

三氟甲硫基自由基引发不饱和烃的串联反应

石云^a 肖婷^c 夏冬^{*,a} 杨文超^{*,b}^(a) 江苏医药职业学院药学院 江苏盐城 224005^(b) 扬州大学园艺与植物保护学院 江苏扬州 225009^(c) 扬州大学广陵学院 江苏扬州 225009

摘要 含氟有机化合物因其特殊的物理与化学性能,在医药和农药等学科中被广泛应用,这就促使含氟官能团经常被引入到先导化合物中以改善其理化性能。三氟甲硫基官能团在众多含氟化合物中具有重要的地位,因为他们具有高电负性和特殊的亲脂性。因此,向化合物中引入三氟甲硫基在有机氟化学领域备受关注。综述了近年来三氟甲硫基自由基引发不饱和烃的串联反应的研究进展,涵盖反应设计、反应机理和研究展望等内容。

关键词 三氟甲硫基化; 不饱和烃; 串联反应; 自由基; 双官能化

SCF₃ Radical Initiated Cascade Reaction of Unsaturated HydrocarbonShi, Yun^a Xiao, Ting^c Xia, Dong^{*,a} Yang, Wenchao^{*,b}^(a) College of Pharmacy, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng, Jiangsu 224005^(b) School of Horticulture and Plant Protection, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009^(c) Guangling College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009

Abstract Fluorinated compounds have been widely used in pharmaceuticals, pesticides and other disciplines due to their special physical and chemical properties, which motivates the frequent introduction of fluorinated functionalities into lead compounds to improve their physical and chemical properties. The trifluoromethylthio (SCF₃) group with high electronegativity and special lipophilicity plays an important role in a multitude of fluorinated compounds. The recent progress in the field of cascade reaction of unsaturated hydrocarbon initiated by SCF₃ radical, including reaction design, reaction mechanism and outlook, is summarized.

Keywords trifluoromethylthiolation; unsaturated hydrocarbon; cascade reaction; radical; difunctionalization

氟是元素周期表中最具电负性的原子,有机氟官能团(例如 SCF₃、CF₃、CH₂F 和 CF₂CO₂Et 等)因其特殊的理化性能,在医药、农药及材料等学科中被广泛应用^[1]。实际上,用氟取代氢往往可以提高药物的生物活性,而且由于 C—F 键键能高,更能耐受体内的代谢化学环境。为此,许多化学家都热衷于制造药品的氟化衍生物^[2]。三氟甲硫基官能团在含氟化合物中具有重要的地位,因为它的脂溶性要高于三氟甲基和三氟甲氧基,这使得药物分子更容易穿透细胞膜,增进药物分子的跨膜吸收。因此,药物化学家在实践中往往通过向先导化合物中引入三氟甲硫基官能团以提高药物分子的活性。近年

来,合成化学家们致力于开发合成含三氟甲硫基化合物的方法^[3]。引入三氟甲硫基官能团的方法主要包括在有机分子中加入亲核、亲电或自由基试剂。自由基化学由于其高效性和化学选择性可以用于快速构建活性功能化有机分子骨架。目前,三氟甲硫基自由基参与的串联反应已经取得了快速的发展,很多国内研究者为推动该领域的发展做出了贡献。常用的三氟甲硫基自由基前体试剂主要有三氟甲硫醇银或 *N*-三氟甲基硫糖精及其衍生物。三氟甲硫基的生成方式也在随着合成技术的革新而演变,如近年来可见光与电化学促进的三氟甲硫基化反应。随着合成化学家对三氟甲硫基衍生物合成及应用

* Corresponding authors. E-mail: jsmcxd@163.com; wecyang@126.com

Received March 12, 2022; revised May 7, 2022; published online June 16, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions of China (No. 19KJB150020).

江苏省高校自然科学基金(No. 19KJB150020)资助项目。

兴趣的与日俱增, 相关成果也陆续被报道, 本文就近年来的三氟甲硫基自由基参与不饱和烃的自由基串联反应的最新研究进展进行阶段性总结. 主要针对反应设计、反应机理以及该领域的发展展望等内容进行评述, 以期供此领域的研究者参考.

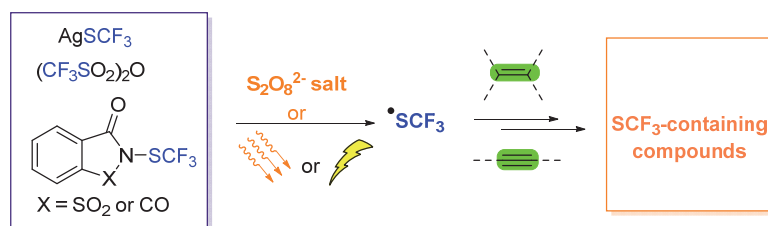
1 参与烯烃的串联环化反应

长期以来, 基于烯烃的自由基串联环化反应为各种官能化的有机化合物合成提供了强有力的支撑. 通过该策略可以将砜基、三氟甲基、磷酰基、烷基及酰基等官能团引入目标分子中^[4]. 随着该领域的发展, 过硫酸盐促进烯烃的三氟甲硫基化反应已经成为一个特色的研究方向. 2014 年, 王细胜课题组^[5]报道了以烯酰胺与 AgSCF_3 作为反应起始底物, 在过硫酸钾促进下发生烯烃的三氟甲硫基化环化反应, 以较优的收率获得了氧化吲哚衍生物(Scheme 2). 在这个反应体系内, 碱对产物收率的影响较明显, 例如碳酸氢钠和苯甲酸钠等仅能得到中等偏下的分离收率. 作者认为, 三氟甲硫醇银先被

$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化为 SCF_3 自由基, 该物种随后发生自由基加成、分子内环化、氧化及 β -H 消除, 最终生成目标产物.

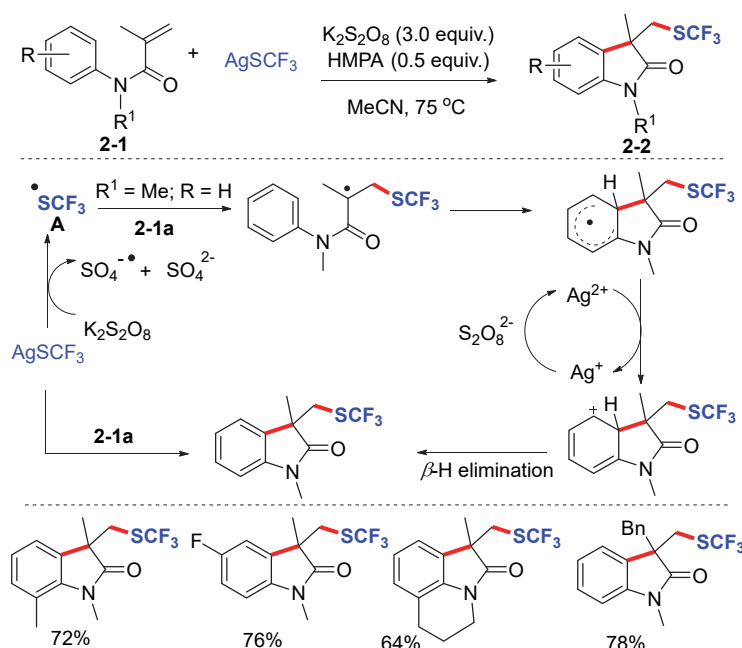
具有稠合四环核心结构的吲哚[2,1-*a*]异喹啉因其广泛存在于活性化合物中而备受关注. 2015 年, Nevado 课题组^[6a]设计了 1,8-烯炔底物, 通过过硫酸盐促进 AgSCF_3 生成 SCF_3 自由基, 继而引发对烯烃的加成、分子内环化、Smile 重排脱 SO_2 及分子内二次环化等历程, 生成最终的目标分子(Scheme 3, a). 反应具有高效性和高选择性等特点, 均能以中等至良好的收率获得目标产物, 且没有表现出特别明显的官能团耐受性. 最近, 孙凯及同事^[6b]以氰基作为自由基受体, 开发了一种实用的银催化三氟甲硫基化/环化/水解策略. 以中等到较高产率获得了各种结构多样的 F_3CS -取代喹啉酮类化合物(Scheme 3, b).

