

电催化肼、丙二酮和 2-溴丙二酸二乙酯三组分合成 4-溴吡唑

穆思宇^a 李红霞^a 伍智林^b 彭俊梅^{*,a}
陈锦杨^b 何卫民^{*,b}^(a) 南华大学药学院 湖南衡阳 421001)^(b) 南华大学化学化工学院 湖南衡阳 421001)

摘要 吡唑是一类重要的五元氮杂环化合物, 存在于多种天然产物和药物分子中. 4-溴吡唑是一种高价值的吡唑衍生物, 不仅具有多种生物活性和药理活性, 还被广泛用作有机合成中间体, 因此发展新型高效的 4-溴吡唑化合物合成方法具有重要的研究意义. 本研究发展了一种电化学促进芳香肼、1,2-丙二酮和 2-溴丙二酸二乙酯三组分串联环化-溴化反应合成 4-溴吡唑化合物的方法, 并揭示了其反应机理. 反应历程为芳香肼与丙二酮发生环化反应得到吡唑杂环化合物, 其发生溴化反应得到 4-溴吡唑. 2-溴丙二酸二乙酯具有较高的氧化态, 防止电解过程中过氧化效应, 避免了过量溴化剂的使用. 我们还将该方法用于其他溴化杂环化合物的合成.

关键词 有机电合成; 多组分反应; 溴化反应; 4-溴吡唑衍生物

Electrocatalytic Three-Component Synthesis of 4-Bromopyrazoles from Acetylacetone, Hydrazine and Diethyl Bromomalonate

Mu, Siyu^a Li, Hongxia^a Wu, Zhilin^b Peng, Junmei^{*,a}
Chen, Jinyang^b He, Weimin^{*,b}^(a) School of Pharmaceutical Science, University of South China, Hengyang, Hunan 421001)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001)

Abstract Pyrazoles are the most important five-membered *N*-heterocycles as they are present in many natural products and synthetic drugs. Among various pyrazole derivatives, 4-bromopyrazoles have attracted great attention because they not only display significant biological activities and physicochemical properties but also serve as valuable synthons in organic chemistry. In this manuscript, an efficient and eco-friendly method for the synthesis of various 4-bromopyrazoles through three-component reaction of hydrazine, acetylacetone and 2-bromomalonate was reported and the proposal reaction mechanism was revealed. According to the mechanism, hydrazine reacts with acetylacetone to afford pyrazole firstly, which then converts to 4-bromopyrazole through bromination. This method could also be well applicable for the bromination of other heterocyclic compounds. Given the high oxidation state of diethyl 2-bromomalonate, the peroxidation can be avoided through the electrolysis process, thus the excess amount of brominating agent was not be required.

Keywords electro-organic synthesis; multicomponent reaction; bromination reaction; 4-bromopyrazole derivatives

吡唑是一类非常重要的五元氮杂环, 存在于多种天然产物和药物分子中, 对药物化学和材料科学具有重要意义^[1-6]. 在众多吡唑衍生物中, 溴化吡唑类化合物不仅具有广泛的生物、药物活性^[7-9], 还是一种重要的合成中间体, 在药物合成和有机转化中发挥着重要的作用^[10-12].

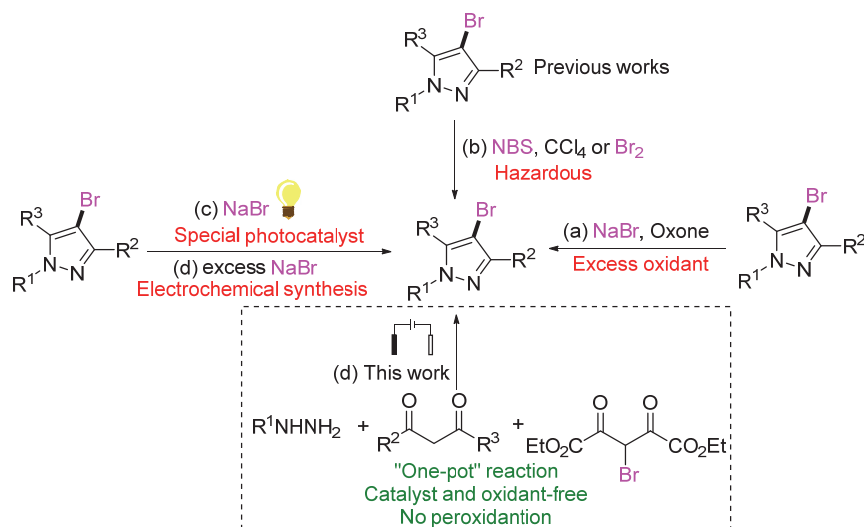
目前, 文献报道的 4-溴吡唑衍生物的制备方法主要包括以溴化盐为溴源的氧化溴化反应、以溴素为溴源的溴化反应、光催化溴化反应和电催化溴化反应等^[13-15]. 2017 年, MacKay 课题组^[16]报道了以溴化钠作为溴化试剂, 在过量过氧单磺酸钾(oxone)促进下制备 4-溴吡唑类化合物的方法(Scheme 1a). 该方法需要使用过量的氧

* Corresponding authors. E-mail: 421013461@qq.com; weiminhe@usc.edu.cn;

Received November 1, 2022; revised November 20, 2022; published online November 28, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2021JJ40429) and the Research Foundation of Education Bureau of Hunan Province (No. 19B501).

