



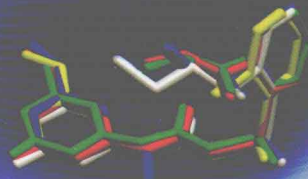
中国化学科学丛书

有机化学学科前沿与展望

国家自然科学基金委员会化学科学部 组编

杜灿屏 麻生明 主编

ORGANIC CHEMISTRY



科学出版社

中国化学科学丛书

有机化学学科前沿与展望

国家自然科学基金委员会化学科学部 组编

杜灿屏 麻生明 主编

科学出版社

北京

1.1.5 负载均相手性催化剂	45
1.1.6 手性催化中的新概念与新方法	47
1.1.7 手性催化研究的发展趋势	49
1.2 多组分串联反应	50
1.2.1 多组分反应	52
1.2.2 串联反应	70
1.2.3 多组分串联反应机理示例	78
1.2.4 总结及展望	78
1.3 合成结构多样性的小分子化合物库的方法学进展	79
1.3.1 组合化学发展及现状	79
1.3.2 组合合成方法学研究的新动向	82
1.3.3 结束语	89
参考文献	89
第2章 金属有机化学	109
2.1 金属有机化合物的合成、结构与反应性研究	109
2.1.1 主族金属有机化合物的合成、结构和反应性	109
2.1.2 稀土元素有机化合物的合成、结构与反应研究	118
2.1.3 过渡金属有机化合物合成及性能研究	125
2.1.4 金属有机化合物作为聚烯烃催化剂的研究	137
2.2 导向有机合成的金属有机化学	149
2.2.1 OMCOS 反应方法的发展	150
2.2.2 新型的 OMCOS 反应	160
2.2.3 偶联反应	172
2.2.4 联烯的 OMCOS	173
2.2.5 其他一些新反应	174
2.2.6 OMCOS 在目标分子合成中的应用	177
2.2.7 总结	180
参考文献	181
第3章 元素有机化学	205
3.1 有机氟化学	205
3.1.1 不对称氟化和氟烷基化反应	205
3.1.2 新型氟化和氟烷基化试剂的开发	209
3.1.3 金属催化(或参与)的氟化和氟烷基化反应	210
3.1.4 碳—氟键活化	211
3.1.5 其他氟化反应及含氟砌块化学	214
3.1.6 氟碳相化学的应用	216
3.1.7 含氟分子中的弱相互作用力及其应用研究	217
3.2 有机磷化学	217

第 3 章 元素有机化学

3.1 有机氟化学

随着含氟有机化合物在生命科学和材料科学中的广泛应用,有机氟化学领域在过去几年中得到了迅猛发展。一方面,含氟有机化合物在传统应用(如制冷剂、润滑剂、含氟单体等)的基础上,最近几年在液晶显示材料、医药和农药、手性催化剂改性等方面得到了广泛应用。统计显示,目前全球上市的医药和农药中,含氟医药占 20%左右,含氟农药占 30%~40%^[1]。另一方面,有机氟化学已经与金属有机化学、不对称合成化学、物理有机化学、药物化学等相互交叉渗透,从而极大地推动了含氟有机化合物的合成、结构与反应特性等方面的研究。进入 21 世纪以来,国内外多位有机氟化学领域的知名专家已经出版了介绍有机氟化学学科的专著,很好地总结和归纳了本领域的发展态势和最新成果^[2-7]。本章主要对有机氟化学领域近五年来的一些最新重要进展作一简要介绍,其中包括以下几个方面:①不对称氟化和氟烷基化反应;②新型氟化和氟烷基化试剂的开发;③金属催化(或参与)的氟化和氟烷基化反应;④碳—氟键活化;⑤其他氟化反应及含氟砌块化学;⑥氟碳相化学的应用;⑦含氟分子中的弱相互作用力及其应用研究。

3.1.1 不对称氟化和氟烷基化反应

氟化和氟烷基化反应是合成有机含氟化合物的两个重要方法。近年来,由于含氟的手性化合物在生物活性方面表现出独特性,因此利用不对称氟化反应和氟烷基化反应来合成含氟有机化合物成为研究热点^[8]。

早期的不对称氟化反应依赖于底物控制或者试剂控制的方法^[8a,9],在 2000 年,Hintermann 和 Togni 报道了第一例利用手性钛-Taddol 配合物作为催化剂,NFSI[(PhSO₂)₂NF]作为亲电氟化试剂,对 β-酮酸酯类化合物的不对称氟化反应,ee 值达到了 91%^[10]。此后,类似地利用双阳离子钪配合物、Cu(OTf)₂ 或者 Zn(ClO₄)₂ 与手性双咪唑啉配合物为催化剂,可以实现对 β-酮酸酯、磷酸酯类化合物的不对称亲电氟化^[11]。

2005 年,Shibata 等报道了利用 Ni(II)/dfbox-Ph 为催化剂,高对映选择性地实现了对羰基化合物的氟化反应(图 3-1)^[12]。同时,他们还利用辅基双位点螯合的机理使得底物的适应范围有了扩展。

同年,Sodeoka 小组报道了利用手性钪配合物催化的不对称氟化反应,同样地在上述 N-Boc 保护内酰胺羰基 α 位引入了氟原子,形成了手性中心^[13]。Sodeoka 等之后又发展了一种基于 Ni(II)/(R)-BINAP/Et₃SiOTf/二甲基吡啶的催化体系,可以对含有 N-咪唑烷酮辅基的羰基 α 位进行不对称氟化反应,而之后形成的产物可以脱除辅基形成手性含氟羧酸类等化合物(图 3-2)^[14]。

