



(二氟甲基)三甲基硅烷试剂参与的二氟甲基化反应

陈定奔^{1,2,3}, 高翔², 宋绍睿², 寇敏^{2,3}, 倪传法¹, 胡金波^{1*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 中国科学院有机氟化学重点实验室, 上海 200032

2. 台州学院医药化工学院, 台州 318000

3. 浙江理工大学化学系, 杭州 310018

*通讯作者, E-mail: jinbohu@sioc.ac.cn

收稿日期: 2022-12-29; 接受日期: 2023-02-07; 网络版发表日期: 2023-02-27

国家重点研发计划(编号: 2021YFF0701700)和国家自然科学基金(编号: 22271299; 21632009)资助项目

摘要 与三氟甲基类似, 二氟甲基对于药物开发非常重要, 而(二氟甲基)三甲基硅烷试剂($\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$, 经常被简称为 TMSCF_2H)是最常用的二氟甲基化试剂之一. TMSCF_2H 试剂参与的二氟甲基化反应曾长时间不受重视直到2011年之后才不断被报道. 本文综述了 TMSCF_2H 试剂的制备方法, 并根据不同反应类型的分类(亲核加成、亲核取代、金属参与的交叉偶联反应、C-H键官能团化等), 综述了 TMSCF_2H 参与的各类二氟甲基化反应的研究进展.

关键词 (二氟甲基)三甲基硅烷, 二氟甲基化, 亲核加成, 亲核取代, 交叉偶联反应, C-H键活化

1 引言

有机含氟化合物被广泛应用在药物、农药、材料、表面活性剂、核影像等领域^[1]. 二氟甲基(CF_2H)基团常常作为传统的氢键供体(如OH、 NH_2 、SH、 CH_2OH 、 CONH_2 和 CONHOH 等基团)的亲脂性生物电子等排体, 被用于医药和农药新分子的设计, 以改善细胞膜渗透性和代谢稳定性^[2]. 一些二氟甲基分子已经被用作商品化药物或农药^[3]. 例如, 罗氟司特用于治疗阻塞性肺病, 依氟鸟氨酸用于治疗昏睡病, 氟唑环菌胺用于杀虫剂, 杀菌剂如吡唑萘菌胺、苯并烯氟菌唑、氟唑菌酰胺等. 因此, 发展一种二氟甲基化试剂, 直接引入二氟甲基到有机分子中, 具有重要意义.

氟烷基硅烷试剂是一类亲核氟烷基化试剂, 可以通过引发剂作用产生氟烷基负离子, 参与反应. 氟烷基

硅烷试剂中最著名的试剂是Ruppert-Prakash试剂——(三氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF_3), 自从1989年Prakash等^[4]报道了利用 TMSCF_3 对醛酮进行亲核三氟甲基化反应以来, 利用氟烷基硅烷试剂进行亲核氟烷基化这一研究方向不断得到发展^[5]. Ruppert-Prakash试剂也成为直接引入三氟甲基的使用最广泛的试剂. 然而关于二氟甲基硅烷试剂的报道相对较少. 1981年, (二氟甲基硅烷)二甲基苯基硅烷($\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$)的合成被首次报道. 1995年, Fuchikami等^[6]报道了以 $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ (同时也提及了(二氟甲基)三甲基硅烷—— TMSCF_2H)作为二氟甲基化试剂, 在KF引发下对羰基化合物的二氟甲基化反应, 需要在高温条件下发生反应. 相比三氟甲基化反应, 该反应条件苛刻, 而且与酮的反应产率低. 因此在当时看来, $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ 和 TMSCF_2H 试剂都属于活性不太高的二氟甲基化试剂. 造成这种差别

引用格式: Chen D, Gao X, Song S, Kou M, Ni C, Hu J. Progress in the study of difluoromethylation reactions with TMSCF_2H reagent. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 375–387, doi: 10.1360/SSC-2022-0254

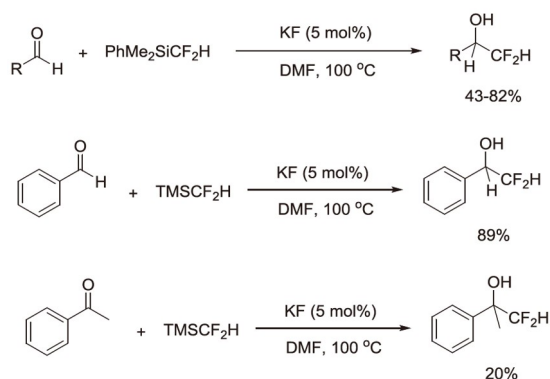


图2 KF促进下PhMe₂SiCF₂H或TMSCF₂H试剂对醛和酮的二氟甲基化反应

Figure 2 KF-promoted difluoromethylation of aldehydes and ketones with PhMe₂SiCF₂H or TMSCF₂H.

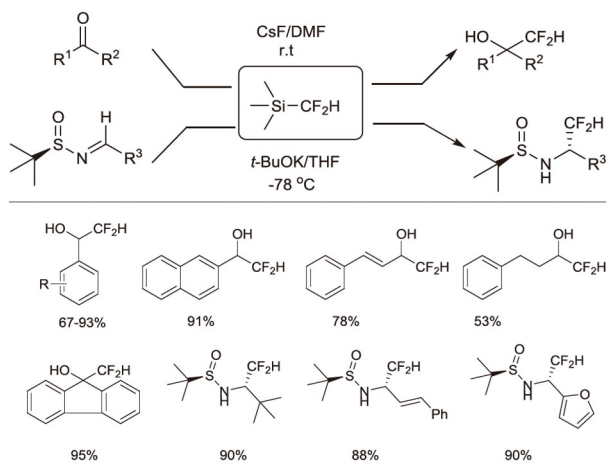


图3 CsF和*t*-BuOK引发下醛、亚胺和TMSCF₂H的加成反应
Figure 3 CsF and *t*-BuOK-initiated addition reactions of aldehyde, imine and TMSCF₂H.

数据确定该物种为五配位的双(二氟甲基)三甲硅负离子[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻ (图4)。为了弄清楚[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻[(18-冠-6)Cs]⁺中间体在反应中的作用,作者在低温下往预先制备好的五配位硅中间体中加入邻甲氧基苯乙酮,发现后者马上转化为二氟甲基化产物,氟谱产率达到74%。这说明这个物种是一个二氟甲基化活性物种。作者在核磁管里制备了催化量的*t*BuO⁻[(18-冠-6)Cs]⁺,然后往里面加入邻甲氧基苯乙酮和TMSCF₂H。利用变温核磁(-70 °C~室温)观察二氟甲基化反应过程,作者发现,[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻的生成速率远远快于与酮的反应速率。在反应过程中,始终存在一定量的[Me₃Si(CF₂-

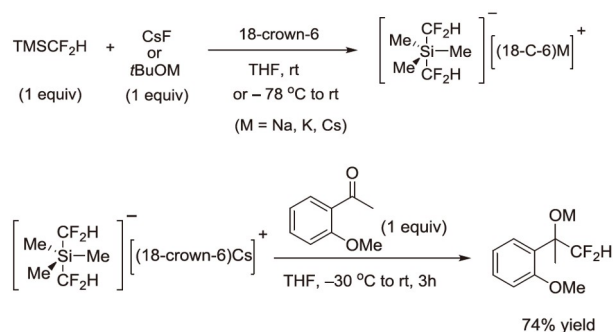


图4 双二氟甲基五配位硅中间体的制备及其和邻甲氧基苯乙酮的反应

Figure 4 Preparation of bis(difluoromethyl)trimethylsilicate intermediate and its reaction with *o*-methoxyacetophenone.

