



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106146556 A

(43) 申请公布日 2016. 11. 23

(21) 申请号 201510371775. 4 *C07C 253/30*(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 29 *C07D 215/14*(2006. 01)

(71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所 *C07D 307/80*(2006. 01)

地址 200032 上海市徐汇区零陵路 345 号 *C07D 333/56*(2006. 01)

(72) 发明人 肖吉昌 邓祖勇 林锦鸿 *C07C 69/732*(2006. 01)

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283 *C07C 67/343*(2006. 01)

代理人 薛琦 王卫彬 *C07C 317/36*(2006. 01)

(51) Int. Cl. *C07C 315/04*(2006. 01)

C07F 9/54(2006. 01)

C07C 33/46(2006. 01)

C07C 29/38(2006. 01)

C07C 205/26(2006. 01)

C07C 201/12(2006. 01)

C07C 255/53(2006. 01)

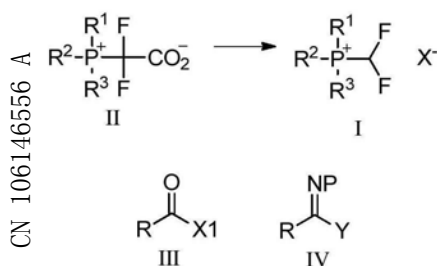
权利要求书6页 说明书30页

(54) 发明名称

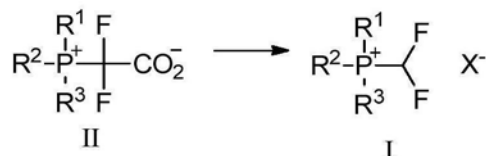
二氟甲基磷盐及其制备方法和应用

(57) 摘要


本发明公开了一种二氟甲基磷盐及其制备方法和应用。本发明公开的二氟甲基磷盐的合成方法包括以下步骤：溶剂中，将如式 II 所示的二氟亚甲基磷内盐与质子酸进行如下所示的反应，制得如式 I 所示的化合物，即可。本发明公开的述的如式 I 所示的化合物，与如式 III 所示的化合物或如式 IV 所示的化合物发生二氟甲基化反应中的应用。本发明二氟甲基磷盐的制备方法操作简便，底物适用性广，可以在水和氧气的存在下进行，反应条件温和，收率和纯度高。本发明的二氟甲基磷盐可以对醛、酮、亚胺类化合物直接二氟甲基化，该方法操作简单，条件温和，而且当底物为含有 α -H 的酮类化合物时，反应收率高。



1. 一种如式 I 所示的二氟甲基磷盐的合成方法,其特征在于,其包括以下步骤:溶剂中,将如式 II 所示的二氟亚甲基磷内盐与质子酸进行如下所示的反应,制得如式 I 所示的化合物,即可;



其中, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷基; X 为质子酸酸根离子;





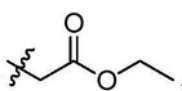
所述的取代是指被下列取代基中的一个或多个所取代:硝基、氰基、卤素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基、被卤素取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基、被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基,其中, R^d 为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷氧基或 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基;当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同。

2. 如权利要求 1 所述的二氟甲基磷盐的合成方法,其特征在于,

当所述的取代为被卤素所取代时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

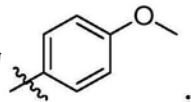
当所述的取代为被 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基所取代时,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

当所述的取代为被“被卤素取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基”所取代时,所述的被卤素取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基为被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基,所述的“被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基”较佳地为三氟甲基;

当所述的取代为被“被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基”所取代时,所述的被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基为被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基,所述的被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基较佳地为 ;

当所述的取代为被 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷氧基所取代时,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷氧基为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基较佳地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

和/或,当所述的取代为被 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基所取代时,所述的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基为 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基;所述的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基较佳地为苯基。

3. 如权利要求 1 所述的二氟甲基磷盐的合成方法,其特征在于,所述的取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基为取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基;所述的取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基较佳地为取代或未取代的苯基;所述的取代的苯基较佳地为 ;

和 / 或, 所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基为取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基; 所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基较佳地为取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基; 所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基较佳地为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基, 或取代或未取代的叔丁基。

4. 如权利要求 1 所述的二氟甲基磷盐的合成方法, 其特征在于, 所述的质子酸用 HX 表示, 即 H^+ 和 X^- 形成的物质; 其中, X^- 为 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OTf^- 、 OTs^- 、 PF_6^- 、 BF_4^- 、 NTf_2^- 、 $(1/2)SO_4^{2-}$ 、 NO_3^- 或 FSO_2^- 。

5. 如权利要求 1 所述的二氟甲基磷盐的合成方法, 其特征在于, 所述的溶剂为水、醇类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂、酯类溶剂、烷烃类溶剂、芳烃类溶剂和卤代烃类溶剂中的一种或多种;

所述的如式 II 所示的化合物与质子酸的摩尔比为 0.05:1 ~ 2:1;

和 / 或, 所述的溶剂与如式 II 所示的化合物的体积质量比为 1mL/g ~ 50mL/g。

6. 如权利要求 5 所述的二氟甲基磷盐的合成方法, 其特征在于,

所述的醇类溶剂为甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种;

所述的醚类溶剂为乙醚、二乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环和四氢呋喃中的一种或多种;

所述的腈类溶剂为乙腈和 / 或苯甲腈;

所述的酰胺类溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和 N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种;

所述的亚砷类溶剂为二甲基亚砷;

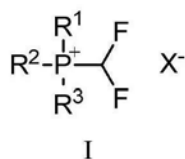
所述的酯类溶剂为苯甲酸甲酯和 / 或乙酸乙酯;

所述的烷烃类溶剂为正己烷和 / 或辛烷;

所述的芳烃类溶剂为苯、甲苯、二甲苯、氯苯和二氯苯中的一种或多种;

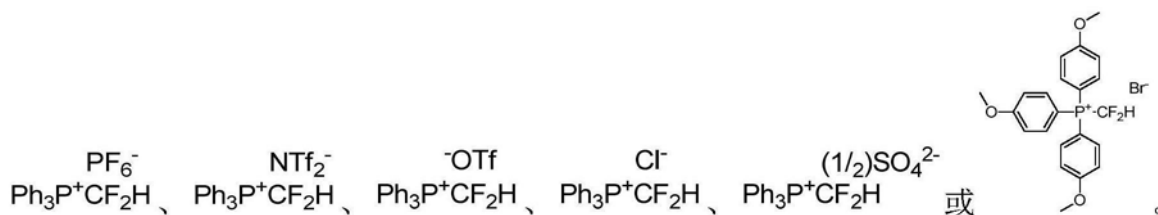
和 / 或, 所述的卤代烃类溶剂为二氟甲烷和 / 或二氯乙烷。

7. 一种如式 I 所示的化合物:

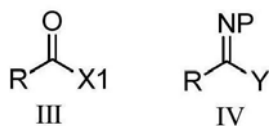


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 X^- 的定义均如权利要求 1 ~ 3 任一项所述, 但所述的如式 I 所示的化合物不为 $Ph_3P^+CF_2H$ 或 $Ph_3P^+CF_2H$ 。

8. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的化合物, 其特征在于, 其为如下任一化合物:



9. 一种如权利要求 7 或 8 所示的如式 I 所示的化合物,与如式 III 所示的化合物或如式 IV 所示的化合物发生二氟甲基化反应中的应用;



其中,R 为取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基;

X1 为氢、氨基、卤素、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷氧基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基;

P 为 取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$

C_{30} 的芳基,或取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基;其中, R^a 、 R^b 和 R^c 为取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $C_3 \sim C_{30}$ 的环烷基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基;

Y 为氢、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基;

R、X1、P 或 Y 中,所述的取代是指被下列取代基中的一个或多个所取代:硝基、氰基、卤素、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、被 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基,其中, R^d 为 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基或 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基;当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同。

10. 如权利要求 9 所述的应用,其特征在于,

R、X1、P 或 Y 中,当所述的取代为被卤素所取代时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

R、X1、P 或 Y 中,当所述的取代为被 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基所取代时,所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基为 $C_1 \sim C_4$ 的烷基,所述的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

R、X1、P 或 Y 中,当所述的取代为被“被卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”所取代时,所述的被卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基为被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基,所述的“被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”较佳地为三氟甲基;

R、X1、P 或 Y 中,当所述的取代为被“被 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”所取代时,所述的被 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基为被 取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基,所述的被 取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基较佳地为 ;

R、X1、P 或 Y 中,当所述的取代为被 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基所取代时,所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧

基为 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基,所述的 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基较佳地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

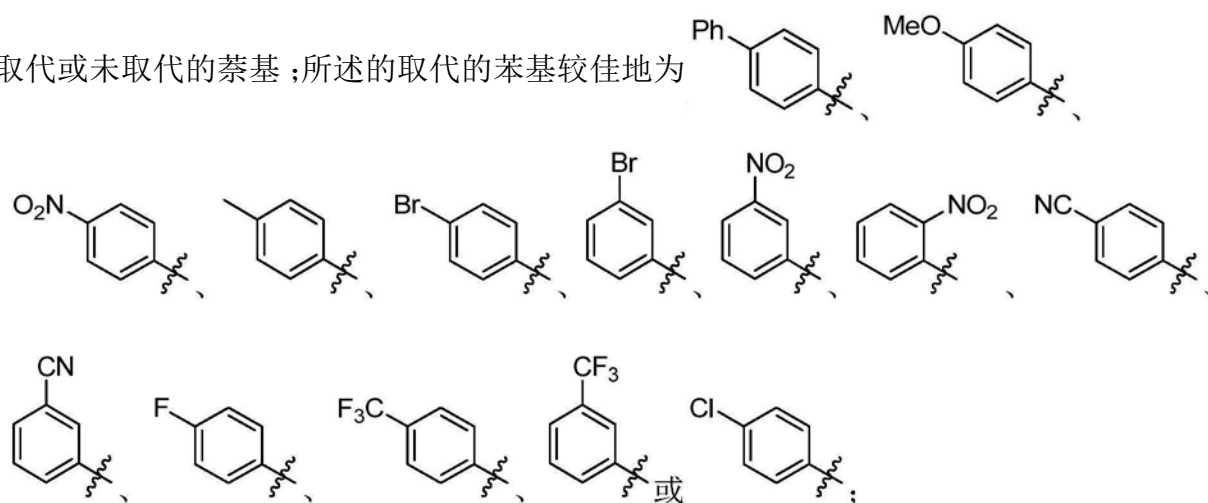
和/或,R、X1、P或Y中,当所述的取代为被 $C_5\sim C_{30}$ 的芳基所取代时,所述的 $C_5\sim C_{30}$ 的芳基为 $C_5\sim C_{14}$ 的芳基;所述的 $C_5\sim C_{14}$ 的芳基较佳地为苯基。

11. 如权利要求9所述的应用,其特征在于,

X1、P或Y中,所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{30}$ 的烷基”为“取代或未取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基”;所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基”较佳地为“取代或未取代的 $C_1\sim C_4$ 的烷基”;所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_4$ 的烷基”较佳地为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基,或取代或未取代的叔丁基;

R、X1、P或Y中,所述的“取代或未取代的 $C_5\sim C_{30}$ 的芳基”为“取代或未取代的 $C_5\sim C_{14}$ 的芳基”;所述的“取代或未取代的 $C_5\sim C_{14}$ 的芳基”较佳地为取代或未取代的苯基,或者

取代或未取代的萘基;所述的取代的苯基较佳地为



R、X1、P或Y中,所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{30}$ 的杂芳基”为“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 的杂芳基”;所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 的杂芳基”较佳地为“取代或未取代的 $C_2\sim C_{10}$ 的杂芳基”;所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{10}$ 的杂芳基”较佳地为取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的苯并呋喃基,或取代或未取代的苯并噻吩基;

R、X1或Y中,所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{30}$ 的烯基”为“取代或未取代的 $C_2\sim C_{10}$ 的烯基”;所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{10}$ 的烯基”较佳地为“取代或未取代的 $C_2\sim C_4$ 的烯基”;所述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_4$ 的烯基”较佳地为取代或未取代的乙烯基、取代或未取代的丙烯基、取代或未取代的烯丙基、取代或未取代的1-丁烯基、取代或未取代的2-丁烯基,或取代或未取代的2-甲基-1-丙烯基;

X1中,所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{30}$ 的烷氧基”为“取代或未取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷氧基”;所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{10}$ 的烷氧基”较佳地为“取代或未取代的 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基”;所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基”较佳地为取代或未取代的甲氧基、取代或未取代的乙氧基、取代或未取代的正丙氧基、取代或未取代的异丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的异丁氧基,或取代或未取代的叔丁氧基;

