
余金权课题组报道脂肪酸直接 内酯化的反应

作者：writer 来源：爱科学

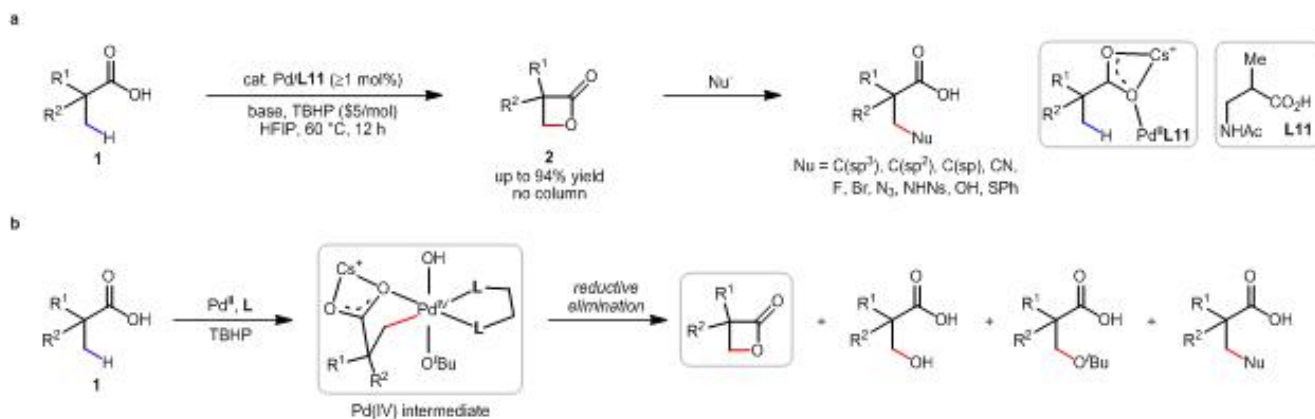
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7611.html>

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！

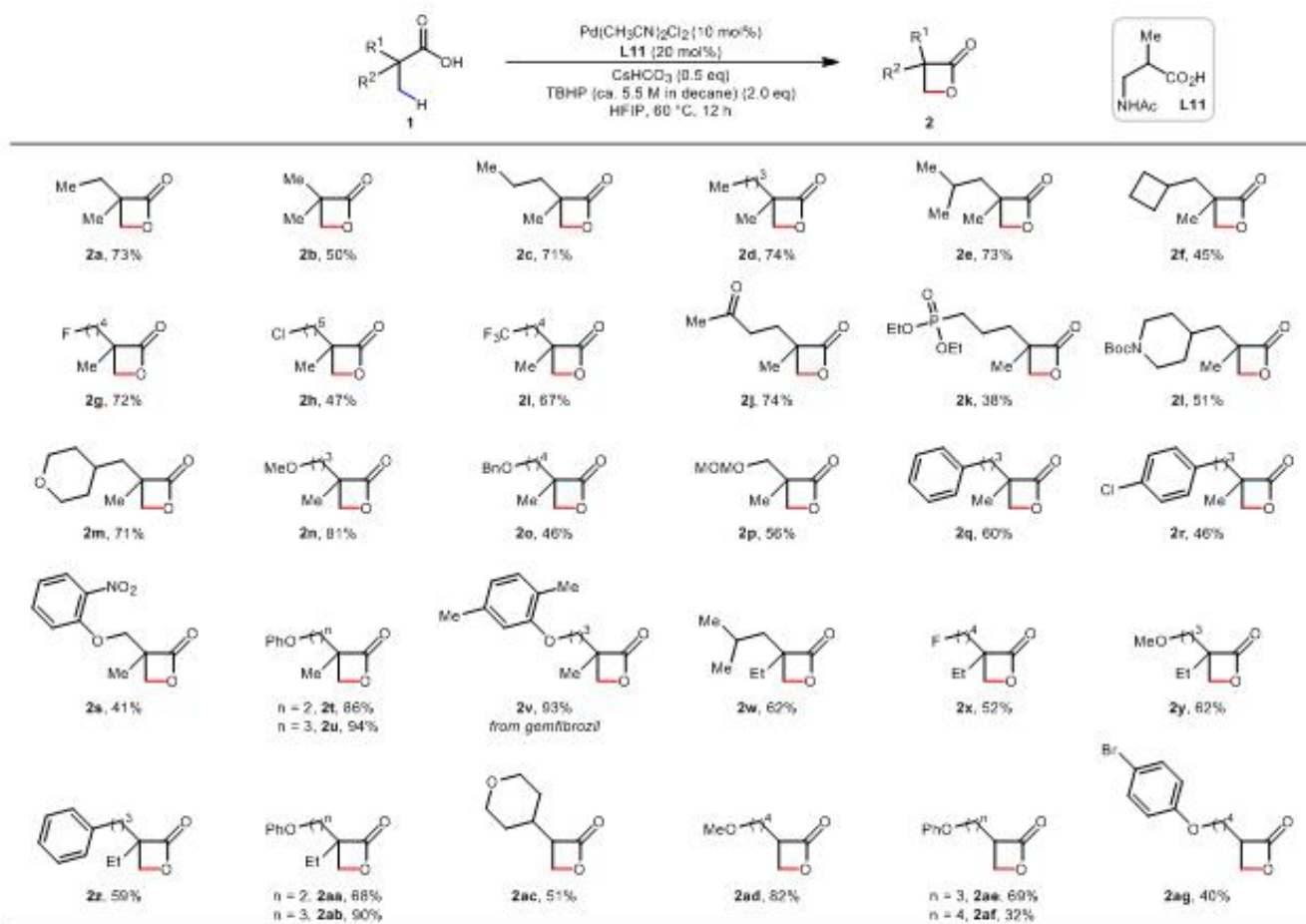
余金权课题组报道脂肪酸直接 内酯化的反应。活化烯烃的共轭加成反应作为经典有机反应之一，可以有效地在脂肪酸 位构筑碳-碳键或碳-杂原子键。近二十年，碳氢官能团化反应作为另一种有效的策略，可以直接在脂肪酸的 位引入新官能团。然而，如何将这种极具潜力的反应进行工业化放大和应用却面临着极大的挑战。

