



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111362881 A

(43)申请公布日 2020.07.03

(21)申请号 201911357017.1

(22)申请日 2014.12.29

(30)优先权数据

61/922,572 2013.12.31 US

61/922,582 2013.12.31 US

(62)分案原申请数据

201480076583.4 2014.12.29

(71)申请人 阿达玛马克西姆股份有限公司

地址 以色列贝尔谢巴

(72)发明人 N·蔡 小罗纳德·罗斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 杜蕊

(51)Int.Cl.

C07D 239/47(2006.01)

C07D 409/06(2006.01)

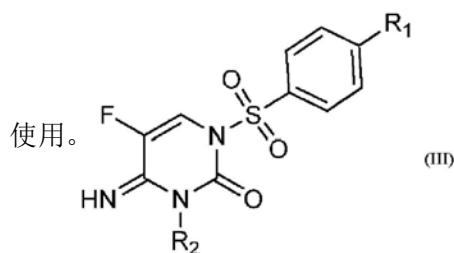
权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

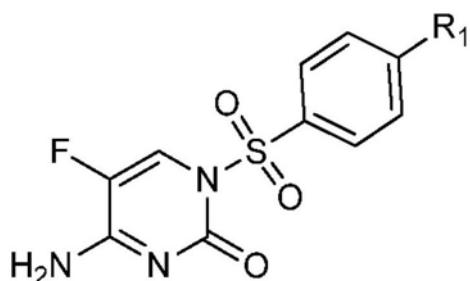
一种化合物及其制备方法

(57)摘要

提供5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮及它们的制备方法,其包括碱金属醇盐和烷基化剂的



1. 一种制备通式III化合物的方法,包括如下步骤:  
使通式II化合物与碱金属醇盐和烷基化剂接触,

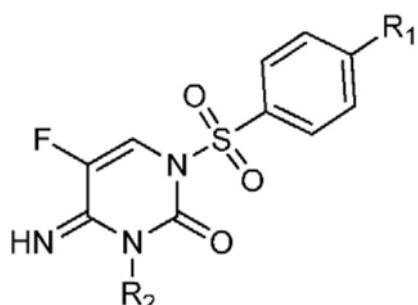


以及

II

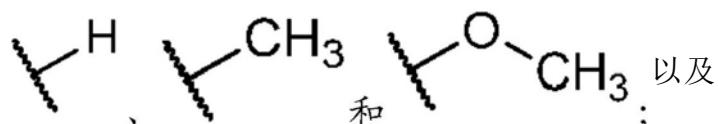
;

形成通式III的化合物:

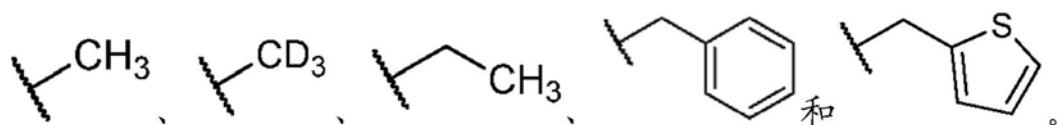


III

其中R<sub>1</sub>选自



R<sub>2</sub>选自



2. 权利要求1的方法,其中接触步骤在22℃至60℃进行。

3. 权利要求1的方法,其中接触步骤进一步包括选自DMF、DMSO、DMA、NMP和CH<sub>3</sub>CN的溶剂。

4. 权利要求1的方法,其中碱金属醇盐选自K0<sup>t</sup>Bu、CH<sub>3</sub>ONa、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi、CH<sub>3</sub>OLi、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OK和CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa。

5. 权利要求1的方法,其中烷基化剂选自卤代烷和苄卤。

6. 权利要求5的方法,其中卤代烷和苄卤选自碘甲烷、碘乙烷和苄基溴。

7. 权利要求3、4、5或6的方法,其中碱金属醇盐是K0<sup>t</sup>Bu,且溶剂是DMF。

8. 权利要求2、3、4、5、6或7的方法,其中通式II化合物与碱金属醇盐的摩尔比为约3:1至约1:1,并且通式II化合物与烷基化剂的摩尔比为约1:1至约3:1。

