

二甲亚砜作为甲基化试剂在有机合成中的应用

田 钰^a 张 娟^a 高文超^a 常宏宏^{*,a,b}^(a) 太原理工大学生物医学工程学院 太原 030024)^(b) 山西天宏达安医药科技有限公司 山西晋中 030600)

摘要 在药物分子中引入甲基可改变其药代动力学特性与药理特性, 这种“神奇的甲基效应”使得甲基化成为有机合成与药物化学领域十分重要的一类反应。近年来, 过渡金属催化的偶联反应以及光或电促进的有机反应成为甲基化反应的新策略, 并相继开发了系列廉价易得、低毒高效、适用性广的甲基化试剂。其中, 二甲亚砜(DMSO)作为一种来源广泛、性能优良的溶剂与多功能反应试剂, 受到研究者们越来越多的关注。基于此, 聚焦交叉偶联反应与自由基反应, 系统阐述 DMSO/DMSO-*d*₆ 作为甲基化/三氘甲基化试剂在有机合成中的应用, 并探讨相关的反应机理、发展趋势以及合成过程所面临的挑战。

关键词 二甲亚砜(DMSO); 氘代二甲亚砜; 甲基化; 三氘甲基化; 自由基反应; 交叉偶联反应

Application of Dimethyl Sulfoxide as Methylating Reagent in Organic Synthesis

Tian, Yu^a Zhang, Juan^a Gao, Wenchao^a Chang, Honghong^{*,a,b}^(a) College of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024)^(b) Shanxi Tihondan Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Jinzhong, Shanxi 030600)

Abstract The introduction of methyl groups into drug molecules can change their pharmacokinetic and pharmacological properties. This “magical methyl effect” makes methylation a very important reaction in the field of organic synthesis and pharmaceutical chemistry. In recent years, the transition metal-catalyzed coupling reaction and the organic reaction promoted by light or electricity have become the new strategies for methylation reaction. A series of cheap, low toxicity, high efficiency and wide applicability of methylating reagents have been developed. Among them, dimethyl sulfoxide (DMSO), as a kind of solvent with wide sources, excellent performance and multi-functional reagent, has been paid more and more attention by researchers. Based on this, by focusing on the cross-coupling reaction and free radical reaction, the application of DMSO/DMSO-*d*₆ as methylation/trideuterium methylating reagent in organic synthesis is systematically described, and the relevant reaction mechanism, development trend and challenges in the synthesis process are discussed.

Keywords dimethyl sulfoxide (DMSO); DMSO-*d*₆; methylation; (trideuterium) methylation; radical-mediated reaction; cross-coupling reaction

甲基作为结构最简单的烷基, 在药物合成中发挥着非常重要的作用。在药物活性分子中引入甲基可显著改善其生物利用度与药理特性, 提高药效与代谢稳定性, 这种现象被称为“神奇的甲基效应”(图 1)^[1], 如辛伐他汀(Simvastatin)的甲基在空间上靠近代谢的主要位点, 阻碍了药物的代谢过程, 从而延长了半衰期^[2]。反之, 如果药物的半衰期较长, 从体内排泄的速度过慢, 无法按照预期的剂量进行给药, 则可以通过甲基化引入新的代谢位点, 从而降低半衰期, 依托考昔(Etoricoxib)是该

类甲基效应的典型代表之一^[3]。药物的甲基化也可对药物分子的溶解度和脱靶选择性产生影响^[4-5], 如 DP1 受体拮抗剂(Laropiprant)中甲基的引入使其溶解度增加, 提高了其脱靶选择性。此外, 药物结构中引入甲基会对结合亲和力产生有利影响, 如胆固醇酯转运蛋白抑制剂(CETP inhibitor)通过引入甲基, 使药物与靶标的结合亲和力增大, 进而活性增强^[6]。据统计, 2020 年最畅销的 200 种药物中, 约有 40% 含有 C—Me 单元^[7], 因此对甲基化策略的研究和开发受到了研究者的广泛关注^[8]。

* Corresponding author. E-mail: changhonghong@tyut.edu.cn

Received November 23, 2022; revised January 31, 2023; published online March 6, 2023.

Project supported by the Scientific and Technological Innovation Programs of Higher Education Institutions in Shanxi Province (No. 2021L081).

山西省高等学校科技创新项目基金(No. 2021L081)资助项目。

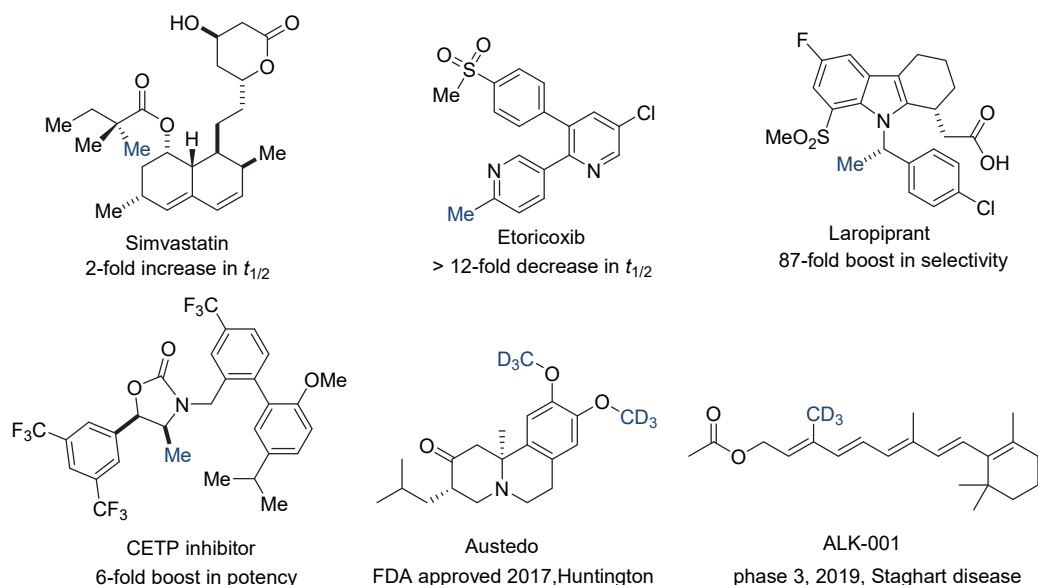


图1 药物结构中“神奇的甲基效应”
Figure 1 “Magic methyl effect” in the structure of drugs

在生物电子等排体中, 氘对氢的替换是最保守的, 对物理化学性质的影响较小, 但却可能使代谢调节过程发生显著的变化^[9]. 当甲基中的氢原子(H)替换为氘原子(D)时, 由于动力学同位素效应, C—D键比C—H键的键能更强, 因此用C—D键取代C—H键可使药物不易发生氧化代谢, 进而优化药物的体内吸收过程^[10]. 此外, 具有位点选择性的氘离子还可通过代谢分流降低毒性, 增加生物活性, 稳定立体异构体, 减少药物之间的相互作用^[11]. 2017年二氢茶碱(Austedo)被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为第一种氘化药物, 该药物通过氘化作用减慢了代谢速度, 进而降低了用量. 同时, 甲基还可通过氧化等反应途径实现进一步的衍生转化, 是有机合成中一类比较灵活的官能团^[12], 因此, 开发高效、温和、具有独特选择性的甲基化反应方法在有机合成, 特别是药物合成中具有重要意义.

随着药物化学和制药工业的快速发展, 对高效、稳健的甲基化方法的需求也日益迫切. 近年来, 针对甲基化反应的研究得到了长足发展. 从催化方式而言: 除了传统的钯、铑、铱和镍等贵金属催化剂外, 各种相对廉价的过渡金属也得到了开发利用, 甚至还发展了利用光催化、电催化和机械化学等方法实现甲基化的新策略^[13]. 从底物类型而言: 底物范围不断扩大, 从(杂)芳环^[14]到脂肪族化合物^[15]甚至一些大分子化合物, 均可凭借不同的催化方式和不同的甲基化试剂得以实现. 同时底物的普适性也得到了拓展, 各种给电子基团和吸电子基团均有较好的相容性. 从甲基化试剂而言: 传统经典的甲基化试剂仍被使用, 经过改进的新型甲基化试剂

也被不断开发出来. 碘甲烷、甲基格氏试剂、甲基硼酸、硫盐等常用的甲基化试剂(图2)具有价格昂贵、有毒有害、需配合使用强碱性添加剂等局限性^[16].

随着相关研究不断将二甲亚砜(DMSO)作为多功能合成试剂^[17-19], 其作为甲基化试剂^[20-21]的研究也受到越来越多的关注. DMSO本身具有毒性低、溶解能力强、相对稳定、廉价易得等优点, 其氘代试剂DMSO- d_6 也因具有极佳的溶解度、强吸水性的特点而成为重要的甲基化试剂^[22].

综上, 本综述将对以DMSO作为甲基源以及DMSO- d_6 作为三氘甲基源参与的有机合成反应进行系统总结, 拟分别从C-甲基化、N-甲基化、S-甲基化、O-甲基化等反应进行分类阐述, 并对每类反应的典型机理进行讨论.

1 以DMSO为甲基源的有机合成反应

以DMSO作为甲基源的有机合成反应最早可以追溯到1966年, Weiner等^[23]发现在氢化钠存在下, 喹啉、异喹啉、苯并异恶唑和吡啶等芳香族碳氢化合物很容易与DMSO发生甲基化反应. 随后, Torssell等^[24a]于1970年, Eberhardt等^[24b]于1988年详细描述了Fenton试剂与DMSO作用产生甲基自由基的过程(Scheme 1), 该自由基反应的链引发阶段是由亚铁离子与过氧化氢通过单电子氧化还原生成氢氧根离子和羟基自由基. 羟基自由基与DMSO发生反应得到的自由基中间体可以转化为甲基自由基. 甲基自由基与其他组分的反应还可以得到甲烷、乙烷等产物. 乙烷与甲烷的比率取决于甲基自

