



吡啶及喹啉氮氧化物C2-H键官能团化反应的最新进展

王凯娟¹, 许利清¹, 王栋^{1,2*}

1. 新疆大学化学学院, 省部共建碳基能源资源化学与利用国家重点实验室, 乌鲁木齐 830017

2. 新疆大学药物研究所, 乌鲁木齐 830017

*通讯作者, E-mail: wangdong@xju.edu.cn

收稿日期: 2023-03-19; 接受日期: 2023-05-10; 网络版发表日期: 2023-07-28

国家自然科学基金(编号: 22261051)和新疆杰出青年科学基金(编号: 2022D01E34)资助项目

摘要 以吡啶及喹啉为代表的含氮杂环化合物在天然产物及药物中分布广泛, 发展其芳环上C-H键官能团化反应一直是化学中的前沿及重点研究领域. 由于吡啶及喹啉氮氧化物价廉易得, 基于氮氧化物化学的反应方法在其环上引入各类官能团应用非常广泛. 本文主要综述了近三年吡啶及喹啉氮氧化物C2-H键转化为其他化学键的研究进展, 讨论了反应机理及合成方法的亮点, 并对未来该研究领域的发展方向进行了展望.

关键词 含氮杂环, 有机合成方法学, 氮氧化物, C-H键活化

1 引言

以吡啶及喹啉为代表的含氮芳香杂环是重要的一类有机化合物, 它们在天然产物、农药以及药物中广泛存在^[1,2]. 据统计, 1994~2012年间, 美国FDA批准的小分子新药中, 约60%结构中含有含氮杂环, 吡啶和喹啉为含氮杂环药物中最多的两种^[1]. 2015~2020年, 含氮杂环类小分子新药比例进一步提高至88%, 吡啶位居第一^[2]. 图1所示为含有吡啶及喹啉环的代表性药物, 它们母体环上均存在多个官能团. 因此, 发展含氮芳香杂环的官能团化反应引起了化学家的广泛兴趣^[3~6]. 同时, 该反应是一类重要的分子编辑反应^[7], 被认为是现阶段亟待发展的五大反应之一^[8].

目前, 应用最广的吡啶及喹啉的C2-H键官能团化

反应: 一类是以Minisci反应为代表的在酸及强氧化剂作用下的自由基取代反应^[9~11]; 另一类是以吡啶氮氧化物为代表的在各类活化试剂作用下的官能团化反应, 这也是目前应用最为广泛的吡啶及喹啉2-位引入官能团的合成方法. 两类反应方法各有优缺点: Minisci反应是吡啶/喹啉的直接C-2位官能化, 而吡啶氮氧化物的C-2位官能团化是间接方法, 需要制备吡啶氮氧化物. 但是, 吡啶氮氧化物的C-2位官能团化反应方法具有以下两个优点: 第一, Minisci反应位置选择性不好, 除了C-2位产物外, 通常伴随有C-4及C-3位产物, 而吡啶氮氧化物反应方法具有优异的位置选择性. 第二, Minisci反应条件苛刻, 需要用到强氧化剂及强酸, 造成底物官能团耐受性不好, 很难用于复杂含氮杂环化合物的后期修饰. 吡啶氮氧化物反应条件相对温和,

引用格式: Wang K, Xu L, Wang D. Recent progress in C2-H functionalization of pyridine and quinoline N-oxides. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 1369–1376, doi: 10.1360/SSC-2023-0052

