基于氟烷基自由基过程构建手性中心的研究进展

黄 航^a 王 兮^{*,a} 王剑波^{*,b}^(a) 湖南大学化学化工学院 长沙 410082^(b) 北京大学化学与分子工程学院 北京 100871

摘要 含氟的有机化合物被广泛地应用于制药、农业化学品、材料科学等多个领域。三氟甲基、二氟甲基、全氟烷基等是应用非常广泛的含氟官能团, 因此发展普适高效的引入氟烷基的新方法具有重大意义。氟烷基自由基反应近年来已经发展成为引入氟烷基的有效方法。另一方面, 氟烷基取代的手性有机分子的合成也受到了人们的重点关注。然而由于氟烷基自由基的高反应活性, 其反应的选择性较难控制, 特别是关于对映选择性控制的报道不多, 更缺乏相关综述予以总结。综述了近二十年来基于氟烷基自由基过程的不对称合成方法的研究进展, 对各反应的选择性、普适性、反应机理等方面进行着重介绍。本综述根据反应机理分为三部分: (1) 经由氟烷基自由基的烯醇/烯胺中间体不对称氟烷基化; (2) 经由氟烷基自由基的烯烃不对称双官能团化; (3) 经由氟烷基自由基的烯基硼酸酯根型复合物立体选择性1,2-迁移。

关键词 氟烷基化、自由基、不对称合成、催化

Research Developments of the Construction of Chiral Center Based on Fluoroalkyl Radical Reactions

Huang, Hang^a Wang, Xi^{*,a} Wang, Jianbo^{*,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082^(b) College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871

Abstract Fluorine-containing organic compounds have been widely applied in various fields, such as pharmacy, agrochemicals, materials science, etc. Trifluoromethyl, difluoromethyl and perfluoroalkyl groups represent the typical fluorine-containing functional groups. Hence, the development of highly efficient methods for introducing fluoroalkyl groups is of primary importance. In recent years, the reactions based on fluoroalkyl radicals have been developed into competent methods for introducing fluoroalkyl groups. On the other hand, the synthesis of the chiral molecules containing fluoroalkyl groups has attracted considerable attentions. However, attributed to the high reactivity of the fluoroalkyl radicals, the control of the reaction selectivity is difficult. Particularly, so far there have been only limited reports on the enantiocontrol of the reaction in this regard and the corresponding review of the field still lacks. This review summarizes the research on the asymmetric synthesis based on fluoroalkyl radical reactions developed over the past 20 years. The review introduces the selectivities, scope and mechanism of various reactions. It is divided into three different parts according to the type of the reaction: (1) asymmetric fluoroalkylation of enol/enamine intermediate through fluoroalkyl radical, (2) asymmetric difunctionalization of olefin through fluoroalkyl radical, (3) stereoselective 1,2-shift of vinylboronate complexes through fluoroalkyl radical.

Keywords fluoroalkylation; radicals; asymmetric synthesis; catalysis

在制药工业、农业化学品产业以及功能材料领域中, 含氟的有机化合物非常常见。据统计, 30%以上的农业化学品以及 20%以上的药物中至少含有一个氟原子。在功能材料中, 引入氟原子也可以改变材料的熔点、溶解

度、摩擦力、通透性、抗腐蚀能力、绝缘性能等。氟原子大小和氢原子接近, 且碳氟键非常稳定, 具有很强的吸电子诱导效应。将其引入有机分子将显著地改变分子的偶极矩、酸性、脂溶性, 进而影响其代谢稳定性和生

* Corresponding authors. E-mail: cccewangxi@hnu.edu.cn; wangjb@pku.edu.cn

Received August 27, 2018; revised November 21, 2018; published online November 30, 2018.

Dedicated to Professor Qingyun Chen on the occasion of his 90th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21332002).

国家自然科学基金(No. 21332002)资助项目。

物活性^[1].

三氟甲基(CF_3)作为一个非常重要的含氟官能团,其结构和反应性都与甲基有很大差别,其含有三根稳定的碳氟键,具有非常强的吸电子诱导效应.早在1928年,Lehmann^[2]就发现具有生物活性的含有三氟甲基的有机分子.三氟甲基可以降低药物分子的电子云密度,保护其不被细胞色素 P450 氧化酶氧化,从而增加其代谢稳定性.另一方面,因为氟的原子半径小,不会导致分子构象的很大改变.因此在制药工业中,经常用氟原子取代氢原子以及三氟甲基取代甲基或氢,以期获得活性更优的分子.另外,全氟烷基($\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$)也具有和三氟甲基类似的性质和作用,其结构相对于相应的普通烷基较刚性,且可以很大程度地增加分子的脂溶性.二氟甲基(CF_2H)除了具有三氟甲基的类似性质,还可以形成分子间和分子内的氢键^[3].然而,这些含氟官能团在自然界中并不存在,因此发展普适高效的引入方法在有机合成中至关重要.近年来,氟烷基取代的手性分子也越来越受到人们的关注.图1中列举了一些含有氟烷基的手性药物和手性农药活性分子.

