



五氟硫基双环[1.1.1]戊基(杂)芳基酮的合成

赵鑫, 寿家毅, 卿凤翎*

中国科学院上海有机化学研究所先进氟氮材料全国重点实验室, 中国科学院大学, 上海 200032

*通讯作者, E-mail: flq@mail.sioc.ac.cn

收稿日期: 2025-02-19; 接受日期: 2025-03-11; 网络版发表日期: 2025-04-23

国家自然科学基金(编号: 21991211, 22301306, 22271298)和中国科学院基础与交叉前沿科研先导专项(编号: XDB0590101)资助项目

摘要 高张力1,3-双取代双环[1.1.1]戊烷(BCP)为对位双取代芳香环的生物电子等排体, 能够显著改善母体化合物的溶解性和代谢稳定性。另外, 芳香族五氟硫基化合物(F_5S-Ar)已被应用于药物化学研究中。因此, 五氟硫基双环[1.1.1]戊烷(F_5S-BCP)可作为五氟硫基芳环的生物电子等排体。目前含五氟硫基双环[1.1.1]戊烷结构化合物的合成方法非常有限。本文以我们课题组发展的五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷($F_5S-BCP-I$)作为五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基前体, *N*-叔丁基- α -芳基硝酮(PBN)为自由基受体实现了五氟硫基双环[1.1.1]戊基(杂)芳基酮化合物的高效构建。

关键词 五氟硫基, 双环[1.1.1]戊烷, 自由基反应, 硝酮

1 引言

三维笼状结构替代平面芳香环能够改善药物的代谢稳定性和水溶性等性能^[1]。近年来, 双环[1.1.1]戊基(BCP)作为苯环的生物电子等排体, 在药物化学领域得到了广泛应用(图1a)^[2-5], 因此发展含BCP结构化合物的合成方法引起了有机化学家的研究兴趣。尽管以双环[1.1.1]戊烷衍生物作为双环[1.1.1]戊基自由基前体的反应已有大量报道, 但通过该策略直接合成双环[1.1.1]戊基酮化合物的方法仅有三例(图1b): Michl等人^[6]利用三丁基锡氢引发碘代双环[1.1.1]戊烷衍生物与丁二酮发生自由基串联反应, 但是该反应同时伴随大量氢化副产物的产生; Ohmiya等人^[7]发展了一种NHC催化芳香醛与氧化还原活性酯(RAE)取代的双

环[1.1.1]戊烷的脱羧偶联反应; 袁伟明等人^[8]通过光/镍协同催化的策略, 实现了氧化还原活性酯取代的双环[1.1.1]戊烷的脱羧酰基化反应。

五氟硫基(SF_5)基团因具有高电负性、高亲脂性和较大的空间位阻, 已被证实是三氟甲基、卤素、叔丁基或硝基的生物电子等排体^[9-17]。将五氟硫基与双环[1.1.1]戊基直接结合的五氟硫基取代双环[1.1.1]戊基结构(SF_5-BCP)也是一种理想的生物电子等排体, 并有望在药物发现中得到应用。2023年, 我们课题组成功合成了首个 SF_5-BCP 自由基前体五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷($SF_5-BCP-I$)^[18]。然而, 由于 SF_5-BCP 自由基的高亲电性和 SF_5-BCP 阴离子的潜在不稳定性, 其应用局限于对烯烃或者炔烃的自由基加成反应(图1c)。另一方面, *N*-叔丁基- α -苯基硝酮(PBN)作为一种高效

引用格式: Zhao X, Shou JY, Qing FL. Synthesis of pentafluorosulfanyl bicyclo[1.1.1]pentyl (hetero)aryl ketones. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1297–1302, doi: 10.1360/SSC-2025-0036

