

无过渡金属条件下喹啉 C5 位碳-氢键官能化反应[#]

张 谦 余彦亭 李家乐 李 栋*

(湖北工业大学材料与化学工程学院 武汉 430068)

摘 要 喹啉是一类重要的杂环化合物,喹啉类化合物的合成方法研究备受关注。通过喹啉的碳-氢键直接官能化反应制备取代喹啉类衍生物是一种简便而有效的方法。然而,喹啉的 C5 位选择性碳-氢键官能化反应仍然存在挑战,目前大多在过渡金属催化下实现,无过渡金属条件下的反应亟待开发。本文按成键类型(碳-卤键、碳-氮键、碳-氧键、碳-硫键和碳-碳键)分类综述了近年来在无过渡金属条件下喹啉 C5 位碳-氢键官能化反应的研究进展,并对该领域的研究现状及所存在的问题进行了总结。

关键词 喹啉 无过渡金属 碳-氢键官能化 喹啉 C5 位

The C5 C-H Bond Functionalization of Quinolines under Transition-Metal Free Conditions

Zhang Qian, Yu Yanting, Li Jiale, Li Dong*

(School of Materials and Chemical Engineering, Hubei University of Technology, Wuhan, 430068)

Abstract Quinoline is an important class of heterocyclic compounds, and research on the synthesis of quinoline compounds has attracted much attention. It is simple and efficient to prepare substituted quinolines though direct C-H bond functionalization of quinolines. However, the C5-selective C-H bond functionalization of quinolines is still a challenge. Most current methods are achieved by transition metal catalysis. The reactions under transition metal-free conditions are desired. In this paper, the recent advance of C5 C-H bond functionalization of quinolines under transition-metal free conditions is reviewed according to the types of bond (C-X, C-N, C-S, C-O and C-C) formation. And the research status and current problems in this field are also summarized.

Keywords Quinoline, Transition-metal free, C-H bond functionalization, C5 of quinoline

喹啉及其衍生物是一类重要的杂环化合物,存在于许多天然产物、药物、农药和功能材料中,如天然生物碱奎宁(Qinine),抗菌药物氯碘羟喹(Clioquinol),抗疟药物氯喹(Chloroquine)、伯氨喹(Primaquine)、他非诺喹(Tafenoquine)等(式(1))^[1]。在有机合成中,8-氨基喹啉作为导向基团或配体在过渡金属催化的碳-氢键活化反应中也有着广泛的应用(式(1))^[2]。因此,喹啉类化合物的合成方法研究备受关注。通过喹啉的碳-氢键直接官能化反应制备取代喹啉类衍生物是一种简便而有效的方法。然而,喹啉的 C2^[3]、C3^[4]、C4^[5]和 C8^[6]位碳-氢键官能化相对容易完成,也有较多报道;而其 C5 位的官能化反应无论是活性还是选择

性仍然存在挑战^[7]。

2013 年, Suesse 等^[8]首次报道了铜催化的 8-氨基喹啉 C5 位碳-氢键氯化反应。近年来,许多过渡金属催化 8-氨基喹啉 C5 位碳-氢键的其他官能化反应被实现,如烯丙基化^[9]、硫化^[10]、磺酰化^[11]、磷酰化^[12]和卤化^[13]等^[14]。但是过渡金属催化剂大多价格昂贵或者有毒性,会对反应的应用造成限制,尤其在一些工农业以及医药生产中,产品中残留的微量金属的毒性或环境危害性会造成影响。因此,无过渡金属条件下的喹啉 C5 位碳-氢键官能化反应亟待开发。自从 2016 年笔者课题组首次实现无过渡金属条件下 8-氨基喹啉的 C5 位碳-氢键卤化反应以来^[15],已有不少相关