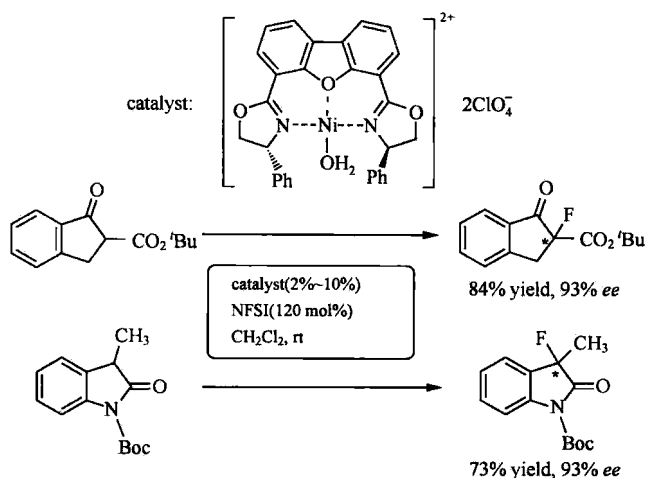


图 3-1

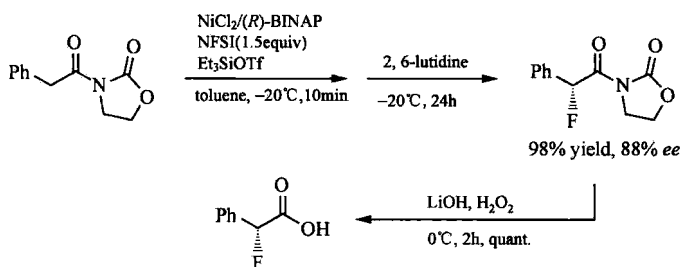


图 3-2

Shibata 小组在之前 $\text{Ni}(\text{II})/\text{dfbox-Ph}$ 体系的工作基础上,系统考察了不同路易斯酸与 dfbox-Ph 配合物对与催化不对称丙二酸酯的氟化反应的性能,通过筛选,发现 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ 能够催化丙二酸酯类化合物的去对称化氟化反应,可以达到 99% 的 ee 值^[15]。

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 调控的 Nazarov 环化-亲电氟化的串联不对称反应最近由马军安小组所报道^[16],利用该串联反应可以有效地合成含氟的两个手性中心,而且顺反比例可高达 49 : 1。类似的 AlCl_3 催化的三组分亲电氟化反应也取得了良好的产率和优秀的非对映选择性^[17]。作为一种间接的方法, $\text{Pd}(\text{II})$ 催化的去羰基烯丙基化反应也可以有效地把外消旋含氟底物转化为手性含氟化合物^[18]。

与上述金属催化的不对称氟化反应一样,有机分子催化的不对称氟化反应在近五年来也有了较大的发展。在 2005 年, Jørgensen^[19]、Barbas^[20] 和 MacMillan^[21] 分别报道了三种有机催化的不对称亲电氟化反应,他们使用了不同的手性二级胺作为催化剂,对一般的醛类化合物的 α 位实现了高效的对映选择性氟化(图 3-3)。这里,他们同时使用了 N -氟代二苯磺酰亚胺(NFSI)作为亲电氟化试剂,而研究表明在某些底物中 NFSI 比 Selectfluor 具有更好的对映选择性。另外,三种方法都无法对酮类底物进行不对称氟化,这可能是由

于在这类烯胺的反应条件下,醛类底物具有更高的反应活性。

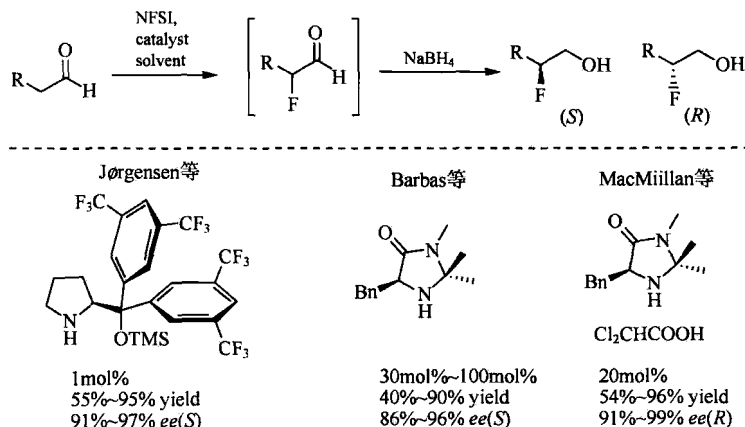


图 3-3

Shibata 小组在 2008 年改进了之前他们报道的金鸡纳碱/Selectfluor 催化体系,采用了双金鸡纳碱/NFSI 的体系,减少了催化剂的用量,对于环状的烯醇硅醚类或者烯丙基硅类化合物,实现了不对称脱硅氟化反应^[22]。

Gouverneur 等报道了氟原子导向的含氟烯丙基类化合物的分子内碘化环化反应,可以方便地合成含氟内酯类化合物,同时产物具有较高的非对映选择性^[23]。最近,该小组研究了含有羟基的烯丙基硅化合物,利用分子内的亲电氟化串联反应,合成了高非对映选择性的含氟环氧烷类化合物,同时硅取代基在反应中不受影响^[24]。

