

甘氨酸衍生物 $C(sp^3)$ –H 官能团化反应在喹啉类化合物合成中的应用

张元*, 王树涛

兰州大学化学化工学院, 兰州 730000

摘要: $C(sp^3)$ –H键官能团化反应被认为是构建C–C键的最直接和高效的合成方法。近年来, 通过甘氨酸衍生物 $C(sp^3)$ –H官能团化反应来合成喹啉类化合物的研究逐渐引起研究者的广泛关注。本文简要介绍了甘氨酸衍生物 $C(sp^3)$ –H官能团化反应研究现状, 并总结了不同催化体系下此类反应在喹啉衍生物合成中的应用, 目的在于通过对前沿科研内容的介绍, 开拓大学生的知识视野, 激发他们对于科学探索的兴趣。

关键词: $C(sp^3)$ –H键官能团化; 甘氨酸衍生物; 喹啉

中图分类号: G64; O6

Synthesis of Substituted Quinolines via $C(sp^3)$ –H Functionalization of Glycine Derivatives

Yuan Zhang *, Shutao Wang

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, P. R. China.

Abstract: The direct oxidative $C(sp^3)$ –H functionalization reaction has long been considered as one of the most efficient and straightforward synthetic protocol for the construction of C–C bonds. Recently, the synthesis of substituted quinolines via $C(sp^3)$ –H functionalization of glycine derivatives has gained widespread attention from the chemists. Recent progresses on the $C(sp^3)$ –H functionalization of glycine derivatives and their applications in the synthesis of substituted quinolines are described in this paper. The aims are to broaden students' vision and stimulate their interest in scientific research through the introduction of innovative scientific research.

Key Words: $C(sp^3)$ –H functionalization; Glycine derivatives; Quinolines

芳香族化合物的亲电取代反应是本科有机化学教材中重点讲述的内容之一^[1], 该反应从形式上可视为芳环上的活泼氢被亲电试剂所取代而发生的 C–H 键官能团化(或 C–H 键活化)反应。C–H 键直接官能团化反应一直是近年来的研究热点, 但是由于受教科书的篇幅及学时所限, 本科教学中未对 C–H 键官能团化反应作进一步探讨。基于这一考虑, 本文在本科知识点芳香族化合物亲电取代反应的基础上进一步拓展, 介绍 C–H 键官能团化反应的相关前沿研究工作。

$C(sp^3)$ –H 键是有机化合物中最常见的结构单元, 因此, 通过 $C(sp^3)$ –H 键官能团化反应从简单、易得的原材料出发来高效地制备复杂、多样的化合物一直是有机化学家孜孜追求的目标^[2–4]。喹

啉及其衍生物在医药、印染、农业等行业中有着广泛的应用。故而,对于简单高效的喹啉类化合物合成方法的研究与开发具有重要的意义。近年来,通过甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应来合成喹啉类化合物的研究逐渐引起研究者的广泛关注并取得较大进展。

本文简要介绍了甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应的研究现状、反应机理,并讨论了不同催化体系下甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应在喹啉类化合物合成中的应用,目的在于通过延伸本科教学内容,进一步介绍前沿科研工作,开拓大学生的知识视野,激发他们对于科学探索的兴趣。

1 甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应简介

$C(sp^3)-H$ 的氧化官能团化反应被认为是一种最为直接和高效的构建 $C-C$ 键的合成方法^[2-4]。与传统构建 $C-C$ 键的偶联反应相比,这种新反应避免了繁琐的预官能团化和去官能团化过程,大大减少了反应步骤,具有很好的原子经济性。甘氨酸衍生物是一种廉价易得的化合物。2008 年,李朝军^[5,6]课题组开创性地实现了甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应,自此之后,甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 键的直接氧化官能团化反应得到了化学家们的广泛关注,并取得较大进展。如图 1 所示,一般而言,这类反应的关键中间体被认为是活化亚胺,其可被不同的亲核试剂捕获,生成一系列 α 取代的 α -氨基酸衍生物(Path a)^[5-11]。此外,该亚胺中间体也可以与烯烃发生 Povarov 环化反应(Path b),这种方法为喹啉衍生物^[12-30]的快速合成提供了便利。此反应的过程涉及到形式上的甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 和芳环 $C(sp^2)-H$ 官能团化反应。

