高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

三氟甲基取代1,1-二芳基烷烃衍生物的合成：光诱导CF_3Br参与的碳碳双键三氟甲基/芳基化反应

马然松[1]，毕吉利[1]，胡雨来[2]
（1. 沈阳师范大学教师教育学院，沈阳 110034；2. 西北师范大学化学化工学院，兰州 730070）

摘要 利用光催化与过渡金属催化相结合的协同催化策略，实现了价廉易得的三氟溴甲烷和芳香胺参与的碳碳双键三氟甲基/芳基化反应，合成了一系列具有潜在生物活性的三氟甲基取代的1,1-二芳基烷烃衍生物．探索了以芳香胺为芳基化试剂制备三氟甲基取代1,1-二芳基烷烃衍生物的可能性，丰富了芳基化试剂的种类，明确了芳基化过程进行的条件，并探讨了反应机理．该方法具有反应条件温和、操作简单和底物价廉易得等优点，为含三氟甲基1,1-二芳基烷烃衍生物的合成提供了一种简捷有效的途径．

关键词 光催化；三氟溴甲烷；三氟甲基/芳基化；1,1-二芳基烷烃衍生物
中图分类号 O625.2 **文献标志码** A doi：10.7503/cjcu20240048

Photoinduced Trifluoromethyl/arylation Reaction of Carbon Carbon Double Bond Involving CF_3Br for the Synthesis of CF_3-substituted 1,1-Diaryl Alkane Derivatives

MA Ransong[1*], BI Jili[1], HU Yulai[2]
(*1. College of Teacher Education, Shenyang Normal University, Shenyang* 110034, *China*;
2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, *China*)

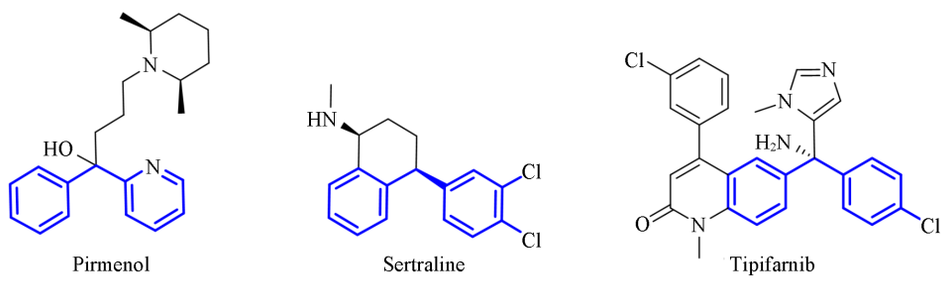
Abstract A synergistic catalytic strategy combining photocatalysis and transition metal catalysis was employed to achieve the carbon carbon double bond trifluoromethyl/arylation reaction in which the inexpensive and readily available bromotrifluoromethane and aromatic amines were used as substrates. A series of potentially biologically active CF_3-substituted 1,1-diaryl alkane derivatives was synthesized. This work explores the possibility of aromatic amines as arylation reagents, enriches the types of arylation reagents, clarifies the conditions for the arylation process and explores the reaction mechanism. This method has the characteristics of simple operation, low cost and easy availability, providing a concise and effective approach for the synthesis of trifluoromethyl substituted 1,1-diaryl alkanes derivatives.

Keywords Photocatalysis; Trifluorobromomrthane; Trifluoromethyl/arylation; 1,1-Diaryl alkane derivative

1,1-二芳基烷烃衍生物是一类具有生物活性的化合物，广泛存在于天然产物和药物分子中，如治疗心律失常药物吡美诺(Pirmenol)、抗抑郁药物舍曲林(Sertraline)和抗肿瘤药物替吡法尼(Tipifarnib)均含有1,1-二芳基结构片段(Scheme 1)[1-4]．1,1-二芳基烷烃衍生物的常见合成方法主要依赖于二芳基

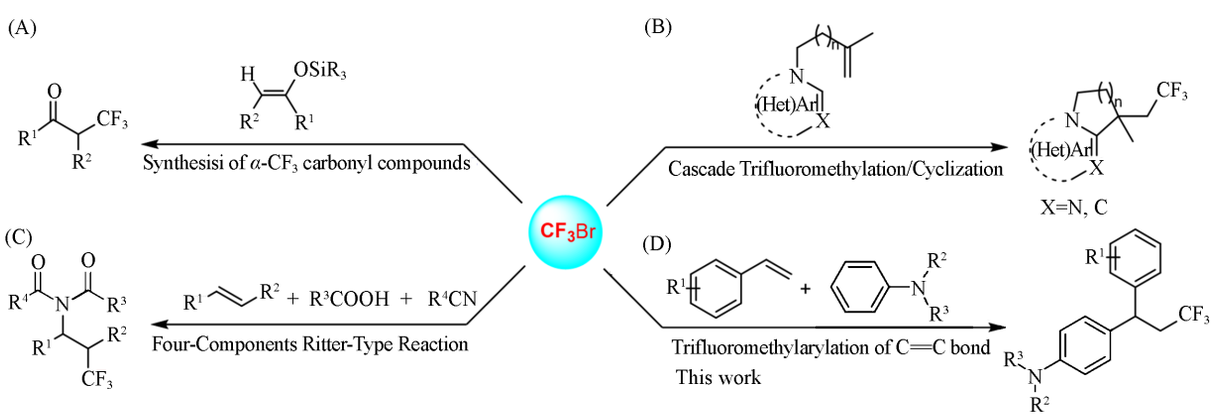
收稿日期：2024-01-25. 网络首发日期：2024-03-12.
联系人简介：马然松，女，博士，讲师，主要从事有机合成方法学方面的研究．E-mail: mrs_2009@163.com
基金项目：国家自然科学基金(批准号：22061037，21662030)资助．
Supported by the National Natural Science Foundation of China(Nos.22061037，21662030).

