

N—N 键合成方法的研究进展

赵伟哲 许佳栗 杨帆 曾祥华*

(嘉兴学院生物与化学工程学院 浙江嘉兴 314001)

摘要 N—N 键广泛存在于药物、天然产物和有机功能材料中, 如何高效构建 N—N 键是有机合成的一个重要研究方向. 基于含氨基、氰基、硝基和叠氮基等含氮基团的有机化合物非常多, 直接利用这些含氮基团进行 N—N 键偶联为合成含 N—N 键结构单元的有机化合物提供了新的策略. 综述了近年来发展的分子间和分子内构建 N—N 键的合成方法, 并且对该方法存在的难点以及未来发展方向进行了展望.

关键词 N-N 偶联; 含氮基团; 氮杂环; N—N 键

Advances on the Synthesis of N—N Bonds

Zhao, Weizhe Xu, Jiali Yang, Fan Zeng, Xianghua*

(College of Biological, Chemical Sciences and Engineering, Jiaxing University, Jiaxing, Zhejiang 314001)

Abstract Nitrogen-nitrogen bonds are widely found in drugs, nature products and organic materials. Design and synthesis of nitrogen-nitrogen motifs with high efficiency have always been an important issue in organic chemistry. The nitrogen sources such as amines, nitriles, nitroso, and azides or other N-functionalized reagents, are commonly exist in organic compounds. Direct N-N coupling of these nitrogen sources provides a more convergent synthesis strategy to produce different heterocycles and hydrazines containing the N-N motif. In this paper, the intermolecular and intramolecular formation of N—N bond in recent years is reviewed, and the difficulties and future development of this method are prospected.

Keywords N-N coupling; N-containing group; N-heterocycle; N—N bond

含 N—N 键的结构单元广泛存在于药物、天然产物和有机材料分子中(图 1), 且是化工或药物中间体的重要合成子^[1]. 通常, 化学家们^[2]用偶氮、肼或含肼结构单元的化合物作为 N—N 键源合成各种所需化合物(图 2A), 然而此经典合成方法存在一些缺点, 如官能团容忍性差、后官能团修饰困难和可合成的含氮杂环化合物种类少等. 为此, 近年来, 化学家们开发了新的合成策略, 直接利用有机化合物中的 N 原子进行分子间或分子内的 N—N 键偶联(图 2B), 可以快速合成多取代基肼和含氮杂环化合物, 如吡唑、呋唑、三氮唑、丙啉、噻唑和咪唑等. 基于本人在构建 N—N 键方面的研究积累, 本文总结了近十年来发展的以氨基、酰胺基、硝基、叠氮基、氰基、烯胺、吡啶基等含氮化合物的 N 原子与 N 原子进行偶联构建 N—N 键的研究进展, 重点概述了反应所采用的催化体系, 并对部分反应的机理进行了讨

论. 同时, 对 N—N 键偶联的难点和未来发展的方向进行了阐述和展望.

1 含氮底物分子间的 N—N 键偶联反应

1.1 合成多取代基肼化合物

通过 N-取代苯胺进行分子间的去氢偶联反应是合成多取代基肼化合物的重要方法. 早在 1895 年, Chattaway 等^[3]报道了乙醇钠和分子碘促进的二苯胺去氢偶联合成四苯基肼, 之后 Kajimoto 等^[4]报道了氯化亚铜/吡啶/氧气反应体系, 王华等^[5]报道了氯化铜/叔丁基锂反应体系. 由于已报道的反应体系是加入化学计量的铜盐、碘和高锰酸钾等, 随后, 有机化学工作者陆续报道了各种催化剂体系. 2013 年, 史一安课题组^[6]报道了以 1,2-二叔丁基二氮环甲酮为氧化剂、CuBr 催化二苯胺的去氢偶联合成四苯基肼(Scheme 1a). 随后, Stahl 课题组^[7]报

* Corresponding author. E-mail: xianghuazeng@zjxu.edu.cn

Received November 11, 2021; revised December 16, 2021; published online January 10, 2022.

Project supported by the Students Research Training (No. CD8517211375) and the National Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY17B030011).

大学生研究训练计划(No. CD8517211375)及浙江省自然科学基金(No. LY17B030011)资助项目.

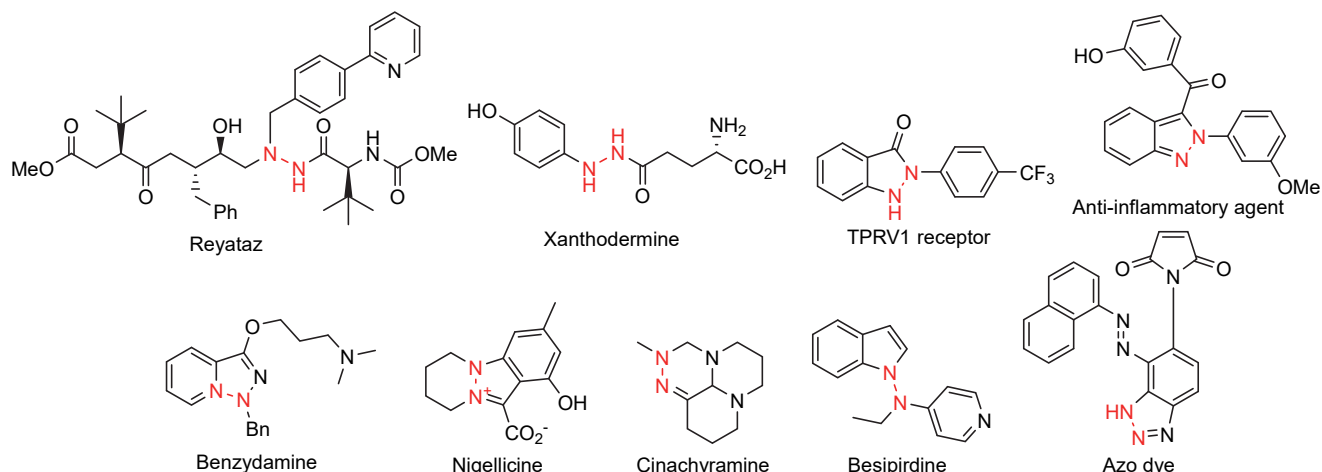


图1 含 N—N 键结构的分子
Figure 1 Molecules containing N—N bond

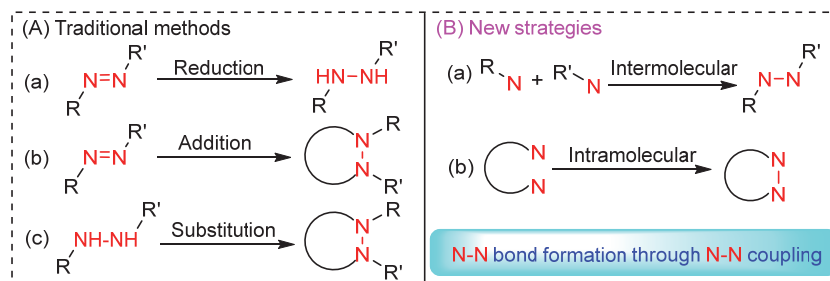
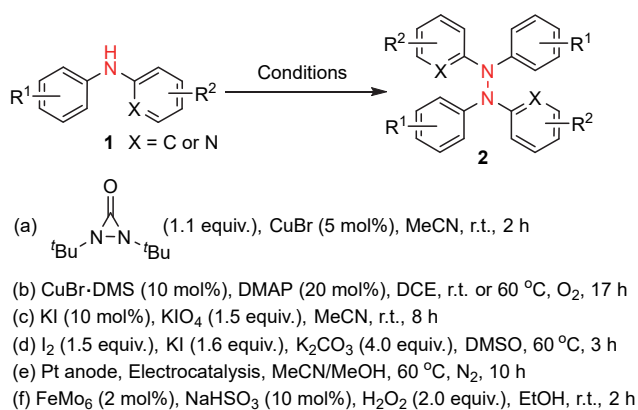