H₂)⁻,表明该中间体一直在不断地被消耗和再生。因此可以看出,[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻在催化循环中起到关键作用。它的机理如图5所示^[12]。首先,引发剂与TMSCF₂H作用产生[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻,其中Cs与18-冠-6络合抑制了强碱性二氟甲基负离子的产生,稳定了该中间体,利于羰基加成而不是烯醇化。加成得到的烷氧基负离子作为一个新的亲核试剂与TMSCF₂H作用生成产物,并循环产生[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻。根据实验观察,由于[Me₃Si(CF₂H)₂]⁻的产生远远快于对羰基的加成反应,被烷氧基配位的超配位二氟甲基硅中间体直接对底物二氟甲基化的可能性不大。因此,二氟甲基化的机理不同于常规理解的三氟甲基化反应机理。

本课题组以CsF/18-冠-6为引发剂,对不同底物进行了研究,该反应适合含有不同官能团的芳乙酮和脂肪酮,产率为43%~99%。同时也适合醛、邻苯二甲酰亚胺、苯酐等的反应(图6)。

利用其他引发剂引发,TMSCF₂H发生的亲核二氟甲基化加成反应,其他研究人员也进行了报道。例如,在2015年,何林等^[13]报道了以有机碱*t*Bu-P₄作为催化剂,TMSCF₂H和醛在DMF中发生亲核二氟甲基化加成反应。其中*t*Bu-P₄是一种非离子型的有机磷腈类超强碱。该反应中,芳香醛参与反应,获得产物产率达66%~99%。脂肪醛、二芳酮参与反应,产率只有42%~46%(图7)。

2016年,Michurin等^[14]报道了以六甲基磷酰胺(HMPA)为溶剂,CsF为引发剂,TMSCF₂H和可烯醇化酮发生反应,可烯醇化酮包括环状脂肪酮、非环状脂肪酮、芳乙酮等,产率一般为中等。考虑到HMPA毒性

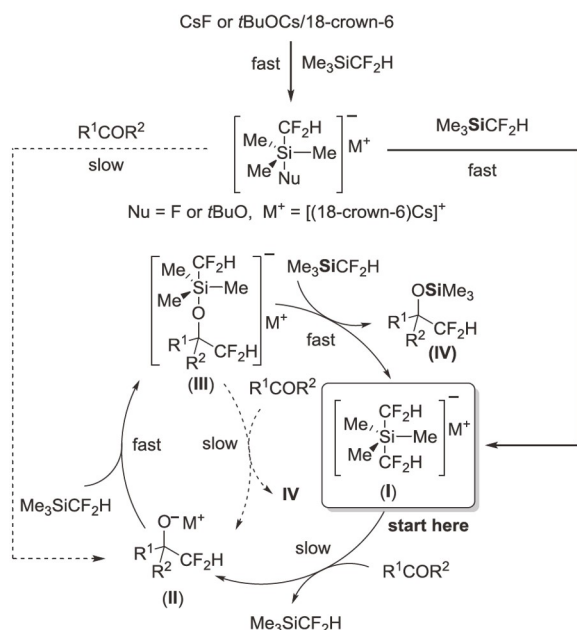


图5 羰基化合物和TMSCF₂H的亲核加成反应机理
Figure 5 Mechanism of nucleophilic addition reactions of carbonyl compounds and TMSCF₂H.

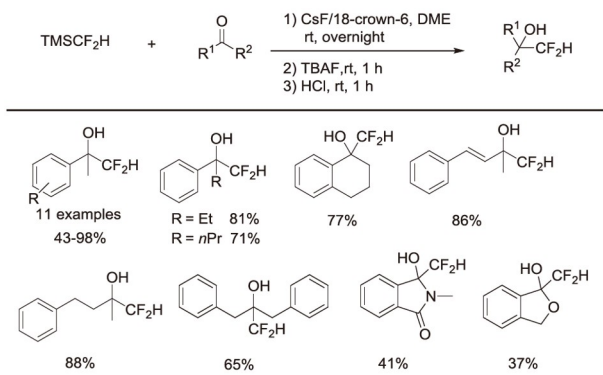


图6 CsF/18-冠-6引发下可烯醇化酮和TMSCF₂H的加成反应
Figure 6 CsF/18-crown-6 initiated addition reactions of enolizable ketones and TMSCF₂H.

较高, 文中提到可以用*N,N*-二甲基丙烯基脲(DMPU)替代, 但产率稍低. 文章提出的可能机理中, 猜测HMPA和TMSCF₂H可能形成五配位中间体(图8).

2019年, Pace等^[15]报道了TMSCF₂H也可以和异硫氰酸酯、异氰酸酯发生亲核加成. 值得注意的是, 作者采用叔戊醇钾作为引发剂, TMSCF₂H与异硫氰酸酯反应, 成功生成2,2-二氟硫代乙酰胺, 避免了副产物硫代

氨基甲酸酯的生成. 若采用CsF为引发剂, 没有产物生成; 若采用叔丁醇钾为引发剂, 有约50%的副产物硫代氨基甲酸酯生成. 各种含敏感取代基团(如酯、氰基、硝基、叠氮基)的底物, 也以优秀的产率, 获得产物. 叔戊醇钾作为引发剂, 也适合异氰酸酯和TMSCF₂H的反应, 生成各种2,2-二氟乙酰胺(图9).

2019年, Pace等^[16]又报道了叔戊醇钾作为引发剂, Weinreb酰胺(*N*-甲氧基-*N*-甲基酰胺)和TMSCF₂H发生反应生成二氟甲基酮. 该反应适用于芳基、烯基、炔基、烷基Weinreb酰胺的二氟甲基化(图10).

另外, TMSCF₂H也可以和缺电子杂芳环反应, 如2014年, Larionov等^[17]报道了TMSCF₂H和*N*-氧化喹啉的反应, 在叔丁醇钾存在下, 在*N*-氧化喹啉的2-位发生脱氧亲核二氟甲基化反应, 该反应与三氟甲基化相比, TMSCF₂H和叔丁醇钾的用量大, 并且产率较低. 2014年, Shibata等^[18]报道了含吸电子基团的芳基异噻唑, 在四甲基氟化铵引发下, 在杂环4-位发生亲核二氟甲基加成反应. 尽管适用于含有不同取代基团的底物, 但是二氟甲基化加成产物只有40%~53% (图11).

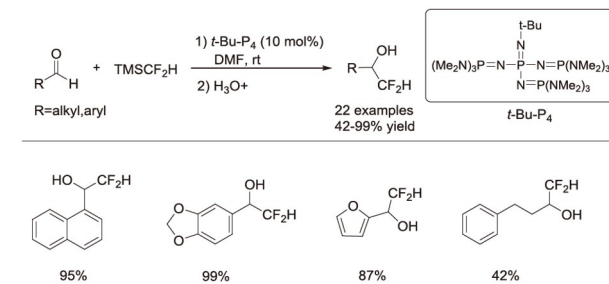


图7 *t*-Bu-P₄引发下醛和TMSCF₂H的加成反应
Figure 7 *t*-Bu-P₄ initiated addition reaction of aldehyde and TMSCF₂H.

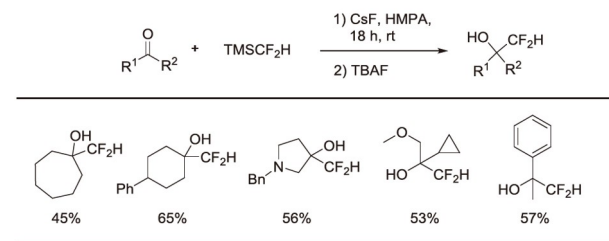


图8 CsF/HMPA引发可烯醇化酮和TMSCF₂H的加成反应
Figure 8 CsF/HMPA initiated addition reactions of enolizable ketones and TMSCF₂H.

