铜促进的三氟甲基化反应研究进展

王光祖^a 赫侠平^a 戴建军^{*,a} 许华建^{*,a,b}^(a) 合肥工业大学医学工程学院 合肥 230009^(b) 先进功能材料与器件安徽省重点实验室 合肥 230009

摘要 药物分子中含有三氟甲基可以有效改善其亲脂性、可吸收性以及代谢稳定性。因此,在有机分子中引入三氟甲基引起了人们的广泛关注。近年来,过渡金属催化的三氟甲基化反应得到了快速发展。其中,铜作为一种廉价且活性较高的催化剂能够实现多种三氟甲基化反应。从发生三氟甲基化反应的底物出发,综述了近年来卤代烃、硼试剂、C—H化合物、胺类、羧酸类化合物等的三氟甲基化反应研究进展。

关键词 铜催化; 三氟甲基化; 三氟甲基试剂

Recent Advances in Copper-Promoted Trifluoromethylation Reactions

Wang, Guangzu^a He, Xiaping^a Dai, Jianjun^{*,a} Xu, Huajian^{*,a,b}^(a) School of Chemical Engineering, School of Medical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009^(b) Key Laboratory of Advanced Functional Materials and Devices, Anhui Province, Hefei 230009

Abstract Drug molecules that contain trifluoromethyl group can effectively improve their lipophilicity, absorbability and metabolic stability. Thus, considerable attention has been paid to the introduce of trifluoromethyl group into organic molecules. Recently, transition metal-catalyzed trifluoromethylation has been well developed. The cheap and high activity copper catalyst has also been used to access a variety of trifluoromethylation reactions. In this review, we focus the conversion of a number of substrates including halogenated hydrocarbons, boron reagents, C—H compounds, amines and carboxylic acids into the corresponding trifluoromethyl-containing compounds.

Keywords copper-catalyzed; trifluoromethylation; trifluoromethyl reagents

含三氟甲基的化合物广泛应用于药物化学、农药以及材料科学等领域^[1]。药物分子中含有三氟甲基可以显著地改善其亲脂性、可吸收性以及代谢稳定性^[2]。因此,如何将三氟甲基引入到药物分子中受到人们越来越多的关注。然而,三氟甲基化合物的传统合成方法涉及苛刻的反应条件,这导致传统合成方法的官能团兼容性也比较差^[3]。为了解决这些问题,人们发展了过渡金属(如铑^[4]、钌^[5]、钯^[6]、银^[7]、镍^[8]、铁^[9])催化的三氟甲基化反应。过渡金属铜较早地应用于三氟甲基化反应的研究中(Scheme 1)。早在1969年,Kobayashi等^[10]报道了三氟碘甲烷(CF₃I)和碘代芳烃在铜粉作用下发生还原偶联反应,得到芳香三氟甲基化合物。1980年,Yagupolskii等^[11]使用(CF₃CO₂)₂Hg为原料合成了三氟甲基铜(CF₃-

Cu),也实现了其与芳基碘苯的三氟甲基化反应;1985年,Burton等^[12]报道了用CF₂Br₂及CuBr在Cd催化的条件下合成了CF₃Cu的方法;1988年,Parker等^[13]用三氟亚磺酸钠(CF₃SO₂Na)和碘化亚铜反应,得到CF₃Cu并实现了其与碘苯的三氟甲基化反应;1991年,Chen等^[14]报道了ClCF₂CO₂Me为原料的CF₃Cu的合成方法;1993年,Chen等^[15]首次报道了Cu催化脱磺酸三氟甲基化反应(Scheme 1)。然而这些早期的Cu促进的三氟甲基化反应当时没有得到足够的重视。直到近年来,随着多种商业化的三氟甲基化试剂的涌现^[16],以及Cu催化碳碳键生成反应成为合成方法学研究的热点^[17],过渡金属铜促进的三氟甲基化反应得到了快速发展。本文将从发生三氟甲基化反应的底物类型出发,综述近年来铜促进的三

* E-mail: hjxu@hfut.edu.cn; daijj@hfut.edu.cn

Received November 9, 2013; revised December 23, 2013; published online January 2, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272050, 21072040).

国家自然科学基金(Nos. 21272050, 21072040)资助项目。

氟甲基化反应的研究进展.

Scheme 1

1 铜催化卤代烃的三氟甲基化反应

1.1 铜催化芳基卤代烃、烯基氯代烃的三氟甲基化反应

2008 年, Vicić 等^[18]首次报道了氮杂环卡宾配体络合得到的稳定 CuCF_3 中间体. 该中间体和芳基碘化物反应几乎能够得到定量的收率(Eq. 1). 值得指出的是, 对照实验表明用 $\text{CuI} + \text{CF}_3\text{TMS} + \text{KF}$ 得到的收率很低. 这可能是由于在没有配体的情况下, $\text{CuI} + \text{CF}_3\text{TMS} + \text{KF}$ 体系虽然很容易生成 CF_3Cu , 然而该中间体是不稳定的, 很容易发生一些副反应, 如生成 CF_3H , 这和早期报道的结果是类似的. 由此可见, 卡宾配体在该反应中起到稳定 CF_3Cu 的作用, 从而能够抑制副反应的发生, 进而使 CF_3Cu 中间体有足够的时间和芳基碘化物进行反应, 即反应的速率能够匹配.

2009 年, Amii 等^[19]报道了铜催化的芳基碘化物和 CF_3SiEt_3 的三氟甲基化反应(Eq. 2). 该反应用 CuI 作为催化剂, 加入 1,10-菲咯啉作为配体, 氟化钾作为碱, 在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下, DMF/NMP 的混合溶剂中以较高的产率实现了芳基碘化物的三氟甲基化. 作者提出的反应机理与 Cu 催化芳基卤化物取代偶联反应基本类似. 作者指出配体 1,10-菲咯啉在该催化体系中起到了至关重要的作用^[20].

