

银催化下三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物的合成

杨 明 黄丹凤* 王克虎 韩侗育 赵鹏飞
王 凤 王君姣 苏瀛鹏 胡雨来*

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了银盐催化下, 三氟甲基酰肼与异氰基乙酸乙酯的[3+2]环加成反应, 合成了一系列三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物. 该方法具有反应速度快、产率高和立体选择性好等特点, 为合成三氟甲基取代的 2-咪唑啉类化合物提供了一种快速有效的新方法.

关键词 三氟甲基酰肼; 异氰基乙酸乙酯; [3+2]环加成; 2-咪唑啉

Silver-Catalyzed Synthesis of CF₃-Substituted 2-Imidazolines

Yang, Ming Huang, Danfeng* Wang, Kehu Han, Tongyu Zhao, Pengfei
Wang, Feng Wang, Junjiao Su, Yingpeng Hu, Yulai*

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

Abstract The silver salt catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of trifluoromethylated *N*-acylhydrazones and ethyl isocyanoacetate was investigated. The reaction proceeds quickly to produce a series of trifluoromethylated 2-imidazoline compounds in high yields with excellent stereoselectivity, which provides a novel and efficient method for the synthesis of trifluoromethylated 2-imidazoline compounds.

Keywords trifluoromethylated *N*-acylhydrazone; ethyl isocyanoacetate; [3+2] cycloaddition; 2-imidazoline

咪唑啉是非常重要的含氮五元杂环化合物. 根据分子中双键所在的位置不同, 咪唑啉可分为 2-咪唑啉、3-咪唑啉和 4-咪唑啉(图 1). 在这些异构体中, 2-咪唑啉最引人注目^[1]. 因为含有 2-咪唑啉结构单元的分子广泛存在于具有生物活性的天然产物(图 2, **A**, **B**)^[2]及药物(图 2, **C**~**F**)中^[3]. 研究表明, 这类杂环化合物在医学上已显示出可治疗不同疾病的应用价值. 例如, 许多 2-咪唑啉衍生物可用于消炎^[3a]、抗真菌^[4]、抗肿瘤^[3c]、抗抑郁^[5]、降低高血压^[3d]和高血糖^[6]等药物, 以及治疗帕金森^[7]和阿尔茨海默氏症^[8]等疾病. 此外, 在合成化学中, 咪唑啉可用作过渡金属的配体和合成中间体^[9]. 一些立体专一的 2-咪唑啉衍生物常常是良好的手性催化剂^[10]、手性助剂^[11]以及不对称催化的配体^[12]. 由此可见, 探索咪唑啉化合物的合成方法尤为重要. 在众多的合成 2-咪唑啉化合物的方法^[1,13]中, 除了以乙二胺为原料的传统合成方法外, 另一个应用最广泛的方法就是亚胺与异氰基乙

酸酯的 Mannich 型的加成/环化串联反应^[14].



图 1 咪唑啉的分类

Figure 1 Classification of imidazolines

三氟甲基是一种常见的含氟基团, 将其引入到杂环化合物分子中可以显著地改变母体化合物的理化性质及代谢稳定性等^[15]. 因此, 含有三氟甲基的杂环化合物已被广泛用于医药、农药及材料科学领域中^[16]. 可喜的是, 含有三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物已被合成出来, 并且具有降低胆固醇的作用^[3e](图 2, **F**). 因此, 我们的研究目标聚焦于三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物的合成. 通过查阅文献, 我们发现制备三氟甲基取代的咪

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

Received November 4, 2021; revised December 30, 2021; published online January 20, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22061037, 21861033) and Shanghai Sinofluoro Chemicals Co., Ltd. 国家自然科学基金(Nos. 22061037, 21861033)和上海恩氟佳科技有限公司资助项目.

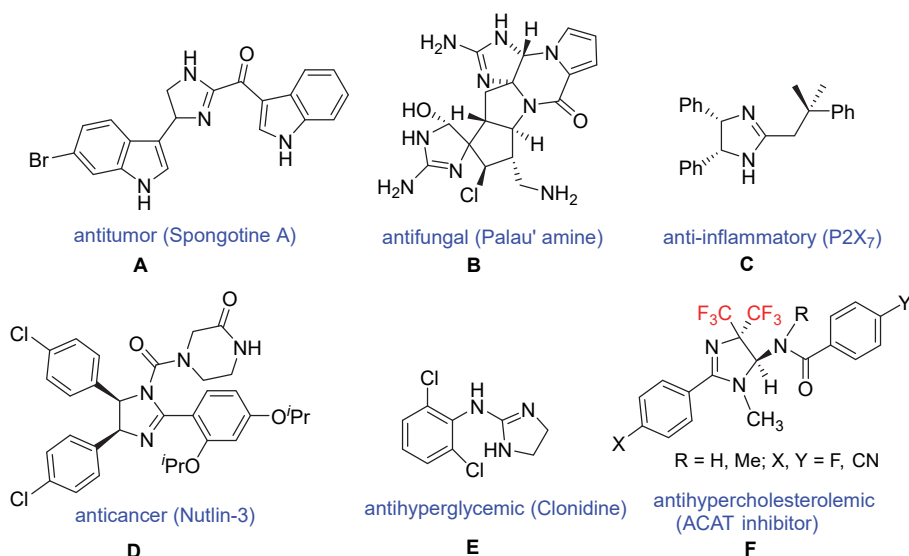


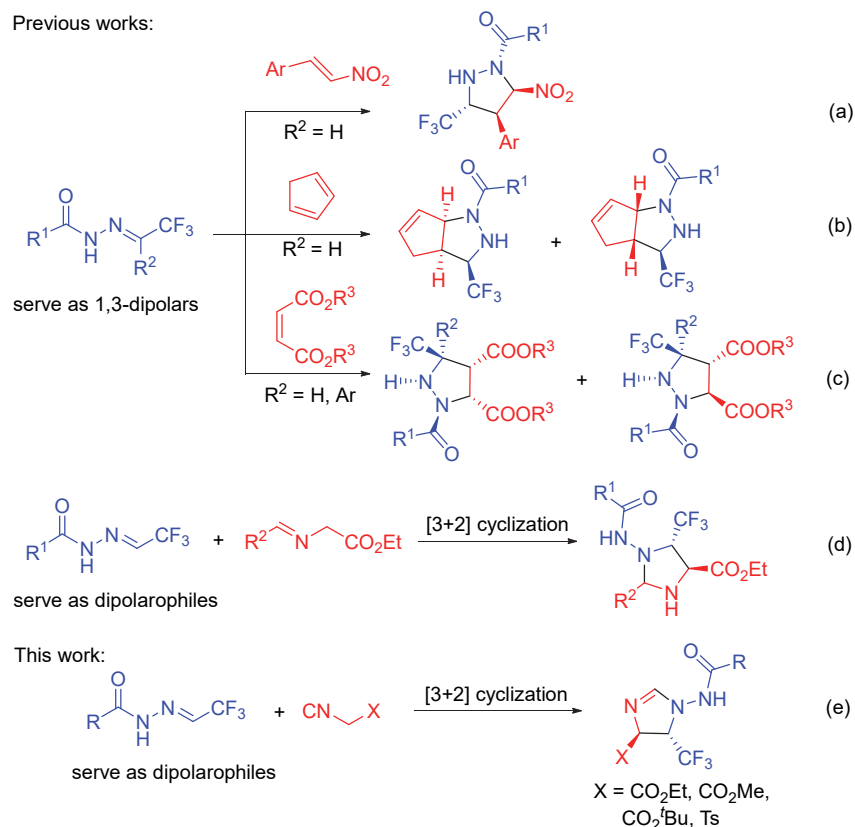
图2 具有生物活性的天然和人工合成的2-咪唑啉化合物
Figure 2 Natural and artificial bioactive 2-imidazoline compounds