2016 年, Hopkinson 与 Glorius 等^[7a]报道了一种可见光催化 *N*-(三氟甲硫基)邻苯二甲酰亚胺生成 SCF_3 自由基的新方式, 并将该反应体系应用于烯烃的官能化反应中(Scheme 4). 反应使用 *fac*- $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ 作为光催化剂,



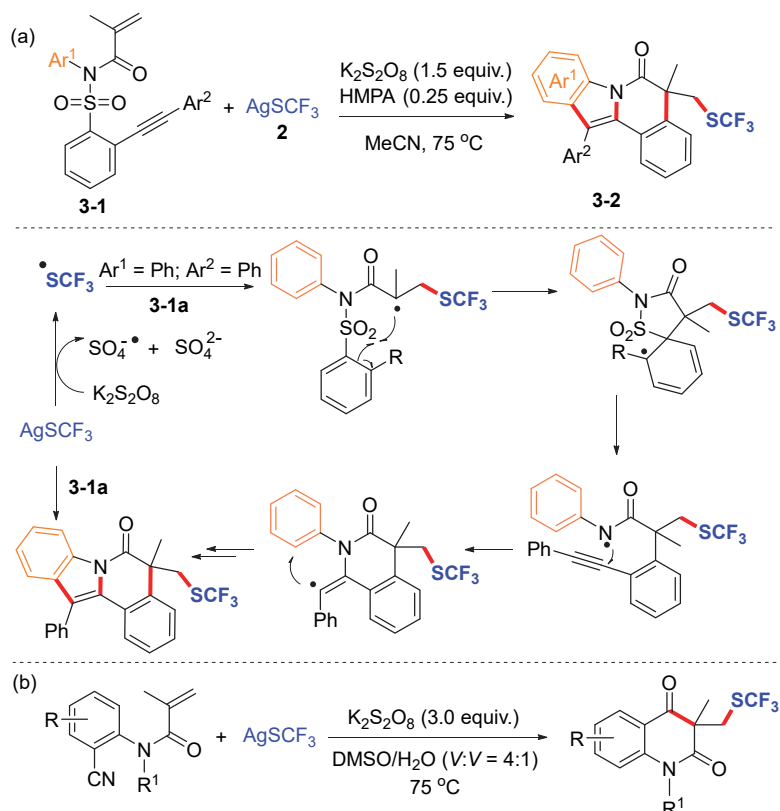
图式 1 三氟甲硫基自由基引发的不饱和烃的串联反应

Scheme 1 SCF_3 radical initiated cascade reaction of unsaturated hydrocarbon

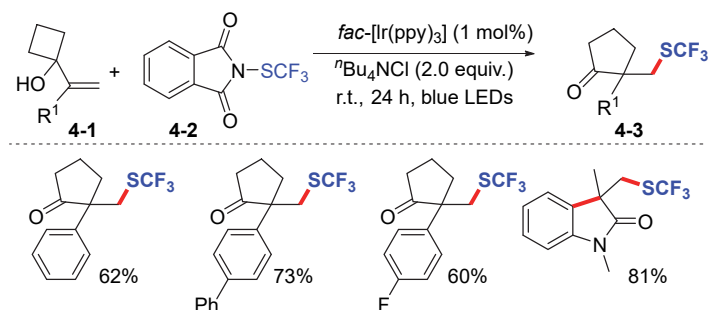


图式 2 三氟甲硫基化的氧化吲哚的合成

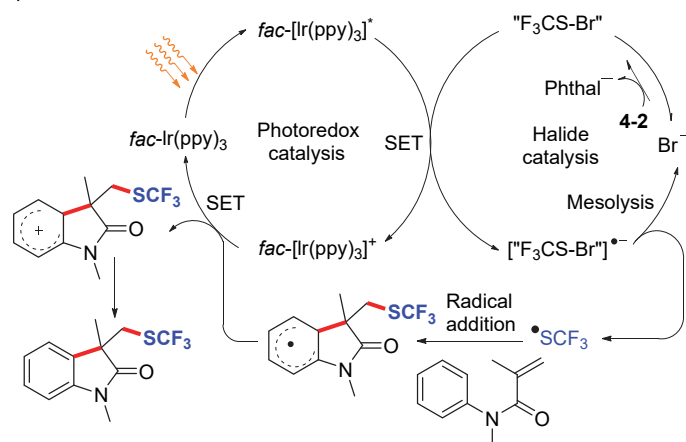
Scheme 2 Synthesis of trifluoromethylthiolated oxindoles



图式3 三氟甲基硫化的吡咯[2,1-*a*]异喹啉与喹啉酮的合成
Scheme 3 Synthesis of trifluoromethylthiolated [2,1-*a*]isoquinolines and quinolinones



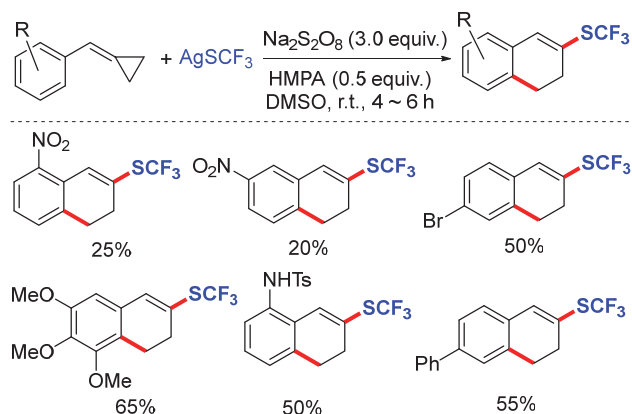
Hopkinson and Glorius' work:



图式4 可见光促进烯烃的三氟甲基硫化反应
Scheme 4 Visible-light-promoted trifluoromethylthiolation of olefins

四丁基溴化铵或四丁基氯化铵作为添加剂,在乙腈中经蓝光照射 24 h 即可以较优的收率获得三氟甲硫基化产物。额外加入的卤化物对于 SCF_3 自由基的生成起到至关重要的作用,作者猜测卤化物可能激活 N -(三氟甲硫基)邻苯二甲酰亚胺进行光氧化还原催化,并在氧化淬灭循环中产生 SCF_3 自由基。该策略可以为三氟甲硫基化的环戊酮与氧化吲哚衍生物合成提供有效的途径。随后, Dagousset 与 Magnier 课题组^[7b]在使用 $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ 作为光催化剂,以 N -三氟甲基硫糖精作为自由基前体,蓝光照射 16 h 同样实现了三氟甲硫基化氧化吲哚的合成。

亚甲基环丙烷是一种易于获得的有机骨架,具有特殊的反应活性,当其暴露于阳离子或自由基物种环境中,可以非常容易地发生开环反应。2017 年,施敏课题组^[8]报道了亚甲基环丙烷与三氟甲硫醇银的串联开环/环化反应(Scheme 5)。优化条件实验后发现,产物的分



图式 5 亚甲基环丙烷的三氟甲硫基化反应

Scheme 5 Trifluoromethylthiolation of methylenecyclopropanes

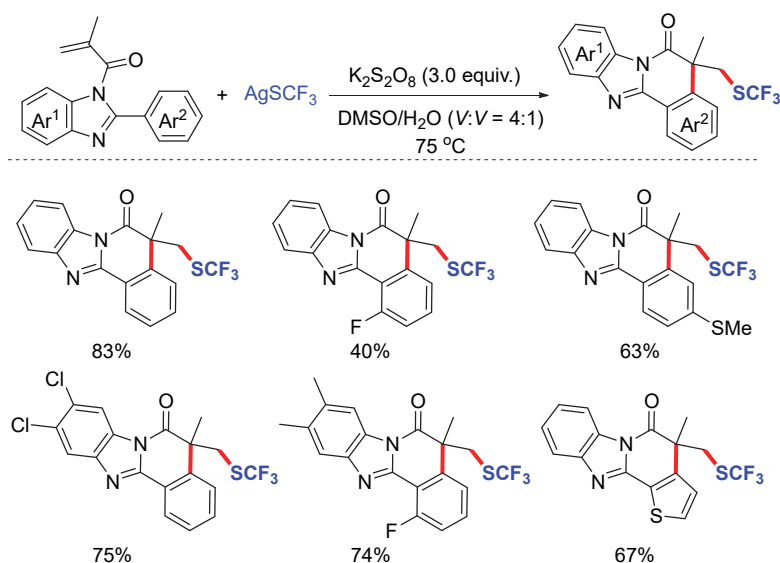
离收率受氧化剂、有机溶剂和添加剂(碱)的影响。虽然该工作具有反应条件温和及操作简单等特点,但是产物的收率处于中等偏下,这或多或少限制该策略的应用性。

最近,刘冰及王薪等^[9]开发了一种实用的银催化三氟甲硫基化环化反应,获得了各种结构多样的含三氟甲硫基官能团的苯并咪唑[2,1-*a*]异喹啉,产率中等至良好。机理研究表明,催化反应通过三氟甲硫基自由基引发的串联环化途径进行(Scheme 6)。

