PhI(OAc)₂ 参与的 β -酮酸酯及 β -酮酰胺亲核氟化反应吴文胜[†] 袁 航[†] 黄高魁 蒋春辉* 陆鸿飞*

(江苏科技大学环境与化学工程学院 镇江 212003)

摘要 报道了一种构建含氟的 β -酮酸酯及 β -酮酰胺的亲核氟化反应. 该反应采用 PhI(OAc)₂ 为氧化剂、3HF·Et₃N 为氟化试剂, 在室温下反应 30 min 高效构建一系列含有季碳中心的含氟化合物. 与传统的亲电氟化反应相比, 该方法具有无金属参与、反应时间短、反应条件简单、反应收率高等优点.

关键词 高价碘; β -酮酸酯; β -酮酰胺; 亲核氟化反应

Fluorination of β -Ketoesters and β -Ketoamides Based on PhI(OAc)₂Wu, Wensheng[†] Yuan, Hang[†] Huang, Gaokui Jiang, Chunhui* Lu, Hongfei*

(School of Environmental and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003)

Abstract Herein, a nucleophilic fluorination reaction to construct fluorine-containing β -ketoesters and β -ketoamides is reported. The reaction uses PhI(OAc)₂ as oxidant and 3HF·Et₃N as fluorinating reagent. It can effectively build a series of fluorochemical compounds containing quaternary carbon center under room temperature reaction conditions for 30 min. Compared with the traditional electrophilic fluorination reaction, this method has the advantages of no metal participation, short reaction time, simple reaction conditions and high reaction yield.

Keywords hypervalent iodine; β -ketoesters; β -ketoamides; nucleophilic fluorination reaction

有机氟化合物在制药和农业化学工业中占有非常重要的地位, 因为氟原子取代氢原子或羟基可以改善这些化合物的物理化学性质和生物活性^[1]. 发展高效、简洁的构建含有季碳中心氟化化合物的方法受到了化学家的广泛关注^[2]. 1,3-二羰基化合物是许多天然产物的骨架, 其修饰结构广泛存在于药物分子当中^[3,4]. 目前, 关于 1,3-二羰基化合物的氟化反应已有很多相关报道. 但主要集中在亲电氟化, 常常采用亲电型的 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)或者 Selectfluor 作为氟化试剂, 金属盐或者有机小分子作为催化剂^[5], 例如 2000 年 Togni 课题组^[6]报道了第一例金属 Ti 盐催化的 β -酮酸酯的不对称氟化反应, 2010 年 Maruoka 课题组^[7]使用手性相转移催化剂催化的 β -酮酸酯的不对称氟化反应. 而关于使用更为便宜的亲核型的氟化试剂(HF)的报道相对较少^[8]. 2012 年 Kitamura 课题组^[9]使用碘叶立德和氢氟酸对 1,3-二羰基化合物进行氟化反应. 高价碘作为一种温和的氧

化剂, 与传统的金属氧化剂相比, 它具有无毒、对环境无污染等优点, 符合绿色化学的要求^[10]. 关于高价碘催化的有机反应的报道有很多. 例如 2017 年 Ishihara 等^[11]报道使用高价碘催化萘酚的不对称去芳构化反应构建螺环化合物, 在使用 C₂ 中心手性碘试剂, 间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)作为氧化剂原位生成三价碘的策略下, 最高可以获得 86% 的收率和 98% 的对映选择性. 2018 年 Jacobsen 等^[12]报道使用 C₂ 中心手性碘试剂, *m*-CPBA 作为氧化剂原位生成三价碘的策略催化烯丙胺的氟化反应构建含氟的氮环丙烷化合物, 最高可以获得 77% 的收率和 97% 的对映选择性. 本文报道了一种简单的构建含氟的 β -酮酸酯及 β -酮酰胺的方法, 使用商品化的三价碘碘苯二乙酸(PIDA)作为氧化剂、价格便宜的 3HF·Et₃N 为氟化试剂可以构建一系列的含氟化合物, 与传统的亲电氟化反应相比, 该方法具有无金属参与、反应时间短、反应条件简单、反应收率高等优点(Scheme 1).

* Corresponding authors. E-mail: chemjiang@just.edu.cn; zjluf1979@just.edu.cn

Received August 31, 2018; revised October 25, 2018; published online December 5, 2018.

Dedicated to Professor Qingyun Chen on the occasion of his 90th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21402067), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20170569) and the Natural Science Fund for Colleges and Universities in Jiangsu Province (No. 17KJB150013).