湖南省自然科学基金(No. 2021JJ40429)和湖南省教育厅科学研究基金(No. 19B501)资助项目.



图式 1 吡唑衍生物溴化反应
Scheme 1 Bromination of pyrazole derivatives

化剂, 不符合原子经济性要求. 以溴素为溴源的溴化反应也有报道, 2010 年, Usami 课题组^[17]报道了一种以溴素作为溴化剂的制备 4-溴吡唑类化合物的方法(Scheme 1b). 该方法使用腐蚀性强、毒性大的溴素作为溴化试剂, 不适用于工业化生产. 2018 年, König 课题组^[18]报道了以溴化钠作为溴源, 可见光促进下制备 4-溴吡唑类化合物的方法(Scheme 1c). 但该方法需要使用特殊的光催化剂, 成本较高. 2019 年, 雷爱文课题组^[19]报道了一种电化学促进吡唑衍生物溴化反应制备 4-溴吡唑类化合物的方法(Scheme 1d). 该方法以廉价的溴化钠作为溴源, 在温和的反应条件下便可以实现吡唑衍生物的电化学溴化反应. 但由于溴离子的氧化态较低, 在阳极表面容易发生过氧化效应, 因此该反应需要使用 2~4 equiv. 的溴化剂才能使反应有效进行. 尽管上述反应可以有效地制备 4-溴吡唑类化合物, 但是均存在一定的局限性, 如所用试剂毒性大、环境污染严重、后处理复杂、试剂价格昂贵、溴化率低等.

电化学有机合成已成为一种绿色的合成策略, 并在过去几年取得了令人瞩目的发展^[20-25]. 有机电合成法通常在分离式或非分离式电解池中进行, 通过电压驱动电子定性移动而在电极表面实现化合物的氧化或还原. 在电化学合成中, 发生定向移动的电子取代传统氧化还原反应中的氧化剂或还原剂, 从而避免了大量氧化还原剂的使用, 符合绿色化学的发展理念. 多组分反应可以在“一锅法”中实现多个化学键的构建, 不仅可以减少反应步骤, 提高反应产率, 同时简化了实验后处理过程和减少资源消耗, 成为一种理想的合成策略^[26-36]. 基于本课题组在绿色化学研究方面的工作^[37-41], 本文报道了一种电化学促进肼、1,2-丙二酮和 2-溴丙二酸二乙酯三组份串联环化溴化合成 4-溴吡唑衍生物的方法(Scheme 1d).

与已有方法相比, 本方法使用氧化态较高的有机溴试剂作为溴源, 避免了阳极的过氧化现象. 同时, 该卤化反应也可以拓展至其他杂环化合物的卤化反应中, 为杂环化合物的卤化提供了有效的路径.

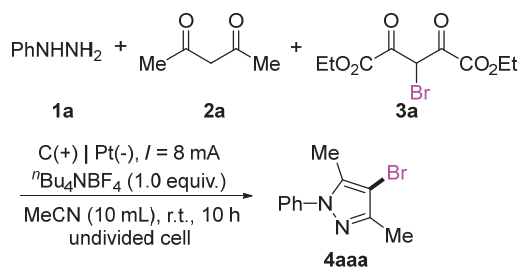
1 结果与讨论

首先, 以苯肼(**1a**)、乙酰丙酮(**2a**)和 2-溴丙二酸二乙酯(**3a**)的反应为模型反应, 系统考察了电极类型(如铂电极(Pt)、铜电极(Cu)、镍电极(Ni)、铝电极(Al)、石墨电极(C)和不锈钢电极(SS)、不同电解质、反应溶剂、不同溴化试剂以及电流大小对反应的影响(结果见表 1).

由表 1 可知, 不同的电极材料对反应影响较大, 当以石墨片(C)作为阳极, 铂片(Pt)作为阴极时, 该反应以 96% 的产率获得预期的目标产物. 而当以其他电极对代替 C-Pt 电极对时, 反应产率均有所下降(Table 1, Entries 1~8), 推测可能是因为铂电极更有利于氢离子还原反应, 推动反应进行. 继而, 考察了不同电解质对反应的影响, 实验结果显示, 电解质种类对反应影响较小, 如使用 Et_4NBF_4 或 KPF_4 作为电解质时, 反应产率分别为 92% 和 91%(Table 1, Entries 8, 9). 反应溶剂对该溴化反应也具有一定影响(Table 1, Entries 12~15), *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基亚砜(DMSO)作为反应溶剂时, 反应产率也较高, 但是由于 DMF 和 DMSO 沸点较高, 增加了后处理难度, 因此选择乙腈作为最佳反应溶剂. 当以无机溴化物(NaBr , KBr , tBu_4NBr)作为溴化试剂时(Table 1, Entries 16~20), 使用 2~3 equiv. 的溴化试剂才能使反应有效进行. 主要是因为电解条件下, 溴离子在阳极表面发生过氧化反应, 消耗过量的溴化剂. 有机溴化物具有较高的氧化态, 在电解过程中, 杂环化合物优先被氧化, 继而与溴化试剂作用, 从而避免了过量溴

