

铜促进的苯胺类化合物与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的三氟甲硫基化反应Yasir Mumtaz^{†,a} 刘杰^{†,*,a} 黄鑫^b

(a 南京理工大学化学与化工学院 南京 210094)

(b 浙江师范大学先进催化材料教育部重点实验室 浙江金华 321004)

摘要 报道了铜促进的芳基三氟甲基硫醚的合成方法, 其中廉价易得的三氟甲基亚磺酸钠($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)作为三氟甲硫基源, 苯胺类化合物为起始原料, 在膦还原剂的条件下实现了一锅两步的芳环三氟甲硫基化反应. 反应中铜盐促进了三氟甲硫基阴离子的转化生成, 该反应为合成三氟甲硫基取代苯类衍生物提供了高效方便的方法.

关键词 苯胺; 三氟甲基亚磺酸钠; 膦还原剂; 三氟甲硫基化

Copper-Promoted Trifluoromethylthiolation of Anilines with $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ Mumtaz, Yasir^{†,a} Liu, Jie^{†,*,a} Huang, Xin^b

(a School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

(b Key Laboratory of the Ministry of Education for Advanced Catalysis Materials, Zhejiang Normal University, Jinhua, Zhejiang 321004)

Abstract An inexpensive and easily accessible sodium trifluoromethyl sulfinate ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) was employed as the trifluoromethylthio source, while anilines were used as the starting materials in a process for the synthesis of copper-promoted aryl(trifluoromethyl)sulfanes. Trifluoromethylthiolation of aromatic rings in one pot over two steps is made possible by the presence of a phosphine reducing agent. In the reaction, the copper salt promotes the conversion of trifluoromethylthio anion, and the reaction offers an effective and practical way to create derivatives of trifluoromethylthio substituted benzene.

Keywords aniline; sodium trifluoromethanesulfinate; phosphine reducing agent; trifluoromethylthiolation

近年来, 具有芳基三氟甲基硫醚(ArSCF_3)结构单元的化合物被广泛应用于药物和农用化学品等领域^[1]. 由于三氟甲硫基(SCF_3)具有较强的吸电子性和极高的疏水亲脂性^[2], 含三氟甲硫基的药物分子相较于原始分子通常在亲脂性上有所提高, 其生物膜穿透能力也有明显增强, 该基团的存在也改善了药物分子的跨膜吸收, 增强药物分子的化学和代谢稳定性. 因此发展新的引入三氟甲硫基的高效方法成为了有机合成化学一个热点领域^[3].

目前市售的部分含 SCF_3 结构单元的生物活性分子如图 1 所示. Tiflorex^[4]是一种苯丙胺兴奋剂衍生物, 已被用于治疗神经性厌食症. 商品名为 Baycox 的 Toltra-

zuril^[5]是一种抗球虫药, 能够抑制裂殖体和雄性配子的核分裂, 对球虫的所有生长阶段均有效. Vaniliprole^[6]是一种吡唑类杀虫剂, 适用于棉花、树木、藤类、蔬菜等作物害虫.

以往将三氟甲硫基引入芳香族骨架的方法一般是通过氟卤交换, 以及含硫化合物如硫醚或硫醇的三氟甲硫基化反应来实现的, 这些合成方法受到底物适用性或官能团耐受性的限制, 难以拓展^[7-11]. 近年来, 许多研究小组致力于新型三氟甲硫基化试剂的开发, 实现了多种芳族化合物分子的直接三氟甲硫基化反应^[12]. 在过渡金属催化条件下, 使用易于存储的三氟甲硫基化试剂或三氟甲硫基化试剂与卤素或硼酸取代基的芳族化合物反

* Corresponding author. E-mail: Liu-J@njut.edu.cn

Received July 3, 2022; revised August 30, 2022; published online October 24, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21776138, 22078161, 22108124, 21901232), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. 30918011314, 30922010403), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20141394), and the Qing Lan and Six Talent Peaks in Jiangsu Province.

国家自然科学基金(Nos. 21776138, 22078161, 22108124, 21901232)、中央高校基本科研业务费专项资金(Nos. 30918011314, 30922010403)、江苏省自然科学基金(No. BK20141394)、江苏省青蓝计划和六大高峰人才资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

