一种 β,β,β -二氟碘-1-苯基乙醇类化合物的简便合成方法

黄国志 任洁 郑笑笑 吴范宏* 吴晶晶*

(上海应用技术大学化学与环境工程学院 上海 201418)

摘要 以二氟碘代丙酮类化合物为原料, 利用硼氢化钠选择性还原得到高产率的二氟碘代醇类化合物. 该合成方法具有反应条件温和, 操作简单, 产率高等特点, 为合成更多的二氟取代醇类化合物试剂提供了简便的途径.

关键词 二氟碘代苯乙酮; 硼氢化钠; 二氟碘代苯乙醇; 选择性还原

A Convenient Synthesis of β,β -Difluoro- β -iodo-1-phenylethan-1-ols

Huang, Guozhi Ren, Jie Zheng, Xiaoxiao Wu, Fanhong* Wu, Jingjing*

(School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418)

Abstract The synthesis of α,α,α -iodo-difluoromethyl alcohols via the high selective reduction of iododifluoromethyl ketones by NaBH_4 in methanol at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was reported. The reaction has some advantages, such as mild condition, simple synthetic route, and high yield. A convenient way to synthesize more difluoromethylation agents was provided.

Keywords iodo-difluoromethyl ketones; NaBH_4 ; iodo-difluoromethyl alcohol; selective reduction

苯基乙醇类片段广泛存在于天然产物及具有生物活性的化合物结构中, 是有机化学中常见的一类结构片段. 如图 1 所示的化合物 **A** 结构片段, 被用于治疗哮喘, 包括哮喘发作、运动引起的支气管收缩和慢性阻塞性肺病^[1]. 化合物 **B** 用于治疗脚趾灰指甲^[2]. 化合物 **C** 临床上主要用于癌症疼痛、骨折或术后疼痛等各种急、慢性疼痛^[3](图 1). 因此, 苯基乙醇类化合物合成方法研究一直引起化学家的广泛关注.

图 1 含有苯基乙醇类结构的化合物

Figure 1 High bioactive compounds containing phenylethanol motif

氟原子具有较高的电离电势和电负性, 具有极化率较低, 原子半径较小等特点, 向有机分子中引入氟原子

通常对其性质具有很大的影响^[4]. 将含氟原子或含氟基团引入到具有活性的母核结构中成为新药设计与开发的一个重要研究手段^[5]. 然而到目前为止, 很少关于含氟苯基乙醇类片段的合成方法的报道, 早在 2007 年, Zanda 等^[6]通过由氟乙酸盐三步法合成了丙烯酸 β -氟烷基酯(Scheme 1a). 2012 年胡金波等^[7]报道了通过 Julia-Kocienski 反应进行羰基化合物的碘/溴二氟甲基化(Scheme 1b), 以高收率得到碘/溴二氟甲基化的甲醇类化合物的片段, 为合成各种有用的含氟化合物开辟了新的途径. 2014 年, Dilman 等^[8]报道了用二氟溴/碘甲基三甲基硅烷进行醛的亲核溴代和碘代反应(Scheme 1c), 该反应在四丁基铵/锂盐($\text{Bu}_4\text{NX}/\text{LiX}$, $\text{X}=\text{Br}$ 或 I)在丙腈中的组合存在下进行, 通过相应的硅试剂进行醛的亲核性溴代和碘代二氟甲基化, 是一种合成含氟苯基乙醇类化合物的便利方法. 2015 年 Mikami 等^[9]通过烯烃与二氟丙酮酸催化不对称合成了含二氟甲基的叔醇和氧杂环戊烯(Scheme 1d), 实现了在二价铯络合物存在下烯烃与亲电子试剂二氟丙酮酸的高对映选择性催化不对称反应, 得到二氟甲基取代的叔醇类化合物. 前期我们课题组设计并合成了一系列的含 α,α,α -二氟碘代酮类化合物,

* Corresponding authors. E-mail: wjj_693@163.com; wfh@sit.edu.cn

Received May 30, 2019; revised July 28, 2019; published online August 7, 2019.

Project supported by the General Project of the National Natural Science Foundation of China (No. 21672151).

国家自然科学基金面上(No. 21672151)资助项目.

