



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113501766 B

(45) 授权公告日 2023.05.23

(21) 申请号 202110770331.3

(22) 申请日 2021.07.07

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113501766 A

(43) 申请公布日 2021.10.15

(73) 专利权人 重庆大学

地址 400044 重庆市沙坪坝区沙正街174号

(72) 发明人 蔡云飞 钟思师 杨倩

(51) Int. Cl.

C07C 229/46 (2006.01)

C07C 229/64 (2006.01)

C07C 229/56 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

C07C 221/00 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

(56) 对比文件

Guanglong Pan 等.Heterogeneous

权利要求书2页 说明书24页 附图2页

(54) 发明名称

一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法。它通过组合使用可见光催化、手性布朗斯特酸和非手性路易斯酸催化,以呋喃烯炔、二氟烷基卤化物和芳胺类化合物为原料进行不对称三组分氮杂-Piancatelli重排反应,合成含二氟烷基的手性多官能化环戊烯酮衍生物。该方法反应条件温和、收率高、对映选择性和非对映选择性优良,在药物合成方面具有潜在的应用价值。

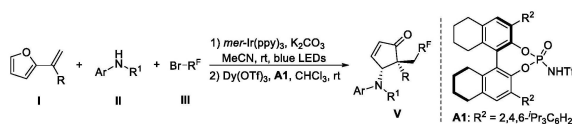
photocatalytic cyanomethylarylation of alkenes with acetonitrile: synthesis of diverse nitrogenous heterocyclic compounds .《Beilstein J. Org. Chem.》.2021,第17卷第 1171-1180 页.

Lei Xu 等.Ln(III)/Chiral Brønsted Acid catalyzed Asymmetric Cascade Ring Opening/Aza-Piancatelli Rearrangement of D-A Cyclopropanes.《Org. Lett.》.2020,第22卷第 9016-902 1 页.

Yunfei Cai 等.Catalytic Asymmetric Piancatelli Rearrangement: Brønsted Acid Catalyzed 4p Electrocyclization for the Synthesis of Multisubstituted Cyclopentenones.《Angew. Chem. Int. Ed.》.2016,第55卷第 14126-14 130 页.

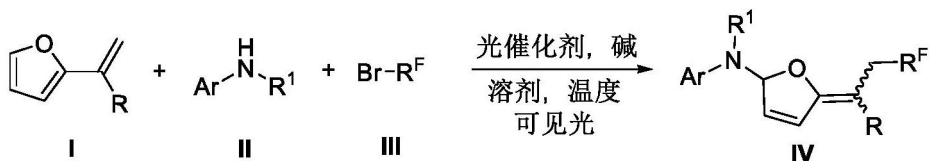
Huilin Li 等.Catalytic Enantioselective Aza-Piancatelli Rearrangement.《Angew. Chem. Int. Ed.》.2016,第55卷第 15125-15 128 页.

审查员 柴伟

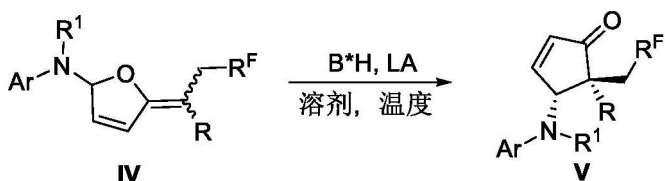


1. 一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

步骤S1以呋喃烯炔、芳胺类化合物和二氟烷基卤化物为原料在可见光下进行的自由基介导的三组分二氟烷基化胺化反应, 其反应式如下:



步骤S2取中间物IV, 加入手性布朗斯特酸和非手性路易斯酸, 在有机溶剂中进行不对称重排反应得到产物V, 其反应式如下:



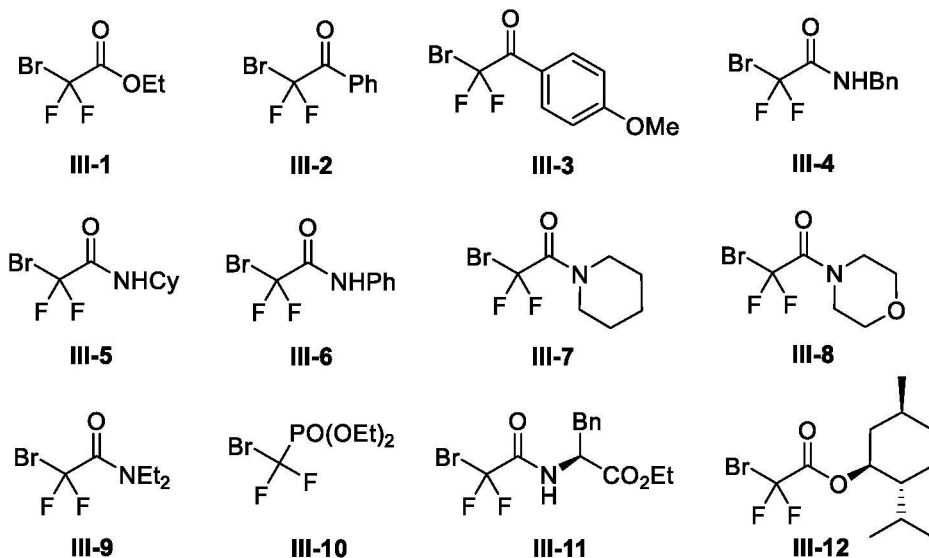
其中

R为苯基、2-萘基或者含有取代基的苯环, 苯环上的取代基为甲基、甲氧基或卤素中的一种;

R<sup>1</sup>为H或者甲基;

Ar为连有吸电子或供电子的不同基团的苯环, 所述不同基团为甲基、甲氧基、卤素、酯基、三氟甲基、苯甲酰基或者乙酰基中的一种或者两种;

R<sup>F</sup>为连有不同基团的二氟亚甲基, 其原料二氟烷基卤化物III选自下列化合物中的一种:

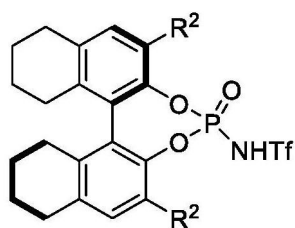


步骤S1中所述的光催化剂为mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>, 碱为碳酸钾, 反应温度为室温;

步骤S1中所述的可见光由功率为3W、波长为460-465nm的蓝色LED灯提供;

步骤S2中所述的非手性路易斯酸为三氟甲磺酸镒, 反应温度为室温;

步骤S2中所述的手性布朗斯特酸结构式如下:



**A1:**  $R^2 = 2,4,6\text{-}i\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$ 。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S1反应中的呋喃烯炔、芳胺类化合物和二氟烷基卤化物的用量比为0.24mmol:0.20mmol:0.40mmol。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S1反应中的mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>的摩尔用量为芳胺类化合物的0.33%,碳酸钾和芳胺类化合物的用量比为0.4mmol:0.20mmol。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S1反应时间 $t_1$ 为10-96h。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S1反应中的有机溶剂为乙腈,芳胺类化合物的物质的量与乙腈的体积之比为0.1mmol:2mL,反应在氩气氛围下进行。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S1反应中的可见光由功率为3W、波长为460-465nm的蓝色LED灯提供,所述蓝灯和反应物之间的距离为4cm。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S2反应中的Dy(OTf)<sub>3</sub>、手性布朗斯特酸A1摩尔用量分别为芳胺类化合物的0.33%、1%。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:步骤S2反应中的有机溶剂为三氯甲烷,溶剂用量为2mL,反应时间 $t_2$ 为3-120h。

## 一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学中的不对称合成领域,具体涉及一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法。

### 背景技术

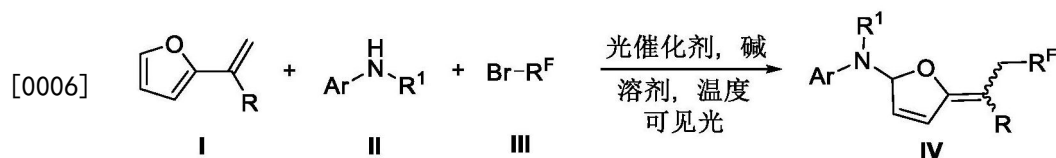
[0002] 由于氟原子独特的性质,含氟有机化合物被广泛应用于医药、农药、功能材料和生命科学等领域。二氟烷基的引入可以显著提高分子的代谢稳定性和口服生物利用度,已成为药物研发的一种重要手段。然而,目前在作为有机合成重要中间体的环戊烯酮侧链引入二氟烷基的方法尚无相关文献报道。因此,开发一种简单、高效的方法实现含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成具有重要意义。

### 发明内容

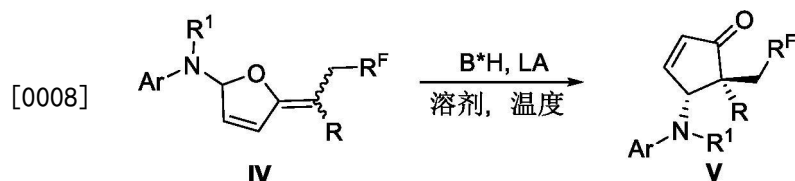
[0003] 本发明的目的在于提供一种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法。

[0004] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案包括以下步骤:

[0005] 步骤S1以呋喃烯炔、芳胺类化合物和二氟烷基卤化物为原料在可见光下进行自由基介导的三组分二氟烷基化胺化反应,其反应式如下:



[0007] 步骤S2取中间物IV,加入手性布朗斯特酸(B\*H)和非手性路易斯酸(LA),在有机溶剂中进行不对称重排反应得到产物V,其反应式如下:



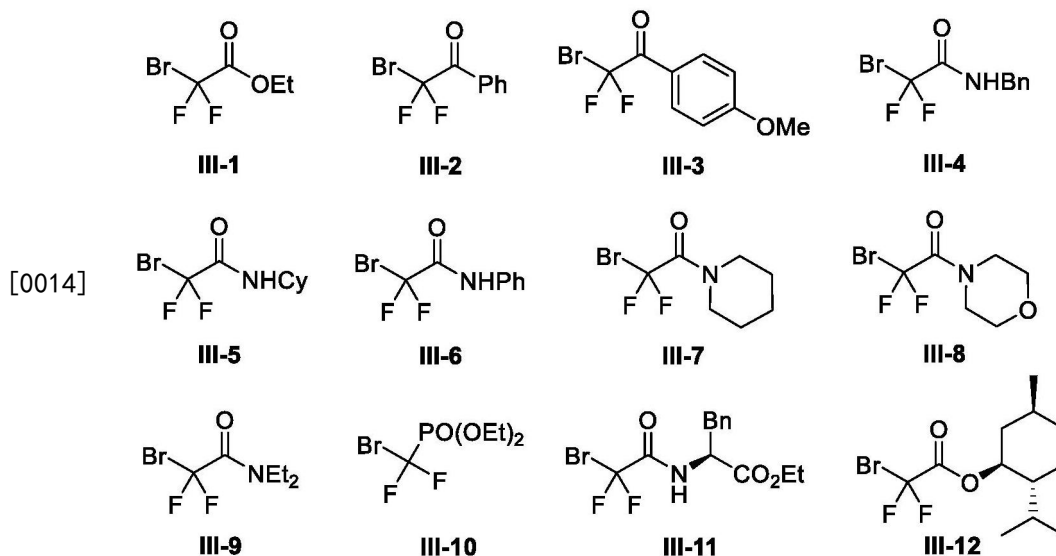
[0009] 其中

[0010] R为苯基、2-萘基或者含有取代基的苯环,苯环上的取代基为甲基、甲氧基或卤素中的一种;

[0011] R<sup>1</sup>为H或者甲基;

[0012] Ar为连有吸电子或供电子的不同基团的苯环,所述不同基团为甲基、甲氧基、卤素、酯基、三氟甲基、苯甲酰基或者乙酰基中的一种或者两种。

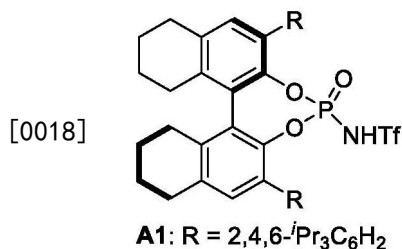
[0013] R<sup>F</sup>为连有不同基团的二氟亚甲基,其原料二氟烷基卤化物选自下列化合物结构式中的一种:



[0015] 步骤S1中所述的光催化剂为mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,碱为碳酸钾,反应温度为室温;

[0016] 步骤S2中所述的非手性路易斯酸为三氟甲磺酸镒,反应温度为室温;

[0017] 步骤S2中所述的手性布朗斯特酸结构式如下:



[0019] 所述的技术方案实施操作包括以下:

[0020] 步骤S1:将光催化剂mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入乙腈。然后依次加入呋喃烯炔、芳胺类化合物和二氟烷基卤化物。将反应混合物用氩气脱气5分钟,然后在蓝色LED灯照射下室温反应,用TLC监测反应。当TLC显示芳胺类化合物完全转化时(t<sub>1</sub>),将反应混合物经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并浓缩,得到的粗产品中间物IV直接用于下一步。

[0021] 步骤S2:将Dy(OTf)<sub>3</sub>和布朗斯特酸A1置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入三氯甲烷并在室温下搅拌1分钟。随后,将步骤1所得中间物IV溶解在三氯甲烷并加入反应的混合物中,室温下反应。待反应完成(t<sub>2</sub>),经快速柱层析后,使用1,3,5-三甲氧基苯作为内标,进行<sup>1</sup>H NMR表征以确定产物的核磁产率和dr值。粗产物通过硅胶柱层析进一步纯化,得到产物的主要非对映异构体及其相应的分离产率。ee值通过液相色谱仪(HPLC)进行手性分析确定。

[0022] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中的呋喃烯炔、芳胺类化合物和二氟烷基卤化物的用量比为0.24mmol:0.20mmol:0.40mmol。

[0023] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中的mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>的摩尔用量为芳胺类化合物的0.33%。

[0024] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中的碳酸钾和芳胺类化合物的用量比为0.4mmol:0.20mmol。

[0025] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中的反应时间 $t_1$ 为10-96h。

[0026] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中的有机溶剂为乙腈,芳胺类化合物的物质的量与乙腈的体积之比为0.1mmol:2mL,反应在氩气氛围中进行。

[0027] 本发明所述的制备方法中,步骤S1反应中可见光由功率为3W、波长为460-465nm的蓝色LED灯提供,所述蓝灯和反应物之间的距离为4cm。

[0028] 本发明所述的制备方法中,步骤S2反应中的 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、手性布朗斯特酸A1摩尔用量分别为芳胺类化合物的0.33%、1%。

[0029] 本发明所述的制备方法中,步骤S2反应中的有机溶剂为三氯甲烷,溶剂用量为2mL,反应时间 $t_2$ 为3-120h。

[0030] 本发明提供的这种含二氟烷基的多官能化环戊烯酮衍生物的不对称合成方法,其反应条件温和,对映选择性和非对映选择性优良,化学收率高,在药物合成方面具有潜在的实际应用价值。

### 具体实施方式:

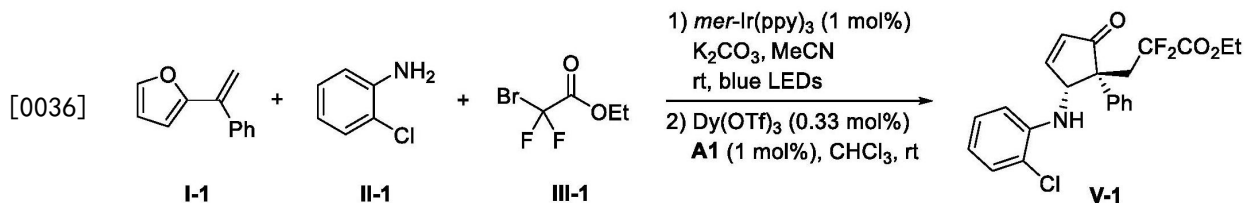
[0031] 本发明的任一实施方案中的监控方法是:薄层层析法。

[0032] 结构确证技术手段均为本领域技术人员知晓的通用技术手段:核磁共振技术,高分辨质谱。

[0033] 下面结合实施例将对本发明作进一步的说明,但并不因此而限制本发明。

[0034] 实施例1

[0035] 本发明的3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-1)的合成路线:



[0037] 步骤1:将光催化剂 $\text{mer-Ir}(\text{ppy})_3$  (1.3mg, 0.002mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55.3mg, 0.4mmol, 2.0eq) 置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入2mL乙腈。然后依次加入2-(1-苯基乙烯基)咪唑 (0.24mmol, 1.2eq)、邻氯苯胺 (0.20mmol, 1.0eq) 和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (0.40mmol, 2.0eq)。将反应混合物用氩气脱气5分钟,然后在功率为3W的蓝色LED灯照射下室温反应,用TLC监测反应。当TLC显示芳胺类化合物完全转化时 ( $t_1=10\text{h}$ ),将反应混合物经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并浓缩,得到的粗产品中间物IV直接用于下一步。

[0038] 步骤2:将 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$  (0.4mg, 0.0066mmol) 和布朗斯特酸A1 (1.8mg, 0.002mmol) 置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入三氯甲烷 (0.5mL) 并在室温下搅拌1分钟。随后,将步骤1所得中间物IV溶解在三氯甲烷 (1.5mL) 并加入反应的混合物中,室温下反应。待反应完成 ( $t_2=48\text{h}$ ),经快速柱层析后,使用1,3,5-三甲氧基苯作为内标,进行 $^1\text{H}$  NMR表征以确定产物的核磁产率和dr值。粗产物通过硅胶柱层析进一步纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-

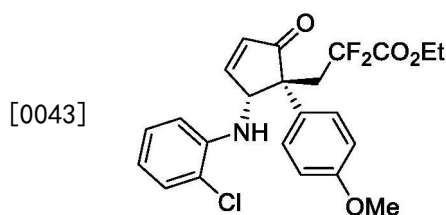
5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯。核磁收率77%，分离收率72%。ee值通过HPLC进行分析确定。

[0039] 所得结构式1的表征数据：

[0040] 黄色油状，核磁收率77%，分离收率72%，18/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major) = 14.1min,  $t_r$  (minor) = 11.0min;  $[\alpha]_D^{20} = -98.7$  (c=0.82, in  $\text{CHCl}_3$ )。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63-7.56 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.44 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.84 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.28-3.00 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.4, 163.5 (t, J=32.8), 161.7, 142.0, 138.3, 134.6, 129.5, 128.8, 128.1, 128.0, 127.7, 119.9, 118.3, 115.5 (t, J=251.8Hz), 111.5, 63.4, 59.8 (t, J=6.3Hz), 57.4, 39.0 (t, J=21.7Hz), 13.9。  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.8 (d, J=262.2Hz), -102.2 (d, J=262.3Hz)。HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  442.0992, found 442.1010。

[0041] 实施例2

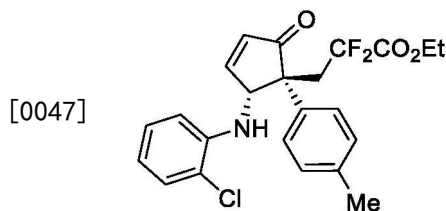
[0042] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-2)：



[0044] 以2-(1-(4-甲氧基苯基)乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=16\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-4/1),得到黄色油状的产物V-2,核磁收率60%,分离收率57%,>20/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major) = 15.3min,  $t_r$  (minor) = 12.6min;  $[\alpha]_D^{20} = -101.6$  (c=0.88, in  $\text{CHCl}_3$ )。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61-7.56 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 5.39 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.3, 5.0Hz, 2H), 3.87 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20-2.95 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.4, 163.7 (t, J=32.1), 161.6, 159.1, 142.1, 134.4, 130.2, 129.5, 128.9, 128.0, 119.9, 118.2, 115.2 (t, J=260.4Hz), 114.2, 111.6, 63.4, 59.7-59.2 (m), 56.8, 55.4, 39.1 (t, J=22.4Hz), 13.9。  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.9 (d, J=262.2Hz), -102.5 (d, J=262.3Hz)。HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  472.1098, found 472.1104。

[0045] 实施例3

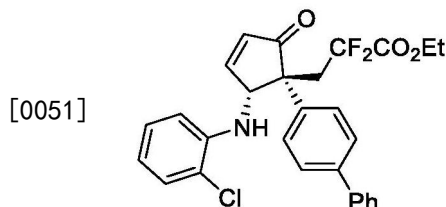
[0046] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(4-甲基苯基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-3)：



