

无支持电解质条件下连续流电化学合成三氟甲基化氧化吲哚

岁丹丹^a 岑南楠^a 龚若渠^a 陈阳^a 陈文博^{*,a,b}^(a) 上海电力大学环境与化学工程学院 上海市电力材料防护与新材料重点实验室 上海 200090^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院能量调控材料重点实验室 上海 200032

摘要 发展了一种无支持电解质条件下连续流电化学合成三氟甲基化氧化吲哚的方法. 各种 *N*-芳基丙烯酰胺可以与 CF₃SO₂NHNHBoc 反应, 以中等收率得到相应的产物. 无需改变条件很容易实现反应放大, 显示了连续流电化学合成的应用潜力.

关键词 三氟甲基; 电化学合成; 连续流; 氧化吲哚; 绿色化学

Supporting-Electrolyte-Free Electrochemical Synthesis of Trifluoromethylated Oxindoles in Continuous Flow

Sui, Dandan^a Cen, Nannan^a Gong, Ruoku^a Chen, Yang^a Chen, Wenbo^{*,a,b}^(a) Shanghai Key Laboratory of Materials Protection and Advanced Materials in Electric Power, College of Environmental and Chemical Engineering, Shanghai University of Electric Power, Shanghai 200090^(b) CAS Key Laboratory of Energy Regulation Materials, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

Abstract A supporting electrolyte-free method for the electrochemical synthesis of trifluoromethylated oxindoles in continuous flow was developed. Various *N*-arylacrylamides reacted with CF₃SO₂NHNHBoc smoothly to provide the corresponding products in moderate yields. The reaction scale-up was easily realized without changing the reaction conditions, which showed the application potential of continuous flow electrochemical synthesis.

Keywords trifluoromethyl; electrochemical synthesis; continuous flow; oxindole; green chemistry

电化学是一种使用电子代替有毒氧化剂和还原剂的绿色环保技术, 可以有效减少对环境的污染, 在合成领域有着巨大潜力^[1-7]. 在电化学反应中, 有机分子或催化介质在“电极/溶液”界面上的电荷转移成为驱动力^[8-14]. 连续流电化学结合了流动化学的内在可扩展性和电化学的环保性, 在电化学领域中展现出了迅猛的发展势头^[15-29]. 与间歇电化学反应相比, 连续流电化学反应无需改变条件, 只需延长反应时间即可实现反应的放大^[30]. 此外, 连续流电化学反应器有着较大的电极表面积与反应器体积比以及电极间距较小(可达到微米级别)的特点, 从而促进了反应过程中的质量传递和热量传递^[31], 也为无支持电解质条件下的连续流电化学合成提供了新的机遇^[32-34].

近年来, 连续流技术在电化学合成领域中的应用受到了越来越多的关注. 这种新方法的引入进一步推动了环化反应的发展. 例如, 徐海超课题组^[32]利用自主研发的连续流电化学反应器, 实现了电化学脱氢 C—S 键构建, 合成了苯并噻唑和噻唑并吡啶. 该方法不仅消除了电解质的需求, 还促进了反应物的混合, 并实现了不增加反应器尺寸即可进行反应的放大(Scheme 1a). 该课题组^[33]还使用同样的连续流电化学反应器, 在无支持电解质的条件下, 通过分子内脱氢 C—S 键偶联, 合成了苯并六元硫杂环, 避免了使用过渡金属催化剂、氧化试剂和支持电解质(Scheme 1b). 方正课题组^[25]利用连续流电化学方法实现了 2-炔基苯甲硫醚或 2-炔基苯甲醚在卤化钾作用下, 发生分子内环化反应得到取代的苯并

