

从三氟甲基化反应的近年进展看有机氟化学的发展趋势

卿凤翎^{a,b}^a中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 上海 200032)^b东华大学化学化工与生物工程学院 上海 201620)

摘要 由于含三氟甲基的化合物在医药、农药等领域得到广泛应用, 发展向有机分子引入三氟甲基的方法成为当前的热点研究课题. 分别总结了国外和我国学者近年(主要是 2009~2011 年)在三氟甲基化反应研究领域取得的研究成果. 从近年三氟甲基化反应的研究进展, 作者提出一些值得关注的有机氟化学发展方向.

关键词 三氟甲基化; 有机氟化学; 进展

Recent Advances of Trifluoromethylation

Qing, Fengling^{a,b}^a Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^b College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract Many biologically active compounds contain CF₃ group as the essential motif. As a result, much attention has been paid to the development of new synthetic methods for the introduction of CF₃ group into diverse organic compounds. This review takes a critical look at recent advances of trifluoromethylation reactions.

Keywords trifluoromethylation; organofluorine chemistry; advance

1896 年 Swarts 等有关一氟乙酸乙酯的合成揭开了有机氟化学的序幕. 在这百余批中, 几乎全是人工合成的含氟有机化合物(含氟高分子材料)已在国防工业、高新技术产业和生命科学中发挥越来越重要的作用. 据统计, 目前 20%的医药和 30%农药中至少含有一个氟原子^[1]. 就有机氟化学学科而言, 它已经成为有机化学的重要分支, 无数事实证明它既服从有机化学的共同规律, 又以碳氟键的特点丰富和发展了有机化学. 从有机氟化学学科发展的历史来看, 20 世纪 30 年代到 50 年代含氟致冷剂的研制、聚四氟乙烯的发现和美国曼哈顿工程的实施等极大地推动了有机氟化学的发展. 近年来, 生物医学研究、治疗和诊断对含氟有机化合物的需求及金属有机化学在含氟有机化合物合成中的广泛应用使有机氟化学学科处于发展的黄金时期. 在庆祝 2011 年国际化学年时, *Nature* 首次发表了一篇关于含氟有机化合物合成的综述文章^[2], 2011 年 *Science* 罕见地发表了 4

篇有机氟化学研究论文^[3]. 表明有机氟化学目前已是有机化学的热点研究领域. 在此笔者将根据自己的研究兴趣选择三氟甲基化反应的近年进展来说明有机氟化学的发展趋势. 本文将分为三个部分: 三氟甲基化反应进展、我国学者在三氟甲基化反应的代表性工作、有机氟化学发展趋势.

1 三氟甲基化反应进展

由于三氟甲基(CF₃)具有强吸电子性、亲脂性和稳定的 C—F 键等特性, 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. 如治疗精神抑郁的药物 Prozac、治疗关节炎的药物 Celebrex 和治疗 II 型糖尿病的药物 Januvia 等都含有三氟甲基(图 1).

* E-mail: flq@mail.sioc.ac.cn

Received February 2, 2012; revised March 1, 2012; published online April 10, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21072028, 20832008) and the National Basic Research Program of China (No. 2012CB21600).

国家自然科学基金(Nos. 21072028, 20832008)和国家重点基础研究发展计划(No. 2012CB21600)资助项目.

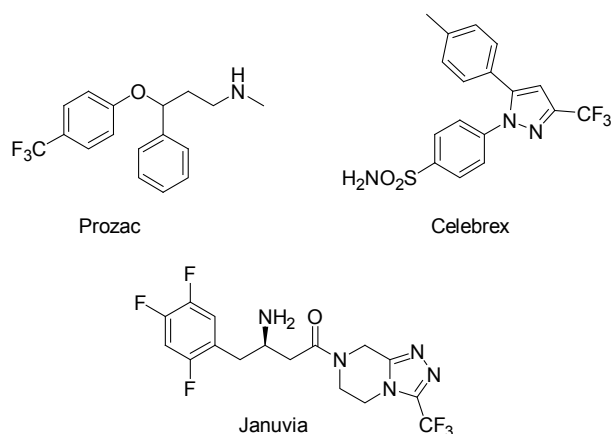


图 1 含三氟甲基的代表药物

Figure 1 Drugs containing trifluoromethyl group

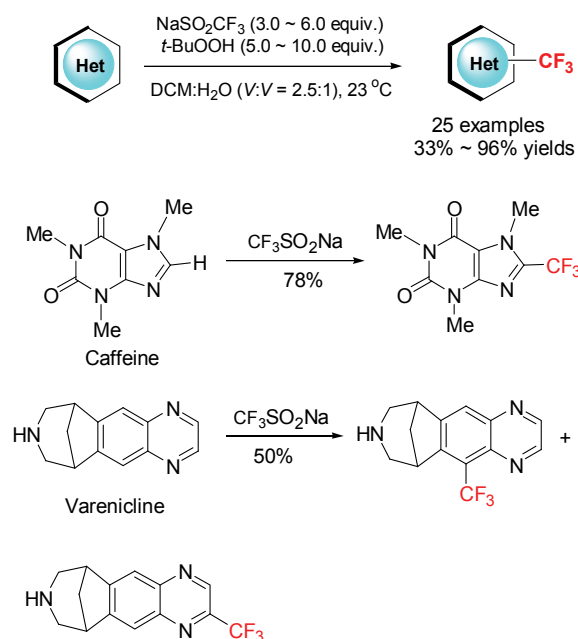
几十年来, 化学家发展了各种不同类型的向有机分子引入三氟甲基的反应, 但这些方法存在反应条件苛刻、原料难得及选择差等缺点. 近几年来, 在金属有机化学研究的推动下, 三氟甲基化反应取得了重大突破^[4]. 同时, 对经典的通过三氟甲基自由基的反应开展了新的探索. 本部分将根据反应类型来论述近年发展的三氟甲基化反应. 我国学者在该领域的研究成果将在本文的第二部分总结. 必须说明的是: 本文论述的三氟甲基化反应是指使用三氟甲基化试剂经过一步反应将三氟甲基(CF₃)引入到有机分子.

1.1 通过三氟甲基自由基(CF₃•)的三氟甲基化反应

产生三氟甲基自由基(三氟甲基自由基前体)的方法和它对芳香化合物的三氟甲基化反应已经研究了几十年. 2011年美国的二个课题组进一步探索了三氟甲基自由基(CF₃•)对芳香和芳香杂环的三氟甲基化反应. 他们发展的三氟甲基化反应能在非常温和的反应条件下进行. 应用这些方法可对目前已上市的药物分子进行后三氟甲基化反应(late stage trifluoromethylation)来合成一系列含三氟甲基的类药物分子, 为发现含氟药物提供方便和有效的方法.