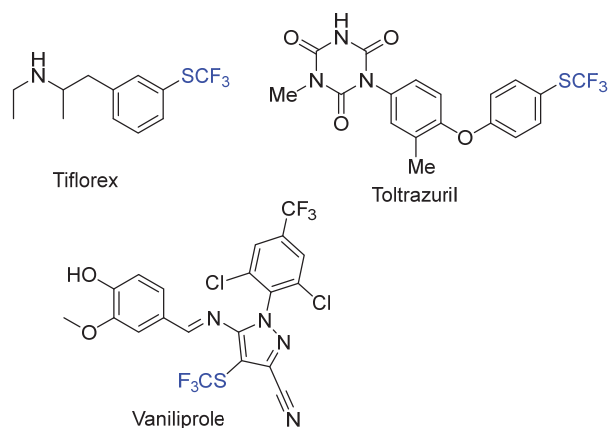


图1 几种具有生物活性的三氟甲基硫化合物

Figure 1 Several of bioactive trifluoromethylthio compounds

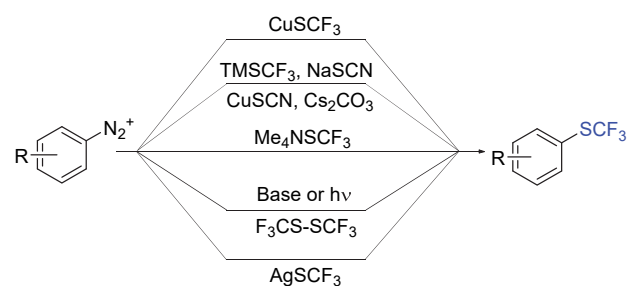
应, 实现直接的三氟甲基化反应^[13]. 近期, 使用亲核或亲电试剂对芳环 C—H 键实现直接三氟甲基化反应也得到了显著发展. 科学家们使用 CF₃SCl 或 [N]-SCF₃ 试剂同样实现了芳基镁/锂试剂的亲电三氟甲基化反应^[14]. 相比于以上的实验方案, 利用廉价且广泛可用的芳香胺类化合物, 通过直接的 Sandmeyer 反应实现芳香族三氟甲基化反应是一种高效且易于拓展的替代方案^[15].

2000 年, 该类反应首次被 Clark 课题组^[16]报道, 经典的 Sandmeyer 型反应体系却不适用于给电子基团的底物, 同时使用了昂贵且不稳定的三氟甲基铜(CuSCF₃)限制了反应的拓展. 2013 年, Goossen 课题组^[17-18]利用硫氰酸铜、硫氰酸钠和廉价、易于使用的三氟甲基化试剂 TMSCF₃ 反应, 成功将重氮盐转化为相应的芳基三氟甲基硫醚. 随后使用不稳定的 Me₄NSCF₃ 作为三氟甲基化试剂, 在铜催化剂的条件下^[19]或者无金属的条件下^[20], 均成功实现了 Sandmeyer 型三氟甲基化反应. Wangelin 课题组^[21]在光催化剂(曙红 Y)的存在下, 使用有毒且难以获得的双(三氟甲基)二硫化物(CF₃S)₂ 作为三氟甲基硫源, 实现了芳烃重氮盐的直接 Sandmeyer 型三氟甲基化反应. 最近, 郑昌戈课题组^[22]开发了通过铜(I)促进的芳烃重氮盐制备各种含三氟甲基化合物的有效方法. 该方法使用 AgSCF₃ 作为氟源, 产率适中, 反应条件温和. 尽管 Sandmeyer 型三氟甲基化反应取得了一些重要成果, 但这些反应体系仍然存在一些缺陷. 例如, 在这些方法中使用的三氟甲基化试剂价格昂贵、有毒或长期储存不稳定, 而且芳基重氮盐需要提前制备. 作为相对便宜、稳定且易于操作的试剂, Langlois 试剂(CF₃SO₂Na)可以在膦还原剂的条件下作为 SCF₃ 源参与反应^[23], 但该试剂与苯胺类化合物直接的三氟甲基化反应尚未实现.

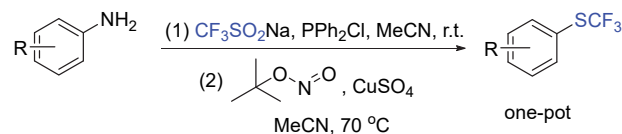
2015 年, CF₃SO₂Na 作为三氟甲基硫源参与反应首

次被报道^[24], 在铜催化剂作用下通过亚磷酸二乙酯还原实现了吡啶、吡咯和烯胺的亲电三氟甲基化反应. 随后该试剂在三氟甲基磺酸酐的超酸体系下, 通过自歧化过程, 实现了富电子芳环 C—H 键的直接三氟甲基化反应^[25]. 在上述研究工作的基础上, 我们希望能够发展一种底物适用性更高, 官能团耐受性更好的方法, 拓展底物种类, 同时也为节约资源、降低成本等问题提供一个高效的方案. 本文介绍了一种以苯胺类化合物为起始原料, 在温和条件下, 使用三氟甲基亚磺酸钠作为三氟甲基硫源, 通过膦还原剂的作用生成三氟甲基, 经由亚硝酸叔丁酯的重氮化通过体系内的 Sandmeyer 反应合成芳基三氟甲基硫醚衍生物的新方法(Scheme 1).