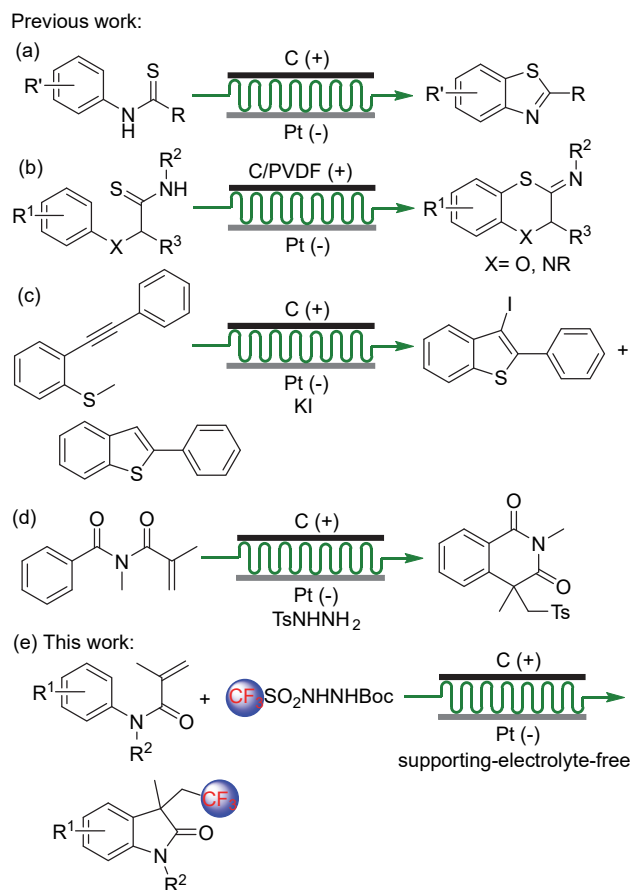
* Corresponding author. E-mail: wenbochen@shiep.edu.cn

Received January 29, 2023; revised May 7, 2023; published online May 23, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shanghai (No. 20ZR1471600), the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 19DZ2271100) and the Open Research Fund Program of CAS Key Laboratory of Energy Regulation Materials (No. ORFP2020-06).

上海市自然科学基金(No. 20ZR1471600)、上海市科学技术委员会(No. 19DZ2271100)和中国科学院能量调控材料重点实验室开放基金(No. ORFP2020-06)资助项目.

噻吩和苯并呋喃. 通过调节反应的电流和流速, 提高了反应的选择性(Scheme 1c). 此外, 该研究团队^[24]还使用相同的连续流电化学反应器, 在无金属和无氧化剂条件下, 通过 4-甲基苯磺酰肼在阳极氧化生成磺酰基自由基, 与烯烃发生串联环化反应, 合成了 4-(磺酰甲基)异喹啉-1,3(2*H*,4*H*)-二酮. 在不改变反应条件的情况下, 通过延长反应时间实现了反应放大(Scheme 1d).



图式 1 连续流电化学方法在环化反应中的应用

Scheme 1 Electrochemical cyclization reactions in continuous flow

尽管连续流电化学技术已广泛应用于环化反应, 但在三氟甲基串联环化反应方面的报道较少. 在有机分子中引入三氟甲基可以增强其生物活性和物理化学性质^[35-39], 而氧化吲哚是多种天然产物和药物的重要杂环骨架, 因此, 三氟甲基化氧化吲哚在药物化学中占据着重要的地位^[40-43], 并激发了研究者的浓厚兴趣. 目前, 在文献报道的三氟甲基化氧化吲哚的合成方法中, *N*-芳基丙烯酰胺的三氟甲基化/环化是最具有吸引力的合成路线之一^[44-45]. 虽然已有一些文献报道了间歇式电化学方法合成三氟甲基化氧化吲哚^[46-49], 包括我们课题组^[50]使用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHNHBoc}$ 为三氟甲基源, 电化学合成了一系列的三氟甲基化氧化吲哚产物, 但仍存在一定的局限

性. 例如, 需要添加支持电解质来增强体系的导电性, 以及需要调整反应池、电流以及电极材料等条件以满足放大的需求. 这样做不仅会增加反应成本, 还会使反应操作更加复杂, 进而降低了电化学方法实际应用价值.

本研究的意义在于拓展连续流电化学在有机合成领域的应用, 为三氟甲基化氧化吲哚的合成提供一种新的方法和思路, 同时为连续流电化学的发展提供参考和借鉴. 基于此, 我们发展了在无支持电解质条件下连续流电化学合成三氟甲基化氧化吲哚的新方法(Scheme 1e).

