一种有效合成 5-氟烷基噁唑啉的方法

杨波^a 方向^a 杨雪艳^{*,a} 吴范宏^{*,b}^(a) 华东理工大学化学与分子工程学院 上海 200237^(b) 上海应用技术学院化学与环境工程学院 上海 201418

摘要 报道了一种有效地合成 5-氟烷基噁唑啉的方法. 异氰酸酯与烯丙基胺在二氯甲烷中室温反应得到 1-烯丙基-3-芳基脲. 1-烯丙基-3-芳基脲与氟烷基碘在乙腈和水的混合液中由连二亚硫酸钠引发在室温下发生自由基加成反应得到氟烷基化的加成产物. 加成产物在水或 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中加热回流反应得到 5-氟烷基噁唑啉. 同时我们也可以通过由偶氮二异丁腈(AIBN)引发的 1-烯丙基-3-芳基脲的加成环合反应得到 5-氟烷基噁唑啉.

关键词 噁唑啉; 氟烷基化; *O*-环合; 自由基反应

A Convenient Synthesis of 5-Fluoroalkyloxazoline

Yang, Bo^a Fang, Xiang^a Yang, Xueyan^{*,a} Wu, Fanhong^{*,b}^(a) School of Chemistry and Molecular Engineering, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237^(b) School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418

Abstract An efficient and convenient protocol for the synthesis of 5-fluoroalkyl-2-oxazoline is described. The 1-allyl-3-aryleurea was synthesized by the reaction of isocyanate with allyl amine in methylene chloride at room temperature. The reaction of 1-allyl-3-aryleurea with fluoroalkyl iodide initiated by sodium dithionite in aqueous acetonitrile resulted in adducts that undergoes a cyclization in water or DMF to form 5-fluoroalkyloxazoline with moderate yields. It was also found that the products can be more efficiently formed via an AIBN-initiated, one-pot addition-cyclization sequence from 1-allyl-3-aryleurea with fluoroalkyl iodide.

Keywords oxazoline; fluorinated alkyl; *O*-cyclization; free radical reaction

噁唑啉及其衍生物是一类非常有用的化合物, 他们广泛应用于医药、材料和合成领域. 在医药上噁唑啉可以以共价键的形式选择性地与秋水仙素的结合位点结合阻断肿瘤细胞内的 β -微管的有丝分裂, 进而产生抗肿瘤效果^[1~3]. 同时在医药上还对神经氨酸酶具有抑制活性^[4]以及对细菌的抗菌活性^[5]. 在材料领域, 噁唑啉化合物还可以用于药物运输系统、生物传感器和控制细胞培养的材料^[6]. 手性噁唑啉在不对称诱导和不对称催化的合成上还有特殊的应用^[7~10].

合成噁唑啉的常用方法包括氨基醇和羧酸^[11]、腈^[12]、亚胺^[13]的缩合反应, 卤代苯甲酰肼与醛的缩合反应^[14], 酮和 α -氯代肼的缩合反应^[15], β -羟基酰胺^[16~18]、二芳基脲^[19]和卤代脲^[20,21]的分子内缩合反应.

在有机化合物中引入氟原子往往会极大地改变化

合物的性质^[22]. 正因为如此在有机化合物中引入氟原子或者氟烷基基团成为有机氟化学工作者们追求的目标. 最近我们已经研究了氨基甲酸烯丙基酯和氟烷基碘的反应, 氨基甲酸烯丙基酯和氟烷基碘发生加成反应得到加成产物, 加成产物再发生分子内的 *N*-环合反应得到了 4-氟烷基噁唑啉酮^[23]. 同样我们也通过研究烯戊醇的氟烷基化反应得到了含氟烷基的四氢呋喃环^[24].

在这里我们报道了一种有效的合成 5-氟烷基噁唑啉的方法. 1-烯丙基-3-芳基脲与氟烷基碘在乙腈-水溶液中发生自由基加成反应得到加成产物, 加成产物在水/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中发生环合反应以中等收率得到 5-氟烷基噁唑啉. 同时我们也可以通过由偶氮二异丁腈(AIBN)引发的 1-烯丙基-3-芳基脲的加成环合反应得到 5-氟烷基噁唑啉.

* E-mail: yxy@ecust.edu.cn, wfh@ecust.edu.cn

Received January 27, 2013; revised March 20, 2013; published online April 8, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20972050, 21172148).

国家自然科学基金(Nos. 20972050, 21172148)资助项目.

1 结果与讨论

为了进行我们的研究, 首先合成了一系列的 1-烯丙基-3-芳基脲和 N^1 -烯丙基- N^2 -芳基草酰胺. 异氰酸酯和烯丙基胺在二氯甲烷中室温反应 5 h 以 67.3%~99.1% 的收率得到了 **2a~2b** (Eq. 1). N^1 -烯丙基- N^2 -芳基草酰胺 **4a~4c** 的合成则是通过芳基胺和过量的草酰氯在二氯甲烷中回流过夜反应, 进而在室温下与烯丙基胺发生缩合反应得到 (Scheme 1).

Scheme 1

在得到一系列的 1-烯丙基-3-芳基脲和 N^1 -烯丙基- N^2 -芳基草酰胺后, 我们就开始研究 1-烯丙基-3-芳基脲和 N^1 -烯丙基- N^2 -芳基草酰胺和氟烷基碘的自由基加成反应. 已经报道过的自由基引发剂有保险粉, AIBN, BPO, 金属及其络合物[e.g. Cu, Mg, Zn/NiCl₆, CpTiCl₂/Fe, Pd(PPh₃)₄]等. AIBN, BPO 和金属的引发需要高温条件, 并且在以前的工作中发现由 AIBN 引发的自由基反应原料转化不完全. 综合以上的考虑我们采用保险粉作为我们研究的自由基引发剂. 研究发现 1-烯丙基-3-芳基脲 **2a~2b** 和 N^1 -烯丙基草酰胺 **4a~4c** 与氟烷基碘的反应由连二亚硫酸钠在室温下引发就可以顺利进行, 反应以 49.6%~63.9% 的收率得到加成产物 **6aa~6bb**, **7aa~7cb** (Eqs. 2, 3, 表 1).