构建含有三氟甲基和全氟烷基手性中心的研究进展已经被马军安和 Cahard 等^[4]总结.另一方面,三氟甲基自由基和全氟烷基自由基的结构、性质、特点以及自由基氟烷基化反应也在 Dolbier^[5]和 Studer^[6]的综述中有详细介绍.2016年,吴劼等^[7]总结了近年来基于光致氧化还原过程的自由基三氟甲基化和二氟甲基化反应.最近,刘国生等^[8]也对经由三氟甲基自由基的烯炔双官能化反应进行了综述.基于离子型反应构建氟烷基的手性中心的报道包括对氟烷基取代潜手性底物(如醛、酮、亚胺、半缩醛、半缩酮、胺等)的不对称亲核进攻以及醛、酮的不对称亲核氟烷基化等.此外还包括氟烷基取代烯炔的不对称环丙烷化,不对称氢化以及氟烷基取代醛、酮的不对称羰基 *ene* 反应等策略,一般具有高效和高选择性的特点.基于氟烷基自由基过程构建手性中心的反应则涉及氟烷基自由基对各种不饱和体系的加成,在拓展了底物范围的基础上与其它非自由基反应形成了互补.然而自由基中间体具有寿命短和高活性的特点,反应的选择性控制具有挑战性,很大程度限制了这一领域的发展.近年来,利用辅基、有机小分子催化、路易斯酸催化、过渡金属催化等策略,经由氟烷基自由基过程的手性中心的构建也取得了一些令人瞩目的进展.本综述旨在介绍近二十年来经由氟烷基自由基过程构建手性中心的相关反应,包括直接构建氟烷基取代的手性中心,以及构建碳或杂原子取代的手性中心.本文将从反应本身特点、底物普适性、反应机理等多个方面进行详细介绍.

图1 含有三氟甲基、全氟烷基、二氟甲基的手性生物活性分子

Figure 1 Chiral bioactive molecules containing trifluoromethyl, perfluoroalkyl and difluoromethyl group

1 三氟甲基自由基的介绍

1.1 三氟甲基自由基的结构与性质

甲基自由基($\cdot\text{CH}_3$)的平面正三角形结构在电子顺磁共振(ESR)、红外(IR)、微波(MW)和分子轨道理论计算等研究中得到了证实.利用红外光谱和电子顺磁共振技术分别对单氟、二氟、三氟取代甲基的研究表明,自由基的构型会随氟取代基增多而发生递变,逐渐偏离甲基自由基的平面结构,形成三角锥形.通过计算所得到的三氟甲基自由基、二氟甲基自由基、单氟甲基自由基中碳氟键与 C_3 对称轴垂直平面的夹角 θ 分别为 17.8° 、 12.7° 、小于 5° ,也说明存在这种趋势(图2)^[5,9].其原因是,氟的孤对电子占据轨道与碳的单电子占据 *p* 轨道之间的相互排斥作用会因为自由基结构从平面正三角形变为三角锥形而减弱.另一方面,此过程中碳的单电子

占据 p 轨道与碳氟键的 σ^* 反键轨道之间的相互作用加强, 降低了碳原子中心的电子云密度, 同时增加了高电负性氟原子的电子云密度而使自由基得到稳定^[6]. 三氟甲基自由基也具有动力学稳定性. 与甲基自由基相比, 三氟甲基自由基外围被高电负性的氟原子包裹而具有屏蔽效应, 此外, 碳氟键的键能很高 (BDE = 115.7 kcal/mol). 因此, 三氟甲基自由基的自身二聚和碳氟键断裂的自由基转移这两种自身终止过程都需要较高的活化能^[9]. 三氟甲基自由基具有较低的单电子占据轨道 (SOMO) 能级, 亲电性强, 可以对一些不饱和体系, 如芳烃、烯烃、炔烃、烯醇、烯胺、烯基硼酸酯酸根型复合物、异腈等自由基加成.

图2 甲基自由基和三氟甲基自由基的结构对比

Figure 2 Structural comparison between methyl radical and trifluoromethyl radical

1.2 氟烷基自由基的产生方式

氟烷基化试剂如氟烷基碘化物、氟烷基磺酰氯以及亲电性的三氟甲基三价碘试剂 (Togni 试剂), 可以被还原剂如富电子 π 体系、还原态的光敏催化剂、低价态过渡金属、锂试剂和硼酸酯形成的酸根型复合物等单电子还原, 产生相应的氟烷基自由基 $\cdot R_f$ (Eq. 1)^[10].

