

铑催化 β -萘酚与偕二氟环丙烷的不对称烯丙基去芳构化反应

苏俊奇 吕雷阳*

(中国人民大学化学与生命资源学院 光转换材料与生物光子学实验室 北京 100872)

Rhodium-Catalyzed Asymmetric Allylic Dearomatization of β -Naphthols with *gem*-Difluorocyclopropanes

Su, Junqi Lv, Leiyang*

(Key Laboratory of Advanced Light Conversion Materials and Biophotonics, School of Chemistry and Life Resources, Renmin University of China, Beijing 100872)

含氟化合物因其独特的物理化学性质与生物活性,在合成化学、药物研发及功能材料等领域具有重要的应用价值。其中,单氟烯烃作为一类多功能化模块,不仅可作为氟化学合成子进行多样化修饰,还因其与肽键的电子等排效应而成为药物设计中的优势结构单元。因而发展高效、普适性的含氟烯烃合成策略已成为有机氟化学的研究热点之一。偕二氟环丙烷是一类含氟环丙烷类化合物,其结构特征为同一碳原子上的两个氢原子被氟原子取代。氟原子的强电负性和 σ -电子受体特性使其环张力显著提升(较普通环丙烷增加约 1.5 倍),因而该类化合物具有独特的反应活性。1983 年,Isogai 团队^[1]首次报道了过渡金属催化非活化偕二氟环丙烷氢化开环制备单氟烯烃,但是该体系存在底物普适性差及官能团耐受性不足等问题,随后逾三十年间该领域的研究几近停滞。

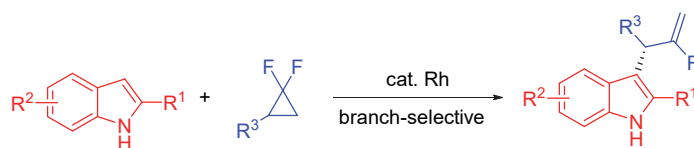
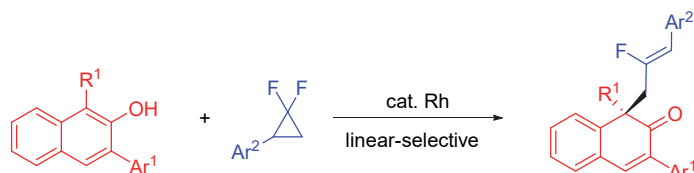
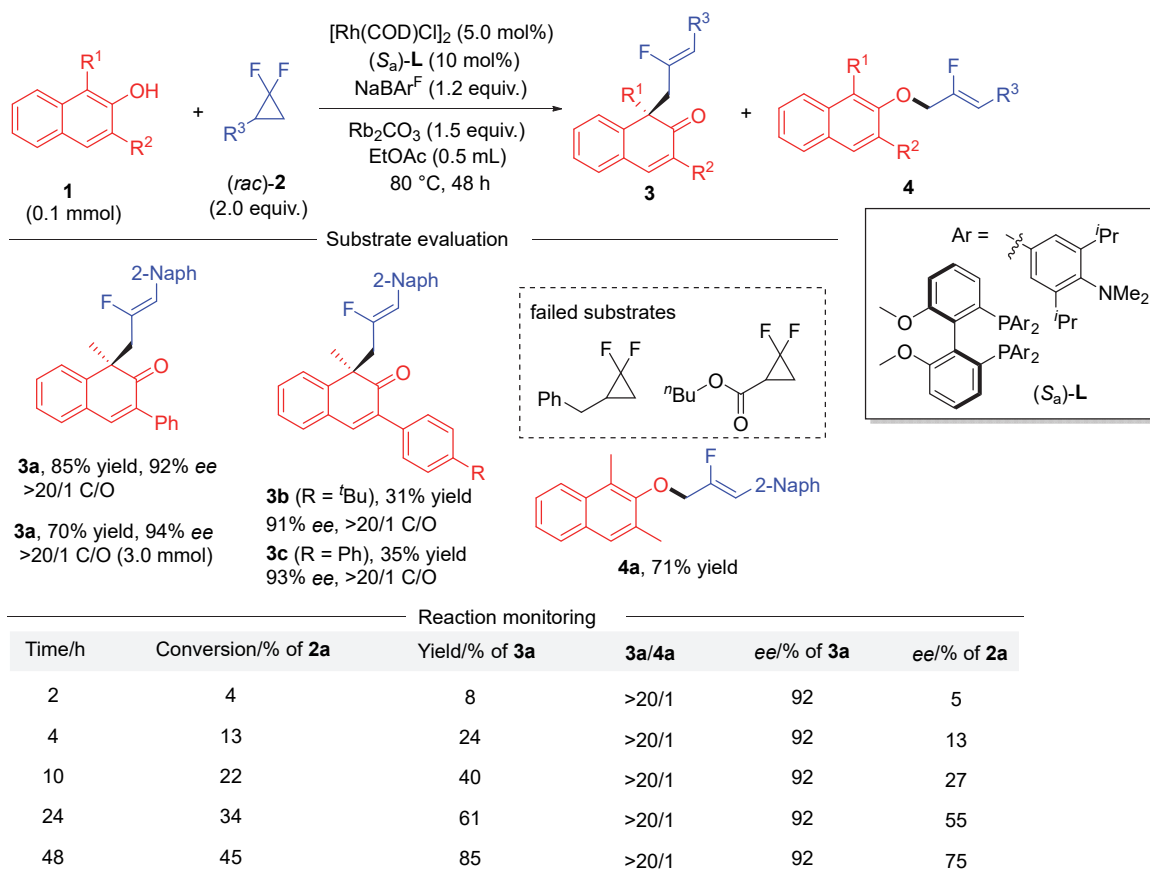
2015 年,傅尧团队^[2]发展了钌/膦配体催化体系,成功地实现了偕二氟环丙烷与醇、胺和羧酸等亲核试剂的交叉偶联反应,构建了一系列结构多样的取代单氟烯烃。这一里程碑式的工作并未立即引发广泛关注,但为后续研究奠定了重要基础。2021 年,夏莹团队^[3]与李志平/吕雷阳团队^[4]分别开发了铑/膦和钯/氮杂卡宾催化体系,实现了芳烃和脘等亲核试剂与偕二氟环丙烷的高效开环偶联反应,标志着该领域进入快速发展期。目前该领域研究已拓展至多类亲核/亲电试剂参与的偶联体系,不仅实现了热力学控制的直链选择性产物,更突破了动力学主导的支链选择性难题,为构筑含氟烯烃提供了新的策略^[5]。尽管过渡金属催化偕二氟环丙烷开环体系已取得了显著进展,但是立体选择性开环机制尚不明确,

