

醋酸氟卡尼的合成工艺优化

曹宁, 卢丹, 张建斌*, 庄子翀, 卢建媚

(广州百花香料股份有限公司, 广东 广州 510663)

摘要: 以 5-溴-2-碘苯甲酸为原料, 经 Ullmann 芳基醚化、酰胺缩合、成盐反应步骤制备出醋酸氟卡尼。并对 Ullmann 芳基醚化反应条件进行优化。结果表明, 当以[双-(1,10-菲啉铜)](三氟乙氧基)铜为配体、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂、110 °C 反应 12 h, 中间体 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸收率达 60.1%。改进工艺路线后醋酸氟卡尼总收率为 54.2% (以 5-溴-2-碘苯甲酸计), HPLC 纯度为 99.93%。中间体及产物结构经 NMR、MS 确证。

关键词: 醋酸氟卡尼; Ullmann 芳基醚化; 酰胺缩合; 工艺优化; 医药原料

中图分类号: TQ463 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 05-1107-06

Synthesis process optimization of flecainide acetate

CAO Ning, LU Dan, ZHANG Jianbin*, ZHUANG Zicong, LU Jianmei

(Guangzhou Baihua Flavours and Fragrances Co., Ltd., Guangzhou 510663, Guangdong, China)

Abstract: Flecainide acetate was synthesized from 5-bromo-2-iodobenzoic acid via Ullmann aryl etherification, amide condensation and salification process. The conditions of Ullmann aryl etherification reaction were optimized. The results showed that, when the reaction was conducted at 110 °C for 12 h with [bis-(1,10-phenanthroline)copper](trifluoroethoxy) copper used as ligand and *N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent, the yield of intermediate 2,5-bis (2,2,2-trifluoroethoxy)benzoic acid reached up to 60.1%. The total yield of flecainide acetate was 54.2%(based on 5-bromo-2-iodobenzoic acid), and HPLC purity was 99.93%. The structure of intermediates and products were confirmed by NMR and MS.

Key words: flecainide acetate; Ullmann aryl etherification; amide condensation; process optimization; drug materials

醋酸氟卡尼化学名为 *N*-(2-哌啶基甲基)-2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺醋酸盐, 是一种 Ic 类抗心律失常药物^[1-2], 可作为室上性心动过速、心房颤动、单源性或多源性室性过早搏动综合征的首选药物。由 Riker 实验室开发^[2-3], 美国 FDA 于 1984 年批准上市^[4], 在中国暂未获批上市。在国内细分市场主要被其结构类似的恩卡尼(结构式如下所示)占据。与醋酸氟卡尼相比, 在结构上恩卡尼没有三氟乙氧基, 酰胺键由羧基直接与苯胺缩合而来。恩卡尼的半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 4 h, 而醋酸氟卡尼半衰期^[3]在 12 h 以上。因此, 对于醋酸氟卡尼的合成工艺研究有助于提高该类药物生产效能、降低生产成本、提高市场供应量, 从而扩大原料药供给质量及

数量, 为后续制剂研究提供基础, 有助于扩大抗心律失常药物中抗 Ic 类药物细分市场供给来源。满足不同患者的差异化需求, 从而减轻患者负担, 提高病人生命质量。

目前, 文献^[4-6]报道了 3 条合成路线, 如下所示。在路线 (1)~(2)^[5-6]中均以 2,5-二羟基苯甲酸 (V) 为起始原料, 在碱性条件下与 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯发生亲核反应, 然后用 2-氨基吡啶或 2-氨基哌啶进攻苯环上的酯基, 再经历加氢还原或直接与冰醋酸络合成盐得醋酸氟卡尼。路线 (1)~(2) 在第 1 步反应选择性不高, V 与三氟乙基反应生成了具有 3 个三氟乙氧基基团的 2,2,2-三氟乙基 2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸酯 (VI)。在第 2 步

收稿日期: 2022-08-24; 定用日期: 2022-12-09; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220787

