



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101973829 A

(43) 申请公布日 2011.02.16

(21) 申请号 201010272754.4

*C07D 263/56* (2006.01)

(22) 申请日 2010.09.02

*C07D 513/04* (2006.01)

(71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所  
地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

(72) 发明人 肖吉昌 张成潘

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司  
31213

代理人 邬震中

(51) Int. Cl.

*C07B 39/00* (2006.01)

*C07D 213/26* (2006.01)

*C07D 237/12* (2006.01)

*C07D 231/12* (2006.01)

*C07D 233/64* (2006.01)

*C07D 235/10* (2006.01)

*C07D 471/04* (2006.01)

*C07D 209/10* (2006.01)

*C07D 295/205* (2006.01)

*C07D 249/08* (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

三氟甲基芳基铈盐在金属引发下对杂环化合物的三氟甲基化

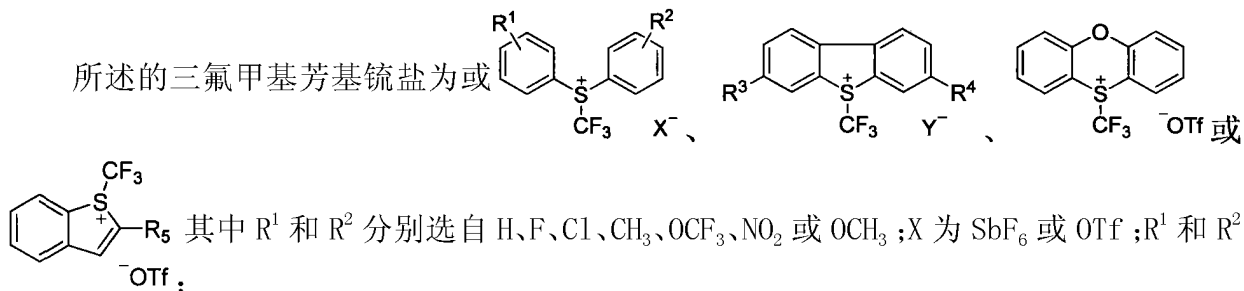
(57) 摘要

本发明涉及一种三氟甲基芳基铈盐对杂环化合物进行三氟甲基化的新方法。该方法利用金属还原三氟甲基芳基铈盐产生三氟甲基金属配合物,然后与含卤素的杂环化合物反应,最终生成三氟甲基化的杂环产物。采用该方法对杂环化合物进行三氟甲基化,不仅操作简单,反应条件温和,而且几乎能以定量的产率得到目标产物。

1. 一种对杂环化合物进行三氟甲基化的方法,其特征是利用金属还原三氟甲基芳基钨盐产生三氟甲基金属配合物,然后与卤素取代的杂环化合物反应 2 ~ 30h 生成三氟甲基化的杂环化合物;

所述的三氟甲基化反应是在极性有机溶剂中和 0 ~ 120°C,除水除氧或不除水不除氧的条件下进行的;所述的金属与钨盐的摩尔比为 (0.1 ~ 5) : 1;所述的钨盐与卤代杂环化合物的摩尔比为 (1 ~ 5) : 1;

所述的金属选自 Cu、Zn、Mg、Ni、Mn、Fe、Hg、Cd、Pd 或 Ag;



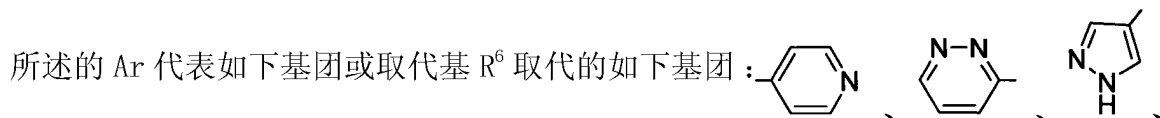
分别位于硫原子的邻位或对位,并且当  $R^1$ 、 $R^2$  为  $NO_2$  时,  $R^1$  和  $R^2$  位于硫原子的间位;  $R^3$  和  $R^4$  分别选自 H、 $NO_2$  或  $[SO_3]^-$ , Y 为  $BF_4^-$  或  $OTf^-$ ;  $R^5$  为苯基或环丙基; Tf 为三氟甲磺酰基。

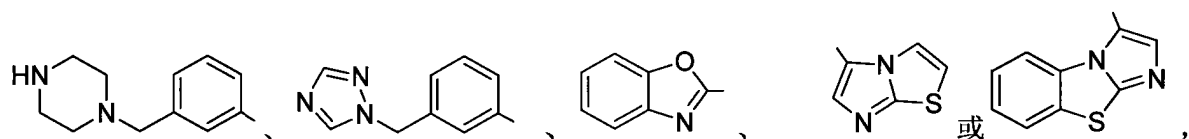
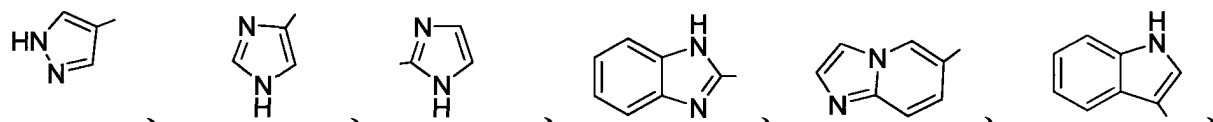
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是所述的极性有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺或 1,4-二氧六环中的至少一种。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征是所述的卤素取代的杂环化合物是由相应的杂环化合物经卤化反应制备的,所用的卤化试剂为  $I_2$ 、 $Br_2$ 、 $ICl$ 、NIS、NBS、KI 或者  $HIO_3$  与 KI; 卤化反应所用的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈或 1,4-二氧六环中至少一种,卤化反应所用的温度为  $-20 \sim 100^\circ C$ ,所用的杂环化合物与卤化试剂的投料比为 1 : (1 ~ 5),反应时间为 0.1 ~ 30h。


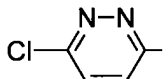
4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的方法,其特征是所述的杂环化合物为含杂原子的五到十二元杂环化合物或取代基  $R^6$  取代的含杂原子的五到十二元杂环化合物,所述的杂原子为 N、O、S、P、As、Se 或 B,所述的取代基  $R^6$  是上述含杂原子的五到十二元杂环化合物的芳香环上的单取代、二取代、三取代或四取代的如下基团: 卤素、苯基、苯并基、三苯基甲基、 $C_1 \sim C_6$  的烷基、 $C_1 \sim C_4$  的烷氧基或  $COOCMe_3$ , 取代基  $R^6$  位于上述含杂原子的五到十二元杂环化合物的芳香环上任意的 H 的位置。

