高价碘试剂参与酰胺的选择性二氟氯乙基化反应研究

颜廷勋^{a,b} 陈超^{*,b,c} 文丽荣^{*,a}^(a) 青岛科技大学化工与分子工程学院 青岛 266042)^(b) 清华大学化学系 生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室 北京 100084)^(c) 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 含氟乙基化产物在生物医药和材料领域有着广泛的应用, 合成含氟乙基的化合物有着重要意义. 目前对三氟乙基化合物的合成有了相关报道, 但是对于如何合成二氟乙基化产物却鲜有报道. 通过氯二氟高价碘试剂和酰胺进行反应, 选择性生成氮-氯二氟乙基化和氧-氯二氟乙基化产物, 该反应的选择性通过溶剂选择即可调控, 反应高效便捷实用.

关键词 氯二氟乙基高价碘; 氟乙基化; 二氟乙基化; 三氟乙基化

Study on the Selective Difluorochloroethylation Reactions of Amides with Hypervalent Iodine Reagent

Yan, Tingxun^{a,b} Chen, Chao^{*,b,c} Wen, Lirong^{*,a}^(a) College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042)^(b) Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry & Chemical Biology, Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)^(c) State Key Laboratory of Elemental Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Fluoroethylation products have a wide range of applications in the fields of biomedicine and materials, and the synthesis of fluorine-containing ethyl compounds is very important. At present, there are related reports on the synthesis of trifluoroethyl compounds, but there are few reports on how to synthesize difluoroethylated products. In this paper, through the reaction of chlorodifluoro iodine reagent and amide, *N*-chlorodifluoroethylation and *O*-chlorodifluoroethylation products were selectively generated. The selectivity of the reaction can be controlled by the choice of solvent, and the reaction is efficient, convenient and practical.

Keywords chlorodifluoroethyl hypervalent iodine reagent; fluoroethylation; difluoroethylation; trifluoroethylation

过去几十年里含氟化合物在化学、生物学和材料学领域得到了广泛的发展和应用, 例如药物分子 Lomitapide (图 1a)^[1a]、Bradykinin B1 receptor (图 1b)^[1b]、lansoprazole (图 1c)等^[1c]. 但是自然界存在的含氟有机化合物非常少, 众多化学工作者想方设法的将氟原子或者含氟砌块导入有机分子中, 从而发展形形色色的含氟有机物. 三氟乙基作为一种重要的含氟砌块, 在1969年被 McLoughlin 和 Thrower 直接引入到有机分子中^[2], 在接下来的几十年里, 有机工作者们以 CF₃CH₂X (X=Br, I)、CF₃CH₂SO₂Y (Y=Na, Cl)作为直接三氟乙基化试剂,

对烯烃、炔烃、芳基硼酸酯等实现三氟乙基化反应^[3-5], 但是该类反应条件一般较为复杂.

高价碘由于其特殊的反应活性一直吸引着合成化学家的关注^[6], Umemoto 课题组^[7]成功合成三氟乙基高价碘试剂(Scheme 1a), 在后续的研究中, 众多合成化学工作者证实该试剂可以作为各种杂原子的三氟氯乙基化试剂, 从而构建 N-CH₂CF₃, O-CH₂CF₃, S-CH₂CF₃, P-CH₂CF₃ 等^[8]. Novak 课题组^[9]也利用该三氟乙基试剂通过 C-H 活化, 实现了高效的钨催化芳香体系直接三氟乙基化(Scheme 1b).

* Corresponding authors. E-mail: chenchao01@mails.tsinghua.edu.cn; wenlirong@qust.edu.cn

Received April 4, 2021; revised May 17, 2021; published online June 15, 2021.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFB0401400), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071129, 21871158, 21672120), and the Fok Ying Tong Education Foundation of China (No. 151014).

国家重点研发项目(No. 2016YFB0401400)、国家自然科学基金(Nos. 22071129, 21871158, 21672120)和霍英东教育基金(No. 151014)资助项目.