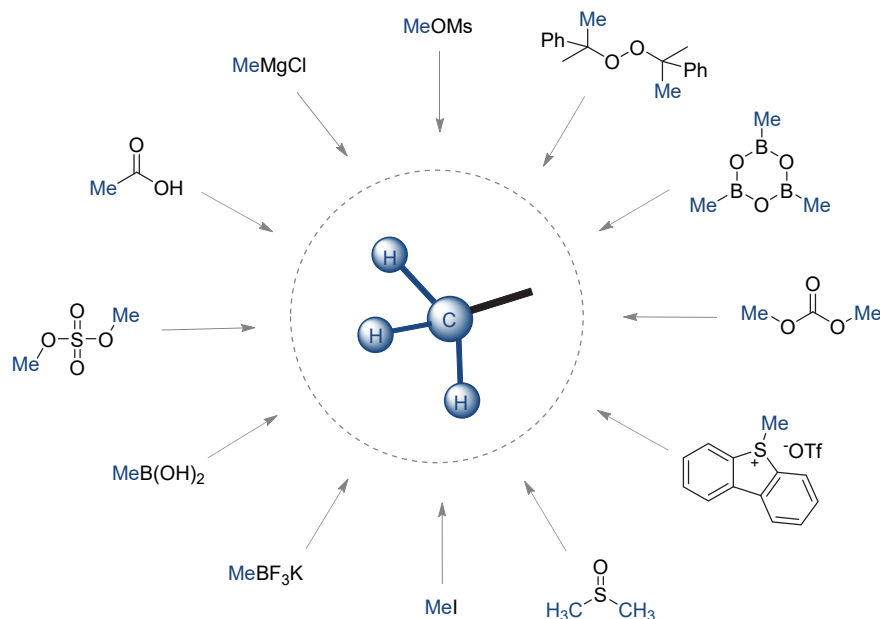
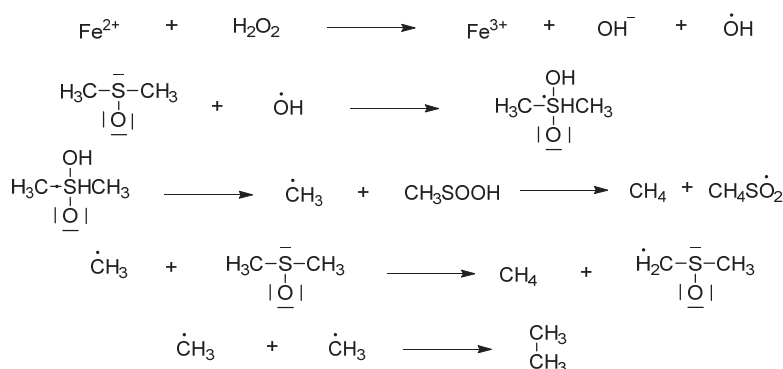


图2 甲基来源示意图
Figure 2 Source of methyl



图式1 Fenton试剂与DMSO作用产生甲基的过程
Scheme 1 Methyl formation process by Fenton reagent and DMSO

由基的稳态浓度, 该过程证明了 DMSO 可作为一种廉价易得的甲基自由基前体. 但是 20 世纪 90 年代到 21 世纪前十年, 该领域的研究基本处于停滞状态. 直到近年来, 以 DMSO 作为甲基源的研究才又逐渐开展起来.

1.1 C-甲基化反应

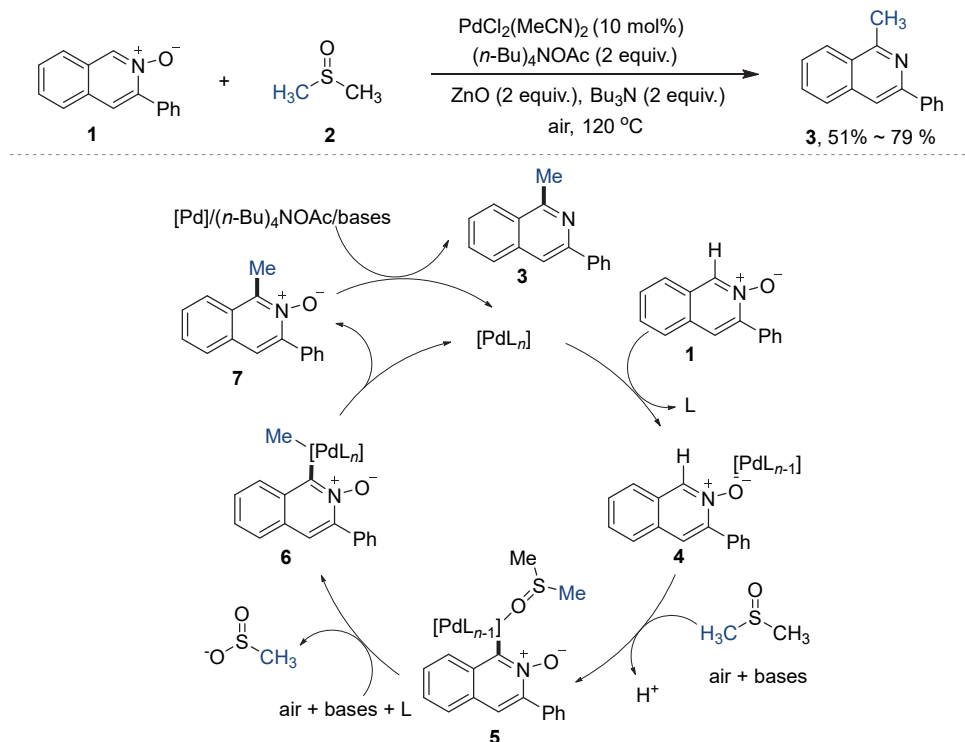
1.1.1 交叉偶联反应

2012 年邓辰亮课题组^[25]报道了一种以 DMSO 为甲基源的钯催化异喹啉氮氧化物的甲基化反应(Scheme 2), 在该研究中连有给电子基和吸电子基的异喹啉氮氧化物均得到了中等至良好产率的 1-甲基异喹啉衍生物(51%~79%), 且具有良好的官能团耐受性. 作者推测其机理为: $[\text{PdL}_n]$ 与异喹啉氮氧化物中的氧配位生成中间体 **4**, 然后在碱和空气的共同作用下瞬间触发 C—H 钯化反应生成中间体 **5**, 该中间体中的 C—S 键发生氧化裂解和甲基插入得到中间体 **6**, 随后中间体 **6** 发生还

原消除反应得到产物 **7**, 并再生活性催化剂 $[\text{PdL}_n]$, 最后产物 **7** 在 $[\text{PdL}_n]/\text{NOAc}/\text{碱}$ 的存在下得到目标产物 **3**. 作者称这项以 DMSO 为甲基源的异喹啉区域选择性甲基化研究是该领域首例报道.

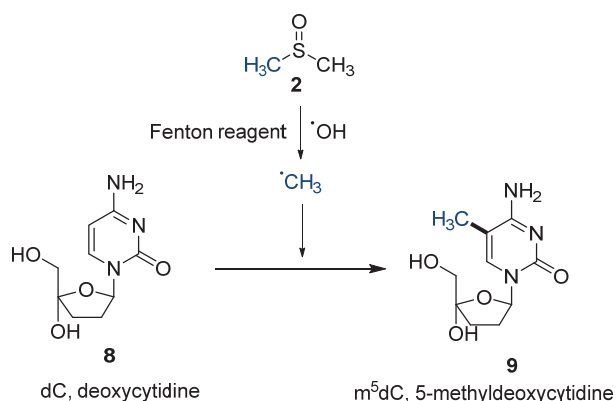
1.1.2 自由基反应

已有研究证明脱氧核糖核酸(DNA)甲基化严密控制着基因的表达, 在肿瘤发生过程中发挥着重要作用. DNA 出错且甲基化缺失是导致癌症的一个重要成因. 因此, DNA 甲基化异常也是癌症发生的一种警示标志, 肿瘤抑制基因启动子区往往会发生 DNA 高甲基化, DNA 甲基转移酶(DNMTs)的表达增加也属于有争议的 DNA 高甲基化机制^[26-27]. 2010 年 Kasai 等^[28]为了探索新的 DNA 高甲基化机制, 提出了一种胞嘧啶脱氧核苷酸 C(5)甲基化的方法(Scheme 3). 作者在体外生理条件下, 利用 Fenton 试剂使 DMSO 产生甲基自由基, 该自由基



图式 2 钯催化的异喹啉氮氧化物的甲基化反应

Scheme 2 Pd-catalyzed methylation of isoquinoline nitrogen oxides



图式 3 胞嘧啶脱氧核苷酸的 C(5)甲基化

Scheme 3 C(5) methylation of cytosine deoxynucleotide

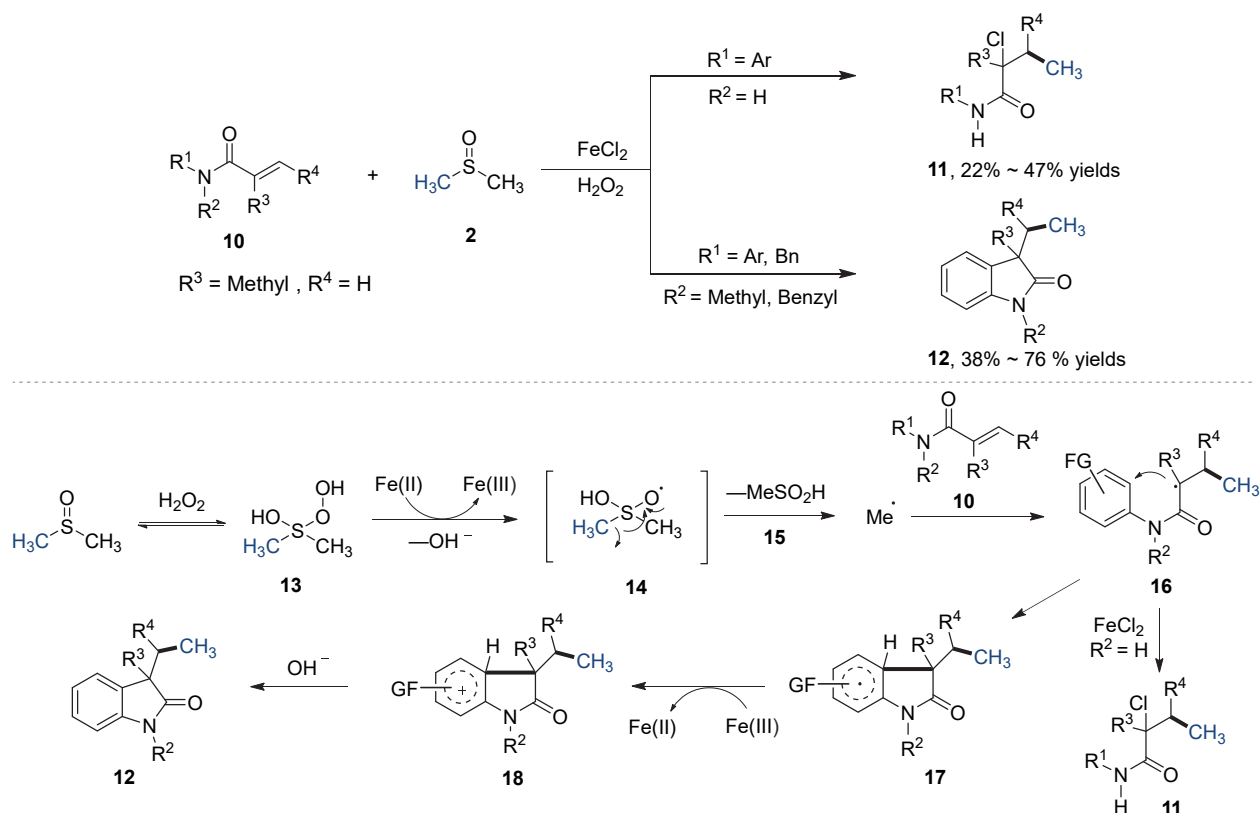
与 dC (8) 形成 m⁵dC (9). 经过与生物学数据比对, 进一步证明甲基自由基机制很可能就是致癌过程中 DNA 高甲基化的机制之一.

