



经由三氟甲基自由基的三氟甲基化反应研究进展

王兮, 张艳, 王剑波*

生物有机与分子工程教育部重点实验室; 北京分子科学国家实验室; 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

*通讯作者, E-mail: Wangjb@pku.edu.cn

收稿日期: 2012-04-30; 接受日期: 2012-05-21; 网络版发表日期: 2012-08-07

doi: 10.1360/032012-266

摘要 含有三氟甲基的有机分子在功能材料、农业化学品、制药等领域具有广泛应用, 发展三氟甲基化的新方法是有机化学中的热点. 通过产生三氟甲基自由基形成碳碳键是三氟甲基化的重要策略. 本文依据三氟甲基自由基产生的不同方式, 分 3 部分介绍三氟甲基自由基经由的碳碳键形成反应.

关键词

三氟甲基
自由基
碳碳键形成
有机合成

1 引言

含有三氟甲基的有机化合物被广泛应用于功能材料、农业化学品、制药等行业^[1, 2]. 三氟甲基具有强吸电子诱导效应, 含有稳定的碳氟键, 将其引入到有机分子中将显著地改变分子的酸性、偶极矩、亲脂性及代谢稳定性. 图 1 列出了一些含有三氟甲基的药物和农药分子的结构. 然而三氟甲基在自然界中并不存在, 这使发展新的引入三氟甲基的方法变得十分重要^[3].

通过电子顺磁共振(ESR)、红外(IR)、微波(MW)和分子轨道理论计算等研究表明, 甲基自由基($\cdot\text{CH}_3$)的结构为平面正三角形. 而电子顺磁共振(ESR)对一氟甲基自由基($\cdot\text{CFH}_2$)、二氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_2\text{H}$)和三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)的研究表明, 自由基的构型会依次递变, 越来越偏离平面结构, 成为三角锥形^[4]. 红外光谱(IR)的研究也验证了这一点. 这种结构是由于两种原因造成的: 一, 碳的单电子占据 p 轨道与氟的孤对电子占据轨道之间有排斥作用, 从平面正三角形变成三角锥形可以缓解这种排斥作用; 二, 三角锥形结构中, 碳氟键的 σ^* 反键轨道与碳的 p 轨道之间的相互作用增加了高电负性氟原子上的电子云密度. 当氟甲基自由基构型处于三角锥形时, 这种 p- σ^* 轨道

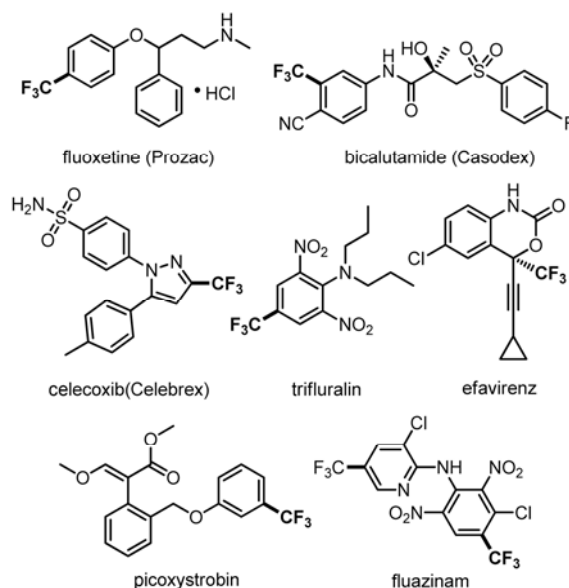


图 1 含有三氟甲基的药物和农药分子

相互作用得到加强(图 2). 当甲基自由基上的氢逐渐被氟取代分别形成一氟甲基自由基($\cdot\text{CFH}_2$)、二氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_2\text{H}$)和三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 这两个因素得到越明显体现, 自由基的结构也就成三角锥形且偏离平面三角形越远^[5].

三氟甲基自由基的终止过程, 可以是三氟甲基

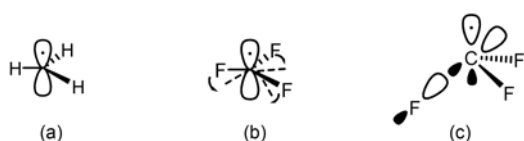
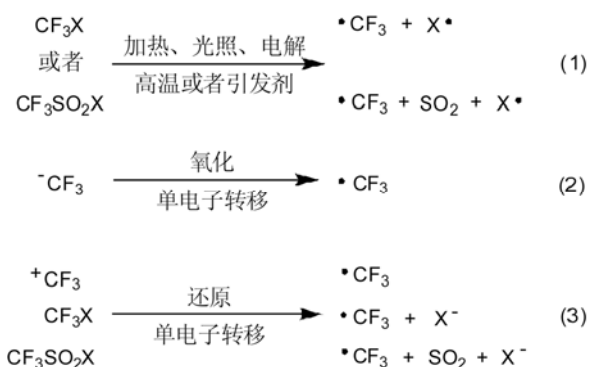


图 2 (a) 甲基自由基的平面正三角形结构; (b, c) 从平面三角形到三角锥形可以减少电子电子排斥以及加强 $p-\sigma^*$ 轨道相互作用增加稳定性

自由基通过二聚或者发生碳氟键断裂的自由基转移. 但这两种情况都需要比较高的活化能. 三氟甲基自由基和甲基自由基相比, 外围被高电负性的氟原子包裹而形成一定的屏蔽, 另一方面碳氟键的键能比较高, 这些因素影响了它的二聚和自由基转移降解, 因此三氟甲基自由基在动力学上具有稳定性^[6].

值得注意的是, 新的三氟甲基化反应的发现和发展是建立在三氟甲基化试剂研究的基础上的. 根据其反应机理和三氟甲基化试剂的性质可将其分为亲核三氟甲基化试剂、亲电三氟甲基化试剂和自由基三氟甲基化试剂. 因此对应有亲核三氟甲基化反应、亲电三氟甲基化反应和自由基三氟甲基化反应^[3b]. 本文将介绍三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)参与的碳碳键形成反应.

三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)的产生, 理论上可以分为 3 种类型: (1)三氟甲基化试剂在光照、电解、高温或者引发剂存在等条件下均裂产生三氟甲基自由基; (2)氧化三氟甲基试剂产生三氟甲基自由基; (3)还原三氟甲基试剂产生三氟甲基自由基.

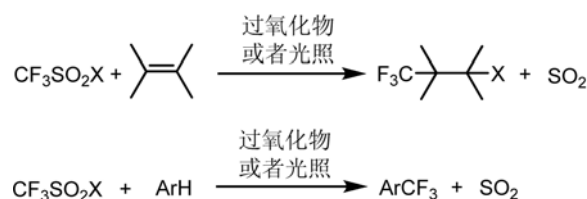


2 三氟甲基自由基参与的碳碳键形成反应

2.1 三氟甲基化试剂均裂产生三氟甲基自由基

20 世纪 60 年代的一些美国专利^[7]及 Germain 等在 1984 年报道了全氟烷基磺酰卤($\text{R}_f\text{SO}_2\text{X}$)和三氟甲

磺酰卤($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{X}$)在光照、高温或者引发剂等存在下, 均裂产生全氟烷基($\text{R}_f\cdot$)、三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)、卤自由基($\text{X}\cdot$), 且同时释放出二氧化硫(SO_2), 与烯烃、炔烃、芳烃进行自由基加成反应^[8].



