



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103965242 A

(43) 申请公布日 2014.08.06

(21) 申请号 201310044275.0 *C07C 23/18*(2006.01)
 (22) 申请日 2013.02.04 *C07C 25/18*(2006.01)
 (71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所 *C07C 17/263*(2006.01)
 地址 200032 上海市徐汇区零陵路 345 号 *C07C 25/24*(2006.01)
 (72) 发明人 肖吉昌 郑剑 蔡吉 *C07C 205/11*(2006.01)
 (74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 *C07C 22/08*(2006.01)
 公司 31266
 代理人 祝莲君 雷芳

(51) Int. Cl.
C07F 9/54(2006.01)
C07B 39/00(2006.01)
C07D 277/74(2006.01)
C07C 205/37(2006.01)
C07C 201/12(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 235/06(2006.01)
C07C 43/225(2006.01)
C07C 41/30(2006.01)
C07C 17/32(2006.01)

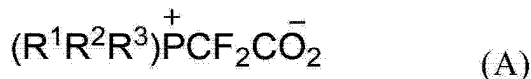
权利要求书3页 说明书17页

(54) 发明名称
 新型二氟亚甲基磷内盐的合成及其应用

(57) 摘要
 本发明提供了一种新型二氟亚甲基磷内盐的合成及其应用,所述化合物具有式A所示结构。其中,各取代基的定义如说明书中所述。本发明还提供了一种二氟卡宾产生的方法和一种二氟烯基化的方法。即利用式A化合物作为二氟卡宾试剂和二氟烯基化试剂,用于在合成中往分子内引入二氟取代烷基或二氟取代烯基。该二氟亚甲基磷内盐作为试剂的反应条件温和、产率高、具有广泛的



1. 一种式 A 所示的二氟亚甲基磷内盐化合物,其特征在于,

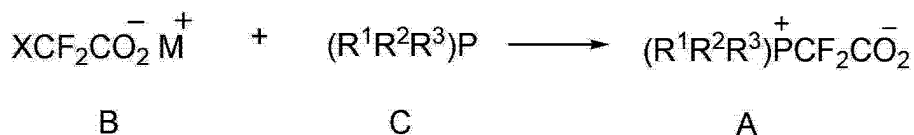


式中, R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自下组:取代或未取代的 C1~C20 烷基、取代或未取代的 C3~C20 环烷基、取代或未取代的 C1~C30 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C1~C30 烷氧基、取代或未取代的 C1~C30 芳氧基、取代或未取代的 C1~C30 二烷基氨基、取代或未取代的 C1~C30 二芳基氨基,或其组合;

其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:C1~C20 烷基、C3~C10 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基、苯基;所述的苯基包括未取代的苯基或具有 1-5 个取代基的取代苯基,所述取代基选自:卤素、C1-C20 烷基、OH、硝基。

2. 一种如权利要求 1 所述的化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(a) 在惰性溶剂中,将式 B 化合物与式 C 化合物反应,形成式 A 化合物;



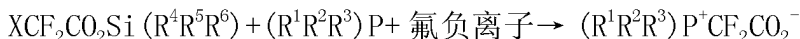
其中, X 为离去基团,较佳地选自下组:Cl、Br、I、-OTf、-OTs、-OMs,或其组合;

M 为碱金属或碱土金属阳离子和 / 或铵离子,较佳地选自下组:Li、Na、K、Rb、Cs、Mg、Ca、Sr、Ba、Al、 NH_4 ;

式中, R^1 、 R^2 、 R^3 的定义如上所述。

3. 一种如权利要求 1 所述的化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

在惰性溶剂下,将 $XCF_2CO_2Si(R^4R^5R^6)$ 与 $(R^1R^2R^3)P$ 和氟负离子进行反应,从而得到 $(R^1R^2R^3)^+PCF_2CO_2^-$;



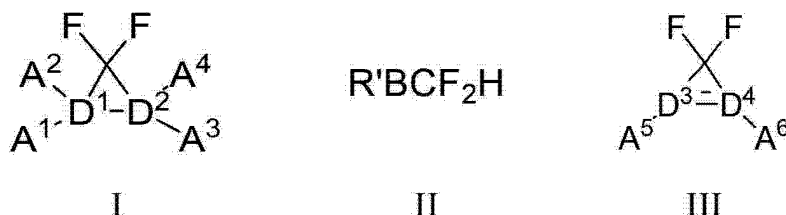
其中, X 为离去基团,较佳地选自下组:Cl、Br、I、-OTf、-OTs、-OMs,或其组合;

M 为碱金属或碱土金属阳离子和 / 或铵离子,较佳地选自下组:Li、Na、K、Rb、Cs、Mg、Ca、Sr、Ba、Al、 NH_4 ;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地选自取代或未取代的 C1~C20 烷基、取代或未取代的 C3~C20 环烷基、取代或未取代的 C1~C30 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C1~C30 烷氧基、取代或未取代的 C1~C30 芳氧基、取代或未取代的 C1~C30 二烷基氨基、取代或未取代的 C1~C30 二芳基氨基,或其组合。

4. 一种二氟卡宾的产生方法,其特征在于,在惰性溶剂中,由权利要求 1 所述的式 A 化合物加热分解产生。

5. 一种权利要求 1 所述的式 A 化合物的用途,其特征在于,用于制备氟代化合物,所述的氟代化合物选自:式 I 化合物、式 II 化合物和 / 或式 III 化合物:



上述各式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 各自独立地选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷氧基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链胺基; 取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基和杂环烷基、取代或未取代的 $C5\sim C30$ 芳基、取代或未取代的 $C1\sim C30$ 杂芳基、取代或未取代的苄基;

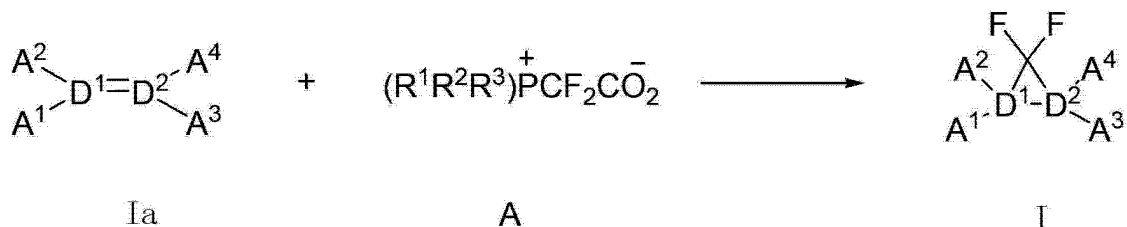
R' 选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷氧基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链胺基; 取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 杂环烷基; 取代或未取代的 $C5\sim C30$ 芳基; 取代或未取代的 $C1\sim C30$ 杂芳基; 取代或未取代的苄基, 及类似基团;

D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 独立的选自下组: C、N、O、S、P;

B 选自下组: O、S、N、P、C;

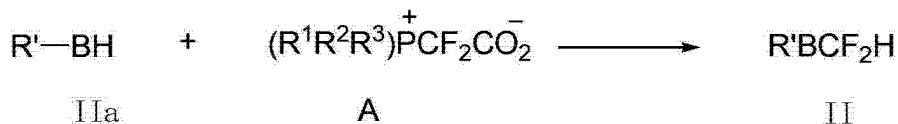
其中, 取代的定义如上所述。

6. 一种式 I 化合物的制备方法, 其特征在于, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 Ia 化合物和权利要求 1 所述的式 A 化合物反应, 得到式 I 化合物;



