

直接三氟甲硒基化反应研究进展

胡朝明 吴纪红 吴晶晶* 吴范宏*

(上海应用技术大学化学与环境工程学院 上海绿色氟代制药工程技术研究中心 上海 201418)

摘要 三氟甲硒基化反应是近几年继三氟甲磺基化反应后的又一重要研究课题, 由于三氟甲硒基同时包含氟和硒这两种重要的化学元素, 并且含三氟甲硒基的化合物具有重要的潜在生物活性, 因此近年来越来越多的科研工作者开始把目光转向这一新兴基团. 此综述按照亲核三氟甲硒基化反应、亲电三氟甲硒基化反应、自由基三氟甲硒基化反应三种反应类型, 对近 6 年来的国内外学者在直接三氟甲硒基化反应的研究进行了全面总结, 并对部分反应机理进行详细的论述, 最后对直接三氟甲硒基化反应进行了总结和展望.

关键词 三氟甲硒基; 亲核反应; 亲电反应; 自由基反应

Research Progress on Direct Trifluoromethylselenylation

Hu, Zhaoming Wu, Jihong Wu, Jingjing* Wu, Fanhong*

(Shanghai Engineering Research Center of Green Fluoropharmaceutical Technology, School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418)

Abstract The trifluoromethylselenylation reaction is another important research topic after trifluoromethylsulfanylation reaction in recent years. Because the trifluoromethylselenyl group contains two important chemical elements, fluorine and selenium, and the compounds containing trifluoromethyl selenide have important potential biological activities, more and more researchers begin to turn their attention to this new group in recent years. In this paper, according to the three reaction types of nucleophilic trifluoromethylselenylation reaction, electrophilic trifluoromethylselenylation reaction and radical trifluoromethylselenylation reaction, the research results of domestic and foreign scholars on direct trifluoromethylselenylation reaction in recent 6 years are comprehensively summarized, and some reaction mechanisms are discussed in detail. Finally, the direct trifluoromethylselenylation reaction is summarized and prospected.

Keywords trifluoromethylseleno; nucleophilic reaction; electrophilic reaction; radical reaction

氟是一种奇特的元素, 向有机分子中引入含氟基团以改善其理化性质已成为药物研发的热门领域^[1]. 硫是生命的基本元素之一^[2], 硫与氟结合的 SCF_3 一直备受人们关注, 鉴于 SCF_3 特殊的理化性质, 其合成方法已经取得了长足发展^[3]. 然而现在的情况似乎发了一些变化, 人们开始逐渐把目光投向硫属家族的另一成员, 它就是硒元素. 研究表明 SeCF_3 同样具有良好的亲脂性 ($\pi_{\text{R}} = 1.29$)^[4], 而良好的亲脂性有利于提高有机分子的渗透作用, 从而提高药物分子的利用率. 由于和 SCF_3 具有相似的性质, 因此 SeCF_3 是制药和农用化学研究中积极追求的一种相关变体^[5]. 2016 年, Block 等^[6]评估了第一个含 SeCF_3 非天然氨基酸三氟甲硒氨酸, 与甲硒氨酸相比, 三氟甲硒氨酸对人类结肠癌衍生细胞 HCT-116

表现出更强的抑制作用. 此外, 硒元素是人体重要的微量元素, 是人和动物抗氧化酶重要组成部分, 能起到平衡氧化还原反应的作用, 因此可以保护细胞免受体内新陈代谢产生自由基的影响^[7]. 另一方面, 硒元素有着“抗癌之王”、“长寿元素”和“心脏守护神”等美誉^[8], 因此人们逐渐意识到 SeCF_3 可能是比 SCF_3 更有发展潜力的官能团.

近几年来, 关于三氟甲硒基化反应的研究逐渐开始发展起来, 其中包括新的三氟甲硒基前体试剂的开发以及新反应的开发. 和间接三氟甲硒基化反应相比, 目前合成三氟甲硒基主流的方式仍然是直接三氟甲硒基法, 其中包括亲电三氟甲硒基法、亲核三氟甲硒基法、自由基三氟甲硒基法三种常见的方法, 本综述以这三种

* Corresponding authors. E-mail: wjj@sit.edu.cn; wfh@sit.edu.cn

Received June 27, 2022; revised August 2, 2022; published online September 1, 2022.

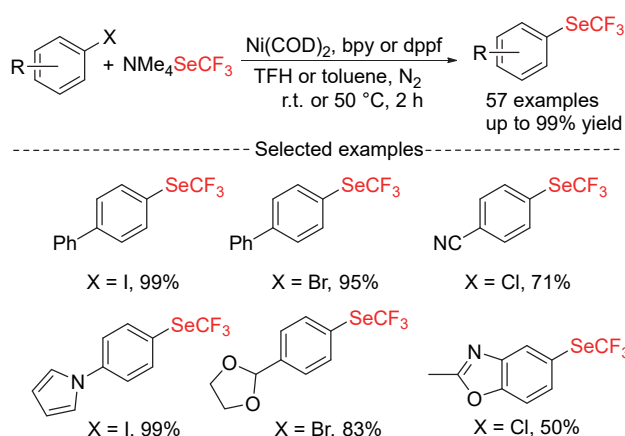
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21672151, 21602136).

国家自然科学基金(Nos. 21672151, 21602136)资助项目.

不同的反应类型为基本路线, 对近 6 年来的相关反应进行重点讨论。

1 亲核三氟甲硒基化

亲核三氟甲硒基化反应是最早合成三氟甲硒基化合物的经典方法之一。三氟甲硒基四甲基铵($\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$)是目前最为常见的一种亲核型三氟甲硒基化试剂, 早在 2003 年 Tyrre 课题组^[9]就对其进行合成与表征, 由于 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 易于合成、性质稳定等特点, 成为广大科研工作者青睐的一种三氟甲硒基试剂。受早期 SCF_3 工作的启发, 2017 年, 张成潘课题组^[10]报道一例镍催化的芳基卤化物的三氟甲硒基化反应(Scheme 1), 该反应的条件温和、官能团兼容性好、无需额外添加氧化剂, 并且通过简单的配体变换就可以分别实现芳基碘化物、溴化物、氯化物的三氟甲硒基化反应, 其中芳基碘化物的反应活性最高, 芳基溴化物次之, 芳基氯化物最低, 值得注意的是, 该方法也能成功地对药物分子进行修饰, 为合成潜在的生物活性分子提供了一种简单便捷的方法。

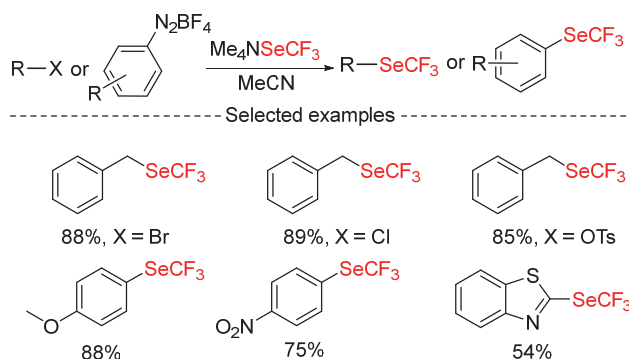


图式 1 镍催化的芳基卤化物的三氟甲硒基化反应

Scheme 1 Nickel-catalyzed trifluoromethylselenylation of aryl halides

同年张成潘课题组^[11]再次报道了以三氟甲硒基四甲基铵($\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$)为三氟甲硒基源, 在无催化剂、无添加剂的条件下, 实现了烷基卤化物、缺电子芳基卤化物、二芳基碘鎓三氟甲磺酸盐、芳基重氮四氟硼酸盐和 α -重氮羧基化合物的三氟甲硒基化反应(Scheme 2)。与已知方法相比, 该方法具有反应速度快、反应条件温和、底物范围广、官能团耐受性好等特点。值得一提的是, 反应的产率与文献[12]中在高温下过渡金属介导的三氟甲基硒化反应的产率相似甚至更好。

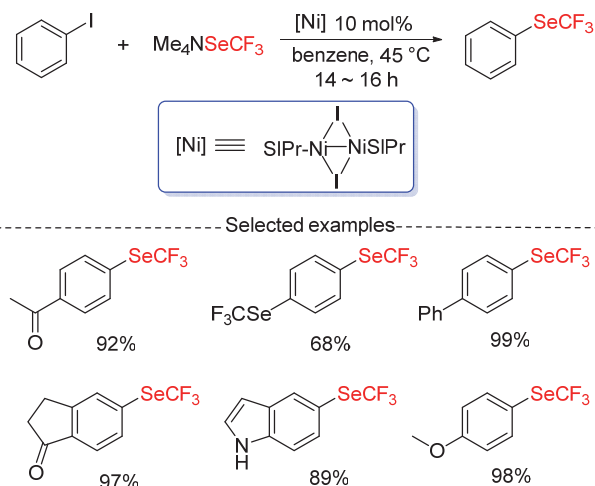
2017 年, Schoenebeck 课题组^[13]报道了一例新颖的双核镍催化芳基碘与 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 交叉偶联反应合成芳



图式 2 使用 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 进行无催化剂和无添加剂的三氟甲硒基化反应

Scheme 2 Catalyst-free and additive-free trifluoromethylselenation using $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

基三氟甲硒基化合物(Scheme 3), 和单核镍催化剂相比, 该方法可以明显抑制芳基卤化物自身的交叉偶联反应, 这种多核金属催化剂在合成三氟甲硒基化合物中是比较罕见的, 为合成芳基三氟甲硒基化合物提供了一种全新的方法。

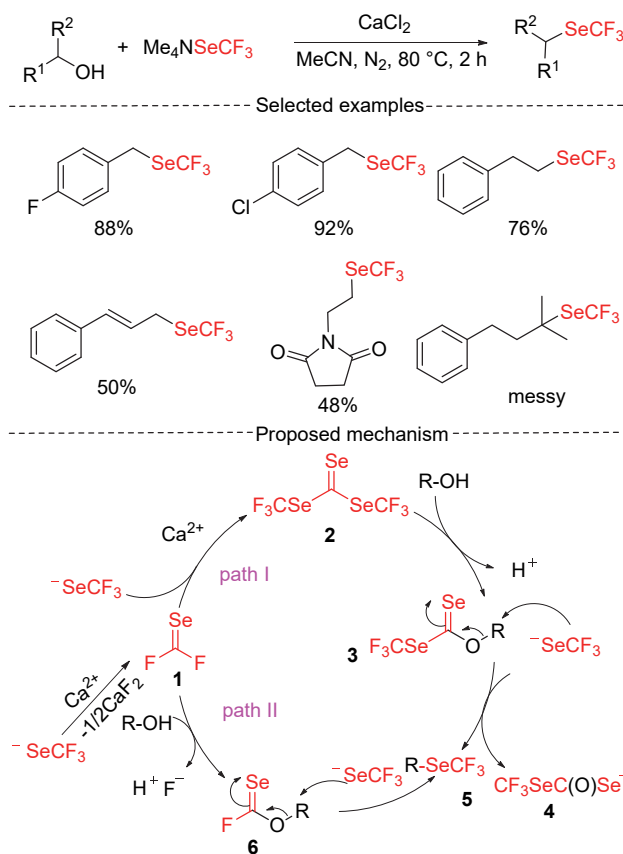


图式 3 双核镍催化芳基碘与 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 交叉偶联反应

Scheme 3 Binuclear nickel-catalyzed cross-coupling reaction of aryl iodide with $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

由于醇类化合物含量丰富、价格低廉、对环境无害、易于获得, 是有机合成中常用的原料, 2020 年, 张成潘课题组^[14]报道了一例 CaCl_2 促进醇与 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 的脱羧基三氟甲基硒化反应(Scheme 4), 反应的底物兼容性好, 各种给电子、吸电子的芳香醇都能以良好的收率(48%~98%)得到相应的目标产物, 脂肪醇虽然可以得到目标产物, 但是收率有所降低。此外三级醇反应效果不佳, 得到的是凌乱的混合物。作者通过控制实验提出了两条合理的反应路径, 首先 SeCF_3^- 在 Ca^{2+} 的存在下脱去 CaF_2 后得到关键中间体碳硒二氟化物 **1**, 随后在 Ca^{2+} 存在的条件下与两分子的 SeCF_3^- 反应得到双(三氟

甲基)碳三硒酸酯 **2**, 之后 ROH 对 **2** 的亲核取代得到碳三硒酸酯 **3**, 最后被 $^-\text{SeCF}_3$ 进攻脱去 **4** 得到目标产物 **5** (Path I). 另一条路径为, 碳三二氟化物 **1** 受到 ROH 的亲核进攻脱去 HF 得到中间体 **6**, 中间体 **6** 被 $^-\text{SeCF}_3$ 进攻得到目标产物 **5** (Path II). 值得注意的是, CaCl_2 在反应中的确切作用仍然不清楚.

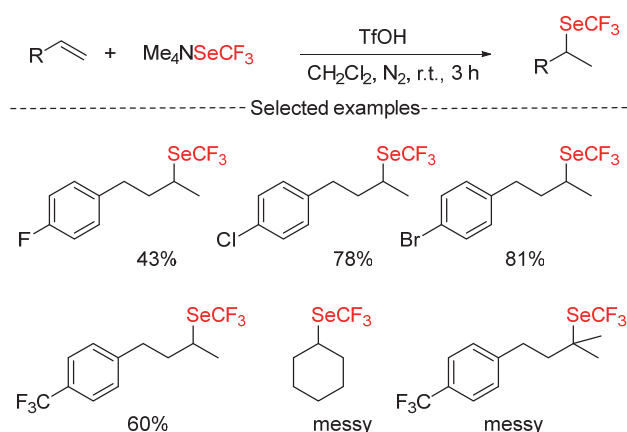


图式 4 CaCl_2 促进醇与 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 的脱羟基三氟甲基硒化反应

Scheme 4 CaCl_2 promotes dehydroxytrifluoromethylselenation of alcohols with $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$

碳碳双键是有机化合物中最常见和最有用的官能团之一^[15]. 烯烃的氢氟烷基化是一项具有挑战性的任务, 2020 年, 张成潘课题组^[16]报道了一例未活化烯烃的马尔科夫尼科夫(Markovnikov)型三氟甲基硒化反应 (Scheme 5), 在最优的反应条件下作者对反应的底物适用性范围进行了考察, 发现芳环上无论是吸电子基团还是给电子基团, 都能较好地得到马尔科夫尼科夫(Markovnikov)型三氟甲基硒化合物, 但是该反应也有一定的局限性, 例如活化的烯烃(例如苯乙烯)、分子内烯烃(例如环己烯)等在标准条件下反应得到复杂的混合物, 从而导致目标产物无法被分离.