烯烃的氢化[5~8]、二芳基酮的还原[9,10]以及有机金属试剂对芳香醛和亚胺的加成反应[11~15]等. 最近, 由芳基化终止的碳碳双键双官能团化反应成为构建1,1-二芳基烷烃衍生物的一种新途径. 三氟甲基基团具有改善母体分子化学稳定性、代谢稳定性和脂溶性等特点. 因此, 研究人员对含三氟甲基的1,1-二芳基烷烃衍生物的合成方法产生了兴趣, 探索了不同三氟甲基源和芳基化试剂参与的双键三氟甲基/芳基双官能团化反应, 合成了一系列三氟甲基取代的1,1-二芳基烷烃衍生物[16~20].



Scheme 1 Drugs containing 1,1-diaryl alkane frameworks

然而, 目前此类反应使用的三氟甲基试剂如Togni试剂[21~23]、Umemoto试剂[24~26]和Langlois试剂[27~29]存在制备步骤繁琐、价格昂贵及原子经济性差等缺点. 鉴于此, 本文选取三氟溴甲烷(CF_3Br)替代以上试剂. 三氟溴甲烷化学性质稳定, 工业上储量丰富, 常用作制冷剂、灭火剂(Halon-1301)及蚀刻材料, 也是多种三氟甲基试剂(Togni试剂、Umemoto试剂、Langlois试剂和$TMSCF_3$等)的合成前体[30]. 将其直接用作三氟甲基源, 既避免了三氟甲基试剂繁琐的制备过程, 又在一定程度上提高了反应的原子经济性. 另外,可见光催化作为一种新兴的催化手段, 因具有绿色、安全和节能等优点而被广泛应用于各类有机合成反应中[31~34]. 本课题组长期从事可见光催化的CF_3Br为三氟甲基源的碳碳双键三氟甲基化反应研究, 如α-三氟甲基羰基化合物的合成[35]、自由基加成/环化反应[36]和四组分Ritter型反应[37]等, 并取得了相应研究成果[Scheme 2(A)~(C)].



Scheme 2 Photochemical transformations of CF_3Br

基于此, 本文探索了以芳香胺为芳基化试剂, 三氟溴甲烷为三氟甲基源的碳碳双键三氟甲基/芳基化反应, 制备了多种三氟甲基取代1,1-二芳基烷烃衍生物[Scheme 2(D)]. 该反应在温和的条件下, 利用可见光和过渡金属的协同催化作用, 选择性地实现了双键的芳基/三氟甲基化. 同时, 对芳香胺和烯烃底物类型进行了深入研究, 发现了底物取代效应和电子效应对反应的影响, 并对反应机理进行了探讨.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

三(2-苯基吡啶)合铱[*fac*-Ir(ppy)$_3$]、氯化亚铁($FeCl_2$)、氯化亚铜(CuCl)、氧化亚铜(CuO)、碳酸钾

(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)、碳酸铯(Cs_2CO_3)、碳酸氢钠($NaHCO_3$)、碳酸氢钾($KHCO_3$)、氢氧化钠(NaOH)、叔丁醇钠(ᵗBuONa)、甲苯(Tol)、四氢呋喃(THF)、1,4-二氧六环(Dioxane)、二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷(DCE)、乙腈(CH_3CN)、二甲亚砜(DMSO)、*N*,*N*-二甲基苯胺(DMF)、乙醇(EtOH)以及各种烯烃和取代芳香胺,分析纯,萨恩化学技术(上海)有限公司;石油醚(PE)和乙酸乙酯(EA),分析纯,国药集团化学试剂有限公司.

Vnmr Mercury-plus 400 MHz型核磁共振波谱仪(NMR),美国Varian公司;Agilent DD2-600 MHz型核磁共振波谱仪(NMR),美国Agilent公司;6520B Q-TOF型高分辨质谱仪(HRMS),美国Agilent公司.

1.2 实验过程

1.2.1 三氟甲基取代1,1-二芳基烷烃衍生物的合成 以*N*,*N*-二甲基-4-[3,3,3-三氟-1-(4-甲氧基苯基)丙基]苯胺为例. 向装置有搅拌子的50 mL Schlenk烧瓶中依次加入0.3 mmol烯烃、0.45 mmol芳胺、0.45 mmol碳酸钾、摩尔分数为1.0%的*fac*-Ir(ppy)$_3$、0.03 mmol氯化亚铜和3 mL乙腈,将Schlenk烧瓶抽真空再充入CF_3Br气体,重复3次,最后使瓶中气压为1.013×10^5 Pa(用压力表控制气压). 然后,将反应混合物置于5 W蓝光LED灯($h\nu$=460 nm)下,于室温搅拌24 h. 待反应结束后,减压蒸馏除去乙腈,粗产物经柱层析($V_{石油醚}$∶$V_{乙酸乙酯}$=25∶1)分离纯化,得到目标化合物**3**a.

采用类似的方法合成化合物**3**b~**3**o,**5**,**6**a和**6**f~**6**h.

1.2.2 化合物的表征 所合成化合物的产率、性状和高分辨质谱数据列于表1,核磁共振波谱表征数据列于表2,核磁共振波谱图见本文支持信息图S1~S57.

