

新型 3,3-二氟烯丙基铈盐助力偕二氟烯丙基化合物的简易合成

李志强 王成强 冯超*

(南京工业大学先进化学制造研究院 南京 211816)

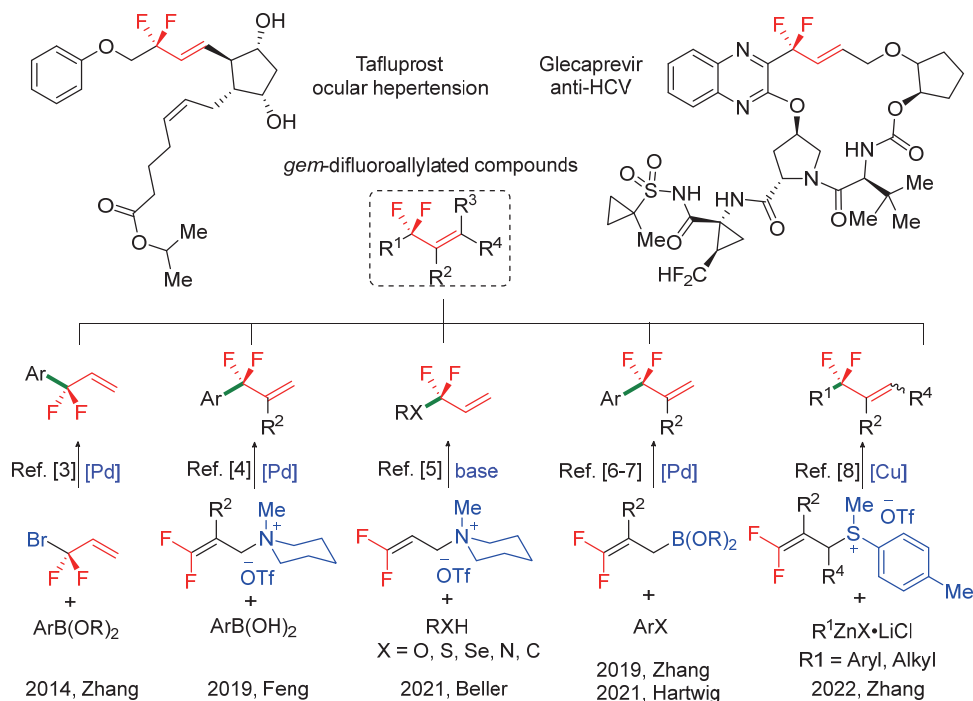
Facile Synthesis of Allylic *gem*-Difluorides Enabled by Novel 3,3-Difluoroallyl Sulfonium Salts

Li, Zhi-Qiang Wang, Cheng-Qiang Feng, Chao*

(Institute of Advanced Synthesis, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

偕二氟烯丙基化合物作为一类结构特殊的有机氟化物, 通常具备一些独特的生物活性, 代表性化合物有他氟前列素(Tafluprost)和格卡瑞韦(Glecaprevir). 因此, 这类化合物的高效制备近年来引起了合成化学工作者的研究兴趣^[1-2]. 张新刚课题组^[3]于 2014 年发展了钯催化芳基硼酸酯与溴二氟甲基烯烃的偶联反应; 2019 年冯超课题组^[4]报道了芳基硼酸与 3,3-二氟烯丙基季铵盐在钯催化下的烯丙基取代反应; 随后 Beller 课题组^[5]以类

似的季铵盐为原料在碱性条件下实现了氧、硫、硒以及氮杂原子亲核试剂的偕二氟烯丙基化反应; 张新刚^[6]和 Hartwig^[7]课题组先后报道了钯催化条件下芳基卤代物和偕二氟烯丙基硼酸酯的交叉偶联反应(Scheme 1). 这些研究虽然能够为偕二氟烯丙基化合物的制备提供有效方法, 但是大多数却依赖贵金属钯催化剂的使用. 此外, 需要指出的是目前仍然缺乏行之有效构建 C(sp³)-CF₂CR¹CR²R³ 化学键的方法.



图式 1 含有生物活性的代表性偕二氟烯丙基化合物以及该类化合物的制备方法

Scheme 1 Representative allylic *gem*-difluorides with bioactivity and methods for the preparation of this kind of compounds

* Corresponding author. E-mail: iamcfeng@njtech.edu.cn. Published online November 10, 2022.