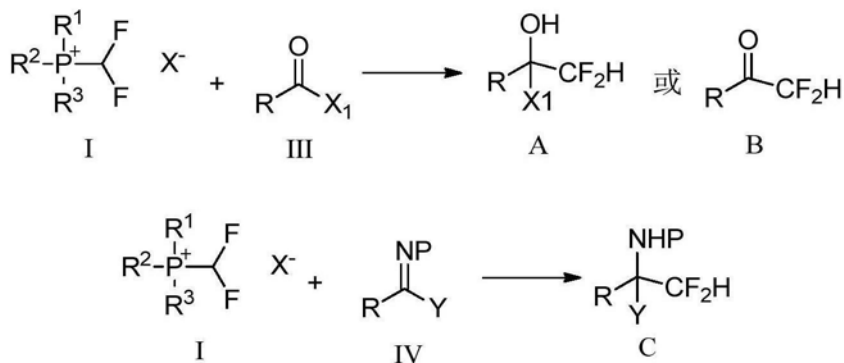
和/或,X1中,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

12. 如权利要求9所述的应用,其特征在于,所述的如式I所示的化合物,与如式III所

示的化合物或如式 IV 所示的化合物发生二氟甲基化反应,采用下列反应步骤:

非质子有机溶剂中,在碱的作用下,将如式 I 所示的化合物与如式 III 所示的化合物进行如下所示的亲核加成反应,制得如式 A 或 B 所示的化合物,即可;其中,如式 III 所示的化合物中,当 X1 为氢、取代或未取代的 C₁~C₃₀的烷基、取代或未取代的 C₂~C₃₀的烯基、取代或未取代的 C₅~C₃₀的芳基,或取代或未取代的 C₂~C₃₀的杂芳基时,得到如式 A 所示的化合物;当 X1 为氨基、卤素、或取代或未取代的 C₁~C₃₀的烷氧基时,得到如式 B 所示的化合物;

或者,非质子有机溶剂中,在碱的作用下,将如式 I 所示的化合物与如式 IV 所示的化合物进行如下所示的亲核加成反应,制得如式 C 所示的化合物,即可;



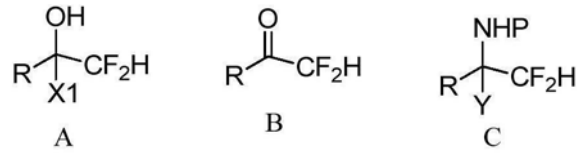
其中,R¹、R²、R³、X⁻的定义如权利要求 1~3 任一项所述;R、X1、P 和 Y 的定义如权利要求 9~11 任一项所述。

13. 如权利要求 12 所述的应用,其特征在于,

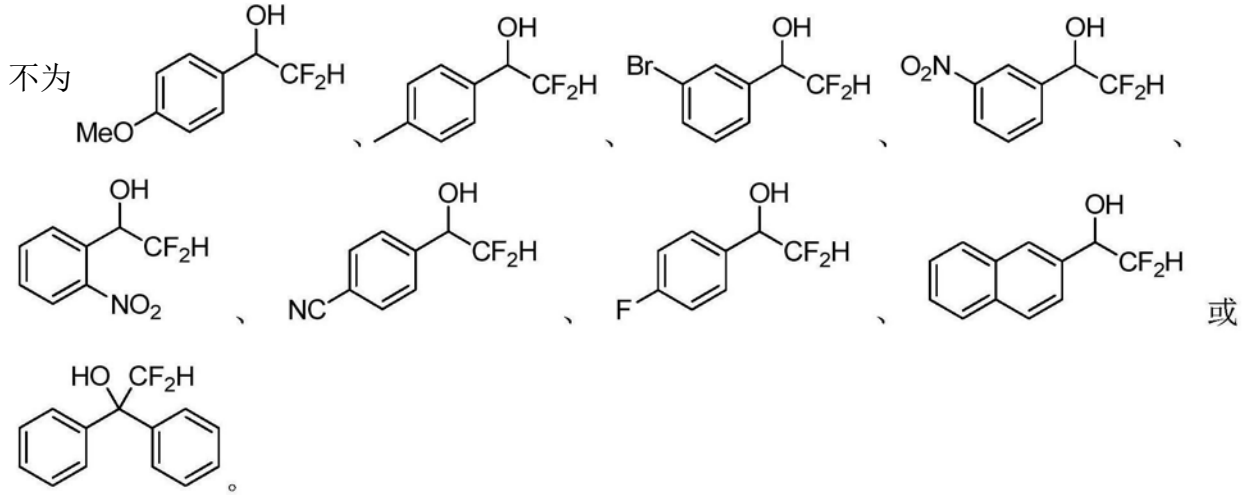
所述的非质子有机溶剂为醚类溶剂、腈类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂、烷烃类溶剂、芳烃类溶剂、卤代烃类溶剂和酯类溶剂中的一种或多种;所述的醚类溶剂较佳地为二乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环和四氢呋喃中的一种或多种;所述的腈类溶剂较佳地为乙腈和/或苯甲腈;所述的酰胺类溶剂较佳地为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和 N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种;所述的亚砷类溶剂较佳地为二甲基亚砷;所述的酯类溶剂较佳地为苯甲酸甲酯;所述的烷烃类溶剂较佳地为正戊烷、正己烷和辛烷中的一种或多种;所述的芳烃类溶剂较佳地为苯、甲苯、二甲苯、氯苯和二氯苯中的一种或多种;所述的卤代烃类溶剂较佳地为二氟甲烷和/或二氯乙烷;

所述的碱为氟化物、金属醇盐、碳酸盐、氢氧化物、有机碱和有机羧酸盐中的一种或多种;所述的氟化物较佳地为 NaF、KF、CsF 和 TBAF 中的一种或多种;所述的金属醇盐较佳地用通式 M(OR)_n来表示,其中 M 表示金属离子,R 表示 C₁~C₄的烷基,n 表示 1、2 或 3;所述的金属醇盐较佳地为叔丁醇钾、乙醇钾和甲醇钠中的一种或多种;所述的碳酸盐较佳地为碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯中的一种或多种;所述的氢氧化物较佳地为氢氧化钾和/或氢氧化钠;所述的有机碱较佳地为 DBU;所述的有机羧酸盐较佳地为醋酸钠、醋酸钾、醋酸铯和苯甲酸钾中的一种或多种。

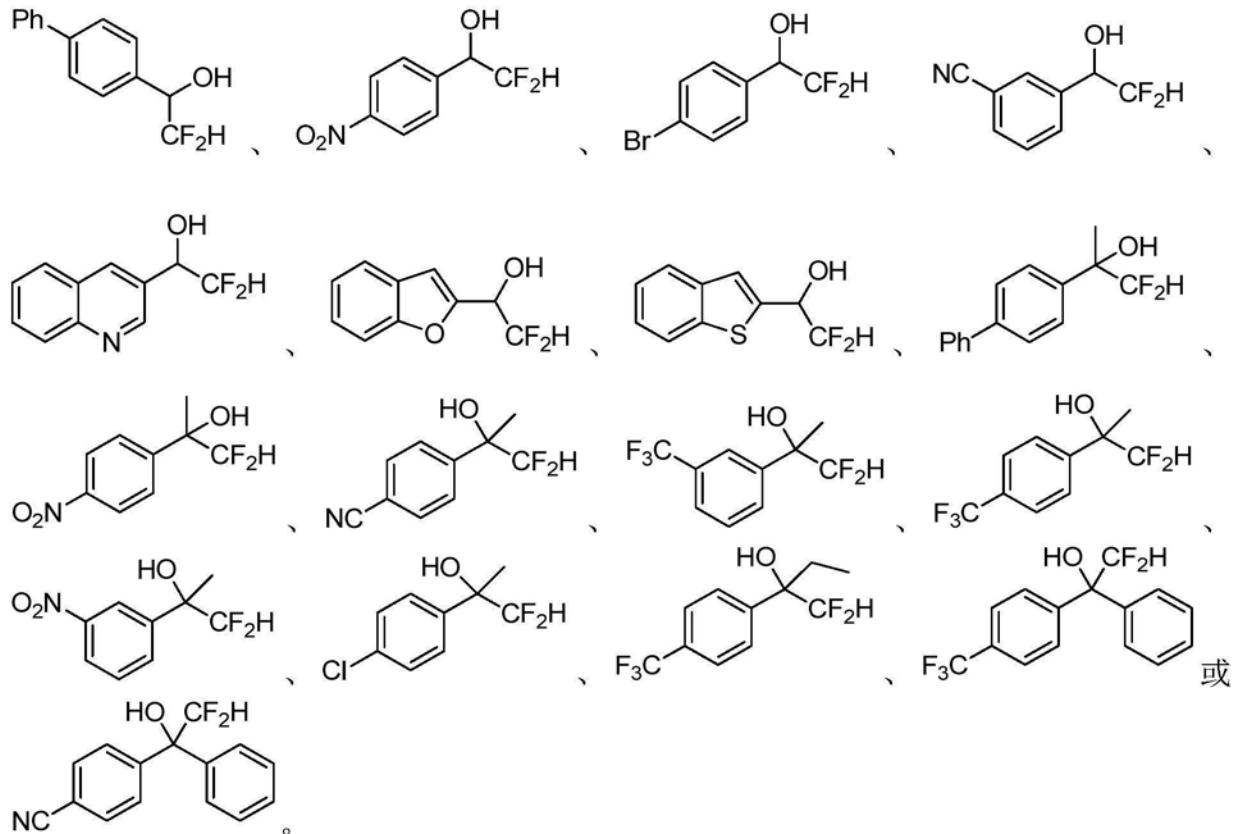
14. 一种所述的如式 A、B 或 C 所示的化合物:



其中,R、X1、P 或 Y 的定义均如权利要求 9 ~ 11 任一项所述,但是如式 A 所示的化合物



15. 如权利要求 15 所述的如式 A、B 或 C 所示的化合物,其特征在于,所述的如式 A 所示的化合物为下列任一结构:



二氟甲基磷盐及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种二氟甲基磷盐及其制备方法和应用。

背景技术

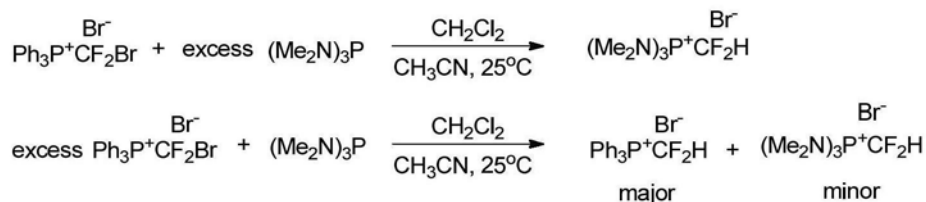
[0002] 在分子中引入氟原子或含氟砌块,通常会增强分子的疏水性以及分子的药物活性,所以含氟化合物在医药、农药、材料等方面的应用越来越广泛。在含氟砌块中,二氟甲基(-CF₂H)的极性很大,二氟甲基中的氢原子活性很高,其结构和性质与醇相类似,可以作为氢键供体。由于大量的药物分子中含有羟基,所以在药物分子中引入二氟甲基,对于研究药物分子的生物活性和开发新型药物来说是很有意义的。目前,人们已经开发出来的含二氟甲基的药物分子有 Eflornithine(二氟甲基鸟氨酸)和 Pantoprazole(潘克洛克),其中 Eflornithine 可以用来治疗非洲昏睡病以及抑制毛发生长,而 Pantoprazole 则是一种质子泵抑制剂,可以用来治疗与胃酸相关疾病。化学家们已经发展出了一系列的二氟甲基化方法,但是至今为止,大多数的二氟甲基化方法都是先引入带有官能团的二氟甲基(如含有苯基砷基、苯基硫基、苯基硒基、三甲基硅基、磷酸酯基的二氟甲基),直接的二氟甲基化方法是很少的。利用亲核反应向化合物中直接引入二氟甲基的方法更少,只有 2011 年胡金波课题组报导的利用二氟甲基三甲基硅试剂,在氟离子或者叔丁醇钾的引发下,可以实现对醛、酮和亚胺的亲核加成,但该文献对于含有 α-H 的酮类化合物的二氟甲基化的报导只有一例,且产率较低,而且二氟甲基三甲基硅试剂的制备比较麻烦,且对水及其敏感,十分的不稳定。

[0003] 利用二氟甲基磷盐可实现对醛、酮、亚胺类化合物直接二氟甲基化,现有的二氟甲基磷盐的制备主要有以下几种方法:

[0004] (1) Danishefsky 等人以 [Ph₃P⁺CF₂Br]Br⁻ 与 (Me₂N)₃P 进行反应,成功制得二氟甲基磷盐,在反应过程中,当 (Me₂N)₃P 过量时,仅生成 (Me₂N)₃P⁺CF₂H^{Br-}, 而当 [Ph₃P⁺CF₂Br]Br⁻ 过量

时,主要生成 Ph₃P⁺CF₂H^{Br-}, 有少量 (Me₂N)₃P⁺CF₂H^{Br-} 生成,具体如下:

[0005]



[0006] (2) Riesel 等人同样以 [Ph₃P⁺CF₂Br]Br⁻ 为反应物,但是与 Ph₃P 和 HBr 一起反应,成功得到了二氟甲基磷盐 [Ph₃P⁺CF₂H]Br⁻。具体如下:

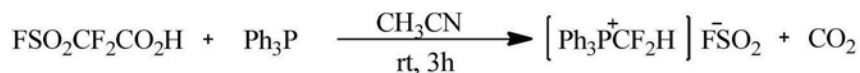
[0007]



