

3-(三氟甲基)吡唑类化合物的合成

马 虎 黄丹凤* 王克虎 唐朵朵 冯 杨
任园园 王君娇 胡雨来*
(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了三氟甲基溴代脞与炔酮、炔酯和炔酰胺的[3+2]环加成反应,以中等至优异的产率得到了一系列 3-(三氟甲基)吡唑类化合物。该方法具有区域选择性高、官能团兼容性强、操作简单和反应条件温和等特点,为合成 3-(三氟甲基)吡唑类化合物提供了一种高效的新方法。

关键词 三氟甲基; 吡唑; 脞亚胺; 三氟甲基溴代脞; [3+2]环加成

Synthesis of 3-Trifluoromethylpyrazole Derivatives

Ma, Hu Huang, Danfeng* Wang, Kehu Tang, Duoduo Feng, Yang
Reng, Yuanyuan Wang, Junjiao Hu, Yulai*
(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract The [3+2] cycloaddition reactions of trifluoroacetylhydrazonoyl bromides with ynones, alkynoates and aynamides have been developed, and a series of 3-trifluoromethylpyrazole derivatives were obtained in medium to excellent yields. The noble features of this protocol include excellent regioselectivity, good functional group tolerance, mild reaction conditions and simple operation. It provides an efficient and practical method for the synthesis of 3-trifluoromethylpyrazoles.

Keywords trifluoromethyl group; pyrazoles; acetonitrile imines; trifluoroacetylhydrazonoyl bromides; [3+2] cycloaddition

近年来,含有氟原子或含氟基团(如三氟甲基、二氟甲基等)的吡唑化合物,在药物化学、农药化学、配位化学以及金属有机化学领域中表现出非常重要的作用^[1-3]。其中,3-(三氟甲基)吡唑化合物,由于具有很好的生物活性和优良的配位能力,被广泛用于医药、农药及材料科学中^[1-2]。1998年3-(三氟甲基)吡唑衍生物 Celecoxib(图1, A)^[4],作为抗炎药物,被首次批准上市。从此以后,大量的含有3-(三氟甲基)吡唑结构单元的药物和农药以及具有生物活性的化合物被相继发现、报道和应用。例如 Razaxzban^[5]、SNX-5422^[6]和 Lenacapavir^[7]分别可作为抗凝血剂、抗癌药和抗 HIV 药(图1, B~D)。农药中的 Penthiopyrad^[8]和 Pyroxasulfone^[9]分别用作杀真菌剂和除草剂(图1, E 和 F)。此外,3-(三氟甲基)吡唑化合物与一些金属离子(如 Ir(III)、Pt(II)和 Eu(II)等)形成的络合物可用作有机发光二极管中的材料^[10]。因此,探索高效、实用的 3-(三氟甲基)吡唑化合物的合成方法引起了

化学工作者的广泛关注。

迄今为止,已报道的 3-(三氟甲基)吡唑化合物的合成策略主要有两种:一是砌块法,即使用开链的三氟甲基有机物作为三氟甲基源,通过缩合/环化反应^[2,11]、[3+2]环加成反应^[12]、三氟乙醛脞的分子内环化反应^[13]等,在构建吡唑环的同时将三氟甲基引入到吡唑环上;二是试剂法,即使用各种三氟甲基试剂作为三氟甲基源,如 CF_3I ^[14]、 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{TMS}$ ^[15]、 dMesSCF_3 ^[16]和 $(\text{phen})\text{CuCF}_3$ ^[17]等,在吡唑环上直接引入三氟甲基;或通过 Togni 试剂先进行三氟甲基化再构建吡唑环^[18]。在第一种策略中,含有三氟甲基的 1,3-二羰基化合物或 α,β -不饱和羰基化合物等与脞的缩合/环化反应是常见的合成 3-(三氟甲基)吡唑的传统方法^[2,11]。但是,对于不对称的 1,3-二酮来说,该方法存在反应区域选择性的问题^[19],而含有三氟甲基的 1,3-偶极子与亲偶极体的[3+2]环加成反应则显示出强有力的吸引力。在过去的十年

* Corresponding authors. E-mail: huangdf@nwnu.edu.cn; huyil@nwnu.edu.cn

Received February 23, 2023; revised May 7, 2023; published online May 23, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22061037, 21861033), and the Shanghai Sinofluoro Chemicals Co., Ltd.

国家自然科学基金(Nos. 22061037, 21861033)和上海恩氟佳科技有限公司资助项目。

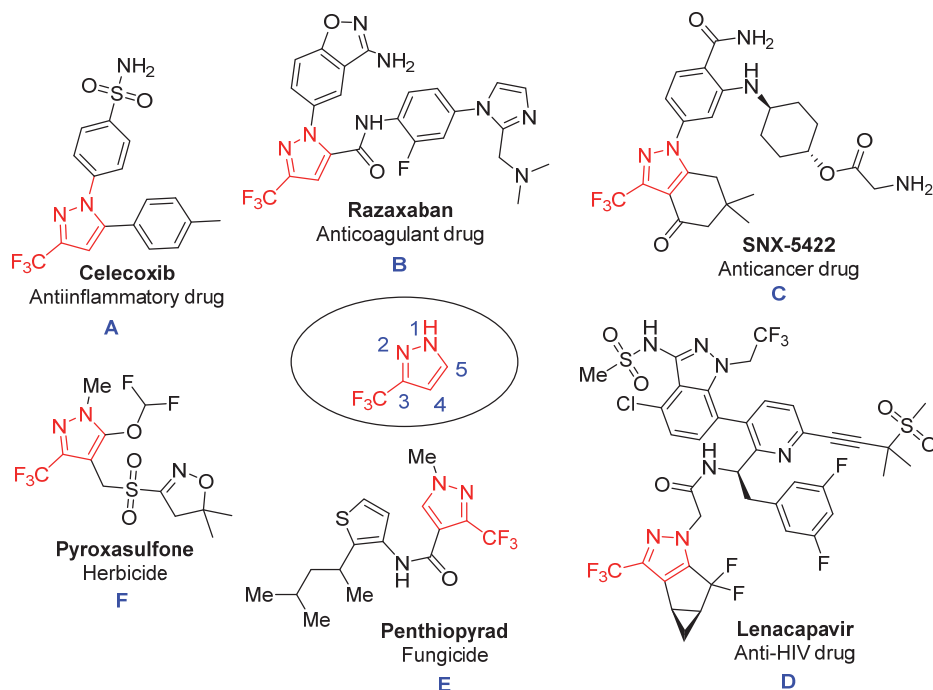


图1 一些含有3-(三氟甲基)吡唑结构单元的医药和农药分子
Figure 1 Some drugs and pesticide molecules containing 3-trifluoromethylpyrazole moiety

中, 化学工作者以 2,2,2-三氟重氮乙烷^[20]和 2,2,2-三氟-2-重氮丙酸酯^[21]作为 1,3-偶极子, 利用它们与各种亲偶极体的[3+2]环加成反应, 以优良的产率合成了 3-(三氟甲基)吡唑类化合物. 然而, 这种合成方法仍然具有一些缺陷: 使用的重氮化合物存在一定的安全隐患、反应的底物适用范围较窄, 有些反应还需要在过渡金属促进下才能完成等. 相比之下, 以三氟甲基腈亚胺作为 1,3-偶极子, 由它开展的[3+2]环加成反应有可能成为合成 3-(三氟甲基)吡唑化合物的一种高效的实用方法.