(a) Previous work on trifluoromethylthiolation of aryl diazonium salts



(b) This work



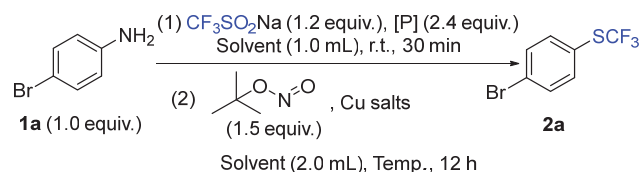
图式1 Sandmeyer 型三氟甲基化反应
Scheme 1 Sandmeyer-type trifluoromethylthiolation

1 结果与讨论

首先我们以 4-溴苯胺(**1a**)为起始原料, 使用三苯基膦为还原剂, 碘化亚铜为添加剂, 乙腈为反应溶剂, 一锅两步反应, 反应产率仅有 23%(表 1, Entry 1), 不过也验证了该反应体系的可行性. 经分析, 该体系下膦还原剂的还原效率较低, 体系中残留着大量的三氟甲基亚磺酸钠, 导致了产率低的结果. 随后我们对一系列的膦还原剂, 如三甲基膦、甲基二苯基膦、三环己基膦、二苯基膦氯进行了筛选(表 1, Entries 2~5), 结果表明二苯基膦氯是还原效率最高的还原剂. 接下来我们对 Cu 盐进行了筛选(表 1, Entries 6~10), 一价铜盐^[26]与二价铜盐均对反应体系有所促进, 当使用硫酸铜作为添加剂时, 以 60%的中等产率得到目标产物 4-三氟甲基硫基溴苯(**2a**)(表 1, Entry 10). 然后我们对反应溶剂进行了筛选(表 1, Entries 11~14), 使用二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃或二甲亚砜效果均不理想, 可能是由于三氟甲基亚磺酸钠

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	[P]	Cu salt	Solvent	Temp./°C	Yield/% ^b
1	PPh ₃	CuI	MeCN	50	23
2	PMe ₃	CuI	MeCN	50	10
3	PPh ₂ Me	CuI	MeCN	50	0
4	PCy ₃	CuI	MeCN	50	0
5	PPh ₂ Cl	CuI	MeCN	50	38
6	PPh ₂ Cl	CuBr	MeCN	50	30
7	PPh ₂ Cl	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	MeCN	50	35
8	PPh ₂ Cl	CuSCN	MeCN	50	30
9	PPh ₂ Cl	CuCl ₂	MeCN	50	45
10	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	50	60
11	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	DCM	50	32
12	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	THF	50	20
13	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	DCE	50	36
14	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	DMSO	50	15
15	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	25	5
16	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	60	68
17	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	70	80 (75 ^c)
18	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	80	78
19	PPh ₂ Cl	CuSO ₄ (10 mol%)	MeCN	70	43
20	PPh ₂ Cl	CuSO ₄ (5 mol%)	MeCN	70	16
21	PPh ₂ Cl	—	MeCN	70	0
22	PPh ₂ Cl	CuSO ₄	MeCN	70	43% ^d

^a Reaction conditions: step 1: $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (1.2 equiv.), $[\text{P}]$ (2.4 equiv.), solvent (1.0 mL), r.t., 30 min, N_2 ; step 2: 4-bromoaniline **1a** (1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (1.5 equiv.), Cu salts (20 mol%), temp., 12 h, solvent (2.0 mL), N_2 .

^b Yields were determined by ^{19}F NMR spectroscopy based on **1a** using PhCF_3 as an internal standard. ^c Isolated yield. ^d Yield was obtained at gram scale (10 mmol of **1a**).

在上述溶剂中的溶解度问题导致的。接下来考察了第二步的温度对反应体系的影响(表 1, Entries 15~18), 温度降为室温, 反应几乎不发生, 产率仅有 5%, 说明该体系下需要升温促进反应进行。温度升高至 60、70、80 °C, 反应产率在原有的基础上进一步提高, 温度至 80 °C 时, 产率几乎不变甚至有所下降(表 1, Entries 18)。之后筛选了铜盐的用量(表 1, Entries 19~21), 发现反应产率对此较为敏感, 降低铜盐的用量, 产率随之下降, 当铜盐量为 0 时, 反应不会发生, 该结果可能是由于铜盐在反应过程中作为三氟甲基生成的关键因素而导致的。因此, 最终确定: 第一步二苯基膦氯(2.4 equiv.)、三氟甲基亚磺酸钠(1.2 equiv.)在氮气环境下室温反应 30 min, 随即一锅加入苯胺化合物(1.0 equiv.)、亚硝酸叔丁酯(1.5 equiv.)、 CuSO_4 (20 mol%), 升温至 70 °C 反应 12 h 为最佳反应条件(表 1, Entry 17)。最后, 为了探究该反应的实

用性, 将反应物的量放大至克级, 但反应效果并不理想, 产率仅有 43%, 原因可能是在第一步反应过程中, 由于反应物的量放大而导致三氟甲基亚磺酸钠与二苯基膦氯的反应放热剧烈, 体系温度升高, 影响了三氟甲基亚磺酸钠的还原, 导致反应产率下降。

