

铜(I)催化的非末端烯酰胺的三氟甲基化反应: *N*-(3,3,3-三氟-2-芳基-1-丙烯基)取代苯甲酰胺的合成

王 清 高克成 邹建平 曾润生*

(苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)

摘要 以非末端烯酰胺 *N*-芳基乙烯基取代苯甲酰胺和 Togni 试剂为原料, 以二氯乙烷为溶剂, 在碘化亚铜等铜盐催化 and 磷酸氢二钠存在下, 90 °C 反应, 简单有效的合成了 *N*-(3,3,3-三氟-2-芳基-1-丙烯基)取代的苯甲酰胺。通过控制实验对反应机理进行了研究, 结果表明反应先通过一价铜催化 Togni 试剂产生三氟甲基自由基, 然后三氟甲基自由基选择性地加成到烯酰胺碳碳双键的 β 位上。

关键词 三氟甲基化; Togni 试剂; 催化剂; 烯胺

Copper(I)-Catalyzed Non-terminal Enamides Trifluoromethylation: Flexible Synthesis of *N*-(3,3,3-Trifluoro-2-arylprop-1-en-1-yl) Substituted Benzamide

Wang, Qing Gao, Kecheng Zou, Jianping Zeng, Runsheng*

(Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, College of Chemistry Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract A novel CuI-catalyzed trifluoromethylation of non-terminal enamides was investigated. *N*-Arylvinylyl-substituted benzamide reacted with Togni reagent in dichloroethane to afford *N*-(3,3,3-trifluoro-2-arylprop-1-en-1-yl) substituted benzamide. The reaction proceeded at 90 °C in air atmosphere in the presence of base and ligands. Control experiment shows that the Togni reagent firstly released CF₃ radical in the presence of copper(I) salts and CF₃ radical selectively added to the carbon-carbon double bond of β -position of enamides.

Keywords trifluoromethylation; Togni reagent; catalyst; enamide

在农药和药物分子中三氟甲基是一个非常重要的基团, 因为它能有效改善生物活性化合物的物理和化学性质, 如膜渗透性、生物利用度和代谢稳定性^[1]。 β -三氟甲基烯酰胺已被认为是许多生物活性化合物中重要的结构单元^[2]。此外, β -三氟甲基烯酰胺是合成氟化氨基酸和多肽类似物的重要中间体^[3]。因此, 开发构建 β -三氟甲基烯酰胺及其衍生物的合成方法具有重要的意义。

自由基化学已经成为向各种生物活性化合物中引入三氟甲基基团最简单有效的手段^[4]。近年来, 过渡金属催化的三氟甲基化反应被用于合成各种含三氟甲基基团的化合物^[5]。烯酰胺的三氟甲基化反应也受到了广

泛的关注^[6]。2012 年, Loh 课题组^[6a]报道了末端烯酰胺的三氟甲基化反应, 选择性地得到高产率的 *E*-式构型产物(Scheme 1a)。2014 年, Georg 小组^[6b]开发了一个无过渡金属参与的醋酸碘苯直接氧化 TMS-CF₃ 的环烯酮三氟甲基化反应(Scheme 1b)。2015 年和 2017 年, 俞寿云和夏吾炯小组^[6c, 6d]分别报道了光催化的烯胺三氟甲基化反应(Scheme 1c)。同年, Gillaizeau 小组^[6e]报道了铁催化下环内烯胺的三氟甲基化反应(Scheme 1d)。该反应首次运用了铁作为催化剂, Togni 试剂作为三氟甲基源。此外, Tan 和 Liu 等^[6f]第一次报道了膦催化合成 β -三氟甲基烯酰胺的反应(Scheme 1e)。今年, Wu 课题组^[6g]报道了

* Corresponding author. E-mail: zengrunsheng@suda.edu.cn

Received October 22, 2017; revised November 28, 2017; published online December 8, 2017.

Project supported by the Prospective Study Program of Jiangsu Province (No. BY2015039-08), the National Natural Science Foundation of China (No. 21472133) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions.