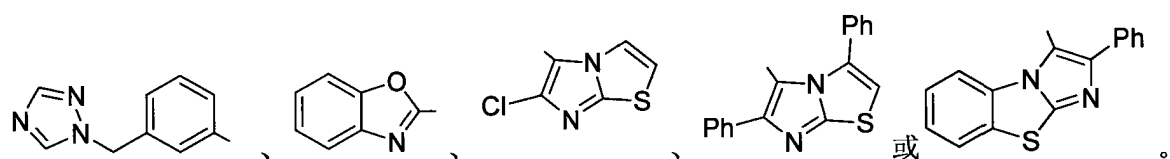
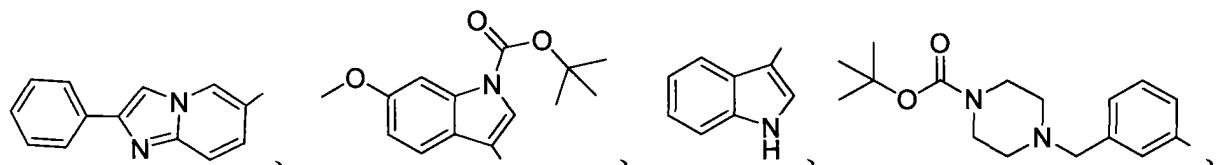
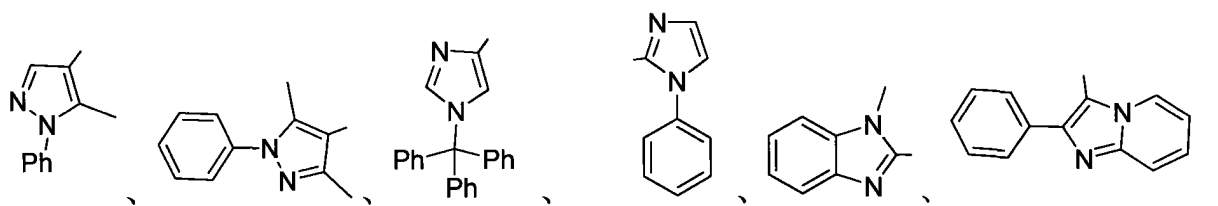
5. 根据权利要求 4 所述的方法,其特征是所述的杂环化合物为 ArH,所述的卤素取代的杂环化合物为 ArX; X 为碘原子或溴原子;所述的三氟甲基化的杂环化合物为  $ArCF_3$ ;





其中 R<sup>6</sup> 如权利要求 4 所述。

6. 据权利要求 5 所述的方法,其特征是所述的 Ar 代表 、、



## 三氟甲基芳基铈盐在金属引发下对杂环化合物的三氟甲基化

### 技术领域

[0001] 本发明涉及在还原性金属的引发下,三氟甲基芳基铈盐对芳香杂环化合物进行三氟甲基化的一种新方法。

### 技术背景

[0002] 芳香杂环化合物由于具有较强的生物活性而倍受药物化学家和生物化学家关注。目前已知的用于临床的药物绝大多数都是含杂原子的。将三氟甲基引入芳香杂环化合物后,由于氟原子的特殊稳定性和较强的亲酯性,使得芳香杂环化合物表现出更强的生物活性 (Modern Fluoroorganic Chemistry :Synthesis, Reactivity, Applications, Wiley-VCH, 2004 ;Chem. Soc. Rev. , 2008, 37, 320)。因此采用简便有效的方法制备三氟甲基取代的芳香杂环化合物有利于筛选更多高活性的分子。然而,芳香杂环化合物的三氟甲基化一直是困惑我们的一个科学问题。除了少数杂环化合物能在特殊条件下直接实现三氟甲基化以外,大多数杂环底物是很难成功的。

[0003] 目前向有机分子中引入三氟甲基的方法主要有以下三种:亲电三氟甲基化,亲核三氟甲基化和自由基引发的三氟甲基化 (Chem. Rev. , 1996, 96, 1757 ;J. Fluorine Chem. , 2007, 128, 975)。亲电三氟甲基化是利用亲电三氟甲基化试剂,如三氟甲基芳基铈盐,三氟甲基芳基碘盐,对富电子体系进行直接的三氟甲基化 (J. Am. Chem. Soc. , 1993, 115, 2156);而亲核三氟甲基化则是利用能产生三氟甲基负离子的前体,如  $\text{HCF}_3$ ,  $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{TMSCF}_3$  等,经引发在特定条件下对缺电子体系进行加成或取代,从而实现三氟甲基化 (J. Org. Chem. , 1991, 56, 2 ;J. Chem. Soc. , Chem. Commun. , 1989, 705 ;Chem. Rev. , 1997, 97, 757)。它们虽然对非杂环体系能取得较好的效果,但是对含杂原子的芳环,尤其是含氮原子的芳环,是很难实现三氟甲基化的。自由基引发的三氟甲基化常常由于其较差的反应选择性,较高的反应温度或较强的 UV 引发能而很少被采用。因此,发展一种新的方法对芳香杂环化合物进行三氟甲基化是非常有意义的。

[0004] 经过探索,我们发现三氟甲基芳基铈盐在还原性金属的作用下产生的三氟甲基金属配合物,与卤素取代的杂环化合物反应,可以温和地生成三氟甲基取代的杂环化合物。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种制备三氟甲基取代的杂环化合物的方法。

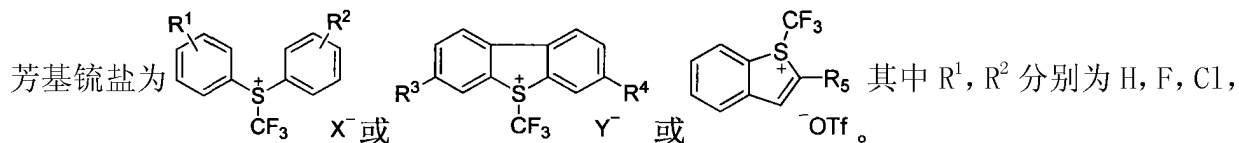
[0006] 本发明通过拓展三氟甲基芳基铈盐的新用途,制备三氟甲基取代的杂环化合物。

[0007] 本发明提供了一条对杂环化合物进行三氟甲基化的新方法。该方法利用金属还原三氟甲基芳基铈盐产生的三氟甲基金属配合物,与卤素取代的杂环化合物反应,生成三氟甲基化的杂环化合物。

[0008] 本发明所述的方法,其特征是所述的三氟甲基芳基铈盐在金属引发下对杂环化合物进行的三氟甲基化反应是在极性有机溶剂中,除水除氧或不除水不除氧的条件下进行

的,所述的金属与铈盐的投料比推荐为(0.1~5):1,所述的铈盐与卤素取代的杂环化合物的摩尔比推荐为(1~5):1,反应温度推荐为0~120℃,反应时间推荐为2~30h。

