

PhSO₃CH₂F: 一种用于乙酰丙酮衍生物 O-一氟甲基化的新型试剂李 珊^{a,b} 蒋绿齐^{*,a}^(a) 南京理工大学化工学院 南京 210094^(b) 沙洲职业工学院 江苏张家港 215600

摘要 开发了一种性状稳定且易于放大合成规模的一氟甲基化试剂——一氟代苯磺酸甲酯(PhSO₃CH₂F)。该试剂能够与乙酰丙酮衍生物反应,在温和条件下以高选择性和良好的收率得到相应的 O-一氟甲基化产物,此外,该试剂还可以对复杂分子进行后修饰。这种新方法为一氟甲基化化合物的合成提供了更多选择。

关键词 一氟代苯磺酸甲酯; 乙酰丙酮衍生物; 一氟甲基化

PhSO₃CH₂F: A New Reagent for O-Monofluoromethylation of Acetylacetone DerivativesLi, Shan^{a,b} Jiang, Lüqi^{*,a}^(a) Chemical Engineering College, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094^(b) Shazhou Professional Institute of Technology, Zhangjiagang, Jiangsu 215600

Abstract A new shelf-stable and easily scalable monofluoromethylating reagent, fluoromethyl benzenesulfonate (PhSO₃-CH₂F), was developed. This reagent is able to react with acetylacetone derivatives to afford corresponding O-monofluoromethylated products in high selectivity and good yields under mild conditions. Moreover, the method could be used in late-stage monofluoromethylation. This method provides more options for the synthesis of monofluoromethyl compounds.

Keywords fluoromethyl benzenesulfonate; acetylacetone derivatives; monofluoromethylation

由于氟烷基对分子的物理、化学和生物学特性的众所周知的“氟效应”影响^[1],近年来,含氟化合物在医药、农用化学品和功能材料等领域得到广泛应用^[2]。在各类含氟官能团中,由于氟原子带来的显著的构象和电子分布的最大位移变化,含 OR_F(氟烷氧基)的基团得到了较多的关注^[3]。另一方面,CH₂F基团可以在功能上模拟生物活性分子中经常遇到的 CH₃ 和 CH₂OH 基团^[4],因而在药物发现中引起越来越多的关注。然而,由于一氟甲基化试剂类型的限制,将一氟甲基直接引入分子的方法还有很大的开发空间。

对直接一氟甲基化试剂的早期研究主要涉及使用一氟甲醇^[5]及其衍生物三氟甲磺酸氟甲酯^[6]或一氟甲基卤化物(ClCH₂F^[7], BrCH₂F^[8]或 ICH₂F^[9]) (1a~1e, 图 1)。

然而,一氟甲醇和三氟甲磺酸氟甲酯的制备需要特殊的设备和苛刻的反应条件,它们的反应适用范围相当有限。此外,ClCH₂F 和 BrCH₂F 是消耗臭氧层的气体,ICH₂F 是低沸点液体,给运输、储存和使用带来诸多不便。为了克服上述试剂的缺点,Oláh^[10], Shibata^[11], Baran^[12]、胡金波^[13]和沈其龙课题组等^[14]开发了更耐储存同时反应性高的一氟甲基化试剂(1f~1k, 图 1),对一氟甲基化反应的发展做出了重要贡献。

2011年,Shibata课题组^[11]开发了一种新型的性状稳定的亲电一氟甲基化试剂——一氟甲基亚砷盐类衍生物 1i,并探索了其反应活性。该试剂能够与各种 1,3-二羰基化合物如 β-酮酯和羟吡啶羧酸酯反应,发生选择性的 O-烷基化反应,得到一氟甲基烯醇醚化合物。2017年,

* Corresponding author. E-mail: lvqi.jiang@njut.edu.cn

Received March 1, 2022; revised June 1, 2022; published online July 13, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21776138, 22078161, 22108124), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 30918011314), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20141394), the Qing Lan Project [No. (2022)29] and Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province.

国家自然科学基金(Nos. 21776138, 22078161, 22108124)、中央高校基本科研业务费专项资金(No. 30918011314)、江苏省自然科学基金(No. BK20141394)、江苏省青蓝工程[苏教师函(2022)29号]和六大高峰人才资助项目。

沈其龙课题组^[14]开发了另一种亲电一氟甲基化试剂 **1k**, 它可以与常规的醇、丙二酸酯衍生物以及一些碳亲核试剂反应. 和 Shibata 课题组报道的 *O*-一氟甲基化反应不同, 2019 年, 我们课题组^[9b]报道了在温和条件下用一氟碘甲烷对 β -酮酯进行高碳选择性碳原子一氟甲基化的方案. 然而, 目前为止还没有报道乙酰丙酮衍生物的一氟甲基化反应的报道.

