合成取代的 N—F 双苯磺酰亚胺及其与烯醇硅醚的反应比较

李青巍^a 陈福利^a 杨先金^{*,a,b}^(a) 华东理工大学精细化工研究所结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室 上海 200327)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所有机氟化学重点实验室 上海 20032)

摘要 N—F 双苯磺酰胺作为一种常用的氟化试剂,会因为苯环上修饰不同的官能团而影响试剂本身的电子效应,这些改变会影响到试剂中 N—F 键的强弱,也就是试剂的氟化活性,进而对氟化反应产生比较大的影响.主要合成了不同取代基的 N—F 苯磺酰胺试剂,并且用这些试剂与几种烯醇硅醚进行氟化反应,以期找到活性更高的氟化试剂.从实验结果可以看出,在众多的不同取代基的 N—F 苯磺酰胺试剂中, *N*-氟-4-硝基-4'-氟双苯磺酰胺与 *N*-氟-4-叔丁基-4'-氟双苯磺酰胺的氟化效果优于 *N*-氟双苯磺酰胺(NFSI).对这两种试剂进行了一系列的底物的拓展,并且与 *N*-氟苯磺酰胺(NFSI)进行了比较.实验结果表明,对于某些底物论这两种试剂的氟化性能比未经修饰的 *N*-氟苯磺酰胺(NFSI)要好.

关键词 取代基的 N—F 双苯磺酰胺; 氟化反应; 烯醇硅醚

Synthesis of Substituted N—F Benzenesulfonimides and Comparison of Their Fluorination Reactivity via Their Reactions with Silylenol Ethers

Li, Qingwei^a Chen, Fuli^a Yang, Xianjin^{*,a,b}^(a) Key Laboratory for Advanced Materials and Institute of Fine Chemicals, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)^(b) Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract The fluorination reactivity of N—F benzenesulfonimides depended on the strength of N—F bond and was easily affected by substituents on the phenyl of substituted N—F benzenesulfonimides via electronic or steric effect. In this work, N—F benzenesulfonimides with different substituents were synthesized and reacted with silylenol ethers, and the results indicated that utilizing *N*-fluoro-4-fluoro-4'-nitrobenzenesulfonimide and *N*-fluoro-4-*tert*-butyl-4'-fluorobenzenesulfonimide could improve the reactivity or selectivity of fluorination than using N—F benzenesulfonimide in lots of selected experiments.

Keywords substituted N—F benzenesulfonimide; fluorination; silylenol ether

在现代药物化学与材料科学领域,将氟原子引入到有机分子内,将对有机分子的生物活性和选择性有着巨大深远的影响^[1~6].最早的亲电氟化反应是使用的氟气或者是 CF₃OF^[7~9],而由于它们的危险性以及操作的不方便性,使用时必须使用特殊的试验设备,这在一定的程度上限制了它们的使用.为了解决这些弊端,之后发展出了一系列的 N—F 亲电氟化试剂^[10],进而探索出了合成含氟化合物的新方法,而且这些 N—F 亲电氟化试剂已经实现了工业化的生产.对碳负离子的氟化在氟化

反应中占有非常重要的地位,它是把 C—H 键变成碳负离子然后再变为 C—F 键的一种策略^[7~9].比如,用金鸡纳碱和金属催化剂对 β -酮酯类^[14]、酮类^[15]、醛类^[16]化合物的不对称氟化反应都有相应的报道.因此,对于专门针对不对称氟化反应的氟化试剂的研究变得越来越热门.近年来,对于这方面的研究,对 N—F 试剂结构的修饰被普遍认为是一个行之有效的策略^[17~19].*N*-氟双苯磺酰胺(NFSI)作为一种高效的氟化试剂普遍被大家接受.我们设想,如果对 NFSI 的苯环进行一定的修饰,添

* E-mail: yxj@ecust.edu.cn

Received June 12, 2015; revised July 13, 2015; published online August 17, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 2132077).

国家自然科学基金(No. 2132077)资助项目.