[0009] 本发明所述的金属推荐为Cu, Zn, Mg, Ni, Mn, Fe, Hg, Cd, Pd, Ag,所述的三氟甲基



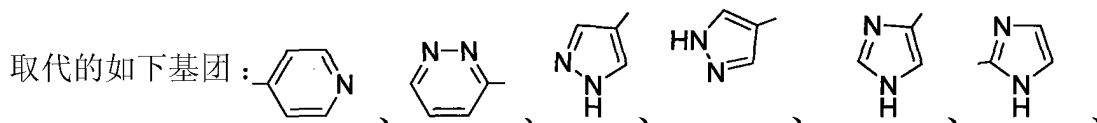
CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 或 OCH<sub>3</sub>, X 为 SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> 或 OTf<sup>-</sup>, 其中 Tf 代表三氟甲磺酰基, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 分别位于硫原子的邻位或对位 (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 为 NO<sub>2</sub> 时, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 位于硫原子的间位); R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 分别为 H, NO<sub>2</sub> 或 [SO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, Y 为 BF<sub>4</sub><sup>-</sup> 或 OTf<sup>-</sup>; R<sup>5</sup> 为苯基或环丙基。

[0010] 本发明所述的方法,所用的极性有机溶剂推荐为 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 四氢呋喃, 二甲亚砜, N-甲基-2-吡咯烷酮, 六甲基磷酰三胺和 1,4-二氧六环。所述的杂环化合物为含卤素原子的芳杂环化合物,所述的卤素原子推荐为碘原子或溴原子,所述的卤素原子位于芳香环上。

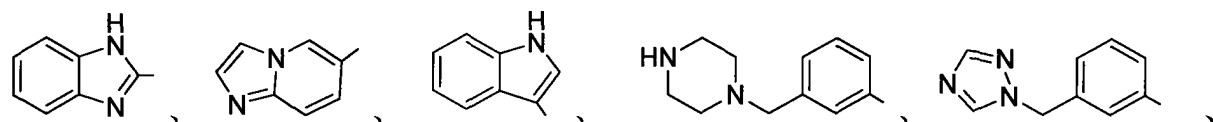
[0011] 本发明所述的卤素取代的杂环化合物推荐是由相应的杂环化合物经卤化反应制备的。所用的卤化试剂推荐为 I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, ICl, NIS (N-氯丁二酰亚胺), NBS (N-溴丁二酰亚胺), HIO<sub>3</sub>/KI 和 KI。所用的溶剂为二氯甲烷, 三氯甲烷, N,N-二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 乙腈和 1,4-二氧六环。所用的温度为 -20~100℃, 所用的芳香杂环化合物与卤化试剂的摩尔比为 1:(1~5), 反应时间为 0.1~30h。

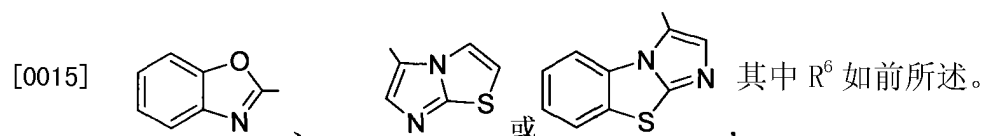
[0012] 所述的杂环化合物推荐为含杂原子的五到十二元杂环化合物或取代基 R<sup>6</sup> 取代的含杂原子的五到十二元杂环化合物, 所述的杂原子推荐为 N, O, S, P, As, Se 或 B, 所述的取代基 R<sup>6</sup> 可以是上述含杂原子的五到十二元杂环化合物的芳香环上的单取代、二取代、三取代或四取代的如下基团: 卤素、苯基、苯并基、三苯基甲基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 的烷氧基或 COOCMe<sub>3</sub>, 取代基 R<sup>6</sup> 位于上述含杂原子的五到十二元杂环化合物的芳香环上任意的 H 的位置。

[0013] 推荐: 所述的杂环化合物为 ArH, 所述的卤素取代的杂环化合物为 ArX, X 为碘原子或溴原子; 所述的三氟甲基化的杂环化合物为 ArCF<sub>3</sub>, 所述的 Ar 代表如下基团或取代基 R<sup>6</sup>

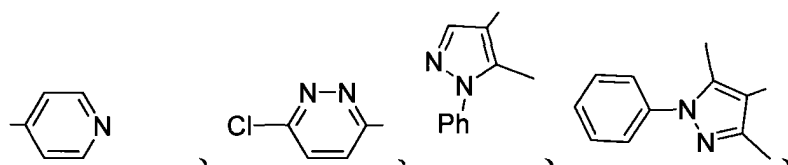


[0014]