并将其用于各类二氟甲基化反应^[10]. 我们好奇 α,α,α -二氟碘代酮类化合物是否也可以通过转化羰基来得到 β,β,β -二氟碘代醇类化合物, 从而得到更多结构多样的苯乙醇类的片段. 因此我们尝试用不同的还原剂对 α,α,α -二氟碘代酮类化合物进行选择性还原, 期望得到 β,β,β -二氟碘代醇类化合物, 进一步拓展含二氟碘代底物和更多的含二氟卤代的醇类化合物. 以本课题组新开发的 α,α,α -二氟碘代酮类含氟砌块为底物, 选择硼氢化钠进行选择性还原得到相应的 β,β,β -二氟碘代醇类化合物. 该反应具有易操作、产率高、绿色实用等优点(Scheme 1e), 为氟代苯乙醇类化合物的合成提供了新的简便的方法.

Previous work

图式 1 苯乙醇类化合物的合成方法

Scheme 1 Methods for synthesizing fluorine-containing phenylethanol compounds

在 α,α,α -二氟碘代酮类化合物还原过程中, 因化合物结构中含有可被还原的基团如羰基与碘元素, 理论上存在 3 种不同的还原产物, 如 Scheme 2 所示. 因此, 我们对在偕二氟基团存在情况下卤素与羰基基团竞争性还原的结果如何产生了浓厚的兴趣, 并期望通过选择性还原羰基基团得到相应的 β,β,β -二氟碘代醇类化合物,

该目标产物可作为含氟砌块与不同类型的底物反应合成结构复杂多样的含 β -偕二氟基团的醇类片段化合物, 用于新药分子活性筛选工作.

图式 2 α,α,α -二氟碘代酮还原结果

Scheme 2 Reduction product of α,α,α -iodo-difluoromethyl ketones

1 结果与讨论

选取 α,α,α -二氟碘苯乙酮(**1a**)作为模板底物来探索并优化合成 β,β,β -二氟碘-1-苯基乙醇(**2a**)的反应条件. 选择不同的还原试剂进行条件筛选, 得到的结果如表 1 所示. 采用不同的还原剂时, 反应过程中均伴随着一定量的 α,α -二氟苯乙酮(**3a**)和 β,β -二氟-1-苯基乙醇(**4a**)的出现. 当选择实验室中最为常见的 $NaBH_4$ 作为还原剂时, 它以一个很高的收率得到羰基被还原的产物 **2a**(表 1, Entry 1), 表现出了很好的还原选择性. 接下来选用同样有温和还原能力的 $DIBAL-H$ ^[11]时, 也能以较好的收率得到产物 **2a**, 也伴随着少量的羰基与碘同时被还原的产物 **4a** 生成(Entry 2). 当尝试还原能力较强的 $LiAlH_4$ ^[12]时(Entry 3)发现, 得到的产物较为复杂, 通过 GC 检测到有 **2a**, **3a**, **4a** 三种不同的还原产物. 可见 $LiAlH_4$ 作为还原剂对 α,α,α -二氟碘苯乙酮的还原选择性较差, 反应效果不好. 当采用 $H_2/Pd/C$ 还原时, 都是原料 **1a**, 没有转化为其他产物(Entry 4). 采用其他常见的金属还原剂时发现, 在利用锌粉作为还原剂时^[13], 能以较高的转化率和较高的收率得到碘元素被还原的产物 **3a** (Entry 5). 选择红铝试剂^[14]作为还原剂时, 效果和 $LiAlH_4$ 相似, 同时得到三种不同的还原产物, 而目标产物 **2a** 收率却很少(Entry 6). 从这二者的还原效果来看, 推断在利用金属还原剂进行还原时, 优先还原底物 **1a** 中的碘, 再进一步还原羰基官能团. 最后, 选择超氢还原剂 $LiEt_3BH$ 进行还原时^[15], 发现主要得到自身缩合的产物 **4a'** (Entry 7), 并非生成预料中的 **2a**, **3a** 和 **4a**.

