

1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑的合成研究进展

岳洋洋¹, 吴启明¹, 郑玉斌^{*2}, 宋汪泽^{*1}

(1.大连理工大学 化学学院, 辽宁 大连 116024; 2.大连理工大学常熟研究院, 江苏 苏州 215500)

摘要: 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑作为一类兼具芳香性与生物活性的含氮五元杂环化合物,因其优异的化学稳定性、耐酸碱性以及显著的抗代谢降解能力,在药物合成、高分子化学及功能材料领域备受关注。标题化合物不仅展现出抗病毒、抗菌和抗肿瘤等多样化生物活性,还具有 3 个反应位点(1,4,5 位)的可修饰性,为结构优化提供了广阔空间。然而,传统合成方法往往用来制备单取代或二取代三氮唑,如何实现三取代三氮唑的结构调控并实现优异的区域选择性,是三氮唑合成领域的挑战之一。从内炔和端炔两类炔烃原料出发,系统综述了 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑的合成策略。在环加成反应中,铜催化的叠氮-炔环加成反应(CuAAC)因其快速动力学、高区域选择性和广泛的底物适用性成为研究焦点。多组分反应策略进一步突破了传统合成三氮唑的局限性。系统梳理了三取代三氮唑的合成方法学研究进展,提出未来的研究应聚焦于开发新颖催化体系、精准调控反应选择性以及拓展底物适用范围等,以满足药物研发与材料科学的多元化需求。

关键词: 三氮唑; 杂环化合物; 多组分反应; 叠氮-炔环加成反应; 区域选择性

中图分类号: O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)05-0074-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0049

Research Progress in the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles YUE Yang-yang¹, WU Qi-ming¹, ZHENG Yu-bin^{*2}, SONG Wang-ze^{*1} (1.School of Chemistry, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2.Dalian University of Technology Corporation of Changshu Research Institution, Suzhou 215500, China)

Abstract: As a class of nitrogen-containing five-membered heterocyclic compounds with both aromaticity and biological activity, 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles have attracted much attention in the fields of drug synthesis, polymer chemistry and functional materials due to their excellent chemical stability, acid and alkali resistance as well as remarkable resistance to metabolic degradation. The title compound not only exhibits diverse biological activities such as antiviral, antibacterial and antitumour activities, but also possesses modifiability of three reaction sites (1,4,5 sites), which provides a broad space for structural optimization. However, conventional synthetic methods are often used to prepare mono- or disubstituted triazoles, and it is one of the challenges in the field of triazole synthesis to achieve structural modulation of trisubstituted triazoles and to achieve excellent regioselectivity. This paper presented a systematic review of strategies for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles from two types of alkyne feedstocks, namely, endo-alkynes and terminal alkynes. Among the cycloaddition reactions, copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) has been the focus of research due to its fast kinetics, high regioselectivity and wide substrate applicability. The multicomponent reaction strategy further breaks through the limitations of conventional synthesis of triazoles. We have systematically reviewed the methodological advances in the synthesis of trisubstituted triazoles, and proposed that future research should focus on the development of novel catalytic systems, precise modulation of reaction selectivity, and expansion of the scope of substrate applicability in order to meet the diversified needs of drug discovery and materials science.

Key words: triazole; heterocyclic compounds; multicomponent reaction; azide-alkyne cycloaddition reaction; regioselectivity

1,2,3-三氮唑是一类具有芳香性的五元氮杂环化合物,由 3 个连续的氮原子和两个碳原子组成。这类化合物具有较强的稳定性,耐酸、耐碱,在生物体内不易被氧化还原反应破坏化学结构,并且具有广谱的抗病毒、抗菌、抗肿瘤活性等,在有机化学、药物合成和高分子化学等领域具有广泛的应用。例如,羧酰胺三唑(CAI)(1)可促进甘油-3-磷酸在人体内的生物合成,缓解线粒体疾

收稿日期:2025-03-12;修回日期:2025-03-25

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20211100);中央高校基本科研业务费项目(DUT24YG125, DUT24ZD114, 2023JH2/101700293)。

作者简介:岳洋洋(1999-),男,山东菏泽人,博士生,主要研究方向为绿色有机合成。

通讯作者:宋汪泽, E-mail: wzsong@dlut.edu.cn; 郑玉斌, E-mail: zybw1@163.com。

病,同时也具有治疗视神经萎缩的作用^[1];喹啉三唑衍生物(2)具有抗菌的活性^[2];氟苯喹啉三唑衍生物(3)为美国强生公司研发的抗病毒活性化合物,具有抑制呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus,简称RSV)复制活性的能力,可用于治疗呼吸道感染^[3]。

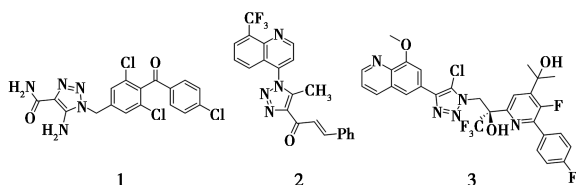


图 1 含有全取代 1,2,3-三氮唑片段的化合物

Fig.1 Compounds containing full substituted 1,2,3-triazole moieties

传统合成三氮唑的方法,在 1963 年由德国慕尼黑大学 Huisgen 教授^[4,5]报道,该方法采用叠氮类化合物作为 1,3-偶极子,炔烃作为亲偶极体,在强热条件下发生 1,3-偶极环加成反应,得到 1,2,3-三氮唑(图 2)。该反应的缺点很明显,需要在强热条件下回流很长时间,并且产物为两种等比例 1,4 和 1,5-取代的异构体混合物,难以分离,区域选择性极低。这些缺点限制了 Huisgen 环加成反应的应用。

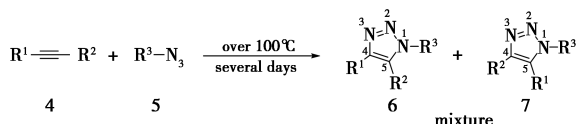


图 2 Huisgen 环加成反应

Fig.2 Huisgen cycloaddition reaction

2002 年,美国斯克利普斯研究所 Sharpless 课题组^[6]和丹麦哥本哈根大学 Meldal 课题组^[7]独立报道了改良版的 Huisgen 环加成反应,即:铜催化的叠氮-炔环加成反应(Copper-Aatalyzed Azide Alkyne Cycloaddition,简称为 CuAAC),反应条件简单,操作简便,能够实现产物的区域选择性控制,只得到 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑。

一般认为, CuAAC 反应的机理如图 3 所示^[6]:首先,端炔(8)在碱的存在下脱去一个氢质子并与一价铜配合物相结合,得到炔基铜配合物(M_1);然后,与叠氮化合物的带负电的氮原子结合,同时另一分子的一价铜配合物与炔烃配位得到二铜酸盐(M_2);随后,经过六元环中间过渡态(M_3),得到 5-铜-三氮唑中间体(M_4);最后,通过质子化得到 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑(10),离去