图1 含氟乙基片段的生物活性分子

Figure 1 Biologically active fluoroethylated molecules

图式1 三氟乙基高价碘制备和应用

Scheme 1 Preparation and application of trifluoroethyl hypervalent iodine

在我们课题组^[10-12]前期进行高价碘试剂的研究工作中, 设想利用氯二氟乙基的高价碘试剂(CDFI, **1**, Scheme 2)和不同的亲核试剂反应, 可以得到系列含有二氟氯乙基的产物. 通过一氯化碘和二氟氯乙烯反应, 分离干燥得到 1-氯-1,1-二氟-2-碘乙烷^[13], 之后在氮气保护下加入双氧水氧化, 滴加 1-氯-1,1-二氟-2-碘乙烷得到 $\text{CF}_2\text{ClCH}_2\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$, 随后加入均三甲苯和三氟

图式2 氯二氟乙基高价碘试剂的制备

Scheme 2 Preparation of chlorodifluoroethyl hypervalent iodine reagent

甲磺酸, 就可以制得氯二氟乙基高价碘试剂 CDFI. 进一步研究发现, 氯二氟乙基高价碘试剂 CDFI 和酰胺进行反应, 通过选择不同的溶剂可以实现酰胺底物的 N 和 O 选择性二氟氯乙基化, 以良好的收率得到相应的 N- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化的酰胺类产物和 O- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化的酯类产物.

1 结果与讨论

1.1 氯二氟乙基高价碘试剂和酰胺形成 N- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化和 O- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化取代产物

首先使用苯甲酰胺(**2a**)与氯二氟乙基高价碘试剂 **1** 在二氯甲烷中反应为模板(投料物质的量比为 1 : 1.2)进行条件优化, 结果如表 1 所示. 当反应进行 4 h 的时候该产物产率较低(表 1, Entries 1, 2), 反应不完全, 检测有大量苯甲酰胺原料剩余. 延长反应时间产率明显提高, 可分离到 67% 产率的 **3a** (表 1, Entry 3). 当反应延长至 12 h, 用 GC-MS 检测发现该反应副产物增多, **3a** 的反应产率降至 52% (表 1, Entry 4). 以 6 h 为最优条件接着对反应所用的碱进行优化, 实验发现当采用各种碱, 比如碳酸钠、碳酸氢钠、叔丁醇钾、碳酸铯等(表 1, Entries 4~7), 该反应均能发生且产率适中. 令人惊喜的是, 当该反应不额外添加碱时, **3a** 的产率最高达到 85% (表 1, Entry 8). 接下来在最佳反应时间 6 h, 不添加碱的情况下对反应温度进一步探究, 得到与反应时间相似的结果. 当反应温度为 0 °C 时, 分离到 56% 产率的 **3a** (表 1, Entry 9); 当反应温度为 28 °C 时, 反应产率为 85% (表 1, Entry 8); 继续升高温度到 45 °C, 分离到 70% 的 **3a** (表 1, Entry 10), 再继续升高温度产率进一步降低(表 1, Entry 11). 用 GC-MS 检测发现, 该反应条件下副产物增多. 综上所述, 高价碘合成 N- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化的最优反应条件为: 0.2 mmol 苯甲酰胺 **2a**, 1.2 equiv. 氯二氟乙基高价碘 **1**, 温度为 28 °C, 反应时间为 6 h, 该反应不需要添加碱.

