

首例铁催化下（杂）芳基氯代烃与未活化氯代烷烃的还原偶联反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24117.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！

2023年9月5日，重庆大学药学院冯璋教授与南开大学彭谦教授团队合作在Chem期刊上发表了一篇题为Catalytic Cross-Electrophile Coupling of Aryl Chlorides with Unactivated Alkyl Chlorides: The Synergy of Iron and Li的研究成果。

该工作报道了在Fe/B2Pin2催化体系下实现了首例铁催化下（杂）芳基氯代烃与未活化氯代烷烃的还原偶联反应。该方法允许在温和的反应条件下获得中等到良好收率的偶联产物，并表现出优异的官能团兼容性，具有潜在的合成应用价值，为有机合成和新药研发提供了新的解决方案。

该论文的通讯作者是冯璋教授和彭谦教授，第一作者是张耘和杜平。

铁金属因其储量丰富和廉价低毒的特点而受到化学家的广泛关注。铁催化的一个重要目标是开发出一种能产生具有高反应活性的低价铁物种的方法，从而去实现碳碳键或碳杂键的构筑。因其操作的简便性，过渡金属催化的还原偶联反应已经发展成为构建碳碳键的一种通用策略。但是，目前涉及到铁参与成键过程的还原偶联反应的方法还非常罕见。该类反应的难点在于：难以找到一个合适的反应体系产生高活性的低价铁复合物，而且在这些反应中铁复合物对亲电试剂进行氧化加成的过程也具较大的挑战性。

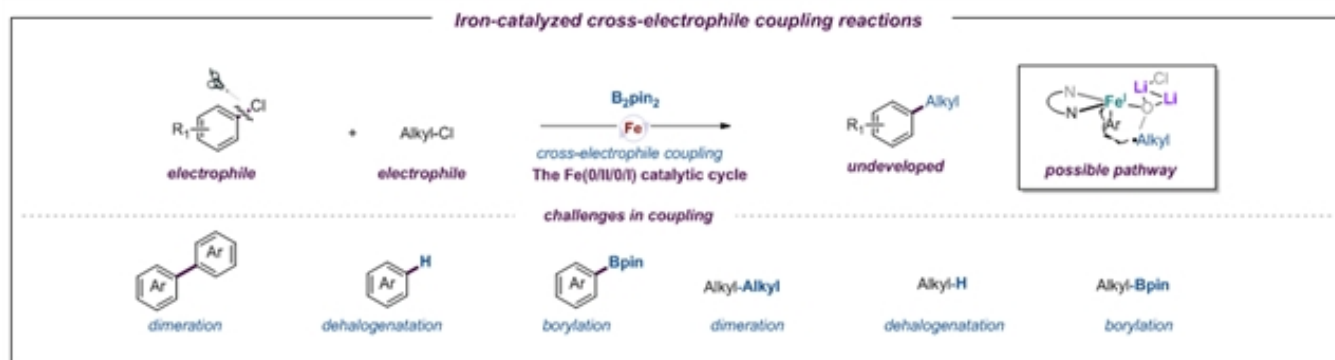


图1：研究背景。

在这项工作中，冯璋教授和彭谦教授团队合作报道了一例在Fe/B2Pin2催化体系下实现氯代（杂）芳烃与未活化氯代烷烃的还原偶联反应。研究发现，高价态的铁金属物种可在温和的条件下被B2Pin2还原成低价态的零价铁物种，该过程可以借助双齿膦配体捕获到零价铁物种。DFT计算表

