



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114105837 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 01

(21) 申请号 202010867426.2	C07C 309/81 (2006.01)
(22) 申请日 2020.08.25	C07C 309/84 (2006.01)
(71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所	C07C 309/85 (2006.01)
地址 200032 上海市徐汇区零陵路345号	C07C 309/82 (2006.01)
(72) 发明人 肖吉昌 张唯 林锦鸿 张丰绪	C07C 303/02 (2006.01)
张鹏飞	C07C 305/26 (2006.01)
(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283	C07C 303/24 (2006.01)
代理人 王卫彬 陈卓	A61K 31/255 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/185 (2006.01)
C07C 309/67 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/70 (2006.01)	
C07C 309/68 (2006.01)	
C07C 309/71 (2006.01)	
C07D 311/18 (2006.01)	
C07C 303/26 (2006.01)	

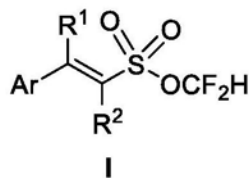
权利要求书11页 说明书46页

(54) 发明名称

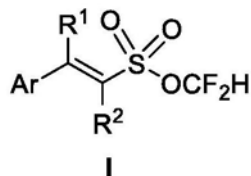
一类含烯基磺酰基分子的合成与应用

(57) 摘要

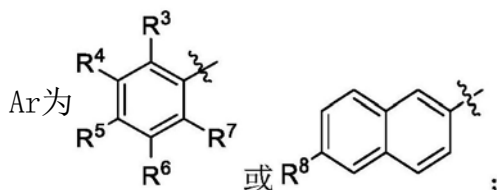
本发明提供了一类含烯基磺酰基分子的合成与应用。本发明的合成方法,包含全新的中间体如式I所示的化合物,方法简单、反应条件温和、原料廉价易得、收率高、产品纯度好、能实现 β -芳基乙烯基磺酰基的 ^{18}F 标记,且 β -芳基乙烯基磺酰基二氟甲酯和 β -芳基乙烯基磺酰基还具有抗肝癌细胞和肺癌细胞的活性。



1. 一种如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐；

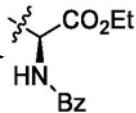


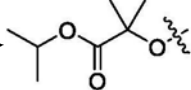
其中：

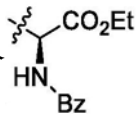


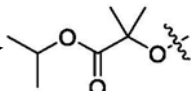
R^1 为氢、 C_2 - C_4 烷基或苯基；

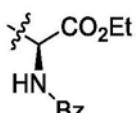
R^2 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

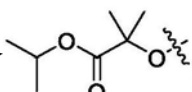
R^3 和 R^7 分别独立地为氢、被一个  取代的或未取代的 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、

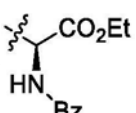
C_6 ~ C_{10} 芳基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^9$ ；

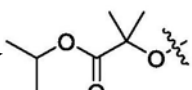
R^4 和 R^6 分别独立地为氢、被一个  取代的或未取代的 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、

C_6 ~ C_{10} 芳基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{10}$ ；

R^5 为氢、被一个  取代的或未取代的 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、 C_6 ~ C_{10} 芳基、卤

素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{11}$ ；

R^8 为氢、被一个  取代的或未取代的 C_1 ~ C_4 烷基、 C_1 ~ C_4 烷氧基、 C_6 ~ C_{10} 芳基、卤

素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{12}$ ；

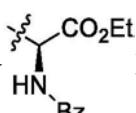
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 分别独立地为 C_1 ~ C_4 烷基；

或， R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成“被一个或多个 C_1 ~ C_4 烷基取代的5-7元环二烯基”或“6-7元环二烯基”；

或, R^4 与 R^5 或 R^5 与 R^6 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 R^{13} 取代的或未取代的“杂原子数为1个、2个或3个, 杂原子独立地为N、O或S”的5-7元杂环烯基, R^{13} 独立地为或 $C_1\sim C_4$ 烷基。

2. 如权利要求1所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 当 R^1 为 $C_2\sim C_4$ 烷基时, 所述的 $C_2\sim C_4$ 烷基为乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如叔丁基;

和/或, 当 R^2 为 $C_1\sim C_4$ 烷基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^3 和 R^7 分别独立地为被一个取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时, 所述的

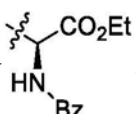
$C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

和/或, 当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时, 所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基或萘基, 例如萘基;

和/或, 当 R^3 和 R^7 分别独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟、氯或溴;

和/或, 当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $-COOR^9$ 时, 所述的 R^9 为 $C_1\sim C_4$ 烷基, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^4 和 R^6 分别独立地为被一个取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时, 所述的

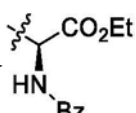
$C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

和/或, 当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时, 所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基或萘基, 例如萘基;

和/或, 当 R^4 和 R^6 分别独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟、氯或溴;

和/或, 当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $-COOR^{10}$ 时, 所述的 R^{10} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^5 为被一个取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲

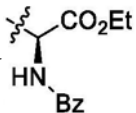
基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^5 为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

和/或, 当 R^5 为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时, 所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基或萘基, 例如萘基;

和/或, 当 R^5 为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘, 再例如氟、氯或溴;

和/或, 当 R^5 为 $-COOR^{11}$ 时, 所述的 R^{11} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基, 所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或,当 R^8 为被一个  取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲

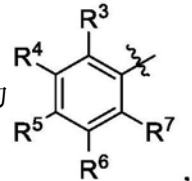
基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,例如甲基;

和/或,当 R^8 为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基;

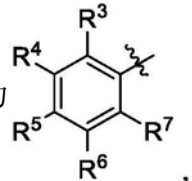
和/或,当 R^8 为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基为苯基或萘基,例如萘基;

和/或,当 R^8 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟、氯或溴;

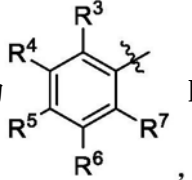
和/或,当 R^8 为 $-COOR^{12}$ 时,所述的 R^{12} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,例如甲基;

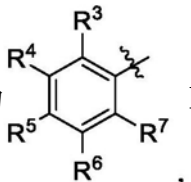
和/或,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成被一个或多

个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,例如甲基;

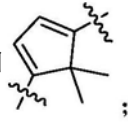
和/或,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成被一个或多

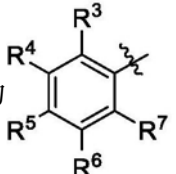
个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的5-7元环二烯基为环戊二烯基、1,3-环己二烯基或1,3-环庚二烯基;

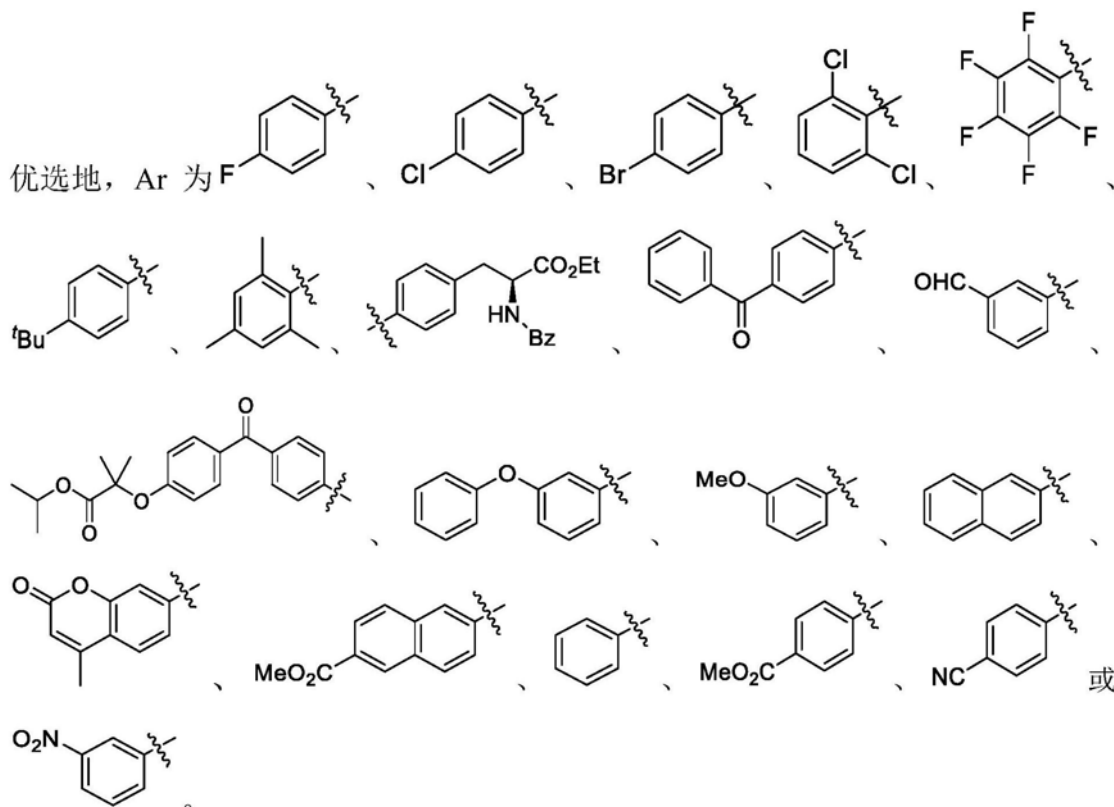
和/或,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成被多个 $C_1\sim C_4$

烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的多个为两个或三个;优选地,当Ar为 , R^2 与

R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成被多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述

的被多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基例如 ;

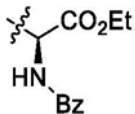
和/或,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成6-7元环二烯基时,所述的6-7元环二烯基为1,3-环己二烯基或1,3-环庚二烯基;

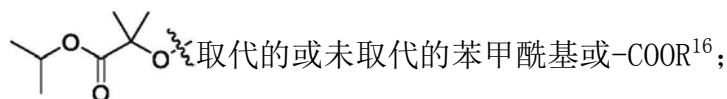


3. 如权利要求1所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R^1 为氢或苯基;

和/或, R^3 和 R^7 分别独立地为氢或卤素;

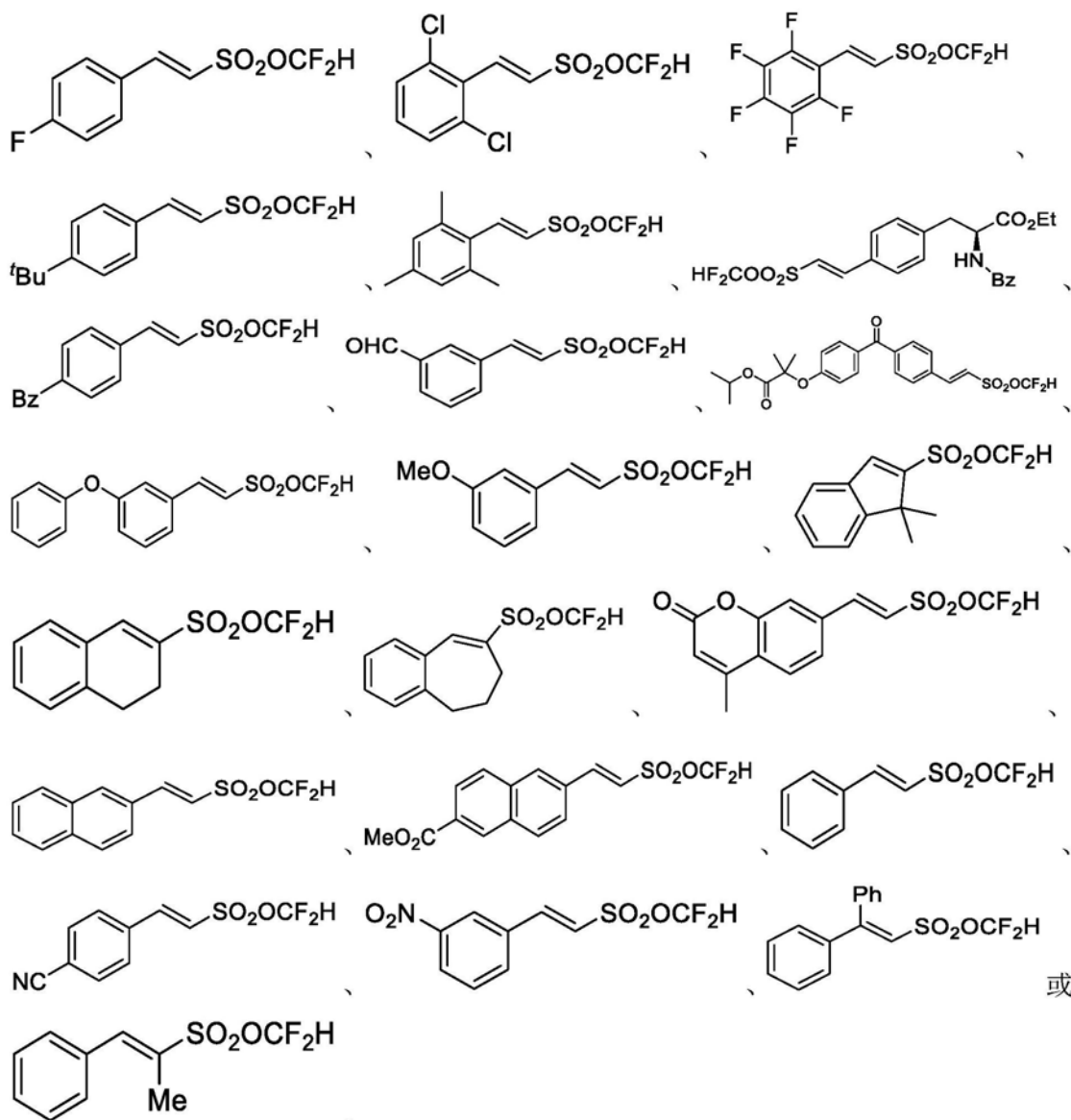
和/或, R^4 和 R^6 分别独立地选自氢、卤素、醛基、硝基、苯氧基或 $C_1\sim C_4$ 烷氧基;

和/或, R^5 为氢、卤素、被一个  取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、被一个

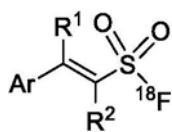


和/或, R^8 为 $COOR^{17}$ 。

4. 如权利要求1所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述的如式I所示的化合物为如下任一化合物:

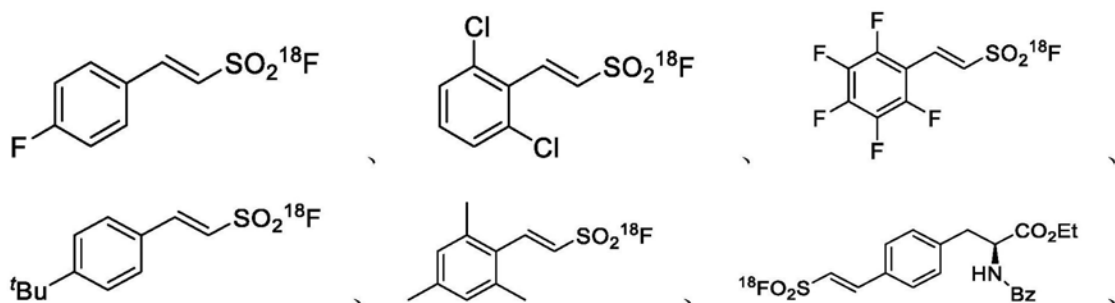


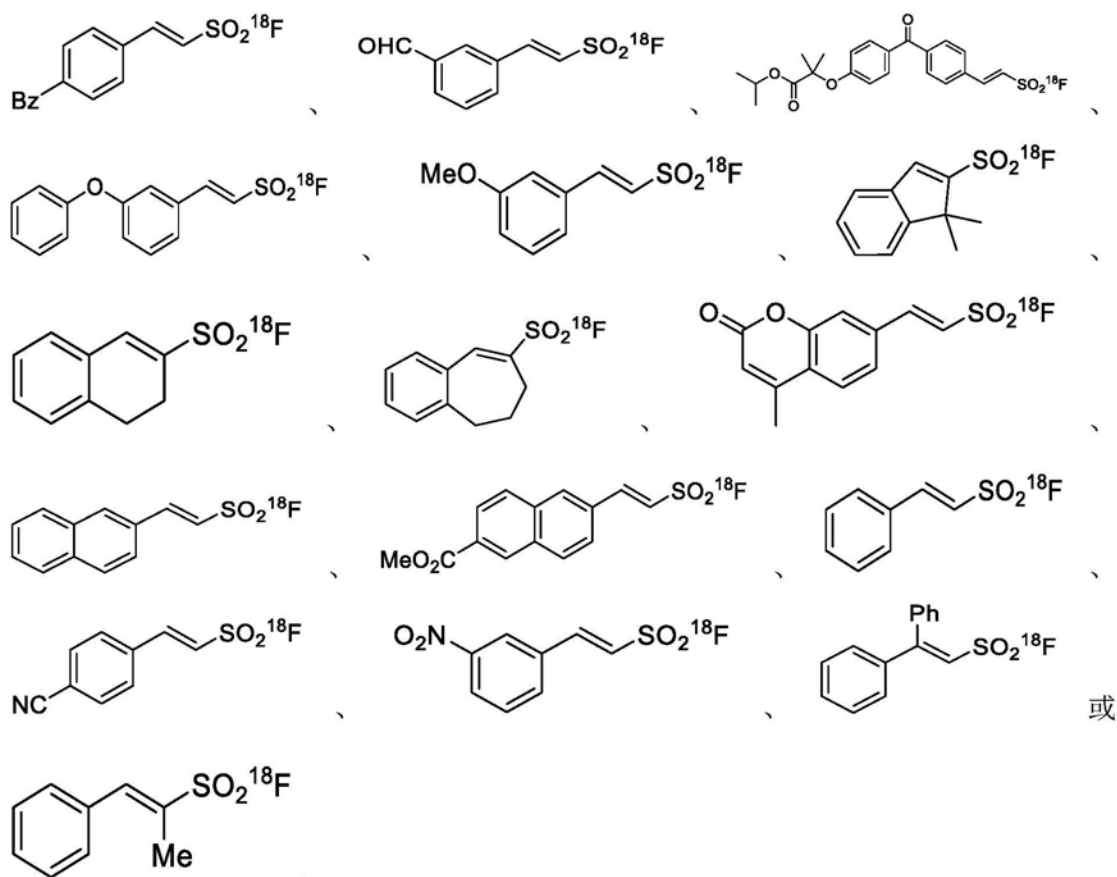
5. 一种如式II所示的化合物或其药学上可接受的盐；



II ;

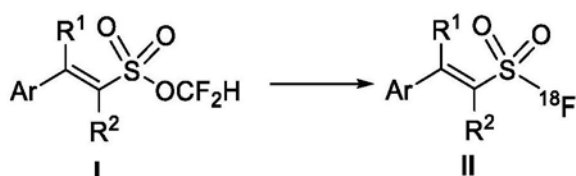
其中, R^1 和 R^2 的定义如权利要求1或2所述, Ar 的定义如权利要求1~3中任一项所述; 所述的如式II所示的化合物优选为如下任一结构:





或

6. 一种如权利要求5所述的如式II所示的化合物的制备方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在 ^{18}F -氟化试剂存在下,如式I所示的化合物进行如下所示的取代反应,得如式II所示的化合物即可;



7. 如权利要求6所述的如式II所示的化合物的制备方法,其特征在于,所述的 ^{18}F -氟化试剂选自 ^{18}F 标记的四正丁基氟化铵、 K^{18}F 和 ^{18}F 标记的四乙基氟化铵中的一种或多种;

和/或,在所述的取代反应中,所述的取代反应的溶剂为醇类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂和腈类溶剂中的一种或多种,例如酰胺类溶剂、酰胺类溶剂和醇类溶剂、腈类溶剂和醇类溶剂、或、亚砷类溶剂和醇类溶剂;所述的酰胺类溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺;所述的醇类溶剂例如乙醇、叔丁醇或特戊醇;所述的腈类溶剂例如乙腈;所述的亚砷类溶剂例如二甲基亚砷;

和/或,在所述的取代反应中,当所述的溶剂为酰胺类溶剂和醇类溶剂时,所述的酰胺类溶剂和所述的醇类溶剂的体积比为1:0.33~1:3;

和/或,在所述的取代反应中,当所述的溶剂为腈类溶剂和酰胺类溶剂时,所述的腈类溶剂和所述的酰胺类溶剂的体积比为1:0.33~1:3;

和/或,在所述的取代反应中,当所述的溶剂为亚砷类溶剂和酰胺类溶剂时,所述的亚砷类溶剂和所述的酰胺类溶剂的体积比为1:0.33~1:3;

和/或,在所述的取代反应中,所述的 ^{18}F 氟化试剂与所述的如式I所示的化合物的摩尔比为200:1~3000:1,例如300:1、600:1、640:1、700:1、850:1、1200:1、1250:1或2500:1;

和/或,在所述的取代反应中,所述的如式I所示的化合物在所述的溶剂中的浓度为0.005mol/L~0.1mol/L,例如0.021mol/L或0.011mol/L;