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Variation from the standard reaction conditions	Yield ^b /%
1	None	96
2	Pt(+) Cu(-) instead of C(+) Pt(-)	86
3	Pt(+) Ni(-) instead of C(+) Pt(-)	90
4	Pt(+) Pt(-) instead of C(+) Pt(-)	92
5	Pt(+) Al(-) instead of C(+) Pt(-)	86
6	C(+) C(-) instead of C(+) Pt(-)	87
7	C(+) Ni(-) instead of C(+) Pt(-)	88
8	Pt(+) SS(-) instead of C(+) Pt(-)	84
10	1.0 equiv. of Et4NBF4 instead of ⁿ Bu4N-BF4	92
11	1.0 equiv. of KPF4 instead of ⁿ Bu4NBF4	91
12	Acetone instead of MeCN	85
13	EtOH instead of MeCN	82
14	DMF instead of MeCN	92
15	DMSO instead of MeCN	90
16	1.0 equiv. of NaBr instead of 3	75
17	2.0 equiv. of NaBr instead of 3	88
18	3.0 equiv. of NaBr instead of 3	92
19	2.0 equiv. of KBr instead of 3	87
20	2.0 equiv. of ⁿ Bu4NBr instead of 3	88
21	5 mA, 15 h instead of 8 mA, 10 h	82
22	15 mA, 4 h instead of 8 mA, 10 h	83
23	Without electric current	N.R. ^c

^a Reaction conditions: C (15 mm × 10 mm × 2 mm) as the anode, Pt (15 mm × 10 mm × 0.1 mm) as the cathode, constant current = 8 mA, **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), **3** (0.5 mmol), MeCN (10 mL), ⁿBu4NBF4 (1.0 equiv.), room temperature, in air, 10 h, undivided cell; ^b GC yields using dodecane as an internal reference; ^c No reaction.

化剂的使用. 因此, 以 1 equiv. 的 2-溴丙二酸二乙酯作为溴化剂时, 反应便可有效进行, 以 96% 的收率获得预期的目标产物 (Table 1, Entry 1). 最后, 考察了电流强度及反应时间对反应的影响 (Table 1, Entries 21, 22). 实验结果表明, 增大或降低电流强度, 反应产率均有所下降, 而无电流条件下无预期目标产物生成 (Table 1, Entry 23). 基于以上实验结果, 获得最优反应条件为: C-Pt 作为电极对, 电流强度为 8 mA, 电解质 (ⁿBu4NBF4) 用量为 1 equiv., 非分离式电解池中电解 10 h (Table 1, Entry 1).

在上述最优反应条件下, 系统考察不同肼、丙二酮的反应情况, 结果见表 2.

由表 2 可知, 该溴化反应对不同的肼衍生物均具有较好的适用性, 无论是芳香肼、杂芳基肼或脂肪肼, 反应均能有效进行, 以较高的产率获得相应的目标产物. 芳基肼苯环上的取代基对反应影响较小, 当取代基为给电子基 (4-Me) 或吸电子基 (4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 4-CF3, 4-NO2), 反应均能有效进行, 产率为 72% ~ 92% (**4baa** ~ **4haa**). 芳香肼上的空间位阻对反应具有一定影响, 当以二取代芳基肼作为底物时, 反应产率有所下降 (**4jaa**, 70%; **4kaa**, 74%). 该反应条件同样适用于脂肪肼的溴化反应, 且反应产率高达 82% (**4maa**). 将芳香肼替换为对甲苯磺酰肼或苯甲酰肼时, 没有反应发生. 我们进一步考察了一系列的丙二酮衍生物, 包括 1-苯基-1,3-丁二酮、1,1,1-三氟-2,4-戊二酮、3,5-庚二酮和 1-环丙基-1,3-丁二酮等, 但是只有 3,5-庚二酮和 1-环丙基-1,3-丁二酮与苯肼的反应能够有效进行, 分别以 71% 和 70% 的产率获得相应的目标产物 (**4aba**, **4aca**). 最后, 我们将该溴化反应拓展至其他芳 (杂) 环化合物的溴化反应中, 以 67% ~ 83% 的产率获得了相应的目标产物 (**5aa** ~ **5ea**). 使用 2-氯丙二酸二乙酯替代 2-溴丙二酸二乙酯, 没有相应的 4-氯吡唑生成.

