

摘 要

本硕士学位论文主要研究了结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物的合成与反应。全文共分为三部分。

第一部分主要内容是合成氟烷基叠氮化合物。以三氟乙醇、四氟丙醇为起始原料，合成了一系列的结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物。

第二部主要叙述了开展研究的氟烷基叠氮化合物反应及其结果。研究了含氟磷亚胺氮杂-Wittig 试剂制备以及与羰基化合物的反应。同时还研究了氟烷基叠氮化合物 $R_FCH_2N_3$ 与烯炔的 1,3-偶极环加成反应，以及 1,3-偶极环加成的重排反应。

第三部分内容与 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物合成有关。叠氮化合物与炔发生 sonogashira 反应给出碘代连三氮唑 16，后者再与炔烃发生偶联反应生成 5-炔基-1*H*-连三氮唑-4-羧甲酸化合物 19，在 Ag_2CO_3 催化下，19 环化给出 1,2-吡喃并-[3,4-*d*]-连三氮唑化合物 (20)。对其生理活性也做了初步测试。

关键词：氟烷基叠氮化合物，氮杂-Wittig 反应，1,3-偶极环加成反应，1*H*-[1,2,3]-三氮唑，氟烷基三唑啉，氟烷基吡唑啉，重氮离子中间体。

Abstract

My Master dissertation is focused on the study of synthesis and reactions of fluoroalkyl azides $R_FCH_2N_3$, and consists of three parts of contents.

The first part of dissertation focused on the synthesis of the fluoroalkyl azides starting from 2,2,2-trifluoro-ethanol and 2,2,3,3-tetrafluoro-propan-1-ol.

The reaction of fluoroalkyl azides and related fluorine containing compounds were presented in the second part. It contained the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of fluoroalkyl azides and the reaction of the fluorine containing aza-Wittig reagents *N*-fluoroalkylimino phosphoranes derived from fluoroalkyl azides. The application of 1,3-dipolar cycloaddition of fluoroalkyl azides in the synthesis of fluoroalkyltriazoline and fluoroalkylpyrazolines was also discussed in this part.

The third part related to the synthesis of 1*H*-prano [3,4-*d*] [1,2,3]triazol-4-ones. Which were synthesized from 5-alkyne-1*H*- [1,2,3] triazole-4-carboxylic acid *via* Ag_2CO_3 -catalyzed intramolecular cyclization. And their physiological activities were tested.

Keywords: fluoroalkylazides, aza-Wittig reaction, 1,3-Dipolar cycloaddition, 1*H*-[1,2,3]-triazoline, fluoroalkyl triazolines, fluoroalkyl pyrazolines, diazo intermediate

论文独创性声明

本论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人或机构已经发表或撰写过的研究成果。其他同志对本研究的启发和所做的贡献均已在论文中做了明确的声明并表示了谢意。

作者签名: 孙庆瑞 日期: 2007.5.19

论文使用授权声明

本人完全了解上海师范大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留送交论文的复印件，允许论文被查阅和借阅；学校可以公布论文的全部或部分内 容，可以采用影印、缩印或其它手段保存论文。保密的论文在解密后遵守此规定。

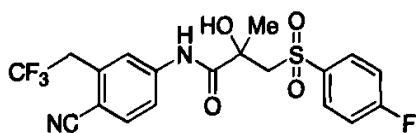
作者签名: 导师签名: 日期: 2007.5.19

The image shows two handwritten signatures in black ink. The top signature is more fluid and cursive, while the bottom signature is more blocky and includes a vertical stroke extending downwards.

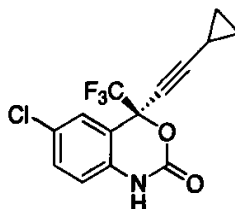
前 言

1764年, A. S. Marggraf用硫酸和萤石合成氢氟酸, 1886年, H. Moissan电解HF-KF合成元素氟, 对氟及其化合物的研究从此开始。1896年, 比利时化学家Swarts通过高价金属化合物制备出了第一个有机氟化合物——氟代乙酸乙酯, 标志着有机氟化学的开始。经过一百多年的发展, 有机氟化学已逐渐发展成为有机化学中一具有旺盛生命力的分支, 目前正随着有机化学领域中各方面的发展而蓬勃发展^[1]。

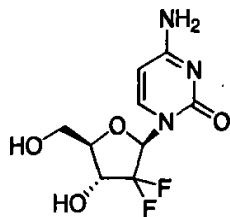
1957年, Spero等在研究可的松的一系列含氟衍生物时发现, 和不含氟化合物相比, 含氟可的松衍生物作为糖皮质激素有更好的活性和更高的抗肿瘤活性, 从而揭开了人们系统研究具有生理活性含氟有机化合物的序幕^[2]。人们通过对含氟有机化合物的性质(特别是生理活性)的研究发现了大量具有特殊生理活性的含氟有机化合物。现在已经有许多含氟化合物成为了上市药物, 如Casodex, Efavirenz, Gemcitabine和SC58635(Scheme 1)。



Casodex 抗前列腺癌



Efavirenz 抗艾滋病



Gemcitabine 抗癌



SC-58635 消炎

由于氟原子具有最强的电负性,以及 C-F 键与 C-H 键键长最接近这两个基本特征,因此,含氟基团的引入常会对有机分子的物理性质及化学性质产生很大的影响^[3],主要表现在以下几个方面:

1) 伪拟效应 (mimic effect): 氟原子的 VanderWaals 半径 (ca. 1.34 Å), 与氢原子的 VanderWaals 半径 (ca. 1.10 Å) 接近,而且 C-F 键的键长 (1.26-1.41 Å) 也与 C-H 键的键长 (1.03-1.11 Å) 接近,这就意味着分子中,一个氢原子被一个氟原子取代以后,对分子的空间体积并不会太大的改变。因此,分子中的氢原子被氟原子取代以后的分子仍能模拟原来的分子与酶受体作用。

2) 电子效应 (electronic effect): 元素氟是周期表中电负性最大的元素 (C: 2.5, H: 2.1, F: 4.0), 具有很强的拉电子诱导效应。因此,氟原子的引入常改变整个分子的电子云分布,使分子的偶极距、酸碱性、分子构型等受到较大影响,从而改变其物理和化学性质。

3) 键的极性效应 (bond polar effect): 碳氢化合物 C-H 键中碳显 δ^+ , 氢显 δ^- , 氢原子能以质子或氢自由基的形式离去; C-F 键的极性正好与 C-H 键的极性相反,并且键能也极大 (C-F 键: 485 kJ / mol, C-H 键: 411 kJ / mol; C-C 键: 345 kJ / mol), 可见, C-F 键发生均裂和异裂都很困难,氟原子难以 F^+ 、 F^- 或 $F\cdot$ 的形式离去^[4-5]。因此,全氟碳化物往往具有很好的耐光、热和化学腐蚀的稳定性以及很强的抗氧化能力。

4) 疏水效应 (hydrophobic effect): 处于化合态的氟原子,其外围电子填充紧密,不易受外界环境的影响,表现出具有很小的诱导极化率,含氟基团之间主要表现为相互排斥和扩散为主的物理性质,具有强烈的疏水亲脂能力。因此,有机氟化合物对生物膜等组织具有非凡的穿透能力,作为药物,可以提高在生物体内的吸收和传递速率。

此外,含氟化合物还具有低介电常数及低折光率、低表面张力、高密度以及在水或其他介质中的溶解度较小等物理性质^[4-6]。因此,有机含氟化合物在工农业、原子能、宇航、国防以及科学领域有着广泛的用途^[4-7]。

经过多年的努力,人们对氟取代对化学活性的影响已经有比较清楚的认识,并可以作相当的预测^[8]。而关于氟取代效应对生物活性的影响, Schlosser 的话很有代表性: 氟作为一种取代基,相当令人困惑,有时会给我们带来惊喜,但其结果有时却是完全不能预测的^[9]。发现和合成更多的含氟有机化合物就成为一个迫切的课题。

令人惊奇的是,作为地壳中含量最大的卤素,自从 1943 年从南非的一种植物,

Dichapetalum cymosum 分离到第一个含氟天然化合物氟代乙酸盐后，自然界中只有 13 种含氟的次级代谢物被确认，其中还有 8 个是从同一植物的 ω -代谢物中得到的 ω -氟代长链脂肪酸同系物。除去这些脂肪族类似物，只有六种含氟天然化合物被确定分离出来^[10]。

为了获得更多的含氟化合物，发展合成各种类型含氟有机化合物的方法学已经成为有机化学中一个重要的研究领域。自从 1896 年，比利时化学 Swart^[11]制备了第一个有机氟化合物以来，无数化学家作了大量的工作，发展了很多种向有机分子中引入氟原子的方法。归纳起来，这些方法可以分为两类：

1、直接氟化法。即通过各种直接的或间接氟化试剂，将氟原子或含氟基团引入到有机分子中。如 F_2 ^[12]、 HF ^[13]、 SF_4 ^[14]、 COF_2 ^[15]、 XeF_4 ^[16]等，但这些氟化学试剂在使用过程中反应条件剧烈，反应的化学选择性和区域选择性都比较差，产率也不高，因而在使用上受到了很大的限制。近年来一些温和而高效的氟化学试剂^[17]，如二乙胺基三氟化硫 (DAST)、四丁基氟化铵、 HF/Et_3N 等的诞生为这类方法注入了新的活力。

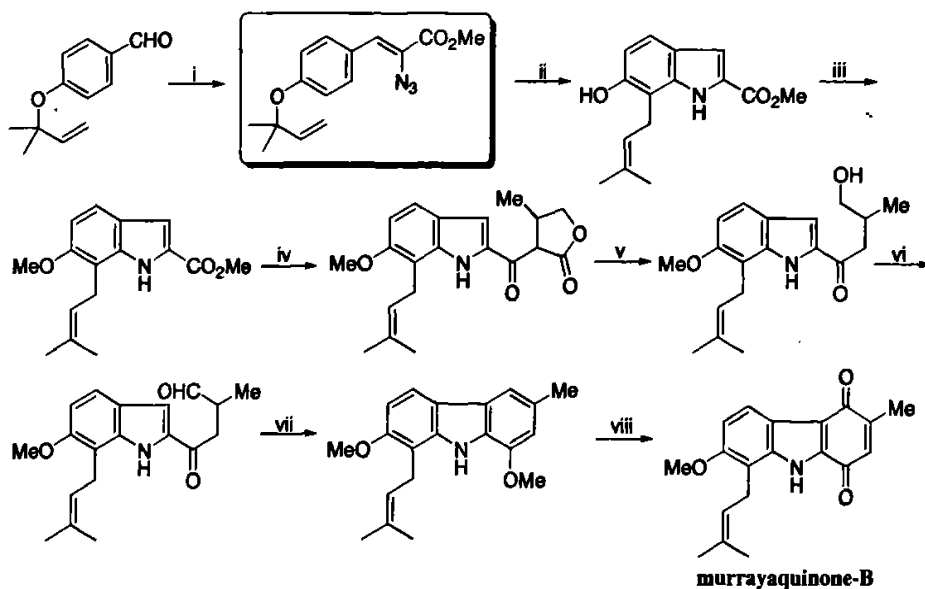
2、含氟砌块法。即从简单易得的含氟原料出发，合成出适宜的含氟中间体，把它们作为含氟砌块 (building block)，利用含氟砌块上原有的官能团选择性地与其他分子结合从而合成特定结构的化合物。由于含氟砌块法不涉及 C-F 键的形成，因而它具有选择性好、反应温和、产率较高等优点^[18]。未来有机化学的发展方向是高选择性、原子经济性的“绿色化学”，因此含氟砌块法备受有机化学家的青睐。

本文中我们合成的含氟砌块是一系列结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物，利用这样的含氟砌块可以向分子中引入 CF_3 ， HCF_2CF_2 ，并可以合成一些含氟的氮杂化合物和杂环化合物。

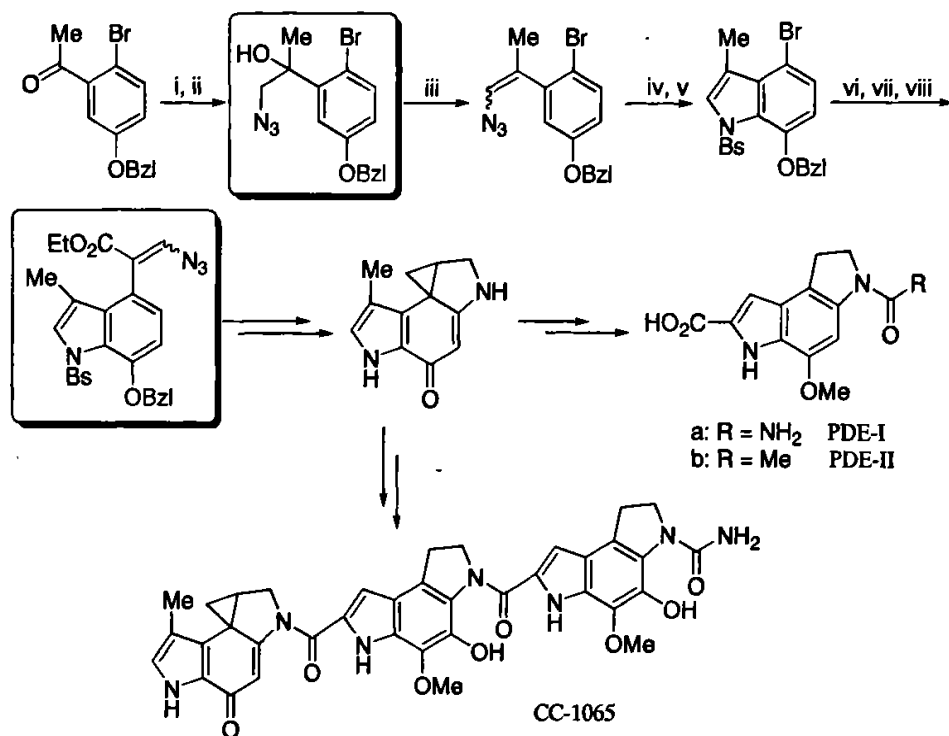
第一部分 氟烷基叠氮化合物的合成

自从 1864 年苯基叠氮和叠氮酸^[19]发现以来,叠氮化合物引起了化学界的极大兴趣,百余年来人们对叠氮化合物的合成方法、结构测定及其应用作了广泛的研究^[20]。1966 年 Lábbé^[21]对叠氮化合物的合成、反应、应用作了综述。1988 年 Scriven 等^[22]对叠氮化合物的制备方法、叠氮化物和氮宾的重要反应以及广泛应用作了系统的阐述。近年来,随着各方面的需要,人们相继合成出了许多新的叠氮化合物,有关专家学者对这方面的进展十分重视,对叠氮化合物及其衍生物的结构与性能的研究日趋深入。有机叠氮化合物引起人们极大注意的原因在于它的合成和性质都有显著的特点:合成方法新颖、产率颇高,用途极其广泛。一方面它可以合成多种杂环化合物^[23]及其他化合物,例如为合成生物碱 murrayquinone-B (Scheme 2)^[24]、有效的抗肿瘤试剂 CC-1065、磷酸二酯酶抑制剂 PDE-I 和 PDE-II (Scheme 3)^[25]等提供了合成的关键步骤;另一方面有些叠氮化合物本身就可以作为重要的药物,例如 AZT(3'-叠氮-3-脱氧胸苷) (Figure 1)^[26]是一种很好的抗病毒药,对逆转录病毒特别是艾滋病病毒有特效抗病毒活性,并可用于治疗白血病,它是目前治疗艾滋病的首选药物。

Scheme 2 生物碱 murrayquinone-B 的合成



Scheme 3 CC-1065、PDE-I 和 PDE-II 的合成



Reagents: i, Me₂S⁺(O)CH₂⁻, DMSO, 55°C; ii, NaN₃-LiCl, DMF, 60°C; iii, SOCl₂, pyridine, 0°C; iv, mesitylene, reflux; v, NaH, THF, then PhSO₂Cl; vi, *n*-BuLi, DME, then (EtO₂C)₂; vii, Ph₃P=CHCl, THF; viii, NaN₃, DMF, H₂O.

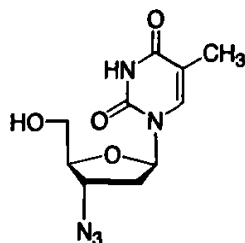
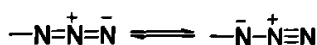
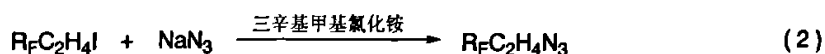
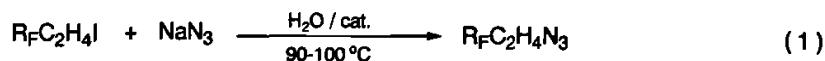


Figure 1 AZT (3'-叠氮-3-脱氧胸苷, Zidovudine)

认识叠氮基和叠氮离子的结构特征是研究叠氮化合物及其衍生物的重要方面。叠氮基是由三个氮原子组成的基团，在化学性质方面具有某些卤素特征，故又称“拟卤原子”，但由于叠氮基具有与饱和卤原子不同的不饱和电子构型，其最低 p 轨道没有填满电子，这也使其在光化学中占有显著位置^[27]。1944 年，人们认为叠氮基具有 R-N=N=N 这样的经典结构^[28]，八隅体规则被人们接受后，叠氮基被认为应具有下面两种结构的共振体：

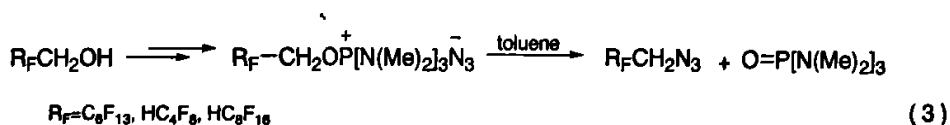


制备叠氮化合物最普通的方法是卤代烷与 MN_3 ($M = Li, Na, K$ 等) 相互作用。许多氟化学工作者也就是用这一方法来合成一些含氟叠氮化合物的 [Eq. (1)^[29] and Eq. (2)^[30]].