综上所述可以看到,不对称氟化反应在近年来主要是以金属催化或者有机催化的亲电氟化方法来实现的,对于一般的醛类化合物或者二羰基类化合物,均可以取得很好的对映选择性,而对于一般性的酮类化合物,仍然需要更多的探索来实现更好的对映选择性和更广阔的底物适应性。

与不对称氟化反应一样,不对称氟烷基化反应是构建含氟手性化合物最直接的方法。近年来的研究主要集中在亲核的不对称三氟甲基化和少氟烷基化方面。

2007 年,Shibata 等利用金鸡纳碱的溴化铵盐与非手性氟化铵的催化组合,使用 TMSCF_3 为亲核试剂,实现了对芳基酮的对映选择性三氟甲基化反应,ee 值可达到 94%^[25]。最近,该小组使用金鸡纳碱的溴化铵盐和 KOH 作为手性催化剂,发展了 TMSCF_3 对偶氮亚胺类化合物的不对称亲核三氟甲基化反应(图 3-4)^[26]。这类产物可以方便地转化为手性三氟甲基胺类化合物。

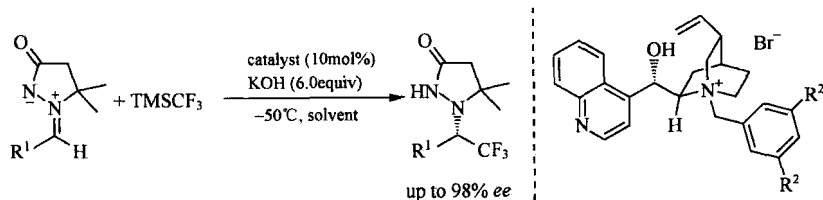


图 3-4

MacMillan 小组最近报道了醛的 α 位对映选择性三氟甲基化反应^[27]。该反应使用了光催化剂和手性二胺催化剂的组合,在光照条件下,通过单电子转移的机理,使得 CF_3I 上的三氟甲基转移到醛类底物上面。同时,对于其他全氟烷基碘化物,也可以顺利地转移全氟烷基基团,达到了 99% 的 ee 值。

亲电的不对称三氟甲基化反应近年来研究较少,Shibata 等利用 Umemoto 试剂作为亲电三氟甲基化试剂,使用手性胍作为催化剂,可以以中等的 ee 值实现对二羰基类化合物的三氟甲基化^[28]。

除了三氟甲基不对称反应,近年来含有辅助基团的不对称二氟甲基和一氟甲基反应研究也较为成熟。在 2005 年,胡金波小组报道了 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ 对手性叔丁基亚磺酰亚胺的非对映选择性亲核加成反应,最终可以成功地制备光学纯的 α -二氟甲基胺(图 3-5)^[29]。在此基础上, PhSCF_2TMS 和 $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ 非对映选择性亲核反应也被成功地开发出来(图 3-5)^[30,31]。

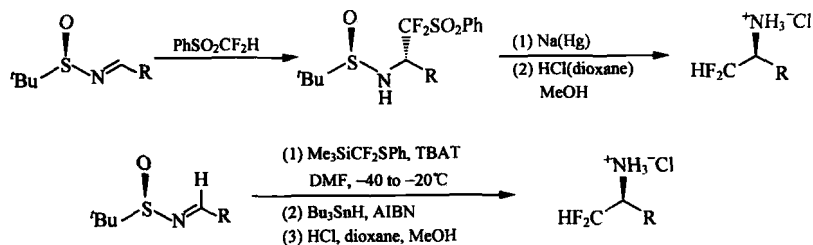


图 3-5

2007 年,Shibata 小组利用 $(\text{PhSO}_2)_2\text{CFH}$ (FBSM 试剂) 作为一氟甲基的合成子,在手性膦配体的作用下,实现了钯催化的对映选择性烯丙基一氟甲基化反应(图 3-6)^[32]。之后,他们同样成功地利用 FBSM 试剂,在有机分子催化作用下,对现场产生的亚胺^[33]或者不饱和酮^[34],进行了非对映选择性一氟甲基化反应。

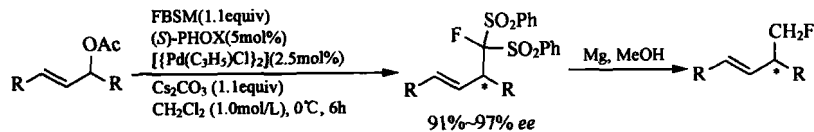


图 3-6

Prakash 小组同年报道了利用 FBSM 试剂的立体选择性进行的 Mitsunobu 反应(图 3-7)^[35]。之后,其他一些小组对 FBSM 试剂的对映选择性共轭加成化反应有了更多研究^[36,37]。

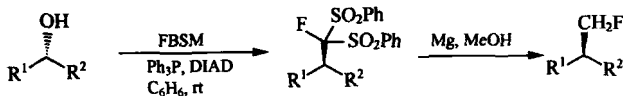


图 3-7

Wong 和 Tan 等最近发展了一种在胍催化下,二羰基—氟甲烷类化合物的高效不对称共轭加成反应^[38]。卿凤翎小组使用二氟甲基烯丙基锌试剂成功对腓类化合物进行了不对称亲核加成反应,取得了很高的非对映选择性^[39]。

