



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108929267 B

(45) 授权公告日 2021.07.02

(21) 申请号 201810745876.7

C07D 409/04 (2006.01)

(22) 申请日 2018.07.09

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108929267 A

CN 107438598 A, 2017.12.05

Woifgang Stadlbauer, et

(43) 申请公布日 2018.12.04

al..Halogenation Reactions in Position 3  
of Quinoline-2,4-dione Systems by

(73) 专利权人 中南大学

Electrophilic Substitution and Halogen

地址 410083 湖南省长沙市岳麓区麓山南  
路932号

Exchange.《Monatshefte fur Chemie》.1992,

专利权人 中国科学院上海药物研究所

(第123期), 第617-636页.

审查员 陆皞然

(72) 发明人 阳华 向峰月 赵庆兰 杨春皓

(74) 专利代理机构 长沙永星专利商标事务所  
(普通合伙) 43001

代理人 周咏 林毓俊

(51) Int. Cl.

C07D 215/233 (2006.01)

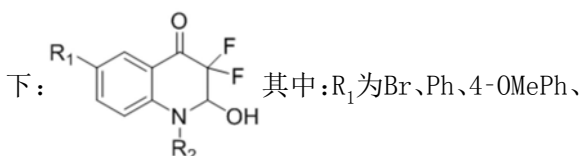
权利要求书1页 说明书15页 附图4页

## (54) 发明名称

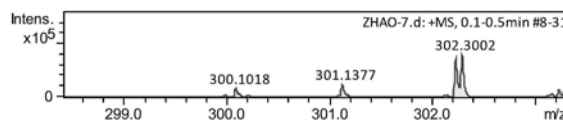
一种喹诺酮骨架及其合成方法

## (57) 摘要

本发明公开了一种喹诺酮骨架,其结构式如



2-MePh、C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>、4-ClPh、4-COOMePh、萘、噻吩和呋喃中的一种;R<sub>2</sub>为乙酰基、苄基、烯丙基、烯丙酰基、2-丁烯基和5-戊烯基中的一种。本发明的喹诺酮骨架具有CF<sub>2</sub>基团,CF<sub>2</sub>基团通常被认为是氧或羰基的生物异位体,在偶极矩、邻近基团的酸度和构象中都有明显的变化;因而具有CF<sub>2</sub>基团,更有利于骨架的衍生化。本发明利用氟化试剂与原料发生了两次氟化反应,并发生分子内环化,得到就有CF<sub>2</sub>基团的喹诺酮骨架,该方法非常简单,实现氟代的同时得到了喹诺酮骨架,且产率较高,最高可达94%。

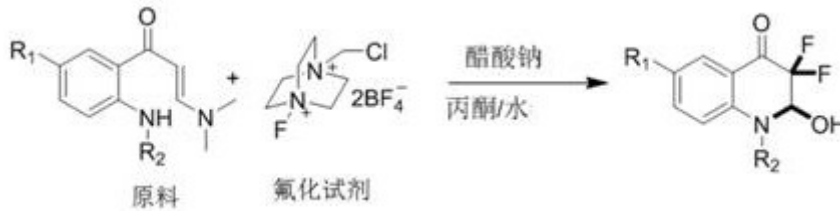


1. 一种喹诺酮骨架的合成方法,包括以下步骤:

1) 将原料、氟化试剂和醋酸钠按一定比例混合,接着加入丙酮和水的混合溶剂,然后在常温下,进行搅拌反应,搅拌反应完成后,进行点板,确认反应完毕后,得到反应液;

2) 将步骤1)中的反应液过色谱柱进行纯化,得到白色固体或液体,烘干后,即得喹诺酮骨架;

合成路线如下:



其中: $R_1$ 为Br、Ph、4-OMePh、2-MePh、 $C_6H_3F_2$ 、4-ClPh、4-COOMePh、萘、噻吩和呋喃中的一种; $R_2$ 为乙酰基、苄基、烯丙基、烯丙酰基、2-丁烯基和5-戊烯基中的一种。

2. 根据权利要求1所述的喹诺酮骨架的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中,原料、氟化试剂和醋酸钠的摩尔比为1:(2~3):(1~2)。

3. 根据权利要求2所述的喹诺酮骨架的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中,丙酮和水的混合体积比为1:1;原料与混合溶剂的摩尔体积比为0.1:1mmol/ml。

4. 根据权利要求2所述的喹诺酮骨架的合成方法,其特征在于,所述步骤1)中,反应时间为(1~3)h。

5. 根据权利要求1所述的喹诺酮骨架的合成方法,其特征在于,所述步骤2)中,过色谱柱采用体积比为(10~25)%乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂。

## 一种喹诺酮骨架及其合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物以及有机合成技术领域,具体涉及一种喹诺酮骨架及其合成方法。

### 背景技术

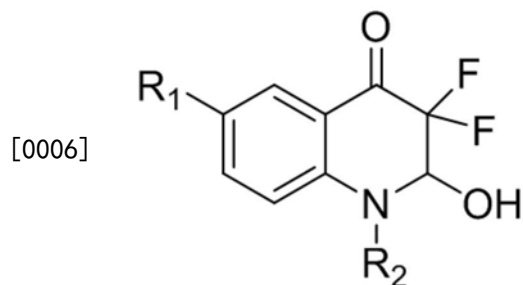
[0002] 喹啉骨架有着特殊的结构,广泛存在于许多天然产品和具有多种生物活性的药物分子中。其中,2,3-二羟基-4-喹诺酮衍生物,又称氮杂萘醌,是一类新型抗肿瘤药物,它们可以作为合成一系列喹诺酮衍生物的关键中间体,尤其是四氢喹啉。因此,开发有效的策略来构建此结构已经受到了相当大的关注。一般来说,已知的构建此骨架的主要策略是选择依赖于过渡金属(TM)催化的分子间1,4-共轭加有机金属试剂到4-喹诺酮,其中3个合成步骤和昂贵的过渡金属是必需的。

[0003] 众所周知,药物相关化合物的氟化类似物往往具有有利于药物开发的特性,如改善亲脂性、电负性、生物利用度和代谢稳定性。目前,大约30%的农用化学品和20%的药物含有氟。目前含氟喹诺酮类物质一般是碳原子上含有单个氟原子,同一个碳原子上含有多个氟原子的喹诺酮暂时未见报道。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种具有 $CF_2$ 结构,产率高,工艺简单的喹诺酮骨架及其合成方法。

[0005] 本发明这种喹诺酮骨架,其结构式如下:



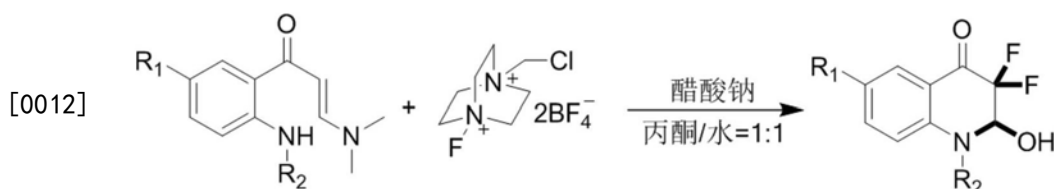
[0007] 其中: $R_1$ 为Br、Ph、4-OMePh、2-MePh、 $C_6H_3F_2$ 、4-ClPh、4-COOMePh、萘、噻吩和呋喃中的一种; $R_2$ 为乙酰基、苄基、烯丙基、烯丙酰基、2-丁烯基和5-戊烯基中的一种。

[0008] 本发明这种喹诺酮骨架的合成方法,包括以下步骤:

[0009] 1) 将原料、氟化试剂和醋酸钠按一定比例混合,接着加入丙酮和水的混合溶剂,然后在设定温度下,进行搅拌反应,搅拌反应完成后,进行点板,确认反应完毕后,得到反应液。

[0010] 2) 将步骤1)中的反应液过色谱柱进行纯化,得到白色固体,烘干后,即得喹诺酮骨架。

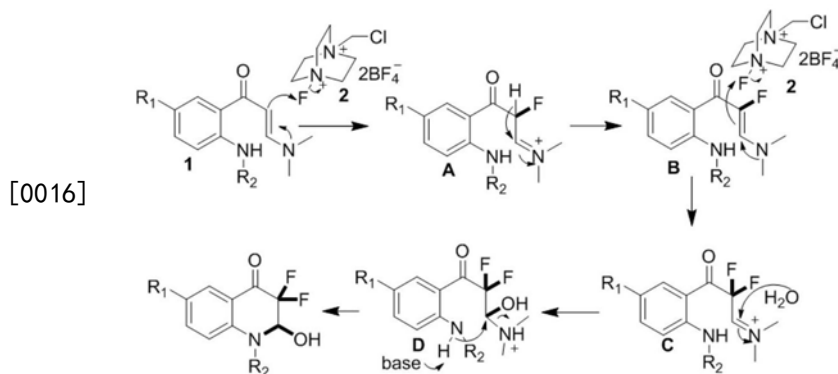
[0011] 合成路线如下:



[0013] 所述步骤1)中,原料、氟化试剂和醋酸钠的摩尔比为1:(2~3):(1~2),丙酮和水的混合体积比为1:1;原料与混合溶剂的摩尔体积比为0.2:1mmol/ml;反应时间为(1~3)h。

[0014] 所述步骤2)中,过色谱柱采用体积比为(10~25)%乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂。

[0015] 本发明的原理:原料与氟化试剂首先反生第一轮氟化反应,C=C双键上的H原子被氟代,同时产生了相应的亚胺离子A;由于氟具有吸电子特性,随后产生的烯胺进行第二轮氟化反应,得到二氟亚胺中间体C;然后随着C中活性亚胺离子被水迅速水解,中间体D.分子内环化,提供了预期的二氟喹诺酮类似物,以及分子HNMe<sub>2</sub>的释放。



[0017] 本发明的有益效果:本发明的喹诺酮骨架具有CF<sub>2</sub>基团,CF<sub>2</sub>基团通常被认为是氧或羰基的生物异位体,在偶极矩、邻近基团的酸度和构象中都有明显的变化;因而具有CF<sub>2</sub>基团,更有利于骨架的衍生化。本发明利用氟化试剂与原料发生了两次氟化反应,并发生分子内环化,得到就有CF<sub>2</sub>基团的喹诺酮骨架,该方法非常简单,实现氟代的同时得到了喹诺酮骨架,且产率较高,最高可达94%。

## 附图说明

[0018] 图1为实施例1的产物的质谱图。

[0019] 图2为实施例2的产物的质谱图。

[0020] 图3为实施例3的产物的质谱图。

[0021] 图4为实施例4的产物的质谱图。

[0022] 图5为实施例5的产物的质谱图。

[0023] 图6为实施例6的产物的质谱图。

[0024] 图7为实施例7的产物的质谱图。

[0025] 图8为实施例8的产物的质谱图。

[0026] 图9为实施例9的产物的质谱图。

[0027] 图10为实施例10的产物的质谱图。

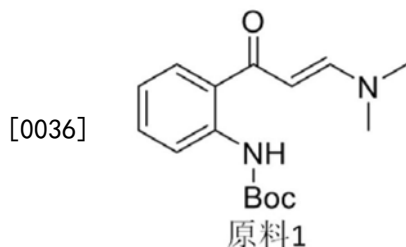
[0028] 图11为实施例11的产物的质谱图。

- [0029] 图12为实施例12的产物的质谱图。  
 [0030] 图13为实施例13的产物的质谱图。  
 [0031] 图14为实施例14的产物的质谱图。  
 [0032] 图15为实施例15的产物的质谱图。  
 [0033] 图16为实施例16的产物的质谱图。

### 具体实施方式

#### [0034] 实施例1

[0035] 将0.2mmol原料1(结构式如下),0.4mmol氟化试剂selectfluor(1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸)盐),0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1h,进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为10%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体56mg,产率94%,将固体进行核磁和质谱测试。



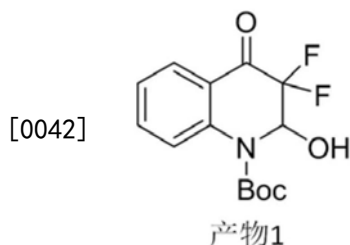
[0037] 核磁测试的结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,Chloroform-d): $\delta$ 8.04(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),6.32(dd,J=5.4,3.2Hz,1H),4.04(br s,1H),1.56(s,9H);

[0038] <sup>13</sup>C NMR(100MHz,Chloroform-d): $\delta$ 182.5(t,J=24.6Hz,PhCOCF<sub>2</sub>),152.2,140.1,136.1,128.1,125.0,124.7,121.8(d,J=3.4Hz,CCOCF<sub>2</sub>),108.5(dd,J=261.8,245.3Hz,CF<sub>2</sub>),84.3,79.8(dd,J=34.5,31.2Hz,CCF<sub>2</sub>),28.1;

[0039] <sup>19</sup>F NMR(376MHz,Chloroform-d): $\delta$ -115.48(d,J=279.3Hz),-131.85(d,J=279.8Hz);

[0040] 质谱测试结果为:HRMS(ESI):m/z[M+H]<sup>+</sup>calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>:300.1042,found 300.1019(如图1所示)。

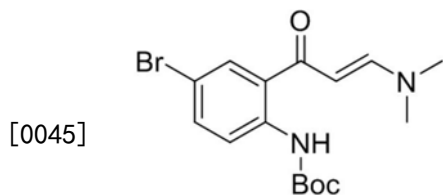
[0041] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物1的结构如下:



#### [0043] 实施例2

[0044] 将0.2mmol原料2(结构式如下),0.4mmol氟化试剂selectfluor,0.3mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1.5h,并进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为10%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体42mg,