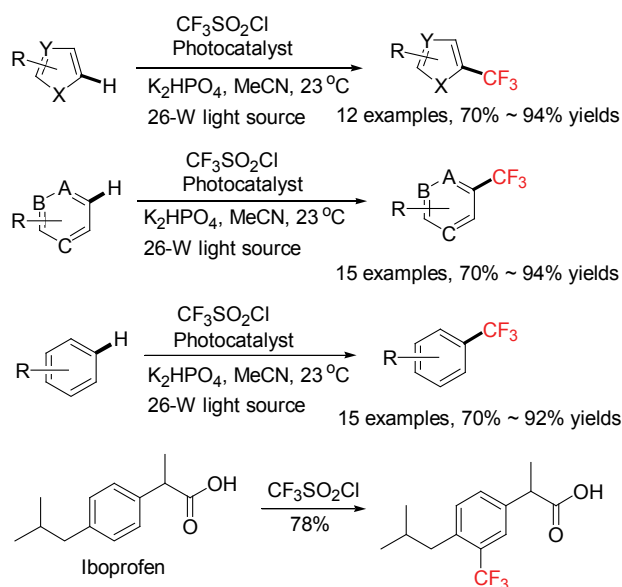
美国 Scripps 研究所的 Baran 小组^[5]发现以 CF₃SO₂Na 作为三氟甲基源, 通过自由基机理实现了芳香杂环的三氟甲基化反应(Scheme 1). 该反应可在室温下进行, 不需要使用催化剂, 有很好的官能团兼容性. 作者已将该反应应用于对 Caffeine 和 Varenicline 等药物的三氟甲基化反应. 必须指出的是: 法国氟化学家 Langlois 等^[6]已在 20 世纪 90 年代报道了 CF₃SO₂Na 在氧化剂存在下对富电子芳香化合物的三氟甲基化反应.

2011 年, 美国 Princeton 大学的 MacMillan 等^[7]在 Nature 上发表了类似的研究工作. 他们使用 CF₃SO₂Cl 作为三氟甲基源, 以 Ru(phen)₃²⁺ 为光催化剂, 在家用灯



Scheme 1

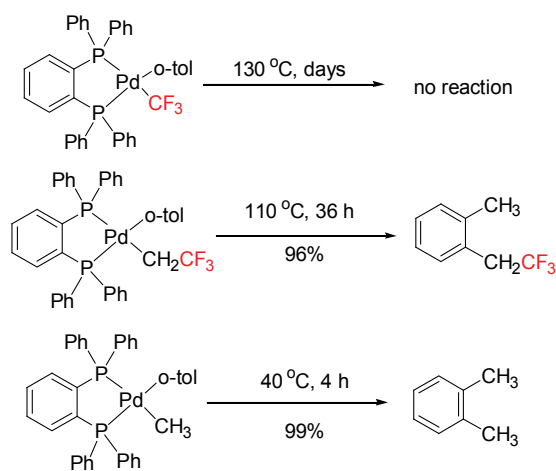
泡的光照下, 实现了对芳烃与杂环芳烃的三氟甲基化反应(Scheme 2). 五元杂环、六元杂环以及未活化的芳烃都能顺利实现三氟甲基化. 该温和的反应条件可直接对药物分子(Ibuprofen, Lidocaine, Lipitor 等)进行三氟甲基化. 同样需要指出的是: 日本氟化学家已在 20 世纪 90 年代报道了在金属络合物的催化下, CF₃SO₂Cl 对芳香化合物的三氟甲基化反应^[8a], 中国科学院上海有机化学研究所黄维垣教授在 1992 年报道了 CF₃SO₂Br 与烯烃发生自由基加成反应^[8b].



Scheme 2

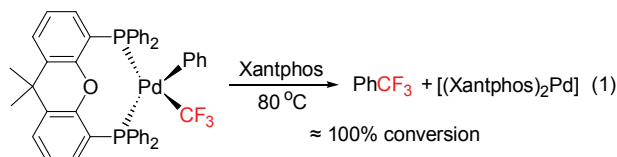
1.2 钯参与(催化)的三氟甲基化反应

钯催化的偶联反应现在已成为形成碳-碳键的常用方法. Heck, Negishi 和 Suzuki 三人由于在钯催化的偶联反应做出的突破贡献获得了 2010 年诺贝尔化学奖. 但关于钯催化形成 C—CF₃ 的反应一直困扰着化学家, 这主要是由于 L_nPdArCF₃ 很难发生还原消除反应. Hartwig 等^[9]在 2004 年发现(dppz)Pd(*o*-tol)-CF₃ 在 130 °C 下加热数天不发生变化, (dppz)Pd(*o*-tol)-CH₂CF₃ 在 110 °C 下加热 36 h 以 96% 的产率得到 ArCH₂CF₃, 而 L_nPdArCF₃ 在 40 °C 下反应 4 h 以 99% 的产率得到 ArCH₃ (Scheme 3).



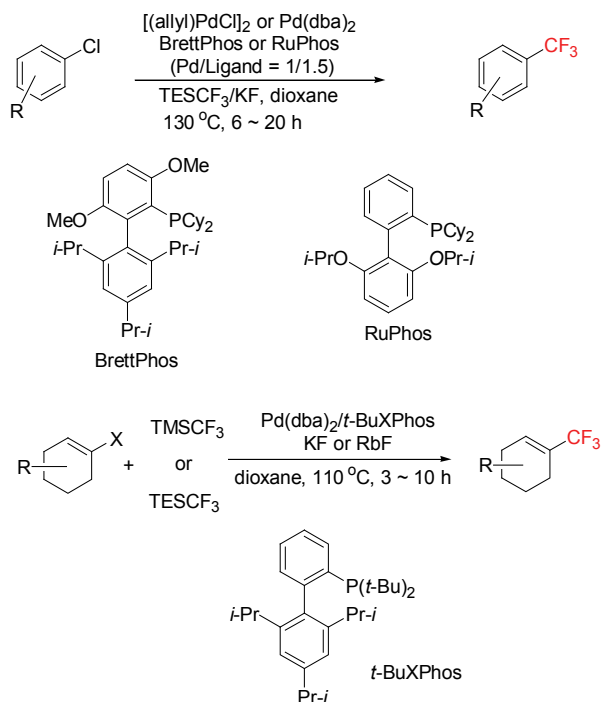
Scheme 3

2006 年, 在解决 L_nPdArCF₃ 很难发生还原消除反应这一难题上取得突破. Grushin 等^[10]合成了一系列含不同配体 L_nPdArCF₃ 络合物, 当用空间位阻大的 Xantphos 为配体得到了含三氟甲基二价钯络合物[(xantphos)-PdPhCF₃], 该络合物在 80 °C 反应 3 h 几乎能定量的得到三氟甲基苯(Eq. 1). 这是第一例含三氟甲基二价钯络合物可进行还原消除反应形成 CF₃—C 键.