[0008] 但是以上两种方法所用到的原料 $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{Br}]\text{Br}^-$ 易吸水变坏不稳定。

[0009] (3) 朱仕正教授利用 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 和 Ph_3P 一起反应, 也成功地合成了 $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}]\text{FSO}_2^-$, 具体如下。

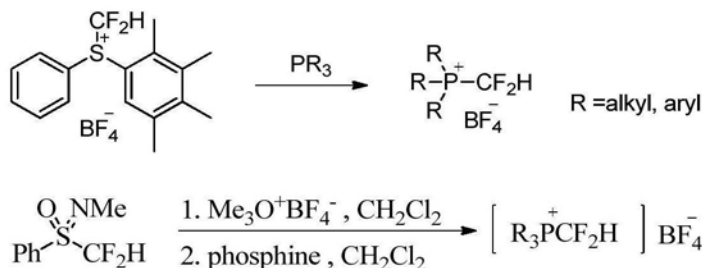
[0010]



[0011] 该方法所用到的 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 是强酸, 对玻璃器皿腐蚀性强。

[0012] (4) Prakash 教授利用自己合成的二氟甲基铈盐与磷反应, 成功地制得了二氟甲基磷盐。2011 年, 他们又以二氟甲基硫化物为原料通过两步合成了一系列的二氟甲基磷盐。但是这两种方法所用到的前体不易制备。

[0013]



[0014] 虽然, 化学家们已经发展了一系列合成二氟甲基磷盐的方法, 但是各种方法都有一定的局限性, 最主要的是已有的方法制备出的二氟甲基磷盐阴离子只限定在少数的几种, 例如 Br^- 、 OTf^- 、 BF_4^- 和 FSO_2^- ; 且制备方法都比较繁琐, 某些方法中用到较昂贵的原料, 且反应条件比较苛刻, 不利于工业化生产。

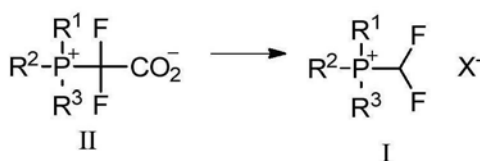
[0015] 因此, 本领域亟需一种新的二氟甲基磷盐的制备方法, 以解决上述技术难题。

发明内容

[0016] 本发明所要解决的技术问题是为了克服二氟甲基磷盐的制备方法制备出的二氟甲基磷盐阴离子只限定在少数的几种, 例如 Br^- 、 OTf^- 、 BF_4^- 和 FSO_2^- ; 且制备方法都比较繁琐, 某些方法中用到较昂贵的原料, 且反应条件比较苛刻, 不利于工业化生产等的缺陷, 而提供了一种二氟甲基磷盐及其制备方法和应用。本发明二氟甲基磷盐的制备方法操作简便, 底物适用性广, 可以在水和氧气的存在下进行, 反应条件温和, 收率和纯度高。本发明的二氟甲基磷盐可以对醛、酮、亚胺类化合物直接二氟甲基化, 该方法操作简单, 条件温和, 而且当底物为含有 α -H 的酮类化合物时, 反应收率高。

[0017] 本发明提供了一种如式 I 所示的二氟甲基磷盐的合成方法, 其包括以下步骤: 溶剂中, 将如式 II 所示的二氟亚甲基磷内盐与质子酸进行如下所示的反应, 制得如式 I 所示的化合物, 即可;

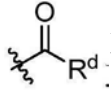
[0018]



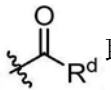
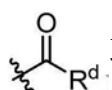
[0019] 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基, 或取代或未取代的

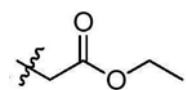
$C_1 \sim C_{30}$ 的烷基; X^- 为质子酸酸根离子;

[0020] 所述的取代是指被下列取代基中的一个或多个(例如1-6个,优选1-2)所取代:硝基、氰基、卤素(例如氟、氯、溴或碘)、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基(所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基较佳地为 $C_1 \sim C_4$ 的烷基,所述的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基)、被卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基(所述的“被卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”较佳地为“被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”,所述的“被氟、氯、溴

或碘中的一个或多个取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”较佳地为三氟甲基)、被  取代的 $C_1 \sim$

C_{10} 的烷基,其中, R^d 为 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基(所述的“被  取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”较佳

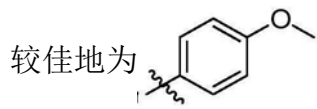
地为“被  取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”,所述的“  取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”较佳地为



)、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基(所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基较佳地为 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基,

所述的 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基较佳地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基)或 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基(所述的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基较佳地为 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基;所述的 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基较佳地为苯基);当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同。

[0021] 所述的取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基较佳地为取代或未取代的 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基。所述的取代或未取代的 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基较佳地为取代或未取代的苯基。所述的取代的苯基



较佳地为

[0022] 所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基较佳地为取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基。所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基较佳地为取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基。所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基较佳地为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基,或取代或未取代的叔丁基。

[0023] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法,较佳地包含下列步骤:将如式 II 所示的二氟亚甲基磷内盐与溶剂混合,再与质子酸混合,进行反应即可。

[0024] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的质子酸可为本领域此类反应常规使用的质子酸,一般用 HX 表示,即 H^+ (氢离子)和 X^- (质子酸酸根离子)形成的物质。其中, X^- 可以为 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OTf^- 、 OTs^- 、 PF_6^- 、 BF_4^- 、 NTf_2^- 、 $(1/2)SO_4^{2-}$ 、 NO_3^- 或 FSO_2^- 。所述的质子酸可以是固体或液态的形式直接参与反应,也可以配制成质子酸水溶液或者质子酸的有机溶液的形式参与到反应中。所述的质子酸水溶液或者所述的质子酸有机溶液中质子酸的浓度不作具体限定,以上述形式参与反应便于操作,对反应没有实质性影响。

[0025] 所述的反应可以在无水无氧的条件下进行,也可以在有水有氧的条件下进行。所述的反应可以在减压、常压或者加压的条件下进行。

[0026] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的溶剂可为本领域此类反应常规

的溶剂,可以为水、醇类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂、酯类溶剂、烷烃类溶剂、芳烃类溶剂和卤代烃类溶剂中的一种或多种。所述的醇类溶剂较佳地为甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。所述的醚类溶剂较佳地为乙醚、二乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环和四氢呋喃中的一种或多种。所述的腈类溶剂较佳地为乙腈和/或苯甲腈。所述的酰胺类溶剂较佳地为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)和N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的一种或多种。所述的亚砷类溶剂较佳地为二甲基亚砷(DMSO)。所述的酯类溶剂较佳地为苯甲酸甲酯和/或乙酸乙酯。所述的烷烃类溶剂较佳地为正己烷和/或辛烷。所述的芳烃类溶剂较佳地为苯、甲苯、二甲苯、氯苯和二氯苯中的一种或多种。所述的卤代烃类溶剂较佳地为二氟甲烷和/或二氯乙烷。

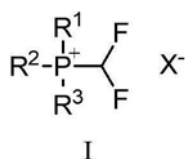
[0027] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法中,如式 II 所示的化合物与质子酸的摩尔比可为本领域此类反应常规的摩尔比,较佳地为 0.05:1 ~ 2:1,更佳地为 0.5:1 ~ 1.2:1。所述的溶剂的用量不作具体限定,只要不影响反应的进行即可,其与如式 II 所示的化合物的体积质量比较佳地为 1mL/g ~ 50mL/g,更佳地为 5mL/g ~ 20mL/g,最佳地为 5mL/g ~ 15mL/g。

[0028] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的反应的温度可为本领域此类反应常规的温度,一般为 -20°C ~ 200°C,较佳地为常压下溶剂回流温度。所述的反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC、HPLC 或 NMR)进行监控,一般以如式 II 所示的化合物消失时作为反应终点。所述的反应的时间与反应温度、溶剂的用量有关,例如,当反应温度 80°C,溶剂与如式 II 所示的化合物的体积质量比为 5mL/g ~ 15mL/g 时,反应时间一般为 1h。

[0029] 所述的如式 I 所示的化合物的制备方法中,所述的反应结束后,较佳地还可进一步包含后处理的操作。所述的后处理的方法可为本领域此类反应后处理常规的方法,本发明较佳地为包含下列步骤:将反应液浓缩后(例如减压浓缩),与醚类溶剂 1(例如乙醚)混合,搅拌后,除去醚类溶剂 1(重复 3 ~ 5 次),过滤,滤饼用醚类溶剂 2(例如四氢呋喃)洗涤(洗涤 3 ~ 5 次),即可。

[0030] 本发明还提供了一种如式 I 所示的化合物,

[0031]

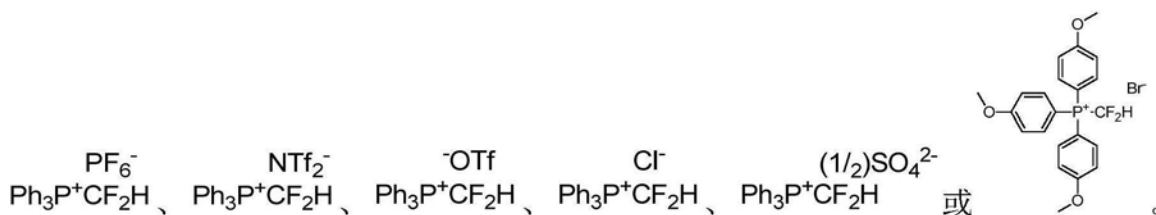


[0032] 其中, R¹、R²、R³和 X⁻的定义均同前所述,但是所述的如式 I 所示的化合物不为



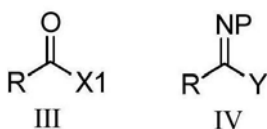
[0033] 所述的如式 I 所示的化合物,较佳地,其为如下任一化合物:

[0034]



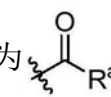
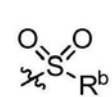
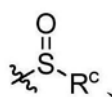
[0035] 本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的化合物,与如式 III 所示的化合物或如式 IV 所示的化合物发生二氟甲基化反应中的应用;

[0036]



[0037] 其中,R 为取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的杂芳基;

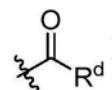
[0038] X1 为氢、氨基、卤素、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷氧基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的杂芳基;

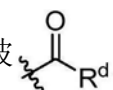
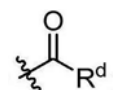
[0039] P 为 、、、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷基、取代或未取代的

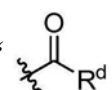
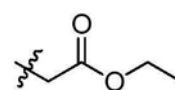
$\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的杂芳基;其中, R^a 、 R^b 和 R^c 为取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{30}$ 的环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的杂芳基;

[0040] Y 为氢、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 的烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的烯基、取代或未取代的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基,或取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{30}$ 的杂芳基;

[0041] 其中,所述的“取代”是指被下列取代基中的一个或多个所取代:硝基、氰基、卤素(例如氟、氯、溴或碘)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基(所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基较佳地为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基)、被卤素取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基(所述的“被卤素取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基”较佳地为“被氟、氯、溴或碘中的一个或多个取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基”),所述的“被氟、氯、溴或碘中的一个或多个

取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基”较佳地为三氟甲基)、被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基,其中, R^d 为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基(所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、

异丁基或叔丁基。所述的“被  取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷基”较佳地为“被  取代的

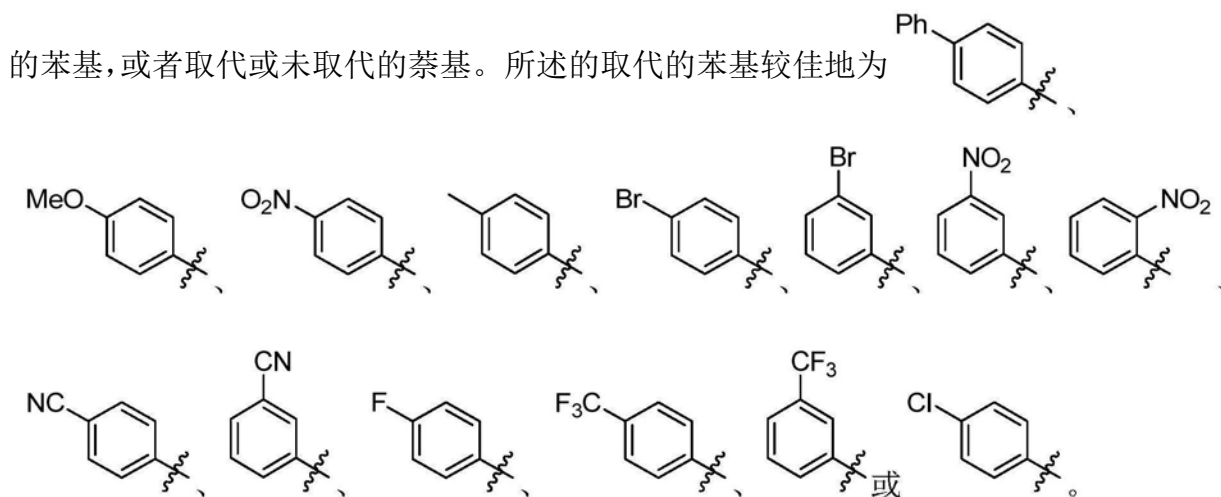
$\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基”,所述的“ 取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷基”较佳地为 )、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$

