手性硫脲催化的不对称 Henry 反应: 以 2,2,2-三氟甲基苯乙酮作为底物构筑含有 CF₃ 的手性中心吴丽丽 苏瀛鹏* 种思颖 张为钢 黄丹凤
王克虎 胡雨来*

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 以 2,2,2-三氟甲基苯乙酮作为三氟甲基合成砌块, 探索了其在简单易得手性硫脲催化下的不对称 Henry 反应. 该反应在奎宁衍生的双官能团手性硫脲的催化作用下, 以较高的产率和良好的对映选择性得到了具有三氟甲基取代的手性中心的产物.

关键词 有机催化; 手性硫脲; Henry 反应; 2,2,2-三氟甲基苯乙酮

Chiral Thiourea Catalyzed Asymmetric Henry Reaction: Construction of Stereogenic Center Bearing a CF₃ Group from 2,2,2-Trifluoroacetophenone SubstratesWu, Lili Su, Yingpeng* Chong, Siying Zhang, Weigang Huang, Danfeng
Wang, Kehu Hu, Yulai*

(a College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract An asymmetric Henry reaction with 2,2,2-trifluoroacetophenone as trifluoromethyl building block was described. This reaction was catalyzed by bifunctional thiourea derived from quinine to give the product bearing a CF₃ stereogenic center in good yield with good enantioselectivity.

Keywords organocatalyst; chiral thiourea; Henry reaction; 2,2,2-trifluoroacetophenone

含氟有机化合物因其独特的物理性质和化学性质已被广泛应用于医药、农药和材料领域中^[1]. 三氟甲基取代的化合物是一类典型的含氟化合物. 在药物分子或农药分子中引入三氟甲基基团可以增强或改变母体化合物的原有属性, 如改变其生物活性等(图 1)^[2]. 近年来, 构筑含有三氟甲基取代的手性中心尤为引人关注^[3]. 目前, 已报道许多构建含三氟甲基取代的季碳或杂季碳手性中心的方法. 通常, 构筑此类手性中心有两种策略: 一是利用亲核、亲电或自由基三氟甲基化试剂直接进行的不对称三氟甲基化反应; 另一种是利用三氟甲基合成砌块进行的不对称转化反应^[4]. 三氟甲基合成砌块由于其廉价易得以及其反应具有高选择性等优势, 业已被广

泛应用于三氟甲基取代的手性中心的构筑. 且该策略已成为构筑含有三氟甲基取代的手性中心的一种强有力的手段.

Henry 反应作为制备 β -硝基醇的一种重要的方法已被广泛研究. 目前, 已有诸多高效的催化不对称 Henry 反应被研究、报道^[5]. 其中, 在手性催化剂催化下, 利用 2,2,2-三氟甲基苯乙酮作为 Henry 反应受体来构筑含三氟甲基取代的手性中心的方法也已见诸报道^[6-8]. 2002 年 Matsuoto 课题组^[6b]在研究不对称 Henry 反应时, 报道了利用奎尼丁作为有机催化剂构筑含三氟甲基取代的手性中心的例子, 其 *ee* 值为 21%. Bandini 等^[7]在 2008 年报道了奎宁衍生物作为有机催化剂催化三氟甲基酮

* Corresponding authors. E-mail: suyp51@nwnu.edu.cn; huyl@nwnu.edu.cn

Received December 2, 2016; revised January 4, 2017; published online January 10, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362033, 21262031).

国家自然科学基金(Nos. 21362033, 21262031)资助项目.

