

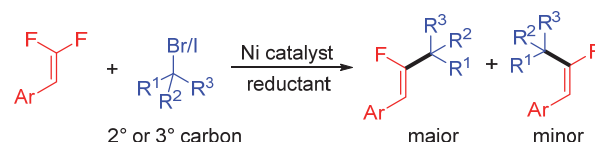
镍催化偕二氟烯烃与碳亲电试剂区域/立体选择性 C—F 键活化脱氟偶联

叶 诚^a 龚和贵^{*,a,b}^(a) 上海大学材料科学与工程学院 上海 200444)^(b) 上海大学化学系 超分子化学与催化研究中心 上海 200444)Nickel-Catalyzed Stereo- and Enantioselective Cross-Coupling of *gem*-Difluoroalkenes with Carbon Electrophiles by C—F Bond ActivationYe, Cheng^a Gong, Hegui^{*,a,b}^(a) School of Materials Science and Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444)^(b) Center for Supramolecular Chemistry and Catalysis, Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)

含氟化合物在材料科学、医学、有机化学等诸多方面都有重要用途^[1]。单氟烯烃是药物化学环境中理想的酰胺键模拟物,在基于电子等排体的药物设计中显示出巨大潜力^[2]。因此,开发有效途径以获取不同类型的单氟烯烃的需求正在增长。当前有效的方案包括氟代反应构建含氟基团^[3]和选择性活化及官能团化多氟化合物中的 C—F 键^[4]。后一种策略近来被证明更有效和更普遍,其中偕二氟烯烃的脱氟芳基化^[5]、烷基化^[6]、羰基化^[7]、脱氟氢化^[8]和炔基化^[9]等方法先后被开发出来,用于构建一系列单氟取代的烯烃。尽管取得了这些成功,但对需求度很高的不对称催化的偕二氟烯烃 C—F 活化,并与易得试剂进行偶联构建高光学纯度的单氟烯烃的方法的探索仍然很少。

2017 年,傅尧课题组^[10]开发了一种非手性的 Ni 催化的偕二氟烯烃与卤代烷通过交叉亲电偶联进行脱氟烷基化反应,获得 *Z*-单氟烯烃为主的产物(Scheme 1)。最近,南京大学化学化工学院史壮志课题组^[11]报道了一种 Ni 催化的,以酯基为导向基团的偕二氟烯烃与外消旋苄基氯底物的不对称 C—F 键活化还原偶联反应。该反应可以构建具有烯丙位手性中心的单氟烯烃,并且表现出优异的顺式立体选择性和对映选择性。

反应底物的偕二氟烯基上带一个酯基,其导向作用不仅可以促进碳氟键对零价镍的氧化加成,还使反应专一地活化酯基顺位的碳氟键;同时酯基的螯合作用也可以使二价镍中间体的构象较为固定,长寿命的苄基自由



