

镍催化偕二氟烯烃的不对称氢硅化反应

陈健强 吴 劼*

(台州学院医药化工和材料工程学院 台州 318000)

Nickel-Catalyzed Enantioselective Hydrosilylation of *gem*-Difluoroalkenes with Silanes

Chen, Jianqiang Wu, Jie*

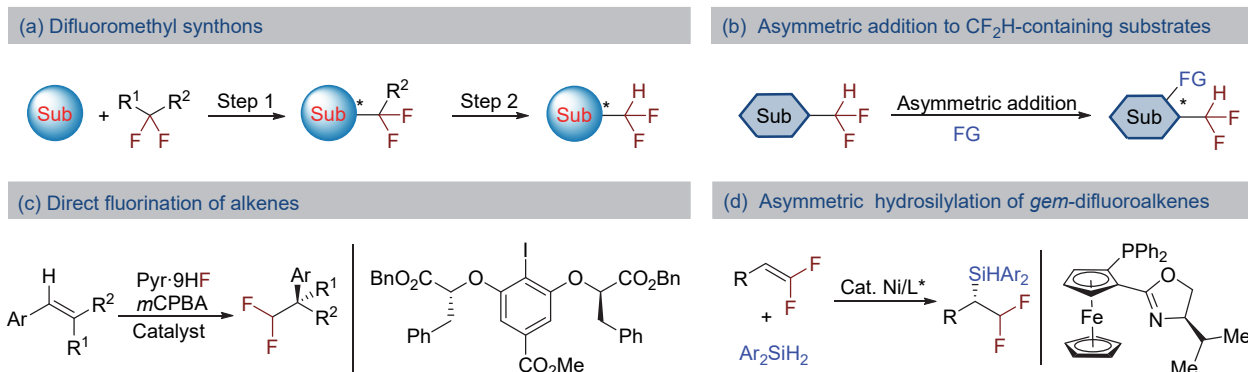
(School of Pharmaceutical and Materials Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000)

含氟类化合物在农药、医药以及材料科学等领域有着广泛的应用^[1-3], 而含二氟甲基结构的化合物则是其中的佼佼者. 在药物设计过程中, 二氟甲基可以作为羟基以及巯基的电子等排体替代原有的基团^[2]. 此外, 二氟甲基上的碳氢键具有一定酸性, 可以作为氢键供体与酶或者蛋白质上的氢键受体发生相互作用, 从而增强药物分子的选择性以及生物活性. 引入二氟甲基还可以提高分子的代谢稳定性、脂溶性以及生物利用率, 从而增强药效活性, 延长给药时间, 减少用药频次^[3]. 因此, 对于二氟甲基类化合物的合成研究方兴未艾, 逐渐成为热点领域^[4]. 然而对于立体选择性的构建二氟甲基类化合物的研究却进展缓慢.

目前对于构建手性二氟甲基类化合物的方法主要有三种^[5]: 其一是底物与二氟甲基前体反应得到相应的目标产物(Scheme 1a)^[6], 反应可以通过手性的底物诱导

实现不对称的二氟甲基化, 也可以通过不对称催化方式来实现. 该策略通常需要两步, 第一步实现手性中心构建, 第二步则是辅助基团的离去. 其二则是通过非手性的底物上预先引入二氟甲基结构(Scheme 1b)^[7], 再通过不对称加成反应来合成手性的二氟甲基类化合物, 该类反应对底物的局限性较大. 第三类则是烯烃的不对称二氟化策略(Scheme 1c)^[8], 在手性芳基碘催化条件下, 以氟化氢吡啶溶液为氟源, 通过芳基迁移策略实现不对称的二氟甲基化反应. 总的来说, 发展一种更加简洁高效地构建手性二氟甲基类化合物的合成方法具有重要的学术价值.

近日, 河南师范大学化学化工学院白大昌和常俊标课题组^[9]发展了基于镍催化偕二氟烯烃的不对称氢硅化合成手性二氟甲基类化合物(Scheme 1d). 值得一提的是, 该反应不仅实现了手性二氟甲基类化合物的合成,



图式 1 含二氟甲基类结构的立体中心构建
Scheme 1 Generation of CF₂H-containing stereocenters

* Corresponding author. E-mail: jie_wu@fudan.edu.cn. Published online March 9, 2022.

