基于烷基羧酸的电化学重排环化反应：吡啶并三唑酮衍生物的合成

马红星 梅天胜*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Electrochemical Rearrangement Cyclization Based on Alkyl Carboxylic Acids: Synthesis of Triazolopyridinone Derivatives

Ma, Hongxing Mei, Tiansheng*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

吡啶并三唑酮衍生物在材料、医药、农药等领域具有很高的应用价值^[1]。通过吡啶并三唑酮和相应的伯烷基卤化物的 S_N2 取代反应可以制备伯烷基取代的吡啶并三唑酮类衍生物。然而，通过常规方法制备手性 or 大位阻的吡啶并三唑酮衍生物面临的挑战是消除副反应和空间位阻。目前，仲烷基取代的吡啶并三唑酮衍生物的合成只有少量报道^[2]，叔烷基取代的吡啶并三唑酮衍生物的合成尚未见诸报道。因此，迫切需要发展一种合成具有空间位阻的吡啶并三唑酮衍生物的绿色方法。

烷基羧酸是来源丰富，廉价易得的化学原料，在有机合成中是非常重要的合成子。烷基羧酸可经阳极氧化发生脱羧反应，释放碳自由基或者碳正离子进一步发生偶联反应^[4]。早在 170 年前，Kolbe^[3]在偶联反应中，采用电解烷基羧酸原位产生碳自由基，实现了脱羧偶联。然而，不管是 Kolbe 电解脱羧还是 Barton 酯或 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯的脱羧，他们所面临的问题都是反应的低原子经济性。Baran 团队^[5]报道了通过电氧化烷基羧酸产生碳正离子来合成大位阻二烷基醚化合物的新方法。

最近，浙江工业大学药学院张逢质课题组^[6]报道了一种在无金属和氧化剂的电氧化条件下，经吡啶酰肼分子内的重排反应制备大位阻吡啶并三唑酮衍生物的方法，克服了常规方法的弊端(Scheme 1)。

张逢质课题组以吡啶酰肼为模板底物，对反应条件进行优化。当阳极为石墨棒，阴极为铂片，媒介为(4-Br-C₆H₄)₃N，在 70 °C 以 10 mA 恒电流电解 1.8 h，即通电量达 2.2 F/mol 时，以高达 99% 的收率得到吡啶并三唑酮产物 **1**。随后，该课题组考察了多种结构的烷基羧酸底物的普适性(Scheme 2)。伯烷基羧酸可以中等至优秀的收率得到相应的产物，芳环上有给电子基团时产率更高。当仲烷基羧酸和叔烷基羧酸苄位有烷基或苯基时，能够以优秀的产率获得相应产物。当叔烷基底物芳香环上有烷基、环烷基、氟、氯和溴等取代基时，均可获取重排的吡啶并三唑酮产物。药物分子如氟布洛芬等以及氨基酸或天然产物的后期修饰实验结果表明，该反应表现出优良的官能团耐受性。

进一步研究表明，以光学纯烷基羧酸为原料时，在

图式 1 电化学重排合成吡啶并三唑酮衍生物

Scheme 1 Synthesis of triazolopyridinones by electrochemical rearrangement

* Corresponding author. E-mail: mei7900@sioc.ac.cn. Published online October 20, 2020.

Reaction conditions: ^a undivided cell, graphite anode, Pt cathode, hydrazide (0.3 mmol), *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 mmol), MeOH (10 mL), 70 °C, 1.8 h (2.2 F/mol); ^b yield for one-pot reaction with *in situ* hydrazide; ^c 40 °C.

图式 2 部分底物拓展
 Scheme 2 Part of the substrate

标准电化学反应条件下可以以高收率和优异的对映选择性制备相应的光学纯吡啶并三唑酮产物。X 射线单晶衍射表明该重排反应迁移基团的手性中心是保持的。该电化学生重排反应是为数不多的可以保留手性化学的例子。此外，张逢质课题组还进行了克级，甚至十克级放大反应，同样可以以良好的收率和优异的 *ee* 值获得相应的对映体产物，证明了该反应潜在的实用性。

为研究反应机理，张逢质课题组进行了一系列控制实验。交叉实验证实该反应为分子内的重排；添加剂（自由基捕获剂、氢供体）实验和自由基钟实验表明该反应并非自由基机制。然而，将分离到的关键中间体偶氮化合物在甲醇中回流可以以 79% 的收率得到重排产物。通过对机理研究，首先酰肼经过电氧化生成 *trans*-重氮中间体，该中间体易于转换为 *cis*-结构，之后发生分子内成环和从碳到氮的 1,2-烷基重排得产物。

综上，张逢质课题组发展了一种电化学促进的新型重排环化反应，用于合成常规方法无法获得的大位取代的吡啶并三唑酮，为进一步的药物筛选和生物活性先导化合物的发现奠定了基础。

References

- Lee, C.-L.; Lee, W.-H.; Yang, C.-H. *J. Mater. Sci.* **2013**, *48*, 3448.
- Silvi, M.; Renzi, P.; Rosato, D.; Margarita, C.; Vecchioni, A.; Borzacchini, I.; Morra, D.; Nicolosi, A.; Cari, R.; Sciubba, F.; Schietroma, D. M. S.; Bella, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9973.
- Kolbe, H. *J. Prakt. Chem.* **1847**, *41*, 137.
- Tajima, T.; Kurihara, H.; Fuchigami, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6680.
- Xiang, J.; Shang, M.; Kawamata, Y.; Lundberg, H.; reisberg, S. H.; Chen, M.; Mykhailiuk, P.; Beutner, G.; Collins, M. R.; Davies, A. Bel, M. D.; Gallego, G. M.; Spangler, J. E.; Starr, J.; Yang, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Nature* **2019**, *573*, 398.
- Ye, Z.; Wu, Y.; Chen, N.; Zhang, H.; Zhu, K.; Ding, M.; Liu, M.; Li, Y.; Zhang, F. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3628.

(Lu, Y.)