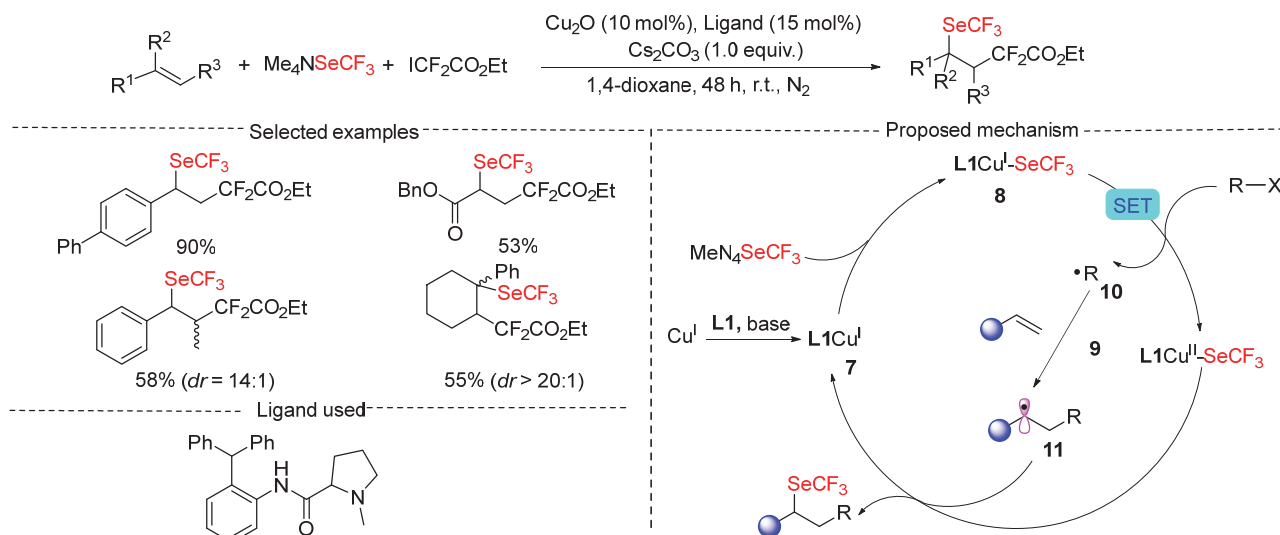
烯烃的双官能团化反应是实现一个分子内同时形成两个及以上官能团最有效、最快捷的方式^[17], 因此深



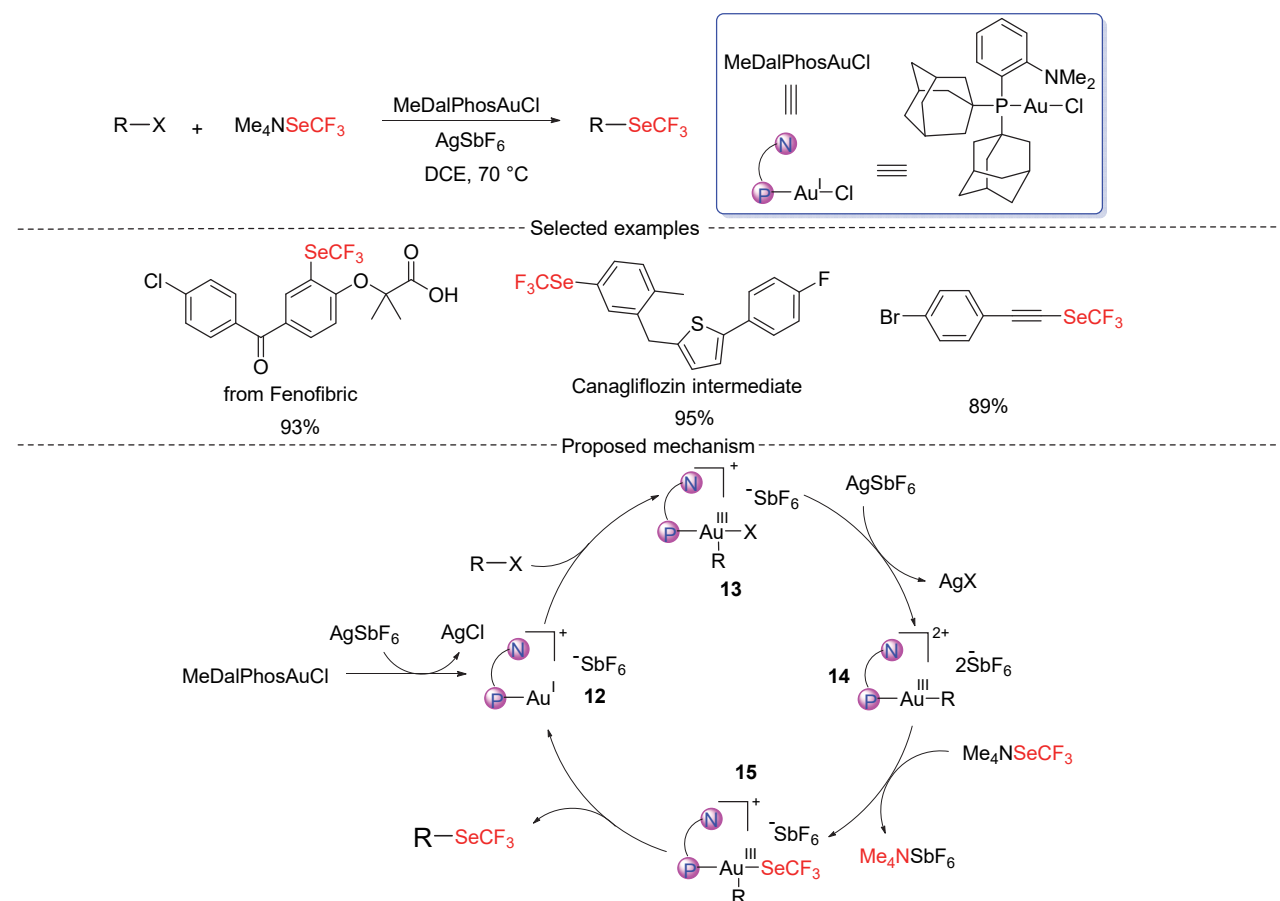
图式 5 未活化烯烃的 Markovnikov 型三氟甲基硒化反应
Scheme 5 Markovnikov-type trifluoromethylselenylation of unactivated alkenes

受广大科研工作者青睐. 2021 年, 刘心元课题组^[18]报道了一例室温条件下铜催化的烯烃自由基 1,2-三氟甲基硒化反应 (Scheme 6), 该反应之所以能够成功的关键所在就是使用脯氨酸基 N,N,P 配体来增强铜的还原能力. 该反应条件温和、具有广泛的底物范围, 包括各种带有多官能团的单、二和三取代烯烃, 其中 1,2-二取代烯烃能以良好的非对映选择性($dr \geq 14:1$)得到目标产物. 值得注意的是, 这些反应并不局限于芳基化烯烃, 例如富含电子的烯胺也是一种可行的底物. 机理研究表明, 反应涉及自由基机理, 首先在碱和配体存在的条件下, 铜盐转化为中间体 **7**, 然后和 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 反应生成中间体 **8**, 之后中间体 **8** 和卤代烃之间发生单电子转移 (SET) 过程生成烷基自由基中间体 **10** 和中间体 **9**, 随后烷基自由基中间体 **10** 被烯烃捕获生成新自由基中间体 **11**, 最后自由基中间体 **11** 与中间体 **9** 偶联生成所需目标产物. 需要注意的是, 由于作者没有检测到原子转移自由基加成 (ATRA) 的碘代或溴代产物, 因此也不能排除目标产物是碘代或溴代产物被 SeCF_3^- 阴离子亲核取代的结果.

由于金是一种亲硫属元素, 并且容易造成催化剂中毒, 这就导致了很少有关于金催化的三氟甲基硒化反应的报道. 2022 年, Hammond 课题组^[19]报道了金氧化还原催化芳基卤化物的三氟甲基硒化反应 (Scheme 7), 该反应具有催化剂的负载量低、反应条件温和、反应程序简单、官能团兼容性强等特点, 对生物活性分子的修饰彰显了该方法的适用性. 为了更好地了解反应过程, 作者提出了一条合理的反应路径, 首先, 金催化剂和 AgSbF_6 原位生成中间体 **12**, 随后与卤代烃 RX 氧化加成得到中间体 **13**, 然后 AgSbF_6 夺取 **13** 中的卤素产生中间体 **14**, 最后和 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 发生配体交换产生 **15**, 中间体 **15** 还原消除得到目标产物, 并再生 **12** 参与催化循环.



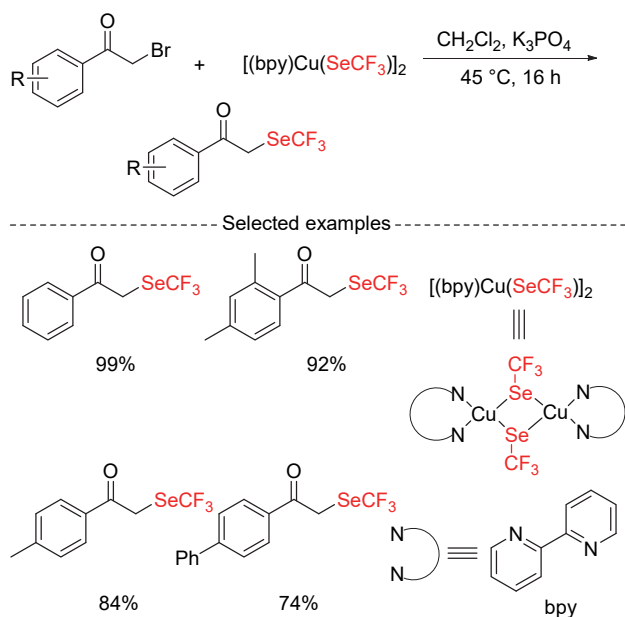
图式 6 铜催化的烯基自由基 1,2-三氟甲基硒化反应
Scheme 6 Copper-catalyzed radical 1,2-trifluoromethylselenation of alkenes



图式 7 金氧化还原催化芳基卤化物三氟甲基硒化反应
Scheme 7 Gold redox catalyzed trifluoromethylselenylation of aryl halides

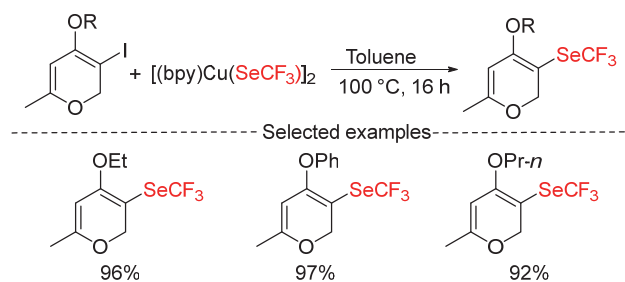
和 Me_4NSeCF_3 类似, $[(bpy)Cu(SeCF_3)]_x$ ($bpy=2,2'$ -联吡啶)也是一种有效的亲核三氟甲基硒基试剂,设计灵感来源于三氟甲基硫基试剂 $[(bpy)Cu(SCF_3)]^{[20]}$ 。2017 年,翁志强课题组^[21]报道了一例铜介导的 α -三氟甲基硒基酮的合成

方法(Scheme 8),该反应具有反应条件温和、成键效率高、官能团耐受性好等特点。鉴于 α -氟酮是一种具有潜在生物活性的化合物,其合成一直备受关注^[22],因此该方法是合成 α -氟酮化合物的一种重要的补充。



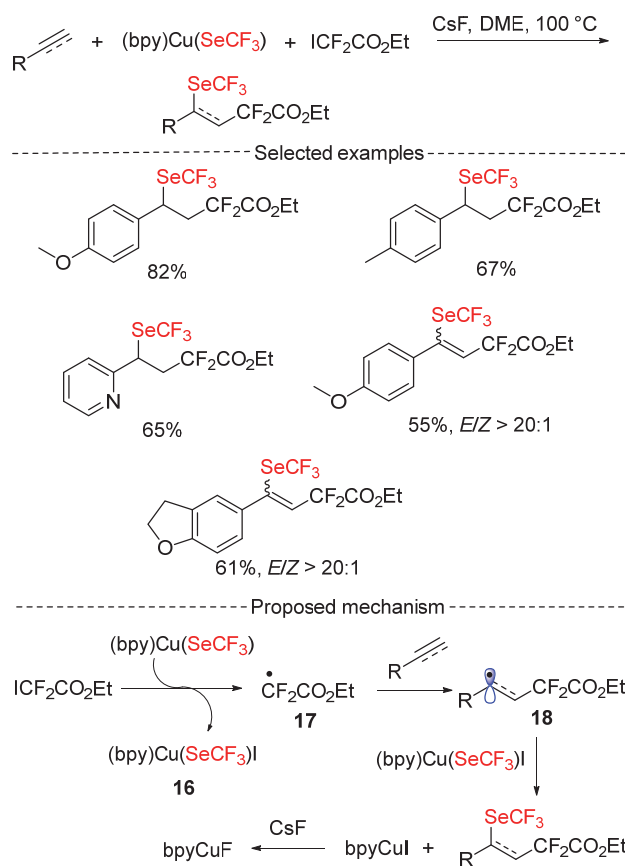
图式 8 一种铜介导的 α -三氟甲基硒基酮的合成方法
Scheme 8 A kind of synthetic method of copper-mediated α -trifluoromethylselenenyl ketone

同年, 翁志强课题组^[23]再次报道了利用 $[(bpy)-Cu(SeCF_3)_2]$ 为三氟甲基硒基源, 实现了三氟甲基硒基吡喃酮的合成 (Scheme 9), 众所周知, 吡喃酮类化合物具有良好的抗真菌活性^[24], 因此对该类化合物的合成具有重要意义. 该反应的收率大部分都在 90% 以上, 但是由于该反应的温度过高, 反应时间过长, 因此可能不利于工业化生产. 值得一提的是, 该反应如果用 $[(bpy)-Cu(SCF_3)_2]$ 作为三氟甲基硫基源, 也可以得到三氟甲基硫基吡喃酮类化合物.



图式 9 合成三氟甲基硒基吡喃酮类衍生物
Scheme 9 Synthesis of trifluoromethylselenopyrone derivatives

2018 年, 梁永民课题组^[25]报道了一例炔烃/烯烃的双官能团化反应, 利用 $(bpy)Cu(SeCF_3)_2$ 作为三氟甲基源, 成功地合成了二氟烷基三氟甲基硒基化合物 (Scheme 10), 该反应具有较高的立体和区域选择性、无需额外的催化剂、底物范围广等优点. 通过底物的拓展实验, 作者发现, 各种吸电子或者给电子的活化芳香炔烃都能较好地得到目标产物. 和末端炔烃相比, 分子内炔烃的反应活性有所降低, 令人遗憾的是, 非活化的脂肪族炔烃未能

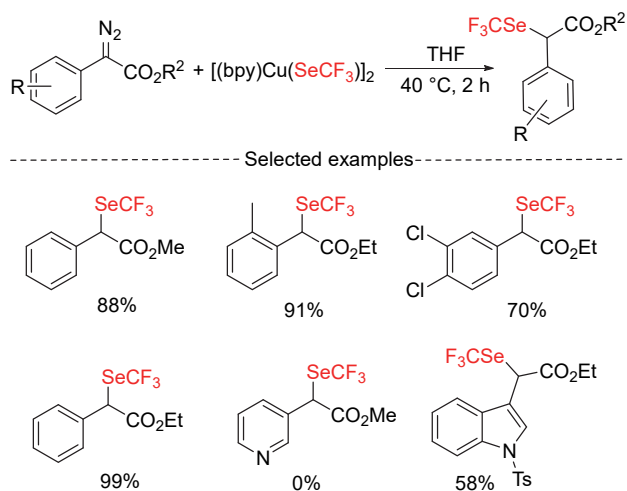


图式 10 三组分二氟烷基三氟甲基硒基化合物的合成
Scheme 10 Synthesis of three-component difluoroalkyl trifluoromethylselenenyl compounds

得到相应的三组分产物, 笔者认为这可能是芳香环给电子共轭效应使苯基自由基中间体稳定的结果^[26]. 作者对反应提出了可能的反应机理, 首先二氟碘乙酸乙酯被 $(bpy)Cu(SeCF_3)_2$ 还原得到二氟烷基自由基中间体 **17** 和中间体 **16**, 二氟烷基自由基中间体被炔烃/炔烯捕获得到中间体 **18**, 中间体 **18** 和中间体 **16** 偶联得到目标三组分产物和 $bpyCuI$, 之后 $bpyCuI$ 中的碘被氟取代得到 $bpyCuF$, 从而抑制了碘代炔烃和烷基碘化物 (β -质子消除前体) 的生成, 这也解释了为什么该反应体系可以有效克服 β -质子消除反应带来的不利影响.

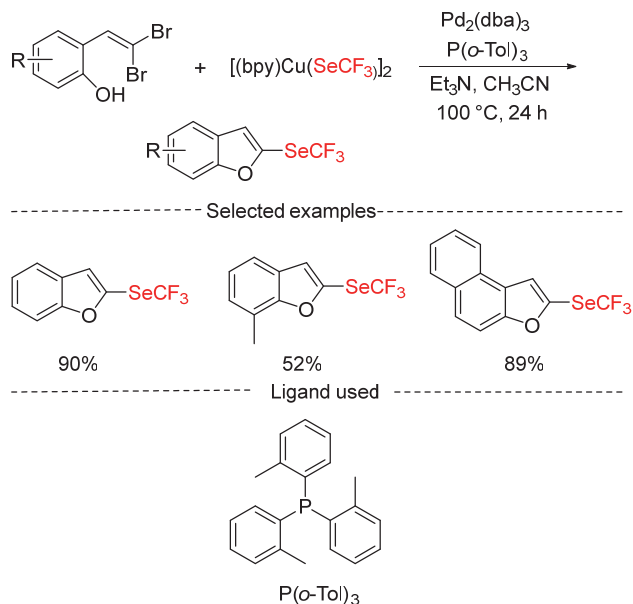
2018 年, 翁志强课题组^[27]报道了一例利用 $[(bpy)-Cu(SeCF_3)_2]$ 与 α -重氮酸酯高效合成 α -三氟甲基硒基酯的反应 (Scheme 11), 该反应的条件温和、反应时间短、底物范围比较广泛, 与甲氧基、甲硫基、氟、氯、溴、硝基、氰基、吡啶基和苯并噻吩基等官能团都具有良好的兼容性, 但是 3-吡啶基 α -重氮酯无法生成所需的产物, 作者认为这可能是由于吡啶基底物与铜中心的潜在配位导致金属络合物的形成.

苯并呋喃是抗癌和抗炎活性的药物及天然产物的重要骨架^[28], 2019 年, 翁志强课题组^[29]报道了以 $[(bpy)-$

图式 11 α -重氮酯参与的高效合成 α -三氟甲基硒酯

Scheme 11 Efficient synthesis of α -trifluoromethylselenenyl esters involved by α -diazoate

$\text{Cu}(\text{SeCF}_3)_2$ 为三氟甲硒基源, 钯催化串联合成三氟甲硒基苯并呋喃衍生物(Scheme 12), 为合成三氟甲硒基苯并呋喃提供了一种全新方法, 作者也尝试了利用该方法合成三氟甲硒基吡啶衍生物, 但是产物收率太低, 反应效果不佳. 此外, 在长时间高温和重金属催化的条件下进行化学反应对于工业化生产是十分不利的. 初步的机理研究表明, 反应途径涉及 2-溴苯并呋喃的形成.