加一些官能团,可能会对它的氟化活性产生很大的影响^[17,18].最近我们实验室设计合成了一些对位取代的苯磺酰亚胺,并且研究了它们在对含氧吡啶的不对称氟化反应中的应用^[20~22].除了这些例子,在近些年的文献中很难找到其它修饰过的 NFSI 的类似物.在 NFSI 结构中,每个苯环都与 N—F 键不在一个平面上,在 NFSI 的两个苯环上修饰不同的取代基,可能会产生一些意料不到的叠加或者拉平电子效应.因此,我们合成了一系列的带有取代基的 N—F 双苯磺酰亚胺,并通过经典的对烯醇硅醚的亲电氟化反应来比较它们的氟化活性和选择性.

1 结果与讨论

对称的 NFSI 类似物采用文献方法合成^[20].合成路线为:苯磺酰胺 10 mmol 与苯磺酰氯 12 mmol 在 5% 的氢氧化钠水溶液中室温下搅拌,即可得到双苯磺酰亚胺 **3**(表 1)^[17,23,24].最后,目标产物 **4a** 和 **4b** 可以通过双苯磺酰亚胺 **3** 与 10% 的氟气(氟气与氮气的体积比为 1:9)在干燥的乙腈溶液中反应.其中,反应条件为加入 80 mmol 的 NaOH,温度控制在 -25 到 -35 °C.反应的进行程度通过薄层色谱(TLC)监控,最后用柱状色谱进行纯化(表 2 方法 A).而 **4c** 和 **4d** 则是先用 30 mmol 2% 的 NaOH 搅拌 0.5~1 h,然后在干燥的乙腈溶液中通入 10% 的氟气(氟气与氮气的体积比为 1:9),通过薄层色谱(TLC)检测反应进度,用色谱柱分离纯化(表 2 方法 B)^[8,20,25].当用 **3e~3g** 作为底物时,虽然检测到原料已经反应完全,但是用这两种方法都没有得到相应产物.

表 1 非对称苯磺酰亚胺 **3** 的合成

Table 1 The preparation of unsymmetrical sulfonimides

Entry	R	R'	Product 3	Yield/%
1	4-F	4'-NO ₂	3a	20 ^a
2	4-F	4'-t-Bu	3b	38 ^a
3	4-F	4'-CF ₃	3c	37 ^a
4	4-OCH ₃	4'-CF ₃	3d	66 ^{b,c}
5	4-NO ₂	4'-CF ₃	3e	43 ^a
6	2,4-(OMe) ₂	4'-t-Bu	3f	63 ^a
7	2,4-(OMe) ₂	4'-F	3g	56 ^a

^a Reaction conditions: (1) 5% aq. NaOH, 30~40 °C, 40 min; (2) pH=9~10, 7~14 h. ^b Reaction conditions: (1) 5% aq. NaOH, 50 °C, 40 min; (2) 10~20 h, pH from 9~10 to 1~2. ^c Purity above 90% by ¹H NMR analysis.

表 2 化合物 **4** 的合成

Table 2 The preparation of compounds .

Entry	Substrate 3	Method ^b	Product 4	Yield ^a /%
1	3a	A	4a	70
2	3b	A	4b	40
3	3c	B	4c	32
4	3d	B	4d	8
5	3e	A, B	4e	0 ^c
6	3f	A, B	4f	0 ^c
7	3g	A, B	4g	0 ^c

^a Isolated yields. ^b Method A: NaOH, 10% F₂/N₂, CH₃CN, -30~-40 °C; Method B: (1) 2% NaOH, 0.5~1 h; (2) 10% F₂/N₂, CH₃CN, -30~-40 °C. ^c No target product was separated.