表 1 1-烯丙基-3-芳基脲 **2**/ N^1 -烯丙基- N^2 -芳基草酰胺 **4** 与氟烷基碘 **5** 的自由基加成反应的结果

Table 1 Results of the radical addition of 1-allyl-3-arylsulfonylureas **2**/ N^1 -allyl- N^2 -aryl-oxalamides **4** with fluoroalkyl iodides **5**

Entry	2/4	Fluoroalkyl iodide	Adduct	Yield/%
1	2a	5a	6aa	60.9
2	2a	5b	6ab	52.6
3	2b	5a	6ba	55.8
4	2b	5b	6bb	49.6
5	4a	5a	7aa	56.5
6	4a	5b	7ab	51.9
7	4b	5a	7ba	58.7
8	4b	5b	7bb	48.6
9	4c	5a	7ca	63.9
10	4c	5b	7cb	55.5

在得到一系列的加成产物后我们开始对加成产物的分子内的环合反应进行研究. 为了研究的方便, 我们以加成产物 1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)-3-苯基脲(**6ab**)的反应为模板反应对加成产物的环合反应进行了研究. 有文献报道卤代羰基类化合物的分子内环合可以在碱性条件下反应或者加热反应得到^[6,21]. 但研究的结果发现 **6ab** 在弱碱性(K₂CO₃)条件下发生分子内的缩合反应以 53.1% 的收率生成了三元环胺 **8ab**, 在强碱性(NaH)条件下不仅以 37.1% 的收率得到三元环胺还以 13.0% 和 7.0% 的收率得到 **9ab** 和 **10ab** 两个消除产物 (Eq. 4). 我们将研究转向了 **6ab** 在加热条件下的反应, **6ab** 在水中回流反应 30 min 以 67.7% 的收率得到了 N -芳基-5-氟烷基-噁唑啉-2-胺(**11ab**) (Eq. 5, 表 2, Entry 1). 进一步的研究发现该反应还可以在高沸点溶剂(DMF, 甲苯, DMSO)中回流反应 30 min 实现 (表 2, Entries 2~4), 而在低沸点溶剂(二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈)中回流反应 5 h 回收到几乎 100% 的原料. 用同样的方法以 69.0% 的收率得到了环合产物 **11aa** (表 2, Entry 5). 研究还发现 **6bb** 和 **6ba** 在回流的水中并不能发生环合反应而在高沸点溶剂中发生反应以 54.3% 和 51.0% 的收率得到环合产物 **11bb** 和 **11ba** (表 2, Entries 6, 7).

表 2 *N*-芳基-5-氟烷基-噁唑啉-2-胺的合成Table 2 Synthesis of *N*-aryl-5-fluoroalkyl-oxazoline-2-amines

Entry	6	Solvent	Time/h	11	Yield/%
1	6ab	H ₂ O	0.5	11ab	67.7
2	6ab	Toluene	2.0	11ab	67.0
3	6ab	DMF	2.0	11ab	67.6
4	6ab	DMSO	2.0	11ab	66.8
5	6aa	H ₂ O	0.5	11aa	69.0
6	6bb	DMF	2.0	11bb	49.7
7	6ba	DMF	2.0	11ba	51.0

当我们将底物换为 **7ab** 时, 在同样的条件下并没有发生环合反应得到相应的噁唑啉而是水解为相应的 *N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-羟基丙基)草酰胺(**12ab**, Eq. 6, 表 3, Entry 1). 用同样的方法我们得到了一系列的 *N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-羟基丙基)草酰胺 **12aa**, **12ba**, **12bb**, **12ca**, **12cb** (表 3, Entries 2~6).

表 3 *N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-羟基丙基)草酰胺的合成Table 3 Synthesis of *N*¹-aryl-*N*²-(3-fluoroalkyl-2-hydroxypropyl)oxalamide

Entry	7	12	Yield/%
1	7ab	12ab	77.5
2	7aa	12aa	75.8
3	7ba	12ba	75.4
4	7bb	12bb	74.9
5	7ca	12ca	83.0
6	7cb	12cb	81.4

为了避免大量的实验室分离, 我们又研究了 1-烯丙基-3-芳基脲的加成环合反应和 *N*¹-烯丙基草酰胺的加成

水解反应(Scheme 2). 研究表明无论在室温还是高温的条件下由保险粉引发的化合物 **2** 和与氟烷基碘 **5a~5c** 在 DMF 中的加成环合反应的结果都很差. 由于 AIBN 可以在高温下引发自由基反应, 因此我们就将其作为我们自由基反应的引发剂.

Scheme 2

由 AIBN 引发的化合物 **2a** 和 **5a** 在回流的 DMF 中反应并没有得到任何产物, 可能是由于 **5a** 的沸点太低. 当氟烷基碘变为沸点较高的 **5b** 和 **5c** 时, 以 12.5% 和 37.9% 的收率得到了环合产物. 在此基础上我们又进行了条件筛选. 结果如表 4 所示, 在 2 equiv. 的 AIBN 的引发下在 DMF 中反应 3.5 h, 以 53.4% 的收率得到化合物 **11ac** (表 4, Entry 4). 同样该方法也适用于 **2b** 的加成环合反应 (表 5, Entry 2) 以及化合物 **4** 的加成水解反应 (表 5, Entries 3~5).

