

环丁酮类肼参与的偕二氟环丙烷开环胺化反应

梁志鹏^a 叶浩^a 张海滨^b 姜国民^{*,a} 吴新星^{*,a,c}^(a) 南通大学化学化工学院 江苏南通 226019^(b) 南通职业大学药品与环境工程学院 江苏南通 226019^(c) 江苏浩丰生物科技有限公司 江苏南通 226019

摘要 以环丁酮类肼和偕二氟环丙烷为原料, 通过钯催化的偕二氟环丙烷开环和氮中心的亲核捕获过程, 以中等至优秀的收率合成了一系列 *N*-氟代烯丙基肼四元环化合物. 该方法具有较强的官能团兼容性和良好的底物普适性, 同时适用于克级规模反应制备.

关键词 环丁酮类肼; 偕二氟环丙烷; 开环反应; 单氟烯烃

Ring Opening Amination of *gem*-Difluorocyclopropanes with Cyclobutanone HydrazonesLiang, Zhipeng^a Ye, Hao^a Zhang, Haibin^b Jiang, Guomin^{*,a} Wu, Xinxing^{*,a,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019^(b) College of Pharmaceutical and Environmental Engineering, Nantong Vocational University, Nantong, Jiangsu 226019^(c) Jiangsu Haofeng Bio-technology Co., Ltd., Nantong, Jiangsu 226019

Abstract *N*-Fluoroallyl hydrazones with four-ring structure were effectively synthesized using cyclobutanone hydrazones and *gem*-difluorocyclopropanes as raw materials through palladium catalyzed ring opening of difluorocyclopropanes and nucleophilic capture process of nitrogen nucleophile. This protocol shows broad substrate scope and good functional group tolerance, which can be applied for gram-scale preparation.

Keywords cyclobutanone hydrazone; *gem*-difluorocyclopropane; ring opening reaction; monofluoroalkene

四元碳环骨架以其独特的结构和构象特征, 成为了活性药物分子、天然产物以及功能材料分子中的重要结构单元^[1]. 此外, 四元环化合物由于其内在的环张力, 能够发生众多的开环转化反应, 吸引了合成化学工作者的广泛关注^[2]. 在过去的几十年中, 合成该类化合物最常见的方法为[2+2]环加成反应, 包括光催化环加成、酸催化环加成以及过渡金属催化环加成等^[3]. 以上方法路线为四元碳环骨架的合成提供了很好的思路, 但是存在的共同问题是对底物的要求较高, 需要底物中 C2 合成子相互之间存在合适的空间位置. 相比通过成键方式构建四元环而言, 利用引入的方法, 将简单易得的四元环组装到结构复杂的化合物中, 是一种更加简洁高效的

方法, 对含四元环骨架的结构复杂化合物的合成具有重要的实际应用意义.

单氟烯烃是一类重要的模拟多肽键的支架材料, 在药物开发、药物化学和高性能材料等领域具有重要的应用价值^[4]. 近年来, 作为合成单氟烯烃类化合物的有效方法, 过渡金属催化偕二氟环丙烷的高选择性开环反应得到了广泛的研究^[5]. 傅尧等^[6]利用钯或钯铜体系催化偕二氟环丙烷开环, 继而发生相应的偶联反应, 合成了一系列具有潜在生物活性的含炔基、芳基的单氟烯烃类化合物, 如以二级胺作为亲核试剂, 该课题组^[7]实现了氟代烯丙胺化合物的合成(Scheme 1a). 2021 年, 李朝军^[8]利用肼作为一种新颖的烷基碳亲核试剂前体, 通过

* Corresponding authors. E-mail: wuxinxng@163.com; jgm@ntu.edu.cn

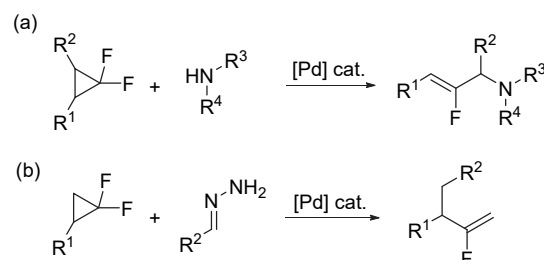
Received August 24, 2022; revised November 2, 2022; published online December 7, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22201145), the Scientific Research Foundation of High-level Talents of Nantong University (No. 03083031), the Universities Natural Science Research Project of Jiangsu Province (No. 21KJB150015) and the Large Instruments Open Foundation of Nantong University (No. KFJN2215).

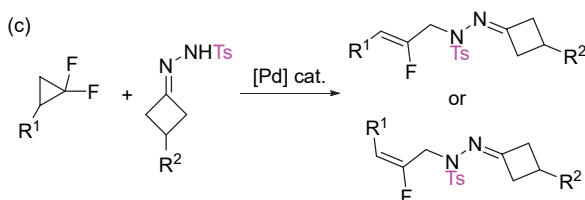
国家自然科学基金(No. 22201145)、南通大学高层次人才科研基金(No. 03083031)、江苏省高校自然科学研究(No. 21KJB150015)和南通大学大型仪器开放基金(No. KFJN2215)资助项目.

钯催化剂和大位阻卡宾配体调控反应机制的原理, 实现了偕二氟环丙烷开环的支链选择性烷基化反应(Scheme 1b). 以上转化在二氟环丙烷开环胺化或烷基化反应的同时, 并没有涉及到新碳环骨架的引入, 尤其是特殊结构骨架的引入. 因此, 基于偕二氟环丙烷在金属催化下的独特开环特性及单氟烯烃在有机合成、医药、农药等生命科学领域的重要性, 我们设想将钯催化偕二氟环丙烷的开环过程与环丁酮类胺在碱作用下的亲核性相结合, 在产生的单氟烯烃中引入四元碳环骨架, 实现一系列 *N*-氟代烯丙基胺四元环化合物的合成(Scheme 1c).

