

三氟甲基化试剂研究概况*

崔 晶^{1,2,3}, 曾晓萍^{2,3}, 梁光义^{2,3**}, 徐必学^{2,3**}

(1. 贵州大学 药学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550014; 3. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014)

【关键词】含氟化合物; 三氟甲基化反应; 三氟甲基化试剂; 有机化合物

【中图分类号】O69 【文献标识码】A 【文章编号】1000-2707(2018)10-1133-10

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.10.003

氟原子由于其独特的电子结构,它具有最强的电负性(4.0)和与氢原子一般大小的原子半径(1.47 Å),以及很强的 C-F 键(平均大约 116 kcal/mol)等,这些化学特性使得氟原子取代某一化合物中的其他原子往往会对其物理、化学、生物活性等性质产生极大的改变,将三氟甲基引入有机分子可以改变其亲脂性、酸性、偶极矩、脂溶性、以及代谢稳定性和生物利用度等物理、化学及其生物学性质。这使得含氟化合物在许多领域,特别是在医药领域得到了广泛应用^[1]。2011 年-2016 年,

美国 FDA 共批准新药 188 个,其中含氟药物 42 个,占比为 22.34%^[2]。特别是引入三氟甲基(-CF₃)基团后,由于-CF₃ 具有很强的电负性、亲脂性和高稳定性,可以发生一系列总体正效应,例如使它们更具选择性,增强功效^[3]。在 2001 年至 2016 年期间超过 40 种新的含三氟甲基药物引入市场^[4]。部分含有三氟甲基的代表药物结构式如图 1。本文将依据三氟甲基化反应机理,分别对亲电反应、亲核反应和自由基反应 3 种类型的三氟甲基化试剂进行简要概述。

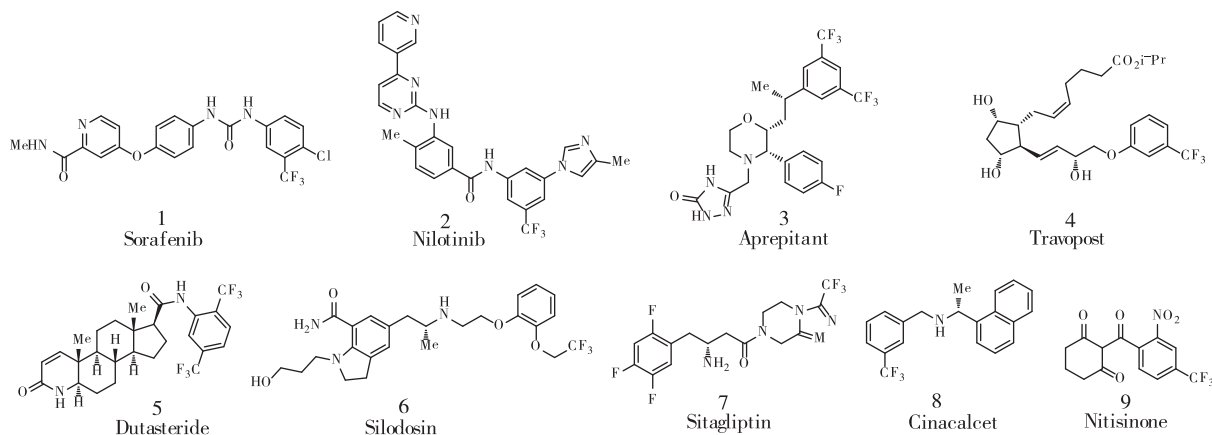


图 1 2001-2011 年部分上市的含三氟甲基取代基药物

Fig. 1 Trifluoromethylated drugs introduced to the market between 2001 and 2011

1 亲电性三氟甲基化试剂

1984 年 Yagupolskii 发现了第一个亲电性三氟

甲基化试剂 **E1**^[5](图 2),但该试剂反应活性较低,不与 *N,N*-二甲基苯胺反应。基于这一开拓性的发现,Umamoto^[6]在 20 世纪 90 年代早期报道了应用范围更广的试剂 **E2**,并探索苯环中不同的给电子

*[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81760623)

** 通信作者 E-mail:guangyi-liang@126.com; bixue-xu@126.com

网络出版时间:2018-10-10 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181010.2224.011.html>

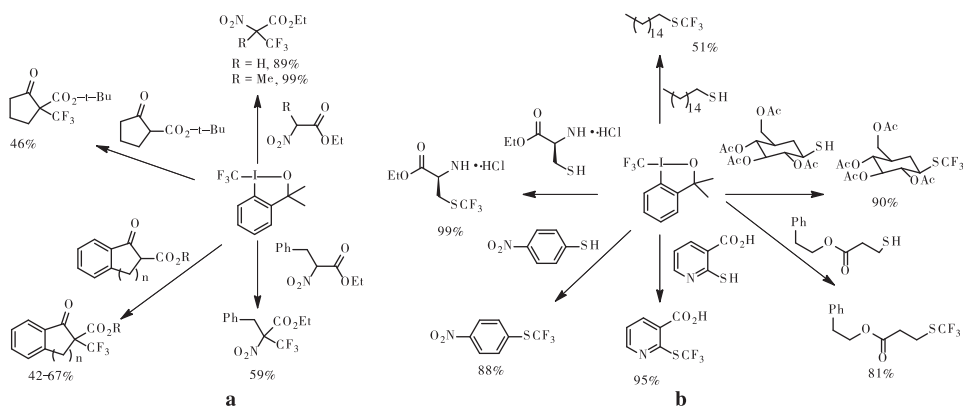


图 5 **E4a** 对 β -酮酯和 α -硝基酯类 C-亲核试剂(a)和对硫醇或硫酚(b)的三氟甲基化反应
Fig. 5 Trifluoromethylation of C-nucleophiles(a) and S-nucleophiles(b) with **E4a**