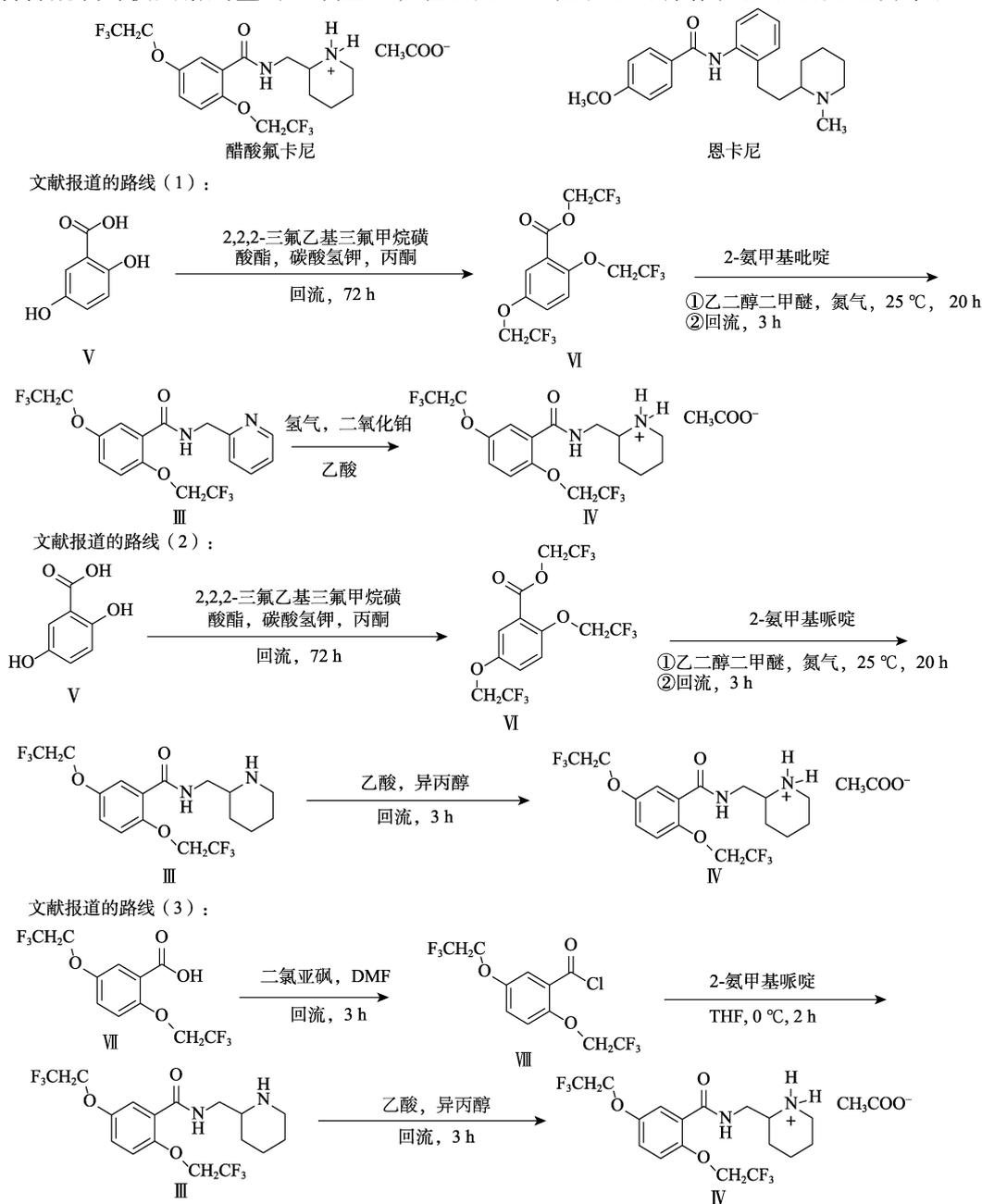
作者简介: 曹宁 (1993—), 男, 硕士, E-mail: cnyjscd@163.com。联系人: 张建斌 (1977—), 男, 高级工程师, E-mail: 724689306@qq.com。

