



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105801571 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201610230557.3

(22)申请日 2016.04.14

(71)申请人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路99号

(72)发明人 郝健 田文枫 蒋海珍 陈运荣
万文

(74)专利代理机构 上海上大专利事务所(普通
合伙) 31205

代理人 顾勇华

(51) Int. Cl.

C07D 413/06(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

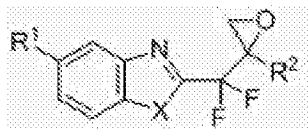
权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物及其制备方法

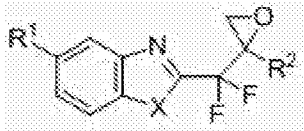
(57)摘要

本发明涉及一种杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物及其制备方法,结构通式如下:



为氧或硫原子, R^2 为苯基,具有4-溴,3-溴,4-氟,4-氯,4-甲基,3-甲氧基,2-甲氧基,4-硝基,3-硝基或4-氰基取代基的苯基,3-萘,2-噻吩或2-呋喃。本发明提供了一种简单高效的制备杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物的方法。本发明使用2-溴代芳香乙酮和杂环含氟切块反应,一步制得了杂环二氟甲基取代的环氧乙烷化合物,具有原料易得,毒性低,反应条件温和操作简单等优点。反应制得的环氧化合物可以进一步反应生成其他有价值的衍生物。

1. 一种杂环二氟甲基化的环氧乙烷,其特征在于该化合物的结构式为:



其中, R^1 为氢或甲基, X 为氧或硫原子, R^2 为苯基、-溴、-氟、-氯、-甲基、-甲氧基、-硝基或-氰基取代基的苯基、-萘基、-噻吩基或-呋喃基。

2. 一种制备根据权利要求1所述的杂环二氟甲基化的环氧乙烷的方法,其特征是该方法的具体步骤为:在惰性气体保护下,将2-溴代芳香酮、杂环含氟砌块、铜粉、催化剂按1:1~8:2~16:0.1~0.5的摩尔比溶于二甲亚砜中,在20~80°C下反应2~10小时,经分离提纯制得

杂环二氟甲基化的环氧乙烷;所述的2-溴代芳香酮的结构式为: 其中, R^2 为苯基, 具有氟, 氯, 溴, 甲基, 甲氧基, 硝基或氰基取代基的苯基, 萘, 噻吩或呋喃, 其来源为市场购

买;所述的杂环含氟砌块的结构式为: 其中, R^1 为氢或甲基, X 为氧或硫原子。

杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物及其制备方法

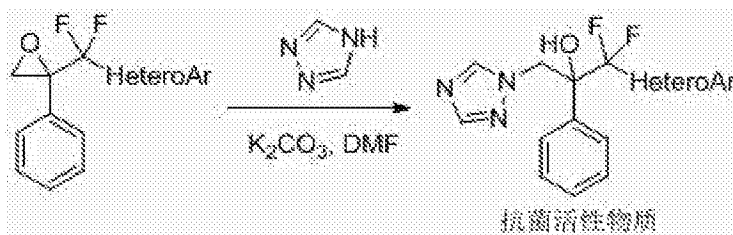
技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物及其制备方法。

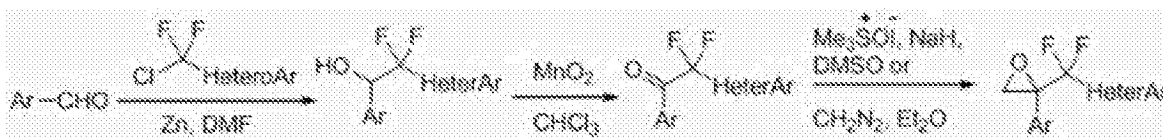
背景技术

[0002] 由于氟原子的特殊性质,如电负性最大和原子半径较小与氢原子的半径接近,将氟原子或含氟基团引入分子通常可以改变其理化性质(比如亲脂性、代谢稳定性、与靶标蛋白结合能力、细胞膜穿透性和生物可利用度)。因此含氟化合物在医药,农药和材料等领域有广泛应用。开发新的方法以制备含氟化合物变得越来越重要。

