

可见光介导下钯催化脂肪族 α -溴代三氟甲基的脱溴还原反应区洁晴[†] 屈培珍[†] 赵亮*

(遵义医科大学药学院 贵州遵义 563000)

摘要 三氟甲基因其特殊的理化性质在药物化学、材料科学等领域有着广泛的应用, 因此合成连有三氟甲基的有机物受到了广泛的关注. 然而, 目前对于脂肪族三氟甲基化合物的构建方法依然十分有限. 此工作以 α -溴代三氟甲基化合物为原料, Pd(PPh₃)₄ 为催化剂, 在可见光介导下实现了烷基 α -三氟甲基溴化物的脱溴还原, 生成一系列结构多样的三氟甲基烷基化产物.

关键词 可见光介导; 钯催化; α -溴代三氟甲基化合物; 脱溴还原反应

Visible Light Mediated Palladium-Catalyzed Hydrodebromination of Aliphatic α -Bromotrifluoromethyl CompoundsOu, Jieqing[†] Qu, Peizhen[†] Zhao, Liang*

(School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000)

Abstract Due to its unique physicochemical properties, the trifluoromethyl group has been widely used in medicinal chemistry and materials science. Thus, the synthesis of organic compounds bearing trifluoromethyl groups has attracted considerable attention. However, the current methods for constructing aliphatic trifluoromethyl compounds are still very limited. In this paper, α -bromotrifluoromethyl compounds were used as raw materials and Pd(PPh₃)₄ was used as catalyst to achieve the hydrodebromination of alkyl α -trifluoromethyl bromides under visible light irradiation, generating a series of structurally diverse trifluoromethylated alkanes.

Keywords visible light mediated; palladium-catalyzed; α -bromotrifluoromethyl compounds; hydrodebromination

将三氟甲基引入到药物先导分子中往往能够提高药物的亲脂性、代谢稳定性以及生物利用度^[1], 到目前为止越来越多含三氟甲基的药物被批准上市, 其中包括一些连有烷基三氟甲基的结构^[2]. 2023 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的 10 个含氟小分子药物就有 2 个分子结构连有烷基三氟甲基的结构单元^[3](图 1), 吡托布鲁替尼(Pirtobrutinib)是目前唯一经美国 FDA 批准上市的非共价 BTK 抑制剂, 用于治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤^[4]; 洛替拉纳(Lotilaner)是美国 FDA 批准的首个直接靶向蠕形螨睑缘炎疾病根源——蠕形螨的治疗药物^[5]. 考虑到三氟甲基烷基化合物在药物设计与合成中的重要应用价值, 开发新型高效的脂肪族三氟甲基化合物合成策略显得尤为必要. 目前三氟甲基烷基化的合成策略主要有三氟甲基自由基对烯烃的加成^[6]、烷基

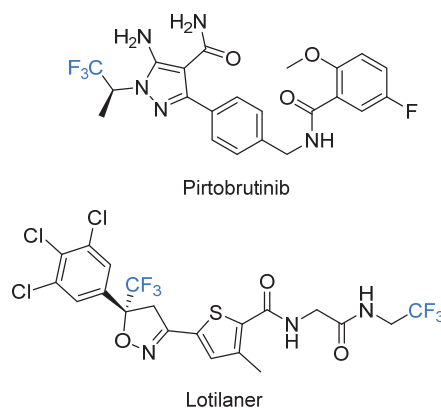


图 1 2023 年 FDA 批准的含三氟甲基烷基结构的药物
Figure 1 FDA-approved drugs containing trifluoromethylalkyl structures in 2023

* Corresponding author. E-mail: zll005@163.com

Received June 17, 2024; revised September 22, 2024; published online October 18, 2024.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21762053) and the Youth Science and Technology Talent Growth Project of Guizhou Provincial Department of Education (No. 2017-191).

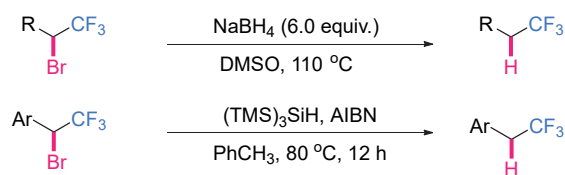
国家自然科学基金(No. 21762053)和贵州省教育厅青年科技人才成长(No. 2017-191)资助项目.

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

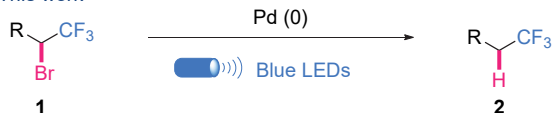
化合物 C—X 键(X=Br, Cl, COOH, OH 等)的三氟甲基化^[7]以及烷烃 C—H 键的三氟甲基化^[8]。除此之外, 还可以通过含氟砌块构建得到三氟甲基烷基化产物^[9]。