在之前的研究中发现, 该反应产生的副产物通过分离提纯确定生成 O- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化的酯化合物. 于是我们打算通过改变反应条件, 从而控制选择性. 我们依旧通过选用二氟氯乙基高价碘和酰胺在二氯甲烷中反应, 试图得到 O- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 化产物. 基于以上的反应条件我们并未对反应温度进行筛选. 首先使用苯甲酰胺(**2a**)与氯二氟乙基高价碘试剂 **1** 为模板反应(投料物质的量比为 1 : 1.2), 在 28 °C 进行条件优化, 由于增加反应时间会增加反应副产物, 降低 **3a** 的产率(表 1, Entries 2~4). 首先对反应时间进行筛选. 研究发现当在二氯甲烷(DCM)体系中, 通过各种优化只能得到最高产率为 11% 的 **4a** (表 1, Entry 13). 令人惊喜的是, 当换用其它溶剂时,

4a 的产率获得很大提升(表 1, Entries 15~19). 在不添加碱、乙腈作为溶剂的条件下, **4a** 最高的分离收率为 87% (表 1, Entry 18). 基于对反应经济性和高收率的要求出发, 选择的高价碘合成 O-CH₂CF₂Cl 化的最优反应条件为: 0.2 mmol 苯甲酰胺 **2a**, 1.2 equiv. 氯二氟乙基高价碘 **1**, 温度为 28 °C, 反应时间为 8 h, 反应溶剂为乙腈且不需要添加碱.

表 1 反应条件优化^{a,b}

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Time/h	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%	
					3a	4a
1	Et ₃ N	4	DCM	28	7	—
2	Na ₂ CO ₃	4	DCM	28	46	—
3	Na ₂ CO ₃	6	DCM	28	67	—
4	Na ₂ CO ₃	12	DCM	28	52	—
5	NaHCO ₃	6	DCM	28	65	4 ^c
6	<i>t</i> -BuOK	6	DCM	28	45	—
7	CsCO ₃	6	DCM	28	60	—
8	None	6	DCM	28	85	—
9	None	6	DCM	0	56	—
10	None	6	DCM	45	70	—
11	None	6	DCM	80	64	—
12	None	12	DCM	80	56	—
13	NaHCO ₃	12	DCM	28	—	11
14	<i>t</i> -BuOK	12	DCM	28	—	13
15	None	12	THF	28	—	45
16	None	12	DMF	28	—	61
17	None	6	MeCN	28	—	56
18	None	8	MeCN	28	—	87

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.24 mmol), 6 h. ^b The yields were isolated yield. ^c The yields were determined by ¹H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard.

1.2 高价碘合成 N-CH₂CF₂Cl 取代产物的底物拓展

在优化反应条件的基础上, 对苯甲酰胺 **2** 合成 N-CH₂CF₂Cl 化产物的普适性进行了探索, 结果如表 2 所示. 研究发现无论芳环含有吸电子基团还是供电子基团都有较好的反应性, 4-甲基苯甲酰胺(**2b**)与二氟氯乙基高价碘试剂 **1** 在该条件下, 反应产物 **3b** 的产率仅为 48%; 2-甲基苯甲酰胺(**2c**)发生 N-二氟氯乙基取代产物 **3c** 的产率提高到 78%. 当使用强供电基取代的 4-甲氧基苯甲酰胺(**2d**)和氯二氟乙基高价碘 **1** 反应时, 可分离到

55%产率的 **3d**. 值得注意的是, 当萘环甲酰胺作为底物时, 可以得到收率为 71%的 **3i**. 对于卤素取代的苯甲酰胺底物, 该反应也能得到较高的收率(**3f**~**3h**). 我们 also 实现了对 3,5-二溴苯甲酰胺的 N-氯二氟乙基化产物 **3k**, 该产物的分离收率为 55%.

表 2 以二氯甲烷为溶剂氯二氟乙基高价碘和苯甲酰胺类化合物的反应^{a,b}

Table 2 Reaction of chlorodifluoroethyl hypervalent iodine and benzamide compounds using dichloromethane as solvent

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.24 mmol), 28 °C, 6 h. ^b The yields were isolated yields.

