5-三氟甲基胡椒醛的合成研究

王亚虎^{a,b} 韩民^b 张兰兰^b 周水平^b 段中余^{*,a}^(a) 河北工业大学化工学院 天津 300130^(b) 天津天士力集团研究院现代中药研究所 天津 300410

摘要 以香草醛为起始原料, 经碘代、脱甲基、亚甲基醚化、三氟甲基化反应以较高收率合成了 5-三氟甲基胡椒醛, 产物结构经过了 ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR 和 HRMS 的确证。重点研究了三氟甲基化反应, 考察了不同三氟甲基化试剂、溶剂、催化剂用量、反应温度以及反应时间对三氟甲基化反应收率的影响, 确定了最佳反应条件。随后, 该方法成功运用于 3, 4 位不同取代的 5-碘苯甲醛的三氟甲基化反应, 制得了三种 5-三氟甲基胡椒醛的衍生物。

关键词 5-三氟甲基胡椒醛; 三氟甲基化反应; 合成

Studies on the Synthesis of 5-Trifluoromethylpiperonal

Wang, Yahu^{a,b} Han, Min^b Zhang, Lanlan^b Zhou, Shuiping^b Duan, Zhongyu^{*,a}^(a) School of Chemical Engineering and Technology, Hebei University of Technology, Tianjin 300130^(b) Institute of Modern Traditional Chinese Medicine, Institute of Tasy Academy, Tianjin Tasy Group Co. Ltd., Tianjin 300410

Abstract 5-Trifluoromethylpiperonal was obtained by iodination, demethylation, methylene etherification and trifluoromethyl reaction of vanillin in a satisfied yield. The chemical structure of the product was identified by ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR and HRMS. The optimal reaction conditions were investigated, including trifluoromethylation reagents, solvents, catalyst amounts, reaction temperature and reaction time. Meanwhile, three hydroxy substituted derivatives of 3,4-dihydroxy-5-iodo-benzaldehyde were acquired by trifluoromethylation reaction with this method.

Keywords 5-trifluoromethylpiperonal; trifluoromethylation reaction; synthesis

胡椒醛衍生物是一种重要的有机中间体, 在香料、农药、医药等精细化工领域有着广泛的用途, 它们为开发新的生物活性化合物提供了重要组成部分^[1]。如: 6-氨基胡椒醛就是一种重要的医药中间体, 在抗疟疾药物、抗老年痴呆药物、抗高血压及抗精神病药物中都有应用^[2]。所以, 胡椒醛衍生物的合成一直被人们所关注。而氟原子是电负性最大的原子, 特别是三氟甲基具有高电负性、高稳定性、强脂溶渗透性等特殊功能, 将其引入有机化合物中可大幅提高其极性、稳定性和亲脂性, 明显增强生物活性。因此, 三氟甲基胡椒醛衍生物因三氟甲基所带来的特殊生物活性使其在农药及医药领域有着潜在的应用^[3~5]。我们以香草醛为原料通过四步反应合成了 5-三氟甲基胡椒醛(**5**), 并重点研究了三氟甲

基化反应, 考察了不同三氟甲基化试剂、溶剂、物料物质的量比、催化剂用量、反应温度以及反应时间对该三氟甲基化反应的影响, 确定了最佳反应条件。并以此优

* E-mail: zyduan@hebut.edu.cn

Received November 7, 2012; revised December 21, 2012; published online January 7, 2013.

Project supported by Key Projects in the Tianjin Science & Technology Pillar Program (No. 12ZCZDSY01200), the Hebei Provincial Natural Science Foundation of China (No. B2010000039), the Hebei Education Department Research Project (No. 2011121) and the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry.

天津市科技支撑计划重点(No. 12ZCZDSY01200)、河北省自然科学基金(No. B2010000039)、河北省教育厅高等学校科学研究(No. 2011121)和教育部分归国留学基金(2012)资助项目。

化条件进一步考察了其他 3,4 位取代的碘代苯甲醛衍生物的三氟甲基化反应得到了三种衍生物 5~8。

1 结果与讨论

以香草醛作为起始原料合成了 5-碘香草醛, 作为三氟甲基化反应的底物。按照文献[6]的碘代方法, 香草醛在碘和高碘酸的作用下发生碘代反应生成 5-碘香草醛; 用无水氯化铝和吡啶进行脱甲基反应得到 3,4-二羟基-5-碘-苯甲醛; 再经二碘甲烷进行亚甲基醚化, 得到了 5-碘胡椒醛。下面重点讨论第四步三氟甲基化反应。