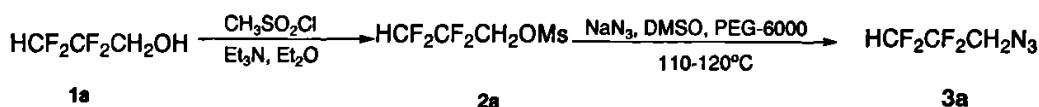
由于 $R_F-C_2H_4I$ 可以直接由全氟碘代烷 R_FI 制备，所以大多数氟烷基叠氮化合物的结构都是 $R_F-C_2H_4N_3$ 。而这种结构的叠氮化合物由于在全氟烷基和叠氮基中插有两个 CH_2 ，使得此类叠氮化合物与不含氟的叠氮化合物在性质上差别不是很大，并没有体现出 R_F 基团强吸电子效应的特殊性。鉴于以上的考虑，我们设计了结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物，减少全氟烷基和叠氮基中间碳氢链的长度，想看看这样的改变是否会影响叠氮基的反应活性或是会不会有一些新的反应发生。

查阅文献后我们发现，结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物鲜有报道。2001 年，Palomo^[31] 曾报道合成 $CF_3CH_2N_3$ ，他的合成方法是用 CF_3CH_2I 和 NaN_3 直接反应，但作者只是将该化合物作为中间产物，直接还原得到其相应的胺，而并未分离纯化和研究其反应性。Selve^[32] 也曾报道过结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物的合成 [Eq. (3)]。



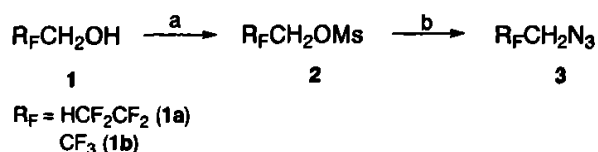
考虑到原料的来源、成本以及毒性，我们查阅文献后发现可以从其相应的 R_FCH_2OMs 或 R_FCH_2OTs 和 NaN_3 反应得到，我们就先从合成 R_FCH_2OH 入手。由于化合物 $HCF_2CF_2CH_2OH$ (**1a**) 和 CF_3CH_2OH (**1b**) 是已经商品化的，所以我们就用它们做我们的反应底物来制取氟烷基叠氮化合物。

Scheme 1



我们合成的结构为 $R_FCH_2N_3$ 的叠氮化合物性质稳定，在 DMSO 溶液中，即使加热到 200°C 也能稳定存在，故而可以通过蒸馏的方法进行分离纯化。 $R_FCH_2N_3$ 合成的反应条件及结果如下(Table 1)

Table 1



Reagents and conditions: a) CH_3SO_2Cl , Et_3N , Et_2O , 0°C
 b) NaN_3 , PEG-6000, DMSO, $110-120^\circ\text{C}$

Entry	产率 (%)	
	步骤 a	步骤 b
1	77	70
2	87	71

这样，我们就以三氟乙醇、四氟丙醇为原料，通过简单的几步反应，合成了一系列结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物。后面的工作就是对合成的这类叠氮化合物的反应进行了一些研究。

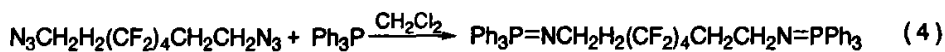
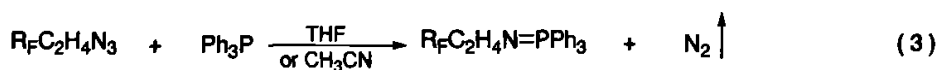
第二部分 氟烷基叠氮化合物的反应研究

第一章 含氟膦亚胺化合物的制备以及氮杂-Wittig 反应

芳香基叠氮和三苯基膦之间的反应是一种很有用的有机合成方法^[33]。第一篇报道关于合成含氮磷双键的膦亚胺，通过叔膦化物和有机叠氮化物制备成功^[34]。到目前为止，已经制备出很多种类型的膦亚胺化合物，它们用于合成 Schiff 碱、亚胺酰氯等多种杂环化合物^[35-38]。

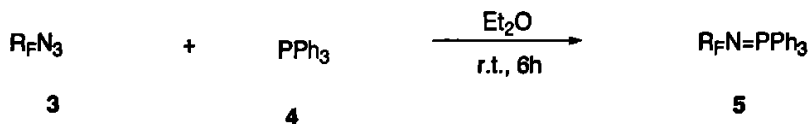
氟原子的高电负性和碳氟键的键能较高^[39]，导致了有机化合物有一些不可预期的生物活性和改变生物特性结果。到目前为止，还未有人研究过我们做的氟烷基叠氮化合物的反应特征。因此我们想进一步研究氟烷基叠氮化合物的反应特性，我们就用氟烷基叠氮和三苯基膦反应研究其 Staudiger 反应和氮杂-Wittig 反应。

我们通过查阅文献发现氟烷基叠氮也可以和三苯基膦发生 Staudiger 反应合成膦亚胺。



我们通过改变反应溶剂时发现，当溶剂为乙醚时反应较为平和且产率较高。反应几乎是定量发生的，反应后直接旋去乙醚就得到化合物 **5** 且不需要提纯。其中化合物 **5** 是白色固体。如 Scheme 2

Scheme 2



3a: $\text{R}_F=\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$
3b: $\text{R}_F=\text{CF}_3\text{CH}_2$

5a
5b

我们拿到化合物 **5** 后，我们就试想将化合物 **5** 与醛或者酮、酰氯反应。结果发现 **5** 与醛和酰氯能很容易的发生反应，但是 **5** 与酮却很难反应。接着我们就用 **5a** 和 **6a** 作为

反应模型。通过实验我们发现当将 **5** 和 **6** 在 DMSO、THF、CH₂Cl₂ 作为溶剂时产率并不理想，而我们使用 Toluene 时产物的产率提高不少，如：Table 2。于是我们在此反应条件下对氮杂-Wittig 反应进行研究。

Table 2

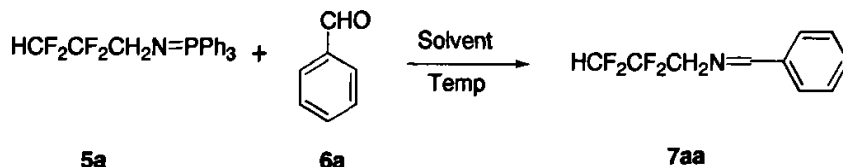


Table 2 亚胺的制备

Entry	solvent	Temperature(°C)	Time(day)	Yield (%)
1	DMSO	80	3	41.5
2	THF	50	2	53.8
3	CH ₂ Cl ₂	r.t.	3	57.2
4	Toluene	80	3	62.3

结果我们发现虽然酰氯能和 **5** 反应，但是有些反应产物不是很稳定。在反应过程中很容易发生变质得不到我们要的产物。如乙酰氯、丙酰氯。由于亚胺在硅胶柱里不稳定。所以在提纯化合物时都是用减压蒸馏得到。从 Table 3 中可以发现芳香醛 (Entry: 1-4 和 8-11)，杂环醛 (Entry: 5, 6, 12, 13)，苯酰氯 (Entry: 7, 14) 能与 **5** 在温和条件下得到产率较高的化合物。同时我们发现当苯环上有吸电子基时，反应产物的产率相应提高。

Scheme 3

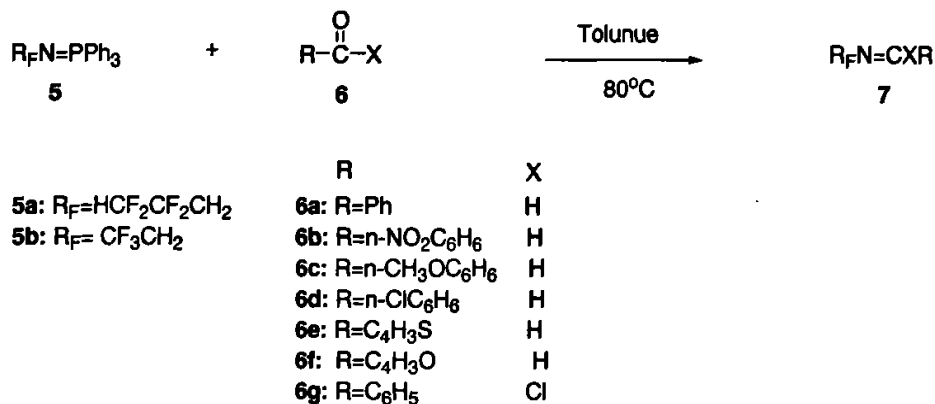


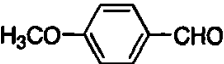
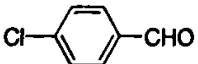
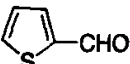
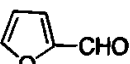
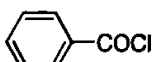
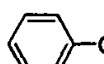
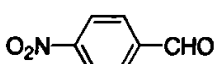
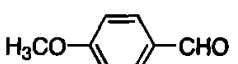
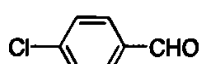
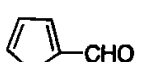
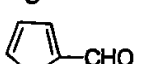
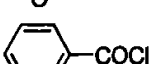


Table 3: 亚胺的合成

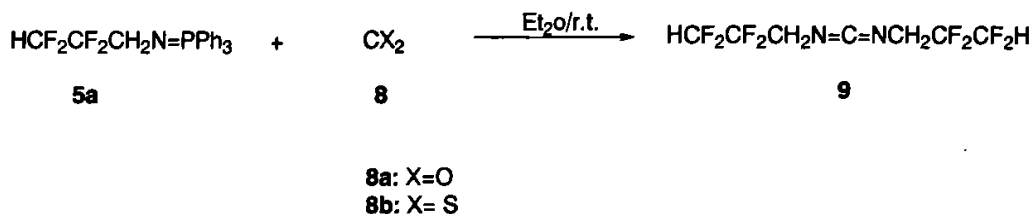
Entry	R _F	R	Time(d)	Product	Yield ^a (%)
1	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		2	7aa	61.0
2	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		2	7ab	78.7
3	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		3	7ac	64.4
4	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		2	7ad	65.1
5	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		3	7ae	62.3
6	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		3	7af	57.6
7	HCF ₂ CF ₂ CH ₂		2	7ag	62.3
8	CF ₃ CH ₂		2	7ba	41.3
9	CF ₃ CH ₂		2	7bb	82.7
10	CF ₃ CH ₂		3	7bc	66.2
11	CF ₃ CH ₂		2	7bd	85.7
12	CF ₃ CH ₂		4	7be	29.2
13	CF ₃ CH ₂		4	7bf	30.3
14	CF ₃ CH ₂		2	7bg	78.3

^a 所有产率都是减压蒸馏得来的。

得到了磷亚胺化合物 **5a**, **5b** 后, 我们尝试了它们与 CO₂ 反应, 结果并没有得到我们想要的异氰酸酯, 而是只得到了碳化二亚胺化合物 **9** (Scheme 4)。即便是降低温度、改变加料顺序和缩短反应时间也没有得到异氰酸酯的产物。我们也曾尝试与 CS₂ 反应, 同样也没有得到相应的异硫氰酸酯, 同样只得到了与 CO₂ 反应一样的产物 **9**。我们认为该反应的机理可能是, 磷亚胺化合物 **5a** 首先与 CO₂ (或 CS₂) 反应生成异氰酸酯 (或异

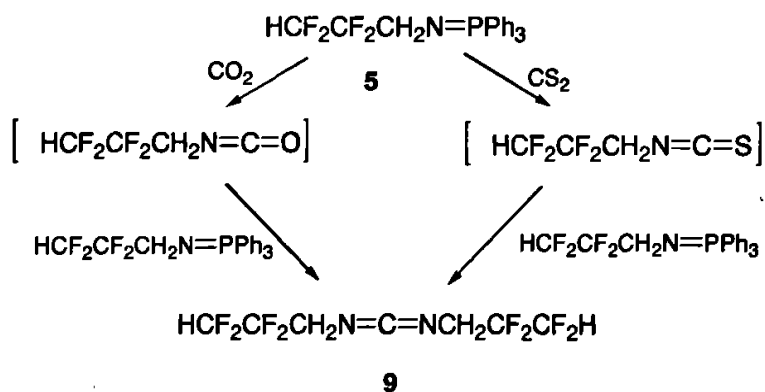
硫氰酸酯), 而生成的中间体异氰酸酯 (或异硫氰酸酯) 极不稳定, 一旦生成后就立即与另一分子的磷亚胺化合物 **5a** 继续反应, 从而生成碳化二亚胺化合物 **9** (Scheme 4)

Scheme 4



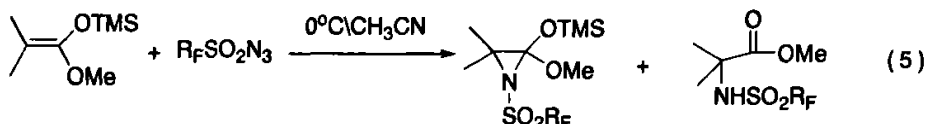
化合物也 **5b** 可以与 CO_2 和 CS_2 , 但由于其产物沸点太低, 难以分离和纯化, 一直未得到纯的产物。通过上面 Scheme 4 的反应我们可以确定化合物 **5** 与 **8** 的反应应该是经历如下的一个过程。Scheme 5

Scheme 5



第二章 氟烷基叠氮化合物与烯烃的反应研究

经过查阅大量文献发现，有机叠氮是一种合成含有氮原子有机化合物的重要原料之一^[40]。我们注意到，在朱士正小组^[41]的报道中，氟烷基磺酰叠氮和烯烃在 0°C 的 CH₃CN 溶液中反应叠氮通过形成氮宾中间体和烯烃反应生成三元环的氮丙啶化合物。(eq 5)



氟烷基磺酰叠氮在光照下也能与烯烃发生加成以及插入反应。因此我们对叠氮化合物光照或加热生成乃春中间体的反应产生了浓厚的兴趣。

特别是用叠氮通过 1, 3-偶极环加成反应来制取含有五元环的杂环化合物^[42]。而这些五元环的化合物由于含有三个氮原子，所以使一些有机化合物分子在药物方面有很强的生物活性和生理活性，如 1, 2, 3-三唑啉等之类的有机化合物^[43]。同时我们考虑到氟元素的特殊性质，由于氟原子的作用也能使一些有机化合物产生很好的生物活性和生理活性^[44-45]。我们查阅很多文献发现很少有关于氟烷基叠氮化合物和烯烃反应来制取 1, 2, 3-三唑啉^[46]。所以我们就想用氟烷基叠氮化合物和烯烃反应看是否能发生反应、反应结果如何。

我们设想氟烷基叠氮化合物和一些不含有吸电子基的烯烃在三氯甲烷溶液中在紫外灯照射下，看看能否把叠氮转变为活泼的氮宾中间体和双键发生加成反应生成三元环的氮丙啶化合物，结果发现叠氮并没有参与反应。我们变换反应条件，在三氯甲烷溶液中加热同样是不反应。我们就想研究双键上含有吸电子基的烯烃和叠氮能否发生 1, 3-偶极环加成反应。我们就用丙烯酸甲酯和叠氮在光照的条件下反应，结果发现反应过于复杂。我们又调节紫外灯的电压，结果也是不理想。带着这样的问题我们就确定再变换反应条件，看它是否在加热条件下能不能发生反应、反应情况如何。

我们选择的反应条件，是在对氯甲苯溶液中加热至 45°C 反应。结果发现，反应结果变得较好。我们又变换反应溶剂，开始我们使用对氯甲苯在 45°C 下反应 3 天通过跟踪反应发现有两个新点产生，而且反应效果较好。但是后处理的时候由于对氯甲苯的沸点较高不易除去，虽然反应的产率较好。我们就经过试验发现三氯甲烷很适合做此反应的反应溶剂，结果如 Table 4

Table 4

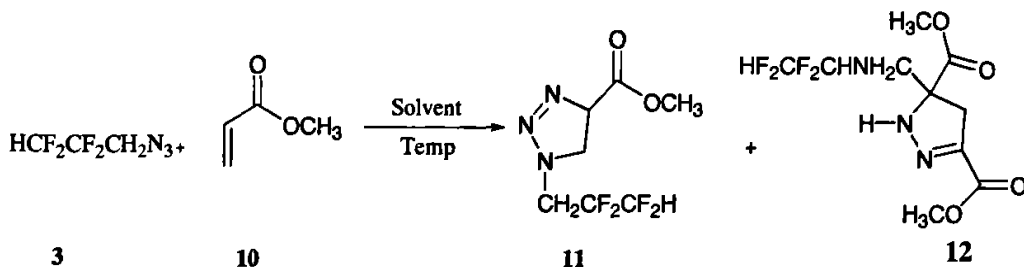


Table 4 氟烷基叠氮化合物在不同条件下的 1, 3-偶极环加成反应。

Entry	Solvent	Temperature °C	Time h	Yield ^a (%) /1aa	Yield ^a (%) /2aa
1	o-DCB	45	72	23	44
2	THF	40	72	14	21
3	CHCl ₃	rt	72	27	31
4	CHCl ₃	50	24	27	44
5	CH ₂ Cl ₂	rt	72	9	26
6	CH ₂ Cl ₂	40	24	19	32

^a.产率为柱层析分离得到

通过柱层析我们得两种产物分别为 **Table 4** 中的 **11** 和 **12**，通过氢谱和质谱我们可以很容易确定化合物 **11** 是三唑啉，但是化合物 **12** 通过氢谱和质谱的研究发现它是叠氮和两分子的烯烃反应的产物。为了进一步确定反应产物 **12** 的结构，于是我们做个单晶衍射发现产物的结构就是我们推测的结构。如