2017 年李泽江等^[29]以 DMSO 为甲基试剂, 氯化亚铁为催化剂和氯源, 过氧化氢为氧化剂, 成功完成了与 Fenton 反应条件相似的 *N*-芳基丙烯酰胺的自由基级联甲基化反应和 α -氯- β -甲基化反应 (Scheme 4). 研究发现, 由于构象限制, *N*-H 取代底物更倾向于发生 α -氯- β -甲基化反应得到氯代酰胺 11, 反应产率为 22%~47%; 而 *N*-甲基取代底物则得到了甲基化产物, 自由基 14 发生 β -裂解得到甲基自由基和甲基亚磺酸 15, 然后甲基自由

基与 *N*-芳基丙烯酰胺 10 的双键经自由基加成形成自由基活性物 16. 随后 16 可经历两条反应路径: 一是 16 经自由基环化形成 17, 17 再被铁(III)氧化生成中间体 18, 18 脱质子得最终甲基化产物 12. 二是在 *N*-H 取代的底物中, 16 从氯化亚铁中捕获一个氯原子而得到 α -氯- β -甲基化产物 11.

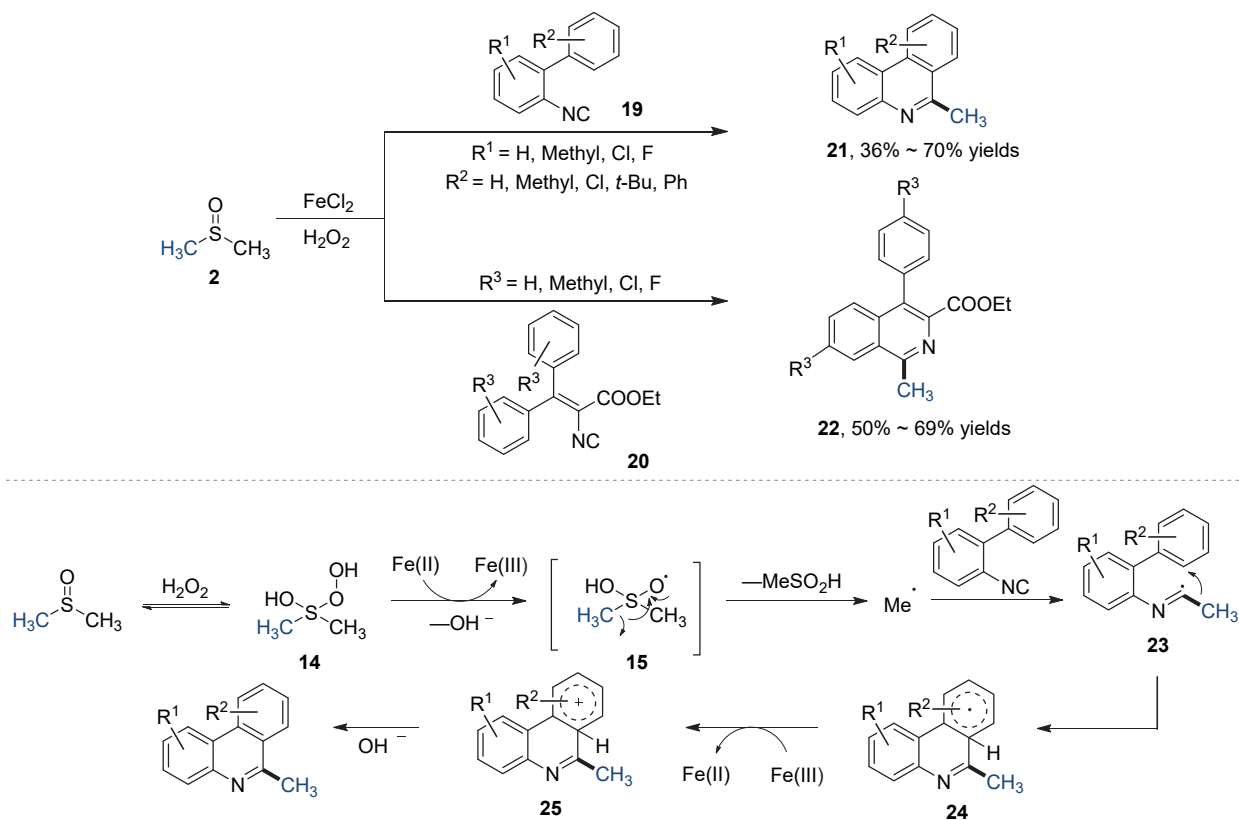
同年, 李泽江等^[30]在类似条件下对异氰化物的甲基化反应进行了研究, 研究表明 DMSO 可分别与两类不同的异氰化物 19、20 反应, 并以中等的收率(36%~70%)合成得到甲基化产物 21 和 22 (Scheme 5). 作者认为该反应可能的机制为: 首先 DMSO 与过氧化氢反应生成中间体 14, 随后在氯化亚铁的诱导下中间体 14 发生异裂反应生成自由基 15 和羟基离子, 接着自由基 15 发生 β 裂解得到甲基自由基, 然后甲基自由基进攻联苯异氰酸酯 19 得到自由基中间体 23, 23 再进一步经环合得中间体 24, 24 被铁氧化生成碳正离子 25, 最后碳正离子 25 脱去质子得到甲基化产物. 该甲基化反应简单, 操作性强, 可按比例放大到克级, 具有一定的实用性.

同样也是在 2017 年的一项工作中, 王磊课题组^[31]以硫酸亚铁为催化剂, 过氧化氢为氧化剂, 在白色发光二极管(LED)灯的照射下通过 *N*-芳烯酰胺 26 合成了吡啶酮 27 (Scheme 6). 在该反应中 Fe(II)催化过氧化氢分解生成羟基自由基, 同时生成 Fe(III), 然后在可见光照射下 Fe(III)和过氧化氢发生 Photo-Fenton 反应, 进而



图式 4 烯烃与二甲亚砆的甲基化或甲基氯化反应

Scheme 4 Methylation or methylchlorination of alkene with DMSO



图式 5 异氰化物与二甲亚砆的甲基化

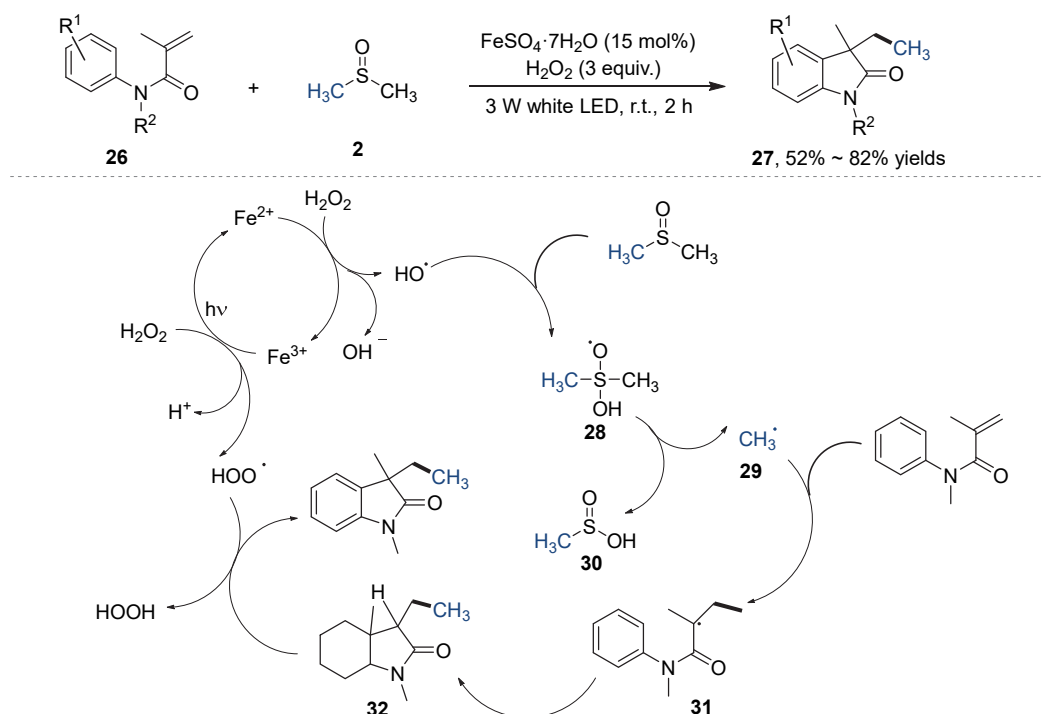
Scheme 5 Methylation of isocyanates and DMSO

产生过氧化氢自由基, 并再生 Fe(II) , 随后形成的羟基自由基与 DMSO 反应, 形成的中间体 **28** 脱去甲亚磺酸 **30** 得到甲基自由基 **29**, **29** 与丙烯酰胺反应形成一个新的自由基 **31**, **31** 经环化反应得自由基中间体 **32**, **32** 与过氧羟基发生单电子氧化反应以及芳构化反应生成吲哚啉酮。该反应产率为 52%~82%。与 *N*-芳基上连接供电子基团相比, 卤素和强吸电子取代基的产物收率更高。同时控制实验表明 DMSO 在反应中起到了甲基化试剂的作用。

2018 年 Glorius 等^[32]报道了光催化芳杂环的甲基化反应, 该研究利用原位生成的 Me_2SCI^- 参与光诱导还原过程, 同时选择铱作为光催化剂促进甲基自由基生成, 及 Minisci 加合物后续氧化所需的单电子转移过程 (Scheme 7)。该策略可以以中等至良好的收率广泛地应

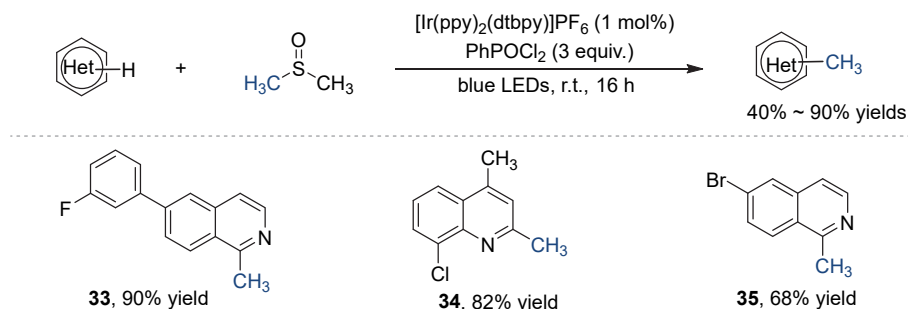
用于喹啉(**34**)和异喹啉(**33**、**38**)的甲基化反应。值得注意的是, 适度改变条件也可以实现芳杂环的硫甲基化反应。

同年李泽江等^[33]利用 DMSO 和叠氮三甲基硅烷 **36** 在以硫酸亚铁为催化剂, 过氧化氢为氧化剂的催化体系中, 在氮气气氛下发生叠氮甲基化 (Scheme 8), 在这种类似于 Fenton 反应的条件下, 以含有 *N*-芳基、*N*-烷基取代的苯乙烯 **38** 和丙烯酰胺 **37** 为原料均可得到相应的甲基化产物 **39**、**40**, 产率为 50%~87%。进一步研究发现, 这些叠氮甲基化反应能够以中等收率进行克级放大。该反应可能的机理为: 过氧化氢与 DMSO 反应生成中间体 **14**, **14** 经异裂反应得到羟基离子和自由基 **15**, 而 **15** 发生 β -裂解形成甲基自由基和副产物甲基亚磺酸, 然后甲基自由基加成到丙烯酰胺的双键上得到自由基 **41**,