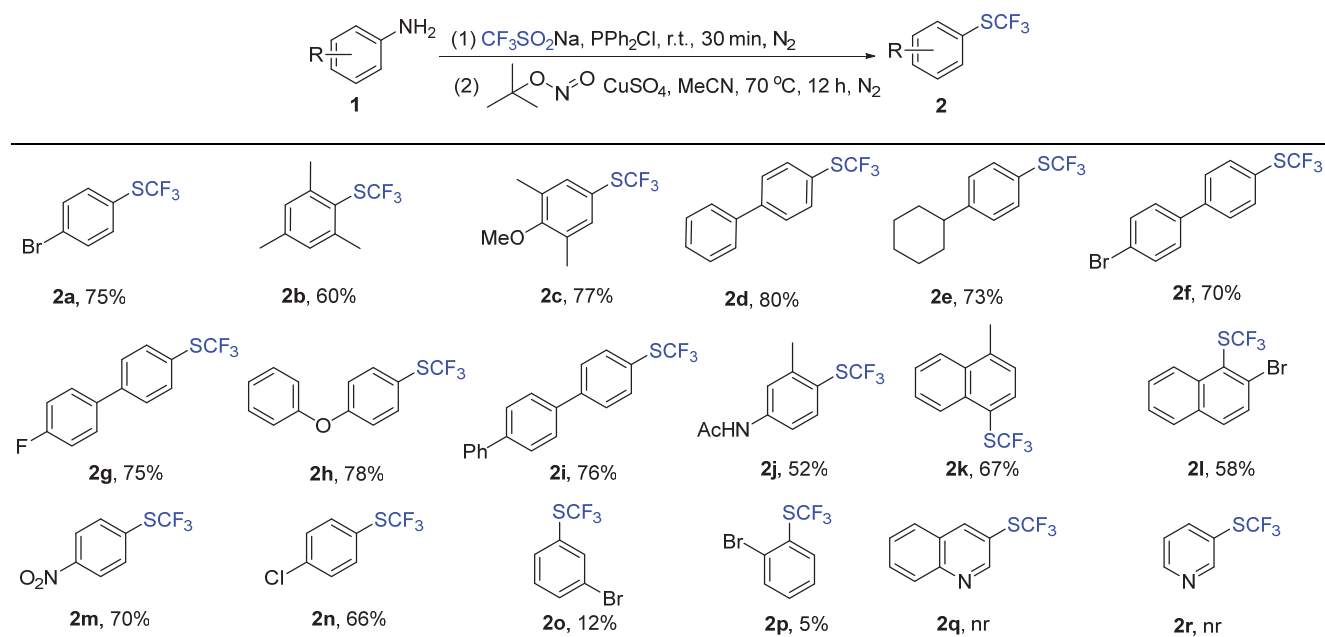
在确定了最佳的反应条件以后, 对该反应的底物范围进行了研究。如表 2 所示, 该方法适用于具有不同取代基的苯胺衍生物, 以中等至良好的产率(52%~80%)合成了结构多样性的三氟甲基取代的芳环化合物 **2**。芳环的给电子取代基为苯基、烷基、烷氧基、乙酰胺基时, 苯胺衍生物顺利反应生成相应的三氟甲基化产物 (**2b**~**2i**, **2j**), 以中等至良好产率(52%~80%)转化。4-甲基-1-萘胺(**1k**)、1-氨基-2-溴萘(**1l**)也适用于反应体系, 分别以 67%、58% 的产率得到产物 **2k**、**2l**, 可以看出 **2l** 的产率略低, 是由于空间位阻导致的。随后考察了苯环上具有吸电子取代基的底物, 如 4-溴苯胺(**1a**)、4-硝基苯胺(**1m**)和 4-氯苯胺(**1n**)分别以良好的产率(75%、70%、66%)实现该反应。与给电子取代基相比, 产率并未有所影响, 体现了该反应良好的官能团耐受性。不过该反应对空间位阻的影响较为敏感, 例如 3-溴苯胺(**1o**)、2-溴苯胺(**1p**)的产率因为基团的位阻效应以及吸电子效应而导致产率明显下降。最后尝试了杂环胺类化合物如喹啉(**1q**)、吡啶(**1r**), 均未能成功反应。

为了明确反应机理, 通过在标准反应条件下添加自由基清除剂 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基-*N*-氧基(TEMPO)的反应, 获得了自由基机制的证据(Scheme 2)。反应结束后, 检测结果显示体系中只有极少量的三氟甲基硫基产物 **2a** 生成, 表明 TEMPO 的添加抑制了反应的发生。同时成功分离了少量的 **2a'**, 该结果证明了体系中存在芳基自由基, 可能发生了自由基过程。

