

# 镍氢催化的迁移脱氟烯烃偶联：由三氟甲基取代的烯烃构建偕二氟烯烃

钱超 汤文军\*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

## NiH-Catalyzed Migratory Defluorinative Olefin Cross-Coupling: Trifluoromethyl-Substituted Alkenes as Acceptor Olefins to Form *gem*-Difluoroalkenes

Qian, Chao Tang, Wenjun\*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

偕二氟烯烃是羰基化合物的生物电子等排体，与酮、醛、酯类化合物有着相似的空间位阻和电子效应，但却具有更好的代谢稳定性<sup>[1]</sup>。因此，偕二氟烯烃作为一类重要的含氟化合物，被广泛应用于农药、医药、材料化学等领域中<sup>[2]</sup>。例如，当青蒿素中的羰基转化为偕二氟烯烃后，该青蒿素类似物的药物活性提高了近一倍。由于偕二氟烯烃特殊的性质，其合成方法的研究一直是有机化学中十分重要的领域<sup>[3]</sup>。

传统合成偕二氟烯烃的方法，可以由羰基化合物出发，经 Wittig、霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应(HWE)等反应或通过重氮化合物与二氟卡宾反应得到，但是其底物范围相对受限<sup>[3]</sup>。随着有机化学的发展，催化脱氟烷基化提供了另一种合成偕二氟烯烃的思路<sup>[4]</sup>。在有机金属试剂或烷基自由基的存在下，由金属催化，三氟甲基取代的烯烃可以发生  $S_N2'$  反应得到偕二氟烯烃。但是，从原子经济性、步骤数来说，该方法并不够理想。

2015 年，Ichikawa 课题组<sup>[5]</sup>报道了一例镍催化脱氟环化构建偕二氟烯烃的反应。该反应中炔烃与三氟甲基取代的烯烃在镍催化下发生环金属化，随后经  $\beta$ -F 消除得到偕二氟烯烃。南京大学化学化工学院朱少林<sup>[6]</sup>一直致力于镍催化烯烃远程  $sp^3$ -C-H 官能团化的研究。受此启发，近日朱少林课题组<sup>[7]</sup>报道了镍氢催化的迁移脱氟烯烃偶联反应。该反应利用烯烃电性的差别，实现了优秀的区域选择性和化学选择性，在温和的条件下构建了含有三级或四级碳中心的偕二氟烯烃。

