

邻位硝基芳基碘作为碘源的芳基 C—H 键碘化反应

童华绒 陈弓*

(南开大学化学学院 天津 300071)

Arene C—H Iodination Using 2-Nitrophenyl Iodides as the Iodinating Reagents

Tong, Huarong Chen, Gong*

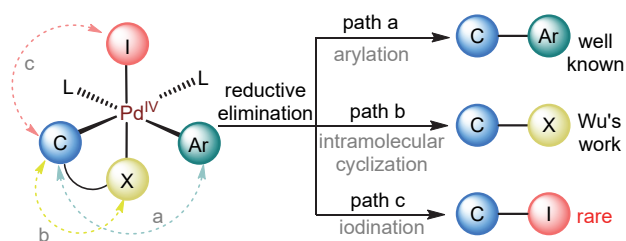
(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

芳基碘化合物是一类重要的合成砌块,在复杂分子合成、药物化学和材料科学中有着广泛的应用^[1].与传统的合成方法相比,过渡金属催化的 C(sp²)—H 键碘化反应可以实现特定的区域选择性控制,为碘代芳烃及其衍生物的合成提供了一种简洁高效的策略^[2].近年来,化学家们已经发展了一系列以碘单质、乙酸次碘酸酐(IOAc)、*N*-碘琥珀酰亚胺(NIS)、1,3-二碘-5,5-二甲基海因(DIH)等作为碘源的芳基底物 C—H 键碘化反应.这些碘化试剂通常具有较高的亲电活性,在反应过程中难以避免亲电碘化副产物的生成.因此有必要去探索新型碘化试剂,以提高芳烃 C—H 键碘化反应的选择性.

在钯催化的 C—H 键官能团化反应中,芳基碘化物(ArI)是一类经常使用的芳基化试剂.在催化循环中,芳基碘通常先氧化加成到 Pd(II)上生成 Pd(IV)物种.芳基随后与目标碳原子进行 C—C 还原消除得到 C 芳基化产物(Scheme 1, path a).2014 年,吴滨课题组^[3-4]发现强缺电子的五氟碘苯能够作为氧化剂来选择性促进分子内 C—N 还原消除,实现了一类新颖的 C(sp³)—H 键分子内酰胺化反应(path b).理论上芳基碘氧化加成后的 Pd(IV)中间体也可以进行 C—I 还原消除,从而得到 C 碘化产物.但由于 C—I 键较弱,该过程通常难以实现(path c).

近日,中国科学院福建物质结构研究所李纲课题组实现了以芳基碘化物为碘源的钯催化芳基 C—H 键碘化反应.在脂肪族羧基的导向作用下,以商业可得的 2-硝基碘苯作为碘化试剂时,能够以中等以上的收率和较高的位点选择性分别实现氢化肉桂酸类底物芳环间位 C—H 键和邻位 C—H 键的碘代反应(Scheme 2)^[5].

该反应官能团兼容性良好,氢化肉桂酸底物的芳环



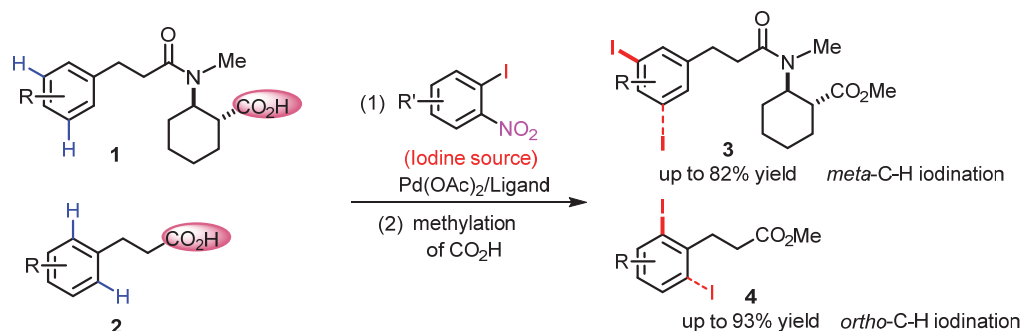
图式 1 芳基碘参与的 Pd(IV)中间体还原消除路径
Scheme 1 Aryl iodide-mediated reductive elimination of Pd(IV)

上无论含吸电子基团还是供电子基团均能以中等以上的收率得到单一位点碘代的产物.芳环上的 Br 取代基对反应结果并没有影响(Scheme 3, 化合物 3e, 4c).所获得的碘代产物还可进行多种基于偶联反应的官能团转化.

作者在光学纯的导向基团辅助下,还通过间位 C—H 键碘化策略,以 90.5 : 9.5 的 *dr* 值实现了远程 C—H 键的不对称碘化反应(Scheme 3c).尽管当前的反应条件尚不能完美地控制反应立体选择性,但这为具有挑战性的远程不对称 C—H 键活化提供了一种新的策略.