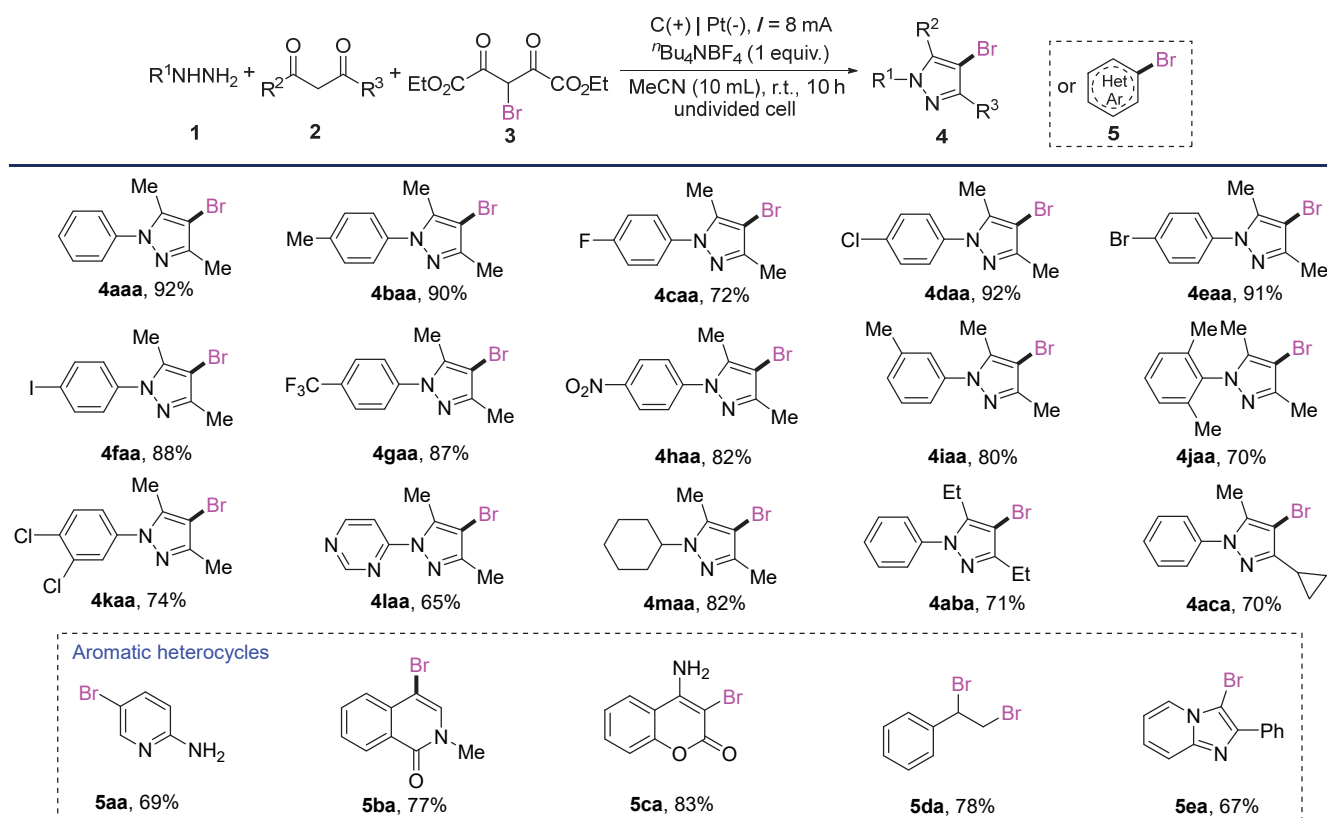
为了阐明该溴化反应的反应机制, 进行了一系列的控制试验. 首先, 以 *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑 (**6a**) 作为底物时, 该反应以 95% 的产率获得预期的目标产物 (Scheme 2a). 说明反应过程中, 苯肼首先与乙酰丙酮发生环化反应生成 *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑 (**6a**) 中间体, 继而发生后续的溴化反应. 通过 GC-MS 对反应混合物进行分析, 反应有大量丙二酸二乙酯 (**7**) 生成, 其分离产率为 67% (Scheme 2b).

在模型反应中, 使用 2 equiv. 的 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基 (TEMPO) 或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT) 作为自由基捕获剂, 反应产率没有明显降低 (Schemes 2c ~ 2d). GC-MS 分析反应混合液, 检测到 BHT 和碳自由基的偶联产物化合物 **8**, 说明反应过程中存在丙二酸二乙酯自由基.

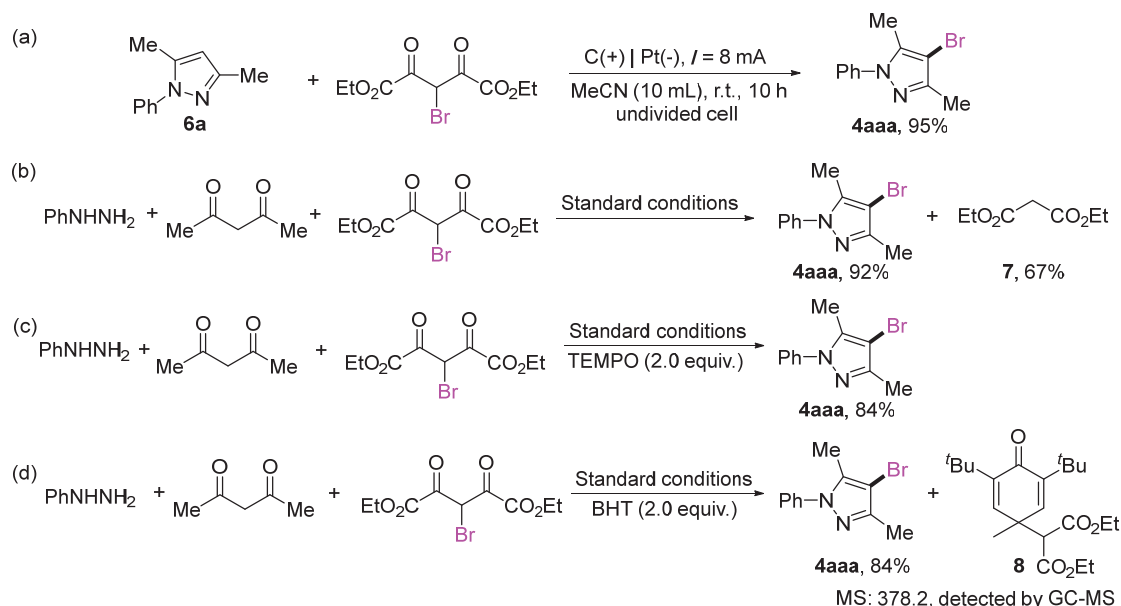
为了进一步揭示该溴化反应机制, 进行了循环伏安法 (CV) 实验. 以玻碳电极作为工作电极、铂电极作为对电极、Ag/AgCl 电极作为参比电极, 扫描速率为 0.1 V · s⁻¹ (图 1). 由图 1 可知, 在 0 ~ 2 V 扫描区间内, 未观测到 2-溴丙二酸二乙酯的氧化峰, 而 *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑 (**6a**) 的氧化态为 1.90 V (vs Ag/AgCl), 说明在溴化反应中, *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑 (**6a**) 优先被氧化.

