

钯催化等键不对称 C—H 键碘化反应

徐森苗*

(中国科学院兰州化学物理研究所 兰州 730000)

Palladium-Catalyzed Enantioselective Isodesmic C—H Iodination

Xu, Senmiao*

(Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

由于 C—H 键活化反应具有原子和步骤经济性等优点, 不对称 C—H 键活化是目前有机化学研究的重要领域. 手性碘化物在药物、手性试剂以及手性催化剂等领域应用广泛^[1]. 尽管 C—H 键碘化反应已经取得了长足的进展, 然而不对称 C—H 键碘化反应的报道还非常少. 在 2013 年, 余金权等通过去对称化实现了苄胺的高对映选择性 C—H 键碘化反应^[2], 随后该课题组又通过动力学拆分完成了外消旋苄胺类底物的对映选择性 C—H 键碘化反应^[3]. 同一时期, 游书力课题组通过动力学拆分的 C—H 键碘化反应实现了轴手性目标产物的合成^[4]. 值得注意的是, 一些非对映选择性的 C—H 键碘化反应也有少量报道. 因此, 不对称 C—H 键碘化反应仍然面临很大挑战.

苯乙酸结构是许多药物分子的重要核心结构, 例如布洛芬、氟比洛芬、萘普生和酮洛芬等抗炎药物均含有苯乙酸结构骨架. 苯乙酸类化合物及其酰胺的不对称 C—H 活化反应已经有一些报道, 但是底物结构还是有较大局限性. 例如, 在相关去对称化 C—H 活化反应中, 反应底物仅限于具有 α,α -二取代的底物, 含有 α -H 的底物还未实现, 因为带有 α -H 的底物在反应过程中会发生一定的消旋化^[5-6].

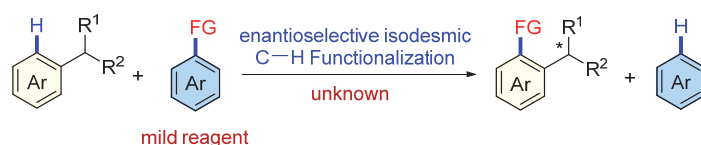
近年来, 国内外化学家在开发新型等键反应方面取得了巨大的进展, 这些反应由于能够使用温和的试剂而受到青睐^[7]. 然而, 不对称等键 C—H 键活化反应目前

还未实现(Scheme 1). 同时考虑到手性碘化物的重要性, 不对称等键 C—H 键碘化反应是一个值得研究的课题.

最近, 中国科学院福建物质结构研究所和上海交通大学李纲团队^[8]通过利用芳基碘化物作为温和的碘化试剂, 实现了一系列位点选择性以及非对映选择性的 C—H 键碘化反应. 在此基础上, 该团队将这种碘化试剂应用到对映选择性 C—H 键碘化反应中. 由于芳基碘化物是极其温和的中性碘化试剂, 因此该试剂的使用有望突破目前一些亲电性碘试剂的局限性, 比如亲电碘化背景反应.

近日, 该团队^[9]报道了钯催化苯乙酸 Weinreb 酰胺的等键不对称 C—H 键碘化反应(Scheme 2). 通过使用简单易得的芳基碘(即 4-甲氧基-2-硝基碘苯), 该方法成功地通过去对称化模式, 以优异的对映体选择性地实现了多种含 α -H 的苯乙酸衍生物的 C—H 键碘化反应(Scheme 3).

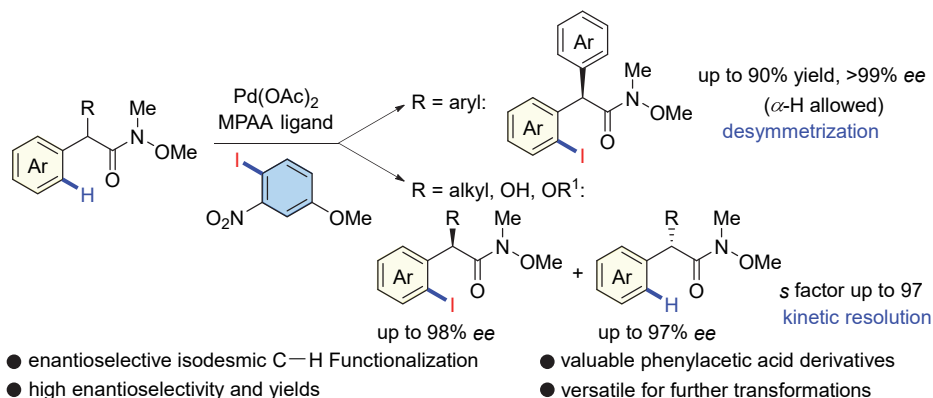
此外, 该方法还可以通过动力学拆分的方式实现等键不对称 C—H 键碘化反应. 特别值得一提的是, 一些常见药物分子, 如布洛芬、氟比洛芬、萘普生以及酮基布洛芬的酰胺衍生物均可以被有效地拆分, 获得较高选择性的目标产物(Scheme 4). 同时, 回收的原料在相反构型的配体作用下, 也可以得到相应的目标产物(Scheme 5), 进一步体现了该方法的潜在应用价值.



