



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103965050 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201310042011. 1

(22) 申请日 2013. 02. 01

(73) 专利权人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区 100084 信箱 82 分箱清华大学专利办公室

(72) 发明人 饶燊 孙秀云

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅

(51) Int. Cl.

C07C 69/76(2006. 01)

C07C 69/65(2006. 01)

C07C 67/307(2006. 01)

C07C 231/12(2006. 01)

C07C 233/65(2006. 01)

C07C 237/42(2006. 01)

C07C 233/54(2006. 01)

C07C 233/76(2006. 01)

C07C 235/84(2006. 01)

C07C 311/16(2006. 01)

C07C 303/40(2006. 01)

C07C 49/807(2006. 01)

C07C 45/63(2006. 01)

C07B 39/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102001983 A, 2011. 04. 06, 说明书第 2 段.

CN 1795988 A, 2006. 07. 05, 说明书第 4 页合成路线.

CN 1484633 A, 2004. 03. 24, 说明书第 2 页第 15-17 行, 说明书第 5 页第 9 行结构式 III 化合物.

CN 1081179 A, 1994. 01. 26, 说明书实施例 3.

CN 101606522 A, 2009. 12. 23, 说明书第 6 页倒数第一段.

Seymour L. Shapiro et al., hypoglycemic agents. III. 1-3 N1-Alkyl- and aralkylbiguanides. 《Journal of the Americal Society》. 1959, 第 81 卷 (第 1 期), 第 3732 页表 II 化合物 4.

Xiuyun Sun et al., Regio- and Chemoselective C-H Chlorination/ Bromination of Electron-Deficient Arenes by Weak Coordination and Study of Relative Directing-Group Abilities. 《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2013, 第 52 卷 4440 - 4444.

审查员 罗小亮

权利要求书1页 说明书23页

(54) 发明名称

一种卤代芳环类化合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种式 I 所示卤代芳环类化合物及其制备方法。式 I 中, DG 表示为 COOR、CONHR、CH₂COOR、SO₂NHR、-CO-、-CHO(-CH=N-R) 或式 III 所示基团; R₁ 为 H、C1~C5 饱和烷烃、F、Cl、Br 或 I; R₂ 和 R₄ 均为 H、C1~C5 饱和烷烃、OR、F、Cl、Br 或 I; R₃ 为 H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂ 或 C1~C5 饱和烷烃; 其中 R 为 H 或 C1~C5 饱和烷烃; X 为 Cl 或 Br。式 I 所示卤代芳环化合物的制备方法, 包括如下步骤: 式 II 所示化合物和卤化试剂在钯催化剂、助催化剂和氧化剂存在的条件下进行反应即得式 I 所示卤代芳环化合物。本发明提供的卤代芳烃化合物

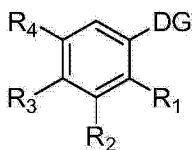
可以制备一系列具有联苯结构并含有卤素原子的化合物, 因此本发明对于研究雌激素受体并且发现药物具有重要的意义。

CN 103965050 B

1. 式 I 所示卤代芳环化合物的制备方法,包括如下步骤:

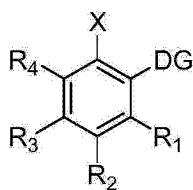
式 II 所示化合物和卤化试剂在钡催化剂、助催化剂和氧化剂存在的条件下进行反应即得式 I 所示卤代芳环化合物;

所述卤化试剂为 N- 氯代丁二酰亚胺或 N- 溴代丁二酰亚胺;

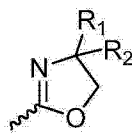


式 II

式 II 中, DG 表示为 COOR、CONHR、CH₂COOR、SO₂NHR、-CHO、-CH = N-R 或式 III 所示基团, R₁ 为 H、C1 ~ C5 饱和烷烃、F、Cl、Br 或 I; R₂ 和 R₄ 均为 H、C1 ~ C5 饱和烷烃、OR、F、Cl、Br 或 I; R₃ 为 H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂ 或 C1 ~ C5 饱和烷烃; 其中 R 为 H 或 C1 ~ C5 饱和烷烃;



式 I



式 III

式 I 中, DG 表示为 COOR、CONHR、CH₂COOR、SO₂NHR、-CHO、-CH = N-R 或式 III 所示基团; R₁ 为 H、C1 ~ C5 饱和烷烃、F、Cl、Br 或 I; R₂ 和 R₄ 均为 H、C1 ~ C5 饱和烷烃、OR、F、Cl、Br 或 I; R₃ 为 H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂ 或 C1 ~ C5 饱和烷烃; 其中 R 为 H 或 C1 ~ C5 饱和烷烃; X 为 Cl 或 Br;

所述钡催化剂为乙酸钡、三氟乙酸钡或三氟甲烷磺酸钡;

所述助催化剂为三氟甲烷磺酸或三氟乙酸;

所述氧化剂为过硫酸钠、1- 氯甲基 -4- 氟 -1, 4- 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷二 (四氟硼酸) 盐、过硫酸钾、过硫酸铵、N- 氟吡啶三氟甲烷磺酸盐、N- 氟吡啶四氟硼酸盐、醋酸铜或碘苯二乙酸。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述式 II 所示化合物、所述卤化试剂、所述钡催化剂、所述助催化剂和所述氧化剂的摩尔比为 1:0.5 ~ 2.1:0.05 ~ 0.2:0.5 ~ 10:1.2 ~ 2.5。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:所述反应的温度为 20℃ ~ 120℃,时间为 1.5h ~ 30h。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征在于:所述反应的溶剂为 1, 2- 二氯乙烷。

一种卤代芳环类化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种卤代芳环类化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 通过过渡金属钯、铑、钌等活化 C-H 键, 来构建 C-C 键、C-X 键是近年来有机方法学发展的热门方向。在该方法中, 金属(M) 通过与定位基团(DG) 及需要活化的 C-H 键形成一个环状中间体, 定位基团固定环状中间体中的 M, 若定位基团固定 M 能力越强, 则越容易活化相应的 C-H 键。N 原子与金属的配位能力强于其他原子, 因此, 含有 N 原子的定位基团首先被发展起来, 如吡啶环、咪啶环。但是, 这也限制了定位基团的灵活性, 因为这些含 N 的定位基团不易除去, 影响了后续化合物的修饰。至此, 现在很多人开始着眼于一些弱定位能力的定位基团, 如酰胺键, 羧基。

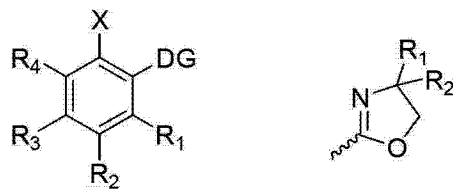
[0003] 在芳环的卤化修饰中, 以碘化最常见, 溴化次之, 氯化较为少见。这与卤化试剂的活性有关。氯化试剂的活性远远低于碘化试剂, 因此对芳环的氯化修饰文献中少有报道。C-I 键较为活泼, 在分子中不稳定, 并且由于碘原子较大的原子半径, 其在药物分子中也很少出现。相对而言, C-Cl 键比较稳定, 并且氯原子原子半径适中, 脂溶性也较好, 很多药物分子中都含有氯原子。所以构建 C-Cl 键的意义大于 C-I 键的构建。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种以弱定位基团定位制备卤代芳环类化合物的方法及其制备的化合物。