[0048] 以2-(1-(4-甲基苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=16\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-6/1),得到黄色油状的产物V-3,核磁收率54%,分离收率52%,>20/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=11.0\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=8.9\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-92.9$  (c=0.90, in CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.39 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.87 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25-2.94 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 207.4, 163.5 (t, J=29.2Hz), 161.7, 159.1, 142.0, 134.4, 130.2, 129.5, 128.9, 128.0, 119.9, 118.2, 115.4 (t, J=223.9Hz), 114.2, 111.5, 63.4, 59.9-59.7 (m), 56.8, 55.4, 39.1 (t, J=22.0Hz), 13.9。<sup>19</sup>F NMR (564MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ -95.8 (d, J=262.5Hz), -102.4 (d, J=262.1Hz)。HRMS (ESI) m/z calcd. For C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 456.1148, found 456.1154。

[0049] 实施例4

[0050] 3-((1R,2R)-1-((1,1'-联苯)-4-基)-2-((氯苯基)氨基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-4):



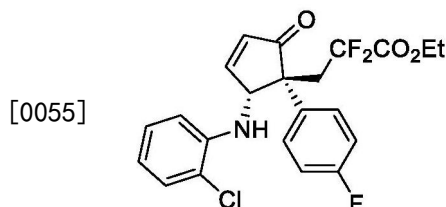
[0052] 以2-(1-((1,1'-联苯)-4-基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=10\text{h}$ ,  $t_2=34\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色固体产物V-4,核磁收率54%,分离收率51%,>20/1dr。HPLC分析得93%ee (Chiralcel AD-H, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=13.9\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=18.4\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-26.9$  (c=0.90, in CHCl<sub>3</sub>); mp=123-125°C。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.65-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.61 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.48 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.90 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.30-3.01 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 207.4, 163.6 (t, J=31.6Hz),



161.9, 142.0, 140.9, 140.3, 137.2, 134.6, 129.6, 128.7, 128.0, 127.6, 127.4, 127.1, 120.0, 118.4, 115.6 (t, J=253.2Hz), 111.6, 63.5, 60.0 (t, J=3.6Hz), 57.3, 39.0 (t, J=21.9Hz), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8 (d, J=262.6Hz), -102.3 (d, J=262.7Hz). HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$  [M+Na] $^+$  518.1305, found 518.1312.

[0053] 实施例5

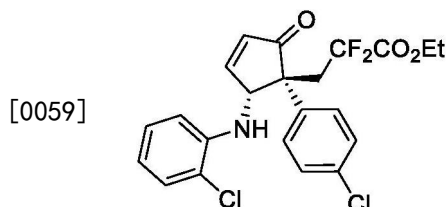
[0054] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(4-氟苯基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-5):



[0056] 以2-(1-(4-氟苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=10\text{h}$ ,  $t_2=11\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-5/1),得到黄色油状的产物V-5,核磁收率80%,分离收率74%,19/1dr。HPLC分析得96%ee (FLM Chiral NS, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=8.3min,  $t_r$  (minor)=10.3min;  $[\alpha]_D^{20}=-105.1$  (c=0.92, in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.95 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.79 (br, 1H), 3.20-2.99 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.2, 163.4 (t, J=32.4Hz), 162.1 (d, J=248.7Hz), 161.8, 141.8, 134.1 (d, J=3.1Hz), 134.1, 129.6 (d, J=2.4Hz), 129.5, 128.1, 119.9, 118.5, 115.6 (d, J=21.5Hz), 115.5 (t, J=253.7Hz), 111.6, 63.5, 60.0 (t, J=3.0Hz), 56.9, 39.4 (t, J=22.2Hz), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -96.1 (ddd, J=263.0, 24.7, 14.0Hz), -102.2 (ddd, J=263.0, 19.9, 12.7Hz), -113.9--113.9 (m). HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NNaO}_3$  [M+Na] $^+$  460.0898, found 460.0903.

[0057] 实施例6

[0058] 3-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-6):

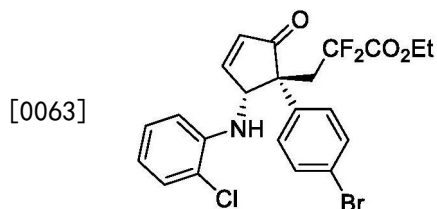


[0060] 以2-(1-(4-氯苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=16\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、6mol% Al,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-6,核磁收率39%,分离收率34%,13/1dr。HPLC分析得91%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-

PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ,  $t_r(\text{major})=15.7\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=12.6\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-77.3$  ( $c=0.64$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.61-7.60 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.97 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 6.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 3.22-2.96 (m, 2H), 1.35 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 206.9, 163.3 (t,  $J=32.3\text{Hz}$ ), 161.8, 141.8, 136.8, 134.5, 134.1, 130.4, 129.6, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.8, 120.0, 118.6, 116.0 (t,  $J=252.8\text{Hz}$ ), 111.6, 60.0 (t,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 57.1, 39.2 (t,  $J=22.1\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F NMR}$  (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -96.0 (d,  $J=262.9\text{Hz}$ ), -102.2 (d,  $J=263.3\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  476.0602, found 476.0608.

[0061] 实施例7

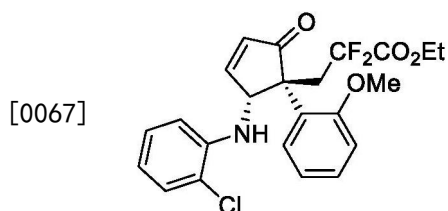
[0062] 3-((1R,2R)-1-(4-溴苯基)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-7):



[0064] 以2-(1-(4-溴苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=10\text{h}$ ,  $t_2=11\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-7,核磁收率74%,分离收率63%,9/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=15.6\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=13.0\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-93.8$  ( $c=0.88$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.21 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 5.42 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (q,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.31-2.97 (m, 2H), 1.35 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.3, 163.5 (t,  $J=32.5\text{Hz}$ ), 161.6, 142.9, 138.3, 134.6, 132.9, 128.9, 128.7, 128.1, 127.7, 118.8, 115.6 (t,  $J=253.6\text{Hz}$ ), 111.5, 110.4, 63.4, 59.9 (t,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 57.3, 38.9 (t,  $J=21.9\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F NMR}$  (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -96.0 (d,  $J=262.8\text{Hz}$ ), -102.1 (d,  $J=263.0\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrClF}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  520.0097, found 520.0104.

[0065] 实施例8

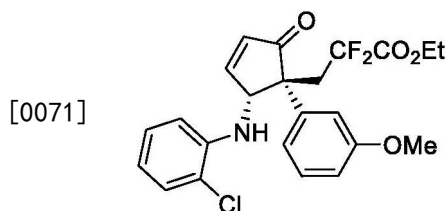
[0066] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-8):



[0068] 以2-(1-(2-甲氧基苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=16\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷;催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=15/1-10/1),得到黄色油状的产物V-8,核磁收率74%,分离收率69%,>16/1dr。HPLC分析得92%ee(Chiralcel IA,hexane/i-PrOH=90/10,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=11.6\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=9.7\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-53.8$ ( $c=0.78$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.52-7.44(m, 1H), 7.15(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08-6.97(m, 3H), 6.82-6.67(m, 3H), 6.50(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.45-6.40(m, 1H), 5.29(s, 1H), 4.62-4.18(m, 3H), 3.58(s, 3H), 3.30(s, 1H), 3.05(q,  $J=16.7\text{Hz}$ , 1H), 1.35(t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 208.8, 163.6(t,  $J=32.2\text{Hz}$ ), 156.7, 143.4, 142.7, 133.8, 129.7, 129.2, 129.2, 128.4, 127.5, 120.8, 118.9, 117.5, 114.8(t,  $J=253.6\text{Hz}$ ), 112.1, 111.1, 63.3, 61.4-61.1(m), 55.6, 54.7, 40.0-39.3(m), 13.9。<sup>19</sup>F NMR(564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -99.1(d,  $J=264.4\text{Hz}$ ), -100.2(d,  $J=264.2\text{Hz}$ )。HRMS(ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  472.1098, found 472.1103.

[0069] 实施例9

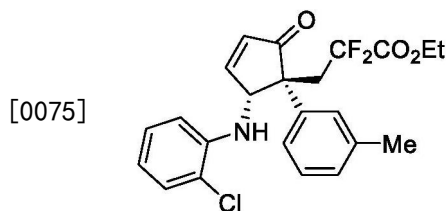
[0070] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(3-甲氧基苯基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-9):



[0072] 以2-(1-(3-甲氧基苯基)乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=40\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/三氯甲烷=6/1-4/1),得到黄色油状的产物V-9,核磁收率49%,分离收率40%,7.2/1dr。HPLC分析得93%ee(FLM Chiral INB,hexane/i-PrOH=90/10,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=16.3\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=13.1\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-110.6$ ( $c=0.91$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.61-7.58(m, 1H), 7.23-7.13(m, 3H), 6.91(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.68-6.57(m, 3H), 6.54(s, 1H), 5.43(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.31(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.92(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.65(s, 3H), 3.24-2.99(m, 2H), 1.35(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.1, 162.7(t,  $J=34.9\text{Hz}$ ), 161.7, 159.7, 142.1, 139.6, 134.5, 129.8, 129.5, 128.0, 119.8, 119.8, 118.2, 115.7(t,  $J=249.2\text{Hz}$ ), 113.9, 113.4, 111.5, 63.4, 59.8(t,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 57.4, 55.2, 39.0(t,  $J=21.8\text{Hz}$ ), 13.9。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.6(d,  $J=262.2\text{Hz}$ ), -102.5(d,  $J=262.3\text{Hz}$ )。HRMS(ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  472.1098, found 472.1102.