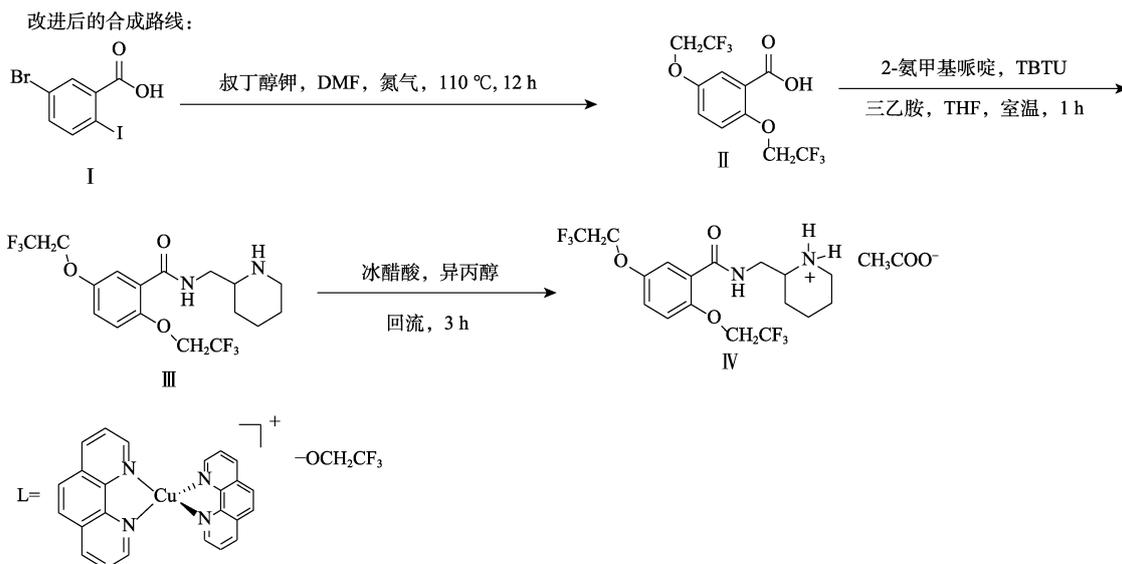
反应中，由于化合物 VI 中酯基上强吸电子的三氟乙氧基，降低了酯基反应活性，使得与氨基的亲核反应速率降低，总反应时间长达 23 h。此外，在路线 (1) 第 3 步反应，加氢^[6]操作在工业化生产过程中对设备、场地及操作精细程度要求较高，产物后处理及分离纯化复杂，对于大规模工业化生产是不利因素。路线 (3)^[4]报道了以 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 (VII) 为原料，将羧基转换为酰氯，2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰氯 (VIII)，VIII 直接与 2-氨基哌啶发生酰胺缩合反应制得盐酸氟卡尼，经调节 pH 后得氟卡尼 (III)，然后再与冰醋酸络合成盐得到醋酸氟卡尼 (IV)。此路线虽然避免了上述路线中存在的反应时间过长、后处理复杂等不利因素，但在路线中仍存在着可以改进的空间：

(1) 制备酰氯时使用溶剂量的二氯亚砒，在后处

理中需要减压蒸出，虽然可以回收二氯亚砒，但对配套设备的腐蚀较大；(2) 酰氯对水分敏感，对于反应体系及溶剂含水量有要求，不利于工业化大规模制备；(3) 该条路线中的两次成盐虽然有利于提高产物纯度，同时也造成部分损失，导致总收率不高。

针对上述问题，本文以 5-溴-2 碘苯甲酸 (I) 为原料，经 Ullmann 芳基醚化^[7-11]得到 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 (II)，II 在缩合剂 *O*-苄并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸 (TBTU) 催化下直接与 2-氨基哌啶缩合生成氟卡尼 (III)^[12-15]，然后与冰醋酸络合成盐生成醋酸氟卡尼 (IV)^[16-17]，反应路线如下所示。反应路线中由 I 制备 III 的方法未见文献报道，同时合成路线简洁、反应条件温和、可操作性强、后处理简单。





1 实验部分

1.1 试剂与仪器

5-溴-2-碘苯甲酸、2-氨基基哌啶、碘化亚铜 (CuI)、2,2,2-三氟乙醇、1,10-菲罗啉、8-羟基喹啉、2-环己酮甲酸乙酯、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、叔丁醇钾(*t*-BuOK), AR, 安徽泽升科技有限公司; 四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、乙酸乙酯、石油醚(60~90 °C)、冰乙酸、异丙醇、甲醇、氢氧化钠、三乙胺, AR, 成都科隆化学品有限公司; 醋酸氟卡尼(标准品), 上海甄准生物科技有限公司。

Avance ARX 400 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; SS.33-5975B Inert XLEI /CIMS D 质谱仪, 安捷伦科技(中国)有限公司; UltiMate 3000 型高效液相色谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; WRS-1B 数字熔点仪, 上海精密科学仪器有限公司。

1.2 合成

1.2.1 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸(II)的合成

向 500 mL 干燥的三颈瓶中加入 CuI (11.40 g, 60 mmol)、THF 250 mL, 搅拌 5 min 后向其中滴加含有 *t*-BuOK (6.73 g, 60 mmol) 的 THF 溶液 120 mL。滴毕, 室温搅拌 0.5 h, 有大量淡黄色固体析出。过滤, 得淡黄色滤饼。将滤饼转移至 250 mL 三颈瓶中, 室温下向其中滴加含有 1,10-菲罗啉 (21.60 g, 120 mmol) 的 THF 120 mL, 约 20 min 滴完。滴毕, 反应体系迅速呈红棕色, 继续维持搅拌 5 min。然后, 向体系中加入 2,2,2-三氟乙醇 (7.20 g, 72 mmol), 加毕, 室温反应 0.5 h。有大量红棕色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗 (3×100 mL), 40 °C 减压干燥

