

自由基三氟甲基化反应研究进展

曾 薇 陈甫雪*

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘 要 近年来,三氟甲基化反应得到了快速的发展和广泛的关注,由于三氟甲基本身的一些特殊化学和物理性质,使得其在医药、农药和材料等领域发挥着越来越重要的作用。随着有机氟化学的发展,对于自由基三氟甲基化反应也有了新的认识。本文通过对不同的三氟甲基试剂作为三氟甲基自由基的前体,综述了近年来自由基三氟甲基化反应的研究进展,并予以展望。

关键词 自由基反应,三氟甲基化,三氟甲基试剂,光催化剂,单电子转移

中图分类号:O621.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2014)06-0627-15

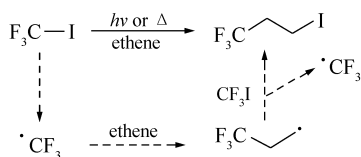
DOI:10.3724/SP.J.1095.2014.30378

三氟甲基(CF_3)具有强吸电子性、亲脂性和稳定的 C—F 键等特性,能够显著改变含三氟甲基化合物的酸性、偶极矩、极性、亲脂性及其代谢和化学稳定性,因此含有三氟甲基的化合物在医药、农药和材料等领域得到了广泛应用,如治疗精神抑郁的药物 Prozac、治疗关节炎的药物 Celebrex 以及作为杀虫剂的 Fipronil 和农药 Fluazinam 等均含有三氟甲基。在 2011 年,全球 10 大畅销药物中有 3 个以及 35 种新药中有 7 个药物分子含有氟原子^[1-2]。中国科学院上海有机化学研究所卿凤翎研究员在谈及有机氟化学发展趋势时提到“向有机分子引入氟原子或含氟基团是有机氟化学研究的永恒课题;含氟生物活性物质和含氟功能材料是有机氟化学研究的生命力之所在”^[3]。社会需求对有机氟化学的发展起到至关重要的作用,因此,如何有效的构建三氟甲基化合物,具有非常重要的意义。由于三氟甲基自由基的三角锥形结构不同于甲基自由基,减少了电子电子排斥作用,加强了 $p\text{-}\sigma^*$ 轨道相互作用,增加了稳定性,同时三氟甲基自由基还具有较低的 SOMO 能级,是一个亲电型很强的自由基,可以与很多 π 体系发生原子转移自由基加成^[4-7]。近几年来,在金属有机化学发展的推动下,三氟甲基化反应也有了突破性的进展。同时,对于经典的通过三氟甲基自由基的反应展开了新的探索。北京大学王剑波教授最近综述了三氟甲基自由基的产生途径及其碳碳键形成的反应^[7]。本文将对不同三氟甲基自由基前体进行的三氟甲基化反应予以概要综述。

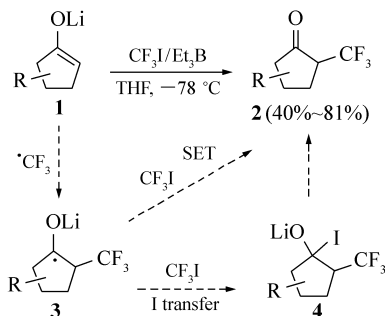
1 CF_3I 作为三氟甲基自由基前体

1949 年,Haszeldine^[8]发现 CF_3I 在光照或加热条件下,通过 C—I 键的均裂可以产生三氟甲基自由基($\text{CF}_3\cdot$),与乙烯发生自由基加成/碘转移反应得到 3-碘-1,1,1-三氟丙烷,开辟了三氟甲基的自由基反应(Scheme 1),制备相应三氟甲基化的碘代烷烃的反应。除了由光照外, Me_3Al ^[9]、 Et_3B ^[10-13]、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ^[14-15]、 Et_2Zn ^[16-17] 和 $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DMSO}$ (二甲基亚砷)等^[18-19]也可引发该自由基反应。由于三氟甲基自由基不同于甲基自由基的平面结构而是具有锥形结构,具有较高的稳定性和寿命以及强的自亲电活性,可与很多体系发生原子转移自由基加成反应,如使富电子烯烃发生三氟甲基化反应。2005 年, Mikami 和 Itoh 小组^[12]报道了烯醇锂盐 **1** 与 CF_3I 由 Et_3B 引发的自由基 α -三氟甲基化反应得到酮 **2** (Scheme 2)。反应过程中, $\text{CF}_3\cdot$ 首先与烯醇锂盐 **1** 加成得到自由基加成物 **3**,再通过单电子转移(SET)与

CF_3I 反应得到产物 **2**; 另外, 自由基加成物 **3** 还可以与 CF_3I 发生碘转移反应, 得到中间体 **4**, 后消除碘化锂, 也可得到产物 **2**。

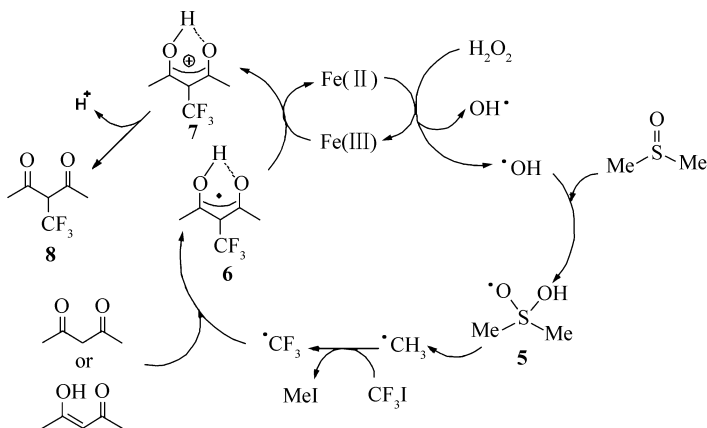


Scheme 1 Radical trifluoromethylation of ethene with CF_3I ^[8]



Scheme 2 Radical trifluoromethylation with CF_3I initiated by Et_3B ^[12]

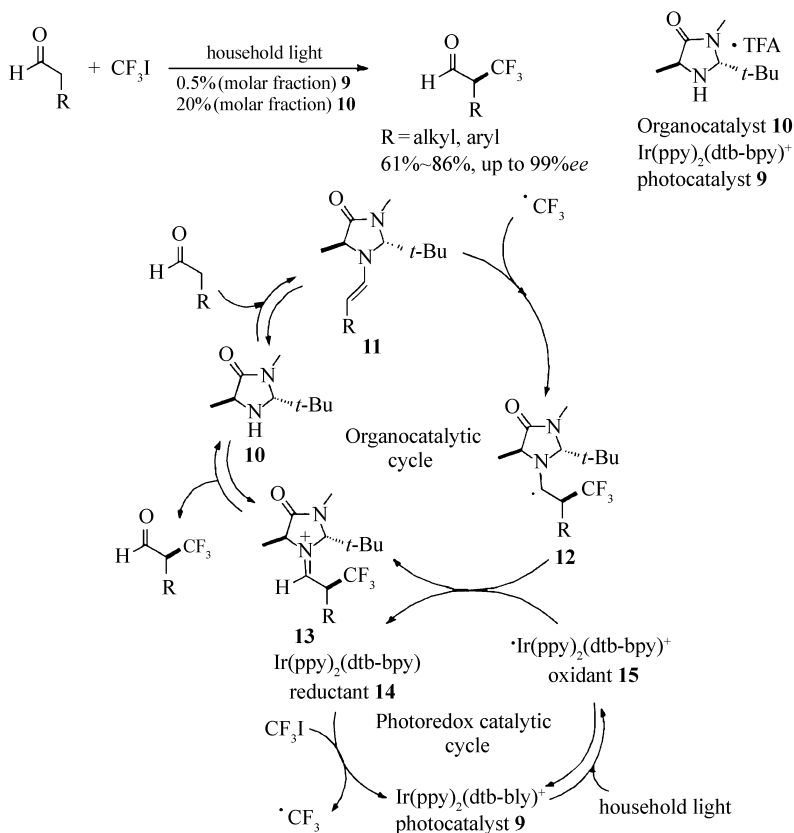
2012 年, Yamamoto 小组^[18]报道了 1,3-二酮与 CF_3I 由 $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DMSO}$ 引发的自由基 α -三氟甲基化反应得到 2- CF_3 取代的 1,3-二酮 **8**。他们^[18]推测的反应过程是: 首先, $\text{Fe}(\text{II})$ 还原 H_2O_2 得到羟基自由基并快速被 DMSO 捕获, 形成自由基加成物 **5**, 由 **5** 游离出的甲基自由基与 CF_3I 作用, 得到活性的 $\text{CF}_3\cdot$, 与底物 1,3-二酮加成得到自由基加成物 **6**, **6** 被 $\text{Fe}(\text{III})$ 氧化为阳离子中间体 **7**, **7** 去质子得到产物 **8**, 同时 $\text{Fe}(\text{III})$ 被还原为 $\text{Fe}(\text{II})$, 完成反应循环 (Scheme 3)。Kino 等^[19]发现, 该催化体系同样适用于取代芳烃或者杂环芳烃类底物的三氟甲基化反应。