Table 1 Appearance, yields and HRMS data of compounds 3, 5 and 6[a]

Compd.	Appearance	Yield[a](%)	HRMS(calcd.), *m/z*[M+H]$^+$	Compd.	Appearance	Yield[a](%)	HRMS(calcd.), *m/z*[M+H]$^+$
3a	Colorless oil	78	324.1570(324.1564)	**3**k	Colorless oil	56	350.1726(350.1719)
3b	Colorless oil	66	338.1726(338.1723)	**3**l	Colorless oil	24	372.1570(372.1548)
3c	Colorless oil	52	352.1883(352.1873)	**3**m	Colorless oil	48	386.1726(386.1721)
3d	Colorless oil	35	408.2509(408.2525)	**3**o	Colorless oil	26	380.2196(380.2182)
3e	Colorless oil	64	380.2196(380.2195)	**5**[b]	Colorless oil	31	318.1076(318.1074)
3f	Colorless oil	58	338.1726(338.1719)	**6**a	Colorless oil	71	386.1726(386.1717)
3g	Colorless oil	65	350.1726(350.1729)	**6**f	Colorless oil	67	354.1675(354.1672)
3h	Colorless oil	60	364.1883(364.1877)	**6**g	Colorless oil	65	370.1777(370.1773)
3i[b]	Colorless oil	68	388.1495(388.1498)	**6**h	Colorless oil	48	300.1028(300.1026)
3j[b]	Colorless oil	67	520.2281(520.2277)				

a. Isolated yields; *b*. HRMS data of compounds **3**i, **3**j and **5** were measuered by [M+Na]$^+$.

Table 2 ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{19}F NMR data of compounds 3, 5 and 6*

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$), δ	^{19}F NMR(376 MHz, $CDCl_3$), δ
3a	7.14(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.67(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.19(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 2.90(s, 6H), 2.87—2.77(m, 2H)	158.1, 149.3, 135.8, 131.1, 128.4, 128.0, 126.6(q, $J_{C—F}$=276.8 Hz), 113.9, 112.7, 55.2, 43.3(q, $J_{C—F}$=2.4 Hz), 40.6, 39.9(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz)	−63.60(t, *J*=10.5 Hz)
3b	7.14(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.05(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.63(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.18(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.34(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.84—2.78(m, 2H), 1.08(t, *J*=6.6 Hz, 3H)	158.1, 147.8, 135.8, 130.5, 128.4, 128.0, 126.6(q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 113.9, 112.4, 55.2, 46.8, 43.3(q, $J_{C—F}$=2.7 Hz), 40.0(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 37.4, 11.3	−63.61(t, *J*=10.5 Hz)
3c	7.15(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.03(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.59(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.17(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.30(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.84—2.78(m, 2H), 1.12(t, *J*=6.6 Hz, 3H)	158.1, 146.5, 135.8, 129.9, 128.4, 128.1, 126.6(q, $J_{C—F}$=276.2 Hz), 113.9, 111.9, 55.2, 44.3, 43.2(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 40.0(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 12.6	−63.65(t, *J*=10.5 Hz)

Continued

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$), δ	^{19}F NMR(376 MHz, $CDCl_3$), δ
3d	7.16(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.83(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.56(d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.17(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.21(t, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.85—2.77(m, 2H), 1.56—1.51(m, 4H), 1.36—1.30(m, 4H), 0.94(t, *J*=7.2 Hz, 6H)	158.1, 146.9, 135.8, 129.6, 128.4, 128.0, 126.6 (q, $J_{C—F}$=276.0 Hz), 113.9, 111.7, 55.2, 50.8, 43.2(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 40.0(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 29.4, 20.3, 14.0	−63.69 (t, *J*=10.5 Hz)
3e	7.16(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.01(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.79(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.18(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.74—3.70(m, 2H), 2.84—2.78(m, 2H), 1.17(d, *J*=6.6 Hz, 12H)	158.2, 146.6, 135.6, 132.6, 128.5, 127.3, 126.6 (q, $J_{C—F}$=276.2 Hz), 119.0, 113.9, 55.2, 47.5, 43.4(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 40.0(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 21.3, 21.3	−63.64 (t, *J*=10.5 Hz)
3f	7.16(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.99(t, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.94—6.92(m, 1H), 6.83(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.19(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.87—2.78(m, 2H), 2.64(s, 6H), 2.27(s, 3H)	158.2, 151.3, 137.1, 135.3, 132.2, 130.1, 126.5 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 128.4, 125.0, 118.4, 114.0, 55.2, 44.2, 43.6(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 39.9(q, $J_{C—F}$=26.9 Hz), 18.5	−63.69 (t, *J*=10.5 Hz)
3g	7.12(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.01(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.75(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.40(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.08(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.10(t, *J*=6.4 Hz, 4H), 2.89—2.79(m, 2H), 1.87—1.84(m, 4H)	159.1, 148.0, 137.5, 131.1, 129.2, 128.8, 126.3 (q, $J_{C—F}$=275.6 Hz), 114.8, 112.7, 55.8, 48.4, 44.2(q, $J_{C—F}$=2.9 Hz), 39.7(q, $J_{C—F}$=26.3 Hz), 26.0	−63.64 (t, *J*=10.5 Hz)
3h	7.14(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.85(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.20(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.10(t, *J*=5.2 Hz, 4H), 2.86—2.77(m, 2H), 1.70—1.65(m, 4H), 1.57—1.51(m, 2H)	158.2, 150.8, 135.5, 133.5, 128.4, 127.9, 126.5 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 116.5, 113.9, 55.2, 50.5, 43.4(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 39.9(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 25.9, 24.3	−63.63 (t, *J*=10.5 Hz)
3i	7.14—7.11(m, 4H), 6.83—6.81(m, 4H), 4.21(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.82(t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.75(s, 3H), 3.10(t, *J*=4.2 Hz, 4H), 2.85—2.78(m, 2H)	158.2, 149.8, 135.3, 134.5, 128.4, 128.1, 126.5 (q, $J_{C—F}$=276.5 Hz), 115.7, 114.0, 66.9, 55.2, 49.2, 43.4 (q, $J_{C—F}$=2.4 Hz), 39.8(q, $J_{C—F}$= 26.9 Hz)	−63.60 (t, *J*=10.5 Hz)
3j	7.15(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.03(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.82(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.57(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.17(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.71(t, *J*=5.6 Hz, 4H), 3.66—3.62(m, 12H), 3.54(t, *J*=6.0 Hz, 4H), 2.85—2.76(m, 2H)	158.1, 146.2, 135.8, 130.2, 128.3, 128.1, 126.5 (q, $J_{C—F}$=276.1 Hz), 113.9, 111.4, 71.3, 70.1, 70.1, 68.6, 55.2, 52.4, 43.2(q, $J_{C—F}$=2.4 Hz), 39.9(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz)	−63.62 (t, *J*=10.5 Hz)
3k	7.15(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.90(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.81(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 6.50(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.13(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.16(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.83—2.75(m, 5H), 2.70(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.97—1.91(m, 2H)	158.1, 145.4, 135.8, 130.8, 128.4, 127.8, 126.6 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 125.6, 123.0, 113.9, 110.9, 55.2, 51.2, 43.3(q, $J_{C—F}$=2.7 Hz), 34.0(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz), 39.1, 27.8, 22.4	−63.64 (t, *J*=10.5 Hz)
3l	7.24(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.02(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.00(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.91(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.84(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.65(s, 1H), 4.23(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.88—2.79(m, 2H)	158.3, 143.1, 141.7, 135.7, 135.2, 129.3, 128.4, 128.2, 126.5 (q, $J_{C—F}$ =276.2 Hz), 120.9, 118.0, 117.7, 114.0, 55.2, 43.6(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 39.8(q, $J_{C—F}$=27.0 Hz)	−63.61 (t, *J*=10.5 Hz)
3m	7.34—7.25(m, 5H), 7.13(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.01(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.81(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.56(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.27(s, 2H), 4.17(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.97(s, 1H), 3.76(s, 3H), 2.84—2.75(m, 2H)	158.1, 146.8, 139.3, 135.7, 132.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 127.2, 126.5(q, $J_{C—F}$=276.2 Hz), 113.9, 113.0, 55.2, 48.4, 43.4 (q, $J_{C—F}$=2.7 Hz), 39.9(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz)	−63.61 (t, *J*=10.5 Hz)
3o	7.17(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.86(s, 2H), 6.82(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.19(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.65(br, 2H), 2.92—2.75(m, 4H), 1.23(d, *J*=6.8 Hz, 12H)	158.1, 138.8, 135.7, 133.0, 132.6, 128.5, 126.6 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 121.7, 113.9, 55.2, 44.1(q, $J_{C—F}$=2.7 Hz), 40.3(q, $J_{C—F}$=26.6 Hz), 28.0, 22.4, 22.4	−63.62 (t, *J*=10.5 Hz)