Scheme 1

1.1 三氟甲基化反应

芳环上的三氟甲基取代反应通常是在铜或钯催化下由芳基卤代物与三氟甲基化试剂反应进行的^[7~10], 不同三氟甲基化试剂的选择对反应有着重要影响。基于芳基卤代物中碘>溴>>氯的反应活性顺序, 芳基碘代物是最好的底物, 能够高效地转化为相应的三氟甲基化衍生物。我们系统研究了 5-碘胡椒醛的三氟甲基化反应, 考察了不同三氟甲基化试剂、溶剂、物料比、催化剂用量、反应温度以及反应时间对反应的影响, 确定了最佳反应条件, 并以较高收率合成了 5-三氟甲基胡椒醛。

1.1.1 三氟甲基化试剂的选择

以 5-碘胡椒醛作为反应底物, 与不同的三氟甲基化试剂, 如三氟醋酸钠(CF_3COONa)^[11,12]、一氯二氟乙酸甲酯($\text{ClCF}_2\text{COOMe}$)^[13~16]、氟代磺酰基二氟乙酸甲酯($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOMe}$)^[17~20]在碘化亚铜的催化下进行三氟甲基化反应, 反应结果列于表 1。

表 1 中的 3 种不同三氟甲基化试剂与芳基卤代物的反应机理一致(图 1): 首先不同三氟甲基化试剂在 CuI 的作用下, 加热脱羧形成 $[\text{:CF}_2]$ 和 F^- , 两者与三氟甲基负离子 $[\text{CF}_3]^-$ 形成动态平衡, $[\text{CF}_3]^-$ 与 CuI 更易形成 $[\text{CF}_3\text{Cu}]$, 随后 $[\text{CF}_3\text{Cu}]$ 作为亲核试剂进攻芳基卤代物生成相应的三氟甲基化产物。其中, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$ 需要加热到 140 °C 时才能够分解失去 CO_2 生成二氟卡宾, 所以反应

表 1 不同三氟甲基化试剂对三氟甲基化反应的影响^a

Table 1 Trifluoromethylation reaction at different reaction conditions

Entry	Trifluoromethylation reagent	Catalyst	Solvent	T/°C	Yield ^b /%
1	$\text{ClCF}_2\text{COOMe}$	CuI , KF	DMF	120	0%
2	CF_3COONa	CuI	NMP	180	10%
3	$\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOMe}$	CuI	DMF	120	82%

^a 反应条件: 5-碘胡椒醛(10 mmol, 1.0 equiv.), 三氟甲基化试剂(50 mmol, 5.0 equiv.), CuI (50 mmol, 5.0 equiv.), 10 h; ^b 柱层析分离获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率。

温度需达到 140 °C 以上才能使三氟甲基化反应顺利进行^[21]。

图 1 三种三氟甲基化试剂与芳基卤代物的反应机理

Figure 1 Reaction mechanism of three trifluoromethyl reagents with aryl halides

反应结果显示, 三氟醋酸钠作为三氟甲基化试剂时, 反应收率较低, 且生成了脱碘的副产物胡椒醛。这是由于三氟甲基铜中间体不稳定, 与 5-碘胡椒醛的亲核取代反应速度较慢, 致使三氟甲基铜中间体与水反应生成了脱碘的副产物胡椒醛。一氯二氟乙酸甲酯作为三氟甲基化试剂时没有得到 5-三氟甲基胡椒醛, 这是由于在该反应条件下, 三氟甲基化试剂没有转化为三氟甲基铜中间体。而采用氟代磺酰基二氟乙酸甲酯作为三氟甲基化试剂, 以较高的收率得到了 5-三氟甲基胡椒醛, 且没有副产物胡椒醛, 这是因为在该反应条件下, 原位生成的三氟甲基铜中间能够迅速的与 5-碘胡椒醛进行亲核取代反应, 减少了副产物的生成。因此, 选择氟代磺酰基二氟乙酸甲酯作为三氟甲基化试剂。

