

## N-三氟甲基酰胺合成方法的研究进展

林天星<sup>a</sup> 刘天飞<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup>南开大学化学学院 有机新物质创造前沿科学中心 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)<sup>(b)</sup>物质绿色创造与制造海河实验室 天津 300192)

**摘要** N-三氟甲基酰胺及其衍生物分子含有可以带来独特物化性能的酰胺官能团和  $N\text{-CF}_3$  官能团, 在物理学和生命科学上具有重要的研究意义, 近年来越来越引起药物化学家、材料化学家和有机合成化学家的兴趣和重视。然而从丰富易得的底物出发, 开发高效合成 N-三氟甲基酰胺的新方法, 目前仍然是一个具有挑战性的科学问题, 正受到人们的持续关注。在过去七十年中, 针对该类化合物的合成方法的开发取得了显著的发展, 这些合成方法可以归纳为以下四种策略: (1) 电化学氧化氟化合成法, (2) 应用(N-三氟甲基)二氟碳酰亚胺的合成砌块法, (3) 应用异硫氰酸酯的合成砌块法, (4) 氧化偶联法。此综述专注于 N-三氟甲基酰胺的合成研究, 总结了该类化合物的合成策略, 概述了近年来合成方法的发展现状, 对不同的合成策略进行了梳理与比较, 并且展望了未来可能的 N-三氟甲基酰胺合成方法发展方向。

**关键词** N-三氟甲基酰胺; 合成方法; 有机氟化学

## Research Advances in the Synthetic Methodologies of N-Trifluoromethylamides

Lin, Tianxing<sup>a</sup> Liu, Tianfei<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup> State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Frontiers Science Center for New Organic Matter, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)<sup>(b)</sup> Haihe Laboratory of Sustainable Chemical Transformations, Tianjin 300192)

**Abstract** Since N-trifluoromethylamide compounds contain both amide and  $N\text{-CF}_3$  functional groups, which are of significant importance in physical and life science, N-trifluoromethylamides have become increasingly popular among pharmacists, materials chemists, and organic synthetic chemists in recent years. However, the development of new methods for efficient synthesis of N-trifluoromethylamides from abundant and readily available substrates remains a challenging scientific problem. Over the past 70 years, synthetic methodologies for these compounds have developed rapidly, utilizing four strategies: electrochemical oxidative fluorination, synthesis using the key synthetic building block (N-trifluoromethyl)difluoroimide, synthesis using the building blocks isothiocyanates and oxidation coupling. This review focuses on the synthesis of N-trifluoromethylamides, summarizes the synthesis strategies of this kind of compounds, outlines the development status of synthesis methods in recent years, sorts out and compares various synthesis strategies, and anticipates the potential development direction for N-trifluoromethylamides synthesis methods in the future.

**Keywords** N-trifluoromethylamide; synthesis methods; organofluorine chemistry

在有机化学领域, 酰胺是一种非常常见的官能团, 广泛存在于药物化学、材料化学和生物化学相关的功能性分子中<sup>[1-2]</sup>。近年来, 含有 N-三氟甲基酰胺结构的分子引起了人们的兴趣<sup>[3]</sup>, 这类酰胺衍生物的 N 原子上存在至少一个通过  $N\text{-CF}_3$  键连接的三氟甲基官能团, 是 N-

甲基酰胺结构的重要生物电子等排体<sup>[4]</sup>。N-三氟甲基酰胺衍生物分子中由于三氟甲基通过  $N\text{-CF}_3$  键的引入, 可以提高其分子脂溶性<sup>[5-6]</sup>的同时改变酰胺官能团的自身性质, 因此这类结构在药物研究领域具有很大的应用潜力<sup>[4]</sup>。目前已有多种具有 N-三氟甲基酰胺结构的功

\* Corresponding author. E-mail: tianfeiliu@nankai.edu.cn

Received September 1, 2024; revised December 1, 2024; published online January 3, 2025.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFB4101800), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171141, 22193010, 22193014), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 020-63233022).

国家重点研发计划(No. 2022YFB4101800)、国家自然科学基金(Nos. 22171141, 22193010, 22193014)和中央高校基本科研业务费(No. 020-63233022)资助项目。

分子被成功合成, 包括多种生物活性分子和功能材料分子<sup>[3]</sup>. 这些具有生物活性的 *N*-三氟甲基酰胺衍生物包括抗心律失常药物 Mexiletine 衍生物(图 1, 化合物 **1**)<sup>[3]</sup>、褪黑素衍生物(图 1, 化合物 **2**)<sup>[7]</sup>、心律失常药物氟卡尼衍生物(图 1, 化合物 **3**)<sup>[7]</sup>, 以及抗生素 Penicillin G 衍生物(图 1, 化合物 **4**)<sup>[3]</sup>. 人工智能和大数据分析给人们带来理性高效设计含有 *N*-CF<sub>3</sub> 酰胺基团生物活性分子的可能性, 因此为了提升生物活性分子的抗人类免疫缺陷病毒(HIV)活性, 人们开发了含有 *N*-CF<sub>3</sub> 酰胺官能团的化合物 **5**(图 1)<sup>[6]</sup>. 此外, 人们采用相同的结构设计理念, 针对应用于人脑转运蛋白(TSPO)正电子发射断层扫描(PET)显像的示踪剂 ER176<sup>[8]</sup>结构进行了进一步修饰, 合成了 ER176 的衍生物<sup>[9]</sup>(图 1, 化合物 **6**), 这一化合物为 <sup>18</sup>F 标记的示踪剂的结构设计提供了全新的思路. 在材料分子的研究方面, 一类具有非线性光学性能的含 *N*-三氟甲基酰胺染料衍生物被成功合成<sup>[3]</sup>(图 1, 化合物 **7**), 此外还包括含有 *N*-三氟甲基酰胺结构的尼龙 66 衍生物<sup>[3]</sup>(图 1, 化合物 **8**). 不仅如此, 作为微孔有机聚合物合成单体的化合物 **9** 也被人们成功合成, 并予以应用<sup>[3]</sup>(图 1). 因此, 从廉价易得的底物出发, 有效地合成 *N*-三氟甲基酰胺衍生物, 发展高效合成这类化合物的新方法是一个备受关注并且具有挑战性的科学问题.

早期, 采用三氟甲基氨<sup>[10,11]</sup>、三氟甲基异氰<sup>[12]</sup>、三

氟甲基异氰酸酯<sup>[13,14]</sup>等气态试剂合成 *N*-三氟甲基酰胺的方法已有报道. 本综述对近年来采用较为稳定且便于操作的中间体合成 *N*-三氟甲基酰胺的方法进行了系统性地梳理与介绍. 目前已报道的 *N*-三氟甲基酰胺的合成方法主要包括以下四种策略(Scheme 1): (1)对原料 **10** 的 C—H 键直接电化学氧化氟化合成, 生成 *N*-三氟甲基酰胺产物 **11**. (2)采用合成砌块(*N*-三氟甲基)二氟碳酸亚胺(**12**)和氟光气(**13**)生成中间体 *N,N*-双(三氟甲基)胺酰氟(**14**), 通过该中间体进一步合成结构更复杂的 *N,N*-双(三氟甲基)胺酰化合物. (3)采用异硫氰酸酯(**15**)作为合成砌块, 将其转化为 *N*-三氟甲基酰胺的 *N*-CF<sub>3</sub> 官能团, 包括: (a)中间体异硫氰酸酯(**15**)与氟化银与双(三氟甲基)碳酸酯(三光气, **17**)在无水乙腈合成重要中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟(**18**), 该化合物可以进一步通过取代反应、还原反应、偶联反应等制备结构更复杂的 *N*-三氟甲基酰胺; (b)异硫氰酸酯(**15**)与氟化银经历关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银(**16**), 与酰氯衍生物(**19**)在碱性条件下反应生成 *N*-三氟甲基酰胺(**20**); (c)羧酸(**21**)、异硫氰酸酯(**15**)与硫醇经历关键中间体硫代碳酸酰胺(**22**)后, 和三氟化溴反应合成 *N*-三氟甲基酰胺(**20**). (4)含有 N—H 键的酰胺化合物(**23**)和 Prakash 试剂(**24**)在氧化条件下发生偶联反应合成 *N*-三氟甲基酰胺. 在本文后续章节中, 将分别对上述四种策略进行分类回顾和讨论. 此外, 偶