和/或,在所述的取代反应中,所述的反应温度为50℃~120℃,例如60℃、80℃、100℃或120℃;

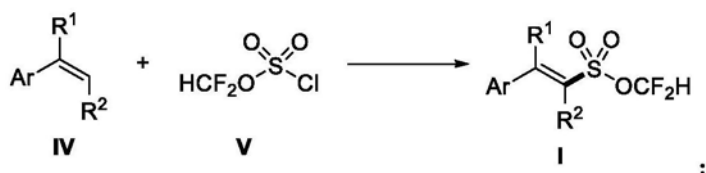
和/或,在所述的取代反应中,所述的反应时间为5分钟~20分钟;

和/或,在所述的取代反应中,所述的 ^{18}F 氟化试剂的制备方法包含如下步骤:在水中, H^{18}F 和碱生成 ^{18}F 氟化试剂即可,所述的碱为三乙基溴化铵、四正丁基甲磺酸铵、四正丁基溴化铵、四正丁基碘化铵、三氟甲磺酸钾、四正丁基三氟甲磺酸铵和三氟甲磺酸钾中的一种或多种;所述的碱优选四正丁基三氟甲磺酸铵,所述的 H^{18}F 在水中的放射性强度可为1~2mCi。

8.一种如权利要求1~4中任一项所述的如式I所述的化合物的制备方法,其包括如下步骤:

步骤(1):在溶剂中,在铜盐存在下,所述的如式IV所示的化合物和所述的如式V所示的化合物进行反应得化合物C;

步骤(2):在溶剂中,在碱存在下,所述的化合物C进行反应得如式I所示的化合物即可;



其中, R^1 和 R^2 的定义如权利要求1或2所述,Ar的定义如权利要求1~3中任一项所述;所述的碱为三乙胺、吡啶、N,N-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺和N-甲基吗啉中的一种或多种。

9.如权利要求8所述的如式I所述的化合物的制备方法,其特征在于,在所述的步骤(1)中,所述的溶剂为醚类溶剂,优选四氢呋喃、甲基叔丁基醚和1,4-二氧六环中的一种或多种;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的铜盐为CuCl、CuCl₂、Cu(acac)₂、Cu(OAc)₂和Cu(OTf)₂中的一种或多种;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的如式IV所示的化合物与所述的如式V所示的化合物的摩尔比为0.2:1~1.0:1,优选0.5:1~0.7:1;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的如式IV所示的化合物与所述的铜盐的摩尔比为0.2:1~1.0:1;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的如式V所述的化合物在所述的溶剂中的浓度为0.1mol/L~10mol/L,更优选0.33mol/L或1mol/L;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的反应温度为50℃~150℃,优选80℃~100℃;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的反应时间为5小时~24小时,优选8小时~20小时;

和/或,在所述的步骤(1)中,所述的反应在惰性气体保护下进行,所述的惰性气体优选氮气、氦气、氩气、氖气、氙气和氢气中的一种或多种;

和/或,所述的步骤(1)结束后,包含后处理,所述的后处理包含如下步骤:浓缩、过滤后,加入所述的步骤(2)中的溶剂,直接进行所述的步骤(2)即可;

和/或,所述的步骤(1)中的溶剂与所述的步骤(2)中的溶剂相同或不同;

和/或,在所述的步骤(2)中,所述的溶剂为醚类溶剂,优选乙醚;

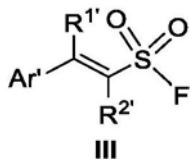
和/或,在所述的步骤(2)中,所述的碱在所述的溶剂中的浓度为0.1mol/L~10mol/L,例如0.2mol/L或0.33mol/L;

和/或,在所述的步骤(2)中,所述的反应温度为0℃~80℃,优选20℃~60℃;

和/或,在所述的步骤(2)中,所述的反应时间为5分钟~30分钟;

和/或,在所述的如式II所示的化合物的制备方法中,所述的步骤(1)中的如式IV所述的化合物与所述的步骤(2)中的碱的摩尔比为0.5:1~1:1。

10. 一种如式III所述的化合物或其药学上可接受的盐;



其中:

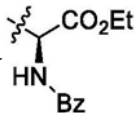
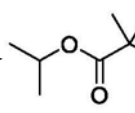


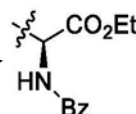
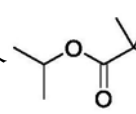
R^{1'} 为氢或C₂-C₄烷基;

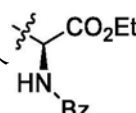
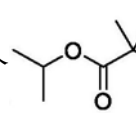
R^{2'} 为氢或C₁-C₄烷基;

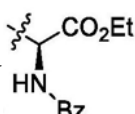
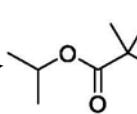
当R^{1'} 为C₂-C₄烷基和/或R^{2'} 为C₁-C₄烷基时, Ar' 为苯基或萘基;

当R^{1'} 和R^{2'} 为氢时,

R^{3'} 和R^{7'} 分别独立地为氢、被一个  取代的C₁~C₄烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR^{14'},

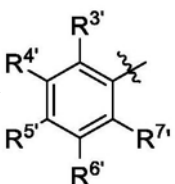
R^{4'} 和R^{6'} 分别独立地选自氢、被一个  取代的C₁~C₄烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR^{15'},

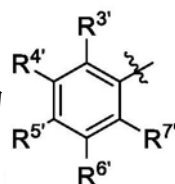
R^{5'} 为氢、被一个  取代的C₁~C₄烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR^{16'},

R^{8'} 为被一个  取代的C₁~C₄烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR^{17'},

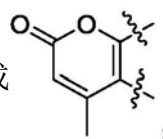
R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}、R^{6'} 和R^{7'} 不同时为氢,

$R^{14'}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16'}$ 和 $R^{17'}$ 分别独立地为 $C_1 \sim C_4$ 烷基，

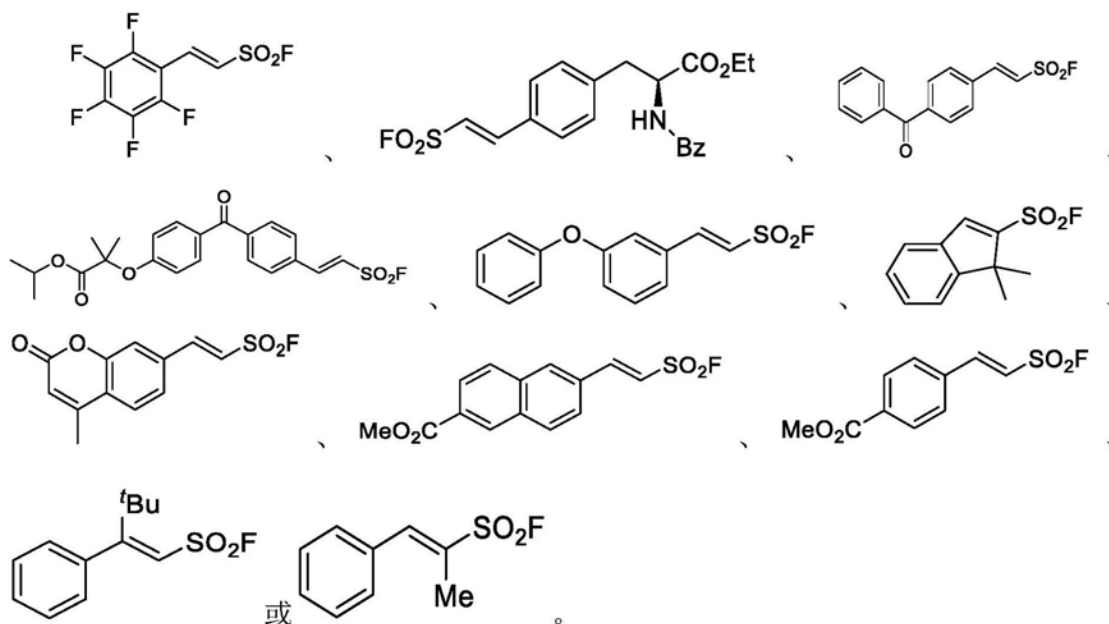
或，当 Ar' 为  时， $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 为卤素，

或，当 Ar' 为  时， $R^{2'}$ 与 $R^{3'}$ 或 $R^{2'}$ 与 $R^{7'}$ 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 $C_1 \sim C_4$ 烷基取代的 5 元环二烯基，

或， $R^{4'}$ 与 $R^{5'}$ 或 $R^{5'}$ 与 $R^{6'}$ 与它们所连接的原子一起形成



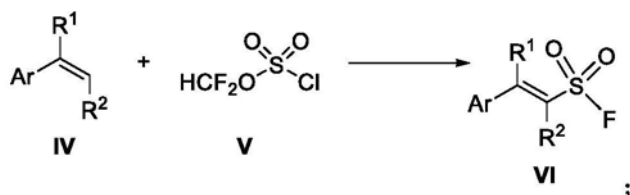
优选地，所述的如式 III 所述的化合物为如下任一结构：



11. 一种如式 VI 所述的化合物的制备方法，其包括如下步骤：

步骤 A：在溶剂中，在铜盐存在下，所述的如式 IV 所示的化合物和所述的如式 V 所示的化合物进行反应得化合物 D；

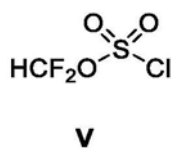
步骤 B：在溶剂中，在碱存在下，所述的化合物 D 进行反应得如式 VI 所示的化合物即可；



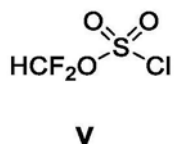
其中， R^1 和 R^2 的定义如权利要求 1 或 2 所述， Ar 的定义如权利要求 1~3 中任一项所述；所述的碱为 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；

其它条件和操作可如权利要求9所述。

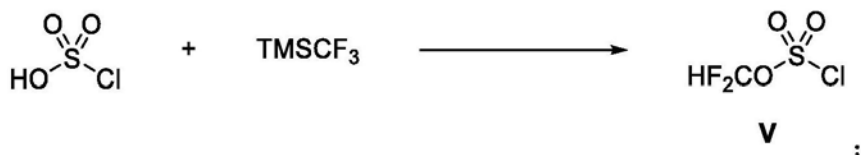
12. 一种如式V所示的化合物：



13. 一种如V所示的化合物在制备如式I所示的化合物的应用,所述的制备方法如权利要求8或9所述;或,如V所示的化合物在制备如式VI所示的化合物的应用;所述的制备方法如权利要求11所述;



14. 一种如式V所示的化合物的制备方法,其包括如下步骤:氯磺酸和三氟甲基三甲基硅烷发生如下所示的插入反应,得如式V所示的化合物即可;



优选地,在所述的插入反应中,所述的三氟甲基三甲基硅烷和所述的氯磺酸的摩尔比为0.1:1~0.9:1,优选0.4:1~0.6:1;

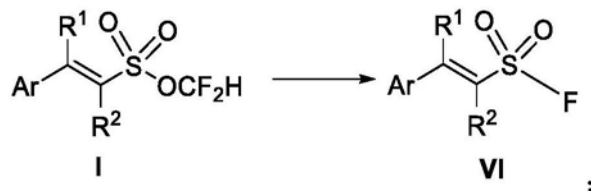
和/或,在所述的插入反应中,所述的反应温度可为0℃~80℃,优选20℃~60℃;

和/或,在所述的插入反应中,所述的反应时间优选1小时~2小时;

和/或,在所述的插入反应中,所述的反应可在惰性气体保护下进行,所述的惰性气体例如氮气、氦气、氩气、氖气、氙气和氢气中的一种或多种;

和/或,所述的插入反应结束后还可包含后处理,所述的后处理包含如下步骤:所述的插入反应结束后,蒸馏得所述的如式V所示的化合物即可。

15. 一种如式VI所述的化合物的制备方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯存在下,如式I所示的化合物进行如下所示的氟代反应得如式VI所示的化合物即可;



其中,R¹和R²的定义如权利要求1或2所述,Ar的定义如权利要求1~3中任一项所述;

优选地,在所述的氟代反应中,所述的溶剂为卤代烷烃类溶剂,例如二氯甲烷;

和/或,在所述的氟代反应中,所述的1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯与所述的如式I所示的化合物的摩尔比可为1:1~2:1;

和/或,在所述的氟代反应中,所述的如式I所示的化合物在所述的溶剂中的浓度可为0.1mol/L~1.0mol/L;

和/或,在所述的氟代反应中所述的反应时间例如1~5小时;

和/或,所述的氟代反应结束后,还可包含后处理,所述的后处理包含如下步骤:所述的氟代反应结束后,硅胶拌样,柱层析得所述的如式VI所示的化合物即可。

16. 一种药物组合物,其包括物质X和药用辅料、物质Y和药用辅料、或、物质Z和药用辅料;所述的物质X为如权利要求1~4中任一项所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐;所述的物质Y为如权利要求5所述的如式II所示的化合物或其药学上可接受的盐;所述的物质Z为如权利要求10所述的如式III所示的化合物或其药学上可接受的盐。

17. 一种物质X、物质Y、或、物质Z在制备细胞增殖抑制剂、或、制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用;所述的细胞为肝癌细胞和/或肺癌细胞;所述癌症为肝癌或肺癌;所述的物质X为如权利要求1~4中任一项所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐;所述的物质Y为如权利要求5所述的如式II所示的化合物或其药学上可接受的盐;所述的物质Z为如权利要求10所述的如式III所示的化合物或其药学上可接受的盐;所述的细胞优选人肝癌细胞株HepG2和肺癌细胞株A549。

18. 一种如权利要求5所述的如式II所示的化合物或其药学上可接受的盐作为诊断试剂的应用。

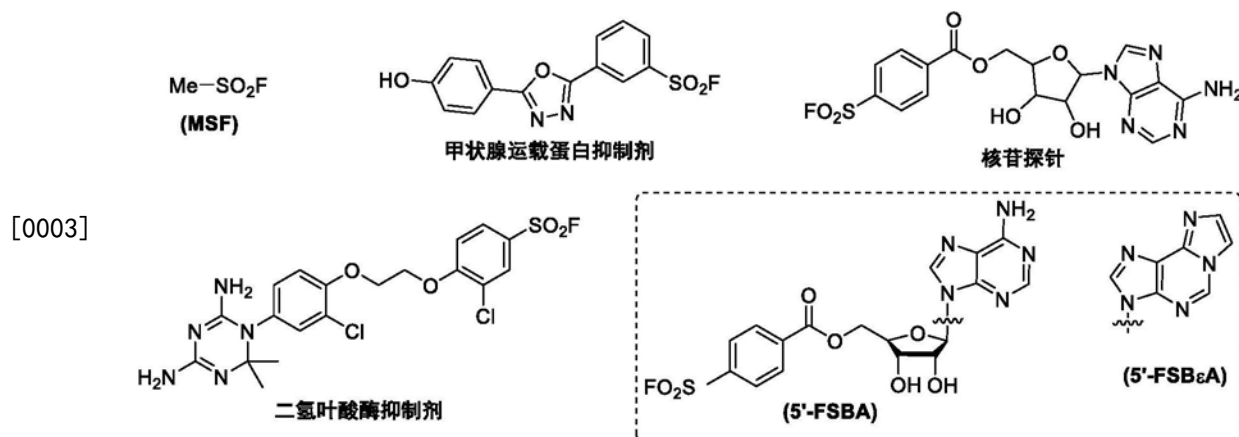
一类含烯基磺酰基分子的合成与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体涉及一类含烯基磺酰基分子的合成与应用。

背景技术

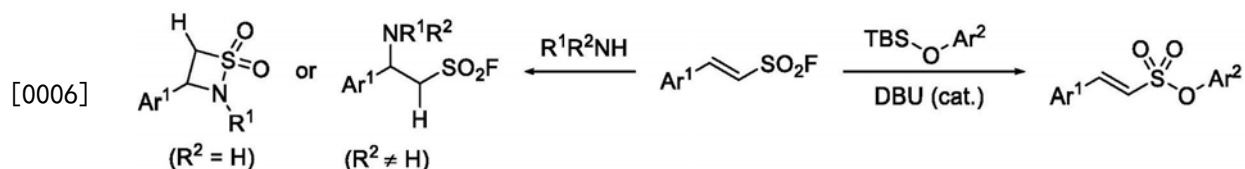
[0002] 磺酰氟($R-SO_2F$)的应用最早可追溯到20世纪中叶,涉及药物化学、化学生物学、材料科学等领域。例如,磺酰氟可作为磺酰氯的替代试剂,用于合成磺酰胺、磺酸酯和磺类化合物等;具有生物活性的磺酰氟类化合物还可作为一些蛋白酶抑制剂(K.B.Sharpless et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2014, 53, 9430.):例如,该家族中最小的成员,甲基磺酰氟(MSF)为一种选择性且不可逆的乙酰胆碱酯酶抑制剂,成功地运用于阿尔茨海默症的研究及治疗(C.Ishida et al. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 1999, 13, 20.);5'-FSBA可特异性标记50多种蛋白质中的NAD和ATP结合位点([1]R.F.Colman, *Enzymes* 1990, 19, 283; [2]R.F.Colman et al. *J.Biol.Chem.* 1981, 256, 11866; [3]R.F.Colman et al. *J.Biol.Chem.* 1986, 261, 4499; [4]R.F.Colman et al. *Biochemistry* 1975, 14, 707.);5'-FSBεA是一种可用于测量激酶活性的荧光亲和探针([1]R.F.Colman et al. *Biochemistry* 1981, 20, 491; [2]E.Wiksell et al. *J.Biol.Chem.* 1987, 262, 14472.)。



[0004] 六价S-F键具有较高的化学稳定性,但在特定条件下的活化又能实现非常高效的化学键断裂与形成。利用这一特殊的稳定性和反应性结合,美国斯克利普斯研究所K.B.Sharpless教授实验室近年来开发了第二代点击化学(Click Chemistry)反应,六价硫氟交换反应(SuFEx)(K.B.Sharpless et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2014, 53, 9430.)。基于此, $R-SO_2F$ 作为六价硫氟化合物家族中的一员,已成功运用于对蛋白质进行选择性修饰([1]Lei Wang et al. *Chem. Commun.* 2016, 52, 5140; [2]K.B.Sharpless et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2016, 138, 7353.)以及开发功能性高分子材料([1]K.B.Sharpless et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2014, 53, 9466; [2]J.Locklin et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2015, 54, 13370; [3]V.V.Fokin et al. *Macromolecules* 2016, 49, 4473.)。另外,¹⁸F标记的磺酰氟类化合物也是重要的结构单元和潜在的PET显像剂;有文章指出,两种人类胶质母细胞瘤细胞系和一种大鼠胶质细胞瘤细胞系对¹⁸F标记的芳基磺酰氟类化合物[¹⁸F]FS-Tyrosine有适度摄取,有望发展为PET 成像试剂(S.Samnack et al. *Appl.Radiat.Isot.* 2015, 104,

136.)。

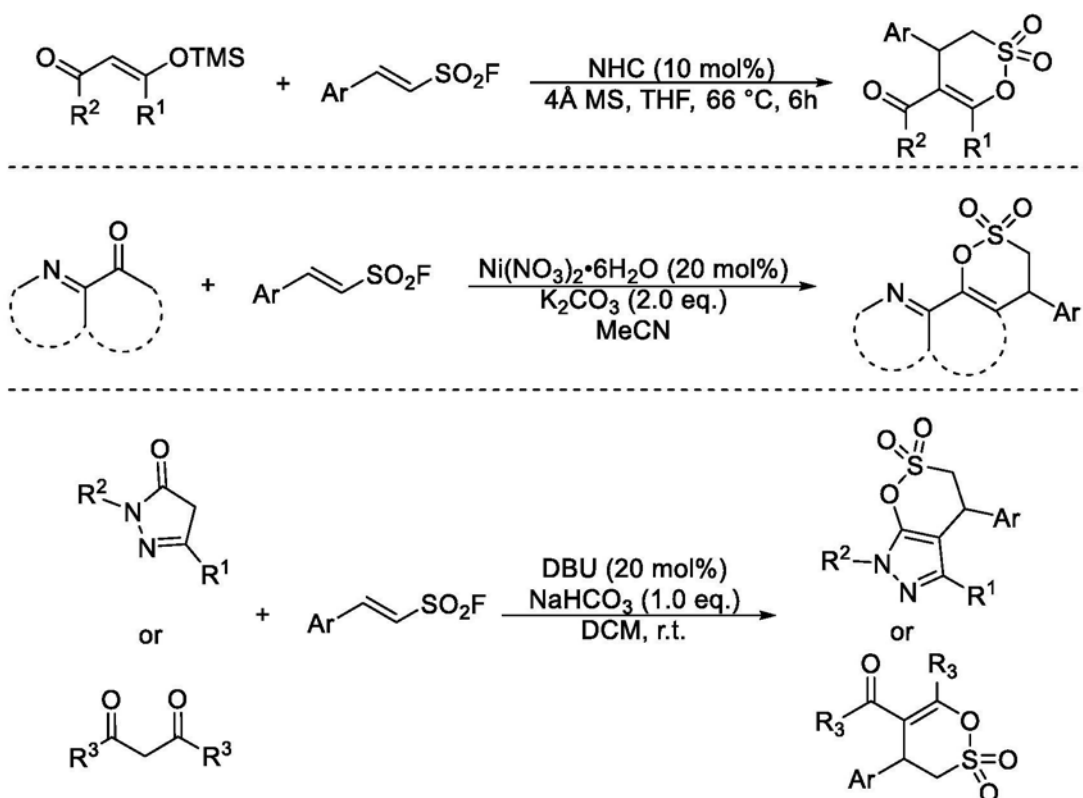
[0005] 尽管大多数烷基或芳基磺酰氟可容易地由相应的磺酰氯通过氟-氯交换制得,但合成 β -芳基乙烯基磺酰氟仍然是有机合成界的一个挑战。 β -芳基乙烯基磺酰氟是一类“双弹头”亲电试剂:例如,它可以和硅醚等发生六价硫氟交换反应,生成相应的磺酸酯类化合物(K.B.Sharpless et al.Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,14155.);与仲胺可以发生氟磺酰基保留的Michael加成反应(K.B.Sharpless et al.Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,14155.);与伯胺既发生Michael加成反应又发生六价硫氟交换反应,形成四元环状的磺内酰胺类化合物(P.I.Arvidsson et al.Org.Lett.2017,19,480.):



[0007] 此外, β -芳基乙烯基磺酰氟与如下所示的亚胺类化合物在DBU作用下可反应生成环丙烷类化合物或含二氢吡咯骨架的稠环类化合物。(S.Samanta et al.Org.Biomol.Chem. 2019,17,3451.)