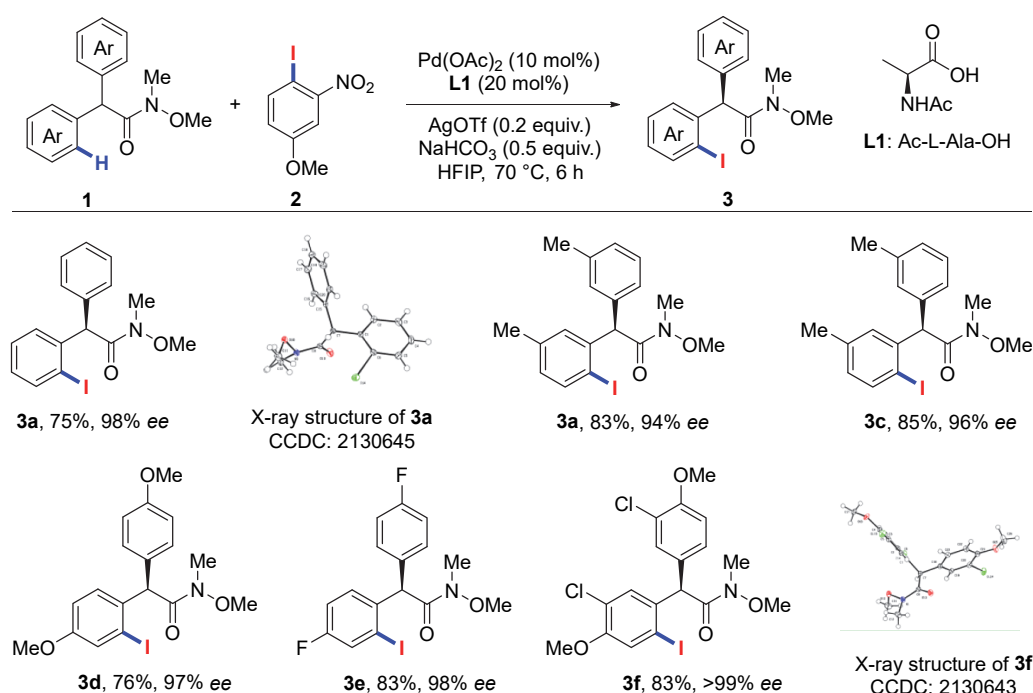
图式 1 等键不对称 C—H 键活化

Scheme 1 Enantioselective isodesmic C—H functionalization

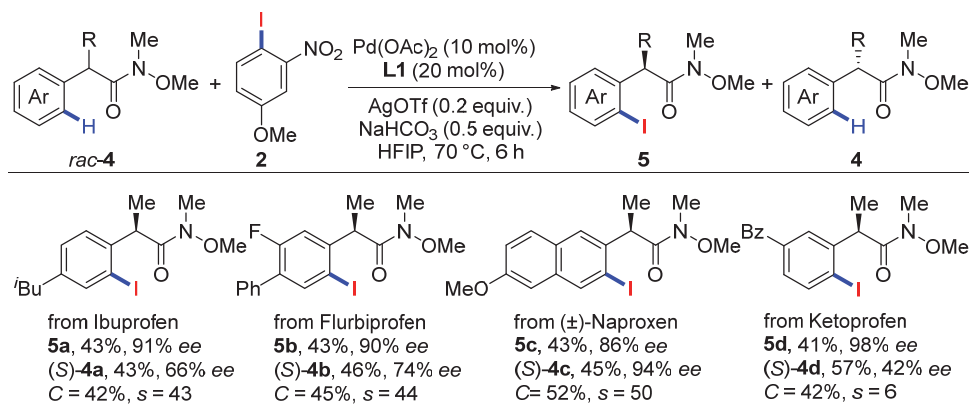
* Corresponding author. E-mail: senmiaoxu@licp.cas.cn. Published online August 31, 2023.



