

环状饱和脂肪酸的跨环C – H官能化

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23346.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

环状饱和脂肪酸的跨环C – H官能化。 北京时间2023年5月31日，美国Scripps研究所余金权团队在Nature期刊上发表了一篇题为Transannular C – H Functionalization of Cycloalkane Carboxylic Acids的研究成果。

该研究通过新型配体设计实现了一系列环状饱和脂肪酸的跨环芳基化反应，高区域选择性，立体选择性地合成了功能多样化的骨架结构。

论文通讯作者是余金权;第一作者是康国伟、Daniel A. Strassfeld、盛涛。

环状有机分子常见于天然产物和药物分子中。事实上，由于环能够控制分子形状，增加药物的口服利用率，大多数小分子药物至少含有一个环状体系。因此，直接区域、立体选择性地合成功能化的碳环是极有必要的。有机化学家常采用链状化合物的环加成或分子内环化反应来构建环状体系。然而，那些链状化合物前体通常需要多步反应得到，并且环化反应本身就可能颇具挑战性。

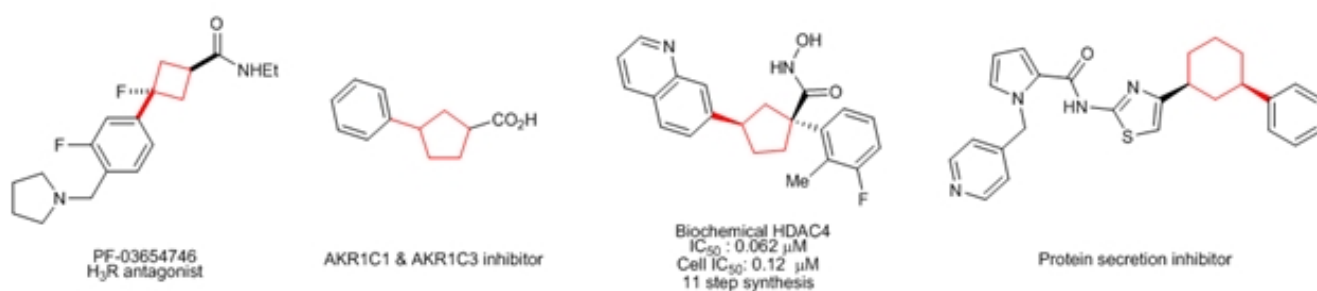


图1：具有生物活性的 γ -芳基碳环化合物。

复杂碳环化合物可以通过修饰现有的环状化合物得以实现，比如环状烷基酮或萜类手性化合物。但是通过传统方法将这些化合物中的官能团转变成需要的结构通常需要繁琐的步骤。C-H活化提供了一种可以避免这种局限性的新策略，并且能快速有效地合成一系列官能化的环状骨架。但这一策略的实施取决于C-H键区域选择性方法的突破发展。邻近导向基的C-H键要比远离导向基的C-H键活泼。因此，在竞争性的邻近C-H键存在下，实现远程C-H键的选择性官能化仍然是一个很大的挑战。对于环状体系尤其如此，因为活化远程的C-H键需要跨环C-H键的断裂以形成有张力的桥环环状钯。

