

# Selective C-H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction

Reporter: Ran-Ning Guo  
Checker: Xian-Feng Cai  
Date: 2013/12/31

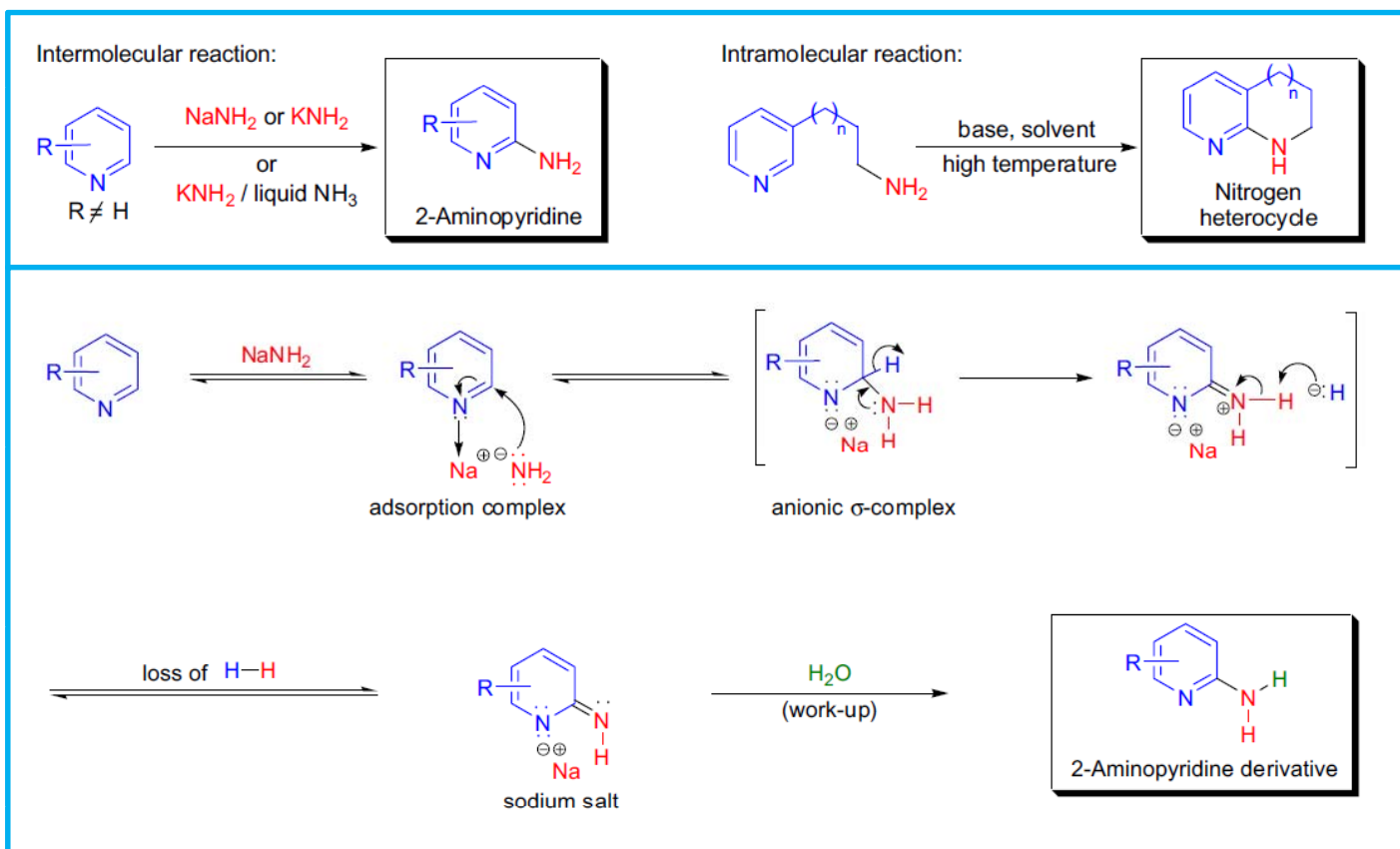
- 1 背景知识介绍
- 2 吡啶、二嗪的选择性C-H键氟化
- 3 人名反应的新应用举例
- 4 总结与讨论

## 1

## 背景知识



**齐齐巴宾反应 (Chichibabin reaction)** 是指吡啶用氨基钠处理时, 发生氨基化作用生成2-氨基吡啶的化学反应, 由前苏联化学家齐齐巴宾 (Алексей Евгеньевич Чичибабин) 于1914年发现。氨基一般进入吡啶环氮原子的邻位 (2-位), 如果两个邻位已被占据, 则进入氮原子的对位 (4-位), 但产率很低。这个方法是制取2-氨基吡啶和2, 6-二氨基吡啶的常用方法。除了吡啶以外, 喹啉及其衍生物都能发生此反应。--摘自维基百科

