

可见光催化合成二氟烷基取代的多环吲哚化合物

赵金晓 魏彤辉 柯森 李毅*

(福州大学化学学院 福州 350108)

摘要 多环吲哚分子广泛地存在于天然产物和药物分子中, 并且在医药农药和染料工业上有着广泛的应用. 尽管目前合成吲哚多环类化合物的方法已经取得相当的发展, 但探索更高效、更温和的合成高度官能团化的吲哚多环类化合物的实验策略依然具有重要的科研意义与价值. 在可见光催化条件下, 以二氟烷基溴化物作为氟源, 3-吲哚烯炔类化合物作为底物, 通过自由基串联环化反应, 一步合成了具有季碳中心的二氟烷基吲哚类化合物. 该方法操作简单, 条件温和, 底物适应范围广泛, 产物收率良好, 为含氟的多环吲哚化合物提供了绿色、高效的合成路径.

关键词 可见光催化; 多环吲哚; 自由基反应; 二氟烷基化; 串联环化

Visible Light-Catalyzed Synthesis of Difluoroalkylated Polycyclic Indoles

Zhao, Jinxiao Wei, Tonghui Ke, Sen Li, Yi*

(College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108)

Abstract Polycyclic indoles are widely found in natural products and pharmaceutical molecules, and have a wide range of applications in the pharmaceutical, pesticide and dye industries. Although considerable development has been made in the synthesis of indole polycycles, it is still of great scientific interest and value to explore more efficient and milder experimental strategies for the synthesis of highly-functionalized polycyclic indoles. Herein, a one-step radical tandem cyclization reaction to synthesize difluoroalkylindoles with quaternary carbon centers by using difluorobromoesters as the fluorine source and 3-alkenyl indoles as the substrates under visible light-catalyzed conditions was developed. The method is easy-to-operate and mild in conditions, with a wide range of substrate adaptability and good yields, providing a green and efficient synthetic route for fluorine-containing polycyclic indoles.

Keywords visible light catalysis; polycyclic indole; radical reaction; difluoroalkylation; cascade cyclization

多环吲哚是一类非常重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于多种生物活性分子和医药中间体结构之中^[1]. 例如, 西拉司琼(Cilansetron)和昂丹司琼(Ondansetron)是用于治疗慢性肠易激综合征(IBS)的5-HT₃拮抗剂, 九里香醌A (Murrayaquinone A)是一种用于治疗HIV的整合酶抑制剂^[2](Scheme 1, a). 目前已经报道的多环吲哚类化合物的合成方法主要包括Friedel-Crafts烷基化反应^[3]、过渡金属催化环化反应^[4]和自由基环化反应^[5]. 2018年, 祖连锁课题组^[6]报道了在Rh₂(OAc)₄的催化作用下将2-羰基苯胺与重氮环戊酮直接偶联生成吡啶酮与吲哚酮的反应(Scheme 1, b). 2019年, Das课题组^[7]报道了在高价碘的作用下, 以3-(苯基氨基)-环己-2-烯酮为底物, 通过分子内环化作用生成吡啶酮类化合物. 2021年, List课

题组^[8]报道了非活化烯烃与吲哚的不对称分子间氢芳基化反应, 可用于构建手性四氢吡啶骨架. 2022年, Harrowven课题组^[9]开发了一种廉价、高效且具有原子经济性的Fischer吲哚合成路线. 他们用3-(苯基氨基)环己-2-烯-1-酮为底物, 在紫外灯的照射下, 通过连续流动反应装置生成吡啶酮类化合物(Scheme 1, c). 尽管关于多环吲哚类化合物的合成报道已经有了令人瞩目的进展, 发展反应条件绿色温和、产物骨架高度官能团化的多环吲哚化合物合成方法仍然具有重要的意义.

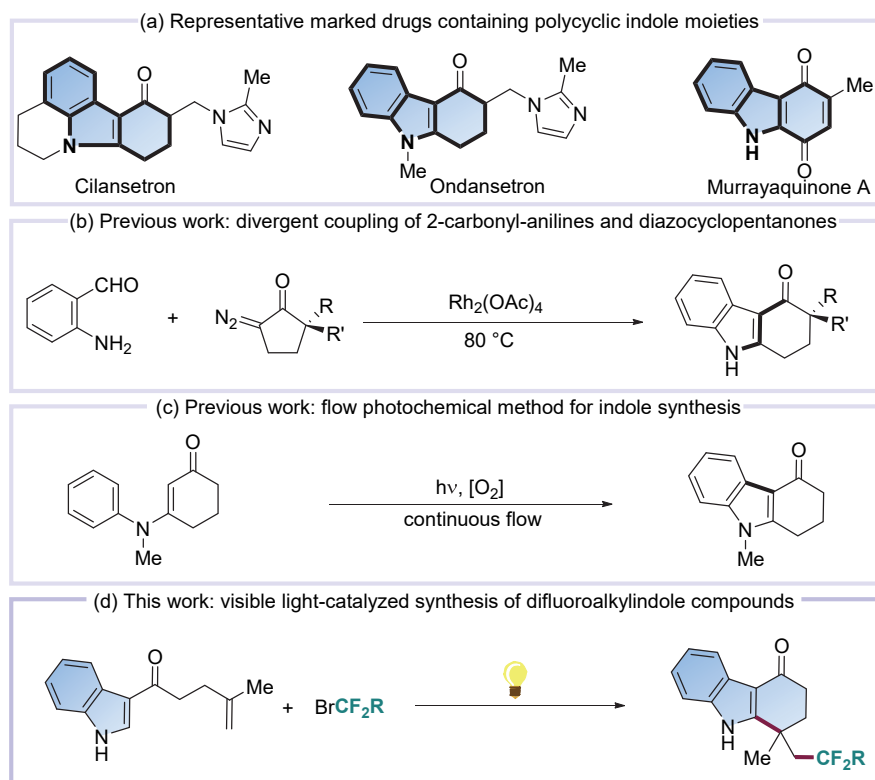
同时, 在有机氟化学领域, 合成结构独特的含二氟亚甲基的分子一直是科研工作者研究的热点^[10]. 因为二氟亚甲基(CF₂)具有很好的代谢稳定性, 结构稳定, 便于靶向追踪; 二氟亚甲基也是一个强吸电子基团, 它会

* Corresponding author. E-mail: liyi-chem@fzu.edu.cn

Received December 26, 2022; revised February 17, 2023; published online February 22, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871049).

国家自然科学基金(No. 21871049)资助项目.



图式 1 二氟烷基化吲哚化合物的合成
Scheme 1 Synthesis of difluoroalkylated indoles

影响到相邻基团的电子密度分布, 能够很好地增加化合物的脂溶性和膜透性^[11]. 我们希望能够构建含有二氟烷基基团的多环吲哚, 将含氟基团作为有机砌块参与到药物分子的构建, 可能会使相应的多环吲哚分子具备更加优秀的潜在药用价值. 近年来, 可见光催化二氟烷基化反应作为一种绿色温和的反应手段, 在有机合成方法学中应用广泛^[12]. 2022 年, 韩建林课题组^[13]以吲哚类烯烃衍生物为底物, 利用光催化的反应方法, 使之与二氟溴烷基化合物反应, 合成了一系列含有二氟烷基基团的多环吲哚类化合物. 基于以往文献报道以及本组之前在自由基串联环化方面的工作基础^[14], 我们提出了以下设想: 以二氟溴烷基和 3-位烯基取代的吲哚作为反应底物, 室温条件下, 可见光催化高效地合成含氟的吲哚多环类化合物(Scheme 1, d). 该反应效率高, 官能团普适性良好, 反应条件温和, 为合成二氟烷基化的多环吲哚化合物开辟了新路径.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