色胺酮是从蓼蓝及板蓝根等植物中提取分离的一种物质,它们是蓝色染料的来源,在中国古代也用于治疗割伤、感染和痔疮等疾病。通常情况下,色胺酮衍生物通过取代的靛红酸酐和靛红反应制得。2020 年,汪清民课题组^[10]利用氰基可以作为自由基受体并发生环化构筑氮杂环这一特性,以 N -酰基氰胺作为模板底物,在过硫酸钾促进下发生三氟甲硫基化及环化串联反应,生成三氟甲硫基化的色胺酮(Scheme 7)。为了研究反应历程,向优化的反应体系中加入自由基抑制剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO),此时该反应几乎被完全抑制,这一结果证明反应可能经历自由基历程。基于控制实验和前人报道,作者提出了可能的反应机理,认为反应经由 SCF_3 自由基加成、5-*exo-dig* 环化、6-*endo-trig* 环化、氧化和去质子化。

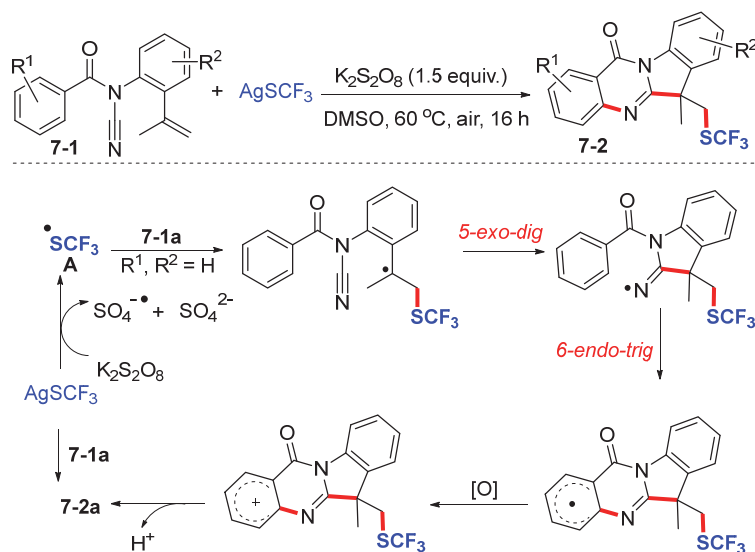
2 参与炔烃的串联环化反应

在过去的十年里,化学家们付出了巨大的努力开发更有效的合成策略构筑各种各样的碳环与杂环,这要归因于这些分子无处不在地分布于天然产物、农用化学品



图式 6 三氟甲硫基化的苯并咪唑[2,1-*a*]异喹啉的合成

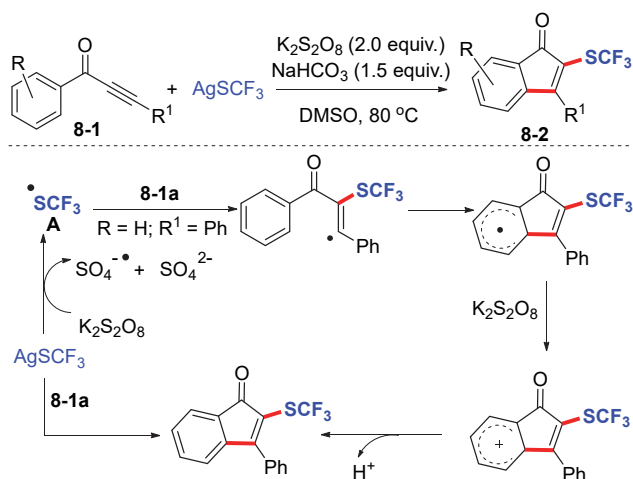
Scheme 6 Synthesis of SCF_3 -substituted benzimidazole[2,1-*a*]isoquinolines



图式 7 三氟甲基化的色胺酮的合成
Scheme 7 Synthesis of SCF₃-substituted tryptanthrins

以及药物分子中^[11]. 作为合成这类化合物的高效手段, 炔烃的自由基串联环化已经成为合成化学的一个重要研究方向. 在本小结我们将综述三氟甲基自由基在炔烃串联(环化)中的合成实例.

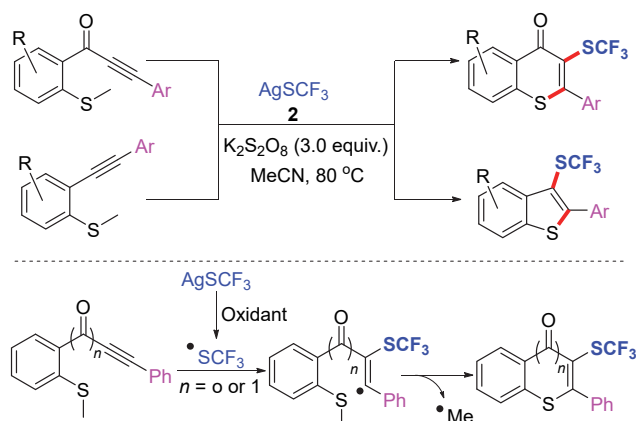
2016 年, 陈帆与张兴国课题组^[12]报道了高效且高度实用的炔酮衍生物的三氟甲基化、5-*exo-trig* 环化串联反应(Scheme 8). 该反应以二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂, 三氟甲硫醇银作为自由基源, 以优秀的收率获得茚酮衍生物. 此外, 该反应体系展现出良好的官能团兼容性, 无论芳基炔酮的苯环上含有供电子基团或吸电子基团, 均可顺利地完环化反应.



图式 8 三氟甲基化的茚酮的合成
Scheme 8 Synthesis of trifluoromethylthiolated indenones

最近, 黄焰根等^[13]利用官能化炔酮的概念, 通过对炔酮底物进行官能化设计, 在与羰基相连的苯环上引入甲硫基官能团, 以甲硫基作为反应中的烯基自由基中间

体接受体(Scheme 9). 该方法在 80 °C 的乙腈中反应 12 h, 通过过硫酸铵促进三氟甲硫醇银生成三氟甲基自由基, 并引发串联环化反应合成 19 个硫代黄酮衍生物. 需要特别说明的是, 该策略有别于陈帆与张兴国的工作, 在产物中并没有检测到 5-*exo-trig* 环化产物茚酮的生成. 因此, 该方法具有非常高的化学选择性, 同时也表现出较宽的底物范围. 由于含氧杂的重要性, 作者将炔酮官能团转换为炔烃骨架, 可以将该策略应用于三氟甲基化的苯并噻吩构筑中, 这无疑彰显了其在合成化学与药物化学中的潜在应用性. 当向优化的反应体系中加入自由基抑制剂 TEMPO 时, 该反应几乎被完全抑制, 这一结果证明反应中可能涉及自由基中间体. 在机理方面, 作者认为分子内的 C—S 键构筑以甲基自由基离去的形势发生.

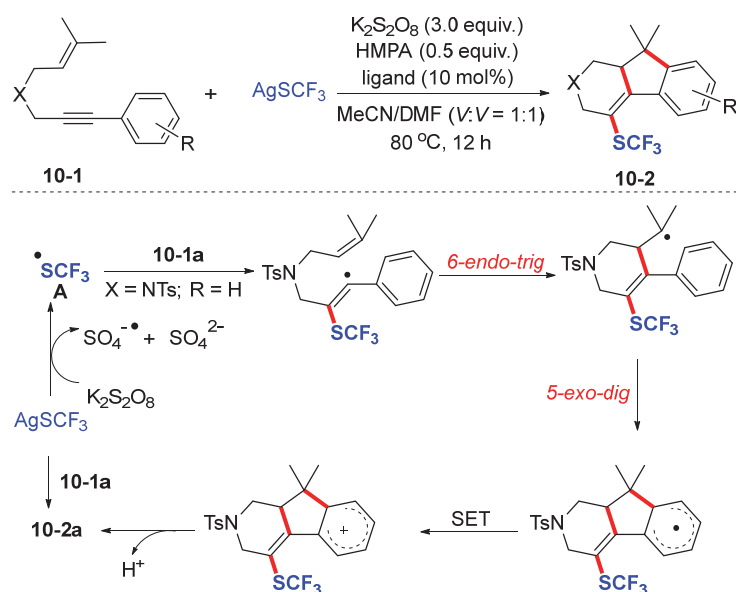


图式 9 三氟甲基化的硫代黄酮与苯并噻吩的合成
Scheme 9 Synthesis of trifluoromethylthiolated thioflavones and benzothiophenes

