



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112920134 B

(45) 授权公告日 2022. 11. 22

(21) 申请号 202110128918.4

(22) 申请日 2021.01.29

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112920134 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(73) 专利权人 深圳市图微安创科技开发有限公司

地址 518122 广东省深圳市坪山区坑梓街
道秀新社区聚龙山A路深城投创意工
厂生命科学园厂房B3401

(72) 发明人 刘琦 张斌智

(74) 专利代理机构 深圳市创富知识产权代理有
限公司 44367

专利代理师 叶灿才

(51) Int. Cl.

C07D 267/06 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

审查员 林春敏

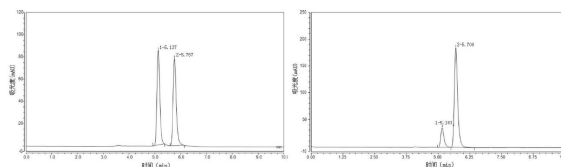
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

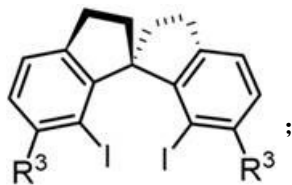
一种新型不对称催化氟化反应体系及其应
用

(57) 摘要

本发明属于有机合成-不对称催化氟化技术领域,具体涉及一种新型不对称催化氟化反应体系及其应用,本发明提供的新型不对称催化氟化反应体系包括手性碘试剂和醚合三氟化硼,应用于烯烃的催化不对称亲核氟化反应中,以反应体系中的手性碘试剂作为催化剂,醚合三氟化硼作为亲核氟试剂,对烯烃进行催化不对称亲核氟化反应,经反应后处理得到具有高度化学选择性和立体选择性的氟代化合物。与金属催化的不对称氟化反应体系相比,本发明的催化反应具有以下优势:醚合三氟化硼作为氟试剂,廉价易得;反应条件温和;手性碘催化剂制备简单,不需要复杂配体;环境友好,无重金属污染和贵金属浪费;反应的化学选择性和立体选择性好,产率和光学纯度高。

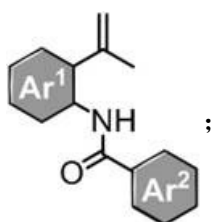


1. 一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法, 其特征在于, 以手性碘试剂作为催化剂, 醚合三氟化硼作为亲核氟试剂, 以间氯过氧苯甲酸为氧化剂, 对烯烃进行催化不对称亲核氟化反应, 经反应后处理得到具有高度化学选择性和立体选择性的氟代化合物; 所述醚合三氟化硼为三氟化硼乙醚, 所述手性碘试剂为CIC1, 所述CIC1具有如下的结构式:

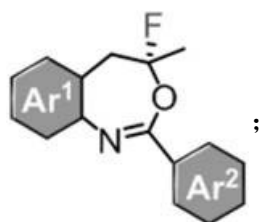


$R^3 = \text{乙基}$

所述烯烃具有如下的结构式:

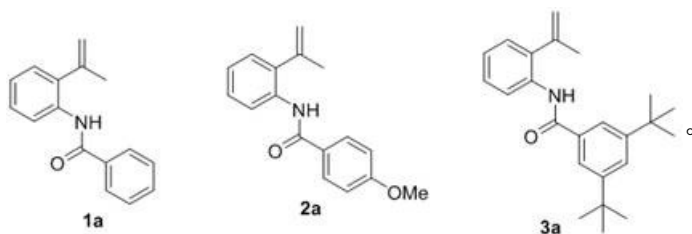


所述氟代化合物具有如下的结构式:

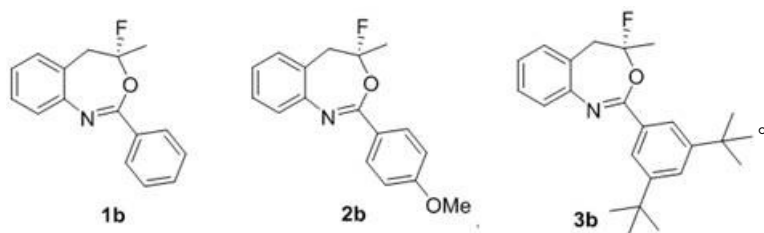


其中, $Ar^1 = \text{苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二氧亚甲基苯基、萘基}$; $Ar^2 = \text{苯基、2或3或4位单取代基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二叔丁基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、1-萘基、2-萘基}$ 。

2. 根据权利要求1所述的一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法, 其特征在于, 所述烯烃的结构式分别如式1a、式2a、式3a所示:



3. 根据权利要求1所述的一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法, 其特征在于, 所述氟代化合物为手性氟代苯并N, O-杂环化合物, 所述手性氟代苯并N, O-杂环化合物为如式1b、式2b、式3b所示的氟代化合物:



4. 根据权利要求1所述的一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法,其特征在于,反应所用到的溶剂选自二氯甲烷、甲苯、1,2-二氯乙烷、苯、氟苯、氯苯、三氟甲苯、乙酸乙酯。

一种新型不对称催化氟化反应体系及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成-不对称催化氟化技术领域,具体涉及一种新型不对称催化氟化反应体系及其应用。

