钯催化 β,γ -不饱和肼的 5-*exo-trig* 型氢酰胺化反应合成二氢吡唑王旭才[†] 陈明[†] 张威 张耀都 任智卉 关正辉*

(西北大学化学与材料科学学院 合成与天然功能分子教育部重点实验室 西安 710127)

摘要 报道了钯催化 β,γ -不饱和肼的 5-*exo-trig* 型分子内氢酰胺化反应, 高效地合成了一系列二氢吡唑类化合物. 该反应原料简单易得, 官能团兼容性高, 底物适用范围宽, 产率高, 反应不需要配体和添加剂. 机理研究表明, 与烯烃加成的氢原子来源于酰基肼氮原子上的氢, 并且可能是通过三氟乙酸间接转化而来.

关键词 钯催化; 氢酰胺化; 不饱和肼; 二氢吡唑; 含氮杂环

Palladium-Catalyzed 5-*exo-trig* Hydroamidation of β,γ -Unsaturated Hydrazones for Synthesis of DihydropyrazolesWang, Xucui[†] Chen, Ming[†] Zhang, Wei Zhang, Yaodu
Ren, Zhihui Guan, Zhenghui*

(Key Laboratory of Synthetic and Nature Molecule Chemistry of Ministry of Education, Department of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127)

Abstract Hydroamination reaction is the addition of a N—H unit across the unsaturated C—C bond, which provides a convenient route for the formation of C—N bond. Considerable effort has been directed toward the development of multiple catalytic protocols for the hydroamination reaction in the past decades. Despite appreciable progress in this field, the development of general and practical strategy for the hydroamination of amides remains challenging, because the strong electron-withdrawing substituents (acyl, sulfonyl, or phosphinyl) strongly declined the nucleophilicity of the nitrogen. In this paper, a mild and efficient palladium-catalyzed 5-*exo-trig* hydroamidation of β,γ -unsaturated hydrazones for the synthesis of dihydropyrazoles has been developed. The reaction employs readily available starting materials, tolerates a wide range of functional groups, and produces a series of valuable dihydropyrazoles in good to high yields (63%~88%) under mild reaction conditions. Furthermore, a gram-scale hydroamidation of **1a** afforded the dihydropyrazole **2a** in 85% yield. In addition, the deuterium labeling experiment demonstrated that N—H is the hydrogen source in this hydroamidation process.

Keywords palladium-catalyzed; hydroamidation; unsaturated hydrazones; dihydropyrazole; *N*-heterocycles

氢胺化反应是将 N—H 结构单元加成到不饱和碳碳双键或者碳碳叁键上的一类反应^[1~3]. 在过去的几十年中, 经过化学家们的不懈努力, 氢胺化反应得到了巨大的发展, 已成为有机合成中形成 C—N 键的重要方法之一^[4~10]. 然而, 由于酰基的吸电子作用大大降低了酰胺的亲核性, 利用酰胺作为胺源的氢酰胺化反应仍然是具有挑战性的研究课题之一^[11~16]. 在氢酰胺化反应的不同类型催化剂中, 钯催化剂显示出良好的活性和选择性^[6,17~21]. Michael 课题组^[22,23]利用 Pincer-Pd 作为催化

剂, 发展了钯催化分子内的氢酰胺化反应. Yamamoto 课题组^[24,25]发展了钯催化分子内氨基炔的氢酰胺化反应. Panda 课题组^[26]发展了钯催化酰胺与缺电子末端炔烃的分子间氢酰胺化反应. 最近, Beller 课题组^[27]发展了钯催化的酰胺与共轭二烯的分子间氢酰胺化反应. 这些重要的进展为取代酰胺的合成提供了有效的方法, 然而, 也存在底物受限等局限性. 因此, 发展新型、高效的钯催化氢酰胺化反应仍然具有重要的科学意义.

二氢吡唑是一种含有 N—N 键的杂环骨架, 它及其

* Corresponding authors. E-mail: guanzhh@nwu.edu.cn

Received February 8, 2020; revised March 23, 2020; published online March 31, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971204, 216222203, 21702161), the Innovation Capability Support Program of Shaanxi Province (No. 2020TD-022), and the Education Department of Shaanxi Province (No. 19JS064).