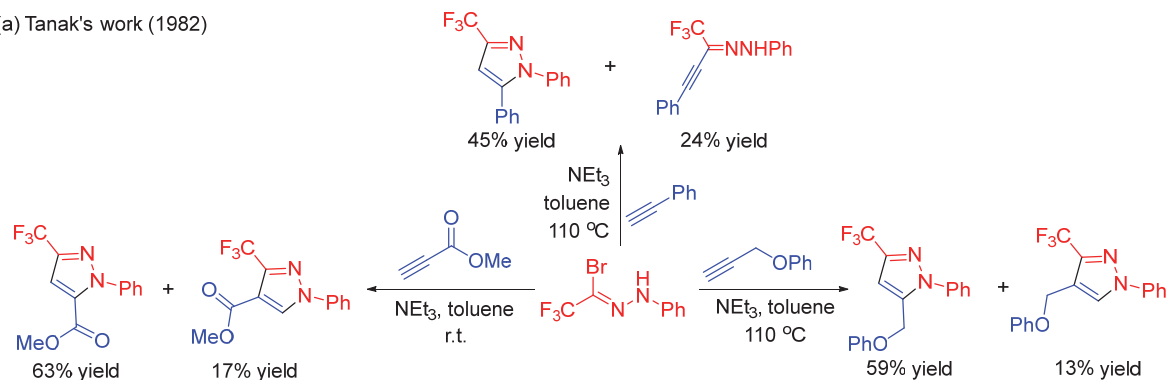
三氟甲基腈亚胺可以由稳定易得的三氟甲基卤代胺在碱性条件下原位产生. 以三氟甲基卤代胺作为三氟甲基腈亚胺的前体, 通过它与含有碳碳双键化合物的[3+2]环加成反应, 人们已成功地合成了 3-(三氟甲基)吡唑类化合物. 例如, Oh 和 Jasiński 等^[22]通过三氟甲基腈亚胺与富电子的烯烃, 如烯胺、烯醚等的[3+2]环加成反应, 得到了 3-(三氟甲基)吡唑, 并且顺利地完成了 Celecoxib 的合成工作. 2017 年, Lee 等^[23]通过三氟甲基氯代胺与 2-氯丙烯腈的反应, 实现了三氟甲基腈亚胺与缺电子烯烃的[3+2]环加成反应. 2021 年, 马军安课题组^[24]报道了三氟甲基腈亚胺与缺电子的烯烃, 如带有环外双键的异噁唑烷二酮, 经过一锅法脱羧[3+2]环加成反应, 以优异的产率得到了全取代的 3-(三氟甲基)吡唑类化合物. 最近, Jasiński 等^[25]通过三氟甲基腈亚胺与查尔酮的[3+2]环加成/氧化反应, 实现了多取代的 3-(三氟甲基)吡唑的合成. 同时, 我们研究小组^[26]利用

三氟甲基溴代胺与硝基烯烃的[3+2]环加成反应, 也合成了 4-取代-3-(三氟甲基)吡唑类化合物. 然而, 我们发现, 三氟甲基腈亚胺与含有碳碳叁键化合物的[3+2]环加成反应的研究较少. 1982 年, Tanaka 课题组^[27]报道了三氟甲基腈亚胺与末端炔烃的[3+2]环加成反应. 但是, 该反应的区域选择性不理想: 反应的产物是 4-取代-和 5-取代-3-(三氟甲基)吡唑的混合物. 当苯乙炔为反应底物时, 该反应还有未环化的副产物产生 (Scheme 1a). 2021 年, Jasiński 等^[28]报道了三氟甲基腈亚胺与苯炔的[3+2]环加成反应, 得到了 3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑化合物 (Scheme 1b). 为了进一步探索三氟甲基腈亚胺与碳碳叁键的反应, 我们探索了三氟甲基溴代胺与炔酮、炔酯和炔酰胺的[3+2]环加成反应. 反应结果表明, 该反应单一地生成了 5-取代-3-(三氟甲基)吡唑类化合物, 显示出优异的区域选择性 (Scheme 1c), 为 3-(三氟甲基)吡唑类化合物的合成提供了一种高效实用的新方法.

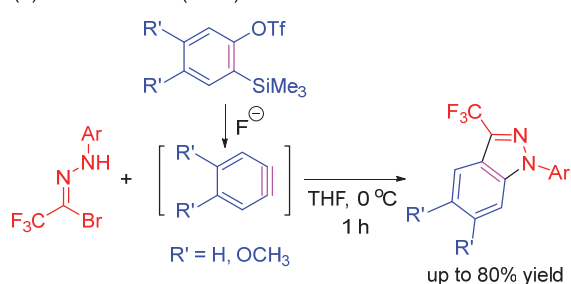
1 结果与讨论

首先, 探索了在碳酸钾 (1.0 equiv.) 存在下, *N'*-苯基三氟甲基溴代胺 (**1a**, 1.0 equiv.) 与 1-苯基-2-丙炔-1-酮 (**2a**, 1.0 equiv.) 的[3+2]环加成反应. 令人高兴的是, 该反应在乙腈溶剂中 25 °C 条件下搅拌 2 h 后, 以 65% 的产率得到了区域选择性的目标产物 **3a** (表 1, Entry 1). 为了进一步提高 **3a** 的产率, 对反应的物质的量比进行了优化 (表 1, Entries 2~6). 结果表明, *N'*-苯基三氟甲基溴

(a) Tanak's work (1982)



(b) Jasinski's work (2021)



(c) This work

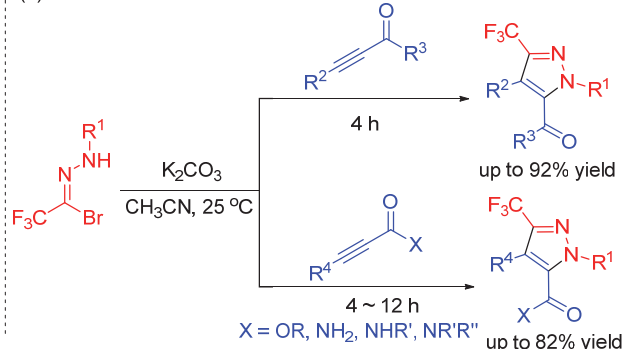
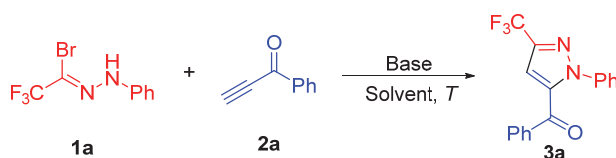


图 1 三氟甲基溴代脞与碳碳叁键的[3+2]环加成反应

Scheme 1 [3+2] cycloaddition reaction of trifluoroacetylhydrazonoyl bromide with carbon-carbon triple bond

表 1 三氟甲基溴代脞与炔酮的反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions of trifluoroacetylhydrazonoyl bromides with alkynes



