氧化腈无铜点击反应构建氮氧杂环的研究进展

韩 骞 易 超 熊兴泉*

(华侨大学材料科学与工程学院 福建省高校功能材料重点实验室 厦门 361021)

摘要 点击化学(Click chemistry)自从2001年被 Sharpless 提出之后,得到了飞速的发展.而 Cu(I)催化的叠氮-炔之间的环加成(Cue-AAC)反应作为点击反应的典型代表,已广泛地应用于新材料的制备、药物的合成以及催化剂载体之中.但是在反应过程中使用 Cu(I)催化剂,导致产品易被金属铜盐污染,从而使该反应在生物医药等应用领域受到限制.基于氧化腈的点击反应作为一类新型的点击反应,其不仅仅可以与炔、烯进行 1,3-偶极环加成反应,还可以与腈反应.由于该反应不需要铜金属催化以及有良好的立体选择性和区域选择性等的优点,常被应用于药物的制备以及一些特定结构生物活性化合物的合成中.对基于氧化腈的点击反应最新进展进行综述.

关键词 点击化学; 氧化腈; 炔; 烯; 腈; 无铜催化

Construction of Nitrogen-Oxygen-Heterocycles via Copper-Free Click Reactions of Nitrile Oxides

Han, Qian Yi, Chao Xiong, Xingquan*

(College of Materials Science and Engineering, Huaqiao University, Key Laboratory for Functional Materials of Fujian Higher Education, Xiamen 361021)

Abstract Click chemistry has been developed rapidly, which was initially proposed by Sharpless and co-workers since 2001. As the representative of click chemistry, the Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (Cue-AAC) reaction has been applied widely for the preparation of new materials, drugs and catalyst carriers. The copper metal contamination in the final products is a major concern because of the use of copper salts catalytic system. These drawbacks counteract their applications in the fields of biomedicine and pharmaceuticals. Click reactions based on nitrile oxides with the feature of copper-free catalysis, not only can produce isoxazoles and isoxazolines by reacting with nitrile oxides and alkynes/alkenes, but also can synthesize oxadiazoles from nitrile oxides and nitriles. Copper-free nitrile oxides click reactions have good region- and stereo-selective properties and have been applied to the synthesis of drugs and bioactive compounds with particular structures. The new progress of click reactions based on nitrile oxide is reviewed.

Keywords click chemistry; nitrile oxides; alkynes; alkenes; nitriles; copper-free catalysis

叠氮-炔环加成反应早在 19 世纪就已被发现^[1], 但是对它的进一步研究却是起始于 20 世纪 60 年代^[2]. 从化学热力学和动力学角度看, 叠氮-炔环加成反应是一个反应速度慢(12~24 h)、反应选择性差的热反应(存在有 1,4 和 1,5 两种双取代三氮唑产物). 然而, 随着对这个反应的进一步研究发现, 在反应体系中加入适量的 Cu(I)催化剂可以大大加快反应的进行, 并且可以明显

提高该反应的区域选择性^[3,4]. 经典的点击反应主要指 Cu(I)催化的叠氮-炔 1,3-偶极环加成(Cue-AAC)^[5~7] (Eq. 1). 到目前为止, Cue-AAC 反应已经被广泛应用于药物制备^[8,9]、核苷衍生物的制备^[10]、聚合物化学^[11~13]以及超分子材料^[14~16]等领域.

* E-mail: xxqluli@hqu.edu.cn

Received November 26, 2013; revised January 11, 2014; published online February 10, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21004024), the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2011J01046), the Program for New Century Excellent Talents in Fujian Province (No. 2012FJ-NCET-ZR03), the University Distinguished Young Research Talent Training Program of Fujian Province (No. 11FJPY02) and the Promotion Program for Young and Middle-aged Teacher in Science and Technology Research of Huaqiao University (No. ZQN-YX103).