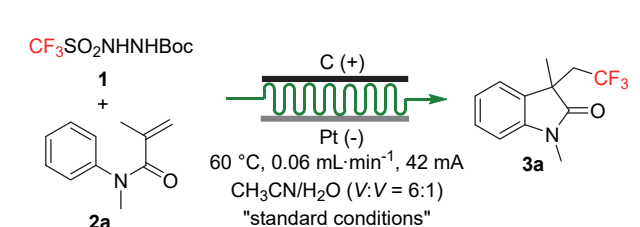
1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 选用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHNHBoc}$ (**1**)与 *N*-芳基丙烯酰胺(**2a**)为模型底物, 二者物质的量比为 3 : 1, 该反应在石墨为阳极, 铂片为阴极的无隔膜连续流电化学反应器中进行, 流道为弓字形, 其厚度(即电极间距)为 0.25 mm. 通过改变溶剂、电流、温度以及流速来探索反应的最佳条件. 如表 1 所示, 在不添加支持电解质的条件下, 当电流为 42 mA, 流速为 0.06 mL/min(即停留时间为 3.8 min), 溶剂为 $V(\text{MeCN}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 6 : 1$ 以及温度 60 °C

表 1 连续流电化学反应器中条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions in continuous flow electrochemical cell



Entry	Deviation from standard conditions	Yield ^b /%
1	—	53
2	CH ₃ CN as solvent	n.d.
3	CH ₃ CN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> = 4 : 1) as solvent	41
4	CH ₃ CN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> = 8 : 1) as solvent	45
5	24 mA	42
6	36 mA	44
7	48 mA	39
8	Reaction at r.t.	39
9	Reaction at 40 °C	45
10	Reaction at 80 °C	48
11	0.03 mL/min	20 ^c
12	0.09 mL/min	40
13	0.12 mL/min	31

^a Standard conditions: graphite anode, Pt cathode (25 cm²), interelectrode distance (0.25 mm), **1** (0.9 mmol), **2a** (0.3 mmol), $V(\text{CH}_3\text{CN}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 6 : 1$ (10 mL), air, 60 °C, flow rate 0.06 mL·min⁻¹, *t_R*(calculated residence time) = 3.8 min, constant current (42 mA), 14.5 F·mol⁻¹. ^b Isolated yield. ^c Yield determined by HPLC analysis.

时,最终以 53% 的分离收率得到三氟甲基化氧化吲哚产物 **3a** (Entry 1). 结果显示,溶剂中乙腈和水的比例对反应影响较为显著,没有水的加入无法获得目标产物,但水量过多或过少都不利于反应的进行(Entry 2~4). 接着,研究了电流对反应的影响. 当电流过低时,会使原料的转化率降低,过高则会导致电极损坏,从而降低目标产物 **3a** 的产率(Entry 5~7). 随后,研究了温度对反应的影响,发现适当升温有利于反应的进行,但当温度升高至 80 °C 时石墨板的耐受性降低,最终选用 60 °C 为反应的最佳温度(Entry 8~10). 最后考察了流速对反应的影响,实验结果显示流速对反应的影响显著,流速升高导致反应物未完全转化,流速降低至 0.03 mL/min 时仅检测到少量产物(Entry 11~13).

