铜催化 β -三氟甲基-1,3-烯炔选择性双硼化反应

朱圣卿 储玲玲*

(东华大学先进低维材料中心 上海 200016)

Cu-Catalyzed Regio- and Stereo-selective 1,3- and 1,4-Diborylations of CF_3 -Containing 1,3-Enynes

Zhu, Shengqing Chu, Lingling*

(Center for Advanced Low-dimensional Materials, Donghua University, Shanghai 200016)

有机硼化物是一类重要的有机合成中间体,在有机合成、材料、医药等领域都有着重要的应用^[1].发展简单、高效、高选择性的有机硼化合物的合成方法一直备受合成化学家的关注^[2].其中,利用高活性的 Cu-Bpin 物种与烯炔或炔烃加成反应构建碳-硼键是合成有机硼化合物最有效的方法之一,但是如何实现高区域和高立体选择性的硼化一直是该领域的研究重点与难点^[3].由于不同类型碳-硼键(如 sp^2/sp^3 碳-硼键)可以选择性发生官能团转化,向不饱和键中引入不同类型碳硼键的双硼化反应具有重要意义^[4].1,3-烯炔在铜催化硼化反应中是一类较为常见的底物,分子中共轭双键和叁键的存在使得硼化后通常得到单硼化的联烯产物^[5].如何打破其共轭效应实现催化 1,3-烯炔的选择性双硼化反应尚未报道.利用简单的 1,3-烯炔底物,发展可调控的、发散性的双硼化反应在合成中更具有重要的应用价值.

三氟甲基取代的 1,3-烯炔是常用的含氟砌块^[6].由于含氟基团的特殊性质,三氟甲基基团的引入可以改变其共轭体系的电性,从而可能实现特殊的化学和立体选择性,但同时也带来更大的挑战.例如,三氟甲基烯烃在过渡金属催化条件下易发生脱氟反应,得到偕二氟烯基类化合物^[7],如何抑制该常规途径而得到三氟甲基保留的有机硼化合物也是一大难点.

华侨大学新一代物质转化研究所宋秋玲课题组^[8]长期致力于有机硼和氟化学合成方法学方面的研究,在不饱和键的选择性硼化领域取得了一系列研究进展.在前期研究工作的基础上,通过精细调控配体和碱,成功实现了铜催化 β -三氟甲基-1,3-烯炔的发散性双硼化反应,并有效控制烯基硼产物的立体选择性,多样化构建各类

型双硼化合物.

作者以 β -三氟甲基-1,3-烯炔基苯为底物,通过对不同铜盐、膦配体以及碱的尝试,发现在 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 PCy_3 、 NaO^tBu 组合条件下,能以 83% 的收率以及 79:4 的顺反选择性得到顺式(*Z*)构型的 1,3-双硼化的产物;而将配体和碱换成 Ph_2PCy 、 Li_2CO_3 时则能得到完全相反的顺反选择性,以 75% 的收率以及 5:70 的顺反选择性得到反式(*E*)构型为主的 1,3-双硼化产物;将膦配体换成 $\text{P}(\text{OEt})_3$,碱为 NaO^tBu 时,则以 77% 的收率主要得到 1,4-双硼化的产物(Scheme 1)^[9].

图式 1 铜催化 β -三氟甲基-1,3-烯炔的双硼化反应
Scheme 1 Cu-catalyzed diborylation of β - CF_3 -1,3-enynes

作者接着对反应的底物适用性进行了考察,发现该反应具有较好的底物普适性(Scheme 2).在该反应体系中,一系列芳基和杂芳基取代的 β -三氟甲基-1,3-烯炔都能高效参与转化,通过配体和碱类型的调控,可以以较高收率和优秀的立体选择性得到相应的 1,4-双硼化产物以及顺、反-1,3-双硼化产物.温和的反应条件下可以很好地兼容氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、酯基、甲硫基

* Corresponding author. E-mail: lingling.chu1@dhu.edu.cn. Published online October 20, 2020.

图式 2 双硼化反应底物适用性考察
Scheme 2 Representative substrate scope of diborylations

等重要官能团。一些生物活性分子如他扎罗汀前体(tazarotene precursor)、胡椒酸(piperic acid)、布洛芬(ibuprofen)衍生的烯炔也能顺利发生选择性双硼化转化。将反应扩大到克级规模时, 仍能以良好的收率和优秀的选择性得到 1,3-或 1,4-双硼化的产物, 充分证明该反应具有很高的应用价值。为了进一步证明该反应的合成价值, 作者针对烷基硼或烯基硼位点进行了选择性的多类型转化, 快速构建了多类复杂结构单元。

另外, 通过简单的反应条件的调控, 作者还实现了选择性单硼化反应。将 B_2pin_2 用量降低至 1.2 equiv., 在催化体系 $Cu(OTf)_2/PCy_3$ 和 NaO^tBu 作用下, 得到单硼化的炔烃产物; 而在无外加配体时, $Cu(OTf)_2/NEt_3$ 作用下得到单硼化联烯产物。这两类产物随后证明为该发散性双硼反应的中间体。

为了进一步了解反应机理, 作者进行了系列机理实验及计算机辅助密度泛函理论(DFT)计算研究, 最终发现双硼化产物分别通过上述两种单硼化中间体进一步转化得到。DFT 计算表明, 该插入步骤的区域选择性由膦配体的空间位阻决定。

综上所述, 宋秋玲课题组通过精细的配体与碱的调控, 实现了 1,3-烯炔的选择性双硼化反应, 该方法从同一底物出发, 高效、高选择性地发散性构建含三氟甲基取代的 1,3-或 1,4-双硼化烯烃, 反应具有很好的底物适用性和立体选择性。这一膦配体调控的铜催化烯炔选择性双硼化策略, 也为不饱和键的多硼化反应提供了新的思路, 具有很高的应用前景和推广价值。

References

- [1] Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1375.
- [2] Wang, M.; Shi, Z. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7348.
- [3] Moure, A. L.; Gómez Arrayás, R.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.
- [4] Brown, S. D.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6331.
- [5] Huang, Y.; del Pozo, J.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2643.
- [6] Yang, C.; Liu, Z.-L.; Dai, D.-T.; Li, Q.; Ma, W.-W.; Zhao, M.; Xu, Y.-H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1360.
- [7] Kojima, R.; Akiyama, S.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**.
- [8] (a) Kuang, Z.; Gao, G.; Song, Q. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 62.
(b) Kuang, Z.; Mai, S.; Yang, K.; Song, Q. *Sci. Bull.* **2019**, *64*, 1685.
- [9] Kuang, Z.; Chen, H.; Qiu, J.; Ou, Z.; Lan, Y.; Song, Q. *Chem* **2020**, *6*, 2347.

(Lu, Y.)