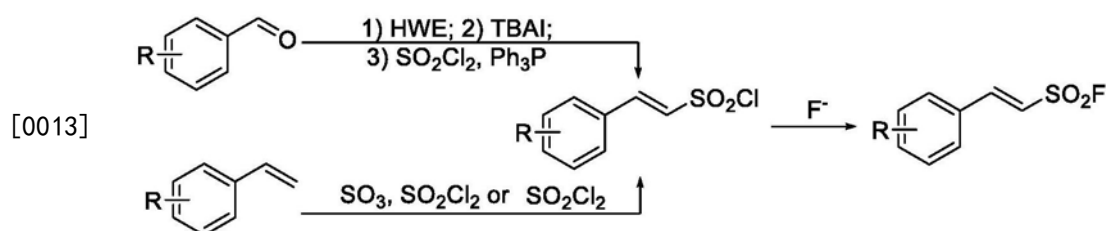


[0009] β -芳基乙烯基磺酰氟与烯醇硅醚(D.W.Lupton et al.Angew.Chem.Int.Ed.2015, 54, 11780.)或含羰基([1]H.-L.Qin et al.Chem.Comm.2018,54,9011;[2]H.-L.Qin et al. Adv.Synth.Catal.2017,359,3254.)的化合物可在特定的反应条件下反应生成磺内酯类化合物,如下所示:



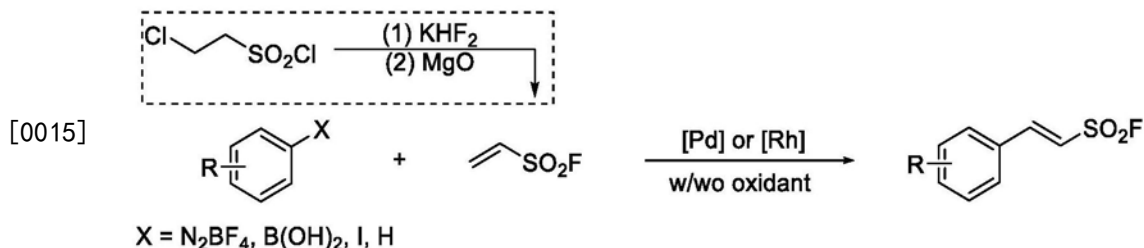
[0011] 因此, β -芳基乙烯基磺酰氟在有机合成、新药开发和材料科学领域有潜在的应用价值; 而 ^{18}F 标记的 β -芳基乙烯基磺酰氟在医学检测领域有应用前景, 开展 β -芳基乙烯基磺酰氟类化合物的 ^{18}F 标记工作具有重要意义。

[0012] 文献中报道的 β -芳基乙烯基磺酰氟的合成方法主要有两类: 一类方法是由 β -芳基乙烯基磺酰氯经氟-氯交换制得(如下所示)。但 β -芳基乙烯基磺酰氯的制备存在制备路线长和/或需要使用高毒性、高腐蚀性试剂(三氧化硫、亚硫酸氯和硫酸氯)等缺点, 且底物普适性有限([1]F.G.Bordwell et al. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 139; [2]W.E. Truce et al. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2401; [3]F.G.Bordwell et al. Org. Synth. 1954, 34, 85; [4]W. E. Truce et al. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 3230; [5]B.M. Culbertson et al. J. Chem. Soc. C 1968, 992; [6]P. Wipf et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 313.)。



[0014] 第二类方法是过渡金属催化乙烯基磺酰氟($CH_2=CH-SO_2F$)与各种芳基试剂[$Ar-X$, $X = N_2^+$, $B(OH)_2$, I , H]的Heck型偶联反应, 该方法使用了价格昂贵的过渡金属钯盐或铑盐作为催化剂和/或需要过当量的铜盐或银盐作为氧化剂参与反应循环([1]K.B. Sharpless et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 14155; [2]P.I. Arvidsson et al. Org. Lett. 2017, 19, 480; [3]K.B. Sharpless et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 4849. [4]H.-L. Qin et al. Org. Chem. Front. 2018, 5, 1411; [5]H.-L. Qin et al. Org. Lett. 2018, 20, 4699; [6]M.P. Huestis et al. Organometallics 2019, 38, 76; [7]J.-Q. Yu et al.,

Org.Lett.2019,21,1426.)。此外,乙烯基磺酰氟是一种毒性大、具有刺激性气味和强烈催泪作用的试剂,操作麻烦;其原料2-氯乙基磺酰氯($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$)的价格较为昂贵且需要多步合成(K.B.Sharpless et al.J.Org. Chem.2016,81,11360.);需要指出的是,难以通过上述报道的方法(以 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$ 为合成砌块)制备烯烃双键上有多个取代基的 β -芳基乙烯基磺酰氟。

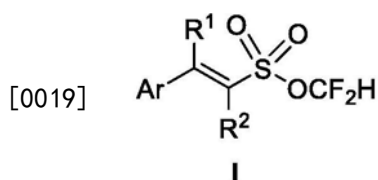


[0016] 综上,仍有必要寻找原料易得、制备简单、容易操作的合成砌块,并以此开发催化剂廉价、反应条件简单高效、底物普适性更好并且能够实现 ^{18}F 标记的合成 β -芳基乙烯基磺酰氟的新方法。而烯基磺酸二氟甲酯是一类还尚无报道的结构,在有机合成和药物开发领域有潜在应用。

发明内容

[0017] 本发明所要解决的技术问题是现有的 β -芳基乙烯基磺酰氟现制备方法较为单一、试剂昂贵、毒性大且底物使用范围有限,为此,本发明提供了一类含烯基磺酰基分子的合成与应用,具体的为 β -芳基乙烯基磺酰氟的合成与应用。本发明的合成方法,包含全新的中间体 β -芳基乙烯基磺酸二氟甲酯,方法简单、反应条件温和、原料廉价易得、收率高、产品纯度好、能实现 β -芳基乙烯基磺酰氟的 ^{18}F 标记,且 β -芳基乙烯基磺酸二氟甲酯和 β -芳基乙烯基磺酰氟还具有抗肝癌细胞和肺癌细胞的活性。

[0018] 本发明提供了一种如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐;



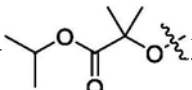
[0020] 其中:

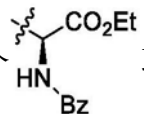


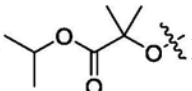
[0022] R^1 为氢、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷基或苯基;

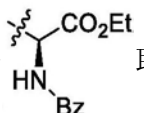
[0023] R^2 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

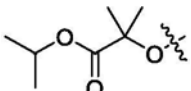
[0024] R^3 和 R^7 分别独立地为氢、被一个 取代的或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷

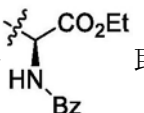
氧基、C₆~C₁₀芳基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR⁹;

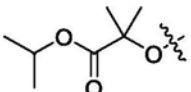
[0025] R⁴和R⁶分别独立地为氢、被一个  取代的或未取代的C₁~C₄烷基、C₁~C₄烷

氧基、C₆~C₁₀芳基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR¹⁰;

[0026] R⁵为氢、被一个  取代的或未取代的C₁~C₄烷基、C₁~C₄烷氧基、C₆~C₁₀芳

基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR¹¹;

[0027] R⁸为氢、被一个  取代的或未取代的C₁~C₄烷基、C₁~C₄烷氧基、C₆~C₁₀芳

基、卤素、氰基、硝基、醛基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或-COOR¹²;

[0028] R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²分别独立地为C₁~C₄烷基;

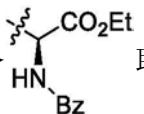
[0029] 或, R²与R³或R²与R⁷与它们所连接的原子一起形成“被一个或多个C₁~C₄烷基取代的5-7元环二烯基”或“6-7元环二烯基”;

[0030] 或, R⁴与R⁵或R⁵与R⁶与它们所连接的原子一起形成被一个或多个R¹³取代的或未取代的“杂原子数为1个、2个或3个, 杂原子独立地为N、O或S”的5-7元杂环烯基, R¹³独立地为  或C₁~C₄烷基。

[0031] 在某一方案中, 所述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐里, 某些基团的定义可如下所述, 其余基团的定义如上任一方案所述 (以下简称为“在某一方案中”):

[0032] 当R¹为C₂-C₄烷基时, 所述的C₂-C₄烷基例如乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 再例如叔丁基。

[0033] 在某一方案中, 当R²为C₁-C₄烷基时, 所述的C₁-C₄烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 再例如甲基。

[0034] 在某一方案中, 当R³和R⁷分别独立地为被一个  取代的或未取代的C₁~C₄

烷基时, 所述的C₁-C₄烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 再例如甲

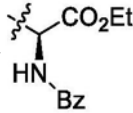
基。

[0035] 在某一方案中,当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,再例如甲氧基。

[0036] 在某一方案中,当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基例如苯基或萘基,再例如萘基。

[0037] 在某一方案中,当 R^3 和 R^7 分别独立地为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,再例如氟、氯或溴。

[0038] 在某一方案中,当 R^3 和 R^7 分别独立地为 $-COOR^9$ 时,所述的 R^9 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0039] 在某一方案中,当 R^4 和 R^6 分别独立地为被一个  取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$

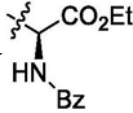
烷基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0040] 在某一方案中,当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,再例如甲氧基。

[0041] 在某一方案中,当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基例如苯基或萘基,再例如萘基。

[0042] 在某一方案中,当 R^4 和 R^6 分别独立地为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,再例如氟、氯或溴。

[0043] 在某一方案中,当 R^4 和 R^6 分别独立地为 $-COOR^{10}$ 时,所述的 R^{10} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0044] 在某一方案中,当 R^5 为被一个  取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时,所述的

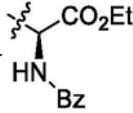
$C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0045] 在某一方案中,当 R^5 为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,再例如甲氧基。

[0046] 在某一方案中,当 R^5 为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基例如苯基或萘基,再例如萘基。

[0047] 在某一方案中,当 R^5 为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,再例如氟、氯或溴。

[0048] 在某一方案中,当 R^5 为 $-COOR^{11}$ 时,所述的 R^{11} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0049] 在某一方案中,当 R^8 为被一个  取代的或未取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基时,所述的

$C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

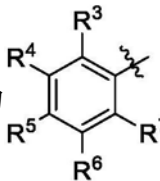
[0050] 在某一方案中,当 R^8 为 $C_1\sim C_4$ 烷氧基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,再例如甲氧基。

[0051] 在某一方案中,当 R^8 为 $C_6\sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_6\sim C_{10}$ 芳基例如苯基或萘基,再例如

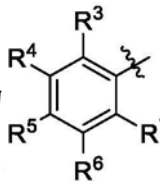
萘基。

[0052] 在某一方案中,当 R^8 为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,再例如氟、氯或溴。

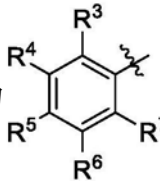
[0053] 在某一方案中,当 R^8 为 $-COOR^{12}$ 时,所述的 R^{12} 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0054] 在某一方案中,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成

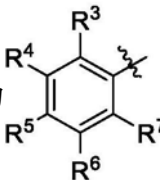
被一个或多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0055] 在某一方案中,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成

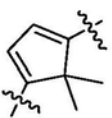
被一个或多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的5-7元环二烯基例如环戊二烯基、1,3-环己二烯基或1,3-环庚二烯基。

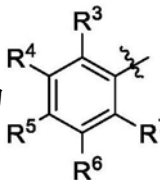
[0056] 在某一方案中,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成

被多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的多个为两个或三个。

[0057] 在某一方案中,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成

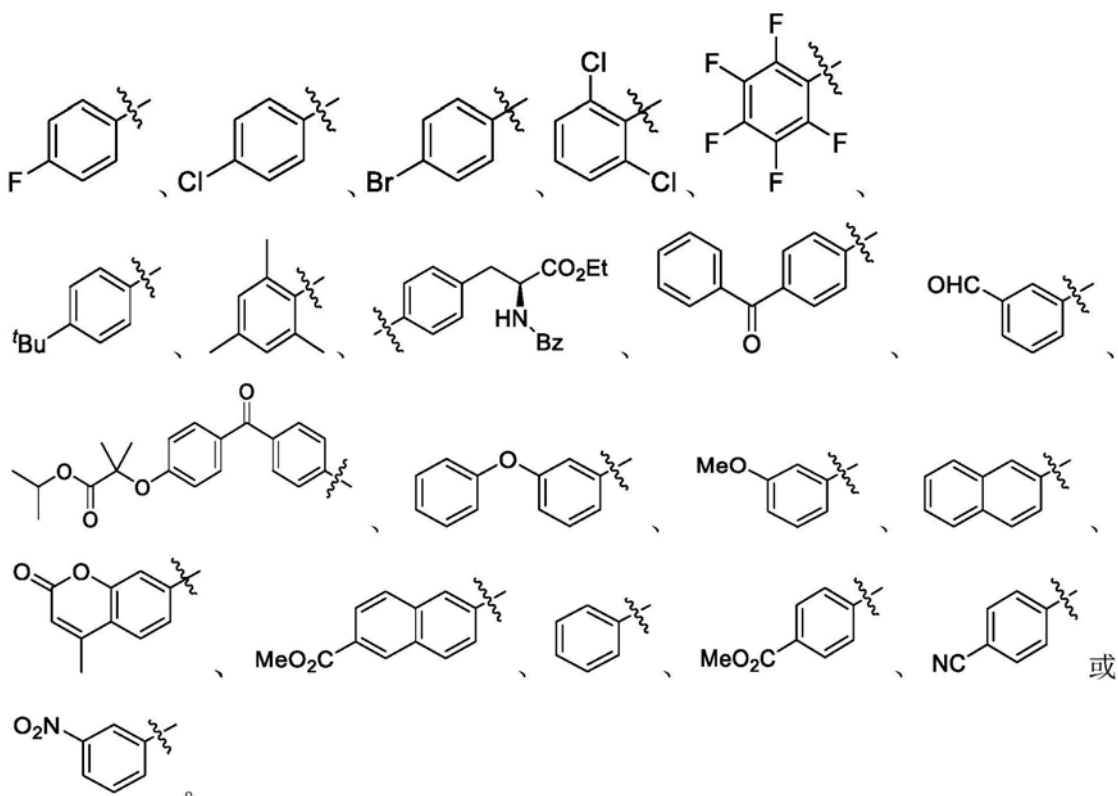
被多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯基时,所述的被多个 $C_1\sim C_4$ 烷基取代的5-7元环二烯

基例如 。

[0058] 在某一方案中,当Ar为 , R^2 与 R^3 或 R^2 与 R^7 与它们所连接的原子一起形成

6-7元环二烯基时,所述的6-7元环二烯基例如1,3-环己二烯基或1,3-环庚二烯基。

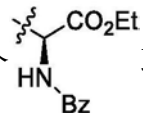
[0059] 在某一方案中,Ar为

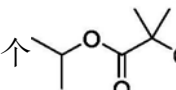


[0060] 在某一方案中, R^1 为氢或苯基。

[0061] 在某一方案中, R^3 和 R^7 分别独立地为氢或卤素。

[0062] 在某一方案中, R^4 和 R^6 分别独立地选自氢、卤素、醛基、硝基、苯氧基或 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基。

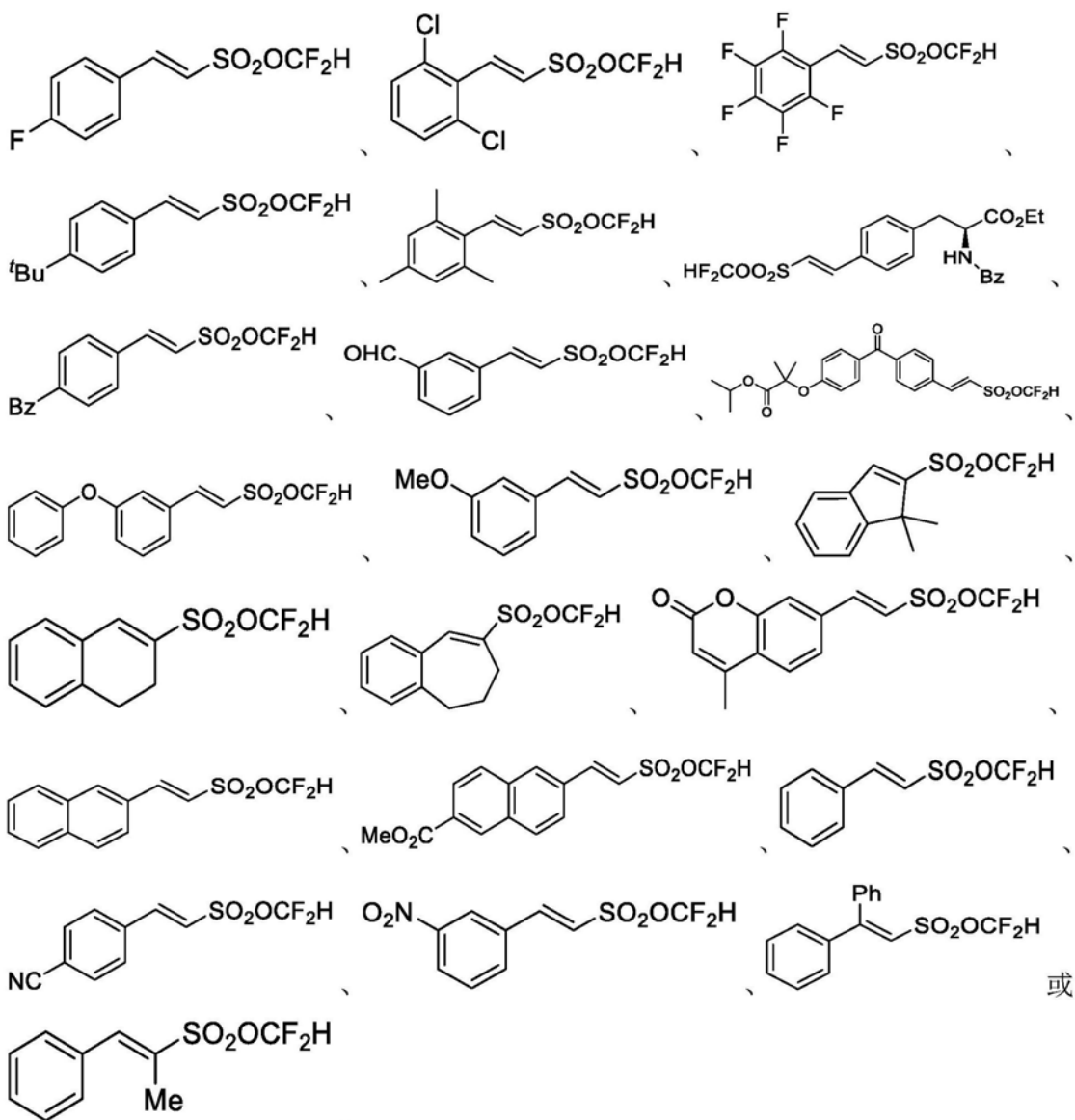
[0063] 在某一方案中, R^5 为氢、卤素、被一个  取代的或未取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被一

个  取代的或未取代的苯甲酰基或 $-COOR^{16}$ 。

[0064] 在某一方案中, R^8 为 $COOR^{17}$ 。

[0065] 在某一方案中, 如式 I 所示的化合物为如下任一化合物:

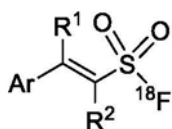
[0066]



[0067]

[0068] 本发明还提供了一种如式II所示的化合物或其药学上可接受的盐；

[0069]