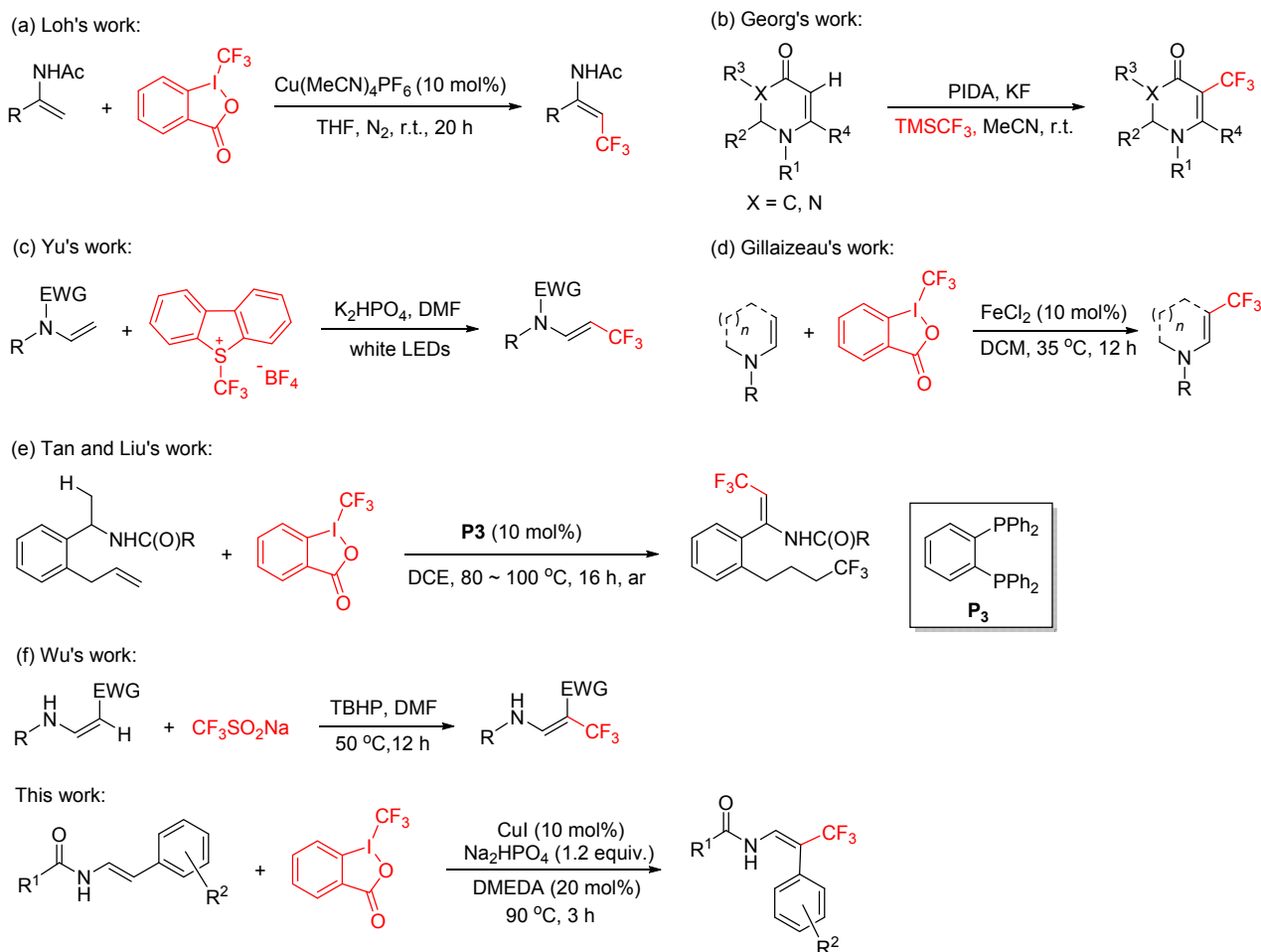
江苏省产学研前瞻性联合研究(No. BY2015039-08)、国家自然科学基金(No. 21472133)、江苏省高等学校优势学科基金资助项目。

一种无金属催化以三氟甲基亚磺酸钠作为三氟甲基源, 过氧叔丁醇作为氧化剂的烯酰胺三氟甲基化反应 (Scheme 1f). 基于本课题组前期的关于三氟甲基化反应研究^[7], 本文用低价态铜引发 Togni 试剂产生三氟甲基自由基与非末端烯酰胺反应, 得到了一系列 β -三氟甲基烯酰胺化合物, 反应条件可控, 操作方便, 产率良好.

1 结果与讨论

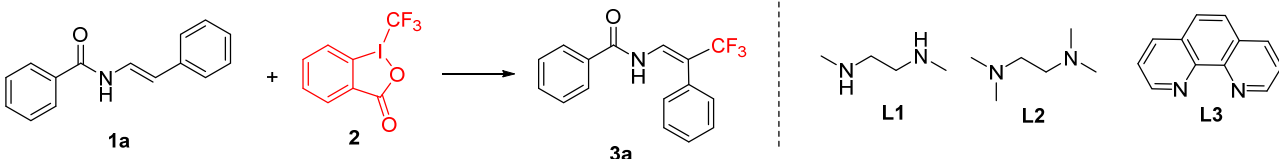
起初的反应研究中, 我们以 *N*-苯乙烯基苯甲酰胺 (**1a**) 作为模板反应底物 (表 1). 反应条件: Togni 试剂 (1.5 equiv.), CuI (10 mol%), 1,4-二氧六环 (2 mL), 90 °C 反应 3 h. 目标产物 **3a** 的收率有 17% (Entry 1). 随后, 我们对溶剂进行了筛选, 发现以 1,2-二氯乙烷 (DCE) 为反应溶剂, 目标产物 **3a** 可以获得 56% 的收率 (Entry 7). 根据已报道的文献可知, 一价铜可以有效地促使 Togni 试剂释放三氟甲基自由基. 于是, 我们筛选了一价铜盐催化剂, 例如 CuCl, CuBr (Entries 8~9). 结果证明一价铜盐可以较好地促进反应顺利进行. 为了进一步提高目标产物的