α -溴代三氟甲基化合物是一种重要的含氟砌块, 它可以通过工业原料 2-溴-3,3,3-三氟丙烯(BTP)方便快速地合成^[10], 这一结构可以通过直接偶联^[10-11]、消除^[10,12]等反应构建多种含氟砌块。我们认为利用烷基 α -溴代三氟甲基化合物脱溴还原反应来制备脂肪族三氟甲基化合物将是一种具有吸引力的方法。然而, 现有方法实现这一过程依然十分有限, 其中利用金属氢化物(NaBH_4)脱溴还原存在反应温度较高(110 °C)、官能团兼容性差的问题^[13](Scheme 1a)。而使用硅氢[(TMS)₃SiH]物种在 AIBN 的引发下可实现自由基的溴脱除, 此方法仅仅适用于溴在苄位的结构^[14](Scheme 1a)。因此, 发展高效简洁的新方法实现这一过程是十分必要的, 为探索简洁高效且底物普适性广的脱溴方法, 我们在梁永民课题组前期工作^[15]的启发下, 拟发展烷基 α -溴代三氟甲基化合物(1)在光诱导钯催化下的自由基脱卤反应, 实现脱溴还原得到氢原子转移产物 2 (Scheme 1b), 为构建脂肪族三氟甲基化合物提供一种新策略。

(a) Previous method



(b) This work



图式 1 α -溴代三氟甲基的脱溴还原策略

Scheme 1 Recent strategies to hydrodehalogenation of α -bromotrifluoromethyl

1 结果与讨论

以 1a 为模板底物, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂在蓝光照射下尝试 α -溴代三氟甲基的脱溴还原(表 1)。反应在四氢呋喃(THF)中辅以 24 W 蓝光照射 40 °C 下进行, 以 K_2CO_3 (2.0 equiv.)为碱, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)为催化剂, 反应 18 h, 1a 能够以 97% 的氟谱核磁共振产率转化为 2a(表 1, Entry 1)。减少催化剂用量至 2.5 mol%, 产率有所下降, 但仍能以 76% 的氟谱核磁共振产率获得目标产物; 当催化剂用量减少至 1 mol% 时, 仅观察到少量目标产物的生成(表 1, Entries 2~3)。考虑催化剂的经济效率, 选择在 2.5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 作用下进一步尝试碱对反应的影响。当体系中分别加入无机碱 Cs_2CO_3 、KOAc、

表 1 反应条件优化的代表性结果^{a,b}

Table 1 Representative results for the optimization of reaction conditions

Entry	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (x mol%)	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	5.0	K_2CO_3	THF	97 (95)
2	2.5	K_2CO_3	THF	76
3	1.0	K_2CO_3	THF	7
4	2.5	Cs_2CO_3	THF	63
5	2.5	KOAc	THF	92 (84)
6	2.5	K_3PO_4	THF	64
7	2.5	KHCO_3	THF	41
8	2.5	KOAc	MeOH	15
9	2.5	KOAc	DCM	—
10	2.5	KOAc	DMSO	19
11	2.5	KOAc	1,4-Dioxane	47
12	2.5	—	THF	Trace
13 ^c	2.5	KOAc	THF	Trace
14	—	KOAc	THF	—
15 ^d	2.5	KOAc	THF	72