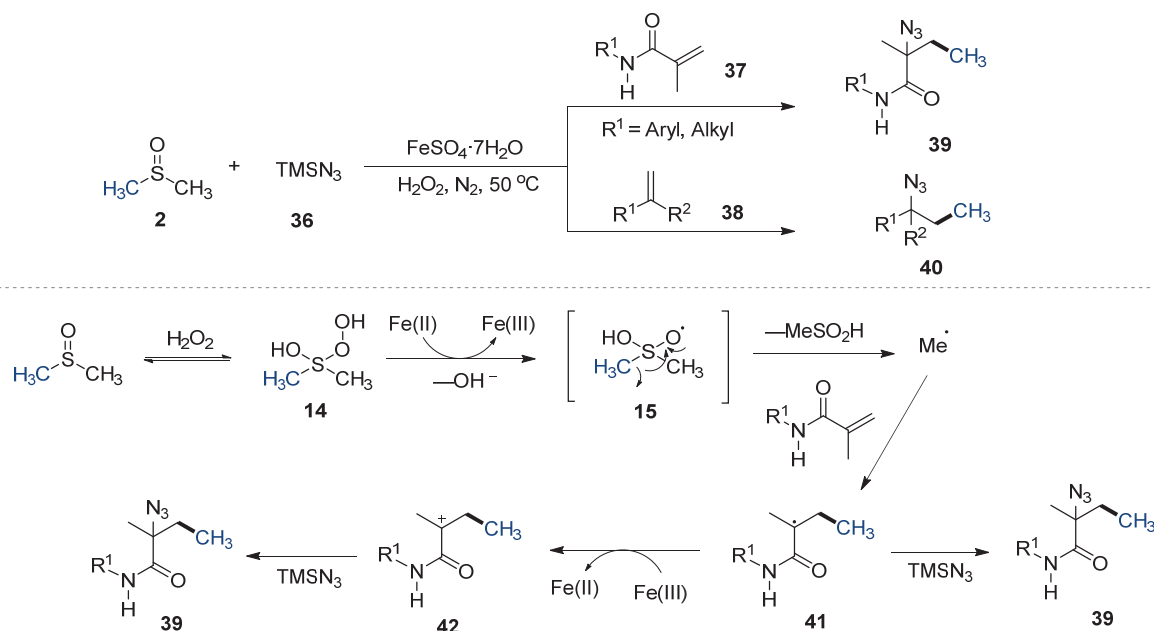
图式 6 可见光诱导和铁催化的 *N*-芳烯酰胺的甲基化

Scheme 6 Visible light induced and Fe-catalyzed methylation of *N*-aryl amide



图式 7 光催化芳杂环的甲基化

Scheme 7 Photocatalytic methylation of aromatic heterocycles



图式 8 铁介导活性烯烃、叠氮三甲基硅烷和二甲亚砜的叠氮甲基化

Scheme 8 Iron-mediated the azide methylation of active alkenes, trimethylazide silane and DMSO

最后 **41** 与叠氮三甲基硅烷 **36** 反应得到所需的产物 **39**. 中间体 **41** 可被 Fe(III) 氧化生成碳正离子 **42**, 叠氮三甲基硅烷 **36** 与 **42** 反应生成最终产物 **39**.

由于在 2018 年 Glorius 等^[32]提出的光催化芳杂环的甲基化策略中使用了昂贵的铱光催化剂, 故陈修文等^[34]于 2019 年开发了一种适用于 1,8-萘基嘧啶 **43** 的无需使用昂贵光催化剂的介导体系(Scheme 9). 以叔丁醇钠为碱, 1-苯乙醇为氢供体, DMSO 为甲基源, 在蓝色 LED 灯照射下, 可以 32%~76% 的收率得到甲基化产物. 反应过程中的甲基自由基是通过光诱导单电子转移过程生成的, 同时控制实验表明, 1-苯乙醇作为氢供体, 对 α -甲基化产物的形成起着至关重要的作用. 该反应是由苯乙醇去质子化形成的醇盐钠与 **43** 相互作用得到 **44**, 随后发生氢转移和质子化生成烯丙基胺 **45**, **45** 发生互变异构得到烯胺 **46**, DMSO- d_6 在光和叔丁醇钠存在下产生的甲基自由基与 **46** 作用, 形成的自由基加合物 **47** 再经单电子转移过程生成 **48**, **48** 通过脱氢芳构化转化为最终产物 **49**. 在该反应中, DMSO 既是溶剂又是甲基源, 为 2-甲基-1,8-萘基嘧啶 **49** 的合成提供了一种高度原子经济和环境友好的方法.

1.2 N-甲基化反应

含氮化合物的 N-甲基化是化工、医药、农药、高分子、染料等工业生产中最常用的反应之一^[35-38], 包括苯胺及其亚结构在内的 N-甲胺是药物分子的典型片段^[39-40]. 因此, 通过还原氨基化方法研究胺和硝基芳烃 N-甲基化备受关注^[25-26,41].

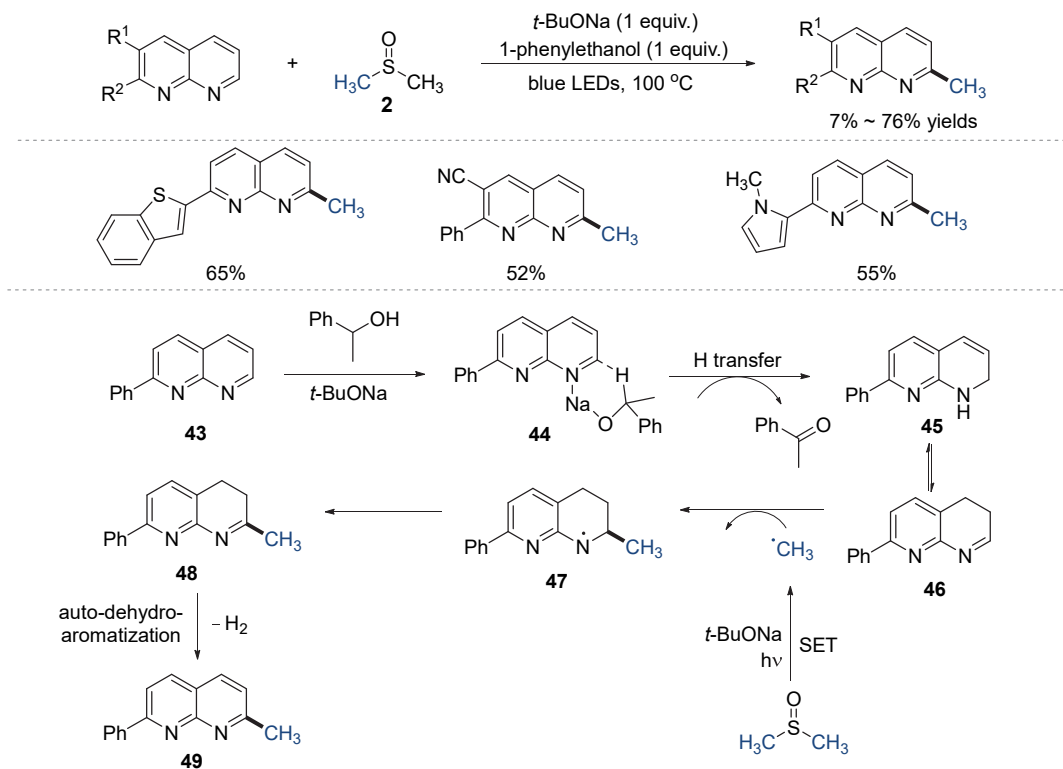
2014 年肖建良课题组^[42]在甲酸和三乙胺存在下, 以 DMSO 为甲基源, 以硫酸亚铁为催化剂, 实现了芳香硝基化合物 **50** 的甲基化反应(Scheme 10a). 在此反应中, **50** 可以在硫酸亚铁/甲酸还原条件下通过胺中间体直接转化为二甲基胺 **51**. 值得注意的是, 在无铁催化剂的反应条件下, 胺 **52** 也很容易发生 N-甲基化反应(Scheme 10b). 推测可能的反应机理为(Scheme 10c): 在酸性条件下, DMSO 通过质子化生成中间体 **54**, 然后脱水生成中间体 **56**; 或者在高温和酸性条件下, DMSO 与甲酸酐反应生成酰基化的中间体 **55**, **55** 经 Pummerer 重排生成中间体 **56**, 中间体 **56** 与胺反应生成中间体 **57**, 最后甲酸还原 **58** 得到甲基化的产物 **59**.

2014 年 Williams 课题组^[43]利用了肖建良报道的硫酸亚铁/甲酸/三乙胺催化体系, 并在此基础上实现了一种具有退热功效生物碱 galipinine (**61**) 的合成(Scheme 11). 该合成以 DMSO 为甲基源, 避免了传统合成方法需使用的甲醛和氰基硼氢化钠, 且收率可达 82%.

1.3 S-甲基化反应

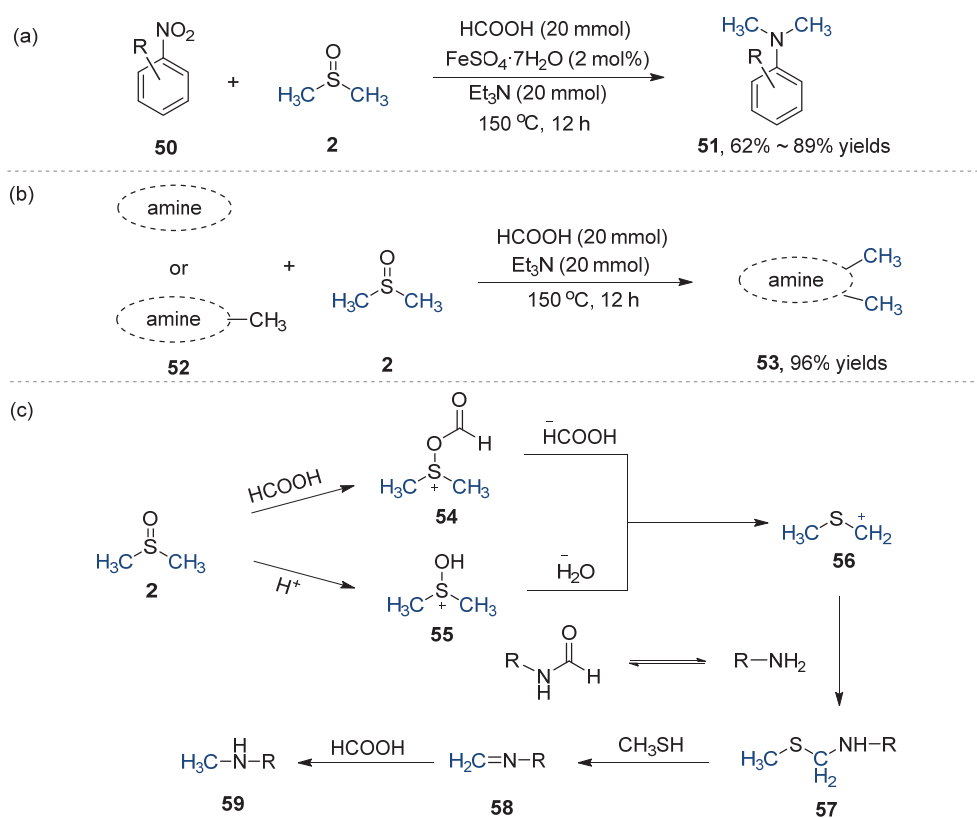
近年来, DMSO 已成为构建一些含硫有机分子材料的热门试剂^[44-46]. 从环境友好、成本效率和原子经济的角度来看, 使用 DMSO 作为碳源或硫源的策略已成为一种绿色、高效组装结构多样化产物的方法. 该部分内容主要以 DMSO 作为甲基试剂, 将甲基引入含硫化合物中, 区别于 DMSO 直接作为硫甲基源参与的反应, 关于后者的研究相对成熟, 而前者相关研究则较少.