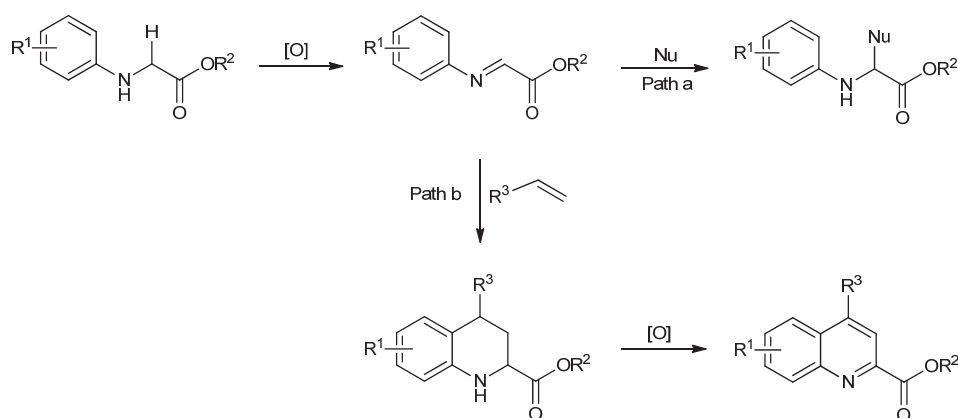


图 1 甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应机理

以下我们按照不同氧化体系,对近几年甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应在取代喹啉化合物合成中的应用进展进行系统的总结。

2 甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应在取代喹啉化合物合成中的应用

2.1 以化学计量的氧化性试剂为氧化剂

2011 年 Mancheño 课题组^[12,13]报道了第一例氧化脱氢 Povarov 环化/芳构化串联反应。他们以 $FeCl_3$ 作为路易斯酸催化剂,以两摩尔数的 2,2,6,6-四甲基哌啶氧铵盐(TEMPO oxoammonium)作为氧化剂,从甘氨酸衍生物和烯烃出发合成了一系列取代喹啉衍生物(图 2)。

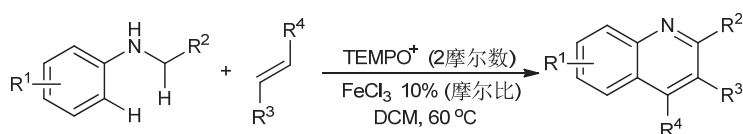


图 2 TEMPO⁺氧化的脱氢 Povarov 环化/芳构化串联反应

2016 年刘磊课题组^[14]建立了一种实用、经济的 $K_2S_2O_8$ 介导的甘氨酸衍生物与烯烃的氧化脱氢偶联反应, 该反应条件温和且易于控制, 为合成结构多样的喹啉-2-羧酸酯提供了便利高效的方法(图 3)。

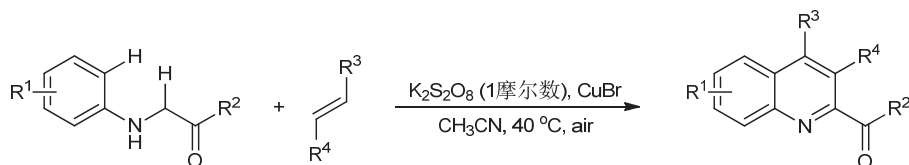


图 3 $K_2S_2O_8$ 介导的芳基甘氨酸衍生物与烯烃的氧化脱氢偶联反应

2015 年, 霍聪德课题组开发了一种 $Fe(II)$ 催化的甘氨酸酯与四氢呋喃间的氧化脱氢偶联反应, 高效地制备了多种喹啉并内酯类化合物(图 4a)^[15]。最近, 同一小组又实现了 $Cu(II)$ 催化的甘氨酸衍生物与乙苯间的氧化脱氢偶联反应(图 4b)^[16]。该研究进一步拓宽了此类反应底物的范围(传统反应是以烯烃为反应底物)。