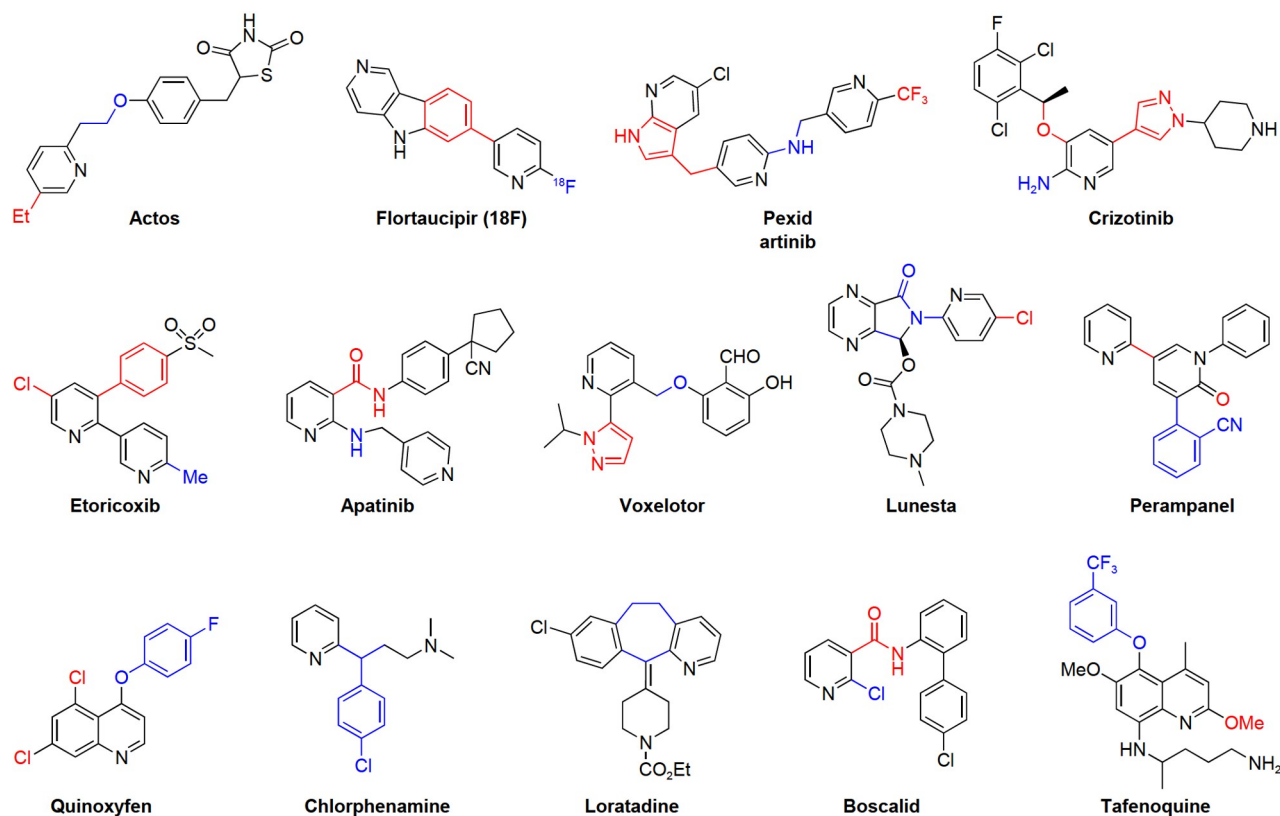


图1 含有吡啶及喹啉环的代表性药物(网络版彩图)

Figure 1 Representative drugs containing pyridine and quinoline rings (color online).

底物适用范围广泛。

本课题组长期致力于探索和研究利用氮氧化物实现吡啶或喹啉的C-H键官能团化反应,目的是建立复杂吡啶及喹啉衍生物的高效、绿色的合成方法,并已取得阶段性研究进展^[12]。以吡啶衍生物为反应底物,通过去芳构官能团化反应-氧化反应实现吡啶的官能团化为近些年兴起的新策略。近几年有三个课题组用该策略实现了吡啶4-位引入烷基或芳基的合成方法^[13-16]。本课题组在这一领域也开展了大量的研究工作^[17-20]。

我们在2020年详细综述了吡啶及喹啉氮氧化物C2-H键转化为其他键的各类反应^[12],本文主要综述近三年的研究进展,涉及光能及热能两种能量促进的反应,但主要集中在热能方面。与本研究领域相关的近期发表的综述值得借鉴:2021年,Sukhorukov课题组^[21]综述了近十年来通过相应的氮氧化物亲核卤化反应合成C2卤化氮杂环的研究进展,以及该方法在药

物合成中的应用;2022年,Sharma课题组^[22]综述了2021年及更早的可见光诱导的含氮杂环氮氧化物C2-H键官能团化反应。

2 C2-H键官能团化

2.1 烷基及炔基化反应

2019年,Antonchick课题组^[23]报道了一种在四丁基氟化铵促进下吡啶及喹啉氮氧化物与有机硅试剂的偶联反应,实现了吡啶及喹啉2-位苄基及炔基化(图2)。反应中有机硅烷既是反应物,又是活化试剂,其亲核性在四丁基氟化铵的促进下被增强。此外,研究中发现苄位产物容易被氮氧化物氧化,因此反应体系中加入三乙基硅烷来避免这一副反应的发生。