图2 构建 N—N 键的方法
Figure 2 Methods for construction of N—N bond



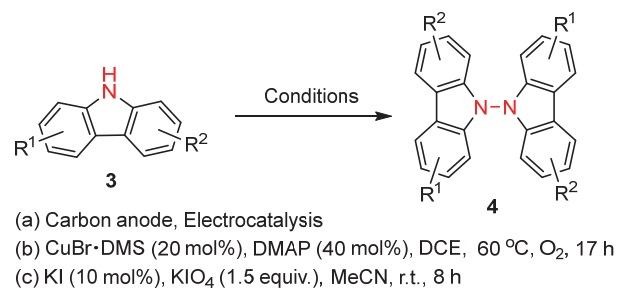
图式1 二芳香胺的去氢偶联

Scheme 1 Dehydrogenative coupling of diarylamines

道了氧气为氧化剂、CuBr/二甲基硫醚(DMS)/4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂反应体系, 并且该体系可以催化二苯胺与咪唑的交叉去氢偶联反应(Scheme 1b). 2019年, 金键课题组^[8]报道了 KIO₄ 为氧化剂、KI 为催化剂的二苯胺去氢 N—N 键偶联无金属催化体系(Scheme 1c). 同年, 常俊标和于文全等^[9]报道了 I₂ 和 KI 促进二苯胺的去氢 N—N 键偶联(Scheme 1d), 且该体系也可促进吡啶基苯胺的去氢 N—N 自偶联. 2020年, 陈建宾课题组^[10]报道了电催化吡啶基苯胺的去氢 N—N 键偶联, 可

以获得 49%~99%收率的产物(Scheme 1e), 且可放大到克级规模. 2021年, 曾祥华和魏永革等^[11]报道了双氧水为氧化剂、Anderson 类型的铁钼杂多酸催化二苯胺的 N—N 去氢偶联(Scheme 1f).

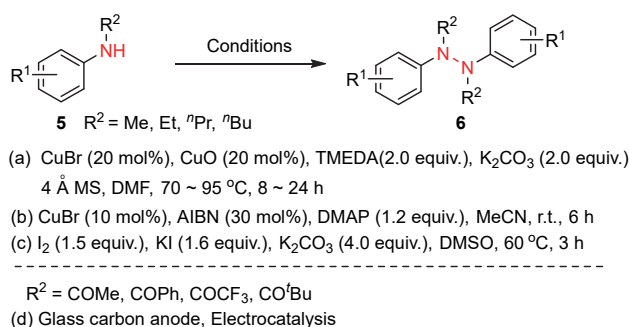
咪唑及其衍生物是重要的有机中间体, 广泛用于染料、医药和农药合成. 2014年, Baran 课题组^[12]报道了电催化咪唑生成二聚咪唑(Scheme 2a). 随后, Stahl 课题组^[7]报道了以氧气为氧化剂、CuBr/DMS/DMAP 为催化剂的反应体系(Scheme 2b); 金键课题组^[8]报道了 KIO₄ 为氧化剂、KI 为催化剂的无金属催化体系(Scheme 2c), 并且研究了咪唑与 *N*-甲基苯胺的交叉偶联反应, 可以获得 45%~72%的产率目标产物.



图式2 咪唑的去氢偶联

Scheme 2 Dehydrogenative coupling of carbazoles

2011 年, 黄志真课题组^[13]报道了溴化亚铜催化 *N*-烷基苯胺的去氢偶联(Scheme 3a), 可以获得 72%~85% 收率的目标产物. 随后, Reddy 课题组^[14]也研究了此反应(Scheme 3b), 用偶氮异丁腈(AIBN)作自由基引发剂, 可以加速该反应的进行. 此外, 该反应也可用 I_2 和 KI 的无金属反应体系(Scheme 3c)^[9]. 相比较于二苯胺和咪唑的 *N-N* 去氢自偶联反应, *N*-烷基苯胺的氧化去氢偶联易发生副反应生成烯胺, 所以该反应体系大多只有中等收率, 且官能团容忍性较差. 2020 年, Waldvogel 课题组^[15]报道了电催化 *N*-酰基苯胺的 *N-N* 去氢偶联, 可以获得 10%~63% 收率的产物(Scheme 3d). 虽然 *N*-酰基苯胺底物避免了氧化生成烯胺, 但是由于电催化的氧化性太强, 容易氧化生成苯并噁唑和联苯副产物.

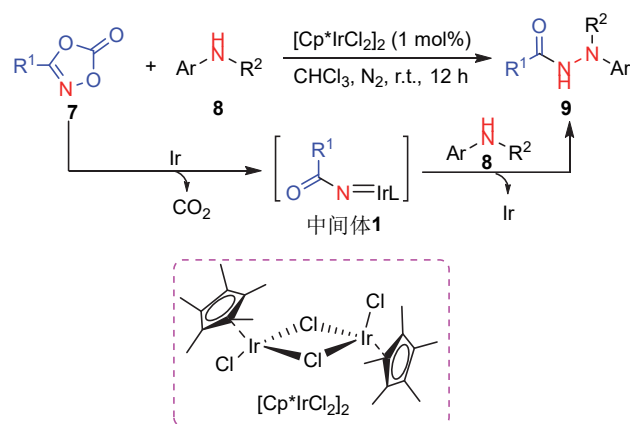


图式 3 仲胺的去氢偶联

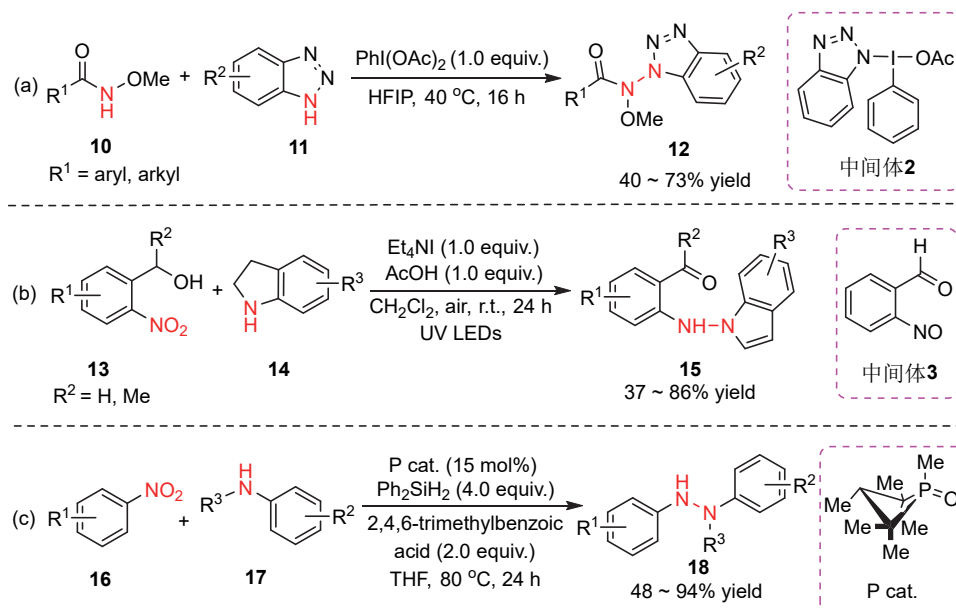
Scheme 3 Dehydrogenative coupling of secondary amines

2021 年, 陈弓和 Chang 等^[16]报道了铱催化 3-烷基噁唑酮与 *N*-烷基苯胺分子间 *N-N* 键偶联合成三取代基胍化合物(Scheme 4), 产率高达 96%. 且他们通过控制实验和理论计算研究了反应机理, 发现 3-烷基噁唑酮首

先要跟铱催化剂形成氮宾中间体 **1**, 然后与 *N*-烷基苯胺发生偶联生成胍产物. 此外, 该体系的铱催化剂也可用 5 mol% 的 $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 代替.

