



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108299285 B

(45) 授权公告日 2020.10.30

(21) 申请号 201810268089.8

(22) 申请日 2018.03.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108299285 A

(43) 申请公布日 2018.07.20

(73) 专利权人 河南师范大学
地址 453007 河南省新乡市建设东路46号
河南师范大学

(72) 发明人 白大昌 郑冰冰 王雪丽 李兴伟

(74) 专利代理机构 深圳市创富知识产权代理有限公司 44367

代理人 江丽娇 曾敬

(51) Int. Cl.

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103180327 A, 2013.06.26

Huanfeng Jiang等. Cu-Catalyzed Three-Component Cascade Annulation Reaction: An Entry to Functionalized Pyridines. 《J. Org. Chem.》. 2015, 第80卷8763-8771页.

审查员 高原

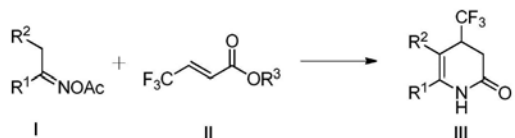
权利要求书1页 说明书15页

(54) 发明名称

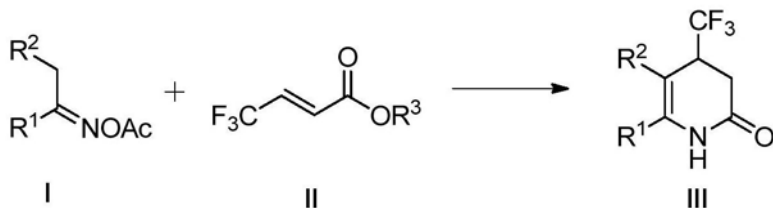
三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种三氟甲基二氢吡啶酮衍生物的合成方法,所述方法包括:将式I所示的脲酯化合物、式II所示的化合物、一价铜催化剂和还原剂在有机溶剂中反应,得到式III化合物;该合成方法利用Cu(I)催化活泼的β-CF₃-取代的丙烯酸酯的含氟砌块与脲酯经[3+3]环加成反应制备三氟甲基取代的二氢吡啶酮化合物,可以定点的在4-位引入氟烷基,操作较直接氟化法更为安全简便,在合成二氢吡啶酮环的同时引入氟烷基基团,一步到位,同时反应条件也相对温和,官能团兼容性较好,底物适用范围广泛。



1. 一种式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,其特征在于,包括:
在有机溶剂中,惰性气体保护下,以一价铜作催化剂,在锌粉存在下,式I所示的脎酯化合物与式II所示的化合物在加热条件下反应得到式III化合物,



其中,所述R¹为9H-芴-2-基、苯基、乙烯基、萘基乙烯基、苯基乙烯基、噻吩基、呋喃基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、萘基、邻甲氧基苯基、邻甲基苯基、间氯苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、对三氟甲基苯基、对氰基苯基、4-(甲基-O-酰基)苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基或4-甲基苯基;

所述R²为氢、甲基、苯基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对三氟甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基或萘基;

所述R³为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基或苄基。

2. 根据权利要求1所述的式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,其特征在于,所述一价铜催化剂选自CuCl、CuBr、CuI或CuOAc。

3. 根据权利要求1所述的式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂为DMF、DMSO或四氢呋喃。

4. 根据权利要求1所述的式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,其特征在于,所述加热的温度为60~120℃。

5. 根据权利要求1所述的式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,其特征在于,所述后处理是指将反应完全的混合物冷至室温,加入水后,再用1M HCl洗涤,乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩后经柱层析纯化分离得到式III化合物。

三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物合成技术领域,具体涉及一种三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法。

背景技术

[0002] 吡啶酮类化合物是普遍存在于天然产物、生物活性分子以及农药化学品中的重要结构单元,是众多药物和材料等化学品的合成原料和中间体,例如,大量的广谱抗真菌药具有吡啶酮类结构,而首个用于治疗慢性乙肝的核苷类似物拉米夫定同样具有吡啶酮结构,此外,它还是合成利尿药物托拉塞米的重要中间体。

[0003] 大量研究和事实表明,当分子中引入氟原子会对化合物的一系列生物活性、理化性质产生重要影响,例如:代谢稳定性、溶解性、亲脂性等,目前,市面上许多上市药物、农药、特殊材料都是含氟化合物,研究表面,许多含氟的吡啶或吡啶酮结构的化合物在抗菌、抗病毒以及癌症治疗等领域具有优越的生物活性和潜在的药用开发价值,他们的合成往往通过吡啶酮中间体实现而变得简单容易。

[0004] 目前,合成氟烷基二氢吡啶或二氢吡啶酮类化合物的方法鲜有报道,主要有:直接氟化法,此类方法一般条件剧烈、所用试剂毒性大、设备要求高以及反应的选择性和官能团兼容性较差,在有机合成中的应用受到较大限制;含氟砌块法,主要利用含氟烷基试剂在吡啶芳香环上或吡啶酮环上通过催化的C-H键或C-X(卤素)键活化引入含氟烷基,该方法往往采用过量的氟烷基化试剂,对底物结构和电性要求较高,底物适用性窄,或者需要通过卤代、氟烷基化等多步反应实现,步骤繁琐,原子经济性差,成本高且效率低。

[0005] 因而寻找条件温和、新型高效、简便易得的氟烷基吡啶酮衍生物的合成方法具有重要的研究和应用价值。

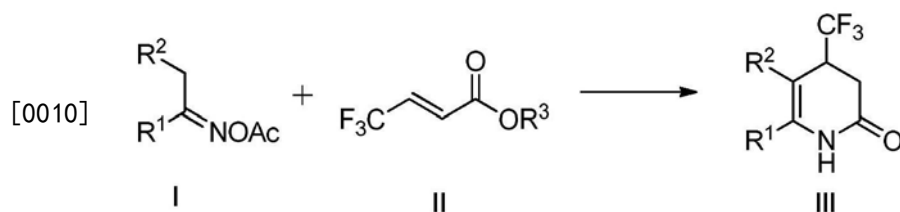
发明内容:

[0006] 本发明的目的是提供一种简洁高效、条件温和、一步到位合成、适用性广的三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法。

