



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103649263 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201280032196.1

(22) 申请日 2012.04.19

(30) 优先权数据

61/480,092 2011.04.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/034228 2012.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/148772 EN 2012.11.01

(73) 专利权人 南加州大学

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·K·S·普拉卡施 P·V·约格

P·T·D·巴塔马克 G·A·奥拉

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 马慧

(51) Int. Cl.

C09K 3/00(2006.01)

(56) 对比文件

US 2004230079 A1, 2004.11.18,

US 2003153778 A1, 2003.08.14,

Sylvie Large, 等. Nucleophilic

Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds

and Disulfides with Trifluoromethane and Silicon-Containing Bases. 《J. Org. Chem.》.2000, 第65卷(第26期),

Sylvie Large, 等. Nucleophilic Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds and Disulfides with Trifluoromethane and Silicon-Containing Bases. 《J. Org. Chem.》.2000, 第65卷(第26期),

Gary A. Molander. Improved Synthesis of Potassium (Trifluoromethyl) trifluoroborate [K(CF₃BF₃)].

《Organometallics》.2003, 第22卷(第16期),

Eun Jin Cho, 等. The Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Chlorides. 《SCIENCE》.2010, 第328卷

Masahiro Oishi, 等. Aromatic trifluoromethylation catalytic in copper. 《Chem. Commun.》.2009,

Sudip Mukhopadhyay, 等. Synthesis of Trifluoromethanesulfonic Acid from CHF₃. 《Organic Process Research & Development》.2004, 第8卷(第4期),

审查员 刘鑫

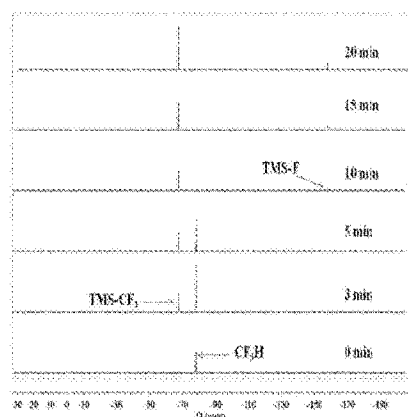
权利要求书2页 说明书24页 附图1页

(54) 发明名称

采用三氟甲烷的直接三氟甲基化

(57) 摘要

一种直接三氟甲基化方法, 优选采用三氟甲烷作为氟甲基化物种。特别地, 本方法用于制备一种三氟甲基化基质, 通过将可氟甲基化的基质与三氟甲基化试剂在烷氧化物或硅氮烷的金属盐的存在下、在足以三氟甲基化所述基质的条件下反应; 其中所述可氟甲基化的基质包含氯硅烷、羰基化合物如酯、卤代芳烃、醛、酮、查尔酮、甲酸烷基酯、卤代烷、卤代芳烃、烷基硼酸酯、二氧化碳或硫。



1. 一种制备三氟甲基化产物的方法,所述方法包含将可氟甲基化的基质与三氟甲基化试剂三氟甲烷在碱的存在下、在足以使所述基质三氟甲基化的条件下反应;其中所述可氟甲基化的基质包含选自如下的化合物:氯硅烷、包括酯、醛、酮或查尔酮的羰基化合物、甲酸烷基酯、卤代烷、卤代芳烃、烷基硼酸酯、二氧化碳和硫;并且所述反应在溶剂甲醚、乙醚、聚醚、烃、二甲氧基甲烷、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺或二甲亚砷的存在下进行;其中所述碱包含烷氧化物、聚烷氧化物或硅氮烷、聚硅氮烷的碱金属盐或其组合,其中所述反应条件包括在30分钟到24小时之间的时间内、温度在-90℃至130℃之间。

2. 权利要求1的方法,其中所述基质包含三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷、三(三甲基甲硅烷基)氯硅烷、二氯二乙基硅烷、苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、3-甲基苯甲醛、1-萜醛、呋喃-2-甲醛、二苯甲酮、4-甲氧基二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮、3-硝基二苯甲酮、4-氟二苯甲酮、查尔酮、4'-甲氧基查尔酮、4'-硝基查尔酮、4,4'-二氟查尔酮、4'-氯查尔酮、苯甲酸甲酯、苄基溴、碘苯、1-碘萘、2-碘苯甲醚、3-硝基碘苯、2-碘甲苯、3-碘-2-甲氧基硝基苯、3-碘三氟甲苯、2-碘吡啶、3-碘吡啶、三甲氧基硼酸酯、三丁基硼酸酯、元素硫、甲酸甲酯或甲酸乙酯。

3. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含氯硅烷、醛、苯甲酸甲酯、查尔酮或非可烯醇化的酮,并且所述方法进一步包含将所述碱添加到包括所述基质和所述三氟甲基化试剂的混合物中以形成反应混合物,在-80℃至-70℃下搅拌所述反应混合物,以及将所述反应混合物加温至室温下2至20小时从而使所述基质三氟甲基化。

4. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含卤代硅烷,并且所述方法进一步包含将三氟甲基化试剂添加到卤代硅烷和碱的混合物中,或将碱添加到三氟甲基化试剂和卤代甲硅烷的混合物中,或其组合以形成反应混合物,在-85℃至室温下搅拌所述反应混合物从而使所述基质三氟甲基化。

5. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含含有羰基的基质,并且所述方法进一步包含将三氟甲基化试剂添加到含有羰基的基质和碱的混合物中、或将碱添加到三氟甲基化试剂和含有羰基的基质的混合物中,或其组合以形成反应混合物,在-50℃至室温下搅拌所述反应混合物从而使所述基质三氟甲基化。

6. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含卤代芳烃,并且所述方法之一进一步包含将所述三氟甲基化试剂添加到卤化铜、含有1-10个杂原子的杂环配体、溶剂和所述卤代芳烃的混合物中,随后加入碱以形成反应混合物,在80℃至120℃下搅拌所述反应混合物并将所述反应混合物冷却至室温从而使所述基质三氟甲基化,另一种方法进一步包含将所述三氟甲基化试剂添加到卤化铜和碱的混合物中,随后加入添加剂和卤代芳烃以形成反应混合物,在50℃下搅拌所述反应混合物并将所述反应混合物冷却至室温从而使所述基质三氟甲基化。

7. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含三烷基硼酸酯,其原位转化为三氟甲基三氟硼烷。

8. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含含有三烷基硼酸酯基团的基质,并且所述方法进一步包含将碱添加到三氟甲基化试剂和含有三烷基硼酸酯基团的基质的混合物或其组合以形成反应混合物,在-5℃至室温下搅拌所述反应混合物从而使所述基质三氟甲基化,随后加入氟化剂并在室温下搅拌所述反应混合物12-24小时。

9. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质是硫元素,其经三氟甲基化至三氟甲基化的硫中间体,其随后被原位氧化至三氟甲磺酸。

10. 权利要求1的方法,其中所述可氟甲基化的基质包含含有硫原子的基质,并且所述方法进一步包含将碱添加到三氟甲基化试剂和含有硫原子的基质的混合物中以形成反应混合物,在-78℃至室温下搅拌所述反应混合物从而使所述基质三氟甲基化,随后加入氧化剂、酸并在室温下搅拌所述反应混合物12至24小时。

11. 权利要求1的方法,其中所述三氟甲基化产物是三氟甲基三甲基硅烷、三氟甲基三乙基硅烷、三氟甲基三异丙基硅烷、三氟甲基叔丁基二甲基硅烷、三(三甲基甲硅烷基)三氟甲基硅烷、二乙基双(三氟甲基)硅烷、2,2,2-三氟-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙醇、2,2,2-三氟-1-间甲苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙醇、1-(苝-9-基)-2,2,2-三氟乙醇、2,2,2-三氟-1,1-二苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-苯基-1-对甲苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)-1-苯乙醇、(E)-1,1,1-三氟-2,4-二苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2-(4-硝基苯基)-4-苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2,4-双(4-氟苯基)丁-3-烯-2-醇、(E)-2-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-4-苯基丁-3-烯-2-醇、2,2,2-三氟-1-苯乙酮、2,2,2-三氟乙基苯、三氟甲基苯、1-三氟甲基萘、1-甲氧基-2-三氟甲基苯、1-硝基-3-三氟甲基苯、1-甲基-2-三氟甲基苯、2-甲氧基-1-硝基-3-三氟甲基苯、1,3-双(三氟甲基)苯、2-三氟甲基吡啶、3-三氟甲基吡啶、三氟甲基三氟硼酸钾、三氟甲磺酸、1-甲氧基-2,2,2-三氟乙醇或1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇。

12. 权利要求1的方法,其中所述反应混合物通过或磁力搅拌或机械搅拌法始终被剧烈搅拌。

13. 三氟甲基化试剂三氟甲烷在碱的存在下、在足以使可氟甲基化的基质三氟甲基化的条件下用于使所述基质三氟甲基化的用途;其中所述可氟甲基化的基质包含一种选自氯硅烷、包括酯、醛、酮或查尔酮的羰基化合物、卤代烷、卤代芳烃、甲酸烷基酯、烷基硼酸酯、二氧化碳和硫的化合物;并且所述反应在溶剂甲醚、乙醚、聚醚、烃、二甲氧基甲烷、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺或二甲亚砷的存在下进行;并且其中所述碱包含烷氧化物、聚烷氧化物或硅氮烷、聚硅氮烷的碱金属盐或其组合,其中所述反应条件包括在30分钟到24小时之间的时间内、温度在-90℃至130℃之间。

采用三氟甲烷的直接三氟甲基化

技术领域

[0001] 本发明涉及使用三氟甲烷(CF_3H)作为非消耗臭氧的三氟甲基化试剂,使氯硅烷、羰基化合物如酯、卤代芳烃、醛、酮、查尔酮、甲酸烷基酯、卤代烷、卤代芳烃、烷基硼酸盐、二氧化碳和硫直接三氟甲基化的方法。

背景技术

[0002] 三氟甲基基团在如医药、农药、染料、高分子和材料化学的许多工业领域起着举足轻重的作用。已知在药物靶点引入氟将这类化合物用作“先导化合物”的可能性提高了将近十倍(Taj, S.A.S. Chemical Industry Digest, 2008, 21, 92-98)。三氟甲基基团增强了生物活性化合物的亲油性,使其可以被人体轻易吸收,并可更有效地达到的特定结合位点(Mueller, K., Faeh, C. 和 Diederich, F. Science 2007, 317, 1881-1886; Cho, E. J., Senecal, T. D., Kinzel, T., Zhang, Y., Watson, D. A. 和 Buchwald, S. L. Science 2010, 328, 1679-1681)。

[0003] 因此,在该领域的主要挑战是开发更安全、更廉价、更环保且更有效的三氟甲基化方法。亲核三氟甲基化更具吸引力并被充分研究以合成各种三氟甲基化的结构单元。亲核三氟甲基化最常见的可选试剂为三氟甲基三甲基硅烷(TMS-CF_3), 1, 也被称为Ruppert-Prakash试剂(Ruppert, I., Schulich, K. 和 Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. 和 Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40)。三氟甲基三甲基硅烷, 1, 在亲核三氟甲基化反应中用作“三氟甲基化物”当量(Prakash, G. K. S., Krishnamurti, R. and Olah, G. A. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 393-395)。已经开发出各种方法使用该试剂进行醛、酮、酯、亚胺和许多其他亲电试剂(非手性和前手性的)的亲核三氟甲基化。(Prakash, G. K. S. 和 Yudin, A. K. Chem. Rev., 1997, 97, 757-786; Singh, R. P. 和 Shreeve, J. M. Tetrahedron, 2000, 56, 7613-7632; Prakash, G. K. S. 和 Hu, J. ACS Symp. Ser., 2005, 911, 16-56; Mizuta, S., Shibata, N., Sato, T., Fujimoto, FL, Nakamura, S. 和 Toru, T. Synlett, 2006, 267-270; Kawai, FL, Kusuda, A., Mizuta, S., Nakamura, S., Funahashi, Y., Masuda, H. 和 Shibata, N. J. Fluorine Chem., 2009, 130, 762-765)。 TMS-CF_3 (1) 是市售的,其无论是在工业和实验室规模中都是一种非常易于处理的液体(沸点=54-55 $^{\circ}\text{C}$)。

