

钴催化环状烯烃的插氮扩环反应

朱保颖^{a,b} 屈凌波^{*,a} 唐从辉^{*,b}^(a) 郑州大学化工学院 郑州 450001)^(b) 华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

Cobalt-Catalyzed Nitrogen Atom Insertion and Ring Expansion of Cycloalkenes

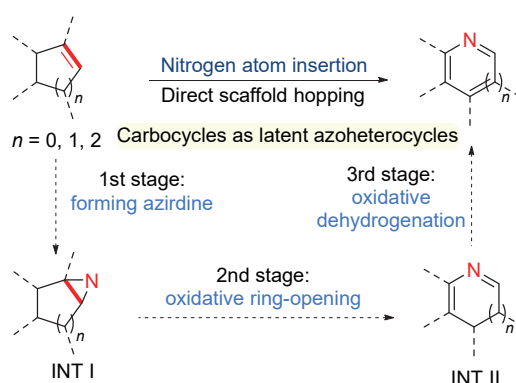
Zhu, Baoying^{a,b} Qu, Lingbo^{*,a} Tang, Conghui^{*,b}^(a) School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

分子骨架编辑作为一种新兴合成策略,可用于直接改造化合物结构得到丰富多样的分子骨架,快速实现已知活性物质的修饰^[1]。然而,此类策略目前仍面临较大挑战,且涉及惰性 C—C 键的断裂和重组过程^[2]。在碳环骨架中插入氮原子是一种可行的分子骨架编辑方法,可以为含氮杂环化合物的合成提供新思路^[3]。

碳环骨架插氮扩环合成含氮杂环的方法在药物化学和有机合成领域一直备受关注,经典的人名反应施密特重排就是典型的扩环插氮过程。2011 年,焦宁课题组^[4]报道了一例铁催化下的扩环插氮氧合生成内酰胺的新方法。最近,程旭课题组^[5]利用电化学也实现了茚类化合物的插氮扩环构建异喹啉。

西北大学化学与材料科学学院魏颢课题组长期致力于碳-碳键活化领域,他们最近报道了一例钴催化氮原子插入环状烯烃形成氮杂环的反应^[6]。该工作利用叠氮自由基与烯烃特异性形成氮杂环丙烷中间体的特点,精准定位烯烃碳-碳键,并进一步通过自由基过程实现氮原子的插入完成碳环骨架向含氮杂环骨架的快速转化。这一策略主要包括三个独立的阶段(Scheme 1):第一阶段氮原子插入环烯烃的碳碳双键,得到相应的氮杂环丙烷中间体 INT I;第二阶段 INT I 发生碳碳键的氧化裂解,生成扩环产物 INT II;第三阶段经过氧化脱氢生成氮插入产物。

首先,作者选择了 1-苯基环戊烯作为模板底物进行反应条件优化,经过筛选发现在空气条件下,以二甲醚和水为混合溶剂,Co(acac)₃ 和 L1 作为催化剂和配体,能以 82% 的收率获得了氮插入目标产物 2-苯基吡啶。对照