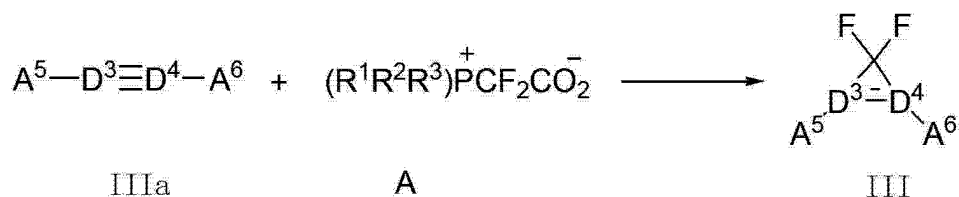
上述各式中, 各基团的定义如上所述。

7. 一种式 II 化合物的制备方法, 其特征在于, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IIa 化合物和权利要求 1 所述的式 A 化合物反应, 得到式 II 化合物;



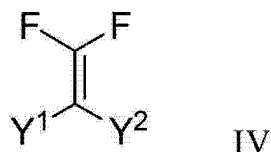
上述各式中, 各基团的定义如上文所述; 其中, 取代的定义如上文所述。

8. 一种式 III 化合物的制备方法, 其特征在于, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IIIa 化合物和权利要求 1 所述的式 A 化合物反应, 得到式 III 化合物;



上述各式中, 各基团的定义如上文所述。

9. 如权利要求 1 所述的化合物的用途, 其特征在于, 所述化合物作为二氟烯基化试剂, 用于制备具有如式 IV 所示结构的偏二氟烯烃化合物:

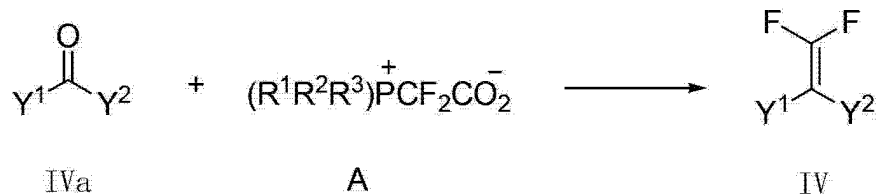


式中, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、烷氧基、胺基; 取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基、杂环烷基; 取代或未取代的 $C5\sim C30$

芳基；取代或未取代的 C1~C30 杂芳基；取代或未取代的苄基，或 Y¹ 和 Y² 共同组成如下结构：-(CH₂)_n-，其中，n 为 1~30 的整数，并且烷基上的氢原子可被任意取代；

上述各式中，取代的定义如上所述。

10. 一种式 IV 化合物的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：在惰性溶剂中，将式 IVa 化合物和权利要求 1 所述的式 A 化合物反应，得到式 IV 化合物；



上述各式中，各取代基的定义如上文所述。

11. 一种式 A 化合物的用途，其特征在于，所述化合物 (a) 用作二氟卡宾试剂；(b) 用作二氟烯基化试剂；或 (c) 用于原位产生二氟取代的 wittig 试剂。

12. 一种二氟烯基化试剂的制备方法，其特征在于，由权利要求 1 所述的式 A 化合物产生。

新型二氟亚甲基磷内盐的合成及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体地,本发明提供了一种新型二氟亚甲基磷内盐及其合成方法,以及所述化合物在产生二氟卡宾和二氟烯基化反应等方面的应用。

背景技术

[0002] 化合物中引入氟原子可以使化合物的生物活性及物理性质发生比较大的改变,而导致一系列药物和新材料的产生。因此,化合物合成领域需要寻找在化合物分子中高效引入氟原子的方法,通过二氟卡宾作为活性中间体来引入氟原子是一种比较重要的方法。而从二氟卡宾合成的具有二氟取代基团的一系列化合物,在医药、农药、材料和精细化工品等行业有很大的应用,或者直接做为医药、农药、材料和精细化工品,或者是合成医药、农药、材料和精细化工品的前体。

[0003] 自从 1960 年产生并捕获了二氟卡宾以来,二氟卡宾的研究一直得到广泛关注,然而,由于试剂剧毒,且产生条件比较苛刻(J. Fluorine Chem., 2004, 125, 459),现有技术中的二氟卡宾试剂难以被广泛应用。因此,本领域迫切需要开发一种更安全、易于制备、易于操作而又高效的二氟卡宾试剂。

[0004] Wittig 法是一种很好的合成含氟烯烃的方法(J. Fluorine Chem., 1983, 23, 339; Chem. Rev. 1996, 96, 1641),用二氟取代的 wittig 试剂与醛、酮发生 wittig 反应生成偏二氟烯烃。偏二氟烯基化的烯烃在医药、农药、材料和精细化工品领域也占据着重要地位,可以进行大量的转化反应。用此方法可以合成含氟高聚物的单体,可以合成很多医药的前体。然而,目前尚缺乏令人满意的温和高效制备 wittig 试剂的方法

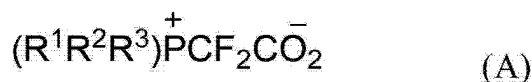
[0005] 因此,本领域迫切需要开发能够制备二氟卡宾试剂和 / 或 wittig 试剂的改良工艺。

发明内容

[0006] 本发明的一个目的在于提供新型的二氟亚甲基磷内盐及其制法和应用。

[0007] 本发明的第一方面,提供了一种式 A 所示的二氟亚甲基磷内盐化合物,

[0008]



[0009] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自下组:取代或未取代的 C_1 ~ C_{20} 烷基、取代或未取代的 C_3 ~ C_{20} 环烷基、取代或未取代的 C_1 ~ C_{30} 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C_1 ~ C_{30} 烷氧基、取代或未取代的 C_1 ~ C_{30} 芳氧基、取代或未取代的 C_1 ~ C_{30} 二烷基胺基、取代或未取代的 C_1 ~ C_{30} 二芳基胺基,或其组合;

[0010] 其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: C_1 ~ C_{20} 烷基、 C_3 ~ C_{10} 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基、苯基;所述的苯基包括未取代的苯基或具有 1-3 个取代基的取代苯基,所述取代基选自:卤素、 C_1 - C_{20} 烷基、OH、硝

基。

[0011] 在另一优选例中,所述的式 A 化合物是分离的或纯化的。

[0012] 在另一优选例中,所述式 A 化合物的纯度为 $\geq 30\text{wt}\%$, 较佳地 $\geq 50\text{wt}\%$, 更佳地为 $\geq 70\text{wt}\%$, 最佳地为 $\geq 99\text{wt}\%$ 。

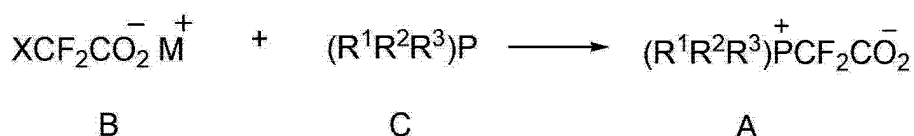
[0013] 在另一优选例中, $R^1=R^2=R^3$ 。

[0014] 在另一优选例中,所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自下组:取代或未取代的苯基、取代或未取代的直链或支链丁基;其中,取代的定义如上所述。

[0015] 本发明的第二方面,提供了一种本发明第一方面所述的化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0016] (a) 在惰性溶剂中,将式 B 化合物与式 C 化合物反应,形成式 A 化合物;

[0017]



[0018] 其中, X 为离去基团,较佳地选自下组:Cl、Br、I、-OTf、-OTs、-OMs,或其组合;

[0019] M 为碱金属或碱土金属阳离子和 / 或铵离子,较佳地选自下组:Li、Na、K、Rb、Cs、Mg、Ca、Sr、Ba、Al、 NH_4 ;

[0020] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 的定义如上所述。

[0021] 在另一优选例中,所述的溶剂为极性溶剂。

[0022] 在另一优选例中,所述的极性溶剂包括(但不限于):水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砜、环丁砜、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷或其组合;较佳地,所述的溶剂选自下组:水、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺,或其组合。