背景技术

[0002] 在化合物中引入一个或者多个氟原子(含氟基团),能够极大改变化合物的物化性质。氟代分子往往比原分子表现出更强的亲脂性,更高的热稳定性和代谢稳定性,相应的极性和分子间作用力减弱。含氟化合物在生物医药、材料化学和农业科学领域有着举足轻重的应用。但是天然产物中含氟有机化合物却极少(大约只有十余种),因此有机分子的氟化,成为近年来的研究热点且热度持续不减。

[0003] 鉴于不对称催化合成在有机化学中的重要作用以及手性化合物在药物化学领域的独特应用,使得不对称合成氟代分子(手性氟化)成为有机氟化学中最引人注目,也是最具挑战且在诸多领域有巨大应用潜力的研究方向。由于氟原子的特殊性,使得有机分子的手性氟(单氟或全氟)化的发展相对缓慢。

[0004] 手性氟化学的发展,尤其是手性含氟化合物的催化合成,依赖于催化体系即氟试剂和催化体系的发展。就不对称催化氟化本身来说,其亲电氟化的发展远远成熟于亲核氟化。当前,不对称催化氟化反应主要采用金属催化体系,但随着绿色化学和可持续化学的概念逐渐深入人心,金属催化体系由于在使用过程中存在诸如贵金属浪费、重金属毒性、需要复杂配体从而使使用成本增高等问题,日趋成为研究者们讨论的重要问题之一。因此,发展非金属参与的不对称催化氟化,具有重要的意义。

[0005] 近年来,出现了一批应用于不对称催化氟化反应的非金属催化体系,比如NFSI, Select-F, $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HF}$, $\text{Py} \cdot \text{HF}$ 等,虽然这些非金属催化体系在手性氟化反应中成果丰硕,但是在制备或使用这些试剂过程中仍然存在制备复杂,原子利用率低,毒性大等问题。因此,发展新的不对称催化体系,从而通过手性氟化特别是不对称亲核氟化反应取得理想氟化产物,已成为该研究领域当前重要且富有意义的挑战。

发明内容

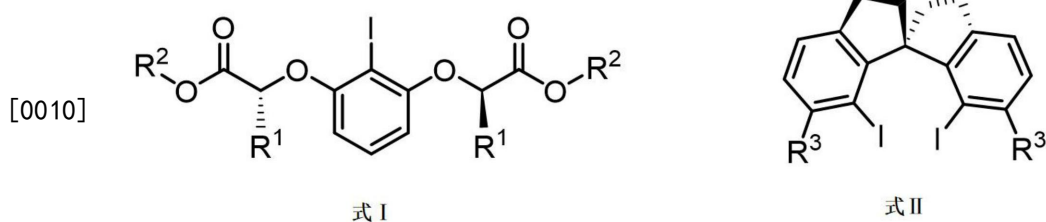
[0006] 为了克服上述现有技术的不足,本发明提出了一种新型不对称催化氟化反应体系,涉及手性高价碘碘催化剂和醚合三氟化硼组合,通过该反应体系对烯烃进行催化不对称亲核氟化反应,可以生成手性氟代苯并N,O-杂环化合物,该反应具有反应条件温和,催化剂制备简单,无重金属污染和贵金属浪费,催化效率高,选择性好,对生产装置的腐蚀性低,且催化剂可以重复使用等优点。

[0007] 为了实现上述目的,本发明所采用的技术方案是:

[0008] 本发明提供一种新型不对称催化氟化反应体系,包括手性碘试剂和醚合三氟化硼。

[0009] 优选地,所述手性碘试剂包括但不限于如式I所示的具有中心对称结构的芳香碘

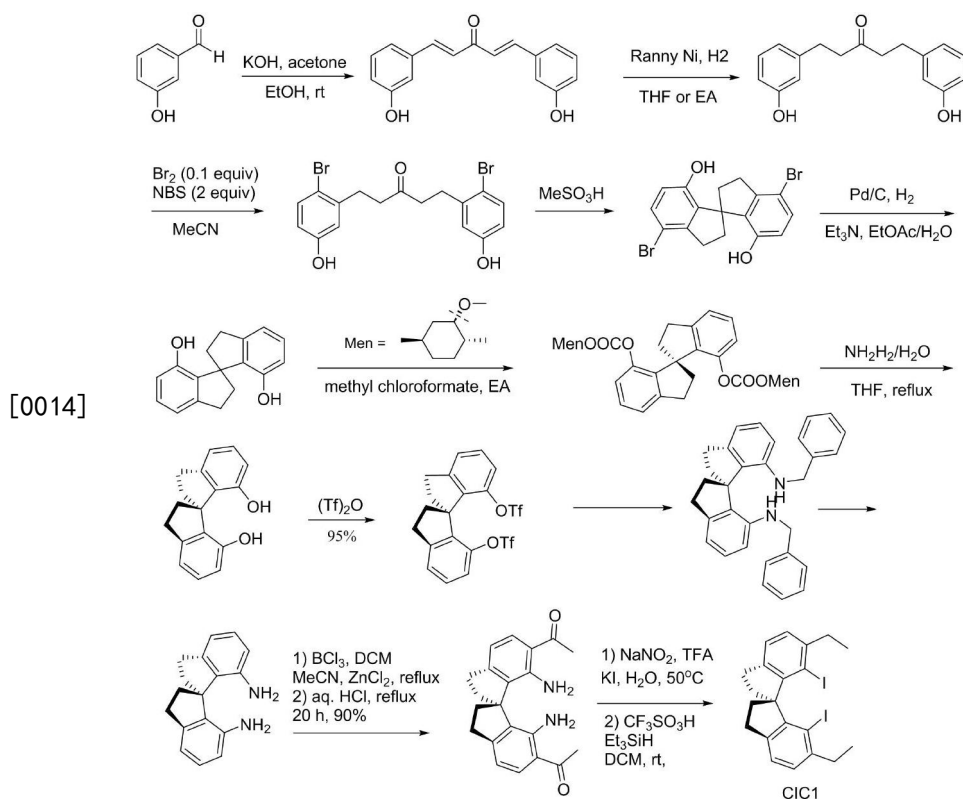
化合物,如式II所示的螺环手性碘化合物:



[0011] 其中, R^1 =甲基、异丙基、苄基; R^2 =乙基、苄基、叔丁基、薄荷醇基、1-四氢萘酚基、金刚烷基等; R^3 =氢,乙基等。

[0012] 进一步的,所述手性碘试剂为式II所示的螺环手性碘化合物(标记为CIC1),其中, R^3 =乙基。

[0013] 进一步的,所述手性碘试剂可参考文献(Dohi T,TakenagaN,Nakae T,et al.Asymmetric dearomatizing spirolactonization of naphthols catalyzed by spirobiindane-based chiral hypervalent iodine species.[J].Journal ofthe American Chemical Society,2013,135(11):4558)合成。具体合成流程如下图:

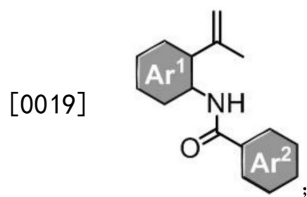


[0015] 优选地,所述醚合三氟化硼包括但不限于三氟化硼乙醚。

[0016] 本发明还提供上述的一种新型不对称催化氟化反应体系在烯烃的催化不对称亲核氟化反应中的应用。

[0017] 本发明还提供一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法,即以上述的新型不对称催化氟化反应体系中的手性碘试剂作为催化剂,醚合三氟化硼作为亲核氟试剂,对烯烃进行催化不对称亲核氟化反应,经反应后处理得到具有高度化学选择性和立体选择性的氟代化合物。

[0018] 优选地,所述烯烃具有如下的结构式:



[0020] 其中,Ar¹=苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二氧亚甲基苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、萘基等芳环;Ar²=苯基、2或3或4位单取代基(氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、硝基、氰基、乙酰基、苯基等)苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二叔丁基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、(苯并)-2-呋喃基、(苯并)-2-噻吩基、1-萘基、2-萘基等芳环体系。

[0021] 进一步地,底物烯烃可以通过简单的合成方法制备。

[0022] 具体地,底物烯烃的合成方法根据参考文献(Wang Y M,Wu J,Hoong C,et al.Enantioselective Halocyclization Using Reagents Tailored for Chiral Anion Phase-Transfer Catalysis[J].Journal of the American Chemical Society,2013,44(9).)的方法进行,具体为:

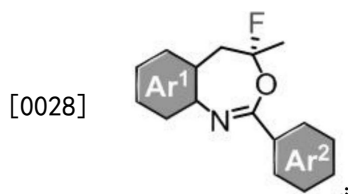
[0023] 向干燥、有磁力搅拌子的圆底烧瓶中,加入甲基三苯基溴化磷(5.36g,15mmol,1.5equiv.)和叔丁醇钾(2.24g,20mmol,2.0equiv.),抽换气,0℃且在N₂保护条件下向其中加入10mL超干THF(四氢呋喃),在室温下继续搅拌30分钟后,向其中加入邻氨基苯乙酮(1.35g,10mmol,1.0equiv.),反应混合液于50℃搅拌12小时后,降至室温,旋蒸除去溶剂后,加入50mL水,然后用乙酸乙酯萃取(50mL×3次)。合并有机相并使用饱和NaCl溶液洗涤(50mL×3次),有机相使用无水硫酸钠干燥后,除去溶剂,粗产物经过柱分离(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=25:1)得到目标产物2-(prop-1-en-2-yl)aniline(92%产率)。

[0024] 上述Wittig反应得到的产物(2-(prop-1-en-2-yl)aniline,266mg,2.0mmol,1.0equiv.)加入到干燥的带有磁力搅拌子的圆底烧瓶中,氮气保护下,向其中加入三乙胺(4.0mmol,2.0equiv)和5mL超干THF后,在0℃搅拌10分钟。然后向其中缓慢加入对甲氧基苯甲酰氯(2.2mmol,1.1equiv.),反应在室温下搅拌,通过薄层色谱(TLC)监测反应。反应完毕后,反应混合液倾入30mL水中,然后使用乙酸乙酯萃取水相(30mL×3次)。合并有机相,有机相使用无水硫酸钠干燥。过滤滤掉硫酸钠,滤液经减压出去溶剂,粗产物经柱分离得到目标产物1a,即底物烯烃(白色固体,90%产率)。

[0025] 其他底物的合成如无特殊说明,一概按照本领域常规方法进行。

[0026] 具体的,所述底物烯烃的反应浓度范围为0.0125mol/L-0.2mol/L,最佳的反应浓度为0.025mol/L。

[0027] 优选地,所述氟代化合物具有如下的结构式:



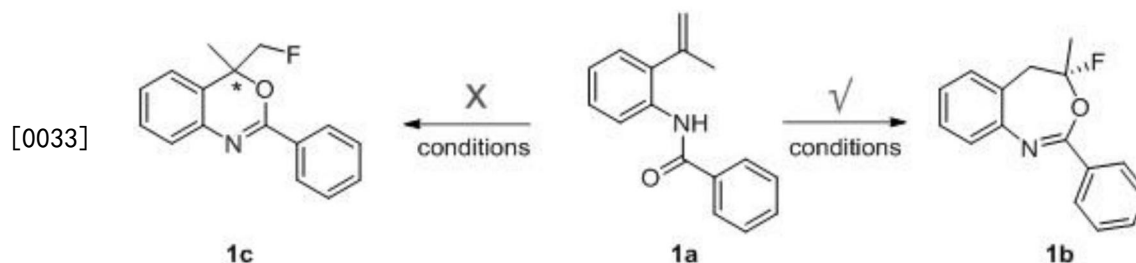
[0029] 所得氟代化合物具有高产率、高度化学选择和立体选择性,产品的光学活性高,可

达到90% ee和90%分离产率。

[0030] 优选地,所述烯烃包括但不限于N-(2-(prop-1-en-2-yl) phenyl) benzamide, 4-methoxy-N-(2-(prop-1-en-2-yl) phenyl) benzamide, 3,5-di-tert-butyl-N-(2-(prop-1-en-2-yl) phenyl) benzamide。

[0031] 优选地,所述氟代化合物包括但不限于手性氟代苯并N,0-杂环化合物。所得到手性氟代苯并N,0-杂环化合物的绝对构型是S型(通过X射线单晶衍射确定)。

[0032] 本发明中,以手性碘试剂(CIC)和醚合三氟化硼组合构成催化体系,实现对烯烃的催化、不对称亲核氟化反应;该过程中,手性碘试剂作为催化剂,醚合三氟化硼被首次应用于不对称亲核氟化反应中;底物烯烃经过该催化体系,可以以高的化学选择性、高的分离产率(可达90%)和高的对映选择性(可达90% ee)得到手性氟代苯并N,0-杂环化合物;该过程的化学选择性主要表现在:经过该催化体系,烯烃底物只生成单一的苯并七元杂环手性氟代产物,而不会生成六元环产物;本发明中,所用到的手性碘试剂是参考相关文献直接合成,通过LC-MS, NMR表征后使用,并且在固定其他条件下,对催化剂进行了筛选以得到最佳催化剂。本发明的催化不对称亲核氟化反应的化学选择性如以下的反应通式所示:



[0034] 优选地,加入催化剂(手性碘试剂)的量为5-20mol% (相对于反应底物烯烃),最佳的加入量为10mol% (相对于反应底物烯烃)。

[0035] 优选地,加入亲核氟试剂(醚合三氟化硼)的量为反应底物(烯烃)摩尔量的10倍。

[0036] 优选地,反应所用到的溶剂包括但不限于二氯甲烷、甲苯、1,2-二氯乙烷、苯、氟苯、氯苯、三氟甲苯、乙酸乙酯。

[0037] 进一步的,反应所用到的溶剂为氟苯。

[0038] 优选地,反应过程中还需加入氧化剂。进一步的,所加入的氧化剂为间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)。具体的,所加入的氧化剂的量为反应底物(烯烃)的0.8-1.5倍,最佳加入量为1.2倍。

[0039] 优选地,反应的温度为室温(25℃)到-42℃,进一步的,反应温度为-42℃。

[0040] 优选地,反应的时间为0.08-24h,进一步的,反应的时间为24h。

[0041] 优选地,所述反应后处理是将反应后的混合体系倒入饱和碳酸氢钠溶液溶,然后用萃取柱进行分离,分离所用的洗脱液为石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=100:1-20:1。

[0042] 优选地,反应完毕后,对于螺环手性碘催化剂可以经过简单的分离回收(使用小极性洗脱液如石油醚、正己烷等作为洗脱液),然后再重复使用。本发明的手性碘催化剂重复使用10次以上,仍然具有很好的催化活性和催化选择性。

[0043] 作为本发明的一个优选实施例,以底物N-(2-(prop-1-en-2-yl) phenyl) benzamide (1a) 为例,本发明的一种催化烯烃的不对称亲核氟化反应生成氟代化合物的方法,具体操作方法如下:

[0044] 15mL反应管中,加入1a (0.2mol), 催化剂CICl (10mol%) 和8mL氟苯, 降温至-42℃并保持在温度10分钟, 然后向其中加入间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA, 0.24mol) 并缓慢滴入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2mol, 10.0equiv.); 滴加完毕后, 旋紧反应管塞子, 继续在-42℃搅拌48小时; 反应完毕后, 将反应液倾入10mL饱和碳酸氢钠溶液, 于分液漏斗中震荡静置分层, 有机相继续使用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤; 有机相使用无水硫酸钠干燥后, 快速柱层析分离 (洗脱液: PE/EA (V/V) = 50:1, 0.5% Et_3N), 得到白色固体 (产率90%, 70% ee)。