图式 1 镍催化的偕二氟烯烃与卤代烷的脱氟还原偶联

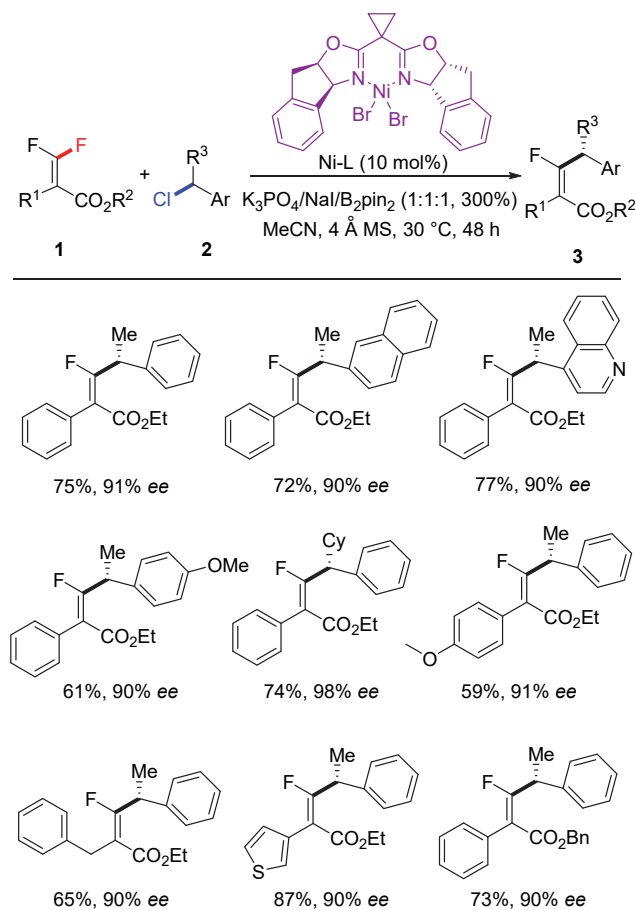
Scheme 1 Nickel-catalyzed defluorinative reductive cross-coupling of *gem*-difluoroalkenes with alkyl halides

基能够选择性地以一侧与此二价镍中间体结合,再通过还原消除得到产物,从而实现反应的高对映选择性。该方法以 B_2pin_2 为还原剂,手性镍络合物为催化剂,在温和的条件下进行,具有很好的底物适应性和广泛的官能团兼容性(Scheme 2),不仅适用于带不同烷基和取代苯基的苄基氯底物,也适用于具有氮、硫等强配位原子的杂芳基的苄基氯底物。对于带不同取代芳基、烷基、苄基和酯基的偕二氟烯烃底物也有很好的适用性。对于这些底物,反应都能取得较好的产率和良好到优秀的对映选择性。不含邻位酯基和含强配位的邻位羧基的偕二氟烯基底物,在本反应中无法得到产物或仅有少许产物。

值得一提的是,本反应可以进行克量级的反应,所得产物通过酯基水解、酯基还原、脱氟还原以及氢化和环氧化反应转化为多种不同类型的手性产物,并且转化过程中底物的光学纯度得到保留(Scheme 3)。

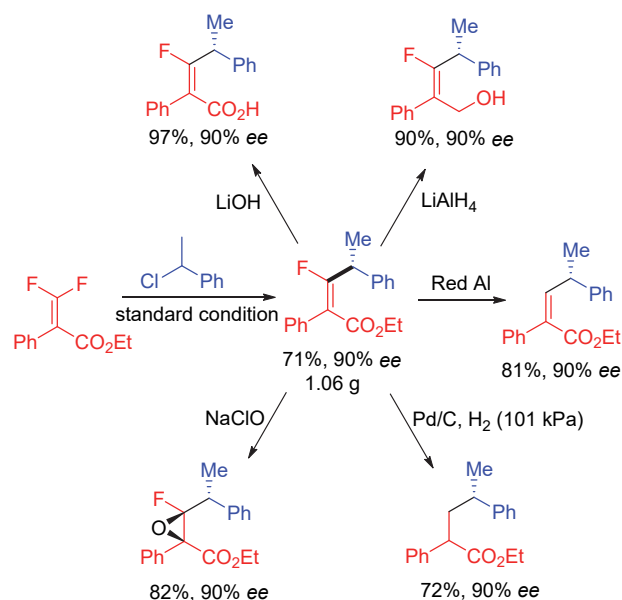
作者对此反应进行了机理研究。向反应体系中加入自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或二丁基基甲苯(BHT)可导致反应完全被抑制,气相色谱

* Corresponding author. E-mail: hegui_gong@shu.edu.cn. Published online March 8, 2022.