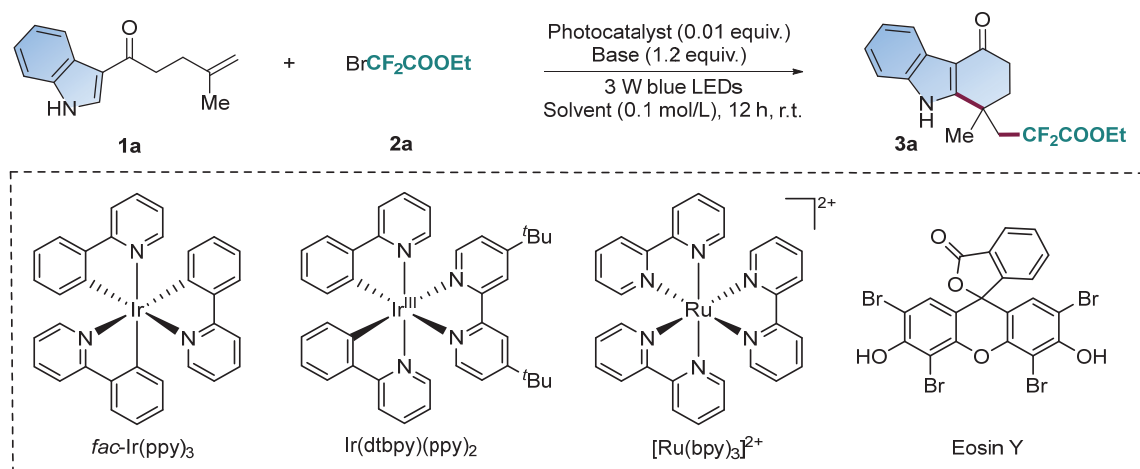
可见光催化的二氟烷基化反应一般是通过可见光激发诱导氟源产生氟烷基自由基引发的, 需要合适的底物、二氟烷基化试剂、光催化剂及碱. 以底物 **1a** 和二氟溴乙酸乙酯(**2a**)作为模板底物进行条件筛选, 具体条件

筛选如表 1 所示. 使用 *fac*-Ir(ppy)₃ 为催化剂, 四氢呋喃为溶剂, 磷酸氢二钠为碱, 将模板底物 **1a** 与 **2a** 在氮气保护下蓝光照射(3 W blue LEDs)反应 12 h, 以 95% 的分离收率得到目标产物 **3a** (Entry 1). 首先考察了光催化剂对反应的影响: 将光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ 更换为 Ir(dtbbpy)-(ppy)₂, 反应收率有所降低; 使用 [Ru(bpy)₃]Cl₂ 或曙红 Y (Eosin Y) 作为光催化剂反应均不发生 (Entries 2~4), 说明该反应的发生和光催化剂关系密切. 随后考察了溶剂效应: 使用二氯甲烷(DCM)作溶剂时, 反应产率比四氢呋喃(THF)略有降低(93%, Entry 5); 以甲苯作溶剂时, 产率较低(39%, Entry 6); 而使用二甲基亚砜(DMSO)作溶剂时, 几乎检测不到目标产物的氟信号(Entry 7). 在对碱的种类进行筛选时发现: 当用磷酸氢二钾、碳酸钠或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)为碱, 虽然反应产率良好, 但其收率均低于磷酸氢二钠作碱时的结果 (Entries 8~10). 最后, 为了探究反应的必要条件进行了条件的控制实验, 发现如果不加光催化剂或磷酸氢二钠, 以及不用蓝光照射的情况下, 反应均不能发生 (Entries 11~13). 因此, 光催化剂、碱和可见光照射这三种反应条件对该反应的成功进行缺一不可.

1.2 反应底物的拓展

在得到反应的最佳条件后, 开始探究底物适用范围(表 2), 主要考察了含氟、氯及溴卤原子等吸电性取代基

表 1 反应条件的优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Photocatalyst	Solvent	Base	Yield ^b / % of 3a
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	Na ₂ HPO ₄	99 (95)
2	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂	THF	Na ₂ HPO ₄	81
3	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂	THF	Na ₂ HPO ₄	N.R.
4	Eosin Y	THF	Na ₂ HPO ₄	N.R.
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	DCM	Na ₂ HPO ₄	93
6	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Toluene	Na ₂ HPO ₄	39
7	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	DMSO	Na ₂ HPO ₄	N.R.
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	K ₂ HPO ₄	95
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	Na ₂ CO ₃	91
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	DBU	87
11	None	THF	Na ₂ HPO ₄	N.R.
12	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	none	N.R.
13 ^c	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	THF	Na ₂ HPO ₄	N.R.

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.5 mmol, 2.5 equiv.), photocatalyst (0.002 mmol, 0.01 equiv.), base (0.24 mmol, 1.2 equiv.) and solvent (2 mL) in sealed tube, irradiated by 3 W blue LEDs at room temperature for 12 h. N.R. = no reaction. ^b Crude ¹⁹F NMR yield, isolated yield in parentheses. ^c In dark.

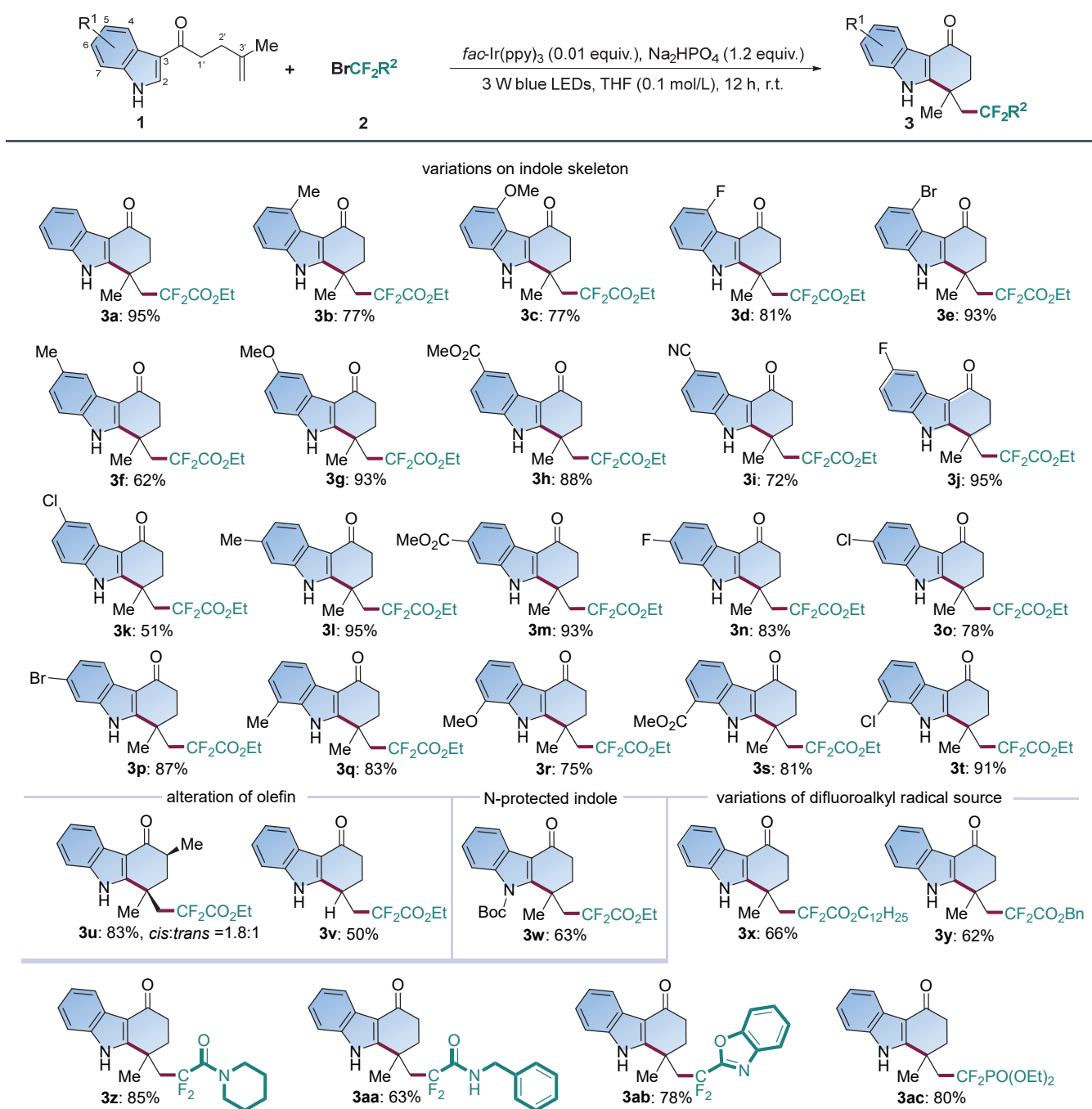
和甲基、甲氧基、酯基及氰基等给电性取代基底物的反应活性。总体来看各取代基取代的产物均能以中等至良好的产率获得(**3a**~**3t**, 51%~95%)。对吲哚环上的取代基进行分析: 吲哚骨架的 4 位上连有氟、溴原子取代基的产物产率良好, 而甲基、甲氧基取代产物能以中等产率得到(**3b**~**3e**, 77%~93%); 吲哚 5 位上含甲基、氯取代基的底物反应效果较差, 没有表现出明显的规律(**3f**~**3k**, 51%~95%); 吲哚骨架上 6 位与 7 位连有取代基的底物反应效果都不错, 均能以良好至优异的产率得到目标产物(**3l**~**3p**, 78%~95%; **3q**~**3t**, 75%~91%)。尝试在含烯烃的侧链上做一些结构改变: 当使用底物 **1u** (1'位和 3'位上带有 2 个甲基)时, 能够以良好的产率得到具有两个手性中心的产物 **3u** (83%), 通过核磁共振氟谱粗测定 **3u** 两种异构体的比例 *cis*:*trans*=1.8:1, 两种异构体的构型通过异核多量子相干相关谱(HMQC)确定; 另外, 也尝试了 3'位上不带有甲基的底物 **1v**, 反应也能够较好地进行, 且以 50%的分离收率得到目标产

