

氟烷基羧酸的脱羧氟烷基化反应研究进展

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

摘要 氟烷基羧酸衍生物的脱羧反应是获得氟烷基自由基的有效途径, 而该自由基物种参与烯烃、异腈以及芳(杂)环的串联、加成反应是获取各种含氟官能化有机分子的重要方法. 通过氟烷基羧酸产生的氟烷基自由基引发的串联反应可以构建啡啶、二氢黄酮、喹啉-2,4-二酮及吡啶酮等环状骨架. 综述了近年来氟烷基羧酸脱羧引发的自由基反应的研究进展, 涵盖反应设计、反应机理及研究展望等内容.

关键词 氟烷基化; 脱羧反应; 羧酸

Recent Advances in the Decarboxylative Fluoroalkylation of Fluoroalkyl Carboxylic Acids

Zhu, Yuxi^a Xiao, Ting^c Xia, Dong^b Yang, Wenchao^{*,a}^(a) School of Plant Protection, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009^(b) College of Pharmacy, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng, Jiangsu 224005^(c) Guangling College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009

Abstract Decarboxylation of fluoroalkyl carboxylic acid derivatives is an effective way to obtain fluoroalkyl radicals, which subsequently participates in the tandem and addition reactions of olefins, isonitriles and aromatic (hetero) rings, providing an important method to obtain divergent fluorine-containing molecules. A variety of fluoroalkyl cyclic compounds such as phenanthridines, dihydroflavonoid, quinolinones and indolones could be constructed using the tandem reaction initiated by fluoroalkyl radicals generated from fluoroalkyl carboxylic acids. The research progress of radical reactions induced by decarboxylation of fluoroalkyl carboxylic acids in recent years is summarized, which includes reaction design, reaction mechanism and outlook.

Keywords fluoroalkylation; decarboxylative reaction; carboxylic acid

氟是元素周期表中最具电负性的原子, 有机氟官能团(SCF₃、CF₃、CH₂F、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]. 将含氟骨架引入到各种活性分子中可以对这些分子的化学性质及特征进行细微的调节和控制^[2]. 由于氟骨架独特的空间和电子特性, 在将其添加到药物、农用化学品和聚合物中时, 氟骨架已被证明对母体化合物的理化和生物学特性具有独特的调节能力. 例如在药物化学中, 氟骨架可以对药品的持效力、亲脂性(影响溶解度、渗透性和蛋白质结合)、代谢稳定性和放射性标记药物的获取

等产生较大影响. 自 1956 年将三氟甲基引入精神类药物氟非那嗪(Fluphenazine)^[2d]和 1957 年含氟抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)^[2e]问世以来, 科学家对氟化学的探索从未停止. 鉴于这些因素, 发展含氟化合物的构建新方法越来越受到有机化学工作者的关注. 另外一方面, 许多天然产物、药物分子和材料分子结构中均含有稳定且结构多样的羧酸单元, 有机合成工作者也致力于通过脱羧转化将羧酸类分子用作通用的官能化合成砌块, 其中可见光促进与过渡金属催化/介导的脱羧反应已成为构建 C—C 及 C—X 键的强有力工具^[3]. 近年来,

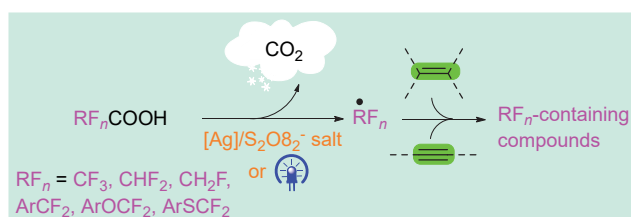
* Corresponding author. E-mail: wccyang@126.com

Received August 15, 2022; revised September 26, 2022; published online October 24, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions of China (Nos. 22KJB150051, 19KJB150020).

江苏省高校自然科学基金(Nos. 22KJB150051, 19KJB150020)资助项目.

氟烷基羧酸脱羧引发的氟烷基化反应吸引了合成工作者的注意, 基于这类反应衍生出了丰富的含氟杂环及官能化有机分子. 虽然以 α,α -二氟芳基乙酸脱羧氟烷基化为主题的综述已有报道^[3e], 但是所涉及到的内容大多是 2020 年之前发表的论文. 另一方面在上述综述中, 基于简单氟烷基羧酸(三氟乙酸、单氟乙酸等)与芳硫基二氟乙酸的脱羧相关工作并没有得到关注. 在此背景下, 本文将对近年来氟烷基羧酸衍生物的脱羧氟烷基化反应进行系统性总结(Scheme 1), 并就相关反应设计、机理研究进行评述, 以供此领域的研究者参考.



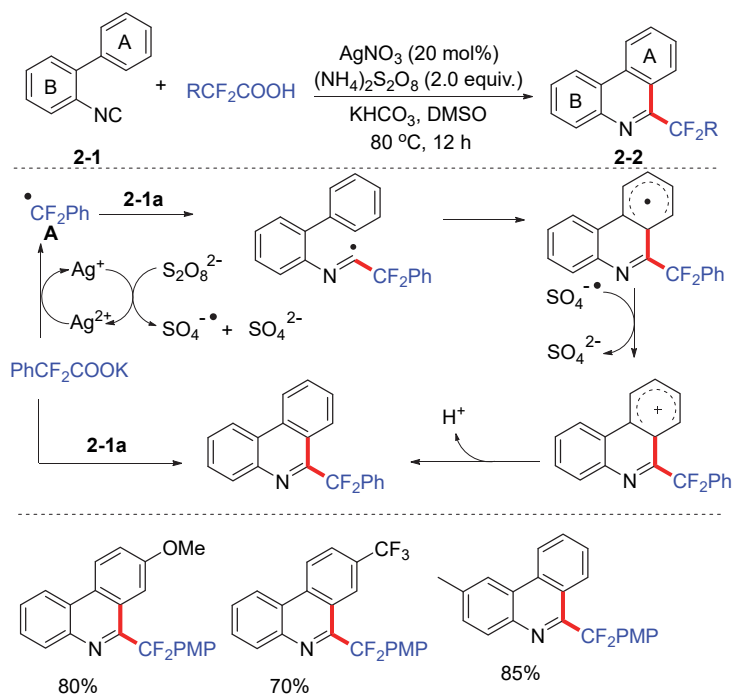
图式 1 氟烷基羧酸脱羧引发不饱和烃的自由基串联反应
Scheme 1 Radical cascade reaction of unsaturated hydrocarbon initiated by decarboxylation of fluoroalkyl carboxylic acids