1.1.2 溶剂对反应的影响

在确定三氟甲基化试剂以后, 对反应溶剂体系进行了探索, 考察了 *N*-甲基吡咯烷酮、*N,N*-二甲基甲酰胺和四氢呋喃三种溶剂对反应的影响。表 2 中的结果显示, *N,N*-二甲基甲酰胺和 *N*-甲基吡咯烷酮作为反应溶剂都给出了比较理想的收率, 这可能是由于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)都是典型的极性非质子试剂, 对阴离子的溶剂化能力很强, 反应体系中的阴离子差不多是裸露的, 有利于亲核取代的进行。但是 *N*-甲基吡咯烷酮沸点很高, 后处理繁琐; 而四氢呋喃作为溶剂却没有得到产物, 这是由于四氢呋喃的沸点、极性

和溶解性都比较低,不利于三氟甲基铜中间体的生成.另外使用质子溶剂如醇类时,三氟甲基会与氢结合生成氟仿,而不利于三氟甲基化反应的进行.因此,本实验确定 *N,N*-二甲基甲酰胺为最适合反应溶剂.

表 2 溶剂对三氟甲基化反应的影响^a

Table 2 Effect of different solvents on the trifluoromethylation reaction

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	NMP	67
2	DMF	82
3	THF	0

^a 反应条件: 5-碘胡椒醛(10 mmol, 1.0 equiv.), FSO₂CF₂COOMe (50 mmol, 5.0 equiv.), CuI (50 mmol, 5.0 equiv.), 10 h, 120 °C; ^b 柱层析分离获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率.

1.1.3 物料比对反应影响

由于该三氟甲基化反应过程中需要经历三氟甲基铜中间体, 所以三氟甲基化试剂与碘化亚铜的投料比对反应的顺利进行有着很大的影响. 因此, 我们进一步对底物(5-碘胡椒醛)、三氟甲基化试剂(氟代磺酰基二氟乙酸甲酯)和催化剂(碘化亚铜)的投料物质的量比进行了详细的考察. 首先, 在固定碘化亚铜为 5.0 equiv. 的情况下, 考察了 5-碘胡椒醛与氟代磺酰基二氟乙酸甲酯的投料比对反应收率的影响, 结果显示氟代磺酰基二氟乙酸甲酯达到 3.0 equiv. 时反应收率最高, 进一步增加投料量并不能使收率显著提高; 而降低投料量则会使反应收率显著下降. 这是由于氟代磺酰基二氟乙酸甲酯的沸点较低, 在反应过程中会有物料损失, 同时氟代磺酰基二氟乙酸甲酯过少则会影响三氟甲基铜中间体的转化. 所以, 确定了 5-碘胡椒醛与氟代磺酰基二氟乙酸甲酯的最佳投料的物质的量比为 1:3. 在此基础上, 进一步考察了催化剂碘化亚铜的投料量对反应的影响, 结果显示碘化亚铜达到 2.0~3.0 equiv. 时反应收率最高, 低于 1.0 equiv. 时反应收率显著降低. 综合以上结果, 我们确定了该三氟甲基化反应的最佳物料的物质的量比为 5-碘胡椒醛: 氟代磺酰基二氟乙酸甲酯: 碘化亚铜为 1:3:3.

1.1.4 反应温度的影响

在 5-碘胡椒醛(10 mmol, 1 equiv.), 氟代磺酰基二氟乙酸甲酯(30 mmol), 碘化亚铜(30 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂的条件下, 考察了温度对该反应的影响, 实验结果见表 4.

由表 4 可以得出, 反应温度为 80 °C 时只得到了 56% 的收率, 随着温度升高, 反应收率逐渐增加, 120 °C 时可达到 82% 的收率; 继续升高温度, 收率则略降. 所以, 反应温度在 120 °C 最合适.

表 3 物料比对三氟甲基化反应收率的影响^a

Table 3 Effect of the molar ratio of substrates on the trifluoromethylation reaction

Entry	FSO ₂ CF ₂ COOMe/equiv.	CuI/equiv.	Yield ^b /%
1	1.0	5.0	62
2	2.0	5.0	70
3	3.0	5.0	82
4	5.0	5.0	82
5	10.0	5.0	85
6	3.0	1.0	63
7	3.0	2.0	80
8	3.0	3.0	82
9	3.0	10.0	83

^a 反应条件: 5-碘胡椒醛(10 mmol, 1.0 equiv.), FSO₂CF₂COOMe, CuI, DMF, 10 h, 120 °C; ^b 柱层析分离获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率.

