

# 二氟甲基溴代脞与乙烯基砜的[3+2]环加成反应合成3-二氟甲基吡唑

刘小康, 周玉秀, 李晓勇, 罗文静, 王克虎, 王君姣, 黄丹凤, 胡雨来  
(西北师范大学化学化工学院, 兰州 730070)

**摘要** 通过二氟甲基溴代脞与乙烯基砜的[3+2]环加成反应, 合成了一系列3-二氟甲基吡唑化合物. 该方法具有区域选择性高、反应条件温和及操作简单等优点, 为3-二氟甲基吡唑化合物的合成提供了新方法. 同时, 进一步拓展了二氟甲基溴代脞作为二氟甲基合成砌块在合成二氟甲基氮杂环化合物中的应用.

**关键词** 二氟甲基吡唑; 二氟甲基溴代脞; 乙烯基砜; [3+2]环加成

中图分类号 O625.2 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240302

## Synthesis of Difluoromethyl Pyrazoles by [3+2] Cycloaddition Reaction of Difluoroacetohydrazonoyl Bromides with Vinyl Sulfonefones

LIU Xiaokang, ZHOU Yuxiu, LI Xiaoyong, LUO Wenjing, WANG Kehu,  
WANG Junjiao, HUANG Danfeng, HU Yulai\*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

**Abstract** A series of 3-difluoromethyl pyrazole compounds was synthesized via a [3+2] cycloaddition reaction of difluoroacetohydrazonoyl bromides with vinyl sulfones. The method has the advantages of high regioselectivity, mild reaction conditions and simple operation, providing a new method for the synthesis of 3-difluoromethyl pyrazole compounds. Meanwhile, it further extends the application of difluoroacetohydrazonoyl bromides as difluoromethyl building blocks in synthesis of difluoromethyl *N*-heterocycle compounds.

**Keywords** Difluoromethyl pyrazoles; Difluoroacetohydrazonoyl bromides; Vinyl sulfones; [3+2] Cycloaddition

3-二氟甲基吡唑衍生物具有广泛的生物活性, 在医药及农药领域中有着重要的应用<sup>[1,2]</sup>. 如 Scheme 1 所示, 含3-二氟甲基吡唑结构的化合物 A~E 可用于农作物的杀菌剂, 化合物 F (Deracoxib) 是一种治疗犬骨关节炎及其相关疼痛的兽药. 鉴于二氟甲基吡唑衍生物在医药及农药领域中的广泛应用, 发展简单高效的3-二氟甲基吡唑类化合物的合成方法具有重要的意义. 已报道的合成二氟甲基吡唑的方法主要有: (1) 含二氟甲基的 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物或1,3-二羰基化合物与肼及其衍生物的缩合环化反应 [Scheme 2(A)]<sup>[2]</sup>, 但是该方法区域选择性差; (2) 二氟甲基重氮化合物作为1,3-偶极子与缺电子烯炔、炔炔的[3+2]环加成反应 [Scheme 2(B)]<sup>[2]</sup>, 但是重氮化合物的大量使用存在安全隐患. 近期, Ma 等<sup>[3,4]</sup>实现了二氟甲基氯代脞与氰基烯炔或硝基烯炔的[3+2]环加成反应 [Scheme 2(C)], 为3-二氟甲基吡唑化合物的合成提供了新方法. 2021年, 本课题组<sup>[5]</sup>首次报道了以二氟甲基溴代脞为二氟甲基合成砌块, 与炔酮、炔酯或炔酰胺的[3+2]环加成反应, 合成了一系列二氟甲基吡唑化合物. 随后又报道了二氟甲基溴代脞与硝基烯炔、马来酰亚胺等亲偶极体的[3+2]环加成反应, 合成了一系列

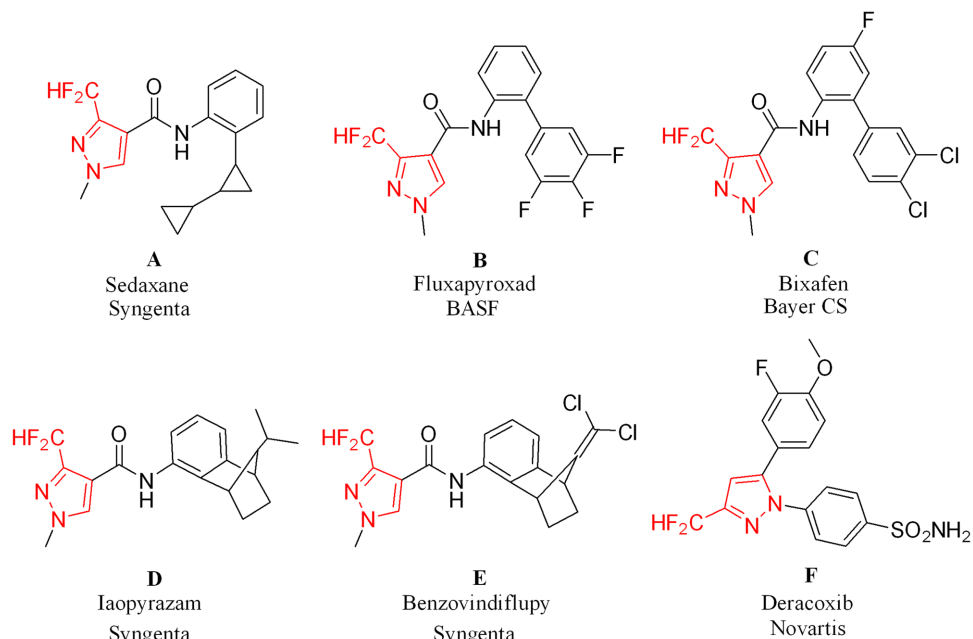
收稿日期: 2024-06-24. 网络首发日期: 2024-11-02.