II

[0070] 其中：

[0071] Ar 、 R^1 和 R^2 的定义如上所述。

[0072] 所述的如式II所示的化合物可为如下任一结构：

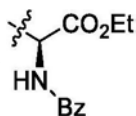


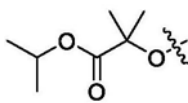
III

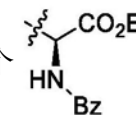
或 $R^{8'}$  ;

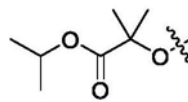
[0081] 当R^{1'}为C₂-C₄烷基和/或R^{2'}为C₁-C₄烷基时,Ar'为苯基或萘基;

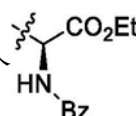
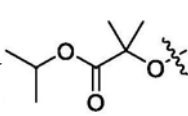
[0082] 当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 为氢时,

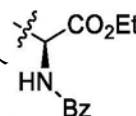
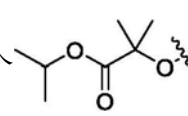
[0083] $R^{3'}$ 和 $R^{7'}$ 分别独立地为氢、被一个  取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被一个

 取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{14'}$,

[0084] $R^{4'}$ 和 $R^{6'}$ 分别独立地选自氢、被一个  取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被一个

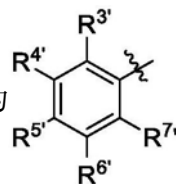
 取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{15'}$,

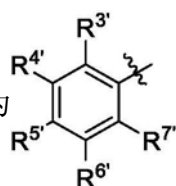
[0085] $R^{5'}$ 为氢、被一个  取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{16'}$,

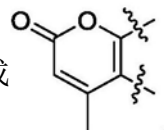
[0086] $R^{8'}$ 为被一个  取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基、苯氧基或 $-COOR^{17'}$,

[0087] $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 不同时为氢,

[0088] $R^{14'}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16'}$ 和 $R^{17'}$ 分别独立地为 $C_1 \sim C_4$ 烷基,

[0089] 或,当 Ar' 为  时, $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 为卤素,

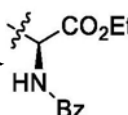
[0090] 或,当 Ar' 为  时, $R^{2'}$ 与 $R^{3'}$ 或 $R^{2'}$ 与 $R^{7'}$ 与它们所连接的原子一起形成被一个或多个 $C_1 \sim C_4$ 烷基取代的5元环二烯基,

[0091] 或, $R^{4'}$ 与 $R^{5'}$ 或 $R^{5'}$ 与 $R^{6'}$ 与它们所连接的原子一起形成 。

[0092] 在一个方案中,所述的如式III所示的化合物或其药学上可接受的盐里,某些基团的定义可如下所述,其余基团的定义如上任一方案所述(以下简称为“在一个方案中”):

[0093] 当 $R^{1'}$ 为 $C_2 \sim C_4$ 烷基和/或 $R^{2'}$ 为 $C_1 \sim C_4$ 烷基时,所述的 $C_2 \sim C_4$ 烷基例如乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如叔丁基;所述的 $C_1 \sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基或叔丁基。

[0094] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

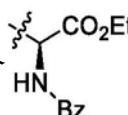
[0095] 当 $R^{3'}$ 和 $R^{7'}$ 分别独立地为被一个  取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例

如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0096] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

[0097] 当 $R^{3'}$ 和 $R^{7'}$ 分别独立地为 $-COOR^{14'}$ 时, $R^{14'}$ 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0098] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

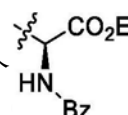
[0099] 当 $R^{4'}$ 和 $R^{6'}$ 分别独立地为被一个  取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例

如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0100] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

[0101] 当 $R^{4'}$ 和 $R^{6'}$ 分别独立地为 $-COOR^{15'}$ 时, $R^{15'}$ 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0102] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

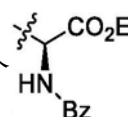
[0103] 当 $R^{5'}$ 为被一个  取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙

基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0104] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

[0105] 当 $R^{5'}$ 为 $-COOR^{16'}$ 时, $R^{16'}$ 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0106] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

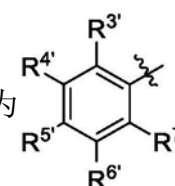
[0107] 当 $R^{8'}$ 为被一个  取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙

基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0108] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

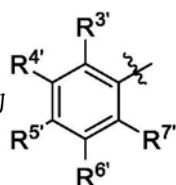
[0109] 当 $R^{8'}$ 为 $-COOR^{17'}$ 时, $R^{17'}$ 为 $C_1\sim C_4$ 烷基,所述的 $C_1\sim C_4$ 烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

[0110] 在一个方案中,当 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 均为氢时;

[0111] 当 Ar' 为  时, $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 为均卤素,所述的卤素例如氟、氯、溴

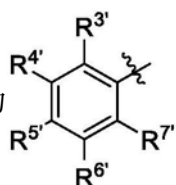
或碘,再例如氟。

[0112] 在一个方案中,当 R^1 和 R^2 均为氢时;

[0113] 当Ar' 为  时, R^{2'} 与R^{3'} 或R^{2'} 与R^{7'} 与它们所连接的原子一起形成被一个

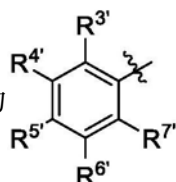
或多个C₁~C₄烷基取代的5元环二烯基,所述的C₁~C₄烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基,再例如甲基。

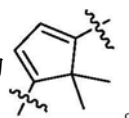
[0114] 在一个方案中,当R^{1'} 和R^{2'} 均为氢时;

[0115] 当Ar' 为  时, R^{2'} 与R^{3'} 或R^{2'} 与R^{7'} 与它们所连接的原子一起形成被多个

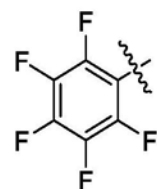
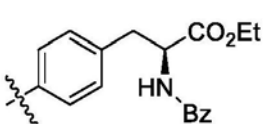
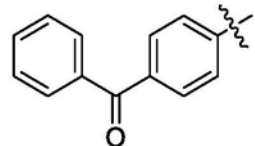
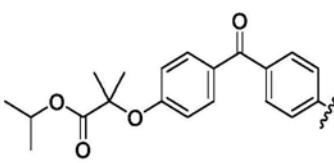
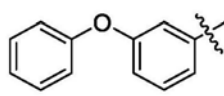
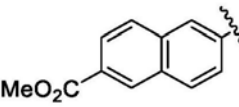
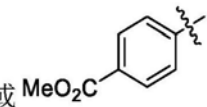
C₁~C₄烷基取代的5元环二烯基,所述的多个为两个或三个。

[0116] 在一个方案中,当R^{1'} 和R^{2'} 均为氢时;

[0117] 当Ar' 为  时, R^{2'} 与R^{3'} 或R^{2'} 与R^{7'} 与它们所连接的原子一起形成被多个

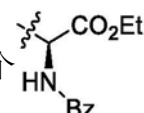
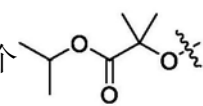
C₁~C₄烷基取代的5元环二烯基,所述的被多个C₁~C₄烷基取代的5元环二烯基为 。

[0118] 在一个方案中,当R^{1'} 和R^{2'} 均为氢时;

[0119] Ar' 为 、、、、、或。

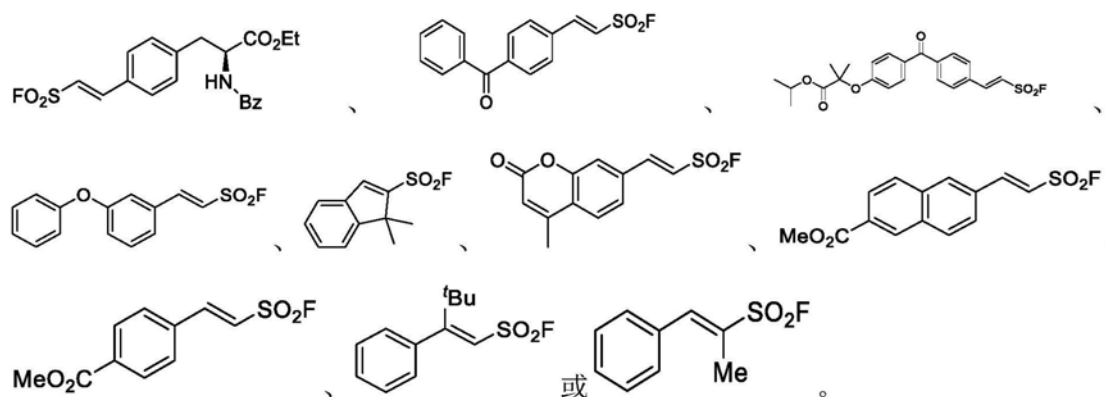
[0120] 在一个方案中,R^{3'} 和R^{7'} 分别独立地为氢。

[0121] 在一个方案中,R^{4'} 和R^{6'} 分别独立地选自氢或苯氧基。

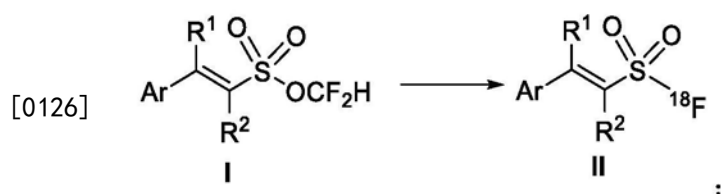
[0122] 在一个方案中,R^{5'} 为氢、被一个  取代的C₁~C₄烷基、被一个  取代的或未取代的苯甲酰基或-COOR^{16'}。

[0123] 在一个方案中,R^{8'} 为COOR^{17'}。

[0124] 在一个方案中,如式III所示的化合物为如下任一结构:



[0125] 本发明还提供了一种如式II所示的化合物的制备方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在¹⁸F-氟化试剂存在下,如式I所示的化合物进行如下所示的取代反应,得如式II 所示的化合物即可;



[0127] Ar、R¹和R²的定义如上所述。

[0128] 所述的¹⁸F-氟化试剂可选自¹⁸F标记的四正丁基氟化铵、K¹⁸F和¹⁸F标记的四乙基氟化铵中的一种或多种。

[0129] 在所述的取代反应中,所述的取代反应的溶剂可为醇类溶剂、酰胺类溶剂、亚砷类溶剂和腈类溶剂中的一种或多种,例如酰胺类溶剂、酰胺类溶剂和醇类溶剂、腈类溶剂和醇类溶剂、或、亚砷类溶剂和醇类溶剂,优选酰胺类溶剂、或、酰胺类溶剂和醇类溶剂。所述的酰胺类溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺;所述的醇类溶剂例如乙醇、叔丁醇或特戊醇;所述的腈类溶剂例如乙腈;所述的亚砷类溶剂例如二甲基亚砷。

[0130] 在所述的取代反应中,当所述的反应溶剂为酰胺类溶剂和醇类溶剂时,所述的酰胺类溶剂和所述的醇类溶剂的体积比可为1:0.33~1:3,优选1:3。

[0131] 在所述的取代反应中,当所述的反应溶剂为腈类溶剂和酰胺类溶剂时,所述的腈类溶剂和所述的酰胺类溶剂的体积比可为1:0.33~1:3。

[0132] 在所述的取代反应中,当所述的反应溶剂为亚砷类溶剂和酰胺类溶剂时,所述的亚砷类溶剂和所述的酰胺类溶剂的体积比可为1:0.33~1:3。

[0133] 在所述的取代反应中,所述的¹⁸F氟化试剂与所述的如式I所示的化合物的摩尔比可为200:1~3000:1,例如300:1、600:1、640:1、700:1、850:1、1200:1、1250:1或2500:1。

[0134] 在所述的取代反应中,所述的如式I所示的化合物在所述的溶剂中的浓度可为本领域该类取代反应的常规的浓度,例如0.005mol/L~0.1mol/L,例如0.021mol/L或0.011mol/L。

[0135] 在所述的取代反应中,所述的反应温度可为本领域该类取代反应常规的温度,例如 50℃~120℃,再例如60℃、80℃、100℃或120℃。

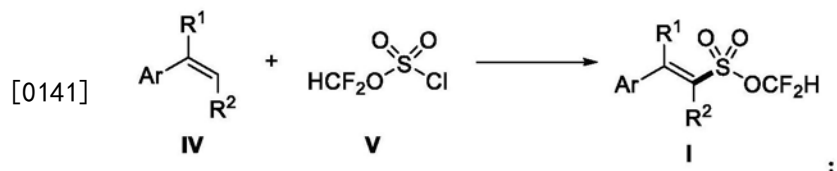
[0136] 在所述的取代反应中,所述的反应时间以如式I所示的化合物消失为反应终点,例如5分钟~20分钟,例如10分钟和15分钟。

[0137] 在所述的取代反应中,所述的¹⁸F氟化试剂的制备方法可包含如下步骤:在水中,¹⁸F和碱生成¹⁸F氟化试剂即可,所述的碱为三乙基溴化铵、四正丁基甲磺酸铵、四正丁基溴化铵、四正丁基碘化铵、三氟甲磺酸钾、四正丁基三氟甲磺酸铵和三氟甲磺酸钾中的一种或多种。所述的碱优选四正丁基三氟甲磺酸铵,所述的¹⁸F在水中的放射性强度可为1~2mCi。

[0138] 所述的如式II所示的化合物的制备方法还可进一步包含如下步骤:

[0139] 步骤(1):在溶剂中,在铜盐存在下,所述的如式IV所示的化合物和所述的如式V所示的化合物进行反应得化合物C;

[0140] 步骤(2):在溶剂中,在碱存在下,所述的化合物C进行反应得如式I所示的化合物即可;



[0142] Ar、R¹和R²的定义如上所述,所述的碱为三乙胺、吡啶、N,N-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺和N-甲基吗啉中的一种或多种。

[0143] 在所述的步骤(1)中,所述的溶剂可为本领域常规的溶剂,以不影响反应即可,优选醚类溶剂,更优选四氢呋喃、甲基叔丁基醚和1,4-二氧六环中的一种或多种。

[0144] 在所述的步骤(1)中,所述的铜盐可为CuCl、CuCl₂、Cu(acac)₂、Cu(OAc)₂和Cu(OTf)₂中的一种或多种。

[0145] 在所述的步骤(1)中,所述的如式IV所示的化合物与所述的如式V所示的化合物的摩尔比可为0.2:1~1.0:1,优选0.5:1~0.7:1。

[0146] 在所述的步骤(1)中,所述的如式IV所示的化合物与所述的铜盐的摩尔比可为0.2:1~1.0:1。

[0147] 在所述的步骤(1)中,所述的如式V所述的化合物在所述的溶剂中的浓度可为本领域常规的浓度,优选0.1mol/L~10mol/L,更优选0.33mol/L或1mol/L。

[0148] 在所述的步骤(1)中,所述的反应温度可为50℃~150℃,例如70℃或140℃,更优选80℃~100℃。

[0149] 在所述的步骤(1)中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC等)进行监测,以如式IV所示的化合物消失为反应终点,所述的反应时间优选5小时~24小时,进一步优选8小时~20小时,例如10小时。

[0150] 在所述的步骤(1)中,所述的反应可在惰性气体保护下进行,所述的惰性气体优选氮气、氩气、氙气、氪气和氦气中的一种或多种,例如氮气。

[0151] 所述的步骤(1)结束后,优选包含后处理,所述的后处理优选包含如下步骤:浓缩、过滤后,加入所述的步骤(2)中的溶剂,直接进行所述的步骤(2)即可。

[0152] 所述的步骤(1)中的溶剂与所述的步骤(2)中的溶剂相同或不同。

[0153] 在所述的步骤(2)中,所述的溶剂优选醚类溶剂,优选乙醚。

[0154] 在所述的步骤(2)中,所述的碱在所述的溶剂中的浓度可为0.1mol/L~10mol/L,例如0.2mol/L或0.33mol/L。

[0155] 在所述的步骤(2)中,所述的反应温度可为0℃~80℃,优选20℃~60℃。

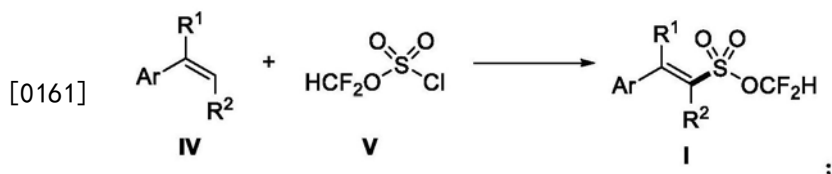
[0156] 在所述的步骤(2)中,所述的反应时间优选5分钟~30分钟。

[0157] 在所述的如式II所示的化合物的制备方法中,所述的步骤(1)中的如式IV所述的化合物与所述的步骤(2)中的碱的摩尔比可为0.5:1~1:1。

[0158] 本发明还提供了一种如式I所示的化合物的制备方法,其包含如下步骤:

[0159] 步骤(1):在溶剂中,在铜盐存在下,所述的如式IV所示的化合物和所述的如式V所示的化合物进行反应得化合物C;

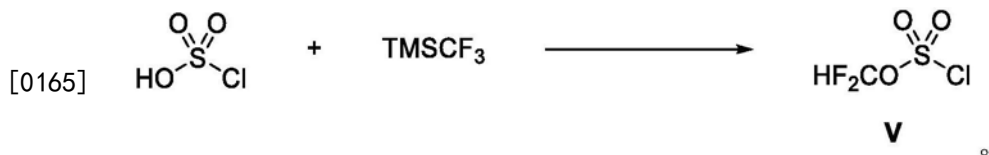
[0160] 步骤(2):在溶剂中,在碱存在下,所述的化合物C进行反应得如式I所示的化合物即可;



[0162] Ar、R¹和R²的定义如上所述,所述的碱为三乙胺、吡啶、N,N-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺和N-甲基吗啉中的一种或多种;

[0163] 所述的如式I所示的化合物的制备方法的条件如上所述。

[0164] 本发明还提供一种如式V所示的化合物的制备方法,其包括如下步骤:氯磺酸和三氟甲基三甲基硅烷发生如下所示的插入反应,得如式V所示的化合物即可;



[0166] 在所述的插入反应中,所述的三氟甲基三甲基硅烷和所述的氯磺酸的摩尔比可为0.1:1~0.9:1,优选0.4:1~0.6:1,例如0.5:1。

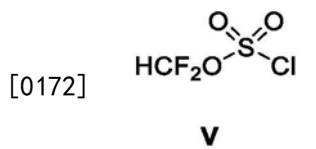
[0167] 在所述的插入反应中,所述的反应温度可为0℃~80℃,优选20℃~60℃。

[0168] 在所述的插入反应中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如¹⁹F NMR),一般以三氟甲基三甲基硅烷消失时为反应的终点,所述的反应时间优选1小时~2小时。

[0169] 在所述的插入反应中,所述的反应可在惰性气体保护下进行,所述的惰性气体例如氮气、氩气、氦气、氖气、氙气和氢气中的一种或多种,优选氮气。

[0170] 所述的插入反应结束后还可包含后处理,所述的后处理优选包含如下步骤:所述的插入反应结束后,蒸馏得所述的如式V所示的化合物即可。

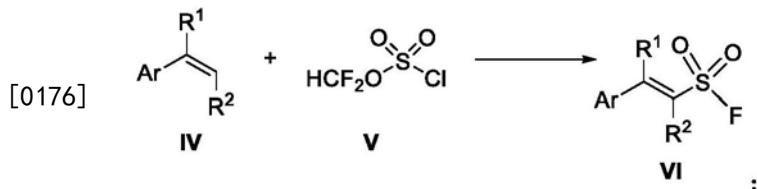
[0171] 一种如式V所示的化合物:



[0173] 一种如式VI所述的化合物的制备方法,其包括如下步骤:

[0174] 步骤A:在溶剂中,在铜盐存在下,所述的如式IV所示的化合物和所述的如式V所示的化合物反应得化合物D;

[0175] 步骤B:在溶剂中,在碱存在下,所述的化合物D进行反应得如式VI所示的化合物即可;



[0177] Ar、R¹和R²的定义如上所述,所述的碱为1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

[0178] 在所述的步骤A中,所述的溶剂可为本领域常规的溶剂,以不影响反应即可,优选醚类溶剂,更优选四氢呋喃、甲基叔丁基醚和1,4-二氧六环中的一种或多种。。

[0179] 在所述的步骤A中,所述的铜盐可为CuCl、CuCl₂、Cu(acac)₂、Cu(OAc)₂和Cu(OTf)₂中的一种或多种。

[0180] 在所述的步骤A中,所述的如式IV所示的化合物与所述的如式V所示的化合物的摩尔比可为0.2:1~1.0:1,优选0.5:1~0.7:1。

[0181] 在所述的步骤A中,所述的如式IV所示的化合物与所述的铜盐的摩尔比可为0.2:1~1.0:1。

[0182] 在所述的步骤A中,所述的如式V所述的化合物在所述的溶剂中的浓度可为本领域常规的浓度,优选0.1mol/L~10mol/L,更优选0.33mol/L或1mol/L。

[0183] 在所述的步骤A中,所述的反应温度可为本领域常规的温度,50℃~150℃,例如70℃或140℃,优选80℃~100℃。

[0184] 在所述的步骤A中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC或¹⁹F NMR等)进行监测,以如式IV所示的化合物消失为反应终点,所述的反应时间优选5小时~24小时,进一步优选8小时~20小时,例如10小时。

