α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺的合成研究

康娟 黄丹凤* 王克虎 苏瀛鹏 胡雨来* 常青

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了三氟甲基三甲基硅烷与 α -羰基 Weinreb 酰胺选择性三氟甲基化反应, 合成了一系列 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺类化合物, 并考察了其作为三氟甲基合成砌块与有机金属试剂的反应。

关键词 三氟甲基化; 三氟甲基三甲基硅烷; α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺; 格氏试剂

Synthesis of α -Trifluoromethyl- α -hydroxyl Weinreb Amides

Kang, Juan Huang, Danfeng* Wang, Kehu Su, Yingpeng Hu, Yulai* Chang, Qing

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

Abstract Selective trifluoromethylation of α -oxo-Weinreb amides was explored using trimethyl(trifluoromethyl)silane as fluorinating reagent. A series of α -trifluoromethyl- α -hydroxyl Weinreb amides were successfully synthesized and their reaction with organometallic reagents was investigated.

Keywords trifluoromethylation; trimethyl(trifluoromethyl)silane; α -trifluoromethyl- α -hydroxyl Weinreb amides; Grignard reagents

有机分子中引入三氟甲基能有效地改变分子的酸性、偶极矩、脂溶性、膜通透性及其化学和代谢稳定性, 含氟有机化合物在医药、农药和材料等领域及放射性示踪剂、正电子成像技术(PET)方面得到了广泛应用^[1~5]。然而自然界中天然三氟甲基化合物非常少见。几十年来, 化学家发展了各种不同的策略向有机分子引入三氟甲基^[6~9]。将三氟甲基引入有机分子通常主要有两种方式: 一是直接三氟甲基化, 即通过亲电、亲核或自由基三氟甲基化试剂在非氟底物上直接引入三氟甲基; 另一种是含氟有机合成砌块法, 即从含三氟甲基原料出发通过官能团的转换和碳-碳键的形成合成含三氟甲基有机分子。

N-甲基-*N*-甲氧基酰胺(Weinreb 酰胺)^[10]自 1981 年被 Nahm 和 Weinreb 两位科学家发现后, 经过几十年的发展, 作为酰基化试剂^[11~15]已被广泛应用于有机合成中^[16~18]。此类酰胺具有独特的化学性质, 与金属有机试剂诸如有机镁和有机锂试剂反应时产物为酮。与金属氢化物反应时得到醛。即使金属试剂和金属氢化物过量也不会生成醇类化合物。Weinreb 酰胺还可参与 Wittig 反

应^[19]和 Birch 还原反应^[20]等。鉴于以上优点, Weinreb 酰胺作为有机合成反应中间体被广泛应用于有机合成中, 特别是在复杂的天然产物和药物的合成中。由于此类酰胺的特殊化学性质, 我们实验小组^[21~23]在 Weinreb 酰胺的制备及应用上也做了很多的工作。为了进一步探索 Weinreb 酰胺的性质, 扩大它在有机合成中的应用, 我们利用三氟甲基三甲基硅烷(TMSCF₃)作为氟化试剂, 探索了 TMSCF₃ 和 α -羰基 Weinreb 酰胺的反应, 发现 α -羰基 Weinreb 酰胺可以发生选择性的羰基加成反应, 得到了 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺类化合物, 并考察了 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺作为三氟甲基合成砌块在有机合成中的应用(Scheme 1)。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

根据文献报道^[7,24~26], 我们以 α -羰基 Weinreb 酰胺 **1a**、TMSCF₃ (**2**)反应为例, 对反应的添加剂、溶剂和温度等条件进行了优化, 结果列于表 1。

我们首先考察了添加剂对反应产率的影响。由表 1

* Corresponding authors. E-mail: huyi@nwnu.edu.cn; huangdf@nwnu.edu.cn

Received June 22, 2016; revised September 12, 2016; published online September 19, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21262031, 21462037).