国家自然科学基金(Nos. 21971204, 216222203, 21702161)、陕西省创新能力支撑计划(No. 2020TD-022)和陕西省教育厅科学基金(No. 19JS064)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

衍生物具有广谱的生物活性, 而且存在于许多天然产物、药物分子及其合成中间体中(图 1)^[28~34].

图 1 含二氢吡唑骨架的生物活性分子

Figure 1 Selected example of bioactive dihydropyrazoles

2017 年, 我们课题组发展了一个新颖的 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU) 促进的 β,γ -烯基酯与磺酰基叠氮的形式[3+2]环加成反应, 为吡唑类化合物提供了高效的合成方法^[35a]. 而以酰基肼为底物的氢酰胺化反应将为二氢吡唑或者二氢吡嗪的合成提供有效的方法. 2018 年, 我们课题组发展了铜促进 β,γ -不饱和腙的分子内 6-*endo-trig* 型环化反应, 合成了二氢吡嗪(图 2a)^[35b]. 最近, 我们发现 β,γ -不饱和腙类化合物分子内氢酰胺化反应的区域选择性可以通过催化剂来调节. 当以钯为催化剂时, 可以选择性地发生 5-*exo-trig* 型环化反应生成二氢吡唑. 本文将报道一个以 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 为催化剂的 β,γ -不饱和腙类化合物的分子内 5-*exo-trig* 型氢酰胺化反应. 该反应无需外加配体和添加剂, 反应条件温和、产率高, 可以实现二氢吡唑的高效合成(Figure 2b).

图 2 β,γ -不饱和腙的区域选择性环化反应

Figure 2 Regioselective cyclization reaction of β,γ -unsaturated hydrazones

1 结果与讨论

首先, 选择 β,γ -不饱和腙 **1a** 作为模板底物对反应条件进行筛选. 以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 甲苯作溶剂, 在 120 °C 的条件下反应 6 h, 得到了 15% 产率的 5-*exo-trig* 型氢酰胺化产物二氢吡唑 **2a**(表 1, Entry 1). 尽管转化率和产率不高, 反应的区域选择性却很好, 没有发现 6-*endo-trig* 型环化生成的二氢吡嗪副产物. 在该结果的鼓舞下, 进一步优化了反应条件. 首先, 对不同的钯催化剂进行了筛选, 如 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等. 当以 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 为催化剂时, 反应可以很好地进行, 并得到 88% 产率的产物 **2a**(表 1, Entry 4). 继续研究其他反应溶剂, 包括 CH_3CN 、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和邻二甲苯等, 都没有甲苯的反应效果好. 因此, 甲苯可以作为反应的最佳溶剂. 膦配体的加入对反应有抑制作用(表 1, Entries 9~11). 对反应温度的研究表明, 钯催化 5-*exo-trig* 型氢酰胺化反应的产率随着反应温度的降低而降低, 因此, 120 °C 仍然是反应的优选温度(表 1, Entries 12~14). 另外, 通过对照实验证明, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 是该反应的必需催化剂(表 1, Entry 15).

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst	Solvent	Ligand	Yield
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Toluene		15
2	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$	Toluene		19
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Toluene		N.R.
4	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene		88
5	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	CH_3CN		70
6	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	DMSO		Trace
7	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	DMF		70
8	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	<i>o</i> -Xylene		66
9	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene	PPh_3	N.R.
10	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene	dppb	N.R.
11	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene	dppf	N.R.
12 ^b	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene		79
13 ^c	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene		52
14 ^d	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	Toluene		43
15	—	Toluene		N.R.

^a Reaction condition: **1a** (0.2 mmol), catalyst (5 mol%), solvent (2 mL), 120 °C for 6 h under air; isolated yields. ^b 110 °C. ^c 90 °C. ^d 70 °C.

