

成都生物所在4-氮杂吡啶的绿色合成研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25812.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！

电子供体-受体复合物 (EDAcomplex) 具有无需额外光敏剂、转化率高、环境友好等优势，在构建具有挑战性的C-X (X = C、N、O、S、P) 键的反应中取得了进展。其中，N-吡啶盐类化合物凭借本身的缺电子特性而作为EDA复合物的电子受体参与反应，实现了高效C-C、C-B或C-S键构建以及吡啶的区位选择性

官能团化修饰 (图1AB)。此外，中国科学院兰州化学物理研究所研究员苏毅进通过N-吡啶盐与极性不饱和化合物的[3+2]环化反应，将缺电子的吡啶盐原位转化为富电性的[3+2]去芳构化的烯胺结构中间体，从而与分子内吸电子基组成相应EDA复合物，实现了光诱导的吡啶C-2位官能团化修饰，为此类化合物的绿色高价值转化提供了新方法 (图1C)。4-氮杂吡啶结构广泛存在于具有生物活性的分子中，是一类重要的骨架分子 (图1D)。然而，相较于其广泛的生理活性，针对此类化合物的合成手段却依赖分子内环化反应，使得构建和拓展该类分子骨架颇为困难，制约了关于这类化合物药理学和生物学功能的进一步研究和利用。

中国

科学院成

都生物研究所马小

锋课题组致力于温和条件下杂环化合

物的合成与转化的研究。近期，该课题组发展了3-位具有供电子基修饰的N-氨基吡啶盐与极性不饱和化合物，在碱作用下分别发生[3+2]环合反应及Aza-Michael反应，形成富电性的共轭二烯胺中间体与缺电性的N-胺基吡啶盐类中间体。两者组成EDA复合物，继而在光照下引发N-N键断裂、N-迁移重排、芳构化串联过程，高效、高区位选择性地实现了吡啶C-2、C-3位双官能团化修饰方法 (图1E)。该方法首次利用廉价易得的N-氨基吡啶盐与极性不饱和化合物得到了结构多样的4-氮杂吡啶，克服了此前仅能通过构建复杂吡啶前体继而在相对剧烈或者重金属催化下发生分子内环化反应构建此类结构的弊端。同时，该反应在实验室常规荧光灯、LED白光或日光照射下均能够以较高收率获得目标产物，进一步展示了此反应的实用价值。此外，该方法不仅可以在克级规模制备4-氮杂吡啶类化合物，而且可以对一系列药物或天然产物进行结构修饰。

为进一步证明这一方法的普适性，科研人员在最优条件下考察了底物的适用范围 (图2)。研究表明，此反应对氰基、酯、砜、磺酰胺、卤素、烯烃等官能团均表现出较好的耐受性，以中等到优秀的产率得到4-氮杂吡啶类化合物42个。其中，化合物4b的结构得到了晶体验证。

为进一步考察此方法区位选择性优势，研究设计了具有占位基团的N-氨基吡啶盐8与极性不饱和化合物在标准条件下反应，均以中等以上收率得到具有相反区位选择性的4-氮杂吡啶分子12个 (图3)。其中，研究将9a与9c利用Ts保护后，得到了相应晶体，进一步确证了此类产物的结构

。

为了对反应历程有更加深刻的理解，该研究设计了一系列控制实验，并根据实验结果，提出了可能的反应机理（图4）。研究通过密度泛函理论计算考察了该机理的能量水平，进一步验证了机理的合理性。

相关研究成果以Electron-donor-acceptor complex between two intermediates enables a N-N bond cleavage cascade process to access 2,3-difunctionalized pyridines为题，发表在《绿色化学》（Green Chemistry