1 基于串联环化策略的脱羧氟烷基化反应

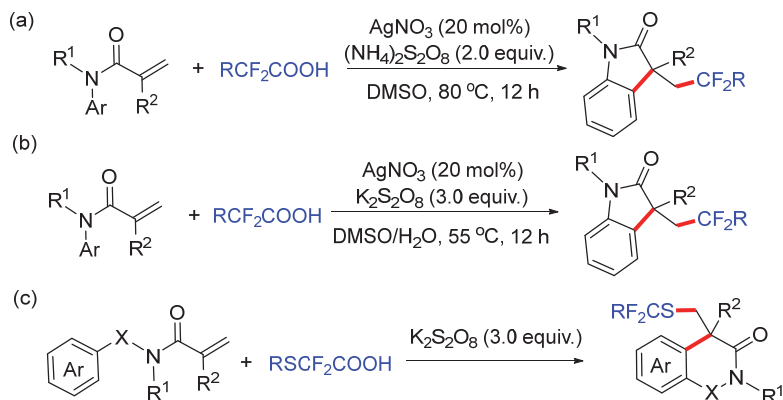
近年来, 归功于有机合成工作者的倾力付出, 基于自由基串联环化策略的有机合成反应为各种官能化的杂环或碳环化合物合成提供了强有力的支撑, 这类反应可以同时在不饱和烃的两端引入两种官能团, 具有原子

经济性和步骤经济性^[4]. 在这种概念下, 多个课题组使用不同的官能化烯烃及异腈等作为 α,α -二氟芳基乙酸脱羧后的氟烷基自由基串联受体, 通过自由基加成/环化等反应实现官能化的环状化合物的高效合成. 异腈是一个非常好的自由基受体, 可参与自由基串联环化构建多种氮杂环. 2016 年, 万文与郝健课题组^[5]报道了一种氧化脱羧的偕二氟甲基化反应, 该反应使用 α,α -二氟芳基乙酸盐作为氟烷基化试剂, 以硝酸银与过硫酸铵作为自由基诱导生成体系, 在二甲亚砜(DMSO)中反应 12 h, 以优秀的收率获得 3-取代菲啉衍生物(Scheme 2). 在该方法中两个串联底物均表现出了较优秀的官能团兼容性, 可以获得 33 种菲啉化合物. 作者认为, α,α -二氟芳基乙酸盐首先在 Ag^{2+} 作用下生成偕二氟甲基自由基, 随后加成到异腈的碳原子上, 再发生分子内亚胺自由基关环、氧化和脱质子化获得目标产物.

随后, 该课题组与邓军课题组^[6]分别独立地利用同样的策略实现了 α,α -二氟芳基乙酸(盐)与烯酰胺的串联环化反应, 合成了一系列二氟烷基化的氧化吡啉衍生物(Scheme 3, a, b). 在万文的工作中, 产物的收率为 36%~91%, 具有高通用性, 当苯胺芳环对位含有吸电子基团时的反应活性要普遍优于含其他官能团底物. 该转化的反应机理类似于 Scheme 2 所述. 最近, 汪顺义课题组^[7]同样报道了 2,2-二氟-2-(苯硫基)乙酸与烯酰胺的串联环化反应合成硫代二氟氧化吡啉衍生物(Scheme 3, c), 硫原子的存在可能会潜在地提高产物的生物活性.



图式 2 合成 6-偕二氟亚甲基菲啉
Scheme 2 Synthesis of 6-gem-difluoromethylenated phenanthridine



图式 3 二氟氧化吲哚与硫代二氟氧化吲哚衍生物的合成

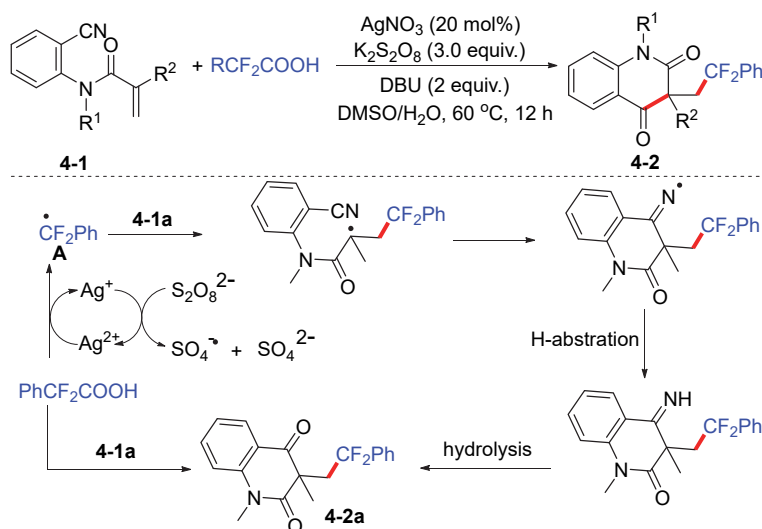
Scheme 3 Synthesis of difluorooxindoles and thiodifluorooxindole derivatives

2021 年, 孙凯课题组^[8]利用氰基官能团可以作为自由基受体构建羰基骨架的特性, 开发了一种有效且实用的硝酸银催化活化烯烃的酰基二氟烷基化反应合成喹啉-2,4-二酮衍生物(Scheme 4)。机理研究表明该催化循环涉及一个常规的脱羧过程, 以及持续的自由基二氟烷基化-碳环化过程。另外, 使用干燥的二甲亚砷无法得到相应的环化产物, 使用干燥的二甲亚砷与氧标记的水可以得到 ^{18}O 标记的产物, 证明了产物中羰基氧来源于溶剂中的水。关于该反应的机理(Scheme 4), 作者认为 α,α -二氟芳基乙酸首先在硝酸银催化下发生脱羧反应生成氟烷基自由基, 该自由基随后引发烯烃依次发生加成、分子内环化、攫氢及水解, 最终得到喹啉-2,4-二酮化合物。

2019 年, 朱钢国及其同事^[9]发展了另外一种可见光催化非活化烯烃的酰基二氟烷基化反应(Scheme 5), 利用该方法可以获得多种二氟烷基化的环酮衍生物。条件实验揭示, 在反应体系中加入碘苯二乙酯可以显著提高

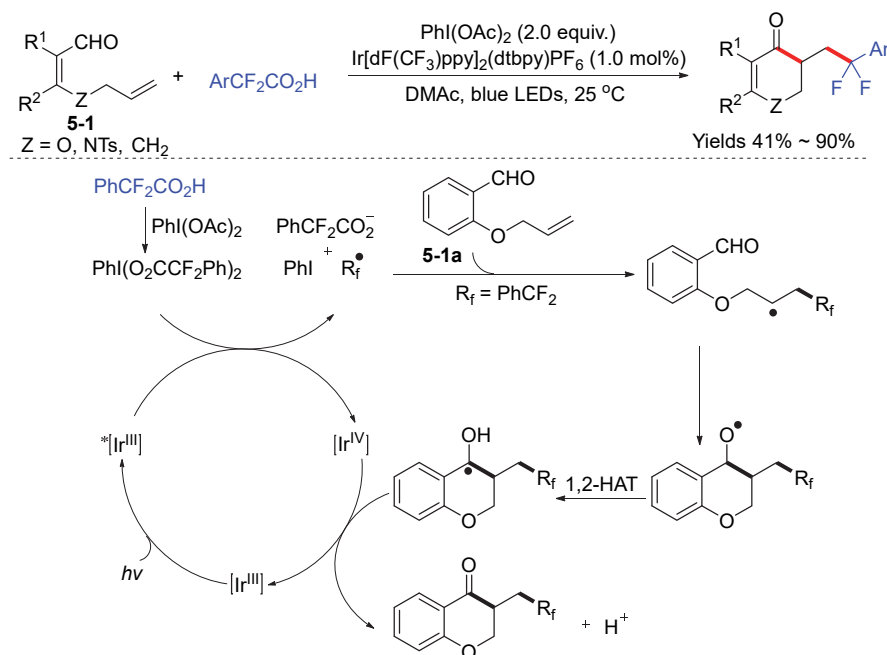
反应产物的收率。作者考察了光催化剂对反应活性的影响, $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 以及 $\text{fac-Ir}(\text{bpy})_3$ 催化剂只能得到 25% 左右的分离收率。除此之外, 该策略具有操作简单、反应条件温和和底物普适性好等优势。关于该类反应的应用性, 目前仍然处于发展中。作者基于控制实验和已知文献报导提出了可能的反应机理, 首先铱催化剂经蓝光照射生成激发态的光催化剂, 同时 α,α -二氟芳基乙酸与碘苯二乙酯原位生成高价碘物种, 处于激发态的铱催化剂与高价碘物种发生单电子转移得到氟烷基自由基物种。该物种与底物 **5-1a** 依次发生自由基加成、分子内环化、1,2-氢原子转移(1,2-HAT)及单电子转移最终得到 4-色满酮。