物 **3v**; 当底物 N—H 键被大位阻的 Boc 基团保护时, 产物 **3w** 产率有一定幅度的下降(63%)。

随后探究了底物 **1a** 与不同的二氟烷基化试剂串联环化反应的效果(表 2)。实验结果表明当用长链的二氟溴乙酸十二酯作为二氟烷基试剂反应时, 以中等产率得到二氟烷基化产物 **3x**; 当用二氟溴乙酸苯甲酯、二氟溴乙酸苯甲酰胺或二氟甲基苯并噁唑溴化物作为二氟烷基自由基源进行反应时, 能以中等收率得到相应的二氟烷基化产物 **3y**、**3aa** 和 **3ab**; 以 2-溴-2,2-二氟-1-(哌啶-1-基)乙酮或溴氟甲基膦酸二乙酯作为二氟烷基自由基源反应时, 能够以良好的收率得到二氟烷基化产物 **3z** 或 **3ac**。

为了检验光催化反应构建二氟烷基吲哚化合物的实用性(Scheme 2), 在已经筛选的最优条件下, 把模板反应放大到克级, 以 69%的中等分离收率得到了 1.16 g 目标产物 **3a**。随后, 为了对该化合物进一步的修饰和改性提供可行的参考, 尝试进行了产物转化, 分别合成了

表 2 反应范围^a
Table 2 Reaction scope



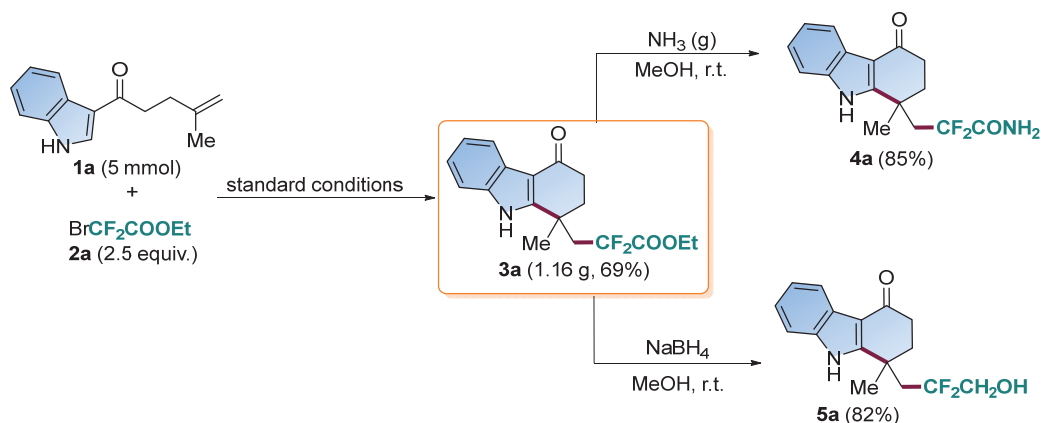
^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.5 mmol, 2.5 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.002 mmol, 0.01 equiv.), Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv.), THF (2 mL) in sealed tube irradiated by 3 W blue LEDs at room temperature for 12 h.

二氟酰胺取代产物 **4a** 和二氟甲醇取代产物 **5a**.

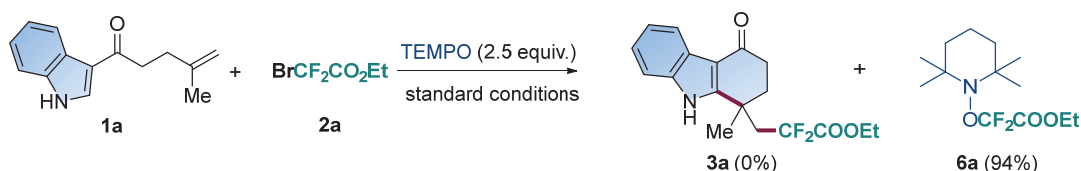
1.2 反应机理研究

为了详细地理解反应机理,在条件优化下对反应进行了遮光处理,实验发现反应被完全抑制,说明可见光在反应过程中起到了至关重要的作用(表 1, Entry 13).同时为了进一步探究该反应的机理,也进行了自由基捕获实验:标准条件下,在反应体系中加入 2.5 equiv. 的自

由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO),反应结束后加入三氟甲氧基苯作为内标,通过核磁共振氟谱 ¹⁹F NMR 进行检测,没有目标分子 **3a** 生成,但可以检测到 TEMPO-CF₂COOEt 的氟信号(Scheme 3). ¹⁹F NMR 检测结果表明可见光激发诱导产生的二氟烷基自由基被 TEMPO 捕获(约 94% 来自二氟溴乙酸乙酯的自由基被捕获),反应过程受到抑制,所以该反应体系经历了一个



图式 2 3a 的放大量制备及其转化
Scheme 2 Gram-scale synthesis of 3a and its derivatizations

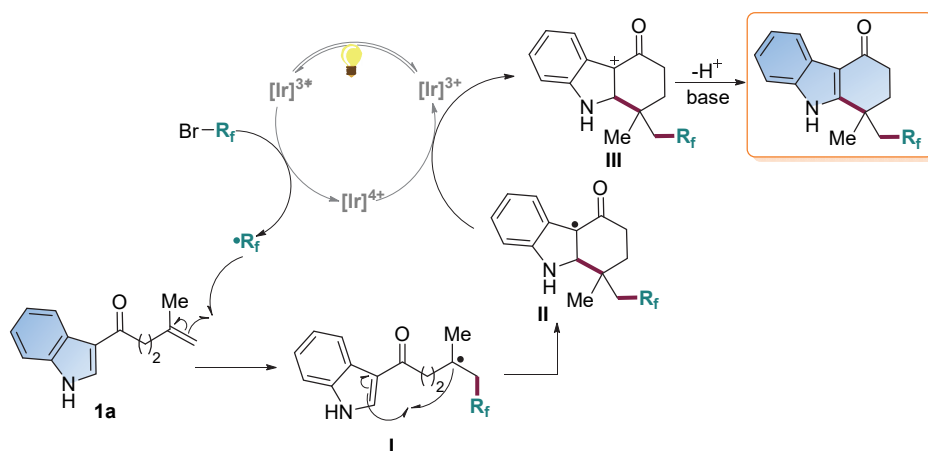


图式 3 机理研究
Scheme 3 Mechanistic study

自由基引发的过程。另外, 根据文献[15]进行了实验和光量子产率的计算。从实验结果计算可知, 该模板反应的光量子产率为 8.2×10^{-3} , 远小于 1, 故推测该反应可能经历光催化过程。

根据已有的文献报道^[13-14]和上述机理实验结果, 我们推测该反应的反应历程可能为(Scheme 4): 首先, 在可见光作用下, 金属铱催化剂的价层电子发生跃迁, 变成激发态的金属铱 $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{3+*}$; 根据以往文献报道 $E_{1/2}[*\text{Ir}^{3+}/\text{Ir}^{4+}] = -1.73 \text{ V (vs SCE)}$ ^[16], 溴二氟乙酸乙酯的还原电位为 $E_{1/2} = -0.57 \text{ V (vs SCE)}$ ^[17], $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{3+*}$