基于以上实验结果以及已有文献报道^[42-43], 提出可能的反应机理 (Scheme 3a). 首先, 苯肼 (**1a**) 和乙酰丙酮 (**2a**) 发生环化反应生成 *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑 (**6**) 中间体, 而 2-溴丙二酸二乙酯 (**3**) 不能被阳极氧化, 而是在阴

表 2 溴化反应的适用范围^{a,b}
Table 2 Reactions scope of the bromination



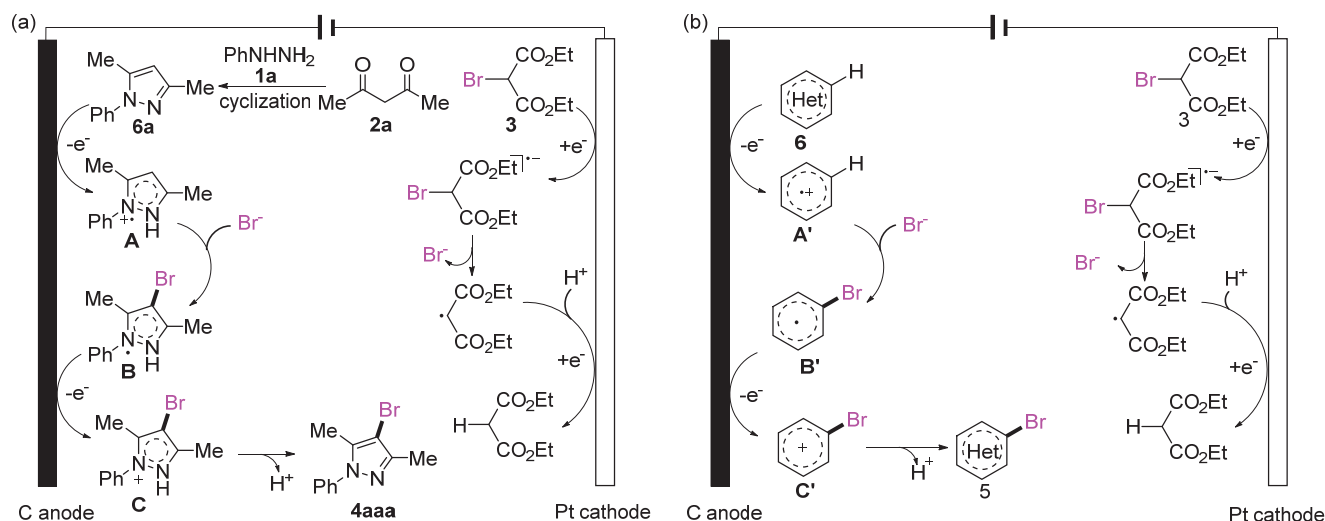
^a Reaction conditions: C (15 mm × 10 mm × 2 mm) as the anode, Pt (15 mm × 10 mm × 0.1 mm) as the cathode, constant current = 8 mA, **1** (0.5 mmol), **2** (0.5 mmol), **3** (0.5 mmol), MeCN (10 mL), ^tBu₄NBF₄ (1.0 equiv.), room temperature, in air, 10 h, undivided cell; ^b Isolated yields.



图式 2 控制实验
Scheme 2 Control experiments

极发生还原反应生成自由基阴离子; 继而释放出 Br⁻和丙二酸二乙酯自由基, 该自由基与体系中的 H⁺结合后经阴极还原得到丙二酸二乙酯(**7**)。同时, 在阳极表面,

N-苯基-3,5-二甲基吡唑(**6**)首先被氧化生成自由基阳离子 **A**, 继而与 Br⁻反应得到自由基中间体 **B**, 该自由基中间体被进一步氧化生成中间体 **C**, 而后失去 H⁺获得目



图式 3 (a)三组分溴化反应的反应机理; (b)杂环化合物溴化反应的反应机理

Scheme 3 (a) Proposal mechanism for bromination of three-component reaction; (b) Proposal mechanism for bromination of heterocyclic compounds

