



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102482209 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201080027334. 8

(22) 申请日 2010. 06. 18

(30) 优先权数据

61/218, 592 2009. 06. 19 US

61/247, 703 2009. 10. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2010/000959 2010. 06. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/145037 EN 2010. 12. 23

(73) 专利权人 奥米加凯姆有限公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 米歇尔·库蒂里耶 亚历山大·勒赫

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司
11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07C 381/10 (2006. 01)

C07B 39/00 (2006. 01)

C07C 381/00 (2006. 01)

C07D 211/84 (2006. 01)

C07D 211/98 (2006. 01)

C07D 295/26 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0905109 A1, 1999. 03. 31, 全文.

EP 1095934 A1, 2001. 02. 05, 全文.

EP 1172369 A1, 2002. 01. 16, 全文.

CN 1762971 A, 2006. 04. 26, 全文.

CN 1720256 A, 2006. 01. 11, 全文.

L. N. Markovskii

等. dialkylaminodifluorosulfonium
tetrafluoroborates. 《Zhurnal Organicheskoi
Khimii》. 1977, 第 13 卷第 1116 页化学反应式及
第 1117 页第二段具体化合物的表征.

L. N. Markovskii

等. dialkylaminodifluorosulfonium
tetrafluoroborates. 《Zhurnal Organicheskoi
Khimii》. 1975, 第 40 卷 (第 5 期), 第 1116 页化
学反应式及第 1117 页第二段具体化合物的表征.William J. Middleton. New Fluorinating
Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides.
《J. Org. Chem. 》. 1975, 第 40 卷 (第 5 期), 第 574
页制备.

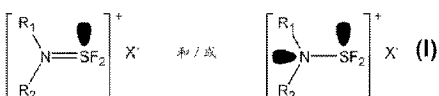
审查员 邹雯

权利要求书5页 说明书33页 附图7页

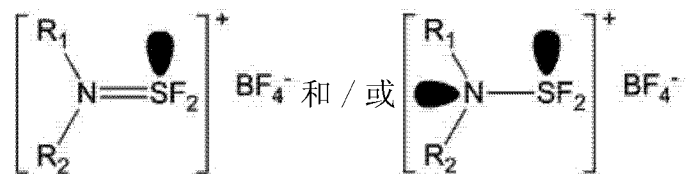
(54) 发明名称

二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐、其制备方法
以及作为去氧氟化试剂的使用方法

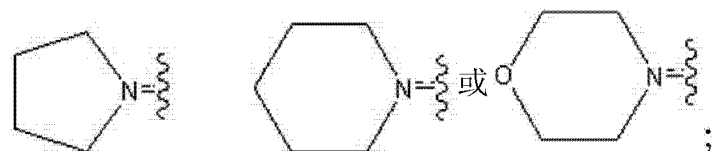
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 所示的二取代的 - 氨基二
氟亚硫鎓盐。此外, 本发明还提供制备所述盐的
方法以及使用所述盐作为去氧氟化试剂的方法。

1. 一种由下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的分离固体：



其中 R_1 和 R_2 均为乙基, 或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成：



所述的固体不是以下化合物：

二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐（针状；m. p. 74-76℃）

哌啶基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐（针状；m. p. 92-94℃）以及

吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐（棱柱体；m. p. 104-106℃）。

2. 根据权利要求 1 所述的分离固体, 其选自：

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 II 型形态学二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐, 其包括：

II 型		
d (埃)	2θ 角 (°)	相对强度 (%)
7.99	11.1	15.1
7.26	12.2	100
6.71	13.2	68
6.04	14.6	4.8
5.61	15.8	52.7
5.46	16.2	4.3
5.17	17.1	52.5
4.95	17.9	18.6
4.87	18.2	18.4

4.45	19.9	19.4
4.36	20.4	19.2
4.32	20.5	59.7
4.02	22.1	17.7
3.8	23.4	6.5
3.63	24.5	76.1
3.51	25.3	7
3.47	25.6	7.3
3.41	26.1	10.7
3.39	26.3	9.3
3.27	27.2	56
3.21	27.8	9.4
3.14	28.4	26.8

；

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 III 型形态学二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐,其包括：

III 型		
d (埃)	2θ 角 (°)	相对强度 (%)
19.93	4.4	5.8
11.49	7.7	2.4
7.97	11.1	7.2
7.24	12.2	8.6
6.69	13.2	40.5
5.6	15.8	12.4
5.16	17.2	7.4
4.94	17.9	7.8
4.87	18.2	100
4.45	20	14.2
4.31	20.6	12.9
4.01	22.1	4.9
3.79	23.4	5.1
3.69	24.1	1.2
3.63	24.5	11.5
3.51	25.3	5.8
3.46	25.7	3.6
3.39	26.3	2.7

3.27	27.2	19.1
3.13	28.4	7.6

；

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 IV 型形态学二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐, 其包括:

IV 型		
d (埃)	2 θ 角 (°)	相对强度 (%)
17.37	5.1	0.6
8	11	1.5
7.26	12.2	100
6.71	13.2	50.2
5.61	15.8	1.5
5.17	17.1	1.5
4.87	18.2	28.3
4.45	19.9	0.7
4.31	20.6	4.6
3.8	23.4	1.7
3.64	24.5	23.1
3.51	25.3	2
3.27	27.2	7.6

；

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 V 型形态学二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐, 其包括:

V 型		
d (埃)	2 θ 角 (°)	相对强度 (%)
11.51	7.7	1.1
8	11.1	1.1
7.26	12.2	4.4
6.71	13.2	100
5.61	15.8	3.8
5.18	17.1	0.6
4.95	17.9	1.5
4.87	18.2	44.9
4.45	19.9	4

4.31	20.6	3.8
4.01	22.2	0.9
3.97	22.4	0.4
3.8	23.4	1.8
3.63	24.5	2.9
3.52	25.3	2.5
3.46	25.7	0.7
3.36	26.5	1
3.28	27.2	6.3
3.14	28.4	1.5

；

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 VI 型形态学二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐,其包括：

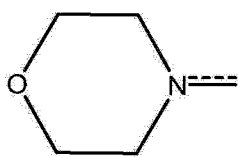
VI 型		
d (埃)	2θ 角 (°)	相对强度 (%)
19.97	4.4	2.3
7.97	11.1	6.2
7.23	12.2	100
6.68	13.2	21
5.6	15.8	4.1
5.44	16.3	1
5.16	17.2	9.6
4.95	17.9	4.3
4.87	18.2	1
4.44	20	1.1
4.35	20.4	5.4
4.31	20.6	7.3
4	22.2	4.4
3.79	23.5	3.3
3.63	24.5	92.1
3.51	25.4	2.2
3.48	25.6	1.9
3.41	26.1	0.9
3.39	26.3	1.1
3.26	27.4	2.6
3.21	27.8	2.3

;以及

使用 VANTEC 检测器、具有在 Bruker-axs, D8advance 型衍射计上设定的 XRD 数据的 II 型形态学吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐,其包括:

d (埃)	2 θ 角 (°)	相对强度 (%)
19,91	4,43	19,4
6,72	13,16	56,4
6,32	14,00	58,3
6,18	14,31	6,5
5,61	15,79	42,4
5,10	17,36	10,3
4,82	18,39	100
4,55	19,51	10,8
4,08	21,75	92,6
3,81	23,33	11,3
3,77	23,59	96,6
3,60	24,69	2,0
3,50	25,42	12,8
3,37	26,43	7,8
3,34	26,65	6,1
3,19	27,93	6,1
3,12	28,59	12,6
3,09	28,83	7,7
3,03	29,46	4,6
2,99	29,88	3,4

3. 根据权利要求 1 所述的分离固体,其中 R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成:



二取代的 - 氨基二氟亚硫磺盐、其制备方法以及作为去氧氟化试剂的使用方法

背景技术

[0001] 当氟化分子与非氟化的类似物相比时,由于氟化分子可以表现出有利的化学和/或生物学概况(例如改善的稳定性、亲油性和生物有效性),所以氟化化合物在制药和农用化学品中是特别重要的。

[0002] 例如,越来越需要安全、可选的以及有效的将氟原子引入到分子中的方法,而普通的实践方法是由醇生产氟化物,以及由羰基官能团生产偕二氟化物,这种转化通常被称为去氧氟化反应。

[0003] 已知 SF_4 执行去氧氟化反应,但是事实上,处理这种高毒性气体需要全面的安全措施。使用 SF_4 的反应通常在压力下进行,需要高温(通常为 100°C)并导致不需要的副产物。在试图回避这些安全问题中,已经研发出多种备选的氟化剂。已经研发出液体二乙基氨基三氟化硫(DAST)(Middleton, W. J. J. Org. Chem. 1975, 40, 574),但是后来确定这种液体的本性是热不稳定的,并且特别容易爆炸(Messina, P. A. ;Mange, K. C. ;Middleton, W. J. J. Fluorine Chem. 1989, 42, 137)。由于液体DAST的制造需要蒸馏纯化,所以这也是成问题的。这种纯化步骤是有危险的,并且需要全面的安全措施和特定的设备。这造成了这种相对昂贵的试剂的主要成本。

[0004] 为了研发更安全的试剂,已经研发出二(2-甲氧乙基)氨基三氟化硫(Deoxo-Fluor®)(Lal, G. S. ;Pez, G. P. ;Pesaresi, R. J. ;Prozonic, F. M. ;Cheng, H. J. Org. Chem. 1999, 71, 7048)。差式扫描量热法(DSC)报告,DAST和Deoxofluor®具有相同的分解温度,但是随着放热稍微多些DAST会更快速地降解。

[0005] 在Deoxo-Fluor足以取代DAST并且确实比DAST的爆炸性低的同时,存在保持需要使用DAST的场合。因此,除了之前所述的安全问题,存在与使用DAST、Deoxo-Fluor和相关的二烷基氨基三氟化硫试剂有关的其他重要的问题。所述的试剂为在潮湿环境下难以处理的发烟液体,并且与水剧烈反应。因而,此类试剂本身不适合大规模的氟化方法。所述的液体随着老化还会褪色,并且由于已经见到它们在储存时会降解,所以有时它们需要再次蒸馏以便符合使用要求。此外,它们的爆炸性需要严格的运输限制,并且对于储存和处理而言需要严格的法律规定。

[0006] 二烷基氨基三氟化硫的盐衍生物已经为人所知有三十多年。Markovskii et al. 首先报告了二烷基氨基二氟亚硫磺盐的实例(Markovskii, L. N. ;Pashinnik, V. E. ;Saenko, E. P. Zh. Org. Khim. 1977, 13, 1116)。他们描述了 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 与二乙基氨基三氟化硫或者其二甲基氨基、哌啶基或吗啉代类似物中的一者反应,从而生产相应的四氟硼酸盐。后来, Cowley et al. (Cowley, A. H. ;Pagel, D. J. ;Walker, M. L. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 7065) 以及 Mews 和 Henle (Mews, R. ;Henle, H. J. Fluorine Chem. 1979, 14, 495) 报告了可以使用其他 Lewis 酸,通过将二甲基氨基三氟化硫与 BF_3 , PF_5 和 AsF_5 接触,从而形成相应的二甲基氨基二氟亚硫磺盐。随着 Pauer et al. 的进一步研究,更加了解了二烷基氨基亚硫磺盐的结构 (Pauer, F. ;Erhart, M. ;Mews, R. ;Stalke, D. Z. Naturforsch., B :Chem.

Sci. 1990, 45, 271), 其中它们解析了二甲基氨基二氟亚硫鎓六氟砷酸盐的晶体结构。最近, 当 Pashinnik et al. (Pashinnik, V. E. ;Martynyuk, E. G. ;Shermolovich, Y. G. Ukr. Khim. Zh. 2002, 68, 83) 报告吗啉代三氟化硫与 SeF_4 反应从而形成吗啉代二氟亚硫鎓五氟硒酸盐时, 发现了另一种二烷基烷基亚硫鎓盐。尽管分离并表征了一些二烷基氨基亚硫鎓盐, 但是对于它们的化学反应性知道的较少。但是, 在十年以前, Pashinnik et al 报告了去氧氟化反应中盐的一个使用实例 (Bezuglov, V. V. ;Pashinnik, V. E. ;Tovstenko, V. I. ;Markovskii, L. N. ;Freimanis, Y. A. ;Serkov, I. V. Russ. J. Bioorg. Chem. 1996, 22, 688), 由此报告了前列腺素中烯丙基醇与乙腈中的吗啉代二氟硫脒四氟硼酸盐的反应。

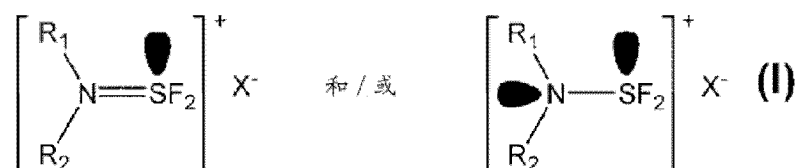
[0007] 因此, 很清楚仍需要廉价且可以相对容易地制造的、安全且有效的氟化剂。

[0008] 本发明人公开了以下报告 :Beaulieu, F. ;Beauregard, L. -P. ;Courchesne, G. ;Couturier, M. ;LaFlamme, F. ;L'Heureux, A. Org. Lett. 2009, 11, 5052 ;L'Heureux, A. ;Beaulieu, F. ;Bennett, C. ;Bill, D. R. ;Clayton, S. ;LaFlamme, F. ;Mirmehrabi, M. ;Tadayon, S. ;Tovell, D. ;Couturier, M J. Org. Chem. 2010, 75, 3401, 其中一些详细情况呈现在本发明中。

[0009] 发明概述

[0010] 在本发明的一个方面中, 提供了下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐的分离固体 :

[0011]



[0012] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取代, 或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链, 其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子 ; 并且 X^- 为平衡离子, 前体条件是所述的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐不是 :

[0013] 二甲基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐

[0014] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (针状 ;m. p. 74-76°C)

[0015] 哌啶基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (针状 ;m. p. 92-94°C)

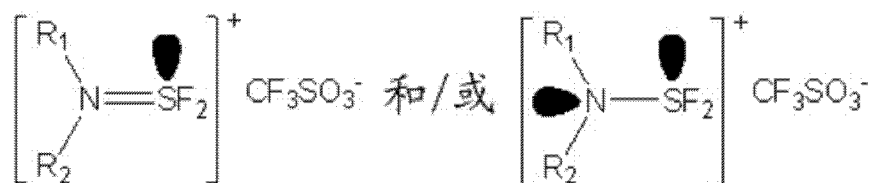
[0016] 吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (棱柱体 ;m. p. 104-106°C) ;

[0017] 并且当 R_1 和 R_2 均为二甲基时, 则 X^- 不是 SbF_6^- , PF_6^- 和 AsF_6^- , 而当 R_1 和

[0018] R_2 与它们所连接的氮一起形成吗啉代残基时, 则 X^- 不是 SeF_5^- 。

[0019] 在一个方面中, 提供了下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的分离固体 :

[0020]



[0021] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取

代;或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链,其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子。

[0022] 在一个方面中,提供了下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的分离固体:

[0023]



[0024] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基,芳基,芳烷基,杂环和杂芳基,它们均可任选地被取代;或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链,其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子;所述的固体不是以下化合物:

[0025] 二甲基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐

[0026] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (针状; m. p. 74-76°C)

[0027] 哌啶基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (针状; m. p. 92-94°C)

[0028] 吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (棱柱体; m. p. 104-106°C)。

[0029] 在一个方面中,提供了二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的形态学类型 II、III、IV、V 和 VI。

[0030] 在一个方面中,提供了吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的形态学类型 II。

[0031] 在一个方面中,提供了二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的混合物,其包括至少 2 种本文所定义的形态学的二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐。

[0032] 在另一个方面中,提供了用于制备下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐的分离固体的方法:

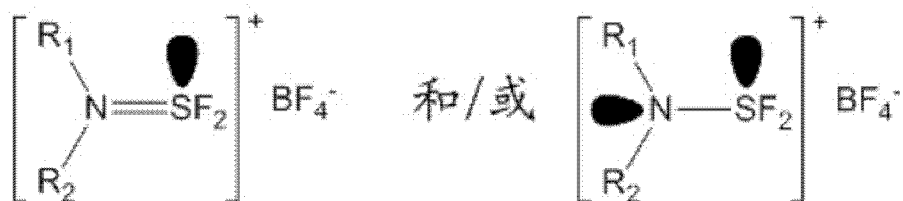
[0033]



[0034] 包括将式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的二取代的 - 氨基三氟化硫与 Bronsted 强酸接触,其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基,芳基,芳烷基,杂环和杂芳基,它们均可任选地被取代;或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链,其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子;并且 X^- 为 Bronsted 强酸的共轭碱。

[0035] 在一个方面中,提供了用于制备下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的分离固体的方法:

[0036]



[0037] 包括将未经纯化的式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的二取代的-氨基三氟化硫与 BF_3 或 HBf_4 的来源接触, 其中 R_1 和 R_2 如本文所定义。