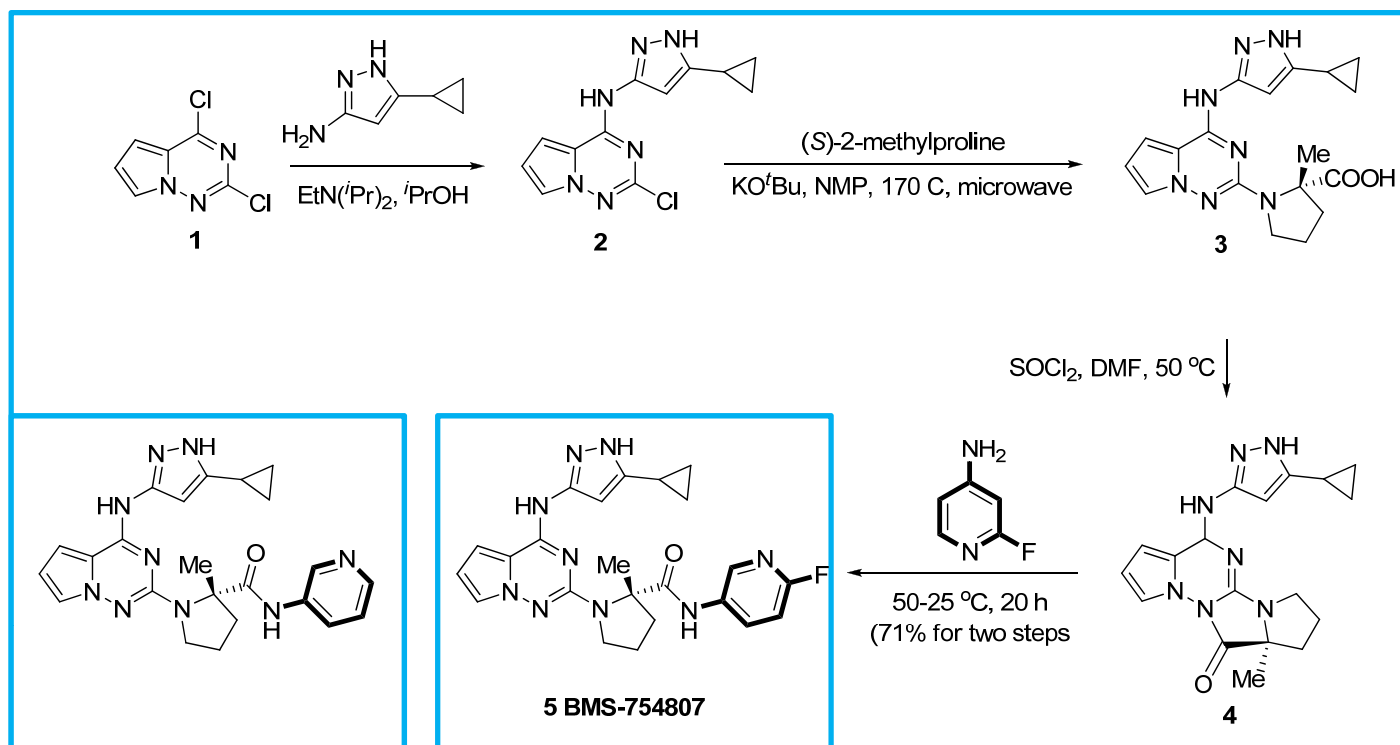


## 2

## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----方法学意义

## 1

氟原子的引入会对分子的物理化学及生物学性质产生很大的影响。这种影响对于含2-氟吡啶结构类分子十分明显。例如：含有2-氟吡啶结构单元的抗癌药物 **BMS-754807**（促生长因子抑制剂，已进入临床 II 期），较其不含氟类似物，有更高效力、细胞活性和选择性。



## 2

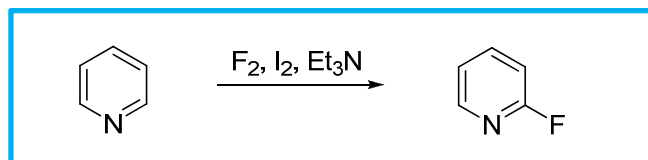
## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----方法学意义

## 2

2-氟吡啶及2-氟吡嗪类化合物由于氟原子的强吸电子性，较之其他卤素取代化合物，更易在温和条件下进行各种亲电反应。但是这类化合物的氟化却很难合成，尤其是各种官能化后的底物：

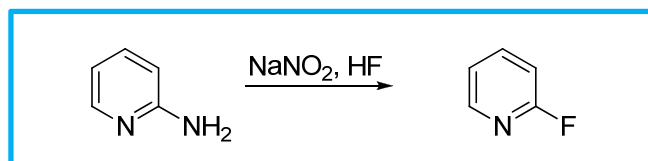
以简单吡啶为例：

1. 与氟气直接反应，操作危险，而且收率很低；



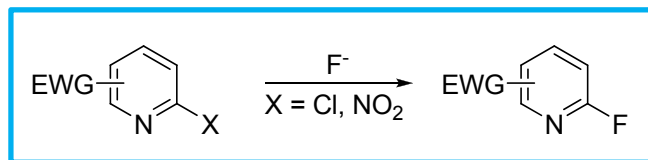
R. D. Chambers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 803.

