

涉及碳-氟键断裂与重组的氟化重排反应: 由炔丙基氟制备官能团化偕二氟烯丙基化合物

倪传法 胡金波*

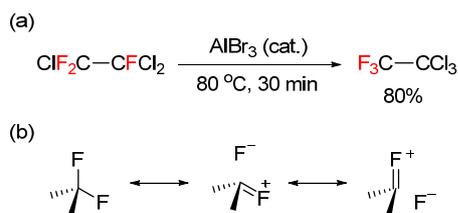
(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Fluorinative Rearrangement Involving Cleavage and Recombination of Carbon-Fluorine Bond: Synthesis of Functionalized Allylic *gem*-Difluorides from Propargylic Fluorides

Ni, Chuanfa Hu, Jinbo*

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

有机氟化学中有一个有趣的现象: 当多氟烷基碳上的碳-氟键发生断裂与重组时, 氟原子倾向于从少氟的碳迁移到多氟的碳, 从而使得氟原子聚集在同一个碳原子上^[1]。例如, $\text{CF}_2\text{C}(\text{F})\text{CF}_2$ 在路易斯酸 AlBr_3 的作用下, 高选择性地生成热力学更稳定的产物 CF_3CCl_3 (Scheme 1a)^[1]。这一反应发生的原因是: sp^3 -碳上的氟原子取代越多, “负”超共轭作用(“negative” hyperconjugation)越强, 使得体系能量更低(Scheme 1b)^[1]。但是在有机合成中, 分子内发生碳-氟键断裂与重组的反应并不常见^[2], 尤其是重组后形成多氟代碳中心的反应更为少见。

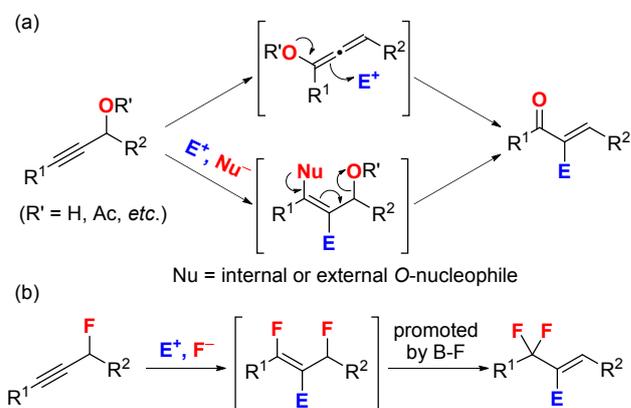


图式 1 (a)路易斯酸诱导的氟迁移反应和(b)“负”超共轭作用对二氟亚甲基的稳定化作用

Scheme 1 (a) Lewis acid-induced fluorine migration, and (b) stabilization of difluoromethylene group by “negative” hyperconjugation

经典的 Meyer-Schuster 重排反应指的是炔丙醇在酸催化作用下, 经过表观 1,3-羟基迁移, 重排为联烯醇, 并互变异构为烯酮转化^[3]。该人名反应有多个变体, 其中一个变体是向炔丙醇(酯)反应体系中加入亲电试剂,

通过捕获联烯醇(酯)中间体或者先对碳碳叁键亲电加成再发生表观 1,3-氧迁移重排, 从而得到各种 α -官能团化烯酮(Scheme 2a)^[4-6]。受这一反应模式的启发, 中山大学化学学院赵晓丹课题组近期报道了一例类似于 Meyer-Schuster 重排反应的氟化反应^[7], 很好地展示了分子内碳-氟键断裂与重组反应在含氟复杂分子合成中的实用性(Scheme 2b)。



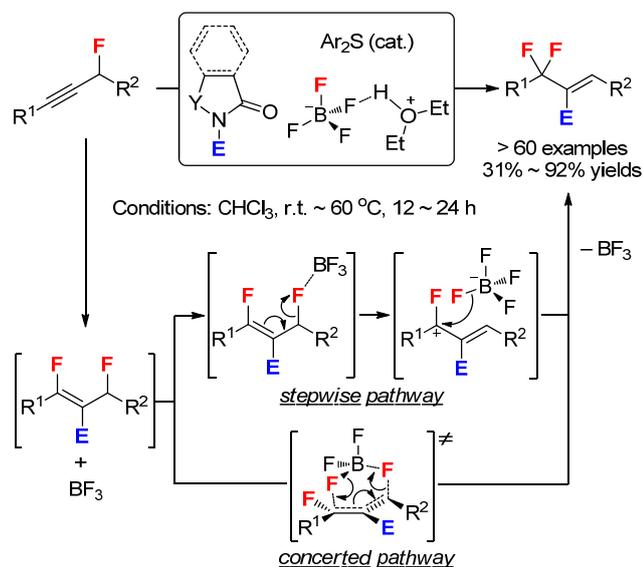
图式 2 (a)亲电试剂作用下的 Meyer-Schuster 重排反应和(b)与 Meyer-Schuster 重排反应类似的氟化重排反应

Scheme 2 (a) Meyer-Schuster rearrangement under the action of electrophiles, and (b) fluorinative Meyer-Schuster-Like rearrangement

氟化重排反应从炔丙基氟^[8]出发, 以四氟硼酸-乙醚作为氟源兼碳-氟键活化试剂, 在二芳基硫醚对酰亚胺类亲电试剂的催化活化下, 通过对碳-碳叁键的官能

* Corresponding author. E-mail: jinbohu@sioc.ac.cn. Published online August 3, 2020.