国家自然科学基金(Nos. 21262031, 21462037)资助项目。

图式 1 α -羰基 Weinreb 酰胺的选择性三氟甲基化反应研究
Scheme 1 Selective trifluoromethylation of α -oxo-Weinreb amides

表 1 反应条件筛选和优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	$n(1a) : n(2)$	Additive	Solvent	Temp./°C	Time/h	Isolated yield/%
1	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	0	0.5	88
2	1 : 2	$\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$	THF	0	12	Trace
3	1 : 2	CsF	THF	0	0.1	80
4	1 : 2	KF	THF	0	12	0 ^b
5	1 : 2	NEt_3	THF	0	12	0 ^c
6	1 : 2	$(i\text{-Pr})_2\text{NH}$	THF	0	12	0 ^c
7	1 : 2	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	THF	0	12	0 ^c
8	1 : 2	PPh_3	THF	0	12	0 ^c
9	1 : 2	—	THF	0	12	0 ^c
10	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	<i>n</i> -Hexane	0	5	85
11	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	0	3	78
12	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Et_2O	0	1	80
13	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	1,4-Dioxane	0	2	76
14	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	CH_3COCH_3	0	1	80
15	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	0	1	84
16	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	DMF	0	5	78
17	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	r.t.	0.5	0 ^b
18	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	-20	48	89
19	1 : 2	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	-40	100	89
20	1 : 1	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	0	48	43
21	1 : 1.5	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	0	18	60
22	1 : 3	$(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	THF	0	0.25	86

^a 反应条件: **1a** (0.25 mmol), **2** (0.25~0.75 mmol), 添加剂(0.025 mmol), TLC 检测到 **1a** 反应完全后, 加入水(2 mL)和 THF (2 mL)的混合溶液, 再加入 TBAF (0.25 mmol)在 50 °C 条件下加热 2 h; ^b 反应体系复杂, 无法分离得到主产物; ^c 回收得到反应原料。

(表 1, Entry 9). 当使用添加剂 $(n\text{-Bu})_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (TBAF)的时候**4a**产率最高可以达到88%(表 1, Entry 1). 使用CsF时, 反应太快, 不易操控且反应体系比较复杂, 以 80%的收率得到了目标产物**4a**(表 1, Entry 3). 当加入 $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ 时, 薄层色谱(TLC)检测到有目标产物**4a**的生

成, 但是量非常的少(表 1, Entry 2).

溶剂对反应的产率有显著的影响. 由表 1 中(表 1, Entries 10~16)的数据可以看出, 四氢呋喃作为溶剂时, 反应产率最高. 在正己烷、二氯甲烷、乙醚、1,4-二氧六环、丙酮或乙腈中, 反应都能发生, 但产率较四氢呋

喃中低。

此外, 反应温度对化合物 **4a** 的产率有明显的影响。升高反应温度, **1a** 很快就检测不到了, 但是反应体系变得很复杂, 无法分离得到目标产物 **4a**。降低反应温度, 化合物 **4a** 的产率有所提高, 但是反应时间延长了(表 1, Entries 17~19)。

最后, 我们考察了反应的物料比对反应产率的影响。由表 1 可以看出, 随着 **2** 的物质的量比增大, 化合物 **4a** 的产率逐渐升高。当 **1a** 和 **2** 的物质的量比变为 1:2 时, 化合物 **4a** 的产率可达到 88%, 继续增大 **2** 的量, 化合物 **4a** 的产率反而有所下降(表 1, Entries 1, 20~22)。

综上所述, 确定生成化合物 **4a** 的最优反应条件为: **1a** (0.25 mmol), **2** (0.5 mmol) 和四丁基氟化铵(TBAF, 0.025 mmol) 在冰水浴下反应, TLC 检测至 **1a** 反应完全后, 加入水(2 mL)和四氢呋喃(THF) (2 mL) 的混合溶液, 再加入 TBAF (0.25 mmol) 在 50 °C 条件下加热 2 h。在最佳反应条件下, 我们对 Weinreb 酰胺进行了底物拓展, 以探讨该方法对底物的适应性。

1.2 α -羰基 Weinreb 酰胺的选择性三氟甲基化反应研究

在上述最佳反应条件下, 我们分别探索了不同取代基的 α -羰基 Weinreb 酰胺与 TMSCF_3 的选择性的羰基加成反应, 得到了一系列 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺类化合物, 实验结果见表 2。

由表 2 可见, 底物 α -芳基- α -羰基 Weinreb 酰胺苯环上取代基的电子效应对反应产率有一定的影响, 发现苯环上不管连有缺电子基团还是富电子基团, 都可以以好的产率得到相应的产物, 但是对位连有缺电子基团的底物反应产率高于对位连有富电子基团的底物(表 2, Entries 2~5, 8)。当苯环对位连有硝基和腈基时反应体系变得很复杂, 无法分离得到目标产物。底物 α -芳基- α -羰基 Weinreb 酰胺苯环上取代基的空间效应对反应产率有明显的影响, 取代基位阻较大时, 底物的反应活性明显下降甚至使反应不发生(表 2, Entries 10, 12 和 15)。当 R^1 为 1-萘基、2-萘基或是 2-噻吩基时, 延长反应时间, 以较好的产率得到目标产物(表 2, Entries 13, 14 和 16)。当底物为脂肪族 α -羰基 Weinreb 酰胺的时候, 不管 R 为直链还是环状取代基, 反应也能平稳发生, 但反应产率降低了(表 2, Entries 18~20)。当 R 为苄基时, 没有检测到目标产物。

