铁催化的砜试剂与芳基硼酸酯的氟烷基化反应：打破还原电势的限制

吉梅山 朱 晨*

(苏州大学材料与化学化工学部 江苏苏州 215123)

Iron-Catalyzed Fluoroalkylation of Arylborates with Sulfone Reagents: Beyond the Limitation of Reduction Potential

Ji, Meishan Zhu, Chen*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123)

将含氟基团引入有机化合物中能够明显改变其物理、化学和生物性质。研究表明含氟分子具有较强的亲酯性、生物可利用率以及代谢稳定性，使其在医药、农药和生命科学领域具有广阔的应用前景^[1]。近年来，有机化学家们开发出各种氟化试剂，并发展了一系列有效的策略将氟原子或含氟基团引入有机分子中。自由基氟烷基化反应由于具有官能团兼容性强和反应条件温和等优点受到广泛关注^[2]。已开发的自由基氟烷基化试剂包括氟烷基卤化物(如 CF_3I , $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$)、氟烷基砜基卤化物(如 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$)、氟烷基亚磺酸盐(如 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)、Umemoto 试剂、Togni 试剂、Langlois 试剂^[3-5]及氟烷基双官能化试剂^[6-7]等。

中国科学院上海有机化学研究所胡金波、倪传法等^[8-9]自 2016 年以来利用一系列稳定且易制备的氟烷基砜试剂作为氟烷基自由基前体，在温和条件下实现了各种有机分子的选择性氟烷基化。

芳烃的二氟烷基化反应是该领域的研究难点。最近，利用过渡金属催化的策略实现芳烃直接二氟烷基化反应的研究已取得一些成果，但芳基硼化物的二氟烷基化反应仍然是一个挑战。近日，该研究小组^[10]开创性地报道了铁催化的芳基硼化物与二氟烷基砜试剂的交叉偶联反应，并探究了金属在单电子还原砜试剂过程中的配位作用(图 1)。

该方法以 4,6-二甲基嘧啶砜作为氟烷基化试剂，在氯化亚铁催化作用下实现了各种芳烃的二氟甲基化、二氟烷基化以及无氟烷基化。反应表现出良好的官能团耐受性，如吗啉、胺基、碳碳双键等都能很好地兼容。此外，杂芳烃(如吡啶、呋喃)也能顺利反应。该方法也可以

图 1 铁催化的砜试剂与芳基硼酸酯的(氟)烷基化反应

Figure 1 Iron-catalyzed (fluoro)alkylation of arylborates with sulfone reagents

修饰一些生物分子，如雌二醇(estradiol)、香茅醇(*S*-citronellol)、维生素 E (Vitamin E)。同时，利用该方法还可以高效地合成 ^{18}F 标记的化合物。

机理研究表明含氮杂芳基二氟烷基砜试剂与催化剂铁形成 N—Fe 配合物后发生分子内单电子转移(SET)，从而将具有低还原电势的砜试剂还原为二氟烷基自由基。首先，二价铁与四甲基乙二胺(TMEDA)相互作用生成铁物种 **I**，**I** 与底物芳基硼锂 **2** 发生转金属化生成芳基铁物种 **II**，**II** 与砜试剂 **1** 形成高氧化还原活性的物种 **III** 后，单电子从铁原子转移到硫原子上，紧接着碳硫键断裂形成芳基铁物种 **IV** 和(二氟)烷基自由基，该自由基又重新与物种 **IV** 结合形成高价态的芳基铁物种 **V**，最后物种 **V** 在配体 TMEDA 协助下发生还原消除得到最终产物 **3**，同时再生低价态铁催化剂(图 2)。

胡金波、倪传法等发展了一类新颖的铁催化芳基硼化物与氮杂芳基烷基砜试剂的烷基化反应。利用该方法能够方便地构建各种二氟烷基芳烃或烷基芳烃。同时，反应过程中由于低价态的铁催化剂与砜试剂中的氮原子相结合形成 N—Fe 配合物，从而克服了分子间单电子转移过程中还原电势的限制，这为今后单电子转移化学研究提供了一条新的思路。

* Corresponding author. E-mail: chzhu@suda.edu.cn. Published online May 17, 2021.

图 2 铁催化的磺试剂与芳基硼酸酯的氟烷基化反应机理
Figure 2 Reaction mechanism of iron-catalyzed fluoroalkylation

References

- [1] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [2] Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 765.
- [3] Barata-Vallejo, S.; Cooke, M. V.; Postigo, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7287.
- [4] Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650.
- [5] Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 6308.
- [6] Yu, J.; Wu, Z.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 17156.
- [7] Wang, M.; Zhang, H.; Liu, J.; Wu, X.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 17646.
- [8] Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2743.
- [9] Miao, W.; Zhao, Y.; Ni, C.; Gao, B.; Zhang, W.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 880.
- [10] Wei, Z.; Miao, W.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 13597.

(Lu, Y.)