N-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺: 一种新的亲电氟烷硫基试剂

沈峰^a 吕龙^{*b} 沈其龙^{*a}

(^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 分子合成卓越研究中心

中国科学院大学 上海 200032)

(^b 中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

摘要 发展了一例新型亲电氟烷硫基试剂: *N*-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺, 该试剂可以在溴化镁作用下, 以温和的条件高效地实现富电子吡啶傅克类型的亲电氟烷硫基化反应, 还可在碱促进下与 sp^3 碳亲核试剂, 包括 β -酮酸酯、氧化吡啶、苯并呋喃酮等, 发生亲电氟烷硫基化反应, 简单高效地向分子一步引入硫二氟甲基膦酸二乙酯基团。

关键词 氟; 亲电; 氟烷硫基

N-[(Diethoxyphosphoryl)difluoromethylthio]phthalimide: A New Electrophilic Fluoroalkylthiolating Reagent

Shen, Feng^a Lu, Long^{*b} Shen, Qilong^{*a}

(^a Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Center for Excellence in Molecular Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

(^b Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai 200032, China)

Abstract A shelf-stable reagent for the preparation of fluoroalkylthiolated compounds, [(diethylphosphonate)difluoromethylthio]phthalimide **1**, was successfully developed, which reacted with a variety of nucleophiles such as electron-rich heteroarenes, β -ketoesters, oxindoles, benzofuranones in high yield, thus providing a new and efficient approach for the introduction of fluoroalkylthiolated phosphonate moiety. General procedure for the preparation of [(diethylphosphonate)difluoromethylthio]phthalimide **1**: to a suspension of silver fluoride (7.6 g, 60 mmol) in anhydrous acetonitrile (100 mL) was added diethyl (difluoro(trimethylsilyl)methyl)phosphonate (13.0 g, 50.0 mmol) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to stir at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ until a dark brown solution was formed (approximately 15 min). *N*-(Chlorosulfonyl)phthalimide (16.0 g, 75.0 mmol) was then added at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The mixture was filtered, and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was recrystallized using the mixed solvent (petroleum ether/dichloromethane) three times to give [(diethylphosphonate)difluoromethylthio]phthalimide **1** as a white solid (5.5 g, 30%). General procedure for reaction of indoles with **1**: to a 25 mL Schlenk tube charged with indole (35.1 mg, 0.3 mmol) and reagent **1** (132 mg, 0.36 mmol) and magnesium bromide (82 mg, 0.45 mmol) was added 1,2-dichloroethane (2.0 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 min. The mixture was filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give diethyl (((1H-indol-3-yl)thio)difluoromethyl)phosphonate **3a** (93 mg, 93%) as a brown oil. General procedure for reaction of soft carbon nucleophile with reagent **1**: to a 25 mL Schlenk tube charged with carbon nucleophiles (153 mg, 0.750 mmol), K_2CO_3 (103 mg, 0.75 mmol) and reagent **1** (182 mg, 0.50 mmol) was added dichloromethane (3.0 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give ethyl-2-(((diethoxyphosphoryl)difluoromethylthio)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate **5b** (160 mg, 76%) as a yellow oil.

Keywords fluorine; electrophilic; fluoroalkylthio

1 引言

近年来, 有机含氟化合物被广泛应用于医药、农药以及材料等领域^[1]. 氟烷硫基作为一类重要的含氟官能

团, 因其具有较高的脂溶性以及吸电子性, 受到了化学家们的广泛关注^[2]. 近十年来, 一系列安全、稳定、高效的亲电三氟甲硫基^[3,4]、二氟甲硫基试剂^[5]被相继报道。

* E-mail: lulong@sioc.ac.cn; shenql@mail.sioc.ac.cn

Received June 18, 2020; published July 23, 2020.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21625206, 21632009, 21421002) and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (No. XDB20000000).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21625206, 21632009, 21421002)和中国科学院战略性先导科技专项(B类)(No. XDB20000000)资助。

通过此类试剂可以方便快捷地向目标分子中引入三氟甲硫基、二氟甲硫基, 为新药研发中先导化合物的筛选提供了便捷的工具. 然而, 对于药物化学家来说, 他们更希望获得一系列不同官能团化的氟烷硫基(SR₂FG, FG=functional group), 通过官能团的改变, 从而获取不同的候选药物分子, 研究其结构活性相关(SAR).