3.1.2 新型氟化和氟烷基化试剂的开发

2005年,DiMugno小组报道了一种新型的合成无水四丁基氟化铵(TBAF)的方法,在低温下,采用四丁基氟化铵与六氟苯在极性非质子溶剂中的 S_NAr 反应,得到了氟化能力高效的无水TBAF^[40]。这种现场产生的无水TBAF能够溶解在DMSO或者乙腈中,在低温下可以快速地对卤代烃等底物进行氟化反应,也可以高效地进行芳环的亲核取代反应^[41]。

Chi等使用叔丁醇为溶剂,用CsF可以将卤素、OMs或者OTs等基团进行氟化^[42]。这种非极性质子溶剂大大增强了金属氟化物的反应性,使得反应条件更加温和,反应速率更快,产率更高。

2006年,Togni小组报道了一类新型的含有三氟甲基的三价碘化物,可以作为亲电三氟甲基化试剂(图3-8)^[43]。作者经过近年来的研究发现,这类化合物可以与多种亲核试剂如硫醚、活性亚甲基、烯醇硅醚、芳环以及脂肪醇类化合物进行反应,在温和的条件下以较高的产率得到相应的三氟甲基化产物。

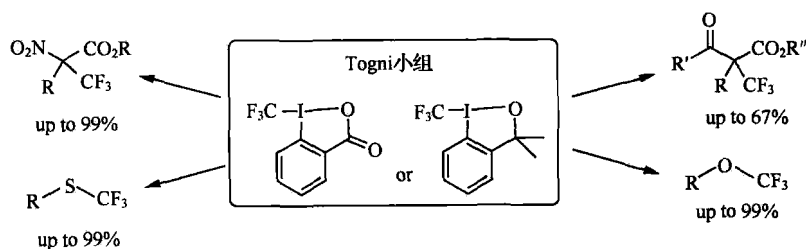


图 3-8

Shibata等在2008年报道了另一种类型的亲电三氟甲基化试剂,这类试剂具有亚砷亚胺(sulfoximine)的结构,可以和二羰基等含有活性亚甲基的底物发生反应,产率可达到93%(图3-9)^[44]。Prakash小组合成了含二氟甲基的四氟化硼磺盐和含一氟甲基的四氟化硼磺盐化合物,可以用来作为亲电二氟甲基化—氟甲基化试剂(图3-9)^[45]。胡金波小组合成的二氟甲基亚砷亚胺类化合物也可以与硫醚类底物发生二氟甲基化反应,机理的研究表明反应经历了二氟卡宾的过程(图3-9)^[46]。

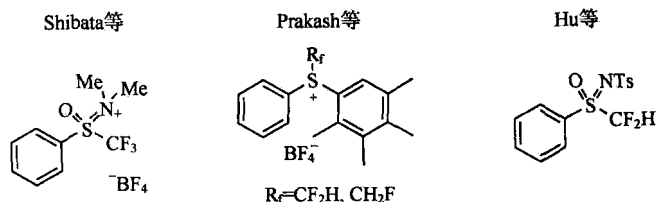


图 3-9

最近, Moss 小组合成了一种二氟甲基重氮化合物, 这种试剂可以在光引发的条件下产生二氟卡宾, 而与吡啶、异喹啉或者硫醚反应生成的相应的二氟甲基叶立德产物^[47]。同时, 他们研究了这类二氟卡宾与烯烃反应的绝对反应速率与活化参数。

3.1.3 金属催化(或参与)的氟化和氟烷基化反应

过渡金属参与的氟化反应是构建碳—氟键的有力方法, 这方面的工作在最近几年有了很大的发展。在 2006 年, Sanford 报道了第一例关于 Pd 催化的构建芳基或苄基碳—氟键的方法(图 3-10)^[48], 作者采用了“F⁺”试剂作为氟源, 在 Pd(OAc)₂ 的催化下, 构建了碳—氟键, 同时他们提出了反应过程可能经过了 Pd(IV) 的中间体。

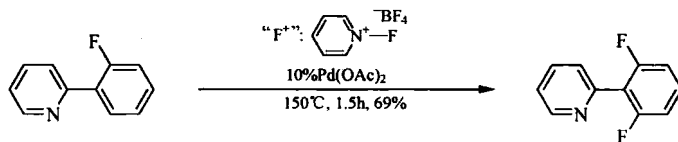


图 3-10

之后, Ritter 小组的研究证实了这类“F⁺”条件下, 金属参与的碳—氟键形成反应确实经历了四价 Pd 的中间体, 并且从硼酸类底物出发, 在 Pd 的调控下, 以 Selectfluor 为“F⁺”源, 合成了多种含氟芳烃类化合物(图 3-11)^[49]。

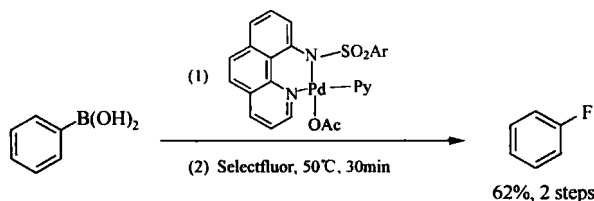


图 3-11

2009 年, Ritter 小组又报道了金属 Ag 调控的芳基锡与“F⁺”试剂的碳—氟键形成反应, 可以利用此方法合成较为复杂的含氟化合物^[50]。同年, Sanford 等也合成了稳定的四价 Pd(Ar)(F)₂(FHF) 配合物, 并且能够顺利地构建 Ar—F 键^[51]。最近, Yu 等在 Pd 的催化下, 采用“F⁺”试剂, 以 TfN 为导向基团, 发展了邻位导向碳—氟键形成的方法, 同时, TfN 基团可以丰富地转化为其他有用基团^[52a]。最近刘国生小组成功实现了钯催化下对烯烃的分子内胺化氟化反应^[52b]。