表 4 化合物 **2a** 在不同条件下的加成环合反应Table 4 Addition-cyclization reaction of **2a** under different conditions by heating

Entry	Solvent	Time/h	AIBN/equiv.	Yield/%
1	DMF	2.0	2.0	13.5
2	DMF	2.5	2.0	26.7
3	DMF	3.0	2.0	37.9
4	DMF	3.5	2.0	53.4
5	DMF	4.0	2.0	52.9
6	Toluene	3.5	2.0	53.1
7	DMSO	3.5	2.0	49.3
8	DMF	3.5	1.0	19.41
9	DMF	3.5	3.0	53.3

2 结论

发展了一种有效的合成 *N*-芳基-5-氟烷基-噁唑啉-2-胺的方法. 首先异氰酸酯与烯丙基胺在二氯甲烷中室温

表 5 一锅法合成 *N*-芳基-5-氟烷基-噁唑啉/*N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-羟基丙基)草酰胺

Table 5 One-pot synthesis of *N*-aryl-5-fluoroalkyl-oxazoline-2-amines/*N*¹-aryl-*N*²-(3-fluoroalkyl-2-hydroxypropyl) oxalamide

Entry	6/7	11	Yield/%
1	6ac	11ac	54.0
2	6bc	11bc	39.3
3	7ac	12ac	60.4
4	7bc	12bc	67.3
5	7cc	12cc	69.4

反应以 67.3%~99.1% 的收率得到 1-烯丙基-3-芳基脒。1-烯丙基-3-芳基脒与氟烷基碘在乙腈-水溶液中发生自由基加成反应得到加成产物, 加成产物在水/DMF 中发生环合反应以中等收率得到 *N*-芳基-5-氟烷基-噁唑啉-2-胺。但该方法并不适用于 *N*¹-烯丙基-*N*²-芳基草酰胺的加成产物的环合, 在同样条件下其发生水解反应生成 *N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-羟基丙基)草酰胺。同时我们也可以通过由 AIBN 引发的 1-烯丙基-3-芳基脒的加成环合反应得到 *N*-芳基-5-氟烷基-噁唑啉-2-胺。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱仪: Finnigan GC-MS-4021; 核磁共振氢谱仪: Bruker AM 500, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100.6 MHz); 熔点仪: WRS-1B 数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); 四氢呋喃、氯甲酸烯丙基酯、碳酸钾和碳酸钠, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙腈, 分析纯, 上海凌峰化学试剂有限公司。

3.2 1-烯丙基-3-芳基脒(2)的合成

将苯基异氰酸酯 **1a** (1.19 g, 10 mmol) 和 50 mL 二氯甲烷加入到 100 mL 单口瓶中, 搅拌, 慢慢加入烯丙基胺(0.75 mL, 10.00 mmol), 室温搅拌反应 5 h, 减压蒸干溶剂, 过层析硅胶柱[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=1:1] 得 1.75 g 白色固体 1-烯丙基-3-苯基脒(**2a**), 收率 99.1%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.84 (d, *J*=5.60 Hz, 2H), 5.10 (d, *J*=10.00 Hz, 1H), 5.19 (d, *J*=17.20 Hz, 1H), 5.78~5.92 (m, 1H), 7.00~7.10 (m, 1H), 7.24~7.32 (m, 4H)。

1-烯丙基-3-对甲苯磺酰基脒(**2b**)按照化合物 **2a** 的合成方法进行合成, 收率 56.4%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.39 (s, 3H), 3.58~3.67 (m, 2H), 4.96~5.06 (m, 2H), 5.65~5.80 (m, 1H), 6.59 (br, 1H), 7.40 (d, *J*=7.60 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=7.60 Hz, 2H), 10.61 (br, 1H)。

3.3 *N*¹-烯丙基-*N*²-芳基草酰胺(4)的合成

将苯胺(0.93 g, 10 mmol)和 50 mL 二氯甲烷加入到 100 mL 反应瓶中搅拌, 在冰浴下慢慢加入草酰氯(2.08 mL, 20 mmol), 搅拌回流反应 24 h, 蒸干溶剂, 再加入 50 mL 二氯甲烷, 加入烯丙基胺(0.75 mL, 10 mmol), 室温搅拌反应 5 h, 蒸干溶剂, 过层析硅胶柱[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=4:1] 得 1.16 g 白色固体 *N*¹-烯丙基-*N*²-苯基草酰胺(**4a**), 收率 47.6%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.98~4.04 (m, 2H), 5.20~5.32 (m, 2H), 5.82~5.94 (m, 1H), 7.19 (t, *J*=7.40 Hz, 1H), 7.350~7.40 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=7.60 Hz, 2H), 9.26 (br, 1H), 9.36 (br, 1H)。

*N*¹-烯丙基-*N*²-(4-甲氧基苯基)草酰胺(**4b**)按照化合物 **4a** 的制备方法进行制备, 收率 49.5%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.81 (s, 3H), 3.94~4.10 (m, 2H), 5.10~5.30 (m, 2H), 5.75~5.95 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 7.70 (br, 1H), 9.20 (br, 1H)。

*N*¹-烯丙基-*N*²-(3-(三氟甲基)苯基)草酰胺(**4c**)按照化合物 **4a** 的制备方法进行制备, 收率 52.3%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.80~3.87 (m, 2H), 5.05~5.20 (m, 2H), 5.79~5.92 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=7.20 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=8.40 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.02 (br, 1H)。