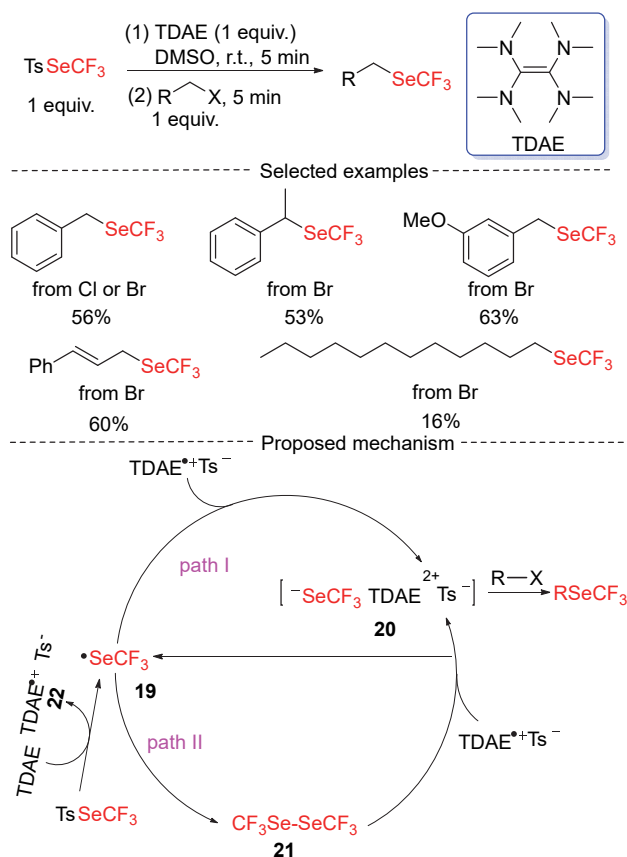


图式 12 钯催化串联合成三氟甲硒基苯并呋喃衍生物

Scheme 12 Tandem synthesis of trifluoromethylselenenylbenzofuran derivatives catalyzed by palladium

三氟甲硒基对甲苯磺酸(TsSeCF_3)早在 2017 年由 Billard 课题组^[30]设计合成, 它是 ClSeCF_3 的衍生物. TsSeCF_3 作为亲核性三氟甲硒化试剂并不常见, 2019 年, Billard 课题组^[31]报道了 TDAE 介导的无金属催化的亲

核三氟甲硒基化反应(Scheme 13), 该反应的速度极快, 全过程仅需十分钟, 另外该反应底物的空间位阻对反应有一定的影响, 脂肪族溴代物的收率也比较低, 值得注意的是, 该方法不仅适用于三氟甲硒基化反应, 而且还适用于全氟烷基硒化反应. 由于 TsSeCF_3 中的磺酰基具有强烈的吸电子诱导效应, 因此硒原子的电子云应该是明显偏向于磺酰基的, 这导致 TsSeCF_3 是一种亲电试剂, 这种反常现象难免会让人感到困惑, 为此作者对这种现象进行了解释. 由于 TDAE 为电子的供体, 首先 TDAE 和 TsSeCF_3 之间发生单电子转移, 产生三氟甲硒基自由基中间体 **19** 和中间体 **22**, 之后三氟甲硒基自由基中间体 **19** 和 **22** 发生第二次电子转移, 产生具有亲核性的中间体 **20**, 最后与卤代烃之间作用发生亲核取代反应生成目标产物. 此外还有一种可能的反应路径, 就是中间体 **19** 发生二聚, 生成二聚中间体 **21**, 随后与 **22** 发生电子转移产生中间体 **20** 和中间体 **19**, 最后中间体 **20** 与卤代烃发生亲核取代反应生成目标产物. 通过这种原位瞬态极性反转, 实现了亲电试剂向亲核试剂的“转变”, 为实现其他新型反应提供了一种新思路.

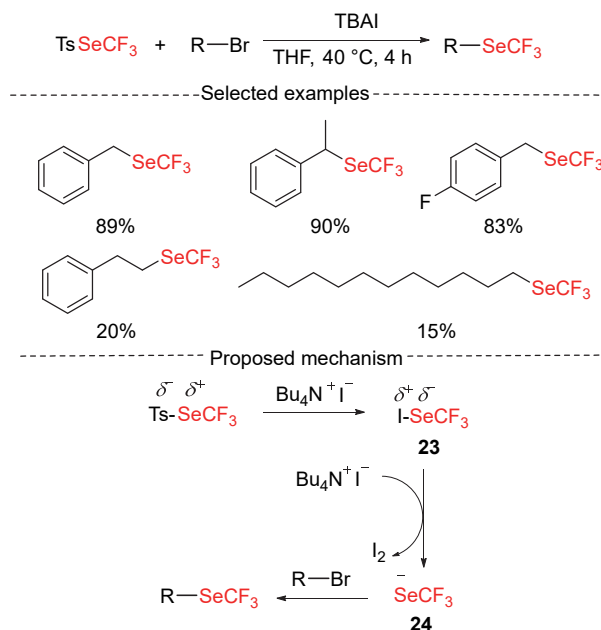


图式 13 TDAE 介导的无金属催化的亲核三氟甲硒基化反应

Scheme 13 TDAE-mediated metal-free nucleophilic trifluoromethylselenylation

2020 年 Billard 课题组^[32]报道了一例碘介导的无金

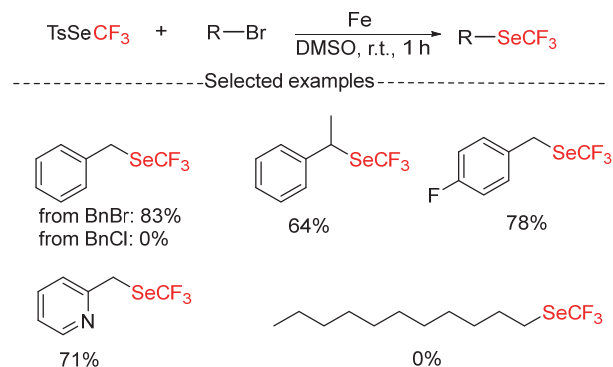
属催化的亲核三氟甲硒基化反应(Scheme 14), 该反应具有条件温和、反应时间短等特点, 底物拓展可以发现苄溴的反应活性明显高于其他脂肪族溴代物. 反应的机理和前面 Billard 的工作机理类似, 都是属于原位瞬态极性反转. TsSeCF_3 与四丁基碘化铵反应生成极性反转的瞬态中间体 **23**, 随后中间体 **23** 与另一分子的四丁基碘化铵反应, 脱去碘单质生成真正意义上具有亲核性的三氟甲硒基阴离子 **24**, 最后与溴代底物作用生成目标产物.



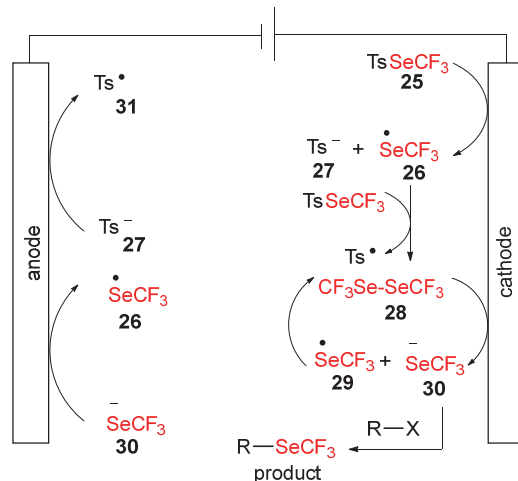
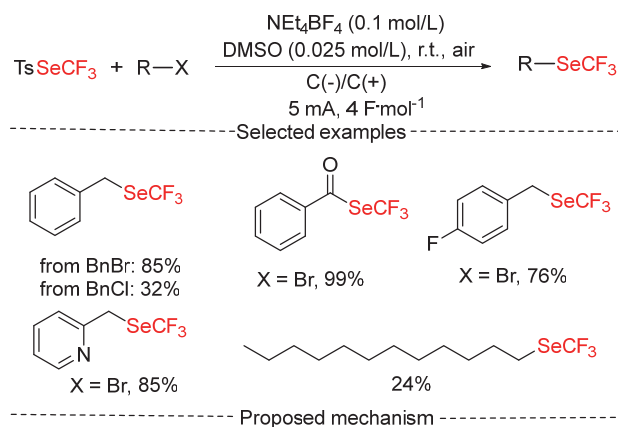
图式 14 碘介导的无金属催化的亲核三氟甲硒基化反应
Scheme 14 Iodine-mediated metal-free nucleophilic trifluoromethylselenylation

2021 年, Billard 课题组^[33]再次报道了利用 TsSeCF_3 作亲核三氟甲硒基源的铁催化的亲核三氟甲硒基化反应(Scheme 15), 作者发现反应对氯代烷非常不活泼. 此外该反应只需简单的萃取就能得到较高纯度的目标产物, 无需其他纯化方法. 机理研究表明, TsSeCF_3 可被铁粉还原, 原位生成三氟甲硒基阴离子, 然后和卤代烷发生 $\text{S}_\text{N}2$ 反应生成目标产物. 至此, Billard 课题组^[31-33]共报道了三种 TsSeCF_3 发生瞬态极性反转从亲电试剂向亲核试剂“转变”的反应, 这种独特的思想方法值得我们借鉴.

2022 年, Vantourout 课题组^[34]也报道了一例 TsSeCF_3 瞬态极性反转的电催化活化卤代烷三氟甲硒基化反应(Scheme 16), 和 Billard 的工作有所不同, 该课题组用电化学方法来代替化学计量金属还原剂, 当涉及电子转移操作时, 电化学无疑是一种最简单、最经济的方法. 该反应对芳香环上具有吸电子或给电子的底物都能很好地兼容, 杂环基团如吡啶也能适应该反应. 值得注



图式 15 铁介导的无金属催化的亲核三氟甲硒基化反应
Scheme 15 Iron-mediated metal-free nucleophilic trifluoromethylselenylation



图式 16 电催化活化卤代烷三氟甲硒基化反应
Scheme 16 Electrocatalytic activation of alkyl halides for trifluoromethylselenylation

意的是, 电化学方法和先前报道的需要化学计量的还原剂或活化剂的方法^[31-33]提供了相似的产率, 但是未活化的卤代烷存在同样的局限性, 其所获得目标产物收率很低, 因此开发一种新反应提高未活化的卤代烷三氟甲硒基化反应是必要的. 作者通过 ¹⁹F NMR 和循环伏安法深入了解该反应机理后, 提出一条合理的反应机理, 首先 TsSeCF_3 **25** 在阴极被还原生成 SeCF_3 自由基 **26** 和 Ts^- 阴

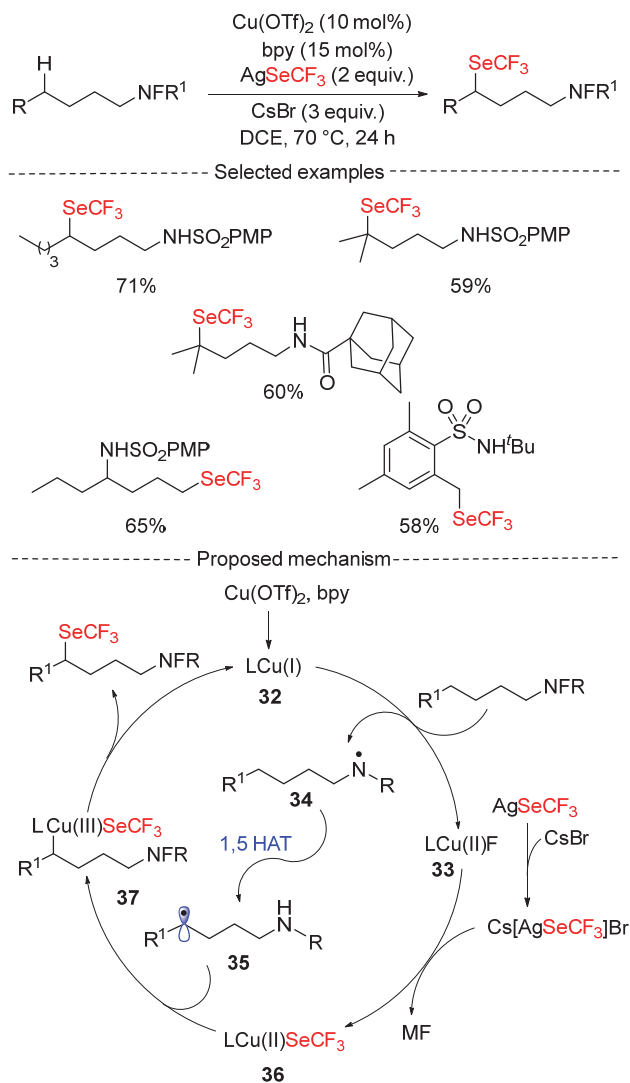
离子 **27**, 随后 SeCF_3 自由基 **26** 与 TsSeCF_3 反应生成二聚中间体 **28**, 该二聚中间体在阴极再次被还原得到亲核三氟甲硒基阴离子, 之后与卤代烃之间发生亲核反应得到目标产物。需要注意的是, 根据循环伏安数据, Ts^- 阴离子 **27** 和 SeCF_3^- 阴离子可能在阳极被氧化产生 Ts^+ 自由基 **31** 和 SeCF_3^+ 自由基 **26**, 其中 Ts^+ 自由基 **31** 很容易被还原, 从而与二聚中间体 **28** 产生还原竞争, 因此也就需要更多电子通过系统才能实现更高的转化率。

2019 年, Cook 课题组^[35]报道了铜催化的以三氟甲硒基银(AgSeCF_3)为三氟甲硒基源的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 的三氟甲硒基化反应(Scheme 17), 该方法具有高度的区域选择性、广泛的官能团耐受性, 并且能够靶向大量脂肪族 C—H 键, 这是传统合成方法所不能达到的。值得注意的是 AgSCF_3 同样适用于该反应体系。机理研究表明, 反应涉及自由基路径, 首先 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和 bpy 原位生成中间体 **32**, 中间体 **32** 与氟磺酰胺反应生成高能氮自由基 **34** 和 $\text{LCu}(\text{II})\text{F}$ 配合物 **33**, 随后 **33** 与原位生成的 $\text{Cs}[\text{AgSeCF}_3]\text{Br}$ 反应形成中间体 **36**, 同时, 氮自由基中间体 **34** 发生分子内 1,5-氢迁移反应形成碳自由基中间体 **35**, 随后与 **36** 反应形成 $\text{Cu}(\text{III})$ -烷基中间体 **37**, 最后还原消除得目标产物并再生 $\text{LCu}(\text{I})$ 参与下一轮催化循环。

2019 年, Hopkinson 课题组^[36]报道了一种新型三氟甲硒基试剂 BT-SeCF_3 的合成方法, 作者用该三氟甲硒基试剂成功地对醇类化合物实现了脱氧三氟甲硒基化反应(Scheme 18), 该反应具有无需过渡金属催化、反应时间短、反应条件温和等特点。无论是芳香醇还是脂肪醇都能较好地适应该反应体系。作者给出了该反应的可能机理, BT-SeCF_3 在碱的作用下产生中间体 **38** 和 **39**, 之后 **39** 对 **38** 进行亲核进攻得到目标化合物。

2 亲电三氟甲硒基化

和亲核三氟甲硒基化反应类似, 亲电三氟甲硒基化反应同样是向有机分子内引入三氟甲硒基的另一种重要方法。芳基苯硼酸/烯基苯硼酸是一种便宜易得的原料, 2017 年, Billard 课题组^[37]报道了一例 TsSeCF_3 参与的铜催化芳基苯硼酸/烯基苯硼酸的三氟甲硒基化反应(Scheme 19), 反应在室温和市售配体 bpy 的条件下进行。值得注意的是, 该反应体系对全氟硒基化反应同样适用。实验发现芳基苯硼酸芳环带有给电子基团时对反应有利, 并且芳基苯硼酸底物的收率一般要高于烯基苯硼酸。作者提出了可能的反应机理: 首先醋酸铜和配体 bpy 原位生成中间体 **40**, 之后中间体 **40** 和苯硼酸反应生成中间体 **41**, 随后和 TsSeCF_3 交叉偶联形成目标产物。值得注意的是, 同年 Billard 课题组^[38]利用原位生成的 ClSeCF_3 作三氟甲硒基源, 也能和芳基苯硼酸发生类似