2018 年王喜存等^[47]报道了在紫外光的作用下, 以



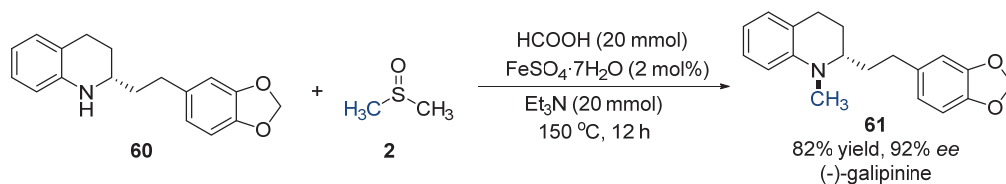
图式 9 光催化 1,8-萘基嘧啶的甲基化

Scheme 9 Photocatalytic methylation of 1,8-naphthylpyrimidine



图式 10 芳香硝基化合物的 N-甲基化反应

Scheme 10 N-methylation of aromatic nitro compounds



图式 11 生物碱 galipinine 的合成路线

Scheme 11 Synthesis route of the antipyretic alkaloid galipinine

二环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯(DBU)为碱,以 DMSO 为甲基源与喹啉-2-硫酮 **62** 反应合成喹啉-甲基硫化物 **63** (Scheme 12). 该法反应条件温和,环境友好,底物范围广泛,对多种含有吸电子、给电子基团的底物耐受性均较好,能够以较高的产率(82%~92%)得到喹啉-甲基硫化物 **63**. 对比实验表明,无紫外光的条件下没有甲基化产物生成. 作者推测可能的机理为: **64** 经过互变异构转化为硫代中间体 **65**, 氧气在紫外光的作用下产生过氧自由基,过氧自由基与中间体 **65** 相互作用形成羟基自由基和硫自由基 **66** (path a), 中间体 **66** 二聚生成二硫化物 **67**, **65** 也可被 DMSO 或氧气直接氧化生成 **67** (path b). 同时, DMSO 与羟基自由基作用形成中间体 **68**, **68** 经过 β -裂解得到甲基自由基 **69** 和 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{H}^-$. 最后, 甲

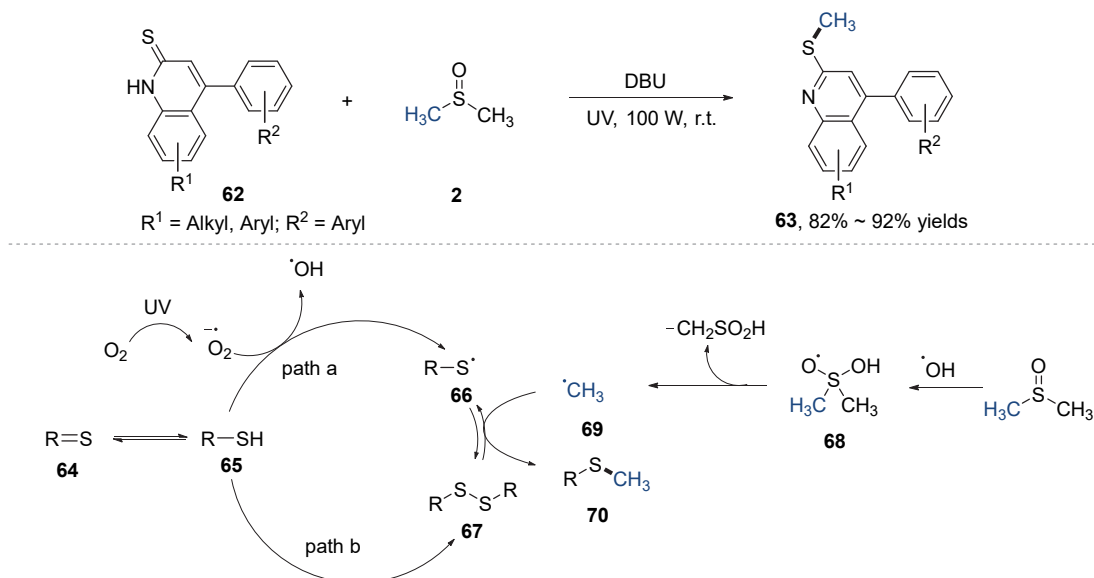
基自由基 **69** 直接与硫自由基 **66** 经偶联,或被中间体 **67** 自由基取代得到 **70**.

2 以 DMSO- d_6 为甲基源的有机合成反应

2.1 C-三氘甲基化反应

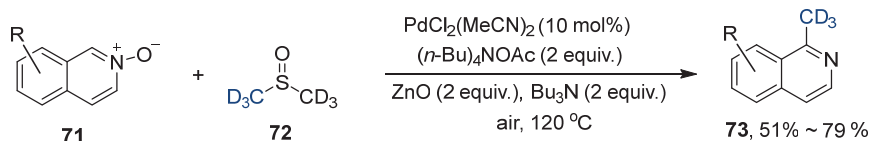
2.1.1 交叉偶联反应

2012 年邓辰亮^[25]发现在 $(n\text{-Bu})_4\text{NOAc}/\text{ZnO}/\text{Bu}_3\text{N}/\text{空气}$ 的体系中,钯催化可实现 C—H 三氘甲基化反应. 该反应以 DMSO- d_6 作为氘源,以异喹啉 N—O 化合物 **71** 中的 N—O 基团作为导向基,历经三氘甲基化和 N—O 裂解得到 3-苯基异喹啉-N-氧化物的三氘甲基化产物 **73** (Scheme 13). 该转化中 $(n\text{-Bu})_4\text{NOAc}$ 作为相转移催化剂,同时作为碱还原 N—O 键, $\text{ZnO}/\text{Bu}_3\text{N}$ 的作用也可以促进



图式 12 S-甲基化反应及机理

Scheme 12 S-Methylation reaction and mechanism



图式 13 钯催化异喹啉 N-氧化物的 C—H 三氘甲基化反应

Scheme 13 Pd-catalyzed C—H trideuteromethylation of isoquinoline N-oxide

N—O 键断裂(反应机理同 Scheme 2).

2.1.2 自由基反应

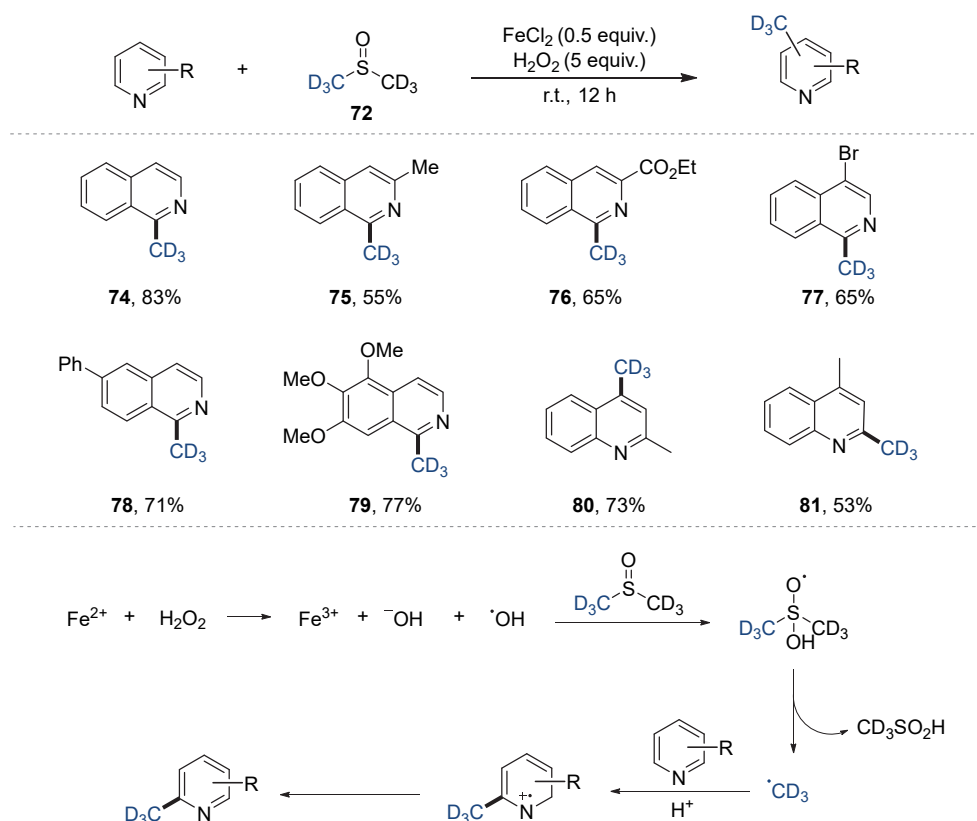
2016 年 Antonchick 等^[48]以 DMSO-*d*₆ 作为三氘甲基源, 实现了喹啉和异喹啉的三氘甲基化的反应(Scheme 14), 反应由 Fe(II)盐/过氧化氢体系引发. 该法的底物普适性较广, 可以容纳多种单取代的供电子基团和吸电子基团, 多个甲氧基取代的异喹啉以 77% 的较高收率得到 **79**, 且以 55%~83% 的收率得到三氘甲基化的天然产物及其衍生物 **74**~**78**. 喹啉选择性地地在 C(4)位发生反应, 以 73% 的收率生成 **80**, 而 C(2)位发生反应的收率只有 53%, 推测可能与空间位阻有关. 该法可能的反应机理为: DMSO-*d*₆ 在 Fe(II)盐与过氧化氢产生的羟基自由基的作用下, 分裂为三氘甲基自由基. 该自由基亲核攻击质子化芳烃环最缺电子的位置, 然后去质子化产生最终的三氘甲基化(异)喹啉.

作者还将(异)喹啉的三氘甲基化拓展到系列丙烯酰胺的级联三氘甲基化, 包括 *N*-芳基甲基丙烯酰胺 **82**、丙烯酰胺 **84** 和 *N*-(芳基磺酰)丙烯酰胺 **86** (Scheme 15). 研究表明该方法对于 *N*-芳基甲基丙烯酰胺、多种氮取代基及 α -羰基取代基均有良好的耐受性. 该部分研究与原反应的机理类似, 不同的是三氘甲基自由基会亲核进攻烯炔形成自由基中间体, 该中间体分别通过再芳构化、卤

化和芳基迁移得到相应的 **83**、**85**、**87** 三种产物.

