

消旋炔丙基磺酸酯的对映选择性亲核三氟甲氧基化反应

倪传法 胡金波*

(中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 上海 200032)

Enantioselective Nucleophilic Trifluoromethoxylation of Racemic Propargyl Sulfonates

Ni, Chuanfa Hu, Jinbo*

(Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

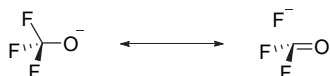
随着自由基化学以及光氧化还原催化的发展,对消旋烷基亲电底物的催化不对称亲核取代反应已经取得了显著进展^[1-2],但是,针对含氟亲核试剂所参与的催化不对称亲核取代反应的研究仍然非常有限,主要是因为氟原子具有最大的电负性和除氢原子以外最小的原子半径,这使得在向分子中以亲核反应方式引入氟原子以及具有 C—F 键的含氟基团时,在反应性调控和对映选择性控制方面都面临挑战.尽管如此,借助有机小分子催化、过渡金属催化以及对亲核试剂的结构修饰,近年来已经成功发展了对消旋烷基亲电底物的催化不对称亲核氟化^[3-4]、一氟甲基化^[3]、二氟甲基化^[3,5]、三氟甲基化^[3]以及三氟甲硫基化^[6]等反应,但是对消旋烷基亲电底物的催化不对称亲核三氟甲氧基化反应,一直有待探究.

方面具有如下特点(图 1): (1)由于负超共轭效应,三氟甲氧基负离子中氧原子 p 轨道的电子可以反馈到临近 C—F 键的 σ 反键轨道上,起到稳定该负离子的作用,导致其亲核性比较低; (2)三氟甲氧基负离子与氟负离子和氟光气之间存在可逆平衡,对温度和抗衡离子敏感,受热容易发生分解.因此,要发展三氟甲氧基负离子对消旋烷基亲电底物的催化不对称三氟甲氧基化反应,不但要考虑二者之间反应性匹配,还要兼顾对映选择性的控制.

近日,南开大学化学学院汤平平、栾玉新等^[10]利用铜催化实现了对消旋烷基亲电底物的对映选择性亲核三氟甲氧基化反应(图 2).针对上述的反应性匹配问题,作者以活性较高的烷基取代炔丙基磺酸酯作为烷基底物,以芳基磺酸三氟甲酯(TFMS)/CsF 组合来产生热稳定性较好的 CF_3OCs 作为亲核三氟甲基化试剂.为了控制对映选择性,作者进一步选用了噻吩-2-甲酸亚铜(CuTc)作为铜源,叔丁基取代的手性双噁唑啉型吡啶(PyBox)作为配体,在 -40°C 进行反应.当以苄基或苯乙基取代的末端被三甲基硅基(TMS)保护的炔丙基磺酸酯作为底物时,反应可以以中等到良好的收率以及高达 96% 的 *ee* 值生成手性三氟甲基醚.初步机理研究推测,反应可能是通过三氟甲氧基负离子对手性 PyBox 配位的亚联烯基亚铜中间体的亲核进攻来实现的.

综上所述,汤平平、栾玉新等报道了铜催化下炔丙基磺酸酯的对映选择性三氟甲氧基化反应,该工作是关于消旋烷基亲电底物催化不对称亲核三氟甲氧基化的首例报道,对进一步发展含氟亲核试剂参与的催化不对称亲核取代反应具有启发意义.

(a) Negative hyperconjugation



(b) Reversible addition and decomposition



图 1 三氟甲氧基负离子的特点

Figure 1 Characteristics of trifluoromethoxide anion

亲核三氟甲氧基化反应是合成三氟甲基醚的一种重要方法,三氟甲磺酸三氟甲酯^[7]、芳基磺酸三氟甲酯^[8]、苯甲酸三氟甲酯^[9]等试剂已先后被开发用作三氟甲氧基负离子源.三氟甲氧基负离子在反应性和稳定性

* Corresponding author. jinbohu@sioc.ac.cn. Published online June 20, 2023.

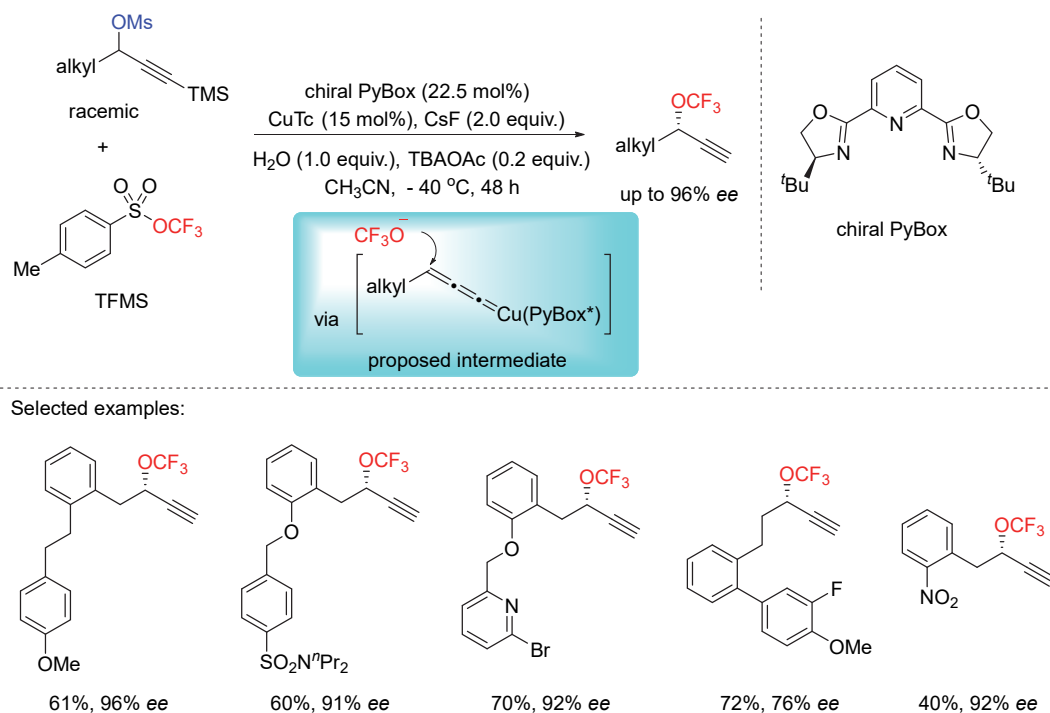


图2 铜催化的对消旋炔丙基磺酸酯的对映选择性亲核三氟甲氧基化反应

Figure 2 Copper-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Trifluoromethoxylation of Racemic Propargyl Sulfonates

References

- [1] Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692.
- [2] Dong, X.-Y.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 17319.
- [3] Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2, 826.
- [4] Pupo, G.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5200.
- [5] Gao, X.; Cheng, R.; Xiao, Y.-L.; Wan, X.-L.; Zhang, X. *Chem* **2019**, *5*, 2987.
- [6] Gao, X.; Xiao, Y.-L.; Zhang, S.; Wu, J.; Zhang, X. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 1463.
- [7] Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449.
- [8] Guo, S.; Cong, F.; Guo, R.; Wang, L.; Tang, P. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 546.
- [9] Zhou, M.; Ni, C.; Zeng, Y.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801.
- [10] Hou, Y.; Zhang, Z.; Sun, X.; Yang, Z.; Luan, Y.-X.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218919.

(Lu, Y.)