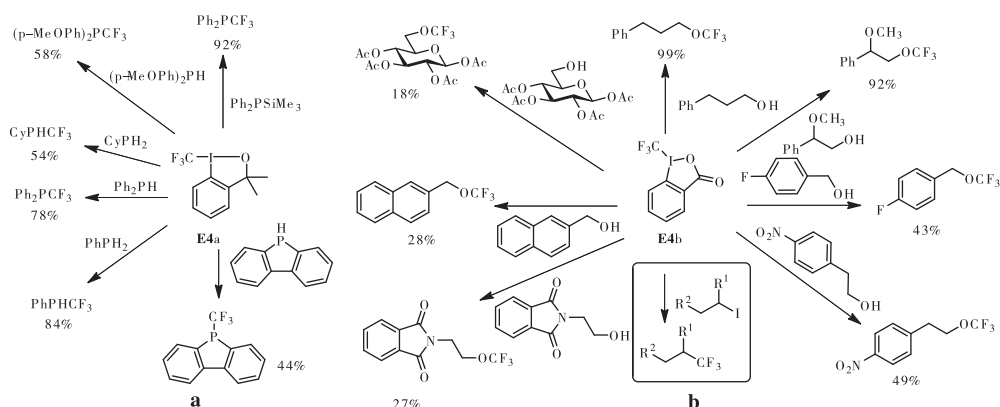


图 6 **E4a** 对有机磷的三氟甲基化反应(a)和 **E4b** 对脂族醇或碘代烷三氟甲基化反应(b)
Fig. 6 Trifluoromethylation of P-nucleophiles with **E4a**(a) ; Examples of trifluoromethylation of alcohols or alkyl iodides with **E4b**(b)

然而碳亲核试剂,特别是 β -酮酯的三氟甲基化需要更有效的试剂,2008 年 Norio Shibata 小组^[13]利用氟化 Johnson 试剂,开发出新的 S- CF_3 亲

电三氟甲基化试剂 **E5**,用于 β -酮酯和二氰基亚烷基烯丙基位的三氟甲基化反应(图 7),被称为 Shi-bata-Johnson 试剂。

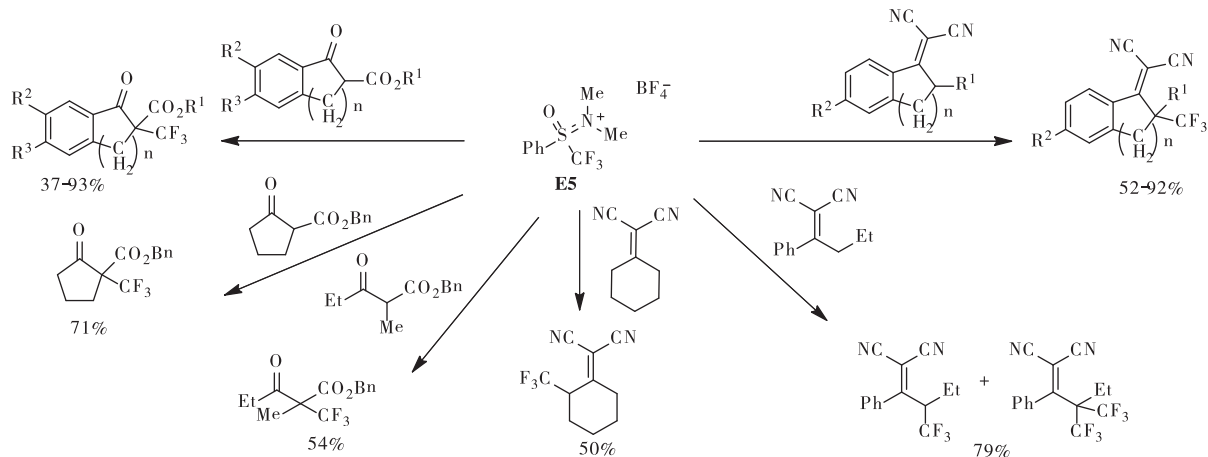


图 7 **E5** 对 β -酮酯和二氰基亚烷基的三氟甲基化反应

Fig. 7 Trifluoromethylation of β -ketoesters and dicyanoalkylidenes with **E5**

2 亲核性三氟甲基化试剂

通过 CF_3 的亲核反应在化合物中引入三氟甲基也是一种常用方法。最早发现的方法是基于 CuCF_3 作为 CF_3 源,对卤代芳烃进行亲核取代,将卤代芳烃转化为相应的三氟甲基取代芳烃的方法,这个方法是由 McLoughlin^[14] 于 1969 年报导。三氟甲基铜有多种制备方法,其中比较常用的是 $\text{CuI}/\text{MeO}_2\text{CCF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 和 $\text{CuI}/\text{KF}/\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 两种体系,其反应操作简单,收率较高。2015 年 Jian Wang 团队^[15]报道了一种新的亲核三氟甲基化试剂 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{TMS}$ (TCDA),通过 AgF 和 CuI 的协同作用向芳烃和杂芳烃有效地引入 CF_3 基团(图 8)。Gavin Chit Tsui 小组^[16]利用 Grushin 制备 CuCF_3 的方法,使用工业废氟化物 HCF_3 制备 CuCF_3 ,将末端炔烃转化为相应的烯基- CF_3 反式取代主产物,具有优异的立体选择性和良好的官能团耐受性(图 9)。

