

Minisci 自由基取代反应最新研究进展

王清龙, 侯学会, 吕全建, 王建玲

(河南牧业经济学院 基础部, 郑州 450011)

摘 要: Minisci 反应是指亲核性的碳中心自由基与缺电子的底物分子发生反应, 生成新的碳碳键的自由基取代反应, 尤其适用于芳环或芳香杂环. 该反应最早由 F. Minisci 在 1970 年首次发表. 经典的 Minisci 反应是叔丁基甲酸在硝酸银以及过硫酸钾催化与吡啶环偶联得到吡啶取代物. 介绍了 Minisci 反应的主要内容以及反应机理, 并综述了该反应的最新研究进展, 展望了此类反应今后发展趋势及应用前景.

关键词: Minisci 反应; 自由基取代; 研究进展

中图分类号: O626; R974

文献标志码: A

1 Minisci 反应简介

20 世纪 60 年代末期, 意大利化学家 F. Minisci 在研究中发现许多亲核性的碳中心自由基能与一系列缺电子的底物分子(如缺电子烯烃以及质子化的杂环化合物)发生反应, 生成新的碳碳键, 后来被命名为 Minisci 反应^[1-4]. 该反应实现了经典的 Friedel-Crafts (付克) 反应无法实现的转化^[5], 能有效地合成取代的缺电子杂环芳烃, 因此受到了极大的关注. 该反应的过程可大致描述如图 1.

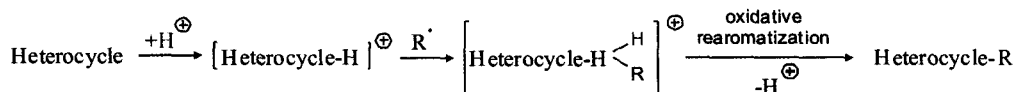


图 1 Minisci 反应示意图

底物杂环芳烃以及反应的位置选择性与传统的付克反应完全不同. 该反应的底物以及区域选择性可大致归纳如下:

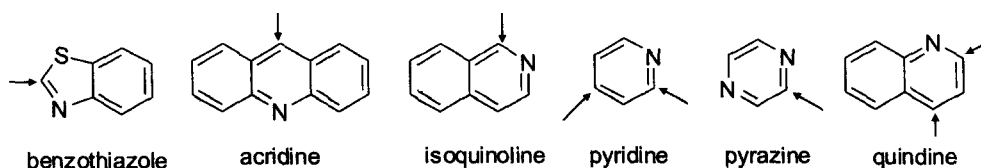


图 2 Minisci 反应的底物分子以及区域选择性

目前普遍认可的 Minisci 反应的作用机理大致可用图 3 表示^[6-8].

首先, 第一步是在自由基引发剂的作用下, 一个碳中心自由基, 比如烷基自由基, 从相应的自由基源产生; 随后该自由基对质子化的缺电子杂环芳烃进行自由基加成, 得到杂环芳基自由基正离子中间体; 该中间体再在氧化剂的作用下, 脱除质子发生芳构化, 得到最终产物.

收稿日期: 2015-04-18; 修回日期: 2015-06-25.

基金项目: 国家自然科学基金(0675073); 郑州市金水区科技攻关项目(金科[2014]33-7); 第二批河南牧业经济学院科技创新团队项目(HUAHE2015008).

作者简介: 王清龙(1978-), 男, 河南方城人, 河南牧业经济学院讲师, 研究方向为有机化学.

通信作者: 王建玲(1964-), 女, 河南浙川人, 河南牧业经济学院教授, E-mail: jy Zhang2004@126.com.

由于该反应能有效地弥补付克反应的不足,并能有效地合成多种不同取代的杂环芳烃化合物,因此该反应引起了许多化学家的广泛兴趣.在随后的几十年里,Minisci 反应也得到了极大的发展与应用.

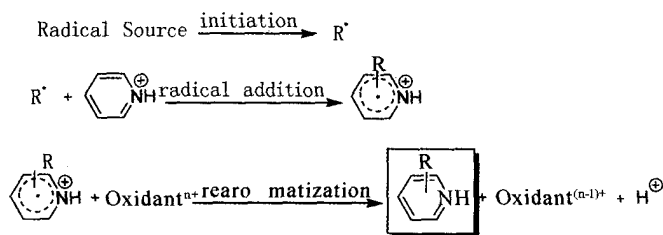
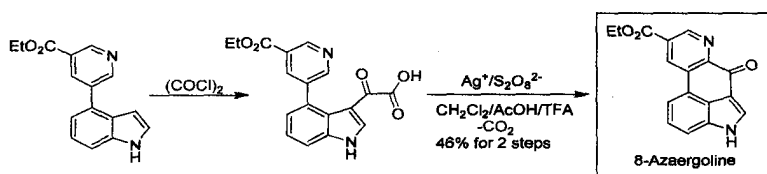