图1 含 CF₃ 基团的典型药物
Figure 1 Drugs possessing CF₃ group

参与的不对称 Henry 反应. 2011 年, Connon 课题组^[8]开发了一种基于金鸡纳生物碱的脲类催化剂, 并将该催化剂用于三氟甲基酮的不对称 Henry 反应. 我们课题组^[10]对硫脲有机催化剂催化的不对称氟化及三氟甲基化反应研究具有浓厚的兴趣, 并开展了一定的工作. 我们^[10b]也利用三氟甲基合成砌块, 在双官能团硫脲催化下成功地构筑了含有三氟甲基基团的手性中心. 在此, 我们希望报道简单的手性双官能团硫脲催化下, 2,2,2-三氟甲基苯乙酮作为三氟甲基合成砌块发生的不对称 Henry 反应, 以此构筑含三氟甲基取代的手性中心.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 我们以 2,2,2-三氟甲基苯乙酮(**1a**) (1 equiv.)、硝基甲烷(**2a**) (10 equiv.)作为模板反应, 采用不同的手性硫脲 **3** (0.1 equiv.)作为有机催化剂, 对反应条件进行了探索(表 1). 通过研究我们发现, 这些由 (+)-奎宁或 (+)-辛可宁衍生的手性催化剂^[11]绝大多数都可以催化此 Henry 反应, 并能以中等 *ee* 值得到目标产物(表 1, Entries 1~7). 其中, 手性催化剂 **3b** 和 **3d** 可以得到更好的收率和 *ee* 值(表 1, Entries 2, 4). 于是, 我们选用 **3b** 和 **3d** 作为催化剂, 又对溶剂进行了筛选(表 1, Entries 8~19). 我们首先对常见的溶剂进行了筛选, 发现无论是极性溶剂或是非极性溶剂, 甲苯条件下得到的结果最好(表 1, Entries 2, 4). 值得一提的是, 在筛选溶剂时我们也尝试了直接采用硝基甲烷作为溶剂(表 1, Entries 18, 19). 发现尽管在此条件下 **4a** 的产率有所提高, 然而其 *ee* 值却降低(表 1, Entries 2 和 4 vs Entries 18 和 19). 我们

认为导致这一结果的可能原因是硝基甲烷作为溶剂提高了反应物的浓度, 加快了反应的速率, 降低了对映选择性.

表1 硫脲催化剂与溶剂的筛选^a

Table 1 Screening of thiourea catalysts and solvents for asymmetric Henry reaction

Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b / % of 4a	<i>ee</i> ^c / % of 4a
1	3a	Toluene	67	66
2	3b	Toluene	78	76
3	3c	Toluene	56	69
4	3d	Toluene	80	71
5	3e	Toluene	47	57
6	3f	Toluene	44	53
7	3g	Toluene	38	55
8	3b	DCM	37	49
9	3d	DCM	66	68
10	3b	CHCl ₃	12	36
11	3d	CHCl ₃	10	45
12	3b	THF	n.d.	
13	3d	THF	n.d.	
14	3b	Et ₂ O	53	27
15	3d	Et ₂ O	57	32
16	3b	MeOH	n.d.	
17	3d	MeOH	n.d.	
18	3b	CH ₃ NO ₂	82	59
19	3d	CH ₃ NO ₂	86	57

^a All reactions were carried out by using 0.25 mmol of **1a**, 10 equiv. of CH₃NO₂, 0.1 equiv. of **3**, 3 mL of solvent; ^b Isolated yield after flash chromatography; ^c Determined by HPLC with chiral column. n.d. = no detection.

基于上述初步条件筛选, 又在 **3b** 和 **3d** 催化作用下, 对温度和反应的物料比进行了筛选(表 2). 首先, 我们对温度进行了筛选. 发现在室温和 0 °C 下, 目标产物的产率和 *ee* 值相较于之前条件有所下降(表 2, Entries 1~4). 幸运的是, 当温度降至 -40 °C 时, 催化剂 **3b** 可很好地催化该反应, 并以 83% 的 *ee* 值得到目标产物 **4a**(表 2, Entry 5). 继续降低反应温度至 -60 °C, 该反应 *ee* 值下

表 2 在催化剂 **3b** 和 **3d** 作用下对温度和物料比的筛选^a
 Table 2 Screening of temperature and molar ratio with catalysts **3b** and **3d**

Entry	Catalyst	Temp/°C	Yield ^b / % of 4a	ee ^c / % of 4a
1	3b	r.t.	72	9
2	3d	r.t.	70	10
3	3b	0	73	34
4	3d	0	68	38
5	3b	-40	84	83
6	3d	-40	88	78
7	3b	-60	10	59
8	3d	-60	10	55
9 ^d	3b	-40	87	63
10 ^e	3b	-40	88	71
11 ^f	3b	-40	87	72

^a All reactions were carried out by using 0.25 mmol of **1a**, 10 equiv. of CH₃NO₂, 0.1 equiv. of **3**, 3 mL of solvent; ^b Isolated yield after flash chromatography; ^c Determined by HPLC with chiral column; ^d 0.05 equiv. of catalyst **3b** was used; ^e 0.15 equiv. of catalyst **3b** was used; ^f 0.2 equiv. of catalyst **3b** was used.