3.4 1-烯丙基-3-苯基脒(2)和 *N*¹-烯丙基-*N*²-芳基草酰胺(4)的加成反应

以化合物 **6aa** 的合成为例。将 1-烯丙基-3-苯基脒(**2a**, 0.35 g, 2 mmol), ClCF₂CF₂I (**2a**, 0.80 g, 3 mmol) 和 MeCN-H₂O (*V*:*V*=4:1, 20 mL) 加入到 50 mL 单口瓶中, 搅拌溶解。加入 Na₂S₂O₄ (0.52 g, 3 mmol) 和 NaHCO₃ (0.25 g, 3 mmol), 室温搅拌反应 5 h。反应完全后加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸干, 过层析硅胶柱[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=3:1] 得 0.53 g 白色固体 **6aa**, 收率 60.9%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.62~2.84 (m, 2H), 3.38~3.48 (m, 1H), 3.50~3.60 (m, 1H), 4.20~4.30 (m, 1H), 6.28 (br, 1H), 6.99~7.06 (m, 1H), 7.20~7.25 (m, 4H), 7.88 (br, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ: -114.00~-111.60 (m, 2F), -71.62 (2F, s)。

1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)-3-苯基脒(**6ab**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 52.6%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.76~2.92 (m, 2H), 3.45~3.55 (m, 1H), 3.69~3.77 (m, 1H), 4.39~4.47 (m, 1H), 6.76 (br, 1H), 7.10~7.20 (m, 1H), 7.30~7.38 (m, 4H), 7.55 (br, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -123.15~-112.75 (m, 2F), -119.90~-119.70 (m, 2F),

—114.40~—110.00 (m, 2F), —68.20~—67.94 (m, 2F).

1-(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-碘戊基)-3-对甲苯磺酰基脲(**6ba**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 55.8%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 2.60~2.74 (m, 2H), 3.57~3.66 (m, 1H), 3.68~3.76 (m, 1H), 4.30~4.40 (m, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.35 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 8.06 (br, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : —114.20~—111.80 (m, 2F), —71.68 (s, 2F).

1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)-3-对甲苯磺酰基脲(**6bb**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 49.6%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 2.58~2.78 (m, 2H), 3.58~3.76 (m, 2H), 4.30~4.40 (m, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.35 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.99 (br, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : —112.92 (s, 2F), —119.60~—119.80 (m, 2F), —112.00~—114.60 (m, 2F), —68.09 (t, $J=12.97$ Hz, 2F).

N^1 -(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-碘戊基)- N^2 -苯基草酰胺(**7aa**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 56.5%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.76~2.96 (m, 2H), 3.70~3.80 (m, 1H), 3.82~3.92 (m, 1H), 4.40~4.50 (m, 1H), 7.21 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 8.00 (br, 1H), 9.20 (1H, br); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —114.50~—112.00 (m, 2F), —71.85 (d, $J=10.15$ Hz, 2F).

N^1 -(9-氯-6,6,7,7,8,8,9,9-八氟-2-碘庚基)- N^2 -苯基草酰胺(**7ab**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 51.9%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.78~2.94 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 1H), 3.82~3.90 (m, 1H), 4.42~4.50 (m, 1H), 7.21 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.60~7.70 (m, 2H), 8.03 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —123.00~—122.80 (m, 2F), —119.02~—119.71 (m, 2F), —114.10~—114.65 (m, 2F), —68.50~—67.80 (m, 2F).

N^1 -(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-碘戊基)- N^2 -(4-甲氧基苯基)草酰胺(**7ba**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 58.7%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.76~2.94 (m, 2H), 3.70~3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83~3.90 (m, 1H), 4.40~4.50 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.99 (br, 1H), 9.12 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —115.00~—109.00 (m, 2F), —71.60 (s, 2F).

N^1 -(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)- N^2 -(4-甲氧基苯基)草酰胺(**7bb**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 48.6%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.78~2.94 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83~

3.90 (m, 1H), 4.35~4.52 (m, 1H), 6.91 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 7.97 (br, 1H), 9.11 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —123.00~—122.50 (m, 2F), —119.80~—119.50 (m, 2F), —115.00~—111.00 (m, 2F), —68.05 (t, $J=12.60$ Hz, 2F).

N^1 -(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-碘戊基)- N^2 -(3-(三氟甲基)苯基)草酰胺(**7ca**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 63.0%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.76~2.98 (m, 2H), 3.70~3.90 (m, 2H), 4.40~4.52 (m, 1H), 7.42~7.52 (m, 2H), 7.83 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —114.40~—111.00 (m, 2F), —71.70 (d, $J=5.64$ Hz, 2F), —62.78 (s, 3F).

N^1 -(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)- N^2 -[3-(三氟甲基)苯基]草酰胺(**7cb**)按照化合物 **6aa** 的制备方法进行制备, 收率 55.5%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.74~2.98 (m, 2H), 3.69~3.80 (m, 1H), 3.81~3.91 (m, 1H), 4.40~4.52 (m, 1H), 7.48~7.55 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (br, 1H), 9.44 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —122.82 (t, $J=6.39$ Hz, 2F), —119.77 (t, $J=13.35$ Hz, 2F), —115.00~—111.00 (m, 2F), —68.09 (t, $J=13.16$ Hz, 2F), 62.87 (s, 3F).

3.5 1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-碘庚基)-3-苯基脲(**6ab**)在碱性条件下的反应

在氩气保护下, 向抽烤过的 50 mL 的史莱克管中加入 20 mL THF, 加成产物 **6ab** (0.54 g, 1 mmol) 和氢氧化钠 (0.04 g, 1 mmol, 1 equiv., 60%), 室温搅拌反应 24 h. 反应完全后加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸干, 过层析硅胶柱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:4] 得 0.15 g 白色固体 **8ab**, 0.05 g 粘稠的液体 **9ab**, 0.06 g 粘稠的液体 **10ab**.