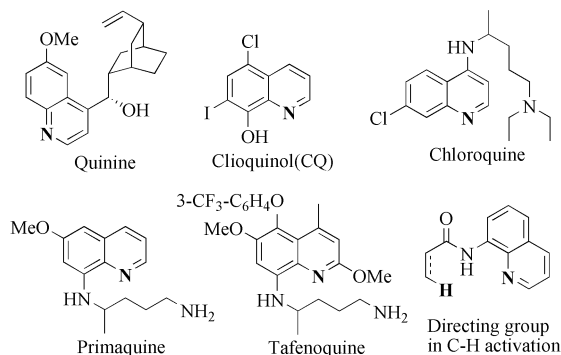
[#] 中国化学会“中国青年化学家元素周期表”活动特约稿件

张谦 男,博士,副教授,主要从事有机合成研究。* 联系人,李栋 E-mail: dongli@mail.hbut.edu.cn

湖北工业大学科研启动金项目(BSQD14013)和大学生创新创业训练计划项目(201710500049)资助

2020-02-05 收稿,2020-03-09 接受

例子报道。本文将按照成键类型(碳-卤键、碳-氮键、碳-氧键、碳-硫键和碳-碳键),对无过渡金属条件下的喹啉 C5 位碳-氢键官能化反应进行总结和讨论。

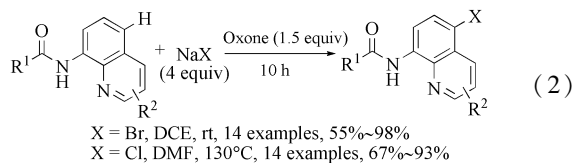


(1)

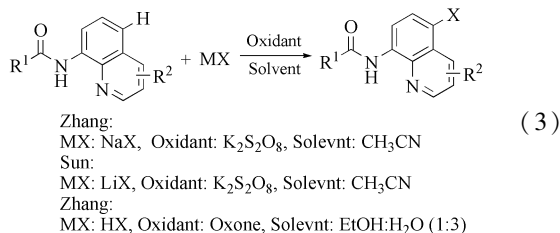
1 碳-卤键形成反应

1.1 以亲核卤化试剂为卤源

2016 年,笔者课题组^[15]首次报道在无过渡金属条件下,以廉价稳定的卤化钠(NaCl, NaBr)为卤化试剂,在氧化剂单过硫酸氢钾复合盐(Oxone)作用下,8-氨基喹啉的 C5 位碳-氢键氯化 and 溴化反应(式(2))。在室温条件下反应 10h 即可以中等到较好收率得到溴化目标产物;氯化反应由于活性较低,需要将温度提升至 130℃。推测此反应是通过氧化亲核卤化机理进行。

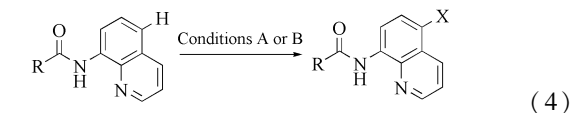


随后,研究者^[16~18]分别使用卤化钠、卤化锂和卤化氢作为亲核卤化试剂,在氧化剂过二硫酸钾或 Oxone 的作用下,完成了 8-氨基喹啉的 C5 位碳-氢键卤化(Cl, Br, I)反应(式(3))。



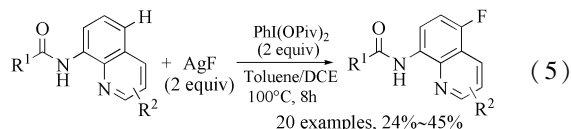
2017 年 Sen 等^[19]报道了使用过二硫酸钾作为氧化剂、四丁基卤化铵(TXAI)为卤化试剂的 8-氨基喹啉的 C5 位碳-氢键卤化(Cl, Br, I)反应。该反应使用亲电卤化试剂 N-卤代丁二酰亚胺

