1,5-氢迁移助力远程碳-氢羧基化

李文多^{a,b} 夏纪宝^{*,a}^(a) 中国科学院兰州化学物理研究所 中国科学院兰州化学物理研究所苏州研究院

羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

^(b) 中国科学院大学 北京 100049)

1,5-Hydrogen Atom Transfer Promoted Remote C—H Carboxylation

Li, Wen-Duo^{a,b} Xia, Ji-Bao^{*,a}^(a) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Suzhou Research Institute of LICP, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

烯烃作为有机合成中重要的合成前体,其官能团化反应是快速高效构建复杂分子的重要方法,一直备受关注。最近,自由基加成和氢原子迁移的策略为非活化烯烃远程官能团化提供了新的思路和方法^[1-2]。二氧化碳(CO₂)是一种温室气体,同时也是丰富、无毒、易得的C1资源,利用CO₂构建羧酸类化合物是CO₂作为C1资源的重要应用之一^[3-7]。使用简单的化合物为原料,通过C—H羧基化实现羧酸类化合物的合成具有重要的应用价值,其中水杨酸的合成已经得到了工业化应用。苯乙酸类化合物在药物分子中广泛存在,例如布洛芬类消炎药,以CO₂作为C(1)源,通过苄位C—H羧基化则可以简单方便地构建这类化合物。

氨基酸化合物是重要的合成砌块和生物活性分子,发展其高效的合成方法具有重要的应用价值。在利用可见光催化CO₂参与亚胺和烯酰胺羧基化反应构建氨基

酸工作的基础上^[8-9],四川大学化学学院余达刚课题组与郑州大学化学与分子工程学院蓝宇课题组合作报道了首例CO₂参与的在可见光氧化还原作用下通过1,5-氢迁移实现的远程烷基碳-氢羧基化反应^[10]。作者巧妙地将烯烃自由基加成反应、1,5-氢迁移和羧基化反应设计在一个串联反应中,实现了一系列非天然 α -氨基酸类化合物的高效合成。该反应以非活化烯烃作为自由基(如CF₃·、CHF₂·和P(O)Ph₂·自由基)的受体,通过自由基加成得到碳自由基,经分子内1,5-氢迁移生成芳基和胺基稳定的碳自由基,进一步通过单电子还原生成碳负离子,进而和CO₂反应实现羧基化(Scheme 1)。

该1,5-氢迁移助力的远程烷基碳-氢羧基化反应以Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆为光催化剂,CF₃SO₂Na为CF₃自由基源,Cs₂CO₃和KOPiv为碱,DMAc为溶剂,在30 W蓝光灯照射下室温进行(表1)。此反应具有非常好的底物

图式1 远程碳-氢羧基化及其反应途径

Scheme 1 Remote C—H carboxylation and its reaction pathway

* Corresponding author. E-mail: jibaoxia@licp.cas.cn. Published online December 6, 2020.

表 1 代表性例子
Table 1 Representative examples

普适性, 通过在苄位引入胺基, CF_3 自由基对烯烃加成后, 在苄位发生 1,5-氢迁移, 碳-氢羧基化反应后得到一系列非天然 α -氨基酸衍生物. 作者考察了苄基胺氮上的取代基, 除了苯甲酰基外, 2-噻吩酰基、烷基酰基和烷氧酰基均可兼容. 其次, 苯环上的一些敏感基团(如卤素、酯基、氰基、酰胺等)都可以较好兼容. 当苄位没有胺基取代基时, 反应也能发生, 但收率较低, 说明胺基的存在对反应有一个促进作用. 反应使用其他的自由基源, 如 $\text{CHF}_2\text{SO}_2\text{Na}$ 为 CHF_2 自由基源, HP(O)Ph_2 为 P(O)Ph_2 自由基源时, 反应也能顺利发生远程碳-氢羧基化反应. 由于反应是通过一个苄基碳负离子中间体实现的, 当使用其他亲电试剂(如醛、酮、苄溴)代替 CO_2 时, 也能顺利实现相应的加成或取代反应.

为了更好地理解反应机理, 作者通过系列控制实验和理论计算对机理进行了研究, 很好地证明了反应经历了自由基加成、1,5-氢迁移形成苄基自由基、苄基自由基单电子还原生成苄基碳负离子以及对 CO_2 的亲核进攻等过程.

利用非活化烯烃自由基官能团化串联的 1,5-氢迁移策略, 该团队发展了可见光促进的 CO_2 参与的远程苄位

C—H 羧基化, 实现了一系列含有三氟甲基、二氟甲基等官能团的 α -氨基酸类化合物的合成, 可谓“一石二鸟”.

References

- [1] Wu, X.; Zhu, C. *CCS Chem.* **2020**, 2, 813.
- [2] Li, W.; Xu, W.; Xie, J.; Yu, S.; Zhu, C. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 654.
- [3] Cao, Y.; He, X.; Wang, N.; Li, H.-R.; He, L.-N. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 644.
- [4] Xu, P.; Wang, S.-Y.; Fang, Y.; Ji, S.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1626 (in Chinese). (徐佩, 汪顺义, 方毅, 纪顺俊, 有机化学, **2018**, 38, 1626.)
- [5] Zhang, Z.; Gong, L.; Zhou, X.-Y.; Yan, S.-S.; Li, J.; Yu, D.-G. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 783.
- [6] Zhang, Z.; Ye, J.-H.; Ju, T.; Liao, L.-L.; Huang, H.; Gui, Y.-Y.; Zhou, W.-J.; Yu, D.-G. *ACS Catal.* **2020**, 10, 10871.
- [7] Guo, X.; Wang, Y.; Chen, J.; Li, G.; Xia, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 2208 (in Chinese). (郭霄, 王亚洲, 陈洁, 李公强, 夏纪宝, 有机化学, **2020**, 40, 2208.)
- [8] Ju, T.; Fu, Q.; Ye, J.-H.; Zhang, Z.; Liao, L.-L.; Yan, S.-S.; Tian, X.-Y.; Luo, S.-P.; Li, J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 13897.
- [9] Fu, Q.; Bo, Z.-Y.; Ye, J.-H.; Ju, T.; Huang, H.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3582.
- [10] Song, L.; Fu, D.-M.; Chen, L.; Jiang, Y.-X.; Ye, J.-H.; Zhu, L.; Lan, Y.; Fu, Q.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 21121.

(Cheng, F.)