降至 59%(表 2, Entry 7). 比较催化剂 **3b** 和 **3d** 在该反应

中获得的初步结果, 我们随后选择了催化剂 **3b** 对其在该反应中的用量进行了筛选(表 2, Entries 9~11). 经研究发现, 当催化剂 **3b** 的用量为 10 mol% 时, 所得结果最优(表 2, Entry 5 vs Entries 9 和 10).

综上所述, 我们最终确定该不对称 Henry 反应的最佳条件为: 催化剂为 **3b**, 2,2,2-三氟甲基苯乙酮(**1a**)、硝基甲烷(**2a**)和催化剂 **3b** 之间的物料比为 1 : 10 : 0.1, 溶剂为甲苯, 反应温度为 -40 °C.

1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下, 对反应的底物进行了拓展, 实验结果见表 3. 研究结果表明, 苯环上含不同取代基的 2,2,2-三氟甲基苯乙酮与硝基甲烷反应均能以良好的产率(表 3, 44%~84%)和较高的 ee 值(表 3, 73~84% ee)得到相应的目标产物. 当苯环上含有供电子的甲基和甲氧基时, 产物的 ee 值略有下降(表 3, **4b** 和 **4c**). 苯环上吸电子取代的位置对反应的产率有些许影响, 但是对 ee 值影响较小(表 3, **4d**~**4l**). 同样, 3,5-二氯取代的底物 **1m** 也可以 63% 的产率, 84% 的 ee 值转化为相应的产物 **4m**. 肉桂基取代的 2,2,2-三氟甲基苯乙酮(**1n**)在该标准反应条件下却不能发生所期望的反应. 我们只回收到了原料.

表 3 2,2,2-三氟甲基苯乙酮不对称 Henry 反应底物拓展^a
 Table 3 Scope of enantioselective Henry reaction of trifluoromethyl ketones

4a
Yield: 84%
ee: 83%

4b
Yield: 66%
ee: 80%

4c
Yield: 67%
ee: 76%

4d
Yield: 57%
ee: 81%

4e
Yield: 83%
ee: 83%

4f
Yield: 67%
ee: 83%

4g
Yield: 50%
ee: 84%

4h
Yield: 63%
ee: 81%

4i
Yield: 44%
ee: 80%

4j
Yield: 64%
ee: 81%

4k
Yield: 71%
ee: 81%

4l
Yield: 60%
ee: 73%

4m
Yield: 63%
ee: 84%

4n
n.r.

^a All reactions were carried out by using 0.25 mmol of **1a**, 10 equiv. of CH₃NO₂, 0.1 equiv. of **3**, 3 mL of solvent; ^b Isolated yield after flash chromatography; ^c Determined by HPLC with chiral column.

2 结论

综上所述, 本文报道了奎宁衍生化的简易双官能团硫脲催化的不对称 Henry 反应. 该方法以 2,2,2-三氟甲基苯乙酮作为三氟甲基合成砌块, 成功地构筑了含 CF_3 的手性中心, 并得到了理想的产率和较好的 *ee* 值. 该方法为 2,2,2-三氟甲基苯乙酮的不对称 Henry 反应提供了有效的补充. 我们课题小组对三氟甲基合成砌块参与的不对称催化三氟甲基化反应正在进行进一步探索.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱仪为 Digilab FTS 3000, 固体采用 KBr 压片法, 液体采用液膜法; 核磁共振谱用 Varian Mercury 400 plus 或 Agilent DD₂ 600 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Thermo LTQ-Orbitrap Elite-ETD 测定, ESI 源; 质谱用 Thermo Trace DSQ 气相色谱质谱联用仪测定, EI 源; 化合物的 *ee* 值是根据北京温分分析仪器 LC98I 测定; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正.