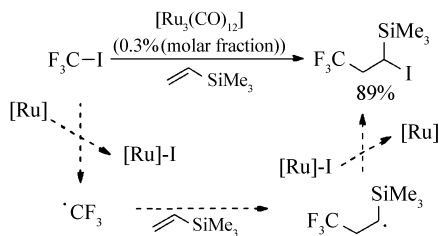
Scheme 3 Radical trifluoromethylation with CF_3I initiated by $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DMSO}$ ^[18]

2009 年, MacMillan 小组^[20]报道通过光照引发的光氧化还原和有机催化剂共同催化的 CF_3I 与醛的对映选择性 α -三氟甲基化反应, 获得 61% ~ 86% 收率和高达 99% 的选择性。是首例通过自由基反应, 高对映选择性引入三氟甲基的方法, 是自由基三氟甲基化反应领域的重大突破。研究表明, 在反应开始时, 体系中少量的 CF_3I 通过光照引发生成活性 $\text{CF}_3\cdot$, 底物与手性胺缩合得到的烯胺中间体 **11** 快速与 $\text{CF}_3\cdot$ 结合, 生成自由基加成物 **12**, 在光照下通过氧化还原剂 **9** 达到激发态 **15** 将自由基中间体 **12** 氧化经亚胺阳离子中间体 **13** 水解得到产物, 并释放手性胺催化剂 **10**, 完成有机催化循环, 同时, 还原态光氧化还原剂 **14** 与 CF_3I 发生单电子转移, 得到 $\text{CF}_3\cdot$ 进一步进入有机催化循环中, 释放催化剂 **10** 完成光氧化还原 (Scheme 4)。

过渡金属催化剂也可以有效地催化这类 CF_3I 的自由基三氟甲基化反应。早在 1984 年就报道了

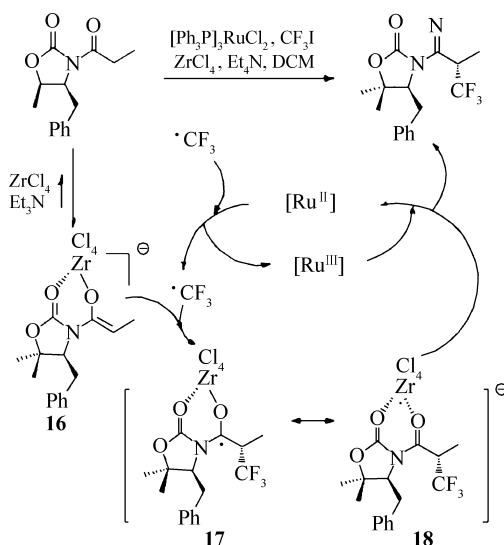
Scheme 4 Enantioselective radical α -trifluoromethylation of aldehydes using CF_3I ^[20]

$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ 在自由基三氟甲基化反应中表现出非常高的催化活性^[21],但对于反应的机理并不是很清楚。其推测的反应过程是活性的 $[\text{Ru}]$ 配合物首先与碘原子作用给出 $\text{CF}_3\cdot$,同时形成高价态的 $[\text{Ru}]-\text{I}$ 配合物。 $\text{CF}_3\cdot$ 与烯烃反应得到的自由基加成物再与 $[\text{Ru}]-\text{I}$ 发生碘转移,得到产物的同时释放活性 $[\text{Ru}]$ 催化剂,完成反应的循环(Scheme 5)。在这个基础上,发展了一系列过渡金属催化的 CF_3I 或者多氟碘代烷烃的自由基三氟甲基化反应,均得到了很好的结果^[22-23]。

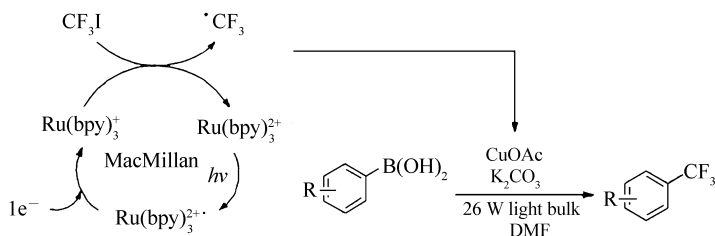
Scheme 5 Transition-metal catalyzed radical trifluoromethylation with CF_3I ^[21]

2012年,Zakarian小组^[24]报道了Ru催化的手性N-酰基噁唑烷酮与 CF_3I 的高对映选择性自由基三氟甲基化反应,催化剂 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$ 的用量为5mol%, $\text{ZrCl}_4\cdot\text{Et}_3\text{N}$ 与底物形成的Zr烯醇化物为反应的自由基受体。在反应过程中, $[\text{Ru}(\text{II})]$ 催化剂将 CF_3I 还原为活性的 $\text{CF}_3\cdot$,自身氧化为 $[\text{Ru}(\text{III})]$, $\text{CF}_3\cdot$ 与Zr烯醇化物**16**加成,首先得到加成物**17**,快速形成更稳定的自由基中间体**18**,并与 $[\text{Ru}(\text{III})]$ 发生单电子转移,得到产物同时释放 $[\text{Ru}(\text{II})]$ 催化剂,完成反应循环(Scheme 6)。该反应也适用于其它多氟碘代烷烃的反应。

最近,Sanford小组^[25]又报道了利用MacMillan光氧化还原过程产生的 $\text{CF}_3\cdot$ 用于铜催化的芳基硼酸的偶联反应,得到了芳基三氟甲基化合物。是首次将过渡金属催化与光氧化还原相结合的催化反应过程(Scheme 7)。该反应对底物的适用性强,适用于芳基,杂环芳烃及兼有多种取代基,如醛基、酰胺和酯基底物的催化反应。同时,该反应过程仍然适用于其它的全氟烷基碘化物,得到相应全氟烷基取代芳烃

Scheme 6 Asymmetric trifluoromethylation of N-acyl oxazolidinones using CF_3I ^[24]

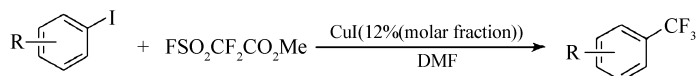
类化合物。

Scheme 7 Radical trifluoromethylation of boronic acids with CF_3I via Cu/Ru catalysis^[25]

综合上述反应可以看出, CF_3I 是个高效的三氟甲基自由基前体, 只用光照可引发反应而无需额外加入引发剂。 CF_3I 原料易得, 成本低廉, 但 CF_3I 本身是气体, 会给反应操作及其使用和贮存带来麻烦, 因此, 寻找其它的三氟甲基自由基前体的工作相应展开。

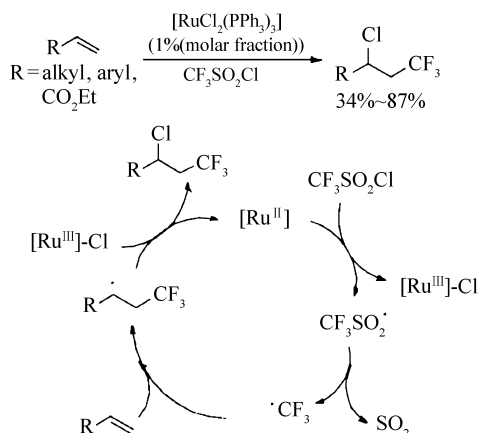
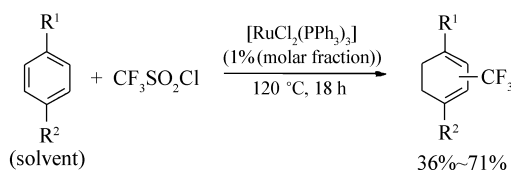
2 三氟甲烷磺酰类化合物

自 1989 年陈庆云等^[26]报道 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 在 CuI 催化下可对芳基碘化物实现三氟甲基化反应后 (Scheme 8), 三氟甲烷磺酸类化合物, 包括 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 等广泛用于三氟甲基自由基的前体, 合成了一系列含有三氟甲基的化合物^[3, 27-28]。

