

## 电化学烯烃氮杂环丙烷化的最新研究进展

何红<sup>1</sup>, 吴夏蝶<sup>1</sup>, 侯中伟<sup>1,\*</sup>, 王磊<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>台州学院高等研究院和药学院, 浙江 台州 318000

<sup>2</sup>杭州师范大学材料与化学化工学院, 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室, 杭州 311121

**摘要:** 氮杂环丙烷是重要的有机结构骨架, 可作为关键中间体构建结构多样的含氮化合物。有机电化学已经成为一种环境友好和可持续的有机合成工具, 可以在不依赖外部氧化还原试剂的情况下实现各种化学转化。本文综述了电化学烯烃氮杂环丙烷化合成氮杂环丙烷的最新研究进展, 重点介绍了这些转化的反应设计、活性中间体以及发展前景。

**关键词:** 电化学; 烯烃; 氮杂环丙烷化; 有机合成

**中图分类号:** G64; O6

## Recent Advances in the Electrochemical Aziridination of Alkenes

Hong He<sup>1</sup>, Xiadie Wu<sup>1</sup>, Zhongwei Hou<sup>1,\*</sup>, Lei Wang<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Advanced Research Institute and School of Pharmaceutical Sciences, Taizhou University, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China.

<sup>2</sup>Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology, Ministry of Education, College of Material Chemistry, Chemical Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China.

**Abstract:** Aziridines are significant organic structural motifs that serve as key intermediates for the synthesis of diverse nitrogen-containing compounds. Organic electrochemistry has emerged as an environmentally friendly and sustainable approach to organic synthesis, facilitating a range of chemical transformations without the need for external redox reagents. This review highlights recent advancements in the electrochemical aziridination of alkenes for the synthesis of aziridines, with a focus on reaction design, active intermediates, and future prospects for development.

**Key Words:** Electrochemistry; Alkenes; Aziridination; Organic synthesis

### 1 引言

氮杂环丙烷是常见且重要的含氮三元环化合物, 广泛存在于各种药物分子和天然产物之中<sup>[1-4]</sup>, 是有机合成中常用的获得含氮化合物的关键中间体<sup>[5-8]</sup>。近年来, 过渡金属催化氮宾或氮自由基与烯烃反应是合成氮杂环丙烷的有效方法, 被广泛研究<sup>[9-12]</sup>。此外, 高价碘或溴试剂辅助的无金属策略合成氮杂环丙烷也取得了诸多进展<sup>[13,14]</sup>。然而, 由于常常需要使用预制备底物、金属试剂或氧化剂, 使得这些方法的合成应用受到了一定限制。因此, 高效合成氮杂环丙烷一直是具有重要意义和挑战性的研究课题, 备受化学工作者的关注<sup>[15,16]</sup>。

收稿: 2024-04-25; 录用: 2024-05-29; 网络发表: 2024-07-29

\*通讯作者, Emails: zhongwei.hou@tzc.edu.cn (侯中伟); leiwang88@hotmail.com (王磊)

基金资助: 国家自然科学基金(22071171, 22101201)

有机电合成是有机合成与电化学技术相结合的跨学科领域。它利用电子作为清洁试剂，在无氧化还原试剂下实现氧化还原反应<sup>[17-24]</sup>。这一技术不仅绿色环保、简单高效，而且反应效率和选择性高，反应时间短，易于放大，并可通过调节反应电势精确控制反应进程。此外，有机电化学可以与光化学、金属催化、不对称催化等合成技术对接，实现更具有挑战性的化学转化<sup>[25-30]</sup>。近年来，有机电化学合成在新药发现、化学生产、材料制备等领域得到了广泛应用，为人类社会的发展做出了重要贡献。