氟烷基自由基对双键加成产生烷基自由基中间体. 如何基于该高活性的中间体来构建手性中心是不对称自由基氟烷基化反应的关键问题. 本文将介绍 Scheme 1 所示的三种策略: 第一, 氟烷基自由基对手性的烯醇负离子或烯胺中间体加成, 再经由单电子氧化, 构建羰基 α 位的全氟烷基手性中心 (Scheme 1a); 第二, 氟烷基自由基对烯炔的加成, 利用手性配体配位的 d^9 结构的二价铜与烷基自由基的相互作用形成手性三价铜中间体, 再接受亲核试剂进攻或亲核试剂在铜中心还原消除, 得到不对称烯炔双官能团化的产物 (Scheme 1b); 第三, 氟烷基自由基对手性 R 基烯基硼酸酯的酸根型复合物加成, 经由单电子氧化后, 促使 R 基团的 1,2-迁移构建碳键, 形成新的手性中心 (Scheme 1c).

图式1 经由氟烷基自由基构建手性中心的三种策略

Scheme 1 Three strategies for constructing chiral center through fluoroalkyl radical

2 经由氟烷基自由基的烯醇/烯胺中间体不对称氟烷基化

2.1 早期的自由基的不对称氟烷基化报道

1993 到 1994 年, Iseki 和 Kobayashi 等^[11]实现了手性辅基控制的 N -酰基噁唑酮羰基 α 位的非对映选择性的三氟甲基化 (Eq. 2). 底物 **1** 在二异丙基氨基锂 (LDA) 的存在下攫取质子形成烯醇锂盐, 在三乙基硼和微量氧气存在下产生的三氟甲基自由基对其进行立体专一性地自由基加成生成 **2**. 但该反应的非对映选择性不理想 (86% *de*).

2006 年, Mikami 等^[12]使用烯醇硅醚 **3** 为底物, 在丁基锂和手性配体 (S,S)-(–)-氢化苯偶姻 **6** 或鹰爪豆碱 **7** 的作用下形成烯醇锂盐 **4**, 随后接受三氟甲基自由基的加成, 得到 α 位三氟甲基取代的手性环己酮 **5**. 但该转化的效率和对映选择性均不高 (Scheme 2).

2.2 有机小分子催化的不对称自由基氟烷基化

2009 年, MacMillan 课题组^[13]实现了基于光致氧化还原过程的二级胺催化的醛基 α 位不对称氟烷基化 (Scheme 3). 各种醛 **8** 都可以高对映选择性地引入三氟甲基、全氟烷基、各种取代的二氟甲基等含氟官能团, 且所使用的含氟碘代烷 **9** 相对廉价易得, 反应的官能团耐受性好, 选择性高 (90%~99% *ee*). 值得注意的是, 无论对于 β 位为 R 型还是 S 型的手性醛底物, 在 **11** 和 **12**

图式2 手性配体控制的烯醇锂盐的不对称三氟甲基化

Scheme 2 Chiral ligand controlled asymmetric trifluoromethylation of ketone lithium enolates

的共催化下, 都可以实现其 α 位的不对称三氟甲基化, 分别得到 *anti* 产物 **13** 和 *syn* 产物 **14**. 该反应的机理包含光催化循环和有机小分子催化循环两个部分. 首先光敏催化剂 **11** 在光照条件下达到激发态, 激发态的光敏催化剂 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})^+$ 具有强氧化性, 可以从催化量的烯胺中获得一个电子, 得到光敏催化剂还原态 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})$ ($-1.51 \text{ V vs SCE in CH}_3\text{CN}$). 三氟碘甲烷被还原态的光敏催化剂单电子还原, 得到一个电子, 生成三氟甲基自由基的同时再生光敏催化剂. 所产生的三氟甲基自由基对手性二级胺催化剂 **12** 与醛底物 **8** 缩合产生的手性烯胺中间体 **15** 加成, 构建含三氟甲基的手性中心, 得到自由基中间体 **16**, 该中间体可以还原光敏催化剂生成亚胺盐正离子 **17**, 最后经水解得到产物 **10**, 并再生手性二级胺催化剂 **12**. 由于咪唑烷酮上叔丁基位阻的影响, 使得手性烯胺中的 4π 电子体系处于远离叔丁基的方向, 而咪唑烷酮上的甲基则阻碍了 *Re* 面的自由基加成, 使得自由基高选择性地由 *Si* 面加成, 实现对反应对映选择性的控制.