2006 年, Troyanov 等报道了富勒烯 C_{60} 的三氟甲基化反应. 富勒烯 C_{60} 与三氟碘甲烷(CF_3I)在 440°C 封管反应 2 d, 以 84% 的产率得到 $\text{C}_{60}(\text{CF}_3)_{12}$ 、少量进一步三氟甲基化的副产物 $\text{C}_{60}(\text{CF}_3)_{12+n}$ 以及碘单质(I_2). 产物 $\text{C}_{60}(\text{CF}_3)_{12}$ 在大部分有机溶剂中不溶, 但溶于丙酮, 通过洗涤很容易纯化得到八面体橙色晶体, 通过 X 射线单晶衍射分析确认了其结构(图 3). 三氟甲基碳与富勒烯 C_{60} 上六元碳环的其中 2 个碳形成碳 sp^3 键, 这 2 个碳在六元环中分别处于间位或对位. 该反应实现了富勒烯 C_{60} 的三氟甲基化修饰, 改变了富勒烯 C_{60} 的电性和溶解性, 在材料领域具有潜在应用价值^[9].

2.2 氧化三氟甲基试剂产生三氟甲基自由基

1991 年, 法国科学家 Langlois 等^[10]实现了富电子芳烃的三氟甲基化. 使用三氟亚磺酸钠($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, 后被称为 Langlois 试剂)作为三氟甲基源, 过量的过氧叔丁醇($t\text{-BuOOH}$)为氧化剂, 反应在室温下进行, 条件温和, 底物为苯胺、苯酚或苯甲醚一类的富电子芳烃(图 4). 作者认为反应机理如下: 三氟甲基化试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)被过氧叔丁醇($t\text{-BuOOH}$)氧化生成自由基($\text{CF}_3\text{SO}_2\cdot$), 进一步分解脱去二氧化硫(SO_2)得到三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 亲电的三氟甲基自由基与富电

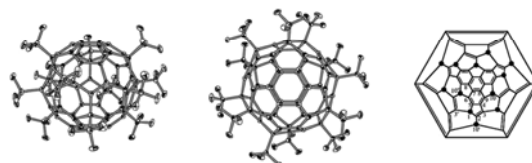
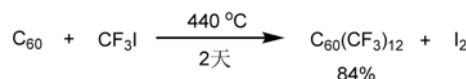


图 3 C_{60} 的三氟甲基化

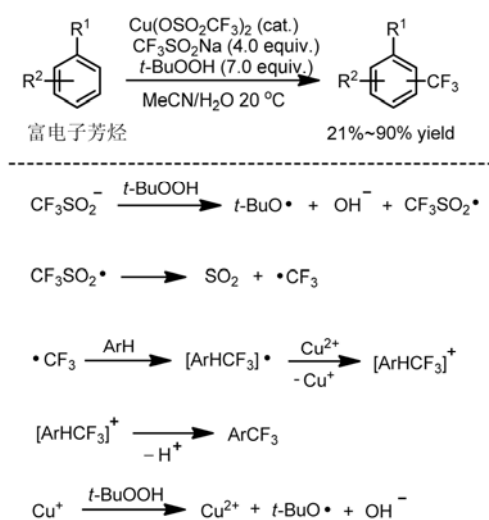
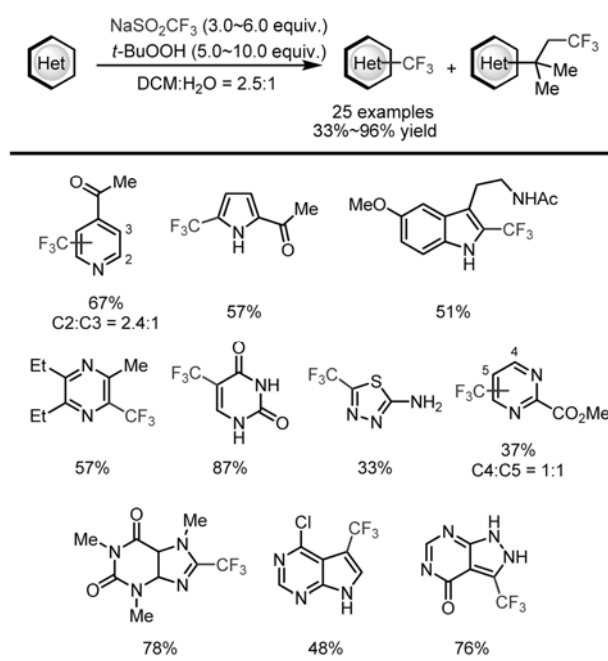


图 4 富电子芳环的三氟甲基化

子芳烃(ArH)反应得到三氟甲基加成的自由基中间体([ArHCF₃·]), 它在二价铜催化剂(Cu²⁺)的作用下被氧化成碳正离子中间体([ArHCF₃]⁺), 失去质子(H⁺)后得到最终产物(ArCF₃). 被还原所形成的亚铜离子(Cu⁺)在过氧叔丁醇(*t*-BuOOH)的作用下氧化再生二价铜催化剂(Cu²⁺).

2011 年, Baran 等^[1]实现了杂环碳氢键的直接三氟甲基化。使用 Langlois 试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)作为三氟甲基源, 过量的过氧叔丁醇($t\text{-BuOOH}$)为氧化剂, 反应在室温下进行, 条件温和, 官能团耐受性好, 底物包括吡啶、呋喃、吡咯、吡嗪、噻吩、咖啡因等杂环。反应即使放大至克级, 也能以较高的产率进行, 充分说明了该方法的应用价值(图 5)。作者对反应机理进行了推测: 过氧叔丁醇($t\text{-BuOOH}$)在微量金属存在下分解产生叔丁氧自由基($t\text{-BuO}\cdot$), 进一步将 Langlois 试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)氧化得到相应的三氟甲基亚磺酸自由基($\text{CF}_3\text{SO}_2\cdot$), 接着脱去二氧化硫(SO_2)得到三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 亲电的三氟甲基自由基与杂芳烃反应得到三氟甲基加成的自由基中间体($[\text{ArHCF}_3]\cdot$), 最后再一次经过过氧叔丁醇($t\text{-BuOOH}$)的氧化, 得到最后的产物 ArCF_3 。

2011 年, Sanford 等^[12]报道了一价银促进的苯和富电子芳烃的三氟甲基化反应(图 6). 可能的反应机理为: 三氟甲磺酸银(AgOTf)与氟化钾(KF)及三甲基三氟甲基硅烷(TMSCF_3)原位产生三氟甲基银物种(AgCF_3)^[13], 该物种自身发生氧化还原, 生成三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)同时析出银单质 $\text{Ag}(0)$, 亲电的三氟



可能的机理

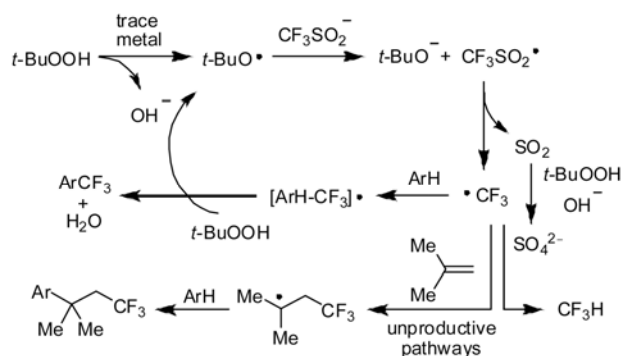
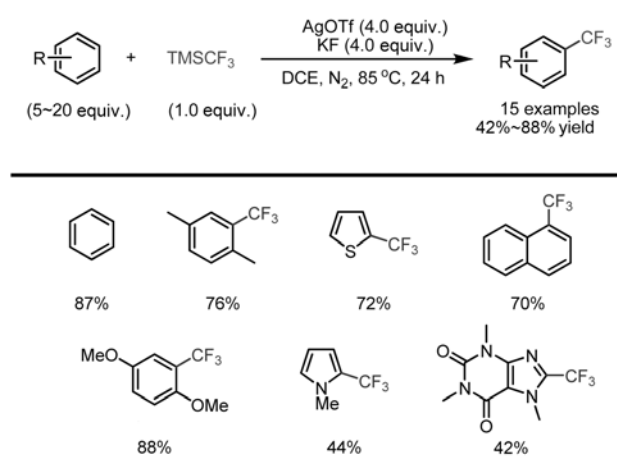