上述的碳—氟键形成反应中还原消除的过程都经历了高价态的 Pd(IV) 或者 Ag 的中间体, 而 Grushin 等的研究也表明了 [L_nM(Ar)(F)] 配合物还原消除生成 Ar—F 键是相当困难的, 这是由于碳—氟键形成过程中需要更高的能垒, 以及反应中可能更容易形成配体上的 P—F 键或者 C—F 键, 或者容易生成稳定的 [L_nM(Ar)(F)₂] 二聚体^[53]。

直到最近, 从二价 [LPdAr(F)] 中间体还原消除 Ar—F 化合物, 从而构建 C—F 键的反应才被 Buchwald 小组所报道(图 3-12)^[54]。Buchwald 等以简单易得的 CsF 或者 AgF 为氟源, 在催化量的 Pd 和大位阻富电子的单膦配体存在下, 可以有效地把芳烃上的溴原

子或者 TfO 基团取代为氟原子,从而成功地构建了 C—F 键。同时,作者认为大位阻富电子的配体促进了 Ar—F 的还原消除,也阻止了 $[\text{LPdAr}(\text{F})_2]$ 二聚体的生成。

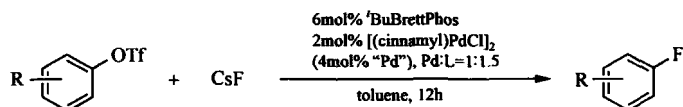


图 3-12

2007 年, Sadighi 小组报道了 (NHC) AuF 与炔烃反应可以可逆地构建碳—氟键, 亲电性的 (NHC) Au(I) 配合物催化了 HF 对炔烃的加成反应, 而产物以反式为主 (图 3-13)^[55]。

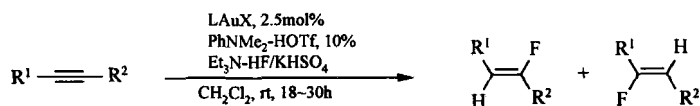


图 3-13

2008 年, Vicic 等报道了第一例热力学稳定的, 可分离的 Cu-CF_3 试剂, 并且利用此试剂可以在温和的条件下实现卤代烃的三氟甲基化偶联反应 (图 3-14)^[56]。Vicic 等认为选择适当的氮杂环卡宾类配体可以阻止配体上的硅烷基化反应, 同时使得反应更易进行。

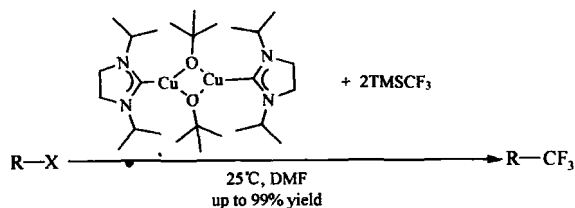


图 3-14

近年来, 有机氟化物中的碳—氢键活化反应受到人们的关注, 如在 2006 年, Fagnou 小组报道了五氟苯等含氟芳环化合物能够在金属 Pd 的催化下, 实现 C—H 键的活化, 对含氟芳环进行了分子间的芳基化反应 (图 3-15)^[57]。之后, Daugulis 等发现类似的碳—氢键活化反应也可以在 CuI 的催化下进行 (图 3-15)^[58]。Hiyama 小组采用 Ni 作为金属催化剂, 可以有效地活化五氟苯等含氟芳烃上的碳—氢键, 使之与炔烃、1,3-二烯或者苯乙烯等化合物的加成反应 (图 3-15)^[59]。对于吸电子基团的 α 位含有三氟甲基的化合物, 其 α 位的碳—氢键可以在 Ir 或者 Ru 的催化下实现活化, 从而与烯烃类底物发生加成反应, 同时反应中没有发生氟负离子的脱除副反应^[60]。

3.1.4 碳—氟键活化

有机化合物中的碳—氟键一般是很稳定的, 也是与碳原子连接的单键中最强的。近年来, 由于温室效应问题日益严重, 因而在温和的条件下切断碳—氟键, 特别是选择性地

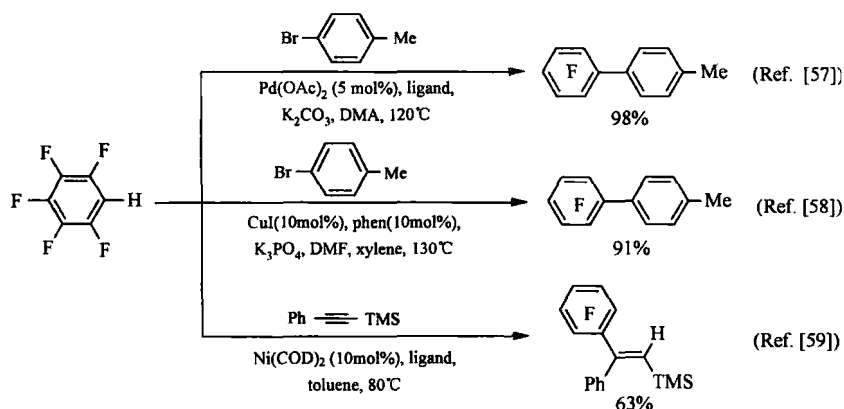


图 3-15

切断碳—氟键仍然是具有挑战性的课题。Amii 和 Uneyama 最近总结了这一领域的发展^[61a],而近几年来,碳—氟键活化的研究主要集中在金属参与的碳—氟键活化,阳离子或者路易斯酸活化方面。在我国,黄耀曾等早期在碳—氟键活化方面做出过前瞻性的研究^[61b]。最近,胡金波等在亲核试剂对碳—氟键的 S_N2 取代反应以及 Brønsted 酸催化下的碳—氟键断裂等方面开展了一些工作^[61c,61d]。