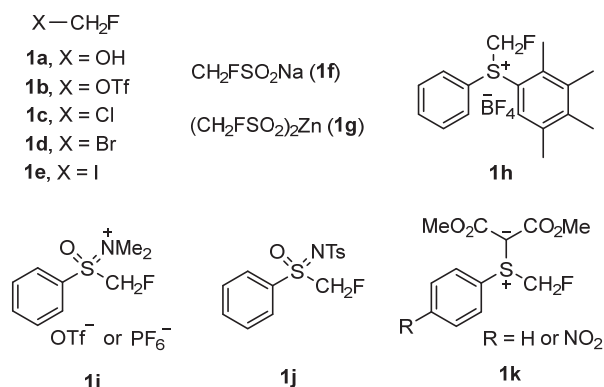
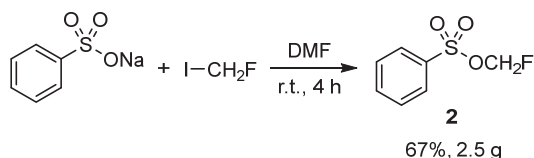


图 1 直接一氟甲基化试剂

Figure 1 Direct monofluoromethylating reagents

1 结果与讨论

考虑到一氟碘甲烷(ICH₂F)沸点低, 不易储存运输, 我们开发了一种以一氟碘甲烷为原料合成的性状稳定且易于放大合成规模的新型一氟甲基化试剂——一氟代苯磺酸甲酯(PhSO₃CH₂F). 室温下在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中用一氟碘甲烷和市售试剂 PhSO₃Na (3.6 g, 反应规模 20 mmol)反应 4 h 后, 可以以 67%的产率得到一氟代苯磺酸甲酯(2.5 g) (Scheme 1), 一氟代苯磺酸甲酯为无色液体. 我们对其进行了 ¹H NMR、¹³C NMR 和 ¹⁹F NMR 表征. 该试剂对空气或光不敏感, 室温下在空气中储存两个月后, 未观察到可被检测到的分解.



图式 1 试剂 2 的合成

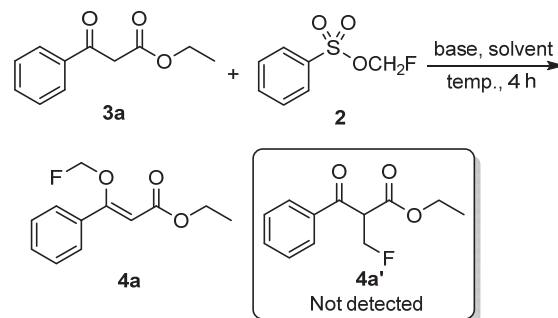
Scheme 1 Synthesis of reagent 2

在成功合成一氟代苯磺酸甲酯(试剂 **2**)之后, 选择试剂 **2** 与 3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(**3a**)的反应作为模板反应, 探索反应的最优条件(表 1). 首先尝试在室温下 MeCN 中, 使用物质的量比为 1 : 1 : 1 的 3-氧代-3-苯基丙酸酯/一氟甲基苯磺酸酯/K₂CO₃ 反应 4 h (Entry 1), 以 24%的产率获得了预期产物乙基-3-(氟甲氧基)-3-苯基丙酸酯(**4a**). 进一步筛选体系中所用的碱, 结果表明,

CsF 比 K₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、CsOH·H₂O 和 KF (Entries 1~6)更有效. 当使用有机碱如二环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯(DBU)、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)或 Et₃N 时, 未观察到相应的一氟甲基化产物 **4a** (Entries 7~9). 在筛选包括甲苯、CH₂Cl₂、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)和 DMF 在内的溶剂(Entries 10~13)后, 发现与 DMF 反应得到 82%的 **4a** (Entry 10). 通过将温度降低到 0 °C, **4a** 的产率下降到 37% (Entry 14). 当温度升高到 50 °C 时, 没有观察到改善(Entry 15). 此外, 该反应可以在 20 mmol 规模(Entry 16)下进行, 不会显著降低产率. 用一氟碘甲烷代替试剂 **2**, 产率没有明显变化(Entry 16). 最终, 我们确定了反应的最优条件: 反应底物 **3a**, 试剂 **2** 和氟化铯的物质的量比为 1 : 1 : 1, 室温下在 DMF 溶液中反应 4 h(表 1, Entry 10). 值得一提的是, 在表 1 中对溶剂和碱进行筛选的过程中, 始终都只能观察