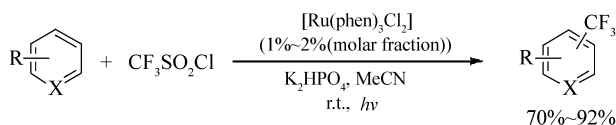
Scheme 8 Radical trifluoromethylation of arenes using $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ^[26]

2.1 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 作为三氟甲基自由基前体

1991 年, Kamigata 小组^[29]报道 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 可以替代 CF_3I 作为三氟甲基自由基的前体, 在 Ru 催化剂存在下, 可以与非活泼的烯烃高效的氯原子转移/三氟甲基自由基加成反应。在这类反应中, $[\text{Ru}^{\text{II}}]$ 催化剂首先与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 作用产生 $\text{CF}_3\text{SO}_2\cdot$, 同时生成 $[\text{Ru}^{\text{III}}]-\text{Cl}$ 配合物, $\text{CF}_3\text{SO}_2\cdot$ 在加热条件下游离出分子 SO_2 , 得到活性的 $\text{CF}_3\cdot$, 与底物烯烃加成, 生成自由基加成物后再与 $[\text{Ru}^{\text{III}}]-\text{Cl}$ 配合物发生氯原子转移反应, 得到产物的同时, 释放 $[\text{Ru}^{\text{II}}]$ 催化剂, 完成反应循环 (Scheme 9)。值得一提的是, 这类反应的底物并不限于富电子的烯烃, 从而大大拓展了底物的适用范围。同一时期, Kamigata 小组^[30-31]报道了 Ru 催化的简单芳烃与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 的自由基三氟甲基化反应, 在反应中, 简单芳烃既作为反应底物又是反应的溶剂, 三氟甲基单取代芳烃的产率可达 36% ~ 71% (Scheme 10)。

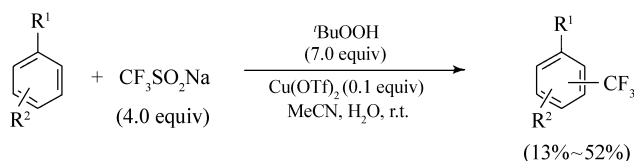
Scheme 9 Cl-atom transfer/radical addition of various alkenes with $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ [29]Scheme 10 Ru-catalyzed trifluoromethylation of arenes using $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ [30]

随后,MacMillan 小组 [32] 报道了 Ru 催化的杂环芳烃与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 的自由基三氟甲基化反应,生成三氟甲基单取代的杂环芳烃,收率可达 70% ~ 92%。与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 催化剂相比, $[\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2]$ 催化效率更高,反应在室温就可以达到很高的收率,对底物的适用性更广泛 (Scheme 11)。

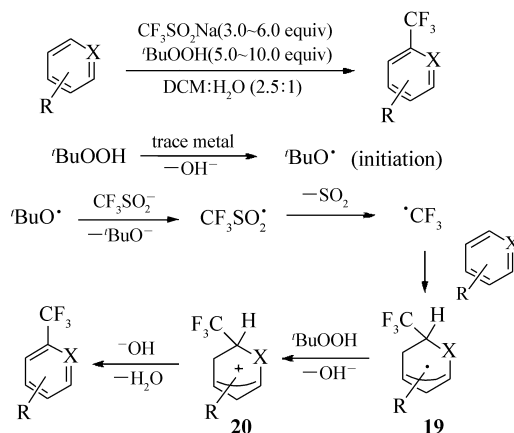
Scheme 11 Ru-catalyzed trifluoromethylation of heteroarenes using $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ [32]

2.2 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作为三氟甲基自由基前体

1991 年,Langlois 等 [33] 报道 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 在过量的氧化剂 $^t\text{BuOOH}$ 的存在下可以形成活性的 $\text{CF}_3\cdot$, 该自由基在铜的催化下可以对富电子苯的衍生物进行自由基的三氟甲基化反应,生成相应的三氟甲基取代芳烃类化合物 (Scheme 12)。虽然反应的收率不高,但这个反应是首次使用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作为三氟甲基自由基前体,与之前的气体 CF_3I 和液体 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 相比,因 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 是固体,更方便存放和使用,因而对自由基三氟甲基化反应的发展具有重要意义。在此基础上,发展了一系列由 $^t\text{BuOOH}$ 引发 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 产生 $\text{CF}_3\cdot$ 的自由基三氟甲基化反应。作为三氟甲基自由基的前体, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}/^t\text{BuOOH}$ 体系被命名为 Langlois 试剂。

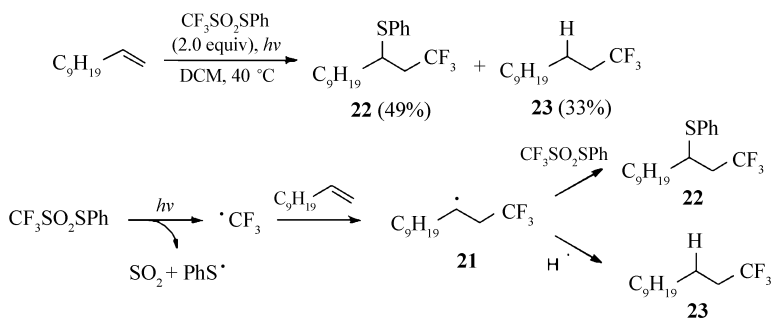
Scheme 12 Cu-catalyzed radical trifluoromethylation of arenes using $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}/^t\text{BuOOH}$ [33]

2011 年,Baran 小组 [34] 不使用金属催化剂进行了 Langlois 试剂对杂环芳烃的自由基三氟甲基化反应。过氧叔丁醇与体系中痕量的金属作用形成叔丁氧自由基 ($^t\text{BuO}\cdot$),与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作用释放活性的 $\text{CF}_3\cdot$ 。后者与底物加成得到自由基中间体 **19** 后再被过量的过氧叔丁醇氧化,生成阳离子中间体 **20**,脱水得到产物 (Scheme 13)。该反应过程不需要金属参与,可大大降低反应成本,而且底物的适用范围广泛,反应条件温和。

Scheme 13 Radical trifluoromethylation of heteroarenes with Langlois reagent^[34]

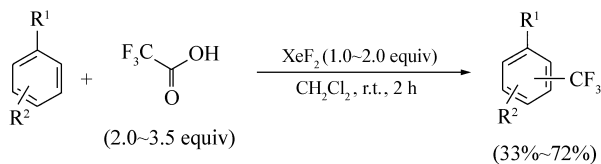
2.3 CF₃SO₂SPh 作为三氟甲基自由基前体

2000 年, Langlois 小组^[35]报道了 CF₃SO₂SPh 作为三氟甲基自由基的前体, 光照引发烯烃的硫代三氟甲基化反应, 得到硫代的三氟甲基化产物同时还得到氢化的三氟甲基化产物 (Scheme 14)。CF₃SO₂SPh 作为新的三氟甲基自由基前体, 在光照引发下, 得到活性的三氟甲基自由基, 与烯烃加成, 得到自由基加成物 **21**, 与 CF₃SO₂SPh 结合, 或者直接发生氢转移, 分别得到硫代的三氟甲基产物 **22** 和氢化的三氟甲基产物 **23**。通过该反应, 可以同时分离得到 2 种三氟甲基取代的烷烃。

Scheme 14 Radical trifluoromethylation of alkenes with CF₃SO₂SPh as the CF₃ radical precursor^[35]

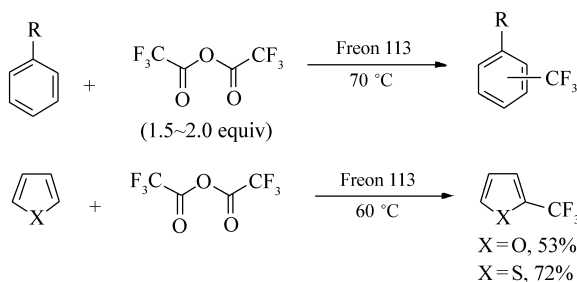
3 三氟乙酸以及三氟乙酸衍生物作为三氟甲基自由基的前体

1988 年, Matsuo 小组^[36]报道了用三氟乙酸作为三氟甲基自由基前体的三氟甲基化反应。在氧化剂 XeF₂ 存在下, 该前体可以生成活性的三氟甲基自由基。它与单取代的, 二取代的或者三取代的芳烃发生自由基三氟甲基化反应, 可以获得中等以上的收率的产物 (Scheme 15)。