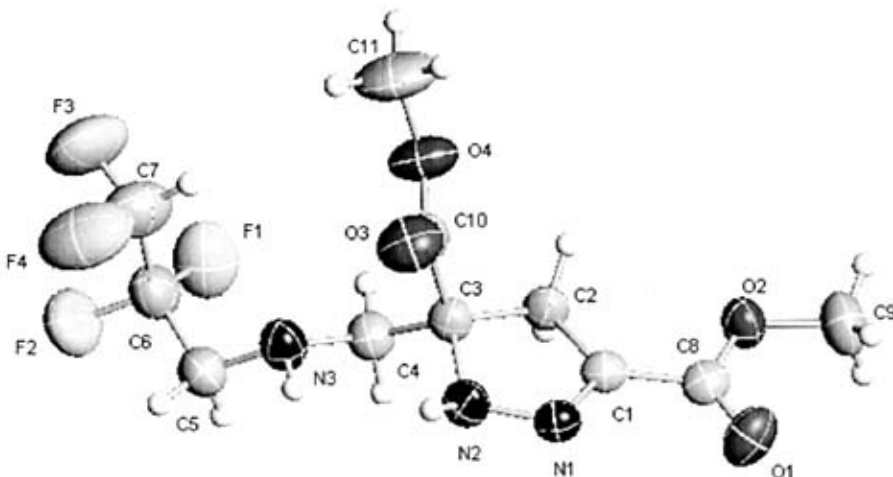
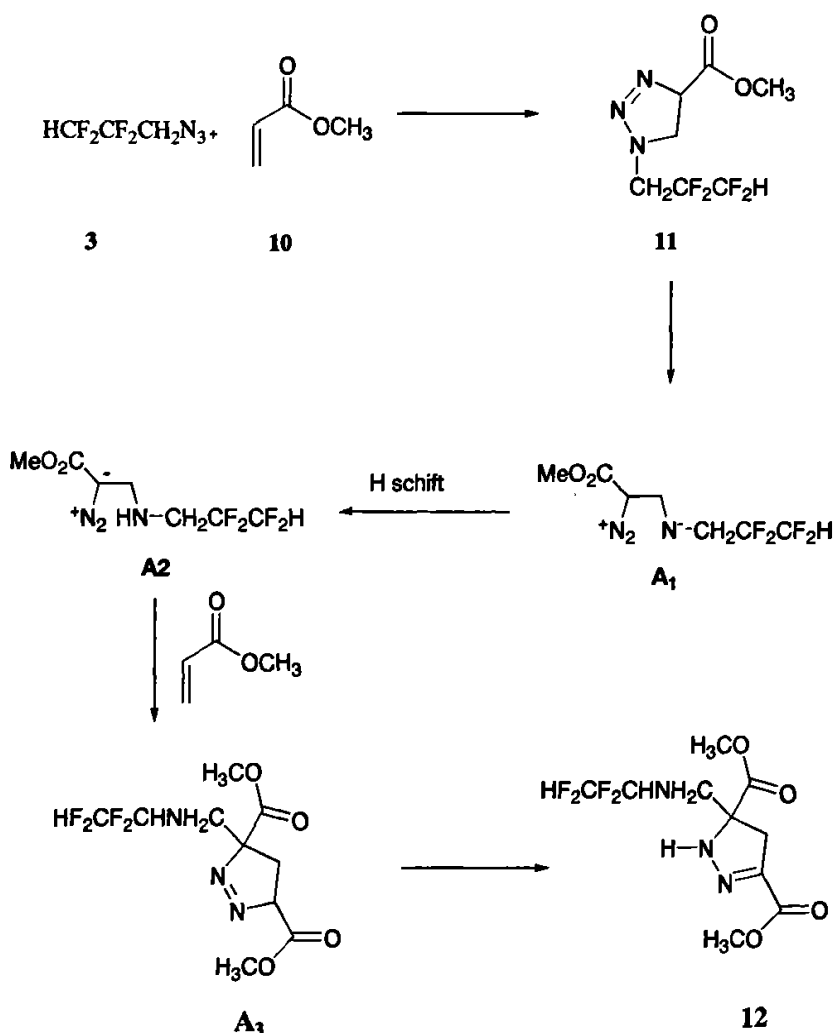


图 1 化合物 **12** 的单晶衍射图

根据单晶结构我们推测其反应机理为：先是氟烷基叠氮化合物 **3** 与烯烃 **10** 发生 1,3-偶极环加成反应生成五元环的化合物 **11**。由于化合物 **11** 易发生氮氮键发生电子转移开环生成重氮盐 **A₁**，同时与酯基相连的碳原子上有一个氢原子酸性较强，所以可能发生了氢迁移，生成了重氮离子和碳负离子 **A₂**。于是 **A₂** 又与一分子的烯烃反应生成化合物 **A₃**，但是化合物 **A₃** 的热稳定性不高，所以又发生了 [1,3] 氢迁移生成更稳定的化合物 **12**。我们经过分析发现产物的分子结构与化合物 **12** 的单晶衍射结构相同。所以我们确定此反应的反应机理如下：**Scheme6**

Scheme 6



反应机理确定后，我们用一系列的烯烃和氟烷基叠氮化合物反应。结果发现：并不

是所有的烯烃都能与其反应，即使反应有的反应效果也不是很好。如 Table 5 表当丙烯酸甲酯和甲基乙烯酮反应时反应的效果很好，但是当氟烷基叠氮化合物是三氟乙基叠氮时反应生成的三唑啉得不到纯的化合物。如 Table 5 中 Entry 4, 5。当反应物烯烃上的吸电子基的吸电子能力不强时，不能使五元环上的氮氮键断裂生成偶极离子，因此反应只能生成三唑啉而不能进一步反应生成重排产物，如 Table 5 中 Entry 3, 6。

Scheme 7

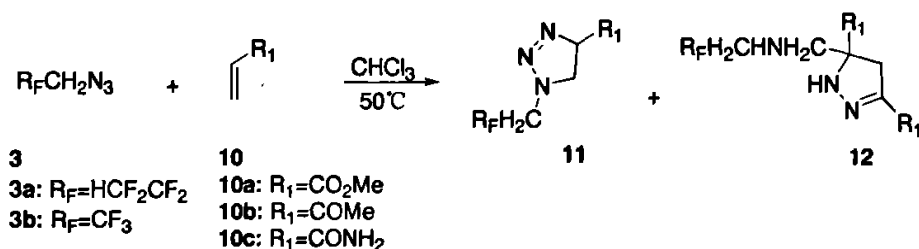
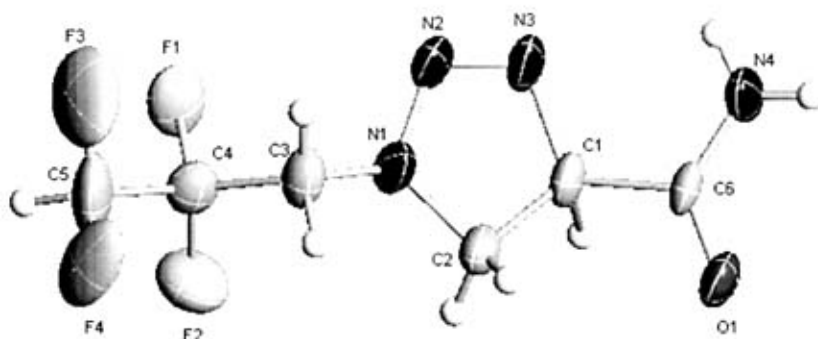


Table 5 氟烷基叠氮化合物与烯烃的反应。

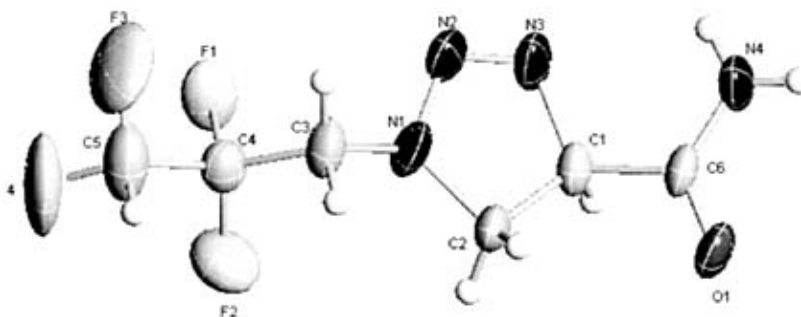
Entry	R _F	Alkene 2	Temperature °C	Time h	Product 11	Yield ^a (%)	Product 12	Yield ^a (%)
1	HCF ₂ CF ₂		50	24	11aa	27	12aa	44
2	HCF ₂ CF ₂		50	26	11ab	15	12ab	57
3	HCF ₂ CF ₂		60	24	11ac	33	12ac	0
4	CF ₃		50	24	11ba	—	12ba	36
5	CF ₃		50	24	11bb	—	12bb	41
6	CF ₃		50	24	11bc	29	12bc	0

*所有的结果都是柱层析分离。

但是当我们用丙烯酰胺做反应底物时 (Table 5 Entry: 3, 6) 反应只得到一种化合物。而且其化合物的氢谱很复杂, 因而不能从氢谱上面分析出其化学结构。我们借用单晶衍射图谱发现氢峰的规则裂分是由于单晶衍射图 2, 3 中 F4 在化合物中不是固定不变的, 它在一分子的化合物中是来回震动的。从而导致了氢谱上的谱图裂分很复杂, 但是有几组峰是对称裂分的。同时我们通过衍射图谱发现此化合物是三唑啉, 但是此反应只有一种产物。我们认为可能是由于烯烃上的吸电子基的吸电子能力不强, 不能促使三唑啉发生进一步重排从而得到重排产物。



单晶衍射图 2 化合物 11ac



单晶衍射图 3 化合物 11ac

由于上面反应我们得出结论三唑啉可以和烯烃进一步反应。我们就用 11aa、11ab、11ba 做为反应底物与不同的和烯烃反应。结果我们发现当烯烃上的吸电子基团为强吸电子基时反应能很快进行而且反应产率较高。如 Table 6 Entry 1-7, 但是当反应物的烯烃为不含吸电子基的烯烃或者烯烃的吸电子基团不强时反应不能进一步反应如 Table 6 Entry 8。我们还发现当烯烃即使有强吸电子烯烃时, 如果其空间位阻太大重排反应也不能够发生, 如 Table 6 Entry 9。

Scheme 8

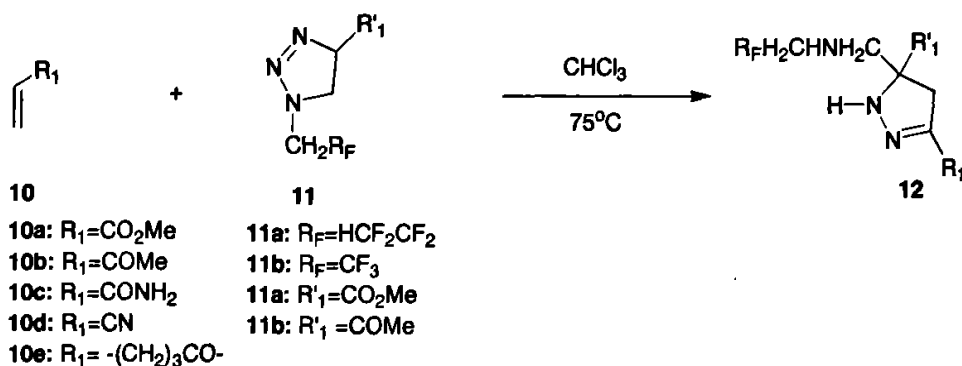
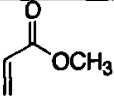
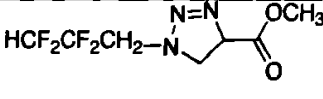
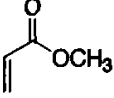
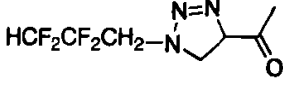
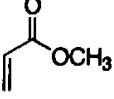
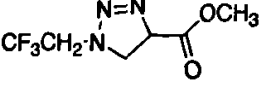
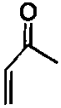
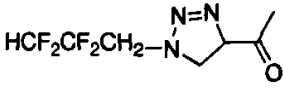

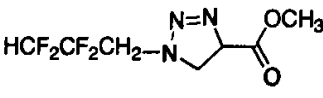

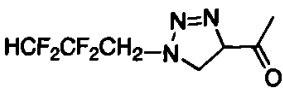

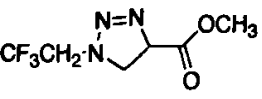
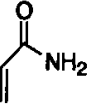
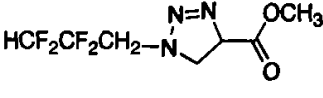
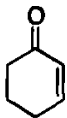
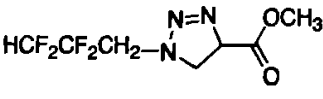


Table 6 三唑啉与烯烃的进一步反应。

Entry	10	11	Temperature °C	Time H	Product 12	Yield ^a (%)
1			75	3	12aaa	97
2			75	3	12aba	86
3			75	3	12baa	79
4			75	3	12abb	90
5			75	3	12aad	88
6			75	3	12abd	83
7			75	3	12bad	79
8			75	24	12aac	—
9			75	24	12aae	—

^a 柱层析分离

通过上面的研究我们认为空间位阻也会影响反应物能否顺利进行下一步反应，我们就选用了另一种不同类型的烯烃来研究其化学性质。我们用氟烷基叠氮化合物与烯烃 **10** 反应产物有一种，但是当分离产物时发现产物极性与烯烃极性相同。我们想通过改变反应物的当量比使烯烃完全反应，结果我们发现此烯烃在反应中并不能完全参与反应。我们就想看此反应产物是否也能与别的烯烃发生重排反应。于是我们选取一系列的烯烃作为反应物，结果发现它们也能进一步反应得到重排产物，但是产率不高如 **Table 7** 中的

Entry 1、6。我们认为产率不高可能是第一步反应时由于烯烃的空间位阻较大从而阻碍了1, 3-偶极环加成反应的进行, 所以总产率偏低。这说明了此反应的1, 3-偶极环加成, 可能受到吸电子基团强弱和空间位阻的影响。

Scheme 9

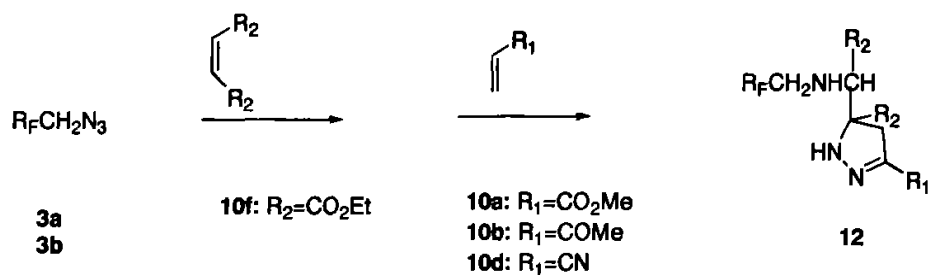


Table 7 化合物 12 的制备

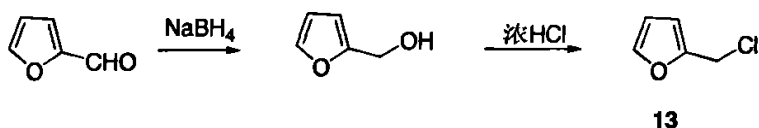
Entry	3	10	Temperature °C	Time h	Product	Yield ^a (%)
1	3a	10a	75	3	12afa	21
2	3a	10b	75	3	12afb	30
3	3a	10c	75	3	12afc	36
4	3b	10a	75	3	12bfa	32
5	3b	10b	75	3	12bfb	28
6	3b	10c	75	3	12bfc	24

^a 柱层析分离

第三部分 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物的合成以及 其药物活性测试

由于本小组 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物合成已经做了大量的研究,而且对部分化合物也做了活性测试。结果发现当化合物中含有氟原子时结果化合物没有生理活性,而当化合物与氮相邻的基团是芳香化合物时化合物就具有抗流感等生物活性。我们认为此类化合物具有很高的研究价值,以用来研究制备新药等作用。从而拓展人类在这方面的研究,发现一些有价值的新化合物。

我们选用了乙基叠氮和异丙基叠氮等化合物作为反应底物等,用来研究反应最终产物的生物活性和药物活性。于是我们查阅一些相关文献首先来制取叠氮化合物^[47]。于是我们用糠醛来制取氯甲基呋喃^[48],从而制得叠氮化合物。如下表:



在制备氯甲基呋喃的过程中,我们在冰盐浴的条件下制备 **13c** 结果有大量的聚合物产生造成了产率较低。我们首先用用卤代化合物溶解在 DMF 的溶液里室温搅拌,反应充分后水溶解二氯甲烷萃取蒸馏得到叠氮化物。如下 Table 8

Scheme 10

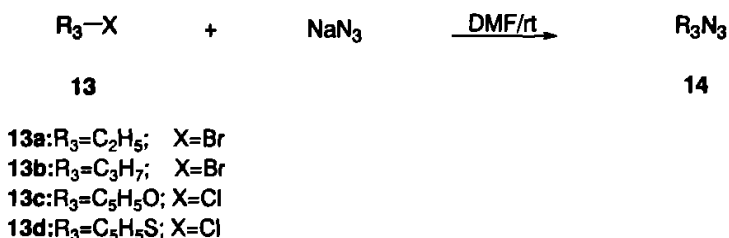


Table 8 叠氮化物的制备

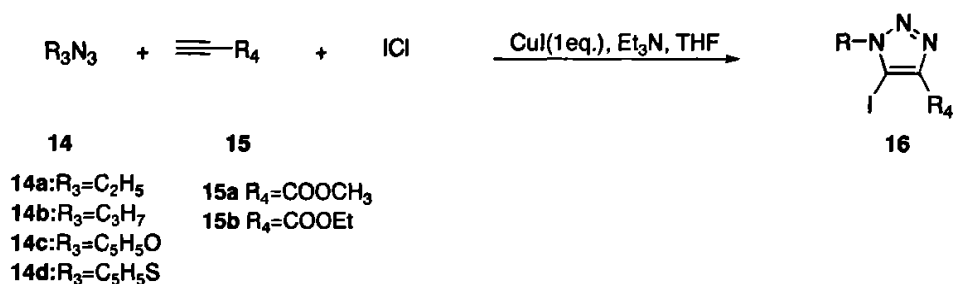
Entry	13	Solvent	Temperature °C	Time h	Product 14	Yield ^a (%)
1	13a	DMF	rt	48	14a	63
2	13b	DMF	rt	48	14b	40
3	13c	DMF	rt	24	14c	69

4	13d	DMF	rt	24	14d	78
---	-----	-----	----	----	-----	----

^a 蒸馏

我们小组对 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物的合成^[49]已经做了大量工作,而且一些化合物已经做了初步药物活性测试。发现它们虽然有活性,也只是部分化合物才有。所以我们想继续进一步研究它们,看是什么因素影响了它的药物活性强弱。

Scheme 11



在合成碘代连三氮唑化合物的过程中,我们发现温度对反应的产率有较大影响,特别是我们在合成 **16a**、**16b** 时。因为当分别加入一氯化碘和三乙胺时,反应物发生反应放出大量的热。由于 **14a**、**14b** 的沸点较低挥发出去造成了反应不能完全进行,从而使反应的产率变低,所以反应要在冰水浴的条件下反应,而且滴加三乙胺和一氯化碘时要缓慢进行。化合物的产率如下表 **Table 9**。由于这些化合物都是最终产物的反应中间体,因此我们并没有把他们的数据全部做出来只做了氢谱。

Table 9 碘代连三氮唑化合物的制备。

Entry	14	Solvent	Temperature °C	Time h	Product 16	Yield ^a (%)
1	14a	THF	20	26	16aa	81
2	14b	THF	20	26	16ba	75
3	14c	THF	20	26	16cb	79
4	14d	THF	20	26	16db	92

