

光催化烷基三氟甲基酮类化合物的合成

岑梦洁 陈铁桥*

(海南大学化学与化工学院 海口 570228)

Photocatalytic Synthesis of Alkyl Trifluoromethyl Ketones

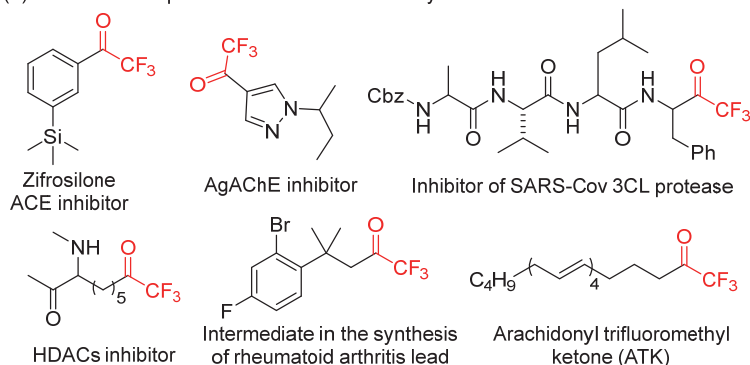
Cen, Mengjie Chen, Tieqiao*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hainan University, Haikou 570228)

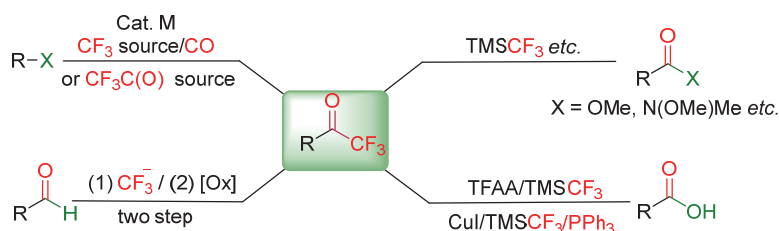
含氟化合物由于其独特的物理化学性质, 广泛应用于医药、农药和材料等领域^[1]. 据统计, 有大约 20% 的临床药物含有至少一个氟原子. 三氟甲基酮化合物是一类重要的含氟功能分子, 它们不仅自身在药物和材料的设计与开发等领域广泛应用(Scheme 1a), 还可以通过各种化学反应转化为其它高价值的含氟功能分子^[1-2]. 因此, 它们的高效合成引起了合成化学家的广泛兴趣^[2-3].

三氟甲基酮化合物的经典合成依赖于有机金属试剂和三氟甲基酮衍生物反应, 以及富电子芳烃的傅-克酰基化反应^[4]. 过渡金属催化芳基卤化物的三氟甲基化可以用于合成芳香三氟甲基酮化合物^[4]. 醛和 CF_3 亲核试剂加成合成 $\alpha\text{-CF}_3$ 醇, 其再接着氧化也可以高效合成三氟甲基酮类化合物^[4]. 酯和 Weinreb 酰胺等羧酸衍生物与 TMSCF_3 的加成/消去/水解反应也是有效的方

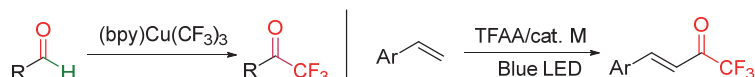
(a) Selected examples of bioactive trifluoromethyl ketones



(b) Synthesis of trifluoromethyl ketones (non-radical process)



(c) Synthesis of trifluoromethyl ketones (radical process)



图式 1 生物活性的三氟甲基酮化合物及其合成

Scheme 1 Bioactive trifluoromethyl ketones and their synthesis

* Corresponding author. E-mail: chentieqiao@hnu.edu.cn. Published online October 20, 2023.

法^[4]. 值得指出的是, 2021 年, Chen^[4]和 Prakash 等^[5]先后实现了廉价易得的羧酸的三氟甲基化反应, 高效地合成三氟甲基酮类化合物(Scheme 1b).