[0023] 在另一优选例中,所述的反应体系中不含有或基本不含有选自下组的一种或多种组分:酮、醛或其组合。

[0024] 在另一优选例中,所述的“基本不含有”指在反应体系中所占的百分比 $\leq 5\text{wt}\%$ 。

[0025] 在另一优选例中,所述的反应温度为 $-20\sim 150^\circ\text{C}$, 较佳地为 $-10\sim 120^\circ\text{C}$, 更佳地为 $10\sim 100^\circ\text{C}$ 。

[0026] 在另一优选例中,所述反应在除水除氧条件下进行。

[0027] 在另一优选例中,所述反应在不除水不除氧条件下进行。

[0028] 在另一优选例中,所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

[0029] 在另一优选例中,所述反应时间为 $>0.5\text{h}$ 。

[0030] 在另一优选例中,所述的式 B 化合物与式 C 化合物的摩尔比为 $0.1\sim 10:0.8\sim 1.2$ 。

[0031] 本发明第三方面,提供了一种如本发明第一方面所述的化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0032] 在惰性溶剂下,将 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$ 与 $(\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P}$ 和氟负离子进行反应,从而得到 $(\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$,

[0033] $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6) + (\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P} + \text{氟负离子} \rightarrow (\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$

[0034] 其中, X 为离去基团, 较佳地选自下组: Cl、Br、I、-OTf、-OTs、-OMs, 或其组合;

[0035] M 为碱金属或碱土金属阳离子和 / 或铵离子, 较佳地选自下组: Li、Na、K、Rb、Cs、Mg、Ca、Sr、Ba、Al、NH₄;

[0036] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 各自独立地选自取代或未取代的 C1~C20 烷基、取代或未取代的 C3~C20 环烷基、取代或未取代的 C1~C30 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C1~C30 烷氧基、取代或未取代的 C1~C30 芳氧基、取代或未取代的 C1~C30 二烷基胺基、取代或未取代的 C1~C30 二芳基胺基, 或其组合;

[0037] 在另一优选例中, 所述的 XCF₂CO₂Si(R⁴R⁵R⁶) 通过如下方法 (i) 或 (ii) 制备:

[0038] (i) 将 XCF₂CO₂M⁺ 直接在浓硫酸中酸化为 XCF₂CO₂H, 再与 ClSi(R⁴R⁵R⁶) 在惰性溶剂或者无溶剂下反应生成 XCF₂CO₂Si(R⁴R⁵R⁶); 或

[0039] (ii) 用 XCF₂CO₂M⁺ 与 ClSi(R⁴R⁵R⁶) 在惰性溶剂或者无溶剂下反应, 生成 XCF₂CO₂Si(R⁴R⁵R⁶);

[0040] 其中, 所述的浓硫酸为体积比硫酸:水 ≥ 50% 的硫酸溶液, 较佳地为 ≥ 70%, 更佳地为 ≥ 80%, 最佳地为 ≥ 90%

[0041] 在另一优选例中, 所述的惰性溶剂为极性溶剂, 较佳地为有机极性溶剂。

[0042] 在另一优选例中, 所述的极性溶剂选自下组: 水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砜、环丁砜、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷或其组合; 较佳地, 所述的溶剂选自下组: 水、二甲基亚砜、N, N-二甲基甲酰胺, 或其组合。

[0043] 在另一优选例中, 所述的氟负离子为一切能够提供氟负离子的化合物。

[0044] 在另一优选例中, 所述的反应温度为 -20~150℃, 较佳地为 -10~120℃, 最佳地为 0~100℃。

[0045] 在另一优选例中, 所述反应在除水除氧条件下进行。

[0046] 在另一优选例中, 所述反应在不除水不除氧条件下进行。

[0047] 在另一优选例中, 所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

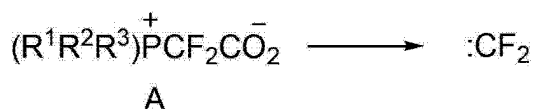
[0048] 在另一优选例中, 所述反应时间为 >0.5h。

[0049] 在另一优选例中, 所述的化合物 XCF₂CO₂Si(R⁴R⁵R⁶) 与化合物 (R¹R²R³)P 的摩尔比为 0.1~10:0.8~1.2。

[0050] 本发明第四方面, 提供了一种二氟卡宾的产生方法, 在惰性溶剂中, 由本发明第一方面所述的式 A 化合物加热分解产生。

[0051] 在另一优选例中, 所述二氟卡宾的产生包括以下步骤:

[0052]

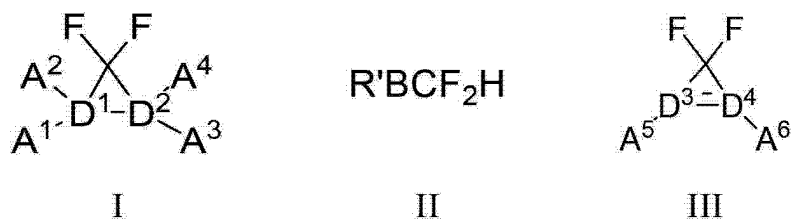


[0053] 在另一优选例中, 所述二氟卡宾用于制备含有二氟亚甲基的化合物。

[0054] 在另一优选例中, 所述二氟卡宾用于制备含有二氟甲基化合物。

[0055] 本发明第五方面, 提供了一种本发明第一方面所述的式 A 化合物用于制备氟代化合物的用途, 其中, 所述的氟代化合物选自: 式 I 化合物、式 II 化合物和 / 或式 III 化合物:

[0056]



[0057] 上述各式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 各自独立地选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链烷氧基、取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链胺基; 取代或未取代的 $C3 \sim C20$ 环烷基和杂环烷基、取代或未取代的 $C5 \sim C30$ 芳基、取代或未取代的 $C1 \sim C30$ 杂芳基、取代或未取代的苄基;

[0058] R' 选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链烷氧基、取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链胺基; 取代或未取代的 $C3 \sim C20$ 环烷基、取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 杂环烷基; 取代或未取代的 $C5 \sim C30$ 芳基; 取代或未取代的 $C1 \sim C30$ 杂芳基; 取代或未取代的苄基, 及类似基团;

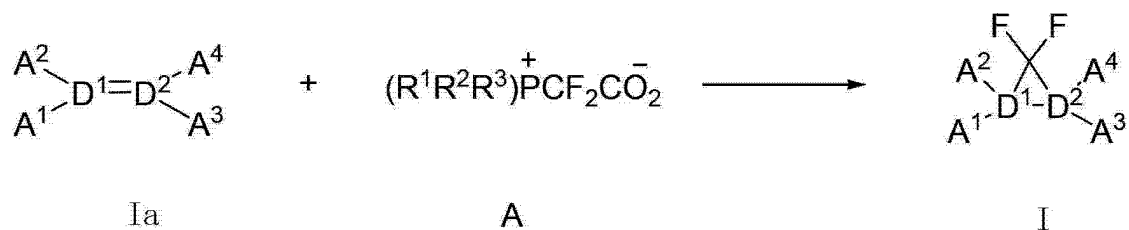
[0059] D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 独立的选自下组: C、N、O、S、P;

[0060] B 选自下组: O、S、N、P、C;

[0061] 其中, 取代的定义如上所述。

[0062] 本发明第六方面, 提供了一种式 I 化合物的制备方法, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 Ia 化合物和本发明第一方面所述的式 A 化合物反应, 得到式 I 化合物;

[0063]



[0064] 上述各式中, 各基团的定义如上所述。

[0065] 在另一优选例中, 所述的惰性溶剂为非质子溶剂, 较佳地为有机溶剂, 更佳地, 所述的溶剂选自下组: 乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷, 或其组合。

[0066] 在另一优选例中, 所述的反应温度为 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ 。

[0067] 在另一优选例中, 所述反应在除水除氧条件下进行。

[0068] 在另一优选例中, 所述反应在不除水不除氧条件下进行。

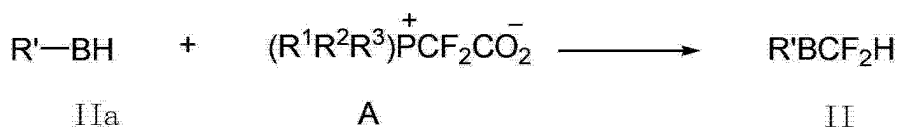
[0069] 在另一优选例中, 所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