1.3 高价碘试剂合成 O-CH₂CF₂Cl 取代产物的底物拓展

在前述工作基础上, 对苯甲酰胺 **2** 合成 O-CH₂CF₂Cl 化产物的普适性进行了探索, 结果如表 3 所示. 从实验结果看出, 无论芳环上含有吸电基还是供电基, 该反应都以较高收率得到目标产物. 当苯环上引入供电

基(甲基)时,该反应以高收率得到目标产物(**4b**, **4c**). 对甲氧基取代的苯甲酰胺(**2d**)和该二氟氯乙基试剂反应 **1** 会导致该反应收率下降,分离得到 65%的目标产物 **4d**. 卤素取代的苯甲酰胺底物,含有氟或者其他强吸电子基团时,该反应依旧能以中高收率得到目标产物(**4g**~**4k**). 2-萘甲酰胺和氯二氟乙基高价碘在该反应条件下也能以 77%的收率得到目标产物 **4i**. 值得注意的是 4-硝基取代的苯甲酰胺在二氯甲烷体系中,并不能得到 N-CH₂-CF₂Cl 的产物,但是在乙腈体系中可以得到 84%产率的 **4l**.

根据 Umemoto 课题组^[14]关于[PhICH₂CF₃][OTf]三氟乙基化的机理研究,他们证实了[PhIR_f][OTf] (R_f=*n*-C_mF_{2m+1})^[14]通过离去芳基苯和各种亲核试剂的亲电反应过程. 在该反应中,我们推测该反应产物的反应机理:在二氯甲烷溶剂(偶极矩为 1.6 D,介电常数为 9.08 C²/(N·M²))中N-CH₂CF₂Cl取代体系,氯二氟乙基高价碘试剂解离出的氯二氟乙基正离子,被酰胺的富电氮进攻,伴随着氢离子的离去,形成目标产物. 在 O-CH₂CF₂Cl 取代体系中,由于乙腈溶剂(偶极矩为 3.92 D,介电常数为 36.6 C²/(N·M²))体系较大的极性,反应底物分子极化程度更高,电负性较大的氧进攻高价碘试剂解离出的氯二氟乙基正离子,在该溶剂体系中稳定亚胺中

间体,最终在水解的条件下生成氯二氟乙基取代的酯类化合物.

2 结论

我们利用二氟氯乙基高价碘试剂和酰胺反应,实现了对酰胺的 N-CH₂CF₂Cl 化和 O-CH₂CF₂Cl 化衍生物选择性合成. 和传统的方法相比,该反应可以在无添加剂、室温条件、仅仅通过控制该反应的溶剂体系就能得到N-CH₂CF₂Cl化和O-CH₂CF₂Cl化产物,这对于该反应的衍生化十分有利. 由于该反应引入 CH₂CF₂Cl 基团,从而能够在引入偕二氟基团的同时进一步衍生化,为实现多元转化提供反应位点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有反应均使用预干燥的 Schlenk 管在氮气氛围下进行. 柱层析使用 200~300 目硅胶(青岛海洋化工厂). ¹H NMR 和 ¹³C NMR 使用 JEOL AL-400MHz 核磁共振仪在常温下测定,以 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标. 研究过程中使用的所有试剂均在毕得科技探索平台或者安耐吉购买.

表 3 以乙腈为溶剂氯二氟乙基高价碘和苯甲酰胺类化合物的反应^{a,b}

Table 3 Reaction of chlorodifluoroethyl hypervalent iodine and benzamide compounds using acetonitrile as solvent

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.24 mmol), 28 °C, 6 h. ^b The yield were isolated yield.

