

钯催化偕二氟环丙烷脱氟氢化: 区域选择性构建端氟烯烃

贾 介 夏 莹*

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

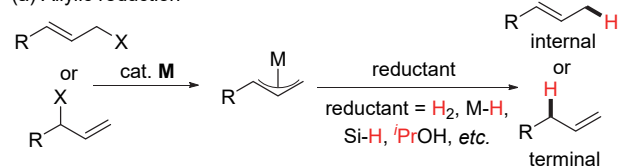
Pd/IPr^{BIDEA}-Catalyzed Hydrodefluorination of *gem*-Difluorocyclopropanes: Regioselective Synthesis of Terminal Fluoroalkenes

Jia, Jie Xia, Ying*

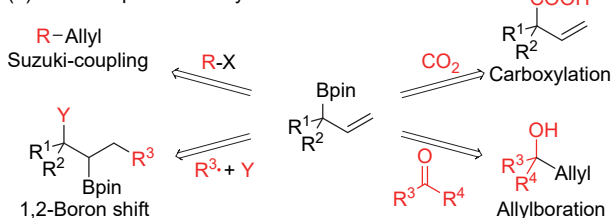
(State Key Laboratory of Biotherapy, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)

钯催化烯丙基烷基化反应, 也被称作 Tsuji-Trost 反应, 在有机合成领域有着广泛的应用^[1]. 原位生成烯丙基钯物种是该类反应重要的中间体, 可以接受碳、氧、氮等各类亲核试剂进攻, 形成烯丙基化产物. 在多种还原剂的存在下, 烯丙基钯中间体也可以区域选择性地使支链或直链位点被氢捕获, 给出含有内烯或端烯烃的产物(Scheme 1a)^[2]. 由于内烯通常比端烯拥有更高的热力学稳定性(21~25 kJ/mol), 因此, 区域选择性合成端烯以及避免被过度氢化是烯丙基化学领域亟待解决的重要问题^[3].

(a) Allylic reduction



(b) Reaction profiles of allyl boronates

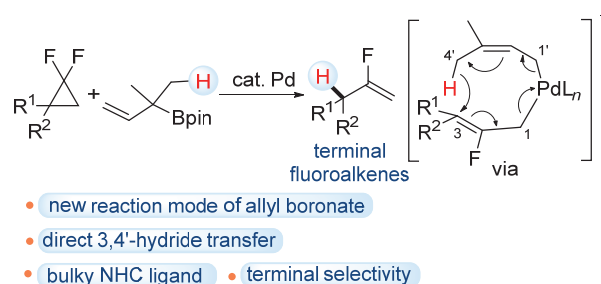


图式 1 烯丙基氢化反应和烯丙基硼酸酯的应用

Scheme 1 Allylic reduction and application of allyl boronates

烯丙基硼酸酯是一类重要的合成试剂, 广泛应用于 Suzuki 偶联、羧基化、1,3-双官能团化等(Scheme 1b). 尽

管其碳端作为亲核试剂, 已有较多深入的研究工作^[4], 但是, 目前尚没有烯丙基硼酸酯作为还原剂提供氢源参与的化学反应.