联系人简介: 胡雨来, 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成方法学研究. E-mail: huyl@nwnu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 22061037)资助.

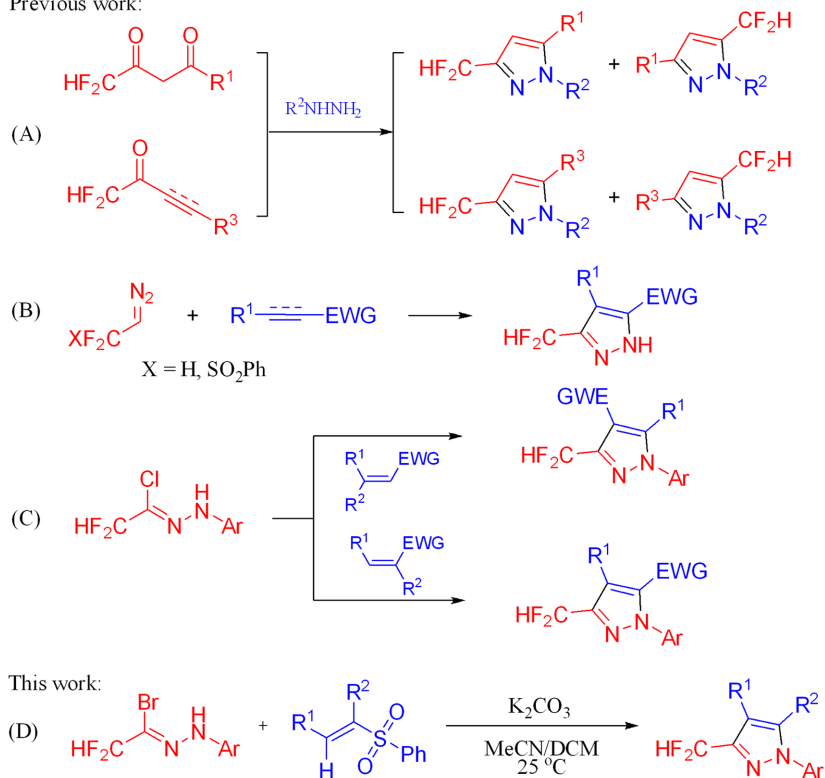
Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.22061037).

二氟甲基吡唑及其衍生物<sup>[6-9]</sup>, 为二氟甲基吡唑化合物的合成提供了一条简洁高效的方法.



**Scheme 1** Bioactive molecules containing 3-difluoromethylpyrazole skeleton

Previous work:



**Scheme 2** Synthetic methods of difluoromethylpyrazoles

乙烯基砜作为一种重要的有机合成砌块广泛应用于有机合成中. 如乙烯基砜可参与迈克尔加成<sup>[10-13]</sup>、环加成<sup>[14-19]</sup>、环化<sup>[20-24]</sup>、脱砜基化<sup>[25-28]</sup>及不对称还原<sup>[29-31]</sup>等多种反应, 但乙烯基砜与二氟甲基胍亚胺发生[3+2]环加成反应合成3-二氟甲基吡唑化合物的方法目前未见文献报道. 本文报道了二氟甲基溴代脒与乙烯基砜化合物的[3+2]环加成反应合成3-二氟甲基吡唑化合物的方法[Scheme 2(D)]. 该方法具有区域选择性高、反应条件温和及操作简单等特点.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 天津化学试剂三厂; 碳酸钠(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 天津大茂化学试剂厂; 碳酸铯(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)和三乙胺(Et<sub>3</sub>N), 兰州共创科技电子商务有限公司; 三乙烯二胺(DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)、乙腈(MeCN)和三氯甲烷(CHCl<sub>3</sub>), 成都科隆化学品有限公司; 四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、石油醚(PE)和乙酸乙酯(EA), 国药集团化学试剂有限公司; 甲苯(Toluene), 北京化工厂; 1,4-二氧六环(1,4-Dioxane), 上海中泰化学试剂有限公司; 乙醇(EtOH), 利安隆博华(天津)医药化学有限公司. 所用试剂均为分析纯. 二氟甲基溴代脞(2a~2k)参照文献[5]方法合成, 乙烯基砜(1a~1g)参照文献[32, 33]方法合成, 化合物1h的合成参考文献[34]方法.