9. 权利要求8的方法,其中通式II化合物与碱金属醇盐的摩尔比为约2:1,并且通式II化合物与烷基化剂的摩尔比为约1:3。

10. 权利要求9的方法,进一步包括用CH<sub>3</sub>CN和2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液稀释完全反应混合物

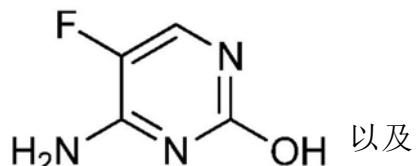
的步骤。

11. 权利要求10的方法,其中DMF与CH<sub>3</sub>CN的比为约1:1至约3:1并且DMF与2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液的比为约1:2至约2:1。

12. 权利要求11的方法,其中DMF与CH<sub>3</sub>CN的比为约2:1并且DMF与2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液的比为约1:1。

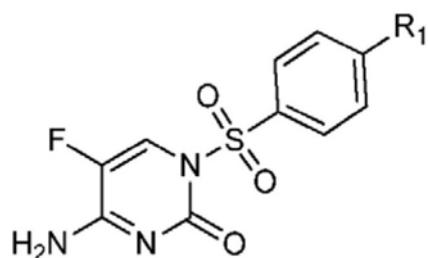
13. 一种制备通式II化合物的方法,包括如下步骤:

使通式I化合物与双-N,0-三甲硅基乙酰胺接触



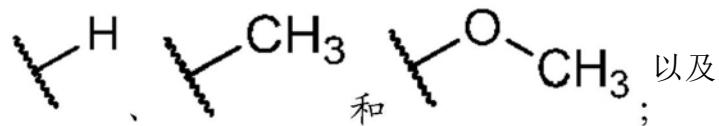
I ;

形成通式II化合物:

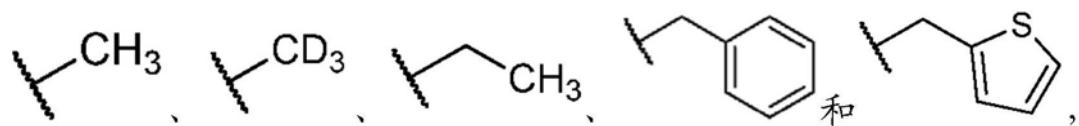


II ;

其中R<sub>1</sub>选自



R<sub>2</sub>选自



其中化合物I与双-N,0-三甲硅基乙酰胺的摩尔比为1:1.1并且接触步骤在约22℃至约70℃进行。

14. 权利要求13的方法,其中接触步骤进一步包括使化合物I与CH<sub>3</sub>CN接触。

15. 权利要求14的方法,进一步包含双-N,0-三甲硅基乙酰胺处理过的反应混合物与芳基碘酰氯接触的步骤。

16. 权利要求15的方法,其中通式I化合物与芳基碘酰氯的摩尔比为约1:2至约2:1。

17. 权利要求16的方法,其中通式I化合物与芳基碘酰氯的摩尔比为约1:1.1。

## 一种化合物及其制备方法

[0001] 本发明申请是基于申请日为2014年12月29日,申请号为201480076583.4,发明名称为“5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮及其制备方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年12月31日提交的美国临时专利申请61/922,582与61/922,572的权益,其公开内容在此明确地引入。

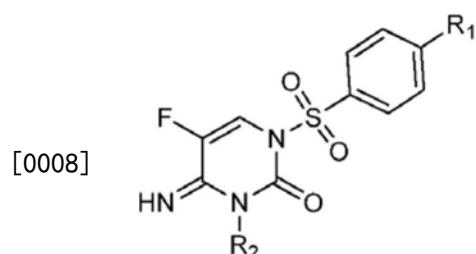
### 技术领域

[0004] 本发明提供5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮及它们的制备方法。

[0005] 背景技术和发明内容

[0006] 申请号为No.13/090,616、公开号为No.2011/0263627的美国专利尤其描述了某种N3-取代-N1-磺酰基-5-氟嘧啶酮化合物及其作为杀真菌剂的用途。此申请的公开在此明确引入。该专利描述了N3-取代-N1-磺酰基-5-氟嘧啶酮化合物的多种合成路线。这有利于提供制备、分离和纯化N3-取代-N1-磺酰基-5-氟嘧啶酮杀真菌剂和相关化合物的更直接和有效的方法,例如通过使用反应物和/或化学中间物及改进时间和成本效率的分离和纯化技术。