5 h 后得暗红色固体 28.66 g, 即配体 L [[双-(1, 10-菲罗啉铜)](三氟乙氧基)铜]^[8], 收率 91.0%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.10 (s, 4H), 8.64 (d, 4H), 8.12 (s, 4H), 7.89 (s, 4H), 3.86 (s, 2H)。

将干燥的 500 mL Schlenk 瓶用氮气置换 3 次后, 依次向其中加入 *t*-BuOK (3.37 g, 30 mmol)、配体 L (37.6 g, 72 mmol)、5-溴-2-碘苯甲酸 (I) (9.80 g, 30 mmol) 及 250 mL 干燥的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF), 氮气保护下升温至 110 °C 反应 12 h, TLC [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 4] 监测。原料点消失后撤去氮气, 冷却, 过滤。用 1 mol/L HCl 调节滤液 pH 至 3~4, 滤液用乙酸乙酯萃取 (3×500 mL), 合并有机层, 有机层水洗 (3×200 mL), 分离有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥。旋蒸除去大部分溶剂, 经柱层析 [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 6] 分离, 减压浓缩后得浅白色固体 (化合物 II) 5.98 g, 收率 60.1%, 熔点 122.2~123.1 °C (文献值^[18] 121~125 °C)。MS (ESI), *m/z*: [M+Na]⁺ 理论值 341, 实测值 341。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 11.37 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.39 (q, 2H), 4.51 (q, 2H)。

1.2.2 氟卡尼(III)的合成

室温下, 向 500 mL 的三颈瓶中加入 100 mL THF, 搅拌下依次加入 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 (II) (12.72 g, 40 mmol)、TBTU (13.49 g, 42 mmol)、三乙胺 (7.08 g, 70 mmol)。TLC [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 15 : 1] 监测至 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸点消失。室温下向反应体系中滴加含 2-氨基基哌啶 (4.79 g, 42 mmol) 的 THF 溶液 50 mL, 约 0.5 h 滴完。滴毕, TLC [*V* (乙酸乙酯) : *V* (石油醚) = 1 : 5] 监测至原料点消失。向体系中加入约 100 mL 去离子水, 室温搅拌 0.5 h 后

有大量白色固体析出。过滤, 滤饼水洗(3×100 mL), 40 °C减压干燥 8 h 后得白色固体(化合物 III) 15.24 g, 收率 92.02%, 熔点 101.3~102.1 °C(文献值^[4]105~107 °C)。MS(ESI), m/Z : $[M+H]^+$ 理论值 415, 实测值 415。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.04 (brs, 1H) 7.27 (s, 1H), 7.20~7.15(m, 2H), 4.81~4.78(m, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.91~2.89 (m, 1H), 2.55~2.44 (m, 2H), 1.96 (brs, 1H), 1.71~1.03 (m, 6H)。

1.2.3 醋酸氟卡尼(IV)的合成

依次将氟卡尼(III)(12.43 g, 30 mmol)、异丙醇 70 mL、冰醋酸(1.84 g, 30 mmol)加入到 250 mL 三颈瓶中, 升温至回流反应 3 h。停止加热, 搅拌下冷却至室温, 有大量白色固体逐渐析出。待固体停止析出后停止搅拌, 抽滤, 滤饼用异丙醇洗(3×100 mL), 40 °C减压干燥 3 h 得到白色固体(化合物 IV) 13.94 g, 收率 98.05%, 熔点 145.4~146.1 °C(文献值^[4] 145~147 °C)。MS(CI), m/Z : $[M-CH_3COO+H]^+$ 理论值 415, 实测值 415^[6]。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.20 (brs, 1H, —CONH—), 7.27 (s, 1H, 苯环 6 位碳上的 H), 7.22~7.16 (m, 2H, 苯环 3,4 位碳上的 H), 6.33 (br, 2H, 哌啶环 N 上的 H), 4.81~4.77 (m, 4H, CF₃CH₂—), 3.25 (m, 2H, —CH₂—), 1.83 (s, 3H, CH₃COO⁻)。以下是哌啶环碳上的 H, δ : 2.99~2.96 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.58~2.52 (m, 1H), 1.73~1.13(m, 6H)。¹³CNMR(100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 173.2, 165.6, 156.2, 148.2, 125.3(2C), 121.3, 118.3, 115.6, 110.7, 88.7, 82.5, 59.4, 46.8, 46.1, 27.8, 27.1, 23.4, 21.2。