表 1 反应条件筛选^a

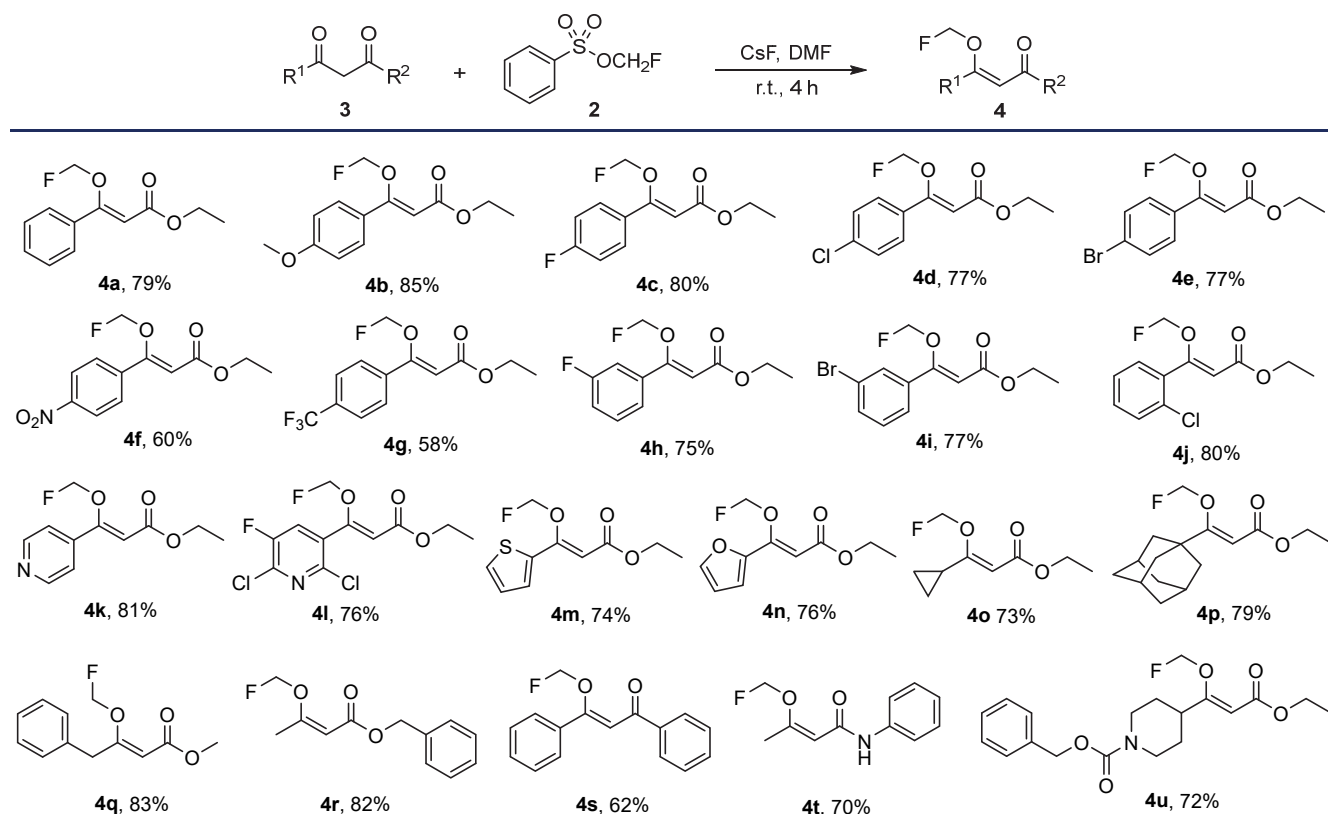
Table 1 Optimization of the reaction conditions