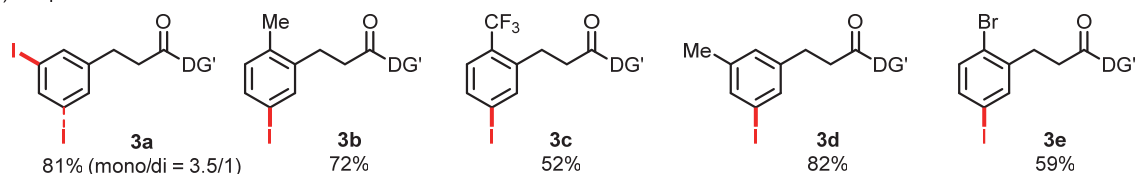
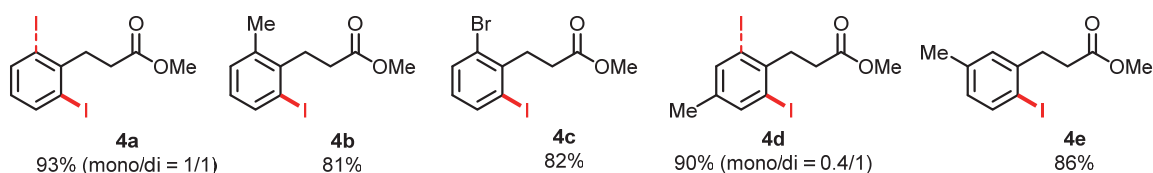
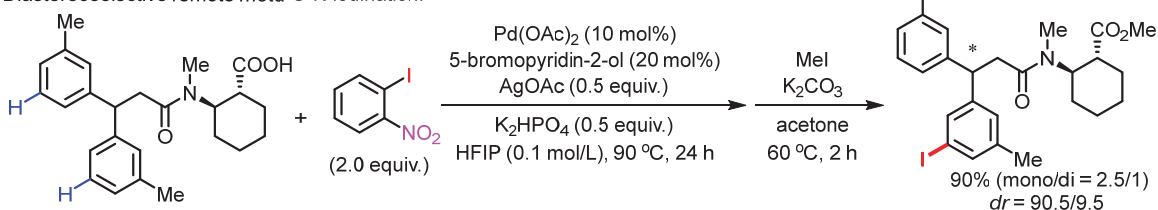
作者通过对照实验和控制实验,对反应机理进行了较为深入的研究.该反应体系很可能采用 Pd(II)/Pd(IV)催化循环,且碘代反应的过程不可逆.芳基碘苯上取代基的立体效应和电子效应对碘离子键合的环钯(IV)中间体还原消除过程中的化学选择性控制有着至关重要的影响.作者认为 2-硝基碘苯能够实现较高化学选择性的原因可能是邻位硝基能够与金属钯进行配位,从而抑制了 C—C 还原消除,促进 C—I 还原消除产物的生成^[5].

* Corresponding author. E-mail: gongchen@nankai.edu.cn. Published online September 10, 2021.



图式 2 脂肪族羧基导向的芳基 C—H 键碘化反应

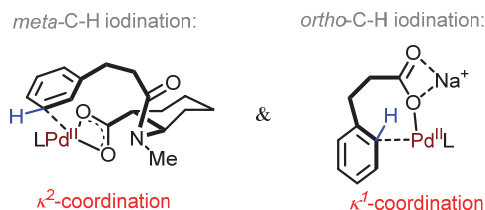
Scheme 2 Transfer C—H iodination with ArI assisted by aliphatic carboxyl group

(a) Scope of *meta*-C-H iodination:(b) Scope of *ortho*-C-H iodination:(c) Diastereoselective remote *meta*-C-H iodination:

图式 3 C—H 键碘化反应的底物适用范围

Scheme 3 Scope of the C—H iodination

作者还推测该 C—H 键碘化反应过程中的位点选择性主要与羧基导向基团和金属钯的配位模式有关 (Scheme 4). 底物 **1** 中的羧基与金属钯通过 κ^2 配位形成的中间体更有利于远端 C—H 键的活化; 而底物 **2** 中的羧基更倾向于以 κ^1 配位模式与金属钯进行络合, 从而有利于在邻位发生环钯化。



图式 4 底物与钯的配位模式

Scheme 4 Possible coordination of the substrate to Pd(II) center

综上所述, 李纲课题组发展了第一例 Pd(II)催化的芳烃 C—H 键与 C—I 键的形式复分解反应. 以芳基碘化物作为温和的碘化试剂, 在羧基导向基团的辅助下实现了一系列氢化肉桂酸底物以及相关芳烃的间位和邻位 C—H 键的高位点选择性碘化, 为一些具有挑战性底物的碘化开辟了一条新的途径. 对芳基碘化物在过渡金属催化的 C—H 键活化中的角色进行了拓展。

References

- [1] Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937.
- [2] Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.
- [3] Sun, W.-W.; Cao, P.; Mei, R.-Q.; Li, Y.; Ma, Y.-L.; Wu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 480.
- [4] Tong, H.-R.; Zheng, W.; Lv, X.; He, G.; Liu, P.; Chen, G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 114.
- [5] Li, S.; Zhang, C.; Fu, L.; Wang, H.; Cai, L.; Chen, X.; Wang, X.; Li, G. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 2360.

(Lu, Y.)