的烷氧基(所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 的烷氧基较佳地为 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基,所述的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 的烷氧基较佳地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基)或 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基(所述的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{30}$ 的芳基较佳地为 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基;所述的 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{14}$ 的芳基较佳地为

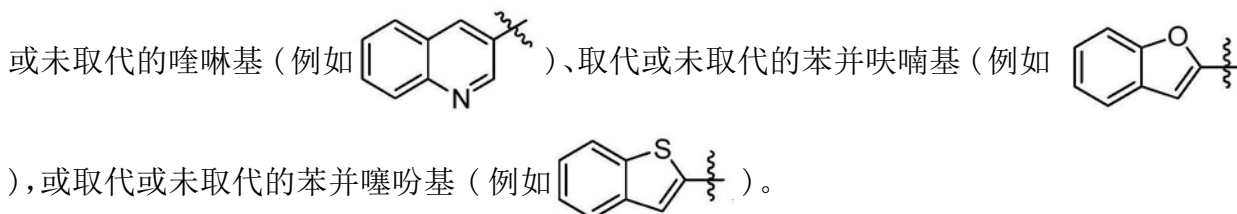
苯基) ;当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同。

[0042] X1、P 或 Y 中,所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”。所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基”较佳地为“取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”。所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基”较佳地为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基,或取代或未取代的叔丁基。

[0043] R、X1、P 或 Y 中,所述的“取代或未取代的 $C_5 \sim C_{30}$ 的芳基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基”。所述的“取代或未取代的 $C_5 \sim C_{14}$ 的芳基” 较佳地为取代或未取代



[0044] R、X1、P 或 Y 中,所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的杂芳基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{20}$ 的杂芳基”。所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{20}$ 的杂芳基”较佳地为“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{10}$ 的杂芳基”。所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{10}$ 的杂芳基” 较佳地为取代



[0045] R、X1 或 Y 中,所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{30}$ 的烯基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{10}$ 的烯基”。所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_{10}$ 的烯基”较佳地为“取代或未取代的 $C_2 \sim C_4$ 的烯基”。所述的“取代或未取代的 $C_2 \sim C_4$ 的烯基” 较佳地为取代或未取代的乙烯基、取代或未取代的丙烯基、取代或未取代的烯丙基、取代或未取代的 1- 丁烯基、取代或未取代的 2- 丁烯基,或取代或未取代的 2- 甲基 -1- 丙烯基。

[0046] X1 中,所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 的烷氧基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基”。所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷氧基” 较佳地为“取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基”。所述的“取代或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基”较佳地为取代或未取代的甲氧基、取代或未取代的乙氧基、取代或未取代的正丙氧基、取代或未取代的异丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的异丁氧基,或取代或未取代的叔丁氧基。

[0047] X1 中,所述的卤素较佳地为氟、氯、溴或碘。

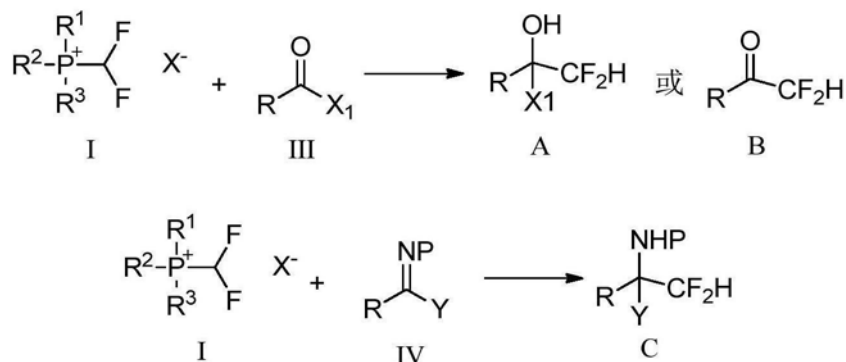
[0048] 所述的如式 I 所示的化合物,与如式 III 所示的化合物或如式 IV 所示的化合物发

生二氟甲基化反应,可采用下列反应步骤:

[0049] 非质子有机溶剂中,在碱的作用下,将如式 I 所示的化合物与如式 III 所示的化合物进行如下所示的亲核加成反应,制得如式 A 或 B 所示的化合物,即可;其中,如式 III 所示的化合物中,当 X1 为氢、取代或未取代的 C₁~C₃₀的烷基、取代或未取代的 C₂~C₃₀的烯基、取代或未取代的 C₅~C₃₀的芳基,或取代或未取代的 C₂~C₃₀的杂芳基时,得到如式 A 所示的化合物;当 X1 为氨基、卤素、或取代或未取代的 C₁~C₃₀的烷氧基时,得到如式 B 所示的化合物;

[0050] 或者,非质子有机溶剂中,在碱的作用下,将如式 I 所示的化合物与如式 IV 所示的化合物进行如下所示的亲核加成反应,制得如式 C 所示的化合物,即可;

[0051]



[0052] 其中, R¹、R²、R³、X⁻、R、X1、P 和 Y 的定义均同前所述。

[0053] 所述的亲核加成反应可以在无水无氧的条件下进行,也可以在有水有氧的条件下进行。所述的亲核加成反应可以在减压、常压或者加压的条件下进行。所述的亲核加成反应较佳地采用下列步骤:将非质子有机溶剂与碱、如式 III 或 IV 所示的化合物混合,然后滴加如式 I 所示的化合物,进行所述的反应即可。其中,所述的如式 I 所示的化合物较佳地以如式 I 所示的化合物的有机溶液的形式参与到反应中。所述的如式 I 所示的化合物的有机溶液中的有机溶剂一般为亲核取代反应中使用的非质子有机溶剂。所述的如式 I 所示的化合物的有机溶液中,所述的非质子有机溶剂的用量关系不作具体限定,只要不影响反应进行即可,一般地,其与如式 I 所示的化合物的体积摩尔比为 1mL/mmol ~ 50mL/mmol,较佳地为 1mL/mmol ~ 10mL/mmol。所述的如式 I 所示的化合物的有机溶液较佳地滴加到反应体系中,所述的滴加的速度一般为 0.5mL/h。

[0054] 所述的非质子有机溶剂可为本领域此类反应常规的非质子有机溶剂,较佳地为醚类溶剂、腈类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂、烷烃类溶剂、芳烃类溶剂、卤代烃类溶剂和酯类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂较佳地为二乙二醇二甲醚、1,4-二氧六环和四氢呋喃中的一种或多种。所述的腈类溶剂较佳地为乙腈和/或苯甲腈。所述的酰胺类溶剂较佳地为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)和 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的一种或多种。所述的亚砷类溶剂较佳地为二甲基亚砷。所述的酯类溶剂较佳地为苯甲酸甲酯。所述的烷烃类溶剂较佳地为正戊烷、正己烷和辛烷中的一种或多种。所述的芳烃类溶剂较佳地为苯、甲苯、二甲苯、氯苯和二氯苯中的一种或多种。所述的卤代烃类溶剂较佳地为二氟甲烷和/或二氯乙烷。

[0055] 所述的碱可为本领域此类反应常规的碱,较佳地为氟化物、金属醇盐、碳酸盐、氢

氧化物、有机碱和有机羧酸盐中的一种或多种。所述的氟化物一般是指含负价氟的有机或无机化合物,例如 NaF、KF、CsF 和 TBAF(四丁基氟化铵)中的一种或多种。所述的金属醇盐一般用通式 $M(OR)_n$ 来表示,其中 M 表示金属离子(例如 Na^+ 或 K^+),R 表示 $C_1 \sim C_4$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基),n 表示 1、2 或 3。所述的金属醇盐较佳地为叔丁醇钾、乙醇钾和甲醇钠中的一种或多种。所述的碳酸盐一般是指金属阳离子(Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 或 Cs^+)和碳酸根形成的盐类,较佳地为碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯中的一种或多种。所述的氢氧化物一般是指碱金属离子(如 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 或 Cs^+)或碱土金属离子(如 Mg^{2+} 或 Ca^{2+}),与氢氧根离子形成的氢氧化物,较佳地为氢氧化钾和 / 或氢氧化钠。所述的有机碱较佳地为 DBU。所述的有机羧酸盐一般是指金属阳离子(Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 或 Cs^+)与有机羧酸根离子(例如醋酸根离子或苯甲酸根离子)形成的盐,较佳地为醋酸钠、醋酸钾、醋酸铯和苯甲酸钾中的一种或多种。所述的碱与如式 I 所示的化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,较佳地为 1:1。

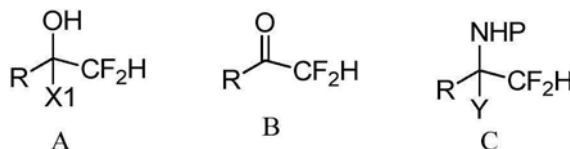
[0056] 所述的如式 A、B 或 C 所示的化合物的制备方法中,如式 I 所示的化合物与如式 III、IV 所示的化合物的摩尔比可为本领域此类反应常规的摩尔比,较佳地为 1:0.1 ~ 1:10,更佳地为 2:1。所述的非质子有机溶剂的用量不作具体限定,只要不影响反应进行即可,其与如式 I 所示的化合物的体积摩尔比较佳地为 1mL/mmol ~ 50mL/mmol,较佳地为 10mL/mmol ~ 20mL/mmol。

[0057] 所述的如式 A、B 或 C 所示的化合物的制备方法中,所述的亲核加成反应的温度可为本领域此类反应常规的温度,一般为 $-78^\circ C \sim 150^\circ C$,优选 $-10 \sim 30^\circ C$ 。所述的亲核加成反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC、HPLC 或 NMR)进行监控,一般以如式 I 所示的化合物消失时作为反应终点,所述的反应的时间一般在 5min 以上,较佳地为 4 小时。

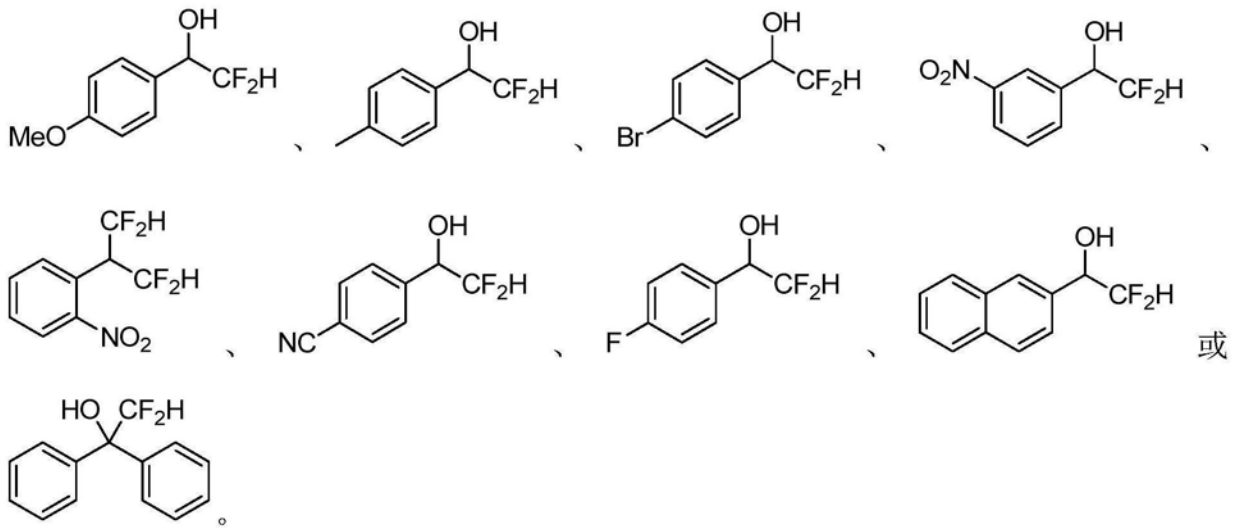
[0058] 所述的亲核加成反应结束后,还可进一步包含后处理的操作。所述的后处理的方法可为本领域此类反应常规的后处理方法,本发明较佳地为下列方法:用有机溶剂(例如卤代烃类溶剂,如二氯甲烷)萃取(较佳地为三次)的反应液,合并有机层,水洗,过滤,干燥,除去溶剂,硅胶柱层析纯化(正戊烷和乙酸乙酯为洗脱剂),即可。

[0059] 本发明还提供了一种所述的如式 A、B 或 C 所示的化合物:

[0060]