^a 柱层析分离

首先我们把制得的化合物 **16** 和 **17** 在催化剂条件下发生 Sonogashira Reaction, 得到化合物 **18** 然后在乙醇的氢氧化钠溶液中室温反应, 反应完全后得到化合物 **19**。化合物 **19** 再发生并环反应得到一系列的吡喃并三氮唑化合物 **20**。

Scheme 12

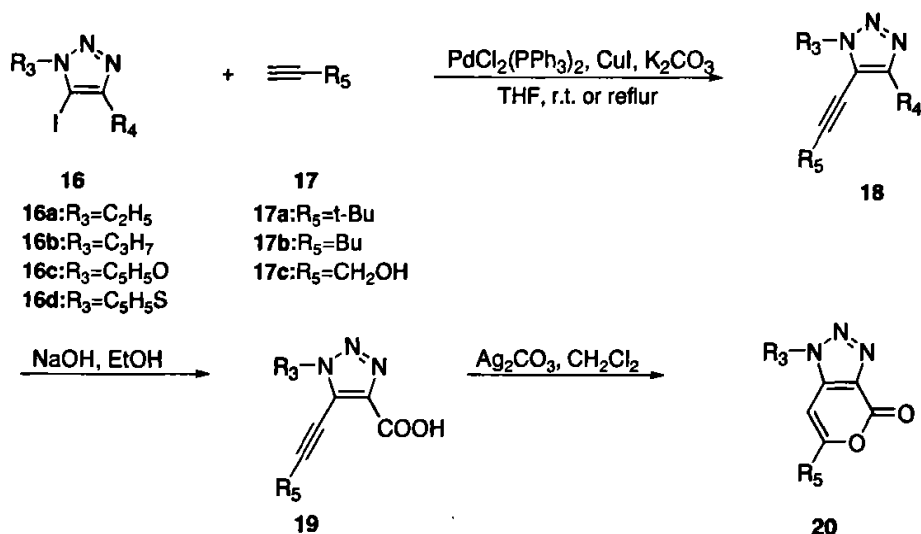


Table 10 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物合成。

Entry	16	17	Temperature °C	20	Yield ^a (%)
1	16a	17a	20	20aa	63.8
2	16a	17b	20	20ab	55.1
3	16a	17c	20	20ac	11.5
4	16b	17a	20	20ba	53.1
5	16b	17b	20	20bb	46.5
6	16b	17c	20	20bc	17.6
7	16c	17a	20	20ca	46.2
8	16d	17a	20	20da	46.4
9	16d	17b	20	20db	58.1
10	16d	17c	20	20dc	8.5

^a柱层析分离

有上表 **Table 10** 我们看出 **20ac**、**20bc**、**20dc** 的产率较低。我们认为是在发生 *sonogashira* 偶联反应时炔烃上所含的羟基对发生偶联反应产生了影响抑制了反应的完全进行。当然最重要的是在进行碱化水解的那一步，反应出现了大量的副产物。所以造成了最终产物 1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物的产率较低。我们对该系列的化合物做了

部分研究，同时想研究他们的药物活性。我们委托中国国家新药筛选中心对这些化合物的抗流感甲型病毒活性和抗白血病活性进行了测试。从 **Table 11** 中我们可以看到，本章中合成的吡喃连三氮唑类化合物 **20ac**、**20bc** 具有抗流感甲型病毒的活性，而抗白血病活性测试结果发现没有药物活性（详见附件）。

Table 11

抗流感甲型病毒初筛报告

测试项目：抗流感甲型病毒活性筛选

测试原理：以 MDCK (狗肾) 细胞为病毒宿主，测定样品抑制病毒引起细胞病变程度 (CPE)。

测试材料和方法：

- 1、病毒株：流感甲型病毒 (济防 90-15)，在鸡胚尿囊腔内培养传代 (2006. 9)， -80°C 保存。
- 2、样品处理：样品溶于 DMSO 配成适宜初始浓度，再用培养液作 3 倍稀释，各 8 个稀释度。
- 3、阳性对照药：病毒唑 (RBV)，浙江康裕药业有限公司 (批号 20050612)。
- 4、测试方法：MDCK 细胞接种 96 孔培养板，置 5% CO_2 ， 37°C 培养 24 小时。MDCK 细胞加入流感甲型病毒 10^{-3} (10 倍 TCID_{50})， 37°C 吸附 2 小时后倾去病毒液，分别加入不同稀释度药物。设病毒对照和细胞对照， 37°C 培养 36 小时，观察结果，记录 CPE，计算各样品抗流感病毒半数抑制浓度 (IC_{50})。

测试结果：

样品编号	TC_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	对流感甲型	
		IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	SI
20aa	288.67	-	-
20ac	577.35	192.45	3.00
20ab	333.33	-	-
20ba	120.19	-	-
20bc	480.75	146.23	3.29
20bb	333.33	-	-
20da	53.42	-	-
20dc	160.25	-	-
20db	160.25	-	-
20ca	192.45	-	-
RBV	384.0	0.97	395.9

注：

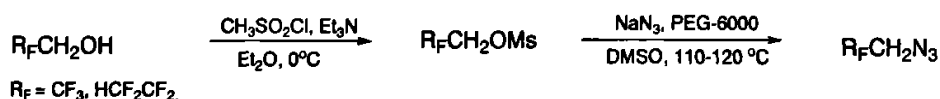
(1)表中“-”表示样品在最大无毒剂量无抗流感甲型病毒活性。

(2) TC_{50} ：药物半数有毒浓度； IC_{50} ：药物对病毒半数抑制浓度；SI：选择指数， $\text{SI}=\text{TC}_{50}/\text{IC}_{50}$ 。

全文总结

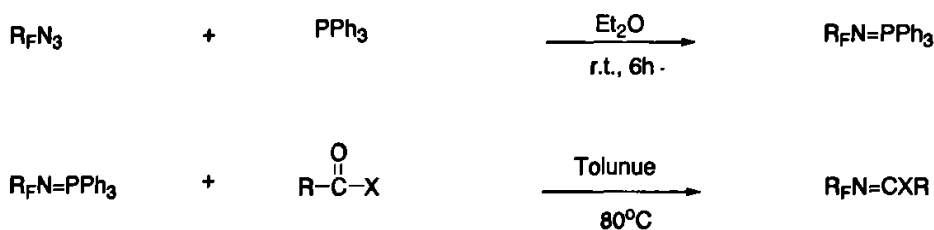
本论文主要研究了结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物的合成与反应。这是首次明确提出这类具有特殊结构的氟烷基叠氮化合物 $R_FCH_2N_3$ 与三苯基膦反应, 及产物与羰基化合物反应制取亚胺化合物, 以及其与烯烃化合物的反应研究。还用不含氟的叠氮通过一系列的反应制取 1, 2-吡喃并[3, 4-*d*]-连三氮唑化合物。

首先, 从三氟乙醇、四氟丙醇为起始原料, 通过几步简单的反应合成了结构为 $R_FCH_2N_3$ 的氟烷基叠氮化合物。

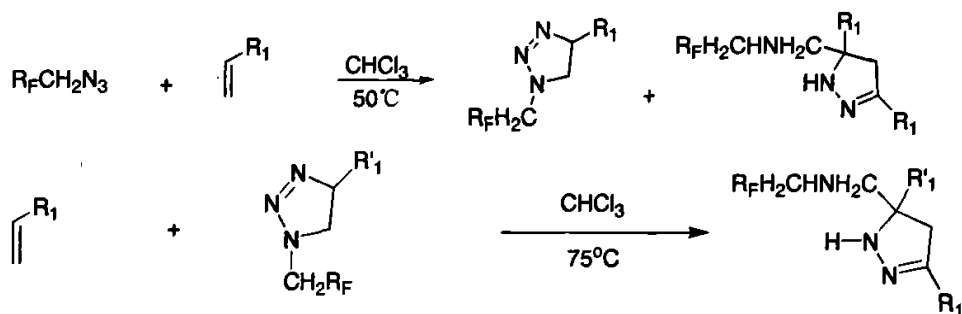


接着, 我们对所合成的氟烷基叠氮化合物的反应进行研究。

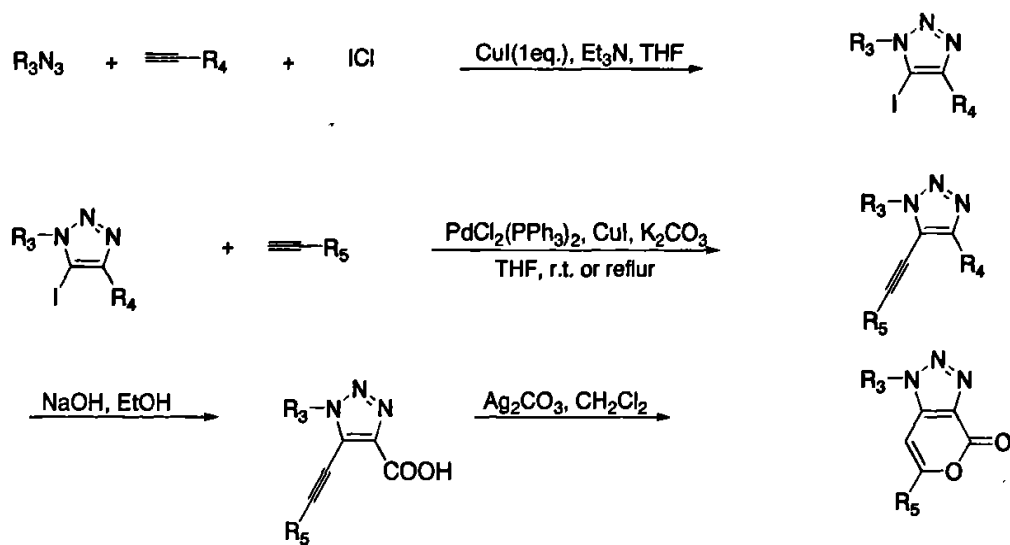
一、氟烷基叠氮化合物 $R_FCH_2N_3$ 制取亚胺。氟烷基叠氮化合物 $R_FCH_2N_3$ 和三苯基膦在乙醚溶液中室温反应, 制备了含氟磷亚胺化合物。接着再与含有羰基的化合物发生氮杂-Wittig 反应制得亚胺化合物。研究发现, 当反应物是脂肪烃的酰氯, 产物就不稳定不能得到亚胺化合物。但当是芳香烃的酰氯时, 得到稳定的亚胺化合物。同时当反应底物为酮时, 反应得不到亚胺化合物。

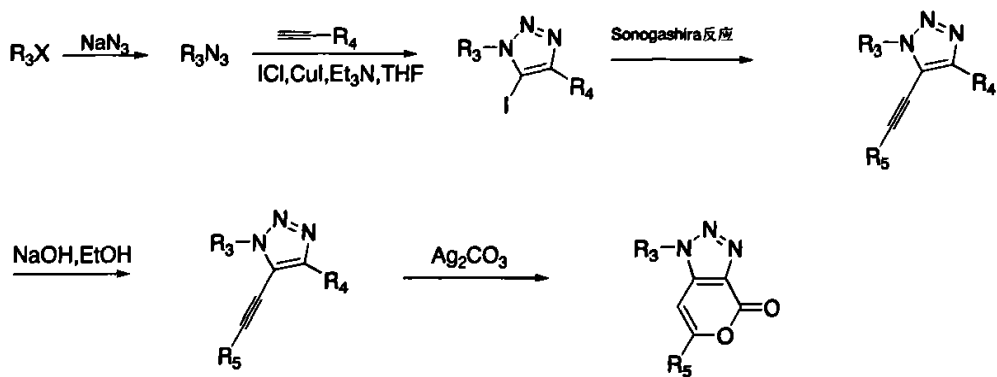
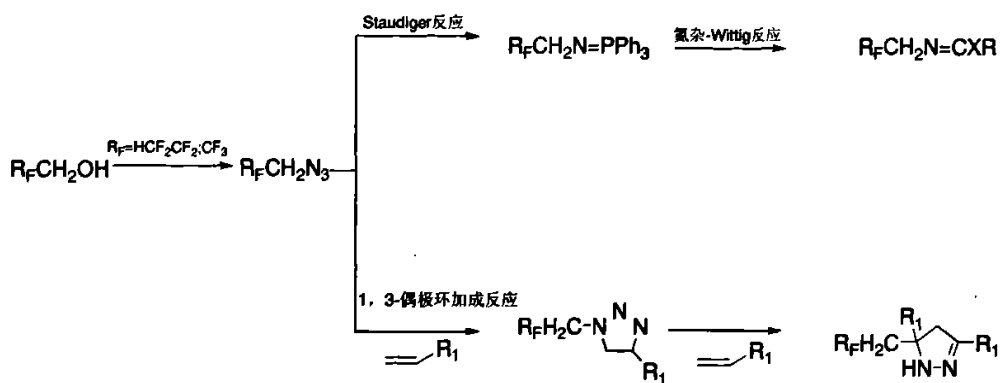


二、氟烷基叠氮化合物 $R_FCH_2N_3$ 与烯烃的反应研究。在三氯甲烷为溶剂加热条件下, 反应产物为三唑啉以及重排产物。研究发现, 当反应为室温条件下, 三唑啉的产率较低。当反应物为烯烃且双键上不含有吸电子基时, 反应不能进行。烯烃的双键上含有吸电子基且吸电子基团为强吸电子基、位阻较小时, 反应能顺利进行。但是, 当其位阻较大或者是吸电子基团的吸电子能力较弱时, 重排反应同样不能进行。同时三唑啉也能与部分双键上含有吸电子基的烃进一步反应。



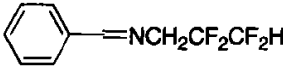
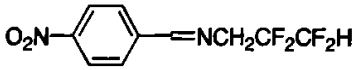
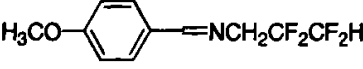
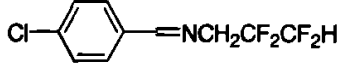
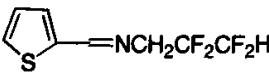
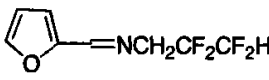
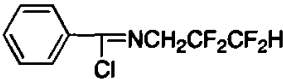
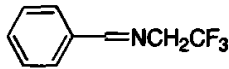
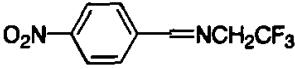
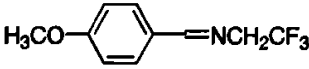
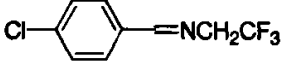
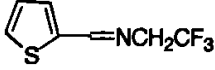
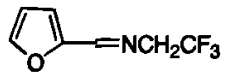
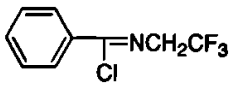
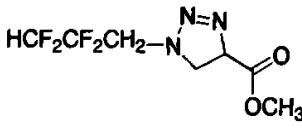
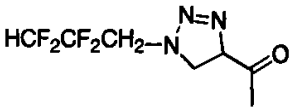
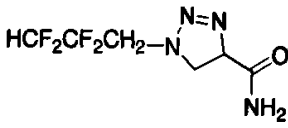
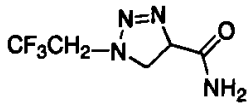
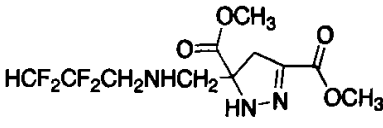
三、1,2-吡喃并[3,4-*d*]-连三氮唑化合物合成。在无水无氧的条件下，以等当量的 CuI 作为反应的促进剂，THF 为溶剂，Et₃N 为碱，叠氮化合物 R₃N₃、末端炔和 ICl 三组分在室温下进行反应，反应得到碘代连三氮唑化合物。碘代连三氮唑的 Sonogashira 反应产物 5-炔基-1*H*-连三氮唑-4-羧甲酸酯，经水解后得到的酸可以在 Ag₂CO₃ 的催化下发生环化反应，生成单一的六元环产物——1,2-吡喃并-[3,4-*d*]-连三氮唑化合物。研究表明，加入 Et₃N 和 ICl 时放出大量的热故而反应要在冰水浴的条件下反应。否则，产率较低。因为叠氮化合物的沸点较低。



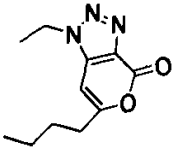
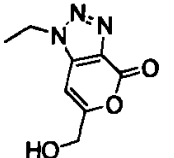
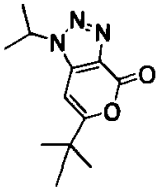
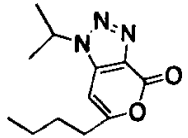
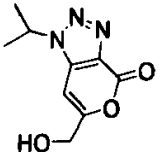
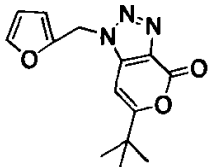
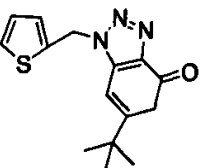
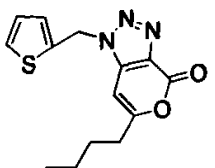
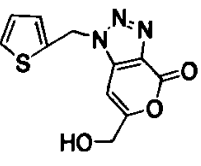


论文总结示意图

新化合物一览表

编号	化合物	编号	化合物
7aa		7ab	
7ac		7ad	
7ae		7af	
7ag		7ba	
7bb		7bc	
7bd		7be	
7bf		7bg	
9aa	$\text{HF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CN}=\text{C}=\text{NCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$	11aa	
11ab		11ac	
11bc		12aa	

12ab		12ba	
12bb		12aba	
12aad		12abd	
12bad		12afa	
12afb		12afd	
12bfa		12bfb	
12bfd		20aa	

20ab		20ac	
20ba		20bb	
20bc		20ca	
20da		20db	
20dc			

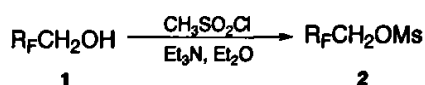
实 验 部 分

^1H NMR 用 Bruker AM-300(300 MHz)型核磁共振仪测定, 以 TMS 为内标, CDCl_3 或 CD_3COCD_3 作溶剂; ^{19}F NMR 谱用 Bruker AM-300(282 MHz)型核磁共振仪测定, 以 CFCl_3 为外标, 高场为负; 红外光谱用 Shimadzu IR-440 型和 Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪测定, 液体样品采用液膜法, 固体样品采用溴化钾压片法; MS(ED)谱用 HP5989A 型质谱仪测定; GC-MS 用 Finnigan MD800 型质谱仪测定; 元素分析由 Italian Carlo-Erba 1106 型和 Perkin-Elmer 2400CHN 型元素分析仪测定; 所有化合物的熔点、沸点均未校正。

实验所用溶剂中, 四氢呋喃是在氮气保护下, 以二苯甲酮为指示剂, 于钠丝中回流制得。N,N-二甲基甲酰胺由氢化钙干燥后减压重蒸制得。二氯甲烷于氢化钙中回流制得。

第一部分 氟烷基叠氮化合物的合成

化合物 1 的制备:



典型操作: 加 $\text{R}_\text{F}\text{CH}_2\text{OH}$ (30 mmol), Et_3N (33 mmol), Et_2O (25 ml) 于反应瓶, 并置于冰水浴中, 搅拌下向其缓慢滴加 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (33 mmol), 滴加完毕后继续室温搅拌 2 h。用乙醚将反应液移至分液漏斗, 加入冰水, 使沉淀全部溶解, 分出有机相, 有机相分别用 10% 盐酸, 饱和 NaHCO_3 水溶液, 饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂后, 减压蒸馏即得 $\text{R}_\text{F}\text{CH}_2\text{OMs}$ 。

化合物 2a

$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OMs}$

2,2,3,3-tetrafluoropropyl methanesulfonate (2a)

Colorless liquid; b.p.; 180 °C (16 mmHg).