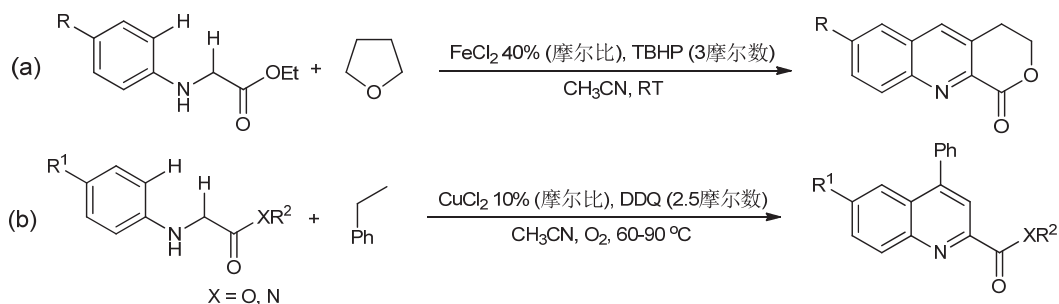


图 4 甘氨酸衍生物与四氢呋喃(a)及乙苯(b)间的氧化脱氢偶联反应

尽管上述研究实现了通过甘氨酸衍生物 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应来简洁、高效地合成喹啉衍生物, 然而, 其催化体系需要过量的氧化性试剂作为氧化剂, 容易产生废弃物, 因此存在分离困难及环境污染的问题。从经济性和环境友好的角度来看, 利用分子氧作为“绿色”氧化剂无疑更具吸引力。

2.2 以纯 O_2 为氧化剂

2012 年, 贾晓东课题组^[17,18]发现, 在对溴三苯胺自由基正离子($TBPA^+$)和 $InCl_3$ 催化下, 以纯 O_2 作为氧化剂, 可以高效实现甘氨酸酯与烯烃间的氧化脱氢 Povarov 环化/芳构化反应(图 5)。随后, 同一课题组发现此反应中的自由基正离子催化剂 $TBPA^+$ 可由对溴三苯胺($TBPA$)原位氧化生成, 极大地降低了反应成本^[19]。最近, 该课题组用亚硝酸叔丁酯(TBN)代替 $TBPA^+$ 作为催化剂, 以甘氨酸酯和烯烃作为底物, 得到了一系列喹啉-2-羧酸酯^[20]。

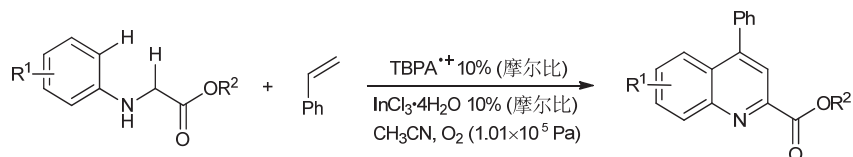


图 5 自由基正离子催化的甘氨酸酯与烯烃间的氧化脱氢 Povarov 环化/芳构化反应

2016 年刘磊课题组^[21]报道了以 Cu(II)为催化剂、*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)为辅助催化剂,以 O₂为氧化剂,甘氨酸酯与取代烯烃间的氧化脱氢偶联反应。该反应具有温和的反应条件和良好的官能团耐受性,可方便地合成一系列取代喹啉衍生物(图 6)。

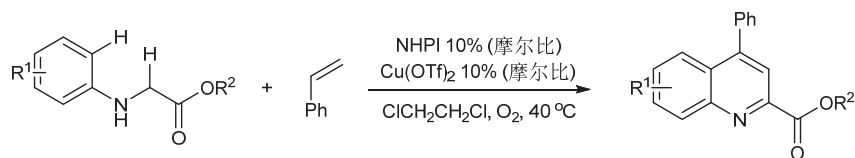


图 6 Cu(II)与 NHPI 协同催化的甘氨酸酯与取代烯烃的分子间氧化脱氢偶联反应

2017 年,冯柏年课题组^[22]发展了一种金-噁唑啉络合物催化的甘氨酸衍生物与烯烃间的 Povarov/氧化串联反应,高效地合成了喹啉类化合物(图 7)。该反应以 O₂为氧化剂,具有底物范围广、官能团耐受性好等优点。