Entry	Molar ratio of 1a : 2a : Base	Base	Time/h	Temp./°C	Solvent	Isolated yield/%
1	1.0 : 1.0 : 1.0	K ₂ CO ₃	2	25	CH ₃ CN	65
2	1.0 : 1.0 : 1.2	K ₂ CO ₃	2	25	CH ₃ CN	70
3	1.0 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	2	25	CH ₃ CN	67
4	1.2 : 1.0 : 1.2	K ₂ CO ₃	2	25	CH ₃ CN	79
5	1.3 : 1.0 : 1.3	K ₂ CO ₃	4	25	CH ₃ CN	84
6	1.5 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	4	25	CH ₃ CN	92
7	1.5 : 1.0 : 1.5	CS ₂ CO ₃	2	25	CH ₃ CN	46
8	1.5 : 1.0 : 1.5	Na ₂ CO ₃	9	25	CH ₃ CN	38
9	1.5 : 1.0 : 1.5	Et ₃ N	24	25	CH ₃ CN	15
10	1.5 : 1.0 : 1.5	DBU	24	25	CH ₃ CN	N.R.
11	1.5 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	4	25	THF	84
12	1.5 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	4	25	1,4-Dioxane	64
13	1.5 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	5	25	Toluene	76
14	1.5 : 1.0 : 1.5	K ₂ CO ₃	4	25	DCM	53

^a Reaction conditions: all reactions were performed with **2a** (0.2 mmol) in solvent (3 mL) at 25 °C, N.R. = No reaction.

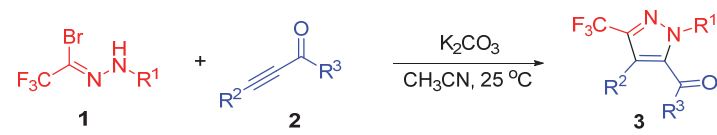
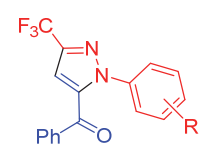
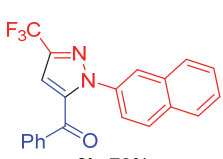
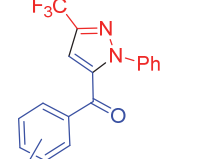
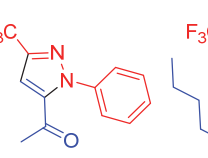
代脎(**1a**)、1-苯基-2-丙炔-1-酮(**2a**)和碳酸钾的物质的量比为 1.5 : 1 : 1.5 时, **3a** 的产率可被提高到 92%(表 1, Entry 6). 然后, 探索了其它无机碱(如 Cs_2CO_3 和 Na_2CO_3)以及有机碱[如 Et_3N 、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)等]对该反应的影响(表 1, Entries 7~10). 显然, 碳酸钾是该反应的最佳的碱. 最后, 考察了四氢呋喃(THF)、1,4-二氧六环(1,4-dioxane)、甲苯和二氯甲烷(DCM)等溶剂对反应的影响(表 1, Entries 11~14). 相比之下, 该反应在乙腈溶剂中进行时, **3a** 的产率最高(表 1, Entry 1). 综上所述, 合成化合物 **3a** 的最佳反应条件为: *N'*-苯基三氟甲基溴代脎 **1a**、1-苯基-2-丙炔-1-酮 **2a** 和碳酸钾的物质的量比为 1.5 : 1 : 1.5, 溶剂为乙腈, 温度为 25 °C, 反应时间 4 h.

在上述最优反应条件下, 对三氟甲基溴代脎 **1** 与炔酮 **2** 的[3+2]环加成反应的底物适用范围进行了探索(表 2). 首先, 研究了 1-苯基-2-丙炔-1-酮(**2a**)与各种 *N'*-芳基三氟甲基溴代脎 **1** 的反应. 研究表明, 当三氟甲基溴代脎 **1** 分子中的 R^1 为芳基时, 无论苯环上连有供电子基团还是吸电子基团, 反应都能顺利进行, 大多数产物的产率都在 80%以上(**3b**~**3j**). 但是, 苯环上连有供电子基的反应产物(**3b**~**3g**)的产率比连有吸电子基的反应产物(**3h**~**3j**)的产率要高. 而且, 当三氟甲基溴代脎分子中苯环上的取代基是甲基时, 甲基在苯环上的位置对反应产率影响不是很大: **3b**、**3c** 和 **3d** 的产率分别为 86%、

83%和 91%. 当三氟甲基溴代脎分子中的 R^1 为 2-萘基时, 反应也能顺利进行, **3k** 的产率为 79%. 当 R^1 为 2-吡啶基时, 反应没有发生(**3l**). 然后, 选取 *N'*-苯基三氟甲基溴代脎 **1a** 作为底物, 通过它与各种炔酮的反应, 探索了炔酮 **2** 的适用范围. 先研究了末端炔酮($\text{R}^2=\text{H}$)与 **1a** 的反应, 结果表明, 当末端炔酮 **2** 分子中 R^3 为芳基时, 无论苯环上连有供电子基团还是吸电子基团, 反应都能以优异的产率得到目标化合物(**3m**~**3q**). 当末端炔酮 **2** 分子中的 R^3 为脂肪烃基(如甲基和正戊基)时, 反应也能顺利进行, **3r** 和 **3s** 的产率分别为 86%和 79%. 当末端炔酮 **2** 分子中的 R^3 为 2-噻吩基和 2-呋喃基时, 所得产物 **3t** 和 **3u** 的产率 77%和 62%. 我们还发现, *N'*-对甲苯基三氟甲基溴代脎也可以分别与 R^3 为对氯苯基和 2-呋喃基的末端炔酮发生反应, 所得产物 **3v** 和 **3w** 的产率分别为 88%和 72%. 值得一提的是, 在上述所有反应中, 都没有分离得到 3-(三氟甲基)吡唑的另一个异构体: 5-(三氟甲基)吡唑化合物, 说明该反应的区域选择性较高. 还尝试了非末端炔酮 **2x** ($\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{Ph}$)和 **2y** ($\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Ph}$)分别与 **1a** 的反应. 遗憾的是, 在这两个反应中, 都没有得到产物 **3x** 和 **3y**.

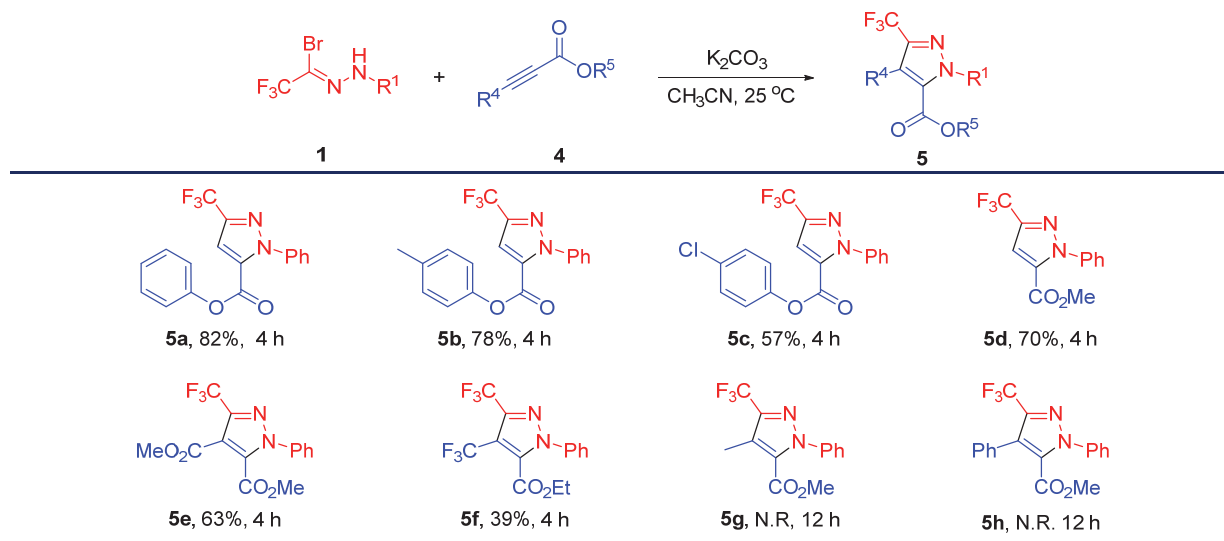
接着, 探索了 *N'*-芳基三氟甲基溴代脎 **1** 与炔酯 **4** 的[3+2]环加成反应(表 3). 研究结果表明, 当用末端的炔酸酯($\text{R}^4=\text{H}$), 例如丙炔酸芳酯时, 反应都能发生, 并以高区域选择性地得到了目标产物(**5a**~**5c**), 产率在