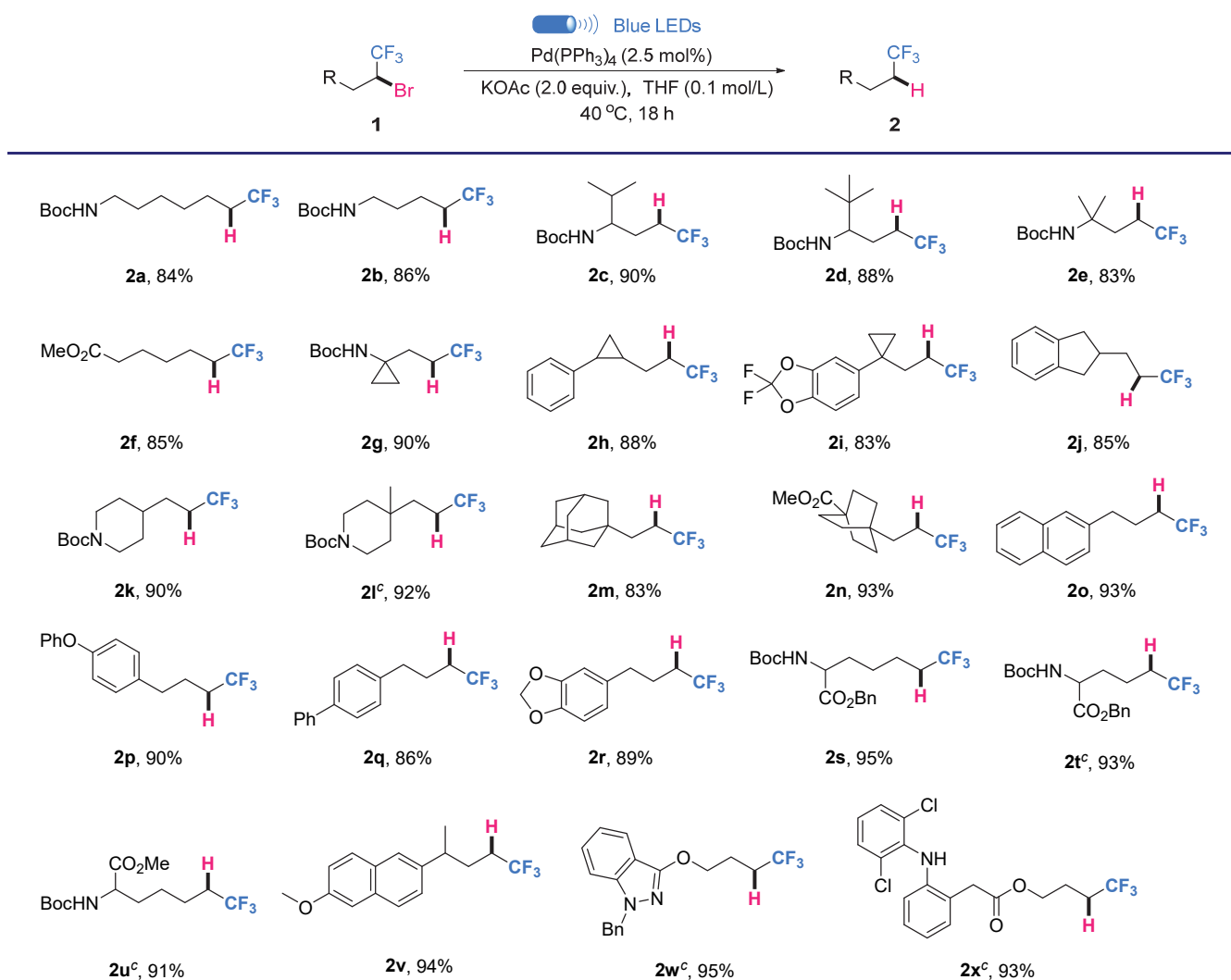
^a Reaction conditions (unless otherwise specified): 1a (0.1 mmol, 1.0 equiv.), base (0.2 mmol, 2.0 equiv.), solvent (1.0 mL), Ar. ^b NMR yield determined by ¹⁹F NMR using fluorobenzene as internal standard and number in parentheses is isolated yield. ^c The reaction was performed without light. ^d Reacted for 12 h.

K_3PO_4 和 KHCO_3 进行调控, 其中 KOAc 为碱时氟谱核磁共振收率提高至 92%, 分离产率为 84%(表 1, Entries 4~7)。随后对溶剂进行筛选, 使用 MeOH、二氯甲烷(DCM)及二甲基亚砜(DMSO)替换 THF, 发现其产率大幅度下降, 特别是在 DCM 中几乎未观察到目标产物的生成(表 1, Entries 8~10)。在醚类溶剂 1,4-二氧六环中, 也仅有 47% 的目标产物(表 1, Entry 11)。最后, 在无碱或无光照条件下进行反应, 仅得到痕量目标产物; 当无催化剂存在时, 未检测到产物; 而将反应时间从 18 h 缩短至 12 h, 产率下降至 72%(表 1, Entries 12~15)。

通过上述条件筛选, 我们认为烷基 α -溴代三氟甲基化合物 1 (1.0 equiv.)在 KOAc (2.0 equiv.)为碱, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5 mol%)为催化剂的 THF 溶剂中, 辅以 24 W 蓝光照射并维持 40 °C, 氩气氛围下反应 18 h 是实现脱溴产物 2 的生成的最优条件。

在最优条件下进一步对底物适用性予以考察(表 2)。在所尝试的底物中, 不同长度的脂肪族碳链化合物的保护的氨基和酯基能良好兼容(2a~2f)。三元环类型底物能保持稳定, 不会发生开环(2g~2i)。同时, 五元环和带杂原子的六元环底物表现出良好的反应活性(2j~2l)。复杂的多环体系如金刚烷结构和取代的桥环结构, 也能

表 2 底物普适性考察^{a,b}
Table 2 Study on the substrate scope



^a Reaction conditions (unless otherwise specified): **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), Ar. ^b Isolated product. ^c $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5 mol%).