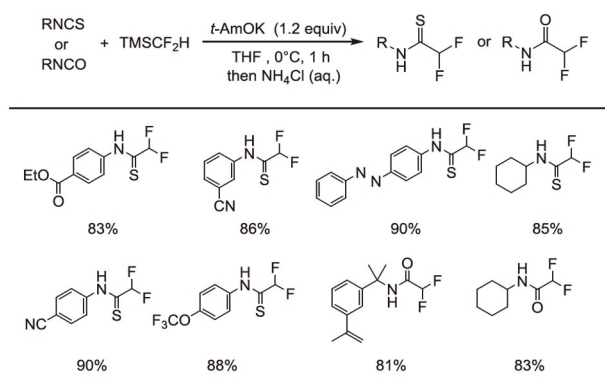


图9 $t\text{-AmOK}$ 引发异硫氰酸酯、异氰酸酯和 TMSCF_2H 的加成反应

Figure 9 $t\text{-AmOK}$ initiated the addition reaction of isothiocyanate, isocyanate and TMSCF_2H .

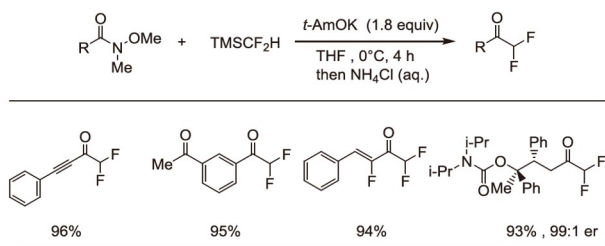


图10 $t\text{-AmOK}$ 引发Weinreb酰胺与 TMSCF_2H 的加成-消除反应

Figure 10 $t\text{-AmOK}$ initiated the addition-elimination reaction of Weinreb amide with TMSCF_2H .

4 TMSCF_2H 参与的亲核取代反应

TMSCF_2H 产生的二氟甲基负离子, 可以进一步转移到硫、硒、碲、硅、锡、锆等原子上, 合成新的二氟甲基取代产物. 2015年, Goossen等^[19]报道了烷基或芳基硫氰酸酯和 TMSCF_2H , 在1倍量 CsF 引发下, 在DMF溶剂中可以转化为二氟甲基硫醚, 产率达51%. 向反应体系中加入0.5倍 CuSCN , CsF 提高至2倍量, 产率提高到98% (图12). CuSCN 的加入, 使得生成更稳定的二氟甲基铜物种, 提高了产物产率. 该文还利用溴代烷烃或烷基甲磺酸酯与硫氰化钠反应, 得到烷基硫氰酸酯. 芳基重氮盐在 $\text{CuSCN}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{NaSCN}$ 体系中反应, 得到芳基硫氰酸酯. 然后将上述得到的硫氰酸酯中间体, 进一步与 TMSCF_2H 反应生成二氟甲基硫化产物, 反应取代基团多样化, 产物产率高达61%~98%.

2016年, Browne等^[20]报道了烷基和芳基二硫醚, 在8倍量 CsF 存在下, 以 N -甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂,

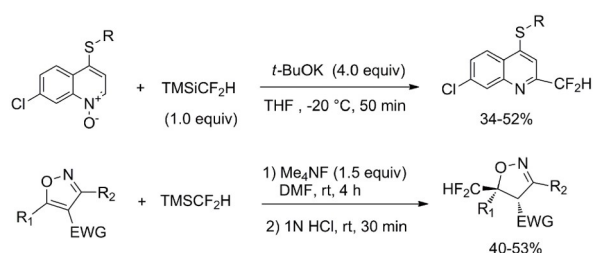


图11 缺电子杂环与 TMSCF_2H 的二氟甲基化反应

Figure 11 Difluoromethylation of electron-deficient heterocycles with TMSCF_2H .

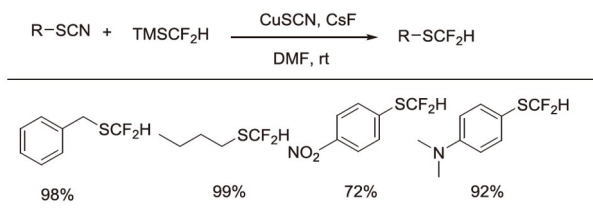


图12 硫氰酸酯和 TMSCF_2H 的亲核取代反应

Figure 12 Nucleophilic substitution reaction of thiocyanate and TMSCF_2H .

和 TMSCF_2H 反应实现了二氟甲基转移到硫原子, 得到二氟甲基硫醚(图13). 文中对比了 TMSCF_3 的反应, 同样在TBAF引发下, 三氟甲基硫基产物获得70%产率, 二氟甲基硫基产物只获得14%产率. 当采用8倍量 CsF 为引发剂, NMP为溶剂, 二氟甲基硫基产物产率提高到82%. 全文得到了不同取代基的烷基和芳基二氟甲基硫醚产物, 产率达34%~99%. 这种制备方法的优点是使用了商业化的 TMSCF_2H , 并且可在无金属催化下进行.

2018年, 张成潘等^[21]利用烷基、芳基硒氰酸酯和 TMSCF_2H , 在叔丁醇钾引发下, THF作溶剂, 0°C 下, 发生反应, 得到二氟甲基硒醚. 该反应对于芳基、烷基、杂芳基硒氰酸酯, 具有较好的官能团相容性. 文章也进行了克级放大实验, 如表格里最后一个数据, 产物质量为1.148 g, 产率达75% (图14).

本课题组^[22]在2021年意外发现, 利用2-苯并噻唑基甲磺和两种不同试剂 TMSCF_2H 和二氟甲基2-吡啶基磺反应时, 分别生成了两种不同的S-和C-二氟甲基取代产物(图15). 其中 TMSCF_2H 反应导致苯并噻唑杂环开环, 硫被二氟甲基取代. 而另外一个试剂二氟甲基2-吡啶基磺参与反应时, 没有开环, 二氟甲基进攻到苯并噻唑-2位, 甲磺酰基团发生离去. 2-二氟甲基磺基苯异腈能进一步转化为其他衍生物(图16).

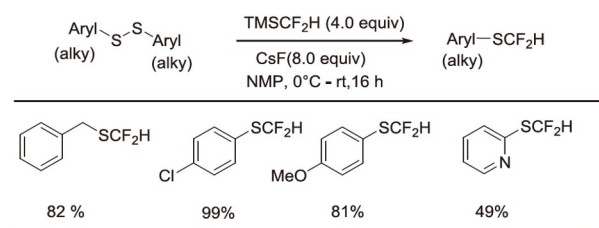


图 13 二硫醚与TMSCF₂H的亲核取代反应

Figure 13 Nucleophilic substitution reaction of disulfide with TMSCF₂H.

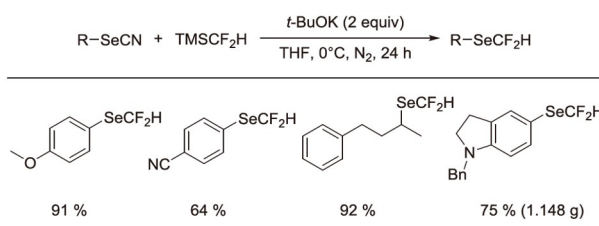


图 14 硒氰酸酯和TMSCF₂H的亲核取代反应

Figure 14 Nucleophilic substitution reaction of selenocyanate and TMSCF₂H.

