

钯催化的芳基 C—H 键三氟甲硫基化反应

徐佳斌^a 陈品红^b 叶金星^{*,a} 刘国生^{*,b}

(^a 制药工程与过程化学研究中心 华东理工大学药学院 上海 200237)

(^b 金属有机化学国家重点实验室 中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

摘要 报道了二价钯催化的高选择性芳基 C—H 键的三氟甲硫基化反应, 其中稳定的三氟甲硫基苯胺 **2a** 作为三氟甲硫基试剂, 醋酸钯作为催化剂, 苯甲酰氯和醋酸银作为添加剂, 反应在 DMF 中 120 °C 条件下实现的. 各种取代的吡啶都可以作为该反应的导向基团. 反应中苯甲酰氯的添加对活化三氟甲硫基苯胺 **2a** 起着关键作用. 该反应为合成邻位三氟甲硫基取代苯类衍生物提供了高效方便的方法.

关键词 钯催化; C—H 键活化; 三氟甲硫基化; 三氟甲硫基胺

Palladium-Catalyzed Trifluoromethylthiolation of Arenes via C—H Activation

Xu, Jiabin^a Chen, Pinhong^b Ye, Jinxing^{*,a} Liu, Guosheng^{*,b}

(^a Engineering Research Centre of Pharmaceutical Process Chemistry, Ministry of Education, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, 130 Meilong Road, Shanghai 200237)

(^b State Key Laboratory of Organometallics Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 345 Lingling Road, Shanghai 200032)

Abstract Fluorinated organic compounds are widely used as pharmaceuticals, agrochemicals and materials. Among them, the trifluoromethylthio (-SCF₃) compounds has attracted much attention owing to its strong electron-withdrawing nature and high lipophilicity. Therefore, the development of new trifluoromethylthiolation methods has attracted great interest in synthetic organic chemistry. Traditional approaches for the synthesis of trifluoromethylthiolated arenes include halogen-fluorine exchange and the trifluoromethylation of sulfur-containing compounds such as disulfides, thiols, which suffer from poor functional compatibility and yield. Recent progress on the transition metal-catalyzed directing trifluoromethylthiolation using SCF₃ reagents provided an efficient approach to the target. Herein, we reported a Pd(II)-catalyzed highly selective C—H trifluoromethylthiolation of arenes. Different type of pyridines could be used as efficient directing groups for this reaction. In this reaction, benzoyl chloride was found to be crucial to activate the trifluoromethanesulfanamide **2a**. It provides an efficient way for the synthesis of *ortho*-SCF₃ substituted arenes in high yields. A representative procedure for this reaction is as following: To a 10 mL glass tube, Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol), AgOAc (33 mg, 0.2 mmol), PhNHSCF₃ (50 μL, 0.5 mmol), substrate (0.2 mmol) and PhCOCl (58 μL, 0.5 mmol) were dissolved in dry DMF (1 mL) under N₂ atmosphere. The tube was sealed and the mixture was stirred at 120 °C for 12 h, and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel with a gradient eluent of petroleum ether and ethyl acetate (range from 15 : 1 to 4 : 1) to provide the products in 62%~91% yields.

Keywords palladium-catalyzed; C—H activation; trifluoromethylthiolation; trifluoromethanesulfanamide

1 引言

近些年来, 含氟有机化合物被广泛应用于医药、农药以及材料化学等领域^[1]. 其中含三氟甲硫基的化合物, 由于具有特殊的强负电性和高亲脂性而具有渗透效应和阻隔效应, 因而吸引了很多研究人员的关注^[2]. 因此发展新的引入三氟甲硫基的高效方法也成为了有机合成化学一个热点领域^[3]. 传统的构建三氟甲硫基的方法主要包括氟卤交换^[4], 以及含硫化合物如硫醚和硫醇的

三氟甲基化反应^[5]. 近年来, 越来越多的研究兴趣集中在发展利用三氟甲硫基试剂的直接三氟甲硫基化反应, 尤其是通过金属催化的三氟甲硫基化反应^[6,7]. 例如: 在 2011 年, Buchwald 小组^[8]报道了首例钯催化的芳基三氟甲硫基化反应, 他们利用 AgSCF₃ 作为三氟甲硫基来源, 在大位阻的磷配体的作用下高效地实现了芳基溴化物的三氟甲硫基化反应. 随后 Vicic 小组^[9]报道了镍催化的芳基碘化物或溴化物的三氟甲硫基化反应, 利用的则是 [NMe₄][SCF₃] 作为三氟甲硫基来源; 最近

