醛或酮脱氧对氮杂芳环碳氢键的直接烷基化

程晓恺 陆展*

(浙江大学化学系 杭州 310027)

Ketones and Aldehydes as Alkyl Radical Equivalents for Direct C—H Alkylation of Heteroarenes

Cheng, Xiaokai Lu, Zhan*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

氮杂芳环在天然产物、复杂分子等有机分子中广泛存在, 因此对其合成及修饰具有非常重要的意义. 在酸性和氧化条件下, 通过自由基加成的方式实现氮杂芳环的碳-氢键烷基化的方法被称为 Minisci 反应. 这类反应能够高效地合成烷基取代的氮杂芳环化合物, 然而高温和需要过量的氧化剂及酸制约了该反应的适用范围. 目前, Minisci 反应中自由基前体主要包括羧酸、烷烃、卤代烃、硼酸、醇、胺及亚磺酸盐^[1], 利用醛酮作为烷基自由基前体参与 Minisci 反应的例子尚未见报道.

含羰基化合物(醛酮等)是非常重要的大宗化学品, 在天然产物的合成、材料、化工等领域中具有重要的地位. 一直以来, 含羰基化合物(醛酮等)主要是作为亲电试剂接受亲核试剂进攻参与有机化学反应的, 如 Aldol 反应和格氏试剂加成反应等^[2]. 而极性反转的策略^[3]能够将原本亲电的羰基转化为亲核试剂, 为羰基化合物的化学转化提供了更多选择. 醛也可发生氢原子转移反应, 随后通过脱羰反应形成烷基自由基, 继而参与自由

基反应^[4]. 而酮羰基作为烷基自由基的来源, 参与自由基反应的方法还没能够实现. 南开大学化学学院汪清民课题组^[5]利用可见光促进的质子耦合电子转移(PCET)在温和的条件下对醛酮进行单电子还原, 通过与生物体内的自旋中心迁移(SCS)反应相结合, 在温和的反应条件下实现了以醛酮为烷基自由基源的 Minisci 反应.

反应的挑战性在于如何断裂碳氧双键, 作者采取分步走的策略, 首先利用 Knowles 等发展的可见光促进的质子耦合电子转移^[6]方法对醛酮进行活化, 首先完成了 π 键的断裂, 将羰基转化为 α -烷基自由基, 随后发生自由基加成反应. 同时, 这一策略也解决了羰基化合物与氮杂芳环的极性不匹配的问题. 在药物化学界, 鉴于烷基对药物代谢和药代动力学的影响, 将其直接引入芳香杂环的需求越来越大^[7], 因此需要对反应过程中的加成产物进行羟基脱除. 在生物体内核糖核苷在核糖核苷酸还原酶的作用下发生 β -碳氧键自由基断裂脱除羟基形

* Corresponding author. E-mail: luzhan@zju.edu.cn. published online November 11, 2019.

成脱氧核苷. 借用这一策略通过 SCS 过程^[8], 自由基加成中间体可以发生 β -碳氧键断裂, 以水为唯一副产物, 实现羟基的脱除, 最后通过氢转移的方法淬灭烷基自由基. 反应将可见光促进的 PCET 过程和 SCS 有机地结合起来, 实现了醛/酮碳氧双键的断裂.

反应对于醛和酮具有较好的容忍性, 对于其它含氮杂环如吡啶、苯并噻唑、哒嗪、喹啉等底物反应也能顺利进行. 该方法可用于一系列含杂芳环结构的药物分子或天然产物的后期烷基化修饰. 作者利用该方法合成了甲吡酮、米力农并对氯雷他定及乙托贝特进行了烷基化修饰. 最后, 结合机理实验和相关文献报道, 作者对反应机制进行了合理推测. 综上所述, 该反应通过可见光促进的 PCET 方式将羰基转化为碳自由基, 以羰基为烷基自由基的直接来源, 是一种新的醛酮活化方式. 反应

具有原料易得、条件温和和底物适用性及官能团容忍性良好等优点, 为含氮杂环化合物的修饰提供了一种新的策略.

References

- [1] Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 13666.
- [2] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2001**.
- [3] Wang, H.; Dai, X.-J.; Li, C.-J. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 374.
- [4] Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991.
- [5] Dong, J.-Y.; Wang, Z.; Wang, X.-C.; Song, H.-J.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. *Sci. Adv.* **2019**, 5, EAAX9955.
- [6] Tarantino, K. T.; Liu, P.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10022.
- [7] Schönherr, H.; Cernak, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12256.
- [8] Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, 525, 87.

(Zhao, C.)