产率56%，将固体进行核磁和质谱测试。



原料2

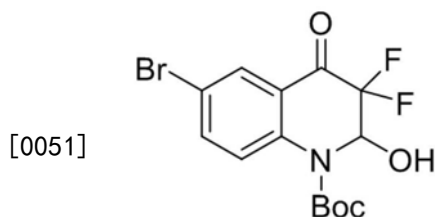
[0046] 核磁测试结果为： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d) :  $\delta$ 8.14 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.70 (dd,  $J=8.9, 2.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.66 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) , 6.31 (dd,  $J=5.2, 3.2\text{Hz}$ , 1H) , 3.60 (s, 1H) , 1.57 (s, 9H) ;

[0047]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d) :  $\delta$ 181.4 (t,  $J=24.8\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>) , 151.9, 139.1, 138.7, 130.6, 126.4, 123.0 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>) , 118.3, 108.3 (dd,  $J=262.5, 245.5\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>) , 84.9, 79.7 (dd,  $J=34.3, 31.3\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>) , 28.1;

[0048]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d) :  $\delta$ -115.49 (d,  $J=279.7\text{Hz}$ ) , -132.21 (d,  $J=279.5\text{Hz}$ ) 。

[0049] 质谱测试结果为:HRMS (ESI) :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> : 378.0147, found 378.0128 (如图2所示)。

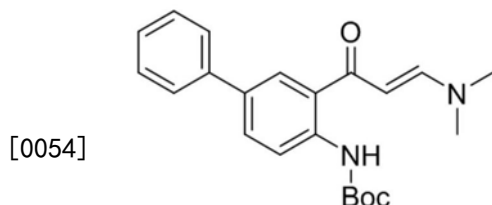
[0050] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例的产物2的结构如下:



产物2

[0052] 实施例3

[0053] 将0.2mmol原料3 (结构式如下) , 0.6mmol氟化试剂selectfluor, 0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应1.5h, 进行点板, 确认反应完毕后, 将反应液过色谱柱, 并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到白色固体68mg, 产率91%, 将固体进行核磁和质谱进行测试。



原料3

[0055] 核磁测试结果为： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d) :  $\delta$ 8.26 (s, 1H) , 7.83 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 2H) , 7.59 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.45 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H) , 7.37 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) , 6.35 (dd,  $J=5.2, 3.3\text{Hz}$ , 1H) , 1.59 (s, 9H) ;

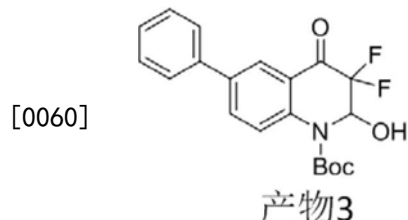
[0056]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$ 182.6 (t,  $J=24.8\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>) , 152.3, 139.2,

138.6, 138.0, 134.7, 129.0, 128.1, 126.8, 126.1, 125.2, 121.92 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , CCOF<sub>2</sub>), 108.7 (dd,  $J=262.0, 245.0\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 84.5, 79.8 (dd,  $J=34.3, 31.3\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 28.2;

[0057] <sup>19</sup>F NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$ -115.34 (d,  $J=278.9\text{Hz}$ ), -131.91 (d,  $J=279.1\text{Hz}$ ).

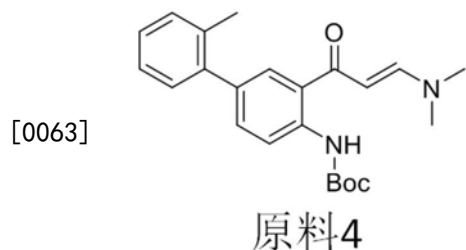
[0058] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>:376.1355, found 376.1359 (如图3所示)。

[0059] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物3的结构如下:



[0061] 实施例4

[0062] 将0.2mmol原料4(结构式如下),0.6mmol氟化试剂selectfluor,0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下反应1.5h,进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体65mg,产率83%,将固体进行核磁和质谱进行测试。



[0064] 核磁测试结果为:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$ 8.01 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=8.6, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.48 (m, 4H), 6.37 (dd,  $J=5.3, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (s, 9H);

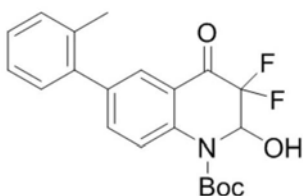
[0065] <sup>13</sup>C NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$ 182.4 (t,  $J=24.8\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 152.4, 139.4, 138.8, 137.1, 135.3, 130.6, 129.7, 128.4, 128.0, 126.1, 124.4, 121.4 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , CCOF<sub>2</sub>), 108.6 (dd,  $J=261.7, 245.2\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 84.6, 79.8 (dd,  $J=34.5, 31.3\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 28.2, 20.5;

[0066] <sup>19</sup>F NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$ -115.23 (dd,  $J=279.2, 5.5\text{Hz}$ ), -131.86 (dd,  $J=279.1, 3.3\text{Hz}$ ).

[0067] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>:390.1511, found 390.1494 (结果如图4所示)。

[0068] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物4的结构如下:

[0069]

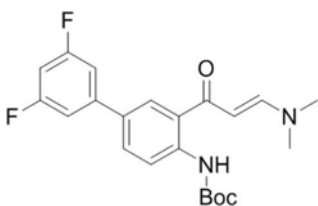


产物4

[0070] 实施例5

[0071] 将0.2mmol原料5(结构式如下),0.6mmol氟化试剂selectfluor,0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1.5h,进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体70mg,产率85%,将固体进行核磁和质谱进行测试。

[0072]



原料5

[0073] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.53 (m, 1H), 6.79-7.06 (m, 2H), 6.35 (q,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 1.58 (s, 9H);

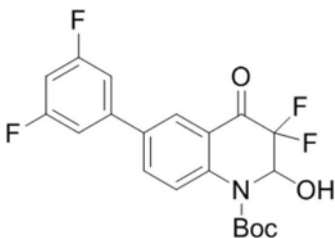
[0074]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.4 (t,  $J=25.1\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 162.7 (dd,  $J=250.4, 11.8\text{Hz}$ , CFCCF), 159.8 (dd,  $J=251.3, 11.9\text{Hz}$ , CFCCF), 152.2, 139.6, 136.4 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , , CCCC), 131.8, 131.1 (dd,  $J=9.6, 4.5\text{Hz}$ , CCCC), 128.0, 124.8, 123.0 (dd,  $J=13.4, 3.9\text{Hz}$ , CCF), 121.8 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 111.9 (dd,  $J=21.3, 3.8\text{Hz}$ , CCF), 108.6 (dd,  $J=262.0, 245.1\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 104.6 (t,  $J=25.9\text{Hz}$ , CFCCF), 84.6, 79.8 (dd,  $J=34.3, 31.3\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 28.1;

[0075]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -109.86 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), -113.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), -115.42 (d,  $J=278.7\text{Hz}$ ), -132.02 (d,  $J=278.6\text{Hz}$ ).

