

电化学促进咪唑并[1,2-*a*]吡啶与二氯(溴)乙烷及碘仿的卤化反应

张 周^a 郭 钰^b 羊 静^b 吴 丹^b
王佳昕^b 洪欣玥^b 蔡佩君^{*,a} 荣良策^{*,b}

(^a 中国矿业大学化工学院 江苏徐州 221116)

(^b 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116)

摘要 报道了在电化学条件下 2-芳基咪唑并[1,2-*a*]吡啶与二氯乙烷、二溴乙烷及碘仿发生卤化反应。研究表明二氯(溴)乙烷和碘仿都是有效的卤源试剂。本研究为 3-卤代咪唑并[1,2-*a*]吡啶衍生物的合成提供了一条有效途径。

关键词 电化学; 卤化; 咪唑并[1,2-*a*]吡啶; 二氯(溴)乙烷; 碘仿

Electrochemically Promoted Halogenation of Imidazoland-[1,2-*a*]pyridine with Dichloro(bromo)ethylene and Iodoform

Zhang, Zhou^a Guo, Yu^b Yang, Jing^b Wu, Dan^b Wang, Jiaxin^b
Hong, Xinyue^b Cai, Peijun^{*,a} Rong, Liangce^{*,b}

(^a Department of Chemical Engineering & Technology, China University of Mining and Technology, Xuzhou, Jiangsu 221004)

(^b School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)

Abstract An electrochemical halogenation of 2-aryl-imidazoland[1,2-*a*]pyridine with dichloro(bromo)ethylene and iodoform is reported. Studies show that dichloroethane, dibromoethane and iodoform are excellent halogen source reagents in this synthesis. The present protocol provides alternative route to obtain 3-halogenatedimidazo[1,2-*a*]pyridines derivatives.

Keywords electrochemistry; halogenation; imidazoland[1,2-*a*]pyridine; dichloro(bromo)ethylene; iodoform

咪唑并[1,2-*a*]吡啶是一种重要的含氮稠环骨架, 具有广泛的生物活性和应用价值, 在材料科学、农用药物和制药工业等诸多领域都有应用。研究表明, 官能化的咪唑并[1,2-*a*]吡啶更是具有重要的生物活性, 如抗真菌、抗病毒、抗炎、抗惊厥、抗癫痫及抗结核等多种药理活性^[1], 因而备受关注。正是由于其重要的应用价值, 近年来, 对咪唑并[1,2-*a*]吡啶衍生物官能化反应研究进展迅速^[2]。此外, 咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 位卤化反应研究也引起了许多研究课题的关注, 已有许多成功的反应被报道。在氧化剂过硫酸钾存在下, 咪唑并[1,2-*a*]吡啶与氯化钠、溴化钠反应, 可以在 3-位成功地引入氯、溴原子^[3]。Jiang 等^[4]以 1,3-二溴-5,5-二甲基海因作为溴源, 使咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 发生溴化反应, 该反应只获得溴代产物。Alla 等^[5]以高价碘诱导咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 发

生卤化反应, 产率中等。Hajra 等^[6]以氯胺-T 为氯源, 获得了 3-位氯化产物。Kalari 等^[7]通过使用 Selectfluor 试剂获得了 3-位氟化产物。Yu 等^[8]以亚氯酸钠或亚溴酸钠为卤源获得的主要是氯/溴代产物。Zeng 等^[9]以二氯亚砷为氯源获得了 C-3 氯化产物。Chaudhary 等^[10]以 AlX₃ (X: Cl, Br, I) 为卤源, 过氧叔丁醇(TBHP)为氧化剂, 成功获得了三种卤代产物。Neto 等^[11]以三卤异氰尿酸为卤源, Xu 等^[12]以 α -二氯一碘代对三氟甲基甲苯为卤源, 都获得了 3-位卤代产物。Roy 等^[13]在电化学条件下以四丁基溴化铵、四丁基氯化铵为卤源获得了溴、氯化产物。雷爱文等^[14]在电化学条件以四氯化碳和四溴化碳位卤源, 使咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 位发生氯、溴代反应, 结果表明溴代反应效果很好, 但氯代反应效果一般。此外, 雷爱文等^[15]又以氯化钠或溴化钠为卤源, 同样获得溴代

* Corresponding authors. E-mail: lcrong@jsnu.edu.cn; caipj@163.com

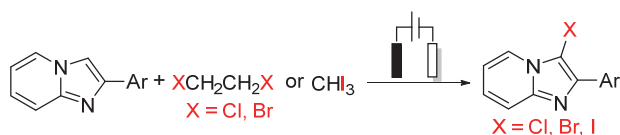
Received December 12, 2022; revised January 7, 2023; published online January 18, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions (No. 18KJA150004), and the Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program and the Brand Major of Universities in Jiangsu Province.