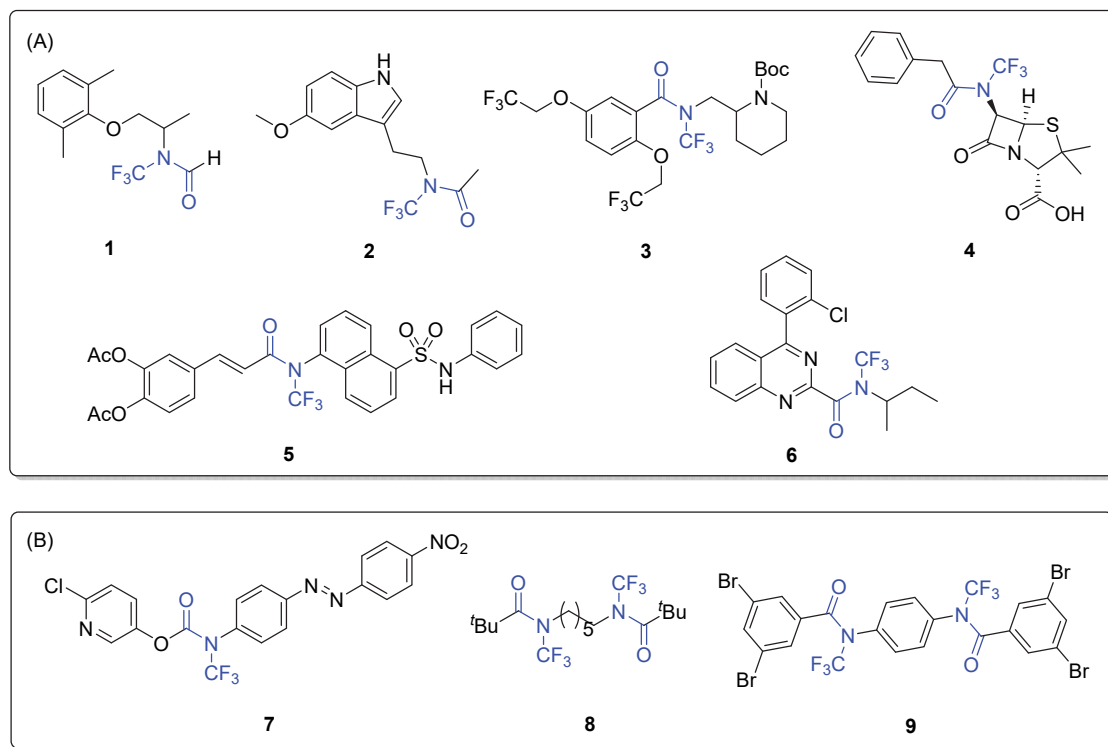
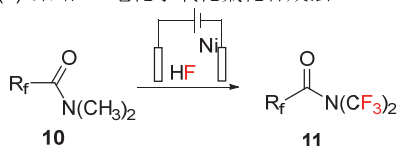


图 1 文献报道的功能性 *N*-三氟甲基酰胺化合物

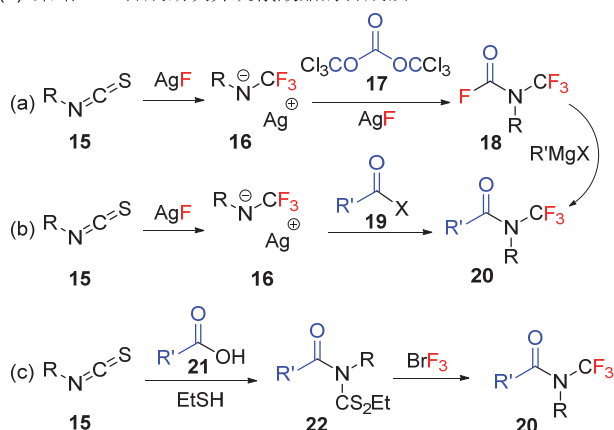
Figure 1 Functional *N*-trifluoromethylamides compounds

(A) Bioactive molecule reported in the literature; (B) functional material molecules

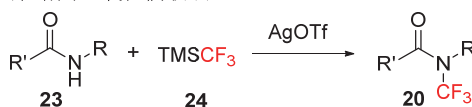
## (1) 策略一: 电化学氧化氟化合成法

(2) 策略二: 合成砌块(*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺的合成法

## (3) 策略三: 合成砌块异硫氰酸酯的合成法



## (4) 策略四: 氧化偶联法

**图式 1** *N*-三氟甲基酰胺及其衍生物的合成策略

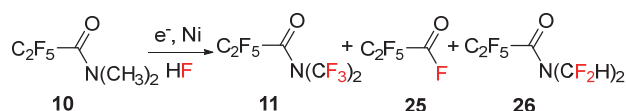
**Scheme 1** Strategies for the synthesis of *N*-trifluoromethylamides and their derivatives

氮二羧酸衍生物作为合成砌块虽然可以用来合成含有 *N*-三氟甲基酰胺结构片段的偶氮衍生物<sup>[15-16]</sup>, 但并不在本文的讨论范围内。

## 1 对 C—H 键电化学氧化氟化合成法

20 世纪 50 年代, 人们发现在氟化氢存在下, 通过电化学方法可对 *N*-甲基酰胺的 C—H 键直接进行电化学氧化氟化制备 *N*-三氟甲基酰胺。1956 年, Hoffmann 等<sup>[17]</sup>通过电化学氟化合成了全氟-*N,N*-二甲基乙酰胺  $\text{CF}_3\text{CON}(\text{CF}_3)_2$ , 但最终产率非常低。2002 年, Helmy 课题组<sup>[18]</sup>对该方法进行改进, 同样通过电化学氟化合成全氟-*N,N*-二甲基乙酰胺, 该课题组认为全氟-*N,N*-二甲基乙酰胺的低产量与该产品在 HF 中的高溶解度有关, 高溶解度使得其在电化学电解过程中分解, 从而导致产率下降。为提高产率, 降低产物在 HF 中的溶解度, 该课题组选择用较长全氟链的 *N,N*-二甲基物氟丙酰胺(**10**)作为原料, 以较低的产率合成全氟-*N,N*-二甲基丙酰胺(**11**, 5.3%), 同时以 65.2% 的产率获得化合物 **25**, 并以 2.2%

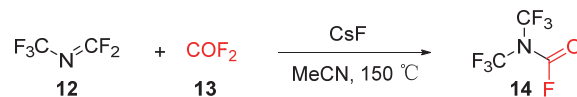
的产率获得化合物 **26** (Scheme 2)。当原料更换为 *N,N*-二甲基七氟丁酰胺时, 则以 15% 的产率获得产物全氟-*N,N*-二甲基正丁酰胺。这一策略直接对 *N*-甲基酰胺中的 C—H 进行氟化, 但反应产率较难进一步提升, 反应后副产物较多, 需要采用危险性较高的 HF 作为溶剂和氟化试剂, 需要特殊的设备和操作条件, 限制了采用 C—H 键电化学氧化氟化法合成 *N*-三氟甲基酰胺衍生物的应用。

**图式 2** 全氟-*N,N*-二甲基乙酰胺的电化学合成法

**Scheme 2** Electrochemical synthesis of perfluorine-*N,N*-dimethylacetamides

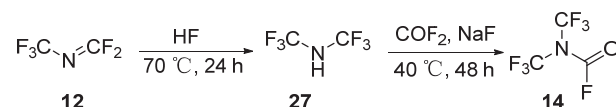
## 2 采用合成砌块(*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺的合成法

在 20 世纪 60 年代, 通过合成砌块(*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺合成 *N*-三氟甲基酰胺的制备方法已经被报道。1962 年, Coffman 等<sup>[19]</sup>以(*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺(**12**)作为底物, 氟化铯作为催化剂, 在乙腈中 150 °C 条件下与氟光气(**13**)发生反应, 以 56% 的产率合成 *N,N*-双-(三氟甲基)氨基甲酰氟(**14**) (Scheme 3)。

**图式 3** 采用合成砌块(*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺(**12**)的合成方法

**Scheme 3** Synthesis method of building block (*N*-trifluoromethyl) difluoroimide (**12**)

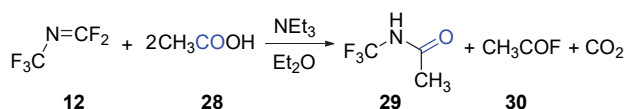
2011 年, DesMarteau 等<sup>[20]</sup>对上述方法进行了改进, 如 Scheme 4 所示。该团队采用分步反应的方法, 让合成砌块化合物 **12** 先与 HF 反应, 高产率地转化为 *N,N*-双三氟甲基胺(**27**), 再与氟光气反应制备 *N,N*-双-(三氟甲基)氨基甲酰氟(**14**)。该反应条件相对温和, 产率获得了提升, 可以达到 89%。

**图式 4** 温和条件碳酰氟合成

**Scheme 4** Synthesis of carbonyl fluoride under mild conditions

作为一种亲电试剂, 合成砌块化合物 **12** 还可以与其他的一些亲核试剂发生反应制备 *N*-三氟甲基酰胺衍生物。1977 年, Knunyants 等<sup>[21a]</sup>报道了以合成砌块化合

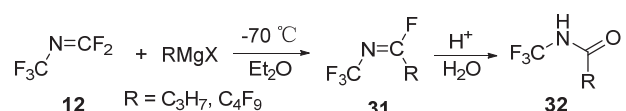
物 **12** 为底物合成 *N*-三氟甲基甲酰胺衍生物的新方法. 如 Scheme 5 所示, 由于合成砌块化合物 **12** 具有较强的亲电性能, 这一团队主要研究了该化合物与羧酸的反应. 该团队通过实验证明, 在催化量的三乙胺的参与下, 化合物 **12** 即可与羧酸发生反应, 生成 *N*-三氟甲基甲酰胺衍生物(化合物 **29**)和乙酰氟(化合物 **30**), 但反应没有生成酯类产物.



