

分类号：O62

学校代码：10363

密级：公开

学号：2220610109

硕士学位论文

题 目：烯胺酮参与的电化学串联环
化反应构建含氮杂环

论文作者：许鹏

学位类别：工学硕士

指导教师：徐绘

研究方向：绿色化工工艺

二〇二五 年 五 月

学位论文独创性声明

本学位论文是作者在导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我们所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确说明并表示谢意。学位论文作者和导师均承担本声明的法律责任。

学位论文作者签名： 许 鹏 日期： 2025.5.10

导师签名： 徐 绘 日期： 2025.5.10

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解安徽工程大学有关保留、使用学位论文的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属安徽工程大学。学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索。可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编本学位论文。保密的学位论文在解密后适用本授权书。

学位论文作者签名： 许 鹏 日期： 2025.5.10

导 师 签 名： 徐 绘 日期： 2025.5.10

烯胺酮参与的电化学串联环化反应构建含氮杂环

摘要

烯胺酮是一类结构独特且高度活泼的有机化合物，因其良好的反应活性和多功能性，广泛应用于多种有机合成反应中。烯胺酮在多种催化体系下展现出优异的反应性能，尤其在复杂氮杂环化合物的构建中具有不可替代的作用。近年来，烯胺酮因其在药物分子和功能材料中的应用潜力，受到了有机化学和材料化学领域的广泛关注。因此，开发环境友好型催化体系并深入挖掘烯胺酮参与的新型反应机制，已成为该领域的重要研究课题。本研究围绕烯胺酮参与的电催化串联环化反应展开，重点开发高效合成含氮杂环的新策略。通过对反应温度、电压、溶剂及电极材料等关键参数的精细调控，实现了咪唑和吡啶骨架的高效构建。具体研究内容与实验结果详见下文：

(1) 在电催化条件下，我们研究了卤代试剂协同促进的烯胺酮与苯基脒之间的串联环化反应，成功合成了一系列具有生物活性的咪唑衍生物。通过条件优化和底物普适性的研究，我们共获得了 36 种结构多样的咪唑衍生物，反应表现出良好的底物兼容性和在分子多样性构建方面的应用潜力。进一步结合实验现象与相关文献，我们推测该反应可能经历自由基诱导的环化过程，为后续深入的机理探索和反应体系拓展提供了有益的参考。

(2) 在电催化条件下，我们开展了卤代试剂促进的烯胺酮与 2-吡啶乙酸乙酯的串联环化反应研究，合成了一系列结构新颖的吡啶类衍生物。通过优化反应条件后，我们成功获得了 33 种不同取

代模式的吡啶噻吩衍生物，反应展现出优异的官能团耐受性与良好的底物普适性。基于实验结果与相关文献，我们进一步提出了一个自由基介导的反应机理，并对其中的关键转化步骤及其可能的反应路径进行了深入分析与探讨。

在两个体系中，无论是携带吸电子基团还是给电子基团的底物，均能顺利参与反应，产率普遍处于中等至良好水平，进一步验证了该体系优良的底物适应性与官能团耐受性。所有目标产物均通过 (^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS) 等手段进行结构表征，分析结果与预期结构一致。该反应体系具有诸多优势，包括温和的反应条件、简便的操作流程、易得的原料、良好的区域选择性和广泛的官能团兼容性，且可顺利实现克级规模放大，具备良好的实际应用前景。综上，本研究为含氮杂环化合物的绿色高效合成提供了一种简洁且可行的新策略。

关键词：

烯胺酮；电催化；含氮杂环；咪唑；吡啶噻吩

Electrochemical tandem cyclization of enaminones for the construction of nitrogen-containing heterocycles

ABSTRACT

Enaminones are an important class of organic compounds, characterized by their broad chemical reactivity and diverse synthetic applications. They readily participate in nucleophilic addition reactions, catalytic processes, and are frequently employed in the construction of complex nitrogen-containing heterocycles. Owing to their unique structural features, enaminones play a significant role not only in traditional synthetic chemistry but also exhibit broad application prospects in pharmaceutical synthesis and materials science. Therefore, the exploration of novel reaction mechanisms and the development of green catalytic technologies have become key research directions in enaminone chemistry. In this study, we investigated electrochemically-driven tandem cyclization reactions of enaminones for the efficient construction of nitrogen-containing heterocycles. By precisely tuning the reaction conditions, including temperature, voltage, solvent, and electrodes, we achieved the selective and efficient synthesis of imidazole and indolizine derivatives. The details are as follows:

(1) We investigated the electrochemically-driven tandem cyclization of enaminones and phenyl amidines promoted by halogenated reagents, successfully constructing a series of imidazole-based heterocyclic

compounds with potential biological activity. By optimizing and fine-tuning the reaction conditions, we efficiently synthesized 36 structurally diverse imidazole derivatives, demonstrating the broad applicability of this method in the construction of molecular diversity and its excellent substrate compatibility. Furthermore, based on experimental data and relevant literature, we proposed a plausible radical-induced reaction mechanism, which provides a theoretical basis for further mechanistic studies and future reaction development.

(2) We also explored the electrochemical tandem cyclization of enaminones with ethyl 2-pyridylacetate, promoted by halogenated reagents under electrochemical conditions, leading to the successful synthesis of a series of structurally novel indolizine-based heterocyclic compounds. Through the optimization of reaction parameters, we efficiently prepared 33 indolizine derivatives with diverse substitution patterns, showcasing the method's high functional group tolerance and broad substrate scope. In addition, a plausible radical mechanism was proposed, and the key steps and pathways involved were systematically analyzed and discussed.

In all these reactions, substrates bearing either electron-donating or electron-withdrawing groups proceeded smoothly, consistently affording moderate to excellent yields, highlighting the broad substrate tolerance and versatility of the developed methodologies. All target products were

fully characterized by ^1H NMR , ^{13}C NMR and HRMS, with data consistent with the proposed structures. This methodology offers several advantages, including mild reaction conditions, readily available starting materials, operational simplicity, excellent regioselectivity, and good functional group compatibility. Moreover, the reactions could be scaled up to the gram scale without significant loss of efficiency, demonstrating excellent synthetic practicality. Overall, this work provides a simple and reliable strategy for the green and efficient synthesis of nitrogen-containing heterocycles.

KEY WORDS:

Enaminone; Electrocatalysis; Nitrogen-containing heterocycles;
Imidazole; Indolizine

目录

摘要	I
Abstract	III
第 1 章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 烯胺酮参与的环化反应研究进展	1
1.2.1 烯胺酮参与的环化反应合成咪唑	2
1.2.2 烯胺酮参与的环化反应合成吡啶	3
1.2.3 烯胺酮参与的环化反应合成吡啶	5
1.2.4 烯胺酮参与的环化反应合成吡咯	8
1.2.5 烯胺酮参与的环化反应合成吡唑	9
1.3 电催化条件下合成含氮杂环	11
1.3.1 电催化条件下分子内反应合成含氮杂环	12
1.3.2 电催化条件下分子间反应合成含氮杂环	13
1.3.3 烯胺酮参与的电化学反应构建含氮杂环	15
1.4 本课题的研究目的、内容及意义	16
第 2 章 电化学条件下烯胺酮与苯基脒的串联环化反应研究	18
2.1 实验部分	18
2.1.1 仪器与试剂	18
2.1.2 原料的合成	19
2.1.3 目标产物 3 的合成	20
2.2 实验结果与讨论	20
2.2.1 产物 3aa 的合成条件优化	20
2.2.2 底物拓展	23
2.3 咪唑产物的表征	25
2.4 循环伏安实验	39
2.5 咪唑对照实验	40
2.6 自由基捕获实验	41

2.7 反应机理的探究	42
2.8 咪唑的衍生化实验	43
2.9 本章小结	44
第 3 章 电化学条件下烯胺酮与 2-吡啶乙酸酯衍生物的串联环化反应研究	45
3.1 实验部分	45
3.1.1 仪器与试剂	45
3.1.2 原料 4 的合成	46
3.1.3 目标产物 5 的合成	46
3.2 实验结果与讨论	47
3.2.1 产物 5aa 的合成条件优化	47
3.2.2 底物扩展	48
3.3 吡啶产物的表征	51
3.4 循环伏安实验	64
3.5 反应机理探究	65
3.6 本章小结	65
第 4 章 结论与展望	67
4.1 结论	67
4.2 展望	68
参考文献	69
附录 代表性化合物的 NMR 谱图	78
攻读硕士期间论文发表情况	99
致谢	100

第 1 章 绪论

1.1 引言

烯胺酮是一类结构独特、用途广泛的有机合成子结构，因其易制得性、良好的化学稳定性和高度的反应活性，长期以来备受有机合成领域学者的重视。早期化学家们首次对烯胺酮作出定义，认为分子中同时含有烯胺和共轭羰基的化合物可称为烯胺酮，但伴随着研究的深入，烯胺酮的定义也进一步扩展至缺电子的烯胺类化合物。因其独特的 α,β -不饱和结构，使得其在串联环化反应构建含氮杂环方向有着独特的优势^[1-8]。伴随科学技术的飞速发展，绿色化学理念在有机合成中的地位日益凸显，已成为当前研究的重要主题。无论是光催化，非金属催化还是电催化技术都是新型绿色环保的催化手段，为含氮杂环化合物的合成领域注入了新的合成策略与可能性^[9-20]。相比于传统的催化方法，电催化不仅能够提高反应的选择性和产率，而且其条件温和，避免了高温、高能耗等问题，有助于实现绿色、可持续的合成方法，也能突破传统合成策略中的诸多瓶颈，是有机合成领域新兴技术之一^[21-27]。因此，我们尝试将烯胺酮与电催化相结合，在电化学条件下以烯胺酮作为原料构建串联环化反应合成含氮杂环。



1.2 烯胺酮参与的环化反应合成含氮杂环研究进展

烯胺酮因其独特的电子结构，兼具亲电性与亲核性，不仅具有良好的结构稳定性，还展现出丰富的反应活性。因此，烯胺酮广泛应用于有机合成中，常作为构建复杂分子的重要中间体。近年来，基于烯胺酮的串联环化反应在含氮杂环化合物的高效合成中受到越来越多关注，相关反应普遍表现出较高的转化效率和良好的官能团耐受性。众多研究者围绕烯胺酮的反应活性及其在含氮杂环合成中的应用展开了深入探索^[21-33]。本节围绕烯胺酮在含氮杂环化合物合成

中的应用展开，重点介绍其相关反应进程。

1.2.1 烯胺酮参与的环化反应合成咪唑

咪唑类化合物因其独特的物理化学性质及广泛的生物活性，已成为众多药物分子的重要核心结构，广泛应用于药物设计，并表现出多样化的生物活性。例如，咪康唑具有优异的抗真菌活性，奥美沙坦在抗高血压治疗中疗效显著，酮康唑则具备良好的抗病毒性能。除医药领域外，咪唑类衍生物在催化、材料及光电等领域同样展现出广阔的应用前景。近年来，开发绿色、高效的咪唑类化合物合成策略，已成为有机合成与药物化学领域关注的热点之一^[34-42]。本小节将重点介绍近年来以烯胺酮为合成单元构建咪唑骨架的相关研究进展。

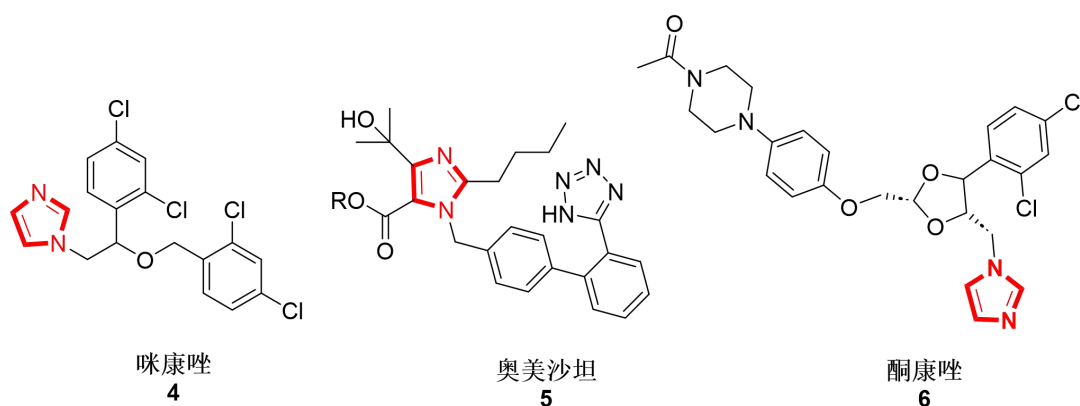
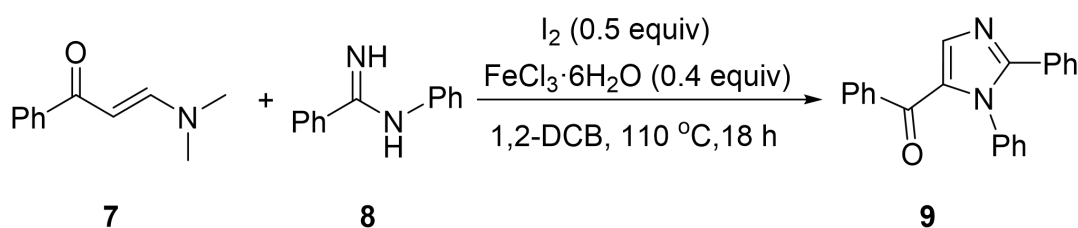