图 5 芳香杂环 C-H 键的三氟甲基化

甲基自由基和芳烃(ArH)发生自由基加成后得到([ArHCF₃][•]), 该中间体继续被一价银(Ag⁺)氧化和失去质子(H⁺), 得到最终产物(ArCF₃)。然而, 通过一系列的机理探索实验, 作者并不完全认同这一自由基机理。以苯为底物的标准反应产率为 87%。如果反应在光照下进行, 产率下降为 75%。若在标准反应中加入自由基引发剂偶氮二异丁腈 AIBN, 产率也有所下降: 20%的 AIBN 对应的产率为 77%, 1.0 当量的 AIBN 对应产率是 57%。加入 1.0 当量的单电子转移抑制剂硝基苯(PhNO₂), 对反应几乎没有影响, 但是加入 1.0 当量的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO), 则抑制了该反应, 产率降低到 7%。选择



可能的机理

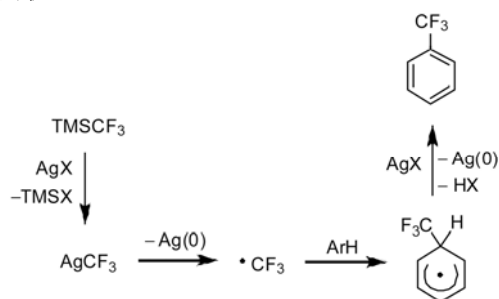


图6 Ag(I)促进的芳环和杂环的三氟甲基化

苯甲醚作为底物, 该银促进的三氟甲基化反应与其他芳烃和杂环的碳氢键直接三氟甲基化反应(如铁促进的芳烃的三氟甲基化)在区域选择性上有一定差异。基于以上考虑, 作者排除了经过了三氟甲基自由基的反应途径, 然而反应机理仍然不明确。需要指出的是用不同的三氟甲基自由基产生方法实现芳烃的三氟甲基化在产率和选择性上本来就会有差异^[14]。

2.3 还原三氟甲基试剂产生三氟甲基自由基

三氟碘甲烷(CF_3I)和碘甲烷(CH_3I)相比存在很大差异。例如碘甲烷(CH_3I)作为亲电试剂和亲核的醇盐(ROM)反应, 可以得到甲基醚(ROCH_3)。但三氟碘甲烷(CF_3I)并不会和醇盐(ROM)反应得到三氟甲基醚(ROCF_3)。三氟碘甲烷可以接受一个电子, 形成阴离子自由基, 然后分解产生三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)和碘离子(I^-)。这是因为三氟碘甲烷既是一个很好的电子受体, 同时它又带有一个很好的离去基团碘离子(I^-)。类似的情况也适用于三氟甲基磺酰卤($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{X}$): 它若其得到电子, 将会脱去二氧化硫(SO_2)和卤离子(X^-)

产生三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)。当然, 全氟烷基卤化物($\text{R}_\text{F}\text{X}$)和全氟烷基磺酰卤($\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{X}$)也会发生类似的过程^[15a]。值得一提的是, 黄维垣等^[15b, 16]发展了通过亚磺化脱卤产生全氟烷基自由基($\text{R}_\text{F}\cdot$)的重要方法。在温和的反应条件下, 全氟烷基卤化物被含硫还原剂(如 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)所还原, 与烯烃或者炔烃反应高效地生成加成产物。

1987年, Wakselman 等^[17]报道了锌(Zn)和二氧化硫(SO_2)存在下, 用三氟甲基溴甲烷(CF_3Br)作为三氟甲基源, 苯胺类衍生物的三氟甲基化反应(图7)。作者认为反应机理为: 首先 Zn 作为还原剂将二氧化硫(SO_2)还原产生阴离子自由基中间体($\text{SO}_2^{\cdot-}$), 该中间体将三氟溴甲烷(CF_3Br)还原得到阴离子自由基($\text{CF}_3\text{Br}^{\cdot-}$), 进一步分解得到三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)和溴离子(Br^-)。三氟甲基自由基与底物苯胺反应得到最终产物。

1990年, Yoshida 等^[18]报道了以三氟乙酰基过氧化物($(\text{CF}_3\text{COO})_2$)作为三氟甲基源, 富电子芳烃的三氟甲基化反应(图8)。作者认为反应机理并不是通过

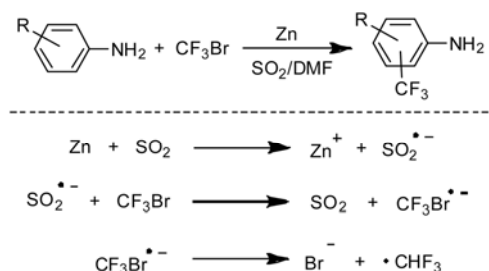
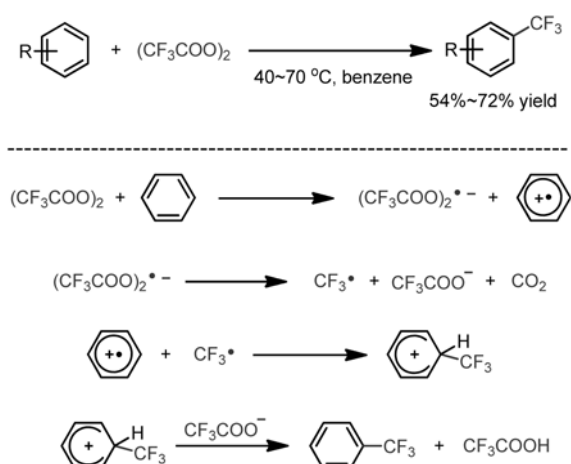


图7 苯胺衍生物的三氟甲基化

图8 $(\text{CF}_3\text{COO})_2$ 为三氟甲基源的三氟甲基化

三氟乙酰基过氧化物的均裂脱羧产生 2 个当量的三氟甲基自由基. 而是三氟乙酰基过氧化物与富电子芳烃(ArH)之间发生单电子转移(SET), 得到 1 个电子形成阴离子自由基中间体((CF₃COO)₂^{•-}), 该中间体分解释放出二氧化碳(CO₂), 生成三氟乙酸根离子(CF₃COO⁻)和三氟甲基自由基(•CF₃), 而富电子芳烃则失去 1 个电子形成自由基正离子中间体(ArH^{•+}). 亲电的三氟甲基自由基与该自由基正离子中间体反应得到碳正离子(ArHCF₃⁺), 在三氟乙酸根离子(CF₃COO⁻)的作用下攫取质子(H⁺)得到最终产物(ArCF₃).