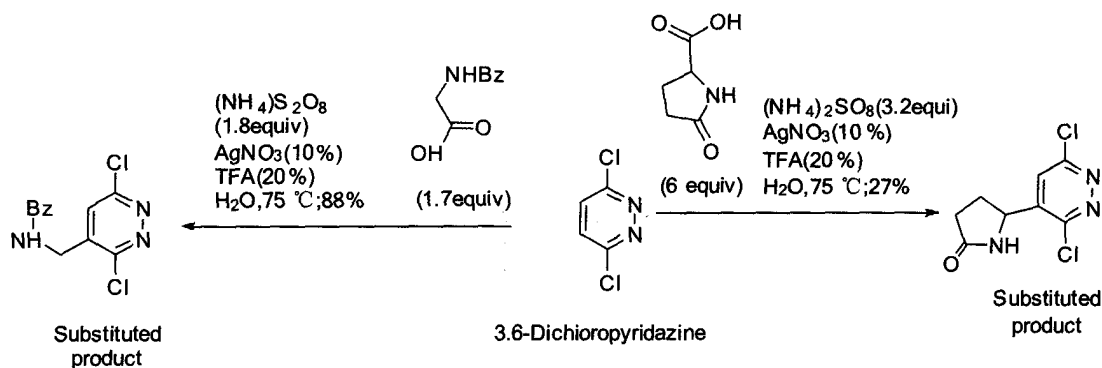
图3 Minisci反应的机理

2 Minisci 反应的研究进展及应用

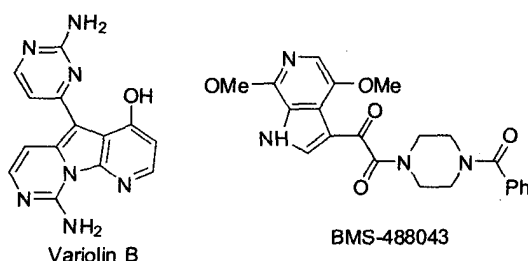
1999年,Doll等人运用Minisci反应,十分方便高效地合成了药物分子8-Azaergoline^[9].在一价银和过硫酸盐作用下,羧酸发生脱羧反应得到酰基自由基,该自由基与吡啶发生分子内Minisci反应合环得到目标分子.



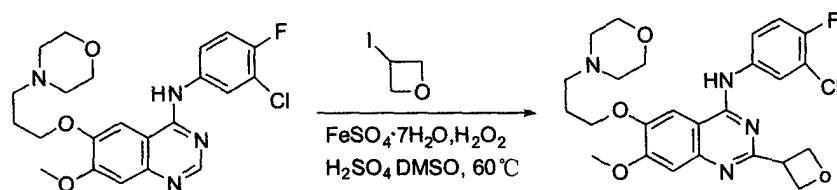
2003年,Cowden等人有效地将氨基酸分子在上述反应类似的条件下,通过自由基促进的脱羧产生 α -氨基的烷基自由基,再发生Minisci反应,顺利地实现了缺电子氮杂环的氨烷基化^[10].



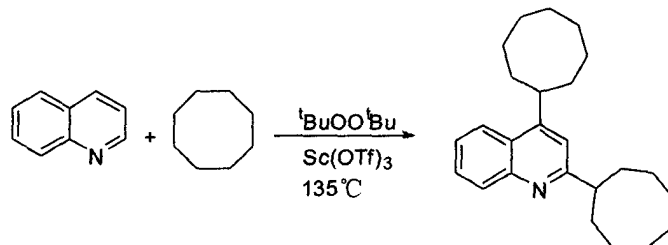
2009年Tarbit B.等人^[11]研究了Minisci环化反应在合成氮杂环化合物方面的应用和局限性,并成功地合成了Variolin B和BMS-488043两个化合物.研究同时发现:与主反应存在竞争反应主要是水解反应, β -键的断裂和自身内酯化反应.