江苏省高校自然科学研究(No. 18KJA150004)、大学生创新创业训练计划和江苏省高校品牌专业资助项目。

或氯代产物, 且二者反应效果都较理想。

从化学转化源头上控制反应中产生的废物, 减少环境污染, 发展绿色清洁的合成方法是现代合成化学发展的目标。电化学反应是通过电极表面的电子得失过程, 实现化学产物的合成。其反应优点是不使用常规反应中的氧化剂或还原剂, 避免反应废物的产生, 符合绿色化学发展的方向, 近年来引起了人们的广泛关注, 目前已被成功地应用于多类化学反应中^[16]。在咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 位卤代反应中, 电化学条件下的反应已有报道^[13-15], 但总体例子不多。且在已报道反应中大多使用的是卤化盐为卤化试剂, 直接使用含卤原子溶剂作为卤源并不常见。本研究发现, 在电化学条件下, 1,2-二氯(溴)乙烷等含卤溶剂及碘仿是优秀的卤化试剂, 可以在咪唑并[1,2-*a*]吡啶 C-3 位构建不同的 C—X (X=Cl, Br, I)键 (Scheme 1)。



图式 1 咪唑并[1,2-*a*]吡啶卤化反应

Scheme 1 Halogenation of imidazo[1,2-*a*]pyridines

1 结果与讨论

本工作以 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**1a**, 0.2 mmol) 和 1,2-二氯乙烷(**2a**, DCE) (3.0 mL) 为反应底物, 筛选反应的最佳条件(表 1)。反应首先以石墨为阳极, 金属铂为负极, 四丁基四氟硼酸铵(ⁿBu₄NBF₄)为电解质, 在 10 mA 直流电流下室温反应 3 h, 以 73% 的收率得到氯化产物 **3a** (Entry 1)。随后, 尝试了其它电极组合, 但收率并不理想(Entries 2~4)。其它含氯溶剂, 如二氯甲烷(DCM)、氯仿(CHCl₃)和四氯化碳(CCl₄)也被应用于模板反应, 二氯甲烷和氯仿的反应稍好, 但收率都低于 DCE, 而四氯化碳完全不能反应, 这与文献报道 C-Ni 电极反应结果^[14]并不一致(Entries 5~7)。然后对其它电解质进行了研究, 发现四丁基溴化铵(TBAB)的反应效果最佳, 反应的收率提高到 80%, 而含氯电解质四丁基氯化铵(TBAC)和四乙基氯化铵(TEAC)反应结果并不理想(Entries 8~11)。当增加和减小电流时, 反应的收率都降低(Entries 12, 13)。对反应时间研究发现, 2.5 h 反应效果最佳(Entry 14), 继续减少反应时间时, 反应收率下降(Entry 15)。最后发现, 当反应中不通电流时, 反应完全不能发生, 说明电流是促进反应进行的关键因素(Entry 16)。

在确定最佳反应条件后, 对反应的范围进行了研究(表 2)。首先研究了具有不同取代基的咪唑并[1,2-*a*]吡啶

表 1 化合物 **3a** 的反应条件筛选^a

Table 1 Screening of reaction conditions **3a**

Entry	A/C	Electrolyte	Solvent	Current/mA	t/h	Yield ^b /%
1	C(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	DCE	10	3	73
2	Pt(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	DCE	10	3	20
3	RVC(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	DCE	10	3	25
4	C(+)Ni(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	DCM	10	3	42
5	C(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	DCM	10	3	47
6	C(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	CHCl ₃	10	3	62
7	C(+)Pt(-)	ⁿ Bu ₄ NBF ₄	CCl ₄	10	3	N.R.
8	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	10	3	80
9	C(+)Pt(-)	TBAC	DCE	10	3	68
10	C(+)Pt(-)	TEAC	DCE	10	3	68
11	C(+)Pt(-)	NH ₄ I	DCE	10	3	48
12	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	15	3	54
13	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	6	3	38
14	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	10	2.5	85
15	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	10	2.0	61
16	C(+)Pt(-)	TBAB	DCE	—	2.5	N.R.