2011 年, Hartwig 等^[21]报道了用 1,10-菲咯啉作为配体的 CuCF_3 中间体合成方法; Grushin 等^[22]也报道了三苯基膦作为配体稳定的 CF_3Cu 中间体(Scheme 2). 这两种中间体都能够和芳基碘化物很好地进行反应. 这些研

究结果进一步表明配体对于稳定 CF_3Cu 有很好的作用, 这使得其有足够的时间和芳基碘化物进行反应.

Scheme 2

2011 年, Xiao 等^[23]报道了铜粉可以和亲电三氟甲基化试剂铯盐反应首先得到三氟甲基自由基, 生成的三氟甲基自由基再和铜粉进行反应能够生成 CF_3Cu , CF_3Cu 可与芳基杂环碘化物反应以高产率得到含三氟甲基的杂化合物(Eq. 3).

2011 年, Weng 等^[24]报道了一种铜、银双金属催化的芳基碘化物的三氟甲基化反应(Scheme 3). 反应体系中 AgF 首先与配体(*N,N*-二甲基乙二胺, DMEDA)络合, 然后转金属化得到 CF₃Ag 的双氮配体络合物, 该络合物随即与碘化亚铜反应得到的 CF₃Cu 的双氮络合物, 进而与芳基碘化物发生反应, 实现了芳基碘化物的三氟甲基化的反应.

Scheme 3

在发展新型三氟甲基试剂的研究方面, 2011 年, Amii 等^[25]报道了以三氟乙醛为原料制备了一种新颖的三氟甲基试剂(Scheme 4). 在铜催化的条件下, 该试剂和芳基碘烯基卤化物反应得到相应的三氟甲基化合物. 反应条件温和, 选择性、官能团兼容性较好.

Scheme 4

2011 年, Goossen 等^[26]以 CF₃TMS 为原料, 制备了 CF₃B(OMe)₃K. 该试剂对空气、水汽都不敏感, 操作使用比较方便(Eq. 4). 他们报道了铜催化该试剂和芳基碘的三氟甲基化反应. 反应条件温和, 因为该三氟甲基试剂本身具有碱性, 所以不需要加入碱来促进其转金属化.

2012 年, Beller 等^[27]报道了以三氟乙酸甲酯作为三氟甲基源和芳基卤化物的三氟甲基化反应(Eq. 5). 作者

认为: 三氟乙酸甲酯和氟化铯反应得到三氟乙酸铯, 在该反应条件下三氟乙酸铯发生脱羧和碘化亚铜作用得到 CF₃Cu, CF₃Cu 对芳基卤化物进行三氟甲基化. 该反应所用试剂廉价、易得, 是比较实用的三氟甲基化方法.

2011 年, Li 和 Duan 等^[28]报道了铜催化芳基碘和三氟乙酸钠(CF₃COONa)的脱羧三氟甲基化反应(Eq. 6). 该反应体系不需要配体, 加入氧化银能有效促进反应进行. 值得指出的是, 三氟乙酸钠廉价、易得是较好的三氟甲基源, 该反应具有大规模生产的潜力.

2013 年, Buchwald 等^[29]报道了碘化亚铜促进的芳基碘和三氟乙酸钾(CF₃COOK)的脱羧三氟甲基化反应. 作者采用流动化学的方法实现上述过程(Scheme 5). 值得指出的是, 反应底物在 200~210 °C 下, 只需 16 min 就能够完全转化.

Scheme 5

2011 年, Braese 等^[30]报道了烯基卤化物的三氟甲基化反应(Eq. 8). 该反应采用传统的无配体体系, 通过加入当量的碘化亚铜和碱, 并选用啉啉酮(DMPU)作为溶剂, 高转化率及高选择性的实现了烯基卤化物的三氟甲基化.

1.2 铜催化烷基卤化物的三氟甲基化反应

和芳基卤化物的三氟甲基化相比, 烷基卤化物的三氟甲基化研究相对较少。目前的报道主要包括芳基、烯基、炔基以及羰基 α 碳的卤素取代的化合物的三氟甲基化, 该类方法的报道为烷基三氟甲基化合物的合成提供了有效的途径。

2011 年, Shibata 等^[31]报道了铜参与苄基溴的三氟甲基化反应(Eq. 9)。可能的反应机理是: 铜粉作为还原剂和三氟甲基正试剂反应得到 CF_3Cu , 该中间体再和苄基溴反应得到相应的产物。该反应为三氟乙基取代的芳基化合物的合成提供了有效的途径。

2012 年, Nishibayashi 等^[32]报道了铜催化烯丙基溴化物和 CF_3TMS 的三氟甲基化反应(Eq. 10)。该反应用 CuTc [copper(I)thiophene-2-carboxylate] 作为催化剂, THF 作为溶剂, KF 作为碱, 60 $^\circ\text{C}$ 条件下进行反应, 操作条件简便、区域选择性高, 为烯丙基三氟甲基化合物的制备提供了一条有效的路径。

2013 年, Nishibayashi 等^[33]在之前烯丙基卤代烷烃的三氟甲基化的基础上又发展了炔丙基卤化物的三氟甲基化反应(Eq. 11)。该反应条件温和、收率和选择性高。该方法为炔丙基三氟甲基化合物的合成提供了新的途径。

2013 年, Szabo 等^[34]报道了炔卤的三氟甲基化反应(Scheme 6)。在反应体系中加入三(三苯基膦)三氟甲基铜作为三氟甲基源, 顺利地实现了底物的转化。有趣的是, 温度对反应的结果有着明显的影响: 在室温时, 原料转变成成为联烯炔化合物, 但是当温度上升到 50 $^\circ\text{C}$ 时, 又进一步转化为三氟乙基取代的末端烯炔类化合物。