的一价铜将继续参与催化循环。

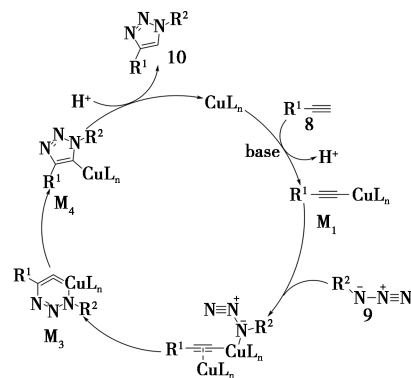


图 3 CuAAC 反应机理

Fig.3 CuAAC reaction mechanism

2007 年,美国斯坦福大学 Bertozzi 课题组^[8]进一步开发了一种无铜点击反应,以克服 CuAAC 反应中铜离子可能带来的细胞毒性。该反应不使用 Cu(I)来活化炔烃,而是使用具有环张力的偕二氟辛炔(DIFO),其中吸电子的偕二氟基团与八元环的环张力共同作用,这种不稳定性提供了反应驱动力(图 4)。

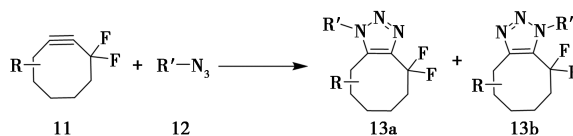


图 4 环状炔烃参与的金催化环加成反应

Fig.4 Metal-free cycloaddition reactions involving cyclic alkynes

由于 CuAAC 的反应速率快(是传统 Huisgen 环加成反应的指数级倍率)、区域选择性高、底物普适性广,引起了众多科研工作者的研究兴趣。经过数十年的发展,该方法已经成为构建五元杂环的重要手段之一。随着人们对 CuAAC 反应的深入理解,在合成传统的二取代三氮唑基础上,通过内炔参与的环加成反应或多组分反应,制备出一系列标题化合物。

1 通过内炔合成标题化合物

1.1 铜催化通过内炔合成标题化合物

2005 年,荷兰拉德堡德大学 Rutjes 课题组^[9]报道了首例铜催化内炔与叠氮的[3+2]环加成反应(图 5)。采用溴代丙炔酸甲酯(14)和对硝基苄基叠氮(15),以高产率和高区域选择性的方式合成了 5-溴代-1,2,3-三氮唑(16)。反应采用一价铜(卤化亚铜)和二价铜(乙酸铜)共同催化,并且报道了两类合成方法。方法 A 采用碘化亚铜

和乙酸铜(各 5 mol%) 进行催化,所需时间为 16 h,就可以得到 99% 转化率的 5-溴代-1,2,3-三氮唑;反应的缺点是产物混合了 5% 的 5-碘代-1,2,3-三氮唑。方法 B 采用溴化亚铜和乙酸铜(各 20 mol%) 进行催化,反应时间需要 70 h 以上,转化率同样为 99%,但不存在副产物。两种方法均可使得溴代的炔丙基甘氨酸衍生物(17)与叠氮基半乳糖(18)发生 CuAAC 反应,以良好的产率得到了糖苷氨基酸衍生物(19)(方法 A, 85%;方法 B, 65%)。

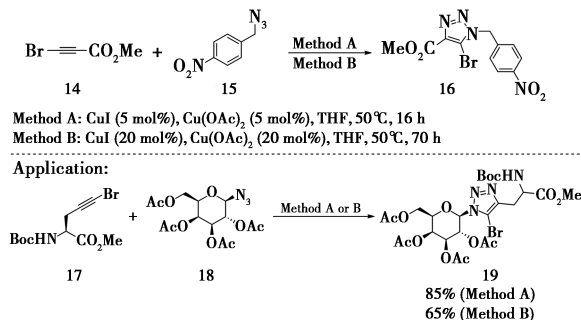


图 5 溴代丙炔酸甲酯构建 5-溴代-1,2,3-三氮唑

Fig.5 Construction of 5-bromo-1,2,3-triazole by methyl bromopropioate

2009 年,美国斯克利普斯研究所 Fokin 等^[10]采用碘化亚铜催化有机叠氮化合物(21)与 1-碘代内炔(20)发生 CuAAC 反应,在反应中加入了 2 equiv 的三乙胺作为配体,以四氢呋喃为溶剂,室温条件下反应 6 h,以高产率(93%)得到 5-碘代-1,2,3-三氮唑(22)(图 6)。作者在进一步筛选配体时发现,当加入 5 mol% 的 TTTA(三[(1-叔丁基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基]胺)后,反应时间可缩短为 45 min,并且产率不受影响(93%)。

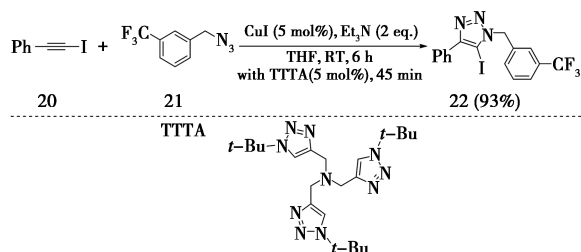


图 6 1-碘代内炔合成 5-碘代-1,2,3-三氮唑

Fig.6 Synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazoles from 1-iodo-enynes

之后,基于 1-碘代内炔的 CuAAC 反应被陆续改良。为了简化添加剂的数量,美国佛罗里达州立大学的 Zhu 课题组^[11],采用 1-碘代内炔 23 与 2-(叠氮基甲基)吡啶(24)反应,在不添加额外配

体的情况下(例如上文提到的三乙胺或者 TTTA),仅用催化量的铜,在四氢呋喃溶剂中反应 4 h,即可得到 5-碘代三氮唑(25)(产率 90%)。根据作者的解释,可能是吡啶上的氮原子充当了内置配体的角色,使得反应顺利进行(图 7)。

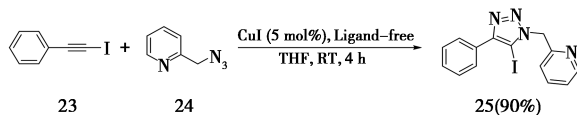


图 7 无配体合成 5-碘代三氮唑

Fig.7 Ligand-free synthesis of 5-iodotriazole

2017 年,郑州大学 Chang 等^[12]从 3-溴炔丙酸乙酯(26)和 β -脱氧核糖基叠氮(27)出发,以良好的收率(60%)制备了相应的 5-溴代-1,2,3-三氮唑(28),该化合物是一种具有抗病毒、抗肿瘤活性的氮杂贝壳杉烷类似物(图 8)。