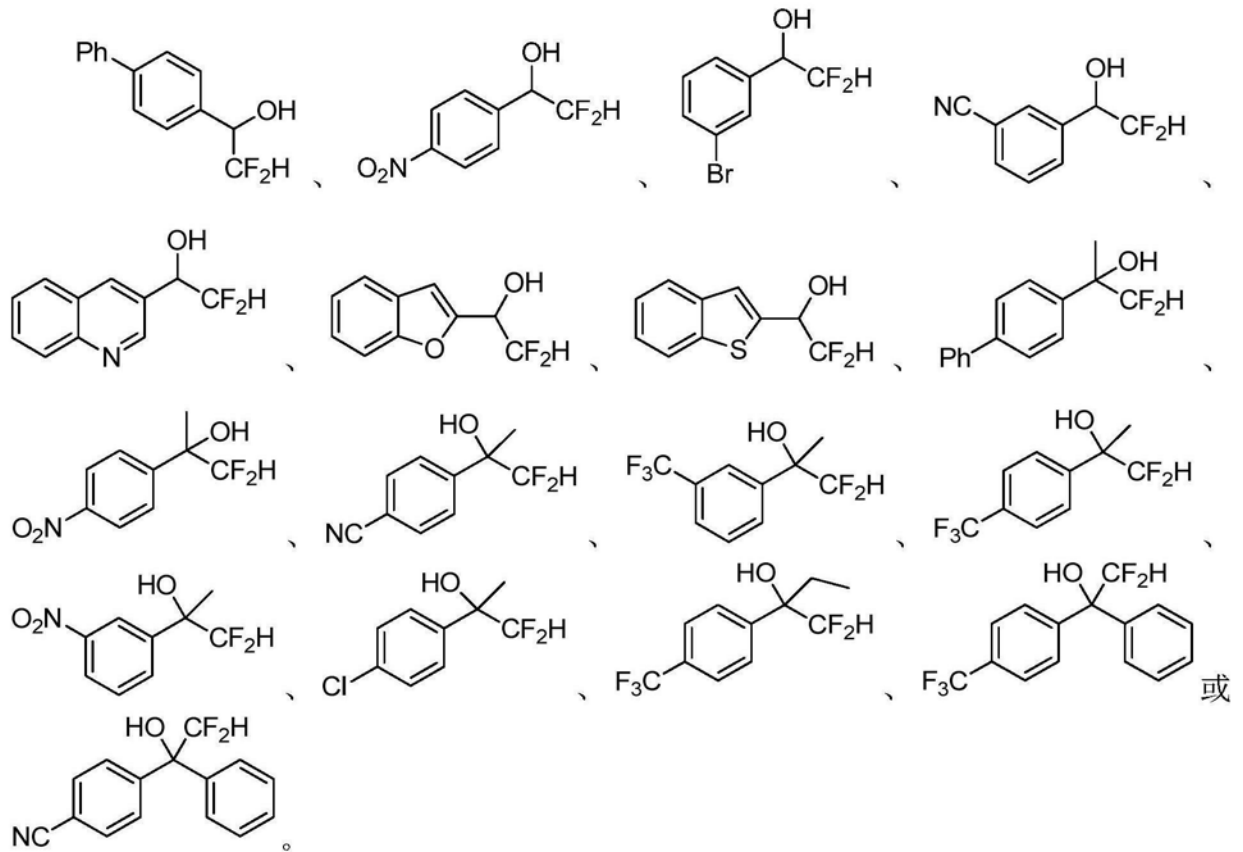


[0061] 其中, R、X1、P 或 Y 的定义均同前所述,但是如式 A 所示的化合物不为



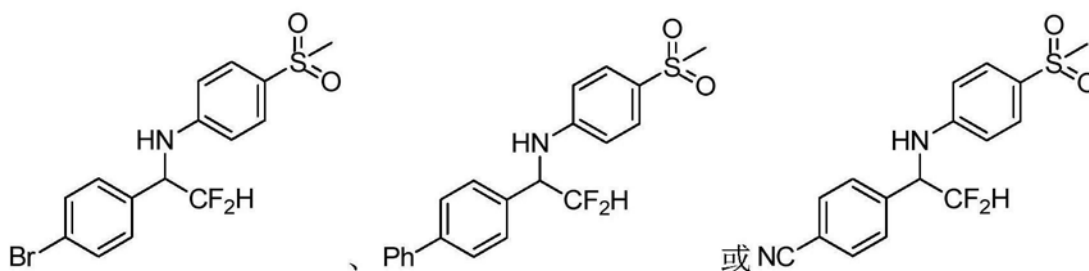
[0062] 所述的如式 A 所示的化合物, 较佳地, 其为下列任一结构:

[0063]



[0064] 所述的如式 C 所示的化合物, 较佳地, 其为如下任一结构:

[0065]

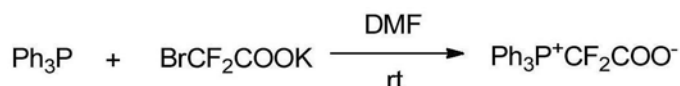


[0066] 在不违背本领域常识的基础上,上述各较佳地为条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0067] 本发明中,室温是指 10 ~ 30℃,常压是指 1 个大气压。

[0068] 本发明中,式 II 化合物可按照本领域常规的方法制备得到,例如:肖吉昌教授报导的用三苯基磷与溴二氟乙酸钾,用 DMF 做溶剂,室温下反应,可以合成出二氟甲基磷内盐,具体见 (Ji-Chang Xiao, et al, Chem. Commun., 2013, 49, 7513)。

[0069]



[0070] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0071] 本发明的积极进步效果在于:

[0072] 本发明二氟甲基磷盐的制备方法操作简便,底物适用性广,可以在水和氧气的存在下进行,反应条件温和,收率和纯度高。本发明的二氟甲基磷盐可以对醛、酮、亚胺类化合物直接二氟甲基化,该方法操作简单,条件温和,而且当底物为含有 α -H 的酮类化合物时,反应收率高。

具体实施方式

[0073] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0074] 下述实施例中,室温是指 10 ~ 30℃。Base 是指碱, solvent 是指溶剂, temp 是指温度, yield 是指收率。

[0075] HRMS (ESI) 数据中, calcd. For 是指计算值, found 是指实际值。

[0076] 实施例 1

[0077] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$ 的合成

[0078] 在 100mL 单口瓶中,先加入二氟甲基磷内盐 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 7.12g, 0.02mol), 然后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入 40% 的溴化氢水溶液 (2.9mL, 0.024mol), 当酸加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发器进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 溶液分为两层, 倾出上层溶液, 如此重复五次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 直到有白色固体析出, 减压过滤, 用

THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体, 产率为 90%, 纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0079] 白色固体, ^1H NMR (400MHz, DMF) δ 9.50 (td, $J = 46.6, 29.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 9H), 7.94 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF) δ -127.58 (dd, $J = 77.8, 46.6\text{Hz}$, 2F). ^{31}P NMR (162MHz, DMF) δ 19.28 (t, $J = 77.8\text{Hz}$, 1P).

[0080] 其它反应条件下的实验结果:

[0081]

序号	化合物II:质子酸 (摩尔比)	温度 (°C)	溶剂	收率 (%)
1	1:1.2	80 °C	乙醇 (50 mL)	80
2	1:1.2	80 °C	乙腈 (50 mL)	80
3	1:1.2	80 °C	DMF (50 mL)	78
4	1:1.2	80 °C	DMSO (50 mL)	80
5	1:1.2	80 °C	EA (50 mL)	75
6	1:1.2	80 °C	苯 (50 mL)	80
7	1:1.2	80 °C	DCE (50 mL)	80
8	0.1:1.0	80 °C	THF (50 mL)	85
9	0.01:1.0	80 °C	THF (50 mL)	85

[0082] 实施例 2

[0083] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}^-\text{PF}_6^-$ 的合成

[0084] 在 100mL 单口瓶中, 先加入二氟甲基磷内盐 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}(\text{F})_2\text{CO}_2^-$, 7.12g, 0.02mol), 然

后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入 60% 的六氟磷酸水溶液 (2.4mL, 0.024mol), 当酸加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 有白色固体析出, 倾出乙醚溶液, 如此重复三次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 减压过滤, 用 THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体。将所得的固体溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 用 1mol/L 的六氟磷酸钾水溶液 (10mL × 3) 进行离子交换, 最后减压除去二氯甲烷, 得到产物, 产率为 65%, 纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0085] 白色固体, M.P.: 146.0-146.5 °C. ^1H NMR (400MHz, DMF): δ 9.50 (td, $J = 47.0, 29.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 9H), 7.94 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF): δ -127.07 (dd, $J = 77.6, 47.0\text{Hz}$, 2F), 71.90 (d, $J = 709.6, 6\text{F}$). ^{31}P NMR (162MHz, DMF): δ 19.25 (t, $J = 77.6\text{Hz}$, 1P). ^{13}C NMR (101MHz, DMF): δ 136.93 (d, $J = 3.1\text{Hz}$), 135.07 (d, $J = 10.5\text{Hz}$), 131.13 (d, $J = 13.2\text{Hz}$), 114.85 (dt, $J = 269.0, 85.3\text{Hz}$), 112.40 (d, $J = 85.5\text{Hz}$). IR (KBr): 3107, 3005, 1585, 1486, 1442, 1338, 1115, 1134, 1090, 1029, 998, 838, 745, 734, 688

cm-1. HRMS (ESI) : calcd. for $[C_{19}H_{16}F_2P_1]$ 313. 0952, found 313. 0949.

[0086] 实施例 3

[0087] $Ph_3P^+CF_2H$ 的合成。

[0088] 在 100mL 单口瓶中, 先加入二氟甲基磷内盐 ($Ph_3P^+CF_2CO_2^-$ 7. 12g, 0. 02mol), 然后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入双(三氟甲磺酰基)亚胺 (6. 7g, 0. 024mol), 当亚胺加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 有白色固体析出, 倾出乙醚溶液, 如此重复三次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 减压过滤, 用 THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体, 产率为 70%, 纯度 >99. 9% (核磁纯度)。

[0089] 白色固体, M. P. : 75. 0-75. 5 °C. 1H NMR (400MHz, DMF) : δ 9. 50 (td, J = 46. 8, 29. 6Hz, 1H), 8. 16 - 8. 06 (m, 9H), 7. 94 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF) : δ -127. 25 (dd, J = 77. 7, 46. 8Hz, 2F), -79. 72 (s, 6F). ^{31}P NMR (162MHz, DMF) : δ 19. 26 (t, J = 77. 7Hz, 1P). ^{13}C NMR (101MHz, DMF) δ 137. 01 (d, J = 3. 1Hz), 135. 21 (d, J = 10. 5Hz), 131. 23 (d, J = 13. 2Hz), 120. 38 (q, J = 321. 7Hz), 115. 02 (dt, J = 268. 0, 85. 3Hz), 112. 60 (d, J = 84. 8Hz). IR (KBr) : 3068, 2988, 1587, 1485, 1446, 1440, 1353, 1329, 1229, 1209, 1176, 1140, 1112, 1091, 1062, 996, 779, 752, 740, 724, 687 cm^{-1} . HRMS (ESI) : calcd. for $[C_{19}H_{16}F_2P_1]$ 313. 0952, found 313. 0953.

[0090] 实施例 4

[0091] $Ph_3P^+CF_2H$ 的合成。

[0092] 在 100mL 单口瓶中, 先加入二氟甲基磷内盐 ($Ph_3P^+CF_2CO_2^-$ 7. 12g, 0. 02mol), 然后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入三氟甲磺酸 (3. 0g, 0. 024mol), 当酸加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 有白色固体析出, 倾出乙醚溶液, 如此重复三次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 减压过滤, 用 THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体, 产率为 74%, 纯度 >99. 9% (核磁纯度)。

[0093] 白色固体, M. P. : 131. 5-132. 4 °C. 1H NMR (400MHz, DMF) : δ 9. 50 (td, J = 47. 0, 29. 6Hz, 1H), 8. 16 - 8. 06 (m, 9H), 7. 94 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF) : δ -126. 70 (dd, J = 77. 5, 47. 0Hz, 2F), -78. 71 (s, 3F). ^{31}P NMR (162MHz, DMF) : δ 19. 22 (t, J = 77. 5Hz, 1P). ^{13}C NMR (101MHz, DMF) δ 137. 01 (d, J = 3. 1Hz), 135. 21 (d, J = 10. 5Hz), 131. 23 (d, J = 13. 2Hz), 120. 38 (q, J = 321. 7Hz), 115. 02 (dt, J = 268. 5, 85. 3Hz), 112. 60 (d, J = 85. 4Hz). IR (KBr) : 3088, 3029, 2992, 1586, 1485, 1440, 1439, 1347, 1252, 1227, 1163, 1149, 1113, 1089, 1067, 997, 756, 747, 689, 639 cm^{-1} . HRMS (ESI) : calcd. for $[C_{19}H_{16}F_2P_1]$ 313. 0952, found 313. 0951.

[0094] 实施例 5

[0095] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}^-\text{BF}_4$ 的合成

[0096] 在 100mL 单口瓶中,先加入二氟甲基磷内盐 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 7.12g, 0.02mol), 然

后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入 40% 的四氟硼酸水溶液 (5.2g, 0.024mol), 当酸加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 有白色固体析出, 倾出乙醚溶液, 如此重复三次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 减压过滤, 用 THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体, 产率为 90%, 纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0097] 白色固体, ^1H NMR (400MHz, DMF): δ 9.50 (td, $J = 46.7, 29.6\text{Hz}$, 1H), 8.16–8.06 (m, 9H), 7.94 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF): δ -126.80 (dd, $J = 77.6, 46.7\text{Hz}$, 2F), -150.67 (d, 4F). ^{31}P NMR (162MHz, DMF): δ 19.29 (t, $J = 77.6\text{Hz}$, 1P).