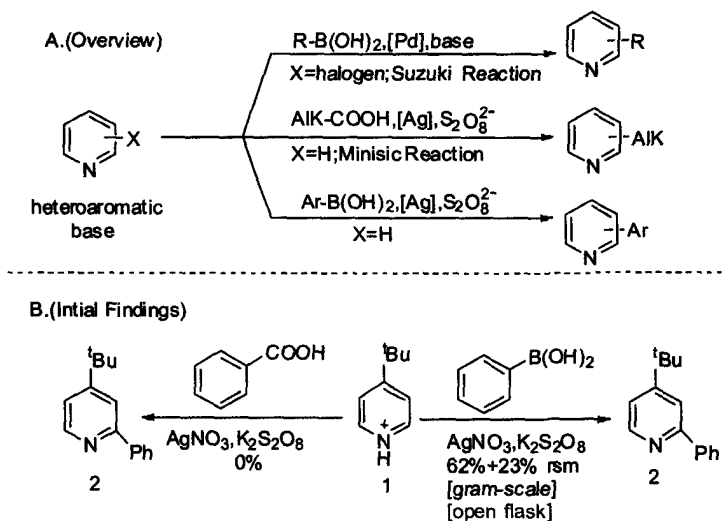
Kelly, M. G利用氮杂芳香环类化合物发生Minisci反应制备了系列芳香环杂环的氧杂环丁烷衍生物^[12].



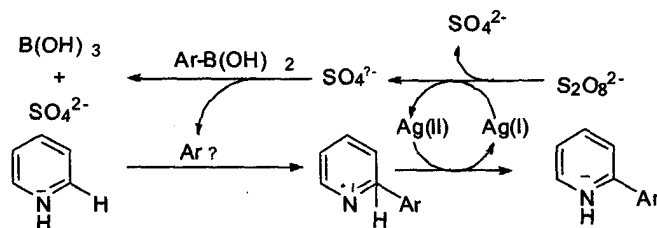
Li Chao-Jun 报道了一种利用 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化 Minisci 反应,使喹啉类或吡啶类化合物与烷烃直接烷基化的有效方法^[13].



2010 年, P. S. Baran 等人研究发现:在硝酸银以及过硫酸钾作用下,芳基硼酸能有效地发生单电子氧化生成相应的芳基自由基,在酸性条件下,芳基自由基能与一系列缺电子的氮杂环发生 Minisci 反应,得到各种芳基取代的吡啶、喹啉以及咪唑等氮杂环衍生物^[14].

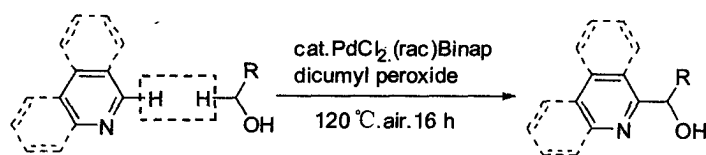


他们认为该反应的机理符合经典的 Minisci 反应的过程:过硫酸盐在 $\text{Ag}(\text{I})$ 作用下产生硫酸根负离子自由基和 $\text{Ag}(\text{II})$, 芳基硼酸被硫酸根负离子自由基单电子氧化生成相应的芳基自由基,该自由基对质子化的氮杂环加成,得到芳基取代的氮杂芳基正离子自由基,该中间体被 $\text{Ag}(\text{II})$ 单电子氧化,再脱除质子,得到最终产物.

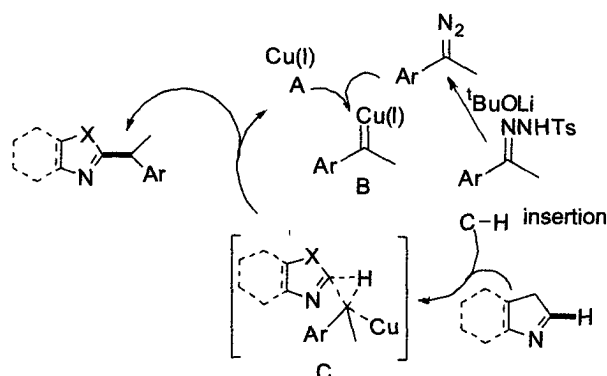


2011 年, Li Chao-Jun 等人利用喹啉、异喹啉与醇在钯催化剂的催化作用进行 Minisci 反应,从而发现 C 原子加到氮杂芳香环的反应不需要酸的参与,克服了先前此类反应需要酸的参与限制^[15].

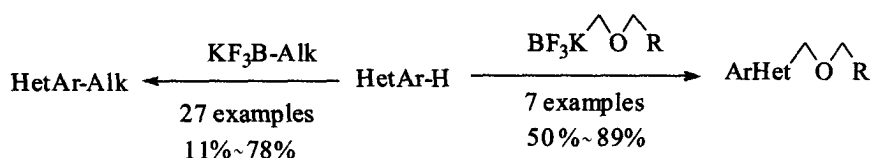
王建波课题组^[16]研究了一种铜催化下,对甲苯磺酰脲与芳香唑类化合物偶联得到相应的苯甲基化的芳



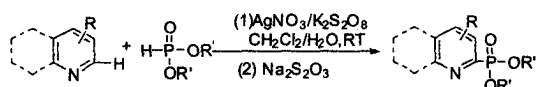
香杂环化合物, 收率中等偏高. 研究结果提供了一种有效的活化 C-H 键的方法. 其他过渡金属没有得到相同的实验结果.