[0005] 本发明所提供的式 I 所示卤代芳环类化合物如式 I 所示,

[0006]




式 I

式 III

[0007]

[0008] 式 I 中, DG 表示为 COOR、CONHR、CH₂COOR、SO₂NHR、-CO-、-CHO(-CH=N-R) 或式 III 所示基团; R₁ 为 H、C1~C5 饱和烷烃、F、Cl、Br 或 I; R₂ 和 R₄ 均为 H、C1~C5 饱和烷烃、OR、F、Cl、Br 或 I; R₃ 为 H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂ 或 C1~C5 饱和烷烃; 其中 R 为 H 或 C1~C5 饱和烷烃; X 为 Cl 或 Br;

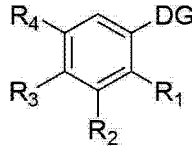
[0009] 式 III 中, “”表示该基团与苯环的连接位置。

[0010] 本发明所提供的式 I 所示卤代芳环类化合物的制备方法, 包括如下步骤:

[0011] 式 II 所示化合物和卤化试剂在钯催化剂、助催化剂和氧化剂存在的条件下进行反应即得式 I 所示卤代芳环类化合物;

[0012] 所述卤化试剂为 N- 氯代丁二酰亚胺或 N- 溴代丁二酰亚胺;

[0013]



式 II

[0014]

[0015] 式 II 中, DG 表示为 COOR、CONHR、CH₂COOR、SO₂NHR、-CO-、-CHO(-CH=N-R), R₁为 H、C1~C5 饱和烷烃、F、Cl、Br 或 I; R₂和 R₄均为 H、C1~C5 饱和烷烃、OR、F、Cl、Br 或 I; R₃为 H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂或 C1~C5 饱和烷烃; 其中 R 为 H 或 C1~C5 饱和烷烃。

[0016] 本发明提供的制备方法的反应方程式如下所示:

[0017]



[0018] 上述的制备方法中,所述钡催化剂可为乙酸钡、三氟乙酸钡或三氟甲烷磺酸钡。

[0019] 上述的制备方法中,所述助催化剂可为三氟甲烷磺酸或三氟乙酸。

[0020] 上述的制备方法中,所述氧化剂可为过硫酸钠、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(选择性氟试剂)、过硫酸钾、过硫酸铵、N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐、N-氟吡啶四氟硼酸盐、醋酸铜或碘苯二乙酸。

[0021] 上述的制备方法中,式 II 所示化合物、卤化试剂、所述钡催化剂、所述助催化剂和所述氧化剂的摩尔比可为 1:0.5~2.1:0.05~0.2:0.5~10:1.2~2.5,具体可为 2:1:0.05:2.0:1.5、1:1.1:0.05:3.3:2、1:1.3:0.05:4.8:2、1:1.2:0.1:6:2、1:1.5:0.3:5.5:2、1:1.2:0.05:3.8:2、2:1:0.05:1.5:1.5、1:1.1:0.05:3.5:22:1:0.05:3:1.5、2.5:1:0.05:2.5:1.5、1:1.1:0.1:5:1.1、1:1.1:0.05:2:2、2:1:0.10:6:1.2、1:1.1:0.1:4:1.1、1:1.1:0.05:1:1、2:1:0.10:6:1.5、1:1.1:0.1:2.5:1.1、1:1.1:0.05:1.2:1.5、1:1.1:0.05:2.5:2、1:1.1:0.05:2.5:2、1.5:1:0.10:1.8:1.5、1:1.1:0.05:3:2、2:1:0.20:5.0:1.2、1:1.1:0.20:4.0:2、1:1.1:0.05:2:2、1:1.1:0.10:3.5:2、1:1.1:0.10:2.5:2、1:1.1:0.05:1.5:2、1:1.1:0.05:2:2、1:1.1:0.2:4.5:2、1:1.2:0.1:4.5:2、2:1:1:4:3 或 1:1.2:0.1:4:2

[0022] 上述的制备方法中,所述反应的温度为 20° C~120° C,具体可为 20° C、60° C、70° C、80° C、90° C、100° C 或 120° C,时间为 1.5h~30h,具体可为 1.5h、2h、3h、4h、6h、7h、8h、11h、17h 或 30h。

[0023] 上述的制备方法中,所述反应的溶剂可为 1,2-二氯乙烷。

[0024] 本发明提供的制备方法具有如下优点:

[0025] 1、本发明方法式 II 中的定位基团是传统化学中的间位定位基团,进行卤化反应后会得到间位取代的产物。若要得到邻位取代的卤化产物一般需要多步,先引入能定位到已有基团邻位并且定位能力强于已有基团的取代基,进行卤化反应后再脱去引入的取代基。而利用本发明可以一步得到邻位取代的卤化产物,简化了合成反应路线。

[0026] 2、本发明方法中的定位基团是弱定位基团,可以较方便的引入分子或者脱去。并

且这些定位基团在很多药物中都出现过。相对于吡啶等一些强定位基团,这些弱定位基团表现出较好的药物兼容性。

[0027] 3、利用本发明可以直接对药物进行结构修饰。很多药物分子中都含有卤素原子,这是因为卤素原子合适的原子半径及在人体内较好的脂溶性和生物利用度。因此在药物合成的最后阶段对药物分子进行卤化修饰显得尤其重要。而本发明就可以对很多药物进行卤化反应,得到卤代的药物分子。

[0028] 4、本发明方法可以实现一次上两个相同的卤素,也可以先构建一根碳卤键,然后再构建另一根相同或者不同的碳卤键。不管是哪种方式,都可以大大简化合成步骤,提高合成效率。

[0029] 5、本发明提供的卤代芳烃化合物可以制备一系列具有联苯结构并含有卤素原子的化合物,因此本发明对于研究雌激素受体并且发现药物具有重要的意义。

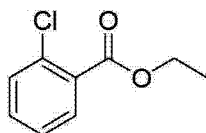
具体实施方式

[0030] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0031] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0032] 实施例 1、制备式 1 化合物

[0033]



[0034] 式 1

[0035] 将 90mg 苯甲酸乙酯、40mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 160mg 选择性氟试剂加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 53uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90° C 下搅拌 3h。该反应体系中,苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 2 : 1 : 0.05 : 2.0 : 1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷 : 乙醚(体积比 200 : 1))分离纯化得到 58mg 的式 1 化合物,产率为 85%。

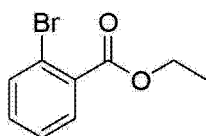
[0036] 式 1 化合物的表征数据如下 :

[0037] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80 (d, J=7.76Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.24Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.17Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.12Hz, 3H); LRMS (ESI) calcd for C₉H₁₀ClO₂ [M+H]⁺: 185.04, found 185.00.