唑啉的例子较少, 仅有三氟甲基醛亚胺^[14g]或环状的三氟甲基酮亚胺^[14h]分别与异氰酸酯的 Mannich 型的加成/环化串联反应, 以及三氟甲基取代的氮杂环丙烷与腈类化合物的反应^[17]. 2017 年, 徐显秀等^[18]报道了含三氟甲基的异腈化合物, 即 1-甲基-4-(1-异氰基-2,2,2-三氟)乙基苯与苯甲醛亚胺的 Mannich 型的加成/环化串联反应, 以 95% 的产率得到了三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物. 在探索合成三氟甲基化合物的过程中, 我们小组发现三氟甲基酰肼可作为一种三氟甲基合成砌块. 因为该酰肼在空气中非常稳定, 易于保存, 而且很容易通过工业上易得、价廉的三氟乙醛半缩醛与 *N*-酰肼的缩合反应得到. 因此, 以三氟甲基酰肼为三氟甲基合成砌块, 探索了该酰肼参与的 1,2-加成反应^[19]和 [3+2] 环加成反应^[20], 取得了较好的反应结果. 值得注意的是, 在 [3+2] 环加成反应中, 该酰肼可以作为 1,3-偶极子, 分别与硝基烯烃^[20a]、马来酸二甲酯^[20b]和环戊二烯^[20c]反应得到三氟甲基取代的吡唑烷化合物 (Scheme 1, a~c); 该酰肼也可以作为亲 1,3-偶极体, 与甲亚胺叶利德反应得到三氟甲基取代的咪唑烷化合物^[20d] (Scheme 1, d). 为了进一步拓展三氟甲基酰肼在合成氮杂环化合物方面的应用, 在本工作中将三氟甲基酰肼作为亚胺的替代物 (亲偶极体), 探索了它与异氰基乙酸乙酯的 Mannich 型的加成/环化串联反应, 成功地合成了三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物 (Scheme 1, e).

1 结果与讨论

首先, 探索了在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU, 2.0 equiv.) 存在下, 三氟甲基酰肼 (1a, 1.0 equiv.)

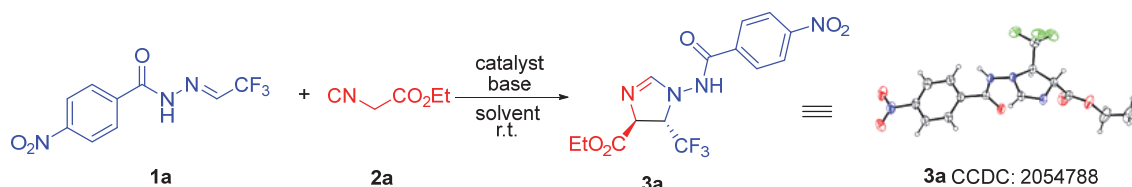
与异氰基乙酸乙酯 (2a, 2.0 equiv.) 的反应. 结果发现, 该反应在氯仿中室温搅拌 72 h 后, 以 35% 的产率得到了目标产物 3a (表 1, Entry 1). 接着尝试了在 CuI (20 mol%) 存在下的反应, 然而反应没有发生 (表 1, Entry 2). 当在反应体系中同时加入 DBU (20 mol%) 和 CuI (20 mol%) 时, 以 80% 的产率得到了 3a (表 1, Entry 3). 为了进一步提高 3a 的产率, 对反应底物的物质的量比进行了优化 (表 1, Entries 4 和 5). 显然, 当三氟甲基酰肼 (1a)、异氰基乙酸乙酯 (2a)、CuI 和 DBU 的物质的量比为 1 : 2 : 0.2 : 0.2 时, 3a 的产率较高 (表 1, Entry 3). 然后, 探索了二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙醇、乙腈、甲苯、1,4-二氧六环和四氢呋喃等溶剂对反应的影响 (表 1, Entries 6~12). 结果表明, 以四氢呋喃作溶剂时, 3a 的产率最高, 可达 82% (表 1, Entry 12). 进一步探索反应, 薄层色谱 (TLC) 发现在四氢呋喃溶剂中, 该反应实际上只需 7 h 就可反应完全, 并以 85% 的产率得到了 3a (表 1, Entry 13). 因此, 四氢呋喃是反应的最佳溶剂. 接着考察了不同的碱对反应的影响. 结果表明, 在有机碱如 Et₃N 和三乙烯二胺 (DABCO) 存在下, 即使反应时间被延长到 72 h, 反应也不能发生; 在无机碱如 K₂CO₃、Na₂CO₃ 和 Cs₂CO₃ 存在下, 反应时间延长到 72 h, 反应能够发生, 但是 3a 的产率却大大降低 (表 1, Entries 14~18). 考虑到银盐在催化异氰基乙酸酯参与的 [3+2] 环加成反应中表现出的高活性^[21], 又考察了一系列银盐如 Ag₂CO₃、AgOAc、Ag₂O 和 AgNO₃ 等对反应的影响. 结果表明, 当用各种银盐催化反应时, 反应的时间大大缩短, 3a 的产率在 61%~90% (表 1, Entries 19~23). 其中, AgOAc 的催化效果最好, 反应时间只需 40 min, 3a 的产率可达 90%



图式 1 三氟甲基酰肼参与的[3+2]环加成反应

Scheme 1 [3+2] cycloaddition reaction involving trifluoromethylated *N*-acylhydrazones表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Mole ratio of 1a / 2a /catalyst/base	Catalyst	Base	Solvent	Time/h	Isolated yield/%
1	1 : 2 : 0 : 2	—	DBU	CHCl ₃	72	35
2	1 : 2 : 0.2 : 0	CuI	—	CHCl ₃	12	0
3	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	CHCl ₃	12	80
4	1 : 2.5 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	CHCl ₃	12	70
5	1 : 1.5 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	CHCl ₃	12	74
6	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	CH ₂ Cl ₂	12	50
7	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	DCE	12	76
8	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	EtOH	12	45
9	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	CH ₃ CN	12	40
10	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	Toluene	12	73
11	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	1,4-Dioxane	12	76
12	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	THF	12	82
13	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DBU	THF	7	85
14	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	Et ₃ N	THF	72	0
15	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	DABCO	THF	72	0
16	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	K ₂ CO ₃	THF	72	20
17	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	Na ₂ CO ₃	THF	72	25
18	1 : 2 : 0.2 : 0.2	CuI	Cs ₂ CO ₃	THF	72	13