[0073] 实施例10

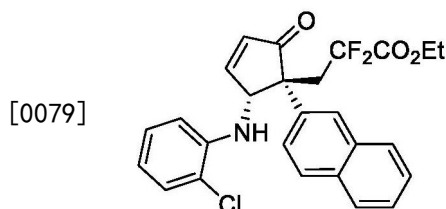
[0074] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-(间甲基苯基)环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-10):



[0076] 以2-(1-(间甲苯基)乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=20\text{h}$ ,  $t_2=3\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-6/1),得到黄色油状的产物V-10,核磁收率42%,分离收率39%,>20/1dr。HPLC分析得89%ee (FLM Chiral NS, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$ (major)=6.1min,  $t_r$ (minor)=8.0min;  $[\alpha]_D^{20}=-78.5$ ( $c=0.45$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.60-7.57(m, 1H), 7.22-7.13(m, 3H), 7.08(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.91(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 2H), 6.65(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.58(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.43(s, 1H), 4.30(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.87(br, 1H), 3.25-2.96(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.34(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.5, 163.6(t,  $J=62.5\text{Hz}$ ), 161.7, 142.1, 138.5, 138.1, 134.5, 129.5, 128.8, 128.7, 128.5, 128.0, 124.6, 119.8, 118.2, 115.6(t,  $J=253.6\text{Hz}$ ), 111.5, 63.4, 59.8(t,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 57.4, 39.1(t,  $J=21.9\text{Hz}$ ), 21.6, 13.9。<sup>19</sup>F NMR(564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.7(d,  $J=261.8\text{Hz}$ ), -102.4(d,  $J=262.5\text{Hz}$ )。HRMS(ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[M+\text{Na}]^+$  456.1148, found 456.1153。

[0077] 实施例11

[0078] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-1-(萘-2-基)-5-氧代环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-11):

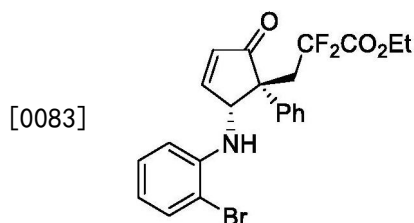


[0080] 以2-(1-(萘-2-基)乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=3\text{h}$ ,步骤2中使用的反应温度为10℃,反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>, 6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/三氯甲烷=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-11,核磁收率52%,分离收率50%,>20/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$ (major)=13.8min,  $t_r$ (minor)=13.0min;  $[\alpha]_D^{20}=-49.6$ ( $c=0.81$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.78(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.50-7.43(m, 3H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.07(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.96(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70-6.61(m, 2H), 5.52(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.32(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.87(d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 3.39-3.12(m, 2H), 1.35(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.2, 163.6(t,  $J=$

34.4Hz), 161.8, 142.0, 135.5, 134.5, 133.0, 132.5, 129.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 127.4, 126.7, 126.5, 125.2, 119.9, 118.3, 115.7 (t, J=253.3Hz), 111.6, 63.5, 60.0 (t, J=3.2Hz), 57.7, 39.3 (t, J=21.9Hz), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.2--96.3 (m), -101.9--102.8 (m). HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$  [M+Na] $^+$  492.1148, found 492.1173.

[0081] 实施例12

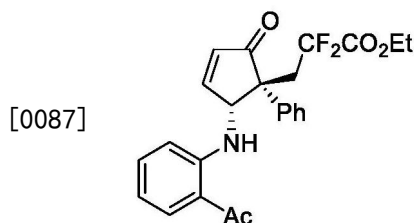
[0082] 3-((1R,2R)-2-((2-溴苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸酯(V-12):



[0084] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-溴苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=10\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf) $_3$ 、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-6/1),得到黄色油状的产物V-12,核磁收率42%,分离收率39%,>20/1dr。HPLC分析得95%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=14.4min,  $t_r$  (minor)=10.1min;  $[\alpha]_D^{20}=-131.6$  (c=0.8, in  $\text{CHCl}_3$ )。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.42 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.31 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.86 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.27-3.00 (m, 2H), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.3, 163.5 (t, J=32.4Hz), 161.6, 142.9, 138.3, 134.5, 132.8, 128.9, 128.7, 128.1, 127.7, 118.8, 115.63 (dd, J=255.8, 250.4Hz), 111.5, 110.4, 63.4, 59.9 (t, J=6.3Hz), 57.3, 38.9 (t, J=21.9Hz), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8 (d, J=262.6Hz), -102.3 (d, J=262.5Hz)。 HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{NNaO}_3$  [M+Na] $^+$  486.0487, found 486.0493.

[0085] 实施例13

[0086] 3-((1R,2R)-2-((2-乙酰苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸酯(V-13):

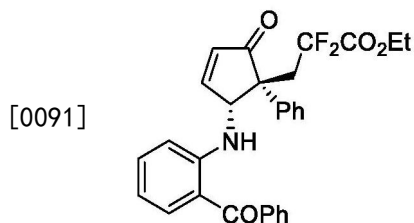


[0088] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、1-(2-氨基苯基)乙烷-1-酮(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=12\text{h}$ ,  $t_2=42\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-5/1),得到黄色油状的产物V-13,核磁收率94%,分离收率76%,4.8/1dr。HPLC分析得92%ee (FLM

Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major) = 17.5min,  $t_r$  (minor) = 14.2min;  $[\alpha]_D^{20} = -410.1$  ( $c=0.89$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.40(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.21(m, 3H), 6.99(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 3H), 6.64(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.60-6.56(m, 1H), 5.57(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.31(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.26-3.05(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.34(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.7, 200.3, 163.6(t,  $J=32.4\text{Hz}$ ), 161.9, 149.3, 138.6, 135.1, 134.6, 132.9, 128.4, 127.7, 127.6, 118.6, 115.7(t,  $J=250.4\text{Hz}$ ), 115.4, 111.9, 63.4, 60.0-59.9(m), 57.6, 39.3(t,  $J=21.9\text{Hz}$ ), 27.8, 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.9(ddd,  $J=262.1, 25.2, 14.3\text{Hz}$ ), -102.4(ddd,  $J=262.1, 20.1, 12.8\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  450.1487, found 450.1508.

[0089] 实施例14

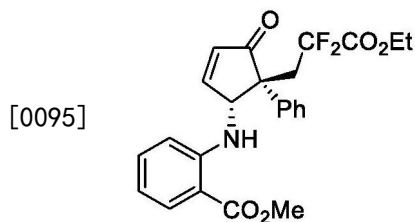
[0090] 3-((1R,2R)-2-((2-苯甲酰基苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸酯(V-14):



[0092] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、(2-氨基苯基)(苯基)甲酮(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=10\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、6mol% A1,其余操作同实施例1.经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-4/1),得到黄色油状的产物V-14,核磁收率77%,分离收率73%,8.5/1dr. HPLC分析得90% ee (Chiralcel OD, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major) = 12.6min,  $t_r$  (minor) = 16.5min;  $[\alpha]_D^{20} = -358.6$  ( $c=0.89$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.44-7.37(m, 5H), 7.33(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.15-7.03(m, 4H), 6.99(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 6.64-6.52(m, 2H), 5.65(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.32(q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.34-3.09(m, 2H), 1.35(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.8, 198.5, 163.6(t,  $J=32.3\text{Hz}$ ), 161.8, 149.9, 139.9, 138.6, 135.6, 135.0, 134.9, 130.9, 129.0, 128.4, 127.9, 127.6, 127.6, 118.2, 115.8(t,  $J=253.5\text{Hz}$ ), 115.1, 111.9, 63.4, 60.0, 57.7, 39.4(t,  $J=21.8\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.8(d,  $J=261.7\text{Hz}$ ), -102.3(d,  $J=262.0\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  512.1644, found 512.1652.

[0093] 实施例15

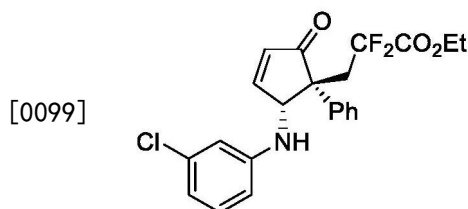
[0094] 2-((1R,5R)-5-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧丙基)-4-氧代-5-苯基-环戊-2-烯-1-基)氨基)苯甲酸甲酯(V-15):



[0096] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=53\text{h}$ ,  $t_2=12\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-15,核磁收率68%,分离收率50%,3/1dr。HPLC分析得92%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=14.4min,  $t_r$  (minor)=11.8min;  $[\alpha]_D^{20}=-259.5$  ( $c=0.99$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.40 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.08 (m, 4H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.64 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (s, 1H), 4.31 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31-2.95 (m, 2H), 2.43 (br, 1H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.9, 168.0, 163.6, 162.1, 149.3, 138.8, 134.7, 134.6, 131.9, 128.35, 127.7, 127.5, 116.0, 111.7, 115.7 (t,  $J=253.3\text{Hz}$ ), 111.4, 63.4, 60.2-60.0 (m), 57.8, 51.4, 39.4 (t,  $J=21.4\text{Hz}$ ), 13.9。 $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8 (ddd,  $J=262.1, 25.3, 14.2\text{Hz}$ ), -102.4 (ddd,  $J=262.1, 20.4, 13.1\text{Hz}$ )。HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  466.1437, found 466.1457.

[0097] 实施例16

[0098] 3-((1R,2R)-2-((3-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-16):

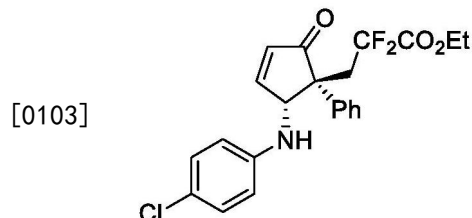


[0100] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、3-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=34\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-4/1),得到黄色固体的产物V-16,核磁收率61%,分离收率51%,5.6/1dr。HPLC分析得72%ee (Chiralcel AD-H, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=10.1min,  $t_r$  (minor)=13.7min;  $[\alpha]_D^{20}=-21.6$  ( $c=0.88$ , in  $\text{CHCl}_3$ ); mp=89-91°C。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.58-7.55 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.70 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.00 (m, 3H), 1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 206.1, 162.4 (t,  $J=32.4\text{Hz}$ ), 160.8, 146.2, 137.2, 134.1, 133.4, 129.4, 127.6, 127.0, 126.8, 117.4, 115.5 (t,  $J=255.0\text{Hz}$ ), 112.4, 110.5, 62.4, 59.4 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 56.4, 38.3 (t,  $J=22.2\text{Hz}$ ), 12.8。 $^{19}\text{F}$  NMR

(564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -96.0 (d,  $J=263.4\text{Hz}$ ), -102.1 (d,  $J=263.0\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  442.0992, found 442.0997.