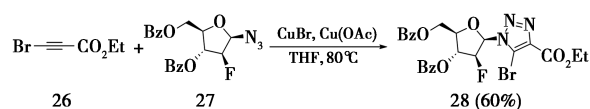


图 8 β -糖基叠氮和 3-溴炔丙酸乙酯反应

Fig.8 Reaction of β -glycosyl azide with ethyl 3-bromopropionate

2019 年,新加坡材料工程研究所 Beer 等^[13]报道,将碘化亚铜替换为六氟磷酸四乙腈铜,可将 CuAAC 反应用于构建大环烷烃类复杂结构(图 9)。通过 1-碘代内炔(29)生成的折叠体受体(31),由于其含有的卤键,可用于识别水中的阴离子。

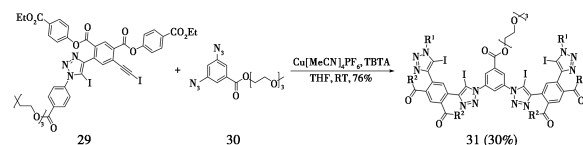


图 9 碘代内炔合成折叠体受体

Fig.9 Synthesis of folding receptor by iodoalkynes

除了使用 1-卤代内炔之外,也可以使用 1-金属基内炔与叠氮类化合物反应构建标题化合物。2009 年,美国凯斯西储大学 Gray 课题组^[14]报道了 N-杂环卡宾配合的 1-金(I)内炔(32)与苄基叠氮反应(图 10a),使用 10 mol% 的六氟磷酸四乙腈铜作催化剂,在乙腈溶剂中室温反应 12 h,即可得到 5-金代-1,2,3-三氮唑(34)(产率 23%~96%)。2010 年,法国巴黎笛卡尔大学 Micouin 课题组^[15]从 1-二甲基铝内炔(35)出发,使用碘化亚铜作催化剂,PMDETA(五甲基二乙烯三胺)作

为碱,在甲苯中室温反应 48 h,得到了 5-铝代-1,2,3-三氮唑(36)(产率 92%)。再加入亲电试剂如 NCS、NBS、或碘单质后,可将三氮唑 5 号位取代基转换为卤原子,进而得到一系列 5-卤代三氮唑(图 10b)。

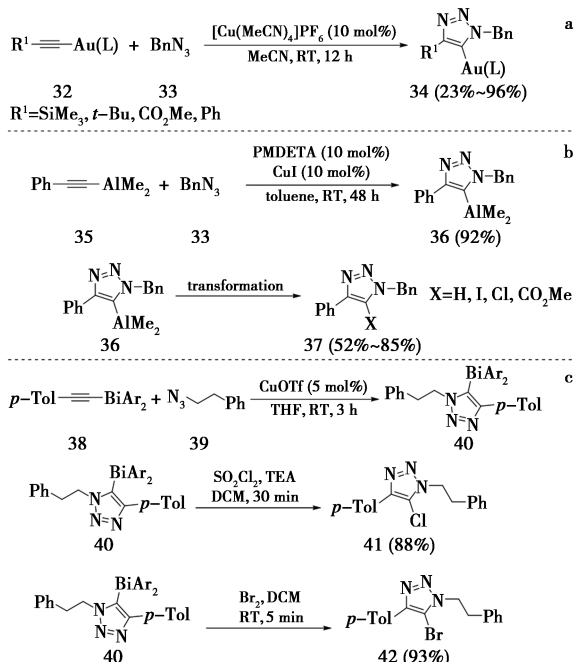


图 10 1-金属内炔发生 CuAAC 反应

Fig.10 CuAAC reaction of 1-metallated internal alkynes

2013 年,美国斯克利普斯研究所 Fokin 课题组^[16],从稳定易得的 1-铋(Ⅲ)内炔(38)出发,采用三氟甲磺酸亚铜作催化剂,在四氢呋喃溶剂中室温反应 3 h,得到了 5-铋代-1,2,3-三氮唑(40)。该方法条件简单且不需要复杂配体,并且后续可与二氯亚砷或者液溴反应,得到 5-卤代-1,2,3-三氮唑(图 10c)。

某些类金属内炔也可以在铜的催化下发生 CuAAC 反应。2013 年,巴西圣保罗大学 Stefani 课题组^[17]报道了 1-碲代内炔(43)和叠氮类化合物在碘化亚铜的催化下,以 PMDETA 为配体,在

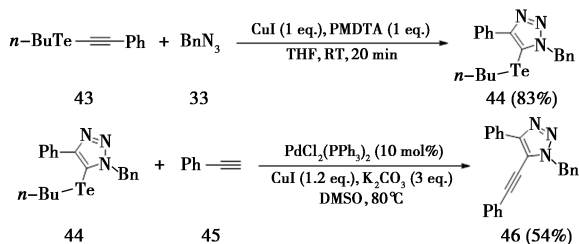


图 11 CuAAC 合成 5-碲代-1,2,3-三氮唑

Fig.11 Synthesis of 5-tellurium-1,2,3-triazole by CuAAC

四氢呋喃溶剂中室温反应 20 min,即可得到 5-碲代-1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑(44)(产率 83%)。并且化合物 44 可以继续发生 Sonogashira 偶联,将三氮唑 5 号位取代基转换为炔基(图 11)。

2016 年,日本爱知学院大学 Yasuike 课题组^[18]报道了 1-锑代内炔(48)与叠氮类化合物的 CuAAC 反应,使用 5 mol% 的溴化亚铜的催化,在四氢呋喃溶剂中 60 °C 反应 5 h,即可得到 5-锑代-1,2,3-三氮唑(49)(图 12)。此外,该课题组^[19]进一步在体系中加入苯基锂,通过锑(Sb)-锂(Li)交换反应,原位生成 5-锂代三氮唑,再与 1,2-二碘乙烷反应得到 5-碘代三氮唑(49)。

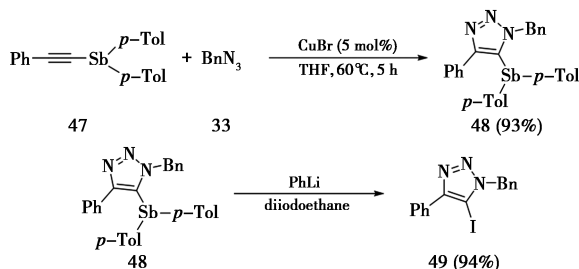


图 12 CuAAC 合成 5-锑代-1,2,3-三氮唑

Fig.12 Synthesis of 5-stibano-1,2,3-triazole by CuAAC

1.2 其他过渡金属催化通过内炔合成 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑

1.2.1 钌催化叠氮-炔烃环加成反应

2005 年,由香港科技大学贾国成和美国斯克利普斯研究所 Fokin 课题组^[20]报道使用过渡金属钌催化内炔合成三氮唑,即钌催化叠氮-炔烃环加成反应(Ruthenium-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition,简称 RuAAC),如图 13 所示。以 1 mol% 的 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ 作为催化剂,苯为溶剂,使二苯基乙炔(50)与苄基叠氮(33)在回流条件下反应 2 h,即得到标题化合物(51)。如若不使用钌催化剂,该反应几乎不发生。