[0038] 在另一个方面中, 提供了用于将包含选自 $-OH$, $=O$, $-COOH$ 以及它们的混合物中的至少一个官能团的化合物去氧氟化的方法, 该方法包括将所述的化合物与下式所示的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐以及离子氟化物的外源氟化物来源接触, 其中所述的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐如下:

[0039]



[0040] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取代; 或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链, 其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子; 并且 X^- 为平衡离子。

[0041] 在其他方面中, 提供了用于将包含选自 $-OH$, $-COOH$ 以及它们的混合物中的至少一个官能团的化合物去氧氟化的方法, 该方法包括将所述的化合物与下式所示的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐以及碱接触, 其中所述的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐如下:

[0042]



[0043] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取代; 或者 R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的可任选地取代的亚烷基链, 其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子; 并且 X^- 为平衡离子。

附图说明

[0044] 图 1a 为现有技术所述的多态的 XRD;

[0045] 图 1b-1f 为根据本发明公开的实施方案的不同形态学的 XRD;

[0046] 图 2 为根据本发明公开的实施方案的新的多态的 XRD。

[0047] 发明详述

[0048] 术语“烷基”表示具有 1 至 18 个碳原子、优选为 1 至 12 个碳原子、更优选为 1 至 10 个碳原子、最优选为 1 至 6 个碳原子的线性、支化的或环状的 (包括多环) 的烃部分, 前体条件是环状部分包含至少 3 个碳原子, 优选为至多 18 个碳原子, 并且它们均可以可任选

地被取代。其实例包括但不限于可任选地被取代的甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,异戊基,新戊基,叔戊基,己基,异己基,新己基,环丙基,环丁基,环戊基和环己基。如本文所用,术语“烷基”还包括其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷基,即,烷基卤化物。其实例包括但不限于依次可任选地被取代的三氟甲基,二氟甲基,氟甲基,三氯甲基,二氯甲基,氯甲基,三氟乙基,二氟乙基,氟乙基,三氯乙基,二氯乙基,氯乙基,氯氟甲基,氯二氟甲基,二氯氟乙基。

[0049] 术语“亚烷基”表示二价“烷基”基团。

[0050] 术语“烯基”表示在链中具有一个或多个双键并且可任选地被取代的 2 至 12 个碳的烷基链。

[0051] 术语“炔基”表示在链中具有一个或多个三键并且可任选地被取代的 2 至 12 个碳的烷基链。

[0052] 术语“烷氧基”表示其中与相邻的原子通过氧原子共价键合的烷基。其实例包括但不限于甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,叔丁氧基,环丙氧基,环丁氧基,环戊氧基和环己氧基。

[0053] 术语“烷基硫代”表示其中相邻的原子通过硫原子共价键合的烷基。其实例包括但不限于甲基硫代,乙基硫代,丙基硫代,异丙基硫代,丁基硫代,叔丁基硫代,环丙基硫代,环丁基硫代,环戊基硫代和环己基硫代。术语“烷基氨基”表示其中相邻的原子通过氮原子共价键合并且可以为单烷基氨基或二烷基氨基的烷基,其中所述的烷基基团可以相同或不同。其实例包括但不限于甲基氨基,乙基氨基,丙基氨基,异丙基氨基,丁基氨基,叔丁基氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基或环己基氨基。

[0054] 术语“芳烷基”表示与相邻的原子通过 C1-6 烷基连接的芳基。其实例包括但不限于苄基,二苯甲基,三苯甲基,苯乙基,3- 苯基丙基,2- 苯基丙基,4- 苯基丁基和萘基甲基。

[0055] 术语“芳基”表示包含具有 6 到 10 个碳原子的至少一个苯型环(即,可以为单环或多环的)的碳环部分,并且该部分可以被一个或多个取代基可任选地取代。其实例包括但不限于苯基,甲苯基,二甲苯基,氨基苯基,苯胺基,萘基,蒽基,菲基或联苯。

[0056] 术语“杂环”表示 3 至 10 元的可任选地被取代的饱和、不饱和的环状部分,其中所述的环状部分包含选自氧(O)、硫(S)或氮(N)中的至少一个杂原子。实施方案包括 3 至 6 元环或者 5 至 6 元环的杂环。杂环可以为单环或多环。其实例包括但不限于环乙亚胺,环氧乙烷,硫杂丙烷,吡咯烷,四氢呋喃,二氢呋喃,四氢噻吩,哌啶,四氢吡喃,Thiane, Azepane, Oxepane 和 Thiepane。杂环包括通过与另一个环稠合而正常衍生的环系统,例如苯并稠合的环,包括二氢化茚以及二氢和四氢喹啉、二氢和四氢异喹啉和 benzazepine。

[0057] 术语“杂芳基”表示 5 至 12 元可任选地被取代的芳香环部分,其中所述的环状部分包含选自氧(O)、硫(S)或氮(N)中的至少一个杂原子。实施方案包括 5 至 6 元单环或者 10 至 12 元多环的杂芳基。实例包括但不限于吡咯,呋喃,噻吩,吡啶,吡嗪,吲哚,异吲哚,喹啉和异喹啉。

[0058] 术语“平衡离子”是指包括伴随二取代的-氨基二氟亚硫鎓部分以便保持电中性的离子。该平衡离子可以由氟化物离子受体(例如 BF_3 , SbF_5 , PF_5 , AsF_5 , SeF_4)与式 $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-SF}_3$ 所示的二取代的-氨基三氟化硫(R_1 和 R_2 如本文所定义)之间反应而得到。如本文所用,平衡离子的实例包括但不限于 BF_4^- , SbF_6^- , PF_6^- , AsF_6^- , SeF_5^- 。此外,平衡离子还可以为 Bronsted

强酸的共轭碱。在一个实施方案中, Bronsted 酸为三氟三氟甲磺酸 (TfOH) 或四氟硼酸, 包括 HBF_4 醚化物, HBF_4 二甲基醚络合物。

[0059] 关于式 $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-SF}_3$ 所示的二取代的 - 氨基三氟化硫, 术语“未经纯化的”是指反应混合物粗品, 例如在制备式 $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-SF}_3$ 所示的化合物时得到的未经蒸馏的试剂。

[0060] 术语“独立的”是指对于各项目而言, 取代基可以为相同的定义或不同的定义。

[0061] 如本文所用的术语“取代基”或者表达“可任选地被取代的”中固有的取代基是指但不限于卤素, 烷氧基, 氨基 (包括伯氨基和仲氨基), 脒基, 酰氨基, 叠氮基, 氰基, 胍基, 硝基, 亚硝基, 脲, 硫酸根, 亚硫酸根, 磺酸根, 磺胺, 磷酸根, 膦酸根, 烷基硫代或烷基氨基, 烯炔硫代或烯炔氨基, 炔炔硫代或炔炔氨基, 受保护的羟基基团, 受保护的氨基基团, $-\text{COOH}$ 的酯或酰胺基衍生物, 受保护的 $=\text{O}$ (例如酮和半缩酮)。

[0062] 术语“外源促进剂”是指有助于去氧氟化反应的化学添加剂。其实例包括外源氟化物来源或碱 (有机或无机的)。

[0063] 在一个实施方案中, 本文所述的去氧氟化试剂提供了以下特征中的至少一个特征: 热稳定性增加、对气氛湿度的稳定性增加以及具有严格程度轻一些的运输限制。

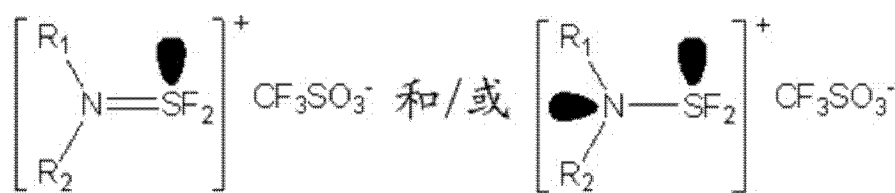
[0064] 在一个实施方案中, 生产本文所述的去氧氟化试剂的方法提供了以下特征中的一个特征: 成本有效性、避免了蒸馏的需要以及去氧氟化试剂可以通过简单的过滤分离。

[0065] 在一个实施方案中, 用于实施去氧氟化的本文所述的试剂的用途提供了以下特征中的一个特征: 在无水条件下的氟化反应过程中未生成游离的 HF ; 较少地形成消除副产物以及通过热安全保护而较安全的使用。

[0066] 在一个实施方案中, 提供了新的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐和 / 或多态类型, 已经发现它们在典型的处理 / 加工条件下具有令人惊奇的储存和 / 或热稳定性。在一个实施方案中, 二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐以固体形式分离。在另一个实施方案中, 二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐以结晶固体的形式分离。根据本发明公开的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐可以包括互变异构体。二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐包括分离的或未分离的单一的互变异构体形式、或者它们所有比例的混合物。

[0067] 在一个实施方案中, 提供了下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的分离固体:

[0068]



[0069] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取代。在另一个实施方案中, R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的亚烷基链, 其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子。

[0070] 在另一个实施方案中, 在所有情况下, 二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐如下定义:

[0071] R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环和杂芳基, 它们均可任选地被取代;

[0072] R_1 和 R_2 一起形成 4-6 个碳原子的亚烷基链, 其可任选地包含选自 N, S 和 O 中的一个或多个杂原子;

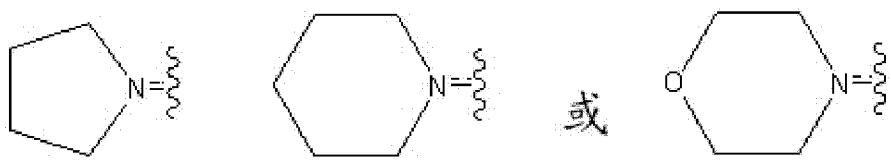
[0073] R_1 和 R_2 是相同的或不同的,并且为 1 至 3 个碳原子的烷基、6 至 10 个碳原子的芳基、6 元杂芳基,其中杂原子为氮 (N) ;

[0074] R_1 和 R_2 是相同的或不同的,并且为甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,苯基,吡啶基,2-甲氧乙基; R_1 和 R_2 均为甲基; R_1 和 R_2 均为乙基; R_1 和 R_2 均为 2-甲氧乙基;

[0075] R_1 为甲基而 R_2 为苯基; R_1 为甲基而 R_2 为吡啶基; R_1 为甲基而 R_2 为苄基;

[0076] R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成:

[0077]



[0078] 申请人已经观察到 DAST 与诸如四氟硼酸之类的 Bronsted 强酸进行放热反应,从而得到下文所述的二烷基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和 HF。这个发现构成了用于制备二烷基氨基二氟亚硫鎓盐的新方法。由此,通过氟化 BF_3 , PF_5 , AsF_5 , SeF_4 , SbF_5 而制备得到之前报告的二烷基氨基二氟亚硫鎓盐,这种类型的盐局限于相应的平衡阴离子。有利的是,可以通过这种方法得到其他类型的平衡离子。在下文所述的另一个实例中,可以通过将 DAST 与三氟甲磺酸接触而容易地制备二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐。此外,申请人发现三氟甲磺酸酐可以替代三氟甲磺酸使用来生产三氟甲磺酸盐。

[0079] 在一个实施方案中,提供了用于制备下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓盐的分离固体的方法:

[0080]



[0081] 包括将式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的二取代的 - 氨基三氟化硫与 Bronsted 强酸接触,其中 R_1 和 R_2 如本文所定义,而 X^- 为 Bronsted 强酸的共轭碱。

[0082] 在一个实施方案中,提供了用于制备下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的分离固体的方法:

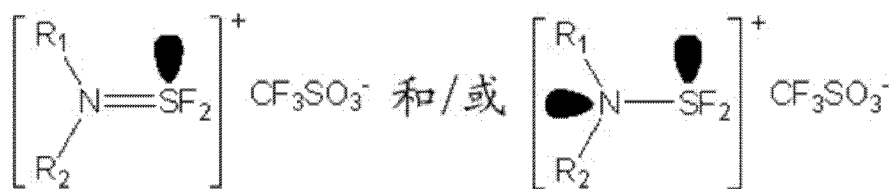
[0083]



[0084] 包括将式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的二取代的 - 氨基三氟化硫与四氟硼酸的来源接触,其中 R_1 和 R_2 如本文所定义。

[0085] 在一个实施方案中,提供了用于制备下式所示的二取代的 - 氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的分离固体的方法:

[0086]



[0087] 包括将式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的二取代的-氨基三氟化硫与三氟甲磺酸接触,其中 R_1 和 R_2 如本文所定义。

[0088] 在一个实施方案中,提供了用于制备结晶的二取代的-氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的方法,包括将未经纯化的 DAST 试剂等于 BF_3 或 HBf_4 的来源接触。在一个实施方案中,所述的结晶产物可以通过过滤分离。观察到分离结晶产物会消除 DAST 试剂等进行潜在的耗时、昂贵以及危险的蒸馏的需要。就处理和制造而言,所述的衍生物是理想的。

[0089] 在一个实施方案中, BF_3 的来源为 BF_3 气体或者选自 BF_3 醚化物, BF_3 四氢呋喃络合物和 BF_3 乙腈络合物中的络合物。 HBf_4 的来源可以为选自 HBf_4 醚化物和 HBf_4 二甲基醚络合物中的络合物。

[0090] 在一个实施方案中,提供了用于制备下式所示的二取代的-氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的分离固体的方法:

[0091]



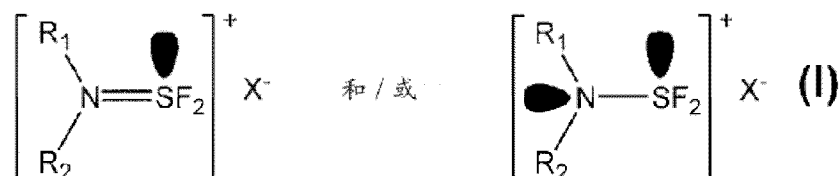
[0092] 包括将式 $R_1R_2N-SF_3$ 所示的未经纯化的二取代的-氨基三氟化硫与 BF_3 或 HBf_4 的来源接触,其中 R_1 和 R_2 如本文所定义。在另一个实施方案中,二取代的-氨基三氟化硫是由二取代的-三甲基甲硅烷胺和 SF_4 制备得到的,或者由相应的二取代的-胺、三取代的胺和 SF_4 制备得到的。

[0093] 在一个实施方案中,如本文所述,二取代的-氨基二氟亚硫鎓盐是在卤代烃溶剂、醚溶剂或它们的混合物存在下制备得到的。

[0094] 在一个实施方案中,如本文所述,二取代的-氨基二氟亚硫鎓盐是由二取代的-氨基三氟化硫的反应混合物粗品在一步方法中制备得到的。

[0095] 在另一个实施方案中,提供了用于将包含选自 $-OH$, $=O$, $-COOH$ 以及它们的混合物中的至少一个官能团的化合物去氧氟化的方法,该方法包括将所述的化合物与下式所示的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐以及离子氟化物的外源氟化物来源接触,其中所述的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐如下:

[0096]



[0097] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基,芳基,芳烷基,杂环和杂芳基,它们均可任选地被取代;而 X^- 为平衡离子。

[0098] 在另一个实施方案中,提供了用于将包含选自 -OH, -COOH 以及它们的混合物中的至少一个官能团的化合物去氧氟化的方法,该方法包括将所述的化合物与下式所示的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐以及碱接触,其中所述的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐如下:

[0099]



[0100] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自烷基,芳基,芳烷基,杂环和杂芳基,它们均可任选地被取代;而 X^- 为平衡离子。

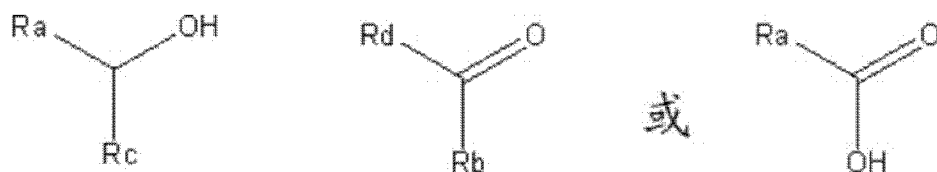
[0101] 在一个实施方案中,在非质子溶剂存在下进行所述的反应,其中所述的溶剂选自:卤代烃、醚、酯、腈、芳香族以及它们的混合物。在另一个实施方案中,在无水条件下以及在惰性气氛下实施所述的反应。氟化物的外源来源优选为由氟化氢与胺或铵盐构成的络合物,例如三乙基胺三氢氟化物、吡啶鎓聚(氟化氢)以及四丁基铵二氟化氢。所述的碱可以选自 DBU(1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯),DBN(1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯),DABCO(1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷),Hunig 碱(乙基二异丙基胺),四甲基胍,咪唑以及碱性氢化物。

[0102] 在外源促进剂存在下,发现二取代的-氨基二氟亚硫鎓盐可以用于将包含选自 -OH, = O, -COOH 中的至少一个官能团的化合物去氧氟化的方法中。

[0103] 术语去氧氟化是本领域已知的,并且当在本发明中用于包含选自 -OH, = O 和 -COOH 中的至少一个官能团的化合物时,是指由 C-F 键替代 C-O 键或者由两个 C-F 键替代 C=O 键。