近年来, 1,*n*-烯炔参与的自由基反应为复杂多聚(杂)环的合成提供了简单实用的方法。2015 年, 梁永民等^[14]报道了 1,6-烯炔与三氟甲硫醇银的多次环化反应 (Scheme 10)。条件实验揭示, 向反应体系加入催化量的配体可以显著提高反应的转化率。作者使用该策略合成了 35 种多聚碳环、氧杂环及氮杂环化合物。该方法具有简单易行、官能团选择性好和底物范围广等特点。

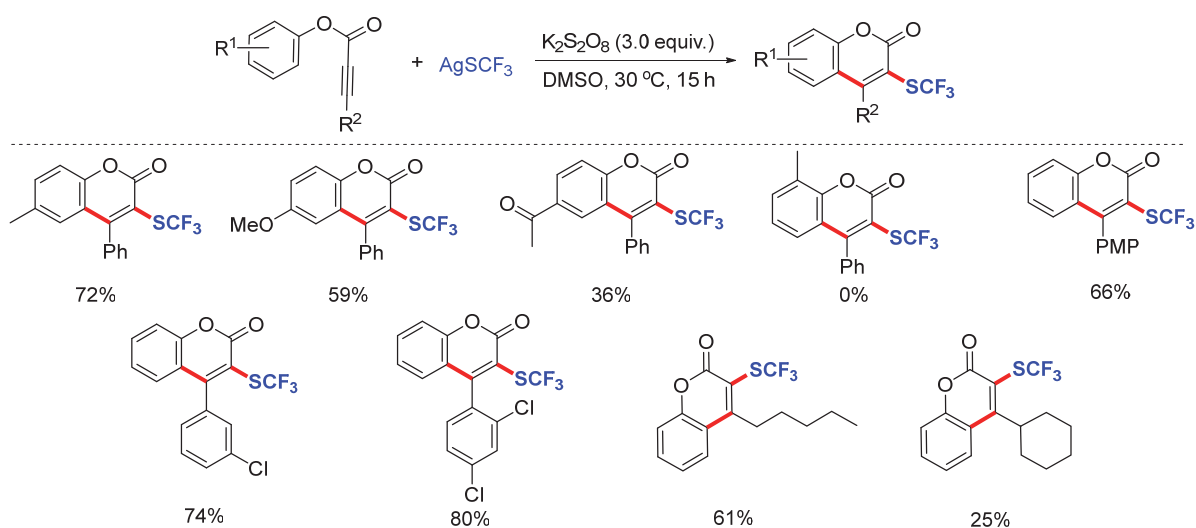
同年, 作为自由基三氟甲硫基化/串联环化的延伸, 王洪根课题组^[15]报道了芳基炔酸酯的三氟甲硫基自由基加成/环化反应, 直接获得香豆素衍生物 (Scheme 11)。通过一系列的条件优化, 确定了以 CuSO_4 作为催化剂,

$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 作为氧化剂, 使用 DMSO 作为溶剂时, 分离产率达到 78%。值得指出的是, 在该反应体系中不需要额外加入添加剂六甲基磷酰胺 (HMPA)、 NaHCO_3 以及配体等, 且在 30 °C 即可完成有效转化。作者考察了该反应的底物耐受性, 与氧相连苯环的反应活性明显受电子效应和位阻效应影响。当该苯环含有强吸电子或供电子基团, 其产物的分离收率明显低于其他官能团 (如 F、Cl、Br、Me 和 *t*-Bu 等); 当邻位含有取代基时几乎无法获得目标产物。另外, 与炔相连的芳环展现出较优的官能团耐受性, 即便是活性较低的烷基取代基依然可以得到三氟甲硫基化的产物。



图式 10 1,6-烯炔的三氟甲硫基化/自由基环化反应

Scheme 10 Trifluoromethylthiolation/radical cyclization of 1,6-enynes



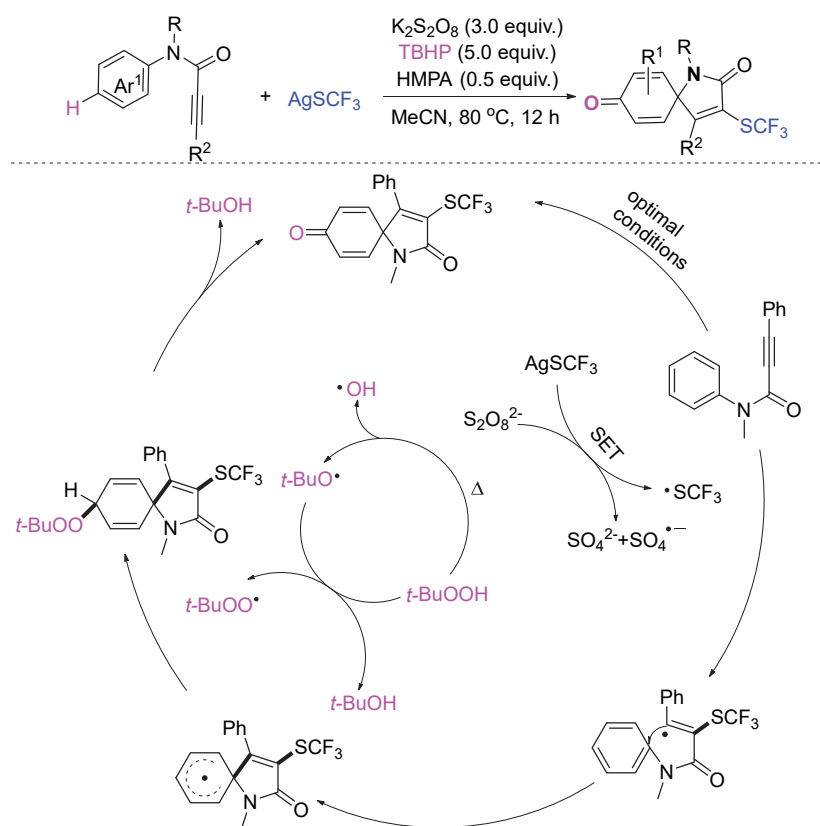
图式 11 三氟甲硫基化的香豆素的合成

Scheme 11 Synthesis of trifluoromethylthiolated coumarins

螺环化合物同样作为一类重要的有机分子骨架, 在药物化学中具有一定应用价值^[16]. 例如市售的用于防治各种刺吸式口器害虫(如蚜虫、蓟马、木虱、粉蚧、粉虱和介壳虫)的杀虫剂螺虫乙酯. 2016年, 刘雪原课题组^[16b]发展了一种基于 *N*-芳基丙酰胺的螺环化去芳构化策略的螺[4,5]三烯酮化合物合成方法(Scheme 12). 反应使用 $K_2S_2O_8$ 与过氧化叔丁醇(TBHP)作为联合氧化剂, 以 HMPA 作为添加剂, 在乙腈溶剂中反应 12 h 即可以 91% 的分离收率获得目标产物. 该反应的特征在于去芳构化过程不依赖于去芳构化苯环上含有离去基团(如 F、OMe 和 NO_2 等), 这大大提高了反应的原子经济性. 为了厘清反应机理及产物去芳构化环中氧的来源, 作者做了一系列对照实验. 在模板条件下, 额外加入自由基抑

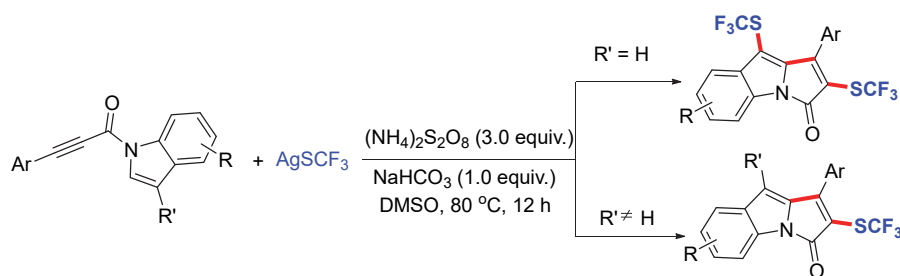
制剂 TEMPO 或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT), 该串联反应完全被抑制, 这表明反应涉及自由基中间体. 其次, 作者在反应底物 *N*-苯基芳环的对位引入甲基官能团, 在模板体系下可以获得过氧化产物, 且产物的准确结构经 X 射线单晶衍射确认, 这一结果证实了羰基氧来源于 TBHP.