2-(5-氯-2,2,3,3,4,4,5,5-八氟庚基)- N -苯基氮杂环丙烷-1-甲酰胺(**8ab**), 收率 37.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.01 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 2.21~2.40 (m, 2H), 2.63 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 2.72~2.84 (m, 1H), 7.10 (t, $J=6.40$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.80$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.00$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : —122.75 (s, 2F), —119.86 (s, 2F), —113.09 (t, $J=12.97$ Hz, 2F), —68.05 (t, $J=12.41$ Hz, 2F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 107 MHz) δ : 30.41, 31.35, 34.67 (t, $J=23.27$ Hz), 119.05, 124.09, 129.12, 137.70, 161.40; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}\cdot\text{F}_8\text{N}_2\text{O}$: 410.0432, found 410.0417.

1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟庚基-1-烯基)-3-苯基脲(**9ab**), 收率 13.0%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80~3.90 (m, 2H), 5.60~5.80 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 6.30~

6.40 (m, 1H), 7.04 (t, $J=7.00$ Hz, 1H), 7.17~7.25 (m, 4H), 7.52 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -122.70~-122.50 (m, 2F), -119.80~-119.60 (m, 2F), -111.55 (t, $J=12.78$ Hz, 2F), -68.11 (t, $J=12.97$ Hz, 2F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 107 MHz) δ : 40.43, 117.27 (t, $J=25.04$ Hz), 120.98, 123.97, 129.17, 138.14, 139.64, 156.38; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}\cdot\text{F}_8\text{N}_2\text{O}$: 410.0432, found 410.0424.

1-(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟庚基-2-烯)-3-苯基脲 (**10ab**), 收率 7.0%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.92~4.02 (m, 2H), 5.65~5.80 (m, 1H), 6.35~6.45 (m, 1H), 7.11 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.23~7.32 (m, 4H).

3.6 *N*-芳基-5-氟烷基噁唑啉-2-胺(**11aa**~**11bb**)的合成

以化合物 **11ab** 的合成为例. 将加成产物 **6ab** (0.54 g, 1 mmol)和 30 mL 水加入到 50 mL 单口瓶中加入, 搅拌回流反应 30 min. 反应结束后用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸干, 过层析硅胶柱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]得 0.28 g 白色固体 **11ab**.

5-(3-氯-2,2,3,3-四氟丙基)-*N*-苯基-噁唑啉-2-胺 (**11aa**): 收率 69.0%, m.p. 107.0~109.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38~2.50 (m, 1H), 2.60~2.76 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=6.80$, 12.00 Hz, 1H), 4.10~4.20 (m, 1H), 4.96~5.06 (m, 1H), 7.04 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.28~7.54 (m, 4H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -114.0~-111.4 (m, 2F), -71.66 (s, 2F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 107 MHz) δ : 35.89 (t, $J=22.90$ Hz), 56.00, 73.07, 118.81, 119.29, 123.21, 129.12, 156.97; IR (KBr) ν : 3382, 3238, 3134, 3071, 3038, 2811, 1934, 1860, 1560, 1488, 1365, 1132, 1058, 975, 905, 842, 756, 696, 677, 574, 543, 508, 463 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}\cdot\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: 310.0496, found 310.0492.

5-(5-氯-2,2,3,3,4,4,5,5-八氟庚基)-*N*-苯基-噁唑啉-2-胺 (**11ab**): 收率 67.7%, m.p. 98.2~99.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.30~2.48 (m, 1H), 2.54~2.72 (m, 1H), 3.60~3.70 (dd, $J=6.80$, 12.40 Hz, 1H), 4.10~4.20 (m, 1H), 4.92~5.02 (m, 1H), 7.02 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.80$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.00$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -122.98~-122.80 (m, 2F), -119.90~-119.60 (m, 2F), -114.0~-111.50 (m, 2F), -68.05 (t, $J=12.78$ Hz, 2F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 107 MHz) δ : 36.37 (t, $J=21.88$ Hz), 47.31, 71.98, 118.62, 119.39, 122.80, 129.10, 156.02; IR (KBr) ν : 3442, 3240, 3134, 2801, 1655, 1608, 1559, 1450, 1398, 1259, 1187,

1132, 1085, 960, 827, 756, 697, 491 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}\cdot\text{F}_8\text{N}_2\text{O}$: 410.0432, found 410.0426.

N-(5-(3-氯-2,2,3,3-四氟丙基)-2-噁唑啉基)-对甲苯磺酰胺 (**11ba**): 收率 51.0%, m.p. 139.5~140.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.36 (s, 3H), 2.72~2.90 (m, 2H), 3.44 (t, $J=9.00$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J=9.20$ Hz, 1H), 5.04~5.16 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 8.85 (br, 0.86H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -114.00~-110.00 (m, 2F), -71.40 (s, 2F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz) δ : 20.89, 33.74 (t, $J=22.04$ Hz), 47.24, 73.01, 126.06, 129.13, 140.08, 142.00, 160.03; IR (KBr) ν : 3647, 3419, 3158, 2923, 2852, 1653, 1507, 1490, 1400, 1300, 1284, 1212, 1159, 1081, 1055, 1081, 1055, 1018, 939, 878, 813, 708, 644, 619, 583, 554 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}\cdot\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 388.0272, found 388.0268.

