

吡啶 C(3)位的选择性三氟甲硫基化和二氟甲硫基化反应

陈 峰 卿凤翎*

(中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院有机氟化学重点实验室 上海 200032)

Selective Trifluoromethylation and Difluoromethylation of Pyridines at C(3) Position

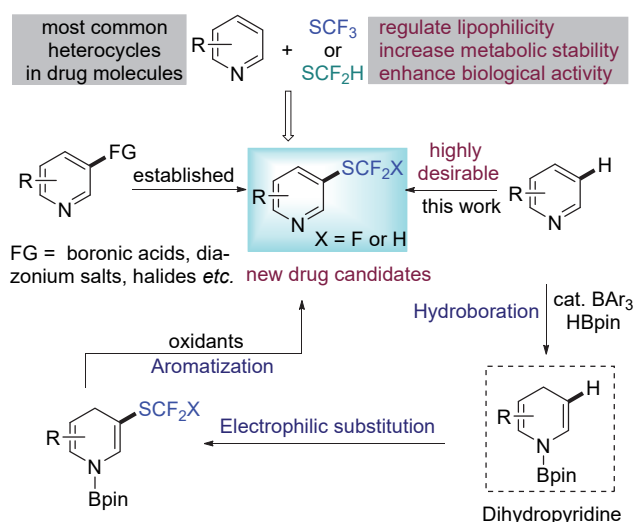
Chen, Feng Qing, Fengling*

(CAS Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

作为分子结构修饰的重要手段,向分子中引入氟原子或含氟基团可以显著改善母体分子原有的理化特性和生物活性^[1]。由于具有大的亲脂性和电负性等特性,三氟甲硫基(SCF₃)的引入可以提高药物的脂溶性、化学和代谢稳定性^[2]。二氟甲硫基(SCF₂H)中含有酸性氢,可以与酶等物质形成氢键,从而增加含二氟甲硫基药物与生物体的相互作用^[3]。近年来已经有多个含 SCF₃ 或 SCF₂H 基团的药物被批准上市。

吡啶作为一类常见的结构单元,广泛存在于药物分子中。在吡啶结构上进行改造修饰,可以快速得到新药前体。近年来,通过自由基介导的 C—H 键官能团化和磷盐介导的偶联反应制备氟烷基吡啶化合物取得重要进展^[4],但含三氟甲硫基或者二氟甲硫基吡啶化合物的合成仍缺乏有效方法。现有的合成方法大多依赖于吡啶底物上已有官能团(如卤素、硼酸和重氮等)的转化(Scheme 1)^[5]。吡啶 C—H 键官能团化反应是快速获取吡啶衍生物的理想方法^[6],但该策略并没有用于氟烷基硫基吡啶化合物的构建,另外在吡啶的特定位点选择性引入氟烷基硫基具有很大挑战。

南开大学化学学院王晓晨课题组^[7]一直致力于有机硼化学的研究,发展了一类硼催化的高效吡啶还原体系,该还原体系形成的二氢吡啶中间体可与亚胺、醛酮等碳亲电试剂反应,成功实现了吡啶 C(3)位的选择性烷基化反应。最近基于该研究策略,王晓晨课题组实现了在温和反应条件下,吡啶 C(3)位的高效选择性三氟甲硫基化和二氟甲硫基化反应。该反应通过如下一锅串联反应进行:有机硼氢试剂参与的吡啶还原氢硼化反应、二



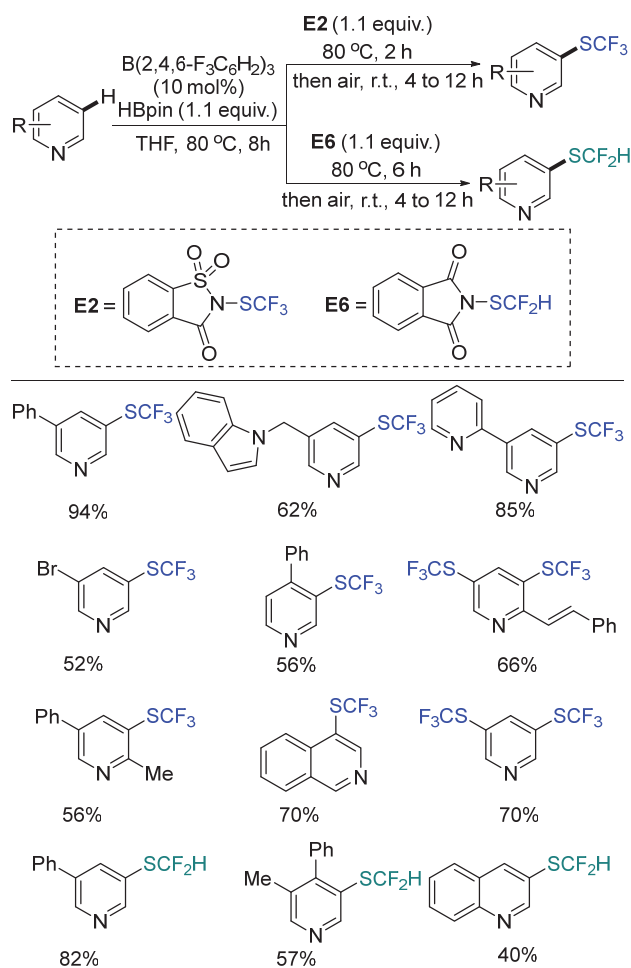
图式 1 合成氟烷基硫基吡啶的策略

Scheme 1 Strategy for synthesis of the tri- and difluoromethylthiolation of pyridines