续表

Entry	Mole ratio of 1a / 2a /catalyst/base	Catalyst	Base	Solvent	Time/h	Isolated yield/%
19	1 : 2 : 0.2 : 0.2	Ag ₂ CO ₃	DBU	THF	1	88
20	1 : 2 : 0.2 : 0.2	AgOAc	DBU	THF	40 min	90
21	1 : 2 : 0.2 : 0.2	AgOTf	DBU	THF	2	88
22	1 : 2 : 0.2 : 0.2	Ag ₂ O	DBU	THF	1	86
23	1 : 2 : 0.2 : 0.2	AgNO ₃	DBU	THF	3	61
24	1 : 2 : 0.2 : 0	AgOAc	—	THF	40 min	90
25	1 : 2 : 0.1 : 0	AgOAc	—	THF	40 min	26

^a Reaction conditions: all reactions were performed with **1a** (0.2 mmol) in solvent (3 mL) at room temperature.

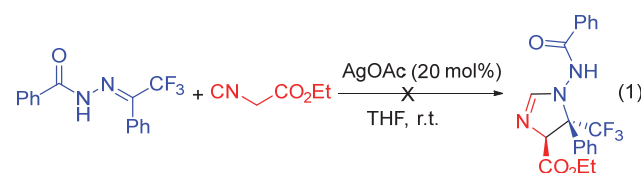
(表 1, Entry 20). 在进一步了解熟悉异氰基乙酸酯参与的环加成反应的基础上, 又尝试了只加入 AgOAc (20 mol%)而不加碱的反应. 令人高兴的是, 反应也能够发生, 并以 90%的产率得到了 **3a**(表 1, Entry 24). 当将 AgOAc 的量减少至 10 mol%时, **3a** 的产率降低为 26%(表 1, Entry 25). 这说明催化剂的用量对反应有较大影响. 综上所述, 合成化合物 **3a** 的最佳反应条件为: 三氟甲基酰肼 **1a**、异氰基乙酸乙酯 **2a** 和 AgOAc 的物质的量比为 1 : 2 : 0.2, 溶剂为四氢呋喃, 温度为室温.

为了探索该反应对底物的适应性, 在上述最佳反应条件下, 首先使用各种取代的三氟甲基酰肼与异氰基乙酸乙酯进行[3+2]环加成反应(表 2). 研究表明, 当三氟甲基酰肼分子中的 R 基团为芳基时, 不论苯环上连有吸电子基还是供电子基, 反应都能顺利进行, 大多数产物的产率都在 80%~97%之间(**3a**~**3p**). 但是, 当苯环上连有强吸电子基团如硝基时, 必须延长反应时间(与生成 **3j** 的反应时间相比), 才能获得较高产率(**3a**, 90%). 当苯环上连有三氟甲基时, 不仅反应时间增加, 而且产物的产率降低(**3b** 和 **3c**, 78%和 77%). 这可能是由于硝基和三氟甲基的强吸电子效应, 会降低反应中间体中氮负离子的亲核性, 不利于分子内环化反应的发生. 当两个三氟甲基同时存在于苯环上时, 空间位阻较大, 也会影响环化反应的发生. 反之, 当苯环上连有供电子基团如甲基和甲氧基时, 反应很容易进行, 在 5~10 min 内就能完成, 产物产率在 89%~97%之间(**3k**~**3m** 和 **3o**). 而且, 甲基在苯环上的位置对反应影响不大, **3k**、**3l** 和 **3m** 的产率分别为 97%、89%和 92%. 当苯环上连有两个甲基或甲氧基时, 由于空间位阻, 产物的产率也降低(**3n** 和 **3p**, 78%和 77%). 当苯环上的取代基为卤原子时, 反应也容易进行(**3d**~**3i**). 然而, 氯原子在苯环上的位置对反应有较大影响, **3g**、**3h** 和 **3i** 的产率分别为 93%、73%和 78%. 此结果表明, 氯原子在苯环的邻位的酰肼反应所得产物的产率比氯原子在间位和对位的要高. 在实验中还发现, 当三氟甲基酰肼分子中的 R 基团是胡椒基或 2-萘基时, 反应也能顺利进行, 产物产率都在 90%以上(**3q** 和 **3r**). 当 R 基团为芳杂环基如 2-呋喃基和 2-吡啶基时, 反应所得产物 **3s** 和 **3t** 的产率分别为 90%和

82%. 最后, 也探索了当 R 基团为脂肪族烃基时的反应(**3u**~**3w**). 例如, 当 R 基团为异丙基时, **3u** 的产率为 82%; 当 R 基团为位阻较大的叔丁基时, **3v** 的产率下降到 66%; 当 R 基团为环己基时, 反应没有发生. 当把反应温度从室温升高至 80 °C 时, 以 69%的产率得到了 **3w**. 这表明由环状的脂肪族酰肼形成的三氟甲基酰肼比开链的脂肪族酰肼形成的三氟甲基酰肼的反应活性低.

根据 **3a**~**3w** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图确立了产物 **3a**~**3w** 分子中的 C-4 和 C-5 位上的两个取代基是处于反式的(为了简便起见, 在文中只画出了反式产物的一个对映体^[14d,14g,24d]). **3a** 的 NOE 实验以及单晶 X 衍射数据进一步证实了此结论. 需要说明的是, 在大多数情况下, 文献报道的异氰基乙酸酯与亚胺的[3+2]环加成反应是以反式产物为主, 但是往往伴随着部分或少量顺式产物的生成^[14h,22]. 相比之下, 三氟甲基酰肼与异氰基乙酸乙酯的[3+2]环加成反应表现出很好的立体选择性, 即反应单一地生成了反式产物.

为了进一步扩大三氟甲基酰肼的适用范围, 在上述最优反应条件下, 尝试了三氟甲基酰肼和异氰基乙酸乙酯的[3+2]环加成反应. 遗憾的是, 该反应没有发生(Eq. 1), 这可能是由于酰肼的反应活性不高, 以及空间位阻较大的缘故.