相较于亲电三氟甲硫基、二氟甲硫基试剂, 官能团化亲电氟烷硫基试剂报道相对较少. 2016 年, Billard 课题组报道了首例官能团化亲电氟烷硫基试剂 PhNHSCF₂SO₂Ph^[6], 该试剂可以在 Lewis Acid 或者 Brønsted Acid 活化下, 实现烯烃、炔烃的双官能团化反应, 以及富电子芳杂环底物傅克类型的氟烷硫化反应, 高效地向分子中引入 SCF₂SO₂Ph 基团. 2016 年, Besset 课题组报道了一例基于次磺酰胺骨架的亲电硫氟烷硫基试剂 MesNHSCF₂PO(OEt)₂^[7], 该试剂可以在 Lewis 酸或者 Brønsted 酸活化下实现富电子芳杂环、酮 α 位、芳胺、硫酚底物的氟烷硫化, 向分子中引入 SCF₂PO(OEt)₂ 基团; 2017 年, 沈其龙课题组与吕龙课题组发展了一例可以进行高效官能团转化的亲电氟烷硫基试剂 *N*-硫二氟乙酸乙酯邻苯二甲酰亚胺 PhthSCF₂CO₂Et^[8], 该试剂可以高效地实现富电子芳杂环、硫醇、硫酚、β-酮酸酯、氧化吡啶、苯并呋喃酮等底物的亲电氟烷硫化反应, 且通过酯基的转化, 合成了一系列不同官能团化的氟烷硫基(图 1). 目前, 其它类型的亲电氟烷硫基试剂有待进一步开发.

图 1 亲电氟烷硫基试剂

Figure 1 Electrophilic fluoralkylthiolating reagents

二氟甲基磷酸酯通常被认为是磷酸酯的生物电子等排体^[9], 主要是因为(1) 从空间构型上来看, 二氟亚甲基与氧很相似, 该基团被认为与酯基氧的 apicophilicity 是类似的; (2) P—C(CF₂)键比 P—O 键强, 使得其不易被水解; (3) 二氟亚甲基是强的吸电子基团, 连接到磷酸酯官能团上, 能降低水解后的磷酸的酸性. 因此发展高效引入二氟甲基磷酸酯及其衍生的硫二氟甲基磷酸酯官能团对于新药研发是十分重要的. 本文成功地发展了一例新型亲电氟烷硫基试剂: *N*-硫二氟甲基磷酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺 **1**, 该试剂可以在温和的条件下, 高效地实现溴化镁促进下富电子吡啶傅克类型的亲电氟烷硫化反应, 以及碱促进下 sp³ 碳亲核试剂, 包括 β-酮

酸酯、氧化吡啶、苯并呋喃酮等底物的亲电氟烷硫化反应, 简单高效地向分子一步引入硫二氟甲基磷酸二乙酯基(图 1).

2 结果与讨论

2.1 试剂合成

我们首先设想以现场生成的 AgCF₂PO(OEt)₂ 与易得的邻苯二甲酰亚胺次磺酰氯反应合成 *N*-硫二氟甲基磷酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺 PhthSCF₂P(O)(OEt)₂. 发现 TMSCF₂P(O)(OEt)₂ 与氟化银在乙腈溶剂中反应, 不能够得到 AgCF₂P(O)(OEt)₂. 相反, 观察到了银镜的生成. 我们推测 AgCF₂P(O)(OEt)₂ 在室温下不稳定, 发生自身歧化反应而分解. 因此, 设想降低反应温度来稳定关键的中间体 AgCF₂P(O)(OEt)₂. 发现在 -40 °C 条件下, 由 TMSCF₂P(O)(OEt)₂ 与氟化银在乙腈溶剂中反应得到的 AgCF₂P(O)(OEt)₂ 是稳定的, 氟谱跟踪显示反应收率定量. 随后在反应液中直接加入 1.5 equiv. 邻苯二甲酰亚胺次磺酰氯, 在 -40 °C 下反应 2 h, 即能以 5.5 g 规模 30% 的分离收率, 制备该亲电氟烷硫基试剂 *N*-硫二氟甲基磷酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺 PhthSCF₂P(O)(OEt)₂**1**. 该化合物结构由 ¹H, ¹³C 和 ¹⁹F 核磁共振谱确定, 并通过其单晶的 X-射线衍射确证.