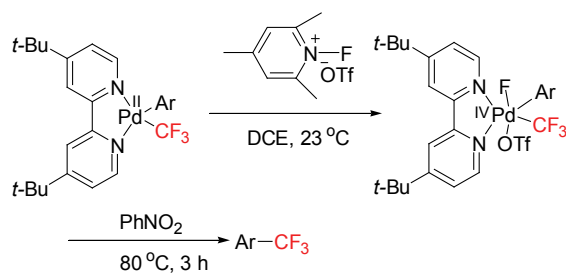
Buchwald 等^[11]在 2009 年首次实现从 Pd^{II}—F 络合物上还原消除得到芳基氟化物的基础上, 2010 年报道了钯催化的三氟甲基化反应. 通过使用 BrettPhos 和 RuPhos 为配体, 以 Et₃SiCF₃ 为三氟甲基源, 第一次实现了 Pd(0)催化的芳基氯化物的三氟甲基化, 该反应也是通过含三氟甲基的二价钯络合物的还原消除反应进行的(Scheme 4)^[12]. 该反应成功的关键在于选择大体积的单齿膦配体 BrettPhos. 但 Buchwald 教授在文章中也指

出该反应有一些不足之处: 反应温度高(130~140 °C), 三氟甲基化试剂贵(CF₃SiEt₃)和带有羰基的芳基氯化物不能将三氟甲基直接引入到芳环上. 最近, Buchwald 等^[13]发现使用 *t*-BuXPhos 作配体, 以 TMSCF₃ 和 Et₃SiCF₃ 为三氟甲基源, 完成了钯催化下烯基磺酸酯的三氟甲基化(Scheme 4).



Scheme 4

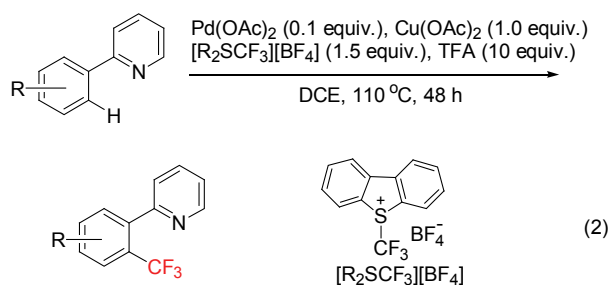
Sanford 课题组^[14]在系统研究 Pd(IV)络合物后, 发现 Pd(IV)络合物比 Pd(II)络合物更易进行还原消除反应. 因此, 她设想能否通过含三氟甲基四价钯络合物(LnPd^{IV}ArCF₃)的还原消除反应来合成 Ar—CF₃. 在室温下使用含氟氮键的亲电氟化试剂将含三氟甲基的二价钯络合物氧化为四价钯络合物, 该含三氟甲基的四价钯络合物在 80 °C 下发生还原消除反应得到 Ar—CF₃ (Scheme 5). Sanford 课题组分离出含三氟甲基的四价钯络合物, 并通过 X-ray 确定了它的结构.



Scheme 5

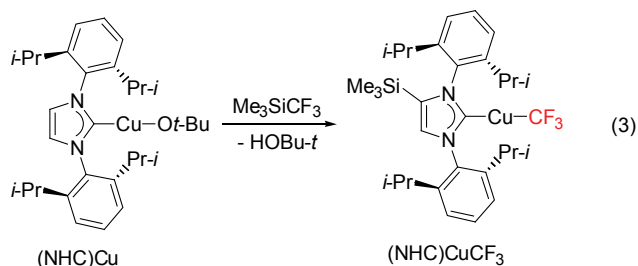
Yu 等^[15]报道了钯催化下芳环的亲电三氟甲基化反应(Eq. 2). 该反应使用亲电的三氟甲基化试剂作为三氟

甲基源. 但该反应有局限性: 芳环 C—H 的邻位必须有导向基团.



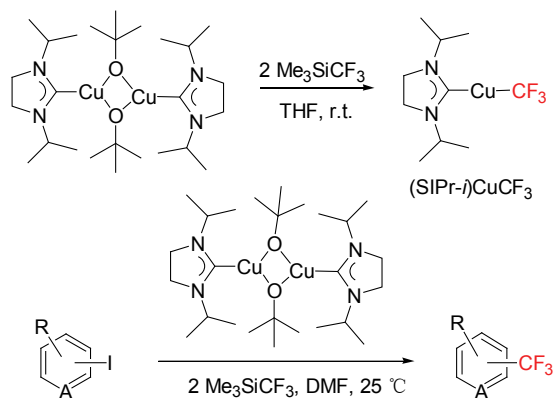
1.3 铜参与(催化)的三氟甲基化反应

自从 Mcloughlin 和 Throver^[16], Kobayashi 和 Kumadaki^[17] 在 1969 年分别报道在铜粉存在下, CF_3I 与芳基碘反应生成三氟甲基芳基化合物后, 铜参与的三氟甲基化反应一直是合成含三氟甲基化合物最常用的方法, 一系列的三氟甲基化试剂被发现^[4]. 1986 年 Burton 等^[18]在研究铜参与的三氟甲基化反应时, 通过 ^{19}F NMR 第一次发现该反应是通过 CuCF_3 络合物进行. 2008 年, Vicic 等^[19]首次报道了氮杂卡宾配体(NHC)稳定 CuCF_3 的络合物(NHC) CuCF_3 . 氮杂卡宾铜络合物(NHC)Cu 与 CF_3TMS 反应生成(NHC) CuCF_3 (Eq. 3). (NHC) CuCF_3 能够分离, 且在室温下能稳定存在, 可通过 X-ray 确定它的结构.

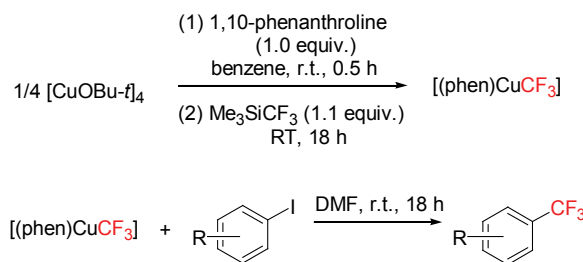


在上面工作的基础上, Vicic 等^[19]选用饱和的氮杂卡宾铜络合物 (NHC)Cu 与 CF_3TMS 反应生成三甲基硅基没有插入咪唑环的(SIPr-*i*) CuCF_3 (Scheme 6). 该络合物结构也通过 X-ray 得到确定. 但是, (SIPr-*i*) CuCF_3 在空气中很不稳定, 并且发现通过原位生成的(SIPr-*i*) CuCF_3 与芳基碘化物反应以几乎定量的产率得到三氟甲基芳基化合物(Scheme 6).