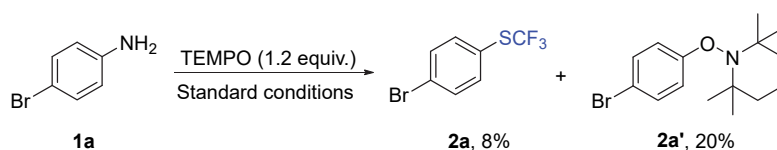
为了更好地证明实验机理, 进行了 Scheme 3 所示的机理实验。首先利用 4-溴四氟硼酸重氮盐替代 4-溴苯胺/亚磷酸叔丁酯体系, 在标准反应条件下进行反应, 最终目标产物的产率并没有明显变化, 说明该体系是通过芳香胺化合物/亚磷酸叔丁酯体系产生重氮盐, 然后与三氟甲基试剂进一步反应得到最终产物(Scheme 3a)。随后利用预制的 CuSCF_3 与 4-溴四氟硼酸重氮盐在实验条件下直接反应(Scheme 3b), 同样得到了产率相当的目标产物 **2a**, 进一步说明该过程中三氟甲基亚磺酸钠/磷还原剂/铜盐可能产生了 CuSCF_3 。

根据实验结果以及已有文献报道^[21], 在 Scheme 4 中提出了可能的反应机理。首先, 三氟甲基亚磺酸钠在二苯基膦氯和铜催化剂的脱氧还原作用下, 生成了活泼的 CuSCF_3 中间体 **3**^[23a,28], 随后苯胺化合物与亚硝酸叔丁酯加入体系中, 在体系内发生重氮化反应, 生成芳基

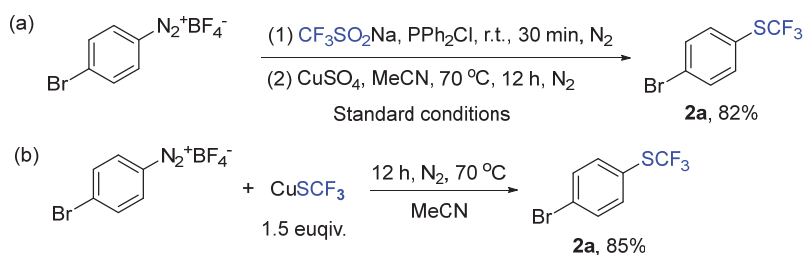
表 2 三氟甲基硫基化合物的底物范围 ^{a,b}
Table 2 Substrate range of trifluoromethylthio compounds



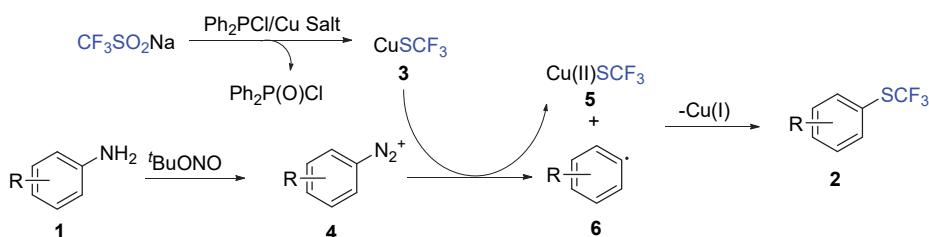
^a Reaction conditions: step 1: $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (1.2 equiv.), PPh_2Cl (2.4 equiv.), MeCN (1.0 mL), r.t., 30 min, N_2 ; step 2: anilines **1** (1.0 equiv.), *tert*-butyl nitrite (1.5 equiv.), CuSO_4 (20 mol%), 70°C , 12 h, MeCN (2.0 mL), N_2 . ^b Isolated yield.



图式 2 自由基捕获实验
Scheme 2 Radical capture experiments



图式 3 机理实验
Scheme 3 Mechanism experiment



图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Proposed reaction mechanism

重氮盐 **4**^[16]. CuSCF_3 将单电子转移至芳基重氮盐 **4** 上, 生成了 Cu(II)SCF_3 (**5**) 和芳基自由基 **6**, 随后两者直接反

应生成最终产物 **2**。

2 结论

本文开发了一种以苯胺类化合物为起始原料, 通过铜促进的三氟甲磺基化反应制备多种取代基的三氟甲磺基芳香族衍生物的有效方法, 该方法使用稳定且廉价的三氟甲基亚磺酸钠, 产率适中, 反应条件温和, 一锅两步法操作简单。该体系具有良好的耐受性, 原料易得, 为芳基三氟甲基磺醚化合物的合成提供了一种实用的策略, 在合成、药用和农化研究中具有巨大的应用潜力。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

薄层色谱使用预涂硅胶板, 在 254 nm 处用紫外光观察; 色谱柱为硅胶(40~60 μm); 所有化合物均通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 进行表征, 并与先前报道的数据进行比较; 质谱是在 Finnigan TSQ Quantum-MS 仪器上以电喷雾电离(ESI)模式获取; 在 500 MHz Bruker DRX 500 上记录 ^1H NMR、 ^{19}F NMR 和 ^{13}C NMR 光谱, 并使用四甲基硅烷(TMS)作为参考, 残留溶剂峰用作内部参考: 质子(氯仿 δ 7.26)、碳(氯仿 δ 77.0); GC 分析在 Agilent 7890A 仪器上进行(色谱柱: Agilent 19091J-413: 30 m $\times$ 320 μm $\times$ 0.25 μm , 载气: H_2 , FID 检测; GC-MS 数据在 5975C 质量选择检测器与 7890A 气相色谱仪(Agilent Technologies)上记录。所用试剂均为市售分析纯。

