



NHC催化的超远端芳基C-H位点选择性酰化反应

刘燕青, 李俊龙*

成都大学药学院, 四川抗菌素工业研究所, 成都 610106

* 联系人, E-mail: lijunlong709@hotmail.com

N-heterocyclic carbene-catalyzed ultra-remote site-selective arene C-H functionalization

Yan-Qing Liu & Jun-Long Li*

Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, School of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China

* Corresponding author, E-mail: lijunlong709@hotmail.com

doi: [10.1360/TB-2024-0813](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0813)

催化新策略的开发为C-H键的多样化修饰提供了经济、高效且可持续的新兴技术^[1]。尽管近端的C-H键活化已经取得了显著的发展和进步,但是高选择性的远端惰性C-H键官能化一直是有机合成领域的重要挑战之一。在过去的十多年里,远端的C-H键活化取得了一定的进展,多种独特的催化策略被开发出来,包括远端C-H金属化、过渡金属催化的 σ 键活化、卡宾或氮烯插入以及自由基介导的转化。其中,自由基转化因其反应条件温和且环保,赢得了化学家越来越多的关注,利用自由基介导的分子内氢原子转移(HAT)化学可以实现距离反应中心4~7个化学键的C(sp³)-H键活化。对于更远距离的芳基C(sp²)-H键来说,其具有较高的键能、空间位置不利等多种挑战,因而无法通过传统的自由基化学对其进行选择性活化。然而,在经典的自由基化学中,自由基容易发生对芳环的分子内加成,反应位点通常在连接芳环的 α 位或ipso位进行,形成C-X键^[2],或产生Meisenheimer螺环自由基中间体引发Smiles重排^[3]。我们设想能否通过Meisenheimer中间体与持久自由基的自由基偶联过程^[4],来实现前所未有的一类远端芳基C-H键的功能化。

远端位点选择性控制是芳基官能化的一个重要挑战,可能是由于芳基C-H键具有高度的相似性,难以区分。传统的方法主要依赖于芳基固有的空间位阻或电子效应的细微差异,通常得到的是区域选择性难以区分的混合物。后来,科学家通过引入辅助的导向基团,可以克服芳基固有的空间阻力或电子特性,实现芳基的远端位点选择性的功能化^[5]。例如,余金权团队^[6]率先设计的U型配体,可以高效地实现过渡金属催化的芳基远程C-H活化。然而,有机小分子催化体系在该领域的探索极少。近年来,自由基氮杂环卡宾(NHC)有机

催化的相关研究取得了长足的进展,其中一个关键发展是认识到NHC可以产生持久性自由基,从而进行各种自由基-自由基交叉偶联反应。最近,本课题组^[7]利用NHC催化体系,通过单电子还原带有离去基团的酰胺,生成氮中心自由基,再通过分子内加成到芳环,产生五元的Meisenheimer中间体,最后经过自由基偶联、去芳构化开环过程,实现了一系列远端芳基C(sp²)-H键的活化,发展了一种全新的“超远端芳环的位点选择性酰化策略”,该研究成果近期发表于*Nature Catalysis*。

首先,我们以苯丙酰胺 $\mathbf{1a}$ 和苯丙醛 $\mathbf{2a}$ 为模型底物,通过大量的条件筛选发现:采用氮杂环卡宾 $\mathbf{N1}$ 为催化剂, K₃PO₄作碱,在甲苯中60°C反应效果最佳,能以96%的产率得到远端酰基化的产物 $\mathbf{3a}$ (图1(a))。反应条件的敏感性评估结果表明:该反应对各种外部条件都比较耐受,但对氧气较为敏感,因而需要在惰性气体中进行反应(图1(b))。该反应策略具有广泛的底物普适性。就醛类底物而言,不同电性基团取代的苯丙醛、直链脂肪醛、支链烷基醛、含有烯烃官能团或杂原子的烷基醛、环状烷基醛以及乙醛酯乙酯都能顺利进行反应;在对位、间位或邻位上具有吸电子或给电子取代基的苯甲醛、双取代芳醛、稠环芳醛和各种杂芳香醛也都能与该催化体系兼容。酰胺类化合物的普适性考察结果表明:底物芳环上含有不同电性取代基、强定向基、强拉电子基或具有多个取代基时,也可以顺利地参与该反应。酰胺底物具有稠芳环、支链或增大N-自由基附件的空间位阻对催化效率均没有太大的影响。除了烷基酰胺,不同类型的氨基甲酸酯类底物也可以顺利进行反应。含有N-3,3-二苯丙基的氨基甲酸酯底物只得到了苄醇芳基对位酰化的产物,进一步证实了该反应的高位点选择性。此外,该反应还能实现联苯酰胺芳