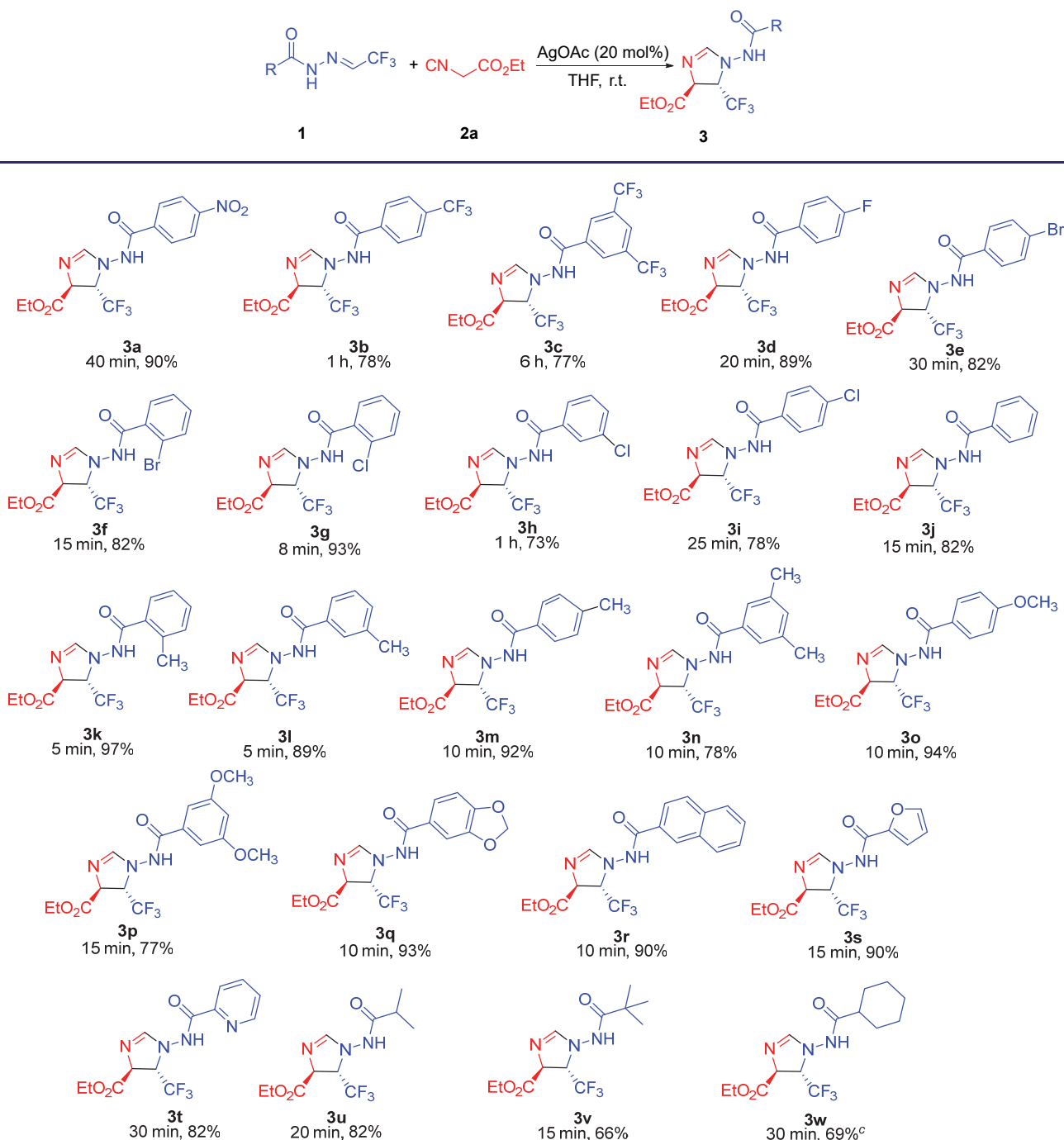
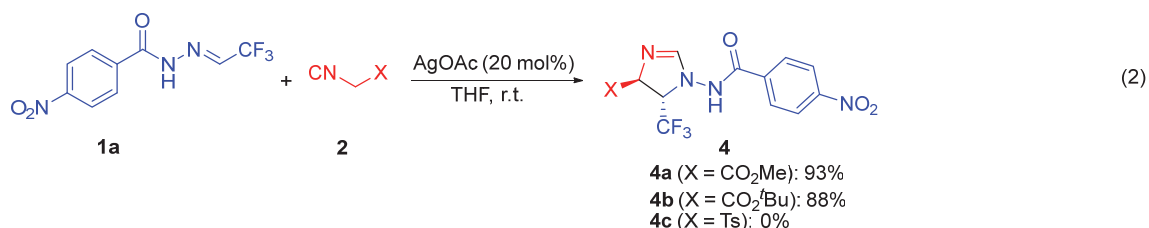


然后, 又探索了三氟甲基酰肼与其他异氰化合物的[3+2]环加成反应. 研究表明, 异氰基乙酸甲酯和异氰基乙酸叔丁酯分别与三氟甲基酰肼 **1a** 的反应也能顺利进行, 所得产物 **4a** 和 **4b** 的产率分别为 93%和 88%, 且二者也是反式产物. 然而, 当用对甲基苯磺酰甲基异氰时, 反应没有发生(Eq. 2).

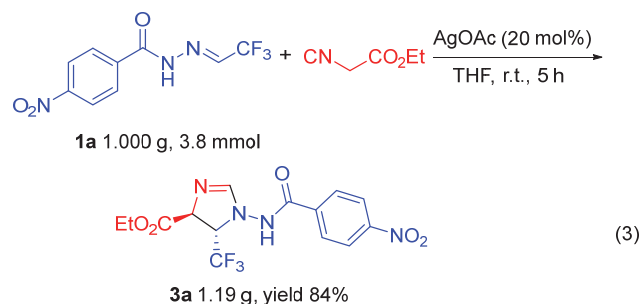
为了探索该反应的实用性, 在上述最佳反应条件下, 尝试了三氟甲基酰肼 **1a** 与异氰基乙酸乙酯的克级

表2 三氟甲基酰肼与异氰基乙酸乙酯的[3+2]环加成反应^{a,b}

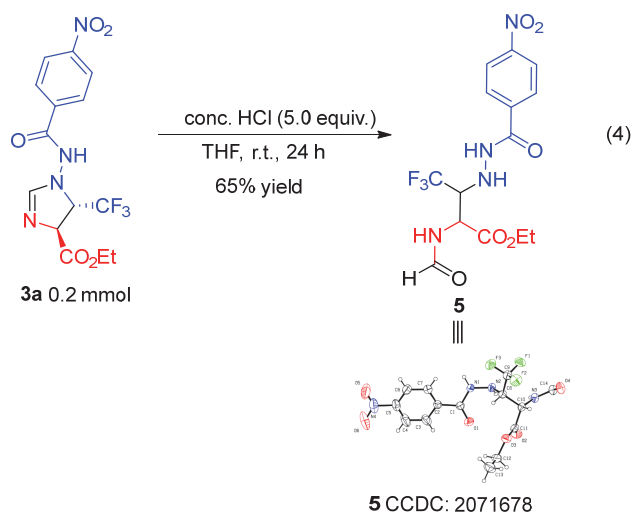
Table 2 [3+2] cycloaddition reaction of trifluoromethylated acylhydrazones with ethyl isocyanoacetate

^a Unless otherwise noted, all reactions were performed with **1** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), AgOAc (20 mol%) in THF (3 mL) at room temperature. Isolated yields.^b Only one enantiomer of products **3** is drawn here. ^c The reaction was performed at 80 °C.

规模反应. 结果表明, 该反应也能顺利进行, 并以 84% 的产率得到了 **3a** (Eq. 3).