Entry	Base	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1	K ₂ CO ₃	MeCN	r.t.	24
2	NaHCO ₃	MeCN	r.t.	Trace
3	Cs ₂ CO ₃	MeCN	r.t.	36
4	CsF	MeCN	r.t.	67
5	CsOH·H ₂ O	MeCN	r.t.	27
6	KF	MeCN	r.t.	59
7	DBU	MeCN	r.t.	NR
8	DIPEA	MeCN	r.t.	NR
9	Et ₃ N	MeCN	r.t.	NR
10	CsF	DMF	r.t.	82
11	CsF	PhMe	r.t.	43
12	CsF	CH ₂ Cl ₂	r.t.	62
13	CsF	NMP	r.t.	50
14	CsF	DMF	0	37
15	CsF	DMF	50	84
16 ^c	CsF	DMF	r.t.	75
17 ^d	CsF	DMF	r.t.	80

^a Conditions: **3a** (0.25 mmol), **2** (0.25 mmol), base (1 equiv.), solvent (2 mL), room temperature for 4 h under air. ^b Yields were determined by GC. ^c Yield was obtained at gram scale (20 mmol). ^d ICH₂F was used instead of **2**.

表 2 试剂 2 和乙酰丙酮衍生物的一氟甲基化反应底物拓展^a
Table 2 Scope of monofluoromethylation of acetylacetone derivatives with reagent 2



^a Conditions: **3** (0.25 mmol), **2** (0.25 mmol), CsF (1 equiv.), DMF (2 mL), room temperature for 4 h under air; isolated yield.

到氧原子上的一氟甲基取代产物 **4a**, 所不同的只是反应产率, 没有观察到碳原子上的一氟甲基取代产物 **4a'**。

在获得了反应的最优条件之后, 接下来探索了试剂 **2** 对苯甲酰乙酸乙酯衍生物进行一氟甲基化反应的底物适用范围(表 2)。广泛的含有富电子或缺电子基团的苯甲酰乙酸乙酯衍生物可以以良好的产率转化为所需的产物(**4a**~**4j**)。该反应表现出典型的亲电特性, 其中带有甲氧基这样的供电基以及氟、氯和溴等卤素原子取代的底物产率较高(**4b**~**4e**, **4h**~**4j**), 而带有硝基和三氟甲基等吸电子取代基的底物产率较低(**4f** 和 **4g**)。取代基在对位、间位或邻位对产率几乎没有影响(如 **4d** 和 **4j**, **4e** 和 **4i**)。该转化也适用于杂环甲酰乙酸乙酯(**2k**~**2n**)和甲酰乙酸乙酯烷基酯(**2o**~**2p**), 能够以 73%~81% 的产率得到所需的一氟甲基化产物(**4k**~**4p**)。3-氧代-4-苯基丁酸甲酯(**2q**)、乙酰乙酸苄酯(**2r**)、二苯甲酰甲烷(**2s**)和乙酰乙酰苯胺(**2t**)也可以顺利反应, 以 62%~83% 的产率得到预期的一氟甲基化产物(**4q**~**4t**)。最后, 还尝试了用该反应对复杂分子进行一氟甲基化修饰, 如对 **2u** 进行一氟甲基化反应, 也能以 72% 的良好产率得到相应的产物 **4u**。

对该反应的机理做了初步的探究。在反应条件筛选过程中, 通过 GC-MS 观察到少量的芳基磺酰氟副产物

5, 同时对反应做了氟谱跟踪, 在反应 1 h 后的反应液中通过氟谱也检测到了磺酰氟副产物(图 1)。基于这一结果提出了一个可能的反应机理(Scheme 2)。乙酰丙酮在氟化铯的作用下发生烯醇互变, 一氟代苯磺酸甲酯在碱性条件下与苯甲酰乙酸乙酯的烯醇结构反应, 得到所需的 *O*-CH₂F 产物和苯磺酸。CsF 不仅用作碱, 还与苯磺酸反应生成芳基磺酰氟, 又进一步促进了一氟甲基苯磺酸与苯甲酰乙酸乙酯的反应。

2 结论

成功开发出一种稳定性好且易于大规模合成的一氟甲基化试剂——一氟甲基苯磺酸 PhSO₃CH₂F。该试剂能够与各种乙酰丙酮衍生物反应, 在温和条件下以高选择性和良好的收率提供相应的 *O*-一氟甲基取代产物, 底物适用性较好。目前正在进一步研究拓展该试剂的应用范围。

