

光诱导金催化的偕二氯烷烃的多样性脱氯烷基化反应

吕培卓^{a,b} 刘元红^{*,a,b}^(a) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032^(b) 中国科学院大学 北京 100049Photoinduced Gold-Catalyzed Divergent Dechloroalkylation of *gem*-DichloroalkanesLü, Peizhuo^{a,b} Liu, Yuanhong^{*,a,b}^(a) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

碳-碳键的高效构建是有机化学研究中的核心问题之一。过渡金属催化的偶联反应为碳-碳键的形成提供了简洁高效的方法,但 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的构建仍具有一定的挑战性^[1]。近年来可见光驱动卤代烷烃的脱卤反应为烷基自由基的形成提供了新的策略,通过后续与烯烃反应,能够有效实现 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的形成^[2-3]。一般来说,烷基碘化物和溴化物在[Ru]和[Ir]等光催化剂的催化下具有良好的反应活性。尽管烷基氯化物更易获得且更为稳定,但其作为 $C(sp^3)$ 源的报道仍非常少见^[4](图 1a)。这主要是由于[Ru]和[Ir]光催化剂与烷基卤化物的单电子转移反应为经典的外层单电子转移机制,该过程对于烷基卤化物的氧化还原电势的匹配性要求十分

严格。烷基氯化物的键解离能较高(*ca.* 351 kJ/mol),且还原电势低($E_{red} \approx -2.8$ V vs SCE)^[5]。在常见的[Ir]光催化剂中,即使是还原性较强的光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃,其 Ir^{4+}/Ir^{3+} 的还原电势也仅 -1.73 V^[3],远高于烷基氯化物的还原电势,因此烷基氯化物很难参与到该类反应中。

均相金催化因其优异的官能团兼容性和独特的催化活性一直以来备受关注。Barriault^[6], Hashmi^[7]等在近几年利用双核金配合物 $Au_2(dppm)_2Cl_2$ (**1a**)实现了光诱导 C—Br 键与 C—I 键的活化,然而由于烷基氯化物较低的淬灭速率常数使得 C—Cl 键的活化仍是亟需解决的难点问题。近期南京大学化学化工学院谢劲课题组在

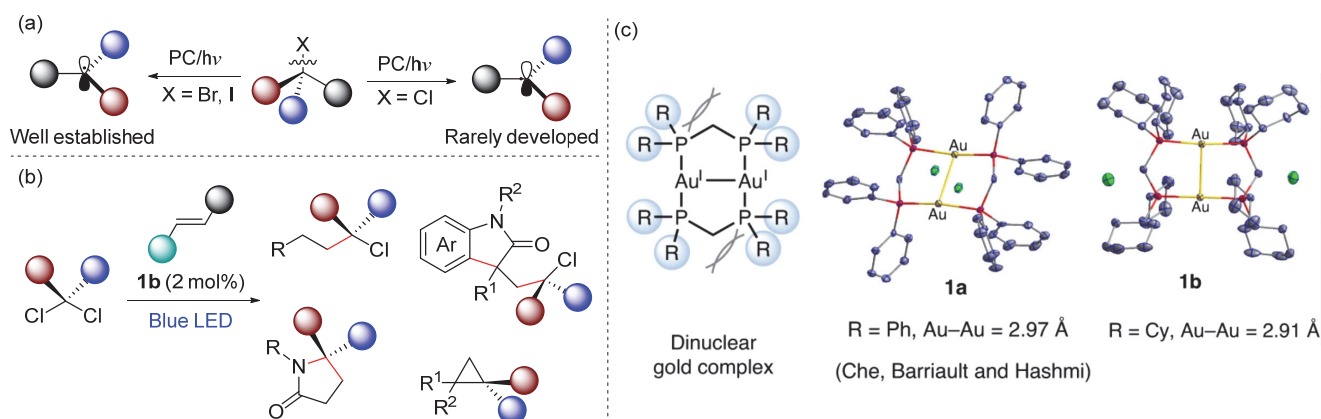


图 1 光诱导金催化偕二氯烷烃的脱氯烷基化反应

Figure 1 Photoinduced gold-catalyzed dechloroalkylation of *gem*-dichloroalkanes

* Corresponding author. E-mail: yhliu@sioc.ac.cn. Published online February 25, 2023.

研究双核金配合物催化的反应基础上^[8],发现通过配体改造,即将 **1a** 中膦配体上取代基由苯基换成环己基时(**1b**),可以使 Au—Au 键距离从 2.97 Å 缩短到 2.91 Å (图 1c),从而有望提高双核金配合物的光催化活性.随后该课题组利用 **1b** 为催化剂,实现了激发态双核金催化的偕二氯烷烃与烯烃的脱氯烷基化反应(图 1b)^[9].其中,偕二氯烷烃不仅可以作为氯烷基自由基的前体,还可以作为烷基自由基阳离子和卡宾的前体,与多种烯烃反应后分别得到氯烷基化、氯烷基芳基化、形式上的[4+1]以及[2+1]环加成产物(图 2).