国家自然科学基金(No. 21004024)、福建省自然科学基金(No. 2011J01046)、福建省“高校新世纪优秀人才支持计划”(No. 2012FJ-NCET-ZR03)、福建省“高校杰出青年科研人才培养计划”(No. 11FJPY02)以及“华侨大学中青年教师科研提升资助计划”(No. ZQN-YX103)资助项目.

虽然 Cue-AAC 反应一直被视为点击化学中的经典反应,但是其也有不完美的地方.其中,主要原因是在反应过程中需要使用 Cu(I)作为催化剂.因此,产物中残留的铜离子的积累会对活体细胞产生毒性也就成了不可避免的问题,它可以引起细胞中 DNA 的降解与多糖和蛋白质的变性^[17,18].除此之外,铜离子还会对聚合物材料性能造成明显的影响,导致其性能的下降^[19,20].所以铜离子的存在在一定程度上阻碍了 Cue-AAC 反应的应用与发展.

近年来,随着对氧化腈化学的深入研究,发现无铜条件下进行的氧化腈与有机炔、氧化腈与有机烯以及氧化腈与有机腈之间高效、绿色的反应不仅符合点击反应的特点,而且从根本上解决了重金属污染的问题^[21] (Scheme 1).

Scheme 1

相对于叠氮与炔之间的 Cue-AAC 反应,上述基于氧化腈的点击反应具有以下优点:

第一,氧化腈的制备容易,来源广泛.而从目前报道的情况来看,氧化腈这种活泼的偶极子可以通过肟,氯代肟和硝基化合物通过原位法制得(Scheme 2)^[22,23].

Scheme 2

第二,通过对氧化腈与炔烃环加成反应动力学常数理论计算和实际试验观察数据表明^[24,25],其动力学活性相较于叠氮与炔环加成反应要高得多.实际上,氧化腈

与炔的环加成反应可以在无铜催化的条件下就能直接形成异噁唑环.

第三,氧化腈与单取代炔烃反应形成的物质是 3,5-二取代加成物.这表明其具有良好的区域选择性.

第四,异噁唑环、异噁唑啉环作为重要的氮杂环结构,是许多天然产物分子中不可缺少的部分,同时也存在于部分药物分子中.

1 在生物化学和药物化学中氧化腈环加成反应的应用

1.1 氧化腈与炔在生物化学与药物化学中的应用

在生物制药方面,异噁唑核苷类似物作为一种有着抗病毒和抗癌潜质的药物被现代科学家广泛的研究.研究发现,异噁唑核苷类似物的糖环构象决定着其能否与靶聚合酶相互结合产生独特地生物功能^[26].因此,在此类化合物的修饰过程中应该首选高效并有着良好的区域选择性和立体选择性的反应.研究表明,虽然合成异噁唑的方法有很多种^[27~36],但是氧化腈与炔烃的环加成反应是较为直接的一种.随着对该反应研究的不断深入,氧化腈与炔的点击反应已经在生物化学与药物化学领域得到广泛应用.

2011 年, Van Delft 和他的同事^[37]研究发现,通过使用双(三氟乙酰氧基)碘苯(PIFA)作为氧化剂能使肟瞬间转化为氧化腈,而后生成的氧化腈再与炔烃反应生成异噁唑环(Scheme 3).结果表明,该合成策略有着完全的区域选择性、高产率和低毒性的特点.作者通过氧化腈与炔的点击反应成功的对核苷进行修饰,还顺利的将两个核苷通过异噁唑环连接到了一起.这为核苷的标记与修饰提供一种新的方法.

Scheme 3

目前, 化学修饰的寡核苷酸已经在治疗性药物领域和染色体的研究工具领域得到了应用. 随着相关研究的不断发展, DNA 的化学修饰方法层出不穷. 然而, 相对化学性质较活泼的 RNA, 对其进行化学修饰是一个大的挑战. 在 2010 年, Singh 等^[38]报道了关于采用点击反应在固相上修饰核糖和 2'-甲氧基寡核糖核苷酸(Eqs. 2, 3). 同时, 提出了一系列的模型反应, 用于说明在无铜条件下固相氧化腈与炔的点击反应是一种方便、快捷的修饰各种核苷和 2'-甲氧基寡核糖核苷酸的方法. 因此, 这也为高密度功能化 RNA 化合物的提供了可能.