2020年,Hong课题组^[24]通过远端吡啶邻位选择性迁移,实现了烯烃在可见光诱导下的位点选择性三氟甲基吡啶化,从而获得了具有合成价值的C2-氟烷基

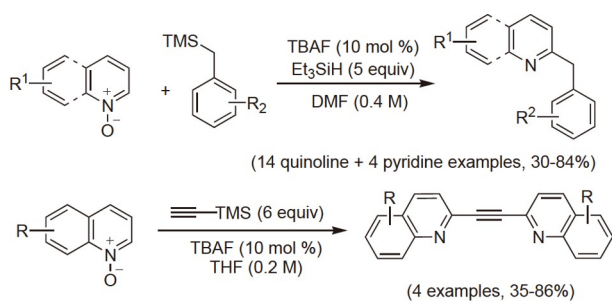


图2 吡啶及喹啉的苯基化及炔基化反应

Figure 2 Benzylation and alkynylation of pyridines and quinolines.

吡啶(图3). 整个过程是通过将三氟甲基自由基选择性地加成到烯烃上以提供亲核烷基自由基中间体来实现的, 这使得分子内加成只发生在吡啶盐的邻位上. 类似的, 这一方法也推广到了由二芳基氧磷产生的磷自由基上. 仲烷基和叔烷基自由基都非常适合加成到吡啶盐的2-位, 最终提供有合成价值的C2-氟烷基官能团. 值得关注的是, 该方法可以成功地推广到叔碳上, 以形成季碳中心.

Das等^[25]研究了铜催化喹啉氮氧化物与供受体环丙烷的氧化脱氢反应, 合成了含有 γ -酮二酯基序的2-烷基化喹啉类化合物(图4). 以氧气作为氧化剂、优良的位点选择性和良好的官能团兼容性是该合成方法的主要优点. 机理研究表明, 铜催化剂具有路易斯酸和氧化还原催化剂的双重作用.

2022年, Moschitto等^[26]通过吡啶或喹啉氮甲基盐与亚磺酸盐在蓝光诱导下发生反应, 生成2-烷基取代的吡啶或喹啉(图5). 与大多数电子给受体(electron donor-acceptor, EDA)介导的过程不同, 该反应可以在无光条件下进行, 并且电子给体是通过脱硫获得的烷基自由基.

2.2 烯基化反应

2021年, Ma及Nan课题组^[27]提出利用锌催化喹啉及异喹啉氮氧化物C-H键烯基化反应, 通过这种方法, 获得了广泛的具有双配位功能的喹啉烯醇, 并具有良好的官能团耐受性(图6). 这种新反应不仅涉及C-H官能团化, 而且N-O、C-C和C $\equiv$ C键在一次操作中断裂, 生成烯醇而不是酮产物. 通过进一步的底物转换和一系列高量子产率(高达86%)的“BODIPY”类似物的制备, 突出了所生成的烯醇的应用.

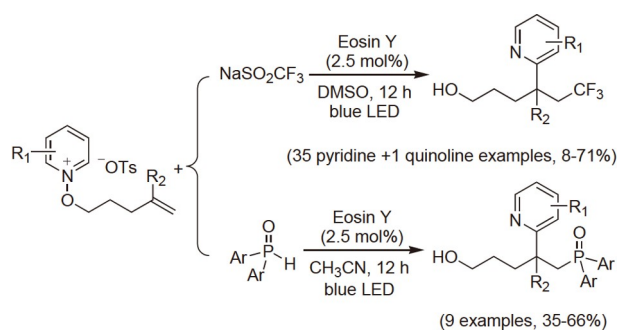


图3 烯基双官能团化的远端吡啶邻位迁移

Figure 3 Remote pyridyl ortho-migration for alkene difunctionalization.

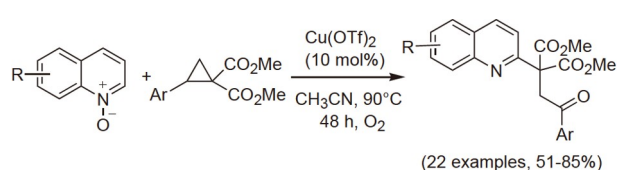


图4 铜催化喹啉氮氧化物与环丙烷的反应

Figure 4 Reaction between quinoline *N*-oxides and cyclopropane catalyzed by copper.