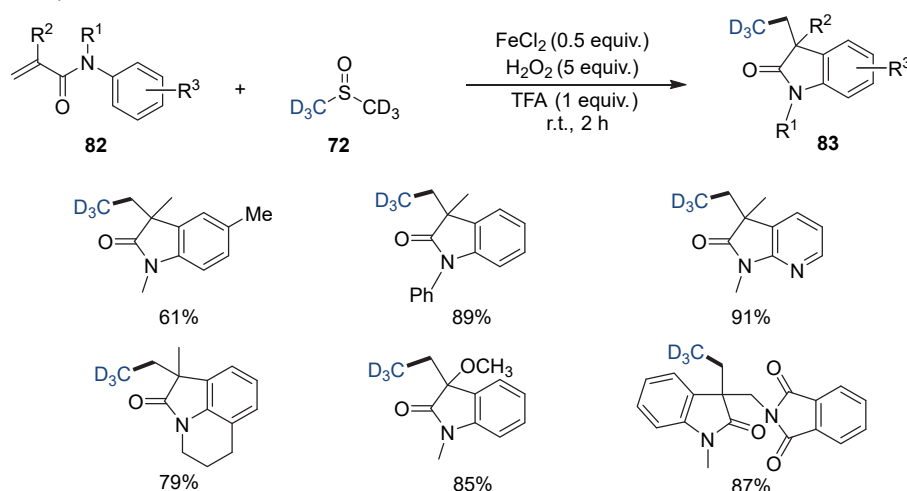
2017 年李泽江等^[30]在 Fenton 条件下, 利用 DMSO-*d*₆ 通过三氘甲基自由基构建了芳基异氰化物 **19** 或乙烯基异氰化物 **20** 的级联三氘甲基化/环化反应(Scheme 16). 与 Antonchick 不同的是, 该转化在可见光的催化下进行, 不需要三氟乙酸(TFA)参与. 光的确切作用在文献中未进行报道, 但根据以往的研究可以推测, 光有可能发挥了还原 Fe³⁺ 以及促进羟基自由基生成的双重作用. 通过对反应普适性研究表明, 除了氰基和硝基等强吸电子基团外, 其他连有供电子或吸电子取代基的底物均能以较高收率转化为目标产物. 由于反应过程中会产生氘化甲基亚硫酸, 因此在某些反应中需要加入碳酸钾消除副产物, 从而降低对反应收率的影响.

2018 年李泽江等^[33]报道了铁介导丙烯酰胺和苯乙烯的叠氮三氘甲基化反应, 该反应由 TMSN₃ 和 DMSO-*d*₆ 提供相应的叠氮基与三氘甲基(Scheme 17). 研究表明系列 *N*-芳基、*N*-苄基和 *N*-烷基丙烯酰胺均在高收率下进行了双官能团化. 对于苯乙烯体系还需加入 NH₂OSO₃H 以促进叠氮三氘甲基化. 该法的底物普适性较广, 可以容纳多种供电子基团和吸电子基团, 能够以中等至良好的收率 60%~95% 得到三氘甲基化的产物 **91**~**100**.

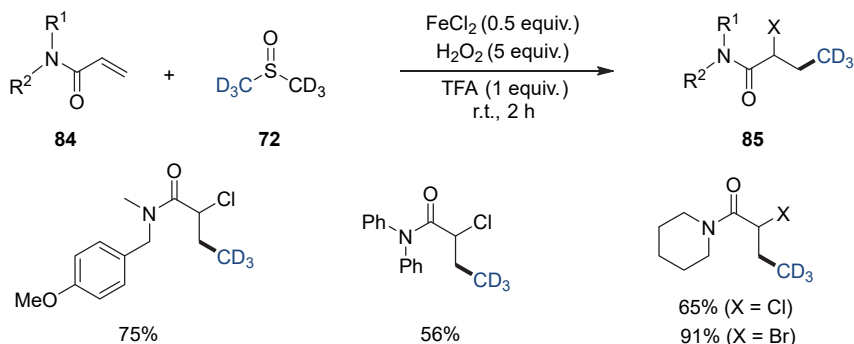
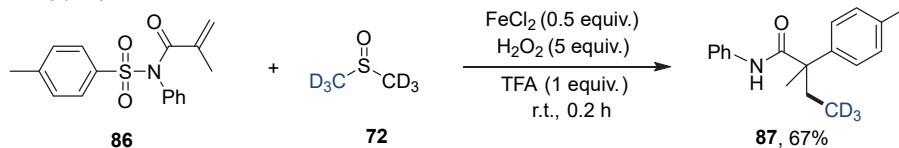


图式 14 (异)喹啉的 C—H 三氘甲基化反应
Scheme 14 C—H trideuterium methylation of (iso)quinoline

(a) Arylmethacrylamides

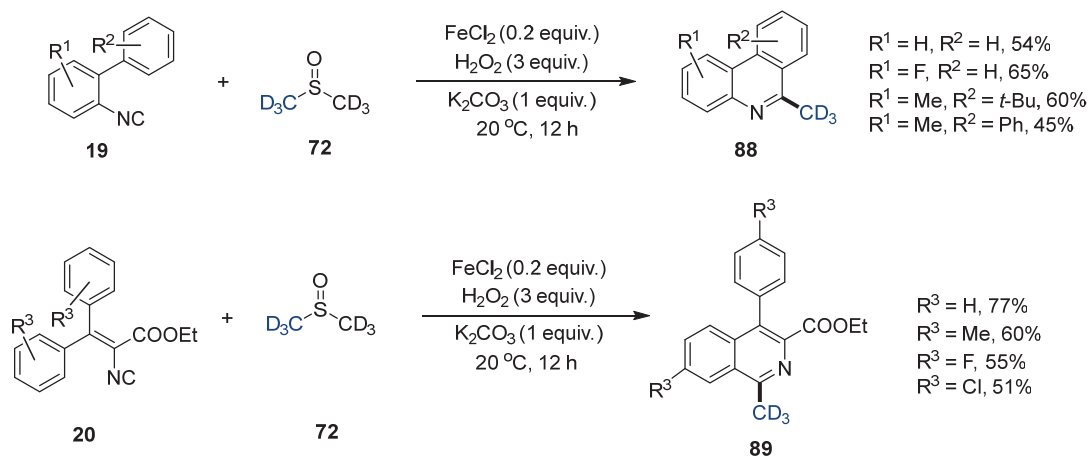


(b) Acrylamides

(c) *N*-(arylsulfonyl)acrylamide

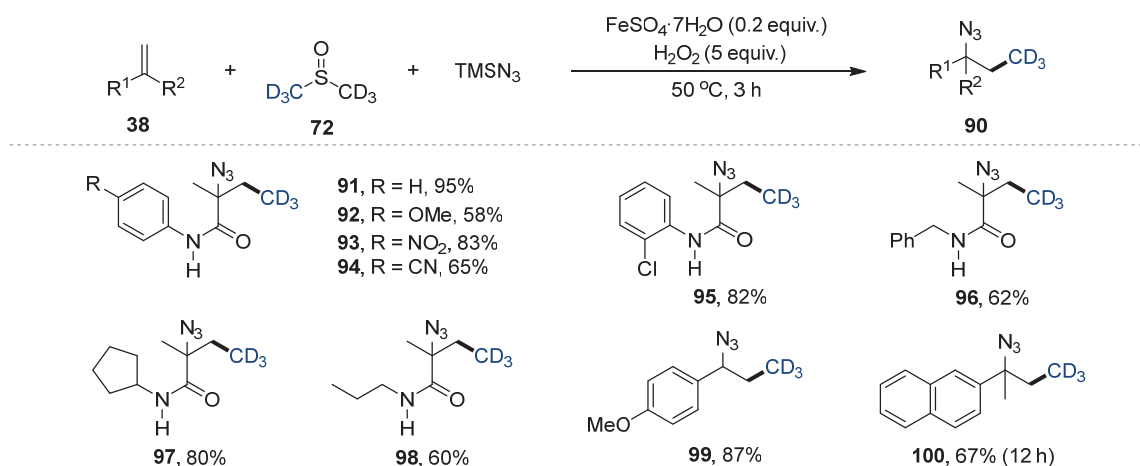
图式 15 丙烯酰胺的级联三氘甲基化

Scheme 15 Cascade trideuterium methylation of acrylamide



图式 16 铁介导的异氰化物的自由基级联三氘甲基化

Scheme 16 Fe-mediated radical cascade trideuteromethylation of isocyanides

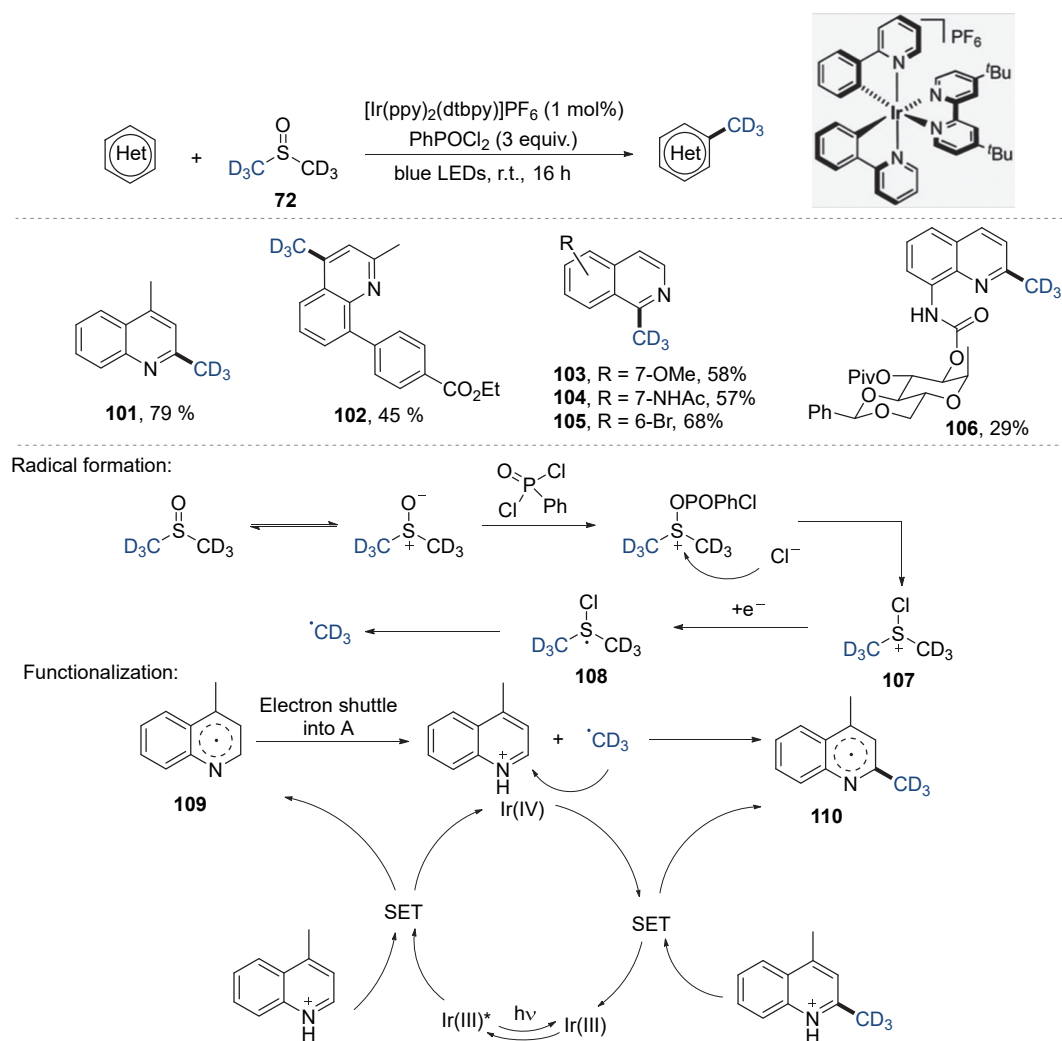


图式 17 铁介导的叠氮三氘甲基化反应

Scheme 17 Iron-mediated azidotrideuteriomethylation

2018 年 Glorius 等^[32]在可见光照射下、以 PhPOCl_2 为活化剂、采用 $\text{DMSO}-d_6$ 作为三氘甲基自由基前体, 利用铱(Ir)-光氧化还原催化, 实现了杂芳烃的 C—H 三氘