2013 年, Turks 等^[39]报道了一种合成新型的 3,5-双取代异噁唑-碳水化合物缀合物的方法(Scheme 4). 作者通过 1,2:5,6-*O*-双异丙叉-*D*-呋喃葡萄糖的 3-脱氧-3-*C*-甲基硝基衍生物作为氧化腈的前体与相应的炔类衍

Scheme 4

物生成 3,5-双取代异噁唑-碳水化合物缀合物. 该工作首次将异噁唑直接连接到呋喃糖 C(3)位置上. 与以前以脒作为氧化腈前体来合成异噁唑环的文献相比, 本文是以硝基亚甲基衍生物作为氧化腈的前体来与炔修饰过的化合物连接到一起.

1.2 氧化腈与烯烃在生物化学与药物化学中的应用

异噁唑啉杂环作为氧化腈和烯烃环加成的产物, 有着明显的生物活性, 具有抗真菌^[40]、抗细菌^[41]等特性, 在有机化学和药物化学中有着重要的地位. 例如, Majumder 等^[42]报道了一种由简单的 3-吡啶甲醛衍生物通过氧化腈的 1,3-偶极环加成反应合成稠环硫代吡喃吡啶衍生物的方法(Scheme 5). 由于在此之前合成苯并吡喃等的方法比较少, 而那些含有硫的苯并吡喃类似物的合成就更为罕见了. 该合成方法首次报导使用分子内 1,3-偶极环加成反应合成四氢异噁唑和二氢异噁唑稠环噻喃吡啶类化合物.

Fülöp 等^[43]利用氧化腈与不饱和的双环胺内酯 1,3-偶极环加成反应具有的区域选择性和立体选择性的特点, 制备了具有特定结构的高功能化的 β -氨基环己烷羧酸乙酯衍生物, 而后通过异噁唑啉环的还原开环反应, 得到相应 β -羟基胺的衍生物(Scheme 6). 这种方法有望成为制备特殊结构的 β -氨基酸的策略.

Scheme 5

Scheme 6

2012 年, Chittimalla 课题组^[44]提出通过氯化肟原位生成氧化肟, 再与 MOB (masked *o*-benzoquinone) 之间的 1,3-环加成反应, 在温和的反应条件下制备出了 MOB 功能化的 **1** 和 **2** 两种异噁唑, 并且首次合成了化合物 **3** 这种异噁唑(Scheme 7).

2013 年, Quadrelli 课题组^[45]通过硝羰基中间体合成了含有喹啉基团的非核酸异噁唑啉糖环化合物, 而且通过嘌呤杂环的线性结构获得了一些鸟嘌呤衍生物, 并初步测试了鸟嘌呤衍生物抑菌活性, 包括 HBV, PTV 和 Flu A virus H1N1 (Scheme 8). 研究发现化合物 **4** 和 **5** 两种化合物对 Flu A virus H1N1 有很好的抗病毒活性.

1.3 氧化肟与肟在生物化学与药物化学中的应用

在 2012 年, Kumar 等^[46]应用多组份体系的多米诺反应和环加成反应构建新型杂环, 并成功合成了对映体 1,2,4-噁二唑化合物(Eq. 4). 结果表明, 该物质表现出了

对结核杆菌 H37Rv (MTB) 和多重耐药性的结核分枝杆菌(MDR-TB)的优异体外抗菌活性的特点. 这项研究证明了噁二唑衍生物能作为肺结核的干预治疗性药物.