图式 3 *N*-二氟氯乙基化或 *O*-二氟氯乙基化可能的反应机理
Scheme 3 A plausible mechanism for the *N*-difluorochloroethylation or *O*-difluorochloroethylation

3.2 实验方法

3.2.1 二氟氯乙基高价碘试剂的制备

在氮气氛围下把三氟乙酸酐 122 mmol 和三氟乙酸 2 mmol 加入 100 mL 封管中, 0 °C 搅拌后加入 24 mmol 质量分数为 30% 的 H_2O_2 2.8 mL, 继续搅拌 30 min 后, 滴加 20 mmol 氯二氟碘乙烷 4.237 g. 后升到室温并搅拌 24 h, 冷井抽滤、干燥后得到 $\text{CF}_2\text{ClCH}_2\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$. 之后加入 24 mmol 的 2,2,2-三氟三氯乙烷和 20 mmol 均三甲苯, 温度维持在 0 °C 时, 逐渐滴加三氟甲磺酸 24 mmol, 反应体系变成黑红色, 然后反应 24 h 后除去溶剂, 用乙醚洗涤即可得到氯二氟乙基高价碘试剂 **1**^[15] 8.60 g, 产率 87%. 白色固体, m.p. 134~135 °C (dec., lit.^[15]: m.p. 134~135 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (s, 2H), 4.71 (t, $J=13.5$ Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 144.7, 143.0, 130.3, 117.3, 37.8 (t, $J=29.2$ Hz), 27.1, 21.2.

3.2.2 高价碘参与苯甲酰胺的 *N*- $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{Cl}$ 合成方法

将 25 mL 封管抽换氮气三次, 称取 0.2 mmol 苯甲酰胺 0.024 g 溶解在二氯甲烷 2 mL 中搅拌 5 min, 再加入 0.24 mmol 二氟氯乙基高价碘 0.1185 g, 反应在室温条件下反应 6 h, 用薄硅胶板点板监测反应. 加入去离子水

淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 干燥、过滤后加入硅胶旋干后得到产物. 使用 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1 为洗脱剂, 硅胶柱洗脱提纯得到最终产物.

N-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺 (**3a**): 无色液体, 0.037 g, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52~7.45 (m, 3H), 4.34 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 131.6, 130.9, 128.8, 126.8 (t, $J=207.9$ Hz), 126.2, 67.7 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -60.95; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.0335, found 220.0321.

4-甲基-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺 (**3b**): 无色液体, 0.022 g, 产率 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 129.4, 129.4, 127.4, 126.8 (t, $J=208.9$ Hz), 119.6, 67.7 (t, $J=30.2$ Hz), 21.3; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -60.95; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.0492, found 234.0476.

2-甲基-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺 (**3c**): 无色液体, 0.036 g, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.1, 135.6, 133.6, 131.1, 130.4, 127.9, 126.1 (t, $J=208.2$ Hz), 67.7 (t, $J=30.2$ Hz), 31.1, 20.3; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -60.79; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.0492, found 234.0477.

4-甲氧基-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺 (**3d**): 无色液体, 0.027 g, 产率 55%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 162.3, 129.5, 128.6, 126.7 (t, $J=208.5$ Hz), 114.1, 67.6 (t, $J=30.2$ Hz), 55.5, 31.0; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -60.95; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.0441, found 250.0421.

4-叔丁基-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺 (**3e**): 无色液体, 0.042 g, 产率 77%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.80 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.2, 130.0, 128.1, 126.7, 126.3 (t, $J=208.3$ Hz), 125.8, 67.7 (t, $J=30.2$ Hz), 35.0, 31.2; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -60.91; ESI-HRMS calcd

for $C_{13}H_{17}ClF_2NO$ $[M+H]^+$ 276.0961, found 276.0948.

3-溴-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3f**): 无色液体, 0.0308 g, 产率 52%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.16z (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.1, 134.7, 132.8, 130.4, 130.0, 128.9, 125.5 (t, $J=207.9$ Hz), 122.9, 67.8 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -61.02; ESI-HRMS calcd for $C_9H_8ClF_2NOBr$ $[M+H]^+$ 297.9441, found 297.9427.

2-氯-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3g**): 无色液体, 0.039 g, 产率 78%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.3, 131.9, 131.9, 131.0, 130.7, 129.7, 128.8, 127.1 (t, $J=208.9$ Hz), 67.5 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -60.90; ESI-HRMS calcd for $C_9H_8Cl_2F_2NO$ $[M+H]^+$ 253.9946, found 253.9932.