图式 4 氮宾促进分子间的 *N-N* 键偶联
Scheme 4 Nitrene-mediated intermolecular *N-N* coupling

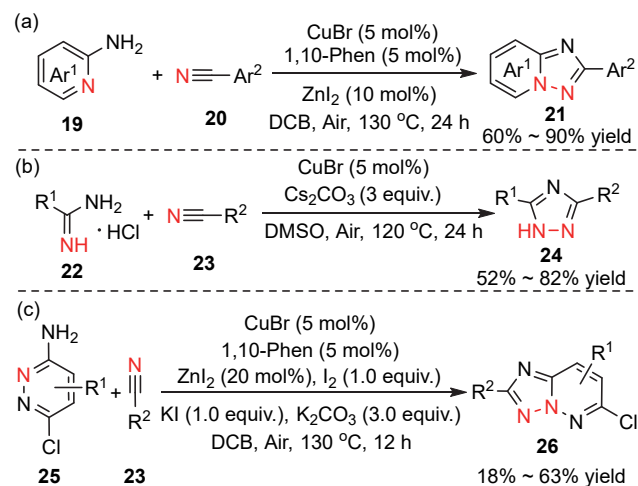
同年, Patureau 等^[17]报道了醋酸碘苯促进 *N*-甲基酰胺与苯并三唑发生分子间的 *N-N* 键偶联(Scheme 5a), 可以获得 40%~73% 产率的四取代胍, 并研究了反应机理, 发现形成碘苯中间体 **2** 是该反应进行的关键. 邱仁华等^[18]报道了四乙基碘化铵/乙酸/光照条件下促进邻硝基苯甲醇与咪唑啉反应, 可以获得 37%~86% 收率的三取代胍(Scheme 5b). 通过控制实验研究发现, 邻硝基苯甲醇在光照条件下生成邻亚硝基苯甲醛中间体 **3** 后, 亚硝基再和咪唑啉发生 *N-N* 键偶联. Radosevich 等^[19]报道了氧代四元杂磷催化硝基苯与 *N*-烷基苯胺反应生成三取代胍(Scheme

图式 5 碘或磷促进分子间的 *N-N* 键偶联Scheme 5 Iodine or phosphine-mediated intermolecular *N-N* coupling

5c), 其中需要加二苯基硅和 2,4,6-三甲基苯甲酸作添加剂. 从反应机理研究得出, 该反应首先需要将硝基苯还原成亚硝基苯, 然后与苯胺反应生成偶氮苯, 最后将偶氮苯还原生成苯肼.

1.2 合成含 N-N 结构的杂环

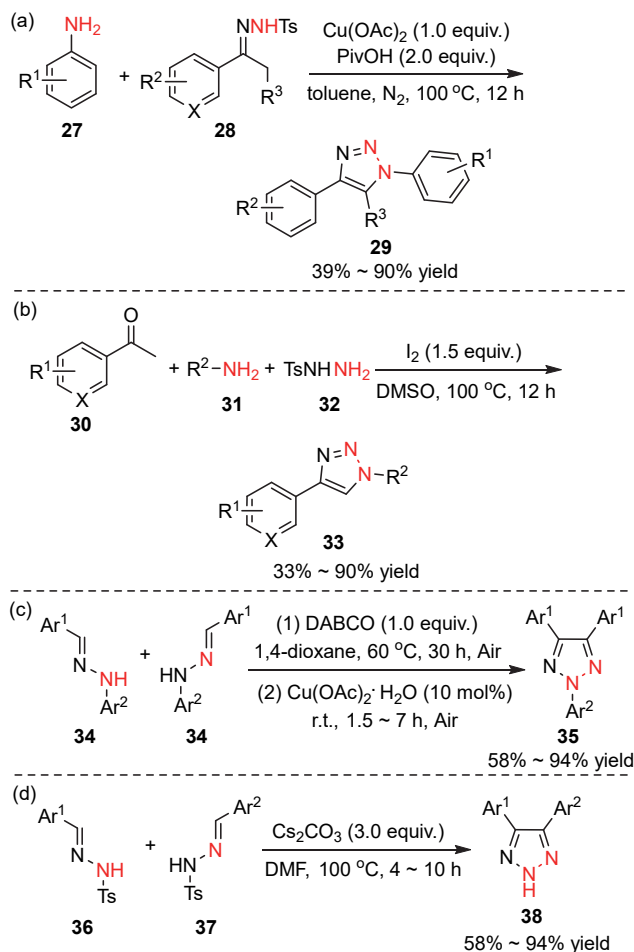
三氮唑、吡唑和呋唑是含有 N-N 结构单元的重要杂环化合物, 在药物和生物活性分子方面有广泛的应用. 相比较于经典的方法, 使用点击化学、肼与 1,3-二酮缩合反应, 用含氮化合物发生分子间的 N—N 键偶联方法具有取代基多样性的优势. 2009 年, Nagasawa 等^[20]报道了溴化亚铜催化 2-氨基吡啶与苯甲腈反应生成 1,2,4-三氮唑化合物(Scheme 6a), 且可把 2-氨基吡啶换成脒类底物(Scheme 6b). 随后, 赵培庆课题组^[21]报道 Cu-Zn/Al-Ti 多相催化剂催化此反应. 之后, 徐利文和陈静等^[22]报道了溴化亚铜催化 3-氨基-6-氯吡嗪与苯甲腈反应可以获得 18%~63%收率的 1,2,4-三氮唑化合物(Scheme 6c), 但是该系需要加化学计量的分子碘、碘化钾和碳酸钾作添加剂. 张玉红课题组^[23]报道了醋酸铜促进苯胺与苯乙酮苯磺酰肼反应(Scheme 7a), 生成 39~90%收率的 1,2,3-三氮唑化合物; 随后, 该课题组^[24]又报道了分子碘促进芳香酮、伯胺和对甲苯磺酰肼三组分合成 1,2,3-三氮唑化合物(Scheme 7b). 此外, Punniyamurthy^[25]和 Manna 课题组^[26]分别报道了醋酸铜催化(Scheme 7c)和碳酸铯促进肼自偶联合成 1,2,3-三氮唑化合物(Scheme 7d).



图式 6 铜催化合成三唑

Scheme 6 Copper-catalyzed synthesis of triazoles

2010 年, Glorius 课题组^[27]报道了醋酸铜促进 3-氨基丙烯酸酯与乙腈反应合成, 以 39%~90%收率获得 1,2,3,4-四取代基吡唑(Scheme 8a), 其中, 乙腈为溶剂、空气为氧化剂, 并通过控制实验验证给出了可能的反应机理. 之后, 麻生明课题组^[28]报道了醋酸铜促进不饱和