2011 年, Hartwig 等^[20]报道了在室温下 $[\text{CuO}Bu-t]_4$ 先与 1,10-phenanthroline (phen)反应再与 CF_3TMS 反应, 以 96% 的分离产率得到桔红色固体 $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ (Scheme 7). $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ 在室温和氮气下保存一个月不会分解. $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ 与芳基碘反应以几乎定量的产率得到三氟甲基芳基化合物(Scheme 7).

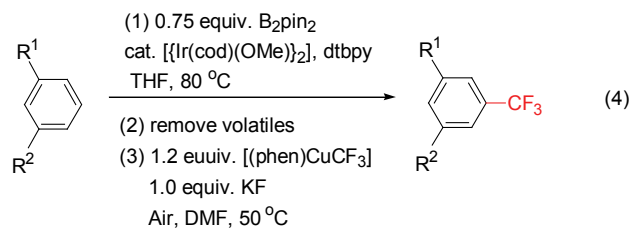


Scheme 6

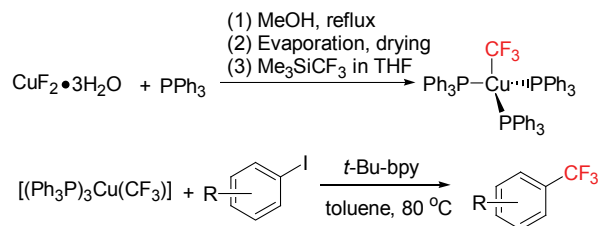


Scheme 7

Hartwig 等^[21]不久后报道了使用 $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ 将三氟甲基引入到 1,3-二取代芳烃中. 该方法是通过二步反应完成的: 首先 1,3-二取代芳烃在 Ir 的催化下生成相应的芳基硼酸酯. 该芳基硼酸酯不需要分离纯化, 然后在空气存在下与 $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ 反应得到三氟甲基化合物, 但产物的分离产率仅为中等(Eq. 4).

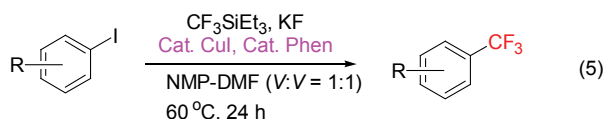


2011 年, Grushin 等^[22]合成出三苯基膦配体稳定的三氟甲基铜试剂 $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cu}(\text{CF}_3)]$. 该络合物在配体 *t*-Bu-bpy 存在下对芳基碘的三氟甲基化反应产率可达到 55%~90% (Scheme 8).

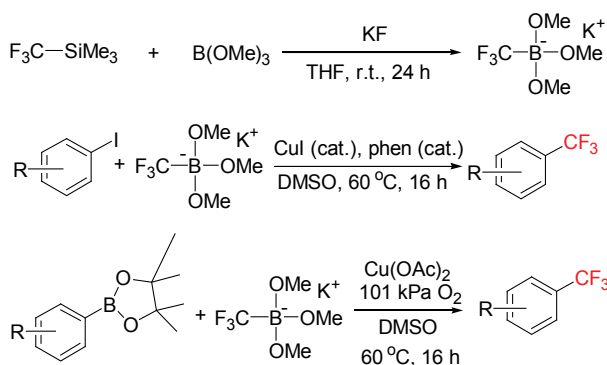


Scheme 8

日本学者 Amii 等^[23]较系统地研究了铜参与下的芳基三氟甲基化反应. 他们发现在反应体系中加入与 Cu(I) 形成络合物的二胺配体可实现铜催化的三氟甲基化反应(Eq. 5). 但该反应条件仅适用于吸电子基团取代的芳基碘化物. 这是三氟甲基化反应领域的一大突破, 因为除陈庆云教授等在 1989 年报道过铜催化的三氟甲基化反应外(见本文的第二大部分), 铜参与下的三氟甲基化反应都是使用当量的铜.

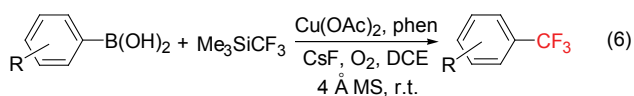


在三氟甲基化试剂方面, 近年也有一些发展. 由于现在已商品化的大部分三氟甲基化试剂是易挥发的液体(如: CF₃TMS 沸点: 55 °C), 因此德国学者 Roschenthaler 和 Gooßen 等^[24]从 CF₃TMS 合成出 CF₃B(OMe)₄K. 该化合物在空气中是稳定的固体. 他们发现在铜催化下 CF₃B(OMe)₄K 对芳基碘的三氟甲基化反应^[24]和对芳基硼酸酯的氧化三氟甲基化反应(Scheme 9)^[25].



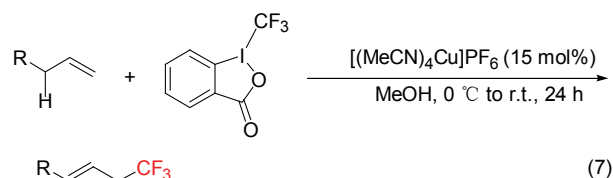
Scheme 9

在钡参与(催化)和铜参与(催化)的三氟甲基化反应中, 都采用芳基(烯基)卤化物(主要是碘化物)作为反应底物. 自 2010 年卿凤翎课题组开始探索芳基硼酸的氧化三氟甲基化反应后(见本文的第二大部分), 芳基硼酸与亲电三氟甲基化试剂的反应(见本文的第二大部分)及与亲核三氟甲基化试剂的氧化三氟甲基化反应相继被报道^[20,25,26]. Buchwald 等^[26]采用氧气为氧化剂, 在室温下实现了芳基硼酸的氧化三氟甲基化反应(Eq. 6).



近二年来在 C—H 键的直接三氟甲基化反应取得重大突破, 我国学者在该领域做出重要贡献(见本文的第

二大部分). 2011 年, Buchwald 等^[27]发现在[(MeCN)₄Cu]-PF₆ 的催化下, 亲电三氟甲基化 Togni 试剂与未活化的烯烃反应可生成三氟甲基化的烯丙基化合物, 该反应条件相当温和, 产物位置选择性好, 但该反应条件不能应用于环烯(Eq. 7).