Continued

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$), δ	^{19}F NMR(376 MHz, $CDCl_3$), δ
5	7.27(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12—7.08(m, 2H), 6.87(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.69(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.54(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.68(t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.05(br, 1H), 3.77(s, 3H), 2.69—2.47(m, 2H)	159.1, 146.3, 133.7, 129.2, 127.3, 125.8 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 118.1, 114.4, 113.6, 55.2, 52.5(q, $J_{C—F}$=2.9 Hz), 41.8(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz)	−63.35 (t, *J*=10.5 Hz)
6a	7.31—7.27(m, 2H), 7.18(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09—7.04 (m, 3H), 6.96(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.91(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.67(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.22(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.90(s, 6H), 2.87—2.78(m, 2H)	157.2, 155.7, 149.4, 138.5, 130.6, 129.7, 128.7, 128.0, 123.1, 126.5(q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 119.0, 118.8, 112.7, 43.5(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 40.5, 39.9(q, $J_{C—F}$=26.9 Hz)	−63.69 (t, *J*=10.5 Hz)
6f	7.08(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.78(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.17(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.82(s, 6H), 2.89(s, 6H), 2.86—2.77(m, 2H)	149.3, 148.9, 147.6, 136.2, 130.8, 127.9, 126.5 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 119.2, 112.7, 111.2, 111.0, 55.8, 43.7(q, $J_{C—F}$=2.6 Hz), 40.5, 39.9(q, $J_{C—F}$=26.7 Hz)	−63.68 (t, *J*=10.5 Hz)
6g	7.31—7.24(m, 8H), 7.18(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.11(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.64(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.52(t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.92(s, 6H)	148.8, 145.9, 132.8, 129.6, 128.9, 127.8, 126.1 (q, $J_{C—F}$=277.7 Hz), 126.2, 111.7, 46.0, 44.1(q, $J_{C—F}$=26.0 Hz), 40.4	−55.91 (t, *J*=11.3 Hz)
6h	7.15—7.13(m, 3H), 6.90(dd, *J*=5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.84 (dt, *J*=3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.68(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.47 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.93(s, 6H), 2.90—2.79(m, 2H)	149.6, 148.0, 130.1, 128.0, 126.6, 124.0, 126.1 (q, $J_{C—F}$=276.3 Hz), 123.8, 112.6, 41.2(q, $J_{C—F}$=27.0 Hz), 40.5, 39.9(q, $J_{C—F}$=2.9 Hz)	−63.85 (t, *J*=10.5 Hz)

* Characterization using deuterated chloroform as a solvent for ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ^{19}F NMR.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

以对甲氧基苯乙烯和*N*,*N*-二甲基苯胺为模板底物，三氟溴甲烷为三氟甲基源，碳酸钾为碱，在室温环境及5 W蓝光LED照射条件下进行反应，目标化合物可被高分辨质谱检测到但未能分离出来(表3中Entry 1). 为了提高目标产物**3**a的产率，对协同催化剂、溶剂、光源种类及强度、碱的种类和反应物投料比进行了探究. 协同催化剂探究结果表明，低价金属盐氯化亚铜为协同催化剂能够将目标产物**3**a的产率提高到15%(表3中Entries 2~4). 考察了溶剂1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、乙腈、*N*,*N*-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯及乙醇对反应产率的影响. 结果表明，乙腈是最佳溶剂(表3中Entries 5~13). 在此基础上，不同强度光源的筛查结果表明，5 W蓝光是最佳光源(表3中Entries 9, 14~16). 考察了无机碱Na_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, NaOH和^{t}BuONa的影响，发现使用K_2CO_3反应效果最佳(表3中Entries 17~22). 以K_2CO_3为碱，对烯烃、*N*,*N*-二甲基苯胺和K_2CO_3的摩尔比进行了探究. 当n(烯烃)∶n(*N*,*N*-二甲基苯胺)∶n(K_2CO_3)=1∶1.5∶1.5时，可以78%的产率得到目标化合物(表3中Entries 23~25).