接下来, 对还原剂用量和温度对于反应的影响进行了研究(表 2). 采用甲醇为反应溶剂, 在 $0^\circ C$ 时反应时. 目标产物 **2a** 的产率会随着 $NaBH_4$ 用量的逐渐增加而逐渐减少, α -碘和羰基均被还原的产物 **4a** 的含量在逐渐增加(表 2, Entries 1~4). 尝试将反应温度降至 $-10^\circ C$, 发现在 5 min 后 **1a** 未能完全转化(Entry 5); 逐渐升高反应温度, $0^\circ C$ 时条件原料能反应完全. 但是我们期待的

表 1 不同还原剂得到的还原结果^a
Table 1 Reduction results of different reduction agent

Entry	Reduction (equiv.)	Conv./%	Yield ^b /%			
			2a	3a	4a	4a'
1	NaBH ₄ (1.0)	100	98.9	0	1.1	
2	DIBAL-H (1.0)	100	81.3	0	18.7	
3	LiAlH ₄ (0.4)	100	32.4	45.4	22.2	
4	10% Pd/C/H ₂ (0.1)	0	0	0	0	
5	Zn (1.0)	100	0.6	98.5	0.9	
6	Red-Al (1.0)	100	8.8	37.4	53.8	
7	LiEt ₃ BH (1.2)	100	0.8	0	0.3	98.9

^a Reaction condition: **1a** (1 mmol), MeOH (10 mL) at room temperature for 0.5 h; ^b Base on GC.

表 2 还原剂用量和温度对反应的影响^a

Table 2 Effects of reductant amount and temperature on the reaction

Entry	NaBH ₄ /equiv.	Temp./°C	Conv./%	Yield ^b /%		
				2a	3a	4a
1	0.5	0	95.4	94.0	0	1.4
2	1.0	0	100	98.9	0	1.1
3	2.0	0	100	84.2	0	15.8
4	3.0	0	100	71.5	0	28.5
5	1.0	-10	99.8	98.3	0	1.5
6	1.0	r.t.	100	86.2	0	13.8
7	1.0	Reflux	100	86.3	0.1	13.6

^a Reaction condition: **1a** (1 mmol), MeOH (10 mL) for 5 min. ^b Base on GC.

选择性产物 **2a** 的量逐渐减少, **4a** 的量在逐渐增加并趋向于稳定(Entries 6, 7). 结果表明, 选择还原剂 NaBH₄ 1.0 equiv., 反应温度 0 °C, 为反应最佳还原剂和温度(Entry 2).

随后对研究反应时间和反应溶剂对于反应的影响进行了研究(表 3). 将反应时间从 5 min 延长到 30 min, **2a** 的收率从 98.9%降低到 89.0%, 而且副产物 **4a** 的收率从 1.1%升高到 11.0% (表 3, Entry 1). 再延长反应时间至 60 min 后, **2a** 的收率较 30 min 时收率略微降低, **2a** 的收率整体呈下降趋势(Entry 2), 可见延长反应时间并不能提高 **2a** 产率. 当反应溶剂由 MeOH 变为另一种溶剂 THF 后, 发现结果较为复杂, 得到 3 种不同的还原产物的混合物, 且目标产物 **2a** 的收率最低, 从而说明该溶剂

并不适合该反应(Entry 3).

表 3 反应时间和溶剂对反应的影响^a
Table 3 Effects of time and solvent on the reaction^a

Entry	Solvent	Time/min	Conv./%	Yield ^b /%		
				2a	3a	4a
1	MeOH	30	100	89.0	0	11.0
2	MeOH	60	100	88.4	0	11.6
3	THF	5	100	22.7	40.9	36.4

^a Reaction condition: **1a** (1 mmol), NaBH₄ (1 mmol), MeOH (10 mL) at 0 °C. ^b Base on GC.

综上所述, 最佳的选择性还原的反应条件是, NaBH₄ 为还原试剂, 还原剂用量为 1.0 equiv. 溶剂为 MeOH, 在 0 °C 下反应.

在获得最佳反应条件后, 对反应底物进行了普适性考察, 结果如表 4 所示. 从表 4 可知, 当芳环上无取代或者在对位有甲基、甲氧基、氯、溴、三氟甲基等供电子或吸电子取代基, 或者是杂环噻吩取代的官能团时, 都能以优异的还原选择性和产率得到相应的目标产物(**2a~2f**, **2i**); 但是当芳环上带有氟原子、羰基官能团、4-苯基、4-苯基醚和含有不饱和脂肪族类取代底物时, 同时生成了相应的 α -碘被还原的产物(**4g**, **4h**, **4j**, **4l**, **4m**, **4n**). 这可能是由于这些基团的存在对于碘的活性产生了一定的影响, 使碘在反应的过程中离去, 从而生成了碘被还原的产物, 但也能以中等收率得到目标产物. 值得一提的是, 该方法不仅对二氟碘取代芳基酮类底物有较好的适用性, 而且对二氟碘取代脂肪族酮类底物也有很好的还原选择性, 以 88% 的收率得到了目标产物 **2k**. 该方法同样对含有不饱和和脂肪族类取代底物也有较高的还原选择性, 得到了目标产物 **2n**, 进一步验证了该方法的适用性较广.