实验中所用手性催化剂是根据文献[11]自制; 起始原料除 **1a** 是商业获得外, 其余原料 **1b**~**1n** 是根据文献[12]自制; 所用试剂均为国产分析纯级试剂.

3.2 实验方法

在 10 mL 圆底烧瓶中, 加入手性催化剂 **3b** (0.025 mmol, 15 mg, 0.1 equiv.). 将其溶于 2 mL 甲苯后, 整个反应体系冷却至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. 然后在搅拌条件下, 将硝基甲烷 **2a** (2.5 mmol, 136 μL , 10 equiv.) 加入至反应体系中, 并搅拌 10 min. 随之向体系中加入 2,2,2-三氟甲基苯乙酮 **1a** (0.25 mmol, 44 mg). 加毕, 将反应体系置于 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌反应 90 h. TLC 检测反应完全后, 向体系中加入三氟乙酸 (10 μL , 0.1 equiv.) 淬灭反应. 将体系置于旋转蒸发器上, 减压除去溶剂后, 残留物用柱层析进行洗脱分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1], 进而得到所需产物 **4a**.

3.3 化合物的光谱数据

1,1,1-三氟-3-硝基-2-苯基-2-丙醇(**4a**)^[13]: 淡黄色液体; 得产物 50 mg; 产率 84%. ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.58~7.60 (m, 2H), 7.44~7.46 (m, 3H), 5.10 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 133.0, 130.0, 129.0, 126.1, 123.4 (q, $J_{\text{C-F}}=284.0\text{ Hz}$), 77.5, 76.2 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0\text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -79.1 ; IR (neat) ν : 3529, 2925, 1717, 1561, 1185, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 258.0348, found 258.0349;

HPLC *ee*: 83% [Chiralpak OD-H, *V*(*n*-hexane)/*V*(*i*-PrOH)=90/10, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_{\text{R}}=42.56\text{ min}$, minor isomer: $t_{\text{R}}=32.80\text{ min}$].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-甲基苯基)-2-丙醇(**4b**)^[13]: 淡黄色液体, 得产物 41 mg, 产率 66%. ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.46 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 5.07 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 140.1, 130.0, 129.7, 126.0, 123.4 (q, $J_{\text{C-F}}=284.0\text{ Hz}$), 77.5, 76.2 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0\text{ Hz}$), 21.1; ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -79.3 ; IR (neat) ν : 3519, 2935, 1571, 1384, 1165, 821, 675 cm^{-1} ; GC-MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 249 (27, [M^+]), 203 (14, [$\text{M}-\text{NO}_2$]⁺), 189 (8, [$\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2$]⁺), 180 (16, [$\text{M}-\text{CF}_3$]⁺), 158 (24, [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7$]⁺), 134 (8, [$\text{M}-\text{CF}_3-\text{NO}_2$]⁺), 119 (100, [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_2$]), 91 (45, [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3$]); HPLC *ee*: 80% [Chiralpak OD-H, *V*(*n*-hexane)/*V*(*i*-PrOH)=90/10, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_{\text{R}}=43.24\text{ min}$, minor isomer: $t_{\text{R}}=32.63\text{ min}$].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-甲氧基苯基)-2-丙醇(**4c**)^[13]: 淡黄色液体, 得产物 44 mg, 产率 67%. ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.95~6.93 (m, 2H), 5.06 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.7, 127.5, 123.5 (q, $J_{\text{C-F}}=284.0\text{ Hz}$), 124.7, 114.3, 77.5, 76.0 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0\text{ Hz}$), 55.3; ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -79.5 ; IR (neat) ν : 3518, 3029, 2915, 2831, 1707, 1561, 1175, 1030, 842, 769, 675 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 288.0454, found 288.0453; HPLC *ee*: 76% [Chiralpak OD-H, *V*(*n*-hexane)/*V*(*i*-PrOH)=90/10, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_{\text{R}}=57.32\text{ min}$, minor isomer: $t_{\text{R}}=50.64\text{ min}$].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-氟苯基)-2-丙醇(**4d**)^[13]: 淡黄色液体, 得产物 36 mg, 产率 57%. ¹H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.59 (dd, $J=9.0, 5.4\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.07 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=13.8\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.6 (d, $J_{\text{C-F}}=249.0\text{ Hz}$), 128.7 (d, $J_{\text{C-F}}=30.0\text{ Hz}$), 128.3 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0\text{ Hz}$), 123.3 (q, $J_{\text{C-F}}=284.0\text{ Hz}$), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}}=22.0\text{ Hz}$), 77.4, 76.0 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0\text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -79.3 , -111.4 ; IR (neat) ν : 3512, 2913, 1730, 1561, 1372, 1185, 1091, 1019, 821, 675 cm^{-1} ; GC-MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 253 (13, [M^+]), 207 (8, [$\text{M}-\text{NO}_2$]⁺), 193 (7, [$\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2$]⁺), 184 (18, [$\text{M}-\text{CF}_3$]⁺), 141 (16, [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}$]⁺), 138 (7, [$\text{M}-\text{CF}_3\text{NO}_2$]⁺), 123