[0003] 环氧乙烷衍生物是一类重要的有机合成中间体,在有机合成中占有重要地位。因此使用含氟的环氧乙烷衍生物作为中间体制备含氟化合物是其潜在应用之一。比如,通过杂环二氟甲基化的环氧乙烷化合物制备的三氮唑醇类含氟化合物展现出了很强的抗真菌活性(Eto H.; Kaneko Y.; Sakamoto T. Chem. Pharm. Bull.2000, 48, 982.)。其反应式如下:



目前合成这种环氧乙烷衍生物的方法是杂环二氟甲基取代的苯乙酮和重氮甲烷反应,其中杂环二氟甲基取代的苯乙酮需要分多步制备,影响反应效率;重氮甲烷毒性较大且有爆炸的危险。其反应式如下:



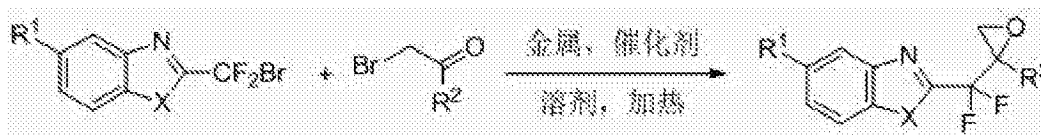
因此开发一种低毒且危险性低的方法制备杂环二氟甲基取代的环氧乙烷化合物并提高反应效率是必要的。

发明内容

[0004] 本发明的目的之一在于提供一种杂环二氟甲基化的环氧乙烷。

本发明的目的之二在于提供该化合物的制备方法,该方法使用2-溴代芳香乙酮和杂环含氟切块反应,一步制得了杂环二氟甲基取代的环氧乙烷化合物,具有高效,原料易得和毒性低等优点。

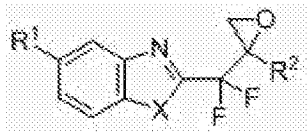
[0005] 本发明的化合物合成采用了以下的反应方程式:



其中, R^1 为氢或甲基, X 为氧或硫原子, R^2 为苯基, 具有氟, 氯, 溴, 甲基, 甲氧基, 硝基或氰基取代基的苯基, 萘, 噻吩或呋喃。

[0006] 本发明采用如下技术方案:

一种杂环二氟甲基化的环氧乙烷, 其特征在于该化合物的结构式为:



其中, R^1 为氢或甲基, X 为氧或硫原子, R^2 为苯基、-溴、-氟、-氯、-甲基、-甲氧基、-硝基或-氰基取代基的苯基、-萘、-噻吩或-呋喃。

[0007] 一种制备上述的杂环二氟甲基化的环氧乙烷的方法, 其特征是该方法的具体步骤为: 在惰性气体保护下, 将 2-溴代芳香酮、杂环含氟砌块、铜粉、催化剂按 1:1~8:2~16:0.1~0.5 的摩尔比溶于二甲亚砜中, 在 20~80℃ 下反应 2~10 小时, 经分离提纯制得杂环二氟甲基化的环氧乙烷; 所述的 2-溴代芳香酮的结构式为:



其中, R^2 为苯基, 具有氟, 氯, 溴, 甲基, 甲氧基, 硝基或氰基取代基的苯基, 萘, 噻吩或呋喃; 所述的杂环含氟砌块的结构

式为:  其中, R^1 为氢或甲基, X 为氧或硫原子, 其来源为参照文献 (F.

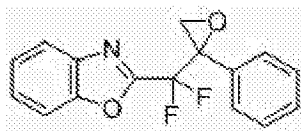
Ge, Z. Wang, W. Wan, W. Lu, J. Hao, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3251) 制备

本发明使用 2-溴代芳香乙酮和杂环含氟切块反应, 一步制得了杂环二氟甲基取代的环氧乙烷化合物, 具有原料易得, 毒性低, 反应条件温和操作简单等优点。反应制得的环氧乙烷化合物可以进一步反应生成其他有价值的衍生物。

具体实施方式

[0008] 实施例一:

制备 2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-苯基环氧乙烷化合物采用如下步骤: 在氮气氛围下, 向 100 mL 的反应瓶中依次加入 2-溴代苯乙酮 (1.98g, 10 mmol), 2-二氟甲基取代苯并 1,3-噁唑 (7.4 g, 30 mmol), 铜粉 (4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸 (0.17g, 1 mmol), 50 mL 二甲亚砜, 在 50 摄氏度下搅拌 2 小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到无色油状液体 1.81 克, 收率为 63%。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱 (500MHz, $CDCl_3$): δ = 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 3H), 3.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 1H)。

[0009] 核磁共振氟谱 (470MHz, $CDCl_3$, 内标: C_6F_6): δ = -104.64 (d, J = 277.9 Hz, 1F), -105.24 (d, J = 277.9 Hz, 1F)。

[0010] 核磁共振碳谱 (125MHz, $CDCl_3$): δ = 155.9 (t, J_{C-F} = 33.7 Hz), 150.4, 139.7,

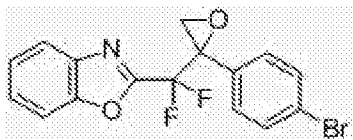
131.9, 129.2, 128.2, 128.0, 126.8, 125.2, 121.2, 114.4 (t, J_{C-F} = 248.8 Hz), 111.3, 60.2 (t, J_{C-F} = 30.7 Hz), 50.7 (t, J_{C-F} = 3.4 Hz)。

[0011] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3067, 1611, 1451, 1359, 1285, 1125, 1002, 751。

[0012] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 288.0831, found: 288.0830。

[0013] 实施例二:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-溴苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-溴苯基)乙酮(2.76g, 10 mmol), 2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体2.59克, 收率为71%。熔点为90摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 6H), 3.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H)。

[0014] 核磁共振氟谱(470MHz, CDCl_3 , 内标: C_6F_6): δ = -104.40 (d, J = 279.8 Hz, 1F), -105.05 (d, J = 279.8 Hz, 1F)。

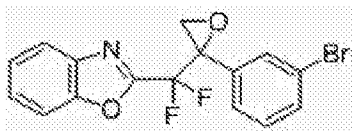
[0015] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): δ = 155.5 (t, J_{C-F} = 33.5 Hz), 150.4, 139.7, 131.5, 131.0, 129.6, 126.9, 125.3, 123.5, 121.3, 114.1 (t, J_{C-F} = 248.9 Hz), 111.3, 59.7 (t, J_{C-F} = 30.9 Hz), 50。

[0016] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3084, 1621, 1362, 1280, 1087, 993, 747。

[0017] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 365.9936, found 365.9934。

[0018] 实施例三:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(3-溴苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(3-溴苯基)乙酮(2.76g, 10 mmol), 2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体2.59克, 收率为71%。熔点为59摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.9, 1H), 3.57

(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H)。

[0019] 核磁共振氟谱(470MHz, CDCl_3 , 内标: C_6F_6): $\delta = -103.80$ (d, $J = 278.7$ Hz, 1F), -104.43 (d, $J = 280.3$ Hz, 1F)。

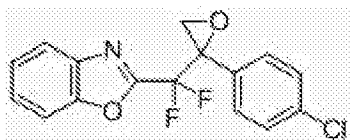
[0020] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 155.3$ (t, $^1J_{\text{C-F}} = 33.5$ Hz), 150.3, 139.6, 134.2, 132.3, 130.9, 129.7, 126.9, 126.5, 125.2, 122.2, 121.2, 114.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz), 111.2, 59.5 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 50.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz)。

[0021] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3058, 1567, 1356, 1277, 1117, 996, 750。

[0022] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 365.9936, found: 365.9932。

[0023] 实施例四:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-氯苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-氯苯基)乙酮(2.32g, 10 mmol), 2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体2.18克, 收率为68%。熔点为91摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H)。

[0024] 核磁共振氟谱(470MHz, CDCl_3 , 内标: C_6F_6): $\delta = -104.48$ (d, $J = 278.7$ Hz, 1F), -105.14 (d, $J = 278.7$ Hz, 1F)。

[0025] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 155.6$ (t, $J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz), 150.4, 139.7, 135.3, 130.5, 129.4, 128.5, 126.9, 125.3, 121.3, 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.5$), 111.3, 59.7 ($J_{\text{C-F}}$, $J = 30.9$), 50.8 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.4$)。