图式 2 反应最优条件和部分实例

Scheme 2 Optimal reaction condition and selected examples



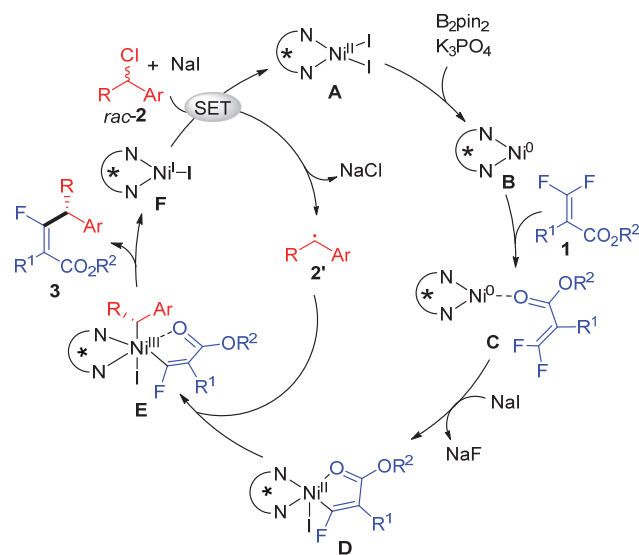
图式 3 克级反应及进一步转化

Scheme 3 Gram-scale reaction and further transformations

质谱分析(GC-MS)可检测到苄基-BHT 加合物, 说明此反应通过自由基途径进行. 使用非手性配体和手性苄基

氯的反应的产物几乎消旋, 也说明反应途径很可能涉及苄基自由基. 作者使用苄基硼酸酯替换苄基氯或使用偕二硼酸酯基烯烃代替偕二氟烯烃进行反应, 都没有检测到相应产物, 说明这不是一个原位产生的硼酸酯进行的 Suzuki 类型的反应. NaI 添加剂对反应性的提高可能是通过加速还原剂和镍催化剂之间的单电子转移(SET)或通过原位形成高活性的苄基碘. 作者也发现反应的真实催化剂很可能是 NiI_2-L .

因此, 作者提出涉及自由基链过程的催化循环 (Scheme 4). 首先, $Ni-L$ 和 NaI 之间通过离子交换原位形成镍络合物 **A**. **A** 与 B_2pin_2 通过转金属和还原消除生成物种 **B**. 在酯基的螯合辅助下, **B** 经过中间体 **C** 及酯基顺位的 C—F 键活化得到物种 **D**. **D** 选择性从苄基自由基 **2'** 的一侧与其结合得到配合物 **E**, 再还原消除生成手性产物 **3** 和一价镍络合物 **F**. **F** 与苄基氯 **2** 经历 SET 形成苄基自由基 **2'**, 并再生催化剂 **A** 完成催化循环.



图式 4 推测的反应机理

Scheme 4 Proposed reaction mechanism

总之, 史壮志课题组发展了一种螯合辅助的镍催化偕二氟烯基酯与二级苄基氯的不对称还原偶联反应, 该反应可以高顺式选择性和对映选择性合成种类多样的具有烯丙位立体中心的单氟烯基酯产物. 该方法对研究惰性化学键断裂和重组以及不对称催化合成都有较好的指导意义.

References

- [1] Wang, J.; Sánchez-Rosell, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [2] Drouin, M.; Paquin, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2637.
- [3] Campbell, M. G.; Ritter, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612.
- [4] Xi, L.; Du, L.; Shi, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, DOI: 10.1016/

- j.cccet.2022.01.077.
- [5] Wang, Y.; Qi, X.; Ma, Q.; Liu, P.; Tsui, G. C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4799.
- [6] Dai, W.; Shi, H.; Zhao, X.; Cao, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4284.
- [7] Wu, F.-P.; Yuan, Y.; Liu, J.; Wu, X.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8818.
- [8] Kojima, R.; Kubota, K.; Ito, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10688.
- [9] Ma, Q.; Wang, Y.; Tsui, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11293.
- [10] Lu, X.; Wang, Y.; Zhang, B.; Pi, J.-J.; Wang, X.-X.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12632.
- [11] Zhu, Z.; Lin, L.; Xiao, J.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI: 10.1002/anie.202113209.

(Cheng, F.)