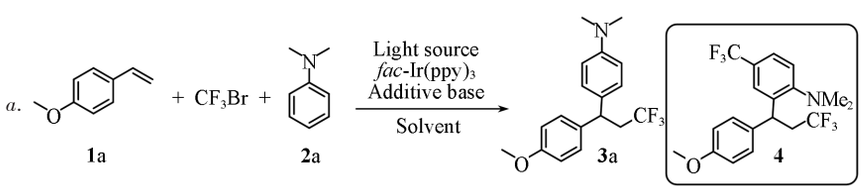
控制实验表明，在无光照和无光催化剂条件下反应无法发生，说明可见光和光催化剂是反应发生的必要条件(表3中Entries 26和27).

当反应时间超过24 h时，会生成另一种三氟甲基/芳基双官能团化产物(**4**). 其形成说明体系存在*N*,*N*-二甲基苯胺的三氟甲基化反应，以及三氟甲基化后的苯胺作为芳基化试剂参与的双键三氟甲基/芳基化反应两个有竞争的副反应. 因此，要严格控制反应时间以减少副产物的形成.

综上所述，反应生成产物**3**a的最佳反应条件如下：1.0%(摩尔分数)*fac*-$Ir^{III}(ppy)_3$为光催化剂，10%(摩尔分数)CuCl为协同催化剂，n(苯乙烯)∶n(苯甲酸)∶n(K_2CO_3)=1∶1.5∶1.5，3 mL乙腈为溶剂，反应体系中CF_3Br气压为1.013×10^5 Pa，5 W blue LED为光源，反应时间为24 h.

Table 3 Optimization of reaction conditions[a]

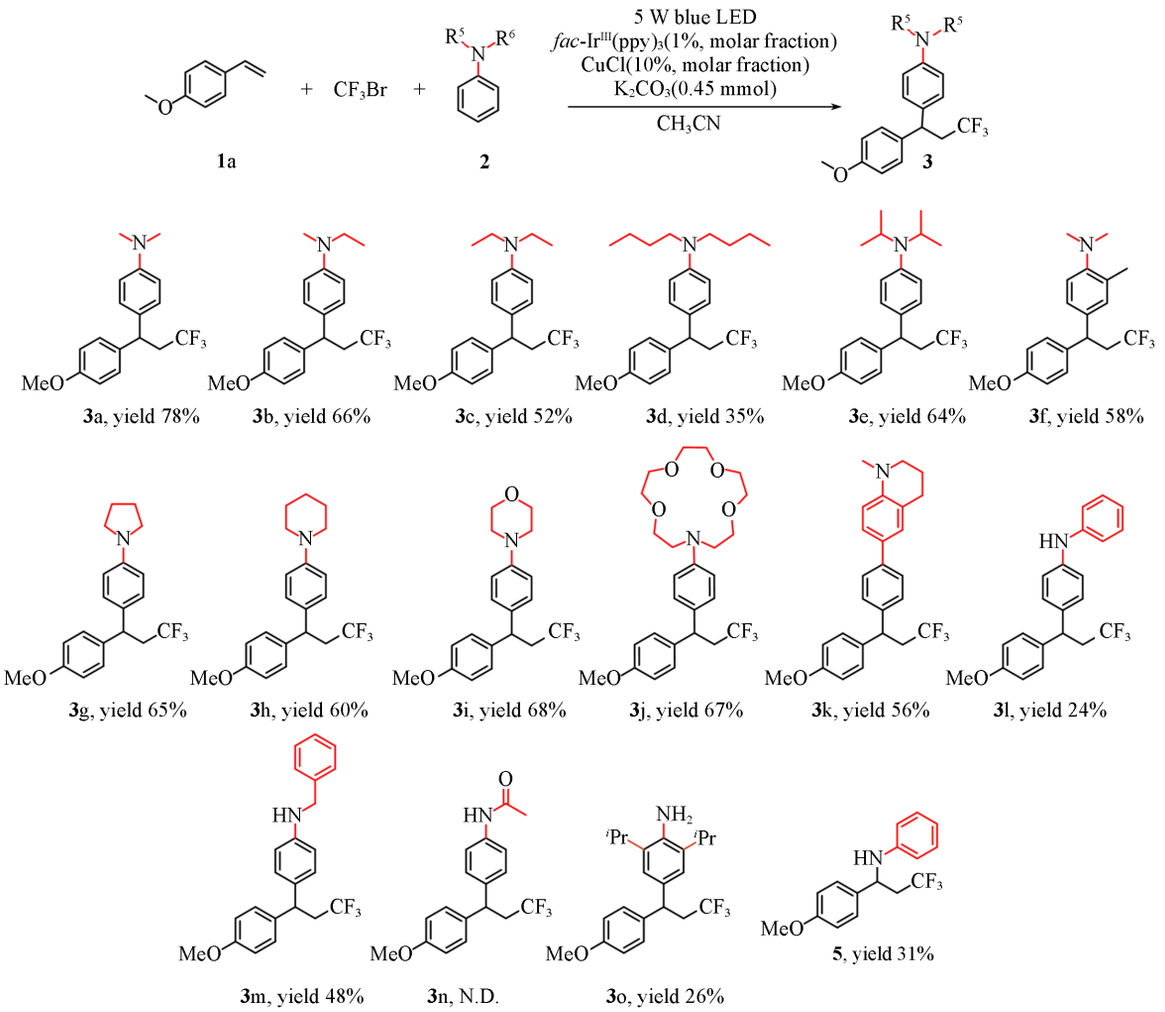
Entry	n(1a):n(2a):n(Base)	Base	Additive(Molar fraction)	Light source	Solvent	Yield(%)[b]
1	1:1:1	K_2CO_3	——	5 W blue LED	DCM	Trace
2	1:1:1	K_2CO_3	$FeCl_2$(10%)	5 W blue LED	DCM	Trace
3	1:1:1	K_2CO_3	CuO(10%)	5 W blue LED	DCM	Trace
4	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	DCM	15
5	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	DCE	8
6	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	THF	10
7	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	Dioxane	6
8	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	Tol	5
9	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	57
10	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	DMF	N.D.
11	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	DMSO	N.D.
12	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	EA	N.D.
13	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	EtOH	N.D.
14	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	10 W blue LED	CH_3CN	51
15	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	15 W blue LED	CH_3CN	35
16	1:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	15 W white LED	CH_3CN	28
17	1:1:1	Na_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	19
18	1:1:1	Cs_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	28
19	1:1:1	$NaHCO_3$	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	7
20	1:1:1	$KHCO_3$	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	9
21	1:1:1	NaOH	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	6
22	1:1:1	^{t}BuONa	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	Trace
23	1.5:1:1	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	62
24	1:1.5:1.5	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	78
25	1:2:2	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	76
26[c]	1:1.5:1.5	K_2CO_3	CuCl(10%)	5 W blue LED	CH_3CN	0
27	1:1.5:1.5	K_2CO_3	CuCl(10%)	——	CH_3CN	0



