联烯酸酯的区域/立体选择性氟芳基化反应

张发光 马军安*

(天津大学化学系 天津 300072)

Regio- and Stereo-selective Vicinal Fluoroarylation of Allenates

Zhang, Faguang Ma, Jun'an*

(Department of Chemistry, Tianjin University, Tianjin 300072)

基于不饱和碳-碳双键的双官能团化反应, 近年来引起广泛关注^[1], 其中烯炔的氟芳基化反应可从廉价易得原料出发, 快速构建具有重要医药应用潜力的含氟分子, 代表性工作包括马军安^[2]/Gouverneur 等^[3]发展的氟环化反应, Heinrich^[4]/汤平等^[5]发展的自由基氟芳基化反应, Toste 等^[6]发展的四价钼不对称氟芳基化反应等. 尽管如此, 有关联烯化合物的双官能团化反应, 特别是氟化双官能团化反应仍非常罕见^[7], 是该领域的重要挑战.

2013 年, Doyle 小组^[8]报道了首例联烯的氟芳基双官能团化反应, 以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为金属催化剂, AgF 为亲核性氟源, 联烯可与钯催化剂及芳基碘苯形成关键烯丙基钯物种, 随后氟亲核进攻可得到烯丙基氟类产物 (Scheme 1a), 但该反应对联烯底物类型依赖性较强, 且区域选择性较差, 限制了其在合成中的实际应用. 因此一种更加高效高选择性的联烯氟芳基化反应仍亟待发

展.

最近, 南京工业大学先进化学制造研究院冯超课题组^[9]报道了联烯酸酯与芳基重氮盐及三乙胺三氢氟酸盐的一锅化学转化, 以 Ph_3AuCl 为金属催化剂, 在可见光促进条件下可顺利实现一系列 β -氟烷基肉桂酸酯类化合物的高区域选择性和立体选择性合成 (Scheme 1b), 反应条件温和, 底物兼容性广泛, 为联烯的精准双官能团化提供了新的方法和思路.

在该工作中, 他们发现使用蓝光照射可以明显提高反应收率, 且联烯底物中的酯基对反应成功起到至关重要的作用, 如以氰基或砷基等替代酯基时, 反应几乎没有产物. 该反应对各类联烯酸酯与芳基重氮盐均具有广泛的底物适用性 (Scheme 2), 共计得到 62 个 β -氟烷基肉桂酸酯产物, 收率最高可达 91%, 且可用于天然产物薄荷醇、维生素 E 及雌酮等衍生物的修饰.

图式 1 联烯的氟芳基化反应
Scheme 1 Fluoroarylation reactions of allenates

* Corresponding author. E-mail: majun_an68@tju.edu.cn. Published online March 18, 2020.

图式 2 金催化的联烯酸酯 β,γ -氟芳基化反应

Scheme 2 Au-Catalyzed β,γ -vicinal fluoroarylation reactions of allenoates

在机理实验中, 使用单独制备的三价芳基金中间体为原料进行反应(Scheme 3a), 仍可以 38% 的收率得到目标产物, 表明该反应很可能经历三价芳基金路径^[10]。采用对映体过量值(*ee*)为 65% 的联烯酸酯在标准条件下进行反应(Scheme 3b), 以 53% 的产率和 43% 的 *ee* 值得到相应手性产物, 手性传递过程中的立体化学损失表明, 高价金中间体对于联烯的活化与亲核氟进攻不历经完全协同模式。在此基础上, 他们提出了该反应的可能机理(Scheme 3c): 在可见光促进下金催化剂 Au(I) 与芳基重氮盐进行氧化加成得到三价金中间体 II, 其随后与联烯酸酯进行配位形成中间体 III, 与此同时氢氟酸借助与酯基的氢键作用选择性地从酯基一侧接近被 Ar-Au(III) 活化的双键, 进行亲核加成后得到中间体 V, V 发生双键构型异构生成中间体 VI, 最后经还原消除得到产物并释放出活性催化剂。

总之, 冯超课题组的工作解决了联烯酸酯的区域/立体选择性氟芳基化反应, 为一系列 β -氟烷基肉桂酸酯

图式 3 金催化的联烯酸酯氟芳基化反应机理研究

Scheme 3 Mechanistic studies on the Au-catalyzed β,γ -vicinal fluoroarylation reactions of allenoates

化合物的合成提供了新方法, 对于进一步拓展丰富联烯双官能团化反应的化学空间具有重要启发意义与应用价值, 其中该策略在手性含氟化合物合成方面仍具有很大的发展空间。

References

- [1] Yin, G.; Mu, X.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2413.
- [2] Nie, J.; Zhu, H.-W.; Cui, H.-F.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3053.
- [3] Wolstenhulme, J. R.; Rosenqvist, J.; Lozano, O.; Ilupeju, J.; Wurz, N.; Engle, K. M.; Pidgeon, G. W.; Moore, P. R.; Sandford, G.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9796.
- [4] Kindt, S.; Heinrich, M. R. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 15344.
- [5] Guo, R.; Yang, H.; Tang, P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8829.
- [6] Talbot, E. P. A.; Fernandes, T. de A.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4101.
- [7] Zhou, C.; Li, J.; Lu, B.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 581.
- [8] Braun, M.-G.; Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1216.
- [9] Tang, H.-J.; Zhang, X.; Zhang, Y.-F.; Feng, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5242.
- [10] Kim, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4308.

(Cheng, F.)