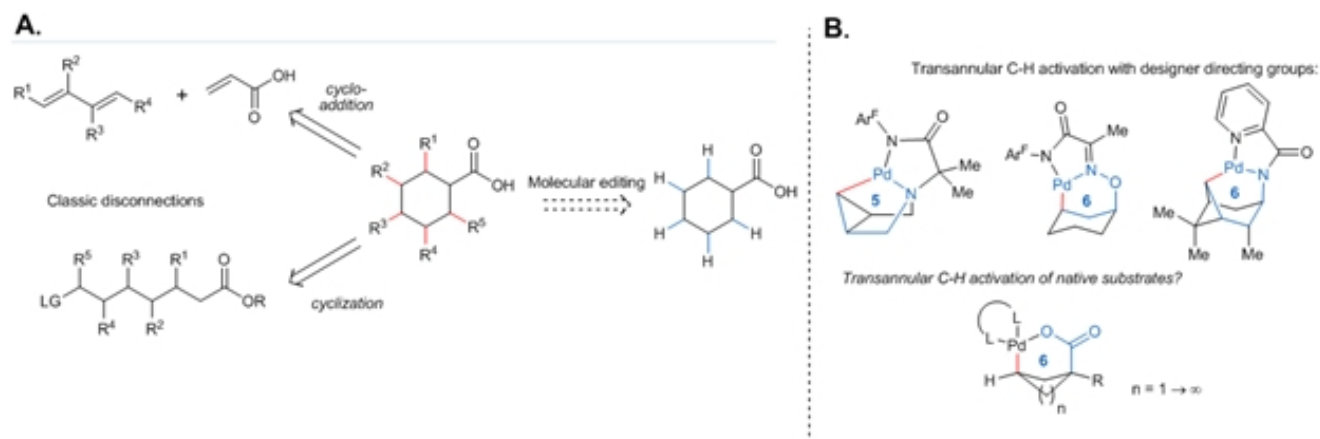


图2：A, 传统环状化合物分子编辑策略。B, C-H键活化跨环反应策略。

近来，基于大环过渡态的导向基策略解决了芳香化合物远程C(sp²)-H活化的控制问题。但关于饱和环烷烃C-H官能化的报道，大多局限于邻近位置。跨环C-H活化也有报道，但绝大多数通过五元环钯螯合物进行。并且需要有氮原子在环上或直接与环相连来达到远程C-H键活化的目的(图2)。通过六元环状钯螯合物实现官能化将会是更普遍和通用的解决方案，但只有极少数的报道，或者得到一般的区域选择性或者需要特殊的双环底物。而且由于亚甲基C-H活化本身的挑战性，几乎所有的跨环官能化的报道都采用了预先安装双齿导向基的底物。这极大限制了这些反应的应用范围以及产物可能的衍生。因此，急需发展一种通用的方法来实现简单单环底物原始官能团导向的跨环官能化。

Scripps研究所余金权团队初步实现了饱和环状脂肪酸骨架的分子编辑，即实现了一系列小环到中环脂肪酸的跨环 γ -选择性芳基化。奎宁环-吡啶酮配体促进实现了五元到八元环羧酸的跨环 γ -芳基化。(图3)