N-(5-(5-氯-2,2,3,3,4,4,5,5-八氟庚基)-2-噁唑啉基)-对甲苯磺酰胺 (**11bb**): 收率 49.7%, m.p. 137.6~139.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.36 (s, 3H), 2.75~2.95 (m, 2H), 3.45 (t, $J=8.80$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 5.08~5.19 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 8.86 (br, 0.92H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -122.60~-122.40 (m, 2F), -119.90~-119.60 (m, 2F), -114.0~-110.0 (m, 2F), -68.58 (t, $J=12.22$ Hz, 2F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz) δ : 21.87, 34.00 (t, $J=20.10$ Hz), 47.20, 72.79, 126.07, 129.11, 140.08, 141.98, 160.00; IR (KBr) ν : 3446, 3167, 2925, 2853, 1646, 1458, 1400, 1300, 1284, 1193, 1158, 1133, 1073, 1013, 964, 879, 815, 782, 708, 661, 582, 555, 474 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}\cdot\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 488.0208, found 488.0205.

3.7 *N*¹-芳基-*N*²-(3-氟烷基-2-碘丙基)草酰胺的合成

以化合物 **12ab** 的合成为例. 将加成产物 **7ab** (0.57 g, 1 mmol)和 30 mL DMF 加入到 50 mL 单口瓶中, 搅拌回流反应 1 h. 反应结束后减压蒸干溶剂, 过层析硅胶柱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]得 0.35 g 白色固体 **12ab**.

*N*¹-(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-羟基)-*N*²-苯基草酰胺 (**12aa**): 收率 75.8%, 白色固体, m.p. 161.1~162.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.10~2.30 (m, 1H), 2.31~2.47 (m, 1H), 3.20~3.34 (m, 2H), 4.00~4.20 (m, 1H), 7.14 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=7.60$ Hz, 2H), 9.01 (br, 0.97H), 10.7 (br, 0.94H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -115.00~-110.00 (m, 2F), -71.61 (s, 2F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$,

101 MHz) δ : 34.74 (t, $J=21.31$ Hz), 45.54, 62.87, 120.34, 124.46, 128.66, 137.58, 158.36, 160.26; IR (KBr) ν : 3312, 3132, 2967, 2946, 2926, 2851, 1686, 1597, 1528, 1446, 1400, 1308, 1105, 1070, 1015, 938, 913, 861, 793, 753, 728, 687, 657, 593, 547, 507 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 356.0551, found 356.0550.

N^1 -(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-羟基庚基)- N^2 -苯基草酰胺(**12ab**): 收率 77.5%, 白色固体, m.p. 128.2~130.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.10~2.40 (m, 2H), 3.20~3.35 (m, 2H), 4.00~4.20 (m, 1H), 7.13 (t, $J=7.00$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.60$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 8.99 (br, 1H), 10.65 (br, 1H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -117.90~-117.60 (m, 2F), -115.10~-114.80 (m, 2F), -109.0~-106.0 (m, 2F), -63.76 (t, $J=11.84$ Hz, 2F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 107 MHz) δ : 34.83 (t, $J=21.88$ Hz), 45.83, 62.46, 120.18, 124.31, 128.49, 137.36, 158.17, 160.10; IR (KBr) ν : 3326, 2917, 2361, 2320, 1717, 1690, 1647, 1558, 1522, 1446, 1397, 1273, 1199, 1134, 1071, 959, 777, 754, 718, 697, 549, 485 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 456.0487, found 456.0457.

N^1 -(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-羟基戊基)- N^2 -对甲氧基苯基草酰胺(**12ba**): 收率 75.4%, 白色固体, m.p. 173.5~174.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.22~2.44 (m, 2H), 3.40~3.50 (m, 1H), 3.60~3.70 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.30~4.38 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 8.00 (br, 1H), 9.13 (br, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -113.00~-112.50 (m, 2F), -71.70~-71.65 (m, 2F); ^{13}C NMR (107 MHz, CDCl_3) δ : 33.20~34.57 (m), 45.52, 54.91, 63.05, 121.49, 127.01, 133.45, 155.97, 160.28; IR (KBr) ν : 3439, 3311, 2863, 2821, 1647, 1597, 1533, 1400, 1266, 1150, 1129, 946, 797, 710, 512 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$: 386.0656, found 386.0651.

N^1 -(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-羟基庚基)- N^2 -对甲氧基苯基草酰胺(**12bb**): 收率 74.9%, 白色固体, m.p. 170.6~171.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.10~2.48 (m, 2H), 3.22~3.31 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.00~4.20 (m, 1H), 6.90 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 8.93 (br, 0.97H), 10.53 (br, 0.93H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -117.90~-117.70 (m, 2F), -115.10~-114.80 (m, 2F), -109.00~-106.00 (m, 2F), -63.68 (t, $J=12.60$ Hz, 2F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 107 MHz) δ : 33.46~34.63 (m), 50.75, 60.36, 67.92, 118.96, 127.01, 135.94, 161.24, 165.66; IR (KBr) ν :

3420, 3334, 2975, 2850, 1686, 1664, 1521, 1458, 1400, 1261, 1188, 1131, 1023, 828, 792, 695, 543, 511, 493, 475 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_8\text{N}_2\text{O}_4$: 486.0593, found 486.0591.

N^1 -(5-氯-4,4,5,5-四氟-2-羟基戊基)- N^2 -邻三氟甲基苯基草酰胺(**12ca**): 收率 83.0%, 白色固体, m.p. 93.8~94.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.20~2.50 (m, 2H), 2.96 (br, 0.89H), 3.40~3.50 (m, 1H), 3.62~3.74 (m, 1H), 4.30~4.42 (m, 1H), 7.42~7.55 (m, 2H), 7.80 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (br, 0.92H), 9.46 (br, 0.93H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -112.70~-112.55 (m, 2F), -71.80~-71.70 (m, 2F), 62.87 (s, 3F); ^{13}C NMR (107 MHz, CDCl_3) δ : 35.43 (t, $J=22.47$ Hz), 45.72, 64.78, 116.75 (d, $J=4.18$ Hz), 122.00~122.20 (m), 122.97, 129.81, 131.54, 131.86, 136.73, 157.34, 160.44; IR (KBr) ν : 3386, 3303, 2929, 1661, 1529, 1400, 1333, 1245, 1189, 1116, 1070, 1053, 940, 914, 879, 797, 695, 538, 487 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 424.0425, found 424.0422.