在硼氢化钠存在下 α,α,α -溴二氟苯乙酮和 α,α,α -氯二氟苯乙酮两个底物的选择性还原结果见 Scheme 3. 结果表明, 两个底物均能以较好的还原选择性和较高的收率得到羰基还原产物 **2o** 和 **2p**. 因此说明卤素原子对反应的选择性影响不大, 在该反应体系中均不会被硼氢化钠还原, 再次验证了该方法的普适性.

图式 3 α,α,α -溴二氟苯乙酮和 α,α,α -氯二氟苯乙酮的还原反应考察

Scheme 3 Study on reduction reaction of α,α,α -bromodifluoroacetophenone with α,α -bromodifluoroacetophenone

β,β -二氟碘-1-苯基乙醇类为砌块, 与不同的底物反应引入 β -偕二氟取代醇类片段, 得到结构复杂多样的新颖含氟化合物, 并对目标产物进行生物活性筛选研究. 这些工作正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱(^1H NMR)、氟谱(^{19}F NMR)和碳谱(^{13}C NMR)是使用 Bruker 公司的 Bruker AVANCE3-500 型核磁共振谱仪测得, 内标物是四甲基硅烷(TMS), 溶剂为 CDCl_3 ; 高分辨质谱(EI)是通过 Finigan MAT8401 质谱仪测定; 红外色谱(IR)是通过尼高力电公司的 Nicolet 380 测定. 实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂.

3.2 实验方法

3.2.1 α,α,α -碘二氟苯乙醇类化合物的制备

在 50 mL 的圆底烧瓶中, 将 1 mmol 的 α,α,α -碘二氟苯乙酮 **1** 或 α,α -溴氟苯乙酮 **5** 溶于 10 mL MeOH 中. 在 0 $^\circ\text{C}$ 下, 缓慢加入 1.0 equiv. 的 NaBH_4 , 搅拌 5 min. 薄层色谱(TLC)检测反应, 反应完全后加水淬灭, 旋除溶剂, 用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过硅胶快速柱色谱法[洗脱液: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 20 : 1$]得到目标产物.

2,2-二氟-2-碘-1-苯基乙醇(**2a**)^[7]: 淡黄色油状液体, 产率 94%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.51 (m, 5H), 4.68 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.0 (d, $J=178.6$ Hz, 1F), -52.9 (d, $J=178.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 134.6, 129.4, 128.4, 128.0, 107.9 (t, $^1J_{\text{C-F}}=315.0$ Hz), 80.0 (t, $^2J_{\text{C-F}}=25.0$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(4-甲基苯基)乙醇(**2b**): 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.62 (dd, $J=15.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.2 (d, $J=178.6$ Hz, 1F), -52.8 (d, $J=178.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 139.5, 131.7 (d, $^1J_{\text{C-F}}=2.5$ Hz), 129.2, 127.9, 108.1 (t, $^1J_{\text{C-F}}=316.3$ Hz), 79.9 (t, $^2J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 21.4; IR (KBr) ν : 3550, 3474, 3412, 1637, 1616, 1401, 1397, 1667, 1020, 990, 935, 781, 736, 591 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{IO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 297.9666, found 297.9665.

2,2-二氟-2-碘-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(**2c**)^[7]: 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.65 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.4 (d, $J=178.6$ Hz, 1F),

-53.0 (d, $J=178.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.2, 129.4, 128.7, 113.9, 108.5 (t, $^1J_{\text{C-F}}=316.3$ Hz), 79.6 (t, $^2J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 55.5.