Vnmr Mercury-plus 400 MHz 型核磁共振波谱仪(NMR), 美国 Varian 公司; Agilent DD2-600 MHz 型核磁共振波谱仪(NMR), 美国 Agilent 公司; 6520B Q-TOF 型高分辨质谱仪(HRMS), 美国 Agilent 公司.

### 1.2 实验过程

1.2.1 化合物 3a 的合成 依次向 20 mL 反应管中加入 *N*-苯基二氟甲基溴代脞 2a(0.24 mmol)、苯基乙烯基砜 1a(0.2 mmol)、碳酸钾(0.24 mmol)和 2.5 mL 二氯甲烷/乙腈混合溶剂(体积比 4:1). 将混合物在 25 °C 下搅拌, 用薄层色谱(TLC)监测至 *N*-苯基二氟甲基溴代脞消失为止. 然后, 向反应混合物中加入饱和氯化钠水溶液(10 mL), 用乙酸乙酯萃取(5 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 残留物经柱层析[V(PE):V(EA)=40:1~10:1]纯化, 得到目标产物 3a.

其它产物(3b~3h 和 4a~4h)的制备方法与化合物 3a 相同.

1.2.2 化合物的表征 所合成化合物的产率、性状和高分辨质谱数据列于表 1, 核磁共振波谱表征数据列于表 2, 核磁共振波谱和高分辨质谱图见本文支持信息图.

Table 1 Appearance, yields and HRMS data of compounds 3 and 4

Compd.	Appearance	m. p./°C	Yield <sup>a</sup> (%)	HRMS(calcd.), <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>	Compd.	Appearance	m. p./°C	Yield <sup>a</sup> (%)	HRMS(calcd.), <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
3a	Yellow oil	—	75	195.0732(195.0728)	3j	Yellow crystal	69—71	73	245.0885(245.0885)
3b	Yellow oil	—	72	209.0885(209.0885)	4a	Yellow oil	—	50	271.1043(271.1041)
3c	Yellow crystal	50—52	80	209.0888(209.0885)	4b	Yellow oil	—	52	285.1199(285.1198)
3d	Yellow crystal	49—51	88	225.0833(225.0834)	4c	Yellow oil	—	46	305.0652(305.0652)
3e	Yellow oil	—	53	213.0632(213.0634)	4d	Yellow oil	—	54	305.0652(305.0652)
3f	Yellow oil	—	60	272.9831(272.9833)	4e	Yellow crystal	52—54	57	305.0652(305.0652)
3g	Yellow oil	—	57	262.9939(262.9949)	4f	Yellow oil	—	62	349.0148(349.0146)
3h	Yellow oil	—	48	263.0602(263.0602)	4g <sup>b</sup>	Yellow oil	—	53	208.0811(208.0807)
3i	Yellow crystal	80—82	54	253.0783(253.0783)	4h	Yellow oil	—	59	271.1040(271.1041)

a. Isolated yields; b. HRMS(EI<sup>+</sup>) data of compound 4g were measured by M<sup>+</sup>.

Table 2 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>19</sup>F NMR data of compounds 3 and 4<sup>a</sup>

Compd.	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR(150 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>19</sup> F NMR(376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ
3a	7.89(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.66(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.44(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.31(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.77(t, <i>J</i> =54.8 Hz, 1H), 6.66(s, 1H)	148.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.9 Hz), 139.5, 129.5, 128.2, 127.2, 119.5, 111.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.4 Hz), 104.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.7 Hz)	-111.85(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3b	7.62(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.35—7.29(m, 4H), 6.77(t, <i>J</i> =55.2 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 2.23(s, 3H)	147.6(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.7 Hz), 139.3, 133.8, 132.1, 131.4, 129.0, 126.7, 126.1, 111.3(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.4 Hz), 103.7(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.4 Hz), 17.9	-111.27(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3c	7.89(d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.55(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.26(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.79(t, <i>J</i> =55.2 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 2.39(s, 3H)	147.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.6 Hz), 137.4, 137.2, 130.0, 128.2, 119.6, 111.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.5 Hz), 104.7(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.2 Hz), 20.9	-111.56(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =55.3 Hz)