N^1 -(7-氯-4,4,5,5,6,6,7,7-八氟-2-羟基庚基)- N^2 -邻三氟甲基苯基草酰胺(**12cb**): 收率 81.4%, 白色固体, m.p. 77.9~79.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.20~2.50 (m, 2H), 3.06 (br, 0.84H), 3.40~3.50 (m, 1H), 3.62~3.74 (m, 1H), 4.34~4.42 (m, 1H), 7.40~7.53 (m, 2H), 7.80 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.14 (br, 0.94H), 9.49 (br, 0.97H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -113.10~-112.86 (m, 2F), -120.00~-119.70 (m, 2F), -113.00~-112.70 (m, 2F), -68.09 (t, $J=13.16$ Hz, 2F), 62.90 (s, 3F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 107 MHz) δ : 35.68 (t, $J=22.20$ Hz), 45.77, 64.54, 116.79 (d, $J=4.28$ Hz), 122.00~122.30 (m), 123.00, 129.80, 131.53, 131.87, 136.71, 157.35, 160.48; IR (KBr) ν : 3415, 3320, 2913, 1691, 1651, 1529, 1456, 1335, 1246, 1178, 1123, 1068, 797, 789, 695, 661, 546, 500 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$: 524.0361, found 524.0360.

3.8 一锅法合成 N -芳基-5-氟烷基噁唑啉-2-胺(**11ac**, **11bc**)/1-草酰基-3-氟烷基-2-丙醇(**12ac**~**12cc**)

以化合物 **11ac** 的合成为例。将 1-烯丙基-3-芳基脲 **2a** (0.352 g, 2 mmol), **5c** (0.97 g, 3 mmol), AIBN (0.66 g, 4 mmol) 和 20 mL DMF 加入到 50 mL 单口瓶中, 搅拌回流反应 3.5 h。反应结束后减压蒸干溶剂, 过层析硅胶柱 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 得 0.40 g 白色固体 **11ac**。

5-(2,2-二氟-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑基)乙基)- N -苯基-噁唑啉-2-胺(**11ac**): 收率 54.0%, 白色固体, m.p.

140.0~142.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.66~2.80 (m, 1H), 2.92~3.08 (m, 1H), 3.69 (dd, $J=12.40$, 6.40 Hz, 1H), 4.08~4.22 (m, 1H), 4.93~5.03 (m, 1H), 6.97 (t, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.21~7.31 (m, 4H), 7.46~7.58 (m, 3H), 8.08~8.13 (m, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -94.36 (d, $J=281.62$ Hz, 1F), -99.85 (d, $J=282.75$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 33.39~34.13 (m), 41.54, 72.50, 122.68, 127.67, 129.02, 129.07, 131.97, 155.73, 168.83; IR (KBr) ν : 3324, 3236, 3187, 3112, 1963, 1650, 1601, 1557, 1500, 1447, 1355, 1202, 1120, 1084, 1060, 1047, 758, 688, 543 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$: 370.1241, found 370.1244.

N -(5-(2,2-二氟-2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑基)乙基)-噁唑啉基)对甲苯磺酰胺(**11bc**): 收率 39.3%, 白色固体, m.p. 116.2~117.5 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.34 (s, 3H), 3.03~3.20 (m, 2H), 3.49 (t, $J=8.80$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=9.40$ Hz, 1H), 5.06~5.30 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.58~7.70 (m, 5H), 8.05 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.84 (br, 0.94H); ^{19}F NMR (DMSO , 376 MHz) δ : -94.84 (d, $J=276.36$ Hz, 1F), -97.64 (d, $J=279.37$ Hz, 1F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz) δ : 20.88, 33.14 (t, $J=14.87$ Hz), 47.23, 73.32, 124.93, 126.02, 127.29, 129.12, 129.42, 132.26, 140.03, 141.96, 159.95, 168.14; IR (KBr) ν : 3434, 3138, 2923, 2842, 2359, 1640, 1527, 1446, 1400, 1327, 1301, 1155, 1084, 1004, 963, 815, 721, 701, 657, 579, 554, 475 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 448.1017, found 448.1031.

N^1 -(4,4-二氟-2-羟基-4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑基)丁基)- N^2 -苯基草酰胺(**12ac**): 收率 60.4%, 白色固体, m.p. 164.9~166.7 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.52~2.64 (m, 1H), 2.66~2.80 (m, 1H), 3.20~3.30 (m, 2H), 3.95~4.05 (m, 1H), 7.13 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.55~7.65 (m, 3H), 7.81 (d, $J=7.60$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=6.80$ Hz, 2H), 8.95 (br, 0.95H), 10.62 (br, 0.94H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -101.05 (d, $J=272.60$ Hz, 1F), -90.92 (d, $J=272.98$ Hz, 1F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 107 MHz) δ : 32.17~33.17 (m), 45.22, 63.39, 120.32, 127.19, 128.64, 129.38, 132.15, 137.57, 158.34, 160.26; IR (KBr) ν : 3446, 3315, 3288, 3162, 2917, 2855, 1654, 1530, 1473, 1400, 1356, 1318, 1236, 1208, 1110, 1052, 1000, 753, 699, 688, 490 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 446.1402, found 446.1398.