(NXS)时也可进行,均能以中等到较好的收率得到目标产物(式(4))。



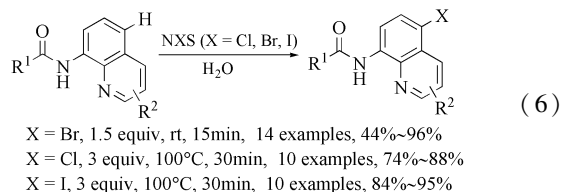
Conditions A: TXAI (1 eq), K₂S₂O₈ (4 equiv), CH₃CN, 80℃, 4h
17 examples, 57%~96%
Conditions B: NXS (1 eq), K₂S₂O₈ (4 equiv), CH₃OH, 50℃, 2h
21 examples, 66%~96%

对于难度更大的氟化反应,近期我们也实现了在高价碘试剂(二特戊酸碘苯)作用下的 8-氨基喹啉的 C5 位碳-氢键氟化反应(式(5))^[20]。此反应使用廉价稳定的氟化银为亲核氟化试剂,但是缺点是目标产物的产率普遍较低。通过机理研究,推测此反应是经历高价碘试剂单电子转移(SET)过程的自由基机理。

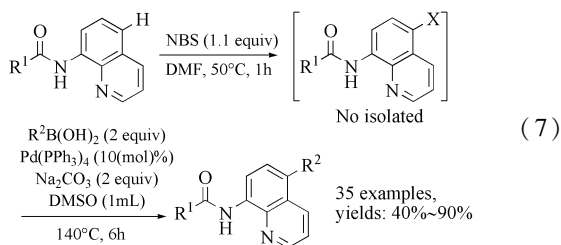


1.2 以亲电卤化试剂为卤源

2017 年,Chen 等^[21]报道了水相中的无过渡金属条件下,以 NXS 为亲电卤化试剂的 8-氨基喹啉的 C5 位卤化反应(式(6))。反应 15~30 min 就可完成,溴化反应可在室温下进行,氯化 and 碘化反应则需要升温至 100℃。

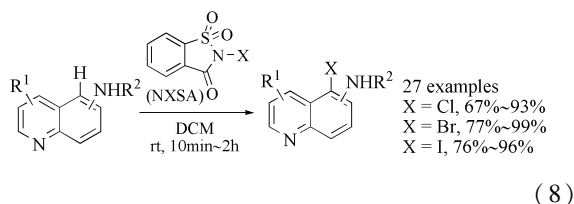


Li 等^[22]通过一锅法进行 8-氨基喹啉 C5 位卤化和芳基化反应(式(7))。在亲电溴化试剂 NBS 作用下,反应 1h 后得到 C5 位溴化的 8-氨基喹啉,不分离产物直接在钯催化下与芳基硼酸进行 Suzuki 偶联反应得到 8-氨基喹啉 C5 位芳基化产物。

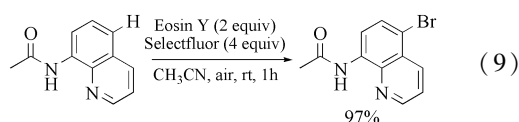


Dutta 等^[23]利用 NXSA (X = Cl, Br, I) 作为亲电卤化试剂,在二氯甲烷溶剂中室温下 10min~2h 可完成喹啉的 C5 位卤化反应(式(8))。该反应

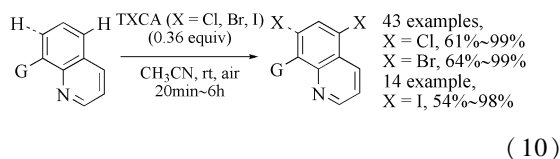
除可以使用 8-氨基喹啉为底物外,6-氨基喹啉也可适用。



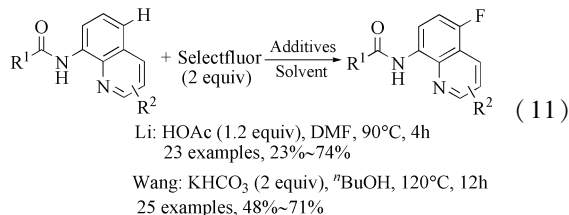
Huang 等^[24]报道了一例利用 Selectfluor (1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环 2.2.2 辛烷双(四氟硼酸)盐)作氧化剂、Eosin Y 为溴化试剂,室温条件反应 1h,以 97% 的收率完成 8-乙酰氨基喹啉的 C5 位溴化反应(式(9))。推测反应中原位生成的“Selectbrom”为亲电溴化试剂。



