

Difluoromethylation of Nitrogen Heterocycles

Xin Li, Dan Wu, Guowen He, Fanming Yang

Hunan Provincial Key Lab of Dark Tea and Jin-Hua, School of Materials and Chemical Engineering, Hunan City University, Yiyang Hunan
Email: wudancxg@163.com

Received: Aug. 29th, 2019; accepted: Sep. 11th, 2019; published: Sep. 18th, 2019

Abstract

Bismuth salts are widely used in organic chemistry and can be used as reagents or catalysts to achieve various reactions. Based on the reaction properties of difluoromethyl sulfonium salts, the difluoromethylation reaction of nitrogen-containing heterocycles with difluoromethyl sulfonium salts was investigated. It has been found that difluoromethyl sulfonium salt can release difluoromethyl nucleophilic species under the action of cesium carbonate and nucleophilic addition of nitrogen heterocycles, thereby achieving difluoromethylation of nitrogen-containing heterocycles.

Keywords

Difluoromethyl Sulfonium Salt, Free Radical Reaction, Nucleophilic Bonus, Difluoromethylation

含氮杂环二氟甲基化反应的初步探索

李鑫, 吴丹, 贺国文, 杨泛明

湖南城市学院, 材料与化学工程学院, 黑茶金花湖南省重点实验室, 湖南 益阳
Email: wudancxg@163.com

收稿日期: 2019年8月29日; 录用日期: 2019年9月11日; 发布日期: 2019年9月18日

摘要

磷盐在有机化学中应用十分广泛, 能够作为试剂或者催化剂实现各种反应。基于二氟甲基磷盐的反应性质, 本文探究了含氮杂环与二氟甲基磷盐的二氟甲基化反应。经研究发现, 二氟甲基磷盐在碳酸铯作用下可释放二氟甲基亲核物种, 对氮杂环进行亲核加成, 从而实现了对含氮杂环的二氟甲基化。并将产率筛至60%。其最优条件为以: 碳酸铯为引发剂、乙酸乙酯为溶剂、在室温条件下反应18小时, 分离即可获得产物。

关键词

二氟甲基磷盐, 氮杂环, 亲核加成, 二氟甲基化

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氟是一种非金属元素, 在自然界中分布广泛, 在地壳的全部元素中排名第 13。在有机分子中引入氟元素会使得该分子产生独特的化学性质, 在材料、生物、医药等方面有着重大作用[1]。虽然氟是一种极为丰富的卤素元素, 但天然存在的有机氟化合物很少见。因此, 寻找简单有效的方法将氟或含氟基团引入有机化合物中是近几十年来科学界关注的重点之一。在氟化物的合成中, 二氟甲基的引入十分重要。尽管三氟甲基化已得到很好的发展[2], 但有关于二氟甲基化的报道却相对较少。其中, 对于将二氟甲基引入化合物中已经开发了两种主要策略: 1) 将 CF_2H 基团直接转移到靶分子中(直接二氟甲基化); 2) 将官能化部分引入有机基质中, 随后将官能团转化为氢或氟原子(间接二氟甲基化)。间接二氟甲基化需要经过引入辅基和脱除辅基的步骤, 所以效率较低。相比而言, 直接二氟甲基化方法则更高效[3] [4]。1994 年, 陈庆云院士发现, 二氟碘甲烷(HCF_2I)在保险粉和碳酸氢钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{NaHCO}_3$)作用下可以产生二氟甲基自由基, 实现对烯烃或炔烃的自由基加成, 生成双官能团化的烷烃或烯烃(见图 1) [5]。2007 年, Prakash 课题组发现二氟甲基磺盐具有高亲电活性, 可以实现 N, O, P 杂原子的直接亲电二氟甲基化。该反应可以在室温下实现叔胺, 叔胺和咪唑的二氟甲基化, 甚至对亲核性较弱的磺酸盐也能顺利地进行(见图 2) [6]。2016 年, 肖吉昌课题组研发出二氟甲基磷盐, 可实现对醛和酮的亲核二氟甲基化(见图 3) [7]。