[0076] 质谱测试结果为:HRMS (EI) : $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>:412.1167, found 412.1137 (结果如图5所示)。

[0077] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物5的结构如下:

[0078]



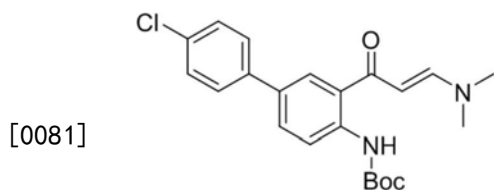
产物5

[0079] 实施例6

[0080] 将0.2mmol原料6(结构式如下),0.6mmol氟化试剂selectfluor,0.4mmol醋酸钠溶



于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1.5h,反应完成后进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为20%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到黄色固体74mg,产率90%,将固体进行核磁和质谱进行测试。



### 原料6

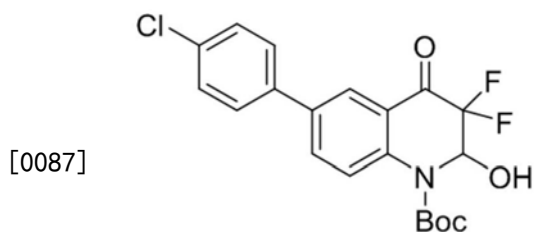
[0082] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.18 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.7, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.32 (dd,  $J=5.1, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (br s, 1H), 1.58 (s, 9H);

[0083]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.4 (t,  $J=24.8\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 152.1, 139.4, 137.1, 136.6, 134.3, 134.2, 129.2, 128.1, 126.0, 125.2, 121.9 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 108.6 (dd,  $J=261.9, 245.1\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 84.5, 79.8 (dd,  $J=34.1, 31.4\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 28.2;

[0084]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -115.55 (d,  $J=277.2\text{Hz}$ ), -132.09 (d,  $J=277.0\text{Hz}$ ).

[0085] 质谱测试结果为:HRMS (ESI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 410.0966, found 410.0955 (如图6所示)。

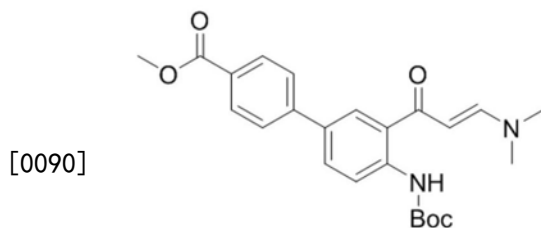
[0086] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物6的结构如下:



### 产物6

[0088] 实施例7

[0089] 将0.2mmol原料7(结构式如下),0.6mmol氟化试剂selectfluor,0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1.5h,进行点板,确认反应完毕,将反应液过色谱柱,并使用体积比为20%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体75mg,产率86%,将固体进行核磁和质谱进行测试。



### 原料7

[0091] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.23 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.05

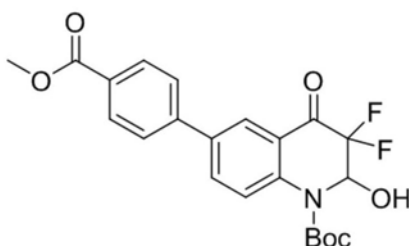
(d, J=8.2Hz, 2H), 7.75-7.90 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.40 (dd, J=5.0, 3.1Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.58 (s, 9H);

[0092]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.7 (t, J=24.9Hz, PhCOCF<sub>2</sub>), 167.2, 152.1, 143.1, 140.1, 136.3, 134.4, 130.3, 129.2, 126.7, 126.2, 125.3, 122.0 (d, J=3.6Hz, CCOCF<sub>2</sub>), 108.8 (dd, J=262.0, 244.9Hz, CF<sub>2</sub>), 84.4, 79.8 (dd, J=34.0, 31.1Hz, CCF<sub>2</sub>), 52.4, 28.1;

[0093]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -115.52 (dd, J=277.7Hz), -132.14 (dd, J=277.6Hz);

[0094] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>6</sub><sup>+</sup>: 456.1230, found 456.1210 (如图7所示)。

[0095] 结合核磁和质谱的测试结果, 可得本实施例产物7的结构如下:

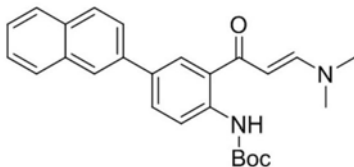


[0096]

产物7

[0097] 实施例8

[0098] 将0.2mmol原料8 (结构式如下), 0.6mmol氟化试剂selectfluor, 0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应2h, 进行点板, 确认反应完毕, 接着将反应液过色谱柱, 并使用体积比为25%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到白色固体79mg, 产率93%, 将固体进行核磁和质谱进行测试。



[0099]

原料8

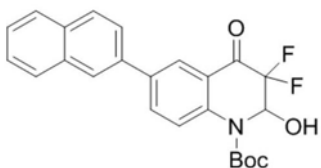
[0100] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.86-8.02 (m, 5H), 7.73 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 2H), 6.39 (dd, J=5.2, 3.1Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 1.61 (s, 9H);

[0101]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  183.1 (t, J=24.9Hz, PhCOCF<sub>2</sub>), 152.0, 140.6, 136.9, 135.7, 135.3, 133.8, 132.9, 129.2, 128.7, 127.9, 127.0, 126.9, 126.2, 125.8, 125.4, 125.0, 122.0 (d, J=3.2Hz, CCOCF<sub>2</sub>), 109.8 (dd, J=261.9, 242.9Hz, CF<sub>2</sub>), 83.8, 79.6 (dd, J=34.2, 31.3Hz, CCF<sub>2</sub>), 28.1;

[0102]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -115.27 (d, J=279.3, 5.4Hz), -131.86 (d, J=279.5, 3.3Hz)。

[0103] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 426.1512, found 426.1498 (如图8所示)。

[0104] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物8的结构如下:

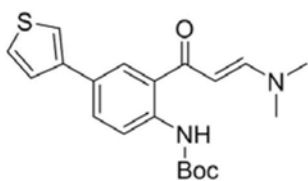


[0105]

产物8

[0106] 实施例9

[0107] 将0.2mmol原料9(结构式如下),0.4mmol氟化试剂selectfluor,0.3mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应1h,接着进行点板,确认反应完毕,将反应液过色谱柱,并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到黄色固体61mg,产率80%,将固体进行核磁和质谱进行测试。



[0108]

原料9

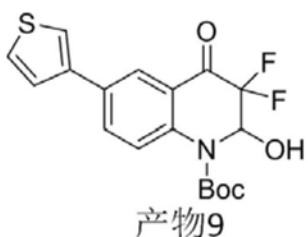
[0109] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.22 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (dd,  $J=8.8, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 6.35 (dd,  $J=5.3, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (s, 1H), 1.58 (s, 9H);

[0110]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.4 (t,  $J=25.1\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 152.2, 139.9, 138.8, 133.9, 132.8, 126.9, 125.9, 125.3, 125.1, 121.9 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 121.2, 108.6 (dd,  $J=262.0, 245.3\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 84.5, 79.8 (dd,  $J=34.5, 31.2\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 28.2;

[0111]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -115.27 (d,  $J=279.2\text{Hz}$ ), -131.84 (d,  $J=279.2\text{Hz}$ ).