收率, 我们又对温度做了进一步的优化 (Entries 10~12). 值得注意的是, 当反应温度低于 90 °C 时, 几乎没有目标产物生成, 并且发现原料大部分被氧化破坏. 当温度高于 90 °C 时, 反应可以顺利进行但是目标产物的收率并未有所提高. 我们认为高温加速了 Togni 试剂释放三氟甲基自由基, 而低温 Togni 试剂的氧化性质占主要作用, 造成了对原料的氧化破坏. 我们也考察了碱对该反应的影响. 结果发现 K₂CO₃, NaOAc 和 *t*-BuOK 的使用对反应不利, 目标产物的收率分别是 47%, 54% 和 47% (Entries 14~16). 但当反应体系加入 2 equiv. 的 Na₂HPO₄, 目标产物 **3a** 获得了 62% 的收率 (Entry 13). 随后我们考察了含氮配体对反应的影响, 发现当体系内加入适量的二甲基乙二胺 (**L1**, DMEDA) 时目标产物的收率有所改善 (Entry 17). 当反应在惰性气体保护下进行目标产物的收率并未有所提升 (Entry 20). 因此, 我们以 CuI (10 mol%), Na₂HPO₄ (2 equiv.), DMEDA (20 mol%), DCE (2 mL), 90 °C 反应 3 h 作为反应的最佳条件.



图式 1 烯酰胺的三氟甲基化反应
Scheme 1 Trifluoromethylation reaction of enamide

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions

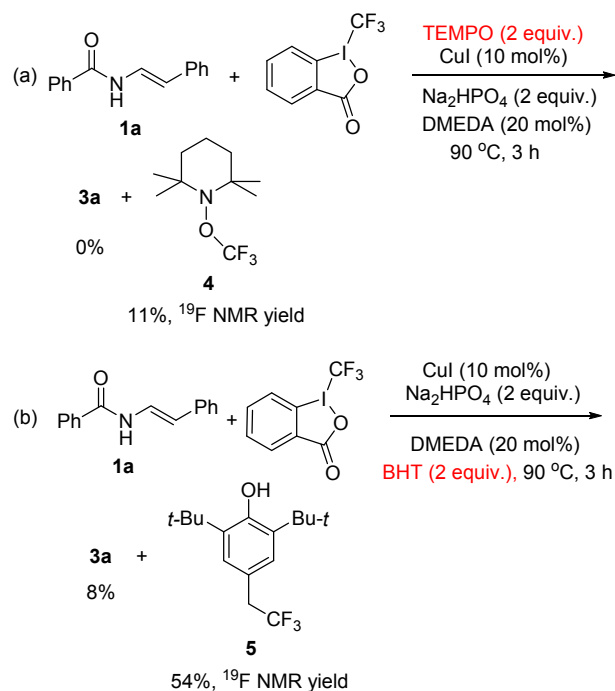


Entry	Catalyst	Additive	Solvent	Temp.	Yield ^b /%	Entry	Catalyst	Additive	Solvent	Temp.	Yield ^b /%
1	CuI	—	1,4-Dioxane	90	17	12	CuI	—	DCE	120	56
2	CuI	—	Toluene	90	Trace	13	CuI	Na ₂ HPO ₄	DCE	90	62
3	CuI	—	MeCN	90	Trace	14	CuI	K ₂ CO ₃	DCE	90	47
4	CuI	—	DMF	90	43	15	CuI	NaOAc	DCE	90	54
5	CuI	EtOH	—	90	22	16	CuI	tBuOK	DCE	90	47
6	CuI	—	THF	90	50	17	CuI	Na ₂ HPO ₄ , L1	DCE	90	68
7	CuI	—	DCE	90	56	18	CuI	Na ₂ HPO ₄ , L2	DCE	90	41
8	CuCl	—	DCE	90	52	19	CuI	Na ₂ HPO ₄ , L3	DCE	90	56
9	CuBr	—	DCE	90	53	20 ^c	CuI	Na ₂ HPO ₄ , L1	DCE	90	68 ^c
10	CuI	—	DCE	50	Trace	21	—	Na ₂ HPO ₄ , L1	DCE	90	13
11	CuI	—	DCE	r.t.	Trace						

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), **2** (0.5 mmol), CuI (10 mol %), Na₂HPO₄ (2 equiv.), DMEDA (20 mol %), 90 °C, 3 h. ^b Isolated yields. ^c Ar atmosphere.

在最优的反应条件下, 我们对底物的普适性进行了考察, 结果如表 2 所示. 当取代基在与烯酰胺羰基相连的苯环上时, 各种取代基都可以得到中等的收率. 例如, 含有 Me、OMe、Cl、Br、CF₃ 的底物都可顺利地获得目标产物. 总体来说供电子取代基产率稍高于吸电子取代基(表 2, **3a**~**3i**). 例如当取代基为 CF₃ 时, 目标产物的收率为 57%, 当取代基为甲基时目标产物的收率为 68% (表 2, **3b**, **3i**). 杂环芳基同样也适用于本反应, 可以得到中等收率的目标产物(表 2, **3j**~**3k**). 此外, 与烯酰胺碳碳双键相连的苯环邻位、间位或对位取代基无论是吸电子基或是供电子基都可以以中等及以上的收率得到目标产物(表 2, **3l**~**3w**).