4-碘-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3h**): 无色液体, 0.047 g, 产率 68%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.7, 138.1, 131.4, 130.3, 128.4 (t, $J=208.6$ Hz), 98.7, 67.7 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -61.00; ESI-HRMS calcd for $C_9H_8ClF_2NOI$ $[M+H]^+$ 345.9302, found 345.9389.

N-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3i**): 无色液体, 0.042 g, 产率 71%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28 (s, 2H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.87 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.6, 134.6, 132.7, 132.0, 129.1, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.0 (t, $J=208.7$ Hz), 67.8 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -60.99; ESI-HRMS calcd for $C_{13}H_{11}ClF_2NO$ $[M+H]^+$ 270.0492, found 270.0477.

2-苯基-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3j**): 无色液体, 0.039 g, 产率 67%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.41 ~ 7.38 (m, 4H), 7.35 (q, $J=12$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.8, 140.2, 132.0, 130.5, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.5, 126.1 (t, $J=207.7$ Hz), 125.9, 123.0, 67.4 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -60.99; ESI-HRMS calcd for $C_{15}H_{13}ClF_2NO$ $[M+H]^+$ 296.0648, found 296.0631

3,5-二溴-*N*-2,2,2-二氟氯乙基-苯甲酰胺(**3k**): 无色液体, 0.039 g, 产率 53%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.6, 137.8, 137.0, 134.1, 128.8 (t, $J=208.9$ Hz), 123.5, 67.9 (t, $J=30.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -61.0; ESI-HRMS calcd for $C_9H_7ClF_2NOBr_2$ $[M+H]^+$ 375.8546, found 375.8533.

3.2.3 高价碘参与苯甲酰胺的 $O-CH_2CF_2Cl$ 合成方法

将 25 mL 封管抽换氮气三次, 后称取 0.2 mmol 苯甲酰胺 0.024 g 溶解在 2 mL 乙腈中剧烈搅拌 5 min, 再加入 0.24 mmol 二氟氯乙基高价碘 0.1185 g, 反应在室温条件下反应 8 h, 用薄硅胶板点板监测反应. 加入去离子水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤后加入硅胶旋干后得到产物, 使用正戊烷为洗脱剂, 硅胶柱洗脱提纯得到最终产物.

苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4a**): 无色液体, 0.038 g, 产率 87%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.68 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.03 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 164.7, 134.7, 130.0, 129.6, 128.6, 126.6 (t, $J=209.2$ Hz), 65.8 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -59.99; ESI-HRMS calcd for $C_9H_8ClF_2O_2$ $[M+H]^+$ 221.0176, found 221.0154.

4-甲基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4b**): 无色液体, 0.043 g, 产率 91%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.0, 144.8, 130.1, 129.4, 128.6, 125.7 (t, $J=209.2$ Hz), 65.8 (t, $J=29.2$ Hz), 21.8; ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -61.25; ESI-HRMS calcd for $C_{10}H_{10}ClF_2O_2$ $[M+H]^+$ 235.0332, found 235.0319.

2-甲基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4c**): 无色液体, 0.043 g, 产率 94%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.6, 141.2, 133.0, 132.0, 131.2, 127.7, 126.1 (t, $J=209.1$ Hz), 125.7, 65.7 (t, $J=29.3$ Hz), 21.9; ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ : -61.44; ESI-HRMS calcd for $C_{10}H_{10}ClF_2O_2$ $[M+H]^+$ 235.0332, found 235.0319.

4-甲氧基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4d**): 无色液体, 0.033 g, 产率 65%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.76 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz,

CDCl_3) δ : 164.7, 164.1, 132.3, 125.7 (t, $J=209.1$ Hz), 120.8, 113.9, 65.7 (t, $J=29.2$ Hz), 55.6; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.25; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.0203, found 251.0182.