有机电化学是一个发展迅速的领域，具有巨大的创新和应用潜力。它避免使用化学计量的有毒有害氧化剂或还原剂，为合成有机分子提供了高效、简便和环境友好的方法<sup>[31-35]</sup>。利用有机电化学技术，文献已经报道了通过亚胺[2+1]环化<sup>[36]</sup>、 $\beta$ -氨基酯或酮自身环化<sup>[37,38]</sup>以及芳基烷烃氧化环化<sup>[39]</sup>合成含氮三元环。另外，烯烃简单易得，其作为原料直接合成氮杂环丙烷是非常具有吸引力的策略。本文综述了电化学烯烃氮杂环丙烷化的最新研究进展，重点介绍了这些转化的反应设计、活性中间体和前景。按照氮源的不同种类，探讨了以 $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺(Ph<sub>t</sub>NH<sub>2</sub>)、氨基磺酸酯(HfsNH<sub>2</sub>)、烷基伯胺(RNH<sub>2</sub>)和氨(NH<sub>3</sub>)作为氮源的电化学烯烃氮杂环丙烷化反应(图1)。这些研究不仅丰富了氮杂环丙烷的合成方法，也为未来有机电合成的发展提供了新的思路与方向。

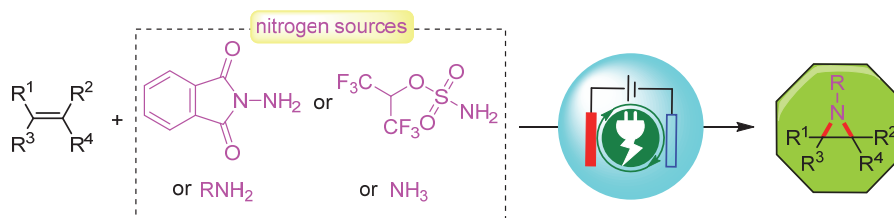


图1 电化学烯烃氮杂环丙烷化

## 2 $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺(Ph<sub>t</sub>NH<sub>2</sub>)作为氮源

$N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺(Ph<sub>t</sub>NH<sub>2</sub>)作为一种简单易得的有机氮源，在有机合成化学领域展现出了广泛的应用潜力。早在2002年，Yudin课题组以 $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺(Ph<sub>t</sub>NH<sub>2</sub>)作为氮源，报道了首例电化学烯烃氮杂环丙烷化反应<sup>[40,41]</sup>，引领了这一领域的研究潮流。该方法采用恒压电解方式，在分室电解池中高效进行。作者提出氮宾是反应的关键活性中间体(图2)。

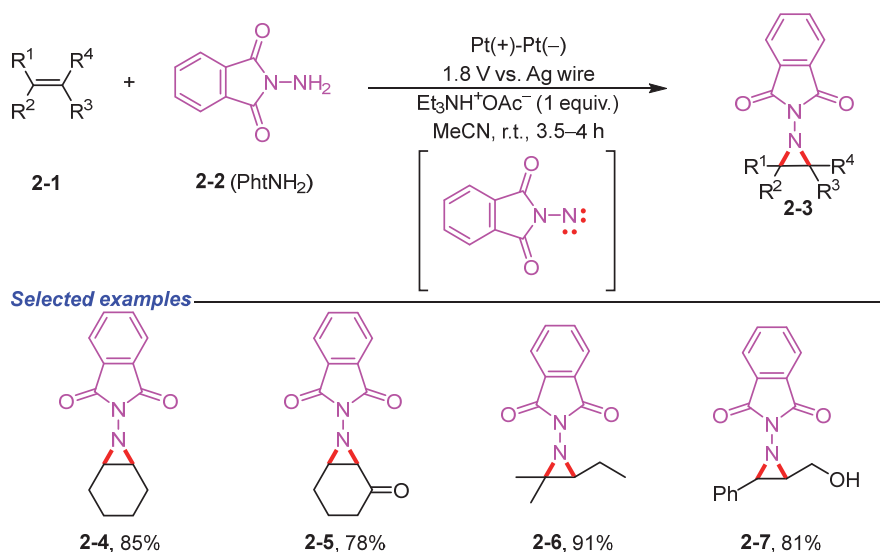


图2  $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺(Ph<sub>t</sub>NH<sub>2</sub>)作为氮源直接电解合成氮杂环丙烷