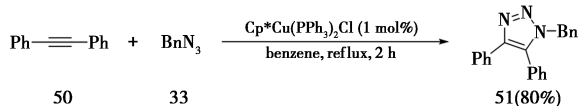


图 13 钌催化内炔合成三氮唑

Fig.13 Ruthenium-catalyzed synthesis of triazole from internal alkynes

2014 年,美国斯克利普斯研究所 Fokin 课题组^[21]报道了钌催化 1-卤代内炔和烷基叠氮化合物之间的 RuAAC 反应,高区域选择性地生成 5-卤代-三氮唑(图 14)。该反应可以在室温有氧条件下进行。

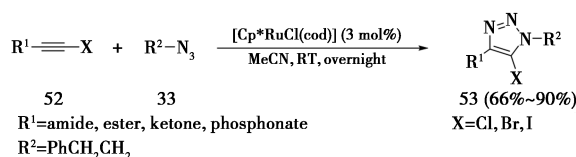


图 14 钌催化 1-卤代内炔合成 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑

Fig.14 Ruthenium-catalyzed synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles from 1-halogenated internal alkynes

2015 年,意大利锡耶纳大学 Taddei 课题组^[22]报道了在 $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ 的催化下, N-Boc-炔基酰胺(55)可以与叠氮化合物发生 RuAAC 反应,以绝对区域选择性生成了 5-氨基-4-羧酸酯基-1,2,3-三氮唑(56),其可用于制备基于三氮唑骨架的拟肽分子。此外,4 号位的羧酸酯基和 5 号位的 Boc 基团都能进一步转化为相应的酰胺基团(图 15)。

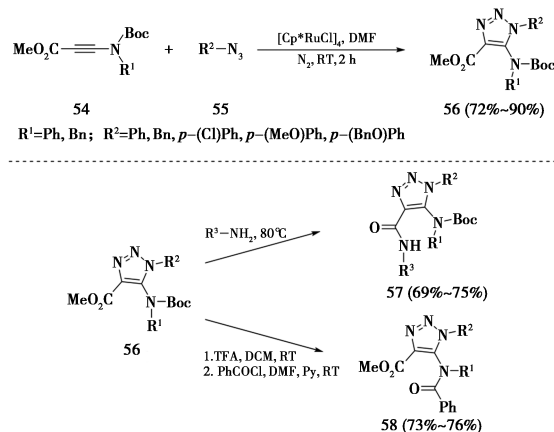


图 15 RuAAC 合成 5-氨基-4-羧酸酯基-1,2,3-三氮唑

Fig.15 Synthesis of 5-amino-4-carboxylate-1,2,3-triazole by RuAAC

2019 年,大连理工大学 Song 课题组^[23]报道了硫氰基内炔与叠氮类化合物的 RuAAC 反应,

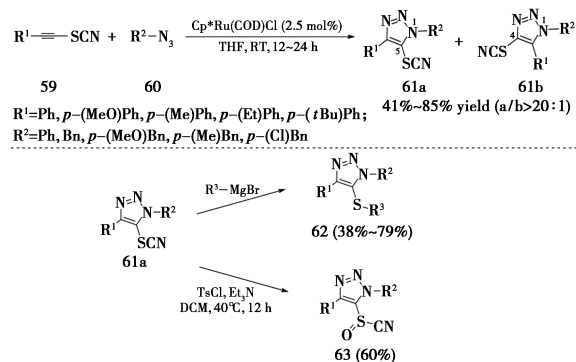


图 16 硫氰基内炔发生 RuAAC 反应

Fig.16 RuAAC reaction of thiocynoalkynes

采用 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}$ 为催化剂,在四氢呋喃溶液中室温反应 12~24 h,得到 5-硫氰基-1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑(61a),区域选择性>20:1。得到的产物可以进一步与格氏试剂反应,转化为各种 5-硫代-三氮唑(62);此外可以将硫原子氧化为亚砷类化合物(图 16)。

1.2.2 铱催化叠氮-炔烃环加成反应

2013 年,法国原子能委员会 Taran 课题组^[24]中,首次报道了铱催化的 1-溴代内炔与叠氮化合物的环加成反应,高区域选择性地合成了 4-溴代-1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑,即铱催化叠氮-炔烃环加成反应(Iridium-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition, 简称 IrAAC)。该方法采用 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 作为催化剂,二氯甲烷为溶剂,在室温条件下反应 15 h,产率为 20%~94%。该方法的得到的产物 66 可以进一步发生 Suzuki 偶联反应,制备 4-芳基-1,2,3-三氮唑(图 17)。值得注意的是,在上述条件下,1-碘代内炔不参与反应,1-氯代内炔的反应活性很低,只有使用含有给电子取代基的溴代炔烃能得到较好的结果。

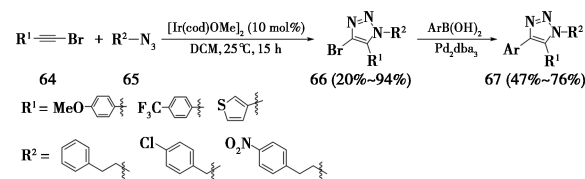


图 17 1-溴内炔发生 IrAAC 反应

Fig.17 IrAAC reaction of 1-bromoalkynes

2014 年,香港科技大学 Sun 课题组^[25]报道了一种铱催化的富电子内炔的叠氮-炔烃环加成反应,高效实现 1-硫代内炔与叠氮化合物的分子间环加成反应。采用 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 作为催化剂,二氯甲烷作为溶剂,在氮气保护下室温反应,产率为 22%~99%(图 18)。

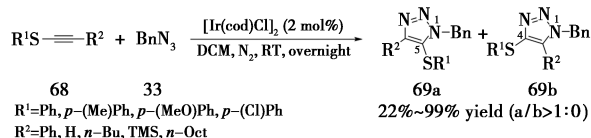


图 18 硫代内炔发生 IrAAC 反应

Fig.18 IrAAC reaction of thio-alkynes

2017 年,大连理工大学 Song 课题组^[26]报道了一种在温和条件下,通过铱催化的叠氮-内炔胺环加成反应高区域选择性地合成 5-酰胺基-1,2,3-三氮唑的方法。反应条件为,采用 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 作为催化剂,室温下在二氯甲烷或者水中反应

12 h 即可实现该反应。由于铱离子对水氧不敏感,该方法可在水中和有氧条件下进行(图 19a)。在此基础上,2020 年,该课题组^[27]报道了在水相中,铱催化二硫基内炔与叠氮化合物的 IrAAC 反应。催化剂仍然是 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$,在室温和有氧条件下,以水为溶剂反应 12~24 h,高区域选择性地得到了 5-二硫基-1,2,3-三氮唑(图 19b)。