2010 年, Yamakawa 等^[19]发展了酸性条件, 过氧化氢(H₂O₂)存在下, 以三氟碘甲烷(CF₃I)为三氟甲基源, 二价铁促进的富电子芳烃和富电子杂环三氟甲基化反应(图 9). 该反应适用于苯和富电子芳烃、吡啶、噻啶、哒嗪、呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、噻唑、2-氨基-1,3,4-噻重氮、1,2,4-三唑等. 作者认为其反应机理为: 二价铁(FeSO₄)将过氧化氢(H₂O₂)还原产生自由基(•OH), DMSO 将自由基(•OH)捕获, 产生甲基自由基(•CH₃), 甲基自由基(•CH₃)再与三氟碘甲烷(CF₃I)反应得到三氟甲基自由基(•CF₃).

2011 年, 肖吉昌等^[20]报道了利用铜粉(Cu)还原亲电三氟甲基试剂(Yagupolskii-Umemoto 试剂), 产生三氟甲基自由基(•CF₃), 再被单质铜(Cu)还原, 形成亲核的三氟甲基铜物种(CuCF₃), 最后和碘苯(Ar¹I)或者芳基硼酸(Ar²B(OH)₂)反应, 实现了三氟甲基化(图 10). 2011 年, 他们^[21]进一步报道了基于同样的原理, 用雕白粉(NaHSO₂•CH₂O)或者保险粉(Na₂S₂O₄)还原亲电三氟甲基试剂(Yagupolskii-Umemoto 试剂), 同样是经历单电子转移的过程产生三氟甲基自由基(•CF₃), 然后与末端芳基烯烃发生自由基加成, 生成苄基自由基中间体, 最后在空气中氧化, 得到羰基三氟甲基化的产物(图 11).

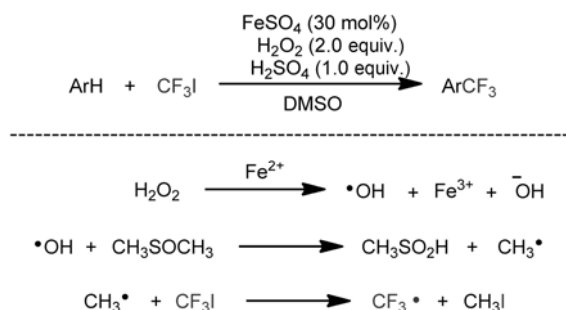


图 9 FeSO₂ 催化的三氟甲基化

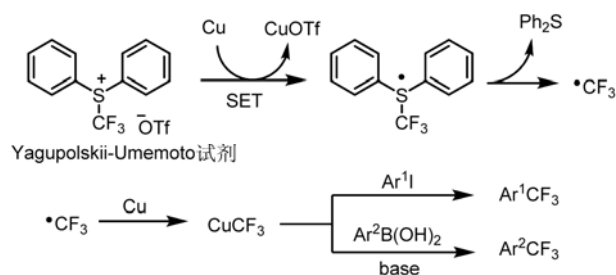


图 10 芳基硼酸和芳基碘化物的三氟甲基化

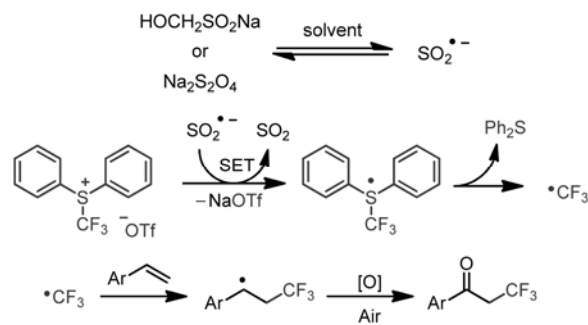


图 11 末端芳基烯烃的羰基三氟甲基化

过渡金属催化的三氟甲基化反应在近年得到较大发展, 在这类反应中产生三氟甲基自由基是关键步骤. 催化量的过渡金属作为还原剂, 还原亲电三氟甲基试剂(•CF₃)或三氟甲基卤代烷(CF₃X), 或三氟甲基磺酰卤(CF₃SO₂X), 1 个电子被还原, 形成三氟甲基自由基(•CF₃).

2009 年, MacMillan 等^[22]报道了基于光致氧化还原的过渡金属铱催化剂 Ir(ppy)₂(dtb-bpy)PF₆ 和手性有机小分子催化剂咪唑烷酮共催化下, 以三氟碘甲烷(CF₃I)作为三氟甲基源, 脂肪醛类化合物α位的不对称三氟甲基化反应(图 12). 底物普适, 反应条件温和, 并且官能团耐受性非常好, 产率 62%~86%, ee 值达 90%~99%. 该反应机理包括两个催化循环, 即有机小分子催化循环和光致氧化还原催化循环(图 13). 光致氧化还原催化循环: 在可见光的照射下, 铱催化剂 Ir(ppy)₂(dtb-bpy)⁺ 接受 1 个光子形成激发态 *Ir(ppy)₂(dtb-bpy)⁺, 该物种处于氧化态, 与三氟甲基加成形成的胺自由基中间体之间发生单电子氧化还原, 从中得到 1 个电子, 生成还原态 Ir(ppy)₂(dtb-bpy). 该低价态富电子的铱催化剂还原态具有较强的还原性, 参与和三氟甲基碘甲烷(CF₃I)之间的单电子转移, 失去 1 个电子再生催化剂 Ir(ppy)₂(dtb-bpy)⁺; 而三氟碘甲烷(CF₃I)则得到 1 个电子形成

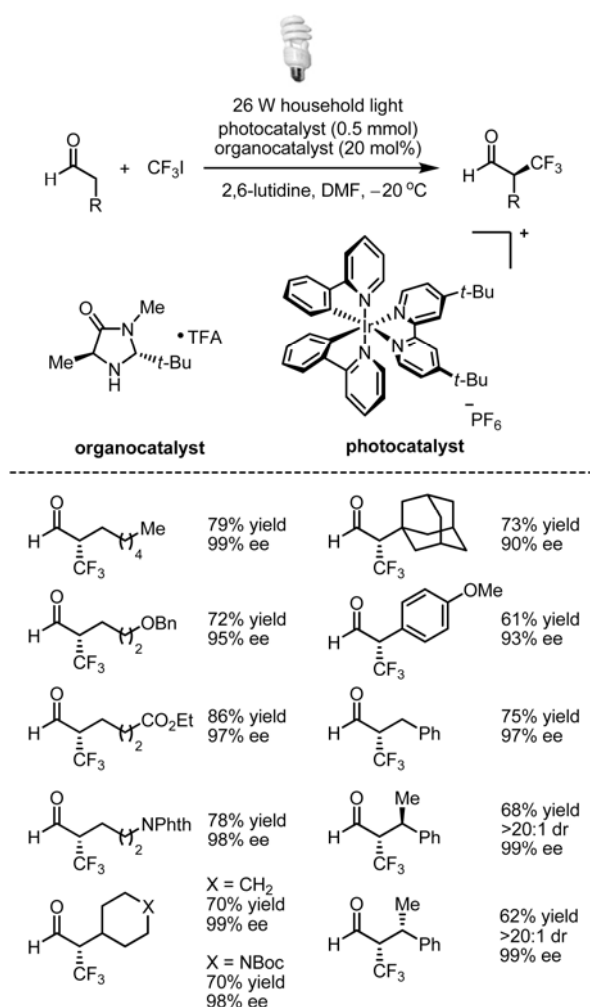


图 12 可见光驱动三氟甲基化

三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)。有机小分子催化循环: 有机小分子手性催化剂咪唑烷酮和底物脂肪醛反应得到手性烯胺, 由于叔丁基和甲基的位阻作用使得烯胺 Re 面被堵住而三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)只能从烯胺 Si 面进攻, 得到三氟甲基 β 位的自由基中间体, 该中间体被激发氧化态的催化剂 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})^+$ 氧化, 失去 1 个电子形成亚胺正离子中间体, 亚胺正离子中间体进一步分解再生有机小分子手性催化剂咪唑烷酮和得到高对映选择性的 α 位三氟甲基化的最终产物。