[0104] 如本文所用,用于去氧氟化的化合物并未具体限定。这些化合物可以由通式所示:

[0105]



[0106] 其中 Ra, Rb, Rc 和 Rd 均独立地为 H 或者烷基,烯基,炔基,芳基,芳烷基,杂环和杂芳基基团,这些基团均可任选地被取代;

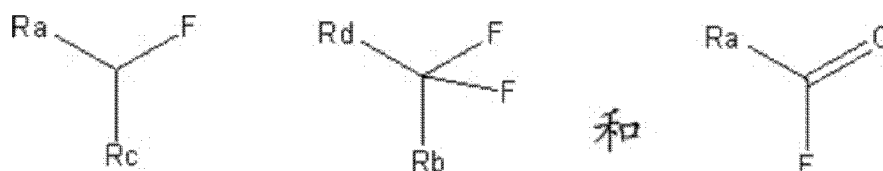
[0107] 或者 Ra 和 Rc 连接在一起,从而形成环烷基或杂环,它们均可任选地被取代;

[0108] 或者 Rb 和 Rd 连接在一起,从而形成环烷基或杂环,它们均可任选地被取代。

[0109] 在 $\begin{array}{c} Ra \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R_c \\ | \\ OH \end{array}$ 中,当 Ra 和 Rc 连接在一起从而形成杂环时,其还包括半缩醛和半缩酮形式,例如糖类衍生物的半缩醛。

[0110] 当将上文所述的化合物提交给本文所述的去氧氟化状况时,对于所述化合物上存在的反应性官能团,所述化合物通常产生如下所示的氟化官能团或者它们的组合:

[0111]



[0112] 根据本发明公开的方法的一个实施方案,就去氧氟化反应而言,该反应是在离子氟化物的外源氟化物来源存在下进行的。在一个实施方案中,以催化量至多于大约化学计量的量使用离子氟化物来源。在一个实施方案中,需要多于化学计量的量,例如 1.1 当量、1.2 当量、1.5 当量、2 当量或更多。离子氟化物的外源氟化物来源的实例包括叔胺多氢氟化物或者 N- 杂芳香族胺多氢氟化物,例如 3HF-Et₃N 和 9HF- 吡啶 (Olah 试剂)。

[0113] 在一个实施方案中,包含至少一个 -OH 基团的化合物的去氧氟化反应是在离子氟化物的外源氟化物来源存在下实施的。

[0114] 在一个实施方案中,发生去氧氟化反应的化合物并非为烯丙基醇,并且优选为包含前列腺素衍生物的烯丙基醇。

[0115] 在一个实施方案中,包含醛的至少一个 = O 基团的化合物的去氧氟化反应是在离子氟化物的外源氟化物来源存在下实施的。

[0116] 在一个实施方案中,包含酮的至少一个 = O 基团的化合物的去氧氟化反应是在离子氟化物的外源氟化物来源存在下实施的。

[0117] 在一个实施方案中,包含至少一个 -COOH 基团的化合物的去氧氟化反应是在离子氟化物的外源氟化物来源存在下实施的。

[0118] 根据本发明公开的方法的一个实施方案,就去氧氟化反应而言,该反应是在碱存在下进行的。在一个实施方案中,以催化量至多于大约化学计量的量使用碱。在一个实施方案中,需要多于化学计量的量,例如 1.1 当量、1.2 当量、1.5 当量、2 当量或更多。有机碱的实例包括 1,3- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一烯 (DBU), 1,3- 二氮杂二环 [4.3.0] 壬烯 (DBN), 以及 1,1,3,3- 四甲基胍, 二异丙基乙基胺 (Hunig 碱), 1,4- 二氮杂二环 [2,2,2] 辛烷 (DABCO), 咪唑。无机碱的实例包括氢化钠。

[0119] 在一个实施方案中,包含至少一个 -OH 基团的化合物的去氧氟化反应是在有机碱存在下实施的。

[0120] 在一个实施方案中,包含至少一个 -COOH 基团的化合物的去氧氟化反应是在有机碱存在下实施的。

[0121] 实施例: 给出以下实施例仅是示意性地说明本发明, 并且不应该被认为是以其最广泛的含义构成了本发明范围的任何限定。

[0122] 实施例 1

[0123] 二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备: 方法 A

[0124] 在氮气下, 在 15 分钟的时间内, 向由二乙基胺基三氟化硫 (8.2mL, 62mmol) 在无水二乙醚 (100mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加纯的三氟化硼醚化物 (6.6mL, 62mmol), 同时将反应温度保持低于 5°C。在相同的温度下将所得的悬浮液再搅拌 1 小时, 然后温暖至室温, 并在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (2x50mL) 漂洗 2 次, 然后在真空下干燥从而得到二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (11.7g, 82%) 的浅白色吸湿固体; 将 1.60g 产物粗品溶解于 50mL 温暖的 1,2- 二氯乙烷 (DCE) 中, 经过 5 分钟快速冷却至室温, 然后快速

冷却至 0°C,从而得到 1.34g 浅白色针状结晶(I 型形态学);m. p. 72-76°C;在经过 1 小时逐渐冷却至室温的条件下,将 5.0g 产物粗品在 50mL 沸腾的 1,2-二氯乙烷中重结晶,从而得到 4.6g 白色片状结晶(II 型形态学);m. p. 83-84°C;¹H NMR(CD₃CN,300MHz) δ 3.87(m, 4H),1.35(t, J = 7.2Hz,6H);¹⁹F NMR(CD₃CN,282MHz) δ 12.9(m,2F),-151.1(s,4F);¹³C NMR(CD₃CN,75MHz) δ 45.5,12.6。

[0125] 为了简化所述的方法,并避免在 1,2-二氯乙烷(DCE)中重结晶之前由所述的醚中过滤出二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐粗品的需要,我们成功地在 1,2-二氯乙烷(DCE)中直接进行反应,然后加热混合物以确保溶解,随后冷却至使产物结晶(方法 B)。接着,为了进一步改善所述的方法,并避免使用挥发性的二乙醚,我们使用 BF₃ 四氢呋喃络合物(BF₃-THF)取代 BF₃ 醚化物。就这一方面而言,所述的盐由反应混合物中缓慢地结晶,并且不进行反应混合物粗品的重结晶(方法 C)。

[0126] 实施例 2

[0127] 二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备:方法 B

[0128] 在氮气下,在 15 分钟的时间内,向在室温下由二乙基胺基三氟化硫(8.2mL,62mmol)在无水 1,2-二氯乙烷(150mL)中形成的溶液中滴加纯的三氟化硼醚化物(6.6mL,62mmol),同时将反应温度保持低于 30°C。将所得的悬浮液加热至回流,然后逐渐冷却至室温(当接种时,在 60°C 下出现固体)。将悬浮液再搅拌 2 小时,然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用 1,2-二氯乙烷(2x25mL)漂洗 2 次,然后在真空下干燥从而得到二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐(12.6g,89%)的无色片状晶体(III 型形态学);m. p. 83-84°C。

[0129] 实施例 3

[0130] 二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备:方法 C

[0131] 在氮气下,在 45 分钟的时间内,向在室温下由二乙基胺基三氟化硫(8.2mL,62mmol)在无水 1,2-二氯乙烷(150mL)中形成的溶液中滴加纯的三氟化硼四氢呋喃络合物(6.8mL,62mmol),同时将反应温度保持低于 30°C。在加入大约 4mL BF₃-THF 之后,发生结晶。将悬浮液再搅拌 30 分钟,然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚(2x50mL)漂洗 2 次,然后在真空下干燥从而得到二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐(12.1g,85%)的无色棱柱体(IV 型形态学);m. p. 83-85°C。

[0132] 所有上文所述的制备方法都使用了市售可得的二乙基胺基三氟化硫(DAST)。该试剂已知是爆炸性的,并且这种不稳定液体的纯化需要危险性的蒸馏。这种费力的纯化手段需要全面的安全措施,并造成了这种相对昂贵的试剂的主要成本。不使用 DAST,我们发现可以使用 N,N-二乙基三甲基甲硅烷胺作为相对廉价且稳定的起始材料在一步方法中制备二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐(方法 D)。尽管在所述的制备方法中 DAST 为中间体,但是由于我们令人惊奇地发现在所述方法中生成的副产物不会干扰二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的形成,所以不需要蒸馏 DAST。因此,这种制备方法允许以更安全且成本有效的方式制造 DAST。这涵盖了使用备选试剂(例如仲胺和碱)和/或加工技术(例如连续的流动方法)生产二取代的氨基三氟化硫的未经蒸馏的粗品的方法。

[0133] 实施例 4

[0134] 二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备:方法 D

[0135] 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 5L 三颈烧瓶中加入二氯甲

烷 (150mL), 然后冷却至 -78°C 。四氟化硫 (70g, 0.65mol) 处于表面以下, 同时将温度保持在 -65°C 以下。向所得的溶液中滴加由二乙基氨基三甲基硅烷 (90g, 0.62mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液, 同时将温度保持在 -60°C 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温, 并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (558mL), 然后在将温度保持在 15 至 25°C 的条件下在 30 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (68mL, 0.61mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 漂洗, 然后在真空下干燥从而得到 1 (126g, 89%) 的浅白色晶片 (V 型形态学); m. p. $83-85^{\circ}\text{C}$ 。在试验中, 在加热下使二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (2.00g) 熔融, 然后加入 1,2-二氯乙烷, 并将所得的混合物进一步加热至回流, 从而得到双相液体混合物。将该混合物冷却至室温, 并通过过滤分离所得的固体材料, 然后在真空下干燥从而得到 1 (1.98g, 99%) 的浅白色结晶立方体 (VI 型形态学); mp $83-85^{\circ}\text{C}$ 。

[0136] 表征:

[0137] 申请人发现, 在 DAST 与 BF_3 醚化物在二乙醚中反应时, 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐由溶液中直接结晶。所述的盐对潮湿是特别敏感的, 但是可过滤。为了获得吸湿性较差的固体, 将所述的盐在 1,2-二氯乙烷中进行最初的重结晶, 根据 Markovskii 公开的结果 (Zh. Org. Khim. 1977, 13, 1116), 所述的重结晶在快速冷却时得到在 $72-76^{\circ}\text{C}$ 下熔融的针状结晶。在缓慢冷却下在 refluxing 1,2-二氯乙烷中的第二个结晶试验不会得到相同的形态学, 即使使用之前所述的针状结晶接种时也是如此。但是, 得到熔点更高 $83-84^{\circ}\text{C}$ 的更密集且更澄清的产物 (实施例 1; II 型形态学)。令人惊奇的是, 在所有随后使用的从而生产二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (实施例 2-4) 的方法中, 所观察到的熔点均在 $83-85^{\circ}\text{C}$ 的范围内, 但是晶体的整体物理外观均彼此不同。

[0138] 使用 X 射线粉末衍射计 (Bruker-axs, D8advance 型) 得到图 1a-1f 所示的多种晶体 (I-VI 型形态学) 的粉末 x 射线衍射 (XRD) 数据, 其中所述的衍射计具有以下参数: 电压 40kV, 电流 40.0mA, 扫描范围 (2θ) 5 至 35° , 扫描步速 0.01° , 总体扫描时间 33 分钟, VANTEC 检测器, 防散射狭缝 1mm, 并且前体条件是 2θ 角、d-线以及相对强度列于表 1 所提供的近似值。

[0139] 表 1

[0140]

I 型			II 型			III 型			IV 型			V 型			VI 型		
d	2θ	%	d	2θ	%	d	2θ	%	d	2θ	%	d	2θ	%	d	2θ	%
						19.93	4.4	5.8							19.97	4.4	2.3
									17.37	5.1	0.6						
						11.49	7.7	2.4				11.51	7.7	1.1			
			7.99	11.1	15.1	7.97	11.1	7.2	8	11	1.5	8	11.1	1.1	7.97	11.1	6.2
7.24	12.2	12.9	7.26	12.2	100	7.24	12.2	8.6	7.26	12.2	100	7.26	12.2	4.4	7.23	12.2	100
6.69	13.2	100	6.71	13.2	68	6.69	13.2	40.5	6.71	13.2	50.2	6.71	13.2	100	6.68	13.2	21
			6.04	14.6	4.8												
			5.61	15.8	52.7	5.6	15.8	12.4	5.61	15.8	1.5	5.61	15.8	3.8	5.6	15.8	4.1
			5.46	16.2	4.3										5.44	16.3	1
5.17	17.1	0.6	5.17	17.1	52.5	5.16	17.2	7.4	5.17	17.1	1.5	5.18	17.1	0.6	5.16	17.2	9.6
			4.95	17.9	18.6	4.94	17.9	7.8				4.95	17.9	1.5	4.95	17.9	4.3
			4.87	18.2	18.4	4.87	18.2	100	4.87	18.2	28.3	4.87	18.2	44.9	4.87	18.2	1
			4.45	19.9	19.4	4.45	20	14.2	4.45	19.9	0.7	4.45	19.9	4	4.44	20	1.1
			4.36	20.4	19.2										4.35	20.4	5.4
4.3	20.6	4.2	4.32	20.5	59.7	4.31	20.6	12.9	4.31	20.6	4.6	4.31	20.6	3.8	4.31	20.6	7.3
			4.02	22.1	17.7	4.01	22.1	4.9				4.01	22.2	0.9	4	22.2	4.4
												3.97	22.4	0.4			
3.79	23.4	1.3	3.8	23.4	6.5	3.79	23.4	5.1	3.8	23.4	1.7	3.8	23.4	1.8	3.79	23.5	3.3
						3.69	24.1	1.2									
3.63	24.5	3.6	3.63	24.5	76.1	3.63	24.5	11.5	3.64	24.5	23.1	3.63	24.5	2.9	3.63	24.5	92.1
3.51	25.3	1.7	3.51	25.3	7	3.51	25.3	5.8	3.51	25.3	2	3.52	25.3	2.5	3.51	25.4	2.2
			3.47	25.6	7.3	3.46	25.7	3.6				3.46	25.7	0.7	3.48	25.6	1.9
			3.41	26.1	10.7										3.41	26.1	0.9
			3.39	26.3	9.3	3.39	26.3	2.7				3.36	26.5	1	3.39	26.3	1.1
3.35	26.6	0.7															
3.3	27	0.2															
3.27	27.3	0.3	3.27	27.2	56	3.27	27.2	19.1	3.27	27.2	7.6	3.28	27.2	6.3	3.26	27.4	2.6
			3.21	27.8	9.4										3.21	27.8	2.3
			3.14	28.4	26.8	3.13	28.4	7.6				3.14	28.4	1.5			

[0141] 之前所述的 XRD 证实生成了完全不同的形态学。尽管 Markovskii 报告获得了 m. p. 为 74-76°C 针状结晶（称为 I 型形态学并呈现于图 1a 中），但是新的形态学都具有更高的熔点 83-85°C。除了物理外观以外，申请人观察到一些形态学表现出较好的处理性质，并且与其他形态学相比具有较低的吸湿性。为了评估 II 型、IV、V 和 VI 形态学对气氛潮湿的相对稳定性，将 250mg 这些形式平均地分散在 25 平方厘米的玻璃表面上，并在 20°C 下暴露于 23% 的相对湿度下。在 30 分钟之后，通过 NMR 分析样品，以测量水解的量。由于在这些条件下仅有 1.14% 水解，所以发现 VI 型形态学对气氛潮湿令人惊奇地稳定，而 II、IV 和 V 型形态学水解率为 2.97%，10.03% 和 16.29%。此外，VI 型可以容易地操作并具是储存稳定的。

[0142] 实施例 5

[0143] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐重结晶形成 VI 型多态

[0144] 将二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (50.0g) 在 1,2- 二氯乙烷 (250mL) 中形成的悬浮液加热至回流,直到所述的盐完全熔融。将所得的双相液体混合物冷却降至 65℃,在该温度下,一次性加入 VI 型种子 (5.0g)。然后,将反应混合物冷却至室温,并搅拌 2.5h。通过过滤分离所得的固体材料并在真空下干燥,从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (54.1g,98%) 浅白色晶体立方体 (VI 型形态学):mp 83-85℃。

[0145] 实施例 6

[0146] 吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的制备 (方法 A)

[0147] 在氮气下,在 60 分钟内,向吗啉代三氟化硫 (4.9mL,40mmol) 在无水二乙醚 (100mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加由三氟化硼醚化物 (4.2mL,40mmol) 在无水二乙醚 (25mL) 中形成的溶液,同时将反应温度保持在 5℃ 以下。在相同的温度下,将所得的悬浮液再搅拌 1 小时,然后将其温暖至室温,并在氮气层下过滤。将该固体材料用二乙醚 (2x50mL) 漂洗 2 次,然后在真空下干燥,从而得到吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (7.3g,75%) 的白色固体;m.p. 122-125℃; ^1H NMR(CD_3CN ,300MHz) δ 3.90-3.85(m,8H); ^{19}F NMR(CD_3CN ,282MHz) δ 10.2(s,2F), -151.3(s,4F); ^{13}C NMR(CD_3CN ,75MHz) δ 65.7,48.3(br)。