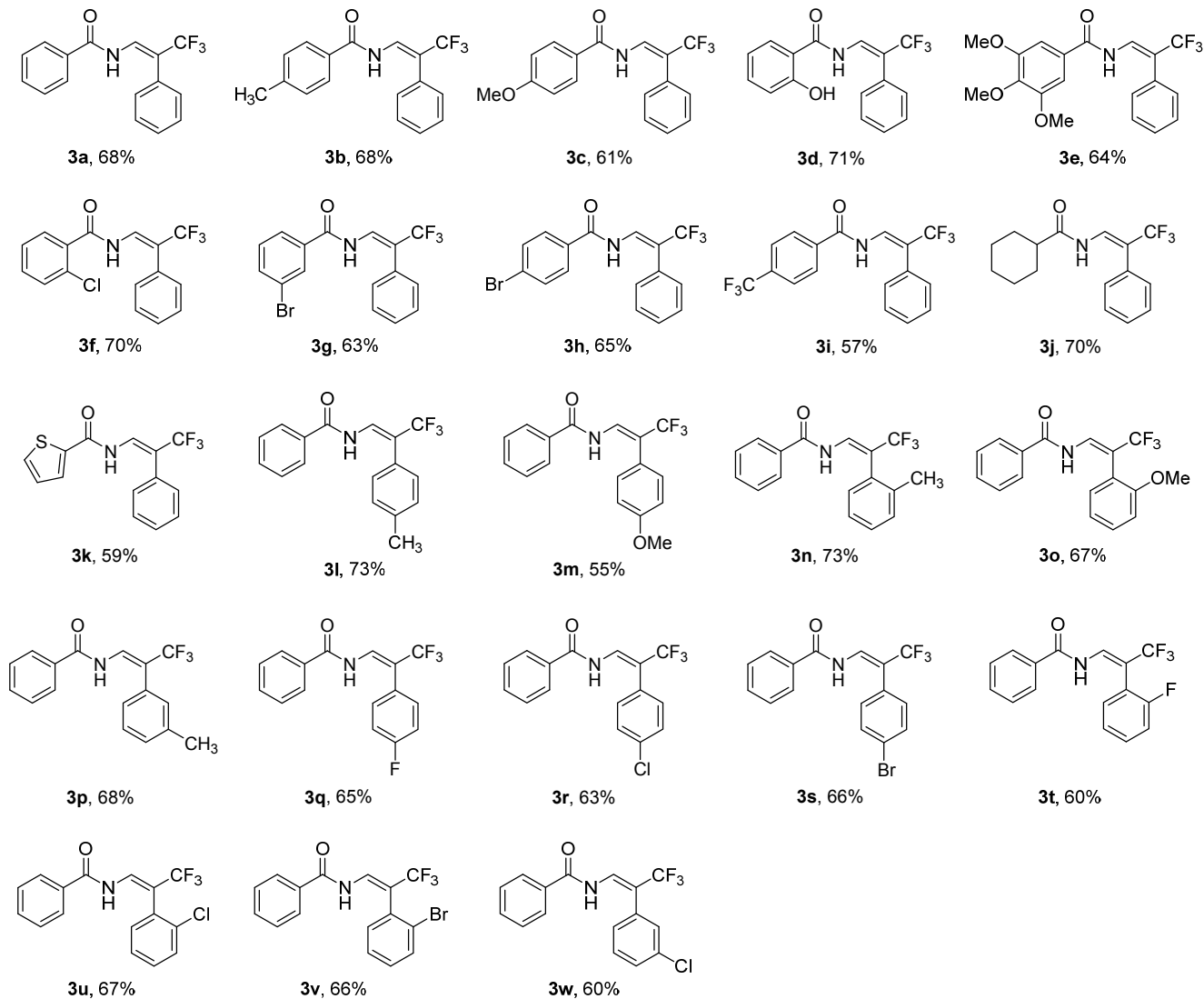
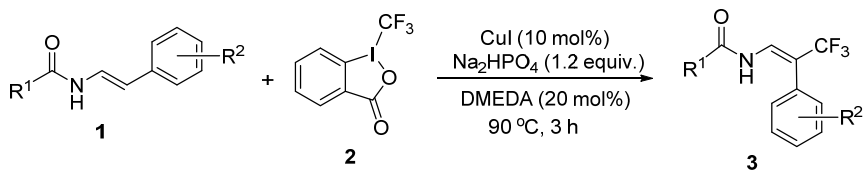
基于一价铜可以促使 Togni 试剂释放三氟甲基自由基, 我们对该反应进行了控制实验. 当我们在反应体系中加入等物质的量的自由基捕捉剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时, 未检测到目标产物的生成, 经氟谱核磁鉴定, TEMPO 捕捉的三氟甲基自由基 **4** 的产率为 11% (Scheme 2a). 另外, 当体系内加入等物质的量的自由基抑制剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT) 时, 同样经氟谱核磁鉴定, 目标产物的产率为 8%, BHT 捕捉的三氟甲基 **5** 的产率为 54%. 实验结果表明反应经历了自由基过程. 由此, 我们对该反应提出了可能的反应机理, 如 Scheme 3 所示. 首先, Togni 试剂在一价铜的作用下释放三氟甲基自由基, 三氟甲基自由基选择性地进攻烯酰胺碳碳双键的 β 位产生中间体 **A**; 随后, 二价铜氧化中间体 **A** 得到中间体 **B** 或 **C**; 最后, **B** 或 **C** 在碱的作用下脱去质子得到目标产物.