2018 年, Motati 等^[25]利用三卤异氰尿酸(TXCA, X = Cl, Br, I)完成 8-取代喹啉的 C5 位卤化反应。在乙腈中室温下反应 15min~6h,能够以中等到较好收率得到喹啉 C5 位取代卤化产物。在 8-取代喹啉 C5 位已有取代基的条件下,能发生 C7 位卤化反应(式(10))。



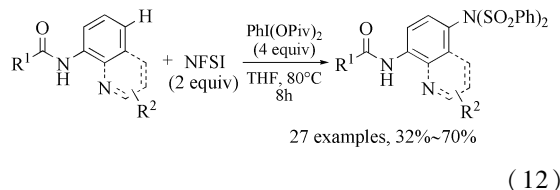
在氟化反应方面,研究者^[26,27]利用亲电氟化试剂 Selectfluor 在不同添加剂醋酸或碳酸氢钾作用下,完成 8-氨基喹啉 C5 位氟化反应(式(11))。但反应的整体产率不高。



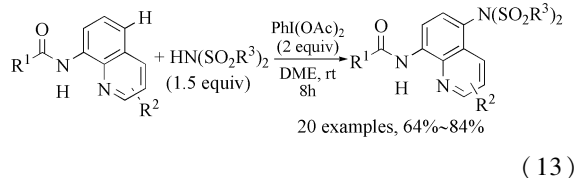
2 碳-氮键形成反应

2016 年笔者课题组^[28]报道了首例无过渡金属条件下 8-氨基喹啉 C5 位碳-氮键胺化反应。以 N-氟代双苯磺酰亚胺(NFSI)作为胺化试剂、二特戊酸碘苯作为氧化剂,以一般到中等的收率得到目标产物。同时此反应还可以应用于酰基芳胺化

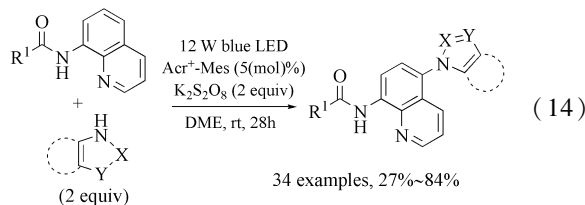
合物,完成芳胺对位胺化反应(式(12))。推测该反应经历高价碘试剂单电子转移的自由基历程。



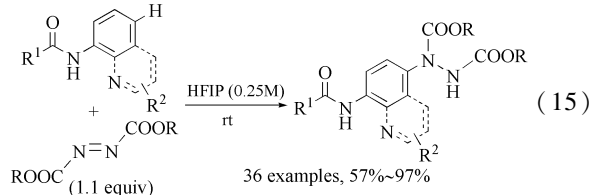
同时, Ji 等^[29]也报道了类似的无过渡金属条件下的 8-氨基喹啉 C5 位磺酰胺化反应(式(13))。该反应同样使用高价碘试剂——醋酸碘苯为氧化剂、使用二芳基磺酰亚胺作为胺化试剂来进行。该反应同样为自由基历程。



2017 年, Samanta 等^[30]报道了无过渡金属条件下可见光介导的喹啉 C5 位胺化反应(式(14))。以 9-甲磺酰-10-甲基吡啶高氯酸盐(Acr⁺-Mes)为光敏剂、过二硫酸钾为氧化剂、室温条件下反应 28h,利用不同的氮杂环作为胺化试剂,以一般到较好的收率得到目标产物。