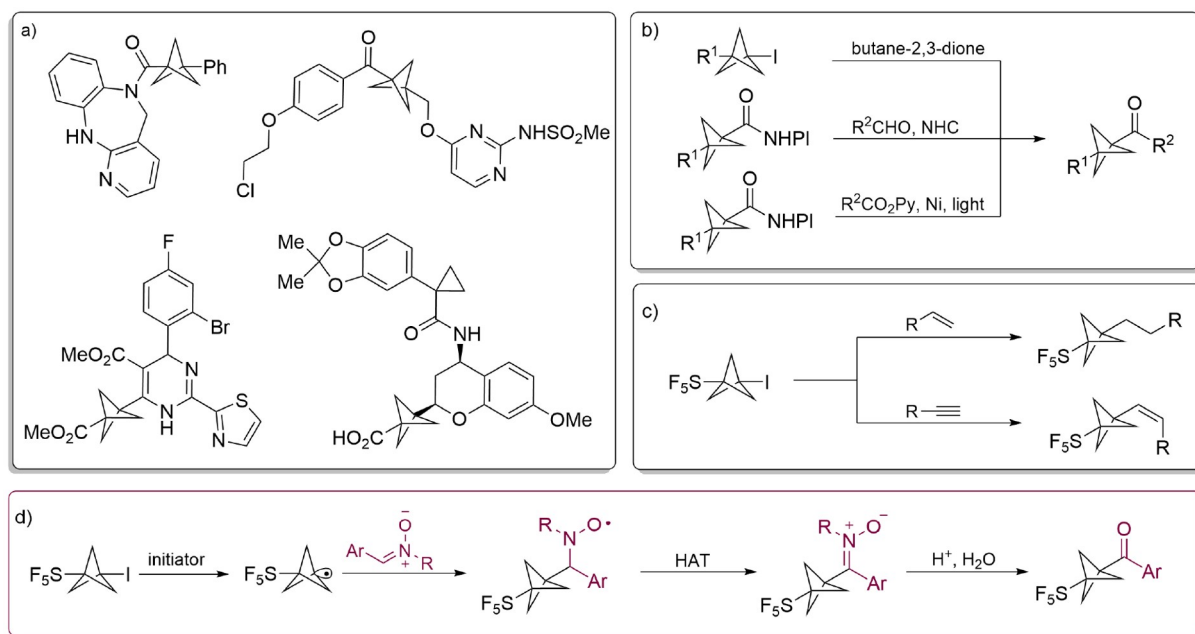


图 1 (网络版彩图)双环[1.1.1]戊烷的应用及合成. (a) 含酰基双环[1.1.1]戊基结构的先导化合物. (b) 合成酰基双环[1.1.1]戊烷类化合物的反应. (c) F₅S-BCP-I的研究工作. (d) 本研究工作: F₅S-BCP自由基的酰基化反应

Figure 1 (Color online) Synthesis and application of BCPs. (a) Representative reported lead candidates bearing acyl-substituted BCPs. (b) Reactions for the preparation of BCP-ketones. (c) Pioneering studies of F₅S-BCP-I. (d) This work: acylation of F₅S-BCP radical.

的自由基捕获剂,能够在温和条件下与自由基反应,生成较为稳定的氮氧自由基加合物^[19,20],该自由基加合物随后通过氢原子转移-酸性水解反应,可以直接转化为相应的羰基化合物.受到上述研究的启发,我们设想利用PBN高效捕获五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基,经后续水解反应来直接构建五氟硫基双环[1.1.1]戊基酮类化合物(图1d).

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

¹H NMR和¹⁹F NMR谱用Agilent AM-400型核磁共振仪测定. ¹³C NMR谱用Bruker AM-400型核磁共振仪测定. 氢谱位移用氘代溶剂残留质子信号作为参照(CDCl₃, δ = 7.26 ppm), 碳谱位移用氘代溶剂碳谱信号作为参照(CDCl₃, δ = 77.16 ppm). 红外光谱用赛默飞 Nicolet 380 FT-IR型红外分光光度仪测定. 场电离高分辨质谱(HRMS-FI)由JEOL-AccuTOF-GCv4G-GCT型质谱仪测定. 柱层析使用黄海的硅胶(300~400目). 除特殊说明外,所有反应均在氮气氛围下进行. 除特殊说

明外所有原料及试剂,均为商品化试剂且未经纯化直接使用.

2.2 实验方法

在手套箱中向4 mL小瓶中加入碳酸钾(41.5 mg, 0.3 mmol)、五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷(64.1 mg, 0.2 mmol)、*N*-叔丁基- α -芳基硝酮(0.2 mmol)、4-甲氧基重氮苯四氟硼酸盐(77.7 mg, 0.35 mmol)和乙酸乙酯(1.0 mL),密封后移出手套箱,在室温下搅拌过夜;使用微量注射器向反应体系中加入三氟乙酸(15.3 μ L),在室温下继续搅拌约6小时. 反应结束后,浓缩、柱层析提纯得到目标化合物.