1.2 底物拓展

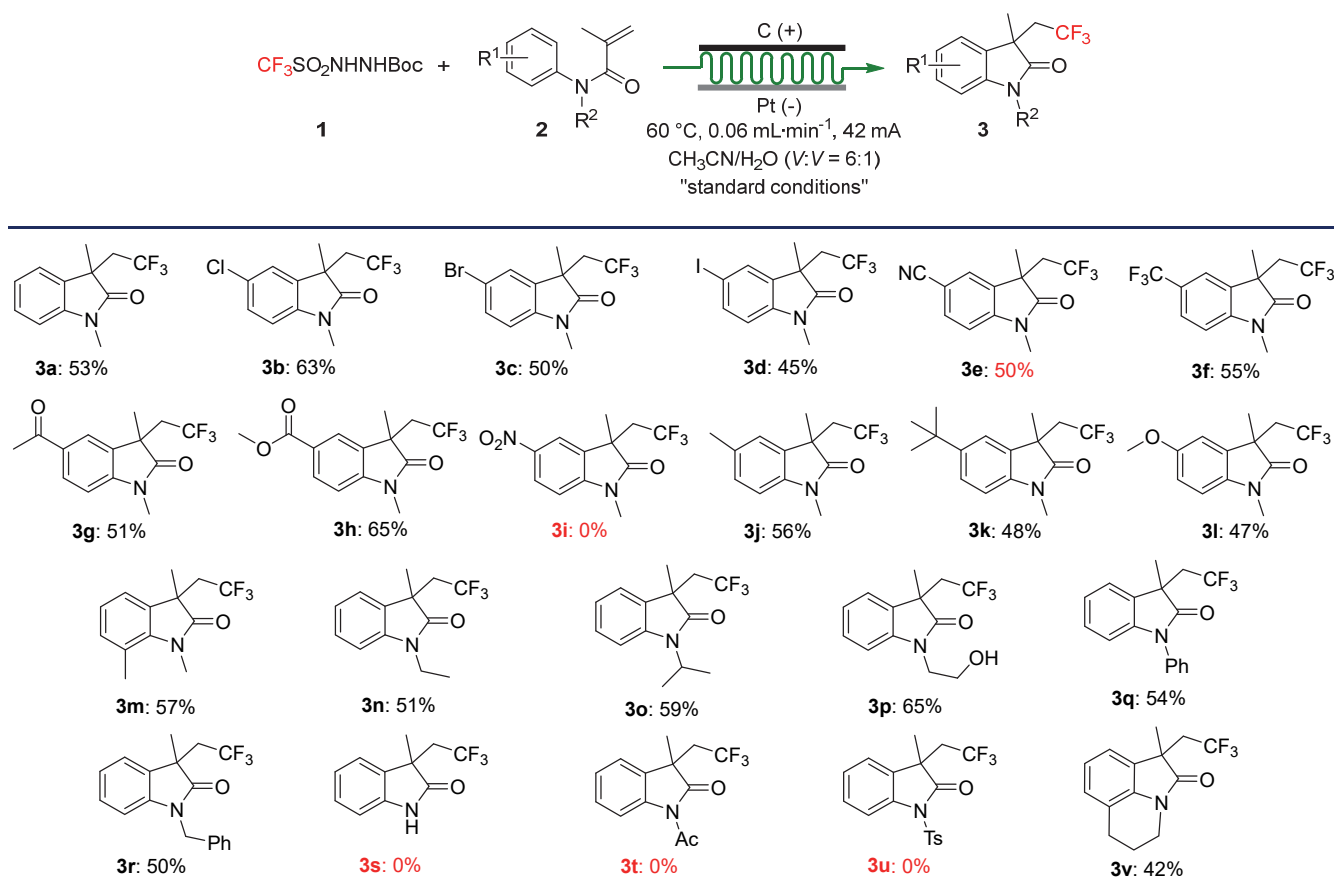
在上述优化的反应条件下,紧接着考察了带有各种取代基的 *N*-苯基丙烯酰胺 **2** 与三氟甲基磺酰肼 **1** 的反应情况. 如表 2 所示,无论苯环上带有吸电子基还是供电子基,都能够以中等收率得到相应的三氟甲基化氧化吲哚产物(**3a**~**3v**). 常见的官能团如卤素(**3b**~**3d**)、烷基

(**3j**, **3k**, **3m**)、氰基(**3e**)、三氟甲基(**3f**)、羰基(**3g**)、酯基(**3h**)、甲氧基(**3l**)和羟基(**3s**),在反应中都有很好的兼容性. 当 *N*-苯基丙烯酰胺邻位连有甲基时,反应产率并未降低(**3m**). 令人遗憾的是,当含有强吸电子基团硝基的底物与三氟甲基试剂 **1** 反应时,未能获得目标产物 **3i**. 随后考察了氮原子上的取代基对反应的影响. 当氮原子上连有乙基、异丙基、苯基和苄基时,反应都可以顺利进行,得到目标产物(50%~65%, **3n**~**3r**). 但是,当氮原子上没有保护基团或带有吸电子基团(如 Ac, Ts)时,底物与试剂 **1** 反应无法获得相应的氧化吲哚产物(**3s**~**3u**). 值得一提的是,在该反应条件下,四氢喹啉衍生物也可以顺利与三氟甲基磺酰肼 **1** 反应,以 42% 的收率合成具有三环结构的三氟甲基化氧化吲哚产物(**3v**).