手性催化剂设计缺乏系统研究,因而对映选择性反应十分具有挑战性^[6]。2024 年,夏莹团队^[7]报道了铑催化吡啶与偕二氟环丙烷的不对称烯丙基化反应,实现了偕二氟环丙烷高对映选择性开环反应合成支链单氟烯烃 (Scheme 1, a)。

近年来,中国科学院上海有机化学研究所游书力课题组^[8]在催化不对称去芳构化新反应的开发和应用领域取得了一系列原创性的研究成果。近日,该团队将不对称去芳构化与偕二氟环丙烷化学相结合,实现了铑催化 β -萘酚与偕二氟环丙烷的不对称烯丙基去芳构化反应^[9]。通过手性配体的调控和添加剂的使用,以良好的收率和对映选择性(高达 86% 的收率和 95% 的 *ee*)合成了一系列具有季碳中心的 2-氟烯丙基 β -萘酮 (Scheme 1, b)。值得注意的是,林爱俊团队^[10]于 2021 年报道了钯催化 β -萘酚与偕二氟环丙烷消旋版的去芳构化反应。

作者首先考察了不同碱和添加剂对反应的影响,发现以 Rb_2CO_3 为碱, NaBAR^{F} 为添加剂时,反应效果最佳。配体筛选发现,富电子膦配体(S_{a})-**L** 能够提供最佳的收率和对映选择性。底物适用性研究表明, β -萘酚底物的 3-取代基会显著影响亲核进攻位点,即小位阻 3-甲基取代基主要得到 O-烷基化产物,而大体积 3-芳基取代通过空间屏蔽效应,可以抑制 O 进攻路径,高选择性地生成 C-取代产物 (Scheme 2)。偕二氟环丙烷底物拓展发现,萘基、苯基和苯并咪唑基等芳香取代基均展现出良好兼容性,然而当苯环对位含叔丁基或苯基等大位阻取代基时收率有所下降,对映选择性良好(>90% *ee*)。苄基或酯基取代的底物在该反应条件下不适用,可能是由于生成的烯丙基铑中间体在热力学上不利。3.0 mmol 规模

* Corresponding author. E-mail: lvleiyang2020@ruc.edu.cn. Published online April 15, 2025.