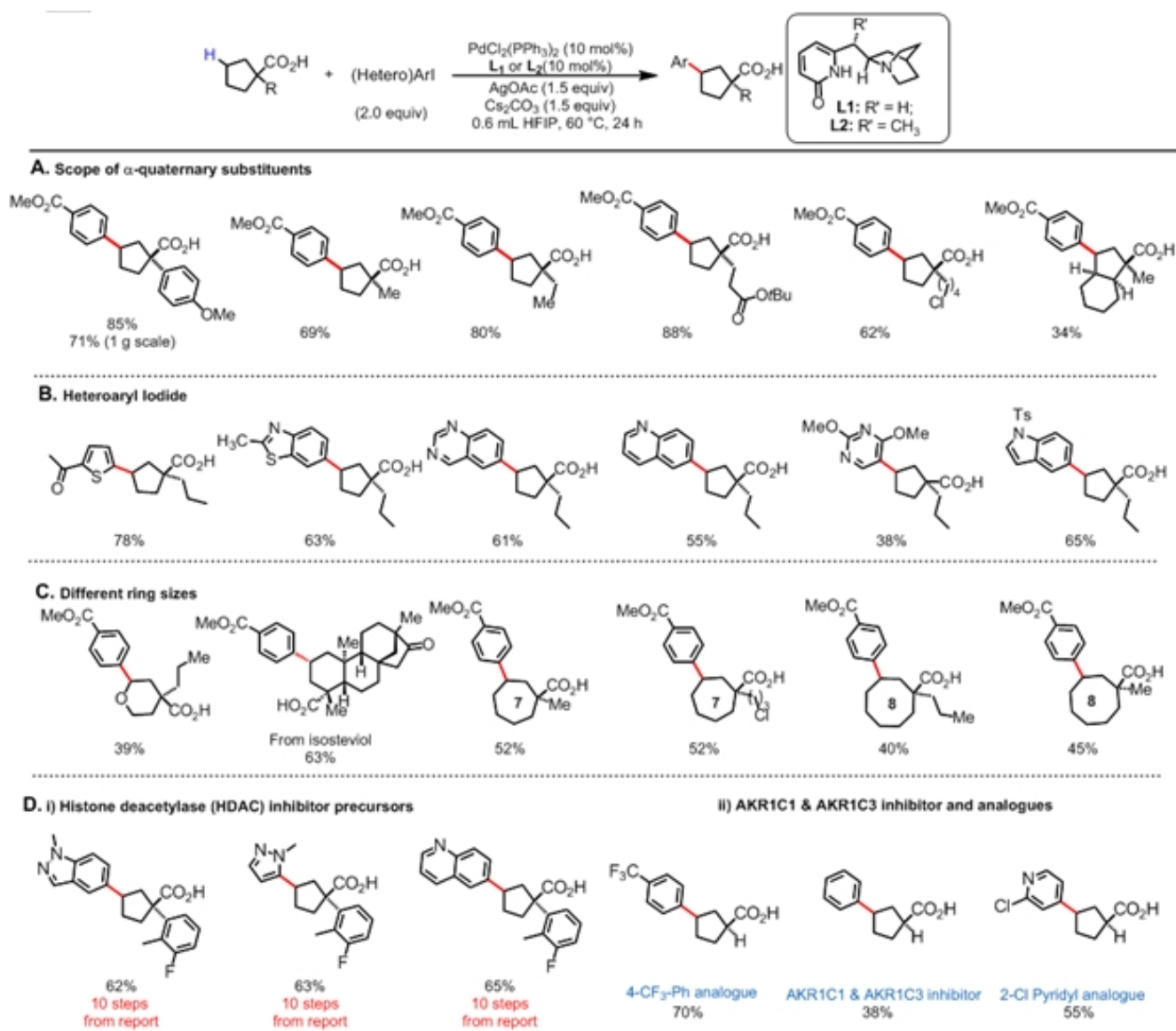


图3：代表性底物范围(五元到八元环羧酸)。

四元环的跨环芳基化通过羧酸和芳烃的双重C-H键活化得以实现。(图4)

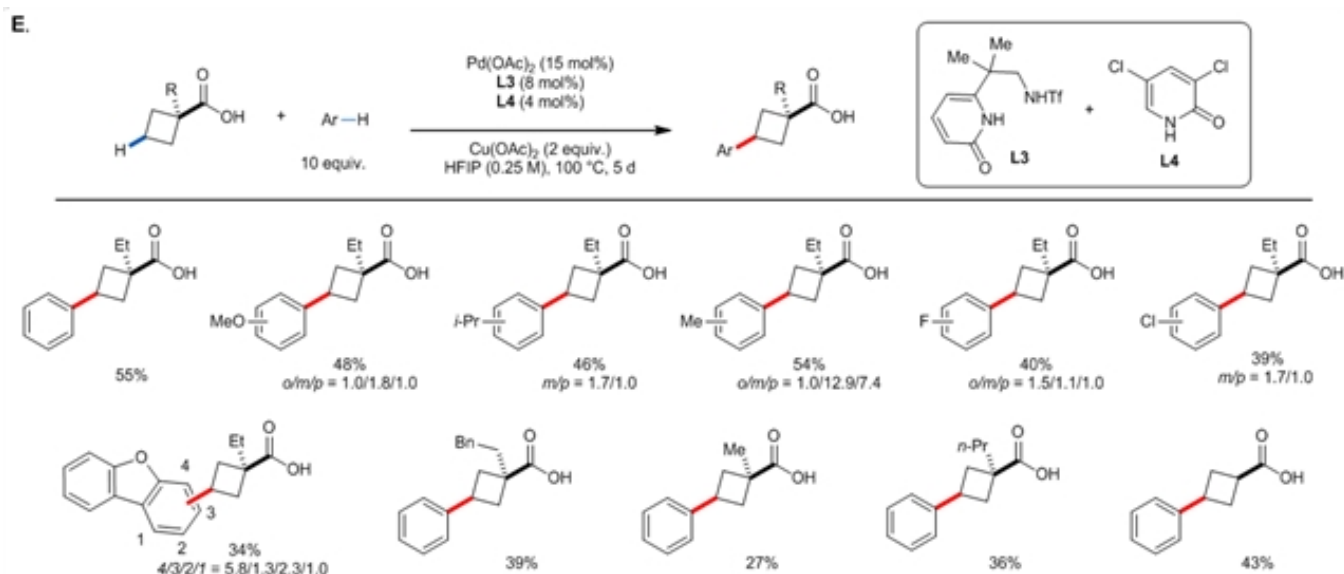


图4：环丁烷羧酸的跨环芳基化。

此方法很好地兼容了更活泼的 β -C-H键，高区域选择性地实现了 γ -位的跨环芳基化，合成了一系列此前需要高达10步才能得到的有价值的化合物。值得注意的是，环状脂肪酸及其衍生物具有很重要的生物活性，使其在药物化学中的价值尤其重要。这一方法将简化 γ -芳基化环状烷烃的合成并促进新型药物的设计和研发。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06000-z>

作者：余金权等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发