[0007] 本发明提供5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮及它们的制备方法。在一个实施方案中,提供一种制备通式III化合物的方法:



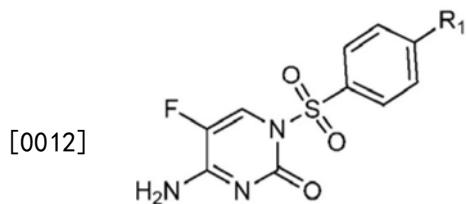
III

[0009] 其中R<sub>1</sub>选自:

[0010] 以及R<sub>2</sub>选自:

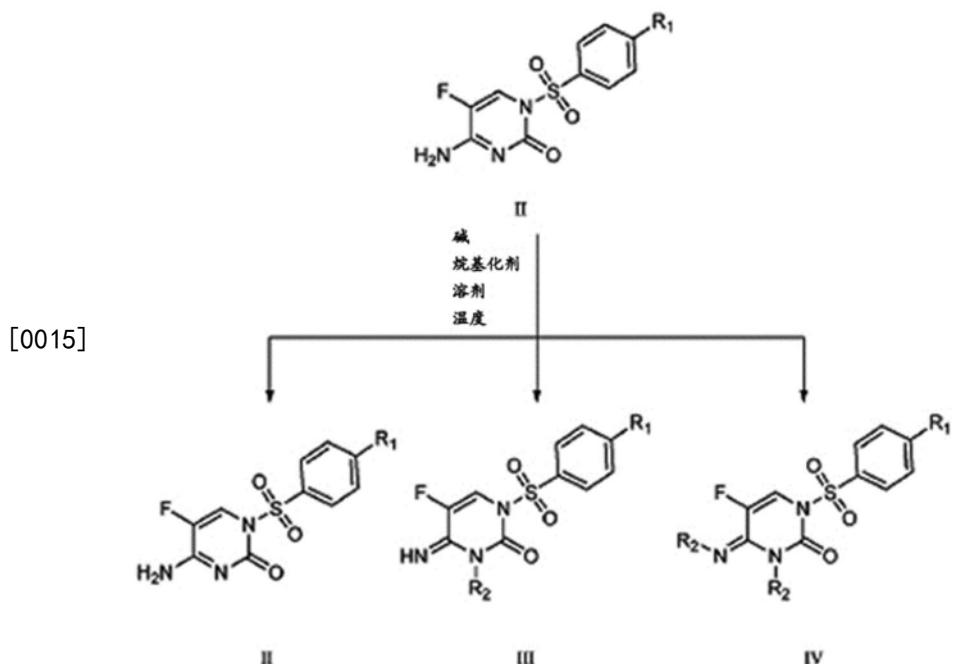
[0011] 其中包括:在诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈(CH<sub>3</sub>CN)等浓度为约0.1摩尔(M)至约3M的极性溶剂中,通式II化合物与碱,例如碱金属碳酸盐,例如钠、钾、铯和锂的碳酸盐(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>),或碱金属的醇盐,例如钾的叔丁醇(KO<sup>t</sup>Bu),以及烷基化剂,例如通式R<sub>2</sub>-X的卤代烷接触,其中R<sub>2</sub>如前定义且X为卤素,例如碘、溴和氯。在一些实施方式中,通式II化合物与碱的摩尔比率为约3:1至约1:1,且通式II化合物与烷基化剂的摩尔比率为约1:1至约3:1。

在其他实施方式中,使用的通式II化合物与碱、通式II化合物与烷基化剂的摩尔比率分别为约2:1和1:3。在一些实施方式中,反应在-78℃至90℃进行,并且在其他实施方式中,反应在22℃至60℃进行。