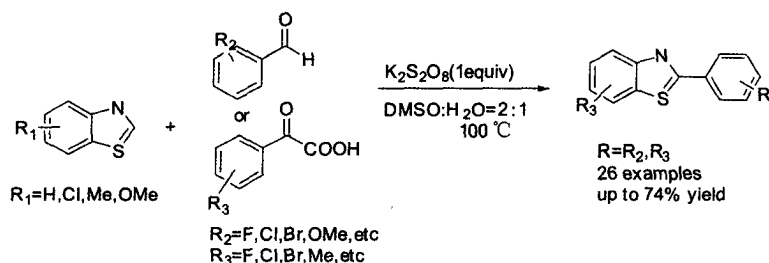
Braz, V. A 等人^[17]利用烷基三氟硼化钾或烷氧甲基三氟硼化钾与杂环化合物以较高的收率直接偶联形成新化合物.



2012 年, Huang 等人发展了一种亚磷酸酯与氮杂环发生 Minisci 反应, 构建 C-P 键的方法. 反应过程与 Baran 等人的体系类似, 在 AgNO_3 催化以及过硫酸钾作用下, 亚磷酸酯产生亚磷酰基自由基, 随后与氮杂环发生 Minisci 反应, 构建亚磷酸酯取代的氮杂环衍生物^[18].



Ze Tan 等人研究了苯甲醛或苯甲酸类似物与苯并噻唑类化合物在 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的催化下的芳基化反应. 获得了一种苯并噻唑类化合物 2 位芳基化的通用方法^[19].

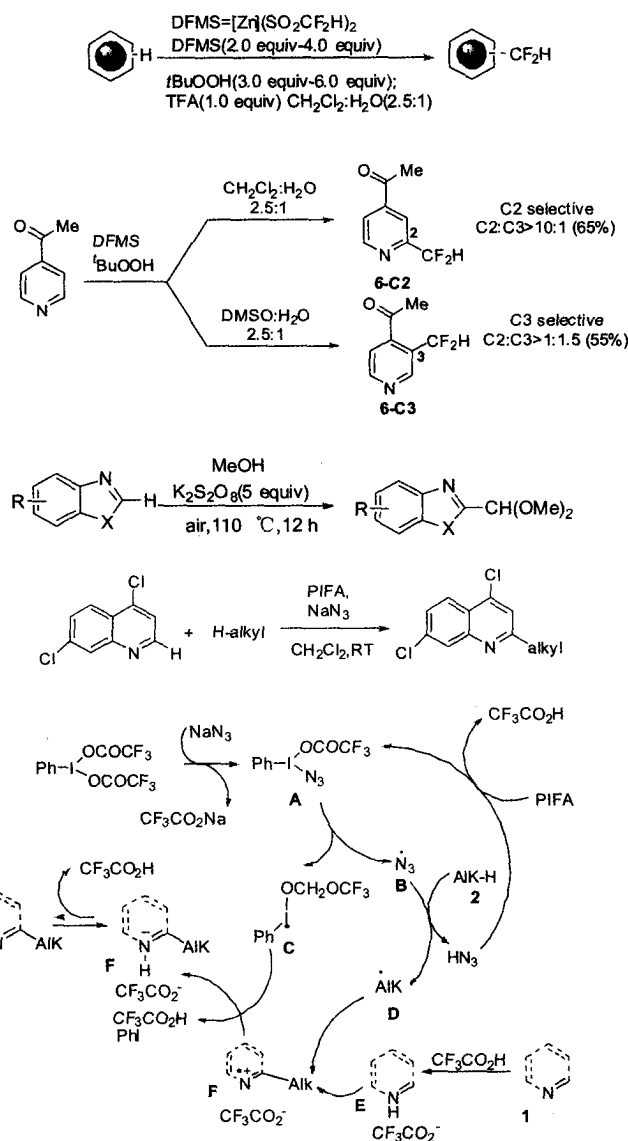


2012 年 Phil S. Baran 课题组利用一种二氟甲基化试剂实现了芳香杂环的 C-H 键的制备, 而且该方法可以通过选用不同的溶剂来控制形成不同位置取代的产物^[20].

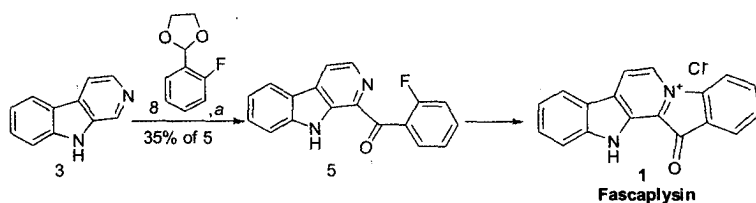
2013 年, Xu, Z. 等人研究发现, 在类似的条件下, 甲醇也能与杂环芳烃发生类似的 Minisci 反应^[21].