国家自然科学基金(No. 21402067)、江苏省自然科学基金(No. BK20170569)、江苏省高校自然科学基金(No. 17KJB150013)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

图式 1 F^+ 与 F^- 型试剂: β -酮酸酯和 β -酮酰胺的氟化反应
Scheme 1 F^+ vs F^- type reagents: α -fluorination of β -ketoesters and β -ketoamides

1 结果与讨论

1.1 氧化剂和氟化试剂的筛选

本实验以合成 2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯(**2a**)为模板反应. 考察了商品化的三价碘 PIDA 和 [双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PIFA)以及原位生成的三价碘等一系列的氧化剂, 考察了 $nHF \cdot Pyridine$, 46% $HF(aq.)$, $3HF \cdot Et_3N$ 等一系列的氟化试剂对于氟化反应的影响. 实验结果如表 1 所示.

表 1 氧化剂和氟化试剂的筛选

Table 1 Optimization of the oxidants and fluoride sources

Entry ^a	Oxidant	F-source	Yield ^b /%
1	<i>m</i> -CPBA + 4-MeC ₆ H ₄ I ^c	3HF·Et ₃ N	56
2	TBHP + 4-MeC ₆ H ₄ I ^c	3HF·Et ₃ N	0
3	30% H ₂ O ₂ + 4-MeC ₆ H ₄ I ^c	3HF·Et ₃ N	0
4	PIFA	3HF·Et ₃ N	67
5	PIDA	3HF·Et ₃ N	85
6	PIDA	46% HFaq	47
7	PIDA	<i>n</i> HF·Pyridine	34

^a Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), oxidant (0.1 mmol), F-source (1 mmol).

^b Isolated yield. ^c ArI (0.01 mmol), oxidants (0.15mmol).

由表 1 可知, 不同的氧化剂和氟化试剂对于该氟化反应有较大的影响. 当使用原位生成三价碘策略时, 反应的收率较低. 当采用 *m*-CPBA 作为氧化剂时, 产物可以获得 56% 的收率, 而采用其它氧化剂[如叔丁基过氧化氢(TBHP), 30% H₂O₂]时, 反应均不能进行. 直接使用三价的高价碘, 反应可以取得中等到良好的收率, 使用 PIDA 可以获得最高的收率 85%. 因此, 在本文的实验中使用 PIDA 作为氧化剂. 使用不同的氟化试剂对于反应也有较大的影响, 当使用 $3HF \cdot Et_3N$ 时可以获得较高的收率, 但使用其它的氟化试剂(如 $nHF \cdot Pyridine$, 46%

$HF(aq.)$ 时, 产物的收率下降较为明显. 因此, 在本文的实验中选择 $3HF \cdot Et_3N$ 作为氟化试剂.

1.2 β -酮酸酯及 β -酮酰胺 α 位氟化其它条件的筛选

在获得了最佳的氧化剂和氟化试剂的条件下, 筛选了 β -酮酸酯 α 位氟化反应其它一些反应条件. 以合成 2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯(**2a**)为模板反应. 对反应的投料比、反应时间、溶剂等条件进行了筛选, 所有筛选的结果见表 2.

表 2 β -酮酸酯及 β -酮酰胺 α 位氟化反应其它条件的筛选

Table 2 Optimization of the α -fluorination of β -ketoesters and β -ketoamides

Entry ^a	Molar ratio of 1a : 3 : 4	Time/min	Solvent ^b	Yield ^c /%
1	1 : 1 : 1	30	DCE	45
2	1 : 1 : 2	30	DCE	63
3	1 : 1 : 5	30	DCE	71
4	1 : 1 : 10	10	DCE	51
5	1 : 1 : 10	20	DCE	64
6	1 : 1 : 10	30	DCE	85
7	1 : 1 : 10	40	DCE	85
8	1 : 1 : 10	50	DCE	84
9	1 : 1 : 10	60	DCE	82
10	1 : 0.2 : 10	30	DCE	34
11	1 : 0.5 : 10	30	DCE	51
12	1 : 1.5 : 10	30	DCE	86
13	1 : 1 : 10	30	EA	74
14	1 : 1 : 10	30	DCM	80
15	1 : 1 : 10	30	DMF	21
16	1 : 1 : 10	30	CH ₃ CN	65
17	1 : 1 : 10	30	1,4-Dioxane	61
18	1 : 1 : 10	30	Et ₂ O	48
19	1 : 1 : 10	30	THF	46
20	1 : 1 : 10	30	MeOH	76

^a Reaction condition: **1a** (0.1 mmol), oxidant (0.1 mmol), F-source (1 mmol) solvent (1 mL). ^b DCE: 1,2-dichloroethane, EA: ethyl acetate, DCM: dichloromethane, DMF: *N,N*-dimethylformamide, THF: tetrahydrofuran; ^c Isolated yield.