[0013] 本领域技术人员将理解上述参数的复制可生成包含通式II、III和IV化合物的产物混合物,如路线1所示,其中形成的通式II、III和IV的化合物的比率为约0:2:1至约1:2:0。在一些实施方式中,优选包含通式II和III化合物混合物的组合物,原因在于通过沉淀和重结晶能够实现分离和纯化,并且能够回收和再循环利用通式II的中间反应物化合物。作为对比,包含通式III和IV化合物混合物的组合物需要色谱分离以得到伴随着不期望的通式IV的二烷基化副产物的III。

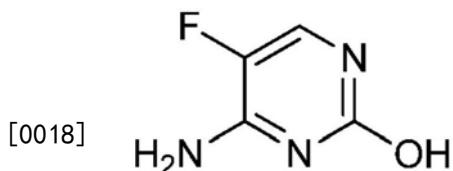
[0014] 路线1



[0016] 在另一个实施方式中,通过通式II化合物与Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和碘化钾(CH<sub>3</sub>I)在DMF(1.0M)中以约1:0.6:3的摩尔比率在45℃下接触得到期望的粗组合物,即通式II和III的化合物的混合物,其中R<sub>1</sub>为甲氧基(OCH<sub>3</sub>)并且R<sub>2</sub>为甲基(CH<sub>3</sub>)。一旦反应完成,用诸如CH<sub>3</sub>CN的极性、非质子溶剂稀释粗组合物,其中CH<sub>3</sub>CN:DMF的比率为约2:1至约1:2,随后用pH在约8至约10.5的硫代硫酸钠(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)水溶液稀释,其中2.5wt.%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液:DMF的比率为约1:2至约3:1,提供经过滤而可分离的沉淀。在一个实施方式中,CH<sub>3</sub>CN:DMF的比率为约1:2且2.5wt.%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液:DMF的比率为约1:1,而生成的固体通过结晶/沉淀从加水(H<sub>2</sub>O)的极性、非质子溶剂例如CH<sub>3</sub>CN、约30℃-40℃的含固体的热溶液中进一步纯化,其中H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN的比率为约1:2至约3:1,以得到纯化的通式III化合物,而在另一个实施方式中影响纯III的沉淀的

H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN的比率为约2:1。

[0017] 在另一个实施方式中,通式I化合物与双-N,0-三甲硅基乙酰胺( BSA) 在升高的温度,例如70℃下接触反应约1小时(h),随后冷却且含有受保护的羟基嘧啶的溶液与取代的苯磺酰氯R<sub>1</sub>-PhSO<sub>2</sub>Cl在20℃-25℃接触,其中R<sub>1</sub>如前定义,可制得通式II化合物。在一些实施方式中,通式I化合物与BSA和磺酰氯的摩尔比率分别为约1:3:1.1,而在另一个实施方式中降低反应物的摩尔比率至约1:1.1:1.1以提供改进的产率。



1

[0019] 术语“烷基”指的是支化的、未支化的、或不饱和环烃链，包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0020] 术语“烯基”指的是含有一个或多个双键的支化的、未支化的或环烃链，包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丙烯基、异丁烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0021] 术语“芳基”指的是任意芳香族的，单环或双环的，含有杂原子。

[0022] 术语“杂环”指的是任意芳香或非芳香环，单环或双环的，含有一个或多个杂原子。

[0023] 术语“烷氧基”指的是-OR取代基。

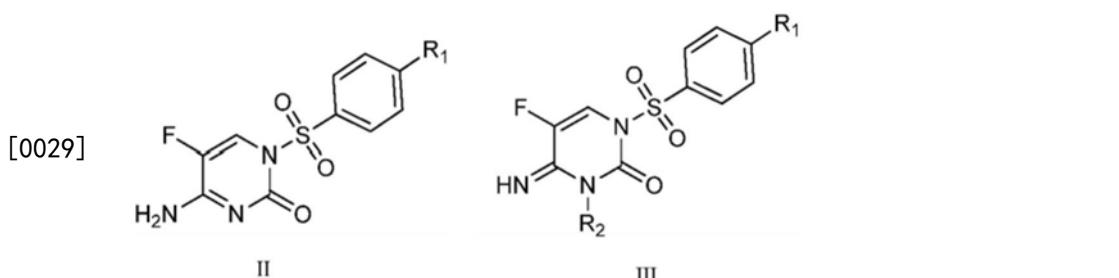
[0024] 术语“卤素”或“卤”指的是一个或多个卤原子，定义为F、Cl、Br和I。