合成了一系列 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺类化合物之后, 我们又以 **3a** 为底物, 考察了 α -三氟甲基 Weinreb 酰胺与金属有机试剂(甲基碘化镁和 LiAlH_4) 的反应, 发现 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺类化合物可顺利地以较好的产率转化为相应的 α -三氟甲基羰基化

合物 **5** 和 **6** (Scheme 2)。

表 2 α -羰基 Weinreb 酰胺的选择性三氟甲基化反应^a

Table 2 Selective trifluoromethylation of α -oxo-Weinreb amides

Entry	R	Product	Time/h	Isolated yield/%
1	C ₆ H ₅	4a	0.5	88
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4b	0.5	85
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4c	2	88
4	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	4d	2	89
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4e	2	92
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4f	5	0
7	4-CNC ₆ H ₄	4g	48	0
8	4-ClC ₆ H ₄	4h	0.5	93
9	3-BrC ₆ H ₄	4i	0.5	86
10	2-IC ₆ H ₄	4j	48	0
11	3,5-(<i>tert</i> -C ₄ H ₉) ₂ C ₆ H ₃	4k	2	84
12	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	4l	48	0
13	1-Naphthalenyl	4m	1	80
14	2-Naphthalenyl	4n	1	85
15	9-Anthracenyl	4o	48	0
16	3-Thienyl	4p	1	86
17	Benzyl	4q	1	0
18	<i>n</i> -Butyl	4r	2	70
19	Ethyl	4s	2	64
20	Cyclohexyl	4t	1.5	75

^a 反应条件: **1** (0.25 mmol), **2** (0.5 mmol) 和 TBAF (0.025 mmol) 在冰水浴下反应, TLC 检测至 **1** 反应完全后, 加入水(2 mL)和 THF (2 mL) 的混合溶液, 再加入 TBAF (0.25 mmol) 在 50 °C 条件下加热 2 h。

2 结论

我们探索了 TBAF 促进下, 以 THF 溶剂, 在冰浴条件下, α -羰基 Weinreb 酰胺和 TMSCF_3 的三氟甲基反应, 得到了一系列 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺, 实现了 α -羰基 Weinreb 酰胺的 α -羰基选择性三氟甲基化反应; 通过 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺与格氏试剂和氢化锂铝的反应, 实现了 α -三氟甲基- α -羟基 Weinreb 酰胺的官能团转化反应。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Varian Mercury 400 plus 或 Agilent DD₂ 600 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, 三甲基硅烷为内标; 高分辨质谱用 Bruker APEX II 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正。

图式 2 α -三氟甲基 Weinreb 酰胺与金属有机试剂的反应

Scheme 2 Reaction of α -trifluoromethyl Weinreb amide and organometallic reagents

石油醚、乙酸乙酯为重蒸的工业级试剂, 其中石油醚的沸程控制在 $60\sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}$. 液相柱层析硅胶是国产 200~300 目硅胶. 其余试剂均为国产分析纯级. 四氢呋喃: 无水无氧处理后使用.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 1 的合成

化合物 1 根据文献[27]合成. 取 50 mL 的圆底烧瓶, 加入草酰氯(0.253 g, 2 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 *N*-甲基-*N*-甲氧基羟胺盐酸盐(0.488 g, 5 mmol), 冰浴搅拌 10 min, 逐渐滴入三乙胺(0.607 g, 6 mmol), 搅拌 10 min 后, 自然升温到室温. TLC 检测反应完成后, 用质量分数为 10% 的盐酸(5 mL)淬灭反应, 反应混合液用二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3). 收集有机相, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 剩余物柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1] 分离得双 Weinreb 酰胺.

称取 Mg (0.12 g, 5 mmol) 加入 50 mL 的圆底烧瓶中, 氩气置换反应瓶中空气后, 加入 2 mL THF, 然后逐滴加入几滴溴苯. 加热引发反应后, 停止加热, 缓慢加入溴苯(0.78 g, 5 mmol). 反应 2 h 后, 加入双 Weinreb 酰胺. TLC 检测反应结束后, 用质量分数为 10% 的盐酸(5 mL)淬灭反应. 反应混合液用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 剩余物进行柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯): *V*(二氯甲烷)=8:1:1] 分离得产物 1a. 其它 α -羰基 Weinreb 酰胺也是按照此方法来合成.