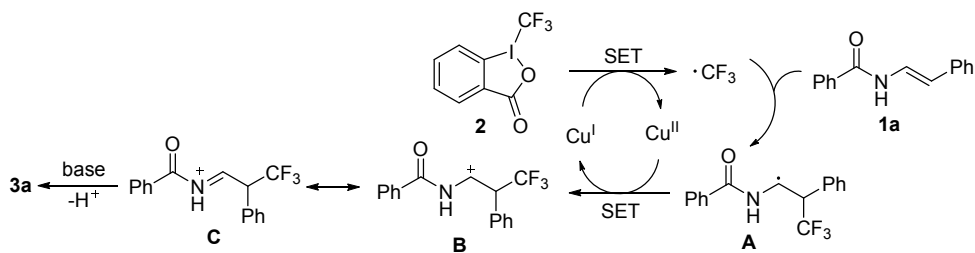
图式 2 机理研究: 自由基捕捉实验
Scheme 2 Mechanistic investigations: radical trap experiments

2 结论

我们报道了一种铜催化的 Togni 试剂作为三氟甲基源进行非末端烯胺三氟甲基化的新方法. 以非末端烯酰胺 *N*-芳基乙烯基取代苯甲酰胺和 Togni 试剂为原料, 以二氯乙烷为溶剂, 在碘化亚铜等铜盐催化 and 磷酸氢二钠存在下, 90 °C 反应, 简单有效地合成了 *N*-(3,3,3-三氟-2-芳基-1-丙烯基)取代的苯甲酰胺. 该反应具有反应条件

表2 β 三氟甲基烯酰胺的底物范围^a

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), **2** (0.5 mmol), CuI (10 mol %), Na₂HPO₄ (2 equiv.), DMEDA (20 mol%), 90 °C, 3 h.



图式 3 可能的机理
Scheme 3 Possible mechanism

可控, 操作简单, 收率良好等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有试剂和溶剂均购于试剂公司, 未经进一步纯化. 底物 *N*-取代苯乙烯基取代苯甲酰胺(**1**)均参考已报道的文献制备^[8]. 使用薄层色谱(TLC)技术跟踪反应(HSGF254 高效板, 紫外灯检测波长 254, 365 nm. 柱层析使用黄海 300~400 目硅胶. ¹H NMR, ¹³C NMR 和 ¹⁹F NMR 用 Bruker advance 400 型核磁共振仪测定.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-芳基乙烯基取代苯甲酰胺(**1a**~**1w**)的合成

以 *N*-苯乙烯基苯甲酰胺(**1a**)为例. 在 25 mL 圆底反应管中依次加入苯甲酰胺(5 mmol), 碘化亚铜(20 mol%), 碳酸钾(10 mol), DMEDA (40 mol%), 苯乙烯(6 mmol), 四氢呋喃 10 mL. 抽换气, 使体系充满氩气. 混合物置于 80 °C 反应 12 h. 反应结束后, 向混合液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取. 合并有机相, 减压浓缩去溶剂得粗产物, 粗产物经柱层析分离提纯得到化合物 **1a**, 产率为 70%.

3.2.2 *N*-(2-三氟甲基-2-取代苯基)取代苯甲酰胺(**3a**~**3w**)的合成

以 *N*-(2-三氟甲基-2-苯基)苯甲酰胺(**3a**)为例. 在 10 mL 的反应管中依次加入 *N*-苯乙烯基苯甲酰胺(**1a**) (0.25 mmol), Togni 试剂 (0.5 mmol), 磷酸氢二钾(0.5 mmol), 碘化亚铜(10 mol%), DMEDA (20 mol%), DCE (2 mL). 混合物置于预先加热的 90 °C 的加热器中反应 3 h. TLC 跟踪反应, 反应结束后向混合液中加入 10 mL 水, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取. 合并有机相, 减压浓缩去溶剂得粗产物, 粗产物经柱层析提纯得 *N*-(2-三氟甲基-2-苯基)苯甲酰胺(**3a**), 白色固体 50 mg, 产率 68%. m.p. 56.1~57.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.58~7.47 (m, 4H), 7.47~7.37 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.28, 132.81, 132.32, 130.01, 129.65, 129.58, 129.42, 128.96, 127.16, 126.59 (q, *J*=6.06 Hz), 124.07 (q, *J*=271.69 Hz), 112.73 (q, *J*=31.31 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -63.35. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂F₃NNaO (M+Na)⁺: 314.0769, found 314.0647.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-4-甲基苯甲酰胺(**3b**): 油状物 51 mg, 产率 68%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 7.55~7.46 (m, 5H), 7.40 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H),