2. **Balz-Schiemann** 反应，需要一个强酸和强氧化条件来生成重氮盐，重氮盐不仅易爆炸，还需要高温下置于HF中或形成其四氟硼酸盐来得到氟化产物。



T. Fukuhara, *Tetrahedron* **1996**, 52, 23;  
*J. Fluor. Chem.* **1988**, 38, 435.

3. 亲核取代反应，只有强缺电子的芳杂环上才能得到高收率。



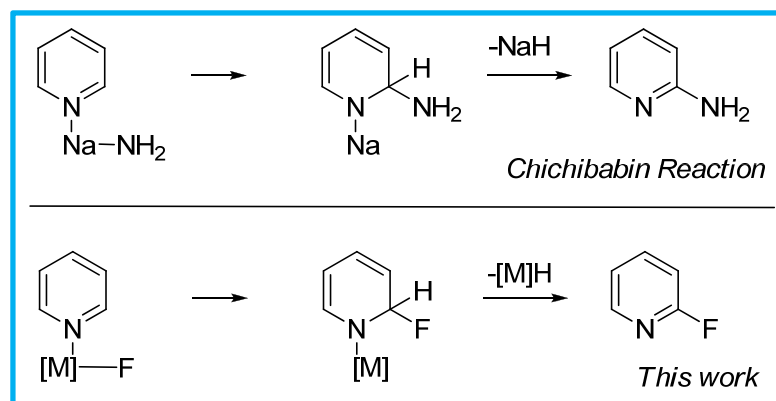
J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 225;  
S. G. DiMugno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2720;  
M. G. Bock, *Org. Lett.* **2005**, 7, 577.