接下来用合成的 NFSI 的类似物与烯醇硅醚 **5a** 进行反应来考察他们的氟化活性与选择性(表 3), 根据文献报道的实验步骤^[26,27], 在 0 °C 下, 将 1.4 mmol 的 NFSI 的类似物加入到溶有烯醇硅醚 **5a** 的乙腈混合液里, 并且加入 1 mmol 的 DMAP, 之后升温至 20 °C. 我们首先观察了氟化反应的时间, 当与 NFSI 作比较时(表 3, Entry 5), 发现在用 **4a**, **4c** 和 **4n** 作为氟化试剂时, **5a** 的转化时间会比较短(表 3, Entries 1, 3 and 11), 然而当氟化试剂换做 **4b**, **4j** 时, 转化时间则变长(表 3, Entries 2 and 7). 根据这些结果, 可以得出以下结论: 带有吸电子基团的 NFSI 类似物可以加快反应的进行, 但是当变为为供电子基团时, 结果是相反的. 当 **4k**(表 3, Entry 8), **4l**(表 3, Entry 9)作为氟化试剂底物 **5a** 发生氟化反应时, 虽然底物很快的消失了, 但是并没有拿到目标产物, 而是得到了 1-四氢萘酮. 推测是因为这两个试剂在这种反应条件下不够稳定, 发生了分解反应. 不同取代基的 NFSI 类似物显示出了不同的氟化能力. 当用这些试剂与烯醇硅醚反应时, 筛选出了两个活性较高的两个试剂 **4a** 和 **4b**, 它们给出的产率分别为 86%和 92%(表 3, Entries 1~2), 这比 NFSI 本身得到的产率要高(表 3, Entry 5). 然而其他的试剂给出的产率则更低. 另外我们发现了一个比较有趣的现象, 虽然 **4j** 和 **4n** 得到的产率不如 **4a** 和 **4b**, 但是它们比 **4a** 和 **4b** 的选择性更高, 这从 **6a/7a** 比例可以看出(表 3, Entries 1, 2, 7 and 11). 我们还发现了在其中一个苯环上带有氟原子取代基的 3 个 NFSI 类似物(**4a**, **4b** 和 **4c**)中, 如果另一个苯环上带有叔丁基, 它就会起到

稳定 N—F 键的作用, 所以反应时需要更多的反应时间, 却可以给出更高的产率和更好的选择性. 而当另一个苯环上带有硝基时, 则反应时间会变短, 产率变低, 选择性也会变差. 至于 **4c** 的产率低, 我们分析是由于 CF₃ 的强吸电子作用使得苯环上缺电子, 从而使得该试剂在实验条件下发生了解. 对比苯环上只有氟原子取代的试剂可以看出, **4i** (R=4-F, R'=4'-F) 得到的 **6a/7a** 比例为 100:0.72, 产率为 63%, 而 **4o** (R=2-F, R'=2'-F) 得到的 **6a/7a** 比例为 100:0, 且为 82%(表 3, Entries 6, 12). 当苯环上带有强吸电子基团三氟甲基(**4k**)、硝基(**4l**)和三氟甲氧基(**4m**)时(表 3, Entries 8, 9 和 10), 氟原子的亲电性被大大加强, 导致了它更容易被 DMAP 进攻, 只得到 1-四氢萘酮. 总之, 不同的取代基对于反应有着非常大的影响.

表 3 在 DMAP 存在下用 NFSI 类似物氟化 **5a** 化合物

Table 3 Fluorination of **5a** with NFSI analogues in the presence of DMAP

Entry	4 (R', R)	Time/h	Conv. ^b /%	Yield ^a /%(6a/7a) ^e
1	4a (4-F, 4'-NO ₂)	1	100	86(100/3.13)
2	4b (4-F, 4'- <i>t</i> -Bu)	4	100	92(100/0.65)
3	4c (4-F, 4'-CF ₃)	1.5	100	57(100/6.17)
4	4d (4-OMe, 4'-CF ₃)	8	100	0
5	4h (H, H)	2	100	78 (100/0)
6	4i (4-F, 4'-F)	2	100	63(100/0.72)
7	4j (4- <i>t</i> -Bu, 4'- <i>t</i> -Bu)	4	100	57 (100/0)
8	4k (4-CF ₃ , 4'-CF ₃)	1	100	0 ^c
9	4l (4-NO ₂ , 4'-NO ₂)	1	100	0 ^c
10	4m (4-OCF ₃ , 4'-OCF ₃)	4	— ^d	0 ^c
11	4n (4-Br, 4'-Br)	1	100	45 (100/0)
12	4o (2-F, 2'-F)	2	100	82 (100/0)

^a Isolated yields. ^b Starting material **5a** disappeared to end. ^c Starting material **5a** was converted absolutely to 1-tetralone. ^d “—” noted that starting material **5a** existed partly. ^e Relative distribution in % determined from ¹⁹F NMR spectra of isolated reaction mixtures.