[0112] 质谱测试结果为:HRMS (ESI) : $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>:382.0920, found 382.0904 (结构如图9所示)。

[0113] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物9的结构如下:



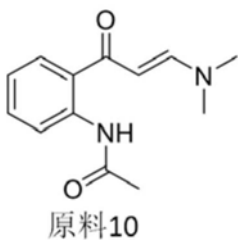
[0114]

产物9

[0115] 实施例10

[0116] 将0.2mmol原料10(结构式如下),0.4mmol氟化试剂selectfluor,0.2mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应2h,接着进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为25%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体43mg,产率90%,将固体进行核磁和质谱进行测试。

[0117]



[0118] 核磁测试结果为： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.12 (dd,  $J=7.9, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (td,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (dd,  $J=5.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.41 (s, 3H);

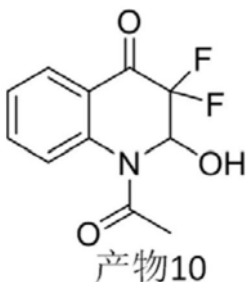
[0119]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  183.2 (t,  $J=25.0\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 171.45, 141.0, 136.5, 128.2, 126.5 (2C), 123.5 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 109.9 (dd,  $J=263.3, 242.5\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 79.9 (t,  $J=32.2\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 22.8;

[0120]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -115.04 (d,  $J=281.7\text{Hz}$ ), -130.32 (d,  $J=281.7\text{Hz}$ ).

[0121] 质谱测试结果为:HRMS (ESI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 242.0623, found 242.0597 (结果如图10所示)。

[0122] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物10的结构如下:

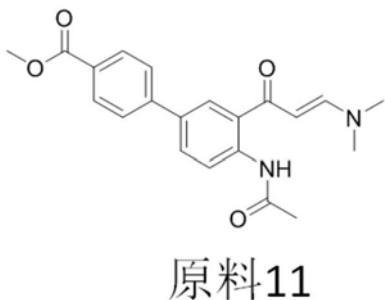
[0123]



[0124] 实施例11

[0125] 将0.2mmol原料11 (结构式如下), 0.4mmol氟化试剂selectfluor, 0.3mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应2h, 进行点板, 确认反应完毕后, 将反应液过色谱柱, 并使用体积比为25%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到黄色固体69mg, 产率92%, 将固体进行核磁和质谱进行测试。

[0126]



[0127] 核磁测试结果为： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (dd,  $J=5.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.91-7.96 (m, 3H), 6.36 (q,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);

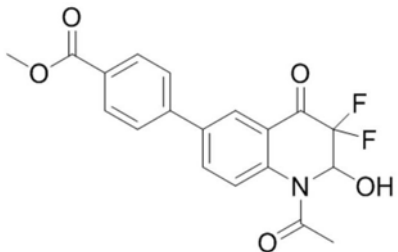
[0128]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.9 (t,  $J=25.0\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 170.4, 166.4, 142.7, 140.8, 136.4, 135.3, 130.4, 129.5, 127.3, 126.8, 125.8, 122.5 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>),

109.7 (dd,  $J=262.6, 243.1\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2$ ), 79.2 (t,  $J=31.0\text{Hz}$ ,  $\text{CCF}_2$ ), 52.6, 23.9;

[0129]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ -115.22 (d,  $J=272.6\text{Hz}$ ), -130.77 (d,  $J=272.6\text{Hz}$ ).

[0130] 质谱测试结果为:HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_5^+$ : 376.0991, found 376.0981 (结果如图11所示)。

[0131] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物11的结构如下:

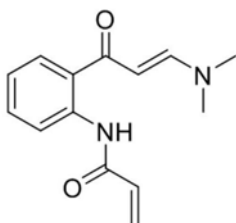


[0132]

产物11

[0133] 实施例12

[0134] 将0.2mmol原料12 (结构式如下), 0.4mmol氟化试剂selectfluor, 0.2mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应2h, 进行点板, 确认反应完毕后, 将反应液过色谱柱, 并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到黄色固体39mg, 产率78%, 将固体进行核磁和质谱进行测试。



[0135]

原料12

[0136] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{Chloroform-d}$ )  $\delta$ 8.12 (dd,  $J=7.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (td,  $J=7.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 6.50-6.62 (m, 3H), 5.93 (dd,  $J=8.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (s, 1H);

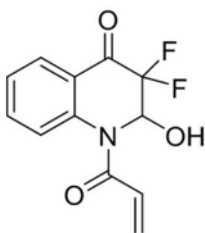
[0137]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{Chloroform-d}$ )  $\delta$ 182.2 (t,  $J=25.1\text{Hz}$ ,  $\text{PhCOCF}_2$ ), 167.0, 139.4, 136.3, 132.3, 129.0, 128.5, 126.5, 125.0, 122.5 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ ,  $\text{CCOCF}_2$ ), 108.7 (dd,  $J=263.6, 244.7\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2$ ), 79.2 (dd,  $J=34.6, 30.9\text{Hz}$ ,  $\text{CCF}_2$ );

[0138]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{Chloroform-d}$ )  $\delta$ -115.07 (d,  $J=281.0\text{Hz}$ ), -130.47 (d,  $J=280.7\text{Hz}$ );

[0139] 质谱测试结果为:HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_3^+$ : 254.0623, found 254.0604 (结果如图12所示)。

[0140] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物的结构如下:

[0141]

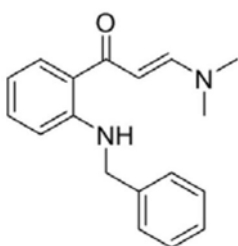


产物12

[0142] 实施例13

[0143] 将0.2mmol原料13(结构式如下),0.6mmol氟化试剂selectfluor,0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应3h,进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到黄色固体32mg,产率56%,将固体进行核磁和质谱进行测试。

[0144]



原料13

[0145] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.91 (dd,  $J=7.9, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.44 (m, 6H), 6.86 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (d,  $J=16.7\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H);

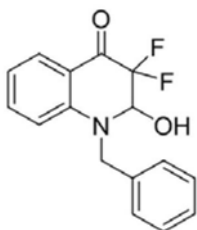
[0146]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.6 (t,  $J=24.2\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 147.9, 137.9, 136.2, 129.1, 128.8, 127.8, 126.6, 119.6, 116.9 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 114.7, 108.9 (dd,  $J=255.3, 249.1\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 85.0 (t,  $J=31.4\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 54.0;

[0147]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -116.22 (d,  $J=274.9\text{Hz}$ ), -133.53 (d,  $J=274.9\text{Hz}$ ).