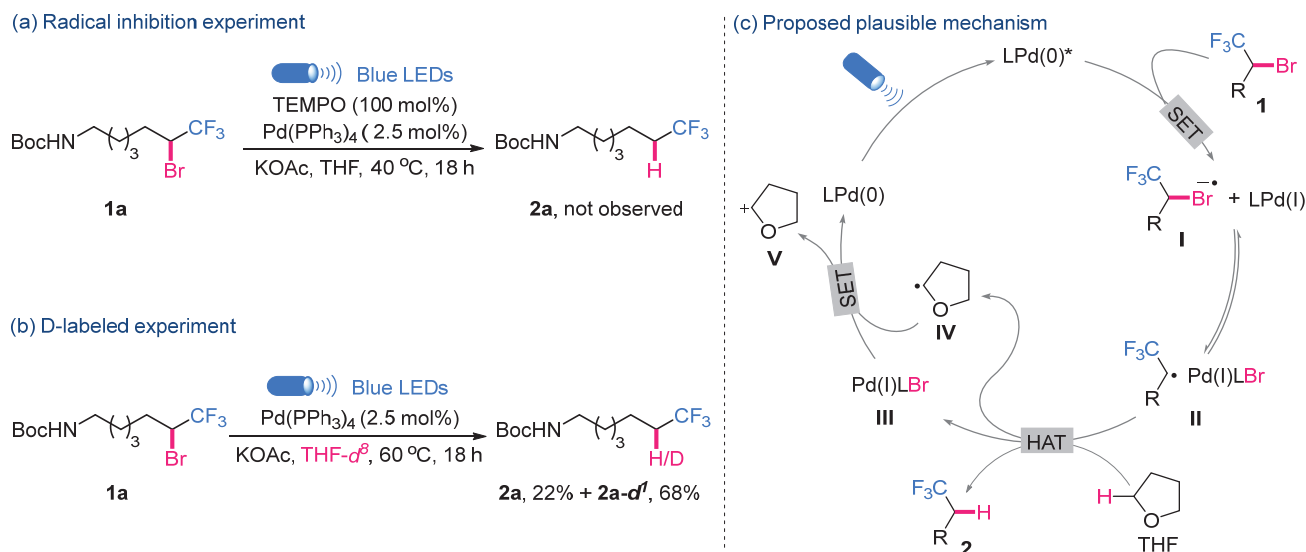
在最佳反应条件下顺利发生转化(**2m**, **2n**). 多种带有芳环的底物均能参与反应(**2o**~**2r**). 特别值得一提的是, 氨基酸衍生物在该反应条件下表现出优异的反应性能, 产率高达 95%, 为氨基酸的三氟甲基化修饰提供了新的有效策略(**2s**~**2u**). 除此之外, 药物分子和生物活性分子衍生物在该反应条件下能发生高效转化. 蔡普生、莽达酸和醋氯酚酸的衍生物分别以 94%、95%和 93%的收率获得相应的脱溴产物(**2v**~**2x**).

为进一步探究反应机制, 随后进行了机理实验探究 (Scheme 2): 首先, 在体系中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO) (100 mol%), 反应被完全抑制, 无目标化合物 **2a** 生成, 该反应可能涉及自由基过程; 随后, 使用 THF-*d*⁸ 为溶剂, 得到 68%的 D 标记还原产物 **2a-d**¹ 和 22%的 **2a**, 说明溶剂 THF 是 H 原子供体. 基于以上实验结果及相关文献报道^[15-16], 提出可能的反应机理: 零价

Pd(0) 在蓝光照射下被激发, 随后发生单电子转移, α -溴代三氟甲基化合物 **1** 得电子后生成自由基阴离子中间体 **I**, 进一步形成烷基自由基与 Pd(I) 的络合物 **II**, 烷基自由基攫取溶剂 THF 中的氢原子, 生成目标产物 **2**. 溶剂 THF 形成自由基物种 **IV**, 被 Pd(I) 物种 **III** 氧化形成 THF 正离子 **V**, 同时 Pd(I) 被还原为 Pd(0) , 实现催化循环.

2 结论

开发了一种新的 α -溴代三氟甲基化合物的脱溴还原方法, 高收率地生成一系列三氟甲基烷基化产物. 该方法条件温和, 有效地避免了邻位三氟甲基的氟消除, 具有良好的官能团兼容性, 为脂肪族三氟甲基化合物的构建提供了新的途径. 同时, 氨基酸衍生物及生物活性分子衍生物的适用性为其后续在药物化学领域的应用提供了物质基础.



图式 2 反应机理研究

Scheme 2 Reaction mechanism research

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪为 Agilent-400MHz DDZ 型, 以 CDCl₃ 为溶剂和内标; 高分辨质谱仪为 Waters Premier GC-TOF MS、Thermo Scientific Q Exactive HF Orbitrap-FTMS、JEOL-AccuTOF-GCv4G-GCT MS. 所用试剂为分析纯级别, 获得后直接使用, 未纯化。

3.2 实验方法

在手套箱中, 向无水干燥带有磁力搅拌子的 Schlenk 管(25 mL)中依次加入化合物 **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), KOAc (0.4 mmol, 2.0 equiv.)及 Pd(PPh₃)₄ (2.5/5.0 mol%). 随后加入超干 THF (2.0 mL), 封管后置于 24 W Blue LEDs 灯带照射下, 控制温度约 40 °C, 搅拌 18 h. 反应结束后, 以氟化苯为内标, ¹⁹F NMR 测定粗产率. 减压浓缩去除溶剂, 利用石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, 柱层析分离得到产物 **2**.

3.3 化合物表征数据

(7,7,7-三氟庚基)氨基甲酸叔丁酯(**2a**): 无色油状液体, 45.0 mg, 产率 84%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.52 (br, 1H), 3.13~3.07 (m, 2H), 2.11~1.99 (m, 2H), 1.59~1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.39~1.32 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.9, 129.9 (q, *J*=277.5 Hz), 79.1, 40.4, 33.6 (q, *J*=28.3 Hz), 29.8, 28.4, 28.3, 26.3, 21.8 (q, *J*=2.8 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -66.46 (t, *J*=10.9 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₈H₁₅O₂NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 214.1049, found 214.1047.

