

· 成果快报 ·

# 氧化三氟甲基化反应研究进展

卿凤翎\*

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032)

[关键词] 三氟甲基; 过渡金属; 氧化偶联; 合成方法学

本文主要介绍作者课题组有关含氟生物活性物质分子设计与合成的研究工作及相关成果。从1995年到2008年的10余年间,我们从国内易得的含氟有机原料出发,发展了一系列含单氟(C-F)、二氟亚甲基(CF<sub>2</sub>)和三氟甲基(CF<sub>3</sub>)合成子的合成方法,并应用这些含氟合成子制备含氟氨基酸、含氟核苷和一些复杂天然产物的含氟类似物,通过测试发现一些具有生物活性的化合物,所发展的含氟合成子也被国内外的学者应用到他们的研究中<sup>[1]</sup>。

在开展含氟生物活性物质合成的研究中,我们一直特别关注含氟有机化合物合成方法学的发展,并且从欧美制药公司了解到,国外工业界(主要是医药和农药公司)迫切需要在温和反应条件下将三氟甲基引入有机化合物的方法,工业界已与一些从事金属有机化学和有机合成化学的著名教授开展这方面的合作研究。由于三氟甲基(CF<sub>3</sub>-)的独特性质,将其引入到有机化合物中能够显著改变化合物的酸性、偶极距、极性、亲脂性以及其化学和代谢稳定性,因此含三氟甲基的化合物已在医药、农药和材料等领域得到广泛应用。

几十年来,化学家发展了一些向有机分子引入氟原子以及含氟基团(特别是三氟甲基)的方法,但这些合成方法往往在苛刻的反应条件进行和使用剧毒和危险的试剂,从而导致这些合成反应选择性低和官能团兼容性差,不能满足药物研发的需求。因此发展在温和条件下将三氟甲基引入有机分子的合成方法学是有机化学近10年来的热点研究课题。社会需求和有机氟化学学科的发展激发我在

2008年对课题组的研究方向做一些调整,开始了含氟有机化合物的合成方法学研究。通过文献分析和思考,我们确定氧化三氟甲基化反应作为研究的突破点,在此基础上再拓展到其他氧化氟烷基化反应。

## 1 氧化三氟甲基化反应

在我们发展新型三氟甲基化反应前,向有机分子引入三氟甲基的方法可分为两大类型反应(图1):亲电三氟甲基化试剂与亲核试剂的反应;但目前得到广泛应用的是含三氟甲基的亲核试剂与相应的亲电试剂反应。

近十年来,过渡金属参与的亲核试剂之间经氧化偶联形成C-C键的反应受到广泛关注,并取得了一系列突破性的研究成果。在这些研究成果的激发下,我们提出了“氧化三氟甲基化反应(oxidative trifluoromethylation)”的新思想,即在氧化剂存在下,含三氟甲基的亲核试剂与相应的亲核试剂反应(图2)。如氧化三氟甲基化反应能实现,将探索出

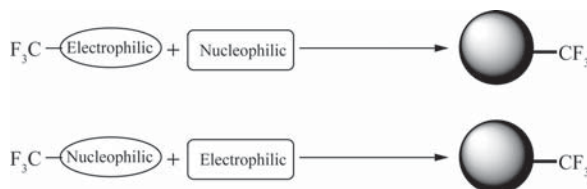


图1 三氟甲基化反应



图2 氧化三氟甲基化反应

收稿日期:2016-02-14;修回日期:2016-02-24

\* 通信作者,Email: flq@mail.sioc.ac.cn

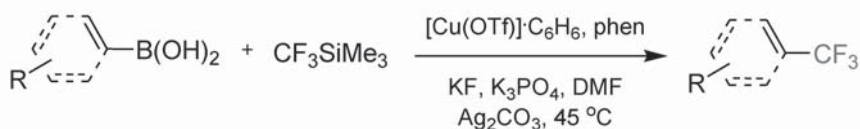
新型三氟甲基化反应类型;同时也可发展 C-H 键的直接三氟甲基化反应。但由于三氟甲基基团的强吸电性,要实现“氧化三氟甲基化反应”是一挑战性的课题。