Reaction condtions: compound **1**a, compound **2**a, *fac*-Ir(ppy)$_3$, additive, solvent(3 mL) and CF_3Br(1.013×10^5 Pa) in a 50 mL Schlenk flask, room temperature; *b*. isolated yield; *c*. without *fac*-Ir(ppy)$_3$.

2.2 底物拓展

在确立最优反应条件后，考察了各种芳香胺在该反应体系的兼容性(Scheme 3). 结果表明，多种三级、二级和一级芳香胺均适用于该反应. 其中，开链的三级胺包括*N*,*N*-二甲基苯胺、*N*-甲基-*N*-乙基苯胺、*N*,*N*-二乙基苯胺、*N*,*N*-二正丁基苯胺、*N*,*N*-二异丙基苯胺及*N*,*N*-二甲基邻甲苯胺的反应活性良好，能够以中等产率生成相应产物(化合物**3**a~**3**f). 环状的三级胺如*N*-苯基吡咯烷、*N*-苯基哌啶和*N*-苯基吗啉也适用于该反应体系(化合物**3**g~**3**i). 值得注意的是，*N*-苯基氮杂-15-冠-5-醚和*N*-甲基四氢喹啉亦可兼容于该体系，并分别以67%和56%的产率生成相应产物(化合物**3**j和**3**k). 此外，发现二级芳香胺，如二苯胺和*N*-苄基苯胺也可以反应并生成相应的1,1-二芳基烷烃衍生物(化合物**3**l和**3**m)，而*N*-苯基-乙酰胺则不能进行此反应，其原因可能是酰基的吸电子效应降低了氨基对位碳原子亲核性所致(化合物**3**n). 随后，以2,6-二异丙基苯胺作为芳基化试剂考察了一级芳胺兼容性，发现其能够以26%的产率分离得到相应产物(化合物**3**o). 值得注意的是，以苯胺为芳基化试剂，未能得到三氟甲基/芳基双官能团化产物，而是发生双键的三氟甲基/氨化反应(化合物**5**). 其主要原因可能是苯胺氮原子

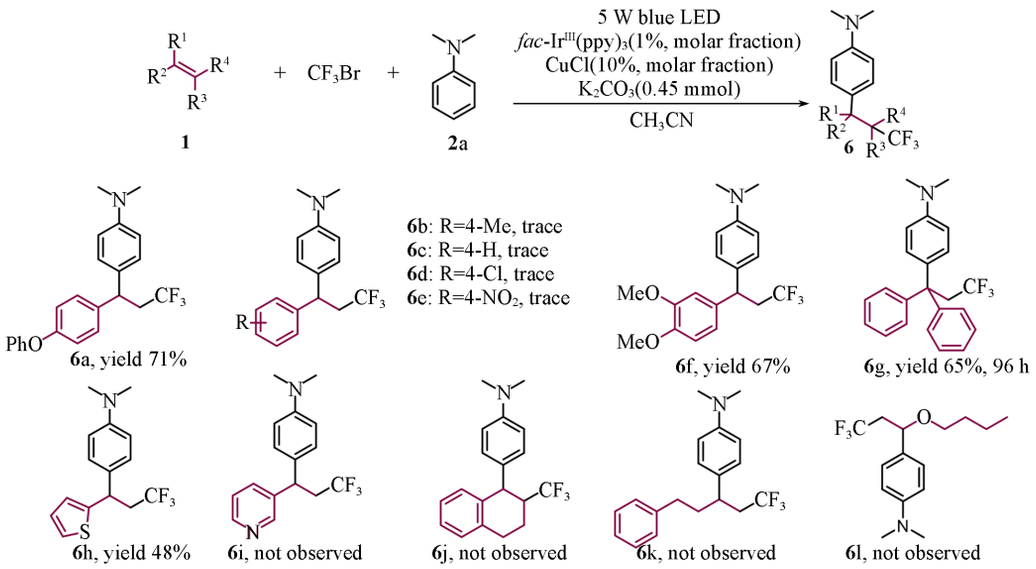


Scheme 3　Scope of anilines

Reaction condtions: compound **1**a(0. 3 mmol), compound **2**(0. 45 mmol), *fac*-Ir(ppy)$_3$(1. 0%, molar fraction), K_2CO_3(0. 45 mmol), CH_3CN(3 mL) and CF_3Br(1. 013×10^5 Pa) in a 50 mL Schlenk flask, room temperature; isolated yield; N. D. : not detected.

