镍催化的不对称还原交叉偶联氟烷基化反应多样性合成 手性三氟甲基化烷烃

姜晓环 汤平平*

(南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Diverse Synthesis of Chiral Trifluoromethylated Alkanes via Nickel-Catalyzed Asymmetric Reductive Cross-Coupling Fluoroalkylation

Jiang, Xiaohuan Tang, Pingping*

(State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

氟元素独特的物理化学性质,会影响分子的亲脂性、酸碱度及代谢稳定性.但氟元素对分子性能的改变往往是无法预料,却又充满着无限可能性,也正是这种微妙而又难以言喻的作用,使含氟官能团在药物设计中受到越来越多的关注.在药物分子中引入含氟官能团,可以改善其在体内的吸收、分布和代谢.目前为止,已有约 20% 的商业药物中含有氟元素,而含氟药物中占比最多的是单氟和三氟甲基化合物^[1].CF₃的亲脂性参数 π 为 0.88,电负性参数 χ 高达 3.5,是强的吸电子基团,其空间体积接近于异丙基,在药物设计中可以作为烷基和硝基的替代基团^[2-4].

众所周知,立体化学上有着细微差异的两个药物分子,其药理作用可能截然不同.所以,不对称合成在药物化学中尤为重要.虽然三氟甲基官能团在药物分子中广泛存在,但含有三氟甲基的手性药物分子却很少,这可能源于高效的不对称三氟甲基化合成方法相对匮乏.传统的直接不对称三氟甲基化方法主要包括亲核型、亲电型和自由基型反应,虽然合成上相对便捷,但一般只对带有合适官能团(比如羰基、烯基或芳基等)的底物才能实现高对映选择性控制^[5-6].近年发展起来的间接三氟甲基化方法,即含 CF₃ 的烷基卤代物或金属物种的不对称交叉偶联反应,在一定程度上解决了手性三氟甲基化合物的合成问题(Scheme 1)^[7-9].需要指出的是,目前报道的间接法均为亲电试剂和亲核试剂间的交叉偶联反应,而高反应活性的亲核试剂会降低反应的官能团耐受度;相比于亲电试剂,可商业购买的亲核试剂数量较少,一般需要自行制备;此外,亲核试剂的转金属化速

率也可能会对反应进程带来不利影响.

Previous reports:

Fu, 2015

Gandelman, 2020

Zhang, 2020

图式 1 金属催化的不对称交叉偶联氟烷基化

Scheme 1 Metal-catalyzed asymmetric cross-coupling fluoroalkylation

过渡金属催化双亲电试剂的还原交叉偶联,可以避免亲核试剂的使用;但两种亲电试剂有着相似的反应性,使其选择性进行的交叉偶联具有一定的挑战性.近日,中国科学技术大学化学与材料学院王细胜课题组^[10]将还原交叉偶联与不对称氟烷基化结合,利用镍催化,首次实现了芳基碘化物与含 CF₃ 的烷基溴代物的不对称偶联反应(Scheme 2).此方法条件温和,官能团耐受性高,适用于一系列的对位或间位取代的芳基碘化物.芳环上无论是带有吸电子基团还是供电子基团,均能得到良好的收率和不错的 *ee* 值(47%~98%产率,

* Corresponding author. E-mail: ptang@nankai.edu.cn. Published online May 15, 2021.

89%~95% *ee*). 由于此方法无需使用亲核试剂, 当芳环上含有羰基或羟基等对有机金属试剂敏感的官能团时, 反应仍能顺利进行. 对于吡啶、吡啶和喹啉等杂芳基卤代烃, 反应收率和对映选择性未因杂原子的存在而降低. 而当使用芳基溴代物时, 由于溴代物的氧化加成速率较慢, 与整个催化循环的速率匹配更契合, 反应的产率和对映选择性均比碘代物的更高.

图式 2 镍催化的不对称还原性交叉偶联氟烷基化
Scheme 2 Nickel-catalyzed asymmetric reductive cross-coupling fluoralkylation

对于含 CF_3 的烷基溴代物部分, 反应也展现了良好

的底物兼容性. 像 OBz、OTs、OPh、NHR、OH 和 Cl 等敏感性基团, 都能在此体系中得以保留. 当选用简单的烷基链, 尤其是仅有 3 个碳的烷基溴代物时, 反应仍能得到 84%~95% 的产率和 92%~96% 的 *ee*. 另外, 此方法也适用于其他含氟官能团的烷基溴代物的交叉偶联(Scheme 3).

为展现该方法在药物修饰方面的潜力, 研究人员将其应用到了多种候选药物分子的衍生化(Scheme 4). 如降血脂药氯贝丁酯、消炎镇痛药吡罗昔酮、口服糖尿病药物卡格列净、抗炎镇痛药氟比洛芬和非甾体类抗炎药伊索克酸等药物分子的衍生物, 均能经此方法转化为手性三氟甲基化合物(83%~94% *ee*).

综上所述, 王细胜团队基于还原交叉偶联反应, 发展了一种新颖的不对称三氟甲基化合物的合成方法. 此方法反应条件温和, 官能团耐受性好, 具有很好的产率和对映选择性, 并且适用于复杂分子的衍生化, 有望应用到手性三氟甲基候选药物的合成中.

Aryl halides:

CF_3 -substituted alkyl bromides:

Other fluorine-containing functionality:

图式 3 简单底物的不对称氟烷基化
Scheme 3 Asymmetric fluoralkylation of simple substrates