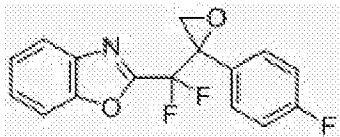
[0026] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3086, 1611, 1362, 1281, 1090, 995, 749。

[0027] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 322.0441, found: 322.0439。

[0028] 实施例五:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-氟苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-氟苯基)乙酮(2.16g, 10 mmol), 2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体

2.32克,收率为76%。熔点为60摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5 Hz, 5.4, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 1H)。

[0029] 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -104.74 (d, J = 278.4 Hz, 1F), -105.44 (d, J = 278.4 Hz, 1F), -111.42 - -111.49 (m, 1F)。

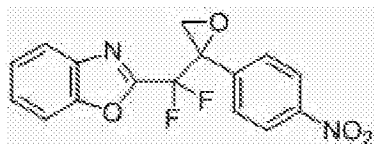
[0030] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 163.0 (d, J_{C-F}= 248.8 Hz), 155.7 (t, J_{C-F}=33.6), 150.4, 139.7, 130.1 (d, J_{C-F}= 8.5 Hz), 127.9 (d, J_{C-F}= 3.5 Hz), 126.9, 125.3, 121.3, 115.4 (d, J_{C-F}= 21.7 Hz), 114.2 (t, J = 248.7 Hz), 111.3, 59.7 (t, J_{C-F}= 30.7 Hz), 50.7 (t, J_{C-F}= 3.3 Hz)。

[0031] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹):3074, 1608, 1512 1360, 1284, 1087, 997, 746。

[0032] 高分辨质谱(ESI): calcd for C₁₆H₁₁F₃NO₂ [M+H⁺] 306.0736, found: 306.0730。

[0033] 实施例六:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-硝基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-硝基苯基)乙酮(2.43g, 10 mmol),2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体1.59克,收率为48%。熔点为120摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.02 - 3.00 (m, 1H)。

[0034] 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -103.66 (d, J = 281.7 Hz, 1F), -104.34 (d, J = 281.2 Hz, 1F)。

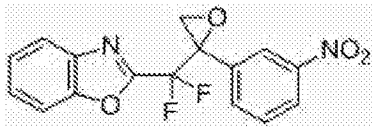
[0035] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 155.1 (t, J_{C-F}= 33.2 Hz), 150.5, 148.3, 139.7, 139.1, 129.0, 127.2, 125.5, 123.5, 121.4, 114.0 (t, J_{C-F}= 248.5 Hz), 111.4, 59.6 (t, J_{C-F}= 31.4 Hz), 51.1 (t, J_{C-F}= 3.2 Hz)。

[0036] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹): 3104, 1606, 1568, 1516, 1347, 1174, 1092, 998, 753。

[0037] 高分辨质谱(ESI): calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_2O_4$ $[M+H^+]$ 333.0681, found: 333.0680.

[0038] 实施例七:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(3-硝基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(3-硝基苯基)乙酮(2.43g, 10 mmol),2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体1.99克,收率为60%。熔点为91摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, $CDCl_3$): δ = 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H)。

[0039] 核磁共振氟谱(470MHz, $CDCl_3$, 内标: C_6F_6): δ = -103.71 (d, J = 281.7 Hz, 1F), -104.35 (d, J = 281.7 Hz, 1F)。

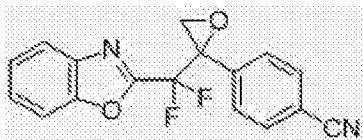
[0040] 核磁共振碳谱(125MHz, $CDCl_3$): δ = 155.1 (t, J_{C-F} = 33.3 Hz), 150.4, 148.0, 139.6, 134.3, 134.0, 129.5, 127.2, 125.5, 124.2, 123.2, 121.4, 114.0 (t, J_{C-F} = 248.8 Hz), 111.4, 59.5 (t, J_{C-F} = 31.4 Hz), 51.0 (t, J_{C-F} = 3.2 Hz)。

[0041] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3081, 1615, 1528, 1444, 1348, 1174, 1083, 993, 750。

[0042] 高分辨质谱(ESI): calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_2O_4$ $[M+H^+]$ 333.0681, found: 333.0679。