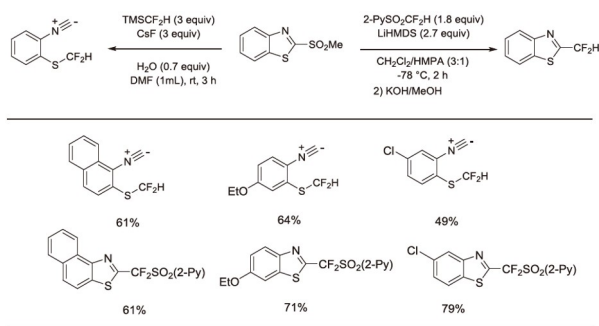


图 15 2-苯并噻唑基甲基磺的S-和C-二氟甲基取代

Figure 15 S- and C-difluoromethyl substitution of methyl 2-benzothiazolyl sulfone.

二氟甲基除了可以转移到硫、硒原子上,也可以转移到其他原子上。2020年, Ito等^[23]利用叔丁醇钾/18-冠-6作为引发剂,在THF溶剂中, TMSCF₂H和各种硼试剂发生反应,当利用Ph-Bpin,在-40~0°C下,得到二氟甲基硼产物,氟谱产率达到97% (图17)。经单晶结构测定证实分子结构为[pinB(Ph)CF₂H]⁻K⁺(18-冠-6),其对空气和水不敏感,能稳定存在。该产物在醋酸溶液中,进一步与氟氢化钾反应,会脱去频哪醇,以较好的产率得到二氟甲基三氟硼酸盐产物[F₃BCF₂H]⁻K⁺(18-冠-6) (图17)。作者同样对其晶体结构进行了表征。

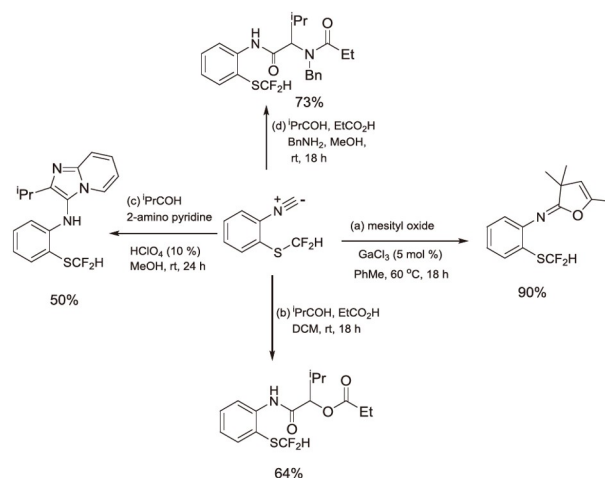


图 16 2-二氟甲基苯基异腈的衍生化

Figure 16 Derivatization of 2-(difluoromethylthio)benzene isonitrile.

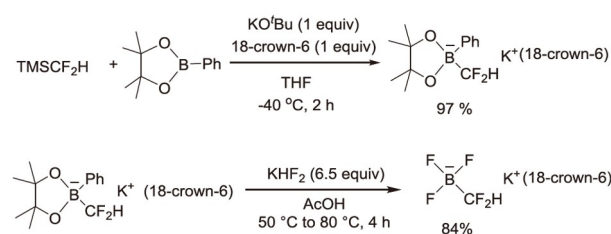


图 17 利用TMSCF₂H转移二氟甲基到有机硼化合物上

Figure 17 Transfer of difluoromethyl to organoboron compounds using TMSCF₂H.

2022年, Pace等^[24]报道了利用叔戊醇钾体系,在THF中,0°C下, TMSCF₂H和氯锡烷、氯锆烷、氯硅烷及金卡宾氯化物等发生反应,CF₂H负离子转移到锡、锆、硅、金等原子上,产物产率达80%~93%。利用叔戊醇钾体系,二芳基二硫(硒)醚和TMSCF₂H反应也可以使二氟甲基转移到硫和硒原子上,得到二氟甲基锡产物和二氟甲基硒产物。文章还进一步研究了二氟甲基锡产物的转化,说明二氟甲基锡也可以作为二氟甲基化试剂。从上述的几篇文献报道的内容看, Pace等^[24]发展的叔戊醇钾体系,是一个优秀的引发体系,利用这个体系,他们发展了一系列二氟甲基化反应 (图18)。

5 金属参与的TMSCF₂H参与的交叉偶联反应

近年来,金属催化下TMSCF₂H参与的偶联反应,

获得了快速的发展. 2012年, Hartwig等^[25]报道了铜催化芳基碘或者烯基碘和 TMSCF_2H 的偶联反应, 该反应以 CsF 为引发剂, NMP为溶剂, 120°C 下, 进行反应. 含供电子基团(胺、酰胺、烷氧基、烷基)芳基碘参与反应, 获得了较高的产率(图19). 烯基碘也可能参与反应, 但是缺电子芳烃, 在文章数据缺乏. 作者在研究机理中, 观测到氟谱信号(-116.6 ppm , $J=44\text{ Hz}$), 该信号是 $\text{Cu}(\text{CF}_2\text{H})_2^-$.

2014年, 卿凤翎等^[26]实现了缺电子芳基碘和 TMSCF_2H 的反应, 他们利用了叔丁醇钾作为引发剂, CuI 为金属催化剂, 1,10-菲咯啉为配体, 在室温下, 就可以实现偶联反应(图20). 该反应弥补了上述Hartwig反应的不足.

2014年, 沈其龙等^[27]报道了双金属, 钯/银催化的芳基溴(碘)的二氟甲基化偶联反应. 该反应使用了叔丁醇钠作为碱来活化 TMSCF_2H , 在温度为 80°C , 溶剂为二氧六环的溶液中进行(图21). 作者发现, 银/卡宾氯化物和 TMSCF_2H 反应, 形成二氟甲基银络合物(得到

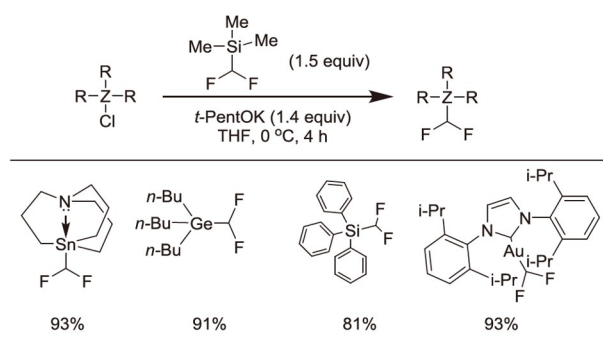


图18 利用 TMSCF_2H 转移二氟甲基到有机锡和锗等化合物上

Figure 18 Transfer of difluoromethyl group to organotin, germanium and other compounds using TMSCF_2H .

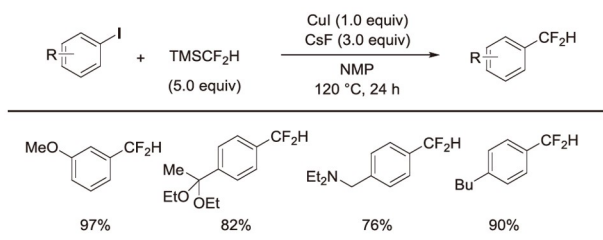


图19 CsF 引发下铜催化碘代物和 TMSCF_2H 的偶联反应

Figure 19 CsF -initiated copper-catalyzed coupling reactions of aryl iodides and TMSCF_2H .