2020 年, 徐修华与卿凤翎课题组^[17]开发了一种 *N*-[(3-芳基)丙酰基]吲哚的串联环化策略, 选择性合成双三氟甲硫基取代或单三氟甲硫基取代的吡咯并[1,2-*a*]吲哚-3-酮衍生物(Scheme 13). 吲哚的 3 号位存在取代基阻碍了三氟甲硫基自由基对其加成, 无法形成双三氟甲硫基取代的产物. 该方案操作简单、底物范围广、区域选择性高, 有利于扩展至克级规模.



图式 12 合成三氟甲硫基化的螺[4,5]三烯酮

Scheme 12 Synthesis of trifluoromethylthiolated spiro[4,5]trienones



图式 13 *N*-[(3-芳基)丙酰基]吲哚的三氟甲硫基化反应

Scheme 13 Trifluoromethylthiolation of *N*-[(3-aryl)propionyl]indoles

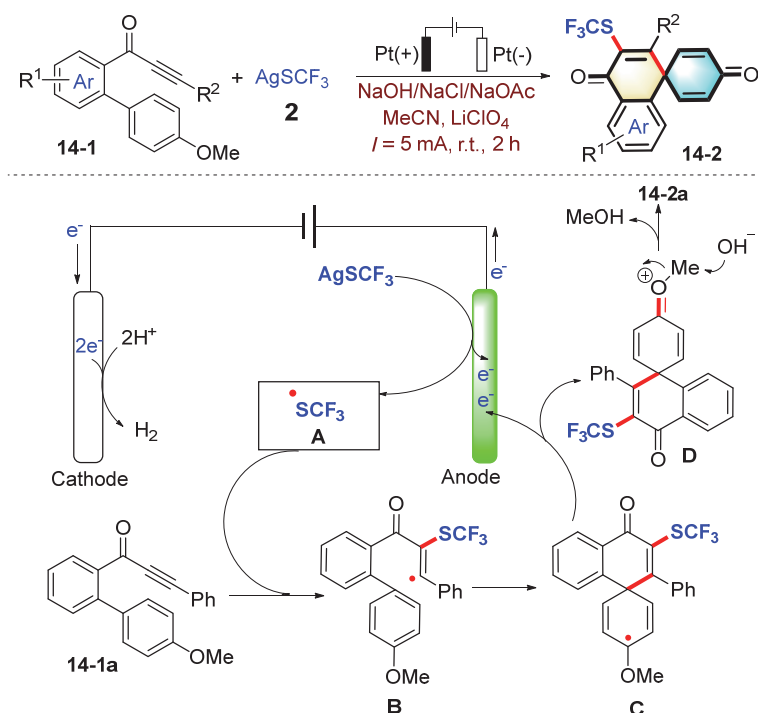
有机电化学合成是一门随着有机合成化学和电化学的进步而发展起来的交叉学科, 被称为“古老的方法、崭新的技术”, 它以“电子”替代化学反应中的氧化还原剂, 从源头上避免了氧化还原剂的使用及相应污染物的产生^[18]. 如果使用电化学阳极氧化三氟甲硫醇银为三氟甲硫基自由基, 并将其应用于不饱和烃的串联环化, 将满足绿色化学的发展需求. 最近, 杨文超与王磊课题组^[18d]报道了借电化学手段实现 AgSCF_3 生成 SCF_3 自由基, 并最终实现了炔烃的串联螺环化反应合成螺[5,5]三烯酮衍生物. 相较于传统方法, 该策略利用电子作为清洁的氧化还原剂, 开辟了 AgSCF_3 生成 SCF_3 自由基的新模式(Scheme 14). 经过一系列的条件优化, 作者发现使用铂-铂(Pt/Pt)电极的组合, 在 5 mA 电流下反应 2 h, 即可以 82% 的分离收率获得螺[5,5]三烯酮化合物. 已知的文献报道均依赖于使用过硫酸盐、较长的反应时间以及较高的反应温度, 该策略具有不需要额外使用氧化剂、室温及时间短等优点. 作者基于循环伏安图以及先前报道提出了可能的反应机理. 首先, AgSCF_3 在阳极失去电子被氧化成 SCF_3 自由基 **A**, 该物种继而加成到炔烃形成烯基自由基中间体 **B**. 随后, 中间体 **B** 经历分子内环化、氧化得到中间体 **D**, 最后在碱的进攻下发生脱甲基化生成最终产物并释放出 MeOH. 同时, MeOH 以及反应体系中的质子在阴极被还原为氢气, 但即便加入的氯化钠和体系中的银离子形成氯化银沉淀, 也不能

排除银离子在阴极还原的可能性.

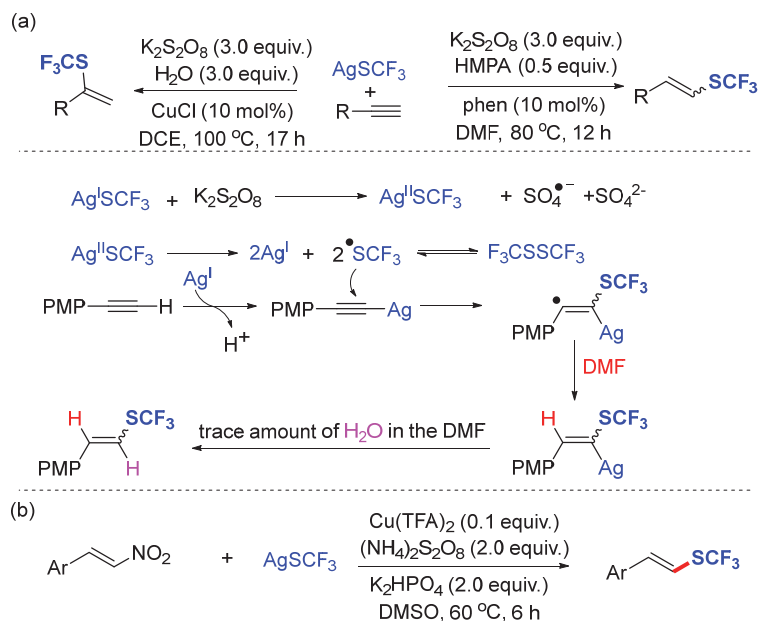
3 参与烯烃与炔烃的非环化反应

三氟甲硫基自由基除了参与上述环化反应外, 在烯烃或炔烃的非环化反应中也同样应用广泛. 2016 年, 曹松与同事^[19a]发展一种末端炔烃的区域选择性反马氏与马氏氢三氟甲硫基化反应, 作者通过控制添加剂、金属催化剂和溶剂等条件实现选择性的控制(Scheme 15, a). 针对该反应的可能机理, 作者在一系列控制实验基础上认为在氢三氟甲基硫醇化反应中 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ag}$ 可能是关键的中间体. 与此同时 AgSCF_3 被 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化为 SCF_3 自由基, 该中间体一方面发生聚合生成 F_3CSSCF_3 , 另一方面与 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ag}$ 发生自由基加成得到烯基自由基中间体. 最后, 该烯基自由基物种与溶剂中的少量水发生攫质子化与质子分解得到目标产物. 随后, 洪建权及同事^[19b]报道了 β -硝基苯乙烯的脱硝基三氟甲硫基化反应, 作者使用三氟乙酸铜作为催化剂来构建烯基 $\text{C}-\text{SCF}_3$ 键. 该方法具有简单易行、官能团选择性好和底物范围广等特点(Scheme 15, b).

2017 年, 刘雪原和卿凤翎^[20]分别独立发展了基于自由基引发芳基迁移策略的炔烃三氟甲硫基化芳基化反应, 这些工作为多取代烯烃的合成提供了新颖的方法(Scheme 16). 反应起始原料的不同直接导致反应历程的不同, 在刘雪原的工作中, 1,4-芳基迁移后的烷氧基



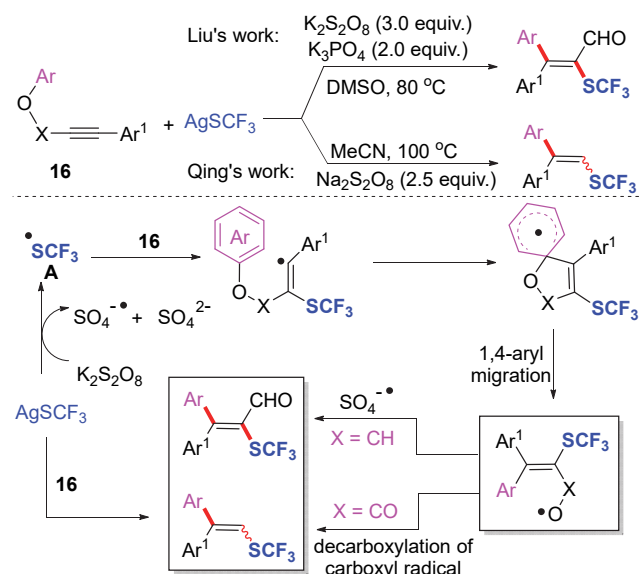
图式 14 联苯的电化学三氟甲硫基化
Scheme 14 Electrochemical trifluoromethylthiolation