同年, Bergmann, L. 等人发展了一种饱和烷烃 $\text{sp}^3\text{C-H}$ 键活化与氮杂芳烃的 Minisci 反应, 简洁高效地构筑烷基取代的氮杂芳烃衍生物的方法^[22].

与以往大多数 Minisci 反应不太一样的是, Antonchick 等人发展的体系是通过有机高价碘和 NaN_3 促进的自由基反应, 没有过渡金属的参与, 而且反应条件温和.



当年, Vladimir, A. K 课题组^[23]利用微波辅助催化的 Minisci 反应成功地合成了海洋活性生物碱 Fascaplysin.

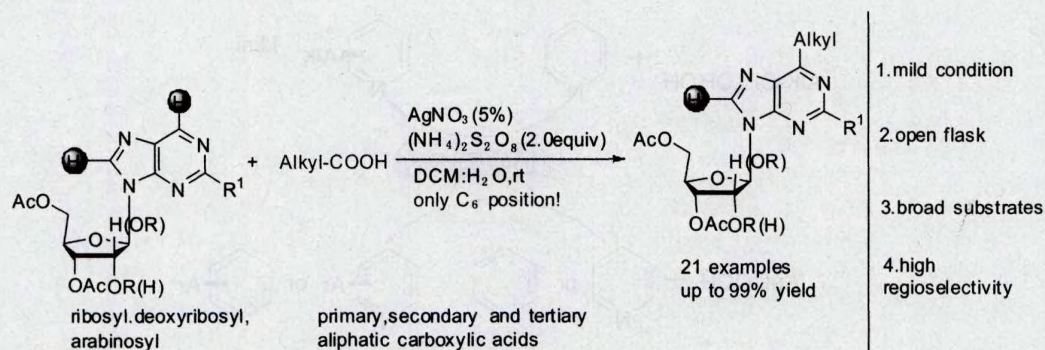
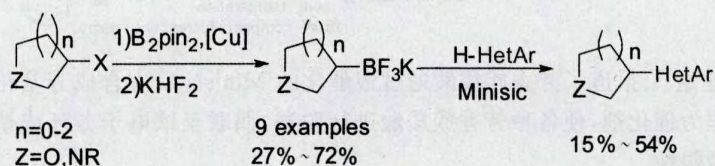
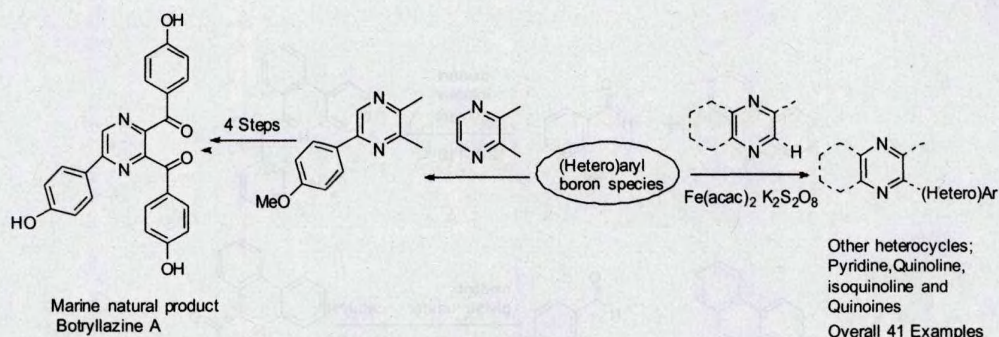


2013年 Ram A. Vishwakarma 课题组利用金属离子催化的 Minisci 反应,实现了吡嗪类生物碱 Botryl-lazine A 的全合成^[24].

