 如果希望与不同的炔组合而合成不对称双三唑, 使用保护手段是一种方式. 例如, Bundle 课题组^[93]以 1,3-二叠氮-2-丙醇为原料, 先经过两步反应将一个叠氮基保护起来, 与炔化物发生第一次 Click 反应后再利用两步反应“还原”出叠氮基, 最后再与另一种末端炔发生第二次 Click 反应, 最终可得有多种组合方式的不对称双三唑, 但是其整体路线冗长、总产率低.

其实, 即使不使用不对称二叠氮化物, 而且对称二叠氮化物原料是没有进行保护的, 但若在 Click 反应中巧妙地控制反应物投料比, 并依次地采用不同的炔, 也能得到不对称的双三唑. 最早采用该技术合成双三唑药

物的是 Overkleeft 课题组^[2], 他们先采用单炔烃 **88** 与对称的二叠氮化物 **89** 合成带有活性叠氮基的单三唑化合物 **90**, 再与另一种含有炔基的药效基化合物 **91** 继续反应, 得到的系列不对称双三唑 **92** 表现出了很好的生物活性(Scheme 13).

最近, 本课题组^[94]以 *N*-[5-烷氧基-2(5*H*)呋喃酮基]氨基酸炔丙基酯(**93**)与 1,4-二叠氮丁烷为原料, 控制它们的物质的量比为 1:2, 成功地制得了活性叠氮基的单三唑 **94**, 其再与各种炔化物进行室温 Click 反应, 即可得不对称的双三唑(Scheme 14). 可见, 这种基于对称二叠氮化物制备不对称双三唑的合成方法, 因原料易得、简单易行而值得推广.

2.4 利用特殊试剂合成法

近年来, 利用一些特殊试剂合成不对称双三唑也有

Scheme 13

Scheme 14

报道. 例如, Kumar 课题组^[95,96]提出了一种利用格氏试剂丙二烯基溴化镁 **95** 来合成不对称双三唑化合物的方法, 其先是与叠氮化物发生串联反应得到 5-丁炔基三唑 **96**, 然后单三唑 **96** 再与另一种叠氮化物进行 Click 反应, 最终生成不对称的双三唑 **97** (Scheme 15). 在两步反应中均可引入糖基, 故可有效地控制目标化合物亲水性和亲脂性两者间的平衡, 从而有利于抗 HIV 药物的筛选.

Scheme 15

Shi 课题组^[97]在苯并三氮唑的基础上, 先使其与炔丙基醇反应, 再进一步与叠氮化合物发生 Click 反应, 合成了系列不对称双三唑化合物 (Scheme 16), 产物可望应用为过渡金属配体.

Scheme 16

3 结束语

总之, 为了获得功能性更强的化合物或材料, 目前人们越来越关注于对称或不对称的双-1,2,3-三唑化合物的合成, 特别是往往具有更佳效果的不对称双三唑. 事实上, 这种借助于 Click 反应, 将具有不同结构、不同功能基团的组分连接到一起, 以构建丰富多彩的化合物库

的合成研究, 已逐渐成为近年来的热点. 因此, 合成不对称双三唑的方法学探索, 在未来的研究中仍须继续得到足够的重视. 同时, 针对目前一些目标分子合成中路线繁琐等的不足, 如何通过巧妙设计和高效合成, 简洁地得到目标化合物, 从而拓展各种双-1,2,3-三唑化合物 (特别是功能性不对称双三唑) 在药物合成、离子识别、分子器件、化学生物学与表面活性剂合成等领域的应用, 也值得更进一步的研究.

References

- [1] Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- [2] Bongers, K. M.; Hoogendoorn, S.; van Koppen, C. J.; Timmers, C. M.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 85.
- [3] Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- [4] Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
- [5] Service, R. F. *Science* **2008**, *320*, 868.
- [6] Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Frechet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
- [7] Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620.
- [8] Xiong, X.-Q.; Chen, H.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1437 (in Chinese). (熊兴泉, 陈会新, 有机化学, **2013**, *33*, 1437.)
- [9] Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16212.
- [10] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- [11] Angell, Y.; Burgess, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649.
- [12] Kwon, M.; Jang, Y.; Yoon, S.; Yang, D.; Jeon, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1606.
- [13] Gonzalez, J.; Perez, V. M.; Jimenez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D.; Cuevas-Yanez, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3514.
- [14] Goyard, D.; Praly, J.-P.; Vidal, S. *Carbohydr. Res.* **2012**, *362*, 79.
- [15] Jurček, O.; Cametti, M.; Pontini, M.; Kolehmainen, E.; Rissanen, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4585.
- [16] Lei, M.; Song, W.-Z.; Zhan, Z.-J.; Chen, X.-W.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1854 (in Chinese). (雷鸣, 宋汪洋, 詹祖金, 陈小微, 王彦广, 有机化学, **2010**, *30*, 1854.)
- [17] Wang, Z.-X.; Zhao, Z.-G. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 89.
- [18] Huang, Y.-E.; Gard, G.-L.; Shreeve, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6951.
- [19] Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905.
- [20] Oladeinde, O. A.; Hong, S. Y.; Holland, R. J.; Maciag, A. E.