首先，作者提出了可行的催化循环(图1)。原位生成的 NiH 物种通过迁移插入供体烯烃 **1a**，形成自由基等

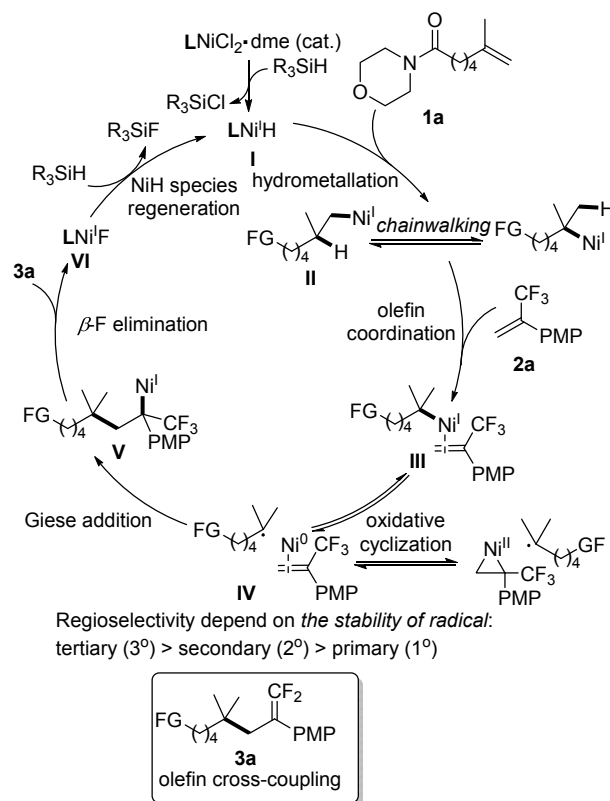


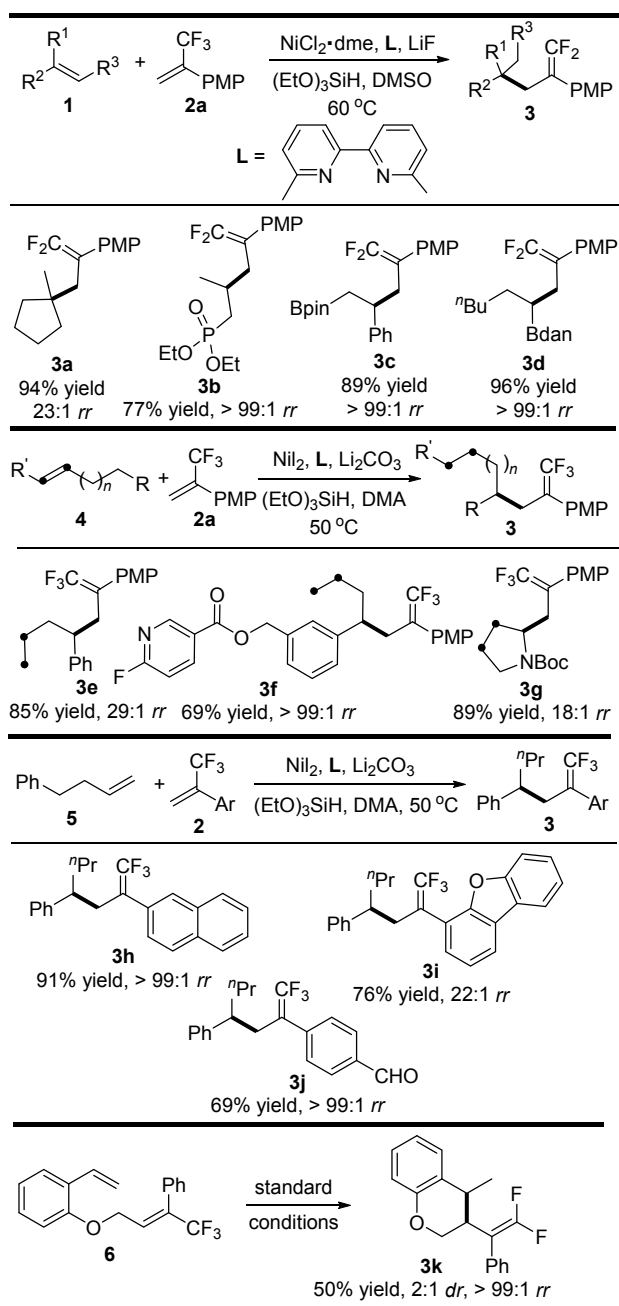
图1 设想的催化循环

Figure 1 Envisioned catalytic cycle

\* Corresponding author. E-mail: tangwenjun@sioc.ac.cn. Published online March 13, 2020.

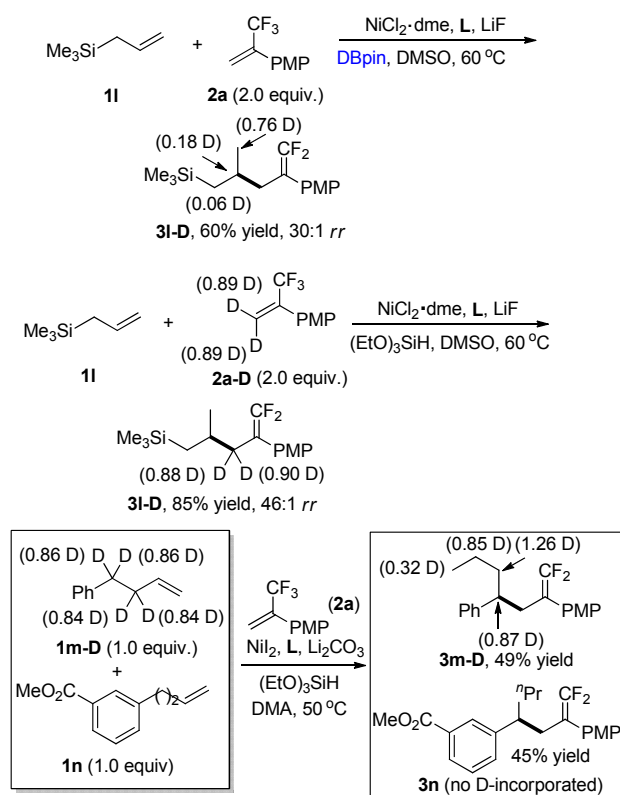
价体。缺电子的三氟甲基烯烃, 既可以作为配体稳定 Ni(I) 物种, 同时也可以作为自由基受体。随后, 经  $\beta$ -F 消除可得到目标产物。Ni 物种则由硅烷还原再生活性催化剂。

将 **1a** 与 **2a** 作为模板底物, 作者通过筛选得到了最优条件。同时他们发现空气与水分的存在并不影响反应活性。该反应具有优秀的官能团兼容性和区域选择性 (Scheme 1)。通过 NiH 物种的迁移插入, 可以在形成最稳定自由基处发生烯烃的偶联。此外, 分子内反应也可以获得中等结果。



图式 1 底物范围考察  
Scheme 1 Representative substrates scope

随后, 作者通过氘代实验对机理进行了探索 (Scheme 2)。他们发现, 与之前不同的是, 该反应中, NiH 在迁移插入的过程中, 不与供体烯烃解离。



图式 2 氘代实验  
Scheme 2 Deuteration experiments

综上所述, 朱少林课题组实现了镍氢催化的迁移脱氟烯烃偶联。该反应具有广泛的底物普适性, 优秀的区域、化学选择性, 在温和的条件下, 构建了含有三级或四级碳中心的偕二氟烯烃。

## References

- [1] Leriche, C.; He, X.; Chang, C.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6348.
- [2] Yang, Z.; Moller, M.; Koenigs, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5572.
- [3] (a) Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344.  
(b) Zhang, Z.; Yu, W.; Wu, C.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 273.
- [4] Wang, M.; Pu, X.; Zhao, Y.; Wang, P.; Li, Z.; Zhu, C.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9061.
- [5] Ichitsuka, T.; Fujita, T.; Ichikawa, J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5947.
- [6] (a) He, Y.; Cai, Y.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1061.  
(b) Zhou, F.; Zhu, J.; Zhang, Y.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *57*, 4058.  
(c) Xiao, J.; He, Y.; Ye, F.; Zhu, S. *Chem* **2018**, *4*, 1645.
- [7] Chen, F.; Xu, X.; He, Y.; Huang, G.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5398.

(Cheng, F.)