金属氢化物可以有效地催化有机氟化物的脱氟氢化(HDF)反应。如在 2005 年, Holland 等报道了一种从 Fe-F 配合物与 Et_3SiH 反应得到的活性 Fe-H 配合物,可以与六氟苯发生脱氟氢化反应而生成五氟苯(图 3-16)^[62]。最近, Ru-NHC 类配合物催化的六氟苯的脱氟氢化反应也被 Whittlesey 小组所报道^[63]。

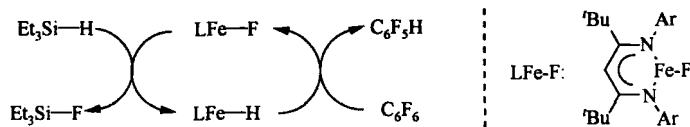


图 3-16

2006 年, Radius 等报道了第一例在 Ni 催化下的全氟芳烃的选择性碳—氢键活化-Suzuki 型偶联反应(图 3-17)^[64a],氮杂环卡宾配体稳定了金属 Ni 的配合物,同时使得偶联反应顺利进行。他们之后也深入研究了反应中间体的选择性及机理问题^[64b]。最近, Johnson 等采用氮原子上负电子的 NHC 类配体和 Ni 作为催化剂,可以选择性地活化四氟苯类底物^[65]。

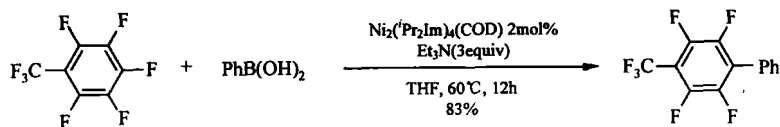


图 3-17

芳烃上的碳—氟键也可以被其他一些金属活化,如 Cu 可以活化含吸电子基团的氟

苯上的碳—氟键,使之与杂环类底物发生芳基化反应^[66]。Ti也可以活化全氟苯类底物,从而使碳—氟键插入 Ti—C 叁键上形成烯烃类配合物^[67]。Macgregor 等报道了膦辅助的 Ir 调控的碳—氟键活化反应^[68]。

金属参与的含氟烯烃类底物的碳—氟键活化近年来也有研究,在 2007 年, Cowie 等采用双金属 Ir 的配合物与烯烃形成桥型结构,使得含氟烯烃的碳—氟键活化,可以选择性地从四氟乙烯生成三氟乙烯^[69]。Braun 等使用 Rh 催化剂可以将六氟烯烃选择性地脱氟生成有用的含三氟甲基的硅烷类化合物^[70],最近他们又报道了 Rh 催化的六氟丙烯的碳—氟键活化反应,可以生成硼烷基化产物^[71]。

Gouverneur 和 Brown 等最近报道了第一例 Pd 催化的烯丙基氟化物的碳—氟键活化、碳—碳键形成的反应,同时他们发现了这类反应中不同于以往的烯丙基烷基化反应中的立体选择性(图 3-18)^[72]。

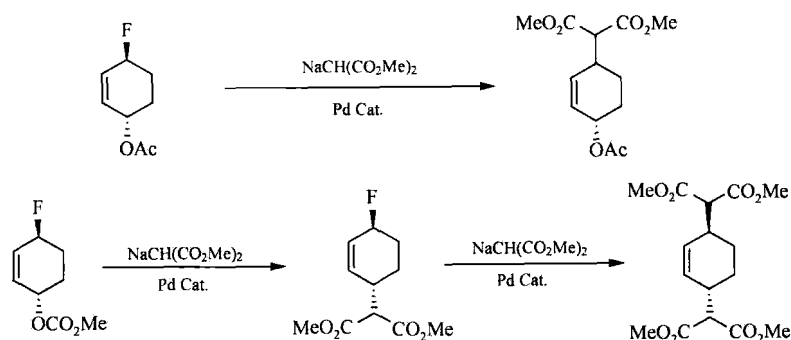


图 3-18

碳正离子或者硅正离子是缺电子的物种,很容易攫取氟原子并生成稳定的有机氟化物,因而近年来,利用正离子来活化碳—氟键受到人们的关注^[73]。

2005 年, Ozerov 等报道了第一例催化的在室温下进行的 sp^3 碳—氟键活化-脱氟氢化反应(图 3-19)^[74a]。他们采用 $[\text{Et}_3\text{Si}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ 或者 $[\text{Ph}_3\text{C}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ 为催化剂,而这两种物种当中的硼负离子与阳离子配位较为疏松,使得硅阳离子容易攫取底物中的氟原子,而底物中生成的碳正离子又恰好能够攫取 $\text{Et}_3\text{Si}-\text{H}$ 上的氢原子,从而循环产生硅正离子。之后,他们又以 $[\text{Ph}_3\text{C}]^+[\text{HCB}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_6]^-$ 为催化剂,实现了对含氟烷烃的碳—氟键活化-脱氟氢化反应^[74b]。最近该小组又发展了三烷基铝催化的脱氟烷基化反应^[74c]。