团化-氟化生成 1,3-二氟烯丙基化合物, 继而发生三氟化硼活化烯丙位碳-氟键进行的表现 1,3-氟迁移重排, 最终得到含有二氟亚甲基的多取代 1,1-二氟烯丙基化合物(Scheme 3)^[7]. 作者不但分离到了 1,3-二氟-2-碘代烯丙基化合物, 验证了其重排反应性的可行性, 还通过空白实验排除了炔丙基氟首先异构化为联烯基氟的可能性.



图式 3 炔丙基氟发生氟化重排的反应条件以及发生表现 1,3-氟迁移的可能路径

Scheme 3 Reaction conditions for fluorinative rearrangement of propargylic fluorides and possible pathways for formal 1,3-fluorine migration

上述反应适用于一级和二级炔丙基氟的氟化重排, 具有比较广泛的底物范围以及以单一的区域选择性, 所引入的官能团除了碘, 还包括溴以及三氟甲硫基(图 1)^[7] 当二级炔丙基氟作为底物时, 反应还具有优秀的顺式立体选择性. 很显然, 亲电试剂对碳碳叁键加成这一步的高区域选择性以及重排这一步的高立体选择性均得益于氟原子取代基的影响.

值得指出的是, 偕二氟烯丙基单元不但是一些药物和生物活性分子中的结构片段, 而且可以发生各种转化用于合成结构多样的含氟分子^[7]. 目前, 偕二氟烯丙基化合物的合成方法非常有限, 主要包括偕二氟亚甲基化

合物参与的交叉偶联以及 α,β -烯酮的脱氧氟化^[7]. 因此, 作者通过烯基碘参与的偶联反应, 进一步展示了用他们发展的策略所合成的 1,1-二氟-2-碘代烯丙基化合物的广泛合成用途^[7].

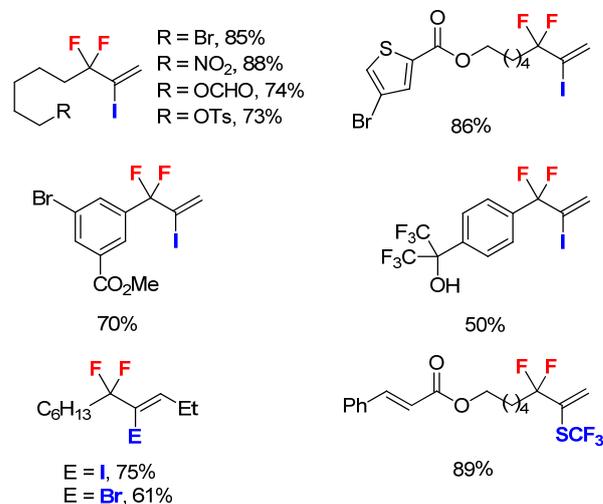


图 1 从炔丙基氟出发合成的一些代表性偕二氟烯丙基化合物

Figure 1 Some representative allylic *gem*-difluorides prepared from propargylic fluorides

总之, 赵晓丹课题组的上述研究工作不但丰富了偕二氟烯丙基化合物的合成方法, 而且为发展二氟亚甲基化合物的合成方法研究提供了新思路. 我们期望在将来能够发展出直接从炔丙醇出发的 Meyer-Schuster 类型的脱氧氟化反应.

References

- [1] Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2013, p. 41, p. 58.
- [2] For examples of fluorine-migration reaction: (a) Luo, T.; Zhang, R.; Zhang, W.; Shen, X.; Umemoto, T.; Hu, J. *Org. Lett.* 2014, 16, 888. (b) Luo, T.; Zhang, R.; Shen, X.; Zhang, W.; Ni, C.; Hu, J. *Dalton Trans.* 2015, 44, 19636.
- [3] Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* 1971, 71, 429
- [4] Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 4149.
- [5] Zhu, Y.; Sun, L.; Lu, P.; Wang, Y. *ACS Catal.* 2014, 4, 1911.
- [6] Roy, D.; Tharra, P.; Baire, B. *Asian J. Org. Chem.* 2018, 7, 1015.
- [7] Liao, L.; An, R.; Li, H.; Xu, Y.; Wu, J.-J.; Zhao, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, 59, 11010.
- [8] Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* 2008, 108, 1943.

(Li, L.)