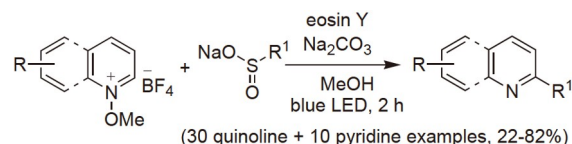


图5 可见光诱导的氮氧化物与亚磺酸盐的反应

Figure 5 Visible light-induced reaction of nitrogen oxides with sulfinate.

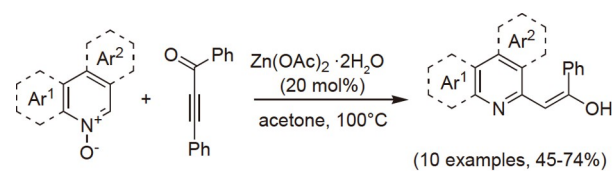


图6 喹啉烯醇骨架的合成

Figure 6 Synthetic approaches for pyridine-enol scaffolds.

类似的, Zhang及Xiong课题组^[28]发展了一种芳杂环氮氧化物与CF₃-炔酮之间的温和反应(图7). 值得注意的是, 该反应无需任何活化剂或催化剂, 且具有广泛的底物适用范围. 初步的机理研究表明, [3+2]环加成反应和逆克莱森缩合反应是产物形成的关键步骤.

Liu课题组^[29]研究了铜催化喹啉氮氧化物与炔烃和频那醇二硼烷的C-2烯基化反应(图8). 该方法具有

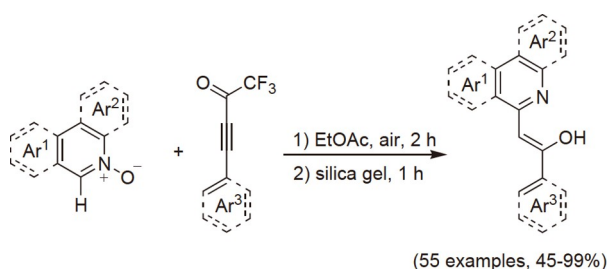


图7 氮氧化物与三氟甲基炔酮之间的反应

Figure 7 The reaction between *N*-oxides and trifluoromethyl acetone.

高度的区域和立体选择性, 提供了制备2-烯基喹啉类化合物的简便操作。

2.3 酰胺化反应

Kokatla课题组^[30]利用碘催化异氰化物与喹啉氮氧化物反应生成2-甲酰基喹啉(图9)。该反应通过异氰化物在喹啉氮氧化物2-位上进行亲核加成, 然后在碘的存在下重排。这种无金属反应可快速获得具有特殊官能团耐受性、广泛底物范围和100%原子经济性的喹啉2-甲酰胺, 可用于制药和合成化学。

2021年, Radosevich课题组^[31]报道了一种有机磷(P^{III}/P^V 氧化还原)催化胺、羧酸和吡啶氮氧化物三组分连续脱水缩合生成2-酰胺基吡啶的方法(图10)。他们对反应机理进行研究, 结果表明, 整个反应经历了两次 P^{III}/P^V 氧化还原循环。首先羧酸与胺在四价磷盐的催化下脱水生成酰胺, 酰胺又在四价磷盐的催化下转化为腓离子, 最后与吡啶氮氧化物反应生成2-酰胺基吡啶。

2.4 胺化反应

药物化学中, 2-氨基吡啶通常作为苯胺的无遗传毒性的电子等排体使用。在含有吡啶环的具有生物活性的化合物中, 2-氨基吡啶被认为是最重要的具有优势结构的药效团^[32]。事实上, 2019年美国FDA批准的32个小分子新药中, 其中8个含有2-氨基吡啶或者2-氨基二噻唑结构单元。因此, 吡啶及喹啉的C2-H键氮化反应一直是一个热点研究方向。

2021年, Das课题组^[33]研究了氮氧化物与碳二亚胺通过[3+2]偶极环加成反应合成2-氨基吡啶的简便方法(图11)。该反应在简单的加热条件下即可顺利进行, 无需任何过渡金属催化剂、活化剂、碱和溶剂,

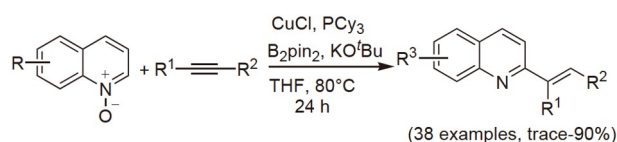


图8 喹啉氮氧化物的烯基化反应

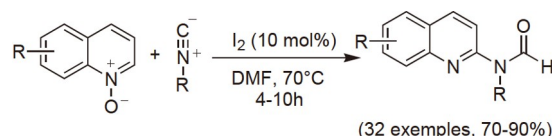
Figure 8 Alkenylation of quinoline *N*-oxides.