Continued

Compd.	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>19</sup> F NMR (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ
3d	7.83(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.57(d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 6.98(d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.78(t, <i>J</i> =56.0 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 3.85(s, 3H)	158.8, 147.8(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.7 Hz), 133.3, 128.4, 121.3, 114.6, 111.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.4 Hz), 104.6 (t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.5 Hz), 55.6	-111.49(d, <i>J</i> =54.9 Hz)
3e	7.87(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.66—7.63 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.78(t, <i>J</i> =56.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H)	161.6(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =245.9 Hz), 148.3(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.9 Hz), 136.0(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =2.4 Hz), 128.4, 121.5(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =8.3 Hz), 116.4(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =23.0 Hz), 111.0(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.8 Hz), 105.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.5 Hz)	-111.83(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz), -114.56(m)
3f	7.91(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.61—7.55(m, 4H), 6.77 (t, <i>J</i> =54.8 Hz, 1H), 6.70(s, 1H)	148.5(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.9 Hz), 138.6, 132.6, 128.2, 120.9, 120.7, 111.0(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.0 Hz), 105.4	-111.98(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3g	7.93(d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.64(d, <i>J</i> =1.6 Hz, 2H), 7.32(t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.76(t, <i>J</i> =54.8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H)	149.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =30.0 Hz), 140.9, 136.1, 128.3, 127.1, 117.8, 110.7(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.1 Hz), 106.0	-112.39 (d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3h	8.01(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.83(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.74(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.79(t, <i>J</i> =54.8 Hz, 1H), 6.74(s, 1H)	149.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.7 Hz), 141.9, 129.2(q, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =32.9 Hz), 128.3, 126.9(q, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =3.75 Hz), 126.9 (q, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =270.6 Hz), 119.2, 110.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.0 Hz), 105.8(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.2 Hz)	-62.4(s), -112.27(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3i	8.15(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 8.02(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.78(d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.79(t, <i>J</i> =54.8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 3.95(s, 3H)	166.1, 149.0(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =30.0 Hz), 142.6, 131.2, 128.7, 128.3, 118.7, 110.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.0 Hz), 105.8(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.8 Hz), 52.3	-112.18 d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
3j	8.09(d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.05(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.94(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.89—7.83(m, 3H), 7.56—7.48(m, 2H), 6.84(t, <i>J</i> =55.2 Hz, 1H), 6.73(s, 1H)	148.4(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.7 Hz), 137.0, 133.4, 132.2, 129.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 126.3, 118.5, 117.0, 111.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.4 Hz), 105.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.8 Hz)	-111.72(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)
4a	8.05(s, 1H), 7.74(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.57(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.50(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.43(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.36(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.86(t, <i>J</i> =54.0 Hz, 1H)	144.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =27.8 Hz), 139.4, 130.7, 129.6, 128.7, 128.4(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.5 Hz), 127.6, 127.4, 126.8, 123.8, 119.5, 111.8(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.1 Hz)	-111.35(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =53.8 Hz)
4b	δ 8.02(s, 1H), 7.73(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.51—7.45 (m, 4H), 7.36(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.25(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.85(t, <i>J</i> =54.0 Hz, 1H), 2.40(s, 3H)	144.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =27.6 Hz), 139.4, 137.5, 129.6, 129.4, 128.3(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.7 Hz), 127.8, 127.3, 126.6, 123.7, 119.5, 111.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.1 Hz), 21.2	-110.40(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.1 Hz)
4c	8.09(s, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.52—7.48 (m, 4H), 7.39—7.32(m, 3H), 6.79(t, <i>J</i> =54.0 Hz, 1H)	145.2(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =26.7 Hz), 139.4, 133.5, 132.2, 129.8, 129.65, 129.58, 129.3, 128.5, 127.5, 126.7, 119.65, 119.59, 111.3(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =234.2 Hz)	-111.54(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.1 Hz).
4d	8.06(s, 1H), 7.73(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.56—7.48 (m, 4H), 7.40—7.32(m, 3H), 6.86(t, <i>J</i> =54.0 Hz, 1H)	144.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =28.5 Hz), 139.2, 134.5, 132.6, 129.9, 129.6, 128.3(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.5 Hz), 127.7, 127.6, 127.1, 126.6(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =2.0 Hz), 122.3, 119.5, 111.8(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.1 Hz)	-111.11(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =53.8 Hz)
4e	8.04(s, 1H), 7.72(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.52—7.48 (m, 4H), 7.41—7.35(m, 3H), 6.85(t, <i>J</i> =53.6 Hz, 1H)	144.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =28.4 Hz), 139.3, 133.6, 129.7(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.8 Hz), 129.6, 129.2, 128.9, 127.5, 126.9, 122.5, 119.5, 111.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.8 Hz)	-110.05(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =53.8 Hz)
4f	8.04(s, 1H), 7.72(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.56(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.50(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.37(t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.85(t, <i>J</i> =54.0 Hz, 1H)	144.1(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =27.9 Hz), 139.3, 131.8, 130.0(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =1.8 Hz), 129.7, 129.6, 127.6, 126.9, 122.5, 121.8, 119.5, 111.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =233.1 Hz)	-110.04(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =53.8 Hz)
4g	7.50—7.41(m, 5H), 6.69(t, <i>J</i> =55.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.33(s, 3H)	146.9(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.8 Hz), 140.6, 139.2, 129.3, 128.4, 125.1, 111.5(t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =234.3 Hz), 103.9, 12.4	-111.45(d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =55.3 Hz)

Continued

Compl.	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ	<sup>19</sup> F NMR (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ
4h	7.36—7.28 (m, 8H), 7.24—7.21 (m, 2H), 6.78 (t, <i>J</i> =55.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H)	147.4 (t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =29.9 Hz), 144.6, 139.5, 129.7, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 125.3, 111.3 (t, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =232.5 Hz), 104.7	-111.70 (d, <i>J</i> <sub>C-F</sub> =54.9 Hz)

\* Characterization using deuterated chloroform as a solvent for <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>19</sup>F NMR.