两种反应都需要对底物先进行官能团修饰才能继续氟化，但是对于一些复杂的大分子来说，官能化也许很困难。

## 2

## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----反应设计

综上，一种能够直接由简单试剂与各种官能化的吡啶、二嗪在温和条件下生成其氟取代物的方法，在方法学与医学领域都具有十分重要的意义。

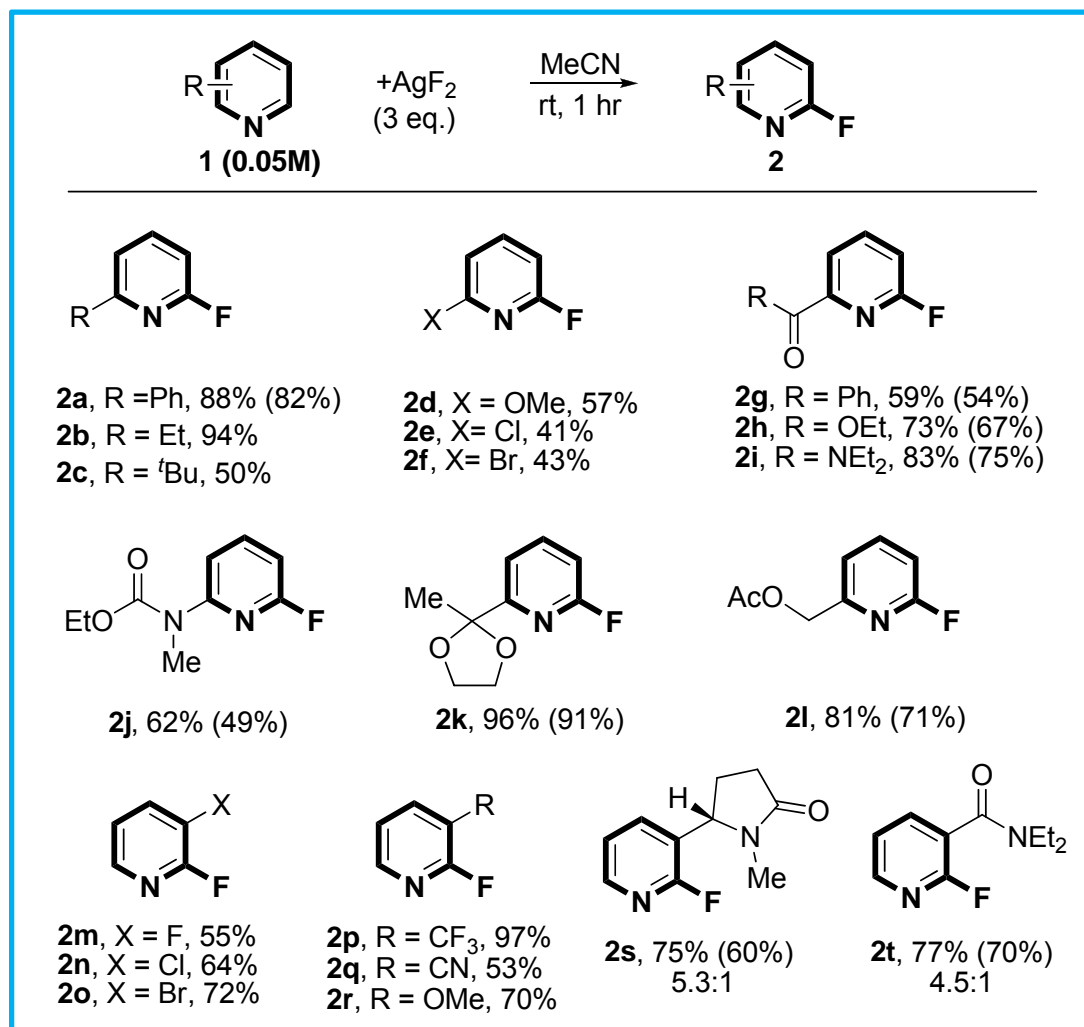


在机理水平上的反应模拟，需要有满足以下条件的试剂：

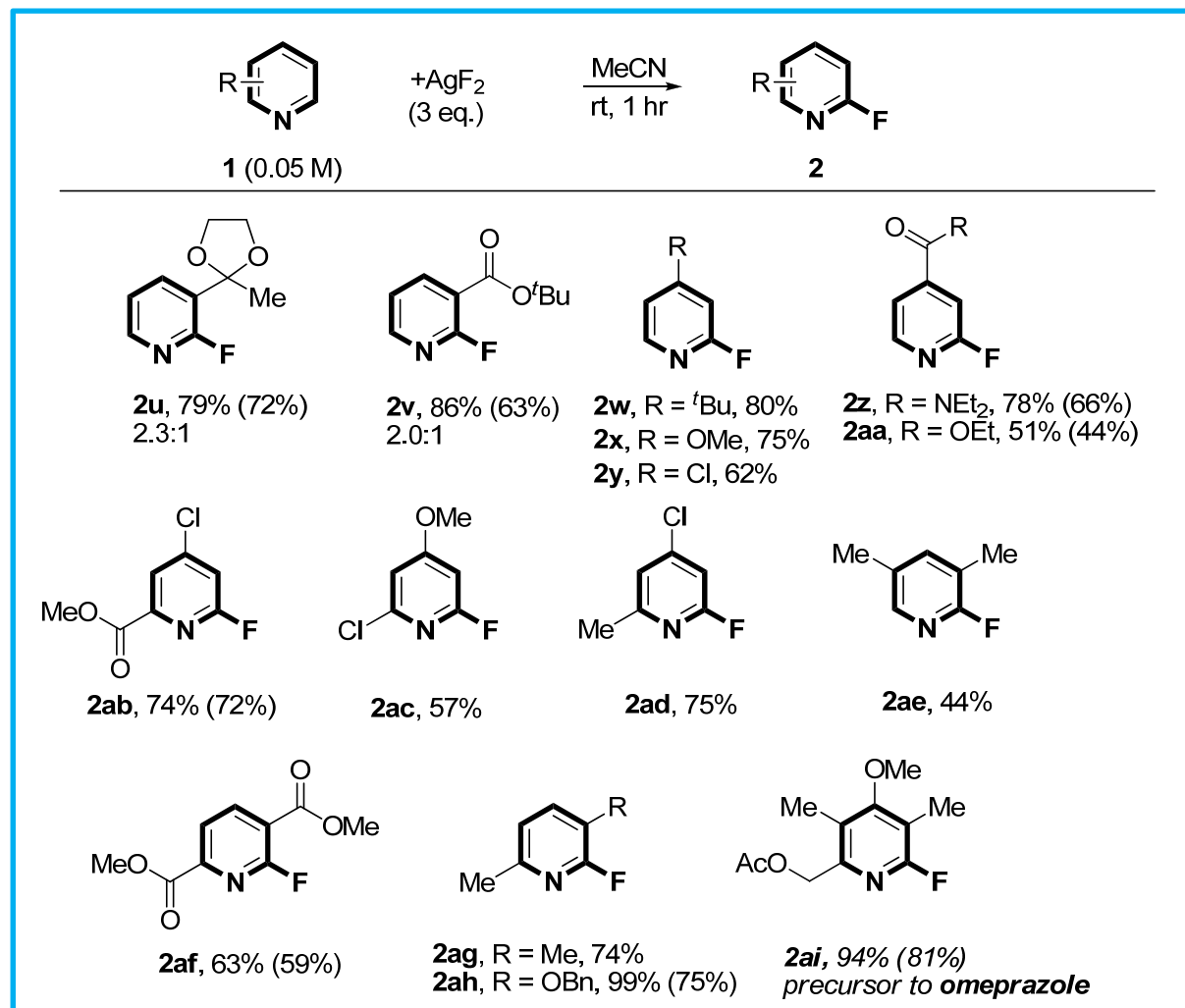
1. 有一个路易斯酸酸性足够强的位点能与吡啶结合，从而提高N邻位的碳原子的亲电性；
2. 亲核性的氟足以与活化后的碳原子成键；
3. 生成的 $\sigma$ 加成中间体其高度的氧化电势足以重新芳构化。



## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----底物拓展



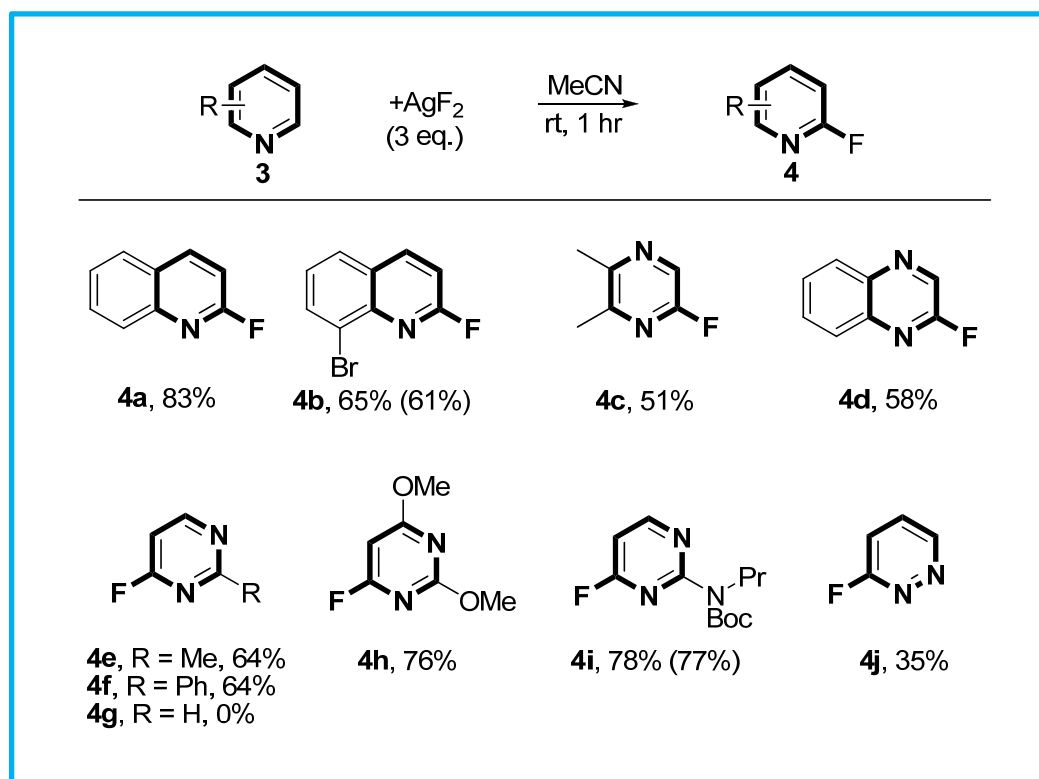
## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----底物拓展





