

## 铜催化的二氟卡宾对氨基酸的不对称二氟甲基化

林锦鸿<sup>a,b</sup> 肖吉昌<sup>\*,a</sup><sup>a</sup>中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 中国科学院大学 上海 200032)<sup>b</sup>上海大学化学系 上海 200444)

## Cu-Catalyzed Asymmetric Difluoromethylation of Amino Acids with Difluorocarbene

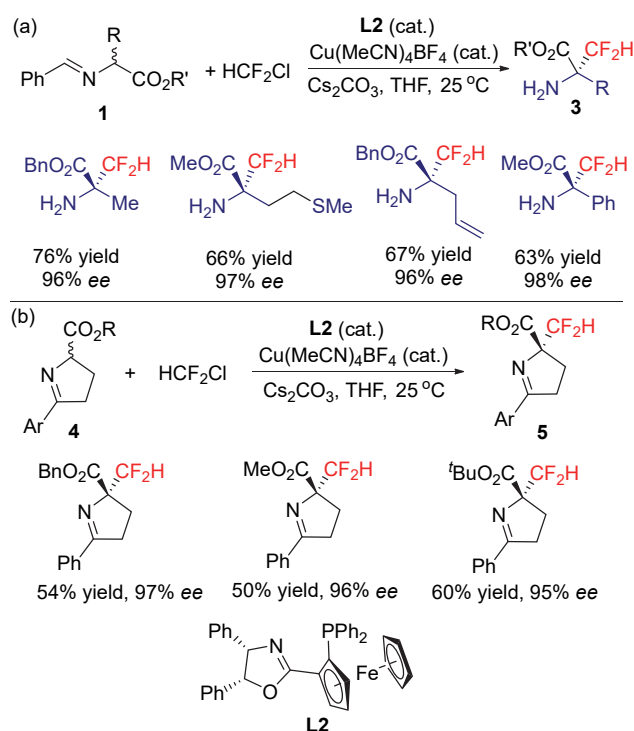
Lin, Jinhong<sup>a,b</sup> Xiao, Jichang<sup>\*,a</sup><sup>a</sup> Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)<sup>b</sup> Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)

二氟甲基(HCF<sub>2</sub>)具有较强亲脂性和吸电子效应,可作为氢键供体,又能充当羟基和巯基的生物电子等排体<sup>[1]</sup>,因而在药物研发、农药化学和材料化学等领域中受到广泛关注;如何向分子中引入二氟甲基成为有机氟化学的研究热点.二氟甲基化是一种直接而有效的策略,目前已发展出了许多二氟甲基化试剂以及二氟甲基化方法<sup>[2]</sup>.然而,不对称二氟甲基化少有研究,仍具有较大的挑战性.

自从1960年“二氟卡宾(difluorocarbene)”概念首次被提出以来<sup>[3]</sup>,二氟卡宾化学取得了快速发展.作为亲电性的单线态卡宾,二氟卡宾在有机合成中发挥了重要作用,可用于实现许多类型的反应,如烯炔或炔炔的[2+1]环化以及X-H键(X=C, N, O等)的二氟甲基化等<sup>[4]</sup>.这些反应能够构建不同的含氟基团,如偕二氟环丙基和二氟甲基等.在二氟卡宾对X-H键的二氟甲基化中,C-H键的二氟甲基化是一个研究难点,近年来得到不少关注<sup>[5-6]</sup>.二氟卡宾因活性太高,在所参与的各种反应中一般都难以控制立体选择性.辅基控制的办法能够实现二氟卡宾对C-H的非对映选择性二氟甲基化,但*de*值偏低(主要为60%左右)<sup>[7]</sup>;有机小分子催化的方法可实现对映选择性二氟甲基化,*ee*值中等(60%~80%)<sup>[8]</sup>.最近,中国科学技术大学化学系郭昌课题组<sup>[9]</sup>报道了Cu-催化的二氟卡宾对C-H键的不对称二氟甲基化,反应能够取得优秀的对映选择性.这是首例以二氟卡宾高效实现的不对称二氟甲基化方法.

他们以廉价易得的工业原料HCF<sub>2</sub>Cl为二氟卡宾试

剂,Cu配合物为催化剂,将二氟甲基不对称地引入到亚胺酯(1或4)中,醛亚胺酯水解之后可得到二氟甲基取代的手性氨基酸酯(Scheme 1).亚胺酯的酯α位C-H键具有一定的酸性,容易在碱作用下脱质子产生碳负离子,



图式 1 Cu-催化的二氟卡宾对亚胺酯的不对称二氟甲基化  
Scheme 1 Cu-catalyzed asymmetric difluoromethylation of imine esters

\* Corresponding author. E-mail: jchxiao@sioc.ac.cn. Published online July 14, 2021.

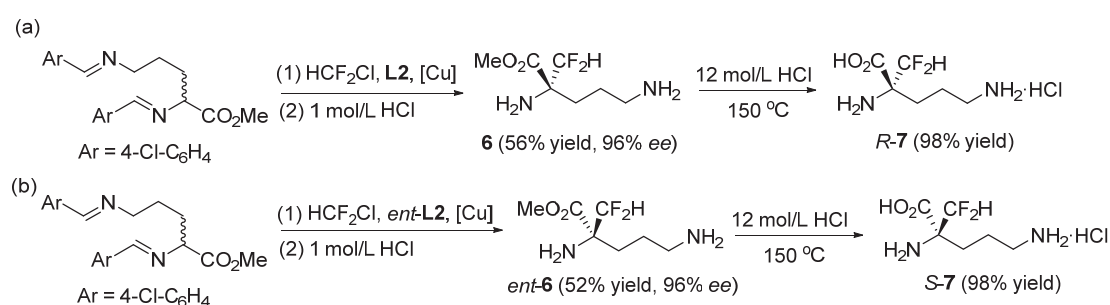
碳负离子进攻二氟卡宾. 该反应可以实现优秀的对映选择性二氟甲基化, 并且兼容醛亚胺酯和酮亚胺酯, 同时具有较广泛的底物普适性.