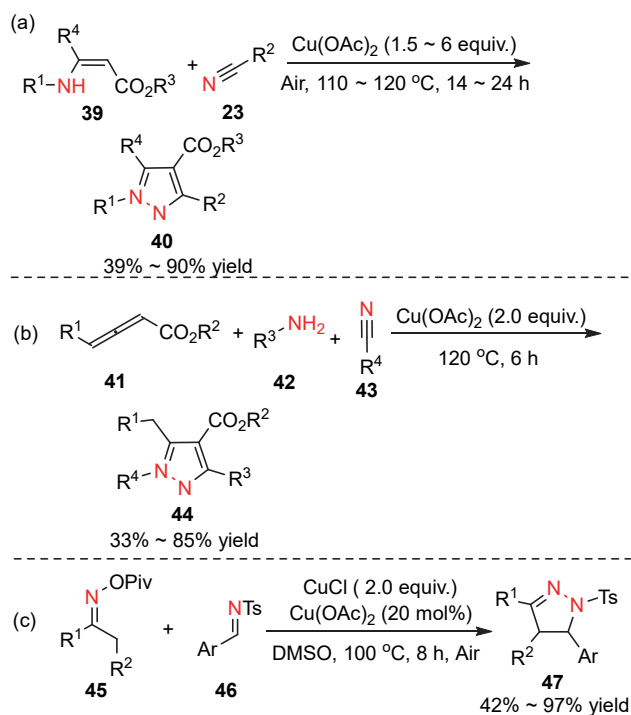


图式 7 铜或碱促进三唑的合成

Scheme 7 Copper or base-mediated synthesis of triazoles

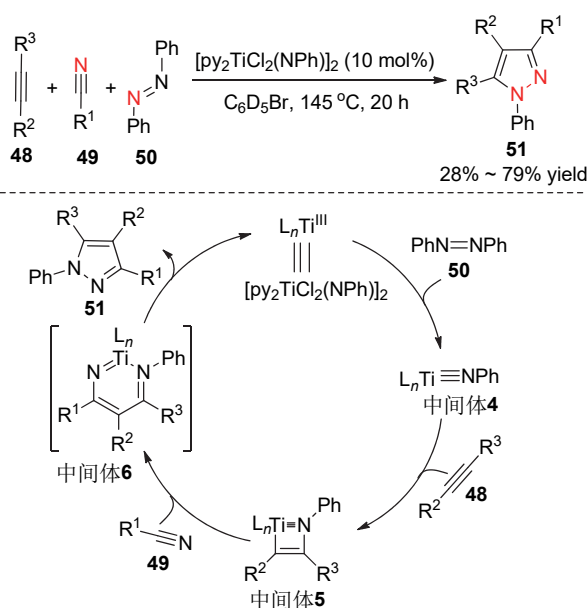
联烯、伯胺和脒合成吡唑(Scheme 8b). 崔孙良课题组^[29]报道了铜促进脒酯与 *N*-磺基亚胺环化生成吡唑啉(Scheme 8c). Tonks 课题组^[30]报道了钛酰亚胺配合物催化脒与内炔和偶氮苯发生[2+2+1]环化加成反应合成 1,2,3,4-四取代基吡唑(Scheme 9), 并通过控制实验和理论计算研究了反应机理. 黄华文和邓国军等^[31]报道了氧气气氛下氯化铜催化呋唑与乙酸乙脒发生[2+3]环化加成反应(Scheme 10), 获得 34%~81%收率的吡唑啉并[1,5-*a*]呋唑衍生物.

2013 年, 焦宁课题组^[32]报道了氧气气氛下醋酸铯催化 2-苯基吡啶与叠氮化钠反应生成吡啶并[1,2-*b*]呋唑衍生物(Scheme 11), 该体系需要加氯化亚铁和硫酸铯作添加剂, 且给出了可能的反应机理. 同年, Glorius 课题组^[33]报道了 Rh^{III}/Cu^I 协同催化芳酰亚胺与磺酸叠氮反应生成 1*H*-呋唑(Scheme 12a), 且该体系也用氧气作氧化剂, 但仍需加 AgSbF₆ 作添加剂. 随后, 李兴伟课题组报道了 Rh^{III}/Cu^I 协同催化芳酰亚胺分别与芳香亚硝基^[34](Scheme 12b)和苯并异噁唑^[35](Scheme 12c)反应, 分别获得高达 82%和 92%收率的 1*H*-呋唑. 朱强课



图式 8 铜促进四取代吡唑的合成

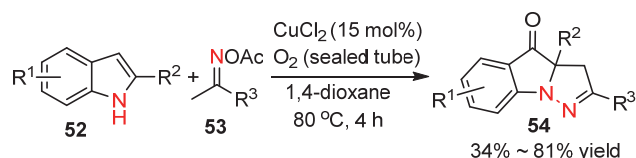
Scheme 8 Copper-mediated synthesis of tetrasubstituted pyrazoles



图式 9 钛催化促进四取代吡唑的合成

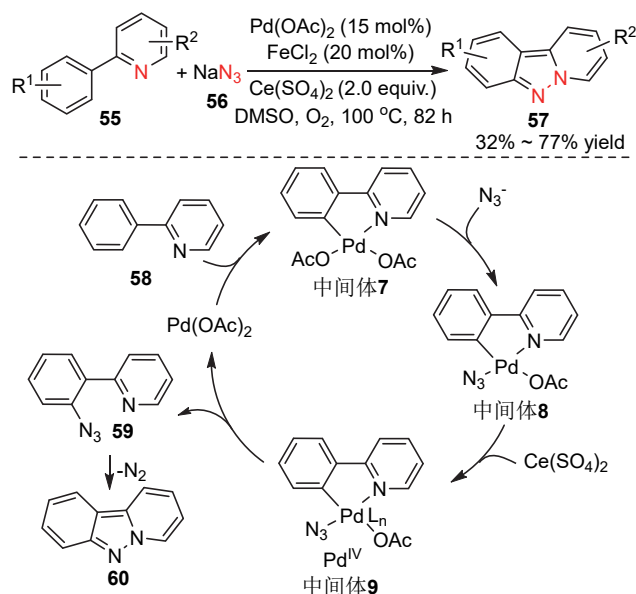
Scheme 9 Ti-catalyzed synthesis of tetrasubstituted pyrazoles

题组^[36]报道了铜催化芳香亚胺与对甲苯磺基叠氮反应 (Scheme 12d), 但是该体系需要六氟-2-丙醇作添加剂和邻二氯甲烷作溶剂. Tantillo 和 Kurth 等^[37]报道了氢氧化钾促进邻硝基苄溴与脂肪伯胺反应生成 2H-吡唑 (Scheme 13), 值得一提的是, 该反应在室温条件下进行且可用水溶液体系.



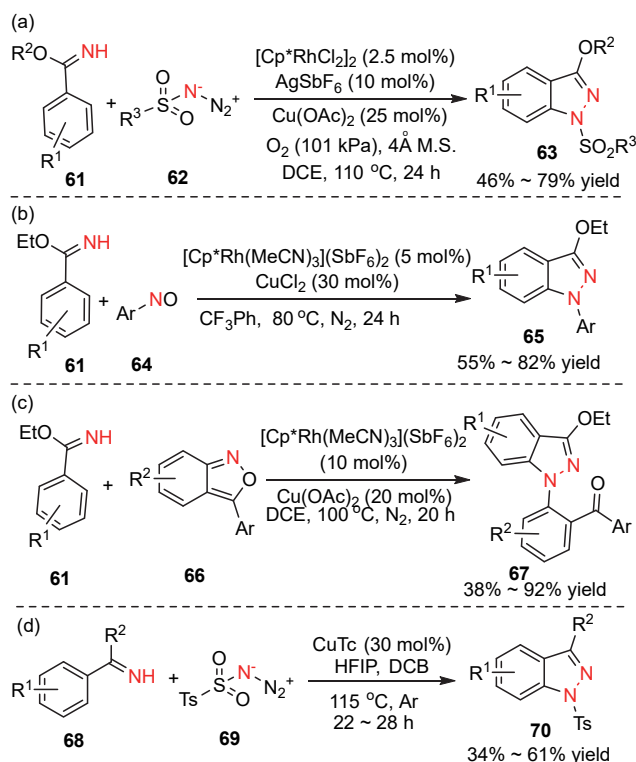
图式 10 铜催化吡唑并[1,5-a]吲哚衍生物的合成

Scheme 10 Cu-catalyzed synthesis of pyrazolo[1,5-a]indole derivatives



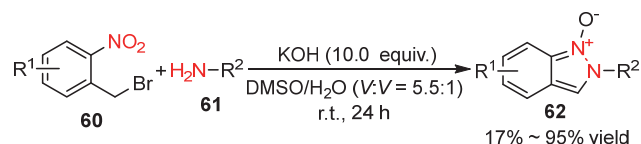
图式 11 钯催化吡啶并[1,2-b]吡唑的合成

Scheme 11 Pd-catalyzed synthesis of pyrido[1,2-b]indazoles



图式 12 合成 1H-吡唑的方法

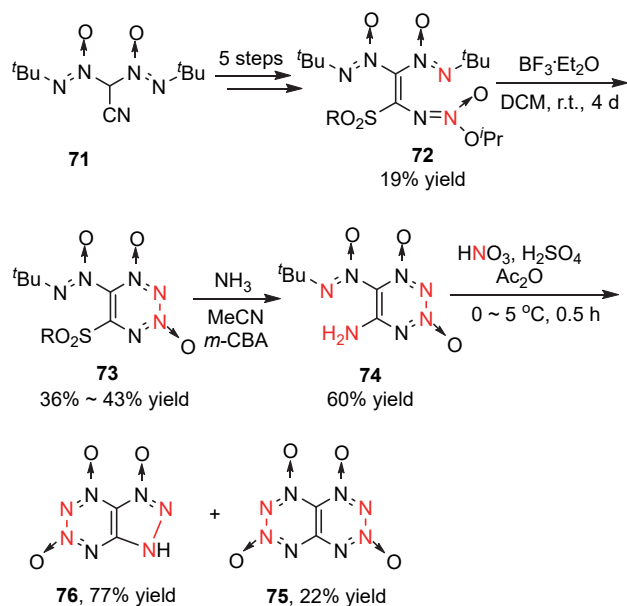
Scheme 12 Methods for the synthesis of 1H-indazoles



图式 13 碱促进 2H-吲唑的合成

Scheme 13 Base-mediated synthesis of 2H-indazoles

2016 年, Churakov 课题组^[38]报道了八步法合成四嗪衍生物, 其中有两步发了 N—N 键偶联, 分别是偶氮氧化物在三氟化硼的促进下及在浓硝酸、浓硫酸和醋酸酐的作用下发生 N—N 偶联生成四嗪氮氧化合物(Scheme 14).

