

## 高价碘介导的无金属 C—H 键官能团化

陈春华<sup>a</sup> 莫冬亮<sup>\*,b</sup><sup>(a)</sup> 广西民族大学化学化工学院 南宁 530008)<sup>(b)</sup> 广西师范大学化学与药学院 广西桂林 541004)

## Hypervalent Iodine Compounds Mediated Metal-Free C—H Functionalization

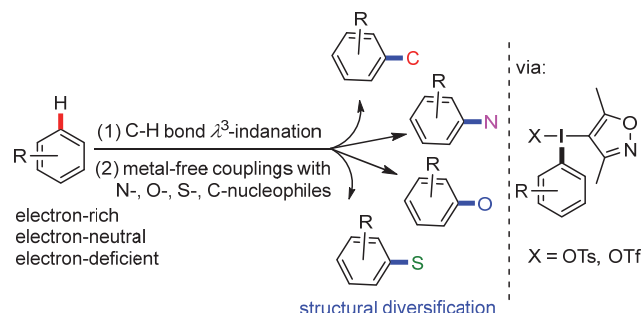
Chen, Chunhua<sup>a</sup> Mo, Dongliang<sup>\*,b</sup><sup>(a)</sup> School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi Minzu University, Nanning 530008)<sup>(b)</sup> School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin, Guangxi 541004)

芳香烃的直接官能团化在生物医药、农业、精细化工等领域都有着广泛的应用<sup>[1]</sup>. 向分子的特定位点引入易于转化的基团是结构修饰的重要方式, 也是实现分子官能团化并增加其结构多样性的有效手段. 因此, 高效安装多功能基团越来越受欢迎<sup>[2]</sup>. 碳氢键(C—H)在有机分子中广泛存在, 其快速官能团化也越来越多地受到关注<sup>[3]</sup>.

芳香烃的区域选择性碳氢键官能团化是有机合成领域实现精准合成的关键科学问题之一, 然而, 由于 C—H 键较为惰性, 其活化能较高, 转化过程一般需要过渡金属参与<sup>[4]</sup>, 而无过渡金属参与芳香 C—H 键官能团化的难度更大<sup>[5]</sup>. 因此, 无过渡金属参与的高选择性 C—H 键官能团化是有机合成中的难点和热点之一. 在过去的几十年中, 二芳基碘盐试剂能很好地解决过渡金属参与官能团化中金属残留的问题, 为结构的快速修饰提供强有力的途径<sup>[6]</sup>. 高价碘化合物的碘中心可以进行与过渡金属类似的配体交换、还原消除等过程, 使其能够成为分子后期修饰的有效工具之一. 一般使用非对称的二芳基碘盐, 如果所需的芳基配体的转移不占主导地位, 其合成效率会降低, 而要提高芳基转移的化学选择性则可通过在高价碘中引入特定基团或配体来解决<sup>[7]</sup>.

近日, 中国科学院上海有机化学研究所赵延川团队<sup>[8]</sup>发展了一类基于 3,5-二甲基-4-异噁唑基(DMIX)的高价碘试剂. 这类试剂易于制备和储存, 可以通过高区域选择性的 C—H 键官能团化反应, 将芳烃快速转化为二芳基碘盐(Scheme 1). 研究发现 DMIX 基团具有“不

转移”的特性, 因此可以确保在 C—C、C—N、C—S 及 C—O 等的偶联反应中芳基高选择性地发生迁移. 这种两步合成策略为芳烃的 C—H 键选择性官能团化提供了一种高效的方法.

