通过环化反应构建多取代咪唑的最新研究进展

赵咪娜* 杨梓墨 杨得锁

(宝鸡文理学院化学化工学院 陕西省植物化学重点实验室 陕西宝鸡 21013)

摘要 咪唑是一类非常重要的五元含氮杂环化合物, 在有机合成化学中具有广泛的用途, 其广泛存在于天然产物、应用药物和材料等领域中, 而且也是一类重要的有机合成中间体, 因此合成咪唑的方法也倍受人们的关注. 归纳总结了通过环化反应构建多取代咪唑的最新研究进展, 主要介绍了以肟酯、2*H*-氮杂环丙烯、酮类化合物、2-氨基吡啶、叠氮化合物、三唑类化合物、炔类化合物、异硫氰酸酯、芳胺类化合物、脒类化合物和腈类化合物等作为起始原料合成咪唑类化合物的方法及研究进展, 并展望了它的发展前景.

关键词 咪唑; 环化; 合成; 研究进展

Recent Progress in Synthesis of Polysubstituted Imidazoles by Cyclization Reaction

Zhao, Mina* Yang, Zimo Yang, Desuo

(Shaanxi Key Laboratory of Phytochemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Baoji University of Arts and Sciences, Baoji, Shaanxi 721013)

Abstract Imidazoles are a class of very important 5-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds, which have a wide range of applications in organic synthetic chemistry. They are widely found in natural products, applied drugs, materials and other fields, and are also a class of important organic synthesis intermediates. Therefore, the synthetic method of imidazole has attracted much attention. The recent progress in the synthesis of polysubstituted imidazoles by cyclization reaction is summarized. These methods and research progress of the synthesis of imidazoles from oxime esters, 2*H*-azacycloprenes, ketones, 2-aminopyridines, azides, triazoles, alkynes, isothiocyanates, aromatic amines, amidines and nitriles are reviewed. Finally, the prospects of the reaction with this reagent are also proposed.

Keywords imidazole; cyclization; synthesis; research process

含氮杂环是药物和农业化学工业中常用的几种药物、染料和生物活性分子的关键结构单元^[1], 在含氮杂环化合物中, 咪唑作为一种重要的杂环, 广泛存在于天然产物、药物分子、功能材料和其他领域中^[2]. 值得注意的是, 以咪唑为核心的化合物具有广泛的药理活性, 如抗真菌^[3]、抗癌^[4]、抗肿瘤^[5]、抗菌^[6]、抗胞浆^[7]和抗炎的特性^[8], 例如抗分泌剂奥美拉唑(A)、用于治疗消化性溃疡的佐利米定(B)、用于治疗失眠的唑吡坦(C)和抗焦虑的药物阿吡坦(D)等. 这些基于咪唑结构的药物化合物如图 1 所示. 此外, 它们还可用作有机催化剂^[9]、离子液体^[10]、手性配体^[11]和杂环卡宾的前体^[12].

由于咪唑类化合物无可争议的重要性和巨大的应用前景, 越来越多的化学科研工作者致力于构建咪唑类化合物. 合成咪唑类化合物的经典方法是 Debus-Radziszewski 反应^[13]. 随着对合成研究的不断探索, 目前已有相关综述报道了咪唑并[1,2-*a*]吡啶化合物的绿色合成^[14]以及稠杂环吡啶并[1,2-*a*]苯并咪唑的合成^[15]进展. 此外, 无过渡金属催化的咪唑并杂环 C—H 键的 C-杂原子化反应也被用于合成新的咪唑类化合物^[16]. 在此, 本文结合近五年国内外研究报道, 主要介绍了近些年来通过环化反应合成咪唑类化合物的方法, 希望能够对本领域的研究起到一定的辅助与推动作用.

* Corresponding author. E-mail: zhmn.881019@163.com

Received July 5, 2021; revised August 21, 2021; published online September 2, 2021.

Project supported by the Scientific Research Foundation of Shaanxi Provincial Key Laboratory (No. 19JS006) and the Baoji University of Arts and Sciences (No. ZK2018057).

陕西省重点实验室科学研究(No. 19JS006)和宝鸡文理学院(No. ZK2018057)资助项目.

图1 一些重要的咪唑化合物
Figure 1 Some important imidazoles

1 由肟酯化合物及其衍生物合成咪唑

由简单吡啶直接转化为含吡啶的杂环是一种合成咪唑并[1,2-*a*]吡啶的重要方法, 在 2013 年, 江焕峰课题组^[17]首次报道了一种铜催化肟酯有氧脱氢环化反应将吡啶转化为咪唑并[1,2-*a*]吡啶的方法。

2017 年, 该课题组^[18]报道了铁催化肟酯和乙烯基叠氮化物的[3+2]环化反应合成咪唑的方法, 该方法在 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 的催化下, 以 1,2-二氯乙烷(DCE)作为溶剂, 加热反应至 90 °C, 最终以 50%~90%的收率得到 2,4-二取代-2*H*-咪唑 **1** (Scheme 1). 该方案不需要添加剂或配体, 条件温和, 操作简便, 原子经济性高, 具有良好的官能团容忍性, 并且适用于克级规模的生产. 此外, 该反应是一个绿色反应, 不仅使用肟酯作为内部氧化剂, 而且主要副产物为氮气和乙酸。

图式 1 肟酯和乙烯基叠氮化物合成咪唑

Scheme 1 Synthesis of imidazole from oxime acetates and vinyl azides

2019 年, 黄华文课题组^[19]开发了一种新型的铜催化氧化[3+2]环加成方法合成咪唑(Scheme 2). 该反应以肟酯和四氢异喹啉为底物, CuCl 作为催化剂, 以干燥的 CH_3CN 为溶剂, 通过四甲基哌啶氧化物(TEMPO)介导, 在 90 °C 下反应 12 h, 以中等至良好的收率得到咪唑产物 **2**. 该方法通过氧化剂的关键控制, 选择性地合成多种重要的咪唑类化合物。

该反应可能的机理如 Scheme 2 所示. 首先肟酯 **3** 转化为铜(III)中间体 **4**, 在 TEMPO 的条件下, **4** 和 **5** 发生迁移插入形成铜(III)中间体 **6**, 再由亲核金属化产生六元

铜环中间体 **7**. 然后经过还原消除和氧化, 最终得到咪唑产物 **2**.

图式 2 肟酯和四氢异喹啉合成咪唑的机理

Scheme 2 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from ketoxime acetates and tetrahydroisoquinolines

2019 年, 汪清民课题组^[20]报道了一种新型的合成 2-取代苯并咪唑的方法. 该方法是在铱光催化剂的存在下, 在可见光促进下 *N*-苯基偕胺肟酯发生还原反应生成咪基自由基, 最终以良好的产率得到 2-取代苯并咪唑 **8** (Scheme 3). 当苯环对位取代的 R^1 是硝基或酰基时, 也能以 60%~63%的收率得到产物. 该方案的优点是反应条件温和、原料容易获得以及没有酸性废弃物的产生。

图式 3 由 *N*-苯基偕胺肟酯合成咪唑

Scheme 3 Synthesis of imidazole from *N*-phenyl amidoxime esters

2 由 2*H*-氮杂环丙烯及其衍生物合成咪唑

2018 年, 丁振华课题组^[21]报道了氯化锌催化苯甲亚胺酸乙酯和 2*H*-氮杂环丙烯的[3+2]环加成反应合成

2,4-二取代咪唑 **13** (Scheme 4). 这种方法反应条件温和, 具有较好的官能团容忍性, 中等至良好的收率, 适用于克级规模的生产. 该课题组也研究了当 R 为 NO₂ 和 CF₃ 取代基时的反应情况, 都能很好地反应, 分别以 54% 和 63% 的收率得到产物.