[0098] 实施例 6

[0099] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}^-\text{Cl}$ 的合成

[0100] 在 100mL 单口瓶中,先加入二氟甲基磷内盐 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 7.12g, 0.02mol), 然

后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入浓盐酸 (0.024mol), 当酸加完时, 固体全部溶解, 在搅拌状态下回流 1 小时, 停止反应; 将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩; 接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL), 搅拌片刻, 有白色固体析出, 倾出乙醚溶液, 如此重复三次; 加入 THF (20mL) 搅拌, 减压过滤, 用 THF (5mL) 洗涤三次, 最后得到白色固体, 产率为 80%, 纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0101] 白色固体, M.P.: 202.2–203.5 °C. ^1H NMR (400MHz, DMF) δ 9.99 (td, $J = 46.3, 29.3\text{Hz}$, 1H), 8.38–8.23 (m, 9H), 8.11 (td, $J = 7.9, 3.9\text{Hz}$, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF) δ -128.14 (dd, $J = 78.2, 46.4\text{Hz}$, 2F). ^{31}P NMR (162MHz, DMF) δ 19.34 (t, $J = 78.1\text{Hz}$, 1P). ^{13}C NMR (101MHz, DMF) δ 136.87 (d, $J = 3.1\text{Hz}$), 135.42 (d, $J = 10.6\text{Hz}$), 131.13 (d, $J = 13.1\text{Hz}$), 115.18 (dt, $J = 268.3, 79.7\text{Hz}$), 113.15 (d, $J = 84.9\text{Hz}$). IR (KBr): 3439, 3033, 2883, 2633, 1586, 1484, 1448, 1439, 1360, 1339, 1113, 1080, 1061, 995, 768, 733, 721, 691 cm^{-1} . HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{P}_1]$ 313.0952, found 313.0950.

[0102] 实施例 7

[0103] $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}^-\text{SO}_4^{2-}$ 的合成

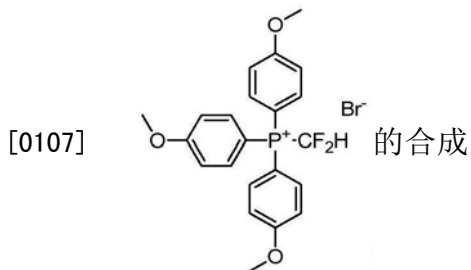
[0104] 在 100mL 单口瓶中,先加入二氟甲基磷内盐 ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 7.12g, 0.02mol), 然

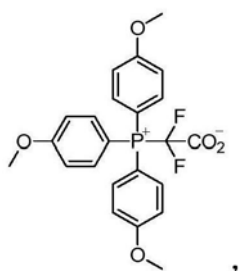
后加入 THF (50mL), 在搅拌状态下, 缓慢地加入浓硫酸 (0.024mol), 当酸加完时, 固体全部

溶解,在搅拌状态下回流 1 小时,停止反应;将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩;接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL),搅拌片刻,有白色固体析出,倾出乙醚溶液,如此重复三次;加入 THF (20mL) 搅拌,减压过滤,用 THF (5mL) 洗涤三次,最后得到白色固体,产率为 82%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0105] 白色固体:M.P.:228.2-230.0 °C. ^1H NMR(400MHz, DMF) δ 8.61(td, J = 47.0, 29.6Hz, 1H), 8.11(t, J = 7.1Hz, 2H), 8.03(dd, J = 13.2, 8.0Hz, 4H), 7.94(td, J = 7.8, 4.0Hz, 3H). ^{31}P NMR(162MHz, dmf) δ 19.16(t, J = 77.9Hz). ^{19}F NMR(376MHz, DMF) δ -126.99(dd, J = 77.9, 47.0Hz). ^{13}C NMR(101MHz, DMF) δ 137.00(d, J = 3.1Hz), 135.29(d, J = 10.6Hz), 131.24(d, J = 13.2Hz), 114.99(dt, J = 84.4Hz), 112.81(d, J = 85.3Hz). IR(KBr):3396, 2895, 1585, 1484, 1319, 1189, 1113, 996, 747, 731, 687, 617, 600, 580, 525, 516, 492 cm^{-1} . HRMS(ESI):calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{P}_1]$ 313.0952, found 313.0951.

[0106] 实施例 8



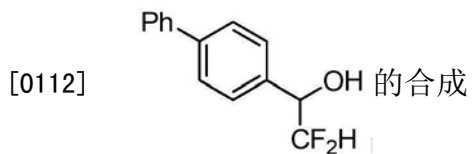
[0108] 在 100mL 单口瓶中,先加入二氟甲基磷内盐 ( 8.92g, 0.02mol),

然后加入 THF (50mL),在搅拌状态下,缓慢地加入 40%的溴化氢水溶液 (2.9mL, 0.024mol),当酸加完时,固体全部溶解,在搅拌状态下回流 1 小时,停止反应;将体系冷却至室温后用旋转蒸发仪进行浓缩;接着往浓缩后的溶液中加入乙醚 (20mL),搅拌片刻,溶液分为两层,倾出上层溶液,如此重复五次;加入 THF (20mL) 搅拌,直到有淡黄色固体析出,减压过滤,用乙酸乙酯和乙醇 (10:1) 混合溶液 (5mL) 洗涤三次,最后得到淡黄色固体,产率为 80%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0109] 淡黄色固体, ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.17(td, J = 46.3, 29.3Hz, 1H), 7.79(t, J = 9.5Hz, 6H), 7.19(dd, J = 8.9, 2.6Hz, 6H), 3.92(s, 9H). ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -126.75(dd, J = 79.1, 47.1Hz, 2F). ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3) δ 17.72(t, J = 79.2Hz, 1P). IR(KBr):3439, 3033, 2883, 2633, 1586, 1484, 1448, 1439, 1360, 1339, 1113, 1080, 1061, 995, 768, 733, 721, 691 cm^{-1} . HRMS(ESI):calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{P}_1]$ 313.0952, found 313.0950.

[0110] 醛的二氟甲基化

[0111] 实施例 9

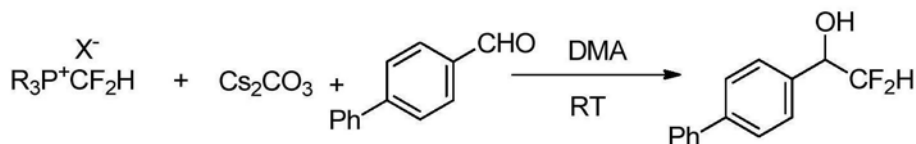


[0113] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-苯基苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 93%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

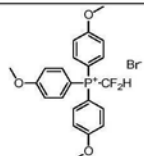
[0114] 白色固体, M.P. : 105.0–106.0 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.81 (td, $J = 56.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90 (td, $J = 9.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 1H). ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ -127.49 (ddd, $J = 56.0, 9.8, 3.9\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 141.97 (s), 140.44 (s), 134.74 (t, $J = 3.2\text{Hz}$), 128.85 (s), 127.60 (s), 127.55 (s), 127.41 (s), 127.15 (s), 115.80 (t, $J = 245.5\text{Hz}$), 73.46 (t, $J = 24.5\text{Hz}$). IR (KBr) : 3347, 3034, 2974, 1488, 1409, 1196, 1149, 1119, 1055, 1006, 855, 841, 753, 738, 728, 693 cm^{-1} . HRMS (EI) : calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OF}_2]$ 234.0856, found 234.0854.

[0115] 按照实施例 9 的操作,将溴二氟甲基磷盐和物料之间的用量替换为表格中的二氟甲基磷盐和用量关系:

[0116]



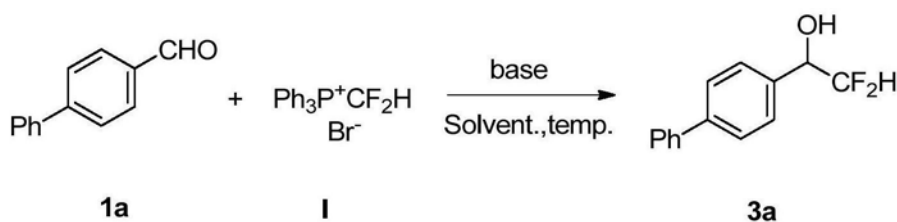
[0117]

编号	二氟甲基磷盐	Ratio(式 I:Base:底物)	3a 收率(%) ^a
1	Br^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	81
2	Cl^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	68
3	OTf^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	70
4	PF_6^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	69
5	NTf_2^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	68
6	BF_4^- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	72
7	$(1/2)\text{SO}_4^{2-}$ $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{H}$	2:2:1	37
8		2:2:1	70

[0118] 备注：底物是指 4-苯基苯甲醛，^a是指分离产率。

[0119] 其它反应条件下的实验结果：

[0120]

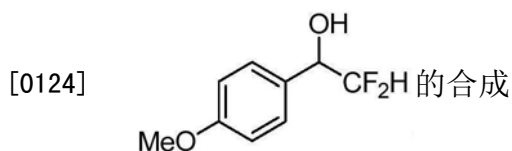


[0121]

Entry	Base	Solvent	3a, Yield(%) _a
1	DBU	DMAc	11
2	DBU	DMAc	20
3	Et_3N	DMAc	13
4	KOAc	DMAc	64
5	Na_2CO_3	DMAc	30
6	K_2CO_3	DMAc	70
7	Cs_2CO_3	DMAc	81
8	Cs_2CO_3	DMF	78
9	Cs_2CO_3	NMP	66
10	Cs_2CO_3	DMSO	47
18	Cs_2CO_3	DMAc	95 ^b

[0122] 反应条件：1a (0.2mmol)，式 I (2equiv.) 和碱 (2equiv.)，反应瓶中加入 1a 和碱，然后缓慢滴加式 I 化合物的溶液（式 I 化合物溶解与 1mL 溶剂中）；^a ¹⁹F NMR 产率，PhCF₃ 做内标；^b是指 1a (0.2mmol)，式 I (3equiv.) 和碱 (3equiv.)。

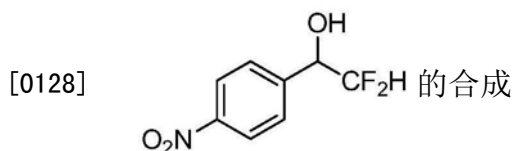
[0123] 实施例 10



[0125] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-甲氧基苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 84%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0126] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.71 (td, $J = 56.1\text{Hz}$, 4.7Hz, 1H), 4.70 (td, $J = 10.3$, 4.7Hz), 3.78 (s, 3H), 3.07 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.51 (dd, $J = 56.0$, 10.3Hz, 2F).

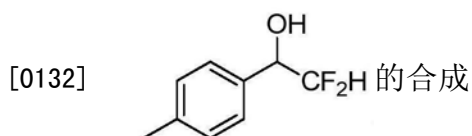
[0127] 实施例 11



[0129] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-硝基苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。 -10°C 下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 77%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0130] 黄色固体, M.P.: $80.5\text{--}81.5^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.23 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.75 (td, $J = 55.7$, 4.6Hz, 1H), 4.96 (td, $J = 10.0$, 4.6Hz, 1H), 2.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.43 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 379.7\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 287.4\text{Hz}$, $J = 55.7$, 10.0Hz, 2F). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 148.12 (s), 142.75 (s), 128.10 (s), 123.63 (s), 115.11 (t, $J = 246.4\text{Hz}$), 72.64 (t, $J = 24.8\text{Hz}$). IR (KBr): 3466, 3116, 3086, 2989, 1608, 1522, 1390, 1348, 1236, 1198, 1148, 1114, 1083, 1066, 1045, 859, 830, 784, 752, 741, 700, 685cm^{-1} . HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{ONF}_2\text{Cl}]$ (M+Cl) $^-$ 238.0088, found 238.0082.

[0131] 实施例 12

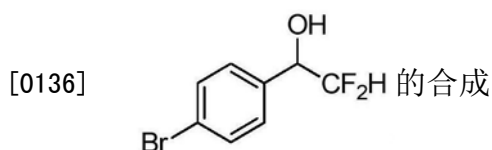


[0133] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-甲基苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的

反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL×3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL×3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 80%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0134] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (dt, $J = 56.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 1H), 2.52 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.56 (dt, $J = 56.1, 10.0\text{Hz}$, 2F).

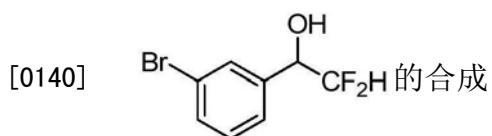
[0135] 实施例 13



[0137] 在手套箱中,称取 CS_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-溴苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL×3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL×3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 83%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0138] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.69 (td, $J = 55.9, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.72 (td, $J = 10.3, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.62 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 116.9\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 285.6\text{Hz}$, $J = 55.9, 10.3\text{Hz}$, 2F).