[0070] 在另一优选例中, 所述反应时间为 $>0.5\text{h}$ 。

[0071] 在另一优选例中, 所述的式 Ia 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 $0.1 \sim 10 : 0.8 \sim 1.2$ 。

[0072] 本发明第七方面, 提供了一种式 II 化合物的制备方法, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IIa 化合物和本发明第一方面所述的式 A 化合物反应, 得到式 II 化合物;

[0073]



[0074] 上述各式中,各基团的定义如上文所述。

[0075] 其中,取代的定义如上文所述。

[0076] 在另一优选例中,所述的惰性溶剂为非质子溶剂,较佳地为有机溶剂,更佳地,所述的溶剂包括(但不限于)下组:乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳,或其组合。

[0077] 在另一优选例中,所述的反应温度为 20~200℃。

[0078] 在另一优选例中,所述反应在除水除氧条件下进行。

[0079] 在另一优选例中,所述反应在不除水不除氧条件下进行。

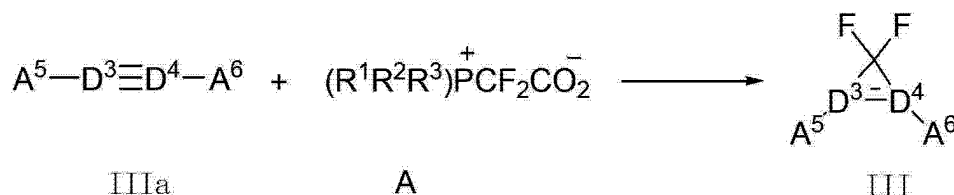
[0080] 在另一优选例中,所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

[0081] 在另一优选例中,所述反应时间为 >0.5h。

[0082] 在另一优选例中,所述的式 IIa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 0.1~10:0.8~1.2。

[0083] 本发明第八方面,提供了一种式 III 化合物的制备方法,包括步骤:在惰性溶剂中,将式 IIIa 化合物和本发明第一方面所述的式 A 化合物反应,得到式 III 化合物;

[0084]



[0085] 上述各式中,各基团的定义如上文所述。

[0086] 在另一优选例中,所述的惰性溶剂为非质子溶剂,较佳地为有机溶剂,更佳地,所述的溶剂包括(但不限于)下组:乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳,或其组合。

[0087] 在另一优选例中,所述的反应温度为 20~200℃。

[0088] 在另一优选例中,所述反应在除水除氧条件下进行。

[0089] 在另一优选例中,所述反应在不除水不除氧条件下进行。

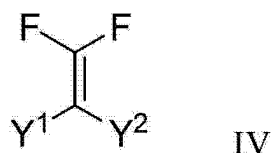
[0090] 在另一优选例中,所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

[0091] 在另一优选例中,所述反应时间为 >0.5h。

[0092] 在另一优选例中,所述的式 IIIa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 0.1~10:0.8~1.2。

[0093] 本发明第九方面,提供了如本发明第一方面所述的化合物的用途,所述化合物作为二氟烯基化试剂,用于制备具有如式 IV 所示结构的偏二氟烯烃化合物:

[0094]

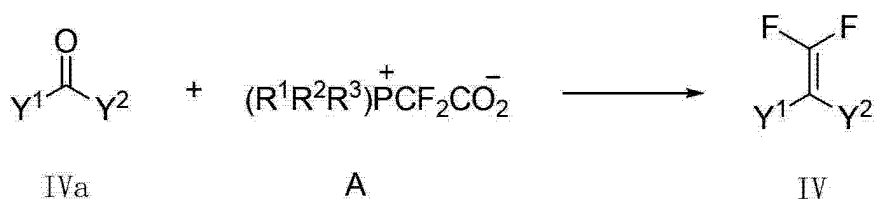


[0095] 式中, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1 \sim C20$ 直链或支链烷基、烷氧基、烷胺基; 取代或未取代的 $C3 \sim C20$ 环烷基、杂环烷基; 取代或未取代的 $C5 \sim C30$ 芳基; 取代或未取代的 $C1 \sim C30$ 杂芳基; 取代或未取代的苄基, 或 Y^1 和 Y^2 共同组成如下结构: $-(CH_2)_n-$, 其中, n 为 $1 \sim 30$ 的整数, 并且烷基上的氢原子可被任意取代;

[0096] 上述各式中, 取代的定义如上所述。

[0097] 本发明第十方面, 提供了一种式 IV 化合物的制备方法, 包括如下步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IVa 化合物和本发明第一方面所述的式 A 化合物反应, 得到式 IV 化合物;

[0098]



[0099] 上述各式中, 各取代基的定义如上文所述。

[0100] 在另一优选例中, 所述的惰性溶剂为非质子溶剂, 较佳地为有机溶剂, 更佳地, 所述的溶剂包括(但不限于)下组: 乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳, 或其组合。

[0101] 在另一优选例中, 所述的反应温度为 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ 。

[0102] 在另一优选例中, 所述反应在除水除氧条件下进行。

[0103] 在另一优选例中, 所述反应在不除水不除氧条件下进行。

[0104] 在另一优选例中, 所述反应在减压、常压或者加压条件下进行。

[0105] 在另一优选例中, 所述反应时间为 $>0.5\text{h}$ 。

[0106] 在另一优选例中, 所述的式 IVa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 $0.1 \sim 10 : 0.8 \sim 1.2$ 。

[0107] 在另一优选例中, 所述式 A 化合物在加热下发生脱羧反应, 原位生成二氟取代的 wittig 试剂, 再与式 IVa 化合物反应生成式 IV 化合物。

[0108] 本发明第十一方面, 提供了一种式 A 化合物的用途, 所述化合物 (a) 用作二氟卡宾试剂; (b) 用作二氟烯基化试剂; 或 (c) 用于原位产生二氟取代的 wittig 试剂。

[0109] 在另一优选例中, 所述式 A 化合物用于在化合物分子中引入二氟取代烷基。

[0110] 在另一优选例中, 所述的式 A 化合物用于制备二氟环丙烷及其衍生物。

[0111] 在另一优选例中, 所述的式 A 化合物用于制备具有二氟甲基和 / 或二氟亚甲基的化合物。

[0112] 在另一优选例中, 所述式 A 化合物用于在化合物分子中引入二氟亚甲基。

[0113] 在另一优选例中, 所述式 A 化合物用于在化合物分子中引入二氟甲基。

[0114] 在另一优选例中,所述式 A 化合物用于制备二氟环丙烷或者杂二氟环丙烷及其衍生物。

[0115] 在另一优选例中,所述式 A 化合物用于制备二氟环丙烯或者杂二氟环丙烯及其衍生物。

[0116] 在另一优选例中,所述的二氟取代的 wittig 试剂具有式 V 所示结构:

[0117] $(R^1R^2R^3)PCF_2V$

[0118] 式中各基团的定义如上文所述。

[0119] 在另一优选例中,所述式 V 化合物的制备包括以下步骤:

[0120]



[0121] 在加热条件下,将式 A 化合物转化为式 V 化合物。

[0122] 本发明第十二方面,提供了一种二氟烯基化试剂的制备方法,由本发明第一方面所述的式 A 化合物产生。

[0123] 在另一优选例中,所述二氟烯基化试剂用于制备偏二氟烯烃。

[0124] 在另一优选例中,所述二氟烯基化试剂用于在分子中引入偏二氟烯基。

[0125] 在另一优选例中,所述二氟烯基化试剂是 wittig 试剂。

[0126] 在另一优选例中,所述二氟烯基化试剂是通过加热式 A 化合物而产生。

[0127] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

[0128] 本发明人经过长期而深入的研究,首次制得了一种新型的式 A 所示的二氟亚甲基磷内盐化合物,该化合物可作为二氟卡宾试剂用于制备含有二氟取代的一系列化合物,或作为二氟取代的 wittig 试剂用于制备偏二氟烯烃。在此基础上,本发明人完成了本发明。