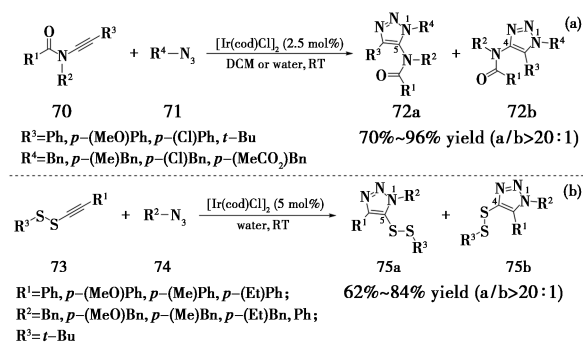


图 19 内炔酰胺或二硫基内炔的 IrAAC 反应

Fig.19 IrAAC reaction of internal ynamides or dithio-alkynes

1.2.3 铑催化叠氮-炔烃环加成反应

2017 年,中国科学院福建物质结构研究所 Huang 课题组^[28]报道了铑催化内炔腈与苄基叠氮的环加成反应(图 20),即铑催化叠氮-炔烃环加成反应(Rhodium-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition, 简称 RhAAC)。该方法采用 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 为催化剂,乙腈为溶剂,在敞口反应瓶中室温反应,可得到 5-氨基三氮唑(产率 80%~95%)。

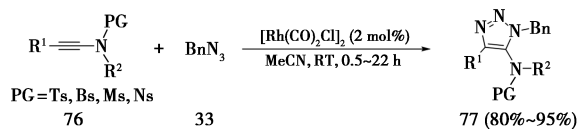


图 20 内炔酰胺发生 RhAAC 反应

Fig.20 RhAAC reaction of ynamides

2018 年,大连理工大学 Song 课题组^[29]报道了一种在温和条件下,铑(I)催化的叠氮-炔烃环加成反应,以炔基膦酸酯为原料高区域选择性地合成了 4-膦酸酯基-1,2,3-三氮唑。该方法采用 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 作为催化剂,以二氯甲烷为溶剂,在 40 °C 条件下反应 12 h,产率高达 94%,区域选择性 > 20:1。该方法具有底物适用范围广、官能团耐受性好、产率高和区域选择性好等优点(图 21a)。同年,该课题组报道了区域多样性导向的铑(I)催化的叠氮-炔烃环加成反应,在温和条件下高区域选择性制备 4-磺酰基-或 5-磺酰基-1,2,

3-三氮唑^[30]。该方法通过控制不同化学价的硫(II)或硫(VI),可以有效地控制 RhAAC 反应的区域选择性,以优异的 1,4 或 1,5 区域选择性得到了相应的磺酰基三氮唑(图 21b)。随后,该课题组发展了一种在铑(I)催化下,以内炔基三氟甲基硫醚或内炔基硫/硒醚为原料,以优异区域选择性得到全取代的 5-三氟甲基硫基-1,2,3-三氮唑或 5-硫/硒代-1,2,3-三氮唑化合物的方法^[31](图 21c)。

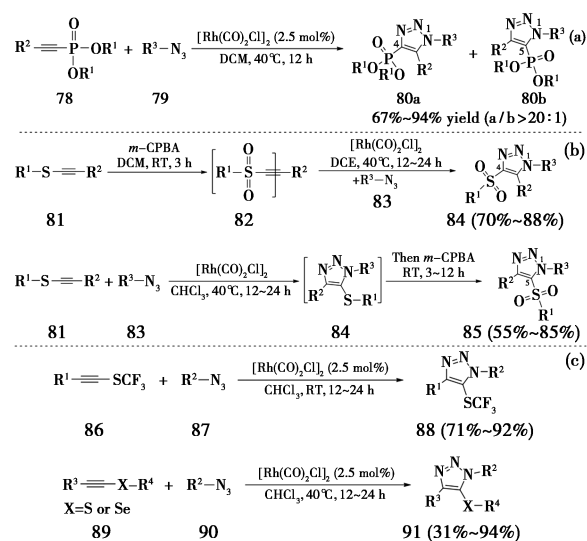


图 21 内炔基膦酸酯或硫/硒代内炔的 RhAAC 反应

Fig.21 RhAAC reactions of internal alkynylphosphonates or thio-/seleno-internal alkynes

2 通过端炔合成 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑

2.1 通过端炔合成 5-卤代-1,2,3-三氮唑

2005 年,中国科学院上海有机化学研究所 Wu 课题组^[32]报道了通过引入亲电试剂制备 5-碘代三氮唑化合物(95)的方法(图 22)。最佳反应条件为, CuI 为催化剂, ICl 为亲电试剂,三乙胺为碱,在四氢呋喃溶剂中室温反应 20 h,即可得到 5-碘代-1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑。除了 ICl 作为亲电试剂,还采用了烯丙基溴、苯甲酰氯、乙酰氯作为亲电试剂,得到 5-烯丙基或酰基取代的三氮唑。该方法存在的缺点是使用了 1 equiv 的 CuI ,因为在反应过程中产生的 H^+ 与其他亲电试剂发

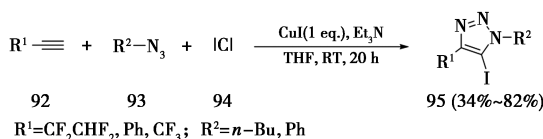


图 22 端炔构建 5-碘代三氮唑

Fig.22 Construction of 5-iodotriazole by terminal alkynes

生竞争反应,为了生成足够的 5-铜-三氮唑中间体,需要加入化学计量的一价铜催化剂。

2010 年,美国得克萨斯克里斯汀大学 Dzyuba 课题组^[33]报道了化学计量的 CuI 促进的端炔与叠氮化合物的 CuAAC 反应,得到 5-碘代-三氮唑(图 23a)。经过条件筛选,DMAP(N,N-二甲基吡啶)为最佳碱,在乙腈溶剂中室温反应 20 h 即可得到 5-碘代三氮唑。该反应的炔烃浓度必须保持低浓度(3.5 mmol/L)。随后,该方法被法国里昂第一大学 Vidal 课题组^[34]用于合成糖原磷酸化酶抑制剂。在卤化亚铜(CuI 或 CuBr)催化下,端炔与乙酰化的 β -D-葡萄糖基叠氮化合物发生 CuAAC 反应,得到相应 5-溴代和 5-碘代-1-葡萄糖基-1,2,3-三氮唑。但是当使用 CuCl 时,并不能得到相应的 5-氯代-1-葡萄糖基-1,2,3-三氮唑(图 23b)。