[0004] TMS-CF_3 的合成也被充分研究并有好几种方法被先前报道过(Ruppert, I., Schulich, K. 和 Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. and Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40; Beckers, H., Buerger, H., Bursch, P. 和 Ruppert, I., J. Organomet. Chem., 1986, 316, 41-50; Pawelke, G. J. Fluorine Chem., 1989, 42, 429-33; Deffieux, D., Bordeau, M., Biran, C. 和 Dunogues, J. Organometallics, 1994, 13, 2415-2422; Grobe, J. 和 Hegge, J. Synlett, 1995, 641-2; Prakash, G. K. S., Yudin, A. K., Deffieux, D. 和 Olah, G. A. Synlett, 1996, 151-3; Martynov, B. I. 和 Stepanov, A. A. J. Fluorine Chem., 1997, 85, 127-128; Prakash, G. K. S., Hu, J. 和 Olah, G. A. J. Org. Chem., 2003, 68, 4457-4463; Prakash, G. K. S., Hu, J. 和 Olah, G. A. 2004,

US2004/0230079(A1), 33页; Prakash, G. K. S., Hu, J., Olah, G. A. 和 Wang, Y. 2005, US2006/0052643(A1), 28页)。该试剂可以通过电化学方法制备(Prakash, G. K. S., Deffieux, D., Yudin, A. K. 和 Olah, G. A. Synlett, 1994, 1057-8)。在大多数这些方法中, 实际三氟甲基起始组分包括CF₃I(Pawelke, G. J. Fluorine Chem., 1989, 42, 429-33)、CF₃Br(Ruppert, I., Schulich, K. 和 Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. 和 Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40)等。已知CF₃Br和CF₃I都是消耗臭氧气体, 而且它们的使用是受管制的(蒙特利尔协议), 这导致TMS-CF₃在大工业规模合成的开发被放缓。直观地, CF₃部分的最简单且具有相当原子经济性的来源会是三氟甲烷(CF₃H)。已报道了一种使用三氟甲烷(经由三氟甲基硫化物、亚砷和砷)和氯硅烷、利用镁介导的三氟甲基化方法的TMS-CF₃多步合成(1)。(Prakash, G. K. S., Hu, J. 和 Olah, G. A. J. Org. Chem., 2003, 68, 4457-4463; Prakash, G. K. S., Hu, J. 和 Olah, G. A. 2004, US2004/0230079(A1), 33页)。然而, 用三氟甲烷直接三氟甲基化氯硅烷来合成1和其他较高三氟甲基化的硅烷仍然是难以办到的。这主要是因为三氟甲基阴离子即使在非常低的温度下的也固有的并被充分证明了的不稳定性。已知三氟甲基阴离子(CF₃⁻)由于在碳原子周围具有集中的负电荷, 因此迅速分解成氟离子(F⁻)和缺电子单态卡宾, 二氟卡宾(:CF₂) (Prakash, G. K. S. 和 Mandal, M. J. Fluorine Chem., 2001, 112, 123-131; Larges, S., Roques, N. 和 Langlois, B. R. J. Org. Chem., 2000, 65, 8848-8856; Billard, T., Bruns, S. 和 Langlois, B. R. Org. Lett., 2000, 2, 2101-2103; Billard, T., Langlois, B. R. 和 Blond, G. Eur. J. Org. Chem., 2001, 1467-1471; Russell, J. 和 Roques, N. Tetrahedron, 1998, 54, 13771-13782; Langlois, B. R. 和 Billard, T. Synthesis, 2003, 185-194)。

[0005] 作为特氟龙工业的副产物, 三氟甲烷在工业规模上被大量生产。已经报道了通过用氯和氟化氢来氟化甲烷而高效生产它(Webster, J. L. 和 Lerou, J. J. 1995, US5, 446, 218 (A) 8页, 其为US序列号No51917的部分继续申请, 已放弃)。它是一种无毒、不消耗臭氧的气体, 但有很强的温室效应, 这排除了它作为制冷剂的用途。在有机合成化学中使用三氟甲烷气体是一个巨大的挑战, 这是由于各种原因, 例如它的低沸点(沸点=-83℃)、偏高的pKa (25-28)和低反应性(作为偏弱酸)。另一方面, 这也可以被视为有趣的机会开发合成上有用的方法, 通过该方法可以将未被使用且正在累积的具有环境危害(因为温室变暖的可能性)的副产物转化成实际利益。

[0006] 1991, Shono等人表明用2-吡咯烷酮经电化学产生的碱可用于对三氟甲烷去质子化, 其原位产生三氟甲基阴离子当量, 随后使醛和酮三氟甲基化(Shono, T., Ishifune, M., Okada, T. 和 Kashimura, S. J. Org. Chem., 1991, 56, 2-4)。Troupel等人也表明通过阴极还原碘苯生成的强碱可以对三氟甲烷去质子化并因此可以加至醛上(Barhdadi, R., Troupel, M. 和 Perichon, J. Chem. Commun., 1998, 1251-1252)。后来, 两个研究小组开展了广泛研究工作, 其中三氟甲烷被用作三氟甲基阴离子源。Normant等人发表了关于用Dimsyl-K(产自DMSO的碱)在DMF中对三氟甲烷去质子化而对醛三氟甲基化的论文(Folleas, B., Marek, I., Normant, J.-F. 和 Jalmes, L. S. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2973-2976)。据推测, CF₃⁻和DMF的加合物(半胺酸酯(hemiaminolate))用作CF₃⁻阴离子的储存器, 且它是真正的三氟甲基转移的中间体。随后, Langlois, Roques及其他人报道了在溶剂DMF中用过量CF₃H和强碱三氟甲基化醛、非可烯醇化的酮和二硫化物, 所有这些都作为参考文献纳入本文(Larges,

S., Roques, N. 和 Langlois, B. R. J. Org. Chem., 2000, 65, 8848-8856; Roques, N., Russell, J., Langlois, B., Saint-Jalmes, L., Larges, S. 等人, 1998, W098/22435(A1), 105 页; Roques, N. 和 Russell, J., 1997, US6,355,849(B1), 32 页; Langlois, B., Billard, T. 和 Garlyauskayte, R. 2003, FR2827285(A1), 22 页)。然而, 这种方法限于使用二甲基甲酰胺(或任何含酰胺试剂)以在半胺酸酯中捕获三氟甲基阴离子, 少了酰胺的反应似乎并不生效。此外, 在所有报道的反应中, 过量的三氟甲烷被用来实现所需的三氟甲基化反应。

[0007] 如上所述, 很显然有必要开发更新的更直接的三氟甲基化方法, 其使用三氟甲烷作为直接的三氟甲基化源。这些方法应可用于合成且是灵活的; 对用于反应的溶剂具有实用性、不受限制(没有任何首要必备的溶剂阱如 DMF)并且无需使用过量的三氟甲烷气体。最有益的将是三氟甲烷原位产生的三氟甲基阴离子(CF_3^-)与给定的亲电试剂之间在合适的反应条件下的一步反应。这种方法将不仅解决我们未来由于该气体的过量积累而面临的环境问题, 还将提供实用的合成应用。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及一种制备三氟甲基化的基质的方法, 其包含使可氟甲基化的基质与三氟甲基化试剂在碱的存在下、在足以三氟甲基化所述基质的条件下反应。所述可氟甲基化的基质通常包含一种选自氯硅烷、羰基化合物如酯、卤代芳烃、醛、酮、查尔酮、甲酸烷基酯、卤代烷、卤代芳烃、烷基硼酸酯、二氧化碳和硫的化合物。此外, 优选三氟甲基化试剂为三氟甲烷。

[0010] 所述基质通常包含三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、(叔丁基二甲基)氯硅烷、(三(三甲基甲硅烷基)氯硅烷、二氯二乙基硅烷、苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、3-甲基苯甲醛、1-萹醛、呋喃-2-甲醛、二苯甲酮、4-甲氧基二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮、3-硝基二苯甲酮、4-氟二苯甲酮、查尔酮、4'-甲氧基查尔酮、4'-硝基查尔酮、4,4'-二氟查尔酮、4'-氯查尔酮、苯甲酸甲酯、苄基溴、碘苯、1-碘萘、2-碘苯甲醚、3-硝基碘苯、2-碘甲苯、3-碘-2-甲氧基硝基苯、3-碘三氟甲苯、2-碘吡啶、3-碘吡啶、三甲氧基硼酸酯、三丁基硼酸酯、元素硫、甲酸甲酯或甲酸乙酯。当使用酮或羰基化合物时, 优选非可烯醇化的化合物。

[0011] 所述反应通常在溶剂存在下进行。例如, 对于卤代芳烃的三氟甲基化, 所述溶剂为极性非质子溶剂。然而通常情况下, 所述溶剂为四氢呋喃(THF)、乙醚、聚醚、烃溶剂(甲苯、苯等)、甲醚、二甲氧基甲烷(乙二醇二甲醚)或二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、六甲基磷酰三胺(HMPA)、二甲亚砜(DMSO), 优选二甲基甲酰胺(DMF)。

[0012] 所述碱包含烷氧化物(聚烷氧化物)或硅氮烷(聚硅氮烷)的碱金属盐或其组合。另外, 所述反应条件通常包括在30分钟到24小时之间的时间内、温度在约-90℃至约130℃之间。本领域技术人员能够通过常规实验为任何特定的反应物确定最佳条件。

[0013] 当所述可氟甲基化的基质包含氯硅烷、醛、苯甲酸甲酯、查尔酮或非可烯醇化的酮, 所述三氟甲基化试剂是三氟甲烷, 并且所述碱包含烷氧化物(聚烷氧化物)或硅氮烷(聚硅氮烷)的碱金属盐或其组合时, 所述方法进一步包含将所述碱添加到包括所述基质和所述三氟甲基化试剂的混合物中以形成反应混合物, 在约-80℃至-70℃下搅拌所述反应混合物, 以及将所述反应混合物加温至约室温从而使所述基质三氟甲基化。所述反应混合物被加温至约室温下约2到20小时。有利地, 所述反应混合物通过或磁力搅拌或机械搅拌法始终被剧烈搅拌。

[0014] 当所述可氟甲基化的基质包含卤代芳烃,所述三氟甲基化试剂是三氟甲烷,并且所述碱包含烷氧化物(聚烷氧化物)或硅氮烷(聚硅氮烷)的碱金属盐或其组合时,所述方法进一步包含将所述三氟甲基化试剂添加到卤化铜、含有1-10个杂原子的杂环配体、溶剂和所述卤代芳烃的混合物中,随后加入碱以形成反应混合物,在约80℃至120℃下搅拌所述反应混合物并将所述反应混合物冷却至约室温从而使所述基质三氟甲基化。

[0015] 当所述可氟甲基化的基质包含三烷基硼酸酯时,它们可以原位转化为三氟甲基三氟硼烷。

[0016] 当所述可氟甲基化的基质是硫元素时,它可以经三氟甲基化至三氟甲基化的硫中间体,其可以随后被原位氧化至三氟甲磺酸。

[0017] 优选三氟甲基化产物包括三氟甲基(三甲基)硅烷、三氟甲基(三乙基)硅烷、三氟甲基(三异丙基)硅烷、(三氟甲基)叔丁基二甲基硅烷、三(三甲基甲硅烷基)三氟甲基硅烷、二乙基双(三氟甲基)硅烷、2,2,2-三氟-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙醇、2,2,2-三氟-1-间甲苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙醇、1-(苾-9-基)-2,2,2-三氟乙醇、2,2,2-三氟-1,1-二苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-苯基-1-对甲苯基乙醇、2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-苯乙醇、2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)-1-苯乙醇、(E)-1,1,1-三氟-2,4-二苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2-(4-硝基苯基)-4-苯基丁-3-烯-2-醇、(E)-1,1,1-三氟-2,4-双(4-氟苯基)丁-3-烯-2-醇、(E)-2-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-4-苯基丁-3-烯-2-醇、2,2,2-三氟-1-苯乙酮、(2,2,2-三氟乙基)苯、(三氟甲基)苯、1-三氟甲基萘、1-甲氧基-2-(三氟甲基)苯、1-硝基-3-(三氟甲基)苯、1-甲基-2-(三氟甲基)苯、2-甲氧基-1-硝基-3-(三氟甲基)苯、1,3-双(三氟甲基)苯、2-(三氟甲基)吡啶、3-(三氟甲基)吡啶、(三氟甲基)三氟硼酸钾、三氟甲磺酸、1-甲氧基-2,2,2-三氟乙醇或1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇。