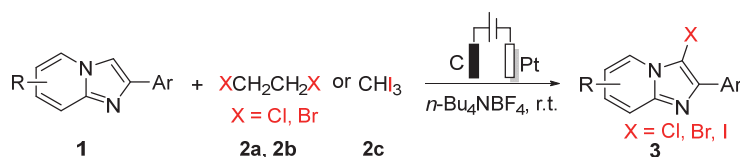
^a Condition: **1a** (0.2 mmol), **2a** (3.0 mL), electrolyte (0.2 mmol), current (6~15 mA), room temperature, time (2~3 h), ^b Isolated yield.

与二氯乙烷的反应情况。当底物 2 位苯环带有吸电子基团, 如氯原子、溴原子和三氟氧基等, 反应都以良好的收率获得目标产物 **3ab**~**3af**。当苯环带有给电子基团时, 也能得到目标产物, 但反应收率明显降低(**3ag**, **3ah**)。此外, 当咪唑并[1,2-*a*]吡啶上具有不同性质的取代基时, 反应的收率变化不大(**3ai**, **3aj**)。当 1,2-二溴乙烷(**2b**)参与反应时, 研究发现当咪唑并[1,2-*a*]吡啶 2 位苯环上含吸电子基时, 反应产率比较理想(**3bb**~**3be**); 但当苯环具有甲氧基时(**3bf**), 反应收率只有 51%。当咪唑并[1,2-*a*]吡啶 6 位上具有 Cl 或 Br 原子时, 反应结果较好(**3bg**, **3bh**)。可以看出, 二溴乙烷反应结果与二氯乙烷基本相似。

进一步探索了 3-位碘代的反应结果(表 2)。研究发现 1,2-二碘乙烷参与反应时同样可以获得 3-碘代产物(由于二碘乙烷是固体, 需要向反应中加入 3.0 mL 乙腈溶解电解质), 但碘仿(**2c**)的反应效果更好。于是, 在其它条件不变的情况下, 研究了碘仿与不同的咪唑并[1,2-*a*]吡啶的反应。结果表明, 反应进展顺利, 可获得具有不同取代基的碘代产物(**3ca**~**3cf**), 且反应收率较好。

新报道的产物 **3ae** 和 **3af** 的结构经过 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 等技术进行表征确认, 其他已报道的结构数据与文献数据相吻合。为了解可能的反应机理, 进行了一些控制反应(Scheme 2)。在标准条件下加入 3 equiv.

表 2 化合物 3 的合成
Table 2 Synthesis of compound 3



Product	R	X	Ar	Yield ^b /%	m.p./°C
3aa	H	Cl	C ₆ H ₅	85	119.5~121.4 (117~119) ^[11]
3ab	H	Cl	4-ClC ₆ H ₄	75	105.4~107.6 (103~105) ^[11]
3ac	H	Cl	4-BrC ₆ H ₄	74	126.7~129.4 (125.6~128.1) ^[11]
3ad	H	Cl	3-ClC ₆ H ₄	82	136.9~138.2 (134~136) ^[9]
3ae	H	Cl	3-BrC ₆ H ₄	84	124~126
3af	H	Cl	4-CF ₃ OC ₆ H ₄	74	71.5~73.8
3ag	H	Cl	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	40	119.9~121.8 (123~125) ^[6]
3ah	H	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	56	122~124 (124~126) ^[6]
3ai	6-CH ₃	Cl	C ₆ H ₅	75	138~139 (140.6~142.3) ^[9]
3aj	6-Cl	Cl	C ₆ H ₅	81	158~160 (158.5~161.3) ^[9]
3ba	H	Br	C ₆ H ₅	87	83.5~84.6 (80~82) ^[11]
3bb	H	Br	4-ClC ₆ H ₄	73	141.2~144.3 (136~138) ^[11]
3bc	H	Br	4-BrC ₆ H ₄	72	160.4~162.8 (159~161) ^[4]
3bd	H	Br	3-ClC ₆ H ₄	80	123.4~125.6 (118) ^[17]
3be	H	Br	3-BrC ₆ H ₄	81	127~129 (132~135) ^[18]
3bf	H	Br	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	51	93.5~97.4 (92~94) ^[11]
3bg	6-Br	Br	C ₆ H ₅	87	152~154 (150~152) ^[3a]
3bh	6-Cl	Br	C ₆ H ₅	82	98~99 (102) ^[17]
3ca	H	I	C ₆ H ₅	76	156.0~157.8 (158.2~160.1) ^[11]
3cb	H	I	4-ClC ₆ H ₄	65	158.1~160.3 (159.0~162.3) ^[11]
3cc	H	I	4-BrC ₆ H ₄	68	136.4~138.9 (135~140) ^[10]
3cd	H	I	3-ClC ₆ H ₄	74	150~151 (152~154) ^[19]
3ce	6-Br	I	C ₆ H ₅	85	173~175 (178) ^[3c]
3cf	6-Cl	I	4-BrC ₆ H ₄	86	177~179 (175~178) ^[10]