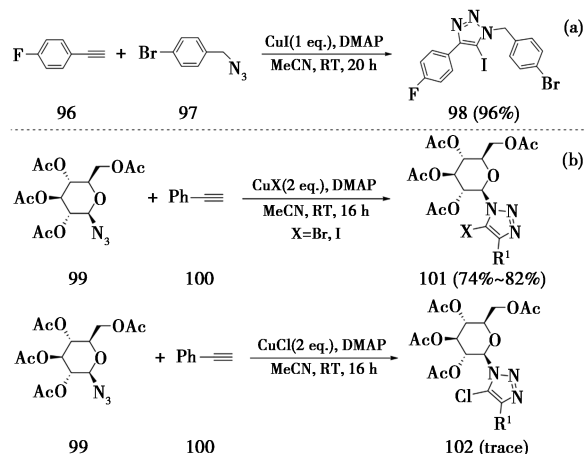


图 23 卤化亚铜催化端炔发生 CuAAC 反应

Fig.23 Copper halide catalyzed CuAAC reaction of terminal alkynes

2008 年,河南师范大学 Zhang 课题组^[35]报道了一种通过 CuI 与 NBS 发生氧化还原反应原位生成 I^+ ,随后得到 5-碘代-三氮唑的策略(图 24)。经过条件优化,当端炔、CuI 与 NBS 的投料物质

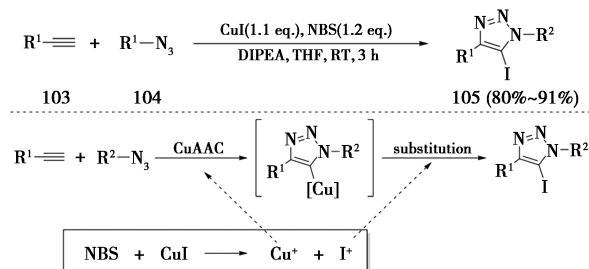


图 24 氧化还原策略合成 5-碘代三氮唑

Fig.24 Synthesis of 5-iodotriazole by redox strategy

的量比例为 1:1.1:1.2 时,DIPEA 为碱,在四氢呋喃中室温反应 3 h 为最佳反应条件。CuI 既可以提供一价铜离子催化 CuAAC 反应,产生的 I^- 离子也可以与 NBS 发生氧化还原反应生成 I^+ ,因此加入的 CuI 与 NBS 都需要是化学计量的。

随后,2013 年,该课题组^[36]报道了使用叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)活化的氧化卤代反应(图 25)。CuX(X=Br 或 I)和 TBDMSCl 在室温有氧条件下氧化生成了卤单质(I_2 、 Br_2),随后与 5-铜-三氮唑中间体反应,得到了 5-卤代三氮唑。

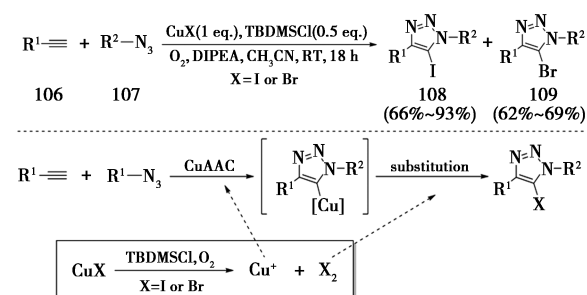


图 25 氧化-卤代策略合成 5-卤代三氮唑

Fig.25 Oxidative-halogenation reaction strategy for the synthesis of 5-halotriazoles

2.2 通过端炔合成 5-烷基取代-1,2,3-三氮唑

2006 年,美国斯克利普斯研究所 Fokin 课题组^[37]报道了端炔与磺酰基叠氮发生的 CuAAC 反应,生成的 5-铜-三氮唑中间体可以被烯丙基碘捕获,生成 5-烯丙基-1,2,3-三氮唑(图 26)。该反应需要使用化学计量的 CuBr,以 2,6-二甲基吡啶为碱,在乙腈溶剂中室温反应 48 h,最终产率为 51%。2007 年,美国威斯康辛大学麦迪逊分校 Hsung 等^[38]也报道了类似的反应制备生成 5-烯丙基-1,2,3-三氮唑。

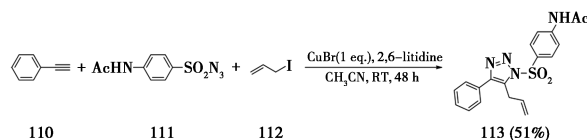


图 26 通过端炔合成 5-烯丙基-1,2,3-三氮唑

Fig.26 Synthesis of 5-allyl-1,2,3-triazole from terminal alkynes

2008 年,德国哥廷根大学 Ackermann 课题组^[39]报道了一锅法四组分反应合成 5-芳基-1,2,3-三氮唑(图 27)。该反应第一步加入的卤代炔与 NaN_3 反应原位生成了烷基叠氮或者芳基叠氮,随后与端炔发生 CuAAC 反应,生成 5-H-三氮唑;第

二步在高温条件下,发生铜催化三氮唑的 C—H 键与芳基碘的偶联反应,得到 5-芳基-1,2,3-三氮唑。

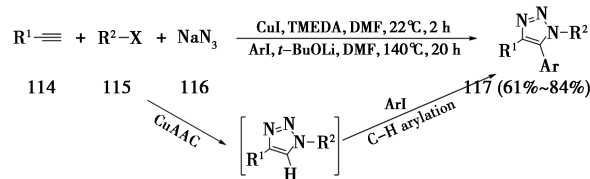


图 27 一锅法四组分反应合成 5-芳基-1,2,3-三氮唑

Fig.27 One-pot four-component reaction for the synthesis of 5-aryl-1,2,3-triazoles

2015 年,北京大学 Wang 课题组^[40]报道了铜催化炔烃、叠氮与磺酰肼的三组分反应(图 28)。通过磺酰肼和叔丁醇锂原位生成重氮化合物,能够与 5-铜-三氮唑中间体反应生成铜卡宾中间体,最后经过对铜卡宾的迁移插入和质子化反应生成标题化合物。

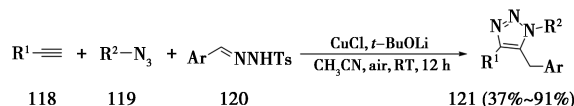


图 28 炔烃、叠氮与磺酰肼的三组分 CuAAC 反应

Fig.28 Three-component CuAAC reactions of alkynes, azides and sulfonyl hydrazones

2017 年,山东大学 Xu 课题组^[41]报道了使用炔基溴化合物与 5-铜-三氮唑中间体发生反应的策略,制备 5-炔基-1,2,3-三氮唑(图 29)。该反应需要在氮气保护下,以 CuCl 作为催化剂,叔丁醇锂作为碱,在 1,2-二氯乙烷中室温反应 12 h。