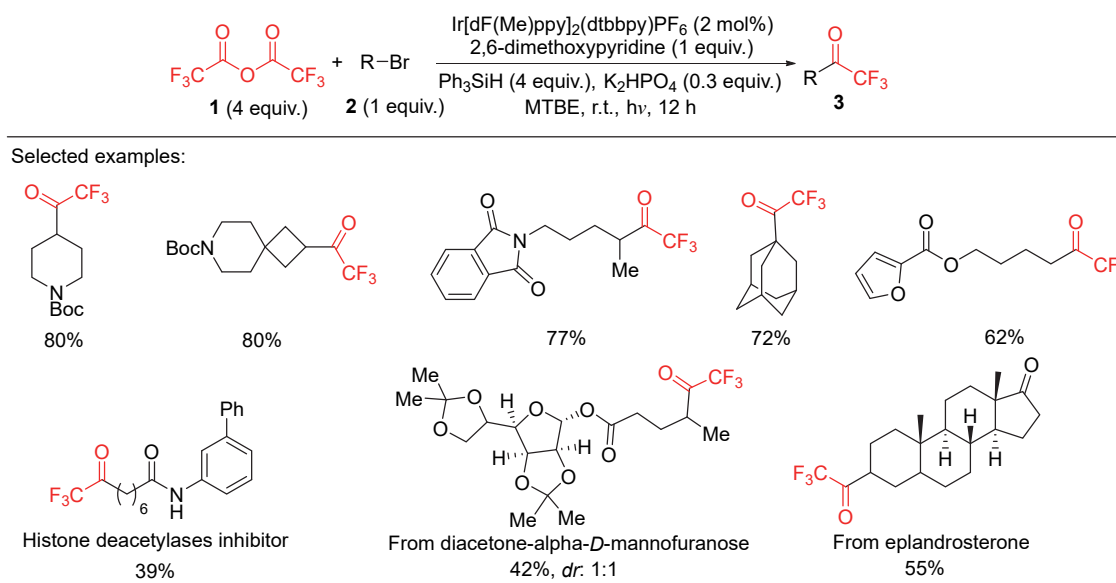
自由基反应是一种合成功能化合物的强有力工具, 近年来受到有机合成化学家的关注^[6]. 该策略也可以应用于三氟甲基酮化合物的合成(Scheme 1c). 2018年, 李超忠等^[7]实现了醛与(bpy)Cu(CF₃)₃的自由基/自由基偶联, 高效合成芳基和烷基三氟甲基酮类化合物. 2021年, Katayev等^[8]利用可见光照射三氟乙酸酐产生三氟乙酰基自由基, 然后与各种芳香烯烃偶合, 合成对应烯基三氟甲基酮化合物. 在反应过程中, 作者发现三氟乙酰基自由基不稳定, 容易脱羧生成三氟甲基自由基, 从而产生三氟甲基化反应的副产物, 导致反应后处理的困难. Pan等^[9]利用该性质合成了多种三氟甲基化合物.

最近, 南方科技大学化学系的舒伟课题组^[10]利用吡啶衍生物稳定三氟乙酰基自由基, 实现其与烷基自由基的自由基-自由基偶联, 高效率地合成了各种烷基三氟甲基酮化合物(Scheme 2). 该反应利用可见光诱导, Ir配合物为光催化剂, Ph_3SiH 为卤素转移试剂, 2,6-二甲氧基吡啶为三氟乙酰基自由基稳定试剂, 实现了三氟乙酸酐与各种烷基溴化物的自由基/自由基偶联. 在该反应条件下, 一级、二级和三级烷基溴化物都能够有效参与三氟乙酰化反应, 以中等至良好的产率生成对应的烷基三氟甲基酮化合物. 氨基、酯基、磺酸酯、酰胺、芳基氟、芳基溴、芳基腈、烷基氯、酮羰基、氧杂环和炔基等都可以兼容该反应体系. 值得指出的是, 该反应可以应用于组蛋白去乙酰化酶抑制剂的合成, 还可以应用于含糖苷和雌酮片段的复杂分子的三氟乙酰化修饰. 这些

结果表明该化学反应在有机合成中有比较好的应用前景.