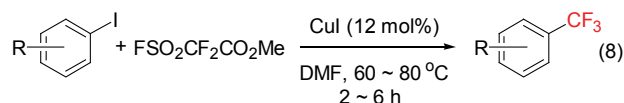
1.4 不对称三氟甲基化反应

美国 Princeton 大学的 MacMillan 小组在羰基 α-位的不对称三氟甲基化反应取得突破性的研究成果. 2009 年他们^[28]发现使用 CF₃I 为三氟甲基源在有机小分子催化剂和光催化剂催化下, 能将三氟甲基不对称引入到醛的 α-位上, 2010 年他们^[29]报道了在 CuCl 和有机小分子催化剂存在下, 亲电三氟甲基化 Togni 试剂可不对称地将三氟甲基引入到醛的 α-位上(Scheme 10).

2 我国学者在三氟甲基化反应的代表性工作

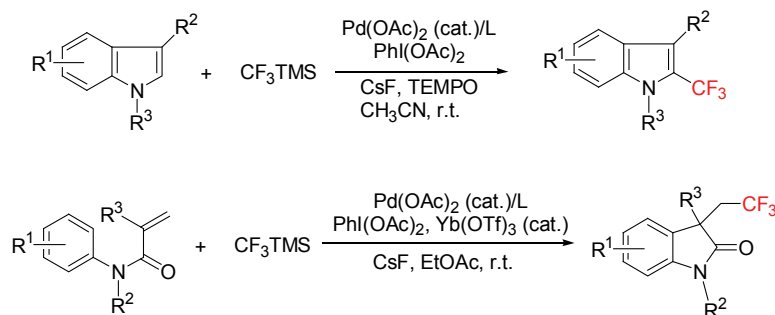
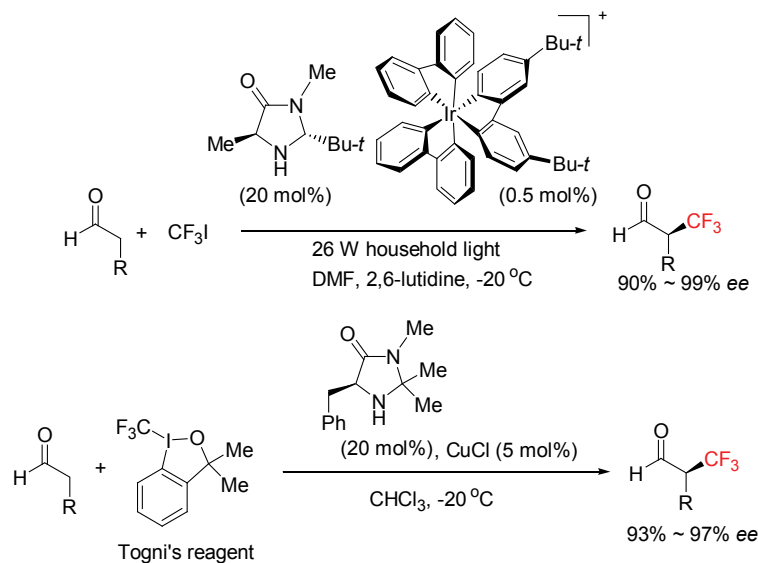
2.1 三氟甲基化试剂

中国科学院上海有机化学研究所陈庆云教授等在 20 世纪 80 年代末至 90 年代相继发现七个对卤代烃的三氟甲基化试剂^[4,30]: FSO₂CF₂CO₂Me, ICF₂SO₂F, XCF₂CO₂Me (X=I, Br, Cl), FO₂SCF₂CF₂OCF₂CO₂Me, FSO₂CF₂CF₂OCF₂CO₂K. 自 1989 年陈庆云教授等^[31]报道 FSO₂CF₂CO₂Me 在 CuI 的催化下可对芳基碘化物(烯基溴和烯丙基溴化物)实现三氟甲基化反应后(Eq. 8), 该试剂已被国内外学术界和工业界广泛应用于合成含三氟甲基的化合物^[4].

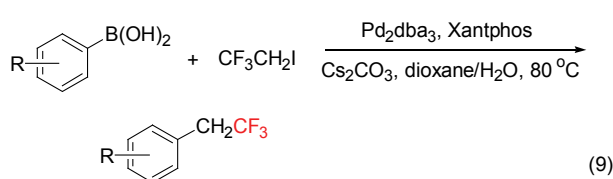


2.2 钡催化的三氟甲基化反应

中国科学院上海有机化学研究所刘国生教授等^[32]在探索钡催化形成 C—F 的基础上, 2011 年他们^[33]报道了钡催化下吲哚的氧化三氟甲基化反应. 在该反应中, 亲核性的三氟甲基化试剂 CF₃TMS 作为三氟甲基源, PhI(OAc)₂ 作为氧化剂, 为了抑制反应产生的三氟甲基自由基对吲哚中苯环的进攻, 反应体系中加入 TEMPO. 最近刘国生教授课题组^[34]发现在钡催化下活泼烯烃的氧化芳基三氟甲基化反应, 该反应为合成含三氟甲基的 oxindoles 发展了新的方法(Scheme 11).

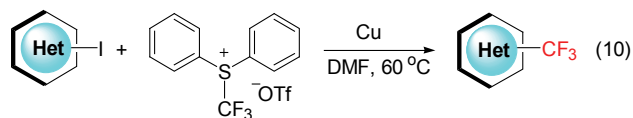


最近中国科学院上海有机化学研究所胡金波教授等^[35]采用空间位阻大的 Xantphos 为配体, 在 80 °C 下实现了钯催化芳基硼酸与三氟碘乙烷的偶联反应(Eq. 9), 为合成含三氟乙基的化合物发展了新的方法。



2.3 铜参与(催化)的三氟甲基化反应

中国科学院上海有机化学研究所肖吉昌教授等发现在铜粉存在下, 亲电三氟甲基化试剂铊盐能够生成 CF_3Cu , 通过该反应现场生成的 CF_3Cu 可与芳基杂环碘化物反应高产率得到含三氟甲基的杂化化合物(Eq. 10)^[36].