1.3 测试与表征

以十八烷基硅烷键合硅胶^[15]为填充剂(色谱柱为 C₁₈, 250 mm×4.6 mm, 5 μ m), 流动相为 V (缓冲溶液): V (乙腈)=80:20(缓冲溶液配比为 V (水): V (冰醋酸)): V (0.1 mol/L 醋酸钠水溶液)=500:1:10], 流速 1.0 mL/min, 检测波长为 260 nm, 柱温 40 °C 条件下, 对醋酸氟卡尼进行高效液相色谱测定。

经高效液相色谱(HPLC)对醋酸氟卡尼进行分析, 通过与标准品比对, 面积归一化法^[12]确认终产物 HPLC 纯度达 99.93%, 其他相关物质最大峰面积为 0.06%。

2 结果与讨论

2.1 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸(II)的合成

本文以 5-溴-2-碘苯甲酸为起始原料, 以[双-(1,10-菲咯啉铜)](三氟乙氧基)铜为配体经 Ullmann 反应以良好的收率生成 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸。采用 Ullmann 反应制备关键中间体是该类反应首次在醋酸氟卡尼合成上应用。在制备目标化

物过程中反应配体筛选、反应温度、反应时间等对反应结果有着较大影响^[7-11]。本文分别对 Ullmann 反应的配体、碱的种类、反应时间及反应温度进行了研究。

采用 1.2.1 节中合成方法采用单因素控制变量法逐一对上述反应因素进行考察。

参照 1.2.1 节配体合成方法合成配体, 在 *t*-BuOK 作碱、DMF 作溶剂、110 °C 反应 12 h 条件下, 考察了不同配体^[1-4]对化合物 II 收率的影响, 结果如表 1 所示。

表 1 不同配体对化合物 II 收率的影响

Table 1 Effect of different ligands on yield of compound II

	1,10-菲 咯啉	8-羟基 喹啉	2-环己酮甲 酸乙酯	2,2,6,6-四甲- 3,5-庚二酮
II 收率/%	60.1	43.6	44.2	37.6

由表 1 可知, 采用 1,10-菲咯啉作为配体时, Ullmann 反应收率最高, 达 60.1%。可能是在 Ullmann 反应过程中 5-溴-2-碘苯甲酸(I)与[双-(1,10-菲咯啉铜)](三氟乙氧基)铜氧化加成时形成 π -络合物^[8-9], 1,10-菲咯啉稠环芳烃结构能有效降低苯环上的电子云密度, 增强了苯环的亲电性, 有助于 2,2,2-三氟乙醇进攻 I 中酚羟基位点, 进而生成 II。因此, 在合成目标化合物时, 选择 1,10-菲咯啉作配体。

在确定反应配体后对反应温度^[8-9]进行了筛选, 实验方法同 1.2.1 节, 结果如表 2 所示。

表 2 不同温度对化合物 II 收率的影响

Table 2 Effect of different temperatures on yield of compound II

	反应温度/°C						
	70	80	90	100	110	120	130
II 收率/%	15.7	25.9	33.3	47.2	60.1	53.8	49.1

如表 2 所示, 随着反应温度升高, 反应收率先升高后降低, 在 110 °C 时达到最大值。TLC 显示, 随着温度升高原料转化率不断升高, 但达到 110 °C 之后随着反应温度升高, 原料转化率下降。所以, 合成 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸的最适反应温度为 110 °C。

在确定反应配体、反应温度后, 本文参考文献^[13-15]对反应时间和碱的种类进行了考察, 实验方法同 1.2.1 节, 结果如表 3 所示。

如表 3 所示, 当以 K₃PO₄ 为碱时, 反应时间延长至 12 h 时反应仍不发生; 使用 Cs₂CO₃ 为碱时, 反

应速率较 *t*-BuOK 慢, 即使延长反应时间至 16 h, 与 *t*-BuOK 为碱相比, 产物收率仍小很多; 使用 *t*-BuOK 作碱时, 反应 12 h 时产物收率即可达到 60.1%, 延长反应时间产物收率波动较小。综合反应时间及收率, 本文选择以 *t*-BuOK 作碱, 反应时间为 12 h。

