三氟乙酸衍生物的分步可控碳-氟键官能化反应

葛丹华 褚雪强*

(南京工业大学化学与分子工程学院 先进化学制造研究院 南京 211816)

Stepwise C(sp³)—F Bond Functionalizations of Trifluoroacetic Acid Derivatives

Ge, Danhua Chu, Xueqiang*

(Institute of Advanced Synthesis, School of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

含氟有机化合物因其优异的性能在当今新药研制、农药创制以及光、电、热、磁功能材料等领域扮演着重要角色^[1]。但是,自然界中含氟化合物种类稀少,如何方便、温和、高效且安全地制备有机氟化合物已成为合成研究的前沿热点。目前,已经报道的策略大多直接利用氟化或氟烷基化试剂向分子中引入含氟结构单元。另外,对现有含氟化合物不活泼 C—F 键的选择性活化并官能团化,在脱氟过程中完成新型含氟化合物的构建,是发展高效和经济氟化学的重要研究内容^[2]。三氟甲基化合物来源丰富,而双氟和单氟化合物的前体和合成方法较为有限。如何选择性地将三氟甲基基团中的单个或两个碳-氟键进行活化并转化成其他高附加值的含氟化学品,是合成化学家们关注的重点。

通常来说,实现 C—F 键的活化按反应机理分主要有:(1)过渡金属参与的 C—F 键氧化加成,(2)低价金属参与的或电化学的方式通过单电子转移进行的 C—F 键异裂,(3)无过渡金属催化的对 C—F 键的亲核取代,(4)路易斯酸或阳离子促进的 C—F 键活化^[3]。由于氟原子的半径小($r=0.147$ nm)且电负性最强($\chi=4$),导致 C—F 键极化程度高,偏振度低。这些特点使得 C—F 单键的键能远高于碳与其他原子形成的单键键能,被认为是最为惰性的单键。现有三氟甲基基团的 C—F 键转化主要通过 C—F 键的异裂形成关键的二氟取代碳正离子中间体进行。近来 König^[4], Jui^[5], Bandar^[6]和 Gouverneur^[7]等课题组相继发现通过单电子还原三氟甲基取代芳烃,可以完成单个 C—F 键的切断和芳基二氟甲基自由基的生成。然而,选择性地活化三氟甲基化合物中的 C(sp³)—F 键目前还存在着诸多问题:(1) C—F 键的极高键能

($BDE_{C-F}=500\pm50$ kJ/mol)和活化能垒导致三氟甲基的持久性极强,表现为热力学稳定性和化学动力学惰性;(2)多个 C—F 键性质只有微小差异,在活化和官能化过程中难以有效区分,这种多样性和复杂性导致反应的化学选择性较差;(3) C—F 键的活性伴随着氟原子取代数目的减少而不断增强,脱氟一旦开始便很难停止(趋于完全脱氟),且全氟取代的 C—F 键具有较大位阻,这些因素无疑增加了可控性的部分 C—F 键切断的困难;(4) C—F 键的反应活性受邻近基团的影响表现出较大差异,增加了其反应的不确定性和调控难度;(5)过渡金属的存在使得 C—F 键断裂和底物中其它 C—X 键断裂产生竞争性反应^[8]。这些难题的存在严重地制约着三氟甲基脱氟官能团化反应的实现和发展。

在这一研究背景下,近日中国科学技术大学化学与材料科学学院汪义丰团队和合作者^[9]选择从廉价易得的三氟乙酸衍生物出发,利用自旋中心转移(Spin-center shift, SCS)机理选择性地切断三氟甲基官能团中的一个和两个碳-氟键,然后将三氟乙酸衍生物转化为用途广泛的功能性双氟和单氟产物(图 1)。特别需要指出的是,该反应受生物合成 DNA 过程中自旋中心转移机制切断碳-氧键步骤的启发^[10],首次完成三氟甲基分步可控的脱氟官能团转化。

在 4-二甲氨基吡啶-硼烷、自由基引发剂和碱的共同作用下,三氟乙酰胺和三氟乙酸酯首先发生一次自旋中心转移过程,消除一个氟离子同时生成二氟甲基自由基。该自由基可以被引入的自由基捕获剂,如硫醇和烯烃反应,得到双氟产物。单氟化合物的制备,只需再进行一次自旋中心转移反应,消除第二个氟离子,与引入

* Corresponding author. E-mail: xueqiangchu@njtech.edu.cn. Published online April 28, 2021.