表 2 三氟甲基溴代脎和炔酮的[3+2]环加成反应^a
Table 2 [3+2] cycloaddition of trifluoroacetylhydrazonoyl bromides with ynones

	
	3a , $\text{R} = \text{H}$, 92% 3b , $\text{R} = 2\text{-Me}$, 86% 3c , $\text{R} = 3\text{-Me}$, 83% 3d , $\text{R} = 4\text{-Me}$, 91% 3e , $\text{R} = 4\text{-OMe}$, 88% 3f , $\text{R} = 4\text{-Et}$, 87% 3g , $\text{R} = 4\text{-tBu}$, 82% 3h , $\text{R} = 4\text{-F}$, 75% 3i , $\text{R} = 4\text{-Br}$, 63% 3j , $\text{R} = 4\text{-CF}_3$, 39%
	3k , 79% 3l , N.R.
	3m , $\text{R}^1 = 2\text{-Me}$, 80% 3n , $\text{R}^1 = 3\text{-Me}$, 91% 3o , $\text{R}^1 = 4\text{-Me}$, 90% 3p , $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, 79% 3q , $\text{R}^1 = 4\text{-Br}$, 77%
	3r , 86% 3s , 79% 3t , 77% 3u , 62% 3v , 88% 3w , 72%
	3x , $\text{R}^2 = \text{Me}$, N.R. 3y , $\text{R}^2 = \text{Ph}$, N.R.

^a Unless otherwise noted, all reactions were performed with **1** (0.3 mmol), **2** (0.2 mmol), K_2CO_3 (0.3 mmol) in CH_3CN (3 mL) at 25 °C for 4 h; isolated yields.

表3 三氟甲基溴代腙和炔酯的[3+2]环加成反应^a
Table 3 [3+2] cycloaddition of trifluoroaceto-hydrazoneyl bromide with alkynes



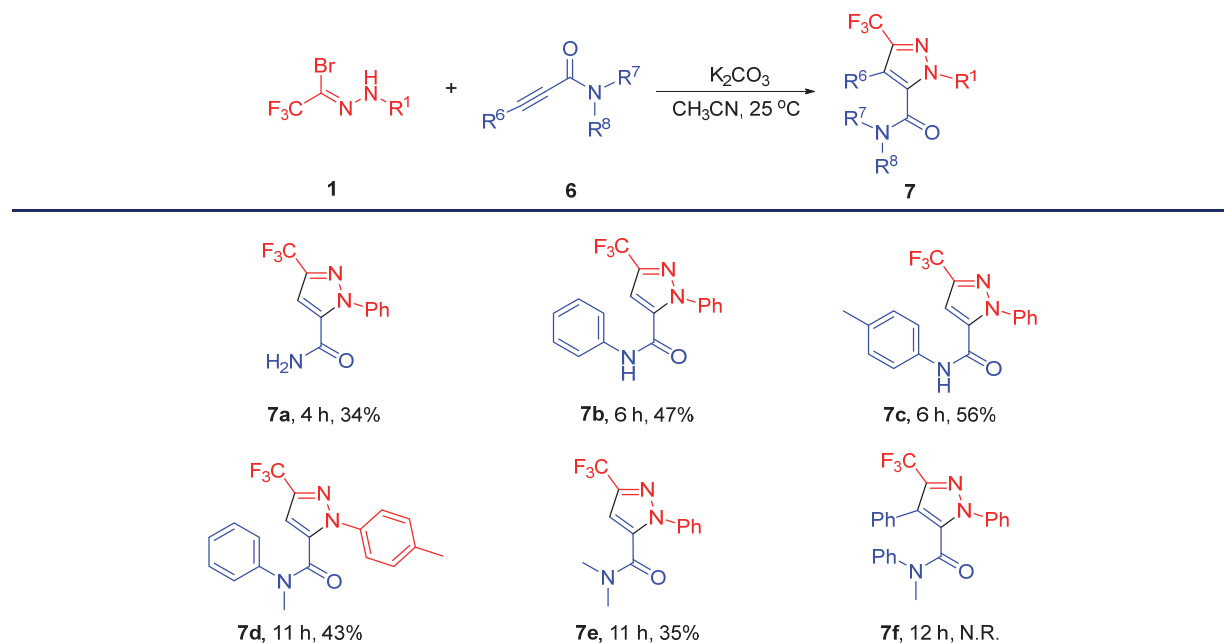
^a Unless otherwise noted, all reactions were performed with **1** (0.3 mmol), **4** (0.2 mmol), K_2CO_3 (0.3 mmol) in CH_3CN (3 mL) at $25\text{ }^\circ\text{C}$; isolated yields.

57%~82%之间。当用丙炔酸甲酯($R^4=H$, $R^5=Me$, **4d**)时, 反应也能顺利发生, 并得到了目标产物 **5d**, 产率为70%。当用非末端的丁炔二酸二甲酯($R^4=CO_2Me$, $R^5=Me$, **4e**)作为底物时, 也能顺利得到产物 **5e**, 产率为63%。当用非末端的4,4,4-三氟-2-丁炔酸乙酯($R^4=CF_3$, $R^5=Et$, **4f**)作为底物时, 反应产率降低, **5f** 的产率仅为39%。然而, 当用非末端的2-丁炔酸甲酯($R^4=Me$, **4g**)和苯丙炔酸甲酯($R^4=Ph$, **4h**)分别作为底物时, 未能得到目标产物 **5g** 和 **5h**。这些研究结果表明, 对于非末端的

炔酸酯来说, R^4 为吸电子基团时, 可以使叁键碳原子上的电子云密度降低, 有利于腈亚胺中间体与碳碳叁键发生区域选择性的[3+2]环加成反应; 相反, R^4 为供电子基团时, 可以使叁键碳原子上的电子云密度增加, 不利于腈亚胺中间体与碳碳叁键发生区域选择性的[3+2]环加成反应(见反应机理部分)。

最后, 探索了 N' -芳基三氟甲基溴代腙 **1** 与炔酰胺 **6** 的[3+2]环加成反应(表4)。从表4可以看出, 当用末端的丙炔酰胺($R^6=H$)参与反应时, 无论酰胺分子是氮原

表4 三氟甲基溴代腙和炔酰胺的[3+2]环加成反应^a
Table 4 [3+2] cycloaddition of trifluoroaceto-hydrazoneyl bromide with ynamides



^a Unless otherwise noted, all reactions were performed with **1** (0.3 mmol), **6** (0.2 mmol), K_2CO_3 (0.3 mmol) in CH_3CN (3 mL) at $25\text{ }^\circ\text{C}$; isolated yields.