[0025] 术语“卤代烷基”指的是被Cl、F、I或Br取代的烷基或它们的任意组合。

[0026] 通过本公开,通式I、II、III和IV的化合物被认为还包含光学异构体和盐。示例性的盐可以包含氯化氢、溴化氢、碘化氢等。另外,通式I、II、III和IV的化合物可以包含互变异构形式。

[0027] 本文中公开的化合物能以一种或多种异构体存在。本领域技术人员将认为一种异构体可以比其他单体更具活性。为了清晰,仅用一种几何形式画出本发明公开的结构,但是代表了分子的所有几何和互变异构形式。

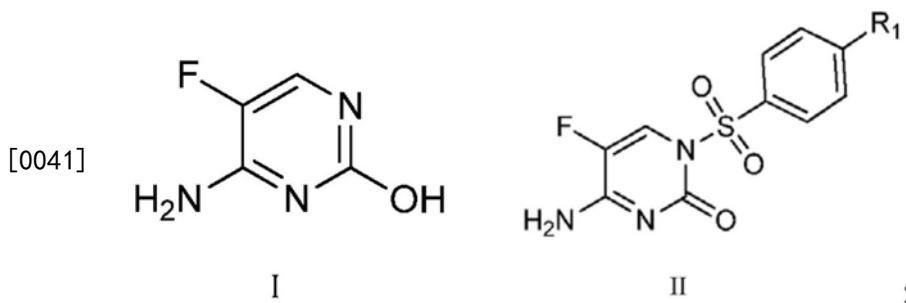
[0028] 在一个示例性实施方式中,提供了制备通式III化合物的方法。该方法包括将通式II化合物与碱金属醇盐和烷基化剂接触;并形成通式III化合物,



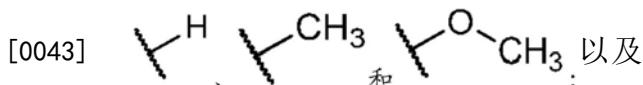
[0030] 其中R<sub>1</sub>选自, , 和以及

[0031] R<sub>2</sub>选自、、、和

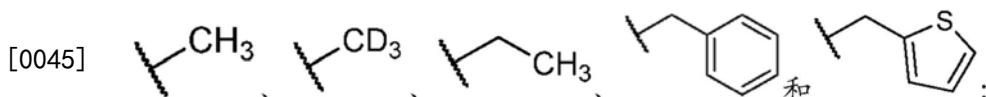
- [0032] 在一个更具体的实施方式中,接触步骤在22℃至60℃进行。
- [0033] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,接触步骤进一步包含选自DMF、DMSO、DMA、NMP和CH<sub>3</sub>CN的溶剂。
- [0034] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,碱金属醇盐选自KO<sup>t</sup>Bu、CH<sub>3</sub>ONa、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi、CH<sub>3</sub>OLi、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OK和CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa。
- [0035] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,烷基化剂选自卤代烷和苄卤。
- [0036] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,卤代烷和苄卤选自碘甲烷(CH<sub>3</sub>I)、碘乙烷(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I)和苄基溴(BnBr)。
- [0037] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,碱金属醇盐是KO<sup>t</sup>Bu,且溶剂是DMF。
- [0038] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,化合物II与碱金属醇盐的摩尔比率为约3:1至约1:1以及化合物II与烷基化剂的摩尔比率为约1:1至约3:1。在一个更为具体的实施方式中,化合物II与碱金属醇盐的摩尔比率为约2:1,化合物II与烷基化剂的摩尔比率为1:3。
- [0039] 在上述实施方式中任意一个更具体的实施方式中,方法进一步包括用CH<sub>3</sub>CN和2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液稀释完全反应的混合物。在一个更为具体的实施方式中,DMF与CH<sub>3</sub>CN的比率为约1:1至约3:1且DMF与2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液的比率为约1:2至约2:1。在一个更具体的实施方式中,DMF与CH<sub>3</sub>CN的比率为约2:1且DMF与2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液的比率为约1:1。
- [0040] 在另一个实施方式中,提供了制备通式II化合物的方法。该方法包括通式I化合物与双-N,0-三甲硅基乙酰胺接触;并形成通式II化合物