(5,5,5-三氟戊基)氨基甲酸叔丁酯(**2b**)^[17]: 无色油状

液体, 41.5 mg, 产率 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.62 (br, 1H), 3.15~3.10 (m, 2H), 2.14~2.02 (m, 2H), 1.60~1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.9, 127.0 (q, *J*=277.5 Hz), 79.2, 39.9, 33.3 (q, *J*=28.8 Hz), 29.2, 28.3, 19.1 (q, *J*=2.9 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -66.48 (t, *J*=11.3 Hz, 3F).

(6,6,6-三氟-2-甲基-3-己基)氨基甲酸叔丁酯(**2c**): 白色固体, 48.5 mg, 产率 90%, m.p. 60~62 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.33 (br, 1H), 3.48~3.41 (m, 1H), 2.22~2.06 (m, 2H), 1.78~1.64 (m, 2H), 1.49~1.42 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.89 (dd, *J*=6.8, 10.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.9, 127.2 (q, *J*=277.1 Hz), 79.3, 54.8, 32.5, 31.2 (q, *J*=28.8 Hz), 28.3, 25.2, 19.0, 17.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -66.54 (t, *J*=10.9 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₈H₁₅O₂NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 214.1049, found 214.1047.

(6,6,6-三氟-2,2-二甲基-3-己基)氨基甲酸叔丁酯(**2d**): 白色固体, 49.9 mg, 产率 88%, m.p. 82~84 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.33 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.34 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.20~2.06 (m, 2H), 1.87~1.82 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.34~1.24 (m, 1H), 0.89 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 156.2, 127.3 (q, *J*=277.2 Hz), 79.3, 59.7, 34.7, 31.6 (q, *J*=28.7 Hz), 28.3, 26.2, 23.1 (q, *J*=2.7 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -66.48 (t, *J*=10.8 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₇O₂NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 228.1206, found 228.1203.

(5,5,5-三氟-2-甲基-2-戊基)氨基甲酸叔丁酯(**2e**): 无色油状液体, 42.2 mg, 83%产率. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.39 (br, 1H), 2.11~2.00 (m, 2H), 1.97~1.91

(m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.0, 127.4 (q, $J=277.3$ Hz), 79.0, 51.3, 31.6, 29.6, 29.2 (q, $J=28.9$ Hz), 28.3, 27.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.29 (t, $J=10.5$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ 200.0893, found 200.0892.

7,7,7-三氟庚酸甲酯(**2f**)^[18]: 无色油状液体, 33.7 mg, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (s, 3H), 2.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.12~2.00 (m, 2H), 1.68~1.52 (m, 4H), 1.42~1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 127.1 (q, $J=277.5$ Hz), 51.5, 33.6, 33.5 (q, $J=28.7$ Hz), 28.1, 24.4, 21.6 (q, $J=3.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.48 (t, $J=10.9$ Hz, 3F).

[1-(3,3,3-三氟丙基)环丙基]氨基甲酸叔丁酯(**2g**): 无色油状液体, 45.6 mg, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.84 (br, 1H), 2.31~2.18 (m, 2H), 1.76 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.80 (s, 2H), 0.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.2, 127.1 (q, $J=277.8$ Hz), 79.7, 31.9, 31.0 (q, $J=28.7$ Hz), 29.6, 28.3, 14.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.04 (t, $J=11.8$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ 198.0736, found 198.0735.

[2-(3,3,3-三氟丙基)环丙基]苯(**2h**): 无色油状液体, 37.7 mg, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.29~2.16 (m, 2H), 1.70~1.60 (m, 3H), 1.12~1.03 (m, 1H), 0.97~0.93 (m, 1H), 0.83~0.78 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 142.9, 128.3, 127.0 (q, $J=277.9$ Hz), 125.6, 125.5, 33.6 (q, $J=28.5$ Hz), 26.8 (q, $J=3.0$ Hz), 23.3, 22.2, 15.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.24 (t, $J=10.9$ Hz, 3F). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3$ 214.0964, found 214.0968.

2,2-二氟-5-[(3,3,3-三氟丙基)环丙基]苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯(**2i**): 无色油状液体, 24.4 mg, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J=21.7$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J=16.7$ Hz, 2H), 0.86~0.81 (m, 2H), 0.77~0.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 142.4, 139.8, 131.7 (t, $J=256.0$ Hz), 127.0 (q, $J=277.6$ Hz), 124.2, 110.4, 109.2, 32.8 (q, $J=2.8$ Hz), 31.7 (q, $J=28.6$ Hz), 24.8, 13.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -50.02 (s, 2F), -66.26 (t, $J=10.5$ Hz, 3F). HRMS (FI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}_5$ 294.0674, found 294.0671.

2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3-二氢-1*H*-茛(**2j**): 无色油状液体, 42.8 mg, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7.24~7.21 (m, 2H), 7.20~7.16 (m, 2H), 3.11 (dd, $J=7.6$, 15.2 Hz, 2H), 2.63 (dd, $J=7.2$, 15.6 Hz, 2H), 2.56~2.45 (m, 1H), 2.25~2.12 (m, 2H), 1.83~1.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 142.7, 127.2 (q, $J=277.5$ Hz), 126.3, 124.4, 39.0, 38.9, 32.7 (q, $J=28.7$ Hz), 27.6 (q, $J=2.7$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.41 (t, $J=10.2$ Hz, 3F). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3$ 214.0964, found 214.0969.