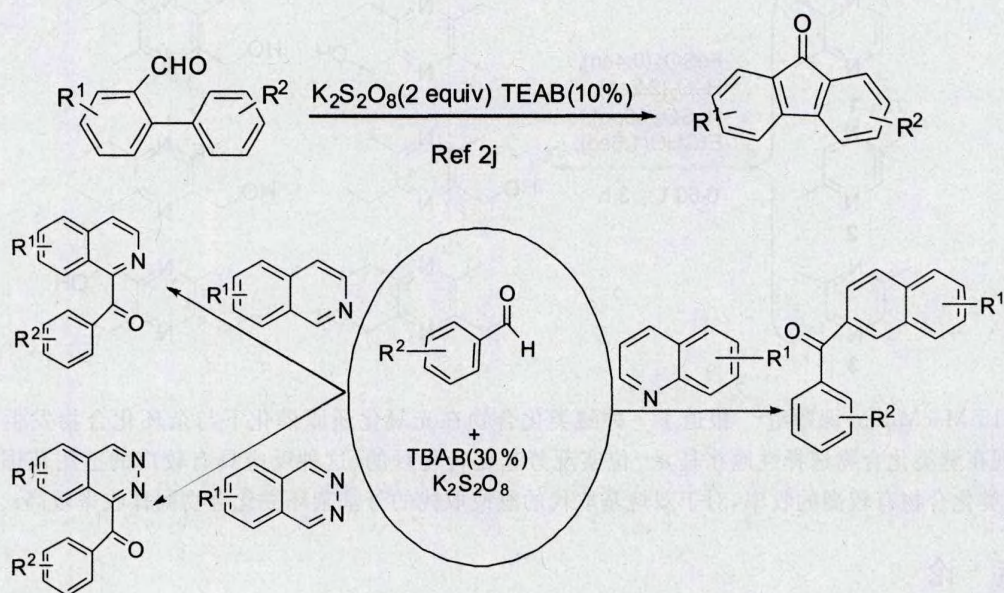
2013年, Gary A. Molander 利用铜催化硼化反应法制备了系列有机三氟硼化钾类合成砌块,进而利用这类化合物与芳香杂环类化合物发生 Minisci 反应合成了系列芳香环与杂环的偶联物^[25].

2014年, Guo 等人发现了一种在嘌呤核苷的 C-6 位上利用有机酸作为烷基化试剂进行特定的烷基化的 Minisci 反应,并且找到了合适的催化剂,在室温的条件下其产率很高^[26].

2014年, Kandikere, R. P 等人发现了喹啉、异喹啉等在 TBAB 和 K₂S₂O₈ 作为氧化剂在适当的条件下

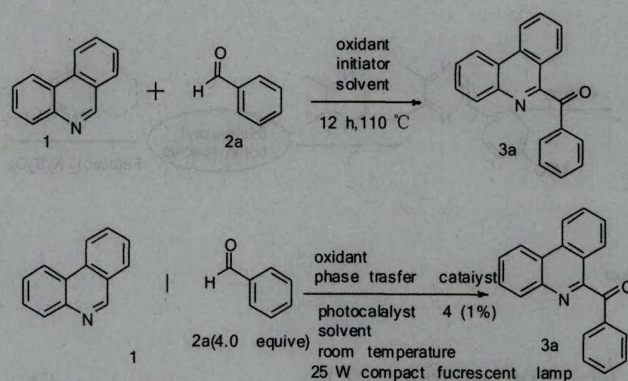


能和醛发生 Minisci 反应,使得喹啉、异喹啉等酰基化,这种分子间的酰基化为自然界存在的喹啉、异喹啉衍生物等的合成提供了方法^[27]。

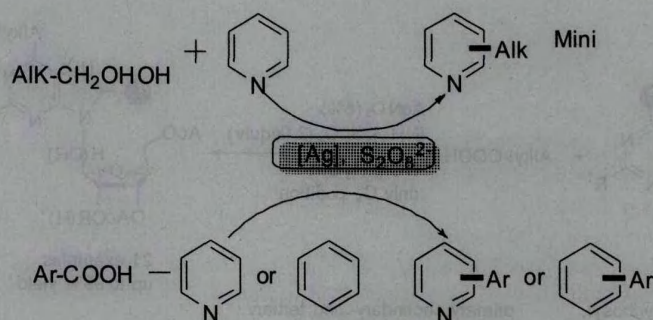


2014 年,曾建国课题组^[28]采用热力学或光学催化剂催化 Minisci 反应,实现了菲啶类化合物区域选择

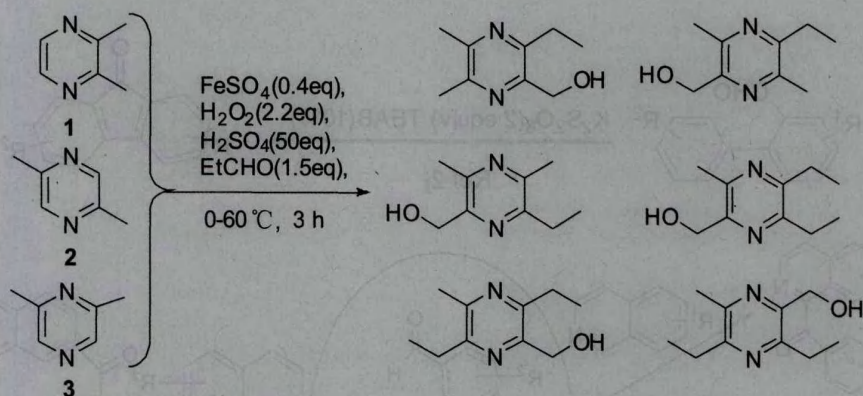
性酰化反应.