- [0042] 其中R<sub>1</sub>选自



- [0044] R<sub>2</sub>选自



- [0046] 其中化合物I与双-N,0-三甲硅基乙酰胺(BSA)的摩尔比率为1:1.1且接触步骤在约22℃至约70℃进行。

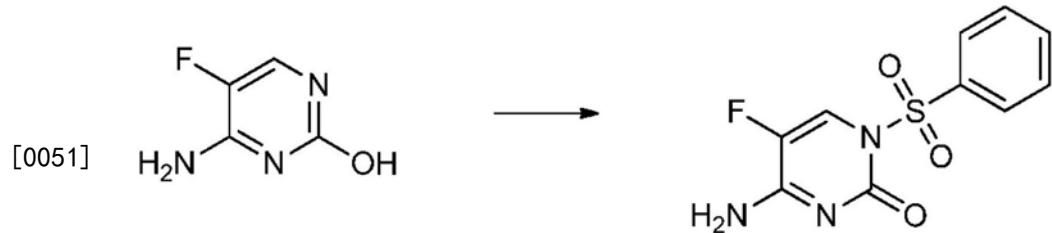
- [0047] 在一个更具体的实施方式中,接触步骤进一步包含将化合物I与CH<sub>3</sub>CN接触。在另一个更具体的实施方式中,方法包含将BSA处理过的反应混合物与芳基碘酰氯接触。在一个更具体的实施方式中,化合物I与芳基碘酰氯的摩尔比率为约1:2至约2:1。在另一个更具体的实施方式中,化合物I与芳基碘酰氯的摩尔比率为1:1.1。

[0048] 上述实施方式仅用来举例，并且本领域技术人员将认识到或将能够确定使用常规实验、大量具体化合物、材料和方法。所有这些变形被认为在本发明的范围内并且包含于附加的权利要求中。

### 具体实施方式

[0049] 5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮如实施例1-2中所示。

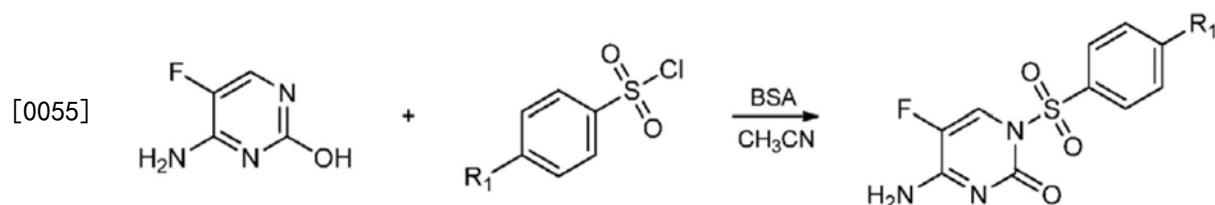
[0050] 实施例1:5-氟-4-亚氨基-3-(烷基/取代烷基)-1-(芳基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(1)的制备：



[0052] 向安装有机械搅拌棒、氮气入口、滴液漏斗、温度计和回流冷凝器的500毫升(mL)干燥圆底烧瓶中加入5-氟胞嘧啶(20.0克(g),155毫摩尔(mmol))和CH<sub>3</sub>CN(100mL)。向生成的混合物中一次性加入BSA(34.7g,170mmol)并加热至70℃且搅拌30分钟(min)。生成的均相溶液冰浴冷却至5℃并滴加苯磺酰氯处理。反应在0℃-5℃下搅拌1h并随后在室温下过夜。生成的浅黄色悬浮液倒入冷水(1.5升(L))中并持续搅拌1h。生成的固体通过真空过滤收集,水洗,并在40℃下真空过夜干燥以得到4-氨基-5-氟-1-(苯磺基)嘧啶-2(1H)-酮(29.9g,72%)白色固体粉末:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.56(s,1H),8.35-8.26(m,2H),8.07-7.98(m,2H),7.84-7.74(m,1H),7.72-7.61(m,2H);<sup>19</sup>F NMR(376MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ-163.46;ESIMS m/z 270([M+H]<sup>+</sup>)。

[0053] 表1a中的化合物1-3依据路线1描述的反应和实施例1中描述的方法制备。化合物1-3的表征数据如表1b所示。

[0054] 路线1



[0056] 表1a.