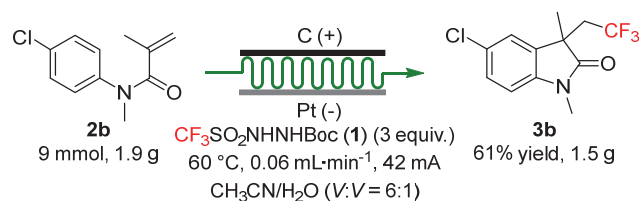
1.3 反应的放大

为了探索该方法实用性,尝试了 **1** 与 **2b** 的克级规模实验(Scheme 2). 将原料 **2b** (1.9 g, 9 mmol)和三氟甲基化试剂 **1** (3 equiv.)溶于 $V(\text{MeCN}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 6 : 1$ (300 mL)的溶液中,以 0.06 mL/min 的速率通过连续流电化学反应器,反应 83 h 后,最终以 61% 的产率得到了 1.5 g

表 2 底物范围^a
Table 2 Substrate scope



^a Standard conditions: graphite anode, Pt cathode (25 cm²), interelectrode distance (0.25 mm), **1** (0.9 mmol), **2** (0.3 mmol), $V(\text{CH}_3\text{CN}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 6 : 1$ (10 mL), air, 60 °C, flow rate = 0.06 mL·min⁻¹, t_R (calculated residence time) = 3.8 min, constant current (42 mA), 14.5 F·mol⁻¹.

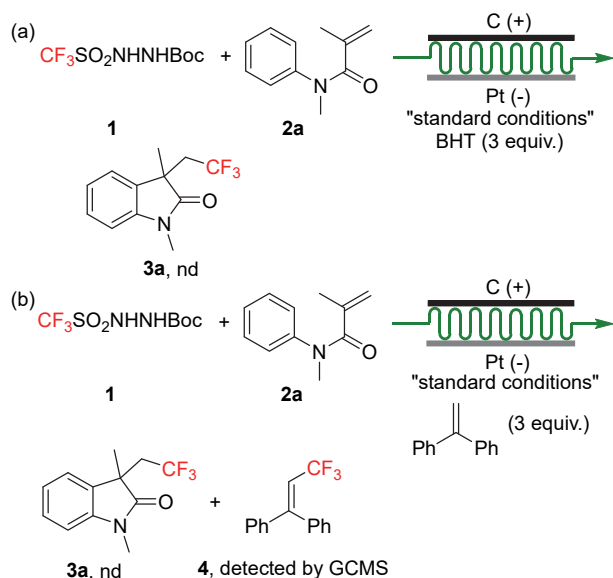


图式 2 克级反应
 Scheme 2 Gram-scale experiment

的产物 **3b**. 在整个反应的放大过程中无需改变反应条件, 仅延长反应时间就可实现克级放大的目标.

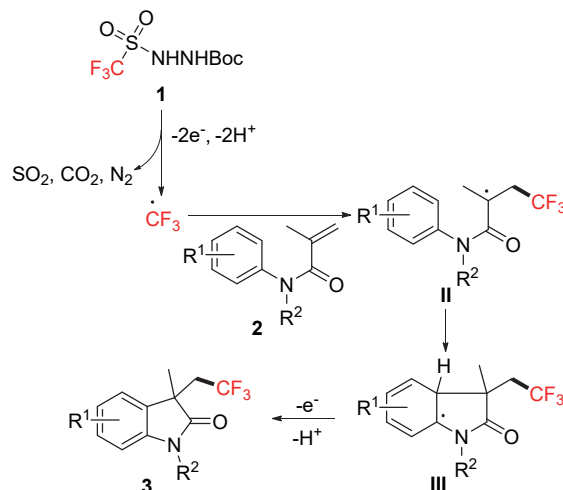
1.4 反应机理探讨

为探索连续流电化学下该反应的可能机理^[50-53], 进行了自由基捕获实验(Scheme 3). 在 **1** 与 **2a** 的反应中, 加入 3 equiv. 的自由基捕获剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT) (Scheme 3a)或 1,1-二苯乙烯(Scheme 3b). 实验结果表明, 在加入自由基捕获剂后, 未检测到目标产物 **3a** 生成, 表明该反应被抑制. 气相色谱质谱联用仪(GCMS)检测到了 1,1-二苯乙烯与 CF_3 的加合物. 因此, 该连续流电合成三氟甲基化的反应过程中涉及到三氟甲基自由基中间体的生成和转化.



图式 3 自由基捕获实验
 Scheme 3 Radical trapping experiment

基于上面的机理实验和文献报道^[50-53], 提出了使用连续流化学方法合成三氟甲基化氧化吡啶的可能机理(Scheme 4). 首先, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHNHBoc}$ (**1**)在阳极氧化生成三氟甲基自由基($\cdot\text{CF}_3$), 三氟甲基自由基选择性进攻 *N*-芳基丙烯酰胺 **2** 的双键, 生成自由基中间体 **II**. 随后, **II** 通过分子内自由基环化进一步转化为中间体 **III**. 最后, 中间体 **III** 经历氧化和质子消除后得到产物 **3**.