与二氟烷基溴化物发生单电子氧化还原反应, 生成四价的金属铱 $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{4+}$; 同时, 二氟烷基溴化物被单电子还原成二氟烷基自由基 ($\bullet\text{R}_f$) 和 Br^- ; 随后, $\bullet\text{R}_f$ 进攻底物的 $\text{C}=\text{C}$ 双键, 发生自由基加成反应生成中间体 I; 中间体 I 进而发生分子内加成反应生成自由基中间体 II; 中间体 II 在 $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{4+}$ 的作用下发生氧化作用生成阳离子中间体 III; $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{4+}$ 被单电子还原再生 $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^{3+}$; 最后自由基阳离子中间体 III 在碱的作用下脱去质子芳构化生成二氟烷基化多环吲哚产物。



图式 4 可能机理
Scheme 4 Proposed mechanism

2 结论

可见光催化是目前有机化学研究的热门领域, 而二氟烷基化也是有机氟化学的重要研究方向. 采用光催化条件, 以 *fac*-Ir(ppy)₃ 为催化剂, 二氟溴乙酸乙酯为氟源, 合成了二氟烷基取代的多环吡啶类化合物. 该类化合物在医药领域具有潜在的应用价值, 同时该策略具有条件绿色温和、操作简单、官能团适用范围广泛及产率高等优点, 为合成二氟烷基取代的多环吡啶类化合物提供了新的思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱仪(SPECTRUM-2000 型); 核磁共振波谱仪(DPX-400 型, JEOL-500 型); 上海暗箱式紫外分析仪(ZF-20D 型); 高分辨质谱仪(Exactive Plus 型); 光源: 环形蓝色 LED 光, 每 30 cm 灯带功率为 3 W, 波长为 400~700 nm.

石油醚(分析纯)、乙酸乙酯(分析纯)、二氯甲烷(分析纯)、乙醇(分析纯)、四氢呋喃(分析纯)和甲苯(分析纯)等. 实验所用的各种药品均从商业渠道购买, 可直接使用. 所有溶剂都是分析纯, 均按照标准方法进行无水化处理. 核磁共振实验所用溶剂均为氘代试剂, TMS 为内标.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 3 的制备

在氮气保护下, 分别将底物 **1** (0.2 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.002 mmol, 0.01 equiv.) 和 Na₂HPO₄ (0.24 mmol, 1.2 equiv.) 加入到 Schlenk 管中, 再加入二氟溴酯 **2** (0.5 mmol, 2.5 equiv.) 到反应体系中, 最后加入无水四氢呋喃(2 mL), 拧紧封盖. 随后该反应管在 3 W 蓝光 LEDs 照射下, 室温搅拌反应 12 h. 薄层色谱(TLC)监测反应进度. 等待反应完毕后, 加入三氟甲氧基苯(0.2 mmol)作为内标, 通过核磁共振氟谱(¹⁹F NMR)初步确定氟谱产率; 减压蒸馏除去溶剂, 快速柱层析将粗产物分离, 得到目标产物 **3**.

2,2-二氟-3-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酸乙酯(**3a**): 棕色粘稠液体, 64 mg, 产率 95%. *R*_f=0.25(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=3:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.07 (s, 1H), 8.27~8.25 (m, 1H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.25~7.24 (m, 2H), 4.41~3.69 (m, 2H), 2.91~2.50 (m, 4H), 2.40~2.28 (m, 1H), 2.24~2.11 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 194.5, 164.0 (d, *J*=32.6 Hz), 155.6, 136.4, 125.0, 124.2, 123.3, 122.0, 116.3 (t, *J*=251.9 Hz),

112.3, 112.0, 63.8, 42.4 (t, *J*=22.3 Hz), 37.8, 35.2, 34.1, 26.2, 14.0; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -99.20 (dt, *J*=265.8, 16.7 Hz), -102.37 (dt, *J*=265.7, 18.3 Hz); IR (neat) *v*_{max}: 3053, 1748, 1576, 1471, 1264, 1063, 895, 731 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₀F₂NO₃ [M+H⁺] 336.1402, found 336.1396.

3-(1,5-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3b**): 黄色油状物, 54 mg, 产率 77%. *R*_f=0.3(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=3:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.98 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.16~7.12 (m, 1H), 7.04~6.99 (m, 1H), 4.03~3.87 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84~2.71 (m, 2H), 2.71~2.40 (m, 2H), 2.27~2.19 (m, 1H), 2.16~2.09 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.15 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 190.9, 163.3 (d, *J*=32.8 Hz), 136.7, 131.5, 123.7, 123.5, 123.1, 116.2 (t, *J*=250.7 Hz), 112.0, 109.2, 63.1, 41.4 (t, *J*=22.7 Hz), 35.4, 34.7, 33.7, 25.9, 23.0, 13.4; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ: -98.06 (dt, *J*=273.1, 16.5 Hz), -102.78 (dt, *J*=267.1, 18.7 Hz); IR (neat) *v*_{max}: 3401, 1740, 1643, 1466, 1264, 1024, 825, 730 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₂F₂NO₃ [M+H⁺] 350.1562, found 350.1565.

2,2-二氟-3-(5-甲氧基-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酸乙酯(**3c**): 无色粘稠液体, 56 mg, 产率 77%. *R*_f=0.3(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=3:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.38 (s, 1H), 7.17 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J*=15.7, 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.83~2.62 (m, 3H), 2.59~2.52 (m, 1H), 2.49~2.47 (m, 1H), 2.27~2.10 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.18 (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 191.6, 163.9 (d, *J*=32.3 Hz), 154.8, 154.1, 138.1, 125.3, 114.9 (d, *J*=251.9 Hz), 114.6, 112.9, 104.9, 104.1, 63.6, 56.2, 42.3 (t, *J*=22.4 Hz), 37.3, 35.8, 34.0, 26.1, 13.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -99.23 (dt, *J*=265.7, 16.8 Hz), -102.45 (dt, *J*=265.7, 18.4 Hz); IR (neat) *v*_{max}: 3234, 1764, 1636, 1587, 1441, 1272, 1196, 743 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₂F₂NO₄ [M+H⁺] 366.1511, found 366.1500.

2,2-二氟-3-(5-氟-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酸乙酯(**3d**): 无色粘稠液体, 57 mg, 产率 81%. *R*_f=0.25(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=2:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.40 (s, 1H), 7.20~7.18 (m, 2H), 6.92 (ddd, *J*=10.5, 5.2, 3.5 Hz, 1H), 4.17~3.92 (m, 2H), 2.85~2.73 (m, 2H), 2.73~2.68 (m, 1H), 2.68~2.53 (m, 1H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.35~2.12 (m, 1H), 1.65 (s,

3H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 189.8, 163.2 (t, $J=32.3$ Hz), 156.9, 155.6, 154.4, 139.1 (d, $J=11.7$ Hz), 123.9 (d, $J=7.3$ Hz), 114.9 (d, $J=251.2$ Hz), 112.1 (d, $J=22.4$ Hz), 110.1 (d, $J=6.2$ Hz), 108.1 (d, $J=3.0$ Hz), 107.4 (d, $J=20.7$ Hz), 63.2, 41.3 (t, $J=21.7$ Hz), 35.0, 33.6, 25.8, 13.4; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.98 (d, $J=266.8$ Hz), -102.58 (dt, $J=266.2$, 18.5 Hz), -108.33; IR (neat) ν_{max} : 2922, 1711, 1587, 1464, 1186, 1080, 969, 742 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 354.1312, found 354.1316.

3-(5-溴-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3e**): 黄色油状物, 77 mg, 产率 93%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.39 (s, 1H), 8.37~8.18 (m, 1H), 7.43~7.35 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=3.6$, 2.3 Hz, 1H), 4.03~3.91 (m, 1H), 3.90~3.76 (m, 1H), 2.86~2.71 (m, 2H), 2.68~2.64 (m, 1H), 2.58~2.44 (m, 1H), 2.34~2.27 (m, 1H), 2.26~2.16 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.7, 163.9 (t, $J=32.8$ Hz), 154.2, 135.8, 124.7, 124.0, 123.1, 121.9, 116.1 (t, $J=252.5$ Hz), 112.4, 111.5, 63.6, 42.3 (t, $J=22.4$ Hz), 38.2, 35.0, 33.7, 26.0, 13.1; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.49 (dt, $J=266.9$, 16.3 Hz), -102.72 (dt, $J=267.0$, 17.0 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2925, 1754, 1617, 1470, 1315, 1264, 1038, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] 436.0330, found 436.0330.