3.2 实验方法

在 N_2 保护下, 向烘箱干燥的 10 mL 反应容器中加入二苯基氯化磷 PPh_2Cl (264.76 mg, 1.2 mmol, 2.4 equiv.)和三氟甲基亚磺酸钠 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (93.64 mg, 0.6 mmol, 1.2equiv.), 然后加入 1.0 mL 无水乙腈。室温搅拌 30 min, 然后在 N_2 保护下依次加入苯胺 **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.)、亚硝酸叔丁酯(77.34 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.)、无水硫酸铜(15.96 mg, 0.1 mmol, 20 mol%)和 2.0 mL 无水乙腈, 随后加热至 70 $^\circ\text{C}$, 恒温搅拌 12 h。充分反应后冷却至室温, 反应液通过 GC-MS 检测, 然后经二氯甲烷和水混合物萃取 3 次。有机层经无水硫酸钠干燥, 随后减压蒸馏除去溶剂。粗产物经柱层析(洗脱剂为乙酸乙酯和石油醚混合液)分离得到所述三氟甲磺基苯产物 **2**。

(4-溴苯基)(三氟甲基)磺醚(**2a**)^[21]: 无色液体, 96 mg, 产率 75%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.54 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 137.87 (s), 132.93 (s), 129.36 (q, $J=308.7$ Hz), 126.16 (s), 123.56 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ :

−43.01 (s)。

2,4,6-三甲基苯基(三氟甲基)磺醚(**2b**)^[27a]: 无色液体, 66 mg, 产率 60%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.02 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 145.43 (s), 141.53 (s), 130.33 (q, $J=309.96$ Hz), 129.73 (s), 120.21 (s), 22.17 (s), 21.25 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −42.19 (s)。

(4-甲氧基-3,5-二甲苯基)(三氟甲基)磺醚(**2c**)^[27b]: 无色液体, 91 mg, 产率 77%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 159.59 (s), 137.11 (s), 132.59 (s), 129.85 (q, $J=308.7$ Hz), 118.55 (s), 16.13 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −43.48 (s)。

[1,1'-联苯]-4-基(三氟甲基)磺醚(**2d**)^[16]: 无色液体, 102 mg, 产率 80%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J=15.4, 7.9$ Hz, 4H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 143.96 (s), 139.75 (s), 136.85 (s), 129.83 (q, $J=308.7$ Hz), 129.10 (s), 128.29 (s), 128.25 (s), 127.33 (s), 123.19 (d, $J=2.0$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −42.80 (s)。

(4-环己基苯基)(三氟甲基)磺醚(**2e**)^[27c]: 无色液体, 95 mg, 产率 73%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.81 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J=22.6, 11.2$ Hz, 4H), 1.38~1.24 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 151.43 (s), 136.60 (s), 129.92 (q, $J=308.7$ Hz), 128.19 (s), 121.29 (s), 44.56 (s), 34.37 (s), 26.90 (s), 26.19 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −43.32 (s)。

(4'-溴-[1,1'-联苯]-4-基)(三氟甲基)磺醚(**2f**)^[24]: 无色液体, 116 mg, 产率 70%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 142.75 (s), 138.71 (s), 136.95 (s), 132.27 (s), 129.68 (q, $J=310.80$ Hz), 128.92 (s), 128.08 (s), 123.73 (s), 122.72 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −42.88 (s)。

(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)(三氟甲基)磺醚(**2g**)^[27d]: 无色液体, 102 mg, 产率 75%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62~7.52 (m, 4H), 7.16 (t, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 163.08 (d, $J=249.48$ Hz), 142.98 (s), 136.92 (s), 135.93 (s), 129.84 (q, $J=308.7$ Hz), 129.01 (d, $J=8.2$ Hz), 128.14 (s), 116.16 (s), 115.99 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : −42.96 (s), −114.39 (s)。

(4-苯氧基苯基)(三氟甲基)磺醚(**2h**)^[21]: 无色液体,

105 mg, 产率 78%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.20 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.07~7.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 160.56 (s), 155.73 (s), 138.49 (s), 130.21 (s), 129.74 (q, $J=308.7$ Hz), 124.71 (s), 120.23 (s), 118.74 (s), 117.34 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -43.77 (s).

[1,1':4',1''-三联苯]-4-基(三氟甲基)硫醚(**2i**)^[24]: 无色液体, 125 mg, 产率 76%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81~7.62 (m, 10H), 7.49 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 143.46 (s), 141.18 (s), 140.52 (s), 138.61 (s), 136.90 (s), 129.78 (q, $J=310.8$ Hz), 129.03 (s), 128.13 (s), 127.82 (s), 127.72 (s), 127.20 (s), 123.27 (s), 100.08 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -42.96 (s).

N-(3-甲基-4-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰胺(**2j**)^[27e]: 白色固体, 64 mg, 产率 52%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (s, 1H), 7.60~7.52 (m, 2H), 7.39 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.00 (s), 145.45 (s), 140.87 (s), 139.35 (s), 129.84 (q, $J=309.12$ Hz), 121.73 (s), 118.85 (s), 117.99 (s), 24.75 (s), 21.46 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -44.23 (s).