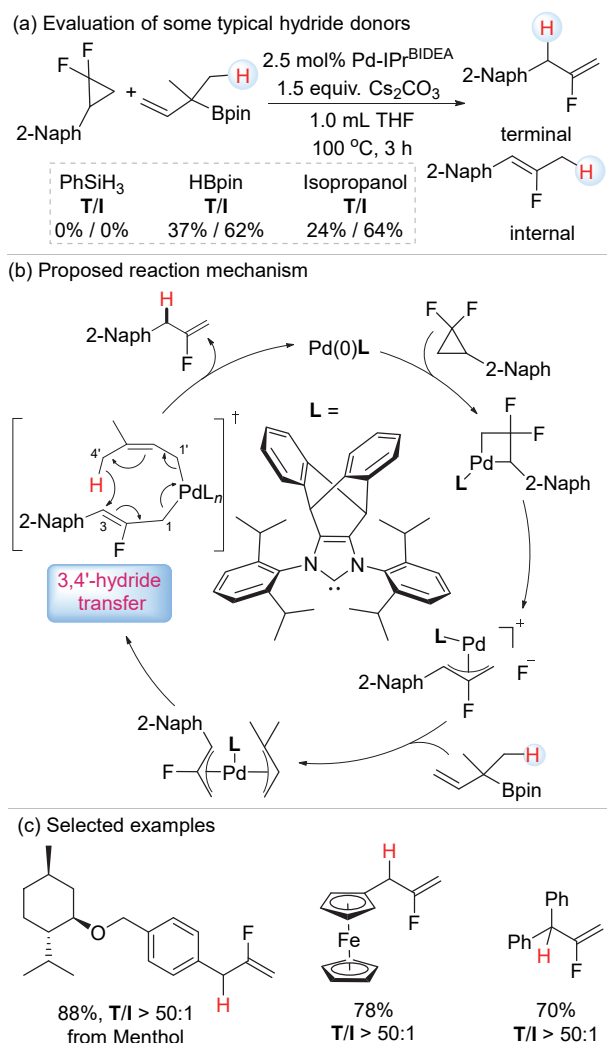
图式 2 氟代端烯烃的合成

Scheme 2 Synthesis of terminal fluoroalkenes

二氟环丙烷由于其特殊的张力含氟结构, 其开环偶联反应发展迅速, 该类反应最早由傅尧团队^[5]报道的钯催化偕二氟环丙烷与氮、氧、碳亲核试剂的偶联反应, 随后发现偕二氟环丙烷在钯催化体系下也表现出独特且高效的反应性, 可以构建多样化的含氟有机小分子^[6-7]. 中国人民大学化学系李志平、吕雷阳团队^[8-9]一直聚焦于发展钯催化偕二氟环丙烷开环区域选择性官能团化反应. 近日, 该课题组^[10]报道了 3,3-二甲基烯丙基硼酸酯作为新型的氢源供体, 支链选择性还原二氟环丙烷合成氟代端烯分子, 并通过机理实验和密度泛函理论(DFT)计算证明, 3,4'-氢转移过程是实现该支链选择性的关键(Scheme 2).

作者考察了各类氢源, 包括硼氢和硅氢等试剂(Scheme 3a), 3,3-二甲基烯丙基硼酸酯给出了优异的支

* Corresponding author. E-mail: xiaying@scu.edu.cn. Published online October 25, 2023.



图式 3 不同氢源考察、反应机理及代表性产物

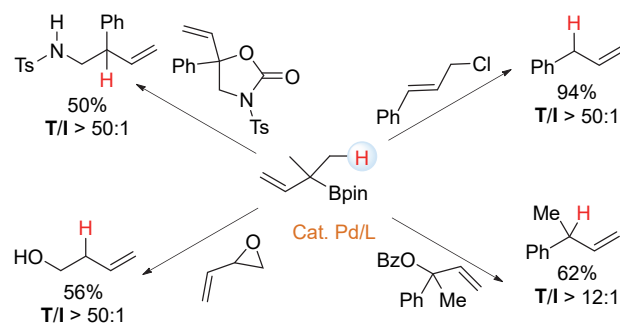
Scheme 3 Evaluation of hydride donors, proposed reaction mechanism and selected examples

链选择性脱氟氢化, 高选择性地得到端烯产物。作者通过机理实验和 DFT 计算(联合 Shuming Chen 团队)对这一独特的实验结果给出了充分的解释: 在催化循环中(Scheme 3b), 烯丙基钯中间体完成转金属后, 钯氢物种可能由 β 氢消除或双 η^1 配位的 3,4'-氢转移两种机制产生。由于其他类型氢源均难以实现支链选择性, 且在反应后体系中捕获到了异戊二烯的生成, 同时高分辨质谱也可捕获到的双烯丙基钯物种中间体, 实验结果均支持该反应经过 3,4'-氢转移的过程。此外作者通过 DFT 计算表明, 该烯丙基钯酯通过 β 氢消除过程的高热力学能垒, 而通过双 η^1 配位的 3,4'-氢转移过程拥有着更低的过渡态能量。

该反应具有非常好的底物适用性(Scheme 3c)。同

时, 薄荷醇(Menthol)、双丙酮葡萄糖(Diacetoneglucose)、二氢胆固醇(Dihydrocholesterol)、生育酚(α -Tocopherol)等生物活性分子衍生的二氟环丙烷也适用于该反应, 高选择性地得到氟代端烯产物, 进一步展现了该方法学的应用价值。

另外, 3,3-二甲基烯丙基硼酯也可以应用于其他能够产生烯丙基钯中间体的选择性还原反应, 包括环氧丁烯、唑烷酮类、肉桂基氯等烯丙基试剂, 均可通过此方法支链选择性氢化得到对应产物, 突出了该试剂在烯丙基氢化反应中优异的选择性和反应性(Scheme 4)。



图式 4 其他类型的烯丙基还原反应

Scheme 4 Other types of allyl reduction reactions

综上所述, 李志平、吕雷阳、Shuming Chen 团队报道了钯催化偕二氟环丙烷和 3,3-二甲基烯丙基硼酯的脱氟氢化反应, 可支链选择性地获得一系列氟代端烯, 机理研究表明 3,4'-氢转移是实现该区域选择性的关键。该反应具有良好的底物普适性, 同时该烯丙基硼酯也可应用于其他烯丙基还原反应, 为偕二氟环丙烷化学和烯丙基化学领域做出了重要的贡献。

References

- [1] Pamieś, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericaś, M. A.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4373.
- [2] Tsuji, J.; Mandai, T. *Synthesis* **1996**, *1996*, 1.
- [3] Reichl, K. D.; Dunn, N. L.; Fastuca, N. J.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5292.
- [4] Diner, C.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2.
- [5] Xu, J.; Ahmed, E.-A.; Xiao, B.; Lu, Q.-Q.; Wang, Y.-L.; Yu, C.-G.; Fu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8231.
- [6] Jiang, Z.-T.; Huang, J.; Zeng, Y.; Hu, F.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 10626.
- [7] Zeng, Y.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307129.
- [8] Lv, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 13098.
- [9] Qian, H.; Nguyen, H. D.; Lv, L.; Chen, S.; Li, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303271.
- [10] Qian, H.; Cheng, Z. P.; Luo, Y.; Lv, L.; Chen, S.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *10.1021/jacs.3c07992*.

(Lu, Y.)