[0148] 实施例 7

[0149] 吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的制备 (方法 B)

[0150] 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 10L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (750mL),然后冷却至 -78℃。四氟化硫 (321g,2.97mol) 处于表面以下,同时将温度保持在 -65℃ 以下。向所得的溶液中滴加由 N- 三甲基硅基吗啉 (455g,2.86mol) 在二氯甲烷 (210mL) 中形成的溶液,同时将温度保持在 -60℃ 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温,并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (2.79L),然后在将温度保持在 25℃ 以下的条件下在 180 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (315mL,2.85mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟,然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 750mL) 漂洗,然后在真空下干燥从而得到 1 (635g,92%) 的浅白色晶体:m.p. 124-127℃。

[0151] 表征:

[0152] 可以使用市售可得的吗啉代三氟化硫 (MOST) 作为起始材料制备吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (方法 A)。但是,所述的 MOST 已知是爆炸性的,并且这种不稳定液体的纯化需要危险性的蒸馏。这种费力的纯化手段需要全面的安全措施,并造成了这种相对昂贵的试剂的主要成本。不使用 MOST,我们发现可以使用 N- 三甲基硅基吗啉作为相对廉价且稳定的起始材料在一步方法中制备吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (方法 B)。尽管在所述的制备方法中 MOST 为中间体,但是由于我们令人惊奇地发现在所述方法中生成的副产物不会干扰二乙基氨基-二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的形成,所以不需要蒸馏 MOST。因此,这种制备方法允许以更安全且成本有效的方式进行制造。

[0153] 意外的是,用于制备吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的两种方法都提供了比 Markovskii 所报告的结晶材料 (104-106℃) 的熔点显著更高的结晶材料 (122 至 127℃)。这清楚地表明新的多态形式,并且发现该材料容易处理且储存稳定。使用 X 射线粉末衍射计 (Bruker-axs,D8advance 型) 得到新多态形式的粉末 x 射线衍射 (XRD) 数据,其中所述的

衍射计具有以下参数：电压 40kV，电流 40.0mA，扫描范围 (2θ) 5 至 35° ，扫描步速 0.01° ，总体扫描时间 33 分钟，VANTEC 检测器，防散射狭缝 1mm，并且前体条件是 2θ 角、d- 线以及相对强度列于表 2 所提供的近似值。

[0154] 表 2

[0155]

2θ 角 ($^\circ$)	d (埃)	相对强度 (%)
4,43	19,91	19,4
13,16	6,72	56,4
14,00	6,32	58,3
14,31	6,18	6,5
15,79	5,61	42,4
17,36	5,10	10,3
18,39	4,82	100
19,51	4,55	10,8
21,75	4,08	92,6
23,33	3,81	11,3
23,59	3,77	96,6
24,69	3,60	2,0
25,42	3,50	12,8
26,43	3,37	7,8
26,65	3,34	6,1
27,93	3,19	6,1
28,59	3,12	12,6
28,83	3,09	7,7
29,46	3,03	4,6
29,88	2,99	3,4

[0156] 实施例 8**[0157] 二 (2- 甲氧乙基) 氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐的制备**

[0158] 在氮气下,在 60 分钟内,向二 (2- 甲氧乙基) 氨基三氟化硫 (16.7mL,90.4mmol) 在无水二乙醚 (200mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加由三氟化硼醚化物 (9.5mL,90.4mmol) 在无水二乙醚 (50mL) 中形成的溶液,同时将反应温度保持在 5℃ 以下。在相同的温度下,将所得的悬浮液再搅拌 1 小时,然后将其温暖至室温,并在氮气层下过滤。将该固体材料用二乙醚 (2x100mL) 漂洗 2 次,然后在真空下干燥,从而得到二 (2- 甲氧乙基) 氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (20.36g,78%) 的浅白色吸湿固体;m. p. 35-38℃;¹H NMR(CD₃CN) 4.07(m, 4H), 3.60(m, 4H), 3.43(s, 6H);¹⁹F NMR(CD₃CN) 10.22(s, 2F), -151.47(s, 4F);¹³C NMR(CD₃CN) 67.08, 58.92, 51.53。

[0159] 实施例 9**[0160] 二甲基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐的制备**

[0161] 在氮气下,在 15 分钟内,向二甲基氨基三氟化硫 (5.0g,38mmol) 在无水二乙醚 (50mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加纯的三氟化硼醚化物 (4.0mL,38mmol),同时将反应温度保持在 5℃ 以下。在相同的温度下,将所得的悬浮液再搅拌 1 小时,然后将其温暖至室温,并在氮气层下过滤。将该固体材料用二乙醚 (2x25mL) 漂洗 2 次,然后在真空下干燥,从而得到二甲基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (5.17g,68%) 的白色固体;m. p. 159-162℃;¹H NMR(CD₃CN) 3.41(t, J = 7.5Hz, 6H);¹⁹F NMR(CD₃CN) 12.14(m, J = 7.9Hz, 2F), -151.54(m, 4F);¹³C NMR(CD₃CN) 38.78(br)。

[0162] 实施例 10**[0163] 吡咯烷二氟亚硫脲四氟硼酸盐的制备**

[0164] 步骤 1- 在 1 小时内,向由吡咯烷 (167mL,2.00mol) 在二乙醚 (500mL) 中形成的冰冷的溶液中加入由氯代三甲基硅烷 (127mL,1.00mol) 在二乙醚 (100mL) 中形成的溶液。通过过滤除去固体,并用二乙醚 (100mL) 洗涤。将滤液真空浓缩,然后在大气压力下蒸馏,从而得到 N- 三甲基硅基吡咯烷 (104g,73%) 的无色液体;b. p. 139-140℃;¹H NMR(CDCl₃) 0.09(s, 9H), 1.74(m, 4H), 2.91(m, 4H);¹³C NMR(CDCl₃) 3.50, 28.26, 48.33。

[0165] 步骤 2- 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 5L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (150mL),然后冷却至 -78℃。四氟化硫 (70.6g,0.65mol) 处于表面以下,同时将温度保持在 -65℃ 以下。向所得的溶液中滴加由 N- 三甲基硅基吡咯烷 (90g,0.62mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液,同时将温度保持在 -60℃ 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温,并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (558mL),然后在将温度保持在 25℃ 以下的条件下在 60 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (69mL,0.63mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟,然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 漂洗,然后在真空下干燥从而得到吡咯烷二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (121g,85%) 的淡棕色晶体;m. p. 105-113℃;¹H NMR(CD₃CN) 4.10-3.98(m, 4H), 2.19-2.12(m, 4H);¹⁹F NMR(CD₃CN) 12.09(q, J = 7.6Hz), -151.26(s);¹³C NMR(CD₃CN) 53.12, 25.86。

[0166] 实施例 11**[0167] N- 甲基 -N- 苯基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐的制备**

[0168] 步骤 1- 在将温度保持在 -60℃ 以下的条件下,向由 N- 甲基苯胺 (80g,0.75mol) 在

二乙醚 (600ml) 中形成的冷却在 -78°C 下的搅拌溶液中加入正丁基锂 (2.4M 处于己烷中, 342ml, 0.82mol)。将所得浆料搅拌 1 小时, 然后加入氯代三甲基硅烷 (114ml, 0.90mol), 同时将温度保持在 -70°C 以下。将反应物温暖至室温过夜, 然后过滤从而除去白色沉淀固体。将滤液真空浓缩, 然后在高真空下蒸馏, 从而产生 N-三甲基硅基-N-甲基苯胺 (126g, 94%) 的无色/稻草色液体: b. p. $48^{\circ}\text{C}/0.6\text{mmHg}$; ^1H NMR(CDCl_3) 0.33(s, 9H), 2.95(s, 3H), 6.85(t, 1H, 7Hz), 6.94(d, 2H, 8Hz), 7.27(t, 2H, 9Hz)。

[0169] 步骤 2- 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 5L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (150mL), 然后冷却至 -78°C 。四氟化硫 (57.1g, 0.53mol) 处于表面以下, 同时将温度保持在 -65°C 以下。向所得的溶液中滴加由 N-三甲基硅基-N-甲基苯胺 (91.2g, 0.51mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液, 同时将温度保持在 -70°C 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温, 并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (558mL), 然后在将温度保持在 25°C 以下的条件下在 70 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (56mL, 0.51mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 漂洗, 然后在真空下干燥从而得到 N-甲基-N-苯基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (124g, 93%) 的深灰色晶体: m. p. $144-150^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CD_3CN) 7.74-7.49(m, 5H), 3.92-3.75(m, 3H); ^{19}F NMR(CD_3CN) 14.33(s), -150.41(s); ^{13}C NMR(CD_3CN) 132.82, 131.46, 128.02, 122.74, 43.82。

[0170] 实施例 12

[0171] N-苄基-N-甲基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备

[0172] 步骤 1- 在将温度保持在 -60°C 以下的条件下, 向由 N-甲基苄基胺 (100ml, 93.9g, 0.77mol) 在二乙醚 (500ml) 中形成的冷却在 -78°C 下的搅拌溶液中加入正丁基锂 (2.4M 处于己烷中, 355ml, 0.85mol)。将所得浆料搅拌 1 小时, 然后加入氯代三甲基硅烷 (118ml, 0.93mol), 同时将温度保持在 -70°C 以下。将反应物温暖至室温过夜, 然后过滤从而除去白色沉淀固体。将滤液真空浓缩, 然后在高真空下蒸馏, 从而产生 N-三甲基硅基-N-甲基苄基胺 (102g, 94%) 的无色液体: b. p. $54^{\circ}\text{C}/0.5\text{mmHg}$; ^1H NMR(CDCl_3) 0.19(s, 9H), 2.37(s, 3H), 3.90(2, 2H) 7.22-7.39(m, 5H)。

[0173] 步骤 2- 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 5L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (150mL), 然后冷却至 -78°C 。四氟化硫 (53.7g, 0.50mol) 处于表面以下, 同时将温度保持在 -65°C 以下。向所得的溶液中滴加由 N-三甲基硅基-N-甲基苄基胺 (92.4g, 0.48mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液, 同时将温度保持在 -70°C 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温, 并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (558mL), 然后在将温度保持在 25°C 以下的条件下在 70 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (52.7mL, 0.48mol)。将溶液冷却至 -78°C , 并沉淀固体, 然后在氮气层下过滤。将固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 洗涤, 然后真空干燥, 从而得到 N-苄基-N-甲基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (93g, 73%) 的淡棕色晶体: m. p. $59-62^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CD_3CN) 7.57-7.40(brm) 5.07-4.94(brm), 3.31-3.16(brm); ^{19}F NMR(CD_3CN) 14.13(s)-150.85(s); ^{13}C NMR(CD_3CN) 130.46, 130.32, 129.92, 55.07, 35.87。

[0174] 实施例 13

[0175] N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐的制备

[0176] 步骤 1- 在将温度保持在 -70°C 以下的条件下, 向由 2-甲基氨基吡啶 (19.5g, 0.18mol) 在二乙醚 (120ml) 中形成的冷却在 -78°C 下的搅拌溶液中加入正丁基锂

(2.4M 处于己烷中, 85ml, 0.20mol)。将所得浆料搅拌 1 小时, 然后加入氯代三甲基硅烷 (28.2ml, 0.22mol), 同时将温度保持在 -70°C 以下。将反应物温暖至室温过夜, 然后过滤从而除去白色沉淀固体。将滤液真空浓缩, 然后在高真空下蒸馏, 从而产生 N-三甲基硅基-N-甲基-2-氨基吡啶 (31.9g, 96%) 的无色液体: b. p. $50^{\circ}\text{C}/0.5\text{mmHg}$; ^1H NMR(CDCl_3) 0.33(s, 9H), 2.86(s, 3H), 6.51(d, 1H, 8Hz), 6.62(m, 1H), 7.49(m, 1H), 8.12(m, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) 0.00, 30.91, 105.03, 111.38, 136.05, 145.94, 160.74。

[0177] 步骤 2- 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 5L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (150mL), 然后冷却至 -78°C 。四氟化硫 (23.7g, 0.22mol) 处于表面以下, 同时将温度保持在 -70°C 以下。向所得的溶液中滴加由 N-三甲基硅基-N-甲基-2-氨基吡啶 (38.0g, 0.21mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液, 同时将温度保持在 -70°C 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温, 并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (500mL), 然后在将温度保持在 21°C 以下的条件下在 35 分钟内滴加三氟化硼四氢呋喃络合物 (23.3mL, 0.21mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 漂洗, 然后在真空下干燥从而得到 N-甲基-N-(2-吡啶基) 氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (43.6g, 78%) 的白色晶体: m. p. $80-86^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CD_3CN) 8.40(d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 8.21(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J = 7.6, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H); ^{19}F NMR(CD_3CN) $-9.11(\text{s})$, $-151.23(\text{s})$; ^{13}C NMR(CD_3CN) 148.70, 146.98, 143.76, 124.94, 112.12, 33.80。

[0178] 令人惊奇的是, 申请人观察到 DAST 与 Bronsted 强酸 (例如四氟硼酸) 发生放热反应从而得到下文所述的二烷基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和 HF。该发现构成了用于制备二烷基氨基二氟亚硫鎓盐的新方法。目前为止, 所有之前所报告的二烷基氨基二氟亚硫鎓盐都是通过氟化 BF_3 , PF_5 , AsF_5 , SeF_4 , SbF_5 而制备得到的, 并且盐的类型局限于相应的平衡阴离子。目前, 其他类型的平衡离子可以通过这种新的 Bronsted 酸交换方法得到。在下文所述的另一个实施例中, 可以通过将 DAST 与三氟甲磺酸接触而容易地制备二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐。此外, 申请人还发现可以使用三氟酸酐替代三氟甲磺酸来生产三氟酸盐。

[0179] 实施例 14

[0180] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的制备 (方法 E)

[0181] 在氮气下, 在 30 分钟内, 向二乙基胺基三氟化硫 (4.1mL, 31mmol) 在无水二乙醚 (50mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加纯的四氟硼酸二乙醚络合物 (4.2mL, 31mmol), 同时将反应温度保持在 30°C 以下。在开始加入时立即发生沉淀。将所得的悬浮液再搅拌 20 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (2x25mL) 漂洗 2 次, 然后在真空下干燥, 从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (6.7g, 96%) 的浅白色固体; m. p. $77-84^{\circ}\text{C}$ 。

[0182] 实施例 15

[0183] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的制备 (方法 F)

[0184] 向配备有磁力搅拌器、温度探针、起泡器和氮气入口的 3L 三颈烧瓶中加入二氯甲烷 (150mL), 然后冷却至 -78°C 。四氟化硫 (69.7g, 0.65mmol) 处于表面以下, 同时将温度保持在 -65°C 以下。向所得的溶液中滴加由二乙基氨基三甲基硅烷 (90.1g, 0.62mol) 在二氯甲烷 (42mL) 中形成的溶液, 同时将温度保持在 -70°C 以下。将所得的溶液缓慢温暖至室温,

并搅拌过夜。向所得的溶液中加入二氯甲烷 (558mL), 然后在将温度保持在 16 至 19℃ 之间的条件下在 65 分钟内滴加四氟硼酸二乙醚络合物 (85ml, 0.62mol)。将悬浮液再搅拌 60 分钟, 然后在氮气层下过滤。将固体材料用二乙醚 (3x150mL) 洗涤, 然后真空干燥, 从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐 (76g, 54%) 的极淡棕色晶体 :m. p. 84-86℃。

[0185] 实施例 16

[0186] 二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的制备 (方法 A- 使用三氟甲磺酸)

[0187] 在氮气下, 在 5 分钟内, 向二乙基胺基三氟化硫 (2.45mL, 18.6mmol) 在无水二乙醚 (30mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加纯的三氟甲磺酸 (1.65mL, 18.6mmol)。在相同的温度下, 将所得的悬浮液再搅拌 30 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (3x 150mL) 洗涤 2 次, 然后真空干燥, 从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐 (4.4g, 81%) 的白色固体 :m. p. 97-101℃; ^1H NMR(CD_3CN , 300MHz) δ 3.91 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.0Hz, 6H); ^{19}F NMR(CD_3CN , 282MHz) δ 12.5 (s, 2F), -79.8 (s, 3F); ^{13}C NMR(CD_3CN , 75MHz) δ 121.4 (q, J = 320.0Hz), 48.3 (br), 12.4。

[0188] 实施例 17

[0189] 二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的制备 (方法 B- 得自三氟酸酐)

[0190] 在氮气下, 在 10 分钟内, 向二乙基胺基三氟化硫 (1.64mL, 12.4mmol) 在无水二氯甲烷 (16mL) 中形成的冰冷的溶液中滴加纯的三氟甲磺酸酐 (2.09mL, 12.4mmol)。将所得的悬浮液在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (2x 10mL) 洗涤 2 次, 然后真空干燥, 从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐 (3.15g, 74%) 的白色固体 :m. p. 109-111℃。