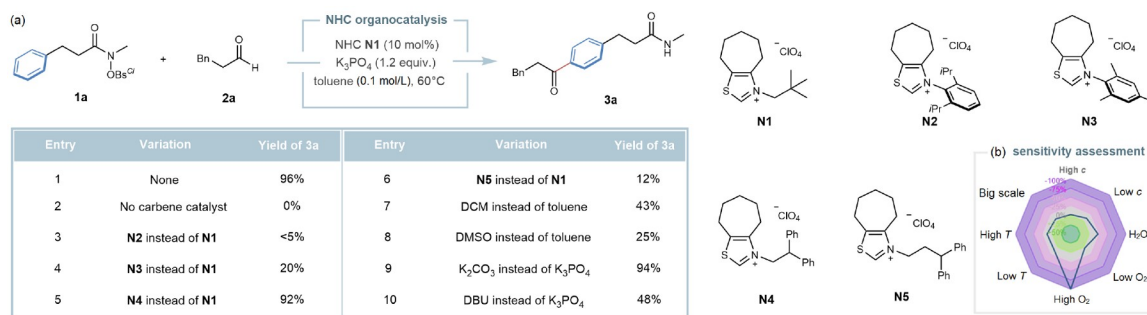


图 1 (网络版彩色)反应条件筛选. (a) 反应条件优化: 酰胺**1a**(0.10 mmol), 醛 **2a**(0.25 mmol), NHC(10 mol%)和碱(0.12 mmol), 反应溶剂 1 mL, 60°C反应12 h; 分离收率. (b) 反应敏感性评价. 通过对反应条件的敏感性评价, 评估了该催化方法的稳健性和重复性

Figure 1 (Color online) Reaction condition assessment. (a) Optimal reaction conditions: amide **1a** (0.10 mmol), aldehyde **2a** (0.25 mmol), NHC (10 mol%) and base (0.12 mmol) in 1 mL of solvent at 60°C for 12 h; isolated yield. The results of various screening conditions are presented. (b) Sensitivity assessment. The robustness and reproducibility of this catalytic method was evaluated by a sensitivity assessment