在得到最优的反应条件后, 对该钯催化 5-*exo-trig* 型氢酰胺化反应的底物范围进行了研究. 从表 2 中的结果可以看出, 对于 β,γ -不饱和芳基腙类化合物来说, 芳

基上取代基的种类对反应并没有明显影响; 常见的取代基, 包括供电子的烷基、烷氧基, 以及吸电子性质的卤素、三氟甲基、氰基等, 在该反应中都可以很好地兼容, 并给出较高的产率. 芳基上取代基的位置对反应也没有明显影响, 例如邻、间、对位甲基, 氟、氯或者溴取代的 β,γ -不饱和芳基肼都能给出相近产率的产物(**2b**~**2d**: 72%~80% yield, **2f**~**2h**: 71%~83% yield, **2i**~**2k**: 80%~84% yield, **2l**~**2n**: 63%~71% yield). 另外, 除了 β,γ -不饱和芳基肼之外, β,γ -不饱和稠芳基肼、 β,γ -不饱和杂芳基肼、 β,γ -不饱和烯基肼以及各种各样的 β,γ -不饱和烷基肼都适用于该反应, 并给出较高产率的对应产物(**2r**~**2y**: 65%~83% yield). 研究还表明, α -位的甲基取代基对反应没有明显的影响(**2z**: 76% yield), 苯甲酰基

肼和乙酰基肼的活性相当(**2aa**: 88% yield). 然而, 对于对甲苯磺酰基的底物在该条件下仅得到痕量的产物(**2ab**).

为了证明该反应的实用性, 进行了克级规模的实验. 在标准条件下, 以 5 mmol 的 **1a** (1.08 g) 为原料得到了 85% 产率的二氢吡唑 **2a** (0.918 g) (图 3).

图 3 克级实验

Figure 3 Gram scale reaction

表 2 β,γ -不饱和肼的底物范围^a
Table 2 Scope of β,γ -unsaturated hydrazine

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), Pd(TFA)_2 (5 mol%), in toluene (2 mL) at 120 °C for 6 h under air; isolated yields.

为了获得反应机理方面的信息,设计了一些控制实验和氙代实验(图4)。首先,自由基验证实验表明,自由基捕获剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO)的加入对反应没有影响(方程式1),因此,排除了自由基机理^[35~41]。接下来,进行了氙代标记实验(方程式2),并发现在标准条件下原料中氮原子上的氙,大约有一半转移到了产物中。而当不加入 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 催化剂时,氙代原料在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 3 h ,氙并没有损失。说明该钯催化分子内氢酰胺化反应,氢原子可能是通过分子间的迁移传递方式进行^[22]。

图4 控制实验

Figure 4 Control experiments

基于以上实验结果,提出了一个可能的反应机理(图5)。首先, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 作为路易斯酸活化底物的碳碳双键;随后分子内酰胺基从内侧亲核进攻碳碳双键,生成 *cis*-胺钯化中间体 **B**^[42,43]。然后,产生的中间体 **B** 再经过三氟乙酸的质子解得到 *5-exo-trig* 型氢酰胺化产物 **2**;同时释放三氟乙酸钯活化催化剂,完成催化循环。

图5 可能的反应机理

Figure 5 Plausible mechanism of the reaction

2 结论

本文中,发展了一个新颖的钯催化 β,γ -不饱和脞的 *5-exo-trig* 型分子内氢酰胺化反应。该反应原料易得、条件简单、官能团兼容性好、底物适用范围宽且产率高,为二氢吡唑的合成提供了一种简洁、高效的新方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所测试的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 均使用德国布鲁克公司 400 兆核磁共振仪(分别为 400, 100, 376 MHz)。 ^1H NMR 的化学位移值以 TMS (δ 0.00)为标准确定, ^{13}C NMR 的化学位移值以 CDCl_3 (δ 77.0)确定。高分辨质谱是布鲁克公司 MicroTof-Q II mass spectrometer,离子源为 ESI-TOF。用硅胶(200~300 目)进行柱层析分离。除非另有说明,所有试剂和溶剂均购自供应商,未经进一步净化即可使用。所有的 β,γ -不饱和脞是根据参考文献^[35b]制备。

