基于 Catellani 反应的模块化双任务型碳氢键甲基化方法

童华绒 何 刚 陈 弓*

(南开大学化学学院 天津 300071)

A Modular C—H Methylation Reaction via Catellani Strategy

Tong, Huarong He, Gang Chen, Gong*

(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

甲基基团是最小的烷基结构单元, 在小分子药物和生物活性分子中广泛存在. 2018 年销售额前 200 位的药物中, 有一半以上的药物分子至少包含一个甲基基团^[1]. 对药物分子进行甲基化修饰可改变其分子构象, 改善溶解度, 增强代谢稳定性以及生物活性. 例如, 对 p38 α MAP3 激酶抑制剂进行甲基化修饰以后, 其活性可提高 208 倍(图 1A)^[2]. 这种通过甲基化修饰产生的变化被称为“神奇的甲基效应”^[3]. 同时, 氘代甲基(CD₃)基团的引入在候选药物的优化中也得到了广泛的应用, 多个药物分子已经进入了临床测试阶段(图 1B). 因此, 甲基化已成为药物化学领域的高效修饰策略, 发展高效的甲基化方法显得尤为必要.

(A) Magic methyl effect on inhibitors of p38 α MAP3 kinase:

(B) Representative deuterated compounds of clinical importance:

图 1 甲基化在药物化学中的重要意义

Figure 1 Importance of methylation in pharmaceuticals

目前, 通过 Minisci 类型自由基加成反应在芳香杂环特定位置引入甲基基团的方法得到了广泛的关注和长足的发展^[4]. 而在普通芳环上引入甲基基团的方法主要依赖过渡金属催化的交叉偶联反应和导向基团导向的碳氢键烷基化反应. 前者往往需要等物质的量的金属试剂作为甲基化试剂(如甲基格氏试剂、甲基锂、甲基硼酸和甲基锌等), 后者则依赖于导向基团的存在, 限制了这两种策略的实用性. 同时, 氘代甲基化的方法还非常缺乏, 往往需要使用价格昂贵的氘代甲基化试剂.

武汉大学化学与分子科学学院周强辉等^[5]最近发展了一种基于 Catellani 反应的模块化双任务型甲基化策略, 为芳香骨架上甲基和氘代甲基的引入提供了简洁高效的新方法. 传统的 Catellani 反应采用烷基碘化物作为烷基化试剂, 相应的碘甲烷具有较低的沸点和过高的活性, 在以往的 Catellani 反应体系中不能给出令人满意的甲基化结果^[6]. 周强辉课题组采用较为廉价且活性较低的对甲苯磺酸甲酯或磷酸三甲酯作为甲基化试剂, 通过钯和降冰片烯的协同催化, 在实现芳基碘化物邻位 C—H 键甲基化的同时, 原位还可以同步进行六种不同类型的终止反应, 通过 Heck 反应、Suzuki 偶联、Sonogashira 偶联、氰基化、硼化以及氢化反应对原位碳碘键进行了转化, 合成了一系列多官能化的芳香化合物(图 2).

首先, 作者以邻乙基碘苯(1)为底物, 对甲苯磺酸甲酯 CH₃OTs (2)为甲基化试剂, 丙烯酸叔丁酯(3)作为终止试剂, 对反应的条件进行了考察(图 3). 实验结果显示, 当以 Pd₂(dba)₃ 为催化剂, 氰基取代的降冰片烯(N²)为媒介, Cs₂CO₃ 作碱, 乙腈作为溶剂时, 使用位阻较小的三咪唑膦(TFP)配体能以>99%的收率得到目标产物. 作者发现配体对反应效率有较大的影响, 大位阻的

* Corresponding author. E-mail: gongchen@nankai.edu.cn. published online October 28, 2019.

图2 基于 Catellani 反应的模块化碳氢键甲基化官能团化反应
Figure 2 A modular dual-tasked C—H methylation via the Catellani strategy

图3 反应条件优化
Figure 3 Optimization of reaction conditions

XPhos 配体只能得到 35% 的收率。

在得到最优条件后, 作者对反应底物的适用性进行了考察。带有拉电子基团和给电子基团的碘苯都能以中等以上的收率得到目标产物。多种活性官能团, 如溴和酰胺等(图 4, 化合物 5 和 6), 在反应体系中均能兼容。反应放大到克级规模时仍能以优异的收率得到目标产物 7。值得注意的是, 在反应体系中只需将甲基化试剂换为氘代对甲苯磺酸甲酯 CD₃OTs 或者碳 13 标记的对甲苯磺酸甲酯 ¹³CH₃OTs, 就能以优异的收率实现同位素标记的甲基的引入(8)。在相似反应条件下该甲基化策略还适用于多种其他类型的 Catellani 反应终止试剂, 如芳基硼酸酯、炔烃、氰化锌、联硼酸频哪醇酯、甲酸钠, 分别通过 Suzuki 偶联、Sonogashira 偶联、氰基化、硼化以及氢化反应实现原位碳碘键的转化, 生成一系列多官能化的芳香化合物 9~13。

周强辉课题组发展的这种基于 Catellani 反应的双任务型芳基化合物的甲基化方法具有广谱的底物适用

图4 底物适用性考察
Figure 4 Substrate scope

范围和良好的官能团兼容性。该方法使用廉价易得的对甲苯磺酸甲酯或磷酸三甲酯作为甲基化试剂, 为生物活性分子及药物分子中甲基和同位素标记的甲基的引入提供了方便可行的策略。

References

- [1] Vitaku, E.; Ildardi, E. A.; Njardarson, J. T. *Top 200 Pharmaceutical Products by Retail Sales in 2018*, <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>.
- [2] Angell, R.; Aston, N. M.; Bamborough, P.; Buckton, J. B.; Cockrell, S.; deBoeck, S. J.; Edwards, C. D.; Holmes, D. S.; Jones, K. L.; Laine, D. I.; Patel, S.; Smee, P. A.; Smith, K. J.; Somers, D. O.; Walker, A. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4428.
- [3] Schonherr, H.; Cernak, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12256.
- [4] Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666.
- [5] Gao, Q.; Shang, Y.; Song, F.; Ye, J.; Liu, Z. S.; Li, L.; Cheng, H. G.; Zhou, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15986.
- [6] Mariampillai, B.; Alliot, J.; Li, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15372.

(Zhao, C.)