2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 164.24, 143.65, 130.10, 129.62, 129.59, 129.46, 129.37, 128.89, 127.20, 126.73 (q, *J*=7.07 Hz), 124.19 (q, *J*=270.7 Hz), 112.51 (q, *J*=31.6 Hz), 21.52; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -63.27. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₄F₃NNaO (M+Na)⁺: 328.0925, found 328.0920.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺(**3c**): 白色固体 49 mg, 产率 61%. m.p. 101.2~102.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96~7.83 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.53~7.43 (m, 3H), 7.40 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.68, 163.23, 130.18, 129.62, 129.33, 129.19, 126.83 (q, *J*=7.0 Hz), 124.39, 124.21 (q, *J*=270.6 Hz), 114.17, 112.18 (q, *J*=31.7 Hz), 55.50; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -63.17. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₄F₃NNaO₂ (M+Na)⁺: 344.0874, found 344.0871.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-2-羟基苯甲酰胺(**3d**): 白色固体 54 mg, 产率 71%. m.p. 157.7~158.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.42 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.57~7.46 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 6.96 (dd, *J*=17.3, 8.2 Hz, 2H), 6.79 (t, *J*=7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.56, 161.50, 135.12, 129.27, 129.18, 129.06, 124.92, 124.92 (q, *J*=7.1 Hz), 123.42 (q, *J*=270.8 Hz), 118.83, 118.52, 113.58 (q, *J*=31.8 Hz), 112.49; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -63.54. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₁₂F₃NNaO₂ (M+Na)⁺: 330.0718, found 330.0723.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(**3e**): 白色固体 61 mg, 产率 64%. m.p. 120.1~122.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=27.7, 13.3, 7.0 Hz, 5H), 6.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.29, 152.86, 141.57, 129.67, 129.18, 129.06, 128.93, 127.01, 126.19 (q, *J*=6.9 Hz), 123.57 (q, *J*=270.6 Hz), 112.38 (q, *J*=31.9 Hz), 104.02, 60.45, 55.70; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -63.30. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₁₈F₃NNaO₄ (M+Na)⁺: 404.1086, found 404.1075.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-2-氯苯甲酰胺(**3f**): 白色固体 57 mg, 产率 70%. m.p. 56.1~58.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=11.5, 1.5 Hz, 1H), 7.86~7.79 (m, 1H), 7.51~7.43 (m, 3H), 7.43~7.32 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.87, 132.34, 131.51, 131.31, 130.20, 130.15, 129.41,

129.32, 128.94, 128.92, 127.02, 125.82 (q, $J=6.9$ Hz), 123.56 (q, $J=270.8$ Hz), 113.34 (q, $J=31.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.61. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 348.0379, found 348.0372.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-3-溴苯甲酰胺(**3g**): 白色固体 58 mg, 产率 63%. m.p. 60.1~62.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.68~7.61 (m, 1H), 7.57~7.47 (m, 3H), 7.41 (dd, $J=15.8, 7.4$ Hz, 3H), 7.31~7.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 162.48, 135.27, 133.77, 130.28, 129.92, 129.30, 129.23, 129.11, 129.05, 125.83 (q, $J=6.8$ Hz), 124.81, 123.62 (q, $J=270.5$ Hz), 122.76 (s), 113.17 (q, $J=31.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.46. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 391.9874, found 391.9889.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-4-溴苯甲酰胺(**3h**): 白色固体 59 mg, 产率 65%. m.p. 115.2~116.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.79~7.71 (m, 1H), 7.59~7.43 (m, 7H), 7.39 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.42, 138.21, 132.24, 131.12, 129.85, 129.70, 129.54, 128.69, 127.77, 126.39 (q, $J=6.1$ Hz), 124.01 (q, $J=271.7$ Hz), 113.39 (q, $J=31.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.44. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 391.9874, found 391.9867.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(**3i**): 油状物 51 mg, 产率 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.86~7.77 (m, 1H), 7.69 (q, $J=8.6$ Hz, 4H), 7.59~7.44 (m, 3H), 7.40 (d, $J=6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 162.62, 135.10, 133.88 (q, $J=33.3$ Hz), 129.26, 129.16, 129.03, 127.17, 125.75 (q, $J=7.1$), 125.54 (q, $J=4.0$ Hz), 123.43 (q, $J=270.9$ Hz), 122.87 (q, $J=272.7$ Hz), 113.51 (q, $J=31.3$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.24, -63.62. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 382.0643, found 382.0629.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)环己甲酰胺(**3j**): 白色固体 52 mg, 产率 70%. m.p. 110.4~111.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77~7.69 (m, 1H), 7.55~7.41 (m, 3H), 7.37~7.27 (m, 2H), 7.06 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J=11.8, 7.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J=10.1$ Hz, 4H), 1.64 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 1.37 (dd, $J=21.8, 10.6$ Hz, 2H), 1.27~1.16 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ :

173.00, 129.68, 129.15, 129.03, 128.72, 125.90 (q, $J=7.1$ Hz), 123.68 (q, $J=270.7$ Hz), 111.23 (q, $J=31.8$ Hz), 44.62, 28.60, 24.96, 24.84; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.34 (s). HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 320.1238, found 320.1236.