图式 5 (*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺与羧酸的反应

**Scheme 5** Reaction of (*N*-trifluoromethyl) difluoroimide with carboxylic acid

1978 年, Knunyants 及其同事<sup>[21b]</sup>又报道了合成砌块化合物 **12** 与格氏试剂反应制备 *N*-三氟甲基甲酰胺衍生物的方法, 如 Scheme 6 所示. 首先化合物 **12** 与格氏试剂发生亲核取代反应生成中间体 **31**, 该反应中间体在酸性条件下进一步发生水解, 即可得到对应的 *N*-三氟甲基甲酰胺产物(**32**).



图式 6 (*N*-三氟甲基)二氟碳酰亚胺与格氏试剂反应

**Scheme 6** Reaction of (*N*-trifluoromethyl) difluoroimide with Grignard reagents

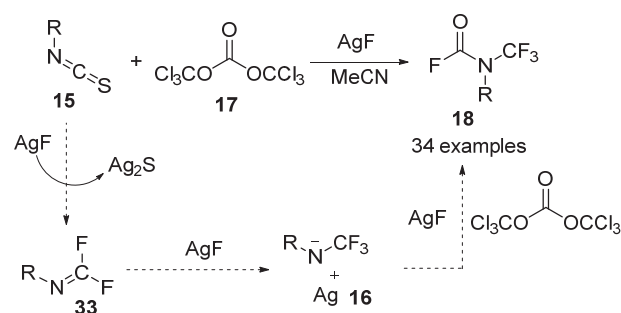
### 3 采用异硫氰酸酯作为原料合成 *N*-三氟甲基甲酰胺及其衍生物

传统合成酰胺键的最常见策略是以伯胺或仲胺与相应羧酸衍生物作为原料, 直接反应得到所需产物<sup>[22-23]</sup>. 然而, 由于 *N*-三氟甲基甲酰胺不宜合成, 并且稳定性较差, 传统反应策略并不适用于 *N*-三氟甲基甲酰胺及其衍生物的合成<sup>[24]</sup>. 因此化学家们一直在追求研发用以合成 *N*-三氟甲基甲酰胺化合物的更安全并且更易操作的反应前体, 但这一方向经历了漫长的研究, 并未能取得突破. 最近, 人们发现采用异硫氰酸酯(**15**)作为原料, 间接地合成 *N*-三氟甲基甲酰胺可以成为一种更具潜力的策略. 该策略最早采用剧毒的  $\text{HgF}_2$  和氟光气也可以实现此类转化<sup>[25]</sup>. 近年来, 采用  $\text{AgF}$  作为氟源的反应越来越引起人们的重视, 成为一种逐渐流行起来的重要策略, 目前该策略主要可以分成三类: (1)经历关键中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟(**18**)的合成法; (2)经历关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银(**16**)与酰氯衍生物反应的合成法; (3)经历关键中间体硫代碳酸酯酰胺(**22**)和三氟化溴反

应的合成法. 我们将在以下小节中对这三类合成方法进行逐一介绍.

#### 3.1 经历关键中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的合成法

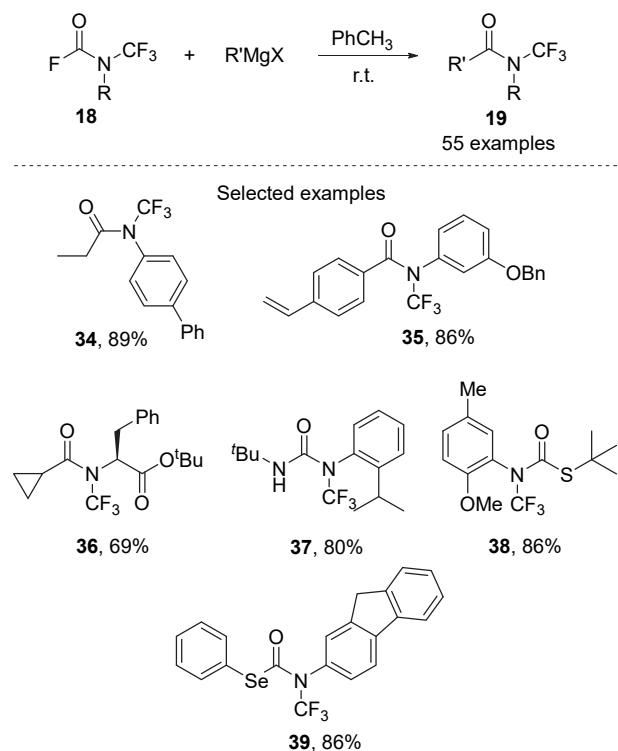
到 2019 年, Schoenebeck 等<sup>[3]</sup>开发了一种以异硫氰酸酯(**15**)为底物, 合成 *N*-三氟甲基甲酰氟(**18**)的简易合成方法, 极大地促进了间接合成 *N*-三氟甲基甲酰胺策略的发展(Scheme 7). 该反应首先经历异硫氰酸酯与氟化银反应脱硫, 产生二氟亚甲基胺中间体 **33**. 当使用过量的氟化银时, 氟负离子可作为亲核试剂与二氟亚甲基胺进一步发生反应, 生成 *N*-三氟甲基胺基银中间体(**16**), 随后该中间体可以被活泼碳酸酯类化合物捕获, 一锅生成 *N*-三氟甲基羰基化合物. 考虑到安全性和实用性, 该团队最终使用固体试剂双(三氯甲基)碳酸酯(**17**, 三光气)作为活泼碳酸酯类化合物, 制备了关键中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟(**18**). 这些 *N*-三氟甲基甲酰氟化合物对水和氧气都很稳定, 并且可以在实验室常规条件储存. 随后以关键中间体化合物 **18** 为新的合成砌块, 将其与各种格氏试剂反应, 可以以优异的产率和优异的立体选择性保持能力, 制备一系列的 *N*-三氟甲基甲酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯和脲类化合物(Scheme 8). 这一合成路线可以耐受多种官能团, 如酰胺、氰基、酯基、硫醚、卤素、硝基以及叠氮基团. 优越的官能团耐受性使该方法在诸多药物活性分子和功能性材料分子的合成中得以应用. 这一方法扩充了合成 *N*-三氟甲基甲酰胺化合物的种类, 对于后续 *N*-三氟甲基甲酰胺类化合物的合成方法的开发产生了非常大的影响.



图式 7 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的合成和可能机制

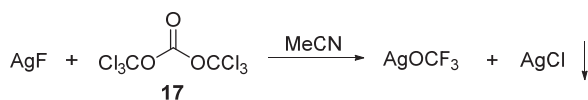
**Scheme 7** Synthesis and the proposed mechanism of *N*-trifluoromethyl carbamyl fluoride

根据上述结果, 该课题组进一步更仔细地研究了双(三氯甲基)碳酸酯(**17**)和  $\text{AgF}$  之间的反应性能, 揭示了其内在反应机理. 2020 年, 该课题组<sup>[26]</sup>报道了以  $\text{AgO-CF}_3$  为氟化试剂合成 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟化物的反应. 在传统的合成方法中,  $\text{AgOCF}_3$  是由  $\text{AgF}$  与高挥发性液体  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCF}_3$  反应制备的储备溶液<sup>[27]</sup>; 此外  $\text{AgOCF}_3$  储备溶液也可以通过  $\text{AgF}$  与氟光气反应得

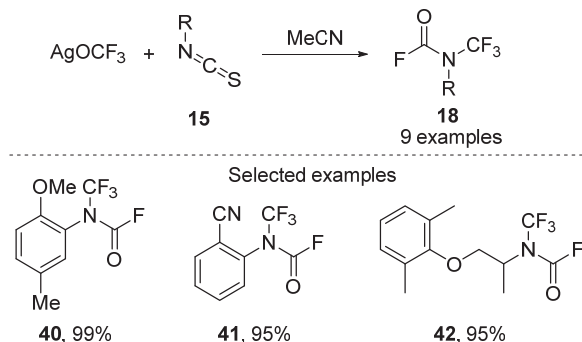
图式 8 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟与格氏试剂的反应