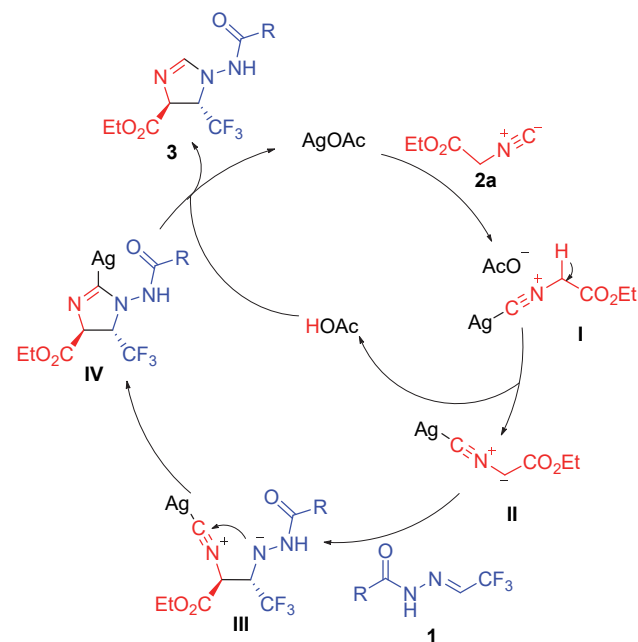


众所周知, α,β -二氨基酸及其衍生物广泛存在于天然产物和具有生物活性的化合物中. 在合成化学中, 这类物质可以作为合成手性助剂以及肽的合成砌块^[23]等. 因此, 我们尝试了将合成得到的三氟甲基取代的 2-咪唑啉转变为 α,β -二氨基酸酯的反应 (Eq. 4). 将产物 **3a** 和浓盐酸在四氢呋喃溶剂中室温搅拌 24 h, 得到了含有三氟甲基的 α,β -二氨基酸酯 **5**, 产率为 65%. 通过单晶 X 衍射数据确定了 **5** 的结构. 该方法为合成含有三氟甲基的 α,β -二氨基酸酯提供了一种可能的方法.



在文献报道^[18,24]的基础上, 提出了银盐催化的三氟甲基酰肼与异氰基乙酸酯的[3+2]环加成反应可能的反应机理 (Scheme 2): 首先, 异氰基乙酸酯 **2a** 与 AgOAc 作用形成了金属 Ag-异氰基乙酸酯络合物 **I**, 这大大活化了异氰基乙酸酯分子中的 α -氢, 在 OAc^- 的作用下 **I** 很容易失去一个 α -氢质子形成亲核的中间体 **II**, 同时产生 HOAc; 然后, 中间体 **II** 对三氟甲基酰肼 **1** 进行 Mannich 型的亲核加成反应, 生成中间体 **III**; 接着, 中间体 **III** 发生分子内环化形成金属银-咪唑啉络合物 **IV** (由于三氟甲基和酯基的立体排斥作用, 环化时主要得到了反式构型产物); 最后, 络合物 **IV** 与反应中产生

的 HOAc 发生质子交换得到 2-咪唑啉化合物 **3**, 同时产生 AgOAc, AgOAc 再开启下一次反应的催化循环.



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed mechanism

2 结论

综上所述, 探索了在各种金属盐催化下, 三氟甲基酰肼与异氰基乙酸酯的[3+2]环加成反应. 在碱 DBU 存在下, 当用 CuI 和各种银盐如 Ag_2CO_3 、AgOAc、 Ag_2O 和 AgNO_3 分别作催化剂时, 该反应都可以顺利进行. 特别重要的是, 当用 AgOAc 作催化剂时, 该反应无需加碱就能快速完成, 具有反应时间短、产率高和立体选择性好等特点, 为合成三氟甲基取代的 2-咪唑啉化合物提供了一种快速有效的新方法. 同时, 该反应也进一步扩展了三氟甲基酰肼在[3+2]环加成反应中的应用范围.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱使用 Varian Mercury 400 MHz 或 Agilent DD2 600 MHz 型核磁共振仪测定, 氘代二甲基亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$) 作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱使用 Bruker APEX II 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点利用 X-4 型显微熔点测定仪测定, 温度未校正. 四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯和二氯甲烷按标准程序处理, 蒸馏备用, 其它试剂均为国产分析纯级.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **3a** 的合成

在反应管中, 依次加入三氟甲基酰肼 (**1a**, 0.050 g,

0.2 mmol)、AgOAc (0.007 g, 0.04 mmol)、四氢呋喃(2 mL)和异氰基乙酸乙酯(**2a**, 0.045 g, 0.4 mmol)。将此混合液在室温条件下搅拌, 直至 TLC 监测反应完全。然后向反应混合物中加入 2 mL 饱和氯化钠溶液, 搅拌 5 min, 用乙酸乙酯(4 mL×3)萃取, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 残留物利用柱层析分离[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1]得到产物 1-(4-硝基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3a**): 67 mg, 白色固体, 产率 90%。m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.36 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 8.09 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.69~4.62 (m, 1H), 4.24 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.76, 165.13, 158.65, 149.65, 137.13, 129.18, 124.98 (q, *J*_{C-F}=277.2 Hz), 123.68, 69.58, 62.97, 63.18 (q, *J*_{C-F}=30.3 Hz), 61.53, 13.93; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -68.89 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃F₃N₄NaO₅ [M+Na]⁺ 397.0736, found 397.0746.

化合物 **3b**~**3w** 的制备方法与化合物 **3a** 相同。

1-(4-三氟甲基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3b**): 60 mg, 白色固体, 产率 78%。m.p. 143~145 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.29 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.69~4.62 (m, 1H), 4.24 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.79, 165.54, 158.78, 135.28, 132.16 (q, *J*_{C-F}=31.8 Hz), 128.57, 125.58 (q, *J*_{C-F}=3.8 Hz), 125.01 (q, *J*_{C-F}=276.6 Hz), 123.78 (q, *J*_{C-F}=271.1 Hz), 69.59, 63.19 (q, *J*_{C-F}=30.3 Hz), 61.53, 13.92; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -61.93, -73.64 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₃-F₆N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 420.0753, found 420.0746.

1-(3,5-双(三氟甲基)苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3c**): 72 mg, 白色固体, 产率 77%。m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.45 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.73~4.66 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.75, 164.07, 158.44, 133.99, 130.67 (q, *J*_{C-F}=33.3 Hz), 128.54 (q, *J*_{C-F}=3.3 Hz), 125.77 (q, *J*_{C-F}=3.2 Hz), 125.01 (q, *J*_{C-F}=277.1 Hz), 122.99 (q, *J*_{C-F}=271.5 Hz), 69.67, 63.18 (q, *J*_{C-F}=30.3 Hz), 61.52, 13.91; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -61.81, -73.80 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₂F₉N₃NaO₃ [M+

Na]⁺ 488.0627, found 488.0622.