图式 4 苯甲亚胺酸乙酯和 2H-氮杂环丙烯合成咪唑的机理
Scheme 4 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from benzimidates and 2H-azirines

该反应可能的机理如 Scheme 4 所示. 在氯化锌的作用下, 3-(4-溴苯基)-2H-氮杂环丙烯形成阳离子氮杂环丙烯络合物 **9**, 然后络合物 **9** 和 **10** 发生亲核取代反应生成中间体 **11**. 三元环开环并进行分子内的亲核取代反应, 形成五元环中间体 **12**. 最后, 脱除氯化锌催化剂实现催化循环, 得到 2,4-二取代咪唑 **13**.

2020 年, Kanizsai 课题组^[22]报道了 2H-氮杂环丙烯和硝酮的 1,3-偶极环加成反应合成 1,2,4,5-四取代咪唑 **14** (Scheme 5). 该反应以三氟乙酸作为催化剂, 乙腈作为溶剂, 在 60 °C 下反应 6 h, 以 83% 的收率得到 1,2,4,5-四取代咪唑产物 **14**. 该方法区域选择性高, 产率高.

该反应可能的机理如 Scheme 5 所示. 硝酮 **15** 和活化的 2H-氮杂环丙烯 **16** 之间发生 1,3-偶极环加成反应, 形成中间体 **17**. 随后, 在三氟乙酸催化下, **17** 重排为酮脒中间体 **18**. 最后进行分子内环化和脱水得到最终产物 1,2,4,5-四取代咪唑 **14**.

2021 年, Pelletier 课题组^[23]报道了三氟乙酸酐介导的 2-氯吡啶和 2H-氮杂环丙烯反应, 高产率地合成咪唑并[1,2-a]吡啶 **19** (Scheme 6). 当 R¹ 为 CN、CO₂Et、CF₃、

图式 5 硝酮和 2H-氮杂环丙烯合成咪唑的机理
Scheme 5 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole with nitrones and 2H-azirines

CF₃O 和 NO₂ 时, 也能以良好的收率得到相应的产物. 该课题组也发现用 2-氟吡啶或 2-溴吡啶替代 2-氯吡啶仍然可以得到所需产物, 但收率略低于 2-氯吡啶.

图式 6 2-氯吡啶和 2H-氮杂环丙烯合成咪唑
Scheme 6 Synthesis of imidazole from 2-chloropyridines and 2H-azirines

3 由酮化合物及其类似物合成咪唑

3.1 以 1,3-二羰基化合物为底物

2019 年, 韩峰课题组^[24]报道了一种以长链酸性离子液体为催化剂, 通过邻苯二胺与 1,3-二羰基化合物分子间环化反应合成苯并咪唑 **20** (Scheme 7). 与传统的离子液体相比, 具有一定表面活性的长链离子液体表现出更好的催化活性, 并且可以重复使用至少 6 次. 该方法

图式 7 邻苯二胺和 β-二酮合成咪唑
Scheme 7 Synthesis of imidazole from o-phenylenediamines and β-diketones

无需金属催化剂, 底物范围广, 产物易于分离。

2020 年, 崔冬梅课题组^[25]报道了溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 介导的 2-氨基-1,3,5-三嗪与 1,3-二羰基化合物的偶联反应, 以 90% 的收率合成了咪唑并[1,2-*a*][1,3,5]三嗪 **21** (Scheme 8)。对底物范围和官能团兼容性的研究发现, β -酮酯和 β -酮酰胺也适用。此外, 该方法原料易得, 底物范围广, 区域选择性高, 并且适用于克级规模的反应。

图式 8 2-氨基-1,3,5-三嗪和 1,3-二羰基化合物合成咪唑

Scheme 8 Synthesis of imidazole from 2-amino-1,3,5-triazines with 1,3-dicarbonyl compounds

3.2 以 1,2-二羰基化合物为底物

2020 年, Banerji 课题组^[26]报道了碘催化的“一锅法”反应, 合成了多取代咪唑 **22**~**24** (Scheme 9)。该反应以 1,2-二羰基化合物、胺或醛为原料, 碘为催化剂, 水为溶剂, 加热至 70 °C, 最终以较好的收率得到多取代的咪唑。当使用不对称二酮(芳基烷基二酮)为底物时, 该方法仅仅产生了一种区域异构体产物。具有无过渡金属催化剂、无有机溶剂、操作简单、区域选择性良好和底物范围广泛等优点。此外, 这种合成方法被成功地应用于克级规模反应。

图式 9 由 1,2-二酮合成咪唑

Scheme 9 Synthesis of imidazole from 1,2 diketone

3.3 以 α -亚甲基酮为底物

由于大多数 α -二酮通常不能从市场上买到, 并且它们的制备方法有几个缺点, 如催化剂负载量高、苛刻的反应条件和繁琐的后处理程序等。因此, 如果简单的 α -亚甲基酮可以代替 α -二酮用于这种合成, 这将是一种更加有效的获得咪唑的方法。

2017 年, Jeena 小组^[27]报道了一种简单、高效的“一锅法”多组分合成 2,4,5-三芳基咪唑的方法 (Scheme 10)。该方法在氧气的存在下, 使用廉价易得的铜催化剂, 以中等至优异的产率得到 2,4,5-三芳基咪唑 **25**。

图式 10 α -亚甲基酮、芳香醛和乙酸铵合成咪唑

Scheme 10 Synthesis of imidazole from α -methylene ketone, benzaldehyde and NH_4OAc

2018 年, 该课题组^[28]也报道了一种 I_2 /二甲基亚砜 (DMSO) 促进 α -亚甲基酮与醛偶联合成 2,4,5-三取代咪唑 **26** 的方法 (Scheme 11)。这种环境友好的 I_2 /DMSO 系统可以在温和的条件下和短的反应时间内, 以中等至优异的产率获得各种取代的 2,4,5-三取代咪唑。此外, 该反应合成的咪唑衍生物具有潜在的生物特性。

图式 11 α -亚甲基酮和醛合成咪唑

Scheme 11 Synthesis of imidazole from α -methylene ketone and aldehydes

3.4 以芳基酮为底物

近年来, 以芳基酮为起始原料, 通过有氧环化制备咪唑化合物越来越受到关注。2013 年, 江焕峰课题组^[29]报道了碘催化芳基酮和苄胺的有氧氧化环化反应合成多取代咪唑的方法。

2018 年, 黄华文和邓国军课题组^[30]报道了元素硫促进芳基酮和苄胺的有氧环化反应合成 1,2,4,5-四取代咪唑 **27** 的方法 (Scheme 12)。在该反应中, 作为关键介质的元素硫与氧的有效结合促进了这种转化, 并在一锅中完成了四个 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的活化和三个新的 C—N 键的形成。

图式 12 由芳基酮和苄胺合成咪唑

Scheme 12 Synthesis of imidazole from benzylamines and aryl ketones

2019 年, Pilli 课题组^[31]报道了一种“一锅法”合成

2,4-二取代咪唑的方法. 该方法以芳基酮、醛和乙酸铵为底物, 使用溴化氢溶液为催化剂, 二甲基亚砜为氧化剂, 以良好的产率获得了 2,4-二取代咪唑 **28** (Scheme 13). 该方法优点是原料易得且避免了乙二醛的分离.

图式 13 芳基酮和醛合成咪唑

Scheme 13 Synthesis of imidazole from aryl ketones and aldehyde

2020 年, 吴安心课题组^[32]报道了邻基(CH₂OH)辅助的 I₂/FeCl₃ 共同促进的[2+2+1]环化反应. 该反应采用对甲苯磺酰异氰酸酯(TosMIC)作为 C1N1 “双原子合成子”, 以芳基甲基酮和 2-氨基苯甲醇为底物, 以中等至优异的产率合成了 1,4-二取代咪唑 **29** (Scheme 14). 该反应适用于克级规模的生产.