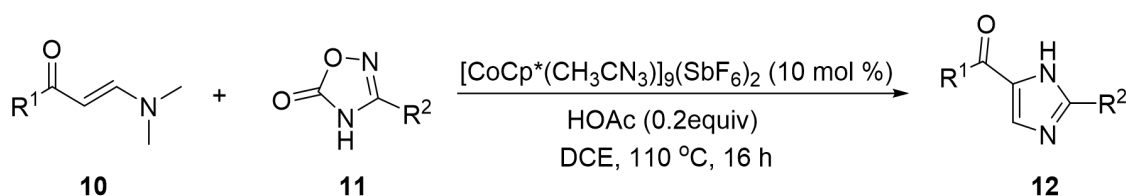
图 1-2 含有咪唑环骨架的药物分子

2021 年，Huang 课题组^[43]报道了一种碘催化的[3 + 2]环加成反应，利用烯胺酮 **7** 与脒 **8** 在碘催化下发生串联环化反应，成功合成了一系列多取代咪唑 **9**。该反应可在温和条件下顺利进行，且通过调节底物结构，能够实现对多取代咪唑骨架的高效构建，产物普遍以中等至良好的收率分离得到，展现出较好的官能团耐受性。该研究简化了多取代咪唑类杂环化合物的合成流程，为此类杂环的高效构建提供了新的方法选择。



方案 1-1

2024 年, Fan 课题组^[44]开发了一种基于 Co(III)催化的烯胺酮 **10** 与噁二唑酮 **11** 的偶联反应体系, 高效合成功能化咪唑 **12**。该研究首次提出附加基取向合成概念, 相较于传统的骨架取向合成, 更关注咪唑环上取代基的位置、类型及构型变化, 显著提升了产物的结构多样性。反应在 $\text{CoCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3$ 催化下, 条件温和, 并展现出良好的官能团兼容性及位点可调控性, 能够高效构建单、双、三及四取代咪唑, 并可通过后修饰进一步丰富分子结构。机理研究表明, 反应在 Co(III)络合促进下, 经历亲核进攻、脱羧及脱氨芳构化等关键步骤, 高效构建目标产物。该方法不仅拓展了咪唑类杂环的合成策略, 也为药物化学、催化化学及绿色有机合成等领域提供了新的解决方案, 展现出良好的应用前景。



方案 1-2

1.2.2 烯胺酮参与的环化反应合成吡啶

吡啶作为一类重要的稠环结构, 广泛存在于众多生物活性分子和药物分子中, 因其独特的结构特征, 在药物化学领域占据着举足轻重的地位。吡啶骨架不仅能够赋予分子多样的物理性质, 还能显著提升其与生物靶标的相互作用, 并表现出良好的抗癌、抗氧化及抗真菌等多种生物活性, 尤其在抗真菌药物的设计与开发中具有重要的应用前景。得益于其结构多样性和广泛的药理活性, 吡啶及其衍生物在多个重大疾病的治疗领域中均具有良好的应用前景。因此, 吡啶衍生物的合成一直是有机化学中具有重要价值的研究课题^[45-51]。本小节主要对近些年来以烯胺酮为原料构建吡啶进行介绍。

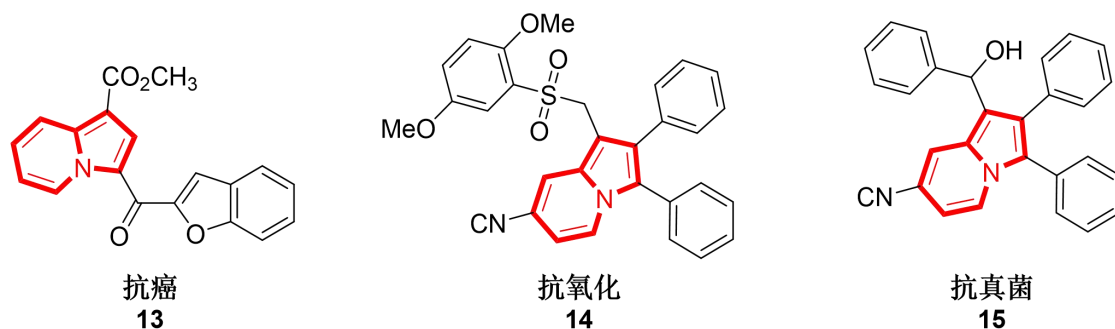
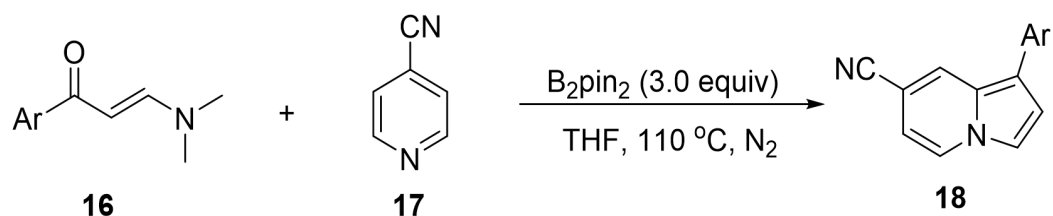


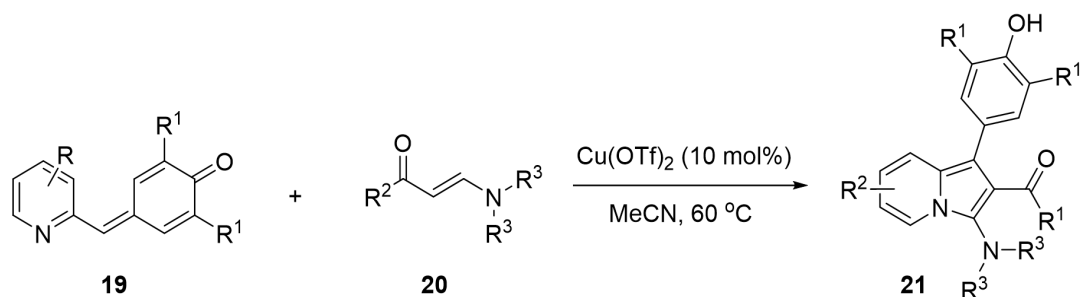
图 1-3 含有吡啶环骨架的药物分子

2022 年, Huang 课题组^[52]开发了一种 B_2pin_2 介导的自由基串联环化反应, 成功实现了烯胺酮 **16** 与吡啶 **17** 合成吲哚嗪 **18** 的高效构建。该方法无需使用金属催化剂、外加氧化剂或碱, 通过吡啶-硼自由基的诱导作用, 促使反应在温和条件下顺利发生, 具备良好的官能团耐受性, 且适用于多种底物类型。



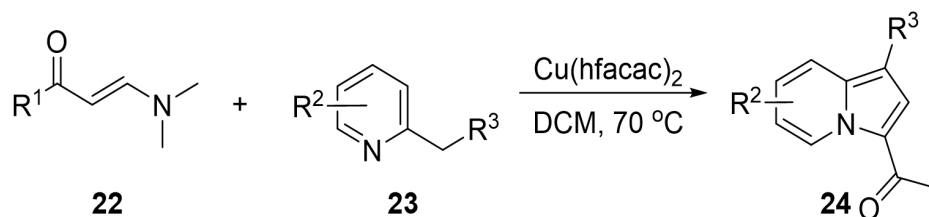
方案 1-3

2023 年, Ahmad 课题组^[53]报道了一种高效且原子经济高的 $Cu(II)$ 催化[3 + 2]环合策略, 通过 2-吡啶基取代对醌甲烷 **19** 与烯胺酮 **20** 发生催化环加成反应, 高效合成功能化吲哚嗪衍生物 **21**。反应过程对多种官能团具有良好的耐受性, 最终产物收率普遍维持在中等至良好水平。



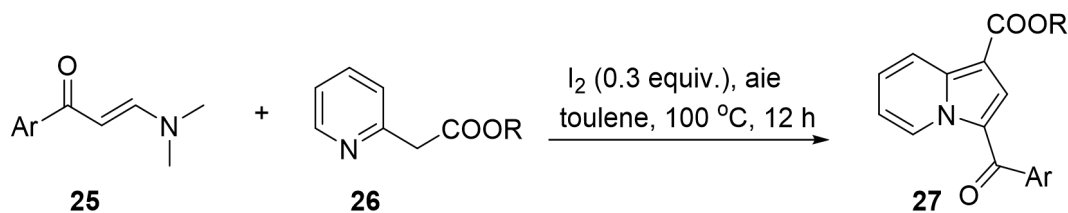
方案 1-4

2024 年, Jiang 课题组^[54]发展了一种高效的铜催化体系, 通过烯胺酮 **22** 与吡啶三唑 **23** 的氧化[3 + 2]环加成, 实现了吲哚嗪骨架 **24** 的合成。该方法展现出步骤经济性、良好的区域选择性、操作简便性, 并且适用于多种功能化底物, 包括天然产物及复杂骨架分子, 可进一步用于一锅法合成 VEGF-NRP₁ 作用抑制剂的活性小分子。



方案 1-5

2024 年, Li 课题组^[55]报道了一种 I_2 催化的串联环化反应, 成功实现了 2-(吡啶-2-基)乙酸酯 **25** 与烯胺酮 **26** 的偶联转化, 合成了一系列功能化的吲哚类化合物 **27**。该方法操作简便、原料易得、反应高效且绿色环保, 依赖 I_2 介导的 C-H 键活化、自由基氧化、亲核加成及分子内环化, 在温和条件下一步构建 C-C 和 C-N 键, 并伴随 C-X 键的断裂, 显著提升了原子经济性与合成效率。该策略无需过渡金属, 仅以 I_2 为催化剂、空气为氧化剂, 避免了外加氧化剂的使用, 具备良好的官能团兼容性并降低了环境负担。



方案 1-6

1.2.3 烯胺酮参与的环化反应合成吡啶

吡啶是一类常见的芳香杂环化合物, 因其氮杂芳烃结构, 广泛应用于天然产物、药物及功能材料的设计与合成, 在有机化学与药物开发中具有广泛的应用前景。吡啶环能够有效调控分子的电子性质与空间构型, 赋予其良好的化学反应活性和生物相容性, 因此在催化剂、配体、药物活性结构单元等方面被广泛应用。吡啶及其衍生物展现出抗结核、抗组胺、抗菌药物、抗炎等多种生物活性, 特别是在抗组胺和抗菌药物的开发中发挥着不可替代的作用。由于其合成价值高、结构多样性强, 吡啶骨架的构建与功能化修饰一直是有机合成与药物开发领域的重要研究方向^[55-59]。本节将重点介绍近年来基于烯胺酮的吡啶衍生物合成策略及相关研究进展。

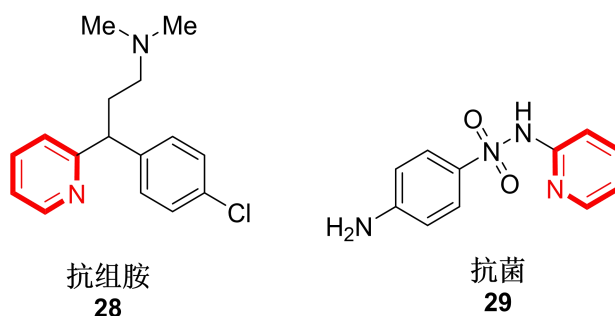
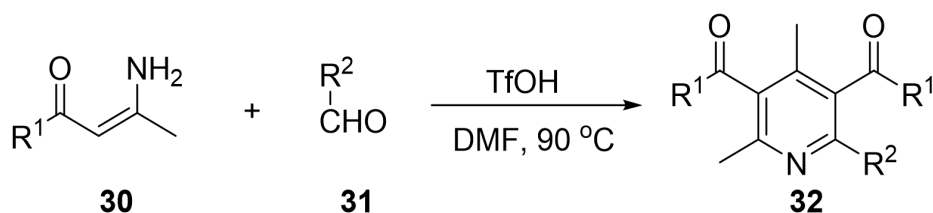