在2015年, 曾程初和Little等进一步取得了突破性进展, 成功开发了 $n\text{Bu}_4\text{NI}$ 催化的电化学烯烃氮杂环丙烷化反应<sup>[42]</sup>。该方法使用 $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺( $\text{PhI-NH}_2$ )作为氮源, 在恒电流电解的条件下, 于简单的单室电解池中实现转化。经过深入的机理研究, 揭示了反应通过氮自由基途径进行, 这为后续的研究提供了宝贵的启示(图3)。

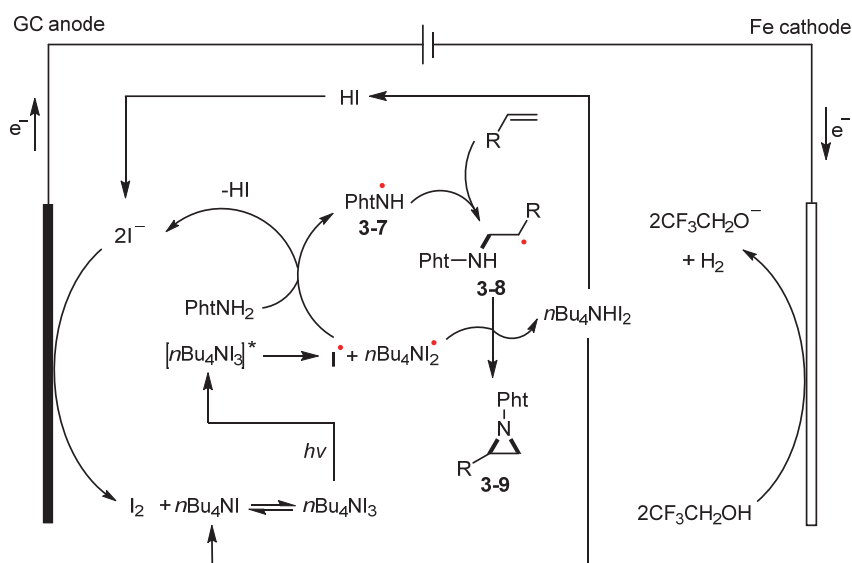
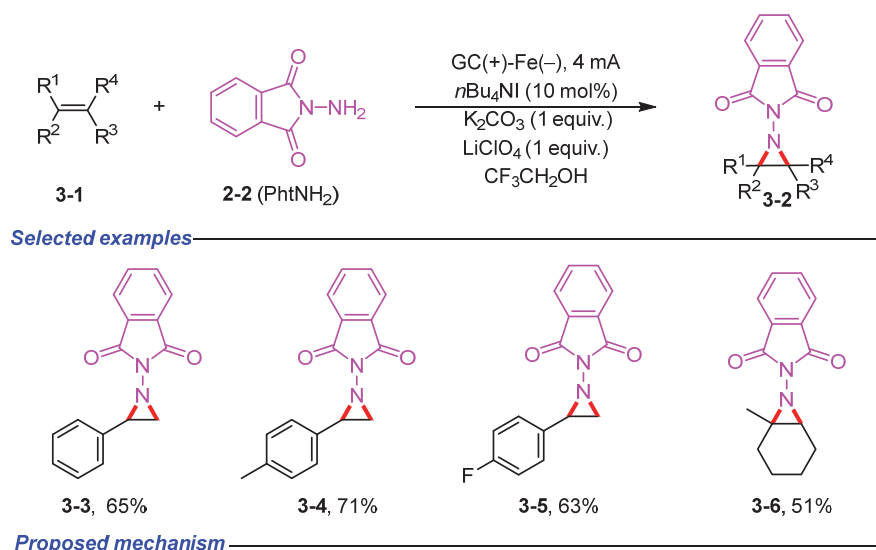


图3  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ 催化合成氮杂环丙烷

到了2021年, 南京大学程旭和戴洁课题组利用芳基碘化物作为媒介, 以 $N$ -氨基邻苯二甲酰亚胺( $\text{PhI-NH}_2$ )为氮源, 在单室电解池中成功实现了缺电子烯烃的电化学氮杂环丙烷化反应(图4)<sup>[43]</sup>。这一方法展现出了广泛的应用前景, 能够高效地将一系列 $\alpha, \beta$ -不饱和酯、酰胺、腈和酮转化为相应的含缺电子基团的氮杂环丙烷。经过深入分析研究, 作者提出了原位产生的氮宾和酰化羟胺可能是反应的活性中间体, 这为构建缺电子基团取代的氮杂环丙烷提供了新策略。