[0129] 本发明提供的二氟卡宾试剂反应条件温和,操作简便,无毒性,不需要另外加碱,在一些应用二氟卡宾的反应,如二氟环丙烷化、二氟环丙烯化、二氟甲基化等反应中具有广泛的应用价值。

[0130] 本发明产生的 wittig 试剂反应条件温和,操作简便,用于二氟烯基化反应,可简单高效地合成偏二氟烯烃。

[0131] 术语

[0132] 如本文所用,术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:C1~C4 烷基、C3~C10 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基、苯基;所述的苯基包括未取代的苯基或具有 1-5 个取代基的取代苯基,所述取代基选自:卤素、C1-C4 烷基、OH、硝基;及类似基团。

[0133] 术语“C5~C30 芳基”指具有 5~30 个碳原子的芳基,包括单环、二环、三环或多环芳基,例如苯基、萘基、蒽基,或类似基团。

[0134] 术语“C1~C30 杂芳基”指具有 1~30 个碳原子的杂芳基,例如吡咯基、吡啶基、呋喃基,或类似基团。

[0135] 术语“C1~C20 烷基”指具有 1~20 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

[0136] 术语“C3~C20 环烷基”指具有 3~20 个碳原子的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。

[0137] 术语“C1~C20 杂环烷基”指具有 1~20 个碳原子的杂环烷基,如环氧乙基、四氢呋喃基、四氢吡咯基,或类似基团。

[0138] 术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

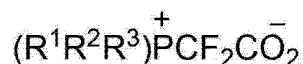
[0139] 术语“C1~C20 烷氧基”指具有 1-20 个碳原子的直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

[0140] 术语“C1~C20 烷胺基”指具有 1~20 个碳原子的直链或支链烷胺基,例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、仲丁胺基、叔丁胺基、或类似基团。

[0141] 二氟亚甲基磷内盐化合物

[0142] 本发明提供了一种具有式 A 所示结构的二氟亚甲基磷内盐化合物:

[0143]



[0144] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自下组:取代或未取代的 C1~C20 烷基、取代或未取代的 C3~C20 环烷基、取代或未取代的 C1~C30 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C1~C30 烷氧基、取代或未取代的 C1~C30 芳氧基、取代或未取代的 C1~C30 二烷基胺基、取代或未取代的 C1~C30 二芳基胺基,或其组合;其中,取代的定义如上文所述。

[0145] 在另一优选例中, $R^1=R^2=R^3$ 。

[0146] 在另一优选例中,所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自下组:取代或未取代的苯基、取代或未取代的直链或支链丁基。

[0147] 所述化合物处于分离状态或具有较高的纯度,通常可达到 30wt% 以上,例如 $\geq 50wt\%$,较佳地为 $\geq 70wt\%$,更佳地为 $\geq 99wt\%$ 。

[0148] 本发明制备的该化合物在常规条件下是固体,且化学性质稳定,因而十分便于运输和储存。

[0149] 二氟亚甲基磷内盐化合物的制备

[0150] 所述化合物的制备方法包括:

[0151] 在惰性溶剂中,将 $XCF_2CO_2M^+$ 与 $(R^1R^2R^3)P$ 反应,形成式 A 化合物;

[0152] 其中, X 为离去基团,包括(但并不限于) Cl、Br、I、-OTf、-OTs、-OMs 等易离去基团,或其组合;

[0153] M 为阳离子,较佳地为碱金属或碱土金属阳离子和 / 或铵离子,包括(但不限于) Li、Na、K、Rb、Cs、Mg、Ca、Sr、Ba、Al、铵离子;

[0154] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 的定义如上所述。

[0155] 或所述式 A 化合物可通过以下方法制备:

[0156] 在惰性溶剂下,将 $XCF_2CO_2Si(R^4R^5R^6)$ 与 $(R^1R^2R^3)P$ 和氟负离子进行反应,从而得到 $(R^1R^2R^3)P^+CF_2CO_2^-$;

[0157] $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6) + (\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P} + \text{氟负离子} \rightarrow (\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3)\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$

[0158] 其中, X、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 的定义如上文所述;

[0159] R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地选自取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}20$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}3\sim\text{C}20$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}30$ 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}30$ 烷氧基、取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}30$ 芳氧基、取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}30$ 二烷基胺基、取代或未取代的 $\text{C}1\sim\text{C}30$ 二芳基胺基,或其组合;

[0160] 其中,所述的 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$ 可通过常规方法制备,包括(但并不限于)如下方法(i)或(ii):

[0161] (i) 将 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{M}^+$ 直接在浓硫酸中酸化为 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{H}$, 再与 $\text{ClSi}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$ 在惰性溶剂或者无溶剂下反应生成 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$; 或

[0162] (ii) 用 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{M}^+$ 与 $\text{ClSi}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$ 在惰性溶剂或者无溶剂下反应, 生成 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6)$;

[0163] 其中,所述的浓硫酸为体积比硫酸:水 $\geq 50\%$ 的硫酸溶液,较佳地为 $\geq 70\%$,更佳地为 $\geq 80\%$,最佳地为 $\geq 90\%$ 。

[0164] 本制备方法所用的溶剂为惰性溶剂,如极性溶剂,较佳地为有机极性溶剂,包括(但并不限于):水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷或其组合;较佳地,所述的溶剂选自下组:水、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺,或其组合。

[0165] 所述反应体系中可含有或不含有其他杂质,较佳地,所述反应体系中不含有或基本不含有选自下组的一种或多种组分:酮、醛或其组合。其中,所述的基本不含有指在反应体系中所占的百分比 $\leq 5\text{wt}\%$ 。

[0166] 所述的反应温度 $\leq 150^\circ\text{C}$,较佳地为 $-20\sim 150^\circ\text{C}$,更佳地为 $-10\sim 120^\circ\text{C}$,最佳地为 $10\sim 100^\circ\text{C}$ 。

[0167] 所述反应体系可任选地除水除氧或不除水除氧,也可任选地在减压、常压或者加压条件下进行。

[0168] 所述反应时间没有特别限制,通常为 0.1-72 小时,较佳地为 0.5-24 小时。

[0169] 反应物的比例没有特别限制,较佳地,所述的卤二氟乙酸盐与三价磷的摩尔比为 $0.1\sim 10:0.8\sim 1.2$;较佳地为 $0.2\sim 6:0.9\sim 1.1$ 。

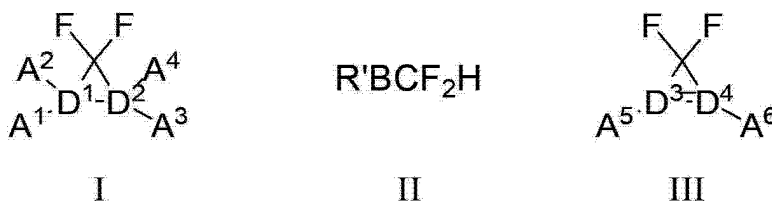
[0170] 二氟卡宾试剂

[0171] 所述式 A 化合物可直接用作二氟卡宾试剂,也可加热分解从而产生二氟卡宾。

[0172] 所述二氟卡宾试剂或二氟卡宾可用于在化合物分子中引入二氟取代烷基,或用于制备具有二氟取代烷基的化合物。

[0173] 在本发明的优选例中,所述的式 A 化合物可用于于式 I 化合物、式 II 化合物和 / 或式 III 化合物的制备:

[0174]



[0175] 上述各式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 各自独立地选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基、取代或未取代的 $C5\sim C30$ 芳基、取代或未取代的 $C1\sim C30$ 杂芳基、取代或未取代的苄基, 及类似基团;