[0007] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0008] 一方面,本发明提供一种式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,所述方法包括:

[0009] 在有机溶剂中,惰性气体保护下,以一价铜作催化剂,在还原剂存在下,式I所示的脞酯化合物与式II所示的化合物在加热条件下反应得到式III化合物,



[0011] 其中,

[0012] R^1 为烷基、烯基、炔基、芳基或杂芳基； R^2 为H、烷基、烯基、炔基或芳基； R^3 为烷基或芳基；

[0013] 所述烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基进一步被氢、氟、氯、溴、碘、羟基、硝基、三氟甲基、烷氧基、卤代烷基、氨基、烷基-0-酰基、芳基或杂芳基单取代或相同或不同的多取代。

[0014] 进一步地，所述 R^1 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{6-14} 芳基或 C_{1-8} 杂芳基；

[0015] 所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基可进一步被氢、氟、氯、溴、碘、羟基、硝基、亚硝基、氰基、酯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、氨基、 C_{1-8} 烷基-0-酰基、 C_{6-12} 芳基或 C_{1-8} 杂芳基单取代或相同或不同的多取代。

[0016] 更进一步地，所述 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、萘基、苄基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基或咪唑基；

[0017] 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、萘基、苄基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基和咪唑基可进一步被氢、氟、氯、溴、碘、羟基、硝基、亚硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-0-酰基、苯基、萘基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基或噻吩基单取代或相同或不同的多取代。

[0018] 进一步优选地，所述 R^1 为9H-苄-2-基、苯基、乙烯基、萘基乙烯基、苯基乙烯基、噻吩基、呋喃基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、萘基、邻甲氧基苯基、邻甲基苯基、间氯苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、对三氟甲基苯基、对氰基苯基、4-(甲基-0-酰基)苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基或4-甲基苯基。

[0019] 进一步地，所述 R^2 为H、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷基或 C_{6-12} 芳基；

[0020] 所述烷基、烯基、炔基、芳基可进一步被氢、氟、氯、溴、碘、羟基、硝基、亚硝基、氰基、酯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、氨基、 C_{1-8} 烷基-0-酰基、 C_{6-12} 芳基或 C_{1-8} 杂芳基单取代或相同或不同的多取代。

[0021] 更进一步地，所述 R^2 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基或萘基；

[0022] 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基和萘基可进一步被氢、氟、氯、溴、碘、羟基、硝基、亚硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基-0-酰基、苯基、萘基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基或噻吩基单取代或相同或不同的多取代。

[0023] 进一步优选地，所述 R^2 为氢、甲基、苯基、对甲基苯基、对甲氧基苯基、对三氟甲基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基或萘基。

[0024] 进一步地，所述 R^3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{6-14} 芳基；

[0025] 进一步地，所述 R^3 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基或苄基；

[0026] 进一步地，所述一价铜催化剂选自CuCl、CuBr、CuI或CuOAc等。

[0027] 进一步地，所述还原剂为：锌粉、铁粉、镁粉、铝粉、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫酸亚铁、氯化亚锡，草酸，硼氢化钾，硼氢化钠或乙醇等。

[0028] 进一步地，所述有机溶剂为DMF、DMSO或四氢呋喃等。

[0029] 进一步地，所述加热的温度为60~120℃；所述加热的温度通常为80-100℃，优选80℃。

[0030] 进一步地，所述后处理是指将反应完全的混合物冷至室温，加入水后，再用1M HCl洗涤，乙酸乙酯萃取，有机相干燥浓缩后经柱层析纯化分离得到式III化合物。

[0031] 进一步地,所述式I所示的脎酯化合物与式II所示的化合物的摩尔比为1:1~2。更进一步地,所述式I所示的脎酯化合物与式II所示的化合物的摩尔比为1:1.1或1:2。

[0032] 进一步地,所述一价铜催化剂相对于式I所示的脎酯化合物的用量为10~20mol%。优选地,卤化亚铜的用量为10mol%。

[0033] 进一步地,所述还原剂相对于式I所示的脎酯化合物的用量为10~50mol%。优选地,锌的用量为25mol%。

[0034] 本发明的制备方法是指,在惰性气体保护下,往真空管中加入式I所示的脎酯化合物、式II所示的化合物、一价铜催化剂、还原剂和有机溶剂,加热至一定温度下搅拌一段时间后反应完毕,经后处理得到式III所示化合物。

[0035] 根据本发明的实施例,本发明的制备方法包括:将式I所示的脎酯化合物(0.20mmol)、式II所示化合物(0.2~0.4mmol)、Cu^I(0.02~0.04mmol,10~20mol%)和Zn(0.02~0.05mmol,10~25mol%)加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO(2~3.5mL),将真空管密封,放入60~120℃油浴中,12~36小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O(2.0mL),随后用1M HCl(aq,3mL)洗涤,乙酸乙酯(4×10mL)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱(EA:PE=5:1)纯化浓缩物,得到式III所示化合物。

[0036] 本发明另一方面提供一种二氟甲基吡啶衍生物,所述二氟甲基吡啶衍生物是由前面所述的合成方法制备得到的式III所示的化合物。

[0037] 本发明的有益效果:

[0038] 本发明提供一种式III所示三氟甲基二氢吡啶酮类化合物的合成方法,利用Cu(I)催化活泼的β-CF₃-取代的丙烯酸酯的含氟砌块与脎酯经[3+3]环加成反应制备三氟甲基取代的二氢吡啶酮化合物,可以定点的在4-位引入氟烷基,操作较直接氟化法更为安全简便,在合成二氢吡啶酮环的同时引入氟烷基基团,一步到位,同时反应条件也相对温和,官能团兼容性较好,底物适用范围广泛,以较高的收率得到产物。本发明所合成的4-三氟甲基二氢吡啶酮类化合物,是合成药物、农药化学品的重要中间体。

[0039] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0040] 详细说明

[0041] 本发明对方法和物质的描述,有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物,所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质,这些可以应用于本发明的实践中去。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触,其中包括但绝不限于术语的定义,术语的用法,描述的技术,或像本发明申请所控制的范围。

[0042] 术语“包括”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0043] 所描述的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如本发明中的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类和本发明所包含的化合物,应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,均表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取