图9 2-甲酰基喹啉的合成

Figure 9 Synthesis of 2-formylquinolines.

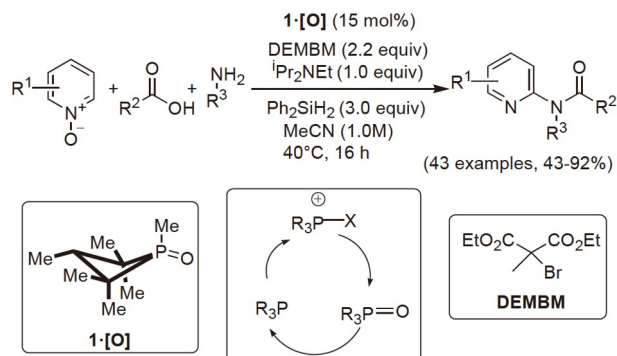


图10 P催化的吡啶氮氧化物参与的三组分反应

Figure 10 P-catalyzed three-component reaction involving pyridine *N*-oxides.

并且具有优异的位点选择性。该反应中, CO_2 作为唯一的副产物, 具有较高的原子经济性, 但过量的氮氧化物降低了反应的质量效率。这种方法的实用性突出体现在对生物活性分子的后期修饰上, 包括奎宁、($\pm$)- α -生育酚和色胺修饰的喹啉。

2022年, Kokatla课题组^[34]提出了一种喹啉氮氧化物参与的Ugi反应, 提供了一锅合成 α -喹啉氨基酰胺的方法(图12)。在这种方法中, 用喹啉氮氧化物取代了Ugi反应中的羧酸组分, 在氮氧化物的C2位进行了加成反应。氮氧化物与Ugi组分的独特反应性为制备生物活性化合物开辟了一条有效的合成途径, 发挥了至关重要的作用。

2022年, Hoye及其同事^[35]以吡啶氮氧化物为原料, 通过相应的 N -(2-吡啶基)吡啶盐合成了2-氨基吡啶(图13)。该方法分两步进行, 但第一步所形成的吡啶盐中间体无需柱层析纯化, 可直接过滤得到, 然后被还原生

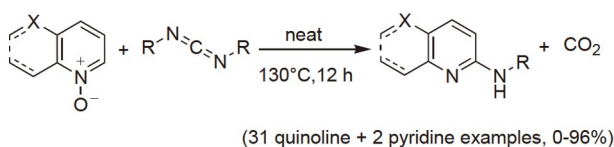


图 11 吡啶及喹啉氮氧化物C2-H键胺化反应

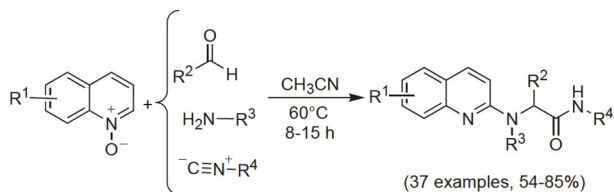
Figure 11 C2-H amination of pyridine and quinoline *N*-oxides.

图 12 喹啉氮氧化物参与的Ugi反应

Figure 12 Ugi reaction involving quinoline *N*-oxides.

成2-氨基吡啶. 该方法与多种官能团均可兼容, 反应条件温和, 并且所需试剂价廉易得. 值得注意的是, 使用吡啶作为亲核试剂避免了对活化剂三氟乙酸酐的竞争反应, 同时仍然具有足够的反应性, 可以与三氟酰化氮氧化物活化中间体反应, 形成吡啶盐中间体, 从而减少了所需试剂的量, 提高了方法的效率.