图式 14 芳基甲基酮、2-氨基苯甲醇和 TosMIC 合成咪唑的机理

Scheme 14 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from aryl methyl ketones, 2-aminobenzyl alcohols and TosMIC

该反应可能的机理如 Scheme 14 所示. 最初, 在 I₂ 和 DMSO 的存在下, 苯乙酮 **30** 经过碘化和 Kornblum 氧化反应形成 **31/32**. 接下来, **31** 和 2-氨基苯甲醇发生环化反应生成 **33**. 同时, **34** 通过原位生成的 HI 促进的水解生成中间体 **35**. 随后, 由活性中间体 **35** 和 **33** 发生分子间脱水缩合得到中间体 **36**. 然后中间体 **36** 异构化得到 **37**, **37** 经历分子内亲核加成形成环化中间体 **38**. **38** 通过释放 TsH 获得中间体 **39**. 随后, 在酸性条件下发生开环过程生成中间体 **40**. 最后, 中间体 **40** 芳构化得到了最终的产物 1,4-二取代咪唑 **29**.

2020 年, 谷利军课题组^[33]报道了一种高效的电化学氧化多组分串联环化反应, 用于 1,2,4-三取代咪唑 **41** 的合成 (Scheme 15). 该方法适用于广泛的芳基酮和胺. 当使用杂环芳香酮作为底物时, 以 75% 的产率得到了相应的产物. 不幸的是, 脂肪酮不能参与反应; 当 R² 为丙基时, 也以 72% 的产率得到相应的产物. 此外, 这种方法是在不使用任何外部氧化剂或过渡金属催化剂的情况下实现的, 反应的可扩展性也有利于工业生产.

图式 15 芳基酮、苄胺和胺合成咪唑

Scheme 15 Synthesis of imidazole from aryl ketones, benzylamine and amine

3.5 以 α,β -不饱和酮为底物

2018 年, Somappa 课题组^[34]报道了一种新型的简单的合成 1,2,4-三取代-1*H*-咪唑 **42** 的方法(Scheme 16). 该方法是由 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{I}_2$ 催化查尔酮和苄胺发生 C—C 键断裂/环化反应实现的. 各种芳基和杂芳基取代的查尔酮和苄胺在该反应中稳定地转化, 带有给电子基团的苄胺比吸电子基团的苄胺具有更高的产率. 此外, 该方法也适用于克级规模的生产.

图式 16 查尔酮和胺合成咪唑

Scheme 16 Synthesis of imidazole from chalcones and amine

4 由 2-氨基吡啶化合物合成咪唑

2017 年, Telvekar 课题组^[35]报道了在水中用 NBS 介导的“一锅法”合成咪唑并[1,2-*a*]吡啶 **43** (Scheme 17). 该反应是通过 NBS 介导 1,3-二酮或 β -酮酯原位形成 α -溴化中间体, 然后该中间体被亲核试剂 2-氨基吡啶捕获, 以良好的产率获得咪唑稠合双环化合物. 当使用其他的亲核试剂如 2-氨基噻唑、2-氨基噻唑和 2-氨基苯并噻唑时, 也能以 61%~70% 的产率得到相应的产物. 该方案的优点是条件温和、操作简单、无昂贵的过渡金属催化剂或有毒溶剂、产物易分离以及产率较高.

图式 17 2-氨基吡啶和酮合成咪唑

Scheme 17 Synthesis of imidazole from 2-aminopyridine and ketones

2018 年, 黄华文和邓国军课题组^[36]报道了一种元素硫促进的 2-氨基吡啶和醛的氧化环化反应, 该反应在无金属和无碱条件下, 以较高的产率合成了咪唑[1,2-*a*]吡啶 **44** (Scheme 18). 值得注意的是, 该方法具有良好官能团容忍性, 除了芳基乙醛外, 脂肪族醛也与该体系相容.

图式 18 2-氨基吡啶和醛合成咪唑

Scheme 18 Synthesis of imidazole from 2-aminopyridines and aldehydes

2019 年, Chuah 课题组^[37]报道了一种绿色合成吡啶的方法, 在可见光促进下, 通过 1,3-二羰基化合物与 2-氨基吡啶的偶联, 以良好的产率构建了咪唑并[1,2-*a*]吡啶 **45** (Scheme 19). 廉价的荧光素染料赤藓红 B 用作光氧化催化剂, KBr 用作原位溴化的卤化剂, 该卤化剂在可见光照射下由光催化剂再生, 再生时不需要化学计量过量的化学物质, 使得该方案成为一种环境友好的合成方法.

图式 19 1,3-二羰基化合物和 2-氨基吡啶合成咪唑

Scheme 19 Synthesis of imidazole from 1,3-dicarbonyls and 2-aminopyridines

5 由叠氮化合物合成咪唑

2017 年, Adimurthy 课题组^[38]报道了一种在无催化剂条件下, 由苯甲脒盐酸盐和乙烯基叠氮化合物通过 [3+2] 环化反应合成 2,4-二取代咪唑 **46** 的方法(Scheme 20). 该方法具有良好的产率和官能团容忍性. 当使用

图式 20 苯甲脒盐酸盐和乙烯基叠氮合成咪唑的机理

Scheme 20 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from benzimidamides and vinyl azides

带有强给电子取代基如 4-氨基和 4-羟基的苯甲脒盐酸盐作为底物时, 分别以 70% 和 33% 的产率得到相应的产物, 但是脂肪族脒不能参与该反应。

该反应可能的机理如 Scheme 20 所示. 首先, 使用二环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯(DBU)中和苯甲脒盐酸盐 **47** 得到苯甲脒 **48**, **48** 与(1-叠氮乙烯基)苯(**49**)发生亲核加成反应, 伴随失去 N_2 得到中间体 **50**. 中间体 **50** 经过分子内环化, 随后脱去氮得到目标产物 2,4-二取代咪唑 **46**.

2017 年, 丁明武课题组^[39]报道了一种新型的有效的“一锅法”合成 1,2,4,5-四取代咪唑 **51** 的方法(Scheme 21). 该方法是由 Staudinger/aza-Wittig/Ag(I)催化环化/异构化串联反应实现. 在硝酸银和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的存在下, 易得的炔丙基叠氮化合物依次与三苯基膦、异氰酸酯和胺反应, 以良好的产率得到 1,2,4,5-四取代咪唑。

图式 21 炔丙基叠氮化合物、异氰酸酯和胺合成咪唑

Scheme 21 Synthesis of imidazole from propargylazide derivatives, isocyanates and amines

同年, Kamal 课题组^[40]报道了苯甲酰甲基叠氮化合物在碱性介质中与 *L*-脯氨酸反应, 通过[3+2]环加成/氧化芳构化串联反应, 以中等至优异的产率得到 6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑 **52** (Scheme 22).

