

镍催化氟烷基取代的 1,6-烯炔的脱氟不对称环化合成司来西坦

林 泉^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 超分子化学与催化中心 上海 200444)

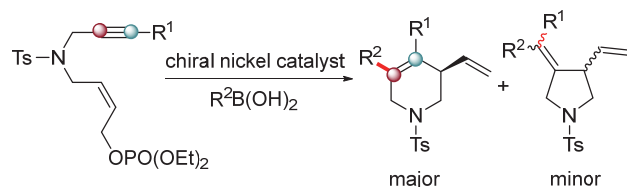
Nickel-Catalyzed Defluorinative Asymmetric Cyclization of Fluoroalkyl-Substituted 1,6-Enynes for the Synthesis of Seletacetam

Lin, Quan^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)

含氟基团的引入可以显著改变有机分子的理化和药理性质,因而对映体富集的有机氟化合物在药物化学中起着重要的作用^[1]. 4-偕二氟乙烯基-2-吡咯烷酮结构普遍存在于药物中间体和生物活性分子中^[2],例如司来西坦是一种为了治疗癫痫而开发的新药. 然而,司来西坦的不对称合成很大程度上依赖于外消旋体的拆分^[3]. 因此,发展对映选择性地合成 4-偕二氟乙烯基-2-吡咯烷酮的催化方法是非常有意义的. 三氟甲基烯烃在催化条件下发生不对称脱氟功能化是制备偕二氟烯烃的一种有效策略,但将三氟甲基烯烃的烯丙基 C(sp³)-F 键活化作为末端步骤的不对称串联反应尚未得到探索. 此方法将为快速制备对映体富集且含有偕二氟烯烃结构的杂环支架提供高效的合成方法,这是极具应用价值的.

过渡金属催化的 1,6-烯炔不对称串联反应所涉及的加成、环化和 β -消除反应是构建手性碳环和杂环化合物的有效方法^[4]. 2017 年, Lam 课题组^[5]通过 β -磷酸酯消除的方式开发了一种有效的 Ni 催化的炔系(Z)-烯丙基磷酸酯不对称芳基化环化反应,这种方法提供了一种有效的途径来获得对映体富集的 3-烯基-四氢吡啶,伴随着少量由不可分离的顺反异构体组成的 3-烯基-吡咯烷(Scheme 1). 最近,武汉大学高等研究院孔望清课题组^[6]报道了一种镍催化的烯丙基 C(sp³)-F 键活化触发的氟烷基取代的 1,6-烯炔不对称串联芳基化环化反应. 该反应以其高度化学、区域和对映选择性的特点为合成的极具吸引力的 4-偕二氟乙烯基取代的 2-吡咯烷酮提供了便捷的途径. 同时,该方法的实用性在抗癫痫药物

司来西坦的对映选择性合成中得到证明.



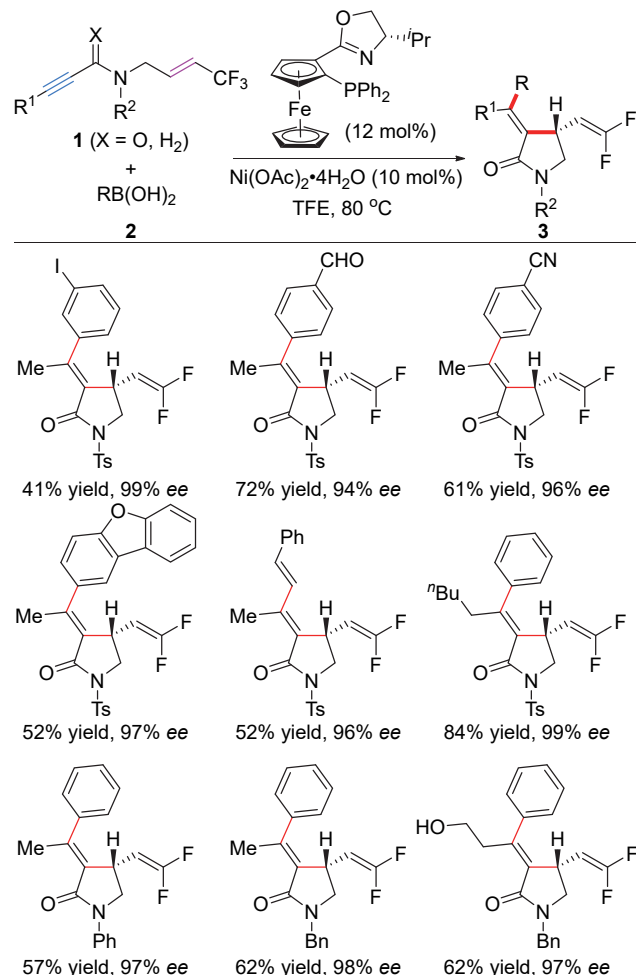
图式 1 通过可逆链烯基镍 *E/Z* 异构化实现的对映选择性镍催化分子内烯丙基烯基化反应

Scheme 1 Enantioselective nickel-catalyzed intramolecular allylic alkenylations enabled by reversible alkenylnickel *E/Z* isomerization