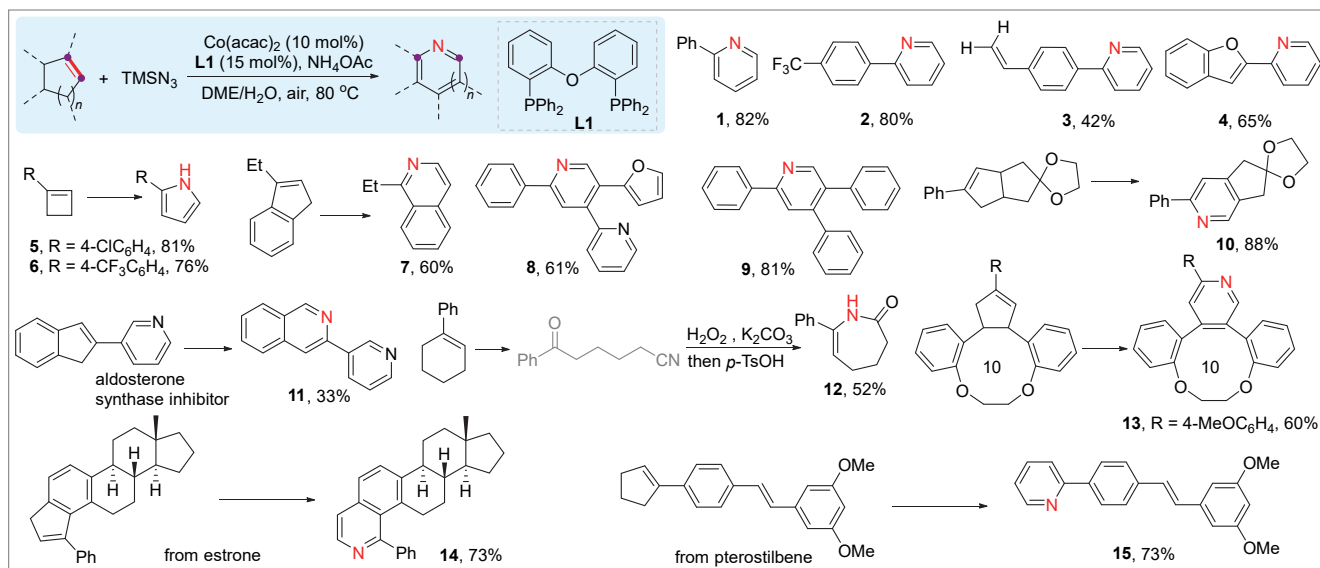
图式 1 氮原子插入环烯烃

Scheme 1 Nitrogen atom insertion into cyclic alkenes

实验表明,钴盐是获得目标产品的必要条件,使用其他过渡金属催化剂如 Pd(OAc)₂ 和 RhCl(cod)₂,并不能得到预期的产物。

在优化了反应条件的基础上,作者进一步探索了反应的底物范围,发现了该反应具有良好的底物普适性,能够很好地兼容众多官能团(Scheme 2)。这种氮插入方法不仅能够将各种芳基取代的环戊烯和环丁烯转化为吡啶或吡咯,也可以用于多芳基取代吡啶的合成。尽管取代环己烯并不能直接得到氮插入的产物,而是产生了羰基腈产物,但该产物可以进一步转化为七元内酰胺结构,实现形式上的插氮扩环反应。多环并环底物也可以顺利地转化为相应的含氮杂环化合物。更为重要的是,这种策略在紫檀芪、雌酮、阿达帕林、PDE4 抑制剂等生物活性分子和天然产物衍生环戊烯中也可以很好地

* Corresponding authors. E-mail: qulingbo@zzu.edu.cn; ctang@hust.edu.cn. Published online February 23, 2023.



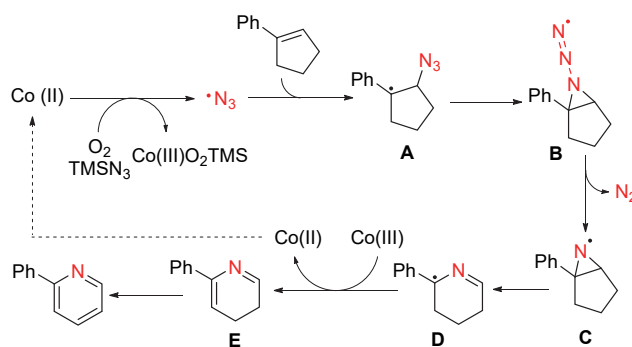
图式 2 代表性产物

Scheme 2 Representative products

应用, 引入的吡啶结构为这些生物分子的活性改性研究提供了新思路. 之后作者利用该策略开发了氮杂环在骨架编辑和有机合成中的应用, 将插氮产物转化为相应的哌啶、吡咯或者其他有用的功能分子.

最后作者通过氘代底物实验、自由基捕获、电子顺磁共振实验等对反应机理进行了验证, 证明了钴在叠氮自由基产生和芳构化转化的关键作用. 在提出的反应机理中(Scheme 3), Co 与 O_2 和 $TMSN_3$ 首先发生自由基链式反应, 还原 O_2 得到超氧自由基, 超氧自由基随后从 $TMSN_3$ 中攫取 TMS 自由基产生新的叠氮自由基. 随后, 叠氮自由基在空间位阻较小的位置攻击烯烃, 生成更稳定的碳自由基 A. 之后 A 发生环化生成中间体 B, 脱去氮气形成氮杂环丙烷自由基 C, 再经过分子内重排形成新的中间体 D. 最后, 自由基 D 被 Co(III) 氧化得到中间体 E, 释放出 Co(II) 催化剂, 最后 E 经过氧化脱氢形成插氮扩环产物.

综上所述, 魏颢课题组报告了一种独特的策略, 可以将氮原子直接插入环状烯烃中. 该反应条件温和, 官能团兼容性好, 并且可运用于药物及复杂稠环化合物的后期修饰. 鉴于多取代杂环在药物化学、有机材料等领域的重要价值, 该方法学的建立将为多取代杂环的合成提供一种重要的手段.



图式 3 反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism

References

- [1] Woo, J.; Christian, A. H.; Burgess, S. A.; Jiang, Y.; Mansoor, U. F.; Levin, M. D. *Science* **2022**, 376, 527.
- [2] Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8613.
- [3] Kelly, P. Q.; Filatov, A. S.; Levin, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, 13041.
- [4] Qin, C.; Zhou, W.; Chen, F.; Ou, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 12595.
- [5] Liu, S.; Cheng, X. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 425.
- [6] Wang, J.; Lu, H.; He, Y.; Jing, C.; Wei, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 22433.

(Cheng, F.)