Scheme 6

2011 年, Szabo 等^[35]报道了烯丙基卤代烷烃的三氟甲基化(Eq. 12)。该反应用三-(三苯基膦)-三氟甲基铜 $[\text{CuCF}_3(\text{Ph}_3\text{P})_3]$ 作为三氟甲基源, 室温条件下反应 18 h, 高效地合成了烯丙位三氟甲基取代的化合物。此外, 体系对于烷基以及芳基烯炔都具有很好的效果。

2011 年, Grushin 等^[36]发展了一种新的三氟甲基铜的合成方法(Scheme 7)。首先, 将 CuCl 与叔丁醇钾在 DMF 溶液中搅拌, 生成一个络合物的中间体, 然后进一步与 CF_3H 反应即可制得三氟甲基铜的络合物。在室温下, 该化合物和 α -卤代酮反应可以高效的得到相应的三氟甲基化产物。

Scheme 7

最近, Altman 等^[37]报道了铜催化的 $\text{NaO}_2\text{CCF}_2\text{Br}$ 参与烯丙基醇酯的三氟甲基化反应(Eq. 13)。该反应为烯丙基三氟甲基化合物的合成提供了可供选择的途径。

2 铜催化有机硼试剂参与的三氟甲基化反应

2.1 铜催化芳基硼酸及衍生物的三氟甲基化反应

2010 年, Qing 等^[38]报道了铜催化芳基硼酸和 CF_3TMS 的氧化三氟甲基化反应(Eq. 14). 他们发展了一种可以选择性地有机分子中引入三氟甲基的新方法. 该体系选用 $[\text{Cu}(\text{OTf})_2] \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ 为催化剂, 1,10-菲罗琳为配体, KF 和 K_3PO_4 作为碱, Ag_2CO_3 为氧化剂, 在 45°C 条件下实现了芳基硼酸和 CF_3TMS 的氧化偶联反应. 该方法的反应条件温和、底物官能团兼容性好. 芳基硼酸和烯基硼酸都能以较高的收率得到相应的三氟甲基化合物. 此外, 该反应实现了对羰基和溴能够很好地兼容.

2011 年, Liu 等^[40]报道了一种 $\text{Cu}(\text{I})$ 催化的三氟甲基化反应(Eq. 15). 该反应以亲电三氟甲基化试剂作为三氟甲基的源. 值得指出的是, 该反应的反应条件非常温和, 对水不敏感, 能够有效地兼容酚羟基等特殊的官能团.

2011 年, Buchwald 等^[39]也报道了与 Qing 等类似的工作, 该反应以更加绿色廉价的氧气作为氧化剂, 在室温下就可以得到三氟甲基化的产物(Eq. 16).

2011 年, Xiao 等^[41]研究了无配体条件下, 芳基硼酸和 $\text{Cu}(\text{I})/[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$ 的三氟甲基化反应(Eq. 17). 该反应条件温和, 可以兼容多种官能团. 研究表明该反应过程中生成了 CF_3Cu 中间体.

2011 年, Shen 等^[42]报道了用 Togni 试剂作为三氟甲基源, 实现了铜催化芳基硼酸的三氟甲基化(Scheme 8). 该反应条件温和, 能够兼容杂环和烯基取代的硼酸.

Scheme 8

2012 年, Huang 等^[43]报道了铜催化以芳基硼酸钾盐为底物三氟甲基化反应(Eq. 18). 和 Shen 之前的是报道相比, 该反应体系: (1)不需要使用碱; (2)在室温条件下反应即可进行.

三氟甲基亚磺酸钠(Langlois 试剂, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$), 是一种相对廉价的三氟甲基试剂, 它在过氧叔丁醇的作用下可以生成三氟甲基自由基. 近年来, 以 Langlois 试剂参与的三氟甲基化反应得到了广泛关注^[44]. 2012 年, Sanford 课题组^[45]和 Beller 课题组^[46]分别报道了铜催化芳基硼酸和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的三氟甲基化反应(Scheme 9). 关于该反应的机理, 作者认为 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 在过氧叔丁醇(TBHP)的作用下生成三氟甲基自由基, 然后与铜盐结合参与三氟甲基化反应. 该反应不仅条件温和, 不需要使用碱, 具有很好底物范围反应, 而且对于 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 参与的反应类型进一步的拓展.

2012 年, Hartwig 等^[47]报道了芳基硼酸、硼酸盐、硼酯以及其他含硼的官能团的三氟甲基化(Scheme 10). 体系用 $(\text{phen})\text{CuCF}_3$ 作为三氟甲基源, KF 作为碱, 空气 80°C 条件下反应 16 h, 以较高的产率转化成为目标产物. 此外, 用该方法也能实现芳基硼酯的多氟烷基化.

2012 年, Shen 等^[48]也报道了用 Ir 催化芳烃 C—H 键硼化反应得到芳基硼酯, 然后再应用铜催化三氟甲基化反应制备芳基三氟甲基化合物的研究(Eq. 19).