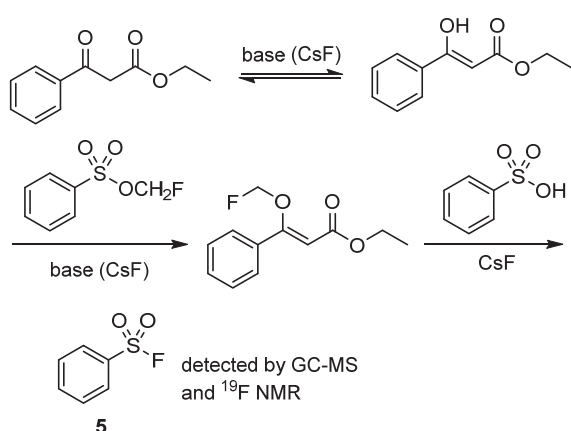
3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR, ¹³C NMR 和 ¹⁹F NMR 均在 Bruker AVANCE III 500 MHz 型核磁共振仪上测定, 溶剂为



图1 反应1 h后氟谱跟踪结果
Figure 1 ^{19}F NMR tracking results after 1 h reaction



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

CDCl_3 , 内标为 TMS; GC-MS 测定仪器为 Thermo Trace 1300 和 ISQ-LT; 高分辨质谱数据在 Waters Micromass GCT Premier 上测定. 所有化学试剂均从商业供应商处获得, 使用时无需进一步纯化. 柱层析使用 200~300 目硅胶, 展开剂为石油醚(60~90 $^{\circ}\text{C}$)和乙酸乙酯组成.

3.2 一氟代苯磺酸甲酯(2)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中, 将 PhSO_3Na (3.6 g, 20 mmol)溶解在 DMF (30 mL)中, 然后加入 CH_2FI (4.0 g, 25 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 4 h. 反应完成后加入 EtOAc (30 mL), 将混合物用水(30 mL $\times$ 3)洗涤, Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产物. 在硅胶上进一步柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚)得到无色油状的产物一氟代苯磺酸甲酯(2) 2.5 g, 67%产率.

3.3 一氟代苯磺酸甲酯(2)和乙酰丙酮衍生物的一氟甲基化反应

将乙酰丙酮衍生物(0.25 mmol)、 $\text{PhSO}_3\text{CH}_2\text{F}$ (0.25 mmol)、CsF (0.25 mmol)和 DMF (2 mL)装入 10 mL 烘箱干燥的反应容器中, 将溶液在室温搅拌 4 h. 反应完成

后加入 EtOAc (10 mL), 混合物用水(10 mL $\times$ 3)洗涤, Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产物. 在硅胶上进一步进行柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚)得到纯的产物 4.

3.4 产物表征

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-苯基丙烯酸乙酯(4a): 无色油状物, 产率 79% (44.2 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:20$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72~7.66 (m, 2H), 7.47~7.37 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.4$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 164.70 (s), 163.63 (s), 132.98 (s), 130.00 (s), 127.64 (s), 126.29 (s), 103.19 (d, $J=220.6$ Hz), 101.81 (s), 59.20 (s), 13.21 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -141.61 (s); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ 224.0849, found 224.0841.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯(4b): 无色油状物, 产率 85% (54.0 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.73 (d, $J=54.7$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.03 (s), 163.90 (s), 161.03 (s), 127.97 (s), 125.36 (s), 113.02 (s), 103.59 (d, $J=219.7$ Hz), 99.54 (s), 59.04 (s), 54.36 (s), 13.24 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -142.10 (s); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_4$ 254.0954, found 254.0958.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(4-氟苯基)丙烯酸乙酯(4c): 浅黄色油状物, 产率 80% (48.4 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.77~7.63 (m, 2H), 7.14~7.02 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.5$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 164.48 (s), 163.70 (d, $J=46.3$ Hz), 162.48 (s), 129.29 (s), 128.41 (d, $J=7.4$ Hz), 114.84 (s), 114.67 (s), 103.58 (d, $J=220.5$ Hz), 101.35 (s), 59.25 (s), 13.18 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -106.57 (s), -141.07 (s); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$ 242.0755, found 242.0750.

(Z)-3-(4-氯苯基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(4d): 无色油状物, 产率 77% (49.7 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68~7.60 (m, 2H), 7.41~7.34 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.4$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 163.74 (s), 163.53 (d, $J=28.4$ Hz), 136.25 (s), 131.62 (s), 127.91 (s), 127.49 (s), 103.61 (d, $J=221.8$ Hz), 101.95 (s), 59.33 (s), 13.19 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -142.53

(s); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{12}ClFO_3$ 258.0459, found 258.0463.