[0018] 本发明还涉及三氟甲基化试剂在碱的存在下、在足以使可氟甲基化的基质三氟甲基化的条件下用于将所述基质三氟甲基化的用途。如本文指出,所述可氟甲基化的基质通常包含一种选自羰基化合物、氯硅烷、酯、卤代芳烃、醛、酮、查尔酮、卤代烷、甲酸烷基酯、烷基硼酸酯、二氧化碳和硫的化合物,并且优选三氟甲基化试剂为三氟甲烷。

[0019] 附图简要说明

[0020] 本发明的益处和优势将通过阅读下面的发明详述结合附图而被更好地认识并理解,其中:

[0021] 图1是低温¹⁹F NMR光谱实验的结果图。

[0022] 发明详述

[0023] 说明书的如下部分将描述并阐明本发明的目的和优点,并将通过实践本发明而被理解。本发明的其它优点将通过本文的说明书和权利要求具体指出的反应以及附图而被实现和获得。为了实现这些和其他优势并依照本发明的目的,如本文所体现和描述的,本发明包括一种方便的使可氟甲基化的基质或如三氟甲基化试剂的实例所指出的化合物三氟甲基化的方法

[0024] 多年来对改进使用三氟甲烷作为三氟甲基化试剂来直接进行三氟甲基化的合成方法存在持续的兴趣。本文公开了新的直接三氟甲基化的方法,其使用三氟甲烷(CF₃H)作

为“三氟甲基”源来使氯硅烷、羰基化合物如酯、卤代芳烃、醛、酮、查尔酮、甲酸烷基酯、卤代烷、卤代芳烃、烷基硼酸酯、二氧化碳和硫三氟甲基化。这些方法的详细内容将在下面讨论。

[0025] 本发明现在提供了一种直接三氟甲基化的方法,优选使用三氟甲烷作为氟甲基化物种和三氟甲基化试剂。可氟甲基化的基质或化合物是能够在该氟甲基化过程中被三氟甲基化的基质或化合物。本文使用的术语“三氟甲基化物种”是一种能够产生可以与所述可氟甲基化的基质成键的三氟甲基化物种的试剂。

[0026] 具体地,本方法被用来制备三氟甲基化的基质,通过将可氟甲基化的基质与三氟甲基化试剂在烷氧化物、聚烷氧化物或硅氮烷(聚硅氮烷)的碱金属盐的存在下、在足以使所述基质三氟甲基化的条件下反应;其中所述可氟甲基化的基质优选包含一种选自羰基化合物、氯硅烷、醛、酮、查尔酮、酯、卤代烷、甲酸烷基酯、卤代芳烃、烷基硼酸酯和硫的化合物。最优选三氟甲基化试剂是三氟甲烷。因此,在如下描述中会引用该优选的实施方案。

[0027] 本发明包括具有下列性质的具体亲电试剂:

[0028] 1. R_3-Si-X , 其中R可以是取代或未取代的烷基或芳基,且X可以是除氟(F)以外的任何卤素,优选氯(Cl)。

[0029] 2. 具有通式 $R-CO-R'$ 的羰基化合物,其中R、R'为氢、烷基、芳基、烷氧基和 $-CH=CH-Ar$ 基。

[0030] 3. $R-CH_2-X$, 其中R可以是取代或未取代的烷基或芳基,且X可以是除氟(F)以外的任何卤素。

[0031] 4. $Ar-X$, 其中Ar可以是取代或未取代的芳环,且X可以是除氟(F)以外的任何卤素,优选碘(I)。

[0032] 5. $B(OR)_3$, 其中R可以是取代或未取代的烷基或芳基。

[0033] 6. 二氧化碳。

[0034] 7. 任意来源的硫,包括硫的所有氧化态如S(II)、S(IV)等,最优选的来源为元素硫。

[0035] 所有反应优选在惰性气氛下进行。本文使用的溶剂——但不限于——醚溶剂(用于含有羰基和 $R-CH_2-X$ 的基质),其含有至少一个氧原子,以及在某些情况下、没有任何杂原子的烃(仅含碳和氢原子)溶剂。含有酰胺官能团的极性溶剂($R-CO-NR'$, R, R'=H、取代或未取代的烷基或芳基)被用于卤代芳烃($Ar-X$)。反应可以在 $-78^{\circ}C$ 到 $130^{\circ}C$ 的温度范围下进行,对于卤代硅烷的第一步反应优选 $-78^{\circ}C$, 对于含有羰基和 $R-CH_2-X$ 的基质优选 $-40^{\circ}C$, 对于卤代芳烃优选 $130^{\circ}C$ 。该反应的碱优选包含烷氧化物、聚烷氧化物或硅氮烷的碱金属盐或其组合,尤其是硅氮烷和聚硅氮烷的钾盐,其含有氮原子(1-5个,优选1个)和硅原子(1-10个,优选2个)或具有合适的支链烷基(含有1-20、优选3-10个碳原子,最优选叔丁基)的醇。

[0036] 碱在反应前溶解在适当的溶剂中,并以浆料的形式在反应进行的温度下存在。反应时间可以是1-20小时,对于卤代硅烷优选1-5小时,而对于羰基基质和卤代芳烃优选1-16小时。

[0037] 在本发明的一个优选实施方案中,所述烷氧化物、聚烷氧化物或硅氮烷(聚硅氮烷)盐的碱被添加到含有所述基质和三氟甲基化试剂的混合物中。该反应混合物在第一温度下搅拌,然后加热到第二温度。混合物优选被加温到室温,约20至 $25^{\circ}C$, 约2至20小时,优选约5-6小时。

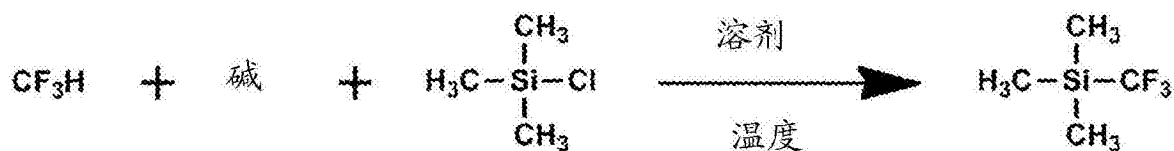
[0038] 1. 含有硅的基质的氟甲基化

[0039] 对每种基质的所有反应条件进行了仔细的优化。需要优化的参数包括三氟甲烷、碱和基质的当量。对溶剂的量的优化也是有利的(优化条件详见表1)。已知三氟甲烷的气体与众多醚溶剂形成氢键(因此易溶)。初始反应在无水四氢呋喃(THF)中进行。已知三氟甲烷与四氢呋喃的氧形成氢键,因此在THF中具有很好的溶解性。初始尝试用市售的六甲基二硅氮烷钾溶液(1M于THF中)在三甲基氯硅烷(TMS-Cl)的存在下、在-40℃下对三氟甲烷进行去质子化,在众多其它峰中、在¹⁹F NMR的-67.3ppm处产生了一个新的氟峰,其对应于(三氟甲基)三甲基硅烷(TMS-CF₃)中三氟甲基基团的化学位移。优化了所有反应条件以最大限度地提高氯硅烷的三氟甲基化产率并尽量减少任何形成其他副产物如TMS-F(该反应中观察到的主要副产物)的副反应。优化了所有试剂的添加顺序,在四氢呋喃中最好的优化条件似乎是使三氟甲烷在-78℃下、鼓泡至无水THF中,随后添加纯TMS-Cl。该混合物在-78℃下搅拌几分钟,随后在非常有效的搅拌中逐滴缓慢添加KHMDs(1M的THF溶液)。在-78℃下搅拌15分钟后,取出反应混合物等分试样,其NMR(¹⁹F)显示转化率好的所需三氟甲基化产物(通过¹H NMR测定为~44%,内标PhCF₃)。

[0040] 根据以前的文献所观察到的,反应混合物中钾离子的存在很重要也很明显(Billard, T., Langlois, Bernard R. 和 Blond, G., Eur. J. Org. Chem., 2001, 1467-1471)。除此之外,当反应在四氢呋喃中进行时,TMS-CF₃的分离和提纯非常困难。很难从在反应中作为副产物形成的三(三甲基甲硅烷基)胺中分离TMS-CF₃。因此,为该转化考查了其他溶剂。尽管大多数醚溶剂对该转化都很有效,用甲苯(一种芳香烃溶剂)作为溶剂似乎在优化条件下生成了最少的TMS-F。随后反应条件在甲苯(一种芳香烃溶剂)中进行了优化,且在优化了的步骤下,到TMS-CF₃的转化率大于90%,纯品通过蒸馏分离,总产量80%(见表1)。

[0041] 表1:用三氟甲烷(CF₃H)对三甲基氯硅烷(TMS-Cl)进行直接三氟甲基化的反应条件的优化

[0042]



[0043]

条目	CF ₃ H	碱 (eq)	TMS-Cl (eq)	温度℃	溶剂	由 ¹⁹ F NMR 确定的%转化率, 至 1
1	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	60
2	过量	KHMDS (1 eq)	1	-10	THF	15
3	过量	KHMDS (1 eq)	1	25	THF	0
4	过量	tBuOK (1 eq)	1	-78	THF	0
5	过量	NaHMDS(1 eq)	1	-78	THF	0
6	过量	LiHMDS(1 eq)	1	-78	THF	0
7	过量	HKMDS (1 eq)	1	-60 至 -78	N-甲基吗啉	0
8	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	二甘醇二甲醚	0
9	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	1,2-二乙氧基乙烷	0
10	过量	KHMDS (1 eq)	1	-50 至 -78	二甲氧基乙烷	75
11	过量	KHMDS (1 eq)	1	-50	间苯甲醚	0
12	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	丁醚	0
13	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	甲醚	85
14	过量	<i>t</i> -BuOK(1 eq)	1	-78	甲醚	0
15	过量	KHMDS (1 eq)	1	-78	乙醚	57
16	0.1 M 0.2 (1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	63
17	0.46 M (1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	63
18	0.5 M(1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	70
19	0.7 M (1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	66
20	1M (1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	54
21	3.06M(1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	THF	55
22	0.5 M (1 eq)	KHMDS (1 eq)	1	-78	甲苯	68
23	1 eq	KHMDS (1 eq)	1.05	-78	甲苯	97 (80)*
24	1 eq	KHMDS (1 eq)	1.05	-78	乙醚	96

[0044] *分离产率(见实验部分)

[0045] 随着近来对钪催化的三氟甲基化反应的兴趣,其他三氟甲基硅烷[如三氟甲基三乙基硅烷(TES-CF₃)]因为其较高的沸点而变为愈发重要的三氟甲基来源。所述开发的方案被扩展到用醚作为溶剂来高产率地合成其他在合成上重要的三氟甲基化的硅烷,因为多数三氟甲基化的硅烷的沸点非常接近甲苯的沸点。文献中充分证实了用三氟甲基卤化物合成其他三氟甲基化的硅烷的制备方法,然而,据发明人所知,报道的(三氟甲基)三异丙基硅烷的最高产率是9%,而使用本方法,该化合物可以得到78%的分离产率(表2)。

[0046] 表2:用三氟甲烷(CF₃H)对甲硅烷基氯化物直接三氟甲基化

[0047]

条目	甲硅烷基氯化物	产物	%产率	¹⁹ F NMR, ppm
1			80	-67.3
2			71	-61.3
3			78	-55.4
4			42	-61.8
5			68	-41.4
6			44	-60.2