子上没有取代基的丙炔酰胺(**6a**), 还是 *N*-芳基取代的丙炔酰胺(**6b**~**6d**), 反应都能进行, 并且只单一地得到了区域选择性的化合物(**7a**~**7d**), 产率在 34%~56%之间. 当用末端的 *N,N*-二甲基丙炔酰胺($R^6=H$, **6e**) 参与反应时, 也可以得到产物 **7e**, 产率为 35%. 但是, 当用非末端的 *N*-甲基-*N*-苯基丙炔酰胺($R^6=Ph$, **6f**)参与反应时, 产物 **7f** 没有生成. 这个反应结果与前面非末端的炔酮(**2y**)、炔酸酯(**4h**)的反应结果是一致的. 这可能是由于两个原因导致的: 一是苯环的空间位阻较大; 二是苯环直接与碳碳叁键相连时, 通过共轭效应, 使得叁键碳原子上的电子云密度增加, 不利于三氟甲基胍亚胺以 **B** 的形式与碳碳叁键发生区域选择性的[3+2]环加成反应(见反应机理部分). 与炔酮和炔酯的反应相比, 炔酰胺的反应时间都有所延长且产物的产率有所降低. 显然, 炔酰胺的反应活性没有炔酮和炔酯的反应活性高.

在文献报道^[24-25,28-29]和实验结果^[26,30]的基础上, 我们认为三氟甲基溴代胍与炔酮、炔酯和炔酰胺的[3+2]环加成反应的反应机理如 Scheme 2 所示. 以 *N'*-苯基三氟甲基溴代胍(**1a**)与 1-苯基-2-丙炔-1-酮(**2a**)的反应为例. 首先, 在碳酸钾的作用下, *N'*-苯基三氟甲基溴代胍 **1a** 失去一分子溴化氢, 原位形成了三氟甲基胍亚胺中间体. 此中间体可以两性共振离子 **A** 与 **B** 的^[31]形式存在. 然后, 三氟甲基胍亚胺以 **B** 的形式与 1-苯基-2-丙炔-1-酮(**2a**)进行区域选择性的[3+2]环加成反应, 形成了化合物 **3a**.

2 结论

综上所述, 我们以三氟甲基溴代胍作为胍亚胺的前体, 探索了三氟甲基溴代胍分别与炔酮、炔酯及炔酰胺的[3+2]环加成反应, 成功地合成了一系列 3-(三氟甲基)吡唑类化合物. 通过反应时间和产物产率的比较, 发现炔酮的反应活性最高, 炔酯次之, 炔酰胺最不活泼. 该反应进一步拓展了三氟甲基胍亚胺与碳碳三键化合物的[3+2]环加成反应, 显示出很好的区域选择性, 为

合成 3-(三氟甲基)吡唑类化合物提供了一种高效的新方法.

3 实验部分

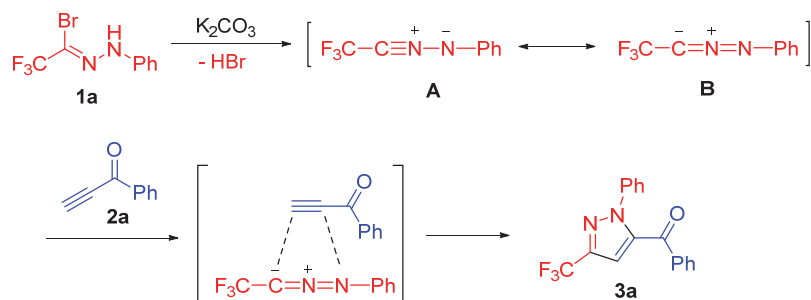
3.1 仪器与试剂

核磁共振谱使用 Varian Mercury 400 MHz 或 Agilent DD2 600 MHz 型核磁共振仪测定, $CDCl_3$ 作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱使用 Bruker APEX II 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点利用 X-4 型显微熔点测定仪测定, 温度未校正. 四氢呋喃, 1,4-二氧六环, 甲苯, 二氯甲烷按标准程序处理, 蒸馏备用, 其它试剂均为国产分析纯级.

3.2 实验方法

在反应管中, 依次加入 *N'*-苯基三氟甲基溴代胍(**1a**) (0.30 mmol, 1.5 equiv.)、1-苯基-2-丙炔-1-酮(**2a**) (0.20 mmol, 1.0 equiv.)、碳酸钾(0.3 mmol, 1.5 equiv.)和乙腈(2 mL). 将此混合物在 25 °C 下搅拌, 直至薄层色谱(TLC)监测反应完全为止. 然后, 向反应混合物中加入饱和氯化钠水溶液(10 mL), 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥. 减压蒸馏除去溶剂, 残留物通过柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=40:1~10:1], 得到产物苯基-(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3a**), 白色固体, 58 mg, 产率 92%. m.p. 99~101 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.43 (s, 5H), 7.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.64, 142.57 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.43, 139.22, 136.40, 134.16, 129.75, 129.11, 129.09, 128.83, 124.95, 120.76 (q, $J_{C-F}=267.0$ Hz), 110.67 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.45 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{11}F_3N_2NaO$ [$M+Na$] $^+$ 339.0716, found 339.0701.

化合物 **3b**~**3w**、**5a**~**5f** 和 **7a**~**7e** 制备方法同 **3a**.



图式 2 三氟甲基溴代胍和炔酮的[3+2]环加成反应可能的反应机理

Scheme 2 Proposed mechanism of [3+2] cycloaddition of trifluoroacetohydrazonoyl bromide with ynone

苯基-(1-(邻甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3b**): 黄色油状液体, 57 mg, 产率 86%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.32~7.26 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 2.10 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 183.92, 142.29 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 141.15, 138.81, 136.52, 134.95, 133.91, 130.90, 129.83, 129.57, 128.79, 127.01, 126.52, 120.81 (q, *J*_{C-F}=267.5 Hz), 109.90 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 17.42; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.42 (s). HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃F₃-N₂NaO [M+Na]⁺ 353.0872, found 353.0875.

苯基-(1-(间甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3c**): 黄色油状液体, 55 mg, 产率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30~7.25 (m, 2H), 7.23~7.15 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.66, 142.44 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.46, 139.38, 139.17, 136.45, 134.11, 129.90, 129.72, 128.83, 128.81, 125.50, 122.04, 120.83 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 110.59 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 21.21; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.48 (s). HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃F₃-N₂NaO [M+Na]⁺ 353.0872, found 353.0868.

苯基-(1-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3d**): 60 mg, 白色固体, 产率 91%. m.p. 103~105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.67, 142.34 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.31, 139.23, 136.85, 136.47, 134.10, 129.76, 129.67, 128.81, 124.74, 120.81 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 110.53 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 21.14; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -67.22 (s). HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₄F₃-N₂O [M+H]⁺ 331.10527, found 331.10523.