[0043] 实施例八:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-氰基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-氰基苯基)乙酮(2.23g, 10 mmol),2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体2.5克,收率为80%。熔点为93摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H)。

[0044] 核磁共振氟谱(470MHz, $CDCl_3$, 内标: C_6F_6): δ = -103.74 (d, J = 281.2 Hz,

1F), -104.38 (d, $J = 281.2$ Hz, 1F)。

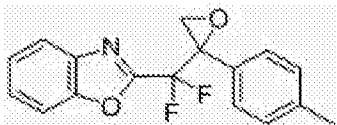
[0045] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1$ (t, $J_{\text{C-F}}=33.3$ Hz), 150.4, 139.6, 137.2, 132.1, 128.6, 127.1, 125.5, 121.3, 118.0, 114.0 (t, $J_{\text{C-F}}=249.0$ Hz), 113.2, 111.4, 59.6 (t, $J_{\text{C-F}}=31.3$ Hz), 51.0 (t, $J_{\text{C-F}}=3.2$ Hz)。

[0046] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3004, 2224, 1611, 1446, 1278, 1112, 992, 752。

[0047] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 313.0783, found: 313.0780。

[0048] 实施例九:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-甲基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤: 在氮气氛围下, 向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-甲基苯基)乙酮(2.12g, 10 mmol), 2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体1.87克, 收率为62%。熔点为53摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 1H), 2.30 (s, 2H)。

[0049] 核磁共振氟谱(470MHz, CDCl_3 , 内标: C_6F_6): $\delta = -104.84$ (d, $J = 276.9$ Hz, 1F), -105.48 (d, $J = 276.9$ Hz, 1F)。

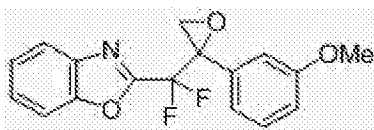
[0050] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 156.0$ (t, $J_{\text{C-F}}= 33.7$ Hz), 150.4, 139.8, 139.1, 129.0, 128.9, 127.9, 126.8, 125.2, 121.2, 114.4 (t, $J_{\text{C-F}}= 249.4$ Hz), 111.3, 60.1 (t, $J_{\text{C-F}}= 30.5$ Hz), 50.7 (t, $J_{\text{C-F}}= 3.4$ Hz), 21.1。

[0051] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3033, 2972, 2927, 1611, 1445, 1362, 1281, 1175, 1118, 996, 748。

[0052] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 302.0987, found: 302.1001。

[0053] 实施例十:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(3-甲氧基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤: 在氮气氛围下, 向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(3-甲氧基苯基)乙酮(2.28g, 10 mmol), 2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到无色油状液体2.60克, 收率为82%。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 7.79 (d, J = 7.4, 1H), 7.56 (d, J = 7.0, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.7, 1H), 7.08 (d, J = 7.6, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (d, J = 5.0, 1H), 3.01 - 2.99 (m, 1H)。

[0054] 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -104.73 (d, J = 277.4 Hz, 1F), -105.66 (d, J = 277.4 Hz, 1F)。

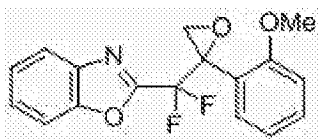
[0055] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 159.3, 155.8 (t, J_{C-F}=33.6 Hz), 150.4, 139.7, 133.3, 129.4, 126.8, 125.2, 121.2, 120.1, 115.1, 114.3 (t, J_{C-F}=248.9 Hz), 113.2, 111.3, 60.1 (t, J_{C-F}=30.6 Hz), 55.0, 50.7 (t, J_{C-F}=3.2 Hz)。

[0056] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹):3072, 3005, 2950, 2840, 1601, 1359, 1289, 1124, 1007, 752。

[0057] 高分辨质谱(ESI): calcd for C₁₇H₁₄F₂N₃ [M+H⁺] 318.0936, found: 318.0933。

[0058] 实施例十一:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(2-甲氧基苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(2-甲氧基苯基)乙酮(2.28g, 10 mmol),2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体2.22克,收率为70%,熔点为60摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.97 (s, 1H)。

[0059] 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -108.98 (d, J = 266.2 Hz, 1F), -110.79 (d, J = 266.1 Hz, 1F)。