^1H NMR (CDCl_3) d 3.13 (s, 3H), 4.56 (tt, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 13$ Hz, 2H), 5.96 (tt, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 53$ Hz, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3) d -137.69 (d, 2F), -124.02–-123.92 (m, 2F)

化合物 2b

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OMs}$

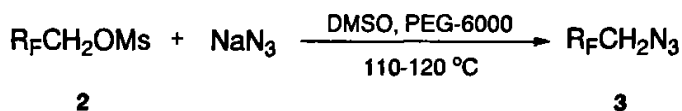
2,2,2-trifluoroethyl methanesulfonate (2b)

Colorless liquid; b.p.; 97-99 °C (35 mmHg).

^1H NMR (CDCl_3) d 3.15 (s, 3H), 4.54 (q, $J = 8$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (CDCl_3) d -74.08 (t, $J = 8$ Hz, 3F).

化合物 3 的合成:



典型操作: 加 $\text{R}_\text{F}\text{CH}_2\text{OMs}$, NaN_3 , PEG-6000 (摩尔比 = 1:1.5:0.1), DMSO 于反应瓶中, 加热至 110 °C 反应, ^{19}F 谱跟踪至反应完全。将反应液倒入冰水中, 用乙醚萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 除去乙醚, 蒸馏即得 $\text{R}_\text{F}\text{CH}_2\text{N}_3$ 。

化合物 3a

$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

3-azido-1,1,2,2-tetrafluoropropane (3a)

Colorless liquid; b.p.; 81-82 °C.

IR 1110; 2117 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) d 3.71 (t, $J = 14$ Hz, 2H), 5.90 (tt, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 53$ Hz, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3) d -137.39 (d, 2F), -121.15–-121.04 (m, 2F).

MS: m/z (%) 158 (M^+ , 6), 130 (2), 101 (47), 51 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_4\text{N}_3$: C, 22.94; H, 1.93; N, 26.75; F, 48.38.

Found: C, 22.77; H, 1.90; N, 26.37; F, 48.44.

化合物 3b

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{N}_3$

2-azido-1,1,1-trifluoroethane (3b)

Colorless liquid; b.p.; 54-55 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.68 (q, $J = 8$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -72.12 (t, $J = 8$ Hz, 3F).

第二部分 氟烷基叠氮化合物的反应研究

第一章 含氟膦亚胺化合物的制备以及氮杂-Witting 反应

化合物 5 的合成



3a: $\text{R}_f = \text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$

3b: $\text{R}_f = \text{CF}_3\text{CH}_2$

5a

5b

典型操作：将 PPh_3 溶于 100 mL Et_2O 中，再取 $\text{R}_f\text{CH}_2\text{N}_3$ 溶于 Et_2O 中，冰水浴条件下缓慢滴加溶液，滴加完毕后反应液缓慢升至室温反应。反应 8 小时后停止反应，旋去溶液得到白色固体 5。粗产率是 99%，石油醚重结晶得到产物 95%。

5a

$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{N}_3$

N-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-iminophosphoranes (**5a**)

Colorless solid; m.p.; 110-111 °C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 2825; 1143; 1098.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.54 (q, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 6.34 (1 H, tt, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 54.0$ Hz,

H-C), 7.41-7.67 (15 H, m, Ar).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -142.06 (d, $J_{\text{FF}} = 5.4$ Hz, 2F), -124.79 (m, 2F).

MS: m/z (%) 391 (M^+ , 7), 390 (10), 290 (100), 262 (10), 183 (20).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NP}$: C, 64.45; H, 4.64; N, 3.58, P, 7.91.

Found: C, 64.59; H, 4.72; N, 3.37; P, 8.04.

5b

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{N}_3$

N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-iminophosphoranes (5b)

Colorless solid; m.p.; 155-156 °C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 2840; 1439; 1130.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.571(qd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 22.0$ Hz, 2 H), 7.421-7.702 (m, 15 H).

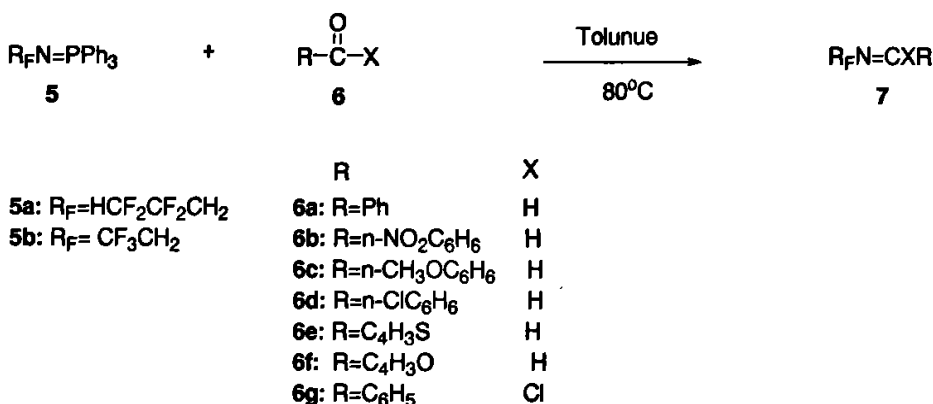
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -73.51 (t, $J = 10.0$ Hz, 3 F).

MS: m/z (%) 359 (M^+ , 23), 358 (49), 290 (100), 262 (22), 183 (34).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NP}$: C, 66.85; H, 4.77; N, 3.90, P, 8.62.

Found: C, 66.91; H, 4.82; N, 3.75; P, 8.60.

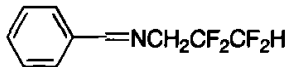
化合物 7 的合成



典型操作：称取 $\text{R}_\text{F}\text{N}=\text{PPh}_3$ 加入到圆底烧瓶中 Tolunue 溶解，再加入 RCOX 。后将反应液加热至 80°C 反应 3 天，TLC 跟踪反应至结束。减压旋去溶剂，再用正

己烷淋洗残余物。将淋洗液合并后，再减压旋去正己烷，得到粗产物 7。减压蒸馏得到纯化合物 7。

化合物 7aa



Benzylidene-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-amine (7aa)

Colorless liquid. b.p.; 66-68 °C (16mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1651; 1582; 1453; 1105; 1038; 1 829; 757; 693.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (t, $J = 13.6$ Hz, 2 H), 6.07 (tt, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 7.40-7.51 (m, 3 H), 7.74-7.77 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H).

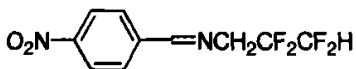
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -139.75 (d, $J_{\text{FF}} = 43.71$ Hz, 2 F), -122.25 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 219 (M^+ , 13), 200 (3), 142 (1), 118 (73), 91 (100), 77 (13), 51 (27).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}$: C, 54.80; H, 4.14; N, 6.39.

Found: C, 54.67; H, 4.07; N, 6.17.

化合物 7ab



(4-Nitro-benzylidene)-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-amine (7ab)

Colorless liquid. b.p.; 86-89 °C (18mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1650; 1604; 1527; 1352; 1188; 856; 746; 703.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.16 (t, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 6.05 (tt, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 8.44 (s, 1 H).

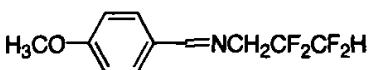
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -139.47 (d, $J_{\text{FF}} = 49.68$ Hz, 2 F), -122.25 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 265 (M^+ , 6), 264 (M^+ , 4), 248 (5), 217 (6), 163 (100), 117 (94), 51 (38).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 45.46; H, 3.05; N, 10.60.

Found: C, 45.86; H, 2.92; N, 10.67.

化合物 7ac



(4-Methoxy-benzylidene)-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-amine (7ac)

Colorless liquid. b.p.; 73-75 °C (17mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1652; 1607; 1515; 1258; 1168; 1107; 1040; 831; 701; 678.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.86 (s, 3 H), 4.06 (t, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 6.06 (tt, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H).

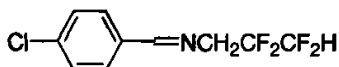
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -139.62 (d, $J_{\text{FF}} = 5.1$ Hz, 2 F), -122.61 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 249(M^+ , 26), 230 (2), 148 (42), 121 (100), 51 (24).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}$: C, 53.02; H, 4.45; N, 5.62.

Found: C, 53.05; H, 5.45; N, 4.44.

化合物 7ad



(4-Chloro-benzylidene)-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-amine(7ad)

Colorless liquid. b.p.; 60-63 °C (18mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1652; 1597; 1573; 1186; 1110; 1040; 828; 749; 679.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (t, $J = 12.9$ Hz, 2 H), 6.05 (tt, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 8.30 (s, 1 H).

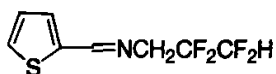
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -139.47 (d, $J_{\text{FF}} = 43.98$ Hz, 2 F), -122.25 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 253 (M^+ , 13), 234 (2), 218 (2), 152 (73), 125 (100), 51 (33).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_4\text{NCl}$: C, 47.36; H, 3.18; N, 5.52.

Found: C, 47.74; H, 3.18; N, 5.71.

化合物 7ae



(2,2,3,3-Tetrafluoro-propyl)-thiophen-2-ylmethylene-amine (7ae)

Colorless liquid. b.p.; 63-65 °C (14mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1640; 1433; 1184; 1107; 1047; 833; 763; 717.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.05 (q, $J = 12.3$ Hz, 2 H), 6.04 (tt, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 54$ Hz, 1 H), 7.10 (q, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.43 (s,

1 H).

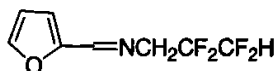
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -139.84 (d, $J_{\text{FF}} = 45.90$ Hz, 2 F), -122.55 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 225 (M^+ , 14), 206 (2), 124 (56), 110 (6), 97 (100), 51 (28).

Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_4\text{NS}$: C, 42.67; H, 3.13; N, 6.22.

Found: C, 42.84; H, 3.14; N, 6.12

化合物 7af



Furan-2-ylmethylene-(2,2,3,3-tetrafluoro-propyl)-amine (7af)

Colorless liquid. b.p.; 56-60 °C, 13mmHg.

IR (KBr) (cm^{-1}): 1660, 1486, 1275, 1103, 1039, 836, 755, 695.

^1H NMR (CDCl_3) d 4.07 (q, $J = 12.6$ Hz, 2 H), 6.04 (tt, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 54$ Hz, 1 H), 6.52 (q, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 8.140 (s, 1 H).

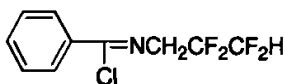
^{19}F NMR (CDCl_3) d -139.42 (d, $J_{\text{FF}} = 5.1$ Hz, 2 F), -122.22 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 209 (M^+ , 14), 190 (3), 108 (100), 101 (2), 81 (88), 51 (43).

Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}$: C, 45.94; H, 3.37; N, 6.70.

Found: C, 45.90; H, 3.37; N, 6.50.

化合物 7ag



N-(2,2,3,3-Tetrafluoro-propyl)-benzimidoylchloride (7ag)

Colorless liquid. b.p.; 65-67 °C (14mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1666; 1449; 1190; 1104; 1035; 910; 833; 783; 688.

^1H NMR (CDCl_3) d 4.16(t, $J = 13.5$ Hz, 2 H), 6.09 (tt, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 7.25-7.54 (m, 3 H), 7.99- 8.02 (m, 2 H).

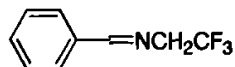
^{19}F NMR (CDCl_3) d -139.04 (m, 2 F), -121.81 (m, 2 F).

MS: m/z (%) 254 (M^+ , 12), 234 (2), 218 (100), 124 (1), 77 (27), 51 (50).

Anal. Calcd. for C₁₀H₈F₄N₂O₂: C, 47.36; H, 3.18; N, 5.52.

Found: C, 47.42; H, 3.29; N, 5.46.

化合物 7ba



Benzylidene-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7ba)

Colorless liquid. b.p.; 65-66 °C (15mmHg).

IR (KBr) (cm⁻¹): 1651; 1583; 1265; 1140; 1044; 828; 756; 670.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.40-7.51 (m, 3 H), 7.77-7.80 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 61.60, 122.74, 126.40, 128.65, 128.75, 129.03, 131.73, 135.14, 166.85.

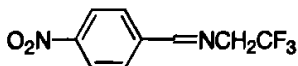
¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -70.87 (t, *J*_{FF} = 9.0 Hz, 3 F).

MS: *m/z* (%) 187(M⁺, 26), 118 (67), 110 (6), 91 (100), 83 (17), 77 (26), 51 (29).

HRMS calcd. for C₉H₈NF₃:187.0609;

Found:187.0616.

化合物 7bb



(4-Nitro-benzylidene)-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7bb)

Colorless liquid. b.p.; 81-83 °C (17mmHg).

IR (KBr) (cm⁻¹): 1650; 1524; 1345; 1155; 1043; 846; 737; 670; 557.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 8.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.45 (s, 1 H).

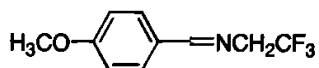
¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -70.69 (t, *J*_{FF} = 9.0 Hz, 3 F).

MS: *m/z* (%) 232 (M⁺, 33), 213 (1), 185 (15), 163 (100), 136 (18), 110 (15), 83 (31).

Anal. Calcd. for C₉H₇F₃N₂O₂: C, 46.56; H, 3.04; N, 12.07.

Found: C, 47.09; H, 3.20; N, 11.78.

化合物 7bc



(4-Methoxy-benzylidene)-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7bc)

Colorless liquid. b.p.; 70-71 °C (16mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1650; 1606; 1515; 1259; 1141; 1110; 1049; 836; 671.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.86 (s, 3 H), 4.08 (t, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 8.27 (s, 1 H).

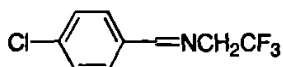
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -70.96 (m, 3 F).

MS: m/z (%) 217 (M^+ , 64), 198 (2), 148 (41), 121 (100), 83 (11), 51 (18).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$: C, 55.30; H, 4.64; N, 6.45.

Found: C, 55.47; H, 4.63; N, 6.51.

化合物 7bd



(4-Chloro-benzylidene)-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7bd)

Colorless liquid. b.p.; 59-60 °C (15mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1653; 1597; 1492; 1278; 1143; 1048; 834; 670; 573.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.12 (q, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H).

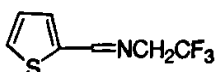
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -70.86 (t, $J_{\text{FF}} = 9.3$ Hz, 3 F).

MS: m/z (%) 221 (M^+ , 54), 186 (1), 152 (69), 125 (100), 110 (10), 102 (8), 89 (29), 75 (28), 41 (5).

Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{NCl}$: C, 48.78; H, 3.18; N, 6.32.

Found: C, 48.81; H, 3.25; N, 6.19.

化合物 7be



Thiophen-2-ylmethylene-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7be)

Colorless liquid. b.p.; 54-57 °C (15mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1640; 1434; 1264; 1150; 1051; 845; 714.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (q, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 61.24, 122.58, 127.56, 130.61, 132.28, 146.67, 159.86.

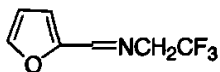
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -70.86 (t, $J_{\text{FF}} = 9.0$ Hz, 3 F),

MS: m/z (%) 193 (M^+ , 45), 174 (1), 110 (14), 97(100), 83 (26), 69 (22), 51 (7).

HRMS calcd. for $\text{C}_7\text{H}_6\text{NF}_3\text{NS}$: 193.0173;

Found:193.0175.

化合物 7bf



Furan-2-ylmethylene-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine (7bf)

Colorless liquid. b.p.; 50-52 °C (15mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1651; 1485; 1265; 1142; 1046; 845; 754; 678.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.08 (q, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 6.52 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -70.84 (t, $J_{\text{FF}} = 9.0$ Hz, 3 F).

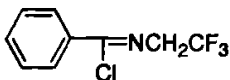
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 61.24, 112.14, 116.29, 122.54, 126.22, 129.89, 145.83, 150.68, 154.89.

MS: m/z (%) 177 (M^+ , 45), 108 (100), 97 (19), 94 (13), 83 (50), 70 (52), 51 (22).

HRMS calcd. for $\text{C}_7\text{H}_6\text{NF}_3\text{NO}$:177.0401;

Found:177.0400.

化合物 7bg



N-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-benzimidoyl chloride (7bg)

Colorless liquid. b.p.; 59-62 °C (14mmHg).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1668; 1582; 1449; 1288; 1131; 911; 840; 767; 688.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.18 (q, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 7.41-7.53 (m, 3 H), 8.03- 8.06 (m, 2 H).

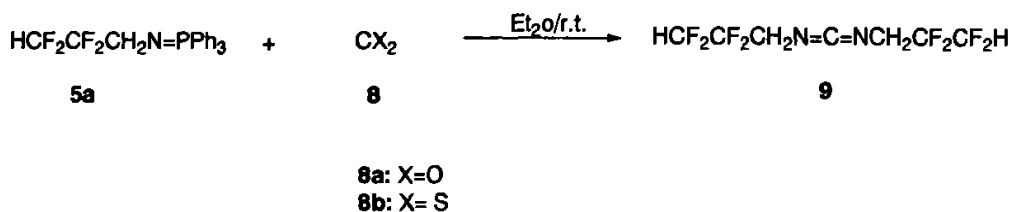
^{19}F NMR (CDCl_3) δ -71.00 (t, $J_{\text{FF}} = 10.7$ Hz, 3 F).