Previous work



This work



图式 1 偕二氟环丙烷的开环反应

Scheme 1 The ring opening reaction of *gem*-difluorocyclopropanes

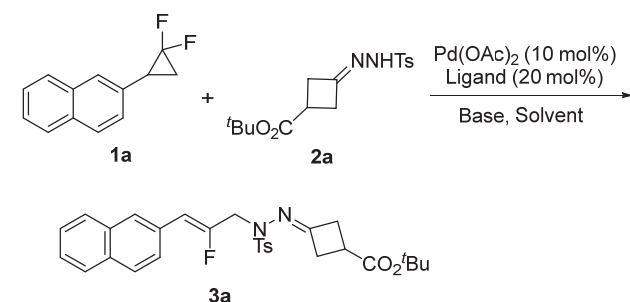
1 结果与讨论

选取 2-(2,2-二氟环丙基)萘(**1a**)和环丁酮类的 3-(2-甲苯磺酰肼)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**2a**)作为模板底物, 筛选最佳的反应条件, 结果如表 1 所示. 首先, 以三苯基膦作配体、碳酸铯作碱, 对不同类型的溶剂进行筛选, 结果表明, Toluene、1,2-二氯乙烷(DCE)、MeCN、乙二醇二甲醚(DME)对促进该反应发生的有效性较弱或无效, 而醚类如 Dioxane 或四氢呋喃(THF)对反应的发生起到促进作用, 以 Dioxane 较好(Entry 6, 43% yield). 随后, 我们筛选了碱对反应效果的影响. 当以 K_2CO_3 为碱时, 反应效果和 Cs_2CO_3 相当. 有机叔丁氧盐型的碱如 $tBuOK$ 或 $tBuOLi$ 对反应起到抑制作用. 而 K_3PO_4 或 $NaHCO_3$ 使 **3a** 的产率有了较大的提高, 分别为 51%和 62% (Entries 10~11). 接下来, 我们以 Dioxane 为溶剂、 $NaHCO_3$ 为碱, 考察不同配体参与反应的效果. 当使用 $P(2-furyl)_3$ 或 PCy_3 时, 反应产率明显降低, 有较多副产物产生, 而使用联苯类膦配体 2-二环己基磷-2',4',6'-三

异丙基联苯(Xphos)时, 能够以 89%的产率获得目标产物 **3a**(Entry 14). 在双膦配体中, 1,4-双(二苯基膦)丁烷(DPPB)使反应产率明显下降, 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)稍逊色于 Xphos, 以 73%的分离产率提供产物 **3a**(Entry 16). 值得一提的是, 在以上所有的优化中, 该反应都具有优异的立体选择性. 最终我们确定反应最优条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%)作为催化剂, Xphos (20 mol%)作为配体, $NaHCO_3$ (0.6 mmol)作为碱, Dioxane (2.0 mL)作为反应溶剂, 80 °C 氮气氛围条件下反应 12 h.

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

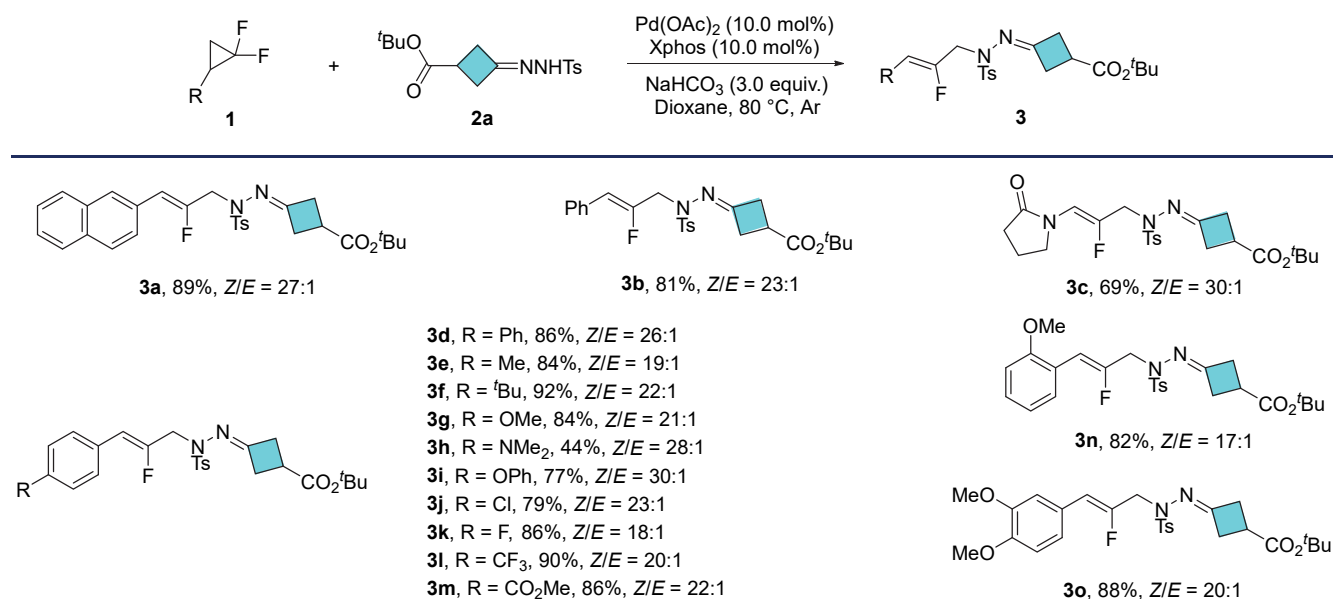


Entry	Ligand	Base	Solvent	Yield ^b /%	Z/E ^c
1	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	Toluene	21	21 : 1
2	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	MeCN	Trace	—
3	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DME	Trace	—
4	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DCE	30	33 : 1
5 ^d	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	THF	37	20 : 1
6	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	43	28 : 1
7	PPh ₃	K ₂ CO ₃	Dioxane	40	24 : 1
8	PPh ₃	<i>t</i> BuOK	Dioxane	Trace	—
9	PPh ₃	<i>t</i> BuOLi	Dioxane	Trace	—
10	PPh ₃	K ₃ PO ₄	Dioxane	51	23 : 1
11	PPh ₃	NaHCO ₃	Dioxane	62	19 : 1
12	P(2-furyl) ₃	NaHCO ₃	Dioxane	Trace	—
13	PCy ₃	NaHCO ₃	Dioxane	18	23 : 1
14	Xphos	NaHCO ₃	Dioxane	89	27 : 1
15	DPPB	NaHCO ₃	Dioxane	28	25 : 1
16	Xantphos	NaHCO ₃	Dioxane	73	28 : 1

^a Reaction conditions unless otherwise noted: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand (20 mol%), base (0.6 mmol), solvent (2.0 mL) at 80 °C for 12 h under Ar atmosphere. ^b Isolated yields. ^c The ratio of Z/E was determined by using ¹H NMR. ^d Reaction was conducted at 70 °C.