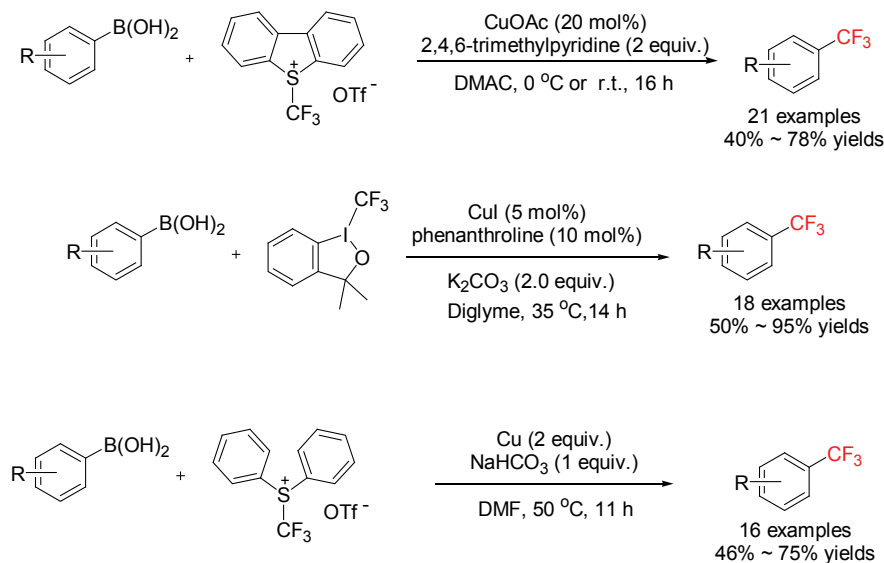


福州大学的翁自强教授等^[37]报道了 AgF 对铜催化的三氟甲基化反应有协同作用. 在 AgF 存在下, 吸电子基团取代和推电子基团取代的芳基碘化物都能够顺利地进行三氟甲基化反应(Eq. 11).



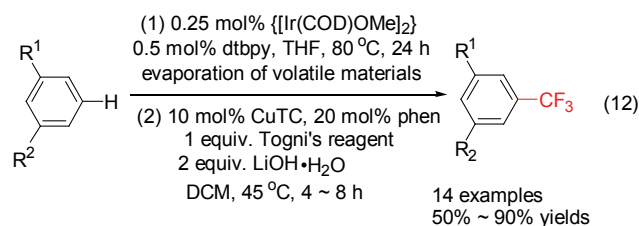
自 2010 年卿凤翎课题组开始探索芳基硼酸与亲核三氟甲基化试剂的氧化三氟甲基化反应后, 清华大学刘磊教授等^[38]、中国科学院上海有机化学研究所沈其龙教授等^[39]和肖吉昌教授等^[40]分别开展了芳基硼酸与亲电三氟甲基化试剂的反应研究(Scheme 12), 发展了反应条件温和的三氟甲基化方法。

最近, 沈其龙教授等^[41]报道了使用亲电三氟甲基化试剂将三氟甲基引入到 1,3-二取代芳烃中. 该方法是通过二步反应完成的: 首先 1,3-二取代芳烃在 Ir 的催化下生成相应的芳基硼酸酯. 该芳基硼酸酯不需要分离纯化, 然后在铜催化下与亲电三氟甲基化试剂反应得到三

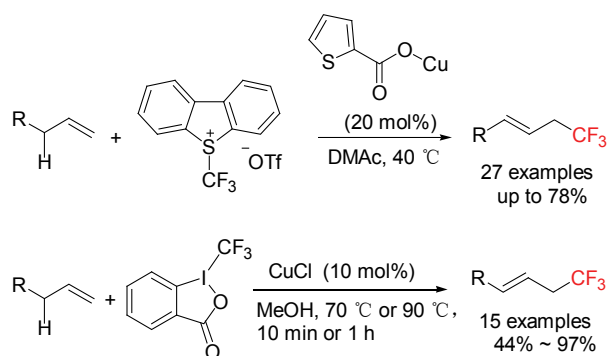


Scheme 12

氟甲基化合物(Eq. 12), 该方法可应用于向复杂分子的芳环引入三氟甲基(如 Estrone 和 Vitamin E 等)。



2011 年, 清华大学刘磊教授^[42]和北京大学的王剑波教授等^[43]发现在铜催化下, 亲电三氟甲基化试剂与未活化的烯烃反应可生成三氟甲基化的烯丙基化合物(Scheme 13), 他们对反应机理也进行了探索。



Scheme 13

2.4 氧化三氟甲基化反应

目前向有机分子引入三氟甲基的反应可分为如下两大类反应(图 2): 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: 如芳基卤代物与当场产生的三

氟甲基铜(CuCF_3 generated *in situ*)的偶联反应; 经三氟甲基负离子(说明: 三氟甲基负离子不稳定, 易分解. 到目前为止, 游离的三氟甲基负离子没有分离到)对羰基类化合物的亲核加成反应等。

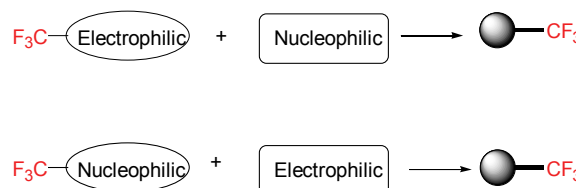


图 2 三氟甲基化反应

Figure 2 Trifluoromethylation

近几年来, 过渡金属参与的亲核试剂之间经氧化形成碳—碳键的偶联反应受到广泛关注, 国际刊物发表了一系列的研究成果. 在该研究方向结果的激发下, 卿凤翎课题组提出了“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电试剂反应(图 3). 如氧化三氟甲基化反应能实现, 将探索出新的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。

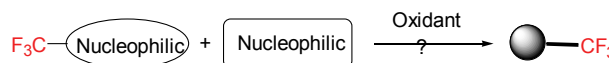
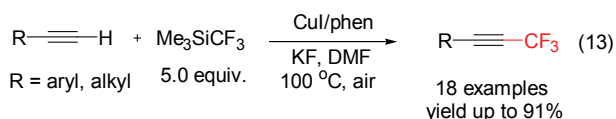