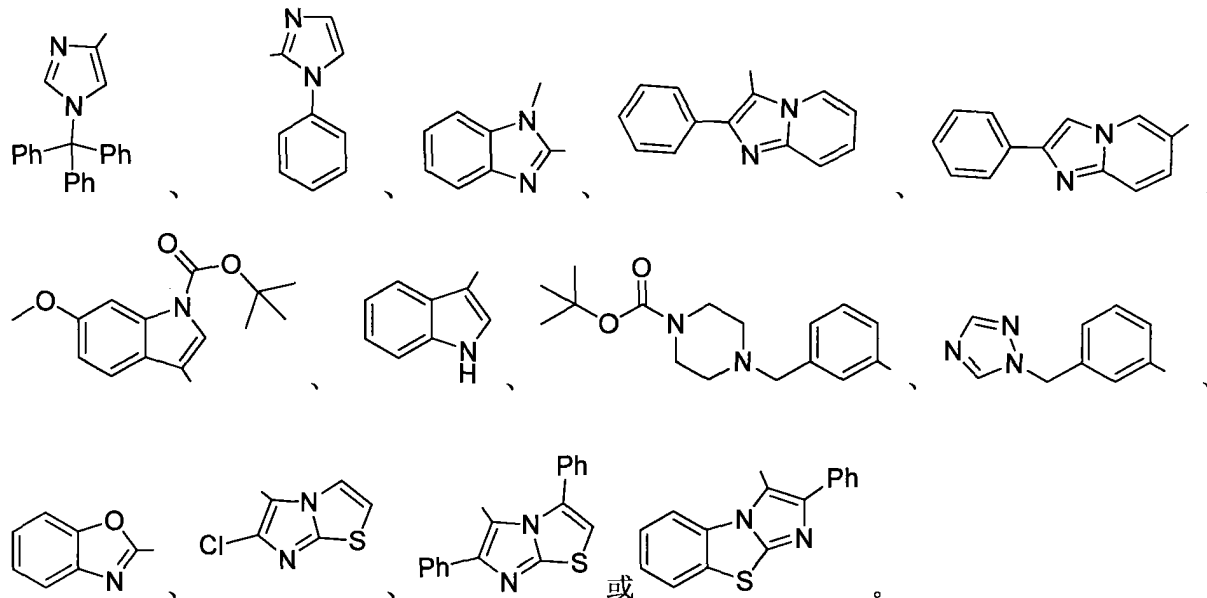


[0015]  其中 R<sup>6</sup> 如前所述。

[0016] 进一步推荐所述的 Ar 代表

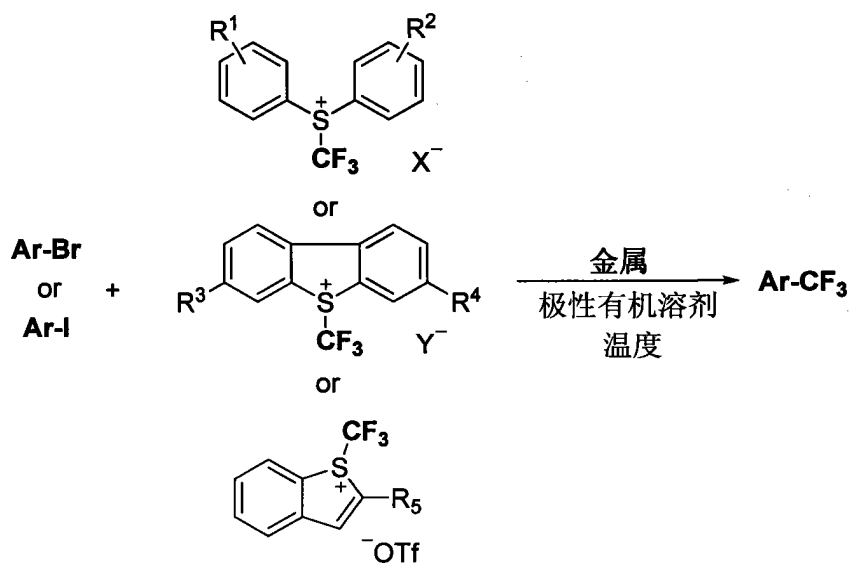


[0017]



[0018] 本发明制备三氟甲基取代的杂环化合物所用的反应推荐用反应式表示如下：

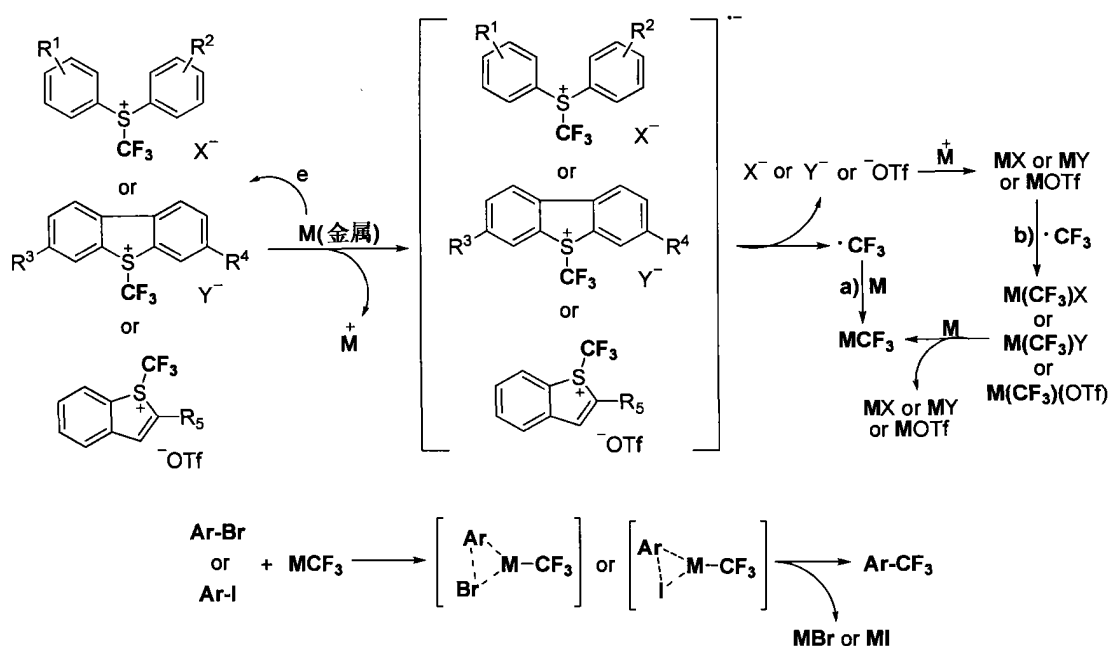
[0019]



[0020] 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 分别为 H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> 或 OCH<sub>3</sub>, X 为 SbF<sub>6</sub> 或 OTf, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 分别位于硫原子的邻位或对位 (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 为 NO<sub>2</sub> 时, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 位于硫原子的间位); R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 分别为 H, NO<sub>2</sub> 或 [SO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, Y 为 BF<sub>4</sub> 或 OTf; R<sup>5</sup> 为苯基或环丙基。

[0021] 本发明制备三氟甲基取代的芳香杂环化合物的反应过程推荐用如下机理说明：

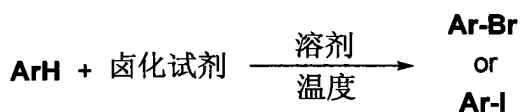
[0022]



[0023] 其中金属 M 为 Cu, Zn, Mg, Ni, Mn, Fe, Hg, Cd, Pd, Ag; 所述的  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和 X, Y 如前所述。

[0024] 本发明所用的 Ar-Br 或 Ar-I 可由相应的芳香杂环化合物 (ArH) 与卤化试剂通过芳香亲电取代反应制备, 其过程如下:

[0025]




[0026] 其中所用的卤化试剂, 所用的溶剂, 温度和反应时间同前所述。

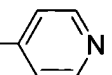
[0027] 采用本发明所述的方法, 我们成功实现了对含有各种杂原子和复杂官能团的芳香化合物的三氟甲基化。该方法不仅操作简单, 反应条件温和, 而且几乎能以定量的产率得到目标产物。


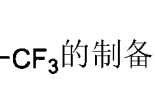
体实施方式:

[0028] 通过下述实施例将有助于理解本发明, 但并不限制本发明的内容。

[0029] 实例 1:  $\text{F}_3\text{C}$ -N 的制备

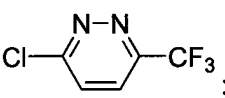
[0030] 在 2mL 封管中, 将 4-碘吡啶 (20.5mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 然后于  $60^\circ\text{C}$  下, 密封反应 11h。氟谱产率: 91%。

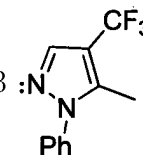
[0031]  $\text{F}_3\text{C}$ -N:  $^{19}\text{F}$  NMR (DMF):  $\delta$  -65.4 (s, 3F). GC-MS (m/z): 147.0.

