

---

# 南开大学利用张力环交叉二聚扩环反应实现含氮杂环化合物的高效化学合成

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14745.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

南开大学利用张力环交叉二聚扩环反应实现含氮杂环化合物的高效化学合成。日前，南开大学元素有机化学国家重点实验室赵东兵课题组在合成化学领域取得突破，提出含氮杂环化合物合成新策略，首次利用张力环交叉二聚扩环反应，实现多类具有重要生物活性的含氮杂环化合物的高效化学合成。

相关研究成果以A ring expansion strategy towards diverse azaheterocycles为题，于2021年7月19日发表在Nature Chemistry上。

含氮杂环化合物与人类的生活是密不可分的，广泛地存在于医药、农药、染料等领域。据统计，一半以上的FDA批准的药物分子中都含有至少一个氮杂环。因此，在整个有机合成化学发展史中，开发灵活性好、效率高、实用性强的氮杂环合成的创新策略一直是有机合成化学的研究热点。

张力环作为重要合成子，已广泛应用到许多有用的合成转化中。其中，利用N-杂三元环与不饱和键（如烯烃、炔烃和极性不饱和键等）发生环加成反应是实现含氮杂环合成最有效的方法之一。尽管如此，目前对于一些特定氮杂环化合物的合成及选择性的控制仍然面临一定的困难，譬如广泛存在于天然产物和药物分子中的吡啶酮、吡啶酮和尿嘧啶骨架都需要复杂的多步合成，不能通过简单的环加成反应来获得。

赵东兵告诉《中国科学报》，他们创造性地从概念上提出利用两个小环交叉二聚扩环的方法来实现含氮杂环的高效合成。这类方法具有如100%的原子经济性、可能实现传统方法难于合成杂环的高效合成、模块化易于调节取代基类型等优点。然而，要成功实现这一扩环策略面临许多方面的挑战，例如小环化合物往往具有高活性的特点，容易发生分解或自聚反应，同时反应过程中涉及化学键的断裂与重组，可能缺乏选择性，从而发生化学键的错配，得到混合物，使反应缺乏实用性。

在这项研究中，我们首次提出张力环交叉二聚扩环策略，实现多类具有重要生物活性的含氮杂环化合物如吡啶酮、吡啶酮和尿嘧啶骨架的高效化学合成。赵东兵介绍。

具体而言，研究人员巧妙使用钼/路易斯酸协同催化概念，将环酮化合物（三元和四元环）与氮杂三元环分别进行活化，利用反应中形成的氮杂有机金属物种上的氮负离子对羰基的加成作为连接反应，结构其他金属催化基元步骤，成功实现两个小环的融合、扩环，获得多种多样的吡啶酮、吡啶酮和尿嘧啶骨架（图1）。该类反应具有灵活性好、效率高并且是立体专一性的反应。论

文中，研究人员证明采用这一新的含氮杂环合成策略能够大大简化许多天然产物以及重要药物分子的合成，缩短反应步骤、提高合成效率。

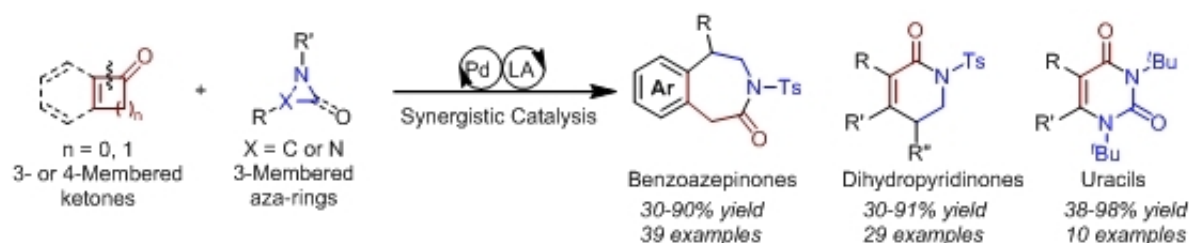


图1：氮杂三元环与三元和四元环酮化合物交叉偶联合成多种氮杂环化合物

作者通过实验和DFT理论计算对反应的机理进行了详细的探究。反应首先由钯催化剂区域选择性地对环酮化合物C?C键氧化加成启动，生成的环钯金属中间体以SN2的方式对氮杂三元环亲核进攻，由此产生的胺基阴离子再对环酮化合物C=O双键亲核加成，经还原酰化和还原消除过程重组C?C键和C?N键获得氮杂环化合物，反应过程经历Pd0/II/IV催化循环。路易斯酸在反应过程中能够降低断裂C?C键和C?N键所需活化能。

最后，研究人员认为通过两种不同张力环的交叉二聚扩环是合成化学中关于环的合成的重要研究进展，有望为复杂化合物的合成提供新的思路和启示，有可能改变杂环合成中逆合成分析的固有逻辑。

南开大学元素有机化学国家重点实验室赵东兵研究员为本文通讯作者，南开大学博士研究生李瑞瑞为本文第一作者，完成主要实验工作；南开大学本科生李勃作为第二作者完成理论计算部分。（来源：科学网）

相关论文信息：DOI: 10.1038/s41557-021-00746-7

作者：赵东兵等 来源：《自然-化学》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发