通过对反应条件的优化和筛选,他们发现使用 10 mol% 的四水合醋酸镍为催化剂、三氟乙醇作溶剂,搭配 12 mol% 手性配体在 80 °C 条件下使三氟甲基取代的 1,6-烯炔与芳基硼酸发生不对称脱氟芳基化环化反应,该反应可以选择性地生成 4-偕二氟乙烯基取代的 2-吡咯烷酮,并且取得了不错的对映选择性. 在现有的最佳条件下,作者首先考察了反应中芳基硼酸底物的适用性(Scheme 2),发现无论是芳基硼酸还是芳基硼酸酐都可以兼容这个反应,并且可以耐受如三氟甲氧基、卤素原子、氰基和醛基等多种在合成上极具作用的取代基团,分别取得中等至良好的收率和不错的对映选择性. 此外,杂环的芳基硼酸以及反式的 β -苯乙烯硼酸在该条件下也同样适用. 随后,作者探索了三氟甲基取代的 1,6-烯炔底物的适用范围. 发现在该体系下,氮原子上不同的取代基均表现出不错的反应适用性,而且底物炔基上

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

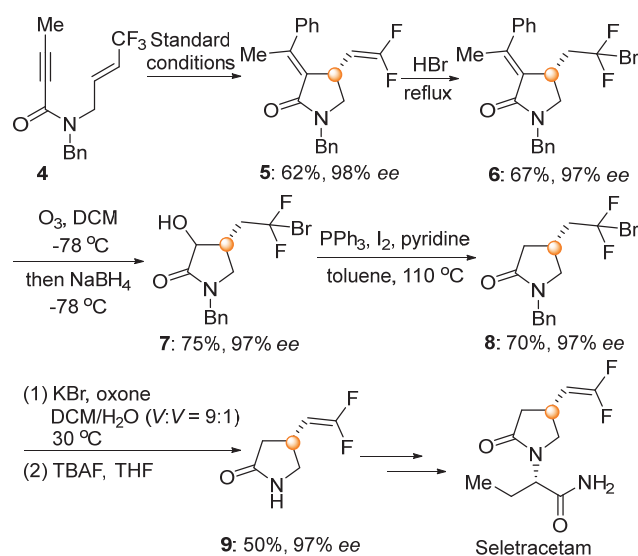
的取代基可以是不同链长的烷基或是具有一定空间位阻效应的取代基,可兼容含氧、氮原子的不同官能团。值得注意的是,1,6-烯炔的酰胺键羰基并不是必要的,没有酰胺羰基的存在也可以中等的收率得到对映选择性不错的产物。



图式 2 反应最优条件和部分实例

Scheme 2 Optimized reaction conditions and selected examples

值得一提的是,本反应可以进行克量级的反应,所得产物通过酰胺水解开环^[7]、溴化加成^[8]、脱氟官能化^[9]、氢化等反应转化为多种不同类型的手性产物,并且转化过程中不损失底物对映体的纯度。最重要的是,作者利用该脱氟环化的方法成功实现司来西坦的快速合成(Scheme 3)。他们首先通过加入 HBr 来保护偕二氟烯基团,得到相应的 4- CF_2Br 取代的 **6**,在 -78°C 下臭氧分解 **6**,然后用 NaBH_4 还原生成 2,3-酮 **7** 的收率为 75%,且具有高的非对映选择性,同时保持高的对映选择性。接着在 PPh_3 和吡啶的存在下,用碘单质对生成的 **7** 进行脱羟基,得到 **8** 的产率为 70%,对映体纯度不受影响^[10]。通过 KBr 与过氧单磺酸钾氧化形成的溴自由基对 **8** 进行氧化脱苄基,然后用四丁基氟化铵(TBAF)进行氟消除



图式 3 应用于抗癫痫药物司来西坦的对映选择性合成

Scheme 3 Application in the enantioselective synthesis of the antiepileptic drug Seletrectam

反应得到 **9** 的产率为 50%, ee 值为 97%^[11]。最后, **9** 经亲核取代反应和羧酸的酰胺化,得到抗癫痫药物司来西坦。这是催化对映选择性合成司来西坦的首个实用方法。

此外,他们对于反应机理开展了深入的探究,并提出两种可能的反应途径,即氧化环化机理和氧化还原-中性加成/环化机理。

总之,孔望清课题组发展了一种镍催化的氟烷基取代 1,6-烯炔的脱氟不对称芳基化环化反应,该反应可以优异的化学选择性、区域选择性和对映选择性合成种类多样具有吸引力的 4-氟烷基取代 2-吡咯烷酮,其反应条件温和,官能团兼容性较好,克级反应及进一步转化的优势较为明显,应用前景广阔。该方法对研究化学键的断裂和重组以及氟化学领域不对称设计和开发新型合成反应具有重要的指导意义。

References

- [1] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- [2] Pollard, J. R. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 101.
- [3] Lurquin, F.; Driessens, F.; Callaert, M. *WO 2005121082*, **2005**.
- [4] Corpas, J.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7513.
- [5] Yap, C.; Lenagh-Snow, G. M. J.; Karad, S. N.; Lewis, W.; Diorazio, L. J.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8216.
- [6] Wang, K.; Chen, J.; Liu, W.; Kong, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, e202212664.
- [7] Huang, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12340.
- [8] Suda, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2555.
- [9] Wang, B.; Zhao, X.; Liu, Q.; Cao, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8546.
- [10] Pichon, M. M.; Stauffert, F.; Addante-Moya, L. G.; Bodlénner, A.; Compain, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1538.
- [11] Lin, Q.; Xu, X.; Qing, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8740.

(Cheng, F.)