3 结果与讨论

3.1 反应条件筛选

在最初的反应条件探索中,我们想采用我们已报道的在光氧化还原条件下五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷(SF₅-BCP-I)产生的五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基与硝酮反应^[18]. 以*N*-叔丁基- α -苯基硝酮(**1a**)为模板底

物, $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 为光催化剂, 三(三甲基硅基)硅烷(TTMSS)为氢源, 在蓝光照射下与五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷($\text{SF}_5\text{-BCP-I}$)进行自由基反应. 反应结束后, 经三氟乙酸处理, 仅能以3%的产率得到目标产物五氟硫基双环[1.1.1]戊基酮(**2a**) (图2). 推测产率较低的原因可能源于光氧化还原条件下五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基的生成速率与硝酮对五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基的捕获速率之间存在动力学不匹配.

考虑到自由基引发剂在反应过程中起关键作用, 我们系统筛选了多种类型的引发剂(如AIBN、BPO、 Et_3B 等), 实验结果均不理想. 值得注意的是, 芳基重氮盐可以在多种条件下分解产生相应的芳基自由基, 该自由基可通过与烷基卤化物发生卤素原子转移(XAT)反应可高效产生烷基自由基^[21~23]. 我们发现使用对甲氧基苯基重氮盐(**3a**, 1.75 equiv)作自由基引发剂, 碳酸钾(1.5 equiv)作碱, 乙酸乙酯(0.2 M)为反应溶剂, 在室温下反应12小时; 随后使用三氟乙酸(2.0 equiv)作酸, 在室温条件下反应6小时, 能够以72%的产率得到目标化合物**2a** (表1, entry 1). 值得注意的是, 在该反应体系中还检测到五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷($\text{SF}_5\text{-BCP-I}$)和芳基重氮盐两组分直接反应的产物. 当使用其他取代基的芳基重氮盐作自由基引发剂时, 反应产率均有所降低(表1, entries 2~6). 随后对碱进行了筛选, 发现使用三乙胺或磷酸钾作碱时, 分别以38%和65%的收率得到目标产物**2a** (表1, entries 7和8). 最后对**3a**和三氟乙酸的用量分别进行了筛选, 随着重氮盐或三氟乙酸用量的降低, 反应收率均降低(表1, entries 9和10). 当使用五氟硫基氯代双环[1.1.1]戊烷($\text{SF}_5\text{-BCP-Cl}$)为五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基前体时^[24], 未能观察到目标产物的生成(表1, entry 11).

3.2 底物拓展

在最优反应条件下(表1, entry 1), 我们对*N*-叔丁基- α -芳基硝酮的普适性进行了考察(表2). 该反应表现出良好的底物适用范围和官能团耐受性, 能够以中等到良好的收率合成一系列(五氟硫基双环[1.1.1]戊基)(芳基)甲酮 (**2**). 当*N*-叔丁基- α -芳基硝酮的芳环具有对位甲基(**1b**)、苯基(**1c**)和甲氧基(**1d**)等富电子取代基时, 反应能够以较高的产率得到相应目标产物(**2b~d**).

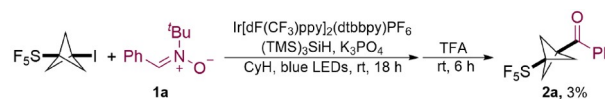


图2 (网络版彩图) $\text{F}_5\text{S-BCP}$ 自由基的酰基化反应的初步研究

Figure 2 (Color online) Initial investigation of the acylation of $\text{F}_5\text{S-BCP}$ radical.