最近何卫民课题组^[10]报道了另一例可见光促进的氟烷基乙酸脱羧参与烯烃的串联环化反应, 反应无需额外加入光催化剂, 并使用环保且可持续的二氧化碳衍生的碳酸二甲酯为唯一溶剂, 可以广泛地获得各种 $\text{CHF}_2/\text{CClF}_2/\text{CBrF}_2$ 取代的稠环喹啉酮衍生物(Scheme 6)。

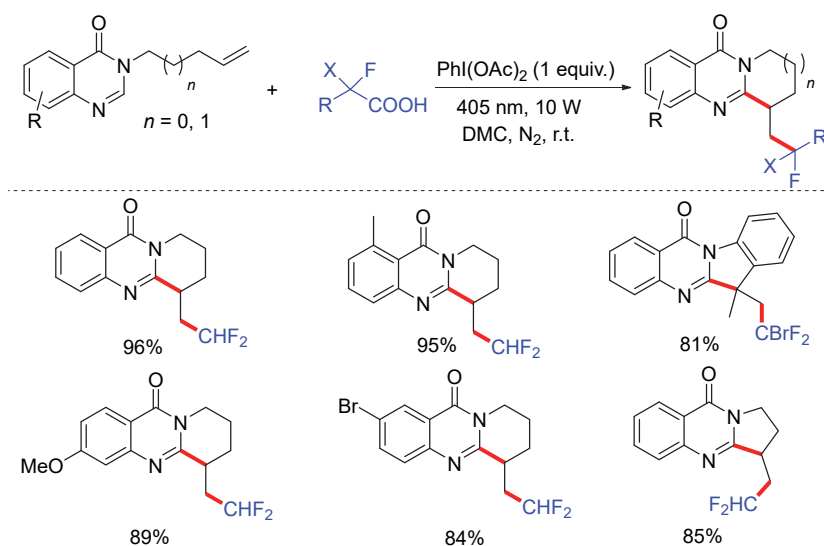


图式 4 二氟喹啉酮衍生物的合成

Scheme 4 Synthesis of difluoroquinolinone derivatives



图式 5 二氢黄酮与茚满酮的合成
Scheme 5 Synthesis of chroman-4-ones and indanones



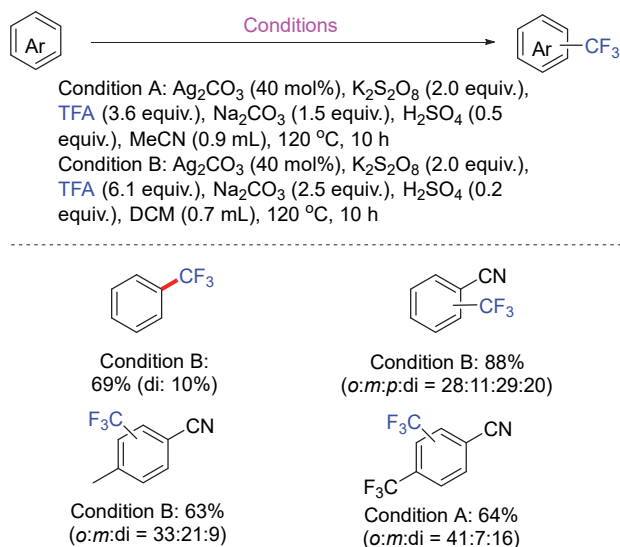
图式 6 喹唑啉酮衍生物的合成
Scheme 6 Synthesis of quinazolinone derivatives

2 基于芳(杂)环自由基加成策略的脱羧氟烷基化反应

向有机分子中引入三氟甲基可以赋予它们独特的性质,有机氟化学研究不仅包括发展新反应,还包括新试剂的开发^[11]。传统的自由基源三氟甲基化试剂主要为 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 、 $\text{Zn}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 和 ICF_3 等,但是这些试剂具有价格昂贵、带有毒性、操作不方便以及未商品化等缺点,这些因素或多或少限制了它们的应用。在这方面,三氟乙酸具有一些极具吸引力的特征,如非常

廉价易得,易于操作等。2015 年,张扬会课题组^[12]利用碳酸银/过硫酸钾体系促进三氟乙酸脱羧生成三氟甲基自由基,并实现了其对芳烃的自由基加成反应(Scheme 7)。虽然该三氟甲基化方法被建立,但是反应表现出区域选择性差的弊端,限制了该策略的潜在推广应用。

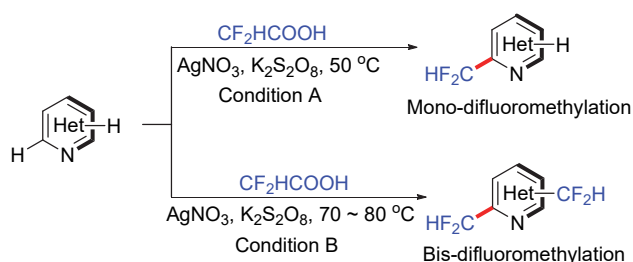
Minisci 反应是一种涉及烷基自由基加成到氮杂环上,并同时伴随着失去一个氢原子以形成烷基化氮杂芳烃的反应,Minisci 反应已成为一种获取烷基化的氮杂环的重要方法^[13]。由于羧酸类化合物廉价易得,通过脱羧