^a Reaction conditions: C plate anode (15 mm×15 mm), Pt plate cathode (15 mm×15 mm), constant current 10 mA, **1** (0.2 mmol), **2a** or **2b** (3.0 mL) [or **2c** (0.2 mmol), CH₃CN (3.0 mL)], ⁿBu₄NBF₄ (0.2 mmol), 2~3 h, room temperature, undivided cell. ^b Isolated yield.

自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)完全抑制了 **3aa** 生成,说明反应过程可能是自由基机理(Scheme 2);在标准条件下加入 3 equiv. 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)时, **3aa** 的反应受到了抑制,且获得二聚产物 **3aa'**,说明 **1a** 可能在阳极被氧化为自由基中间体(Scheme 2, b);**1a** 与氯乙烷在标准条件下反应也可以得到产物 **3aa**,说明其可能是反应的中间产物(Scheme 2, c);**1a** 与二碘甲烷反应也可以获得产物 **3ca**,说明其也可能是反应的中间产物(Scheme 2, d). 循环伏安实验证实 1,2-二氯乙烷和碘仿的还原峰分别是-1.28 和-1.31 V,而 **1a** 的氧化峰为 1.55 V. 根据控制反应及雷爱文课题组报道的反应^[14],提出了可能的反应机理:首先,二氯乙烷在阴极还原得到氯乙烷自由基和氯负离子,氯负离子在阳极氧化得到氯自由基;与此同时, **1a** 在阳极氧化得到阳离子自由基 **A**,**A** 脱去质子得到自由基中间体 **B**,**B** 与氯自由基结合得到产物 **3aa**;氯乙烷自由基从溶剂中获得氢生成氯乙烷,而 **B** 同样可以偶联得到副产物

3aa',产物 **3ba** 的反应过程应该与 **3aa** 基本一致.在产物得到 **3ca** 过程中,碘仿在阴极还原获得碘自由基,然后与自由基 **B** 结合得到产物 **3ca**.