晶体结构), 然后该络合物把二氟甲基再转移到钯络合物上, 银/卡宾在体系中起到了稳定二氟甲基负离子的作用, 从而更有利于实现二氟甲基转移(图22). 含供电子和吸电子基团芳基碘(溴)代物, 参与二氟甲基化反应, 均取得良好的产率. 该反应还进一步应用到了二氟甲基化维生素E的合成中(图21).

2017年, 他们接着报道了金属钯催化, 杂芳基氯、溴、碘代物和用上述方法制备的二氟甲基银络合物的反应, 各种各样的杂环卤代烃, 包括吡啶、咪啶、吡啶、噻吩、咪唑、噻唑等均被高效地二氟甲基化, 该反应方法被进一步应用于药物分子的二氟甲基衍生化(图23)^[28].

2021年, 他们又报道了卤代烷烃和 TMSCF_2H 的反应, 碘代烷烃可以在铜催化下进行反应, 但是溴代烷烃需要在钯/铜共催化下进行反应(图24)^[29].

Sanford等^[30]在 TMSCF_2H 的偶联反应方面, 也做了一些工作, 如在2017年他们实现了在铜/卡宾催化下, 芳基碘代物和 TMSCF_2H 的偶联反应, 他们捕获并合成了 $(\text{NHC})\text{Cu}(\text{CHF}_2)$ 配合物中间体, 证实该中间体能将二氟甲基转移至芳烃(图25). 碘代芳烃和溴代芳

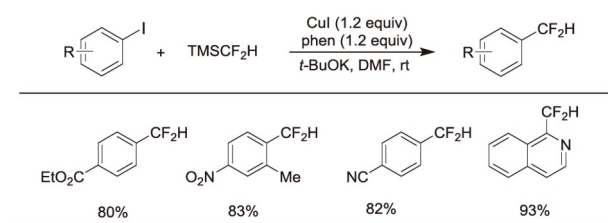


图20 $t\text{-BuOK}$ 引发下铜催化碘代物和 TMSCF_2H 的偶联反应

Figure 20 $t\text{-BuOK}$ initiated copper-catalyzed coupling reactions of aryl iodides and TMSCF_2H .

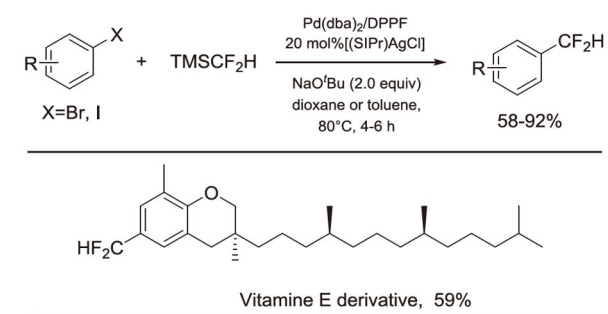


图21 钯/银催化的芳基溴(碘)和 TMSCF_2H 的偶联反应

Figure 21 Palladium/silver-catalyzed coupling reactions of aryl bromide (iodide) and TMSCF_2H .

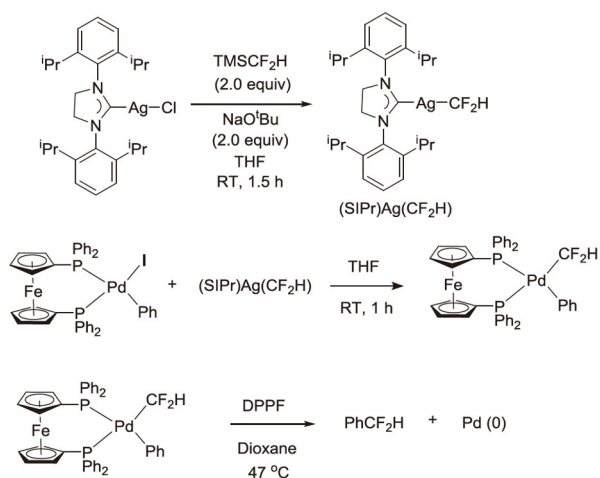


图 22 钯/银催化的TMSCF₂H的偶联反应中金属络合物中间体制备及转化

Figure 22 Preparation and transformation of metal complex intermediates in Pd/Ag-catalyzed coupling reaction with TMSCF₂H.

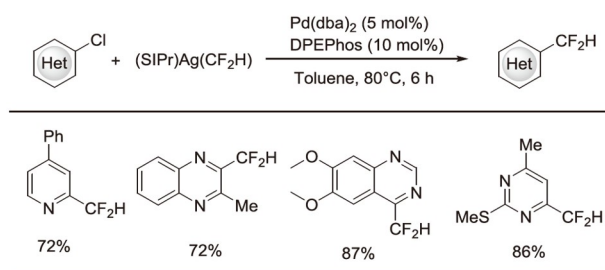


图 23 金属钯催化的杂芳基氯、溴、碘代物和源于TMSCF₂H的二氟甲基银络合物的偶联反应

Figure 23 Pd-catalyzed coupling reactions of heteroaryl chloride, bromide, and iodide with AgCF₂H complex derived from TMSCF₂H.

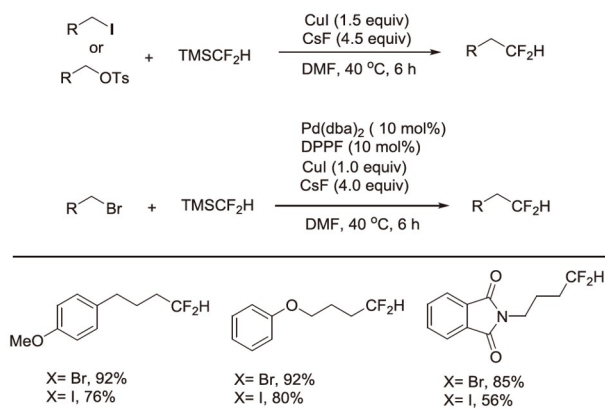


图 24 卤代烷烃和TMSCF₂H的偶联反应

Figure 24 Coupling reaction of haloalkanes and TMSCF₂H.

烃均能参与催化反应, 得到的二氟甲基化产物的产率为40%~98%.

2019年, 他们还报道了钯催化的芳基氯(溴)代物和TMSCF₂H的偶联反应, 钯催化剂和配体的搭配是关键, 文章中用了Pd(dba)₂/BrettPhos或者Pd(P^tBu)₃)₂体系. 该反应适合各种不同取代卤代芳烃的二氟甲基化(图26), 但对缺电子的卤代芳烃有局限^[31].

2022年, 本课题组^[32]利用TMSCF₂H生成的二氟甲基铜, 经二氟卡宾一次/二次插入, 形成四氟乙基铜和六氟丙基铜, 并进一步用于偶联反应. 首先芳基碘代物, 在TMSCF₂H/TMSCF₂Br/CuSCN (比例3.25/1.00/1.30)体系中, 60°C, 反应48 h得到四氟乙基芳烃. 如果比例为2.50/1.62/1.00, 得到六氟丙基芳烃(图27). 值得注意的是以前的文献显示三氟甲基铜的可控二次插入二氟卡宾反应是比较困难的. 而该报道属于首例氟烷基铜的二氟卡宾可控性一次/二次插入反应.