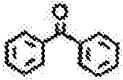
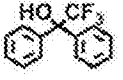
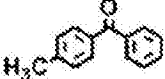
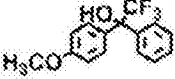
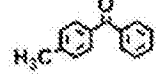
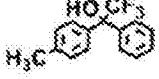
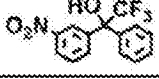
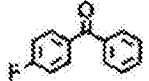
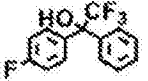
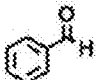
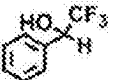
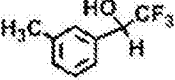
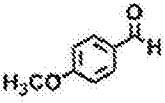
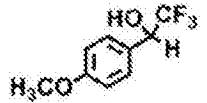
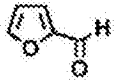
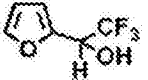
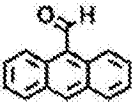
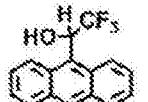
[0048] 除了单三氟甲基化反应外,使用这种方法对二氯二甲基硅烷和二氯二乙基硅烷进行双三氟甲基化,分别获得了良好产率的双(三氟甲基)二甲基硅烷和双(三氟甲基)二乙基硅烷这些以前无法获得的化合物。然而,由于其低沸点(沸点30℃),双(三氟甲基)二甲基硅烷的分离是困难的。同样的方法也可以被应用于合成苯基三(三氟甲基)硅烷(由三氯苯基硅烷合成),然而在反应中观察到了其他产物(基于¹⁹F NMR)。类似地,通过¹⁹F NMR观察到四(三氟甲基)硅烷(由四氯化硅合成)伴随着其他氟化产物(可能有单三氟甲基化、双三氟甲基化和三三氟甲基化的硅烷)。由于该¹⁹F NMR谱的复杂性,这些三和四(三氟甲基化)的产物的分离和提纯没有继续进行。

[0049] 2. 碳亲电试剂(醛、非可烯醇化的酮、查尔酮、芳香酯、卤代甲苯和甲酸烷基酯)的氟甲基化

[0050] 已经报道了醛和非可烯醇化的酮经由三氟甲烷的三氟甲基化反应。然而,在所有情况下都使用了过量的三氟甲烷,且大部分反应都在或作为溶剂或以催化量使用的二甲基甲酰胺(DMF)存在下进行。受在非极性溶剂如醚或甲苯中硅烷的三氟甲基化结果的鼓舞,在新发现的反应条件下进行醛和非可烯醇化的酮的三氟甲基化。使用KHMDS对三氟甲烷去质子化并使用乙醚作为溶剂,非可烯醇化的酮的三氟甲基化平稳进行,获得了良好产率的相应三氟甲基化产物。更重要的是,与酮和KHMDS相比,使用的三氟甲烷是等摩尔量的(表3)。对于可烯醇化的酮,在醚、THF和甲苯中主要发生羟醛缩合,不存在三氟甲基化产物。

[0051] 表3:用三氟甲烷(CF₃H)对醛、非可烯醇化的酮、查尔酮、酯、卤代烷和甲酸酯直接三氟甲基化

[0052]

条目	羰基质	产物	%产率	¹⁹ F NMR
1			71	-74.8
2			54	-75
3			53	-74.9
4			78	-74.9
5			81	-75
6			49	-77.4
7			42	-75.6
8			34	-78.8
9			43	-78.5
10			51	-74.5

[0053]

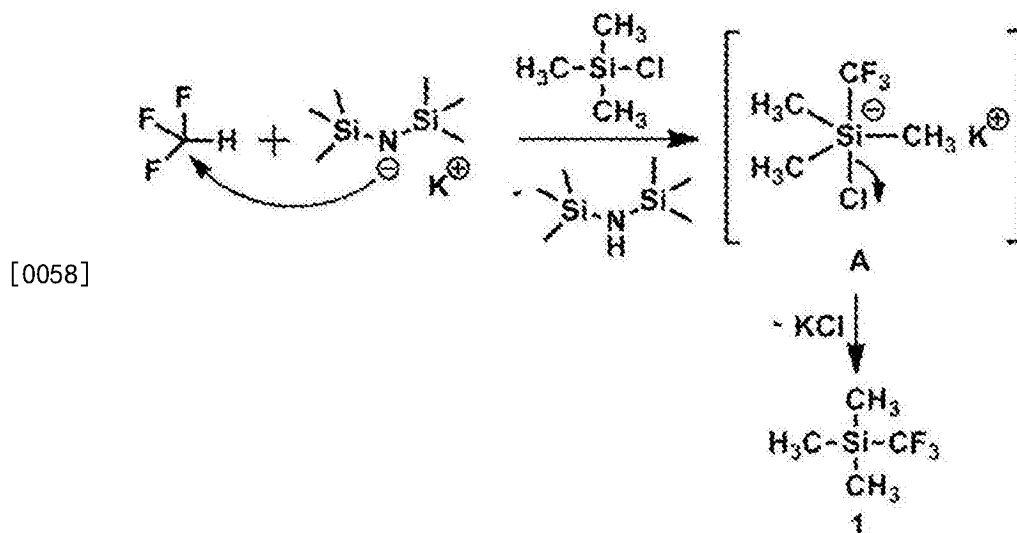
条目	羰基质	产物	%产率	¹⁹ F NMR
11			67	-79.0
12			63	-79.0
13			0	-
14			38	-79.3
15			60	-79.3
16			30*	-71.8
17			10*	-66.6
18			20*	
19			20*	

[0054] *—转化百分率基于¹⁹F NMR分析

[0055] 毫不奇怪的是,对于醛,当KHMS被用作碱在THF中对三氟甲烷进行去质子化时,没有观察到任何三氟甲基化产物,这是由于在所采用的反应条件下两个醛分子之间竞争发生坎尼扎罗(Cannizaro)反应。然而,当该反应在无水THF中(完全不存在DMF)进行、并用叔丁醇钾(t-BuOK)替代KHMS时,实现了芳香醛的三氟甲基化,但即使用一当量的三氟甲烷时产量也很低。

[0056] 从机理上讲,产生TMS-CF₃的反应似乎通过用六甲基二硅氮烷钾对三氟甲烷进行去质子化、生成三氟甲基阴离子反应而进行,所述阴离子立即与TMS-Cl形成一个五配位硅物种(A),其最终失去氯离子并生成三氟甲基三甲基硅烷(方案1)。

[0057] 方案1:

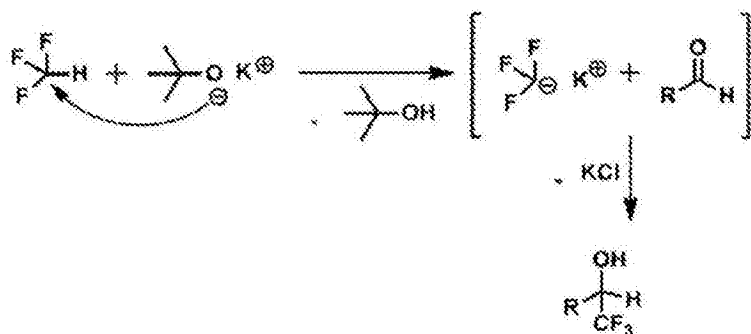


[0059] 为了确定该机理是否可行和物种A是否可通过光谱观察到,进行了低温试验。在 -78°C 下, CF_3H 被鼓泡到氘代甲苯溶液中并记录其 ^{19}F NMR谱。在该NMR管中,加入六甲基二硅氮烷钾和 TMS-Cl 的溶液(其先前通过 -78°C 下、在甲苯中混合所述两种试剂而制得)。立刻记录该反应混合物的 ^{19}F NMR谱并持续收集 ^{19}F NMR谱20分钟(5分钟为一间隔),随后NMR探针的温度在45分钟的时段内逐渐从 -78°C 升至室温(RT)。碱和 TMS-Cl 混合物添加不久后记录到的第一张 ^{19}F NMR谱图显示了产物峰(TMS-CF_3)的存在,伴随有未反应的 CF_3H 双峰(图1)。除在156ppm附近的对应于 TMS-F (该反应的一个副产物)的峰外,在 ^{19}F NMR谱中没有观察到任何其他实质性峰。然而,在所有情况下都观察到在 -83ppm 处的小峰,不过很遗憾,目前尚不能对其确认。然而,该实验表明 TMS-CF_3 的形成速度很快,其可能通过众所周知的 CF_3 阴离子对硅正电中心的亲和力而形成诸如A的所述五配位物种来解释。

[0060] 对于醛和非可烯醇化的酮,用三氟甲烷进行直接三氟甲基化的机理可能有所不同(方案2)。尽管之前已知晓该“游离的”三氟甲基阴离子(CF_3^-)即便在极低温度下也不稳定,但如上所述,直接经由去质子化了的三氟甲烷、无后续用任何其他物种对三氟甲基阴离子(原位生成)进行捕获/稳定化,实现了醛(包括甲醛)和非可烯醇化的酮的三氟甲基化。

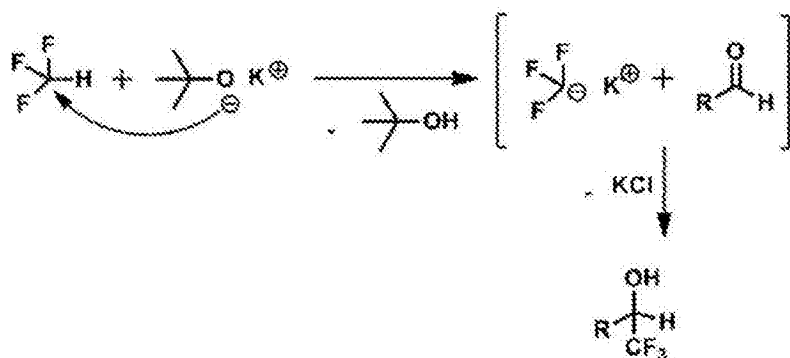
[0061] 方案2:

醛:



[0062]

非可烯醇化的酮:



[0063] 这种方法被扩展到其他亲电基质如查尔酮、芳香酯、卤代甲苯、铜盐等。卤代甲苯(氯化物、溴化物和碘化物)显示只有10%转化(经 ^{19}F NMR分析)为相应的三氟甲基化产物,且通过NMR观察到的主要产物为氟代甲苯的形成。芳香酯也给出了相应的三氟甲基化的酮,转化率为30%(经 ^{19}F NMR分析)。类似地,甲酸乙酯和甲酸甲酯的三氟甲基化都给出了三氟乙醛乙基半缩醛和三氟乙醛甲基半缩醛,基于 ^{19}F NMR分析的转化率为约20%。

[0064] 3. 卤代芳烃的氟甲基化

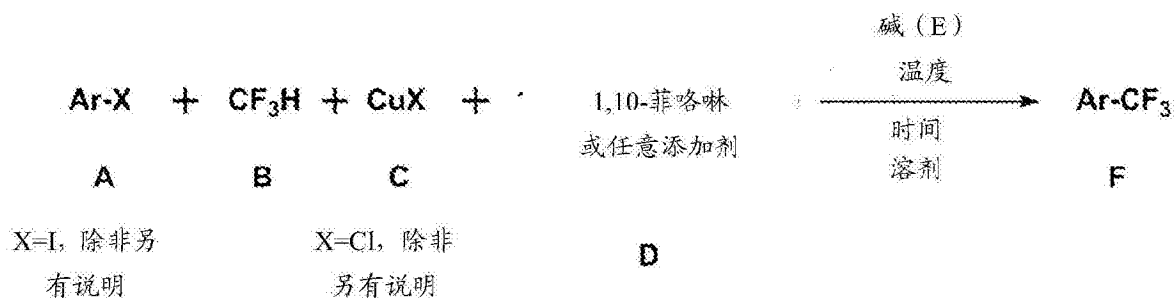
[0065] 已经报道了使用铜盐的卤代芳烃的三氟甲基化(Kobayashi, Y. 和Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4095-6; McLoughlin, V. C. R. 和Thrower, J. *Tetrahedron*, 1969, 25, 5921-40; Kobayashi, Y., Yamamoto, K. 和Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4071-2; Matsui, K., Tobita, E., Ando, M. 和Kondo, K. *Chem. Lett.*, 1981, 1719-20; Umemoto, T. 和Ando, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59, 447-52; Carr, G. E., Chambers, R. D., Holmes, T. F. 和Parker, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 921-6; Clark, J. H., McClinton, M. A. 和Blade, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 638-9; Chen, Q. 和Wu, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 705-6; Willert-Porada, M. A., Burton, D. J. 和Baenziger, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1633-4; Su, D., Duan, J. 和Chen, Q. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7689-90; Paratian, J. M., Sibille, S. 和Perichon, J. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 53-4; Chen, Q. 和Duan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1389-91; Heaton, C. A., Miller, A. K. 和Powell, R. L. *J. Fluorine Chem.*, 2001, 107, 1-3; Cottet, F. 和Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 327-330; Xiao, J.-C., Ye, C. 和Shreeve, J. n. *M. Org. Lett.*, 2005, 7, 1963-1965; Dubinina, G. G., Furutachi, H. 和Vicic,