明锂金属有助于分散低价铁的d电子，从而稳定零价铁物种。

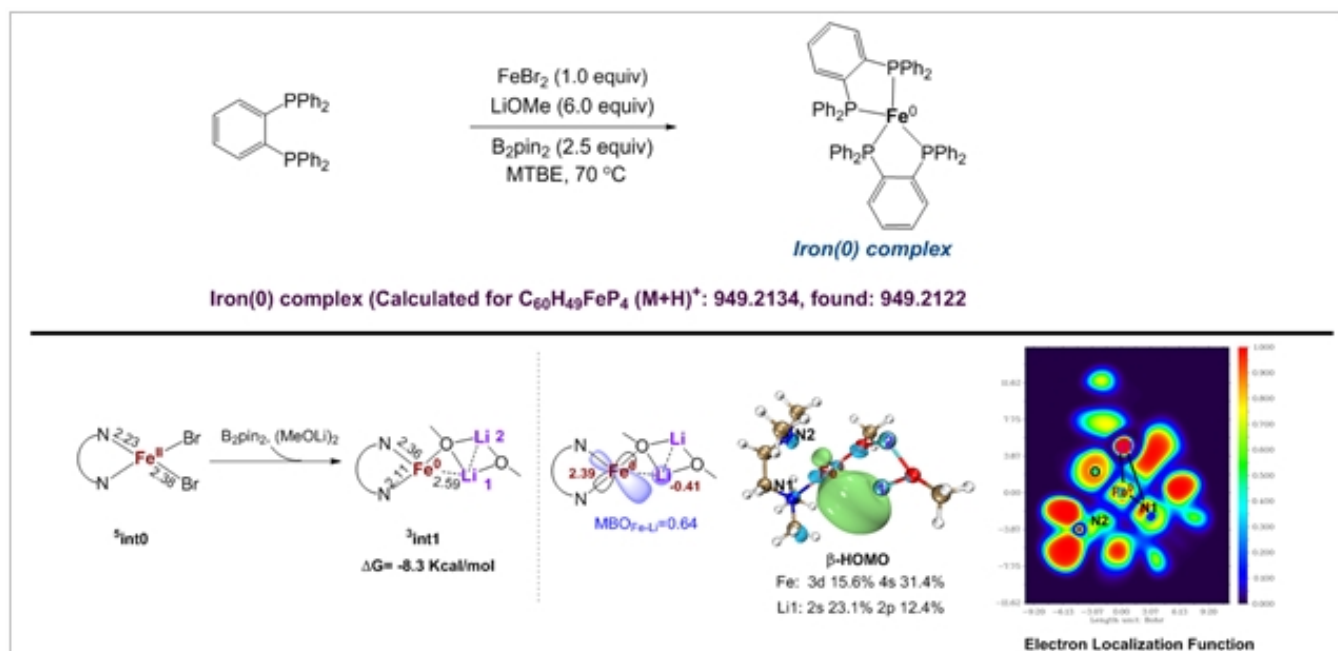


图2：低价铁的生成机制。

作者考察了氯代芳烃和氯代烷烃的官能团兼容性，一系列取代的联苯基氯、苯基氯、氯代吡啶、氯代呋喃、氯代喹啉等都能很好地兼容该反应。在克级规模实验中，也能保持良好的产率，证实了该方法具有潜在的工业化前景。该方法也能应用在生物大分子的后期功能化修饰中，说明该方法可为药物合成和新药发现提供新的思路。