(1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(苯基)甲酮(**3e**): 61 mg, 白色固体, 产率 88%. m.p. 99~101 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.69, 159.97, 142.18 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.30, 136.51, 134.09, 132.37, 129.73, 128.80, 126.33, 120.82 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 114.19, 110.44 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 55.50; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.46 (s). HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₄F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 347.10019, found 347.10010.

(1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(苯基)

甲酮(**3f**): 60 mg, 无色油状液体, 产率 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.68 (q, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=8.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.69, 145.45, 142.33 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.32, 136.99, 136.49, 134.08, 129.75, 128.80, 128.49, 124.84, 120.82 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 110.54 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 28.48, 15.28; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.47 (s). HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₅F₃N₂O₂Na [M+Na]⁺ 367.1029, found 367.1013.

(1-(4-(叔丁基)苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(苯基)甲酮(**3g**): 61 mg, 白色固体, 产率 82%. m.p. 113~115 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.73, 152.30, 142.34 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.31, 136.73, 136.52, 134.07, 129.76, 128.79, 126.04, 124.50, 120.81 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 110.58 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz), 34.74, 31.20; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.47 (s). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₉F₃N₂NaO [M+Na]⁺ 395.1342, found 395.1342.

(1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(苯基)甲酮(**3h**): 50 mg, 白色固体, 产率 75%. m.p. 123~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.67 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J*=8.8, 4.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.45, 162.61 (d, *J*_{C-F}=249.0 Hz), 142.63 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.44, 136.35, 135.38 (d, *J*_{C-F}=3.0 Hz), 134.25, 129.71, 128.89, 127.00 (d, *J*_{C-F}=9.0 Hz), 120.67 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 116.07 (d, *J*_{C-F}=22.5 Hz), 110.83 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.57 (s), -111.86 (m). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₀F₄N₂NaO [M+Na]⁺ 357.0621, found 357.0606.

(1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(苯基)甲酮(**3i**): 50 mg, 白色固体, 产率 63%. m.p. 108~110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58~7.52 (m, 4H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 184.38, 142.85 (q, *J*_{C-F}=39.0 Hz), 140.36, 138.22, 136.25, 134.35, 132.26, 129.75, 128.93, 126.50, 123.08, 120.62 (q, *J*_{C-F}=267.0 Hz), 111.06 (q, *J*_{C-F}=1.5 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -62.60 (s). HRMS (ESI) calcd for

$C_{17}H_{10}BrF_3N_2O$ [M] 393.99341, found 393.99360.

苯基-3-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡啶-5-基)甲酮(**3j**): 30 mg, 白色固体, 产率 39%. m.p. 99~101 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.72~7.68 (m, 3H), 7.59~7.53 (m, 4H), 7.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.31, 143.25 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 141.86, 140.53, 136.13, 134.47, 131.08 (q, $J_{C-F}=33.0$ Hz), 129.77, 128.99, 126.33 (q, $J_{C-F}=4.5$ Hz), 125.30, 123.51 (q, $J_{C-F}=270.0$ Hz), 120.54 (q, $J_{C-F}=267.0$ Hz), 111.41 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.69 (s), -63.11 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{10}F_6N_2O$ [M] 384.07028, found 384.07027.

(1-(萘-2-基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)(苯基)甲酮(**3k**): 58 mg, 黄色油状液体, 产率 79%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95~7.93 (m, 3H), 7.89~7.82 (m, 3H), 7.64 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54~7.49 (m, 5H), 7.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.65, 142.70 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.63, 136.68, 136.43, 134.19, 133.03, 132.93, 129.76, 129.16, 128.87, 128.33, 127.84, 127.13, 127.08, 123.66, 122.74, 120.86 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.86 (q, $J_{C-F}=3.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.51 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{13}N_2F_3ONa$ [M+Na] $^+$ 389.0872, found 389.0867.

(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)(邻甲苯基)甲酮(**3m**): 53 mg, 黄色油状液体, 产率 80%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.45~7.42 (m, 6H), 7.29~7.25 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.10, 14.52 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 141.77, 139.37, 139.00, 136.34, 132.32, 131.86, 130.11, 129.16, 129.04, 125.52, 125.13, 120.72 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 111.51 (d, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 20.38; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.55 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{13}F_3N_2NaO$ [M+Na] $^+$ 353.0872, found 353.0867.

(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)(间甲苯基)甲酮(**3n**): 60 mg, 白色固体, 产率 91%. m.p. 97~99 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47~7.37 (m, 7H), 7.01 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.85, 142.54 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.62, 139.25, 138.85, 136.40, 135.00, 130.11, 129.09, 129.03, 128.68, 127.13, 124.89, 120.80 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.54 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 21.27; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.47 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{13}F_3N_2NaO$ [M+Na] $^+$ 353.0872, found 353.0869.

(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)(对甲苯基)甲酮(**3o**): 60 mg, 白色固体, 产率 90%. m.p. 101~103 °C;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.81~7.39 (m, 5H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.38, 145.47, 142.51 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.67, 139.25, 133.85, 129.95, 129.56, 129.10, 129.00, 124.85, 120.84 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.31 (q, $J_{C-F}=3.0$ Hz), 21.75; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.56 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{14}F_3N_2O$ [M+H] $^+$ 331.10527, found 331.10491.

(4-氟苯基)(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)甲酮(**3p**): 53 mg, 黄色油状液体, 产率 79%. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96~7.93 (m, 2H), 7.43~7.41 (m, 5H), 7.20~7.16 (m, 2H), 7.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 183.14, 166.33 (d, $J_{C-F}=256.5$ Hz), 142.65 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.20, 139.12, 132.75 (d, $J_{C-F}=3.0$ Hz), 132.46 (d, $J_{C-F}=10.5$ Hz), 129.17, 129.15, 124.89, 120.71 (q, $J_{C-F}=267.0$ Hz), 116.15 (d, $J_{C-F}=21.0$ Hz), 110.43 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.53 (s), -102.85 (m). HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{10}F_4N_2NaO$ [M+Na] $^+$ 357.0621, found 357.0617.

(4-溴苯基)(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)甲酮(**3q**): 61 mg, 白色固体, 产率 77%. m.p. 110~112 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (s, 5H), 7.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 183.56, 142.68 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.99, 139.09, 135.12, 132.22, 131.09, 129.60, 129.23, 129.16, 124.94, 120.68 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.63 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.52 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{10}BrF_3N_2NaO$ [M+Na] $^+$ 416.9821, found 416.9820.

1-(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)乙基-1-酮(**3r**): 44 mg, 无色油状液体, 产率 86%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48~7.46 (m, 3H), 7.38~7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.92, 142.49 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.78, 139.73, 129.43, 128.86, 125.88, 120.67 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.25 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 28.69; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.27 (s). HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{10}F_3N_2O$ [M+H] $^+$ 255.0740, found 255.0740.

1-(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基)己基-1-酮(**3s**): 49 mg, 无色油状液体, 产率 79%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49~7.47 (m, 3H), 7.38~7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.83 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.70~1.63 (m, 2H), 1.33~1.29 (m, 4H), 0.89 (t, $J=4.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 190.04, 142.49 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.74, 139.84, 129.38, 128.85, 125.88, 120.68 (q, $J_{C-F}=$

268.5 Hz), 109.47 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 40.95, 31.18, 23.44, 22.37, 13.81; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.66 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.1366, found 311.1368.