3.2 实验方法

3.2.1 钯催化 β,γ -不饱和脞的分子内氢酰胺化合成吡唑

向干燥的 10 mL 圆底烧瓶中依次加入 β,γ -不饱和脞 **1**, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (5 mol%, 3.3 mg), 甲苯(2 mL)。将反应液在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 油浴锅中搅拌,通过薄层层析(TLC)检测反应进度。反应结束以后,减压浓缩溶剂。得到的浓缩物通过层析柱分离,得到产物二氢吡唑 **2**。再利用 NMR, HRMS 对产物结构进行表征。

5,5-二甲基-3-苯基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2a**): 黄色固体, m.p. $103\sim 104\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.70~7.68 (m, 2H), 7.41 (t, $J=2.8\text{ Hz}$, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.7, 151.9, 131.8, 129.9, 128.6, 126.2, 63.6, 49.2, 26.4, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239.1155, found 239.1148。

5,5-二甲基-3-(4-甲基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2b**): 黄色固体, m.p. $79\sim 80\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.58 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.5, 152.0, 140.2, 129.3, 129.0, 126.2, 63.4, 49.2, 26.3, 23.3, 21.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.1311, found 253.1306。

5,5-二甲基-3-(3-甲基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2c**): 黄色固体, m.p. $65\sim 66\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.7, 152.2, 138.3, 131.7, 130.8, 128.5, 126.8, 123.4, 63.5, 49.2, 26.3, 23.3, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.1311, found 253.1314。

5,5-二甲基-3-(2-甲基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2d**): 黄色固体, m.p. $107\sim 108\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz) δ : 7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.29~7.22 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.8, 152.8, 137.9, 131.8, 130.4, 129.1, 128.6, 125.8, 62.4, 51.4, 26.2, 23.5, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 253.1311, found 253.1301.

5,5-二甲基-3-(4-甲氧基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2e**): 黄色固体, m.p. 102~103 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.4, 160.9, 151.2, 127.7, 124.4, 113.9, 63.4, 55.3, 49.2, 26.3, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 269.1260, found 269.1255.

5,5-二甲基-3-(4-氟苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2f**): 黄色固体, m.p. 124~125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.70~7.66 (m, 2H), 7.10 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.6, 163.7 (d, $J_{\text{CF}}=249.1$ Hz), 150.9, 128.2 (d, $J_{\text{CF}}=8.4$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{CF}}=21.8$ Hz), 63.8, 49.2, 26.4, 23.3; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -110.1 (s, 1F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 257.1061 found 257.1060.

5,5-二甲基-3-(3-氟苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2g**): 黄色固体, m.p. 100~101 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.44~7.40 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 7.13~7.08 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.7, 162.8 (d, $J_{\text{CF}}=244.8$ Hz), 150.7, 134.0 (d, $J_{\text{CF}}=8.0$ Hz), 130.2 (d, $J_{\text{CF}}=8.2$ Hz), 122.0 (d, $J_{\text{CF}}=2.9$ Hz), 116.8 (d, $J_{\text{CF}}=21.4$ Hz), 112.9 (d, $J_{\text{CF}}=22.8$ Hz), 63.9, 49.0, 26.4, 23.3; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -112.4 (m, 1F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 257.1061, found 257.1061.

5,5-二甲基-3-(2-氟苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2h**): 黄色固体, m.p. 86~87 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.94~7.90 (m, 1H), 7.40~7.35 (m, 1H), 7.21~7.17 (m, 1H), 7.13~7.07 (m, 1H), 3.23 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.8, 161.0 (d, $J_{\text{CF}}=251.1$ Hz), 148.9 (d, $J_{\text{CF}}=2.6$ Hz), 131.4 (d, $J_{\text{CF}}=8.6$ Hz), 128.5 (d, $J_{\text{CF}}=3.3$ Hz), 124.3 (d, $J_{\text{CF}}=3.4$ Hz), 119.8 (d, $J_{\text{CF}}=10.8$ Hz), 116.4 (d, $J_{\text{CF}}=22.2$ Hz), 63.5 (d, $J_{\text{CF}}=2.7$ Hz), 51.5 (d, $J_{\text{CF}}=7.2$ Hz), 26.3, 23.3; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ : -113.8 (m, 1F); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$

257.1061, found 257.1048.