由表 2 可知, 当采用不同的投料比, 产物的收率有较大的差别. 当采用 β -酮酸酯: 氧化剂: 氟化试剂 = 1 : 1 : 1 时, 产物的收率为 45%, 提高氟化试剂的投入比, 产物的收率也随之上升, 当提高到 10 equiv. 的氟化试剂时可以获得最高的收率. 改变氧化剂的投料比对反应的收率也有较大的影响, 当使用催化量的氧化剂时, 反应的收率都较低, 当采用 1.5 equiv. 的氧化剂时, 产物的收率并没有明显的上升. 因此, 在本文实验中采用的投料比是 β -酮酸酯: 氧化剂: 氟化试剂 = 1 : 1 : 10(物

质的量比)。反应时间对于该反应的收率也有一定的影响,随着反应时间的延长,产率也不断上升,当反应进行到 30 min 时获得了最高的收率,随之延长反应时间,收率并没有明显的上升。因此,在本文实验中控制反应时间为 30 min。溶剂对于该反应也有较大的影响,当使用含氧的溶剂(如 1,4-dioxane, Et₂O)时,反应的收率较低,使用质子型溶剂(如 MeOH)时可以获得良好的收率,当使用含氯的溶剂[如二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷(DCE)]时可以获得较高的收率,使用 DCE 可以获得最高的收率。因此,在本文实验中选择 DCE 作为反应的溶剂。

1.3 β -酮酸酯 α 位氟化底物的拓展

根据以上筛选的反应条件,对 β -酮酸酯 α 位氟化反应的底物进行了拓展。底物的拓展如表 3。

表 3 β -酮酸酯 α 位氟化反应的底物拓展

Table 3 Substrate scope in α -fluorination of β -ketoesters

表 4 β -酮酰胺 α 位氟化反应的底物拓展

Table 4 Substrate scope in α -fluorination of β -ketoamides

由表 3 所知,底物具有较高的普适性。无论在茚酮的 4、5、6 号位引入供电子的甲基、甲氧基,还是吸电子的卤素基团(F, Cl, Br)都可以获得良好的收率。对烷氧基的位阻效应也进行了考察,当引入较大位阻的叔丁基、金刚烷时,产物的收率并没有下降。

1.4 β -酮酰胺 α 位氟化底物的拓展

根据以上筛选的反应条件,对 β -酮酰胺 α 位氟化反应的底物进行了拓展。底物的拓展如表 4。

由表 4 所知,底物具有较高的普适性。无论在茚酮的 5、6 号位引入供电子的甲基、甲氧基,还是吸电子的卤素基团(F, Cl)都可以获得良好的收率。对酰胺的位阻效应也进行了考察,当引入较大位阻的咖啡因、二异丙基胺时,产物的收率并没有下降。对苯胺型的底物也进行了考察,产物的收率也没有明显的下降。

1.4 反应可能的机理

通过对反应现象的观察及对已知文献的阅读^[13], 提出了一条可能存在的反应途径(Scheme 2). 首先, 在底物中原料之间存在烯醇互变结构 **1** 和 **5**, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (**3**) 和 $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (**4**) 原位生成 PhIF_2 (**7**). 烯醇 **5** 和生成的 PhIF_2 (**7**) 反应形成中间体 **8**. 然后中间体 **8** 与 F^- 发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 得到产物 **2**.

图式 2 β -酮酯和 β -酮酰胺的 α -氟化反应可能的机理
Scheme 2 Possible pathway for the α -fluorination of β -ketoesters and β -ketoamides

2 结论

本文报道了一种简单的 β -酮酯及 β -酮酰胺 α 位氟化反应的方法. 研究表明在采用 1.0 equiv. 的碘苯二乙酸(PIDA)作为氧化剂, 10 equiv. 的三乙胺氢氟酸盐($3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$)作为氟化试剂, 在 1,2-二氯乙烷(DCE)作为溶剂的条件下室温反应 30 min 能够高效的构建含有季碳的 β -酮酯及 β -酮酰胺的含氟化合物. 该方法具有无金属参与、反应条件温和、反应时间短、收率高等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yansco 显微熔点仪(天津市分析仪器厂, 型号 RY-51), 温度计未校正; Bruker Avance II (400 MHz)和 Bruker DRX500 (500 MHz)型核磁共振仪, 实验过程中所用的溶剂和试剂都是 AR 级的, 柱层析采用 200~300 目的柱层析硅胶.