[0045] 其他烯烃底物的不对称氟化反应, 如无特殊说明, 均按照以上操作条件进行。

[0046] 与现有技术相比, 本发明的有益效果是:

[0047] 本发明提供一种新型不对称催化氟化反应体系, 包括手性碘试剂和醚合三氟化硼, 该反应体系, 首次使用廉价易得的醚合三氟化硼作为亲核氟试剂, 降低了生产成本, 拓宽了催化不对称亲核氟化反应的催化体系和反应类型; 同时, 该反应体系无重金属污染和贵金属浪费, 环境友好, 反应条件温和, 化学选择性和立体选择性高, 后处理简单, 对生产装置的腐蚀性低。

[0048] 将上述反应体系应用于烯烃的催化不对称亲核氟化反应中, 以反应体系中的手性碘试剂作为催化剂, 醚合三氟化硼作为亲核氟试剂, 对烯烃进行催化不对称亲核氟化反应, 经反应后处理得到具有高度化学选择性和立体选择性的氟代化合物。与金属催化的不对称氟化反应体系相比, 本发明的催化反应具有以下优势: 醚合三氟化硼作为氟试剂, 廉价易得, 是目前市面最便宜的氟试剂; 反应条件温和; 手性碘催化剂制备简单, 不需要复杂配体; 环境友好, 无重金属污染和贵金属浪费; 反应的化学选择性 (只得到单一氟代产物) 和立体选择性好 (可达到90% ee), 产率和光学纯度高 (可达到90% 分离产率和90% ee)。此外, 对于螺环骨架的手性碘化合物, 反应完毕后可以经过简单的柱层析分离回收 (极性小, 最先被洗脱下来), 实现了催化剂的重复使用, 符合绿色可持续化学发展的理念和要求, 进一步降低了生产成本, 节约了资源。

附图说明

[0049] 图1为产物1b的消旋体和手性产物的HPLC图谱;

[0050] 图2为产物2b的消旋体和手性产物的HPLC图谱;

[0051] 图3为产物3b的消旋体和手性产物的HPLC图谱;

[0052] 图4为产物3b的X射线单晶衍射图。

具体实施方式

[0053] 下面对本发明的具体实施方式作进一步说明。在此需要说明的是, 对于这些实施方式的说明用于帮助理解本发明, 但并不构成对本发明的限定。此外, 下面所描述的本发明各个实施方式中所涉及的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互组合。

[0054] 下述实施例中的实验方法, 如无特殊说明, 均为常规方法, 下述实施例中所用的试验材料, 如无特殊说明, 均为可通过常规的商业途径购买得到的。

[0055] 实验材料和仪器:

[0056] 低温反应仪, HPLC, LC-MS, NMR, 2-氨基苯乙酮, 醚合三氟化硼, 间羟基苯甲醛, 间苯二酚, 碘, L-乳酸, L-苯丙氨酸, 氟苯, 石油醚 (PE), 乙酸乙酯 (EA), 三乙胺 (Et_3N)。

[0057] 实施例1新型不对称催化氟化反应体系的建立

[0058] 该新型不对称催化氟化反应体系包括螺环手性碘催化剂CIC1和三氟化硼乙醚($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)。

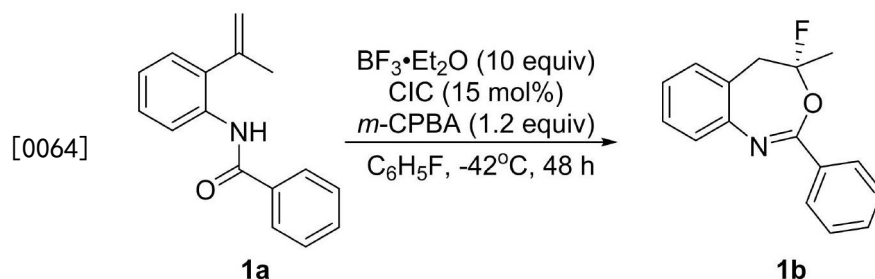
[0059] 其中,螺环手性碘催化剂CIC1的制备方法如下:

[0060] 参考文献(Dohi T,Takenaga N,Nakae T,et al.Asymmetric dearomatizing spirocyclization of naphthols catalyzed by spirobiindane-based chiral hypervalent iodine species.[J].Journal of the American Chemical Society,2013,135(11):4558)合成。

[0061] 核磁表征: ^1H NMR ofCIC1: (CDCl_3 ,400MHz) δ 7.15-7.17 (d,J=8.0Hz,2H),7.08-7.06 (d,J=8.0Hz,2H),3.06-3.02 (m,4H),2.77-2.70 (m,4H),2.49-2.41 (q,J=10.0Hz,2H),2.24-2.18 (m,4H),1.19-1.15 (t,J=7.2Hz,3H); ^{13}C NMR ofCIC1: (CDCl_3 ,101MHz) δ 149.5,145.2,143.8,126.8,124.5,100.4,68.3,37.0,34.4,30.1,15.1。

[0062] 实施例2 N-(2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)benzamide (1a)的催化不对称亲核氟化反应生成手性氟代苯并N,O-杂环化合物

[0063] 本实施例的催化不对称亲核氟化反应按照下列反应式进行:



[0065] 具体操作方法为:

[0066] (1) 往15mL反应管中加入1a (47.4mg,0.2mmol,1.0equiv.),催化剂CIC1 (20mol%)和8mL氟苯,降温至-42℃并保持在温度10分钟,然后向其中加入间氯过氧苯甲酸(m-CPBA,0.24mmol,1.2equiv.),并缓慢滴入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2mmol,10.0equiv.)。滴加完毕后,旋紧反应管塞子,继续在-42℃搅拌48小时。反应完毕后,将反应液倾入10mL饱和碳酸氢钠溶液中,于分液漏斗中震荡静置分层,有机相继续使用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机相使用无水硫酸钠干燥后,快速柱层析分离(洗脱液:PE/EA (V/V) = 50:1,0.5% Et_3N),得到白色固体产物1b(产率90%,70%ee)。

[0067] (2) 产物1b的表征(LC-MS,HPLC,NMR)

[0068] HPLC:经过条件筛选,对得到的产物1b进行HPLC测试,具体表征结果如下:

[0069] 1b的HPLC测试结果是:70%ee;

[0070] 测试的条件为:色谱柱:phenomenex LuxAmylose-1,洗脱液:i-PrOH/Hexanes (V/V) = 98:2,1.0mL/min, t_r (major) = 5.700min, t_r (minor) = 5.163min。消旋体和手性产物如图1所示,其中,左图为消旋体的HPLC出峰,右图为手性催化条件下得到的具有对映选择性的氟代产物,且右图两个出峰的积分面积相减可以看出对映体过量为70%,即70%ee。

[0071] 核磁、质谱表征:

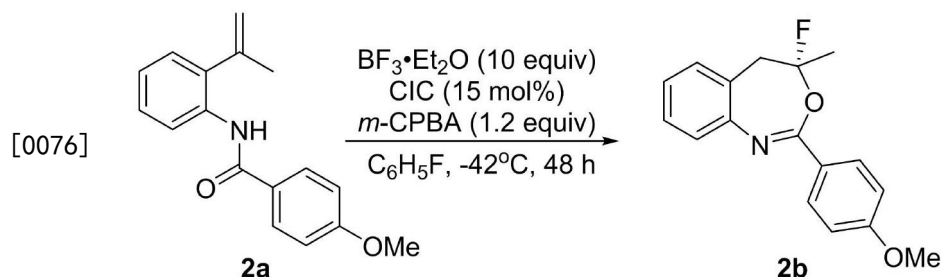
[0072] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.19 (d,2H,J=8.0Hz),7.52-7.19 (t,1H,J=8.0Hz),7.47-7.44 (t,2H,J=8.0Hz),7.38-7.352 (t,1H,J=8.0Hz),7.30-7.29 (d,1H,J=

8.0Hz), 7.23-7.22 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.19-7.16 (t, 1H, J=8.0Hz), 3.25-3.20 (dd, 1H, J=9.5Hz, 14.0Hz), 3.10-3.07 (dd, 1H, J=2.0Hz, 14.5Hz), 1.71-1.68 (d, 3H, J=17.6Hz); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 153.3, 144.3, 133.7, 131.4, 129.1, 128.9, 128.4, 128.3, 127.5, 125.7, 122.9 (d, J=229.0Hz), 42.3 (d, J=31.1Hz), 24.6 (d, J=30.0Hz); ^{19}F NMR (471MHz, CDCl_3) δ -2.21. LC-MS (ESI) Calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FNO}[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1; found 256.1.

[0073] (3) 催化剂CIC1的回收再使用: 催化剂经柱分离回收(使用正己烷作为洗脱液)后, 再次按照本实施例反应条件投入催化循环, 实验结果表明, 使用10次以后, 催化剂仍然具有一定的催化活性。

[0074] 实施例3 4-methoxy-N-(2-(prop-1-en-2-yl) phenyl) benzamide (2a) 的催化不对称亲核氟化反应生成手性氟代苯并N,O-杂环化合物

[0075] 本实施例的催化不对称亲核氟化反应按照下列反应通式进行:



[0077] 具体操作方法为:

[0078] (1) 往15mL反应管中加入2a (53.4mg, 0.2mmol, 1.0equiv.), 催化剂CIC1 (20mol%) 和8mL氟苯, 降温至 -42°C 并保持在温度10分钟, 然后向其中加入间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA, 0.24mmol, 1.2equiv.), 并缓慢滴入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2mmol, 10.0equiv.). 滴加完毕后, 旋紧反应管塞子, 继续在 -42°C 搅拌48小时。反应完毕后, 将反应液倾入10mL饱和碳酸氢钠溶液中, 于分液漏斗中震荡静置分层, 有机相继续使用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机相使用无水硫酸钠干燥后, 快速柱层析分离(洗脱液: PE/EA (V/V) = 20:1, 0.5% Et_3N), 得到白色固体产物2b (产率92%, 85% ee)。

[0079] (2) 产物2b的表征 (LC-MS, HPLC, NMR)

[0080] HPLC: 经过条件筛选, 对得到产物2b进行HPLC测试, 具体表征结果如下:

[0081] 2b的HPLC测试结果是: 85% ee;

[0082] 测试的条件是:

[0083] 色谱柱: phenomenex LuxAmylose-1, 洗脱液: *i*-PrOH/Hexanes (V/V) = 98:2, 1.0mL/min; t_r (major) = 18.730min, t_r (minor) = 22.327min。消旋体和手性产物如图2所示, 其中, 左图为消旋体的HPLC出峰, 右图为手性催化条件下得到的具有对映选择性的氟代产物, 且右图两个出峰的积分面积相减可以看出对映体过量为85%, 即85% ee。