图 2 亲电氟烷硫基试剂 **1** 制备

Figure 2 Preparation of electrophilic fluoralkylthiolating reagents **1**

2.2 与富电子吡啶反应研究

吡啶作为一类重要的杂环化合物, 广泛存在于自然界中, 与生命活动密切相关, 并且在医药和农药领域有着广泛的应用. 因此, 在成功制备出亲电氟烷硫基试剂 **1** 后, 首先考察了其吡啶的反应.

2.2.1 反应条件优化

首先我们以 1,2-二氯乙烷作为溶剂, 以常用的 Brønsted 酸, 如: 三氟甲磺酸、对甲基苯磺酸、樟脑磺酸, 或 Lewis 酸, 如: 三甲基氯硅烷、三氟化硼乙醚溶液, 作为催化剂对吡啶与 *N*-硫二氟甲基磷酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺的反应进行了考察(表 1, Entries 1~5). 然而, 遗憾的是, 我们并没有监测到目标产物的生成. 随后我们对常见的含有卤原子的 Lewis 酸进行考察. 当使用溴化镁时, 80 °C 反应 15 min, 即能以 54% 的氟谱收率检测到目标产物 **3a** 的生成(表 1, Entry 6). 当使用其他含有卤原子的 Lewis 酸, 如: 氯化锂、溴化锂以及氯化镁, 反应时间随之延长, 且反应收率有所降低(表 1, Entries 7~9). 随后我们对常用溶剂进行了筛选, 发现当使用大极

性溶剂如 DMF 时, 则不能监测到目标产物的生成(表 1, Entry 10). 而使用乙腈、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷作为溶剂时, 收率降低(表 1, Entries 10~14). 当我们降低反应温度至室温, 反应 15 min 后, TLC 监测, 发现吲哚反应完全, 氟谱收率提高至 93% (表 1, Entry 15). 我们认为升高温度, 导致产物部分分解, 从而导致收率降低. 随后我们对溴化镁的用量进行考察, 发现随着溴化镁用量的降低, 反应收率随之降低, 且反应时间也需要相应的延长(表 1, Entries 16~19). 因此, 我们确定了该反应的最优条件: 吲哚底物(1.0 equiv.), 亲电氟烷硫基试剂 **1** (1.2 equiv.), 溴化镁(1.5 equiv.), 1,2-二氯乙烷作为溶剂, 室温反应 15 min.

表 1 与吲哚类底物反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions for fluoroalkthiolation of indoles with reagent **1**

Entry	Additive	equiv.	Solvent	Temp/°C	Time/h	Yield/%
1	TMSCl	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	12	--
2	TsOH	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	12	--
3	TfOH	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	12	--
4	BF ₃ ·OEt ₂	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	12	--
5	CSA	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	12	--
6	MgBr ₂	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	0.25	54
7	LiCl	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	6	3
8	LiBr	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	1	33
9	MgCl ₂	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	2	42
10	MgBr ₂	1.5	DMF	80	0.25	--
11	MgBr ₂	1.5	CH ₃ CN	80	0.25	9
12	MgBr ₂	1.5	Toluene	80	0.25	15
13	MgBr ₂	1.5	THF	80	0.25	6
14	MgBr ₂	1.5	CH ₂ Cl ₂	80	0.25	47
15	MgBr ₂	1.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	0.25	93
16	MgBr ₂	1.0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	0.25	84
17	MgBr ₂	0.8	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	0.5	68
18	MgBr ₂	0.5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	4	56
19	MgBr ₂	0.2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	12	29

^a Reaction conditions: indole **2a** (0.1 mmol), reagent **1** (0.12 mmol), Lewis acid or Brønsted acid (0.02~0.15 mmol) in solvent (1.0 mL) at r.t. -80 °C for 0.25~12 h; yields were determined by ¹⁹F NMR spectroscopy using PhCF₃ as an internal standard.