Su Weiping 课题组^[29]报道了芳香族羧酸通过银催化的 Minisci 反应合成芳基化杂环化合物的方法. 该方法用廉价的银盐作为催化剂, 使各种芳香族羧酸进行脱羧、偶联至缺电子芳环或杂环上, 克服了之前合成该类化合物方法的局限性.



2014年, Barrow, R. A 研究了一种利用吡嗪类化合物发生 Minisci 反应, 绿色高效的使该类化合物烷基化或羟甲基化的方法^[30].

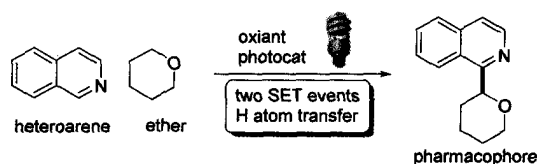


2015 MacMillan 课题组^[31]报道了一种醚类化合物在光氧化还原催化下与杂环化合物发生 Minisci 反应, 实现在醚类化合物选择性地在其 α -位实现芳基化转化目的. 这种反应具有较广的适用范围, 不仅对普通的醚类化合物有较高的收率, 对于双烷基取代的醚或取代的芳基杂环类化合物同样收率较高.

3 结论

经过最近几十年的发展, Minisci 反应已广泛地运用于杂环化合物的官能团化. 如上所述, 缺电子杂环尤

其是氮杂环化合物如吡啶、喹啉等衍生物,通过 Minisci 反应能顺利地实现杂环的烷基化、芳基化、酰基化甚至磷酸化等.从大量过渡金属参与,过氧化物促进的条件,发展为非金属的高价碘化合物也能顺利实现这些转化,说明了包括 Minisci 反应在内的有机化学转化方法逐渐走向更原子经济、更绿色高效.这也是该类型反应今后适应环境要求的发展趋势.



参 考 文 献

- [1] Minisci F, Bernardi R, Bertini F, et al. Nucleophilic character of alkyl radicals—VI: A new convenient selective alkylation of heteroaromatic bases[J]. *Tetrahedron*,1971,27: 3575-3579.
- [2] Minisci F, Galli R, Cecere M, et al. Nucleophilic character of alkyl radicals: new syntheses by alkyl radicals generated in redox processes [J]. *Tetrahedron Lett*,1968;5609-5612.
- [3] Minisci F, Vismara E, Fontana F. Recent developments of free-radical substitutions of heteroaromatic bases[J]. *Heterocycles*,1989,28: 489-519.
- [4] Heinisch G. Advances in the synthesis of substituted pyridazines via introduction of carbon functional groups into the parent heterocycles [J]. *Heterocycles*,1987,26:481-496.
- [5] László Kürti, Barbara Czakó. Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms[M]. Academic Press,2005.
- [6] Minisci F, Galli R, Malatesta V, Caronna T. Nucleophilic character of alkyl radicals. II. Selective alkylation of pyridine, quinoline, and acridine by hydroperoxides and oxaziranes[J]. *Tetrahedron*,1970,26:4083-4091.
- [7] Fontana F, Minisci F, Barbosa M C N, Vismara E. Homolytic acylation of protonated pyridines and pyrazines with α -keto acids: the problem of monoacylation[J]. *J Org Chem*,1991,56:2866-2869.
- [8] Derek H R B, Valerle N L G. On the distinction between radical chemistry and Gif chemistry competitive oxidation of alkanes and sec.-alcohols. *Tetrahedron Lett*,1998,39:4413-4416.
- [9] Doll M K H. A Short Synthesis of the 8-Azaergoline Ring System by Intramolecular Tandem Decarboxylation-Cyclization of the Minisci-Type Reaction[J]. *J Org Chem*,1999,64:1372-1374.
- [10] Cowden C J. Use of N-Protected Amino Acids in the Minisci Radical Alkylation[J]. *Org Lett*,2003(5):4497-4499.
- [11] Ryan N B, Simon J, Tarbit B. Scope and limitations of the Minisci reaction for the synthesis of aza-heterocycles[J]. *Tetrahedron Lett*, 2009,50:6772-6774.
- [12] Duncton M A J, Estiarte M A, Johnson R J, et al. Preparation of Heteroaryloxetanes and Heteroarylazetidines by Use of a Minisci Reaction[J]. *J Org Chem*,2009,74:6354-6357.
- [13] Deng G J, Li C. J Sc(OTf)₃-catalyzed direct alkylation of quinolines and pyridines with alkanes[J]. *Org Lett*,2009,11(5):1171-1174.
- [14] Seiple I B, Su S, Rodriguez R A, et al. Direct C-H Arylation of Electron-Deficient Heterocycles with Arylboronic Acids[J]. *J Am Chem Soc*,2010,132:13194-13196.
- [15] Camille A, Correia L Y, Li C J. Palladium-Catalyzed Minisci Reaction with Simple Alcohols[J]. *Org Lett*,2011,13(17):4581-4583.
- [16] Zhao Xia, Wu G J, Zhang Y, Wang J B. Copper-catalyzed direct benzylation or allylation of 1,3-azoles with N-tosylhydrazones[J]. *J Am Chem Soc*,2011,133:3296-3299.
- [17] Molander G A, Colombel V, Braz V A. Direct alkylation of heteroaryls using potassium alkyl-and alkoxymethyltrifluoroborates[J]. *Org Lett*,2011,13(7):1852-1855.
- [18] Xiang C B, Bian Y J, Mao X R, Huang Z Z. Coupling Reactions of Heteroarenes with Phosphites under Silver Catalysis[J]. *J Org Chem*,2012,77:7706-7710.
- [19] Yang Z Y, Chen X, Wang S Z, et al. Synthesis of 2-aryl benzothiazoles via K₂S₂O₈-mediated oxidative condensation of benzothiazoles with aryl aldehydes[J]. *J Org Chem*,2012,77:7086-7091.
- [20] Fujiwara Y, Dixon J A, Rodriguez R A, et al. A new reagent for direct difluoromethylation[J]. *J Am Chem Soc*,2012,134:1494-1497
- [21] Liu Y, Jiang B, Zhang W, Xu Z. Multifold Bond Cleavage and Formation between MeOH and Quinoxalines (or Benzothiazoles): Synthesis of Carbaldehyde Dimethyl Acetals[J]. *J Org Chem*,2013,78:966-980.
- [22] Antonchick A P, Bergmann L. Direct Selective Oxidative Cross-Coupling of Simple Alkanes with Heteroarenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013,52:3267-3271.