Scheme 9

Scheme 10

2012 年, Grushin 等^[49]报道以氟仿作为三氟甲基源合成了 CF_3Cu 。在室温、空气为氧化剂的条件下, 该中间体和芳基硼酸反应高收率、高选择性地得到相应的三氟甲基化合物(Eq. 10)。

2012 年, Goossen 等^[50]报道了铜促进的芳基硼酯三氟甲基化反应(Eq. 21)。之前 Qing 以及 Buchward 等报道的芳基硼酸的三氟甲基化反应指出质子化是体系主要的副反应, 为防止副反应的发生, 试剂以及溶剂都必须经过严格的除水, 并加入过量的碱来消除芳基硼酸引入质子的影响。该反应体系用芳基硼酯作为底物, 有效的避免了副反应的发生, 并用 $\text{CF}_3\text{B(OMe)}_3\text{K}$ 作为三氟甲基源, 在 O_2 作氧化剂的条件下, 有效地合成了三氟甲基取代的芳基化合物。

2012 年, Sanford 等^[51]报道了三氟碘甲烷参与的芳基硼酸的三氟甲基化(Scheme 11)。反应通过钌化合物在光照的作用下, 将三氟碘甲烷还原成三氟甲基自由基, 进而与铜生成三氟甲基铜, 参与到硼酸的反应中, 实现了芳基硼酸的三氟甲基化反应。

Scheme 11

2.2 铜催化烷基、炔基硼酸的三氟甲基化反应

和芳环的三氟甲基化相比, 烷基的三氟甲基化仍是当前的一个重要挑战。2012 年, Fu 等^[52]应用氧化偶联的策略, 实现了铜催化烷基硼酸的氧化三氟甲基化反应(Eq. 22)。

经过一系列反应条件的优化, 作者指出参与反应的配体结构在该反应中起着至关重要的作用。该反应条件温和, 底物类型丰富, 一级、二级烷基硼酸都能很好地进行反应。作者还应用该方法实现了雌酮等生理活性分子的三氟甲基化。该方法不仅为烷基三氟甲基化合物的

合成提供了有效的路径,而且还进一步丰富了铜催化氧化偶联反应的类型.此外,值得指出的是:该反应中的烷基硼酸可以通过 Liu 等^[17c]报道的铜催化烷基卤化物的硼化反应进行高效地制备.

2012 年, Huang 等^[53]报道了铜催化炔基硼酸钾盐的三氟甲基化反应.反应条件温和,不需要使用碱,官能团兼容性较好(Eq. 23).

3 铜催化 C—H 键的三氟甲基化反应

3.1 铜催化 C(sp)—H 键的三氟甲基化

2010 年, Qing 等^[54]首次报道了铜参与的芳基末端炔烃的三氟甲基化反应(Scheme 12).

Scheme 12

CuI 和 CF_3TMS 在氟化钾的作用下反应可以原位生成 CF_3Cu , 为了让抑制端基炔烃在该反应条件下发生的自身偶联反应,作者将炔烃缓慢地滴加到反应体系中进行反应.此外,他们还通过加入 1,10-菲罗啉作配体来稳定原位生成的 CF_3Cu 以提高反应的收率.该反应对溴、硝基、杂环等都能够很好地兼容.

同年, Weng 等^[55]还报道了 Togni 试剂参与的芳基炔烃的三氟甲基化(Eq. 24).体系使用了碳酸氢钾(KHCO_3)作为碱,相对之前的 KF , CsF 等强碱,反应体

系更加温和.

2012 年, Fu 等^[56]报道了 Umemoto 试剂参与的末端炔烃的三氟甲基化(Eq. 25).与之前报道区别在于,该反应首次用 Umemoto 试剂作为三氟甲基源的炔烃的偶联反应.其次,反应底物的范围更广,芳基以及烷基的末端炔烃都可以在这个体系中取得很好的效果.

2012 年, Qing 等^[57]对之前报道的铜参与的芳基末端炔烃的三氟甲基化反应进行了改进(Eq. 26).他们使用碳酸银作为氧化剂.通过原位生成 $(\text{phen})\text{Cu}(\text{CF}_3)$, 芳基末端炔烃的氧化三氟甲基化反应在室温下即可进行.此外, CF_3TMS 的用量也得到大大降低.

3.2 铜催化 C(sp²)—H 键的三氟甲基化反应

含有自由 C—H 键的杂环化合物普遍存在于药物分子中.对杂环的进一步修饰有可能进一步改善药物分子的活性.2010 年, Sodeoka 等^[58]报道了铜催化吲哚 2 位的三氟甲基化反应(Eq. 27).反应具有较高的选择性,反应条件温和,三氟甲基试剂用量相对较少,机理研究表明该反应是一个自由基的反应过程,该体系以 C—H 键为来源,在室温的条件下成功的合成了目标产物.

2012 年, Qing 等^[59]在 Ruppert-Prakash 试剂的应用

方面又做了更多的尝试. 他们报道了一种铜催化杂环 C—H 活化引入三氟甲基的方法(Eq. 28). 该方法原料易得、以空气作为氧化剂, 反应条件温和, 为设计、合成新型药物分子提供了一条有效的新路径.

2013 年, Baudoin 等^[60]报道了 *N,N*-二烷基酮腙类试剂的三氟甲基化(Eq. 29). 酮腙类试剂是以一种有机合成中非常有用的中间体. 它可以在酸性水溶液中水解成为羰基化合物, 也可以将 N=N 双键还原成为 N—N 单键, 也经常在不称合成中表现出非凡的潜力. 因此, 该反应反应方法学对于拓展三氟甲基取代化合物的应用范围具有非常重要的意义.

2013 年, Loh 等^[61]通过铜催化实现了烯胺的三氟甲基化. 该反应具有较高的 *E* 式选择性. 作者的研究表明铜催化剂的 Lewis 酸性对该转化起到关键作用. 此外, 该研究还拓展了氟代烯烃的合成方法及底物范围(Eq. 30).

2013 年, Szabo 等^[62]报道了铜参与的醌类化合物三氟甲基化反应(Eq. 31). 在反应体系中加入二硼酯类化合物是该反应成功的关键.

2013 年, Wang 等^[63]也报道了类似的研究结果(Eq. 32). 他们使用 CuI 作为催化剂, 55 °C 条件下反应 14 h 得到了三氟甲基取代的醌类化合物. 进一步的反应机理研究表明: 该反应是一个自由基参与的过程.