3.2 β -酮酯氟化反应的合成步骤

以合成 2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2a**)为例: 在 10 mL 的塑料反应管中依次加入 1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(19 mg, 0.1 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (32 mg, 0.1 mmol), $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (200 μL , 1.1 mmol), 常温反应 30 min, 薄层色谱(TLC)点板跟踪反应进程[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1]至反应结束后, 加入 10 mL 水, 二

氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥. 柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1]获得目标化合物.

2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2a**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 76~79 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5c] 79~81 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.54~7.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J=23.4, 17.6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -164.53 (dd, $J=23.4, 11.3$ Hz).

2-氟-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2b**): 黄色固体, 产率 82%. m.p. 102~104 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5c] 101~104 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=17.5, 10.9$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=23.4, 17.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -164.45 (dd, $J=23.2, 11.0$ Hz).

2-氟-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2c**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 96~99 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5c] 98~101 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, $J=17.3, 10.6$ Hz, 1H), 3.37 (ddd, $J=23.0, 17.2, 0.9$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -164.18 (dd, $J=22.6, 10.4$ Hz).

2,6-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2d**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 116~118 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5c] 115~117 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.41 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (dd, $J=17.4, 10.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=23.7, 18.1$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -111.88 (d, $J=7.6$ Hz), -163.96 (dd, $J=23.0, 10.8$ Hz).

6-氯-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2e**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 121~124 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5b] 120~122 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79~3.74 (m, 1H), 3.47~3.35 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -164.15 (dd, $J=23.0, 10.8$ Hz).

2,5-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2f**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 101~104 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[5c] 102~106 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=9.1, 5.2$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81~3.76 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=22.9, 17.8$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.05 (d, $J=7.5$ Hz), -163.84 (dt, $J=29.4, 14.3$ Hz).

5-氯-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2g**):

白色固体, 产率 82%. m.p. 96~98 °C(文献值^[5b] 99~100 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49~7.42 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81~3.76 (m, 1H), 3.43 (ddt, *J*=22.9, 17.5, 1.1 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -164.07 (dd, *J*=23.0, 10.9 Hz).

2-氟-5-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2h**): 黄色固体, 产率 84%. m.p. 87~89 °C(文献值^[5c] 86~90 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd, *J*=17.6, 11.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J*=23.0, 17.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -163.59 (dd, *J*=23.1, 11.1 Hz).

2-氟-5,6-二甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2i**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 121~125 °C(文献值^[5c] 123~126 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (dd, *J*=17.3, 10.4 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J*=22.4, 17.4, 0.9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -163.92 (dd, *J*=22.4, 10.3 Hz).

4-溴-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸甲酯(**2j**): 黄色固体, 产率 83%. m.p. 94~95 °C(文献值^[5c] 93~97 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42~7.37 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (dd, *J*=18.2, 11.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J*=23.2, 18.2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -164.07 (dd, *J*=23.1, 11.7 Hz).

2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸叔丁酯(**2k**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 86~89 °C(文献值^[5c] 85~88 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.62 (td, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.45~7.36 (m, 2H), 3.66 (dd, *J*=17.5, 10.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J*=22.9, 17.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -164.02.

2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-羧酸金刚烷-1-基酯(**2l**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 103~105 °C(文献值^[5c] 106.9~107.7 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.53~7.43 (m, 2H), 3.73 (dd, *J*=17.5, 10.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=22.8, 17.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J*=50.7, 3.1 Hz, 9H), 1.62 (d, *J*=3.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -164.13 (dd, *J*=23.0, 10.4 Hz).

3.3 β-酮酰胺氟化反应的合成步骤

以合成 *N*-苄基-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6a**)为例: 在 10 mL 的塑料反应管中依次加入 *N*-苄

基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(27 mg, 0.1 mmol), PhI(OAc)₂ (32 mg, 0.1 mmol), 3HF·Et₃N (200 μL, 1.1 mmol), 室温反应 30 min, TLC [*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=2:1]点板跟踪反应进程至反应结束后, 加入 10 mL 水, 二氯甲烷萃取 3 遍(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥. 柱层析[*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=10:1]获得目标化合物.