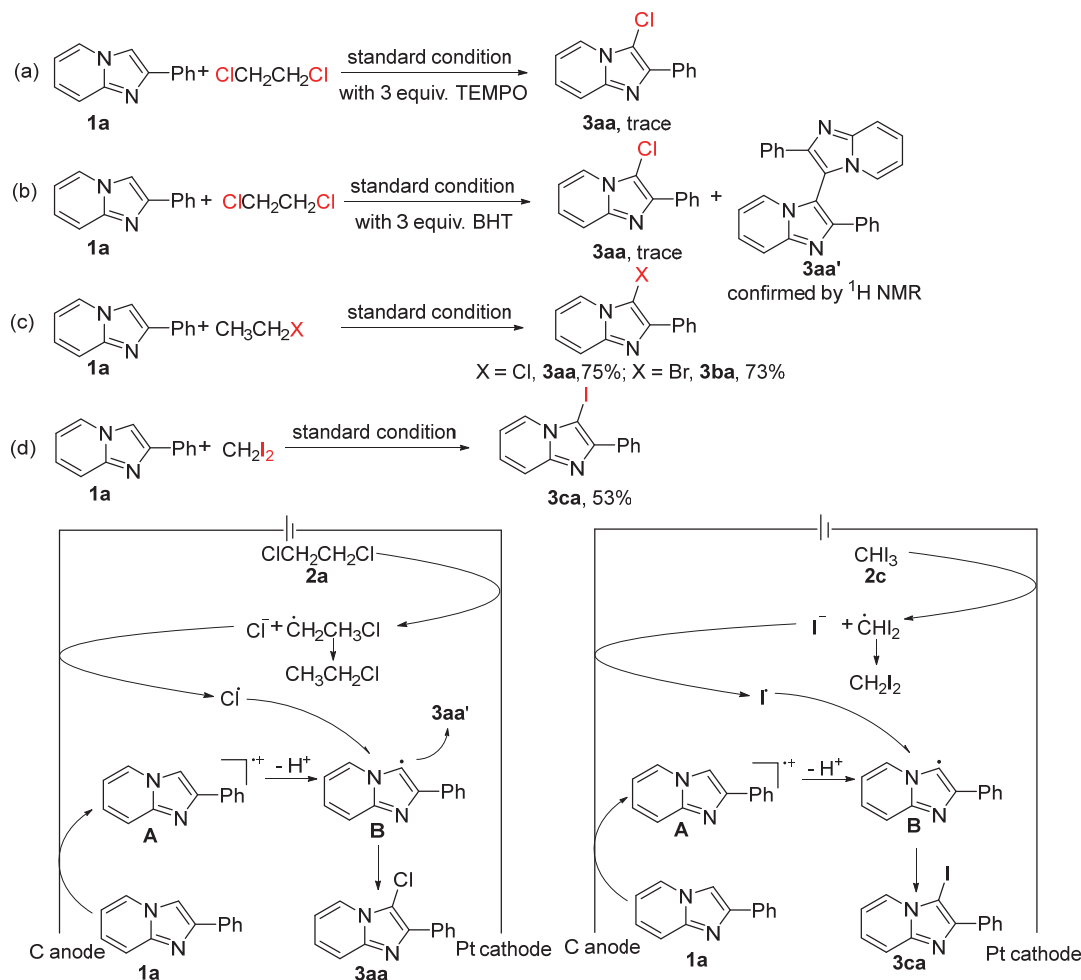
2 结论

报道了在电化学条件下,1,2-二氯(溴)乙烷及碘仿分别作为相应的卤源试剂,与咪唑并[1,2-*a*]吡啶反应,获得相应的 3-卤代产物.反应只需电流诱导,不需另加其它氧化剂,反应过程绿色友好.尽管获得产物多为已报道的产物结构,但本研究为目标产物的合成提供了其它路线.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用北京科仪电光仪器厂生产的 TX5 显微熔点仪测定(温度未经校正);核磁共振氢谱采用 Bruker-400 MHz 型核磁共振仪测定,CDCl₃为溶剂,TMS



图式 2 控制反应和可能的反应机理

Scheme 2 Control reaction and possible mechanism of reaction

为内标; 高分辨质谱采用 Bruker micrOTOF-Q-II 高分辨质谱仪测定; 反应电源为华谊 HYELEC 实验室直流稳压电源 HY3005B. 其他试剂均为分析纯或化学纯, 购自于国产化学试剂公司, 使用前未经纯化.

3.2 实验方法

在 15 mL 史莱克反应管中, 依次加入咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.2 mmol)、 Bu_4NBF_4 (0.2 mmol)、二氯(溴)乙烷(3.0 mL)[或者碘仿(0.2 mmol)和乙腈(3.0 mL)], 插入碳片(15 mm×15 mm)作为阳极, 铂片(15 mm×15 mm)作为阴极, 并与稳压电源连接, 调节电流为 10 mA. 反应在室温搅拌 2~3 h, 用薄层色谱(TLC)检测反应, 反应完成后加水淬灭, 乙酸乙酯萃取三次, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥. 浓缩萃取液, 粗产物经柱层析[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1~3:1]分离纯化, 得产物 **3**.

3-氯-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(3aa): 白色固体, 38.8 mg, 收率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19~8.08 (m, 3H), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.29~7.19 (m, 1H),

6.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 251.0346, found 251.0341.