(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(2-噻吩基)甲酮(**3t**): 50 mg, 白色固体, 产率 77%. m.p. 132~134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.81 (m, 2H), 7.44 (s, 5H), 7.21 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 176.14, 142.89, 142.61 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.16, 139.10, 136.25, 135.25, 129.15, 129.13, 128.58, 124.94, 120.74 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 109.78 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.51 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{NaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.0280, found 345.0269.

(1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)(2-呋喃基)甲酮(**3u**): 38 mg, 白色固体, 产率 62%. m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (s, 1H), 7.46~7.43 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=4.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 170.36, 151.75, 147.97, 142.74 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.52, 139.19, 129.17, 129.00, 125.27, 121.10, 120.77 (q, $J_{C-F}=267.0$ Hz), 113.00, 110.44 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.12 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 329.0508, found 329.0505.

(4-氯苯基)(1-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3v**): 64 mg, 黄色油状液体, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 183.44, 142.45 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 140.77, 139.92, 139.39, 136.71, 134.76, 131.05, 129.72, 129.20, 124.71, 120.72 (q, $J_{C-F}=267.0$ Hz), 110.44 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 21.14; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.49 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387.0482, found 387.0503.

呋喃-2-基-(1-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)甲酮(**3w**): 46 mg, 白色固体, 产率 72%. m.p. 138~140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71~7.70 (m, 1H), 7.38 (1H), 7.36~7.35 (m, 1H), 7.31~7.29 (m, 2H), 7.25~7.23 (m, 2H), 6.63~6.62 (m, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 170.40, 151.83, 147.91, 142.52 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.30, 139.09, 137.11, 129.57, 125.06, 121.04, 120.81 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 112.96, 110.30 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 21.17; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.50 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3$ -

N_2NaO $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.0665, found 343.0672.

苯基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-羧酸酯(**5a**): 55 mg, 黄色油状液体, 产率 82%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.48 (m, 6H), 7.39~7.36 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.11~7.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 156.42, 149.72, 142.88 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.25, 134.04, 129.68, 129.57, 128.85, 126.46, 126.08, 121.17, 120.64 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 111.29 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.70 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.0845, found 333.0838.

对甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-羧酸酯(**5b**): 54 mg, 白色固体, 产率 78%. m.p. 87~89 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.46 (m, 6H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 156.62, 147.52, 142.84 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.25, 136.22, 134.12, 130.03, 129.63, 128.82, 126.07, 120.82, 120.65 (q, $J_{C-F}=265.5$ Hz), 111.23 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 20.83; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.70 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.0821, found 369.0813.

4-氯苯基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-羧酸酯(**5c**): 42 mg, 白色固体, 产率 57%. m.p. 103~105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.48 (m, 6H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 156.11, 148.14, 142.93 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.14, 133.63, 131.92, 129.78, 129.62, 128.88, 126.05, 122.54, 120.55 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 111.41 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.74 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.0456, found 367.0462.

1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯(**5d**): 38 mg, 白色固体, 产率 70%. m.p. 65~67 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.48 (m, 3H), 7.45~7.42 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 158.50, 142.66 (q, $J_{C-F}=39.0$ Hz), 139.33, 134.45, 129.53, 128.76, 125.98, 120.65 (q, $J_{C-F}=268.5$ Hz), 110.38 (q, $J_{C-F}=1.5$ Hz), 52.40; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.37 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.0689, found 271.0689.

1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4,5-二羧酸二甲酯(**5e**): 41 mg, 黄色油状液体, 产率 63%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.62, 159.60, 141.49 (q, $J_{C-F}=38.9$ Hz), 138.40, 138.10, 129.88, 129.42, 124.35,

120.00 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 114.01, 53.53, 52.55; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.09 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 329.07437, found 329.07364.

1-苯基-3,4-二(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯(**5f**): 41 mg, 黄色油状液体, 产率 39%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52~7.50 (m, 3H), 7.47~7.44 (m, 2H), 4.29 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 8.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 157.89, 139.89 (q, J_{C-F} = 40.5 Hz), 138.16, 136.29 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz), 130.12, 129.37, 124.90, 120.44 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 119.70 (q, J_{C-F} = 268.5 Hz), 112.43 (q, J_{C-F} = 40.5 Hz), 63.30, 13.45; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -55.66 (q, J = 7.5 Hz), -61.67 (q, J = 7.5 Hz). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 375.0539, found 375.0542.

1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**7a**): 17 mg, 白色固体, 产率 34%. m.p. 135~137 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.96 (br, 1H), 5.84 (br, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 159.68, 142.57 (q, J_{C-F} = 39.0 Hz), 138.87, 137.51, 129.62, 129.24, 125.40, 120.63 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 107.69 (q, J_{C-F} = 1.5 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.73 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 278.0512, found 278.0504.

N,1-二苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**7b**): 31 mg, 白色固体, 产率 47%. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 156.55, 142.62 (q, J_{C-F} = 39.0 Hz), 138.86, 138.23, 136.54, 129.46, 129.18, 129.08, 125.48, 125.08, 120.69 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 120.42, 107.09; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -67.40 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 354.0825, found 354.0837.

1-苯基-*N*-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**7c**): 39 mg, 白色固体, 产率 56%. m.p. 149~151 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (br, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 156.33, 142.64 (q, J_{C-F} = 39.0 Hz), 138.88, 138.43, 135.25, 133.98, 129.59, 129.46, 129.20, 125.13, 120.70 (q, J_{C-F} = 268.5 Hz), 120.32, 107.01, 20.86; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.62 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 368.0981, found 368.0980.

N-甲基-*N*-苯基-1-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡

唑-5-甲酰胺(**7d**): 31 mg, 白色固体, 产率 43%. m.p. 140~142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.21~7.13 (m, 7H), 6.63~6.56 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.63, 142.48 (q, J_{C-F} = 39.0 Hz), 141.82, 138.83, 138.28, 136.60, 129.58, 129.11, 127.42, 125.84, 123.49, 120.76 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 107.34, 37.40, 21.10; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -67.41 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 382.1138, found 382.1153.

