

以三氯甲基为前体三步法逐级构建全碳取代季碳中心

何星磊 叶克印*

(福州大学化学学院 福州 350108)

Stepwise Construction of All-Carbon Quaternary Centers Starting from Activated Trichloromethyl Group in Three Steps

He, Xinglei Ye, Keyin*

(Department of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108)

含有全碳取代季碳中心的骨架广泛存在于天然产物和具有重要生理活性的有机小分子之中^[1]。化学家们已经成功地开发了多种高效的方法用于直接合成具有单氢和三个不同碳取代的叔碳中心骨架。然而,对于具有四个不同碳取代基的季碳中心的构建,直到 21 世纪才逐渐受到合成化学家的关注^[2]。发展更为高效、经济的合成方法来构建全碳取代季碳中心,是有机合成领域需要解决的重大挑战之一^[3]。

一直以来,由于甲基结构简单,化学家们认为甲基是引入三个不同取代基,特别是烷基取代基,最理想的来源。然而,直接活化甲基上的三个 C—H 键不仅需要很高的活化能,反应的选择性也并不理想。同时,该策略将不可避免地依赖漫长的反应历程。通常,在进行目标的烷基化反应之前往往需要对甲基进行多步预活化,这就导致该反应的效率低下、成本高昂且造成资源的大量浪费^[4]。除甲基之外,使用其他前体制备含有三个烷基取代的季碳中心也偶有报道,然而这些方法的底物范围及取代基的多样性却差强人意^[2]。

相较于甲基,三氯甲基可能是构建季碳中心的另一种更优前体。首先,三氯甲基化合物廉价易得,有些已广泛存在于工业生产之中^[5];其次,三氯甲基化合物中 sp³ 杂化的 C—Cl 键更容易参与多种类型 C—C 键的构建^[6]。此外,三氯甲基化合物发生两次 C—Cl 键官能化后得到的一氯叔碳中心,还是大量生物活性分子的重要结构单元^[7]。最后,三氯甲基作为反应前体并不需要预先活化,同时也容易与更广泛的官能团进行多样化转化^[8]。

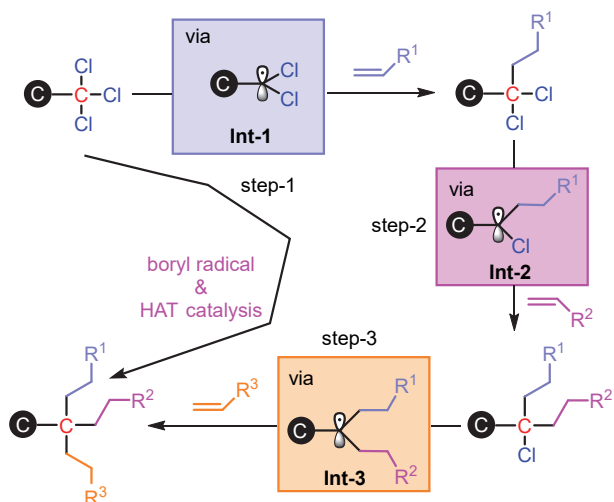
然而,目前使用三氯甲基作为季碳中心的构建前体

的例子却鲜有报道。究其原因,三氯烷基和二氯烷基上的 C—Cl 键具有相似的反应活性,这就导致在脱氯的过程中反应的化学选择性较差,进而致使该反应在合成上的应用大大受限^[9]。同时,反应过程中生成叔烷基氯化物的 C—Cl 键通常是化学惰性的,该 C—Cl 键的活化严重依赖于过渡金属参与的氧化加成、单电子还原、或金属催化的脱氯反应等^[10]。这些不利因素极大地限制了三氯甲基前体在构建全碳取代季碳中心中的应用范围。

针对全烷基取代季碳中心如何进行高效地构建这个重要的科学问题,中国科学技术大学化学与材料科学学院汪义丰课题组^[8]最近报道了一种以活化的三氯甲基为前体、路易斯碱-硼自由基作为促进剂,三步法逐级构建种类繁多的全烷基取代季碳中心的策略(Scheme 1)。反应设计之初,作者指出使用路易斯碱-硼自由基作为促进剂有可能解决三氯烷基和二氯烷基上的 C—Cl 键在进行官能团化反应中选择性差的难题。首先,路易斯碱-硼自由基廉价易得、具有独特的结构和反应性能,且已经在有机合成中表现出了良好的应用潜力。同时,通过对路易斯碱和硼取代基进行修饰,可以便捷地调节路易斯碱-硼自由基的结构和反应活性,从而提高脱氯过程中的化学选择性。相应的计算研究表明,在三氯甲基的三步逐级脱氯官能团化反应中,选择合适的路易斯碱-硼自由基组合,是实现反应高效率和高化学选择性的关键。

深入的理论计算和机理研究表明,硼自由基Ⅲ和Ⅳ分别攫取三氯烷基和二氯烷基中的氯原子,从而得到相应的双氯、单氯自由基。值得注意的是相邻的官能团如酰胺、氰基、芳基和三氟甲基的共振稳定作用可以