2.5 硫化及磺酰化反应

2023年, Bugaenko及Karchava课题组^[36]提出了以硫脲为硫原子源, 三氟甲磺酸酐为活化剂, 由相应的喹啉氮氧化物制备喹啉-2-硫酮的简便可靠的方法(图14). 该方法具有优异的区域选择性, 并且可以与喹啉氧化步骤在“一锅”中实现, 从而提供了一种从母体喹啉合成喹啉-2-硫代酮的简便方法. 鉴于喹啉-2-硫代酮的高反应性, 该方法为合成多种有机硫喹啉骨架提供了一个切入点.

Du及Fu课题组^[37]报道了以对甲苯磺酰氯为活化剂, 苯硫酚与喹啉氮氧化物反应生成2-硫代喹啉的合成方法(图15). 该反应不需要使用金属催化剂和氧化剂, 反应时间短, 操作简单.

2022年, Han课题组^[38]提出了一种实用的磺化金鸡纳生物碱的合成方法(图16). 该反应是通过锌介导的亲核芳香取代金鸡纳生物碱中的核心喹啉氮氧化物与一系列磺酰氯反应进行的. 通过对反应参数和反应过程的精心优化, 芳香族和脂肪族磺酰氯都能与氮氧化物有效反应, 得到相应的高收率磺酰化产物. 此外,

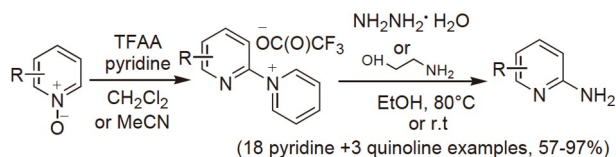


图 13 通过联吡啶盐合成2-氨基吡啶

Figure 13 Synthesis of 2-aminopyridines through bipyridine salts.

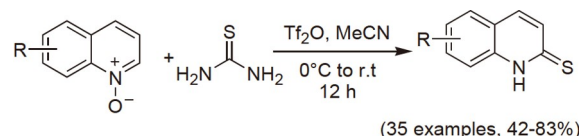


图 14 喹啉-2-硫酮的合成路线

Figure 14 Synthetic route of quinoline-2-thiones.

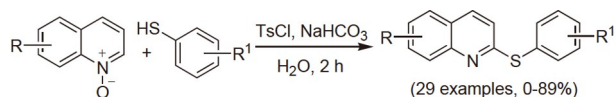


图 15 2-硫代喹啉的合成

Figure 15 Synthesis of 2-thioquinolines.

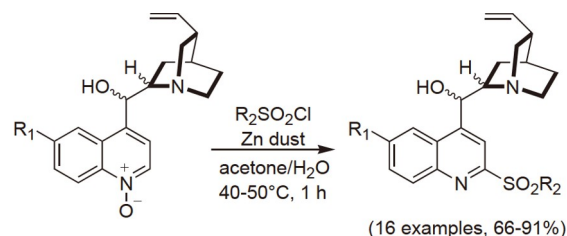


图 16 锌催化喹啉氮氧化物磺酰化

Figure 16 Zinc-catalyzed sulfonylation of quinoline *N*-oxides.

该反应可以放大到克级. 因此, 该方法为新的金鸡纳生物碱衍生物的合成提供了一条普遍可行的途径, 这些衍生物可能是潜在的有用化合物, 特别是在不对称催化方面.

2.6 其他反应

三氟乙酸酐作为活化试剂, Bugaenko及Karchava课题组发展了一种合成2-吡啶及2-喹啉三苯基膦盐的简便合成方法(图17)^[39]. 反应初始生成的三氟乙酸盐不稳定, 转化为溴离子盐后可以分离. 值得注意的是, 所合成的膦盐在DABCO活化下立即转化为2-吡啶及2-喹啉碳负离子, 可以与各类亲电试剂(包括重水、醛、酮、羰基咪唑、亚胺)反应生成2-位引入各类官能团的

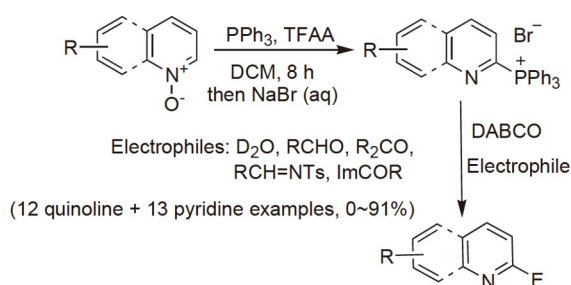


图 17 2-吡啶及2-喹啉三苯基膦盐的合成与转化

Figure 17 Synthesis and transformation of 2-pyridinyl and 2-quinolinyl triphenylphosphine salts.