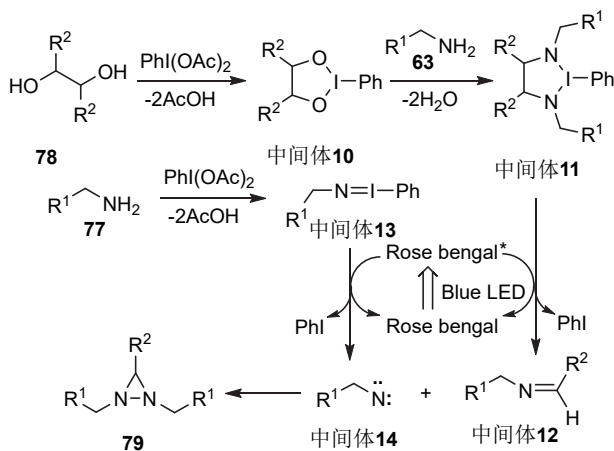
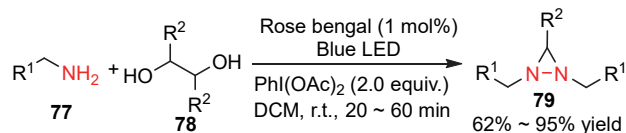


图式 14 合成四嗪衍生物

Scheme 14 Synthesis of tetrazine derivatives

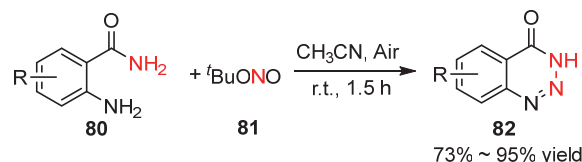
2017 年, Maiti 课题组^[39]报道了光催化与醋酸碘苯协同促进的脂肪伯胺与乙二醇反应生成二氮丙啶(Scheme 15), 该反应体系用了玫瑰苯胺作光敏剂、蓝光照射 20~60 min, 可以得到 62%~95%收率的目标产物, 且可容忍手性伯胺底物. 作者也研究了反应机理, 乙二醇和伯胺首先分别与醋酸碘苯反应, 接着在光催化条件下分别发生氧化碳碳键的断裂生成亚胺和分解生成氮宾, 然后亚胺与氮宾反应生成二氮丙啶.

2019 年, 刘妙昌和周云兵等^[40]报道了亚硝酸叔丁酯与邻氨基苯甲酰胺反应生成 1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(Scheme 16), 该反应条件很温和, 在室温下、空气中反应 1.5 h 就可获得 73%~95%收率的产物. 值得一提的是, 2-氨基吡啶底物在氮气保护下, 延长反应时间, 也可获得高达 80%收率的三嗪并吡啶产物.



图式 15 光催化丙啶的合成

Scheme 15 Photocatalytic synthesis of diazirines



图式 16 无催化剂条件下合成 1,2,3-三氮唑

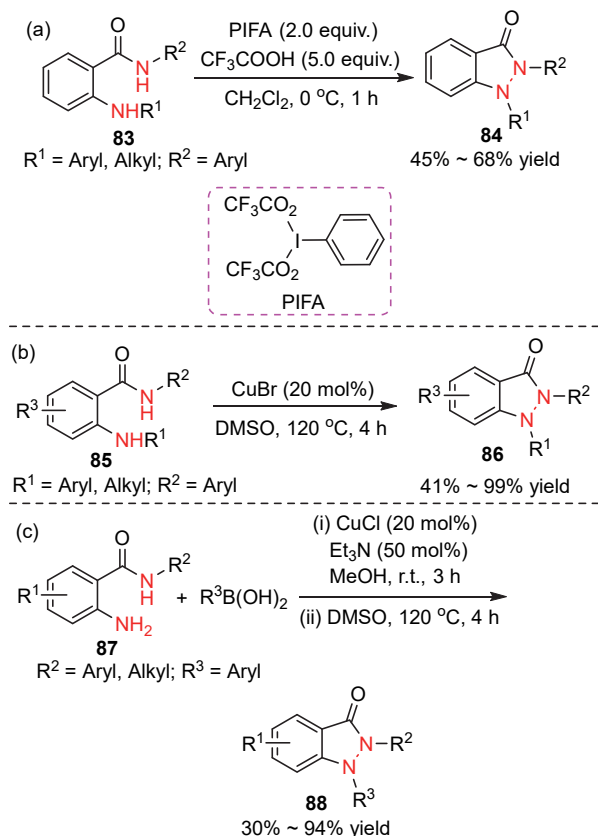
Scheme 16 Catalyst-free synthesis of 1,2,3-triazoles

2 含氮底物分子内的 N—N 键偶联反应

2.1 合成吲唑类衍生物

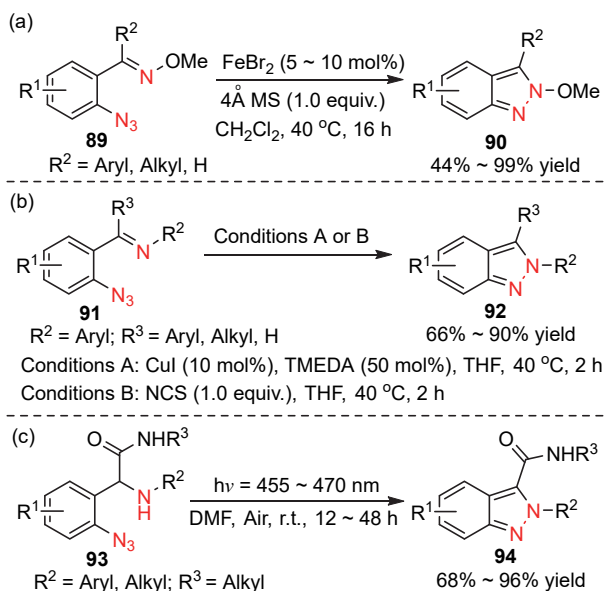
2006 年, Tellitu 和 Domínguez 等^[41]报道了三氟乙酸碘苯促进的邻氨基苯甲酰胺类底物的分子内 N—N 键偶联(Scheme 17a), 可以获得 45%~68%收率的吲唑酮化合物. 随后, 周旺课题组^[42]报道了溴化亚铜催化此反应(Scheme 17b), 可以获得高达 99%收率的目标产物; 韦玉课题组^[43]报道了氯化亚铜催化邻氨基苯甲酰胺与苯硼酸一锅法合成吲唑酮(Scheme 17c), 可以获得 30%~94%收率的产物.

2010 年, Driver 课题组^[44]报道了溴化亚铁催化邻叠氮基苯甲胺发生分子内 N—N 键偶联(Scheme 18a), 可以获得高达 99%收率的 2H-吲唑. 随后, 饶燊课题组^[45]报道了碘化亚铜或 N-氯代丁二酰亚胺促进邻叠氮基苯甲胺合成 2H-吲唑(Scheme 18b). 王龙课题组^[46]报道了光催化邻叠氮基苯甲胺合成 2H-吲唑, 室温反应可以获得 68%~96%收率的产物(Scheme 18c). 此外, 2-(2-叠氮基苯)吡啶类底物也可在高温条件发生 N—N 键偶联生成吡啶并[1,2-b]吲唑^[47].