图 3 氧化三氟甲基化反应

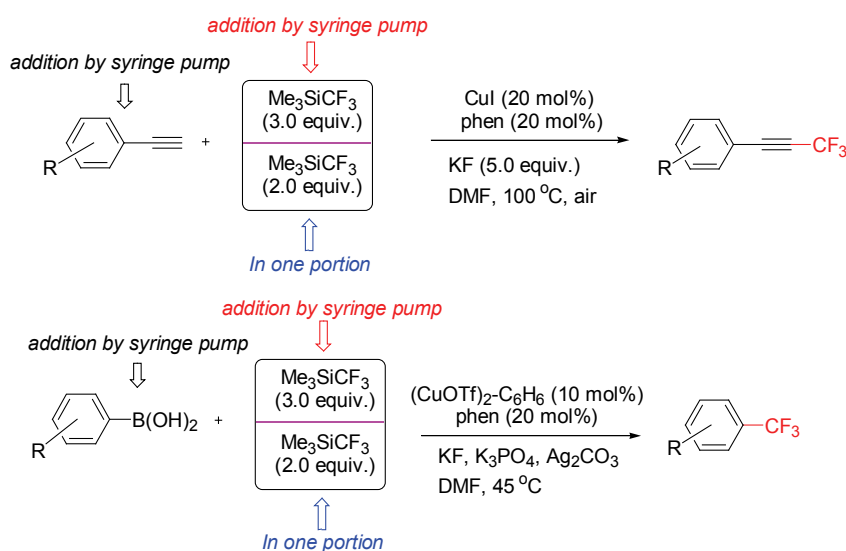
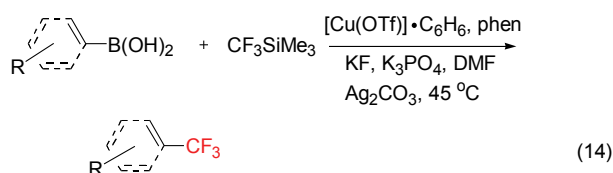
Figure 3 Oxidative trifluoromethylation

2010 年, 卿凤翎课题组^[44]实现了铜参与下的末端炔烃与亲核三氟甲基化试剂(CF_3SiMe_3)的氧化偶联反应(Eq. 13). 利用空气作为氧化剂, 现场生成的高活性三氟

甲基铜(CF₃Cu)与末端炔烃反应生成三氟甲基炔类化合物. 该反应首次实现了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. 实现该反应的关键是末端炔烃必须慢慢地加入到现场生成的高活性的三氟甲基铜中, 否则得到的是炔烃自身偶联产物. 另外, 配体 1,10-phenanthroline (phen)对稳定活性三氟甲基铜(CF₃Cu), 从而提高反应产率起到重要作用.

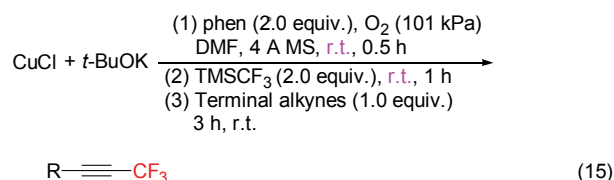


在以上研究的基础上, 卿凤翎课题组^[45]也实现了铜参与下硼酸与亲核三氟甲基化试剂(CF₃SiMe₃)的氧化偶联反应(Eq. 14), 发展了一种选择性地向有机分子引入三氟甲基的新方法. 该反应条件温和(45 °C), 芳基硼酸和烯基硼酸都能高产率地转化为相应的三氟甲基化合物. 更为突出的是: 羰基和溴取代的芳基硼酸能生成相应的三氟甲基芳基化合物, 而羰基和溴在反应过程中保持不变. 此研究结果发表后, Buchwald^[26], Hartwig^[21]和 Gooßen 等^[25]进一步开展硼酸和硼酯的氧化三氟甲基化反应; 刘磊^[38]、沈其龙^[39]和肖吉昌等^[40]研究了芳基硼酸与亲电三氟甲基化试剂的反应.



Scheme 14

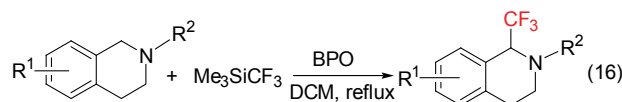
但以上二个反应(Eqs. 13 和 14)都有不足之处: 需要当量的铜盐. 末端炔烃的氧化三氟甲基化体系需要 5 equiv. 的 Me₃SiCF₃ 和在 100 °C 下反应(Eq. 13). 在 Hartwig 等^[20]报道 [(phen)CuCF₃] 合成的启发下, 卿凤翎课题组^[46]发现先原位生成较高活性和稳定性的 [(phen)CuCF₃], 采用 O₂ 作为氧化剂, 在室温下实现了末端炔烃的三氟甲基化, 并且将 Me₃SiCF₃ 的用量降低到了 2 equiv. (Eq. 15).

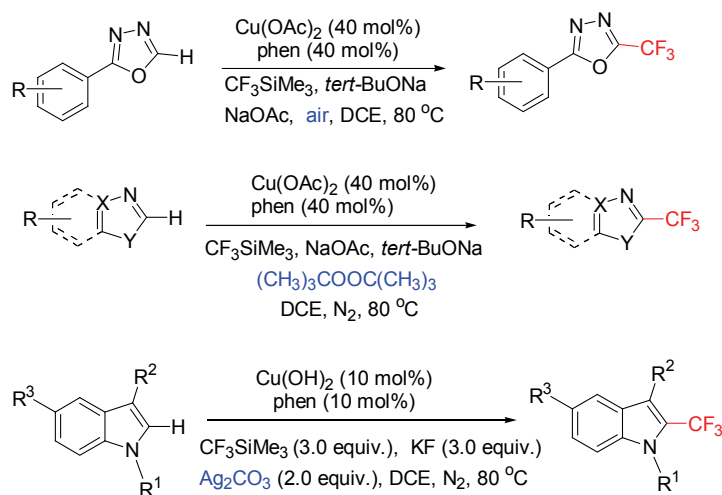


通过对反应机理的研究, 从而改变 Me₃SiCF₃ 的进样方式, 卿凤翎课题组^[47]成功地实现了铜催化下末端炔烃和芳基硼酸的氧化三氟甲基化反应(Scheme 14).

卿凤翎等^[48]也完成了在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, 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(Scheme 15).

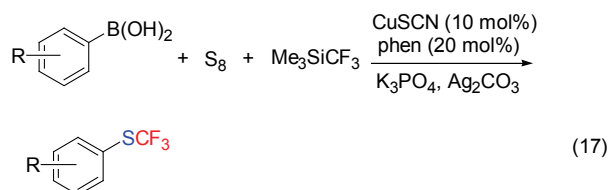
2010 年, 卿凤翎课题组^[49]报道了在氧化剂的存在下, 不需要金属催化剂, 将三氟甲基引入到叔胺的 α-位(Eq. 16).





Scheme 15

最近, 卿凤翎课题组^[50]将氧化三氟甲基化反应拓展到氧化三氟甲基化反应 (oxidative trifluoromethylthiolation). 实现了铜催化硼酸与亲核三氟甲基化试剂 (CF_3SiMe_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基的新方法 (Eq. 17). 该反应条件温和和操作简便: 把反应试剂加在一起, 在室温下反应.