3.3 铜催化 C(sp³)—H 键的三氟甲基化

2011 年, Liu 等^[64]报道了铜催化 Umemoto 试剂参与的烯丙基 C—H 键的三氟甲基化(Eq. 33). 构建三氟甲基取代的烯丙基化合物依旧是一个相当重要的挑战. 这也

是首例通过铜催化 C_{sp³}—H 键活化来实现 C_{sp³}—CF₃ 键构建的报道. 该方法在温和的条件下实现了这一转化, 对于官能团也具有很好的兼容性, 且对水不敏感, 具有十分重要的意义.

2011 年, Buchwald 等^[65]报道了铜催化的烯丙基 C—H 键的三氟甲基化反应(Eq. 34).

反应用[(MeCN)₄Cu]PF₆作为催化剂, 甲醇作为溶剂, 室温条件下反应 24 h, 实现了原料的完全转化. 更加值得一提的是: 反应具有很高的顺反异构选择性, *E*:*Z*=98:2, 该方法的报道不仅为烯丙基 C—H 键的三氟甲基化提供了新的方法, 而且进一步拓展了 Togni

试剂的应用范围.

随后, Wang 等^[66]也报道了类似的研究结果, 并且对于反应的机理做了深入的研究, 提出了反应经过三条途径进而合成目标产物的可能机理(Scheme 13). 作者认为通过 Cu 盐经单电子转移(SET)可使 Togni 试剂产生三氟甲基自由基. 他们用 TMEPO 捕捉到了相应的三氟甲基自由基. 该结果在后续报道中也被大量的实验证实.

Scheme 13

2012 年, Qing 等^[67]用 Ruppert-Prakash 试剂作为三氟甲基源实现了烯丙基 C—H 键的三氟甲基化反应(Scheme 14). 反应的可能机理是: 首先, 烯炔 **A** 在铜和氧化剂醋酸碘苯的作用下, 失去一个电子得到过渡态 **B**, 然后三氟甲基负离子进攻 **B**, 生成三氟甲基取代的烷基自由基 **C**, **C** 被氧化成得到带有正电荷的中间体 **D**, **D** 脱去质子得到产物 **E**.

2011 年, Li 等^[68]报道了三级烷基胺氮原子 α -位 C(sp³)—H 键的三氟甲基化反应(Eq. 35). 体系用 CuI 为催化剂, KF 为碱, DDQ 为氧化剂, 室温条件下反应 18 h 实现了该转化. 值得一提的是, Qing 等^[69]在三级烷基胺 α 位三氟甲基化方面也做了一些相关工作.

Scheme 14

4 铜促进的脱氮气三氟甲基化反应

2012 年, Hu 等^[70]报道了 α -重氮酯类化合物的三氟甲基化反应(Eq. 36). α -重氮酯失去氮气得碳卡宾. 碳卡宾和原位生成的 CF₃Cu 作用生成目标分子. 这也是铜参与非氟带卡宾前体氟代烷基化反应的首次报道. 体系中加入水能够很好地促进反应的进行. 反应底物范围广, α -芳基、苄基、烷基取代的重氮酯类化合物都可以进行三氟甲基化, 该体系对氟、溴、氯、酯基、硝基、醚等官能团都有较好的兼容性.

2013 年, Fu 等^[71]报道了铜促进的芳胺三氟甲基化反应(Eq. 37). 芳胺是一种廉价、易得的大宗化学品. 因此, 将芳胺转化成芳香三氟甲基化合物具有重要的理论和应用价值. 该反应体系条件温和, 官能团兼容性好, 无配体, 无碱, 是一种绿色的合成方法. 此外, 作者对反应机理进行了深入的研究. 他们提出亚硝酸异戊酯和芳胺反应原位生成芳香重氮盐, 另一方面铜粉 Umemoto 试剂反应得到 CF₃Cu. CF₃Cu 和芳香重氮盐发生 Sandmeyer 反应, 生成目标产物. 值得注意的是, Wang 等^[72]最近也报道了芳基胺的三氟甲基化反应, 体系用 AgCF₃ 作为三氟甲基源, 为 Sandmeyer 反应在三氟甲基芳基化合物的合成方面又提供了一条高效的途径.

2013 年, Goossen 等^[72]也报道了类似的研究工作 (Scheme 15). Goossen 等用 CF_3TMS 为三氟甲基源, 先制备了 CF_3Cu 中间体, 然后将重氮盐的溶液滴加到上述中间体的溶液中, 实现了铜促进的脱氮气三氟甲基化反应. 该反应条件也非常温和, 操作简便, 官能团兼容性好, 具有很好的工业化潜力.

Scheme 15

5 铜催化的脱羧三氟甲基化反应

有机羧酸在金属催化下脱除羧基后可以产生一个自由基或碳负离子等效物, 是一种廉价的代替金属有机试剂的底物参与官能团化反应^[73]. 2012 年, Liu 等^[74]首次报道了铜催化条件下的肉桂酸的三氟甲基化反应 (Scheme 16). 作者认为三氟亚磺酸钠在铜和 TBHP 的双重作用下, 生成三氟甲基自由基, 然后与肉桂酸加成, 最后经过消去反应, 脱除 CO_2 生成目标产物. 该研究不仅为烯基三氟甲基化合物合成提供了有效的方法, 而且还丰富脱羧偶联反应的类型.

Scheme 16

2012 年, Hu 等^[75]报道了铜催化烯基羧酸的脱羧氟挂能团化 (Scheme 17). 通过使用不同氟取代的 Togni 试

剂, 成功的实现了二氟和三氟取代的烯炔类化合物的合成.