吡喃的衍生物因为它重要的生物活性和药物特性, 使得其在天然产物和有机化学中占据着重要地位. 2013 年, Kumar 等^[47]在乙醇钠存在条件下用 1-[(4-氯苯基)硫烷基]丙酮、丙二腈和芳香甲醛高效的合成了腈功能化的

Scheme 7

Scheme 8

4H-吡喃衍生物, 而后再将其与氧化腈发生 1,3-偶极环加成反应, 简单高效地制备出相应的 1,2,4-噁二唑衍生物(Scheme 9).

Scheme 9

2 在自组装和高分子化学中的应用

在 高分子化学中, 点击反应不仅可用于修饰聚合物, 同时它也用于聚合物主链的增长. 与传统方式相比, 点击反应具有更好的空间选择性和区域选择性, 它可以用于特殊聚合物的设计, 同时也可用于自组装结构, 还可以控制聚合物的功能化程度. 但由于 Cue-AAC 反应的局限性, 科研人员在新型的点击反应中寻找其他合适的 1,3-偶极化合物以改善其合成过程. 其中, 无铜催化的氧化腈与炔、烯、腈的点击反应无疑是最合适的选择.

2.1 氧化腈在自组装体系中的应用

聚轮烷是一种通过机械连接形成的新型聚合物结构. 它有着独特地物理性能、化学性能、机械性能和流变性能. 许多聚轮烷的制备中都包含有作为轮环部件的环糊精(cyclodextrin, CD)和冠醚, 除此之外还有作为骨架材料的线性聚合物. 在构造这些复杂结构的超分子体系的时候, 需要在反应过程中反应活性高、选择性好. 为了克服 Cue-AAC 反应的缺陷, Takata 等^[48]提出了应用氧化腈与炔烃点击反应代替原有的 Cue-AAC 反应. 结果表明, 氧化腈与炔烃点击反应具有反应活性高、反应选择性好以及反应过程中无需过渡金属离子催化的特点. 同时, Takata 还通过稳定或不稳定的双端氧化腈与二乙炔基功能化的[2]和[3]轮烷之间进行点击反应, 从而形成具有明确结构的主链型聚轮烷化合物.

在这个过程中, 氯化脒在含有 4 Å 分子筛和二氯乙烷的体系中脱去一份子氯化氢形成氧化腈. 然后再与轮烷上的炔烃反应, 形成最终的聚轮烷(Eq. 5).

聚轮烷可以通过准聚轮烷(pseudopolyrotaxane, PPRX)与带有大基团的封端剂相互结合而形成. 然而, 由于轮轴与轮之间存在一定的倾角, 导致了这种方法难以普及. 因此, 胺封端的聚合物长久以来一直作为 CD 和全甲基化的 PM α -CD (permethylated α -CD)准聚轮烷的封端剂. 然而, 随着氧化腈环加成点击反应的出现使这个领域得到了开拓和发展. 氧化腈环加成点击反应摆脱了封端反应的局限性, 为准聚轮烷提供了新的封端化合物, 同时由于氧化腈的环加成反应具有区域选择性的特点, 从而保证了加成位置的准确性.

2010 年, Takata 与他的同事^[49]报道了通过氧化腈与炔烃、烯烃和腈之间的点击反应对聚轮烷的轮轴进行封端反应(Scheme 10). 研究表明, 该类反应简单快捷、产率高. 反应后, 杂芳烃与[2]轮烷之间是通过 C—C 键连接的, 结构相较于传统的胺封端更加稳定.

同年, Takata 等^[50]报道了在无催化剂、无溶剂的条件下, 通过氧化腈与烯烃 1,3-偶极环加成反应来合成环糊精基聚轮烷(Scheme 11). 聚轮烷是通过末端为烯丙基的准聚轮烷与氧化腈在研钵中固相碾压反应而制得的. 首先用 PEG 与环糊精进行自组装形成相应的准聚轮烷, 然后再将动力学稳定的氧化腈与准聚轮烷, 放入研钵中在室温下进行固相合成, 形成相应的聚轮烷. 该反应具有以下优点: (1)反应无需催化剂; (2)反应没有副产物; (3)即使醇存在的情况下该反应也是化学选择反应; (4)每一个过程都不需要溶剂的参加; (5)成键方式为 C—C 键形式.