图式 4 可能的反应机理
 Scheme 4 Possible reaction mechanism

2 结论

综上所述, 报道了一种无支持电解质条件下连续流电化学合成三氟甲基化氧化吡啶的方法. 该方法具有良好的底物普适性和官能团兼容性, 各种取代的 *N*-芳基丙烯酰胺可以与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHNHBoc}$ 顺利反应, 以中等收率得到相应的产物. 克级规模的放大反应展现了连续流动电化学方法的潜在应用价值, 为合成三氟甲基化氧化吡啶类化合物提供了新的策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

连续流电化学在无隔膜的密封电解池(205 μL)中进行. 连续流电化学反应器和蠕动泵可从上海楚兮工业有限公司购得. 在恒电流模式下使用 HY3005MT 电位仪进行电化学反应. 通过柱色谱对产物进行纯化(硅胶(300~400 目)). 核磁共振氢谱由 Agilent Technologies 400MR 测得(CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标); 核磁共振氟谱由 VARIAN 测得(CDCl_3 作溶剂, CFCl_3 为内标); 质谱由 Agilent Technologies 1260 Infinity 测得. 通过薄层色谱(TLC)在 254 nm 的紫外光下监测所有反应. 除非另有说明, 化学品和溶剂均为可用的最高纯度等级, 并且没有进一步纯化. 化合物 **1** 以及 **2a**~**2v** 根据已报道的文献制备^[54].

3.2 实验方法

使用配备石墨阳极和铂片阴极的连续流电解池, 在 42 mA 的恒定电流下进行电解, 电极间距离为 0.25 mm. 将 *N*-芳基丙烯酰胺底物(0.03 mol/L)与 **1** (3 equiv.)混合溶于 $V(\text{MeCN}):V(\text{H}_2\text{O})=6:1$ 中, 使用蠕动泵将反应溶液以 0.06 mL/min 的流速流入电解池. 在出液口收集

10 mL 溶液(2.8 h), 用 H₂O (10 mL)稀释, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取. 合并的有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩. 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA)洗脱, 得到目标产物 **3a**~**3v**.

1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3a**)^[46-50]: 无色液体, 产率 53%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.34 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.85 (dq, *J*=15.2, 10.7 Hz, 1H), 2.67 (dq, *J*=15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.96 (s); MS (EI) *m/z* (%): 243 (100).

5-氯-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3b**)^[46-50]: 白色固体, 产率 63%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.29 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.82 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.63 (dq, *J*=15.2, 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.56 (s); MS (EI) *m/z* (%): 277 (100).

5-溴-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3c**)^[47-50]: 白色固体, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.44 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.82 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J*=15.2, 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.49 (s); MS (EI) *m/z* (%): 321 (100).

5-碘-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3d**)^[47,50]: 白色固体, 产率 45%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.63 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.82 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.61 (dq, *J*=15.2, 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.44 (t, *J*=9.6 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 369 (100).

5-氰基-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3e**)^[47-48,50]: 白色固体, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.68~7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (dq, *J*=15.3, 10.6 Hz, 1H), 2.67 (dq, *J*=15.3, 10.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.33 (t, *J*=9.8 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 268 (100).

1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-酮(**3f**)^[47-50]: 白色固体, 产率 55%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.61 (dd, *J*=8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J*=15.2, 10.3 Hz, 1H), 1.44

(s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.35, -61.89 (t, *J*=8.7 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 311 (100).

5-乙酰基-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3g**)^[50]: 白色固体, 产率 51%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.97 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.78~2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.68 (s); MS (EI) *m/z* (%): 285 (100).

5-羧酸甲酯-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3h**)^[48,50]: 白色固体, 产率 65%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.06 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.86 (dq, *J*=15.2, 10.6 Hz, 1H), 2.69 (dq, *J*=15.2, 10.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.63 (t, *J*=10.6 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 301 (100).

1,3,5-三甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3j**)^[47,50]: 白色固体, 产率 56%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.13~7.05 (m, 2H), 6.76 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (dq, *J*=15.1, 10.8 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J*=15.1, 10.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.46 (t, *J*=11.4 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 257 (100).