[0060] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 157.6, 156.6 (t, J_{C-F}= 33.8 Hz), 150.7, 140.1, 130.9, 126.6, 125.1, 121.1, 120.4, 120.2, 113.7 (t, J_{C-F}= 250.1 Hz), 111.12, 110.1, 58.2 (t, J_{C-F}= 30.2 Hz), 54.9, 50.5 (t, J_{C-F}= 3.8 Hz)。

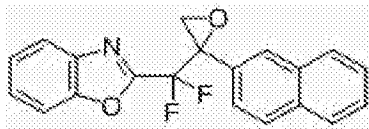
[0061] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹):3076, 3009, 2928, 2833, 1604, 1497, 1461, 1364, 1243, 1124, 1010, 757。

[0062] 高分辨质谱(ESI): calcd for C₁₇H₁₄F₂N₃ [M+H⁺] 318.0936, found:318.0936。

[0063] 实施例十二:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(2-萘)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(2-萘)乙酮(2.48g, 10 mmol),2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g,

1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体2.23克,收率为66%,熔点为60摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 3.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.09 (m, 1H); 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -104.44 Hz。

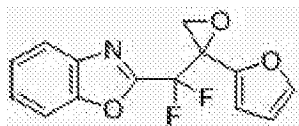
[0064] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 155.93 (t, J_{C-F} = 33.7 Hz), 150.5, 139.8, 133.4, 132.7, 129.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 126.9, 126.8, 126.4, 125.3, 124.8, 121.3, 114.6 (t, J_{C-F} = 248.9 Hz), 111.4, 60.4 (t, J_{C-F} = 30.9 Hz), 51.0 (t, J_{C-F} = 3.3 Hz)。

[0065] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹):3061, 1607, 1447, 1352, 1279, 1239, 1117, 1000, 820, 753。

[0066] 高分辨质谱(ESI): calcd for C₂₀H₁₄F₂N₂O₂ [M+H⁺] 338.0987, found: 338.0988。

[0067] 实施例十三:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(2-呋喃)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(2-呋喃)乙酮(1.88g, 10 mmol),2-二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到无色油状液体0.64克,收率为23%。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz,CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 3.2 Hz, 1.7, 1H), 3.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 1H)。

[0068] 核磁共振氟谱(470MHz,CDCl₃,内标:C₆F₆): δ = -105.98 (d, J = 279.4 Hz, 1F), -107.78 (d, J = 279.5 Hz, 1F)。

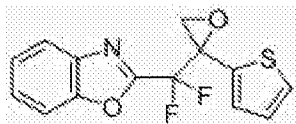
[0069] 核磁共振碳谱(125MHz,CDCl₃): δ = 155.8 (t, J_{C-F} = 33.3 Hz), 150.5, 145.1 (d, J_{C-F} = 1.7 Hz), 143.5, 139.9, 127.0, 125.4, 121.4, 113.0 (t, J_{C-F} = 250.4 Hz), 112.7, 111.4, 110.9, 55.1 (t, J_{C-F} = 30.1 Hz), 50.2 (t, J_{C-F} = 3.8 Hz)。

[0070] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪,KBr压片法,单位 cm⁻¹):3131, 1731, 1613, 1451, 1352, 1293, 1128, 1013, 930, 752。

[0071] 高分辨质谱(ESI): calcd for $C_{14}H_{10}F_2NO_3$ $[M+H]^+$ 278.0623, found: 278.0620.

[0072] 实施例十四:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(2-噻吩)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(2-噻吩)乙酮(2.04g, 10 mmol),2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到无色油状液体1.58克,收率为54%。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, $CDCl_3$): δ = 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 3.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 1H)。

[0073] 核磁共振氟谱(470MHz, $CDCl_3$, 内标: C_6F_6): δ = -105.32 (d, J = 277.1 Hz, 1F), -106.87 (d, J = 277.1 Hz, 1F)。

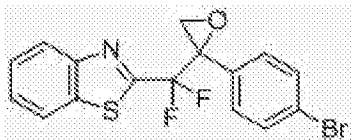
[0074] 核磁共振碳谱(125MHz, $CDCl_3$): δ = 155.6 (t, J_{C-F} = 33.5 Hz), 150.4, 139.7, 134.2, 128.6, 127.0, 126.9, 126.8, 125.3, 121.3, 113.4 (t, J_{C-F} = 250.5 Hz), 111.3, 57.3 (t, J_{C-F} = 31.0 Hz), 52.4 (t, J_{C-F} = 3.5 Hz)。