表 3 碱的种类和反应时间对化合物 II 收率的影响
Table 3 Effect of base types and reaction time on yield of compound II

编号	碱	反应时长/h	II 收率/%
1	<i>t</i> -BuOK	6	10.2
2	Cs ₂ CO ₃	6	5.3
3	K ₃ PO ₄	6	0
4	<i>t</i> -BuOK	8	19.3
5	Cs ₂ CO ₃	8	9.7
6	K ₃ PO ₄	8	0
7	<i>t</i> -BuOK	10	29.4
8	Cs ₂ CO ₃	10	13.8
9	K ₃ PO ₄	10	0
10	<i>t</i> -BuOK	12	60.1
11	Cs ₂ CO ₃	12	28.9
12	K ₃ PO ₄	12	0
13	<i>t</i> -BuOK	14	60.0
14	Cs ₂ CO ₃	14	33.7
15	<i>t</i> -BuOK	16	60.3
16	Cs ₂ CO ₃	16	40.1
18	<i>t</i> -BuOK	18	60.1
19	Cs ₂ CO ₃	18	48.9

2.2 氟卡尼 (III) 的合成优化

由 I 合成氟卡尼过程中, 文献^[4]报道了一条经酰氯再缩合的反应路线。该路线虽然较为经典, 但在制备酰氯的过程中需要蒸除溶剂量的酰化试剂, 对于配套设备损伤较大; 同时, 酰氯对环境及体系中的水分较为敏感, 当反应体系及环境中的水分含量升高时, 酰氯易水解变为羧酸。文献^[4]在该步反应后处理的滤液中检测出较多的羧酸, 酰氯水解导致的较低收率限制了该方法的进一步应用。为提高 I 的转化率, 本文在制备氟卡尼时将 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸经 TBTU 预先活化成活性酯, 然后活性酯不经分离直接与 2-氨基甲基哌啶进行缩合反应。在后处理过程中, 根据氟卡尼在不同溶剂中溶解度差异, 直接加入去离子水搅拌析出, 过滤, 滤饼水洗即可得氟卡尼, 改进工艺后氟卡尼收率达 92.02% 以上, HPLC 纯度达 99.60%, 同时简化了后处理过程。将醋酸氟卡尼总收率提升至 54.2%, 在该步反应中本文着重研究了不同缩合试剂及条件对制备氟卡尼的影响。

在由羧酸与氨基直接制备酰胺键过程中缩合剂发挥重要作用, 常见缩合剂有二环己基碳二亚胺 (DCC)、*N,N*-二异丙基碳二亚胺 (DIC)、*O*-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU)、TBTU 等^[16-17]。

在由 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸制备氟卡尼过程中以上试剂的应用尚未被报道, 参考 1.2.2 节合成条件, 采用单因素控制变量法对缩合反应条件进行考察, 结果如表 4 所示。

表 4 缩合试剂及条件对氟卡尼收率的影响
Table 4 Effect of reagents and conditions on yield of flecainide

缩合试剂	溶剂/温度	反应时间/h	氟卡尼收率/%
DCC/DMAP	THF/r.t.	3	88
DIC/DMAP	THF/r.t.	3	94
TBTU/Et ₃ N	THF/r.t.	3	92
HBTU/Et ₃ N	THF/r.t.	3	95
DCC/DMAP	CH ₂ Cl ₂ /r.t.	4	83
DIC/DMAP	CH ₂ Cl ₂ /r.t.	4	90
TBTU/Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ /r.t.	4	86
HBTU/Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ /r.t.	4	88

如表 4 所示, 缩合剂 HBTU 和 DIC 在相同温度及溶剂中表现出较好的缩合能力, 能以较高的收率得到氟卡尼。虽然 DCC 和 TBTU 收率不如 HBTU 和 DIC, 但是收率差距不显著, 但在加料时 DCC 与 HBTU^[17]如不慎与皮肤接触会引起红肿等过敏症状, 不利于大规模生产; 同时, DCC 的副产物二环己基脲 (DCU) 不溶于水, 后处理时不易除去、易包裹氟卡尼, 影响产物纯度及收率。在对比 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸在不同溶剂中的溶解度^[16-17]差异后, 本文发现, THF 对 2,5-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸溶解度最好, 如表 4 中所示不同的酸胺缩合试剂在 THF 中反应 3 h 氟卡尼可达较高的收率 (88%~95%); 同时 THF 与水混溶, 在后处理时加入去离子水可以使产物很好地从反应体系中析出, 经过滤、洗涤即可得高纯度产物。综合可工业化潜力与产物纯度及收率, 本文确定 TBTU 为酸胺缩合剂, 三乙胺 (Et₃N) 作碱、THF 为反应溶剂、反应时间 3 h 为该步缩合反应的优选条件。