图式 22 甲苯酰甲基叠氮化合物和 *L*-脯氨酸合成咪唑

Scheme 22 Synthesis of imidazole from phenacyl azides with *L*-proline

2019 年, Giustiniano 课题组^[41]报道了一种 4-甲苯磺酰基-1-芳基咪唑 **53** 的多组分合成方法(Scheme 23). 在该反应中, 当以连有吸电子基团的芳基叠氮作为底物时, 反应产率较高. 当使用杂芳基叠氮化合物时, 反应也能很好地进行. 不幸的是, 脂肪族叠氮化物、乙烯基叠氮化物、硼酸叠氮化物和甲苯磺酰叠氮化物不适用于该反应. 该方法的优点在于操作简单和反应时间短。

图式 23 芳基叠氮化合物和 TosMIC 合成咪唑

Scheme 23 Synthesis of imidazole from aryl azides and TosMIC

同年, Handlon 课题组^[42]在微波或可见光介导的条件下, 使用环境友好的乙酸钾为碱, 通过乙烯基叠氮化合物和氨基胍的加成环化反应, 快速简便地合成了一系列 2-氨基咪唑 **54** (Scheme 24). 当反应在 125 °C 微波进行时, 反应在 20 min 内完成, 非常快速地转化为产物, 分离产率为 96%. 令人惊讶的是, 当用可见光在 456 nm 照射乙烯基叠氮化物 2 h, 也可以以 50% 的产率得到产物。

图式 24 乙烯基叠氮化合物和氨基胍合成咪唑

Scheme 24 Synthesis of imidazole from vinyl azides and cyanamide

2020 年, 朱忠智课题组^[43]报道了一种使用 CuCl 为催化剂, 通过 NH 亚胺与乙烯基叠氮化合物的[2+3]环化反应, 以中等至优异的产率合成多芳基取代的 2*H*-咪唑 **55** 的实用方法(Scheme 25). 在该反应中, 环境友好的 O₂ 被用作唯一的氧化剂, N₂ 和 H₂O 是唯一的副产物. 此外, 该方法具有原子经济性、步骤经济性、条件温和、操作简便等优点, 并且也适用于克级规模的生产。

图式 25 乙烯基叠氮化合物和亚胺合成咪唑

Scheme 25 Synthesis of imidazole from vinyl azides and imines

6 由三唑类化合物合成咪唑

2018 年, Beier 课题组^[44]报道了在微波加热下, 通过铑催化 *N*-(全)氟烷基取代的 1,2,3-三唑的开环, 随后与不同的腈反应得到 *N*-(全)氟烷基取代的咪唑 **56** (Scheme 26). 在该反应中, 给电子取代的三唑底物比吸电子取

代的底物反应活性更高, 产率更高. 乙氧羰基取代的脂肪族三唑也能稳定地反应. 此外, 较长碳链的全氟烷基三唑在也能很好地适用于该反应, 并且获得了高产率的五氟乙基咪唑 **57** 和全氟丙基取代的咪唑 **58**. 带有苯氧基或吡唑基官能团的含四氟乙烯的底物也适用于该反应, 得到相应取代的咪唑 **59** 和 **60**.

图式 26 腈和 *N*-(全)氟烷基取代的 1,2,3-三唑合成咪唑
Scheme 26 Synthesis of imidazole from nitrile and *N*-(per)-fluoroalkyl-1,2,3-triazoles

7 由炔类化合物合成咪唑

2017 年, Sharada 课题组^[45]开发了一种通过 C(sp³)-H 和 C(sp²)-H 官能团化的无金属环化化方法, 用于合成不同的咪唑(Scheme 27). 整个转化过程通过氢胺化/叠氮化/环化串联反应来构建四个 C-N 键. 该反应易于操作, 并且在温和的条件下进行. 此外, 该方案也可以用于氮杂环卡宾(NHC)前体的合成.

该反应可能的机理如 Scheme 27 所示. 叠氮离子交换二(三氟乙酸)碘苯(PIFA)中的三氟乙酰基可生成叠氮碘烷, 叠氮碘烷直接亲核攻击氢胺化产物 **61** 的氮中心生成铵离子 **62**. 在碱性 N₃ 阴离子存在下, **62** 将转化为亚胺 **63**, 通过 TMSN₃ 进行亲核加成得到中间体 **64**. 同时对 **64** 进行环胺化和脱氮得到化合物 **65**, 该化合物在被叠氮碘烷氧化后得到最终产物 **66**.

同年, 万伯顺课题组^[46]报道了在 Tl₂NH 催化剂存在下, 噁二唑酮与炔酰胺发生[3+2]环加成反应, 以中等至优异的产率合成氨基咪唑 **67**, 并且所得的 *N*-Me 产物可以进一步转化为游离的 *N*-H 氨基咪唑(Scheme 28). 此外, 该方法适用于克级规模的生产, 并且还具有无金属催化环加成工艺、底物范围广泛和高效率的优点.

2018 年, 李先纬课题组^[47]报道了一种高效的氧化串联反应, 其中涉及末端炔烃、2-氨基氮杂环、苄基或烯丙基溴化物与 O₂ 的多组分反应, 以中等至优异的产

图式 27 胺、炔烃和 TMSN₃ 合成咪唑的机理

Scheme 27 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from amines, alkynes and TMSN₃

图式 28 噁二唑酮和炔酰胺合成咪唑

Scheme 28 Synthesis of imidazole from oxadiazolones with ynamides

率合成官能化的咪唑并稠合氮杂环 **68** (Scheme 29). 该反应的优点是催化剂廉价、氧化剂绿色及起始原料易得.

$R^1 = \text{Aryl, Alkyl}; R^2 = \text{Aryl, Alkenyl}$
 $n = 1, 2$

图式 29 炔烃、2-氨基氮杂环和苄基/烯丙基溴化物合成咪唑
Scheme 29 Synthesis of imidazole from alkyne, 2-amino-*N*-heterocycle, benzyl or allylic bromide

2019 年, 姚华刚课题组^[48]报道了一种酸催化高区域选择性的三组分串联反应, 用于合成 2-氨基吡啶修饰的咪唑并[1,2-*a*]吡啶 **69** (Scheme 30). 该反应以 2-氨基吡啶和丙炔醛为底物, PivOH 作为催化剂, CH_2Cl_2 作为

图式 30 炔烃和 2-氨基吡啶合成咪唑

Scheme 30 Synthesis of imidazole from alkyne and 2-amino-pyridine

溶剂, 在 60 °C 下以中等至良好的产率合成了咪唑并[1,2-*a*]吡啶衍生物. 该反应也具有广泛的底物范围.

同年, Hashmi 课题组^[49]报道了一种金催化的 1,3-偶极环加成反应. 该反应以 *N*-吡啶磺酰亚胺和炔酰胺为底物, 通过 α -亚氨基卡宾中间体, 以中等至优异的产率合成了咪唑化合物 **70** (Scheme 31). 该方法原料易得, 反应条件简单, 效率高且官能团容忍性好.

图式 31 *N*-吡啶磺酰亚胺和炔酰胺合成咪唑

Scheme 31 Synthesis of imidazole from *N*-pyridinyl sulfilimines and ynamide

同年, 梁永民课题组^[50]报道了一种有效的碱促进的腈-炔多米诺型环化反应, 该反应在温和的条件下, 由简单易得的炔烃、腈和叔丁醇钾发生偶联环化反应, 以中等至优异的产率合成三取代咪唑 **71** (Scheme 32). 该反应具有优异的官能团容忍性、简单的操作步骤和原子经济性. 此外, 该反应甚至可以在没有溶剂的情况下

图式 32 炔烃、腈和叔丁基钾合成咪唑的机理

Scheme 32 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from alkynes, nitriles and *t*BuOK

实现克级规模转化,使得反应具有显著的合成潜力,并且有助于绿色化学合成。

反应可能的机理如 Scheme 32 所示。首先,在 $t\text{BuOK}$ 的帮助下,炔烃的一个 $\text{C}-\text{H}$ 键被激活,从而生成炔基阴离子 **72**。然后阴离子 **72** 连续与两个苄腈分子反应得到中间体 **73**,中间体 **73** 经过分子亲核加成生成中间体 **74**。在钾离子的参与下, $t\text{BuO}^-$ 阴离子进攻中间体 **74** 的双键生成 **75**,最后用酸性硅胶处理,得到目标产物三取代咪唑 **71**。