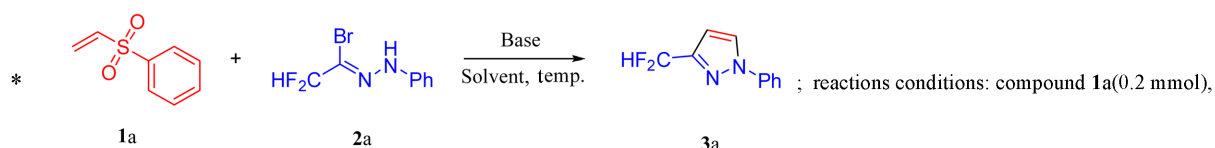
## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的优化

以碳酸钾(0.2 mmol)作为碱, 苯基乙烯基砜 **1a**(0.2 mmol)和 *N*-苯基二氟甲基溴代脒 **2a**(0.2 mmol)为反应物, 乙腈(2.5 mL)为溶剂, 于25 °C反应12 h后, 用TLC监测至 *N*-苯基二氟甲基溴代脒 **2a**转化完全, 可以52%的产率得到1-(*N*-苯基)-3-二氟甲基吡唑 **3a**(表3中Entry 1). 为提高目标产物 **3a**的产率, 对反应物投料比、溶剂和碱的种类进行了探究. 首先, 对反应底物的摩尔比进行了优化(表3中Entries 2~5). 结果表明, 当 *n*(**1a**):*n*(**2a**):*n*(碳酸钾)=1.0:1.2:1.2时, 化合物 **3a**的产率提高到68%(表3中Entry 2). 然后, 考察了溶剂对反应的影响(表3中Entries 6~11), 发现以二氯甲烷为溶剂时, 化合物 **3a**的产率达到65%(表3中Entry 7). 考虑到该反应以乙腈或二氯甲烷为溶剂时, 化合物 **3a**的产率分别为

Table 3 Optimization of reaction conditions\*

Entry	<i>n</i> ( <b>1a</b> ): <i>n</i> ( <b>2a</b> ): <i>n</i> (Base)	Base	Solvent	Time/h	<i>t</i> /°C	Yield of <b>3a</b> (%)
1	1.0:1.0:1.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	12	25	52
2	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	12	25	68
3	1.0:1.2:1.5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	5	25	54
4	1.0:1.5:1.5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	12	25	59
5	1.0:1.5:2.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	12	25	64
6	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	12	25	34
7	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	24	25	65
8	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluene	24	25	59
9	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxane	24	25	57
10	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	24	25	52
11	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	6	25	62
12 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	9	25	75
13 <sup>b</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	25	67
14 <sup>c</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	25	70
15 <sup>d</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	25	75
16 <sup>e</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	25	73
17 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	25	46
18 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	10	25	49
19 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	Et <sub>3</sub> N	MeCN/DCM	10	25	Trace
20 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	DABCO	MeCN/DCM	24	25	NR
21 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	DBU	MeCN/DCM	5	25	Trace
22 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	DIPEA	MeCN/DCM	5	25	39
23 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	24	0	59
24 <sup>a</sup>	1.0:1.2:1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN/DCM	3	40	62

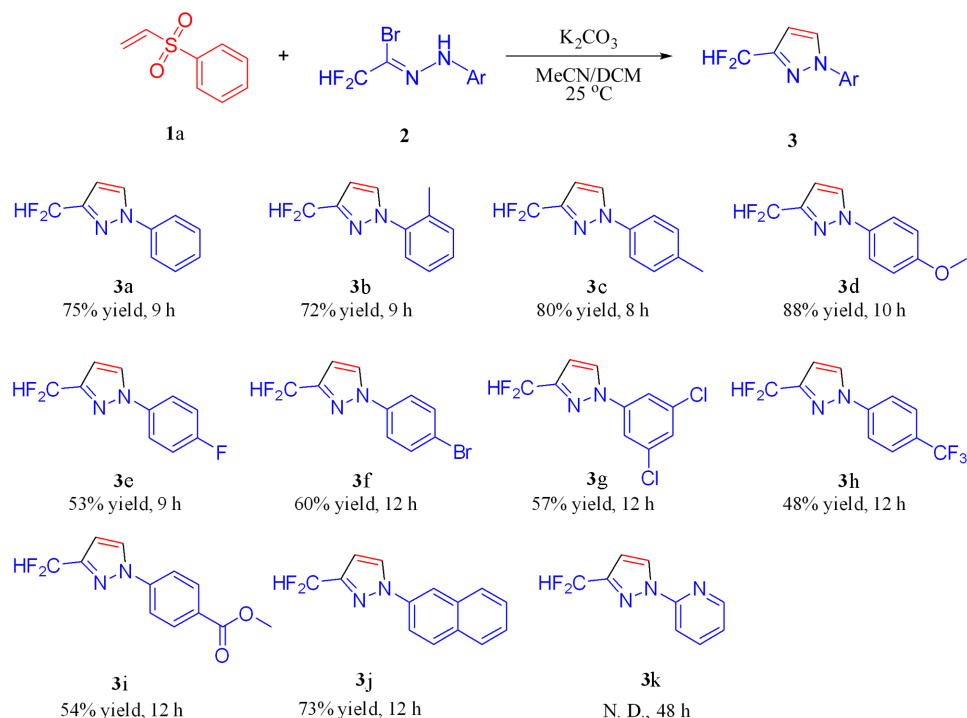


(0.2—0.3 mmol), base (0.2—0.4 mmol), solvent (2.5 mL); a. MeCN/DCM (2.0 mL/0.5 mL); b. MeCN/DCM (1.7 mL/0.8 mL); c. MeCN/DCM (1.3 mL/1.3 mL); d. MeCN/DCM (0.8 mL/1.7 mL); e. MeCN/DCM (0.5 mL/2.0 mL).