(100, $[M-C_2H_3F_3NO_2]^+$), 95 (31, $[M-C_3H_3F_3NO_3]^+$); HPLC *ee*: 81% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=95/5$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=46.22$ min, minor isomer: $t_R=42.78$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-氯苯基)-2-丙醇(**4e**)^[13]: 淡黄色液体, 得产物 56 mg, 产率 83%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 136.4, 131.4, 129.3, 127.7, 123.2 (q, $J_{C-F}=284.0$ Hz), 77.3, 76.0 (q, $J_{C-F}=30.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -79.2; IR (neat) ν : 3512, 2913, 1730, 1561, 1372, 1185, 1091, 1019, 821, 675 cm⁻¹; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 269 (25, $[M]^+$), 223 (10, $[M-NO_2]^+$), 209 (7, $[M-CH_2NO_2]^+$), 200 (17, $[M-CF_3]^+$), 157 (17, $[M-C_3H_3F_3O]^+$), 154 (6, $[M-CF_3NO_2]^+$), 139 (100, $[M-C_2H_3F_3NO_2]^+$), 111 (24, $[M-C_3H_3F_3NO_3]^+$); HPLC *ee*: 83% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=38.55$ min, minor isomer: $t_R=31.78$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(2-氯苯基)-2-丙醇(**4f**): 淡黄色液体, 得产物 45 mg, 产率 67%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.94 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.40~7.35 (m, 2H), 5.99 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 132.2, 131.7, 131.4, 130.8, 130.7, 127.5, 123.4 (q, $J_{C-F}=285.0$ Hz), 77.2, 76.7 (q, $J_{C-F}=32.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -77.6; IR (neat) ν : 3514, 3064, 2182, 1560, 1176, 1107, 1029, 915, 759, 720 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₉H₈F₃NO₃Na $[M+Na]^+$ 291.9952, found 291.9959; HPLC *ee*: 83% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=95/5$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=28.83$ min, minor isomer: $t_R=35.70$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(3-氯苯基)-2-丙醇(**4g**): 淡黄色液体, 得产物 34 mg, 产率 50%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 7.45~7.43 (m, 2H), 7.40~7.39 (m, 1H), 5.05 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 135.3, 135.0, 130.3, 130.2, 126.7, 124.2, 123.2 (q, $J_{C-F}=284.0$ Hz), 77.2, 75.8 (q, $J_{C-F}=30.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -79.0; IR (neat) ν : 3519, 2915, 1571, 1436, 1372, 1185, 790, 707 cm⁻¹; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 269 (47, $[M]^+$), 223 (9, $[M-NO_2]^+$), 209 (5, $[M-CH_2NO_2]^+$), 200 (16, $[M-CF_3]^+$), 157 (27, $[M-C_3H_3F_3O]^+$), 154 (5, $[M-$