[0101] 实施例17

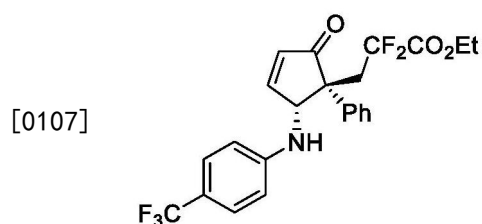
[0102] 3-((1R,2R)-2-((4-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-17):



[0104] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、4-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=20\text{h}$ ,  $t_2=120\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol% mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,  $\text{NaHCO}_3$  (0.6mmol, 3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应温度为 $15^\circ\text{C}$ ,反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol% Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-6/1),得到黄色油状的产物V-17,核磁收率77%,分离收率63%,2.7/1dr。HPLC分析得67%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=15.9min,  $t_r$  (minor)=17.2min;  $[\alpha]_D^{20}=-26.7$  ( $c=0.3$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.25-6.99 (m, 2H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.39 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 2H), 5.36 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.21-2.98 (m, 3H), 1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.4, 163.4 (t,  $J=32.3\text{Hz}$ ), 162.1, 144.7, 138.4, 134.5, 129.3, 128.7, 128.0, 127.9, 123.2, 115.6 (dd,  $J=255.9, 251, 5\text{Hz}$ ), 114.7, 63.5, 60.8 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 57.6, 39.1 (t,  $J=22.5\text{Hz}$ ), 13.9。<sup>19</sup>F NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8 (d,  $J=262.5\text{Hz}$ ), -102.3 (d,  $J=262.5\text{Hz}$ )。HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  442.0992, found 442.0995.

[0105] 实施例18

[0106] 2,2-二氟-3-((1R,5R)-2-氧代-1-苯基-5-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)环戊-3-烯-1-基)丙酸酯(V-18):



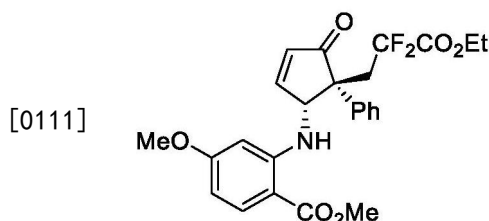
[0108] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、4-(三氟甲基)苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=82\text{h}$ 。步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol% Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-4/1),得到黄色油状的产物V-18,核磁收率65%,分离收率56%,9/1dr。HPLC分析得80%ee (Chiralcel AD-H, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=10.7min,  $t_r$  (minor)=



13.2min;  $[\alpha]_D^{20} = -115.1$  ( $c=0.2$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59-7.54 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 6.51 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 5.46 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 3.29-2.99 (m, 2H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.1, 163.3 (t,  $J=32.4\text{Hz}$ ), 161.6, 148.7, 138.3, 134.7, 128.7, 128.1, 127.9, 126.9 (q,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 122.5 (q,  $J=270.8\text{Hz}$ ), 120.2 (q,  $J=32.3\text{Hz}$ ), 115.6 (t,  $J=253.0\text{Hz}$ ), 112.6, 63.5, 60.1 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 57.5, 39.2 (t,  $J=22.4\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F NMR}$  (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.3 (s), -95.9 (ddd,  $J=262.4, 25.1, 13.9\text{Hz}$ ), -102.3 (ddd,  $J=259.6, 17.1, 9.0\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  476.1256, found 476.1274.

[0109] 实施例19

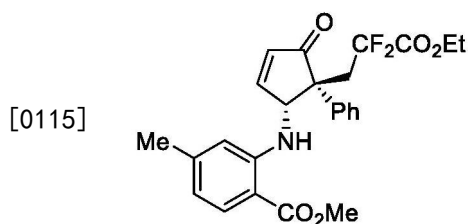
[0110] 2-(((1R,5R)-5-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧丙基)-4-氧代-5-苯基环戊-2-烯-1-基)氨基)-4-甲氧基苯甲酸酯(V-19):



[0112] 以2-(1-苯基乙烯基)咪喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=16\text{h}$ ,  $t_2=10\text{h}$ 。步骤2中使用的反应温度为 $10^\circ\text{C}$ ,反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、6mol% Al,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-4/1),得到黄色油状的产物V-19,核磁收率87%,分离收率67%,4/1dr。HPLC分析得92% ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=12.9min,  $t_r$  (minor)=14.7min;  $[\alpha]_D^{20} = -186.3$  ( $c=0.96$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.39 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.57 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.31-3.05 (m, 2H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.8, 167.7, 164.9, 163.5 (t,  $J=32.5\text{Hz}$ ), 162.0, 151.4, 138.8, 134.6, 133.7, 128.4, 127.7, 127.5, 115.9 (dd,  $J=256.8, 253.2\text{Hz}$ ), 104.7, 103.6, 95.5, 63.4, 60.1-59.9 (m), 58.0, 55.3, 51.1, 39.6 (t,  $J=21.8\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F NMR}$  (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.3 (d,  $J=260.6\text{Hz}$ ), -102.7 (d,  $J=260.6\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NNaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  496.1542, found 496.1548.

[0113] 实施例20

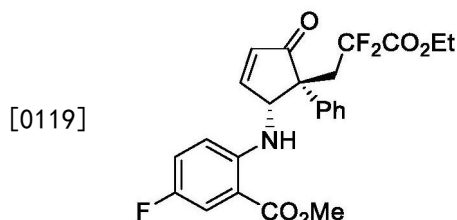
[0114] 2-(((1R,5R)-5-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧丙基)-4-氧代-5-苯基环戊-2-烯-1-基)氨基)-4-甲基苯甲酸酯(V-20):



[0116] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=11\text{h}$ ,  $t_2=40\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-4/1),得到黄色油状的产物V-20,核磁收率70%,分离收率53%,3.5/1dr。HPLC分析得93%ee (FLM Chiral NS, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=8.4\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=9.7\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-241.9$ ( $c=0.81$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.22-7.16(m, 4H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.60-6.56(m, 1H), 6.46(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.58(s, 1H), 4.31(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.58(s, 3H), 3.26-3.03(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.35(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C NMR}$ (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.9, 168.0, 163.6, 162.2, 149.3, 145.5, 138.8, 134.4, 131.8, 128.4, 127.7, 127.5, 117.3, 115.7(t,  $J=251.1\text{Hz}$ ), 112.1, 109.0, 63.4, 60.1-59.9(m), 57.9, 51.3, 39.4(t,  $J=21.9\text{Hz}$ ), 22.2, 13.9。  $^{19}\text{F NMR}$ (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -95.7(ddd,  $J=262.0, 25.1, 14.4\text{Hz}$ ), -102.6(ddd,  $J=262.7, 20.1, 12.9\text{Hz}$ )。HRMS(ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  480.1593, found 480.1615。

[0117] 实施例21

[0118] 2-((1R,5R)-5-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧丙基)-4-氧代-5-苯基环戊-2-烯-1-基)氨基-5-氟苯甲酸甲酯(V-21):

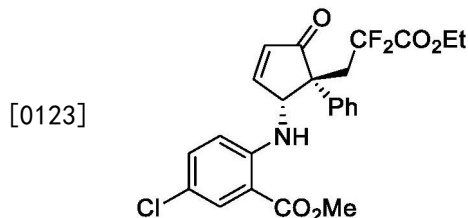


[0120] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基-5-氟苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=87\text{h}$ ,  $t_2=40\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-4/1),得到黄色油状的产物V-21,核磁收率79%,分离收率70%,8.6/1dr。HPLC分析得91%ee (Chiralcel OD, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=9.0\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=9.9\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-294.0$ ( $c=0.8$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64-7.56(m, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.20-7.13(m, 4H), 7.06(d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 6.94(t,  $J=11.6\text{Hz}$ , 3H), 6.62-6.58(m, 1H), 5.53(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.31(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.62(s, 3H), 3.28-2.93(m, 2H), 1.35(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。  $^{13}\text{C NMR}$ (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.7, 167.0(d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 163.5(t,  $J=32.4\text{Hz}$ ), 161.8, 153.6(d,  $J=235.4\text{Hz}$ ), 146.1, 138.7, 134.7, 128.3, 127.7, 127.5, 122.2(d,  $J=22.9\text{Hz}$ ), 117.3(d,  $J=23.4\text{Hz}$ ), 115.7(dd,  $J=255.7, 250.2\text{Hz}$ ), 113.0(d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 111.6(d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 60.8-60.5(m), 57.7, 51.7, 39.4(t,  $J=21.8\text{Hz}$ ),

13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8(d,  $J=261.7\text{Hz}$ ), -102.4(d,  $J=262.0\text{Hz}$ ), -128.4(s). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NNaO}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ 484.1342, found 484.1348.

[0121] 实施例22

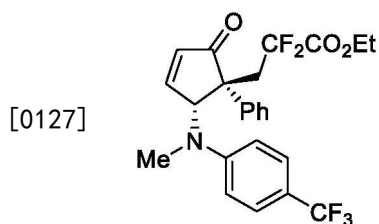
[0122] 5-氯-2-((1R,5R)-5-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧丙基)-4-氧代-5-苯基环戊-2-烯-1-基)氨基)苯甲酸甲酯(V-22):



[0124] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=48\text{h}$ ,  $t_2=18\text{h}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-4/1),得到黄色固体的产物V-22,核磁收率76%,分离收率70%,14/1dr。HPLC分析得90%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=13.6min,  $t_r$  (minor)=12.4min;  $[\alpha]_D^{20}=-214.9$  ( $c=0.87$ , in  $\text{CHCl}_3$ ); mp=64-66°C.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.74(s, 1H), 7.65-7.52(m, 1H), 7.34(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.13(m, 4H), 6.95(s, 3H), 6.64-6.57(m, 1H), 5.53(d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H), 4.31(q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.62(s, 3H), 3.26-3.01(m, 2H), 1.35(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.5, 167.0, 163.5(t,  $J=32.5\text{Hz}$ ), 161.5, 147.9, 138.6, 134.8, 134.5, 131.2, 128.4, 127.7, 127.6, 120.6, 115.7(t,  $J=256.4, 253.4\text{Hz}$ ), 113.2, 112.3, 63.5, 60.3-60.2(m), 57.7, 51.7, 39.4(t,  $J=21.9\text{Hz}$ ), 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -95.8(d,  $J=261.9\text{Hz}$ ), -102.4(d,  $J=262.0\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ 500.1047, found 500.1053.