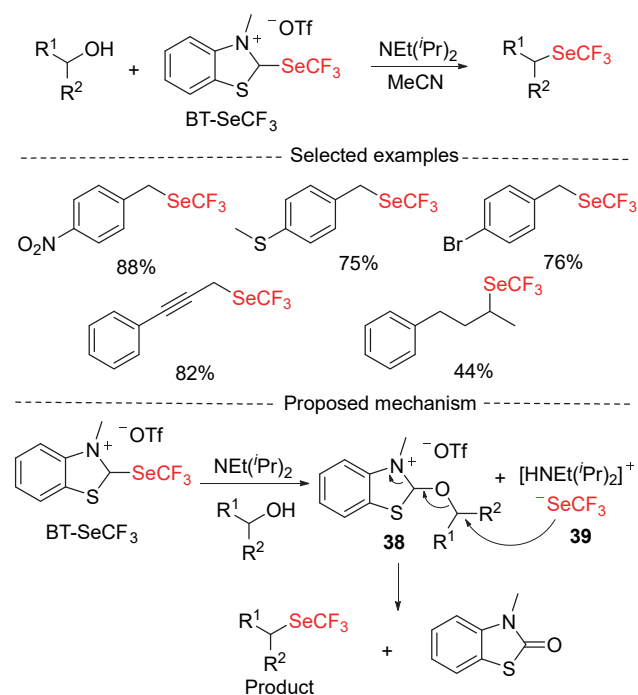


图式 17 AgSeCF_3 参与的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 的三氟甲硒基化反应
Scheme 17 Trifluoromethylselenenylation of $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ involved by AgSeCF_3

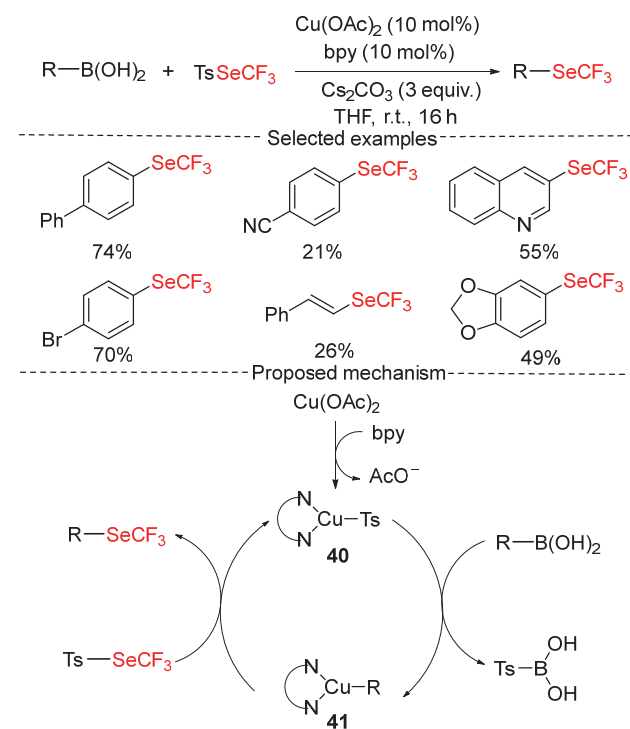
的偶联反应, 我们在此不过多赘述。

同年, Billard 课题组^[39]报道了 TsSeCF_3 与末端炔烃的亲电加成反应(Scheme 20), 反应在室温下进行, 并且具有很高的立体选择性, 产物仅形成反式异构体, 是一种反马氏规则产物。底物适用性良好, 芳香炔烃苯环上无论带有吸电子基团还是带有给电子基团, 都能较好地反应, 但是未活化的脂肪族炔烃反应效果不佳, 也未见作者使用非末端炔烃进行反应。为解释反马氏规则加成产物, 作者给出了如下机理: 炔烃对 TsSeCF_3 进攻导致中间体 **42** 和 **43** 的形成, 作为亲核试剂的中间体 **43** 对 **42** 按照路径 I 进攻的空间位阻要小于路径 II, 因此加成产物是反马氏规则的。

2019 年, 芦逯课题组^[40]以 TsSeCF_3 为三氟甲硒基化试剂, 实现了铁催化氮杂环直接三氟甲硒基化反应

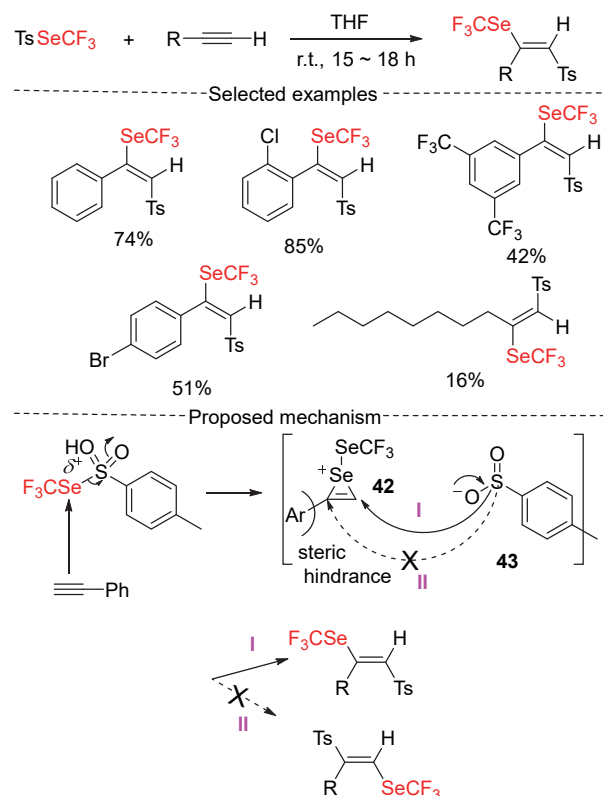


图式 18 BT-SeCF₃ 参与的醇脱氧三氟甲硒基化反应
Scheme 18 Deoxytrifluoromethylselenenylation of alcohols with BT-SeCF₃



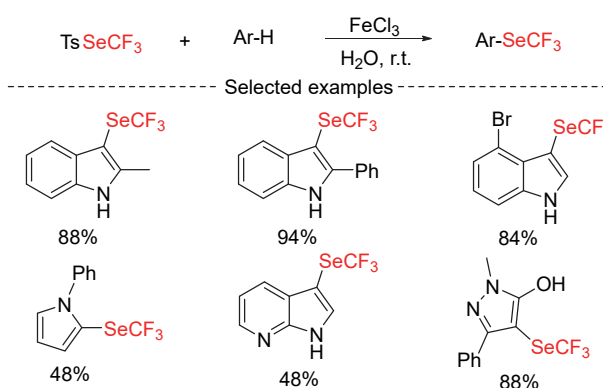
图式 19 TsSeCF₃ 参与的铜催化苯硼酸的三氟甲硒基化反应
Scheme 19 Copper-catalyzed trifluoromethylselenenylation of phenylboronic acid involved by TsSeCF₃

(Scheme 21), 该反应以水作溶剂, 在室温下即可反应, 是一种十分绿色环保的方法. 底物反应也是十分广泛, 包括咪唑类、吡咯类、吡啶类、吡啶酮类等都可



图式 20 端炔与 TsSeCF₃ 亲电三氟甲硒基化反应
Scheme 20 Electrophilic trifluoromethylselenenylation of terminal alkynes with TsSeCF₃

以实现直接三氟甲硒基化反应. 由于氮杂环普遍存在药物分子中, 该方法对后期药物三氟甲硒基化修饰具有重要指导作用.



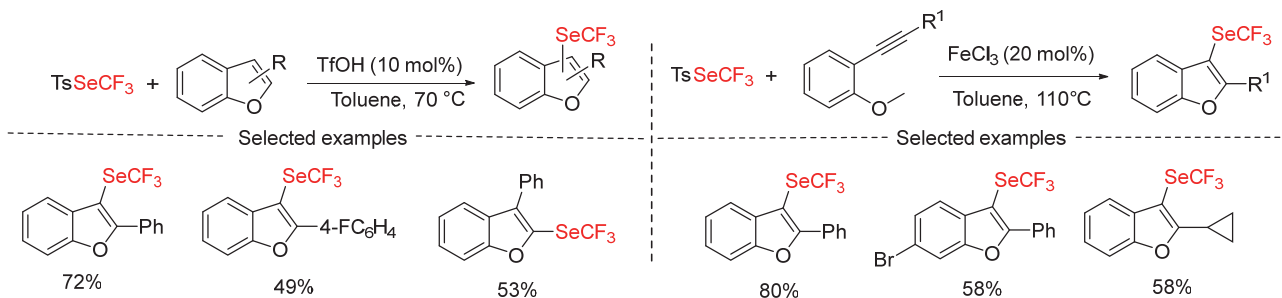
图式 21 铁催化 TsSeCF₃ 对氮杂环直接三氟甲硒基化反应
Scheme 21 Iron-catalyzed direct trifluoromethylselenenylation of nitrogen heterocycles by TsSeCF₃

2021 年, 赵霞课题组^[41]报道了一例布朗斯特酸促进的苯并呋喃的三氟甲硒基化反应, 以及铁催化的 1-甲氧基-2-(芳基)苯的串联环化/三氟甲基硒化反应 (Scheme 22). 该方法反应条件温和, 反应稳定, 是富电子杂环化合物三氟甲硒基化反应的一种可行的替代策

略. 考虑到苯并呋喃支架的重要性, 该合成路线在制药和复杂分子后期修饰中具有潜在的应用前景.

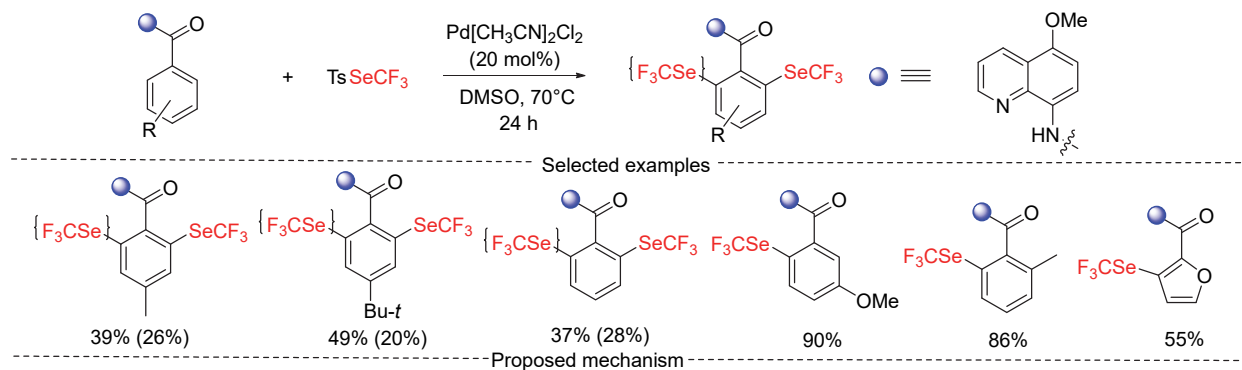
近几年, 过渡金属催化芳香化合物 C—H 活化已被充分地研究^[42], 然而过渡金属催化芳香 C—H 活化三氟甲硒基化反应却鲜有报道. 2021 年, Billard 课题组^[43]报道了一例以 TsSeCF_3 为三氟甲硒基源, 钯催化下的通过

C—H 活化的芳香三氟甲硒基化反应(Scheme 23). 该反应底物范围广泛、反应条件较为温和, 但是该反应一般生成单取代和双取代三氟甲硒基的混合物, 除非邻位有一个占位基团或者间位存在甲氧基的情况下才会生成单取代三氟甲硒基化产物. 作者给出了理论解释, 首先底物 **44** 与 Pd(II) 配位产生中间体 **45**, 随后钯环中间体



图式 22 TsSeCF_3 参与的苯呋喃的三氟甲硒基化反应

Scheme 22 Trifluoromethylselenenylation of benzofuran involved by TsSeCF_3



图式 23 钯催化基于 C—H 活性策略的芳香三氟甲硒基化反应

Scheme 23 Palladium-catalyzed aromatic trifluoromethylselenenylation based on a C—H active strategy

45 脱去 HCl 产生中间体 46, 紧接着和 TsSeCF_3 或 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ 氧化加成形成四价钼中间体 47, 之后 47 还原消除得到中间体 48, 形成 C—SeCF_3 键, 接下来 48 和 HCl 反应形成 CF_3SeH 和中间体 49, 其中三氟甲基硒醇(CF_3SeH)容易氧化成 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$, 最后 49 在 HCl 或者 TsOH 的作用下脱去二价钼形成最终产物, 同时二价钼参与下一轮催化循环。

2022 年, 袁浙梁课题组^[44]受三氟甲基亚砷试剂的启发^[45]开发了一种全新的亲电三氟甲基亚硒砷试剂, 这种试剂易合成, 并且对水和空气不敏感. 作者用该亲电三氟甲基试剂成功地实现了无过渡金属催化的(杂)芳烃 C—H 键三氟甲基硒基化反应(Scheme 24), 该反应表现出良好的官能团耐受性, 包括卤化物、硝基、氰基、游离羧酸、酯、醚和硼酸酯, 都能适用该反应体系, 但是苯并咪唑、苯并噻吩、咪唑类底物的反应效果很差. 对反应机理进行初步探究后, 作者给出了一条合理的反应路径: 首先三氟甲基亚硒砷试剂 50 与活化剂 Tf_2O 反应生成中间体 51, 随后 51 对(杂)芳烃亲电进攻脱去 TfO^- 阴离子得到中间体 52, 最后异丙醇作亲核试剂, 选择性地脱除苄基, 释放三氟甲基硒基产物。

2022 年, 杜云飞课题组^[46]报道了一种和袁浙梁组十分类似的亲电三氟甲基亚硒砷试剂, 实现了三氟甲基硒基内酯的合成(Scheme 25), 底物范围十分广泛, 收率高, 并且对三氟甲基硒基异香豆素进行合成. 为了深入了解该反应的机理, 进行了 DFT 理论计算, 提出了一条最合理的反应路径, 作者指出, 首先亲电三氟甲基亚硒砷试剂 53 和 Tf_2O 反应生成中间体 54, 之后 54 脱去 BnOTf 产生中间体 55, 中间体 55 被底物 56 亲核进攻得到中间体 57, 最后中间体 58 被 TfO^- 阴离子进攻脱去 MeOTf 生成目标产物。

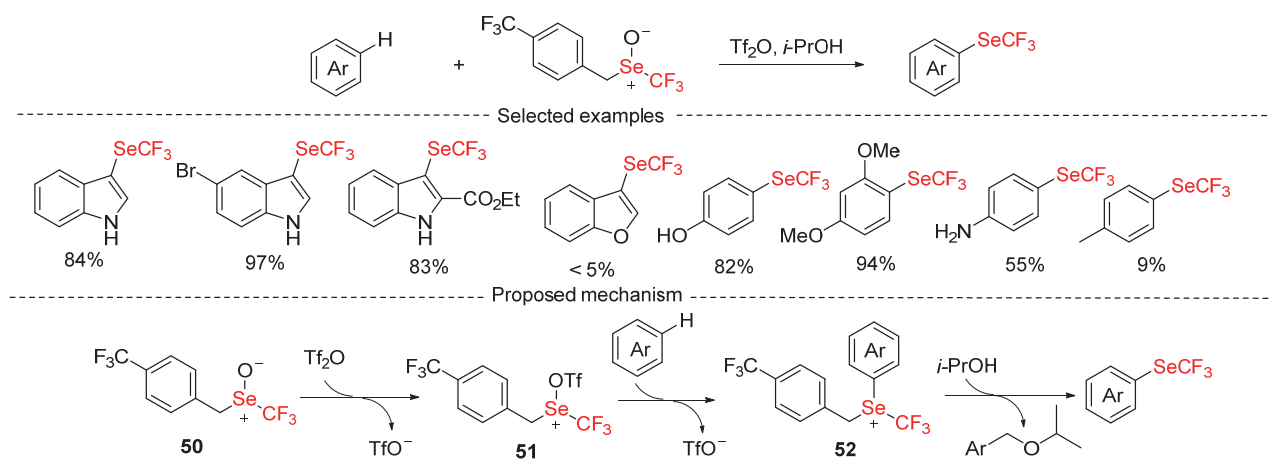
ClSeCF_3 是一种高亲电性三氟甲基硒基试剂, 需要注

意的是, 这是一种极易挥发的物质, 可能会给合成或者反应过程带来一些不必要的麻烦. 2017 年, Billard 课题组^[47]报道了一种以 ClSeCF_3 为三氟甲基硒基源的无金属催化的三氟甲基硒基杂环化合物的合成方法(Scheme 26), 该反应的条件温和, 可以在较短时间内得到各种苯并咪唑、异噻唑、苯并噻吩、内酯等三氟甲基硒基化合物, 这种方法对合成和修饰各种含氟杂环药物具有潜在的应用, 并且可以扩展到全氟硒化合物的合成. 应该注意的是作者所使用的 ClSeCF_3 是原位生成的。