[0185] 在所述的步骤A中,所述的反应可在惰性气体保护下进行,所述的惰性气体优选氮气、氦气、氩气、氖气、氙气和氢气中的一种或多种,例如氮气。

[0186] 所述的步骤A结束后,优选包含后处理,所述的后处理优选包含如下步骤:浓缩、过滤后,加入所述的步骤B中的溶剂,直接进行所述的步骤B即可。

[0187] 在所述的步骤B中,所述的溶剂优选卤代烷烃类溶剂,优选二氯甲烷。

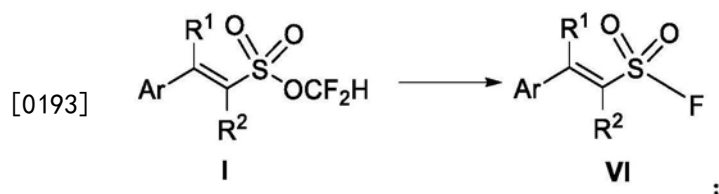
[0188] 在所述的步骤B中,所述的碱在所述的溶剂中的浓度可为0.1mol/L~10mol/L,例如0.2mol/L或0.33mol/L。

[0189] 在所述的步骤B中,所述的反应温度可为0℃~80℃,优选20℃~60℃。

[0190] 在所述的步骤B中,所述的反应时间优选5分钟~30分钟。

[0191] 在所述的如式I所示的化合物的制备方法中,所述的步骤B中的碱与所述的步骤A中的如式IV所述的化合物的摩尔比可为2.0:1~3.0:1。

[0192] 一种如式VI所述的化合物的制备方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯存在下,如式I所示的化合物进行如下所示的氟代反应得如式VI所示的化合物即可;



[0194] 其中 R^1 、 R^2 和Ar的定义如上所述。

[0195] 在所述的氟代反应中,所述的溶剂可为本领域该类氟代反应常规使用的溶剂,例如卤代烷烃类溶剂,再例如二氯甲烷。

[0196] 在所述的氟代反应中,所述的1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯与所述的如式I所示的化合物的摩尔比可为1:1~2:1。

[0197] 在所述的氟代反应中,所述的如式I所示的化合物在所述的溶剂中的浓度可为本领域该类氟代反应常规的浓度,例如0.1mol/L~1.0mol/L,再例如0.17mol/L。

[0198] 在所述的氟代反应中,所述的反应进程可采用本领域常规的方法进行监测(例如TLC 或 ^{19}F NMR),所述的氟代反应以所述的如式I所示的化合物消失为反应终点,所述的反应时间例如1~5小时。

[0199] 所述的氟代反应结束后,还可包含后处理,所述的后处理优选包含如下步骤:所述的氟代反应结束后,硅胶拌样,柱层析得所述的如式VI所示的化合物即可。

[0200] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括物质X和药用辅料;

[0201] 所述的物质X为上述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0202] 所述物质X的用量可为治疗有效量。

[0203] 本发明还提供了一种物质X在制备细胞增殖抑制剂中的应用;所述的细胞为肝癌细胞和/或肺癌细胞;所述的细胞优选人肝癌细胞株HepG2或肺癌细胞株A549,所述的物质X为上述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0204] 本发明还提供了一种物质X在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用,所述癌症为肝癌或肺癌,所述的物质X为上述的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0205] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括物质Y和药用辅料;

[0206] 所述的物质Y为上述的如式II所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0207] 所述物质Y的用量可为治疗有效量。

[0208] 本发明还提供了一种物质Y在制备细胞增殖抑制剂中的应用;所述的细胞为肝癌细胞和/或肺癌细胞;所述的细胞优选人肝癌细胞株HepG2或肺癌细胞株A549。

[0209] 本发明还提供了一种物质Y在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用,所述癌症为肝癌或肺癌。

[0210] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括物质Z和药用辅料;

[0211] 所述的物质Z为上述的如式III所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0212] 所述物质Z的用量可为治疗有效量。

[0213] 本发明还提供了一种物质Z在制备细胞增殖抑制剂中的应用;所述的细胞为肝癌细胞和/或肺癌细胞;所述的细胞优选人肝癌细胞株HepG2或肺癌细胞株A549。

[0214] 本发明还提供了一种物质Z在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用,所述癌症为肝癌或肺癌。

[0215] 除非另有说明,在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义:

[0216] 术语“药学上可接受的”是指盐、溶剂、辅料等一般无毒、安全,并且适合于患者使用。所述的“患者”优选哺乳动物,更优选为人类。

[0217] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于:锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸,所述无机酸包括但不限于:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸,所述有机酸包括但不限于:乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸(即4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸))、氨基酸(例如谷氨酸、精氨酸)等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时,可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1- 19(1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

[0218] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0219] 术语“烷基”是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基(例如C₁-C₆烷基,又例如C₁-C₄烷基)。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基和1-辛基。

[0220] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位置即碳-碳sp²双键的二到十二个碳原子的直链或支链的一价烃基(例如C₂-C₆烯基,又例如C₂-C₄烯基),并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。其实例包括但不限于乙烯基、烯丙基。

[0221] 术语“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达10个原子的单环或者双环碳环,其中单环或双环都是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基或萘基。

[0222] 术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的烷基;所述的烷基的定义同上。

[0223] 除非另有规定,“杂环烯基”包括任何环状优选含有1个、2个或3个独立选自N、O 和S的环杂原子的单环烯基,在该基团的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,但是此体系的任意环都是非芳香性的。在一些实施方案中,所述杂环烯基为5-7元杂环烯基。这些杂环烯基的实例包括,但不限于2H-吡喃。

[0224] 术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,是除活性成分以外,包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典(2015年版)四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

[0225] 术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时,治疗指:(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现,(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用,或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用,或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

[0226] 术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

[0227] 术语“治疗有效量”是指在给予患者时,足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化,但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

[0228] 术语“患者”是指根据本发明的实施例,即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物,哺乳动物为优,人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等,以人类为最优。

[0229] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

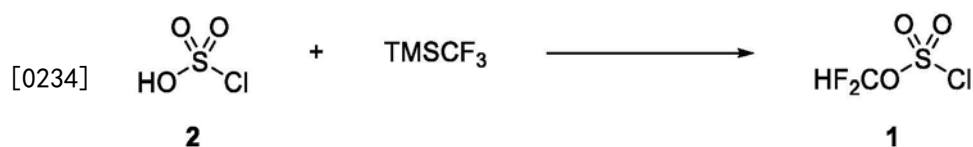
[0230] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0231] 本发明的积极进步效果在于:本发明的合成方法,包含全新的中间体 β -芳基乙烯基磺酸二氟甲酯,方法简单、反应条件温和、原料廉价易得、收率高、产品纯度好、能实现 β -芳基乙烯基磺酰氟的 ^{18}F 标记,且 β -芳基乙烯基磺酸二氟甲酯和 β -芳基乙烯基磺酰氟还具有抗肝癌和肺癌活性,能抑制人肝癌细胞株HepG2和肺癌细胞株A549的生长,为开发抗肿瘤药物提供新的研究思路和母体分子,具有重要的应用价值。

具体实施方式

[0232] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0233] 实施例1含氟烷氧基磺酰氯1的制备

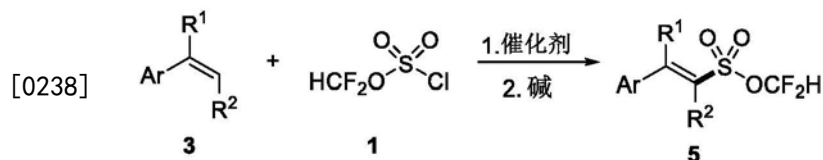


[0235] 在 N_2 保护的条件下,将化合物2(23.3g,200mmol)加入备好搅拌子的250mL干燥Schlenk瓶,TMSCF₃(三氟甲基三甲基硅烷)(14.2g,100mmol)通过恒压滴液漏斗缓慢加入到反应瓶中,室温(约25℃)下搅拌1个小时。 ^{19}F NMR监测反应结束后,对反应物进行回流、蒸馏即可得无色透明液体含氟烷氧基磺酰氯1(11.2g,收率67%.)。

[0236] 氯磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl Sulfurochloridate):无色透明液体,收率67%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.94(t,J=68.0Hz,1H); ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -85.0(d,J=68.1Hz,2F); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 115.0(t,J=275.7Hz)。高分辨质谱(EI): $\text{CHF}_2\text{O}_3\text{SCl}[\text{M}^+]$ 计算值:165.9303;实验值:165.9298。红外光谱:3034,1436,1377,1166,1056,996,887,722,635,606,534 cm^{-1} 。

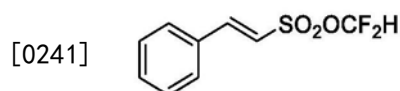
[0237] 实施例2如式1所示的含氟烷氧基磺酰氯制备如式5所示的烯基磺酸二氟甲酯的应

用,具体操作条件如下:



[0239] 在氮气(N₂)保护的条件下,将三氟甲磺酸铜(0.1mmol)、1,4-二氧六环(3.0mL)、如式3所示的烯烃底物(0.5mmol)以及如式1所示的含氟烷氧基磺酰氯(1.0mmol)依次加入到已备好搅拌子的10mL封管中,于80℃~100℃加热10个小时。TLC跟踪至反应完毕,将混合物过滤,滤液浓缩后,残留物用乙醚(3~5mL)溶解,加入三乙胺(1 mmol),于室温下搅拌5~30分钟。¹⁹F NMR跟踪反应完毕后,混合物用硅胶拌样,快速柱层析分离得相应产物(5)。

[0240] 实施例2-1:(反式)-2-苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5a)



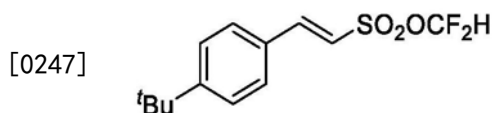
[0242] (反式)-2-苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-phenylethene-1-sulfonate):白色固体,熔点68-70℃,收率93%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(d,J=15.6Hz,1H), 7.55-7.45(m,5H), 6.85(d,J=15.6Hz,1H), 6.78(t,J=71.2Hz,1H).¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ-84.5(d,J=70.7Hz,2F).¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ147.1,132.4,131.1,129.4, 128.9,120.9,114.1(t,J=265.8Hz).高分辨质谱(EI):C₉H₈F₂O₃S[M⁺]计算值:234.0162;实验值:234.0168.红外光谱(KBr):3078,1615,1578,1497,1375,1182,1137,1037,974, 859,743,605,541,492cm⁻¹.

[0243] 以化合物3a为原料进行条件筛选(未筛选的条件如上述实施例2中的条件),条件筛选结果详见表1:

[0244] 表1反应条件筛选表

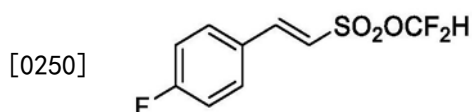
编号	催化剂 (20 mol%)	溶剂	反应温度 (°C)	5a 收率 (%)
1	CuCl	THF	140	46
2	CuCl ₂	THF	140	49
3	CuCl	MTBE	140	25
4	CuCl ₂	MTBE	140	21
[0245] 5	CuCl ₂	1,4-dioxane	140	55
6	CuCl	1,4-dioxane	140	55
7	Cu(acac) ₂	1,4-dioxane	140	51
8	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1,4-dioxane	140	57
9	Cu(OTf) ₂	1,4-dioxane	140	85
10	Cu(OTf)₂	1,4-dioxane	80	93
11	Cu(OTf) ₂	1,4-dioxane	70	74

[0246] 实施例2-2:(反式)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5b)



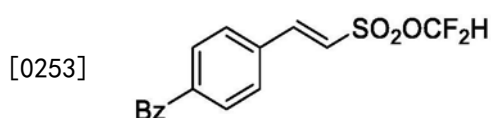
[0248] (反式)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(4-(tert-butyl)phenyl)ethene-1-sulfonate):无色液体,收率76%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.70 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.48 (s, 4H), 6.80 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.77 (t, J=70.8Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.5 (d, J=71.1Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ156.4, 147.1, 128.9, 128.4, 126.3, 119.7, 114.1 (t, J=265.3Hz), 35.1, 31.0。高分辨质谱(EI): C₁₃H₁₆F₂O₃S [M⁺] 计算值:290.0788;实验值:290.0789。红外光谱(KBr):2967, 1613, 1394, 1191, 1032, 876, 732, 621, 535cm⁻¹。

[0249] 实施例2-3: (反式)-2-(4-氟苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5c)



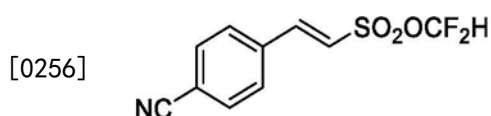
[0251] (反式)-2-(4-氟苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(4-fluorophenyl)ethene-1-sulfonate):浅黄色固体,熔点:73-75℃,收率78%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.69 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.87-7.54 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.79 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.78 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.6 (d, J=70.7Hz, 2F), -105.57--105.64 (m, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ165.1 (d, J=253.5Hz), 145.7, 131.1 (d, J=8.9Hz), 127.4 (d, J=3.3Hz), 120.6, 116.7 (d, J=22.1Hz), 114.1 (t, J=265.6Hz)。高分辨质谱(EI): C₉H₇F₃O₃S [M⁺] 计算值:252.0068;实验值:252.0072。红外光谱(KBr):3082, 1622, 1604, 1511, 1375, 1241, 1180, 1142, 1110, 1031, 805, 595, 514, 499cm⁻¹。

[0252] 实施例2-4: (反式)-2-(4-苯甲酰基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5f)



[0254] (反式)-2-(4-苯甲酰基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(4-benzoylphenyl)ethene-1-sulfonate):黄色固体,熔点:79-81℃,收率74%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.3Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ195.4, 145.5, 140.4, 136.7, 134.4, 132.9, 130.6, 129.9, 128.7, 128.4, 123.1, 114.1 (t, J=266.1Hz)。高分辨质谱(EI): C₁₆H₁₂F₂O₄S [M⁺] 计算值:338.0424;实验值:338.0422。红外光谱(KBr):1656, 1388, 1272, 1015, 921, 871, 734, 694, 642, 537cm⁻¹。

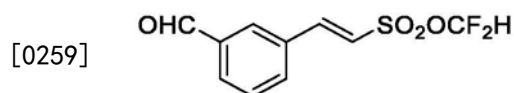
[0255] 实施例2-5: (反式)-2-(4-氰基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5h)



[0257] (反式)-2-(4-氰基苯基)乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(4-

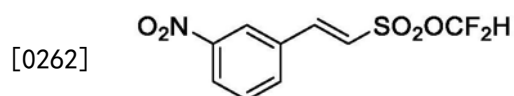
cyanophenyl) ethene-1-sulfonate): 浅黄色固体, 熔点: 142-144℃, 收率45%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.80 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.3Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ144.3, 135.2, 133.0, 129.2, 124.7, 117.7, 115.5, 114.1 (t, J=266.8Hz)。高分辨质谱 (EI): C₁₀H₇F₂N₃O₃S [M⁺] 计算值: 259.0115; 实验值: 259.0120。红外光谱 (KBr): 2227, 1505, 1395, 1030, 858, 793, 620, 534, 463cm⁻¹。

[0258] 实施例2-6: (反式)-2-(3-甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5i)



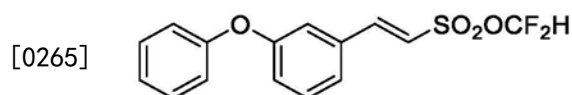
[0260] (反式)-2-(3-甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-(3-formylphenyl) ethene-1-sulfonate): 浅黄色固体, 熔点: 63-65℃, 收率67%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.84 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.7Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ191.1 (d, J=1.5Hz), 145.3, 137.0, 134.2, 132.9, 132.0, 130.1, 129.2, 122.7, 114.0 (t, J=267.1Hz)。高分辨质谱 (EI): C₁₀H₈F₂O₄S [M⁺] 计算值: 262.0111; 实验值: 262.0117。红外光谱 (KBr): 3076, 2853, 1698, 1619, 1380, 1188, 1031, 868, 792, 631, 535, 481, 423cm⁻¹。

[0261] 实施例2-7: (反式)-2-(3-硝基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5j)



[0263] (反式)-2-(3-硝基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-(3-nitrophenyl) ethene-1-sulfonate): 白色固体, 熔点: 100-102℃, 收率90%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.43 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.37 (ddd, J₁=8.0Hz, J₂=2.0Hz, J₃=0.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.82 (t, J=70.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.3Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ148.8, 143.9, 134.3, 132.8, 130.6, 126.4, 124.4, 123.3, 114.1 (t, J=266.8 Hz)。高分辨质谱 (EI): C₉H₇F₂N₃O₅S [M⁺] 计算值: 279.0013; 实验值: 279.0023。红外光谱 (KBr): 3080, 2924, 1731, 1614, 1532, 1398, 1351, 1179, 1014, 868, 730, 658, 630, 601, 525 cm⁻¹。

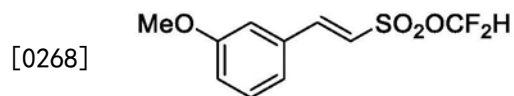
[0264] 实施例2-8: (反式)-2-(3-苯氧基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5k)



[0266] (反式)-2-(3-苯氧基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-(3-phenoxyphenyl) ethene-1-sulfonate): 浅黄色固体, 熔点: 70-72℃, 收率82%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.16 (tt, J₁=7.2Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.75 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.7Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ158.3, 156.1, 146.4, 132.7, 130.6, 130.0, 124.2, 123.5, 122.2, 121.5,

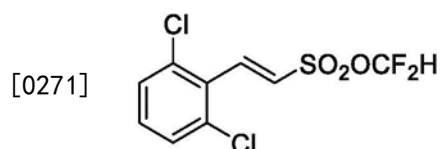
119.4, 118.1, 114.0 (t, J=265.7Hz). 高分辨质谱 (EI): $C_{15}H_{12}F_2O_4S [M^+]$ 计算值: 326.0424; 实验值: 326.0428. 红外光谱 (KBr): 3078, 1619, 1488, 1374, 1182, 1027, 878, 777, 696, 611, 530, 490, 446 cm^{-1} .

[0267] 实施例2-9: (反式)-2-(3-甲氧基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物51)



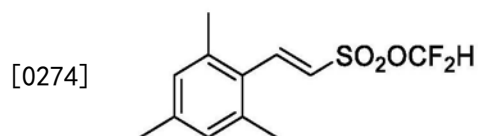
[0269] (反式)-2-(3-甲氧基苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-(3-methoxyphenyl) ethene-1-sulfonate): 浅黄色固体, 熔点: 51-53°C, 收率83%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.78 (t, J=70.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -84.5 (d, J=70.7Hz, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 160.1, 147.1, 132.3, 130.3, 121.5, 121.0, 118.2, 114.1 (t, J=265.5Hz), 113.7, 55.4. 高分辨质谱 (EI): $C_{10}H_{10}F_2O_4S [M^+]$ 计算值: 264.0268; 实验值: 264.0265. 红外光谱 (KBr): 2925, 1704, 1598, 1392, 1291, 1183, 1030, 863, 682, 636, 531 cm^{-1} .

[0270] 实施例2-10: (反式)-2-(2,6-二氯苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5m)



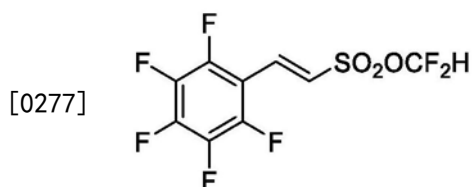
[0272] (反式)-2-(2,6-二氯苯基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-(2,6-dichlorophenyl) ethene-1-sulfonate): 白色固体, 熔点: 42-44°C, 收率37%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.81 (t, J=70.4Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -84.4 (d, J=70.3Hz, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 139.8, 135.5, 131.7, 129.23, 129.18, 128.3, 114.1 (t, J=266.4Hz). 高分辨质谱 (EI): $C_9H_6Cl_2F_2O_3S [M^+]$ 计算值: 301.9383; 实验值: 301.9382. 红外光谱 (KBr): 3087, 2047, 1958, 1874, 1619, 1555, 1339, 1267, 770, 711, 501 cm^{-1} .

[0273] 实施例2-11: (反式)-2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5n)



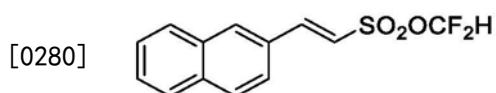
[0275] (反式)-2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl (E)-2-mesitylethene-1-sulfonate): 白色固体, 熔点: 59-61°C, 收率47%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.79 (t, J=70.8Hz, 1H), 6.56 (t, J=16.0Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.31 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -84.6 (d, J=71.1Hz, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 140.8, 137.7, 129.8, 127.2, 125.0, 114.2 (t, J=265.2Hz), 21.1, 21.0. 高分辨质谱 (EI): $C_{12}H_{14}F_2O_3S [M^+]$ 计算值: 276.0632; 实验值: 276.0627. 红外光谱 (KBr): 3101, 1726, 1613, 1462, 1383, 1031, 980, 882, 816, 718, 629, 532, 488, 417 cm^{-1} .