在确定了最优的反应条件之后, 对偕二氟环丙烷类底物的反应规模进行了考察. 如表 2 所示. 萘基和苯基官能化的二氟环丙烷, 均能以理想的收率和优异的选择性获得对应的产物(表 2, **3a**~**3b**). 值得一提的是, 非芳基的二氟环丙烷也能够很友好地参与到反应体系中, 如吡咯烷酮取代的二氟环丙烷等(表 2, **3c**). 对于含芳基官能团的底物, 无论在苯环的对位是供电子(苯基、甲基、叔丁基、甲氧基、二甲氨基、苯氧基)还是吸电子取代

表 2 偕二氟环丙烷的范围^{a,b}
Table 2 Scope of *gem*-difluorocyclopropanes



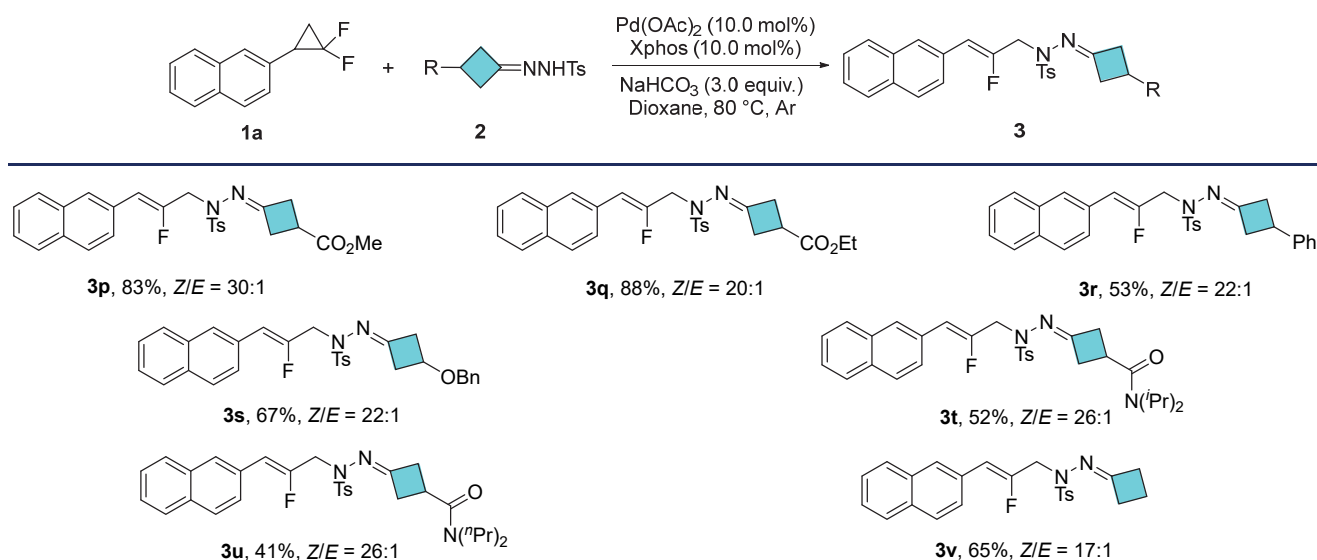
^a Reaction conditions unless otherwise noted: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%, 4.5 mg), Xphos (20 mol%, 19.1 mg), NaHCO₃ (0.6 mmol), Dioxane (2.0 mL) at 80 °C for 12 h under Ar atmosphere. ^b Isolated yields.

基(氟、氯、三氟甲基、甲酯基), 都表现出了良好的反应活性, 均以良好到优秀的产率转化为相应的产物(表 2, **3d**~**3m**). 甲氧取代基在苯环的邻位也可以参与反应转化为相应的产物, 这一实例说明邻位空间位阻对该反应没有产生影响(表 2, **3n**). 此外, 苯环上二取代的底物(如双甲氧取代基)也展示了良好的兼容性, 可以适用于该反应体系并获得令人满意的产率(表 2, **3o**).

接下来考察了环丁酮类肼的底物范围, 如表 3 所示,

对于四元环对位有甲酯或乙酯取代基的底物, 反应活性和叔丁酯取代的模板底物活性相似, 分别以 83% 和 88% 的分离产率转化为相应的目标产物(表 3, **3p**~**3q**). 当四元环底物的对位是给电子基团的苯基或苯氧基时, 仍然具有良好的反应活性, 但反应的效率稍微降低, 可能是由于电子效应导致碱夺取质子的难易程度的影响(表 3, **3r**~**3s**). 酰胺类的四元环肼类底物也可以有效兼容, 如异丙胺或正丙胺相对应的酰胺底物均能以中等的收率

表 3 环丁酮类肼的范围^{a,b}
Table 3 Scope of cyclobutanone hydrazones



^a Reaction conditions unless otherwise noted: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%, 4.5 mg), Xphos (20 mol%, 19.1 mg), NaHCO₃ (0.6 mmol), Dioxane (2.0 mL) at 80 °C for 12 h under Ar atmosphere. ^b Isolated yields.

实现目标产物的合成.

更进一步, 我们发现, *N*-对三氟甲基苯磺酰肼四元环的反应活性要比 *N*-对甲基苯磺酰肼底物的反应活性略高. 如表 4 所示, 分别以无取代、叔丁酯取代和乙酯取代的 *N*-对三氟甲基苯磺酰肼四元环底物应用于反应体系, 能够以 74%、92% 和 90% 的收率和优秀的选择性实现相应目标产物的合成(表 4, **3w**~**3y**).

为了证明该方法用于合成 *N*-氟代烯丙基肼四元环化合物的实用性, 我们对 **1a** 和 **2a** 实施了放大反应, 如 Scheme 2 所示. 结果表明, 在最优的条件下以 77% 的收率分离得到目标产物 **3a**. 该收率与表 2 中 **3a** 的收率相差不大, 说明该反应体系同样适用于规模化克级反应的制备.

基于相关文献报道, 推测了可能的反应机理 (Scheme 3). 首先, Pd(0) 对底物 **1** 中的 C—C 键发生氧化加成产生四元钯环中间体 **A**, 随后发生 β -F 消除过程产生 π -烯丙基钯中间体 **B**. 在碱作用下, 底物 **2** 产生的负离子中间体 **C** 对钯物种 **B** 发生有效的亲核进攻产生最

终的目标产物 **3**.

2 结论

报道了钯催化偕二氟环丙烷的开环胺化反应, 实现一系列 *N*-氟代烯丙基肼四元环化合物的合成. 反应体系对芳基或非芳基取代的二氟环丙烷以及不同类型的环丁酮类肼都具有良好的底物普适性和优异的官能团兼容性. 该反应条件简单、温和, 为 *N*-氟代烯丙基肼四元环化合物提供了高效、实用的合成途径.