8 由异硫氰酸酯衍生物合成咪唑

2020 年,王保民课题组^[51]报道了一种新颖有效的反应来构建苯并咪唑并噻唑啉和苯并咪唑并硫醚衍生物。该反应是通过叔氨基效应促进异硫氰酸酯衍生物的重排进行的(Scheme 33)。反应具有广泛的底物范围和良好的原子经济性。

图式 33 芳基异硫氰酸酯合成咪唑的机理

Scheme 33 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from aryl isothiocyanates

反应可能的机理如 Scheme 33 所示,有两种可能的途径。途径 A: 异硫氰酸酯被质子活化促进叔胺向异硫氰酸酯的分子内加成,形成季铵中间体 **76**,随后进行扩环重排,得到所需的产物 **77**。途径 B: 季铵中间体 **76** 中的吡咯烷鎓环可以被樟脑磺酸(CSA)的磺酸盐打开,生成烷基磺酸盐中间体 **78**,随后被硫脲进攻,通过 7-*exo-tet* 环化过程得到最终产物 **77**。

9 由芳胺类化合物合成咪唑

2018 年,张静课题组^[52]报道了一种新的均相体系,该催化体系由钌(II)-NNN (NNN=2,6-双(1*H*-咪唑-2-基)吡啶)和 1,2-双(二苯基磷酰基)乙烷(dppe)组成。该催化体系可以有效地催化各种伯醇和邻苯二胺缩合,以优异的产率合成 2-取代的 1-苯并[*d*]咪唑衍生物 **79** (Scheme 34)。该方法是由醇一步合成 1*H*-苯并[*d*]咪唑衍生物,既不使用氧化剂也不使用化学计量的无机碱,因此是一种绿色的方法。

图式 34 伯醇和邻苯二胺合成咪唑

Scheme 34 Synthesis of imidazole from primary alcohol and *o*-phenylenediamines

2019 年, Wang 课题组^[53]报道了在 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 存在下,以邻苯二胺为底物, O_2 作为环境友好的氧化剂,以 74%~88% 的产率合成 1*H*-苯并[*d*]咪唑衍生物 **80** 的方法 (Scheme 35)。该方法的显著特征包括低毒性、低成本、原料易得和广泛的官能团容忍性。

图式 35 由邻苯二胺合成咪唑

Scheme 35 Synthesis of imidazole from *o*-phenylenediamines

同年, Sarkar 课题组^[54]报道了一种钴催化的苯并咪唑的实用合成方法,该方法通过氧化还原的方法将邻硝基苯胺与醇偶联(Scheme 36)。该方法的优点是使用商业上可获得的廉价 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 为催化剂,通过氢自动转移来生产各种各样的 2-取代苯并咪唑 **81**,而不使用任何额外的氧化还原试剂和昂贵的配体。

反应可能的机理如 Scheme 36 所示。醇 **82** 在碱辅助下氧化生成醛 **83** 和 $[\text{Co}]-\text{H}$ 中间体,随后将邻硝基苯胺还原为二胺 **84**。**84** 和 **83** 发生分子间缩合产生二氢苯并咪唑 **85**,最后进行氧化芳构化得到产物 **81**。

图式 36 邻硝基苯胺和醇合成咪唑的机理

Scheme 36 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from *o*-nitroanilines and alcohols

2020 年, Senadi 课题组^[55]报道了一种在温和、无金属的以水为溶剂的反应条件下, 用 *D*-葡萄糖作为次甲基源, 邻苯二胺通过氧化环化策略, 在短时间内以良好到优异的产率合成苯并咪唑化合物 **86** 的方法(Scheme 37). 该方法的优点是官能团容忍性广泛、次甲基源可生物再生、反应产率高、反应时间短以及水作为溶剂环境友好。

图式 37 邻苯二胺和 *D*-葡萄糖合成咪唑

Scheme 37 Synthesis of imidazole from *o*-phenylenediamines and *D*-glucose

同年, 林媚和柯方课题组^[56]报道了一种用廉价易得、易处理的曙红 Y 为光催化剂, 以邻苯二胺和苯腈为原料, 在水相中通过自由基环化反应合成苯并咪唑化合物 **87** 的方法(Scheme 38). 该体系对脂肪族和含杂环的

腈类化合物都同样适用。

图式 38 邻苯二胺和苯腈合成咪唑

Scheme 38 Synthesis of imidazole from *o*-phenylenediamines and benzonitriles

10 由腈类化合物合成咪唑

10.1 以腈类化合物和醛酮类化合物为底物

2017 年, 徐海超课题组^[57]报道了一种原子经济和可持续的方法, 通过阳极裂解 C—H 键来获得腈基自由基中间体 **88**. 随后电化学形成的纳米中心体在(杂)芳烃上进行有效的环化反应, 以中等至优异的产率得到多种多样的多环苯并咪唑和吡啶并咪唑 **89** (Scheme 39). 该方法的优点是底物范围广泛和化学选择性高. 此外, 该方法可以进行克级规模的生产。

图式 39 由腈合成咪唑

Scheme 39 Synthesis of imidazole from amidines

同年, 陈保华课题组^[58]报道了“一锅法”合成 1,2,5-三芳基-1*H*-咪唑的方法(Scheme 40). 该方法使用 I₂/过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPB)介导的芳基乙醛与腈的氧化[3+2]环加成反应, 以良好至优异的产率得到 1,2,5-三芳基-1*H*-咪唑 **90**. 该方法优点在于原料易得、操作简单、催化剂廉价和官能团容忍性优良。

反应可能的机理如 Scheme 40 所示. 最初, *N*-苯基苯腈 **91** 与苯乙醛 **92** 缩合反应产生中间体 **93**. 随后, 中间体 **93** 被 I₂ 进攻后形成碘化合物 **94**, 同时释放 H⁺. 接下来, 碘化合物 **94** 发生分子内环化, 通过碘离子的离开形成中间体 **95**, 同时碘离子被 TBPB 氧化为碘单质进行催化循环. 最后, **95** 被氧化得到所需的产物 **90**.

图式 40 *N*-苯基苄脒和苯乙醛合成咪唑的机理

Scheme 40 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from *N*-phenylbenzamidines with phenylacetaldehyde

2019 年, 李明课题组^[59]报道了一种有效合成咪唑化合物的方法, 该方法以炔基苯并碘酮和脒肟为底物, KOH 为碱, 四氢呋喃(THF)为溶剂, 通过 1,2-迁移和环化反应, 以中等至优异的产率合成咪唑衍生物 **96** (Scheme 41). 方法优点是无过渡金属条件、易于纯化、操作简单和化学选择性高。

图式 41 炔基苯并碘酮和脒肟合成咪唑

Scheme 41 Synthesis of imidazole from alkynylbenziodoxolones and amidoximes

10.2 以脒和炔醛为底物

2017 年, 曹华课题组^[60]报道了一种银催化脒和炔醛的[3+2]环化反应以形成两个 C—N 键. 该方法使用 O₂ 作为氧化剂, H₂O 和 DMSO 作为共溶剂, 以中等至良好的产率合成咪唑-5-甲醛 **97** (Scheme 42). 咪唑-5-甲醛是构建复杂有机化合物的重要原料和中间体。

图式 42 脒和炔醛合成咪唑

Scheme 42 Synthesis of imidazole from amidines and ynals

同年, 该课题组^[61]报道了一种银催化的三组分多米诺反应来制备各种咪唑衍生物(Scheme 43). 该反应以脒、炔醛和醇/酚作为底物时, 以中等至良好的产率得到咪唑衍生物 **98**. 以脒、炔醛和水作为底物时, R¹ 为 (CH₂)₄CH₃ 得到乙烯基咪唑衍生物 **99**; R¹ 为 Ar 时在过氧化叔丁醇(TBHP)的存在下得到羰基咪唑衍生物 **100**.