[0038] 经确认为目标化合物。

[0039] 实施例 2、制备式 2 化合物

[0040]



[0041] 式 2

[0042] 将 60mg 苯甲酸乙酯、36mgN- 溴代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 106mg 选择性氟试剂加到密封管中,加入 1,2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 35uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90° C 下搅拌 4h。该反应体系中,苯甲酸乙酯、N- 氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 2 : 1 : 0.05 : 2.0 : 1.5。反应结束后,加入 1,2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷 : 乙醚(体积比 200 : 1))分离纯化得到 35mg 的式 2 化合物,产率为 76%。

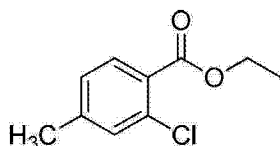
[0043] 式 2 化合物的表征数据如下 :

[0044] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80 (dd, J=2.00Hz, J=7.60Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.60 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.17Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₉H₁₀BrO₂[M+H]⁺: 228.99, found 229.04.

[0045] 经确认为目标化合物。

[0046] 实施例 3、制备式 3 化合物

[0047]



[0048] 式 3

[0049] 将 88mg 对甲基苯甲酸乙酯、40mgN- 氯代丁二酰亚胺、3.4mgPd(OAc)₂和 108mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 40uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 4h。该反应体系中,对甲基苯甲酸乙酯、N- 氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2 : 1 : 0.05 : 1.5 : 1.5。反应结束后,加入 1,2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷 : 乙醚(体积比 200 : 1))分离纯化得到 40mg 的式 3 化合物,产率为 67%。

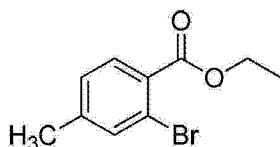
[0050] 式 3 化合物的表征数据如下 :

[0051] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (d, J=7.96Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.17Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₀H₁₂ClO₂[M+H]⁺: 199.05, found 199.07

[0052] 经确认为目标化合物。

[0053] 实施例 4、制备式 4 化合物

[0054]



[0055] 式 4

[0056] 将 81mg 对甲基苯甲酸乙酯、36mgN- 溴代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 106mg 选择性氟试剂加到密封管中,加入 1,2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 44uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 5h。该反应体系中,对甲基苯甲酸乙酯、N- 溴代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三

氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 2.5 : 1 : 0.05 : 2.5 : 1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷:乙醚(体积比 50 : 1))分离纯化得到 36mg 的式 4 化合物,产率为 75%。

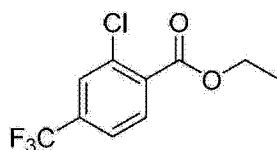
[0057] 式 4 化合物的表征数据如下:

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, $J=7.88\text{Hz}$, 1H), 4.37 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.00, found 243.11

[0059] 经确认为目标化合物。

[0060] 实施例 5、制备式 5 化合物

[0061]



[0062] 式 5

[0063] 将 98mg 对三氟甲基苯甲酸乙酯、40mg N-氯代丁二酰亚胺、6.7mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 76mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 160 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 6h。该反应体系中,对三氟甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2 : 1 : 0.10 : 6 : 1.2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷:乙醚(体积比 100 : 1))分离纯化得到 58mg 的式 5 化合物,产率为 43%。

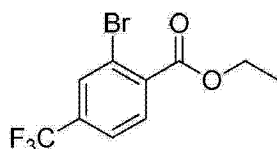
[0064] 式 5 化合物的表征数据如下:

[0065] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H);

[0066] 经确认为目标化合物。

[0067] 实施例 6、制备式 6 化合物

[0068]



[0069] 式 6

[0070] 将 98mg 对三氟甲基苯甲酸乙酯、54mg N-溴代丁二酰亚胺、6.7mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 111mg N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 160 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 5h。该反应体系中,对三氟甲基苯甲酸乙酯、N-溴代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和 N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐的摩尔比为 2 : 1 : 0.10 : 6 : 1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100 : 1))分离纯化得到 32mg 的式 6 化合物,

产率为 36%。

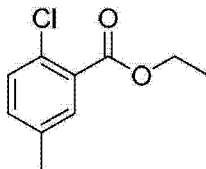
[0071] 式 6 化合物的表征数据如下：

[0072] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 1.43 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H) ;

[0073] 经确认为目标化合物。

[0074] 实施例 7、制备式 7 化合物

[0075]



[0076] 式 7

[0077] 将 33mg 间甲基苯甲酸乙酯、30mgN-氯代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 141mg 选择性氟试剂加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 44uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 4h。该反应体系中,间甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 1 :1.1 :0.05 :2.5 :2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100 :1))分离纯化得到 36mg 的式 7 化合物,产率为 80%。

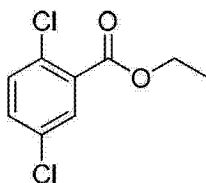
[0078] 式 7 化合物的表征数据如下：

[0079] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 4.37 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClO}_2$ [M+H]⁺: 199.05, found 199.03 ;

[0080] 经确认为目标化合物。

[0081] 实施例 8、制备式 8 化合物

[0082]



[0083] 式 8

[0084] 将 36mg 间氯苯甲酸乙酯、30mgN-氯代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 44uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90° C 下搅拌 5h。该反应体系中,间氯苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 :1.1 :0.05 :2.5 :2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100 :1))分离纯化得到 31mg 的式 8 化合物,产率为 70%。

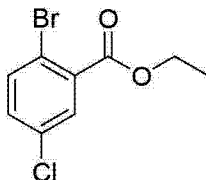
[0085] 式 8 化合物的表征数据如下：

[0086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.00, found 218.96;

[0087] 经确认为目标化合物。

[0088] 实施例 9、制备式 9 化合物

[0089]



[0090] 式 9

[0091] 将 36mg 间氯苯甲酸乙酯、40mg N-溴代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中, 加入 1,2-二氯乙烷, 溶解; 搅拌下加入 53uL 三氟甲烷磺酸, 密封, 在 90°C 下搅拌 5h。该反应体系中, 间氯苯甲酸乙酯、N-溴代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.05:3:2。反应结束后, 加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐, 用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100:1))分离纯化得到 39mg 的式 9 化合物, 产率为 66%。

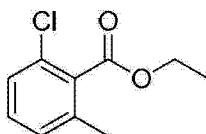
[0092] 式 9 化合物的表征数据如下:

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.75 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.56\text{Hz}$, $J=8.56\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.95, found 262.84;

[0094] 经确认为目标化合物。

[0095] 实施例 10、制备式 10 化合物

[0096]



[0097] 式 10

[0098] 将 33mg 邻甲基苯甲酸乙酯、30mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 141mg 选择性氟试剂加到密封管中, 加入 1,2-二氯乙烷, 溶解; 搅拌下加入 35uL 三氟甲烷磺酸, 密封, 在 70°C 下搅拌 4h。该反应体系中, 邻甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 1:1.1:0.05:2:2。反应结束后, 加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐, 用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100:1))分离纯化得到 31mg 的式 10 化合物, 产率为 78%。

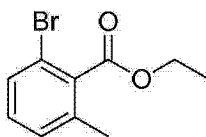
[0099] 式 10 化合物的表征数据如下:

[0100] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22-7.21 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 1H), 4.43 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H);

[0101] 经确认为目标化合物。

[0102] 实施例 11、制备式 11 化合物

[0103]



[0104] 式 11

[0105] 将 33mg 邻甲基苯甲酸乙酯、40mg N-溴代丁二酰亚胺、2.3mg Pd(OAc)₂ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 27μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 3h。该反应体系中,邻甲基苯甲酸乙酯、N-溴代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.05:1.5:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100:1))分离纯化得到 40mg 的式 11 化合物,产率为 82%。