接下来我们用 **4a** 和 **4b** 与另外几种经典的烯醇硅醚 **5b**~**5e** 进行氟化反应, 并与 **4h** 作为对比, 探究它们的氟化活性与选择性(表 4). 从下表可以看出, **4a** 和 **4b** 与底物反应得到的产率不少于 **4h**, 然而, 它们的选择性则与 **4h** 表现出了不同. 这些差别是由于底物与 NFSI 类似物的结构不同产生的. 苯环上带有不同的取代基, NFSI 类似物上氟原子的电子密度则会不同, 空间效应也会不

同, 这样就会通过诱导效应、共轭效应和空间效应影响到 N—F 键的活性, 最终导致反应收率和选择性不同.

表 4 用 **4a**, **4b** 和 **4h** 氟化底物 **5**

Table 4 Fluorination of substrates **5** with **4a**, **4b** or **4h**

Entry	5	4	Time ^c /h	6 ^a (Yield/%)	6/7 ^b
1	5b	4a	36	6a (97)	99/1.04
2	5b	4b	36	6a (97)	100/0.17
3	5b	4h	36	6a (97)	100/2.55
4	5c	4a	48	6a (73)	100/0.20
5	5c	4b	120	6a (89)	100/1.62
6	5c	4h	72	6a (61)	100/0.58
7	5d	4a	36	6b (93)	100/0
8	5d	4b	36	6b (98)	100/0
9	5d	4h	36	6b (89)	100/0
10	5e	4a	8	6c (80)	100/1.95
11	5e	4b	18	6c (92)	100/0
12	5e	4h	18	6c (60)	100/0

^a Isolated yields. ^b Relative distribution in % determined from ¹⁹F NMR spectra of isolated reaction mixtures. ^c Starting material **5** disappeared to end.

2 结论

我们合成了不同取代基的 N—F 双苯磺酰亚胺, 并且研究了它们与 1-四氢萘酮、1-茛酮和 2, 3-二氢苯并吡喃-4-酮的烯醇硅醚的反应. 结果表明, 两个苯环上的不同取代基对 N—F 双苯磺酰亚胺的稳定性、氟化活性和选择性有很大的影响. 在有些例子中, 有两个不对称取代基的 N—F 双苯磺酰亚胺 **4a** 和 **4b** 显示出了比 NFSI 更好的氟化活性或选择性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

药品: 高纯氮气、1-四氢萘酮、1-茛酮、2, 3-二氢苯并吡喃-4-酮、三甲基氯硅烷(TMSCI)、三乙基氯硅烷(TESCI)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCI)、碘化钠、N,N-二甲基吡啶(DMAP)、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水、2M 盐酸、乙腈、乙酸乙酯、无水硫酸钠、三乙胺、正己烷、环己烷等等.

仪器: 紫外分析仪、核磁共振仪(Bruker AVANCE-

400 MHz)、油泵(予华仪器有限责任公司)、热风机、旋转蒸发仪(予华仪器有限责任公司)。

3.2 实验方法

3.2.1 对位取代双苯磺酰胺(**3a**~**3g**)的制备

在 30~40 °C 下, 将 **2** (10 mmol) 溶解在 5% NaOH 溶液(15 mL)里, 反应 0.5~1 h, 加入化合物 **1** (12 mmol) 与 5% NaOH 溶液(4~6 mL)后, 升温至 55~60 °C, 反应 7~14 h, 保持溶液 pH=9。冷却至 25~30 °C, 抽滤(水洗), 干燥, 得固体产物 **3**。

4-氟-4'-硝基双苯磺酰胺(**3a**): 白色固体, 产率 20%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.69~7.71 (m, 2H), 7.20~7.22 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.93 (d, *J*=246.0 Hz), 151.84, 148.11, 142.16 (d, *J*=2.9 Hz), 128.89 (d, *J*=9.0 Hz), 127.69, 123.37, 114.83 (d, *J*=22.2 Hz); IR (KBr) ν: 3495, 3103, 1602, 1578, 1500, 1529, 1460, 1348, 1293, 1266, 1146, 1089, 836 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₉FN₂O₆S₂ 359.9886, found 359.9876。