3 结论

本文以廉价的商业化试剂 5-溴-2-碘苯甲酸为原料, 经 Ullmann 芳基醚化、酸胺缩合、络合成盐反应成功制备出醋酸氟卡尼, 将合成路线优化至 3 步, 反应温和、可操作性强、后处理简单, 收率较高。同时本文首次采用 Ullmann 反应和酸胺缩合反应来制备相应的中间体, 拓展了 Ullmann 反应的应用范围, 通过酸胺直接缩合提高了原料转化率, 简化了后处理操作, 有效提升了醋酸氟卡尼的总收率。

目前醋酸氟卡尼尚未进入中国市场, 国际上对于该药物的晶体学研究和手性结构的拆分及不对称合成研究较少。关于该药的晶型及不对称合成研究将会是接下来的重点研究方向。

参考文献:

- [1] CHEN S W (陈思维). Flucamide acetate: A new antiarrhythmic drug [J]. Chinese Pharmaceutical Journal (中国药学杂志), 1990, 25(11): 677-678.
- [2] ECHT D, RUSKIN J. Use of flecainide for the treatment of atrial fibrillation[J]. American Journal of Cardiology, 2020, 125(7): 1123-1133.
- [3] GEORGE K, SOKRATIS P, STYLIANOS T. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management[J]. World Journal of Cardiology, 2015, 1(2): 76-85.
- [4] LIU X (刘啸), LIU X (刘霞), HU Y (胡昱), *et al.* Process improvement on synthesis of flecainide acetate[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2021, 38(11): 2236-2240.
- [5] WILLIAM C, BRYAN L, ALAN P, *et al.* Optimization of 2-phenylcyclopropylmethylamines as selective serotonin 2c receptor agonists and their evaluation as potential antipsychotic agents[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(4): 1992-2002.
- [6] ZICANE D, JAUNBERGS J. Process for the preparation of 2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-N-(2-piperidyl-methyl)-benzamide and salts thereof:US20100056794[P]. 2009-05-05.
- [7] HUANG S S, XU Z, XU L W, *et al.* Copper-catalyzed arylated etherification of 2,2-difluoroethanol and its mechanistic study[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2020, 40(7): 2018-2025.
- [8] HUANG R L, HUANG Y J, LIN X X, *et al.* Well-defined copper(I) fluoroalkoxide complexes for trifluoroethoxylation of aryl and heteroaryl bromides[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, 54(19): 5736-5739.
- [9] VULUGA D, LEGROS J, CROUSSE B, *et al.* Facile access to fluorinated aryl and vinyl ethers through copper-catalysed reaction of fluoro alcohols[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2009, 2009, (21): 3513-3518.
- [10] LIN X X, HOU C Q, WENG Z Q, *et al.* Decarboxylative trifluoromethylating reagent and difluorocarbene precursor: [Cu(CO₂CF₃) (phen)] and [(phen)₂Cu] (CO₂CF₂Cl)[J]. Chemistry-A European Journal, 2016, 22(6): 2075-2084.
- [11] ZHENG H D, HUANG Y J, WENG Z Q, *et al.* Recent advances in trifluoromethylthiolation using nucleophilic trifluoromethylthiolating reagents[J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57(13): 1397-1409.
- [12] United States Pharmacopeia Convention. The united states pharmacopeia [M]. 35th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2017: 4205-4206.
- [13] ZHANG K, XU X H, QING F L. Copper-promoted ritter-type trifluoroethoxylation of (hetero) arenediazonium tetrafluoroborates: A method for the preparation of trifluoroethyl imidates[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2016, 2016(30): 5088-5090.
- [14] WANG Z, DING X Z, LI S W, *et al.* Copper-catalyzed three-component reaction for the synthesis of fluoroalkoxy imidates[J]. Tetrahedron, 2018, 74(46): 6631-6634.
- [15] BANITT E, BRONN W, COYNE W, *et al.* Antiarrhythmics. 2. Synthesis and antiarrhythmic activity of N-(piperidylalkyl) trifluoroethoxybenzamidates[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1977, 8(42): 821-826.
- [16] CAO S H (曹胜华), DING X D (丁小东), LUO H B (罗红兵), *et al.* Study on the synthesis of azasteron hydrochloride[J]. Chemical Research and Application (化学研究与应用), 2019, 31(11): 2021-2024.
- [17] MCKNELLY K, SOKOL W, NOWICK J. Anaphylaxis induced by peptide coupling agents: Lessons learned from repeated exposure to HATU, HBTU and HCTU[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2020, 85(3): 1764-1768.