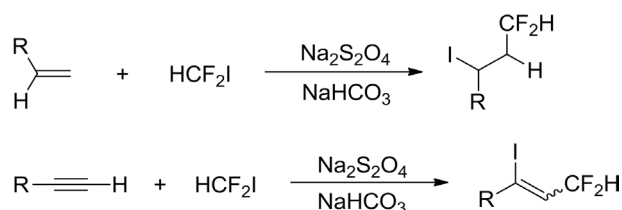


Figure 1. Synthesis of alkanes or olefins containing bifunctional groups

图 1. 双官能团化的烷烃或烯烃的生成反应

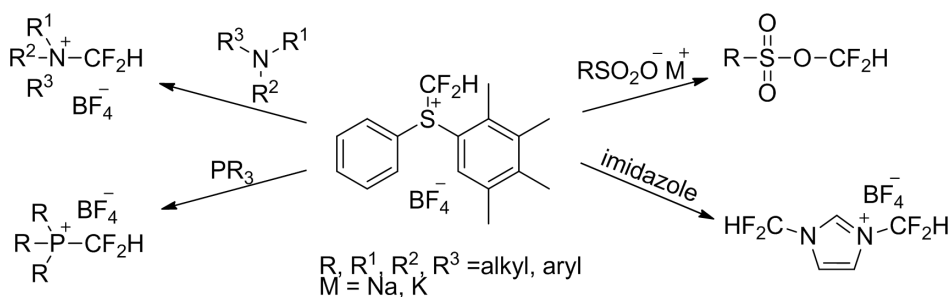


Figure 2. Diagram of difluoromethylation of difluoromethyl sulfonium salt

图 2. 二氟甲基磺盐直接二氟甲基化反应

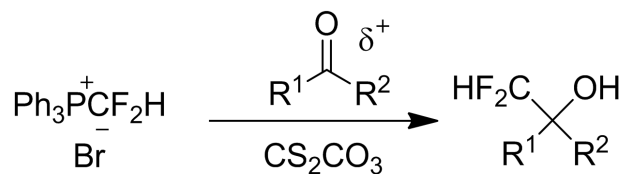


Figure 3. Nucleophilic difluoromethylation of aldehydes and ketones
图 3. 醛和酮的亲核二氟甲基化反应

氮杂环是药物中最为重要的结构组分，美国 FDA 批准的药物数据库的分析表明，59% 的独特小分子药物含有氮杂环。将二氟甲基引入氮杂环中，通常会产生有益的物理、化学和生物特性。如新型杀虫剂 Flupyradifurone 的合成[8]，杀菌剂 Sedaxane 的成功研发[9]，其分子中的氮杂环上都插入了二氟甲基基团（化学结构参见图 4），使其药效大大增强。

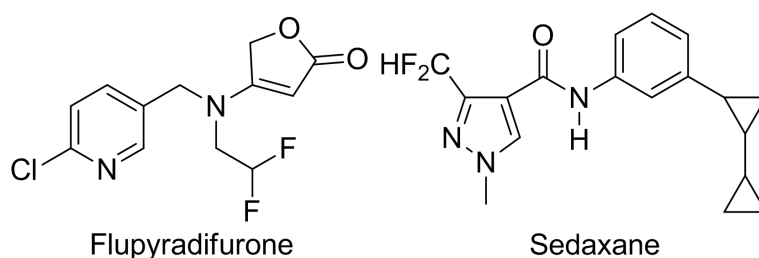


Figure 4. Chemical structure of insecticide Flupyradifurone and fungicide Sedaxane
图 4. 杀虫剂 Flupyradifurone 和杀菌剂 Sedaxane 的化学结构

氟源的选择对有机氟化物的合成十分重要，近年来被研发出的二氟甲基试剂就有数十种，各有特色。其中，由肖吉昌课题组研发出的二氟甲基磷盐是一种高效的二氟甲基试剂，该试剂具有对环境友好、制备简单、普适性广的特点，并已实现公斤级制备[10]。