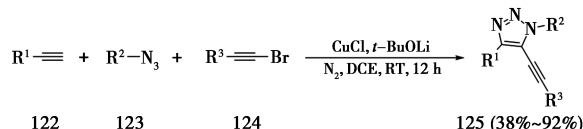


图 29 炔烃、叠氮与炔基溴化物的三组分 CuAAC 反应

Fig.29 Three-component CuAAC reaction of alkynes, azides and alkynyl bromides

2017 年,香港中文大学 Tsui 课题组^[42]报道了炔烃、叠氮化合物与(三氟甲基)三甲基硅烷发生的三组分 CuAAC 反应(图 30)。该策略在氩气保护下,使用 CuI 作为催化剂,1,10-邻菲罗啉作为配体,碳酸银作为氧化剂,三乙胺作为碱,在 DMF 溶剂中室温反应 15 h,即可得到 5-三氟甲基-1,2,3-三氮唑(129)。作者推测,碳酸银将三氟甲基负离子氧化成三氟甲基正离子,然后与 5-

铜三氮唑中间体发生反应生成化合物 129。

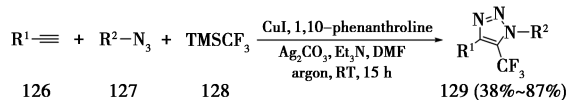


图 30 炔烃、叠氮化合物与 TMSCF₃ 的三组分 CuAAC 反应

Fig.30 Three-component CuAAC reaction of alkynes, azides and TMSCF₃

2.3 通过端炔合成 5-杂原子-1,2,3-三氮唑

2016 年,山东大学 Xu 课题组^[43]通过中断点击反应策略,以硫代磺酸酯或苯甲酰二苄基胺作为亲电试剂,通过与 5-铜三氮唑中间体反应,制备 5-位硫原子或氮原子取代的标题化合物(图 31)。

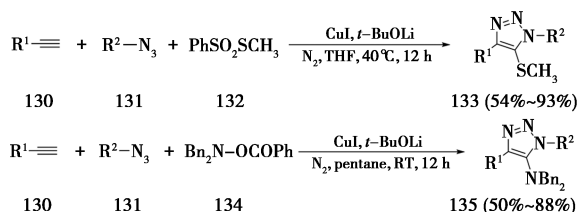


图 31 中断点击反应合成 5-硫/5-氨基三氮唑

Fig.31 Synthesis of 5-sulfur / 5-amino-triazoles by interrupted click reaction

2018 年,该课题组^[44]以对甲苯磺酰基作为离去基团,通过中断点击反应策略合成了 5-二硫基-1,2,3-三氮唑。此外,该课题组通过分子内的中断点击反应,合成了 5-硫代的稠杂环三氮唑类化合物^[45,46](图 32)。

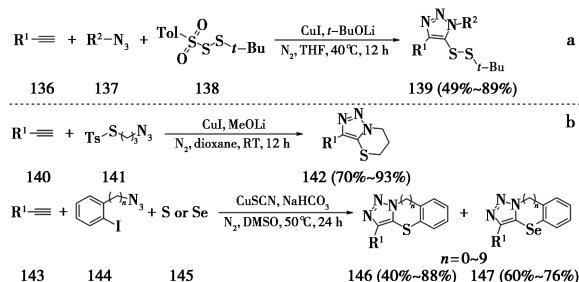


图 32 中断点击反应合成 5-硫代三氮唑

Fig.32 Synthesis of 5-thiotriazoles by interrupted click reaction

2017 年,浙江大学 Chen 课题组^[47]使用 2H-氮杂丙炔啶作为亲电试剂,制备一系列 5 位烯胺功能化的 1,2,3-三氮唑(图 33)。该反应的最优条件为:在氮气保护下,以 CuI 作为催化剂,DIPEA 作为碱,温度从 0 °C ~ 室温,在二氯甲烷中反应 12 h 得到 5-烯胺取代的标题化合物。

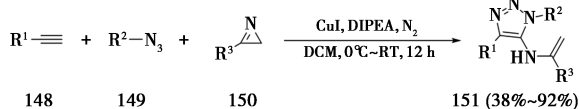


图 33 炔烃、叠氮与氮杂丙烯啶的三组分

CuAAC 反应

Fig.33 Three-component CuAAC reaction of alkynes, azides and aziridines

2022 年,大连理工大学 Song 课题组^[48]发展了炔烃、N-甲基苯胺、叠氮化合物和 2H-氮杂丙烯啶的新型四组分反应,通过一步形成 4 个 C—N 键,得到具有分子多样性的多官能团化三氮唑类化合物(图 34)。

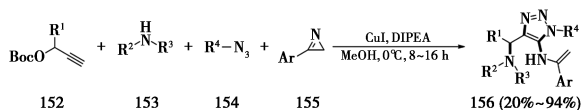


图 34 炔烃、N-甲基苯胺、叠氮化合物和氮杂丙烯啶的四组分 CuAAC 反应

Fig.34 Four-component CuAAC reaction of alkynes, N-methylaniline, azides and aziridines

2024 年,山东大学 Xu 课题组^[49]报道了一种通过自由基接力的中断点击反应(图 35),在该方法中,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓-1,4-二亚磺酸(DABSO)与芳香重氮盐生成的对甲苯磺酰基自由基,能够顺利与 5-铜三氮唑中间体反应,进而生成 5-砒基-1,2,3-三氮唑。

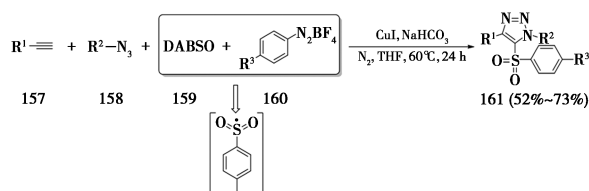


图 35 自由基接力的中断点击反应

Fig.35 Interrupted click reaction of radical relay

3 结论

发展 1,4,5-三取代-1,2,3-三氮唑类化合物的合成新方法在有机合成化学、药物化学以及功能高分子材料科学等领域具有重要的理论意义和应用价值。近年来,基于内炔和端炔的合成策略,特别是对铜催化叠氮-炔烃环加成反应(CuAAC)的进一步研究,为高效构筑这类具有生物活性的杂环化合物提供了合成工具。随着研究的深入,该领域未来的发展方向将聚焦于新型催化体系的开发、反应选择性的精准调控以及拓展底物适用

范围,以满足药物研发、材料科学等领域的多样化需求。同时,深入探究新型反应机理,开发绿色合成工艺等也是该领域的重要研究方向之一。

参考文献:

- [1] Danne A B, Lathi K, Sangshetti J N, Khedkar V M, Khalse L D, Shingate B B. *J. Mol. Struct.*, 2024, **1** 299: 13 729.
- [2] Holla B S, Mahalinga M, Karthikeyan M S, Poojary B, Akberali P M, Kumari N S. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, **40**: 1 173-1 178.
- [3] WO2023237732. Grosse S C. 2023-12-14.
- [4] Huisgen R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1963, **2**: 633-645.
- [5] Huisgen R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1963, **2**: 565-598.
- [6] Rostovtsev V V, Green L G, Fokin V V, Sharpless K B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**: 2 596-2 599.
- [7] Tornøe C W, Christensen C, Meldal M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **67**: 3 057-3 064.
- [8] Baskin J M, Prescher J A, Laughlin S T, Agard N J, Chang P V, Miller I A, Lo A, Codelli J A, Bertozzi C R. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, **104**: 16 793-16 797.
- [9] Kuijpers B H M, Dijkmans G C T, Groothuys S, Quaedenflieg P, Blaauw R H, Delft F L, Rutjes F. *Synlett*, 2005, **20**: 3 059-3 062.
- [10] Hein J E, Tripp J C, Krasnova L B, Sharpless K B, Fokin V V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**: 8 018-8 021.
- [11] Brotherton W S, Clark R J, Zhu L. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**: 6 443-6 455.
- [12] Yang W, Ma H R, Yang Q, Wang J W, Liu Y, Yang Q H, Wu J, Song C J, Chang J B. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**: 379-386.
- [13] Borissov A, Marques I, Lim J Y C, Félix V, Smith M D, Beer P D. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**: 4 119-4 129.
- [14] Partyka D V, Gao L, Teets T S, Updegraff J B, Deligonul N, Gray T G. *Organometallics*, 2009, **28**: 6 171-6 182.
- [15] Zhou Y H, Lecourt T, Micouin L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**: 2 607-2 610.
- [16] Worrell B T, Ellery S P, Fokin V V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**: 13 037-13 041.
- [17] Stefani H A, Vasconcelos S N S, Manarin F, Leal D M, Souza F B, Madureira L S, Zukerman-schpector J, Eberlin M N, Godoi M N, Galaverna R D. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **18**: 3 780-3 785.
- [18] Yamada M, Matsumura M, Uchida Y, Kawahata M, Murata Y, Kakusawa N, Yamaguchi K, Yasuike S. *J. Org. Chem.*, 2016, **12**: 1 309-1 313.
- [19] Yamada M, Matsumura M, Kawahata M, Murata Y, Kak-

- usawa N, Yamaguchi K, Yasuike S. *J. Org. Chem.*, 2017, **83**: 83-87.
- [20] Zhang L, Chen X G, Xue P, Sun H H Y, Williams I D, Sharpless K B, Fokin V V, Jia G C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**: 15 998-15 999.
- [21] Oakdale J S, Sit R K, Fokin V V. *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**: 11 101-11 110.
- [22] Ferrini S, Chandanshive J Z, Lena S, Franchini M C, Giannini G, Tafi A, Taddei M. *J. Org. Chem.*, 2015, **80**: 2 562-2 572.
- [23] Song W Z, Li M, Dong K, Zheng Y B. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**: 5 258-5 263.
- [24] Rasolofonjatovo E, Theeramunkong S, Bouriaud A, Kolodych S, Chaumontet M, Taran F. *Org. Lett.*, 2013, **15**: 4 698-4 701.
- [25] Ding S T, Jia G C, Sun J W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**: 1 877-1 880.
- [26] Song W Z, Zheng N. *Org. Lett.*, 2017, **19**: 6 200-6 203.
- [27] Li M, Zheng N, Li J H, Zheng Y B, Song W Z. *Green. Chem.*, 2020, **22**: 2 394-2 398.
- [28] Liao Y, Lu Q Q, Chen G, Yu Y H, Li C S, Huang X L. *ACS. Catal.*, 2017, **7**: 7 529-7 534.
- [29] Song W Z, Zheng N, Li M, Ullah K, Zheng Y B. *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**: 2 429-2 434.
- [30] Song W Z, Zheng N, Li M, Dong K, Li J H, Ullah K, Zheng Y B. *Org. Lett.*, 2018, **20**: 6 705-6 709.
- [31] Song W Z, Zheng N, Li M, He J N, Li J H, Dong K, Ullah K, Zheng Y B. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**: 469-475.
- [32] Wu Y M, Deng J, Li Y, Chen Q Y. *Synthesis (Stuttg)*, 2005, **8**: 1 314-1 318.
- [33] Smith N W, Polenz B P, Johnson S B, Dzyuba S V. *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**: 550-553.
- [34] Goyard D, Praly J P, Vidal S. *Carbohydr. Res.*, 2012, **362**: 79-83.
- [35] Li L J, Zhang G S, Zhu A L, Zhang L H. *J. Org. Chem.*, 2008, **73**: 3 630-3 633.
- [36] Li L J, Hao G L, Zhu A L, Liu S G, Zhang G S. *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**: 6 057-6 060.
- [37] Cassidy M P, Raushel J, Fokin V V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**: 3 154-3 157.
- [38] Zhang X J, Hsung R P, Li H Y. *Chem. Commun.*, 2007, **23**: 2 420-2 422.
- [39] Ackermann L, Potukuchi H K, Landsberg D, Vicente R. *Org. Lett.*, 2008, **10**: 3 081-3 084.
- [40] Zhang Z K, Zhou Q, Ye F, Xia Y, Wu G J, Hossain M L, Zhang Y, Wang J B. *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**: 2 277-2 286.
- [41] Wang W G, Wei F, Ma Y D, Tung C H, Xu Z H. *Org. Lett.*, 2017, **19**: 2 881-2 884.
- [42] Cheung K P S, Tsui G C. *Org. Lett.*, 2017, **19**: 2 881-2 884.
- [43] Wang W G, Peng X L, Wei F, Tung C H, Xu Z H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**: 649-653.
- [44] Wang W G, Lin Y Z, Ma Y D, Tung C H, Xu Z H. *Org. Lett.*, 2018, **20**: 2 956-2 959.
- [45] Wang W G, Huang S, Yan S K, Sun X J, Tung C H, Xu Z H. *Chin. J. Chem.*, 2020, **38**: 445-448.
- [46] Sun P F, Wang W G, Lai J L, Yan H, Tung C H, Xu Z H. *Org. Chem. Front.*, 2023, **10**: 1 890-1 896.
- [47] Zhou W, Zhang M, Li H H, Chen W Z. *Org. Lett.*, 2017, **19**: 10-13.
- [48] Duan X L, Zheng N, Liu G B, Li M, Wu Q M, Sun X H, Song W Z, Sun P F, Wei F, Tung C H, Xu Z H. *Org. Lett.*, 2022, **24**: 6 006-6 012.
- [49] Sun P F, Wei F, Tung C H, Xu Z H. *Chin. Chem. Lett.*, 2024, **35**: 108 478.