MS: m/z (%) 221 (M^+ , 1), 186 (100), 146 (3), 104 (41), 89 (4), 77 (24).

Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}$: C, 48.78; H, 3.18; N, 6.32.

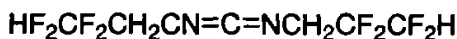
Found: C, 48.88; H, 3.19; N, 6.30.

化合物 9 的合成



典型操作：化合物 **5a** (2 mmol)溶于 20 mL Et_2O 后，在室温下通入 CO_2 气体，有白色固体生成，TLC 跟踪反应至完全。柱层析分离 (PE:EA = 10:1)，即得产物 **9**。

化合物 9



N,N-difluoroalkylated carbodiimide (**9**)

Colorless liquid.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3593; 2951; 2164; 1106.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.80 (t, $J = 14.0$ Hz, 4 H), 5.90 (tt, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 53$ Hz, 2 H).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -137.63 (d, $J_{\text{FF}} = 53.0$ Hz, 4 F), -122.32 (t, $J_{\text{FF}} = 14.0$ Hz, 4 F).

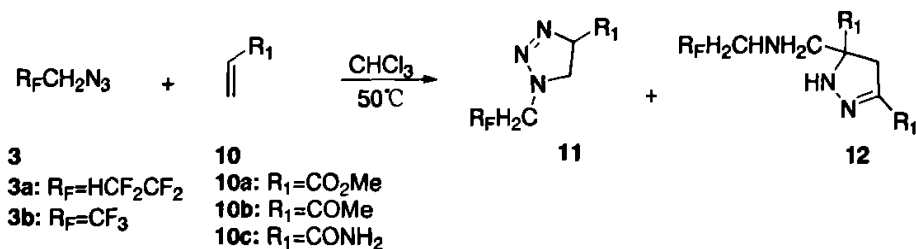
MS: m/z (%) 270 (M^+ , 7), 251 (9), 169 (100), 51 (25).

Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_8\text{N}_2$: C, 31.13; H, 2.24; N, 10.37.

Found: C, 31.13; H, 2.34; N, 10.38.

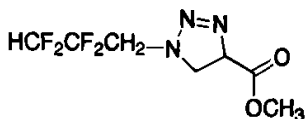
第二章 氟烷基叠氮化合物与烯烃的反应研究

化合物 11 和 12 的合成



典型操作：将叠氮化合物 **3** 和烯烃 **10** 加入反应瓶内，再加入 CHCl_3 搅拌升温至 50°C 。TLC 跟踪反应，24h 后完全反应。减压旋去溶剂，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=20:1; 10:1）。得到化合物 **11** 和 **12**。

化合物 11aa



1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-propyl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid methyl ester (**11aa**)

Pale yellow liquid

IR: 2096; 1694; 1444; 1361; 1104; 832 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d = 1.63 (s, 1 H), 3.09 (t, $J = 14.4$ Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 5.89 (tt, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 54$ Hz, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d = -139.07 (d, $J_{\text{FF}} = 54.2$ Hz, 2 F), -122.06 (m, 2 F).

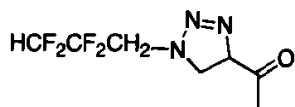
MS (ESI): m/z (%) 244.0 ($\text{M}^+ + 1$),

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_4\text{Na}^+$: 266.0527.

Found: $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_4\text{Na}^+$: 266.05231.

^{13}C NMR: d = 44.72, 47.17, 52.42, 77.25, 109.53, 112.84, 165.45.

化合物 11ab



1-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-propyl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]triazole-4-yl]-ethanone

(11ab)

Pale yellow liquid;

IR: 2084; 1651; 1370; 1195; 963; 839 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.75 (s, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 3.13 (t, $J = 12.9$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 5.95 (tt, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d -139.07 (d, $J_{\text{FF}} = 54.1$ Hz, 2 F), -122.08 (m, 2 F).

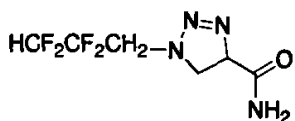
MS (EI): m/z (%) 228 ($\text{M}^+ + 1$, 3), 227 (1), 156 (4), 144 (15), 101 (2), 51 (20), 43 (100).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{F}_4\text{O}$: 227.0681.

Found: 199.0620 ($\text{M}-\text{N}_2$).

^{13}C NMR: d = 25.44, 44.26, 47.39, 66.21, 77.11, 112.86, 191.12.

化合物 11ac



1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-propyl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid amide

(11ac)

White solid: m.p.; 75-76 $^{\circ}\text{C}$

IR: 1656; 1485; 1243; 1078; 1058; 910 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 3.45-3.62 (m, 2 H), 4.06 (dd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 29.1$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 29.7$ Hz, 1 H), 5.09 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 5.71 (tt, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 53.6$ Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H).

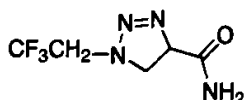
^{19}F NMR (CDCl_3): d -139.07 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 53.3$ Hz, 2 F), -119.05 (t, $J_{\text{FF}} = 14.7$ Hz, 2 F).

MS (EI): m/z (%) 201.0 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 8), 184 (14), 158 (8), 142 (15), 115 (4), 59 (92), 51 (82), 44 (100).

Anal. Calcd for C₆H₈N₄F₄O: C, 31.59; H, 3.53; N, 24.56.

Found: C, 31.95; H, 3.73; N, 24.29.

化合物 11bc



1-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]Triazole-4-carboxylic acid amide
(11bc)

White solid: m.p.; 89-91 °C.

IR: 1660; 1495; 1405; 1313; 1060; 958; 919 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): d 3.44-3.63 (m, 2 H), 4.05 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1 H),
4.37 (dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H).

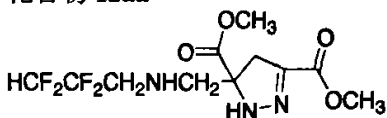
¹⁹F NMR (CDCl₃): d -70.64 (t, *J*_{FF} = 9.3 Hz, 3 F).

MS (EI): *m/z* (%) 169 (M⁺ - N₂, 2), 152 (15), 85 (24), 69 (10), 59 (100), 44 (89), 42
(93).

Anal. Calcd for C₅H₇N₄F₃O: C, 30.62; H, 3.60; N, 28.57.

Found: C, 30.85; H, 3.66; N, 28.09.

化合物 12aa



5-[(2,2,3,3-Tetrafluoro-propylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3,5-dicarboxy
lic acid dimethyl ester (12aa)

White solid: m.p.; 57-59 °C.

IR: 3617; 3311; 1742; 1658; 1568; 1439; 1251; 1090; 951 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): d 1.53 (s, 1 H), 2.95-3.37 (m, 6 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H),
5.87 (t, *J*₁ = 4.2 Hz, *J*₂ = 51.9 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H).

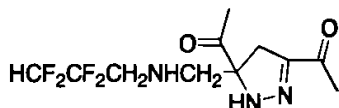
¹⁹F NMR (CDCl₃): d -138.26 (dd, *J*₁ = 33.8 Hz, *J*₂ = 20.6 Hz, 2 F), -121.73 (m, 2 F).

MS (EI): *m/z* (%) 330 (M⁺+1, 3), 186 (25), 144 (100), 101 (51), 59 (29), 51 (15), 44
(15).

Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}N_3F_4O_4$: C, 40.13; H, 4.59; N, 12.76.

Found: C, 40.22; H, 4.43; N, 12.77.

化合物 **12ab**



1-{5-Acetyl-3-[(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-yl}-ethanone (**12ab**)

Colorless liquid;

IR: 3645; 3315; 1714; 1679; 1554; 1421; 1244; 1100; 948 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$): d 1.52 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.64-3.22 (m, 6 H) 5.78 (tt, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H).

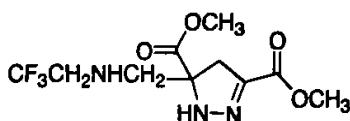
^{19}F NMR ($CDCl_3$): d -137.44 (dd, $J_1 = 27.9$ Hz, $J_2 = 25.4$ Hz, 2 F), -121.15 (m, 2 F).

MS (ESI): m/z (%) 298 ($M^+ + H^+$).

Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}F_4N_3O_2$: C, 44.45; H, 5.09; N, 14.14.

Found: C, 44.56; H, 5.18; N, 14.07.

化合物 **12ba**



5-[(2,2,2-Trifluoro-ethylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (**12ba**)

White solid: m.p.; 64-65 $^{\circ}C$.

IR: 3672; 3376; 1729; 1722; 1575; 1449; 1254; 1132; 1094 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$): d 1.58 (s, 1 H), 2.79-3.36 (m, 6 H), 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H).

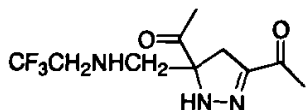
^{19}F NMR ($CDCl_3$): d -72.03 (t, $J_{FF} = 7.53$ Hz, 3 F).

MS (EI): m/z (%) 296 ($M^+ - 1$, 1), 170 (47), 144 (75), 110 (49), 85 (5), 57 (3), 43 (100).

Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}N_3F_3O_4$: C, 40.41; H, 4.75; N, 14.14.

Found: C, 40.46; H, 4.53; N, 14.13.

化合物 12bb



1-{5-Acetyl-5-[(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}-ethanone (12bb)

White solid: m.p.; 67-69 °C.

IR: 3677; 3429; 1714; 1665; 1387; 1261; 1017; 949; 915 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.59 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.64-3.33 (m, 6 H), 7.04 (s, 1 H).

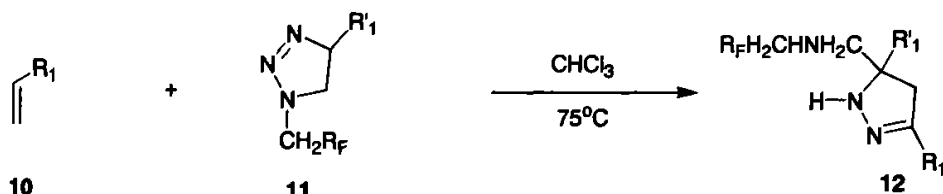
^{19}F NMR (CDCl_3): d -71.99 (t, $J_{\text{FF}} = 9.0$ Hz, 3 F).

MS (EI): m/z (%) 266 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 222 (3), 154 (38), 111 (32), 85 (6), 43 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_2$: C, 45.28; H, 5.32; N, 15.84.

Found: C, 45.74; H, 5.25; N, 15.68.

化合物 12 的合成



10

11

12

10a: $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}$

11a: $\text{R}_F = \text{HCF}_2\text{CF}_2$

10b: $\text{R}_1 = \text{COMe}$

11b: $\text{R}_F = \text{CF}_3$

10c: $\text{R}_1 = \text{CONH}_2$

11a: $\text{R}'_1 = \text{CO}_2\text{Me}$

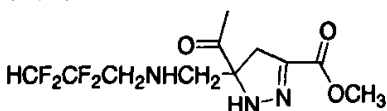
10d: $\text{R}_1 = \text{CN}$

11b: $\text{R}'_1 = \text{COMe}$

10e: $\text{R}_1 = -(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$

典型操作：把烯烃 10 和化合物 11 分别加入到盛有 CHCl_3 的反应瓶内，搅拌升温至 75°C 回流，TLC 跟踪反应。反应物 3 h 后反应完全。减压旋去溶剂，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=25:1;10:1），得到化合物 12。

化合物 12aba



5-Acetyl-5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-car

boxylic acid methyl ester (**12aba**)

Colorless liquid;

IR: 3673; 3336; 1716; 1575; 1448; 1354; 1263; 1102; 836 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.59 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.72-3.28 (m, 6 H), 3.86 (s, 3 H), 5.84 (tt, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d -137.44 (dd, $J_1 = 36.7$ Hz, $J_2 = 53.0$ Hz, 2 F), -121.18 (m, 2F).

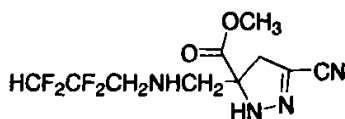
MS (EI): m/z (%) 314 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 170 (64), 144 (79), 110 (50), 51 (22), 43 (100).

HRMS. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_4\text{Na}^+$: 336.0955.

Found: 336.09418.

^{13}C NMR: d 14.13, 25.27, 30.18, 38.70, 52.39, 53.68, 77.28, 114.07, 141.76, 162.25, 207.59.

化合物 **12aad**



5-Cyano-3-[(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester (**12aad**)

White solid: m.p.; 60-62 $^{\circ}\text{C}$.

IR: 3668; 3349; 1741; 1554; 1439; 1324; 1106; 834 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.46 (s, 1 H), 2.86-3.24 (m, 6 H), 3.75 (s, 3 H), 5.79 (tt, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 53.4$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d -137.61 (dd, $J_1 = 21.2$ Hz, $J_2 = 53.6$ Hz, 2 F), -121.23 (m, 2 F).

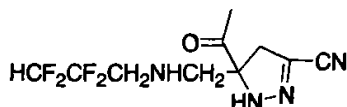
MS (ESI): m/z (%) 297 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$),

HRMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4^+$: 297.0970.

Found: 297.0969.

^{13}C NMR: d 10.52, 20.70, 25.34, 29.68, 40.13, 48.64, 53.36, 77.17, 113.72, 123.11, 206.60.

化合物 12abd



5-Acetyl-5-[(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile (12abd)

Colorless liquid;

IR: 3674; 3341; 1717; 1647; 1555; 1485; 1103; 912; 830 cm^{-1} .

^1H NMR: δ 1.57 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.75-3.27 (m, 6 H), 5.83 (tt, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 53.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): δ -137.04 (dd, $J_1 = 20.6$ Hz, $J_2 = 53.6$ Hz, 2 F), -121.18 (m, 2 F).

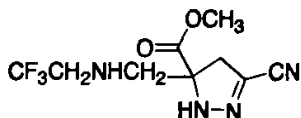
MS (ESI): m/z (%) 281 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$).

HRMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OF}_4$: 280.0945.

Found: 262.0842($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 40.19, 48.55, 53.47, 54.09, 73.14, 77.05, 113.58, 124.45, 172.27.

化合物 12bad



5-Cyano-3-[(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester (12bad)

Colorless liquid;

IR: 3643; 3352; 1743; 1551; 1442; 1275; 1149; 973; 834 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.43 (s, 1 H), 2.92-3.30 (m, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 6.96 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): δ -72.00 (m, 3 F).

MS (ESI): m/z (%) 265 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$).

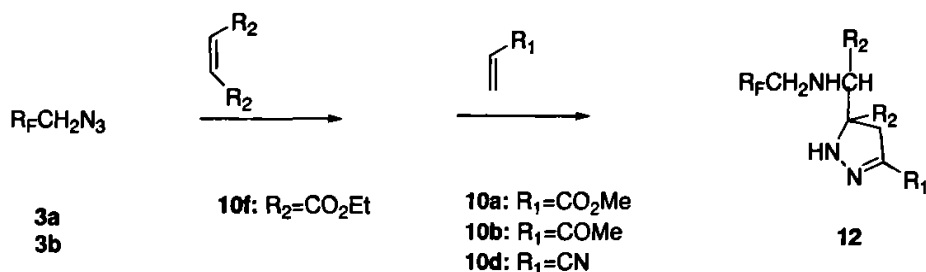
HRMS(ESI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_2^+$: 265.0911.

Found: 265.0907.

^{13}C NMR: δ 10.28, 18.64, 29.70, 31.79, 40.11, 50.69, 53.28, 73.13; 77.06, 113.62,

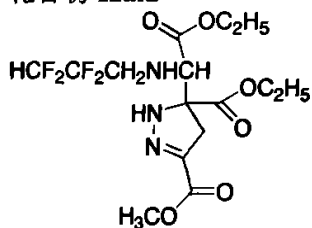
124.44, 172.23.

化合物 12 的合成



典型操作：将叠氮化合物 **3** (2 mmol) 加入到反应瓶里，用 $CHCl_3$ (5 mL) 溶解稀释。后再加入烯烃 **10** (2.4 mmol)，搅拌室温至 $50^\circ C$ 。TLC 跟踪反应，24h 后反应物完全反应。将反应液减压旋去，再用 $CHCl_3$ (5 mL) 溶解残余物，之后加入烯烃 **10** (2.4 mmol)。搅拌升温至 $75^\circ C$ 回流。TLC 跟踪反应，反应 3 h 反应物完全反应。减压旋去溶剂，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **12**。

化合物 12afa



5-[Ethoxycarbonyl-(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 5-ethyl ester 3-methyl ester (**12afa**)

Colorless liquid;

IR: 3359; 2987; 1738; 1689; 1476; 1374; 1109; 1027 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.68 (m, 6 H), 2.00-2.27 (m, 1 H), 2.93-3.61 (m, 5 H), 3.88 (s, 3 H), 4.07-4.17 (m, 4 H), 5.87 (m, 1H), 6.95, 7.12 (2 s, 1 H).

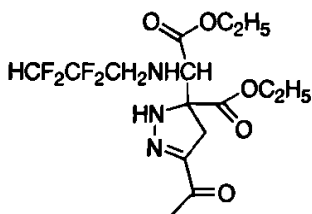
^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ -122.67 (m, 2 F), -1378.87 (m, 2 F).

MS (ESI): m/z (%) 416 ($M^+ + H^+$).

HRMS Anal. Calcd for $C_{15}H_{21}N_3F_4O_6$: C, 43.38; H, 5.10; N, 10.12.

Found: C, 43.44; H, 5.28; N, 10.16

化合物 12afb



5-Acetyl-3-[ethoxycarbonyl-(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2
H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (12afb)

Colorless liquid;

IR: 3346; 2985; 1730; 1669; 1563; 1446; 1253; 1101, 952; 831 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.21-1.42 (m, 6 H), 1.88-2.35 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.91-3.60 (m, 5 H), 4.09-4.31 (m, 4 H), 5.99 (m, 1 H), 6.95, 7.12 (2 s, 1 H).

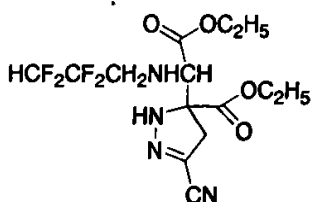
^{19}F NMR (CDCl_3): d -122.69 (m, 2 F), -138.78 (m, 2 F).