2.2.2 底物普适性研究

在最优化反应条件下, 我们对反应的底物普适性进行了考察(表 2). 对于没有取代基的吲哚, 以及 1 位、4 位、6 位甲基取代基的吲哚均能以优秀的收率得到相应氟烷硫基化的目标产物(**3c**, **3i**, **3j**). 对于 5 位氟、氯、溴取代的吲哚也能够以中等的收率得到相应的目标产物(**3d**, **3e**, **3f**). 对于 2 位带有取代基, 如 4-氟苯基、甲基、苯基取代的吲哚, 以氯化镁作为 Lewis 酸活化剂, 1,2-二氯乙烷作为溶剂, 80 °C 反应 3 h 也能够以良好的收率得到目标产物(**3g**, **3h**, **3i**). 对于 4 位苄氧基取代的富电子吲哚也能够以良好的收率得到目标产物(**3k**).

表 2 与吲哚类底物反应普适性研究

Table 2 Scope for the fluoroalkthiolation of indoles with reagent **1**

^a Reaction conditions: indoles **2** (0.3 mmol), reagent **1** (0.36 mmol), MgBr₂ (0.45 mmol) in 2.0 mL of 1,2-dichloroethane at room temperature for 15 min; ^b MgCl₂ (0.6 mmol) was used, and the reaction was conducted at 80 °C for 3 h; Isolated yield.

当我们进一步拓展该反应到吡咯类底物时, 发现试剂消失, 且并没有监测到相应氟烷硫基化目标产物的生成.

2.3 与 sp³ 碳亲核试剂反应研究

为了进一步拓展亲电氟烷硫基试剂 **1** 的反应类型, 我们又探究了对其与 sp³ 碳亲核试剂如 β-酮酸酯、氧化吲哚、苯并呋喃酮的反应. 对于这些反应, 我们进行了系统的条件优化后(见 Supporting Information 表 1), 我们发现亲电氟烷硫基试剂 **1** 在 1.5 equiv. 碳酸钾作为碱, 二氯甲烷作为溶剂, 室温下, 反应 12 h 后, 即可实现一系列 sp³ 碳亲核试剂, 包括 β-酮酸酯、氧化吲哚、苯并呋喃酮类底物的氟烷硫基化反应, 成功地构建了含有氟烷硫基的季碳中心. 该体系简单高效, 对于不同烷基取代的 β-酮酸酯, 如甲酯、乙酯、异丙酯、金刚烷酯, 均能以优秀的收率得到相应的目标产物(**5a**, **5b**, **5c**, **5d**). 对于六元环状 β-酮酸酯也能以中等的收率得到目标产物(**5h**). 该反应对于底物的电子云密度较为敏感, 对于苯环上有给电子基取代的底物收率几乎定量(**5d**), 但是对于芳环上有弱推电子基团, 如氯、溴时, 反应收率骤降, 仅能以 30%左右的氟谱收率监测到目标产物的生成(**5e**, **5f**). 对于非环状的 β-酮酸酯, 反应较复杂(**5i**).

该反应体系对于氧化吲哚、苯并呋喃酮等底物反应效果良好(**5j**~**5n**). 同时由于温和的反应条件, 可以兼容氯(**5f**, **5j**)、溴(**5e**)、缩醛(**5i**)、氰基(**5k**)等官能团.

表3 与 sp^3 碳亲核试剂反应底物普适性探究Table 3 Scope for the reaction of sp^3 carbon nucleophiles with reagent 1

^a Reaction conditions: nucleophiles **4** (0.45 mmol), reagent **1** (0.3 mmol), K_2CO_3 (0.45 mmol) in 3.0 mL of CH_2Cl_2 at room temperature for 12 h; ^b 24 h; isolated yields; ^c Yields were determined by ^{19}F NMR spectroscopy using $PhCF_3$ as an internal standard.