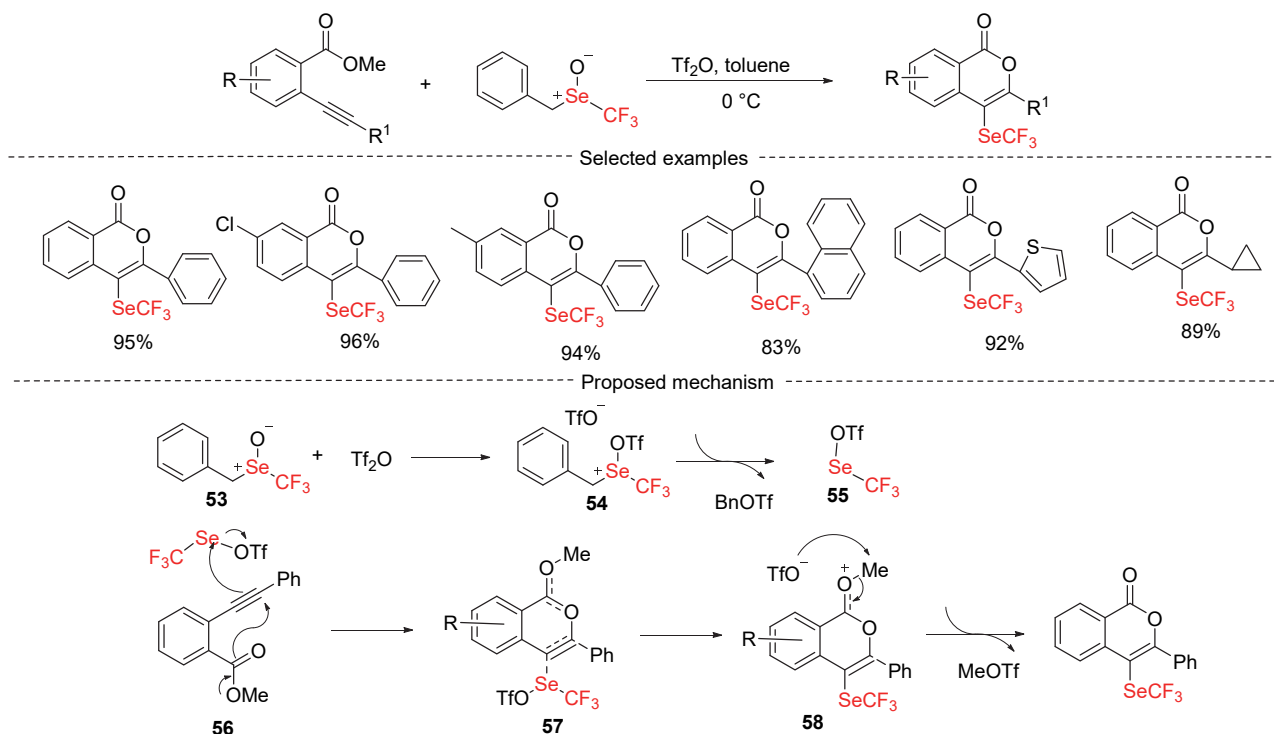
2017, Billard 课题组^[48]报道了以原位 ClSeCF_3 为三氟甲基硒基源炔基铜(I)的三氟甲基硒基化反应, 反应无需氧化剂, 室温下实现炔烃的三氟甲基硒基化反应(Scheme 27), 此外芳香族炔基铜无论芳环上是吸电子还是电子都能以中等至优异产率获得目标产物, 并且该反应对脂肪族的炔基铜也能非常好的适应. 与此同时反应可以拓展到其他烷基硒化物, 如二氟甲基硒基和其他全氟烷基硒化物。

同年, Billard 课题组^[49]再次报道了利用原位生成的 ClSeCF_3 , 成功地实现了烯烃的三氟甲基硒基化反应(Scheme 28), 该反应优点在于反应时间短, 反应条件温和, 对活化烯烃或者未活化烯烃都能较好的反应. 但是, 该反应的立体选择性以及区域选择性不是很好, 而且产物不是十分的稳定, 在分离的过程中会形成一些消除产物。

羰基化合物是有机化学中一类重要的化合物, 在药物和生物活性分子中都能发现它的身影, 2018 年, Billard 课题组^[50]报道了一例利用原位生成的 ClSeCF_3 对羰基化合物进行直接 $\alpha\text{-C—H}$ 三氟甲基硒基化反应(Scheme 29), 这种在羰基的 α 位进行三氟甲基硒基化反应不需要任何导向基团, 在温和的条件下进行, 反应操作简单, 只需混合 ClSeCF_3 和羰基化合物反应就能进行。

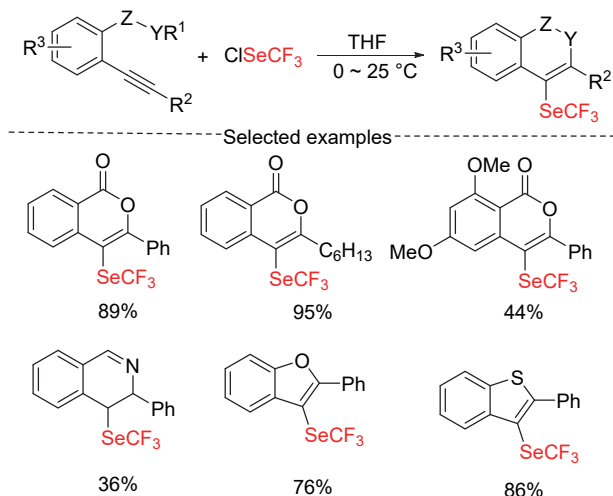


图式 24 无过渡金属催化的(杂)芳烃 C—H 键三氟甲基硒基化反应
Scheme 24 Transition-metal-free C—H bond trifluoromethylselenylation of (hetero)arenes



图式 25 无过渡金属催化的三氟甲硒基内酯的合成

Scheme 25 Synthesis of trifluoromethylselenolide without transition metal catalysis

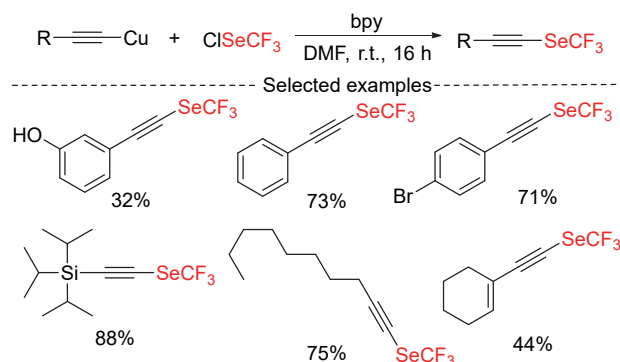


图式 26 无过渡金属催化的杂环三氟甲硒基化合物的合成

Scheme 26 Synthesis of heterocyclic trifluoromethylselenenyl compounds without transition metal catalysis

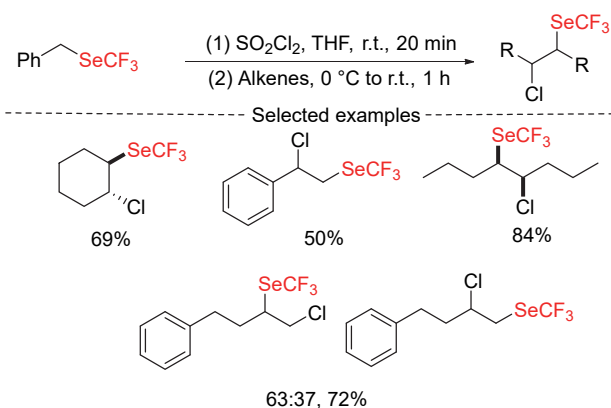
底物范围广泛, 无论芳香取代基的电子性质如何, 反应都能很好地进行, 此外杂环芳酮、脂肪族酮也都能和反应体系兼容。为了更好地突出该方法的实用性, 作者对具有生物活性的甾体酮进行结构修饰, 以优异的立体和区域选择性得到了三氟甲硒基取代类似物。

利用 Billard 小组的合成策略^[50], 2019 年 Benincori 课题组^[51]也报道一例羰基化合物的 α 位三氟甲硒基化反应(Scheme 30), 各种 1,3 二羰基化合物也能适应反应



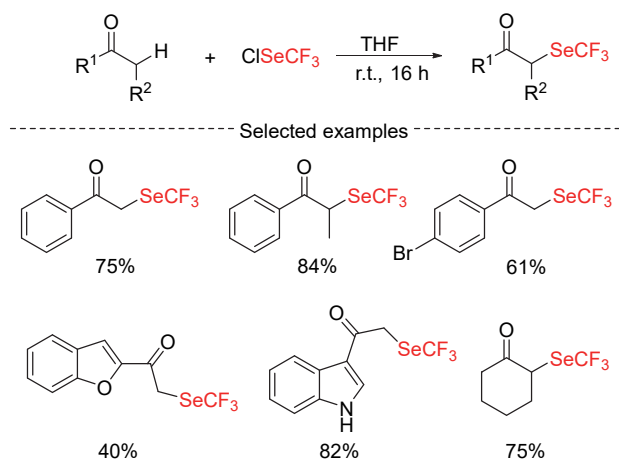
图式 27 炔基铜(I)的三氟甲硒基化反应

Scheme 27 Trifluoromethylselenylation of alkynyl copper(I)



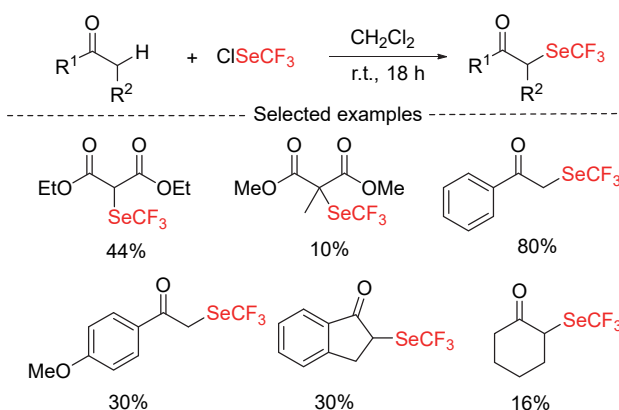
图式 28 烯炔亲电三氟甲硒基化反应

Scheme 28 Electrophilic trifluoromethylselenenylation of alkenes

图式 29 羰基化合物直接 α -C—H 三氟甲硒基化反应

Scheme 29 Direct α -C—H trifluoromethylselenenylation of carbonyl compounds

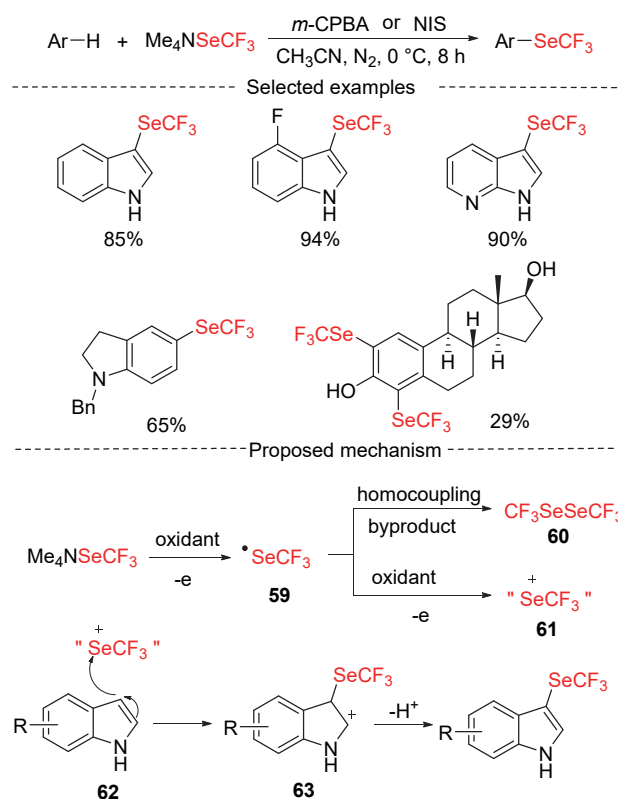
体系,但是该反应的收率普遍不是很高,此外作者也未对反应机理作进一步探究.值得一提的是,作者最后用连续流反应也能成功地得到三氟甲硒基化产物,说明该反应有一定潜在的工业应用价值.

图式 30 羰基化合物的 α 位三氟甲硒基化反应

Scheme 30 α -Trifluoromethylselenenylation of carbonyl compounds

吡啶是一种重要的有机化学结构,广泛地存在药物以及生物活性分子中.2019年,张成潘课题组^[52]报道了一例以 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 为三氟甲硒基源对富电子(杂)芳烃进行无金属氧化三氟甲硒基化反应(Scheme 31),该反应应具有广泛的底物范围、良好的官能团耐受性、易于获得的起始材料、产物的优异区域选择性等优点.之后作者探究了反应机理,加入常见的自由基捕获剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO),反应混合物的电子顺磁共振(EPR)没有明显的信号吸收,这表明反应并不涉及自由基途径,进一步通过 ^{19}F NMR 和电化学分析,作者提出了可能的反应机理:首先氧化剂对 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 进行单电子氧化产生 SeCF_3 自由基 **59**,**59** 进一步被氧化形成 “ $^+\text{SeCF}_3$ ”

中间体 **61** 并伴随自偶联副产物 **60** 的生成,通过原位形成的 **61** 对芳杂环 **62** 进行亲电进攻产生阳离子中间体 **63**,随后 **63** 去质子化得到目标产物.

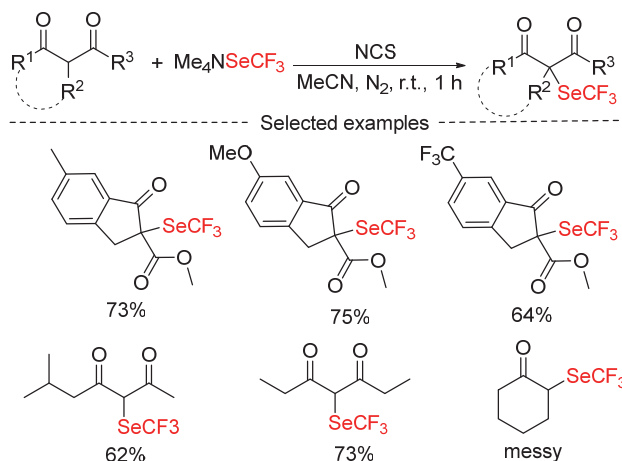


图式 31 富电子(杂)芳烃无金属氧化三氟甲硒基化反应

Scheme 31 Electron-rich (hetero)arene metal-free oxidative trifluoromethylselenenylation

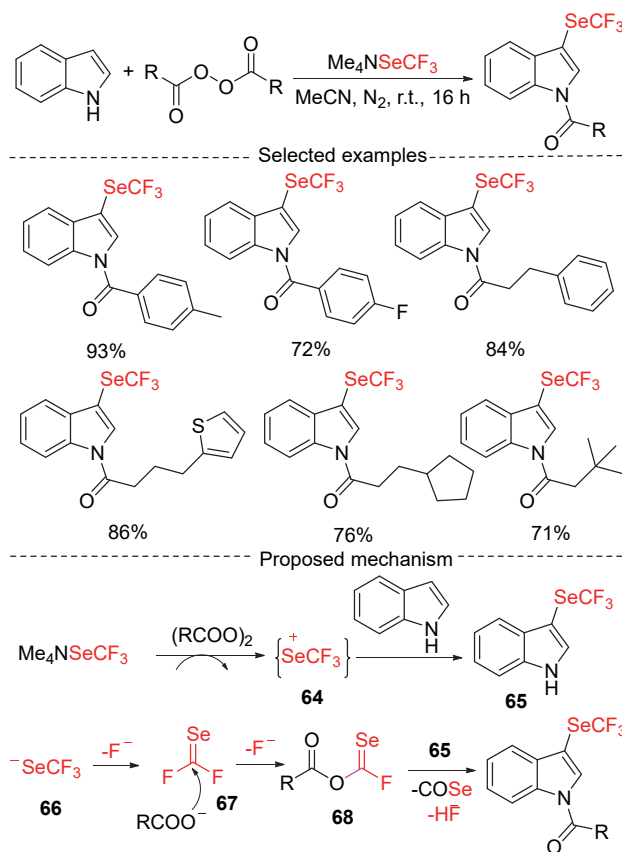
2020年,张成潘课题组^[53]报道了以 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 为三氟甲硒基源对 1,3-二羰基化合物进行氧化三氟甲硒基化反应,合成了一系列 1,3-二羰基三氟甲硒基化合物(Scheme 32),各种芳香族 1,3-二羰基化合物以及脂肪族 1,3-二羰基化合物都能很好地得到目标产物,但是环己酮底物却只能得到复杂的产物.由于反应机理与上述^[52]反应机理类似,因此我们不再过多赘述.