1-(4-氟苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3d**): 62 mg, 白色固体, 产率 89%。m.p. 121~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.09 (s, 1H), 7.97~7.93 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 3H), 4.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.65~4.58 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.80, 165.49, 164.52 (d, *J*_{C-F}=248.9 Hz), 158.95, 130.36 (d, *J*_{C-F}=18.1 Hz), 127.90 (d, *J*_{C-F}=2.9 Hz), 125.02 (q, *J*_{C-F}=277.4 Hz), 115.64 (d, *J*_{C-F}=21.0 Hz), 69.53, 63.16 (q, *J*_{C-F}=30.3 Hz), 61.50, 13.94; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.55 (d, *J*=5.3 Hz), -107.69 (m); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃F₄N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 370.0785, found 370.0787.

1-(4-溴苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3e**): 67 mg, 白色固体, 产率 82%。m.p. 124~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.13 (s, 1H), 7.81~7.74 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 4.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.66~4.58 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.78, 165.72, 158.87, 131.65, 130.54, 129.65, 126.27, 124.99 (q, *J*_{C-F}=276.9 Hz), 69.52, 63.15 (q, *J*_{C-F}=29.6 Hz), 61.50, 13.94; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -68.84; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃Br-F₃N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 429.9985, found 429.9977.

1-(2-溴苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3f**): 67 mg, 白色固体, 产率 82%。m.p. 168~170 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.99 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51~7.42 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 4.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.69~4.62 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.75, 167.38, 158.49, 135.53, 132.84, 131.96, 129.20, 127.68, 124.94 (q, *J*_{C-F}=276.8 Hz), 119.17, 69.61, 63.14 (q, *J*_{C-F}=30.5 Hz), 61.56, 13.95; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.58 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃BrF₃N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 429.9985, found 429.9986.

1-(2-氯苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(**trans-3g**): 68 mg, 白色固体, 产率 93%。m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.02 (s, 1H), 7.57~7.44 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 4.89 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.68~4.61 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.75, 166.49, 158.55, 133.37, 131.89, 130.33, 129.77, 129.27, 127.22, 124.94 (q, *J*_{C-F}=277.2 Hz), 69.59, 63.17

(q, $J_{\text{C-F}}=30.3$ Hz), 61.56, 13.93; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.61 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 386.0490, found 386.0483.

1-(3-氯苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3h**): 56 mg, 白色固体, 产率 73%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73~7.68 (m, 1H), 7.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.67~4.60 (m, 1H), 4.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.77, 165.26, 158.79, 133.42, 133.38, 132.20, 130.61, 127.40, 126.36, 123.15 (q, $J_{\text{C-F}}=276.6$ Hz), 69.56, 63.17 (q, $J_{\text{C-F}}=29.9$ Hz), 61.51, 13.93; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -68.88 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 386.0490, found 386.0479.

1-(4-氯苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3i**): 57 mg, 白色固体, 产率 78%. m.p. 126~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.13 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.65~4.58 (m, 1H), 4.23 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.79, 165.61, 158.91, 137.33, 130.19, 129.52, 128.71, 125.02 (q, $J_{\text{C-F}}=276.9$ Hz), 69.57, 63.19 (q, $J_{\text{C-F}}=30.2$ Hz), 61.52, 13.92; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -68.82 (d, $J=6.0$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 386.0490, found 386.0483.

1-苯甲酰胺-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3j**): 54 mg, 白色固体, 产率 82%. m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.66~4.59 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.82, 166.51, 159.05, 132.41, 131.39, 128.56, 127.58, 125.03 (q, $J_{\text{C-F}}=276.6$ Hz), 69.54, 63.18 (q, $J_{\text{C-F}}=31.4$ Hz), 61.50, 13.94; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -68.78 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 352.0879, found 352.0877.

1-(2-甲基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3k**): 67 mg, 白色固体, 产率 97%. m.p. 160~162 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81 (s, 1H), 7.43~7.39 (m, 3H), 7.30~7.26 (m, 2H),

4.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.68~4.61 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.00, 168.80, 159.03, 136.06, 133.22, 130.68, 130.45, 127.59, 125.61, 125.02 (q, $J_{\text{C-F}}=276.9$ Hz), 69.52, 63.32 (q, $J_{\text{C-F}}=30.5$ Hz), 61.52, 19.15, 13.93; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.49 (d, $J=6.8$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 366.1036, found 366.1034.

1-(3-甲基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3l**): 61 mg, 白色固体, 89%. m.p. 110~112 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.01 (s, 1H), 7.70~7.65 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 3H), 4.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.64~4.57 (m, 1H), 4.23 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.82, 166.62, 159.04, 137.92, 132.94, 131.39, 128.44, 128.09, 125.03 (q, $J_{\text{C-F}}=276.6$ Hz), 124.71, 69.54, 63.18 (q, $J_{\text{C-F}}=30.3$ Hz), 61.50, 20.84, 13.93; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.53 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 366.1036, found 366.1035.

1-(4-甲基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3m**): 63 mg, 白色固体, 产率 92%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.99 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37~7.31 (m, 3H), 4.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.64~4.57 (m, 1H), 4.23 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.83, 166.40, 159.12 (d, $J_{\text{C-F}}=5.9$ Hz), 142.56, 129.08, 128.60, 127.60, 125.04 (q, $J_{\text{C-F}}=276.8$ Hz), 69.53, 63.19 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 61.50, 21.01, 13.93; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.51 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 366.1036, found 366.1032.

1-(3,5-二甲基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3n**): 56 mg, 白色固体, 产率 78%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.94 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.63~4.56 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.84, 166.74, 159.06, 137.75, 133.60, 131.41, 125.29, 125.03 (q, $J_{\text{C-F}}=276.6$ Hz), 69.54, 63.20 (q, $J_{\text{C-F}}=30.5$ Hz), 61.50, 20.74, 13.94; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.54 (d, $J=5.3$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 380.1192, found 380.1195.

1-(4-甲氧基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-

咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3o**): 67 mg, 白色固体, 产率 94%. m.p. 155~157 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.91 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.62~4.56 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.25 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.85, 165.96, 162.49, 159.20, 129.56, 125.06 (q, *J*_{C-F}=276.5 Hz), 123.45, 113.83, 69.51, 63.19 (q, *J*_{C-F}=30.5 Hz), 61.49, 55.45, 13.94; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -68.76; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆F₃N₃NaO₄ [M+Na]⁺ 382.0985, found 382.0977.

1-(3,5-二甲氧基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3p**): 60 mg, 白色固体, 产率 77%. m.p. 159~161 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.02 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.72 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.64~4.57 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.83, 166.09, 160.48, 158.97, 133.25, 125.05 (q, *J*_{C-F}=277.1 Hz), 105.42, 104.44, 69.58, 63.13 (q, *J*_{C-F}=29.9 Hz), 61.54, 55.51, 13.94; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.52 (d, *J*=6.4 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈-F₃N₃NaO₅ [M+Na]⁺ 412.1091, found 412.1091.