[0176] R' 选自下组: 氢原子, 取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷氧基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基胺基; 取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基、取代或未取代的 $C1\sim C20$ 杂环烷基; 取代或未取代的 $C5\sim C30$ 芳基; 取代或未取代的 $C1\sim C30$ 杂芳基; 取代或未取代的苄基, 及类似基团;

[0177] D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 可各自独立地选自下组: C、N、O、S、P 等原子;

[0178] B 选自下组: O、S、N、P、C 等原子;

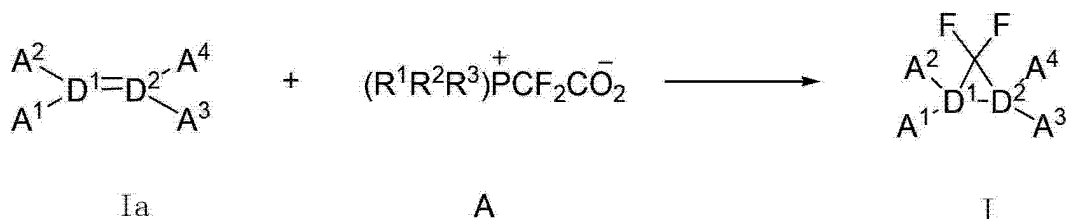
[0179] 其中, 取代的定义如上文所述。

[0180] 二氟亚甲基磷内盐作为二氟卡宾试剂的应用

[0181] a) 二氟环丙烷化

[0182] 所述式 I 化合物的制备方法, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 Ia 化合物和式 A 化合物反应, 得到式 I 化合物;

[0183]



[0184] 上述各式中, 各基团的定义如上文所述。

[0185] 所述的惰性溶剂, 较佳地为非质子溶剂, 更佳地为有机溶剂, 所述的溶剂包括(但不限于)下组: 乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1, 4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷, 或其组合。

[0186] 较佳地, 所述的反应温度为 $20\sim 200^\circ\text{C}$ 。

[0187] 所述反应体系可任选地除水除氧或不除水不除氧, 也可任选地在减压、常压或者加压条件下进行。

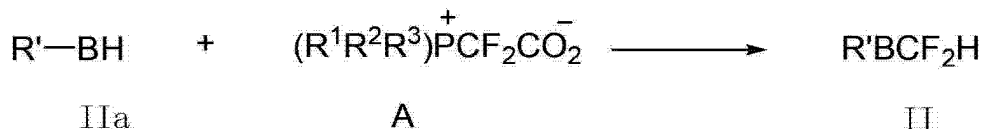
[0188] 所述反应时间没有特别限制, 通常为 0.1-72 小时, 较佳地为 0.5-24 小时。

[0189] 反应物的比例没有特别限制, 较佳地, 所述的式 Ia 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 $0.1\sim 10:0.8\sim 1.2$; 较佳地为 $0.2\sim 6:0.9\sim 1.1$ 。

[0190] b) 二氟甲基化

[0191] 一种式 II 化合物的制备方法包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IIa 化合物和式 A 化合物反应, 得到式 II 化合物;

[0192]

[0193] 上述各式中, R¹、R²、R³、R' 和 B 的定义如上文所述;

[0194] 所述的惰性溶剂, 较佳地为非质子溶剂, 更佳地为有机溶剂, 包括(但不限于)下组: 乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基-2- 吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1, 4- 二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳, 或其组合。

[0195] 较佳地, 所述的反应温度为 20~200℃。

[0196] 所述反应体系可任选地除水除氧或不除水除氧, 也可任选地在减压、常压或者加压条件下进行。

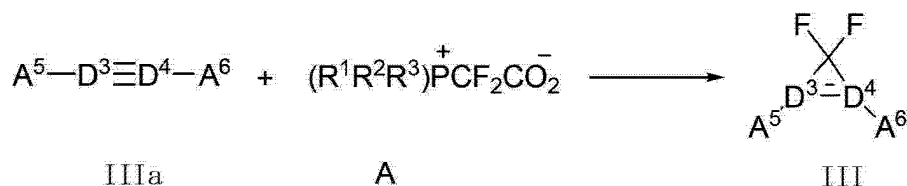
[0197] 所述反应时间没有特别限制, 较佳地为 >0. 5h。

[0198] 反应物的比例没有特别限制, 较佳地, 所述的式 IIa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 0. 1~10 : 0. 8~1. 2; 较佳地为 0. 2~6 : 0. 9~1. 1。

[0199] c) 二氟环丙烯基

[0200] 所述式 III 化合物的制备方法, 包括步骤: 在惰性溶剂中, 将式 IIIa 化合物和式 A 化合物反应, 得到式 III 化合物;

[0201]



[0202] 上述各式中, 各基团的定义如上文所述。

[0203] 所述的惰性溶剂, 较佳地为非质子溶剂, 更佳地为有机溶剂, 所述的溶剂包括(但并不限于): 乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基-2- 吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1, 4- 二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳, 或其组合。

[0204] 较佳地, 所述的反应温度为 20~200℃。

[0205] 所述反应体系可任选地除水除氧或不除水不除氧, 也可任选地在减压、常压或者加压条件下进行。

[0206] 所述反应时间没有特别限制, 通常为 0. 1-72 小时, 较佳地为 0. 5-24 小时。

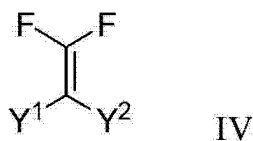
[0207] 反应物的比例没有特别限制, 较佳地, 所述的式 IIIa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 0. 1~10 : 0. 8~1. 2; 较佳地为 0. 2~6 : 0. 9~1. 1。

[0208] 二氟烯基化试剂

[0209] 所述式 A 化合物可用作二氟烯基化试剂, 用于制备偏二氟烯烃, 或用于在分子中引入偏二氟烯基。

[0210] 在一优选例中,式 A 化合物用于制备具有如式 IV 所示结构的化合物:

[0211]



[0212] 式中, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自下组:氢原子,取代或未取代的 $C1\sim C20$ 直链或支链烷基、烷氧基、烷胺基;取代或未取代的 $C3\sim C20$ 环烷基、杂环烷基;取代或未取代的 $C5\sim C30$ 芳基;取代或未取代的 $C1\sim C30$ 杂芳基;取代或未取代的苄基,或 Y^1 和 Y^2 共同组成如下结构: $-(CH_2)_n-$, 其中, n 为 $1\sim 30$ 的整数,并且烷基上的氢原子可被任意取代;上述各式中,取代的定义如上所述。

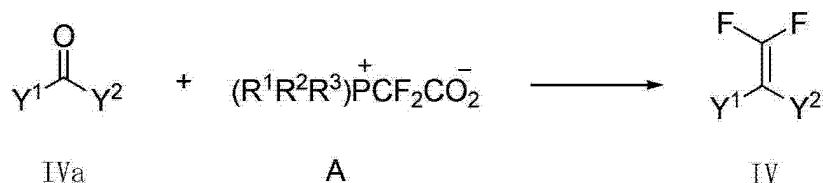
[0213] 二氟亚甲基磷内盐作为二氟烯基化试剂的应用

[0214] 羰基的二氟烯基化

[0215] 式 IV 化合物的制备方法包括如下步骤:

[0216] 在惰性溶剂中,将式 IVa 化合物和式 A 化合物反应,得到式 IIII 化合物;

[0217]



[0218] 上述各式中,各取代基的定义如上文所述。

[0219] 较佳地,式 IVa 化合物可为醛或酮。

[0220] 所述的惰性溶剂,较佳地为非质子溶剂,更佳地为有机溶剂,所述的溶剂包括(但不限于)下组:乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳,或其组合。