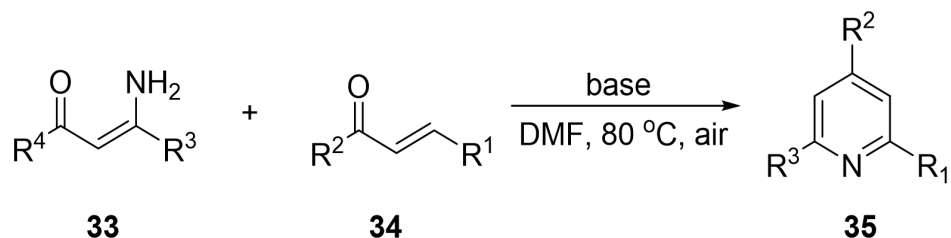
图 1-4 含有吡啶环结构的药物分子

2016 年, Wan 课题组^[60]在无金属催化条件下, 首次实现了烯胺酮 **30** 与醛 **31** 的多步串联反应, 高效合成全取代吡啶 **32**。该反应体系具备良好的底物适应性, 可在温和条件下高效完成反应转化, 仅以三氟甲磺酸为催化剂, 无需额外氧化剂或碱, 便可通过两次 C-C 键和一次 C-N 键的高效构建, 顺利获得目标产物。此外, 该策略有效简化了全取代吡啶 **7** 的合成步骤, 拓展了绿色化学下的杂环构建方法。



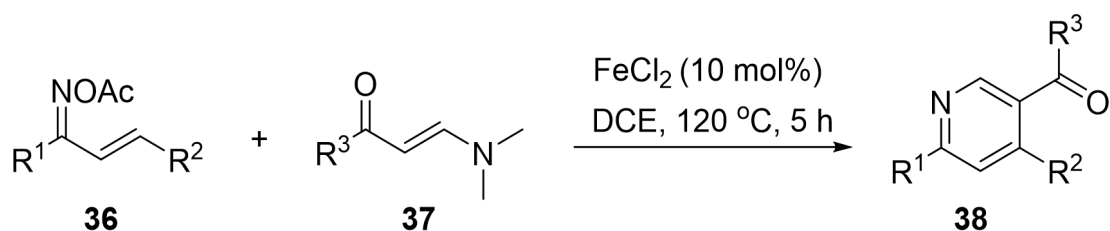
方案 1-7

2018 年, Zhang 课题组^[61]首次报道了烯胺酮 **33** 与查尔酮 **34** 在碱促进下的串联环化反应, 高效合成 2, 4, 6-三取代吡啶 **35**。这项工作与 2016 年 Wan 课题组开发的三氟甲磺酸催化多步串联合成方法相比, Zhang 课题组所提出的策略摒弃了酸催化体系, 改以碱促进反应, 使反应条件更加温和且环境友好, 同时保持了较高的产率和优异的官能团兼容性。此外, 该方法底物适用范围更广, 能够容纳更多类型的取代基组合, 进一步拓展了该类杂环化合物的高效合成途径。



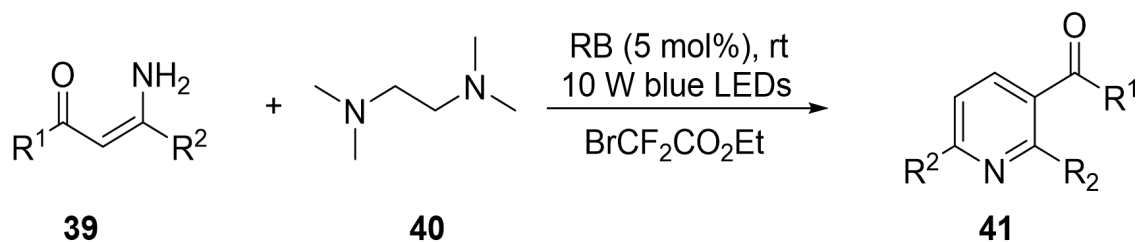
方案 1-8

2021 年, Duan 等人^[62]首次实现了在铁催化体系下, α,β -不饱和酮肟乙酸酯 **36** 与烯胺酮 **37** 发生[4 + 2]环加成反应, 高效构筑多取代吡啶 **38**。与 2018 年 Zhang 课题组开发的碱促进串联环化反应相比, Duan 课题组采用廉价的 FeCl_2 作为催化剂, 反应过程依赖铁催化剂的 Lewis 酸活化特性, 有效改善了选择性并提升了反应效率。此外, 该方法具有更广泛的底物适用性, 能够兼容多种类型的酮肟乙酸酯, 进一步丰富了吡啶类化合物的绿色合成策略。相较于以往依赖 Cu、Rh 等贵金属催化体系的方法, 该策略不仅成本低廉、条件温和, 还具备良好的环境友好性, 为绿色与可持续有机合成提供了一种更具经济实用的反应路径。



方案 1-9

2024 年, Wan 课题组^[63]在可见光催化体系下, 首次实现了烯胺酮 **39** 与四甲基乙二胺 **40** 的串联光催化环化反应, 高效合成 2,3,4,6-四取代吡啶 **41**。Wan 课题组的策略利用四甲基乙二胺作为碳源, 同时避免了外加氧化剂和过渡金属催化剂, 使得反应更加环保、温和, 并且底物适用范围更广。



方案 1-10

1.2.4 烯胺酮参与的环化反应合成吡咯

吡咯作为典型的含氮五元杂环结构，因其独特的电子特性和多样的生物活性，在农药开发及医药化学等领域得到广泛应用，并在有机合成与药物分子设计中发挥着关键作用^[64-67]。本节将概述近年来基于烯胺酮的吡咯衍生物合成方法的发展情况。

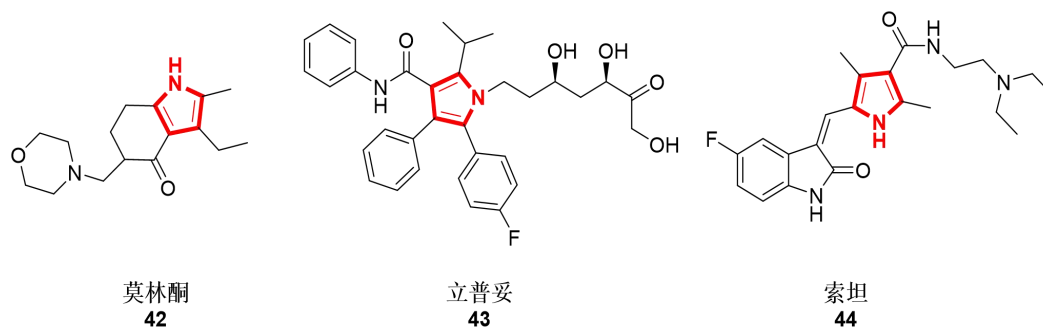
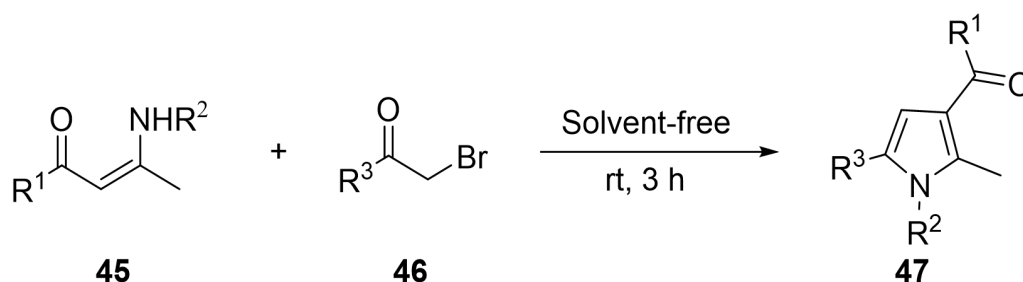


图 1-4 含有吡啶环结构的吡咯类药物

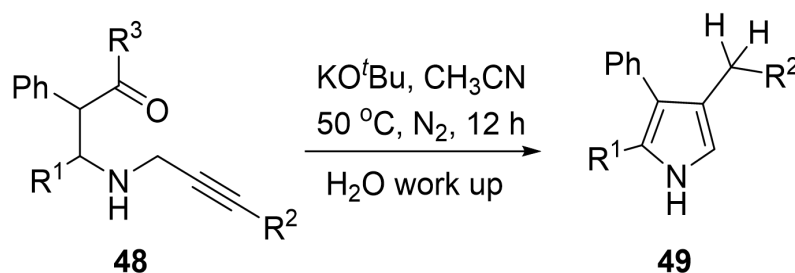
2011 年，Sanacishoar 等人^[68]报道了一种无溶剂、无催化剂条件下，利用烯胺酮 **45** 与 α -溴代酮 **46** 为原料合成 1,2,3,5-四取代吡咯衍生物 **47**，该反应具有简洁的操作流程，能够在温和条件下顺利进行。反应机理研究表明，烯胺酮首先对 α -溴代酮发生亲核进攻，继而脱去 HBr 生成关键中间体，随后经脱水环化形成目标产物。此方法为绿色高效合成吡咯类化合物开辟了新的反应路径。



方案 1-11

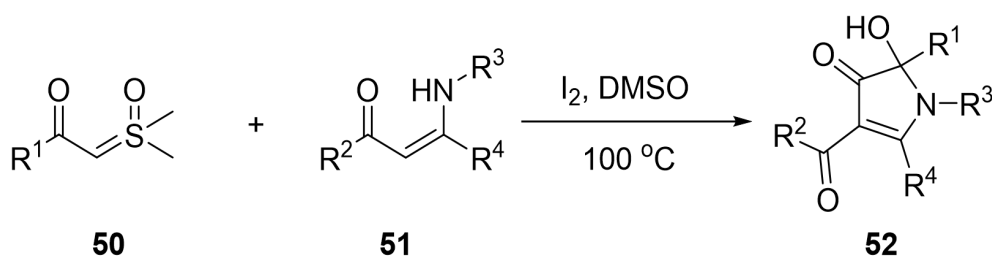
2018 年，Guolin Cheng 课题组^[69]报道了一种碱促进的 C(CO)–C(sp²)键裂解反应，无需使用过渡金属或外加氧化剂，即可在温和条件下实现 *N*-丙炔基 β -烯酮胺 **48** 的 C–C 键选择性断裂，该策略实现了多取代的 2,3,4-三取代吡咯 **49** 的构建，反应对官能团耐受性良好，且可在较温和的条件下高效完成，为吡咯的

绿色合成提供了实用的新方法。



方案 1-12

2023 年, Satyendra Kumar Pandey 等人^[70]报道了一种 I_2 -DMSO 介导的级联环化方法, 在无金属催化剂条件下, 以 β -酮磺氧鎓叶立德 **50** 和 β -烯酮胺 **51** 为原料, 合成含有四级碳中心的 2-羟基-吡咯-3(2H)-酮衍生物 **52**。该反应流程简便, 条件温和, 对多种官能团具有良好适应性。机理研究表明, 反应初步由 β -酮磺氧鎓叶立德与烯酮胺之间的亲核加成启动, 随后通过 C-C 和 C-N 双键的连续构建以及氧化环化过程, 快速获得目标杂环产物。该方法为含羟基吡咯酮类分子的绿色合成提供了可靠的实现途径。



方案 1-13

1.2.5 烯胺酮参与的回化反应合成吡唑

吡唑因含有两个邻位氮原子, 展现出优异的电子特性和广泛的反应活性, 常见于天然产物、药物分子及材料化合物中, 例如抗菌药物磺胺苯吡唑 **53**、镇痛药物氨基比林 **54** 和抗炎药物保泰松 **55**。由于其结构简单且易于功能化, 吡唑及其衍生物在药物化学和有机合成中具有重要应用价值^[71-74]。本节将简要介绍近年来以烯胺酮为合成子构建吡唑衍生物的研究进展。

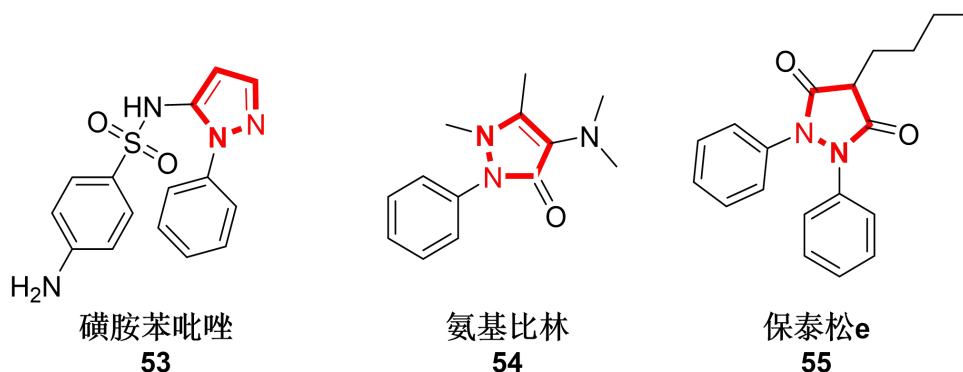
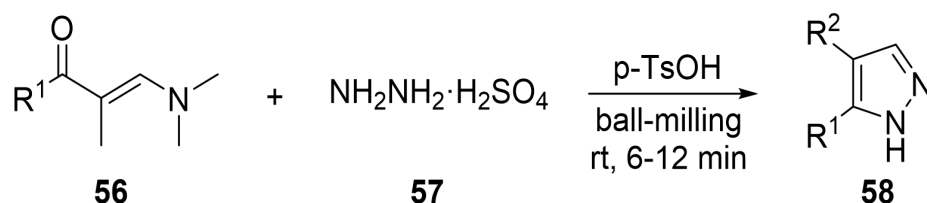