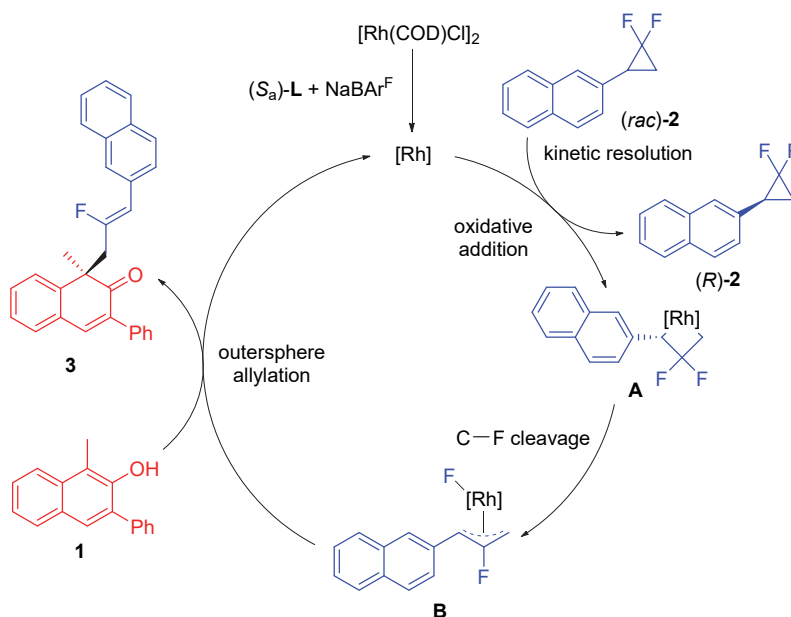
(a) Asymmetric allylic substitution of indoles with *gem*-F₂CPs (Xia)(b) Asymmetric allylic dearomatization of β -naphthols with *gem*-F₂CPs (You)图式 1 β -萘酚与偕二氟环丙烷的催化去芳构化反应Scheme 1 Catalytic dearomatization reactions of β -naphthols with *gem*-difluorocyclopropanes

图式 2 底物考察及反应监测

Scheme 2 Substrate evaluation and reaction monitoring

放大实验中, 目标产物收率为 70%, *ee* 值为 94%, 收率略有下降, 但选择性保持不变。作者通过监测未反应偕二氟环丙烷底物的 *ee* 值变化, 发现该转化涉及动力学拆分过程, 即 *S* 构型的偕二氟环丙烷优先参与反应, 而其对映体 *R* 构型保持惰性, 因而反应中偕二氟环丙烷底物需要过量。

化学计量的添加剂(NaBAR^{F})对于反应顺利进行至关重要, 可能是通过捕获反应中生成的氟离子, 推动反应平衡向产物方向移动。作者提出了可能的反应机理, 铑催化剂首先与偕二氟环丙烷发生氧化加成生成中间体 **A**, 随后通过 β -氟消除生成中间体 **B**, 最后与 β -萘酚经由外球烯丙基化过程生成目标产物(Scheme 3)。



图式3 可能的反应机理
Scheme 3 Proposed reaction mechanism

综上所述, 游书力团队将催化不对称去芳构化与偕二氟环丙烷化学相结合, 实现了铑催化 β -萘酚与偕二氟环丙烷的不对称烯丙基去芳构化反应, 在偕二氟环丙烷化学和催化不对称去芳构化领域做出了重要贡献。

References

- [1] Isogai, K.; Nishizawa, N.; Saito, T.; Sakai, J.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1555.
- [2] 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.
- [3] Jiang, Z.-T.; Huang, J.; Zeng, Y.; Hu, F.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 10626.
- [4] Lv, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 13098.
- [5] Lv, L.; Su, J.; Li, Z. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 6518.
- [6] Su, Z.; Tan, B.; He, H.; Chen, K.; Chen, S.; Lei, H.; Chen, T.-G.; Ni, S.-F.; Li, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202402038.
- [7] Yang, H.; Zeng, Y.; Song, X.; Che, L.; Jiang, Z.-T.; Lu, G.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202403602.
- [8] Zheng, C.; You, S.-L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 432.
- [9] Yang, Z.-Q.; Gong, Y.; Gu, Q.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2025**, *15*, 4287.
- [10] Fu, Z.; Zhu, J.; Guo, S.; Lin, A. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 1262.

(Zhao, C.)