2021年,张成潘课题组^[54]报道了以 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 为三氟甲硒基源对吡啶类化合物进行三氟甲硒化和 *N*-酰化双官能团反应(Scheme 33),该反应易于操作,无需金属催化在室温下进行,具有良好的官能团耐受性、优异的区域选择性和多种底物的相容性等优点,可合成一系列 *N*-酰化三氟甲硒基吡啶类化合物.作者对反应机理解释如下:首先 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 酰基过氧化物快速氧化产生亲电中间体 **64**,随后 **64** 对吡啶亲电进攻得到 **65**.另一方面,过量的 $^-\text{SeCF}_3$ **66** 通过 α -F 消除得到碳硒二氟化合物 **67**,**67** 被羧酸阴离子进攻得到碳酸氟亚硒酸酐 **68**,**68** 可以和 **65** 快速发生 *N*-酰化反应得到双官能团化产物.



图式 32 1,3-二羰基化合物氧化三氟甲硒基化反应

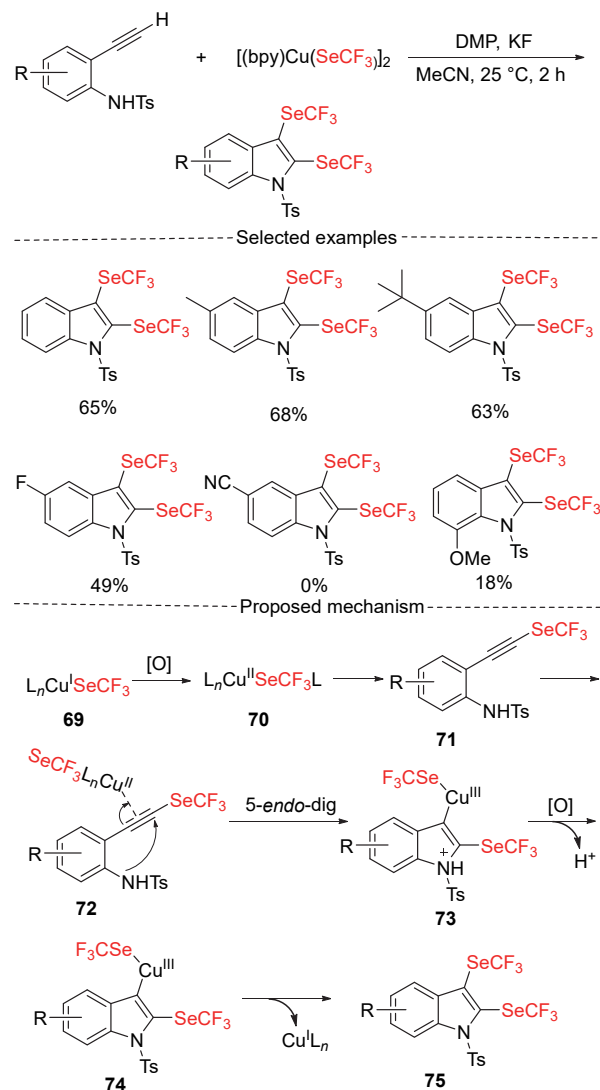
Scheme 32 Oxidative trifluoromethylselenenylation of 1,3-dicarbonyl compounds

图式 33 *N*-酰三氟甲硒基吲哚类化合物的合成

Scheme 33 Synthesis of *N*-acyltrifluoromethylselenoindoles

2022 年, 翁志强课题组^[55]以 $[(bpy)Cu(SeCF_3)_2]$ 为三氟甲硒基源, 通过铜介导的多米诺反应合成双三氟甲硒基吲哚衍生物(Scheme 34). 通过对底物反应考察发现, 底物芳环上带有给电子基团时对反应是有利的, 但是带有强吸电子基团时未观察到目标化合物的产生, 此外邻

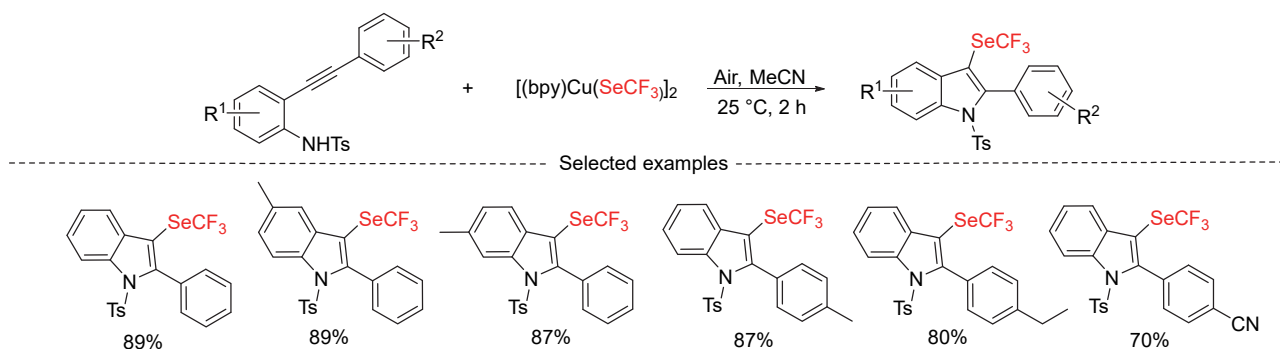
位有大位阻的基团时也是对反应不利的. 在对照实验和分离中间体的基础上, 一条可能的反应路径被给出, 首先, $[(bpy)Cu(SeCF_3)_2]$ **69** 被氧化剂氧化产生二价铜中间体 **70**, 随后和炔基底物发生亲电三氟甲硒基反应得到 **71**, **71** 的炔基部位可以和 **70** 配位产生中间体 **72**, 然后进行 5-*endo-dig* 环化得到铜络合物 **73**, 随后中间体 **73** 发生氧化、去质子化, 最后还原消除得到目标产物.



图式 34 铜介导的多米诺反应合成双三氟甲硒基吲哚衍生物

Scheme 34 Synthesis of bistrifluoromethylselenoindole derivatives by copper-mediated domino reaction

2022 年, 翁志强课题组^[56]再次以 $[(bpy)Cu(SeCF_3)_2]$ 为三氟甲硒基源, 通过铜介导的多米诺反应合成单三氟甲硒基吲哚衍生物(Scheme 35), 该反应直接使用空气作氧化剂, 和作者之前合成双三氟甲硒基吲哚衍生物^[55]的工作互为补充, 相关反应机理也是类似的, 我们在此不再过多赘述.



图式 35 铜介导的多米诺反应合成单三氟甲硒基吲哚衍生物

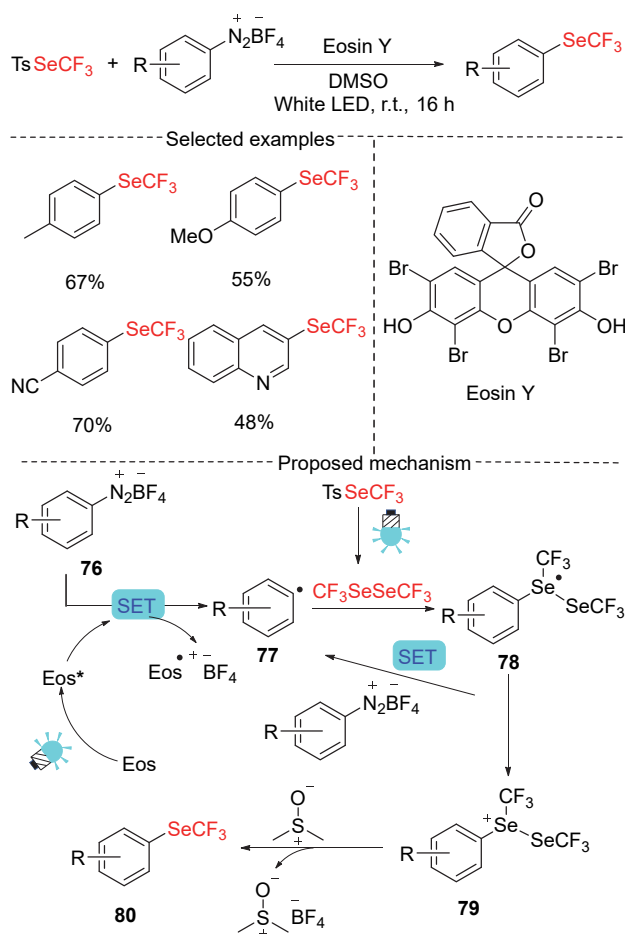
Scheme 35 Synthesis of monotrifluoromethylselenoindole derivatives by copper-mediated domino reaction

3 自由基三氟甲硒基化

众所周知, 共价键的均裂和单电子转移(SET)是产生自由基最常见的两种方法. 光催化是以光能作为直接能源, 符合绿色化学要求, 因此近年来光催化成为了化学研究最热门的领域之一^[57], 因此利用光化学反应来实现自由基三氟甲硒基化反应成为许多科研工作者的不二选择. Tlili 课题组在 2018 年^[58]和 2019 年^[59]通过使用 TsSeCF_3 作三氟甲硒基源, Eosin Y 作光催化剂, 成功地实现了可见光介导的无金属催化的芳烃三氟甲硒基化反应(Scheme 36), 这是第一例无金属光催化芳烃三氟甲硒基化反应. 反应在室温下进行, 底物范围广泛, 无论是给电子还是吸电子芳基重氮盐都具有很好的兼容性. 值得一提的是, 该反应并不局限于三氟甲硒基化反应, 还可以扩展到全氟硒基化反应. 通过电子顺磁共振、循环伏安法、荧光光谱法等实验, 作者提出了一条可能的反应机理: 首先芳基重氮盐 **76** 被激发态的 Eosin Y 还原, 形成的芳基自由基 **77** 可以和二聚体 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ 发生反应得到三价硒自由基 **78**, 随后 **78** 被芳基重氮盐氧化生成亲电中间体 **79**, 最后与 DMSO 作用得到目标产物 **80**.

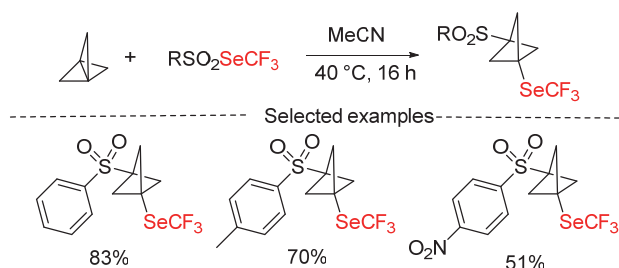
双环[1,1,1]戊烷是苯环、叔丁基和分子内炔烃的重要生物等排体^[60]. 2020 年, 朱晨课题组^[61]报道了一例双环[1,1,1]戊烷和三氟甲硒基芳基砷的双官能团化反应(Scheme 37), 反应具有反应条件温和、原子利用率高、易放大等特点, 此外该反应可以扩展到二氟甲硒基化、全氟甲硒基化反应. TEMPO、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)自由基捕获剂以及电子顺磁共振证实了反应涉及自由基途径.

目前为止, 无过渡金属催化的氟烷基化反应仍然是一项具有挑战性的工作. 2020 年, 许兆青课题组^[62]报道了一例使用 TsSeCF_3 作三氟甲硒基源无金属光氧化还原催化的未活性烯烃的双官能团三氟甲硒基化反应(Scheme 38). 该反应具有时间短、反应条件温和、高区



图式 36 可见光介导的无金属催化的芳烃三氟甲硒基化反应
Scheme 36 Visible-light-mediated metal-free catalyzed trifluoromethylselenylation of aromatic hydrocarbons

域选择性、无外部氧化剂等特点, 同时底物范围丰富多样, 杂环烯烃、脂肪族烯烃和结构复杂的生物活性分子都能很好地兼容, 但令人感到意外的是, 结构简单的苯乙烯却不能得到三组分产物. 机理研究表明, 反应涉及两个不同的光诱导过程, 首先 Eosin Y 吸收光能变成激发态, 和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 之间发生单电子转移产生三氟甲基



图式 37 双环[1,1,1]戊烷和三氟甲硒基芳基磺的双官能团化反应

Scheme 37 Difunctionalization of bicyclo[1,1,1]pentane and trifluoromethylselenenylaryl sulfone

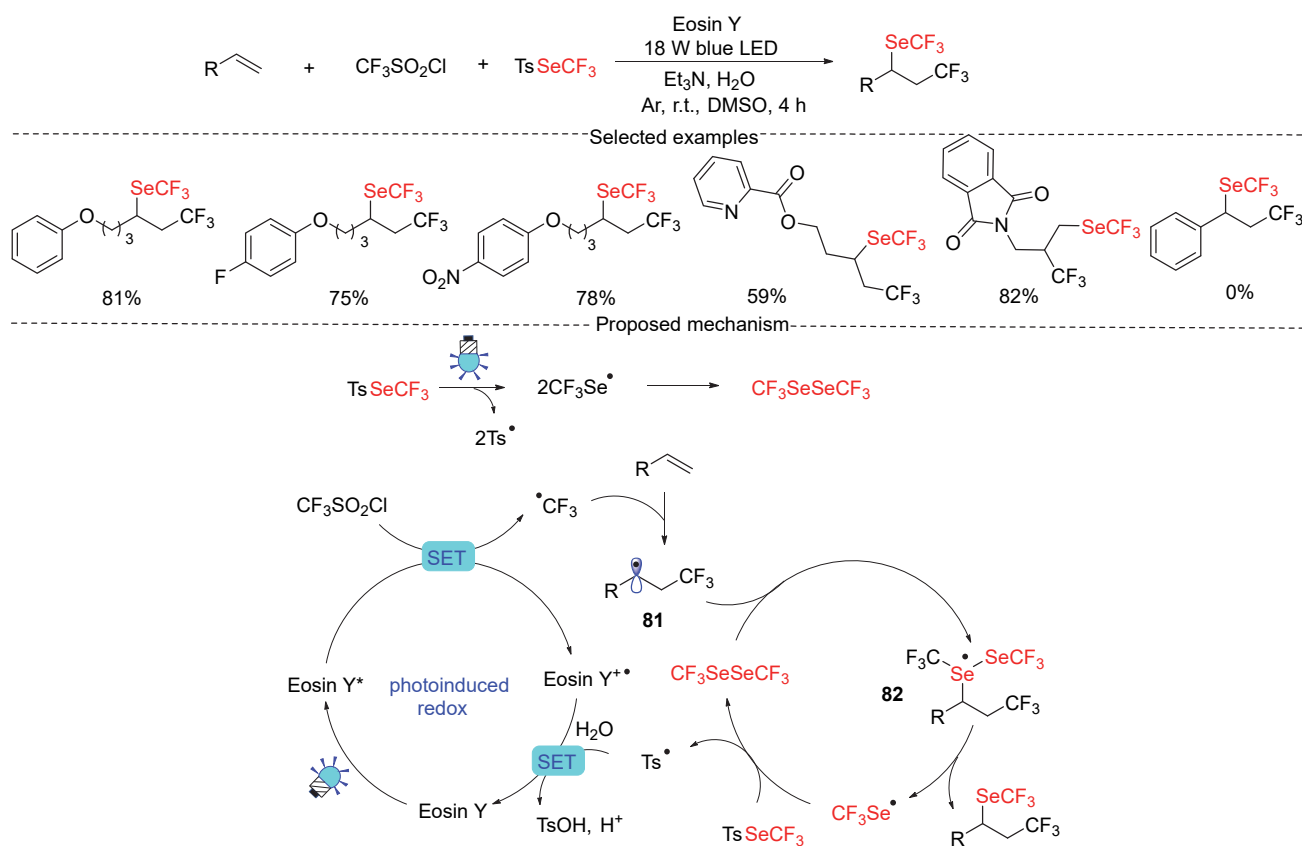
自由基, 随后三氟甲基自由基被烯烃捕获产生新的自由基中间体 **81**. 与此同时, TsSeCF_3 受可见光照射均裂产生自由基生成的二聚体 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ 和中间体 **81** 反应产生三价硒自由基 **82**, 随后 **82** 还原消除得到三组分产物.

2021 年, Billard 课题组^[63]报道了一例光氧化还原催化脱羧的三氟甲硒基化反应(Scheme 39), 温和的反应条件以及对生物活性分子的修饰彰显了该方法的实用性. 对底物考察时发现芳环上给电子基团对反应是有利的, 然而强吸电子基团如 CF_3 对反应是十分不利的. 值得注意的是, 也可以运用连续流的方法对反应进行优

化. 该反应的可能机理是: 首先光催化剂黄素四乙酸酯(RFTA)吸收光能变成激发态, 然后和羧酸进行质子耦合电子转移产生以氧为中心的自由基中间体 **83**, **83** 脱去二氧化碳生成以碳为中心的自由基中间体 **84**, 随后 **84** 和 TsSeCF_3 反应形成目标产物和 Ts 自由基, Ts 自由基被还原为 TsH 并再生光催化剂 RFTA 参与催化循环.