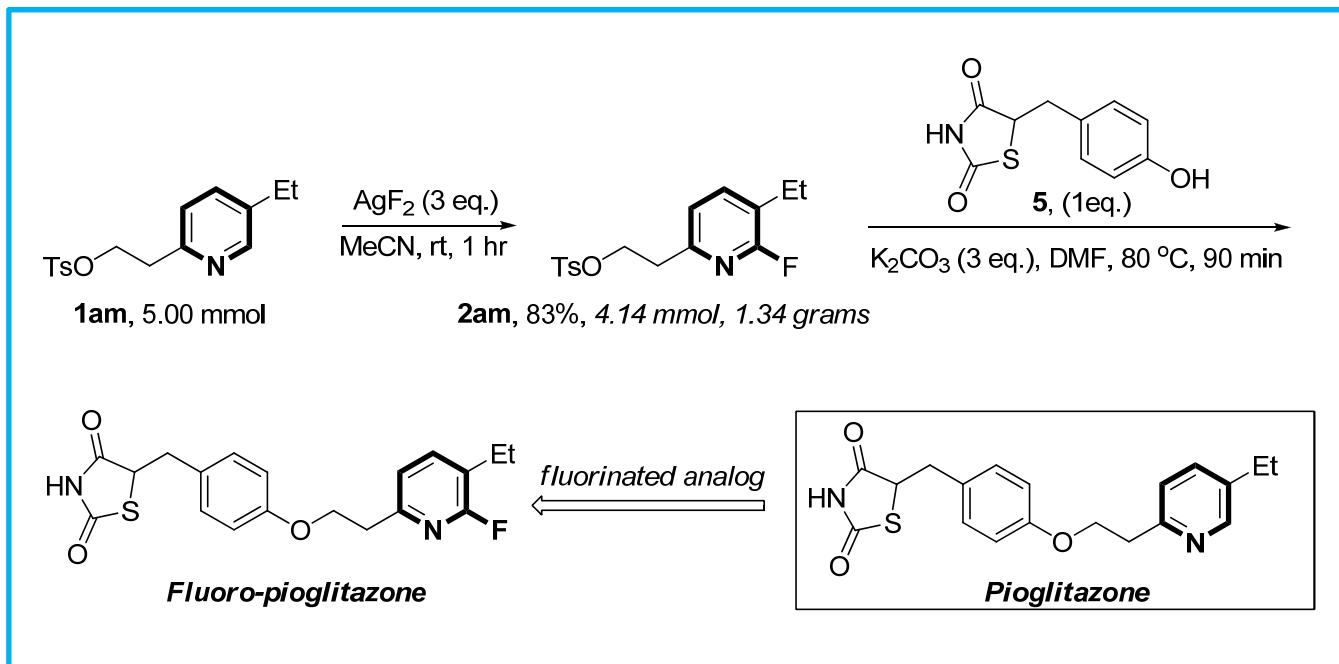
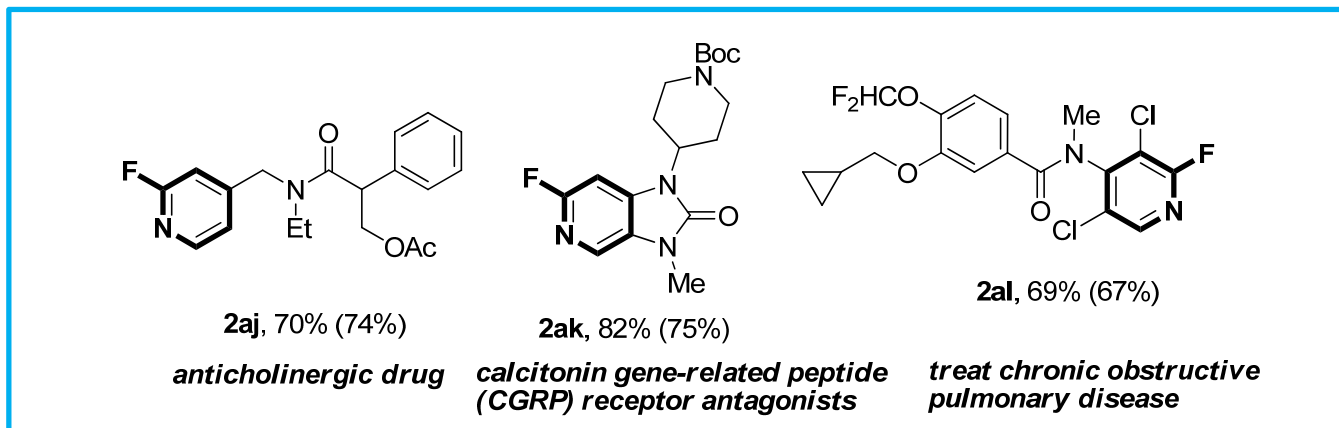
2

## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----底物拓展



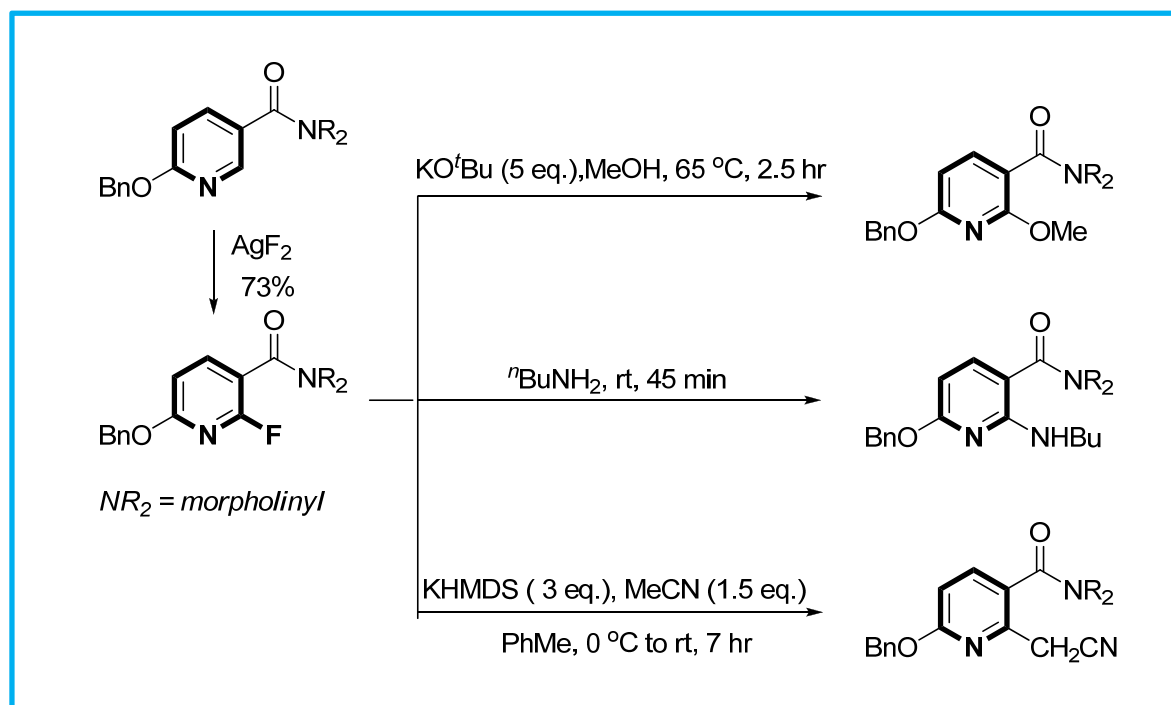


## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化---药物活性分子结构单元的合成



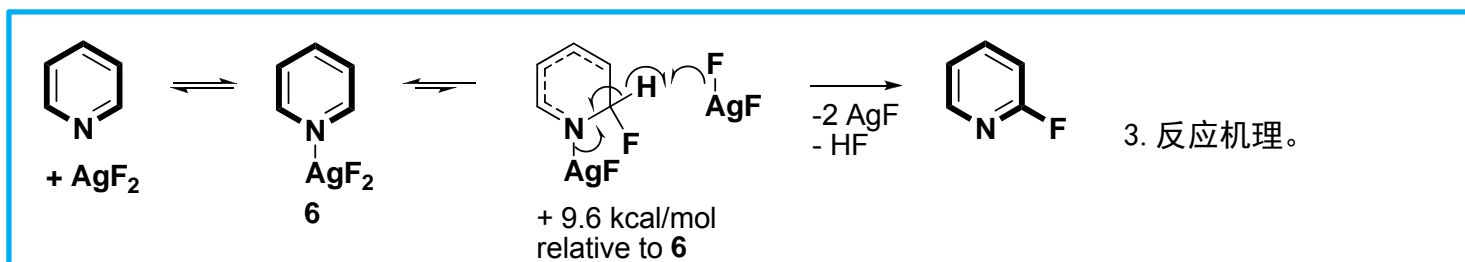
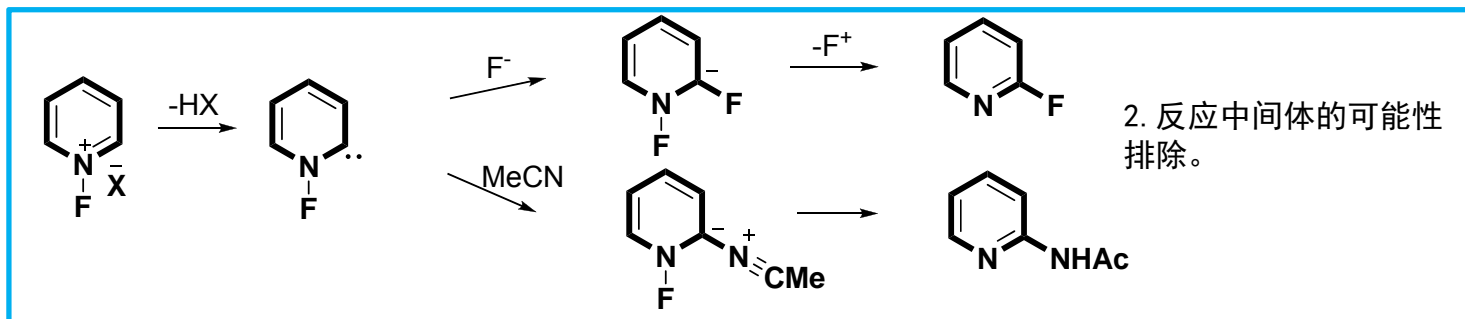
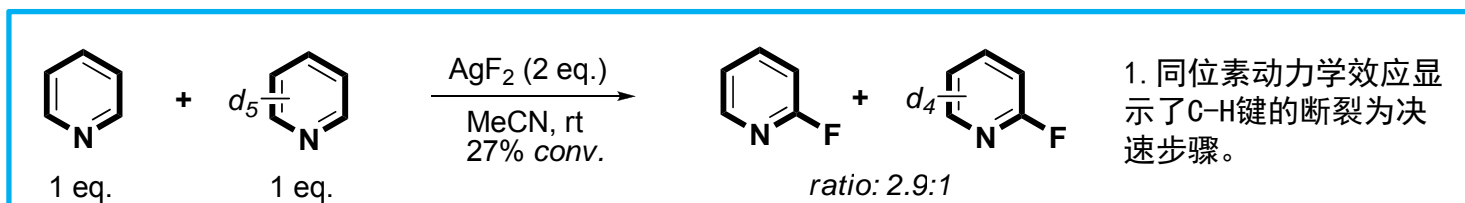


## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----氟化产物的衍生化

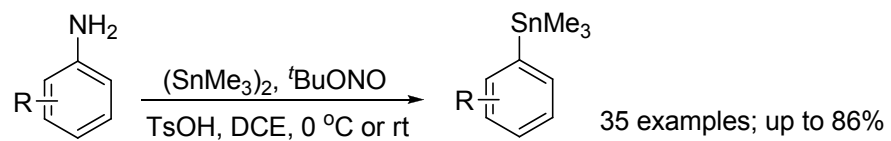


2

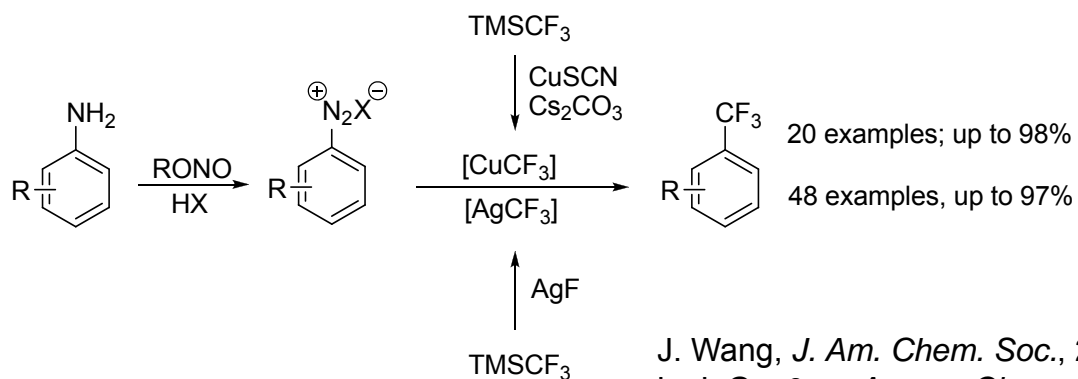
## 吡啶及二嗪的选择性C-H键氟化----机理分析



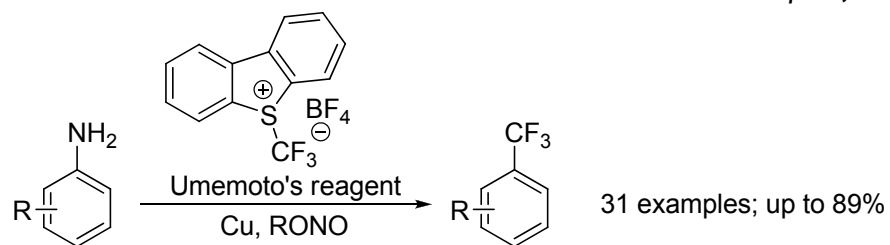
## 人名反应的新应用举例



J. Wang; Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11581.



J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 10330;  
 L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7972.



Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8436.

# 4

## 总结与讨论

Chichibabin 反应-----芳杂环的氟化  
by Hartwig

Sandmeyer反应-----芳环的三氟甲基化  
by Gooßen, Wang, Fu.



**“老药新用”**  
如抗过敏药异丙嗪由于其副作用——精神抑制，从而发展了一类抗精神病药  
氯丙嗪。

The selective introduction of fluorine into small molecules can lead to subtle or profound effects on the pKa (acid dissociation constant), conformation, solubility, and stability compared to the nonfluorinated counterpart. In particular, the introduction of fluorine into a basic heterocycle can modulate the basicity and binding properties with only a small change in the steric environment. These effects are especially prevalent in 2-fluoropyridines where fluorine and nitrogen are juxtaposed. For example, the 2-fluoropyridyl-containing anticancer compound BMS-754807 has higher potency, cell activity, and selectivity than the nonfluorinated analog.

The halogenation of arenes and heteroarenes is a classic reaction in organic chemistry, but the fluorination of these reagents has required multiple steps. **Even for laboratories equipped to use fluorine gas, the fluorination of functionalized pyridines occurs in low yields.** Thus, the mild conditions, fast reaction times, broad scope, high tolerance for auxiliary functionality, and commercial availability of the reagent for the fluorination that we report create the ability to generate fluorinated pyridines and diazines. **Considering the high interest in generating fluorinated drug and agrochemical candidates and the high utility of fluorinated heteroarenes as synthetic intermediates, we anticipate that synthetic chemists will rapidly adopt this class of halogenation reaction.**



 **谢谢大家!**

---