(A) Selective C(sp³)-F bond functionalization of trifluoroacetic acid derivatives

图1 利用自旋中心转移机理分步可控地切断三氟乙酸衍生物中的两个 C—F 键
Figure 1 Sequential C—F bond functionalizations of trifluoroacetamides and acetates via spin-center shifts

的自由基捕获剂再次反应, 就能生成单氟有机物. 反应中 4-二甲氨基吡啶-硼自由基与三氟、二氟以及单氟酰基化合物的反应性能差异以及反应条件的精确控制是实现三氟甲基的两个 C—F 键选择性分步切断的关键. 该反应条件温和, 底物适用性和官能团兼容性好, 并能用于生物活性分子的后期修饰, 同时反应过程中表现出良好的化学选择性和区域选择性.

通过自由基控制实验和自由基钟实验研究, 证实了该反应经历自由基中间体. 为进一步揭示反应的机理, 作者通过与 Houk 等合作, 利用密度泛函理论(DFT)计算对该自由基脱氟反应进行了深入探究. 首先, 1,2-F 迁移需要较高的活化自由能(100.0 kJ/mol)和能量(50.7 kJ/mol), 该路径并不可行. 此外, 碱金属盐的存在可以促进脱氟的进行. 加入 NaH₂PO₄可以降低 C—F 键断裂的活化能, 加快反应速率. 在通常情况下, C—F 键的活性伴随着氟原子取代数目的减少而不断增强, 而该反应所呈现的趋势恰好相反. 这是由于随着脱氟的进行, 4-二甲氨基吡啶-硼自由基对相应酰基的亲核反应活性逐渐降低, 从而保证了连续脱氟过程的可控性. 研究者最终通过实验和理论计算证实了碳-氟键断裂经历了自旋中心转移的机理, 并找到了控制脱氟进程的关键因素.

综上所述, 汪义丰课题组巧妙地以硼中心自由基对三

氟乙酰基加成为突破口, 通过自旋中心转移(SCS)机理选择性地分步切断三氟甲基官能团中的一个和两个碳-氟键, 然后将三氟乙酸衍生物转化为用途广泛的功能性双氟和单氟产物. 这一新发现不仅提供了从一系列简单三氟乙酸衍生物转化为 α -单氟羰基和 α,α -二氟羰基化合物的一步合成方案, 而且该反应中独特的自旋中心转移反应机理为其他惰性化学键的转化带来了新的启示.

References

- [1] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; delPozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [2] Cheng, B.-Q.; Ge, D.; Wang, X.; Chu, X.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, DOI: 10.6023/cjoc202009035.
- [3] Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119.
- [4] Chen, K.; Berg, N.; Gschwind, R.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18444.
- [5] Vogt, D. B.; Seath, C. P.; Wang, H.; Jui, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13203.
- [6] Luo, C.; Bandar, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14120.
- [7] Sap, J. B. I.; Straathof, N. J. W.; Knauber, T.; Meyer, C. F.; Medebielle, M.; Buglioni, L.; Genicot, C.; Trabanco, A. A.; Noel, T.; am Ende, C. W.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9181.
- [8] Xie, T.; Wang, G.-Q.; Wang, Y.-W.; Rao, W.; Xu, H.; Li, S.; Shen, Z.-L.; Chu, X.-Q. *iScience* **2020**, *23*, 101259.
- [9] Yu, Y.-J.; Zhang, F.-L.; Peng, T.-Y.; Wang, C.-L.; Cheng, J.; Chen, C.; Houk, K. N.; Wang, Y.-F. *Science* **2021**, *371*, 1232.
- [10] Wessig, P.; Muchling, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2219.

(Zhao, C.)