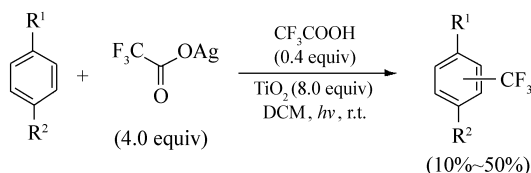
Scheme 15 Radical trifluoromethylation of arenes with CF₃COOH as CF₃ radical resource^[36]

1990 年, Kamigata 小组^[37]报道用三氟乙酸酐作为三氟甲基自由基前体, 在加热的 Freon-113 介质中, 对芳烃的自由基三氟甲基化反应, 可得到相应的三氟甲基取代芳烃。该反应条件也适用于杂环芳烃化合物的三氟甲基化, 可以得到中等以上的收率 (Scheme 16)。

1993 年, Mallouk 小组^[38]使用三氟乙酸银为三氟甲基自由基的前体, 在光照条件和二氧化钛存在下, 进行了芳烃的自由基三氟甲基化反应, 得到三氟甲基取代芳烃。在该过程中, 粉末二氧化钛经光照激发, 与 CF₃COOAg 作用形成 CF₃COO•, 并脱除 CO₂ 分子, 产生活性 CF₃•, 与底物芳烃加成得到

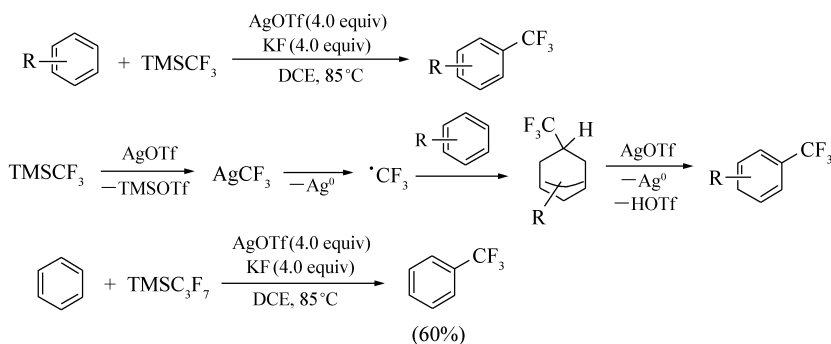
Scheme 16 Radical trifluoromethylation of arenes/heteroarenes with $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ^[37]

产物(Scheme 17)。

Scheme 17 Radical trifluoromethylation of arenes with CF_3COOAg as CF_3 radical resource^[38]

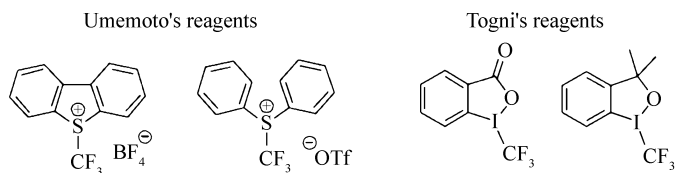
4 TMSCF₃作为三氟甲基自由基的前体

TMSCF_3 (三氟甲基三甲基硅) 是常用的亲核型三氟甲基试剂, 广泛用于各种亲核三氟甲基化反应^[39]。笔者研究组^[40-41]也做了相关的工作, 使用手性季铵盐和卡宾铜络合物协同催化, 完成了 TMSCF_3 对醛的不对称亲核加成, 获得了文献中最高催化活性和对映选择性。近几年随着对自由基三氟甲基化反应的深入研究, 对于三氟甲基试剂的性质和用途也有了更新的认识。2011 年, Sanford 小组^[42]使用 TMSCF_3 作为三氟甲基自由基的前体, 进行银参与的简单芳烃的自由基三氟甲基化反应, 得到三氟甲基单取代芳烃。反应中, TMSCF_3 首先与 AgOTf 原位生成活性的 AgCF_3 中间体, 并通过单电子还原游离出单质银, 而生成三氟甲基自由基, 首次利用活性 AgCF_3 中间体实现了自由基三氟甲基化反应(Scheme 18)。该反应体系也适用于以全氟烷基硅试剂(TMSC_3F_7)为三氟烷基前体的反应, 与苯反应生成单全氟烷基取代苯, 收率可达 60%。

Scheme 18 Radical trifluoromethylation of arenes with TMSCF_3 as CF_3 radical resource^[42]

5 亲电性三氟甲基试剂作为三氟甲基自由基的前体

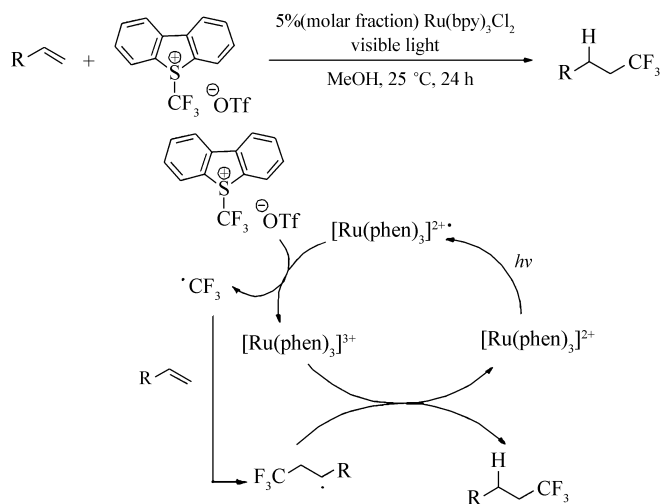
亲电型三氟甲基试剂, 最常用的有 Umemoto 试剂和 Togni 试剂(Scheme 19), 大多作为亲电的三氟甲基来源, 比如 2011 年, Xiao 课题组^[43]用 Umemoto 试剂对芳基烯烃进行了氧化自由基三氟甲基化反应, 得到 $\beta\text{-CF}_3$ 芳基酮类化合物。特别是在 2013 年, 由过渡金属铜、钌等单电子还原亲电型三氟甲基试剂, 然后发生原子转移自由基加成(ATRA, Atom Transfer Radical Addition), 是该类自由基反应的研究热点。



Scheme 19 Structures of electrophilic trifluoromethylating reagents

5.1 钌催化的三氟甲基自由基反应

Gouverneur 小组^[44]用亲电的 Umemoto 试剂作为三氟甲基自由基的前体,在光催化剂存在下,进行非活化烯烃的氢化自由基三氟甲基化反应。首次报道由钌催化剂单电子还原亲电型 Umemoto 试剂产生三氟甲基自由基 $\text{CF}_3\cdot$,与底物烯烃加成,形成的自由基加成物被氧化态的光催化剂氧化,在溶剂甲醇中发生氢转移,得到氢化三氟甲基加成产物(Scheme 20)。同年,该小组^[45]还报道了钌催化的烯丙基硅烷与 Togni 试剂的自由基三氟甲基化反应,得到脱硅基的烯丙基三氟甲基产物。在反应中,钌催化剂与 Togni 试剂通过单电子还原,产生三氟甲基自由基,与底物加成得到 β -三氟甲基自由基,氧化态的钌催化剂氧化其得到 β -三氟甲基阳离子,最后与甲醇发生脱硅基反应,得到烯丙基三氟甲基产物,同时生成还原型钌催化剂,完成催化循环(Scheme 21)。

Scheme 20 Radical hydrotrifluoromethylation of unactivated alkenes with Umemoto's reagent^[44]