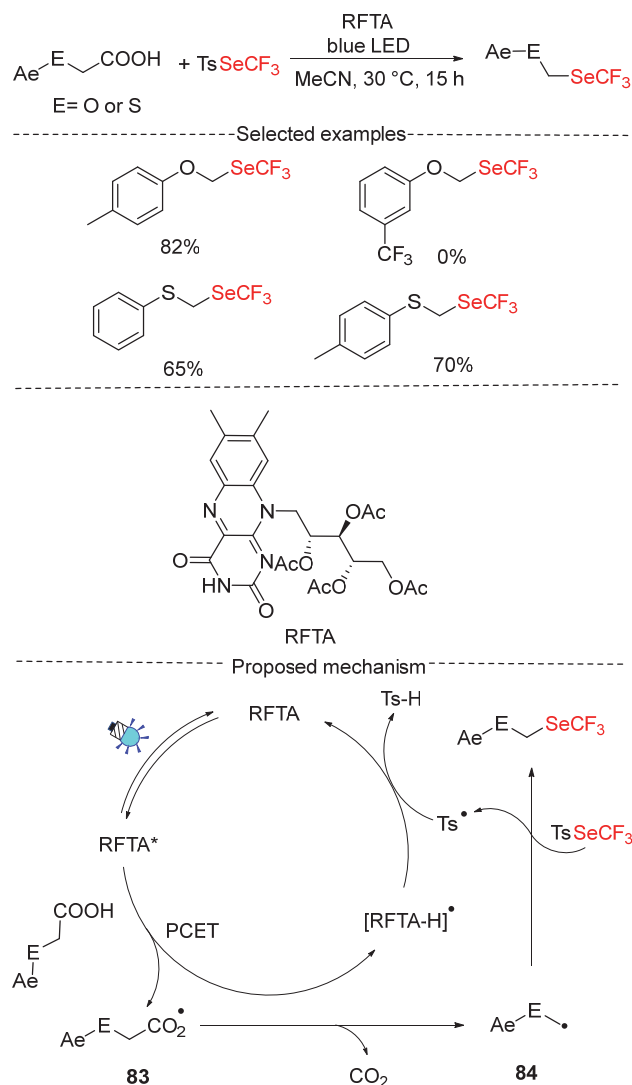
2022 年, 潘菲课题组^[64]报道了一例以 $\text{PhSO}_2\text{SeCF}_3$ 为三氟甲硒基源, 环烷醇光催化开环三氟甲硒基化反应(Scheme 40), 作者发现给电子基团对反应是有利的, 吸电子基团底物的收率会有所下降. 需要注意的是, 羟基必须和芳香环的苄位直接相连才能得到目标产物, 否则反应不能进行, 作者认为这可能是由于环状醇开环过程中芳香环的推电子共轭效应使得苄位自由基得以稳定的结果. 在初步机理探究的基础上, 一条可能的反应机理被给出: 首先光催化剂吸收光能变成激发态, 然后和底物 **85** 发生质子耦合电子转移形成氧自由基 **86**, 氧自由基 **86** 开环形成碳自由基 **87**, 最后和 $\text{PhSO}_2\text{SeCF}_3$ 反应得到目标产物. 另一条路径是和 $\text{PhSO}_2\text{SeCF}_3$ 在光照条件下得到的二聚体 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$ 反应, 得到三价硒自由基 **88**, 最后脱除三氟甲硒基自由基得到目标产物.

2022 年, 刘宇课题组^[65]报道了一例可见光促进的



图式 38 无金属光氧化还原催化的未活性烯烃三氟甲硒基化反应

Scheme 38 Metal-free photoredox-catalyzed trifluoromethylselenylation of inactive olefins

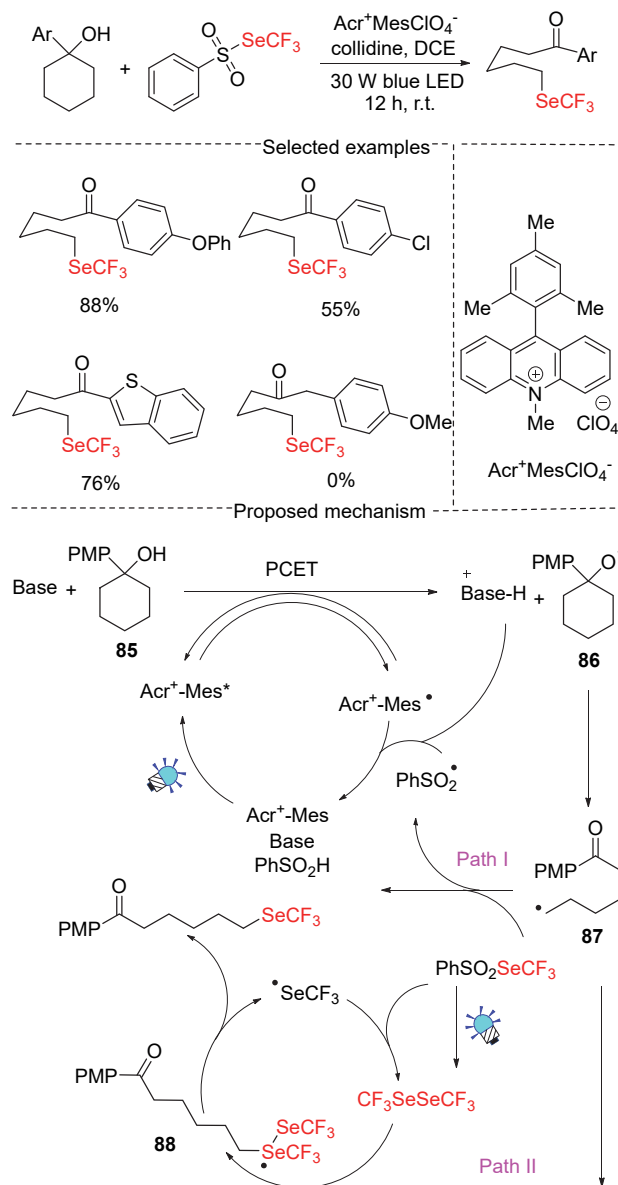


图式 39 光氧化还原催化脱羧三氟甲硒基化反应

Scheme 39 Photoredox catalytic decarboxylation trifluoromethylselenylation

邻羟基芳烯胺酮的三氟甲硒基化反应(Scheme 41), 该反应一个显著的特点是不需要光催化剂. 实验发现在烯胺酮苯环不同位置引入吸电子基团或者给电子基团对反应没有太大影响, 另外强吸电子基团如氰基、硝基也能以良好的产率得到目标产物, 此外反应也可以顺利得到全氟烷基硒化物. 可能的反应机理如下: 首先 TsSeCF_3 在光照条件下产生三氟甲硒基自由基, 随后选择性地进攻烯胺酮碳碳双键, 产生自由基中间体 **89**, 然后被迅速氧化形成中间体 **90**, 随后中间体 **90** 发生分子内环化得到中间体 **91**, 最后消除二甲胺得到所需产物 **92**.

游离态的三氟甲硒基阴离子很容易被氧化剂氧化成高价硒物种, 因此将其应用到氧化偶联反应中具有很大的挑战性. 2019 年, 张成潘课题组^[66]以 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 为

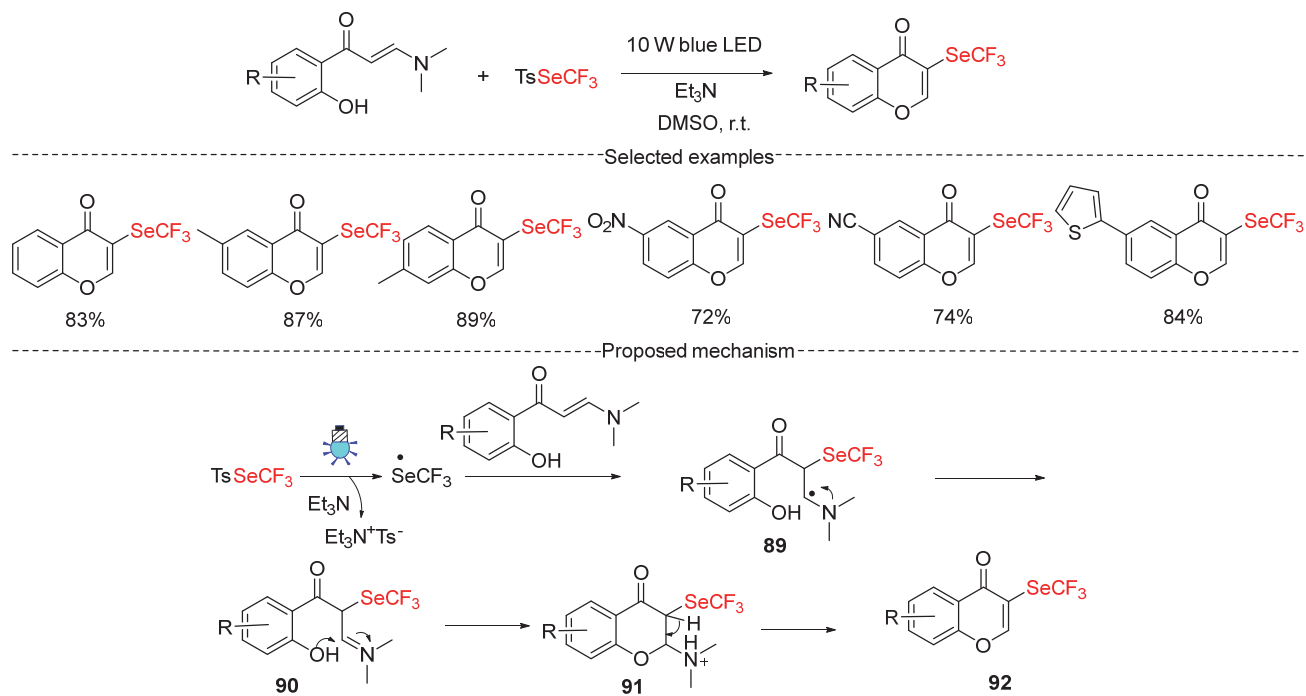


图式 40 光催化环烷醇开环三氟甲硒基化反应

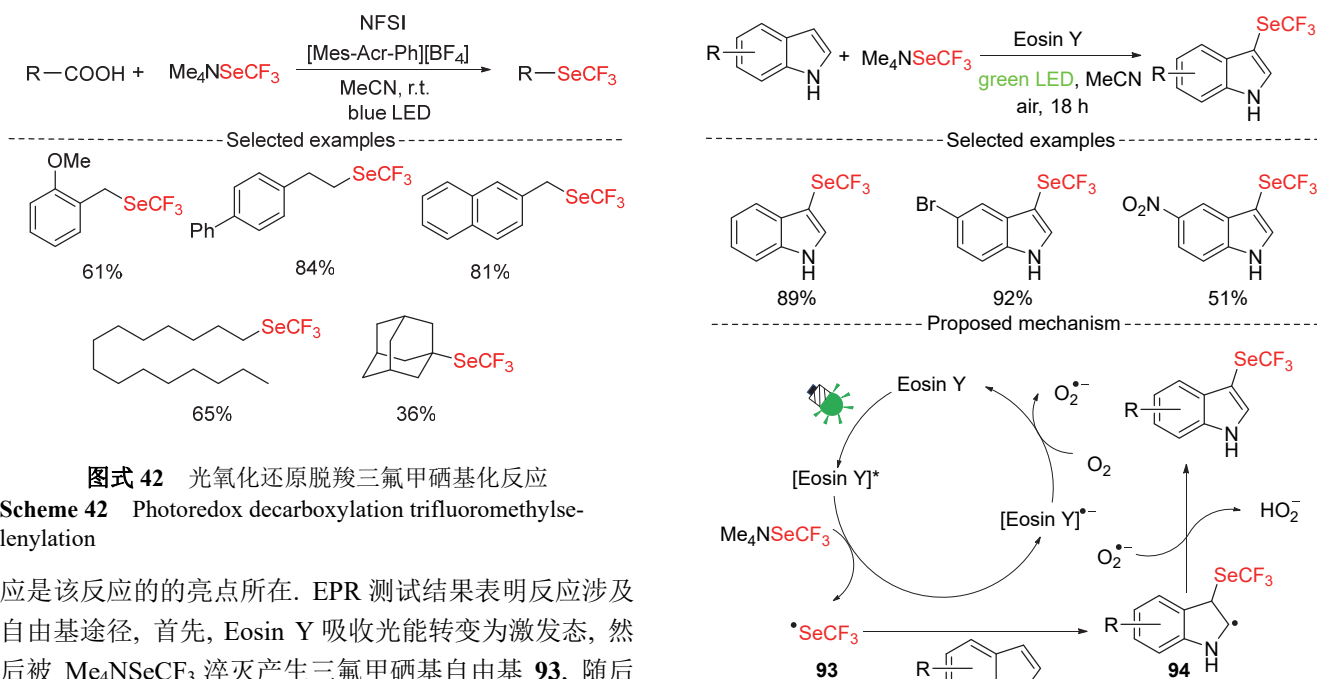
Scheme 40 Photocatalytic ring-opening trifluoromethylselenylation of cycloalkanols

三氟甲硒基源, 实现了对脂肪族羧酸光氧化还原脱羧三氟甲硒基化反应(Scheme 42), 反应总体官能团兼容性良好, 作者发现缺电子的芳烃会减慢转化速率, 因此需要更长的反应时间, 更高的辐照能量或者更大的催化剂负载量才能获得令人满意的收率. 此外空间位阻可能会轻微影响脱羧三氟甲硒基化效率. 对一系列的药物分子和天然产物成功进行脱羧三氟甲硒基化反应, 进一步证实了该脱羧三氟甲硒基化反应的实用性.

2019 年, Magnier 课题组^[67]报道了一例使用亲核试剂 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 对富电子杂芳烃进行可见光诱导的三氟甲硒基化反应(Scheme 43), 为合成三氟甲硒基吡啶化合物提供了一种新的合成方案. 无金属催化的连续流反



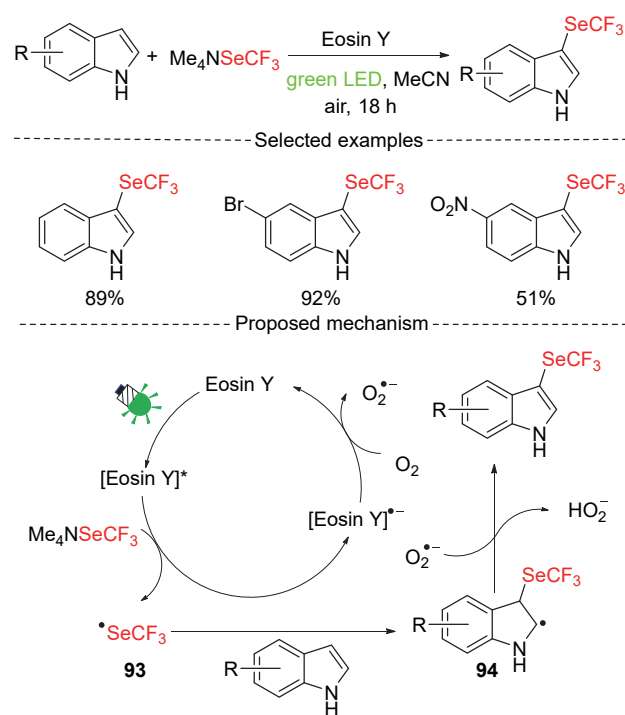
图式 41 可见光促进的邻羟基芳烯胺酮的三氟甲硒基化反应
Scheme 41 Visible-light-promoted trifluoromethylselenenylation of *o*-hydroxyarenaminones



图式 42 光氧化还原脱羧三氟甲硒基化反应
Scheme 42 Photoredox decarboxylation trifluoromethylselenenylation