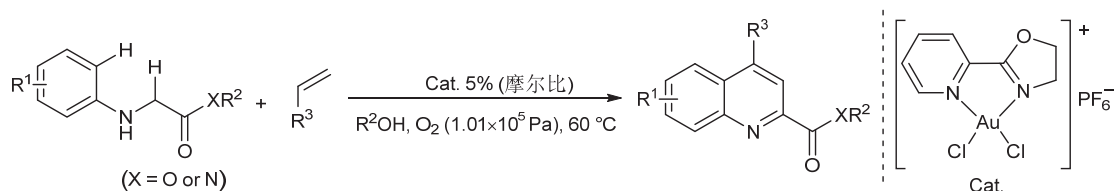


图 7 金-噁唑啉络合物催化的甘氨酸衍生物与烯烃间的 Povarov/氧化串联反应

以纯氧作为氧化剂虽然优于传统氧化剂,但是氧气在储存、运输、使用过程中依然存在燃烧、爆炸等风险,不利于大规模工业化生产应用。随着可持续发展观念的提出,“环境友好化学”越来越受到人们的重视,利用空气、可见光等可再生资源进行化学合成已经成为化学研究的热点之一。

2.3 以空气为氧化剂

2014 年,霍聪德课题组^[23]开发了一种“自氧化”甘氨酸衍生物 C(sp³)-H 官能团化反应体系,该反应以空气为唯一氧化剂。然而,在此条件下,反应底物的范围仅限于富电子的烯烃,而且产品的产率较低。随后,该研究小组发现,等摩尔数的 CBr₄在空气氛围下也可以引发此反应,而且相对于前者,反应的产率以及底物的适用范围都得到了很大的改善(图 8)^[24]。

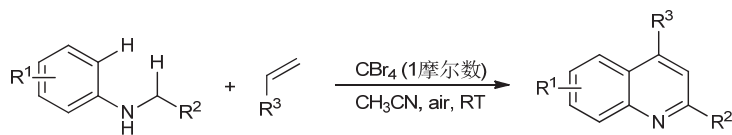


图 8 CBr₄介导的甘氨酸衍生物与烯烃间的 Povarov/氧化串联反应

2015 年,霍聪德^[25]课题组报道了空气氛围下 Cu(II)催化的甘氨酸酯与二氢呋喃间的氧化脱氢偶联反应。该反应可在温和条件下高效制备喹啉并内酯类化合物(图 9)。

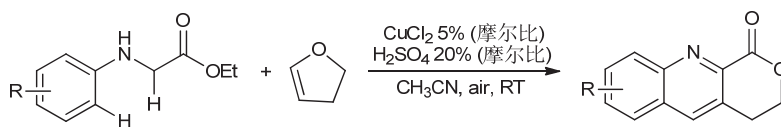


图 9 Cu(II)催化的甘氨酸酯与二氢呋喃间的氧化脱氢偶联反应

可见光具有丰富、环境友好和可再生等优点,近年来可见光诱导的光氧化还原催化逐渐引起了人们的极大兴趣,并在有机合成中得到广泛应用^[26]。特别是,可见光催化最近已成为催化氮原子 α 位 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应的有力工具^[27]。

2016年,张元课题组^[28]首次报道了一种可见光促进的甘氨酸衍生物与非活化烯烃间的氧化 Povarov 环化/芳构化串联反应,在温和(室温和空气氛围下)的反应条件下,简洁、高效地合成了多种取代喹啉衍生物(图 10)。同年,张兆国课题组^[29]也报道了可见光促进的分子内氧化 Povarov 环化脱氢偶联/芳构化串联反应,高效地合成了一系列喹啉并内酯类化合物(图 11)。最近,张元课题组^[30]实现了可见光促进的甘氨酸酯与二氢呋喃间的氧化脱氢偶联反应,高效地合成了一系列喹啉并内酯衍生物(图 12)。值得一提的是,该反应以廉价的有机染料 Eosin Y 为光敏剂,使反应成本大大降低。