除了铜、钯催化外, 金也可以催化发生TMSCF₂H的偶联反应, 2021年, Garcia-Domínguez等^[33]报道了在氢氧化钠或叔丁醇钠存在下, 在四氢呋喃中, 带配体的氯化金和TMSCF₂H发生二氟甲基转移反应, 生成以膦

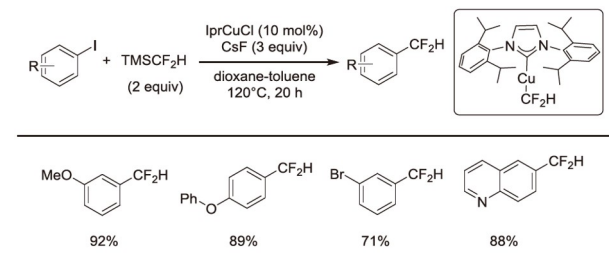


图 25 经二氟甲基铜卡宾络合物中间体的偶联反应

Figure 25 Coupling reaction via difluoromethyl copper carbene complex intermediates.

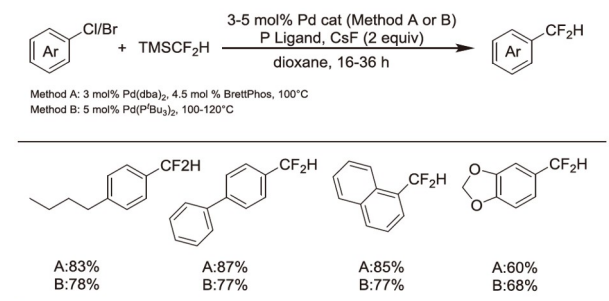


图 26 钯催化卤代芳烃和TMSCF₂H的偶联反应

Figure 26 Palladium-catalyzed coupling reactions of haloarenes and TMSCF₂H.

为配体的二氟甲基络合物(图28). 但该络合物和芳基碘代物, 发生偶联反应的产率较低.

除了芳基碘代物和 TMSCF_2H 发生偶联外, Goosen等^[34]报道了芳基重氮盐和 TMSCF_2H 在 CuSCN 催化下发生Sandmeyer类型二氟甲基化反应. 该反应先通过 TMSCF_2H 和 CuSCN 在 CsF 引发下, 以 DMF 作溶剂, 在 40°C 下原位制备生成二氟甲基铜, 后者然后与芳基重氮盐发生二氟甲基化反应(图29). 各种富电子或缺电子的芳基重氮盐参与反应, 均取得良好的产率. 经过

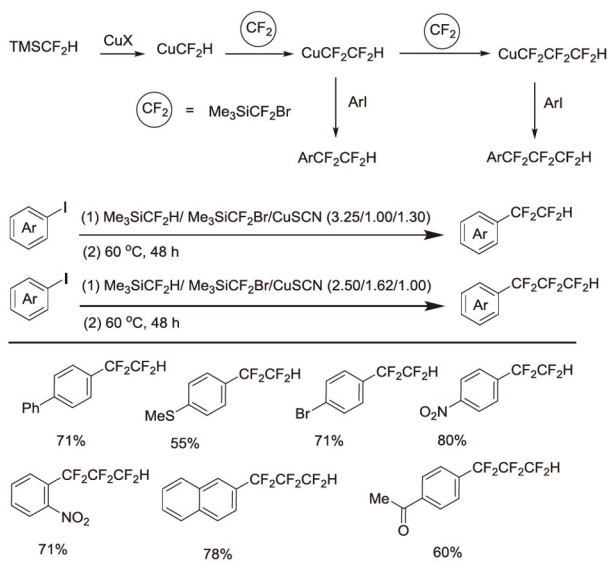


图27 二氟甲基铜的一次/二次二氟卡宾插入及合成应用
Figure 27 Single and double difluoromethylene insertions into $\text{Cu-CF}_2\text{H}$ and their synthetic applications.

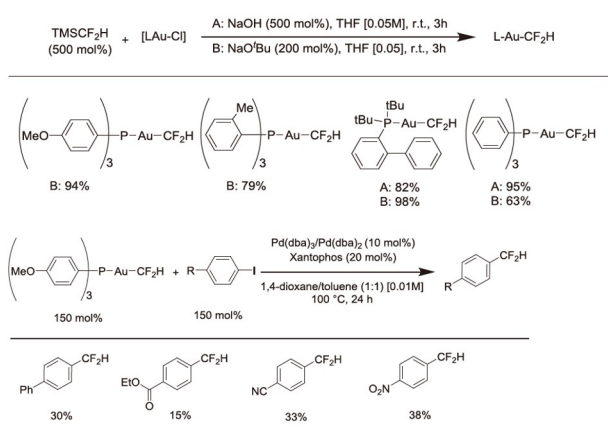


图28 二氟甲基络合物的合成及其和碘代芳烃的偶联反应
Figure 28 Synthesis of difluoromethylgold complexes and their coupling reactions with iodoarenes.

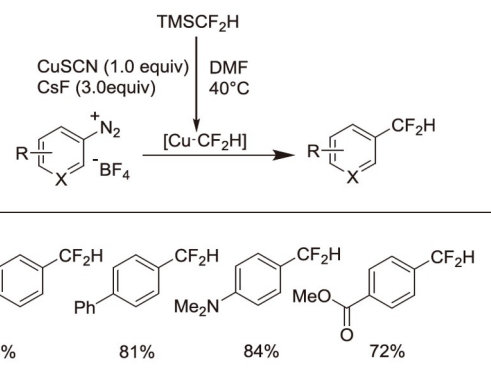


图29 芳基重氮盐和 TMSCF_2H 的偶联反应
Figure 29 Coupling reaction of aryl diazonium salts and TMSCF_2H .

机理实验研究, 证实该反应经历了二氟甲基自由基偶联反应过程.

6 TMSCF_2H 参与的C-H键官能团化反应

卿凤翎等^[35]在C-H键活化/氧化三氟甲基化和二氟甲基化反应方面开展了系统研究. 2015年, 他们报道了末端炔和 TMSCF_2H 的氧化直接二氟甲基化. 该反应以 CuI 为催化剂, 叔丁醇钾为碱, 在 DMF 溶剂中, 9,10-菲二酮为氧化剂, 使苯乙炔直接二氟甲基化, 产物产率达到72% (图30). 该反应适合各种含供电子和吸电子基团的芳炔或者烷基炔的二氟甲基化, 产率为45%~75%. 该反应可能的机理是, 首先 TMSCF_2H 在 CuI /叔丁醇钾体系下形成二氟甲基铜, 然后和炔发生反应形成二氟甲基炔基铜中间体, 最后经氧化剂氧化形成产物(图31).

在2018年, 他们又报道了杂环和 TMSCF_2H 的直接C-H二氟甲基化反应, 该反应以 CuCN 为催化剂, 叔丁醇钾为碱, 在 NMP 溶剂中, 9,10-菲二酮为氧化剂, 常温反应6 h, 使模板底物5-(4-叔丁基苯基)噻唑杂环发生直接二氟甲基化, 产率达到了87%. 各种杂环如噻唑、咪唑、噻二唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、吡啶等均能参与C-H二氟甲基化反应(图32)^[36]. 研究发现, 加料次序对反应影响很大, 如在 $\text{CuCN}/t\text{-BuOK}$ 体系中, 先加 TMSCF_2H , 再加杂芳烃底物, 最后加9,10-菲二酮, 产物产率达到81%. 如果是先加杂芳烃底物, 再加 TMSCF_2H , 最后加氧化剂, 只得微量产物. 说明该反应的机理也是先形成二氟甲基铜, 再在碱作用下和杂芳烃形成二氟甲基铜杂芳基络合物, 最后发生氧化,

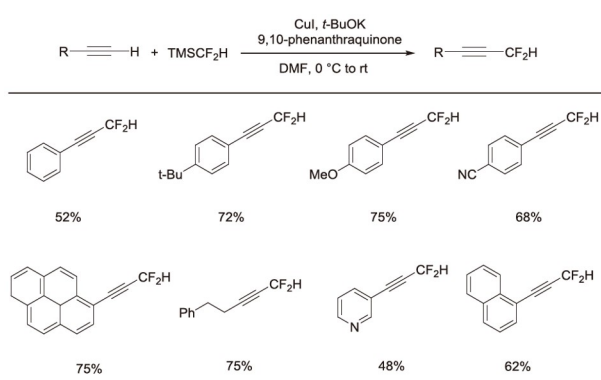


图 30 铜催化末端炔和 TMSCF₂H 的氧化偶联反应
Figure 30 Copper-catalyzed oxidative coupling reaction of terminal alkynes and TMSCF₂H.