N-苄基-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6a**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 127~129 °C(文献值^[5a] 125~128 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.71 (td, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.42~7.30 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.56 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J*=17.4, 11.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J*=24.1, 17.4 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -163.14 (ddd, *J*=24.1, 11.8, 4.0 Hz).

2-氟-2-(吗啉-4-羰基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮(**6b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 141~143 °C(文献值^[5c] 140~145 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.68 (td, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J*=7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*=16.7, 7.7 Hz, 2H), 3.90 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.85~3.70 (m, 4H), 3.66 (dt, *J*=12.4, 5.7 Hz, 1H), 3.51~3.42 (m, 1H), 3.31 (dd, *J*=23.1, 16.7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -157.31.

2-氟-*N,N*-二异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6c**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 133~136 °C(文献值^[5d] 135~137 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J*=16.7, 7.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=23.2, 16.7 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J*=13.6, 6.8 Hz, 6H), 1.26 (dd, *J*=6.8, 3.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -157.45 (dd, *J*=23.2, 7.8 Hz).

N-苄基-2-氟-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6d**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 96~98 °C(文献值^[5c] 95~97 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40~7.28 (m, 6H), 4.52 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.93 (dd, *J*=17.2, 11.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J*=23.9, 17.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -163.07 (ddd, *J*=24.0, 11.6, 4.0 Hz).

N-苄基-2-氟-6-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6e**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 78~81 °C(文献值^[5b] 76~78 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.25 (m, 7H), 7.21 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J*=17.0, 11.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31~

3.20 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -162.90 (ddd, $J=23.8, 11.1, 3.9$ Hz).

N-苄基-2,6-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6f**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 99~101 °C(文献值^[5c] 100~103 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.39~7.34 (m, 2H), 7.34~7.27 (m, 3H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.94 (ddt, $J=17.2, 11.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.30 (ddt, $J=23.7, 17.1, 1.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -112.42 (t, $J=6.5$ Hz), -162.77 (dd, $J=13.9, 9.9$ Hz).

N-苄基-6-氯-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6g**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 85~88 °C(文献值^[5d] 86~89 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38~7.29 (m, 5H), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J=17.4, 11.3$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J=23.8, 17.3, 1.0$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -162.98 (ddd, $J=23.8, 11.3, 3.8$ Hz).

N-苄基-2,5-二氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6h**)^[5d]: 白色固体, 产率 86%. m.p. 95~97 °C(文献值^[5d] 98~100 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (dd, $J=8.5, 5.3$ Hz, 1H), 7.40~7.27 (m, 5H), 7.21~7.12 (m, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J=17.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J=23.6, 17.6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.31 (d, $J=5.5$ Hz), -158.93~-168.67 (m).

N-苄基-5-氯-2-氟-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6i**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 126~127 °C(文献值^[5d] 127~130 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.39~7.34 (m, 2H), 7.34~7.28 (m, 3H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J=17.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=23.6, 17.5$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -162.91 (ddd, $J=23.6, 11.4, 3.8$ Hz).

N-苄基-2-氟-5-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6j**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 92~94 °C(文献值^[5b] 95~97 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.40~7.29 (m, 5H), 6.95 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.98~3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (dd, $J=23.7, 17.3$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -162.20 (ddd, $J=23.6, 11.3, 4.0$ Hz).

2-氟-1-氧代-*N*-苄基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺(**6k**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 108~110 °C(文献值^[5d]

107~109 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (ddt, $J=21.5, 7.7, 1.2$ Hz, 3H), 7.48~7.44 (m, 1H), 7.39~7.31 (m, 2H), 7.21~7.12 (m, 1H), 4.06 (dd, $J=17.4, 11.2$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=24.0, 17.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -161.35 (ddd, $J=24.1, 11.3, 5.7$ Hz).

2-氟-*N*-(4-氟苯基)-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-茛-2-甲酰胺 (**6l**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 93~94 °C(文献值^[5d] 95~98 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.59~7.51 (m, 3H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J=17.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=24.1, 17.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -116.67 (d, $J=4.4$ Hz), -161.49 (d, $J=6.0$ Hz).

