二氟烯醇硅醚与烯烃的马氏区域选择性氢二氟烷基化反应

陈国术 刘运林*

(广州大学化学化工学院 广州 510006)

Regioselective Markovnikov Hydrodifluoroalkylation of Difluoroenoxysilanes with Alkenes

Chen, Guoshu Liu, Yunlin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangzhou University, Guangzhou 510006)

烯烃是一类广泛应用于工业生产和实验室合成的重要基础化工原料。通过烯烃的氢二氟烷基化反应,可在烯烃中一步选择性地引入二氟烷基结构单元,实现一些高附加值的复杂功能分子的合成,因而引起了合成和药物化学工作者的广泛关注^[1]。

近年来,通过光氧化还原催化或外加氧化剂的方法,经过自由基历程已成功实现了烯烃的反马氏区域选择性氢二氟烷基化反应合成直链型的加成产物(Scheme 1, a)^[2]。尽管该领域已取得了一定进展,但这些方法仍然具有一定的局限性:一方面,为了生成稳定的自由基加成中间体,导致其通常只能专一性地发生反马氏区域选择性加成,而无法通过马氏区域选择性加成获得支链

型产物;另一方面,烯烃的底物范围局限性很大,绝大部分只适用于单烷基取代的烯烃,多取代烯烃或芳基烯烃往往并不适用。因此,探索新的反应机理、发展简单实用的烯烃马氏区域选择性氢二氟烷基化方法仍然是该领域的一个巨大挑战。

近年来,二氟烯醇硅醚被广泛用作偕二氟碳负离子的前体,已经成为构建偕二氟烷基化合物的强有力合成子。在这一领域,卿凤翎^[3]、施敏^[4]、周剑^[5]、马军安^[6]、张新刚^[7]和彭勃^[8]等课题组发展了系列二氟烯醇硅醚参与的二氟烷基化反应。基于对二氟烯醇硅醚性质的认识,华东师范大学化学与分子工程学院周剑和余金生等考虑是否能利用酸活化烯烃产生碳正离子中间体,并使

(a) anti-Markovnikov alkene hydrodifluoroalkylation based on radical processes (previous work)

(b) Unprecedented Markovnikov alkene hydrodifluoroalkylation (this work)

图式 1 烯烃的氢二氟烷基化研究现状及反应设计

Scheme 1 State of the art and present reaction design

* Corresponding author. E-mail: ylliu@gzhu.edu.cn. Published online January 29, 2021.

用二氟烯醇硅醚作为亲核试剂来实现烯烃的马氏区域选择性氢二氟烷基化(Scheme 1, b).

近日, 该团队结合布朗斯特酸以及金属路易斯酸催化, 成功发展了六水合高氯酸镁催化的烯烃与二氟烯醇硅醚的马氏区域选择性氢二氟烷基化反应^[9]. 研究发现, 该反应条件温和, 官能团兼容性强, 底物普适性极广, 不仅适用于各种单取代、二取代、三取代、甚至四取代的烯烃, 而且还能通过后期氢二氟烷基化修饰在天然产物与药物分子骨架中, 引入 α,α -二氟代烷基酮结构单元. 此外, 该方法不仅能实现产物的克级规模制备, 而且产物能进行多种衍生化合成结构丰富的高附加值氟代烷基化合物(Scheme 2). 进一步的生物活性测试研究表明, 所合成的二氟烷基酮类化合物具有较强的抗人结肠癌细胞活性, 因此该类含氟化合物在抗肿瘤药物开发中具有潜在的应用价值.

机理实验研究表明, 催化量的非螯合性有机碱 2,6-二叔丁基吡啶的加入完全抑制该反应; 高氯酸也能催化该反应, 但产率略有下降. 这些结果说明 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 可能是作为潜布朗斯特酸(hidden Brønsted acid)^[10] 缓慢释放出高氯酸, 避免因酸浓度过高导致烯烃聚合, 从而比直接使用高氯酸催化取得更高的产率. 氘代实验表明产物的质子主要来自于高氯酸镁水合物中的结晶水. 使用叔醇作为底物, 发现反应除了能获得相应的目标产物, 还伴随着反式烯烃的生成, 进一步说明反应可能是经历碳正离子的历程.

利用二氟烯醇硅醚实现的烯烃的马氏区域选择性氢二氟烷基化反应, 为构建系列高附加值的 β -季(叔)碳- α,α -二氟烷基酮类化合物提供了一种高效、温和的新方法, 同时也为烯烃的氢氟烷基化反应提供了新思路.

图式 2 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化的二氟烯醇硅醚与烯烃的马氏区域选择性氢二氟烷基化反应
Scheme 2 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ catalyzed Markovnikov hydrodifluoroalkylation of difluoroenoxy silanes with allenes

References

- [1] Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity and Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [2] For a review, see: (a) Huang, H.; Wang, X.; Wang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1 (in Chinese). (黄航, 王兮, 王剑波, *有机化学*, **2019**, 39, 1.)
For selected examples, see: (b) Ma, G.; Wan, W.; Li, J.; Hu, Q.; Jiang, H.; Zhu, S.; Wang, J.; Hao, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9749.
(c) Lin, Q.-Y.; Xu, X.-H.; Zhang, K.; Qing, F.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 1479.
(d) Wang, H.; Jui, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 163.
(e) Meyer, C. F.; Hell, S. M.; Misale, A.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 8829.
- [3] Chu, L.; Zhang, X.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2197.
- [4] Yuan, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 1709.
- [5] Hu, X.-S.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 13638.
- [6] Li, J.-S.; Liu, Y.-J.; Zhang, G.-W.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6364.
- [7] Gao, X.; Cheng, R.; Xiao, Y.-L.; Wan, X.-L.; Zhang, X. *Chem.* **2019**, 5, 2987.
- [8] Huang, X.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Zhang, L.; Xu, Y.; Kong, L.; Wang, Z.-X.; Peng, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 5956.
- [9] Hu, X.-S.; He, J.-X.; Dong, S.-Z.; Zhao, Q.-H.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 5500.
- [10] Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem.-Eur. J.* **2004**, 10, 484.

(Zhao, C.)