）上。研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院战略生物资源计划、四川省自然科学基金的支持。

论文链接

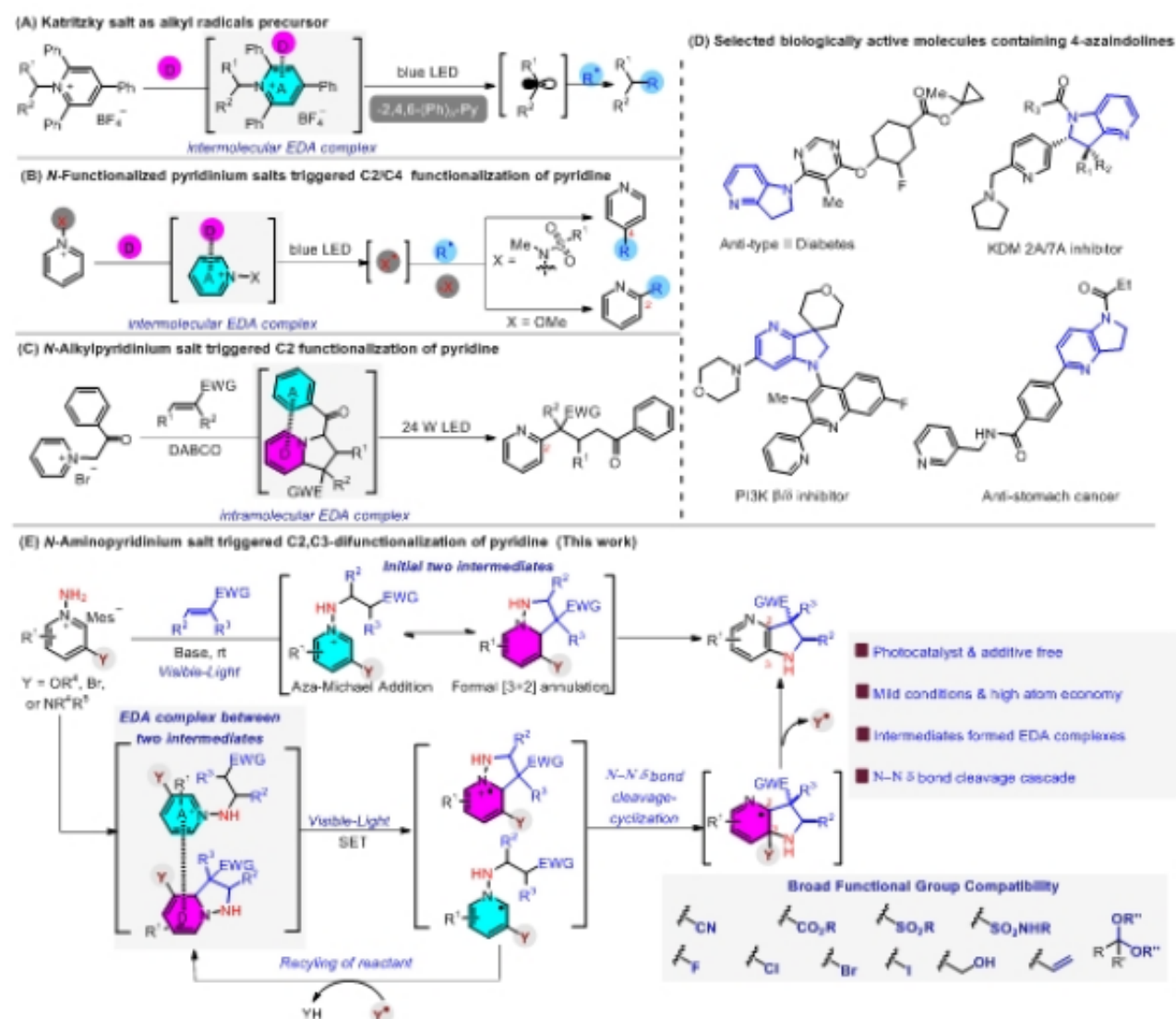


图1. N-吡啶盐参与的EDA复合物在有机合成中的应用