1-(3,4-亚甲基二氧基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3q**): 69 mg, 白色固体, 产率 93%. m.p. 123~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.90 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.60~4.55 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.85, 165.65, 159.10, 150.73, 147.53, 125.09, 125.05 (q, *J*_{C-F}=276.6 Hz), 123.04, 108.14, 107.41, 101.96, 69.52, 63.15 (q, *J*_{C-F}=29.7 Hz), 61.51, 13.94; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.50 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄F₃N₃NaO₅ [M+Na]⁺ 396.0778, found 396.0780.

1-(2-萘酰胺基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3r**): 68 mg, 白色固体, 产率 90%. m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04~7.98 (m, 3H), 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67~7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.70~4.63 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.87, 166.65, 159.05, 134.60, 131.97, 129.00, 128.73, 128.42, 128.26, 128.22, 127.73, 127.05, 125.08 (q, *J*_{C-F}=

277.5 Hz), 123.88, 69.59, 63.56 (q, *J*_{C-F}=30.3 Hz), 61.54, 13.97; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.52 (d, *J*=6.4 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₆F₃N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 402.1036, found 402.1018.

1-(呋喃-2-甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3s**): 57 mg, 白色固体, 产率 90%. m.p. 98~100 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.98 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.60~4.53 (m, 1H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.76, 158.82, 157.73, 146.43, 145.11, 124.94 (q, *J*_{C-F}=276.9 Hz), 115.67, 112.06, 69.49, 63.37 (q, *J*_{C-F}=30.2 Hz), 61.52, 13.93; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -68.83 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂-F₃N₃NaO₄ [M+Na]⁺ 342.0672, found 342.0664.

1-(吡啶酰胺基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3t**): 54 mg, 白色固体, 产率 82%. m.p. 90~92 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.26 (s, 1H), 8.69 (dt, *J*=4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=5.2, 1.6 Hz, 2H), 7.71~7.66 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.67~4.60 (m, 1H), 4.24 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.83, 164.01, 158.81, 148.74, 148.54, 137.92, 127.41, 124.93 (q, *J*_{C-F}=276.6 Hz), 122.65, 69.48, 63.47 (q, *J*_{C-F}=30.2 Hz), 61.48, 13.93; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.44 (d, *J*=6.0 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₃-F₃N₄NaO₃ [M+Na]⁺ 353.0832, found 353.0831.

1-异丁酰胺基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3u**): 48 mg, 白色固体, 产率 82%. m.p. 126~128 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.45~4.38 (m, 1H), 4.20 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.41~2.34 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.02 (dd, *J*=6.8, 1.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 176.42, 168.79, 159.01, 124.97 (q, *J*_{C-F}=276.8 Hz), 69.39, 62.94 (q, *J*_{C-F}=29.9 Hz), 61.46, 31.83, 18.96, 18.69, 13.91; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -73.59 (d, *J*=6.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆F₃N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 318.1036, found 318.1035.

1-新戊酰胺基-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3v**): 41 mg, 白色固体, 产率 66%. m.p. 114~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.16 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.46~4.38 (m, 1H), 4.21 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.12

(s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.69, 168.83, 159.30, 124.96 (q, $J_{\text{C-F}}=276.8$ Hz), 69.36, 62.71 (q, $J_{\text{C-F}}=30.0$ Hz), 61.44, 37.41, 26.71, 13.91; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -68.63 (d, $J=6.4$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 332.1192, found 332.1197.

1-(环己烷甲酰胺基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸乙酯(*trans*-**3w**): 46 mg, 白色固体, 产率 69%. m.p. 128~130 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.43~4.38 (m, 1H), 4.20 (q, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.15~2.10 (m, 1H), 1.71~1.68 (m, 4H), 1.62~1.60 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.36~1.27 (m, 2H), 1.25~1.13 (m, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.43, 168.78, 159.05, 124.97 (q, $J_{\text{C-F}}=276.2$ Hz), 69.38, 63.47 (q, $J_{\text{C-F}}=30.3$ Hz), 61.45, 41.50, 28.75, 28.40, 25.25, 25.01, 24.91, 13.90; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.25; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 358.1349, found 358.1331.

3.2.2 化合物 **4a** 的合成

在反应管中, 依次加入三氟甲基酰胺(**1a**, 0.050 g, 0.2 mmol)、 AgOAc (0.007 g, 0.04 mmol)、四氢呋喃(2 mL)和异氰基乙酸甲酯(0.040 g, 0.4 mmol). 将此混合液在室温条件下搅拌, 直至 TLC 监测反应完全. 然后向反应混合物中加入 2 mL 饱和氯化钠溶液, 搅拌 5 min, 用乙酸乙酯(4 mL $\times$ 3)萃取, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥. 减压蒸馏除去溶剂, 残留物利用柱层析分离[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]得到产物 1-(4-硝基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸甲酯(*trans*-**4a**) 67 mg, 白色固体, 产率 93%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.42 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.74~4.67 (m, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.40, 165.23, 158.77, 149.70, 137.11, 129.26, 125.05 (q, $J_{\text{C-F}}=276.9$ Hz), 123.78, 69.52, 63.18 (q, $J_{\text{C-F}}=29.9$ Hz), 52.76; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.38; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 383.0574, found 383.0584.

化合物 **4b** 的制备方法同化合物 **4a**.

1-(4-硝基苯甲酰胺)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-4-羧酸叔丁酯(*trans*-**4b**): 71 mg, 白色固体, 产率 88%. m.p. 208~210 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.37 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.66~4.59 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ :

167.75, 165.06, 158.56, 149.66, 137.17, 129.22, 125.07 (q, $J_{\text{C-F}}=276.8$ Hz), 123.76, 81.91, 70.31, 63.29 (q, $J_{\text{C-F}}=29.6$ Hz), 27.57; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -73.24; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 425.1043, found 425.1045.

3.2.3 化合物 **5** 的合成

室温下向反应管中依次加入 **3a** (0.2 mmol, 75 mg)、四氢呋喃(2 mL)、水(1.2 mmol, 22 mg)和浓盐酸(37%, 40.6 mg, 1.1 mmol). 将反应混合物在室温下搅拌反应 24 h, 然后向反应体系中加入 2 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 5 min, 用乙酸乙酯(4 mL $\times$ 3)萃取, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥. 有机相减压蒸馏除去溶剂, 残留物利用柱层析分离[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1]得到产物 4,4,4-三氟-2-甲酰胺基-3-(2-(4-硝基苯甲酰胺基)胍基)丁酸乙酯(**5**) 51 mg, 白色固体, 产率 65%. m.p. 165~167 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.55 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.48, 164.44, 161.38, 149.36, 137.91, 128.70, 123.74 (q, $J_{\text{C-F}}=282.2$ Hz), 123.71, 61.81, 60.71 (q, $J_{\text{C-F}}=26.1$ Hz), 47.72, 13.78; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -71.42 (d, $J=7.1$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 415.0836, found 415.0824.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3w**, **4a** 和 **4b** 及 **5** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR 以及高分辨质谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Liu, H.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 489.
(b) Mehedi, M. S. A.; Tepe, J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4189.
- [2] (a) Murai, K.; Morishita, M.; Nakatani, R.; Kubo, O.; Fujioka, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8947.
(b) Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8731.
- [3] (a) Liu, H. B.; Lauro, G.; O'Connor, R. D.; Lohith, K.; Kelly, M.; Colin, P.; Bifulco, G.; Bewley, C. A. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2556.
(d) Ohashi, E.; Karanjit, S.; Nakayama, A.; Takeuchi, K.; Emam, S. E.; Ando, H.; Ishida, T.; Namba, K. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 12201.
- [3] (a) Merriman, G. H.; Ma, L.; Shum, P.; McGarry, D.; Volz, F.; Sabol, J. S.; Gross, A.; Zhao, Z.; Rampe, D.; Wang, L.; Wirtz-Brugger, F.; Harris, B. A.; Macdonald, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 435.
(b) Vassilev, L. T. *Trends Mol. Med.* **2007**, 13, 23.
(c) Patel, S.; Player, M. R. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2008**, 17, 1865.