2015 年, Melchiorre 等^[14]报道了室温下可见光驱动结合相转移催化的 β -茚酮酸酯的不对称氟烷基化反应 (Scheme 4). 反应在鸡纳碱衍生物 **20** 的相转移催化下进行, 适用于各种给电子和吸电子取代的五元环 β -酮酸酯高对映选择性地构建季碳中心. 推测的反应途径为: 首先 β -酮酸酯 **18** 失去质子后与相转移催化剂 **20** 形成含有手性阳离子的烯醇式结构 **21**, 该烯醇式中间体可以和氟烷基碘化物进一步形成电子给体-受体复合物 (EDA complex). 该复合物在可见光驱动下发生了由富电子的烯醇阴离子到贫电子的氟烷基碘化物之间的 $\pi \rightarrow \sigma^*$ 单电子转移过程, 产生氟烷基自由基, 接着氟烷基自由基对手性烯醇式中间体进行原子转移自由基加成 (ATRA), 经由自由基中间体 **22** 得到氟烷基碘代中间体 **23**, 最后离去碘负离子得到最终产物 **19**. 作者观察到当加入 β -茚酮酸酯底物 **18**、相转移催化剂 **20** 以及碱形成手性烯醇式中间体 **21** 时, 溶液呈现无色. 但加入氟烷基碘化物后溶液呈现黄色, 并且吸收光谱出现了向可见

图式3 可见光促进二级胺催化的醛的不对称三氟甲基化
Scheme 3 Visible light induced secondary amines catalyzed asymmetric trifluoromethylation of aldehydes

光区的红移, 表明电子给体-受体复合物的存在。

图式 4 可见光驱动相转移催化的 β -茚酮酸酯的不对称氟烷基化

Scheme 4 Visible light driven phase transfer catalyzed asymmetric fluoroalkylation of indanone derived β -ketoesters

2.3 路易斯酸促进的不对称自由基氟烷基化

2012 年, Zakarian 等^[15]实现了钆催化路易斯酸促进的 *N*-酰基噁唑啉酮 **24** 的不对称氟烷基化(Scheme 5)。通过手性辅基的控制, 该反应可以兼容各种取代的 *N*-酰基噁唑啉酮, 对羰基 β 位的位阻不敏感, 适用于含三氟甲基和全氟烷基的手性中心的高效高选择性构建。手性辅基可以通过氧化和还原分别转化为羧基和羟基。作者

通过核磁可以观察到在碱的作用下 *N*-酰基噁唑啉酮 **24** 与路易斯酸四氯化钆所形成的手性烯醇式钆盐 **26**。由还原态的二价钆单电子还原相应的氟烷基碘化物产生的氟烷基自由基对 **26** 进行立体专一性加成, 得到自由基中间体, 其共振结构为 **27** 和 **28**, 最后被三价钆氧化得到最终产物 **25**, 再生二价钆催化剂完成催化循环。

图式 5 钆催化路易斯酸促进的 *N*-酰基噁唑啉酮不对称氟烷基化

Scheme 5 Ruthenium catalyzed Lewis acid promoted asymmetric fluoroalkylation of *N*-acyl oxazolinones

2016 年, Meggers 课题组^[16]实现了铱催化的 2-酰基咪唑羰基 α 位的不对称氟烷基化(Scheme 6)。该反应中铱催化剂既是被可见光激发参与氧化还原循环的光敏剂, 又是控制氟烷基化过程对映选择性的手性路易斯酸催化剂。反应在室温和弱碱性条件下进行, 条件温和, 对映选择性好(93%~99% ee), 适用于含三氟甲基和多种全氟烷基的手性中心的构建。可能的反应机理为: 首先手性铱催化剂 **31** 失去两分子乙腈配体与底物 2-酰基咪唑 **29** 的氮氧螯合配位形成中间体 **32**, 在弱碱的碳酸氢钠的存在下攫取质子形成铱配位的富电子烯醇中间体 **33**, 氟烷基自由基对其进行立体专一性地加成形成

自由基 **34**, 随后失去一个电子形成 **35**, 最后再与底物 **29** 发生配体交换得到最终产物 **30**, 并再生铱催化剂. 由 **34** 被氧化释放的电子可以流入光致氧化还原催化循环或者直接单电子还原全氟烷基碘而引发自由基链反应.

图式 6 可见光促进下手性光敏催化剂催化的 2-酰基咪唑的不对称氟烷基化

Scheme 6 Visible light induced asymmetric fluoroalkylation of 2-acyl imidazoles catalyzed by a chiral iridium complex

2018 年, 肖文精课题组^[17]发展了基于光致氧化还原过程镍催化的 β -酮酸酯 **36** 的不对称氟烷基化的新方法, 用于构建含三氟甲基、二氟甲基、全氟烷基的全碳手性中心(Scheme 7). 该反应在室温下进行, 适用于五元环和六元环的 β -酮酸酯底物, 但六元环底物的转化只

能得到较低的对映选择性($er=55:45$). 推测的反应机理包含了光催化循环和路易斯酸催化循环两个部分. 首先光敏催化剂在光照条件下达到激发态, 激发态的三价铱催化剂具有强氧化性, 将 $[Ni/L]^+$ 单电子氧化成 $[Ni/L]^+$, 同时得到光敏催化剂的还原态二价铱物种. 氟烷基碘化物被二价铱单电子还原产生氟烷基自由基, 同时再生光敏催化剂完成光催化循环. 手性双齿噁唑啉配体配位的镍催化剂作为手性路易斯酸和 β -酮酸酯 **36** 配位形成烯醇式中间体 **38**, 氟烷基自由基对该中间体进行对映选择性地加成生成中间体 **39**, 最后解离配体得到最终氟烷基化的产物 **37** 和 $[Ni/L]^+$ 物种. $[Ni/L]^+$ 物种被激发态的三价铱或 $[Ni/L]^+$ 所氧化, 再生 $[Ni/L]^+$ 完成催化循环.