图式 43 脒、炔醛和醇/酚/水合成咪唑

Scheme 43 Synthesis of imidazole from amidines, ynals and alcohols, phenols, or water

同年, 该课题组^[62]报道了银催化“一锅法”合成咪唑衍生物的方法. 该方法在 N₂ 条件下, 以脒、炔醛和羧酸或胺为底物, CH₂Cl₂ 作为溶剂, 在 60 °C 下以中等至优异的产率合成了咪唑衍生物 **101** 和 **102** (Scheme 44).

图式 44 脒、炔醛和羧酸或胺合成咪唑

Scheme 44 Synthesis of imidazole from amidines, ynals and carboxylic acids or amines

2019 年, 曹华课题组^[63]报道了一种新型的无金属 C—B 键断裂方法, 该方法是酸催化的脒、炔醛和硼酸三组分反应, 在 80 °C 下正己烷作为溶剂, 以中等至优异的产率合成了含咪唑的三芳基甲烷 **103** (Scheme 45). 该三芳基甲烷是许多重要的生物活性化合物中的关键结构单元. 此外, 该方法具有官能团容忍性优异、区域选择性高、操作简单及条件温和的特点。

图式 45 脒、炔醛和硼酸合成咪唑

Scheme 45 Synthesis of imidazole from amidines, ynals and boronic acids

同年, 该课题组^[64]报道了无过渡金属催化的高度区域选择性方案, 用于通过脒、炔醛和磺酸钠的三组分反应来构建磺酰化咪唑 **104** 和 **105** (Scheme 46). 该反应通过添加剂来控制不同磺酰化咪唑的生成. 在 AcOH 促进的条件下得到 4-磺酰化咪唑产物 **104**; 而在 TBHP 存在下得到 5-磺酰化咪唑 **105**. 此外, 该方法的特点是环境友好、原子经济性高及具有良好官能团容忍性.

图式 46 脒、炔醛和磺酸钠合成咪唑

Scheme 46 Synthesis of imidazole from amidines, ynals and sodium sulfonates

2020 年, 该课题组^[65]继续报道了合成不同羟烷基取代的咪唑 **106** 和 **107** 的方法 (Scheme 47). 其中一种方法是在 TsOH 和 NaSO₂CF₃ 作为添加剂的存在下, 以脒、炔醛和水为底物, 以中等至优异的产率合成 4-羟烷基取代的咪唑 **106**, 而另外一种是在二甲基亚砷中, 80 °C 下,

图式 47 脒、炔醛和水合成咪唑

Scheme 47 Synthesis of imidazole from amidines, ynals and water

用 CuI 催化剂体系, 以高产率获得 5-羟烷基取代的咪唑 **107**. 该方法优点在于具有优异的区域选择性、广泛的官能团容忍性和温和的反应条件.

11 由酰胺类化合物合成咪唑

2017 年, Maulide 课题组^[66]报道了完全取代的 4-氨基咪唑的合成方法. 该方法是在脒的存在下, 用三氟甲磺酸酐对酰胺进行亲电活化, 以中等的产率得到完全取代的 4-氨基咪唑 **108** (Scheme 48).

图式 48 由酰胺合成咪唑的机理

Scheme 48 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from amides

反应可能的机理如 Scheme 48 所示. 首先, 三氟甲磺酸酐活化原料 **109**, 随后, 乙烯亚胺离子 **110** 与乙脒反应得到中间体 **111**. 接着, 中间体 **111** 通过磺酰胺对脒基的亲核进攻得到七元中间体 **112**, 形成新的 C—O 键. 随后 S—N 键断裂形成中间体 **113**. 然后, 五元中间体 **114** 经历了 [2,3]-σ 重排形成中间体 **115**. 最后, 中间体 **115** 被碱去质子化, 通过芳构化生成最终产物 **116**.

同年, 汪清民课题组^[67]报道了一种铜催化的有氧化 [2+3] 环化/芳构化串联反应. 该反应是以甘氨酸衍生物和 5-烷氧基噁唑为底物, O₂ 作为氧化剂, 在甲苯中 90 °C 下, 以中等至优异的产率得到四取代的 4,5-双羰基咪唑 **117** (Scheme 49). 该方法原料易得, 具有广泛的底物范围. 此外, 该方法可以以克级规模高收率地合成咪唑产物.

图式 49 甘氨酸衍生物和 5-烷氧基噁唑合成咪唑

Scheme 49 Synthesis of imidazole from glycine derivatives and 5-alkoxyoxazoles

12 由烯胺类化合物合成咪唑

2017 年, 于炜课题组^[68]报道了一种合成三氟甲基取代咪唑的方法. 该方法以 *N*-烷基烯胺为底物, 使用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作为氧化剂和 TMSN_3 作为叠氮源, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 四丁基碘化铵作为添加剂, 最终以良好的产率得到 2,4,5-三取代咪唑 **118** (Scheme 50).

图式 50 由 *N*-烷基烯胺合成咪唑

Scheme 50 Synthesis of imidazole from *N*-alkyl enamines

图式 51 烯胺和碘合成咪唑盐

Scheme 51 Synthesis of imidazolium salts from enamines and iodine

同年, 丁振华课题组^[70]报道了一种高价碘代烷试剂 **120** 促进烯胺与腈分子间环缩合成咪唑的方法. 该反应在 60 °C $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 的存在下, 以中等的产率得到 2,3,5-三取代咪唑 **127** (Scheme 52). 这种方法优点在于条件温和、反应性良好以及选择性和官能团容忍性好.

图式 52 由烯胺合成咪唑的机理

Scheme 52 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from enamines

反应可能的机理如 Scheme 52 所示. 首先, 氟代碘代烷 **120** 被路易斯酸活化形成中间体 **121**, 其中氟与路易斯酸配位. 然后, 烯胺 **122** 与 **121** 反应得到碘离子中间体 **123**. 随后中间体 **123** 经由 CH_3CN 的分子间亲核进攻生成中间体 **124**, 消除 **125** 和路易斯酸形成 **126**, 最后经过分子内环化和消除乙酰基得到咪唑产物 **127**.

2021 年, 陈志卫课题组^[71]报道了一种绿色、简便的烯胺和胺的电化学 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 胺化合成 1,2,4,5-四取代咪唑 **128** 的方法(Scheme 53). 该方法表现出广泛的官能团容忍性, 并且不使用外部氧化剂或过渡金属催化剂. 此外, 该方法可以成功构建 GABA_A 受体类似物 **129**.

图式 53 由烯胺和胺合成咪唑

Scheme 53 Synthesis of imidazole from enamines and amines

13 由腈或异腈化合物合成咪唑

2017 年, 邵黎明课题组^[72]报道了一种高效的 2,4-二取代、1,2,4-三取代和 1,2,4,5-四取代咪唑类化合物的合成方法. 该方法是钯(II)催化的偶联环化反应, 通过在腈中加入芳基硼酸, 然后进行分子内环化形成 C—N 键, 最终以高的产率构建二取代、三取代和四取代咪唑 **130** (Scheme 54).

同年, Milstein 课题组^[73]报道了一种无过渡金属催化制备 2,4,5-三取代咪唑的合成方法. 在 KO^tBu 的促进下, 苄胺和腈作为底物, 通过脱氨基偶联, 以良好的产率合成 2,4,5-三取代咪唑 **131**, 同时释放出氨气(Scheme 55). 该方法的特点是原料易得、步骤简单且易于操作.