[0032] 实例 2: -Cl-- $\text{CF}_3$  的制备

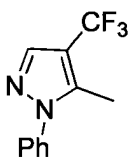
[0033] 在 2mL 封管中, 将 3-氯-6-碘哒嗪 (24mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于  $60^\circ\text{C}$  下, 封管反应 11h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 ( $3 \times 10\text{mL}$ )。

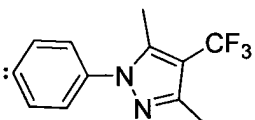
分出乙醚层。乙醚层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后,减压蒸干。所得粗品,经柱层析分离(正戊烷:乙醚=5:1),即得产物(18mg),产率:98%。

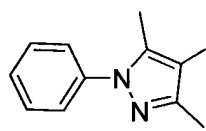
[0034]   $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.81(d, 1H), 7.74(d, 1H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  -66.5(s, 3F).

[0035] 实例 3:  的制备

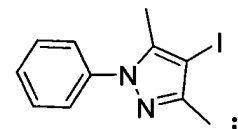
[0036] 在 2mL 封管中,将 4-碘-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑(28.4mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF(1mL), 加入铜粉(20mg, 0.3mmol), 于  $60^\circ\text{C}$  下, 封管反应 11h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚(30mL) 稀释, 再用水洗涤三次( $3 \times 10\text{mL}$ )。分出乙醚层。乙醚层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=15:1), 即得产物(21.6mg), 产

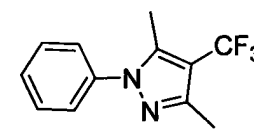
率: 95%。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.80(s, 1H), 7.50(m, 3H), 7.43(m, 2H), 2.41(s, 3H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  -56.6(s, 3F).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  138.7, 137.7(q,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 129.3, 128.8, 125.6, 123.3(q,  $J = 266\text{Hz}$ ), 112.3(q,  $J = 37.4\text{Hz}$ ), 10.9.

[0037] 实例 4:  的制备

[0038] 1.  的制备

[0039] 将 3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑(0.430g, 2.5mmol) 和 乙酸钠(0.458g, 5.58mmol) 溶于水(17mL), 慢慢加入含  $\text{I}_2$ (1.280g, 5.04mmol) 和 KI(2.523g, 15.2mmol) 的混合水溶液(18mL)。然后加热回流反应 3h。停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入乙醚(50mL) 萃取。乙醚层用  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液洗至无色, 再加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液洗至中性, 然后用饱和食盐水( $3 \times 20\text{mL}$ ) 洗涤三次, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后, 减压蒸干。所得粗品经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=20:1), 即得产物(0.563g), 产率: 76%。

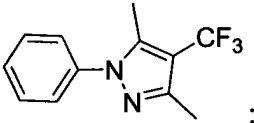
[0040]   $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.46(m, 2H), 7.37(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H).

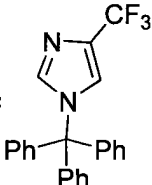
[0041] 2.  的制备

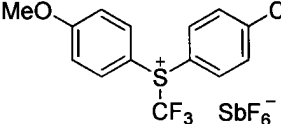
[0042] 在 2mL 封管中, 将 4-碘-3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑(30mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF(1mL), 加入铜粉(20mg,



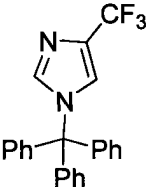
0.3mmol), 于 80℃ 下, 封管反应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20 : 1), 即得产物 (23mg), 产率: 96%。

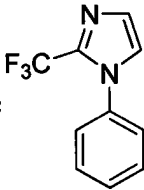
[0043]  : <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.52-7.37(m, 5H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H). <sup>19</sup>FNMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ -55.5(s, 3F). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 147.2(q, J = 2.2Hz), 139.7(q, J = 2.9Hz), 138.7, 129.3, 128.6, 125.7, 124.0(q, J = 267Hz), 109.9(q, J = 36.0Hz), 12.7, 11.3.

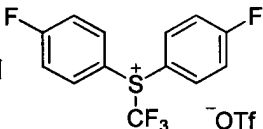
[0044] 实例 5:  的制备

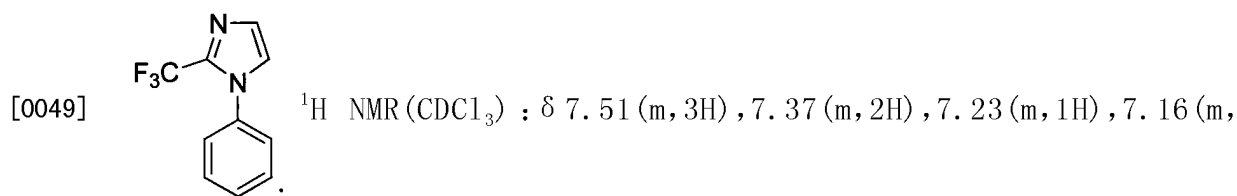
[0045] 在 2mL 封管中, 将 4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑 (43.6mg, 0.1mmol) 和  (112mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60℃

下, 封管反应 10h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8 : 1), 即得产物 (36mg), 产率: 95%。