产物。这一极性反转策略非常有效, 这是因为2-吡啶及2-喹啉碳负离子很难产生, 通常需要金属试剂的参与。

以PyBroP作为活化试剂, Hu及Jia课题组^[40]开发了一种由吡啶氮氧化物和脎合成2-吡啶脎醚的简捷、高效的方法(图18)。

3 总结及展望

通过芳杂环氮氧化物化学来合成2-位取代的吡啶及喹啉衍生物仍然是目前应用最广泛的合成方法。吡

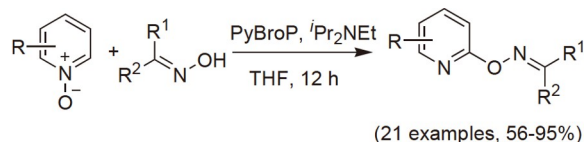


图 18 2-吡啶脎醚的合成

Figure 18 Synthesis of 2-pyridyl oxime ethers.

啶/喹啉氮氧化物的C2官能化反应主要有四种机理^[12]。近三年在新的合成方法上有很多突破, 主要集中在2-位C-H键转化为C-C、C-N、C-P及C-S键方面, 但反应机理没有新的突破。该领域未来发展的方向展望如下: 第一, 设计新的活化试剂或催化剂, 使得氮氧化物的反应性改变, 从而获得3-位或4-位取代的吡啶或喹啉衍生物。目前的反应大多集中在2-位C-H键的转化。实际上, 已经有两个课题组以吡啶氮氧化物为底物, 合成了3-位取代的吡啶衍生物^[41,42]。第二, 通过电化学技术来发展氮氧化物化学, 可能发现新的反应机理, 从而获得更广泛的可引入底物的官能团或者新的反应位点。在该领域已经有研究成果的报道^[43,44], 是一个具有重大发展潜力的方向。

参考文献

- Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. *J Med Chem*, 2014, 57: 10257-10274
- Bhutani P, Joshi G, Raja N, Bachhav N, Rajanna PK, Bhutani H, Paul AT, Kumar R. *J Med Chem*, 2021, 64: 2339-2381
- Proctor RSJ, Davis HJ, Phipps RJ. *Science*, 2018, 360: 419-422
- Murakami K, Yamada S, Kaneda T, Itami K. *Chem Rev*, 2017, 117: 9302-9332
- Hilton MC, Zhang X, Boyle BT, Alegre-Requena JV, Paton RS, McNally A. *Science*, 2018, 362: 799-804
- Zhang X, Nottingham KG, Patel C, Alegre-Requena JV, Levy JN, Paton RS, McNally A. *Nature*, 2021, 594: 217-222
- Campos KR, Coleman PJ, Alvarez JC, Dreher SD, Garbaccio RM, Terrett NK, Tillyer RD, Truppo MD, Parmee ER. *Science*, 2019, 363: eaat0805
- Blakemore DC, Castro L, Churcher I, Rees DC, Thomas AW, Wilson DM, Wood A. *Nat Chem*, 2018, 10: 383-394
- Minisci F, Vismara E, Fontana F. *Heterocycles*, 1989, 28: 489-519
- Sun A, McAtee R, McClain E, Stephenson C. *Synthesis*, 2019, 51: 1063-1072
- Proctor RSJ, Phipps RJ. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 13666-13699
- Wang D, Désaubry L, Li G, Huang M, Zheng S. *Adv Synth Catal*, 2021, 363: 2-39
- Chen Q, du Jourdin XM, Knochel P. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 4958-4961
- Gribble Jr. MW, Guo S, Buchwald SL. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5057-5060
- Nagase M, Kuninobu Y, Kanai M. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 6103-6106
- Muta R, Torigoe T, Kuninobu Y. *Org Lett*, 2022, 24: 8218-8222
- Wang D, Xu L, Zheng S, Yang X. *Adv Synth Catal*, 2022, 364: 2720-2728
- Wang D, Wang Z, Liu Z, Huang M, Hu J, Yu P. *Org Lett*, 2019, 21: 4459-4463
- Wang D, Jiang Y, Dong L, Li G, Sun B, Désaubry L, Yu P. *J Org Chem*, 2020, 85: 5027-5037