$CF_3NO_2]^+$), 139 (100, $[M-C_2H_3F_3NO_2]^+$), 111 (29, $[M-C_3H_3F_3NO_3]^+$); HPLC *ee*: 84% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=45.71$ min, minor isomer: $t_R=26.63$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-溴苯基)-2-丙醇(**4h**)^[7]: 淡黄色液体, 得产物 49 mg, 产率 63%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 132.2, 132.0, 127.9, 124.7, 123.1 (q, $J_{C-F}=284.0$ Hz), 77.2, 76.0 (q, $J_{C-F}=30.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -79.2; IR (neat) ν : 3519, 2925, 1561, 1384, 1165, 998, 821, 675 cm⁻¹; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 313 (54, $[M]^+$), 267 (13, $[M-NO_2]^+$), 253 (8, $[M-CH_2NO_2]^+$), 244 (20, $[M-CF_3]^+$), 201 (21, $[M-C_3H_3F_3O]^+$), 188 (51, $[M-BrNO_2]^+$), 183 (100, $[M-C_2H_2F_3NO_2]^+$), 158 (5, $[M-C_6H_4Br]^+$), 155 (24, $[M-C_3H_3F_3NO_3]^+$); HPLC *ee*: 81% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=43.73$ min, minor isomer: $t_R=33.33$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(3-溴苯基)-2-丙醇(**4i**): 淡黄色液体, 得产物 34 mg, 产率 44%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 135.1, 133.3, 130.4, 129.6, 124.7, 123.3, 123.2 (q, $J_{C-F}=284.0$ Hz), 77.2, 75.5 (q, $J_{C-F}=30.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -78.9; IR (neat) ν : 3519, 2915, 1561, 1384, 1175, 695 cm⁻¹; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 313 (55, $[M]^+$), 267 (14, $[M-NO_2]^+$), 253 (6, $[M-CH_2NO_2]^+$), 244 (21, $[M-CF_3]^+$), 201 (32, $[M-C_3H_3F_3O]^+$), 188 (63, $[M-BrNO_2]^+$), 183 (100, $[M-C_2H_3F_3NO_2]^+$), 158 (9, $[M-C_6H_4Br]^+$), 155 (29, $[M-C_3H_3F_3NO_3]^+$); HPLC *ee*: 80% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 °C, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=52.86$ min, minor isomer: $t_R=29.09$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-三氟甲基苯基)-2-丙醇(**4j**)^[13]: 淡黄色液体, 得产物 48 mg, 产率 64%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.72~7.76 (m, 4H), 5.10 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 136.8, 132.3 (q, $J_{C-F}=32.0$ Hz), 126.8, 126.0 (q, $J_{C-F}=4.0$ Hz), 123.5 (q, $J_{C-F}=271.0$ Hz), 123.1 (q, $J_{C-F}=284.0$ Hz), 77.2, 76.1 (q, $J_{C-F}=30.0$ Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ : -79.0, -63.5; IR