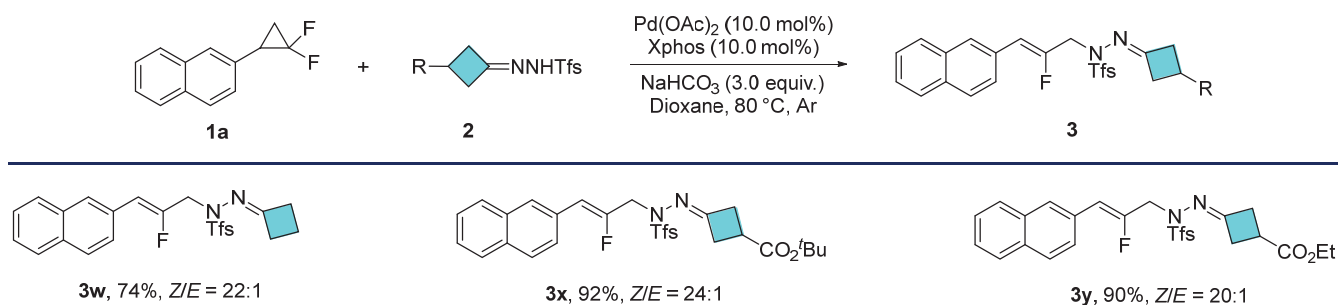
3 实验部分

3.1 仪器与试剂

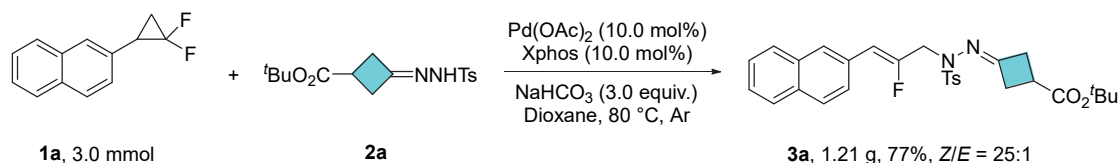
核磁共振波谱以 CDCl₃ 作为溶剂在 Bruker 400 核磁共振仪中测试, 化学位移以 TMS 为内标. 高分辨质谱数据在配置了 TOF 离子源的质谱仪在 ESI 模式下测得. 熔点通过 X-4A 熔点仪测试, 测试前未经额外校正. 本实验所用到的偕二氟环丙烷和肼类底物均按照已知文献制备: 偕二氟环丙烷由相应的烯烃制备^[9]; 肼由相应的

表 4 对三氟甲基苯磺酰肼的范围^{a,b}

Table 4 Scope of *N*-tfsylhydrazones

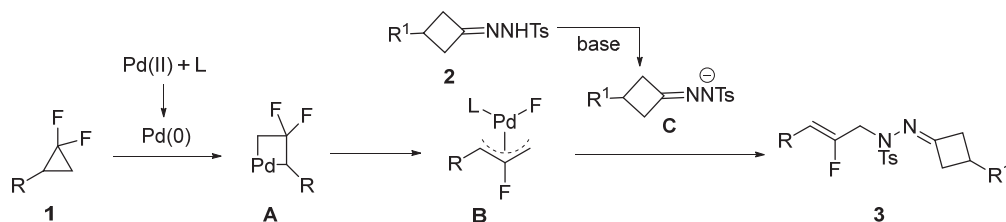


^a Reaction conditions unless otherwise noted: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%, 4.5 mg), Xphos (20 mol%, 19.1 mg), NaHCO₃ (0.6 mmol), dioxane (2.0 mL) at 80 °C for 12 h under Ar atmosphere. ^b Isolated yields.



图式 2 克级合成 *N*-氟代烯丙基肼 **3a**

Scheme 2 Gram-scale synthesis of *N*-fluoroallyl hydrazones **3a**



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

酮制备^[10], 其它化学试剂和溶剂均为商业购得. 产物采用硅胶(200~300 目)进行柱层析分离.

3.2 实验方法

在 25 mL Schlenk 管中依次加入偕二氟环丙烷 **1** (0.2 mmol)、脞 **2** (0.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mol%)、Xphos (20 mol%)、NaHCO₃ (0.6 mmol), 随后加入 2.0 mL 干燥的 Dioxane, 所得的混合物在 80 °C 氩气氛围下反应 12 h, 待反应完成后, 冷却至室温, 过滤并减压浓缩, 粗产物以石油醚和乙酸乙酯混合物(*V*:*V*=10:1)为洗脱剂经硅胶柱层析纯化得到目标产物 **3**.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(蔡-2-基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3a**): 淡黄色液体, 92.9 mg, 产率为 89%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.81~7.70 (m, 5H), 7.58 (dd, *J*=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49~7.43 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.71 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 3.99~3.77 (m, 2H), 3.56~3.44 (m, 1H), 3.41~3.23 (m, 2H), 3.19~3.08 (m, 1H), 3.06~2.94 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 182.0, 172.4, 153.9 (d, *J*=269.9 Hz), 144.6, 133.2, 132.6 (d, *J*=1.6 Hz), 131.5, 129.9 (d, *J*=3.3 Hz), 129.6, 128.0 (d, *J*=2.5 Hz), 127.9 (d, *J*=7.5 Hz), 127.5, 126.3 (d, *J*=7.6 Hz), 126.2, 110.9 (d, *J*=6.6 Hz), 81.2, 54.0 (d, *J*=28.8 Hz), 39.8, 38.0, 31.6, 27.8, 21.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -107.90; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₂N₂SFO₄ [M+H]⁺ 523.2061, found 523.2043.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-苯基烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3b**): 淡黄色液体, 76.5 mg, 产率为 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.78~7.66 (m, 2H), 7.44~7.23 (m, 7H), 5.55 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 3.84 (dq, *J*=17.8, 14.0 Hz, 2H), 3.54~3.42 (m, 1H), 3.41~3.22 (m, 2H), 3.20~2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 182.0, 172.5, 153.6 (d, *J*=269.7 Hz), 144.6, 132.4 (d, *J*=3.2 Hz), 131.5, 129.6, 128.8, 128.7 (d, *J*=7.3 Hz), 128.5, 127.7 (d, *J*=2.3 Hz), 110.8 (d, *J*=6.8 Hz), 81.2, 54.0 (d, *J*=28.8 Hz), 39.8, 38.0, 31.6, 27.8, 21.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -108.41; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₀N₂SFO₄ [M+H]⁺ 473.1905, found 473.1921.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(2-氧吡咯烷-1-基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3c**): 淡黄色液体, 66.1 mg, 产率为 69%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.14 (d, *J*=30.6 Hz, 1H), 3.91~3.77 (m, 3H), 3.62~3.03 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.08 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 182.1, 173.9,

172.9, 144.5, 141.5 (d, *J*=255.5 Hz), 131.4, 129.8, 129.6, 128.8, 128.5, 107.2 (d, *J*=4.4 Hz), 81.1, 52.7 (d, *J*=26.3 Hz), 51.4, 47.1, 47.0, 39.5, 38.2, 31.4, 29.6, 27.9, 21.6, 18.1; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -131.28; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₁N₃SFO₅ [M+H]⁺ 480.1963, found 480.1963.