图式 15 乙烯基三氟甲基硫醚的合成

Scheme 15 Synthesis of vinyl trifluoromethyl thioethers

自由基经历氧化和氢原子转移最终获得四取代烯烃衍生物。然而,在卿凤翎的工作中 1,4-芳基迁移后的羧基自由基经历脱羧和质子化得到三取代的烯烃衍生物。

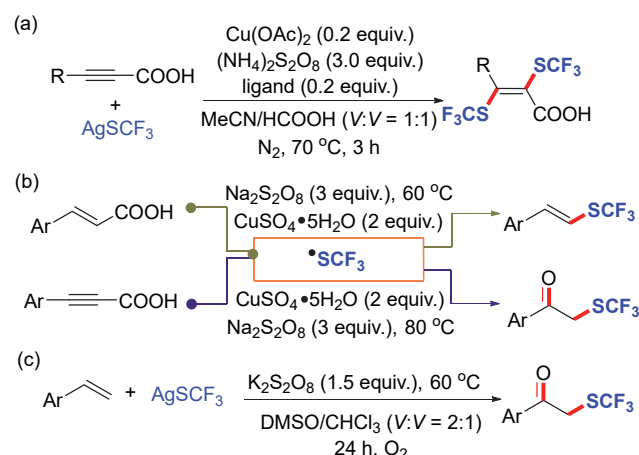


图式 16 乙烯基三氟甲基硫醚的合成

Scheme 16 Synthesis of vinyl trifluoromethyl thioethers

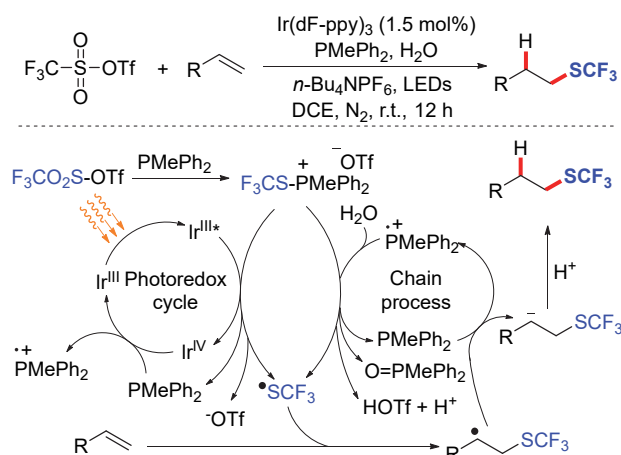
同年,卿凤翎课题组^[21a]发现了一种铜催化丙炔酸衍生物的化学与立体选择性氧化双三氟甲基化反应,在该反应中使用羧酸作为活化官能团,甲酸作为共溶剂,反应并没有发生丙炔酸的脱羧反应(Scheme 17, a).随后,冯乙已与许华建课题组^[21b]报道了苯丙炔酸、肉桂酸与三氟甲磺醇银的分子间脱羧偶联反应,在实现苯丙炔酸脱羧的同时亦可完成炔烃的氧化(Scheme 17, b).

此反应条件苛刻,需使用大量的铜才能顺利完成反应,成本较高,与之相反的是底物的范围比较广.上述脱羧反应与卿凤翎等的研究报道完全不同.2019年,王细胜等^[21c]使用稳定易得的三氟甲基银作为“三氟甲基”源,通过苯乙烯的三氟甲基化/氧化反应,合成了一系列多取代 α -三氟甲基苯基酮(Scheme 17, c).

图式 17 乙烯基三氟甲基硫醚与 α -三氟甲基苯基酮的合成
Scheme 17 Synthesis of vinyl trifluoromethyl thioethers and α -trifluoromethylthio acetophenones

三氟甲基化反应的一个持续挑战是发现更便宜且容易获得的三氟甲基化试剂.2019年,卿凤翎课题组^[22]报道了一种前所未有的三氟甲基自由基源,该策略通过脱氧还原和光氧化还原自由基过程将三氟甲磺酸酐转换为三氟甲基自由基,并将其应用于烯烃的官能化反应(Scheme 18).在反应过程中,三氟甲磺酸酐

在甲基联苯膦的连续作用下脱氧形成三氟甲基硫膦中间体对反应的顺利进行起到至关重要的作用。作者认为处于激发态的铱催化剂与三氟甲基硫膦中间体之间的单电子转移产生三氟甲基硫自由基,该物种随后加成到烯烃得到烷基自由基中间体,烷基自由基中间体继而被还原再经质子化得到最终的烯烃氢三氟甲基硫化产物。

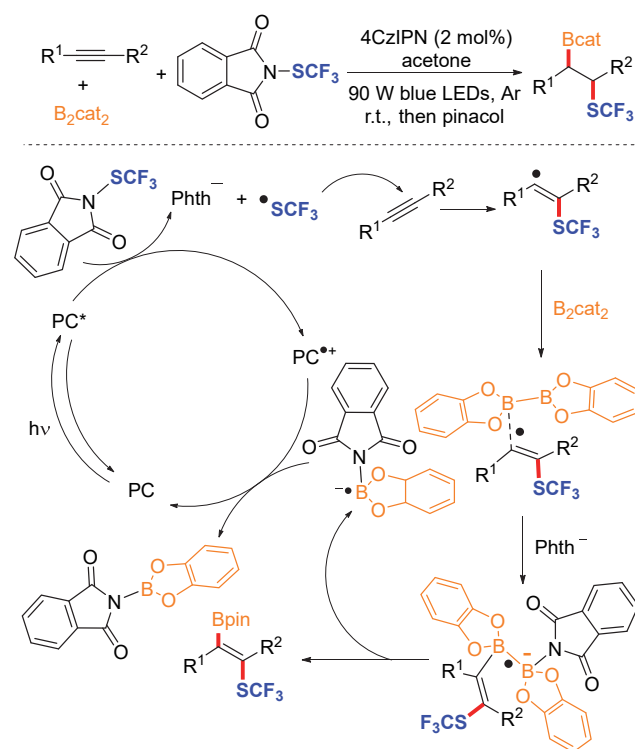


图式 18 非活化烯烃和炔烃与三氟甲磺酸酐的氢三氟甲基硫基化反应

Scheme 18 Hydrotrifluoromethylthiolative reaction of unactivated alkenes and alkynes with trifluoromethanesulfonic anhydride

最近,王毅课题组^[23]以 4CzIPN 作为光催化剂,以 *N*-(三氟甲基硫基)邻苯二甲酰亚胺作为自由基前体,以双联邻苯二酚硼酸酯为硼源,经 90 W 蓝光在室温下照射 12 h,实现了炔烃的硼化三氟甲基硫基反应构建烯基硼酸酯衍生物(Scheme 19)。该反应具有区域与立体选择性强、底物兼容性广以及产物分离收率高等优点。值得指出的是,在反应过程中残留的路易斯碱 Phth^- 可以作为双联邻苯二酚硼酸酯的淬灭剂,体现了 *N*-(三氟甲基硫基)

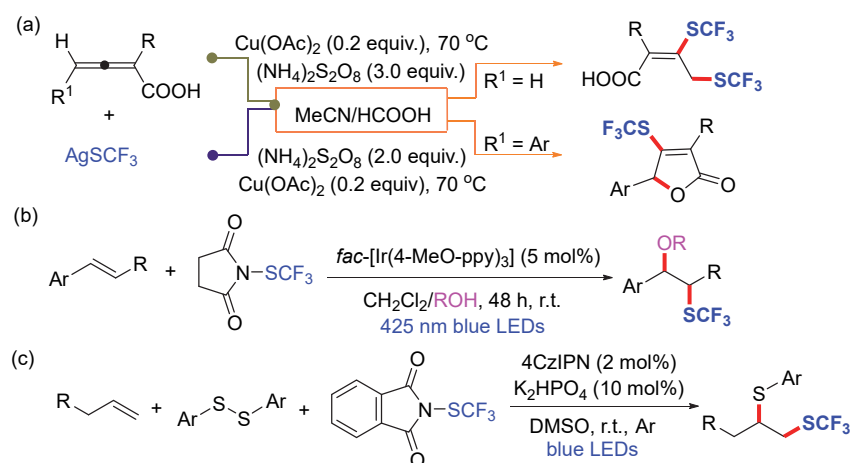
邻苯二甲酰亚胺的综合性官能化试剂的一面,这也是这篇报道的另一亮点之处。



图式 19 光催化炔烃的自由基三氟甲基硫基化-硼化反应

Scheme 19 Photocatalyzed radical trifluoromethylthiolation-borylation of alkynes

近年来,基于烯烃的双官能化有机反应为复杂及高价值分子的合成提供了便捷的途径^[24]。2017 年,卿凤翎课题组^[25a]报道了 2,3-丙二烯酸的氧化三氟甲基硫基化反应,作者通过控制底物的官能团取代基可以选择性地得到环化($\text{R}^1 = \text{Ar}$)与非环化产物($\text{R}^1 = \text{H}$) (Scheme 20, a)。同年, Koike 和 Akita 课题组^[25b]实现了一例可见光催