(4-甲基萘-1-基)(三氟甲基)硫醚(**2k**)^[24]: 无色液体, 81 mg, 产率 67%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=17.3, 7.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 139.64 (s), 137.84 (s), 135.39 (s), 133.64 (s), 129.86 (q, $J=309.96$ Hz), 127.39 (s), 126.70 (s), 126.68 (s), 126.65 (s), 124.85 (s), 119.62 (s), 19.94 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -42.81 (s).

(2-溴萘-1-基)(三氟甲基)硫醚(**2l**)^[24]: 无色液体, 88 mg, 产率 58%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (s, 1H), 7.99 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 138.83 (s), 136.64 (s), 132.82 (s), 132.38 (s), 130.51 (s), 130.29 (s), 129.53 (q, $J=310.38$ Hz), 128.26 (s), 126.14 (s), 122.59 (s), 120.93 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -42.42 (s).

(4-硝基苯基)(三氟甲基)硫醚(**2m**)^[21]: 淡黄色液体, 78 mg, 产率 70%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 149.30 (s), 136.22 (s), 132.71 (s), 129.10 (q, $J=309.54$ Hz), 124.49 (s); ^{19}F NMR (470 MHz,

CDCl_3) δ : -41.65 (s).

(4-氯苯基)(三氟甲基)硫醚(**2n**)^[27b]: 无色液体, 70 mg, 产率 66%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 137.85 (s), 137.73 (s), 129.96 (s), 129.46 (q, $J=309.12$ Hz), 122.93 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -43.07 (s).

(3-溴苯基)(三氟甲基)硫醚(**2o**)^[20]: 无色液体, 15 mg, 产率 12%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=13.7, 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 138.82 (s), 134.91 (s), 134.17 (s), 130.88 (s), 129.47 (q, $J=309.12$ Hz), 126.39 (s), 123.08 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -42.86 (s).

(2-溴苯基)(三氟甲基)硫醚(**2p**)^[30]: 无色液体, 6 mg, 产率 5%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (dd, $J=25.0, 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (dt, $J=24.9, 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 138.22 (s), 134.18 (s), 132.32 (s), 130.78 (s), 129.45 (q, $J=309.12$ Hz), 128.42 (s), 126.43 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -42.10 (s).

1-(4-溴苯氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶(**2a'**)^[29]: 白色固体. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.64~1.53 (m, 5H), 1.45~1.38 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 0.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.86 (s), 131.63 (s), 115.90 (s), 111.75 (s), 60.60 (s), 39.85 (s), 32.62 (s), 20.55 (s), 17.11 (s).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a**~**2p** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 ^{19}F NMR 谱图和 **2a'** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Xu, X. H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
- [2] Chu, L.; Qing, F. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513.
- [3] Remy, D. C.; Britcher, S. F.; King, S. W.; Anderson, P. S.; Hunt, C. A.; Randall, W. C.; Bélanger, P.; Atkinson, J. G.; Girard, Y.; Rooney, C. S.; Fuentes, J. J.; Totaro, J. A.; Robinson, J. L.; Risley, E. A.; Williams, M. J. *Med. Chem.* **1983**, *26*, 974.
- [4] Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J. P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *6*, 140.
- [5] Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *18*, 880.
- [6] Nguyen, T.; Chiu, W. L.; Wang, X. Y.; Sattler, M. O.; Love, J. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5492.
- [7] Nikolaienko, P.; Yildiz, T.; Rueping, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1091.
- [8] Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.
- [9] Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, T. S. A.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291.
- [10] Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.