首先，当底物有两个或两个以上可活化的碳氢键时，如何专一地选择其中某个碳氢键极具难度。其次，大多数反应不可避免地使用当量及以上的贵金属如银来作为氧化剂促进反应。再者，反应中使用的偶联试剂或多或少具有一定地局限性。此外，绝大多数反应需要预先引入导向基团来加速碳氢活化进程，从而导致该策略需要额外两到三步反应来最终得到母体脂肪酸。事实上，为了实现某一目标碳氢活化反应，研究人员势必要重新设计及优化催化剂，配体，导向基及反应条件。因此，如何发展一种具有极大的普适性，却简单易操作且能工业化的碳氢活化反应，是摆在研究者面前的难题。

美国Scripps研究所余金权课题组在12月12日的《自然》杂志中报道了对于脂肪酸直接 内酯化的反应。迄今为止，能催化碳氢键 内酯化的酶仍未被发现。该反应的 内酯产物可作为垫脚石，通过后续亲核取代反应，能够单一选择性地构筑多种多样的碳-碳键或碳-杂原子键。（图一）该反应的设计首先是基于叔丁基过氧化氢（TBHP）这一绿色环保友好氧化剂的发现。该氧化剂价格便宜（\$5/mol）且环保安全，在催化循环中，不仅能够有效地氧化二价钼中间体，而且后续能够选择性还原消除，专一得到 内酯化反应产物。其次，该研究发展了一种新型 氨基酸配体L11。该配体不仅能极大地加速碳氢活化的发生，而且又能辅助促进后续还原消除的进行。此外，与多数所报道的碳氢活化反应不同，该反应条件温和，使得这种张力极大极不稳定的 内酯产物能稳定存在于反应体系中。