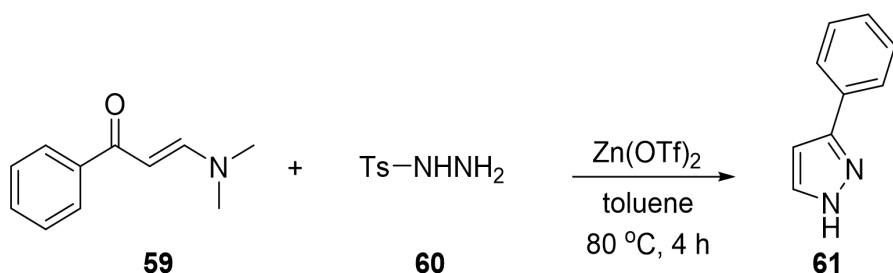
图 1-5 含有吡唑环结构的吡咯类药物

2010 年, Kelvis Longhi 课题组^[75]研究了烯胺酮 **56** 与硫酸肼 **57** 在研磨条件下的无溶剂合成吡唑 **58** 的新方法。该反应在对甲苯磺酸催化下可通过机械研磨实现, 无需使用溶剂, 简化了实验操作。与传统的加热回流条件相比, 反应过程更为高效, 具备缩短时间、提升产率及温和反应环境等优势, 符合绿色化学的核心理念。机理研究表明, 研磨过程中可原位生成均匀分布的共熔态液相, 显著提升反应物之间的接触效率, 从而有效促进环化反应的发生。整体来看, 该策略操作简便、环境友好, 且具备优异的反应性能, 进一步拓展了研磨化学在有机合成中的应用潜力。



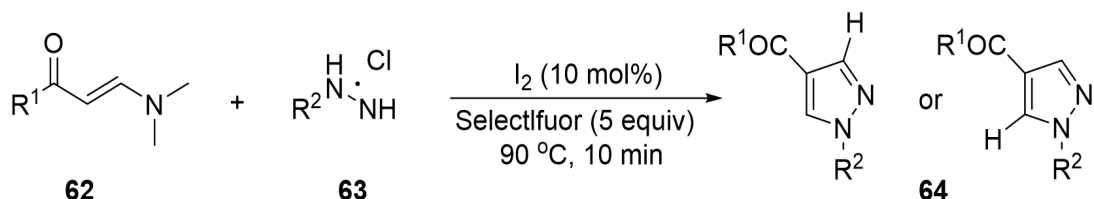
方案 1-14

2024 年, Sanjukta Roy 等人^[76]报道了一种锌催化下, 利用烯胺酮 **59** 与对甲苯磺酰肼 **60** 通过 C-N 和 S-N 键断裂过程实现[3 + 2]环加成反应, 构建了一种合成 1H-吡唑衍生物 **61** 的新途径。该反应具有操作简便、原料易得、在空气中即可顺利进行等优点, 且对多种官能团表现出良好的兼容性, 适用于单取代 1H-吡唑化合物的高效合成, 具有良好的实用性和推广前景。



方案 1-15

2021 年, Guo 等人^[77]报道了一种 DMSO 参与的金属催化条件下, 利用烯胺酮 **62**、肼类 **63** 与 DMSO 通过[2 + 2 + 1]串联反应合成 1,4-二取代吡唑 **64** 的方法。该方法以分子碘为催化剂, Selectfluor 为氧化剂, DMSO 在反应中不仅作为溶剂, 还作为 C1 源参与环化, 成功实现了吡唑环骨架的高效构建。该策略具有温和的反应条件和简洁的操作流程, 且能够兼容多种底物。此外, 作者还设计了以醛类作为 C1 源的室温无催化剂反应, 成功合成了 1,3,4-三取代吡唑, 展现出良好的绿色合成潜力。



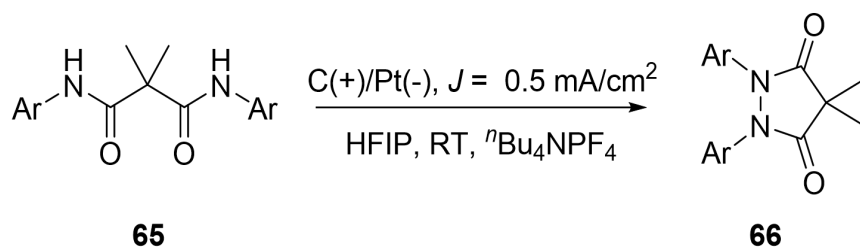
方案 1-16

1.3 电催化条件下合成含氮杂环

近年来, 分子催化剂、过渡金属催化体系以及可见光催化等技术虽在有机合成中取得了诸多进展, 但仍面临高成本、环境负担重、可持续性不足等问题, 这些问题限制了绿色化学的进一步发展。为应对这些挑战, 有机电催化因其以电能为驱动、减少化学氧化/还原剂使用、条件温和且环境友好的优势, 迅速成为绿色合成的重要研究方向, 广泛应用于药物合成、天然产物修饰及复杂分子构建等领域, 展现出显著潜力^[78-82]。鉴于以上背景, 本节将围绕电催化条件下含氮杂环化合物的合成展开简述。

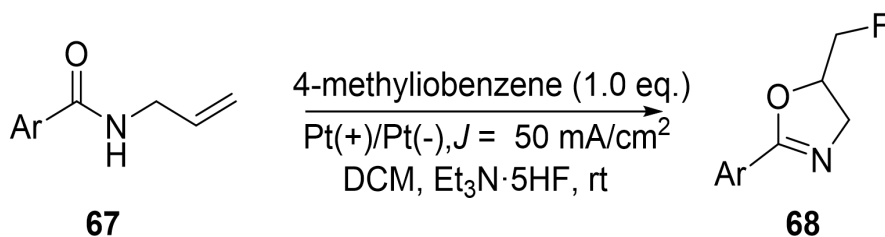
1.3.1 电催化条件下分子内反应合成含氮杂环

2016 年, Waldvogel 课题组^[83]开发了一种电化学阳极氧化策略, 首次实现了通过 N-N 键成键合成具有药物潜力的吡唑烷-3,5-二酮类化合物 **65**。该方法以易得的邻苯二胺二酰胺 **66** 为底物, 在恒电流条件下, 通过简单的无隔膜电解池阳极氧化, 直接构建 N-N 键, 避免了传统方法中对有毒且难以获得的 *N, N'*-二芳基肼类试剂的依赖。该策略简便高效, 绿色可持续, 拓展了含氮杂环化合物的电化学合成新途径, 在药物化学及杂环合成领域具有重要的应用价值。



方案 1-17

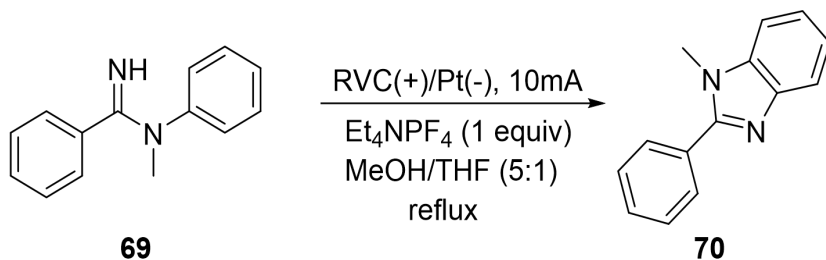
Waldvogel 课题组^[84]于 2018 年开发了基于高价碘活性的电化学氟环化体系, 完成了 *N*-烯丙基酰胺 **67** 到 5-氟甲基-2-噁唑啉 **68** 的绿色合成。该体系依赖阳极氧化原位生成的 I(III)物种, 促进了 *N*-烯丙基酰胺的氟环化过程, 构建了含氟 2-噁唑啉骨架。反应在无隔膜电解池中于恒电流条件下顺利完成, 具备简洁操作、较高的原子经济性, 并避免了外加化学氧化剂的使用, 展现出良好的官能团耐受性。机制研究表明, 该反应涉及碘鎓离子中间体生成、分子内环化及氟离子的亲核进攻等关键步骤, 为含氟杂环分子的绿色电化学合成提供了一种可持续的新方案, 具备一定的药物化学和有机合成应用潜力。



方案 1-18

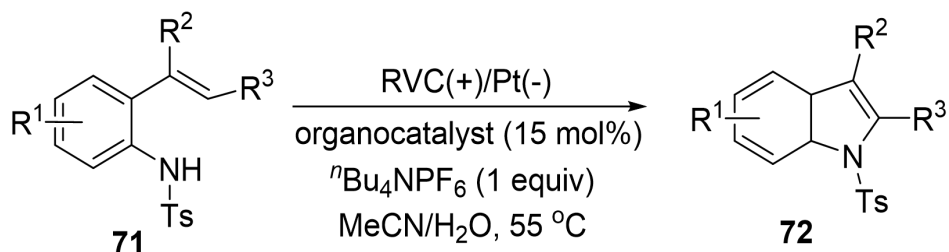
2021 年, Xu 课题组^[85]开发了一种电化学脱氢环化方法, 实现了 *N*-芳基胍 **69** 向苯并咪唑 **70** 的电催化合成。该反应在无催化剂的中性体系下, 采用恒电

流电解完成，过程中无需外加氧化剂或助剂，副产物仅为氢气，符合绿色化学理念。这一方法为含氮杂环骨架的构建开辟了更加高效且可持续的合成路径。



方案 1-19

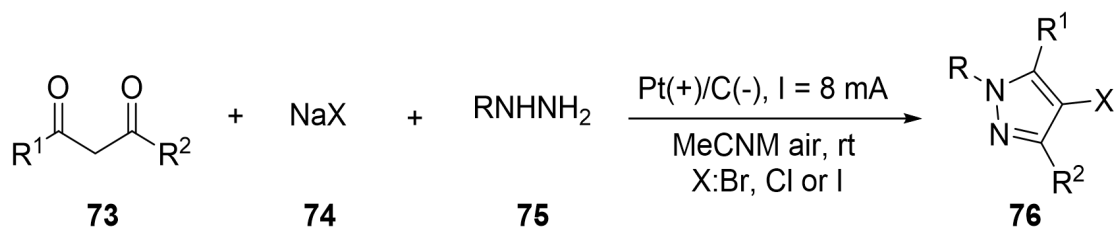
2021 年，Zheng 课题组^[86]开发了一种电催化脱氢环化反应，实现了 2-乙烯基苯酰胺 **71** 向吲哚 **72** 的转化。该体系利用有机氧化还原催化剂，在无外加化学氧化剂条件下，通过电化学脱氢有效构建 C-N 键，合成了 3-取代及 2,3-二取代吲哚衍生物。该方法具备无氧化剂、易操作、底物兼容性良好等特性，为吲哚骨架的绿色合成提供了可行的解决方案。



方案 1-20

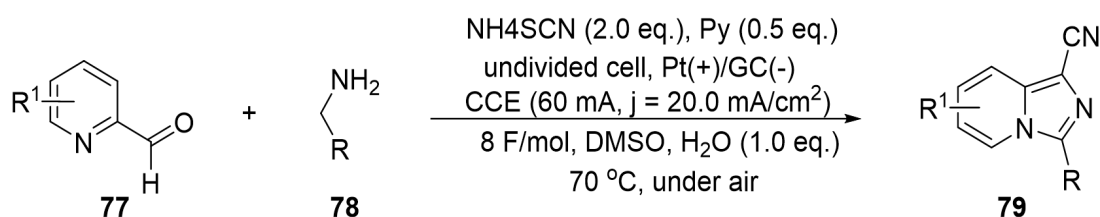
1.3.2 电催化条件下分子间反应合成含氮杂环

2022 年，Chen 课题组^[87]开发了一种电催化三组分反应，实现了 4-氯/溴/碘代吡唑 **76** 的高效合成。该反应以乙酰丙酮 **73**、卤化钠 **74** 和脲 **75** 为底物，在无外加电解质及化学氧化剂的条件下，完成了卤代修饰，且卤化钠在反应中同时作为卤源与电解质。机理研究显示，溴化反应遵循离子机制，而氯化与碘化则通过自由基途径进行。该方法反应条件温和，兼具绿色性与操作简便性，为含氮杂环的电催化精确功能化提供了新的实现方式。