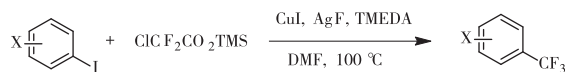


图 8 TCDA 对芳烃及杂芳烃的三氟甲基化反应

Fig. 8 Trifluoromethylation reaction of arenes and heteroarenes with TCDA

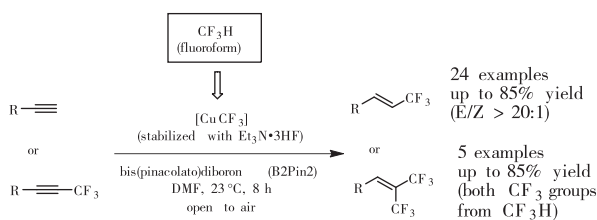


图 9 使用氟化物制备的 $[\text{CuCF}_3]$ 对炔烃硼氢化及三氟甲基化反应

Fig. 9 Domino hydroboration/trifluoromethylation of alkynes using fluoroform-derived $[\text{CuCF}_3]$

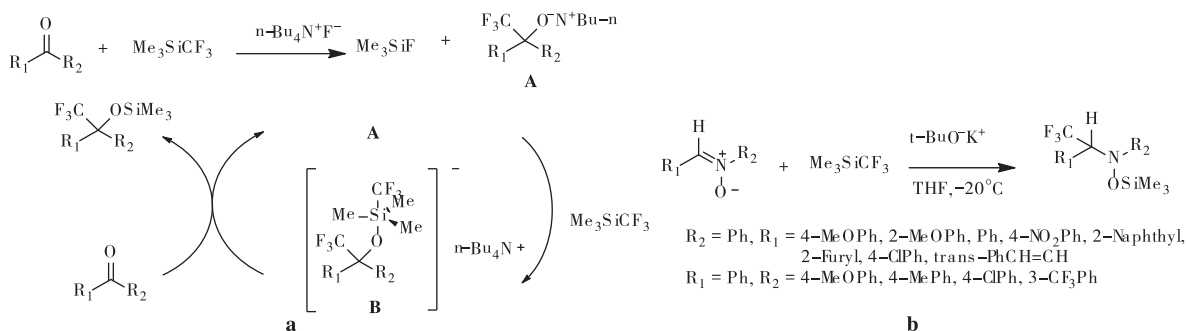
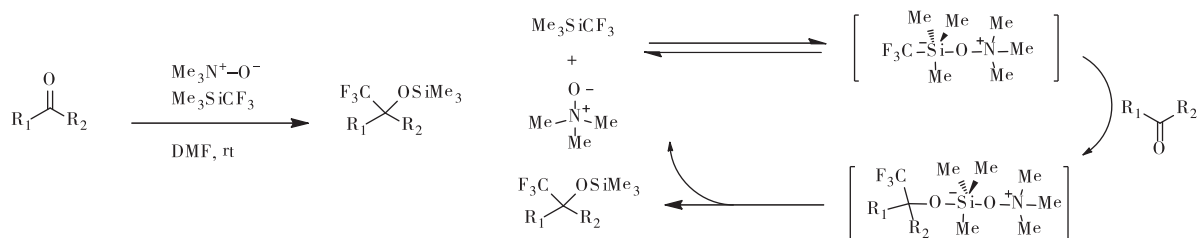


图 10 氟阴离子作为催化剂(a)或以金属醇盐为引发剂的亲核三氟甲基化反应

Fig. 10 Trifluoromethylation reaction catalyzed with fluoride anion (a) or initiated with metal alkoxides

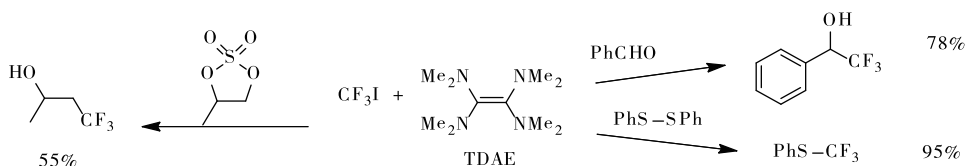
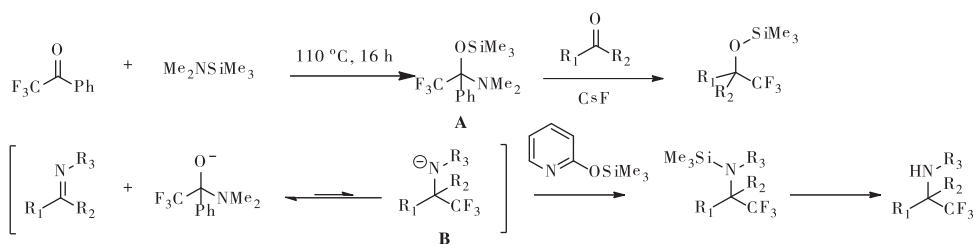
1984 年 Ruppert 小组^[17]发现了 Me_3SiCF_3 ,其制备方法源自当时尚未禁用的 CF_3Br ,不过直到 1989 年,Prakash^[18]才首次发现羰基化合物与 Me_3SiCF_3 发生三氟甲基化反应,并将其发展为从羰基化合物合成三氟甲基化合物最便捷的方法,在有机合成中的应用也很广泛。 Me_3SiCF_3 本身不与羰基化合物反应,三氟甲基阴离子必须通过用引发剂活化而释放,最常见的是使用氟阴离子,例如向羰基化合物和 Me_3SiCF_3 的混合物中加入催化量的四丁基氟化铵(TBAF)时,该过程最初形成 Me_3SiF 和醇盐加合物 A, Me_3SiCF_3 和 A 反应产生五价硅络合物 B,络合物 B 中的三氟甲基可转移到羰基官能团的亲电子碳上形成醇盐加合物 A(图 10a)。其他亲核引发剂如金属醇盐,Nelson 等^[19]报道了用 Ruppert-Prakash 试剂对硝酮进行亲核三氟甲基化。由于硝酮具有很强的亲电能力,易于接受三氟甲基负离子。加入三氟甲基离子后,金属醇盐中的氧负离子,具有较好的催化效应(图 10b)。由于大多数三氟甲基化反应是通过使用诸如氟离子或金属醇盐之类的强碱来活化 Ruppert-Prakash 试剂,因此这些引发剂不适用于碱不稳定的底物。2003 年 Prakash 团队^[20]发现三甲胺 *N*-氧化物可作为 Me_3SiCF_3 的引发剂,通过使用三甲胺 *N*-氧化物,将各种芳族,脂族和 α,β -不饱和醛以较高收率得到相应的三氟甲基化产物,该方法适用于对碱敏感的底物(图 11)。而对于亲电引发剂,2006 年 Shibata 小组^[21]首次报道了路易斯酸成功活化 Me_3SiCF_3 ,在与非烯醇化芳香醛三氟甲基化的反应中,筛选了多种路易斯酸以及路易斯酸-配体组合试剂活化 Me_3SiCF_3 ,发现 TiF_4/DMF 、 $\text{Ti}(\text{OPr-i})_4/\text{DMF}$ 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ /甲苯是芳香醛亲核三氟甲基化反应最好的引发剂。