代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0044] 本发明使用的术语“烷基”包括1-30个碳原子,或1-20个碳原子,或1-15个碳原子,或1-10个碳原子,或1-6个碳原子,或1-4个碳原子,或1-3个碳原子,或1-2个碳原子的饱和直链或支链的单价烃基,其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。烷基基团更进一步的实例包括但不限于:甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃)、异丙基(iPr, -CH(CH₃)₂)、正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂)、仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃)、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、正己烷基、正庚烷基、正辛烷基、正壬烷基、正癸烷基、正十一烷基、正十二烷基等等。

[0045] 术语“烯基”表示2-12个碳原子,或2-8个碳原子,或2-6个碳原子,或2-4个碳原子直链或支链的一价烃基,其中至少一个位置为不饱和状态,即一个C-C为sp²双键,其中烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,包括基团有“反”“正”或“E”“Z”的定位,其中具体的实例包括,但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)和烯丁基(-CH₂CH₂CH=CH₂)等等。

[0046] 术语“炔基”表示2-12个碳原子,或2-8个碳原子,或2-6个碳原子,或2-4个碳原子直链或支链的一价烃基,其中至少一个位置为不饱和状态,即一个C-C为sp三键,其中炔基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,具体的实例包括,但不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)。

[0047] 术语“卤素”是指F, Cl, Br或I。

[0048] 本发明中所使用的术语“烷氧基”或“烷基氧基”,涉及到烷基,像本发明所定义的,通过氧原子连接到主要的碳链上,一些实施例中,烷氧基为C₁-20烷氧基或C₁-6烷氧基;一些实施例中,烷氧基为C₁-4烷氧基;这样的实例包括,但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。

[0049] 术语“卤代烷基”表示烷基可以被一个或多个卤素原子所取代的情况,一些实施例中,卤代烷基为C₁-20卤代烷基或C₁-6卤代烷基。另一些实施例中,卤代烷基为C₁-3卤代烷基。这样的实例包括,但不限于三氟甲基、氟甲基、二氟甲基、2-氯-乙烷基、2,2-二氟乙基等。

[0050] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环是芳香族的,其中每一个环包含3-7个原子组成的环,且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基以及萘、蒽、茚等稠环芳基。

[0051] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环体系是芳香环,且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环包含5-7个原子组成的环,且有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,5-10个原子组成的杂芳基包

含1、2、3或4个独立选自O,S和N的杂原子,其中氮原子可以被进一步氧化。所述杂芳基包括呋喃基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、噻吩基、吡啶基等等。

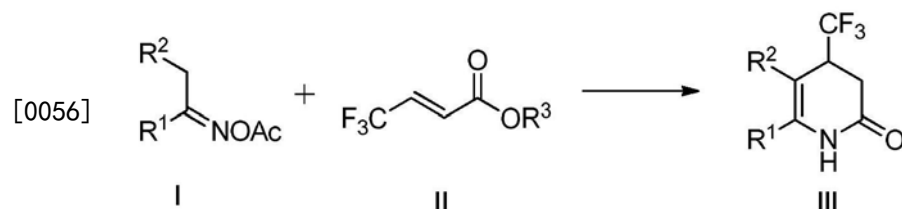
[0052] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本文中通篇采用的描述方式“各…和…独立地为”、“…和…各自独立地为”和“…和…分别独立地为”可以互换,应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0053] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,几何异构或构象异构):例如含有不对称中心的R,S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、几何异构体或构象异构体的混合物都属于本发明的范围。

具体实施方式

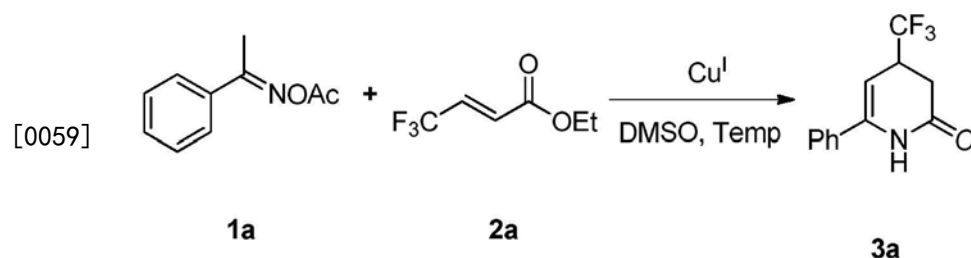
[0054] 下面结合具体实施例对本发明做进一步地说明,但实施例并不对本发明作任何形式的限定。

[0055] 为了更好地描述本发明,以下介绍式III化合物的通用合成方法



[0057] 把式I所示的脎酯化合物(0.20mmol)、式II所示化合物(0.2~0.4mmol)、CuCl(0.02~0.04mmol,10~20mol%)和Zn(0.02~0.05mmol,10~25mol%)加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO(2~3.5mL),将真空管密封,放入60~120℃油浴中,12~36小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O(2.0mL),随后用1M HCl(aq,3mL)洗涤,乙酸乙酯(4×10mL)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱(EA:PE=5:1)纯化浓缩物,得到式III所示化合物。

[0058] 实施例1

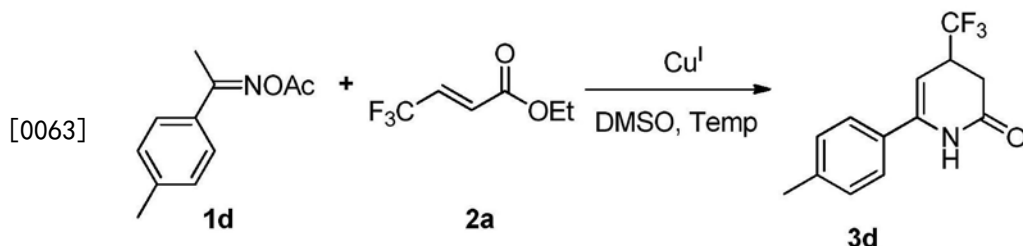


[0060] 把脎酯化合物1a(0.20mmol)、化合物2a(0.24mmol)、CuCl(0.02mmol,10mol%)和Zn(0.05mmol,25mol%)加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO(3.5mL),将真空管密封,放入80℃油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O(2.0mL),随后用1M HCl(aq,3mL)洗涤,乙酸乙酯(4×10mL)萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱(EA:PE=5:1)纯化浓缩物,得到化合物3a(35mg,72%)。

[0061] 白色固体mp 144-146℃. ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.82(s,1H),7.48-7.41(m,5H),

5.27 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.7, 140.5, 134.0, 129.7, 129.0, 126.4 (q, $J=277.8\text{Hz}$), 125.4, 94.9 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 37.9 (q, $J=29.4\text{Hz}$), 29.8 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -74.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}^+$: 242.0787, found 242.0787.