表 4 温度对三氟甲基化反应的影响

Table 4 Effect of temperature on the trifluoromethylation reaction

Entry	Temperature/°C	Yield ^a /%
1	80	56
2	100	67
3	120	82
4	150	78

^a 柱层析获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率.

1.1.5 反应时间对反应的影响

在确定了反应物投料比、反应溶剂以及反应温度后, 又对反应时间进行了探索, 考察了 2, 4, 6, 8, 10 h 对反应的影响, 结果见表 5.

表 5 反应时间对三氟甲基化反应的影响^a

Table 5 Effect of different times on the trifluoromethylation reaction

Entry	Time/h	Yield ^b /%
1	2	41%
2	4	62%
3	6	82%
4	8	82%
5	10	82%

^a 反应条件: 5-碘胡椒醛(10 mmol, 1 equiv.), FSO₂CF₂COOMe (30 mmol, 3.0 equiv.), CuI (30 mmol, 3.0 equiv.), DMF, 120 °C; ^b 柱层析分离获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率.

由表 5 可以得出, 反应 2 h 只得到 41% 收率, 随着反应时间的延长, 反应收率逐渐增加, 反应 6 h 时可达 82% 的收率. 继续延长反应时间, 收率趋于稳定. 所以, 反应时间以 6 h 最合适.

1.2 反应底物的普适性研究

通过对影响反应收率的各因素进行考察, 得出了 5-碘胡椒醛三氟甲基化反应的最佳条件: 5-碘胡椒醛(1 equiv.) 为底物, 采用氟代磺酰基二氟乙酸甲酯(3 equiv.) 作为三氟甲基化试剂, 催化剂 CuI (3 equiv.), 溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺, 反应温度为 120 °C, 反应时间 6 h.

在获得 5-三氟甲基胡椒醛的最优反应条件下, 我们进一步以此优化条件考察了其他 3, 4 位羟基取代的碘代苯甲醛衍生物的三氟甲基化反应, 结果如表 6.

表 6 芳基碘代物与 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOMe}$ 的三氟甲基化反应^a
Table 6 Trifluoromethylation reaction of aryl iodides and $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOMe}$

Entry	R ¹	R ²	Yield ^b /%
1	H	H	—
2	CH ₃	H	20%
3	CH ₃	CH ₃	78%
4	Bn	Bn	84%

^a 反应条件: 芳基碘代物(10 mmol, 1 equiv.), $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOMe}$ (30 mmol), CuI (30 mmol), DMF, 120 °C, 6 h; ^b 柱层析分离获得产物, 以 5-碘胡椒醛为标准计算收率.

结果显示, 3,4-二羟基甲基-5-碘-苯甲醛和 3,4-二苄氧基-5-碘-苯甲醛都给出了理想的收率, 但是含有一个活性酚羟基的 5-碘香草醛只给出了 20% 的收率, 3,4-二羟基-5-碘苯甲醛则没有三氟甲基化产物出现. 这说明活泼的酚羟基会降低三氟甲基化反应的收率, 这是由于酚羟基的活泼氢会影响原位生成的三氟甲基铜中间体, 进而使得下一步的亲核取代反应难以进行.

2 结论

以香草醛为起始原料, 通过碘代、脱甲基、亚甲基醚化和三氟甲基化反应合成了 5-三氟甲基胡椒醛, 并对关键的三氟甲基化反应进行了系统考察, 得到了 5-碘胡椒醛三氟甲基化反应的最佳的反应条件: 反应底物为 5-碘胡椒醛(1 equiv.), 采用氟磺酰基二氟乙酸甲酯(3 equiv.)作为三氟甲基化试剂, 催化剂为碘化亚铜(3 equiv.), 溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺, 反应温度为 120 °C, 反应时间 6 h, 得到了较高的收率(>80%). 该方法对其他含有羟基保护基的芳基碘代物也具有适用性. 应用该方法合成 5-三氟甲基胡椒醛具有原料廉价易得、操作简单、收率高的优点, 并且适合于放大生产.