图 11 胺 *N*-氧化物引发剂用作亲核催化剂以活化 Me_3SiCF_3 Fig. 11 Amine *N*-oxide initiators are employed as nucleophilic catalyst for the activation of Me_3SiCF_3

Dolbier 小组使用 $\text{CF}_3\text{I}/\text{TDAE}$ 体系^[22-24],在温和条件下成功实现了具有亲电反应活性底物的三氟甲基化(图 12)。

2002 年 Motherwell^[25]报道了三氟甲基苯乙酮与 $\text{Me}_2\text{NSiMe}_3$ 加热产生稳定的加成产物 **A**,用于各种羰基化合物的三氟甲基化。此外,这种亲核性三

氟甲基化试剂 **A** 与较少的亲电子亚胺官能团有反应性,但发现 2-三甲基甲硅烷氧基吡啶是合适的亲电试剂,其可以捕获不稳定的中间体 **B** 并防止该中间体返回到原料。使用试剂 **A** 和 2-三甲基甲硅烷氧基吡啶^[26]可以将一系列亚胺化合物三氟甲基化(图 13)。

图 12 $\text{CF}_3\text{I}/\text{TDAE}$ 体系的亲核三氟甲基化Fig. 12 The nucleophilic trifluoromethylation with $\text{CF}_3\text{I}/\text{TDAE}$ 图 13 三氟甲基苯乙酮- $\text{Me}_2\text{NSiMe}_3$ 加合物的亲核三氟甲基化反应Fig. 13 The nucleophilic trifluoromethylation with trifluoromethylacetophenone-*N,N*-dimethyltrimethylsilylamine adduct

HCF_3 是聚四氟乙烯(特氟隆)制造中的副产物,鉴于其对臭氧友好、无毒、价格低廉,研究者以 HCF_3 进行三氟甲基化反应进行了大量尝试,但由于 HCF_3 酸度低和其产生碳负离子的不稳定性,难以成为稳定的三氟甲基化试剂。2012 年底, Norio Shibata 小组^[27]报道了一种有机超级碱($\text{P}_4\text{-tBu}$),

使 HCF_3 产生三氟甲基碳阴离子,而不分解成二氟卡宾,成功加入芳族醛,酮和二硫化物。最近 Norio Shibata^[28]发现以乙二醇二甲醚为溶剂可提高三氟甲基碳阴离子的反应性,在叔丁基钾(*t*-BuOK)存在下,将各种酮、查耳酮和醛三氟甲基化成相应的三氟甲基甲醇,在 18-crown-6 和 crypt-222 等环

状聚醚的存在下更有效,非环状或环状聚醚对 K^+ 的络合是这个反应的关键,这使其不易于将 CF_3^- 阴离子分解成二氟卡宾和氟负离子(图 14)。

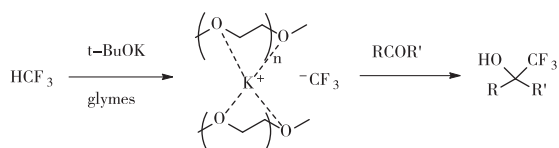


图 14 乙二醇二甲醚络合 K^+ 以顺利进行醛或酮的三氟甲基化反应

Fig. 14 Encapsulation of K^+ with glymes for trifluoromethylation of aldehydes and ketones

3 自由基反应的三氟甲基化试剂

CF_3I 、 CF_3SO_2Na 、Togni 试剂和 Me_3SiCF_3 等都可作为三氟甲基自由基的前体。在早期的工作中,三氟甲基碘与甾体进行光催化反应^[29],以及与烯胺进行光化学反应生成 α -三氟甲基酮^[30]都是三氟甲基自由基反应实例。Mikami 及其同事报道了三乙基硼烷介导下, CF_3I 与酮的三氟甲基化反应生成 α - CF_3 酮^[31]。Cahard 等^[32]报道了在连二亚硫酸钠存在下, CH_3CN-H_2O 溶液中,通过氮碱如 Et_3N 、 $Et(i-Pr)_2N$ 或 DBU 介导, CF_3I 可对 1,3-二羰基化合物进行三氟甲基化(图 15)。

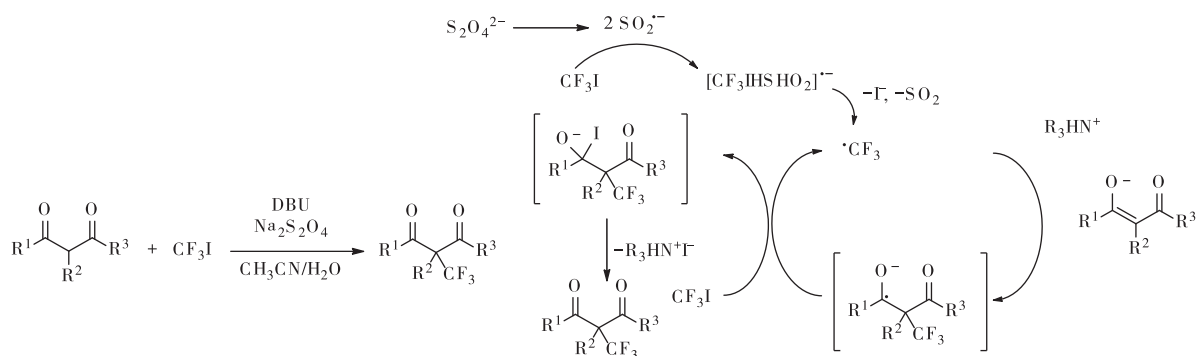


图 15 CF_3I 对 1,3-二羰基化合物的三氟甲基化反应

Fig. 15 Trifluoromethylation reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with CF_3I