2013 年, Takata 等^[51]报道了一种通过氧化腈与末端炔修饰的假轮烷高效地合成了索烷, 包括二苯并-24-冠-8-醚(DB24C8)和二苯并-30-冠醚-10-醚(DB30C10) (Eq. 6). 在没有催化剂的条件下, 可以简单有效地合成[2]索烷.

Scheme 10

Scheme 11

随后, Takata 课题组^[52]通过无催化点击反应封端合成了由聚己内酯为轴、 α -环糊精为轮的聚轮烷(Eq. 7)。研究发现, 聚轮烷的产率和覆盖范围的比率对于反应时间、聚酯的分子量、聚酯结构和所用溶剂有着高度的依赖。从热性能上研究发现, α -环糊精能抑制聚酯的结晶行为。

2.2 氧化腈在分子合成与功能化方面的应用

氧化腈不仅仅可以应用于自组装体系, 还可以通过双端含有氧化腈的化合物进行聚环加成反应, 形成相应的聚合物。早在 1968 年就有氧化腈与烯烃环加成反应形成聚合物的报道^[53]。而后 1971 年又有氧化腈与炔环加成形成聚合物相关的报道^[54], 但由于受到当时历史条件的局限, 所以当时很少有人意识到这个反应潜在的价值。然而, 随着近几年点击化学的发展, 人们的眼光再

次回落到这种快速、高选择性和无金属离子催化的反应上, 所以采用该反应制备的聚合物也具有相应的优势, 例如聚合物具有细胞毒性小、材料结构整齐并具有一定的可设计性等优点。

Takata 等^[21,55,56]分别在 2008, 2009, 2010 年报道了氧化腈化合物在聚合物合成中的应用。通过同源双端基氧化腈与双功能化的炔烃、烯烃和腈通过 1,3-偶极环加成点击反应, 制备出相应的聚异噁唑、聚异噁唑啉以及聚噁二唑(表 1)。概括来说该类聚合反应具有以下优点: (1) 反应材料没有爆炸危险; (2) 1,3-偶极子和亲偶极子的多样化; (3) 形成的键为 C—C 键, 键合更为牢固; (4) 操作简单; (5) 无催化剂参与反应。这些特点使得聚合物材料的制备变得更为容易, 结构更为明确, 从而使其物理、化学性能均有所提高。

在 2012 年, Koyama 等^[57]报道了一种级联功能化技术, 这种级联功能化是基于该组以前工作的基础之上而发现的. 该组合成了 2-(环氧丙氧基)-1-萘并氧化脒与 2-[5-(乙氧羰基)戊氧基]-1-萘并氧化脒, 这两种双功能化分子作为级联功能化试剂(Eq. 8). 首先双功能化分子上的氧化脒与聚合物链上的炔、烯和脒发生环加成反应, 形成相应的环系, 而后再由亲电试剂与环氧基和酯基发生亲电加成, 从而完成最终反应. 文中作者分别应用上述两种试剂对聚丙烯脒、丁腈橡胶和天然橡胶进行修饰, 获得了相应的反应产物. 同时作者还观察到了这两种试剂与天然橡胶、丁腈橡胶和三元乙丙橡胶可以在无溶剂条件下进行固相反应, 而且反应产率较高. 最后作者还

应用 *N,N*-二乙基己二胺作为亲电试剂与表面修饰有环氧基团的天然橡胶进行亲电加成反应, 从而达到交联剂的作用, 使天然橡胶形成体型网状结构, 虽然从结构上来看, 这种体型橡胶相较于通用硫化橡胶有着更强的键合方式, 但是最终形成的材料力学性能不佳, 所以这个方向还是有这很大的发展前景.