4-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**2k**)^[19]: 无色油状液体, 50.5 mg, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.15~3.99 (m, 2H), 2.69~2.63 (m, 2H), 2.13~2.00 (m, 2H), 1.65~1.61 (m, 2H), 1.51~1.43 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.14~1.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.7, 127.2 (q, $J=277.2$ Hz), 79.3, 43.9 (br), 37.9, 35.1, 33.1, 31.7, 28.7 (q, $J=31.0$ Hz), 28.4, 28.3 (q, $J=2.7$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.51 (t, $J=10.5$ Hz, 3F).

4-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**2l**): 无色油状液体, 54.3 mg, 产率 92%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60~3.75 (m, 2H), 3.21~3.14 (m, 2H), 2.09~1.97 (m, 2H), 1.52~1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35~1.28 (m, 4H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.9, 127.5 (q, $J=277.3$ Hz), 79.4, 39.6 (br), 36.3, 33.3, 30.5, 28.4, 28.2 (q, $J=28.9$ Hz), 22.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.52 (t, $J=10.5$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ 240.1206, found 240.1203.

1-(3,3,3-三氟丙基)金刚烷(**2m**): 无色油状液体, 38.6 mg, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08~1.96 (m, 5H), 1.72 (d, $J=12.0$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J=12.4$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J=3.2$ Hz, 6H), 1.33~1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 127.9 (q, $J=277.3$ Hz), 41.9, 36.9, 34.5 (q, $J=2.5$ Hz), 27.6 (q, $J=28.4$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.51 (t, $J=10.9$ Hz, 3F). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3$ 232.1433, found 232.1432.

1-(3,3,3-三氟丙基)双环[2.2.2]辛烷-4-甲酸甲酯(**2n**): 无色油状液体, 49.2 mg, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.62 (s, 3H), 2.02~1.90 (m, 2H), 1.77 (t, $J=8.0$ Hz, 6H), 1.40~1.33 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 178.2, 127.5 (q, $J=277.3$ Hz), 51.6, 38.7, 32.4 (q, $J=2.6$ Hz), 29.9, 29.6, 28.7 (q, $J=28.6$ Hz), 28.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.65 (t, $J=10.9$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1410, found 265.1407.

2-(4,4,4-三氟丁基)萘(**2o**)^[20]: 无色油状液体, 44.5 mg, 产率 93%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85~7.81 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.52~7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, J =1.6, 8.4 Hz, 1H), 2.88 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.20~2.08 (m, 2H), 2.05~1.97 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 138.1, 133.5, 132.1, 128.5, 127.6, 126.6, 126.1, 125.8, 125.4, 127.2 (q, J =277.4 Hz), 34.7, 33.1 (q, J =28.8 Hz), 23.3 (q, J =2.8 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.09 (t, J =10.5 Hz, 3F).

4-(苯基氧基)-1-(4,4,4-三氟丁基)苯(**2p**): 无色油状液体, 50.5 mg, 产率 90%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.17~7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, J =7.2, 18.0 Hz, 4H), 2.69 (t, J =8.0 Hz, 2H), 2.17~2.05 (m, 2H), 1.95~1.87 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 157.4, 155.5, 135.6, 129.7, 129.6, 127.2 (q, J =277.4 Hz), 123.1, 119.1, 118.6, 33.9, 28.8 (q, J =33.0 Hz), 23.6 (q, J =2.7 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.14 (t, J =10.9 Hz, 3F). HRMS (FI) calcd for C₁₆H₁₅OF₃ 280.1070, found 280.1074.

4-苯基-1-(4,4,4-三氟丁基)苯(**2q**)^[20]: 白色固体, 45.2 mg, 产率 86%, m.p. 62~64 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.62 (d, J =7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J =7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.21~2.09 (m, 2H), 2.00~1.93 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 140.9, 139.7, 139.2, 128.78, 128.74, 127.3, 127.1, 127.0, 127.2 (q, J =277.5 Hz), 34.2, 33.1 (q, J =28.6 Hz), 23.5 (q, J =2.9 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.09 (t, J =10.9 Hz, 3F).

5-(4,4,4-三氟丁基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯(**2r**): 无色油状液体, 41.1 mg, 产率 89%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.75 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J =1.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J =1.6, 6.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.62 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.12~2.01 (m, 2H), 1.89~1.81 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 147.7, 145.9, 134.4, 127.2 (q, J =277.5 Hz), 121.2, 108.7, 108.2, 100.8, 34.3, 32.9 (q, J =28.7 Hz), 23.7 (q, J =2.8 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.19 (t, J =10.5 Hz, 3F). HRMS (FI) calcd for C₁₁H₁₁O₂F₃ 232.0706, found 232.0705.