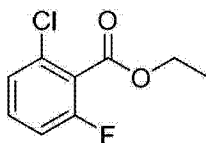
[0106] 式 11 化合物的表征数据如下:

[0107] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.37(m, 1H), 7.14-7.13(m, 2H), 4.43(q, J=7.17Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 1.41(t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₀H₁₂BrO₂[M+H]⁺: 243.00, found 243.07;

[0108] 经确认为目标化合物。

[0109] 实施例 12、制备式 12 化合物

[0110]



[0111] 式 12

[0112] 将 51mg 邻氟苯甲酸乙酯、48mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 145mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 119μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90° C 下搅拌 1.5h。该反应体系中,邻氟苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.2:0.1:4.5:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷:乙醚(体积比 200:1))分离纯化得到 32mg 的式 12 化合物,产率为 52%。

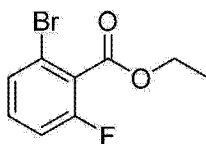
[0113] 式 12 化合物的表征数据如下:

[0114] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.30(m, 1H), 7.21(d, J=8.12Hz, 1H), 7.04(t, J=8.68Hz, 1H), 4.44(q, J=7.17Hz, 2H), 1.40(t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₉H₉ClF₂O₂[M+H]⁺: 203.03, found 203.07;

[0115] 经确认为目标化合物。

[0116] 实施例 13、制备式 13 化合物

[0117]



[0118] 式 13

[0119] 将 34mg 邻氟苯甲酸乙酯、40mg N-溴代丁二酰亚胺、2.3mg Pd(OAc)₂ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 71uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90° C 下搅拌 6h。该反应体系中,邻氟苯甲酸乙酯、N-溴代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.2:0.1:4:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷:乙醚(体积比 200:1))分离纯化得到 32mg 的式 13 化合物,产率为 58%。

[0120] 式 13 化合物的表征数据如下:

[0121] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38(d, J=8.08Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 1H), 7.08(t, J=8.60Hz, 1H), 4.44(q, J=7.17Hz, 2H), 1.40(t, J=7.12Hz, 3H);

[0122] 经确认为目标化合物。

[0123] 实施例 14、制备式 14 化合物

[0124]



[0125] 式 14

[0126] 将 36mg 3,5-二甲基苯甲酸乙酯、30mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg Pd(OAc)₂ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 23uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 3h。该反应体系中,3,5-二甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.05:1.3:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100:1))分离纯化得到 34mg 的式 14 化合物,产率为 80%。

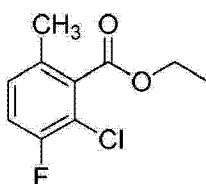
[0127] 式 14 化合物的表征数据如下:

[0128] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.04(s, 1H), 6.91(s, 1H), 4.40(q, J=7.17Hz, 2H), 2.29(s, 6H), 1.39(t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₁H₁₄ClO₂[M+H]⁺: 213.07, found 213.01;

[0129] 经确认为目标化合物。

[0130] 实施例 15、制备式 15 化合物

[0131]



[0132] 式 15

[0133] 将 55mg 2-甲基, 5-氟苯甲酸乙酯、48mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 146mg 过硫酸钠加到密封管中, 加入 1, 2-二氯乙烷, 溶解; 搅拌下加入 53uL 三氟甲烷磺酸, 密封, 在 80° C 下搅拌 3h。该反应体系中, 2-甲基, 5-氟苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.2 : 0.05 : 2.5 : 2。反应结束后, 加入 1, 2-二氯乙烷猝灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐, 用 1, 2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物用硅胶色谱柱(石油醚 : 乙酸乙酯(体积比 100 : 1)) 分离纯化得到 35mg 的式 15 化合物, 产率为 64%。

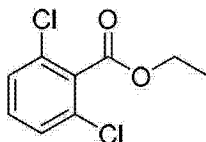
[0134] 式 15 化合物的表征数据如下 :

[0135] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.06 (d, J=6.72Hz, 2H), 4.44 (q, J=7.17Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.12Hz, 3H); LRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₁ClFO₂ [M+H]⁺: 217.04, found 217.02 ;

[0136] 经确认为目标化合物。

[0137] 实施例 16、制备式 16 化合物

[0138]



[0139] 式 16

[0140] 将 50mg 苯甲酸乙酯、52mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 141mg 选择性氟试剂加到密封管中, 加入 1, 2-二氯乙烷, 溶解; 搅拌下加入 88uL 三氟甲烷磺酸, 密封, 在 90° C 下搅拌 4h。该反应体系中, 苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和选择性氟试剂的摩尔比为 1 : 1.1 : 0.05 : 3.3 : 2。反应结束后, 加入 1, 2-二氯乙烷猝灭反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐, 用 1, 2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物用硅胶色谱柱(正己烷 : 乙醚(体积比 100 : 1)) 分离纯化得到 25mg 的式 16 化合物, 产率为 55%。

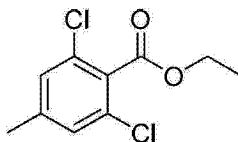
[0141] 式 16 化合物的表征数据如下 :

[0142] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.25 (m, 3H), 4.46 (q, J=7.17Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.12Hz, 3H); LRMS (ESI) calcd for C₉H₉Cl₂O₂ [M+H]⁺: 219.00, found 219.06 ;

[0143] 经确认为目标化合物。

[0144] 实施例 17、制备式 17 化合物

[0145]



[0146] 式 17

[0147] 将 50mg 对甲基苯甲酸乙酯、52mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 143mg 过硫酸钠加到密封管中, 加入 1, 2-二氯乙烷, 溶解; 搅拌下加入 127uL 三氟甲烷磺酸, 密封, 在 60° C 下搅拌 4h。该反应体系中, 对甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三

氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.3 : 0.05 : 4.8 : 2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(正己烷:乙醚(体积比 200 : 1))分离纯化得到 25mg 的式 17 化合物,产率为 55%。

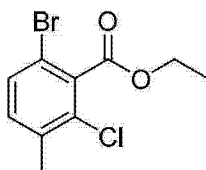
[0148] 式 17 化合物的表征数据如下:

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.12 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.01, found 233.03;

[0150] 经确认为目标化合物。

[0151] 实施例 18、制备式 18 化合物

[0152]



[0153] 式 18

[0154] 将 37mg 2-溴,5-甲基苯甲酸乙酯、24mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 72mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 79 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60°C 下搅拌 4h。该反应体系中,2-溴,5-甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.2 : 0.1 : 6 : 2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100 : 1))分离纯化得到 21mg 的式 18 化合物,产率为 51%。

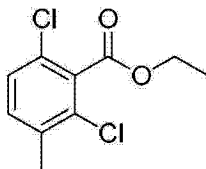
[0155] 式 18 化合物的表征数据如下:

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.96, found 277.02

[0157] 经确认为目标化合物。

[0158] 实施例 19、制备式 19 化合物

[0159]



[0160] 式 19

[0161] 将 14mg 2-氯,5-甲基苯甲酸乙酯、30mg N-氯代丁二酰亚胺、6.7mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 48mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 48 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70°C 下搅拌 8h。该反应体系中,2-氯,5-甲基苯甲酸乙酯、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.5 : 0.3 : 5.5 : 2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸

乙酯(体积比 200 :1)) 分离纯化得到 13mg 的式 19 化合物,产率为 54%。

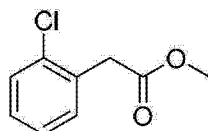
[0162] 式 19 化合物的表征数据如下:

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7. 20 (s, 2H), 4. 45 (q, $J=7. 17\text{Hz}$, 2H), 2. 36 (s, 3H), 1. 40 (t, $J=7. 12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_2$ [M+H] $^+$: 233. 01, found 233. 05

[0164] 经确认为目标化合物。

[0165] 实施例 20、制备式 20 化合物

[0166]



[0167] 式 20

[0168] 将 45mg 苯乙酸乙酯、48mg N- 氯代丁二酰亚胺、3. 4mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 143mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1, 2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 100uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60°C 下搅拌 2h。该反应体系中,苯乙酸乙酯、N- 氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 :1. 2 :0. 05 :3. 8 :2。反应结束后,加入 1, 2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1, 2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚 :乙酸乙酯(体积比 30 :1)) 分离纯化得到 29mg 的式 20 化合物,产率为 66%。

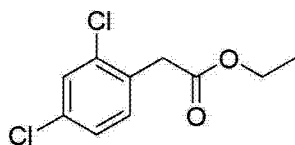
[0169] 式 20 化合物的表征数据如下:

[0170] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7. 40-7. 37 (m, 1H), 7. 30-7. 22 (m, 3H), 3. 78 (s, 2H), 3. 72 (s, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}_2$ [M+H] $^+$: 185. 04, found 185. 09;

[0171] 经确认为目标化合物。

[0172] 实施例 21、制备式 21 化合物

[0173]



[0174] 式 21

[0175] 将 50mg 对氯苯乙酸乙酯、49mg N- 氯代丁二酰亚胺、2. 8mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 119mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1, 2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 77uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70°C 下搅拌 7h。该反应体系中,对氯苯乙酸乙酯、N- 氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 :1. 1 :0. 05 :3. 5 :2。反应结束后,加入 1, 2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1, 2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚 :乙酸乙酯(体积比 100 :1)) 分离纯化得到 38. 4mg 的式 21 化合物,产率为 66%。

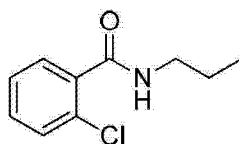
[0176] 式 21 化合物的表征数据如下:

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7. 40 (s, 1H), 7. 22 (s, 2H), 4. 17 (q, $J=7. 17\text{Hz}$, 2H), 3. 72 (s, 2H), 1. 26 (t, $J=7. 12\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170. 2, 135. 4, 133. 9, 132. 3, 131. 3, 129. 5, 127. 3, 61. 3, 38. 7, 14. 3;

[0178] 经确认为目标化合物。

[0179] 实施例 22、制备式 22 化合物

[0180]



[0181] 式 22

[0182] 将 65mg 苯甲酰丙胺、27mgN- 氯代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 72mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 27uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80° C 下搅拌 7h。该反应体系中,苯甲酰丙胺、N- 氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2 : 1 : 0.05 : 1.5 : 1.5。反应结束后,加入 1,2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚 : 甲苯 : 三乙胺(体积比 4 : 1 : 0.5%))分离纯化得到 59mg 的式 22 化合物,产率为 70%。

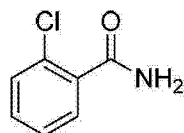
[0183] 式 22 化合物的表征数据如下 :

[0184] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66(dd, J=1.60Hz, J=7.20Hz, 1H), 7.38(t, J=7.44 Hz, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 6.19(bs, 1H), 3.44(q, J=6.84Hz, 2H), 1.69-1.61(m, 1H), 1.01(t, J=7.36Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₀H₁₃ClNO₂[M+H]⁺:198.07, found 198.08 ;

[0185] 经确认为目标化合物。

[0186] 实施例 23、制备式 23 化合物

[0187]



[0188] 式 23

[0189] 将 72mg 苯甲酰胺、40mgN- 氯代丁二酰亚胺、3.4mgPd(OAc)₂和 106mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2- 二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 80uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80° C 下搅拌 4h。该反应体系中,苯甲酰胺、N- 氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2 : 1 : 0.05 : 3 : 1.5。反应结束后,加入 1,2- 二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2- 二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚 : 乙酸乙酯(体积比 4 : 1))分离纯化得到 45mg 的式 23 化合物,产率为 51%。

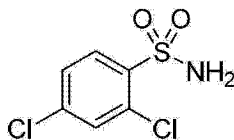
[0190] 式 23 化合物的表征数据如下 :

[0191] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.57(bs, 1H), 8.45(d, J=8.60Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.01(d, J=8.60Hz, 1H), 4.38(q, J=7.12Hz, 2H), 1.40(t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₇H₆ClNO[M+H]⁺:156.02, found

[0192] 经确认为目标化合物。

[0193] 实施例 24、制备式 24 化合物

[0194]



[0195] 式 24

[0196] 将 58mg 对氯苯磺酰胺、48mgN-氯代丁二酰亚胺、6.8mgPd(OAc)₂和 82mgN-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 133uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 4h。该反应体系中,对氯苯磺酰胺、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和 N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐的摩尔比为 1:1.1:0.1:5:1.1。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 4:1))分离纯化得到 27mg 的式 24 化合物,产率为 40%。

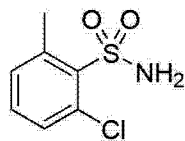
[0197] 式 24 化合物的表征数据如下:

[0198] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.98 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.88Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.63 (dd, J=1.84Hz, J=8.48Hz, 1H); LRMS (ESI) calcd for C₆H₄Cl₂NO₂S[M-H]⁻: 223.93, found 223.93;

[0199] 经确认为目标化合物。

[0200] 实施 25、制备式 25 化合物

[0201]



[0202] 式 25

[0203] 将 35mg 邻甲基苯磺酰胺、30mgN-氯代丁二酰亚胺、2.3mgPd(OAc)₂和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 35uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70° C 下搅拌 6h。该反应体系中,邻甲基苯磺酰胺、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.05:2:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 4:1))分离纯化得到 35mg 的式 25 化合物,产率为 86%。

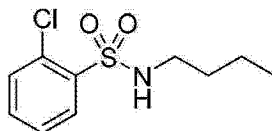
[0204] 式 25 化合物的表征数据如下:

[0205] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38 (dd, J=0.80Hz, J=7.64Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.72Hz, 1H), 7.20 (dd, J=0.60Hz, J=7.64Hz, 1H), 5.44 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H); LRMS (ESI) calcd for C₇H₇ClNO₂S[M-H]⁻: 203.99, found 203.99;

[0206] 经确认为目标化合物。

[0207] 实施例 26、制备式 26 化合物

[0208]



[0209] 式 26

[0210] 将 64mg N-丁基磺酰胺、48mg N-氯代丁二酰亚胺、6.8mg Pd(OAc)₂ 和 82mg N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 106uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60°C 下搅拌 4h。该反应体系中,N-丁基磺酰胺、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和 N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐的摩尔比为 1:1.1:0.1:4:1.1。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 4:1))分离纯化得到 36mg 的式 26 化合物,产率为 49%。