3-(1,6-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3f**): 黄色油状物, 43 mg, 产率 62%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.28~3.74 (m, 2H), 2.91~2.72 (m, 2H), 2.71~2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35~2.15 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.7, 163.8 (t, $J=32.4$ Hz), 154.3, 134.0, 132.7, 125.4, 124.9, 121.6, 116.1 (t, $J=251.8$ Hz), 111.9, 111.0, 63.5, 42.2 (t, $J=22.3$ Hz), 38.0, 34.9, 33.7, 25.9, 21.6, 13.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -98.76 (dt, $J=266.4$, 16.5 Hz), -102.55 (dt, $J=266.4$, 18.4 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3003, 1761, 1616, 1471, 1264, 1168, 1066, 734 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 350.1562, found 350.1563.

2,2-二氟-3-(6-甲氧基-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸乙酯(**3g**): 无色粘稠液体, 68 mg, 产率 93%. $R_f=0.25$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1H), 4.04~3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84~2.70 (m, 2H), 2.68~2.54 (m, 1H), 2.52~2.40 (m, 1H), 2.28~2.12 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.5, 164.8 (t, $J=32.3$ Hz), 156.7, 154.0, 130.3, 125.5, 113.1 (t, $J=252.5$ Hz), 114.2, 112.3, 112.2, 63.6, 56.0, 42.3 (t, $J=22.5$ Hz), 38.3, 34.9, 33.6, 25.9, 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.20 (dt, $J=267.3$, 16.1 Hz), -102.84 (dt, $J=266.9$, 16.1 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2966, 1761, 1621, 1469, 1264, 1167, 1038, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 366.1511, found 366.1513.

8-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧亚基丙基)-8-甲基-5-氧亚基-6,7,8,9-四氢-5*H*-咪唑-3-甲酸甲酯(**3h**): 黄色粘稠液体, 69 mg, 产率 88%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (s, 1H), 8.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.44~7.39 (m, 1H), 4.07~3.98 (m, 1H), 3.97~3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86~2.71 (m, 2H), 2.70~2.62 (m, 1H), 2.60~2.45 (m, 1H), 2.32~2.24 (m, 1H), 2.22~2.15 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.9, 168.1, 163.8 (t, $J=32.4$ Hz), 156.4, 138.8, 125.4, 124.7, 124.3, 124.1, 115.9 (t, $J=252.1$ Hz), 112.7, 111.5, 63.5, 52.2, 42.1, 37.4, 35.0, 33.9, 25.9, 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -99.57 (dt, $J=266.4$, 16.5 Hz), -102.08 (dt, $J=263.2$, 18.58 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2922, 1710, 1577, 1421, 1264, 1187, 895, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 394.1461, found 394.1464.

3-(6-氰基-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3i**): 黄色粘稠液体, 52 mg, 产率 72%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.50~7.48 (m, 2H), 4.28~3.86 (m, 2H), 2.85~2.73 (m, 2H), 2.71~2.58 (m, 1H), 2.55~2.49 (m, 1H), 2.35~2.26 (m, 1H), 2.24~2.17 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.4, 163.9 (t, $J=32.5$ Hz), 156.3, 137.8, 127.1, 124.6, 120.2, 115.9 (t, $J=253.5$ Hz), 112.6, 112.4, 106.0, 63.7, 42.2 (t, $J=22.5$ Hz), 38.0, 34.9, 33.8, 29.9, 26.0, 13.9; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -99.58 (dt, $J=266.6$, 16.8 Hz), -102.54 (dt, $J=266.4$, 18.0 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3022, 1765, 1578, 1468, 1263, 1190, 1064, 734 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 361.1358, found 361.1357.

2,2-二氟-3-(6-氟-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸乙酯(**3j**): 无色粘稠液体, 67 mg, 产率 95%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47~7.13 (m, 1H), 7.00 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J=41.7, 8.6$ Hz, 2H), 2.96~2.36 (m, 4H), 2.32~2.09 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.16 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.9, 163.8 (t, $J=32.8$ Hz), 159.8 (d, $J=238.3$ Hz), 156.3, 132.4, 125.4 (d, $J=11.0$ Hz), 116.0 (t, $J=252.2$ Hz), 112.4 (d, $J=9.7$ Hz), 112.3~112.1 (m), 111.9, 107.1 (d, $J=24.8$ Hz), 63.6, 42.1 (t, $J=22.3$ Hz), 37.5, 34.9, 33.9, 25.9, 13.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -98.30 (dt, $J=267.4, 16.2$ Hz), -102.91 (dt, $J=267.7, 18.4$ Hz), -120.29; IR (neat) ν_{max} : 3054, 1750, 1621, 1459, 1264, 1161, 895, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 354.1132, found 354.1130.

3-(6-氯-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3k**): 无色油状物, 38 mg, 产率 51%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.79 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=18.4$ Hz, 2H), 2.58~2.41 (m, 2H), 2.30~2.24 (m, 1H), 2.23~1.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.1, 163.1 (t, $J=32.5$ Hz), 155.4, 155.3, 130.7, 125.0, 116.2 (t, $J=250.9$ Hz), 112.5, 112.3, 110.5, 102.5, 63.1, 41.3 (t, $J=22.0$ Hz), 35.6, 34.5, 33.5, 25.7, 13.4; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -98.95 (dt, $J=259.9, 17.9$ Hz), -100.35 (dt, $J=259.7, 18.9$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 2959, 1754, 1621, 1471, 1279, 1187, 970, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 370.1016, found 370.1013.

3-(1,7-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3l**): 无色油状物, 66 mg, 产率 95%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.66 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22~7.17 (m, 1H), 7.09~7.02 (m, 1H), 4.05~3.96 (m, 1H), 3.95~3.83 (m, 1H), 2.89~2.69 (m, 2H), 2.69~2.56 (m, 1H), 2.55~2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32~2.24 (m, 1H), 2.20~2.09 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192.9, 158.8 (t, $J=32.2$ Hz), 153.3, 137.2, 135.1, 128.0, 123.6, 121.6, 116.6, 115.8, 115.5~109.2 (m), 44.2 (t, $J=21.1$ Hz), 37.9, 34.7, 31.1, 31.0~30.9 (m), 29.8, 24.3 (d, $J=5.3$

Hz), 22.0; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -92.50 (ddd, $J=298.1, 33.6, 14.9$ Hz), -97.35 (dd, $J=298.2, 8.6$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 3054, 1761, 1597, 1421, 1264, 1085, 895, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 350.1562, found 350.1563.

8-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧亚基丙基)-8-甲基-5-氧亚基-6,7,8,9-四氢-5*H*-咪唑-2-甲酸甲酯(**3m**): 黄色粘稠液体, 73 mg, 产率 93%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.24 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.07~3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (t, $J=19.7$ Hz, 2H), 2.65~2.51 (m, 2H), 2.32~2.26 (m, 1H), 2.18~2.01 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.4, 166.70, 163.6~162.6 (m), 158.0, 135.4, 127.9, 123.9, 122., 120.2, 118.9~113.6 (m), 113.3, 110.8, 63.1, 52.0, 41.3 (d, $J=21.7$ Hz), 35.5, 34.5, 33.7, 25.6, 13.4; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -99.05 (dt, $J=260.1, 18.2$ Hz), -100.49 (dt, $J=260.1, 19.4$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 3416, 1759, 1589, 1469, 1277, 1195, 1056, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 394.1461, found 394.1462.

2,2-二氟-3-(7-氟-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸乙酯(**3n**): 无色油状物, 59 mg, 产率 83%. $R_f=0.25$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.00 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J=9.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J=37.8, 10.8, 7.2$ Hz, 2H), 2.88~2.70 (m, 2H), 2.72~2.64 (m, 1H), 2.62~2.49 (m, 1H), 2.36~2.24 (m, 1H), 2.22~2.14 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 194.1, 163.9 (t, $J=32.4$ Hz), 160.6 (d, $J=240.3$ Hz), 155.6, 136.3 (d, $J=12.3$ Hz), 122.7 (d, $J=9.8$ Hz), 121.2, 116.1 (t, $J=252.0$ Hz), 112.1, 111.4 (d, $J=23.8$ Hz), 98.5 (d, $J=26.3$ Hz), 63.6, 42.2 (t, $J=22.4$ Hz), 37.7, 35.0, 33.9, 26.0, 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -99.18 (dt, $J=266.3, 16.8$ Hz), -102.42 (dt, $J=266.3, 18.3$ Hz), -118.05; IR (neat) ν_{max} : 3203, 1763, 1626, 1471, 1264, 1136, 1135, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 354.1312, found 354.1315.