**Scheme 8** Reactions of *N*-trifluoromethyl carbamyl fluoride with Grignard reagents

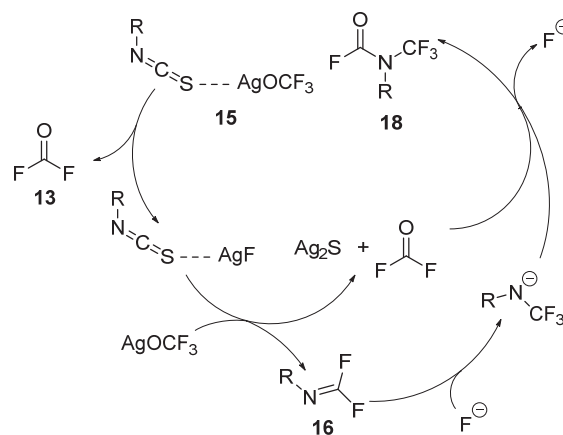
到<sup>[28]</sup>. 由于上述两种传统方法都涉及到有毒且具有腐蚀性的氟光气, 这导致了上述两种方法的实际应用性都较差. 该课题组将  $AgF$  与固体试剂双(三氯甲基)碳酸酯 (Scheme 9, **17**) 反应, 原位生成碳酰氟并释放到反应体系中, 并生成固态  $AgCl$  沉淀, 得到了可长期保存的  $AgOCF_3$  溶液, 克服了传统合成方法的不足之处. 生成的  $AgOCF_3$  可以进一步与异硫氰酸酯在  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  下反应,  $18\text{ h}$  后可以以较高的产率得到重要中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟化物 (Scheme 10, **18**). 这一反应的机理如 Scheme 11 所示:  $AgOCF_3$  不能自发单独释放碳酰氟, 而是由异硫氰酸酯的硫原子配位而被激活, 从而释放氟光气和  $AgF$ ; 随后, 异硫氰酸酯与  $AgF$  发生脱硫反应, 生成二氟亚甲基亚胺, 二氟亚甲基亚胺首先与  $AgF$  反应形成中间体 *N*-三氟甲基胺基银, 该中间体进一步与氟光气反应, 最终生成关键中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟 (**8**).

图式 9 中间体  $AgOCF_3$  的合成

**Scheme 9** Synthesis of the intermediate  $AgOCF_3$

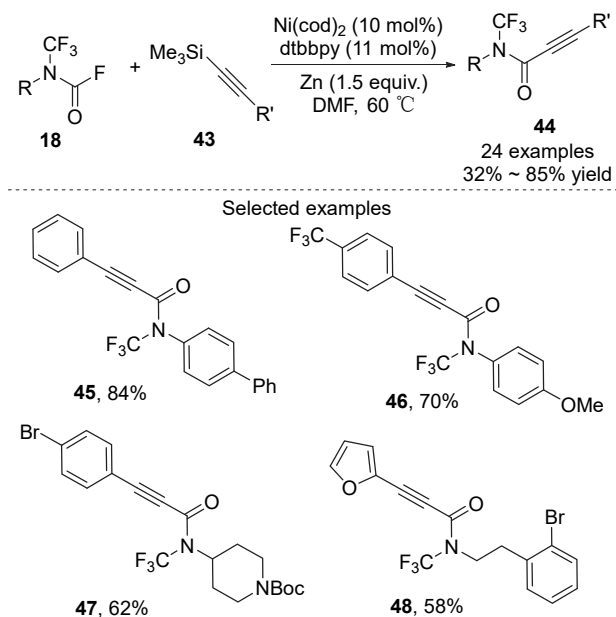
图式 10 通过中间体  $AgOCF_3$  制备 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的合成法

**Scheme 10** Synthetic method of *N*-trifluoromethyl formyl fluorides from intermediate  $AgOCF_3$

图式 11 通过中间体  $AgOCF_3$  制备 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的反应机理

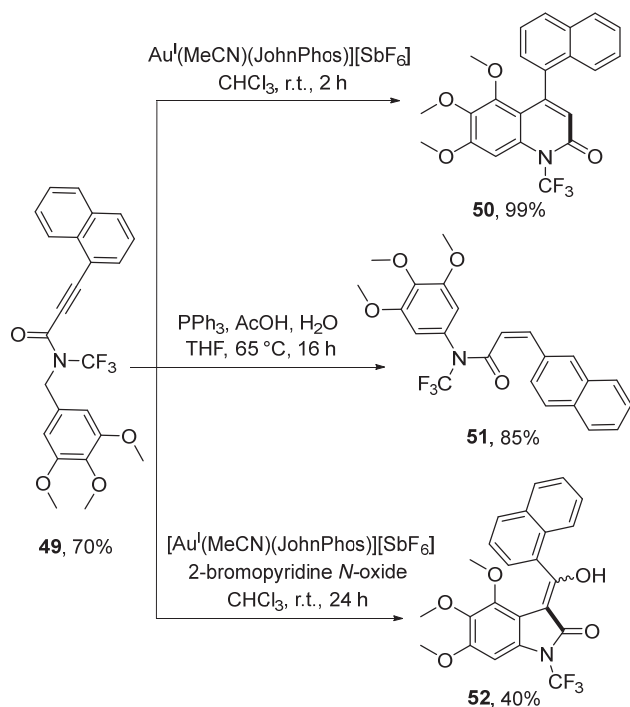
**Scheme 11** Reaction mechanism of synthesizing *N*-trifluoromethyl carbamyl fluorides from intermediate  $AgOCF_3$

关键中间体 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟 (**18**) 除了可以和格氏试剂发生进行亲核加成反应外, 也可以在过渡金属催化剂催化下与亲核性试剂发生交叉偶联反应, 从而得到新的 *N*-三氟甲基酰胺类化合物. 2021 年, 该课题组<sup>[29]</sup>首次报道了镍催化 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟与炔基硅烷的交叉偶联反应用以合成 *N*-三氟甲基炔酰胺 (**44**), 如 Scheme 12. 该反应的条件温和并且操作简单. 反应借助氟负离子对硅的亲核进攻能力, 所以采用炔基硅烷作为引入炔基官能团的原料; 反应体系内加入  $Zn$  抑制过量炔烃发生 Glaser 型偶联, 产物 *N*-三氟甲基炔酰胺的产率并不受  $Zn$  存在的影响, 从而有助于产物的纯化. 该反应是化合物 **18** 在过渡金属催化下发生偶联反应的首次报道, 为合成 *N*-三氟甲基炔酰胺提供了合成途径, 并将产物类型进一步扩展至 *N*-三氟甲基烯基酰胺、氧吡啶或喹诺酮. 以化合物 **49** 为例, 通过衍生化反应可以得到多种 *N*-三氟甲基酰胺衍生物 (Scheme 13, **50**~**52**), 该方法丰富了 *N*-三氟甲基酰胺类产物的种类.



图式 12 镍催化 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟与炔基硅烷的交叉偶联反应

**Scheme 12** Nickel-catalyzed cross-coupling reactions between *N*-trifluoromethyl carbamyl fluorides and alkynylsilanes

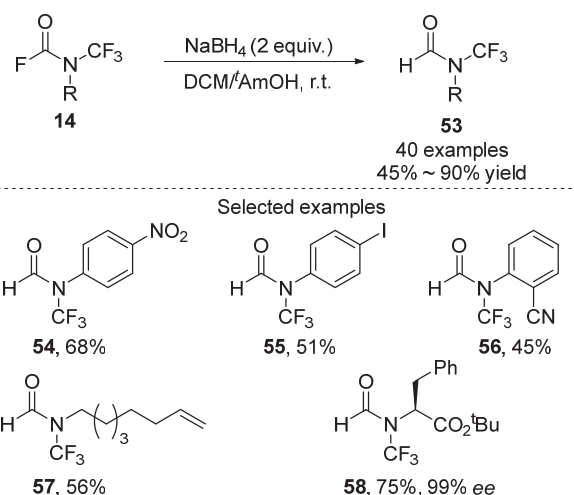


图式 13 化合物 49 的衍生化反应

**Scheme 13** Derivatization of compound 49

2022 年该课题组<sup>[30]</sup>报道了 *N*-三氟甲基甲酰氟还原生成 *N*-三氟甲基化甲酰胺的方法, 如 Scheme 14 所示. 该课题组以 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟为底物, 采用 NaBH<sub>4</sub> 在二氯甲烷和叔戊醇(*t*-AmOH)的混合物中在室温下进行还原 1 h, 可以获得中等到良好的 *N*-三氟甲基化甲酰胺产物(Scheme 14). 该方法操作简单, 反应条件温

和, 官能团耐受性好, 适用于各种芳基和烷基底物. 同时该反应具有非常好的官能团耐受性, 一些潜在的可被还原的官能团, 如酯、氰基、硝基或烯烃官能团完全不受影响, 表现出关键中间体 *N*-三氟甲基甲酰氟作为复杂功能分子合成砌块的潜力. 该团队还着重研究了产物 *N*-三氟甲基化甲酰胺化合物的化学稳定性, 如 Scheme 15 所示. 这些实验结果表明 *N*-三氟甲基化甲酰胺具有高度稳定性, 可以耐受高温、碱性、酸性、氧化、过渡金属催化或光照的多样化环境, 在有机合成中具有应用潜力.