[0125] 实施例23

[0126] 3-((1R,2R)-2-((4-氯苯基)(甲基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-23):

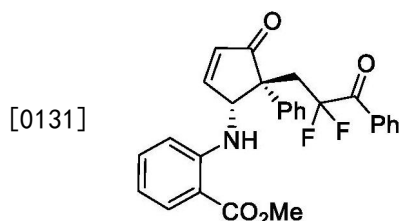


[0128] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、*N*-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=87\text{h}$ ,  $t_2=40\text{h}$ ,步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、6mol%  $\text{Al}$ ,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-5/1),得到黄色固体的产物V-23,核磁收率77%,分离收率75%,>20/1dr。HPLC分析得60%ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=95/5, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=15.9min,  $t_r$  (minor)=15.0min;  $[\alpha]_D^{20}=60.2$  ( $c=0.99$ , in  $\text{CHCl}_3$ ); mp=107-109°C.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.53(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 7.24-7.14(m, 3H), 6.96(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.82

(d, J=8.2Hz, 2H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.22-2.99 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.3, 163.3 (t, J=32.4Hz), 161.2, 151.0, 138.3, 134.8, 128.5, 128.2, 127.7, 127.0 (q, J=271.1Hz), 125.0 (q, J=3.5Hz), 118.7 (q, J=32.8Hz), 115.6 (t, J=256.5, 251.2Hz), 111.0, 66.0, 60.4, 58.1, 41.9 (t, J=21.7Hz), 33.5, 13.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (564MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.0 (s), -95.6 (ddd, J=261.9, 25.6, 15.0Hz), -102.1 (ddd, J=262.0, 19.7, 12.9Hz). HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NNaO}_3$  [M+Na] $^+$  490.1412, found 490.1417.

[0129] 实施例24

[0130] (4R, 5R) -4-((2-氯苯基)氨基) -5-(2,2-二氟-3-氧代-3-苯基丙基) -5-苯基环戊-2-烯-1-酮(V-24):

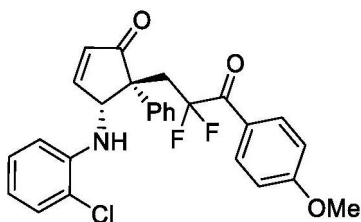


[0132] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氨基苯甲酸甲酯(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟-1-苯基乙烷-1-酮(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=10\text{h}$ ,  $t_2=17\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy) $_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ (0.6mmol, 3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf) $_3$ 、6mol%A1;其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=15/1-10/1),得到黄色油状的产物V-24,核磁收率62%,分离收率60%,4.7/1dr。HPLC分析得96%ee(Chiralcel OD, hexane/i-PrOH=90/10, flow rate=1.0mL/min, l=254nm),  $t_r$ (major)=10.4min,  $t_r$ (minor)=8.7min;  $[\alpha]_D^{20}=-265.9$ (c=0.96, in  $\text{CHCl}_3$ )。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.65-6.61 (m, 2H), 5.69 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.1Hz, 0.22H), 3.61 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.65-6.61 (m, 2H), 5.69 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.1Hz, 0.22H), 3.61 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -92.6 (d, J=276.0Hz), -96.3 (d, J=275.8Hz)。 HRMS (ESI) m/z calcd. For  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NNaO}_4$  [M+Na] $^+$  498.1487, found 498.1506.

[0133] 实施例25

[0134] (4R, 5R) -4-((2-氯苯基)氨基) -5-(2,2-二氟-3-(4-甲氧基苯基) -3-氧丙基) -5-苯基环戊-2-烯-1-酮(V-25):

[0135]

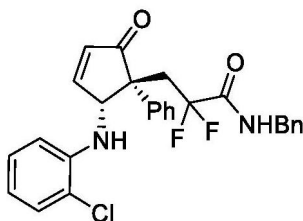


[0136] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-2,2-二氟-1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=14\text{h}$ ,  $t_2=16\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-25,核磁收率71%,分离收率68%,>20/1dr。HPLC分析得94%ee (FLM Chiral INB, hexane/i-PrOH=80/20, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=19.4\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=17.0\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-162.0$  ( $c=0.89$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.08(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.67-7.59(m, 1H), 7.25(s, 3H), 7.20-7.10(m, 2H), 7.09-7.04(m, 2H), 7.01-6.88(m, 3H), 6.72-6.56(m, 2H), 5.57(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.86(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 4H), 3.44-3.28(m, 1H), 3.25-3.11(m, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 208.1, 186.9(t,  $J=29.5\text{Hz}$ ), 164.7, 161.8, 142.1, 138.4, 134.6, 133.0, 129.5, 128.8, 128.0, 127.7, 124.3, 124.2, 121.7, 119.9, 119.7(dd,  $J=258.4, 252.8\text{Hz}$ ), 118.2, 114.1, 113.9, 111.6, 59.9(d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 57.6, 55.6, 38.5(t,  $J=21.1\text{Hz}$ )。<sup>19</sup>F NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -92.5(d,  $J=272.4\text{Hz}$ ), -95.8(d,  $J=272.6\text{Hz}$ )。HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[M+\text{Na}]^+$  504.1148, found 504.1162。

[0137] 实施例26

[0138] N-苄基-3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酰胺(V-26):

[0139]

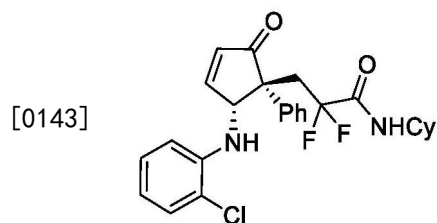


[0140] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和N-苄基-2-溴-2,2-二氟乙酰胺(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=12\text{h}$ ,  $t_2=43\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,  $\text{NaHCO}_3$  (0.6mmol, 3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1;其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-4/1),得到黄色油状的产物V-26,核磁收率52%,分离收率47%,>20/1dr。HPLC分析得93%ee (Chiralcel IA, hexane/i-PrOH=80/20, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r(\text{major})=11.6\text{min}$ ,  $t_r(\text{minor})=10.2\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-30.3$  ( $c=0.72$ , in  $\text{CHCl}_3$ )。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.57-7.51(m, 1H), 7.36-7.24(m, 8H), 7.15(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.06-6.99(m, 2H), 6.92(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.82(br, 1H), 6.63(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.55-6.49(m, 1H), 5.41(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.45(dd,  $J=14.9, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.35(dd,  $J=14.9, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.83(d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.19(m,

1H), 3.16-3.00 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.9, 163.8 (t,  $J=28.6\text{Hz}$ ), 161.7, 142.0, 138.1, 136.7, 134.5, 129.5, 128.9, 128.8, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 119.8, 118.3, 117.4 (dd,  $J=257.9, 253.4\text{Hz}$ ), 111.7, 60.3 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 57.5, 43.7, 39.0 (t,  $J=22.1\text{Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR ((377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -97.1 (d,  $J=254.5\text{Hz}$ ), -101.4 (d,  $J=254.6\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$   $[M+\text{Na}]^+$  503.1308, found 503.1326.

[0141] 实施例27

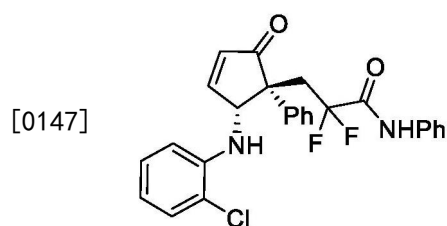
[0142] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-N-环己基-2,2-二氟丙烷(27):



[0144] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-N-环己基-2,2-二氟乙酰胺(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=72\text{h}$ ,  $t_2=12\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy) $_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ (0.6mmol, 3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf) $_3$ 、6mol%Al;其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-5/1),得到黄色油状的产物V-27,核磁收率36%,分离收率34%,>20/1dr。HPLC分析得84%ee(Chiralcel ID, hexane/*i*-PrOH=95/5, flow rate=1.0mL/min,  $l=254\text{nm}$ ),  $t_r$ (major)=40.1min,  $t_r$ (minor)=29.6min;  $[\alpha]_D^{20}=-96.8$ ( $c=0.84$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.58(m, 1H), 7.29-7.25(m, 3H), 7.17(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.12(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.03(m, 2H), 6.94(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.64(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.61-6.55(m, 1H), 6.18(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.45(d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 3.84(d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.32-3.18(m, 1H), 3.11-2.96(m, 1H), 1.94(d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 1.88(d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 1.75-1.58(m, 4H), 1.41-1.31(m, 2H), 1.22-1.16(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.0, 163.0 (t,  $J=26.7\text{Hz}$ ), 161.7, 142.0, 138.2, 134.6, 129.4, 128.7, 128.0, 127.9, 127.7, 119.8, 118.2, 116.3 (t,  $J=254.5\text{Hz}$ ), 111.7, 60.2 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 57.5, 48.8, 39.0 (t,  $J=22.2\text{Hz}$ ), 32.6, 32.5, 25.3, 24.6.  $^{19}\text{F}$  NMR(377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -97.6 (d,  $J=253.1\text{Hz}$ ), -101.3 (d,  $J=253.2\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$   $[M+\text{Na}]^+$  495.1621, found 495.1636.

[0145] 实施例28

[0146] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟-N-苯基丙胺(V-28):

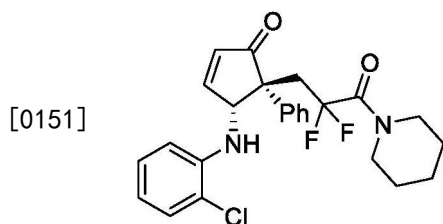


[0148] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和2-溴-

2,2-二氟-N-苯基乙酰胺(0.4mmol,2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=24\text{h}$ , $t_2=40\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1;其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1-2/1),得到白色固体的产物V-28,核磁收率51%,分离收率49%,>20/1dr。HPLC分析得91%ee(Chiralcel OD,hexane/i-PrOH=80/20,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=14.0\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=12.4\text{min}$ ;[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-130.3(c=0.72,in CHCl<sub>3</sub>);mp=175-177°C。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$ 10.57(s,1H),7.88-7.82(m,1H),7.67(d,J=8.0Hz,2H),7.36(t,J=7.0Hz,2H),7.29-7.23(m,3H),7.19-7.08(m,5H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.70-6.64(m,1H),6.59(t,J=7.7Hz,1H),5.31(d,J=9.5Hz,1H),4.14(d,J=9.4Hz,1H),3.50-3.37(m,1H),3.17-3.03(m,1H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,DMSO)  $\delta$ 207.2,162.6,161.6(t,J=29.6Hz),141.9,138.3,137.1,134.2,129.0,128.7,128.3,128.0,127.6,127.4,124.9,121.0,118.2,117.8,111.8,117.3(t,J=256.2Hz),60.1,56.6,37.8(t,J=21.9Hz)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,DMSO)  $\delta$ -95.9(d,J=255.6Hz),-99.2(d,J=255.6Hz)。HRMS(ESI)m/z calcd.For C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>[M+Na]<sup>+</sup>489.1152,found 489.1173.