### 3 氨基磺酸酯( $\text{HfsNH}_2$ )作为氮源

在2018年, 利用氨基磺酸酯 $\text{HfsNH}_2$ 作为氮源, 南京大学程旭课题组发展了芳基烯烃的电化学氮

杂环丙烷化反应(图5) [44]。这一方法对于各种多取代苯乙烯衍生物均表现出良好的适用性。研究发现,反应起始于阳极氧化烯烃5-1,产生烯基自由基阳离子中间体5-7。随后, HfsNH<sub>2</sub>通过分子间亲核加成捕获中间体5-7,形成的自由基中间体5-8再次被阳极氧化得到碳正离子中间体5-9。最后, 5-9经历分子内亲核加成形成最终的氮杂环丙烷产物5-3。其中, 2,6-二甲基吡啶或高氯酸锂的活化物种起到了协助质子离去的关键作用,而离去的质子被阴极还原释放出氢气,从而完成整个反应过程。

#### 4 烷基伯胺(RNH<sub>2</sub>)作为氮源

进入2021年, Noël课题组进一步拓展了氮源的选择,利用烷基伯胺(RNH<sub>2</sub>)作为氮源,发展了一种流动电化学促进的内烯烃氮杂环丙烷化反应(图6) [45]。该方法避免了预官能化氮源的使用,反应在电化学流动反应器中进行,反应/停留时间短(5 min)。通过直接利用芳基内烯烃与烷基伯胺反应,合成了一系列芳基取代的氮杂环丙烷产物。机理研究和密度泛函理论(DFT)计算深入揭示了反应机理,表明反应起始于烯烃的阳极氧化,随后被胺捕获生成氮杂三元环产物。