经过几年的探索,2010年我们实现了铜参与下末端炔烃与亲核三氟甲基化试剂( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ )的氧化偶联反应(反应式 1)。利用空气作为氧化剂,现场生成的高活性三氟甲基铜( $\text{CF}_3\text{Cu}$ )与末端炔烃反应生成三氟甲基炔类化合物。该反应首次将三氟甲基直接引入到末端炔烃的碳氢键上,为合成含三氟甲基的炔类化合物提供了简便的方法<sup>[2]</sup>。国内外的有机化学家已将我们发展的直接合成含三氟甲基炔类的方法应用于他们的研究中<sup>[3-7]</sup>。另外国外学者通过 DFT 计算研究了末端炔烃氧化三氟甲基化的反应机理<sup>[8]</sup>。



在以上研究的基础上,我们实现了铜参与下硼酸与亲核三氟甲基化试剂( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ )的氧化偶联反应(反应式 2),发展了一种选择性地向有机分子引入三氟甲基的新方法<sup>[9]</sup>。该反应条件温和( $45^\circ\text{C}$ ),芳基硼酸和烯基硼酸都能高产率地转化为相应的三氟甲基化合物。更为突出的是:羰基和溴取代的芳基硼酸能生成相应的三氟甲基芳基化合物,而羰基和溴在反应过程中保持不变。值得指出的是,“硼酸的氧化三氟甲基化反应”的研究结果发表后,引发了国内外化学家开展硼酸三氟甲基化反应的研究热潮<sup>[10-20]</sup>,硼酸的氧化三氟甲基化反应已成功应用于合成 $^{18}\text{F}$ 标记的药物<sup>[21-22]</sup>。国外学者对硼酸的氧化三氟甲基化反应的反应机理进行了研究<sup>[23]</sup>。

我们进一步实现了铜催化下一系列芳香杂环和缺电子的多氟芳烃碳—氢键的直接氧化三氟甲基化



反应式 2

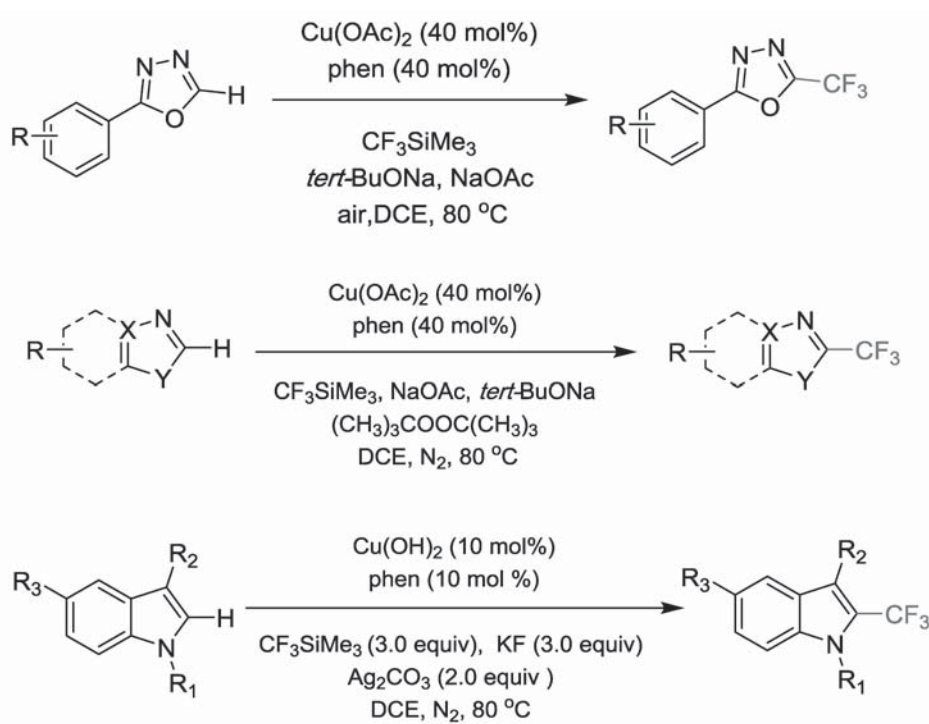
反应,不同类型的杂环使用不同的铜盐和氧化剂,该反应为三氟甲基杂环化合物的合成提供了直接的方法(反应式 3)<sup>[24]</sup>。

氧化三氟甲基化反应也拓展到末端烯烃。发现在铜盐催化下,末端烯烃的氧化三氟甲基化反应生成三氟甲基化的烯丙基化合物(反应式 4)<sup>[25]</sup>,当采用银盐为催化剂时,并且在氢供体存在下,末端烯烃发生氢三氟甲基化反应(hydrotrifluoromethylation)生成饱和的三氟甲基烷烃化合物(反应式 4)<sup>[26]</sup>。