[0148] 质谱测试结果为:HRMS (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 312.0807, found 312.0782 (结果如图13所示)。

[0149] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物13的结构如下:

[0150]

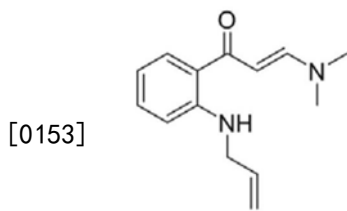


产物13

[0151] 实施例14

[0152] 将0.2mmol原料14(结构式如下所示),0.4mmol氟化试剂selectfluor,0.2mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中,常温下搅拌反应2h,进行点板,确认反应完毕后,将反应液过色谱柱,并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱,得到白色固体

29mg,产率61%,将固体进行核磁和质谱进行测试。



原料14

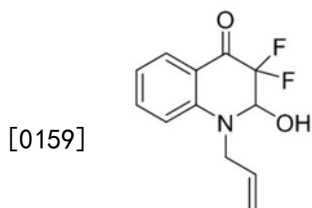
[0154] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.94 (dd,  $J=7.9, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (ddd,  $J=8.8, 7.2, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (ddt,  $J=17.2, 10.1, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (dq,  $J=17.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 5.30 (dq,  $J=10.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (dt,  $J=7.4, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.00-4.28 (m, 2H), 2.66 (br s, 1H);

[0155]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  184.5 (t,  $J=24.3\text{Hz}$ , PhCOCF<sub>2</sub>), 147.7, 137.7, 132.4, 128.8, 119.4, 117.9, 116.8 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , CCOCF<sub>2</sub>), 114.4, 108.8 (dd,  $J=255.5, 248.8\text{Hz}$ , CF<sub>2</sub>), 84.6 (t,  $J=31.8\text{Hz}$ , CCF<sub>2</sub>), 52.4;

[0156]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -116.52 (d,  $J=274.2\text{Hz}$ ), -133.97 (d,  $J=274.3\text{Hz}$ ).

[0157] 质谱测试结果为:HRMS (EI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 262.0650, found 262.0624 (结构如图14所示)。

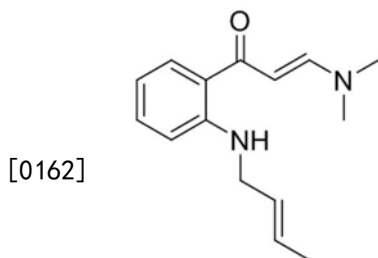
[0158] 结合核磁和质谱的测试结果,可得本实施例产物14的结构如下:



产物14

[0160] 实施例15

[0161] 将0.2mmol原料15 (结构式如下), 0.6mmol氟化试剂selectfluor, 0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应3h, 进行点板, 确认反应完毕后, 将反应液过色谱柱, 并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到白色液体14mg, 产率28%, 将产物进行核磁和质谱进行测试。



原料15

[0163] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d, Z/E=4/1)  $\delta$  7.92 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (dd,  $J=$

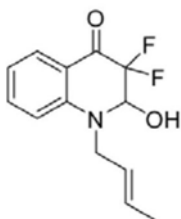
22.0, 3.2Hz, 1H), 2.95-3.15 (m, 4H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 6H);

[0164]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.4 (t, J=24.4Hz, PhCOCF<sub>2</sub>), 147.8, 137.7, 129.8, 128.8, 125.1, 119.3, 116.9 (d, J=3.7Hz, CCOCF<sub>2</sub>), 114.4, 108.7 (dd, J=255.5, 248.8Hz, CF<sub>2</sub>), 84.3 (t, J=31.3Hz, CCF<sub>2</sub>), 51.7, 17.9;

[0165]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -116.70 (d, J=274.3Hz), -134.07 (d, J=274.1Hz)。

[0166] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): m/z [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 292.0545, found 292.0519 (如图15所示)。

[0167] 结合核磁和质谱的测试结果, 可得本实施例产物15的结构如下:

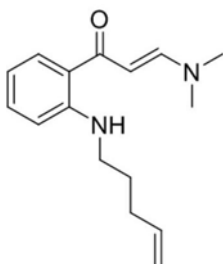


[0168]

产物15

[0169] 实施例16

[0170] 将0.2mmol原料16 (结构示如下), 0.6mmol氟化试剂selectfluor, 0.4mmol醋酸钠溶于2ml混合溶剂(丙酮:水=1:1)中, 常温下搅拌反应3h, 进行点板, 确认反应完毕后, 将反应液过色谱柱, 并使用体积比为15%的乙酸乙酯和石油醚进行洗脱, 得到白色液体21mg, 产率39%, 将产物进行核磁和质谱进行测试。



[0171]

原料16

[0172] 核磁测试结果为: $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.90 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=8.8, 7.1, 1.7Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.84 (ddt, J=16.9, 10.1, 6.6Hz, 1H), 4.94-5.19 (m, 3H), 3.59 (ddd, J=14.5, 8.6, 5.4Hz, 1H), 3.38 (dt, J=15.4, 7.7Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.19 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.69-2.00 (m, 2H);

[0173]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Chloroform-d)  $\delta$  182.5 (t, J=24.1Hz, PhCOCF<sub>2</sub>), 147.6, 137.9, 137.4, 129.1, 119.1, 116.7 (d, J=3.6Hz, CCOCF<sub>2</sub>), 116.0, 113.8, 108.7 (dd, J=255.1, 249.2Hz, CF<sub>2</sub>), 85.0 (t, J=31.3Hz, CCF<sub>2</sub>), 49.7, 30.7, 26.7;

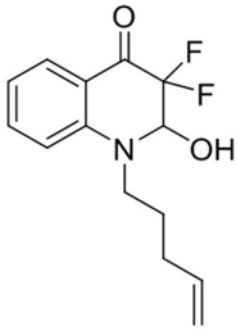
[0174]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, Chloroform-d)  $\delta$  -116.46 (d, J=274.2Hz), -134.22 (d, J=274.2Hz)。

[0175] 质谱测试结果为:HRMS (ESI): m/z [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 306.0702, found 306.0676 (结果如图16所示)。

[0176] 结合核磁和质谱的测试结果, 可得本实施例产物16的结构如下:



[0177]