图式 7 可见光促进镍催化的 β -酮酸酯的不对称氟烷基化
Scheme 7 Asymmetric fluoroalkylation of β -ketoesters enabled by cooperative photoredox/nickel catalysis

3 经由氟烷基自由基的烯炔不对称双官能团化

3.1 手性辅基控制的烯炔不对称氟烷基双官能团化

2007 年, Yajima 课题组^[18]报道了在汞灯照射下使用全氟烷基碘对含有手性辅基的丙烯酸酰胺衍生物 **40** 进行碘化全氟烷基化, 生成产物 **41**, 从而构建羰基 α 位含碘的手性中心. 但反应的非对映选择性有待提高(Eq. 3).

3.2 铜/含氮手性配体催化的烯炔不对称氟烷基官能团化

2013 年, Buchwald 课题组^[19]首先报道了室温下铜催化的羧酸取代的烯炔 **42** 的不对称氧化三氟甲基化反应, 并将该反应用于合成各种三氟甲基取代的手性五元环和六元环内酯 **43** (Scheme 8). 作者对反应机理进行了初步探索. 无论以 *E* 型还是 *Z* 型的三取代烯炔羧酸 **45** 为反应底物, 得到的产物中四种异构体的比例 **46** : **49** : **48** : **47** = 36 : 1 : 50 : 13, 且三氟甲基相连的手性中心为 *S* 构型的产物(**46** 和 **47**)与 *R* 构型(**48** 和 **49**)的产物的量基本相同. 据此作者认为烯炔 Wacker 类型的氧化铜化途径可以完全被排除^[20], 而烯炔的双官能团化是分步进行的, 其中三氟甲基自由基对烯炔的加成形成碳碳键的过程是没有立体选择性的. 因此三氟甲基自由基无论对底物(*E*)-**45** 还是(*Z*)-**45** 加成, 均得到等比例的中间体(*S*)-**50** 与(*R*)-**50**. 在接下来的碳氧键的形成过程中, 手性配体 **44** 配位的[Cu(MeCN)₄]PF₆ 和已形成的三氟甲基取代的手性中心, 都会对成键的立体构型产生影响, 造成了匹配与不匹配的情况. 对于中间体(*S*)-**50**, 由催化剂控制的选择性(6*R* 优于 6*S*)与底物结构控制的选择性(6*S*, 2'*S* 优于 6*R*, 2'*S*)相反, 因此选择性降低至 36 : 13. 而对于中间体(*R*)-**50**, 由于催化剂控制的选择性(6*R* 优于 6*S*)与底物结构控制的选择性(6*R*, 2'*R* 优于 6*S*, 2'*R*)一致, 使得选择性增强至 50 : 1 (Scheme 8).

推测的反应机理为: 首先反应使用的 Togni 试剂 II, 在一价铜和手性配体 **44** 催化体系作用下, 被单电子还原产生亲电的三氟甲基自由基, 对羧基取代的烯炔底物进行自由基加成, 形成烷基自由基中间体 **50**, 然后在二价铜和手性配体 **44** 的作用下, 对映选择性地形成碳氧键, 得到手性内酯产物 **51**, 并再生催化剂完成催化循环 (Scheme 8).

图式 8 铜催化的烯炔不对称酯化三氟甲基化反应
Scheme 8 Cu-catalyzed asymmetric trifluoromethylesterification of alkenes

2016 年, 刘国生课题组^[21]报道了使用 Togni 试剂 I

为三氟甲基来源, 三甲基氰硅烷(TMSCN)为氰基化试剂, 在一价铜和手性配体 **53** 催化下, 对一系列苯乙烯衍生物进行不对称氰基三氟甲基双官能化得到产物 **52** (Scheme 9). 该反应官能团耐受性好, 杂环烯烃也是合适的反应底物, 对于一般烷基取代的末端烯烃底物转化的对映选择性低.

