

钯催化氮杂环丙烷/氮杂环丁烷与偕二氟环丙烷的开环氟双官能团化

曾雅鑫 夏莹*

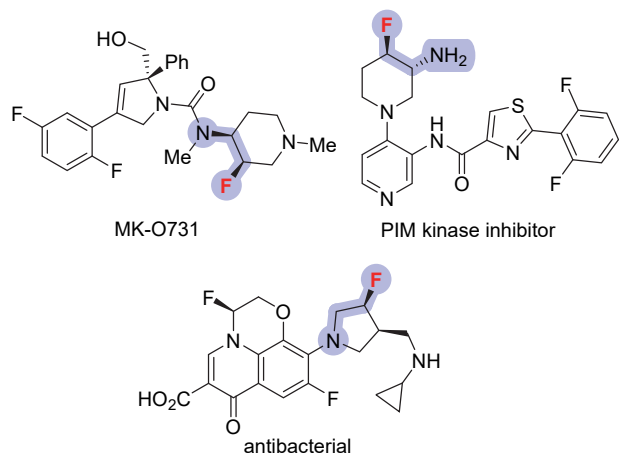
(四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院 生物治疗国家重点实验室 成都 610041)

Palladium-Catalyzed Fluorinative Bifunctionalization of Aziridines and Azetidines with *gem*-Difluorocyclopropanes

Zeng, Yaxin Xia, Ying*

(State Key Laboratory of Biotherapy, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)

β -氟胺是一类候选药物中常见的结构单元. 得益于氟原子的引入, 能够降低氮原子碱性和增强相互作用, 从而改善分子的亲脂性、生物利用度、代谢稳定性和生物活性等性质(Scheme 1)^[1]. 传统合成 β -氟胺的方法包括烯烃的氟胺化、氮杂环丙烷的开环氟化、*N*-烯丙基胺和烯胺的氟双官能团化以及 β -氨基醇的脱氧氟化等^[2].

图式 1 具有 β -氟胺结构单元的生物活性分子

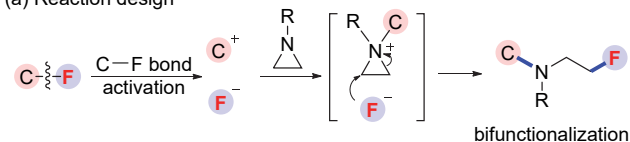
Scheme 1 Selected examples of β -fluoroamine unit in pharmaceuticals

氮杂环丙烷是一类简单易得的多功能化原料, 它能够通过碳氮键裂解构建 β -官能团化的胺类化合物^[3]. 此类化合物的开环氟化是构建 β -氟胺化合物有效的手段, 但依赖过量的氟化试剂的使用, 并造成大量废物的产生. 为提高合成效率和贯彻绿色合成化学的理念, 开发绿色且经济的方法是非常重要的. 一种更加原子经济的

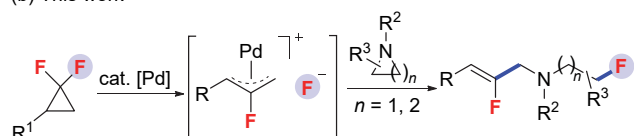
策略是使用含氟有机化合物作为氟化双官能团化试剂的催化反应(Scheme 2, a). 但该类策略通常面临着以下两个挑战: 碳氟键活化的反应条件并不适合于碳氟键的形成, 催化量的氟离子亲核性很弱; 另外一个方面, 偕二氟环丙烷是近年来备受关注的含氟有机化合物. 2015年, 傅尧等^[4]首次报道了钯催化的偕二氟环丙烷的脱氟交叉偶联反应. 此后, 多个课题组拓展了其反应的范围, 合成了相当多的烯基氟化合物. 在该类反应中, 由于环张力的释放, 很容易发生经由氧化加成/ β -氟消除的碳氟键活化获得关键的氟烯丙基金属物种, 在此前的反应中发生消除反应的氟原子均被作为副产物废弃^[5-7].

近日, 华东师范大学化学与分子工程学院刘路等^[8]首次将偕二氟环丙烷作为氟双官能团化试剂, 实现了氮杂环丙烷/氮杂环丁烷的开环氟双官能团化反应, 高效地构建了多类 β,β' -双氟胺和 β,γ -双氟胺化合物(Scheme 2, b). 该反应有效地解决了上述含氟有机化合物作为氟双官能团化试剂的挑战以及氟原子的充分利用.

(a) Reaction design



(b) This work

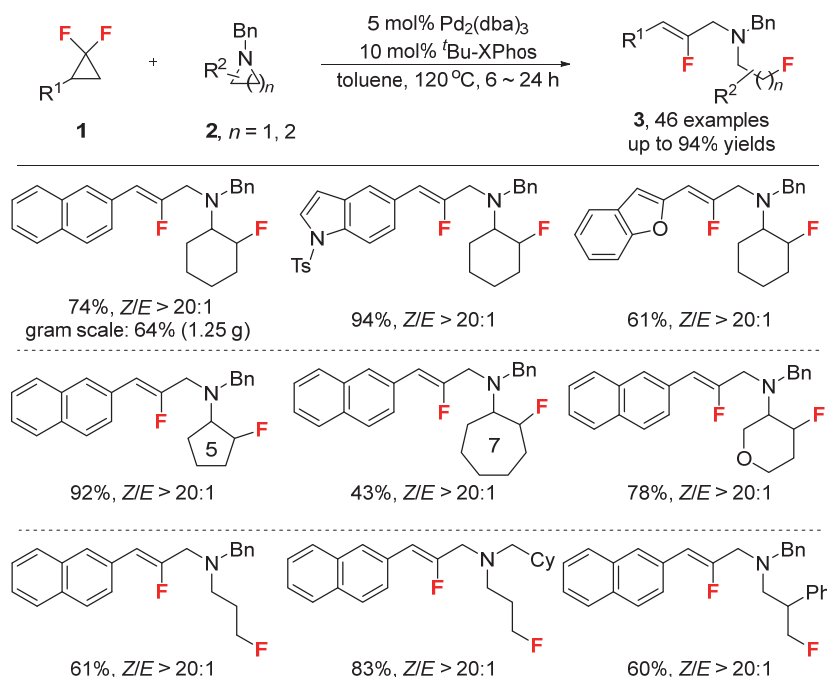
图式 2 β -氟胺的合成**Scheme 2** Synthesis of β -fluoroamines

* Corresponding author. E-mail: xiayingscu@scu.edu.cn. Published online September 1, 2023.