[0084] (3) 核磁、高分辨质谱表征:

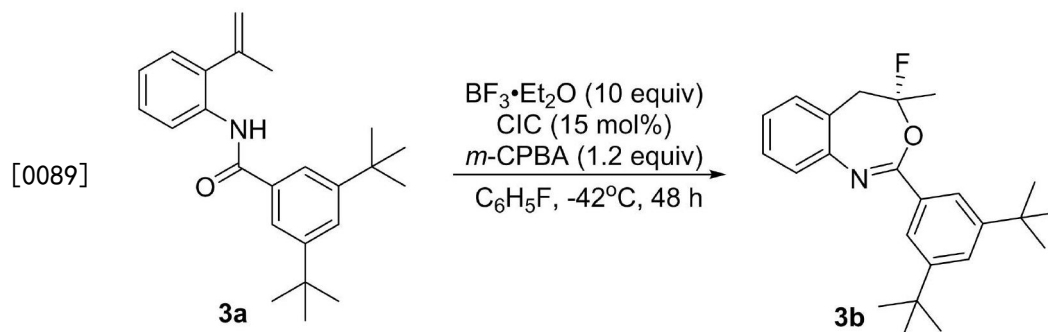
[0085] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.05 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.29-7.25 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.19-7.17 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.14-7.12 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.08-7.05 (t, 1H, J=8.0Hz), 6.88-6.86 (d, 2H, J=8.8Hz), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.10 (dd, 1H, J=9.5Hz, 14.0Hz), 2.98-2.94 (dd, 1H, J=2.0Hz, 14.5Hz), 1.62-1.57 (d, 3H, J=17.6Hz); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.5, 153.5, 144.6, 130.8, 129.0, 128.4, 127.5, 127.4, 126.1, 125.4, 125.2,

124.3-122.0 (d, $J=229.0\text{Hz}$), 113.7, 55.4, 42.4-42.1 (d, $J=31.1\text{Hz}$), 24.6-24.3 (d, $J=30.0\text{Hz}$); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -77.04. HRMS (ESI-TOF) Calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1238; found 286.1237.

[0086] (4) 催化剂的回收再使用:同实施例2。

[0087] 实施例4 3,5-di-tert-butyl-N-(2-(prop-1-en-2-yl)phenyl)benzamide (3a) 的催化不对称亲核氟化反应生成手性氟代苯并N,0-杂环化合物

[0088] 本实施例的催化不对称亲核氟化反应按照下列反应通式进行:



[0090] 具体操作方法为:

[0091] (1) 往15mL反应管中加入3a (70.0mg, 0.2mmol, 1.0equiv.), 催化剂CICl (20mol%) 和8mL氟苯, 降温至-42°C并保持在温度10分钟, 然后向其中加入间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA, 0.24mmol, 1.2equiv.) 并缓慢滴入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2mmol, 10.0equiv.). 滴加完毕后, 旋紧反应管塞子, 继续在-42°C搅拌48小时。反应完毕后, 将反应液倾入10mL饱和碳酸氢钠溶液, 于分液漏斗中震荡静置分层, 有机相继续使用10mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机相使用无水硫酸钠干燥后, 快速柱层析分离 (洗脱液: PE/EA (V/V) = 50:1, 0.5% Et_3N), 得到白色固体产物3b (产率92%, 90%ee)。

[0092] (2) 产物3b的表征 (LC-MS, HPLC, NMR及X射线单晶衍射图)

[0093] HPLC: 经过条件筛选, 对得到的产物3b进行HPLC测试, 具体表征结果如下:

[0094] 3b的HPLC测试结果是: 90%ee;

[0095] 测试的条件是:

[0096] 色谱柱: phenomenex Cellulose-1, 洗脱液: i-PrOH/Hexanes (V/V) = 99.9:0.1, 0.5mL/min; t_r (major) = 10.577min, t_r (minor) = 13.407min。消旋体和手性产物如图3所示, 其中, 左图为消旋体的HPLC出峰, 右图为手性催化条件下得到的具有对映选择性的氟代产物, 且右图两个出峰的积分面积相减可以看出对映体过量为90%, 即90%ee。

[0097] (3) 核磁、高分辨质谱表征:

[0098] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08-7.05 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.16-3.11 (dd, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, 14.0Hz), 3.00-2.97 (d, 1H, $J=14.5\text{Hz}$), 1.62-1.58 (d, 3H, $J=17.5\text{Hz}$), 1.30 (s, 18H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 154.4, 150.8, 144.7, 132.9, 129.0, 128.3, 127.5, 125.9, 125.5, 123.3, 125.4-122.1 (d, $J=229.2\text{Hz}$), 42.4-42.1 (d, $J=31.1\text{Hz}$), 35.0, 31.5, 24.7-24.4 (d, $J=30.0\text{Hz}$); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -72.23. HRMS (ESI-TOF) Calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.2384; found 368.2384.