三氟代甲烷亚磺酸钠 (CF_3SO_2Na , Langlois 试剂)是 CF_3 自由基来源之一,1991 年首先被 Langlois 应用于芳族化合物的三氟甲基化^[33],后来扩展到烯醇醚、二硫化物和联芳基化合物。2014 年 Jian-Ping Zou 小组^[34]报道了通过在 $Mn(OAc)_3$ 介导下, CF_3SO_2Na 与香豆素反应,开发了一种用于直接 Csp^2-H 自由基三氟甲基化香豆素的新方法(图 16)。Dzmitry G. Kananovich 小组^[35]利用 Langlois 试剂对环丙醇进行开环三氟甲基化,反应机理(图

17)是在 $Cu(I)$ 催化剂存在下用叔丁基过氧化氢氧化三氟代甲烷亚磺酸钠,产生三氟甲基自由基,其可以与铜(II)或与铜(I)物质反应,生成相应的三氟甲基铜(III)和铜(II)络合物作为实际的三氟甲基化试剂。两种络合物都可以通过初步配体交换导致环丙醇的环裂解,随后单电子转移得到 β -氧羰基,经自由基作用得到 β -三氟甲基酮,或者通过亲电子攻击产生 β -金属酮中间体,经还原消除得到相同三氟甲基化产物。

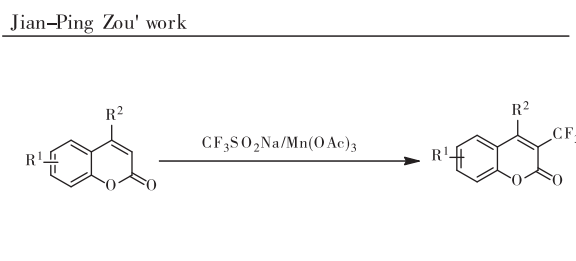
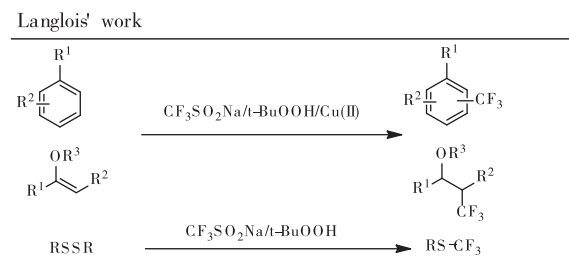


图 16 直接对 Csp^2-H 的自由基三氟甲基化反应

Fig. 16 Direct Csp^2-H radical trifluoromethylation reaction

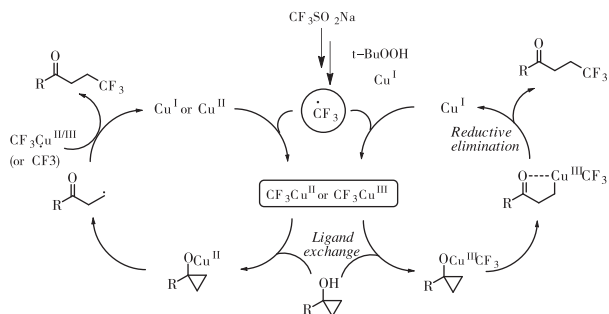
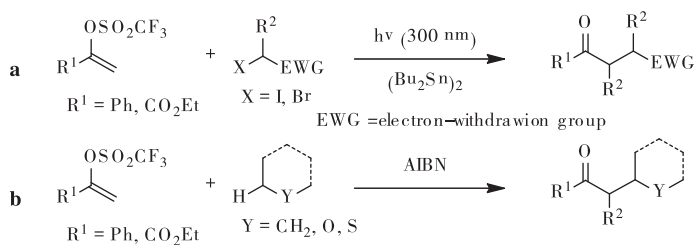


图 17 环丙醇三氟甲基化反应机理

Fig. 17 Plausible mechanism of the cyclopropanol trifluoromethylation reaction

Kim's work



Rio Sasaki's work

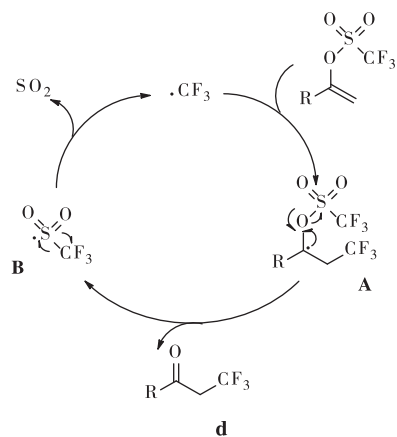
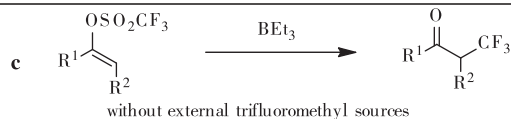