3-氯-2-对氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(3ab): 白色固体, 39.4 mg, 收率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (t, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27~7.12 (m, $J=9.6$, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 138.8, 134.2, 131.2, 129.2, 128.9, 128.8, 125.2, 122.8, 117.8, 113.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 284.9957, found 284.9959.

3-氯-2-对溴苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(3ac): 白色固体, 45.5 mg, 收率 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 7.27~7.12 (m, 1H), 6.96 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 138.8, 131.8, 131.6, 129.1, 125.3, 122.8, 122.6, 117.8, 113.2, 105.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClBrN}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 328.9452, found 328.9443.

3-氯-2-间氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3ad**): 白色固体, 44.2 mg, 收率 82%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.04(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43~7.29(m, 2H), 7.27~7.25(m, 1H), 6.96(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 138.4, 134.7, 134.4, 129.9, 127.5, 127.4, 125.4, 122.9, 117.9, 113.3, 106.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 284.9957, found 284.9959.

3-氯-2-间溴苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3ae**): 白色固体, 51.7 mg, 收率 84%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30(s, 1H), 8.11~8.07(m, 2H), 7.63(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 138.3, 134.7, 131.3, 130.4, 130.2, 126.0, 125.4, 122.9, 117.9, 113.3, 106.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClBrN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.9452, found 328.9455.

3-氯-2-对三氟甲氧基苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3af**): 白色固体, 46.3 mg, 收率 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19~8.17(m, 2H), 8.12(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.34~7.30(m, 2H), 7.328~7.26(m, 1H), 6.97(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 149.2, 143.8, 138.5, 131.3, 129.0, 125.4, 122.9, 121.1, 117.8, 113.3, 29.8; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.0169, found 335.0164.

3-氯-2-对甲氧基苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3ag**): 白色固体, 20.7 mg, 收率 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.62(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.26~7.20(m, 1H), 7.02(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.93(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 281.0452, found 281.0453.

3-溴-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3ba**): 棕色固体, 47.5 mg, 收率 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16~8.12(m, 3H), 7.64(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.48(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.26~7.22(m, 1H), 6.91(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.5, 142.7, 132.9, 128.6, 128.4, 125.3, 124.1, 117.7, 113.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 294.9841, found 294.9849.

3-溴-2-对氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3bb**): 白色固体, 44.9 mg, 收率 73%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.6, 141.6, 134.3, 129.2, 128.8, 125.5, 124.1,

117.7, 113.3, 91.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.9452, found 328.9464.

3-溴-2-对溴苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3bc**): 白色固体, 50.7 mg, 收率 72%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.02(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61(t, $J=9.6$ Hz, 3H), 7.29~7.25(m, 1H), 6.94(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.6, 141.7, 131.9, 131.8, 129.4, 124.1, 122.6, 117.8, 113.4, 91.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.8946, found 372.8945.

3-溴-2-间氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3bd**): 白色固体, 49.2 mg, 收率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19~8.08(m, 2H), 8.02(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.36~7.32(m, 2H), 7.24(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.5, 141.2, 134.8, 134.2, 128.4, 125.9, 125.3, 124.1, 117.8, 113.4, 92.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.9452, found 328.9467.

3-溴-2-间溴苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3be**): 白色固体, 57.0 mg, 收率 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29(s, 1H), 8.15(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.07(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93(t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.6, 141.2, 135.0, 130.1, 125.6, 122.8, 117.8, 113.4, 92.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.8946, found 372.8959.

3-溴-2-对甲氧基苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3bf**): 白色固体, 30.9 mg, 收率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25~7.19(m, 1H), 7.02(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.92(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.8, 145.5, 142.7, 129.3, 125.0, 124.0, 117.5, 114.0, 113.0, 55.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.9947, found 324.9941.

3-碘-2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3ca**): 黄色固体, 48.7 mg, 收率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.07(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.49(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.26(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93(t, $J=6.8$ Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 342.9703, found 342.9706.

3-碘-2-对氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3cb**): 黄色固体, 46.1 mg, 收率 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.02(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61(d,

$J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33~7.26 (m, 1H), 6.95 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{13}H_8ClIN_2Na$ $[M+Na]^+$ 376.9313, found 376.9319.

3-碘-2-对溴苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3cc**): 黄色固体, 54.3 mg, 收率 68%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{13}H_8BrIN_2Na$ $[M+Na]^+$ 420.8808, found 420.8815.