- 20 Dong L, Ma X, Fan Y, Wang D. *Asian J Org Chem*, 2020, 9: 1571–1575
- 21 Malykhin RS, Sukhorukov AY. *Adv Synth Catal*, 2021, 363: 3170–3188
- 22 Singh J, Patel RI, Sharma A. *Adv Synth Catal*, 2022, 364: 2289–2306
- 23 Puthanveedu M, Polychronidou V, Antonchick AP. *Org Lett*, 2019, 21: 3407–3411
- 24 Jeon J, He Y-, Shin S, Hong S. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 281–285
- 25 Sarmah BK, Konwar M, Das A. *Org Lett*, 2021, 23: 8390–8395
- 26 Laha R, Patel TI, Moschitto MJ. *Org Lett*, 2022, 24: 7394–7399
- 27 Hu Y, Nan J, Gong X, Zhang J, Yin J, Ma Y. *Chem Commun*, 2021, 57: 4930–4933
- 28 Chang Z, Zhang S, Wang Y, Xiong HY, Zhang G. *Org Chem Front*, 2022, 9: 6200–6204
- 29 Jiang L, Hu H, Liu Y. *Org Chem Front*, 2022, 9: 2198–2203
- 30 Anugu N, Thunga S, Golla S, Kokatla HP. *Adv Synth Catal*, 2022, 364: 149–157
- 31 Lipshultz JM, Radosevich AT. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 14487–14494
- 32 Marinescu M. *Int J Pharm Bio Sci*, 2017, 8: 338–355
- 33 Sarmah BK, Konwar M, Das A. *J Org Chem*, 2021, 86: 10762–10772
- 34 Anugu N, Thunga S, Poshala S, Kokatla HP. *J Org Chem*, 2022, 87: 10435–10440
- 35 Xiong H, Hoyer AT. *Synlett*, 2022, 33: 371–375
- 36 Bugaenko DI, Tikhanova OA, Karchava AV. *J Org Chem*, 2023, 88: 1018–1023
- 37 Hu C, Liu R, Ning Z, Mou D, Fu Y, Du Z. *Org Biomol Chem*, 2022, 20: 8280–8284
- 38 Zhou J, Gu CY, Han FS. *Synthesis*, 2022, 54: 4810–4817
- 39 Bugaenko DI, Yurovskaya MA, Karchava AV. *Org Lett*, 2021, 23: 6099–6104
- 40 Yuan C, Han F, Jia L, Hu X. *Tetrahedron Lett*, 2021, 78: 153254
- 41 Chen X, Ruider SA, Hartmann RW, González L, Maulide N. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15424–15428
- 42 Mathi GR, Kweon B, Moon Y, Jeong Y, Hong S. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 22675–22683
- 43 Jiang M, Yuan Y, Wang T, Xiong Y, Li J, Guo H, Lei A. *Chem Commun*, 2019, 55: 13852–13855
- 44 Yuan Y, Jiang M, Wang T, Xiong Y, Li J, Guo H, Lei A. *Chem Commun*, 2019, 55: 11091–11094

Recent progress in C2–H functionalization of pyridine and quinoline *N*-oxides

Kaijuan Wang¹, Liqing Xu¹, Dong Wang^{1,2*}

¹ State Key Laboratory of Chemistry and Utilization of Carbon Based Energy Resources, College of Chemistry, Xinjiang University, Urumqi 830017, China

² Institute of Materia Medica, Xinjiang University, Urumqi 830017, China

*Corresponding author (email: wangdong@xju.edu.cn)

Abstract: Nitrogen-containing heterocyclic compounds, such as pyridine and quinoline, are widely distributed in natural products and drugs. The development of their aromatic C–H bond functionalization has always been the frontier and key research area in chemistry. Because pyridine and quinoline *N*-oxides are inexpensive and readily available, reaction methods based on pyridine and quinoline *N*-oxides chemistry have been widely used to introduce various functional groups into heterocycles. In this paper, the research progress for the conversion of C2–H bonds in pyridine and quinoline *N*-oxides into other chemical bonds in the past three years is reviewed. The reaction mechanism and the highlights of the synthetic methodology are discussed, and the development direction of this research field in the future is demonstrated.

Keywords: nitrogen heterocycles, organic synthetic methods, nitrogen oxides, C–H activation

doi: [10.1360/SSC-2023-0052](https://doi.org/10.1360/SSC-2023-0052)