2017 年, 毕锡和课题组^[74]报道了一种银促进的亚

图式 54 硼酸和 *N*-取代的 2-氨基乙腈合成咪唑

Scheme 54 Synthesis of imidazole from boronic acids and *N*-substituted-2-amino-acetonitriles

图式 55 苄胺和腈合成咪唑

Scheme 55 Synthesis of imidazole from benzylamines and nitriles

甲胺叶立德与异腈的[3+2]环加成反应, 以中等至优异的产率合成了 1,2,4-三取代咪唑 **132** (Scheme 56). Ag_2CO_3 在这一反应中起着催化剂和氧化剂的关键作用. 值得一提的是, 在 C-4 位置含有酯基的目标支架 **133** 是 GABA_A 受体配体, **133** 经过氢氧化钠醇溶液皂化得到相应的羧酸 **134**, 最终可以获得一系列非典型抗精神病药物类似物 **135**.

图式 56 亚甲胺叶立德和异腈合成咪唑

Scheme 56 Synthesis of imidazole from azomethine ylides and isocyanides

2019 年, 赵玉龙课题组^[75]报道了一种铑催化的三组分反应, 由异腈、2,2,2-三氟重氮乙烷和活化的亚甲基异腈或亚甲胺叶立德组成. 在该反应过程中, 通过芳基异腈与 2,2,2-三氟重氮乙烷的偶联反应生成的乙烯基亚胺中间体与活化的亚甲基异腈或亚甲胺叶立德进行分子间[3+2]环化, 最终以良好的产率得到三氟乙基取代的咪唑 **136** (Scheme 57). 该反应的优点是原料易得、官能团容忍性良好和底物范围广泛.

图式 57 异腈、2,2,2-三氟重氮乙烷和活化的亚甲基异腈或亚甲胺叶立德合成咪唑

Scheme 57 Synthesis of imidazole from isocyanides, 2,2,2-trifluoroethylenediamine and activated methylene isocyanides or azomethine ylides

同年, 谢海明课题组^[76]报道了一种碱介导的活性亚甲基异腈与乙烯酮亚胺的[3+2]环化反应(Scheme 58). 该反应是在叔丁醇钾促进下, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 40 °C 温度下乙烯酮亚胺与活性亚甲基异腈反应, 有效地得到 1,4,5-三取代咪唑 **137**. 该反应具有高的区域选择性.

图式 58 活性亚甲基异腈和乙烯酮亚胺合成咪唑

Scheme 58 Synthesis of imidazole from active methylene isocyanides and ketenimines

2020 年, Ito 课题组^[77]报道了多环芳香亚甲胺叶立德与腈的 1,3-偶极环加成反应生成高度稠合的咪唑衍生物 **138** (Scheme 59). 该方法可用于各种腈底物, 包括富电子芳香族腈和脂肪族腈. 路易斯酸性铯盐对腈的活化至关重要. 随后进行了钯催化的分子内环化反应, 以中等至良好的产率生成咪唑 **139**.

同年, 宋秋玲课题组^[78]报道了一种通过[3+1+1]型环化反应合成咪唑的简便方法(Scheme 60). 该反应是在 CuCl_2 和 1,10-邻菲罗啉的存在下, 使用 Cs_2CO_3 作为碱, CH_3CN 作为溶剂, 在 100 °C、氮气下, 通过原位

图式 59 多环芳香亚甲胺叶立德和腈合成咪唑

Scheme 59 Synthesis of imidazole from polycyclic aromatic azomethine ylides and nitriles

生成的异腈中间体合成咪唑产物. 该反应具有广泛的底物范围和温和的反应条件.

图式 60 胺和 $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ 合成咪唑的机理

Scheme 59 Plausible mechanism for the synthesis of imidazole from amines and $\text{ClCF}_2\text{COONa}$

反应可能的机理如 Scheme 60 所示. 首先, 通过 $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ 脱氯和脱羧形成二氟卡宾 **140**. 然后, 在碱的帮助下, 原位生成的二氟卡宾立即被伯胺捕获, 得到活性中间体 **141**, 接着迅速经历 C—F 断裂和释放质子, 从而得到异腈 **142**. 同时, 异腈基乙酸酯 **143** 与

Cu(II)物质反应, 形成中间体 **144**, 中间体 **144** 进一步通过异腈化合物 **142** 的环加成形成 Cu(II)络合物 **145**. 最后, Cu(II)络合物 **145** 的质子化提供了最终产物 **146**.

14 总结与展望

综上所述, 对当前发展的多取代咪唑类化合物的合成方法进行了分类总结. 经过化学科研工作者的不断努力, 开发了各种各样通过环化反应合成多取代咪唑的方法. 比如[3+2]环加成反应、1,3-偶极环加成反应、[2+2+1]环化反应、电化学氧化串联环化反应以及[3+1+1]环化反应等. 可以发现这些合成咪唑的方法尽管各有优点, 但在不同程度上存在着一些局限性. 比如底物的结构复杂、制备困难、成本较高、催化剂的价格昂贵和反应效率差等. 因此, 需要化学工作者进一步寻找简单、高效的催化体系, 由结构简单、廉价易得的原料绿色地合成多取代咪唑化合物.