[0149] 实施例29

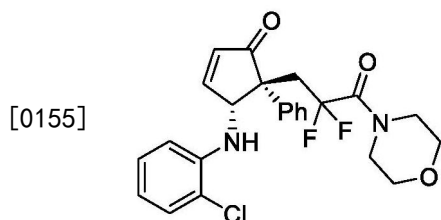
[0150] (4R,5R)-4-((2-氯苯基)氨基)-5-(2,2-二氟-3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-5-苯基环戊-2-烯-1-酮(V-29):



[0152] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol,1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol,1.0eq)和2-溴-2,2-二氟-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(0.4mmol,2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=12\text{h}$ , $t_2=4\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1;其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-5/1),得到黄色油状的产物V-29,核磁收率78%,分离收率75%,>20/1dr。HPLC分析得92%ee(FLM Chiral INB,hexane/i-PrOH=80/20,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=11.7\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=9.4\text{min}$ ;[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-147.9(c=0.94,in CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.62-7.58(m,1H),7.27-7.24(m,3H),7.18-7.03(m,4H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),6.62(t,J=7.8Hz,1H),6.59-6.55(m,1H),5.52(d,J=10.4Hz,1H),3.84(d,J=10.4Hz,1H),3.64-3.51(m,4H),3.35-3.13(m,2H),1.69-1.58(m,6H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ 208.1,161.8,161.4(t,J=28.2Hz),142.1,138.6,134.5,129.4,128.7,128.0,127.9,127.7,119.8,119.0(dd,J=259.1,252.6Hz),118.1,111.7,59.7(d,J=6.4Hz),57.4,46.9(t,J=6.0Hz),44.7,39.3(t,J=21.4Hz),26.4,25.6,24.4。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ -91.3(d,J=268.4Hz),-94.8(d,J=267.8Hz)。HRMS(ESI)m/z calcd.For C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>[M+Na]<sup>+</sup>481.1465,found 481.1480.

[0153] 实施例30

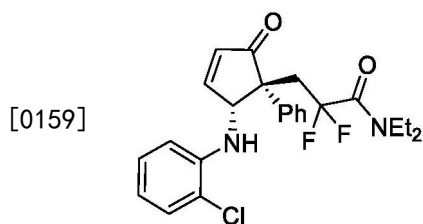
[0154] (4R,5R)-4-((2-氯苯基)氨基)-5-(2,2-二氟-3-吗啉-3-氧丙基)-5-苯基环戊-2-烯-1-酮(V-30):



[0156] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol,1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol,1.0eq)和2-溴-2,2-二氟-1-吗啉酮(0.4mmol,2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=83\text{h}$ , $t_2=4\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱,2mL二氯甲烷作为溶剂;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1-2/1),得到黄色油状的产物V-30,核磁收率38%,分离收率36%,>20/1dr。HPLC分析得89%ee(FLM Chiral NS,hexane/i-PrOH=70/30,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=10.4\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=8.2\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-142.7$ (c=0.71,in CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.63-7.58(m,1H),7.29-7.25(m,3H),7.19-7.11(m,2H),7.10-7.05(m,2H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),6.64(t,J=7.7Hz,1H),6.61-6.56(m,1H),5.49(d,J=10.5Hz,1H),3.85(d,J=10.5Hz,1H),3.77-3.59(m,8H),3.33-3.13(m,2H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 208.0,161.9,161.5(t,J=29.5Hz),142.0,138.4,134.5,129.5,128.8,128.0,128.0,127.7,119.8,118.8(dd,J=258.8,251.8Hz),118.2,111.6,66.6,59.7(d,J=6.0Hz),57.4,46.6(t,J=5.6Hz),43.6,39.1(t,J=21.4Hz)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ -91.0(d,J=270.3Hz),-95.0(d,J=270.3Hz)。HRMS(ESI)m/z calcd.For C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>[M+Na]<sup>+</sup>483.1257,found 483.1294。

[0157] 实施例31

[0158] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-N,N-二乙基-2,2-二氟丙烷(V-31):



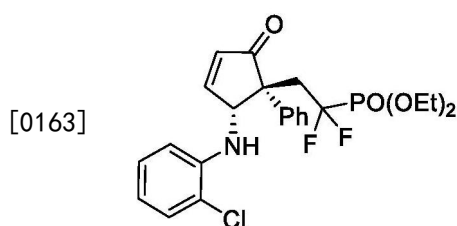
[0160] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol,1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol,1.0eq)和2-溴-N,N-二乙基-2,2-二氟乙酰胺(0.4mmol,2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=11\text{h}$ , $t_2=4\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1-8/1),得到黄色油状的产物V-32,核磁收率82%,分离收率80%,>20/1dr。HPLC分析得88%ee(FLM Chiral INB,hexane/i-PrOH=80/20,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r(\text{major})=9.0\text{min}$ , $t_r(\text{minor})=6.9\text{min}$ ;  $[\alpha]_D^{20}=-130.3$ (c=0.92,in CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.62-7.56(m,1H),7.27-7.23(m,



3H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.92 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.59-6.59 (m, 1H), 5.52 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.51-3.32 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 208.1, 162.5 (t,  $J=28.4\text{Hz}$ ), 161.8, 142.1, 138.6, 134.5, 129.4, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 119.8, 118.9 (dd,  $J=258.9, 252.5\text{Hz}$ ), 118.1, 111.7, 59.6 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 57.4, 42.1 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 41.9, 39.5 (t,  $J=21.7\text{Hz}$ ), 14.3, 12.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -91.8 (d,  $J=267.7\text{Hz}$ ), -95.4 (d,  $J=267.7\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  469.1465, found 469.1465.

[0161] 实施例32

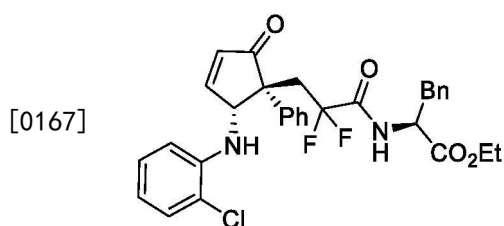
[0162] 二乙基(2-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-1,1-二氟乙基)磷酸酯(V-32):



[0164] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和二乙基(溴二氟甲基)磷酸盐(0.4mmol, 2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=96\text{h}$ ,  $t_2=15\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol% mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,  $\text{NaHCO}_3$  (0.6mmol, 3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、6mol% Al,其余操作同实施例1经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=8/1-6/1),得到黄色油状的产物V-32,核磁收率55%,分离收率53%, >20/1dr. HPLC分析得87% ee (FLM Chiral INB, hexane/*i*-PrOH=80/20, flow rate=1.0mL/min,  $\lambda=254\text{nm}$ ),  $t_r$  (major)=13.8min,  $t_r$  (minor)=7.5min;  $[\alpha]_D^{20}=-87.9$  ( $c=0.79$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 5.50 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.45-4.22 (m, 4H), 3.82 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 3.29-3.01 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 207.7, 161.3, 142.1, 138.2, 134.4, 129.5, 128.8, 125.1 (dt,  $J=255.8, 212.9\text{Hz}$ ), 119.8, 118.2, 111.6, 65.0 (dd,  $J=17.9, 6.8\text{Hz}$ ), 59.9, 59.8, 57.4, 57.3, 38.1 (q,  $J=18.6, 17.8\text{Hz}$ ), 16.4, 16.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -102.9 (dd,  $J=295.5, 110.3\text{Hz}$ ), -107.6 (dd,  $J=295.7, 101.5\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{NNaO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  506.1070, found 506.1101.

[0165] 实施例33

[0166] (3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟乙基)-L-苯丙氨酸乙酯(V-33):

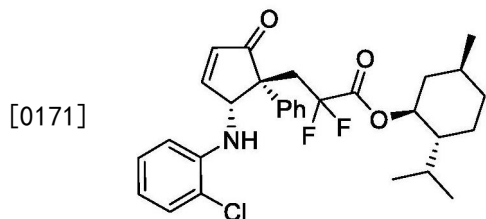


[0168] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol, 1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol, 1.0eq)和(2-

溴-2,2-二氟乙酰基)-L-苯丙酸乙酯(0.4mmol,1.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=34\text{h}$ , $t_2=16\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>、6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1-5/1),得到黄色油状的产物V-33,核磁收率45%,分离收率43%,>20/1syn:anti.HPLC分析得89%de(Chiralcel IA,hexane/i-PrOH=80/20,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r$ (major)=9.0min, $t_r$ (minor)=10.7min; $[\alpha]_D^{20}=-66.7$ (c=0.91,in CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.59-7.55(m,1H),7.28-7.22(m,5H),7.20-7.14(m,2H),7.11(d,J=7.7Hz,3H),7.05-7.00(m,2H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.83(d,J=8.1Hz,1H),6.63(t,J=7.7Hz,1H),6.60-6.56(m,1H),5.38(d,J=10.7Hz,1H),4.82(q,J=6.9Hz,1H),4.20(q,J=7.5Hz,2H),3.83(d,J=10.5Hz,1H),3.21-3.04(m,3H),3.02-2.90(m,1H),1.25(t,J=7.0Hz,3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 207.7,170.4,163.3(t,J=29.4Hz),161.5,142.0,138.2,135.1,134.6,129.4,129.4,128.7,128.0,128.0,127.7,127.4,119.8,118.2,117.2(t,J=253.9Hz),111.7,61.9,60.0(d,J=4.9Hz),57.3,53.2,38.8(t,J=21.7Hz),37.8,14.1。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ -98.4(d,J=255.1Hz),-101.8(d,J=255.0Hz)。HRMS(ESI)m/z calcd.For C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>[M+Na]<sup>+</sup>589.1676,found 589.1697。

[0169] 实施例34

[0170] (1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸酯(V-34):