产物16

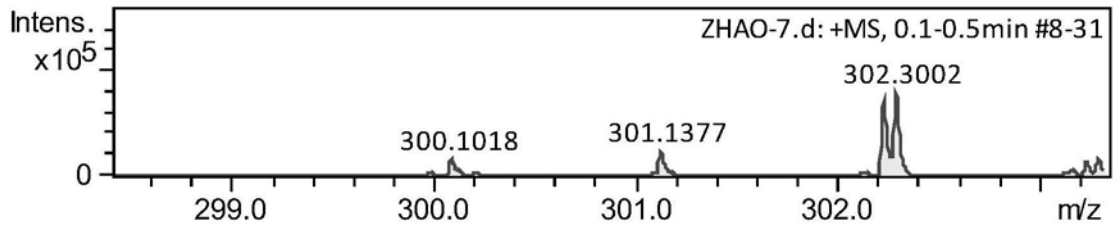


图1

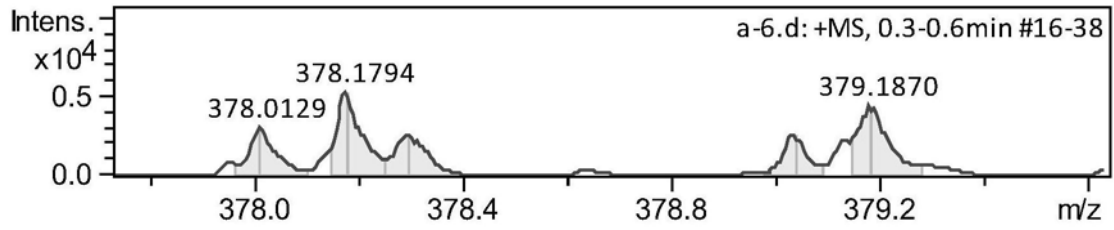


图2

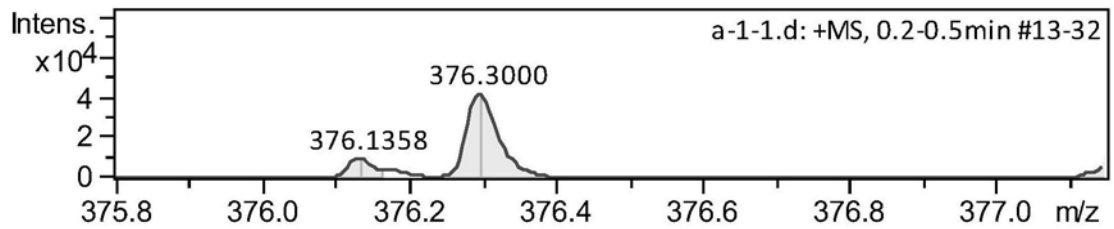


图3

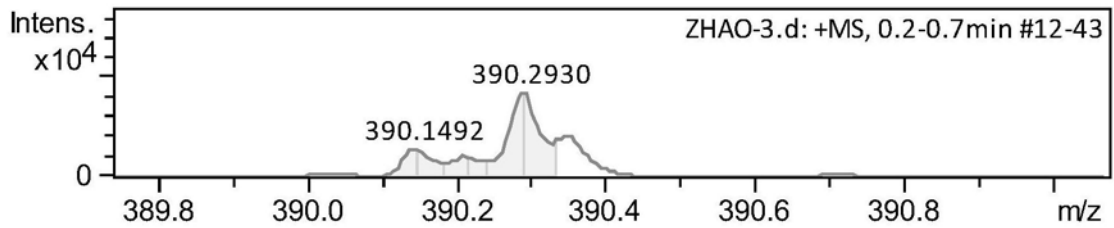


图4

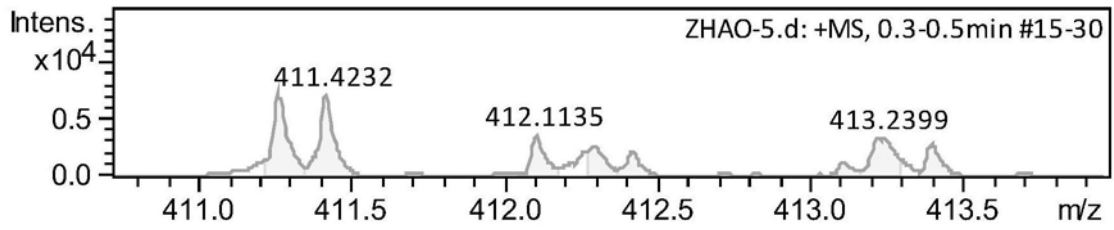


图5

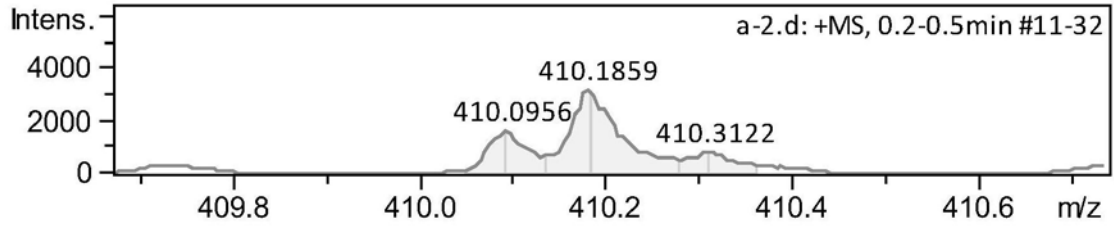


图6

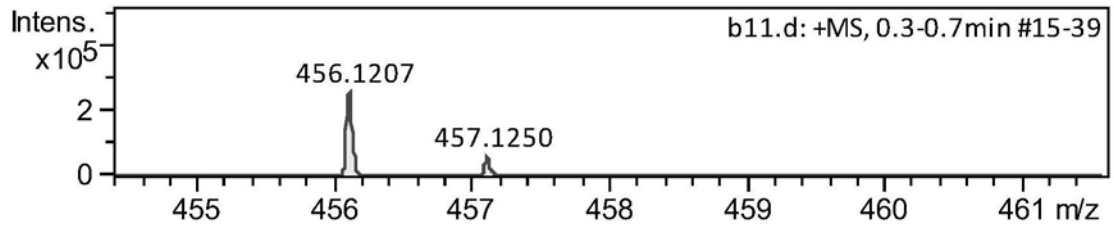


图7

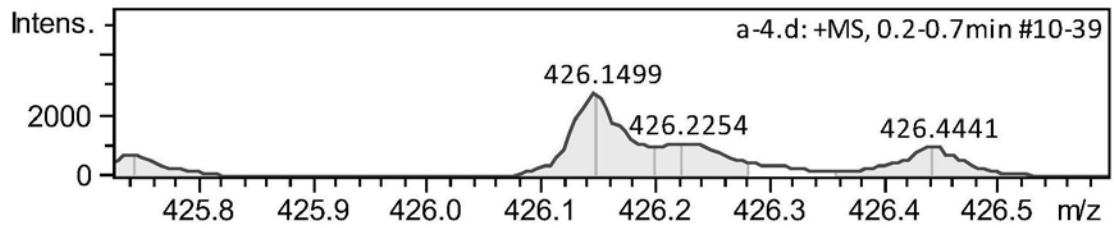


图8