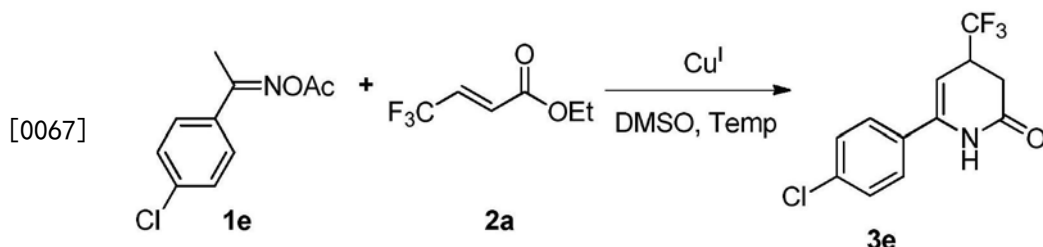
[0062] 实施例2



[0064] 把脎酯化合物1d (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.02mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,14小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3d (38mg, 75%)。

[0065] 白色固体mp 100-102℃. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 140.5, 139.8, 131.2, 129.6, 126.5 (q, $J=277.7\text{Hz}$), 125.2, 94.1 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 37.8 (q, $J=29.4\text{Hz}$), 29.8 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.24 (d, $J=8.6\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}^+$: 256.0944, found 256.0946.

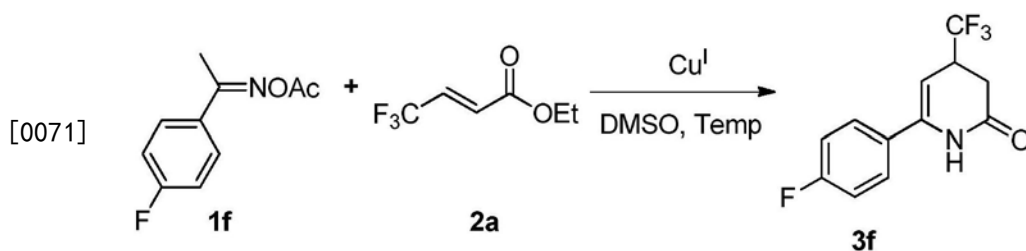
[0066] 实施例3



[0068] 把脎酯化合物1e (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.02mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,14小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3e (39mg, 71%)。

[0069] 白色固体mp 196-198℃. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 5.26 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 139.7, 135.8, 132.5, 129.3, 126.3 (q, $J=277.8\text{Hz}$), 126.8, 95.4 (q, $J=2.8\text{Hz}$), 37.9 (q, $J=29.5\text{Hz}$), 29.7 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.15 (d, $J=8.5\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}^+$: 276.0398, found 276.0399.

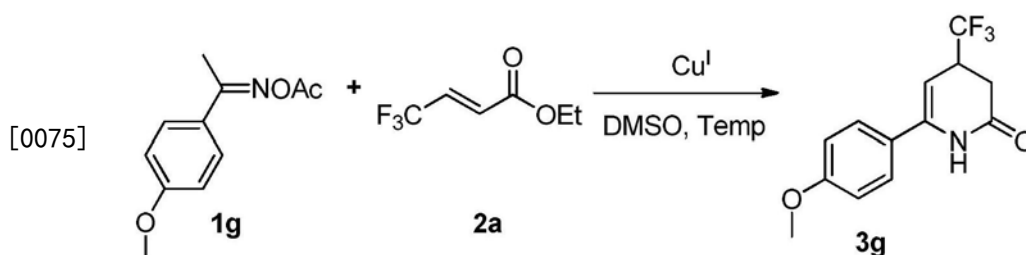
[0070] 实施例4



[0072] 把脎酯化合物1f (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.02mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,14小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3f (36mg, 70%)。

[0073] 白色固体mp 122-124℃. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.21 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 163.5 (d, $J=250.1\text{Hz}$), 139.8, 130.3 (d, $J=3.4\text{Hz}$), 127.5 (d, $J=8.4\text{Hz}$), 126.4 (q, $J=277.8\text{Hz}$), 116.1 (d, $J=21.9\text{Hz}$), 94.9 (q, $J=1.6\text{Hz}$), 37.8 (q, $J=29.4\text{Hz}$), 29.7 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.22 (s), -110.60 (m). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}^+$: 260.0693, found 260.0697.

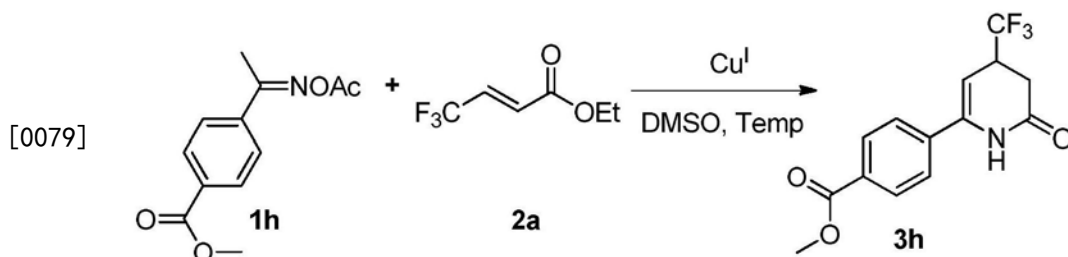
[0074] 实施例5



[0076] 把脎酯化合物1g (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.02mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,14小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3g (41mg, 76%)。

[0077] 白色固体mp 96-98℃. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.17 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.8, 160.7, 140.1, 126.7, 126.5, 126.4 (q, $J=277.7\text{Hz}$), 114.3, 93.4 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 55.4, 37.8 (q, $J=29.4\text{Hz}$), 29.9 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.28 (d, $J=6.8\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2^+$: 272.0893, found 272.0894.