- [18] GUO Y, LI Y D, CHEN C H, *et al.* A practical ligand-free copper(I) bromide-catalyzed fluoroalkoxylation of unactivated aryl bromides [J]. Research on Chemical Intermediates, 2016, 42(3): 2525-2537.
- (上接第 1106 页)
- [4] CAO J, SUN J, YAN C G. Construction of indeno[1,2-*a*]fluorene via domino reaction of 1,3-indanedione and 3-arylideneindolin-2-ones or chalcones[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2019, 17(40): 9008-9013.
- [5] YANG X, PANG S, CHENG F, *et al.* Enantioselective synthesis of 1,3-disubstituted 1,3-dihydroisobenzofurans via a cascade allylboration/oxo-michael reaction of *o*-formyl chalcones catalyzed by a chiral phosphoric acid[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2017, 82(19): 10388-10397.
- [6] JIN J, QIU S, WANG P, *et al.* Cardamonin inhibits breast cancer growth by repressing HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2019, 38(1): 377-393.
- [7] PHANG C W, MELEK S N, KARSANI S A. Flavokawain C exhibits anti-tumor effects on *in vivo* HCT 116 xenograft and identification of its apoptosis-linked serum biomarkers via proteomic analysis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 137: 110846-110859.
- [8] DANDAWATE P, AHMED K, PADHYE S, *et al.* Anticancer active heterocyclic chalcones: Recent developments[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2021, 21(5): 558-566.
- [9] LIU W, HAO L, ZHANG J, *et al.* Progress in the electrochemical reactions of sulfonyl compounds[J]. ChemSusChem, 2022, 15(7): e202102557.
- [10] KUMAR V S, VERMA R, XUE F, *et al.* Antibacterial activities of sulfonyl or sulfonamide containing heterocyclic derivatives and its structure-activity relationships (SAR) studies: A critical review[J]. Bioorganic Chemistry, 2020, 105: 104400.
- [11] MULUGETA E, SAMUEL Y. Synthesis of benzimidazole-sulfonyl derivatives and their biological activities[J]. Biochemistry Research International, 2022: 7255299.
- [12] ZAKIS J M, OZOLS K, NOVOSJLOVA I, *et al.* Sulfonyl group dance: A tool for the synthesis of 6-azido-2-sulfonyl-purine derivatives[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2020, 85(7): 4753-4771.
- [13] ZHAO F (赵飞), WANG J (王江), DING X (丁晓), *et al.* Application of sulfonyl in drug design[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学), 2016, 36(3): 490-501.
- [14] HAN S W, ZHOU W, ZHUANG C L, *et al.* Structure-based design of marine-derived meridianin C derivatives as glycogen synthase kinase 3 β inhibitors with improved oral bioavailability: From aminopyrimidyl-indoles to the sulfonyl analogues[J]. Bioorganic Chemistry, 2022, 119: 105537.
- [15] HAN L (韩柳), LIU Y (刘源), ZHANG A J (张奥金), *et al.* Synthesis and antitumor activity of 2-aniline pyrimidine derivatives with sulfonyl structure[J]. Chemical Reagent (化学试剂), 2021, 43(11): 1492-1499.
- [16] MEI Q B, XIE X X, WANG S M, *et al.* Synthesis and anticancer effects evaluation of 1-alkyl-3-[6-(2-methoxy-3-sulfonylaminopyridin-5-yl)benzo[d]thiazol-2-yl]urea as anticancer agents with low toxicity[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, 23(19): 6477-6485.
- [17] ALEXIOU P, DEMOPOULOS V J. A diverse series of substituted benzenesulfonamides as aldose reductase inhibitors with antioxidant activity: Design, synthesis, and *in vitro* activity[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 53(21): 7756-7766.
- [18] ACHARYA B N, SARASWAT D, TIWARI M, *et al.* Synthesis and antimalarial evaluation of 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45(2): 430-438.
- [19] YU H Z (于昊泽), SHEN W J (申万洁), ZHOU K Y (周凯悦), *et al.* Synthesis and photodynamic antitumor activity evaluation of furoxan and chlorin e6 conjugate[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2021, 38(9): 1875-1880, 1895.
- [20] KONG L Y (孔令义). Spectra analysis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House (人民卫生出版社), 2016.