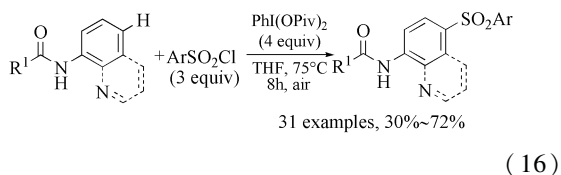
Tang 等^[31]以偶氮二甲酸酯为亲电胺化试剂,室温下在六氟异丙醇中进行 8-氨基喹啉的 C5 位胺化反应,以 90% 收率得到目标产物(式(15))。此反应同时可以适用于酰基芳胺体系和杂环化合物体系的胺化反应。



3 碳-硫键形成反应

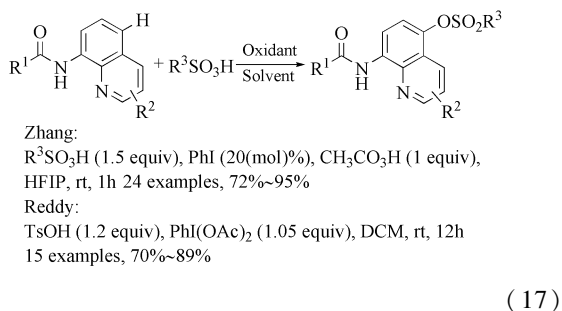
2017 年,笔者课题组^[32]首次报道在二特戊酸碘苯作用下,以芳基磺酰氯为硫化试剂,进行 8-氨基喹啉 C5 位碳-氢键磺酰化反应(式(16)),并且此反应还可以应用于酰基芳胺体

系,完成芳胺对位的磺酰化反应,均具有中等到较好的收率。推测该反应也是单电子转移的自由基历程。

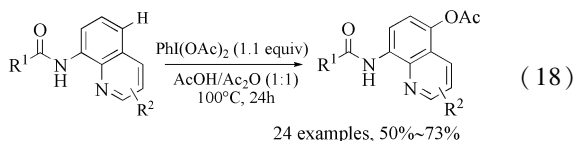


4 碳-氧键形成反应

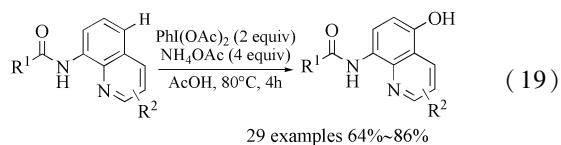
2017 年,Shen 等^[33]使用碘苯为催化剂,在过氧乙酸作用下,以取代磺酸作酯化试剂,实现了无过渡金属条件下 8-氨基喹啉 C5 位碳-氢键磺酰基化反应。2018 年,Begum 等^[34]使用醋酸碘苯为氧化剂,以对甲苯磺酸为酯化试剂实现了同样的反应(式(17))。



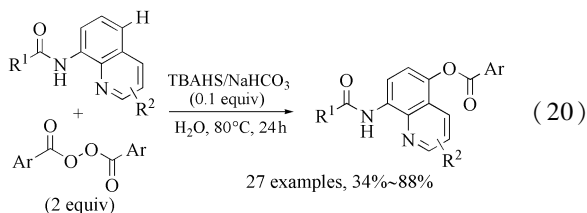
Thrimurtulu 等^[35]报道了无过渡金属条件下 8-氨基喹啉 C5 位乙酰氧基化反应(式(18))。利用醋酸碘苯作酯化试剂、醋酸酐和醋酸作溶剂,以中等到较好的收率得到目标产物。



Mondal 等^[36]同样在醋酸碘苯参与下、以醋酸铵为添加剂实现无过渡金属条件下 8-氨基喹啉 C5 位羟基化反应,可以中等到较好的收率得到目标产物(式(19))。

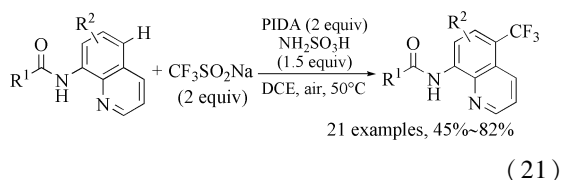


2018 年,Yao 等^[37]报道了水相和无过渡金属条件下 8-氨基喹啉 C5 位芳甲酰氧基化反应(式(20))。反应中过氧芳甲酰既作氧化剂又作酯化试剂,四丁基硫酸氢铵(TBAHS)和 NaHCO₃ 作添加剂,以中等到较好的收率得到目标产物。