2013 年, Boons 课题组^[58]通过 4-乙烯基苯甲醛(VBA)和 1-氯甲基-4-乙烯基苯(VBC)可逆加成-断裂链转移共聚制备出了带有叠氮、肟和硝酮的聚合物, 在高价碘试剂作用下肟将转化为变为氧化脒, 通过 SPAAC 和 SPANOC (strain-promoted alkyne-nitrile oxide cycloaddition)反应使聚合物上的叠氮和氧化脒基团与功能化

表 1 氧化腈与不饱和烃类制备聚合物

Table 1 Synthesis of functional polymers via nitrile oxides and unsaturated hydrocarbon compounds

偶极子	亲偶极子	产物
$R =$

二苯基环辛炔反应, 从而生成侧挂功能性基团的聚合物 (Scheme 12).

2013 年, Wu 等^[59]采用聚苯乙烯负载的乙烯腈与氧化腈之间的 1,3-偶极反应制备 3-取代吡啶, 而后再在叔丁醇钾的条件下将 3-取代吡啶从聚合物上解离下来. 该方法具有操作简单、产率较高和粗产物纯度高等优点 (Scheme 13).

2013 年, Takata 课题组^[60]发展了一种应用氧化腈在

无催化剂条件下将带有标记酮的支链双功能化分子接枝到不饱和碳链共聚物上的方法. 在存在亲核试剂的条件下, 米氏酸加热后形成的烯酮可以与亲核试剂加成得到相应修饰的支状化聚合物; 而没有亲核试剂存在条件下, 米氏酸加热形成的烯酮可以自行反应形成如图所示的四元环结构 (Scheme 14). 研究表明, 在无催化剂的条件下可高效将 PEG 接枝到不饱和聚合物 EPDM 和 PAN 之上, 而且成功将修饰有该米氏酸的 PAN 和 NB 的交联

Scheme 12

Scheme 13

在一起。

3 氧化脒其他领域的研究

生物分子在材料表面的特定检测是仿生材料和芯片技术发展过程中一个大的挑战。首先,这种材料需要一个特定性很强的组件,而这个组件需要有良好的定向分子识别功能。经过改性的生物分子可以通过共价键的方式来实现特定材料对分子的定向识别。共价键固定生

物分子可以看作是一种特殊的生物标记形式,同时它也是对材料的一种修饰。大多数的生物分子都具有复杂的结构,所以要求这些化学结合反应不能受靶向分子官能团的影响,同时也不能受到细胞环境的影响。研究表明,基于氧化脒无金属催化的点击反应是一个理想的选择。Gutsmiedlet 等^[61]通过降冰片烯修饰的 DNA 衍生物与氧化脒的环加成反应展示了其在这个领域潜在的优势。在这之后,Heaney 等^[62,63]通过炔烃和环辛炔修饰的

Scheme 14

树脂基与氧化脒修饰的 DNA 进行生物分子识别. 值得一提的是, 氧化脒与叠氮的化学正交性, 已经通过杂双功能化的交联剂和聚合物得以证明, 因此扩大了这两种功能化基团的应用范围^[64-66].

Ravoo 等^[67]发现了一种在温和条件下快速有效地选择性固定方法. 这种方法的载体是用十一烷基叠氮修饰玻璃, 并用微接触 SPAAC 反应(μ C-SPAAC)让玻璃表面的叠氮与环辛炔肟反应将脒基团修饰在玻璃表面. 当被检测物质中含有二乙酰氧基碘苯(diacetoxy iodobenzene, BID)时, 脒基团会生成氧化脒, 就可以与一些不饱和烃类化合物(如烯烃、炔烃、环炔等)在室温条件下反应生成相应的氮杂环化合物, 从而可将相应的生物分子结合到探针模版上达到检测的目的; 当被检测物质中不含有 BID 这类高碘试剂, 脒就不会变为氧化脒, 只有叠氮与相应的环炔发生 SPAAC 反应, 从而达到对环炔进行检测的目的(Scheme 15). 结果表明, 这一技术可以使玻璃表面具备两种不同的修饰基团, 而这两种基团在不同的条件又会与不同的试剂进行反应, 以达到其对特殊修饰的生物分子进行特定区域的识别的功能.