图式 9 铜催化的烯烃不对称氰基三氟甲基化

Scheme 9 Cu-catalyzed asymmetric cyanotrifluoromethylation of alkenes

作者发现该反应存在诱导期, 在诱导期内只能观察到少量苄基自由基自偶联的产物, 而没有目标产物形成. 当反应体系中加入四丁基氰化铵时, 随着其浓度的不断增大(0.4~2 mol%), 反应的诱导期随之缩短并且最后消失, 对于对映选择性没有明显影响. 但当四丁基氰化铵的浓度增至 20 mol%时(相当于铜催化剂的浓度的十倍), 反应速度变得更慢, 且产物 *ee* 值下降到 15%. 因此, 作者推断增加氰负离子的浓度将影响手性配体与铜

的配位. 因此作者认为反应过程中 Togni 试剂 I 和 TMSCN 之间形成了复合物 **54**, 这种相互活化模式使得氰离子缓慢释放. 该复合物与原位产生的 $\text{LCu}^{\text{I}}\text{CN}$ 发生单电子转移, 形成 $\text{LCu}^{\text{II}}(\text{CN})_2$ 与三氟甲基自由基, 对苯乙烯底物进行自由基加成得到 **55**, 再与 $\text{LCu}^{\text{II}}(\text{CN})_2$ 结合得到三价铜中间体 **56**, 最后还原消除得到最终产物 **52**.

随后, 刘国生课题组^[22]使用芳基硼酸实现了烯烃的立体专一性的芳基三氟甲基化(Scheme 10). 该反应

图式 10 铜催化的烯烃不对称芳基三氟甲基化

Scheme 10 Cu-catalyzed asymmetric aryltrifluoromethylation of alkenes

条件温和、反应兼容各种电性的苯乙烯和芳杂环乙烯衍生物。反应机理与之前所描述的氟基三氟甲基化类似, 芳基硼酸同样可以活化 Togni 试剂 I 使其在一价铜的单电子还原下产生三氟甲基自由基, 再对烯烃进行加成得到 **59**, 同时这种相互活化也促进了芳基硼酸的转金属过程, 形成芳基二价铜 **60**, 随后自由基 **59** 与二价铜 **60** 加成产生三价铜中间体 **61**, 芳基在三价铜中心还原消除得到最终产物 **57**。

2018 年, 刘国生课题组^[23]继续通过铜催化的自由基接力(radical relay), 实现了苯乙烯类底物对映选择性的炔基三氟甲基化(Eq. 4)。反应使用 Togni 试剂 I 为三氟甲基来源, 手性双齿噁唑啉 **62** 为配体, 底物范围广, 官能团耐受性好, 杂环烯烃也可在该条件下高效转化。反应所得到的手性产物经过炔基的进一步转化, 可以合成包括布洛芬(Ibuprofen)与氟比洛芬(Flurbiprofen)衍生物在内的多种中间体, 体现了该方法在合成中的应用价值。

3.3 铜/手性磷酸催化的烯烃不对称氟烷基官能团化

2014 年, 刘心元课题组^[24]利用一价铜和手性磷酸(CPA)协同催化体系, 实现了未活化烯烃自由基三氟甲基化引起的酰胺 α 位碳氢键不对称烷氧基化(Scheme

11)。反应机理为: 在一价铜催化剂和手性磷酸 **64** 的协同作用下单电子还原 Togni 试剂 I, 产生亲电的三氟甲基自由基, 再对底物 **63** 的双键进行加成形成二级烷基自由基中间体 **66**, 再发生分子内的 1,5-氢原子转移(HAT), 形成更稳定的酰胺 α 位苄基自由基中间体 **67**。二价铜对其进行第二次单电子氧化得到亚胺 **68**, 在手性磷酸与亚胺以及醇之间的氢键作用下, 接受醇的亲核进攻, 经

图式 11 铜催化的烯烃自由基三氟甲基化引起的碳氢键不对称烷氧基化

Scheme 11 Cu-catalyzed asymmetric C-H alkoxylation triggered by radical trifluoromethylation of alkenes

同年, 刘心元等^[27]使用相同的底物与策略, 改用更廉价的氟烷基磺酰氯代替 Togni 试剂 I 作为氟烷基源, 将该类转化的底物范围拓宽到二氟甲基和全氟烷基, 对甲苯磺酰胺底物也可在该条件下兼容, 但反应的对映选择性明显下降(73%, 50% *ee*). 此外, 不具有 Thorpe-Ingold 效应的底物也可在该条件下得到兼容, 顺利转化得到相应的手性四氢吡咯 **78** (60%, 91% *ee*). 而使用 Togni 试剂 I 为三氟甲基源, 反应产率和对映选择性均较低(25%, 51% *ee*). 转化中碳酸银的作用是为了除去反应中产生的氯化氢以抑制氢胺化副反应(Eq. 6).

2017 年, 刘心元课题组^[28]使用烯基醇类化合物 **79**, 在一价铜和手性磷酸(CPA) **81** 协同催化下, 使用非手性的吡啶酰胺 **82** 作为配体, 实现了烯烃的不对称自由基氧化三氟甲基化, 以高对应选择性构建了一系列含 α 位季碳手性中心的三氟甲基化的四氢呋喃衍生物 **80** (Scheme 13). 相比之前工作中所使用的脲类衍生物底物^[26,27], 由于烯基醇类底物中的羟基氢与手性磷酸(CPA)作用形成了较弱的氢键以及羟基氧与铜催化剂作用形成较弱的配位作用, 导致反应的立体选择性较差.