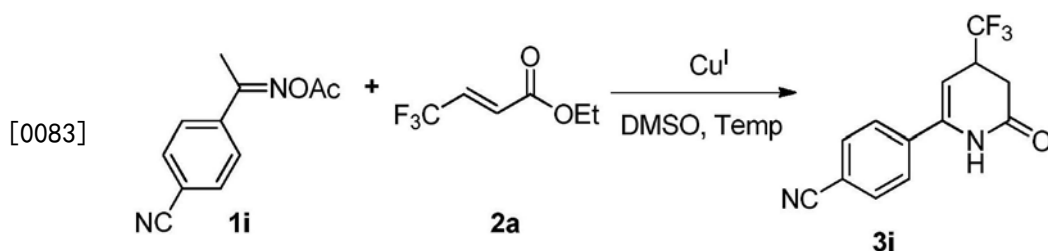
[0078] 实施例6



[0080] 把脎酯化合物1h (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.05mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3h (45mg, 75%)。

[0081] 浅黄色固体mp 122-124℃。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.87 (dd, J=16.8, 7.8Hz, 1H), 2.70 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ171.2, 167.9, 142.2, 140.1, 132.0, 130.9, 128.2 (q, J=277.3Hz), 127.2, 97.9 (q, J=2.6Hz), 52.8, 38.6 (q, J=29.2Hz), 30.5 (q, J=2.4Hz)。¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.45 (d, J=8.8Hz)。HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₃F₃N₃O₃⁺: 300.0842, found 300.0845。

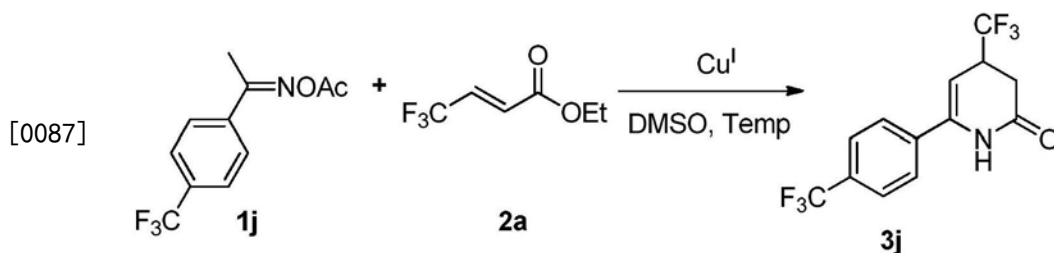
[0082] 实施例7



[0084] 把脎酯化合物1i (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.05mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3i (30mg, 56%)。

[0085] 白色固体mp 148-150℃。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.87 (dd, J=16.9, 7.8Hz), 2.71 (dd, J=16.9, 6.9Hz, 1H)。¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ169.7, 140.3, 138.7, 132.3, 126.8 (q, J=277.5Hz), 117.9, 112.5, 97.4 (q, J=2.7Hz), 37.2 (q, J=29.3Hz), 29.1 (q, J=2.5Hz)。¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.58 (d, J=8.8Hz)。HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₃F₃N₂O⁺: 267.0740, found 267.0736。

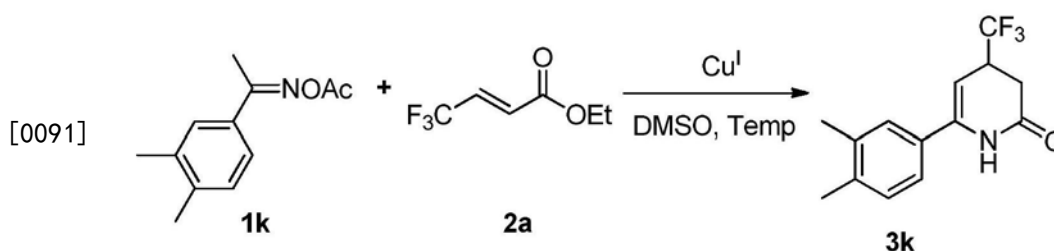
[0086] 实施例8



[0088] 把脎酯化合物1j (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入120℃油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3j (36mg, 56%)。

[0089] 白色固体;mp 188-190℃. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.74-7.69 (m, 4H), 5.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.88 (dd, J=16.9, 7.8Hz, 1H), 2.71 (dd, J=16.9, 6.9Hz, 1H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ169.8, 140.5, 138.1, 130.8 (d, J=32.5Hz), 126.4, 126.8 (q, J=277.3Hz), 125.3 (q, J=3.8Hz), 124.0 (q, J=266.0Hz), 96.6 (q, J=2.6Hz), 37.2 (q, J=29.2Hz), 29.1 (q, J=2.3Hz). ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-63.23 (s, 1H), -73.61 (d, J=8.9Hz). HRMS: [M+H]⁺calculated for C₁₃H₁₀F₆NO⁺:310.0661, found 310.0658.

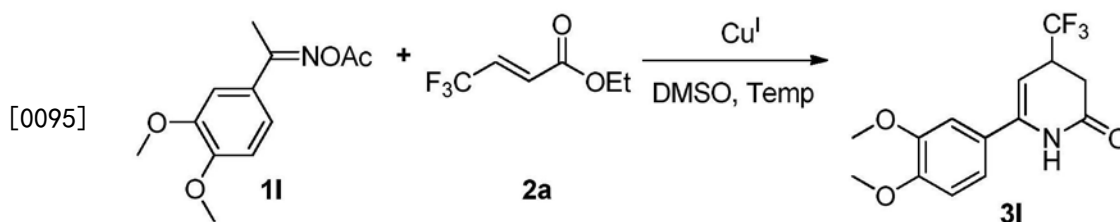
[0090] 实施例9



[0092] 把脎酯化合物1k (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入120℃油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3k (69mg, 74%)。

[0093] 白色固体;mp 132-134℃. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.68 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.23 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.29-3.28 (m, 6H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ168.7, 140.4, 138.6, 137.4, 131.6, 130.2, 126.5 (q, J=277.6Hz), 126.4, 122.6, 93.9 (q, J=2.9Hz), 37.8 (q, J=29.3Hz), 29.9 (q, J=2.4Hz), 19.8, 19.6. ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.26 (d, J=8.3Hz). HRMS: [M+H]⁺calculated for C₁₄H₁₅F₃NO⁺:270.1100, found 270.1102.