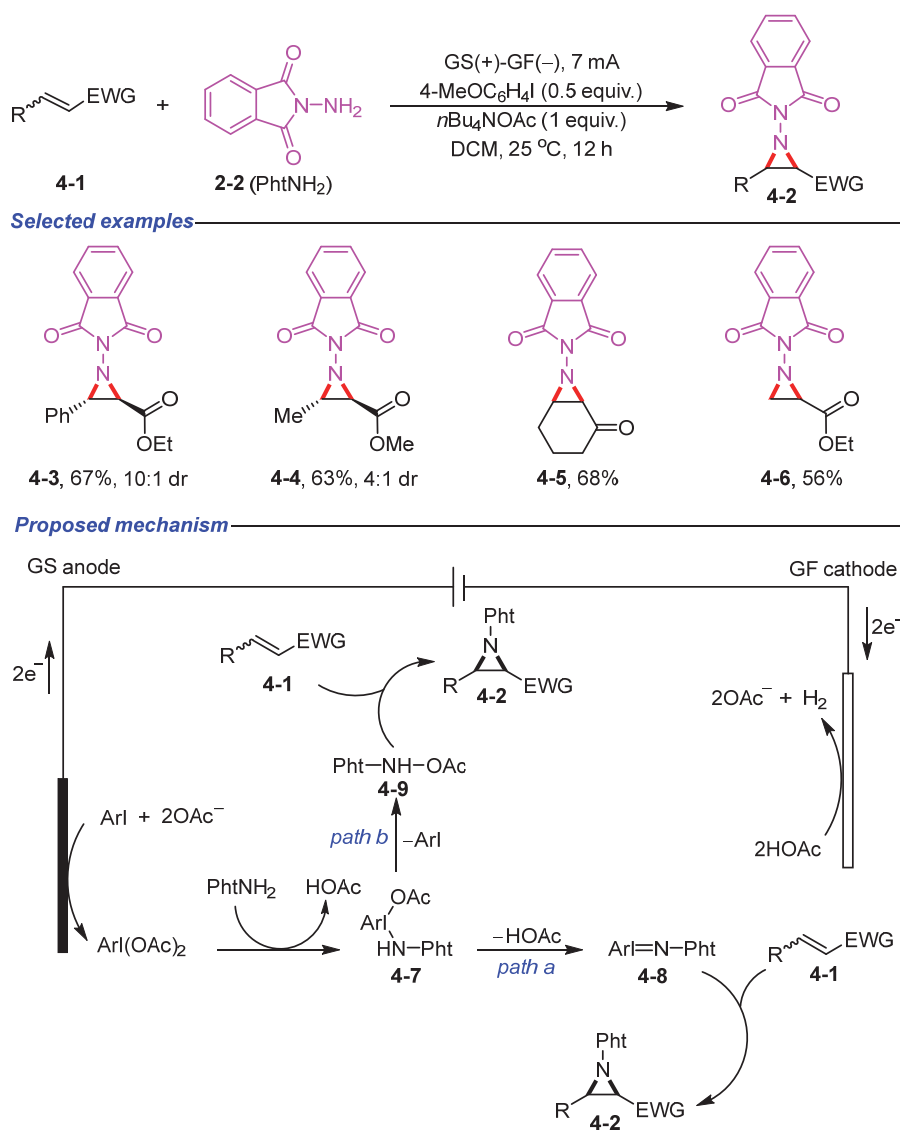
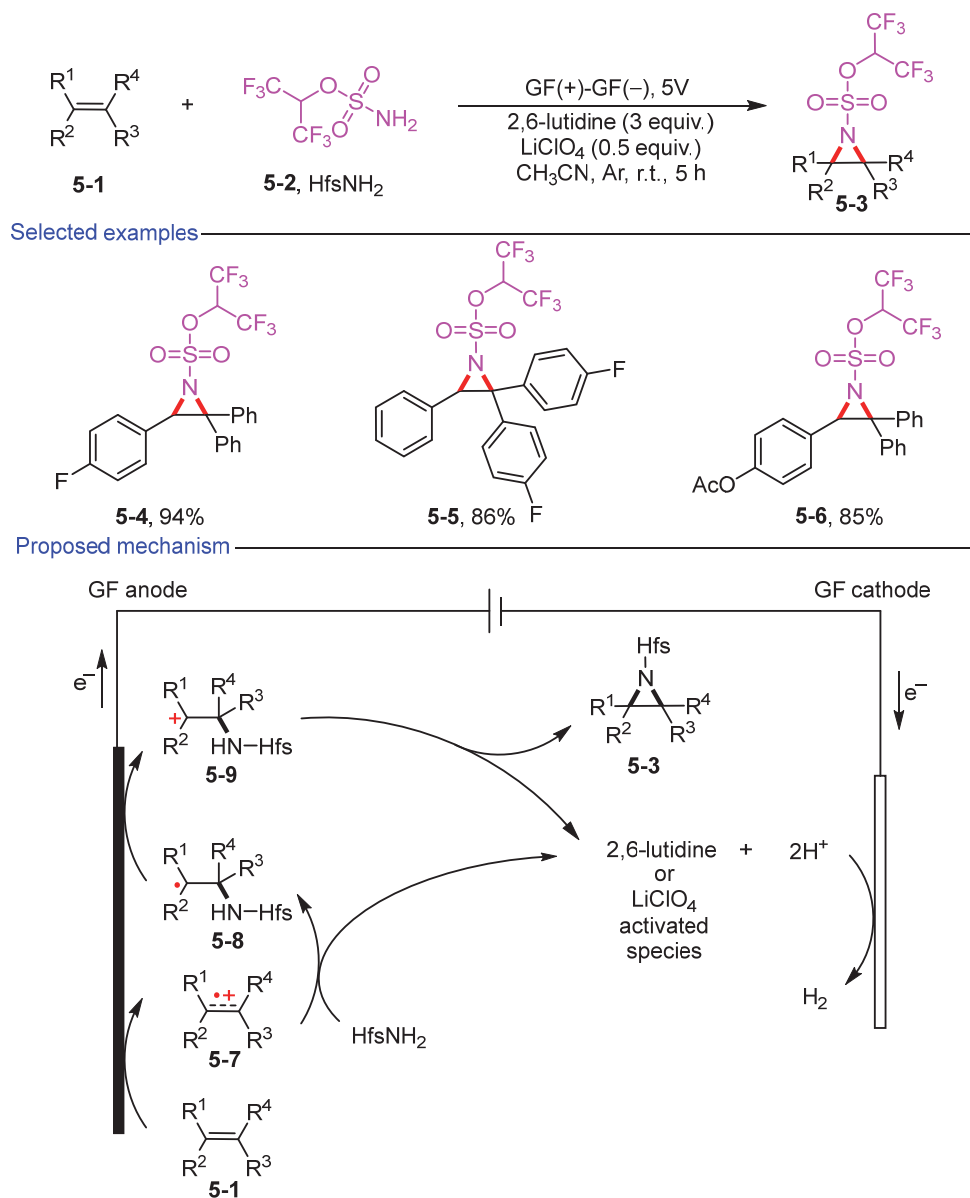
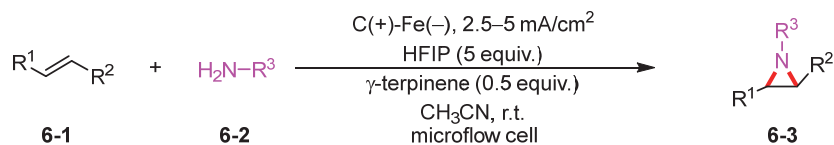