2,2-二氟-2-碘-1-(4-氯苯基)乙醇(**2d**)^[7]: 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (dd, $J=20.0, 10.0$ Hz, 5H), 4.65 (dd, $J=10.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.4 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -53.4 (d, $J=183.3$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.5, 133.1, 129.4, 128.7, 107.4 (t, $^1J_{\text{C-F}}=316.3$ Hz), 79.3 (t, $^2J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(4-溴苯基)乙醇(**2e**)^[7]: 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.92 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.4 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -53.4 (d, $J=178.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 133.6, 133.2, 131.6, 129.6, 107.3 (t, $^1J_{\text{C-F}}=317.5$ Hz), 79.3 (t, $^2J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(4-三氟甲基苯基)乙醇(**2f**)^[16]: 淡黄色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (dd, $J=25.0, 10.0$ Hz, 4H), 7.32 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.16 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.3 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -53.5 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -62. (s, 3F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.7 (t, $J=27.5$ Hz), 130.2, 128.9, 128.4, 128.3, 127.1 (q, $J_{\text{C-F}}=163.3, 241.3$ Hz), 114.2 (t, $^1J_{\text{C-F}}=238.8$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(4-氟苯基)乙醇(**2g**): 淡黄色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.67 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.94 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -48.5 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -53.4 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -111.9 (s, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.3 (d, $J_{\text{C-F}}=258.8$ Hz), 129.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 115.4 (d, $^3J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 107.8 (t, $^2J_{\text{C-F}}=316.3$ Hz), 79.3 (t, $^1J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz); IR (KBr) ν : 3447, 1648, 1630, 1607, 1510, 1409, 1230, 1161, 1083, 992, 935, 836, 794, 698, 560 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{IO}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 301.9416, found 301.9417.

2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙醇(**4g**)^[17]: 淡黄色油状液体, 产率 9%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 5.73 (td, $J=60.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 1H). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -112.7 (s, 1F), -127.7 (AB, $J=305.5, 286.7$ Hz, 2F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.1 (d, $J=246.3$ Hz), 131.6, 128.9 (d, $J=8.8$

Hz), 115.7, 115.6 (t, $^1J_{C-F}=243.8$ Hz), 115.5, 73.0 (t, $^2J_{C-F}=25.0$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(2-氟苯基)乙醇(**2h**): 淡黄色油状液体, 产率 83%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=10.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.03 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -49.3 (dd, $J=178.6, 5.0$ Hz, 1F), -53.3 (dd, $J=178.6, 5.0$ Hz, 1F), -116.6 (dd, $J=15.0, 5.0$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.4 (d, $J=247.5$ Hz), 131.1 (d, $J=7.5$ Hz), 129.2, 124.3, 115.5 (d, $J=21.3$ Hz), 106.5 (t, $^2J_{C-F}=315.0$ Hz), 74.0 (t, $^1J_{C-F}=24.0$ Hz); IR (KBr) ν : 3444, 1630, 1493, 1458, 1234, 1183, 1109, 992, 938, 757, 703, 526 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $C_8H_7F_3IO$ ($[M+H]^+$) 301.9416, found 301.9417.

2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙醇(**4h**)^[18]: 淡黄色油状液体, 产率 8%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.91 (td, $J=15.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.21~5.16 (m, 1H), 2.54 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -118.2 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1F), -127.5 (dd, $J=282.0, 10.0$ Hz, 1F), -129.8 (dd, $J=282.0, 10.0$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 160.3 (d, $J=246.3$ Hz), 130.6 (d, $J=8.8$ Hz), 129.9, 129.0, 128.6 (d, $J=3.8$ Hz), 124.5 (d, $J=3.8$ Hz), 115.5 (d, $J=21.3$ Hz), 68.1 (t, $^2J_{C-F}=23.8$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-噻吩乙醇(**2i**): 淡黄色油状液体, 产率 90%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.77 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -49.5 (d, $J=183.3$ Hz, 1F), -53.2 (d, $J=183.3$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.3, 127.3 (d, $J=91.3$ Hz), 106.8 (t, $^2J_{C-F}=316.3$ Hz), 77.0 (t, $^1J_{C-F}=26.3$ Hz); IR (KBr) ν : 3386, 2925, 2854, 1617, 1435, 1359, 1302, 1262, 1216, 1161, 1097, 1044, 983, 923, 857, 783, 707, 599 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $C_6H_6F_2IOS$ ($[M+H]^+$) 289.9074, found 289.9075.

2,2-二氟-2-碘-1-萘基乙醇(**2j**)^[16]: 淡黄色油状液体, 产率 84%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (t, $J=10.0$ Hz, 3H), 7.57~7.48 (m, 3H), 4.82 (dd, $J=10.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -47.8 (d, $J=178.6$ Hz, 1F), -52.6 (d, $J=178.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 132.6, 131.8, 131.1 (d, $^1J_{C-F}=2.5$ Hz), 127.3, 127.1,

126.8, 126.7, 125.8, 125.4, 123.8, 106.9 (t, $^1J_{C-F}=316.9$ Hz), 79.1 (t, $^2J_{C-F}=23.1$ Hz).