图式 17 吡唑酮的合成方法

Scheme 17 Methods for synthesis of indazolone derivatives

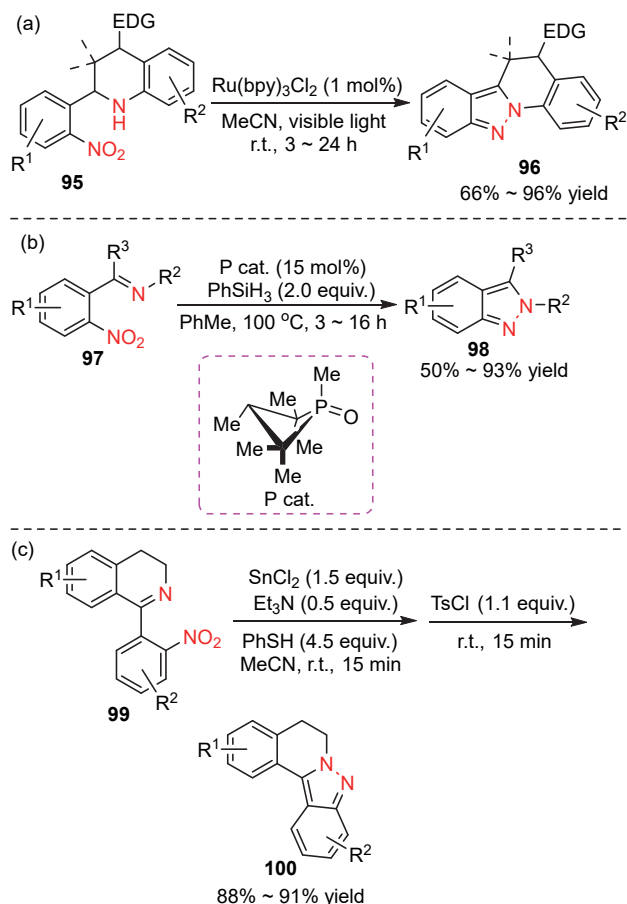
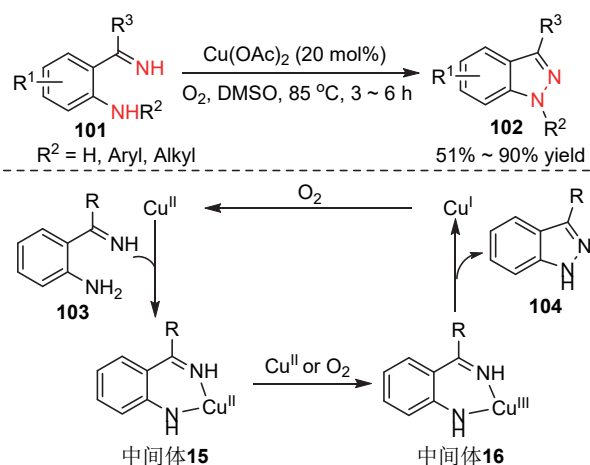


图式 18 2H-吡唑的合成方法

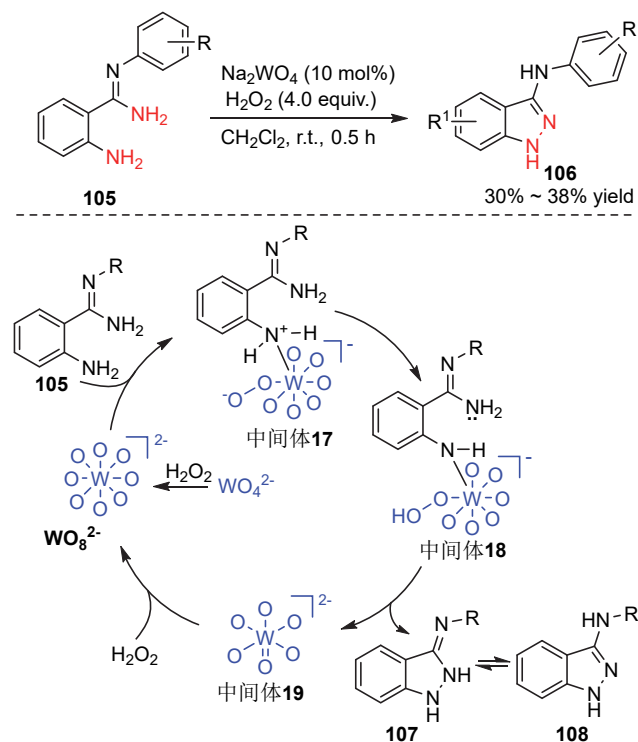
Scheme 18 Methods for synthesis of 2H-indazoles

2013 年, 杨定亚课题组^[48]报道了光催化邻硝基苯甲胺发生分子内 N—N 键偶联合成吡啶并[1,2-*b*]吡唑 (Scheme 19a). 随后, Radosevich 课题组^[49]报道了氧代

四元杂磷催化邻硝基苯甲亚胺合成 2*H*-吡唑和吡啶并[1,2-*b*]吡唑化合物 (Scheme 19b). Kundu 课题组^[50]也报道了二氯化锡促进邻硝基苯甲亚胺环化合成吡啶并[1,2-*b*]吡唑 (Scheme 19c), 该体系反应条件温和, 室温下、30 min 后就可获得高达 91% 收率的产物。

图式 19 吡啶并[1,2-*b*]吡唑的合成方法Scheme 19 Methods for synthesis of pyrido[1,2-*b*]indazoles图式 20 铜催化 1*H*-吡唑的合成Scheme 20 Cu-catalyzed synthesis of 1*H*-indazoles

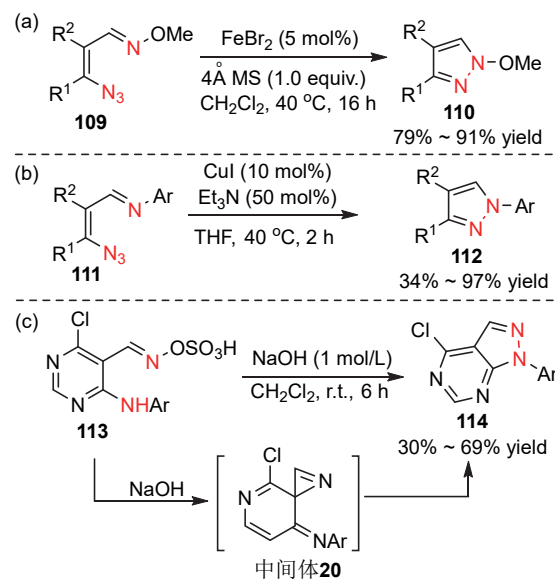
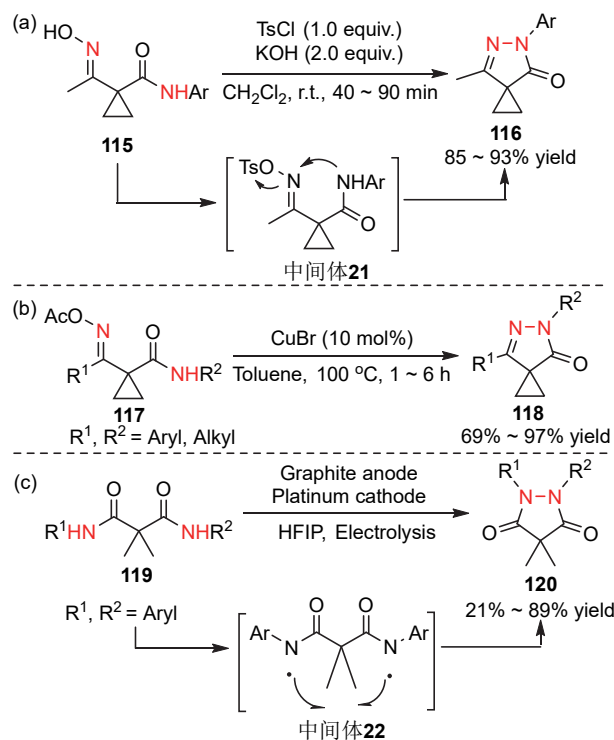
2016 年, Chen 等^[51]报道了醋酸铜催化邻氨基苯甲亚胺环化合成 1*H*-吡唑(Scheme 20), 该体系使用氧气为氧化剂、二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 可以获得 51%~90%收率的产物, 且给出了可能的反应机理. 2021 年, Darehkordi 等^[52]报道了钨酸钠和双氧水协同促进邻氨基苯甲胺 1*H*-吡唑(Scheme 21), 并给出了可能的反应机理, 其中 Na_2WO_4 被双氧水氧化生成 $\text{Na}_2[\text{W}(\text{O}_2)_4]$ 是重要的催化剂中间体.