* E-mail: yejx@ecust.edu.cn; gliu@mail.sioc.ac.cn; Tel.: 021-54925346; Fax: 021-64166128

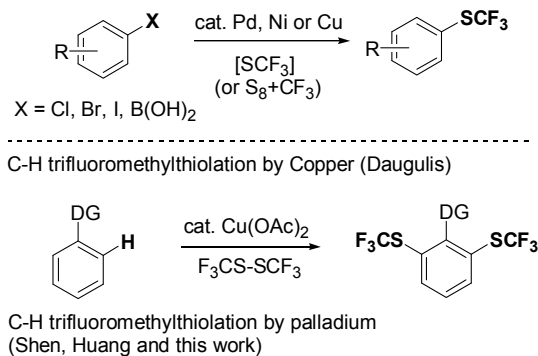
Received March 27, 2015; published May 13, 2015.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (No. 973-2015CB856600), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21225210, 21421091, 21472219) and Science Technology Commission of the Shanghai Municipality (No. 12ZR1453400).

项目受科技部(No. 973-2015CB856600)、国家自然科学基金(Nos. 21225210, 21421091, 21472219)和上海市科学技术委员会(No. 12ZR1453400)资助.

Schoenebeck 小组^[10]报道了镍催化芳基氯化物的三氟甲磺基化反应并阐述了其反应机制. 沈其龙^[11]和 Rueping^[12]分别利用各自发展的三氟甲磺基化试剂实现了铜催化的芳基硼酸的三氟甲磺基化反应. 近期, 在铜催化芳基氯化物的直接氟化基础上^[13], 我们课题组发展了首例铜催化的芳基卤代物的三氟甲磺基化反应^[14]. 同时, 卿凤翎课题组^[15]利用 TMSCF_3 和单质硫的体系, 实现了铜催化的芳基硼酸的氧化三氟甲磺基化反应.



图式 1 过渡金属催化的芳基三氟甲磺基化反应

Scheme 1 Transition metal-catalyzed trifluoromethylthiolation of arenes

相对于那些需要预先官能团化的偶联反应而言, 通过直接 C—H 活化官能团化的方法来实现芳基三氟甲磺基化反应在合成化学上具有更高的原子和步骤经济性, 然而也更加具有挑战性. Daugulis 小组^[16]报道了首例铜催化利用 8-氨基喹啉导向的芳基 C—H 键三氟甲磺基化反应. 该体系中采用了高毒性的 CF_3SSCF_3 试剂作为三氟甲磺基来源, 在 0.5 equiv. 铜催化剂的作用下主要得到双三氟甲磺基化产物, 很难实现选择性的单三氟甲磺基化. 在本课题的研究期间, 沈其龙^[17]和黄湧^[18]课题组也分别利用亲电性的丁二酰亚胺型三氟甲磺基试剂和亲核性的 AgSCF_3 实现了类似的反应. 本文报道利用亲电性的 PhNHSCF_3 作为三氟甲磺基来源, 在酰氯的活化下, 实现了钯催化的芳基 C—H 键的三氟甲磺基化反应.

2 结果与讨论

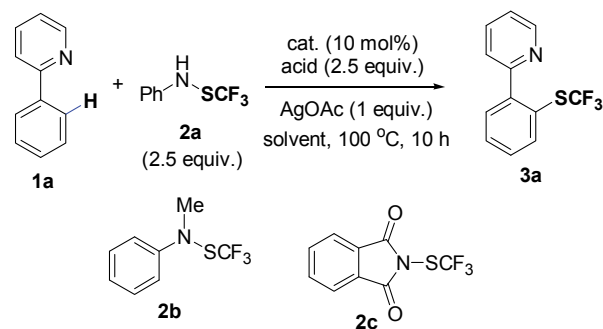
2.1 反应条件的优化

以 2-苯基吡啶 **1a** 作为模板底物, 以稳定的 *N*-三氟甲磺基苯胺试剂作为亲电三氟甲磺基试剂^[19], 之前的文献中报道该试剂需要路易斯酸或质子酸活化才能释放三氟甲磺基, 因此首先选择乙酰氯来活化苯胺三氟甲磺基试剂. 通过对催化剂进行筛选, 发现在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下能得到 20% 的目标产物 **3a**, 而 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 都不能得到目标产物(表 1, Entries 1~3). 该