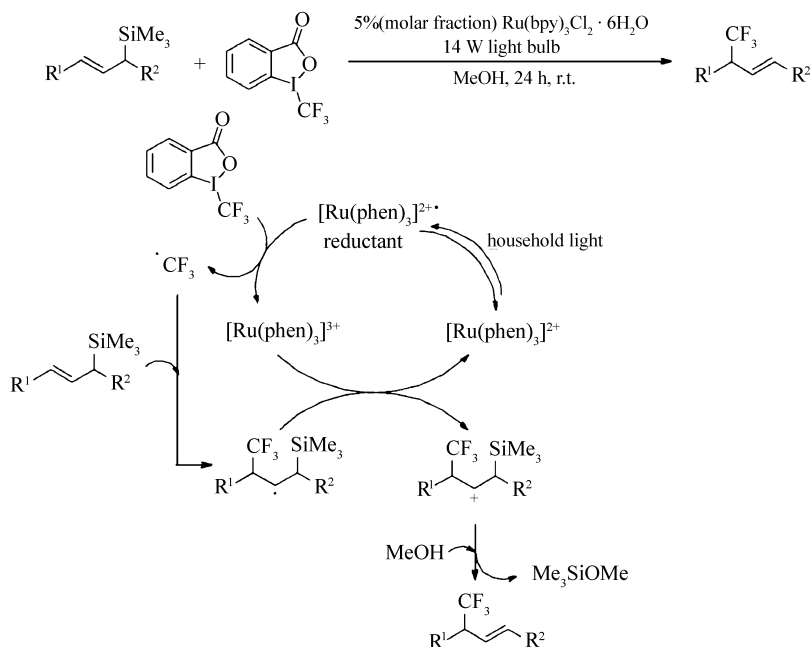
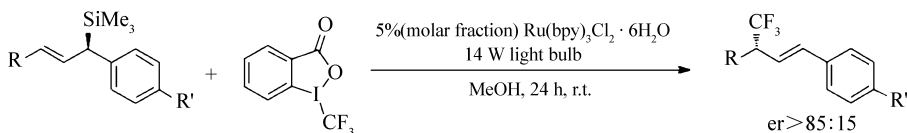
在这个基础上,作者还尝试了使用手性的烯丙基硅烷底物($\text{er} > 97:3$)与 Togni 试剂反应,可以得到高对映选择性的烯丙基三氟甲基化产物($\text{er} > 85:15$)(Scheme 22)。

Zhu 小组^[46]报道了可见光引发,钌催化的 *N*-芳基丙烯酰胺与 Togni 试剂的自由基三氟甲基化反应,得到含有三氟甲基的氢化吡啶-2-酮,且结构上在含有一个季碳中心,是药物分子中重要的结构片段。反应过程中,光引发使钌到达激发态,与 Togni 试剂发生单电子还原,生成的三氟甲基自由基与底物加成得到稳定的自由基加成物 **24**,进一步发生分子间的自由基 C—H 官能化,得到自由基中间体 **25**,氧化态的钌通过单电子转移将其氧化为阳离子中间体 **26**,脱质子得到产物同时生成还原态的钌催化剂,完成反应循环(Scheme 23)。

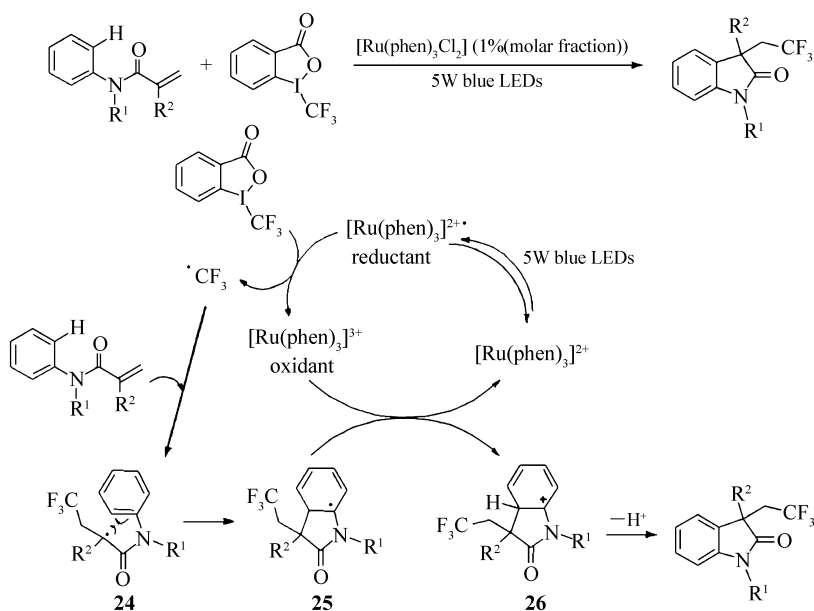
Koike 小组^[47]报道了在乙腈作为 *N*-亲核试剂的存在下,钌催化的烯烃与 Umemoto 试剂的氨基三氟甲基化反应,反应中三氟甲基自由基与烯烃加成后,氧化态的钌通过单电子转移将其氧化为 α -三氟甲基阳离子中间体,再与亲核试剂乙腈发生类似 Ritter 氨基化反应,生成 β -三氟甲基胺类化合物,并将其方法成功地应用于天然产物和药物的合成中(Scheme 24)。

5.2 铜催化的三氟甲基自由基反应

北京大学王剑波课题组^[48]报道 CuI 催化的 Togni 试剂对醌类化合物的 C—H 三氟甲基化反应,是一种新型高效的获得含有三氟甲基醌类化合物的方法。反应使用成本低廉易获得的 CuI 催化,与亲电型

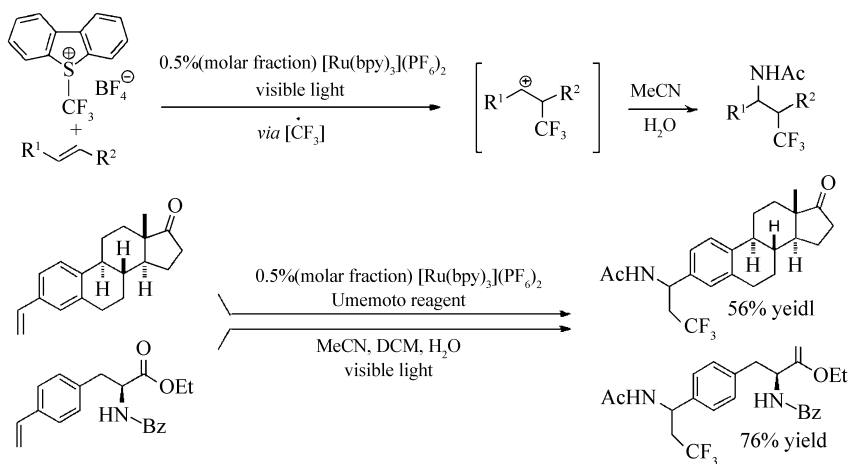
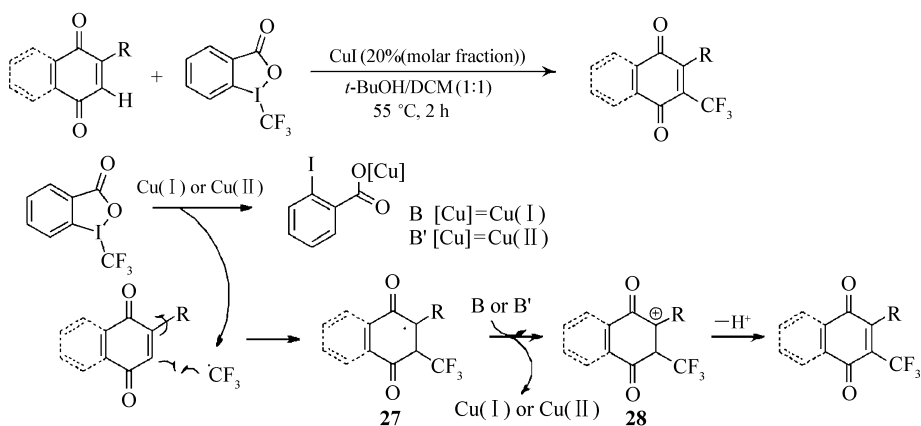
Scheme 21 Radical trifluoromethylation of allylsilanes with Togni's reagent^[45]

Scheme 22 Radical trifluoromethylation of enantioenriched allylsilanes with Togni's reagent

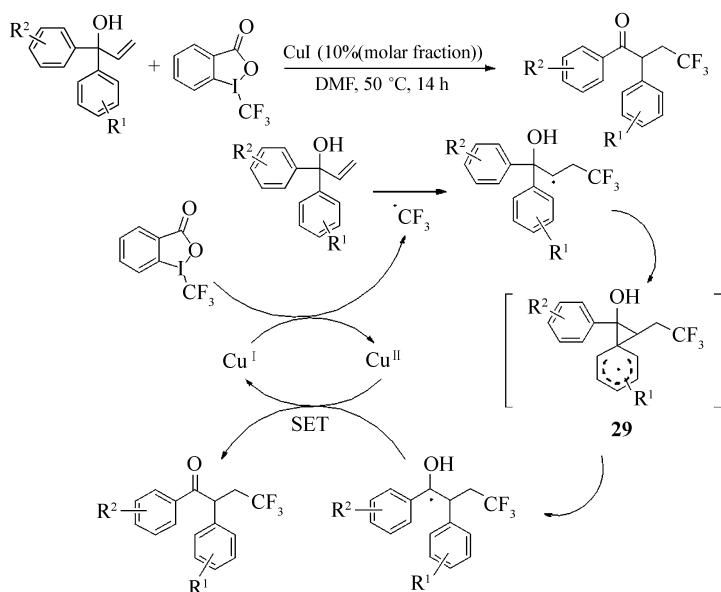
Scheme 23 Radical trifluoromethylation of *N*-aryl acrylamides with Togni's reagent^[46]