- Keefer, L. K.; Saavedra, J. E.; Nandurdikar, R. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4256.
- [21] Gaur, M.; Goel, M.; Sridhar, L.; Ashok, T. D. S.; Prabhakar, S.; Dureja, P.; Raghunathan, P.; Eswaran, S. V. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 283.
- [22] Huigens, R. W.; Rogers, S. A.; Steinhauer, A. T.; Melander, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 794.
- [23] Karuturi, R.; Al-Horani, R. A.; Mehta, S. C.; Gailani, D.; Desai, U. R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2415.
- [24] Jurásek, M.; Džubák, P.; Sedláček, D.; Dvořák, H.; Hajdúch, M.; Bartůňek, P.; Drašar, P. *Steroids* **2013**, *78*, 356.
- [25] Camp, C.; Dorbes, S.; Picard, C.; Benoist, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1979.
- [26] Hung, H.-C.; Cheng, C.-W.; Ho, I.-T.; Chung, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 302.
- [27] Hung, H.-C.; Cheng, C.-W.; Wang, Y.-Y.; Chen, Y.-J.; Chung, W.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6360.
- [28] Huang, H.-J.; Fang, H.-Y.; Chir, J.-L.; Wu, A.-T. *Luminescence* **2011**, *26*, 518.
- [29] Li, C.; Tang, J.; Xie, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7935.
- [30] Romero, T.; Orenes, R. A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Organometallics* **2013**, *32*, 5740.
- [31] Wei, P.-F.; Yan, X.-Z.; Li, J.-Y.; Ma, Y.-J.; Yao, Y.; Huang, F.-H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9179.
- [32] Ol'shevskaya, V. A.; Makarenkov, A. V.; Kononova, E. G.; Petrovskii, P. V.; Verbitskiy, E. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N.; Hey-Hawkins, E.; Kalinin, V. N. *Polyhedron* **2012**, *42*, 302.
- [33] Zhang, X. J.; Li, H. Y.; You, L. F.; Tang, Y.; Hsung, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437.
- [34] Sarmiento-Sánchez, J. I.; Ochoa-Teran, A.; Rivero, I. A. *ARKIVOC* **2011**, 177.
- [35] Scott, S. O.; Gavey, E. L.; Lind, S. J.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12117.
- [36] Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Organometallics* **2011**, *30*, 6017.
- [37] Schweinfurth, D.; Büttner, N.; Hohloch, S.; Deibel, N.; Klein, J.; Sarkar, B. *Organometallics* **2013**, *32*, 5834.
- [38] Singh, N.; Metla, B. P. R.; Elias, A. J. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *717*, 99.
- [39] Li, Y.-J.; Huffman, J. C.; Flood, A. H. *Chem. Commun.* **2007**, 2692.
- [40] Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 5430.
- [41] Mulla, K.; Shaik, H.; Thompson, D. W.; Zhao, Y. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4532.
- [42] Li, C.; Henry, E.; Mani, N. K.; Tang, J.; Brochon, J. C.; Deprez, E.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2395.
- [43] Ruan, Y.-B.; Yu, Y.-H.; Li, C.; Bogliotti, N.; Tang, J.; Xie, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4603.
- [44] Brombosz, S. M.; Appleton, A. L.; Zappas, A. J.; Bunz, U. H. F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1419.
- [45] Shi, W.-J.; Liu, J.-Y.; Ng, D. K. P. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 196.
- [46] Zhou, M.-Z.; Zhang, X.; Bai, M.-F.; Shen, D.-W.; Xu, B.-G.; Kao, J.; Ge, X.; Achilefu, X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6756.
- [47] Wei, J.-J.; Jin, L.; Wan, K.; Zhou, C.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 229.
- [48] Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848.
- [49] Hemamalini, A.; Das, T. M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2419.
- [50] Xu, H.-R.; Li, K.; Liu, Q.; Wu, T.-M.; Wang, M.-Q.; Hou, J.-T.; Huang, Z.; Xie, Y.-M.; Yu, X.-Q. *Analyst* **2013**, 2329.
- [51] White, N. G.; Beer, P. D. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1326.
- [52] Mohammed, A. I.; Abboud, Z. H.; Alghanimi, A. H. O. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5081.
- [53] Mekni, N.; Baklouti, A. J. *Soc. Chim. Tunisie* **2009**, *11*, 15.
- [54] Jervis, P. J.; Moulis, M.; Jukes, J. P.; Ghabbane, H.; Cox, L. R.; Cerundolo, V.; Besra, G. S. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 152.
- [55] Bedard, A.-C.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19976.
- [56] Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611.
- [57] Lal, K.; Kumar, A.; Pavan, M. S.; Kaushik, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4353.
- [58] Singh, M. K.; Tilak, R.; Nath, G.; Awasthi, S. K.; Agarwal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 635.
- [59] Skarpos, H.; Osipov, S. N.; Vorob'eva, D. V.; Odinets, I. L.; Lork, E.; Roeschenthaler, G.-V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2361.
- [60] Pereira, G. R.; Santos, L. J.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; de Freitas, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1022.
- [61] Rajesh, R.; Periyasami, G.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1896.
- [62] Megiatto, J. D.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12872.
- [63] Mames, I.; Wawrzyniak, U. E.; Woźny, M.; Bilewicz, R.; Korybut-Daszkiewicz, B. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 2382.
- [64] Mekni, N. H.; Baklouti, A. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1727.
- [65] Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6877.
- [66] Lin, H. N.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13998.
- [67] Krim, J.; Taourite, M.; Engels, J. W. *Molecules* **2012**, *17*, 179.
- [68] Huo, J.-P.; Lv, M.-X.; Wang, Z.-Y.; Li, Y.-Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2411.
- [69] Mao, C.-X.; Wang, Z.-Y.; Tan, Y.-H.; Xue, F.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1377 (in Chinese).
(毛超旭, 汪朝阳, 谭越河, 薛福玲, 有机化学, **2011**, *31*, 1377.)
- [70] Mo, Y.-Q.; Wang, Z.-Y.; Mei, W.-J.; Fu, J.-H.; Tan, Y.-H.; Luo, S.-H. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 443.
- [71] Luo, S.-H.; Wang, Q.-F.; Wang, Z.-Y.; Peng, P. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2513.
- [72] Tan, Y.-H.; Li, J.-X.; Xue, F.-L.; Qi, J.; Wang, Z.-Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2827.
- [73] Huo, J. P.; Luo, J. C.; Wu, W.; Xiong, J. F.; Mo, G. Z.; Wang, Z. Y. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 11850.
- [74] Kumar, K.; Sagar, S.; Esau, L.; Kaur, M.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 153.
- [75] Kumar, K.; Carrere-Kremer, S.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1492.
- [76] Midya, G. C.; Paladhi, S.; Bhowmik, S.; Saha, S.; Dash, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3057.
- [77] Elamari, H.; Jlalía, I.; Louet, C.; Herscovici, J.; Meganem, F.; Girard, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1179.
- [78] Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 658.
- [79] Elamari, H.; Slimi, R.; Chabot, G. G.; Quentin, L.; Scherman, D.; Girard, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 360.
- [80] Isaacman, M. J.; Corigliano, E. M.; Theogarajan, L. S. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 2996.
- [81] Zhou, Q. H.; Gui, J. H.; Pan, C.-M.; Albane, E.; Cheng, X.; Suh, E. M.; Grasso, L.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12994.
- [82] Sapsford, K. E.; Algar, W. R.; Berti, L.; Gemmill, K. B.; Casey, B. J.; Oh, E.; Stewart, M. H.; Medintz, I. L. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1904.
- [83] Beal, D. M.; Albrow, V. E.; Burslem, G.; Hitchen, L.; Fernandes, C.; Laphorn, C.; Roberts, L. R.; Selby, M. D.; Jones, L. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 548.