[0075] 红外光谱(采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3101, 1727, 1613, 1571, 1445, 1357, 1282, 1126, 1045, 995, 753。

[0076] 高分辨质谱(ESI): calcd for $C_{14}H_{10}F_2NO_2S$ $[M+H]^+$ 294.0395, found: 294.0395。

[0077] 实施例十五:

制备2-[1-(2-苯并噁唑)二氟甲基]-2-(4-溴苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-溴苯基)乙酮(2.76g, 10 mmol),2-二溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol),铜粉(4.3 g, 66 mmol),对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜,在50摄氏度下搅拌2小时,反应结束后冷却至室温,硅藻土过滤,水和乙酸乙酯萃取去除溶剂,有机层浓缩使用硅胶柱层析分离,得到白色固体2.13克,收率为56%,熔点为93摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, $CDCl_3$): δ = 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 1H)。

[0078] 核磁共振氟谱(470MHz, $CDCl_3$, 内标: C_6F_6): δ = -97.53 (d, J = 269.0 Hz, 1F),

-99.03 (d, $J = 269.0$ Hz, 1F)。

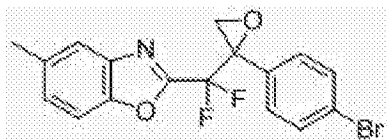
[0079] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 161.2$ (t, $J_{\text{C-F}}=33.2$ Hz), 152.3, 135.1, 131.6, 131.4, 130.0, 126.8, 126.7, 124.4, 123.4, 121.8, 116.7 (d, $J_{\text{C-F}}=247.4$ Hz), 60.2 (t, $J_{\text{C-F}}= 30.6$ Hz), 51.2 (t, $J_{\text{C-F}}= 3.4$ Hz)。

[0080] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 3060, 1588, 1364, 1230, 1074, 943, 766。

[0081] 高分辨质谱(ESI): calcd for (M^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{NOS}$: 381.9707, found: 381.9701。

[0082] 实施例十六:

制备2-[1-(5-甲基苯并噁唑-2-基)二氟甲基]-2-(4-溴苯基)环氧乙烷化合物采用如下步骤:在氮气氛围下,向100 mL的反应瓶中依次加入2-溴代-1-(4-溴苯基)乙酮(2.76g, 10 mmol), 2-一溴二氟甲基取代苯并1,3-噁唑(7.4 g, 30 mmol), 铜粉(4.3 g, 66 mmol), 对甲苯磺酸(0.17g, 1 mmol), 50 mL二甲亚砜, 在50摄氏度下搅拌2小时, 反应结束后冷却至室温, 硅藻土过滤, 水和乙酸乙酯萃取去除溶剂, 有机层浓缩使用硅胶柱层析分离, 得到白色固体2.47克, 收率为65%, 熔点为95摄氏度。该化合物的结构为:



核磁共振氢谱(500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.97 - 2.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

[0083] 核磁共振氟谱(470MHz, CDCl_3 , 内标: C_6F_6): $\delta = -104.64$ (d, $J = 278.4$ Hz, 1F), -105.34 (d, $J = 278.4$ Hz, 1F)。

[0084] 核磁共振碳谱(125MHz, CDCl_3): $\delta = 155.5$ (t, $J_{\text{C-F}}= 33.4$ Hz), 148.7, 139.9, 135.4, 131.5, 131.1, 129.7, 128.2, 123.5, 121.0, 114.1 (t, $J_{\text{C-F}}=248.9$ Hz), 110.7, 59.8 (t, $J_{\text{C-F}}= 30.8$ Hz), 50.8 (t, $J_{\text{C-F}}= 3.3$ Hz), 21.3。

[0085] 红外光谱 (采用Perkin-Elmer983G 红外光谱仪, KBr压片法, 单位 cm^{-1}): 2922, 1583, 1483, 1356, 1280, 1076, 1008, 936, 790。

[0086] 高分辨质谱(ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 380.0092, found: 380.0088。