[0191] 实施例 18

[0192] 吗啉代二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐的制备

[0193] 在氮气下, 在 30 分钟内, 向在室温下吗啉代三氟化硫 (2.1mL, 17.1mmol) 在无水二乙醚 (25mL) 中形成的溶液中滴加三氟甲磺酸 (1.5mL, 17.1mmol) 在二乙醚 (10mL) 中形成的溶液。在相同的温度下, 将所得的悬浮液再搅拌 90 分钟, 然后在氮气层下过滤。将所得的固体材料用二乙醚 (2x 20mL) 洗涤 2 次, 然后真空干燥, 从而得到二乙基氨基二氟亚硫鎓三氟甲磺酸盐 (4.24g, 81%) 的白色固体 :m. p. 85-87℃; ^1H NMR(CD_3CN); ^{19}F NMR(CD_3CN). ^1H NMR(CD_3CN , 300MHz) δ 4.11-3.98 (m, 8H); ^{19}F NMR(CD_3CN , 282MHz) δ 9.9 (s, 2F), -79.6 (s, 3F); ^{13}C NMR(CD_3CN , 75MHz) δ 123.5 (d, J = 320.8Hz), 65.7, 48.2 (br)。

[0194] 安全性研究 :

[0195] 由于母体二烷基氨基三氟化硫的已知的爆炸性, 通过 DSC (差示扫描量热法) 评估各种二取代的氨基二氟亚硫鎓盐的热稳定性。在 La1 的报道中, DAST 据说在 140℃ 下分解, 释放 1700J/g, 而 Deoxo-Fluor 在 140℃ 下分解并释放 1100J/g 的能量。由于所报告的 DSC 值是不同的, 所以在用于测试不同的二取代的氨基二氟亚硫鎓盐的相同的仪器中再次测试 DAST 和 Deoxo-Fluor。由此, DAST 在 155℃ 下表现为极明显 (shart) 的峰, 并释放 1641J/g。相比之下, 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐的 Tmax 为 205℃, 并且分解所放出的热量为 1260J/g。通常, 更高的分解温度以及在分解过程中产生的较低的放热表明更稳定的化合物, 并提供了更高的安全性。吗啉代二氟亚硫鎓四氟硼酸盐甚至更稳定, 其 Tmax 为 243℃, 同时仅释放 773J/g。这些结果与 Deoxo-Fluor 相比是有利的, 其中 Deoxo-Fluor 在 158℃

的 $T_{\max}$ 下释放 1031J/g。此外,设定在 90℃下的 XtalFluor-E 和 XtalFluor-M 的等温 DSC 显示在测试时间框(即,5000 分钟)内未有可见的降解。在相同的温度下,报告 DAST 和 Deoxo-Fluor 分别在 300 分钟和 1800 分钟内降解。各种盐的 DSC 值概况于表 3 中。

[0196] 表 3

[0197]

试验	化合物	$T_{\max}$ (°C)	$-\Delta H(\text{J/g})$
19		155	1641
20		158	1031
21		205	1260
22		243	773
23		258	472
24		183	610
25		198	1105
26		186	714
27		144	802
28		161	1028
29		189	441

[0198] 通过加速量热法 (ARC) 进行更严厉的热稳定性评估,并比较二乙基氨基二氟亚硫

鎔四氟硼酸盐和吗啉代二氟亚硫鎔四氟硼酸盐与 DAST 和 Deoxo-Fluor 的市售可得的样品的结果。因此, DAST 和 Deoxo-Fluor 显示, 在 60℃ 下最初开始设定加速的分解, 而二乙基氨基二氟亚硫鎔四氟硼酸盐和吗啉代二氟亚硫鎔四氟硼酸盐分别在 119℃ 和 141℃ 下检测到开始分解, 从而列举了边缘安全性的显著增强。

[0199] 如在历史背景中所提及的那样, Pashinnik et al 报告了使用吗啉代二氟亚硫鎔四氟硼酸盐在乙腈中对烯丙基醇进行去氧氟化, 并报告了相应的氟化物作为差向异构体的混合物的产率为 85%。试剂与溶剂的这种结合试验了备选的醇来评估得自更广泛前景的此类盐的潜在范围。意外的是, 香叶醇得到难以处理的混合物, 而氢化肉桂基醇则提供了 N-乙酰基-3-苯基丙基胺作为通过与乙腈的 Ritter 型反应而生成的主要产物 (实施例 30)。因此, 乙腈在这些反应条件下是不相容的。然而, 通过使用二氯甲烷作为溶剂, 我们惊奇地发现二乙基氨基二氟亚硫鎔四氟硼酸盐会将氢化肉桂基醇转化为所需的氟化物, 但是不振的是产率为 32% (实施例 31)。令人吃惊的是, 加入外源氟化物来源会大幅地改善醇的氟化。例如, 二乙基氨基二氟亚硫鎔四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物在二氯甲烷中的试剂的结合会使得 78% 转化为 1-氟-3-苯基丙烷 (实施例 32)。回顾来看, 这些结果显示使用单独的二取代的氨基二氟亚硫鎔盐进行反应不会为转化为所需的氟化产物提供充足的氟化物离子, 但是加入外源氟化物可以克服这种缺陷。我们观察到底物、氟化试剂 (二取代的氨基二氟亚硫鎔盐) 以及促进剂 (三乙基胺三氢氟化物) 的加入顺序在将纯转化为相应的氟化物中是重要的参数。事实上, 如果最后加入三乙基胺三氢氟化物, 则转化为所需的氟化物少量地增加至 39% (实施例 33)。但是, 如果最后加入底物, 则转化增加至 84% (实施例 34)。

[0200] 实施例 30

[0201] 使用吗啉代二氟亚硫鎔四氟硼酸盐在乙腈中对 3-苯基丙醇进行去氧氟化

[0202] 向在室温下由吗啉代二氟亚硫鎔四氟硼酸盐 (362mg, 1.5mmol) 在乙腈 (3.0mL) 中形成的经搅拌的悬浮液中加入 3-苯基丙醇 (131 μ L, 1.0mmol)。1.5h 后, 将反应混合物在室温下使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟, 并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并通过硅胶垫过滤。将溶剂蒸发并通过硅胶闪层析使用 DCM/MeOH (100/1) 纯化所得的材料粗品, 从而得到 3-苯基丙醇 (25mg, 19%) 和 N-乙酰基-3-苯基丙基胺 (33mg, 25%) 的澄清油状物。对 N-乙酰基-3-苯基丙基胺的表征: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.31-7.08 (m, 5H), 5.60 (brs, 1H), 3.25 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ 170.1, 141.4, 128.5, 128.3, 126.0, 38.3, 33.3, 31.1, 23.3。

[0203] 实施例 31

[0204] 使用二乙基氨基二氟亚硫鎔四氟硼酸盐在二氯甲烷中对 3-苯基丙醇进行去氧氟化

[0205] 在室温下, 在氮气中, 向二乙基氨基二氟亚硫鎔四氟硼酸盐 (687mg, 3.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入 3-苯基丙醇 (262 μ L, 2.0mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品), 显示有 32% 转化为 1-氟-3-苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.34-7.19 (m, 5H), 4.47 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 47.3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.9\text{Hz}$, 2H), 2.76 (t, 7.3Hz, 2H),

2.11-1.95(m, 2H); ^{19}F NMR(CDCl_3 , 282MHz) δ -220.6(tt, $^2J_{\text{H-F}} = 47.6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 23.0\text{Hz}$, 2F); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz) δ 141.2, 128.6, 128.6, 126.1, 83.2(d, $^1J_{\text{C-F}} = 165.4\text{Hz}$), 32.2(d, $^2J_{\text{C-F}} = 20.2\text{Hz}$), 31.4(d, $3J_{\text{C-F}} = 5.6\text{Hz}$)。

[0206] 实施例 32

[0207] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物在二氯甲烷中对 3- 苯基丙醇进行去氧氟化 (加入顺序 A)

[0208] 在室温下,在氮气中,向由 3- 苯基丙醇 (262 μL , 2.0mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (326 μL , 2.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的溶液中加入二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (687mg, 3.0mmol)。将反应混合物搅拌 60 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 78% 转化为 1- 氟 -3- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0209] 实施例 33

[0210] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物在二氯甲烷中对 3- 苯基丙醇进行去氧氟化 (加入顺序 B)

[0211] 在室温下,在氮气中,向由二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (687mg, 3.0mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (326 μL , 2.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入 3- 苯基丙醇 (262 μL , 2.0mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 84% 转化为 1- 氟 -3- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0212] 实施例 34

[0213] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物在二氯甲烷中对 3- 苯基丙醇进行去氧氟化 (加入顺序 C)

[0214] 在室温下,在氮气中,向由二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (687mg, 3.0mmol) 和 3- 苯基丙醇 (262 μL , 2.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入三乙基胺三氢氟化物 (326 μL , 2.0mmol)。将反应混合物搅拌 15 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 39% 转化为 1- 氟 -3- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0215] 通过改变 HF : TEA 的比例来评估促进剂对醇氟化的作用。通过氟化 4- 苯基 -2- 丁醇示例性示出,所有的 1HF : TEA, 2HF : TEA 和 3HF : TEA 促进剂都得到所需的转化,但是 2HF : TEA 提供了较高的转化。

[0216] 实施例 35

[0217] 使用吗啉代二氟亚硫脒四氟硼酸盐和 3HF • TEA 对 4- 苯基 -2- 丁醇进行去氧氟化

[0218] 在室温下,在氮气中,向由吗啉代二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (362mg, 1.5mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (326 μL , 2.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入 4- 苯基 -2- 丁醇 (155 μL , 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 71% 转化为 2- 氟 -4- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物; ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.35-7.11(m, 5H), 4.62(dm, $^2J_{\text{H-F}} = 48.4\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.49(m, 2H), 2.14-1.63(m, 2H), 1.31(dd, $^3J_{\text{H-F}} = 23.8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR(CDCl_3 , 282MHz) δ -174.4(m, 1F); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz) δ 141.4, 128.3, 125.9, 89.9(d,

$^1J_{C-F} = 165.2\text{Hz}$), $38.6\text{ (d, }^2J_{C-F} = 20.6\text{Hz)}$, $31.3\text{ (d, }^3J_{C-F} = 5.2\text{Hz)}$ $20.9\text{ (d, }^2J_{C-F} = 21.3\text{Hz)}$ 。

[0219] 实施例 36

[0220] 使用吗啉代二氟亚硫脲四氟硼酸盐和 $2\text{HF} \cdot \text{TEA}$ 对 4- 苯基 -2- 丁醇进行去氧氟化

[0221] 在室温下,在氮气中,向由吗啉代二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (362mg , 1.5mmol)、三乙基胺三氢氟化物 ($326\text{ }\mu\text{L}$, 2.0mmol) 和三乙基胺 ($139\text{ }\mu\text{L}$, 1.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入 4- 苯基 -2- 丁醇 ($155\text{ }\mu\text{L}$, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 81% 转化为 2- 氟 -4- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0222] 实施例 37

[0223] 使用吗啉代二氟亚硫脲四氟硼酸盐和 $1\text{HF} \cdot \text{TEA}$ 对 4- 苯基 -2- 丁醇进行去氧氟化

[0224] 在室温下,在氮气中,向由吗啉代二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (362mg , 1.5mmol)、三乙基胺三氢氟化物 ($326\text{ }\mu\text{L}$, 2.0mmol) 和三乙基胺 ($557\text{ }\mu\text{L}$, 4.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入 4- 苯基 -2- 丁醇 ($155\text{ }\mu\text{L}$, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟,然后通过 HPLC 进行分析 (使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 57% 转化为 2- 氟 -4- 苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0225] 此外,还发现其他来源的离子氟化物会促进醇的去氧氟化,例如四丁基铵二氟化氢以及氟化氢吡啶 ($\sim 70\%$ HF 与 $\sim 30\%$ 吡啶的混合物)。

[0226] 实施例 38

[0227] 使用二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐和四丁基铵二氟化氢对环辛醇进行去氧氟化

[0228] 在氮气下,向由二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (344mg , 1.5mmol) 和四丁基铵二氟化氢 (422mg , 1.5mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的冰冷的悬浮液中加入环辛醇 ($132\text{ }\mu\text{L}$, 1.0mmol)。将反应混合物温暖至室温,并搅拌 4h。将反应混合物在室温下使用饱和的氯化铵水溶液淬灭,搅拌 15 分钟,并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并,在硫酸镁上干燥,过滤并浓缩。使用戊烷使产物粗品通过硅胶垫,从而得到与环辛烷预混 (比例分别为 2.3 : 1) 的题述化合物 (80mg , 62%) 的澄清油状物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 4.63 (dm, $^2J_{H-F} = 45.9\text{Hz}$, 1H), 1.96–1.42 (m, 16H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz) δ -159.7 (brs, 1F); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ 95.0 (d, $^1J_{C-F} = 163.4\text{Hz}$), 32.3 (d, $^2J_{C-F} = 21.7\text{Hz}$), 27.4, 25.3, 22.2 (d, $^3J_{C-F} = 9.8\text{Hz}$)。

[0229] 实施例 39

[0230] 使用二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐和氟化氢吡啶对环辛醇进行去氧氟化

[0231] 在室温下,在 Nalgen 瓶中,向由二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (344mg , 1.5mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的经搅拌的悬浮液中依次加入 Olah 试剂 ($\sim 70\%$ HF 和 $\sim 30\%$ 吡啶的混合物, $78\text{ }\mu\text{L}$, 3mmol HF) 和环辛烷 ($132\text{ }\mu\text{L}$, 1mmol)。17h 后,将反应混合物在室温下使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭,搅拌 15 分钟,并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并,在硫酸镁上干燥,并通过硅胶垫过滤。将溶剂蒸发从而得到与环辛烯和环辛烷 (比例分别为 1 : 0.44 : 0.28) 预混的题述化合物 (58mg , 44%) 的澄清油状物。主要产物: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 4.63 (dm, $^2J_{H-F} = 45.9\text{Hz}$, 1H), 1.96–1.42 (m, 16H); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282MHz) δ -159.7 (brs, 1F); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ 95.0 (d, $^1J_{C-F} =$

163.4Hz), 32.3(d, $^2J_{C-F} = 21.7\text{Hz}$), 27.4, 25.3, 22.2(d, $^3J_{C-F} = 9.8\text{Hz}$)。

[0232] 在对各种添加剂进行鉴定的过程中,我们惊奇地发现 DBU 还可以促进醇的去氧氟化。回想起来,对氟化的这种有利的作用可以是合理化的,其在于碱会促进必需氟化物的喷出,在这种情况下,无需外源的氟化物。就氟化物来源的促进剂的情况而言,我们观察到底物、氟化试剂(二取代的氨基二氟亚硫鎓盐)以及碱促进剂的加入顺序在将醇转化为相应的氟化物中是重要的参数。例如,如果最后加入氟化试剂,则 3-苯基丙醇形成所需的氟化物的转化率为 92%,而如果最后加入 3-苯基丙醇,则相应氟化物的转化率为 76%。

[0233] 实施例 40

[0234] 使用二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和 DBU 对 3-苯基丙醇进行去氧氟化(加入顺序 A)

[0235] 在室温下,在氮气中,向由 3-苯基丙醇(132 μL , 1.0mmol) 和 DBU(224 μL , 1.5mmol) 在二氯甲烷(1.5mL)中形成的溶液中加入二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐(344mg, 1.5mmol)。将反应混合物搅拌 17h,然后通过 HPLC 进行分析(使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 92%转化为 1-氟-3-苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0236] 实施例 41

[0237] 使用二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和 DBU 对 3-苯基丙醇进行去氧氟化(加入顺序 B)

[0238] 在室温下,在氮气中,向由二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐(344mg, 1.5mmol) 和 DBU(224 μL , 1.5mmol) 在二氯甲烷(1.5mL)中形成的悬浮液中加入 3-苯基丙醇(132 μL , 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 19h,然后通过 HPLC 进行分析(使用间二甲苯作为内部标准品),显示有 76%转化为 1-氟-3-苯基丙烷。通过与真实样品进行比较来鉴别产物。

[0239] 在对各种添加剂进行鉴定的过程中,我们还发现多种有机和无机碱还可以促进醇的去氧氟化(实施例 42-48;表 4)。

[0240] 使用各种碱促进剂氟化醇的过程如下(实施例 42-48):在氮气下,向由环辛烷(132 μL , 1.0mmol) 和碱(1.5mmol) 在二氯甲烷(3.0mL)中形成的冰冷的溶液中加入二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐(344mg, 1.5mmol)。将反应混合物温暖至室温并搅拌 18h。将反应混合物在室温下使用 10% HCl 水溶液淬灭,搅拌 15 分钟,并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并,在硫酸镁上干燥,通过硅胶垫过滤并浓缩,从而得到与环辛烯预混的氟代环辛烷的澄清油状物(对于产率和产物的分布参见下表)。

[0241] 表 4:使用各种碱促进剂对环辛烷进行去氧氟化

[0242]