[0276] 实施例2-12: (反式)-2-全氟苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5o)



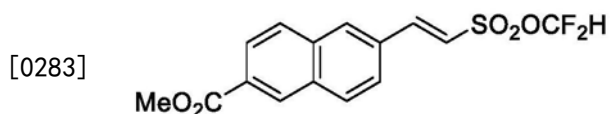
[0278] (反式)-2-全氟苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(perfluorophenyl) ethene- 1-sulfonate):无色液体,收率89%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.80 (t, J=70.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -84.7 (d, J= 70.7Hz, 2F), -137.4--137.5 (m, 2F), -146.5 (tt, J₁=20.7Hz, J₂=4.9Hz, 1F), -160.0--160.1 (m, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 147.4-136.5 (m), 130.3 (d, J=1.7Hz), 128.9 (t, J=9.5Hz), 114.2 (t, J=267.1Hz), 107.1 (td, J₁=12.9Hz, J₂=3.9Hz)。高分辨质谱(EI): C₉H₃F₇O₃S [M⁺] 计算值:323.9691;实验值:323.9686。红外光谱(KBr): 3099, 2926, 2662, 2029, 1869, 1801, 1606, 1525, 1188, 1103, 1021, 803, 664, 610, 550, 457, 423, 407cm⁻¹。

[0279] 实施例2-13: (反式)-2-(2-萘基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5p)



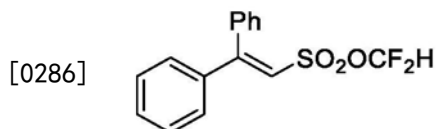
[0281] (反式)-2-(2-萘基) 乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-2-(naphthalen-2-yl) ethene- 1-sulfonate):浅棕色液体,收率49%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.80 (m, 5H), 7.58- 7.50 (m, 3H), 6.90 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.82 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -84.3 (d, J=71.1Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 147.1, 134.9, 132.9, 132.0, 129.2, 128.8, 128.41, 128.40, 127.8, 127.2, 123.0, 120.5, 114.1 (t, J=265.4Hz)。高分辨质谱(EI): C₁₃H₁₀F₂O₃S [M⁺] 计算值:284.0319;实验值:284.0320。红外光谱(KBr): 3067, 2926, 2850, 2458, 2297, 2066, 1958, 1916, 1715, 1614, 1571, 1507, 1469, 1438, 1274, 1021, 964, 870, 742, 614, 503, 475cm⁻¹。

[0282] 实施例2-14: (反式)-6-(2-((二氟甲氧基)磺酰基) 乙烯基)-2-萘甲酸甲酯的制备(化合物5q)



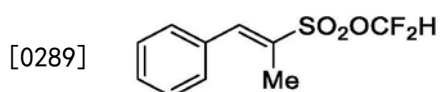
[0284] (反式)-6-(2-((二氟甲氧基)磺酰基) 乙烯基)-2-萘甲酸甲酯(methyl (E)-6-(2-((difluoromethoxy)sulfonyl) vinyl)-2-naphthoate):白色固体,熔点:117-119℃,收率91%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.82 (t, J=70.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -84.5 (d, J=71.1Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 166.6, 146.4, 135.0, 134.0, 131.4, 130.6, 129.6, 129.1, 126.7, 123.9, 122.0, 114.1 (t, J=266.2Hz), 52.5。高分辨质谱(EI): C₁₅H₁₂F₂O₅S [M⁺] 计算值:342.0374;实验值:342.0378。红外光谱(KBr): 2923, 2377, 2346, 1718, 1654, 1435, 1376, 1289, 1252, 1207, 1178, 1134, 1095, 1029, 975, 879, 795, 646, 628, 601, 547, 519, 475, 419cm⁻¹。

[0285] 实施例2-15: 2,2-二苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5r)



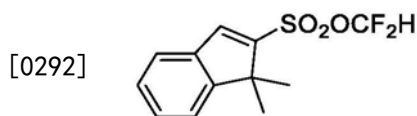
[0287] 2,2-二苯基乙烯-1-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl 2,2-diphenylethene-1-sulfonate): 黄色液体, 收率30%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.50-7.42 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (t, J=70.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.3 (d, J=71.1Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ159.7, 138.2, 135.2, 131.2, 129.9, 129.3, 128.8, 128.7, 128.2, 120.6, 114.0 (t, J=265.0Hz)。高分辨质谱(EI): C₁₅H₁₂F₂O₃S[M⁺] 计算值: 310.0475; 实验值: 310.0481。红外光谱(KBr): 3061, 2925, 2853, 1958, 1589, 1568, 1491, 1446, 1393, 1190, 1020, 912, 854, 753, 728, 697, 648, 607, 541, 457cm⁻¹。

[0288] 实施例2-16: (反式)-1-苯基丙烯-2-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5t)



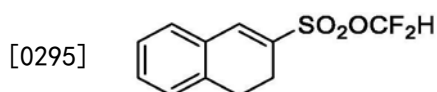
[0290] (反式)-1-苯基丙烯-2-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl (E)-1-phenylprop-1-ene-2-sulfonate): 浅黄色液体, 收率92%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.71 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 5H), 6.76 (t, J=70.4Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.5 (d, J=70.7Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ141.1, 132.8, 132.3, 130.3, 129.8, 128.9, 114.0 (t, J=264.9 Hz), 13.3。高分辨质谱(EI): C₁₀H₁₀F₂O₃S[M⁺] 计算值: 248.0319; 实验值: 248.0325。红外光谱(KBr): 3065, 2929, 2856, 2065, 1958, 1811, 1728, 1633, 1578, 1494, 1451, 1374, 1289, 1199, 970, 853, 732, 695, 641, 604, 551cm⁻¹。

[0291] 实施例2-17: 1,1-二甲基-1H-茚-2-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5u)



[0293] 1,1-二甲基-1H-茚-2-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl 1,1-dimethyl-1H-indene-2-sulfonate): 浅黄色液体, 收率80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.75 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (td, J₁=7.6Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37 (td, J₁=7.2 Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 6.80 (t, J=70.8Hz, 1H), 1.56 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ-84.4 (d, J=70.3Hz, 2F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ155.6, 146.6, 144.0, 136.0, 130.2, 127.7, 124.9, 121.8, 114.0 (t, J=264.6Hz), 51.8, 24.1。高分辨质谱(EI): C₁₂H₁₂F₂O₃S[M⁺] 计算值: 274.0475; 实验值: 274.0480。红外光谱(KBr): 3074, 2976, 2933, 2871, 1726, 1608, 1550, 1463, 1380, 1274, 1188, 941, 850, 754, 692, 645, 566, 453cm⁻¹。

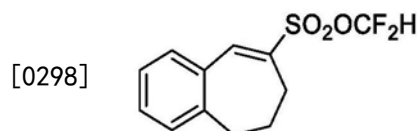
[0294] 实施例2-18: 3,4-二氢萘-2-磺酸二氟甲酯的制备(化合物5v)



[0296] 3,4-二氢萘-2-磺酸二氟甲酯(Difluoromethyl 3,4-dihydronaphthalene-2-sulfonate): 黄色液体, 收率87%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.55 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H),

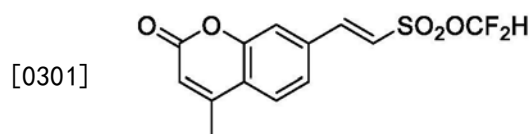
7.30-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (t, $J=70.8\text{Hz}$, 1H), 3.02 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.4 (d, $J=70.7\text{Hz}$, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.0, 135.9, 132.5, 131.5, 129.7, 129.6, 128.0, 127.3, 114.0 (t, $J=264.9\text{Hz}$), 27.1, 21.6. 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 260.0319; 实验值: 260.0322. 红外光谱 (KBr): 3071, 2953, 2840, 1724, 1628, 1569, 1486, 1455, 1374, 1270, 1236, 1205, 1018, 963, 853, 757, 716, 649, 545, 432cm^{-1} .

[0297] 实施例2-19: 6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酸二氟甲酯的制备 (化合物5w)



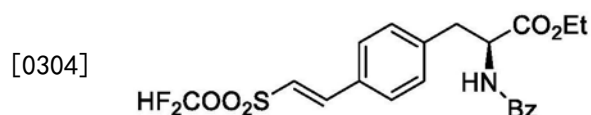
[0299] 6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酸二氟甲酯 (Difluoromethyl 6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-8-sulfonate): 浅黄色液体, 收率53%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.19 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J=70.8\text{Hz}$, 1H), 2.91 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.4 (d, $J=70.7\text{Hz}$, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 143.3, 141.6, 136.5, 134.2, 130.8, 130.7, 129.9, 126.7, 113.9 (t, $J=264.3\text{Hz}$), 35.1, 29.6, 25.4. 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 274.0475; 实验值: 274.0478. 红外光谱 (KBr): 2939, 2848, 1723, 1634, 1573, 1594, 1449, 1372, 1281, 1221, 953, 922, 853, 758, 649, 533, 452cm^{-1} .

[0300] 实施例2-20: (反式)-4-甲基-7-氟磺酰基乙烯基香豆素的制备 (化合物5x)



[0302] (反式)-4-甲基-7-((二氟甲氧基)磺酰基)乙烯基香豆素 ((E)-4-methyl-7-((difluoromethoxy)sulfonyl)vinyl coumarin): 白色固体, 熔点: $167-169^\circ\text{C}$, 收率80%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 6.96 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=70.8\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.5 (d, $J=70.7\text{Hz}$, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, d_6 -acetone) δ 160.0, 154.5, 152.8, 146.4, 135.6, 126.9, 125.5, 124.7, 123.5, 117.9, 117.2, 115.5 (t, $J=264.2\text{Hz}$), 18.4. 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_5\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 316.0217; 实验值: 316.0211. 红外光谱 (KBr): 1728, 1384, 1191, 1154, 1098, 1016, 983, 864, 804, 630, 532, 448cm^{-1} .

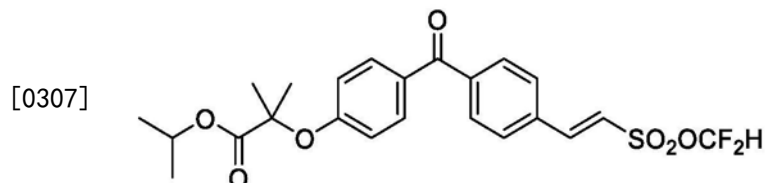
[0303] 实施例2-21: (S, 反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-((二氟甲氧基)磺酰基)乙烯基)苯基)丙酸乙酯的制备 (化合物5y)



[0305] (S, 反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-((二氟甲氧基)磺酰基)乙烯基)苯基)丙酸乙酯 (Ethyl (S, E)-2-benzamido-3-(4-(2-((difluoromethoxy)sulfonyl)vinyl)phenyl)propanoate): 浅黄色固体, 熔点: $113-115^\circ\text{C}$, 收率60%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.68 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.25 (d, $J=7.2\text{Hz}$,

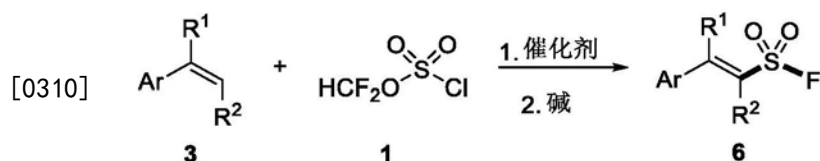
2H), 6.81 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.77 (t, J=70.8Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.09 (q, J=5.6Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.41-3.24 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.5 (d, J=70.7Hz, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.3, 166.8, 146.6, 141.1, 133.7, 132.0, 130.5, 130.0, 129.1, 128.7, 126.9, 120.1, 114.1 (t, J=265.7Hz), 61.9, 53.4, 38.0, 14.2. 高分辨质谱 (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 454.1130; 实验值: 454.1126. 红外光谱 (KBr): 3306, 2927, 1738, 1660, 1580, 1526, 1488, 1393, 1186, 1026, 876, 789, 714, 626, 535 cm^{-1} .

[0306] 实施例2-22: (反式)-2-(4-(4-(2-((二氟甲氧基)磺酰基)乙烯基)苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备 (化合物5z)



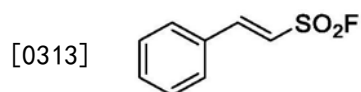
[0308] (反式)-2-(4-(4-(2-((二氟甲氧基)磺酰基)乙烯基)苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 (Isopropyl (E)-2-(4-(4-(2-((difluoromethoxy)sulfonyl)vinyl)benzoyl)phenoxy)-2-methylpropanoate): 白色固体, 熔点: 89-91 $^{\circ}\text{C}$, 收率81%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.78 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.96 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.81 (t, J=70.8Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.5 (d, J=70.7Hz, 2F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 194.2, 173.0, 160.0, 145.6, 141.2, 134.0, 132.0, 130.4, 129.7, 128.7, 122.9, 117.2, 114.1 (t, J=266.5Hz), 79.4, 69.4, 25.3, 21.5. 高分辨质谱 (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 483.1284; 实验值: 483.1283. 红外光谱 (KBr): 3062, 2985, 2381, 1730, 1655, 1597, 1503, 1466, 1395, 1281, 1179, 1030, 973, 930, 872, 761, 683, 634, 540 cm^{-1} .

[0309] 实施例3如式1所示的含氟烷氧基磺酰氯制备如式6所示的烯基磺酰氟的应用, 具体操作条件如下:



[0311] 在氮气 (N_2) 保护的条件下, 将三氟甲磺酸铜 (0.1mmol)、1,4-二氧六环 (3.0mL)、如式3所示的烯烃底物 (0.5mmol) 以及如式1所示的含氟烷氧基磺酰氯 (1.0mmol) 依次加入到已备好搅拌子的10mL封管中, 于80 $^{\circ}\text{C}$ ~100 $^{\circ}\text{C}$ 加热10个小时。TLC跟踪至反应完毕, 将混合物过滤, 滤液浓缩后, 残留物用二氯甲烷 (3~5mL) 溶解, 加入DBU (1mmol), 于室温下搅拌1~3个小时。 ^{19}F NMR跟踪反应完毕后, 混合物用硅胶拌样, 快速柱层析分离得相应产物 (6)。

[0312] 实施例3-1: (反式)-2-苯基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6a)



[0314] (反式)-2-苯基乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-phenylethene-1-sulfonyl fluoride): 白

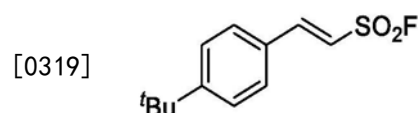
色固体, 收率 92%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 6.87 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=2.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ62.3 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ148.9 (d, J=2.7Hz), 132.6, 130.9, 129.4, 129.0, 117.8 (d, J=27.8Hz)。质谱 (EI): C₈H₇FO₂S[M⁺] 计算值: 186.0; 实验值: 186.0。

[0315] 以化合物3a为原料进行条件筛选 (未筛选的条件如上述实施例3中的条件), 条件筛选结果详见表2:

[0316] 表2反应条件筛选表

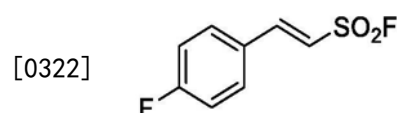
编号	催化剂 (20 mol%)	溶剂	反应温度 (°C)	6a 收率 (%)
1	CuCl	THF	140	46
2	CuCl ₂	THF	140	48
3	CuCl	MTBE	140	25
4	CuCl ₂	MTBE	140	20
[0317] 5	CuCl ₂	1,4-dioxane	140	54
6	CuCl	1,4-dioxane	140	54
7	Cu(acac) ₂	1,4-dioxane	140	50
8	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1,4-dioxane	140	57
9	Cu(OTf) ₂	1,4-dioxane	140	84
10	Cu(OTf)₂	1,4-dioxane	80	92
11	Cu(OTf) ₂	1,4-dioxane	70	73

[0318] 实施例3-2: (反式)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6b)



[0320] (反式)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-(tert-butyl)phenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率74%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.79 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.83 (dd, J₁=15.2Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ62.6 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ156.7, 148.8 (d, J=2.6Hz), 129.0, 128.2, 126.4, 116.7 (d, J=27.6), 35.1, 31.0。质谱 (EI): C₁₂H₁₅FO₂S[M⁺] 计算值: 242.1; 实验值: 242.1。

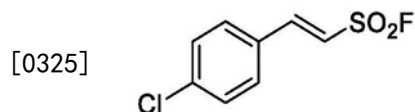
[0321] 实施例3-3: (反式)-2-(4-氟苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6c)



[0323] (反式)-2-(4-氟苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-fluorophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率77%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.17 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.82 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=2.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ62.3 (s, 1F), -105.06--105.13 (m, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ165.2 (d, J=253.9Hz), 147.5 (d, J=2.6Hz), 131.3 (d, J=9.0Hz), 127.3 (dd, J₁=3.4Hz, J₂

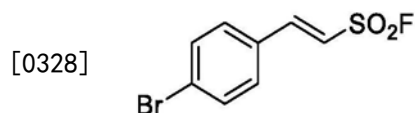
=0.8Hz), 117.6 (dd, $J_1=28.1\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 116.7 (d, $J=22.2\text{Hz}$). 质谱 (EI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}^+]$ 计算值: 204.0; 实验值: 204.0.

[0324] 实施例3-4: (反式)-2-(4-氯苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6d)



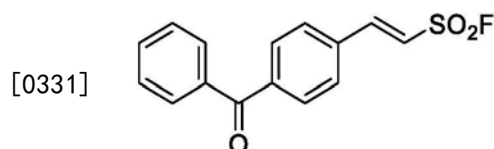
[0326] (反式)-2-(4-氯苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-chlorophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 淡黄色固体, 收率87%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.87 (dd, $J_1=15.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ 62.3 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 147.3 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 138.8, 130.2, 129.7, 129.4, 118.4 (d, $J=28.2\text{Hz}$). 质谱 (EI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{FClO}_2\text{S}$ $[\text{M}^+]$ 计算值: 220.0; 实验值: 220.0.

[0327] 实施例3-5: (反式)-2-(4-溴苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6e)



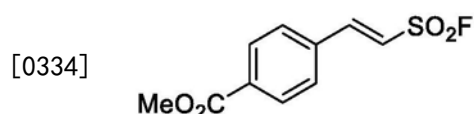
[0329] (反式)-2-(4-溴苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-bromophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率57%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.88 (dd, $J_1=15.6\text{Hz}$, $J_2=2.8\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.3 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 147.4 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 132.7, 130.3, 129.8 (d, $J=0.7\text{Hz}$), 127.3, 118.6 (d, $J=28.3\text{Hz}$). 质谱 (EI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{FBrO}_2\text{S}$ $[\text{M}^+]$ 计算值: 263.9; 实验值: 263.9.

[0330] 实施例3-6: (反式)-2-(4-苯甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6f)



[0332] (反式)-2-(4-苯甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-benzoylphenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 熔点: 151-152°C, 收率72%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.85 (m, 3H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.02 (dd, $J_1=15.6\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.1 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 195.3, 147.3 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 140.7, 136.7, 134.2, 133.0, 130.7, 129.9, 128.8, 128.5, 120.2 (d, $J=28.5\text{Hz}$). 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$ $[\text{M}^+]$ 计算值: 290.0413; 实验值: 290.0419. 红外光谱 (KBr): 1648, 1405, 1284, 1195, 974, 927, 875, 832, 808, 785, 757, 696, 640, 582, 479 cm^{-1} .