反应在不加催化剂的条件下是无法进行(表 1, Entry 4). 随后溶剂筛选表明反应在 DMF 作为溶剂时能够得到比乙腈更高的收率(38%), 而将溶剂换为甲苯, 二氧六环或者二氯乙烷时, 该反应只能得到少量的产物(表 1, Entries 5~8). 当质子酸添加剂(如 TsOH, PivOH, CHCOOH)代替乙酰氯来活化亲电三氟甲磺基试剂 **2a** 时, 反应并没有检测到目标产物(表 1, Entries 9~13). 而在使用文献中报道的 BiCl_3 来活化 *N*-三氟甲磺基苯胺试剂也仅能以 10% 的收率得到目标产物 **3a**. 令人高兴的是, 各种酰氯筛选的实验发现以苯甲酰氯作为添加剂的活化效果最好, 能够以 62% 的收率得到目标产物 **3a**(表 1, Entry 13). 随后通过升高反应温度到 120 °C, 可以将反应收率提高到 86% (表 1, Entry 14). 随后, 我们也尝试了其它的亲电三氟甲磺基试剂 **2b** 和 **2c**, 以及 AgSCF_3

表 1 钯催化的芳基三氟甲磺基化反应的条件筛选

Table 1 Optimization of reaction conditions for palladium-catalyzed trifluoromethylthiolation of arenes



Entry ^a	Catalyst ^b	Acid	Solvent	Yield ^b /%
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	CH_3COCl	CH_3CN	0
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	CH_3CN	0
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	CH_3CN	20
4	—	CH_3COCl	CH_3CN	0
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	PhCH_3	0
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	Dioxane	4
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	DCE	5
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COCl	DMF	38
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	TsOH	DMF	0
10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PivOH	DMF	0
11	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3COOH	DMF	0
12	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	BiCl_3	DMF	10
13	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PhCOCl	DMF	62
14 ^c	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PhCOCl	DMF	86
15 ^d	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PhCOCl	DMF	32
16 ^e	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PhCOCl	DMF	9
17 ^f	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	—	DMF	0

^aReaction conditions: 2-phenylpyridine (0.1 mmol), PhNHSCF_3 (0.25 mmol), catalyst (10 mol%), AgOAc (0.1 mmol), acid (0.25 mmol) in solvent (1.0 mL) under conditions indicated; ^bThe yields were determined by ^{19}F NMR with CF_3 -DMA as an internal standard; ^cReaction was conducted at 120 °C; ^d**2b** was used instead of **2a**; ^e**2c** was used instead of **2a**; ^f AgSCF_3 was used instead of **2a**.

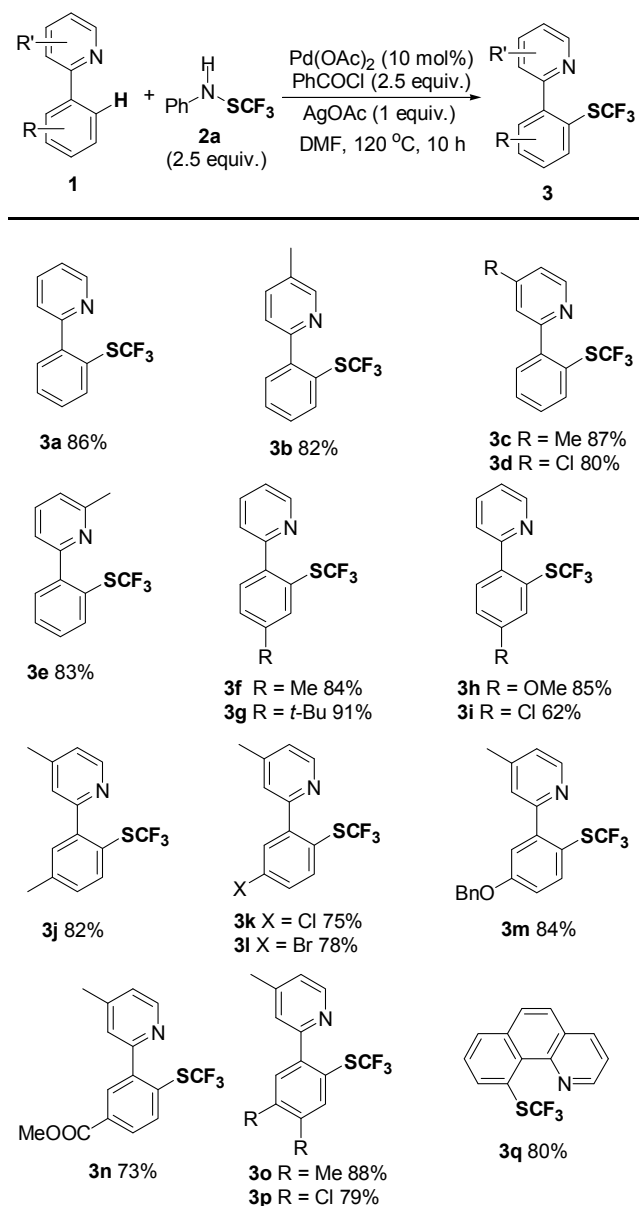
等试剂, 都没有能得到好的反应效果(表 1, Entries 15~17).