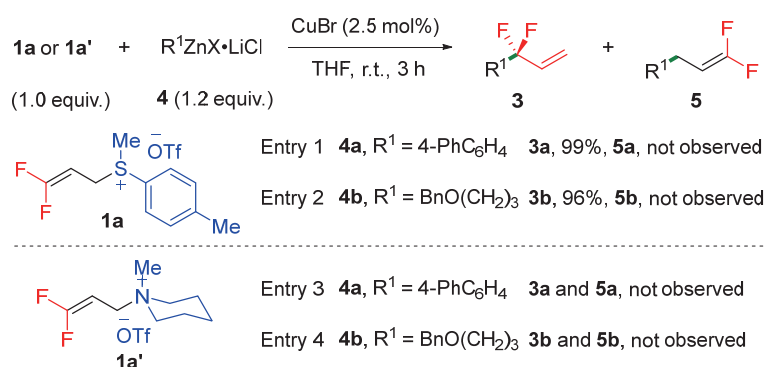
近期中国科学院上海有机化学研究所张新刚课题组^[8]开发了一种稳定且实用的新型偕二氟烯丙基化试剂 3,3-二氟烯丙基铯盐, 在温和条件下实现了廉价铜催化芳基锌和烷基锌试剂的高区域选择性偕二氟烯丙基化反应(Scheme 1), 有效地解决了上述偕二氟烯丙基化合物制备过程中存在的关键问题。

值得指出的是, 在铜催化下 3,3-二氟烯丙基铯盐 **1a** 和 3,3-二氟烯丙基季铵盐 **1a'** 与有机锌试剂的交叉偶联反应结果表明, 3,3-二氟烯丙基铯盐无论是在芳基锌还是在烷基锌的高区域选择性偕二氟烯丙基化反应中, 都具有更高的反应活性(Scheme 2)。此外, 作者还发现 3,3-二氟烯丙基铯盐可以用于铜催化下格氏试剂的偕二氟烯丙基化反应, 尽管反应的区域选择性还有待提高。

底物拓展研究表明这一反应对 3,3-二氟烯丙基铯盐和有机锌试剂都有很好的适用范围(Scheme 3), 得到了 41 个结构多样的偕二氟烯丙基化合物, 反应收率最高能达到 99%, 区域选择性最好也能超过 99:1。氨基、

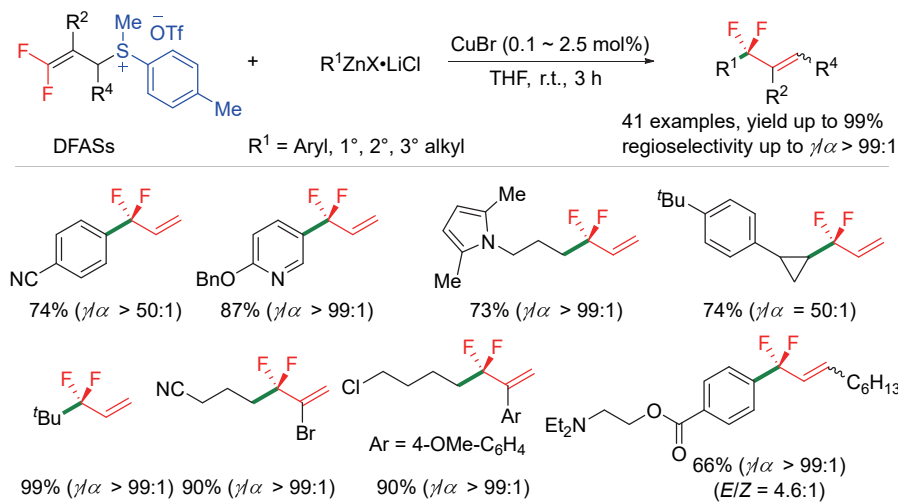
醚、杂环、环丙基、卤素原子(溴和氯)、胺基和酯基等重要官能团在反应中都能很好地兼容。作者发现一级、二级乃至三级烷基锌试剂都能以优异的区域选择性高效地参与该偕二氟烯丙基化反应。需要指出的是, 尽管铜催化的氟烷基化研究已经取得了长足的进展, 据作者所知该报道还是首例能将铜催化剂用量降至 0.1 mol% 的氟烷基化反应。此外, 这一反应也能顺利地放大到克级规模, 收率与区域选择性并未受到明显影响。

为了进一步证实该合成方法在相关有机氟化物制备中的实用性与优势, 作者还开展了所得偕二氟烯丙基化合物的合成转化以及复杂分子含氟类似物的制备研究(Scheme 4)。其中偕二氟烯丙基化合物 **3** 中的碳碳双键经钨催化双羟化反应能生成含偕二氟亚甲基的 1,2-二醇化合物 **6**; 化合物 **3** 经氢硼化及氧化过程能够得到伯醇化合物 **7**; α -溴代偕二氟烯丙基化合物 **8** 经过经典的 Sonogashira 偶联反应, 生成利用现有方法较难制备得到且用途广泛的含氟共轭炔烯化合物 **9**。