综上所述, 本文采用较温和的反应条件, 廉价的原料, 选用工业化的三氟甲基化试剂, 廉价的催化剂成功制备了 5-三氟甲基胡椒醛, 为合成三氟甲基胡椒醛衍生物提供了一条有效的途径, 也为新的生物活性分子提供了重要的组成单元, 具有广阔的应用前景.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

R215 旋转蒸发仪(瑞士布琪公司); Thermo TSQ Discovery Max 质谱仪(美国赛默飞世尔科技); 7.0T 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪(美国 Varian 公司); LCMS-IT-TOF (SHIMADZU 公司); INOVA 400 MHz 核磁共振谱仪(美国 Varian 公司); 超声波清洗仪(昆山市超声仪器

有限公司); 硅胶柱填料(100-200 目柱层析硅胶, 青岛海洋化工厂); 硅胶层析板(GF254, 青岛海洋化工厂); 氟代磺酰基二氟乙酸甲酯($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$, MFSDA, 分析纯, 天津市元立化工有限公司); 碘化亚铜(分析纯, 天津市化学试剂研究所); 乙酸乙酯、石油醚、甲醇(分析纯, 天津康科德科技有限公司); *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 色谱纯, 美国 Merck 公司).

3.2 实验方法

3.2.1 5-碘香草醛(2)的合成

5-碘香草醛按文献方法^[6]制得: 香草醛 **1** (10 g, 65.8 mmol), I_2 (8.36 g, 33 mmol)溶于 50 mL 95% 的乙醇中, 搅拌升温到 40 °C, 慢慢滴加 HIO_3 (2.1 g, 20 mmol)的 5 mL 水溶液, 反应放热. 升温至 100 °C, 回流反应 4 h. 冰浴冷却后抽滤, 用饱和硫代硫酸钠溶液冲洗两次, 滤饼用真空干燥箱干燥 24 h, 得 15 g 白色固体 **2**, 收率 82%. m.p. 176~178 °C(文献值^[22]: m.p. 180 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

3.2.2 3,4-二苄氧基-5-碘-苯甲醛(3)的合成

5-碘香草醛 **2** (15 g, 54 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 冰浴冷却到 0 °C, 分批加入无水 AlCl_3 (19 g, 135 mmol), 反应液中出现大量固体, 向反应液中慢慢滴加吡啶(42 g, 540 mmol), 大量气体逸出, 加热至回流反应 4 h. 停止搅拌, 冰浴冷却, 滴加 20% 的 HCl, 搅拌, 静置分层, 水相用乙酸乙酯萃取 4 次, 合并有机相, 水洗, 再用无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干后得 13.5 g 白色固体 **3**, 收率 95%. m.p. 194~195 °C(文献值^[23,24]: m.p. 198~199 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.66 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 1H).

3.2.3 5-碘-胡椒醛(4)的合成

3,4-二羟基-5-碘-苯甲醛 **3** (13.5 g, 51 mmol), K_2CO_3 (17.6 g, 127.5 mmol), CH_2I_2 (20.5 g, 76.5 mmol)溶于 100 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 氮气保护下加热到 120 °C, 反应 4 h 后停止反应. 减压旋干 *N,N*-二甲基甲酰胺后加入 100 mL 水, 搅拌析出固体, 抽滤干燥后得 12.7 g 白色固体(4), 收率 90%. m.p. 138~140 °C(文献值^[24]: m.p. 139~140 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).

3.2.4 5-三氟甲基胡椒醛(5)的合成

5-碘胡椒醛 **4** (2.76 g, 10 mmol)溶于 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氟代磺酰基二氟乙酸甲酯(30 mmol), 碘化亚铜(30 mmol), 加热至 120 °C 搅拌反应 6 h, 冷却至室温, 减压抽滤后滤液浓缩至干, 乙酸乙酯萃

取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析[$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 10 : 1$]纯化得 1.79 g 白色固体 **5**, 收率 82%. m.p. 60~62 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.25 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.10, 150.06, 131.60, 124.60, 124.56, 123.54, 120.84, 109.36, 103.71; ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -61.72; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 219.0269, found 219.0262.

3.2.5 5-三氟甲基胡椒醛衍生物的合成

用合成 **5** 的方法制得 5-三氟甲基香草醛(**6**): 白色固体, 收率 20%. m.p. 154~156 °C(文献值^[25]: m.p. 151~152 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.99 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.65, 152.73, 133.43, 126.00, 125.67, 122.44, 120.74, 114.00, 56.64; ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -61.21; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 219.0269, found 219.0270.