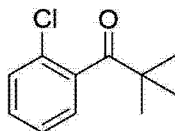
[0211] 式 26 化合物的表征数据如下:

[0212] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.10(d, J=7.52Hz, 1H), 7.54-7.51(m, 2H), 7.45-7.40(m, 1H), 4.92(m, 1H), 2.92(q, J=6.64Hz, 2H), 1.47-1.41(m, 2H), 1.33-1.25(m, 2H), 0.85(q, J=7.36Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₀H₁₅ClNO₂S[M-H]⁻: 246.04, found 246.05;

[0213] 经确认为目标化合物。

[0214] 实施例 27、制备式 27 化合物

[0215]



[0216] 式 27

[0217] 将 16mg 叔丁基苯甲酮、14mg N-氯代丁二酰亚胺、1mg Pd(OAc)₂ 和 27mg 过硫酸钾加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 9uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80°C 下搅拌 8h。该反应体系中,叔丁基苯甲酮、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钾的摩尔比为 1:1.1:0.05:1:1。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 50:1))分离纯化得到 15mg 的式 27 化合物,产率为 75%。

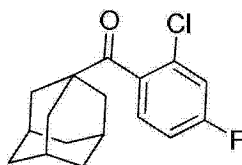
[0218] 式 27 化合物的表征数据如下:

[0219] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38(d, J=7.64Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.14(d, J=1.44Hz, J=7.20Hz, 1H), 1.27(s, 9H); LRMS(ESI) calcd for C₁₁H₁₄ClO[M+H]⁺: 197.07, found 196.88;

[0220] 经确认为目标化合物。

[0221] 实施例 28、制备式 28 化合物

[0222]



[0223] 式 28

[0224] 将 26mg 金刚烷基-4-氟苯甲酮、14mg N-氯代丁二酰亚胺、1mg Pd(OAc)₂ 和 27mg 过硫酸钾加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 9uL 三氟甲烷磺酸,密封,在

120° C 下搅拌 30h。该反应体系中,金刚烷基-4-氟苯甲酮、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钾的摩尔比为 1:1.1:0.05:1:1。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 50:1))分离纯化得到 27mg 的式 28 化合物,产率为 93%。

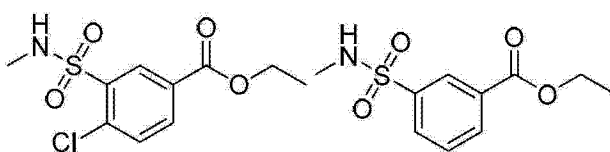
[0225] 式 28 化合物的表征数据如下:

[0226] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.14(dd, J=2.24Hz, J=8.60Hz, 1H), 7.10(dd, J=6.00Hz, J=8.48Hz, 1H), 6.99(dd, J=2.28Hz, J=8.24Hz, 1H), 2.05(s, 3H), 1.93-1.92(m, 6H), 1.76-1.67(m, 6H); LRMS(ESI) calcd for C₁₇H₁₉ClF₀[M+H]⁺: 293.10, found 292.05;

[0227] 经确认为目标化合物。

[0228] 实施例 29、制备式 29 化合物

[0229]



[0230]

式 29

式 A

[0231] 将 34mg 式 A 所示化合物、22mg N-氯代丁二酰亚胺、3.2mg Pd(OAc)₂ 和 38mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 31uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80° C 下搅拌 1.5h。该反应体系中,式 A、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.1:2.5:1.1。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用蒸馏水洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 4:1))分离纯化得到 17mg 的式 29 化合物,产率为 43%。

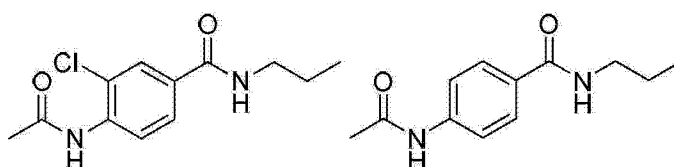
[0232] 式 29 化合物的表征数据如下:

[0233] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.72(d, J=1.60Hz, 1H), 8.18(dd, J=1.60Hz, J=8.24Hz, 1H), 7.62(d, J=8.28Hz, 1H), 4.95-4.93(m, 1H), 4.42(q, J=7.12Hz, 2H), 2.67(d, J=5.32Hz, 2H), 1.41(t, J=7.12Hz, 3H); LRMS(ESI) calcd for C₁₀H₁₃ClNO₄S[M+H]⁺: 278.02, found 278.03;

[0234] 经确认为目标化合物。

[0235] 实施例 30、制备式 30 化合物

[0236]



[0237]

式 30

式 B

[0238] 将 63mg 式 B 所示化合物、44mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg Pd(OAc)₂ 和 106mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 32uL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60° C 下搅拌 3h。该反应体系中,式 B、N-氯代丁二酰亚胺、Pd(OAc)₂、三氟甲烷磺酸和过

硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.1 : 0.05 : 1.2 : 1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 1:1))分离纯化得到 39mg 的式 30 化合物,产率为 54%。

[0239] 式 30 化合物的表征数据如下:

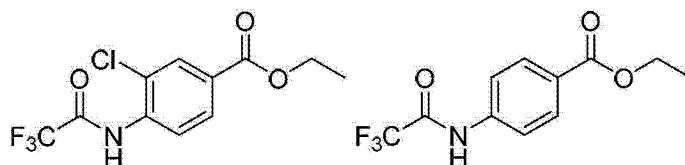
[0240] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.39 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.58 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 1H), 6.41 (bs, 1H), 3.38 (q, $J=6.64\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H);

[0241] LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.09, found 255.04

[0242] 经确认为目标化合物。

[0243] 实施例 31、制备式 31 化合物

[0244]



[0245]

式 31

式 C

[0246] 将 78mg 式 C 所示化合物、44mg N-氯代丁二酰亚胺、3.4mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 142mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 66 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 3h。该反应体系中,式 C、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1 : 1.1 : 0.05 : 2.5 : 2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 10:1))分离纯化得到 28mg 的式 30 化合物,产率为 60%。

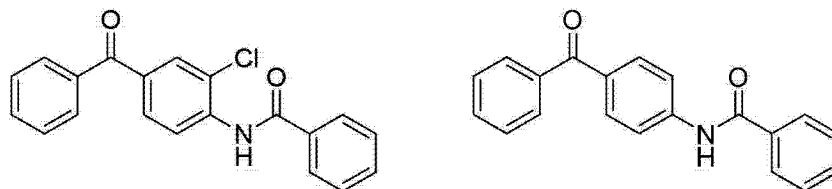
[0247] 式 31 化合物的表征数据如下:

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.77 (dd, $J=1.24\text{Hz}$, $J=7.28\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 6.38 (bs, 2H);

[0249] 经确认为目标化合物。

[0250] 实施例 32、制备式 32 化合物

[0251]



[0252]

式 32

式 D

[0253] 将 90mg 式 D 所示化合物、27mg N-氯代丁二酰亚胺、4.5mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 71mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 32 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2h。该反应体系中,式 D 所示化合物、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1.5 : 1 : 0.10 : 1.8 : 1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷

猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 10:1))分离纯化得到 17mg 的式 32 化合物,产率为 43%。

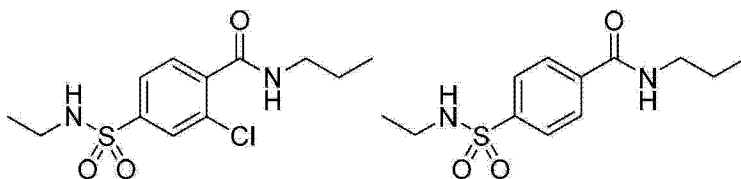
[0254] 式 32 化合物的表征数据如下:

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.74(d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 8.67(bs, 1H), 7.96-7.93(m, 3H), 7.79-7.76(m, 3H), 7.63-7.59(m, 2H), 7.56-7.48(m, 4H);

[0256] 经确认为目标化合物。

[0257] 实施例 33、制备式 33 化合物

[0258]



[0259]

式 33

式 E

[0260] 将 108mg 式 E 所示化合物、27mg N-氯代丁二酰亚胺、9.0mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 66mg N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 89 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 100°C 下搅拌 3h。该反应体系中,式 E、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和 N-氟吡啶三氟甲烷磺酸盐的摩尔比为 2:1:0.20:5.0:1.2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:甲苯:乙酸乙酯(体积比 1:1:1))分离纯化得到 42mg 的式 33 化合物,产率为 70%。

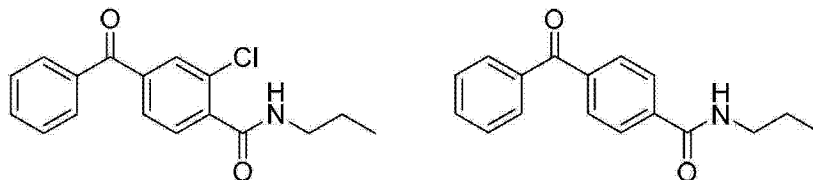
[0261] 式 33 化合物的表征数据如下:

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.57(t, $J=5.40\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.62(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 3.20(q, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 2.80(m, 2H), 1.52(m, 2H), 0.99(t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 0.91(t, $J=7.40\text{Hz}$, 3H); LRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.07, found 305.10;

[0263] 经确认为目标化合物。

[0264] 实施例 34、制备式 34 化合物

[0265]



[0266]

式 34

式 F

[0267] 将 80mg 式 F 所示化合物、27mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 71mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 35 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 70°C 下搅拌 10h。该反应体系中,式 F、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2:1:0.05:2.0:1.5。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸

钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 40:1))分离纯化得到 43mg 的式 34 化合物,产率为 72%。

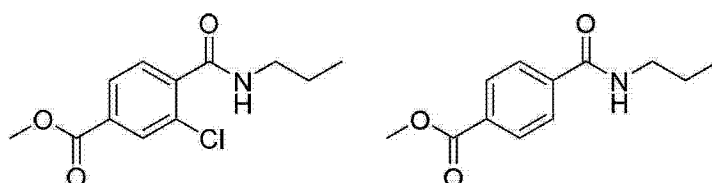
[0268] 式 34 化合物的表征数据如下:

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.60\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7.76\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=7.40\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.56\text{Hz}$, 2H), 6.24 (bs, 1H), 3.46 (q, $J=6.60\text{Hz}$, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.36\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.09, found 302.10;

[0270] 经确认为目标化合物。

[0271] 实施例 35、制备式 35 化合物

[0272]



[0273]

式 35

式 G

[0274] 将 44mg 式 G 所示化合物、32mg N-氯代丁二酰亚胺、9.0mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 62 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4h。该反应体系中,式 G、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.20:4.0:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯:三乙胺(体积比 10:1:0.5%))分离纯化得到 14mg 的式 35 化合物,产率为 49%。

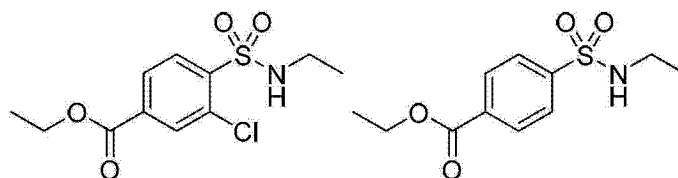
[0275] 式 35 化合物的表征数据如下:

[0276] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (q, $J=6.76\text{Hz}$, 2H), 1.65 (q, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J=7.40\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.07, found 256.10

[0277] 经确认为目标化合物。

[0278] 实施例 36、制备式 36 化合物

[0279]



[0280]

式 36

式 H

[0281] 将 26mg 式 H 所示化合物、15mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 48mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 62 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4h。该反应体系中,式 H、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.10:3.5:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸

钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 10:1))分离纯化得到 14mg 的式 36 化合物,产率为 49%。

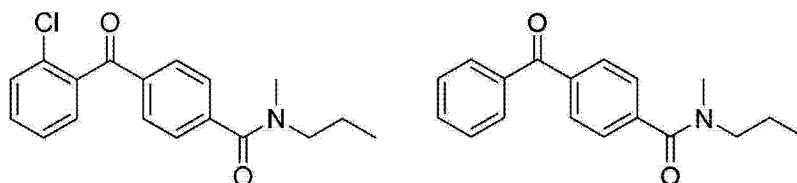
[0282] 式 36 的化合物的表征数据如下:

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.17 (d, $J=7.44\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.41 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J=7.28\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4\text{S}[\text{M-H}]^-$: 292.04, found 292.04

[0284] 经确认为目标化合物。

[0285] 实施例 37、制备式 37 化合物

[0286]



[0287]

式 37

式 I

[0288] 将 56mg 式 I 所示化合物、34mg N-氯代丁二酰亚胺、4.5mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 44 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 80°C 下搅拌 17h。该反应体系中,式 I、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.10:2.5:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 10:1))分离纯化得到 45mg 的式 37 化合物,产率为 71%。

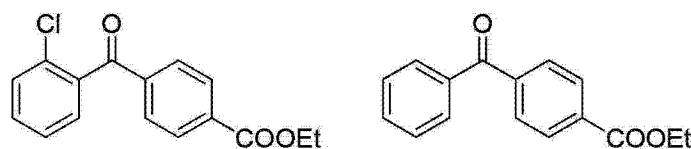
[0289] 式 37 化合物的表征数据如下:

[0290] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.83 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.38-7.37 (m, 2H), 3.51 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 2H), 0.98 (t, $J=6.84\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2[\text{M+H}]^+$: 316.11, found 316.11

[0291] 经确认为目标化合物。

[0292] 实施例 38、制备式 38 化合物

[0293]



[0294]

式 38

式 J

[0295] 将 51mg 式 J 所示化合物、30mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 95mg 过硫酸钠加到密封管中,加入 1,2-二氯乙烷,溶解;搅拌下加入 36 μL 三氟甲烷磺酸,密封,在 90°C 下搅拌 17h。该反应体系中,式 J、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.05:2:2。反应结束后,加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应,用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐,用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液,用无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂,剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 30:1))分离纯化得到 45mg 的式 38 化合物,产率为 75%。