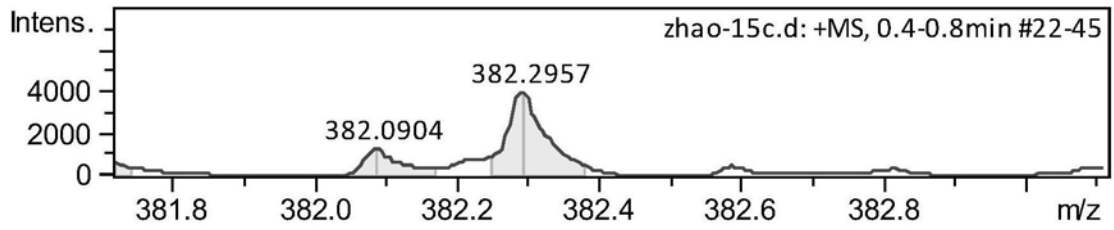


图9

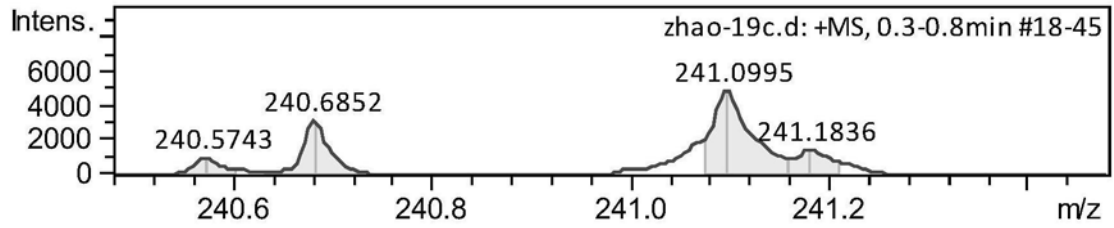


图10

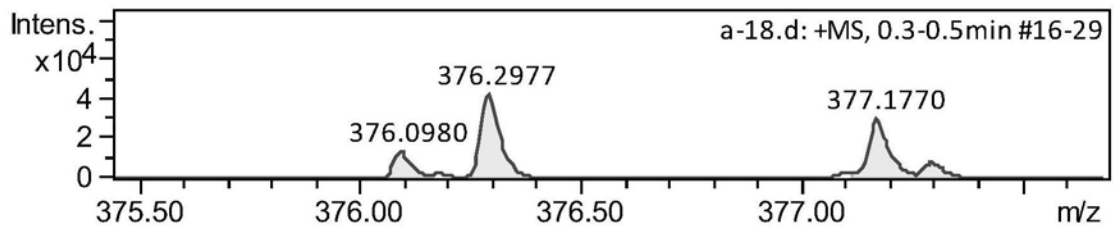


图11

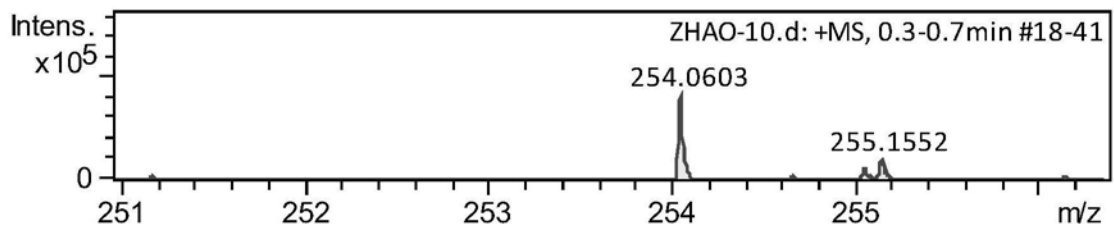


图12

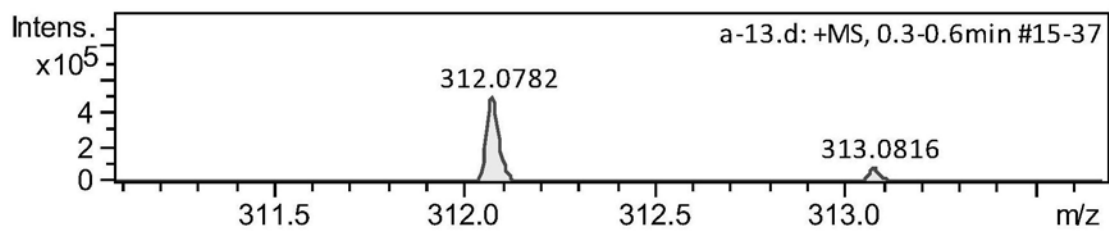


图13

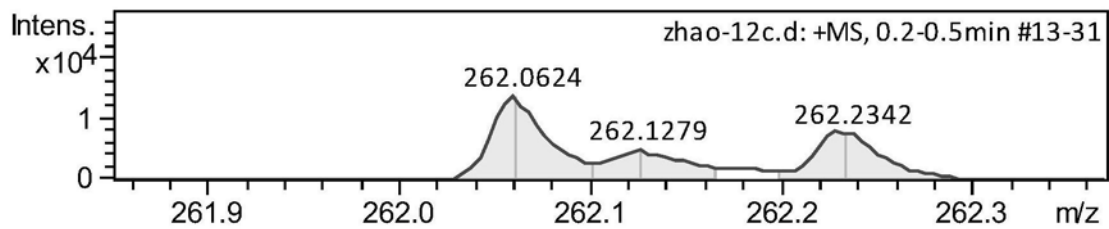


图14

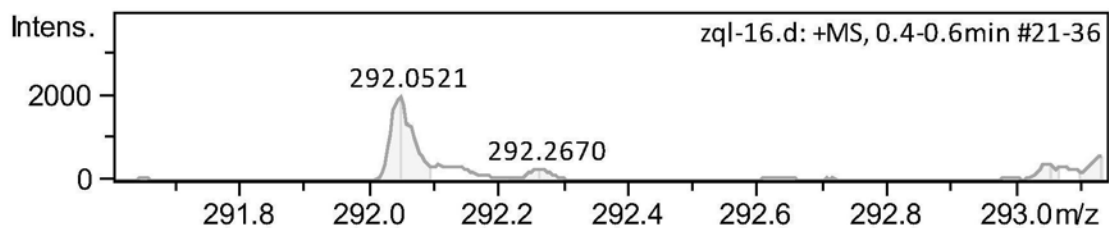


图15

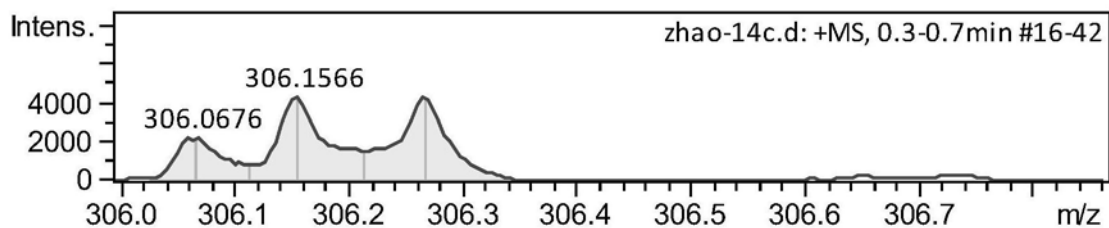


图16