(*Z*)-3-(2-(3-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氟烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3d**): 淡黄色固体, 94.2 mg, 产率为 86%. m.p. 107~109 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58~7.48 (m, 6H), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J*=7.7, 3.8 Hz, 3H), 5.59 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=17.1 Hz, 2H), 3.49 (ddt, *J*=17.7, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.40~3.23 (m, 2H), 3.13 (ddt, *J*=17.0, 8.8, 3.1 Hz, 1H), 3.01 (tt, *J*=9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.8, 172.3, 153.7 (d, *J*=269.6 Hz), 144.5, 140.3 (d, *J*=11.4 Hz), 131.4 (d, *J*=3.0 Hz), 129.5, 129.0 (d, *J*=7.4 Hz), 128.7 (d, *J*=6.4 Hz), 127.3, 127.0, 126.7, 110.3 (d, *J*=6.9 Hz), 81.0, 53.9 (d, *J*=28.7 Hz), 39.7, 37.9, 31.4, 27.7, 21.5; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -107.81; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₄N₂SFO₄ [M+H]⁺ 549.2218, found 549.2244.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(对甲苯基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3e**): 淡黄色液体, 81.6 mg, 产率为 84%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J*=14.0, 8.0 Hz, 4H), 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.51 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 3.93~3.72 (m, 2H), 3.50~2.95 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.8, 172.4, 152.9 (d, *J*=268.2 Hz), 144.5, 137.5 (d, *J*=2.2 Hz), 131.4, 129.6, 129.1, 128.8, 128.5, 128.5, 110.6 (d, *J*=7.1 Hz), 81.1, 54.0 (d, *J*=28.7 Hz), 39.7, 37.9, 31.5, 27.8, 21.5, 21.1; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.40; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₂N₂SFO₄ [M+H]⁺ 487.2061, found 487.2073.

(*Z*)-3-(2-(3-(4-(叔丁基)苯基)-2-氟烯丙基)-2-甲苯磺酰脞)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3f**): 无色液体, 97.2 mg, 产率为 92%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.40~7.29 (m, 6H), 5.52 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 3.82 (dq, *J*=17.9, 13.9 Hz, 2H), 3.54~2.95 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 181.9, 172.4, 153.0 (d, *J*=268.4 Hz), 150.7 (d, *J*=2.2 Hz), 144.5, 131.4, 129.6, 128.8, 128.4, 128.3, 125.4, 110.6 (d, *J*=7.0 Hz), 81.1, 54.0 (d, *J*=28.7 Hz), 39.7, 38.0, 34.5, 31.5, 31.1, 27.8, 21.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.25; HRMS (ESI) calcd for

$C_{29}H_{38}N_2SFO_4$ $[M+H]^+$ 529.2531, found 529.2549.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(4-甲氧基苯基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3g**): 淡黄色液体, 84.3 mg, 产率为 84%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76~7.67 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.5, 6.4$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J=37.7$ Hz, 1H), 3.90~3.70 (m, 5H), 3.52~2.93 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.7, 172.4, 158.9 (d, $J=2.9$ Hz), 152.1 (d, $J=266.5$ Hz), 144.5, 131.4, 129.9, 129.5, 128.8, 125.0 (d, $J=3.0$ Hz), 113.8, 110.3 (d, $J=7.2$ Hz), 81.1, 55.1, 54.0 (d, $J=28.8$ Hz), 39.7, 37.9, 31.5, 27.8, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.36; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{32}N_2SFO_5$ $[M+H]^+$ 503.2010, found 503.1998.

(Z)-3-(2-(3-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氟烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3h**): 无色液体, 45.3 mg, 产率为 44%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J=13.1, 8.5$ Hz, 4H), 6.64 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J=38.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=16.4, 13.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=19.7, 13.8$ Hz, 1H), 3.49~3.24 (m, 3H), 2.95 (s, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.8, 172.5, 150.8 (d, $J=264.6$ Hz), 149.8 (d, $J=2.2$ Hz), 144.4, 131.6, 129.7 (d, $J=7.3$ Hz), 129.6, 128.9, 112.1, 111.0 (d, $J=7.4$ Hz), 81.2, 54.2 (d, $J=28.7$ Hz), 40.3, 39.8, 38.0, 31.6, 27.9, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -113.30; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{35}N_3SFO_4$ $[M+H]^+$ 516.2327, found 516.2341.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(4-苯氧基苯基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3i**): 淡黄色液体, 86.9 mg, 产率为 77%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42~7.30 (m, 6H), 7.11 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.04~6.98 (m, 2H), 6.96~6.91 (m, 2H), 5.52 (d, $J=37.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=17.3$ Hz, 2H), 3.52~2.97 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.9, 172.5, 156.7 (d, $J=7.8$ Hz), 152.8 (d, $J=268.1$ Hz), 144.6, 131.5, 130.1 (d, $J=7.4$ Hz), 129.8, 129.6, 128.8, 127.5 (d, $J=2.9$ Hz), 123.5, 119.1, 118.5, 110.1 (d, $J=7.1$ Hz), 81.2, 54.0 (d, $J=28.8$ Hz), 39.8, 38.0, 31.6, 27.9, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -110.02; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{34}N_2SFO_5$ $[M+H]^+$ 565.2167, found 565.2181.