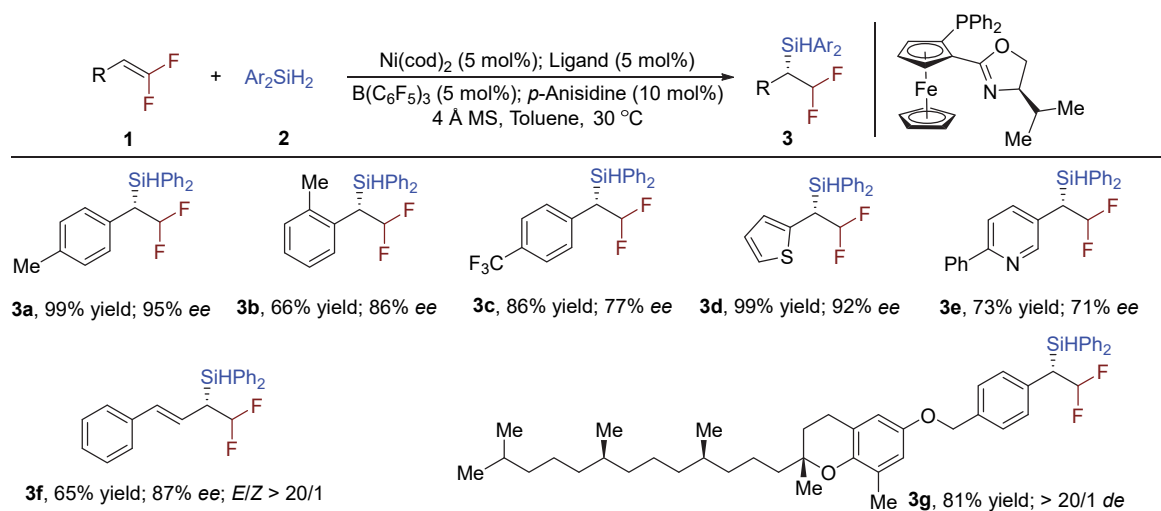
还实现了手性碳硅键的构建。

反应在镍催化条件下, 通过手性二茂铁类氮膦配体来实现不对称氢硅化反应。在底物适用性方面, 各种取代的芳基偕二氟烯烃都能很好适用(Scheme 2)。邻位取代的芳基偕二氟烯烃类底物, 可能由于位阻效应, 产率和立体选择性都比对位取代的底物效果差(**3b** vs **3a**)。三氟甲基取代的烯烃类底物也能很好适用该反应(**3c**)。研究人员继续对杂芳环取代的二氟烯烃进行详细考察, 噻吩类底物能以较高的产率和 *ee* 值得到相应的目标产物(**3d**), 而吡啶类底物的反应效果则明显较差(**3e**)。总的来说富电子二氟烯烃类底物的产率和立体选择性明显高于缺电子类二氟烯烃。共轭的偕二氟烯烃类底物也能以较好的产率和较高的 *ee* 值得到相应的手性的含二氟甲基结构的苯乙烯类型产物(**3f**), 该反应需要在甲基叔丁基醚溶液中, 0 °C 反应, 产物也具有较好的顺反选择性。值得一提的是, 研究人员还将该策略应用到药物分子类似物的结构修饰上, 并以较高产率和非对映选择性合成了含二氟甲基结构的复杂分子(**3g**)。上述底物的适用性研究,

极大地拓展了该策略应用范围。总的来说, 该方法兼具反应条件温和、区域选择性好、立体选择性高、官能团兼容性好、产率高等优点。

在机理研究方面, 研究人员用苯乙烯替代偕二氟烯烃类底物, 反应只能得到线性氢硅化产物, 表明氟原子对氢硅化反应的区域选择性影响。此外, 通过在反应体系中加入自由基捕获剂, 证明该反应是非自由基反应。动力学同位素效应研究也证明, 氢硅键的断裂过程不是其中的决速步, 氢/氘交换实验进一步证明碳硅键的形成过程可能为该反应的决速步。此外, 零价镍与二苯基硅烷混合的核磁数据也表明形成了 Ni-H 物种。综上所述, 该反应的机理为零价镍与硅烷反应生成 Ni-H 中间体, 随后与偕二氟烯烃发生 Ni-H 插入反应, 再经过还原消除反应即可得到目标产物。

总的来说, 白大昌和常俊标团队发展了镍催化偕二氟烯烃的不对称氢硅化反应, 并以此合成了一系列手性二氟甲基类化合物。



图式 2 不对称氢硅化反应的适用范围
Scheme 2 Scope of the asymmetric hydrosilylation reaction

References

- [1] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
- [2] Narjes, F.; Koehler, K. F.; Koch, U.; Gerlach, B.; Colarusso, C.; Steinkghler, M.; Brunetti, S.; Altamura, R.; De Francesco, S.; Matassa, V. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 701.
- [3] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- [4] Lin, Q. Y.; Xu, X. H.; Zhang, K.; Qing, F. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1479.
- [5] Gao, F.; Li, B.; Wang, Y.; Chen, Q.; Li, Y.; Wang, K.; Yan, W. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2799.
- [6] Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.
- [7] Van Der Mei, F. W.; Qin, C.; Morrison, R. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9053.
- [8] Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *Science* **2016**, *353*, 51.
- [9] Bai, D.; Wu, F.; Chang, L.; Wang, M.; Wu, H.; Chang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI: 10.1002/anie.202114918.

(Cheng, F.)