3.2.2 化合物 4 的合成

在 25 mL 的圆底烧瓶中加入 α -羰基 Weinreb 酰胺 1a (0.0483 g, 0.25 mmol) 和 1 mL THF 后, 冰浴下搅拌致

瓶内温度到达 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后, 加入三氟甲基三甲基硅烷(0.0711 g, 0.5 mmol) 搅拌 5 min 后加入 TBAF (0.008 g, 0.025 mmol). 继续在冰水浴下反应, TLC 检测 α -羰基 Weinreb 酰胺反应完全后, 向反应混合物中加入水(2 mL) 和 THF (2 mL) 的混合溶液, 再加入 TBAF (0.079 g, 0.25 mmol). 在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下加热 2 h 后, 用乙酸乙酯萃取(3 mL $\times$ 3), 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 进行柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯): *V*(二氯甲烷)=10:1:1] 分离得 *N*-甲基-*N*-甲氧基-2-苯基-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(4a), 白色固体, 产率 88%. m.p. $88\sim 89\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 7.45~7.40 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.1, 135.1, 129.2, 128.5, 126.4, 123.2, (q, $J=283.0\text{ Hz}$), 79.6 (q, $J=28.0\text{ Hz}$), 60.0, 33.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -75.39; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 264.0842, found 264.0846.

化合物 4b~4t 制备方法同 4a.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(4-甲苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(4b): 白色固体, 产率 85%. m.p. $103\sim 104\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 139.1, 131.9, 129.0, 126.2, 123.1 (q, $J=280.0\text{ Hz}$), 79.5 (q, $J=28.0\text{ Hz}$), 60.1, 33.5, 29.6, 21.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -75.49; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 278.0999, found 278.1006.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(4c): 白色固体, 产率 88%. m.p. $82\sim 83\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 160.2, 127.7, 127.0, 123.1 (q, $J=285.0\text{ Hz}$), 113.9, 79.4 (q, $J=28.5\text{ Hz}$), 60.3, 55.3, 29.6; ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -75.37; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 316.0767, found 316.0764.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(*N,N*-二甲胺基苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(4d): 白色固体, 产率 89%. m.p. $112\sim 113\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 150.8, 127.2, 123.4 (q, $J=283.5\text{ Hz}$), 121.9, 111.8, 79.6 (q, $J=27.0\text{ Hz}$), 60.4, 40.2, 39.9; ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -75.52; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 307.1264, found 307.1260.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(4-三氟甲基苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4e**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 110~111 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (s, 4H), 5.19 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 166.4, 139.2, 131.4 (q, *J*=31.5 Hz), 127.1, 125.4 (q, *J*=3.7 Hz), 123.7 (q, *J*=270.0 Hz), 123.0 (q, *J*=285.0 Hz), 79.2 (q, *J*=28.5 Hz), 60.1, 33.6; ¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃) δ: -62.90, -74.66; HRMS calcd for C₁₂H₁₁F₆NO₃Na [M+Na]⁺ 354.0536, found 354.0533.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(4-氯苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4h**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 90~91 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 135.6, 134.0, 129.0, 128.2, 123.2 (q, *J*=284.0 Hz), 79.5 (q, *J*=28.0 Hz), 60.5, 33.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -75.33; HRMS calcd for C₁₁H₁₁ClF₃NO₃Na [M+Na]⁺ 320.0272, found 320.0279.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(3-溴苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4i**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 120~121 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (s, 1H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.94 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 137.4, 132.3, 130.0, 129.6, 128.5, 125.3, 122.9 (q, *J*=276.0 Hz), 79.0 (q, *J*=28.5 Hz), 60.3, 33.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -75.11; HRMS calcd for C₁₁H₁₁BrF₃NO₃Na [M+Na]⁺ 363.9767, found 363.9776.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(3,5-二叔丁基苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4k**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 130~131 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.31 (s, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 151.5, 134.3, 123.0 (q, *J*=283.0 Hz), 122.7, 120.7, 80.9 (q, *J*=28.0 Hz), 59.6, 34.8, 33.3, 31.2, 29.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -75.14; HRMS calcd for C₁₉H₂₈F₃NO₃Na [M+Na]⁺ 398.1913, found 398.1920.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(1-萘基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4m**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 109~110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H), 7.89~7.85 (m, 3H), 7.53~7.48 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 133.3, 132.8, 132.4, 128.4, 128.3, 127.6, 127.1, 126.7, 126.1, 123.6, 123.3 (q, *J*=284.0 Hz), 79.9 (q, *J*=28.5 Hz), 60.2, 29.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -72.77; HRMS calcd for C₁₅H₁₄F₃NO₃Na [M+Na]⁺ 336.0818, found