图式 14 NaBH<sub>4</sub> 对 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的还原反应

**Scheme 14** Reductions of *N*-trifluoromethyl carbamyl fluoride by NaBH<sub>4</sub>

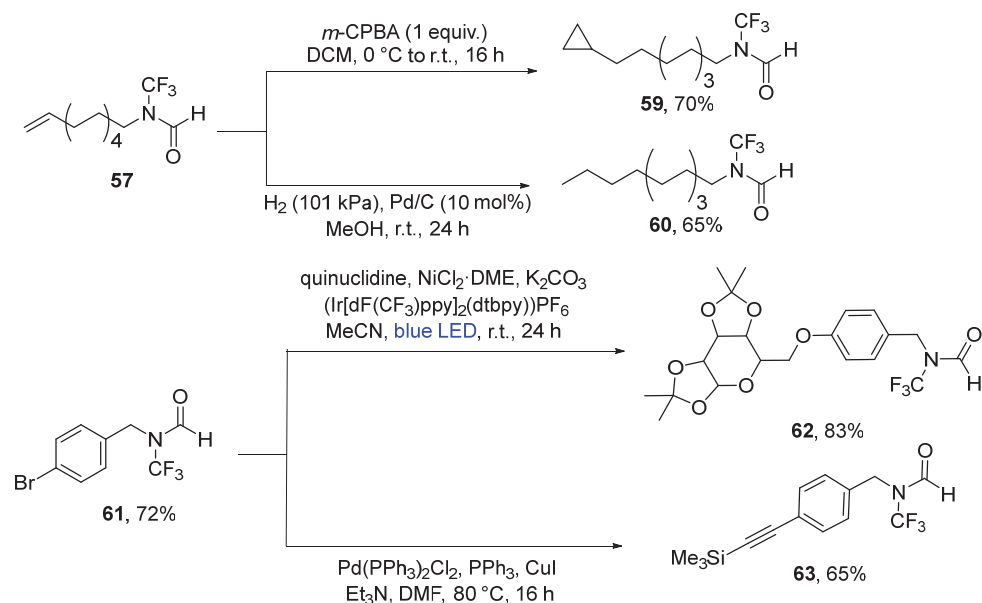
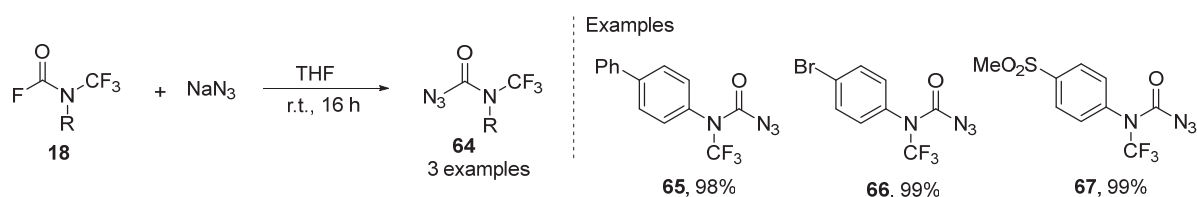
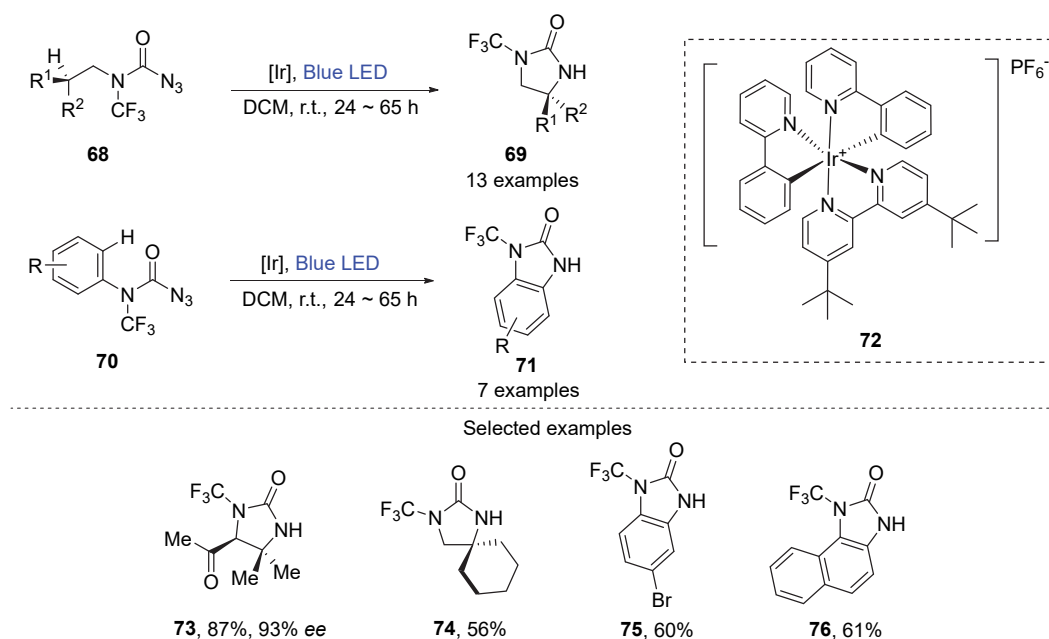
*N*-三氟甲基氨基甲酰氟可以发生叠氮化反应. 2020 年, 该课题组<sup>[31]</sup>报道了叠氮化钠与化合物 18 的亲核加成反应, 可以几乎定量地获得叠氮化的产物(Scheme 16).

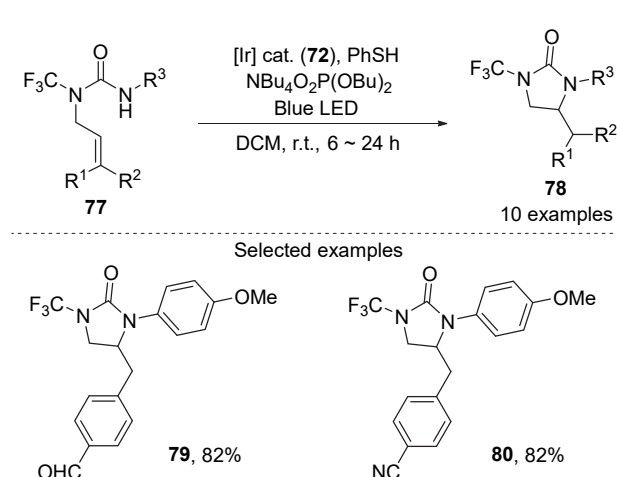
2022 年, 该课题组<sup>[32]</sup>继续基于 *N*-三氟甲基氨基甲酰叠氮, 报道了光催化合成环状 *N*-三氟甲基脲的反应, 如 Scheme 17 所示. 该反应操作简单, 条件温和, 光催化下仅使用 Ir 催化剂(化合物 72)而无需其他试剂. 该反应的产物不会出现立体结构的改变, 可以实现对 *N*-CF<sub>3</sub> 咪唑烷酮和苯并咪唑酮的立体特异性合成.

同年, 该课题组还报道了另一种合成 *N*-三氟甲基咪唑烷酮的方法<sup>[33]</sup>, 如 Scheme 18 所示. 该反应以 *N*-三氟甲基非环脲类化合物为原料, 通过铱催化(72)的光辅助质子耦合电子转移机制, 即可实现无环脲的直接环化.

### 3.2 经历关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银与酰氯衍生物反应的合成法

前文已经提到, 各种胺类与羧酸衍生物直接反应是合成酰胺键的最常用策略. 虽然这种直接的合成方法往

图式 15 氧化与还原条件对 *N*-三氟甲基甲酰胺化学稳定性测试Scheme 15 Tests on chemical stabilities of *N*-trifluoromethylformamides under redox conditions图式 16 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟的叠氮化Scheme 16 Azide of *N*-trifluoromethyl carbamoyl azides图式 17 氨基甲酰叠氮化物的光催化环化反应获得环 *N*-三氟甲基脲Scheme 17 Photocatalytic cyclization of carbamoyl azides to obtain cyclo-*N*-trifluoromethylureas

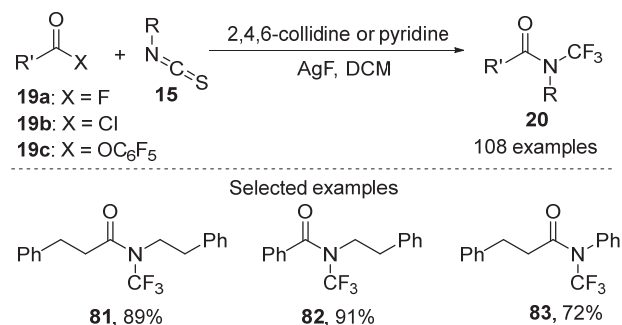
图式 18 光催化 *N*-三氟甲基咪唑烷酮的合成

**Scheme 18** Photocatalytic synthesis of *N*-trifluoromethyl imidazolidinones

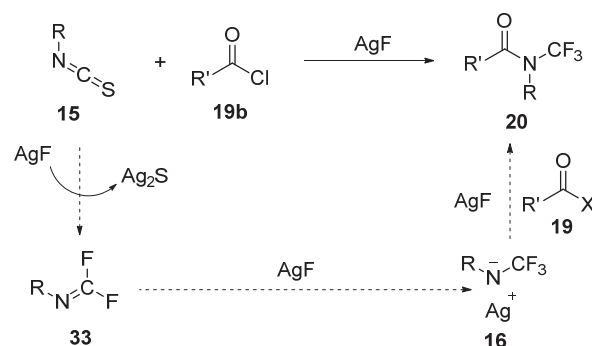
往存在困难,但可以另辟蹊径予以实现.例如,通过关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银与酰卤反应合成 *N*-三氟甲基酰胺,是一种可行的方法.