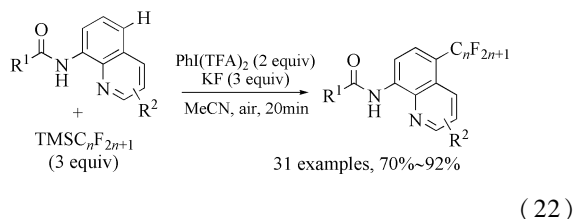


5 碳-碳键形成反应

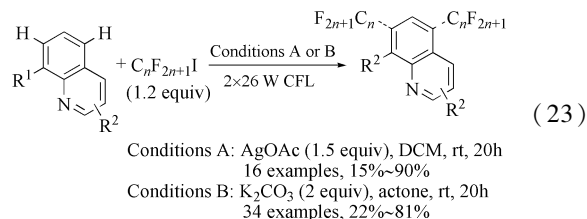
2016 年,Wu 等^[38]首次报道了无过渡金属条件下 8-氨基喹啉的 C5 位三氟甲基化反应(式(21))。利用醋酸碘苯作氧化剂、三氟甲磺酸钠作三氟甲基化试剂、亚硫酸氢胺作添加剂,以中等到较好的收率得到一系列喹啉环 C5 位三氟甲基化产物。



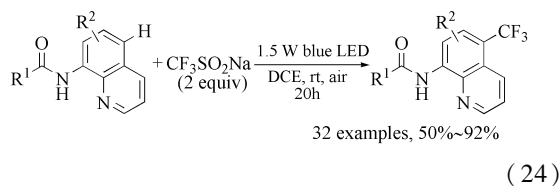
Xu 等^[39]利用三氟醋酸碘苯作氧化剂、全氟碳硅烷作烷基化试剂、氟化钾作添加剂、室温下反应 20min,能够以中等到较好的收率得到 8-氨基喹啉 C5 位全氟烷基化产物(式(22))。



Arockiam 等^[40]在光照下将碘代全氟烷烃与取代喹啉反应,完成喹啉 C5 或 C8 位的全氟烷烃化(式(23))。反应可以在两种不同添加剂的条件下进行,以一般到较好的收率得到目标产物。



2018 年,Zhao 等^[41]在光照下利用三氟甲磺酸钠作烷基化试剂完成 8-氨基喹啉 C5 位三氟甲基化反应(式(24))。反应在空气条件下进行,他们认为氧气参与反应充当氧化剂,并且此反应经过自由基历程。



6 结论

本文按成键类型分类,综述了近年来在无过渡金属条件下喹啉 C5 位碳-氢键官能化的研究进展。目前的研究中,此类官能化反应已经在喹啉 5 位碳-卤键、碳-氮键、碳-硫键、碳-氧键和碳-碳键的构建上取得了一定的进展。在完全无过渡金属的条件下完成反应,使其在功能有机分子尤其是药物合成中具有一定的应用前景。而且对无过渡金属条件下喹啉 C5 位碳-氢键官能化反应研究,对于开发喹啉其他位置的官能化反应以及喹啉类化合物的官能化反应能提供一定的借鉴和指导作用。

然而,由于无过渡金属催化剂的条件下此类反应普遍存在活性和效率不高的问题,使得适用此类反应的官能化种类还比较少,也会限制其大规模应用,这是后期研究需要解决的首要问题。并且现阶段的方法大多需要使用 8-氨基喹啉类化合物为底物,对于适用于更一般的或更多样化的喹啉类底物的方法,还有待研究和开发。