表1 反应条件优化^a

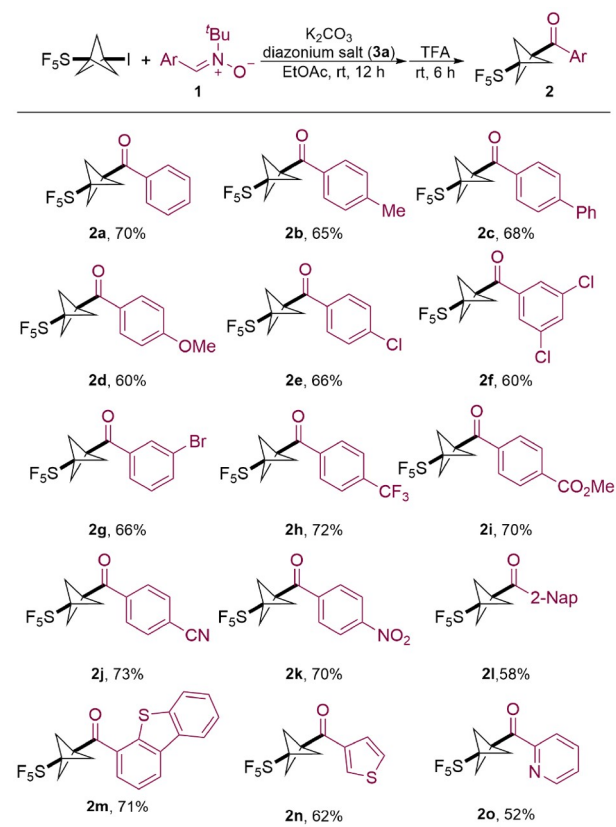
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Deviation from standard conditions	Yield (%) ^b
1	None	72
2	3b instead of 3a	0
3	3c instead of 3a	16
4	3d instead of 3a	65
5	3e instead of 3a	71
6	3f instead of 3a	62
7	Et_3N instead of K_2CO_3	38
8	K_3PO_4 instead of K_2CO_3	65
9	3a (1.25 equiv)	61
10	TFA (1.0 equiv)	56
11	$\text{SF}_5\text{-BCP-Cl}$ instead of $\text{SF}_5\text{-BCP-I}$	0

3a R = OMe
3b R = N(Me)₂
3c R = CH₃
3d R = CO₂Me
3e
3f

a) 反应条件: 五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷 (0.05 mmol, 1.0 equiv.), **1a** (1.0 equiv.), **3a** (1.75 equiv.), 碳酸钾 (1.5 equiv.), 乙酸乙酯 (EA, 0.25 mL), N_2 , 室温(rt), 12 h; 三氟乙酸(2.0 equiv.), rt, 6 h.
b) 用 PhOCF_3 作为内标测定 ^{19}F NMR产率.

芳环对位或者间位卤素取代的底物分子(**1e~g**)也能以较高的产率得到相应目标产物(**2e~g**). 值得注意的是, 芳环对位吸电子取代基(如三氟甲基、酯基、氰基和硝基)也适用于该反应体系, 能以70%~73%的分离收率得到相应的目标产物(**2h~k**). 此外, 该反应体系还成功地适用于萘环(**1l**)、二苯并噻吩(**1m**)、噻吩(**1n**)、吡啶(**1o**)等杂环/稠环取代的底物, 以52%~71%的分离收率得到目标产物(**2l~o**).

表2 五氟硫基双环[1.1.1]戊基酮的底物范围^aTable 2 Scope of acylated F₅S-BCPs

a) 反应条件: 五氟硫基碘代双环[1.1.1]戊烷(0.05 mmol, 1.0 equiv.), **1** (1.0 equiv.), **3a** (1.75 equiv.), 碳酸钾(1.5 equiv.), EA (0.25 mL), N₂, rt, 12 h; 三氟乙酸(2.0 equiv.), rt, 6 h; 分离产率。

3.3 可能的反应机理

为进一步阐述反应机理, 我们开展了相应控制实验. 在对甲氧基苯基重氮盐(**3a**)和碳酸钾存在下, 以乙酸乙酯为溶剂, *N*-叔丁基- α -苯基硝酮(**1a**)与SF₅-BCP-I在室温条件下反应12小时, 以75%的产率成功得到中间体**2a'** (图3a). 该中间体**2a'**在三氟乙酸/水体系下反应6小时, 能以定量的产率得到酰基化产物**2a** (图3b).

基于上述机理实验并结合相关文献报道, 我们提出了该反应可能机理(图3c): 首先, 重氮盐在碱性条件下分解生成芳基自由基; 随后, 该自由基与SF₅-BCP-I发生卤原子转移反应生成SF₅-BCP自由基(**I**). 该自由基(**I**)被PBN捕获生成自由基加合物(**II**), 继而经氢原子转移过程(HAT)生成中间体**2a'**. 最后, 中间体**2a'**在酸性条件下发生水解, 得到目标产物**2a**.