图式 13 铜催化的烯烃不对称烷氧化/三氟甲基化
Scheme 13 Cu-catalyzed asymmetric oxytrifluoromethylation of alkenes

为解决这一问题, 作者通过使用吡啶衍生物 **82** 作为路易斯碱与铜中心配位, 有助于稳定三价铜中间体, 使反应的对映选择性提高至 93%。作者推测可能的反应机理为: 首先非手性的吡啶衍生物 **82** 与一价铜配位, 得到中间体 **83**。中间体 **83** 与被手性磷酸(CPA)活化的 Togni 试剂 I 之间发生单电子转移, 得到手性二价铜物种 **84** 与三氟甲基自由基。三氟甲基自由基对烯烃加成所得到的烷基自由基中间体 **85** 再对二价铜物种 **84** 配位得到中间体

86, 进一步加成得到三价铜中间体 **87** (path a), 手性磷酸(CPA)与非手性吡啶配体协同作用稳定了铜中间体 **86** 和 **87**, 实现了立体选择性的控制. 最后, 中间体 **87** 经过还原消除得到最终产物 **80**. 而二价铜自由基中间体 **86** 分子内单电子氧化, 经由碳正离子中间体 **88** 的反应途径(path b)并不能被排除.

2018 年, 刘心元课题组^[29]报道了一例铜催化的含肟的烯烃 **89** 的氮氧化三氟甲基化反应(Scheme 14). 该反应在低温下进行, 使用金鸡纳碱衍生的磺酰胺 **91** 作为铜催化剂的手性配体, Togni 试剂 I 作为三氟甲基源, 肟作为分子内的亲核试剂, 以高产率和高对映选择性得到烯烃不对称氮氧化三氟甲基化的产物 **90**. 该转化对各种给电子和吸电子取代基, 以及各种杂环都有很好的兼容性. 反应同样经历了单电子还原所产生的三氟甲基自由基对烯烃自由基加成过程, 依次形成自由基中间体 **92**, **93** 和立体专一的三价铜中间体 **94**, 最后经由还原消除得到最终产物 **90**. 当铜催化剂和配体 **91** 混合时, 磺酰胺中氮氢键的红外信号($\nu=3237\text{ cm}^{-1}$)会逐渐消失. 此外, 单电子还原 Togni 试剂的活性手性一价铜中间体 **95** 可以被高分辨质谱所检测到. 当使用甲基取代的配体 **96** 时, 反应产率依然很高但对映选择性却很低(91%, 3% ee). 这些结果明确了手性配体与中心金属铜的配位形式和配体的作用, 即磺胺基团失去质子得到的氮负离子作为单齿配体与一价铜作用, 但三级胺氮原子作为碱活化肟基的过程仍不能被排除.

4 经由氟烷基自由基的烯基硼酸酯酸根型复合物立体选择性 1,2-迁移

2017 年, Studer 课题组^[30]报道了一例碘代全氟正丁烷与手性芳基-烯基(+)-蒎烷二醇硼酸酯酸根型复合物 **98** 反应, 合成了全氟烷基取代的手性二级醇 **99** (Scheme 15). 反应中的手性硼酸酯 **97** 商业可得, 与苯基锂试剂在低温下反应得到相应的手性芳基-烯基硼酸酯酸根型复合物 **98**, 再与碘代全氟正丁烷依次发生单电子还原产生全氟丁基自由基、自由基加成、单电子氧化、苯基 1,2-迁移系列过程, 得到手性二级硼酸酯中间体, 最后在双氧水作用下氧化脱硼, 以 52% 的 ee 值得到全氟烷基取代的手性二级醇 **99**.

2018 年, Studer 课题组^[31]实现了通过碘代全氟烷烃与二级烷基-烯基频那醇硼酸酯酸根型复合物 **101** 的反应, 构建酮羰基 α 位的手性中心. 手性二级烷基频那醇硼酸酯 **100** 与乙烯基锂在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应得到手性二级烷基-烯基频那醇硼酸酯酸根型复合物 **101**, 在光照条件下, 与碘代全氟烷烃反应, 得到全氟烷基取代的手性硼酸酯 **102**, 再在双氧水作用下氧化脱硼, 得到全氟烷基

图式 14 铜催化的烯烃不对称氮氧化三氟甲基化
Scheme 14 Cu-catalyzed asymmetric oxytrifluoromethylation of alkenyl oximes

取代的手性酮 **103**. 值得注意的是, **103** 在硅胶柱层析分离过程中并不稳定, 最终消除一分子氟化氢得到立体专一的全氟烷基取代 α,β 不饱和酮 **104** (Scheme 16).