该研究团队通过对反应条件的优化,发现 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, $^t\text{Bu-Xphos}$ 为配体, 甲苯作为反应溶剂时, 在 120°C 的反应温度下能够以良好的收率获得 β -氟胺产物. 底物拓展研究表明这一反应对偕二氟环丙烷和氮杂环丙烷/氮杂环戊烷都有良好的兼容性(Scheme 3), 获得结构多样的 β,β' -双氟胺和 β,γ -双氟胺共计 48 例, 产率最高达到 94%, 均具有良好的立体选择性($Z/E > 20:1$).

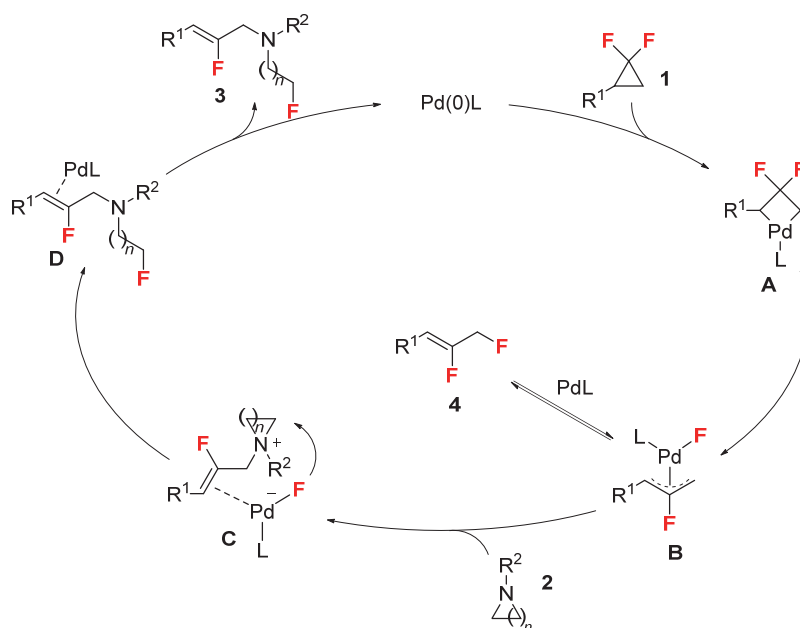
此外, 也成功完成对模板反应的克级放大量制备, 尽管产率轻微降低, 也能以 64% 的产率获得 β,β' -双氟胺产物.

最后, 结合机理实验与密度泛函理论(DFT)计算, 作者提出了可能的催化循环(Scheme 4). 首先零价钯催化剂与偕二氟环丙烷氧化加成得到偕二氟钯杂环丁烷中间体 A, 该中间体随即发生 β -氟消除生成关键氟烯丙



图式 3 代表性的 β,β' -双氟胺和 β,γ -双氟胺产物

Scheme 3 Representative products of β,β' -bisfluorinated amines and β,γ -bisfluorinated amines



图式 4 推测的反应机理

Scheme 4 Proposed reaction mechanism

基钯中间体 **B**。氮杂环丙烷或氮杂环丁烷的氮原子进攻 **B** 生成中间体 **C**，随后金属钯上的配体氟原子迁移到亲电性的碳原子上生成中间体 **D**，最后配位解离释放产物 **3** 和再生催化剂。

综上所述，刘路等报道了一类钯催化氮杂环丙烷/氮杂环丁烷与偕二氟环丙烷的双开环氟双官能团化反应。该反应的原料简单易得，底物范围广，具有良好的官能团耐受性和优秀的立体选择性。最重要的是，该策略不仅为 β,β' -双氟胺和 β,γ -双氟胺化合物的合成提供了一种直接有效的方法，还是偕二氟环丙烷作为氟双官能团化试剂的首次应用^[9]。

References

[1] Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F;

- Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100.
- [2] Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.; Vandamme, M.; Paquin, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073.
- [3] Huang, C. D.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153.
- [4] Xu, J.; Ahmed, E.-A. M. A.; Xiao, B.; Lu, Q.-Q.; Wang, Y.-L.; Yu, C.-G.; Fu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8231.
- [5] Zhu, Y.; Zeng, Y.; Jiang, Z.-T.; Xia, Y. *Synlett* **2023**, *34*, 1.
- [6] Lv, L.; Qian, H.; Li, Z. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200890.
- [7] For a Rh-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of *gem*-difluorinated cyclopropanes where the “CF₂” motif can be kept, see: Zeng, Y.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307129.
- [8] Li, D.; Shen, C.; Si, Z.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202310283.
- [9] A Rh-catalyzed carbofluorination of alkenes with *gem*-difluorinated cyclopropanes as bifunctional reagents was disclosed almost at the same time, see: Zeng, Y.; Jiang, Z.-T.; Zhu, Y.; Chen, J.; Zhang, H.; Xia, Y. *ChemRxiv* **2023**, doi: 10.26434/chemrxiv-2023-8mj8n.

(Zhao, C.)