[0139] 实施例 14

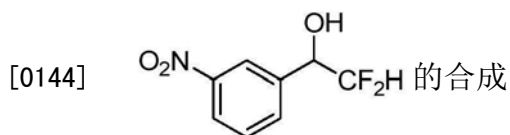


[0141] 在手套箱中,称取 CS_2CO_3 (0.6mmol) 和 3-溴苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL×3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL×3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 92%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0142] 黄色液体, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.65 (td, $J = 56.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (td, $J = 10.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.61 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3)

δ -127.57 ((ABq) dd, δ_{AB} = 580.5 Hz, J_{AB} = 286.0 Hz, J = 56.0, 10.0 Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.93 (t, J = 3.2 Hz), 132.10 (s), 130.22 (s), 130.14 (s), 125.80 (s), 122.70 (s), 115.42 (t, J = 245.8 Hz), 72.85 (t, J = 24.7 Hz). IR (KBr): 3396, 3068, 2977, 2907, 1598, 1573, 1478, 1430, 1382, 1197, 1140, 1100, 1073, 998, 885, 788, 762, 696cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{OF}_2]$ 235.9651, found 235.9648.

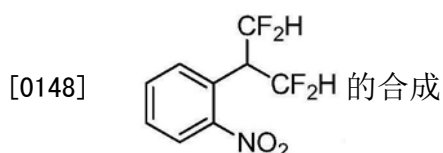
[0143] 实施例 15



[0145] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6 mmol) 和 3-硝基苯甲醛 (0.2 mmol) 加入到 25 mL 的反应管中,量取 DMA (1 mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6 mmol),用 DMA (2 mL) 溶解,吸入到注射器中。 -10°C 下搅拌,同时用注射泵以 0.5 mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15 mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10 mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10 mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 84%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0146] 黄色固体, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 56.0, 4.5 Hz, 1H), 4.96 (td, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -127.65 ((ABq) dd, δ_{AB} = 470.6 Hz, J_{AB} = 286.4, J = 56.0, 10.7 Hz, 2F).

[0147] 实施例 16

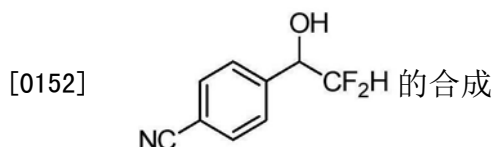


[0149] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6 mmol) 和 2-硝基苯甲醛 (0.2 mmol) 加入到 25 mL 的反应管中,量取 DMA (1 mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6 mmol),用 DMA (2 mL) 溶解,吸入到注射器中。 -10°C 下搅拌,同时用注射泵以 0.5 mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15 mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10 mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10 mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 78%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0150] 黄色固体, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.08 (dt, J = 1.9, 55.3 Hz, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125.84 (ddd, J = 281.6, 55.3, 6.2 Hz), -133.54 (ddd, J = 281.6, 55.3, 16.1 Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.12 (s), 133.84 (s), 131.17 (dd, J = 2.6, 5.1 Hz), 129.60 (s), 129.58 (s), 124.68 (s), 114.60 (t, J = 245.9 Hz), 68.84 (dd, J = 25.1, 22.0 Hz). IR (KBr): 3385, 3114, 3046, 1614, 1577, 1530, 1446, 1383, 1344, 1324, 1307, 1187, 1153, 1135, 1089, 1069, 1041, 901, 885, 86

1, 831, 795, 786, 728, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) : calcd. for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{ONF}_2\text{Cl}]^-(\text{M}+\text{Cl})^-$ 238. 0088, found 238. 0080.

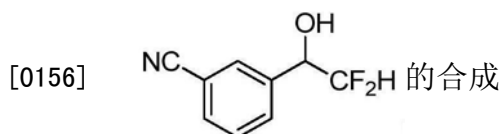
[0151] 实施例 17



[0153] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0. 6mmol) 和 4- 氰基苯甲醛 (0. 2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0. 6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。 -10°C 下搅拌,同时用注射泵以 0. 5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 90%,纯度 >99. 9% (核磁纯度)。

[0154] 黄色固体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7. 65 (d, $J = 8. 2\text{Hz}$, 2H), 7. 54 (d, $J = 8. 2\text{Hz}$, 2H), 5. 73 (td, $J = 56. 0, 4. 5\text{Hz}$, 1H), 4. 88 (td, $J = 10. 3, 4. 5\text{Hz}$, 1H), 3. 32 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127. 46 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 474. 4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 288. 2\text{Hz}$, $J = 56. 0, 10. 3\text{Hz}$, 2F).

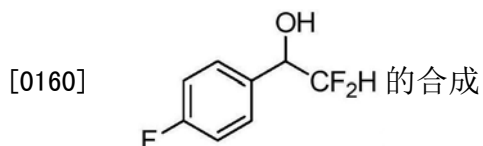
[0155] 实施例 18



[0157] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0. 6mmol) 和 3- 氰基苯甲醛 (0. 2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0. 6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。 -10°C 下搅拌,同时用注射泵以 0. 5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 91%,纯度 >99. 9% (核磁纯度)。

[0158] 黄色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7. 74 (s, 1H), 7. 68 (d, $J = 7. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 64 (d, $J = 7. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 51 (t, $J = 7. 8\text{Hz}$, 1H), 5. 74 (td, $J = 55. 8, 4. 5\text{Hz}$, 1H), 4. 88 (td, $J = 10. 2, 4. 5\text{Hz}$, 1H), 3. 32 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127. 57 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 581. 6. 3\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 285. 6\text{Hz}$, $J = 55. 8, 10. 2\text{Hz}$, 2F). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 137. 67 (s), 132. 36 (s), 131. 97 (s), 130. 89 (s), 129. 37 (s), 118. 56 (s), 115. 25 (t, $J = 246. 0\text{Hz}$), 112. 08 (s), 72. 20 (t, $J = 24. 7\text{Hz}$). IR (KBr) : 3443, 2981, 2916, 2235, 1484, 1437, 1384, 1232, 1153, 1118, 1104, 1070, 804, 766, 742, 693 cm^{-1} . HRMS (EI) : calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_7\text{ONF}_2]$ 183. 0496, found 183. 0495.

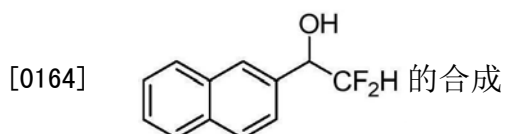
[0159] 实施例 19



[0161] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-氟基苯甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 68%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0162] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 5.70 (td, $J = 55.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.77 (td, $J = 10.1, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.79 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3): δ -112.7-112.8 (m, 1F), -127.72 (ddd, $J = 55.9, 10.1, 4.4\text{Hz}$, 2F).

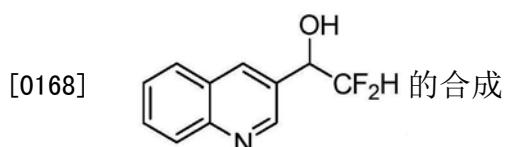
[0163] 实施例 20



[0165] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 2-萘甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 87%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0166] 白色固体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.82 (m, 4H), 7.54-7.48 (m, 3H), 5.76 (td, $J = 56.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.87 (td, $J = 10.2, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.25 ((ABq) dd, δ AB = 151.8Hz, $J_{\text{AB}} = 283.3.0, J = 56.0, 10.2\text{Hz}$, 2F).

[0167] 实施例 21

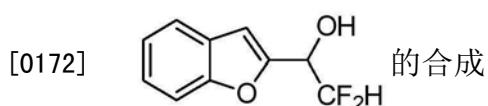


[0169] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和喹啉-3-甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终

得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 旋去溶剂, 上硅胶柱, 用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂, 分离得到最终的二氟甲基化产物, 产率为 82%, 纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0170] 白色固体, M.P.: 130.5–131.5 °C. ^1H NMR (400MHz, DMF) δ 9.24 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.48 (td, $J = 55.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 5.66–5.13 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMF) δ -123.87 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 605.4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 282.3, J = 55.7, 11.9\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, DMF) δ 150.42 (s), 148.23 (s), 134.84 (s), 131.36 (t, $J = 3.6\text{Hz}$), 129.89 (s), 129.21 (s), 128.44 (s), 127.85 (s), 127.10 (s), 116.81 (t, $J = 244.0\text{Hz}$), 71.03 (t, $J = 24.2\text{Hz}$). IR (KBr): 3095, 2860, 2708, 1625, 1578, 1500, 1392, 1366, 1332, 1305, 1269, 1175, 1132, 1121, 1093, 1050, 988, 961, 953, 923, 870, 804, 754, 695cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ONF}_2]$ 209.0648, found 209.0652.

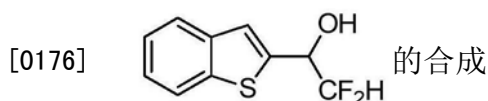
[0171] 实施例 22



[0173] 在手套箱中, 称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和苯并呋喃-2-甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中, 量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol), 用 DMA (2mL) 溶解, 吸入到注射器中。室温下搅拌, 同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后, 反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中, 加入 15mL 水, 用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3), 合并有机相, 用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 旋去溶剂, 上硅胶柱, 用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂, 分离得到最终的二氟甲基化产物, 产率为 72%, 纯度 >99.9%。

[0174] 黄色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.50 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.26 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (td, $J = 55.4, 4.2\text{Hz}$, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 3.02 (s, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -128.24 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 543.1\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 286.5, J = 55.4, 10.1\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 155.03 (s), 151.37 (dd, $J = 4.9, 3.1\text{Hz}$), 127.51 (s), 125.06 (s), 123.20 (s), 121.48 (s), 114.08 (t, $J = 245.7\text{Hz}$), 111.45 (s), 106.21 (s), 68.33 (dd, $J = 26.8, 25.6\text{Hz}$). IR (KBr): 3095, 2860, 2708, 1625, 1578, 1500, 1392, 1366, 1332, 1305, 1269, 1175, 1132, 1121, 1093, 1050, 988, 961, 953, 923, 870, 804, 754, 695cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ONF}_2]$ 209.0648, found 209.0652.

[0175] 实施例 23



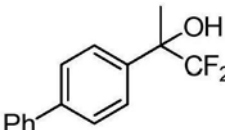
[0177] 在手套箱中, 称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和苯并噻吩-2-甲醛 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中, 量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol), 用 DMA (2mL) 溶解, 吸入到注射器中。室温下搅拌, 同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后, 反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中, 加入 15mL 水, 用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3), 合并有机相, 用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终

得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 75%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0178] 黄色固体, M.P.: 59.0 - 60.0 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 5.90 (td, $J = 55.8, 4.6\text{Hz}$, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.19 (dd, $J = 55.8, 9.8\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 139.76 (s), 139.14 (s), 138.88 (t, $J = 3.6\text{Hz}$), 124.89 (s), 124.60 (s), 123.93 (s), 123.31 (s), 122.44 (s), 114.89 (t, $J = 246.4\text{Hz}$), 70.54 (t, $J = 26.0\text{Hz}$). IR (KBr): 3366, 3053, 2924, 1457, 1436, 1373, 1343, 1153, 1120, 1070, 936, 860, 835, 785, 763, 747, 740, 726, 680 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OSF}_2]$ 214.0264, found 214.0260.

[0179] 酮的二氟甲基化

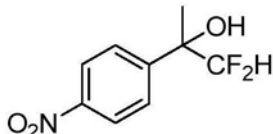
[0180] 实施例 24

[0181]  的合成

[0182] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-苯基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 36%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0183] 白色固体, M.P.: 69.0 - 70.0 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.56 (m, 6H), 7.45 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.36 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.76 (t, $J = 56.5\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.70 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -129.92 ((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 312.0\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 276.5, 56.5\text{Hz}$, 2F). IR (KBr): 3439, 3032, 2986, 1488, 1406, 1349, 1190, 1058, 1020, 1006, 959, 946, 887, 874, 839, 767, 732, 696, 647 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OF}_2]$ 248.1013, found 248.1011.

[0184] 实施例 25

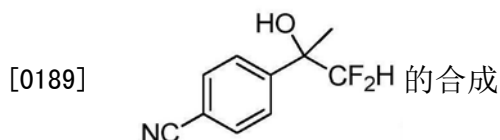
[0185]  的合成

[0186] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-硝基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作

为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 53%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0187] 黄色固体, M.P.: 49.0 - 50.0 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.8Hz, 2H), 5.71(t, J = 56.2Hz, 1H), 2.59(s, 1H), 1.69(t, J = 1.4Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -129.63((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 285.0\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 280.0$, $J = 56.2\text{Hz}$). IR (KBr): 3500, 3116, 2992, 1607, 1518, 1494, 1410, 1397, 1352, 1333, 1210, 1160, 1110, 1099, 1059, 943, 857, 738, 703, 642cm^{-1} . HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{NF}_2]$ (M-H) $^-$ 216.0478, found 216.0472.