Scheme 17

2012 年, Hu 等^[76]报道了铜促进炔基羧酸的脱羧三氟甲基化反应 (Eq. 38). 有趣的是, 该反应不能得到相应的炔基三氟甲基化合物, 而是生成了 α -三氟甲基酮类化合物.

6 铜催化的不对称三氟甲基化反应

2010 年, MacMillan 等^[77]报道了 Togni 试剂参与的醛 α -C—H 键的三氟甲基化 (Eq. 39). 作者认为, 铜盐在

其中起到了 Lewis 酸的作用, 反应具有很好的对映选择性. 该方法为合成含有 α -C—CF₃ 的醛类化合物提供了一条很好的路径. MacMillan 等在不对称三氟甲基化方面还做了一些相关工作^[78].

2012 年, Gade 等^[79]报道了铜催化 α -CF₃- β -羰基酯的合成(Eq. 40).

α -CF₃- β -羰基酯的价值在于首先它具有一个手性中心碳, 手性对于药物分子来说往往具有至关重要的作用, 其次, 羰基以及酯基易转换性又使其成为了很好的医药中间体. 值得指出的是: 体系中配体的选择对于反应的结果有着重要的影响.

7 铜催化其他类型的三氟甲基化反应

7.1 不饱和键的加成三氟甲基化反应

2012 年, Szabo 等^[80]报道了铜催化芳基末端烯烃及炔烃与 Togni 试剂的三氟甲基化反应(Eq. 41). 在铜催化剂的作用下, Togni 试剂的三氟甲基与羧基分别加在烯烃以及炔烃的两端, 从而合成了新的三氟甲基取代产物.

2012 年, Buchwald 等^[81]报道了铜催化未活化的烯烃的三氟甲基化反应(Eq. 42). 值得注意的是: 底物的特殊结构使得烯烃被三氟甲基正离子进攻产生碳正离子后可以进一步与对应端的亲核性基团(羧基、羟基)结合,

发生分子内的成环反应, 生成三氟甲基取代的环内酯或者醚类化合物, 具有相当重要的合成价值.

2013 年, Szabo 等^[82]报道了氧化亚铜参与的末端烯烃的三氟甲基化反应(Eq. 43). 该反应体系用 Togni 试剂作为三氟甲基源, 催化剂氧化亚铜作为铜基源合成了铜基与三氟甲基共同加成烯烃的产物.

2013 年, Nevado 等^[83]报道了芳基磺酰胺的三氟甲基化反应. 该反应涉及到了三氟甲基化、重排、C_{sp}²-N 偶联等众多结构变化, 最终合成了 β -三氟甲基取代的环酰胺. 作者对机理也进行了深入研究. 之后, Sodeoka 等^[84]用丙烯酰胺也合成了同样的产物, 进一步拓展了此类化合物的合成方法(Scheme 18).

最近, Xu 等^[85]报道了 *N*-芳基亚胺的三氟甲基化反应(Scheme 19). 和之前的报道相比, 该体系无需强碱, 在近乎室温条件下就可以使反应顺利进行, 为亚胺的三氟甲基化提供了一条新的途径.

7.2 涉及重排的三氟甲基化反应

2013 年, Wu 等^[86]报道了铜催化 α,α -二芳基烯丙基醇的三氟甲基化反应(Eq. 44). 值得指出的是: 该过程涉及到一个 1,2-二芳基重排的过程, 对机理的研究表明反应过程伴有三氟甲基自由基生成. 通过该方法可以有效地合成 α -三氟甲基取代的 α -芳基酮.

Scheme 18

Scheme 19

最近, Zhang 等^[87]报道了铜催化的烯丙基醇的三氟甲基化反应(Eq. 45). 该反应用 Togni 试剂作为三氟甲基源. 首先, Togni 试剂在一价铜的作用下生成三氟甲基自由基, 加成到烯烃的一端, 然后重排生成了 α -芳基- β -三氟甲基取代的酮类化合物. 反应不仅实现了 $C(sp^3)$ - CF_3 的构建, 还成功构建了一个手性碳原子, 为其以后应用到药物分子设计提供了保证.

7.3 其他反应

2012 年, Qing 等^[88]报道了磷脂的三氟甲基化反应(Eq. 46). 这是首次报道的关于构建 $P-CF_3$ 的工作, 通过 $P-H$ 的断裂与 $P-C$ 的偶联, 合成了三氟甲基取代的磷酸酯类化合物, 为含磷类药物分子的设计提供了一条有效的途径.

2013 年, Weng 等^[89]报道了铜催化条件下芳基亚磺酸钠的三氟甲基化, 成功的合成了芳基三氟甲基磺类化合物(Eq. 47).

8 总结和展望

本文从反应底物的类型出发, 综述了近年来铜促进的三氟甲基化反应研究进展. 从上述的讨论可以看出, 该领域已经引起了人们的广泛重视并且取得了重要的进展. 铜促进的三氟甲基化反应随着三氟甲基试剂的变化, 其机理也有所不同. 三氟甲基在反应过程中的存在形式主要包括三种: 三氟甲基正离子、三氟甲基负离子以及三氟甲基自由基. 其中, 三氟甲基负离子以及三氟甲基自由基很容易与体系中的铜离子生成三氟甲基铜, 进而参与后续的反应. 目前存在的主要问题是三氟甲基试剂依然相对较贵, 对于某些三氟甲基取代的化合物的合成仍然较难. 并且体系中往往要加入配体以及强碱才能完成转化, 尽管已有少许报道通过合成三氟甲基与铜的络合物来改善这一状况, 但是此类催化剂的合成往往伴随着高成本、难操作等难题. 所以发展新型的三氟甲基试剂仍是值得关注的研究方向. 另外, 尽管铜催化的三氟甲基化反应类型已经很多, 发展新型的三氟甲基化反应仍是当前的一项重要挑战. 最后, 三氟甲基化反应机理的进一步研究也是值得关注的方面.