7,7,7-三氟-2-[(叔丁氧羰基)氨基]庚酸苄基酯(**2s**): 无色油状液体, 73.9 mg, 产率 95%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39~7.32 (m, 5H), 5.22 (d, J =12.0 Hz, 1H), 5.14~5.08 (m, 2H), 4.38~4.33 (m, 1H), 2.06~1.92 (m, 2H), 1.87~1.79 (m, 1H), 1.69~1.59 (m, 1H), 1.57~1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38~1.25 (m, 2H); ¹³C NMR (101

MHz, CDCl₃) δ : 177.4, 155.3, 135.3, 128.6, 128.5, 128.3, 126.9 (q, J =278.9 Hz), 79.9, 67.0, 53.1, 33.4 (q, J =28.7 Hz), 32.3, 28.2, 24.3, 21.4 (q, J =3.1 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.41 (t, J =11.3 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₉O₄NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 334.1261, found 334.1256.

6,6,6-三氟-2-[(叔丁氧羰基)氨基]己酸苄基酯(**2t**): 无色油状液体, 68.3 mg, 产率 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38~7.32 (m, 5H), 5.21 (d, J =12.4 Hz, 1H), 5.14~5.12 (m, 2H), 4.40~4.34 (m, 1H), 2.15~2.06 (m, 2H), 1.98~1.84 (m, 1H), 1.74~1.49 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 155.3, 135.1, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8 (q, J =277.6 Hz), 80.0, 67.1, 52.9, 33.1 (q, J =28.9 Hz), 31.6, 28.2, 17.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.35 (t, J =10.9 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇O₄NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 320.1104, found 320.1197.

7,7,7-三氟-2-[(叔丁氧羰基)氨基]庚酸甲基酯(**2u**): 无色油状液体, 58.3 mg, 产率 93%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.08 (br, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.09~1.97 (m, 2H), 1.84~1.75 (m, 1H), 1.65~1.58 (m, 1H), 1.57~1.45 (m, 2H), 1.45~1.38 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 173.1, 155.3, 126.9 (q, J =277.6 Hz), 79.8, 53.0, 52.2, 33.4 (q, J =28.6 Hz), 32.3, 28.2, 24.4, 21.4 (q, J =3.0 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.46 (d, J =10.9 Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅O₄NF₃ [M+H-C₄H₈]⁺ 258.0948, found 258.0943.

2-甲氧基-6-(5,5,5-三氟戊烷-2-基)萘(**2v**): 无色油状液体, 53.1 mg, 产率 94%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (t, J =8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J =2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.18~7.14 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.92~2.85 (m, 1H), 1.96~1.92 (m, 4H), 1.37 (d, J =6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 157.4, 140.6, 133.4, 129.05, 129.01, 127.3 (q, J =277.4 Hz), 127.2, 125.7, 125.2, 105.6, 55.3, 39.0, 32.1 (q, J =28.4 Hz), 30.0 (q, J =2.6 Hz), 22.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -66.24 (t, J =9.4 Hz, 3F). HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₇OF₃ 282.1226, found 282.1230.

1-苄基-3-[(4,4,4-三氟丁基)氧基]吡啶(**2w**): 无色油状液体, 63.5 mg, 产率 95%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.33~7.21 (m, 4H), 7.17 (t, J =5.2 Hz, 3H), 7.04 (t, J =7.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.44 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.40~2.27 (m, 2H), 2.15~2.08 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 155.6, 141.5, 137.3,

128.6, 127.5, 126.9, 127.1 (q, $J=277.1$ Hz), 119.9, 119.8, 119.2, 112.8, 108.9, 67.1, 52.33, 52.27, 52.22, 30.8 (q, $J=29.3$ Hz), 22.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.38 (t, $J=10.9$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.1366, found 335.1357.