- [84] Aucagne, V.; Leigh, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505.
- [85] Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10573.
- [86] Aizpurua, J. M.; Azcune, I.; Fratila, R. M.; Balentova, E.; Sagartzazu-Aizpurua, M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1584.
- [87] Doak, B. C.; Scanlon, M. J.; Simpson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 537.
- [88] Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Reddy, C. R.; Prabhakar, S.; Markandeya, N.; Srivastava, H. K.; Sastry, G. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5498.
- [89] Kovalovs, A.; Novosjolova, I.; Bizdena, E.; Bizane, I.; Skardziute, L.; Kazlauskas, K.; Jursenas, S.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 850.
- [90] Potewar, T. M.; Petrova, K. T.; Barros, M. T. *Carbohydr. Res.* **2013**, *79*, 60.
- [91] Westermann, B.; Dörner, S.; Brauch, S.; Schaks, A.; Heinke, R.; Stark, S.; van Delft, F. L.; van Berkel, S. S. *Carbohydr. Res.* **2013**, *371*, 61.
- [92] Yuan, Z.; Kuang, G.-C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2590.
- [93] Guiard, J.; Fiege, B.; Kitov, P. I.; Peters, T.; Bundle, D. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7438.
- [94] Wang, Z.-Y.; Tan Y.-H.; Huo, J.-P.; Qi, J.; Li, D. In *12th International Symposium for Chinese Organic Chemists*, Eds.: Zhai, H.-B.; Wang, W., Lanzhou University, Lanzhou, **2012**, pp. 27.
- [95] Banday, A. H.; Arora, B. S.; Alam, M. S.; Kumar, H. M. S. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 2368.
- [96] Arora, B. S.; Shafi, S.; Singh, S.; Ismail, T.; Kumar, H. M. S. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 139.
- [97] Yan, W.-M.; Wang, Q.-Y.; Chen, Y.-F.; Petersen, J. L.; Shi, X.-D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3308.

(Li, L. T.)