2,2-二氟-1-萘基乙醇(**4j**)^[17]: 淡黄色油状液体, 产率 9%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95~7.83 (m, 4H), 7.53~7.46 (m, 3H), 5.86 (td, $J=55.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.01 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.05 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -127.3 (AB, $J=338.4, 286.7$ Hz, 2F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.5, 133.2, 133.1, 128.5, 128.1, 127.7, 126.6, 126.5, 126.4, 124.3, 115.9 (t, $^1J_{C-F}=243.8$ Hz), 73.8 (t, $^2J_{C-F}=25.0$ Hz).

1,1-二氟-1-碘-4-苯基丁-2-醇(**2k**)^[19]: 淡黄色油状液体, 产率 88%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38 (t, $J=15.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=10.0$ Hz, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.03~2.97 (m, 1H), 2.85~2.77 (m, 2H), 2.20~2.10 (m, 1H), 2.03~1.88 (m, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -47.8 (dd, $J=225.6, 9.4$ Hz, 1F), -52.2 (dd, $J=225.6, 9.4$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 140.9, 128.9, 128.8, 126.7, 109.9 (t, $^1J_{C-F}=316.3$ Hz), 77.5 (t, $^2J_{C-F}=23.8$ Hz), 33.6, 31.2.

1-([1,1'-联苯]-4-基)-2,2-二氟-2-碘-1-醇(**2l**)^[20]: 无色油状液体, 产率 85%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58~7.55 (m, 4H), 7.50 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.82 (dt, $J=165.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : ~47.9 (dd, $J=181.0, 7.7$ Hz, 1F), -55.67 (dd, $J=162.4, 6.8$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.3 (d, $J=12.5$ Hz), 140.3 (d, $J=2.5$ Hz), 133.7, 133.4, 129.0, 128.5 (d, $J=8.8$ Hz), 127.7 (d, $J=1.3$ Hz), 127.2 (d, $J=2.5$ Hz), 127.1 (d, $J=6.3$ Hz), 79.8 (t, $^1J_{C-F}=23.8$ Hz), 78.3 (t, $^2J_{C-F}=25.0$ Hz).

1-([1,1'-联苯]-4-基)-2,2-二氟-1-醇(**4l**)^[21]: 无色油状液体, 产率 15%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.62~7.57 (m, 4H), 7.48~7.42 (m, 4H), 7.37~7.34 (m, 1H), 5.79 (td, $J=60.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.85 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -127.3 (dd, $J=10.2, 4.5$ Hz, 1F), -127.5 (dd, $J=10.1, 4.8$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.0, 140.5, 134.8, 128.9, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 115.9 (t, $^1J_{C-F}=243.8$ Hz), 73.5 (t, $^2J_{C-F}=25.0$ Hz).

2,2-二氟-2-碘-1-(4-苯氧基苯基)乙-1-醇(**2m**): 黄色油状液体, 产率 84%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40 (d, $J=15.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=15.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (t, $J=5.0$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -48.2 (dd, $J=$

180.5, 7.8 Hz, 1F), -52.9 (dd, $J=180.5, 10.4$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.4, 156.5, 129.9, 129.6, 129.4, 123.9, 119.5, 118.2, 110.0 (t, $^1J_{\text{C-F}}=254.9$ Hz), 73.5 (t, $^2J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz); IR (KBr) ν : 3451, 1652, 1631, 1590, 1508, 1489, 1399, 1241, 1168, 1091, 990, 934, 873, 749, 693, 571 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{I-O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 398.9664, found 398.9665.

2,2-二氟-1-(4-苯氧基苯基)乙-1-醇(**4m**)^[21]: 无色油状液体, 产率 16%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.33 (m, 4H), 7.14~7.11 (m, 1H), 7.03~7.00 (m, 4H), 5.75 (td, $J=60.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.80 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -127.4 (d, $J=10.2$ Hz, 1F), -127.6 (d, $J=10.1$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.1, 156.7, 130.4, 129.9, 128.7, 123.7, 119.30, 118.7, 115.8 (t, $^1J_{\text{C-F}}=242.5$ Hz), 73.2 (t, $^2J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz).