4-叔丁基-4'-硝基双苯磺酰胺(**3b**): 白色固体, 产率 38%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.69~7.71 (m, 2H), 7.20~7.22 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.93 (d, *J*=246.0 Hz), 151.84, 148.11, 142.16 (d, *J*=2.9 Hz), 128.89 (d, *J*=9.0 Hz), 127.69, 123.37, 114.83 (d, *J*=22.2 Hz); IR (KBr) ν: 3461, 3071, 2967, 1660, 1597, 1493, 1461, 1397, 1364, 1311, 1284, 1173, 1153, 1089, 834 cm⁻¹; HRMS (ESI) C₁₆H₁₈FN₂O₄S₂ calcd for 371.0661, found 371.0651。

4-氟-4'-三氟甲基双苯磺酰胺(**3c**): 白色固体, 产率 37%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.69~7.65 (m, 2H), 7.19~7.14 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.86 (d, *J*=246.1 Hz), 149.67, 142.09 (d, *J*=2.9 Hz), 130.13 (d, *J*=31.8 Hz), 128.84 (d, *J*=8.9 Hz), 127.05, 125.06 (d, *J*=3.8 Hz), 114.72 (d, *J*=22.3 Hz); IR (KBr) ν: 3454, 3108, 2921, 1657, 1595, 1496, 1404, 1327, 1173, 1143, 1087, 1042, 834 cm⁻¹; HRMS (ESI): C₁₃H₉F₄NO₄S₂ (M+H)⁺, found 382.9900, calcd 382.9909。

4-甲氧基-4'-三氟甲基双苯磺酰胺(**3d**): 白色固体, 产率 66%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54~7.51 (m, 2H), 6.87~6.83 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.47, 150.02, 137.98, 129.90 (d, *J*=31.6 Hz), 127.98, 127.03, 126.32, 124.96 (d, *J*=3.7

Hz), 112.88, 55.24; IR (KBr) ν: 3489, 3099, 2920, 1659, 1600, 1500, 1403, 1330, 1290, 1275, 1168, 1136, 1090, 833 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₂F₃NO₅S₂ (M+H)⁺ 395.0109, found 395.0105。

4-三氟甲基-4'-硝基双苯磺酰胺(**3e**): 白色固体, 产率 43%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.23~8.19 (m, 2H), 7.88~7.83 (m, 4H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151.36, 149.29, 148.14, 130.32 (d, *J*=31.9 Hz), 127.71, 127.11, 125.18 (d, *J*=3.7 Hz), 123.38; IR (KBr) ν: 3578, 3490, 3108, 1638, 1608, 1534, 1475, 1403, 1351, 1289, 1165, 1138, 1091, 767 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₉F₃N₂-O₆S₂ (M+H)⁺ 409.9854, found 409.9867。

2,4-二甲氧基-4'-叔丁基双苯磺酰胺(**3f**): 白色固体, 产率 63%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.20, 157.23, 152.07, 143.03, 130.85, 125.75, 125.58, 124.06, 102.85, 98.47, 55.27, 55.18, 34.35, 30.94; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₃NO₆S₂ (M+H)⁺ 413.0967, found 413.0962。

2,4-二甲氧基-4'-氟双苯磺酰胺(**3g**): 白色固体, 产率 56%。m.p. > 275 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.55~7.50 (s, 3H), 7.10 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.41 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.62 (d, *J*=248.8 Hz), 162.41, 157.34, 142.44, 130.81, 128.66 (d, *J*=8.9 Hz), 125.48, 114.18 (d, *J*=22.0 Hz), 103.17, 98.52, 55.36; IR (KBr) ν: 3449, 3107, 2919, 1597, 1494, 1464, 1414, 1280, 1151, 1127, 1076, 835 cm⁻¹。HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄FO₆S₂ (M+H)⁺ 375.0247, found 375.0241。

3.2.2 不同取代基 *N*-氟双苯磺酰胺类化合物 **4a**~**4d** 的制备

方法 A: 加入 **3** (2 mmol), NaOH (16 mmol), 20 mL 乙腈于 100 mL 三口烧瓶内, 搅拌 40 min。降温至 -30 °C, 然后通 10%F₂/N₂, TLC 跟踪, 直到依据点(反应液 pH≥6, 原料消失或者副产物产生)。抽滤, 滤液进行旋蒸, 得粗品, 过柱[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=98: 2]得白色固体。

