镍介导的苯酚衍生物碳氧键活化合成三氟甲基芳烃

王震宇^a 戴辉雄^{*,a,b}^(a) 南京中医药大学新中药学院 南京 210023)^(b) 中国科学院上海药物研究所 中国科学院受体研究重点实验室 上海 201203)

Synthesis of Trifluoromethylarenes via Nickel-Mediated C—O Bond Activation of Phenol Derivatives

Wang, Zhenyu^a Dai, Huixiong^{*,a,b}^(a) School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023)^(b) Chinese Academy of Sciences Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai 201203)

三氟甲基芳烃在药物和农药中是一种非常重要的结构单元(Scheme 1), 引入三氟甲基可以改善药物的体内代谢稳定性、亲脂性和生物利用度^[1]. 目前过渡金属介导和催化的三氟甲基化反应成为制备三氟甲基芳烃的重要方法^[2]. 芳基卤化物因为其具有较高活性被作为常用的亲电偶联试剂. 最近, 化学家们致力于拓宽亲电偶联试剂范围, 寻找较为惰性且储量丰富的试剂来替代卤代物. 由于苯酚衍生物来源广泛, 其结构和电性易于改变, 因此受到化学家的广泛关注. 迄今为止, 各种亲核试剂, 包括有机硼、有机锌、有机锂、胺和碳亲核试剂已被用于苯酚衍生的亲电试剂的偶联反应^[3]. 然而, 苯酚衍生物作为亲电试剂与亲核三氟甲基化试剂的偶联反应未见报道.

图式 1 芳基三氟甲基的药物

Scheme 1 Four trifluoromethylarene-containing drugs

镍作为含量丰富的金属, 被广泛应用于交叉偶联反应, 并能介导一些钯和铜难以构建的反应. 然而, 相对于钯和铜催化的三氟甲基化反应, 镍促进的三氟甲基化反应报道较少的. 2008 年, Vici 小组^[4]报道了多种双膦配体稳定的镍三氟甲基复合物(dippe)Ni(Ar)(CF₃), 但是这种复合物还原消除生成芳基三氟甲基化合物是不可行的(Scheme 2a). 随后 Sanford 小组^[5]制备了三吡唑硼酸盐的高价芳基三氟甲基镍复合物 ArNi^{IV}CF₃、ArNi^{III}-CF₃, 证明了高价的 ArNiCF₃ 可以通过还原消除生成芳基三氟甲基化合物(Scheme 2a). 最近, Nebra 小组^[6]和

图式 2 镍介导的芳基三氟甲基化转金属与还原消除

Scheme 2 Nickel-mediated aryl trifluoromethylation transmetalation and reductive elimination

* Corresponding author. E-mail: hxdai@simm.ac.cn. Published online October 3, 2020.

Sanford 小组^[7]分别报道了镍介导和镍催化的芳烃的三氟甲基化反应。

基于以上研究,中国科学院上海有机化学研究所有机氟化学重点实验室卿凤翎课题组^[8]报道了首例镍介导的苯酚衍生物 C—O 键活三氟甲基化(Scheme 3)。首先,作者对转金属过程进行了深入研究,发现四甲基氟化铵和外加三甲基磷可以促进转金属过程,几乎定量地得到磷配体稳定的芳基镍三氟甲基络合物。随后作者对还原消除过程进行了考察,发现了一种独特温和的氧化剂 CCl_3CN 能够将镍氧化至高价态,从而发生还原消除得到芳基三氟甲基化合物。在得到最佳条件后,作者对反应底物的普适性进行了考察,无论是吸电子、供电子的苯酚衍生物都能以中等以上的收率得到目标产物。杂环类底物也可以中等以上的收率得到目标化合物。此外,作者进一步探究了反应的合成应用,成功实现了保护的酪氨酸、雌酚酮、双酚芬、山姜素、刺芒柄花素、喜树碱、胺碘酮、非诺贝特中 C—O 键的三氟甲基化反应(Scheme 4)。值得注意的是,作者对反应条件稍加修改后 2-萘甲腈,芳基硫酯也可以通过这种策略实现三氟甲基化,得到相应的芳基三氟甲基化合物。

图式 3 镍介导的苯酚衍生物的三氟甲基化反应

Scheme 3 Nickel-mediated trifluoromethylation of phenol derivatives

总之,卿凤翎课题组开发了一种新型的镍介导的三氟甲基化反应,可以将廉价易得的苯酚衍生物转化为芳基三氟甲基化合物。该反应条件温和,底物适应性广,为生物活性分子和药物分子中三氟甲基的引入提供了方便可行的策略。

图式 4 复杂分子的后期修饰

Scheme 4 Late stage modification of complex molecules

References

- [1] Cametti, M.; Crouse, B.; Mentrangolo, P.; Milani, R.; Resnati, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 31
- [2] Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847
- [3] Zeng, H. Y.; Qiu, Z. H.; Chen, Z. W.; Li, C. J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 510.
- [4] Dubinina, G. G.; Brennessel, W. W.; Miller, J. L.; Vicić, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3933.
- [5] Bour, J. R.; Camasso, N. M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034.
- [6] Accrisio, F. D.; Borja, P.; Merceron, N. S.; Boutignon, M. F.; Mezaillies, N.; Nebra, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12898.
- [7] Meucci, E. A.; Nguyen, S. N.; Camasso, N. M.; Chong, E.; Afiafard, A.; Canty, A. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12872.
- [8] Hu, W. Q.; Pan, S.; Xu, X. H.; Vicić, D. A.; Qing, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16076.

(Lu, Y.)