336.0826.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(2-萘基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4n**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 114~115 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (s, 1H), 7.91~7.89 (m, 3H), 7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55~7.53 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 133.3, 132.7, 132.4, 128.4, 128.3, 127.6, 127.1, 126.7, 126.0, 123.6, 123.3 (q, *J*=283.0 Hz), 79.8 (q, *J*=28.0 Hz), 60.2, 33.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -75.03; HRMS calcd for C₁₅H₁₄F₃NO₃Na [M+Na]⁺ 336.0818, found 336.0824.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-(3-噻吩基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4p**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 99~100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.49 (br, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 165.8, 138.4, 127.1, 127.0, 126.5, 122.8 (q, *J*=283.0 Hz), 77.7 (q, *J*=30.0 Hz), 60.5, 29.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -80.64; HRMS calcd for C₉H₁₀SF₃NO₃Na [M+Na]⁺ 292.0226, found 292.0230.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-三氟甲基-2-羟基己酰胺(**4r**): 淡黄色液体, 产率 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.01 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.27~2.20 (m, 1H), 1.86~1.80 (m, 1H), 1.52~1.42 (m, 1H), 1.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.09~1.00 (m, 1H), 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.9, 123.8 (q, *J*=283.5 Hz), 78.6 (q, *J*=28.5 Hz), 60.9, 34.0, 31.1, 24.8, 22.5, 13.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -77.20; HRMS calcd for C₉H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺ 244.1155, found 244.1158.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-三氟甲基-2-羟基丁酰胺(**4s**): 淡黄色液体, 产率 64%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 4.97 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.7, 125.7 (q, *J*=283.5 Hz), 79.2 (q, *J*=28.5 Hz), 60.9, 29.6, 24.6, 7.0; ¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃) δ: -77.01; HRMS calcd for C₇H₁₂F₃NO₃Na [M+Na]⁺ 238.0661, found 238.0667.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-环己基-2-羟基-3,3,3-三氟丙酰胺(**4t**): 淡黄色液体, 产率 75%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 4.94 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.34~2.29 (m, 1H), 1.83~1.74 (m, 3H), 1.65~1.62 (m, 1H), 1.45~1.36 (m, 1H), 1.24~1.20 (m, 5H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 168.8, 123.8 (q, *J*=286.5 Hz), 81.9 (q, *J*=28.5 Hz), 60.8, 39.1, 34.1, 29.7, 26.3, 25.9, 25.8, 25.7;

^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -70.19; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1131, found 292.1137.

3.2.3 化合物 **5a** 的合成

在 25 mL 的圆底烧瓶中加入 Mg (0.018 g, 0.75 mmol), 通入氩气, 加入 2 mL THF, 逐滴加入碘甲烷 (0.086 g, 0.6 mmol). 搅拌 0.5 h 后加入 **3a** (0.1 g, 0.3 mmol). TLC 检测 **3a** 完全反应后, 加入 10% 盐酸 5 mL 淬灭反应. 用乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3), 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 进行柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯): V (二氯甲烷)=18:1:1] 分离得 3-苯基-3-三甲基硅氧基-4,4,4-三氟-2-丁酮(**5a**), 淡黄色液体, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 2H), 7.37~7.36 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 135.7, 129.2, 128.4, 127.1, 123.6 (q, $J=286.5$ Hz), 81.6 (q, $J=28.5$ Hz), 26.3, 1.23; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -75.65; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 290.0950, found 290.0825.