2021 年, Wilson 等<sup>[7]</sup>在 Schoenebeck 课题组工作的基础上,采用异硫氰酸酯作为原料,对反应条件进行优化,开发了温和条件下通过关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银与酰卤反应合成 *N*-三氟甲基酰胺的方法(Scheme 19).在室温下氟化银与异硫氰酸酯反应生成 *N*-三氟甲基胺基银中间体,随后和酰卤以及衍生物反应生成 *N*-三氟甲基酰胺(Scheme 20).这种方法无需先合成 *N*-三氟甲基氨基甲酰氟前体再进行亲核、偶联或者还原反应,关键使用 2,4,6-三甲基吡啶或吡啶作为活化酰卤的碱.该反应为 *N*-三氟甲基酰胺的合成提供了多样性的可能,具有非常优秀的官能团耐受性,原料的胺和酰卤部分都可以兼容各种官能团取代基,特别是其他反应难以兼容的卤素、 $\alpha$ -杂芳基和  $\alpha$ -羰基化合物.该团队还以大于 50% 的产率,成功合成了几种具有生物活性的 *N*-三氟甲基酰胺衍生物,如褪黑激素的衍生物和氟卡尼的衍生物(图 1, 2 和 4).

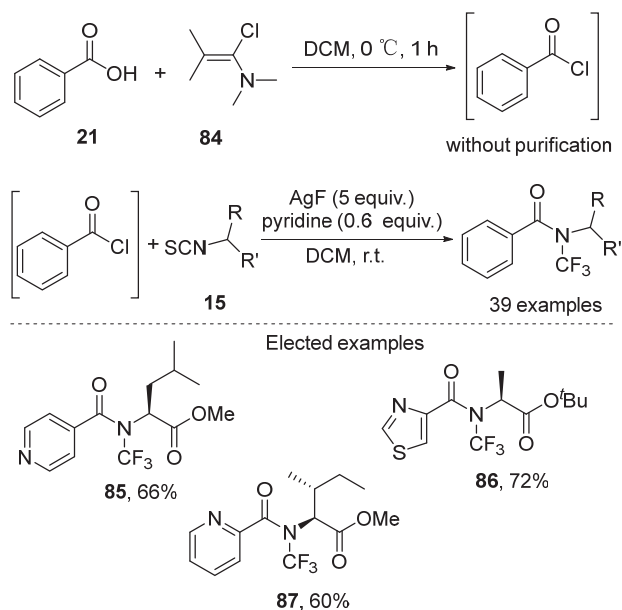
上述条件虽然可以合成多样化的 *N*-三氟甲基酰胺,但并不适用于有位阻的异硫氰酸酯,或者杂芳环底物.因此,实现大位阻烷基 *N*-三氟甲基阴离子与芳香杂环酰卤衍生物的反应仍然具有一定的挑战性.2023 年,刘建波等<sup>[9]</sup>报道了杂芳基羧酸直接转化为对应的 *N*-三氟甲基酰胺的方法(Scheme 21).该方法以来源丰富的有机羧酸为原料,通过 Ghosez 试剂(**84**)与含氮芳香杂环羧酸反应原位生成含氮芳香杂环酰氯,进而和异硫氰酸酯反应直接得到 *N*-三氟甲基酰胺.该方法实现了大位阻 *N*-三氟甲基酰胺的合成,特别是杂环和大位阻胺的产品.该反应条件温和、产率良好,有着广泛的底物范围

图式 19 通过中间体 *N*-三氟甲基胺基银与酰卤反应合成 *N*-三氟甲基酰胺

**Scheme 19** Synthesizing *N*-trifluoromethylamides by the reactions between the intermediate *N*-trifluoromethylamine silvers and the acyl halide derivatives

图式 20 通过关键中间体 *N*-三氟甲基胺基银与酰卤反应合成 *N*-三氟甲基酰胺的反应机理

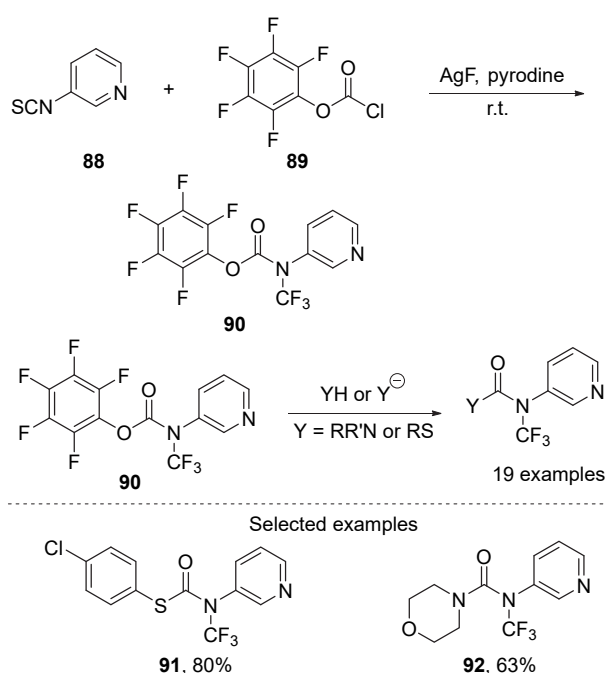
**Scheme 20** Reaction mechanism of synthesizing *N*-trifluoromethylamides by the reactions between the intermediate *N*-trifluoromethylamine silvers and the acyl halide derivatives

图式 21 大位阻 *N*-三氟甲基酰胺产物的合成

**Scheme 21** Synthesis of *N*-trifluoromethylamides with steric groups

和良好的官能团兼容性,对卤素、氰基、三氟甲基和硝基都能耐受。

氰酸酯经历关键中间体 *N*-三氟甲基氨基银(**16**)与其他羰基亲电试剂的反应同样可以发生。2024 年,刘建波等<sup>[34]</sup>报道了以 3-吡啶基异硫氰酸酯为原料合成 *N,N*-(吡啶-3-基)三氟甲基氨基甲酸全氟苯基酯(**90**),并将其作为关键试剂通过亲核取代反应合成 *N*-三氟甲基氨基甲酸硫酯和脲类化合物,该反应对各种官能团具有较好的耐受性,如 Scheme 22。尽管大多数 *N*-三氟甲基酰胺可能无法通过该方法制备,但该方法开辟了 *N*-三氟甲基氨基甲酸硫酯合成的新途径,为合成具有生物活性的 *N*-三氟甲基氨基甲酸硫酯提供了解决方案。



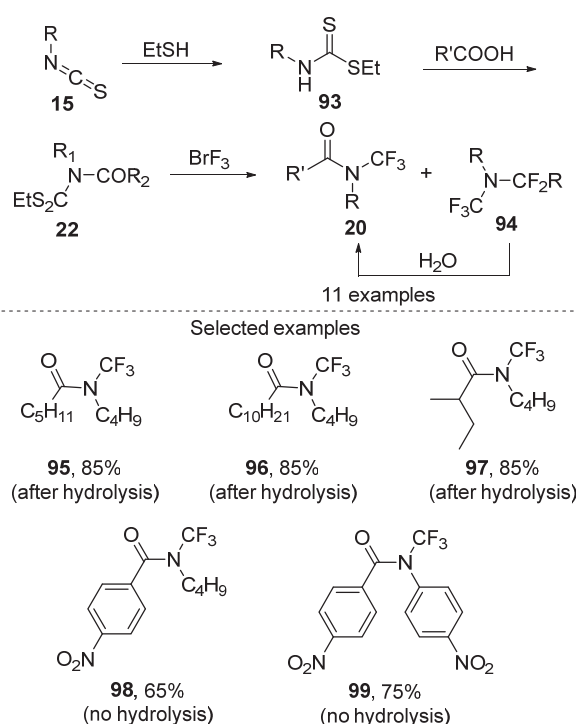
图式 22 通过 3-氨基吡啶衍生氨基甲酸酯合成 *N*-三氟甲基氨基甲酸硫酯和脲类化合物

**Scheme 22** Synthesis of *N*-trifluoromethyl thiocarbamates and ureas from 3-aminopyridine-derived carbamates

### 3.3 经历关键中间体硫代碳酸酰胺和三氟化溴反应的合成法

2009 年, Rozen 等<sup>[35]</sup>报道了一种经历关键中间体硫代碳酸酰胺(**22**)和三氟化溴反应的方法(Scheme 23),可以实现多种不同的含有脂肪族、芳香族和杂环官能团的 *N*-三氟甲基酰胺的方法。同样以简单易得的异硫氰酸酯为原料,先与硫醇和羧酸在干燥四氢呋喃中反应得到二硫代氨基甲酸酯衍生物,再在过量三氟化溴条件下实现氟化,得到 *N*-三氟甲基酰胺(Scheme 23)。该反应条件温和,通常在几秒钟内即可完成氟化,氟化酰胺的产率达到 60%~90%。该反应采用的三氟化溴具有高