3-(7-氯-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3o**): 无色油状物, 58 mg, 产率 78%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=1.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 1.8$

Hz, 1H), 4.23~4.03 (m, 1H), 3.95~3.76 (m, 1H), 2.85~2.69 (m, 2H), 2.69~2.54 (m, 1H), 2.52~2.41 (m, 1H), 2.33~2.23 (m, 1H), 2.20~2.11 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.4, 164.19~163.36 (m), 154.5, 136.2, 129.8, 123.7, 123.2, 122.7, 118.2~113.6 (m), 112.3, 111.5, 63.7, 42.2 (t, $J=22.4$ Hz), 38.3, 34.9, 33.6, 25.9 (d, $J=2.1$ Hz), 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.62 (ddd, $J=266.9$, 18.5, 14.7 Hz), -102.66 (dt, $J=267.2$, 18.5 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2924, 2149, 1746, 1633, 1469, 1314, 1186, 1039, 821, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 370.1016, found 370.1014.

3-(7-溴-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3p**): 无色油状物, 72 mg, 产率 87%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.95 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=29.2$ Hz, 2H), 2.88~2.46 (m, 4H), 2.32~2.30 (m, 1H), 2.19~2.16 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.27~1.11 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.0, 163.8 (t, $J=32.3$ Hz), 155.4, 136.9, 126.2, 123.6, 122.9, 117.3, 116.0 (t, $J=252.3$ Hz), 114.7, 112.1, 63.6, 42.1 (t, $J=22.4$ Hz), 37.7, 34.9, 33.8, 25.9, 13.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -99.30 (dt, $J=266.2$, 16.7 Hz), -102.46 (dt, $J=266.4$, 18.4 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2924, 1758, 1627, 1468, 1264, 1195, 1005, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 414.0511, found 414.0511.

3-(1,8-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3q**): 无色油状物, 58 mg, 产率 83%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (s, 1H), δ : 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.09~3.80 (m, 2H), 2.87~2.69 (m, 2H), 2.69~2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.3~2.12 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.8, 164.2 (d, $J=31.9$ Hz), 153.8, 135.2, 124.8, 124.3, 123.3, 120.7, 119.6, 117.4 (d, $J=252.2$ Hz), 112.8, 63.6, 42.5 (t, $J=22.4$ Hz), 38.3, 35.0, 33.7, 26.0, 16.8, 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.39 (dt, $J=266.8$, 16.6 Hz), -102.29 (dt, $J=266.8$, 18.2 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2924, 1766, 1616, 1473, 1264, 1053, 895, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 350.1562, found 350.1562.

2,2-二氟-3-(8-甲氧基-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酸乙酯(**3r**): 无色粘稠液体, 55 mg,

产率 75%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.08~3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.85~2.68 (m, 2H), 2.68~2.41 (m, 2H), 2.34~2.13 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.5, 163.4 (t, $J=32.6$ Hz), 155.0, 146.0, 125.8, 122.6, 117.5 (d, $J=251.1$ Hz), 113.2, 111.2, 103.8, 63.1, 55.2, 41.2 (d, $J=21.4$ Hz), 34.7, 33.8, 31.2, 29.9, 26.1, 13.5; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -98.90 (ddd, $J=266.8$, 19.2, 14.2 Hz), -102.92 (dt, $J=266.6$, 18.5 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2973, 1766, 1616, 1470, 1265, 1187, 1060, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 366.1511, found 366.1498.

8-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧亚基丙基)-8-甲基-5-氧亚基-6,7,8,9-四氢-5*H*-吡啶-1-甲酸甲酯(**3s**): 黄色粘稠液体, 64 mg, 产率 81%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.23 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.05~8.03 (m, 1H), 7.79 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 4.08~3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (t, $J=19.5$ Hz, 2H), 2.66~2.62 (m, 1H), 2.60~2.52 (m, 1H), 2.33~2.24 (m, 1H), 2.18~2.02 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 193.0, 167.2, 163.6 (t, $J=32.2$ Hz), 158.6, 135.9, 128.5, 124.4, 123.2, 120.8, 116.7 (t, $J=252.0$ Hz), 113.9, 111.3, 63.7, 52.6, 41.7 (t, $J=22.2$ Hz), 36.0, 35.1, 34.2, 26.1, 14.0; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -99.05 (dt, $J=259.9$, 18.3 Hz), -100.47 (dt, $J=260.0$, 19.3 Hz); IR (neat) ν_{max} : 2924, 1715, 1621, 1473, 1264, 1082, 895, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 394.1461, found 394.1457.

3-(8-氯-1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**3t**): 无色粘稠液体, 67 mg, 产率 91%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.16~4.02 (m, 2H), 2.90~2.51 (m, 4H), 2.34 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.22 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.23 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.8, 163.9 (t, $J=32.4$ Hz), 154.7, 133.1, 126.1, 123.9, 123.4, 120.5, 116.8, 118.8~113.3 (m), 113.1, 63.6, 42.2 (t, $J=22.4$ Hz), 37.8, 34.9, 33.8, 25.8, 13.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -99.51 (ddd, $J=266.4$, 20.0, 14.5 Hz), -102.26 (dt, $J=266.1$, 18.2 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3054, 1763, 1633, 1469, 1264, 1188, 1053, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI)

calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2NO_3$ $[M+H]^+$ 370.1016, found 370.1014.

3-[(1*R*,3*R*)-1,3-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基]-2,2-二氟丙酸乙酯(**3u**): 异构体 A 的空间结构是由 HMQC 确定的. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26~7.20 (m, 2H), 3.93 (dq, $J=37.5, 9.0, 8.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=17.2$ Hz, 2H), 2.48 (q, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.26~2.14 (m, 1H), 2.08~1.92 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 196.0, 165.1~163.0 (m), 153.4, 135.9, 124.8, 123.9, 123.0, 121.9, 119.2~113.8 (m), 112.1, 111.3, 63.6, 47.6, 42.1 (t, $J=22.4$ Hz), 38.3, 33.8, 26.3, 15.3, 13.7; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -97.41 (dt, $J=268.5, 15.6$ Hz), -103.94 (dt, $J=268.3, 19.0$ Hz).

3-[(1*R*,3*S*)-1,3-二甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基]-2,2-二氟丙酸乙酯(**3u**): 异构体 B 的空间结构是由 HMQC 确定的. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.20 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.39~7.33 (m, 1H), 7.26~7.22 (m, 2H), 4.16 (ddq, $J=38.0, 10.7, 7.1$ Hz, 2H), 2.91~2.78 (m, 1H), 2.77~2.64 (m, 2H), 2.35~2.24 (m, 1H), 2.11~2.07 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 196.1, 164.3 (t, $J=32.3$ Hz), 154.5, 136.0, 124.9, 123.7, 122.8, 121.8, 118.2~113.6 (m), 111.8, 111.3, 63.6, 45.1, 43.9 (t, $J=22.4$ Hz, 1H), 38.2, 34.8, 25.7, 15.3, 13.8; ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ : -98.58 (dt, $J=264.3, 17.3$ Hz), -100.48 (dt, $J=264.4, 19.6$ Hz).

3u: 黄色粘稠液体, 58 mg, 产率 83%, 异构体 A/异构体 B, $dr=1.8:1$, $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$); IR (neat) ν_{max} : 2978, 1752, 1616, 1467, 1265, 1192, 1063, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{22}F_2NO_3$ $[M+H]^+$ 350.1562, found 350.1550.