- (c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
 (d) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6818.
 (e) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2415.
 (f) Hu, J. J.; Huang, Y. G.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 177 (in Chinese).
 (胡娟娟, 黄焰根, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2019**, *39*, 177.)
 (h) Wang, J. Y.; Ma, L.; Li, Y.; W, X. S. *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.)
- [4] Curtis-Prior, P. B.; Prouteau, M. *Int. J. Obes.* **1983**, *7*, 575.
 [5] Iglesias, R.; Paramá, A.; Alvarez, M. F.; Leiro, J.; Sanmartín, M. L. *Dis. Aquat. Org.* **2002**, *49*, 191.
 [6] Noe, F. F.; Fowden, J. *Biochemistry* **1966**, *77*, 543.
 [7] (a) Nodiff, E. A.; Lipschutz, S.; Craig, P. N.; Gordon, M. J. *Org. Chem.* **1960**, *25*, 60.
 (b) Kremsner, J. M.; Rack, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3665.
 [8] (a) Wakselman, C.; Tordeux, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047.
 (b) Kietlsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.
 (c) Harsanyi, A.; Dorko, E.; Csapo, A.; Bako, T.; Peltz, C.; Rabai, J. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1241.
 (d) Ma, J. J.; Yi, W. B.; Lu, G. P.; Cai, C. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 417.
 (e) Ma, J. J.; Liu, Q. R.; Lu, G. P.; Yi, W. B. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *193*, 113.
 [9] (a) Billard, T.; Large, S.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65.
 (b) Potash, S.; Rozen, S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 173.
 (c) Jouvin, K.; Matheis, C.; Goossen, L. J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 14324.
 (d) Exner, B.; Bayarmagnai, B.; Jia, F.; Goossen, L. J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 17220.
 (e) Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Jouvin, K.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5753.
 [10] (a) Wakselman, C.; Tordeux, M.; Clavel, J. L.; Langlois, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *15*, 993.
 (b) Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057.
 (c) Pooput, C.; Medebielle, M.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301.
 (d) Pooput, C.; Dolbier, W. R.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.
 [11] (a) Munavalli, S.; Rohrbaugh, D. K.; Rossman, D. I.; Berg, F. J.; Wagner, G. W.; Durst, H. D. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2847.
 (b) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacque, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362.
 (c) Yang, X.; Zheng, K.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2026.
 (d) Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316.
 (e) Zhang, P.; Li, M.; Xue, X.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486.
 (f) Yang, Y.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782.
 [12] (a) Zhang, C.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183.
 (b) Zhang, C.; Brennessel, W. W.; Vicic, D. A. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 112.
 (c) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548.
 (d) Zhong, W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909.
 (e) Kalvet, I.; Guo, Q.; Tizzard, G. J.; Schönebeck, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2126.
 [13] (a) Chen, C.; Chu, L.; Qing, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454.
 (b) Zhang, C. P.; Vicic, D. A. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1756.
 (c) Kang, K.; Xu, C.; Shen, Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 294.
 (d) Zhao, M.; Zhao, X.; Zheng, P.; Tian, Y. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *194*, 73.
 [14] (a) Baert, F.; Colomb, J.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382.
 (b) Glenadel, Q.; Alazet, S.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 89.
 [15] (a) Wu, J.; Gu, Y.; Leng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7648.
 (b) Matheis, C.; Bayarmagnai, B.; Jouvin, K.; Goossen, L. J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 949.
 (c) Ghiazza, C.; Monnereau, C.; Khrouz, L.; Billard, T.; Tlili, A. *Synthesis* **2019**, *51*, 2865.
 [16] Adams, D. J.; Goddard, A.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **2000**, *11*, 987.
 [17] Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Gruenberg, M. F.; Goossen, L. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1312.
 [18] Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Risto, E.; Goossen, L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343.
 [19] Matheis, C.; Wagner, V.; Goossen, L. J. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 79.
 [20] Bertoli, G.; Exner, B.; Evers, M. V.; Tschulik, K.; Goossen, L. J. *Fluorine Chem.* **2018**, *210*, 132.
 [21] Koziakov, D.; Majek, M.; Jacobi von Wangelin, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6722.
 [22] Zheng, C.; Liu, Y.; Hong, J.; Huang, S.; Zhang, W.; Yang, Y.; Fang, G. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1404.
 [23] (a) Yang, Y.; Xu, L.; Yu, S. Q.; Liu, X. Q.; Zhang, Y.; Vicic, D. A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 858.
 (b) Liang, S. S.; Wei, J. J.; Jiang, L. Q.; Liu, J.; Mumtaz, Y.; Yi, W. B. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 265.
 (c) He, X. L.; Majumder, S.; Wu, J.; Jin, C. D.; Guo, S. R.; Guo, Z. P.; Yang, M. H. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2435.
 (d) Reddy, R. J.; Kumari, A. H. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 9130.
 [24] Jiang, L.; Qian, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *127*, 15178.
 [25] Liu, J.; Zhao, X.; Jiang, L. Yi, W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4012.
 [26] Zhang, K.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7658.
 [27] (a) Kurose, R.; Nishii, Y. J.; Miura, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2380.
 (b) Shen, F.; Zheng, H. L.; Xue, X. S.; Lu, L.; Shen, Q. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6347.
 (c) Yue, H. F.; Zhu, C.; Shen, L.; Geng, Q. Y.; Hock, K. J.; Yuan, T. T.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4430.
 (d) Bruening, F.; Pitts, C. R.; Kalim, J.; Bornemann, D.; Ghiazza, C.; de Montmollin, J.; Trapp, N.; Billard, T.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18937.
 (e) Bonazaba Milandou, L. J. C.; Carreyre, H.; Alazet, S.; Greco, G.; Martin-Mingot, A.; Nkounkou Loumpangou, C.; Ouamba, J.; Bouazza, F.; Billard, T.; Thibaudeau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 169.
 [28] Liang, S. S.; Wei, J. J.; Jiang, L. Q.; Liu, J.; Mumtaz, Y.; Yi, W. B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8536.
 [29] Saritha, R.; Annes, S. B.; Ramesh, S. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 14079.
 [30] Zhu, X. X.; Wang, H. Q.; Li, C. G.; Xu, X. L.; Xu, J.; Dai, J. J.; Xu H. J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16114.

(Cheng, F.)