5-叔丁基-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3k**)^[48,50]: 白色固体, 产率 48%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.35~7.28 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.80 (dq, *J*=15.2, 10.8 Hz, 1H), 2.65 (dq, *J*=15.2, 10.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.74(s); MS (EI) *m/z* (%): 299 (100).

5-甲氧基-1,3-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3l**)^[47,50]: 白色固体, 产率 47%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 6.88 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.88~2.74 (m, 1H), 2.62 (dq, *J*=15.2, 10.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.37 (d, *J*=10.4 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 273 (100).

1,3,7-三甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3m**)^[50]: 无色液体, 产率 57%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.08 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.83 (dq, *J*=15.1, 10.7 Hz, 1H), 2.66~2.55 (m, 4H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.52 (t, *J*=10.8 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 257 (100).

乙基-3-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮

(**3n**)^[46-48,50]: 白色固体, 产率 51%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33~7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.88 (dq, *J*=14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.69 (dq, *J*=14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.84 (dq, *J*=15.2, 10.7 Hz, 1H), 2.64 (dq, *J*=15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.44 (s); MS (EI) *m/z* (%): 257 (100).

异丙基-3-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3o**)^[46-47,49,50]: 白色固体, 产率 59%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.30~7.23 (m, 2H), 7.08~7.02 (m, 2H), 4.61 (h, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.84 (dq, *J*=15.1, 10.7 Hz, 1H), 2.67~2.54 (m, 1H), 1.48 (dd, *J*=7.1, 4.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.55 (t, *J*=10.7 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 271 (100).

(2-羟乙基)-3-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3p**)^[47,50]: 无色液体, 产率 65%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.34~7.23 (m, 2H), 7.09 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.97~3.82 (m, 4H), 2.86 (dq, *J*=15.2, 10.7 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J*=15.2, 10.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.55 (t, *J*=10.5 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 273 (100).

1-苄基-3-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3q**)^[46-50]: 白色固体, 产率 54%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.46~7.36 (m, 3H), 7.33 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.97 (dq, *J*=15.2, 10.7 Hz, 1H), 2.73 (dq, *J*=15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.67 (t, *J*=10.6 Hz); MS (EI) *m/z* (%): 305 (100).

1-苄基-3-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-酮(**3r**)^[46,50]: 白色固体, 产率 50%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.35~7.25 (m, 6H), 7.19 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.02~4.87 (m, 2H), 2.92 (dq, *J*=15.1, 10.7 Hz, 1H), 2.71 (dq, *J*=15.1, 10.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.20 (s); MS (EI) *m/z* (%): 319 (100).

1-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-2(1*H*)-酮(**3v**)^[46-48,50]: 白色固体, 产率 42%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.10 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.76~3.70 (m, 2H), 2.85~2.72 (m, 3H), 2.72~2.61 (m, 1H), 2.04~1.98 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); ¹⁹F NMR (283 MHz, Chloroform-*d*) δ : -61.41 (d, *J*=11.3 Hz); MS (EI)

m/z (%): 269 (100).