(Z)-3-(2-(3-(4-氯苯基)-2-氟烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3j**): 淡黄色液体, 79.9 mg, 产率为 79%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76~7.64 (m, 2H), 7.39~7.32 (m, 4H), 7.29~7.25 (m, 2H), 5.53 (d, $J=37.0$ Hz, 1H), 3.93~3.75 (m, 2H), 3.56~2.89 (m, 6H),

2.44 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 172.5, 153.9 (d, $J=270.2$ Hz), 144.6, 133.3 (d, $J=3.4$ Hz), 131.4, 130.8 (d, $J=3.0$ Hz), 129.9 (d, $J=7.7$ Hz), 129.6, 128.8, 128.6, 109.6 (d, $J=6.7$ Hz), 81.2, 53.9 (d, $J=28.7$ Hz), 39.8, 38.0, 31.5, 27.8, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.52; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{29}N_2SFCIO_4$ $[M+H]^+$ 507.1515, found 507.1515.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(4-氟苯基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3k**): 淡黄色液体, 84.3 mg, 产率为 86%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44~7.33 (m, 4H), 6.98 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.53 (d, $J=37.0$ Hz, 1H), 3.83 (dq, $J=17.3, 14.0$ Hz, 2H), 3.55~3.41 (m, 1H), 3.38~3.22 (m, 2H), 3.22~3.09 (m, 1H), 3.06~2.96 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.8, 172.4, 144.5, 131.3, 130.3, 130.3, 130.2, 129.5, 128.7, 115.3 (d, $J=21.6$ Hz), 109.5 (d, $J=6.9$ Hz), 81.0, 53.8 (d, $J=28.7$ Hz), 39.6, 37.9, 31.4, 27.7, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -109.61, -113.28; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{29}N_2SF_2O_4$ $[M+H]^+$ 491.1811, found 491.1823.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(4-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-2-甲苯磺酰脲)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3l**): 深黄色固体, 97.2 mg, 产率为 90%. m.p. 99~101 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60~7.50 (m, 4H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J=36.6$ Hz, 1H), 4.00~3.75 (m, 2H), 3.56~3.41 (m, 1H), 3.37~2.97 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.2, 172.5, 155.6 (d, $J=272.7$ Hz), 144.7, 131.4, 129.7, 128.8 (d, $J=7.7$ Hz), 125.4, 125.3, 109.5 (d, $J=6.5$ Hz), 81.2, 53.8 (d, $J=28.9$ Hz), 39.8, 38.1, 31.5, 27.8, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.70, -105.12; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{29}N_2SF_4O_4$ $[M+H]^+$ 541.1779, found 541.1783.

(Z)-4-(3-(2-(3-(叔丁氧羰基)环丁烯基)-1-甲苯磺酰脲基)-2-氟丙-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯(**3m**): 淡黄色液体, 91.2 mg, 产率为 86%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=17.4, 8.0$ Hz, 3H), 5.63 (d, $J=36.9$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=25.5$ Hz, 5H), 3.51~2.97 (m, 8H), 2.44 (d, $J=6.4$ Hz, 5H), 1.43 (s, 6H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 172.5, 166.6, 155.2 (d, $J=272.9$ Hz), 144.7, 131.4, 129.7 (d, $J=9.4$ Hz), 128.8, 128.5 (d, $J=7.7$ Hz), 109.8 (d, $J=6.4$ Hz), 81.2, 53.9 (d, $J=28.8$ Hz), 52.1, 39.8, 38.1, 31.6, 27.8, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)

δ : -104.70; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{32}N_2SFO_6$ $[M+H]^+$ 531.1960, found 531.1968.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(2-甲氧基苯基)烯丙基)-2-甲基磺酰肼)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3n**): 淡黄色液体, 82.3 mg, 产率为 82%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 (td, $J=7.4, 6.9, 1.8$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (ddd, $J=9.0, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=38.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=15.7, 14.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.49 (ddt, $J=15.7, 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.40~3.26 (m, 2H), 3.17~3.08 (m, 1H), 3.00 (tt, $J=8.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.7, 172.4, 156.0, 153.3 (d, $J=268.3$ Hz), 144.4, 131.5, 129.7 (d, $J=12.5$ Hz), 129.5, 128.8 (d, $J=2.5$ Hz), 121.1 (d, $J=3.4$ Hz), 120.4, 110.3, 104.2 (d, $J=5.2$ Hz), 81.0, 55.2, 54.0 (d, $J=29.9$ Hz), 39.8, 37.9, 31.5, 27.8, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -109.99; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{32}N_2SFO_5$ $[M+H]^+$ 503.2010, found 503.2027.

(Z)-3-(2-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氟烯丙基)-2-甲基磺酰肼)环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**3o**): 淡黄色液体, 93.6 mg, 产率为 88%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=37.5$ Hz, 1H), 3.89~3.80 (m, 8H), 3.54~2.93 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.7, 172.4, 152.0 (d, $J=266.6$ Hz), 148.5 (d, $J=4.9$ Hz), 144.5, 131.4, 129.5, 128.8, 121.7, 121.6, 111.4 (d, $J=9.0$ Hz), 110.8 (d, $J=4.8$ Hz), 110.5 (d, $J=6.9$ Hz), 81.1, 55.7, 54.0 (d, $J=28.8$ Hz), 39.7, 38.0, 31.4, 27.7, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.06; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{34}N_2SFO_6$ $[M+H]^+$ 533.2116, found 533.2102.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-甲基磺酰肼)环丁烷-1-羧酸甲酯(**3p**): 白色固体, 79.7 mg, 产率为 83%. m.p. 112~114 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.79~7.70 (m, 5H), 7.58 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.48~7.39 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.69 (d, $J=37.5$ Hz, 1H), 3.97~3.78 (m, 2H), 3.58~3.37 (m, 5H), 3.36~3.03 (m, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.2, 173.5, 153.7 (d, $J=269.8$ Hz), 144.5, 133.1, 132.4 (d, $J=1.6$ Hz), 131.3, 129.8 (d, $J=3.2$ Hz), 129.5, 128.7, 127.9, 127.8 (d, $J=7.4$ Hz), 127.3, 126.2, 126.1, 110.8 (d, $J=6.7$ Hz), 53.9 (d, $J=28.7$ Hz), 51.9, 39.6, 38.1, 30.3, 21.4; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.84; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{26}N_2SFO_4$ $[M+$

$H]^+$ 481.1592, found 481.1590.