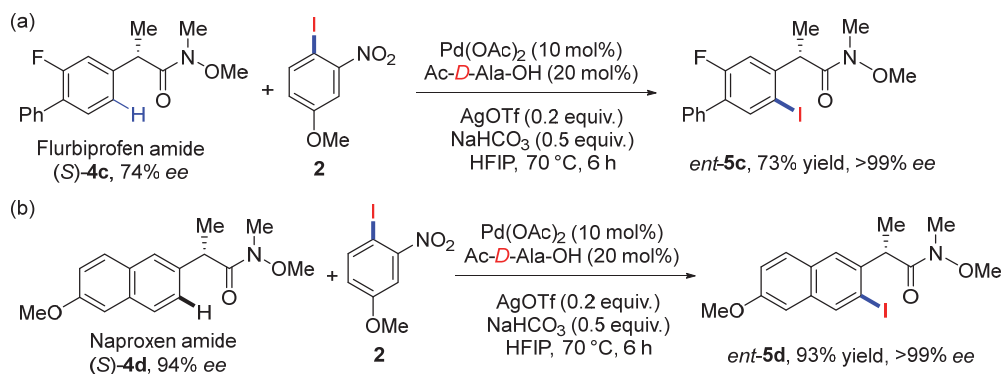
图式 2 钯催化等键不对称 C—H 键碘化
Scheme 2 Palladium-catalyzed enantioselective isodesmic C—H iodination



图式 3 去对称化的等键不对称 C—H 键碘化
Scheme 3 Enantioselective isodesmic C—H iodination via desymmetrization



图式 4 动力学拆分的等键不对称 C—H 键碘化
Scheme 4 Enantioselective isodesmic C—H iodination via kinetic resolution

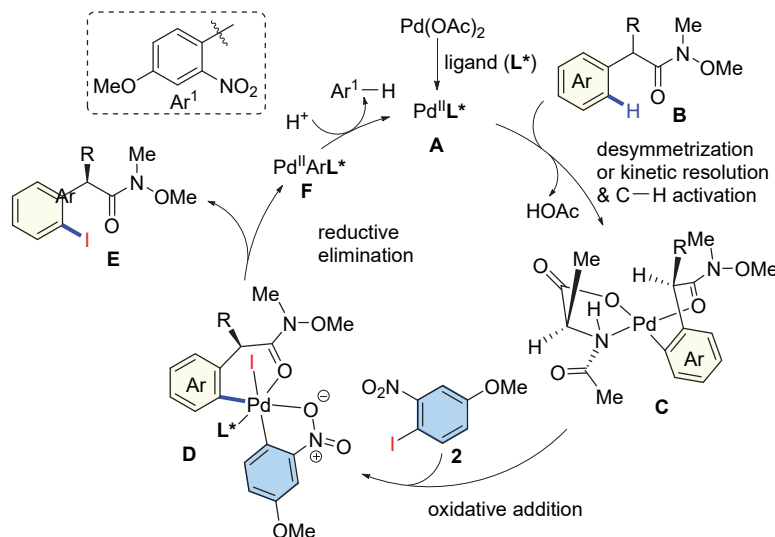


图式 5 回收原料的等键 C—H 键碘化反应

Scheme 5 Enantioselective C—H iodination of the recovered substrates

在前期研究基础和不对称实验结果的基础上, 作者认为反应的机理可能如 Scheme 6 所示: 首先, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与手性配体发生配体交换得到活性催化剂 **A**; 接着其与底物 **B** 配位并发生不对称 C—H 键活化, 形成六元环钯中间体 **C**; **C** 与硝基碘苯发生氧化加成反应得到四价钯中间体 **D**; 在该中间体中, 硝基作为弱配位官能团, 与 Pd 作用可能会抑制 C—C 键的还原消除, 从而促进罕见的 C—I 键还原消除, 得到目标产物 **E** 以及芳基钯化合物 **F**, 化合物 **F** 再进行质子化得到硝基苯, 并再生钯催化剂 **A**。

综上所述, 李纲课题组通过使用温和的芳基碘为碘化试剂, 开发了一种 Weinreb 导向的、手性氨基酸配体控制的苯乙酸衍生物的等键不对称 C—H 键碘化反应。该方法能以优秀的对映体选择性实现含 α -H 苯乙酸类底物的 C—H 键碘化去对称化, 以及多种 α 位取代的苯乙酸类底物的动力学拆分 C—H 键碘化反应。该工作为多功能手性碘化物的快速合成提供了一个新的策略, 也给药物化学研究提供了一个手性苯乙酸类药物分子的快速衍生化方法。



图式 6 反应机理

Scheme 6 Proposed mechanism

References

- [1] Parra, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12033.
- [2] Chu, L.; Wang, X.-C.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16344.
- [3] Chu, L.; Xiao, K.-J.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *346*, 451.
- [4] Gao, D.-W.; Gu, Q.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741.
- [5] Cheng, X.-F.; Li, Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Wang, J.-Y.; Sheng, J.; Vora, H. U.; Wang, X.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236.
- [6] Shi, B.-F.; Zhang, Y.-H.; Lam, J. K.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 460.
- [7] Bhawal, B. N.; Morandi, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10074.
- [8] Li, S.; Zhang, C.; Fu, L.; Wang, H.; Cai, L.; Chen, X.; Wang, X.; Li, G. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1889.
- [9] Wang, H.; Zhou, C.; Gao, Z.; Li, S.; Li, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300905.

(Zhao, C.)