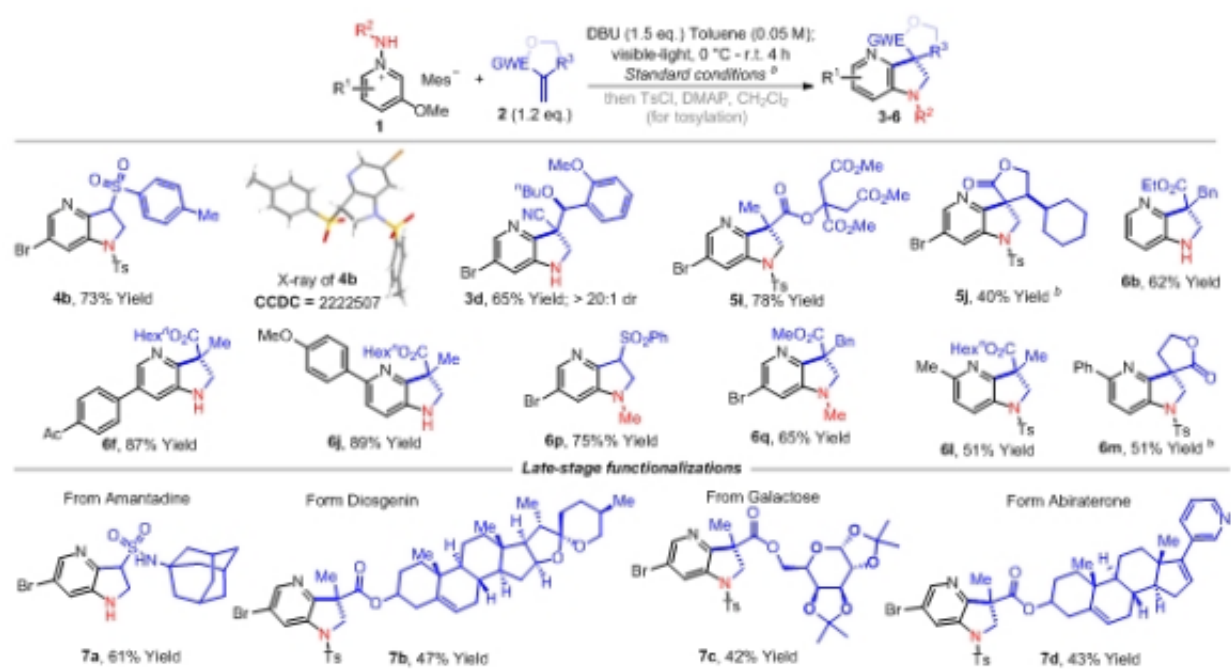


图2. 底物普适性研究

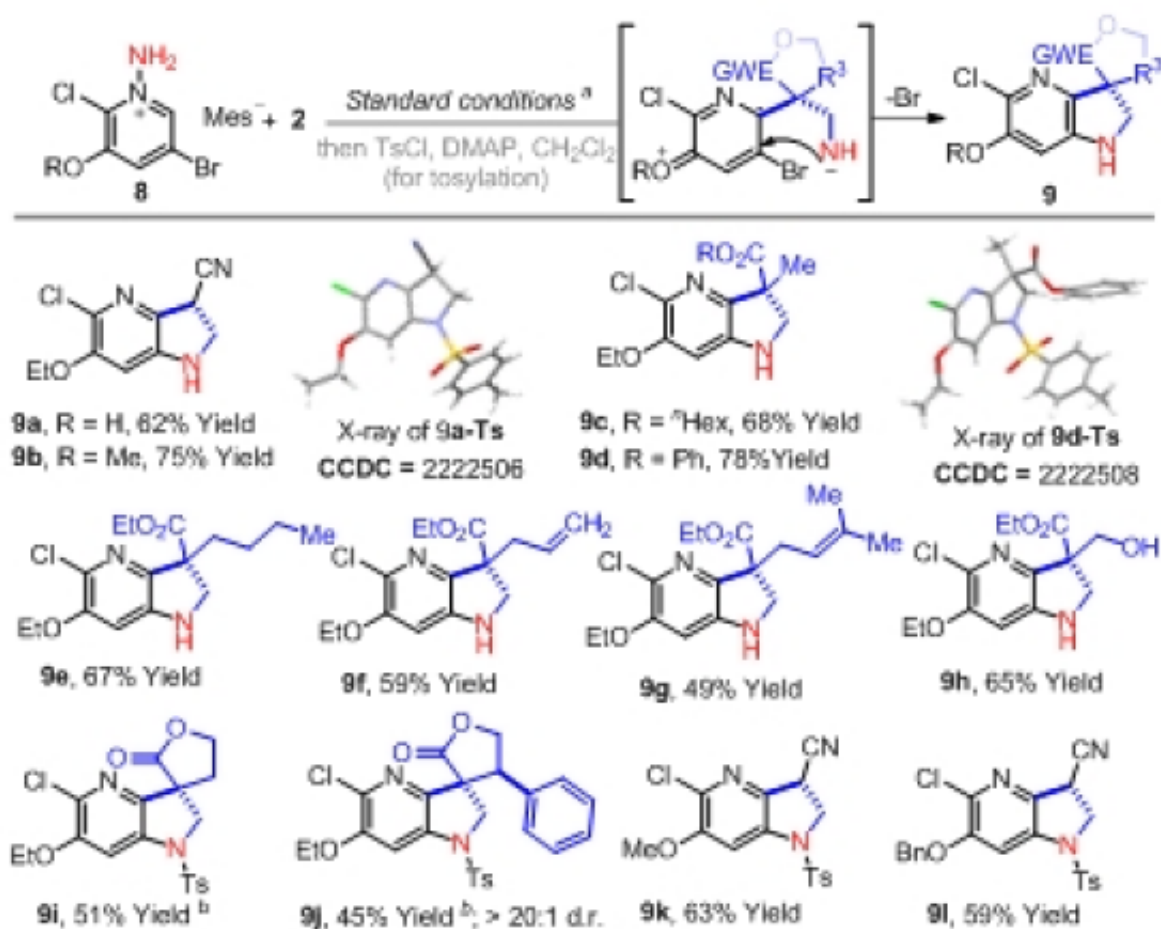


图3. 底物普适性研究

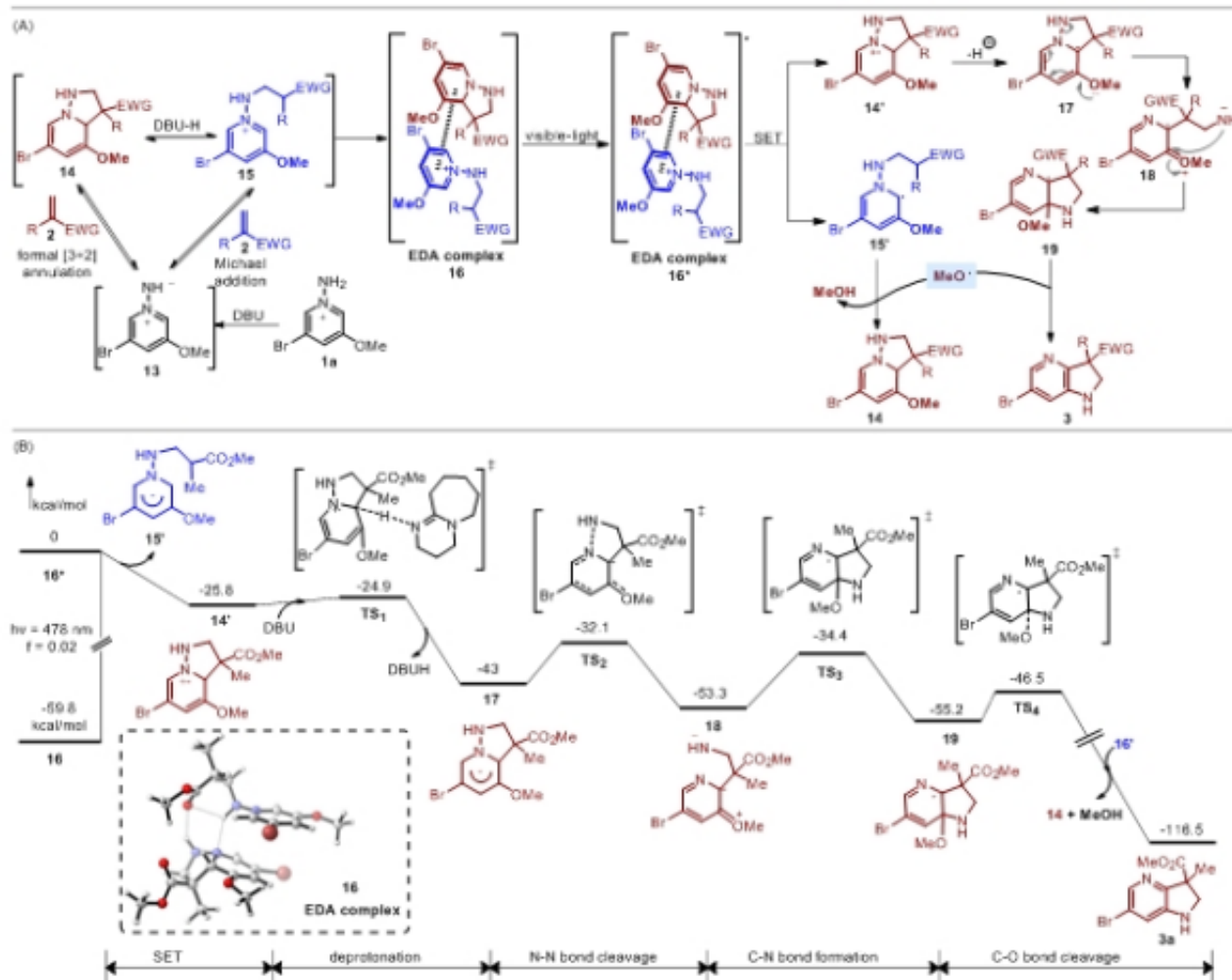


图4. 反应机理研究

研究团队单位：成都生物研究所

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

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