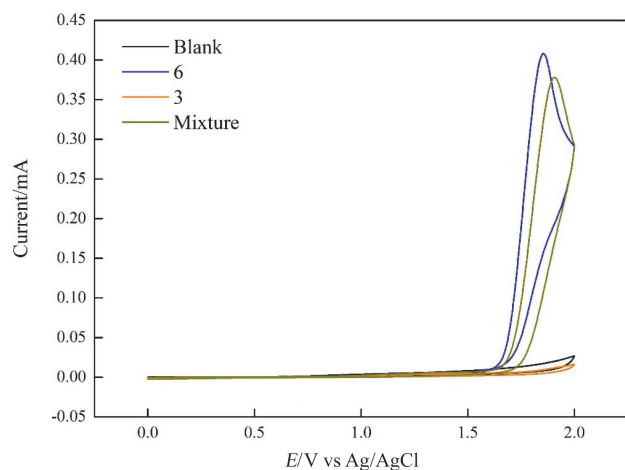


图 1 循环伏安实验

Figure 1 Cyclic voltammetry experiment

标产物 **4aaa**. Scheme 3b 为其他杂环化合物溴化反应的可能机理, 与 Scheme 3a 类似, 杂环化合物 **6** 在阳极表面失去电子形成中间体 **A'**, 后者与 Br^- 反应后失去电子得到阳离子 **C'**, 后经去质子化得到目标产物 **5**.

2 结论

本文以 2-溴丙二酸二乙酯作为溴源, 在电化学促进下, 实现了肼、丙二酮和 2-溴丙二酸二乙酯的三组份串联环化溴化反应, 该反应条件同样适用于烯烃和其他芳杂环化合物的溴化反应, 具有较好的普适性, 且反应条件温和, 避免了大量氧化还原剂的使用. 与无机溴化物作为溴源的方法相比, 2-溴丙二酸二乙酯具有较高的氧化态, 难以被阳极氧化, 无过氧化副反应, 从而避免了过量溴化试剂的使用. 同时, 该方法也适用于其他杂环

化合物的溴化反应中, 为杂环化合物的高效溴化提供了一般性方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR (TMS 为内标), ^{13}C NMR (以 TMS 为内标), 柱层析用 300~400 目尺寸的硅胶粉, 乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂. 恒电位仪: 上海昕瑞仪器仪表有限公司 (型号: DJS-292B). 2-溴丙二酸二乙酯、肼、乙酰丙酮等试剂购自北京伊诺凯科技有限公司.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **4aaa**~**4aca** 的合成

将肼(**1**, 0.5 mmol)、丙二酮(**2**, 0.5 mmol)、2-溴丙二酸二乙酯(**3**, 0.5 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.5 mmol) 和 10 mL 乙腈置于 10 mL 非分离式电解池中, 分别以石墨电极(C, 15 mm×10 mm×2 mm)作为阳极, 铂电极(Pt, 15 mm×10 mm×0.1 mm)作为阴极, 反应混合液在 8 mA 恒电流下电解 10 h. 反应结束后, 减压浓缩, 经快速柱层析得到目标产物 **4aaa**~**4aca**.

4-溴-3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑(**4aaa**)^[37]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.35~7.40 (m, 3H), 2.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 147.56, 139.86, 137.49, 129.16, 127.80, 124.68, 96.38, 12.35, 11.74.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)-1*H*-吡唑(**4baa**)^[37]: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.21 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 147.26, 137.79, 137.47, 137.41, 129.70, 124.60,

96.02, 21.09, 12.34, 11.65.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑(**4caa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.08 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 160.88 (d, *J*=248.2 Hz, 1C), 146.66, 136.60, 134.92 (d, *J*=3.8 Hz, 1C), 125.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1C), 115.07 (d, *J*=23.9 Hz, 1C), 95.33, 11.30, 10.60.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-氯苯基)-1*H*-吡唑(**4daa**)^[43]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.01, 138.35, 137.52, 133.54, 129.34, 125.74, 96.85, 12.33, 11.77;

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑(**4eaa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.04, 138.83, 137.47, 132.31, 125.97, 121.41, 96.96, 12.35, 11.82.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑(**4faa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.11, 139.53, 138.30, 137.45, 126.14, 97.02, 92.61, 12.35, 11.84.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-三氟甲基苯基)-1*H*-吡唑(**4gaa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.62, 142.59, 137.56, 129.48 (q, *J*=34.0 Hz, 1C), 126.39 (q, *J*=3.8 Hz, 1C), 123.80 (q, *J*=273 Hz, 1C), 124.17, 123.32, 97.74, 12.33, 12.00.

4-溴-3,5-二甲基-1-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑(**4haa**): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.50, 145.03, 143.63, 136.75, 123.84, 122.65, 97.96, 11.45, 11.43.

4-溴-3,5-二甲基-1-(3-甲基苯基)-1*H*-吡唑(**4iaa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 147.39, 139.77, 139.36, 137.46, 128.84, 128.60, 125.43, 121.65, 96.20, 21.33, 12.34, 11.73.

4-溴-3,5-二甲基-1-(2,6-二甲基苯基)-1*H*-吡唑(**4jaa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 147.21, 139.70, 138.96, 137.42, 129.51,

122.47, 96.02, 21.24, 12.33, 11.72.

4-溴-3,5-二甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑(**4kaa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.52, 139.04, 137.58, 133.26, 131.78, 130.75, 126.21, 126.06, 123.31, 123.16, 97.47, 12.34, 11.89.