实施例	促进剂	产率%	氟: alcene 的比例
42	DBU	85%	3.2 : 1
43	DBN	80%	5.4 : 1

44	Hunig 碱	65%	2.5 : 1
45	DABCO	62%	3.7 : 1
46	四甲基胍	56%	2.7 : 1
47	咪唑	67%	3.3 : 1
48	氢化钠	80%	7.2 : 1

[0243] 单独的二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐不能氟化羰基。例如,当使用二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐在二氯甲烷中对 4-*t*-丁基环己酮进行处理时,在室温下,即使在 4 天后也未观察到可检测的形成 4-*t*-丁基-1,1-二氟环己烷的转化。但是,在外源氟化物离子促进剂(例如 3HF·TEA、2HF·TEA、四丁基铵二氟化氢和 Olah 试剂)存在下会促进羰基的氟化。

[0244] 实施例 49

[0245] 使用二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和 3HF·TEA 对 4-*t*-丁基环己酮进行去氧氟化

[0246] 在室温下,向由二乙基氨基亚硫鎓四氟硼酸盐(593mg, 2.6mmol)在二氯甲烷(10mL)中形成的悬浮液中加入 4-叔丁基环己酮(200mg, 1.3mmol)和三乙基胺三氢氟化物(266 μ L, 1.3mmol)。将反应混合物搅拌 4 小时,然后加入碳酸氢钠水溶液,并持续搅拌 30 分钟。分离有机相并使用硫酸镁干燥。将所得的溶液使用戊烷(10mL)稀释,并将所得的溶液通过硅胶垫并用戊烷洗脱。真空蒸发溶剂,从而得到与 3%相应的乙基氟化物预混的 4-*t*-丁基-1,1-二氟环己烷(120mg, 53%)的澄清液体。主要化合物:¹H NMR(CDCl₃) 2.09-1.95(m, 2H), 1.76-1.67(m, 2H), 1.65-1.51(m, 2H), 1.30-1.15(m, 2H), 1.02-0.97(s, 1H), 0.80(s, 9H);¹⁹F NMR(CDCl₃) -91.9(d, J = 232.6Hz, 1F), -103.5(dm, J = 232.6Hz, 1F)。

[0247] 二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐优于 DAST 和 Deoxo-Fluor® 的其他益处在于 4-*t*-丁基环己酮的去氧氟化中变得显而易见。通常,在酮的去氧氟化中观察到的主要副反应为产生相应的乙基氟化物。事实上,DAST/HF 和 Deoxo-Fluor®/HF 与 4-*t*-丁基环己酮的反应被报告会产生 33%和 19%的乙基氟副产物,而二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐/3HF-Et₃N 通过使用相同的底物而产生低于 3%的乙基氟化物而表现出更高选择性。

[0248] 我们惊奇地观察到可以以任何顺序加入羰基底物、氟化试剂(二取代的氨基二氟亚硫鎓盐)和促进剂(三乙基胺三氢氟化物),从而能够形成羰基的偕二氟化。

[0249] 实施例 50

[0250] 使用二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物对 4-羰乙氧基环己酮进行去氧氟化(加入顺序 A)

[0251] 在室温下,在氮气中,在 1.5h 内向由 4-羰乙氧基-环己酮(159 μ L, 1.0mmol)和三乙基胺三氢氟化物(163 μ L, 1.0mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中形成的溶液中分批加入二乙基氨基二氟亚硫鎓四氟硼酸盐(344mg, 1.5mmol)。将反应混合物搅拌 15h,然后使用 5%碳酸氢钠水溶液淬灭,搅拌 15 分钟并用二氯甲烷萃取所得的混合物。将有机相合

并,在硫酸镁上干燥并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到 144mg 包含 4- 羧乙氧基 -1, 1- 二氟环己烷 (71%), 4- 羧乙氧基 -1- 氟代环己 -1- 烯 (6%) 和 4- 羧乙氧基 - 环己酮 (23%) 的混合物的澄清油状物;主要化合物: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 4.11 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.53-1.61 (m, 9H), 1.23 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR(CDCl_3 , 282MHz) δ -94.3 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 237.5\text{Hz}$, 1F), -99.8 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 237.4\text{Hz}$, 1F); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz) δ 174.2, 127.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 241.6\text{Hz}$), 60.5, 40.5, 32.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3\text{Hz}$), 25.0, 14.1。

[0252] 实施例 51

[0253] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物对 4- 羧乙氧基环己酮进行去氧氟化 (加入顺序 B)

[0254] 在室温下,在氮气中,在 1.5h 内向由二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (344mg, 1.5mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (163 μL , 1.0mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中形成的悬浮液中滴加由 4- 羧乙氧基 - 环己酮 (159 μL , 1.0mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中形成的溶液。将反应混合物搅拌 15h, 然后使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟并用二氯甲烷萃取所得的混合物。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到 150mg 包含 4- 羧乙氧基 -1, 1- 二氟环己烷 (77%), 4- 羧乙氧基 -1- 氟代环己 -1- 烯 (5%) 和 4- 羧乙氧基 - 环己酮 (18%) 的混合物的澄清油状物。

[0255] 实施例 52

[0256] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物对 4- 羧乙氧基环己酮进行去氧氟化 (加入顺序 C)

[0257] 在室温下,在氮气中,在 1.5h 内向由二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (344mg, 1.5mmol) 和 4- 羧乙氧基 - 环己酮 (159 μL , 1.0mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中形成的悬浮液中加入由三乙基胺三氢氟化物 (163 μL , 1.0mmol) 在二氯甲烷 (0.5mL) 中形成的溶液。将反应混合物搅拌 15h, 然后使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟并用二氯甲烷萃取所得的混合物。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到 147mg 包含 4- 羧乙氧基 -1, 1- 二氟环己烷 (69%), 4- 羧乙氧基 -1- 氟代环己 -1- 烯 (4%) 和 4- 羧乙氧基 - 环己酮 (27%) 的混合物的澄清油状物。

[0258] 实施例 53

[0259] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和四丁基铵二氟化氢对 4- 羧乙氧基环己酮进行去氧氟化

[0260] 在氮气下,向由二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (458mg, 2.0mmol) 和四丁基铵二氟化氢 (463mg, 2.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的冰冷的悬浮液中加入 4- 羧乙氧基环己酮 (159 μL , 1.0mmol)。将反应混合物温暖至室温, 并搅拌 4h。将反应混合物在室温下用饱和的氯化铵水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟, 并用二氯甲烷萃取所得的混合物。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 过滤并浓缩。使用戊烷使产物粗品通过硅胶垫, 从而得到 1- 羧乙氧基 -4, 4- 二氟环己烷 (130mg, 68%) 的澄清油状物。

[0261] 实施例 54

[0262] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和 $2\text{HF} \cdot \text{TEA}$ 对 4-*t*- 丁基环己酮进行去氧氟化

[0263] 在室温下,向由二乙基氨基亚硫脒四氟硼酸盐 (344mg, 1.5mmol), 三乙基胺三氢氟

化物 (326 μ L, 2.0 mmol) 和三乙基胺 (139 μ L, 1.0 mmol) 在二氯甲烷 (3.0 mL) 中形成的混合物中加入 4-叔丁基环己酮 (154 mg, 1.0 mmol)。将反应混合物搅拌 22 小时, 然后加入碳酸氢钠水溶液 (5%), 并持续搅拌 15 分钟。分离各相, 并使用二氯甲烷对水层萃取 2 次。将有机相合并并使用硫酸镁干燥。使所述的溶液通过硅胶垫, 并用二氯甲烷洗脱。真空蒸发溶剂, 从而得到与 0.8% 相应的乙烯基氟化物预混的 4-叔丁基-1,1-二氟环己烷 (160 mg, 91%) 的澄清液体。

[0264] 实施例 55

[0265] 使用二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐和 Olah 试剂对氢化肉桂醛进行去氧氟化

[0266] 在室温下, 在 Nalgen 瓶中, 将 3-苯基丙醛 (132 μ L, 1.0 mmol) 和 Olah 试剂 (~70% HF 和 ~30% 吡啶的混合物, 78 μ L, 3 mmol HF) 加入到二氯甲烷 (3.0 mL) 中。在 15 分钟后, 加入二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (344 mg, 1.5 mmol) 并持续搅拌。17.5 h 后, 将反应混合物在室温下用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟, 并用二氯甲烷将所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并并使用 10% HCl 洗涤。将有机相在硫酸镁上干燥并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂, 从而得到与 3-苯基丙醛 (比例分别为 4.3 : 1) 预混的所述化合物 (121 mg, 78%) 的澄清油状物。主要产物: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38–7.22 (m, 5H), 5.65 (tt, $^2J_{\text{H-F}} = 56.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.20 (m, 2H). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ -117.5 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 56.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 16.9\text{ Hz}$, 1F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 140.2, 128.9, 128.6, 126.7, 117.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 238.9\text{ Hz}$), 35.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 20.5\text{ Hz}$), 28.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.1\text{ Hz}$)。

[0267] 使用促进剂进行去氧氟化可以在各种条件下适用于多种底物。在某些情况下, 在较寒冷的温度下开始所述的反应会导致副产物的除去较少, 而在其他情况下, 在高温下实施所述的反应使得转化率较高。这种方法的范围还包括但不限于醛、半缩醛和羧酸。

[0268] 实施例 56

[0269] 对 (R)-N-Cbz-3-羟基吡咯烷进行去氧氟化 (在 -78°C 下开始)

[0270] 向由 (R)-N-Cbz-3-羟基吡咯烷 (221 mg, 1.0 mmol) 在二氯甲烷 (3.0 mL) 中形成的冷却在 -78°C 下的溶液中依次加入 DBU (224 μ L, 1.5 mmol) 和二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (344 mg, 1.5 mmol)。在氮气下搅拌 30 分钟之后, 将反应混合物温暖至室温, 并搅拌 24 h。将反应混合物用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟并用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂并通过硅胶闪层析使用己烷/EtOAc (3/1) 纯化所得的材料粗品, 从而得到与 N-Cbz-2,5-二氢吡咯 (比例分别为 6.9 : 1) 预混的所述化合物 (192 mg, 86%) 的澄清油状物。主要产物: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 5.15 (d, $^2J_{\text{H-F}} = 52.5\text{ Hz}$, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.79–3.46 (m, 4H), 2.24–1.91 (m, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ -177.8 (m, 1F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.9, 136.9, 128.7, 128.2, 128.1, 93.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 176.8\text{ Hz}$), 92.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 176.2\text{ Hz}$), 67.1, 53.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 27.1\text{ Hz}$), 52.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 27.1\text{ Hz}$), 44.2, 43.8, 32.4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 57.6\text{ Hz}$), 32.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 57.6\text{ Hz}$)。

[0271] 实施例 57

[0272] 对 4-羰乙氧基环己酮进行去氧氟化 (在回流 DCE 中)

[0273] 在室温下, 向由三乙基胺三氢氟化物 (163 μ L, 1.0 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (2.0 mL) 中形成的溶液中加入吗啉代二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (362 mg, 1.5 mmol), 然后加入 4-羰乙氧

基-环己酮 (159 μ L, 1.0 mmol), 并将反应混合物加热至回流。2h 后, 将反应混合物冷却至室温, 并使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬火, 搅拌 15 分钟, 并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂, 并通过硅胶闪层析使用戊烷纯化所得的材料粗品, 从而得到与 4- 羰乙氧基-1- 氟代环己-1- 烯 (比例分别为 15 : 1) 预混的题述化合物 (166mg, 86%) 的澄清油状物。

[0274] 实施例 58

[0275] 对 3- 苯基丙醛进行去氧氟化

[0276] 在室温下, 向由三乙基胺三氢氟化物 (326 μ L, 2.0 mmol) 在二氯甲烷 (3.0 mL) 中形成的溶液中依次加入二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (344mg, 1.5 mmol) 和 3- 苯基丙醛 (132 μ L, 1.0 mmol)。2h 后, 将反应混合物在室温下用 5% 碳酸氢钠水溶液淬火, 搅拌 15 分钟, 并使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂, 并通过硅胶闪层析使用戊烷纯化所得的材料粗品, 从而得到题述化合物 (119mg, 76%) 的澄清油状物; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.38-7.22 (m, 5H), 5.65 (tt, $^2J_{\text{H-F}} = 56.7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.82 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.20 (m, 2H). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282MHz) δ -117.5 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 56.7\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 16.9\text{Hz}$, 1F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ 140.2, 128.9, 128.6, 126.7, 117.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 238.9\text{Hz}$), 35.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 20.5\text{Hz}$), 28.7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 6.1\text{Hz}$)。

[0277] 实施例 59

[0278] 对 2,3,4,6- 四 -O- 苄基 -D- 吡喃葡萄糖进行去氧氟化

[0279] 在室温下, 在氮气中, 向由 2,3,4,6- 四 -O- 苄基 -D- 吡喃葡萄糖 (100mg, 0.18 mmol) 和 DBU (44 μ L, 0.28 mmol) 在二氯甲烷 (0.5 mL) 中形成的溶液中加入二乙基氨基二氟亚硫脒四氟硼酸盐 (68mg, 0.28 mmol)。在搅拌 90 分钟后, 将反应混合物在室温下用 5% 碳酸氢钠水溶液淬火, 搅拌 15 分钟, 并用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂, 从而得到 2,3,4,6- 四 -O- 苄基 -D- 吡喃葡萄糖基氟化物 (96mg, 96%, β : α 差向异构体, 比例分别为 1.1 : 1) 的泡沫。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.47-7.15 (m, 20H), 5.61 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 53.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 2.3\text{Hz}$, 0.48H, α - 差向异构体), 5.31 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 51.8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4\text{Hz}$, 0.52H, β - 差向异构体), 5.07-4.48 (m, 8H), 4.11-3.54 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282MHz) δ -138.0 (dd, $^1J_{\text{F-H}} = 53.4\text{Hz}$, $^2J_{\text{F-H}} = 10.6\text{Hz}$, β -F), -149.44 (dd, $^1J_{\text{F-H}} = 54.4\text{Hz}$, $^2J_{\text{F-H}} = 25.8\text{Hz}$, α -F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ 138.5, 138.3, 138.1, 137.9, 137.5, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 112.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 215.2\text{Hz}$, β - 差向异构体), 108.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 228.7\text{Hz}$, α - 差向异构体), 83.6, 83.4, 81.7, 81.5, 81.4, 79.5, 79.2, 77.5, 77.1, 77.0, 77.7, 75.9, 75.5, 75.2, 75.0, 74.9, 74.8, 74.5, 73.6, 73.5, 72.7, 68.4, 67.8。

[0280] 实施例 60

[0281] 使用二乙基氨基亚硫脒四氟硼酸盐和三乙基胺三氢氟化物对 3- 苯基丙酸进行去氧氟化

[0282] 在室温下, 向由二乙基氨基亚硫脒四氟硼酸盐 (750mg, 3.3 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中形成的悬浮液中加入 3- 苯基丙酸 (245mg, 1.6 mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (266 μ L, 1.6 mmol)。将反应混合物搅拌 24 小时, 然后加入碳酸氢钠水溶液 (5%) 并持续搅拌 30 分钟。分离有机相并使用硫酸镁干燥。使用戊烷稀释溶液, 并将该溶液通过硅胶垫

并使用戊烷洗脱。真空蒸发溶剂从而得到 3- 苯基丙醇氟化物 (168mg, 68%) 的澄清液体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.30–7.17 (m, 5H), 2.96 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6Hz, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz) δ 44.8 (s, 1F); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ 163.0 (d, ¹J_{C-F} = 180.2Hz), 139.1, 128.9, 128.5, 127.0, 34.7 (d, ²J_{C-F} = 50.7Hz), 30.2。

[0283] 实施例 61

[0284] 使用二乙基氨基亚硫脲四氟硼酸盐和 DBU 对苯甲酸进行去氧氟化

[0285] 在室温下, 向由二乙基氨基亚硫脲四氟硼酸盐 (344mg, 1.5mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入苯甲酸 (122mg, 1.0mmol) 和 DBU (224 μL, 1.5mmol)。将反应混合物搅拌 4 小时, 然后加入 10% HCl 水溶液, 并持续搅拌 15 分钟。使用二氯甲烷对所得的混合物萃取 2 次。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 过滤并浓缩。使用戊烷稀释材料粗品, 并使溶液通过硅胶垫, 并用戊烷洗脱。真空蒸发溶剂从而得到苯甲酰氟化物 (90mg, 74%) 的澄清液体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.94 (d, J = 7.8, 2H), 7.62 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.2Hz, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282MHz) δ 17.5 (s, 1F); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ 157.3 (d, ¹J_{C-F} = 344.3Hz), 135.5, 131.5 (d, ³J_{C-F} = 4.0Hz), 129.2, 125.0 (d, ²J_{C-F} = 60.4Hz)。

[0286] 除了二氯甲烷和 1,2- 二氯乙烷, 在去氧氟化反应中可以使用其他类型的溶剂, 包括但不限于在以下实施例中使用的以及表 5 和 6 中列举的那些。

[0287] 在各种溶剂中用于氟化醇的过程如下 (实施例 64–67): 在室温下, 在氮气中, 向由二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (344mg, 1.5mmol), 三乙基胺三氢氟化物 (326 μL, 2.0mmol) 和三乙基胺 (139 μL, 1.0mmol) 在溶剂 (3.0mL) 中形成的混合物中加入环辛烷 (132 μL, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 24h, 然后使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬灭, 搅拌 15 分钟, 并使用戊烷对所得的混合物进行萃取。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到与环辛烯预混的氟代环辛烷的澄清油状物 (对于产率和产物的分布参见下表)。