2012 年, Zakarian 等^[23]报道了钌催化下, 三氟甲基自由基和烯醇酯的反应, 实现了手性 *N*-酰基咪唑烷酮羰基 α 位的不对称三氟甲基化(图 14)。作者推测的反应机理如下: 首先, 三氟甲基碘甲烷(CF_3I)被二

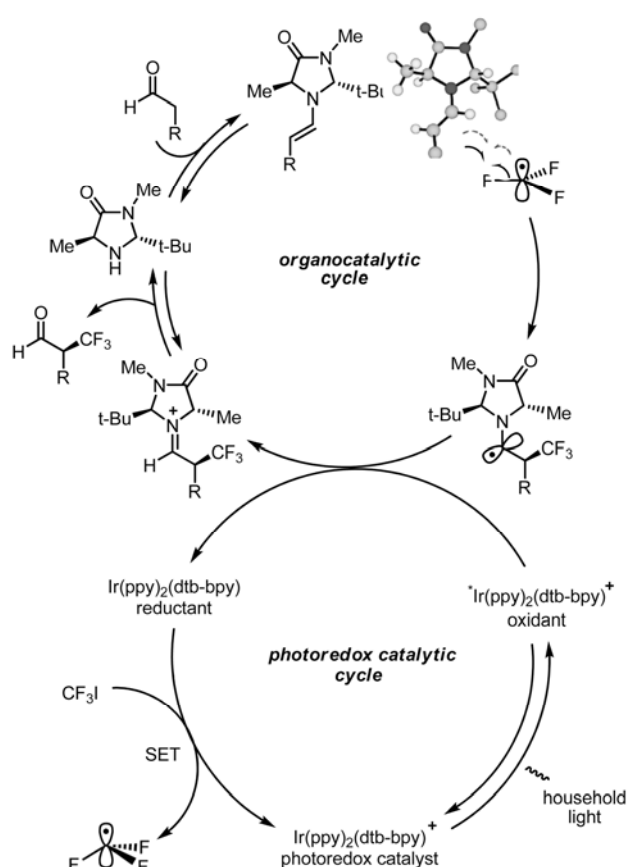


图 13 双催化循环反应机理: 光驱动氧化还原/有机小分子催化

价钌催化剂还原, 得到 1 个电子, 形成三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 而钌催化剂被氧化, 失去 1 个电子, 形成三价钌物种。从底物 *N*-酰基咪唑烷酮出发, 在 Lewis 酸四氯化锆(ZrCl_4)与 2 个羰基配位的作用下, 以及在碱三乙胺(Et_3N)的作用下攫取质子所形成烯醇酯中间体, 和三氟甲基自由基在手性咪唑烷酮助剂的影响下发生立体专一性反应形成含有三氟甲基的自由基中间体, 其共振式被处于氧化态的三价钌催化剂所氧化, 最后得到 *N*-酰基咪唑烷酮羰基 α 位的不对称三氟甲基化的产物。该反应使用廉价的三氟甲基碘甲烷(CF_3I)作为三氟甲基源, 条件温和, 官能团耐受性好, 产率 48%~79%, 非对映选择性 6.4:1~98:2。通过手性助剂实现了羰基 α 位的不对称三氟甲基化反应。

2011 年, Buchwald 等^[24]报道了一取代末端烯烃, 在催化剂 $[\text{MeCN}_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ 和亲电三氟甲基化试剂(Togni 试剂)存在下的室温烯丙位的三氟甲基化反应

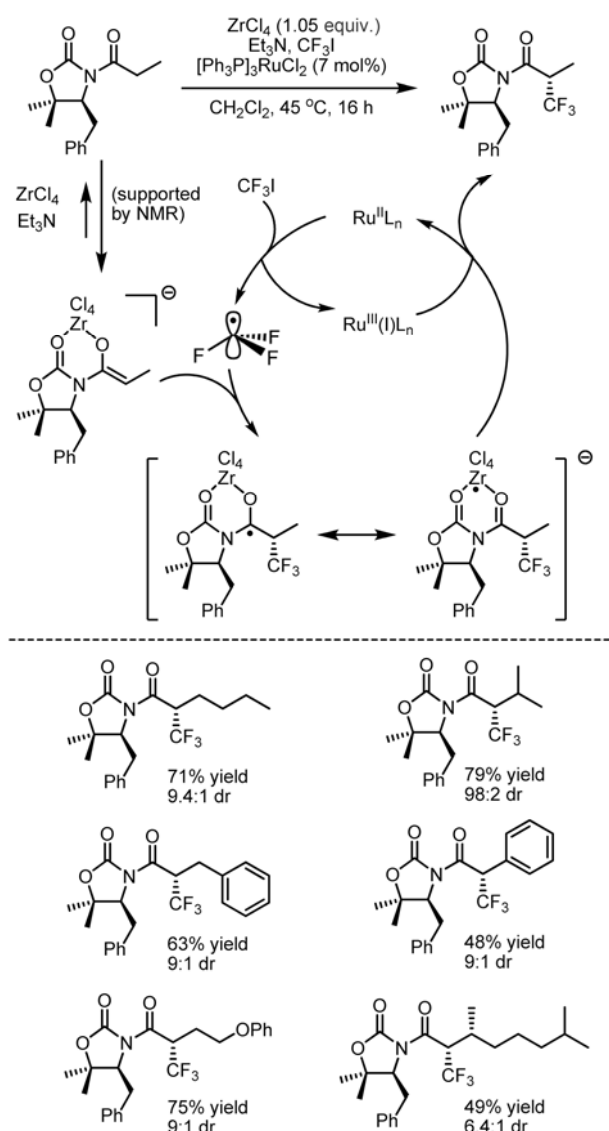


图 14 手性辅基控制的不对称三氟甲基化

(图 15). 通过环丙烷开环实验验证烯丙基自由基的存在, 发现以 56% 的产率得到了环丙烷保留的产物, 说明反应中并没有产生烯丙基自由基. 为了证明反应是否可能以通过双键均裂的原子转移自由基加成途径进行作者进行了以下实验. 以二烯丙基丙二酸二乙酯为底物的五元环开环实验, 10% 的核磁产率得到 5-exo-trig 关环双三氟甲基化的产物以及 9% 的核磁产率得到 5-exo-trig 环化后消除形成环外双键烯烃的三氟甲基化的产物. 这些实验结果都不能证明反应以双键均裂的原子转移自由基加成途径进行. 作者提出, 有可能在三氟甲基的 β 位形成了碳铜键, 再发生