(Z)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-甲基磺酰肼)环丁烷-1-羧酸乙酯(**3q**): 淡黄色液体, 86.9 mg, 产率为 88%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (s, 1H), 7.79~7.71 (m, 5H), 7.58 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.46~7.39 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.69 (d, $J=37.4$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=17.1$ Hz, 2H), 3.57~3.37 (m, 2H), 3.36~3.27 (m, 1H), 3.22~3.02 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.3, 173.0, 153.6 (d, $J=269.7$ Hz), 144.4, 133.1, 132.4 (d, $J=1.6$ Hz), 131.3, 129.8 (d, $J=3.1$ Hz), 129.5, 128.7, 127.9, 127.7 (d, $J=7.4$ Hz), 127.3, 126.2, 126.1 (d, $J=2.4$ Hz), 110.7 (d, $J=6.6$ Hz), 60.8, 53.9 (d, $J=28.9$ Hz), 39.6, 38.0, 30.4, 21.4, 13.8; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.87; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{28}N_2SFO_4$ $[M+H]^+$ 495.1748, found 495.1740.

(Z)-N-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-4-甲基-N'-(3-苯基环丁烯)苯磺酰肼(**3r**): 浅黄色固体, 52.8 mg, 产率为 53%. m.p. 108~110 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.78 (q, $J=8.3$ Hz, 5H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=6.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12~6.99 (m, 5H), 5.74 (d, $J=37.3$ Hz, 1H), 4.08~3.96 (m, 1H), 3.89~3.66 (m, 2H), 3.56~3.40 (m, 2H), 3.34~3.25 (m, 1H), 3.11~2.99 (m, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.2, 154.1 (d, $J=270.1$ Hz), 144.5, 143.4, 133.3, 131.5, 129.9 (d, $J=13.8$ Hz), 129.7, 128.9, 128.5, 128.1 (d, $J=6.3$ Hz), 128.0 (d, $J=7.6$ Hz), 127.5, 126.5, 126.3, 126.3, 126.2, 111.2 (d, $J=6.7$ Hz), 54.1 (d, $J=28.6$ Hz), 43.2, 42.7, 31.9, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.21; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{28}N_2SFO_2$ $[M+H]^+$ 499.1850, found 499.1850.

(Z)-N'-(3-(苄氧基)环丁烯基)-N-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-4-甲基苯磺酰肼(**3s**): 淡黄色液体, 70.8 mg, 产率为 67%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.79~7.70 (m, 5H), 7.57 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J=6.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (td, $J=6.3, 5.7, 3.9$ Hz, 5H), 5.68 (d, $J=37.4$ Hz, 1H), 4.42~4.26 (m, 2H), 4.11 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.87 (dq, $J=17.7, 14.0$ Hz, 2H), 3.52 (ddq, $J=14.6, 6.1, 3.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.16 (dddt, $J=18.1, 9.9, 5.0, 2.4$ Hz, 2H), 3.02 (ddt, $J=17.2, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.4, 153.9 (d, $J=270.0$ Hz), 144.5, 137.1, 133.2, 132.5 (d, $J=1.6$ Hz), 131.5, 129.9 (d, $J=3.3$ Hz), 129.6, 128.8, 128.3, 128.0 (d, $J=2.3$ Hz),

127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 126.3, 126.2 (d, $J=7.6$ Hz), 110.9 (d, $J=6.6$ Hz), 70.9, 66.0, 54.0 (d, $J=28.7$ Hz), 43.8, 42.6, 21.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -107.61; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{SFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529.1956, found 529.1959.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-甲基磺酰肼)-*N,N*-二异丙基环丁烷-1-甲酰胺(**3t**): 淡黄色液体, 57.1 mg, 产率为 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.83~7.70 (m, 5H), 7.59 (dd, $J=8.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.49~7.41 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J=37.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J=17.2$, 2.5 Hz, 2H), 3.59~3.07 (m, 8H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 181.5, 173.6, 153.7 (d, $J=269.9$ Hz), 144.6, 133.2, 132.6 (d, $J=1.7$ Hz), 131.4, 129.9 (d, $J=3.3$ Hz), 129.6, 128.8, 128.0, 127.9 (d, $J=7.5$ Hz), 127.5, 126.3, 126.2, 110.9 (d, $J=6.7$ Hz), 54.0 (d, $J=28.7$ Hz), 52.1, 39.7, 38.2, 30.5, 21.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -107.87; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{SFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550.2534, found 550.2539.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-甲基磺酰肼)-*N,N*-二丙基环丁烷-1-甲酰胺(**3u**): 淡黄色液体, 45.0 mg, 产率为 41%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.84~7.72 (m, 5H), 7.59 (dd, $J=8.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.49~7.41 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J=37.4$ Hz, 1H), 4.01~3.81 (m, 2H), 3.62~3.43 (m, 2H), 3.38~3.00 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 1.49~1.36 (m, 4H), 0.79 (td, $J=7.4$, 2.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 181.7, 171.3, 153.9 (d, $J=269.8$ Hz), 144.6, 133.2, 132.6 (d, $J=1.6$ Hz), 131.5, 130.0 (d, $J=3.1$ Hz), 129.6, 128.9, 128.1 (d, $J=3.8$ Hz), 127.9 (d, $J=7.4$ Hz), 127.5, 126.4, 126.3, 126.2, 110.9 (d, $J=6.7$ Hz), 54.1 (d, $J=28.6$ Hz), 49.0, 47.5, 40.1, 37.9, 29.2, 22.1, 21.6, 20.7, 11.2, 11.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -107.69; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{SFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550.2534, found 550.2534.

(*Z*)-*N'*-环丁烯-*N*-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-4-甲基苯磺酰肼(**3v**): 浅黄色固体, 54.9 mg, 产率为 65%. m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.79~7.72 (m, 5H), 7.59 (dd, $J=8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.47~7.42 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J=37.3$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=17.5$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.98~1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 187.0, 154.1 (d, $J=270.1$ Hz), 144.4, 133.2, 132.5 (d, $J=1.7$ Hz), 131.5, 130.0 (d, $J=3.3$ Hz), 129.8, 129.6, 128.8, 128.0 (d, $J=5.7$

Hz), 127.8 (d, $J=7.5$ Hz), 127.5, 126.3, 126.2 (d, $J=1.6$ Hz), 110.8 (d, $J=6.7$ Hz), 54.0 (d, $J=28.8$ Hz), 35.6, 34.5, 21.6, 13.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -107.48; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SFO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.1537, found 423.1551.