68%与65%，因此以乙腈/二氯甲烷混合物为溶剂进行了考察(表3中Entries 12~16)。当乙腈与二氯甲烷的体积比为4:1时，化合物3a的产率可提高至75%。之后，分别探索了碳酸钠、碳酸铯、三乙烯二胺和*N,N*-二异丙基乙胺等碱对反应的影响(表3中Entries 17~22)。结果表明，碳酸钾是效果最佳的碱。最后，分别降低和升高反应温度进行考察，发现化合物3a的产率均有所下降(表3中Entries 23和24)。经过以上筛选，得到了最佳反应条件： $n(1a):n(2a):n(\text{碳酸钾})=1.0:1.2:1.2$ ，溶剂为体积比4:1的MeCN/DCM，反应温度为25 °C，反应时间为9 h。

## 2.2 底物的拓展

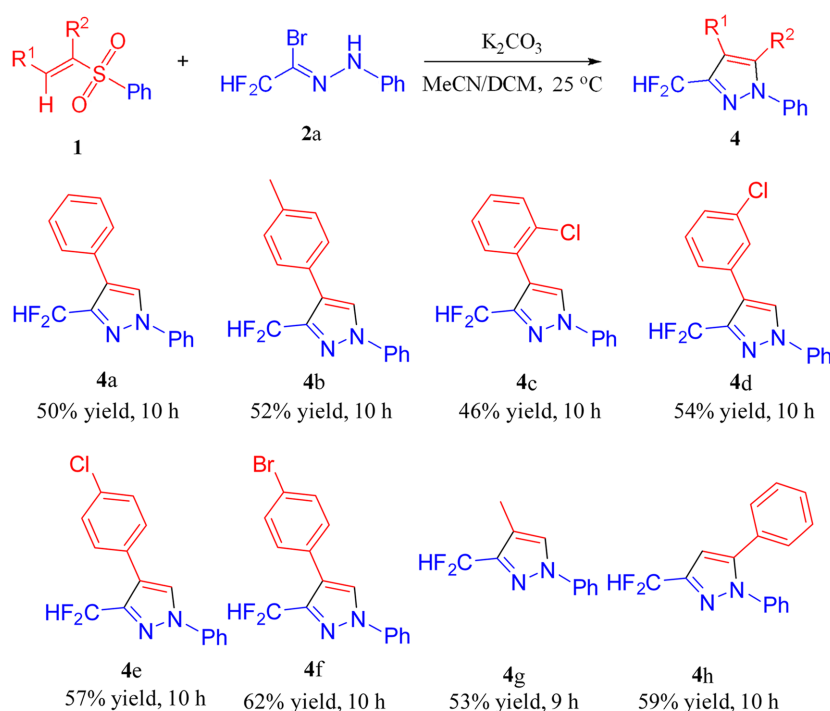
在获得最佳反应条件后，考察了*N*-芳基二氟甲基溴代脒2的底物适用范围(Scheme 3)。结果表明，无论二氟甲基溴代脒(2)分子中的芳基为富电子芳基还是缺电子芳基，反应都能顺利进行，产物的产率在48%~88%之间(Scheme 3中化合物3b~3i)。但是，芳环上连有供电子基的反应产物的产率(Scheme 2中化合物3b~3d)比连有吸电子基的反应产物的产率(Scheme 2中化合物3e~3i)略高一些，可能原因是苯环上的供电子基增加了氮的电子云密度，有利于反应进行。此外，当二氟甲基溴代脒(2)的Ar为2-萘基时，反应也能顺利进行，并以73%的产率得到环加成产物3j。然而，当二氟甲基溴代脒(2)的Ar为2-吡啶基时，并未得到目标产物3k，可能是2-吡啶基的缺电子效应导致反应没有发生。



Scheme 3 Scope of difluoroacetohydrazone bromides 2

Reactions conditions: compound 1a(0.2 mmol), compounds 2(0.24 mmol),  $K_2CO_3$ (0.24 mmol), 25 °C in 2.5 mL solvent [MeCN/DCM(2.0 mL/0.5 mL)]; N. D. : not detected.