用合成 **5** 的方法制得 3, 4-二甲氧基-5-三氟甲基-苯甲醛(**7**): 白色固体, 收率 78%. m.p. 54~55 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.94 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.98, 154.02, 152.94, 131.81, 125.06, 124.74, 122.40, 113.84, 61.68, 56.26; ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -62.02; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 233.0426, found 233.0426.

用合成 **5** 的方法制得 3,4-二甲氧基-5-三氟甲基-苯甲醛(**8**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 65~67 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.95 (s, 1H), 7.77 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 7.51~7.49 (m, 2H), 7.45~7.39 (m, 4H), 7.36~7.34 (m, 3H), 5.26 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.92, 153.18, 151.96, 136.20, 135.35, 131.90, 128.84, 128.65, 128.44, 128.37, 127.86, 125.58, 125.26, 122.66, 115.34, 75.73, 71.50; ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -61.48; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 387.1208, found 387.1199.

References

- [1] Luo, M.; Ma H.-Z.; Su, Q.-D.; Li, Q.-R. *Chin J. Struct. Chem.* **2002**, *21*, 538.
- [2] Yang, D.-Q.; Lv, F.; Li, W.-H.; Jiang, Q.-J.; Guo, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1465 (in Chinese). (杨定乔, 吕芬, 李文辉, 蒋启军, 郭维, 有机化学, **2004**, *24*, 1465).
- [3] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- [4] Jiang, H.-Z.; Song, L.-P.; Luo, H.-H.; Yi, H.; Zhu, S.-Z.; Hao, J. *J. Shanghai Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2011**, *17*, 458 (in Chinese). (蒋海珍, 宋力平, 罗会华, 易海, 朱仕正, 郝健, 上海大学学报 (自然科学版), **2011**, *17*, 458.)
- [5] Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
- [6] Shinde, A. T.; Zangade, S. B.; Chavan, S. B. A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3506.
- [7] Chen, X.; Qiao, X.; Cui, M.-F.; Zhang, J.-P.; Tang, J.-H. *New Chem. Mater.* **2005**, *33*, 63 (in Chinese). (陈献, 乔旭, 崔咪芬, 张进平, 汤吉海, 化工新型材料, **2005**, *33*, 63.)
- [8] Lei, H.; Zhu, H.-J.; Han, B.-Y.; Xu, S.-L. *Fine Chem.* **2004**, *21*, 639 (in Chinese). (雷宏, 朱红军, 韩邦友, 徐守林, 精细化工中间体, **2004**, *21*, 639.)
- [9] Qing, F.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 815 (in Chinese). (卿凤翎, 有机化学, **2012**, *32*, 815.)
- [10] Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470.
- [11] Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161.
- [12] Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D.; Romstedt, K. J.; Shams, G.; Shin, Y.; Fraundorfer, P. F.; Doyle, K.; Feller, D. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 466.
- [13] Chen, Q.-Y.; Duan, J.-X.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4241.
- [14] Achelle, S.; Ple, N.; Turck, A.; Bouillon, J. P.; Portella, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1243.
- [15] Bentley, J. M.; Adams, D. R.; Bebbington, D.; Benwell, K. R.; Bickerdike, M. J.; Davidson, J. E. P.; Dawson, C. E.; Dourish, C. T.; Duncton, M. A. J.; Gaur, S.; George, A. R.; Giles, P. R.; Hamlyn, R. J.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mansell, H. L.; Misra, A.; Monck, N. J. T.; Pratt, R. M.; Quirk, K.; Roffey, J. R. A.; Vickers, S. P.; Cliffe, I. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2367.
- [16] Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *72*, 241.
- [17] Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.
- [18] Bueno, A. B.; Flynn, C. J.; Gilmore, J.; Marcos, A.; Montero, C.; Porterc, W.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7769.
- [19] Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705.
- [20] Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3680.
- [21] Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161.
- [22] Corbett, R. E.; McDowall, M. A. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3740.
- [23] Anhoury, M. L.; Crooy, P.; Neys, R. D.; Eliaers, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1015.
- [24] Nammalwar, B.; Bunce, R. A.; Berlin, K. D.; Bourne, C. R.; Bourne, P. C.; Barrow, E. W.; Barrow, W. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44*, 146.
- [25] Backstrom, R.; Honkanen, E.; Pippuri, A.; Kairisalo, P.; Pystynen, J.; Heinola, K.; Nissinen, E.; Linden, I. B.; Mannisto, P. T.; Kaakkla, S.; Pohto, P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 841.

(Zhao, X.)