的亲核性强于4位碳原子的亲核性，从而生成三氟甲基/氨基双官能团化产物．此结果也表明，顺利进行芳基/三氟甲基化反应的三级胺和二级胺的氮原子因为连有烷基而亲核性减弱，同时此取代效应使对位碳原子亲核性增强，从而优先进行芳基化反应．2,6-二异丙基苯胺能够顺利发生反应则说明苯环上的供电子取代效应可有效增强芳胺4位碳原子的亲核性，使芳基化反应在与胺基化反应的竞争中占主导地位．

实验考察了烯烃底物的适用范围，结果如Scheme 4所示．针对多种芳基取代烯烃和不同脂肪族烯烃的筛查结果表明，电子效应对反应影响显著，空间位阻效应对反应影响不大．以4-苯氧基和3,4-二甲氧基为代表的给电子基取代苯乙烯反应顺利且产率良好(化合物**6**a和**6**f)．电中性或吸电子基取代苯乙烯可以反应但体系复杂，无法分离目标产物(化合物**6**b~**6**e)．其原因可能是较低的苯环电子云密度不利于分散碳正离子的正电荷，降低了相应苄基碳正离子的稳定性而无法完成芳基化过程所致．另外，具有较大空间位阻的1,1-二苯乙烯也可得到三氟甲基/芳基双官能团化产物(化合物**6**g)，说明空间位阻对反应的影响并不明显．此外，富电子的杂芳基取代烯烃(2-乙烯基噻吩)能够以48%的产率得到相应产物(化合物**6**h)，而缺电子杂芳基取代烯烃(3-乙烯基吡啶)无法反应(化合物**6**i)，进一步说明供电子效应有利于反应进行．最后，对内烯烃1,2-二氢萘、脂肪族烯烃4-苯基-1-丁烯和乙烯基正丁基醚的考察结果表明，内烯烃和脂肪族烯烃并不适用于该反应(化合物**6**j，**6**k和**6**l)．

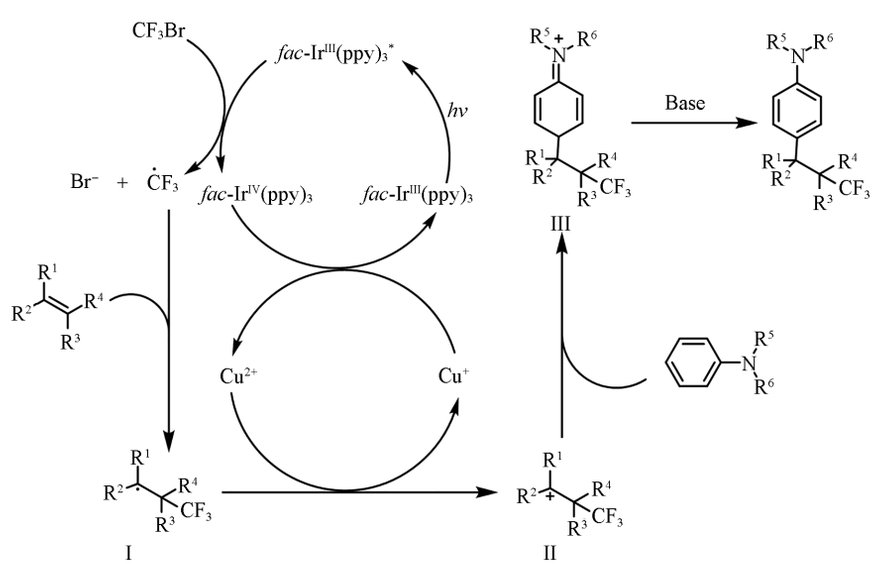


Scheme 4　Scope of alkenes

Reaction condtions: compound **1**(0.3 mmol), compound **2**a(0.45 mmol), *fac*-Ir(ppy)$_3$(molar fraction 1.0%), K_2CO_3(0.45 mmol), CH_3CN(3 mL) and CF_3Br(1.013×10^5 Pa) in a 50 mL Schlenk flask, room temperature; isolated yield.

2.3　反应机理推测

基于文献[38]报道和上述实验结果，提出了可能的光与过渡金属协同催化反应机理(Scheme 5). 首先，在可见光照射下，光催化剂*fac*-Ir^{III}(ppy)$_3$吸收能量进入激发态*fac*-Ir^{III}(ppy)$_3$($E^{red}_{1/2}[Ir^{IV}/Ir^{III*}]$=−1.73 V *vs.* SCE)，$CF_3Br$($E^{red}_p$=−1.70 V *vs.* SCE)与*fac*-Ir^{III}(ppy)$_3$经单电子转移过程(SET)转化为三氟甲基自由基和溴离子，同时生成*fac*-Ir^{IV}(ppy)$_3$. 其次，协同催化剂Cu^{1+}($E^{ox}_{1/2}[Cu^{II}/Cu^{I}]$=+0.71 V *vs.* SCE)与*fac*-Ir^{IV}(ppy)$_3$反应，生成Cu^{2+}和*fac*-Ir^{III}(ppy)$_3$. 三氟甲基自由基与烯烃双键加成形成的烷基自由基中间体Ⅰ易被Cu^{2+}氧化为碳正离子中间体II. 最后，芳胺作为亲核试剂进攻碳正离子II生成亚胺正离子中间体III，中间体III在碱作用下经去质子化和芳构化过程生成含三氟甲基的1,1-二芳基烷烃衍生物.