甲基化(Scheme 18). 该法可将系列(异)喹啉的 C(2)、C(4) 和 C(1)位成功进行三氘甲基化(**101~105**), 且可将含葡萄糖的喹啉衍生物实现三氘甲基化(**106**). 作者提出了



图式 18 铱-光氧化还原催化的异芳烃三氘甲基化反应

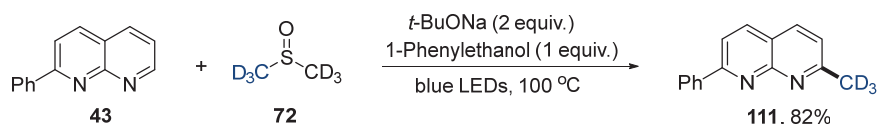
Scheme 18 Ir-photoredox-catalyzed trideuteromethylation of heteroarenes

一种氧化淬灭的反应机理: 激发态的 Ir(III)* 催化剂与反应物经单电子转移生成杂芳基自由基和 Ir(IV), 同时, DMSO- d_6 和 PhPOCl₂ 生成氯代二甲硫磺基 **107**, **107** 得到电子生成硫自由基 **108**, 而 **108** 的 C—S 均裂产生三氘甲基自由基, 该自由基亲核加成到质子化杂芳基最缺乏电子的位置, 形成的自由基阳离子脱质子后生成三氘甲基化杂芳基 **110**, 再经 Ir(IV) 氧化得到质子化的三氘甲基化产物, 同时再生 Ir(III) 催化剂, 进而完成催化循环。

2019 年陈修文等^[34]在无过渡金属催化剂的情况下, 以叔丁醇钠为碱, 苯乙醇为氢供体, DMSO- d_6 为溶剂, 在可见光照射下实现了 1,8-萘啉衍生物 **43** 的三氘甲基化(Scheme 19)。在该反应中, 杂芳基及吸电子、供电子取代基均具有较好的耐受性; 但是吡啶、吡啶、异喹啉和喹啉等杂环却不能得到目标产物。作者提出了两种可能的途径。根据对照实验的结果和相关文献报道^[49], 更倾向于其中的一种途径: 即由苯乙醇去质子化形成的醇盐钠与 **43** 相互作用后发生 Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer (MPVO) 型氢转移和质子化生成烯丙基胺,

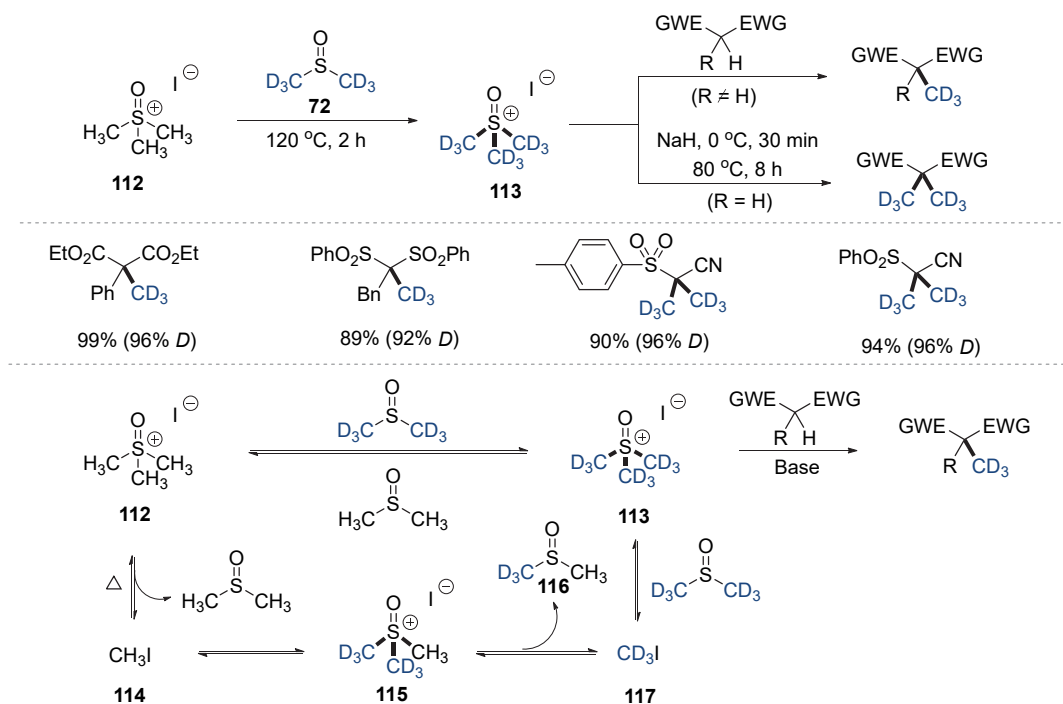
再发生互变异构得到烯胺, **72** 在光和叔丁醇钠存在下产生的三氘甲基自由基与烯胺作用, 形成的自由基加合物再经单电子转移过程、脱氢芳构化转化为最终产物 **111**(反应机理同 Scheme 9)。

2019 年陈晓蓓等^[50]通过 DMSO- d_6 和三甲基碘化亚砷(TMSOI) **112** 之间的复分解反应, 得到一种新的三氘甲基化试剂(TDMSOI) **113**, 进而再与亚甲基化合物反应生成单三氘甲基化产物 **114** 和双三氘甲基化产物 **115**。该研究中虽然最终作用的三氘甲基化试剂不是 DMSO- d_6 , 但其中的氘元素来源于 DMSO- d_6 。反应中新氘代试剂的原位制备和后续反应通过“一锅法”进行, 但缺点是氘化过程达不到 100%。为了克服复分解过程的内在可逆性, 必须使用大大过量的 DMSO- d_6 。该转化可能的机理为: 在高温条件下化合物 **112** 分解产生 DMSO 和碘甲烷 **114**, **114** 与 DMSO- d_6 反应形成二取代的三氘甲基碘化亚砷 **115**, **115** 经过第二次分解得到 **116** 和 **117**, **117** 与 DMSO- d_6 结合产生 **113**, **113** 与亚甲基化合物反应产生单/双三氘甲基化产物(Scheme 20)。



图式 19 光诱导 1,8-萘啉的 α -三氘甲基化反应

Scheme 19 Light-induced α -trideuteromethylation of 1,8-naphthyridines



图式 20 活性亚甲基与 DMSO- d_6 的三氘甲基化反应

Scheme 20 Trideuteromethylation of active methylenes with DMSO- d_6

2.2 *N*-三氘甲基化反应

2014年肖建良等^[42]以 DMSO 和甲酸为甲基源, 实现了多种胺的 *N*-甲基化(Scheme 21). 分别使用 DMSO/DCO₂H、DMSO-*d*₆/HCO₂H 和 DMSO-*d*₆/DCO₂H 三种组合可以实现选择性的 *N*-一氘甲基化、*N*-二氘甲基化和 *N*-三氘甲基化. 在三氘甲基化反应中, DMSO-*d*₆ 与氘代甲酸反应得到硫代氘化甲基化中间体, 随后经过胺捕获、CD₃SH 消除、还原得到 *N*-三氘甲基化胺产物(反应机理同 Scheme 10).

2.3 *O*-三氘甲基化反应

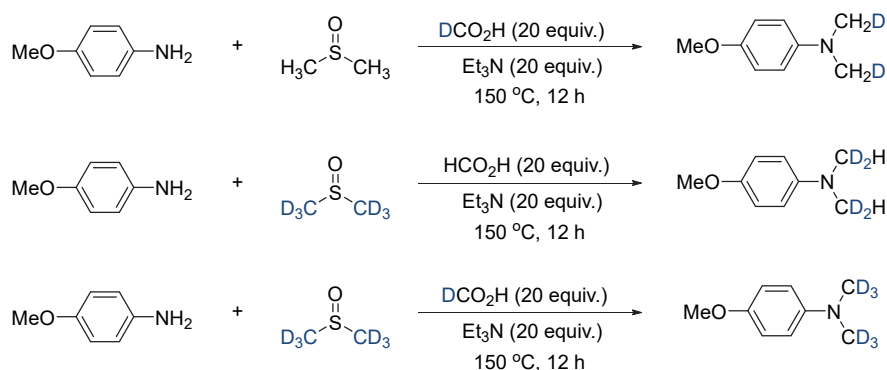
2019年 Coote 等^[51]报道了 4-硝基苯甲酸 **120** 的亲电 *O*-三氘甲基化反应, 使用在空气中稳定的 TEMPO-CD₃ (TEMPO: 四甲基哌啶氧化物) (**119**)作为间接的三氘甲基源(Scheme 22), 而 **119** 中的三氘甲基源来源于 DMSO-*d*₆, 以 DMSO-*d*₆ 和 TEMPO (**118**)为原料, 通过 Fenton 化学法制备 TEMPO-CD₃ (**119**). 该反应由 **119** 的

单电子电化学氧化引发, 生成自由基阳离子三氘甲基化剂 **122**, 随后羧基阴离子与 **122** 发生 S_N2 反应生成三氘甲基酯 **123** 并释放 TEMPO.