N-氟-4-氟-4'-硝基双苯磺酰胺(**4a**): 淡黄色固体, 产率 70%。m.p. 138.7~138.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=8.8 Hz,

2H), 8.07 (q, $J=4.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.35~7.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.43 (d, $J=259.8$ Hz), 151.92, 140.00, 133.12 (d, $J=10.2$ Hz), 131.37, 130.22 (d, $J=3.0$ Hz), 124.65, 127.33 (d, $J=22.9$ Hz); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -35.60 (s, 1F), -97.52 (s, 3F); IR (KBr) ν : 3110, 2924, 1587, 1535, 1409, 1187, 1080, 845, 789 cm^{-1} . HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ 377.9792, found 377.9794.

N-氟-4-叔丁基-4'-氟双苯磺酰胺(4b): 白色固体, 产率 40%. m.p. 97.2~98.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07~8.04 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.31~7.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.06 (d, $J=258.6$ Hz), 159.48, 131.99 (d, $J=10.2$ Hz), 130.20, 129.43 (d, $J=3.2$ Hz), 128.70, 125.58, 115.93 (d, $J=22.8$ Hz); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -37.27 (s, 1F), -98.86 (s, 1F); IR (KBr) ν : 3108, 2967, 1591, 1490, 1386, 1198, 840, 754 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ 389.0567, found 389.0562.

方法 B: 将化合物 **3** (1.50 mmol), 乙腈于 100 mL 单口烧瓶内, 搅拌. 滴加 2% NaOH (9.5 mL), 搅拌 30 min, 旋蒸, 抽滤, 得白色固体, 干燥, 将上述的固体投入下一步反应. 加入 15 mL 乙腈, 固体 NaOH (6 mmol), 降温至 -25~-30 $^{\circ}\text{C}$, 然后通 10% F_2/N_2 , TLC 跟踪, 直到依据点(反应液 $\text{pH} \geq 6$, 原料消失或者副产物产生). 抽滤, 滤液进行旋蒸, 得粗品, 过柱[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=98:2]得到白色固体.

N-氟-4-氟-4'-三氟甲基双苯磺酰胺(4c): 白色固体, 32%. m.p. no for its instability; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.09~8.04 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34~7.28 (m, 2H); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -36.27 (s, 1F), -63.45 (s, 3F), -97.95 (s, 1F); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.63, 166.03, 138.08, 137.32 (d, $J=33.5$ Hz), 133.08 (d, $J=10.3$ Hz), 126.69 (q, $J=3.6$ Hz, 7.6 Hz), 117.24 (d, $J=22.8$ Hz); IR (KBr) ν : 3109, 3059, 1592, 1496, 1200, 1200, 840, 804 cm^{-1} ; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}_2$ 400.9815, found 400.9813.

N-氟-4-三氟甲基-4'-甲氧基双苯磺酰胺(4d): 白色固体, 产率 8%. m.p. no for its instability; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=9.2$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -37.01 (s, 1F), -63.40 (s, 3F); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.85, 138.15, 137.03 (q, $J=33.2, 66.3$ Hz), 132.46, 130.46, 126.55 (q, $J=3.5, 7.2$ Hz), 125.10, 122.85 (d, $J=271.6$ Hz); IR

(KBr) ν : 3110, 2924, 1587, 1489, 1387, 1099, 845, 789 cm^{-1} . HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_5\text{S}_2$ 413.0015, found 413.0014.

3.2.3 烯醇硅醚类底物与氟化试剂 **4** 的氟化反应

在 N_2 保护下, 将乙腈(1 mL)与化合物 **5** (0.15 mmol) 混合物搅拌 10 min, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$, 添加 DMAP (0.15 mmol), 搅拌 20 min. 然后分三次加入 **4** (0.21 mmol), 搅拌 20 min 后, 升至 20 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌若干小时至原料 **5** 反应完毕(TLC 跟踪). 加入到 H_2O (3 mL), 用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 2)洗涤, 合并有机层, 继续用 15 mL 5% HCl 水溶液, 15 mL 饱和 NaHCO_3 , 15 mL 饱和 NaCl 依次洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋蒸, 过柱, 泵抽 8 h, 得产物 **6**.