N,N-二甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺(**7e**): 20 mg, 白色固体, 产率 35%. m.p. 139~141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55~7.52 (m, 2H), 7.49~7.41 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.25, 143.21 (q, J_{C-F} = 39.0 Hz), 138.84, 138.12, 129.43, 128.90, 123.20, 120.81 (q, J_{C-F} = 267.0 Hz), 105.69 (q, J_{C-F} = 1.5 Hz), 38.01, 34.95; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.22 (s). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 306.0825, found 306.0814.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **3a~3w**、**5a~5f** 和 **7a~7e** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR 以及高分辨质谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Delgado, O.; Román, R. Fluorinated Pyrazoles and Indazoles. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1, Ed: Nenajdenko, V., Springer, Cham, 2014.
- [2] Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* 2021, 121, 1670.
- [3] Zeng, J.; Xu, Z.; Ma, J.-A. *Chin. J. Org. Chem.* 2020, 40, 1105 (in Chinese.).
(曾俊良, 许志红, 马军安, 有机化学, 2020, 40, 1105.)
- [4] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J.M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, Stella S.; Anderson, Gary D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1347.
- [5] Varnes, J. G.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Theroiff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Bai, S.; He, K.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 749.
- [6] Duan, S.; Venkatraman, S.; Hong, X.-C.; Huang, K.; Ulysse, L.; Mobebe, B. I.; Smith, A.; Lawless, L.; Locke, A.; Garigipati, R. *Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 1787.
- [7] Link, J. O.; Rhee, M. S.; Tse, W. C.; Zheng, J.; Somoza, J. R.; Rowe, W.; Begley, R.; Chiu, A.; Mulato, A.; Hansen, D.; Singer, E.; Tsai, L. K.; Bam, R. A.; Chou, C.; Canales, E.; Brizgys, G.; Zhang, J. R.; Li, J.; Graupe, M.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Wu, Q.; Halcomb, R. L.; Saito, R. D.; Schroeder, S. D.; Lazerwith, S. E.; Bondy, S.; Jin, D.; Hung, M.; Novikov, N.; Liu, X.; Villaseñor, A. G.; Cannizzaro, C. E.; Hu, E. Y.; Anderson, R. L.; Appleby, T. C.; Lu, B.; Mwangi, J.; Licican, A.; Niedziela-Majka, A.; Papalia, G. A.; Wong, M. H.; Leavitt, S. A.; Xu, Y.; Koditek, D.; Stepan, G. J.; Yu,

- H.; Pagratis, N.; Clancy, S.; Ahmadyar, S.; Cai, T. Z.; Sellers, S.; Wolckenhauer, S. A.; Ling, J.; Callebaut, C.; Margot, N.; Ram, R. R.; Liu, Y.; Hyland, R.; Sinclair, G. I.; Ruane, P. J.; Crofoot, G. E.; McDonald, C. K.; Brainard, D. M.; Lad, L.; Swaminathan, S.; Sundquist, W. I.; Sakowicz, R.; Chester, A. E.; Lee, W. E.; Daar, E. S.; Yant, S. R.; Cihlar, T. *Nature* **2020**, *584*, 614.
- [8] Avenot, H. F.; Thomas, A.; Gitaitis, R. D.; Langston Jr, D. B.; Stevenson, K. L. *Pest. Manage. Sci.* **2012**, *68*, 645.
- [9] Tanetani, Y.; Kaku, K.; Kawai, K.; Fujioka, T.; Shimizu, T. *Pestic. Biochem. Phys.* **2009**, *95*, 47.
- [10] (a) Gnanasekaran, P.; Yuan, Y.; Lee, C.; Zhou, X.; Jen, A. K. Y.; Chi, Y. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 10944.
(b) Yuan, Y.; Gnanasekaran, P.; Chen, Y.; Lee, G.; Ni, S.; Lee, C.-S.; Chi, Y. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 523.
(c) Liao, J.; Chi, Y.; Wang, J.; Chen, Z.; Tsai, Z.; Hung, W.; Tseng, M.-R.; Lee, G. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 6394.
(d) Guo, B.; Yu, T.; Li, H.; Zhang, S.; Braunstein, P.; Young, D. J.; Li, H.; Lang, J. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2500.
- [11] Recent work:
(a) Pianowski, K. E.; Poletto, J.; Vieira da Silva, M. J.; Ascencio Camargo, J. N.; Jacomini, A. P.; Goncalves, D. S.; Back, D. F. Moura, S.; Rosa, F. A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2524.
(b) Muzalevskiy, V. M.; Sizova, Z. A.; Panyushkin, V. V.; Chertkov, V. A.; Khurstalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2385.
(c) Wan, C.; Pang, J.; Jiang, W.; Zhang, X.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4557.
- [12] Recent work:
(a) Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2499.
(b) Zhu, C.; Zeng, H.; Liu, C.; Cai, Y.; Fang, X.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 809.
(c) Wang, H.; Ning, Y.; Sun, Y.; Sivaguru, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2012.
(d) Peng, X.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Wang, Y.; Wang, J.; Su, Y.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6214.
- [13] (a) Yang, Y.; Hu, Z.; Li, R.; Chen, Y.; Zhan, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 197.
(b) Wen, J.; Ding, C.; Ding, Z.; Li, T.; Zhan, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 5230.
(c) Harnisch, F.; Galeta, J.; Harakat, D.; Potaček, M.; Bouillon, J. J. *Fluorine Chem.* **2014**, *158*, 38.
(d) Wen, J.; Tang, H.; Xiong, K.; Ding, Z.; Zhan, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5940.
- [14] Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.
- [15] Zhang, X.; Wang, J.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2086.
- [16] Le, C.; Chen, T. Q.; Liang, T.; Zhang, P.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2018**, *360*, 1010.
- [17] Karmel, C.; Rubel, C. Z.; Kharitonova, E. V.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6074.
- [18] Ji, G.; Wang, X.; Zhang, S.; Xu, Y.; Ye, Y.; Li, M.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4361.
- [19] (a) Martins, M. A. P.; Marzari, M. R. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta, M.; Buriol, L.; Andrade, V. P.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 7112.
(b) Sloop, J. C.; Lechner, B.; Washington, G.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D.; Creasy, W. *Int. J. Chem. Kinet.* **2008**, *40*, 370.
(c) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135.
(d) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.
(e) Norris, T.; Colon-Cruz, R.; Ripin, D. H. B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1844.
- [20] Selected review:
(a) Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12718.
Selected examples:
(b) Li, F.; Nie, J.; Sun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6255.
(c) Slobodyanyuk, E. Y.; Artamonov, O. S.; Shishkin, O. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2487.
(d) Britton, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8823.
(e) Chen, Z.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4569.
(f) Lv, S.; Zhou, H.; Yu, X.; Xu, Y.; Zhu, H.; Wang, M.; Liu, H.; Dai, Z.; Sun, G.; Gong, X.; Sun, X.; Wang, L. *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 69.
- [21] Gladow, D.; Doniz-Kettenmann, S.; Reissig, H.-U. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 808.
- [22] (a) Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943.
(b) Utecht, G.; Fruziński, A.; Jasiński, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1252.
- [23] Lee, S.; Kim, C.; Ann, J.; Thorat, S. A.; Kim, E.; Park, J.; Choi, S.; Blumberg, P. M.; Frank-Foltyn, R.; Bahrenberg, G.; Stockhausen, H.; Christoph, T.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4383.
- [24] Tian, Y.; Li, J.; Zhang, F.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2093.
- [25] Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 13, 2499.
- [26] Wang, K.-H.; Liu, H.; Liu, X.; Bian, C.; Wang, J.; Su, Y.; Huang, D.; Hu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*: e202200103.
- [27] Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsunashi, K. *Chem. Lett.* **1982**, 543.
- [28] Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *241*, 109691.
- [29] (a) Shawali, A. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2731.
(b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366.
- [30] (a) Han, T.; Wang, K.-H.; Yang, M.; Zhao, P.; Wang, F.; Wang, J.; Huang, D.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 498.
(b) Ren, Y.; Ma, R.; Feng, Y.; Wang, K.-H.; Wang, J.; Huang, D.; Lv, X.; Hu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, e202200438.
(c) Su, Y.; Zhao, Y.; Chang, B.; Zhao, X.; Zhang, R.; Liu, X.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Huo, C.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6719.
- [31] Bégué, D.; Qiao, G.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5339.

(Lu, Y.)