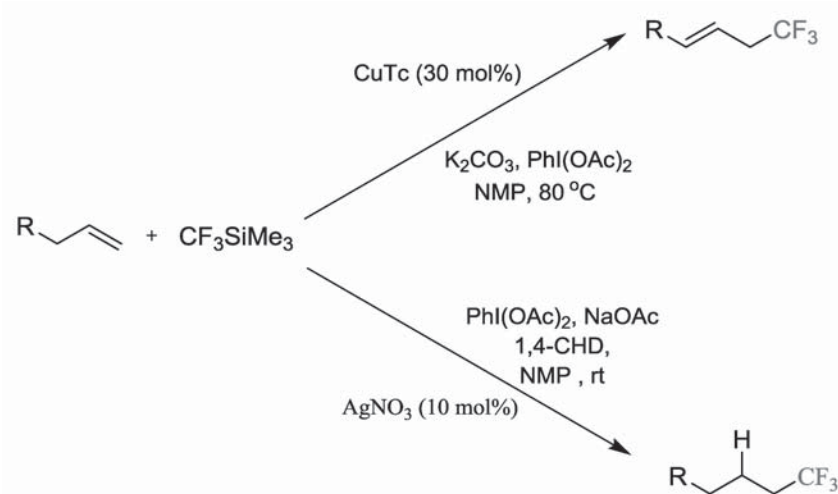
我们以  $\text{NaSO}_2\text{CF}_3$  为三氟甲基源, N-羟基-N-苯基甲酰胺为氧源,过氧叔丁醇( $t\text{BuOOH}$ )为氧化剂,室温下实现了烯烃的氧化羟化三氟甲基化反应,为制备含三氟甲基的醇类化合物提供了简便和实用的方法(反应式 5)<sup>[27]</sup>。

三氟甲氧基( $\text{CF}_3\text{O}$ -)是一个强的吸电子基团,并且它的亲脂性比氟原子(F)和三氟甲基( $\text{CF}_3$ -)强;更为重要的是:三氟甲基芳基醚中三氟甲氧基与芳环处于垂直状,而甲基芳基醚中甲氧基团与芳环处于平面状,这使得三氟甲基芳基醚采取一种独特的分子构像。由于三氟甲氧基( $\text{CF}_3\text{O}$ -)的这些特性,将三氟甲氧基引入有机分子将对其物理化学性能发生重要变化,因此一些药物(农药)和液晶分子中含有三氟甲氧基( $\text{CF}_3\text{O}$ -)。

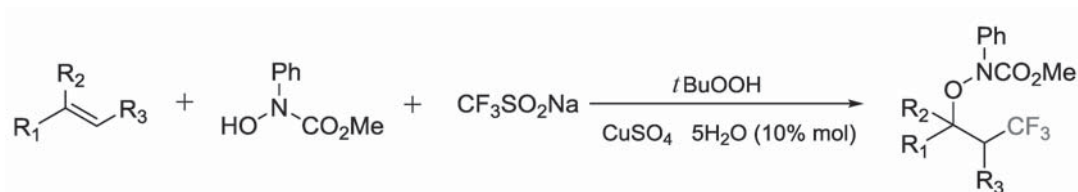
尽管近年来含氟原子(F)、三氟甲基( $\text{CF}_3$ -)和三氟甲基硫基( $\text{CF}_3\text{S}$ -)有机化合物的合成方法学已取得重要进展,但含三氟甲氧基( $\text{CF}_3\text{O}$ -)化合物的合成方法学几十年来一直没有得到发展,这也成为有机氟化学和金属有机化学领域的一个挑战性课题。从有机合成的原子经济性来看,对酚羟基直接进行三氟甲基化反应将是制备三氟甲基芳基醚的最理想合成方法,但化学家在该方向上进行了几十年研究一直没有取得突破。如:采用亲电性的三氟甲基化试剂直接与酚反应不能得到三氟甲基芳基醚,而该反应生成苯环上 C-三氟甲基化产物。