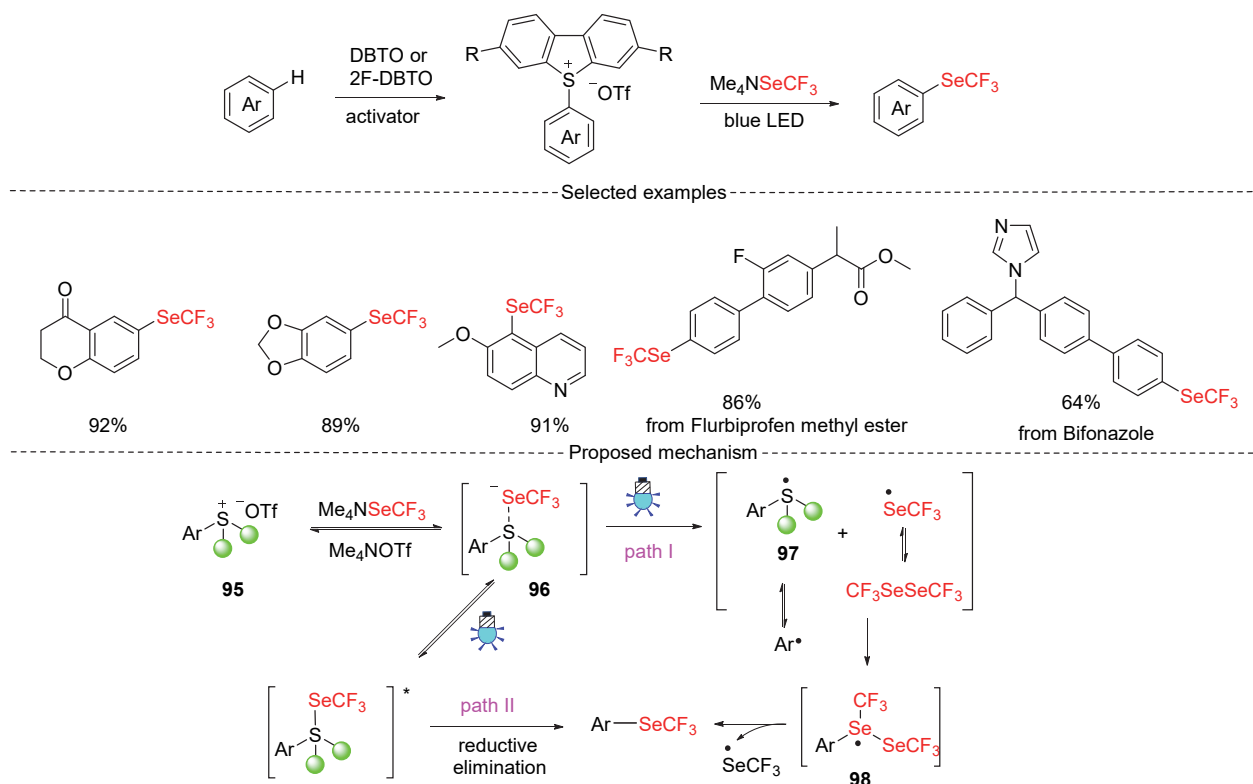
应是该反应的亮点所在。EPR 测试结果表明反应涉及自由基途径, 首先, Eosin Y 吸收光能转变为激发态, 然后被 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 淬灭产生三氟甲硒基自由基 **93**, 随后自由基 **93** 被底物捕获产生自由基中间体 **94**, 最后中间体 **94** 被氧化失去质子得到目标产物。

芳基硒盐是一类有用的有机硫(IV)化合物, 已广泛应用于化学、材料和生命科学领域, 并引发了有机合成领域各种有用转化的发展^[68]。由于芳基硒盐在长波段光(例如能量较低的蓝光)吸收率较低, 因此限制了其在长波段光的利用和转化, 解决的办法就是合成带生色团的芳基硒盐, 使其发生红移现象, 从而使吸收波长向长



图式 43 光氧化还原杂芳烃三氟甲硒基化反应
Scheme 43 Photoredox heteroarene trifluoromethylselenenylation

波方向移动。2022 年, 张成潘课题组^[69]就实现了蓝色可见光催化芳基硒盐的三氟甲硒基化反应(Scheme 44), 该反应无需光催化剂在室温下就能进行, 底物适用性范围广, 可以对一系列的药物以及生物活性分子进行高产



图式 44 光催化芳基磺盐的三氟甲硒基化反应

Scheme 44 Photocatalytic trifluoromethylselenylation of aryl sulfonium salts

率结构修饰, 这为药物结构三氟甲硒基化修饰提供了一种简单快捷的方案. 作者首先根据开关灯实验排除了自由基链式反应的可能, 结合其他控制实验, 一条可能的反应机理被给出: 首先 **95** 和 $\text{Me}_4\text{NSeCF}_3$ 发生阴离子交换形成中间体 **96**, 中间体 **96** 光照产生硫自由基 **97** 和三氟甲硒基自由基, 然后 **97** 迅速分解产生芳基自由基, 其中三氟甲硒基自由基二聚生成二聚体 $\text{CF}_3\text{SeSeCF}_3$. 该二聚体和芳基自由基交叉偶联形成中间体 **98**, 最终 **98** 分解成目标产物. 此外作者指出一条非自由基路径也是合理的.

4 总结与展望

全面地总结了自 2017 年以来直接三氟甲硒基化反应研究进展, 对反应类型进行了归纳和总结, 并对部分反应机理进行了详细介绍. 目前为止, 三氟甲硒基前体试剂仍然比较匮乏, 这严重阻碍了三氟甲硒基化的发展, 因此开发新的三氟甲硒基试剂是当前工作的重点. 此外笔者目前还未发现不对称三氟甲硒基化反应的报道, 由于手性普遍存在于药物以及生物活性分子中, 因此开发不对称三氟甲硒基化反应意义重大. 另一方面, 鉴于越来越多的科研工作者对光化学反应的兴趣, 以光能为直接能源的三氟甲硒基化反应必然会取得进一步发展. 此外, 和三氟甲硒基化反应相比, 由于受前体试

剂的影响, 二氟以及单氟甲硒基化反应的发展则相对滞后, 因此对二氟以及单氟甲硒基化反应的研究也是今后发展的一个趋势. 值得一提的是, Schoenebeck 等^[70]在 2018 年成功地向芳基化合物引入了三氟甲碲基(TeCF_3), 由于碲和硒同属硫属元素, 因此我们猜想 SeCF_3 和 TeCF_3 可能有相似的理化性质, 遗憾的是几乎没有关于这方面的报道, 这值得我们去进一步探索. 基于以上机遇和挑战, 我们相信在未来几年, 三氟甲硒基化反应以及二氟、单氟甲硒基化反应必然会取得长足的进步和发展.

References

- (a) Zhang, P. B.; Li, W. W.; Qu, W. L.; Shu, Z. G.; Tao, Y. J.; Lin, J. M.; Gao, X. *Org. Lett.* **2021**, 23, 9267.
(b) Hu, Z. M.; Ren, J.; Chen, Z. Z.; Yin, S. Y.; Wu, F. H.; Liu, C.; Wu, Z.; Wu, J. J. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 12276.
(c) Hu, X. S.; Yu, J. S.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 13638.
(d) Pan, J.; Wu, J. J.; Wu, F. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 41, 983 (in Chinese).
(潘军, 吴晶晶, 吴范宏, 有机化学, **2020**, 41, 983.)
- Torres, M. E. S.; Morales, A. R.; Peralta, A. S.; Kroneck, P. M. H. *Met. Ions Life Sci.* **2020**, 20, 19.
- (a) Zhang, K.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 556 (in Chinese).
(张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 35, 556.)
(b) Ghosh, K. G.; Das, D.; Garai, S.; Chandu, P.; Sureshkumar, D. J. *Org. Chem.* **2022**.
(c) Ren, Y. M.; Yan, Q. Q.; Li, Y.; Gao, Y. G.; Zhao, J. C.; Li, L. J.; Liu, Z. Q.; Li, Z. J. *J. Org. Chem.* **2022**.

- (d) Yang, W. C.; Zhang, M. M.; Sun, Y.; Chen, C. Y.; Wang, L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6691.
- (e) Zhu, D.; Ding, T. M.; Luo, H. Y.; Ke, H.; Chen, Z. M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7699.
- [4] Yang, X. H.; Chang, D. H.; Zhao, R.; Shi, L. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 10, 61.
- [5] Aufiero, M.; Sperger, T.; Tsang, A. S.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 10322.
- [6] Block, E.; Booker, S. J.; Flores-Penalba, S.; George, G. N.; Gundala, S.; Landgraf, B. J.; Liu, J.; Lodge, S. N.; Pushie, M. J.; Rozovsky, S.; Vattekkatte, A.; Yaghi, R.; Zeng, H. W. *ChemBioChem* **2016**, 17, 1738.
- [7] Huang, X.; Liu, X.; Luo, Q.; Liu, J.; Shen, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1171.
- [8] Li, S.; Cao, Y.; Jiang, L. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 434 (in Chinese).
(李珊, 曹原, 蒋绿齐, 有机化学, **2022**, 42, 434.)
- [9] Tyrra, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 119, 101.
- [10] Han, J. B.; Dong, T.; Vicic, D. A.; Zhang, C. P. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3919.
- [11] Dong, T.; He, J.; Li, Z. H.; Zhang, C. P. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 6, 1327.
- [12] Chen, C. H.; Hou, C. Q.; Wang, Y. G.; Hor, T. S.; Weng, Z. Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 524.
- [13] Durr, A. B.; Fisher, H. C.; Kalvet, I.; Truong, K. N.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 13431.
- [14] Wu, S.; Jiang, T. H.; Zhang, C. P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6016.
- [15] (a) Zhao, H. P.; Liang, G. C.; Nie, S. M.; Lu, X. Q.; Pan, C. X.; Zhong, X. X.; Su, G. F.; Mo, D. L. *Green Chem.* **2020**, 22, 404.
(b) Ma, X. P.; Nong, C. M.; Zhao, J.; Lu, X. Q.; Liang, C.; Mo, D. L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 362, 478.
(c) Zhang, Y. L.; Briski, J.; Zhang, Y.; Rendy, R.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2505.
- [16] Shi, J.; Zhang, C. P. *Molecules* **2020**, 25, 4535.
- [17] Jia, X. Q.; Zhang, Z. Y.; Gevorgyan, V. *ACS Catal.* **2021**, 11, 13217.
- [18] Yu, J.; Yang, N. Y.; Cheng, J. T.; Zhan, T. Y.; Luan, C.; Ye, L.; Gu, Q. S.; Li, Z. L.; Chen, G. Q.; Liu, X. Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1945.
- [19] Mudshinge, S. R.; Yang, Y. H.; Xu, B.; Hammond, G. B.; Lu, Z. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202115687.
- [20] (a) Zhang, M. J.; Weng, Z. Q. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 386.
(b) Lin, Q. F.; Chen, L.; Huang, Y. G.; Rong, M. G.; Yuan, Y. F.; Weng, Z. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5500.
- [21] Yang, Y.; Lin, X.; Zheng, Z. W.; Lin, G. L.; Zhang, Y. X.; You, Y.; Weng, Z. Q. *J. Fluorine Chem.* **2017**, 204, 1.
- [22] Ma, J. A.; Cahard, D. J. *Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975.
- [23] Zhang, Y. X.; Yang, D. Y.; Weng, Z. Q. *Tetrahedron* **2017**, 73, 3853.
- [24] Goel, A.; Ram, V. J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7865.
- [25] Zhang, B. S.; Gao, L. Y.; Zhang, Z.; Wen, Y. H.; Liang, Y. M. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1185.
- [26] Li, Z. B.; Wang, S.; Huo, Y. M.; Wang, B.; Yan, J.; Guo, Q. P. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3076.
- [27] Chen, T. T.; You, Y.; Weng, Z. Q. *J. Fluorine Chem.* **2018**, 216, 43.
- [28] (a) Naik, R.; Harmalkar, D. S.; Xu, X. Z.; Jang, K.; Lee, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 379.
(b) Xu, Z.; Zhao, S. J.; Lv, Z. S.; Feng, L. S.; Wang, Y. L.; Zhang, F.; Bai, L. Y.; Deng, J. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 162, 266.
- [29] Zhang, M. J.; Weng, Z. Q. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5838.
- [30] Glenadel, Q.; Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3414.
- [31] Ghiazza, C.; Kataria, A.; Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 675.
- [32] Grollier, K.; Taponard, A.; De Zordo-Banliat, A.; Magnier, E.; Billard, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 3032.
- [33] Grollier, K.; Chefdeville, E.; De Zordo-Banliat, A.; Pegot, B.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Billard, T. *Tetrahedron* **2021**, 100.
- [34] Grollier, K.; Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T.; Médebielle, M.; Vantourout, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022.
- [35] Modak, A.; Pinter, E. N.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18405.
- [36] Dix, S.; Jakob, M.; Hopkinson, M. N. *Chemistry* **2019**, 25, 7635.
- [37] Glenadel, Q.; Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3414.
- [38] Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T. *Molecules* **2017**, 22, 833.
- [39] Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2626.
- [40] Zhao, X.; Wei, X. F.; Tian, M. M.; Zheng, X. C.; Ji, L. S.; Li, Q.; Lin, Y. H.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1796.
- [41] Liu, J. Y.; Tian, M. M.; Li, A. K.; Ji, L. S.; Qiu, D.; Zhao, X. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 66.
- [42] (a) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8960.
(b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
(c) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315.
- [43] Grollier, K.; Chefdeville, E.; Jeanneau, E.; Billard, T. *Chem.-Eur. J.* **2021**, 27, 12910.
- [44] Li, Y.; Wang, Y.; Ye, Z. G.; Zhang, S. B.; Ye, X. D.; Yuan, Z. L. *Org. Lett.* **2022**, 24, 3009.
- [45] Wang, D.; Carlton, C. G.; Tayu, M.; McDouall, J. J. W.; Perry, G. J. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 15918.
- [46] Shi, H. F.; Wang, X. Z.; Li, X. X.; Zhang, B. B.; Li, X. M.; Zhang, J. R.; Yang, J. Y.; Du, Y. F. *Org. Lett.* **2022**, 24, 2214.
- [47] Glenadel, Q.; Ismalaj, E.; Billard, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 56.
- [48] Ghiazza, C.; Billard, T.; Tlili, A. *Chem.-Eur. J.* **2017**, 23, 10013.
- [49] Ghiazza, C.; Glenadel, Q.; Tlili, A.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3812.
- [50] Ghiazza, C.; Tlili, A.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 3680.
- [51] Massolo, E.; Pirola, M.; Rossi, S.; Benincori, T. *Molecules* **2019**, 24, 726.
- [52] Han, Q. Y.; Zhao, C. L.; Dong, T.; Shi, J.; Tan, K. L.; Zhang, C. P. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2732.
- [53] Tan, K. L.; Dong, T.; Zhang, X. Q.; Zhang, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1769.
- [54] Tan, K. L.; Wang, H. N.; Dong, T.; Zhang, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 5368.
- [55] Wang, H.; Yao, Y. F.; Zhang, Z. P.; Huang, Y. J.; Weng, Z. Q. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 3605.
- [56] Wang, H.; Yao, Y. F.; You, Y.; Huang, Y. J.; Weng, Z. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 2115.
- [57] (a) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485.
(b) Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2044.
(c) Cheng, W. M.; Shang, R. *ACS Catal.* **2020**, 10, 9170.
- [58] Ghiazza, C.; Debrauwer, V.; Monnereau, C.; Khrouz, L.; Médebielle, M.; Billard, T.; Tlili, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 11781.
- [59] Ghiazza, C.; Monnereau, C.; Khrouz, L.; Médebielle, M.; Billard, T.; Tlili, A. *Synlett* **2018**, 30, 777.
- [60] (a) Pätzelt, M.; Sanktjohanser, M.; Doss, A.; Henklein, P.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 493.
(b) de Meijere, A.; Zhao, L.; Belov, V. N.; Bossi, M.; Noltemeyer, M.; Hell, S. W. *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 2503.
(c) Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J. M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M. *ChemMedChem* **2015**, 10, 461.
(d) Goh, Y. L.; Cui, Y. T.; Pendharkar, V.; Adsool, V. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 616.
- [61] Wu, Z.; Xu, Y. H.; Liu, J.; Wu, X. X.; Zhu, C. *Sci. China Chem.* **2020**, 63, 1025.
- [62] Lei, Y. J.; Yang, J.; Wang, Y. W.; Wang, H. Y.; Zhan, Y.; Jiang, X. X.; Xu, Z. Q. *Green Chem.* **2020**, 22, 4878.
- [63] Grollier, K.; De Zordo-Banliat, A.; Bourdreux, F.; Pegot, B.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Billard, T. *Chem.-Eur. J.* **2021**, 27, 6028.
- [64] Zhang, Q. Y.; Yuan, W. Q.; Shi, Y. B.; Pan, F. *Tetrahedron Lett.*

- 2022, 98.
- [65] Lu, L. H.; Zhao, X. J.; Dessie, W.; Xia, X. W.; Duan, X. J.; He, J.; Wang, R.; Liu, Y.; Wu, C. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 1754.
- [66] Han, Q. Y.; Tan, K. L.; Wang, H. N.; Zhang, C. P. *Org. Lett.* **2019**, 21, 10013.
- [67] De Zordo-Banliat, A.; Barthélémy, L.; Bourdreux, F.; Tuccio, B.; Dagousset, G.; Pégot, B.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 506.
- [68] (a) Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8701.
- (b) Fan, R.; Tan, C.; Liu, Y.; Wei, Y. G.; Zhao, X. W.; Liu, X. Y.; Tan, J. J.; Yoshida, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 299.
- (c) Kozhushkov, S. I.; Alcarazo, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 2020, 2486.
- (d) Tian, Z. Y.; Hu, Y. T.; Teng, H. B.; Zhang, C. P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 299.
- [69] Tian, Z. Y.; Zhang, C. P. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 2220.
- [70] Sperger, T.; Guven, S.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 16903.

(Lu, Y.)