2. 结果与讨论

2.1. 反应条件优化

我们选择最简单的氮杂环—吡啶为底物，为了提高 N 邻位的亲电性，用吡啶与溴化苄反应得到吡啶盐。我们开始尝试了溴二氟甲基磷盐与吡啶盐在以 DMF 为溶剂，以三乙胺为引发剂时的反应（参见图 5），在室温条件下，在氮气氛围保护下反应 18 h 后能以 20% 的氟谱收率得到产物。首先对碱进行筛选，考虑到磷的亲氧性，我们选择含氧的碱来引发反应，最终发现碳酸铯作为引发剂时能以 38% 的氟谱收率得到产物（参见表 1）。接下来我们对反应的溶剂进行了简单筛选。发现该反应在乙酸乙酯、二异丙胺的反应效果良好，乙腈次之。而在醚类溶剂如四氢呋喃和低极性溶剂如甲苯中反应效果并不是很理想。虽然质子溶剂同样对磷盐有较好的溶解性，但是体系中会有大量活泼氢，从而导致磷盐产生亲核物种与质子结合，从氟谱上可以观察到大量二氟甲烷的产生。考虑到后处理等问题，加之二异丙胺为高度易燃的有毒物质，所以在后续反应中，就以乙酸乙酯作溶剂对该反应进行进一步优化。随后，我们对接着又对反应时间进行了系统的优化。对于反应时间，从反应的现象来看，反应 18 h 以下时，反应体系内还存在大量的沉淀，推测是磷盐尚未反应完；当反应 18 h 时，通过反应检测发现，反应底物全部消耗完，此时产率达到 60%；但随着反应时间的增加，产率逐渐降低，很可能是产物不稳定，在体系中逐渐被破坏所致。在选定了反应所需的引发剂、溶剂和时间以后，紧接着又对该反应的温度进行的探究，发现该反应在室温条件下有较高的产率。将温度逐渐升高至乙酸乙酯沸点以下后发现，温度升高并不利于反应的进行；当温度过高时可能会导致产物不稳定，发生磷盐水解的过程从而导致发生亲核反应的趋势有所减弱从而导致产率下降。

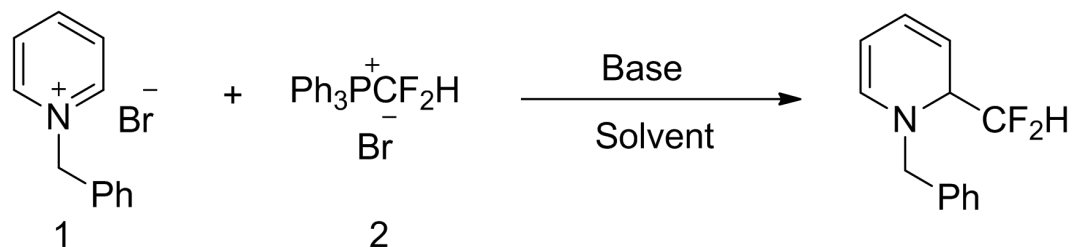


Figure 5. Difluoromethylation reaction of brominated difluoromethyl phosphonium salts with pyridinium salts
图 5. 溴二氟甲基磷盐与吡啶盐的二氟甲基化反应

Table 1. Difluoromethylation yields of pyridinium salts under different conditions

表 1. 不同条件下吡啶盐的二氟甲基化反应产率

Entry	Base	Temp(°C)	Time(h)	Solvent	Yield(%)
1	三乙胺	25	18	N,N-二甲基甲酰胺	20
2	碳酸铯	25	18	N,N-二甲基甲酰胺	38
3	碳酸铯	25	18	乙腈	51
4	碳酸铯	25	18	二异丙胺	60
5	碳酸铯	25	18	乙酸乙酯	60
6	碳酸铯	25	15	乙酸乙酯	48
7	碳酸铯	25	21	乙酸乙酯	58

注：以三氟甲苯为内标定的氟谱产率。

2.2. 产物的分离

首先，通过 300~400 目硅胶层析柱来分离产物，发现只能分离出三苯基磷等副产物，推测可能是因为硅胶柱呈酸性，产物在硅胶柱中不稳定。为进一步验证推论，选择用硅胶板来分离，发现仍然没有分离得到产物。随后选择用碱性氧化铝层析柱来分离，但用碱性氧化铝颗粒大、分离度差，且产物与三苯基磷的极性比较接近，导致分离出的产物不纯。无法进行底物普适性考察。

2.3. 机理探究

最后，对于上述反应，根据实验现象和相关文献[11]，我们大致提出了如下机理：二氟甲基磷盐在碳酸铯的作用下，生成五配位磷，这种五配位磷不稳定，很容易脱去二氧化碳，生成三苯氧磷，产生亲核性二氟甲基物种，进攻含氮杂环，生成二氟甲基氮杂环化合物，其流程参见图 6。