2,2-二氟-3-(4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸乙酯(**3v**): 白色粘稠液体, 32 mg, 产率 50%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.39 (s, 1H), 8.24~8.22 (m, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 2H), 4.35~4.29 (m, 2H), 3.49~3.44 (m, 1H), 2.79~2.67 (m, 2H), 2.63~2.57 (m, 1H), 2.53~2.42 (m, 2H), 2.18~2.11 (m, 1H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 193.8, 164.1 (t, $J=32.6$ Hz), 151.6, 135.8, 124.6, 123.9, 122.9, 121.8, 115.8 (t, $J=251.5$ Hz), 113.1, 111.4, 63.8, 38.0 (t, $J=22.9$ Hz), 35.8, 30.8, 28.2 (t, $J=3.5$ Hz), 14.0; ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ : -102.83 (ddd, $J=265.3, 20.7, 14.9$ Hz),

-104.06 (ddd, $J=265.2, 21.3, 13.8$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 3192, 1760, 1614, 1465, 1313, 1092, 909, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{18}F_2NO_3$ $[M+H]^+$ 322.1249, found 322.1251.

1-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-氧亚基丙基)-1-甲基-4-氧亚基-1,2,3,4-四氢咪唑-9-甲酸-2-甲基丙-2-基酯(**3w**): 黄色油状物, 55 mg, 产率 63%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45~8.26 (m, 1H), 7.80~7.77 (m, 1H), 7.41~7.27 (m, 2H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.18~2.85 (m, 2H), 2.78~2.64 (m, 2H), 2.64~2.52 (m, 1H), 2.12~2.00 (m, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 195.5, 164.4 (t, $J=32.6$ Hz), 155.0, 150.4, 136.0, 125.3, 125.0, 124.4, 122.3, 116.5, 116.3 (t, $J=253.3$ Hz), 113.9, 86.3, 63.2, 39.3 (t, $J=22.0$ Hz), 38.2, 36.6, 35.1, 28.1, 24.7, 14.0; ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ : -101.23 (ddd, $J=258.9, 26.6, 12.2$ Hz), -102.76 (ddd, $J=258.9, 25.7, 12.1$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 2923, 1748, 1671, 1461, 1264, 1186, 967, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{28}F_2NO_5$ $[M+H]^+$ 436.1930, found 436.1925.

2,2-二氟-3-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸十二烷基酯(**3x**): 无色油状物, 63 mg, 产率 66%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33~7.23 (m, 2H), 4.00~3.98 (m, 1H), 3.90~3.88 (m, 1H), 2.91~2.51 (m, 4H), 2.40~2.32 (m, 1H), 2.25~2.17 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.32~1.26 (m, 23H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 193.8, 164.0 (t, $J=32.5$ Hz), 154.7, 135.9, 124.7, 123.9, 123.0, 121.8, 116.1 (t, $J=252.0$ Hz), 112.1, 111.5, 67.6, 63.2, 53.5, 42.3 (t, $J=22.4$ Hz), 37.8, 35.0, 33.8, 32.9, 32.0, 29.7, 29.62, 29.5, 29.4, 29.2, 28.1, 25.9, 25.6, 22.8, 14.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -98.92 (dt, $J=266.3, 16.7$ Hz), -102.13 (dt, $J=266.2, 18.3$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 3219, 2924, 1760, 1621, 1583, 1464, 1312, 1248, 1195, 1054, 868, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{40}F_2NO_3$ $[M+H]^+$ 476.2971, found 476.2962.

2,2-二氟-3-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-咪唑-1-基)丙酸苄基酯(**3y**): 无色油状物, 49 mg, 产率 62%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.03 (s, 1H), 8.33~8.22 (m, 1H), 7.45~7.40 (m, 1H), 7.33~7.31 (m, 3H), 7.27~7.25 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 2H), 5.09~4.83 (m, 2H), 2.88~2.68 (m, 2H), 2.68~2.56 (m, 2H), 2.32~2.28 (m, 1H), 2.18~2.09 (m, 1H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ :

194.0, 163.7 (t, $J=32.7$ Hz), 155.2, 136.0, 133.8, 129.1, 128.8, 128.7, 124.7, 123.9, 123.0, 121.7, 118.3~113.8 (m), 112.0, 111.7, 68.9, 42.1 (t, $J=22.2$ Hz), 37.4, 34.9, 33.8, 25.8; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -99.33 (ddd, $J=265.6$, 19.7, 14.6 Hz), -101.59 (dt, $J=265.6$, 19.2 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3212, 2969, 1764, 1616, 1469, 1292, 1163, 1063, 753, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 398.1562, found 398.1550;

1-[2,2-二氟-3-(六氢吡啶-1-基)-3-氧亚基丙基]-1-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-4-酮(**3z**): 黄色粘稠液体, 64 mg, 产率 85%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.71 (s, 1H), 8.38~8.16 (m, 1H), 7.41~7.34 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 3.60~3.37 (m, 4H), 2.88~2.62 (m, 4H), 2.40~2.28 (m, 1H), 2.26~2.12 (m, 1H), 1.63~1.59 (m, 5H), 1.58~1.42 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.8, 162.2 (t, $J=28.5$ Hz), 156.0, 136.0, 124.9, 123.6, 122.7, 121.8, 119.4 (t, $J=255.7$ Hz), 111.8, 111.5, 47.3 (t, $J=6.2$ Hz), 45.0, 42.3 (t, $J=22.2$ Hz), 38.2, 35.2, 34.1, 26.6, 26.0, 25.7, 24.4; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -93.81 (dt, $J=277.4$, 19.5 Hz), -94.83 (dt, $J=276.5$, 19.4 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3224, 2943, 2006, 1652, 1466, 1254, 1194, 1022, 862, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 375.1879, found 375.1867.

N-苄基-2,2-二氟-3-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酰胺(**3aa**): 无色粘稠液体, 50 mg, 产率 63%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31~7.25 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.17~7.08 (m, 2H), 4.23 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=18.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.26~2.12 (m, 1H), 2.08~1.92 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.3, 163.7, 156.4, 138.2, 136.0, 128.3, 127.4, 127.1, 124.3, 122.7, 121.7, 120.5, 116.7 (d, $J=253.2$ Hz), 111.8, 110.3, 42.4, 41.0 (t, $J=22.1$ Hz), 35.2, 34.7, 33.7, 25.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -100.01 (dt, $J=253.6$, 18.3 Hz), -101.17 (dt, $J=253.6$, 19.2 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3401, 2256, 1651, 1264, 1023, 996, 824, 762, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 397.1722, found 397.1710.

1-[2-(苯并[d][1,3]氧杂氮杂环戊烷-2-基)-2,2-二氟乙基]-1-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-4-酮(**3ab**): 黄色粘稠液体, 59 mg, 产率 78%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (s, 1H),

8.26~8.07 (m, 1H), 7.74~7.59 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.39~7.31 (m, 2H), 7.28~7.23 (m, 1H), 7.19~7.14 (m, 2H), 3.25~3.07 (m, 1H), 2.98~2.87 (m, 1H), 2.86~2.77 (m, 1H), 2.74~2.63 (m, 1H), 2.41~2.30 (m, 1H), 2.23~2.16 (m, 1H), 1.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 194.0, 157.7 (t, $J=33.5$ Hz), 155.4, 150.5, 139.6, 136.0, 127.1, 125.5, 124.6, 123.7, 122.8, 121.6, 121.1, 116.8 (t, $J=244.4$ Hz), 112.0, 111.4, 111.4, 43.6 (t, $J=22.8$ Hz), 37.4, 35.0, 34.2, 25.9; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -91.84 (ddd, $J=277.3$, 21.2, 12.7 Hz), -95.10~96.21 (m); IR (neat) ν_{max} : 2989, 2133, 1733, 1374, 1264, 1045, 732, 603 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 381.1409, found 381.1397.

[1,1-二氟-2-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)乙基]膦酸二乙酯(**3ac**): 黄色粘稠液体, 64 mg, 产率 80%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.54 (s, 1H), 8.43~8.17 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=6.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.25~7.18 (m, 2H), 4.29 (p, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.24~4.15 (m, 2H), 2.75~2.60 (m, 4H), 2.49~2.35 (m, 1H), 2.28~2.13 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 193.8, 156.1, 136.2, 124.8, 123.5, 122.6, 121.7, 111.6, 111.5, 65.3, 41.6~39.8 (m), 37.1, 35.1, 34.7, 34.6, 26.1 (d, $J=1.8$ Hz), 16.4 (dd, $J=9.7$, 5.4 Hz); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ : -107.92 (dddd, $J=298.1$, 108.2, 32.5, 11.7 Hz), -110.00 (dddd, $J=297.2$, 107.2, 31.8, 11.4 Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 6.94 (t, $J=107.4$ Hz); IR (neat) ν_{max} : 3054, 1626, 1470, 1264, 1163, 1029, 731, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{PF}_2\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 400.1484, found 400.1470.