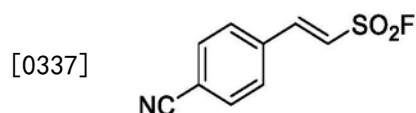
[0333] 实施例3-7: (反式)-2-(4-苯甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6g)



[0335] (反式)-4-(2-氟磺酰基乙烯基) 苯甲酸甲酯 (methyl (E)-4-(2-

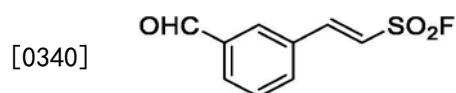
(fluorosulfonyl vinyl) benzoate): 白色固体, 熔点: 155-157℃, 收率 20%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.99 (dd, J₁=15.2Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 62.0 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 165.8, 147.3 (d, J=2.7Hz), 134.8, 133.5, 130.4, 128.9, 120.3 (d, J=28.5Hz), 52.5。高分辨质谱 (EI): Calculated for C₁₀H₉F₀₄S[M⁺] 计算值: 244.0206; 实验值: 244.0208。红外光谱 (KBr): 3063, 1711, 1397, 1281, 1194, 907, 875, 841, 809, 764, 690, 599, 570, 474, 416cm⁻¹。

[0336] 实施例3-8: (反式)-2-(4-氰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6h)



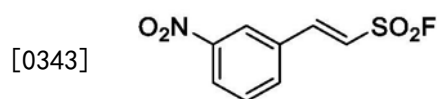
[0338] (反式)-2-(4-氰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(4-cyanophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率 35%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=2.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 62.0 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 146.2 (d, J=2.6Hz), 135.0, 133.1, 129.3, 121.8 (d, J=29.2Hz), 117.7, 115.8。质谱 (EI): C₉H₆FN₂S[M⁺] 计算值: 211.0; 实验值: 211.0。

[0339] 实施例3-9: (反式)-2-(3-甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6i)



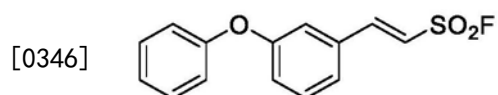
[0341] (反式)-2-(3-甲酰基苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(3-formylphenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率 64%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.89 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=2.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 62.0 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 190.9, 147.1 (d, J=2.8Hz), 137.1, 134.3, 133.3, 131.9, 130.2, 129.3, 120.0 (d, J=28.5Hz)。质谱 (EI): C₉H₇F₀₃S[M⁺] 计算值: 214.0; 实验值: 214.0。

[0342] 实施例3-10: (反式)-2-(3-硝基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6j)



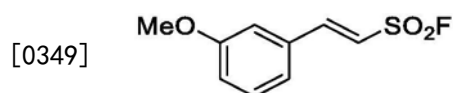
[0344] (反式)-2-(3-硝基苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(3-nitrophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 收率 89%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (t, J=1.6Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=2.4Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 62.0 (s, 1F)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 148.7, 145.8 (d, J=2.9 Hz), 134.5, 132.6, 130.6, 126.6, 123.3, 121.4 (d, J=29.2Hz)。质谱 (EI): C₈H₆FN₀₄S[M⁺] 计算值: 231.0; 实验值: 231.0。

[0345] 实施例3-11: (反式)-2-(3-苯氧基苯基) 乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6k)



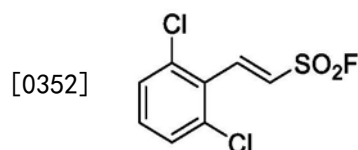
[0347] (反式)-2-(3-苯氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-phenoxyphenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride):黄色液体,收率80%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(d,J=15.6Hz,1H),7.42-7.36(m,3H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.19-7.12(m,3H),7.02(d,J=8.0Hz,2H),6.79(dd,J₁=15.2Hz,J₂=2.4Hz,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ62.3(s,1F)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ158.3,156.0,148.1(d,J=2.7Hz),132.5,130.7,130.0,124.2,123.7,122.4,119.4,118.6(d,J=28.0Hz),118.0。高分辨质谱(EI):C₁₄H₁₁FO₃S[M⁺]计算值:278.0413;实验值:278.0416。红外光谱(KBr):3070,1619,1489,1400,1317,1264,1188,973,862,755,681,618,570,537,445cm⁻¹。

[0348] 实施例3-12:(反式)-2-(3-甲氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物61)



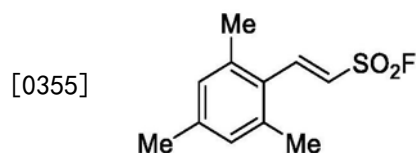
[0350] (反式)-2-(3-甲氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-methoxyphenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride):淡黄色固体,收率81%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.75(d,J=15.6Hz,1H),7.37(t,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),7.07-7.03(m,2H),6.85(dd,J₁=15.6Hz,J₂=2.8Hz,1H),3.84(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ62.3(s,1F)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ160.1,148.8(d,J=2.7Hz),132.1,130.4,121.6,118.4,118.0(d,J=27.8Hz),113.8,55.4。质谱(EI):C₉H₉FO₃S[M⁺]计算值:216.0;实验值:216.0。

[0351] 实施例3-13:(反式)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物6m)



[0353] (反式)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(2,6-dichlorophenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride):白色固体,熔点:30-32℃,收率32%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.03(d,J=16.0Hz,1H),7.45-7.43(m,2H),7.35-7.27(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ61.3(s,1F)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ141.5(d,J=3.2Hz),135.8,132.0,129.3,128.1,126.4(d,J=28.0Hz)。高分辨质谱(EI):C₈H₅FCl₂O₂S[M⁺]计算值:253.9371;实验值:253.9375。红外光谱(KBr):3089,2929,2380,1623,1556,1412,1338,1266,1199,1095,970,880,833,776,709,648,563,537,489,410cm⁻¹。

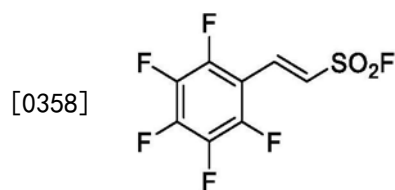
[0354] 实施例3-14:(反式)-2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物6n)



[0356] (反式)-2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酰氟((E)-2-mesitylethene-1-sulfonyl fluoride):白色固体,收率43%,熔点:126-128℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.02(d,J=16.0Hz,1H),6.94(s,2H),6.58(dd,J₁=16.0Hz,J₂=2.4Hz,1H),2.38(s,6H),2.31(s,3H)。¹⁹F NMR(376 MHz,CDCl₃) δ62.0(s,1F)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ146.7(d,J=2.5Hz),141.2,138.0,129.9,126.9,121.6(d,J=26.0Hz),21.2,21.2。高分辨质谱(EI):C₁₁H₁₃FO₂S[M⁺]计算值:228.0620;实验值:228.0627。红外光谱(KBr):2970,1609,1404,1205,1188,

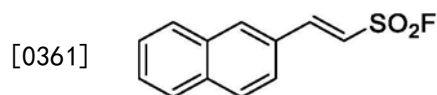
979, 909, 854, 797, 740, 650, 599, 562, 496, 467 cm^{-1} .

[0357] 实施例3-15: (反式)-2-全氟苯基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6o)



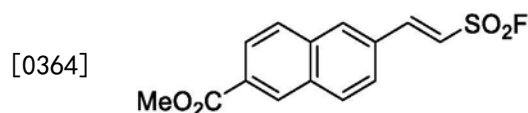
[0359] (反式)-2-全氟苯基乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(perfluorophenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride): 淡黄色液体, 收率88%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J_1=16.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 61.0 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1F), -137.1--137.2 (m, 2F), -145.7 (tt, $J_1=20.7\text{Hz}$, $J_2=5.3\text{Hz}$, 1F), -159.6--159.8 (m, 2F). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.5-136.6 (m), 132.25-132.18 (m), 125.8 (dtd, $J_1=30.3\text{Hz}$, $J_2=9.7\text{Hz}$, $J_3=2.9\text{Hz}$), 107.0-106.7 (m). 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_8\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_2\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 275.9680; 实验值: 275.9685. 红外光谱 (KBr): 3101, 1604, 1492, 1407, 1226, 1195, 1008, 961, 862, 613, 584, 551, 510, 485, 461 cm^{-1} .

[0360] 实施例3-16: (反式)-2-(2-氟磺酰基乙烯基)萘的制备 (化合物6p)



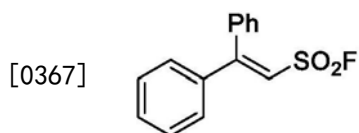
[0362] (反式)-2-(2-氟磺酰基乙烯基)萘 ((E)-2-(2-(fluorosulfonyl)vinyl)naphthalene): 白色固体, 收率44%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.85 (m, 5H), 7.62-7.54 (m, 3H), 6.94 (dd, $J_1=15.6\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.7 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 148.9 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 135.1, 132.9, 132.3, 129.4, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 127.3, 122.9, 117.7 (d, $J=27.7\text{Hz}$). 质谱 (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_2\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 236.0; 实验值: 236.0.

[0363] 实施例3-17: (反式)-2-(2-氟磺酰基乙烯基)萘的制备 (化合物6q)



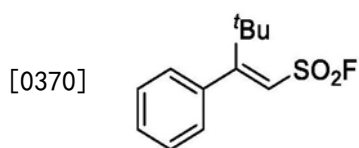
[0365] (反式)-6-(2-氟磺酰基乙烯基)-2-萘甲酸甲酯 (methyl (E)-6-(2-(fluorosulfonyl)vinyl)-2-naphthoate): 白色固体, 熔点: 200-202 $^{\circ}\text{C}$, 收率89%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.95 (m, 4H), 7.68 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J_1=15.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.4 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 166.6, 148.2 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 135.1, 134.2, 131.7, 130.8, 130.7, 130.5, 129.8, 129.2, 126.8, 123.9, 119.2 (d, $J=28.3\text{Hz}$), 52.5. 高分辨质谱 (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_4\text{S}[\text{M}^+]$ 计算值: 294.0362; 实验值: 294.0366. 红外光谱 (KBr): 3068, 1720, 1612, 1433, 1400, 1252, 1284, 1187, 982, 794, 871, 768, 737, 616, 542, 512, 476 cm^{-1} .

[0366] 实施例3-18: 2,2-二苯基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6r)



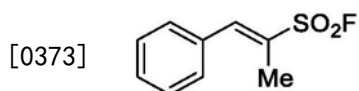
[0368] 2,2-二苯基乙烯-1-磺酰氟 (2,2-diphenylethene-1-sulfonyl fluoride): 无色透明液体, 收率23%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.43 (m, 4H), 7.41–7.37 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 4H), 6.83 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 68.1 (s, 1F). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 161.2 (d, J=3.8Hz), 138.0 (d, J=2.0Hz), 135.1, 131.4, 130.1, 129.3 (d, J=0.9Hz), 128.9, 128.8, 128.3, 117.6 (d, J=27.9Hz). 质谱 (EI): C₁₄H₁₁FO₂S [M⁺] 计算值: 262.0; 实验值: 262.0.

[0369] 实施例3-19: (反式)-2-苯基-2-叔丁基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物6s)



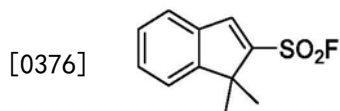
[0371] (反式)-2-苯基-2-叔丁基乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-phenyl-2-tertbutylethene-1-sulfonyl fluoride): 白色固体, 熔点: 59–61°C, 收率57%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.38 (m, 3H), 7.11–7.09 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 66.7 (s, 1F). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 172.4 (d, J=3.1Hz), 134.0, 128.5, 127.8, 127.6, 119.5 (d, J=25.7Hz), 38.8 (d, J=1.9Hz), 28.4. 高分辨质谱 (EI): C₁₂H₁₅FO₂S [M⁺] 计算值: 242.0777; 实验值: 242.0784. 红外光谱 (KBr): 2973, 1592, 1482, 1406, 1204, 866, 792, 747, 715, 700, 596, 580, 518 cm⁻¹.

[0372] 实施例3-20: (反式)-1-苯基丙烯-2-磺酰氟的制备 (化合物6t)



[0374] (反式)-1-苯基丙烯-2-磺酰氟 ((E)-1-phenylprop-1-ene-2-sulfonyl fluoride): 浅黄色液体, 收率92%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 2.38 (d, J=1.2Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 50.6 (s, 1F). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 142.1 (d, J=2.3Hz), 132.2, 130.6 (d, J=22.6Hz), 130.4, 129.8, 128.9, 13.5. 高分辨质谱 (EI): C₉H₉FO₂S [M⁺] 计算值: 200.0307; 实验值: 200.0304. 红外光谱 (KBr): 3060, 1632, 1492, 1450, 1401, 1204, 1103, 974, 934, 783, 694, 628, 550, 493 cm⁻¹.

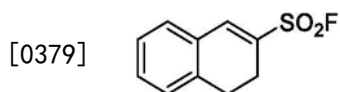
[0375] 实施例3-21: 1,1-二甲基-1H-2-磺酰氟的制备 (化合物6u)



[0377] 1,1-二甲基-1H-2-磺酰氟 (1,1-dimethyl-1H-indene-2-sulfonyl fluoride): 无色透明液体, 收率77%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (td, J₁=7.6Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38 (td, J₁=7.2Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 1.56 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 66.1 (s, 1F). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 155.5 (d, J=2.8Hz), 145.2 (d, J=3.2Hz), 144.3 (d, J=23.0Hz), 136.0, 130.4, 127.8,

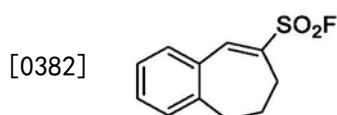
125.1, 121.9, 51.7, 23.8. 高分辨质谱 (EI): $C_{11}H_{11}FO_2S [M^+]$ 计算值: 226.0464; 实验值: 226.0459. 红外光谱 (KBr): 2975, 1609, 1552, 1454, 1405, 1276, 1195, 1089, 1024, 913, 777, 745, 690, 638, 566, 450cm^{-1} .

[0378] 实施例3-22: 3,4-二氢萘-2-磺酰氟的制备 (化合物6v)



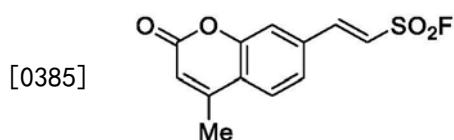
[0380] 3,4-二氢萘-2-磺酰氟 (3,4-dihydronaphthalene-2-sulfonyl fluoride): 淡黄色液体, 收率 82%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 3.02 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 54.2 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 140.1 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 135.9, 131.7, 130.2 (d, $J=24.9\text{Hz}$), 129.7, 129.5, 128.1, 127.4, 27.1, 21.9. 质谱 (EI): $C_{10}H_9FO_2S [M^+]$ 计算值: 212.0; 实验值: 212.0.

[0381] 实施例3-23: 6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酰氟的制备 (化合物6w)



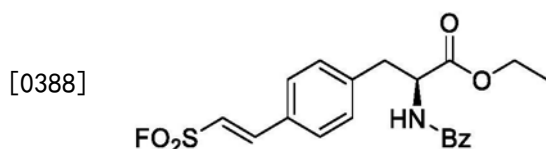
[0383] 6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酰氟 (6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-8-sulfonyl fluoride): 淡黄色液体, 收率 49%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.95–2.93 (m, 2H), 2.85 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.16–2.10 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 52.5 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 143.4, 142.6 (d, $J=1.9\text{Hz}$), 134.4, 134.2 (d, $J=20.5\text{Hz}$), 131.0, 130.6 (d, $J=1.3\text{Hz}$), 129.9, 126.7, 35.2, 30.2, 25.3. 质谱 (EI): $C_{11}H_{11}FO_2S [M^+]$ 计算值: 226.0; 实验值: 226.0.

[0384] 实施例3-24: (反式)-4-甲基-7-氟磺酰基乙烯基香豆素的制备 (化合物6x)



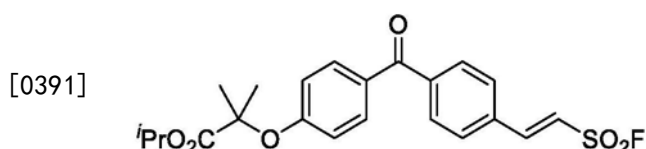
[0386] (反式)-4-甲基-7-氟磺酰基乙烯基香豆素 ((E)-4-Methyl-7-(fluorosulfonyl)vinyl coumarin): 白色固体, 熔点: $167\text{--}169^\circ\text{C}$, 收率 78%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J_1=15.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.49 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.1 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 159.7, 153.6, 151.3, 146.6 (d, $J=2.8\text{Hz}$), 133.9, 125.7, 124.2, 123.0, 120.7 (d, $J=28.7\text{Hz}$), 117.12, 117.05, 18.6. 高分辨质谱 (EI): $C_{12}H_9FO_4S [M^+]$ 计算值: 268.0206; 实验值: 268.0210. 红外光谱 (KBr): 1743, 1612, 1389, 1260, 1189, 1019, 984, 858, 803, 753, 619, 596, 577, 508, 446cm^{-1} .

[0387] 实施例3-25: (S, 反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-氟磺酰基乙烯基)苯基)丙酸乙酯的制备 (化合物6y)



[0389] (S, 反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-氟磺酰基乙烯基) 苯基) 丙酸乙酯 (Ethyl (S, E)-2-benzamido-3-(4-(2-(fluorosulfonyl) vinyl) phenyl) propanoate): 白色固体, 收率 54% yield. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.73 (m, 3H), 7.53-7.41 (m, 5H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.84 (dd, $J_1=15.6\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.4 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.2, 166.8, 148.3 (d, $J=2.4\text{Hz}$), 141.4, 133.6, 131.9, 130.4, 129.7, 129.1, 128.6, 126.9, 117.6 (d, $J=27.7\text{Hz}$), 61.9, 53.3, 37.9, 14.1. 高分辨质谱 (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_5\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 406.1119; 实验值: 406.1113. 红外光谱 (KBr): 3303, 1736, 1656, 1608, 1529, 1402, 1191, 1026, 875, 839, 792, 759, 600, 568, 491cm^{-1} .

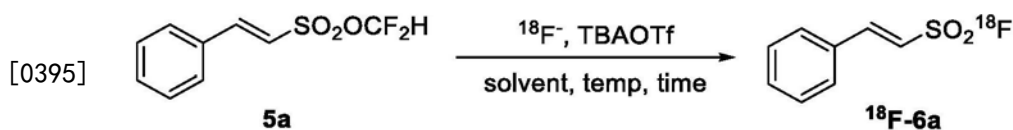
[0390] 实施例3-26: (反式)-2-(4-(4-(2-氟磺酰基乙烯基) 苯甲酰基) 苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备 (化合物6z)



[0392] (反式)-2-(4-(4-(2-氟磺酰基乙烯基) 苯甲酰基) 苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 (Isopropyl (E)-2-(4-(4-(2-(fluorosulfonyl) vinyl) benzoyl) phenoxy)-2-methylpropanoate): 白色固体, 熔点: $103-105^\circ\text{C}$, 收率 81%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07 (dd, $J_1=15.6\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.10 (m, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.22 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 62.1 (s, 1F). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 193.9, 172.8, 159.9, 147.3 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 141.3, 133.7, 131.9, 130.2, 129.6, 128.7, 119.8 (d, $J=28.3\text{Hz}$), 117.2, 79.3, 69.2, 25.2, 21.3. 高分辨质谱 (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FO}_6\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 435.1272; 实验值: 435.1268. 红外光谱 (KBr): 2985, 1730, 1656, 1598, 1408, 1282, 1206, 1102, 975, 930, 873, 764, 628, 557cm^{-1} .

[0393] 实施例4

[0394] 以 β -苯基乙烯基磺酸二氟甲酯 (5a) 作为底物, 对其转化生成如式 ^{18}F -6a所示化合物的反应条件进行优化。 $^{18}\text{F}^-$ 为回旋加速器产生的 H^{18}F 水溶液 (放射性强度为 $1\sim 2\text{mCi}$), 对四正丁基三氟甲磺酸铵 (TBAOTf) 的用量、溶剂、反应温度、反应时间等反应条件筛选如表2所示; 放射性HPLC确认产物; RCC为放射性化学转化率 (所示数据为三次实验的平均值), 由放射性TLC测定。



[0396] 表3 ^{18}F 标记的反应条件筛选

[0397]

编号	碱(mg)	溶剂 (mL)	反应温度 (°C)	反应时间 (min)	TLC RCC(%)	HPLC RCC (%)
1 ^[a]	K ₂ CO ₃ /K ₂ 222 (2/10)	DMF (0.4)	100	15		0
2 ^[a]	TEAB (2) (三乙基溴化铵)	DMF (0.4)	100	15	26±4	13±4
3 ^[a]	TBAOMs (2) (四正丁基甲磺酸 铵)	DMF (0.4)	100	15	41±1	33±2
4 ^[a]	TBABr (2) (四正丁基溴化铵)	DMF (0.4)	100	15	41±1	29±2
5 ^[a]	TBAI (2) (四正丁基 碘化铵)	DMF (0.4)	100	15	39±3	27±7

[0398]

6 ^[a]	KOTf(2) (三氟甲磺酸钾)	DMF (0.4)	100	15	50±2	35±3
7 ^[a]	TBAOTf(2) (四正丁基三氟甲磺酸铵)	DMF (0.4)	100	15	68±6	73±2
8 ^[a]	KOTf(4) (三氟甲磺酸钾)	DMF (0.4)	100	15		64
9 ^[a]	TBAOTf(4)	DMF (0.4)	100	15		40
10 ^[a]	TBAOMs (2)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		44
11 ^[a]	TBABr (2)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		43
12 ^[a]	TBAI (2)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		44
13 ^[a]	KOTf (4)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		52
14 ^[a]	TBAOTf (4)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		73
15 ^[a]	TEAOTf(2) (四乙基三氟甲磺酸铵)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		40
16 ^[a]	TBAOTf(2)	DMF/ ^t BuOH (0.3/0.1)	100	15		45
17 ^[a]	TBAOTf(2)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	73±2	75±4
18 ^[a]	TBAOTf(2)	DMSO/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	56±7	48±9
19 ^[a]	TBAOTf(2)	MeCN/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	62±5	68±14
20 ^[a]	TBAOTf(2)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	60	15	76±5	79±3

[0399]

21 ^[a]	TBAOTf (2)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	80	15	74±1	75±2
22 ^[a]	TBAOTf (2)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	120	15	69±6	68±7
23 ^[a]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	91±2	98±3
24 ^[a]	TBAOTf (4)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	76±5	79±3
25 ^[a]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	60	15	82±1	87±1
26 ^[b]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	65±2	63±4
27 ^[c]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	15	47±1	47±4
26 ^[a]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	10	76±2	77±2
27 ^[a]	TBAOTf (1)	DMF/ ^t BuOH (0.1/0.3)	100	5	68±1	72±1