- (d) Naguy, A. *Pharmacology* **2016**, 98, 87.
- (e) Kahlon, D. K.; Lansdell, T. A.; Fisk, J. S.; Hupp, C. D.; Friebe, T. L.; Hovde, S.; Jones, A. D.; Dyer, R. D.; Henry, R. W.; Tepe, J. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1302.
- (f) Sato, N.; Ando, M.; Ishikawa, S.; Jitsuoka, M.; Nagai, K.; Takahashi, H.; Sakuraba, A.; Tsuge, H.; Kitazawa, H.; Iwaasa, H.; Mashiko, S.; Gomori, A.; Moriya, R.; Fujino, N.; Ohe, T.; Ishihara, A. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3385.
- (g) Li, H.-Y.; Drummond, S.; DeLuca, I.; Boswell, G. A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11153.
- [4] Sztanke, K.; Pasternak, K.; Sidor-Wojtowicz, A.; Truchlinska, J.; Jozwiak, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3635.
- [5] Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprengels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 3542.
- [6] Caignard, D. H.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7419.
- [7] Njomen, E.; Tepe, J. J. *Cell Chem. Biol.* **2019**, 26, 1283.
- [8] Njomen, E.; Tepe, J. J. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 6469.
- [9] (a) Puntener, K.; Hellman, M. D.; Kuester, E.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8301.
(b) Jung, M. E.; Huang, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2659.
- [10] (a) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
(b) Isobe, T.; Fukuda, K.; Araki, Y.; Ishikawa, T. *Chem. Commun.* **2001**, 243.
- [11] (a) Dalko, P. I.; Langlois, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 331.
(b) Dalko, P. I.; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8107.
- [12] (a) Menges, F.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4713.
(b) Liu, H.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1113.
(c) Awata, A.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10462.
- [13] Zhou, B.; Zhang, J.; Li, X.; She, M.; Zhang, J.; Li, J.; Shi, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 423 (in Chinese).
(周葆悦, 张金, 李向南, 库梦尧, 张劲, 李剑利, 史真, 有机化学, **2013**, 33, 423.)
- [14] (a) Zhou, X.; Lin, Y.; Dai, Y.; Sun, J.; Xia, L.; Tang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1331.
(b) Hayashi, M.; Iwanaga, M.; Shiomi, N.; Nakane, D.; Masuda, H.; Nakamura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8441.
(c) Ortin, I.; Dixon, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3462.
(d) Shao, P. L.; Liao, J. Y.; Ho, Y. A.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5435.
(e) De La Campa, R.; Gammack Yamagata, A. D.; Ortin, I.; Franchino, A.; Thompson, A. L.; Odell, B.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10632.
(f) Nakamura, S.; Yamaji, R.; Iwanaga, M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7462.
(g) Trulli, L.; Sciubba, F.; Fioravanti, S. *Tetrahedron* **2018**, 74, 572.
(h) Zhao, M. X.; Bi, H. L.; Jiang, R. H.; Xu, X. W.; Shi, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4566.
- [15] (a) Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 815 (in Chinese).
(卿凤翎, 有机化学, **2012**, 32, 815.)
(b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
(c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Soloshonok, V. A.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
(d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [16] (a) Weaver, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5605.
(b) Meyer, F. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3077.
(c) Petrov, V. A. *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2009**.
- [17] Yoshiki, M.; Ishibashi, R.; Yamada, Y.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5509.
- [18] Zhang, X.; Wang, X.; Gao, Y.; Xu, X. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2427.
- [19] (a) Wang, K. H.; Shi, B.; Wang, Y.; Wang, J.; Huang, D.; Su, Y.; Hu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 716.
(b) Hu, Y.; Huang, D.; Wang, K.; Zhao, F.; Zhao, Z.; Xu, W.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1689 (in Chinese).
(虎永琴, 黄丹凤, 王克虎, 赵芳霞, 赵转霞, 徐炜刚, 胡雨来, 有机化学, **2020**, 40, 1689.)
(c) Xu, W.; Huang, D.; Wang, K.; Zhao, F.; Zhao, Z.; Hu, Y.; Su, Y.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 922 (in Chinese).
(徐炜刚, 黄丹凤, 王克虎, 赵芳霞, 赵转霞, 虎永琴, 苏瀛鹏, 胡雨来, 有机化学, **2020**, 40, 922.)
- [20] (a) Peng, X.; Huang, D.; Wang, K. H.; Wang, Y.; Wang, J.; Su, Y.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6214.
(b) Liu, L.; Huang, D.; Wang, Y.; Wen, L.; Yang, Z.; Su, Y.; Wang, K.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1469 (in Chinese).
(刘丽丽, 黄丹凤, 王玉祥, 文岚, 杨政, 苏瀛鹏, 王克虎, 胡雨来, 有机化学, **2018**, 38, 1469.)
(c) Wen, L.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Wang, Y.; Liu, L.; Yang, Z.; Su, Y.; Hu, Y. *Synthesis* **2018**, 50, 1979.
(d) Zhao, F.; Wang, K. H.; Wen, L.; Zhao, Z.; Hu, Y.; Xu, W.; Huang, D.; Su, Y.; Wang, J.; Hu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 1036.
- [21] (a) Gao, M.; He, C.; Chen, H.; Bai, R.; Cheng, B.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6958.
(b) Wang, Z.; Wu, Q.; Jiang, J.; Li, Z.; Peng, X.; Shao, P.; He, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 36.
- [22] (a) Nakamura, S.; Maeno, Y.; Ohara, M.; Yamamura, A.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2960.
(b) Tamura, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3026.
- [23] (a) Shi, Z.; Yu, P.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2797.
(b) Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Garcia, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR1.
- [24] (a) Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2025.
(b) Liu, J.; Fang, Z.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 5953.
(c) Abás, S.; Estarellas, C.; Javier Luque, F.; Escolano, C. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2872.
(d) Qiao, S.; Wilcox, C. B.; Unruh, D. K.; Jiang, B.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2992.

(Zhao, C.)