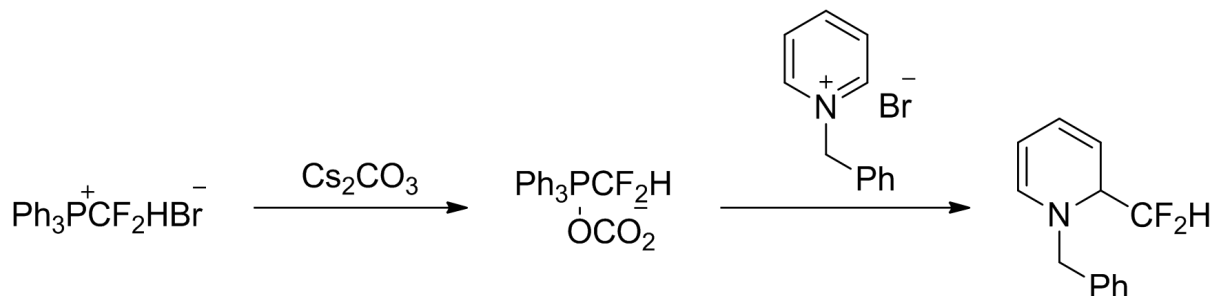


Figure 6. Flow chart of difluoromethyl nitrogen heterocyclic compound formed from difluoromethyl phosphonium salt
图 6. 二氟甲基磷盐生成二氟甲基氮杂环化合物流程图

3. 实验部分

3.1. 吡啶盐的制备

取 37.2 mmol 吡啶(3 mL), 36.6 mmol 溴化苯(4.5 mL), 6 mL 二氯甲烷于烧杯中搅拌过夜, 反应结束后旋蒸加油泵除去多余溶剂得黄色固体即为产物吡啶盐。

3.2. 吡啶盐二氟甲基化产物的制备

取 0.2 mmol 吡啶盐(50 mg)于氢化管中, 抽换氮气后, 在手套箱中加入 0.4 mmol 碳酸铯(130.32 mg), 0.4 mmol 二氟甲基磷内盐(157.2 mg), 乙酸乙酯 2 mL。搅拌反应 18 h。反应结束, 用碱性 Al_2O_3 进行柱层析分离即可得到目标产物。

4. 结论与展望

本文采用实验室易制且能长期保存的二氟甲基磷内盐为二氟甲基试剂, 吡啶盐为底物, 碳酸铯为引发剂, 乙酸乙酯为溶剂, 在室温条件下反应 18 h, 以在含氮杂环上插入二氟甲基, 增强氮杂环的物理、化学及生物活性。实验过程中, 将产率筛至 60%, 但由于产物不稳定, 在硅胶层析柱中易分解, 而碱性氧化铝层析柱分离效果差, 无法得到纯产物, 因而无法进行底物的普适性考察。但证实了可以通过二氟甲基磷内盐将二氟甲基插入氮杂环中, 为后续工作奠定了基础。

吡啶环作为最常见的杂环化合物, 被广泛应用于医用、农药等领域。氟元素在许多药物分子中引入氟元素能发挥重要的作用, 若能将二氟甲基引入氮杂环中, 将获得具有优异性能的各类药物分子。在将来, 发展简洁高效的合成方法, 以及如何获得稳定产物是研究的重点。

基金项目

黑茶金花湖南省重点实验室(2016TP1022)。

参考文献

- [1] 章骏斌, 张志君, 杜敬, 等. 有机氟化学材料工业应用发展综述[J]. 天津科技, 2017, 44(5): 53-55.
- [2] 卿凤翎. 从三氟甲基化反应的近年进展看有机氟化学的发展趋势[J]. 有机化学, 2012, 32(5): 815-824.
- [3] 王为强, 余秦伟, 张前, 等. 二氟甲基化方法研究进展[J]. 有机化学, 2018, 38(7): 1569-1585.
- [4] 陶雪芬, 章颖, 郑杰锋, 等. 含二氟甲基药物及二氟甲基化试剂研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 12(11): 38-41.
- [5] Cao, P., Duan, J.X., Chen, Q.Y., *et al.* (1994) Difluoroiodomethane: Practical Synthesis and Reaction with Alkenes. *Chemical Communications*, No. 6, 737-738. <https://doi.org/10.1039/c39940000737>
- [6] Surya Prakash, G.K., Weber, C., Chacko, S. and Olah, G.A. (2007) New Electrophilic Difluoromethylating Reagent. *Organic Letters*, 9, 1863-1866. <https://doi.org/10.1021/ol070195g>
- [7] Deng, Z.Y. and Lin, J.H. (2016) Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds. *Organic Letters*, 18, 3206-3209. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01425>
- [8] 张翼翮. Flupyradifurone: 一个新的丁烯羟酸内酯杀虫剂[J]. 世界农药, 2015, 37(6): 62-63.
- [9] Environmental Protection Agency (2018) Bixafen; Pesticide Tolerances. The Federal Register/FIND, 83(233).
- [10] 郑剑. 二氟乙酸磷内盐的制备与反应性能研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院大学, 2016.
- [11] 邓祖勇. 磷盐对醛酮羰基及亚胺的亲核加成反应研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院大学, 2016.