反应式 3



反应式 4



反应式 5

我们认为采用“氧化三氟甲基化反应”策略可能会攻破这一难题。通过六年的攻关,探索了一系列的反应条件(如:过渡金属、配体、氧化剂、三氟

甲基来源、溶剂等),我们在 2015 年终于实现了银参与下酚氧的选择性氧化三氟甲基化反应,在国际上首次发展了直接从酚合成三氟甲基芳基醚的

方法(反应式 6)<sup>[28]</sup>。

在以上研究成果的基础上,进一步实现了银参与醇的氧化三氟甲基化反应,该反应提供了一种制备三氟甲基醚类化合物的简便和实用的合成方法。该方法不仅适用一级、二级、三级醇,还适用于氨基酸、葡萄糖、激素类的天然产物衍生物以及复杂药物分子的衍生物(反应式 7)<sup>[29]</sup>。

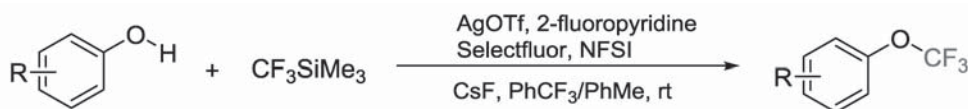
## 2 氧化三氟甲硫基化反应

三氟甲硫基作为亲脂性很强的吸电子基团之一,在医药和农药的研究中发挥着重要作用。从有机氟化学的发展历程来看,近年来三氟甲硫基化反应是继三氟甲基化反应后的又一重要研究课题。在成功实现了氧化三氟甲基化反应的基础上,我们将氧化三氟甲基化反应拓展到氧化三氟甲硫基化反应(oxidative trifluoromethylthiolation)。实现了铜催化下芳基硼酸与亲核三氟甲基化试剂( $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ )和硫粉三组分的氧化偶联反应,发展了一种向有机分子引入三氟甲硫基的新方法(反应式 8)<sup>[30]</sup>。该反应条件温和和操作简便:把反应试剂加在一起室温下

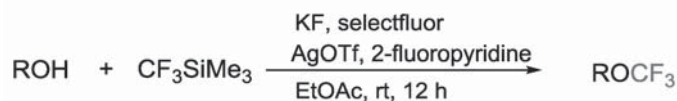
反应。值得说明的是,虽然该体系采用单质硫和  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  来提供三氟甲硫基源,但反应机理研究表明,该反应可能是先经过原位生成的芳基硫铜中间体,然后在碳酸银的作用下与亲核的  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  发生氧化偶联反应。

在芳基硼酸的氧化三氟甲硫基化反应和末端炔烃的氧化三氟甲基化反应的基础上,我们发现在没有过渡金属的存在下,可实现末端炔烃的氧化三氟甲硫基化反应,这为合成含三氟甲硫基的炔烃提供了简便的方法(反应式 9)<sup>[31]</sup>。

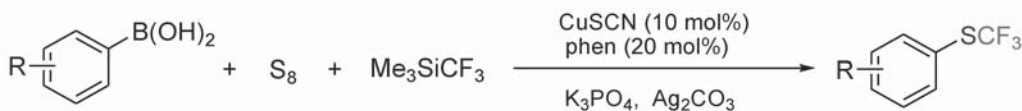
在实现了对硼酸和末端炔烃的氧化三氟甲硫基化反应后,我们探索了  $\text{sp}^3$  和  $\text{sp}^2$  C-H 键直接氧化三氟甲硫基化反应。采用  $\text{AgSCF}_3$  为亲核性的三氟甲硫基源和 3-三氟甲基苯甲酸过氧叔丁酯为氧化剂,实现了铜催化直接将苄位  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  键转化为  $\text{C-SCF}_3$  键(反应式 10)<sup>[32]</sup>。并且还实现了铜参与下末端炔烃的氧化三氟甲硫基化反应,为合成含三氟甲硫基的烯丙基化合物提供了简便直接的方法(反应式 10)<sup>[33]</sup>。