3-碘-2-间氯苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(**3cd**): 黄色固体, 52.4 mg, 收率 74%, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.22 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33~7.23 (m, 2H), 6.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{13}H_8ClIN_2Na$ $[M+Na]^+$ 376.9313, found 376.9321.

辅助材料(Supporting Information) 产物**3**的 1H NMR, ^{13}C NMR 谱图及反应循环曲线. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, 47, 887.
(b) Fu, R. G.; You, Q. D.; Yang, L.; Wu, W. T.; Jiang, C.; Xu, X. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 18, 8035.
(c) Zhou, J. P.; Ding, Y. W.; Zhang, H. B.; Xu, L.; Dai, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 669.
(d) Kaminski, J. J.; Doweiko, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 427.
(e) Kotavskaya, S. K.; Baskakova, Z. M. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 574.
(f) Rupert, K. C.; Henry, J. R.; Dodd, J. H.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Olini, G. C.; Fahmy, B.; Siekierka, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 347.
- [2] (a) Liu, X.; Li, W.; Liu, H.; Cao, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 1759 (in Chinese).
(刘想, 李文, 刘环宇, 曹华, 有机化学, **2021**, 41, 1759.)
(b) Gui, Q.-W.; Wang, B.-B.; Zhu, S.; Li, F.-L.; Zhu, M.-X.; Yi, M.; Wu, Z.-L.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, 23, 4430.
(c) Shi, T.; Liu, Y.-T.; Wang, S.-S.; Lv, Q.-Y.; Yu, B. *Chin. J. Chem.* **2022**, 40, 97.
- [3] (a) Reddy, R. J.; Shankar, A.; Kumari, A. H. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 2269.
(b) Katrun, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 989.
(c) Semwal, A.; Ravi, C.; Kumar, R.; Meena, R.; Adimurthy, S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 782.
- [4] Zhu, S.; Wang, B.; Li, H.; Xiao, W.; Teng, F.; Shen, H.; Gui, Q.-W.; Li, Z.; Jiang, H. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 12329.
- [5] Indukuri, D. R.; Potuganti, G. R.; Alla, M. *Synlett* **2019**, 30, 1573.
- [6] Dey, A.; Singsardar, M.; Sarkar, R.; Hajra, A. *ACS Omega* **2018**, 3, 3513.
- [7] Kalari, S.; Balasubramanian, S.; Rode, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 71, 153028.
- [8] Li, J.; Tang, J.; Wu, Y.; He, Q.; Yu, Y. *RSC Adv.* **2018**, 8, 5058.
- [9] Xiao, X.; Xie, Y.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3998.
- [10] Yadav, R. K.; Sharma, R.; Gautam, D.; Joshi, J.; Chaudhary, S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1726.
- [11] Neto, J. S. S.; Balaguez, R. A.; Franco, M. S.; de Sá Machado, V. C.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2020**, 22, 3410.
- [12] Dai, P.-F.; Xu, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, 202200779.
- [13] Sen, P. P.; Roy, V. J.; Roy, S. R. *Green Chem.* **2021**, 23, 5687.
- [14] Zhou, Z.; Yuan, Y.; Cao, Y.; Qiao, J.; Yao, A.; Zhao, J.; Zuo, W.; Chen, W.; Lei, A. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 611.
- [15] 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.
- [16] (a) 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.
(b) Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, 23, 3950.
(c) He, W.-B.; Zhao, S.-J.; Chen, J.-Y.; Jiang, J.; Chen, X.; Xu, X.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, 34, 107640.
(d) 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.
- [17] Jiang, H.; Guo, D.; Zhang, Y.; Shen, Q.-P.; Tang, S.; You, J.; Huo, Y.; Wang, H.; Gui, Q.-W. *Synthesis* **2020**, 52, 2713.
- [18] Liu, Y.; Lu, L.; Zhou, H.; Xu, F.; Ma, C.; Huang, Z.; Xu, J.; Xu, S. *RSC Adv.* **2019**, 9, 34671.
- [19] Yang, H.; Huang, N.; Wang, N.; Shen, H.; Teng, F.; Liu, X.; Jiang, H.; Tan, M.-C.; Gui, Q.-W. *ACS Omega* **2021**, 6, 25940.

(Zhao, C.)