References

- [1] (a) Roue, M.; Domart-Coulon, I.; Ereskovsky, A.; Djediat, C.; Perez, T.; Bourguet-Kondracki, M.-L. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1277.
(b) Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
- [2] (a) Tang, W.-Z.; Yang, Z.-Z.; Wu, W.; Tang, J.; Sun, F.; Wang, S.-P.; Cheng, C.-W.; Yang, F.; Lin, H.-W. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 894.
(b) Zhao, K.; Yu, F.; Liu, W.; Huang, Y.; Said, A. A.; Li, Y.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 101.
(c) Qiu, Z.-P.; Tan, J.-H.; Cai, N.; Wang, K.; Ji, S.-M.; Huo, Y.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 679 (in Chinese).
(邱志鹏, 谭继华, 蔡宁, 王凯, 籍少敏, 霍延平, 有机化学, **2019**, *39*, 679.)
- [3] Rohrig, U. F.; Majjigapu, S. R.; Chambon, M.; Bron, S.; Pilotte, L.; Colau, D.; Van den Eynde, B. J.; Turcatti, G.; Vogel, P.; Zoete, V.; Michielin, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 284.
- [4] Perchellet, E. M.; Perchellet, J.-P.; Baures, P. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5955.
- [5] Atwell, G. J.; Fan, J.-Y.; Tan, K.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4744.
- [6] Choi, J. Y.; Plummer, M. S.; Starr, J.; Desbonnet, C. R.; Soutter, H.; Chang, J.; Richard Miller, J.; Dillman, K.; Miller, A. A.; Roush, W. R. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 852.
- [7] Vlahakis, J. Z.; Lazar, C.; Crandall, I. E.; Szarek, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6184.
- [8] Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. C.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Richard Keys, J.; Land vatter, S. W.; Strickler, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P.; White, J. R.; Adams, J. L.; Young, P. R. *Nature* **1994**, *372*, 739.
- [9] Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740.
- [10] Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- [11] Mao, P.; Yang, L.-R.; Xiao, Y.-M.; Yuan, J.-W.; Mai, W.-P.; Gao, J.; Zhang, X.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 443 (in Chinese).
(毛璞, 杨亮茹, 肖咏梅, 袁金伟, 买文鹏, 高杰, 张心持, 有机化学, **2019**, *39*, 443.)
- [12] Hindi, K. M.; Panzer, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859.
- [13] Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1493.
- [14] Zhao, X.-Y.; Ding, Y.-Y.; Lü, Y.-T.; Kang, C.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1304 (in Chinese).
(赵鑫雨, 丁扬扬, 吕英涛, 康从民, 有机化学, **2019**, *39*, 1304.)
- [15] Yang, K.; Yao, C.; Gao, J.-J.; Chen, S.-H.; Zheng, X.-J.; Deng, L.-X.; Zhang, Y.-N.; Liu, M.-J.; Wang, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4168 (in Chinese).
(杨凯, 姚辰, 高娟娟, 陈思鸿, 郑雪洁, 邓璐璇, 张毓娜, 刘美娟, 汪朝阳, 有机化学, **2020**, *40*, 4168.)
- [16] Xu, X.-M.; Chen, D.-M.; Wang, Z.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3338 (in Chinese).
(徐鑫明, 陈德茂, 王祖利, 有机化学, **2019**, *39*, 3338.)
- [17] Huang, H.; Ji, X.; Tang, X.; Zhang, M.; Li, X.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6254.
- [18] Zhu, Z.; Tang, X.; Li, J.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1370.
- [19] Qu, Z.; Zhang, F.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8239.
- [20] Li, G.; He, R.; Liu, Q.; Wang, Z.; Liu, Y.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8646.
- [21] Shi, S.; Xu, K.; Jiang, C.; Ding, Z. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14791.
- [22] Angyal, A.; Demjen, A.; Wolfling, J.; Puskas, L. G.; Kanizsai, I. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3587.
- [23] Vuillermet, F.; Bourret, J.; Pelletier, G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 388.
- [24] Miao, C.; Hou, Q.; Wen, Y.; Han, F.; Li, Z.; Yang, L.; Xia, C.-G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 12008.
- [25] Pan, Z.; Song, C.; Zhou, W.; Cui, D.-M.; Zhang, C. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 6182.
- [26] Adhikary, S.; Majumder, L.; Pakrashy, S.; Srinath, R.; Mukherjee, K.; Mandal, C.; Banerji, B. *ACS Omega* **2020**, *5*, 14394.
- [27] Jayram, J.; Jeena, V. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5841.
- [28] Jayram, J.; Jeena, V. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 37557.
- [29] Huang, H.; Ji, X.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 170.
- [30] Chen, X.; Wang, Z.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4017.
- [31] Toledo, I.; Grigolo, T. A.; Bennett, J. M.; Elkins, J. M.; Pilli, R. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14187.
- [32] Geng, X.; Wang, C.; Huang, C.; Bao, Y.; Zhao, P.; Zhou, Y.; Wu, Y.-D.; Feng, L.-L.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 140.
- [33] Zeng, L.; Li, J.; Gao, J.; Huang, X.; Wang, W.; Zheng, X.; Gu, L.; Li, G.; Zhang, S.; He, Y. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3416.
- [34] Alfeena, C. T. F.; Jalaja, R.; Davis, R.; Suresh, E.; Somappa, S. B. *ACS Omega* **2018**, *3*, 8074.
- [35] Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3662.
- [36] Tan, J.; Ni, P.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4227.
- [37] Roslan, I. I.; Ng, K.-H.; Jaenicke, S.; Chuah, G.-K. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 1528.
- [38] Reddy, N. N. K.; Rao, S. N.; Ravi, C.; Adimurthy, S. *ACS Omega* **2017**, *2*, 5235.
- [39] Xiong, J.; Wei, X.; Liu, Z.-M.; Ding, M.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13735.
- [40] Reddy, C. N.; Sathish, M.; Adhikary, S.; Nanubolu, J. B.; Alarifi, A.; Murya, R. A.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2730.
- [41] Necardo, C.; Alfano, A. I.; Grosso, E. D.; Pelliccia, S.; Galli, U.; Novellino, E.; Meneghetti, F.; Giustiniano, M.; Tron, G. C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16299.
- [42] Man, L.; Copley, R. C. B.; Handlon, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6566.
- [43] Zhu, Z.; Lin, H.; Liang, B.; Huang, J.; Liang, W.; Chen, L.; Huang, Y.; Chen, X.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5621.
- [44] Motornov, V.; Markos, A.; Beier, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3258.
- [45] Arepally, S.; Babu, V. N.; Bakthadoss, M.; Sharada, D. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5014.
- [46] Zhao, Y.; Hu, Y.; Li, X.; Wan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3413.
- [47] Li, X.; Wang, T.; Lu, Y.-J.; Ji, S.; Huo, Y.; Liu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *39*, 1304 (in Chinese).

- Chem.* **2018**, *16*, 7143.
- [48] He, Q.-X.; Liang, Y.-F.; Xu, C.; Yao, X.-K.; Cao, H.; Yao, H.-G. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 149.
- [49] Tian, X.; Song, L.; Rudolph, M.; Wang, Q.; Song, X.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1598.
- [50] Wang, Q.; Chen, X.; Wang, X.-G.; Liu, H.-C.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9874.
- [51] Geng, X.; Liu, S.; Wang, W.; Qu, J.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12635.
- [52] Li, L.; Luo, Q.; Cui, H.; Li, R.; Zhang, J.; Peng, T. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1607.
- [53] Senadi, G. C.; Kudale, V. S.; Wang, J.-J. *Green Chem.* **2019**, *21*, 979.
- [54] Das, S.; Mallick, S.; Sarkar, S. D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12111.
- [55] Raja, D.; Philips, A.; Palani, P.; Lin, W.-Y.; Devikala, S.; Senadi, G. C. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11531.
- [56] Lin, M.; Wu, F.; Liu, T.-H.; Chen, Z.-T.; Xu, X.-Z.; Ke, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2563 (in Chinese).
(林媚, 吴凡, 刘天惠, 陈志涛, 许秀枝, 柯方, 有机化学, **2020**, *40*, 2563.)
- [57] Zhao, H.-B.; Hou, Z.-W.; Liu, Z.-J.; Zhou, Z.-F.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 587.
- [58] Wang, J.; Zhang, F.-D.; Tang, D.; Wu, P.; Zhang, X.-G.; Chen, B.-H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 24594.
- [59] Li, M.; Li, W.; Lin, C.-D.; Wang, J.-H.; Wen, L.-R. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6904.
- [60] Wang, C.; Jiang, H.; Chen, W.; Dong, J.; Chen, Z.; Cao, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6463.
- [61] Wang, C.; Wang, E.; Chen, W.; Zhang, L.; Zhan, H.; Wu, Y.; Cao, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9144.
- [62] Wang, C.; Lai, J.; Chen, C.; Li, X.; Cao, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13740.
- [63] Wang, C.; Yu, Y.; Su, Z.; Li, X.; Cao, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4420.
- [64] Liu, W.; Zhang, Y.; He, J.; Yu, Y.; Yuan, J.; Ye, X.; Zhang, Z.; Xue, L.; Cao, H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11348.
- [65] Liu, W.; He, J.; Liu, X.; Yu, Y.; Pei, Y.; Zhu, B.; Cao, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14954.
- [66] Mauro, G. D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Shaaban, S.; Gonzalez, L.; Maulide, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3815.
- [67] Xie, J.; Huang, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6056.
- [68] Ma, H.; Zhang, X.; Chen, L.; Yu, W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11841.
- [69] Xia, B.; Chen, W.; Zhao, Q.; Yu, W.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2583.
- [70] Xu, K.; Yang, R.; Yang, S.; Jiang, C.; Ding, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8977.
- [71] Wang, W.; Zhang, S.; Shi, G.; Chen, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6682.
- [72] Yu, H.; Xiao, L.; Yang, X.; Shao, L. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9745.
- [73] Das, U. K.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13133.
- [74] Huang, X.; Cong, X.; Mi, P.; Bi, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3858.
- [75] Yu, Y.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Liang, Y.-X.; Zhao, Y.-L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3657.
- [76] Cai, J.; Bai, H.; Wang, Y.; Xu, X.; Xie, H.; Liu, J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3821.
- [77] Li, Q.-Q.; Ochiai, K.; Lee, C.-A.; Ito, S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6132.
- [78] Wang, Y.; Zhou, Y.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6106.

(Zhao, C.)