图式 7 银催化芳烃的三氟甲基化

Scheme 7 Silver-catalyzed C—H trifluoromethylation of arenes

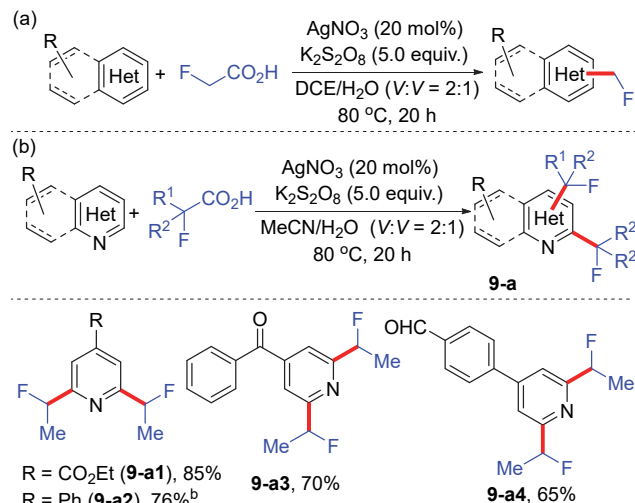
的方式产生烷基自由基来实现 Minisci 反应具有重要意义。2017 年, Nielsen 及同事^[14]发展了一种简单的方式实现杂芳族化合物 C—H 二氟甲基化反应(Scheme 8), 在此过程中使用商品化的二氟乙酸作为二氟甲基化试剂。通过调控反应温度可以选择性地控制单二氟甲基化或双二氟甲基化, 这很好地解决了区域选择性差这个问题。这一方法为具有化学生物活性化合物的后官能化提供了简单的解决途径。在其底物的扩展中, 该反应显示出良好的化学选择性与区域选择性。



图式 8 杂芳烃的二氟甲基化

Scheme 8 Difluoromethylation of heteroarenes

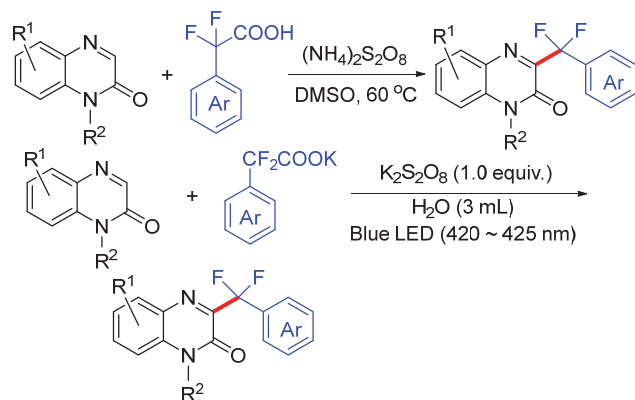
最近, 李新进及同事^[15]利用 Minisci 反应并以一氟乙酸作为反应试剂, 以硝酸银与过硫酸钾作为诱导脱羧体系, 通过一氟乙酸的脱羧实现了氮杂环的单氟甲基化反应(Scheme 9, a)。有趣的是, 作者建立的反应体系中, 改变反应溶剂可以直接影响氮杂环的选择性单氟甲基化或双氟甲基化(Scheme 9, b)。同年, 该课题组^[16]继续拓展了其他种类二氟烷基羧酸(RCF_2COOH)的脱羧 Minisci 反应, 在该方法中 R 可以为 Me 或 Et 等简单官能团, 亦可拓展至 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 类链长二氟烷基羧酸。该反应具有区域选择性高和立体选择性高的特点。



图式 9 银催化杂芳烃的一氟甲基化

Scheme 9 Silver-catalyzed monofluoroalkylation of heteroarenes

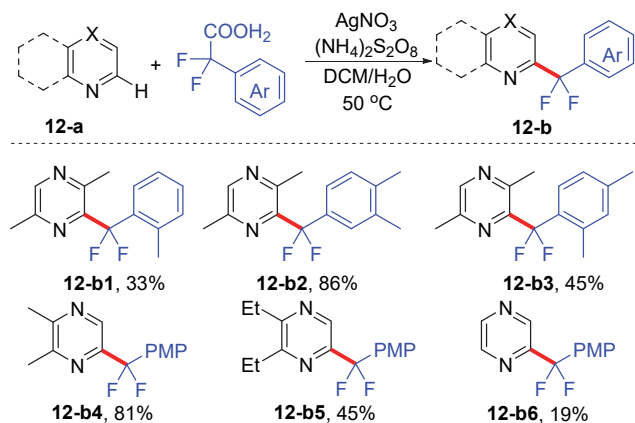
喹啉酮是在天然产物和药物中发现的一类重要氮杂环骨架, 具有惊人的广谱生物学特性, 包括抗癌、抗微生物、抗血栓形成和蛋白激酶抑制等活性^[17]。近年来, 喹啉-2(1H)-酮同系物的 C(3)-官能化反应构建各种 3-取代的喹啉-2(1H)-酮衍生物取得了很大的进展^[18]。2019 年, 袁金伟、杨亮茹与张祥民课题组^[19]发展了一种无金属体系下喹啉-2(1H)-酮同系物的 C(3)-二氟烷基化反应(Scheme 10, a), 温和的反应条件使得该转化具有广泛的底物普适性和官能团耐受性。随后, 李品华与王磊课题组^[20]同样实现了喹啉-2(1H)-酮同系物的 C(3)-氟烷基化反应, 作者采用蓝光照射 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 促进的方式实现 α,α -二氟芳基乙酸盐的脱羧(Scheme 10, b), 反应以水作为反应溶剂, 在室温下即可实现温和的转化, 这些优势均满足绿色化学的要求。反应具有广泛的底物普适性, 无论是吸电子或给电子的喹啉或 α,α -二氟芳基乙酸盐均可较好地兼容。



图式 10 喹啉酮的偕-芳基二氟甲基化

Scheme 10 *gem*-Aryldifluoromethylation of quinoxalin-2(1H)-ones

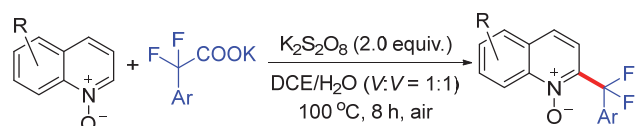
随后, 郝健与万文团队^[21]报道了一种高效的银催化贫电子氮杂环二氟烷基化反应, 该 Minisci 反应使用 α,α -二氟芳基乙酸作为氟烷基化试剂, 以硝酸银与过硫酸铵作为自由基诱导生成体系, 在二氯甲烷与水的混合溶剂中反应 12 h, 以优秀的收率获得氟烷基化的氮杂环 (Scheme 11). 反应具有较广的底物普适性, 例如吡嗪、吡啶、喹啉、喹啉和菲啶均可兼容。