图 18 乙烯基三氟甲磺酸酯的自由基反应及其反应机理

Fig. 18 Radical reactions of vinyl triflates and the proposed mechanism

含有缺电子双键的 α,β -不饱和羰基不仅是通用的合成中间体,而且是生物活性分子中的结构基元。因此,对烯基 C-H 键的区域选择性三氟甲基化反应具有重要意义。Loh 等^[38]使用 Togni 试剂开发了丙烯酰胺的立体选择性 β 位三氟甲基化(图 19a)。Szabó 小组^[39]报道醌的 C-H 三氟甲基化(图 19b)。2014 年 Xihe Bi 团队^[40]使用铜催化惰性化学键的转化时,利用 Togni 试剂,区域选择性地对 α,β -不饱和羰基的 α 位 C-H 三氟甲基化(图 19c)。反应机制如图 20 所示,首先通过 CuI 还原亲电性 Togni 试剂,通过单电子转移(SET)得到 CF_3 自由基,释放 Cu^{2+} 。然后, CF_3 基团区域选择性地攻击具有稍高电子密度的 α,β -不饱和羰基的 α 位,从而产生自由基中间体 A。在另一个 SET

过程之后,生成碳阳离子中间体 B,再生活性 Cu(I) 催化剂。最后,在去质子化后获得稳定的(E) 构型产物。Yusheng Wu 团队^[41]报道了利用镍催化及 Togni 试剂对苯胺进行直接 C-H 三氟甲基化,此反应有良好的官能团耐受性,在温和条件下以较高至很高的收率转化成相应的三氟甲基化苯胺。其机制是在 Ni(II) 催化下 Togni 试剂产生 CF_3 自由基 A 和 Ni(III)B。将 CF_3 自由基加到苯胺的邻位或对位形成中间体 C。然后, Ni(III)B 物质氧化 C 产生碳正离子 D,并使 Ni(II) 返回催化循环。最后, D 在碱的作用下去质子化得到相应产物(图 21)。

2011 年 Sanford 小组^[42]采用 Me_3SiCF_3 进行银介导的芳香族底物的三氟甲基化反应,首次利用 AgCF_3 中间体实现自由基三氟甲基化反应(图 22)。

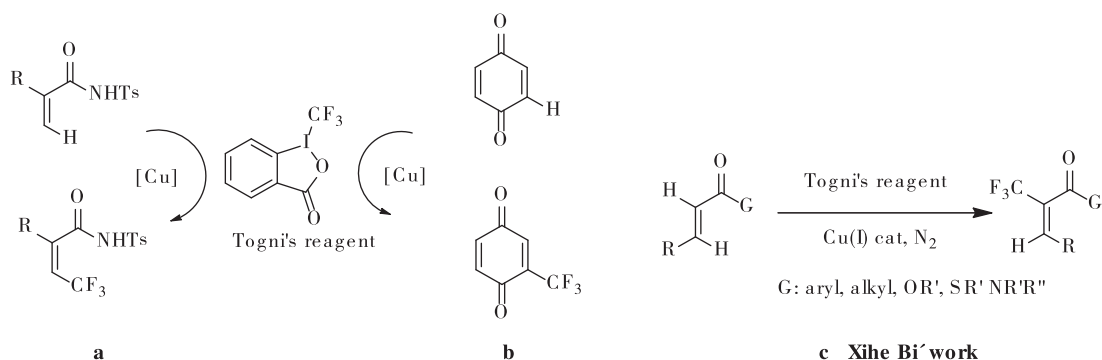


图 19 缺电子烯烷基 C-H 键的三氟甲基化反应

Fig. 19 Direct trifluoromethylation of alkenyl C-H bonds of electron-deficient olefins

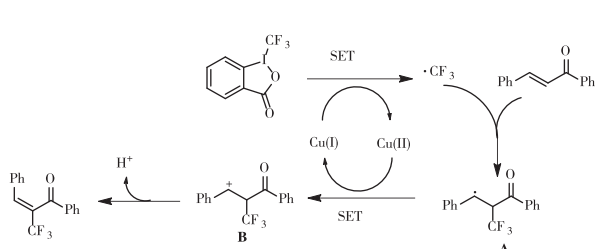


图 20 α,β -不饱和羰基和 Togni 试剂的反应机制

Fig. 20 Mechanism for the reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds with Togni's reagent

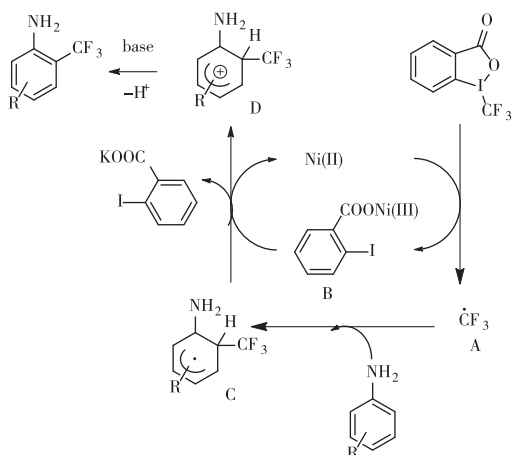


图 21 镍催化下 Togni 试剂对苯胺 C-H 的三氟甲基化反应机理

Fig. 21 Mechanism for Nickel-Catalyzed C-H Trifluoromethylation of Free Anilines with Togni's Reagent