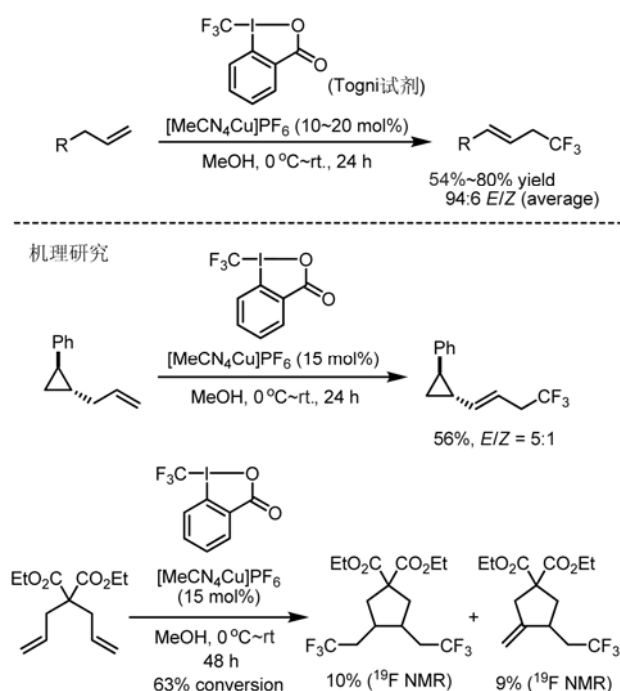


图 15 Buchwald 等报道 Cu(I) 催化的端烯三氟甲基化

β 氢消除得到烯丙位三氟甲基化的产物(图 16). 但是在这里有两个问题: 一是 β 氢消除的区域选择性的得到烯丙位三氟甲基化的产物而不是烯基三氟甲基产物了. 二是 $\text{R}[\text{Cu}]^n$ 物种 β 氢消除一般比较困难, 而质子解却相对容易, 特别是在质子溶剂甲醇中. 详细的机理研究还需要进一步的实验来证明.

刘磊等^[25]同时报道了一价铜催化下, 使用亲电三氟甲基试剂(Yagupolskii-Umemoto 试剂), 同样也实现了末端烯烃的烯丙位直接三氟甲基化(图 17). 由于作者通过计算化学对机理研究提出了经历三氟甲基三价铜中间体的机理, 而没有涉及到三氟甲基自由基机理, 在这里不详细介绍.

同年, 我们^[26]报道了一价铜催化下, 亲电三氟甲基化试剂(Togni 试剂)参与的, 一取代末端烯烃、二取代末端烯烃以及环烯烃的三氟甲基化反应, 合成了烯丙基三氟甲基衍生物. 该反应使用非常廉

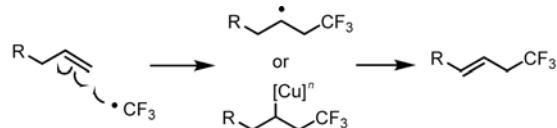


图 16 可能的反应机理

价的氯化亚铜(CuCl)为催化剂, 反应条件温和, 官能团耐受性好(图 18). 通过在标准反应条件加入与亲电三氟甲基化试剂等当量的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO), 反应几乎完全被抑制, 只能在 GC-MS 上观察到痕量产物. 通过 ^{19}F NMR 分析和 GC-MS 分析, 以 79% 的核磁产率得到了 TEMPO-CF_3 加和物, 说明反应经过了三氟甲基自由基的过程. 如果将等当量的 TEMPO、亲电三氟甲基试剂以及氯

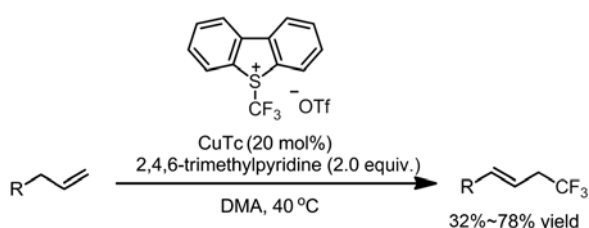


图 17 刘磊等报道的 Cu(I) 催化的端烯三氟甲基化

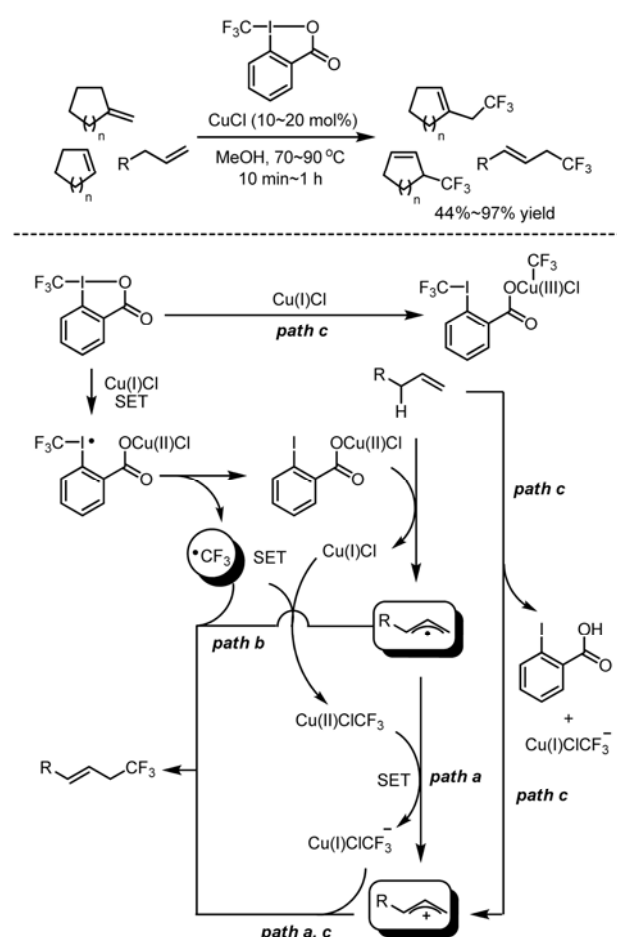


图 18 王剑波等报道的 Cu(I) 催化的端烯三氟甲基化

化亚铜混合, 在甲醇中 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min , 同样以 44% 的核磁产率得到 TEMPO-CF_3 . 说明氯化亚铜可以还原三价碘的亲电三氟甲基化试剂产生三氟甲基自由基. 从反应现象观察, 氯化亚铜溶解在体系是无色的, 当加入亲电三氟甲基化试剂(Togni 试剂), 立即变成二价铜特征蓝绿色, 也印证了这一点.

然而在该反应中并不能捕获到烯丙基自由基. 因此, 可能的反应机理有 3 种. 途径一, Togni 试剂中的碘处于高价态, 具有较强的氧化性, 被氯化亚铜(CuCl)还原, 得到二价铜自由基中间体, 进一步分解产生三氟甲基自由基; 邻碘苯甲酸氯化铜(II)物种的二价铜和底物烯烃反应, 将其氧化得到烯丙基自由基, 烯丙基自由基和三氟甲基自由基之间结合得到最终产物(*path b*). 途径二, 三氟甲基自由基由于容易得到 1 个电子形成三氟甲基负离子, 因此也是具有一定氧化性, 在氯化亚铜和烯丙基自由基存在下, 经过两次单电子转移形成亲核的三氟甲基负离子和烯丙基正离子中间体, 最后得到最终产物(*path a*). 途径三, Togni 试剂直接将氯化亚铜氧化, 得到三价三氟甲基铜物种; 底物烯烃在三价铜物种作用下发生亲电碳氢键断裂, 直接氧化到烯丙基正离子中间体, 接受三氟甲基负离子的亲核进攻得到最终产物.