$\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸(**7**)在非洲昏睡病的治疗中显示出较好的生物活性, 而这种氨基酸的绝对构型对活性的影响至关重要. 郭昌课题组采用他们发展的方法, 以互为对映体的配体来控制手性, 高对映选择性地分别合成了 *R*-和 *S*-构型的二氟甲基鸟氨酸(Scheme 2), 这为继续研究这两种异构体的生物活性奠定了基础.

不管底物是何种构型, 反应产率以及 *ee* 值并无明显变化(Scheme 3, a); 此外, 对映体纯的底物在碳酸铯作用下很快就会发生消旋化(10 min). 这说明底物中的

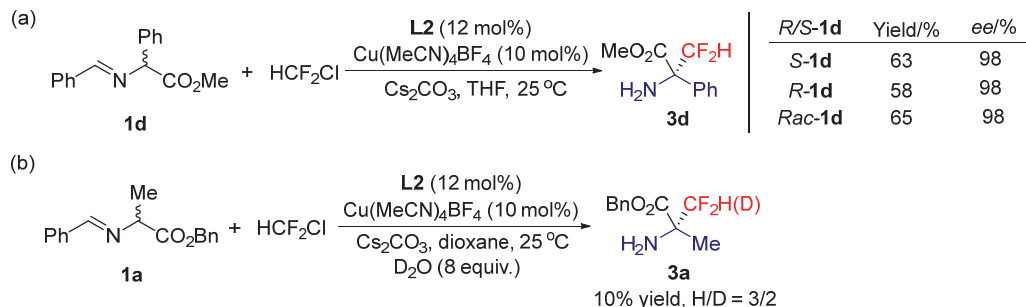
酯  $\alpha$  位 C—H 键在碳酸铯作用下会发生中和反应产生碳负离子, 碳负离子进攻二氟卡宾时构建手性中心, Cu 络合物的手性环境控制进攻过程的立体选择性. 当反应中有氘代水存在时, 会产生 40% 的氘代产物(Scheme 3, b), 证明反应经历了二氟卡宾的过程. 若在二氟甲基化反应中加入自由基捕获剂, 如 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT), 产率并无明显变化, 这排除了自由基路径. 作者还合成了 Cu 与手性配体的络合物, 用 X 射线单晶衍射确认了络合物结构, 并且络合物直接作催化剂使用也同样具有很好的反应效果.

该研究团队提出的反应机理如 Scheme 4 所示. Cu



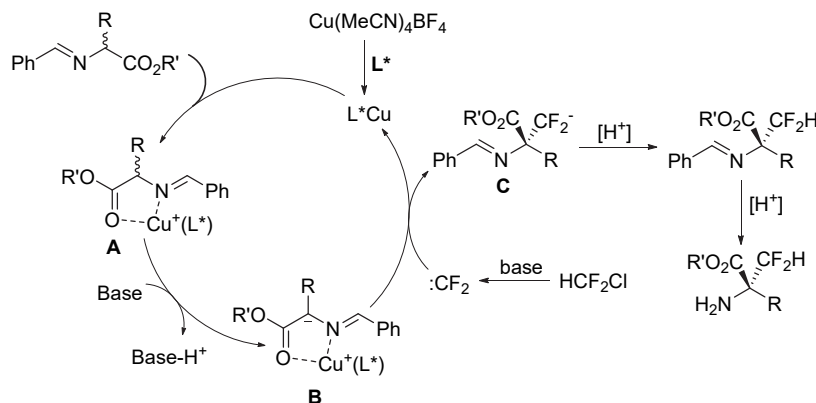
图式 2 不对称合成 *R*-和 *S*-构型的二氟甲基鸟氨酸

Scheme 2 Asymmetric synthesis of *R*- and *S*-difluoromethylornithines



图式 3 机理验证实验

Scheme 3 Experimental evidence



图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 Plausible reaction mechanism

源与手性配体络合后再与底物配位, 得到配合物 **A**. 配合物 **A** 中酯基  $\alpha$ -位 **H** 具有一定的酸性, 在碳酸铯作用下中和产生碳负离子 **B**. 碳负离子容易进攻二氟卡宾, 手性配体的存在将控制进攻过程的对映选择性. 进攻后产生中间体 **C**, 质子化后得到二氟甲基取代产物, 进一步水解生成手性氨基酸酯.

郭昌课题组首次高效地实现了二氟卡宾对 C—H 键的不对称二氟甲基化, 以优秀的对映选择性构建了二氟甲基取代的手性季碳中心, 反应具有较好的官能团容忍性, 有望在药物化学研究等领域中发挥重要作用.

## References

- [1] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822.
- [2] Rong, J.; Ni, C.; Hu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 139.
- [3] Birchall, J. M.; Cross, G. W.; Haszeldine, R. N. *Proc. Chem. Soc., London* **1960**, 81.
- [4] Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 842.
- [5] Xie, Q.; Zhu, Z.; Li, L.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6405.
- [6] Zhang, X.-Y.; Fu, X.-P.; Zhang, S.; Zhang, X. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 293.
- [7] Iseki, K.; Asada, D.; Takahashi, M.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1205.
- [8] Wang, Y.; Wang, S.; Qiu, P.; Fang, L.; Wang, K.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Zhao, T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4788.
- [9] Peng, L.; Wang, H.; Guo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6376.

(Zhao, C.)