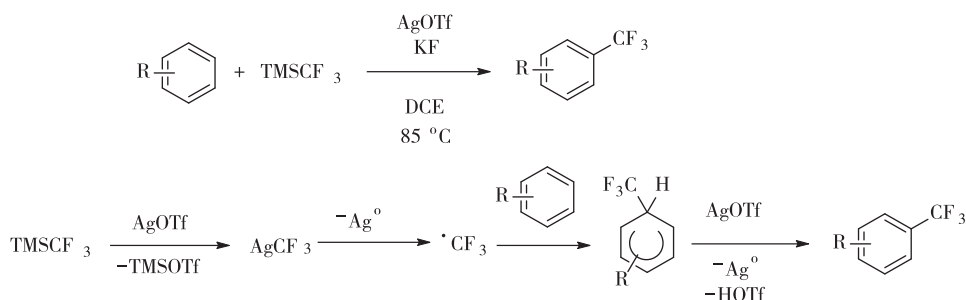


图 22 Me_3SiCF_3 作为 CF_3 自由基源对芳族化合物进行三氟甲基化

Fig. 22 Trifluoromethylation of aromatic compounds with Me_3SiCF_3

以 Umemoto's reagent 为代表的 S-、Se-和 Te-(三氟甲基)二苯取代鎓盐,以 Togni's reagent 为代表的三氟甲基取代的高价碘试剂,由 Johnson 试剂氟化演变而得的 Shibata-Johnson 试剂。(2)亲核反应试剂,主要类型有用各种不同方法制备的三氟甲基铜试剂(CuCF_3)、Ruppert-Prakash 试剂(Me_3SiCF_3)、Dolbier 发现的 $\text{CF}_3\text{I}/\text{TDAE}$ 体系、三氟甲基苯乙酮- $\text{Me}_2\text{NSiMe}_3$ 加合物;(3)自由基反应试剂,主要类型有 CF_3I 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 、Togni 试剂和 Me_3SiCF_3 等,都可作为三氟甲基自由基的前体,将其与各类自由基引发剂产生三氟甲基自由基,进而与底物加成生成三氟甲基取代产物。不过,该领域仍然存在很多问题和挑战,一些三氟甲基化试剂成本很高,比如 Togni 试剂和 Ruppert-Prakash 试剂(TMSCF_3)等,有些三氟甲基化反应需引发剂活化如四丁基氟化铵(TBAF)或金属催化如 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$,价格比较昂贵,不易于工业化大规模生产。因此探索新的催化剂与配体,寻找高效低廉、环境友好、反应条件温和、应用范围广的三氟甲基化试剂,仍是值得关注和研究的方

5 参考文献

- [1] MÜLLER K, FAEH C, DIEDERICH F. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition [J]. *Science*, 2007, 317 (5846): 1881–1886.
- [2] 刘栓栓,王晶,王德才,等. 近 5 年美国 FDA 批准上市的含氟药物研究进展[J]. *化学进展*, 2016, 40 (10): 783–794.
- [3] KUKHAR V P, SOROCHINSKY A E, SOLOSHONOK V A. Practical synthesis of fluorine-containing α - and β -amino acids: recipes from Kiev, Ukraine [J]. *Future Med Chem*, 2009, 1 (5): 793–819.
- [4] WANG J, SÁNCHEZ-ROSELLÓ M, SOROCHINSKY A E, et al. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) [J]. *Chem Rev*, 2014, 114 (4): 2432–2506.
- [5] YAGUPOLSKII L M, KONDRATENKO N V, TIMOFEEVA G N. Fluoro (trifluoromethyl) aryl- and (trifluoromethyl) diarylsulfonium salts [J]. *J Org Chem USSR*, 1984, 20:103–106.
- [6] UMEMOTO T, ISHIHARA S. Power-variable electrophilic trifluoromethylating agents. S-, Se-, and Te-(trifluoromethyl) dibenzothio-, -seleno-, and -tellurophenium salt system [J]. *J Am Chem Soc*, 1993, 115 (6): 2156–2164.
- [7] YANG J J, KIRCHMEIER R L, SHREEVE J M. New electrophilic trifluoromethylating agents [J]. *J Org Chem*, 1998, 63 (8): 2656–2660.
- [8] EISENBERGER P, GISCHIG S, TOGNI A. Novel 10-I-3 hypervalent iodine-based compounds for electrophilic trifluoromethylation [J]. *Chem Eur J*, 2006, 12 (9): 2579–2586.
- [9] KIELTSCH I, EISENBERGER P, TOGNI A. Mild electrophilic trifluoromethylation of carbon- and sulfurcentered nucleophiles by a hypervalent iodine(III) – CF_3 reagent [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46 (5): 754–757.
- [10] EISENBERGER P, KIELTSCH I, TOGNI A, et al. Mild electrophilic trifluoromethylation of secondary and primary aryl- and alkylphosphines using hypervalent iodine(III) – CF_3 reagents [J]. *Chem Commun*, 2008, 10 (13): 1575–1577.
- [11] KOLLER R, STANEK K, TOGNI A, et al. Zinc-mediated formation of trifluoromethyl ethers from alcohols and hypervalent iodine trifluoromethylation reagents [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48 (24): 4332–4336.
- [12] CHEN Y, MA G, GONG G. Copper-catalyzed reductive trifluoromethylation of alkyl iodides with togni's reagent [J]. *Org Lett*, 2018, 20 (15): 4677–4680.
- [13] NORITAKE S, SHIBATA N, NAKAMURA S, et al. Fluorinated Johnson reagent for transfer- trifluoromethylation to carbon nucleophiles [J]. *Eur J Org Chem*, 2008, 2008 (20): 3465–3468.
- [14] MCLAUGHLIN V C R, THROWER J. A route to fluoroalkyl-substituted aromatic compounds involving fluoroalkylcopper intermediates [J]. *Tetrahedron*, 1969, 25 (24): 5921–5940.
- [15] ZHANG X, WANG J, WAN Z. New reagent for highly efficient synthesis of trifluoromethyl-substituted arenes and heteroarenes [J]. *Org Lett*, 2015, 17 (9): 2086–2089.
- [16] HE L, YANG X, TSUI G C. Domino hydroboration/trifluoromethylation of alkynes using fluoroform-derived $[\text{CuCF}_3]$ [J]. *J Org Chem*, 2017, 82 (12): 6192–6201.
- [17] RUPPERT I, SCHLICH K, VOLBACH W. Die ersten CF_3 -substituierten organyl(chlor) silane [J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25 (21): 2195–2198.
- [18] PRAKASH G K S, KRISHNAMURTI R, OLAH G A. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF_3). A trifluoromethide equivalent [J]. *J Am Chem Soc*, 1989, 111 (1): 393–395.