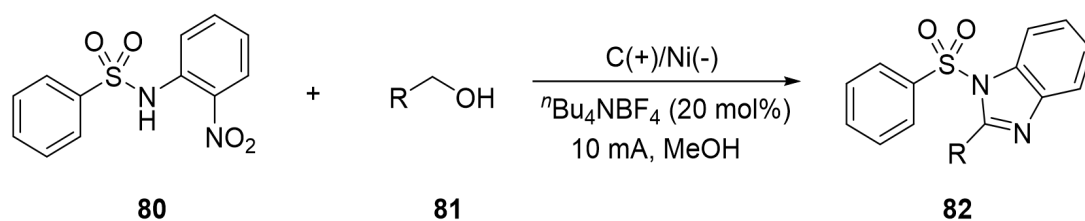
方案 1-21

2024 年, Grishin 课题组^[88]发展了一种高效的有机电化学体系, 使用苯甲醛 **77** 和苯甲胺 **78** 作为原料, 实现了氰基取代的咪唑并[1,5-*a*]吡啶 **79** 的合成。该方法利用 NH_4SCN 作为电解质及氰基化试剂, 在恒电流条件下于非隔膜电解池中完成三组分电合成。与传统电化学方法相比, 该体系独特地使用 NH_4SCN 作为氰基来源, 而非硫氰酸根来源, 并通过 DMSO 介导或 Shono 型阳极氧化及环化反应构建杂环骨架。该策略展现出较高的收率及良好的底物适应性, 所得 1-氰基咪唑并[1,5-*a*]吡啶衍生物对植物病原真菌表现出比商业杀菌剂更优异的抑菌活性, 显示出潜在的农业应用价值。



方案 1-22

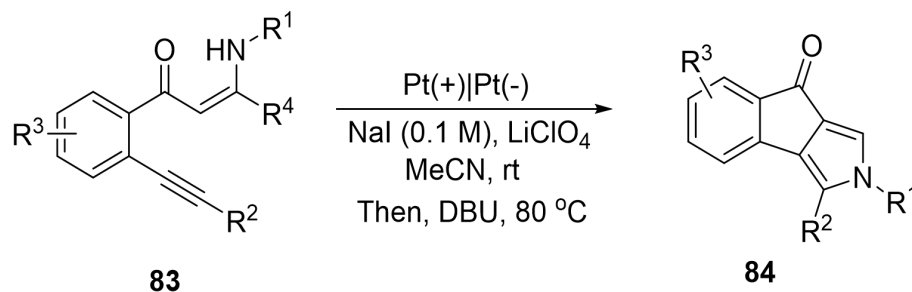
2024 年, Xia 课题组^[89]开发了一种电化学串联氧化/还原/缩合反应, 构建了由 2-氨基硝基苯 **80** 与脂 **81** 转化为苯并咪唑骨架 **82** 的绿色合成路径。该反应体系以电流作为氧化剂和还原剂, 无需外加催化剂或化学氧化剂, 展现出良好的底物兼容性。机制研究结合对照实验、循环伏安 (CV) 测试及关键中间体的分离与表征, 表明该反应遵循电化学氧化-还原-环化机制。此外, 反应具备优良的步骤经济性与原子经济性, 且使用碳阳极与镍阴极作为环境友好型电极, 为苯并咪唑骨架的绿色合成提供了切实可行的解决方案。



方案 1-23

1.3.3 烯胺酮参与的电化学反应构建含氮杂环

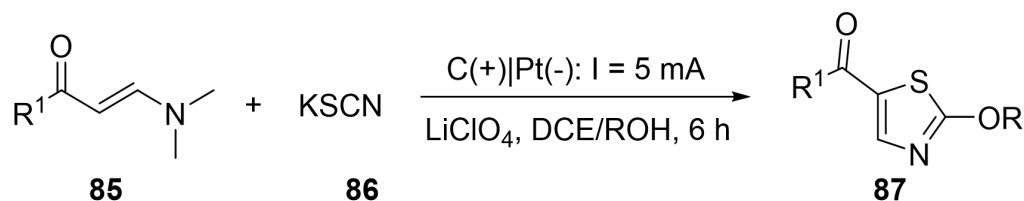
2022 年, Zhao 课题组^[90]报道了烯基烯胺酮 **83** 的电化学分子内[3 + 2]环化反应, 在不依赖氧化剂和催化剂的条件下, 实现了茚酮 **84** 的高效合成。该反应基于碘自由基介导的电化学氧化, 构建 6-5-5 骨架, 产物选择性受 R_4 位调控: $R_4 \neq H$ 时生成 indeno[1,2-*c*]吡咯, $R_4 = H$ 时获得茚酮, 均无需碱或加热。该策略摒弃了传统金属催化和化学氧化剂, 充分展现电化学合成的环保特性。优化实验确定 Pt 电极、 $LiClO_4$ 和 10 mA 恒流为最优条件, CV 与猝灭实验支持碘自由基机制。该策略具备温和、可调、可规模放大等优势, 为绿色电合成和杂环化合物构建提供新方案。



方案 1-24

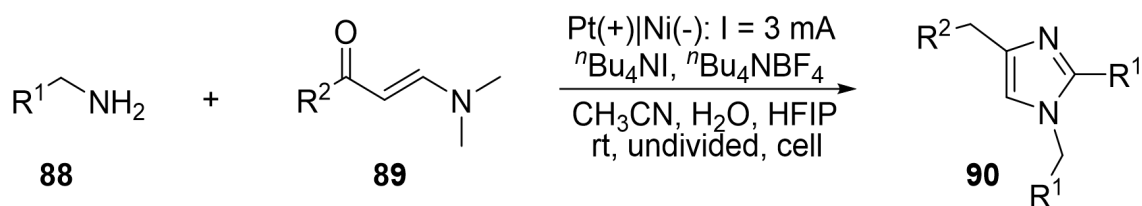
2023 年, Wen 课题组^[91]在无外加氧化剂的电化学体系中, 完成了烯胺酮 **85**、硫氰酸钾 **86** 与醇的三组分串联环化反应, 高效合成了 2-烷氧基噻唑 **87** 分子骨架。与 2022 年 Wan 课题组开发的依赖 Dess-Martin 高价碘试剂 (DMP) 介导的噻唑-5-甲醛合成方法相比, Wen 课题组的策略完全依托电化学过程, 通过阳极氧化实现了 C-H 键直接硫化, 成功避免了化学氧化剂的使用, 显著提升了反应的绿色环保性与可持续性。该方法在温和条件下, 依次完成了 C-O、C-S 和 C-N 键的构建, 并伴随 C-N 键的选择性断裂, 成功合成了多取代噻唑化合物,

展现出优良的官能团耐受性和广泛的底物适用性。相比传统的噻唑合成策略，该电化学方法不仅简化了操作流程、提升了合成效率，还在无重金属催化剂和无额外氧化剂的条件下，实现了更温和且高效的噻唑构筑，为绿色、经济且适用性广泛的杂环化合物合成提供了全新方案。



方案 1-25

2024 年，He 课题组^[92]开发了烯胺酮 **88** 与伯胺 **89** 的电化学[2 + 2 + 1]级联环化反应，实现了 1,2-二取代 4-酰基咪唑 **90** 的高效合成。方法不依赖过渡金属及化学氧化剂，可在室温条件下顺利反应，具备良好的绿色化学特征。优化实验确定 ⁿBu₄NI 为介质，ⁿBu₄NBF₄ 为电解质，在 Pt 阳极/Ni 阴极、3 mA 恒流下，产率最高可达 84%。底物兼容性良好，适用于多种烯胺酮和伯胺，包括不同电子效应的芳基、杂环及脂肪胺。机理研究显示，I⁻ 阳极氧化生成 I₂，后者催化烯胺酮与伯胺反应，经亲核加成和氧化环化，最终得到咪唑产物。该策略反应体系条件温和、便于规模化操作，为咪唑类化合物的绿色构建提供了新的合成方案。



方案 1-26

1.4 本课题的研究目的、内容及意义

通过总结相关反应可以发现，尽管已有较多烯胺酮参与的合成含氮杂环的研究，但关于合成咪唑与吡啶类衍生物的相关报道仍然较为有限。此外，传统烯胺酮参与的含氮杂环合成方法通常存在一定的局限性。例如，过渡金属催化可能导致金属残留、催化剂昂贵且副反应较多；光催化法受限于光源条件，量

子效率偏低，难以实现大规模合成；Lewis 酸/碱催化则可能导致底物适应性差、催化剂稳定性差以及副反应较多。因此，为了克服这些问题，开发烯胺酮参与的新型含氮杂环合成技术显得尤为重要。我们采用电催化体系，无需金属催化剂和化学氧化剂，成功实现了含氮杂环的合成。本研究旨在利用电催化技术，在烯胺酮参与条件下，构建含氮杂环。

基于的烯胺酮为原料和电化学的优势，我们成功开发出以下两种咪唑和吡啶生物物的新方法：

(1) 本研究采用电化学策略，以电子结构独特、反应活性丰富的烯胺酮和苯基脒为反应底物，利用二溴甲烷作为引发剂兼溶剂，在无金属催化剂参与条件下，实现了咪唑类化合物的高效构建。该方法不仅操作简便、原子经济性与高，而且展现出良好的底物适应性和官能团耐受性，为咪唑骨架的绿色合成提供了新思路。

(2) 在本研究中，我们开发了一种高效的电化学合成方法，以烯胺酮和 2-吡啶乙酸乙酯为反应底物，在溴仿作为引发剂的条件下，无需外加金属催化剂，即可顺利构建吡啶类杂环骨架。该方法操作简便、条件温和，具有良好的官能团耐受性与底物适应性，为吡啶类化合物的绿色合成提供了有效途径。

与传统方法相比，这些使用电化学的方法具有绿色环保、原料易得、条件温和、操作简单、原子利用率高等优点，为咪唑类和吡啶类化合物的绿色高效合成拓展了新的反应路径。

第 2 章 电化学条件下烯胺酮与苯基脒的串联环化反应研究

2.1 实验部分

2.1.1 仪器与试剂

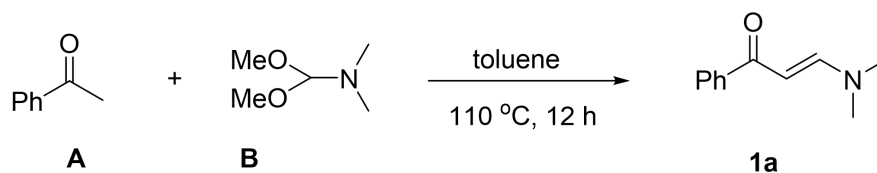
仪器名称	型号	生产厂家
核磁共振波谱仪	AVANCE ONE (500 MHz)	德国布鲁克科技有限公司
低温冷却液循环泵	DLSB-5L/20	巩义市予华仪器有限责任公司
循环水式真空泵	SHZ-D	巩义市予华仪器有限责任公司
熔点仪	WRS-3	上海仪电物理光学仪器有限公司
直流稳压电源	WPS305B	深圳固测电子有限公司
恒温磁力搅拌器	DF-101D	巩义市予华仪器有限责任公司
高分辨质谱仪	ORBITRAP EXPLORIS 120	赛默飞世尔科技(中国)有限公司
电子天平	PX224ZH/E	奥豪斯仪器(常州)有限公司
循环水式真空泵	SHZ-D	巩义市予华仪器有限责任公司
旋转蒸发仪	41K30RA-C	巩义市予华仪器有限责任公司
电子天平	PX224ZH/E	奥豪斯仪器(常州)有限公司
电热鼓风干燥箱	CZX-9146 MBE	上海博讯实业有限公司医疗设备厂
真空干燥箱	DZF-6020	上海一恒科学仪器有限公司
旋片式真空泵	2XZ-2	上海雅潭真空设备有限公司

试剂名称	规格	生产厂家
苯乙酮	分析纯	上海泰坦科技有限公司
4-甲基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
4-甲氧基苯乙酮	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
4-溴基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
4-硝基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3-氟基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司

2-氟基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-溴基苯乙酮	分析纯	上海泰坦科技有限公司
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺二甲缩醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苯甲腈	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
二溴甲烷	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
溴乙醇	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
溴仿	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
四丁基四氟硼酸	分析纯	上海泰坦科技有限公司
四丁基六氟磷酸	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
四丁基溴化胺	分析纯	上海泰坦科技有限公司
四丁基碘化胺	分析纯	上海泰坦科技有限公司
溴化胺	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
碘化胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
溴化钠	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
薄层层析硅胶（400 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司
柱层层析硅胶（200-300 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司