3 结论

我们成功地发展了一例新型亲电氟烷硫基试剂 *N*-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺 **1**, 该试剂可以在温和的条件下, 高效地实现溴化镁促进下富电子吡啶傅克类型的亲电氟烷硫基化反应, 以及碱促进下 sp^3 碳亲核试剂, 包括 β -酮酸酯、氧化吡啶、苯并咪唑酮等底物的亲电氟烷硫基化反应, 简单高效地向分子一步引入硫二氟甲基膦酸二乙酯基团。

4 实验部分

实验通则

1H NMR 使用 400, 500 MHz 核磁共振仪测定, TMS 作内标(δ 0.00); ^{19}F NMR 及 ^{31}P NMR 使用 400 MHz 核磁共振仪测定; ^{13}C NMR 使用 400, 500 MHz 核磁共振仪测定, $CDCl_3$ 作内标(δ 77.0). 除特别说明外, 所有反应均在氩气或氮气氛围下进行, 所有原料及溶剂均为商品化试剂; 所有加热反应均是利用油浴或铝座进行加热, 反应温度均是油浴温度, 反应开始前先将油浴加热至所需温度。

实验材料

除去特殊说明外, 所有溶剂均为商品化试剂。所用试剂均在使用前参照试剂纯化的标准方法进行处理纯化。所有的溶剂按标准纯化方法纯化除水除氧。

N-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺试剂 **1**

合成. 取 100 mL 干燥双口瓶, 加入 AgF (7.6 g, 60 mmol, 1.2 equiv.), 抽换氮气三次。加入无水乙腈 (100 mL)。至于 $-40^\circ C$ 冷却 10 min 后, 加入 $TMSCF_2P(O)(OEt)_2$ (13 g, 50 mmol, 1.0 equiv.), 将反应体系至于 $0^\circ C$ 反应, 直到体系颜色变为均一的黑褐色(约 15 min)。立即将反应体系降温至 $-40^\circ C$, 加入邻苯二甲酰亚胺次磺酰氯 (16.1 g, 75.0 mmol, 1.50 equiv.), 此时体系中有大量灰白色沉淀生成。在该温度下反应 2 h 后, 硅藻土过滤, 二氯甲烷洗涤。减压浓缩, 所得粗产品用石油醚/二氯甲烷重结晶三次, 得白色固体 (5.5 g, 30%)。

***N*-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺试剂 **1** 与吡啶类化合物反应.** 方法一: 取一只装有搅拌子的 25 mL 的封管, 依次加入吡啶底物 (0.30 mmol, 1.0 equiv.), 试剂 **1** (132 mg, 0.360 mmol, 1.20 equiv.), 无水溴化镁 (82 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), 抽换氮气三次, 氮气保护下加入干燥的 1,2-二氯乙烷 (2.0 mL), 室温反应 15 min, TLC 监测至吡啶底物反应完毕, 减压浓缩, 硅胶拌样, 快速柱层析分离。

方法二: 取一只装有搅拌子的 25.0 mL 的封管, 依次加入吡啶底物 (0.30 mmol, 1.0 equiv.), 试剂 **1** (132 mg, 0.360 mmol, 1.20 equiv.), 无水氯化镁 (57 mg, 0.60 mmol, 2.0 equiv.). 抽换氮气三次, 氮气保护下加入干燥的 1,2-二氯乙烷 (2.0 mL), $80^\circ C$ 反应 3 h, TLC 监测至吡啶底物反应完毕, 减压浓缩, 硅胶拌样, 快速柱层析分离。

***N*-硫二氟甲基膦酸二乙酯邻苯二甲酰亚胺试剂 **1** 与 sp^3 碳亲核试剂的反应.** 取一只装有搅拌子的 25 mL 的封管, 依次加入 β -酮酯、氧化吡啶或苯并咪唑酮底物 (0.75 mmol, 1.2 equiv.), 试剂 **1** (182 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.), 碳酸钾 (103 mg, 0.750 mmol, 1.50 equiv.), 加入二氯甲烷 (3.0 mL)。室温搅拌 12 h, TLC 监测至反应完毕。减压浓缩, 硅胶拌样, 快速柱层析分离。