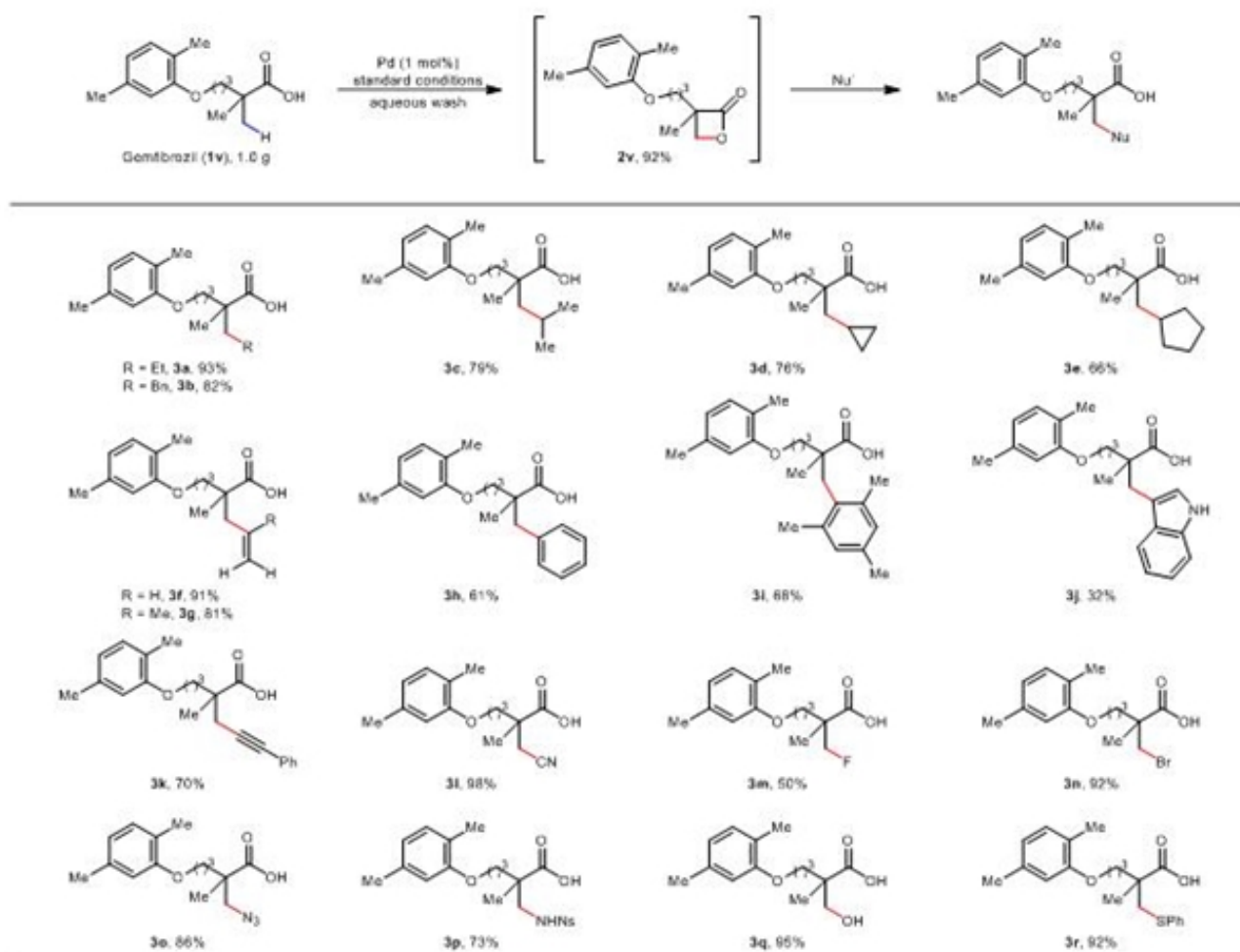
图一：β内酯化反应设计及其难点



图二：脂肪酸底物适用范围

该反应适用范围广泛。其普适性在一些常见的脂肪酸及含有各种官能团的脂肪酸中得到了验证。（图二）该反应也成功地运用到了对于吉非罗齐（gemfibrozil）这一药物分子的后续修饰当中。

从一克吉非罗齐出发，以1%的钯/配体作为催化剂可成功进行 内酯化反应。后处理只需简单碱性溶液水洗，无需柱层析分离，就能够以92%的高产率得到目标 内酯产物。该产物能够随后被一系列亲核试剂开环，从而得到形式上 位官能团化的产物。所引入的官能团包括芳基，烯基，炔基，烷基，氰基，氟，溴，羟基，氨基及巯基。（图三）



图三：1%钯催化地克级反应及后续多样 β 位官能团化反应

总之，基于配体及氧化剂的设计，该研究实现了对于脂肪酸直接 内酯化的反应。其目标 内酯产物作为媒介，能够在母体脂肪酸的 位引入各类官能团。该反应不仅解决了一系列碳氢官能团化领域存在的问题，而且为脂肪酸碳氢键活化反应工业化奠定了基础。（来源：科学网）

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](http://iikx.com)转发