的 Togni 试剂通过单电子转移,生成三氟甲基自由基,与底物醌加成,得到的自由基中间体 **27** 发生单电子氧化,得到阳离子中间体 **28**,脱质子得到产物 (Scheme 25)。该方法是在非常温和的反应条件下成功地完成了对缺电子 π 体系的 C-CF₃ 键的构建。

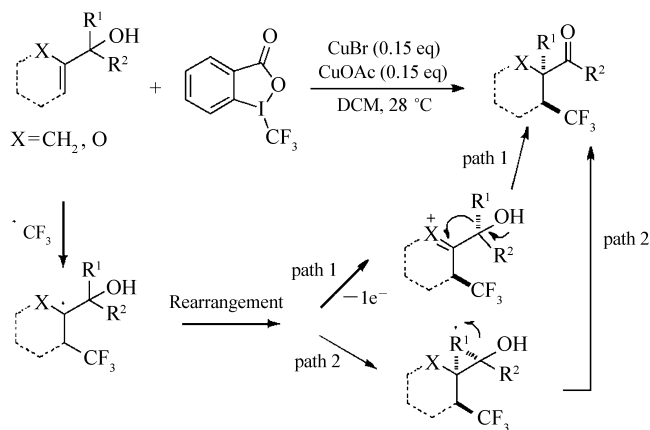
Wu 小组^[49]报道了铜催化的 α,α -二芳基烯丙基醇与 Togni 试剂的自由基三氟甲基加成/1,2-芳基迁移反应,得到 β -三氟甲基- α -芳基酮类化合物,并通过 DFT 计算得出 1,2-芳基迁移是通过自由基中间

Scheme 24 Radical aminotrifluoromethylation of terminal alkenes and application^[47]Scheme 25 Copper-catalyzed direct C-H trifluoromethylation of quinones with Togni's reagent^[48]

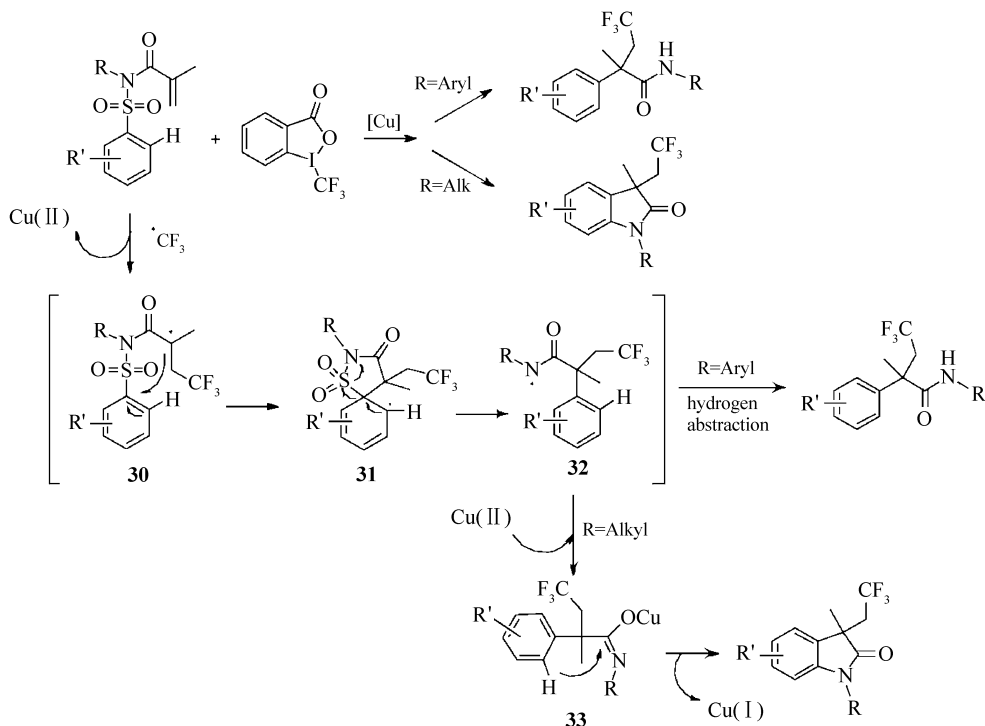
体 **29** 完成的, 重排后通过单电子氧化得到产物 (Scheme 26)。

Scheme 26 Cu-catalyzed trifluoromethylation radical 1,2-aryl migration in α, α -diaryl allylic alcohols^[49]

Tu 小组^[50]报道了铜催化的烯丙基醇与 Togni 试剂的自由基三氟甲基加成/半频哪醇重排串联反应, 是同时构建含有季碳中心和 $\text{C}_{sp^3}\text{-CF}_3$ 键的新型有效的方法 (Scheme 27)。

Scheme 27 Cu-Catalyzed trifluoromethylation/semipinacol rearrangement reaction^[50]

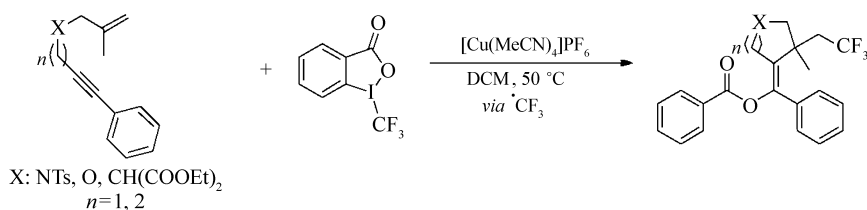
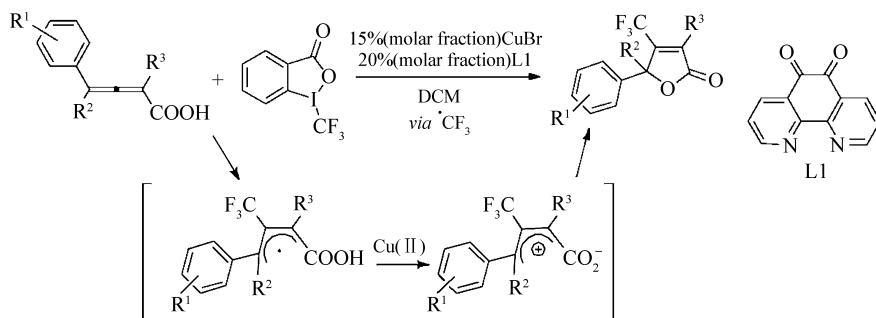
Nevado 小组^[51]报道了铜催化共轭的对甲苯磺酰胺与 Togni 试剂的自由基三氟甲基加成/芳基迁移/脱磺化/新的 C_{sp^2} —N 键形成的串联反应。研究发现,在底物酰胺的 N 上取代基不同,得到的产物不同,当 N 上是烷基取代时,得到的是氢化的吲哚-2-酮;当 N 上是芳基取代时,得到的是开环的酰胺结构。通过大量的实验对反应机理验证表明,首先,铜与 Togni 试剂发生单电子还原,得到三氟甲基自由基,与底物加成得到中间体 **30**,进一步发生分子内环化,亲核进攻磺酰基取代的芳环上的碳,形成芳基自由基中间体 **31**,快速的脱去一分子 SO_2 ,得到酰胺氮自由基中间体 **32**,当 N 上是芳基取代时,会快速发生质子化得到 α -芳基- β -三氟甲基取代的酰胺;当 N 上是供电子的烷基取代时,更容易被 $Cu(II)$ 氧化为烯醇亚铜中间体 **33**,继续发生分子内环化得到氢化吲哚-2-酮 (Scheme 28)。

Scheme 28 Cu-catalyzed aryltrifluoromethylation of conjugated tosyl amides^[51]

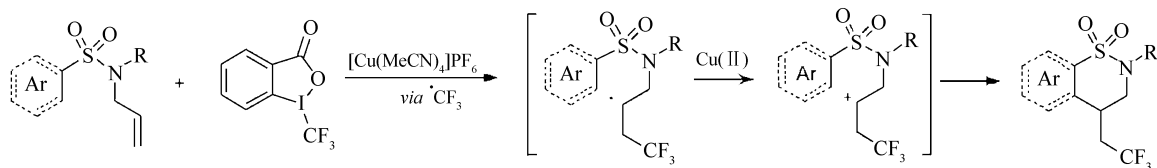
Liang 小组^[52]报道了铜催化烯炔与 Togni 试剂的自由基三氟甲基加成环化反应,高区域选择性的制备了三氟甲基化的碳环化合物和杂环化合物 (Scheme 29)。