4-(4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡唑基)嘧啶(**4laa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 149.75, 149.43, 141.16, 141.08, 139.76, 138.03, 99.90, 13.49, 12.57.

4-溴-3,5-二甲基-1-环己基-1*H*-吡唑(**4maa**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.93~3.88 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.91~1.87 (m, 6H), 1.71~1.68 (m, 1H), 1.38~1.26 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 145.29, 135.81, 93.61, 58.51, 32.64, 25.75, 25.16, 12.33, 10.22.

4-溴-3,5-二乙基-1-苯基-1*H*-吡唑(**4aba**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.41~7.35 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.64~2.59 (m, 4H), 1.22 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.04 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 152.47, 142.95, 139.99, 129.19, 128.10, 125.32, 94.37, 20.42, 18.68, 12.98, 12.88.

4-溴-3-环丙基-5-甲基-1-(苯基)-1*H*-吡唑(**4aca**)^[37]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.43 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.80~1.72 (m, 1H), 0.91~0.82 (m, 2H), 0.71 (d, *J*=6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 147.76, 140.71, 139.99, 128.85, 127.51, 124.72, 96.56, 12.32, 6.99, 6.90.

3.2.2 化合物 **5aa**~**5ea** 的合成

在 10 mL 非分离式电解池中依次加入芳基肼(0.5 mmol)和乙酰丙酮(0.5 mmol)或杂环化合物(0.5 mmol)、2-溴丙二酸二乙酯(0.5 mmol)、ⁿBu₄NBF₄ (0.5 mmol)和 10 mL 乙腈, 分别以石墨电极(C, 15 mm×10 mm×2 mm)作为阳极, 铂电极(Pt, 15 mm×10 mm×0.1 mm)作为阴极, 反应混合液在 8 mA 恒电流下电解 10 h. 反应结束后, 减压浓缩, 经快速柱层析得到目标产物 **5aa**~**5ea**.

5-溴吡唑-2-胺(**5aa**)^[44]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 157.02, 148.72, 140.15, 110.06, 108.33.

4-溴-2-甲基异喹啉-1(2*H*)-酮(**5ba**)^[45]: ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ : 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.66, 134.46, 131.93, 131.83, 127.04, 126.80, 125.22, 124.75, 98.57, 35.96.

4-氨基-3-溴-2H-苯并吡喃-2-酮(**5ca**): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.73~7.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 157.99, 152.61, 152.22, 132.97, 124.45, 123.89, 117.32, 114.12, 81.80; HRMS calcd for C₁₀H₉BrNO [M+H]⁺ 237.9862, found 123.9864.

1,2-二溴乙基苯(**5da**)^[46]: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.35~7.19 (m, 5H), 5.09~5.06 (m, 1H), 4.03~3.94 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 137.60, 128.17, 127.84, 126.64, 49.85, 33.99.

3-溴-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**5ea**)^[47]: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.19 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28~7.25 (m, 1H), 6.94 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 145.50, 142.71, 132.88, 128.50, 128.33, 127.92, 125.14, 124.00, 117.67, 113.09, 91.75.