5,5-二甲基-3-(4-氯苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2i**): 黄色固体, m.p. 117~118 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.6, 150.7, 135.7, 130.3, 128.8, 127.4, 63.8, 48.9, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 273.0765, found 273.0753.

5,5-二甲基-3-(3-氯苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2j**): 黄色固体, m.p. 99~100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.57~7.52 (m, 1H), 7.39~7.32 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.8, 150.5, 134.6, 133.6, 129.9, 129.8, 126.2, 124.3, 63.9, 48.9, 26.4, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 273.0765, found 273.0758.

5,5-二甲基-3-(2-氯苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2k**): 黄色固体, m.p. 64~65 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.71~7.69 (m, 1H), 7.44~7.41 (m, 1H), 7.33~7.30 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.0, 151.7, 132.9, 131.0, 130.8, 130.5, 130.1, 126.9, 64.0, 52.0, 26.1, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 273.0765, found 273.0757.

5,5-二甲基-3-(4-溴苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2l**): 黄色固体, m.p. 91~92 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.54 (s, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.7, 150.8, 131.8, 130.8, 127.7, 124.2, 63.9, 49.0, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 317.0260, found 317.0256.

5,5-二甲基-3-(3-溴苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2m**): 黄色固体, m.p. 87~88 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.83 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.7, 150.4, 133.9, 132.7, 130.1, 129.1, 124.7, 122.8, 63.9, 48.9, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 317.0260, found 317.0259.

5,5-二甲基-3-(2-溴苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑 (**2n**): 黄色固体, m.p. 54~55 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.64 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.38~7.34 (m, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.1, 152.7, 134.1, 133.1, 130.6, 130.4, 127.4,

121.7, 64.0, 51.9, 26.1, 23.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{15}BrN_2ONa [M+Na]^+$ 317.0260, found 317.0278.

5,5-二甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2o**): 黄色固体, m.p. 89~90 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.9, 150.4, 135.3, 131.4 (q, $J_{CF_3}=32.5$ Hz), 128.6 (d, $J_{CF_3}=41.3$ Hz), 126.4, 125.6 (q, $J_{CF_3}=3.7$ Hz), 123.9 (d, $J_{CF_3}=270.6$ Hz), 64.2, 48.9, 26.4, 23.3; ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ : -62.8 (s, 3F); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{15}F_3N_2ONa [M+Na]^+$ 307.1029, found 307.1018.

5,5-二甲基-3-(3-三氟甲基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2p**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.5 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.8, 150.4, 132.7, 131.1 (q, $J_{CF_3}=32.4$ Hz), 129.3, 129.1, 126.2 (q, $J_{CF_3}=3.5$ Hz), 123.8 (d, $J_{CF_3}=270.8$ Hz), 122.9 (q, $J_{CF_3}=3.6$ Hz), 64.0, 48.9, 26.4, 23.4; ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ : -62.8 (s, 3 F); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{15}F_3N_2ONa [M+Na]^+$ 307.1029, found 307.1021.

5,5-二甲基-3-(4-氰基苯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2q**): 黄色固体, m.p. 196~197 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.8, 149.8, 136.1, 132.3, 126.6, 118.4, 112.8, 64.4, 48.6, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{15}N_3O [M+Na]^+$ 264.1107, found 264.1104.

5,5-二甲基-3-(2-萘基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2r**): 黄色固体, m.p. 162~163 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.02 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.87~7.83 (m, 4H), 7.53~7.50 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.69 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.8, 152.0, 134.0, 133.0, 129.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.1, 126.7, 123.1, 63.8, 49.1, 26.5, 23.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{18}N_2ONa [M+Na]^+$ 289.1311, found 289.1326.

5,5-二甲基-3-(2-噻吩基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2s**): 黄色固体, m.p. 112~113 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.39 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=3.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.4, 147.7, 135.5, 128.2, 128.0, 127.4, 63.8, 49.7, 26.3, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{14}N_2OSNa [M+Na]^+$ 245.0719, found 245.0718.