[0288] 表 5: 在各种溶剂中环辛烷的去氧氟化

[0289]

试验	溶剂	产物	氟: 烯烃的比例
62	二氯甲烷	60%	3.4 : 1
63	N- 甲基 -2- 吡咯烷酮	22%	0.3 : 1
64	乙基醋酸酯	73%	2.5 : 1
65	乙腈	45%	1.7 : 1
66	甲基 t- 丁基醚	91%	1.6 : 1
67	甲装	53%	1.6 : 1

[0290] 在各种溶剂中用于氟化羰基的过程如下 (实施例 68–69): 在室温下, 在氮气中, 向由二乙基氨基二氟亚硫脲四氟硼酸盐 (458mg, 2.0mmol) 和三乙基胺三氢氟化物 (163 μL,

1.0mmol) 在溶剂 (2.0mL) 中形成的混合物中加入 4- 羰乙氧基环己酮 (159 μ l, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 23h, 然后使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬火, 搅拌 15 分钟, 并使用戊烷对所得的混合物进行萃取。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到与 4- 羰乙氧基 -1- 氟代环己 -1- 烯预混的 4- 羰乙氧基 -1,1- 二氟环己烷的澄清油状物 (对于产率和产物的分布参见下表)。

[0291] 表 6 : 在各种溶剂中 4- 羰乙氧基环己酮的去氧氟化

[0292]

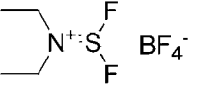
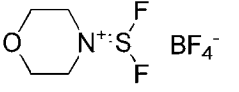
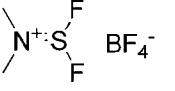
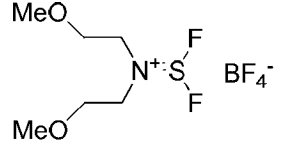
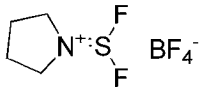
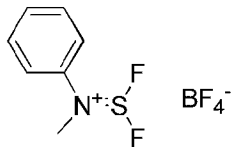
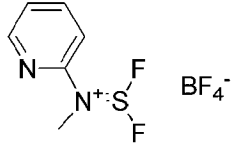
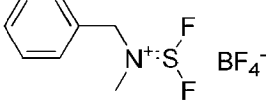
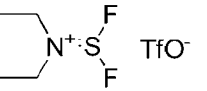
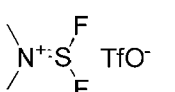
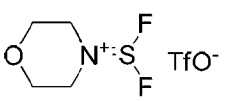
试验	溶剂	产物	二氟：氟代烯烃的比例
68	二氯甲烷	72%	18 : 1
69	N- 甲基 -2- 吡咯烷酮	36%	0.13 : 1
70	乙基醋酸酯	57%	11.4 : 1
71	乙腈	63%	16 : 1
72	甲基 t- 丁基醚	73%	8.8 : 1
73	甲苯	44%	11.4 : 1

[0293] 当根据以下过程以及表 7 和 8 中的概述使用 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ 进行促进时, 所有之前所述的氨基二氟亚硫鎓盐都能够进行醇和羰基的去氧氟化。

[0294] 用于氟化醇的过程如下 (实施例 74-84) : 在室温下, 在氮气中, 向由二取代的氨基二氟亚硫鎓盐 (1.5mmol), 三乙基胺三氢氟化物 (326 μ L, 2.0mmol) 和三乙基胺 (139 μ L, 1.0mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中形成的悬浮液中加入环辛烷 (132 μ l, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 19h, 然后使用 5% 碳酸氢钠水溶液淬火, 搅拌 15 分钟, 并使用戊烷对所得的混合物进行萃取。将有机相合并, 在硫酸镁上干燥, 并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到与环辛烯预混的氟代环辛烷的澄清油状物 (对于产率和产物的分布参见下表)。

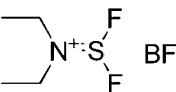
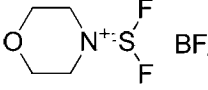
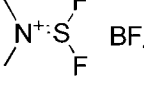
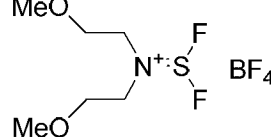
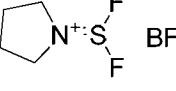
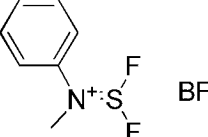
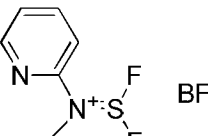
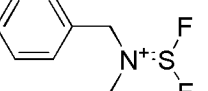
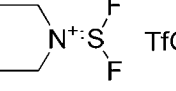
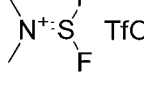
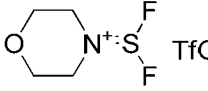
[0295] 表 7 : 使用各种二取代的氨基二氟亚硫鎓盐对环辛烷进行去氧氟化

[0296]

试验	二取代的二氟亚硫鎓盐	产率	氟:烯烃的比例
74		62%	3.4:1
75		85%	7.3:1
76		79%	2.6:1
77		64%	4.3:1
78		68%	2.4:1
79		57%	4.3:1
80		64%	3.1:1
81		98%	4.7:1
82		86%	1.3:1
83		68%	1.5:1
84		73%	1.9:1

[0297] 用于氟化羰基的过程如下(实施例 85-96):在室温下,在氮气中,向由二取代的氨基二氟亚硫鎓盐(2.0mmol)和三乙基胺三氢氟化物(163 μ L, 1.0mmol)在溶剂(2.0mL)中形成的悬浮液中加入 4- 羧乙氧基 - 环己酮(159 μ L, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 20h, 然后使用 5%碳酸氢钠水溶液淬灭,搅拌 15 分钟,并使用二氯甲烷对所得的混合物进行萃取。将有机相合并,在硫酸镁上干燥,并过滤通过硅胶垫。蒸发溶剂从而得到与 4- 羧乙氧基 -1- 氟代环己-1- 烯预混的 4- 羧乙氧基 -1,1- 二氟环己烷的澄清油状物(对于产率和产物的分布参见下表)。

[0298] 表 8 :使用各种二取代的氨基二氟亚硫鎓盐对 4- 羰乙氧基 - 环己酮进行去氧氟化
[0299]

试验	二取代的二氟亚硫鎓盐	产率	二氟: 氟代烯烃的比例
85		72%	18:1
86		84%	24:1
87		63%	20:1
88		80%	27:1
89		67%	41:1
90		79%	81:1
91		65%	24:1
92		99%	>100:1
93		78%	1.7:1
94		84%	1.7:1
95		77%	1.7:1

[0300] 根据这些研究,二取代的氨基二氟亚硫鎓盐在氟化物的亲核取代而活化醇和羧酸中是特别有效的。广泛而言,可以使用其他类型的亲核试剂。就此而言,活化羧酸然后使用胺进行取代会得到肽和 / 或氨基化合物。同样,活化醇然后使用羧酸、叠氮化物或另一种亲核试剂进行取代对 Mitsunobu 反应起到替代的作用。预计,二取代的氨基二氟亚硫鎓盐还

会促进环化脱水方法。

[0301] 尽管结合本发明的具体的实施方案描述了本发明,但是应该理解的是本发明能够被进一步修改,并且本申请意欲涵盖本发明的任何变化、使用或改变,这通常遵循本发明的原理和包括从本公开的这些偏离,这些偏离是本发明所属领域已知的或通常实施的,并且可以应用于如上所述基本特征和所附权利要求的范围中。