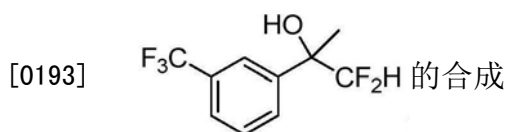
[0188] 实施例 26



[0190] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-氰基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol), 用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 48%, > 纯度 99.9%。

[0191] 白色固体, M.P.: 63.5 - 64.5 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.68(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.6Hz, 2H), 5.67(t, J = 56.2Hz, 1H), 2.38(s, 1H), 1.65(s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129.58((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 283.3\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 279.1$, $J = 56.2\text{Hz}$, 2F). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 145.93(s), 132.05(s), 126.97(s), 118.56(s), 116.43(t, J = 252.0), 111.45(s), 74.08(t, J = 22.2Hz), 22.37(s). IR (KBr): 3446, 2991, 2233, 1652, 1646, 1622, 1610, 1506, 1457, 1404, 1386, 1349, 1204, 1180, 1144, 1054, 1019, 945, 875, 841, 813, 788, 653, 610, 572, 526cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOF}_2]$ [M] 197.0652, found 197.0648.

[0192] 实施例 27

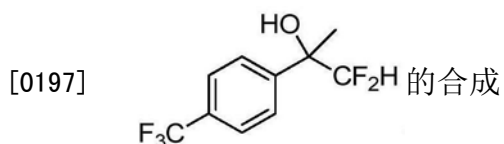


[0194] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 3-三氟甲基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol), 用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 50%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0195] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81(s, 1H), 7.70(d, J =

7.8Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.8Hz, 1H), 5.70(t, J = 56.3Hz, 1H), 2.13(s, 1H), 1.68(s, 3H). ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -62.66(s, 3F), -129.94((ABq) d, δ_{AB} = 313.9Hz, J_{AB} = 278.6, J = 56.3Hz, 2F). IR(KBr): 3480, 1694, 1613, 1438, 1363, 1338, 1247, 1170, 1128, 1071, 958, 921, 902, 806, 726, 695, 655, 598 cm^{-1} . HRMS(EI): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OF}_5]$ [M] 240.0574, found 240.0575.

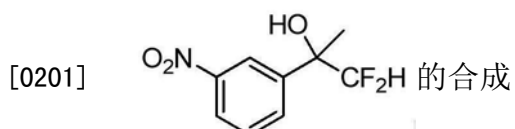
[0196] 实施例 28



[0198] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-三氟甲基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 49%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0199] 无色液体, ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.65(s, 4H), 5.70(t, J = 56.3Hz, 1H), 1.83(s, 1H), 1.65(s, 3H). ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -62.76(s, 3F), -129.93((ABq) d, δ_{AB} = 310.9Hz, J_{AB} = 279.0, J = 56.3Hz, 2F). IR(KBr): 3446, 2991, 1683, 1622, 1457, 1448, 1387, 1328, 1169, 1128, 1069, 1017, 960, 975, 845, 612 cm^{-1} . HRMS(EI): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OF}_5]$ [M] 240.0574, found 240.0572.

[0200] 实施例 29

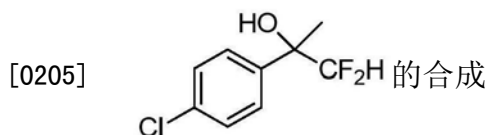


[0202] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 3-硝基苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 60%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0203] 黄色液体, ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.40(s, 1H), 8.16(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.84(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.2Hz, 1H), 5.68(t, J = 56.2Hz, 2H), 3.68(q, J = 7.0Hz, 3H), 2.38(d, J = 88.7Hz, 3H), 1.67(s, 4H), 1.20(t, J = 7.0Hz, 4H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 143.89(s), 138.14(s), 128.03(s), 125.10(s), 118.78(s), 116.98(s), 112.04(t, J = 249.8Hz), 69.65(t, J = 22.4Hz), 18.16(s). IR(KBr): 3397, 2992, 1662, 1533, 1483, 1459, 1389, 1353, 1312, 1205, 1150, 1110, 1072, 960, 929, 856, 809, 741, 697, 648

cm^{-1} . HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{NF}_2] (\text{M}-\text{H})^-$ 216.0478, found 216.0472.

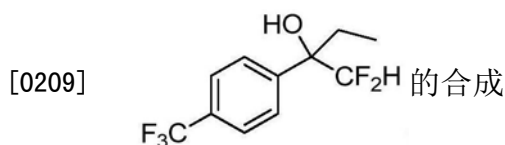
[0204] 实施例 30



[0206] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-氯苯乙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 36%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0207] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.65 (t, $J = 56.5\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -129.95 ((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 301.4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 277.0$, $J = 56.5\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 134.45 (s), 129.86 (s), 124.22 (s), 123.03 (s), 112.33 (t, $J = 249.5\text{Hz}$), 69.66 (t, $J = 22.2\text{Hz}$), 17.98 (s). HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{OCIF}_2] [\text{M}]$ 206.0312, found 206.0310.

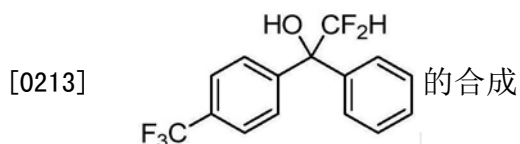
[0208] 实施例 31



[0210] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-三氟甲基苯丙酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 49%, > 纯度 99.9%。

[0211] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.72 (t, $J = 56.2\text{Hz}$, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 2H), 1.77 (b, 1H), 0.78 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -62.70 (s), -130.45 ((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 386.1\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 282.2$, $J = 56.2\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 145.93 (s), 132.05 (s), 126.97 (s), 118.56 (s), 116.43 (s), 111.45 (s), 74.08 (t, $J = 22.2\text{Hz}$), 22.37 (s). IR (KBr): 3570, 3462, 2981, 2946, 2889, 1622, 1465, 1415, 1328, 1262, 1169, 1128, 1069, 1019, 988, 942, 911, 844, 813, 713, 687, 675, 614 cm^{-1} . HRMS (EI) $[\text{M}-\text{F}]^+$: calcd. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ONF}_4] [\text{M}]$ 235.0746, found 235.0741.

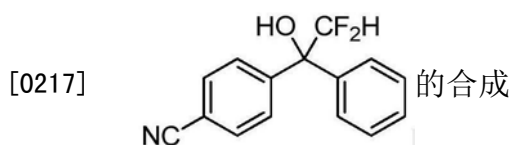
[0212] 实施例 32



[0214] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-三氟甲基二苯酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 62%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0215] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.44 (d, J = 6.7Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 6.20 (t, J = 55.0Hz, 1H), 2.79 (b, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -62.77 (s, 3F), -127.56 (dd, J = 55.0, 7.2Hz, 2F). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 144.11 (s), 139.91 (s), 130.36 (q = 32.6), 128.64 (s), 128.62 (s), 127.62 (s), 126.92 (s), 125.22 (q, J = 3.8Hz), 124.44 (q = 271.8), 116.57 (t, J = 250.7Hz), 77.93 (t, J = 21.3Hz). IR (KBr): 3587, 3461, 3065, 2978, 1621, 1497, 1450, 1414, 1375, 1372, 1169, 1128, 1069, 1018, 1003, 973, 903, 841, 808, 753, 718, 700, 687, 670, 655, 626, 606 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{OF}_5]$ [M] 302.0735, found 302.0730.

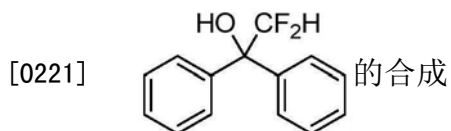
[0216] 实施例 33



[0218] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 4-氰基二苯酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 58%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0219] 白色固体, M. P. : 71.5 - 72.5 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 6.18 (t, J = 54.9Hz, 1H), 2.96 (b, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.40 (dd, J = 54.9, 16.6Hz). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 145.50 (s), 139.69 (s), 132.00 (s), 128.75 (s), 128.69 (s), 128.08 (s), 126.89 (s), 118.49 (s), 116.38 (t, J = 251.3), 111.80 (s), 77.87 (t, J = 21.4Hz). IR (KBr): 3428, 3064, 2232, 1609, 1506, 1497, 1450, 1407, 1191, 1169, 1138, 1118, 1075, 975, 904, 838, 809, 769, 748, 717, 700, 681, 660, 575, 545 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOF}_2]$ [M] 259.0809, found 259.0807.

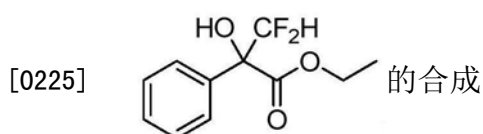
[0220] 实施例 34



[0222] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和二苯酮 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 34%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

[0223] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 6.22 (t, $J = 55.2\text{Hz}$, 1H), 2.73 (s, 1H)., ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -127.71 (d, $J = 55.1\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 140.54 (s), 128.39 (s), 128.27 (s), 127.11 (s), 116.91 (t, $J = 250.2\text{Hz}$), 78.13 (s). IR (KBr): 3565, 34603062, 3031, 1496, 1450, 1377, 1337, 1172, 1138, 1073, 1049, 1003, 970, 900, 809, 760, 722, 699, 675, 612, 579, 568 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OF}_2]$ [M] 234.0861, found 234.0856.

[0224] 实施例 35



[0226] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和苯甲酰基甲酸乙酯 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。将反应管中的溶液转移到分液漏斗中,加入 15mL 水,用二氯甲烷萃取三次 (10mL \times 3),合并有机相,用水洗涤三次 (10mL \times 3)。最终得到的有机相用无水硫酸钠干燥,滤除固体,旋去溶剂,上硅胶柱,用正戊烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,分离得到最终的二氟甲基化产物,产率为 41%,纯度 >99.9% (核磁纯度)。

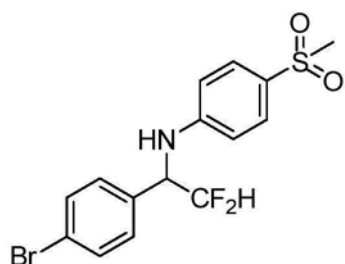
[0227] 无色液体, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.21 (t, $J = 54.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -131.55 ((ABq) d, $\delta_{\text{AB}} = 1760.0\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 272.9$, $J = 54.4\text{Hz}$). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.93 (d, $J = 5.7\text{Hz}$), 130.36 (s), 124.72 (s), 124.26 (s), 121.64 (s), 110.48 (t, $J = 249.4\text{Hz}$), 73.67 (t, $J = 20.7\text{Hz}$), 59.27 (s), 9.54 (s). IR (KBr): 3501, 2965, 1739, 1497, 1451, 1380, 1373, 1262, 1158, 1121, 1084, 1027, 952, 860, 841, 808, 745, 699, 646, 559 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{F}_2]$ [M] 230.0758, found 230.0755.

[0228] 亚胺的二氟甲基化

[0229] 下述实施例中,所述的氟谱收率是指,反应结束后,在反应体系中加入 20 微升 1M 的三氟甲苯溶液,氟谱收率是根据核磁软件的积分结果计算得到的。

[0230] 实施例 36

[0231]



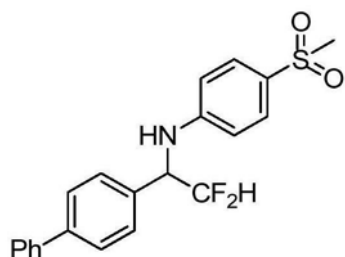
的合成

[0232] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 N-(4-溴苯基亚甲基)-4-甲氧基苯胺 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。加入三氟甲苯做内标,取反应澄清液打谱,计算氟谱产率为 45%。

[0233] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -128.26 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 882.4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 284.5\text{Hz}$, $J = 59.0, 10.8\text{Hz}$, 2F).

[0234] 实施例 37

[0235]



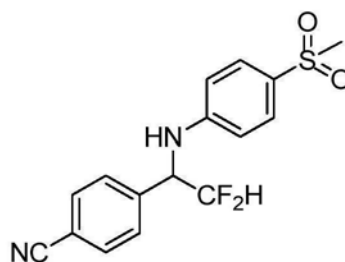
的合成

[0236] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 N-(4-苯基苯基亚甲基)-4-甲氧基苯胺 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。加入三氟甲苯做内标,取反应澄清液打谱,计算氟谱产率为 48%。

[0237] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -124.43 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 696.4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 258.5\text{Hz}$, $J = 58.0, 10.4\text{Hz}$, 2F).

[0238] 实施例 38

[0239]



的合成

[0240] 在手套箱中,称取 Cs_2CO_3 (0.6mmol) 和 N-(4-氰基苯基亚甲基)-4-甲氧基苯胺 (0.2mmol) 加入到 25mL 的反应管中,量取 DMA (1mL) 注入到反应管中。称取溴二氟甲基磷盐 (0.6mmol),用 DMA (2mL) 溶解,吸入到注射器中。室温下搅拌,同时用注射泵以 0.5mL/h 的速度将溴二氟甲基磷盐的 DMA 溶液注入到反应管中。注射完后,反应结束。加入三氟甲苯做内标,取反应澄清液打谱,计算氟谱产率为 49%。

[0241] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -128.36 ((ABq) dd, $\delta_{\text{AB}} = 1166.4\text{Hz}$, $J_{\text{AB}} = 225.2\text{Hz}$, $J = 56.0, 10.6\text{Hz}$, 2F)。