(*E*)-5,5-二甲基-3-苯乙烯基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2t**): 黄色固体, m.p. 108~109 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.48~7.46 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.6, 153.3, 136.4, 135.8, 128.8, 128.3, 126.9, 121.2, 63.6, 47.9, 26.4, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{18}N_2ONa [M+Na]^+$ 265.1311, found 265.1328.

5,5-二甲基-3-苄基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2u**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.3, 155.7, 136.0, 128.8, 128.7, 127.0, 63.1, 50.7, 36.9, 26.0, 23.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{18}N_2ONa [M+Na]^+$ 253.1311, found 253.1320.

5,5-二甲基-3-丙基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2v**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.67 (s, 2H), 2.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.64~1.55 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.1, 157.1, 62.5, 51.5, 32.2, 26.1, 23.3, 19.7, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{18}N_2ONa [M+Na]^+$ 205.1311, found 205.1308.

5,5-二甲基-3-丁基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2w**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.68 (s, 2H), 2.30 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58~1.50 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.42~1.33 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.0, 157.3, 62.5, 51.5, 30.0, 28.4, 26.1, 23.3, 22.4, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{20}N_2ONa [M+Na]^+$ 219.1468, found 219.1455.

5,5-二甲基-3-环己基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2x**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.67 (s, 2H), 2.34~2.28 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.85~1.78 (m, 4H), 1.73~1.66 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.34~1.29 (m, 4H), 1.23~1.19 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 169.2, 160.8, 62.3, 49.5, 39.2, 30.2, 26.0, 25.8, 25.6, 23.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{22}N_2ONa [M+Na]^+$ 245.1624, found 245.1627.

5,5-二甲基-3-(2,6-二甲基庚-5-烯基)-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2y**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.09 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.31~2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16~2.10 (m, 1H), 2.09~1.93 (m, 2H), 1.85~1.73 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.43~1.33 (m, 1H), 1.27~1.18 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 168.8, 156.3, 131.3, 124.0, 62.3, 51.7, 37.4, 36.5, 30.1, 26.0, 25.5, 25.1,

23.1, 19.4, 17.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{28}N_2ONa$ $[M+Na]^+$ 287.2094, found 287.2090.

4,5,5-三甲基-3-苯基-1-乙酰基-4,5-二氢吡唑(**2z**): 无色液体. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.73~7.71 (m, 2H), 7.43~7.39 (m, 3H), 3.22~3.17 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.15 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 170.5, 157.1, 131.2, 129.7, 128.6, 126.7, 66.1, 51.1, 26.1, 23.5, 20.5, 13.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 253.1311, found 253.1303.