(*Z*)-*N'*-环丁烯-*N*-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-4-(三氟甲基)苯磺酰肼(**3w**): 淡黄色液体, 70.4 mg, 产率为 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.86~7.74 (m, 6H), 7.58 (dd, $J=8.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dt, $J=6.2$, 3.8 Hz, 2H), 5.69 (d, $J=37.3$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=17.6$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.91 (p, $J=8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 187.7, 153.4 (d, $J=270.2$ Hz), 138.1, 133.1, 132.6 (d, $J=1.7$ Hz), 129.8 (d, $J=3.2$ Hz), 129.3, 128.1, 128.0, 127.9 (d, $J=7.4$ Hz), 127.5, 126.3, 126.1 (d, $J=7.7$ Hz), 125.9 (dd, $J=7.5$, 3.7 Hz), 111.2 (d, $J=6.5$ Hz), 53.9 (d, $J=28.7$ Hz), 35.6, 34.5, 13.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.06, -107.82; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SF}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.1254, found 477.1254.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)肼)环丁烷-1-羧酸酯(**3x**): 淡黄色液体, 106.0 mg, 产率为 92%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.87~7.75 (m, 6H), 7.58 (dd, $J=8.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=6.3$, 3.2 Hz, 2H), 5.72 (d, $J=37.3$ Hz, 1H), 4.04~3.81 (m, 2H), 3.49 (ddt, $J=17.7$, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 3.43~3.25 (m, 2H), 3.15 (ddt, $J=17.2$, 8.8, 3.1 Hz, 1H), 3.01 (tt, $J=9.0$, 6.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 182.8, 172.3, 153.2 (d, $J=269.9$ Hz), 138.1, 135.0 (dd, $J=66.6$, 33.3 Hz), 133.2, 132.6 (d, $J=1.6$ Hz), 129.7 (d, $J=3.2$ Hz), 129.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.5, 126.3 (d, $J=5.1$ Hz), 126.1 (dd, $J=7.4$, 3.6 Hz), 111.3 (d, $J=269.7$ Hz), 81.3, 53.9 (d, $J=28.7$ Hz), 39.8, 38.0, 31.4, 27.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.13, -108.31; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{SF}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577.1779, found 577.1781.

(*Z*)-3-(2-(2-氟-3-(萘-2-基)烯丙基)-2-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)肼)环丁烷-1-羧酸乙酯(**3y**): 淡黄色液体, 98.6 mg, 产率为 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.87~7.76 (m, 6H), 7.58 (dd, $J=8.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.50~7.43 (m, 2H), 5.72 (d, $J=37.3$ Hz, 1H), 4.08~3.81 (m, 4H), 3.58~3.05 (m, 5H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 182.5, 173.1, 153.1 (d, $J=269.8$ Hz), 138.0, 135.0 (dd, $J=66.6$, 33.2 Hz), 133.2, 132.7, 132.6, 129.7 (d, $J=3.3$ Hz), 129.4, 128.0 (d, $J=12.5$ Hz), 127.5, 126.3, 126.3, 126.1 (dd, $J=$

7.6, 3.8 Hz), 126.0, 111.4 (d, $J=6.7$ Hz), 61.1, 54.0 (d, $J=28.7$ Hz), 39.7, 38.2, 30.5, 13.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.13, -108.28; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SF}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.1466, found 549.1472.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **3a~3y** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 ^{19}F NMR 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) Hancock, E. N.; Wiest, J. M.; Brown, M. K. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1383.
(b) Li, J.; Gao, K.; Bian, M.; Ding, H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 136.
(c) Lukin, K.; Kishore, V.; Gordon, T. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 666.
(d) Beck, J. C.; Lacker, C. R.; Chapman, L. M.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2315.
(e) Cui, Y.; Xia, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 907 (in Chinese). (崔英翠, 夏德斌, 有机化学, **2021**, *41*, 907.)
- [2] (a) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J.-L.; Commeiras, L.; Chouraqui, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7513.
(b) Murakami, M.; Ishida, N. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 264.
- [3] For selected examples: (a) Wang, Y.; Hu, M.; Ding, L.; Wang, Y.; Wang, X.-N.; Chang, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5056.
(b) Li, H.; Hsung, R. P.; DeKorver, K. A.; Wei, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 37806.
(c) Kölmel, D. K.; Ratnayake, A. S.; Flanagan, M. E.; Tsai, M.-H.; Duan, C.; Song, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2908.
(d) Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.
(e) Okamoto, K.; Shimbayashi, T.; Tamura, E.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5843.
(f) Oderinde, M. S.; Ramirez, A.; Murali Dhar, T. G.; L. A. M.; Jorge, C.; Aulakh, D.; Sandhu, B.; Pawluczyk, J.; Sarjeant, A. A.; Meanwell, N. A.; Mathur, A.; Kempson, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1730.
(g) Conner, M. L.; Kevin Brown, M.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8050.
(h) Zhu, H.-T.; Ke, S.; Zhou, N.-N.; Fan, M.-J.; Yang, D.-S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4554.
(i) Sakai, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1024.
- [4] For selected examples: (a) Oishi, S.; Kamitani, H.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.
(b) Fujita, T.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 390.
(c) Osada, S.; Sano, S.; Ueyama, M.; Chuman, Y.; Kodama, H.; Sakaguchi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605.
(d) Zhang, X.; Cao, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 375.
(e) Bartlett, P. A.; Otake, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3107.
- [5] For selected examples: (a) Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071.
(b) Wenz, J.; Rettenmeier, C. A.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 202.
(c) Song, X.; Xu, C.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1806.
(d) Song, X.; Xu, C.; Du, D.; Zhao, Z.; Zhu, D.; Wang, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6542.
(e) Fu, Z.; Zhu, J.; Guo, S.; Lin, A. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 1262.
(f) Jiang, Z.-T.; Huang, J.; Zeng, Y.; Hu, F.; Xia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 10626.
- [6] For selected examples: (a) Ahmed, E.-A. M. A.; Suliman, A. M. Y.; Gong, T.-J.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5645.
(b) Ahmed, E.-A. M. A.; Suliman, A. M. Y.; Gong, T.-J.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1414.
- [7] Xu, J.; Ahmed, E.-A.; Xiao, B.; Lu, Q.-Q.; Wang, Y.-L.; Yu, C.-G.; Fu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8231.
- [8] Lv, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 13098.
- [9] Xiong, B.; Chen, X.; Liu, J.; Zhang, X.; Xia, Y.; Lian, Z. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11960.
- [10] (a) Ning, X.; Chen, Y.; Hu, F.; Xia, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8348.
(b) Ye, H.; Ren, T.; Wu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4338 (in Chinese). (叶浩, 任婷婷, 吴新星, 有机化学, **2021**, *41*, 4338.)

(Cheng, F.)