(Z)-3-(4-溴苯基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4e**): 浅黄色油状物, 产率 77% (58.1 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.60~7.50 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.4$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.57 (d, $J=36.0$ Hz), 132.08 (s), 130.89 (s), 127.68 (s), 124.69 (s), 103.60 (d, $J=220.5$ Hz), 102.03 (s), 59.36 (s), 13.20 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -142.51 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{12}BrFO_3$ 301.9954, found 301.9955.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(4-硝基苯基)丙烯酸乙酯(**4f**): 黄色油状物, 产率 60% (40.4 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:10$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.74 (d, $J=54.2$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.90 (s), 161.94 (s), 148.13 (s), 139.30 (s), 126.97 (s), 122.78 (s), 104.94 (s), 103.96 (d, $J=221.8$ Hz), 59.72 (s), 13.14 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -142.25 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{12}FNO_5$ 269.0700, found 269.0703.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯(**4g**): 无色油状物, 产率 58% (42.3 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:10$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.75 (d, $J=54.3$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.18 (s), 162.94 (s), 136.62 (s), 131.96 (s), 131.57 (q, $J=32.8$ Hz), 126.46 (s), 124.58 (s), 122.69 (q, $J=273.0$ Hz), 103.65 (d, $J=220.5$ Hz), 103.57 (s), 59.49 (s), 13.09 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.92 (s), -143.38 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{13}H_{12}F_4O_3$ 292.0723, found 292.0725.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(3-氟苯基)丙烯酸乙酯(**4h**): 无色油状物, 产率 75% (45.4 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48 (dd, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.43~7.34 (m, 2H), 7.14 (tdd, $J=8.2, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.4$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.36 (s), 163.22 (s), 162.76 (s), 160.79 (s), 135.45 (s), 129.22 (d, $J=7.2$ Hz), 121.80 (s), 116.92 (d, $J=21.4$ Hz), 113.25 (d, $J=23.9$ Hz), 103.55 (d, $J=215.5$ Hz), 102.69 (s), 59.39 (s), 13.17 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.22 (s), -142.71 (s); HRMS

(EI) calcd for $C_{12}H_{12}F_2O_3$ 242.0755, found 242.0753.

(Z)-3-(3-溴苯基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4i**): 无色油状物, 产率 77% (58.1 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59~7.54 (m, 1H), 7.28 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.71 (d, $J=54.3$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.29 (s), 163.01 (s), 135.23 (s), 132.89 (s), 129.13 (s), 124.78 (s), 121.81 (s), 103.48 (d, $J=221.8$ Hz), 102.75 (s), 59.41 (s), 13.19 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -143.11 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{12}BrFO_3$ 301.9954, found 301.9957.

(Z)-3-(2-氯苯基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4j**): 无色油状物, 产率 80% (51.6 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:20$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46~7.42 (m, 2H), 7.39 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=53.0$ Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.07 (s), 160.15 (s), 132.23 (s), 130.77 (s), 130.47 (s), 128.94 (s), 126.05 (s), 104.93 (s), 98.47 (d, $J=224.3$ Hz), 59.16 (s), 13.23 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -147.99 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{12}ClFO_3$ 258.0459, found 258.0464.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(**4k**): 黄色油状物, 产率 81% (45.6 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:10$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.64 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J=4.7, 1.5$ Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.69 (d, $J=54.2$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.88 (s), 161.67 (s), 149.40 (s), 140.64 (s), 119.57 (s), 104.74 (s), 103.75 (d, $J=221.8$ Hz), 59.65 (s), 13.10 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -141.26 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{11}H_{12}FNO_3$ 225.0801, found 225.0803.

(Z)-3-(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4l**): 浅黄色油状物, 产率 76% (59.1 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:10$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.69 (d, $J=54.2$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.60 (s), 159.46 (s), 153.61 (s), 151.53 (s), 141.68 (s), 137.59 (s), 137.43 (s), 129.24 (s), 126.69 (d, $J=21.4$ Hz), 108.40 (s), 100.95 (s), 98.00 (d, $J=225.5$ Hz), 59.67 (s), 12.99 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ : -120.88 (s), -152.08 (s); HRMS (EI) calcd for $C_{11}H_9Cl_2F_2NO_3$ 310.9928, found 310.9926.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸乙酯(**4m**): 黄色油状物, 产率 74% (42.6 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:20). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (dd, *J*=3.7, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (d, *J*=54.6 Hz, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 163.47 (s), 159.65 (s), 137.60 (s), 128.59 (s), 128.49 (s), 127.19 (s), 104.02 (d, *J*=221.8 Hz), 99.70 (s), 59.24 (s), 13.21 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -142.00 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₀H₁₁FO₃S 230.0413, found 230.0415.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸乙酯(**4n**): 无色油状物, 产率 76% (40.7 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:20). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J*=3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.70 (d, *J*=54.7 Hz, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 163.65 (s), 155.05 (s), 148.35 (s), 144.27 (s), 113.42 (s), 111.35 (s), 104.20 (d, *J*=221.8 Hz), 99.47 (s), 59.19 (s), 13.17 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -143.45 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₀H₁₁FO₄ 214.0641, found 214.0638.