[0099] (4) 催化剂的回收再使用:同实施例2。

[0100] (5) 产物3b的X射线单晶衍射图如图4所示,由图可以看出产物分子的立体构型。

[0101] 以上对本发明的实施方式作了详细说明,但本发明不限于所描述的实施方式。对于本领域的技术人员而言,在不脱离本发明原理和精神的情况下,对这些实施方式进行多种变化、修改、替换和变型,仍落入本发明的保护范围内。

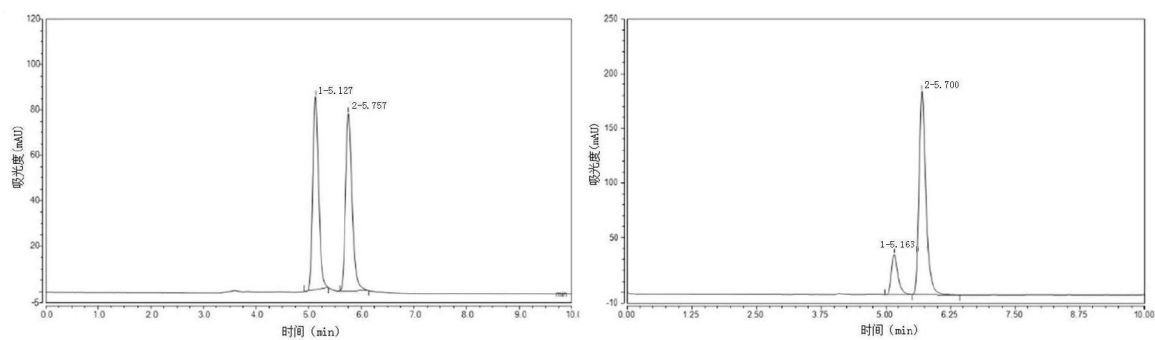


图1

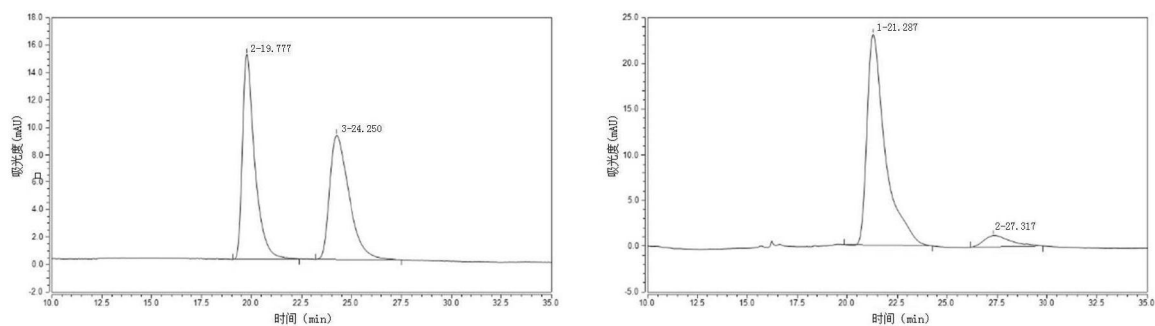


图2

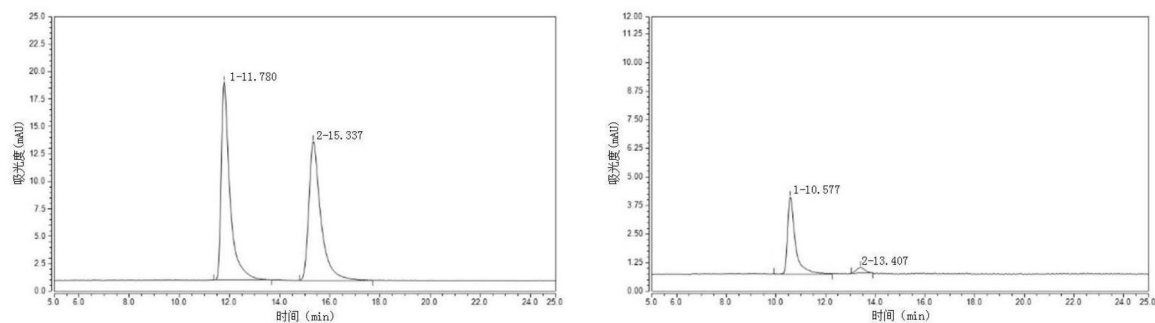


图3

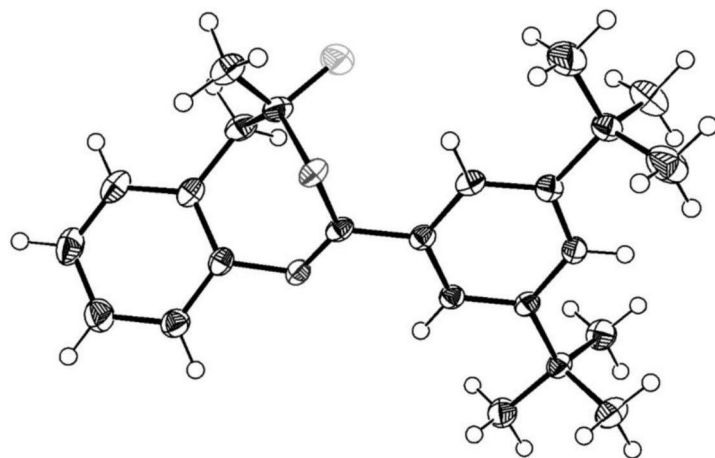


图4