杂环化试剂与烯烃快速组装构建氮杂芳烃

欧阳旋慧 李金恒*

(南昌航空大学 江西省持久性污染物控制与资源循环利用重点实验室 南昌 330063)

Heterocyclization Reagents for Rapid Assembly of N-Fused Heteroarenes from Alkenes

Ouyang, Xuanhui Li, Jinheng*

(Key Laboratory of Jiangxi Province for Persistent Pollutants Control and Resources Recycle, Nanchang Hangkong University, Nanchang 330063)

氮杂芳烃是一类十分重要的药物骨架,广泛地存在于天然产物和药物分子中^[1].由于其具有改善生物活性的特点^[2],氮杂芳烃已成为全球药品销售 TOP 200 中十分常见的骨架(图 1).相关大数据分析表明杂环的形成是过去几十年来药物化学中最常用的反应之一^[3].同时,由于氮杂芳烃特殊的光物理和电子传输性能,在有机光电材料领域也引起了广泛关注^[4].因此,许许多多的有机化学家付出了巨大努力,尝试开发新的合成氮杂芳烃方法^[5-6].然而,这些方法的应用很大程度上受限于复杂的合成前体或繁琐的合成路线.目前关于杂环的知识仍然有很大的不足,Pitt 等^[7]列举了一个总共 24847 个杂芳烃的表,其中只有少于 10% 的杂芳烃被人工合成出来.基于杂芳环的合成现状,利用简单易得的原料或试剂实现杂芳环的有效合成仍然是杂芳环合成的重点,同时也必将打开新时代新药和新材料创制的大门.

烯烃是简单易得的大宗化学品,在许多领域被广泛用作合成原料^[8].合理设计易于与各种烯烃反应的新型杂环化试剂,为快速组装具有高度多样性的氮杂芳烃提供了实用的策略.近年来,苏州大学材料与化学化工学部朱晨课题组^[9]发展了一系列基于氮杂环酮类的烯烃官能团化试剂.其中,当氮杂环试剂另一侧的烷基带有离去基团/原子时,该官能团试剂能通过官能团迁移实现烯烃双官能化反应和卤化反应等.

该研究团队设想将烯烃双官能化反应和后期环化反应的协同一锅法应用于杂芳烃合成,其中包含去基团/原子等过程,实现了由简单易得的烯烃高效构建氮杂芳烃(Scheme 1).该策略经过一系列合理设计和制备

图 1 全球药品销售 TOP 200 中氮杂芳烃举例

Figure 1 Selected examples containing N-fused heterocycles in top 200 pharmaceuticals

杂环化试剂,经过多步串联环化反应,合成出大量不同类型的氮杂芳烃,其中包括了吡啶等七种类型杂环骨架.

* Corresponding author. E-mail: jhli@hnu.edu.cn. Published online August 22, 2021..

图式 1 杂原子环化试剂与烯烃快速构建氮杂芳烃

Scheme 1 Heterocyclization reagents for rapid assembly of *N*-fused heteroarenes from alkenes

该方法反应条件简单、温和、产率高、化学选择性好,对不同类型的烯烃都有很好的兼容性,同时具有广泛的官能团兼容性和产品多样性,并为杂环芳烃的后期修饰提供了实用的方法.该研究团队也实现了复杂的天然产物和药物的后期修饰以及官能团化(图 2),如香豆素(Coumarin)、非布司他(Febuxostat)、非诺贝特(Fenofibrate)、卵磷脂(Folletrol)、二氢胆固醇(Dihydrocholesterol)、雄酮(Androstene)、依折麦布(Ezetimibe).同时该方法可以在不影响产率的情况下实现克级反应,表明该方法在药物开发中的潜在用途.

图 2 复杂氮杂芳烃的构建

Figure 2 Construction of heterocycles bearing complex scaffolds

机理研究表明,该反应很可能经过铜催化剂与氮杂

环试剂中的 C—Br 键之间的单电子转移(single electron transfer, SET),生成自由基中间体,并与烯烃加成,然后发生杂芳基迁移和 SO₂ 释放,得到新的自由基.该自由基攫取卤素生成双官能团化产物.随后,杂芳烃的 N 原子分子内亲核进攻卤原子,再经过异构化和 HF 消除去质子化过程,最终得到多样性的氮杂芳烃.朱晨课题组基于氮杂环试剂,发展了杂环化试剂与烯烃串联环化反应,实现了氮杂芳烃的高效构建.该方法成功实现了天然产物和药物衍生物的后期修饰和官能团化,并且有望在药物化学和新材料合成研究等领域发挥作用.

该方法的创新点在于,在铜催化下利用多反应活性位点试剂,以烯烃为自由基链式(接力)桥,实现中性氧化还原自由基链式(接力)串联反应,从而为发展新的自由基串联反应提供了新思路,即通过试剂理性设计,可以实现自由基反应革新.

References

- [1] Kalinin, A. A.; Mamedov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1423.
- [2] McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, 1348.
- [3] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451.
- [4] Wan, J.; Zheng, C.-J.; Fung, M.-K.; Liu, X.-K.; Lee, C.-S.; Zhang, X.-H. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 4502.
- [5] Wang, B.; Liu, W.; Hu, H. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 279.
- [6] Wang, D. C.; Xie, M. S.; Guo, H. M.; Qu, G. R.; Zhang, M. C.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 14111.
- [7] Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2952.
- [8] Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1087.
- [9] Wu, X.; Zhu, C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1620.

(Cheng, F.)