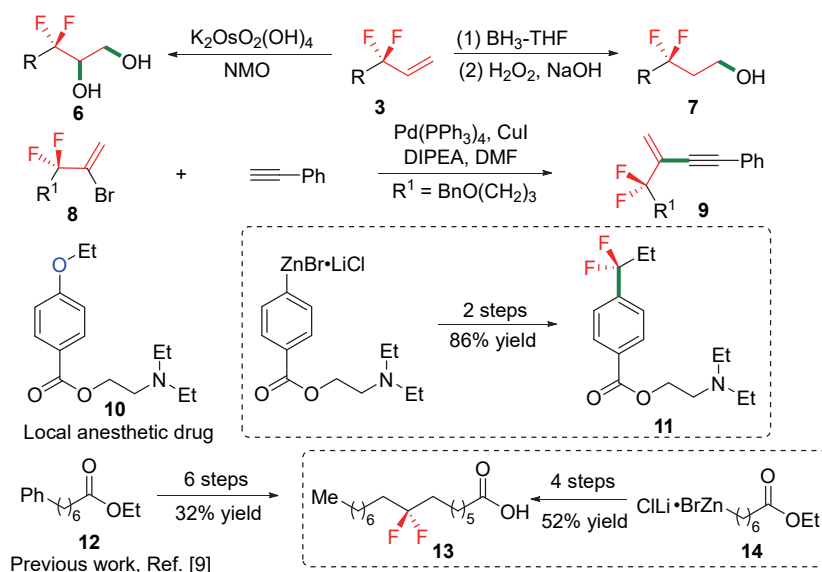
图式 2 铜催化下 3,3-二氟烯丙基铯盐 **1a** 和 3,3-二氟烯丙基季铵盐 **1a'** 与有机锌试剂的交叉偶联反应

Scheme 2 Copper-catalyzed cross-coupling reactions of organozinc reagents with 3,3-difluoroallyl sulfonium salt **1a** and 3,3-difluoroallyl ammonium salt **1a'**



图式 3 底物范围考察

Scheme 3 Representative substrates scope



图式 4 偕二氟烯丙基化合物的合成转化及复杂分子含氟类似物的制备

Scheme 4 Synthetic transformations of allylic *gem*-difluorides and preparation of the fluorinated analogs of complex molecules

CF₂ 基团通常被认为是氧原子的生物电子等排体, 在活性分子中引入 CF₂ 基团对于改善其代谢稳定性等药理性质具有重要意义. 化合物 **10** 是一种局部麻醉药, 作者借助自己开发的新方法实现了其含氟类似物 **11** 的快速高效合成, 这表明该合成策略在新型活性分子的发掘过程中可以提供更多的可能.

棕榈酸 [Me(CH₂)₆CH₂CH₂CH₂(CH₂)₅CO₂H] 是自然界分布最广泛的脂肪酸之一, 并且具有诸多用处. 2014 年 O'Hagan 课题组^[9]以酯类化合物 **12** 为原料经过 6 步反应能以 32% 的总收率得到棕榈酸含氟类似物 **13**. 张新刚课题组以烷基锌试剂 **14** 为起始原料, 只需经过 4 步反应就能以 52% 的总收率合成化合物 **13**, 极大地缩短了合成路线, 提高了制备效率.

总之, 张新刚课题组开发的新型 3,3-二氟烯丙基铊盐能够在温和条件下实现廉价铜催化芳基锌及烷基锌试剂的高区域选择性偕二氟烯丙基化反应. 反应底物适用性广, 官能团兼容性好, 生成的偕二氟烯丙基化合物能够用于多样性的合成转化以及药物和天然产物等复

杂分子含氟类似物的制备当中. 该研究为相关含氟化合物的合成提供了十分有力且实用的新手段, 预期将会在合成化学、生命以及材料科学等领域得到广泛的应用.

References

- [1] Liao, L.; An, R.; Li, H.; Xu, Y.; Wu, J.-J.; Zhao, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11010.
- [2] Feng, Z.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2264.
- [3] Wang, C.-Q.; Zhang, Y.; Feng, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14918.
- [4] Min, Q.-Q.; Yin, Z.; Feng, Z.; Guo, W.-H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1230.
- [5] Tang, L.; Liu, Z.-Y.; She, W.; Feng, C. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8701.
- [6] Ye, F.; Ge, Y.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Xu, L.-W.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3257.
- [7] Lou, Y.-G.; Wang, A.-J.; Zhao, L.; He, L.-F.; Li, X.-F.; He, C.-Y.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3705.
- [8] Sakamoto, S.; Butcher, T. W.; Yang, J. L.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 25746.
- [9] Feng, X.-T.; Ren, J.-X.; Gao, X.; Min, Q.-Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210103.
- [10] Wang, Y.; Callejo, R.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 18.

(Zhao, C.)