图式 20 SCF_3 自由基引发的烯烃双官能化反应

Scheme 20 Difunctionalization of alkenes initiated by SCF_3 radicals

化芳基烯烃的羟基化(烷氧基化)/三氟甲磺基化反应,在该体系中使用 $fac-[Ir(4-MeO-ppy)_3]$ 作为光催化剂,以中等至优秀的收率获得目标产物(Scheme 20, b). 2021 年,王毅课题组^[25c]基于烯烃的自由基双官能化策略,发展了另一个利用蓝光照射、4CzIPN 催化的烯烃三氟甲磺基磺基化反应(Scheme 20, c). 通过条件优化,作者发现光催化剂和光源在此反应中缺一不可,底物方面,含酯基与醚官能团末端烯烃均可适应此反应体系.

近年来,朱晨及刘培念等^[26]相继利用三氟甲磺基自由基诱导的远程炔基、氰基、芳基迁移策略实现了非活化炔烃与烯烃的三氟甲磺基反应,通过该策略一系列乙烯基三氟甲基磺醚、 β -三氟甲基磺羰基酮以及三氟甲磺基取代的丙烯腈被成功地合成(Scheme 21). 朱晨课题组^[26]在 2017 年报道了一种简单且高效的过硫酸钾促进含有末端烯烃的氰醇化合物的三氟甲磺基化氰基化反应,作者利用氰基的迁移策略成功地合成了多种烷基三氟甲磺醚(Scheme 21, a). 在产物衍生化方面,多用途的氰基基团可以很容易地转化为其他诸多有用的官能团,例如羧酸、酰胺以及胺等,展现了该策略的实用性. 在其底物的展示中,该研究结果显示出良好的化学选择性与区域选择性.

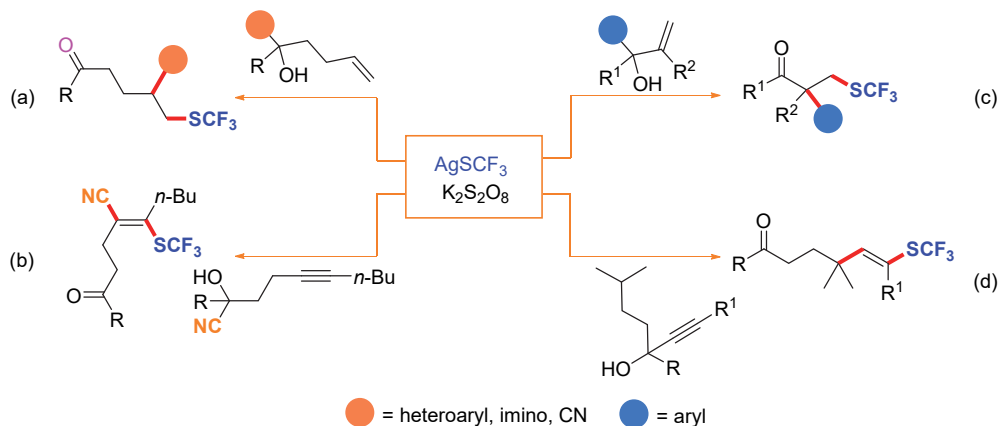
针对 Scheme 21, a 的反应机理,作者认为 $AgSCF_3$ 与 $K_2S_2O_8$ 相互作用首先生成 SCF_3 自由基,随后 SCF_3 自由基加成到末端烯烃得到烷基自由基物种 **22-I**. **22-I** 发生分子内环化生成亚胺自由基中间体 **22-II**, 该中间体随后发生环状 C—C 键的均裂得到氰基迁移的中间体 **22-III**, **22-III** 最后相继发生氧化与去质子化获得最终的目标产物(Scheme 22, a). 由于自由基加成双烷基取代炔烃后形成的烯基自由基物种稳定性低于芳基取代炔烃,非活化双烷基取代炔烃的自由基双官能化具有较大的挑战性. 朱晨课题组利用氰基迁移策略来实现这个难

题,针对 Scheme 21, b 的反应机理,作者认为 SCF_3 自由基加成到内炔的两端形成的烯基自由基中间体经五元环(path a, Scheme 22, b)或六元环过渡态(path b, Scheme 22, b)加成到氰基碳原子引发氰基迁移得到 **22-B** 与 **22-E** 中间体,该中间体继而被氧化去质子化得到产物. 针对 Scheme 21, d 的反应机理,作者推测底物通过 1,5-氢原子转移(1,5-HAT)的方式获得烷基自由基 **22-G**, 该中间体随后相继发生分子内环化、C—C 键的均裂、氧化与去质子化得到产物(Scheme 22, c).