辅助材料(Supporting Information) 连续流电化学装置图, 化合物 **3a**~**3v** 的 ¹H NMR 和 ¹⁹F NMR 图谱, 化合物 **4** 的 GCMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Ma, H.; Mei, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3982 (in Chinese). (马红星, 梅天胜, 有机化学, **2020**, *40*, 3982.)
- [2] Ye, Z.-H.; Zhang, X.; Ma, W.-Y.; Zhang, F.-Z. *Green Chem.* **2023**, *25*, 2524.
- [3] Rocco, D.; Moldoveanu, V. G.; Feroci, M.; Bortolami, M.; Vetica, F. *ChemElectroChem* **2023**, *10*, e202201104.
- [4] Yu, Y.; Yuan, Y.; Ye, K.-Y. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 422.
- [5] Meng, W.; Xu, K.; Guo, B.; Zeng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2621 (in Chinese). (孟薇, 徐坤, 郭兵兵, 曾程初, 有机化学, **2021**, *41*, 2621.)
- [6] Khalid, M. I.; Salem, M. S. H.; Sako, M.; Kondo, M.; Sasai, H.; Takizawa, S. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 166.
- [7] Zhang, H.; Liang, M.; Zhang, X.; He, M.-K.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 95.
- [8] Yoshida, J.-I.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265.
- [9] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [10] Ouyang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114048.
- [11] Huang, B.; Sun, Z.; Sun, G. *eScience* **2022**, *2*, 243.
- [12] Moeller, K. D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4817.
- [13] Ma, Y.; Wu, S.; Jiang, S.; Xiao, F.; Deng, G.-J. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3334.
- [14] 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.
- [15] Watts, K.; Baker, A.; Wirth, T. J. *Flow Chem.* **2015**, *4*, 2.
- [16] Walsh, F. C.; Ponce de León, C. *Electrochim. Acta* **2018**, *280*, 121.
- [17] Hardwick, T.; Ahmed, N. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 22233.
- [18] Yoshida, J.-I.; Suga, S. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 2650.
- [19] Arai, K.; Watts, K.; Wirth, T. *ChemistryOpen* **2014**, *3*, 23.
- [20] Atobe, M.; Tateno, H.; Matsumura, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4541.
- [21] Mo, Y.; Lu, Z.; Rughoobur, G.; Patil, P.; Gershenfeld, N.; Akinwande, A. I.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Science* **2020**, *368*, 1352.
- [22] Liu, C.; Lin, Y.; Cai, C.; Yuan, C.; Fang, Z.; Guo, K. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2956.
- [23] Forni, J. A.; Czyz, M. L.; Lupton, D. W.; Polyzos, A. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *91*, 153647.
- [24] Xu, J.; Yang, Z.; Hua, J.; Lin, Y.; Bian, M.; Li, Y.; Liu, C.; He, W.; Fang, Z.; Guo, K. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3223.
- [25] Zhang, D.; Cai, J.; Fang, Z.; Du, J.; Lin, X.; Liu, C.; He, W.; Yang, Z.; Guo, K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 13302.
- [26] Wang, D.; Wang, P.; Wang, S.; Chen, Y.-H.; Zhang, H.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2796.
- [27] Cao, Y.; Noël, T. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 403.
- [28] Lin, X.; Fang, Z.; Zeng, C.; Zhu, C.; Pang, X.; Liu, C.; He, W.; Duan, J.; Qin, N.; Guo, K. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 13738.
- [29] Koili, A.; Wesenberg, L.; Beslać, M.; Krech, A.; Lopp, M.; Noël, T.; Ošeka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200011.
- [30] Green, R. A.; Brown, R. C. D.; Pletcher, D.; Harji, B. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1424.
- [31] Wang, Z.-H.; Ma, C.; Fang, P.; Xu, H.-C.; Mei, T. S. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 1115 (in Chinese). (王振华, 马聪, 方萍, 徐海超, 梅天胜, 化学学报, **2022**, *80*, 1115.)
- [32] Figueiras-Amador, A. A.; Qian, X.-Y.; Xu, H.-C.; Wirth, T. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 487.

- [33] Huang, C.; Qian, X.-Y.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6650.
- [34] van Melis, C. G. W.; Penny, M. R.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Hilton, S. T.; Lam, K. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 4144.
- [35] Song, H.-X.; Han, Q.-Y.; Zhao, C.-L.; Zhang, C.-P. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1662.
- [36] Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- [37] Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 16806.
- [38] Wang, L.; Zhang, H.; Zhu, C.; Feng, C. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 59.
- [39] Liu, Y.; Ling, Y.; Ge, H.; Lu, L.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1667.
- [40] Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381.
- [41] Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2209.
- [42] Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748.
- [43] Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.-Y.; Guo, Y.-l.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878.
- [44] Guo, J.; Xu, C.; Wang, L.; Huang, W.; Wang, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4593.
- [45] Yang, Z.; Cheng, Y.; Long, J.; Feng, X.; Tang, R.; Wei, J. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 18760.
- [46] Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2573.
- [47] Ruan, Z.; Huang, Z.; Xu, Z.; Mo, G.; Tian, X.; Yu, X.-Y.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1237.
- [48] Zhang, Z.; Zhang, L.; Cao, Y.; Li, F.; Bai, G.; Liu, G.; Yang, Y.; Mo, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 762.
- [49] Guo, Y.; Wang, R.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8284.
- [50] Wang, H.; Xie, Y.-B.; Zhou, Y.-C.; Cen, N.-N.; Chen, W.-B. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 221-224.
- [51] Xiong, P.; Xu, H.-H.; Song, J.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.
- [52] Xu, H.-H.; Song, J.; Xu, H.-C. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3060.
- [53] Guo, J.-Y.; Wu, R.-X.; Jin, J.-K.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3850.
- [54] Hendrickson, J. B.; Sternbach, D. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3450.

(Cheng, F.)