另外, 氧化脒的点击反应不仅仅可以应用在生物分子识别领域, 还可以应用于一些含有不饱和键的碳材料

的修饰方面. 2011 年, Minakata 等^[68]报道应用叔丁基次碘酸使脒氧化为氧化脒, 然后再温和的条件下与富勒烯表面的不饱和键进行环加成, 从而接入一个修饰基团. 虽然该工作只对富勒烯上进行简单的甲基和苯基的修饰, 但这是一个良好的开端, 预示氧化脒的点击反应在纳米材料的改性与功能化方面将有许多潜在的应用(Eq. 9).

4 结论与展望

综上所述, 基于氧化脒的点击反应作为点击化学的新成员, 其已经在生物化学、药物化学、聚合物化学、超分子化学以及在生物分子识别等领域得到了一定的应用. 相较于 Cue-AAC 反应, 基于氧化脒的点击反应不仅具有无需金属铜盐作催化剂, 整个合成过程绿色等优

Scheme 15

点, 而且具有原料制备相对简单、活性更高、良好的区域选择性等特点. 另外, 氧化腈不仅可以与炔烃反应, 还可与烯烃、腈反应形成相应的含氮杂环化合物. 其中, 最重要的是该类反应条件温和、无催化剂、保证了反应产物中无重金属污染, 这对于生物制药领域来说是至关重要的. 然而, 就目前的研究情况来看, 基于氧化腈的点击反应的应用范围相对 Cue-AAC 反应要小. 另外, 有些基于氧化腈的点击反应的速度和效率有待进一步提高. 因此, 进一步发展新型、高效、绿色以及原子经济性高的基于氧化腈的点击反应是未来发展趋势之一.