4-叔丁基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4e**): 无色液体, 0.043 g, 产率 77%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 157.8, 130.0, 128.4, 125.7 (t, $J=209.1$ Hz), 124.8, 65.7 (t, $J=29.3$ Hz), 35.3, 31.1; ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.25; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.0801, found 277.0788.

2-苯基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4f**): 无色液体, 0.040 g, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46~7.36 (m, 4H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.5, 143.6, 141.0, 132.3, 131.2, 120.4, 128.8, 128.4, 128.3, 127.6 (t, $J=209.3$ Hz), 127.4, 152.3, 65.8 (t, $J=29.3$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.23; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.0489, found 297.0471.

4-氟-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4g**): 无色液体, 0.034 g, 产率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 160.9, 132.8, 125.5 (t, $J=209.3$ Hz), 116.1, 115.9, 65.9 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.36, -103.63; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClF}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.0081, found 239.0065.

3,5-二溴-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4h**): 无色液体, 0.058 g, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 4.79 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 139.3, 131.7, 125.7 (t, $J=209.2$ Hz), 123.3, 114.9, 66.3 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.43; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClBr}_2\text{F}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.8386, found 376.8364.

苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4i**): 无色液体, 0.042 g, 产率 77%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.66 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=8.0$, 2H), 7.8~7.5 (m, 2H), 4.86 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.1, 135.9, 132.0, 132.0, 129.6, 128.6, 127.9, 127.0, 125.7 (t, $J=209.2$ Hz), 125.3, 122.7, 66.0 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.19; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.0332, found 271.0313.

3-溴-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4j**): 无色液体, 0.052 g, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 136.9, 133.0, 130.4, 130.3, 128.7, 126.3 (t, $J=209.2$ Hz), 122.8, 66.1 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.36; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClBrF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.9281, found 298.9269.

4-溴-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4k**): 无色液体, 0.055 g, 产率 98%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.3, 132.1, 131.6, 129.3, 127.4, 125.4 (t, $J=209.1$ Hz), 66.0 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.35; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClBrF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.9281, found 298.9269.

4-硝基-苯甲酸-2,2,2-二氟氯乙基酯(**4l**): 白色固体, 0.044 g, 产率 84%. m.p. 79~80 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (d, $J=12$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.2, 140.9, 133.8, 131.3, 125.2 (t, $J=209.7$ Hz), 123.8, 66.4 (t, $J=29.2$ Hz); ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3) δ : -61.44; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClBrNF}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0026, found 266.0009.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3k** 和化合物 **4a~4l** 的 ^1H NMR、 ^{13}C 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

- [1] (a) Kuduk, S. D.; Ng, C.; Du, F.; Wai, M.-C.; Chang, R.-S.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Reiss, D.; Ivarsson, M.; Mason, G.; Boyce, S.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6439.
(b) Zhang, J.; Jin, C.-F.; Zhang, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 662 (in Chinese).
(c) 张霁, 金传飞, 张英俊, 有机化学, **2014**, *34*, 662.
(d) Mwanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- [2] McIloughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921.
- [3] (a) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95.
(b) Kreis, L. M. K.; Krautwald, S.; Pfeiffer, N.; Martin, R. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1634.
- [4] (a) Kreis, L. M. K.; Krautwald, S.; Pfeiffer, N.; Martin, R. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1634.
(b) Li, L.; Huang, M.; Liu, C.; Xiao, J.-C.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y.; Zhao, Z.-G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4714.
(c) Tang, X.-J.; Thomason, S. C.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.