3.2.4 化合物 **7a**, **7c** 和 **7h** 的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中加入 **4a** (0.150 g, 0.57 mmol) 和 2 mL 干燥的四氢呋喃后, 冷却至 -40 $^\circ\text{C}$ 搅拌 10 min, 加入 LiAlH_4 (0.033 g, 0.85 mmol) 反应 40 min. TLC 监测反应完全后, 加入 4 mL 碳酸氢钠的饱和溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得到的粗产物. 将粗产物加入 25 mL 圆底烧瓶中, 用 3 mL 无水乙醇溶解, 加入苯甲酰肼 (0.116 g, 0.85 mmol) 反应 1 h. TLC 监测反应完全后, 加入 4 mL 碳酸氢钠的饱和溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸镁干燥, 真空减压蒸去溶剂, 进行柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 分离, 以 82% 的产率得 (*E*)-*N'*-[2-(2-苯基-2-羟基-3,3,3-三氟丙基)苯甲酰肼(**7a**), 白色固体, 产率 82%. m.p. 70~71 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.94 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48~7.48 (m, 1H), 7.35~7.33 (m, 5H), 5.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 165.3, 146.2, 135.0, 132.7, 132.0, 129.0, 128.8, 128.6, 127.4, 126.3, 124.1 (q, $J=285.0$ Hz), 76.0 (q, $J=30.0$ Hz); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -77.56; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.0821, found 345.0817.

化合物 **7c**, **7h** 制备方法同 **7a**.

(*E*)-*N'*-[2-(4-甲氧基苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙基]苯甲酰肼(**7c**): 无色液体, 产率 90%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.80 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.48~4.46 (m, 3H), 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=7.8$ Hz,

2H), 5.21 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 165.2, 160.0, 146.3, 132.6, 132.0, 128.8, 127.7, 127.4, 126.9, 124.2 (q, $J=285.0$ Hz), 114.0, 75.8 (q, $J=31.5$ Hz), 55.2; ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -77.81; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.0927, found 375.0925.

(*E*)-*N'*-[2-(4-氯苯基)-2-羟基-3,3,3-三氟丙基]苯甲酰肼(**7h**): 无色液体, 产率 80%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.54~7.48 (m, 3H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 165.2, 145.5, 135.3, 133.5, 132.8, 131.8, 128.9, 128.8, 127.8, 127.4, 123.9 (q, $J=285.0$ Hz), 75.8 (q, $J=31.5$ Hz); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ : -77.70; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.0432, found 379.0428.

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

References

- [1] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [2] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C. D.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
- [3] Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Hong Kong, **2009**.
- [4] Cametti, M.; Crousse, B.; Metrangola, P.; Milani, R.; Resnati, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 31.
- [5] Littich R.; Scott, P. J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1106.
- [6] Chu, L.; Qing, F.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1513.
- [7] Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683.
- [8] Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 765.
- [9] Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847.
- [10] Nahm S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- [11] Zhao, W.; Liu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 55 (in Chinese). (赵蔚, 刘伟, 有机化学, **2015**, 35, 55.)
- [12] Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **2000**, 342, 340.
- [13] Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 15.
- [14] Pérez, M.; Pozo, C. D.; Reyes, F.; Rodríguez, A.; Francesch, A.; Echavarren, A. M.; Cuevas, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1724.
- [15] Lygo, B.; Bhatias, M.; Cooke, J. W. B.; Hirst, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2529.
- [16] Dias, L. C.; Sousa, M. A. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5625.
- [17] Shimizu, T.; Kusada, J.; Ishiyama, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4965.

- [18] Taillier, C.; Bellosta, V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2145.
- [19] Murphy, J. A.; Commeureuc, A. G. J.; Snaddon, T. N.; McGuire, T. M.; Khan, T. A.; Hisler, K.; Dewis, M. L.; Carling, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427.
- [20] Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum, New York, **1994**, p. 57.
- [21] Quan, F.; Huang, D.; Xu, C.; Zhang, Z.; Niu, T.; Feng, H.; Cu, L.; HU, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 450 (in Chinese).
(权锋, 黄丹凤, 徐长明, 张正臣, 牛腾, 冯惠娟, 徐雷云, 胡雨来, *有机化学*, **2009**, *29*, 450.)
- [22] Wang, F.; Lu, A.; Huang, D.; Su, Y.; Xia, X.; Xu, Y.; Wang, K.-H.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1046 (in Chinese).
(王凤娇, 陆爱玲, 黄丹凤, 苏瀛鹏, 夏晓文, 徐艳丽, 王克虎, 胡雨来, *有机化学*, **2015**, *35*, 1046.)
- [23] Ma, I.; Lü, W.; Huang, D.; Niu, T.; Su, Y.; Wang, K.-H.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 962 (in Chinese).
(马丽芳, 吕文贤, 黄丹凤, 牛腾, 苏瀛鹏, 王克虎, 胡雨来, *有机化学*, **2014**, *34*, 962.)
- [24] Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393.
- [25] Stahly, G. P.; Bell, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2873.
- [26] Singh, R. P.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2579.
- [27] Sibi, M. P. *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 15.

(Li, L.; Fan, Y.)