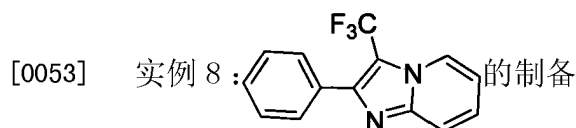
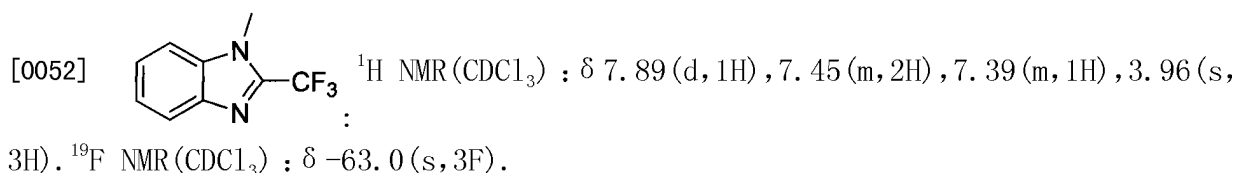
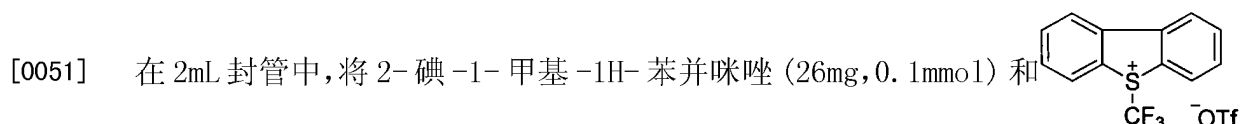
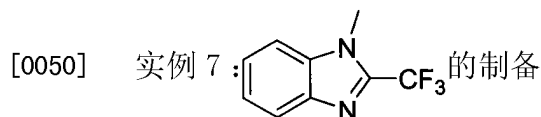
[0046]  : <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.49(s, 1H), 7.37(m, 9H), 7.19(s, 1H), 7.12(m, 6H). <sup>19</sup>FNMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ -62.6(s, 3F). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 141.8, 140.0, 134.5(q, J = 38.9Hz), 129.7, 128.5, 128.3, 121.7(q, J = 268Hz), 121.2(q, J = 3.7Hz), 76.2.

[0047] 实例 6:  的制备

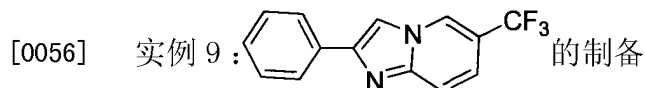
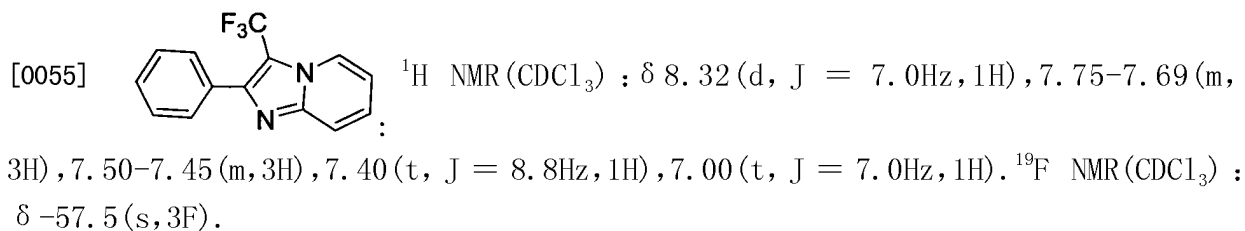
[0048] 在 2mL 封管中, 将 2-碘-1-苯基-1H-咪唑 (27mg, 0.1mmol) 和  (89mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60℃ 下, 封管反应 10h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10 : 1), 即得产物 (19mg), 产率: 90%。

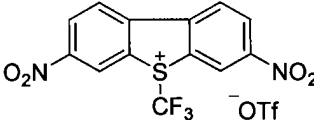


1H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  -59.6 (s, 3F).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  136.4, 136.2 (q,  $J = 38.8\text{Hz}$ ), 129.6, 129.4, 128.8, 126.1, 125.1, 118.8 (q,  $J = 270\text{Hz}$ ).



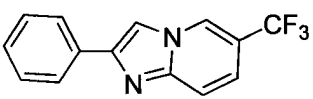
[0054] 在 2mL 封管中, 将 3-碘-2-苯基咪唑 [1,2-a] 并吡啶 (32mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60°C 下, 封管反应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 8 : 1), 即得产物 (24.2mg), 产率 : 92%。

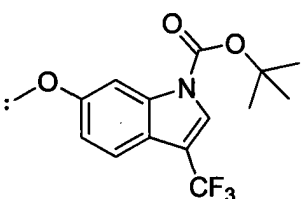


[0057] 在 2mL 封管中, 将 6-碘-2-苯基咪唑 [1,2-a] 并吡啶 (32mg, 0.1mmol) 和  (99mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60°C

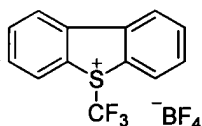
下, 封管反应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次

(3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,再减压蒸干。所得粗品,经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1),即得产物(23.8mg),产率:90%。

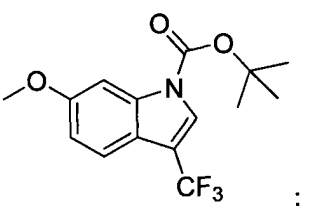
[0058]  : <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48(s, 1H), 7.95(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 7.72(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.3Hz, 2H), 7.38(t, J = 7.1Hz, 1H), 7.32(d, J = 9.5Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ -62.0(s, 3F). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 147.9, 145.4, 133.0, 128.9, 128.6, 126.3, 124.6(q, J = 5.9Hz), 123.6(q, J = 271Hz), 120.5(q, J = 2.2Hz), 118.2, 116.9(q, J = 33.7Hz), 109.2.

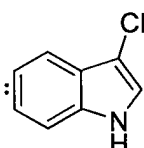
[0059] 实例 10:  的制备

[0060] 在 2mL 封管中,将 3-碘-6-甲氧基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37.3mg, 0.1mmol)

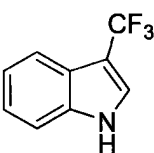
和  (68mg, 0.2mmol) 溶于 DMF(1mL), 加入铜粉(19.5mg, 0.3mmol), 于 60 °C

下,封管反应 10h。然后停止加热,待反应液冷却后,用乙醚(30mL)稀释,再用水洗涤三次(3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,再减压蒸干。所得粗品,经柱层析分离(石油醚),即得产物(23.8mg),产率:96%。

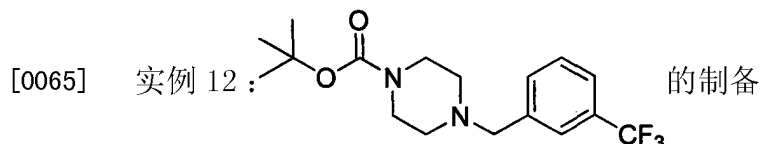
[0061]  : <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.01(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.68(s, 9H). <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ -59.3(s, 3F). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 156.6, 148.9, 130.0, 126.4(q, J = 5.8Hz), 126.3, 123.3(q, J = 267Hz), 116.4, 114.9, 111.4(q, J = 37.4Hz), 101.8, 85.0, 55.7, 28.1.