[0221] 较佳地,所述的反应温度为 $20\sim 200^\circ\text{C}$ 。

[0222] 所述反应体系可任选地除水除氧或不除水除氧,也可任选地在减压、常压或者加压条件下进行。

[0223] 所述反应时间没有特别限制,通常为 0.1-72 小时,较佳地为 0.5-24 小时。

[0224] 反应物的比例没有特别限制,较佳地,所述的式 IVa 化合物与式 A 化合物的摩尔比为 $0.1\sim 10:0.8\sim 1.2$;较佳地为 $0.2\sim 6:0.9\sim 1.1$ 。

[0225] 在另一优选例中,所述式 A 化合物在加热下先发生脱羧反应,原位生成二氟取代的 wittig 试剂,再与式 IVa 化合物反应生成式 IV 化合物。

[0226] 本发明的主要优点

[0227] 本发明制备得到了高纯度的二氟亚甲基磷内盐,常温下为固体,固体状态比较稳定,易于运输和储存。

[0228] 所述二氟亚甲基磷内盐可方便地作为二氟卡宾试剂或二氟烯基化试剂,用于在合成中往分子内引入二氟亚甲基基团或二氟取代烯基,条件温和,易于控制,且几乎可以定量

的产率得到亚甲基磷内盐、二氟亚甲基取代的一系列具有张力的小环化合物、含有二氟甲基取代的一系列化合物和偏二氟烯烃。反应条件温和,适用性广,产率高,因而具有极大的工业应用价值。

[0229] 本发明提供的二氟亚甲基磷内盐作为二氟卡宾试剂或者二氟烯基化试剂,操作非常简单,不用外加碱或者一些别的引发剂,只需加热即可原位产生所需的二氟卡宾或者 wittig 试剂。

[0230] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0231] 二氟亚甲基磷内盐的合成

[0232] 实施例 1

[0233] 在 25mL 单口瓶中,将 Ph_3P (2.62g, 10mmol) 与 $\text{ClCF}_2\text{COOLi}$ (1.36g, 10mmol) 溶于乙醇与二甲基亚砷混合溶剂中, 0°C 下密封反应 20h。然后停止反应,过滤得到白色固体,用二甲基亚砷洗涤两到三次,再用乙醚洗涤三次,再将所得固体溶解在异丁醇中,将上层澄清溶液减压蒸干,即得产品 (3.20g), 分离产率 :90%。

[0234] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.89-7.61 (m, 15H), ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -91.47 (d, 2F)。

[0235] 实施例 2

[0236] 在 25mL 单口瓶中,将 Ph_3P (2.62g, 10mmol) 与 BrCF_2COOK (2.12g, 10mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺中, 25°C 下密封反应 10h。然后停止反应,过滤得到白色固体,用乙醇洗涤两次,再用乙醚洗涤三次,再将所得固体溶解在甲醇中,将上层澄清溶液减压蒸干,即得产品 (3.38g), 分离产率 :95%。

[0237] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.61 (m, 15H), ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -91.47 (d, 2F)。

[0238] 实施例 3

[0239] 在 25mL 单口瓶中,将 Ph_3P (2.62g, 10mmol) 与 $\text{ClCF}_2\text{COOLi}$ (1.36g, 10mmol)、NaF (0.42g, 10mmol) 溶于乙醇与二甲基亚砷混合溶剂中, 40°C 下密封反应 20h。然后停止反应,过滤得到白色固体,用二甲基亚砷洗涤两到三次,再用乙醚洗涤三次,再将所得固体溶解在异丁醇中,将上层澄清溶液减压蒸干,即得产品 (3.20g), 分离产率 :90%。

[0240] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.89-7.61 (m, 15H), ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -91.47 (d, 2F)。

[0241] 实施例 4

[0242] 在 25mL 单口瓶中,将 Bu_3P (2.02g, 10mmol) 与 $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ (1.52g, 10mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺混合溶剂中, 常温下密封反应 40h。然后停止反应,过滤得到白色固体,用乙醇洗涤两次,再用乙醚洗涤三次,再将所得固体溶解在乙醇中,将上层澄清溶液减压蒸干,即得产品 (2.70g), 分离产率 :91%。

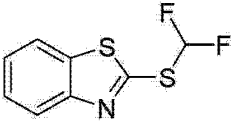
[0243] $\text{Bu}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 1.29-1.48 (m, 3H), δ 1.61-1.89 (m, 2H), δ 1.80-2.01 (m, 2H), δ 2.04-2.13 (m, 2H), ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -99.11 (d, 2F)。

[0244] 二氟亚甲基磷内盐作为二氟卡宾试剂合成二氟取代化合物

[0245] 二氟卡宾对 S-H 的插入

[0246] 实施例 5

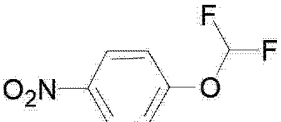
[0247] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol)和 2- 巯基苯并噻唑(0.13g, 0.8mmol)溶于对四氢呋喃中, 于 60℃ 下, 封管反应 8h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离(石油醚:二氯甲烷 =4:1), 即得产物(0.15g), 产率:87%。

[0248]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H) δ 7.62 (t, 1H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -93.18 (d, 2F)。

[0249] 二氟卡宾对 O-H 的插入

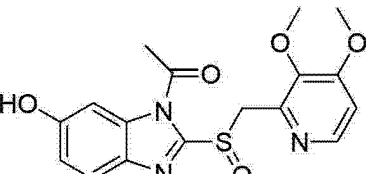
[0250] 实施例 6

[0251] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol)和对硝基苯酚(0.11g, 0.8mmol)溶于正戊烷中, 于 55℃ 下, 封管反应 4h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离(二氯甲烷), 即得产物(0.11g), 产率:70%。

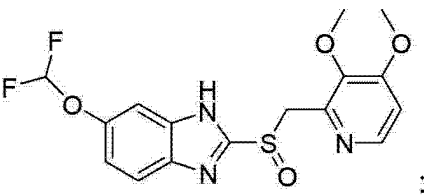
[0252]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.66 (t, 1H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -82.53 (d, 2F)。

[0253] 实施例 7

[0254] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol)和一种常用的治

疗胃病的药物 pantoprazole 的前体  (0.30g, 0.8mmol) 溶于甲

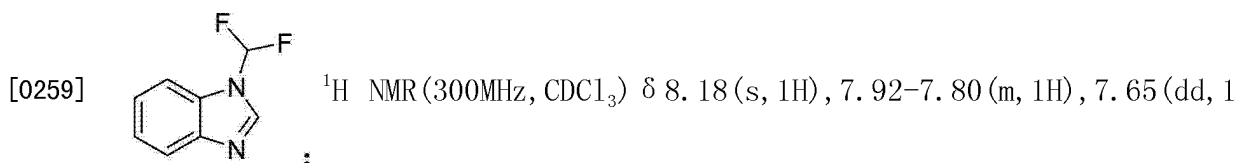
苯中, 于 80℃ 下, 封管反应 8h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系用过量的 KOH 水解后酸化, 用乙醚和水(10mL:10mL)萃取三次, 柱层析分离(石油醚:二氯甲烷 5:1), 即选择性的得到目标产物(0.245g), 产率:80%。

[0255]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 12.28 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.87 and 4.70 (2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

[0256] 二氟卡宾对 N-H 的插入

[0257] 实施例 8

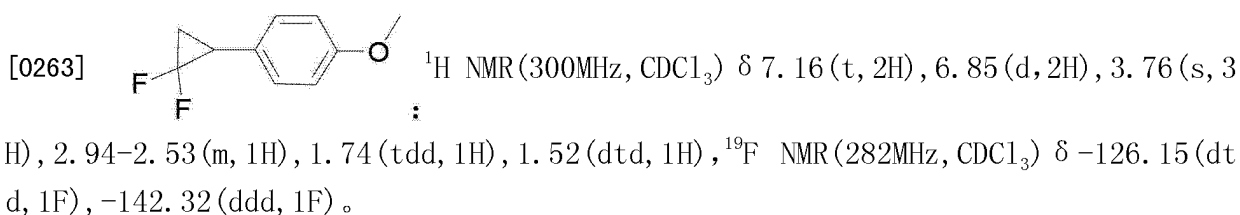
[0258] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol)和苯并咪唑(94.5mg, 0.8mmol)溶于对氯仿中, 于 70℃ 下, 封管反应 6h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离(石油醚:二氯甲烷 =4:1), 即得产物(0.11g), 产率:81%。