References

- [1] (a) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, U. K., 2006.
(b) Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070.
(c) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305.
(d) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
(e) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biol-*

- ogy, Wiley-Blackwell, Chichester, U.K., 2009.
- (f) Filler, R.; Saha, R. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777.
- (g) Daniels, S.; Tohid, S. F. M.; Velanguparackel, W.; Westwell, A. D. *Expert Opin. Drug Discovery* **2010**, *5*, 291.
- (h) Acena, J. L.; Simon-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 928.
- (i) Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Sci. Sin. Chim.* **2012**, *42*, 1417.
- (j) Yu, H. Z.; Su, S. Q.; Zhang, C.; Dang, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1628 (in Chinese).
- (于海珠, 苏圣钦, 张弛, 党智敏, 有机化学, **2013**, *33*, 1628.)
- (k) Liu, T. F.; Shen, Q. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679.
- [2] (a) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
- (b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- (c) Shimizu, M.; Hiya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
- (d) Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432.
- (e) Muller, K.; Fach, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- (f) Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley-VCH, Hoboken, NJ, **2008**.
- (g) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- (h) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
- (i) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- (j) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Chichester, **2009**.
- (k) Lin, G.-Q.; You, Q.-D.; Cheng, J.-F. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*, Wiley-VCH, Hoboken, **2011**.
- [3] (a) Swarts, F. *Bull. Acad. R. Belg.* **1892**, *24*, 309.
- (b) Boswell, G. A., Jr.; Ripka, W. C.; Scribner, R. M.; Tullock, C. W. *Org. React.* **1974**, *21*, 1.
- [4] Kazuyuki, S.; Masaaki, O.; Akira, A.; Itsumaro, K. *Org. Lett.* **2013**, *23*, 4359.
- [5] (a) Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Medebielle, M.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.
- (b) Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2137.
- (c) Herrmann, A. T.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6976.
- (d) Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.
- (e) Mizuta, S.; Engle, K. M.; Verhoog, S.; Galicia-López, O.; O'Duill, M.; Médebielle, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Thompson, A. L.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250.
- [6] (a) Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648.
- (b) Ye, Y.; Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14682.
- (c) Ball, N. D.; Gary, J. B.; Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7577.
- (d) Cho, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552.
- (e) Hafner, A.; Brase, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3713.
- (f) Zhang, X. G.; Dai, H. X.; Wasa, M.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948.
- [7] (a) Hafner, A.; Bihlmeier, A.; Nieger, M.; Kloppe, W.; Brase, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7938.
- (b) Hafner, A.; Feuerstein, T. J.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3468.
- (c) Ye, Y.; Lee, S. H.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464.
- (d) Wang, X.; Xu, Y.; Mo, F.; Ji, G.; Qiu, D.; Feng, J.; Ye, Y.; Zhang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10330.
- (e) Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955.
- [8] (a) Dubinina, G. G.; Brennessel, W. W.; Miller, J. L.; Vicić, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3933.
- (b) Hao, F.; Jiang, H. W.; Zong, G.; Zhou, Z.; Du, R. B.; Chen, Q. Y.; Xiao, J. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3604.
- (c) Gao, J. R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W. B.; Han, L.; Jia, Y. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983.
- [9] (a) Parsons, A. T.; Senecal, T. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947.
- (b) Patra, T.; Deb, A.; Manna, S.; Sharma, U.; Maiti, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5247.
- [10] (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095.
- (b) Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4071.
- [11] (a) Kondratenko, N. V.; Vechirko, E. P.; Yagupolskii, L. M. *Synthesis* **1980**, 932.
- (b) Kremlev, M. M.; Tyrra, W.; Mushta, A. I.; Naumann, D.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 212.
- (c) Nowak, I. Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2678.
- [12] (a) Burton, D. J.; Wiemers, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014.
- (b) Burton, D. J.; Wiemers, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832.
- (c) Clark, J. H.; McClinton, M. A.; Blade, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 638.
- [13] Carr, G. E.; Chambers, R. D.; Holmes, T. F.; Parker, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 921.
- [14] Su, D. B.; Duan, J. X.; Chen, Q. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689.
- [15] Chen, Q. Y.; Duan, J. X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1389.
- [16] (a) McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921.
- (b) Lin, T. S.; Gao, Y. S. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 598.
- (c) Duan, J. X.; Su, D. B.; Wu, J. P.; Chen, Q. Y. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 167.
- (d) Su, D. B.; Duan, J. X.; Chen, Q. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689.
- (e) Su, D. B.; Duan, J. X.; Yu, A.; Chen, Q. Y. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 11.
- (f) Langlois, B. R.; Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318.
- (g) Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 815 (in Chinese).
- (卿凤翎, 有机化学, **2012**, *32*, 815.)
- [17] (a) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904.
- (b) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Chen, H.-H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124.
- (c) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Tajuddin, H.; Wu, C.-C.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Fu, Y.; Czyżewska, M.; Steel, P. G.; Marder, T. B.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 528.
- (d) Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110.
- (e) Nishino, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6993.
- (f) Wu, J.-C.; Song, R.-J.; Wang, Z.-Q.; Huang, X.-C.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6993.
- (g) Kitching, M. O.; Hurst, T. E.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2925.
- (h) Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F.-F.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478.
- (i) Uyeda, C.; Tan, Y.; Fu, G. C.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9548.

