钯催化卡宾桥联碳氢键活化构筑二苯并 ϵ -内酰胺

阎旭飞 夏莹*

(四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院 生物治疗国家重点实验室 成都 610041)

A Modular Approach to Dibenzo-Fused ϵ -Lactams: Palladium Carbene Bridging C—H Activation

Yan, XuFei Xia, Ying*

(West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, and State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041)

含有二苯并七元含氮杂环结构的三环类化合物具有潜在的生物活性,在药物合成中具有重要的应用价值^[1]。二苯并[b,e]氮杂萘-6-酮作为其中一类骨架分子,传统合成方法大多局限于预先活化底物的分子内偶联关环,如含胺基和羧基的二芳基甲烷的内酰胺化反应^[2];醋酸钯催化的含酰胺基和卤素的二芳基甲烷的 *N*-芳基化反应^[3];三价碘试剂催化的苯甲酰胺类化合物 C(sp²)—H 氨基化反应^[4];氯化亚铁催化的蒽酮和叠氮三甲基硅烷的扩环内酰胺化反应^[5]。另外,苯炔和 2-吡啶酮经过选择性插入扩环反应也能合成此类化合物,但是反应只有中等收率且苯炔的底物类型很受限^[6] (Scheme 1)。总的来说,二苯并[b,e]氮杂萘-6-酮骨架分子的合成方法还是相对受限,不利于此类化合物后续的药物活性筛选,发展简单高效的合成方法仍然需要进一步探索。

近年来,钯催化卡宾参与的偶联反应获得了极大的发展,相比于重氮化合物的不稳定性 and 一定的操作危险性, *N*-对甲苯磺酰肼作为重氮化合物的前体可以很好地解决上述问题,参与一系列的卡宾偶联反应^[7]。中国科学院福建物质结构研究所黄学良团队在前期的工作中,发展了钯催化卡宾桥联的 C—H 活化反应策略(Carbene Bridging C—H Activation),可应用于异香豆素^[8]和中环内酯的合成^[9]。最近,他们进一步将这一反应模式应用于二苯并[b,e]氮杂萘-6-酮衍生物的合成^[10],通过逆合成分析将二苯并七元含氮杂环结构分解成两个简单的片段。在钯催化下,使用邻卤苯甲醛和 2-胺基-*N*-对甲苯磺酰肼作为原料,经由形式上的[4+3]环加成反应快速

构筑这类含氮七元杂环骨架分子,为一系列生物活性分子和药物分子提供了模块化的合成工具。

图式 1 构筑二苯并[b,e]氮杂萘-6-酮骨架分子

Scheme 1 Construction of dibenzo[b,e]azepin-6-one framework

该反应的原料简单易得,底物范围广(包括呋喃、噻吩、吡啶和吡咯等杂环),官能团兼容性好(包括羟基、炔基和烯丙基等),放大量实验收率也较好,进一步可以用于复杂分子的后期多样化衍生反应(如雌酮、扑热息痛和 *L*-酪氨酸甲酯)(Scheme 2)。

值得提出的是,该反应的产物进行一系列的衍生可以构筑具有生物活性的含二苯并[b,e]氮杂萘骨架的分子库。如二苯并[b,e]氮杂萘-6-酮经过氨基脱保护,与 1-

* Corresponding author. E-mail: xiaying@scu.edu.cn. Published online October 24, 2020.

甲基哌嗪缩合可以合成抗精神病药(Perlapine, Fluperlapine 和 Tilozepine); 经过铜催化的苄位氧化, 硼氢化钠还原和烷基化可以合成抗惊厥药(Etazepine); 经过氢化铝锂还原和二氧化锰氧化脱水生成的 11*H*-二苯并[*b,e*]氮杂草能进一步衍生合成抗组胺药(Epinastine)和抗抑郁药(Mianserin). 此外, 这一形式上[4+3]环加成反应作为关键步骤可以用来实现维生素 A 增效剂 HX640 的合成. 从苯酚出发, 用 2-氨基-*N*-对甲苯磺酰肼作为关键原料, 仅需 8 步以 44% 的总收率得到 HX640 (Scheme 3).

图式 2 [4+3]环加成反应构筑二苯并[*b,e*]氮杂草-6-酮骨架分子

Scheme 2 [4+3] annulation to construct dibenzo[*b,e*]azepin-6-ones

图式 3 产物衍生合成生物活性分子

Scheme 3 Derivatizations to construct bioactive molecules

氘代实验表明产物双苄位亚甲基上的两个氢原子分别来自两个原料胺以及醛相连的氢, 从而支持反应经

历金属卡宾转移插入引发的 1,4-钯迁移过程^[11](Scheme 4). 零价钯首先和邻卤苯甲醛氧化加成生成二价芳基钯物种 **I**, 和原位生成的重氮化合物反应生成钯卡宾物种 **II**, 接着经过卡宾转移插入过程生成苄基钯物种 **III**, 随后发生 1,4-钯迁移生成酰基钯物种 **IV**, 最后还原消除生成内酰胺产物, 完成催化循环. 该反应以卡宾转移插入生成的苄基钯物种为桥连, 经由 1,4-钯迁移实现了远端醛基碳氢键的活化. 在这一反应模式下, 通过对 *N*-对甲苯磺酰肼的 2 位引入不同的亲核基团, 有望实现各种含有二苯并多元杂环结构的三环类化合物的合成.

图式 4 可能的催化循环图

Scheme 4 Proposed catalytic cycle

References

- [1] Wikström, H. V.; Mensonides-Harsema, M. M.; Cremers, T. I. F. H.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3280.
- [2] Bunce, R. A.; Schammerhorn, J. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1031.
- [3] Laha, J. K.; Shah, P. U.; Jethava, K. P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7623.
- [4] Zhu, C.; Liang, Y.; Hong, X.; Sun, H.; Sun, W. Y.; Houk, K. N.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7564.
- [5] Qin, C.; Zhou, W.; Chen, F.; Ou, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12595.
- [6] Samineni, R.; Bandi, C. R.; Srihari, P.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6184.
- [7] Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- [8] Yu, Y.; Lu, Q.; Chen, G.; Li, C.; Huang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 319.
- [9] Yu, Y.; Chakraborty, P.; Song, J.; Zhu, L.; Li, C.; Huang, X. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 461.
- [10] Yu, Y.; Ma, L.; Xia, J.; Xin, L.; Zhu, L.; Huang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18261.
- [11] Rahim, A.; Feng, J.; Gu, Z. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 929.

(Lu, Y.)