N-(2-三氟甲基-2-苯基)-2-噻吩甲酰胺(**3k**): 油状物 44 mg, 产率 59%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=11.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.68~7.62 (m, 1H), 7.51 (ddd, $J=12.9, 9.3, 3.7$ Hz, 4H), 7.40 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.09~7.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.21, 136.24, 131.80, 129.45, 129.16, 129.11, 128.97, 128.14, 127.58, 125.72 (q, $J=7.1$ Hz), 123.56 (q, $J=271.7$ Hz), 112.25 (q, $J=32.3$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -69.42. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NNaOS}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 320.0333, found 320.0331.

N-(2-三氟甲基-2-(4-甲基苯基))苯甲酰胺(**3l**): 白色固体 56 mg, 产率 73%. m.p. 90.4~91.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=5.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.57~7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=10.5, 4.7$ Hz, 2H), 7.30 (q, $J=8.1$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.30, 139.42, 132.75, 132.40, 130.34, 129.37, 128.93, 127.17, 126.91, 126.39 (q, $J=13.8, 6.9$ Hz), 124.15 (q, $J=270.8$ Hz), 112.92 (q, $J=31.8$ Hz), 21.35 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.46. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 328.0925, found 328.0932.

N-(2-三氟甲基-2-(4-甲氧基苯基))苯甲酰胺(**3m**): 白色固体 44 mg, 产率 55%. m.p. 101.3~102.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.66~7.60 (m, 2H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J=6.7, 4.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.28, 160.24, 132.76, 132.38, 130.92, 128.95, 127.16, 126.46 (q, $J=7.0$ Hz), 124.16 (q, $J=270.6$ Hz), 121.80, 115.06, 112.65 (q, $J=31.8$ Hz), 55.36 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.70. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 344.0874, found 344.0876.

N-(2-三氟甲基-2-(2-甲基苯基))苯甲酰胺(**3n**): 白色固体 56 mg, 产率 73%. m.p. 110.4~112.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.60~7.51 (m, 3H), 7.45~7.37 (m, 4H), 7.33 (ddd, $J=8.6, 7.9, 3.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.81, 137.59, 132.33, 131.84, 130.54, 130.42, 129.39, 128.47, 127.96, 126.64,

126.40 (q, $J=6.8$ Hz), 123.69 (q, $J=270.6$ Hz), 111.64 (q, $J=32.3$ Hz), 18.88; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.99. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 328.0925, found 328.0937.

N-(2-三氟甲基-2-(2-甲氧基苯基))苯甲酰胺(**3o**): 白色固体 54 mg, 产率 67%. m.p. 102.5~103.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=5.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=5.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.56~7.51 (m, 1H), 7.47~7.40 (m, 3H), 7.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=7.7, 6.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.35, 157.09, 132.67, 131.50, 131.13, 128.91, 127.52 (q, $J=7.1$ Hz), 127.12, 124.30 (q, $J=271.7$ Hz), 121.58, 118.24, 112.19, 108.99 (q, $J=32.1$ Hz), 56.15; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.53. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 344.0874, found 344.0878.

N-(2-三氟甲基-2-(3-甲基苯基))苯甲酰胺(**3p**): 白色固体 52 mg, 产率 68%. m.p. 86.6~87.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=15.1, 7.6$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.78, 139.06, 132.29, 131.91, 129.71, 129.62, 129.42, 128.99, 128.47, 126.69, 126.06, 125.97 (q, $J=7.1$ Hz), 123.64 (q, $J=270.8$ Hz), 112.59 (q, $J=32.3$ Hz), 20.99; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.35. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 328.0925, found 328.0912.

N-(2-三氟甲基-2-(4-氟苯基))苯甲酰胺(**3q**): 白色固体 50 mg, 产率 65%. m.p. 56.3~57.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.55 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.42~7.36 (m, 2H), 7.25~7.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.81, 162.70 (d, $J=250.0$ Hz), 132.45, 131.71, 131.23 (d, $J=8.3$ Hz), 128.53, 126.68, 126.54 (q, $J=7.0$ Hz), 125.34 (d, $J=3.3$ Hz), 123.49 (q, $J=270.5$ Hz), 116.37 (d, $J=21.7$ Hz), 111.32 (q, $J=31.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.63, -110.99. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 332.0674, found 332.0676.

N-(2-三氟甲基-2-(4-氯苯基))苯甲酰胺(**3r**): 白色固体 51 mg, 产率 63%. m.p. 89.6~91.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.65~7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, $J=10.6, 4.3$ Hz, 1H), 7.52~7.47 (m, 2H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.34 (d,

$J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.83, 135.15, 132.49, 131.64, 130.57, 129.50, 128.54, 127.92, 126.72, 126.59 (q, $J=6.9$ Hz), 123.44 (q, $J=270.8$ Hz), 111.10 (q, $J=31.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.33. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 348.0379, found 348.0371.

N-(2-三氟甲基-2-(4-溴苯基))苯甲酰胺(**3s**): 白色固体 61 mg, 产率 66%. m.p. 98.8~99.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=12.1, 7.9$ Hz, 4H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.35~7.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.82, 132.51, 132.47, 131.63, 130.81, 128.56, 128.42, 126.72, 126.59 (q, $J=7.1$ Hz), 123.38, 123.37 (q, $J=270.8$ Hz), 111.11 (q, $J=31.9$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.29. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 391.9874, found 391.9861.