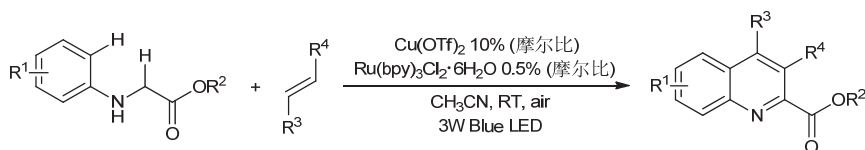


图 10 可见光促进的甘氨酸衍生物与非活化烯烃间的氧化 Povarov 环化/芳构化串联反应

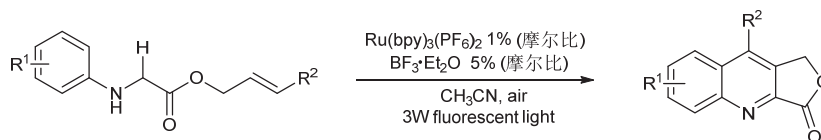


图 11 可见光促进的分子内氧化 Povarov 环化/芳构化串联反应

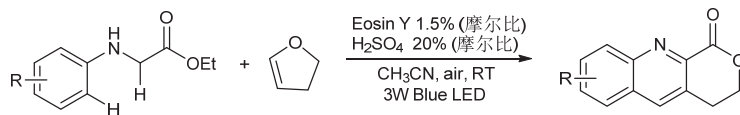


图 12 可见光促进的甘氨酸酯与二氢呋喃间的氧化脱氢偶联反应

与前述催化体系相比,可见光催化具有反应条件温和(室温、可见光照射和空气氛围)、易操作和产率高等优点,最有望被广泛应用于喹啉衍生物的合成。

3 结语

$C(sp^3)-H$ 官能团化反应一直以来都是有机化学的一个难点和研究热点,也是众多科研团队努力的研究方向。本文介绍了甘氨酸衍生物的直接氧化 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应在喹啉化合物合成中的应用,总结了近年来该领域的研究进展。经过研究者近年来不断地努力,该反应的条件逐渐趋向于温和化、简便化和绿色化,总体的进展令人振奋。尽管可见光催化被成功地引入这一反应,但是目前依然需要使用较为昂贵的钌(II)配合物作为光催化剂,对于更廉价和环保的非金属光催化体系的开发无疑更符合绿色化学^[31]发展的要求。笔者将持续跟踪并整理该领域的研究进展,以供大家参考和交流。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅,裴伟伟,徐瑞秋,裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [2] Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.

- [3] Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
- [4] Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.
- [5] Zhao, L.; Li, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075.
- [6] Zhao, L.; Basle, O.; Li, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 4106.
- [7] Xie, J.; Huang, Z. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10181.
- [8] Zhang, G.; Zhang, Y.; Wang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10429.
- [9] Huo, C. D.; Wang, C.; Wu, M. X.; Jia, X. D.; Xie, H. S.; Yuan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 411.
- [10] Wei, X. H.; Wang, G. W.; Yang, S. D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 832.
- [11] Xie, Z.; Liu, X.; Liu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2982.
- [12] Richter, H.; Mancheño, O. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6066.
- [13] Rohlmann, R.; Stopka, T.; Richter, H.; Mancheño, O. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6050.
- [14] Liu, G. L.; Qian, J. R.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147.
- [15] Huo, C. D.; Chen, F. J.; Yuan, Y.; Xie, H. S.; Wang, Y. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5028.
- [16] Jiang, W.; Wang, Y. J.; Niu, P. F.; Quan, Z. J.; Su, Y. P.; Huo, C. D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4649.
- [17] Jia, X. D.; Peng, F. F.; Qing, C.; Huo, C. D.; Wang, X. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4030.
- [18] Jia, X. D.; Wang, Y. X.; Peng, F. F.; Huo, C. D.; Yu, L. L.; Liu, J.; Wang, X. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9450.
- [19] Liu, J.; Wang, Y. X.; Yu, L. L.; Huo, C. D.; Wang, X. C.; Jia, X. D. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3214.
- [20] Liu, X. F.; Shao, Y.; Li, P. F.; Ji, H. H.; Yu, Y.; Jia, X. D. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 637.
- [21] Xie, Z. Y.; Jia, J.; Liu, X. G.; Liu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 919.
- [22] Ni, M. J.; Zhang, Y.; Gong, T. T.; Feng, B. N. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 824.
- [23] Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13544.
- [24] Huo, C. D.; Xie, H. S.; Wu, M. X.; Jia, X. D.; Wang, X. C.; Chen, F. J.; Tang, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5723.
- [25] Huo, C. D.; Yuan, Y.; Chen, F. J.; Wang, Y. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3648.
- [26] Xuan, J.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828.
- [27] Condie, A. G.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464.
- [28] Yang, X. R.; Li, L. Q.; Li, Y.; Zhang, Y. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 12433.
- [29] Dong, W. H.; Hu, B.; Gao, X. S.; Li, Y. Y.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8770.
- [30] He, Y.; Yan, B.; Tao, H.; Zhang, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3816.
- [31] 张凤秀, 叶霞. 大学化学, **2010**, *25* (3), 29.