D.A.J.Am.Chem.Soc,2008,130,8600-8601;Dubinina,G.G.,Ogikubo,J.和Vicic,D.A.Organometallics,2008,27,6233-6235;Oishi,M.,Kondo,H.和Amii,H.Chem.Comm.,2009,1909-1911;Sato,K.,Tarui,A.,Omote,M.,Ando,A.和Kumadaki,I.Synthesis,2010,1865-1882;Lundgren,R.J.和Stradiotto,M.Angew.Chem.,Int.Ed.,2010,49,9322-9324;Morimoto,H.,Tsubogo,T.,Litvinas,N.D.和Hartwig,J.F.Angew.Chem.Int.Ed.,2011,50,3793-3798)。然而,用作三氟甲基源的试剂为甲硅烷基三氟甲基试剂或三氟甲基卤化物。用三氟甲烷(CF_3H)对未取代的卤代芳烃进行直接三氟甲基化还未见报道而因此被追求。最初,反应在DMF溶剂中进行。表3报道了对反应条件的优化。为了便于处理相应的三氟甲基化产物,1-碘萘代替碘苯被选为起始的卤代芳烃(萘基- CF_3 ,沸点=215℃,而苯基- CF_3 沸点=103℃)。

[0066] 由表4可知,已用三氟甲烷作为三氟甲基源实现了对芳香族碘化物的直接三氟甲基化,产率中等(~50%)。遗憾的是,在作为配体的1,10-菲咯啉存在下,我们在室温、甚或在低(-10℃)或高(100℃)温下反应混合物的 ^{19}F NMR谱中没有观察到任何“ CuCF_3 ”物种。然而,在没有1,10-菲咯啉而存在添加剂时,在 ^{19}F NMR谱中观察到一个相对稳定的 CuCF_3 物种。反应可以在存在或没有配体下进行反应,但不使用任何配体的反应给出了相应的三氟甲基化芳烃更好的产率。添加剂可以是任何酸性成分(如HF)或甚至冠醚,其可以在反应混合物中与钾离子配位并且避免 CuCF_3 物种通过 $\text{Cu}=\text{CF}_2$ 卡宾中间体的分解。从机理上讲,由于DMF(当反应在DMF中进行时作为反应物种)形成半氨缩醛,因此可以不认为其是“ CF_3^- ”的捕获物种,因为不能作为捕获物种的HMPA(六甲基磷酰三胺)也在相同反应条件下产生了50%的所需产物(比较表2的条目3和26)。利用上面描述的方法,已经用三氟甲烷作为三氟甲基化试剂对各种卤代芳烃直接三氟甲基化,所得结果总结于表5中。

[0067] 表4:用三氟甲烷(CF_3H)对卤代芳烃(Ar-X)直接三氟甲基化的反应条件的优化

[0068]

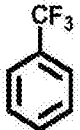
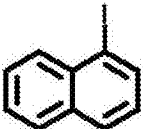
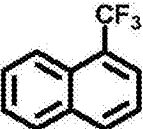
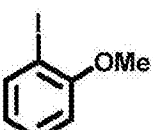
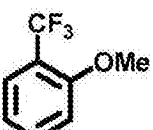
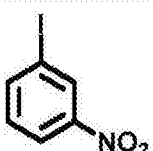
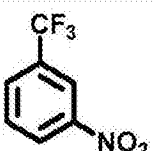
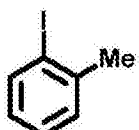
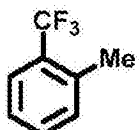
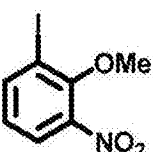
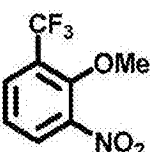
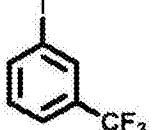
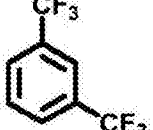
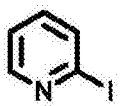
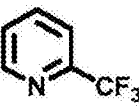
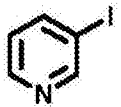
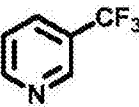


[0069]

条目	A: Ar: 1-萘基, 除非另有说明 当量	B eq	C eq	D: 1,10-菲咯 啉, 除非另有 说明 eq	E: 碱: t-BuOK, 除非 另有说明 eq	温度 °C	时间 (h)	溶剂	¹⁹ F 核磁 测定的 CuCF ₃ 的 % 产率	¹⁹ F 核磁 测定的 F 的 % 产率
1	1	2	2	2	2	130	5	DMF	nd	41
2	1	2	2, X = 1	2	2	130	16	DMF	nd	20
3	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	50
4	1	2	2	2	2	100	16	DMF	nd	39
5	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	45
6	1	2	4	4	2	100	5	DMF	nd	48
7	1 (Ph-I)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	42
8	1	2	2 C=甲酸铜: (II)	2	2	100	5	DMF	nd	0
9	1	2	2, X= 乙酸盐	2	2	100	5	DMF	nd	33
10	1	2	2, X= 氧化物	2	2	100	5	DMF	nd	0
11	1	2	2, C= “铜粉”	2	2	100	5	DMF	nd	0
12	1	2	2, X= 氧化物	2	2	100	5	DMF	nd	10
13	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	50
14	1 (2-碘吡啶)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	27
15	1	2	2	2	2	100	5	THF	nd	0
16	1	2	2	2	2	100	5	二甲氧基乙烷	nd	0
17	1 (X = Cl)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	10
18	1	2	2	2	2	100	5	N-甲基吡咯烷酮 (NMP)	nd	20
19	1	2	2	2	1.2 (KHMDs)	100	5	DMF	nd	0
20	1	2	2	2	1.5 (LDA)	100	5	DMF	nd	0
21	1	2	2	2	1.5 (NaH)	100	5	DMF	nd	0
22	1	2	2	2	5	100	5	DMF	nd	20
23	1	2	2	2	2	RT	24	DMF	nd	20
24	1	3	2	2	2	RT	24	甲苯	nd	0
25	1	3	3	3	3	100	5	DMF	nd	60
26	1	2	2	2	2	100	5	HMPA	nd	50
27	1.5 (Ph-I)	3	1	TREAT-HF (0.4 eq)	2	50	24	DMF	87	35

[0070] nd-%产率未被测定*-产率用C₆F₆作内标测定[0071] 表5:用三氟甲烷(CF₃H)对卤代芳烃(Ar-X)的三氟甲基化

[0072]

序号	卤代芳烃	产物	%产率*
1			54
2			65
3			80
4			10
5			48
6			50
7			62
8			27
9			32

[0073] *-%产率用C₆F₆作内标由¹⁹F NMR测定

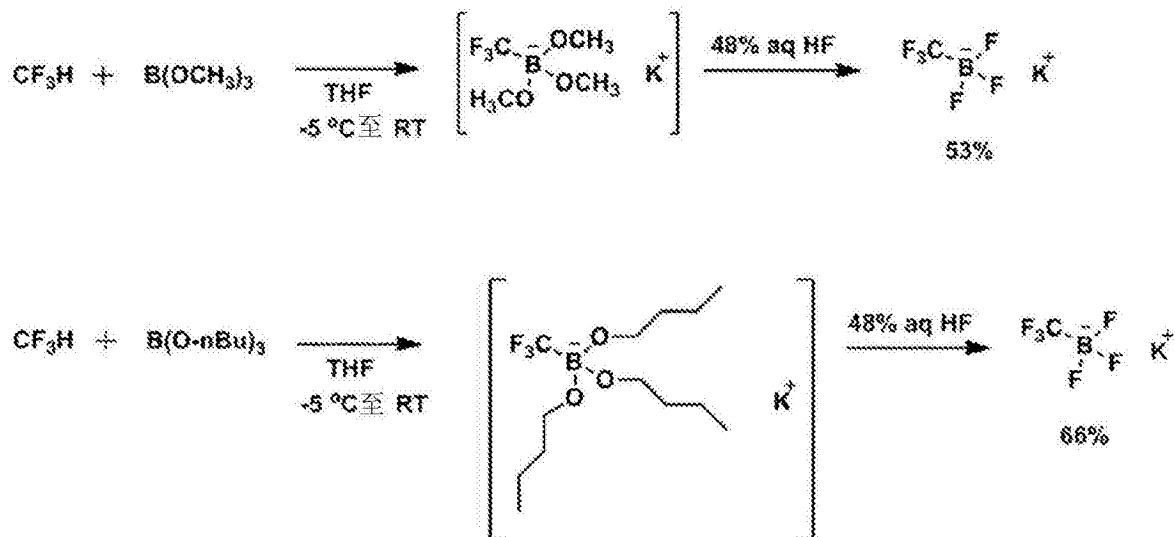
[0074] 4.三烷基硼酸酯的氟甲基化

[0075] 使用有机硼试剂特别是三烷基三氟硼酸钾来进行亲核三氟甲基化正越发变得普及。最常见的亲电试剂包括非可烯醇化的醛、N-甲苯磺酰亚胺(Levin, V.V., Dilman, A.D., Belyakov, P.A., Struchkova, M.I. 和 Tartakovsky, V.A. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 281-284)、芳基碘化物(Knauber, T., Arian, F., Roeschenthaler, G.-V. 和 Goossen, L.J. *Chem.-Eur. J.*, 2011, 17, 2689-2697, S2689/1-S2689/83)和最近的芳基硼酸酯(Khan, B.A., Buba, A.E. 和 Goossen, L.J. *Chem.-Eur. J.*, 2012, 18, 1577-1581)。

[0076] 文献中报道了上述有机硼试剂(三烷基三氟甲基硼酸钾)的合成(Molander, G.A. and Hoag, B.P. *Organometallics*, 2003, 22, 3313-3315; Kolomeitsev, A.A., Kadyrov, A.A., Szczepkowska-Sztolcman, J., Milewska, M., Koroniak, FL, Bissky, G., Barren, J.A. 和 Roeschenthaler, G.-V. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 8273-8277)。然而,所有报道的方法都使用(三氟甲基)三甲基硅烷(TMS-CF₃)作为三氟甲基源。并未报道用三氟甲烷(CF₃H)对三烷基硼酸酯直接三氟甲基化。根据我们氟硅烷的结果,我们用三氟甲烷(CF₃H)作为直接的三氟甲基阴离子源对三烷基硼酸酯三氟甲基化。使用三氟甲烷(1当量)和作为碱的 KHMDS、在 THF 中、-5℃至室温(RT)下,实现了三烷基硼酸酯(三甲基硼酸酯和三正丁基硼酸酯)的三氟甲基化。尽管通过¹⁹F NMR观察到三氟甲基三甲基硼酸钾(CF₃-B(OMe)₃K)的产率甚佳(相对于内标C₆F₆),从该反应混合物中分离出该盐的纯形式是困难的。这可能是由于反应混合物中存在未反应的KHMDS,其通过进一步与所需产物反应而另其分解。因此,我们决定用48%的HF(水溶液)原位氟化所述三氟甲基三甲基硼酸钾并分离出相应的三氟甲基三氟硼酸钾盐。该转化顺利进行,且我们能够从三氟甲基三甲基硼酸钾和三氟甲基三正丁基硼酸钾中分离出二者的三氟甲基三氟硼酸钾盐(方案3)。这表明,三烷基硼酸酯的三氟甲基化可以经三氟甲烷在碱性条件下的THF(再次全然无DMF)中直接实现。这也证明了三氟甲烷去质子化后形成的“裸”三氟甲基阴离子可被直接用作三氟甲基源(CF₃源)而无需任何稳定化,这与以前文献中所声称的不同(Large, S., Roques, N. 和 Langlois, B.R. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 8848-8856; Billard, T., Bruns, S. 和 Langlois, B.R. *Org. Lett.*, 2000, 2, 2101-2103; Billard, T., Langlois, B.R. 和 Blond, G. *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 1467-1471; Russell, J. 和 Roques, N. *Tetrahedron*, 1998, 54, 13771-13782; Langlois, B.R. 和 Billard, T. *Synthesis*, 2003, 185-194)。