图式 11 银催化氮杂芳杂环的偕-芳基二氟甲基化

Scheme 11 Ag-catalyzed *gem*-aryldifluoromethylation of N-heteroarenes

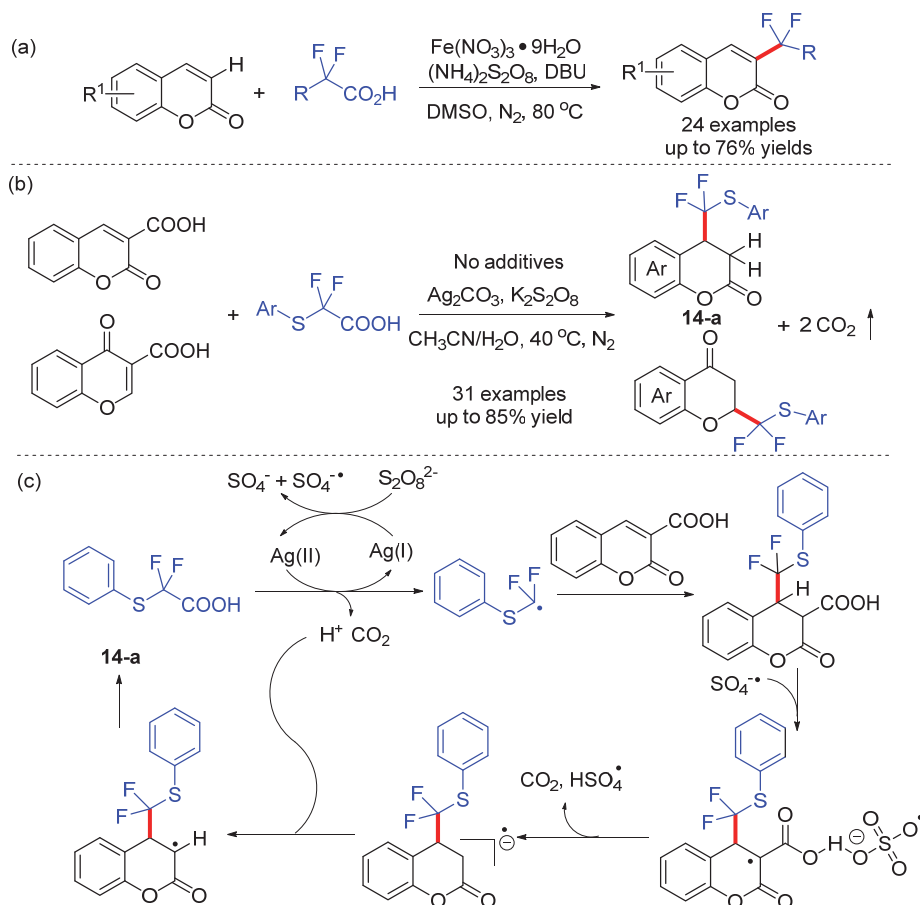
最近, 刘杰与王敏团队^[22]使用 α,α -二氟芳基乙酸钾盐作为氟烷基化试剂, 在 $K_2S_2O_8$ 促进下实现了氧化喹啉 2 号位的选择性偕二氟甲基化反应 (Scheme 12). 该反应普适性优越, 部分化合物的产率高达 89%. 实验机理表明 α,α -二氟芳基乙酸钾盐在 $K_2S_2O_8$ 作用下形成二氟烷基自由基, 与氧化喹啉加成后被 $K_2S_2O_8$ 氧化并去质子化得到最终产物。



图式 12 喹啉氮氧化物的偕-芳基二氟甲基化

Scheme 12 *gem*-Aryldifluoromethylation of quinoline *N*-oxides

近年来, 得益于香豆素衍生物相对优越的生物活性, 官能化香豆素衍生物的合成吸引了有机合成工作者的极大关注^[23]. 2020 年, 陈志卫课题组^[24a]在硝酸铁催化下, 使用 $(NH_4)_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 在二甲亚砜与氮气氛围下实现了香豆素衍生物的 C(3)-氟烷基化反应 (Scheme 13, a), 需要指出的是该反应仅 2 h 即可完成高效转化. 最近, 该课题组^[24b]研究了香豆素-3-羧酸、色



图式 13 香豆素的偕-芳基二氟甲基化与芳硫基二氟甲基化

Scheme 13 *gem*-Aryldifluoromethylation and arylthiodifluoromethylation of coumarins

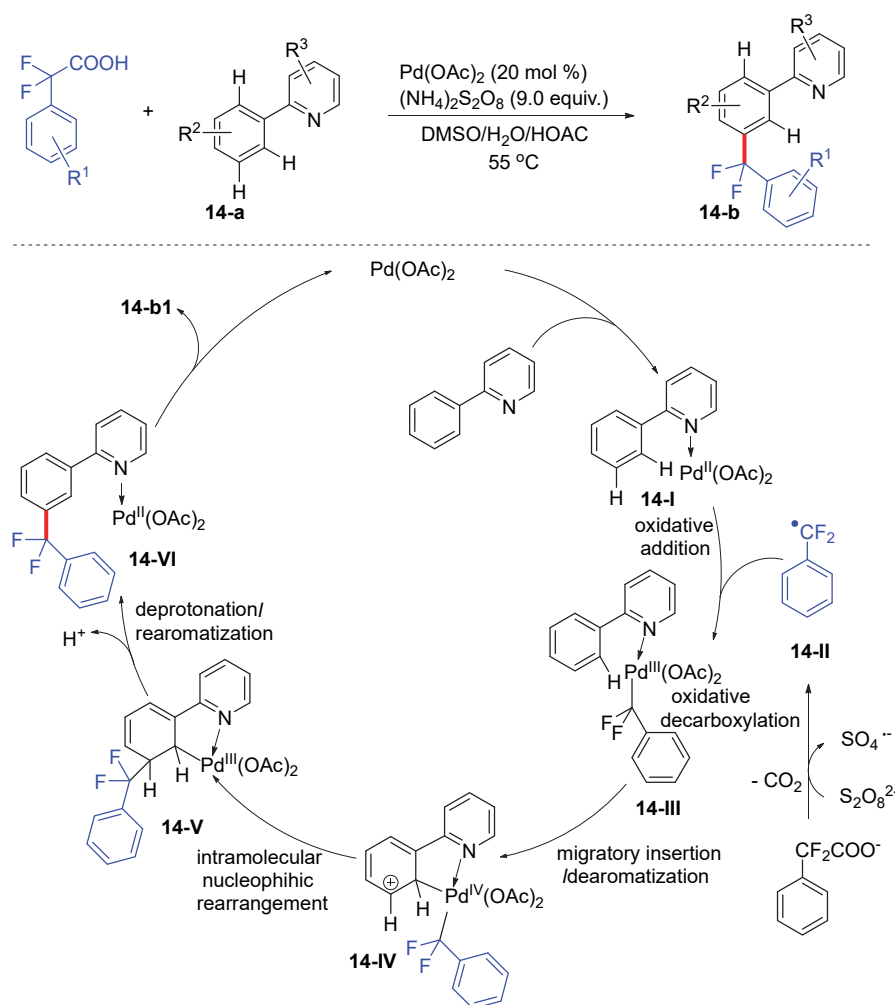
酮-3-羧酸与芳硫基二氟乙酸的双脱羧偶联反应(Scheme 13, b). 该方法在 40 °C 的乙腈与水的混合溶剂中反应 22 h, 通过碳酸银/过硫酸钾体系促进芳硫基二氟乙酸生成 ArSCF_2 自由基, 并在香豆素-3-羧酸与色酮-3-羧酸的 C(4)位发生自由基加成, 继而促进 C(3)位的羧酸官能团发生脱羧反应(Scheme 13, c).