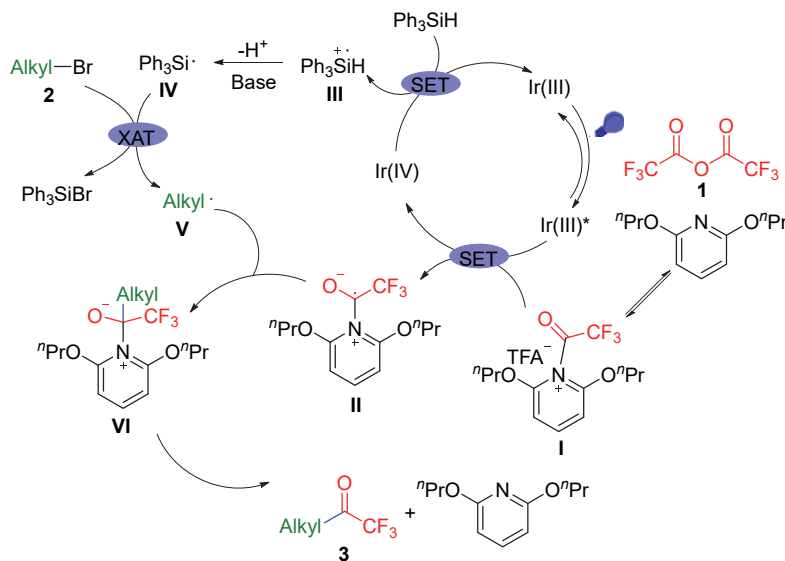
在自由基捕获剂如 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT), 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)和偕二苯基乙烯的作用下, 该反应基本被完全抑制. 当使用 BHT 和偕二苯基乙烯时, 利用高分辨质谱检测到了它们与三氟乙酰基自由基的复合物. 这些结果表明, 该反应可能是一个自由基过程. 此外, 光可以控制反应的进行, 说明该反应不是一个自由基的链式过程. 荧光淬灭实验表明三氟乙酸酐(TFAA)和吡啶衍生物的混合物相对于 TFAA, 可以更加有效地淬灭激发态的光催化剂, 烷基溴、硅烷和吡啶衍生物对激发态光催化剂的淬灭效应比较差. 作者还合成了三氟乙酰基吡啶盐, 发现其有比 TFAA 和吡啶衍生物的混合物更好的淬灭效果. 这些结果表明在该反应中激发态的光催化剂是被 TFAA 和吡啶衍生物的加合物淬灭. 在上述实验结果的基础上, 结合以往的文献, 作者提出了一个可能的机理(Scheme 3): 首先, TFAA 和吡啶衍生物作用形成中间体 **I**, 其与激发态 Ir(III) 催化剂作用, 发生单电子转移生成自由基两性离子 **II** 和 Ir(IV) 配合物. Ir(IV) 配合物氧化三苯基硅氢重新生成 Ir(III) 配合物, 得到硅阳离子自由基 **III**. 中间体 **III** 与碱作用后再与烷基溴发生卤原子转移(XAT), 得到烷基自由基 **V**. 中间体 **II** 和 **V** 反应得到最终产物烷基三氟甲基酮化合物 **3**.

舒伟等利用光催化在温和条件下实现了烷基溴与 TFAA 的自由基/自由基偶联, 反应适用于伯、仲和叔溴代烷烃, 为烷基三氟甲基酮化合物的合成提供了有效的方法. 同时, 该反应适用于其它全氟烷基羧酸酐, 用



图式 2 光催化烷基三氟甲基酮化合物的合成

Scheme 2 Photocatalytic synthesis of alkyl trifluoromethyl ketones



图式 3 反应机理

Scheme 3 Plausible mechanism for the reaction

于多种全氟烷基酮的合成。此外,该反应抑制了三氟乙酰基自由基的脱羰,为三氟乙酰基自由基的稳定提供了一个有效的方法,能够为三氟乙酰基自由基参与其它化学反应提供借鉴。舒伟的工作能够促进氟化学的发展,在有机合成中具有潜在的应用价值。

References

- [1] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [2] Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11133.
- [3] Zhang, J.; Ke, Q.; Chen, J.; He, P.; Yan, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 74 (in Chinese).
- (张洁雨, 柯求敏, 陈家英, 何平, 严国兵, 有机化学, **2019**, *39*.)

- 74.)
- [4] Liu, X.; Liu, L.; Huang, T.; Zhang, J.; Li, C.; Chen, T. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4930 and references cited therein.
- [5] Ispizua-Rodriguez, X.; Munoz, S. B.; Krishnamurti, V.; Mathew, T.; Prakash, G. K. S. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 15908.
- [6] Parsaee, F.; Senarathna, M. C.; Kannangara, P. B.; Alexnder, S. N.; Arche, P. D. E.; Welin, E. R. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5, 486.
- [7] Zhang, P.; Shen, H.; Zhu, L.; Cao, W.; Li, C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7062.
- [8] Zhang, K.; Rombach, D.; Nötel, N. Y.; Jeschke, G.; Katayev, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 22487.
- [9] Song, Y.; Zheng, B.; Yang, S.; Li, Y.; Liu, Q.; Pan, L. *Org. Lett.* **2023**, 25, 2372.
- [10] Du, H.-W.; Du, Y.-D.; Zeng, X.-W.; Shu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202308732.

(Cheng, F.)