[0057]

化合物序号	R <sub>1</sub>	外观	产率(%)
1	H	白色粉末固体	72
2	CH <sub>3</sub>	白色粉末固体	61
3	OCH <sub>3</sub>	白色粉末固体	57

[0058] 表1b.

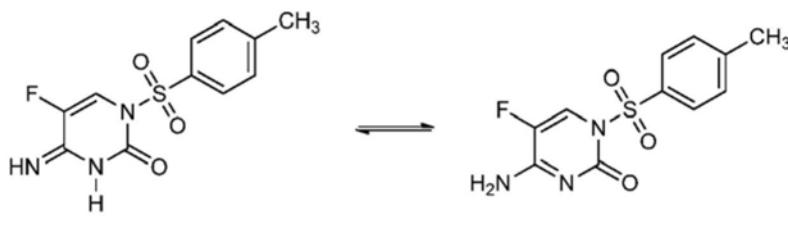
化合 物序 号	质谱	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ) <sup>a</sup>	$^{13}\text{C}$ NMR 或 $^{19}\text{F}$ NMR ( $\delta$ ) <sup>b,c</sup>
[0059]	1 ESIMS m/z 270 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.56 ( s, 1H ) , 8.35-8.26 ( m, 2H ) , 8.07-7.98 ( m, 2H ) , 7.84-7.74 ( m, 1H ) , 7.72-7.61 ( m, 2H )	$^{19}\text{F}$ NMR( DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ -163.46
	2 ESIMS m/z 284 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.54 ( s, 1H ) , 8.40-8.16 ( m, 2H ) , 8.05-7.76 ( m, 2H ) , 7.66-7.36 ( m, 2H ) , 2.41 ( s, 3H )	$^{19}\text{F}$ NMR( DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ -163.62
	3 ESIMS m/z 300 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.10-7.91 ( m, 2H ) , 7.73 ( d, J=5.4Hz, 2H ) , 7.11-6.94 ( m, 2H ) , 3.90 ( s, 3H ) , 3.32 ( d, J=0.6Hz, 3H )	$^{19}\text{F}$ NMR ( CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ -158.58

[0060] <sup>a</sup>除非另有注明,所有 $^1\text{H}$  NMR数据均在400MHz下测量。

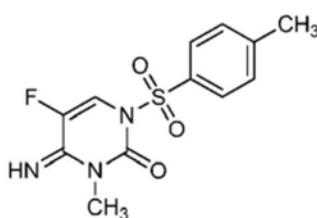
[0061] <sup>b</sup>除非另有注明,所有 $^{13}\text{C}$  NMR数据均在101MHz下测量。

[0062] <sup>c</sup>除非另有注明,所有 $^{19}\text{F}$  NMR数据均在376MHz下测量。

[0063] 实施例2:5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(5)的制备:



[0064]



