

福建物构所区域选择性碳氢键活化研究获进展

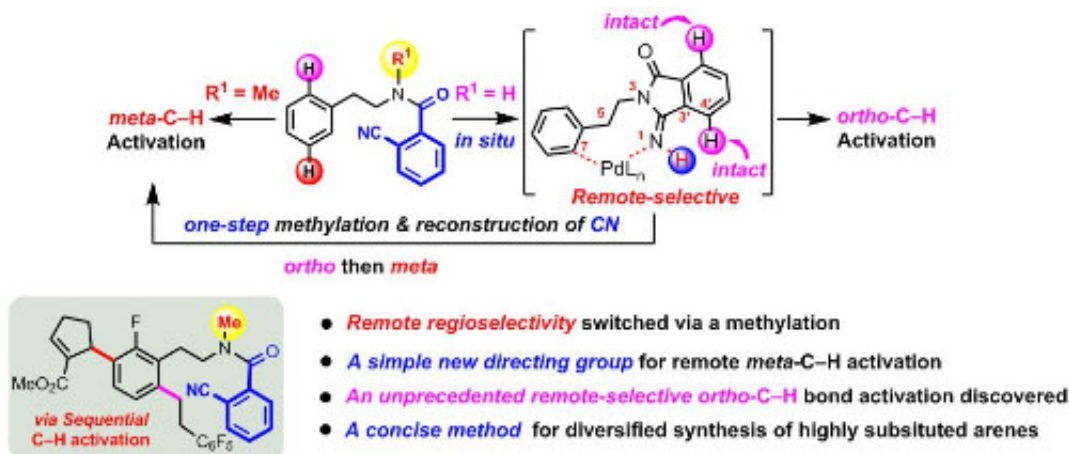
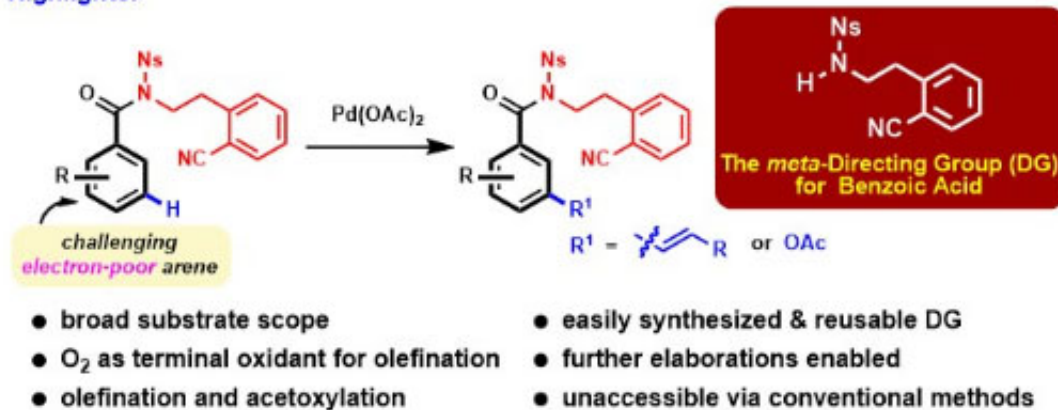


图1 苯乙胺类化合物的远程区域多重选择性碳氢键活化

Highlights:



Representative related drugs:

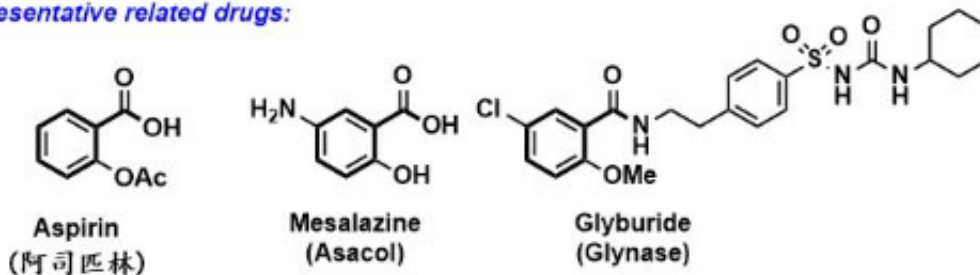


图2 苯甲酸衍生物的间位碳氢键活化

区域（或称位点）选择性是碳氢键活化研究领域的一个重要方向。一个有机化合物中往往含有多个活性相似的碳氢键，如何精准地活化和官能团化所需要的碳氢键，是一个关键而又亟待解决的问题。

在国家“青年千人计划”、国家自然科学基金项目等资助下，中国科学院福建物质结构研究所结构化学国家重点实验室和中科院煤制乙二醇及相关技术重点实验室研究员李钢课题组在国际上首次实现了对苯乙胺类化合物远程区域多重选择性碳氢键的烯烃化（图1）。很多苯乙胺类化合物是非常重要的药物，如著名的安非他命（Amphetamine）。该研究通过选择合适的金属钯催化体系，并设计了一套独特的邻氰基苯甲酸的导向辅助基团（Directing Group），成功实现了苯乙胺类化合物远程邻位（ortho）和间位（meta）的可控多重选择性碳氢键的烯烃化（图1）。

并且选择性的调控手段非常简单，只需要一个甲基化反应即可以从远程邻位的碳氢键烯炔化变换到远程间位的碳氢键烯炔化。连续运用以上两种不同区域的选择性碳氢活化反应，即可实现远程邻位和间位碳氢键的快速官能团化，为构筑多取代的复杂芳环体系提供了一个全新的合成设计概念。由于只需经过简单的底物结构操控，便可以得到两种不同并且可预测的区域选择性的结果，这种创新性合成反应对加快药物的研发和生产合成都具有重要意义。相关研究成果近期发表在《化学科学》上（Chem. Sci. 2015, 6, 5595. doi:10.1039/c5sc01737h）。

在以上研究基础上，该研究团队经过对具有导向作用的氰基官能团的位置调控，成功实现了具有重要实用价值的苯甲酸类化合物的间位选择性碳氢键活化（图2）。苯甲酸类衍生物在天然产物和药物分子中广泛存在，使用金属催化的碳氢活化方法在苯甲酸芳环上进行直接的官能团转化，可以大大提高此类化合物的合成和衍生化效率。然而由于苯甲酸芳香环的缺电子性质，该类反应物的直接间位碳氢键官能团化反应往往比较困难，通常需要非常苛刻的条件。以往金属催化的直接官能团化的成功例子也几乎全部集中在苯甲酸及其衍生物邻位（ortho）碳氢键活化上，对于苯甲酸及其衍生物间位（meta）碳氢键的直接官能团化反应，在该项研究之前一直没有找到较为通用且条件温和的方法

该研究团队在国际上首次设计出了一种能促进金属钯活化苯甲酸衍生物的间位碳氢键的导向辅助基团（Directing Group），实现了苯甲酸间位碳氢键的直接烯炔化、氧化和后续一系列的各种官能团化衍生化反应。该反应具有广泛的底物适用范围，而且在烯炔化中可以使用氧气作为反应的氧化剂，避免了以往类似反应中使用昂贵的银盐作为氧化剂的缺点。此项研究为苯甲酸等芳香化合物的其他间位官能团化反应研究提供重要的基础和思路，对于具有生物活性的天然产物高效合成和药物的高效研发都具有非常重要的实用价值。上述研究成果发表在《自然·通讯》上（Nat. Commun. 2016, 7, 10443. DOI: 10.1038/ncomms10443）。

原文地址：<http://www.china-nengyuan.com/tech/89767.html>