MS (EI): m/z (%) 400 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 298 (2), 217 (10), 188 (33), 167 (1), 137 (21), 51 (16), 43 (100).

HRMS Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{F}_4\text{O}_5$: C, 45.11; H, 5.30; N, 10.12.

Found: C, 45.48; H, 5.46; N, 10.04.

化合物 12afd



5-Cyano-3-[ethoxycarbonyl-(2,2,3,3-tetrafluoro-propylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2
H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (12afd)

Colorless liquid;

IR: 3343; 2926; 1736; 1555; 1467; 1370; 1260; 1020, 859; 831 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.15-1.30 (m, 6 H), 1.91-2.22 (m, 1 H), 2.96-3.60 (m, 5 H), 4.12-4.23 (m, 4 H), 5.97 (m, 1H), 6.95, 7.12 (2 s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d -121.87 (m, 2 F), -137.64 (m, 2 F).

MS (EI): m/z (%) 383 ($\text{M}^+ + 1$, 6), 309 (4), 281 (16), 188 (100), 142 (85), 115 (5), 51

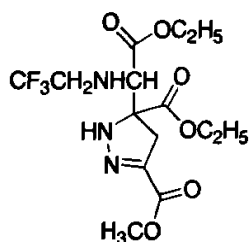
(38).

HRMS Calcd for C₁₄H₁₈N₄F₄O₄: 382.1311.

Found: 309.0975(M-COOC₂H₅).

¹³C NMR: δ 14.11, 29.37, 30.32, 41.16, 48.11, 62.24, 64.13, 77.49, 109.76, 113.49, 124.52, 133.89, 170.65.

化合物 12bfa



5-[Ethoxycarbonyl-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 5-ethyl ester 3-methyl ester (**12bfa**)

Colorless liquid;

IR: 3357; 2987; 1738; 1518; 1448; 1404; 1270; 1129, 954; 860 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.21-1.37 (m, 6 H), 2.11-2.41 (m, 1 H), 3.00-3.71 (m, 5 H), 3.84 (d, *J* = 1.5 Hz), 6.88, 7.06 (2 s, 1 H).

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -72.57 (m, 3 F).

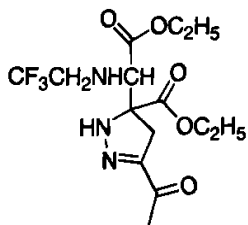
MS (EI): *m/z* (%) 384 (M⁺+1, 6), 352 (3), 211 (15), 156 (100), 110 (56), 101 (6), 83 (18), 69 (7).

HRMS Calcd for C₁₄H₂₀N₃F₃O₆: 383.1316.

Found: 352.1120(M-OCH₃).

¹³C NMR: δ 13.90, 22.65, 39.18, 49.85, 52.27, 65.18, 74.40, 77.12, 123.17, 143.12, 162.15, 171.22.

化合物 **12bfb**



5-Acetyl-3-[ethoxycarbonyl-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (**12bfb**)

Colorless liquid;

IR: 3352; 2925; 1736; 1670; 1562; 1406; 1272; 1149, 858; 671 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.25-1.33 (m, 6 H), 1.91-2.22 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19-3.69 (m, 5 H), 4.17-4.26 (m, 4 H), 6.95, 7.12 (2 s, 1 H).

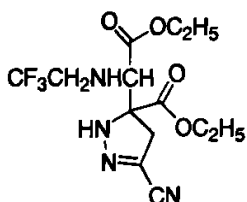
^{19}F NMR (CDCl_3): d -72.99 (m, 3 F).

MS (EI): m/z (%) 368 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 185 (9), 156 (29), 188 (100), 137 (32), 110 (19), 43 (100).

HRMS Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_5$: C, 45.78; H, 5.49; N, 11.44.

Found: C, 46.22; H, 5.79; N, 11.04.

化合物 **12bfd**



5-Cyano-3-[ethoxycarbonyl-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (**12bfd**)

Colorless liquid;

IR: 3354; 2986; 2226; 1739; 1557; 1471; 1370; 1273; 1021; 954; 859; 837 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 1.19-1.30 (m, 6 H), 2.03-2.32 (m, 1 H), 3.00-3.63 (m, 5 H), 4.11-4.24 (m, 4 H), 6.97, 7.20 (s, 1 H).

^{19}F NMR (CDCl_3): d -72.62 (m, 3 F).

MS (EI): m/z (%) 351 ($\text{M}^+ + 1$, 5), 249 (4), 203 (4), 184 (27), 156 (100), 110 (69), 69

(6).

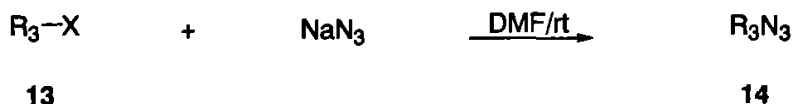
HRMS Calcd for $C_{13}H_{17}N_4F_3O_4$: 350.1216.

Found: 249.0875($M-CF_3N_2H_4$).

^{13}C NMR: δ 13.94, 14.11, 29.66, 41.06, 41.42, 49.46, 50.36, 62.42, 63.70, 74.08, 77.49, 113.17, 126.82, 170.87.

第三部分 1, 2-吡喃并[3, 4-*d*]-连三氮唑化合物的合成以及其药物活性测试

叠氮化合物 14 的制备



13a: $R_3=C_2H_5$; $X=Br$

13b: $R_3=C_3H_7$; $X=Br$

13c: $R_3=C_5H_5O$; $X=Cl$

13d: $R_3=C_5H_5S$; $X=Cl$

典型操作: 将卤代物 13(100 mmol)加入反应瓶内 DMF 溶解, 搅拌均匀。后加入叠氮化钠(110 mmol)于反应体系中。室温搅拌, 反应 20 h。停止反应, 大量水溶解, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤。常压蒸馏。

化合物 14a



Azido-ethane(**14a**)

Colorless liquid; b.p.;48-50°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27 (t, $J = 2.1$ Hz, 3 H), 3.31 (q, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 2 H)

MS (EI): m/z (%) 71 (M^+ , 62), 70 (15), 69 (28), 57 (100), 56 (20), 43 (85), 41 (36).

化合物 14b



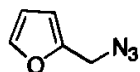
2-Azido-propane(**14b**)

Colorless liquid; b.p.; 52-53 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 3.62 (m, 1 H)

MS (EI): m/z (%) 85 (M^+ , 24), 70 (28), 69 (46), 57 (95), 55 (57), 43 (100), 41 (68).

化合物 14c



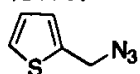
2-Azidomethyl-furan (14c)

Black liquid; b.p.; 68-70 °C (16mmHg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 3.46 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H)

MS (EI): m/z (%) 85 (M^+ , 24), 70 (28), 69 (46), 57 (95), 55 (57), 43 (100), 41 (68).

化合物 14d



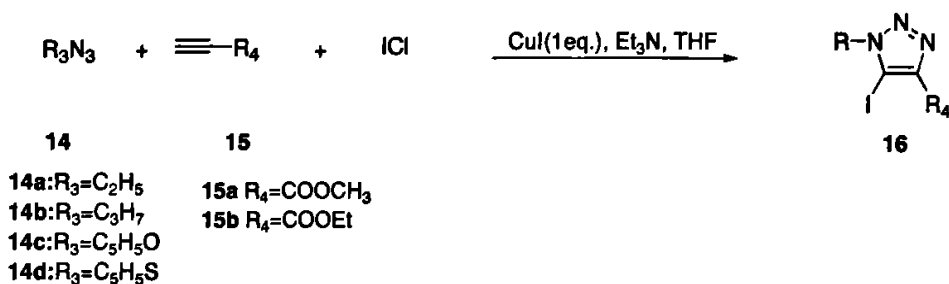
2-Azidomethyl-thiophene (14d)

Colorless liquid; b.p.; 75-80 °C (20 mmHg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 5.85 (s, 2 H), 7.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H)

MS (EI): m/z (%) 139 (M^+ , 16), 110 (21), 111 (9), 97 (100), 58 (16), 57 (10), 53 (13), 45 (35).

化合物 16 的合成:



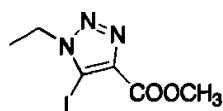
典型操作: 无水无氧氮气保护的条件下, 向反应瓶中依次加入 CuI (1eq.)、叠氮化合物 RN_3 (1eq.)、丙炔酸甲酯 (1eq.)、THF、ICI ((1eq.)、三乙胺 Et_3N (1.1eq.)

(注: 未加三乙胺前反应液为深红色, 随着三乙胺的加入溶液的颜色会逐渐变浅, 当三乙胺加毕, 反应液应为浅黄色, 此时可以看到 CuI 颗粒会悬浮于反应液中。

反应在冰水浴条件下加入药品。), 室温反应 20 h (注: 随着反应的进行, CuI 颗粒会变成油状物)。后处理: 将反应液转移至蛋形瓶中 (油状物可用丙酮溶解后

再转移), 减压除去溶剂后待用。抽滤漏斗中放置一些硅胶, 然后向上述已除去溶剂的粗产品中加入大量二氯甲烷, 有固体析出, 用加过硅胶的抽滤漏斗抽滤, 除去不溶物, 将所得滤液减压除去溶剂, 最后柱层析分离即可得到产物(洗脱剂为二氯甲烷, 展开剂为石油醚: 乙酸乙酯=4:1 或 5:1)。

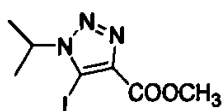
化合物 16aa



1- Ethyl-5-iodo-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid methyl ester (16aa)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.51 (m, 3 H), 3.92 (m, 3 H), 4.46 (m, 2 H).

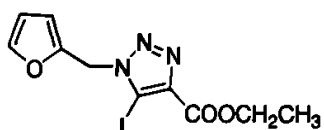
化合物 16ba



5-Iodo-1-isopropyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid methyl ester (16ba)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.59 (m, 6 H), 3.90 (m, 3 H), 4.81 (m, 1 H).

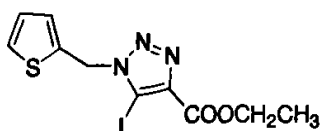
化合物 16cb



1- Furan-2-ylmethyl-5-iodo-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid ethyl ester (16cb)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.42 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H).

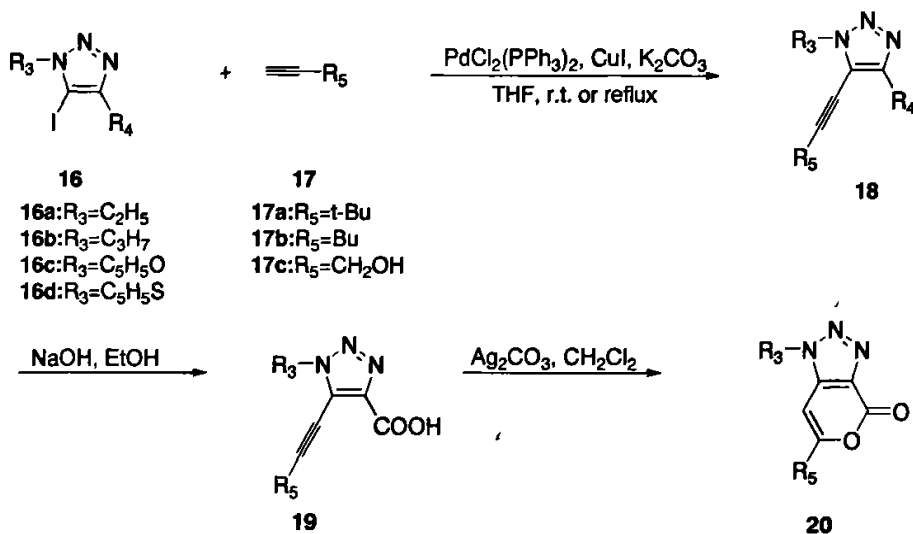
化合物 16db



5-Iodo-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid ethyl ester (16db)

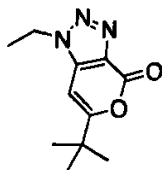
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.43 (m, 3 H), 4.45 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H).

化合物 20 的合成



典型操作：无水无氧氮气保护的条件下，向反应瓶中依次加入固体反应物和催化剂（碘代连三氮唑化合物、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mmol%)、 CuI (5 mmol%)、 K_2CO_3 (1.5eq.)、THF 和末端炔化合物(2eq.)，室温或回流条件下反应均可，TLC 跟踪反应至原料反应完全。后处理：抽滤漏斗中放置一些硅胶，将反应液过滤，减压除去溶剂，柱层析分离即可得到偶联产物。再将偶联产物溶于乙醇，加氢氧化钠固体(10eq.)，室温搅拌 2 h。后处理：加适量蒸馏水于上述反应液中，用盐酸调至微酸性，乙酸乙酯萃取，有机相用盐水洗涤后干燥，过滤，减压除去溶剂即得到水解产物。将得到的水解产物溶于二氯甲烷，加入 Ag_2CO_3 固体(0.1eq.)，室温搅拌过夜。反应结束后过滤除去不溶物，滤液减压除去溶剂后柱层析分离即可得到并环产物。

化合物 20aa



6-tert-Butyl-1-ethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20aa)

Colorless solid;

IR: 3110; 2979; 1739; 1618; 1463; 1364; 1110; 1041; 1009; 951 cm^{-1} .

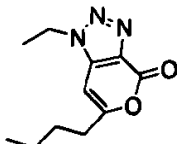
^1H NMR (CDCl_3): d 1.35 (s, 9 H), 1.64 (m, 3 H), 4.53 (m, 2 H), 6.35 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 221 (M^+ , 56), 206 (50), 164 (28), 108 (100), 96 (38), 68 (46), 52 (41), 41 (41).

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 59.71; H, 6.83; N, 18.99.

Found: C, 59.84; H, 6.73; N, 19.13.

化合物 20ab



6-Butyl-1-ethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20ab)

Colorless solid;

IR: 3338; 3074; 1747; 1620; 1467; 1362; 1165; 1094; 992; 966 cm^{-1} .

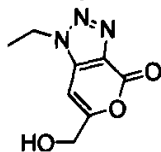
^1H NMR (CDCl_3): d 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.40 (qq, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, 2 H), 1.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.71 (tt, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 3 H), 2.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 4.50 (q, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.7$ Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 221 (M^+ , 48), 206 (48), 185 (4), 179 (100), 164 (19), 69 (49), 57 (46), 52 (4).

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 59.71; H, 6.83; N, 18.99.

Found: C, 59.90; H, 6.84; N, 18.87.

化合物 20ac



1-Ethyl-6-hydroxymethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20ac)

Colorless solid;

IR: 3666; 3561; 1760; 1631; 1435; 1376; 1095; 962; 828 cm^{-1} .

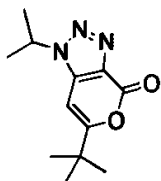
^1H NMR (CDCl_3): d 1.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 1.71 (q, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 14.7$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 195 (M^+ , 16), 180 (26), 154 (24), 143 (26), 141 (25), 74 (100), 62 (28), 41 (19).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$: C, 49.23; H, 4.65; N, 21.53.

Found: C, 49.53; H, 5.14; N, 21.05.

化合物 20ba



6-tert-Butyl-1-isopropyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20ba)

Colorless solid;

IR: 3331; 3111; 2978; 1745; 1619; 1471; 1390; 1091; 1070; 994; 951 cm^{-1} .

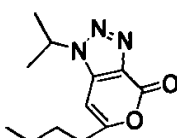
^1H NMR (CDCl_3): d 1.35 (s, 9 H), 1.70 (t, $J = 2.1$ Hz, 6 H), 4.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 235 (M^+ , 24), 220 (61), 201 (4), 91 (36), 71 (38), 68 (53), 57 (90), 43 (87), 41 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 61.26; H, 7.28; N, 17.86.

Found: C, 61.73; H, 7.53; N, 18.20.

化合物 20bb



6-Butyl-1-isopropyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20bb)

Colorless solid;

IR: 3082; 2958; 1741; 1622; 11568; 1326; 1151; 1099; 1072; 975 cm^{-1} .

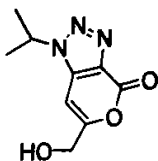
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.40 (qq, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, 2 H), 1.70 (m, 8 H), 2.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.83 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 235 (M^+ , 36), 220 (100), 206 (1), 192 (48), 164 (17), 80 (41), 68 (23), 43 (46), 41 (50).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 61.26; H, 7.28; N, 17.86.

Found: C, 61.36; H, 7.22; N, 17.84.

化合物 20bc



6-Hydroxymethyl-1-isopropyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20bc)

Colorless solid;

IR: 3647; 3427; 1765; 1630; 1455; 1365; 1092; 965; 804 cm^{-1} .

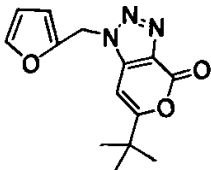
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 6 H), 2.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 4.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 209 (M^+ , 35), 194 (100), 138 (22), 80 (26), 68 (76), 52 (26), 43 (75), 41 (65).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 51.67; H, 5.30; N, 20.09.

Found: C, 52.12; H, 5.33; N, 19.69.

化合物 20ca



6-tert-Butyl-1-furan-2-ylmethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20ca)

Colorless solid;

IR: 3382; 3118; 2972; 1770; 1614; 1577; 1272; 1118; 1081; 994; 954 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (s, 9 H), 5.68 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 6.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1

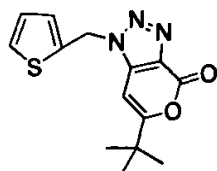
H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 273 (M^+ , 5), 202 (6), 82 (6), 81 (100), 57 (6), 53 (16), 51 (4), 41 (6).

Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}N_3O_3$: C, 61.53; H, 5.53; N, 15.38.

Found: C, 61.37; H, 5.54; N, 15.21.

化合物 20da



6-tert-Butyl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20da)

Colorless solid;

IR: 3433; 2971; 1765; 1613; 1577; 1364; 1118; 1081; 993; 954 cm^{-1} .

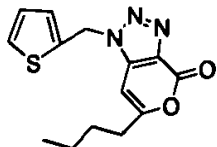
1H NMR ($CDCl_3$): d 1.31 (s, 9 H), 5.85 (s, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 7.03 (t, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 289 (M^+ , 7), 260 (8), 98 (7), 97 (100), 57 (8), 53 (9), 45 (8), 41 (6).

Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}N_3O_2S$: C, 58.11; H, 5.23; N, 14.52.

Found: C, 57.86; H, 5.28; N, 14.19.