[0062] 实例 11:  的制备

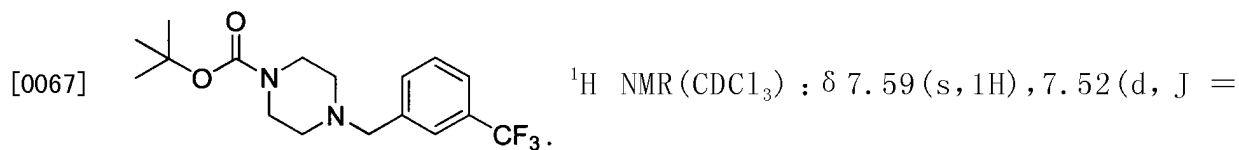
[0063] 在 2mL 封管中,将 3-碘-1H-吡啶(24.3mg, 0.1mmol) 和 [Ph<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>[OTf]<sup>-</sup>(三氟甲基二苯基铈盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF(1mL), 加入铜粉(20mg, 0.3mmol), 于 60 °C 下,封管反应 9h。然后停止加热,待反应液冷却后,用乙醚(30mL)稀释,再用水洗涤三次(3×10mL)。分出乙醚层。乙醚层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,再减压蒸干。所得粗品,经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=8:1),即得产物(16.7mg),产率:90%。

[0064]  : <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39(br, 1H), 7.81(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H),

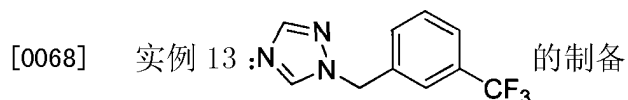
7.47 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.29 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -57.2$  (s, 3F).



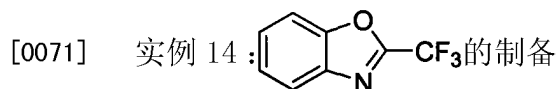
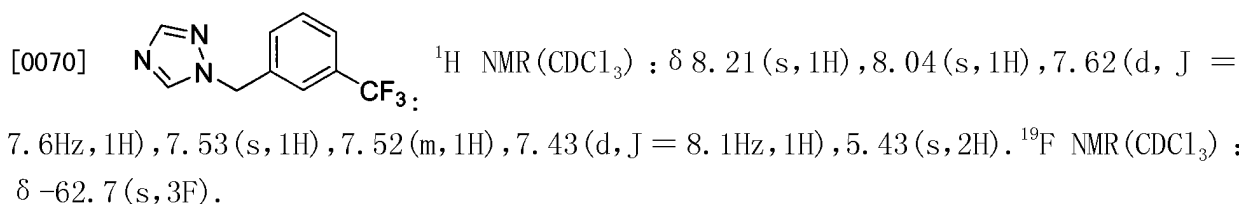
[0066] 在 2mL 封管中, 将 4-(3-碘苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (40.2mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铊盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于  $60^\circ\text{C}$  下, 封管反应 10h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 ( $3 \times 10\text{mL}$ )。分出乙醚层。乙醚层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1), 即得产物 (34mg), 产率: 98%。



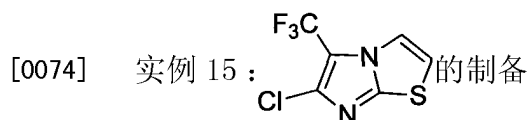
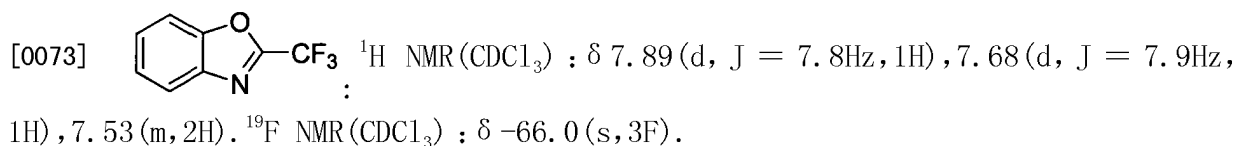
7.4Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.39 (s, 4H), 1.46 (s, 9H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -62.3$  (s, 3F).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.8, 139.2, 132.3, 130.8 (q,  $J = 32.3\text{Hz}$ ), 128.7, 125.6 (q,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 124.2 (q,  $J = 275\text{Hz}$ ), 124.1 (q,  $J = 3.7\text{Hz}$ ), 79.6, 62.5, 52.9, 43.6, 28.4.

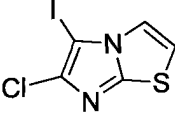


[0069] 在 2mL 封管中, 将 1-(3-碘苄基)-1H-1,2,4-三氮唑 (28.5mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铊盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于  $80^\circ\text{C}$  下, 封管反应 11h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 ( $3 \times 10\text{mL}$ )。分出乙酸乙酯层, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 4), 即得产物 (21mg), 产率: 93%。

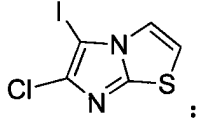


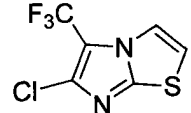
[0072] 在 2mL 封管中, 将 2-碘苯并[d]恶唑 (24.5mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铊盐, 89mg, 0.22mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于  $60^\circ\text{C}$  下, 封管反应 9h。氟谱产率: 85%。



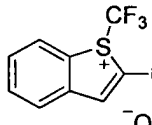
[0075] 1.  的制备

[0076] 将 6-氯咪唑并 [2,1-b] 噻唑 (0.159g, 1mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL), 加入 NIS (0.268g, 1.2mmol), 于室温下搅拌反应过夜。然后加入足量氨水, 调体系 PH > 10。0.5h 后, 反应液用乙酸乙酯萃取 (30mL)。所得乙酸乙酯层减压蒸干, 粗品经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6 : 1), 即得产物 (0.275g), 收率: 96%。

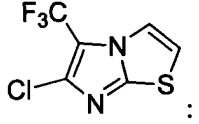
[0077]  :  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$  :  $\delta$  8.20 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.5Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$  :  $\delta$  148.6, 138.5, 120.8, 114.6, 61.8.

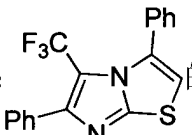
[0078] 2.  的制备

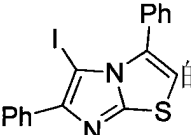
[0079] 在 2mL 封管中, 将 6-氯-5-碘咪唑并 [2,1-b] 噻唑 (28.5mg, 0.1mmol) 和

 (86mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60°C 下, 封管反

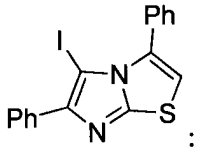
应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3 × 10mL)。分出乙醚层, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6 : 1), 即得产物 (20.8mg), 产率: 92%。

[0080]  :  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.54 (d, J = 4.3Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.3Hz, 1H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  -58.7 (s, 3F).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  149.6, 135.7 (q, J = 2.2Hz), 120.5 (q, J = 267Hz), 118.7 (q, J = 1.5Hz), 114.6, 111.8 (q, J = 41.7Hz).