图式 21 钨酸钠催化 1*H*-吡唑的合成Scheme 21 Na_2WO_4 -catalyzed synthesis of 1*H*-indazoles

2.2 合成吡唑类衍生物

2010 年, Driver 课题组^[44]报道了溴化亚铁催化 3-叠氮基丙炔胺发生分子内 N—N 键偶联(Scheme 22a), 可以获得高达 91%收率的 1*H*-吡唑. 随后, 饶燊课题组^[45]也报道了碘化亚铜催化 3-叠氮基丙炔胺合成 1*H*-吡唑(Scheme 22b); Jones 课题组^[53]报道了氢氧化钠促进邻氨基嘧啶甲亚胺合成吡唑并嘧啶化合物(Scheme 22c).

2011 年, 董德文和周光远等^[54]报道了磺酰氯与氢氧化钾促进 3-脒基丁酰胺发生分子内 N—N 键偶联(Scheme 23a), 在室温下可以快速获得 85%~93%收率的吡唑啉-5-酮. 随后, 张贵生和张志国等^[55]报道了溴化亚铜催化 3-氧脒基丙酰胺合成吡唑啉-5-酮(Scheme 23b); Waldvogel 课题组^[56]报道了电催化 1,3-丙二酰胺合成吡唑啉-3,5-二酮(Scheme 23c), 并详细研究了反应机理^[57], 作者认为电催化 1,3-丙二酰胺先生成氮双自由基中间体, 然后发生氮氮自由基偶联环化反应.

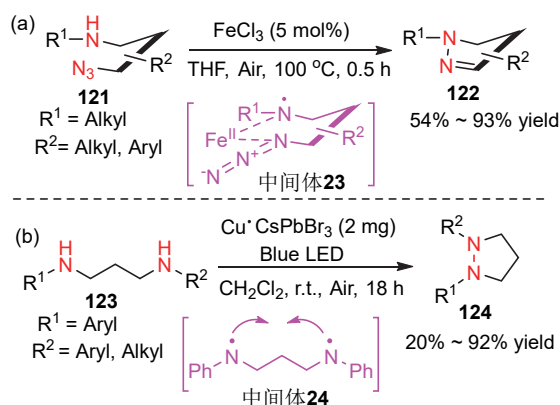
图式 22 1*H*-吡唑的合成方法Scheme 22 Methods for synthesis of 1*H*-pyrazoles

图式 23 吡唑-5 酮的合成方法

Scheme 23 Methods for synthesis of pyrazolin-5-ones

2019 年, 俞斌勋和高子伟等^[58]报道了三氯化铁催化 3-叠氮基丙胺发生分子内 N—N 键偶联合成吡唑啉(Scheme 24a), 该体系用空气为氧化剂可以快速获得 54%~93%收率的产物. 2021 年, 鄢勇课题组^[59]报道了一价铜掺杂的铅卤钙钛矿在蓝光照射下催化 1,3-丙二胺发生分子内 N—N 键偶联合成吡唑啉的方法(Scheme 24b). 该体系也是用空气为氧化剂, 且作者认为产生了双氮自由基中间体. 此外, Martin 等^[60]也报道了使用化

学计量的二氧化锰促进此反应。

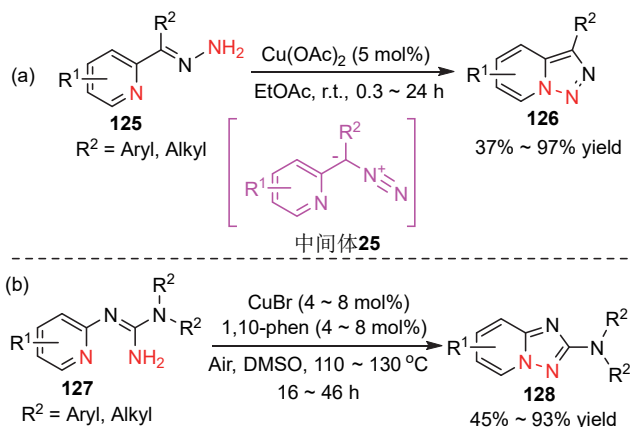


图式 24 吡唑啉的合成方法

Scheme 24 Methods for synthesis of pyrazolines

2.3 合成三氮唑类衍生物

2014 年, Nagasawa 课题组^[61]报道了醋酸铜催化 2-甲脒吡啶环化合成 [1,2,3] 三唑 [1,5-*a*] 并吡啶化合物 (Scheme 25a), 值得一提的是, 该体系室温下就可进行, 且作者通过机理研究认为生成了重氮中间体, 然后异构化生成产物。次年, Bartels 课题组^[62]报道了溴化亚铜催化 2-胍基吡啶合成 2-氨基-[1,2,4] 三唑 [1,5-*a*] 并吡啶化合物 (Scheme 25b), 该体系要加入邻菲罗啉配体, 且需要高温反应 16 h 以上。



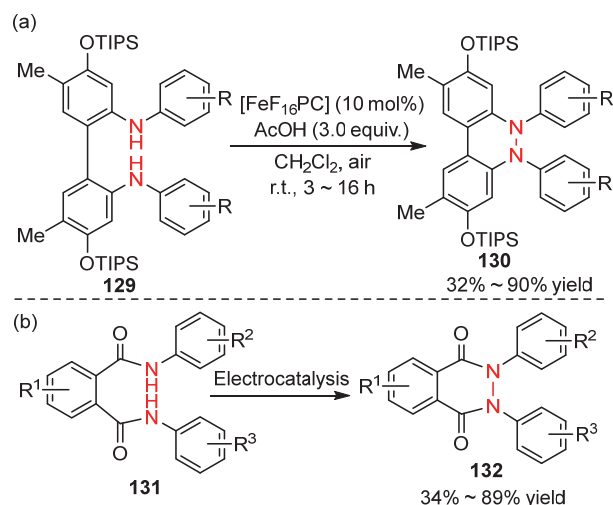
图式 25 三唑并吡啶的合成方法

Scheme 25 Methods for synthesis of triazolopyridines

2.4 合成六元重氮杂环

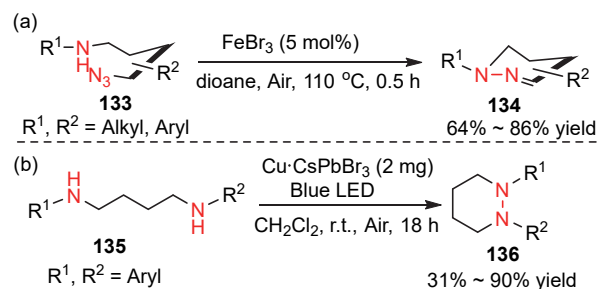
2017 年, Knölker 课题组^[63]报道了多氟化铁酞菁 ($FeF_{16}Pc$) 催化邻氨基联苯发生 N—N 键偶联 (Scheme 26a), 可以在室温条件下获得 32%~90% 收率的噻啉衍生物。2018 年, Waldvogel 课题组^[64]报道了电催化邻苯二甲酰苯胺合成 34%~90% 收率的酞啉衍生物 (Scheme 26b)。2019 年, 俞斌勋和高子伟等^[58]报道了三溴化铁催化 3-叠氮基丁胺发生分子内 N—N 键偶联合成吡嗪

(Scheme 27a)。2021 年, 鄢勇课题组^[59]报道了一价铜掺杂的铅卤钙钛矿在蓝光照射下催化 1,4-丁二胺发生分子内 N—N 键偶联合成吡嗪 (Scheme 27b)。



图式 26 噻啉和噻啉-1,4-二酮的合成方法

Scheme 26 Methods for synthesis of cinnolines and phthalazin-1,4-diones



图式 27 吡嗪的合成方法

Scheme 27 Methods for synthesis of pyridazines

3 总结与展望

近五年来, 分子间和分子内的 N—N 键偶联取得了极大的进展, 为合成含 N—N 键杂环化合物提供了新的合成策略。其中, 所用的合成方法包括: 金属催化、电催化、光催化、有机催化和碱促进等, 合成的氮杂环有三元、五元和六元杂环。尽管如此, 相较于在构建 C—N 键方面取得的优异成果, 该研究领域仍然存在很多挑战。我们认为以下几点值得关注: (1) 1,2-二氮杂环丁烷是四元杂环中的一类, 但目前仍处于起步阶段 (例如用肼或偶氮作为 N—N 键源); (2) 已报道的反应集中在构建五元或六元杂环, 对于七元杂环或更大的杂环没有报道; (3) 目前已报道了通过催化肼化合物发生 C—N 键偶联诱导合成 N—N 单键轴手性化合物^[65], 仍没有报道直接通过 N—N 键偶联构建 N—N 单键轴手性的方法。我们相信在化学工作者们的不懈努力下, 直接采用 N—N

键偶联方法构建 N—N 键会有更大的应用潜力.