[0077] 方案3:用三氟甲烷(CF₃H)对三烷基硼酸酯直接三氟甲基化

[0078]



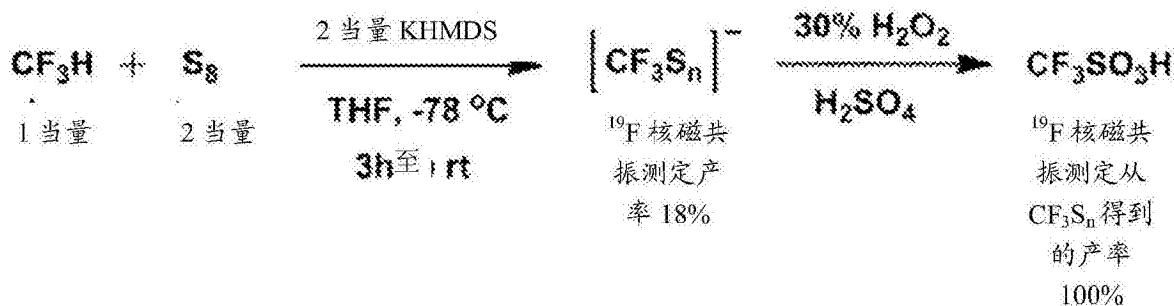
[0079] 5. 元素硫的氟甲基化

[0080] 使用三氟甲烷对元素硫的直接三氟甲基化以及对所得产物的后续氧化将会是三氟甲磺酸($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 三氟甲磺酸)最合乎逻辑和直接的合成方式。顺便提及, 该途径已在文献(Mukhopadhyay, S., Bell, A. T., Srinivas, R. V. 和 Smith, G. S. Org. Process Res. Dev., 2004, 8, 660-662)中被尝试过, 但只有有限的成功(产率1.5%, 基于 CF_3H)。该方法采用过量的 CF_3H 并在DMF溶剂中进行, 已知其捕获三氟甲基阴离子(CF_3^-)。

[0081] 基于用 CF_3H 直接三氟甲基化获得成功, 实现了元素硫(可用最廉价的硫源之一)的直接三氟甲基化。经过对各种反应条件例如硫的形式(活化的、升华的等)、溶剂(THF、甲苯等)、温度(-80至室温)、反应时间(1-24h)等的仔细筛选后, 开发出了一种直接三氟甲基化元素硫的方法。该方法不使用过量的 CF_3H 且不在DMF中进行。得到的中间产物(三氟甲基化的硫物种, CF_3S_n)经由硫酸/30%过氧化氢来完全氧化而得到三氟甲磺酸($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$), 转化率18%(NMR分析, 方案4)。该反应可以进一步优化以实现更高的转化率。

[0082] 方案4: 用三氟甲烷(CF_3H)对元素硫直接三氟甲基化

[0083]



实施例

[0084] 概述: CF_3H 从Synquest实验室中取得并直接使用。使用Aalborg的气体质量流量控制器(GFC-17)并被校准用于 CF_3H 。六甲基二硅氮烷钾(固体)购自Aldrich并被存储在干燥箱的氩气下。六甲基二硅氮烷钾的市售溶液(在THF和甲苯中)购自Gelest公司并直接使用。所有的氯硅烷购自Gelest公司并且除三甲基氯硅烷(TMSCl, 其在反应前用氢化钙新鲜蒸

馏)外直接使用。所有其他的亲电试剂购自商业来源如Aldrich或其他化学供应商并直接使用。除非另行提到,所有反应在氩气气氛下用无水溶剂进行。在400MHz NMR仪上记录 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{29}Si 、 ^{11}B 和 ^{19}F NMR,使用 CDCl_3 (对于 ^{19}F 、 ^{11}B 、 ^{29}Si 的化学位移值,分别含有 CFCl_3 、硼酸、TMS作为标准物)。

[0085] 实施例1

[0086] 三氟甲基(三甲基)硅烷的制备:

[0087] 向带有磁搅拌器的1000ml三口圆底烧瓶中加入376ml的六甲基二硅氮烷钾市售溶液(0.6M于甲苯中)。该溶液随后用丙酮/液氮冷却浴冷却20分钟至 -85°C 。新鲜蒸馏的三甲基氯硅烷(30ml)随后被逐滴加入到所述六甲基二硅氮烷的甲苯溶液中。得到的反应混合物在 -85°C 下搅拌20分钟。20分钟后, CF_3H 经1小时38分钟被鼓泡到该反应混合物中(15.8g,鼓泡速率52.5ml/min)。在 CF_3H 的鼓泡结束后,所得反应混合物在 -85°C 下剧烈搅拌5小时。5小时后,将所得的反应混合物缓慢加温到室温,然后在室温下搅拌2小时。2小时后,连接带有温度计的含蒸馏头装置的空气冷凝器,并蒸馏反应混合物。在收集温度范围 $25-45^\circ\text{C}$ 内馏分作为次要组分,而主要馏分在 $52-58^\circ\text{C}$ 下收集。主要馏分主要含有 TMSCF_3 和(一些) TMS-F 混合物。该馏分被再次蒸馏而获得25.8g的纯三氟甲基(三甲基)硅烷(TMSCF_3),80%的产率。 ^1H NMR(400MHz): δ 0.27(s); ^{13}C NMR(100.5MHz): δ -5.18(s, CH_3),132.23(q, $^1J_{\text{C-F}}=322\text{Hz}$, CF_3)。 ^{19}F NMR(376.3MHz): δ -67.3(s); ^{29}Si NMR(79.5MHz): δ 4.1(q, $^2J_{\text{Si-F}}=37.9\text{Hz}$,1Si)。

[0088] 实施例2

[0089] 三氟甲基(三乙基)硅烷的制备:

[0090] 在氩气下,向含有磁搅拌器的250ml圆底烧瓶中加入140ml乙醚。该反应烧瓶用干冰/丙酮浴冷却至 -78°C 并在该温度下搅拌十分钟。十分钟后, CF_3H 经16分17秒被鼓泡到该醚溶液中(以52.5ml/min的速度共加入2.5g以获得0.25M的在醚中的溶液)。10分钟后,三乙基氯硅烷(5.32g)被逐滴加入到该反应混合物中,所得反应混合物在 -78°C 下搅拌十分钟。十分钟后,六甲基二硅氮烷钾的醚溶液(7.4g溶于52ml,0.625M的醚溶液)被逐滴加入至该反应混合物中,由此产生的黄色反应混合物在 -78°C 下搅拌2小时,然后逐渐加温到室温,并在室温下搅拌1小时。减压除去醚,得到的残渣溶于戊烷(150ml)。有机层(戊烷)用水洗一次(1x30ml)并用冷的浓硫酸(98%)(4x15ml)进一步洗涤以除去反应中形成的大部分硅氧烷和硅醇。有机层随后用水(5x50ml)洗涤直至水的pH值呈中性,并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂(戊烷)而得到粗产物,其经减压蒸馏而获得4.6g的纯(三氟甲基)三乙基硅烷,产率71%。 ^1H NMR(400MHz): δ 0.79(q, $^3J_{\text{H-H}}=7.9\text{Hz}$,6H),1.04(t, $^3J_{\text{H-H}}=7.9\text{Hz}$,9H), ^{13}C NMR(100.5MHz): δ 0.86(s, CH_2),6.53(s, CH_3),132.24(q, $^1J_{\text{C-F}}=324\text{Hz}$, CF_3), ^{19}F NMR(376.3MHz): δ -61.3(s), ^{29}Si NMR(79.5MHz): δ 7.7(q, $^2J_{\text{Si-F}}=32\text{Hz}$,1Si)。

[0091] 实施例3

[0092] 三氟甲基(三异丙基)硅烷的制备:

[0093] 依照与实施例2中报道的相似步骤进行,区别只是使用三异丙基氯硅烷(5.02g,26mmol,1当量)作为基质来获得4.6g的(三氟甲基)三异丙基硅烷,产率78%,沸点 $48^\circ\text{C}/10\text{mmHg}$ 。 ^1H NMR(400MHz): δ 1.15(d, $^3J_{\text{H-H}}=7.4\text{Hz}$,18H),1.31(m,3H); ^{13}C NMR(100.5MHz): δ 9.47(s,CH),17.9(s, CH_3),132.5(q, $^1J_{\text{C-F}}=325\text{Hz}$, CF_3); ^{19}F NMR(376.3MHz): δ -55.4(s); ^{29}Si NMR(79.5MHz): δ 5.99(q, $^2J_{\text{Si-F}}=27\text{Hz}$,1Si)。

[0094] 实施例4

[0095] (三氟甲基)叔丁基二甲基硅烷的制备:

[0096] 依照与实施例2中报道的相似步骤进行,区别只是使用叔丁基二甲基氯硅烷(5.02g, 33.3mmol, 1当量)作为基质来获得2.6g的纯(三氟甲基)叔丁基二甲基硅烷,产率42.3%。¹H NMR(400MHz): δ 0.22(s, 6H), 1.01(s, 9H); ¹³C NMR(100.5MHz): δ -8.73(s, CH₃), 26.0(s, C-CH₃), 132.0(q, ¹J_{C-F}=324Hz, CF₃); ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -61.8(s); ²⁹Si NMR(79.5MHz): δ 8.33(s, ²J_{Si-F}=33.1Hz, 1Si)。

[0097] 实施例5

[0098] 三(三甲基甲硅烷基)三氟甲基硅烷的制备:

[0099] 依照与实施例2中报道的相似步骤进行,区别只是使用三(三甲基甲硅烷基)氯硅烷(5.25g, 18.5mmol, 1当量)作为基质来获得4.04g的纯三(三甲基甲硅烷基)三氟甲基硅烷,产率68%。¹H NMR(400MHz): δ 0.26(s); ¹³C NMR(100.5MHz): δ 0.49(s, CH₃), 136.8(q, ¹J_{C-F}=328Hz, CF₃); ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -41.4(s); ²⁹Si NMR(79.5MHz): δ -66.9(q, ²J_{Si-F}=27Hz, 1Si), -12.5(q, ²J_{Si-F}=4.4Hz, 3Si)。

[0100] 实施例6

[0101] 二乙基双(三氟甲基)硅烷的制备:

[0102] 依照与实施例2中报道的相似步骤进行,区别只是使用二氯二乙基硅烷(5.12g, 32.5mmol, 1当量)作为基质、连同2当量的CF₃H和2当量的KHMDS来获得3.2g的纯二乙基双(三氟甲基)硅烷,产率44%。¹H NMR(400MHz): δ 1.08(m, CH₂), 1.16(m, CH₃); ¹³C NMR(100.5MHz): δ -1.10(s, CH₂), 5.55(s, CH₃), 128.6(qq, ¹J_{C-F}=319Hz, 3.35Hz, CF₃); ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -60.2(s); ²⁹Si NMR(79.5MHz): δ -2.43(sept, ²J_{Si-F}=39.4Hz, 1Si)。

[0103] 实施例7

[0104] 2,2,2-三氟-1-苯乙醇的制备:

[0105] 在氩气下,向带有搅拌器的50ml圆底烧瓶中加入15ml无水THF。该反应瓶用氩气冲刷5分钟后,用干冰/丙酮冷却至-40℃并在该温度下搅拌十分钟。十分钟后,CF₃H经2分10秒被鼓泡进入该THF溶液(共加入0.3g, 4.8mmol, 速度为52.5ml/min)。令该反应混合物搅拌十分钟。十分钟后,苯甲醛(0.5g, 4.7mmol)被逐滴加入到该反应混合物中,所得到的反应混合物在-40℃下搅拌十分钟。十分钟后,叔丁醇钾(4.7ml, 4.7mmol, 1M的THF溶液)被逐滴加入到该反应混合物中,所得到的黄色反应混合物在-40℃下搅拌1小时,随后被逐渐加温至室温,并在室温下搅拌10小时。减压除去THF,获得的剩余物溶解于醚并用水(25ml x2)随后用盐水(25ml x2)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,减压除去醚后得到粗产物。用乙酸乙酯:己烷(1:9)做柱纯化后得到0.41g无色油状纯品(49.4%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.54(d, 4.53Hz, 1H, OH), 5.03(m, 1H, C-H), 7.42(m, 3H, Ar-H), 7.48(m, 2H, Ar-H); ¹³C NMR(100.5MHz): δ 67.2(q, ²J_{C-CF₃}=34.1Hz, C-CF₃), 110.1, 110.7, 123.4(q, ¹J_{C-F}=282.4Hz, CF₃), 143.6, 147.1; ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -77.4(d, ³J_{F-H}=6.42Hz); MS(EI):m/z 176, 107(M⁺-CF₃), 79。