C—H 键活化因无需对底物进行预官能化, 具有步骤经济性和原子经济性等优点, 已逐渐发展成为有机合成化学中非常重要的工具. 一个化合物中往往含有多个相似的 C—H 键, 如何选择性地实现 C—H 键官能化成为合成化学家面临的难题. 为了解决这个问题, 化学家利用导向基团与过渡金属配位活化邻位的 C—H 键, 这一策略高效且精准地解决了导向基团邻位 C—H 键活化, 但是选择性地实现间位 C—H 键活化与官能化反应依然是一个难题. 2019 年, 郝健与万文课题组^[25]报道了一种新颖且高效的钯催化芳烃间位二氟甲基化反应, 一系列具有合成价值的二苯基吡啶类似物的间位 C—H 键

被二氟甲基化(Scheme 14). 针对该钯催化芳烃间位 C—H 官能化反应, 作者提出了一种可能的反应机理. 首先, 底物 **14-a** 与钯催化剂作用得到物种 **14-I**, 该物种随后与 α,α -二氟芳基乙酸脱羧后的自由基中间体 **14-II** 发生氧化加成得到物种 **14-III**. 物种 **14-III** 发生迁移插入与去芳构化生成 **14-IV**, 上述获得的中间体会立即发生分子内亲核重排及去质子化等获得最终产物 **14-b1**.

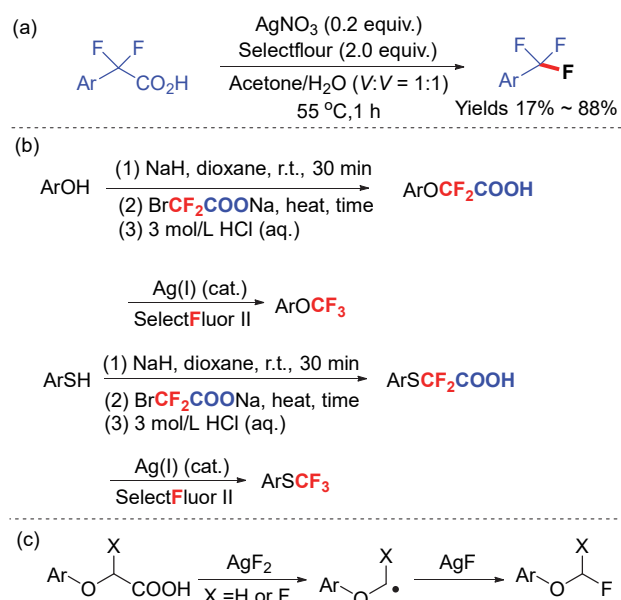
3 基于脱羧氟烷基化的偶联反应

三氟甲基苯、芳基三氟甲基醚与芳基三氟甲基硫醚由于独特的氟官能团, 在学术界和工业界均吸引了一定的关注. 近年来, 羧酸衍生物的脱羧氟化反应已经被证实是一种有效构建 C—F 键的方法. Gouverneur、胡金波以及 Hartwig 实验室分别独立报道了 α,α -二氟芳基乙酸、芳氧基二氟乙酸与芳硫基二氟乙酸的脱羧氟化反应(Scheme 15)^[26], 在 Gouverneur 与胡金波的反应体系中



图式 14 钯催化脱羧间位 C—H 偕-芳基二氟甲基化
Scheme 14 Pd-catalyzed decarboxylative *meta*-C—H difluoromethylation

均使用选择性氟(Selectfluor)作为氟化试剂. 通过一系列的条件优化, 并确定了以 AgNO_3 作为催化剂, 在含水的混合溶剂中(如 acetone/ H_2O , DCM/ H_2O , $\text{PhCF}_3/\text{H}_2\text{O}$ 等), 均以良好的收率获得目标产物. 然而, 在 Hartwig 的报道中作者使用 AgF 作为脱羧的促进剂以及氟源.



图式 15 α, α -二氟芳基乙酸的催化脱羧氟化反应

Scheme 15 Catalytic decarboxylative fluorination of α, α -difluoroarylacetic acids

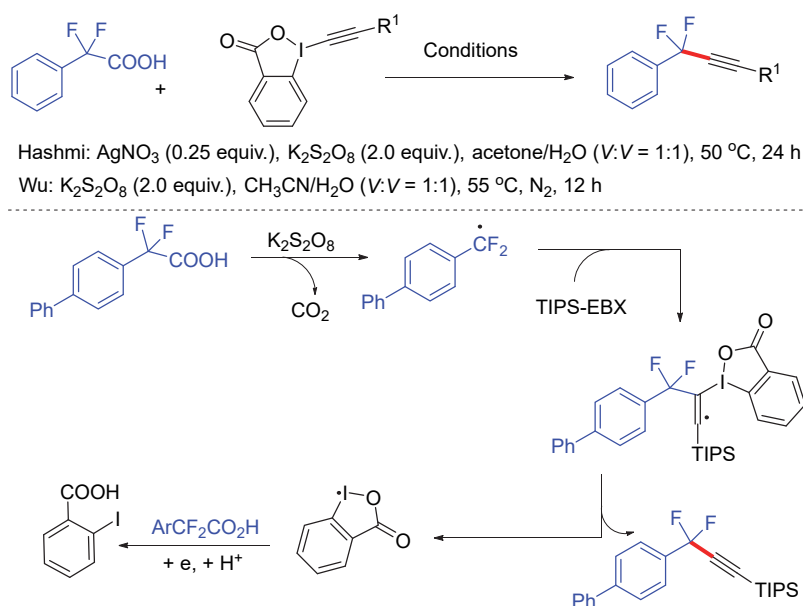
2016 年, Hashmi 及其同事^[27a]报道了在温和条件下银催化 α, α -二氟芳基乙酸与乙炔基高碘试剂(EBX)的脱羧炔基化反应. 该反应体系可以高选择性地得到 α, α -二

氟甲基化炔烃的目标产物, 具有良好的底物适用性. 几乎与此同时, 杨帆、吴豫生、吴养洁课题组^[27b]同样实现了这一转化, 特别需要指出的是在这个体系中不需要额外加入催化量的银催化剂即可顺利完成转化. 反应机理如 Scheme 16 所示, 首先过硫酸钾促进 α, α -二氟芳基乙酸脱羧生成氟烷基自由基物种, 该物种继而加成到炔烃并发生 β -消除获得 α, α -二氟甲基化炔烃的目标产物.

最近, 郝健与万文课题组^[28a]发展了一种专一性的 $\text{AgNO}_3/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 体系促进 α, α -二氟芳基乙酸的脱羧自偶联反应(Scheme 17, a), 并以此方法合成了具有四氟乙烯桥接结构的 $\text{ArCF}_2\text{CF}_2\text{Ar}'$ 类化合物. 相较于传统该类化合物的合成方法, 该策略具有操作简单、原料易得及反应条件温和等优越性. 随后, 该课题组^[28b]利用硫原子可以作为自由基受体的特性, 以二芳基二硫醚作为偶联试剂发展了芳基二氟甲硫醚的新合成方法(Scheme 17, b).