反应性的主要原因是其相对较弱的 Br—F 键易于裂解,一般情况下均裂发生自由基反应。该课题组在设计反应时为了避免自由基途径,认为反应关键中间体中必须存在硫或者氮这样的软碱,以便与具有软酸性质的溴原子形成复合物,从而将 Br—F 键拉近反应位点,进而促进氟化反应的发生。因此作者设计了经历关键中间体硫代碳酸酰胺和三氟化溴反应的反应路径。虽然反应中也会生成副产物 **94**,但该副产物可以与水反应,通过水解得到目标化合物 *N*-(三氟甲基)酰胺。由于 BrF<sub>3</sub> 可以与富电子芳环发生反应,导致芳香族溴化,所以该反应只能用于含有强吸电子基的芳香类底物。此外,该反应所用的氟化试剂 BrF<sub>3</sub> 需要投入 3 equiv.,一旦低于 3 equiv.,反应的选择性会降低。



图式 23 经历关键中间体硫代碳酸酰胺和三氟化溴反应的 *N*-三氟甲基酰胺合成法

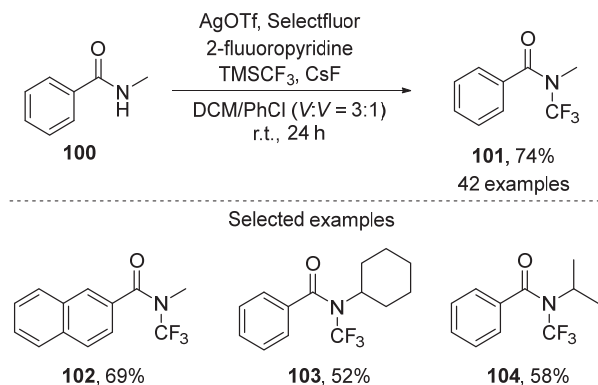
**Scheme 23** Synthesis of *N*-trifluoromethylamides by the reaction between thiocarbonamides and bromine trifluoride

## 4 偶联合成法

### 4.1 氧化交叉偶联合成法

2020 年,李超忠等<sup>[36]</sup>报道了一种在 AgOTf 和 2-氟吡啶的促进下,多种酰胺与 Selectfluor、TMSCF<sub>3</sub> 和 CsF 在室温下反应直接合成 *N*-三氟甲基酰胺的新方法,如 Scheme 24 所示。该方法条件温和、操作简单,具有很好的官能团耐受性,不仅可以适用于普通 *N*-三氟甲基酰胺类化合物的合成外,也可适用于氨基酸衍生物的酰胺

*N*-三氟甲基化. 该反应产率普遍在 40%~70%, 为我们提供了一种全新的合成 *N*-三氟甲基酰胺的方法.

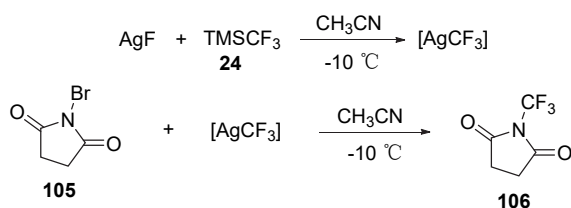


图式 24 氧化交叉偶联合成 *N*-三氟甲基酰胺

**Scheme 24** Oxidative cross-coupling for synthesizing *N*-trifluoromethylamides

## 4.2 交叉偶联合成法

2023 年, 初文毅等<sup>[37]</sup>报道了新型三氟甲基化试剂 *N*-三氟甲基琥珀酰亚胺(**106**), 该试剂可以通过 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)与  $\text{AgCF}_3$  在乙腈中低温条件下反应得到(Scheme 25). 该试剂主要被用于苯胺苯环上的直接三氟甲基化.



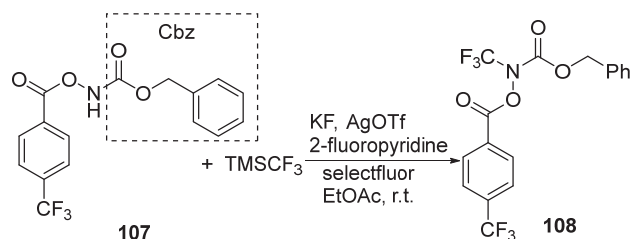
图式 25 *N*-三氟甲基琥珀酰亚胺合成法

**Scheme 25** Synthesis of *N*-trifluoromethyl succinimide

## 4.3 基于氧化交叉偶联的 *N*-三氟甲基羧胺酯试剂合成法

2022 年, 徐修华等<sup>[38]</sup>报道了用((4-(三氟甲基)苯甲酰)氧基)氨基甲酸苄酯(**107**)通过氧化交叉偶联合成新型反应砌块(三氟甲基)((4-(三氟甲基)苯甲酰)氧基)氨基甲酸苄酯(**108**) (Scheme 26). 在这一新型反应砌块的结构中, 4-(三氟甲基)苯甲酰氧基团是发生后续反应的重要位点, 甲酸苄酯(Cbz)是重要的保护基团. 该化合物在光照条件下通过三(2-苯基吡啶)合铱(**110**)催化与芳烃反应, 经历自由基历程生成 *N*-芳基-*N*-(三氟甲基)氨基甲酸苄酯(**111**), 产率为 30%~71%; 也可以在同样的条件下与烯烃反应, 生成 *N*-芳基-*N*-(三氟甲基)氨基甲酸苄酯(**113**), 产率为 52%~75%. 该合成方法模式新颖, 可以方便地制备结构多样的 *N*-三氟甲基羧基化

合物(Scheme 27).



图式 26 试剂 **108** 的合成

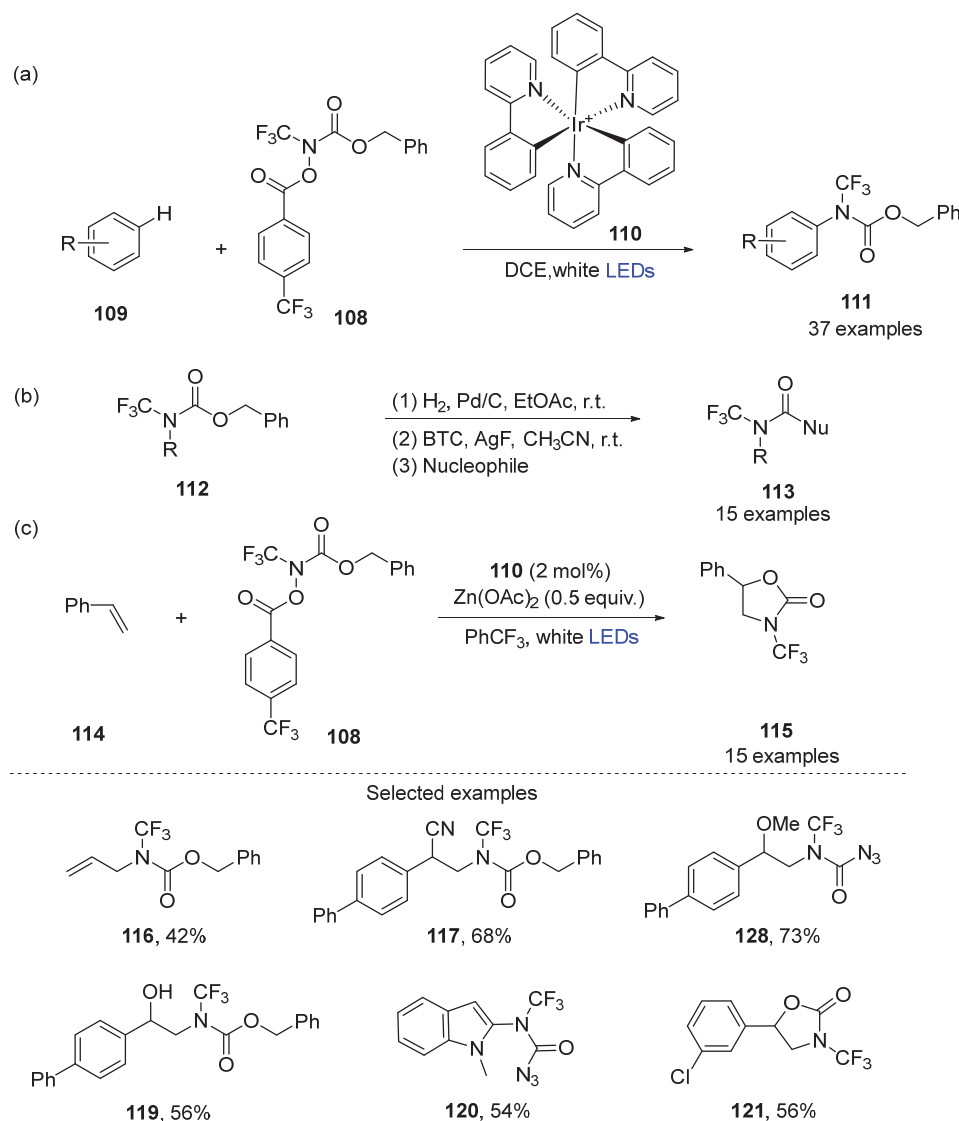
**Scheme 26** Synthesis of reagent **108**

当 4-乙烯基苯(**114**)与化合物 **108** 在上述光催化条件下发生反应, 可以合成环状 *N*-三氟甲基噁唑烷酮(**115**). 在条件优化过程中, 该课题组发现该反应在三氟甲苯这一极性氟代芳烃中表现出最优的产率, 并且优于乙腈、丙酮等其他传统的有机溶剂. 极性氟代芳烃的特殊溶剂化作用对自由基反应展现出独特的促进效应<sup>[39]</sup>, 近年来该特性正日益受到研究人员的关注<sup>[40-41]</sup>. 其他极性氟代芳烃是否可以作为反应介质应用于 *N*-三氟甲基酰胺的合成反应中, 将是一个值得进一步探索的有趣方向.