5,5-二甲基-3-苯基-1-苯甲酰基-4,5-二氢吡唑(**2aa**): 黄色固体, m.p. 116~117 $^{\circ}C$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.87~7.84 (m, 2H), 7.63~7.61 (m, 2H), 7.47~7.41 (m, 3H), 7.40~7.35 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.79 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 167.4, 152.8, 136.0, 131.6, 130.3, 130.0, 129.7, 128.5, 127.3, 126.4, 64.9, 48.6, 26.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{18}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 301.1311, found 301.1308.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图及化合物 **2a** 的单晶结构数据 (CCDC 1988074). 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.
- Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017.
- Yang, X.-H.; Lu, A. Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14049.
- Pimot, M. T.; Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 48.
- Gurak, J. A., Jr.; Yang, K. S.; Liu, Z.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5805.
- Zhu, L.; Xiong, P.; Mao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Yan, X.; Lu, X.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226.
- Cong, T.; Wang, H.; Liu, Y.; Wu, H.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2157 (in Chinese). (丛甜甜, 王华敏, 刘媛媛, 吴海虹, 张俊良, 有机化学, **2019**, *39*, 2157.)
- Zhang, S.; Hou, Z.; Song, Z.; Su, X.; Wang, F.; Yu, Y.; Peng, D.; Cui, S.; Liu, Y.; Wang, J.; Song, J. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 1168 (in Chinese). (张硕, 侯梓桐, 宋子贺, 苏晓峰, 王峰, 于一涛, 彭丹, 崔仕麒, 刘一帆, 王佳睿, 宋建军, 化学学报, **2019**, *77*, 1168.)
- Hesp, K. D.; Stradiotto, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1192.
- Qi, C.; Hasenmaile, F.; Gandon, V.; Leboeuf, D. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1734.
- Timmerman, J. C.; Laulhé, S.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1466.
- Miller, D. C.; Choi, G. J.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13492.
- Timmerman, J. C.; Robertson, B. D.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2251.
- Sevov, C. S.; Zhou, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11960.
- Li, P.; Huang, D.; Yang, T.; Deng, Z.; Wang, K.; Wang, J.; Su, Y.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2920 (in Chinese). (李鹏飞, 黄丹凤, 杨天宇, 邓周斌, 王克虎, 王君姣, 苏瀛鹏, 胡雨来, 有机化学, **2019**, *39*, 2920.)
- Yang, Z.; Xia, C.; Liu, D.; Liu, Y.; Sugiyama, M.; Imamoto, T.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2694.
- McGhee, A.; Cochran, B. M.; Stenmark, T. A.; Michael, F. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6800.
- Giles, R.; O'Neill, J.; Lee, J. H.; Chiu, M. K.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4083.
- Xu, T.; Qiu, S.; Liu, G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 46.
- Cochran, B. M.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2786.
- Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246.
- Pierson, J. M.; Ingalls, E. L.; Vo, R. D.; Michael, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13311.
- Patil, N. T.; Huo, Z.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3612.
- Narsireddy, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9698.
- Panda, N.; Mothkuri, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407.
- Banerjee, D.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1630.
- Yang, M.-N.; Yan, D.-M.; Zhao, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5208.
- Blair, L. M.; Sperry, J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794.
- Chen, J.-R.; Dong, W.-R.; Candy, M.; Pan, F.-F.; Jörres, M.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6924.
- Zhao, P.-L.; Wang, F.; Zhang, M.-Z.; Liu, Z.-M.; Huang, W.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10767.
- Camacho, M. E.; León, J.; Entrena, A.; Velasco, G.; Carrión, M. D.; Escames, G.; Vivó, A.; Acuña-Castroviejo, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5641.
- Hu, S.-B.; Chen, M.-W.; Zhai, X.-Y.; Zhou, Y.-G. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 103 (in Chinese). (胡书博, 陈木旺, 翟小勇, 周永贵, 化学学报, **2018**, *76*, 103.)
- Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12163.
- (a) Zhao, M.-N.; Zhang, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Sci. Bull.* **2017**, *62*, 493.
(b) Guo, Y.-Q.; Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3337.
- Liu, Y.-C.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 850 (in Chinese). (刘玉成, 郑啸, 黄培强, 化学学报, **2019**, *77*, 850.)
- Ren, P.; Qi, L.; Fang, Z.; Wu, T.; Gao, Y.; Shen, S.; Song, J.; Wang, L.; Li, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1776 (in Chinese). (任培星, 齐林, 方卓越, 吴天舒, 高雅蒙, 沈松, 宋金燕, 王力竞, 李玮, 有机化学, **2019**, *39*, 1776.)
- Li, X.-F.; Lin, J.-S.; Wang, J.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 878 (in Chinese). (李雪飞, 林进顺, 王建, 李忠良, 顾强帅, 刘心元, 化学学报, **2018**, *76*, 878.)
- Zhu, X.; Wang, Y.-F.; Ren, W.; Zhang, F.-L.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3214.
- Fan, Z.; Pan, Z.; Huang, L.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4236.
- Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 357 (in Chinese). (黄培强, 化学学报, **2018**, *76*, 357.)
- Allen, J. R.; Bahamonde, A.; Furukawa, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8670.
- Bahamonde, A.; Al Rifaie, B.; Martín-Heras, V.; Allen, J. R.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8708.

(Li, L.; Fan, Y.)