图4 ArI促进合成氮杂环丙烷

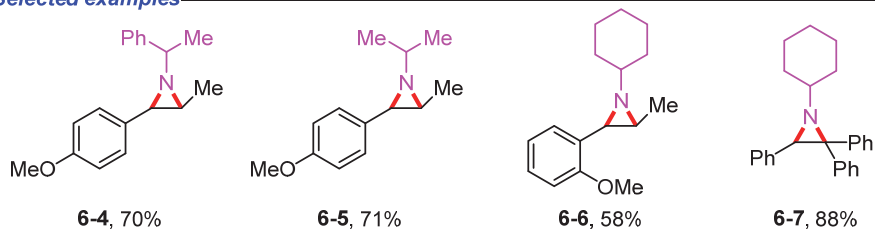

 图5 HfsNH<sub>2</sub>作为氮源合成氮杂环丙烷

同年, Wickens课题组利用噻蒎(thianthrene)作为媒介, 发展了非活化端炔与烷基伯胺(RNH<sub>2</sub>)的 electrochemical 氮杂环丙烷化反应(图7)<sup>[46]</sup>。在电化学氧化条件下, 产生了高活性的双正离子中间体**7-2**和**7-3**。这些中间体无需分离, 直接与烷基伯胺在碱存在下发生氮杂环丙烷化反应, 从而合成了一系列烷基取代的氮杂环丙烷产物。该方法具有广泛的底物范围和良好的官能团兼容性, 为复杂氮杂环丙烷的合成提供了新途径。

此外, 云南民族大学李干鹏和何永辉课题组也取得了重要进展。利用NH<sub>4</sub>I作为介质, 发展了查尔酮与烷基伯胺的 electrochemical 氮杂环丙烷化反应(图8)<sup>[47]</sup>。作者提出的机理显示, 阳极氧化碘负离子生成碘单质。随后胺与碘单质相互作用形成*N*-碘代烷基伯胺**8-8**。后者进一步活化查尔酮得到中间体**8-9**。另一分子胺通过Aza-Michael加成与**8-9**反应, 脱去一分子烷基胺产生中间体**8-10**。最后, **8-10**经历分子内环化, 生成最终的氮杂三元环产物**8-3**。在阴极, 质子被还原产生氢气。