N-(2-三氟甲基-2-(2-氟苯基))苯甲酰胺(**3t**): 白色固体 46 mg, 产率 60%. m.p. 62.3~65.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.59~8.41 (m, 1H), 8.12 (td, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.01~7.92 (m, 1H), 7.57~7.45 (m, 4H), 7.39 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J=10.6, 4.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=12.4, 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.33 (d, $J=3.3$ Hz), 160.27 (d, $J=248.3$ Hz), 134.30 (d, $J=9.7$ Hz), 131.98 (d, $J=1.3$ Hz), 129.47, 129.06, 128.96, 128.86, 125.94 (q, $J=7.0$ Hz), 124.74 (d, $J=3.2$ Hz), 123.65 (q, $J=270.7$ Hz), 118.62 (d, $J=10.4$ Hz), 115.74 (d, $J=24.7$ Hz), 113.07 (q, $J=31.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.34, -113.37. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 332.0674, found 332.0669.

N-(2-三氟甲基-2-(2-氯苯基))苯甲酰胺(**3u**): 产率 54 mg, 产率 67%. m.p. 93.4~95.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.64~7.58 (m, 3H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J=16.5, 4.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.03, 134.28, 132.40, 131.96, 131.91, 130.70, 129.98, 128.48, 128.30, 127.62 (q, $J=6.6$ Hz), 127.28, 126.77, 123.44 (q, $J=271.9$ Hz), 108.95 (q, $J=32.7$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.48. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 348.0379, found 348.0375.

N-(2-三氟甲基-2-(2-溴苯基))苯甲酰胺(**3v**): 白色固体 61 mg, 产率 67%. m.p. 68.1~69.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H),

7.41 (ddd, $J=13.5, 6.8, 2.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.06, 133.28, 132.41, 132.07, 131.92, 130.84, 129.85, 128.49, 127.89, 127.43 (q, $J=6.5$ Hz), 126.79, 124.32, 123.36 (q, $J=270.9$ Hz), 110.65 (q, $J=32.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.56. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 391.9874, found 391.9870.

N-(2-三氟甲基-2-(3-氯苯基))苯甲酰胺(**3w**): 白色固体 49 mg, 产率 60%. m.p. 85.5~86.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.73~7.34 (m, 8H), 7.28 (t, $J=6.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.89, 135.12, 132.52, 131.62, 131.30, 130.44, 129.27, 129.21, 128.54, 127.36, 126.83 (q, $J=7.1$ Hz), 126.75, 123.41 (q, $J=270.8$ Hz), 110.93 (q, $J=32.3$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.17 (d, $J=3.6$ Hz). HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 348.0379, found 348.0365.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 图谱, 以及 **3r** 的红外光谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Chichester, 2009.
(b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
(c) Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432.
(d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(f) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [2] (a) Rano, T. A.; Kuo, G.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2812.
(b) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959.
(c) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575.
- [3] (a) Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060.
(b) Ogu, K.; Matsumoto, S.; Akazome, M.; Ogura, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 589.
(c) Jakowiecki, J.; Loska, R.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436.
(d) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramirez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3122.
(e) Benhaim, C.; Bouchard, L.; Pelletier, G.; Sellstedt, J.; Kristofova, L.; Daigneault, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008.
- [4] (a) Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.
(b) Wang, S.-M.; Han, J.-B.; Zhang, C.-P.; Qin, H.-L.; Xiao, J.-C. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7949.
(c) Pan, X.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1163.
(d) Lefebvre, Q. *Synlett* **2016**, 28, 19.
- [5] For selected examples on transition-metal-catalyzed trifluoromethylation reactions, see: (a) 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.
(b) Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.
(c) Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 540.
(d) Egami, H.; Shimizu, R.; Kawamura, S.; Sodeoka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4000.
(e) Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792.
(f) Yang, F.; Klumpp, P.; Liang, Y.-M.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 936.
(g) Zhu, Z.-Z.; Chen, K.; Yu, L.-Z.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5994.
(h) Yu, L.-Z.; Xu, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 526.
(i) Yu, L.-Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13163.
(j) Lin, J.-S.; Dong, X.-Y.; Li, T.-T.; Jiang, N.-C.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9357.
- [6] (a) Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458.
(b) Yu, Y.-Y.; Ranade, A. R.; Georg, G. I. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3510.
(c) Wang, H.; Cheng, Y.; Yu, S. *Sci. China: Chem.* **2016**, *59*, 195.
(d) Gou, B.-Q.; Yang, C.; Zhang, L.; Xia, W.-J. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 66.
(e) Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3572.
(f) Yu, P.; Zheng, S.-C.; Yang, N.-Y.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4041.
(g) Jiang, H.-F.; Huang, W.; Yu, Y.; Yi, S.-J.; Li, J.-W.; Wu, W.-Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7473.
- [7] (a) Cao, X.-H.; Pan X.-Q.; Zhou, P.-J.; Zou, J.-P.; Asekun, O. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3359.
(b) Zhang, P.-Z.; Li, C.-K.; Zhang, G.-Y.; Zhang, L.; Jiang, Y.-J.; Zou, J.-P. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3250.
- [8] Cheung, C. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.

(Li, L.; Fan, Y.)