2.1.2 原料的合成

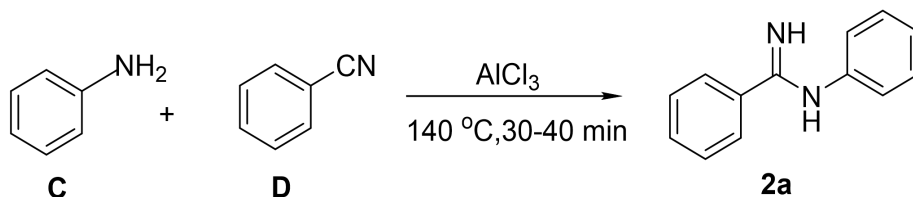
2.1.2.1 原料 1 的合成



方案 2-1

以合成 **1a** 为例，将苯乙酮 **A**（20 mmol, 2.41 g）和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛 **B**（22 mmol, 2.63 g）加入到 100 mL 圆底烧瓶中，再加入溶剂甲苯（40 mL）后，于 110 °C 的油浴锅中搅拌反应 24 小时，通过 TLC 对反应进行监测。待反应结束以后冷却到室温，然后过滤、减压浓缩，再进行柱层析（乙酸乙酯：石油醚=1:1）分离得到黄色固体 **1a**，产率为 87%。

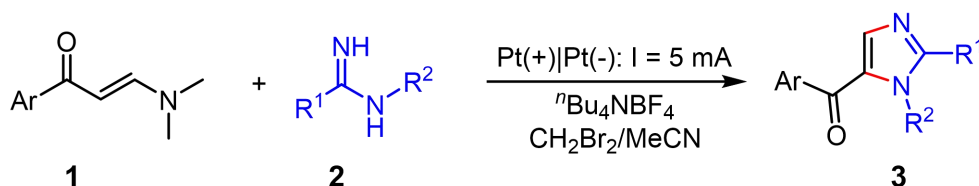
2.1.2.2 原料 2 的合成



方案 2-2

以合成 **2a** 为例，将苯胺 **C** (20 mmol, 1.86 g) 和苯甲腈 **D** (25 mmol, 2.58 g) 加入到 50 mL 圆底烧瓶中，于油浴中加热反应。当温度升温至 160 °C 时，向反应中加入三氯化铝 (1.35 g) 并用活塞封口，继续升温至 200 °C，搅拌反应 30 分钟。反应结束后，向反应液中加入盐酸 (1.2 mL) 与水 (100 mL) 的混合液并搅拌 10 分钟，搅拌完成后再向其中加入活性炭 (1.2 g)，继续搅拌 10 分钟后进行抽滤，收集滤液备用。再向滤液中加入 NaOH (13.2 g) 与水 (72 mL) 混合，进行搅拌后抽滤，制得淡红色粗产品，再将粗产物重结晶纯化，获得白色固体 **2a**，产率为 79%。

2.1.3 目标产物 **3** 的合成



方案 2-3

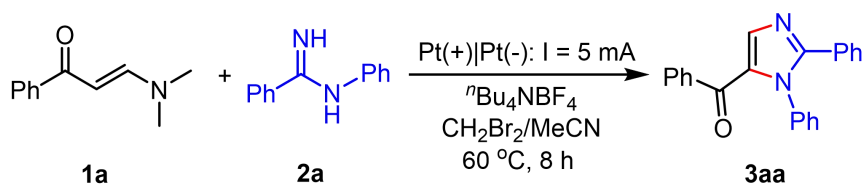
将烯胺酮 **1** (0.2 mmol)、苯基脒 **2** (0.3 mmol)、 $^t\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.4 mmol, 131.7 mg), CH_2Br_2 (4 mL) 和 MeCN (0.5 mL) 加入到未分隔的管式电解槽 (直径 3cm) 中。采用铂板 (10 mm × 10 mm × 0.2 mm) 作为阳极和阴极。将该反应混合物置于 60 °C 的油浴中，并且反应在空气下进行，以 5 mA 的恒电流搅拌并电解 8 小时 (7.5 F mol⁻¹)。反应结束后，棕色混合物经减压浓缩，所得粗产物采用乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂的快速柱层析纯化，获得目标化合物 **3**。

2.2 实验结果与讨论

2.2.1 产物 **3aa** 的合成条件优化

我们选择烯胺酮 **1a** 和脒 **2a** 作为模型底物来探索反应条件。我们的最佳条

件是使用 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 作为电解质， $\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{MeCN}$ (4 mL/0.5 mL) 作为溶剂，铂片作为电极，反应在 60 °C 下以 5 mA 的恒定电流进行电解 8 小时，最终以 83% 的产率获得所需的咪唑 **3aa** (entry 1)。在研究的过程中，我们发现使用 CH_2Br_2 作为单一溶剂反而导致 **3aa** 的产率降低和电压显著增加 (16.2V 对 4.6V) (entry 2)，这表明了 MeCN 的加入不仅提高了产率，也稳定了电压，而其本质原因是提高了溶液的电导率。因此，我们也尝试用 DMF 和 DMSO 代替 MeCN 进行试验时，但得到的产率较低 (entries 3-4)。值得注意的是，该反应在不存在 CH_2Br_2 的情况下，是没有任何产物生成的，这也证明了 CH_2Br_2 在该电催化过程中的起到了关键作用 (entry 5)。接着我们尝试使用其他常用的卤代烷烃如 CHBr_3 、EtBr 和 DCE 代替 CH_2Br_2 ，虽然也能促进反应，但它们的效率明显低于 CH_2Br_2 (entries 6-8)。同时我们还考察了 CH_2Br_2 和 MeCN 的添加比例，尝试增加 MeCN 的比例 ($\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{MeCN} = 7/2$, v/v)，但却导致咪唑 **3aa** 的产率略微降低 (entry 9)，这也说明了 CH_2Br_2 虽然在该反应中必不可少，但其用量和产率并不是成正相关。鉴于 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 在电化学反应中作为溴化试剂的新兴用途，我们也使用了等量的 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 作为介质在 MeCN 中进行电催化。尽管反应顺利进行，但产率降低 (entry 10)。在进一步优化电极的过程中，我们发现电极对的选择对产品产率有显著影响 (entries 11-13)，这主要是因为电极在电解反应中作为电子转移媒介，不仅促进氧化还原反应，而且也会调控电流分布，从而提升反应效率与选择性。电解质在溶液中提供离子，维持电导率，促进电子转移，影响反应速率和选择性，稳定反应环境，对反应有着巨大的影响，因此我们尝试用 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_6$ 、 $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ 和 $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ 等替代电解质，但所有这些电解质的结果都较差 (entries 14-16)。另外，改变电解质的用量，也证实了 2 当量的 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 是最佳的 (entry 17)。接着，改变反应温度，在原有的基础上，无论是降低还是升高反应温度都不能提高 **3aa** 的产率 (entries 18-20)。值得注意的是，当在室温下进行电解时，得产物 **3aa** 的收率呈直线下降 (entry 19)，并且改变电流也不利地影响反应效率。我们使用 7 或 3 mA 电流进行反应，分别以 69% 和 76% 的降低的产率得到了咪唑 **3aa** (entries 21-22)。最后，对照实验表明，电流是必需的，因为在没有电的情况下没有检测到目标产物 (entry 23)。

表 2-1. 产物 **3aa** 的合成条件优化表 ^a

entry	variation from the standard conditions	yield ^b (%)
1	none	83
2	without MeCN	71
3	DMF instead of MeCN	47
4	DMSO instead of MeCN	69
5	without CH ₂ Br ₂	0
6	CHBr ₃ instead of CH ₂ Br ₂	21
7	EtBr instead of CH ₂ Br ₂	37
8	DCE instead of CH ₂ Br ₂	17
9	CH ₂ Br ₂ /MeCN (3.5 mL/1 mL) as the solvent	76
10	BrCH ₂ CH ₂ OH (0.2 mmol)/MeCN (4 mL) instead of	65
11	C(+) Pt(-) instead of Pt(+) Pt(-)	32
12	Pt(+) C(-) instead of Pt(+) Pt(-)	45
13	C(+) C(-) instead of Pt(+) Pt(-)	37
14	ⁿ Bu ₄ NPF ₆ instead of ⁿ Bu ₄ NBF ₄	57
15	ⁿ Bu ₄ NBr instead of ⁿ Bu ₄ NBF ₄	44
16	ⁿ Bu ₄ NCIO ₄ instead of ⁿ Bu ₄ NBF ₄	12
17	0.2 mmol of ⁿ Bu ₄ NBF ₄ was used	77
18	50 °C instead of 60 °C	67
19	r.t. instead of 60 °C	27
20	70 °C instead of 60 °C	83
21	7 mA instead of 5 mA	69
22	3 mA instead of 5 mA	76
23	without electric current	0

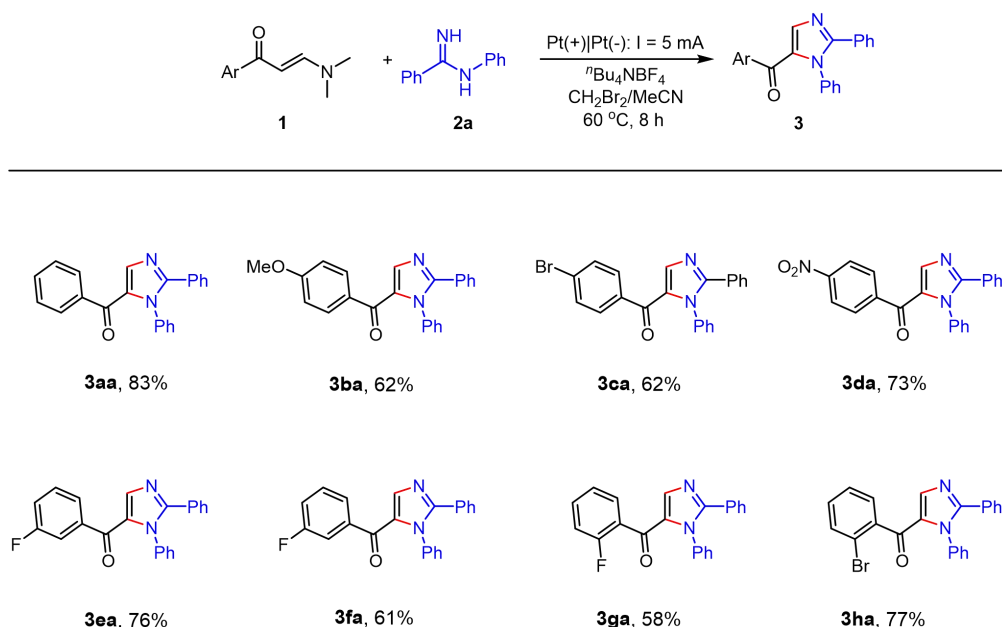
^a 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol, 1.5 equiv), ⁿBu₄NBF₄ (0.4 mmol, 2 equiv), CH₂Br₂ (4 mL), MeCN (0.5 mL), 铂片电极, 恒定电流 = 5 mA, 在空气气氛中于 60 °C 下反应 8 小时 ((7.5