**Selected examples**



**Proposed mechanism**

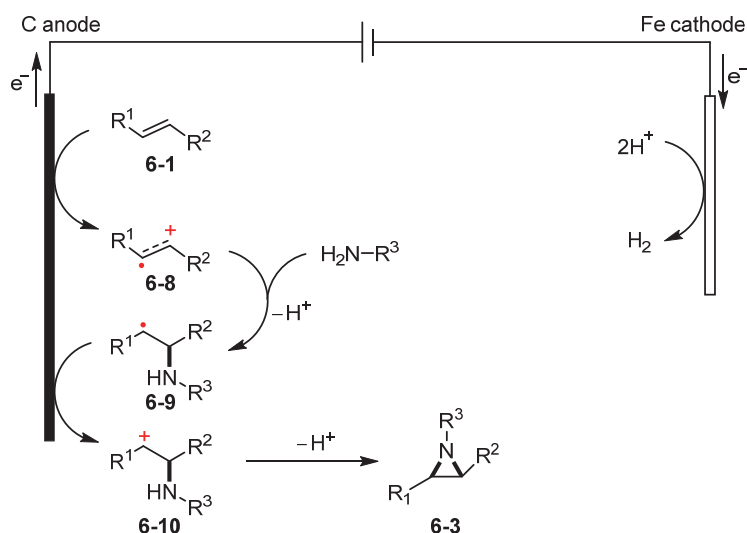
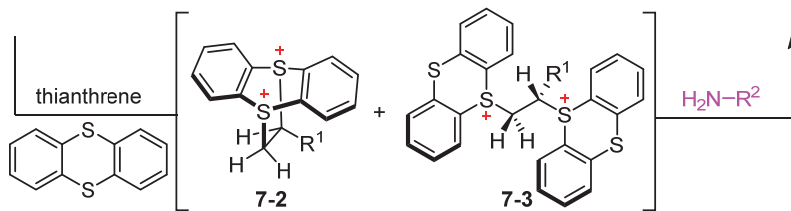
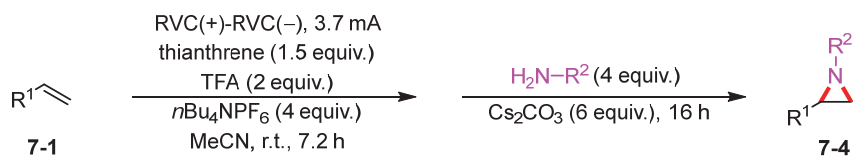


图6 烷基伯胺(RNH<sub>2</sub>)作为氮源直接电解合成氮杂环丙烷



**Selected examples**

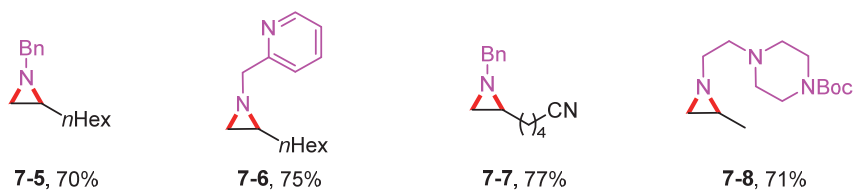


图7 噻蒽介导非活化端烯合成氮杂环丙烷





目前, 在已发展的间接电解氮杂环丙烷化反应中, 作为媒介的碘化物或噻蒾用量较大。如何在低负载催化剂条件下实现电催化烯炔氮杂环丙烷化还有待开发。此外, 取代氮杂环丙烷的对映选择性合成以及芳胺作为氮源合成氮杂环丙烷尚需要进一步研究探索。新型电催化剂或负载电极的开发和应用有望为解决这些挑战提供有力支持。