反应式 6



反应式 7

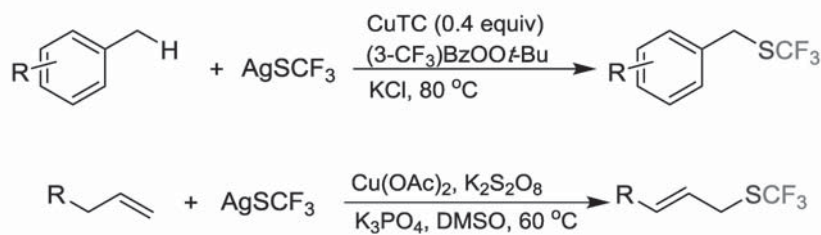


反应式 8



反应式 9





反应式 10

### 3 研究展望

我们在国际上首次提出和实现了“氧化三氟甲基化反应”,发展了向有机分子引入三氟甲基和三氟甲硫基的新反应。研究成果发表后,在国际学术界产生了重要影响。如:美国化学会 *Chemical & Engineering News* 在 2012 年 2 月 27 日的封面文章中进行了重点介绍,“氧化三氟甲基化反应”被称为“卿氟化反应(Qing's Fluorination)”;另外,在 2014 年 John Wiley & Sons 公司出版的《Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions》的第 14 章中,G. Evano 教授和合作者以“Emerging area in copper-mediated trifluoromethylations of aryl derivatives: catalytic and oxidative cross-coupling processes”为题全面介绍了“氧化三氟甲基化反应”;2014 年我们也应邀在 *Accounts of Chemical Research* 发表文章总结“氧化三氟甲基化反应”的研究工作<sup>[34]</sup>。我们相信“氧化三氟甲基化反应”和“氧化三氟甲硫基化反应”将在含氟药物和农药的创制中得到进一步广泛的应用。

**致谢** 本项目得到国家自然科学基金(项目批准号: 21421002, 21332010, 21272036)和国家重点基础研究发展计划(2012CB21600)的资助。

### 参 考 文 献

- [1] Qing FL, Zheng F. Synthesis of trifluoromethylated and *gem*-difluoromethylenated biologically interesting compounds from fluorine-containing synthons. *Synlett*, 2011; 1052—1072.
- [2] Chu L, Qing FL. Copper-mediated aerobic oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes with  $\text{me}_3\text{SiCF}_3$ . *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 7262—7263.
- [3] Aiguabella N, Carlos de Pozo D, Verdaguer X, Fustero S, Riera A. Synthesis and application of  $\beta$ -substituted pausonkhand adducts: trifluoromethyl as a removable steering group. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 5355—5359.
- [4] Tresse C, Guissart C, Schweizer S, Bouhoute Y, Chany AC, Goddard ML, Blanchard N, Evano G. Practical methods for the synthesis of trifluoromethylated alkynes: oxidative trifluoromethylation of copper acetylides and alkynes. *Adv Synth Catal*, 2014, 356: 2051—2060.
- [5] Serizawa H, Aikawa K, Mikami K. Direct synthesis of a trifluoromethyl copper reagent from trifluoromethyl ketones: application to trifluoromethylation. *Chem Eur J*, 2013, 19: 17692—17697.
- [6] Li X, Zhao J, Zhang L, Hu M, Wang L, Hu J. Copper-mediated trifluoromethylation using phenyl trifluoromethyl sulfide. *Org Lett*, 2015, 17: 298—301.
- [7] Deng X, Lin J, Zheng J, Xiao J. Cu-promoted oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes with difluoromethylene phosphobetaine. *Chin J Chem*, 2014, 32: 689—693.
- [8] Jover J, Maseras F. Computational characterization of a mechanism for the copper-catalyzed aerobic oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes. *Chem Commun*, 2013, 49: 10486—10488.
- [9] Chu L, Qing FL. Copper-mediated oxidative trifluoromethylation of boronic acids. *Org Lett*, 2010, 12: 5060—5063.
- [10] Senecal TD, Parsons AT, Buchwald SL. Room temperature aryl trifluoromethylation via copper-mediated oxidative cross-coupling. *J Org Chem*, 2011, 76: 1174—1176.
- [11] Litvinas ND, Fier PS, Hartwig JF. A general strategy for the perfluoroalkylation of arenes and arylbromides by using arylboronate esters and  $[(\text{phen})\text{CuR}^F]$ . *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 536—539.
- [12] Ye Y, Sanford MS. Merging visible-light photocatalysis and transition-metal catalysis in the copper-catalyzed trifluoromethylation of boronic acids with  $\text{CF}_3\text{I}$ . *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 9034—9037.
- [13] Presset M, Oehlich D, Rombouts F, Molander GA. Copper-mediated radical trifluoromethylation of unsaturated potassium organotrifluoroborates. *J Org Chem*, 2013, 78: 12837—12843.
- [14] Khan BA, Buba AE, Gooben LJ. Oxidative trifluoromethylation of arylboronates with shelf-stable potassium (trifluoromethyl) trimethoxyborate. *Chem Eur J*, 2012, 18: 1577—1581.
- [15] Li Y, Wu L, Neumann H, Beller M. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl- and vinylboronic acids with generation of  $\text{CF}_3$ -radicals. *Chem Comm*, 2013, 49: 2628—2630.
- [16] Novák P, Lishchynskiy A, Grushin VV. Fluoroform-derived  $\text{CuCF}_3$  for low-cost, simple, efficient, and safe trifluoromethylation of aryl boronic acids in air. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 7767—7770.
- [17] Xu J, Luo DF, Xiao B, Liu ZJ, Gong TJ, Fu Y, Liu L. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids using a  $\text{CF}_3^+$  reagent. *Chem Commun*, 2011, 47: 4300—4302.
- [18] Zhang CP, Cai J, Zhou CB, Wang XP, Zheng X, Gu YC, Xiao JC. Copper-mediated trifluoromethylation of arylboronic acids by trifluoromethylsulfonium salts. *Chem Commun*, 2011, 47: 9516—9518.