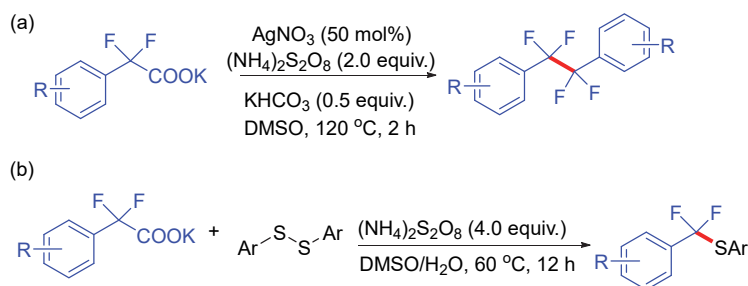
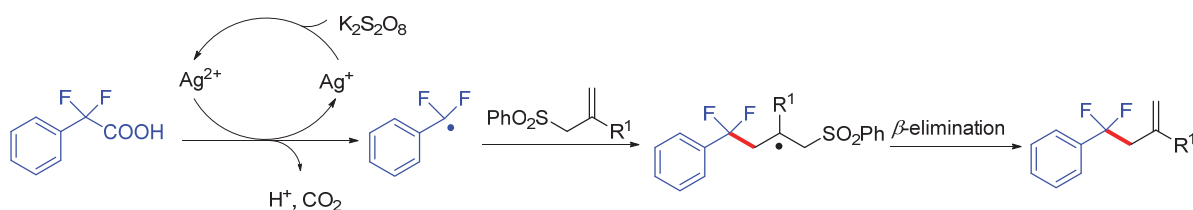
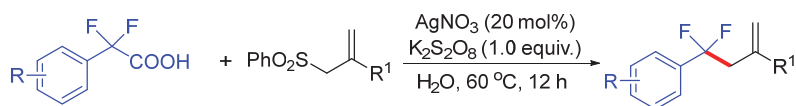
烯丙基砜被广泛用作自由基化学中的自由基受体和可靠的烯丙基化试剂^[29]. 2020 年, 李翔与姚团利课题组^[30]报道了在水相中银催化二氟芳基乙酸的脱羧烯丙基化反应, 在该体系中作者使用烯丙基砜作为烯丙基化试剂, 以良好的收率合成了多种 β, β -二氟代烯烃(Scheme 18). 该反应的可扩展性以及产物的可衍生性使得该策略具有潜在的应用价值.

烯烃的氢氟烷基化反应被认为是一种合成氟烷基化烷烃的理想方法, 因为烯烃是有机合成中最丰富的碳原料之一. 2016 年, 卿凤翎课题组^[31a]报道了一例可见光诱导烯烃与 α, α -二氟芳基乙酸的氢芳基二氟甲基化反



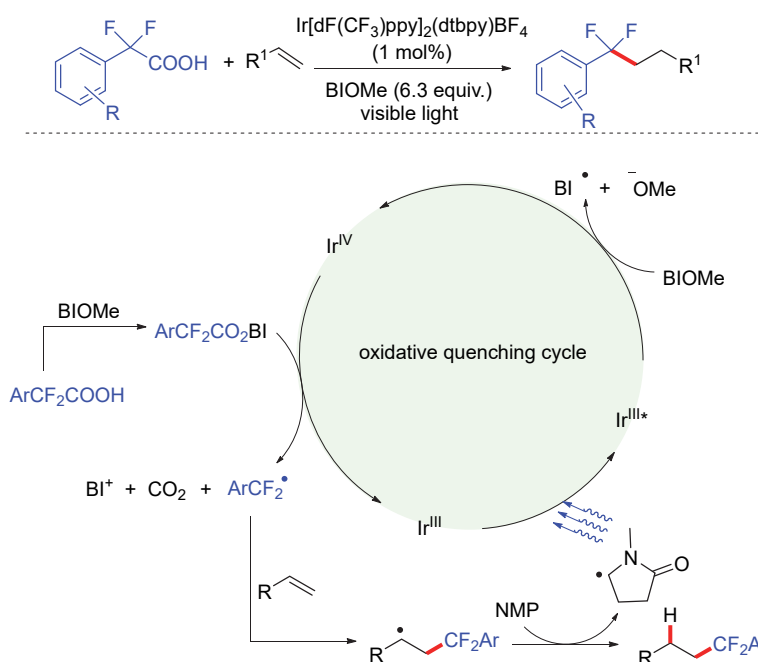
图式 16 α, α -二氟芳基乙酸的脱羧炔基化反应

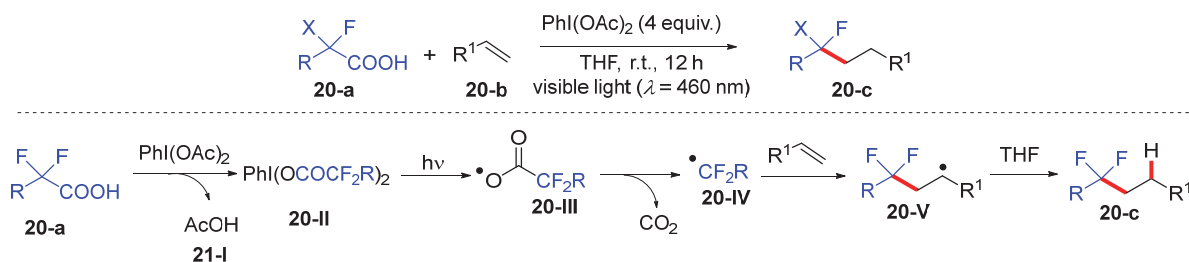
Scheme 16 Decarboxylative alkynylation of α, α -difluoroarylacetic acids

图式 17 α,α -二氟芳基乙酸的脱羧烷基化与巯基化反应Scheme 17 Decarboxylative alkylation and thiolation of α,α -difluoroarylacetic acids图式 18 α,α -二氟芳基乙酸的脱羧烷基化反应Scheme 18 Decarboxylative alkylation of α,α -difluoroarylacetic acids

应, 通过该策略可以制备多样化的二氟烷基化芳烃 (Scheme 19). 反应在高价碘试剂促进下进行脱羧和随后的自由基氢芳基二氟甲基化. 最近, 李新进及同事^[31b]在卿凤翎工作的基础上报道了另一例可见光催化碘苯二乙酯促进烯烃的氢氟烷基化反应 (Scheme 20). 在该方案中作者使用廉价易得的氟烷基羧酸作为氟烷

基源. 针对反应机理, 作者认为氟烷基羧酸首先与碘苯二乙酯反应获得高价碘物种 **20-II**, 随后该物种在 460 nm 光照射下生成羧基自由基中间体 **20-III**, 继而发生脱羧反应得到氟烷基自由基物种 **20-IV**. 氟烷基自由基经历与烯烃加成得到烷基物种 **20-V**, 该物种最后从溶剂中攫取氢原子得到目标产物.

