亲核型和自由基型七氟异丙氧基化试剂的设计和反应

邓志杰 汤平平*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Design and Reaction of Nucleophilic and Radical Heptafluoroisopropoxylation Reagents

Deng, Zhijie Tang, Pingping*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

氟烷基醚官能团是有机合成中一类重要的合成单元,作为含氟官能团的一种,已在构建药物分子及材料分子等方面引起了广泛关注^[1].与非氟烷基醚类官能团相比,将氟烷基醚引入到有机分子中,可以很好地提高分子的脂溶性和代谢稳定性^[2].近年来,氟烷基醚类化合物的合成主要是在单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基醚等简单氟烷基醚上取得了巨大进展,而对于复杂的如七氟异丙基醚类化合物的合成却鲜有报道.七氟异丙基具有独特的物理化学性质,如优异的亲脂性、强的吸电子能力以及大的空间位阻^[2],这些突出的性质使得七氟异丙基在现有的临床药物^[3]以及农用化学品分子^[4]中都有广泛的应用.依据氟烷基醚官能团(如 CF_3)以及简单氟烷基醚官能团(如 OCF_3)在药物发现中的重要作用^[5],化学

家相信复杂氟烷基醚官能团七氟异丙氧基 $[\text{OCF}(\text{CF}_3)_2]$ 将是一类极具开发潜力的含氟官能团,可以为现有药物分子生物活性的优化以及新药的开发提供极大的帮助.

目前,已报道的七氟异丙基醚类化合物极少,这可能与合成方法匮乏有关.合成难点主要在于七氟异丙氧基负离子极度不稳定,容易分解成全氟丙酮和氟负离子;另外,这种不稳定性也体现在与过渡金属结合之后容易发生 β -氟消除,从而不利于通过过渡金属催化引入七氟异丙氧基.一般的合成方法是使用金属氟盐与六氟丙酮反应原位生成七氟异丙氧基负离子^[6],随之发生亲核取代反应生成七氟异丙基醚类化合物,但该方法受限于气态且剧毒的六氟丙酮的使用.最近,Ngai 课题组^[7]报道了 *N*-芳基-*N*-羟基酰胺化合物与 $\text{ICF}(\text{CF}_3)_2$ 作用,得

图1 $N\text{-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂的还原电势Figure 1 Reduction potentials of $N\text{-OCF}(\text{CF}_3)_2$ reagents

* Corresponding author. E-mail: ptang@nankai.edu.cn. Published online November 24, 2021.

到 $\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 迁移的产物; 胡金波课题组^[8]报道了原位产生苯炔与 $\text{BzOCF}(\text{CF}_3)_2$ 反应生成溴代七氟异丙氧基苯产物. 这两种合成方法的底物适用性都非常局限. 中国科学院上海有机化学研究所有机氟化学重点实验室卿凤翎课题组认为, 可以通过发展新的试剂和拓展新的合成方法实现七氟异丙氧基醚类化合物的多样性合成.

近日, 该研究团队使用 $\text{AgCF}(\text{CF}_3)_2$ 与含 N-OH 的底物发生反应, 合成了多种操作简便、稳定和易保存的酰胺、脲和唑类 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂^[9], 并通过循环伏安法对其还原电势进行了测定(图 1). 研究发现, 还原电势低于 -0.8 V 的 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂易裂解产生氮自由基和 $\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 负离子, 而还原电势高于 -0.8 V 的 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂易裂解产生氮负离子和 $\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ 自由基.

作者分别对这两种类型的 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 的反应性进行了考察(图 2). 研究发现, 亲核型 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂 **A** 参与的亲核取代反应, 其底物适用于烷基碘化物、溴化物、甲磺酸酯以及对甲苯磺酸酯等. 该类反应官能团兼容性好, 可用于复杂药物分子如艾地苯醌、Ru58841、奥培米芬等的后期七氟异丙氧基化修饰. 自由基型 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂 **O'** 参与的自由基反应, 在光氧化还原

条件下, 官能团兼容性很好, 如含有卤素、羰基、酯基、氰基和硝基等基团的底物都能以中等至良好的收率得到目标产物, 并且该反应能兼容如噻吩、吡唑、咪唑、噻唑和哒嗪等多种杂环. 当底物含有两个芳环时, 七氟异丙氧自由基选择性地进攻富电子芳环. 值得注意的是, X 射线单晶衍射表明, 七氟异丙氧基芳基醚中七氟异丙氧基与芳环采取了近乎垂直的构象, 这种特殊的结构有利于增加分子与目标靶点的亲和力, 在药物发现中可能会有很好的应用.

卿凤翎团队设计合成了一系列新颖的亲核型和自由基型 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂. 在亲核型七氟异丙氧基试剂的作用下, 实现了各种烷基卤的亲核七氟异丙氧基化反应, 并能拓展至烷基醇的脱羟七氟异丙氧基化和烯烃的碘化七氟异丙氧基化. 在自由基型七氟异丙氧基试剂的作用下, 实现了(杂)芳烃 C-H 键的七氟异丙氧基化反应和烯烃的氢化七氟异丙氧基化反应, 这也是首例自由基型七氟异丙氧基化反应. 该类 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂参与的化学反应, 反应条件温和, 底物适用广泛, 并且可用于复杂药物分子后期直接引入七氟异丙氧基, 有望在药物合成领域和生物化学研究中发挥重要作用.

图 2 亲核型和自由基型 $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ 试剂参与的反应
Figure 2 Reactions with nucleophilic and radical $\text{N-OCF}(\text{CF}_3)_2$ reagents

References

- [1] Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.
- [2] Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.
- [3] Eignerová, B.; Sedláček, D.; Dračinský, M.; Bartůňek, P.; Kotora, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6947.
- [4] Ogawa, Y.; Tokunaga, E.; Kobayashi, O.; Hirai, K.; Shibata, N. *iScience* **2020**, *23*, 101467.
- [5] Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633.
- [6] Chambers, R. D.; Korn, S. R.; Sandford, G. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 103.
- [7] Lee, J. W.; Ngai, M.-Y. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6066.
- [8] Zhou, M.; Ni, C.; Hu, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801.
- [9] Tong, C. L.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2.

(Lu, Y.)