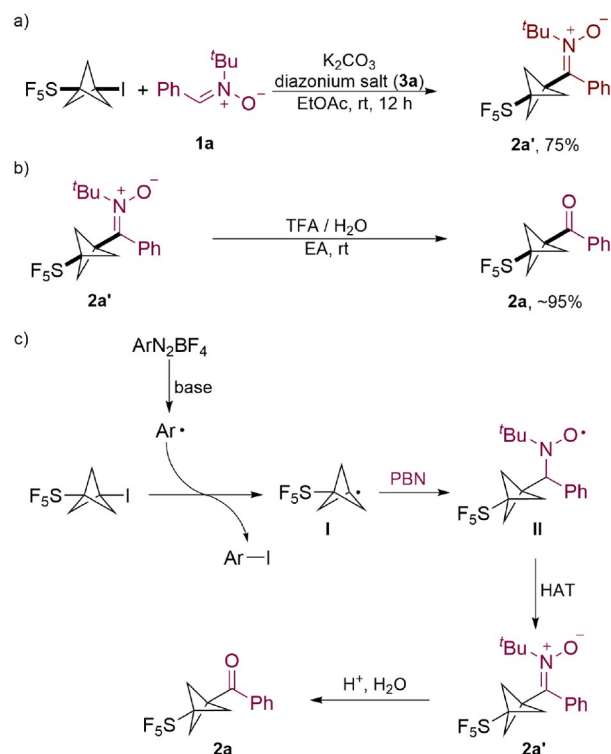


图3 (网络版彩图)控制实验和可能的反应机理. (a) 硝酮中间体**2a'**的合成. (b) 酸性条件水解实验. (c) 可能的反应机理
Figure 3 (Color online) Control experiments and possible reaction mechanism. (a) Synthesis of intermediate **2a'**. (b) Hydrolysis under acidic condition. (c) Proposal mechanism.

性条件下发生水解, 得到目标产物**2a**.

4 结论

采用*N*-叔丁基- α -芳基硝酮作为自由基受体和芳基重氮盐为自由基引发剂, 成功发展了一种五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基的酰基化反应. 该反应为五氟硫基双环[1.1.1]戊基(杂)芳基酮类化合物的合成提供了一种高效且通用的方法. 值得注意的是, 该反应体系具有良好的底物普适性, 能够兼容供电子、吸电子取代的芳基以及杂芳基类底物. 反应机理研究表明, 该反应历程为五氟硫基双环[1.1.1]戊基自由基被*N*-叔丁基- α -芳基硝酮捕获生成相应的硝酮类中间体, 随后在酸性条件下水解转化为五氟硫基双环[1.1.1]戊基(杂)芳基酮产物.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- Lovering F, Bikker J, Humblet C. *J Med Chem*, 2009, 52: 6752–6756
- Mykhailiuk PK. *Org Biomol Chem*, 2019, 17: 2839–2849
- Tsien J, Hu C, Merchant RR, Qin T. *Nat Rev Chem*, 2024, 8: 605–627
- Stepan AF, Subramanyam C, Efremov IV, Dutra JK, O’Sullivan TJ, DiRico KJ, McDonald WS, Won A, Dorff PH, Nolan CE, Becker SL, Pustilnik LR, Riddell DR, Kauffman GW, Kormos BL, Zhang L, Lu Y, Capetta SH, Green ME, Karki K, Sibley E, Atchison KP, Hallgren AJ, Oborski CE, Robshaw AE, Sneed B, O’Donnell CJ. *J Med Chem*, 2012, 55: 3414–3424
- Subbaiah MAM, Meanwell NA. *J Med Chem*, 2021, 64: 14046–14128
- Kaszynski P, McMurdie ND, Michl J. *J Org Chem*, 1991, 56: 307–316
- Ishii T, Kakeno Y, Nagao K, Ohmiya H. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 3854–3858
- Xi X, Luo Y, Li W, Xu M, Zhao H, Chen Y, Zheng S, Qi X, Yuan W. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202114731
- Macdonald JD, Chacón Simon S, Han C, Wang F, Shaw JG, Howes JE, Sai J, Yuh JP, Camper D, Alicie BM, Alvarado J, Nikhar S, Payne W, Aho ER, Bauer JA, Zhao B, Phan J, Thomas LR, Rossanese OW, Tansey WP, Waterson AG, Stauffer SR, Fesik SW. *J Med Chem*, 2019, 62: 11232–11259
- Salamoun JM, Garcia CJ, Hargett SR, Murray JH, Chen SY, Beretta M, Alexopoulos SJ, Shah DP, Olzomer EM, Tucker SP, Hoehn KL, Santos WL. *J Med Chem*, 2020, 63: 6203–6224
- Codony S, Pujol E, Pizarro J, Feixas F, Valverde E, Loza MI, Brea JM, Saez E, Oyarzabal J, Pineda-Lucena A, Pérez B, Pérez C, Rodríguez-Franco MI, Leiva R, Osuna S, Morisseau C, Hammock BD, Vázquez-Carrera M, Vázquez S. *J Med Chem*, 2020, 63: 9237–9257
- Tang H, Jensen K, Houang E, McRobb FM, Bhat S, Svensson M, Bochevarov A, Day T, Dahlgren MK, Bell JA, Frye L, Skene RJ, Lewis JH, Osborne JD, Tierney JP, Gordon JA, Palomero MA, Gallati C, Chapman RSL, Jones DR, Hirst KL, Sephton M, Chauhan A, Sharpe A, Tardia P, Dechaux EA, Taylor A, Waddell RD, Valentine A, Janssens HB, Aziz O, Bloomfield DE, Ladha S, Fraser IJ, Ellard JM. *J Med Chem*, 2022, 65: 6775–6802
- Faber EB, Wang N, John K, Sun L, Wong HL, Burban D, Francis R, Tian D, Hong KH, Yang A, Wang L, Elsaid M, Khalid H, Levinson NM, Schönbrunn E, Hawkinson JE, Georg GI. *J Med Chem*, 2023, 66: 1928–1940
- Kirsch P. *J Fluorine Chem*, 2015, 177: 29–36
- Chan JMW. *J Mater Chem C*, 2019, 7: 12822–12834
- Lim DS, Choi JS, Pak CS, Welch JT. *J Pestic Sci*, 2007, 32: 255–259
- Bremer M, Kirsch P, Klasen-Memmer M, Tarumi K. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 8880–8896
- Zhao X, Shou JY, Qing FL. *Sci China Chem*, 2023, 66: 2871–2877
- Janzen EG. *Methods Enzymol*, 1984, 105:188–198
- Bacon WE, Thomas JW. *Mol Crysts Liquid Crysts*, 1982, 90: 47–51
- Wainer IW, Sheinin EB. *J Org Chem*, 1982, 47: 1761–1763
- Kurandina D, Yadagiri D, Rivas M, Kavun A, Chuentragool P, Hayama K, Gevorgyan V. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 8104–8109
- Zhang J, Jiang M, Wang CS, Guo K, Li QX, Ma C, Ni SF, Chen GQ, Zong Y, Lu H, Xu LW, Shao X. *Nat Commun*, 2022, 13: 7961
- Kraemer Y, Ghiazza C, Ragan AN, Ni S, Lutz S, Neumann EK, Fetting JC, Nöthling N, Goddard R, Cornella J, Pitts CR. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202211892