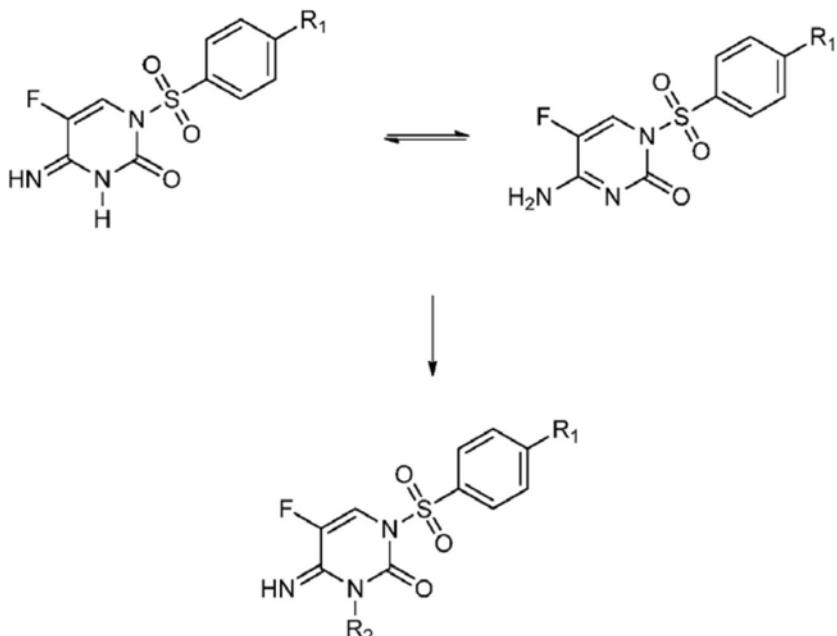
5

[0065] 向DMF (20mL) 中4-氨基-5-氟-1-甲苯磺酰基嘧啶-2(1H)-酮(20mmol, 5.66g) 和 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.880g, 12.0mmol) 的混合物中加入碘甲烷 (8.52g, 60mmol) , 并将生成的混合物加热至40℃且搅拌5h。反应混合物冷却至室温, 用CH<sub>3</sub>CN (10mL) 稀释, 并用2.5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20mL) 水溶液处理。生成的混合物在室温下搅拌10min并过滤收集固体。用CH<sub>3</sub>CN (10%CH<sub>3</sub>CN, 在水中) 对滤饼洗涤且空气干燥2h。滤饼在40℃下溶解于CH<sub>3</sub>CN (15mL) 并用H<sub>2</sub>O (30mL) 对溶液处理。生

成的悬浮液冷却至室温,搅拌2.5h并过滤。再次用10%CH<sub>3</sub>CN水溶液对滤饼洗涤并随后在50℃下真空干燥以得到白色固体的目标化合物(2.70g,45%):mp 156–158℃;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.54(d,J=2.3Hz,1H),7.99(dd,J=6.0,0.6Hz,1H),7.95–7.89(m,2H),7.53–7.45(m,2H),3.12(d,J=0.7Hz,3H),2.42(s,3H);<sup>19</sup>F NMR(376MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)–157.86(s);ESIMS m/z 298([M+H]<sup>+</sup>)。

[0066] 表2a中的化合物4–6是依据路线2中所述反应和实施例2中所述方法而制得的。化合物4–6的表征数据如表2b所示。

[0067] 路线2.



[0068]



5

[0069] 表2a.

	化合物序号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	外观	产率(%)
[0070]	4	H	CH <sub>3</sub>	白色固体	64
	5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	白色固体	45
[0071]	6	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	白色固体	62

[0072] 表2b.

化合物序号	质谱	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ) <sup>a</sup>	$^{13}\text{C}$ NMR 或 $^{19}\text{F}$ NMR ( $\delta$ ) <sup>b,c</sup>
4	ESIMS m/z 284 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.14-8.02 ( m, 2H ), 7.88-7.67 ( m, 3H ), 7.67-7.50 ( m, 2H ), 3.31 ( d, $J=0.7\text{Hz}$ , 3H )	$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ -158.05
5 [0073]	ESIMS m/z 298 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.54 ( d, $J=2.3\text{Hz}$ , 1H ), 7.99 ( dd, $J=6.0$ , 0.6Hz , 1H ) , 7.95-7.89 ( m, 2H ), 7.53-7.45 ( m, 2H ), 3.12 ( d, $J=0.7\text{Hz}$ , 3H ), 2.42 ( s, 3H )	$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 157.86 ( s )
6	ESIMS m/z 314 ( [M+H] <sup>+</sup> )	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.10-7.91 ( m, 2H ), 7.73 ( d, $J=5.4\text{Hz}$ , 2H ), 7.11-6.94 ( m, 2H ), 3.90 ( s, 3H ), 3.22 ( d, $J=0.6\text{Hz}$ , 3H )	$^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ -158.58

[0074] <sup>a</sup>除非另有注明,所有 $^1\text{H}$  NMR数据均在400MHz下测量。

[0075] <sup>b</sup>除非另有注明,所有 $^{13}\text{C}$  NMR数据均在101MHz下测量。

[0076] <sup>c</sup>除非另有注明,所有 $^{19}\text{F}$  NMR数据均在376MHz下测量。