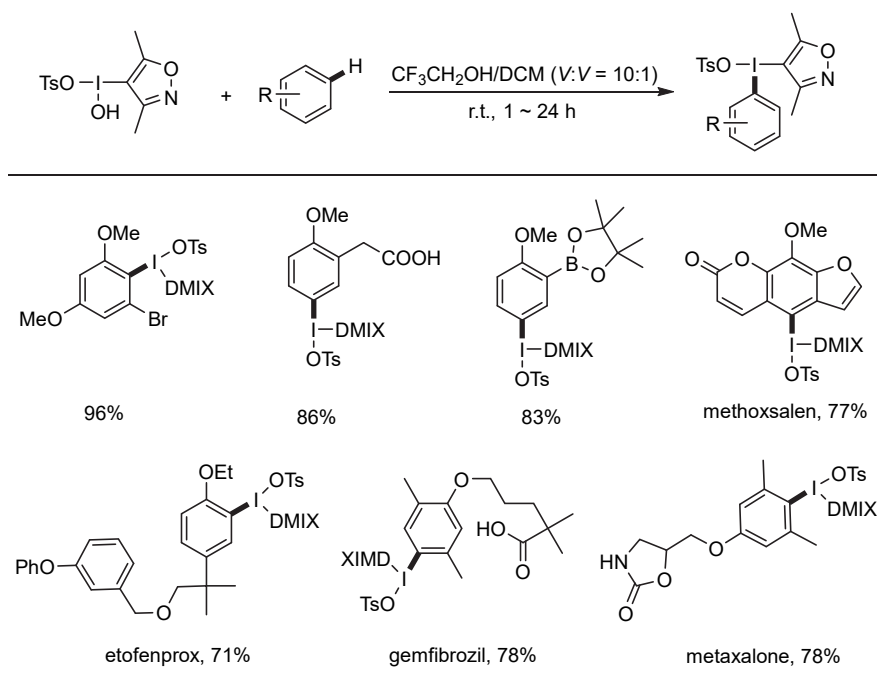


图式 1 通过 C—H 键官能团化实现结构多样化

**Scheme 1** Structural diversification via C—H bond functionalization

作者从 3,5-二甲基-4-异噁唑基的三价碘试剂出发, 在室温条件下通过碳氢键官能团化能以中等至优秀的产率快速获得各种各样的二芳基碘盐(Scheme 2), 该策略能够同时适用于富电子和缺电子芳烃的修饰, 这是与其它 C—H 键官能团化反应相比之下具有的优势之一. 反应还能够兼容芳烃含有溴、氰基、酯基、醛基、羧基和硼酯等敏感官能团. 药物分子如醚菊酯、吉非罗齐和美他沙酮也都能顺利地转化为相应的二芳基碘盐. 该策略在药物分子后期修饰方面具有广阔的应用前景.

\* Corresponding author. E-mail: moeastlight@mailbox.gxnu.edu.cn. Published online August 31, 2022.



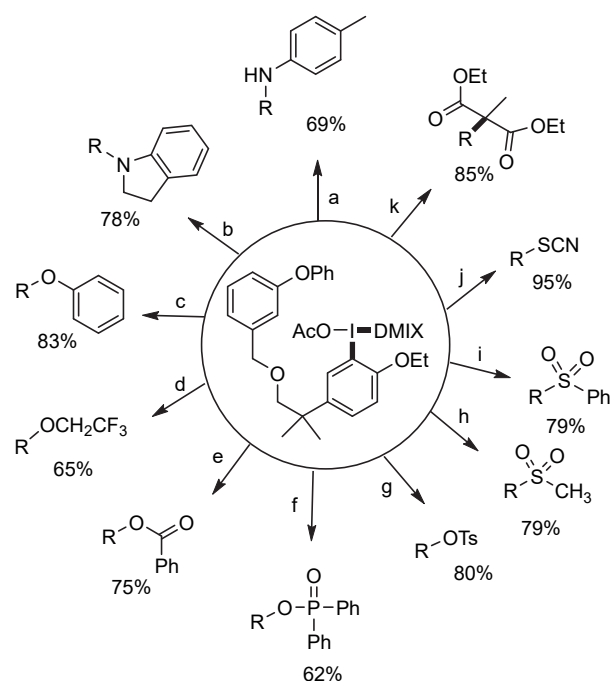
图式 2 C—H 键官能团化的代表性例子

Scheme 2 Representative examples for C—H functionalization

其合作团队对 DMIX 衍生的高价碘盐在无金属参与的偶联反应中芳基迁移的选择性进行了相关密度泛函理论(DFT)计算, 研究表明 DMIX 基团比通常认为不能发生迁移的三甲氧基苯基(TMP)更难迁移, DMIX 基团具有“不转移”特性, 因而可以保证后续的偶联反应具有优异的化学选择性. 作者以醚菊酯作为示例 (Scheme 3), 通过将带有 DMIX 基团的碘盐与苯胺、醇、酚、酸类、亚硫酸盐、硫氰酸盐和丙二酸酯等亲核试剂进行反应, 在无金属条件下成功地在分子中引入各种不同的官能团, 实现了醚菊酯快速地多样性结构修饰.