References

- [1] (a) Blair, L. M.; Sperry, J. N. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 794.
(b) Zhou, C.-H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 239.
(c) Küçükgüzel, Ş. G.; Şenkardes, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786.
(d) Waring, D. R.; Hallas, G. *The Chemistry and Application of Dyes*, Springer Science & Business Media, New York, **2013**.
- [2] (a) Ragnarsson, U. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 205.
(b) Guo, Q. H.; Lu, Z. *Synthesis* **2017**, 49, 3835.
(c) Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3803.
- [3] Chattaway, F. D.; Ingle, H. J. *Chem. Soc., Trans.* **1895**, 67, 1090.
- [4] Kajimoto, T.; Takahashi, H.; Tsuji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3673.
- [5] Li, Z.; Li, B.; Li, C.; Wang, H. *Chem. Res.* **2011**, 22, 1 (in Chinese). (李宗耀, 李彪, 李春丽, 王华, 化学研究, **2011**, 22, 1.)
- [6] Zhu, Y.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1942.
- [7] Ryan, M. C.; Martinelli, J. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9074.
- [8] Yin, D.; Jin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5646.
- [9] Ren, L.; Wang, M.; Fang, B.; Yu, W.; Chang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3446.
- [10] Lv, S.; Han, X.; Wang, J.-Y.; Zhou, M.; Wu, Y.; Ma, L.; Niu, L.; Gao, W.; Zhou, J.; Hu, W.; Cui, Y.; Chen, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11583.
- [11] Zhao, W.; Zeng, X.; Huang, L.; Qiu, S.; Xie, J.; Yu, H.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 7677.
- [12] Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5571.
- [13] Yan, X.-M.; Chen, Z.-M.; Yang, F.; Huang, Z.-Z. *Synlett* **2011**, 569.
- [14] Reddy, C. B. R.; Reddy, S. R.; Naidu, S. *Catal. Commun.* **2014**, 56, 50.
- [15] Breising, V. M.; Kayser, J. M.; Kehl, A.; Schollmeyer, D.; Liermann, J. C.; Waldvogel, S. R. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4348.
- [16] Wang, H.; Jung, H.; Song, F.; Zhu, S.; Bai, Z.; Chen, D.; He, G.; Chang, S.; Chen, G. *Nat. Chem.* **2021**, 13, 378.
- [17] Vemuri, P. Y.; Patureau, F. W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3902.
- [18] Ou, Y.; Yang, T.; Tang, N.; Yin, S.-F.; Kambe, N.; Qiu, R. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6417.
- [19] Li, G.; Miller, S. P.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 14464.
- [20] Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15080.
- [21] Meng, X.; Yu, C.; Zhao, P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 8612.
- [22] Mu, Q.-C.; Lv, J.-Y.; Chen, M.-Y.; Bai, X.-F.; Chen, J.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2017**, 7, 37208.
- [23] Chen, Z.; Yan, Q.; Liu, Z.; Xu, Y.; Zhang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 13324.
- [24] Chen, Z.; Yan, Q.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 17635.
- [25] Guru, M. M.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5063.
- [26] Panda, S.; Maity, P.; Manna, D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1534.
- [27] Neumann, J. J.; Suri, M.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7790.
- [28] Chen, B.; Zhu, C.; Tang, Y.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7677.
- [29] Wu, Q.; Zhang, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1350.
- [30] Pearce, A. J.; Harkins, R. P.; Reiner, B. R.; Wotal, A. C.; Dunscorn, R. J.; Tonks, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 4390.
- [31] Huang, H.; Cai, J.; Ji, X.; Xiao, F.; Chen, Y.; Deng, G.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 307.
- [32] Zheng, Q.-Z.; Feng, P.; Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4262.
- [33] Yu, D.-G.; Suri, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8802.
- [34] Wang, Q.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2102.
- [35] Li, L.; Wang, L.; Yu, S.; Yang, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3662.
- [36] Peng, J.; Xie, Z.; Chen, M.; Wang, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4702.
- [37] Zhu, J. S.; Li, C. J.; Tsui, K. Y.; Kraemer, N.; Son, J.; Haddadin, M. J.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 6247.
- [38] Klenov, M. S.; Guskov, A. A.; Anikn, O. V.; Churakov, A. M.; Strelenko, Y. A.; Fedyanin, I. V.; Lyssenko, K. A.; Tartakovsky, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11472.
- [39] Mondal, R. R.; Klhamarui, S.; Maiti, D. K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5964.
- [40] Cai, Y.-M.; Zhang, X.; An, C.; Yang, Y.-F.; Liu, W.; Gao, W.-X.; Huang, X.-B.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1481.
- [41] Correa, A.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; SanMartin, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3501.
- [42] Dai, G.; Yang, L.; Zhou, W. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 229.
- [43] Liu, S.; Xu, L.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1596.
- [44] Stokes, B. J.; Vogel, C. V.; Urnezis, L. K.; Pan, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2884.
- [45] Hu, J.; Cheng, Y.; Yang, Y.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10133.
- [46] Liu, J.; Liu, N.; Yang, Q.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5296.
- [47] Hutchinson, I.; Stevens, M. F. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 114.
- [48] Lin, W.-C.; Yang, D.-Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4862.
- [49] Nykaza, T. V.; Harrison, T. S.; Ghosh, A.; Putnik, R. A.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6839.
- [50] Sawant, D.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Kundu, B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1525.
- [51] Chen, C.-Y.; Tang, G.; He, F.; Wang, Z.; Jing, H.; Faessler, R. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1690.
- [52] Sajadi, M. S.; Darehkordi, A.; Hosseini, S. M. S. *Tetrahedron* **2021**, 84, 132023.
- [53] Evans, L. E.; Cheeseman, M. D.; Jones, K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3546.
- [54] Fu, X.; Huang, P.; Zhou, G.; Hu, Y.; Dong, D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6347.
- [55] Zhang, Z.; Li, J.; Huang, G.; Sun, K.; Zhang, G.; Ma, N.; Liu, Q.; Liu, T. *Chin. J. Chem.* **2016**, 34, 1309.
- [56] Gieshoff, T.; Schollmeyer, D.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9437.
- [57] Gieshoff, T.; Keh, A.; Schollmeyer, D.; Moeller, K. D.; Waldvogel, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12317.
- [58] Zhang, Y.; Duan, D.; Zhong, Y.; Guo, X.-A.; Guo, J.; Gou, J.; Gao, Z.; Yu, B. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4960.
- [59] Martin, J. S.; Zeng, X.; Chen, X.; Miller, C.; Han, C.; Lin, Y.; Yamamoto, N.; Wang, X.; Yazdi, S.; Yan, Y.; Beard, M. C.; Yan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 11361.
- [60] Daniels, R.; Martin, B. D. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 178.
- [61] Hirayama, T.; Ueda, S.; Okada, T.; Tsurue, N.; Okuda, K.; Nagasawa, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4156.
- [62] Bartels, B.; Bolas, C. G.; Cueni, P.; Fantasia, S. Gaeng, N.; Trita, A. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1249.
- [63] Fritsche, R. F.; Theumer, G.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 549.
- [64] Kehl, A.; Gieshoff, T.; Schollmeyer, D.; Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 590.
- [65] Mei, G.-J.; Wong, J. J.; Zheng, W.; Nangia, A. A.; Houk, K. N.; Lu, Y. *Chem* **2021**, 7, 2743.

(Cheng, F.)