- [23] Maxim E Z, Vladimir A K. A new method for the synthesis of the marine alkaloid fascaplysin based on the microwave-assisted Minisci reaction[J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 3530-3532.
- [24] Singh P P, Aithagani S K, Yadav M, et al. Iron-catalyzed Cross-Coupling of Electron-Deficient Heterocycles and Quinone with Organoboron Species via Innate C-H Functionalization; Application in Total Synthesis of Pyrazine Alkaloid Botryllazine A[J]. *J Org Chem*, 2013, 78: 2639-2648.
- [25] Passet M, Fleury-Breègeot N, Oehlich D, et al. Synthesis and minisci reactions of organotrifluoroborate building blocks[J]. *J Org Chem*, 2013, 78: 4615-4619.
- [26] Xia R, Xie M S, Niu H Y, et al. Radical route for the alkylation of purine nucleosides at C6 via minisci reaction[J]. *Org Lett*, 2014, 16: 444-447.
- [27] Yogesh S, Manjunath, Kandikere R P. A transition metal-free minisci reaction: acylation of isoquinolines, quinolines, and quinoxaline [J]. *J Org Chem*, 2014, 79: 3856-3865.
- [28] Cheng P, Qing Z X, Liu S, et al. Regiospecific Minisci acylation of phenanthridine via thermolysis or photolysis[J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 6647-6651.
- [29] Kan J, Huang S J, Lin J, et al. Silver-catalyzed arylation of (hetero)arenes by oxidative decarboxylation of aromatic carboxylic acids [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2199-2203.
- [30] Bohman B, Berntsson B, Dixon R C M, et al. Alkylations and Hydroxymethylations of Pyrazines via Green Minisci-Type Reactions[J]. *Org Lett*, 2014, 16: 2787-2789.
- [31] Jian Jin, David W C, MacMillan. Direct α -Arylation of Ethers through the Combination of Photoredox-Mediated C-H Functionalization and the Minisci Reaction[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1565-1569.

Recent Progress in a Radical Substitution of Minisci Reaction

WANG Qinglong, HOU Xuehui, LV Quanjian, WANG Jianling

(Basic Research Department, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou 450011, China)

Abstract: The Minisci reaction is a named reaction in organic chemistry. It's a radical substitution to an aromatic compound, in particular to a heteroaromatic base, that introduces an alkyl group. The reaction was published about in 1970 by F. Minisci. A typical reaction is that between pyridine and pivalic acid to 2-tert-butylpyridine with silver nitrate, sulfuric acid and ammonium persulfate. In the report, we introduce the reaction mechanism of Minisci reaction and summarize the latest research progress of the reaction.

Keywords: Minisci reaction; radical substitution reaction; research progress