[0260] 二氟亚甲基磷内盐作为二氟卡宾试剂合成二氟亚甲基化合物

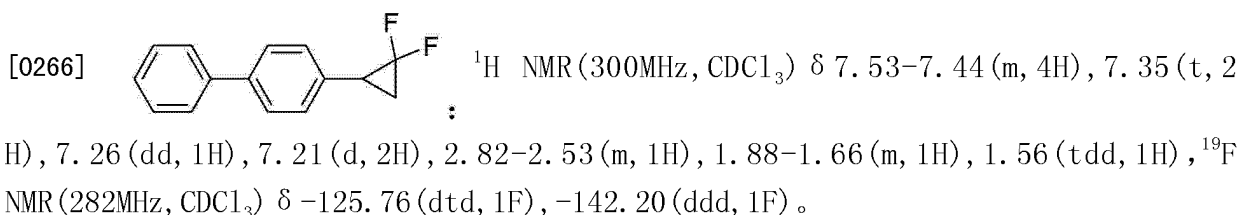
[0261] 实施例 9

[0262] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐 (0.57g, 1.6mmol) 和对甲氧基苯乙烯 (107.3mg, 0.8mmol) 溶于对均三甲苯中, 于 60°C 下, 封管反应 2h。然后停止加热, 待反应冷却后, 然后直接柱层析分离 (石油醚), 即得产物 (135.8mg), 产率 :92%。



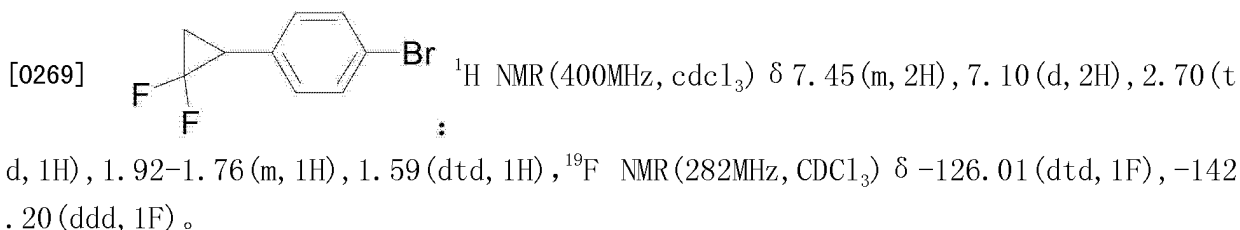
[0264] 实施例 10

[0265] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐 (178mg, 0.5mmol) 和 4-联苯乙烯 (45.1mg, 0.25mmol) 溶于对正己烷中, 于 70°C 下, 封管反应 2h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离 (二氯甲烷), 即得产物 (44.7mg), 产率 :80%。



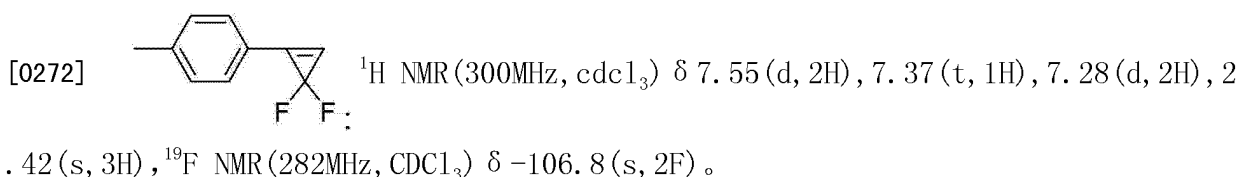
[0267] 实施例 11

[0268] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐 (0.57g, 1.6mmol) 和对溴苯乙烯 (146.4mg, 0.8mmol) 溶于乙酸乙酯中, 于 90°C 下, 封管反应 2h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离 (石油醚 : 乙醚 =5:1), 即得产物 (143.9mg), 产率 :77%。



[0270] 实施例 12

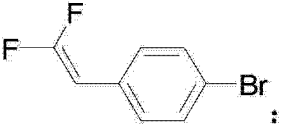
[0271] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐 (0.57g, 1.6mmol) 和对甲基苯乙炔 (92.9mg, 0.8mmol) 溶于二甲基亚砷中, 于 110°C 下, 封管反应 8h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离 (石油醚 : 乙醚 =9:1), 即得产物 (113.0mg), 产率 :85%。



[0273] 二氟亚甲基磷内盐作为二氟烯基化试剂——醛的二氟烯基化

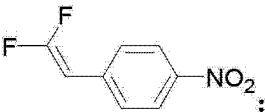
[0274] 实施例 13

[0275] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol) 和对溴苯甲醛(148mg, 0.8mmol) 溶于 N- 甲基吡咯烷酮中, 于 60℃ 下, 封管反应 1h。然后停止加热, 待反应冷却后, 水与乙醚萃取后柱层析分离(石油醚), 即得产物(157.7mg), 产率: 90%。

[0276]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 5.20 (dd, 1H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -81.30 (dd, 1F), -83.11 (dd, 1F)。

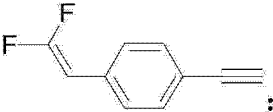
[0277] 实施例 14

[0278] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol) 和对硝基苯甲醛(120.9mg, 0.8mmol) 溶于 1,4- 二氧六环中, 于 80℃ 下, 封管反应 1.5h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系直接柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 =4:1), 即得产物(140.1mg), 产率: 95%。

[0279]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 5.41 (dd, 1H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -77.26 (dd, 1F), -78.66 (d, 1F)。

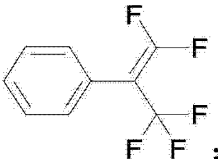
[0280] 实施例 15

[0281] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol) 和对乙炔基苯甲醛(104.1mg, 0.8mmol) 溶于 N, N- 二甲基甲酰胺中, 于 60℃ 下, 封管反应 4h。然后停止加热, 待反应冷却后, 用水和乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 再用无水 Na_2SO_4 干燥 6h, 再浓缩粗产品至 1mL 溶剂, 上柱进行柱层析分离(石油醚), 即得产物(119.5mg), 产率: 91%。

[0282]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 5.26 (dd, 1H), 3.10 (s, 1H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -80.54 (t, 1F), -82.53 (dd, 1F)。

[0283] 实施例 16

[0284] 在 5mL 的封管中, 将三苯基二氟亚甲基磷内盐(0.57g, 1.6mmol) 和三氟甲基苯乙酮(139.3mg, 0.8mmol) 溶于二甲基亚砜中, 于 80℃ 下, 封管反应 4h。然后停止加热, 待反应冷却后, 将体系用水和乙酸乙酯进行萃取, 分液, 水相用乙醚洗涤 3 次(5mL×3), 粗产品浓缩后, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 =6:1), 即得产物(116.6mg), 产率: 70%。

[0285]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.50 (m, 5H), $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, CDCl_3) δ -75.76 (m, 1F), -77.50 (dd, 1F), δ -59.32 (dd, 3F)。

[0286] 上述实施例表明, 本发明提供的二氟亚甲基磷内盐简单易得, 其应用广泛, 可以做为二氟卡宾试剂和二氟烯基化试剂。合成的最终产物为二氟甲基、二氟烯基、二氟亚甲基取代的一系列化合物, 在医药、农药、材料和精细化工品等领域有着重要并且广泛的应用。

[0287] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。