F mol⁻¹)。 ^b 分离产率。

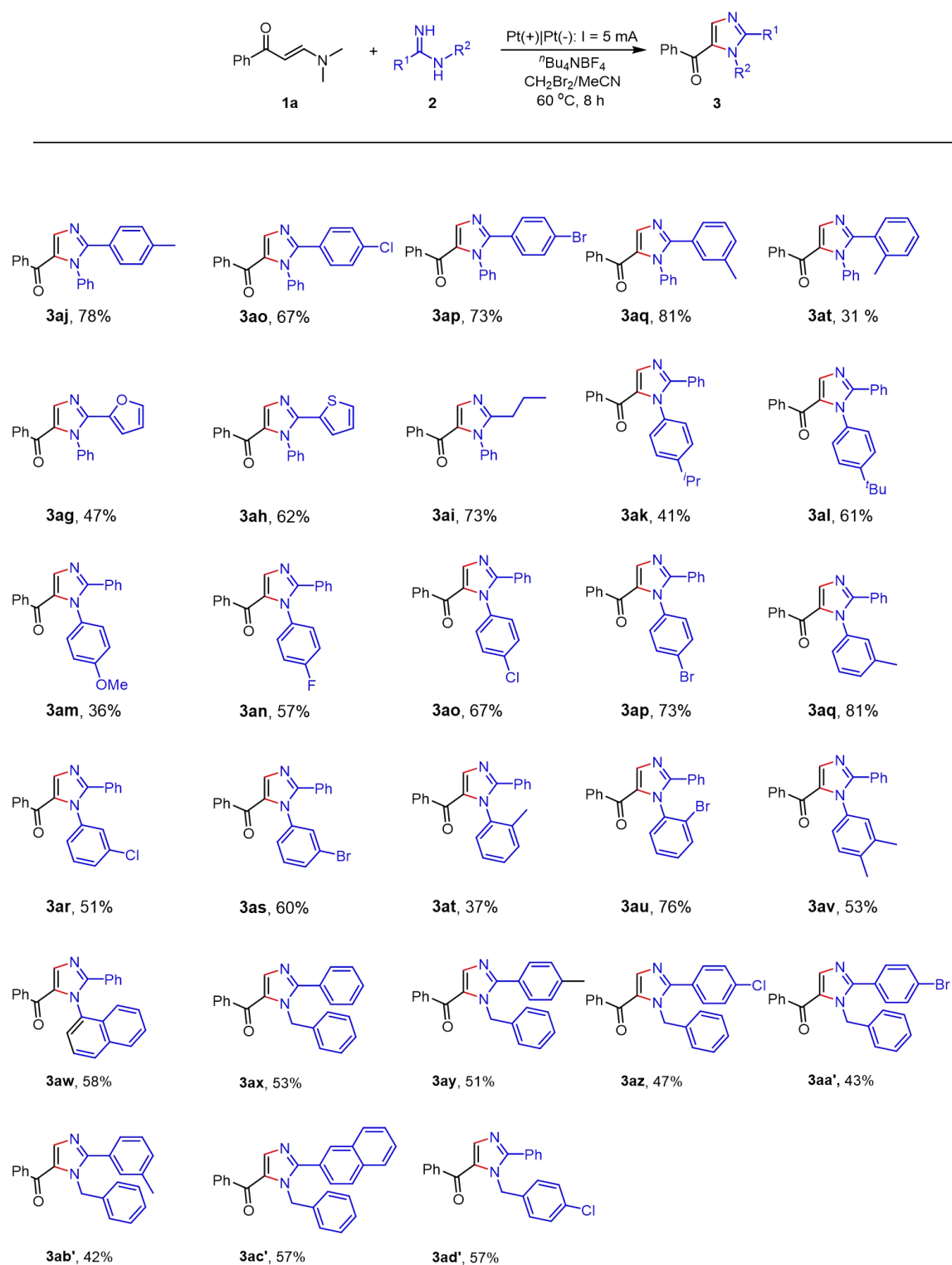
2.2.2 底物拓展

在优化反应条件后，我们进一步考察了烯胺酮与脒的底物适应性（表 2-2）。首先，将烯胺酮 **1** 的苯环上更换不同的取代基，包括 Me、MeO、F、Cl、Br 和 NO₂，得到一系列咪唑 **3ba-ha**，产率为 36%至 71%。相较之下，邻位 Br 取代的底物 **1h** 反应产率下降，这可能与空间位阻相关。我们在探究的过程中发现，当烯胺酮中的苯基被烷基如环丙基取代时，底物在优化条件下不能进行转化。随后，我们尝试使用各种各样的取代脒（表 2-3）。在 R¹ 的苯环上带有不同基团的脒 **2** 与 **1a** 都能顺利进行，得到相应的产物 **3ab-af**，其产率在 31-81%。而当 R¹ 为杂环基团如呋喃基和噻吩基时，则分别以 47%和 62%的产率得到相应的产物 **3ag** 和 **3ah**。令人高兴的是，烷基取代的脒 **2i** 也适用于这种电化学反应。此外，使用 *N*-芳基和 *N*-苄基取代的脒在标准条件下与 **1a** 反应时，仍可合成多种咪唑化合物，显示出该电化学策略的广泛适用性。

表 2-2. 烯胺酮 **1** 和苯基脒 **2a** 合成咪唑 **3^{a,b}**



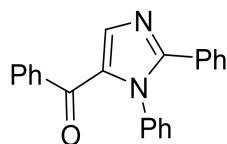
^a 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol, 1.5 equiv), ^tBu₄NBF₄ (0.4 mmol, 2 equiv), CH₂Br₂ (4 mL), MeCN (0.5 mL), 铂片电极, 恒定电流 = 5 mA, 在空气气氛中于 60 °C 下反应 8 小时 (7.5 F mol⁻¹)。 ^b 分离产率。

表 2-3. 烯胺酮 **1a** 和苯基脒 **2** 合成咪唑 **3^{a,b}**

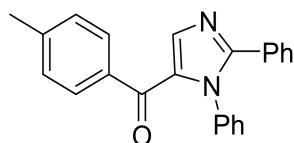
^a 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol, 1.5 equiv), *n*Bu₄NBF₄ (0.4 mmol, 2 equiv), CH₂Br₂ (4 mL), MeCN (0.5 mL), 铂片电极, 恒定电流 = 5 mA, 在空气气氛中于 60 °C 下反应 8 小时 (7.5 F mol⁻¹). ^b 分离产率。

2.3 咪唑产物的表征

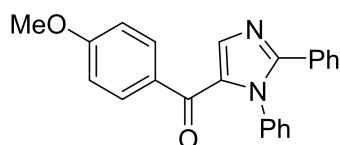
产品 **3aa**、**3ba**、**3ca**、**3fa**、**3ga**、**3ab**、**3ac**、**3ad**、**3ah**、**3aj**、**3aa**、**3aq**、**3ar**、**3at**、**3aw** 为已知化合物，经核磁共振谱证实。其他产物为未知化合物，通过核磁共振和 HRMS 分析进行了表征。



(1-(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3aa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 83% yield (53.7 mg), mp 152.1–154.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.47–7.42 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34–7.23 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 152.5, 140.5, 138.6, 137.5, 132.8, 132.6, 129.55, 129.49 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.8 (2C).

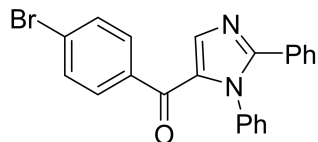


(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(p-tolyl)methanone (3ba). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 62% yield (40.8 mg), mp 164.7–166.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 5H), 7.33–7.21 (m, 7H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.9, 152.2, 143.5, 140.0, 137.4, 135.9, 132.7, 129.5 (2C), 129.4, 129.33, 129.28, 129.21, 129.19, 129.1 (2C), 128.9, 128.6, 128.3 (2C), 127.1 (2C), 21.7.

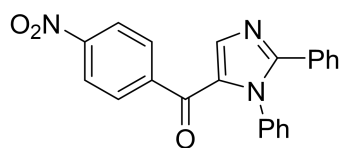


(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (3ca). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Yellow solid, 71% yield (50.3 mg), mp 167.1–169.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 5H), 7.32–7.22 (m, 5H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C

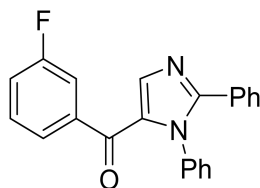
NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.0, 163.5, 152.0, 139.3, 137.5, 132.7, 131.7 (2C), 131.3, 129.5, 129.3, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 113.8 (2C), 55.6.



(4-Bromophenyl)(1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)methanone (3da). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 64% yield (51.6 mg), mp 161.3–163.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49–7.39 (m, 5H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.0, 152.8, 140.6, 137.4, 137.40, 137.35, 132.3 131.9 (2C), 130.9 (2C), 129.7, 129.4 (2C), 129.23 (2C), 129.20, 129.1, 128.4 (2C), 127.8 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403.0446, found 403.0449.

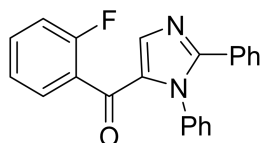


(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(4-nitrophenyl)methanone (3ea). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Brown oil, 61% yield (45.2 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52–7.45 (m, 3H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32–7.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 153.5, 150.1, 143.7, 141.6, 137.2, 132.1, 130.2 (2C), 129.9, 129.5 (2C), 129.4, 129.3 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 123.9 (2C). HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370.1192, found 370.1189.

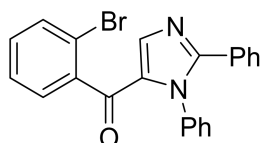


(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(3-fluorophenyl)methanone (3fa). Ethyl

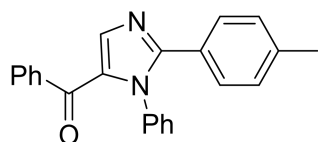
acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 53% yield (35.5 mg), mp 113.6–115.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.50–7.39 (m, 6H), 7.34–7.23 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.6, 162.7 (d, $J = 248.3$ Hz), 152.9, 140.7, 140.6 (d, $J = 6.5$ Hz), 137.3, 132.3, 130.3 (d, $J = 7.9$ Hz), 129.6, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.4 (2C), 127.8 (2C), 125.2 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.7 (d, $J = 21.5$ Hz), 116.2 (d, $J = 22.7$ Hz); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.67 (s, 1F).



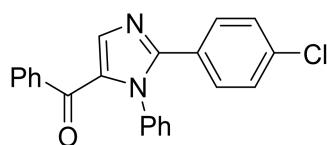
(1,2-Diphenyl-1H-imidazol-5-yl)(2-fluorophenyl)methanone (3ga). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 51% yield (35.2 mg), mp 159.2–161.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.27–7.21 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 180.6, 160.1 (d, $J = 253.0$ Hz), 152.9, 141.6, 137.3, 133.2, 133.1, 130.6 (d, $J = 2.3$ Hz), 129.6, 129.3 (2C), 129.24 (2C), 129.20, 129.1, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.6 (d, $J = 13.9$ Hz), 124.2 (d, $J = 3.6$ Hz), 116.5 (d, $J = 21.7$ Hz); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -112.65 (s, 1F).



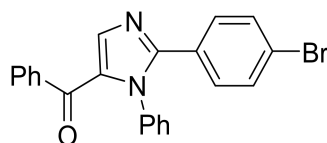
(2-Bromophenyl)(1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)methanone (3ha). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Red oil, 36% yield (28.9 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 5H), 7.42–7.38 (m, 3H), 7.36–7.29 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.7, 153.2, 142.2, 140.6, 137.2, 133.5, 132.6, 131.5, 129.7, 129.4 (2C), 129.30, 129.28 (2C), 129.19, 129.15, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 127.2, 120.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403.0446, found 403.0450.



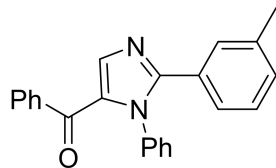
Phenyl(1-phenyl-2-(*p*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methanone (3ab). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Yellow solid, 71% yield (48.3 mg), mp 184.4–186.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.45–7.38 (m, 3H), 7.32–7.24 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 152.7, 140.6, 139.7, 138.7, 137.7, 132.7, 132.5, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.11 (2C), 129.09 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 127.9 (2C), 126.5, 21.4.



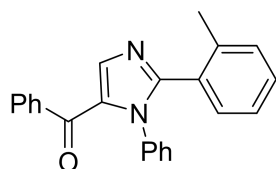
(2-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ac). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 68% yield (48.9 mg), mp 147.3–149.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57–7.47 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 151.3, 140.3, 138.5, 137.3, 135.8, 132.9, 132.8, 130.4 (2C), 129.49 (2C), 129.46 (2C), 129.3, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.84, 127.77 (2C).



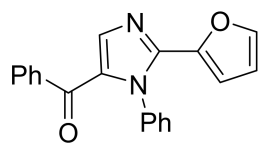
(2-(4-Bromophenyl)-1-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ad). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 81% yield (65.2 mg), mp 148.2–150.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.88 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.39 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.30–7.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 151.4, 140.4, 138.5, 137.3, 132.91, 132.86, 131.7 (2C), 130.7 (2C), 129.52 (2C), 129.48 (2C), 129.3, 128.7 (2C), 128.3, 127.8 (2C), 124.2.



Phenyl(1-phenyl-2-(*m*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methanone (3ae). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 76% yield (51.4mg), mp 163.3–165.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.13–7.04 (m, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 152.6, 140.4, 138.6, 138.1, 137.5, 132.7, 132.5, 130.2, 130.1, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 128.9, 128.5 (2C), 128.1, 127.8 (2C), 126.0, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.1497, found 339.1499.

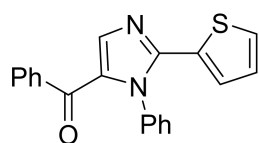


Phenyl(1-phenyl-2-(*o*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methanone (3af). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 31% yield (21.1 mg), mp 152.3–154.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29–7.24 (m, 3H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 153.2, 140.1, 138.4, 138.0, 136.7, 132.7, 131.4, 130.6, 130.3, 129.5, 129.4 (2C), 129.2, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 127.0 (2C), 125.2, 20.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.1497, found 339.1505.