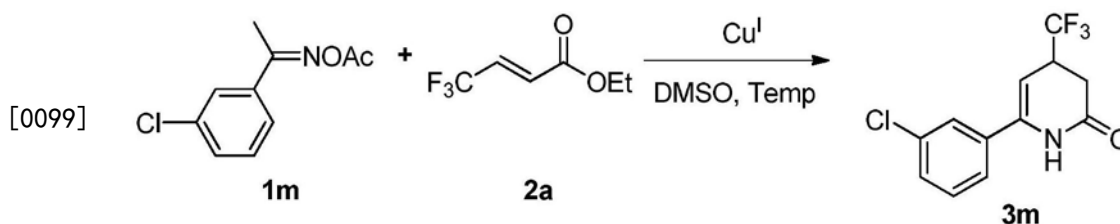
[0094] 实施例10



[0096] 把脞酯化合物1l (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,20小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3l (45mg, 75%)。

[0097] 无色油; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.19 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 169.8, 150.3, 149.3, 140.4, 126.8, 126.5 (q, $J=277.7\text{Hz}$), 118.1, 111.2, 108.5, 93.6 (q, $J=2.6\text{Hz}$), 56.0, 59.9, 37.8 (q, $J=29.2\text{Hz}$), 29.9 (q, $J=2.2\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3^+$: 302.0999, found 302.0999.

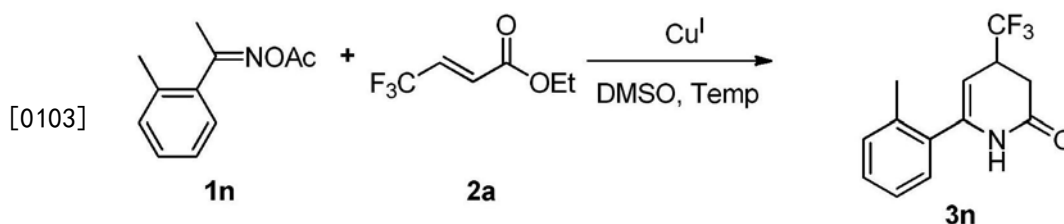
[0098] 实施例11



[0100] 把脞酯化合物1m (0.20mmol)、化合物2a (0.3mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.03mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,22小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3m (39mg, 71%)。

[0101] 白色固体;mp 128-130℃. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 5.29 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.8, 139.5, 135.8, 135.1, 130.3, 129.8, 126.3 (q, $J=277.7\text{Hz}$), 125.8, 123.5, 96.0 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 37.8 (q, $J=29.5\text{Hz}$), 29.7 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.13 (d, $J=8.7\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}^+$: 276.0398, found 276.0394.

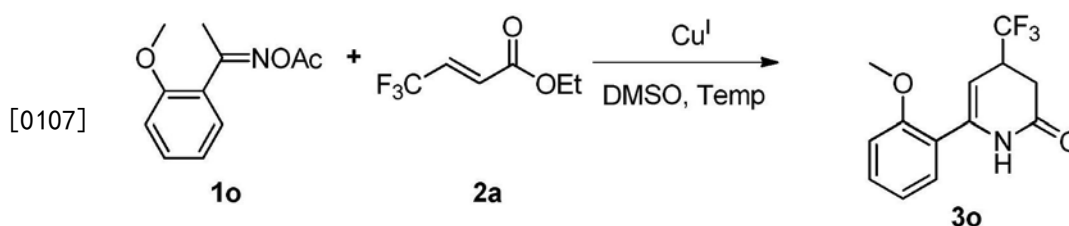
[0102] 实施例12



[0104] 把脞酯化合物1n (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.03mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入110℃油浴中,22小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3n (39mg, 76%)。

[0105] 白色固体;mp 124-126℃. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.32-7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.94 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ167.9, 140.7, 135.9, 134.4, 130.7, 129.5, 128.7, 126.5 (q, J=277.9Hz), 126.2, 96.6 (q, J=2.7Hz), 37.8 (q, J=29.3Hz), 29.6 (q, J=2.5Hz), 19.5. ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.22 (d, J=6.4Hz). HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₃F₃N⁺: 256.0944, found 256.0948.

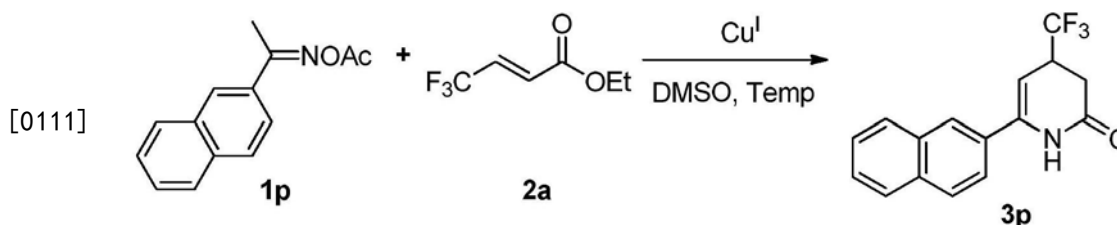
[0106] 实施例13



[0108] 把脞酯化合物1o (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,22小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3o (40mg, 74%)。

[0109] 白色固体; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.71 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 5.27 (d, J=2.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ168.6, 160.0, 140.4, 135.5, 130.1, 126.4 (q, J=279.4Hz), 117.7, 115.4, 110.9, 95.0 (q, J=2.9Hz), 55.4, 37.9 (q, J=29.4Hz), 29.8 (q, J=2.5Hz). ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.22 (d, J=4.5Hz). HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₃F₃N₂⁺: 272.0893, found 272.0896.