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸-4,4,4-三氟丁基酯(**2x**): 无色油状液体, 75.5 mg, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.01~6.95 (m, 2H), 6.86 (br, 1H), 6.56 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.21~2.09 (m, 2H), 1.97~1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 142.6, 137.7, 130.8, 129.4, 128.9, 128.1, 126.8 (q, $J=277.6$ Hz), 124.1, 122.1, 118.3, 63.5, 38.4, 30.5 (q, $J=29.6$ Hz), 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -66.45 (t, $J=9.8$ Hz, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NCl}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.0583, found 406.0576.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a~2x** 的 ^1H NMR、 ^{19}F NMR 和 ^{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] (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(b) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305.
(c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(d) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
(e) Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719.
(f) Luo, H.; Zhao, Y.; Wang, D.; Wang, M.; Shi, Z. *Green Synth. Catal.* **2020**, *1*, 134.
(g) Ge, C.; Chen, C. *Green Synth. Catal.* **2023**, *4*, 334.
(h) Gao, X.; He, X.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 215 (in Chinese).
(高兴, 何旭, 张新刚, 有机化学, **2019**, *39*, 215.)
(i) Zhang, D.; Zhao, H.; Feng, X.; Gu, Y.; Zhang, X. *Acta Chim. Sinica* **2024**, *82*, 105 (in Chinese).
(张大伟, 赵海洋, 冯笑甜, 顾玉诚, 张新刚, 化学学报, **2024**, *82*, 105.)
- [2] (a) Nair, A. S.; Singh, A. K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Sukumaran, S.; Koyiparambath, V. P.; Pappachen, L. K.; Rangarajan, T. M.; Kim, H.; Mathew, B. *Processes* **2022**, *10*, 2054.
(b) Ali, S.; Zhou, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *256*, 115476.
(c) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.
(d) Brar, S. S. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69*, 186.
- [3] Wang, Y. T.; Yang, P. C.; Zhang, Y. F.; Sun, J. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *265*, 116124.
- [4] Keam, S. J. *Drugs* **2023**, *83*, 547.
- [5] Syed, Y. Y. *Drugs* **2023**, *83*, 1537.
- [6] (a) Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
(b) Zhu, L.; Wang, L. S.; Li, B.; Fu, B.; Zhang, C. P.; Li, W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6371.
(c) Wang, L.; Ma, Y.; Jiang, Y.; Lv, L.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7846.
(d) Wu, F. P.; Yuan, Y.; Wu, X. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 25787.
(e) Ouyang, Y.; Tong, C. L.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *Org. Lett.* **2020**, *23*, 346.
(f) Mao, T.; Ma, M. J.; Zhao, L.; Xue, D. P.; Yu, Y.; Gu, J.; He, C. Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1815.
- [7] (a) Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332.
(b) Tan, X.; Liu, Z.; Shen, H.; Zhang, P.; Zhang, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12430.
(c) Shen, H.; Liu, Z.; Zhang, P.; Tan, X.; Zhang, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9843.
(d) Kautzky, J. A.; Wang, T.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6522.
(e) Chen, Y.; Ma, G.; Gong, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4677.
- [8] (a) Gietter-Burch, A. A. S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2957.
(b) Liu, Z.; Xiao, H.; Zhang, B.; Shen, H.; Zhu, L.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2510.
(c) Sarver, P. J.; Bacauanu, V.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; Lam, Y. H.; Sherer, E. C.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 459.
(d) He, J.; Nguyen, T. N.; Guo, S.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 702.
- [9] (a) Ma, B.; Chu, Z.; Huang, B.; Liu, Z.; Liu, L.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2749.
(b) Du, H. W.; Du, Y. D.; Zeng, X. W.; Shu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202308732.
(c) Li, W.; Mao, T.; Yang, J. J.; Shang, M. C.; Li, X.; Wang, A. J.; Wang, P.; Zhao, L. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300329.
(d) Qin, T.; Xu, C.; Zhang, G.; Zhang, Q. *Org. Chem. Front.* **2023**, *1*, 1981.
- [10] Guo, P.; Tao, M.; Xu, W. W.; Wang, A. J.; Li, W.; Yao, Q.; Jie, T.; He, C. Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2143.
- [11] (a) Li, X.; Feng, Z.; Jiang, Z. X.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5570.
(b) Min, Y.; Sheng, J.; Yu, J. L.; Ni, S. X.; Ma, G.; Gong, H.; Wang, X. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9947.
(c) Zhou, P.; Li, X.; Wang, D.; Xu, T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4683.
(d) Jin, R. X.; Wu, B. B.; Bian, K. J.; Yu, J. L.; Dai, J. C.; Zuo, Y. W.; Zhang, Y. F.; Wang, X. S. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 7035.
(e) Guo, W.; Cheng, L.; Ma, G.; Tong, W.; Wu, F. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1796.
(f) Wu, B. B.; Xu, J.; Bian, K. J.; Gao, Q.; Wang, X. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6543.
(g) Zhang, T.; Zuo, Y. W.; Jin, R. X.; Zhang, Y. F.; Wu, B. B.; Wang, X. S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3578.
(h) Zhou, P.; Lu, S.; Wu, X.; Zhong, W.; Xu, T. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2344.
(i) Guo, P.; Pu, G.; Wang, G.; Zeng, L. Y.; Li, W. P.; Li, X.; Zhou, P.; He, C. Y. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3097.
- [12] Gavin, J. T.; Belli, R. G.; Roberts, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 21431.
- [13] Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 906.
- [14] Liu, C.; Zhu, C.; Cai, Y.; Yang, Z.; Zeng, H.; Chen, F.; Jiang, H. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 1953.

- [15] Zhou, Z. Z.; Zhao, J. H.; Gou, X. Y.; Chen, X. M.; Liang, Y. M. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1649.
- [16] (a) Chuentragool, P.; Kurandina, D.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11586.
(b) Kancherla, R.; Muralirajan, K.; Maity, B.; Zhu, C.; Krach, P. E.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3412.
(c) Luo, Y. C.; Tong, F.F.; Zhang, Y.; He, C.Y.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13971.
- [17] Xue, J. H.; Li, Y.; Liu, Y.; Li, Q.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202319030.
- [18] Kornfilt, D. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6853.
- [19] Geniller, L.; Taillefer, M.; Jaroschik, F.; Prieto, A. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8624.
- [20] He, B.; Pan, Q.; Guo, Y.; Chen, Q.; Liu, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6552.

(Lu, Y.)