2.2 底物普适性的考察

在最优的反应条件下, 首先考察了不同取代的吡啶作为导向基团对反应的影响(表 2). 在前期铜催化的氟化反应中^[13], 导向基团吡啶上的取代基对反应影响很大, 从表 2 数据中可以看到, 无论是没有取代的吡啶, 还是邻-, 间-, 对位有取代的吡啶作为导向基团, 反应都以优秀的收率得到目标产物 **3a~3e** (>80%). 其中, 对氯吡啶作为导向基团的底物也能以 80% 的收率得

表 2 钯催化的芳基三氟甲磺基化反应的普适性考察

Table 2 Scope of the Pd-catalyzed trifluoromethylthiolation

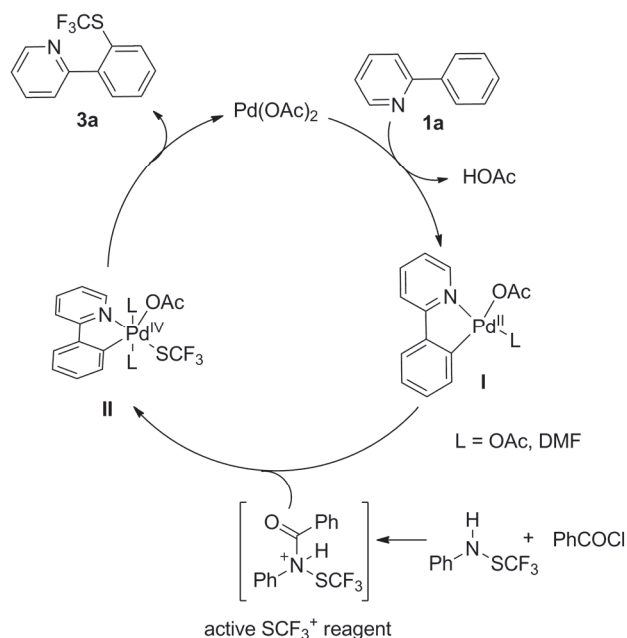


^a Reaction conditions: 2-phenylpyridine **1** (0.2 mmol), PhNHSCF₃ **2a** (0.5 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (0.2 mmol), PhCOCl (0.5 mmol) in DMF (1.0 mL) at 120 °C for 10 h, isolated yield.

到产物 **3d**. 随后考察了芳环上的取代基对反应的影响. 从表 2 数据中可以看到, 对位和间位上无论是吸电子基团还是供电子基团, 都能以良好到优秀的收率得到三氟甲磺基化产物 **3f~3n**. 苯环上双取代的底物也分别能以 79% 和 88% 的收率得到目标产物 **3o** 和 **3p**. 苯并喹啉在该反应条件下也能以 80% 的收率得到目标产物 **3q**. 值得一提的是, 在该反应体系中得到的都是单三氟甲磺基化的产物, 并没有双三氟甲磺基化产物的生成.

3 可能的反应机理和结论

基于文献的报道^[17,18]和本课题组的工作^[14], 我们对该反应提出了一个可能的机理: 首先, 醋酸钯与 2-苯基吡啶在导向基团作用下形成环钯物种 **I**, 然后与苯甲酰氯和苯胺三氟甲磺基形成的活性 SCF₃⁺ 试剂氧化加成得到含三氟甲磺基的 Pd(IV) 物种 **II**, 最后通过还原消除得到目标产物 **3a**, 释放出二价钯完成催化循环.