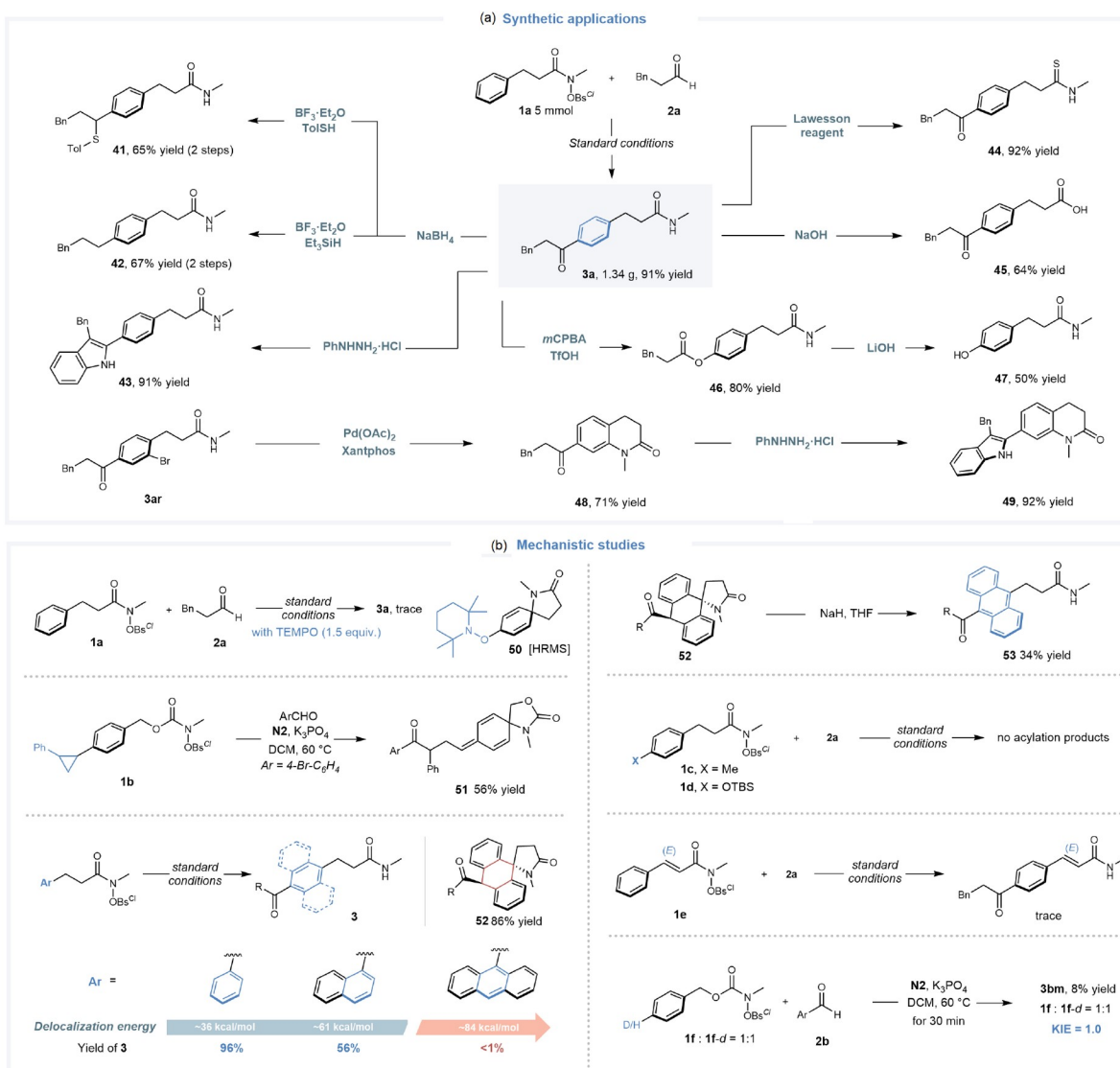


图 2 (网络版彩色)进一步的实验研究. (a) 合成应用. (b) 机理实验研究

Figure 2 (Color online) Further experimental studies. (a) Synthetic applications. (b) Experimental investigations on reaction mechanism

烃底物的位点选择性碳氢官能化。

该催化体系反应条件温和,可用于多种药物骨架、生物活性分子和糖类化合物的官能团化后修饰,如头孢类抗菌药物(cefoxitin)、非甾体类抗炎药芬布芬(fenbufen)和吲哚美辛(indometacin)、治疗痛风药物非布索坦(febuxostat)和丙磺舒(probenecid)、血脂调节药吉非罗齐(gemfibrozil)、治疗痤疮类药物阿达帕林(adapalene)、薄荷醇(*L*-menthol)、diacetone-*D*-galactose等。该反应对苯丙氨酸衍生物的结构后修饰,进一步证明了该催化体系的通用性。此外,对苯丙氨酸衍生的多种二肽、三肽、四肽和五肽衍生物也具有较好的兼容性,通过该反应还能实现糖和多肽骨架的快速连接。

该远端C-H键的官能化反应能够实现克级规模放大,并且酰化产物可以进行多样的化学转化,进一步彰显了本方法的实用性(图2(a))。为了阐明该远程酰化的反应机理,我们进行了详细的机理实验研究(图2(b))。首先,自由基抑制实验和自由基钟实验表明该催化反应涉及环己二烯自由

基中间体;当9-蒽底物参与反应时,可以得到螺环酮中间产物,进一步加入强碱处理便顺利得到了对应的酰化产物,表明该反应确实存在去芳构化的螺环酮中间体。此外,芳烃对位封堵或不饱和酰胺底物为反式烯烃时,反应都不能发生。氘代实验结果表明去质子化过程不是该反应的决速步骤。在以上实验结果的基础上,进一步通过密度泛函理论(DFT)计算,研究了各反应路径的能量,通过自旋密度分布、扭曲和相互作用等分析,为NHC自由基催化远端碳氢键活化的位点选择性提供了合理的解释,并提出了可能的反应机理。

总之,该研究开发了一种“超远端芳环的位点选择性酰化”策略,实现了距离活泼位点8根化学键的远程C-H键的高选择性活化。同时,该催化体系可以克服芳烃固有的电性效应和位阻效应,完成了一系列传统方法难以实现的酰基化反应,拓展了NHC自由基催化的应用范围,为实现超远端芳基碳氢键的官能化提供了一个绿色简单的方法。

推荐阅读文献

- 1 Dutta U, Maiti S, Bhattacharya T, et al. Arene diversification through distal C(sp²)-H functionalization. *Science*, 2021, 372: 6543
- 2 Proctor R S J, Phipps R J. Recent advances in minisci-type reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 13666–13699
- 3 Allen A R, Noten E A, Stephenson C R J. Aryl transfer strategies mediated by photoinduced electron transfer. *Chem Rev*, 2022, 122: 2695–2751
- 4 Leifert D, Studer A. The persistent radical effect in organic synthesis. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 74–108
- 5 Meng G, Lam N Y S, Lucas E L, et al. Achieving site-selectivity for C-H activation processes based on distance and geometry: A Carpenter's approach. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 10571–10591
- 6 Tang R Y, Li G, Yu J Q. Conformation-induced remote meta-C-H activation of amines. *Nature*, 2014, 507: 215–220
- 7 Li Q Z, Zou W L, Yu Z Y, et al. Remote site-selective arene C-H functionalization enabled by N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat Catal*, 2024, 7: 900–911