图式 19 烯烃与 α,α -二氟芳基乙酸的氢芳基二氟甲基化Scheme 19 Hydroaryldifluoromethylation of alkenes with α,α -difluoroarylacetic acids

图式 20 烯烃与 α -氟代羧酸的氢芳基二氟甲基化Scheme 20 Hydroaryldifluoromethylation of alkenes with α -fluoro carboxylic acids

4 总结与展望

综上所述,介绍了 α,α -二氟芳基乙酸、芳硫基二氟乙酸、三氟乙酸及二氟乙酸等羧酸衍生物的脱羧自由基反应最新进展. 以脱羧得到的二氟烷基自由基作为可靠的氟烷基源,为各类含氟化合物的合成提供了一条简便的路径. 本文根据氟烷基自由基反应的方式将全文分为三个部分,即基于串联环化策略的脱羧氟烷基化反应、基于芳(杂)环自由基加成策略的脱羧氟烷基化反应和基于脱羧氟烷基化的偶联反应. 此外,还对部分反应机理进行了评论. 目前已取得的脱羧氟烷基化反应进展充分体现了该策略在有机氟化学的发展前景和应用潜力. 但是该领域仍然存在一些问题需要解决,例如: (1)目前脱羧氟烷基化的反应类型比较单一,合成更复杂与功能性更强的反应需要进一步拓展; (2)目前的反应体系较为局限,大多数情况下需要依赖于化学计量的氧化剂,即便是较为绿色的光化学策略也需要依赖添加剂,因此更为绿色的光化学脱羧氟烷基化仍需探索.

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) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227.
(c) Wang, Z.; Sun, Y.; Shen, L.-Y.; Yang, W.; Meng, F.; Li, P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 853.
(d) Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1785 (in Chinese).
(王江, 柳红, 有机化学, **2011**, *31*, 1785.)
(e) Zhang, J.; Jin, C.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 662 (in Chinese).
(张霁, 金传飞, 张英俊, 有机化学, **2014**, *34*, 662.)
- [3] (a) Aguilar Troyano, F. J.; Merckens, K.; Anwar, K.; Gomez-Suarez, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 1098.
(b) Shi, Y.; Xiao, H.; Xu, X.-H.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8472.
(c) Xiang, J.; Shang, M.; Kawamata, Y.; Lundberg, H.; Reisberg, S. H.; Chen, M.; Mykhailiuk, P.; Beutner, G.; Collins, M. R.; Davies, A.; Del Bel, M.; Gallego, G. M.; Spangler, J. E.; Starr, J.; Yang, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Nature* **2019**, *573*, 398.
(d) Brigham, C. E.; Malapit, C. A.; Lalloo, N.; Sanford, M. S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8315.
(e) Mei, W.; Kong, Y.; Yan, G. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5516.
- [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.
(d) Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Feng, J.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4446.
(e) Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408.
- [5] Wan, W.; Ma, G.; Li, J.; Chen, Y.; Hu, Q.; Li, M.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1598.
- [6] (a) Wan, W.; Li, J.; Ma, G.; Chen, Y.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5308.
(b) Li, Y.-L.; Wang, J.-B.; Wang, X.-L.; Cao, Y.; Deng, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6052.
- [7] Huang, C.-M.; Li, J.; Wang, S.-H.; Ai, J.-J.; Liu, X.-Y.; Rao, W.-D.; Wang, S.-Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8437.
- [8] Zhao, F.; Guo, S.; Zhang, Y.; Sun, T.; Yang, B.; Ye, Y.; Sun, K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6895.
- [9] Zhou, Y.; Xiong, Z.; Qiu, J.; Kong, L.; Zhu, G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1022.
- [10] Cui, Q.; Teng, F.; Yang, H.; Xun, C.; Huang, W.; Lu, Z.; Zhu, M.; Ouyang, W.; He, W.-M. *Chem.-Asian J.* **2022**, *17*, e202101139.
- [11] Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 11065.
- [12] Shi, G.; Shao, C.; Pan, S.; Yu, J.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 38.
- [13] Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666.
- [14] Truong, T. T.; Christensen, S. B.; Nielsen, J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 18125.
- [15] Guo, C.; Liu, Z.; Li, X.; Han, X.; Li, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Li, X.; Dong, Y. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1147.
- [16] Guo, C.; Han, X.; Li, X.; Diao, Z.; Li, X.; Dong, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100663.
- [17] Galal, S. A.; Khairat, S. H. M.; Ragab, F. A. F.; Abdelsamie, A. S.; Ali, M. M.; Soliman, S. M.; Mortier, J.; Wolber, G.; El Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 122.
- [18] Sun, K.; Xiao, F.; Yu, B.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1921.
- [19] Hong, G.; Yuan, J.; Fu, J.; Pan, G.; Wang, Z.; Yang, L.; Xiao, Y.; Mao, P.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1173.
- [20] Gao, Y.; Zhao, L.; Xiang, T.; Li, P.; Wang, L. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10559.
- [21] Xie, X.; Zhang, Y.; Hao, J.; Wan, W. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 400.
- [22] Gao, Y.; Li, L.; Liu, J.; Wang, L.; Wang, M. *Synthesis* **2021**, *53*, 1636.
- [23] (a) Yu, D.; Suzuki, M.; Xie, L.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322.
(b) Bras, G. L.; Radanyi, C.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Marsaud, V.; Stella, B.; Renoir, J.-M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*,

6189.
(c) Hassan, M. Z.; Osman, H.; Ali, M. A.; Ahsan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 236.
(d) Anamika, D.; Utreja, D.; Ekta, Jain, N.; Sharma, S. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *22*, 2509.
(e) Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7520.
- [24] (a) Chen, Z.; Bai, X.; Sun, J.; Xu, Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7674.
(b) Chen, Z.; Sun, J.; Ke, Z.; Huang, X.; Li, Z. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 757.
- [25] Zhao, H.-X.; Ma, G.-B.; Xie, X.-Y.; Wang, Y.; Hao, J.; Wan, W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3927.
- [26] (a) Mizuta, S.; Stenhagen, I. S. R.; O'Duill, M.; Wolstenhulme, J.; Kirjavainen, A. K.; Forsback, S. J.; Tredwell, M.; Sandford, G.; Moore, P. R.; Huiban, M.; Luthra, S. K.; Passchier, J.; Solin, O.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2648.
(b) Zhou, M.; Ni, C.; He, Z.; Hu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3754.
(c) Zhang, Q.-W.; Brusoe, A. T.; Mascitti, V.; Hesp, K. D.; Blake-more, D. C.; Kohrt, J. T.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9758.
- [27] (a) Chen, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2880.
(b) Li, X.; Li, S.; Sun, S.; Yang, F.; Zhu, W.; Zhu, Y.; Wu, Y.; Wu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1699.
- [28] (a) Wang, Y.; Zhao, H.; Xie, X.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J.; Wan, W. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2961.
(b) Zhang, Y.; Wang, Q.; Peng, Y.; Gong, H.; Chen, H.; Deng, H.; Hao, J.; Wan, W. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7024.
- [29] Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1237.
- [30] Li, X.; Zhang, R. H.; Zhang, X. F.; Zhu, P. Y.; Yao, T. L. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15*, 1175.
- [31] (a) Yang, B.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5956.
(b) Guo, C.; Han, X.; Feng, Y.; Liu, Z.; Li, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Dong, Y.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9232.

(Zhao, C.)