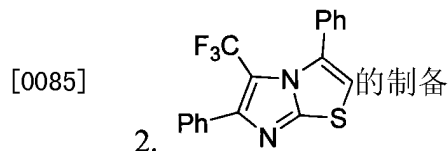
[0081] 实例 16 :  的制备

[0082] 1.  的制备

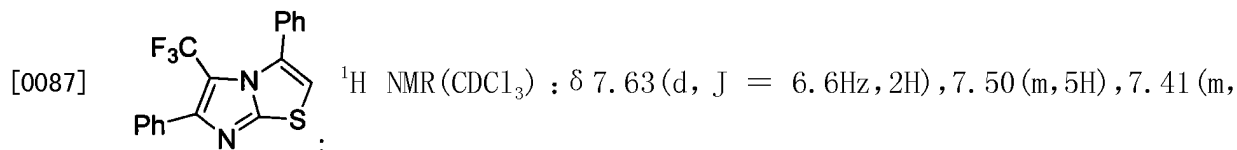
[0083] 将 3,6-二苯基咪唑并 [2,1-b] 噻唑 (46mg, 0.16mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 加入 NIS (38mg, 0.16mmol), 于室温下搅拌反应过夜。然后将反应液减压蒸干, 残留的固体经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6 : 1), 即得产物 (64mg), 收率: 96%。

[0084]  :  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.88 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.43 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.3Hz, 1H), 6.68 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  152.4, 151.3, 134.3,

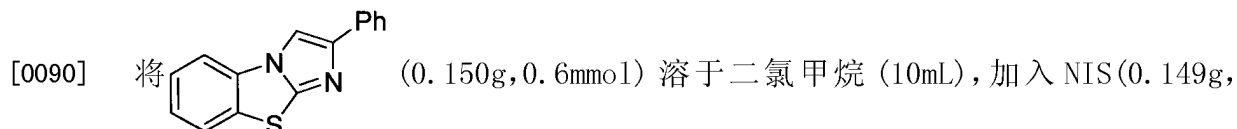
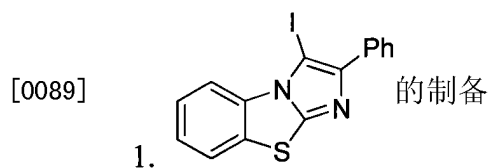
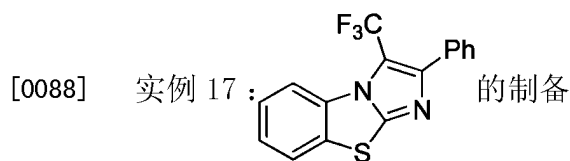
134. 0, 131. 4, 130. 1, 129. 0, 128. 5, 128. 2, 128. 1, 127. 9, 59. 2.



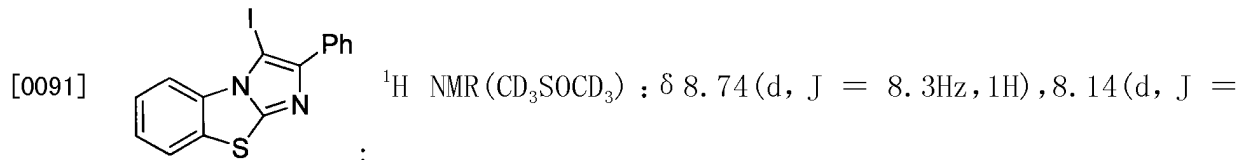
[0086] 在 2mL 封管中, 将 5-碘-3,6-二苯基咪唑并 [2,1-b] 噻唑 (40. 2mg, 0. 1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铊盐, 81mg, 0. 2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0. 3mmol), 于 60°C 下, 封管反应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 (3×10mL)。分出乙醚层, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6 : 1), 即得产物 (33. 8mg), 产率 : 98%。



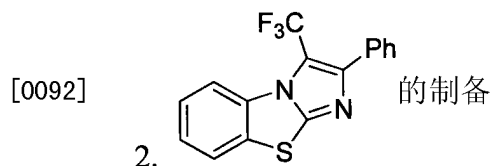
3H), 6. 74(s, 1H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  -52. 4(s, 3F).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  152. 7, 150. 8(q,  $J = 2. 2\text{Hz}$ ), 134. 8, 133. 4, 130. 0, 129. 9, 129. 3, 128. 8, 128. 5, 128. 1, 120. 9(q,  $J = 268\text{Hz}$ ), 112. 6(q,  $J = 41. 1\text{Hz}$ ), 111. 6.



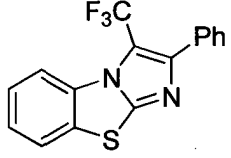
0. 66mmol), 于室温下搅拌反应过夜。然后加入足量氨水, 调体系  $\text{PH} > 10$ 。0. 5h 后, 反应液用二氯甲烷萃取 (3×50mL)。所得二氯甲烷层经水洗涤数次后, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 再减压蒸干, 即得产物 (0. 160g), 收率 : 70%。



7. 7Hz, 1H), 7. 98(d,  $J = 7. 3\text{Hz}$ , 2H), 7. 67(t,  $J = 7. 7\text{Hz}$ , 1H), 7. 54(m, 3H), 7. 43(t,  $J = 8. 3\text{Hz}$ , 1H)。



[0093] 在 2mL 封管中, 将  (37.6mg, 0.1mmol) 和  $[\text{Ph}_2\text{SCF}_3]^+[\text{OTf}]^-$  (三氟甲基二苯基铊盐, 81mg, 0.2mmol) 溶于 DMF (1mL), 加入铜粉 (20mg, 0.3mmol), 于 60°C 下, 封管反应 9h。然后停止加热, 待反应液冷却后, 用乙醚 (30mL) 稀释, 再用水洗涤三次 ( $3 \times 10\text{mL}$ )。分出乙醚层, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后减压蒸干。所得粗品, 经柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20 : 1), 即得产物 (29mg), 产率: 91%。

[0094]  :  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) : \delta$  8.09 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (m, 3H), 7.56 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.48 (m, 3H).  $^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$  -55.1 (s, 3F).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$  151.1, 150.3 (q,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 133.2, 132.1, 130.0, 129.5 (q,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 128.9, 128.0, 127.2, 126.0, 125.1, 121.8 (q,  $J = 266\text{Hz}$ ), 114.3 (q,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 112.0 (q,  $J = 40.3\text{Hz}$ ).