3 有机氟化学发展趋势

学科本身的发展规律和社会需求推动学科的发展. 从有机氟化学的发展历史来看: 与其他学科比较, 社会需求对有机氟化学的发展起到至关重要的作用. 笔者认为有机氟化学应该会按照如下两点发展下去: 向有机分子引入氟原子或含氟基团是有机氟化学研究永恒的课题; 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. 近年来有机氟化学研究取得的成果和世界著名有机化学家涉足有机氟化学研究都说明有机氟化学的发展是符合以上两点的. 笔者在此提出如下一些值得关注的有机氟化学发展方向, 供读者参考:

(1) 尽管近年三氟甲基化反应取得重要进展, 三氟甲基化反应仍将是有机氟化学的重要研究方向, 特别是发展无金属存在下的三氟甲基化反应. 三氟甲氧基化反应 (CF_3O) 和三氟甲基化反应 (CF_3S) 将会引起更多的关注.

(2) 由于大量的生物活性物质含有其他少氟基团

[如: 一氟甲基 (FCH_2)、二氟甲基 (HCF_2)、二氟亚甲基 (CF_2)、五氟化硫基 (SF_5) 等], 向有机分子引入这些少氟基团的方法可借鉴三氟甲基化反应, 但更重要的是发展新型的氟化试剂及含少氟基团的合成子.

(3) 含氟手性化合物在药物研发中起到重要作用, 因此发展不对称形成 C—F 键和 C—CFXY 的方法将是有机氟化学的重要研究方向, 特别是向有机分子不对称引入三氟甲基.

(4) 发展反应条件温和、快速和高效形成 C—F 的反应, 然后用于合成含 ^{18}F -标记的含氟化合物. PET (正电子发射断层扫描技术) 现已成为诊断和指导治疗肿瘤、冠心病和脑部疾病这三大威胁人类生命的最优手段. 尽管有许多可发射正电子的同位素可用于 PET 成像, 但是在临床上 ^{18}F 是最合适的放射性同位素. 因此含有 ^{18}F 标记的化合物在 PET 成像中起到非常重要的作用^[51]. 由于 ^{18}F 标记的化合物在医学上的重要性, 近几年将氟原子引入芳环合成 Ar—F 化合物是氟化学的研究热点之一, 取得了一些重要进展^[52].

(5) 利用 C—F 的特性和 ^{19}F NMR 的高灵敏度及在生命体内无干扰的特性, 开展有机催化剂、有机反应机理及生命过程中的化学问题的研究.

(6) 分子设计与合成含氟生物活性物质.

(7) 设计与合成新型含氟单体, 研究含氟单体的聚合反应规律, 发展高新技术产业所需的特种含氟功能材料.

致谢 感谢东华大学张柯同学和于锡闻同学为本文在文献整理和部分反应式绘制做出的贡献.

References

- [1] (a) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem.*

- Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [2] Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473, 470.
- [3] (a) Allemann, O.; Duttwyler, S.; Romanato, P.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *Science* **2011**, 332, 574.
(b) Choi, J.; Wang, D. Y.; Kundu, S.; Choliy, Y.; Emge, T. J.; Krogh-Jespersen, K.; Goldman, A. *Science* **2011**, 332, 1545.
(c) Lee, E.; Kamlet, A. S.; Powers, D. C.; Neumann, C. N.; Bour-salian, G. B.; Furuya, T.; Choi, D. C.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Science* **2011**, 334, 639.
(d) Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, 334, 1681.
- [4] (a) Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. D.; Roy, S. *Tetra-hedron* **2011**, 67, 2161.
(b) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475.
- [5] Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 108, 14411.
- [6] Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525.
- [7] Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, 480, 224.
- [8] (a) Kamigata, N.; Fuukushima, T.; Yoshida, M. *Chem. Lett.* **1990**, 19, 649.
(b) Huang, W. Y.; Lu, L. *Chin. J. Chem.* **1992**, 10, 268.
- [9] Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, 23, 3398.
- [10] Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12644.
- [11] Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; Garcia-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. *Science* **2009**, 325, 1661.
- [12] Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, 328, 1679.
- [13] Cho, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6552.
- [14] (a) Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878.
(b) Ye, Y.; Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16482.
(c) Ball, N. D.; Gary, J. B.; Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577.
- [15] Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648.
- [16] McLaughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921.
- [17] Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4095.
- [18] Wiemers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 832.
- [19] Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vivic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600.
- [20] Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3793.
- [21] Litvinas, N. D.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 536.
- [22] Tomashenko, O. A.; Escudero-Adán, E. C.; Belmonte, M. M.; Grushin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7655.
- [23] Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- [24] Knauber, T.; Arian, F.; Roschenthaler, G.-V.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2689.
- [25] Khan, B. A.; Buba, A. E.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1577.
- [26] Sencal, T. D.; Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1174.
- [27] Parson, A. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9120.
- [28] Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875.
- [29] Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4986.
- [30] Chen, Q. Y. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 72, 241.
- [31] Chen, Q. Y.; Wu, S. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705.
- [32] Qiu, S.; Xu, T.; Zhou, J.; Guo, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2856.
- [33] Mu, X.; Chen, S.; Zhen, X.; Liu, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6039.
- [34] Mu, X.; Wu, T.; Wang, H. Y.; Guo, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 878.
- [35] Zhao, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1033.
- [36] Zhang, C. P.; Wang, Z. L.; Chen, Q. Y.; Zhang, C. T.; Gu, Y. C. *Xiao, J. C. Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1896.
- [37] Weng, Z.; Lee, R.; Jia, W.; Yuan, Y.; Wang, W.; Feng, X.; Huang, K. W. *Organometallics* **2011**, 30, 3229.
- [38] Xu, J.; Luo, D. F.; Xiao, B.; Liu, Z. J.; Gong, T. J.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, 4300.
- [39] Liu, T.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2342.
- [40] Zhang, C. P.; Cai, J.; Zhou, C. B.; Wang, X. P.; Zheng, X.; Gu, Y. C.; Xiao, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9516.
- [41] Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 555.
- [42] Xu, J.; Fu, Y.; Luo, D. F.; Jiang, Y. Y.; Xiao, B.; Liu, Z. J.; Gong, T. J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15300.
- [43] Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16410.
- [44] Chu, L.; Qing, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7262.
- [45] Chu, L.; Qing, F. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5060.
- [46] Zhang, K.; Qiu, X. L.; Huang, Y.; Qing, F. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 58.
- [47] Jiang, X.; Chu, L.; Qing, F. L. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1251.
- [48] Chu, L.; Qing, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1298.
- [49] Chu, L.; Qing, F. L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6285.
- [50] Chen, C.; Xie, Y.; Chu, L.; Wang, R. W.; Zhang, X.; Qing, F. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2492.
- [51] (a) Cai, L.; Lu, S.; Pike, V. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853.
(b) Littich, R.; Scott, P. J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1106.
- [52] Furuya, T.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *Synthesis* **2010**, 1804.

(Zhao, X.)