3.2.2 产物转化

在室温下, 将产物 **3a** (0.2 mmol) 加入到反应管中, 加入 2 mL 甲醇溶剂, 不断向溶剂中通入氨气, 室温下反应 3 h, 待反应结束减压蒸馏除去溶剂, 柱层析分离即可得到转化产物 **4a**.

2,2-二氟-3-(1-甲基-4-氧亚基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-1-基)丙酰胺(**4a**): 无色粘稠液体, 52 mg, 产率 85%. $R_f=0.2$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:2$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), δ : 7.15 (td, $J=7.6$, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (td, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 2.63 (t, $J=18.8$ Hz, 2H), 2.56~2.44 (m, 2H), 2.34~2.25 (m, 2H), 2.05~1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.4, 165.8 (t, $J=28.8$ Hz), 156.6,

136.1, 124.4, 122.7, 121.7, 120.5, 117.8 (t, $J=253.1$ Hz), 111.8, 110.2, 40.8 (t, $J=22.4$ Hz), 35.2, 34.7, 33.7, 25.5; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -100.46 (dt, $J=252.2$, 18.6 Hz), -101.27 (dt, $J=252.3$, 19.5 Hz); IR (neat) ν_{max} : 3385, 2923, 2854, 2255, 1648, 1463, 1188, 992, 761, 564 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 307.1253, found 307.1244.

在室温下, 将产物 **3a** (0.2 mmol) 加入到反应管中, 加入 2 mL 甲醇溶剂和硼氢化钠(3 equiv.), 室温下反应 3 h, 待反应结束减压蒸馏除去溶剂, 柱层析分离即可得到转化产物 **5a**.

1-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-1-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-酮(**5a**): 黄色油状物, 48 mg, 产率 82%. $R_f=0.3$ (石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.84 (s, 1H), 8.17~7.78 (m, 1H), 7.52~7.35 (m, 1H), 7.18 (td, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (td, $J=7.4$, 1.3 Hz, 1H), 5.54 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.62~3.43 (m, 2H), 2.63~2.41 (m, 4H), 2.39~2.24 (m, 1H), 2.08~1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 192.5, 157.2, 136.0, 124.4, 124.3 (t, $J=244.6$ Hz), 122.6, 121.7, 120.5, 111.8, 110.2, 63.8 (t, $J=30.8$ Hz), 35.8, 34.8, 33.8, 25.8; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -102.49 (ddq, $J=242.5$, 27.9 , 14.5 , 13.8 Hz), $-104.25\sim-105.35$ (m); IR (neat) ν_{max} : 3353, 1642, 1265, 1164, 1024, 987, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 294.1300, found 294.1290.

辅助材料(Supporting Information) 底物 **1a~1v** 的制备和谱图数据、底物 **1a~1v** 和产物 **3a~3ac** 及转化产物 **4a**、**5a** 的结构表征谱图、光量子产率的计算. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Desmaele, D.; Jean, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2292.
(b) Jing, P.; Yang, Z.; Zhao, C. G.; Zheng, H. J.; Fang, B. W.; Xie, X. A.; She, X. G. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 6729.
(c) Gartshore, C. J.; Lupton, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 4113.
(d) Ni, D. S.; Wei, Y.; Ma, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10207.
- [2] (a) Yang, S. W.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 44.
(b) Knolker, H. J. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *2005*, 115.
- [3] (a) Zhu, X. Y.; An, X. L.; Li, C. F.; Zhang, F. G.; Hua, Q. L.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 679.
(b) Park, S.; Ikehata, K.; Watabe, R.; Hidaka, Y.; Rajendran, A.; Sugiyama, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10398.
(c) Petrova, G. P.; Ke, Z. F.; Park, S.; Sugiyama, H.; Morokuma, K. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *600*, 87.
(d) Park, S.; Zheng, L. J.; Kumakiri, S.; Sakashita, S.; Otomo, H.; Ikehata, K.; Sugiyama, H. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4070.
- [4] (a) Wang, M. Z.; Zhou, C. Y.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1312.
(b) Wu, K. J.; Dai, L. X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3772.
(c) Wu, Q. F.; Zheng, C.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680.
(d) Kandukuri, S. R.; Jiao, L. Y.; Machotta, A. B.; Oestreich, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1597.
- [5] (a) Gimeno, A.; Rodríguez-Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Arellano, C. R. D.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12384.
(b) Venning, A. R. O.; Bohan, P. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3731.
(c) Kaldas, S. J.; Cannillo, A.; McCallum, T.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2864.
(d) Zhang, H. L.; Li, W. P.; Zhu, C. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2199.
- [6] Yao, X. T.; Shan, X. S.; Zu, L. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6498.
- [7] Bhattacharjee, D.; Ram, S.; Chauhan, A. S.; Yamini; Sheetal; Das, P. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 5934.
- [8] Zhang, P. L.; Tsuji, N.; Ouyang, J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 675.
- [9] Sun, W.; Raimbach, W. A. T.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I.; Harrowven, D. C. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 383.
- [10] (a) Hu, J. B.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465.
(b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494.
(c) An, L.; Xiao, Y. L.; Zhang, S.; Zhang, X. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6921.
(d) Gao, X.; Xiao, Y. L.; Wan, X. L.; Zhang, X. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3187.
(e) Li, C.; Cao, Y. X.; Wang, R.; Wang, Y. N.; Lan, Q.; Wang, X. S. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4951.
(f) Huang, X.; Zhang, Y. G.; Zhang, C. S.; Zhang, L.; Xu, Y.; Kong, L. C.; Wang, Z. X.; Peng, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5956.
(g) Gao, Y.; Li, C. P.; Xu, B.; Liu, H. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 410.
(h) Jia, C. Q.; Wang, S. C.; Lv, X. L.; Li, G.; Zhong, L.; Zou, L.; Cui, X. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1992.
(i) Zhang, Y.; Ge, J.; Luo, L.; Yan, S. Q.; Lai, G. W.; Mei, Z. Q.; Luo, H. Q.; Fan, X. L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7952.
(j) Song, H.; Cheng, R.; Min, Q. Q.; Zhang, X. G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7747.
- [11] (a) Zhang, B. S.; Gao, L. Y.; Zhang, Z.; Wen, Y. H.; Liang, Y. M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1185.
(b) Ma, X. X.; Mai, S. Y.; Zhou, Y.; Cheng, G. J.; Song, Q. L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8960.
(c) Li, C.; Cao, Y. X.; Jin, R. X.; Bian, K. J.; Qin, Z. Y.; Lan, Q.; Wang, X. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9285.
(d) Zhou, Y. L.; Xiong, Z. M.; Qiu, J. Y.; Kong, L. C.; Zhu, G. G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1022.
(e) Zhang, R.; Zhang, Z. K.; Zhou, Q.; Yu, L. F.; Wang, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5744.
(f) Han, S. N.; Liu, S. D.; Liu, L.; Ackermann, L.; Li, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5387.
(g) Zhang, P. B.; Wang, C.; Cui, M. C.; Du, M. S.; Li, W. W.; Jia, Z. X.; Zhao, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1149.
- [12] For review (a) Chen, Z. L.; Chen, J. R.; Xuan, J. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2763.
(b) Xuan, J.; He, X. K.; Xiao, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2546.
(c) Cai, B. G.; Xuan, J.; Xiao, W. J. *Sci. Bull.* **2019**, *64*, 337.

- [13] (a) Mei, H. B.; Liu, A. Y.; He, J. R.; Yu, Y. J.; Han, J. L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2630.
(b) Mei, H. B.; Yu, Y. J.; Wang, C. T.; Liu, A. Y.; Han, J. L. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2516.
- [14] (a) Huang, H. G.; Yu, M. L.; Su, X. L.; Guo, P.; Zhao, J.; Zhou, J. B.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2425.
(b) Lin, S. N.; Chen, Y.; Luo, X. D.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 4485.
- [15] Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. *Handbook of Photochemistry*, 3rd ed., Boca Raton CRC/Taylor and Francis, Boca Raton, **2006**, p. 83.
- [16] Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156.
- [17] Jung, J.; Kim, E.; You, Y.; Cho, E. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2741.

(Zhao, C.)