[0106] 实施例8

[0107] 2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙醇的制备:

[0108] 依照与实施例7中报道的相似步骤进行,区别只是使用对甲氧基苯甲醛(0.5g, 3.67mmol, 1当量)作为基质。用乙酸乙酯:己烷(3:7)做柱纯化后得到0.32g无色油状纯品

(42.2%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.61(宽峰, 1H, OH), 3.82(s, 0CH₃), 4.96(m, 1H, C-H), 6.93(d, 8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.39(m, 8.4Hz, 2H, Ar-H); ¹³C NMR(100.5MHz): δ 55.3(s, 0CH₃), 77.3(q, ²J_{C-CF₃}=32.1Hz, C-CF₃), 114.0, 124.5(q, ¹J_{C-F}=282Hz, CF₃), 125.7, 128.8, 160.4; ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -75.6(d, ³J_{F-H}=6.4Hz); MS(EI): 206(m/z), 137(M⁺-CF₃), 109, 77。

[0109] 实施例9

[0110] 2,2,2-三氟-1-间甲苯基乙醇的制备:

[0111] 依照与实施例7中报道的相似步骤进行, 区别只是使用3-甲基苯甲醛(0.5g, 4.16mmol, 1当量)作为基质。用乙酸乙酯:己烷(2:8)做柱纯化后得到0.27g无色油状纯品(34.1%)。 ¹H NMR(400MHz): δ 2.31(s, Ar-CH₃), 2.45(d, 4.6Hz, 1H, OH), 4.91(m, 1H, C-H), 7.20(m, 4H, Ar-H), ¹³C NMR(100.5MHz): δ 21.3(s, Ar-CH₃), 72.7(q, ²J_{C-CF₃}=32Hz, C-CF₃), 124.0(q, ¹J_{C-F}=282Hz, CF₃), 124.5, 128.0, 128.5, 130.3, 133.9, 138.4; ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -78.8(d, ³J_{F-H}=6.7Hz); MS(EI): 190(m/z), 121(M⁺-CF₃), 91, 77。

[0112] 实施例10

[0113] 2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙醇的制备:

[0114] 依照与实施例7中报道的相似步骤进行, 区别只是使用呋喃-2-甲醛(0.5g, 5.2mmol, 1当量)作为基质。用乙酸乙酯:己烷(2:8)做柱纯化后得到0.37g无色油状纯品(42.8%)。 ¹H NMR(400MHz): δ 2.60(d, 7.3Hz, 1H, OH), 5.06(m, 1H, C-H), 6.43(dd, 3.39, 1.87Hz, 1H, Ar-H), 6.53(d, 3.32Hz, 1H, Ar-H), 7.48(m, 1H, Ar-H); ¹³C NMR(100.5MHz): δ 67.3(q, ²J_{C-CF₃}=34Hz, C-CF₃), 110.11, 110.76, 123.3(q, ¹J_{C-F}=282Hz, CF₃), 143.6; ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -78.5(d, ³J_{F-H}=6.5Hz); MS(EI): 分解。

[0115] 实施例11

[0116] 1-(苾-9-基)-2,2,2-三氟乙醇的制备:

[0117] 依照与实施例7中报道的相似步骤进行, 区别只是使用1-苾甲醛(0.5g, 2.42mmol, 1当量)作为基质。用乙酸乙酯:己烷(1.5:8.5)做柱纯化后得到0.34g无色油状纯品(50.7%)。 ¹H NMR(400MHz): δ 3.0(br, 1H, OH), 6.68(q, ³J_{F-H}=8.0Hz, 1H, C-H), 7.51(m, 2H, Ar-H), 7.59(m, 2H, Ar-H), 8.05(d, 8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.16(br, 1H, Ar-H), 8.56(m, 1H, Ar-H), 8.99(br, 1H, Ar-H); ¹³C NMR(100.5MHz): δ 70.1(q, ²J_{C-CF₃}=33Hz, C-CF₃), 120.0(q, ¹J_{C-F}=227Hz, CF₃), 122.5, 123.8, 124.0, 125.0, 126.2, 127.0, 127.2, 129.2, 129.5, 130.8, 134.1; ¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -74.5(d, ³J_{F-H}=8Hz); MS(EI): 276(m/z), 207(M⁺-CF₃), 178。

[0118] 实施例12

[0119] 2,2,2-三氟-1,1-二苯基乙醇的制备:

[0120] 在氩气下, 向带有搅拌器的50ml圆底烧瓶中加入10ml无水醚。该反应瓶用氩气冲刷5分钟后, 用干冰/丙酮冷却至-50℃并在该温度下搅拌十分钟。十分钟后, CF₃H经1分15秒被鼓泡进入该醚溶液(共加入0.19g, 2.7mmol, 速度为52.5ml/min)。令该反应混合物搅拌十分钟。十分钟后, 将二苯甲酮(0.5g, 2.7mmol)在无水醚(5ml)中的溶液逐滴加入到该反应混合物中, 所得到的反应混合物在-40℃下搅拌十分钟。十分钟后, 六甲基二硅氮烷钾的醚溶液(0.54g于5ml中, 2.7mmol)被逐滴加入到该反应混合物中, 所得到的黄色反应混合物在-40℃下搅拌1小时, 随后被逐渐加温至室温, 并在室温下搅拌10小时。反应混合物被转移到分液漏斗中并用5ml 1N的盐酸洗涤, 随后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用水(25ml x2)

随后用盐水(25mlx2)洗涤,再用硫酸钠干燥,减压除去醚后得到粗产物。用戊烷:丙酮(9.5:0.5)做柱纯化后得到0.49g无色油状纯品(71%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.90(s,1H,OH),7.37(m,6H,Ar-H),7.5(m,4H,Ar-H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 79.4(q,²J_{C-CF₃}=28Hz,C-CF₃),125.3(q,¹J_{C-F}=286Hz,CF₃),127.4,128.2,128.6,139.3;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -74.8(s,CF₃);MS(EI):252(m/z),183(M⁺-CF₃),105,77。

[0121] 实施例13

[0122] 2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)-1-苯乙醇的制备:

[0123] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4-甲氧基二苯甲酮(0.5g,2.4mmol,1当量)作为基质。用戊烷:丙酮(9:1)做柱纯化后得到0.36g无色油状纯品(54%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.87(s,1H,OH),3.81(s,3H,Ar-CH₃),6.88(m,2H,Ar-H),7.37(m,5H,Ar-H),7.50(m,2H,Ar-H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 55.2,79.1(q,²J_{C-CF₃}=28Hz,C-CF₃),113.5,125.5(q,¹J_{C-F}=286Hz,CF₃),127.3,128.1,128.5,128.7,131.5,139.5,159.5;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -75.0(s,CF₃);MS(EI):282(m/z),213(M⁺-CF₃),135,105,77。

[0124] 实施例14

[0125] 2,2,2-三氟-1-苯基-1-对甲苯基乙醇的制备:

[0126] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4-甲基二苯甲酮(0.5g,2.6mmol,1当量)作为基质。用戊烷:丙酮(9.5:0.5)做柱纯化后得到0.36g无色油状纯品(53%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.37(s,3H,Ar-CH₃),2.87(s,1H,OH),7.18(m,2H,Ar-H),7.38(m,5H,Ar-H),7.51(m,2H,Ar-H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 21.0,79.3(q,²J_{C-CF₃}=28Hz,C-CF₃),125.4(q,¹J_{C-F}=286Hz,CF₃),127.2,127.3,128.1,128.5,128.9,136.4,138.5,139.3;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -74.9(s,CF₃);MS(EI):266(m/z),197(M⁺-CF₃),119,105,91

[0127] 实施例15

[0128] 2,2,2-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-苯乙醇的制备:

[0129] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用3-硝基二苯甲酮(0.5g,2.2mmol,1当量)作为基质。用戊烷:丙酮(8.5:1.5)做柱纯化后得到0.51g无色油状纯品(78%)。¹H NMR(400MHz): δ 3.16(s,OH),7.41(m,3H,Ar-H),7.49(m,2H,Ar-H),7.54(m,1H,Ar-H),7.8(m,1H,Ar-H),8.22(m,1H,Ar-H),8.43(m,1H,Ar-H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 79.0(q,²J_{C-CF₃}=29Hz,C-CF₃),122.6,123.6,124.9(q,¹J_{C-F}=282Hz,CF₃),127.0,128.8,129.1,129.3,133.6,138.4,141.0,148.0;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -74.9(s,CF₃);MS(EI):297(m/z),228(M⁺-CF₃),150,105,77。

[0130] 实施例16

[0131] 2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)-1-苯乙醇的制备:

[0132] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4-氟二苯甲酮(0.5g,2.5mmol,1当量)作为基质。用戊烷:丙酮(9.5:0.5)做柱纯化后得到0.55g无色油状纯品(81%)。¹H NMR(400MHz): δ 2.91(s,1H,OH),7.05(m,2H,Ar-H),7.38(m,3H,Ar-H),7.48(m,4H,Ar-H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 79.1(q,²J_{C-CF₃}=29Hz,C-CF₃),115.0,115.2,125.2(q,¹J_{C-F}=286Hz,CF₃),127.2,128.4,128.8,129.4,129.5,135.0,139.2,161.4,163.9;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -75.0(s,CF₃),-113.64(m,Ar-F);MS(EI):270(m/z),201(M⁺-CF₃),123,95,77。

[0133] 实施例17

[0134] (E)-1,1,1-三氟-2,4-二苯基丁-3-烯-2-醇的制备:

[0135] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用查尔酮(0.2g,0.96mmol,1当量)作为基质。用戊烷:醚(8:2)做柱纯化后得到0.18g油状纯品(67%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.67(m,2H),7.38(m,8H),6.92(d,J=16.1Hz,1H),6.76(d,J=16.1Hz,1H),2.75(br,1H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 137.33,135.45,133.50,128.79,128.71,128.62,128.35,126.89,126.79,126.42,125.19(J=286Hz),123.56,120.72,77.20(J=29.1Hz);¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -79.03(s,3F)。

[0136] 实施例18

[0137] (E)-1,1,1-三氟-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基丁-3-烯-2-醇的制备:

[0138] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4'-甲氧基查尔酮(0.2g,0.84mmol,1当量)作为基质。用戊烷:醚(6:4)做柱纯化后得到0.16g油状纯品(63%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.67(m,2H),7.39(m,5H),6.90(m,2H),6.81(d,J=16.0Hz,1H),6.59(d,J=16.0Hz,1H),3.82(s,3H),2.84(br,1H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 159.87,137.52,133.08,128.68,128.27,128.17,126.85,125.5(J=286Hz),124.15,114.09,77.20(J=28.7Hz),77.00,55.28;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -79.05(s,3F)。

[0139] 实施例19

[0140] (E)-1,1,1-三氟-2,4-双(4-氟苯基)丁-3-烯-2-醇的制备:

[0141] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4,4'-二氟查尔酮(0.2g,0.81mmol,1当量)作为基质。用戊烷:醚(8:2)做柱纯化后得到0.10g油状纯品(38%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.59-7.66(m,2H),7.40(dd,J=8.7,5.3Hz,2H),6.98-7.15(m,4H),6.83(d,J=16.1Hz,1H),6.61(d,J=16.1Hz,1H),2.66(br,1H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 164.18,161.66,133.01,132.74,131.43,128.81,128.62,125.94,115.88,115.42,77.00;¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -79.35(s,3F),-112.91,-113.46。

[0142] 实施例20

[0143] (E)-2-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-4-苯基丁-3-烯-2-醇的制备:

[0144] 依照与实施例12中报道的相似步骤进行,区别只是使用4'-氯查尔酮(0.2g,0.83mmol,1当量)作为基质。用戊烷:醚(8:2)做柱纯化后得到0.155g油状纯品(60%)。¹H NMR(400MHz): δ 7.58(d,J=8.9Hz,2H),7.38(m,8H),6.86(d,J=16.1Hz,1H),6.69(d,J=16.1Hz,1H),2.66(br,1H);¹³C NMR(100.5MHz): δ 135.7,135.2,134.9,134.1,128.8,128.7,128.5,128.4,126.9,126.0,124.8(J=286Hz),77.0(J=29.1Hz);¹⁹F NMR(376.3MHz): δ -79.3(s,3F)。

[0145] 实施例21

[0146] 未取代卤代芳烃的三氟甲基化的一般步骤

[0147] 在带有磁搅拌器的10-15ml小瓶中加入氯化亚铜(0.3g,3.0mmol,1当量),将小瓶密封在氩气下的手套箱中。在氩气下,将3ml无水DMF加入小瓶中,所得反应混合物在室温下搅拌5分钟。在该反应混合物中逐滴加入叔丁醇钾的DMF溶液(0.68g,6.06mmol,2当量),所得反应混合物在室温下搅拌5分钟。5分钟后,CF₃H(以52.5ml/min的速率共加入0.636g,9.09mmol,3当量)经4分11秒被鼓泡进入该THF溶液中,所得反应混合物在室温下搅拌10分

钟。10分钟后,三乙胺三氢氟酸溶液(TREAT HF)(0.195g,1.21mmol,198 μ L)被快速加入该反应混合物中。在该同一反应混合物中快速加入碘代苯(0.927g,4.54mmol,1.5当量),所得反应混合物在50℃下加热24小时。该反应混合物冷却至室温,然后将六氟苯(C₆F₆)(0.166当量)添加到反应混合物中,并在室温下搅拌10分钟。取出反应混合物的等分试样并记录其NMR(¹⁹F)。用NMR积分测定NMR产率并列于表3。

[0148] 三烷基硼酸酯的三氟甲基化的一般步骤

[0149] 实施例22

[0150] 由三甲氧基硼酸酯[B(OCH₃)₃]获得(三氟甲基)三氟硼酸钾(K[CF₃-BF₃]):

[0151] 在氩气下,将10ml无水THF加入带有磁搅拌器的10-15ml小瓶中。该小瓶经5分钟冷却至0到-5℃。十分钟后,CF₃H(以52.5ml/min的速率共加入0.674g,9.62mmol)经4分26秒被鼓泡进入该THF溶液中,令该反应混合物搅拌10分钟。10分钟后,三甲氧基硼烷(1g,9.62mmol,1.07mL)被快速加入到该反应混合物中。所得到的反应混合物在0℃下搅拌5分钟。5分钟后,六甲基二硅氮烷钾(KHMDS)的THF溶液(1.92g,9.62mmol,1当量)逐滴加入反应混合物中,所得黄色反应混合物在0℃下搅拌1-2小时,然后令该反应混合物缓慢加温至室温,16小时过夜。16小时后,将30ml的水加入反应混合物,该反应混合物搅拌15分钟。减压浓缩反应混合物以除去挥发物。进一步减压浓缩反应混合物至其初始体积的一半以除去水。获得的粗产物被转移到一个聚乙烯(NALGENE®)瓶中。该瓶用冰冷却,然后向其中加入48%的氢氟酸水溶液(6mL)。所得反应混合物在室温下搅拌12-14小时。在此之后,氢氧化钾溶液(3.15g溶于30mL蒸馏水)被缓慢加入该反应混合物中直至反应混合物保持略微酸性。固体碳酸氢钾被分批加入直至停止放出二氧化碳,该反应混合物的pH值大于7。减压除去水后得到白色固体。用研钵研杵进行研磨得到该固体的细粉,并用热风枪温和加热烧瓶以干燥该材料。所述粉末被转移到300mL的沸腾乙腈中并热过滤。减压除去滤液后得到白色粉末纯品(0.91g,产率53%)。通过从乙醇/2-丙醇2:1的混合物中重结晶而获得分析纯的样品。¹⁹F NMR(376.3MHz,D₂O): δ -76.7(q,J=33.6Hz,CF₃),-155.0(q,J=40.7Hz,3F);¹¹B NMR(128.3MHz,D₂O): δ 0.8(qq,J=40.7,33.6,1B)。

[0152] 实施例23

[0153] 由三正丁基硼酸酯[B(OCH₂CH₂CH₂CH₃)₃]获得(三氟甲基)三氟硼酸钾(K[CF₃-BF₃]):

[0154] 在氩气下,将10ml无水THF加入带有磁搅拌器的10-15ml小瓶中。该小瓶经5分钟冷却至0到-5℃。十分钟后,CF₃H(以52.5ml/min的速率共加入0.304g,4.34mmol)经2分钟被鼓泡进入该THF溶液中,令该反应混合物搅拌10分钟。10分钟后,三甲氧基硼烷(1g,4.34mmol,1.17mL)被快速加入到该反应混合物中。所得到的反应混合物在0℃下搅拌5分钟。5分钟后,六甲基二硅氮烷钾(KHMDS)的THF溶液(0.866g,4.34mmol,1当量)逐滴加入反应混合物中,所得黄色反应混合物在0℃下搅拌1-2小时,然后令该反应混合物缓慢加温至室温,16小时过夜。16小时后,将30ml的水加入反应混合物,该反应混合物搅拌15分钟。减压浓缩反应混合物以除去挥发物。进一步减压浓缩反应混合物至其初始体积的一半以除去水。获得的粗产物被转移到一个聚乙烯(NALGENE®)瓶中。该瓶用冰冷却,然后向其中加入48%的氢氟酸水溶液(6mL)。所得溶液在室温下搅拌12-14小时。在此之后,氢氧化钾溶液(3.15g溶于30mL蒸馏水)被缓慢加入该反应混合物中直至反应混合物保持略微酸性。固体碳酸氢钾被

分批加入直至停止放出二氧化碳,该反应混合物的pH值大于7。减压除去水后得到白色固体。用研钵研杵进行研磨得到该固体的细粉,并用热风枪温和加热烧瓶以干燥该材料。所述粉末被转移到300mL的沸腾乙腈中并热过滤。减压除去滤液后得到白色粉末纯品(0.51g,产率66%)。通过从乙醇/2-丙醇2:1的混合物中重结晶而获得分析纯的样品。¹⁹F NMR (376.3MHz, D₂O): δ -76.7(q, J=33.6Hz, CF₃), -155.0(q, J=40.7Hz, 3F); ¹¹B NMR (128.3MHz, D₂O): δ 0.8(qq, J=40.7, 33.6, 1B)。

[0155] 元素硫的三氟甲基化的一般步骤

[0156] 实施例24

[0157] 在氩气下,向带有搅拌器的50ml圆底烧瓶中加入元素硫(0.45g, 14.2mmol, 2当量),随后加入10ml无水THF。该反应瓶用氩气冲刷后,用干冰/丙酮冷却至-78℃并在该温度下搅拌。CF₃H经3分30秒被鼓泡进入该THF溶液(共加入0.5g, 7.14mmol, 速度为52.5ml/min)。令该反应混合物搅拌数分钟。六甲基二硅氮烷钾的THF溶液(2.84g于5ml中, 14.2mmol)被逐滴加入到该反应混合物中,所得到的黄色反应混合物在-78℃下搅拌1小时,随后逐渐加温到室温并在室温下搅拌10小时。反应混合物在真空中降至其初始体积的一半,然后被转移到分液漏斗中并用戊烷萃取。有机层用水(25ml x2)随后用盐水(25ml x2)洗涤,再用硫酸钠干燥。减压除去戊烷后得到粗产物。该粗产物被置于所述50ml圆底烧瓶中并用6当量30%的过氧化氢水溶液和1当量的硫酸氧化,令其在室温下搅拌1小时。1小时后,记录¹⁹F NMR,其显示粗产物已完全转化为三氟甲磺酸(¹⁹F NMR谱图中-78ppm处有唯一的峰)。

[0158] 因此,本发明展示了在烷氧化物(聚烷氧化物)或硅氮烷(聚硅氮烷)的金属盐的存在下、在足以三氟甲基化某可氟甲基化的基质的条件下使用三氟甲基化试剂三氟甲基化所述基质;其中所述可氟甲基化的基质优选含有选自醛、酮、查尔酮、酯、卤代烷、甲酸烷基酯、卤代芳烃、烷基硼酸酯和硫的化合物。

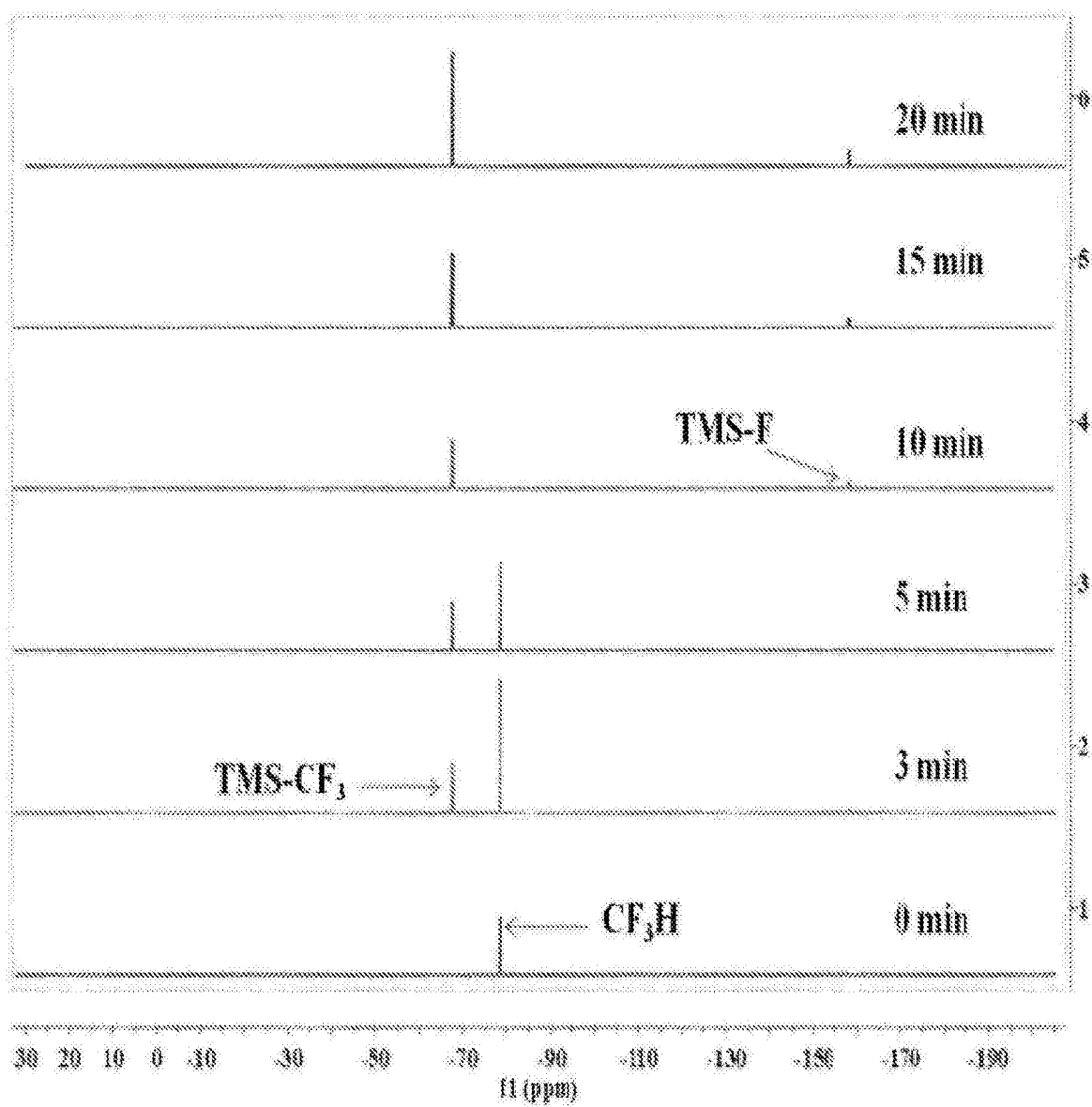


图1