Ma 课题组^[53]报道了铜催化 2,3-联烯酸的环化烷氧三氟甲基化反应,通过金属铜的单电子氧化还原,分子内环化得到一系列三氟甲基化的丁烯酸内酯类化合物 (Scheme 30)。

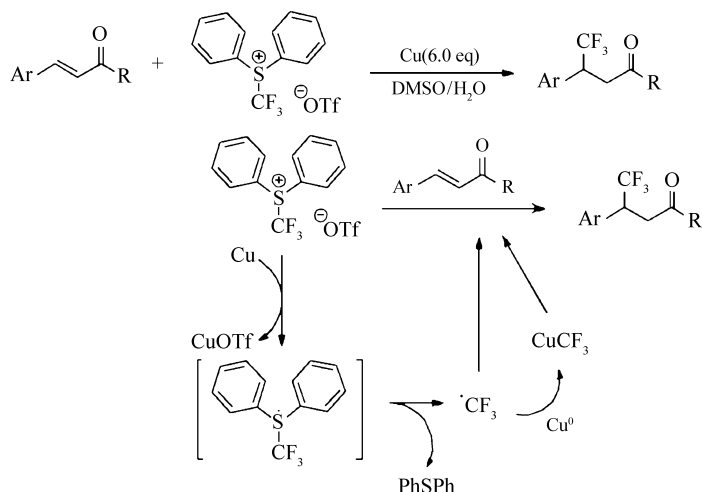
Shi 课题组^[54]报道了铜催化 *N*-烯丙基苯磺酰胺类化合物与 Togni 试剂的自由基三氟甲基加成/环

Scheme 29 Cu-catalyzed trifluoromethylation-cyclization of enynes with Togni's reagent^[52]Scheme 30 Copper-catalyzed cyclic oxytrifluoromethylation of 2,3-allenoic acids with Togni's reagent^[53]

化反应,得到了一系列 1,2-苯并噻嗪二氧化物类化合物,是药物结构中重要的结构片段。反应通过三氟甲基自由基与烯丙基双键加成,得到的自由基中间体再进行分子内 C—H 自由基官能化,关环得到苯并噻嗪类产物 (Scheme 31)。

Scheme 31 Copper-catalyzed trifluoromethylation and cyclization with Togni's reagent^[54]

Shibata 小组^[55]报道了铜粉催化的查尔酮及其衍生物与 Umemoto 试剂的 1,4-共轭加成反应,是首次报道通过一步反应直接得到 β -三氟甲基酮类化合物的方法。该反应虽然收率不是很理想,但是首次成功解决了与不饱和酮反应的区域选择性问题,对三氟甲基化反应的发展具有非常重要的意义,也是三氟甲基对于不饱和羰基化合物反应的重大突破。反应机理通过初步的实验验证^[55],认为反应过程产生了活性的三氟甲基自由基,且当反应体系中加入自由基抑制剂时,反应不能发生,因此推测可能是通过

Scheme 32 Copper-mediated conjugate trifluoromethylation of α,β -unsaturated ketones^[55]

三氟甲基自由基与双键的反应,而由于体系中并没有监测到三氟甲基自由与双键碳的选择性加成,那么推测反应过程中的活性中间体应为三氟甲基铜的配合物,进而选择性的与底物发生1,4-加成反应(Scheme 32)。

6 结论与展望

综上所述,多种亲核性三氟甲基试剂以及亲电性三氟甲基试剂均可作为前体,通过光照或催化剂引发,产生三氟甲基自由基,进而发生一系列的自由基三氟甲基化反应,合成了多种含有三氟甲基的化合物。但是,由于自由基反应本身选择性差,反应条件苛刻以及反应机理复杂,使得三氟甲基化反应的难度较大,增加三氟甲基自由基的稳定性及扩大对底物结构的普适性将是今后研究的课题。因此,开发新的三氟甲基试剂,发展更高效的催化剂仍是自由基三氟甲基化反应面临的挑战。此外,发展成本低廉,反应条件温和的不对称三氟甲基化反应来合成一系列含三氟甲基类手性药物分子,为发现手性含氟药物提供便捷的合成方法,也是有机氟化学研究的重要课题。

参 考 文 献

- [1] Müller K, Faeh C, Diederich F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition[J]. *Science*, 2007, 317: 1881-1886.
- [2] Purser S, Moore P R, Gouverneur V, et al. Fluorine in Medicinal Chemistry[J]. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 320-330.
- [3] QING Fengling. Recent Advances of Trifluoromethylation[J]. *Chinese J Org Chem*, 2012, 32: 815-824 (in Chinese). 卿凤翎. 从三氟甲基化反应的近年进展看有机氟化学的发展趋势[J]. 有机化学, 2012, 32: 815-824.
- [4] Michael B S, Jerry M. Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms[M]. 4th Edition. NY 10013, USA: Springer Science + Business Media, LLC, 2008. Chapter 11, 982.
- [5] Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry[M]. Wiley-VCH, 2004.
- [6] Studer A. A "Renaissance" in Radical Trifluoromethylation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 8950-8958.
- [7] WANG Xi, ZHANG Yan, WANG Jianbo. Recent Development of Trifluoromethylation through Trifluoromethyl Radical[J]. *Sci Sin Chim*, 2012, 42: 1417-1427 (in Chinese). 王兮, 张艳, 王剑波. 经由三氟甲基自由基的三氟甲基化反应研究进展[J]. 中国科学: 化学, 2012, 42: 1417-1427.
- [8] Haszeldine R N. Reactions of Fluorocarbon Radicals: I. The Reaction of Iodotrifluoromethane with Ethylene and Tetrafluoroethylene[J]. *J Chem Soc*, 1949: 2856-2861.
- [9] Maruoka K, Sano H, Yamamoto H, et al. Organoaluminum-Induced Addition of Polyhalomethane to Olefins[J]. *Chem Lett*, 1985, 14: 1689-1692.
- [10] Miura K, Taniguchi M, Utimoto K, et al. Triethylborane Induced Perfluoroalkylation of Silyl Enol Ethers or Germyl Enol Ethers with Perfluoroalkyl Iodides[J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 6391-6394.
- [11] Yajima T, Nagano H, Saito C. Radical-mediated Hydroxytrifluoromethylation of α, β -Unsaturated Esters[J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 7027-7029.
- [12] Itoh Y, Mikami K. Facile Radical Trifluoromethylation of Lithium Enolates[J]. *Org Lett*, 2005, 7: 4883-4885.
- [13] Itoh Y, Mikami K. Radical Trifluoromethylation of Ketone Li Enolates[J]. *Tetrahedron*, 2006, 62: 7199-7203.
- [14] Wang Z, Lu X. Selective Ene-yne Coupling-Functionalization: A New Strategy in Constructing Heterocycles[J]. *Tetrahedron*, 1995, 51: 2639-2658.
- [15] Petrik V, Cahard D. Radical Trifluoromethylation of Ammonium Enolates[J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 3327-3330.
- [16] Mikami K, Tomita Y, Itoh Y, et al. Radical Trifluoromethylation of Ketone Silyl Enol Ethers by Activation with Dialkylzinc[J]. *Org Lett*, 2006, 8: 4671-4673.
- [17] Tomita Y, Itoh Y, Mikami K. Dialkylzinc-accelerated α -Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by Late-Transition-Metal Complexes[J]. *Chem Lett*, 2008, 37: 1080-1081.
- [18] Ohtsuka Y, Uraguchi D, Yamakawa T, et al. Syntheses of 2-(Trifluoromethyl)-1,3-Dicarbonyl Compounds Through Direct Trifluoromethylation with CF_3I and Their Application to Fluorinated Pyrazoles Syntheses[J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 2636-2649.
- [19] Kino T, Nagase Y, Yamamoto K, et al. Trifluoromethylation of Various Aromatic Compounds by CF_3I in the Presence of $\text{Fe}(\text{II})$ Compound, H_2O_2 and Dimethylsulfoxide[J]. *J Fluorine Chem*, 2010, 131: 98-105.
- [20] Nagib D A, Scott M E, MacMillan D W C. Enantioselective α -Trifluoromethylation of Aldehydes via Photoredox Organocatalysis[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 10875-10877.
- [21] Fuchikami T, Ojima I. Transition-metal Complex Catalyzed Polyfluoroalkylation: I. Facile Addition of Polyfluoroalkyl Halides to Carbon-carbon Multiple Bonds[J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25: 303-306.