- (d) Roh, G. B.; Iqbal, N.; Cho, E. *J. Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 459.
- [5] (a) Zhao, Y.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1033.
 (b) Liu, C.-B.; Meng, W.; Li, F.; Wang, S.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6227.
 (c) Zhang, H.; Chen, P.; Liu, G.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10174.
 (d) Song, W.; Lackner, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2477.
 (e) Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 96.
- [6] (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.
 (b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
 (c) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
 (d) Han, Q.-Y.; Zhao, C.-L.; Zhang, C.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 84 (in Chinese).
 (韩秋燕, 赵成龙, 张成潘, 有机化学, **2019**, *39*, 84.)
- [7] (a) Umamoto, T.; Gotoh, Y. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *28*, 235.
 (b) Umamoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.
- [8] (a) Zhdankin, V. V.; Kuehl, J.; Simonsen, A. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8272.
 (b) DesMarteau, D. D.; Montanari, V. *Chem. Commun.* **1998**, 2241.
 (c) DesMarteau, D. D.; Montanari, V. *Chem. Lett.* **2000**, 1052.
 (d) DesMarteau, D. D.; Lu, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 561.
 (e) DesMarteau, D. D.; Lu, C. *Chem. Commun.* **2008**, 208.
 (f) Tolnai, G. L.; Székely, A.; Makó, Z.; Gáti, T.; Daru, J.; Bihari, T.; Stirling, A.; Novák, Z. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4488.
- [9] Toth, B. L.; Kovacs, S.; Salyi, G.; Novak, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1988.
- [10] (a) Lan, T.-L.; Qin, H.-J.; Chen, W.-T.; Liu, W.; Chen, C. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 357.
 (b) Lan, T.-L.; Zhang, Y.; Liu, W.; Xi, C.-J.; Chen, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2166 (in Chinese).
 (兰天磊, 张越, 刘伟, 席婵娟, 陈超, 有机化学, **2019**, *39*, 2166.)
 (c) Zhang, Y.; Lu, J.; Lan, T.-L.; Cheng, S.-L.; Liu, W.; Chen, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *3*, 436.
 (d) Liu, G.-X.-Z.; Wu, C.; Chen, B.-F.; He, R.; Chen, C. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 985.
- (e) Chen, J.; Qu, H.-M.; Peng, J.; Chen, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 937 (in Chinese).
 (陈静, 曲红梅, 彭静, 陈超, 有机化学, **2015**, *35*, 937.)
- [11] (a) Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5323.
 (b) Chen, J.; Chen, C.; Wang, G.-H.; Qu, H.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1356.
 (c) Sheng, J.-Y.; Wang, Y.; Su, X.; He, R.; Chen, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4824.
 (d) Wang, G.-H.; Chen, C.; Peng, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10277.
 (e) Peng, J.; Chen, C.; Wang, Y.; Lou, Z.-B.; Li, M.; Xi, C.-J.; Chen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7574.
 (f) Dong, D.-Q.; Hao, S.-H.; Wang, Z.-L.; Chen, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4278.
 (g) Peng, J.; Chen, C.; Xi, C.-J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1383.
 (h) Lin, J.-J.; Zhou, J.; Wu, P.-P.; Chen, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *34*, 5963.
 (i) Su, X.; Sun, Y.-H.; Yao, J.-N.; Chen, H.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4537.
 (j) Su, X.; Chen, C.; Wang, Y.; Chen, J.-J.; Lou, Z.-B.; Li, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6752.
 (k) Pang, X.-L.; Chen, C.; Su, X.; Li, M.; Wen, L.-R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6228.
 (l) Wu, C.; Zhao, C.-Y.; Zhou, J.; Hu, H.-S.; Li, J.; Wu, P.-P.; Chen, C. *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 92.
- [12] (a) Cai, S.-J.; Chen, C.; Sun, Z.-L.; Xi, C.-J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4552.
 (b) Cao, C. K.; Zhang, Y.; Lan, T.-L.; Liu, W.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9479.
- [13] Brisbois, R. G.; Wanke, R. A. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Ltd., New Jersey, **2013**, pp. 1~6.
- [14] Umamoto, T.; Gotoh, Y. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 231~236.
- [15] Chen, C.; Ge, C.-X.; Cao, C.-Y. *CN 110128304*, **2019**.

(Cheng, F.)