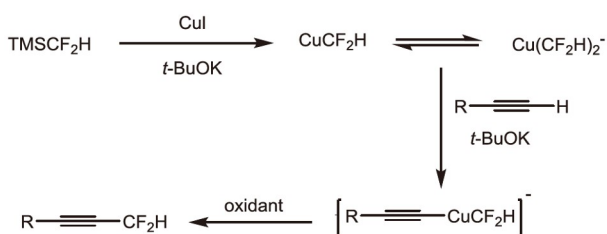


图 31 末端炔和 TMSCF₂H 的氧化偶联反应可能机理
Figure 31 Possible mechanism of the oxidative coupling reaction between terminal alkyne and TMSCF₂H.

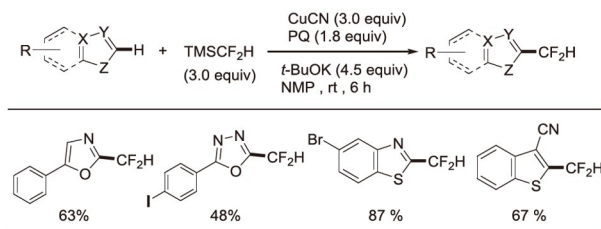


图 32 铜催化杂芳烃和 TMSCF₂H 的氧化偶联反应
Figure 32 Copper-catalyzed oxidative coupling of heteroarenes and TMSCF₂H.

生成产物(图33).

2021年, 卿凤翎和储玲玲等^[37]报道了银促进芳基乙烯或烯基三氟硼酸钾和TMSCF₂H的氧化二氟甲基化反应(图34). 该反应在特戊酸银存在下, 使用氟化铯为引发剂, 四正丁基磷酸二氢铵为添加剂, 1,10-菲咯啉-5,6-二酮为氧化剂. 该TMSCF₂H/Ag反应体系具有良好的官能团兼容性, 可进一步拓展到和普通烯烃、杂芳烃的反应, 并应用于丙肝抑制剂的二氟甲基化修饰. 通过TEMPO自由基捕获实验和自由基钟实验, 可

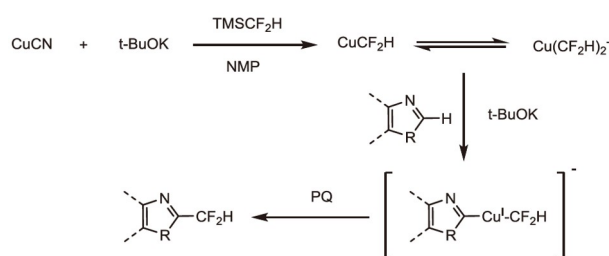


图 33 杂芳烃和 TMSCF₂H 的氧化偶联反应可能机理
Figure 33 Possible mechanism of the oxidative coupling reaction between heteroarenes and TMSCF₂H.

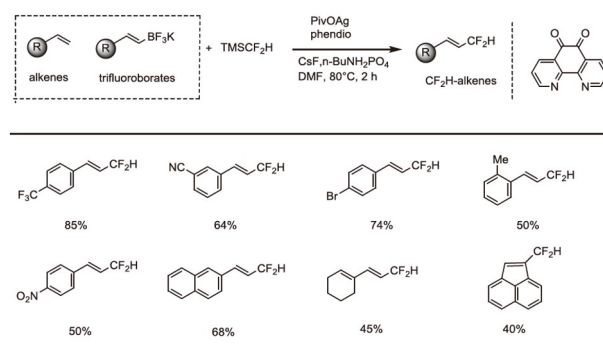


图 34 银促进的TMSCF₂H对芳基乙烯的自由基二氟甲基化反应
Figure 34 Silver-mediated radical difluoromethylation of styrenes with TMSCF₂H.

推测该反应是二氟甲基自由基反应. 而银/卡宾二氟甲基络合物与苯乙烯, 在同样实验条件下反应, 并没有观察到任何产物. 这个结果间接表明, 没有结合任何配体的AgCF₂H可能是生成二氟甲基自由基的活性物种(图35).

7 总结与展望

虽然TMSCF₂H曾被认为是较为惰性的二氟甲基化试剂, 但是从2011年开始, 该试剂参与的二氟甲基化反应取得了快速发展, 主要体现在以下四个方面: (1) TMSCF₂H试剂的引发剂(活化剂)取得突破进展, 发展了CsF、CsF/18-冠-6、叔戊醇钾、叔丁醇钾、tBu-P4等多种引发剂(活化剂); (2) TMSCF₂H参与的二氟甲基化反应逐渐多样化, 如亲核加成、亲核取代、偶联反应、C-H键活化氧化偶联、自由基反应等; (3) TMSCF₂H参与反应的机理逐步清晰, 如在研究可烯醇化酮亲核二氟甲基化时, 确认催化循环过程中会经过

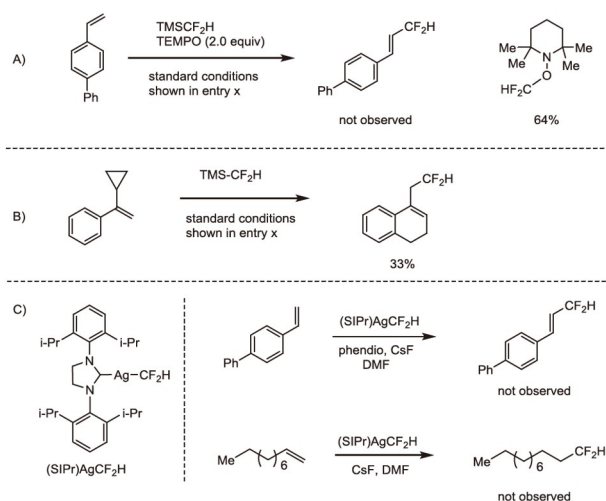


图 35 银促进的芳基乙烯和 TMSCF_2H 的自由基反应机理研究
Figure 35 Mechanistic studies on silver-mediated radical difluoromethylation of styrenes with TMSCF_2H .