值得一提的是,该方法可以用于复杂分子如脱氢松香胺(dehydroabietylamine)、薯蓣皂苷元(diosgenin)、雌酚酮(estrone)、帕罗西汀(paroxetine)和依鲁替尼(ibrutinib)等衍生物的后期修饰中.当使用 2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)作为碱时,含 NH 的烯酰胺底物可以发生分子内亲核取代反应生成吡咯烷酮.利用该方法从商业可得的砌块和二氯甲烷出发得到 γ 内酰胺类药物阿尼西坦.当以偕二取代苯乙烯为底物时,由于经氯烷基自由基与烯烃加成所得到的苄基自由基具有足够的稳定性,可以发生 3-exo-tet 环化生成环丙烷类产物.相较于传统的 Simmons-Smith 环丙烷化反应,该方法具

有良好的官能团兼容性,且避免了使用锌粉或 Et_2Zn ,更为经济实用.此外,氘标记对新药发现和生物技术的发展有着重要的应用价值,作者发现氘代二氯甲烷和氘代氯仿也能很好地兼容于该催化体系中,并且以 >99% 高标记率得到相应的氘代分子.

作者通过自由基抑制试验、电子顺磁共振波谱(EPR)检测等方法表明,体系中生成了氯甲基自由基;利用紫外可见吸收等实验表明,双核金与汉斯酯可以形成基态的复合物,从而促进可见光的吸收.理论计算表明,激发态的双核金配合物通过内层活化机制进行单电子转移反应.基于上述结果,作者提出双核金催化剂首先与汉斯酯形成复合物,该复合物受光照激发,与二氯烷烃动态配位形成激基复合物,随后该复合物通过内层单电子转移机制释放出氯甲基自由基,根据反应条件及烯烃底物的不同,通过多种路径分别形成相应的烷基化产物(图 2).综上,谢劲课题组发展了可见光诱导双核金催化的偕二氯烷烃的转化反应,该方法不仅可以对多种烯烃进行选择性修饰,还能够通过商业可得的氘代试剂与烯烃反应得到氘标记分子,有望在药物化学和生物标记等领域得到应用.

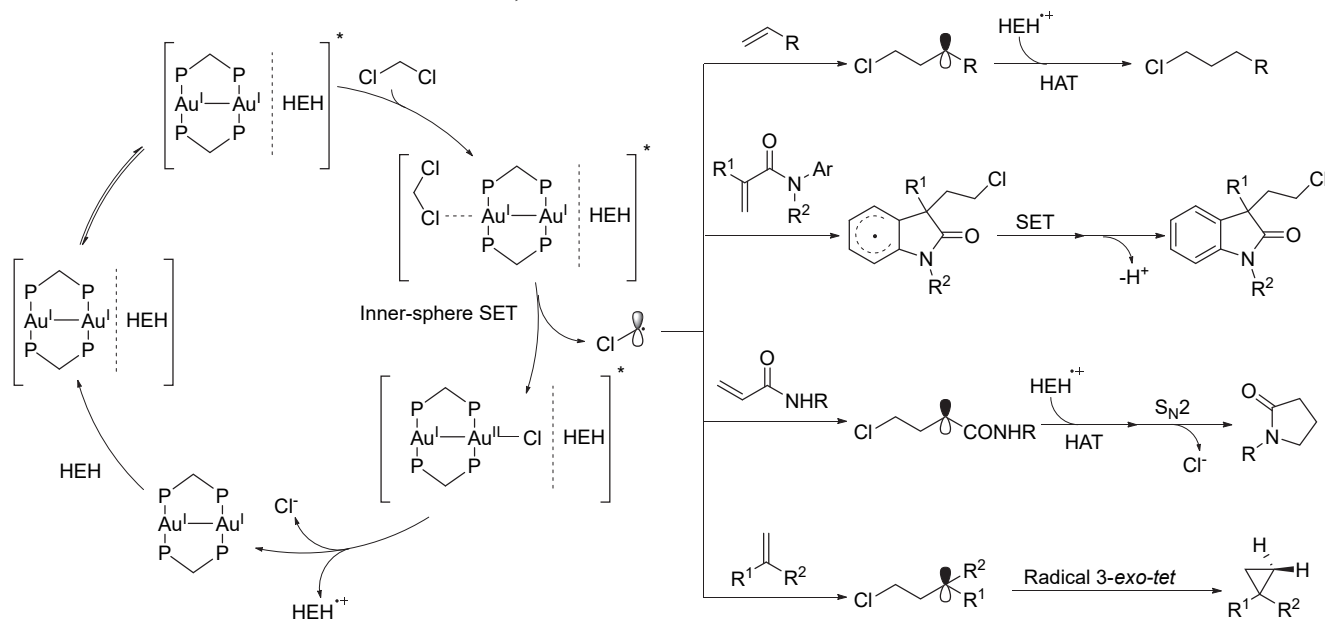


图 2 光诱导金催化脱氯烷基化反应可能的机理

Figure 2 Proposed mechanism of photoinduced gold-catalyzed dechloroalkylation

References

- [1] Choi, J.; Fu, G. C. *Science* **2017**, 356, eaaf7230.
- [2] Juliá, F.; Constantín, T.; Leonori, D. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 2292.
- [3] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- [4] Cybularczyk-Cecotka, M.; Szczepanik, J.; Giedyk, M. *Nat. Catal.* **2020**, 3, 872.
- [5] Vasudevan, D. *Russ. J. Electrochem.* **2005**, 41, 310.
- [6] Revol, G.; McCallum, T.; Morin, M.; Gagosz, F.; Barriault, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 13342.
- [7] Zhang, L.; Si, X.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 10485.
- [8] Wang, W.; Ji, C.-L.; Liu, K.; Zhao, C.-J.; Li, W.; Xie, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 1874.
- [9] Ji, C.-L.; Han, J.; Li, T.; Zhao, C.-G.; Zhu, C.; Xie, J. *Nat. Catal.* **2022**, 5, 1098.

(Cheng, F.)