- [19] Liu T, Shao X, Wu Y, Shen Q. Highly selective trifluoromethylation of 1,3-disubstituted arenes through iridium-catalyzed arene borylation. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 540—543.
- [20] Xu J, Xiao B, Xie CQ, Luo DF, Liu L, Fu Y. Copper-promoted trifluoromethylation of primary and secondary alkylboronic acids. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 12551—12554.
- [21] Ivashkin P, Lemonnier G, Cousin J, Grégoire V, Labar D, Jubault P, Pannecoucke X.  $[^{18}\text{F}]\text{CuCF}_3$ : a  $[^{18}\text{F}]$ trifluoromethylating agent for arylboronic acids and aryl iodides. *Chem Eur J*, 2014, 20: 9514—9518.
- [22] Born D, Sewing C, Herscheid JDM, Windhorst AD, Orru RVA, Vugts DJ. A universal procedure for the  $[^{18}\text{F}]$ trifluoromethylation of aryl iodides and aryl boronic acids with highly improved specific activity. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11046—11050.
- [23] Nebra N, Grushin VV. Distinct mechanism of oxidative trifluoromethylation with a well-defined Cu(II) fluoride promoter: hidden catalysis. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 16998—17001.
- [24] Chu L, Qing FL. Copper-catalyzed direct C-H oxidative Trifluoromethylation of heteroarenes. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1298—1304.
- [25] Chu L, Qing FL. Copper-catalyzed oxidative trifluoromethylation of terminal alkenes using nucleophilic  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ : efficient  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-CF}_3$  bond formation. *Org Lett*, 2012, 14: 2106—2109.
- [26] Wu X, Chu L, Qing FL. Silver-catalyzed hydrotrifluoromethylation of unactivated alkenes with  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ . *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 2198—2202.
- [27] Jiang XY, Qing FL. Copper-catalyzed three-component oxytrifluoromethylation of alkenes with sodium trifluoromethanesulfinate and hydroxamic acid. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 14177—14180.
- [28] Liu JB, Chen C, Chu L, Chen ZH, Xu XH, Qing FL. Silver-mediated oxidative trifluoromethylation of phenols: direct synthesis of aryl trifluoromethyl ethers. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 11839—11842.
- [29] Liu JB, Xu XH, Qing FL. Silver-mediated oxidative trifluoromethylation of alcohols to alkyl trifluoromethyl ethers. *Org Lett*, 2015, 17: 5048—5051.
- [30] Chen C, Xie Y, Chu L, Wang RW, Zhang X, Qing FL. Copper-catalyzed oxidative trifluoromethylthiolation of aryl boronic acids with  $\text{TMSCF}_3$  and elemental sulfur. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2492—2495.
- [31] Chen C, Chu L, Qing FL. Metal-free oxidative trifluoromethylthiolation of terminal alkynes with  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  and elemental sulfur. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 12454—12457.
- [32] Chen C, Xu XH, Yang B, Qing FL. Copper-catalyzed direct trifluoromethylthiolation of benzylic C-H bonds via non-directed oxidative  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  activation. *Org Lett*, 2014, 16: 3372—3375.
- [33] Zhang K, Liu JB, Qing FL. Copper-mediated oxidative trifluoromethylthiolation of unactivated terminal alkenes. *Chem Commun*, 2014, 50: 14157—14160.
- [34] Chu L, Qing FL. Oxidative trifluoromethylation and trifluoromethylthiolation reactions using (trifluoromethyl) trimethylsilane as a nucleophilic  $\text{CF}_3$  source. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1513—1522.

## Research advances about oxidative trifluoromethylation

Qing Fengling

(Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Key words** trifluoromethyl; transition-metal; oxidative cross-coupling; synthetic methods