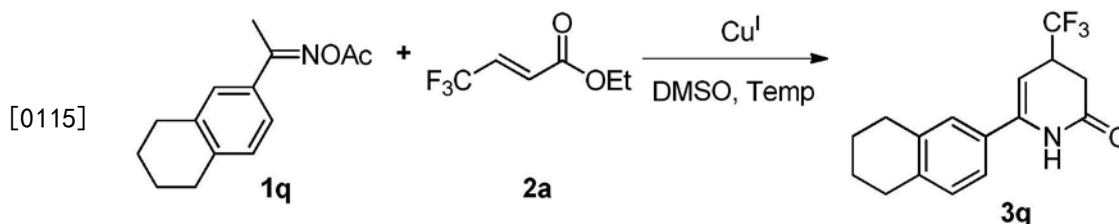
[0110] 实施例14



[0112] 把脞酯化合物1p (0.20mmol)、化合物2a (0.4mmol)、CuCl (0.03mmol) 和Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100℃油浴中,22小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3p (46mg, 79%)。

[0113] 白色固体;mp 192-194°C. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 4H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 5.45 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=16.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=16.8, 6.7\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 171.4, 142.8, 135.1, 134.5, 132.9, 129.6, 129.5, 128.3 (q, $J=277.6$), 128.7, 127.9, 127.7, 126.1, 124.6, 96.6 (q, $J=2.7\text{Hz}$), 38.6 (q, $J=29.0\text{Hz}$), 30.7 (q, $J=2.5\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}^+$: 268.0944, found 268.0945.

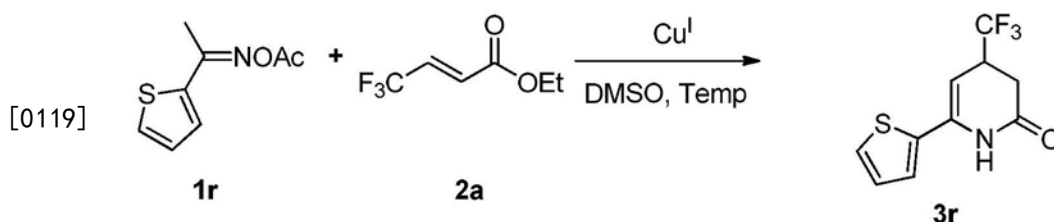
[0114] 实施例15



[0116] 把脞酯化合物1q (0.20mmol)、化合物2a (0.3mmol)、 CuCl (0.02mmol) 和 Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100°C油浴中,23小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3q (42mg, 71%)。

[0117] 浅黄色固体。mp 188-190°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.22 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 4H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.6, 140.5, 139.2, 138.0, 131.2, 129.8, 126.5 (q, $J=277.6$), 125.9, 122.3, 93.9 (q, $J=2.8\text{Hz}$), 37.9 (q, $J=29.3\text{Hz}$), 29.9 (q, $J=2.6\text{Hz}$), 29.4, 29.2, 22.9 (d, $J=2.3\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.26 (d, $J=8.5\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}^+$: 296.1257, found 296.1256.

[0118] 实施例16

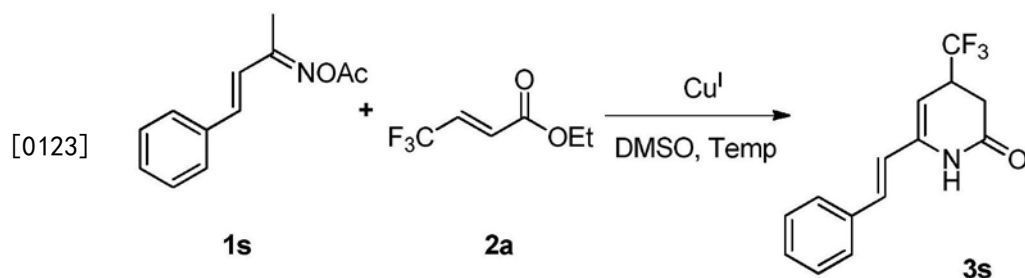


[0120] 把脞酯化合物1r (0.20mmol)、化合物2a (0.3mmol)、 CuCl (0.02mmol) 和 Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入100°C油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3r (28mg, 57%)。

[0121] 白色固体;mp 130-132°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.34 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.6, 136.7, 134.8, 127.8, 126.3 (q, $J=277.6\text{Hz}$), 126.3, 124.4, 94.1 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 37.8 (q, $J=29.6\text{Hz}$), 29.9 (q, $J=2.4\text{Hz}$). ^{19}F NMR

(565MHz, CDCl_3) δ -73.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NOS}^+$: 248.0351, found 248.0350.

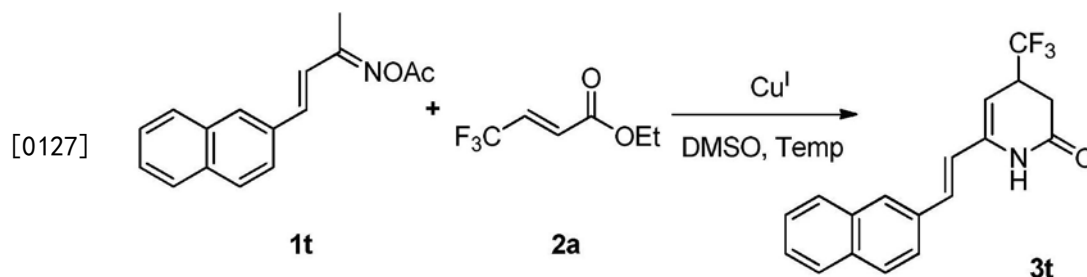
[0122] 实施例17



[0124] 把脎酯化合物1s (0.20mmol)、化合物2a (0.2mmol)、 CuCl (0.02mmol) 和 Zn (0.04mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3mL),将真空管密封,放入 100°C 油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3s (43mg, 81%)。

[0125] 浅黄色固体;mp $168-170^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.83 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.7, 138.1, 135.6, 129.0, 128.8, 128.7, 126.8, 126.2 (q, $J=277.9$), 121.4, 99.2 (q, $J=2.9\text{Hz}$), 37.9 (q, $J=29.5\text{Hz}$), 30.0 (q, $J=2.4\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.09 (d, $J=7.8\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}^+$: 268.0944, found 268.0945.