(neat) ν : 3512, 2940, 1703, 1566, 1322, 1171, 845, 682 cm^{-1} ; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 303 (6, $[\text{M}^+]$), 257 (7, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 243 (4, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2]^+$), 234 (27, $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$), 191 (29, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}]^+$), 188 (5, $[\text{M}-\text{CF}_3-\text{NO}_2]^+$), 173 (100, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_2]^+$), 145 (53, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3]^+$); HPLC ee : 81% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 $^\circ\text{C}$, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=27.69$ min, minor isomer: $t_R=23.64$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(4-硝基苯基)-2-丙醇(4k): 淡黄色固体, 得产物 50 mg, 产率 71%. m.p. 89~91 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.32~8.31 (m, 2H), 7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.4, 139.7, 127.7, 124.0, 123.0 (q, $J_{\text{C-F}}=190.0$ Hz), 77.2, 76.1 (q, $J_{\text{C-F}}=20.0$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -78.8; IR (neat) ν : 3418, 3046, 1602, 1557, 1434, 1362, 1296, 1260, 1179, 1107, 1035, 846 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{H} [\text{M} + \text{H}]^+$ 281.0380, found 281.0374; HPLC ee : 81% [Chiralpak OJ-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 $^\circ\text{C}$, 1.0 mL/min, 215 nm, major isomer: $t_R=22.76$ min, minor isomer: $t_R=20.68$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(3-硝基苯基)-2-丙醇(4l): 淡黄色液体, 得产物 42 mg, 产率 60%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.53 (s, 1H), 8.35~8.32 (m, 1H), 7.96~7.93 (m, 1H), 7.62~7.67 (m, 1H), 5.16~5.07 (m, 2H), 4.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148.6, 135.2, 132.1, 130.2, 125.1, 123.0 (q, $J_{\text{C-F}}=189.0$ Hz), 121.8, 77.1, 75.8 (q, $J_{\text{C-F}}=20.0$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -78.9; IR (neat) ν : 3472, 2926, 1560, 1428, 1353, 1173, 807, 687 cm^{-1} ; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 280 (3, $[\text{M}^+]$), 234 (28, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 220 (4, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2]^+$), 211 (50, $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$), 168 (47, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}]^+$), 165 (3, $[\text{M}-\text{CF}_3-\text{NO}_2]^+$), 150 (100, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_2]^+$), 122 (2, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3]^+$); HPLC ee : 73% [Chiralpak OJ-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 $^\circ\text{C}$, 1.0 mL/min, 215 nm, major isomer: $t_R=40.47$ min, minor isomer: $t_R=32.62$ min].

1,1,1-三氟-3-硝基-2-(3,5-二氯苯基)-2-丙醇(4m)^[14]: 淡黄色液体, 得产物 48 mg, 产率 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49 (s, 2H), 7.46~7.45 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 136.3, 136.0, 130.4, 125.0, 122.9 (q, $J_{\text{C-F}}=284.0$ Hz), 77.0, 75.6 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -78.8; IR (neat) ν : 3452, 2924, 2196, 1560, 1376, 1174, 862,

802, 604 cm^{-1} ; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 303 (54, $[\text{M}^+]$), 257 (7, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 243 (5, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2]^+$), 234 (10, $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$), 191 (33, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}]^+$), 187 (4, $[\text{M}-\text{Cl}_2\text{NO}_2]^+$), 173 (100, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_2]^+$), 158 (5, $[\text{M}-\text{C}_6\text{HCl}_2]^+$), 145 (38, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3]^+$); HPLC ee : 84% [Chiralpak OD-H, $V(n\text{-hexane})/V(i\text{-PrOH})=90/10$, 30 $^\circ\text{C}$, 0.5 mL/min, 210 nm, major isomer: $t_R=24.10$ min, minor isomer: $t_R=20.67$ min]

辅助材料(Supporting Information) 合成产物的核磁共振氢谱、碳谱、氟谱和高分辨质谱以及高效液相色谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
(b) Ni, C. F.; Zhu, L. G.; Hu, J. B. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 90 (in Chinese).
(c) Xu, J. B.; Chen, P. H.; Ye, J. X.; Liu, G. S. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1294 (in Chinese).
(d) 徐佳斌, 陈品红, 叶金星, 刘国生, *化学学报*, **2015**, 73, 1294.
- [2] (a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications* 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2013**, pp. 299~301.
(b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
(c) Bégue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey **2008**, pp. 1~351.
(d) Hagmann, W. J. *Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.
(e) Filler, R.; Saha, R. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 777.
(f) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley, Chichester, U. K., **2009**, pp. 1~523.
(g) Lin, G.-Q.; You, Q.-D.; Cheng, J.-F. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2011**.
(h) Purser, S.; Moore, P.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
(i) Schäcke, H.; Schottelius, A.; Döcke, W.-D.; Strehlke, P.; Jaroch, S.; Schmees, N.; Rehwinkel, H.; Hennekes, H.; Asadullah, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 227.
(j) Gauthier, J.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, L.; Falgoutret, J.-P.; Kimmel, D.; Lamontagne, S.; Léger, S.; LeRiche, T.; Li, C.; Massé, F.; McKay, D.; Nicoll-Griffith, D.; Oballa, R.; Palmer, J.; Percival, M.; Riendeau, D.; Robichaud, J.; Rodan, G.; Rodan, S.; Seto, C.; Thérien, M.; Truong, V.-L.; Venuti, M.; Wesolowski, G.; Young, R.; Zamboni, R.; Black, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 923.
(k) O'Shea, P.; Chen, C.-Y.; Gauvreau, D.; Gosselin, F.; Hughes, G.; Nadeau, C.; Volante, R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1605.
(l) Ojima, I.; Slater, J. *Chirality* **1997**, 9, 487.
(m) Pierce, M.; Parsons, R.; Radesca, L.; Lo, Y.; Silverman, S.; Moore, J.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S.; Davis, W.; Confalone, P.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A.; Corley, E.; Grabowski, E.; Reamer, R.; Reider, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.