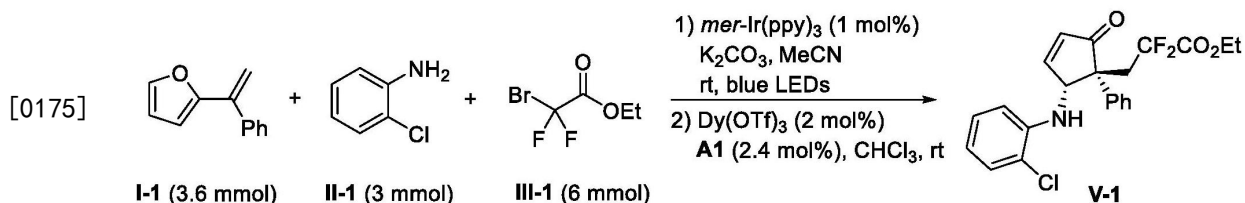


[0172] 以2-(1-苯基乙烯基)呋喃(0.24mmol,1.2eq)、2-氯苯胺(0.2mmol,1.0eq)和(1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基2-溴-2,2-二氟乙酸(0.4mmol,2.0eq)为反应原料,反应时间为 $t_1=20\text{h}$ , $t_2=24\text{h}$ ,步骤1中使用的光催化剂为2mol%mer-Ir(ppy)<sub>3</sub>,NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol,3.0eq)作为碱;步骤2中使用的反应溶剂为4mL三氯甲烷,催化剂用量为2mol%Dy(OTf)<sub>3</sub>和6mol%A1,其余操作同实施例1。经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1-15/1),得到黄色油状的产物V-34,核磁收率61%,分离收率59%,>20/1syn:anti.HPLC分析得94%de(Chiralcel ID,hexane/i-PrOH=90/10,flow rate=1.0mL/min,l=254nm), $t_r$ (major)=5.7min, $t_r$ (minor)=7.1min; $[\alpha]_D^{20}=-110.8$ (c=0.97,in CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.62-7.54(m,1H),7.31-7.26(m,3H),7.20-7.11(m,2H),7.08-7.02(m,2H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),6.64(t,J=7.8Hz,1H),6.60-6.56(m,1H),5.45(d,J=10.3Hz,1H),4.86-4.76(m,1H),3.82(d,J=10.5Hz,1H),3.26-3.01(m,2H),2.08(d,J=12.2Hz,1H),1.91-1.81(m,1H),1.72-1.65(m,2H),1.54-1.45(m,2H),1.14-1.01(m,2H),0.96-0.86(m,7H),0.75(d,J=7.0Hz,3H)。<sup>13</sup>C NMR(126MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 207.3,163.1(t,J=32.2Hz),161.5,142.0,138.4,134.6,129.5,128.8,128.0,127.7,119.9,118.2,115.8(dd,J=255.6Hz,255.6Hz),111.5,78.1,59.8(d,J=3.7Hz),57.3,46.8,40.2,38.8(t,J=21.6Hz),34.0,31.5,26.2,23.4,

22.0, 20.7, 16.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -96.1 (d,  $J=261.6\text{Hz}$ ), -101.9 (d,  $J=261.6\text{Hz}$ ). HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. For  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClF}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  552.2087, found 552.2117.

[0173] 本发明的扩大量实验

[0174] 3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(V-1)的合成路线:



[0176] 步骤1:将光催化剂 $\text{mer-Ir(ppy)}_3$  (19.5mg, 0.03mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (829.5mg, 6.0mmol, 2.0eq) 置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入30mL乙腈。然后依次加入2-(1-苯基乙烯基)呋喃 (612mg, 3.6mmol, 1.2eq)、邻氯苯胺 (762mg, 3.0mmol, 1.0eq) 和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (1.22g, 6.0mmol, 2.0eq)。将反应混合物用氩气脱气10分钟,然后在功率为3W的蓝色LED灯照射下室温反应,用TLC监测反应。当TLC显示芳胺类化合物完全转化时 ( $t_1=60\text{h}$ ),将反应混合物经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并浓缩,得到的粗产品中间物IV直接用于下一步。

[0177] 步骤2:将 $\text{Dy(OTf)}_3$  (36mg, 0.06mol) 和布朗斯特酸A1 (64.8mg, 0.072mmol)。置于反应管中,放入合适大小磁力搅拌子。抽真空干燥,用氩气置换三次,氩气保护下加入三氯甲烷 (5.0mL) 并在室温下搅拌1分钟。随后,将步骤1所得中间物IV溶解在三氯甲烷 (15.0mL) 并加入反应的混合物中,室温下反应。待反应完成后 ( $t_2=48\text{h}$ ),浓缩反应液,通过硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=20/1-15/1),得到0.9g的产物3-((1R,2R)-2-((2-氯苯基)氨基)-5-氧代-1-苯基环戊-3-烯-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯,分离收率70%。

## 附图说明

[0178] 图1为本发明所采用的技术方案的技术方案的化学式

[0179] 图2为一系列含二氟烷基的手性多官能化环戊烯酮衍生物的结构式

[0180] 以上各化合反应所用的原料来源列表如下:

[0181]

试剂名称	CAS号	纯度	规格	厂家
碳酸钾	584-08-7	AR	500g	科隆
三氟甲磺酸镒	139177-62-1	98%	25g	Adamas
三氯甲烷	887144-97-0	98%	5g	毕得医药
乙腈	75-05-8	AR	500mL	科隆
石油醚	8032-32-4	AR	15kg	科隆
乙酸乙酯	141-78-6	AR	20kg	科隆
二氯甲烷	75-09-2	AR	25kg	科隆

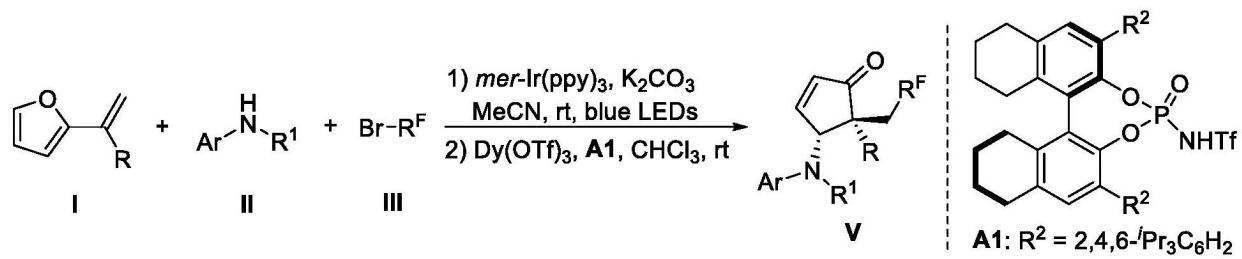


图1

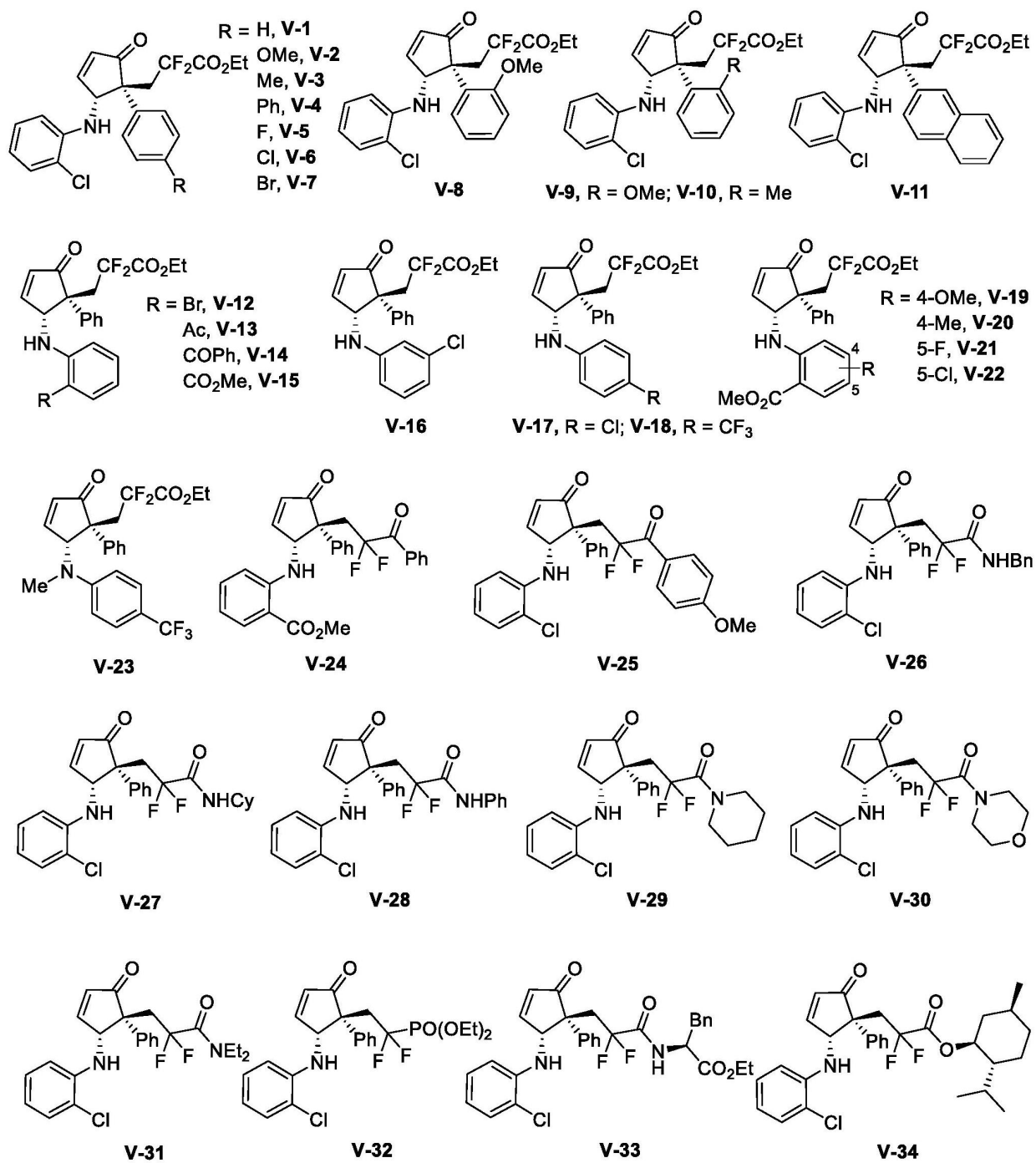


图2