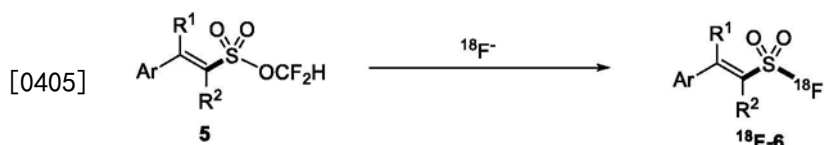
[0400] 注:

[0401] [a] 化合物5a的量为8.5μmol;

[0402] [b] 化合物5a的量为4.3μmol;

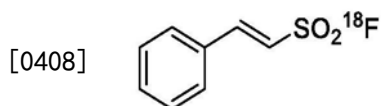
[0403] [c] 化合物5a的量为2.1μmol。

[0404] 实施例5如式1所示的含氟烷氧基磺酰氯制备如式¹⁸F-6所示的¹⁸F标记的烯基磺酰氟的应用,具体操作条件如下:



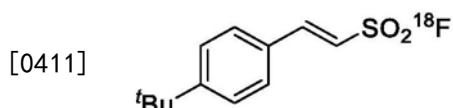
[0406] 将回旋加速器产生的H¹⁸F水溶液(放射性强度为1~2mCi)用四正丁基三氟甲磺酸铵(TBAOTf)甲醇溶液洗脱在反应管中,除水得到干燥的¹⁸F标记的四正丁基氟化铵(TBA¹⁸F);随后依次向反应管中加入如式5所示的烯基磺酸二氟甲酯(0.0085mmol),N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)和叔丁醇(0.3mL)。反应体系在100℃下反应15min后,反应结束;取反应管的反应液,放射性HPLC确认产物,放射性TLC测定产物转化率(三次实验取平均值);利用放射性HPLC分离得到目标产物及放射性化学产率(两次实验取平均值)。

[0407] 实施例5-1 ¹⁸F标记的(反式)-2-苯基乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物¹⁸F-6a)



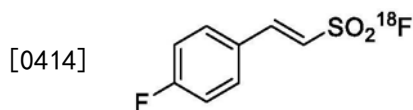
[0409] ^{18}F 标记的(反式)-2-苯基乙烯-1-磺酰氟((E)-2-phenylethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $91\pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱: Gemini NX- C18 Column ($3\times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), $1\text{mL}/\text{min}$, $t_{\text{R}}=4.1\text{min}$ 。(使用内标法进行测试,化合物 ^{18}F -6a与化合物6a出峰位置相同,下述化合物 ^{18}F -6也与其对应化合物6的出峰位置相同)

[0410] 实施例5-2 ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6b)



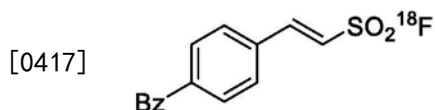
[0412] ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(4-(tert-butyl)phenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $78\pm 7\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (70/30, 0.1% Et_3N), $0.7\text{mL}/\text{min}$, $t_{\text{R}}=5.5\text{min}$ 。

[0413] 实施例5-3 ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-氟苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6c)



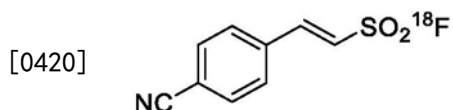
[0415] ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-氟苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(4-fluorophenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $84\pm 3\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), $0.8\text{ mL}/\text{min}$, $t_{\text{R}}=5.4\text{min}$ 。

[0416] 实施例5-4 ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-苯甲酰基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6f)



[0418] ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-苯甲酰基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(4-benzoylphenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $74\pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), $0.7\text{mL}/\text{min}$, $t_{\text{R}}=5.2\text{min}$ 。

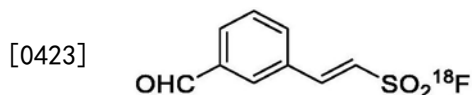
[0419] 实施例5-5 ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-氰基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6h)



[0421] ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-氰基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(4-cyanophenyl)

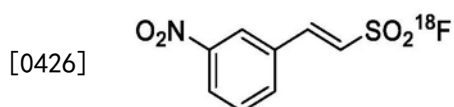
ethene-1- sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $78\pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 0.7mL/min, $t_{\text{R}}=4.6\text{min}$ 。

[0422] 实施例5-6 ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-甲酰基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6i)



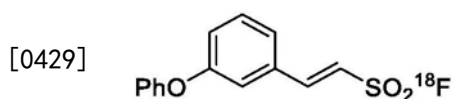
[0424] ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-甲酰基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-formylphenyl)ethene-1- sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $79\pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (40/60, 0.1% Et_3N), 1.0mL/min, $t_{\text{R}}=5.4\text{min}$ 。

[0425] 实施例5-7 ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-硝基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6j)



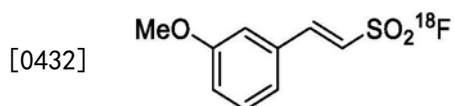
[0427] ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-硝基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-nitrophenyl)ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $76\pm 5\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (40/60, 0.1% Et_3N), 1.5 mL/min, $t_{\text{R}}=5.5\text{min}$ 。

[0428] 实施例5-8 ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-苯氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6k)



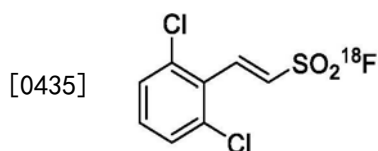
[0430] ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-苯氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-phenoxyphenyl)ethene-1- sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $81\pm 1\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (60/40, 0.1% Et_3N), 1.0mL/min, $t_{\text{R}}=5.1\text{min}$ 。

[0431] 实施例5-9 ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-甲氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6l)



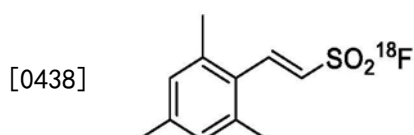
[0433] ^{18}F 标记的(反式)-2-(3-甲氧基苯基)乙烯-1-磺酰氟((E)-2-(3-methoxyphenyl)ethene-1- sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $86\pm 1\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.0mL/min, $t_{\text{R}}=4.8\text{min}$ 。

[0434] 实施例5-10 ^{18}F 标记的(反式)-2-(2,6-二氯苯基)乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6m)



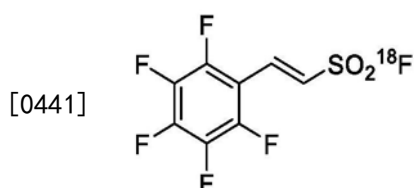
[0436] ^{18}F 标记的 (反式) -2-(2,6-二氯苯基) 乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(2,6-dichlorophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F): 放射性TCL测定放射性化学转化率为 $72 \pm 3\%$ ($n=3$)。HPLC条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.5 mL/min, $t_{\text{R}}=5.2\text{min}$ 。

[0437] 实施例5-11 ^{18}F 标记的 (反式) -2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物 ^{18}F -6n)



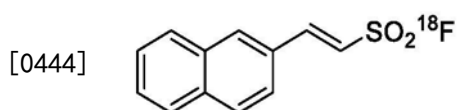
[0439] ^{18}F 标记的 (反式) -2-均三甲基苯基乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-mesitylene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F): 放射性TCL测定放射性化学转化率为 $79 \pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (70/30, 0.1% Et_3N), 0.7 mL/min, $t_{\text{R}}=4.8\text{min}$ 。

[0440] 实施例5-12 ^{18}F 标记的 (反式) -2-全氟苯基乙烯-1-磺酰氟的制备 (化合物 ^{18}F -6o)



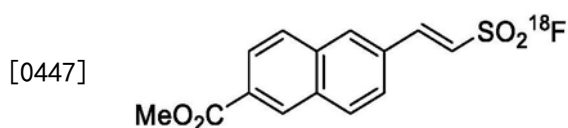
[0442] ^{18}F 标记的 (反式) -2-全氟苯基乙烯-1-磺酰氟 ((E)-2-(perfluorophenyl) ethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F): 放射性TCL测定放射性化学转化率为 $76 \pm 4\%$ ($n=3$)。HPLC条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.1 mL/min, $t_{\text{R}}=5.3\text{min}$ 。

[0443] 实施例5-13 ^{18}F 标记的 (反式) -2-(2-氟磺酰基乙烯基) 萘的制备 (化合物 ^{18}F -6p)



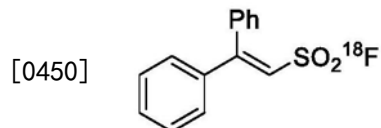
[0445] ^{18}F 标记的 (反式) -2-(2-氟磺酰基乙烯基) 萘 ((E)-2-(2-(fluorosulfonyl) vinyl) naphthalene- ^{18}F): 放射性TCL测定放射性化学转化率为 $73 \pm 4\%$ ($n=3$)。HPLC条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); 60% CH_3CN , 40% H_2O , 0.1% Et_3N , 0.8 mL/min, $t_{\text{R}}=5.2\text{min}$ 。

[0446] 实施例5-14 ^{18}F 标记的 (反式) -6-(2-氟磺酰基乙烯基)-2-萘甲酸甲酯的制备 (化合物 ^{18}F -6q)



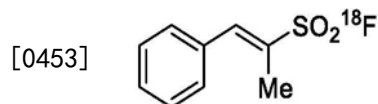
[0448] ^{18}F 标记的(反式)-6-(2-氟磺酰基乙烯基)-2-萘甲酸甲酯(methyl (E)-6-(2-(fluorosulfonyl) vinyl)-2-naphthoate- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $88 \pm 1\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Gemini NX-C18 Column ($3 \times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (60/40, 0.1% Et_3N), 1 mL/min, $t_{\text{R}}=4.3\text{min}$ 。

[0449] 实施例5-15 ^{18}F 标记的2,2-二苯基乙烯-1-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6r)



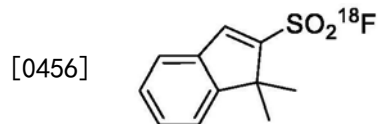
[0451] ^{18}F 标记的2,2-二苯基乙烯-1-磺酰氟(2,2-diphenylethene-1-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $90 \pm 1\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (60/40, 0.1% Et_3N), 0.8 mL/min, $t_{\text{R}}=5.1\text{min}$ 。

[0452] 实施例5-16 ^{18}F 标记的(反式)-1-苯基丙烯-2-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6t)



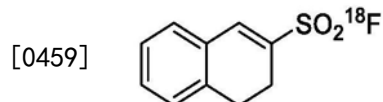
[0454] ^{18}F 标记的(反式)-1-苯基丙烯-2-磺酰氟((E)-1-phenylprop-1-ene-2-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $85 \pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.0 mL/min, $t_{\text{R}}=5.6\text{min}$ 。

[0455] 实施例5-17 ^{18}F 标记的1,1-二甲基-1H-2-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6u)



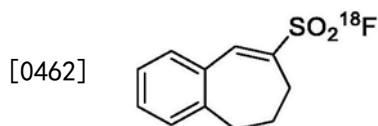
[0457] ^{18}F 标记的1,1-二甲基-1H-2-磺酰氟(1,1-dimethyl-1H-indene-2-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $81 \pm 2\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); 60% CH_3CN , 40% H_2O , 0.1% Et_3N , 1.0 mL/min, $t_{\text{R}}=5.4\text{min}$ 。

[0458] 实施例5-18 ^{18}F 标记的3,4-二氢萘-2-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6v)



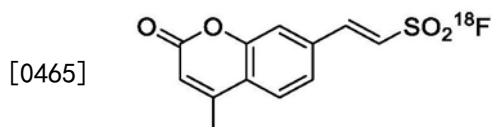
[0460] ^{18}F 标记的3,4-二氢萘-2-磺酰氟(3,4-dihydronaphthalene-2-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $92 \pm 1\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6 \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.1 mL/min, $t_{\text{R}}=5.5\text{min}$ 。

[0461] 实施例5-19 ^{18}F 标记的6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酰氟的制备(化合物 ^{18}F -6w)



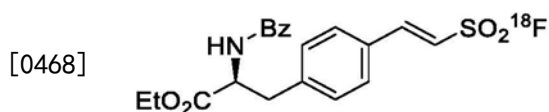
[0463] ^{18}F 标记的6,7-二氢-5H-苯并[7]轮烯-8-磺酰氟(6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene-8-sulfonyl fluoride- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $74\pm 4\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (60/40, 0.1% Et_3N), 0.8mL/min, $t_{\text{R}}=5.3\text{min}$ 。

[0464] 实施例5-20 ^{18}F 标记的(反式)-4-甲基-7-氟磺酰基乙烯基香豆素的制备(化合物 ^{18}F -6x)



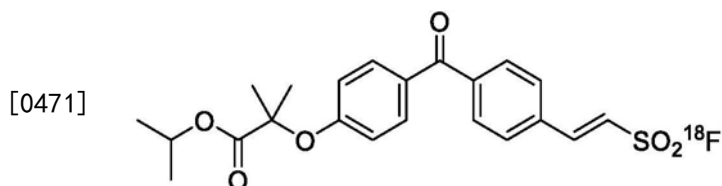
[0466] ^{18}F 标记的(反式)-4-甲基-7-氟磺酰基乙烯基香豆素((E)-4-methyl-7-(fluorosulfonyl)vinyl coumarin- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $58\pm 7\%$ ($n=3$)。HPLC条件:色谱柱:Gemini NX-C18 Column ($3\times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (45/55, 0.1% Et_3N), 1mL/min, $t_{\text{R}}=4.4\text{min}$ 。

[0467] 实施例5-21 ^{18}F 标记的(S,反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-氟磺酰基乙烯基)苯基)丙酸乙酯的制备(化合物 ^{18}F -6y)



[0469] ^{18}F 标记的(S,反式)-2-苯甲酰胺基-3-(4-(2-氟磺酰基乙烯基)苯基)丙酸乙酯(ethyl (S,E)-2-benzamido-3-(4-(2-(fluorosulfonyl)vinyl)phenyl)propanoate- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $87\pm 2\%$ ($n=3$);放射性HPLC分离得到目标产物,放射性化学产率为 $65\pm 1\%$ ($n=2$)。HPLC条件:色谱柱:Agilent Eclipse Plus C18 Column ($4.6\times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (50/50, 0.1% Et_3N), 1.0mL/min, $t_{\text{R}}=5.1\text{min}$ 。

[0470] 实施例5-22 ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-(4-(2-氟磺酰基乙烯基)苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备(化合物 ^{18}F -6z)

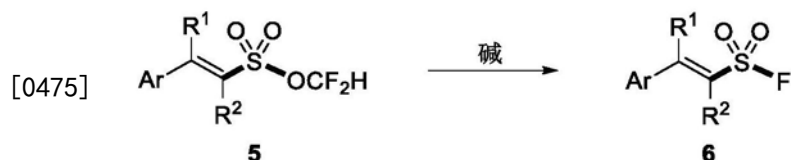


[0472] ^{18}F 标记的(反式)-2-(4-(4-(2-氟磺酰基乙烯基)苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(isopropyl (E)-2-(4-(4-(2-(fluorosulfonyl)vinyl)benzoyl)phenoxy)-2-methylpropanoate- ^{18}F):放射性TCL测定放射性化学转化率为 $64\pm 2\%$ ($n=3$);放射性HPLC分离得到目标产物,放射性化学产率为 $59\pm 1\%$ ($n=2$)。HPLC条件:色谱柱:Gemini NX-C18 Column ($3\times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); MeCN/ H_2O (70/30, 0.1% Et_3N), 0.8mL/min, $t_{\text{R}}=4.7\text{min}$ 。

[0473] 实施例6

[0474] 如式5所示的烯基磺酸二氟甲酯制备如式6所示的烯基磺酰氟的具体操作条件如

下:



[0476] 将如式5所示的烯烃底物 (0.5mmol), 二氯甲烷 (3mL) 以及DBU (0.5mmol) 依次加入到已备好搅拌子的25mL蛋形瓶中, 于室温下搅拌1个小时。TLC或¹⁹F NMR跟踪至反应完毕, 直接用硅胶拌样, 快速柱层析分离得相应产物 (6)。化合物6的鉴定数据同实施例3。

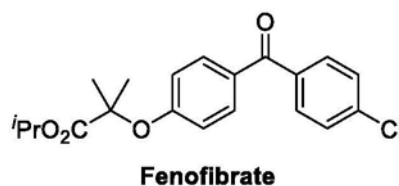
[0477] 实施例7药效筛选

[0478] 人肝癌细胞株HepG2, 肺癌细胞株A549购自中南大学细胞中心; RPMI-1640培养基, 胰蛋白酶, 胎牛血清购自美国Gibco公司。小分子化合物采用二甲基亚砜溶解, 使用培养液进行稀释。

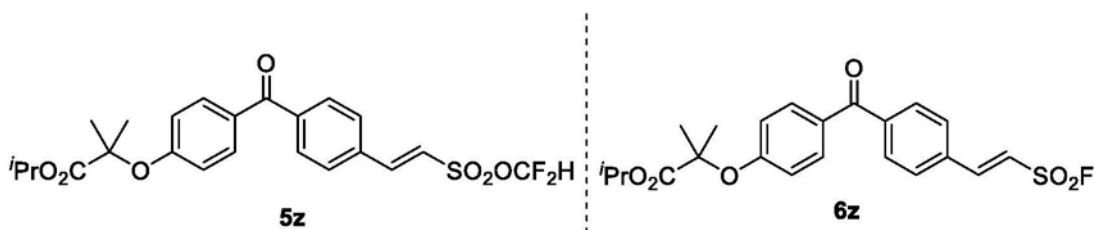
[0479] 1细胞培养

[0480] 将装有人肝癌细胞株HepG2和肺癌细胞株A549冻存管取出, 37℃水浴, 不断摇动使其快速融化; 待细胞融化后, 从水浴中取出, 1000rpm离心5min; 表面消毒后放入超净工作台内, 弃去上清, 加入1mL含10%胎牛血清的RMPI-1640新鲜培养基重悬, 转移至培养瓶内静止培养, 细胞培养箱的温度为37℃, CO₂浓度为5%, 湿度为100%, 隔天更换新鲜培养基。

[0481] 2CCK-8法测定化合物非诺贝特 (Fenofibrate)、5z及6z对肝癌细胞和肺癌细胞生长的影响



[0482]



[0483] 2.1细胞铺板

[0484] 选择处于对数生长期的癌细胞, 倒去培养液, PBS洗两次, 加胰蛋白酶消化1~3分钟, 加入适量1640培养基中和, 终止消化, 显微镜下运用细胞计数仪计算细胞浓度, 加入相应量培养基, 制成 6×10^4 /mL的细胞悬液。然后使用移液器加细胞悬液至96孔板中, 100μL/孔, 移入培养箱中培养24小时。

[0485] 2.2细胞给药

[0486] 在96孔板中分别加入不同浓度的化合物Fenofibrate, 5z及6z (50、20、10、5、4.5、4、3.5、2.5、1μM), 每个浓度设3个复孔, 以不加药组为空白对照; 以二甲基亚砜10μM为阴性对照样品, 加药完毕后移入培养箱中培养。化合物以二甲基亚砜溶解, 二甲基亚砜的终浓度小于0.3%。

[0487] 2.3吸光度检测

[0488] 给药培养48小时后,弃去孔内液体,加RPMI-1640培养基100 μ L/孔和CCK-8 (依赖于WST-8 (2-(2-甲氧基-4-硝苯基)-3-(4-硝苯基)-5-(2,4-二磺基苯)-2H-四唑单钠盐) 10 μ L/孔。37 $^{\circ}$ C 5%CO₂培养箱中温孵4小时后,用酶标仪在450nm波长下测定各孔光密度值(OD)。计算化合物抑制率:细胞生长抑制率=(OD_{对照组}-OD_{实验组})/(OD_{对照组}-OD_{空白组}) $\times$ 100%,以药物抑制率对浓度作图计算半数最大抑制浓度IC₅₀。

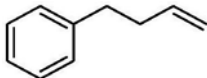
[0489] 结果如表3所示,Fenofibrate对人肝癌细胞HepG2未表现出明显抗癌活性(IC₅₀>50 μ M);而新化合物5z对人肝癌细胞HepG2具有明显抑制作用,其半数最大抑制浓度IC₅₀为4.182 μ M;此外,化合物6z不仅对人肝癌细胞HepG2有抑制作用,对人肺癌细胞A549的抑制作用也较为明显,其半数最大抑制浓度IC₅₀分别为4.657 μ M和8.183 μ M,表明新化合物 6z的抗肝癌细胞和抗肺癌细胞药效显著。

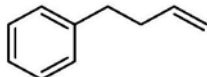
[0490] 表3 Fenofibrate及其衍生物的抗肿瘤活性。

	化合物	细胞名称	IC ₅₀
	Fenofibrate	HepG2	> 50 uM
[0491]	5z	HepG2	4.182 uM
	6z	HepG2	4.657 uM
		A549	8.183 uM

[0492] 对比例1

[0493] 其它条件与实施例2相同,仅将原料化合物3进行替换,结果如下:

[0494] 以  为原料,得复杂的混合物;

[0495] 以  为原料,其它条件与实施例3相同也得到复杂的混合物。