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

References

- (a) Isanbor, C.; Hagan, D. O. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.
(b) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.
(c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouvemur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(d) Jiang, W.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Hong, L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
(e) Xu, J. X.; Hu, Y. L.; Huang, D. F.; Wang, K. H.; Xu, C. M.; Niu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 515.
(f) Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 30.
(g) Wang, X.; Liu, G. K.; Xu, X. H.; Naoyuki, S.; Etsuko, T.; Norio, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1827.
(h) Sugiishi, K.; Matsugi, M.; Hamamoto, H.; Amii, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17269.
(i) Köckinger, M.; Ciaglia, T.; Bersier, M.; Hanselmann, P.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Green Chem.* **2018**, *20*, 108.
(j) Zhao, Y. M.; Cheung, M. S.; Lin, Z. Y.; Sun, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10359.
(b) Suzuki, S.; Kitamura, Y.; Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4581.
(c) Shibatomi, K.; Soga, Y.; Narayama, A.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9836.
(d) Ma, B. W.; Lin, X. B.; Lin, L. L.; Feng, X. M.; Liu, X. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 701.
(e) Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1482.
(f) Qi, X. X.; Yu, F.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12692.
(g) Molnár, I. G.; Gilmour, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5004.
(h) Ma, X. H.; Diane, M.; Ralph, G.; Chen, C.; Biscoe, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12663.
(i) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
(j) Shibatomi, K.; Tsuzuki, Y.; Iwasa, S. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1098.
(b) Shibatomi, K.; Kitahara, K.; Sasaki, N.; Kawasaki, Y.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15600.
(c) Prusov, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14356.

- (d) Kang, S. H.; Kim, D. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2783.
(e) Kitamura, T.; Kuriki, S.; Morshed, M. H.; Hori, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2392.
(f) Kitamura, T.; Muta, K.; Muta, K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5842.
- [4] (a) Li, C. K.; Breit, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 862.
(b) Turnbull, B. W. H.; Evans, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6156.
(c) Roy, S. R.; Didier, D.; Kleiner, A.; Marek, I. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 5989.
(d) Starkov, P.; Moore, J. T.; Duquette, D. C.; Stoltz, B. M.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9615.
(e) Liu, J. Y.; Zhao, J.; Zhang, J. L.; Xu, P. F. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1846.
- [5] (a) Gu, X.; Zhang, Y.; Xu, Z. J.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7870.
(b) Wang, Y. F.; Wang, H. J.; Jiang, Y. D.; Zhang, C.; Shao, J. J.; Xu, D. Q. *Green. Chem.* **2017**, 19, 1674.
(c) Zheng, L. S.; Wei, Y. L.; Jiang, K. Z.; Deng, Y.; Zheng, Z. J.; Xu, L. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3769.
(d) Kwon, S. J.; Kim, D. Y. *J. Fluorine Chem.* **2015**, 180, 201.
- [6] Hintermann, L.; Togni, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4359.
- [7] Wang, X. S.; Lan, Q.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 321.
- [8] (a) Nash, T. J.; Pattison, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3779.
(b) Suzuki, S.; Kamo, T.; Fukushi, K.; Hiramatsu, T.; Tokunaga, E.; Dohi, T.; Kita, Y.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2754.
(c) Pluta, R.; Krach, P. E.; Cavallo, L.; Falvienne, L.; Rueping, M. *ACS Catal.* **2018**, 8, 2582.
(d) Wang, Y.; Yuan, H.; Lu, H. F.; Zheng, W. H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2555.
(e) Goldbbberg, N. W.; Shen, X.; Li, J. K.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6102.
(f) Woerly, E. M.; Banik, S. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13858.
(g) Satoshi, M.; Hiroki, O.; Ayako, K.; Kanami, K.; Yuki, M.; Jun, I.; Kodai, N.; Ryo, H.; Toshiya, U.; Kenya, C. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2572.
- [9] Gondo, K.; Kitamura, T. *Molecules* **2012**, 17, 6625.
- [10] (a) Kitamura, T.; Muta, K.; Muta, K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5842.
(b) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3656.
(c) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328.
(d) Zhang, B. B.; Zhang, X.; Hu, B.; Sun, D. S.; Wang, S. L.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. F. *Org. Lett.* **2017**, 19, 902.
- [11] Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11946.
- [12] Banik, S. M.; Medley, J. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 138, 5000.
- [13] Kitamura, T.; Muta, K.; Oyamada, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10431.

(Cheng, F.)