2012 年, Buchwald 等^[27]进一步报道二价铁催化下, Togni 试剂参与的烯基三氟硼酸钾盐的三氟甲基化反应, 合成了三氟甲基取代烯烃(图 19). 有意思的是, 无论是 *Z* 型还是 *E* 型的烯基三氟硼酸钾盐底物, 都可以实现该转化, 且以高选择性得到 *E* 型的三氟甲基烯烃产物. 因此作者排除了烯基硼试剂转金属, 过渡金属二氯化铁被强氧化性的亲电三氟甲基化试剂氧化到高价态, 再发生烯基与三氟甲基之间还原消除的机理(因为还原消除不会改变烯烃的顺反). 作者通过进一步机理验证实验发现, 使用路易斯酸 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 也可以实现该转化. 但是作者认为也不能排

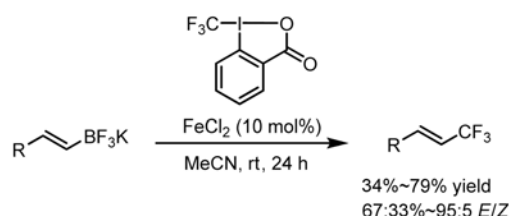


图 19 铁催化的烯基三氟硼酸钾盐的三氟甲基化

除自由基机理, 即亲电三氟甲基化试剂在二氯化铁(FeCl_2)作用下, 还原产生三氟甲基自由基, 然后发生双键均裂的原子转移自由基加成得到自由基中间体, 然后与发生 $\beta\text{-BF}_3\text{K}$ 消除得到最终 *E* 型的三氟甲基烯烃产物。

2011 年, MacMillan 等^[28]实现了钌催化下基于光致氧化还原的电中性和富电子芳烃、五元杂环、六元杂环的碳氢键直接三氟甲基化反应(图 20)。作者认为反应机理如下: 在可见光的照射下, 处于基态的催化剂 $\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$ 接受 1 个光子形成激发态 $^*\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$, 该物种处于还原态, 与三氟甲基化试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)之间发生氧化还原, 失去 1 个电子形成催化剂的氧化态 $\text{Ru}(\text{phen})_3^{3+}$; 三氟甲基化试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)得到 1 个电子形成阴离子自由基中间体, 进一步脱去二氧化硫(SO_2)和氯离子(Cl^-), 得到三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 然后对芳环进行自由基加成, 形成环己二烯自由基中间体; 该中间体被氧化态的三价钌 $\text{Ru}(\text{phen})_3^{3+}$ 所氧化得到环己二烯碳正离子, 失去质子得到最终产物。而氧化态的三价钌 $\text{Ru}(\text{phen})_3^{3+}$ 则失去 1 个电子, 再生

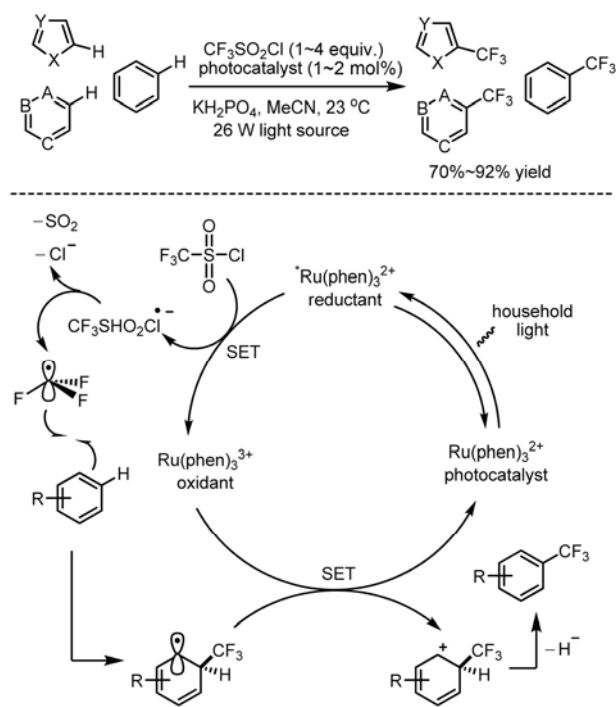


图 20 钌催化下基于光致氧化还原的芳环 C-H 键的直接三氟甲基化

基态的催化剂 $\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$ 。

值得一提的是, 在 1994 年 Kamigata 等^[29]已报道了二价钌催化下富电子芳烃的三氟甲基化以及在相同反应条件下的噻吩, 呋喃, 吡咯等五元杂环的全氟烷基化反应(图 21)。

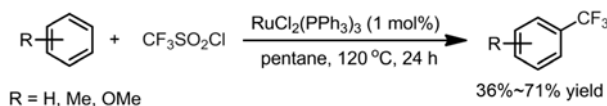


图 21 钌催化的芳环 C-H 键的直接三氟甲基化

3 总结和展望

本文依据三氟甲基自由基产生途径的不同, 将三氟甲基自由基经由的碳碳键形成反应分为 3 类。这些产生三氟甲基自由基的方法有各自的特点以及优势和劣势。例如通过三氟碘甲烷(CF_3I)的均裂产生三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$)往往需要光照、高温或者引发剂, 伴随产生当量的碘自由基($\cdot\text{I}$)。三氟碘甲烷非常廉价, 但它是气体, 不便于操作, 且对环境不友好。一些通过氧化产生三氟甲基自由的方法, 一般需要过量的氧化剂甚至过量的三氟甲基源, 在效率方面并不是很高。亲电三氟甲基化试剂(如 Togni 试剂, Umemoto 试剂)相当于 $^+\text{CF}_3$, 通常都是用质子酸或 Lewis 酸活化增强其亲电性。亲电三氟甲基化试剂可以扮演着三氟甲基源和氧化剂的双重角色。基于单电子转移和过渡金属价态变化, 用过渡金属还原三氟甲基试剂产生三氟甲基自由基, 可以实现其催化循环, 这时还原剂是催化量的, 且产生三氟甲基自由基的效率及反应产率相对比较高, 亲电三氟甲基化试剂和过渡金属的选择是该类反应的关键。但亲电三氟甲基化试剂(如 Togni 试剂, Umemoto 试剂)往往比较昂贵。三氟甲基化试剂的发展和革新在这个领域是至关重要的。其次, 近年来通过产生高活性的亲电的三氟甲基自由基, 实现芳烃的碳氢键直接三氟甲基化已取得了很大成功。但仍然存在底物电性上的限制, 区域选择性等问题。最后, 三氟甲基自由基经由的碳碳键形成反应备受国内外化学家的关注并且得到了广泛应用, 但在反应机理上还有很多盲区, 值得深入研究。

致谢 感谢国家重点基础研究计划(973 计划, 2012CB821600)和国家自然科学基金(21072009, 20902005, 20832002)的支持;感谢课题组成员肖卿、莫凡洋、邱颀、杨扬、冯嘉杰、张松南、许言、叶宇轩给予的热心帮助、建设性意见和学术讨论。