(Z)-3-环丙基-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4o**): 无色油状物, 产率 73% (34.3 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:25). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.49 (d, *J*=52.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.17 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.17 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.02~0.96 (m, 2H), 0.87~0.82 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 171.11 (s), 166.60 (s), 97.06 (d, *J*=221.8 Hz), 94.14 (s), 58.71 (s), 13.33 (s), 10.34 (s), 6.21 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -151.29 (s); HRMS (EI) calcd for C₉H₁₃FO₃ 188.0849, found 188.0855.

(Z)-3-((3*r*,5*r*,7*r*)-金刚烷-1-基)-3-(一氟甲氧基)丙烯酸乙酯(**4p**): 无色油状物, 产率 79% (55.7 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:25). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.59 (d, *J*=55.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=2.5 Hz, 6H), 1.70 (dd, *J*=30.3, 11.9 Hz, 6H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 178.55 (s), 164.41 (s), 104.56 (d, *J*=218.0 Hz), 97.75 (s), 58.94 (s), 38.38 (s), 38.17 (s), 35.48 (s), 27.00 (s), 13.19 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -138.85 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₃FO₃ 282.1631, found 282.1629.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-4-苯基丁-2-烯酸甲酯(**4q**): 无色油状物, 产率 83% (46.5 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油

醚(*V*:*V*=1:20). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (qd, *J*=8.1, 3.9 Hz, 4H), 7.26~7.21 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=55.3 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 169.30 (s), 166.14 (s), 135.88 (s), 127.97 (s), 127.45 (s), 125.68 (s), 97.13 (d, *J*=223.0 Hz), 95.24 (s), 50.27 (s), 35.69 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -152.94 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₃FO₃ 224.0849, found 224.0843.

(Z)-3-(一氟甲氧基)丁-2-烯酸苄酯(**4r**): 无色油状物, 产率 82% (45.9 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:20). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.35 (m, 4H), 7.34 (dd, *J*=6.1, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J*=55.3 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 168.64 (s), 165.81 (s), 135.26 (s), 127.54 (s), 127.19 (s), 96.75 (d, *J*=221.8 Hz), 94.87 (s), 64.74 (s), 16.98 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -151.28 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₃FO₃ 224.0849, found 224.0851.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-1,3-二苯基丙-2-烯-1-酮(**4s**): 无色油状物, 产率 62% (39.7 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:20). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.53~7.44 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.75 (d, *J*=54.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 187.90 (s), 163.93 (s), 137.87 (s), 133.44 (s), 131.81 (s), 130.30 (s), 128.25 (s), 127.76 (s), 127.62 (s), 127.45 (s), 127.20 (s), 126.67 (s), 105.20 (s), 103.24 (d, *J*=219.2 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -141.85 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₃FO₂ 256.0900, found 256.0904.

(Z)-3-(一氟甲氧基)-*N*-苯基丁-2-烯酰胺(**4t**): 黄色油状物, 产率 70% (36.6 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:10). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.68 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38~7.29 (m, 2H), 7.09 (dd, *J*=10.6, 4.2 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=53.1 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.78 (s), 155.76 (s), 137.08 (s), 127.91 (s), 123.01 (s), 119.06 (s), 118.81 (s), 106.76 (s), 96.80 (d, *J*=224.3 Hz), 16.93 (s); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -146.11 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₁H₁₂FNO₂ 209.0852, found 209.0857.