- [19] NELSON D W, EASLEY R A, PINTEA B N V. Nucleophilic perfluoroalkylation of nitrones [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40 (1): 25 – 28.
- [20] PRAKASH G K S, MANDAL M, OLAH G A, et al. Preparation of TMS protected trifluoromethylated alcohols using trimethylamine *N*-oxide and trifluoromethyltrimethylsilane (TMSCF₃) [J]. *J Fluorine Chem*, 2003, 123 (1): 61 – 63.
- [21] MIZUTA S, SHIBATA N, TORU T, et al. Lewis acid-catalyzed tri- and difluoromethylation reactions of aldehydes [J]. *Chem Commun*, 2006, 10 (24): 2575 – 2577.
- [22] AÏT-MOHAND S, TAKECHI N, DOLBIER W R, et al. Nucleophilic trifluoromethylation using trifluoromethyl iodide. A new and simple alternative for the trifluoromethylation of aldehydes and ketones [J]. *Org Lett*, 2001, 3 (26): 4271 – 4273.
- [23] XU W, DOLBIER W R. Nucleophilic trifluoromethylation of imines using the CF₃I/TDAE reagent [J]. *J Org Chem*, 2005, 70 (12): 4741 – 4745.
- [24] POOPUT C, DOLBIER W R, MEDEBIELE M. Nucleophilic perfluoroalkylation of aldehydes, ketones, imines, disulfides, and diselenides [J]. *J Org Chem*, 2006, 71 (9): 3564 – 3568.
- [25] MOTHERWELL W B, STOREY L J. The trifluoromethylacetophenone-*N,N*-dimethyltrimethylsilylamine adduct. A new shelf stable reagent for nucleophilic trifluoromethylation [J]. *Synlett*, 2002, 2002 (4): 646 – 648.
- [26] MOTHERWELL W B, STOREY L J. Some studies on nucleophilic trifluoromethylation using the shelf-stable trifluoromethylacetophenone-*N,N*-dimethyltrimethylsilylamine adduct [J]. *J Fluorine Chem*, 2005, 126 (4): 491 – 498.
- [27] KAWAI H, YUAN Z, SHIBATA N, et al. A sterically demanding organo-superbase avoids decomposition of a naked trifluoromethyl carbanion directly generated from fluoroform [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, 11 (9): 1446 – 1450.
- [28] SAITO T, WANG J, SHIBATA N, et al. Direct nucleophilic trifluoromethylation of carbonyl compounds by potent greenhouse gas, fluoroform: improving the reactivity of anionoid trifluoromethyl species in glymes [J]. *Synlett*, 2018, (8): 11501 – 11508.
- [29] RASMUSSEN G H, BROWN R D, ARTH G E. Photocatalyzed reaction of trifluoromethyl iodide with steroidal dienones [J]. *J Org Chem*, 1975, 40 (6): 672 – 675.
- [30] CANTACUZÈNE D, DORME R. Ketones α perfluorees [J]. *Tetrahedron Lett*, 1975, 16 (25): 2031 – 2034.
- [31] ITOH Y, MIKAMI K. Radical Trifluoromethylation of titanium ate enolate [J]. *Org Lett*, 2005, 7 (4): 649 – 651.
- [32] PETRIK V, CAHARD D. Radical trifluoromethylation of ammonium enolates [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48 (19): 3327 – 3330.
- [33] LANGLOIS B R, LAURENT E, ROIDOT N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions [J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32 (51): 7525 – 7528.
- [34] CAO X H, ZOU J P, ASEKUN O T, et al. Manganese (III)-mediated direct C_{sp2} – H radical trifluoromethylation of coumarins with sodium trifluoromethanesulfinate [J]. *Chem Commun*, 2014, 50 (25): 3359 – 3362.
- [35] KONIK Y A, KUDRJASHOVA M, KANANOVICH D G, et al. Two-step conversion of carboxylic esters into distally fluorinated ketones via ring cleavage of cyclopropanol intermediates: application of sulfinate salts as fluoroalkylating reagents [J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15 (21): 4635 – 4643.
- [36] LEE J Y, LIM K C, KIM S, et al. Radical alkylations of alkyl halides and unactivated C-H bonds using vinyl triflates [J]. *Synlett*, 2010, 2010 (11): 1647 – 1650.
- [37] KAWAMOTO T, SASAKI R, KAMIMURA A. Synthesis of α -trifluoromethylated ketones from vinyl triflates in the absence of external trifluoromethyl sources [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56 (5): 1342 – 1345.
- [38] FENG C, LOH T P. Directing-group-assisted copper-catalyzed olefinic trifluoromethylation of electron-deficient alkenes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52 (47): 1 – 5.
- [39] ILCHENKO N O, JANSON P G, SZABÓ K J. Copper-mediated C – H trifluoromethylation of quinines [J]. *Chem. Commun.* 2013, 49 (59): 6614 – 6616.
- [40] FANG Z X, NING Y Q, BI X H, et al. Catalytic C-H α -trifluoromethylation of α , β -unsaturated carbonyl compounds [J]. *Org Lett*, 2014, 16 (5): 1522 – 1525.
- [41] GAO X, GENG Y, WU Y, et al. Nickel-catalyzed direct C – H trifluoromethylation of free anilines with Togni's reagent [J]. *Org Lett*, 2018, 20 (13): 3732 – 3735.
- [42] YE Y, LEE S H, SANFORD M S. Silver-mediated trifluoromethylation of arenes using TMSCF₃ [J]. *Org Lett*, 2011, 13 (20): 5464 – 5467.

(2018-07-21 收稿, 2018-09-22 修回)

编辑: 刘 平