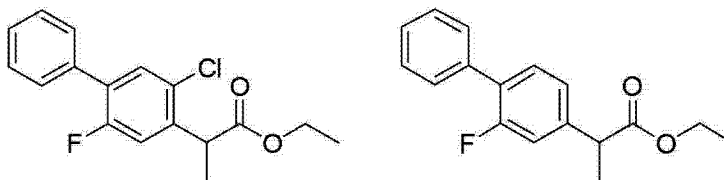
[0296] 式 38 化合物的表征数据如下：

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.12 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.40–7.39 (m, 2H), 4.41 (q, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 1.41 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.06, found 289.05;

[0298] 经确认为目标化合物。

[0299] 实施例 39、制备式 39 化合物

[0300]



[0301]

式 39

式 K

[0302] 将 27mg 式 K 所示化合物、15mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 47mg 过硫酸钠加到密封管中，加入 1,2-二氯乙烷，溶解；搅拌下加入 40 μL 三氟甲烷磺酸，密封，在 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 6h。然后再加入 2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ，继续在 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 11h。该反应体系中，式 K、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 1:1.1:0.2:4.5:2。反应结束后，加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应，用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐，用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液，用无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂，剩余物用硅胶色谱柱（甲苯：乙酸乙酯（体积比 5:1））分离纯化得到 21mg 的式 39 化合物，产率为 77%。

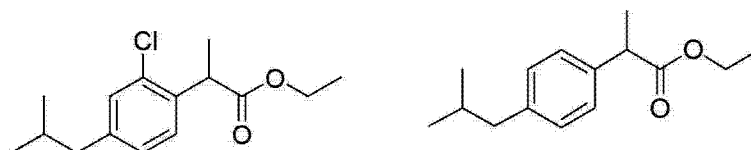
[0303] 式 39 化合物的表征数据如下：

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52 (d, $J=7.36\text{Hz}$, 2H), 7.47–7.38 (m, 4H), 7.16 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.23–4.16 (m, 3H), 1.53 (d, $J=7.16\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.09, found 307.13;

[0305] 经确认为目标化合物。

[0306] 实施例 40、制备式 40 化合物

[0307]



[0308]

式 40

式 L

[0309] 将 41mg 式 L 所示化合物、13mg N-氯代丁二酰亚胺、2.3mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 72mg 过硫酸钠加到密封管中，加入 1,2-二氯乙烷，溶解；搅拌下加入 71 μL 三氟甲烷磺酸，密封，在室温下搅拌 2h。该反应体系中，式 L、N-氯代丁二酰亚胺、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三氟甲烷磺酸和过硫酸钠的摩尔比为 2:1:1:4:3。反应结束后，加入 1,2-二氯乙烷猝灭反应，用饱和碳酸氢钠水溶液洗掉剩余的酸和盐，用 1,2-二氯甲烷萃取两次。合并萃取液，用无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂，剩余物用硅胶色谱柱（石油醚：乙酸乙酯（体积比 40:1））分离纯化得到 12mg 的式 40 化合物，产率为 53%。

[0310] 式 40 化合物的表征数据如下：

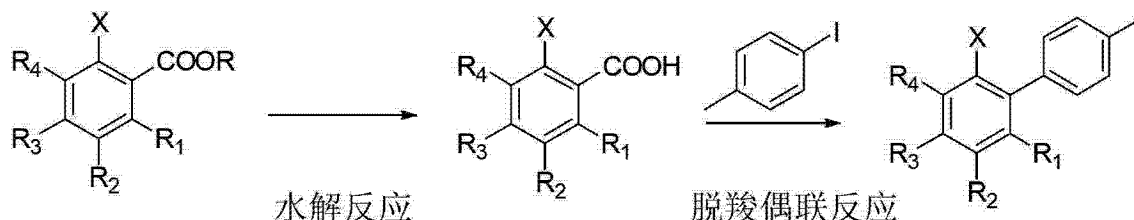
[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.

05 (s, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.55 (q, J=6.88Hz, 1H), 2.45 (d, J=7.08Hz, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.12Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.16Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.44Hz); LRMS(ESI) calcd for $C_{15}H_{22}ClO_2 [M+H]^+$: 269.13, found 269.12;

[0312] 经确认为目标化合物。

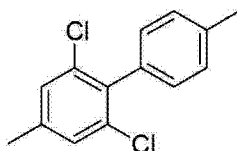
[0313] 本发明提供的卤代芳烃化合物可根据下述反应方程式来制备含有联苯结构化合物, 依次经常规的水解反应和脱羧偶联反应就能够实现。

[0314]



[0315] 下面以本发明制备的式 17 所示化合物为例, 来制备式 i 所示含联苯结构的化合物。

[0316]



[0317] 式 i

[0318] 具体过程如下:

[0319] 于 100mL 圆底烧瓶中加入 740mg 式 17 所示化合物和 15mL 甲醇, 溶解后在搅拌下加入 1320mg 氢氧化钾。反应液回流 12h。反应结束后冷却至室温, 旋蒸除去甲醇。剩余物溶于水, 再加浓盐酸酸化溶液至 pH=1, 然后过滤干燥得到的滤饼即为产物。将 40mg 的上述产物、166mg 碳酸银、7mg(±)-2, 2'-双-(二苯膦基)-1, 1'-联萘)和 3.6mg 氯化钯加到经过干燥处理的 10mL 的圆底烧瓶中。然后加入溶有 57mg 对碘甲苯的 N, N-二甲基乙酰胺加入到上述混合液中。反应液在 120°C 下搅拌 2h。反应结束后, 用水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物用硅胶色谱柱(石油醚:乙酸乙酯(体积比 100:1))分离纯化得到 29mg 的式 i 所示化合物, 产率为 60%。

[0320] 式 i 化合物的表征数据如下:

[0321] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ (ppm) 7.24 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.32Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H);

[0322] 经确认结构正确。

[0323] 将式 i 所示化合物的 DMSO 溶液 10 μ L (浓度为 1×10^{-11}) 以及同浓度的雌激素的 DMSO 溶液 10 μ L 加到 Tris- 盐酸溶液 (pH7.4, 50 μ L) 中, 然后分别慢慢加入 30 μ L 人类重组的雌激素受体 α (连接有谷胱甘肽-S-转移酶), 在最终的反应体系中人类重组的雌激素受体 α 的浓度为 0.2nM, 混匀。将反应体系在 25°C 下培育 1h。然后加入 100 μ L 0.4% 葡聚糖被覆活性炭, 在 4°C 下孵育 10 分钟, 过滤, 以除去剩余游离的自由基标记物。化合物结合受体后的产物在滤液中。然后根据结合在受体上的标记的配体的放射活性, 用液体闪烁计数的方法, 得到化合物与雌激素受体的结合力。以雌激素的亲和力百分比为一百计算,

得到式 i 所示化合物的亲和力为 70%，该实验重复三次。

[0324] 由上述实验可得知，式 i 所示化合物对与雌激素受体具有较强的亲和性，而雌激素受体是体内非常重要的受体，它介导了多种信号转导途径，调控机体的骨组织、神经系统以及生殖系统，因此该具有联苯结构的化合物可以治疗由雌激素受体异常引起的疾病。

[0325] 本发明提供的卤代芳烃化合物可以制备一系列具有联苯结构并含有卤素原子的化合物，因此本发明对于研究雌激素受体并且发现药物具有重要的意义。