由于该 C—H 键官能化能够兼容芳基卤化物, 采用溴代芳烃制备的二芳基碘盐具有两种可后续转化的基团. 通过双官能化的组合, 能够快速增加分子的结构多样性. 如 Scheme 4 所示, 4-溴苯基-苯基醚与高价碘盐一锅法实现了分子的 C—H 键官能化得到不同的 C—O、C—S 和 C—N 偶联产物, 产物中的 C—Br 键发生过渡金属催化偶联反应, 可获得各种不同取代的分子.

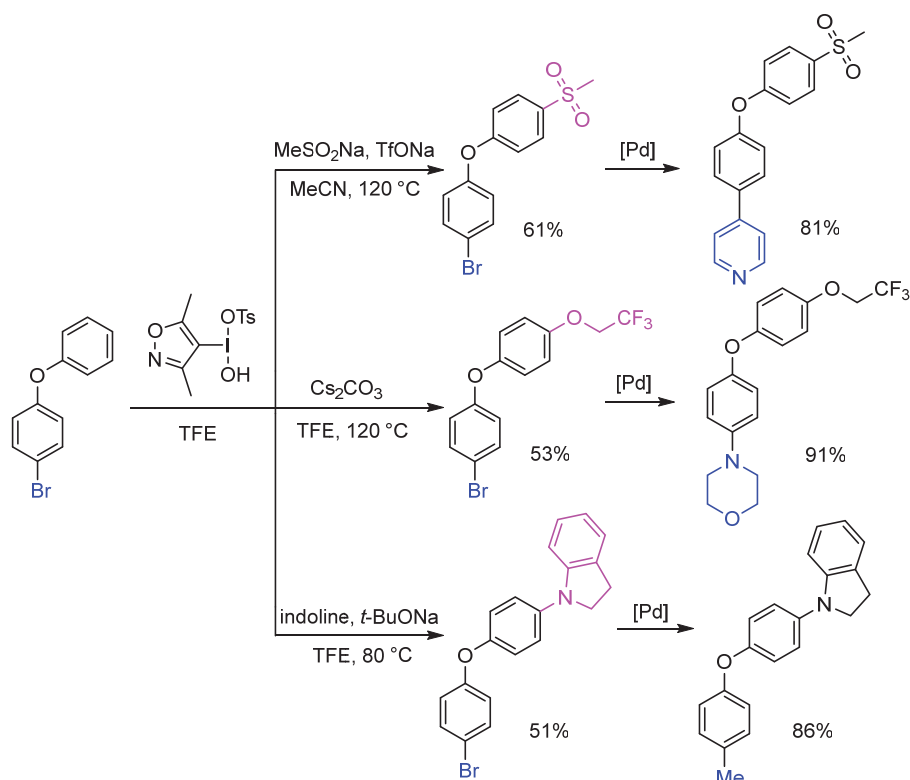
综上所述, 该团队发展了一类新型的三价碘试剂, 使用 DMIX 作为不转移基团可以从芳烃 C—H 键快速构建不对称二芳基碘盐, 在无金属参与的偶联策略中实现了芳基的高选择性转移, 该高价碘试剂同时适用于富电子和缺电子的芳烃底物. 所获得的二芳基碘盐可以作为有用的合成砌块, 参与后续转化, 从而快速增加分子结构的多样性. 这项研究为有机分子的结构多样性合成提



图式 3 非对称二芳基碘盐在多样性转化中的应用

Scheme 3 Application of unsymmetrical diaryliodonium salts for structural diversification

供一种新的策略, 展示了高价碘试剂在 C—H 键官能团化反应中的广阔应用前景.



图式 4 C—H 官能化和偶联反应串联策略的合成应用

Scheme 4 Synthetic applications of C—H functionalization and cross-coupling reaction

## References

- [1] Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nat. Chem. Rev.* **2021**, *5*, 522.
- [2] Juliá, F.; Shao, Q.; Duan, M.; Plutschack, M. B.; Berger, F.; Mateos, J.; Lu, C.; Xue, X. S.; Houk, K. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16041.
- [3] Oeschger, R.; Su, B.; Yu, I.; Ehinger, C.; Romero, E.; He, S.; Hartwig, J. *Science* **2020**, *368*, 736.
- [4] Engle, K. M.; Mei, T.; Wasa, M.; Yu, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
- [5] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [6] Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
- [7] Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3772.
- [8] Chen, Y.; Gu, Y.; Meng, H.; Shao, Q.; Xu, Z.; Bao, W.; Gu, Y.; Xue, X.-S.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201240.

(Cheng, F.)