苄基(Z)-4-(3-乙氧基-1-(一氟甲氧基)-3-氧代丙酸-1-烯-1-基)哌啶-1-羧酸酯(**4u**): 无色油状物, 产率 72% (65.7 mg). 洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚(*V*:*V*=1:10). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J*=4.4 Hz, 4H), 7.34~7.29 (m, 1H), 5.55 (d, *J*=52.6 Hz, 2H), 5.33 (s,

1H), 5.13 (s, 2H), 4.33~4.19 (m, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.96~3.85 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.66 (s), 165.61 (s), 154.19 (s), 135.85 (s), 127.46 (s), 126.93 (s), 126.85 (s), 96.99 (d, $J=223.0$ Hz), 94.17 (s), 66.04 (s), 58.95 (s), 42.87 (s), 36.03 (s), 27.38 (s), 13.26 (s); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -152.39 (s); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FNO}_5$ 365.1639, found 365.1642.

References

- [1] (a) Filler, R. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokyo, **1982**.
(b) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(c) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
(d) Landelle, G.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 941.
- [2] (a) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
(b) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
(c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 435.
(d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(e) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.
- [3] (a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.
(b) Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, F. R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1027, and references therein.
(c) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J. P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140.
(d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
(e) Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726.
- [4] (a) Kollonitsch, J.; Patchett, A. A.; Marburg, S.; Maycock, A. L.; Perkins, L. M.; Doldouras, G. A.; Duggan, D. E.; Aster, S. D. *Nature* **1978**, *274*, 906.
(b) Mckeage K.; Keam, S. J. *Drugs* **2009**, *69*, 1799.
(c) Rojas, R. A.; Paluga, I.; Goldfrad, C. H.; Duggan, M. T.; Barnes, N. *Asthma* **2007**, *44*, 437.
- [5] (a) Olah, G. A.; Pavlath, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1953**, *3*, 203.
(b) Olah, G. A.; Pavlath, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1953**, *3*, 425.
- [6] Iwata, R.; Pascali, C.; Bogani, A.; Furumoto, S.; Terasaki, K.; Yanai, K. *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *57*, 347.
- [7] (a) Rheude, U.; Sundermeyer, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2208.
(b) Grozinger, K. G.; Kriwacki, R. W.; Leonard, S. F.; Pitner, T. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 709.
(c) Gerus, I. I.; Kolomeitsev, A. A.; Kolycheva, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 31.
(d) Gao, M.; Miller, M. A.; DeGrado, T. R.; Mock, B. H.; Lopshire, J. C.; Rosenberger, J. G.; Dusa, C.; Das, M. K.; Groh, W. J.; Zipes, D. P.; Hutchins, G. D.; Zheng, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1289.
(e) Zhang, W.; Zhu, L. G.; Hu, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10569.
- [8] (a) Lesuisse, D.; Gourvest, J. F.; Hartmann, C.; Tric, B.; Benslimane, O.; Philibert, D.; Vevet, J. P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1588.
(b) Kanai, T.; Kai, Y.; Sato, N.; Naito, T.; Kamiya, T.; Nakamura, T.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2335.
(c) Hamill, T. G.; McCauley, J. A.; Burns, H. D. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 1.
(d) Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3712.
(e) Chin, F. T.; Morse, C. L.; Shetty, H. U.; Pike, V. W. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 17.
(f) An, L.; Xiao, Y.; Min, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9079.
- [9] (a) Zheng, L.; Berridge, M. S. *Appl. Radiat. Isot.* **2000**, *52*, 55.
(b) Zhang, M.; Maeda, J.; Furutsuka, K.; Yoshida, Y.; Ogawa, M.; Suhara, T.; Suzuki, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 201.
(c) Hamill, T. G.; Burns, H. D. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 99.
(d) Zhang, M.; Maeda, J.; Ito, T.; Okauchi, T.; Ogawa, M.; Noguchi, J.; Suhara, T.; Halldin, C.; Suzuki, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1811.
(e) Zhang, M.; Ogawa, M.; Furutsuka, K.; Yoshida, Y.; Suzuki, K. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1879.
(f) Doi, H.; Ban, I.; Nonoyama, A.; Sumi, K.; Kuang, C.; Hosoya, T.; Tsukada, H.; Suzuki, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4165.
(g) Hu, J.; Gao, B.; Li, L.; Ni, C.; Hu, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3086.
(h) Ding, T.; Jiang, L.; Yang, J.; Xu, Y.; Wang, G.; Yi, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6025.
- [10] Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557.
- [11] Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885.
- [12] Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95.
- [13] (a) He, Z.; Tan, P.; Ni, C.; Hu, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1838.
(b) Shen, X.; Zhou, M.; Ni, C.; Zhang, W.; Hu, J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 117.
- [14] Liu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9930.

(Cheng, F.)