N^1 -(4,4-二氟-2-羟基-4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑基)丁基)- N^2 -对甲氧基苯基草酰胺(**12bc**): 收率 67.3%, 白色固体, m.p. 149.0~151.3 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ : 2.20~2.50 (m, 2H), 3.40~3.50 (m, 1H), 3.62~3.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.30~4.42 (m, 1H), 6.90 (d, $J=9.20$ Hz, 2H), 7.46~7.58 (m, 5H), 8.00 (br, 0.84H), 8.09 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 9.12 (br, 0.94H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -98.38 (d, $J=282.38$ Hz, 1F), -93.58 (d, $J=282.75$ Hz, 1F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 107 MHz) δ : 33.31~34.01 (m), 45.25, 54.92, 59.58, 113.45, 121.53, 127.05, 128.81, 128.86, 160.33, 167.85; IR (KBr) ν : 3444, 3303, 2822, 1660, 1521, 1446, 1400, 1264, 1230, 1126, 1109, 1028, 823, 761, 707, 546, 505 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 446.1400, found 446.1398.

N^1 -(4,4-二氟-2-羟基-4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑基)丁基)- N^2 -邻三氟甲基苯基草酰胺(**12cc**): 收率 69.4%, 白色固体, m.p. 132.6~133.8 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.52~2.64 (m, 1H), 2.66~2.81 (m, 1H), 3.20~3.30 (m, 2H), 3.97~4.08 (m, 1H), 7.49 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.58~7.68 (m, 4H), 8.04 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.00 (br, 0.85H), 11.01 (br, 0.87H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ : -100.37 (d, $J=272.98$ Hz, 1F), -91.01 (d, $J=272.60$ Hz, 1F); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 107 MHz) δ : 33.36~33.90 (m), 45.23, 61.12, 123.96, 125.05, 127.17, 129.35, 129.89, 132.11, 138.44, 158.84, 167.91; IR (KBr) ν : 3439, 2964, 2929, 2838, 2370, 2324, 1664, 1623, 1528, 1400, 1261, 1158, 1098, 1027, 802, 691, 549 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_4$: 484.1170, found 484.1167.

References

- Fortin, J. S.; Lacroix, J.; Desjardins, M.; Patenaude, A.; Petitclerc, E. R.; C-Gaudreault, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4456.
- Liu, B.-N.; Liu, M.; Liu, D.-K.; Liu, W.; Qi, H.-F. *Chin. J. Synth. Chem.* **2011**, *19*, 734 (in Chinese).
(刘冰妮, 刘默, 刘登科, 刘巍, 祁浩飞, 合成化学, **2011**, *19*, 734.)
- Béchar, P.; Lacroix, J.; Poyet, P.; C-Gaudreault, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *29*, 963.
- Zhang, C.-S.; Ye, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1336 (in Chinese).
(张长水, 叶勇, 有机化学, **2012**, *32*, 1336.)
- Zhang, C.-Y.; Liu, D.-K.; Sun, C.-H.; Liu, M.; Liu, W. *Chin. J. Synth. Chem.* **2012**, *20*, 425 (in Chinese).
(张存彦, 刘登科, 孙长海, 刘默, 刘巍, 合成化学, **2012**, *20*, 425.)
- Takasu, A.; Kojima, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 5953.
- Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 122.
- Tsuda, Y.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2481.
- Wang, C.-Y.; Shang, Z.-C.; Leng, T.-H.; Yu, Q.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 384 (in Chinese).
(王成云, 商志才, 冷桃花, 俞庆森, 有机化学, **2003**, *23*, 384.)

- [10] Li, W.-Z.; Wang, B.; Yao, J.-H.; Xu, Z.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1239 (in Chinese).
(李伟杰, 汪波, 姚骏骅, 许遵乐, 有机化学, **2004**, *24*, 1239.)
- [11] Khanum, S. A.; Khanum, N. F.; Shashikanth, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4597.
- [12] Coeffard, V.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1723.
- [13] Mawo, R. Y.; Johnson, D. M.; Wood, J. L.; Smoliakova, I. P. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 34.
- [14] Hu, J.-F. *Chin. J. Spectrosc. Lab.* **2011**, *28*, 52 (in Chinese).
(胡军福, 光谱实验室, **2011**, *28*, 52.)
- [15] Zhou, Y.-L.; Shen, S.-W.; Liu, F.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1342 (in Chinese).
(周英雷, 沈松伟, 刘方明, 有机化学, **2010**, *30*, 1342.)
- [16] Morais, G. R.; Oliveira, R. S.; Falconer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1642.
- [17] Liu, L.; Zheng, Z.-B.; Qin, Z.-H.; Fu, B.; Yuan, H.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1841 (in Chinese).
(刘磊, 郑中博, 覃兆海, 傅滨, 袁会珠, 有机化学, **2008**, *28*, 1841.)
- [18] Zhang, H.-Z.; Zhou, C.-H.; Geng, R.-X.; Ji, Q.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1963 (in Chinese).
(张慧珍, 周成合, 耿蓉霞, 吉庆刚, 有机化学, **2011**, *31*, 1963.)
- [19] Guru, M. M.; Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5444.
- [20] Ganboa, I.; Palomo, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, *2*, 167.
- [21] Masuda, N.; Swern, Hideyuki, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1201.
- [22] Yang, X. Y.; Fang, X.; Ju, Z. H.; Hu, Y. N.; Wu, F. H. *Synthesis* **2011**, 3627.
- [23] Yang, X. Y.; Wang, Z.; Zhu, Y. P.; Fang, X.; Yang, X. J.; Wu, F. H.; Shen, Y. J. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1046.
- [24] Sanna, M.; White, P. D.; Chan, W. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6160.

(Zhao, C.)