图式 2 钯催化的芳基 C—H 键三氟甲磺基化反应的机理

Scheme 2 Proposed mechanism for palladium-catalyzed C—H trifluoromethylthiolation of arenes

我们发展了一种二价钯催化的吡啶作为导向基团的芳基 C—H 键高选择性的单三氟甲磺基化反应. 该反应以稳定的亲电性 *N*-三氟甲磺基苯胺作为三氟甲磺基来源, 苯甲酰氯作为活化试剂, 以良好到优秀的收率合成了一系列邻位三氟甲磺基取代的芳基化合物.

4 实验部分

钯催化的芳基 C—H 键三氟甲磺基化反应的实验方法: 在氮气氛围下, 向 10 mL 干燥的封管中依次加入 Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02 mmol), AgOAc (33 mg, 0.2

mmol), DMF (1.0 mL), 然后加入 PhNHSCF₃ (50 μ L, 0.5 mmol), PhCOCl (58 μ L, 0.5 mmol) 和底物 **2a** (0.2 mmol), 随后将反应管密封, 在 120 $^{\circ}$ C 条件下搅拌 10 h, 反应完毕冷却至室温, 向反应混合液中加入水和乙酸乙酯, 萃取有机相并用硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到的混合物进行柱层析石油醚/乙酸乙酯(*V/V*=15:1~4:1)分离纯化, 以 86% 收率得到目标产物 **3a**.

References

- [1] (a) Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2929. (b) Coenen, H. H.; Ermert, J. *Curr. Radiopharm.* **2010**, 3, 163. (c) Zhang, X. J.; Lai, T. B.; Kong, R. Y. *C. Top. Curr. Chem.* **2012**, 308, 365. (d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (e) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570. (f) Zhu, H.; Liu, G. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 2404. (朱海涛, 刘国生, 化学学报, **2012**, 70, 2404.) (g) Lv, H.; Zhang, C.; Huang, J.; Zhao, Q.; Ma, Z.; Xiao, J. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1125. (吕会朝, 张成潘, 黄晋, 赵巧玲, 马志, 肖吉昌, 化学学报, **2012**, 70, 1125.) (h) Pan, F.; Shi, Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1679. (潘菲, 施章杰, 化学学报, **2012**, 70, 1679.) (i) Ni, C.; Zhu, L.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 90. (倪传法, 朱林桂, 胡金波, 化学学报, **2015**, 73, 90.)
- [2] (a) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525. (b) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1207. (c) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827.
- [3] (a) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 880. (b) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6818. (c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 8214. (d) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415.
- [4] (a) Yarovenko, N. N.; Vasileva, A. S.; Gen, J. *Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1958**, 28, 2537; (b) Nodiff, E.; Lipschutz, A. S.; Craig, P. N.; Gordon, M. J. *Org. Chem.* **1960**, 25, 60; (c) Feiring, A. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2907.
- [5] For selected examples, see: (a) Billard, T.; Blond, G.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 65; (b) Billard, T.; Blond, G.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2473; (c) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 754.
- [6] For reviews, see: (a) Chen, P.; Liu, G. *Synthesis* **2013**, 45, 2919. (b) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 826. (c) He, W.-M.; Weng, Z.-Q. *Prog. Chem.* **2013**, 25, 1071. (何伟明, 翁志强, 化学进展, **2013**, 25, 1071.) (d) Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 556. (张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 35, 556.)
- [7] For selected metal-mediated trifluoromethylthiolation reactions, see: (a) Chen, Q.-Y.; Duan, J.-X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 918; (b) Zhang, C.-P.; Vicić, D. A. *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1756; (c) Chen, C.; Chu, L.-L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12454; (d) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Dan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 1548.
- [8] Teverovskiy, G.; Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7312.
- [9] Zhang, C. P.; Vicić, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 183.
- [10] Yin, G.; Kalvet, I.; Englert, U.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4164.
- [11] Shao, X.; Wang, X.-Q.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3457.
- [12] Pluta, R.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 1650.
- [13] Mu, X.; Zhang, H.; Chen, P.; Liu, G. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 275.
- [14] Xu, J.; Mu, X.; Chen, P.; Ye, J.; Liu, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3942.
- [15] Chen, C.; Xie, Y.; Chu, L.; Wang, R.-W.; Zhang, X.; Qing, F. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2492.
- [16] Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18237.
- [17] Xu, C.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2046.
- [18] Yin, W.; Wang, Z.; Huang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2998.
- [19] (a) Ferry, A. I.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9362; (b) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8551; (c) Ferry, A.; Billard, T.; Bacqué, E.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 134, 160; (d) Baert, F.; Colomb, J.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 10382; (e) Lu, J.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 894.

(Cheng, F.)