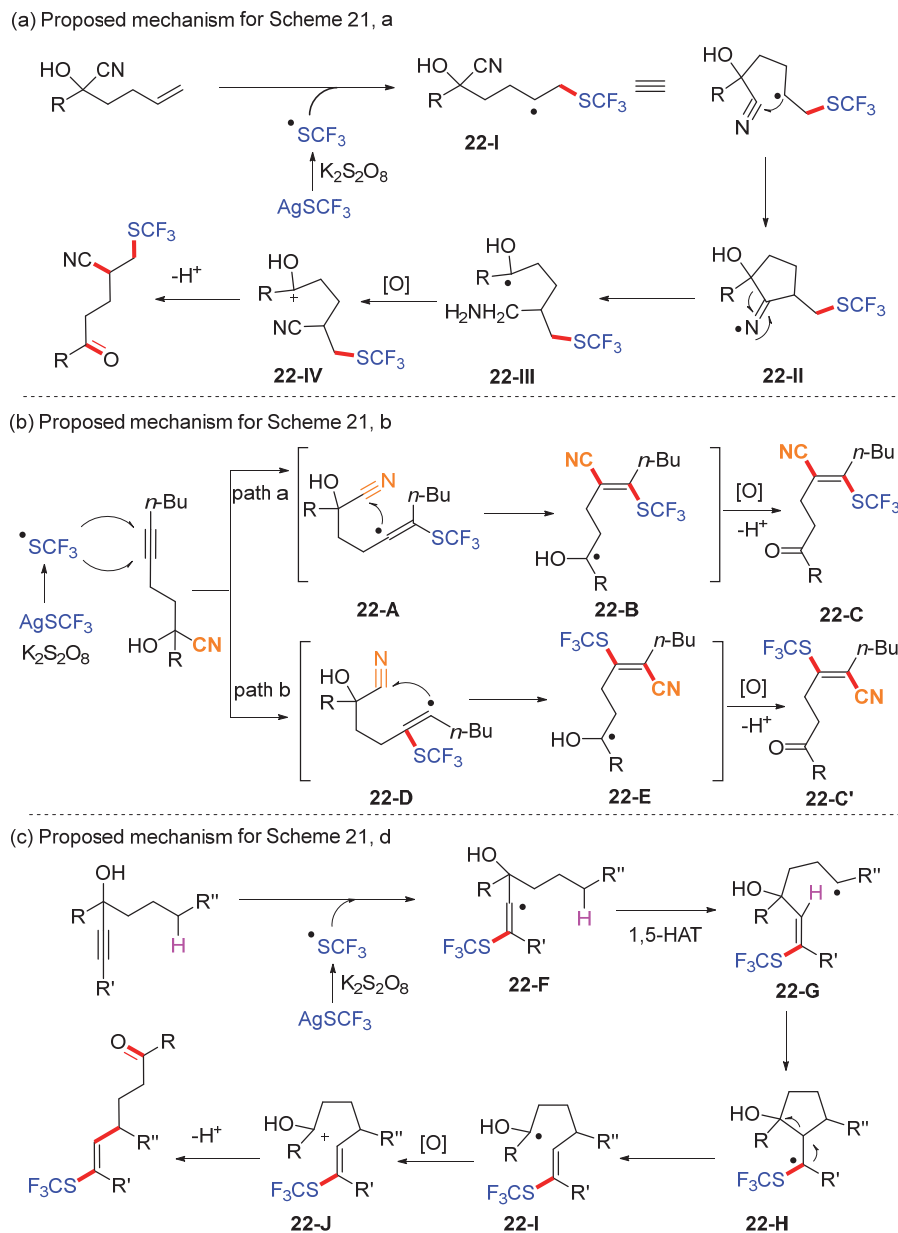
4 总结与展望

综上所述,本文详细总结了近十年三氟甲磺基自由基参与烯烃、炔烃及 1, n -烯炔等不饱和键的官能化反应,并根据反应的底物种类及反应方式进行分类,主要包括参与烯烃的串联环化反应、参与炔烃的串联环化反应和参与烯烃与炔烃的非环化反应等. 全文对反应设计、反应条件、官能团兼容性、控制实验及反应机理等内容进行了详细介绍. 三氟甲磺基自由基参与的串联反应已经取得的较大的进展,这些成果也极大地丰富了有机合成化学的研究内容,同时也扩大了含氟化合物的化学空间,为药物化学的发展提供了推动力.

但是该领域仍然存在一些需要解决的关键问题,例如: (1)目前三氟甲磺基自由基源比较单一,使用较多的是 $AgSCF_3$, 其他三氟甲磺基试剂在自由基反应中的应用需要进一步拓展; (2)目前的反应体系较为局限,且大多数情况下需要依赖于 $K_2S_2O_8$ 或 $Na_2S_2O_8$, 即便是较为绿色的光化学或电化学策略亦有报道,但是案例较少,需要进一步发展; (3)另外一个需要拓展的内容是开发基于三氟甲磺基自由基引发的复杂功能化有机分子精准合成.



图式 21 三氟甲基磺自由基介导的重排反应
Scheme 21 SCF_3 -radical mediated rearrangements



图式 22 三氟甲基硫自由基介导的重排反应机理

Scheme 22 Proposed reaction pathways of the SCF_3 -radical mediated rearrangements

References

- [1] (a) Chu, L.; Qing, F.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513.
(b) Ni, C.; Hu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441.
(c) Zhang, X.; Tang, P. *Sci. China: Chem.* **2019**, *62*, 525.
(d) Feng, Z.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2264.
(e) Zhang, C.-P.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536.
- [2] (a) Dong, D.-Q.; Yang, H.; Shi, J.-L.; Si, W.-J.; Wang, Z.-L.; Xu, X.-M. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2538.
(b) Wang, Z.; Sun, Y.; Shen, L.-Y.; Yang, W.; Meng, F.; Li, P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 853.
- [3] (a) Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 556 (in Chinese).
(张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, *35*, 556.)
(b) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227.
- [4] (a) Yang, W.-C.; Feng, J.-G.; Wu, L.; Zhang, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1700.
(b) Si, Y.-F.; Lv, Q.-Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4640.
(c) Lv, Y.; Cui, H.; Meng, N.; Yue, H.; Wei, W. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 97.
- [5] Yin, F.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1128.
- [6] (a) Fuentes, N.; Kong, W.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964.
(b) Li, M.; Sun, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2089 (in Chinese).
(李猛, 孙凯, 有机化学, **2022**, *42*, 2089.)
- [7] (a) Honeker, R.; Garza-Sanchez, R. A.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 4395.
(b) Dagousset, G.; Simon, C.; Anselmi, E.; Tuccio, B.; Billard, T.; Magnier, E. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 4282.
- [8] Chen, M.-T.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 86.
- [9] Liu, B.; Wang, Z.; Sun, K.; Tang, S.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1387 (in Chinese).

- (刘冰, 王智传, 孙凯, 唐石, 王薪, 有机化学, **2022**, 42, 1387.)
- [10] Guo, J.; Hao, Y.; Li, G.; Wang, Z.; Liu, Y.; Li, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1994.
- [11] Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7520.
- [12] Song, Y.-K.; Qian, P.-C.; Chen, F.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Tetrahedron* **2016**, 72, 7589.
- [13] Wang, L.; Wang, H.; Meng, W.; Xu, X.-H.; Huang, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 389.
- [14] Qiu, Y.-F.; Zhu, X.-Y.; Li, Y.-X.; He, Y.-T.; Yang, F.; Wang, J.; Hua, H.-L.; Zheng, L.; Wang, L.-C.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3694.
- [15] Zeng, Y.-F.; Tan, D.-H.; Chen, Y.; Lv, W.-X.; Liu, X.-G.; Li, Q.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1511.
- [16] (a) Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Feng, J.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4446.
(b) Jin, D.-P.; Gao, P.; Chen, D.-Q.; Chen, S.; Wang, J.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3486.
(c) Zhang, M.; Shen, L.; Dong, S.; Li, B.; Meng, F.; Si, W.; Yang, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 4465.
(d) Shen, L.; Sun, Y.; Wang, Y.; Li, B.; Yang, W.; Dai, P. *Tetrahedron* **2022**, 106~107, 132649.
(e) Feng, J.; Chen, W.; Liu, Q.; Chen, Z.; Yang, J.; Yang, W. *Pest Manage. Sci.* **2020**, 76, 4192.
- [17] Bi, M.-X.; Liu, S.; Huang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 657.
- [18] (a) Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 4485.
(b) Zhang, M.-M.; Sun, Y.; Wang, W.-W.; Chen, K.-K.; Yang, W.-C.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3844.
(c) Jiao, K.-J.; Xing, Y.-K.; Yang, Q.-L.; Qiu, H.; Mei, T.-S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 300.
(d) Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 3339.
(e) Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Sun, Y.; Chen, C.-Y.; Wang, L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6691.
(g) Jiang, Y.-M.; Yu, Y.; Wu, S.-F.; Yan, H.; Yuan, Y.; Ye, K.-Y. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 11484.
- [19] (a) Wu, W.; Dai, W.; Ji, X.; Cao, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2918.
(b) Zheng, C.; Huang, S.; Liu, Y.; Jiang, C.; Zhang, W.; Fang, G.; Hong, J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4868.
- [20] (a) Guo, C.-H.; Chen, D.-Q.; Chen, S.; Liu, X.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2901.
(b) Li, H.; Liu, S.; Huang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10136.
- [21] (a) Pan, S.; Li, H.; Huang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3247.
(b) Cheng, Z.-F.; Tao, T.-T.; Feng, Y.-S.; Tang, W.-K.; Xu, J.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 499.
(c) Wang, J.-Y.; Ma, L.; Li, Y.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 232 (in Chinese).
(王建勇, 马岚, 李彦, 王细胜, 有机化学, **2019**, 39, 232.)
- [22] Ouyang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 18508.
- [23] Zhang, Q.; Li, X.; Zhang, W.; Wang, Y.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 5410.
- [24] (a) Zhang, X.-G.; He, Z.-X.; Guo, P.; Chen, Z.; Ye, K.-Y.; *Org. Lett.* **2022**, 24, 22.
(b) Li, D.; Yang, W. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1792.
(c) Yang, W.; Li, B.; Zhang, M.; Wang, S.; Ji, Y.; Dong, S.; Feng, J.; Yuan, S. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 1313.
(d) Shi, Y.-F.; Lv, Q.-Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4640.
(e) Wang, X.; Lei, J.; Guo, S.; Zhang, Y.; Ye, Y.; Tang, S.; Sun, K. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1526.
- [25] (a) Pan, S.; Huang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4624.
(b) Li, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 445.
(c) Li, X.; Zhang, Q.; Zhang, W.; Ma, J.; Wang, Y.; Pan, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 551.
- [26] (a) Ji, M.; Yu, J.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6812.
(b) Wu, S.; Wu, X.; Wu, Z.; Zhu, C. *Sci. China: Chem.* **2019**, 62, 1507.
(c) Liu, K.; Jin, Q.; Chen, S.; Liu, P. *RSC Adv.* **2017**, 7, 1546.
(d) Chen, D.; Ji, M.; Yao, Y.; Zhu, C. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 951 (in Chinese).
(陈栋, 吉梅山, 姚英明, 朱晨, 化学学报, **2018**, 76, 951.)
(e) Zhang, H.; Ji, M.; Wei, Y.; Chen, H.; Wu, X.; Zhu, C. *Synlett* **2021**, 32, 401.
(f) Ji, M.; Wu, Z.; Yu, J.; Wan, X.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1959.

(Zhao, C.)