氢吡啶的亲电氟烷基硫基化反应、氧化芳构化反应(Scheme 1)^[8]。

吡啶 C(3)位的选择性 C—H 键三氟甲硫基反应使用 *N*-三氟甲硫基糖精 **E2** 作为亲电三氟甲硫基化试剂和空气作为氧化剂(Scheme 2)。反应官能团兼容性好,适用于各种 C(5)-、C(4)-、C(2)-取代以及多取代的吡啶底物。当吡啶底物存在多个 C(3)位点时,适当的调整反应条件,也可以获得双三氟甲硫基吡啶分子。另外,当使用亲电二氟甲硫基试剂 **E6** 时,在类似的条件下可以实现吡啶的 C(3)位选择性二氟甲硫基反应(Scheme 2)。当降低催化剂三芳基硼的用量,该反应仍以优秀的产率得到

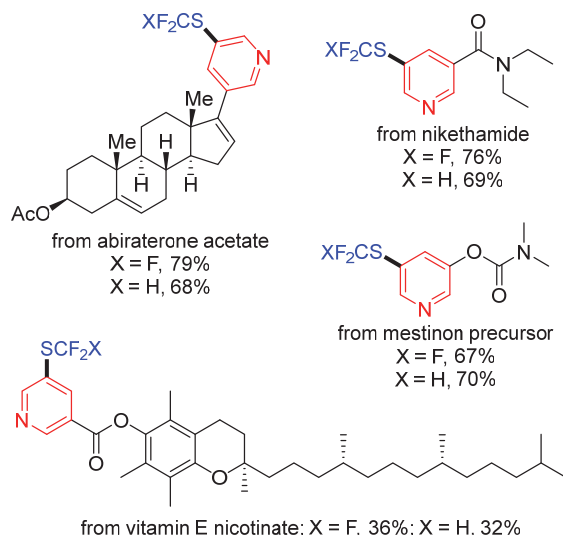
* Corresponding author. E-mail: flq@mail.sioc.ac.cn. Published online October 12, 2022.



图式 2 吡啶 C(3)位的三氟甲硫基化和二氟甲硫基化反应
Scheme 2 C(3)-selective tri- and difluoromethylthiolation of pyridines

克级量的三氟甲硫基吡啶化合物。值得指出的是：本反应得到的三氟甲硫基和二氟甲硫基吡啶还可以进一步被选择性氧化成具有重要合成应用价值的氟烷硫基亚砷和砷化合物。

为了进一步展现该反应的合成价值，王晓晨课题组利用该反应将三氟甲硫基(二氟甲硫基)直接高效地引入多种药物和生物活性复杂分子中。乙酸阿比特龙酯(abiraterone acetate, 用于治疗前列腺癌)、尼可刹米(nikethamide, 一种呼吸兴奋剂)、维生素 E 烟酸酯(vitamin E nicotinate, 一种维生素 E 补剂)以及溴吡斯的明前体(mestinson precursor, 用于治疗重症肌无力)等都可以该反应体系下直接转化为相应的三氟甲硫基化(二氟甲硫基化)衍生物(Scheme 3)。



图式 3 复杂药物分子的后期修饰
Scheme 3 Late-stage functionalization of drug molecules

总之，王晓晨课题组基于 1,4-二氢吡啶中间体 β 位强亲核性的性质，通过串联吡啶还原氢硼化、亲电氟烷硫基化和氧化芳构化过程成功地构建了一系列 C(3)位的三氟甲硫基和二氟甲硫基取代的吡啶化合物。该反应操作简单、底物普适性广，适用于各种复杂药物以及天然产物分子的结构修饰。该反应为吡啶类分子的精准转化提供了新方法，有望在新药发现中得到应用。

References

- [1] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822.
- [2] Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150.
- [3] Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797.
- [4] (a) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. *Nature* **2011**, *480*, 224.
(b) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411.
(c) Yang, B.; Yu, D.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2839.
- [5] (a) Wu, J.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2946.
(b) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227.
- [6] Murakami, K.; Orcid, S. Y.; Kaneda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302.
- [7] Liu, Z.; He, J.-H.; Zhang, M.; Shi, Z.-J.; Tang, H.; Zhou, X.-Y.; Tian, J.-J.; Wang, X.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4810.
- [8] Zhou, X.-Y.; Zhang, M.; Liu, Z.; He, J.-H.; Wang, X.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14463.

(Lu, Y.)