对底物乙烯基磺1的适用范围进行考察发现，各种乙烯基磺(1)在[3+2]环加成反应中表现出良好的适用性(Scheme 4)。结果表明，当乙烯基磺(1)中的R<sup>1</sup>基团为芳基，R<sup>2</sup>为H原子时反应都能顺利进行，而且无论芳基R<sup>1</sup>基团的苯环对位上连有供电子基甲基还是吸电子基Cl和Br时，反应都能顺利进行，以46%~62%的产率得到目标产物(Scheme 4中化合物4a, 4b, 4e和4f)，并且取代基在苯环上的位置对反应影响不大(Scheme 4中化合物4c~4e)。当R<sup>1</sup>为甲基，R<sup>2</sup>为H原子时反应也能正常进行，以53%的产率得到环加成产物4g。当R<sup>1</sup>为H原子，R<sup>2</sup>为苯基时，底物1h也能与二氟甲基溴代脒2a发生[3+2]环加成反应，并以59%的产率得到化合物4h。目标产物4的结构可以根据核磁共振氢谱进行确认。如化合物3-(二氟甲基)-1,4-二苯基-1*H*-吡唑(4a)中，吡唑环5-位上氢的化学位移是8.05；而在化合物3-(二氟甲基)-1,5-二苯基-1*H*-吡唑(4h)中，吡唑环4-位上氢的化学位移是6.73。

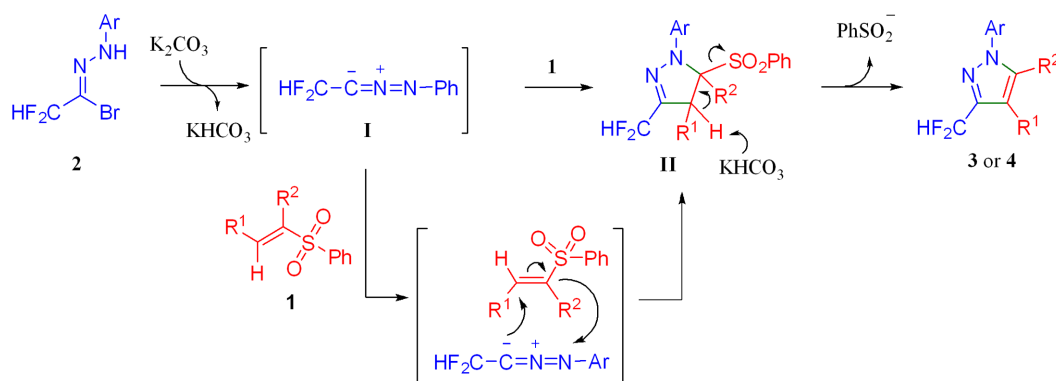


**Scheme 4** Scope of vinyl sulfones **1**

Reactions conditions: compounds **1** (0.2 mmol), compound **2a** (0.24 mmol),  $K_2CO_3$  (0.24 mmol), 25 °C in 2.5 mL solvent (MeCN/DCM volume ratio 4:1).

### 2.3 反应机理推测

基于文献[5,35]报道和实验结果提出了反应机理,如Scheme 5所示.首先,*N*-芳基溴代脒(**2**)在 $K_2CO_3$ 的作用下失去一分子HBr,原位形成1,3-偶极子二氟甲基胍亚胺中间体I,中间体I与乙烯基磺(1)进行[3+2]环加成反应,形成了中间体吡唑啉化合物II,随后脱去一分子苯亚磺酸得到最终的目标产物(3或4).



**Scheme 5** Possible mechanism of [3+2] cycloaddition reaction

## 3 结 论

发展了一种以二氟甲基溴代脒为二氟甲基合成砌块,通过原位生成的1,3-偶极子二氟甲基胍亚胺与乙烯基磺的[3+2]环加成及磺基消除反应,合成3-二氟甲基吡唑类化合物的方法.该反应原料易得、条件温和、操作简便且区域选择性高,为3-二氟甲基吡唑化合物的合成提供了一条简洁高效的方法.研究结果进一步表明二氟甲基溴代脒是一种反应多样的二氟甲基合成砌块,进一步拓展了二氟甲基溴代脒在含氟杂环合成中的应用.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20240302>.