参 考 文 献

- [1] (a) Kaur K, Jain M, Reddy R P, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45(8): 3245~3264; (b) Colomb J, Becker G, Fieux S, et al. *J. Med. Chem.*, 2014, 57(9): 3884~3890; (c) Hughes C C, MacMillan J B, Gaudêncio S P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48(4): 725~727; (d) Pan E, Oswald N W, Legako A G, et al. *Chem. Sci.*, 2013, 4(1): 482~488; (e) Pandey R R, Srivastava A, Malasoni R, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22(17): 5735~5738; (f) Vandekerckhove S, Müller C, Vogt D, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23(1): 318~322; (g) Vandekerckhove S, Tran H G, Desmet T, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23(16): 4641~4643; (h) Michael J P. *Nat. Prod. Rep.*, 2008, 25(1): 166~187.
- [2] (a) Li S, Zhu R Y, Xiao K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(13): 4317~4321; (b) Jiang H, He J, Liu T, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(6): 2055~2059; (c) Shen P X, Wang X C, Wang P, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137(36): 11574~11577; (d) He J, Takise R, Fu H, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137(14): 4618~4621; (e) Roane J, Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(13): 4601~4607; (f) Grigorjeva L, Daugulis O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53(48): 10209~10212; (g) Truong T, Klimovica K, Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(25): 9342~9345; (h) 汪珊, 严洋, 汪连生, 等. *有机化学*, 2018, 38(2): 291~303.
- [3] (a) Berman A M, Lewis J C, Bergman R G, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(45): 14926~14927; (b) Tobisu M, Hyodo I, Chatani N. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(34): 12070~12071; (c) Zhao D, Wang W, Yang F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48(18): 3296~3300; (d) Ren X, Wen P, Shi X, et al. *Org. Lett.*, 2013, 15(20): 5194~5197; (e) Sun K, Wang X, Liu L, et al. *ACS Catal.*, 2015, 5(12): 7194~7198.
- [4] (a) Ye M, Gao G L, Edmunds A J F, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(47): 19090~19093; (b) Ye M, Gao G L, Yu J Q. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(18): 6964~6967; (c) Sun K, Lv Y, Wang J, et al. *Org. Lett.*, 2015, 17(18): 4408~4411.
- [5] (a) Tsai C, Shih W, Fang C, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(34): 11887~11889; (b) Nakao Y, Yamada Y, Kashiwara N, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(39): 13666~13668; (c) Oshima K, Ohmura T, Sugimoto M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(19): 7324~7327; (d) Hyodo I, Tobisu M, Chatani N. *Chem. Asian J.*, 2012, 7(6): 1357~1365; (e) Chen Q, Jourdin X M D, Knochel P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(13): 4958~4961; (f) Yamamoto S, Saga Y, Andou T, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 356(2~3): 401~405.
- [6] (a) Kwak J, Kim M, Chang S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(11): 3780~3787; (b) Konishi S, Kawamori S, Iwai T, et al. *Chem. Asian J.*, 2014, 9(2): 434~438.
- [7] (a) Iwai T, Sawamura M. *ACS Catal.*, 2015, 5(9): 5031~5040; (b) Khan B, Dutta H S, Koley D. *Asian J. Org. Chem.*, 2018, 7, 1270~1297.
- [8] Suess A M, Ertem M Z, Cramer C J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(26): 9797~9804.
- [9] Cong X, Zeng X. *Org. Lett.*, 2014, 16(14): 3716~3719.
- [10] Zhu L, Qiu R, Cao X, et al. *Org. Lett.*, 2015, 17(22): 5528~5531.
- [11] (a) Qiao H, Sun S, Yang F, et al. *Org. Lett.*, 2015, 17(24): 6086~6089; (b) Liang H, Jiang K, Ding W, et al. *Chem. Commun.*, 2015, 51(95): 16928~16931; (c) Wei J, Jiang J, Xiao X, et al. *J. Org. Chem.*, 2016, 81(3): 946~955; (d) Zhu X, Zhang P, Ajitha M J, et al. *Chem. Asian J.*, 2016, 11(6): 882~892.
- [12] (a) Sun M M, Sun S Y, Qiao H J, et al. *Org. Chem. Front.*, 2016, 3(12): 1646~1650; (b) Qiao H J, Sun S Y, Zhang Y, et al. *Org. Chem. Front.*, 2017, 4(10): 1981~1986.
- [13] (a) Guo H, Chen M, Jiang P, et al. *Tetrahedron* 2015, 71(1): 70~76; (b) Xu J, Zhu X, Zhou G, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14(11): 3016~3021; (c) Qiao H J, Sun S Y, Yang F, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, 359(11): 1976~1980.