- [22] Ishihara T, Kuroboshi M, Okada Y. New Efficient Palladium-Catalyzed Perfluoroalkylation of Carbon-Carbon Multiple Bonds with F-Alkyl Iodides. An Expedient Route to F-alkylated Alkyl and Alkenyl Iodides[J]. *Chem Lett*, 1986, **15**:1895-1896.
- [23] von Werner K. Reactions of Perfluoroalkyl Iodides with C-C-Multiple Bonds Induced by Transition Metal Centers[J]. *J Fluorine Chem*, 1985, **28**:229-233.
- [24] Herrmann A T, Smith L L, Zakarian A. A Simple Method for Asymmetric Trifluoromethylation of *N*-Acyl Oxazolidinones via Ru-Catalyzed Radical Addition to Zirconium Enolates[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**:6976-6979.
- [25] Ye Y, Sanford M S. Merging Visible-Light Photocatalysis and Transition-Metal Catalysis in the Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Boronic Acids with CF_3I [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**:9034-9037.
- [26] Chen Q Y. Trifluoromethylation of Organic Halides with Difluorocarbene Precursors[J]. *J Fluorine Chem*, 1995, **72**:241-246.
- [27] Roy S, Gregg B T, Roy S, *et al.* Trifluoromethylation of Aryl and Heteroaryl Halides[J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**:2161-2195.
- [28] Tomashenko O A, Grushin V V. Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes[J]. *Chem Rev*, 2011, **111**:4475-4521.
- [29] Kamigata N, Fukushima T, Sawada H, *et al.* Novel Perfluoroalkylation of Alkenes with Perfluoroalkanesulfonyl Chlorides Catalyzed by a Ruthenium(II) Complex[J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1991:627-633.
- [30] Kamigata N, Fukushima T, Yoshida M, *et al.* Reactions of Perfluoroalkanesulfonyl Chlorides with Aromatic Compounds Catalyzed by a Ruthenium(II) Complex[J]. *Chem Lett*, 1990:649-650.
- [31] Kamigata N, Ohtsuka T, Shimizu T, *et al.* Direct Perfluoroalkylation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds with Perfluoroalkanesulfonyl Chlorides Catalyzed by a Ruthenium(II) Phosphine Complex[J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1994:1339-1346.
- [32] Nagib D A, MacMillan D W C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis[J]. *Nature*, 2011, **480**:224-228.
- [33] Langlois B R, Laurent E, Roidot N. Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Sodium Trifluoromethanesulfinate under Oxidative Conditions[J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, **32**:7525-7528.
- [34] Ji Y, Brueckl T, Baran P S, *et al.* Innate C-H Trifluoromethylation of Heterocycles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**:14411-14415.
- [35] Billard T, Roques N, Langlois B R. Synthetic Uses of Thioesters of Trifluoromethylated Acids. Part 2: Reactions with Alkenes[J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**:3069-3072.
- [36] Tanabe Y, Matsuo N, Ohno N. Direct Perfluoroalkylation including Trifluoromethylation of Aromatics with Perfluoro Carboxylic Acids Mediated by Xenon Difluoride[J]. *J Org Chem*, 1988, **53**:4582-4585.
- [37] Sawada H, Nakayama M, Kamigata N, *et al.* Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Bis(trifluoroacetyl) Peroxide [J]. *J Fluorine Chem*, 1990, **46**:423-431.
- [38] Lai C, Mallouk T E. A New Approach to the Photochemical Trifluoromethylation of Aromatic Compounds[J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1993:1359-1361.
- [39] Prakash G K S, Yudin A K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents[J]. *Chem Rev*, 1997, **97**:757-786.
- [40] Wu S, Zeng W, Chen F X, *et al.* Asymmetric Trifluoromethylation of Aromatic Aldehydes by Cooperative Catalysis with (IPr)CuF and Quinidine-Derived Quaternary Ammonium Salt[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, **10**:9334-9337.
- [41] Wu S, Guo J, Chen F X, *et al.* The Enantioselective Trifluoromethylation of Aromatic Aldehydes by Quaternary Ammonium Bromide and (IPr)CuF at Low Catalyst Loading[J]. *J Fluorine Chem*, 2013, **148**:19-29.
- [42] Ye Y, Lee S H, Sanford M S. Silver-Mediated Trifluoromethylation of Arenes Using TMSCF_3 [J]. *Org Lett*, 2011, **13**:5464-5467.
- [43] Zhang C P, Wang Z L, Xiao J C, *et al.* Generation of the CF_3 Radical from Trifluoromethylsulfonium Triflate and Its Trifluoromethylation of Styrenes[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**:6632-6634.
- [44] Mizuta S, Verhoog S, Gouverneur V, *et al.* Catalytic Hydrotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**:2505-2508.
- [45] Mizuta S, Engle K M, Gouverneur V, *et al.* Trifluoromethylation of Allylsilanes under Photoredox Catalysis[J]. *Org Chem*, 2013, **15**:1250-1253.
- [46] Xu P, Xie J, Zhu C, *et al.* Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of *N*-Aryl Acrylamides: A Convenient and Effective Method to Synthesize CF_3 -Containing Oxindoles Bearing a Quaternary Carbon Center[J]. *Chem Eur J*, 2013, **19**:14039-14042.
- [47] Yasu Y, Koike T, Akita M. Intermolecular Aminotrifluoromethylation of Alkenes by Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis[J]. *Org Lett*, 2013, **15**:2136-2139.
- [48] Wang X, Zhang Y, Wang J B, *et al.* Copper-Catalyzed Direct C-H Trifluoromethylation of Quinones[J]. *Org Lett*, 2013, **15**:3730-3733.

- [49] Liu X, Li P F, Wu X X, *et al.* Copper-Catalyzed Trifluoromethylation-Initiated Radical 1,2-Aryl Migration in α,α -Diaryl Allylic Alcohols[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**:6962-6966.
- [50] Chen Z M, Tu Y Q, Zhang F M, *et al.* Copper-Catalyzed Tandem Trifluoromethylation/Semipinacol Rearrangement of Allylic Alcohols[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**:9781-9785.
- [51] Kong W Q, Casimiro M, Nevado C, *et al.* Copper-Catalyzed One-Pot Trifluoromethylation/Aryl Migration/Desulfonylation and C(sp^2)—N Bond Formation of Conjugated Tosyl Amides[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**:14480-14483.
- [52] Gao P, Liu X Y, Liang Y M, *et al.* Copper-Catalyzed Trifluoromethylation Cyclization of Enynes; Highly Regioselective Construction of Trifluoromethylated Carbocycles and Heterocycles[J]. *Chem Eur J*, 2013, **19**:14420-14424.
- [53] Yu Q, Ma S M. Copper-Catalyzed Cyclic Oxytrifluoromethylation of 2,3-Allenic Acids to Trifluoromethylated Butenolides [J]. *Chem Eur J*, 2013, **19**:13304-13308.
- [54] Dong X, Sang R, Shi M, *et al.* Copper-Catalyzed Trifluoromethylation and Cyclization of Aromatic-Sulfonyl-Group-Tethered Alkenes for the Construction of 1,2-Benzothiazinane Dioxide Type Compounds[J]. *Chem Eur J*, 2013, **19**:16910-16915.
- [55] Okusu S, Sugita Y, Shibata N, *et al.* Regioselective 1,4-Trifluoromethylation of α,β -Unsaturated Ketones *via* a S-(trifluoromethyl)diphenylsulfonium Salts/copper System[J]. *Beilstein J Org Chem*, 2013, **9**:2189-2193.

Recent Advances in Radical Trifluoromethylation Reactions

ZENG Wei, CHEN Fuxue*

(School of Chemical Engineering & the Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract In recent years, research on trifluoromethylation reactions have been developed rapidly. Since the special chemical and physical properties of the trifluoromethyl group, it plays an increasingly important role in the fields of medicine, pesticides and materials. As the result, a new recognition of radical trifluoromethylation has been achieved along with the development of organofluorine chemistry. This article delivered an overview of the recent progress of radical trifluoromethylation from the perspective of various radical trifluoromethylative precursors as well as reaction mechanisms.

Keywords free radical reactions, trifluoromethylation, photoredox catalysis, trifluoromethyl reagent, single electron transfer

Received 2013-07-25; Revised 2013-09-29; Accepted 2013-12-27

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21172018)

Corresponding author: CHEN Fuxue, professor; Tel/Fax: 010-68918296; E-mail: fuxue.chen@bit.edu.cn; Research interests: asymmetric and energetic materials synthesis