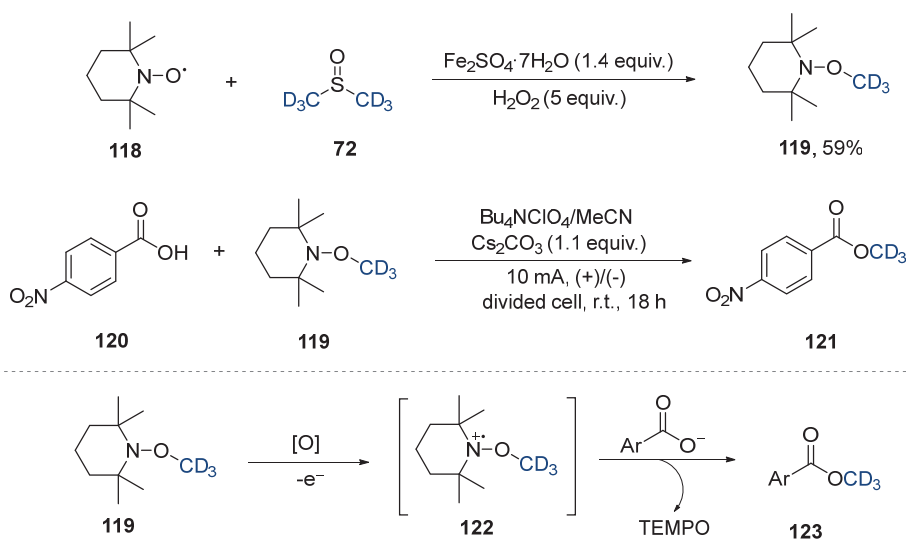
3 结论和展望

甲基作为一类最简单的官能团, 不仅可以进一步衍生转化为系列重要的有机中间体, 如酮、腈、酰胺、酯和羧酸等, 而且由于“神奇的甲基效应”赋予药物新的功效. 近年来, 众多甲基化反应不断涌现, 大批甲基化试剂得以开发. 相比常用碘甲烷与有机金属类甲基化试剂, DMSO 作为性能优良的常用溶剂与多功能试剂, 具有安全可靠、价廉易得和易于操作等优势. 同时以 DMSO-*d*₆ 作为甲基源可以方便快捷的直接引入三氘甲基, 为氘代药物分子的发现提供了快速可靠的方法.

本综述以 DMSO 与 DMSO-*d*₆ 作为甲基来源, 从 C-CH₃/CD₃、*N*-CH₃/CD₃、*O*-CD₃ 和 *S*-CH₃ 等键的构建出



图式 21 多种胺的 *N*-三氘甲基化
Scheme 21 *N*-trideuteromethylation of various amines



图式 22 4-硝基苯甲酸的亲电 *O*-三氘甲基化反应
Scheme 22 Electrophilic *O*-trideuteriomethylation of 4-nitrobenzoic acid

发, 对所发展的甲基化反应进行了阐述. 目前, 大多数甲基化反应均是基于甲基自由基途径实现的转化, 而甲基自由基的产生则从需要化学计量氧化剂的使用发展为更高效、环保的光促氧化还原策略. 同时, 相较于 C-甲基化反应的研究, N-甲基化、O-甲基化和 S-甲基化反应研究相对较少. 对于杂原子的(三氘)甲基化, 最大的挑战在于当分子中同时包含多个亲核反应位点, 会导致单/双/三甲基取代混合物的生成.

随着高效、绿色甲基化反应的不断探索, 以 DMSO 作为甲基化试剂的发展也将得到进一步挖掘, 目前该领域研究还比较局限, 未来条件温和、环境友好和高效实用的(三氘)甲基化策略仍有待进一步研究和开发. 作者期望: (1)发展可以快速实现高选择性 C—H(三氘)甲基化的新导向基团与新策略; (2)实现区域发散和远端 C—H(三氘)甲基化; (3)开发高效的 C(sp)³—H 的甲基化反应新方法, 并可实现其手性控制; (4)挖掘 DMSO 的新性能, 使其可以通过多种途径实现有机分子的甲基化反应. 上述研究将会促进药物的可预测性后期功能化, 提高官能团兼容性, 有利于进一步推进药物开发与后续工业应用.

References

- [1] Barreiro, E. J.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5215.
- [2] (a) Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensens, O.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Liesch, J.; Springer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 3957.
(b) Hoffman, W. F.; Alberts, A. W.; Anderson, P. S.; Chen, J. S.; Smith, R. L.; Willardt, A. K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 849.
- [3] Friesen, R. W.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Charleson, S.; Deschane, D.; Dub, D.; Ethier, D.; Fortin, R.; Gauthier, J. Y.; Girard, Y.; Gordon, R.; Greig, G. M.; Riendeau, D.; Savoie, C.; Wang, Z.; Wong, E.; Visco, D.; Xu, L. J.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2777.
- [4] Ginnings, P. M.; Baum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1111.
- [5] (a) Li, L.; Beaulieu, C.; Carriere, M. C.; Denis, D.; Greig, G.; Guay, G.; O'Neill, G.; Zamboni, R.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7462.
(b) Zhang, L.; Brodney, M. A.; Candler, J.; Doran, A. C.; Duplantier, A. J.; Efremov, I. V.; Evrard, E.; Kraus, K.; Ganong, A. H.; Haas, J. A.; Hanks, A. N.; Jenza, K.; Lazzaro, J. T.; Maklad, N.; McCarthy, S. A.; Qian, W.; Rogers, B. N.; Rottas, M. D.; Schmidt, C. J.; Siuciak, J. A.; Tingley, F. D.; Zhang, A. Q. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1724.
- [6] Smith, C. J.; Ali, A.; Hammond, M. L.; Li, H.; Lu, Z.; Napolitano, J.; Taylor, G. E.; Thompson, C. F.; Anderson, M. S.; Chen, Y.; Eveland, S. S.; Guo, Q.; Hyland, S. A.; Milot, D. P.; Sparrow, C. P.; Wright, S. D.; Cumiskey, A. M.; Latham, M.; Peterson, L. B.; Rosa, R.; Pivnichny, J. V.; Tong, X.; Xu, S. S.; Sinclair, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4880.
- [7] McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348.
- [8] Schenherr, H.; Cernak, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12256.
- [9] (a) Katsnelson, A. *Nat. Med.* **2013**, *19*, 656.
(b) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 219.
- [10] Hearn, B. R.; Fontaine, S. D.; Pfaff, S. J.; Schneider, E. L.; Henise, J.; Ashley, G. W.; Santi, D. V. *J. Controlled Release* **2018**, *278*, 74.
- [11] Pirali, T.; Serafini, M.; Cargini, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
- [12] Du, J. B.; Chen, Y. G.; Zuo, Z. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3646 (in Chinese).
(杜建波, 陈跃刚, 左智伟, 有机化学, **2020**, *40*, 3646.)
- [13] Agrawal, I.; Prakash, G.; Al-Thabaiti, S. A.; Mokhtar, M.; Maiti, D. *Catalysts* **2022**, *12*, 510.
- [14] Aynedinova, D.; Callens, M. C.; Hicks, H. B.; Poh, C. Y. X.; Shennan, B. D. A.; Boyd, A. M.; Lim, Z. H.; Leitch, J. A.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5517.
- [15] Olivo, G.; Bietti, M. *Chem* **2021**, *7*, 1405.
- [16] Aynedinova, D.; Callens, M. C.; Hicks, H. B.; Shennan, B. D.; Boyd, A. M.; Lim, Z. H.; Leitch, J. A.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5517.
- [17] (a) Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169.
(b) Ahmad, A. R.; Mehta, L. K.; Parrick, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12899.
(c) Basak, A.; Nayak, M. K.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4883.
(d) Shieh, W. C.; Dell, S.; Repic, O. *Org. Lett.* **2001**, *26*, 4279.
- [18] Nicolaou, K. C.; Hale, C. R.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185.
- [19] Wu, X. F.; Natte, K. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 336.
- [20] Sorok, I.; Bhole, Y.; Livingston, A. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 162.
- [21] Tashrif, Z.; Khanaposhani, M. M.; Larijani, B.; Mahdavi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 65.
- [22] Martin, D.; Weise, A.; Niclas, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 318.
- [23] Russell, G. A.; Weiner, S. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 248.
- [24] (a) Bertilsson, B. M.; Gustafsson, B.; Kuhn, I.; Torssell, K.; Shimizu, A. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3590.
(b) Eberhardt, M. K.; Colina, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1071.
- [25] Yao, B.; Song, R. J.; Liu, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H.; Wang, M. K.; Tang, R. Y.; Zhang, X. G.; Deng, C. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1890.
- [26] Benbrahim-Tallaa, L.; Waterland, R. A.; Dill, A. L.; Webber, M. M.; Waalkes, M. P. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 1454.
- [27] Robertson, K. D.; Uzvolgyi, E.; Liang, G.; Talmadge, C.; Sumegi, J.; Gonzales, F. A.; Jones, P. A. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 2291.
- [28] Kawai, K.; Li, Y. S.; Song, M. F.; Kasai, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 260.
- [29] Li, Z.; Cui, X.; Niu, L.; Ren, Y.; Bian, M.; Yang, X.; Yang, B.; Yan, Q.; Zhao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 246.
- [30] Zhang, R.; Shi, X.; Yan, Q.; Wang, Z.; Yu, H.; Wang, X.; Qi, J.; Jiang, M.; Li, Z. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 38830.
- [31] Xie, Z.; Li, P.; Hu, Y.; Xu, N.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4205.
- [32] Garza-Sanchez, R. A.; Patra, T.; Tlahuext-Aca, A.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 10064.
- [33] Zhang, R.; Yu, H. F.; Li, Z. J.; Yan, Q. Q.; Li, P.; Wu, J. L.; Qi, J.; Jiang, M. L.; Sun, L. X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1384.
- [34] Jiang, S.; Yang, Z.; Guo, Z.; Li, Y.; Chen, L.; Zhu, Z.; Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7416.
- [35] Murugesan, K.; Senthamarai, T.; Chandrashekar, V. G.; Natte, K.; Kamer, P. C. J.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6273.
- [36] Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9583.
- [37] Ruscoe, R. E.; Ramsden, J. I.; Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Eng.* **2020**, *30*, 60.
- [38] Wang, H.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1051.
- [39] Chatterjee, J.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1331.
- [40] Sarki, N.; Goyal, V.; Tyagi, N. K.; Puttaswamy, N.; Arani, A.; Ray, A.; Natte, K. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 1722.
- [41] Saad, M. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 1695.
- [42] Jiang, X.; Wang, C.; Wei, Y. W.; Xue, D.; Liu, Z.; Xiao, J. L. *Chem.*

- Eur. J.* **2014**, *20*, 58.
- [43] Atkinson, B. N.; Williams, J. M. J. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1860.
- [44] (a) Hu, L.; Wang, D. D.; Chen, X.; Yu, L.; Yu, Y. Q.; Tan, Z.; Zhu, G. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5674.
(b) Li, X. M.; Wang, X.; Li, Y. D.; Xiao, J. X.; Du, Y. F. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4471.
- [45] Li, X. M.; Zhang, B. B.; Zhang, J. G.; Wang, X.; Zhang, D. K.; Du, Y.; Zhao, K. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1211.
- [46] Jones-Mensah, E.; Karki, M.; Magolan, J. *Synthesis* **2016**, *10*, 1421.
- [47] Wang, T. L.; Liu, X. J.; Zhang, X.; Cao, B. Q.; Quan, Z.; Wang, X. C. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4426.
- [48] Caporaso, R.; Manna, S.; Zinken, S.; Kochnev, A. R.; Lukyanenko, E. R.; Kurkin, A. V.; Antonchick, A. P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12486.
- [49] Xiong, B.; Zhang, S.; Jiang, H.; Zhang, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 724.
- [50] Shen, Z. Y.; Zhang, S. L.; Geng, H. H.; Wang, J. R.; Zhang, X. Y.; Zhou, A. Q.; Yao, C.; Wang, W.; Chen, X. B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 448.
- [51] Norcott, P. L.; Hammill, C. L.; Noble, B. B.; Robertson, J. C.; Olding, A.; Bissember, A. C.; Coote, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15450.

(Lu, Y.)