双二氟甲基五配位硅中间体 $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_2\text{H})_2]^-$, 并进行二氟甲基转移; 又如在研究 Pd/Ag 双金属催化偶联反应时, 确认会经过银/卡宾二氟甲基配合物, 并进行二氟甲基转移等; (4) 过渡金属催化下 TMSCF_2H 参与的二氟甲基反应逐渐增多, 如发展了铜、钯、银、金等催化的二氟甲基反应。

虽然 TMSCF_2H 参与的反应取得了长足进展, 但是与Ruppert-Prakash试剂(TMSCF_3)相比还存在差距和缺陷, 如 TMSCF_2H 的引发剂种类较少, 而且已报道的引发剂的碱性较强, 这就限制了在新的反应中的探索。 TMSCF_3 只需要在弱碱或者甚至在路易斯酸性条件下就可以发生反应, 所以 TMSCF_3 参与的反应非常多样化。总体上, 还需要进一步开展对 TMSCF_2H 试剂参与的反应性的研究来不断拓展该试剂在有机合成中的应用。例如, (1) 需要进一步发展活化 TMSCF_2H 中C-Si键的温和的引发剂(活化剂), 使 TMSCF_2H 参与的反应底物官能团兼容性更强, 反应底物更加多样化; (2) TMSCF_2H 参与的自由基氟烷基化反应, 应该会有很大的发展空间, 但目前仅有3个例子; (3) 过渡金属介导下 TMSCF_2H 参与的合成反应还有很大发展空间, 如最近报道的二氟甲基铜比三氟甲基铜更加容易进行二氟卡宾插入就很有启发性; (4) TMSCF_2H 参与的不对称氟烷基化反应难度较大, 目前已发表的研究工作极少, 需要进一步深入研究。总之, TMSCF_2H 试剂的合成应用的广度将逐步向 TMSCF_3 试剂靠拢, 其参与的各类反应条件将更加温和, 反应的类型将不断拓展。我们相信 TMSCF_2H 将会逐渐成为化学合成中的重要试剂, 被广泛应用于各个重要领域。

参考文献

- (a) Wang J, Sánchez-Roselló M, Aceña JL, del Pozo C, Sorochinsky AE, Fustero S, Soloshonok VA, Liu H. *Chem Rev*, 2014, 114: 2432–2506; (b) Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 320–330; (c) Hiyama T, Kanie K, Kusumoto T, Morizawa Y, Shimizu M. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*. Heidelberg: Springer, Berlin, 2000, pp 137–228; (d) Pagliaro M, Ciriminna R. *J Mater Chem*, 2005, 15: 4981–4991; (e) Mykhailiuk PK. *Chem Rev*, 2021, 121: 1670–1715; (f) Preshlock S, Tredwell M, Gouverneur V. *Chem Rev*, 2016, 116: 719–766
- (a) Hagmann WK. *J Med Chem*, 2008, 51: 4359–4369; (b) Gillis EP, Eastman KJ, Hill MD, Donnelly DJ, Meanwell NA. *J Med Chem*, 2015, 58: 8315–8359
- Boland S, Alen J, Bourin A, Castermans K, Boumans N, Panitti L, Vanormelingen J, Leysen D, Defert O. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 4594–4597
- Prakash GKS, Krishnamurti R, Olah GA. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 393–395
- (a) Prakash GKS, Yudin AK. *Chem Rev*, 1997, 97: 757–786; (b) Liu X, Xu C, Wang M, Liu Q. *Chem Rev*, 2015, 115: 683–730
- Hagiwara T, Fuchikami T. *Synlett*, 1995, 1995: 717–718
- Zhao Y, Huang W, Zheng J, Hu J. *Org Lett*, 2011, 13: 5342–5345
- Fuchikami T, Ojima I. *J Organomet Chem*, 1981, 212: 145–153
- Broicher V, Geffken D. *J Organomet Chem*, 1990, 381: 315–320
- Prakash GKS, Hu J, Olah GA. *J Org Chem*, 2003, 68: 4457–4463
- Tyutyunov AA, Boyko VE, Igoumnov SM. *Fluorine Notes*, 2011, 74: 1–2
- Chen D, Ni C, Zhao Y, Cai X, Li X, Xiao P, Hu J. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 12632–12636

- 13 Du GF, Wang Y, Gu CZ, Dai B, He L. *RSC Adv*, 2015, 5: 35421–35424
- 14 Michurin OM, Radchenko DS, Komarov IV. *Tetrahedron*, 2016, 72: 1351–1356
- 15 Miele M, D’Orsi R, Sridharan V, Holzer W, Pace V. *Chem Commun*, 2019, 55: 12960–12963
- 16 Miele M, Citarella A, Micale N, Holzer W, Pace V. *Org Lett*, 2019, 21: 8261–8265
- 17 Stephens DE, Chavez G, Valdes M, Dovalina M, Arman HD, Larionov OV. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 6190–6199
- 18 Wang, X, Tokunaga, E, Shibata, N. *Scienceopen Res*, 2014, doi: 10.14293/S2199-1006.1.SOR-CHEM.AD1QVW.v2
- 19 Bayarmagnai B, Matheis C, Jouvin K, Goossen LJ. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 5753–5756
- 20 Howard JL, Schotten C, Alston ST, Browne DL. *Chem Commun*, 2016, 52: 8448–8451
- 21 Dong T, Nie J, Zhang CP. *Tetrahedron*, 2018, 74: 5642–5649
- 22 Wang X, Ye W, Kong T, Wang C, Ni C, Hu J. *Org Lett*, 2021, 23: 8554–8558
- 23 Yokawa A, Ito S. *Chem Asian J*, 2020, 15: 3432–3436
- 24 Miele M, Castoldi L, Simeone X, Holzer W, Pace V. *Chem Commun*, 2022, 58: 5761–5764
- 25 Fier PS, Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 5524–5527
- 26 Jiang XL, Chen ZH, Xu XH, Qing FL. *Org Chem Front*, 2014, 1: 774–776
- 27 Gu Y, Leng X, Shen Q. *Nat Commun*, 2014, 5: 5405
- 28 Lu C, Gu Y, Wu J, Gu Y, Shen Q. *Chem Sci*, 2017, 8: 4848–4852
- 29 Zhao H, Lu C, Herbert S, Zhang W, Shen Q. *J Org Chem*, 2021, 86: 2854–2865
- 30 Bour JR, Kariofillis SK, Sanford MS. *Organometallics*, 2017, 36: 1220–1223
- 31 Ferguson DM, Malapit CA, Bour JR, Sanford MS. *J Org Chem*, 2019, 84: 3735–3740
- 32 Wang X, Pan S, Luo Q, Wang Q, Ni C, Hu J. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 12202–12211
- 33 Garcia-Domínguez P. *Organometallics*, 2021, 40: 2923–2928
- 34 Matheis C, Jouvin K, Goossen LJ. *Org Lett*, 2014, 16: 5984–5987
- 35 Zhu SQ, Xu XH, Qing FL. *Org Chem Front*, 2015, 2: 1022–1025
- 36 Zhu SQ, Liu YL, Li H, Xu XH, Qing FL. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 11613–11617
- 37 Yang J, Zhu S, Wang F, Qing F, Chu L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 60: 4300–4306

Progress in the study of difluoromethylation reactions with TMSCF_2H reagent

Dingben Chen^{1,2,3}, Xiang Gao², Shaorui Song², Min Kou^{2,3}, Chuanfa Ni¹, Jinbo Hu^{1*}

¹ Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

² School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000, China

³ Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

*Corresponding author (email: jinbohu@sioc.ac.cn)

Abstract: Compared with (trifluoromethyl)trimethylsilane (TMSCF_3), the analogous (difluoromethyl)trimethylsilane (TMSCF_2H) was considered as a sluggish difluoromethylation reagent before 2011 because of the reported difficulty in breaking the C–Si bond in 1995. However, in 2011, a breakthrough was reported and (difluoromethyl)trimethylsilane (TMSCF_2H), initiated by a suitable Lewis base, was able to undergo difluoromethylation under mild conditions. In the following more than ten years, organic reactions involving TMSCF_2H have been continuously reported. In this paper, we review the preparation of TMSCF_2H and the progress of its applications in organic synthesis, such as nucleophilic addition, nucleophilic substitution, metal-mediated cross-coupling reactions, and C–H functionalization, among others.

Keywords: TMSCF_2H , difluoromethylation, nucleophilic addition, nucleophilic substitution, cross-coupling reaction, C–H activation

doi: [10.1360/SSC-2022-0254](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0254)