- (n) Corbett, J.; Ko, S.; Rodgers, J.; Gearhart, L.; Magnus, N.; Bacheler, L.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R.; Cordova, B.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G.; Anderson, P.; Erickson-Viitanen, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019.
- (o) Zhang, K.; Xu, X. H.; Qing, F. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 556 (in Chinese).
(张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, *35*, 556.)
- (p) Ni, Y.; Xu, T. M.; Zhong, L. K.; Kong, X. Y.; Shi, J.-J.; Liu, X. H.; Kong, X. L.; Ji, W. J.; Tan, C. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2218 (in Chinese).
(倪芸, 许天明, 钟良坤, 孔晓燕, 史建俊, 刘幸海, 孔小林, 姬文娟, 谭成侠, 有机化学, **2015**, *35*, 2218.)
- (q) Dai, H.; Li, H.; Jin, Z. C.; Liu, W. Y.; Xiao, Y.; He, H. B.; Wang, Q. M.; Shi, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 185 (in Chinese).
(戴红, 李宏, 金智超, 刘文永, 肖瑶, 何海兵, 汪清民, 石玉军, 有机化学, **2016**, *36*, 185.)
- [3] (a) Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2633.
(b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1.
(c) Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2745.
(d) Valero, G.; Companyó, X.; Rios, R. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 2018.
(e) Genoni, A.; Benaglia, M.; Massolo, E.; Rossi, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8365.
- [4] Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
- [5] (a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.
(b) Marcelli, T.; van der Haas, R.; van Maarseveen, J.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.
(c) Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537.
- [6] (a) Misumi, Y.; Bulman, R. A.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **2002**, *56*, 599.
(b) Tur, F.; Saá, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079.
(c) Saá, J. M.; Tur, F.; González, J. *Chirality* **2009**, *21*, 836.
(d) Tur, F.; Mansilla, J.; Lillo, V. J.; Saá, J. M. *Synthesis* **2010**, 1909.
(e) Vlatkovic, M.; Bernardi, L.; Otten, E.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7773.
(f) Das, A.; Choudhary, M. K.; Kureshy, R. I.; Jana, K.; Verma, S.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C.; Ganguly, B., *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5229.
- [7] Bandini, M.; Sinisi, R.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4360.
- [8] Palacio, C.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1298.
- [9] (a) Doyle, A.; Jacobsen, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
(b) Connon, S. *Chem. Commun.* **2008**, 2499.
(c) Hideto, M.; Yoshiji, T. *Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785.
(d) Yu, X.; Wang, W. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 516.
(e) Schreiner, P. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [10] (a) Xu, J.; Hu, Y.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Xu, C.; Niu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 515.
(b) Ji, S.; Alkhalil, A.; Su, Y.; Xia, X.; Chong, S.; Wang, K.-H.; Huang, D.; Fu, Y.; Hu, Y. *Synlett* **2015**, *26*, 1725.
- [11] (a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
(b) Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340.
- [12] (a) Rudzinski, D.; Kelly, C.; Leadbeater, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610.
(b) Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G.; Olah, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 820.
- [13] Liu, W.; Lai, X.; Zha, G.; Xu, Y.; Sun, P.; Xia, T.; Shen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3603.
- [14] Lu, L.; Jerome, C. *WO 2014114250*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 290900].

(Li, L.; Lu, Z.)