[0126] 实施例18

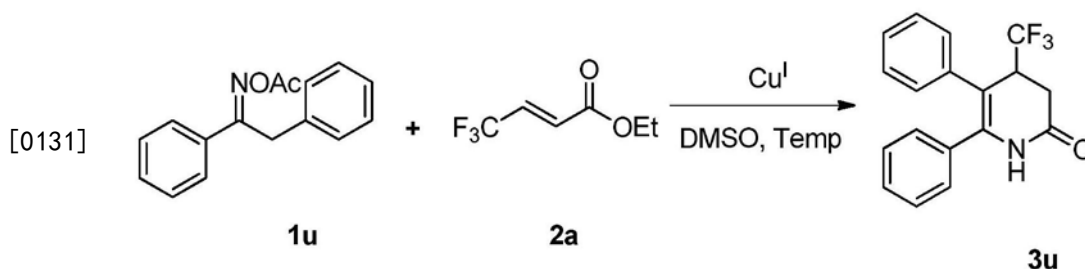


[0128] 把脎酯化合物1t (0.20mmol)、化合物2a (0.25mmol)、 CuCl (0.02mmol) 和 Zn (0.05mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3.5mL),将真空管密封,放入 80°C 油浴中,24小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入 H_2O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 ($4 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3t (49mg, 77%)。

[0129] 浅黄色固体;mp $186-188^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.77 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 4H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=15.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 2.65 (dd, $J=16.7, 6.7\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 168.4, 140.4, 135.0, 134.7, 134.4, 129.9 (d, $J=2.0\text{Hz}$), 129.5, 129.1, 128.7, 128.2, 128.1 (q, $J=277.2\text{Hz}$), 127.5, 127.3, 124.4, 123.5 (q, $J=5.3\text{Hz}$), 99.5 (q, $J=3.9\text{Hz}$), 38.4 (q, $J=28.6\text{Hz}$), 30.7 (q, $J=2.0\text{Hz}$). ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -73.72 (s). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}^+$: 318.1100, found

318.1101.

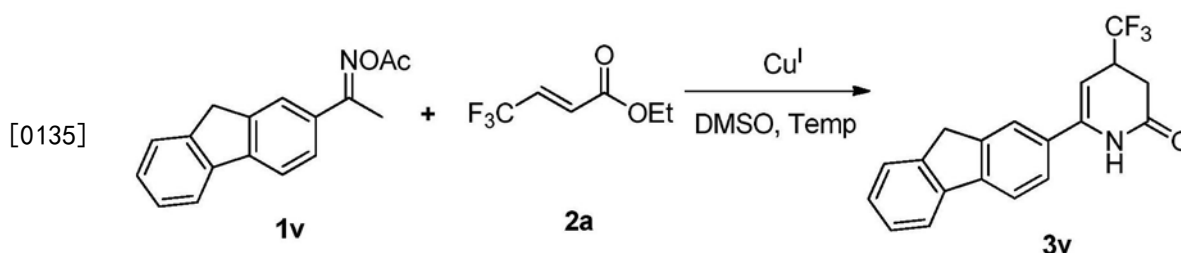
[0130] 实施例19



[0132] 把脲酯化合物1u (0.20mmol)、化合物2a (0.25mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.05mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3.5mL),将真空管密封,放入80℃油浴中,36小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3u (20mg, 31%)。

[0133] 白色固体;mp 142-144℃. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.26-7.25 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 6H), 7.06-7.05 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ167.8, 138.2, 138.0, 135.0, 129.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.2, 126.8 (q, J=265.1), 110.9, 108.6, 43.2 (q, J=27.8Hz), 30.8 (q, J=2.4Hz, 1H). ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-70.37 (d, J=8.6Hz). HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₅F₃NO⁺: 318.1100, found 318.1098.

[0134] 实施例20

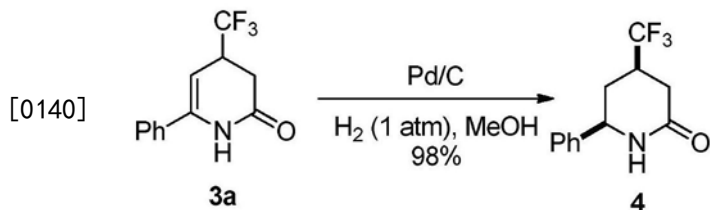


[0136] 把脲酯化合物1v (0.20mmol)、化合物2a (0.25mmol)、CuCl (0.02mmol) 和Zn (0.05mmol) 加入真空管中,在氮气保护下,往真空管中加入DMSO (3.5mL),将真空管密封,放入80℃油浴中,30小时后反应完毕。将真空管移出油浴,冷却至室温。往反应混合物中加入H₂O (2.0mL),随后用1M HCl (aq, 3mL) 洗涤,乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱 (EA:PE=5:1) 纯化浓缩物,得到化合物3v (47mg, 75%)。

[0137] 浅黄色固体;mp 180-182℃. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.88 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 5.32 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.82 (dd, J=16.6, 7.8Hz, 1H), 2.56 (dd, J=16.7, 6.4Hz, 1H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ168.3, 143.4, 143.2, 142.1, 141.6, 140.4, 132.5, 127.2, 127.1 (q, J=277.6), 126.9, 125.2, 124.7, 122.7, 120.4, 120.0, 93.6 (q, J=2.1Hz), 36.4, 36.3 (q, J=27.9Hz), 29.7 (q, J=1.8Hz). ¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δ-73.24 (d, J=8.9Hz). HRMS: [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₅F₃NO⁺: 330.1100, found 330.1101.

[0138] 实施例21

[0139] 三氟甲基二氢吡啶酮化合物3a经还原转化为内酰胺化合物4



[0141] 氢气氛下,化合物3a (0.2mmol) 溶解于甲醇 (30mL) 中,加入质量分数10%Pd/C (100mg),混合物搅拌约12h.监测反应完毕后,硅胶柱层析得到化合物4。

[0142] 白色固体 (45mg, 98%) .mp 124-126°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.36 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 4.60 (dd, $J=11.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.67 (dd, $J=24.8, 12.7\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 172.2, 142.9, 130.0, 129.3, 128.1 (q, $J=275.8\text{Hz}$), 127.5, 57.5, 38.6 (q, $J=28.6\text{Hz}$), 32.4 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 30.9 (d, $J=2.4\text{Hz}$). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}^+$: 244.0944, found 244.0945.

[0143] 以上所述仅为本发明的优选实施例,不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的相关技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,其中所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。