化合物 20db



6-Butyl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one (20db)

Colorless solid;

IR: 3626; 2959; 1755; 1621; 1574; 1434; 1162; 1102; 990; 853 cm^{-1} .

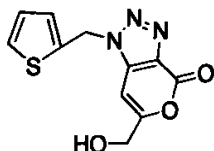
1H NMR ($CDCl_3$): d 0.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 3 H), 1.40 (qq, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, 2 H), 1.65 (tt, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 7.02 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 289 (M^+ , 7), 260 (10), 233 (2), 190 (6), 98 (7), 97 (100), 57 (7), 53 (9), 41 (6).

Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}N_3O_2S$: C, 58.11; H, 5.23; N, 14.52.

Found: C, 57.96; H, 5.29; N, 14.46.

化合物 20dc



6-Hydroxymethyl-1-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrano[3,4-d][1,2,3]triazol-4-one
(20dc)

Colorless solid;

IR: 3627; 3317; 1755; 1574; 1456; 1360; 1098; 997; 833 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): d 2.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.02 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H).

MS (EI): m/z (%) 263 (M^+ , 7), 234 (9), 193 (5), 98 (8), 97 (100), 69 (12), 53 (12), 45 (11).

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 50.18; H, 3.45; N, 15.96.

Found: C, 50.38; H, 3.54; N, 15.82.

参考文献

- [1] a) R. E. Banks, J. C. Tatlow, "A guide to modern organofluorine chemistry", *J. Fluorine Chem.*, **1986**, 33, 227;
b) 当代有机氟化学——合成 反应 应用 实验, P.Kirsch 著, 朱士正, 吴永明译, 荣国斌校, 华东理工大学出版社.
- [2] Spero, G. B., Thompson, J. L., Lincoln, F. H., Schneider, W. P., and Hogg J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1515.
- [3] J.F. Liebman, A. Greenberg, W. R. Jr. Dolbier, in *Fluorine-containing Molecules, Structure, Reactivity, Synthesis and Application*, Eds, VCH, New York, **1988**.
- [4] 有机氟化合物的化学, M. 霍特列斯基 著, 戴行义, 王志勤, 倪大勇等译, 上海科学技术出版社.
- [5] G. A. Olah, M. Nolima, I. Kerekes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 925.
- [6] 脂肪族有机氟化合物, (美) 勒符雷斯 等著, 黄耀曾 等译.
- [7] 黄维垣, 有机化学, **1992**, 1, 16.
- [8] a) B. E. Smart, in: Hudlicky, M. Pavlath, A. E. (Eds), *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, American Society, Washington, D. C., **1995**, Chapter 6, pp 979;
b) R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, (Eds), *Organicfluorine Chemistry*, Plenum Press, New York, **1994**;
c) M. Schlosser, D. Michel, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 99.
- [9] M. Schlosser, the acidity of fluorine compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1998**, 110, 1496.
- [10] a) J. S. C. Marais, Onderstepoort, *J. Vet. Sci. Anim. Int.*, **1943**, 18, 203;
b) J. S. C. Marais, Onderstepoort, *J. Vet. Sci. Anim. Int.*, **1944**, 20, 63;
c) D. O'hagan, D.B. Happer, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 127.
- [11] F. Swarts, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1896**, 15, 1134.
- [12] a) L. M. Dannis, J. M. Veeder, E. G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 3263;
b) A. J. Rudge, *The Manufacture and Use of Fluorine and Compounds*. Oxford

University Press, Oxford, 1962.

[13] a) G. C. Finger, *Advances in Fluorine Chemistry 2*. Butterworths, London, 1961;

b) H. R. Leech, *Chem Ind* (London), 1960, 242;

c) A. H. Stuewe, *Chem Eng News.*, 1958, 36, 34.

[14] a) C. W. Tullock, F. S. Fawcett, W. C. Smith, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 539;

b) F. Nyman, H. L. Roberts, *J. Chem. Soc.*, 1962, 3180;

c) W. C. Smith, C. Tullock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3163.

[15] a) H. J. Emeleus, J. F. Wood, *J. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3469;

b) F. S. Fawcett, C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 4275.

[16] a) J. G. Malm, E. H. Appelman, *Atomic Energy Rev.*, 1969, 7, 3;

b) F. Schreiner, D. N. McDonald, *J Phys Chem.*, 1968, 84, 4275.

[17] Shimizu M., Yoshioka H., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, 1989, 47, 27.

[18] a) Y. Takeuchi, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, 1988, 46, 145;

b) K. Tanaka, K. Mitsuhashi, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, 1987, 45, 269.

[19] G. P. Philos, *Trans. Rry. Soc. (Landon)*, 1864, 13, 377.

[20] E. Lieber, *Chem. Ind.*, 1966, 586.

[21] G. Lábbé, *Chem. Rev.*, 1966, 69, 345.

[22] F. V. Eric, K. T. Scriven, *Chem. Rev.*, 1988, 88, 298.

[23] 曾焕杰, 李涟琰, *化学试剂*, 1994, 16, 27.

[24] T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 20, 1391.

[25] C. J. Moody, M. Pass, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 14, 1062.

[26] a) J. P. Horowitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2076;

b) G. W. J. Fleet, J. C. Son, A. E. Derome, *Tetrahedron*, 1988, 44, 625;

c) 沈治怡, 高由松, *中国药学杂志*, 1990, 25, 421.

[27] R. A. Abramovitch, B. A. Davis, *Chem. Rev.*, 1964, 64, 149.

[28] C. Sandorfy, *In the Chemistry of the carbon-Nitrogen Double Bond*, S. Patai Eds.,

Interscience: London, 1970.

- [29] H. Trabelsi, F. Szonyi, N. Michelangeli, A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 69, 115.
- [30] E. G. Mustafa, E. Brigitt, R. Isabelle, L. Armand, *J. Fluorine Chem.*, **1992**, 59, 107.
- [31] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Loinaz, M. J. Fernandez-Berridi, L. Irusta, *Org. Lett.*, **2001**, 15, 2361.
- [32] M. Allouch, C. Selve, *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 66, 31.
- [33] (a) F. A. Cambon, *Synth. commum.* **1994**, 24, 2653.
(b) D. E. Shalev, S. M. Chiacchiera, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1689.
(c) E. Patonay-Peli, Gyorgy litkei, *Synthesis*, **1990**, 511.
- [34] H. Staudinger, J. Meyer, *J. Helv. Chim. Acta.* **1919**, 2, 635.
- [35](a) A. R. Katritzky, Jinlong Jiang, *Synthesis*, **1990**, 565.
(b) A. R. Katritzky, J. L. Jiang, J. V. Greenhill, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1987.
- [36] B. G. Van den Hoven, H. Alper. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10214.
- [37](a) H. Trabelsi, E. Bollens, M. A. Jouani, M. Gaysinski, F. Szönyl, A. Cambon, *Phosphorous, Sulfur and Sillicon*, **1994**, 90, 185.
(b) P. Molina, M. Alajarin, A. Arques, *Synthesis*, **1982**, 596.
- [38] F. Palacios, C. Alonso, M. Rodriguez, E. M. de Marigorta, G. Rubiales, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1795.
- [39] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
- [40](a) C.K. Sha. S.L. Ouyang. S.C. Chang. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1490.
(b) T. Sasaki. S. Eguchi. T. Esaki. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1800.
(c) Y.M. Wu. J. Den. Q.Y. Chen. *Synth.* **2005**, 8, 1314.
(d) A.G. Schultz. J.P. Dittami. C.K. Sha. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 105, 3273.
(e) P. Garger. W.B. Ho. V.O. Kennedy. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5893.
(f) G.T. Anderson. J.R. Henry. S.M. Weinreb. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6946.
(g) D.K. Wedegaertner. R.K. Kattak. S.K. Cristie. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4463.
- [41] (a) S.Z. Zhu. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 669.
(b) S.Z. Zhu. *Chinese. J. Org. Chem.* **2001**, 21, 986.

- [42] (a) P. Zanirato. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* **1991**, 2789.
(b) W.M. Peng. S.Z. Zhu. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 116, 81.
(c) A.P. Kozikowski. P. Park. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1676.
(d) J.M. Liu. J.J. Young. C.K. Sha. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1120.
(e) A.G. Schultz. R.R. Staib. K.K. Eng. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2968.
- [43] (a) D. Margetic. D.N. Butler. R.N. Warrenner. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 959.
(b) P.G. Gassman. J.G. Schaffhausen. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3214.
(c) A.G. Schultz. S.O. Myong. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2432.
(d) Y. Kobayashi. S. Fujino. H. Hamana. I. Kumadaki. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4586.
(e) J.W. Benbow. K.F. McClue. S.J. Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12305.
(f) A.G. Schultz. J.P. Dittami. C.K. Sha. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3273.
(g) M.A. Ciufolini. M.Y. Chen. M.V. Deaton. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 25, 4355.
- [44](a) F. Cassani. G. Celentano. D. Pocar. *Synth.* **2004**, 7, 1041.
(b) D.R. Roque. J.L. Neill. E.P. Stevens. *Synth.* **2005**, 15, 2497.
(c) E. Erba. G. Mai. D. Pocar. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* **1992**, 2709.
- [45](a) M. Funicello. P. Spagnolo. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* **1990**, 2971.
(b) D.M. Guldi. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1978.
(c) C.B. Lund. F. Wudl. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 943.
(d) J.J. Blavins. P.B. Karadakov. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 2548.
(e) M. Cases. M. Duran. J. Mestres. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 433.
- [46](a) L. Benati. P.C. Montecchi. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* **1989**, 2235.
(b) J.M. Mahoney. C.R. Smith. J.N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1354.
(c) R.S. Dahl. N.S. Finney. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8356.
(d) R.H. Smith. B.D. Wladkowski. J.E. Taylor. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2097.
- [47] S.G. Alvarez. M.T. Alvarez. *Synth.* **1997**, 413.
- [48] (a) S. Divald. M.C. Chun. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2835.
(b) S. Punidha, N. Agarwal, R. Burai. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2223.

(c) S.S. Chaudhari, K.G. Akamanchi. *Synlett.* **1999**, 11, 1763.

[49] 邓娟, 中国科学院上海有机化学研究所, 博士学士论文, 2006.

新化合物数据一览表

New Compounds												
No.	m.p.	b.p.	[α]	IR	UV	¹ H	¹³ C	¹⁹ F	MS	HRMS	E.A.	Others
7aa		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ab		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ac		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ad		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ae		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7af		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ag		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7ba		◆		◆		◆		◆	◆	◆		
7bb		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7bc		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7bd		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
7be		◆		◆		◆		◆	◆	◆		
7bf		◆		◆		◆		◆	◆	◆		
7bg		◆		◆		◆		◆	◆		◆	
9aa				◆		◆		◆	◆		◆	
11aa				◆		◆	◆	◆	◆	◆		
11ab				◆		◆	◆	◆	◆	◆		
11ac				◆		◆		◆	◆		◆	X-Ray
11bc	◆			◆		◆		◆	◆		◆	
12aa	◆			◆		◆		◆	◆		◆	X-Ray
12ab				◆		◆		◆	◆		◆	
12ba	◆			◆		◆		◆	◆		◆	
12bb	◆			◆		◆		◆	◆		◆	
12aba				◆		◆	◆	◆	◆	◆		
12aad	◆			◆		◆	◆	◆	◆	◆		
12abd				◆		◆	◆	◆	◆	◆		
12bad				◆		◆		◆	◆	◆		
12afa				◆		◆	◆	◆	◆		◆	
12afb				◆		◆		◆	◆		◆	
12afd				◆		◆	◆	◆	◆	◆		
12bfa				◆		◆	◆	◆	◆			
12bfb				◆		◆		◆	◆		◆	
12bfd				◆		◆	◆	◆	◆	◆		

20aa				◆		◆			◆		◆	
20ab				◆		◆			◆		◆	
20ac				◆		◆			◆		◆	
20ba				◆		◆			◆		◆	
20bb				◆		◆			◆		◆	
20bc				◆		◆			◆		◆	
20ca				◆		◆			◆		◆	
20da				◆		◆			◆		◆	
20db				◆		◆			◆		◆	
20dc				◆		◆			◆		◆	

已发表和待发表文章

1. Synthesis of imines from azide by Aza-witting reactions

Yongming Wu*, Qingrui Sun, Juan Deng, Weisheng Tian*, Journal of Fluorine Chemistry 2006, 127, 1152-1157.

2. Studies on the reactions of fluoroalkylazides with alkenes

Qingrui Sun^{a,b}, Yongming Wu^{a,b}, Weisheng Tian^{a,b}, submitted.

3. 第九届全国氟化学会议（中国芜湖，2006，10）会议论文两篇.

致 谢

值此论文完成之际，谨向我的两位导师吴永明和田伟生致以我最诚挚的谢意！感谢两位老师几年来在学习、工作上对我的悉心指导，和在生活上对我无微不至的关怀。特别是当我遇到困难和挫折时，是两位导师给了我耐心的指导和鼓励。两位导师渊博的学识、严谨的治学、敏锐的思维、丰富的阅历、高尚的人格、谦虚的为人和勤恳的工作作风无不深深地感染着我，都将让我铭记终生！

感谢赵刚研究员在这三年中给我在生活和学习中给予的关心和支持！

感谢中国科学院上海有机化学研究所给我在他们所里学习的机会。

感谢邓娟师姐及张珉、袁雅芬、张培奇、张弛、彭静凯、祝江涛、解海波、邓吉洪等各位同学的有益讨论和无私的帮助！

感谢有机化学研究所分析测试部门、图书馆及其它后勤部门的合作和支持！特别要感谢核磁测试部门的步时征给予的帮助！

感谢上海师范大学的老师几年来在学习和生活上给予的关心和支持！

感谢上海新药筛选中心的工作人员他们为本论文的部分样品作了活性测试！

感谢所有关心和鼓励我的朋友们！

最后，感谢我的父母，感谢他们对我始终如一的支持和关爱！



国家新药筛选中心
The National Center for Drug Screening

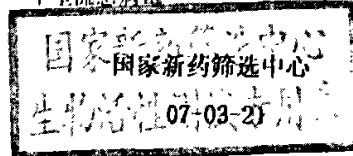
化合物生物活性测试报告

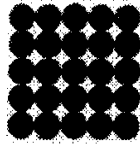
单位名称： 中科院上海有机化学研究所

送样人姓名： 孙庆瑞

收样日期： 2007-2-9

样品编号	样品名	模型
NC00135550	20aa	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135551	20ac	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135552	20ab	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135553	20ba	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135554	20bc	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135555	20bb	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135556	20da	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135557	20dc	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135558	20db	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒
NC00135559	20ca	白血病细胞株 (HL-60) 甲型流感病毒





国家新药筛选中心
The National Center for Drug Screening

抗流感甲型病毒筛选报告

测试项目：抗流感甲型病毒活性筛选

测试原理：以 MDCK（狗肾）细胞为病毒宿主，测定样品抑制病毒引起细胞病变程度（CPE）。

测试材料和方法：

1. 病毒株：流感甲型病毒（济防 90-15），在鸡胚尿囊腔内培养传代（2006.9），-80℃保存。
2. 样品处理：样品溶于 DMSO 配成适宜初始浓度，再用培养液作 3 倍稀释，各 8 个稀释度。
3. 阳性对照药：病毒唑（RBV），浙江康裕药业有限公司（批号 20050612）。
4. 测试方法：MDCK 细胞接种 96 孔培养板，置 5%CO₂，37℃ 培养 24 小时。MDCK 细胞加入流感甲型病毒 10⁻³（10 倍 TCID₅₀），37℃ 吸附 2 小时后倾去病毒液，分别加入不同稀释度药物。设病毒对照和细胞对照，37℃ 培养 36 小时，观察结果，记录 CPE，计算各样品抗流感病毒半数抑制浓度（IC₅₀）。
5. 测试结果：

样品编号	TC ₅₀ (μg/ml)	对流感甲型	
		IC ₅₀ (μg/ml)	SI
NC00135550	288.67	-	-
NC00135551	577.35	192.45	3.00
NC00135552	333.33	-	-
NC00135553	120.19	-	-
NC00135554	480.75	146.23	3.29
NC00135555	333.33	-	-
NC00135556	53.42	-	-
NC00135557	160.25	-	-
NC00135558	160.25	-	-
NC00135559	192.45	-	-
RBV	384.0	0.97	395.9

注：

- (1) 表中“-”表示样品在最大无毒剂量无抗流感甲型病毒活性。
- (2) TC₅₀：药物半数有毒浓度；IC₅₀：药物对病毒半数抑制浓度；SI：选择指数，SI=TC₅₀/IC₅₀。

上海浦东张江高科技园区张守微路 189 号
199 Guo Shou Jing Road Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, China
电话(Tel.): +86 (0)21 80801213 传真(Fax): +86 (0)21 50800721 网址(Website): www.screen.org.cn

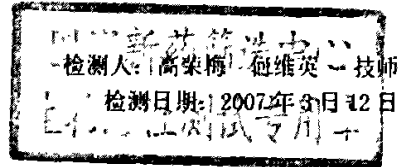
国家新药筛选中心特约抗病毒筛选实验室——中国医学科学院医药生物技术研究所病毒药物实验室



国家新药筛选中心
The National Center for Drug Screening

结论: 样品 NC00135551, NC00135554 有抗流感甲型病毒活性。

报告审核人: 蒋建东 研究员





国家新药筛选中心
The National Center for Drug Screening

抗肿瘤生物活性体外筛选试验

筛选方法: 四氮唑盐(Methyl-Thiazol-Tetrazolium, MTT)
还原法

细胞株: HL-60 人白血病

作用时间: 72 小时

结果评定: 无效: 10^{-5} mol/L<50%:

有效: 10^{-5} mol/L>50%:

对肿瘤细胞生长的抑制率%

浓度(M) 样品编号	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	评价	备注
NC00135550	68.9	5.1	5.1	5.1	5.4	无效	
NC00135551	69.4	1.8	4.2	9.5	14.2	无效	
NC00135552	40.8	15.6	14.2	15.2	6.4	无效	
NC00135553	46.8	15.6	11.4	16.0	5.6	无效	
NC00135554	42.4	4.9	6.3	5.8	10.4	无效	
NC00135555	19.7	5.1	7.5	10.6	8.3	无效	
NC00135556	100	40.3	21.7	10.3	16.6	无效	
NC00135557	100	8.0	11.0	13.2	4.2	无效	
NC00135558	100	4.5	19.2	3.9	4.9	无效	
NC00135559	100	12.8	18.6	7.8	4.9	无效	