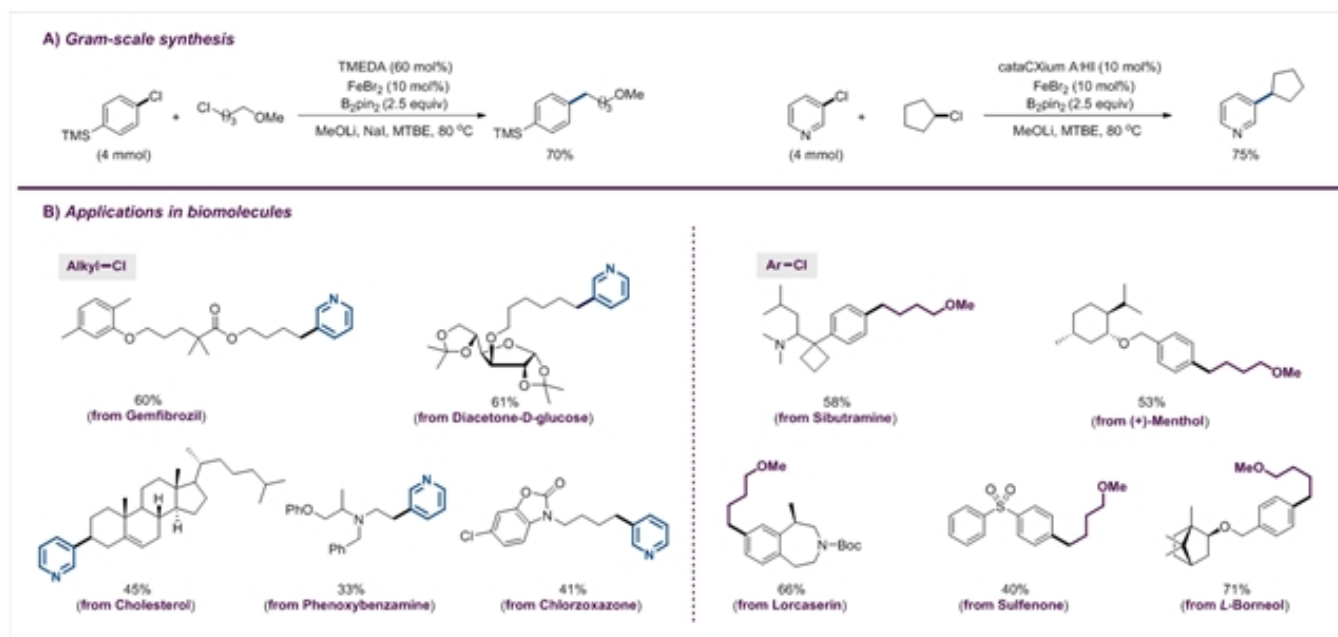


图3：合成应用。

最后，作者通过自由基实验、动力学实验、以及低价铁复合物的活性验证，再结合DFT计算提出了涉及Fe (0/II/0/I) 中间体的反应机理。如下图4所示。首先，FeBr₂被B₂pin₂/MeOLi还原，形成铁(0)络合物³int1，然后与芳基氯化物反应，得到芳基铁(II)络合物⁵int2。中间体⁵int2经过B₂pin₂/MeOLi反应生成芳基硼基铁(II)络合物⁵int3。然后，还原消除产生关键的芳基铁(0)络合物³int4，该络合物通过阳离子辅助单电子转移(CASET)途径与烷基氯化物反应，得到烷基自由基和芳基铁络合物⁴int5。最后，所得烷基自由基被中间体⁴int5捕获产生所需的偶联产物，并再生零价铁络合物³int1。两种Li金属与铁的关键作用分别体现在协同活化芳基氯代物实现其氧化加成过程，以及通过CASET机制协同活化烷基氯代物实现生成烷基自由基的过程。

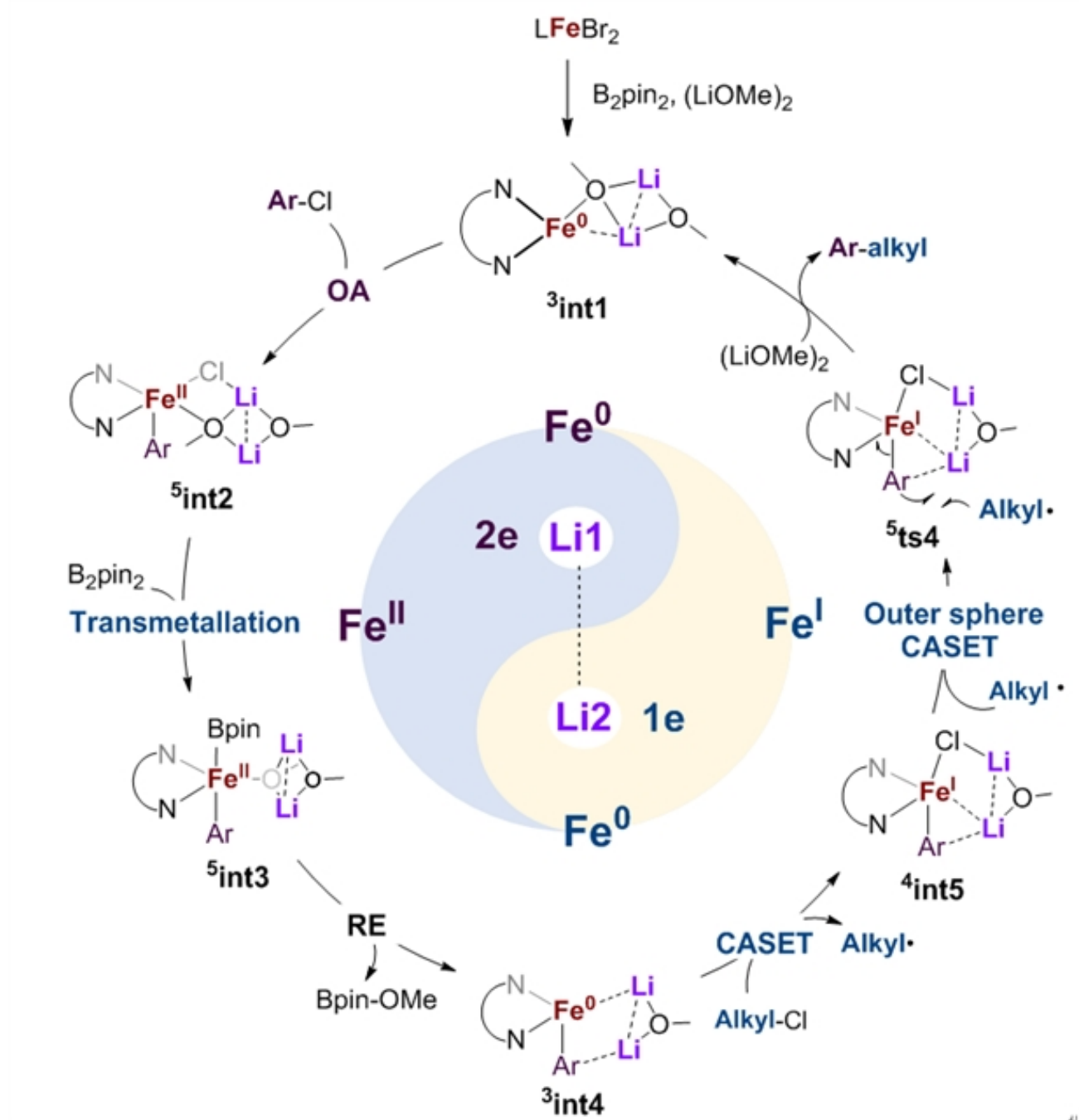


图4：可能的反应机理。

该工作得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、川北医学院附属医院、四川省医学影像学重点实验室、海河可持续化学转化实验室的支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.08.011>

作者：冯璋等 来源：《化学》

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