## 参 考 文 献

- [1] Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373.
- [2] Thibodeaux, C. J.; Chang, W.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1681.
- [3] Watson, I. D. G.; Yu, L. L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194.
- [4] Singh, G. S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2016**, *16*, 892.
- [5] Stanković, S.; D'hooghe, M.; Catac, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Speybroeck, V. V.; Kimpe, N. D.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643.
- [6] Miyazaki, M.; Uoto, K.; Sugimoto, Y.; Naito, H.; Yoshida, K.; Okayama, T.; Kawato, H.; Miyazaki, M.; Kitagawa, M.; Seki, T.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2360.
- [7] Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080.
- [8] Chen, Z.; Wei, Y.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 3078.
- [9] Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- [10] Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672.
- [11] Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797.
- [12] Jung, N.; Braese, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5538.
- [13] Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13485.
- [14] Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844.
- [15] Chandra, D.; Kumar, P.; Yadav, A. K.; Kumar, G.; Jat, J. L. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202200267.
- [16] Kuznetsov, M. A.; Kuznetsova, L. M.; Pankova, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3575.
- [17] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [18] Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Möhle, S.; Rodrigo, E.; Zirbes, M.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594.
- [19] Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485.
- [20] Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339.
- [21] Yuan, Y.; Lei, A. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3309.
- [22] Novaes, L. F. T.; Liu, J.; Shen, Y.; Lu, L.; Meinhardt, J. M.; Lin, S. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7941.
- [23] Wan, Q.; Zhang, Z.; Hou, Z.-W.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2830.
- [24] Zhong, J.-S.; Yu, Y.; Shi, Z.; Ye, K.-Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1315.
- [25] Barham, J. P.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11732.
- [26] Huang, H.; Steiniger, K. A.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 12567.
- [27] Jiao, K.-J.; Xing, Y.-K.; Yang, Q.-L.; Qiu, H.; Mei, T.-S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 300.
- [28] Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 84.
- [29] Lin, Q.; Li, L.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10033.
- [30] Jiao, K.-J.; Wang, Z.-H.; Ma, C.; Liu, H.-L.; Cheng, B.; Mei, T.-S. *Chem. Catal.* **2022**, *2*, 3019.
- [31] 张子杭, 李思哲, 阚立言, 温俊, 卞江. *大学化学*, **2021**, *36* (12), 2102001.
- [32] 赵梦龙, 苑岱雷, 叶梓, 房芳, 于月娜. *大学化学*, **2022**, *37* (5), 2109108.
- [33] 郭维斯, 王书文, 李明. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 157.
- [34] 杨鹰, 周湘林, 谭勇棋, 侯勃宇, 刘佳惠, 王智林, 崔红波, 刘哲, 李聪, 崔斌, 等. *大学化学*, **2023**, *38* (4), 160.
- [35] 杜津瑶, 臧兴超, 徐宁宁, 刘永军, 郭维斯. *大学化学*, **2024**, *39* (6), 312.

- [36] Nishiguchi, I.; Kendrekar, P. S.; Maekawa, H. *ECS Trans.* **2007**, *6*, 1.
- [37] Shono, T.; Matsumura, Y.; Katoh, S.; Ohshita, J. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1065.
- [38] Wang, H.; Shi, J.; Tan, J.; Xu, W.; Zhang, S.; Xu, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9430.
- [39] Shen, T.; Lambert, T. H. *Science* **2021**, *371*, 620.
- [40] Siu, T.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530.
- [41] Siu, T.; Picard, C. J.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 932.
- [42] Chen, J.; Yan, W.; Lam, C. M.; Zeng, C.; Hu, L.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 986.
- [43] Liu, F.; Dai, J.; Cheng, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4014.
- [44] Li, J.; Huang, W.; Chen, J.; He, L.; Cheng, X.; Li, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5695.
- [45] Ošeka, M.; Laudadio, G.; van Leest, N. P.; Dyga, M.; Bartolomeu, A.; Gooßen, L. J.; Bruin, B.; de Oliveira, K. T.; Noël, T. *Chem* **2021**, *7*, 255.
- [46] Holst, D. E.; Wang, D. J.; Kim, M. J.; Guzei, I. A.; Wickens, Z. K. *Nature* **2021**, *596*, 74.
- [47] Zeng, D.; Gu, L.; Zhang, L.; Li, G.; He, Y. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *87*, 153413.
- [48] Liu, S.; Zhao, W.; Li, J.; Wu, N.; Liu, C.; Wang, X.; Li, S.; Zhu, Y.; Liang, Y.; Cheng, X. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 693.
- [49] Vanhoof, J. R.; De Smedt, P.; Krasniqi, B.; Ameloot, R.; Sakellariou, D.; De Vos, D. E. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 11596.
- [50] Vanhoof, J. R.; Dirix, R.; De Vos, D. E. *Green Chem.* **2023**, *25*, 978.