2006 年, Müller 等报道了另外一种氢硅桥键相连的双硅阳离子化合物,也能够有效地活化含氟化合物中的碳—氟键,使之发生脱氟氢化反应(图 3-20)^[75]。

2007 年, Barrett 等合成了含氟的 β -二亚胺钙配合物,这种化合物中的三氟甲基氟原子不仅可以配位在钙中心,也可以发生碳—氟键活化断裂反应^[76]。2008 年, Ichikawa 小组报道了强酸 $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5$ 存在下,对含二氟烯烃的二芳基底物进行活化生成碳正离子,从而可以发生分子内的串联傅-克环化反应^[77]。含有吸电子基团的含氟芳烃可以发生 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应而脱去氟负离子,近几年来,这类反应也被用于合成材料与药物分子^[78]。

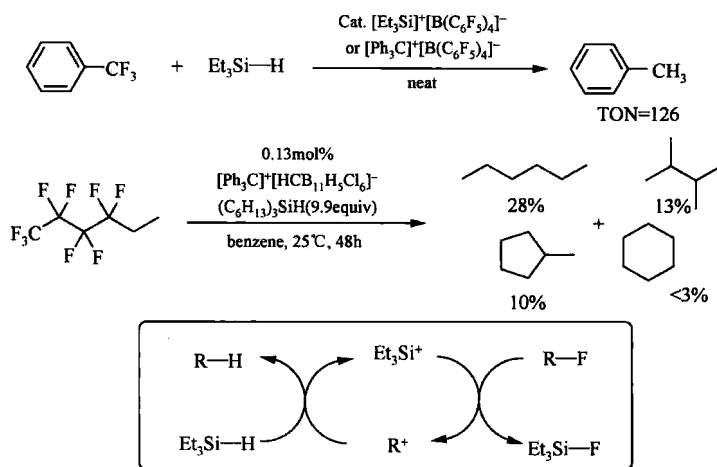


图 3-19

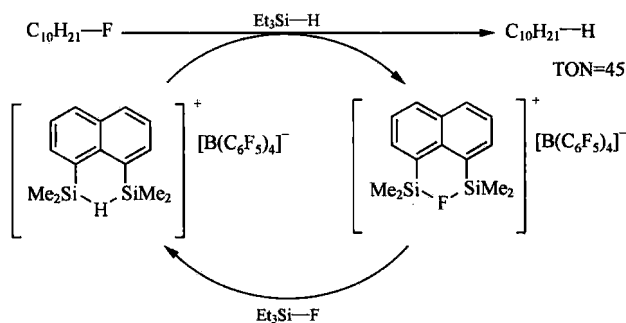


图 3-20

3.1.5 其他氟化反应及含氟砌块化学

O'Hagan 在报道了第一例酶催化的碳—氟键形成反应之后,近年来对这一反应的机理有了深入研究^[79]。该小组实现了类似条件下的¹⁸F 标记的碳—氟键形成反应^[80],以及碳氯键形成反应^[81]。麻生明小组以 Selectfluor 为亲电氟化试剂,可以将联烯类底物转化为含氟的内酯化合物或者烯炔类化合物^[82]。Ochiai 小组最近报道了二氟- λ^3 -溴化物与磺酰胺发生 Hofmann 重排反应生成磺酰胺类氟化物的反应(图 3-21)^[83]。

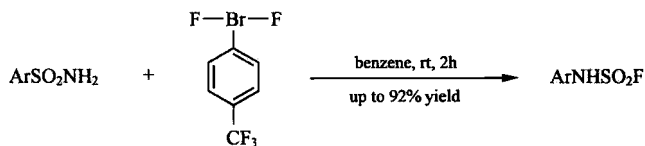


图 3-21

利用含氟砌块来合成含氟有机化合物一直是氟化学领域重要的研究课题,近年来,含

氟砌块引入的同时也考虑了更多的立体化学问题。三氟甲基丙酮酸乙酯作为基本的含氟砌块,最近被用于金鸡纳碱催化的傅-克反应中,它与吲哚类底物发生反应,可生成高对映选择性的三氟甲基醇类化合物(图 3-22)^[84]。在手性磷酸的催化下,三氟苯乙酮类底物也可以与吲哚环发生不对称傅-克反应,生成相应的手性醇类产物^[85]。在手性二级胺催化下, α,β - 不饱和和三氟甲基酮与甲基酮类底物发生不对称羟醛缩合反应, ee 值可达到 95%^[86]。

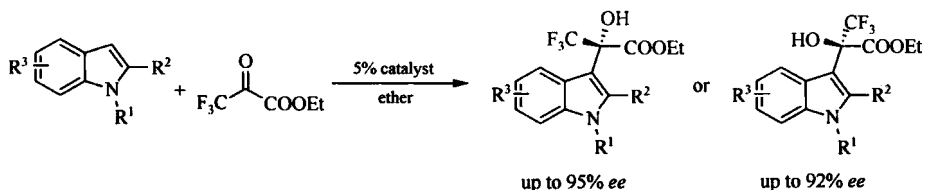


图 3-22

α - 三氟甲基烯醇类化合物,很容易脱氟生成烯烃,而当有 Ti 的金属离子配位稳定后,可以发生相应的亲核加成反应。Franck 等报道了含有手性辅基的 α -三氟甲基烯醇类化合物与醛的非对映选择性加成反应,他们采用 $\text{TiCl}_4/\text{TMEDA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-78^\circ\text{C}$ 为反应条件, de 值可达到 96% 以上(图 3-23)^[87]。