Scheme 5　Possible mechanism of trifluoromethyl/arylation reaction

3　结　　论

利用可见光和过渡金属协同的催化策略，选择性地实现了双键的芳基/三氟甲基化反应，合成了一系列具有潜在生物活性的三氟甲基取代的1,1-二芳基烷烃衍生物. 该方法探索了以芳香胺为芳基化试

剂制备三氟甲基取代1,1-二芳基烷烃衍生物的可能性，丰富了芳基化试剂的种类，明确了此芳基化过程进行的条件．此外，将三氟溴甲烷作为三氟甲基源用于双键的三氟甲基化/芳基化反应，增加了三氟溴甲烷参与的光催化三氟甲基化反应案例，进一步扩大了三氟溴甲烷在有机合成中的应用范围．

支持信息见 http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20240048.

参 考 文 献

[1] Hoefle M. L., Blouin L. T., Fleming R. W., Hastings S., Hinkley J. M., Mertz T. E., Steffe T. J., Stratton C. S., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*(1), 12—19
[2] Schmidt F., Stemmler R. T., Rudolph J., Bolm C., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*(5), 454—470
[3] Shao L. M., Wang F. J., Malcolm S. C., Ma J. G., Hewitt M. C., Campbell U. C., Bush L. R., Spicer N. A., Engel S. R., Saraswat L. D., Hardy L. W., Koch P., Schreiber R., Spear K. L., Varney M. A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*(1), 663—676
[4] Ameen D., Snape T. J., *MedChemComm*, **2013**, *4*(6), 893—907
[5] Ager D. J., de Vries A. H. M., de Vries J. G., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*(8), 3340—3380
[6] Zhou Y. G., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*(12), 1357—1366
[7] Hu F., Patel M., Luo F. X., Flach C., Mendelsohn R., Garfunkel E., He H. X., Szostak M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*(45), 14473—14480
[8] Zanotti-Gerosa A., Smilović I. G., Časar Z., *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*(12), 2311—2322
[9] Fernández-Ibáñez M. Á., Maciá B., Minnaard A. J., Feringa B. L., *Org. Lett.*, **2008**, *10*(18), 4041—4044
[10] Morikawa S., Michigami K., Amii H., *Org. Lett.*, **2010**, *12*(11), 2520—2523
[11] Laufer S. A., Ahrens G. M., Karcher S. C., Hering J. S., Niess R., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(26), 7912—7915
[12] Fernández-Salas J. A., Maestro M. C., Rodríguez-Fernández M. M., García-Ruano J. L., Alonso I., *Org. Lett.*, **2013**, *15*(7), 1658—1661
[13] Ghislieri D., Green A. P., Pontini M., Willies S. C., Rowles I., Frank A., Grogan G., Turner N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*(29), 10863—10869
[14] Ji Y., Feng G. S., Chen M. W., Shi L., Du H. F., Zhou Y. G., *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*(6), 1125—1129
[15] Huang Y. H., Wang L. J., Li J. B., Qiu H. Y., Leung P. H., *ACS Omega*, **2020**, *5*(26), 15936—15941
[16] Yin G. Y., Mu X., Liu G. S., *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*(11), 2413—2423
[17] Yong X., Han Y. F., Li Y., Song R. J., Li J. H., *Chem. Commun.*, **2018**, *54*(91), 12816—12819
[18] Zheng L. Y., Wang Y. H., Cai L. H., Guo W., *Chin. J. Org. Chem.*, **2022**, *42*(12), 4078—4098
[19] Fu X. F., Zhao W. X., *Chin. J. Org. Chem.*, **2019**, *39*(3), 625—647
[20] Suarez C. C., Colomer I., *Chem. Sci.*, **2023**, *14*(43), 12083—12090
[21] Charpentier J., Früh N., Togni A., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*(2), 650—682
[22] Yasu Y., Koike T., Akita M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*(38), 9567—9571
[23] Chen J. Y., Huang J., Sun K., He W. M., *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*(4), 1152—1164
[24] Umemoto T., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*(5), 1757—1778
[25] Mizuta S., Verhoog S., Engle K. M., Khotavivattana T., O'Duill M., Wheelhouse K., Rassias G., Médebielle M., Gouverneur V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*(7), 2505—2508
[26] Yasu Y., Koike T., Akita M., *Org. Lett.*, **2013**, *15*(9), 2136—2139
[27] Chu X. Q., Ge D. H., Cui Y. Y., Shen Z. L., Li C. J., *Chem. Rev.*, **2021**, *121*(20), 12548—12680
[28] Shen J. B., Xu J., He L., Liang C. F., Li W. M., *Chinese. Chem. Lett.*, **2022**, *33*(3), 1227—1235
[29] Cui L., Matusaki Y., Tada N., Miura T., Uno B., Itoh A., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*(11/12), 2203—2207
[30] Caron S., *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*(4), 470—480
[31] Bellotti P., Huang H. M., Faber T., Glorius F., *Chem. Rev.*, **2023**, *123*(8), 4237—4352
[32] Marzo L., Pagire S. K., Reiser O., König B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*(32), 10034—10072
[33] Prier C. K., Rankic D. A., MacMillan D. W. C., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*(7), 5322—5363
[34] Romero N. A., Nicewicz D. A., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*(17), 10075—10166
[35] Ma R. S., Deng Z. B., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Su Y. P., Hu Y. L., Lv X. B., *ACS Omega*, **2022**, *7*(16), 14357—14362
[36] Ma R. S., Ren Y. Y., Deng Z. B., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Hu Y. L., Lv X. B., *Molecules*, **2022**, *27*(23), 8389—8398
[37] Ma R. S., Ren Y. Y., Deng Z. B., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Lv X. B., Hu Y. L., *Org. Lett.*, **2023**, *25*(22), 4080—4085
[38] Zhang M., Lin J. H., Xiao J. C., *Org. Lett.*, **2021**, *23*(15), 6079—6083

(Ed.: L, W, K)