References

- [1] (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (b) Landelle, G.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *Current Top. Med. Chem.* **2014**, 14, 941. (c) Ni, C.-F.; Hu, M.-Y.; Hu, J.-B. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 765.
- [2] (a) Rico, I.; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 323. (b) Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5175. (c) Landelle, G.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *Curr. Topics in Med. Chem.* **2014**, 14, 941. (d) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 731.
- [3] Reviews for methods of trifluoromethylthiolation: (a) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6818. (b) Toulgoat, T.; Alazet, S. Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415. (c) Shao, X.-X.; Xu, C.-F.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1227. (d) Chachignon, H.; Cahard, D. *Chin. J. Chem.* **2016**, 34, 445. (e) Zhang, K.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 556 (in Chinese). (张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 35, 556) (f) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7150. (g) Zhang, P.-P.; Lu, L.; Shen, Q. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 744 (in Chinese). (张盼盼, 吕龙, 沈其龙, 化学学报, **2017**, 75, 744) (h) Guo, Y.; Huang, M.-W.; Fu, X.-L.; Liu, C.; Chen, Q.-Y.; Zhao, Z.-G.; Zeng, B.-Z.; Chen, J. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 719. (i) Kang, H.-Y.; Zhou, B.-Y.; Li, N.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *Chin. J.*

- Chem.* **2020**, *38*, 130.
- [4] Selected examples for the development of electrophilic trifluoromethylthiolating reagents: (a) Ferry, A.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8551. (b) Baert, F.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382. (c) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814. (d) Yang, Y.-D.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782. (e) Shao, X.-X.; Wang, X.-Q.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457. (f) Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316. (g) Xu, J.-B.; Chen, P.-H.; Ye, J.-X.; Liu, G.-S. *Acta Chim. Sinica.* **2015**, *73*, 1294; (h) Zhang, P.-P.; Li, M.; Xue, X.-S.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486. (i) Zhang, H.; Leng, X.-B.; Wan, X. L.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1051. (j) Lu, S.-Y.; Chen, W.-B.; Shen, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2279. (k) Zhang, H.; Wan, X.-L.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 1041. (l) Yang, X. G.; Zheng, K.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2020**, *20*, 2026. (m) Shen, F.; Lu, L.; Shen, Q. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8020.
- [5] Selected methods for difluoromethylthiolation and monofluoromethylthiolation: (a) Zhu, D.; Gu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10547. (b) Arimori, S.; Matsubara, O.; Takada, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *R. Soc. Open Sci.* **2016**, *3*, 160102. (c) Zhao, X.; Wei, A. Q.; Li, T. J.; Sun, Z. Y.; Chen, J.; Lu, K. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 232. (d) Huang, Z. Y.; Matsubara, O.; Jia, S. H.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 934. (e) Zhu, D. H.; Shao, X. X.; Hong, X.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15807. (f) Xu, B.; Wang, D.-C.; Hu, Y.-H.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1462; (g) Xu, B.; Li, D.-Z.; Lu, L.; Wang, D.-C.; Hu, Y.-H.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2163. (h) Zhang, H.; Wan, X. L.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 1041. (i) Wu, Z.; Xu, Y.-H.; Liu, J.-G.; Wu, X.-X.; Zhu, C. *Sci. Chin. Chem.* **2020**, *63*, 1025-1029. (j) Yan, Q.; Jiang, L.-Q.; Yi, W.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1. (in Chinese). (闫强, 蒋绿齐, 易文斌, 有机化学, **2020**, *40*, 1.) (k) Ding, T.-Q.; Jiang, L.-Q.; Yi, W.-B. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3995.
- [6] Ismalaj, E.; Bars, D. L.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4790.
- [7] Xiong, H.-Y.; Bayle, A.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13490.
- [8] Shen, F.; Zhang, P.-P.; Lu, L.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1032.
- [9] Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10284.

(Yang, X.)