- [14] 朱龙志, 曹鑫, 李优, 等, 有机化学, 2017, 37(7): 1613~1628.
- [15] Wang Y, Wang Y, Jiang K, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14(43): 10180~10184.
- [16] Jiao J Y, Mao Y J, Feng A W, et al. *Tetrahedron*, 2017, 73(11): 1482~1488.
- [17] Chen X X, Wang J X, et al. *Synlett*, 2017, 28, 1840~1844.
- [18] Qiao L, Cao X T, Chai K J, et al. *Tetrahed. Lett.*, 2018, 59(23): 2243~2247.
- [19] Sen C, Sahoo T, Ghosh S C. *Chemistry Select*, 2017, 2(9): 2745~2749.
- [20] 陈倩雯, 杨耀成, 王霞 等, 有机化学, 2020, 40(2): 454~461.
- [21] Chen J, Wang T, Liu Y, et al. *Org. Chem. Front.*, 2017, 4(4): 622~626.
- [22] Li Y, Zhu L Z, Cao X, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, 359(1): 1~11.
- [23] Dutta H S, Khan B, Raziullah A A K, et al. *Chemistry Select*, 2017, 2(22): 6488~6492.
- [24] Huang B B, Zhao Y T, Yang C, et al. *Org. Lett.*, 2017, 19(14): 3799~3802.
- [25] Motati D R, Uredi D, Watkins E B. *Chem. Sci.*, 2018, 9(7): 1782~1788.
- [26] Zhang Y C, Wen C X, Li J Z. *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16(11): 1912~1920.
- [27] Chen H, Li P H, Wang M, et al. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, (18): 2091~2097.
- [28] Wang Y, Wang Y, Guo Z Y, et al. *Asian J. Org. Chem.*, 2016, 5(12): 1438~1441.
- [29] Ji D Z, He X, Xu Y Z, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18(18): 4478~4481.
- [30] Samanta S, Ravi C, Rao S N, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15(45): 9590~9594.
- [31] Tang R J, Milcent T, Crousse B. *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, (32): 4753~4757.
- [32] Wang Y, Wang Y, Zhang Q, et al. *Org. Chem. Front.*, 2017, 4(4): 514~518.
- [33] Shen C, Yang M, Xu J, et al. *RSC Adv.*, 2017, 7(78): 49436~49439.
- [34] Begum Z, Bhavani G, Sridhar B. *Synthesis*, 2018, 50(20): 4089~4096.
- [35] Thrimurtulu N, Dey A, Pal K, et al. *ChemistrySelect*, 2017, 2(24): 7251~7254.
- [36] Mondal S, Hajra A, J. *Org. Chem.*, 2018, 83(18): 11392~11398.
- [37] Yao X H, Weng X, Wang K X, et al. *Green Chem.*, 2018, 20(11): 2472~2476.
- [38] Wu Z Y, He Y Q, Ma C W, et al. *Asian J. Org. Chem.*, 2016, 5(6): 724~728.
- [39] Xu J, Qiao L, Ying B, et al. *Org. Chem. Front.*, 2017, 4(6): 1116~1120.
- [40] Arockiam P B, Guillemard L, Wencel-Delord J. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, 359(15): 2571~2579.
- [41] Zhao L, Li P, Xie X, et al. *Org. Chem. Front.*, 2018, 5(10): 1689~1697.