## 5 总结与展望

综上所述, 针对 *N*-三氟甲基酰胺合成的反应方法开发已逐步引发学界关注, 近十年来正逐渐成为研究热点. 然而该领域的合成策略仍处于探索阶段, 存在很大的发展空间. 一方面, 受限於反应中间体的稳定性, 现有方法较多使用  $\text{AgF}$  作为氟源, 导致反应的应用成本较高, 限制了这类针对 *N*-三氟甲基酰胺类化合物合成方法的普及; 另一方面, 目前仍然缺乏对酰胺  $\text{N-H}$  键直接进行三氟甲基化的高效反应试剂.

因此未来针对 *N*-三氟甲基酰胺合成的反应方法开发面临着一系列的挑战, 给化学家们提出了更多的问题, 例如: (1)是否可以采用更廉价的氟负离子试剂, 如  $\text{HF}$ 、 $\text{KF}$  和  $\text{CsF}$  等, 开发更高效的催化剂和氧化剂, 从而减少反应中贵金属盐的消耗, 进而降低反应成本; (2)近年来发展的用于  $\text{O,S}$  三氟甲基化的三氟甲基化试剂<sup>[42-43]</sup>能否将其应用于 *N*-三氟甲基酰胺化合物的合成; (3)另外, 一些新兴的溶剂体系, 如三氟甲苯、氟苯等含氟溶剂, 由于其具有独特的溶剂效应<sup>[40-41]</sup>, 是否有利于中间体的稳定, 从而助力 *N*-三氟甲基酰胺及其衍生物的合成, 特别是作为反应介质为光化学和电化学的全新方法提供开发条件; (4)此外, 当前的很多合成方法都是以异硫氰酸酯为原料进行的, 是否存在其他更廉价易得的合成原料, 是否可以开发出新的用于合成 *N*-三氟甲基酰胺的反应底物; (5)是否有更合适的条件, 促进  $^{18}\text{F}$  标

图式 27 由试剂 108 和试剂 112 合成 *N*-三氟甲基酰胺和衍生物Scheme 27 Synthesis of *N*-trifluoromethylamides and derivatives from reagent 108 and reagent 112

记 *N*-三氟甲基酰胺合成的全新方法的发展; (6)流动化学等新合成技术的发展是否能加速 *N*-三氟甲基酰胺和衍生物的新合成方法的开发<sup>[44]</sup>。总而言之, *N*-三氟甲基酰胺合成反应方法的开发是一个极具研究价值与应用潜力的领域, 展望未来, 该领域有望实现突破性发展。

## References

- [1] Xue, D.-X.; Wang, Q.; Bai, J. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 378, 2.
- [2] Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; Landrum, G. A. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4385.
- [3] Scattolin, T.; Bouayad-Gervais, S.; Schoenebeck, F. *Nature* **2019**, 573, 102.
- [4] Zivkovic, F. G.; Wycich, G.; Liu, L.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 1276.
- [5] Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525.
- [6] Sahu, K. K.; Ravichandran, V.; Mourya, V. K.; Agrawal, R. K. *Med. Chem. Res.* **2007**, 15, 418.
- [7] Liu, J.; Parker, M. F. L.; Wang, S.; Flavell, R. R.; Toste, F. D.; Wilson, D. M. *Chem* **2021**, 7, 2245.
- [8] Ikawa, M.; Lohith, T. G.; Shrestha, S.; Telu, S.; Zoghbi, S. S.; Castellano, S.; Taliani, S.; Da Settimo, F.; Fujita, M.; Pike, V. W.; Innis, R. B. *J. Nucl. Med.* **2017**, 58, 320.
- [9] Tao, M.; Qian, J.; Chen, Z.; An, L.-K.; Wilson, D. M.; Liu, J. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 15237.
- [10] Jäger, U.; Schwab, M.; Sundermeyer, W. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1127.
- [11] Jacques, V.; Dumas, S.; Sun, W.; Troughton, J. S. *Investigative Radiology* **2010**, 45, 613.
- [12] Lentz, D.; Brüdger, I.; Hartl, H. *Angew. Chem.* **1987**, 99, 951.
- [13] Lutz, W.; Sundermeyer, W. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2158.
- [14] Yarovenko, N. N.; Vasil'eva, A. S. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1958**, 28, 2502.
- [15] Mamone, M.; Morvan, E.; Milcent, T.; Ongeri, S.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1964.
- [16] Cao, T.; Retailleau, P.; Milcent, T.; Crousse, B. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10351.
- [17] Young, J. A.; Simmons, T. C.; Hoffmann, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5637.
- [18] Ignat'ev, N. V.; Schmidt, M.; Heider, U.; Kucherina, A.; Sartori, P.; Helmy, F. M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 113, 201.
- [19] Fawcett, F. S.; Tullock, C. W.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4275.

- [20] DesMarteau, D. D.; Lu, C. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1194.
- [21] (a) Til'kunova, N. A.; Gontar, A. F.; Sizov, Y. A.; Bykhovskaya, É. G.; Knunyants, I. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1977**, *26*, 2214.  
(b) Til'kunova, N. A.; Slota, S. I.; Gontar, A. F.; Sizov, Y. A.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Bull.* **1978**, *27*, 2518.
- [22] Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.
- [23] Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
- [24] van der Werf, A.; Hribersek, M.; Selander, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2374.
- [25] Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4338.
- [26] Turksoy, A.; Scattolin, T.; Bouayad-Gervais, S.; Schoenebeck, F. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 2183.
- [27] Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gilland, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449.
- [28] Marrec, O.; Billard, T.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200.
- [29] Nielsen, C. D. T.; Zivkovic, F. G.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13029.
- [30] Zivkovic, F. G.; Nielsen, C. D.-T.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202213829.
- [31] Bouayad-Gervais, S.; Scattolin, T.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11908.
- [32] Bouayad-Gervais, S.; Nielsen, C. D. T.; Turksoy, A.; Sperger, T.; Deckers, K.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6100.
- [33] Turksoy, A.; Bouayad-Gervais, S.; Schoenebeck, F. *Chem.-Eur. J.* **2022**, *28*, e202201435.
- [34] Liu, J.; He, X.; Deng, L.; You, Y.; Lai, Y. *Synthesis* **2024**, *56*, 2118.
- [35] Hagooly, Y.; Gateno, J.; Hagooly, A.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8578.
- [36] Zhang, Z.; He, J.; Zhu, L.; Xiao, H.; Fang, Y.; Li, C. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 924.
- [37] Liu, H.; He, X.; Chen, Z.; Zhang, J.; Fang, X.; Sun, Z.; Chu, W. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202300039.
- [38] Liu, S.; Huang, Y.; Wang, J.; Qing, F.-L.; Xu, X.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1962.
- [39] Lu, Z.; Ju, M.; Wang, Y.; Meinhardt, J. M.; Martinez Alvarado, J. I.; Villemure, E.; Terrett, J. A.; Lin, S. *Nature* **2023**, *619*, 514.
- [40] Liu, S.; Yang, Y.; Liu, T. *Aggregate* **2024**, *5*, e543.
- [41] Kong, X.; Liang, Y.; Guo, Z.; Lin, T.; Liu, S.; Liu, Z.; Liu, T.; Cheng, J. P. *ChemSusChem* **2024**, e202402041.
- [42] Zhu, H.; Gao, C.; Yu, T.; Xu, C.; Wang, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202400449.
- [43] Zhang, R. Z.; Zhang, R. X.; Wang, S.; Xu, C.; Guan, W.; Wang, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202110749.
- [44] Spennacchio, M.; Bernús, M.; Stanić, J.; Mazzarella, D.; Colella, M.; Douglas, J. J.; Boutureira, O.; Noël, T. *Science* **2024**, *385*, 991.

(Lu, Y.)