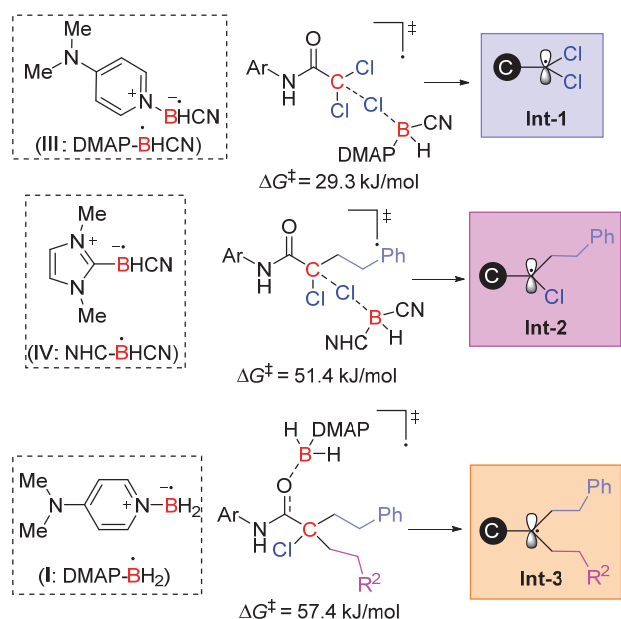
* Corresponding author. E-mail: kyye@fzu.edu.cn. Published online October 12, 2022.



图式 1 以三氯甲基为前体出发三步逐级构建全碳取代季碳中心

Scheme 1 Boryl radical enabled a three-step sequence to assemble all-carbon quaternary centers from activated CCl_3 groups

促进脱氯的过程。然而， α -单氯酰胺与前两步脱氯的反应机理并不相同。硼自由基I优先加成到 α -单氯酰胺的羰基氧上，随后通过自旋中心转移过程(SCS)脱去一分子HCl，从而得到完全脱氯的自由基(Scheme 2)。

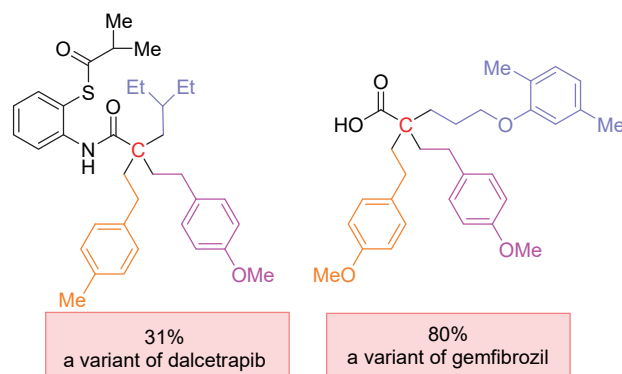


图式 2 伯碳、仲碳、叔碳自由基的形成机理

Scheme 2 Mechanism of the formation of primary, secondary, and tertiary radicals

反应过程中生成的各种自由基中间体随后被相应

的烯烃所捕获，进而与氢转移催化剂硫醇发生氢原子转移反应，生成相应的偶联产物和硫基自由基。最终，形成的硫基自由基又从硼烷中攫取一个氢原子完成催化循环。需要指出的是，在第一次脱氯偶联反应中，生成的双氯自由基既可以与活化的烯烃，也能和非活化的烯烃发生加成反应。然而，接下来生成的单氯、完全脱氯自由基却选择性地与苯乙型烯烃发生加成反应。最后，作者也将这一策略成功应用于多种含有全烷基取代季碳中心药物分子衍生物的高效合成，展示了该策略在药物分子的设计与合成中的巨大的潜在应用价值(Scheme 3)。



图式 3 全烷基取代药物分子衍生物的高效合成

Scheme 3 Efficient syntheses of trialkyl substituted drug analogues

综上所述，汪义丰课题组报道了一种从三氯甲基出发三步法逐级组装、高效构建全碳取代季碳中心的策略。通过对一系列药物分子衍生物的高效合成及后期修饰，进一步展示了该策略在药物的合成与设计中的应用价值，具有极高的应用潜力。

References

- [1] Li, H.; Lu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1130.
- [2] Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 181.
- [3] Dotson, J. J.; Perez-Estrada, S.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8359.
- [4] Feng, J.; Holmes, M.; Kische, M. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12564.
- [5] Liang, Y.-Y.; Lv, G.-F.; Ouyang, X.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 290.
- [6] Cybularczyk-Cecotka, M.; Szczepanik, J.; Giedyk, M. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 872.
- [7] Gribble, G. W. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4044.
- [8] Zhao, Q.; Li, B.; Zhou, X.; Wang, Z.; Wang, F.-L.; Li, Y.; Zhou, X.; Fu, Y.; Wang, Y.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15275.
- [9] Deeprose, M. J.; Lowe, M.; Noble, A.; Booker-Milburn, K. I.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 137.
- [10] Wu, X.; Hao, W.; Ye, K.-Y.; Jiang, B.; Pombar, G.; Song, Z.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14836.

(Lu, Y.)