(*E*)-1,1-二氟-1-碘-4-苯基丁-3-烯-2-醇(**2n**)^[22]: 无色油状液体, 产率 60%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=10.0$, 2H), 7.35~7.28 (m, 3H), 6.34 (dd, $J=15.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.16 (ddd, $J=27.5, 15.9, 6.1$ Hz, 1H), 4.17~4.11 (m, 1H), 2.96 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -48.8 (dd, $J=179.8, 8.6$ Hz, 1F), -52.9 (dd, $J=179.9, 7.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 136.1, 135.6, 128.8, 128.7, 127.0, 122.6, 108.2 (t, $^1J_{\text{C-F}}=316.3$ Hz), 78.6 (t, $^2J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz).

(*E*)-1,1-二氟-4-苯基丁-3-烯-2-醇(**4n**)^[23]: 无色油状液体, 产率 24%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.40 (m, 1H), 7.35~7.32 (m, 2H), 7.30~7.27 (m, 1H), 6.81 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=15.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.72 (td, $J=55.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.49~4.44 (m, 1H), 2.30 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -127.93 (ddd, $J=285.9, 56.3, 10.7$ Hz), -129.26 (ddd, $J=286.0, 55.8, 10.3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.8, 134.9, 128.7, 128.4, 126.8, 122.6, 115.5 (t, $^1J_{\text{C-F}}=241.3$ Hz), 72.2 (t, $^2J_{\text{C-F}}=25.0$ Hz).

2-溴-2,2-二氟-1-苯基乙-1-醇(**2o**)^[24]: 淡黄色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.41~7.38 (m, 3H), 5.15 (dd, $J=20.0, 10.0$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -55.8 (dd, $J=202.1, 9.4$ Hz, 1F), -59.2 (dd, $J=202.1, 9.4$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 134.6, 129.8, 128.7, 128.2, 124.5 (t, $^1J_{\text{C-F}}=307.5$ Hz), 78.8 (t, $^2J_{\text{C-F}}=25.0$ Hz).

2-氯-2,2-二氟-1-苯基乙-1-醇(**2p**)^[25]: 淡黄色油状液体, 产率 93%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (dd,

$J=10.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.42~7.37 (m, 3H), 5.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.9 (dd, $J=165.0, 7.4$ Hz, 1F), -64.7 (dd, $J=165.0, 8.5$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.1, 129.8, 129.5, 128.1, 103.4, 84.8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=1.3$ Hz).

2-溴-2-氟-1-苯基乙-1-醇(**5a**)^[26]: 淡黄色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.35 (m, 5H), 6.43 (dd, $J=47.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.99~4.95 (m, 1H), 2.74 (s, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -140.7 (dd, $J=61.1, 9.4$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 137.0, 129.3, 128.9, 127.2, 98.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=256.3$ Hz), 76.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz).

2-溴-2-氟-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-醇(**5b**): 无色油状液体, 产率 83%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.40 (ddd, $J=12.7, 7.9, 5.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.99~4.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -140.9 (dd, $J=49.0, 9.2$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 128.6, 128.3, 114.1, 98.4 (d, $^1J_{\text{C-F}}=256.3$ Hz), 76.2 (d, $^2J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz), 55.35; IR (KBr) ν : 3441, 3386, 1636, 1613, 1463, 1305, 1252, 1177, 1080, 1030, 833, 778, 737, 588, 571 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrFO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 250.0884, found 250.0889.

2-溴-2-氟-1-(对甲苯基)乙-1-醇(**5c**): 无色油状液体, 产率 81%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.41 (ddd, $J=47.5, 12.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.96~4.89 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -140.8 (dd, $J=49.7, 9.2$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 133.8, 129.4, 126.9, 98.4 (d, $^1J_{\text{C-F}}=255.0$ Hz), 76.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 21.3; IR (KBr) ν : 3404, 3030, 2962, 2923, 2857, 1615, 1515, 1415, 1261, 1181, 1082, 1031, 949, 802, 737, 682, 562 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrFO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 234.0836, found 234.0839.