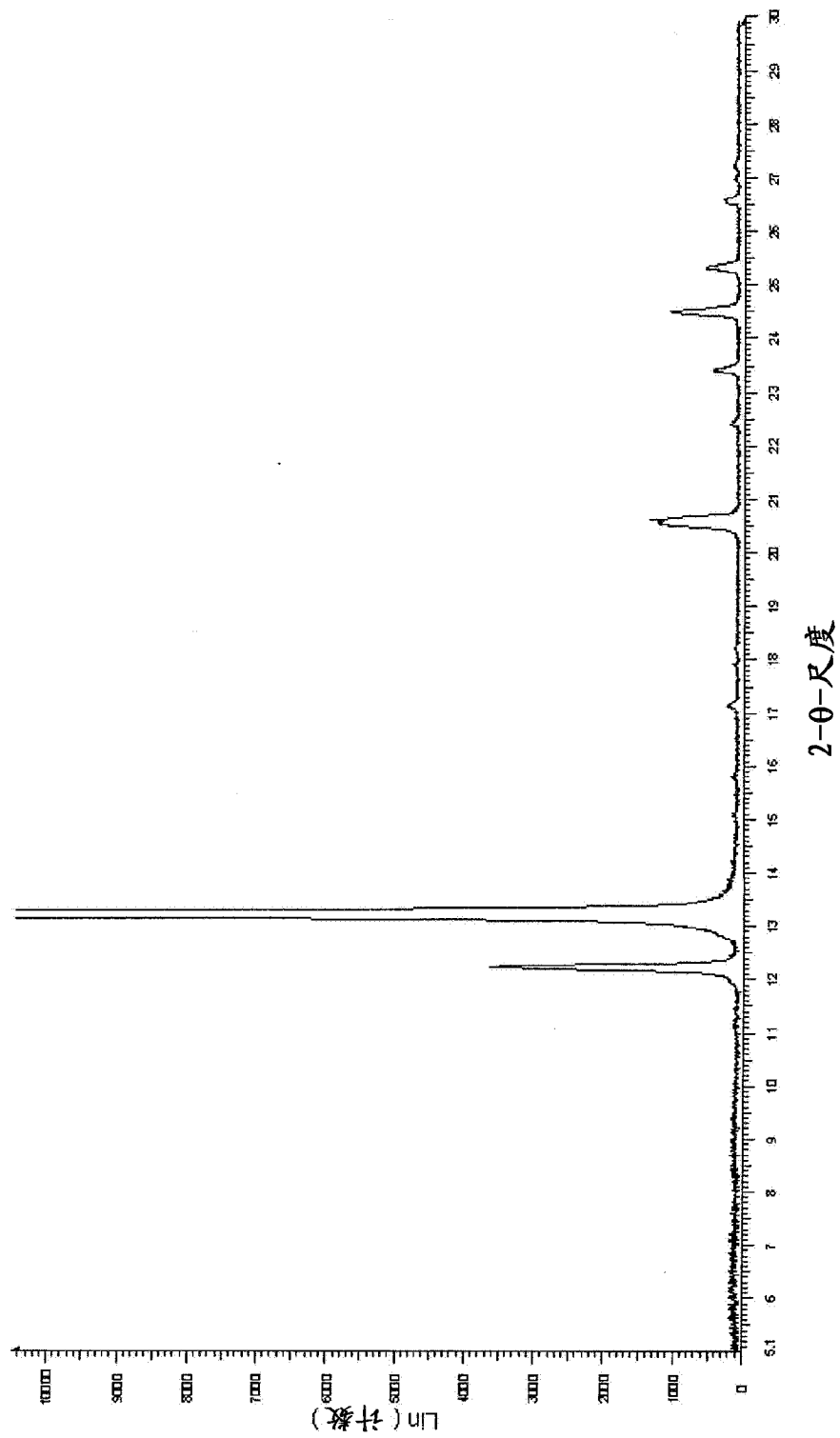


图 1a-I 型形态学

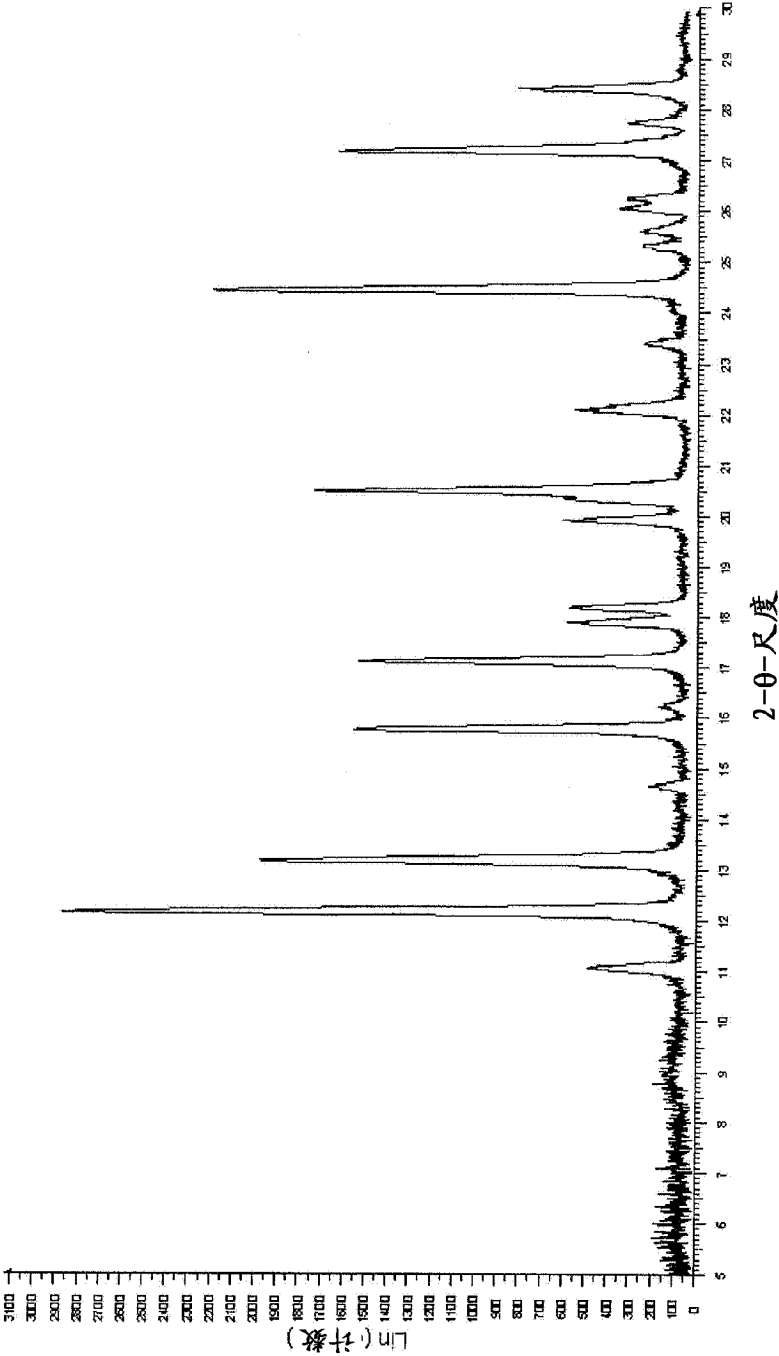


图 1b-II 型形态学

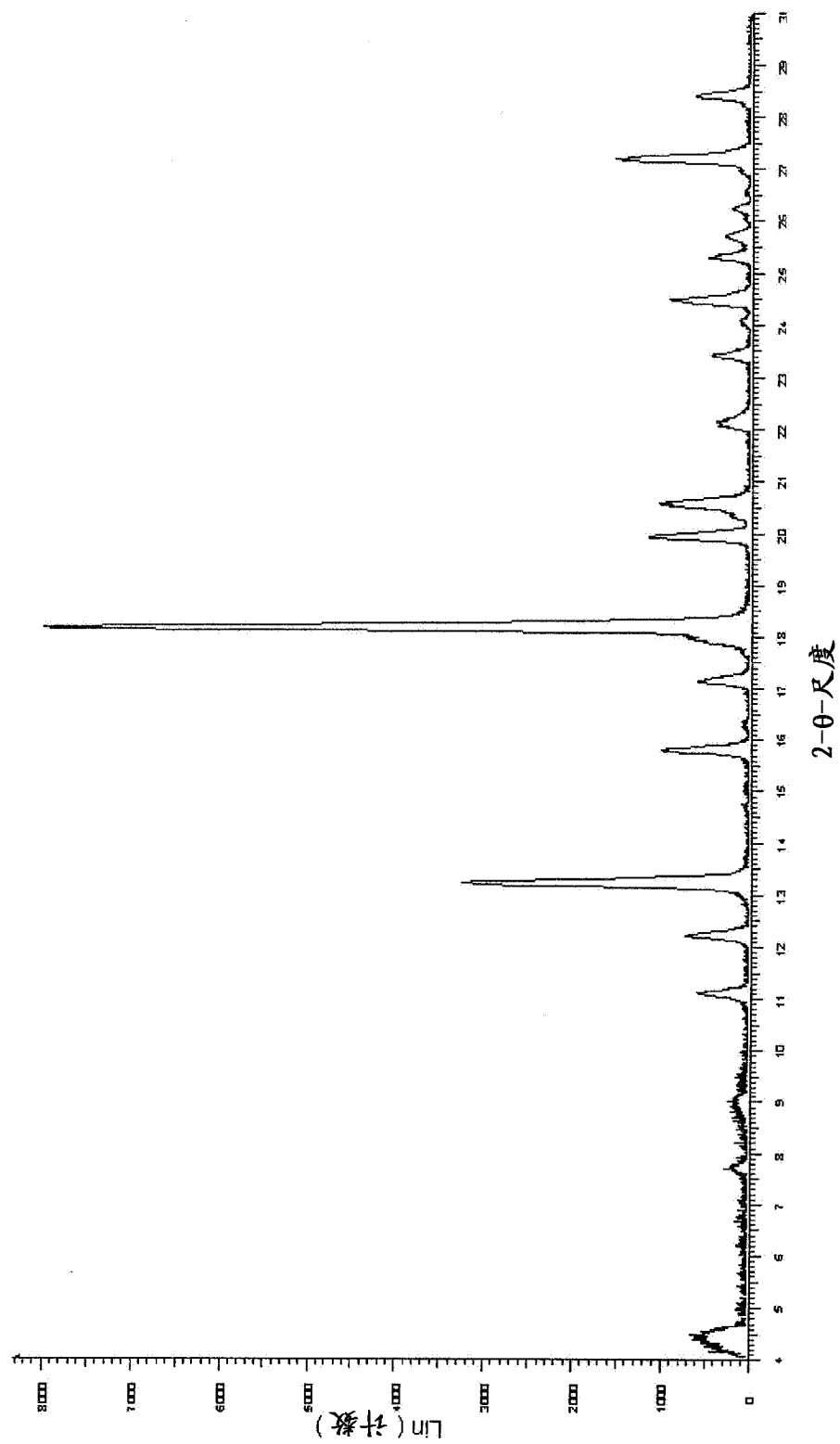


图 1c-III 型形态学

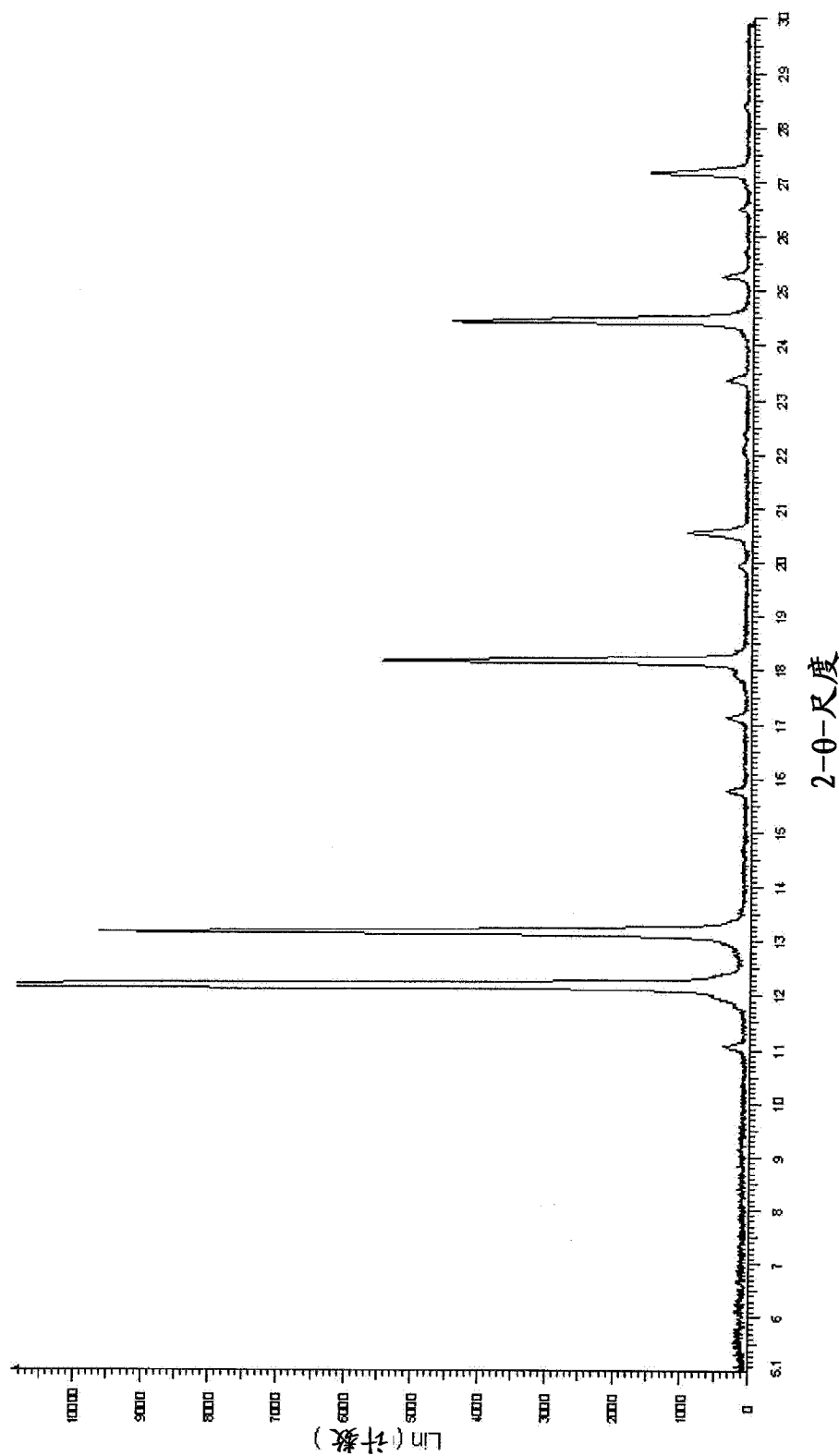


图 1d-IV 型形态学

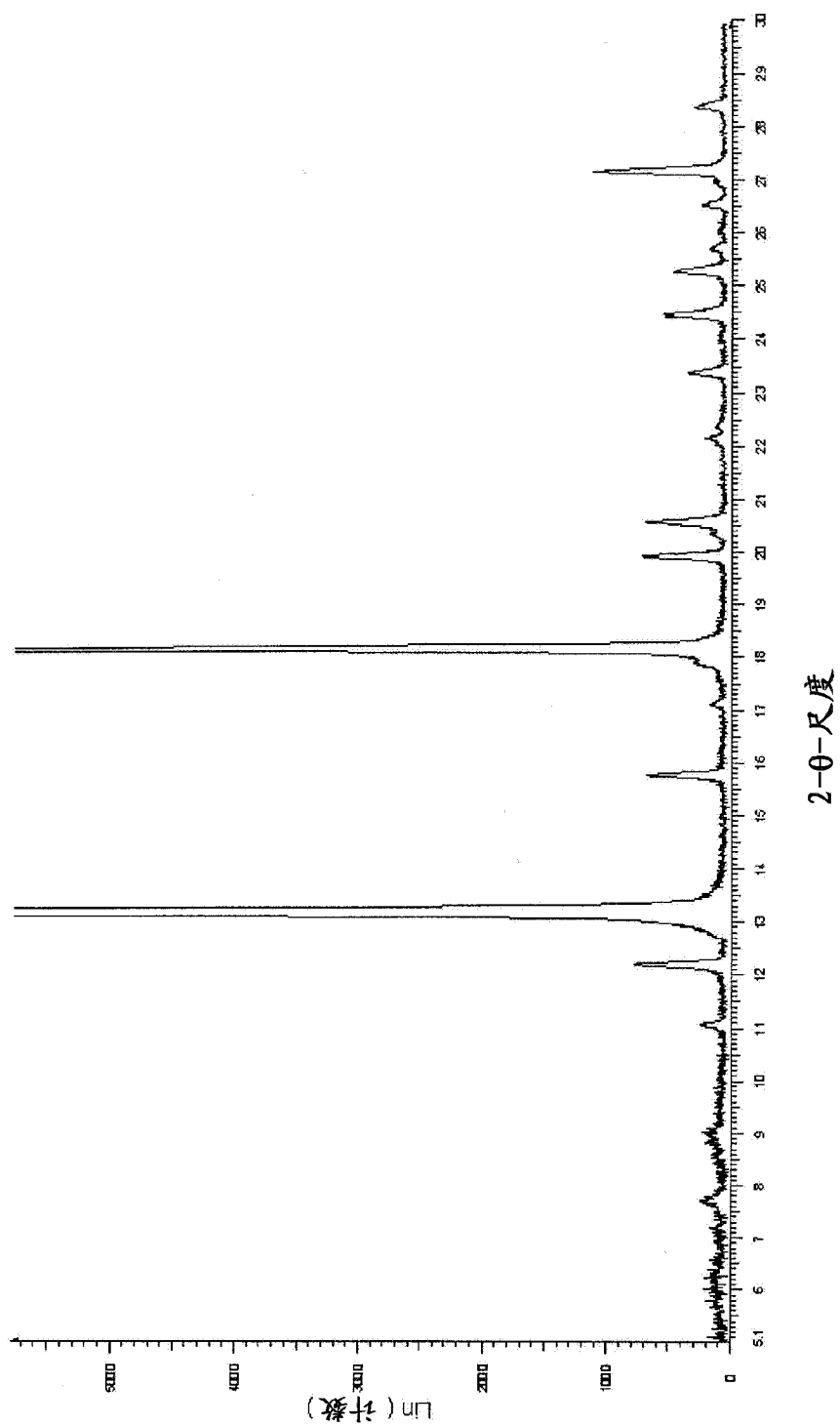


图 1e-V 型形态学

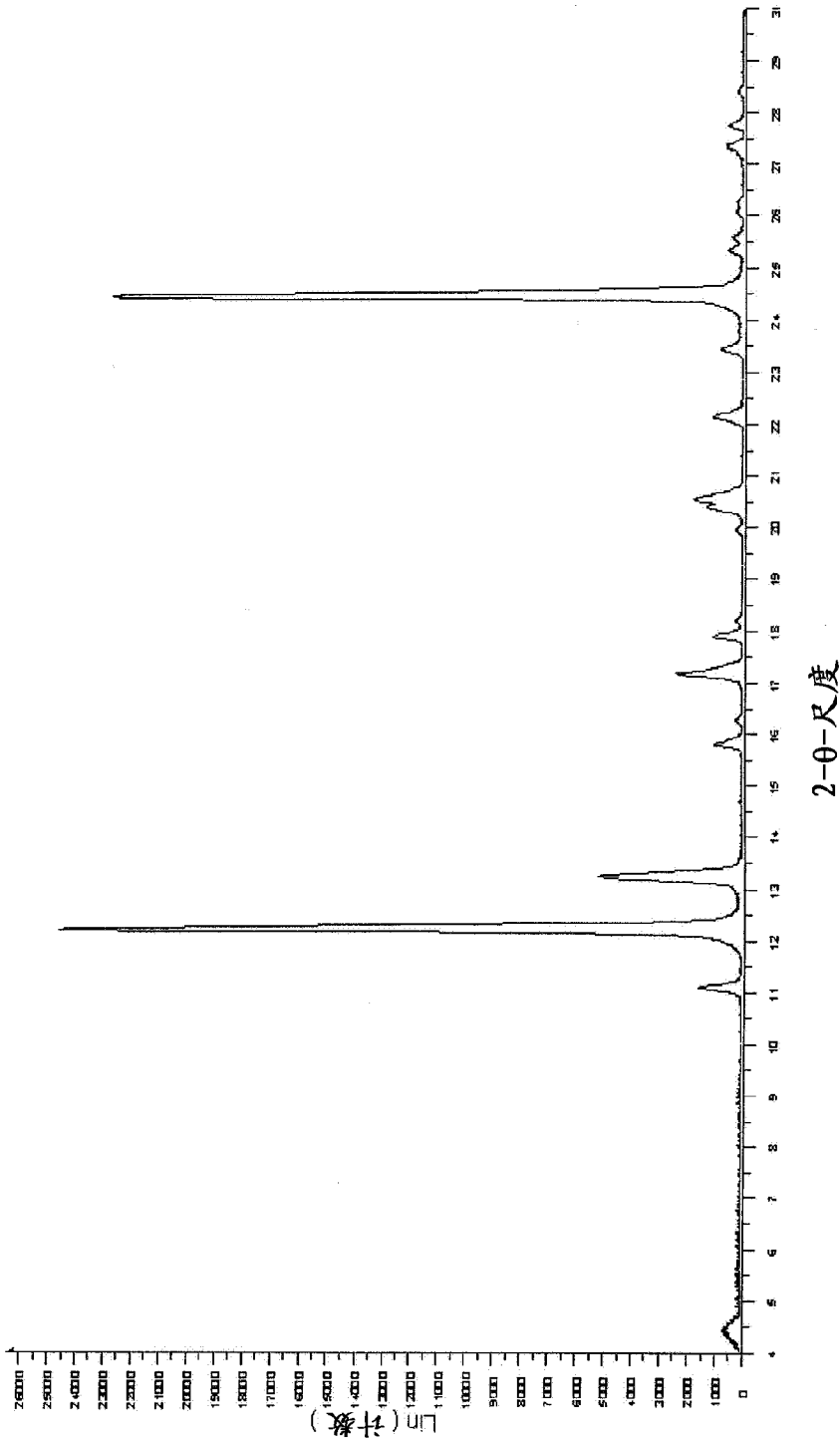


图 1f-VI 型形态学

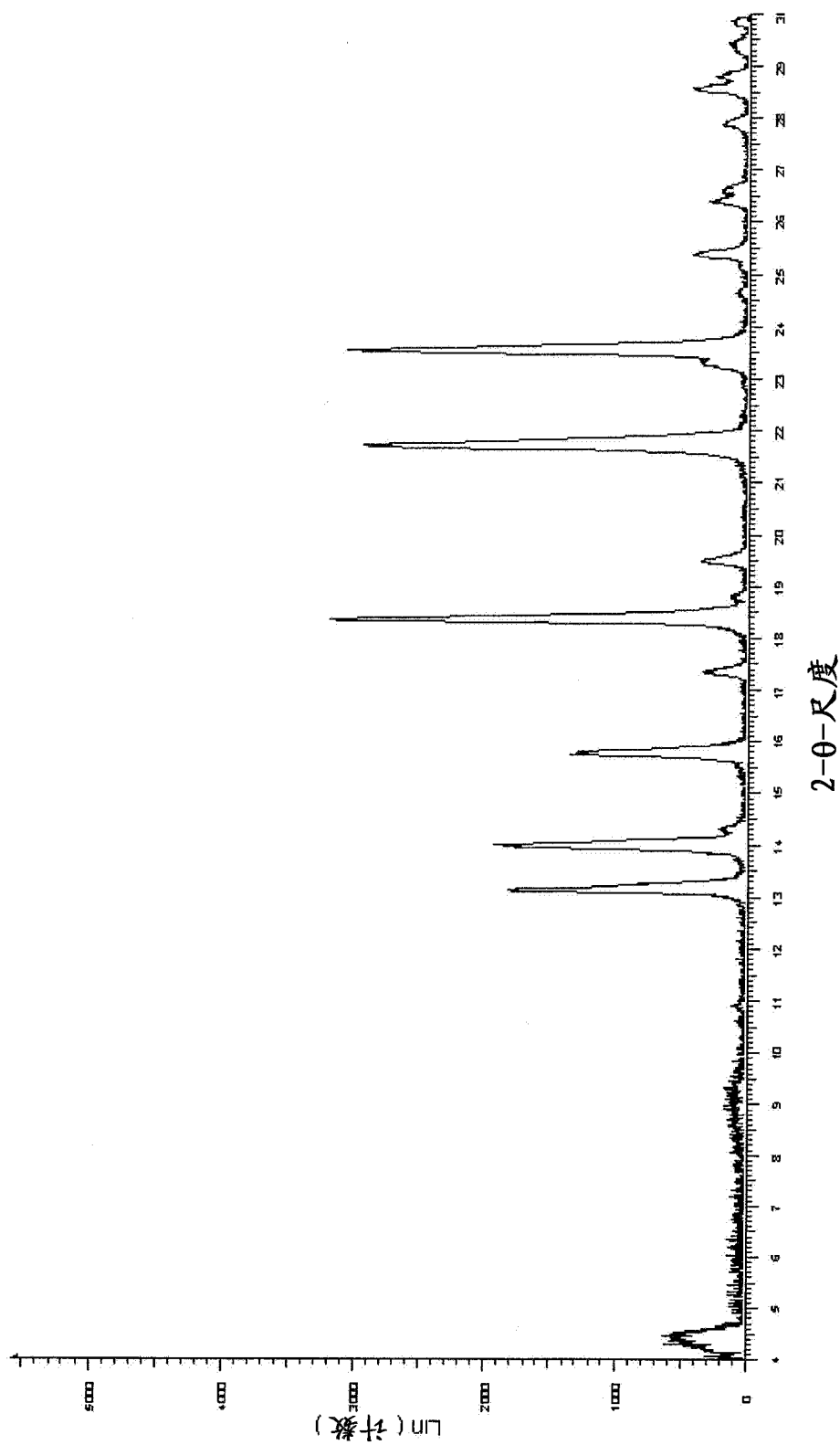


图 2