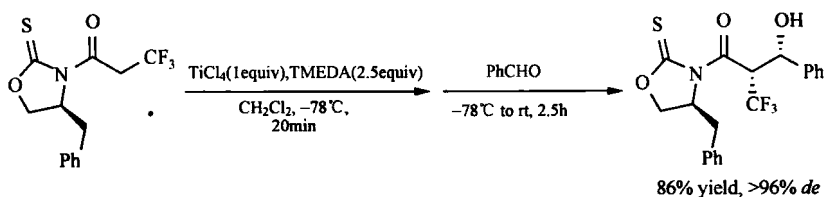


图 3-23

近年来,一些潜在生理活性或者在材料方面有用的分子被人们所合成,如 O'Hagan 小组合成了 α,β,γ - 三氟碳氢化合物和光学纯的全顺式相邻的四氟化合物(图 3-24)^[88];卿凤翎小组采用 Reformatskii-Claisen 重排和 RCM 等反应立体选择性的合成了含氟核苷类化合物(图 3-24)^[89];胡金波小组采用 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ 为亲核试剂,可以对环硫酸酯或环硫酸胺进行开环反应,最终可以顺利地转化为 β - 羟基或氨基二氟甲基化合物或者二氟烯烃类化合物(图 3-25)^[90]。

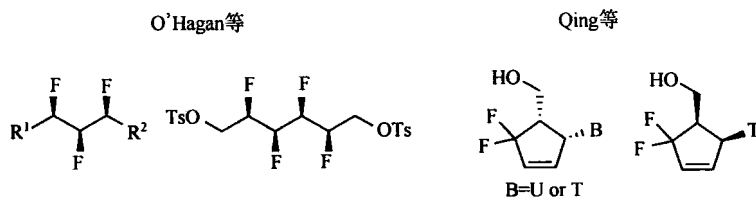


图 3-24

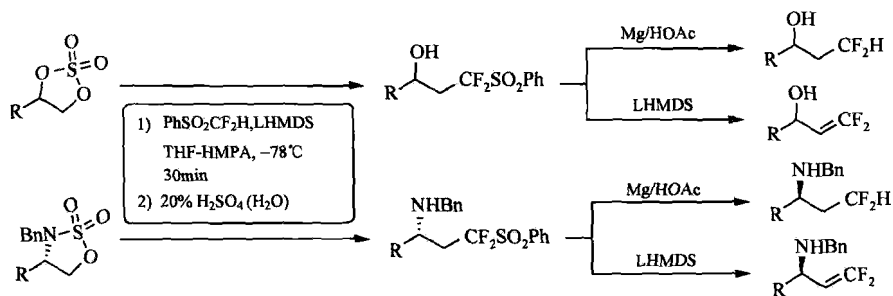


图 3-25

2007年,陈庆云小组通过他们以前发展的三氟甲基化方法合成并分离得到了反芳香性的 20π -电子的含三氟甲基的卟啉衍生物,并通过X射线单晶衍射对其结构进行了确证(图3-26)^[91]。这一成果首次在实验上证实了40年前著名化学家Woodward教授关于 20π -电子的反芳香性卟啉结构可能存在的预测^[92],也再一次证明了氟化学研究在物理有机化学和结构化学中的重要作用。

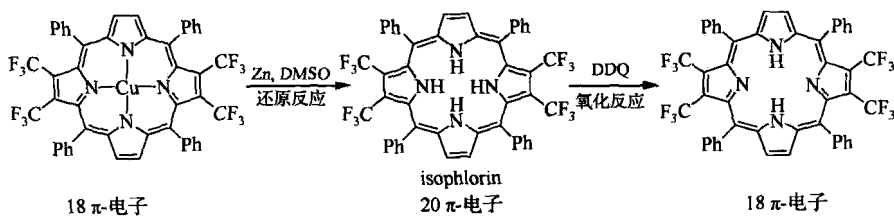


图 3-26

3.1.6 氟碳相化学的应用

全氟或多氟溶剂和试剂具有独特的物理化学性质,一般它们与碳氢溶剂的溶解度和温度有很大关系,同时具有化学稳定性和无毒的特点,另外,氟相标记的试剂可以回收或者易于分离,因此氟碳相化学有着广泛的应用^[93]。例如,在2006年,含多氟烷基的锡试剂可以用来合成放射性核素标记的药物分子,氟碳相试剂的使用方便了分离过程(图3-27)^[94]。最近,Gouverneur等报道了对氟碳相标记的化合物进行 ^{18}F 氟化的反应,最终产物可以经过氟碳相固相催化的技术分离纯化(图3-28)^[95]。

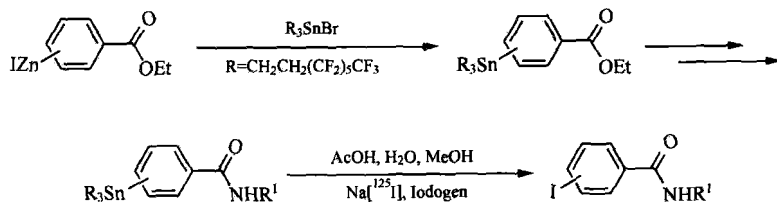


图 3-27