参考文献

- 1 (a) Müller K, Faeh C, Diederich F. Fluorine in pharmaceuticals: Looking beyond intuition. *Science*, 2007, 317: 1881–1886; (b) Kirk KL. Fluorination in medicinal chemistry: Methods, strategies, and recent developments. *Org Process Res Dev*, 2008, 12: 305–321
- 2 (a) Shimizu M, Hiyama T. Modern synthetic methods for fluorine-substituted target molecules. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 214–231; (b) Hagan DO. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 308–319; (c) Ritter SK, Dabbling in fluorine. *Chem Eng News*, 2012, 90: 10–17
- 3 For reviews of trifluoromethylation, see: (a) Schlosser M. CF₃-bearing aromatic and heterocyclic building blocks. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 5432–5446; (b) Ma JA, Cahard DJ. Strategies for nucleophilic, electrophilic, and radical trifluoromethylations. *J Fluorine Chem*, 2007, 128: 975–996; (c) Ma JA, Cahard D. Update 1 of: Asymmetric fluorination, trifluoromethylation, and perfluoroalkylation reactions. *Chem Rev*, 2008, 108: PR1–PR43; (d) Tomashenko OA, Grushin VV. Aromatic trifluoromethylation with metal complexes. *Chem Rev*, 2011, 111: 4475–4521; (e) Roy S, Gregg BT, Gribble GW, Le VD, Roy S. Trifluoromethylation of aryl and heteroaryl halides. *Tetrahedron*, 2011, 67: 2161–2195; (f) Furuya T, Kamlet AS, Ritter T. Catalysis for fluorination and trifluoromethylation. *Nature*, 2011, 473: 470–477
- 4 Krusic PJ, Bingham RC. An electron spin resonance study of the substituent effects causing nonplanarity in alkyl radicals. Electronegativity vs. pi-conjugative destabilization. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 230–232
- 5 Bernardi F, Cherry W, Shaik S, Epiotis ND. Structure of fluoromethyl radicals. conjugative and inductive effects. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 1352–1356
- 6 Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*. Wiley-VCH, 2004
- 7 (a) Brown HA, Coon RA. *US Patent* 2950317, 1960-08-23; (b) Tiers GVD. *US Patent* 2965659, 1960-12-20; (c) Ahlbrecht AH. *US Patent* 3171861, 1965-03-02; (d) Ahlbrecht AH. *US Patent* 3285975, 1966-11-15; (f) Mattson JR/*US Patent* 3326928, 1967-06-20
- 8 Oudrhiri-Hassani M, Brunel D, Germain A, Commeyras A. Thermolyse des halogenures de perfluoroalcanesulfonyle. *J Fluorine Chem*, 1984, 25: 491–504
- 9 Troyanov SI, Dimitrov A, Kemnitz E. Selective synthesis of a trifluoromethylated fullerene and the crystal structure of C₆₀(CF₃)₁₂. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 1971–1974
- 10 Langlois BR, Laurent E, Roidot N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32: 7525–7528
- 11 Ji Y, Brueckl T, Baxter RD, Fujiwara Y, Seiple IB, Su S, Blackmond DG, Baran PS. Innate C–H trifluoromethylation of heterocycles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14411–14415
- 12 Ye YD, Lee SH, Sanford MS. Silver-mediated trifluoromethylation of arenes using TMSCF₃. *Org Lett*, 2011, 13: 5464–5467
- 13 Hafner A, Bräse S. *Ortho*-trifluoromethylation of functionalized aromatic triazenes. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3713–3715
- 14 黄维垣, 杜灿屏, 朱士正. 中国有机氟化学十年进展. 高等教育出版社, 1995
- 15 (a) 黄维垣. 19. 中国有机氟化学研究. 上海: 上海科学技术出版社. 1996. 第 7 章, 175; (b) 黄维垣. 19. 中国有机氟化学研究. 上海: 上海科学技术出版社. 1996. 第 8 章, 203
- 16 胡里清, 黄维垣. 全氟烷基磺酰卤化学. 有机化学, 1989, 9: 498–506
- 17 Wakselman C, Tordeux M. Perfluoroalkylation of anilines in the presence of zinc and sulphur dioxide. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1987 1701–1703
- 18 Sawada H, Nakayama M, Yoshida M, Yoshida T, Kamigata N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with bis(trifluoroacetyl) peroxide. *J Fluorine Chem*, 1990, 46: 423–431
- 19 Kino T, Nagase Y, Ohtsuka Y, Yamamoto, K, Uraguchi D, Tokuhisa K, Yamakawa T. Trifluoromethylation of various aromatic compounds by CF₃I in the presence of Fe(II) compound, H₂O₂ and dimethylsulfoxide. *J Fluorine Chem*, 2010, 131: 98–105
- 20 (a) Zhang CP, Wang ZL, Chen QY, Zhang CT, Gu YC, Xiao JC. Copper-mediated trifluoromethylation of heteroaromatic compounds by trifluoromethyl sulfonium salts. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 1896–1900; (b) Zhang CP, Cai J, Zhou CB, Wang XP, Zheng X, Gu YC, Xiao JC. Copper-mediated trifluoromethylation of arylboronic acids by trifluoromethyl sulfonium salts. *Chem Commun*, 2011, 47: 9516–9518

- 21 Zhang CP, Wang ZL, Chen QY, Zhang CT, Gu YC, Xiao JC. Generation of the CF_3 radical from trifluoromethylsulfonium triflate and its trifluoromethylation of styrenes. *Chem Commun*, 2011, 47: 6632–6634
- 22 Nagib DA, Scott ME, MacMillan DWC. Enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes via photoredox organocatalysis. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 10875–10877
- 23 Herrmann AT, Smith LL, Zakarian A. A simple method for asymmetric trifluoromethylation of N-acyl oxazolidinones via Ru-catalyzed radical addition to zirconium enolates. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 6976–6979
- 24 Parsons AT, Buchwald SL. Copper-catalyzed trifluoromethylation of unactivated olefins. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9120–9123
- 25 Xu J, Fu Y, Luo DF, Jiang YY, Xiao B, Liu ZJ, Gong TJ, Liu L. Copper-catalyzed trifluoromethylation of terminal alkenes through allylic C–H bond activation. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 15300–15303
- 26 Wang X, Ye YX, Zhang SN, Feng JJ, Xu Y, Zhang Y, Wang JB. Copper-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^3)$ bond formation using a hypervalent iodine reagent: An efficient allylic trifluoromethylation. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 688–689
- 27 Parsons AT, Senecal TD, Buchwald SL. Iron(II)-catalyzed trifluoromethylation of potassium vinyltrifluoroborates. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2947–2950
- 28 Nagib DA, MacMillan DWC. Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis. *Nature*, 480: 224–228
- 29 (a) Kamigata N, Fukushima T, Yoshida M. Reactions of perfluoroalkanesulfonyl chlorides with aromatic compounds catalyzed by a ruthenium(II) complex. *Chem Lett*, 1990, 649–650; (b) Kamigata N, Ohtsuka T, Fukushima T, Yoshida M, Shimizu T. Direct perfluoroalkylation of aromatic and heteroaromatic compounds with perfluoroalkanesulfonyl chlorides catalysed by a ruthenium(II) phosphine complex. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1994, 1339–1346

Trifluoromethylation reactions through trifluoromethyl radical

WANG Xi, ZHANG Yan, WANG JianBo^{*}

Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education; Beijing National Laboratory for Molecular Sciences (BNLMS); College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

^{*}Corresponding author (email: Wangjb@pku.edu.cn)

Abstract: Organic molecules that contain trifluoromethyl group have found wide applications in diverse areas such as functional materials, agrochemicals, pharmaceuticals and so on. Consequently, the development of novel methods of trifluoromethylation has become a hot topic in recent years. In this context, carbon-carbon bond formation through trifluoromethyl radical is an important strategy. In this review, the recent development of carbon-carbon bond formation through trifluoromethyl radical has been discussed according to the different approach toward trifluoromethyl radicals.

Keywords: trifluoromethyl, radicals, carbon-carbon bond formation, organic synthesis