References

- [1] Michael, A.; Luehn, F.; Higbee, H. H. *Am. Chem. J.* **1898**, *20*, 377.
- [2] Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
- [3] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- [4] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057.
- [5] Morten, M.; Christian, W. T. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- [6] Wang, Q.; Hawker, C. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2568.
- [7] Xiong, X. Q.; Cai, L.; Tang, Z. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1410 (in Chinese).
(熊兴泉, 蔡雷, 唐忠科, 有机化学, **2012**, *32*, 1410.)
- [8] Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252.
- [9] Aragao-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475.
- [10] Cao, J.; Huang, X. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 526.
- [11] Meldal, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1016.
- [12] Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338.
- [13] Lutz, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- [14] Chow, H. F.; Lau, K.-N.; Ke, Z.; Liang, Y.; Lo, C.-M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3437.
- [15] Hua, Y.; Flood, A. H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1262.
- [16] Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620.
- [17] Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
- [18] Brewer, J. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 319.
- [19] Ornelas, C.; Aranzaes, J. R.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 872.
- [20] Hong, J.; Luo, Q.; Shah, B. K. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 2960.
- [21] Lee, Y. G.; Yonekawa, M.; Koyama, Y.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 420.
- [22] Vaidya, V. V.; Wankhede, K. S.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3856.
- [23] Bigdeli, M. A.; Halimehjani, A. Z.; Mohammadipour, M.; Sagharichi, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 926.
- [24] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- [25] Sanders, B. C.; Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbua, N. E.; Arumugam, S.; Guo, J.; Boltje, T. J.; Popik, V. V.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 949.
- [26] Li, H. M. *M.S. Thesis*, Jilin University, Jilin, **2012** (in Chinese).
(李洪明, 硕士学位论文, 吉林大学, 吉林, **2012**.)
- [27] Claisen, L.; Lowman, O. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 784.
- [28] Kumar, A.; Maruya, R. A.; Sharma, S.; Ahmad, P.; Singh, A. B.; Tamrakar, A. K.; Srivastava, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5285.
- [29] Wang, Y. G.; Xu, W. M.; Huang, X. *Synthesis* **2007**, 28.
- [30] Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**, 777.
- [31] Mazzei, M.; Balbi, A.; Sottofattori, E.; Garzoglio, R.; Montis, A. D.; Corrias, S.; Colla, P. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 669.
- [32] Yokoyama, M.; Tsujiand, K.; Kushida, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 67.
- [33] Zen, S.; Harada, K.; Nakamura, H.; Iitaka, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2881.
- [34] Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3982.
- [35] Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.
- [36] Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
- [37] Jawalekar, A. M.; Reubsact, E.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Delft, F. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198.
- [38] Singh, I.; Heaney, F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 451.
- [39] Luginina, J.; Rjabovs, V.; Belyakov, S.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5328.
- [40] Basappa; Sadashiva, M. P.; Mantelingu, K.; Swamy, S. N.; Rangappa, K. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4539.
- [41] Pirrung, M. C.; Tume, L. N.; Raetz, C. R. H.; Jackman, J. E.; Snehalatha, K.; McClerren, A. L.; Fierke, C. A.; Gantt, S. L.; Rusche, K. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359.
- [42] Majumder, S.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 762.
- [43] Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9942.
- [44] Chittimalla, S. K.; Kuppusamy, R.; Thiagarajan, K.; Bandi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *13*, 2715.
- [45] Quadrelli, P.; Mella, M.; Legnani, L.; Al-Saad, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *13*, 4655.
- [46] Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 416.
- [47] Kumar, R. S.; Ramar, A.; Perumal, S.; Almansour, A. I.; Arumugam, N.; Ali, M. A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2763.
- [48] Lee, Y. G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4070.
- [49] Matsumura, T.; Ishiwari, F.; Koyama, Y.; Takata, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3828.
- [50] Jang, K.; Miura, K.; Koyama, Y.; Takata, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3088.
- [51] Yuki, T.; Koyama, Y.; Matsumura, T.; Takata, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4438.
- [52] Iguchi, H.; Uchida, S.; Koyama, Y.; Takata, T. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 527.
- [53] Iwakura, Y.; Shiraishi, S.; Akiyama, M.; Yuyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1648.
- [54] Iwakura, Y.; Uno, K.; Hong, S.-J.; Hongu, T. *Polym. J.* **1971**, *2*, 36.
- [55] Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 918.
- [56] Lee, Y. G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Takata, T. *Macromolecule* **2009**, *42*, 7709.
- [57] Koyama, Y.; Miura, K.; Cheawchan, S.; Seo, A.; Takata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10304.
- [58] Ledin, H. H.; Kolishetti, N.; Boons, G. J. *Macromolecules* **2013**, *46*, 7759.
- [59] Wu, G.-J.; Sheng, S.-R.; Li, D.; Xu, L.-F.; Huang, Z.-Z. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3034.
- [60] Cheawchan, S.; Koyama, Y.; Uchida, S.; Takata, T. *Polymer* **2013**, *54*, 4501.
- [61] Gutsmedl, K.; Wirges, C. T.; Ehmke, V.; Carell, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2405.
- [62] Singh, I.; Vyle, J. S.; Heaney, F. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 3276.

- [63] Singh, I.; Heaney, F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2706.
- [64] Gutsmedl, K.; Fazio, D.; Carell, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6877.
- [65] Singh, I.; Zarafshani, Z.; Heaney, F.; Lutz, J. F. *Polym. Chem.* **2011**, 2, 372.
- [66] Sanders, B. C.; Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbua, N. E.; Arumugam, S.; Guo, J.; Boltje, T. J.; Popik, V. V.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 949.
- [67] Wendeln, C.; Singh, I.; Rinnen, S.; Schulz, C.; Arlinghaus, H. F.; Burley, G. A.; Ravoo, B. J. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2479.
- [68] Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966.

(Cheng, F.)