2-氟-3,4-二氢-2H-萘酮(6a)^[28]: 无色液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37~7.28 (m, 2H), 5.15 (ddd, $J=4.2, 12.8, 47.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=4.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.62~2.53 (m, 1H), 2.41~2.29 (m, 1H); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -190.23 (s, 1F).

2-氟-1-茛酮(6b)^[28]: 油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48~7.42 (m, 2H), 5.28 (ddd, $J=4.4, 12.4, 51.2$ Hz, 1H), 3.67~3.59 (m, 1H), 3.30~3.18 (m, 1H); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -194.06 (s, 1F).

3-氟-2,3-二氢苯并吡喃-4-酮(6c)^[29,30]: 无色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.57~7.52 (m, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.12~7.08 (m, 1H), 5.18 (ddd, $J=4.8, 8.0, 48.0$ Hz, 1H), 4.68~4.51 (m, 2H); ^{19}F NMR (367 MHz, CDCl_3) δ : -204.20 (s, 1F).

辅助材料(Supporting Information) 化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 的谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
- [2] Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
- [3] Ni, C.; Zhu, L.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 90 (in Chinese).
(倪传法, 朱林桂, 胡金波, 化学学报, **2015**, *73*, 90.)
- [4] Zhang, J.; Jin, C.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 662 (in Chinese).
(张霁, 金传飞, 张英俊, 有机化学, **2014**, *34*, 662.)
- [5] Wang, G.; He, X.; Dai, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 837 (in Chinese).
(王光祖, 赫侠平, 戴建军, 许华建, 有机化学, **2014**, *34*, 837.)
- [6] Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 556 (in Chinese).

- (张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 35, 556.)
- [7] Differding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087.
- [8] Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187.
- [9] Davis, F. A.; Zhou, P.; Murphy, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3971.
- [10] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737.
- [11] (a) Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 997.
(b) Liu, C.-B.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 47.
- [12] Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 595.
- [13] Umamoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8563.
- [14] Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4157.
- [15] (a) Greedy, B.; Paris, J. M.; Vidal, T.; Gouverneur, V. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3413.
(b) Zhang, R.; Wang, D.; Xu, Q.; Jiang, J.-J.; Shi, M. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 1295.
- [16] Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5796.
- [17] Yasui, H.; Yamamoto, T.; Ishimaru, T.; Fukuzumi, T.; Tokunaga, E.; Akikazu, K.; Shiro, M.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 222.
- [18] Zhu, C.-L.; Maeno, M.; Zhang, F.-G.; Shigehiro, T.; Kagawa, T.; Kawada, K.; Shibata, N.; Ma, J.-A.; Cahard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 29, 6501.
- [19] Shunatona, H. P.; Frh, N.; Wang, Y. M.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7724.
- [20] Chen, G. L.; Chen, F. L.; Zhang, Y.; Yang, X. Y.; Yuan, X. M.; Wu, F. H.; Yang, X. J. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 133, 155.
- [21] Zhang, Y.; Yang, X. J.; Xie, T.; Chen, G. L.; Zhu, W. H.; Zhang, X. Q.; Yang, X. Y.; Wu, X. Y.; He, X. P.; He, H. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4933.
- [22] Wang, F.-J.; Li, J.-L.; Hu, Q.-Y.; Yang, X.-J.; Wu, X.-Y.; He, H.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 17, 3607.
- [23] Dykhanov, N. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, 29, 3602.
- [24] Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4842.
- [25] Teare, H.; Robins, G. E.; Arstad, E.; Luthra, S. K.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2007**, 2330.
- [26] Xu, J.; Hu, Y.; Huang, D.; Wang, K. H.; Xu, C.; Niu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 515.
- [27] Cahard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J. C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3699.
- [28] Stavber, S.; Šket, B.; Zajc, B.; Zupan, M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6003.
- [29] Zhao, Y.; Pen, Y.; Liu, H.; Yang, Y.; Jiang, Z.; Tang, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3571.
- [30] Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synthesis* **2002**, 2609.

(Lu, Y.)