图式 15 全氟烷基碘代烷诱导的芳基-烯基(+)-蒎烷二醇硼酸酯酸根型复合物的芳基 1,2-迁移

Scheme 15 Perfluoroalkyl induced aryl 1,2-migration of aryl (+)-vinylboronic pinanediol acid ester based ate complex

图式 16 全氟烷基碘代烷诱导的手性二级烷基-烯基频那醇硼酸酯酸根型复合物的烷基 1,2-迁移手性

Scheme 16 Perfluoroalkyl induced alkyl 1,2-migration of enantioenriched secondary alkyl vinylboron ate complexes

5 总结与展望

发展合成含有氟烷基手性分子的新方法得到了人们越来越多的关注,并取得了一些重要的进展。本文根据反应机理将经由氟烷基自由基的手性中心构建策略分类介绍。这些反应均基于单电子还原的策略产生亲电的氟烷基自由基,以实现对不饱和体系的自由基加成,通过手性小分子催化剂、手性辅基、手性路易斯酸、手性配体、手性磷酸的控制实现了反应对映选择性的控制。近年来,基于可见光光致氧化还原过程高效地产生氟烷基自由基的方法也备受关注。手性的烯基硼酸酯酸根型

复合物也被报道可以用来构建新的手性碳碳键。这些反应普遍具有高效、底物普适、选择性好等优点。氟烷基自由基反应也具有自身的特点和优势,例如可以直接作用于双键,实现简单烯烃的不对称氟烷基官能团化。然而,采用氟烷基自由基对手性烯醇和烯胺中间体加成的策略实现不对称氟烷基化,目前只能构建羰基 α 位手性中心。另外氟烷基自由基加成-单电子氧化过程诱导手性烯基硼酸酯酸根型复合物的 1,2-迁移过程还存在对映选择性不高的问题。针对以上的局限性,基于氟烷基自由基过程,结合其它过渡金属催化中的单电子氧化还原过程和利用手性配体的调控,以及结合其它有机小分子催化模式实现羰基 β 位和 γ 位的不对称自由基加成,发展普适高效、高选择性的构建手性中心的新方法,值得人们进一步深入研究。

References

- [1] (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473, 470.
(b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 214.
- [2] Lehmann, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1928**, 130, 250.
- [3] Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry, Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [4] (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119.
(b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, PR1.
(c) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455.
- [5] Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.
- [6] (a) Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8950.
(b) Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Sci. Sin.* **2012**, 42, 1417.
- [7] Pan, X.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1163.
- [8] Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 2036.
- [9] (a) Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 2704.
(b) Krusic, P. J.; Bingham, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 230.
- [10] (a) Wang, S.-M.; Han, J.-B.; Zhang, C.-P.; Qin, H.-L.; Xiao, J.-C. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7949.
(b) Chatterjee, T.; Iqbal, N.; You, Y.; Cho, E. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2284.
(c) Wang, X.; Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 1712.
(d) Barata-Vallejo, S.; Cooke, M. V.; Postigo, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7287.
- [11] (a) Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2169.
(b) Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 961.
- [12] Itoh, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7199.
- [13] Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875.
- [14] Woźniak, Ł.; Murphy, J. J.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5678.
- [15] Herrmann, A. T.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6976.
- [16] Huo, H.; Huang, X.; Shen, X.; Harmsa, K.; Meggers, E. *Synlett* **2016**, 27, 749.
- [17] Liu, J.; Ding, W.; Zhou, Q.-Q.; Liu, D.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 461.
- [18] Yajima, T.; Nagano, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2513.
- [19] Zhu, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12655.
- [20] Miller, Y.; Miao, L.; Hosseini, A. S.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12149.
- [21] Wang, F.; Wang, D.; Wan, X.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15547.

- [22] Wu, L.; Wang, F.; Wan, X.; Wang, D.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2904.
- [23] Fu, L.; Zhou, S.; Wan, X.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10965.
- [24] Yu, P.; Lin, J.-S.; Li, L.; Zheng, S.-C.; Xiong, Y.-P.; Zhao, L.-J.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11890.
- [25] Li, T.; Yu, P.; Du, Y.-M.; Lin, J.-S.; Zhi, Y.; Liu, X.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 210.
- [26] Lin, J.-S.; Dong, X.-Y.; Li, T.-T.; Jiang, N.-C.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9357.
- [27] Lin, J.-S.; Wang, F.-L.; Dong, X.-Y.; He, W.-W.; Yuan, Y.; Chen, S.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14841.
- [28] Cheng, Y.-F.; Dong, X.-Y.; Gu, Q.-S.; Yu, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8883.
- [29] Li, X.-T.; Gu, Q.-S.; Dong, X.-Y.; Meng, X.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 7668.
- [30] Kischkewitz, M.; Okamoto, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Science* **2017**, *355*, 936.
- [31] Gerleve, C.; Kischkewitz, M.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2441.

(Li, L.; Fan, Y.)