3.2.3 循环伏安实验

循环伏安实验所用仪器为 CHI 660E 电化学工作站(辰华), 工作电极为玻碳电极($\Phi=3$ mm), 对电极为铂电极, 参比电极为 Ag/AgCl 电极, 扫描速度为 0.10 V/s, 扫描范围为 0~2.0 V, (a)空白试验: 0.1 mol/L *n*-Bu₄NBF₄ 乙腈溶液; (b) *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑(0.02 mol/L)和 *n*-Bu₄NBF₄ (0.1 mol/L)乙腈溶液; (c) 2-溴丙二酸二乙酯(0.02 mol/L)和 *n*-Bu₄NBF₄ (0.1 mol/L)乙腈溶液; (d) *N*-苯基-3,5-二甲基吡唑(0.02 mol/L)、2-溴丙二酸二乙酯(0.02 mol/L)和 *n*-Bu₄NBF₄ (0.1 mol/L)乙腈溶液.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **4** 和 **5** 的 ¹H NMR、¹³C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134.
- [2] Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16.
- [3] Sun, K.; Xiao, F.; Yu, B.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1921.
- [4] Bennani, E. F.; Doudach, L.; Cherrah, Y.; Ramli, Y.; Karrouchi, K.; Ansar, M.; Faouzi, M. E. A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103470.
- [5] Bekhit, A. A.; Ashour, H. M. A.; Guemei, A. A. *Arch Pharm.* **2005**, *338*, 167.
- [6] Jiang, J.; Wang, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1591.
- [7] Zehnder, L.; Bennett, M.; Meng, J.; Huang, B.; Ninkovic, S.; Wang, F.; Braganza, J.; Tatlock, J.; Jewell, T.; Zhou, J. Z.; Burke, B.; Wang, J.; Maegley, K.; Mehta, P. P.; Yin, M.-J.; Gajiwala, K. S.; Hickey, M. J.; Yamazaki, S.; Smith, E.; Kang, P.; Sistla, A.; Dovalsantos, E.; Gehring, M. R.; Kania, R.; Wythes, M.; Kung, P.-P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3368.
- [8] Kaur, G.; Utreja, D.; Jain, N.; Dhillon, N. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 113.
- [9] Wood, D. J.; Lopez-Fernandez, J. D.; Knight, L. E.; Al-Khawaldeh, I.; Gai, C.; Lin, S.; Martin, M. P.; Miller, D. C.; Cano, C.; Endicott, J. A.; Hardcastle, I. R.; Noble, M. E. M.; Waring, M. J. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3741.
- [10] Ichikawa, H.; Ohno, Y.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2247.
- [11] Balle, T.; Andersen, K.; Vedso, P. *Synthesis* **2002**, 1509.
- [12] Willy, B.; Muller, T. J. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082.
- [13] Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833.
- [14] Kakarla, G. Li, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.
- [15] He, J.; Wei, Y.; Feng, Y.; Li, C.; Dai, B.; Liu, P. *Synthesis* **2021**, *54*, 1793.
- [16] Olsen, K. L.; Jensen, M. R.; MacKay, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4111.
- [17] Ichikawa, H.; Nishioka, M.; Arimoto, M.; Usami, Y. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1509.
- [18] Petzold, D.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 626.
- [19] Yuan, Y.; Yao, A.; Zheng, Y.; Gao, M.; Zhou, Z.; Qiao, J.; Hu, J.; Ye, B.; Zhao, J.; Wen, H.; Lei, A. *iScience* **2019**, *12*, 293.
- [20] Chen, J.-Y.; Wu, H.-Y.; Gui, Q.-W.; Yan, S.-S.; Deng, J.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1445.
- [21] Liang, Y.; Lin, F.; Adeli, Y.; Jin, R.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4566.
- [22] Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Liao, H.-R.; Shu, X.-R.; Duan, L.-L.; Yang, X.-F.; He, W.-M. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 233.
- [23] Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72.
- [24] Chen, N.; Xu, H.-C.; *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 165.
- [25] Yang, Z.; Yu, Y.; Lai, L.; Zhou, L.; Ye, K.; Chen, F.-E. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 19.
- [26] Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem.-Asian J.* **2010**, *5*, 2318.
- [27] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
- [28] Meng, N.; Lv, Y.; Liu, Q.; Liu, R.; Zhao, X.; Wei, W. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 258.
- [29] Ma, C.-H.; Ji, Y.; Zhao, J.; He, X.; Zhang, S.-T.; Jiang, Y.-Q.; Yu, B. *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 571.
- [30] Cao, M.; Fang, Y.-L.; Wang, Y.-C.; Xu, X.-J.; Xi, Z.-W.; Tang, S. *ACS Comb. Sci.* **2020**, *22*, 268.
- [31] Cao, M.; Liu, L.; Tang, S.; Peng, Z.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1887.
- [32] Yang, Q.-L.; Ma, R.-C.; Li, Z.-H.; Li, W.-W.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 4990.
- [33] Wang, Z.-H.; Wei, L.; Jiao, K.-J.; Ma, C.; Mei, T.-S. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8202.
- [34] Zhong, P.-F.; Lin, H.-M.; Wang, L.-W.; Mo, Z.-Y.; Meng, X.-J.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6334.
- [35] He, M.-X.; Mo, Z.-Y.; Wang, Z.-Q.; Cheng, S.-Y.; Xie, R.-R.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 724.
- [36] Li, Q.-Y.; Cheng, S.-Y.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5517.
- [37] Chen, J.-Y.; Li, H.-X.; Mu, S.-Y.; Song, H.-Y.; Wu, Z.-L.; Yang, T.-B.; Jiang, J.; He, W.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8501.
- [38] Wu, Z.-L.; Chen, J.-Y.; Tian, X.-Z.; Ouyang, W.-T.; Zhang, Z.-T.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1501.
- [39] Chen, J.-Y.; Zhong, C.-T.; Gui, Q.-W.; Zhou, Y.-M.; Fang, Y.-Y.; Liu, K.-J.; Lin, Y.-W.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 475.
- [40] Wu, Y.; Chen, J.-Y. Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.;

- He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, 23, 3950.
- [41] Gui, Q.-W. G.; Teng, F.; Yu, P.; Wu, Y.-F.; Nong, Z.-B.; Yang, L.-X. Y.; Chen, X.; Yang, T.-B.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2023**, 44, 111
- [42] Zhang, T.-T. Luo, M.-J.; Li, Y.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7250.
- [43] Bondarenko, O. B.; Karetnikov, G. L.; Komarov, A. I.; Pavlov, A. I.; Nikolaeva, S. N. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 322.
- [44] Hanthorn, J. J.; Valgimigli, L.; Pratt, D. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6908.
- [45] Schwartz, G.; Witschel, M. C.; Rottmann, M.; Bonnert, R.; Leartsakulpanich, U.; Chitnumsub, P.; Jaruwat, A.; Ittarat, W.; Schäfer, A.; Aponte, R. A.; Charman, S. A.; White, K. L.; Kundu, A.; Sadhukhan, S.; Lloyd, M.; Freiberg, G. M.; Srikumaran, M.; Siggel, M.; Zwysig, A.; Chaiyen, P.; Diederich, F. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 4840.
- [46] Shang, X.; Liu, X.; Sun, Y. *Green Chem.* **2021**, 23, 2037.
- [47] Das, D.; Samanta, R. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 379.

(Cheng, F.)