- (j) Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 150 (in Chinese).
(邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2004**, *24*, 150.)
- (k) Xu, H.-J.; Man, Q.-S.; Lin, Y.-C.; Li, Y.-Y.; Feng, Y.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 9 (in Chinese).
(许华建, 蔺秋石, 林义成, 李源源, 冯乙巳, 有机化学, **2010**, *30*, 9.)
- [18] Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vivic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600.
- [19] Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- [20] Zhang, S.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4546.
- [21] Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793.
- [22] (a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901.
(b) Tomashenko, O. A.; Escudero-Adan, E. C.; Belmonte, M. M.; Grushin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655.
- [23] 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.
- [24] Weng, Z.; Lee, R.; Jia, W.; Yuan, Y.; Wang, W.; Feng, X.; Huang, K. W. *Organometallics* **2011**, *30*, 3229.
- [25] Kondo, H.; Oishi, M.; Fujikawa, K.; Amii, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1247.
- [26] Knauber, T.; Arian, F.; Roschenthaler, G.-V.; Goossen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689.
- [27] Schareina, T.; Wu, X.-F.; Zapf, A.; Cotté, A.; Gotta, M.; Beller, M. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 426.
- [28] Duan, C.; Li, Y.; Chen, T.; Wang, H.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X. *Synlett* **2011**, 1713.
- [29] Chen, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11628.
- [30] Hafner, A.; Braese, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3044.
- [31] Kawai, H.; Furukawa, T.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3596.
- [32] Miyake, Y.; Ota, S.; Nishibayashi, Y. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 13255.
- [33] Miyake, Y.; Ota, S.; Shibata, M.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7809.
- [34] Larsson, J. M.; Pathipati, S. R.; Szabo, K. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7330.
- [35] Zhao, T. S.; Szabo, K. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3966.
- [36] Novak, P.; Lishchynskiy, A.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16167.
- [37] Ambler, B. R.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2013**.
- [38] Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060.
- [39] Senecal, T. D.; Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174.
- [40] Xu, J.; Luo, D. F.; Xiao, B.; Liu, Z. J.; Gong, T. J.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4300.
- [41] Zhang, C. P.; Cai, J.; Zhou, C. B.; Wang, X. P.; Zheng, X.; Gu, Y. C.; Xiao, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9516.
- [42] Liu, T.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342.
- [43] Huang, Y.; Fang, X.; Lin, X.; Li, H.; He, W.; Huang, K.-W.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9949.
- [44] 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.
- [45] Ye, Y.; Künzi, S. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979.
- [46] Li, Y.; Wu, L.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2628.
- [47] Litvinas, N. D.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 536.
- [48] Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 555.
- [49] Novák, P.; Lishchynskiy, A.; Grushin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767.
- [50] Khan, B. A.; Buba, A. E.; Goossen, L. J. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 1577.
- [51] Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034.
- [52] Xu, J.; Xiao, B.; Xie, C. Q.; Luo, D. F.; Liu, L.; Fu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12551.
- [53] Zheng, H.; Huang, Y.; Wang, Z.; Li, H.; Huang, K.-W.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6646.
- [54] Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262.
- [55] Weng, Z.; Li, H.; He, W.; Yao, L.-F.; Tan, J.; Chen, J.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2527.
- [56] Luo, D.-F.; Xu, J.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2769.
- [57] Zhang, K.; Qiu, X.-L.; Huang, Y.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 58.
- [58] Shimizu, R.; Egami, H.; Nagi, T.; Chae, J.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5947.
- [59] Chu, L.; Qing, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298.
- [60] Pair, E.; Monteiro, N.; Bouyssi, D.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5346.
- [61] Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458.
- [62] Ilchenko, N. O.; Janson, P. G.; Szabo, K. J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6614.
- [63] Wang, X.; Ye, Y.; Ji, G.; Xu, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3730.
- [64] 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.
- [65] Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120.
- [66] Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.
- [67] Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2010**, *14*, 2106.
- [68] Mitsudera, H.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1898.
- [69] (a) Chu, L. L.; Qing, F. L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6285.
(b) Xiao, H. Q.; Huang, Y. Z.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, *21*, 2949.
- [70] Hu, M.; Ni, C.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15257.
- [71] Dai, J. J.; Fang, C.; Xiao, B.; Yi, J.; Xu, J.; Liu, Z. J.; Lu, X.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436.
- [72] Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Grunberg, M. F.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972.
- [73] (a) Shang, R.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670.
(b) Shang, R.; Fu, Y.; Li, J.-B.; Zhang, S.-L.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738.
(c) Shang, R.; Yang, Z. W.; Wang, Y.; Zhang, S.-L.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14391.
(d) Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 677.
- [74] Li, Z. J.; Cui, Z. L.; Liu, Z. Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 406.
- [75] He, Z.; Luo, T.; Hu, M.; Cao, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944.
- [76] He, Z.; Zhang, R.; Hu, M.; Li, L.; Ni, C.; Hu, J. *Chem. Sci.* **2012**, *4*, 3478.
- [77] Anna E. A.; David W. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *132*, 4986.
- [78] (a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
(b) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224.
(c) Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem.,*

- Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119.
(d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [79] Deng, Q. H.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769.
- [80] Janson, P. G.; Ghoneim, I.; Ilchenko, N. O.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2882.
- [81] Zhu, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12462.
- [82] Ilchenko, N. O.; Janson, P. G.; Szabo, K. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11087.
- [83] Kong, W.; Casimiro, M.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480.
- [84] Egami, H.; Shimizu, R.; Sodeoka, M. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 51.
- [85] Zhang, Y. Q.; Liu, J. D.; Xu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6242.
- [86] Liu, X.; Xiong, F.; Huang, X.; Xu, L.; Li, P.; Wu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962.
- [87] Chen, Z. M.; Bai, W.; Wang, S. H.; Yang, B. M.; Tu, Y. Q.; Zhang, F. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9781.
- [88] Qing, F.-L.; Chu, L. *Synthesis* **2012**, *44*, 1521.
- [89] Lin, X.; Wang, G.; Li, H.; Huang, Y.; He, W.; Ye, D.; Huang, K.-W.; Yuan, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2628.

(Li, L.)