2-溴-2-氟-1-(4-氟苯基)乙-1-醇(**5d**): 淡黄色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 6.40 (ddd, $J=47.5, 17.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.00~4.92 (m, 1H), 2.86 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -112.5 (ddd, $J=14.6, 9.1, 5.6$ Hz, 1F), -141.4 (dd, $J=49.2, 9.6$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.0 (d, $J=245.0$ Hz), 129.2 (d, $J=8.8$ Hz), 128.8 (d, $J=5.0$ Hz), 115.6 (d, $J=125.0$ Hz), 98.1 (d, $^1J_{\text{C-F}}=256.3$ Hz), 75.8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.3$ Hz), 21.3; IR (KBr) ν : 3443, 1647, 1631, 1608, 1511, 1405, 1401,

1230, 691, 556 cm^{-1} ; HRMS (EI-TOF) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_2\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ 237.0456, found 237.0459.

辅助材料(Supporting Information) 本文中化合物的核磁谱图和红外谱图可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Nabi, N.; Agarwal, R.; Mukhopadhyay, H.; Banoo, H.; Nigam, N.; Nigam, N. *J. Evol. Med. Dent. Sci.* **2017**, *6*, 215.
- [2] Zheng, L.; Zhao, T.; Zou, X. *Chin. J. New. Drugs* **2015**, *24*, 361 (in Chinese).
(陈玲, 赵天笑, 邹栩, 中国新药杂志, **2015**, *24*, 361.)
- [3] Dayer, P.; Desmenles, J.; Collart, L. *Drugs* **1997**, *53*, 18.
- [4] (a) Hiyama, T. *Textbook of Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, New York, **2000**.
(b) Gouverneur, V.; Muller, K. *Textbook of Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, Imperial College Press, London, **2012**.
(c) Huchet, B.; Kuhn, B.; Wagner, N.; Zimmerli, E. M.; Carreira, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9041.
(d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
- [5] (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
(b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(c) Fu, X. P.; Xiao, Y. L.; Zhang, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 143.
(d) Qi, Q. X.; Zi, Y. Z.; Ling, C. L.; Chuan, F. N.; Jin, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6405.
- [6] Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2042.
- [7] Yan, C. Z.; Bing, G.; Jin, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5790.
- [8] Kosobokov, M. D.; Levin, W.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3784.
- [9] Aikawa, K.; Yoshida, S.; Kondo, D.; Asai, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5108.
- [10] (a) Wang, J. X.; Wu, J. J.; Chen, H.; Zhang, S. W.; Wu, F. H. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1381.
(b) Wang, D. F.; Wu, J. J.; Huang, J. W.; Liang, J. Q.; Peng, P.; Chen, H.; Wu, F. H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3478.
(c) Chen, H.; Wang, J. X.; Wu, J. J.; Kuang, Y. J.; Wu, F. H. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *200*, 41.
(d) Peng, P.; Wu, J. J.; Wu, F. H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 56034.
(e) Liang, J. Q.; Wu, J. J.; Wu, F. H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*(11), 2221.
- [11] Miyachi, N.; Yanagawa, Y.; Iwasaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8267.
- [12] Yang, F. C.; Yang, W. C.; Yang, C.; Wang, H. R.; Sun, K.; Luo, Y. J. *Label Compd. Radiopharm.* **2016**, *59*, 313.
- [13] Toda, F.; Tanaka, K.; Tange, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1555.
- [14] Bajwa, N.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638.
- [15] Renata, H.; Zhou, Q. H.; Dünstl, G.; Felding, J.; Merchant, R. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1330.
- [16] Miao, W. J.; Ni, C. F.; Zhao, Y. C.; Jin, B. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2766.
- [17] Deng, Z. Y.; Lin, J. H.; Ji, C.; Xiao, J. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3206.
- [18] Takamasa, F.; Toshinori, H. *JP 05230075*, **1993**.
- [19] Panferova, L. I.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Synthesis* **2017**, *49*(18), 4124.
- [20] Wen, X. L.; Qing, J. L.; Ji, L. L.; Hong, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*(50), 16544.
- [21] Dilman, A.; Panferova, L.; Struchkova, M. *Synthesis* **2017**, *49*(18), 4124.
- [22] Panferova, L. I.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *27*, 3834.
- [23] Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Jin, B. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*(19), 5342.
- [24] Capriel, P.; Binsch, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*(22), 2661.
- [25] Peng, P.; Wu, J.; Liang, J.; Zhang, T.; Huang, J.; Wu, F. *RSC Advances* **2017**, *7*(88), 56034.
- [26] Bergmann, F.; Kalmus, A.; Breuer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4540.

(Li, L.; Fan, Y.)