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Ogawa Y., Tokunaga E., Kobayashi O., Hirai K., Shibata N., *iScience*, **2020**, 23(9), 101467
- [ 2 ] Mykhailiuk P. K., *Chem. Rev.*, **2021**, 121(3), 1670—1715
- [ 3 ] Zhou Y., Gao C. F., Ma H., Nie J., Ma J. A., Zhang F. G., *Chem. Asian J.*, **2022**, 17(15), e202200436
- [ 4 ] Zhang N., Ma H., Cheung C. W., Zhang F. G., Jasiński M., Ma J. A., Nie J., *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21(24), 5040—5045
- [ 5 ] Han T. Y., Wang K. H., Yang M., Zhao P. F., Wang F., Wang J. J., Huang D. F., Hu Y. L., *J. Org. Chem.*, **2021**, 87(1), 498—511
- [ 6 ] Feng Y., Ren Y. Y., Tang D. D., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Lv X. B., Hu Y. L., *Org. Biomol. Chem.*, **2024**, 22(14), 2797—2812
- [ 7 ] Ren Y. Y., Ma R. S., Feng Y., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Lv X. B., Hu Y. L., *Asian J. Org. Chem.*, **2022**, 11(11), e202200438
- [ 8 ] Ren Y. Y., Ma R. S., Li X. Y., Wang K. H., Wang J. J., Huang D. F., Lv X. B., Hu Y. L., *Tetrahedron*, **2023**, 149, 133711
- [ 9 ] Li X. Y., Huang D. F., Zhou Y. X., Liu X. K., Wang K. H., Wang J. J., Hu Y. L., *Chin. J. Org. Chem.* **2024**, 44(4), 1226—1239 (李晓勇, 黄丹凤, 周玉秀, 刘小康, 王克虎, 王君姣, 胡雨来. 有机化学, **2021**, 44(4), 1226—1239)
- [ 10 ] Zong L. L., Du S. B., Chin K. F., Wang C., Tan C. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54(32), 9390—9393
- [ 11 ] Sun C. C., Xu K., Zeng C. C., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2019**, 7(2), 2255—2261
- [ 12 ] Li Z., Yazaki R., Ohshima T., *Org. Lett.*, **2016**, 18(14), 3350—3353
- [ 13 ] Roucan M., Kielmann M., Connon S. J., Bernhard S. S. R., Senge M. O., *Chem. Commun.*, **2018**, 54(1), 26—29
- [ 14 ] Hock K. J., Mertens L., Metz F. K., Schmittmann C., Koenigs R. M., *Green Chem.*, **2017**, 19(4), 905—909
- [ 15 ] Zhao Z. N., Ou Z., Kalita S. J., Cheng F., Huang Q., Gu Y. Y., Wang Y. H., Zhao Y., Huang Y. Y., *Chin. Chem. Lett.*, **2022**, 33(6), 3012—3016
- [ 16 ] Yuan W. C., Yang L., Zhao J. Q., Du H. Y., Wang Z. H., You Y., Zhang Y. P., Liu J. B., Zhang W. J., Zhou M. Q., *Org. Lett.*, **2022**, 24(25), 4603—4608
- [ 17 ] Jeremias N., Mohr L. M., Bach T., *Org. Lett.*, **2021**, 23(15), 5674—5678
- [ 18 ] Mei H., Wang L., Pajkert R., Wang Q., Xu J. C., Liu J., Röschenhaler G. V., Han J. L., *Org. Lett.*, **2021**, 23(3), 1130—1134
- [ 19 ] Liang G., Tong M. C., Wang C. J., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351(18), 3101—3106
- [ 20 ] Reddy M. C., Jeganmohan M., *Chem. Sci.*, **2017**, 8(5), 4130—4135
- [ 21 ] Reddy R. J., Kumar J. J., Kumari A. H., *Org. Lett.*, **2023**, 25(13), 2207—2212
- [ 22 ] Reddy R. J., Kumar J. J., Krishna G. R., *Adv. Synth. Catal.*, **2022**, 364(23), 4080—4087
- [ 23 ] Melngaile R., Sperga A., Baldrige K. K., Veliks J., *Org. Lett.*, **2019**, 21(17), 7174—7178
- [ 24 ] Mandal A., Dana S., Chowdhury D., Baidya M., *Asian J. Org. Chem.*, **2018**, 7(7), 1302—1306
- [ 25 ] Corpas J., Kim-Lee S. H., Mauleón P., Arrayás R. G., Carretero J. C., *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, 51(15), 6774—6823
- [ 26 ] Chu X. Q., Ge D. H., Cui Y. Y., Shen Z. L., Li C. J., *Chem. Rev.*, **2021**, 121(20), 12548—12680
- [ 27 ] Alba A. N. R., Companyó X., Rios R., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(6), 2018—2033
- [ 28 ] Nambo M., Maekawa Y., Crudden C. M., *ACS Catal.*, **2022**, 12(5), 3013—3032
- [ 29 ] Wu X. X., Su Y. H., Zi G. F., Ye W. P., Hou G. H., *Org. Lett.*, **2023**, 25(37), 6858—6862
- [ 30 ] Sun Y. J., Jiang J., Guo X. C., Wen J. L., Zhang X. M., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6(9), 1438—1441
- [ 31 ] Shi L. Y., Wei B., Yin X. G., Xue P., Lv H., Zhang X. M., *Org. Lett.*, **2017**, 19(5), 1024—1027
- [ 32 ] Sawangphon T., Katrun P., Chaisiwamongkhon K., Pohmakotr M., Reutrakul V., Jaipetch T., Soorukram D., Kuhakarn C., *Synth. Commun.*, **2013**, 43(12), 1692—1707
- [ 33 ] Chawla R., Kapoor R., Singh A. K., Yadav L. D. S., *Green Chem.*, **2012**, 14(5), 1308—1313
- [ 34 ] Guan Z. H., Zuo W., Zhao L. B., Ren Z. H., Liang Y. M., *Synthesis-Stuttgart*, **2007**, 2007(10), 1465—1470
- [ 35 ] Chiericato M., Croce P. D., Carganico G., Maiorana S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 16, 383—384

(Ed.: L, V, K)