Synthesis of pentafluorosulfanyl bicyclo[1.1.1]pentyl (hetero)aryl ketones

Xin Zhao, Jia-Yi Shou, Feng-Ling Qing*

State Key Laboratory of Fluorine and Nitrogen Chemistry and Advanced Materials, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

*Corresponding author (email: flq@mail.sioc.ac.cn)

Abstract: The highly strained 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentane (BCP) was identified as a bioisostere of *para*-disubstituted aromatics due to its ability to enhance the solubility and metabolic stability of parent compounds. In addition, pentafluorosulfanyl (SF_5)-containing compounds have received great attention in medicinal chemistry, particularly for pentafluorosulfanylarenes ($\text{SF}_5\text{-Ar}$). Consequently, pentafluorosulfanyl bicyclo[1.1.1]pentane ($\text{F}_5\text{S-BCP}$) could be considered as the bioisostere of pentafluorosulfanyl phenyl and might have potential applications in drug discovery. Our group has reported the first $\text{F}_5\text{S-BCP}$ radical precursor, pentafluorosulfanyliodobicyclo[1.1.1]pentane ($\text{F}_5\text{S-BCP-I}$), and its radical addition with alkenes and alkynes. Herein, we describe the synthesis of pentafluorosulfanyl bicyclo[1.1.1]pentyl (hetero)aryl ketones through an aryl diazonium salt initiated radical reaction of *N-tert*-butyl- α -phenylnitrone (PBN) with $\text{F}_5\text{S-BCP-I}$.

Keywords: pentafluorosulfanyl, bicyclo[1.1.1]pentane (bcp), radical addition, nitron

doi: [10.1360/SSC-2025-0036](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0036)