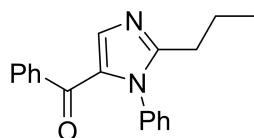


(2-(Furan-2-yl)-1-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ag). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 47% yield (29.5 mg), mp

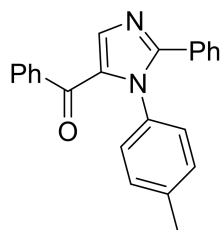
124.1–126.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62–7.52 (m, 5H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.9, 145.6, 143.7, 140.4, 138.4, 137.0, 132.9, 132.4, 129.8, 129.6 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.6 (2C), 125.1, 114.2, 113.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.1134, found 315.1141.



Phenyl(1-phenyl-2-(thiophen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)methanone (3ah). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Brown solid, 62% yield (40.9 mg), mp 165.3–168.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61–7.52 (m, 4H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.89–6.84 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.7, 147.9, 140.4, 138.5, 137.1, 132.7, 132.5, 131.7, 129.8, 129.6 (2C), 129.3 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 128.1 (3C), 127.7.

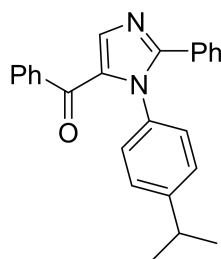


Phenyl(1-phenyl-2-propyl-1H-imidazol-5-yl)methanone (3ai). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Yellow oil, 73% yield (42.8 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 5H), 7.30–7.26 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.77–1.69 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 155.6, 140.0, 138.6, 137.0, 132.6, 131.7, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.0, 128.5 (2C), 127.3 (2C), 29.2, 21.3, 14.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 291.1497, found 291.1497.



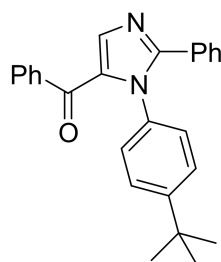
Phenyl(2-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methanone (3aj). Ethyl

acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 78% yield (53.1 mg), mp 52.7–55.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.88 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.32–7.27 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 184.1, 152.6, 140.5, 139.6, 138.6, 137.6, 132.6, 132.4, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.03 (2C), 129.01 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 126.4, 21.3.



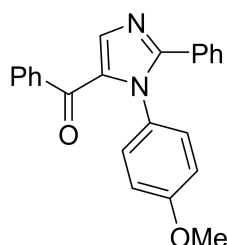
(1-(4-Isopropylphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ak).

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 41% yield (30.2 mg); mp 167.4–168.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.88 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.30 (tt, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28–7.22 (m, 4H), 7.20 (dt, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 2.97 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 184.3, 152.5, 149.7, 140.5, 138.7, 135.0, 132.7, 132.6, 129.43 (3C), 129.38, 129.2 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.5 (2C), 127.2 (2C), 33.9, 24.0 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₅H₂₃N₂O [M + H]⁺ 367.1810, found 367.1808.

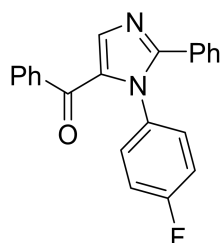


(1-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3al).

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 61% yield (46.5 mg), mp 183.4–185.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.89 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45–7.39 (m, 4H), 7.30 (tt, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.21 (dt, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 152.6, 152.1, 140.5, 138.7, 134.7, 132.7, 132.6, 129.43 (3C), 129.38, 129.2 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.2 (2C), 126.1 (2C), 34.8, 31.4 (3C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 381.1967, found 381.1961.

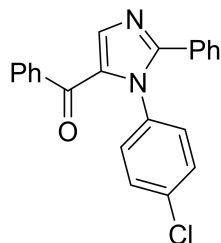
**(1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3am).**

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 36% yield (25.7 mg), mp 159.9–161.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92–7.89 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 159.8, 152.7, 140.5, 138.7, 132.74, 132.69, 130.2, 129.49 (2C), 129.47 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 114.4 (2C), 55.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 355.1447, found 355.1442.

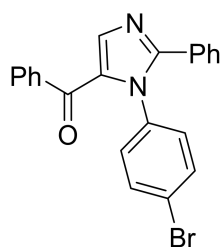
**(1-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3an).**

Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 57% yield (39.2 mg), mp (m, 5H), 7.11 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 162.5 (d, $J =$

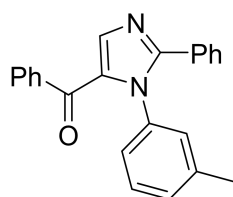
249.5 Hz), 152.6, 140.5, 138.4, 133.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 132.8, 132.5, 129.6 (2C), 129.5, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 116.3 (d, $J = 23.0$ Hz, 2C); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.64–111.72 (m, 1F).



(1-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ao). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; White solid, 67% yield (48.2 mg), mp 138.7–141.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.43–7.38 (m, 4H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 152.6, 140.7, 138.4, 136.0, 135.0, 132.9, 132.6, 129.8, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 128.7 (2C), 128.6 (2C).

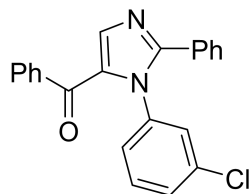


(1-(4-Bromophenyl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ap). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 73% yield (58.9 mg), mp 167.7–169.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 152.6, 140.7, 138.4, 136.5, 133.0, 132.6 (2C), 132.5, 129.8, 129.4 (4C), 129.3 (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 123.1.

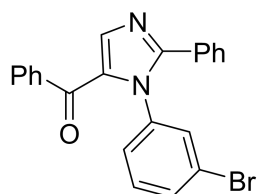


Phenyl(2-phenyl-1-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-5-yl)methanone (3aq). Ethyl

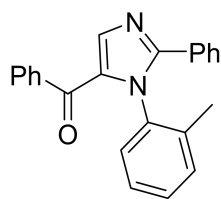
acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; yellow solid, 81% yield (54.8 mg); mp 83.2–85.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28–7.22 (m, 3H), 7.11–7.07 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz CDCl_3) δ 184.1, 152.3, 140.4, 139.3, 138.6, 137.3, 132.7, 132.6, 129.8, 129.43 (3C), 129.38, 129.1 (2C), 129.0, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 124.8, 21.4.



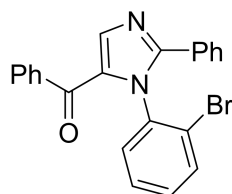
(1-(3-Chlorophenyl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ar). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 51% yield (36.7 mg), mp 160.3–162.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.89 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 3H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 152.6, 140.6, 138.6, 138.4, 134.9, 132.9, 132.6, 130.2, 129.8, 129.43 (2C), 129.38, 129.2 (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 126.3.



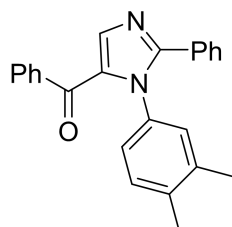
(1-(3-Bromophenyl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3as). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 60% yield (48.6 mg), mp 182.7–185.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37–7.22 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 152.6, 140.6, 138.7, 138.4, 132.9, 132.6, 132.3, 130.9, 130.4, 129.8, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.8, 122.6.



Phenyl(2-phenyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methanone (3at). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 37% yield (25.3 mg), mp 132.3–134.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92–7.87 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 4H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 151.9, 140.3, 138.5, 136.8, 135.5, 132.6, 132.2, 131.0, 129.5, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.5 (4C), 128.4 (2C), 128.0, 126.9, 17.6.

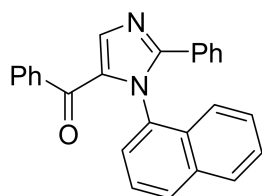


(1-(2-Bromophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3au). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 76% yield (61.2 mg), mp 166.2–167.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.4, 152.2, 140.0, 138.3, 137.2, 133.5, 132.8, 132.4, 130.7, 130.2, 129.8, 129.5 (2C), 129.2, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 122.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403.0446, found 403.0451.



(1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3av). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 53% yield (37.7 mg), mp 147.1–149.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94–7.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H),

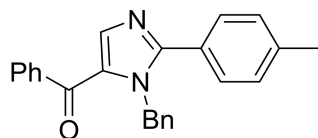
7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.9$, 1.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 152.4, 140.4, 138.7, 137.8, 137.6, 135.0, 132.71, 132.66, 130.4, 129.5 (3C), 129.4, 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 124.9, 20.0, 19.8; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1652.



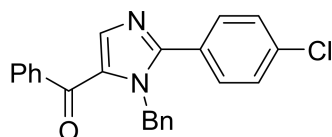
(1-(Naphthalen-1-yl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3aw). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 58% yield (43.6 mg), mp 167.1–169.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52–7.39 (m, 7H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.9, 153.1, 140.4, 138.5, 134.2, 134.0, 133.5, 132.7, 130.9, 129.8, 129.6, 129.4 (2C), 129.2, 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.8, 126.0, 125.3, 121.9.



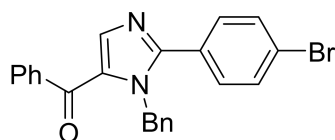
(4-(1-Benzyl-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ax). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 53% yield (36.1 mg), mp 156.7–158.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 5H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.77 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 154.5, 141.7, 139.0, 137.7, 132.5, 130.8, 130.2, 129.6, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.92 (2C), 128.86 (2C), 128.5 (2C), 127.6, 126.1 (2C), 49.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 339.1497, found 339.1499.



(1-Benzyl-2-(*p*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ay). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; brown solid, 51% yield (36.1 mg); mp 142.1–143.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 4H), 7.27–7.18 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 154.7, 141.7, 140.4, 139.1, 137.8, 132.5, 130.7, 129.6 (2C), 129.32 (2C), 129.27 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 127.6, 126.6, 126.1 (2C), 49.6, 21.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₄H₂₁N₂O [M + H]⁺ 353.1654, found 353.1645.

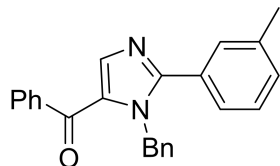


(1-Benzyl-2-(4-chlorophenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3az). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 47% yield (35.1 mg), mp 154.4–156.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 153.2, 141.5, 138.9, 137.4, 136.5, 132.6, 131.0, 130.7 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 127.8, 126.0 (2C), 49.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₃H₁₈³⁵ClN₂O [M + H]⁺ 373.1108, found 373.1109.

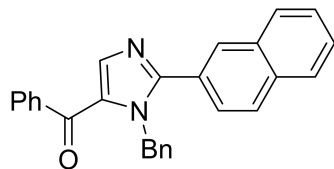


(1-Benzyl-2-(4-bromophenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3aa'). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 47% yield (35.1 mg), mp 154.4–156.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 153.2, 141.5, 138.9, 137.4, 132.7, 132.2 (2C), 131.0, 130.9 (2C), 129.3 (2C), 129.0

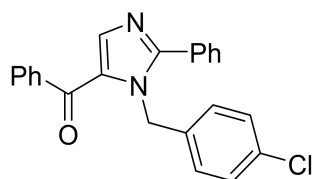
(2C), 128.6 (2C), 128.4, 127.8, 126.0 (2C), 124.8, 49.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{23}H_{18}^{79}BrN_2O$ $[M + H]^+$ 417.0603, found 417.0609.



(1-Benzyl-2-(*m*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ab'). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Brown solid, 42% yield (29.8 mg), mp 192.2–194.8 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 3H), 7.23–7.18 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 154.7, 141.7, 139.0, 138.7, 137.7, 132.5, 130.9, 130.7, 130.3, 129.4, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 127.6, 126.25, 126.17 (2C), 49.6, 21.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{24}H_{21}N_2O$ $[M + H]^+$ 353.1654, found 353.1665.



(1-Benzyl-2-(naphthalen-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ac'). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 57% yield (44.5 mg), mp 151.3–152.9 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.80–7.76 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 3H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.84 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 154.5, 141.8, 139.1, 137.8, 133.8, 132.9, 132.5, 131.0, 129.5, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.75, 128.69, 128.5 (2C), 127.9, 127.7, 127.5, 126.9, 126.8, 126.2 (3C), 49.8; HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{27}H_{21}N_2O$ $[M + H]^+$ 389.1654, found 389.1650.



(1-(4-Bromophenyl)-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)(phenyl)methanone (3ad'). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 57% yield (42.6 mg), mp 124.3–126.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60–7.54 (m, 3H), 7.51–7.42 (m, 5H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.71 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.5, 154.4, 141.8, 138.8, 136.1, 133.4, 132.6, 130.6, 130.2, 129.34, 129.31 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.5 (2C), 49.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1107.

2.4 循环伏安实验

测试结果显示， CH_2Br_2 的还原电位为 -2.06 V（图 2-1），这表明其可在阴极表面还原为溴阴离子。而 Br^- 的报道氧化电位比 **1a**（1.2 V vs Ag/AgCl）和 **2a** 低（图 2-2），这也表明 Br^- 在阳极上的氧化更有利。

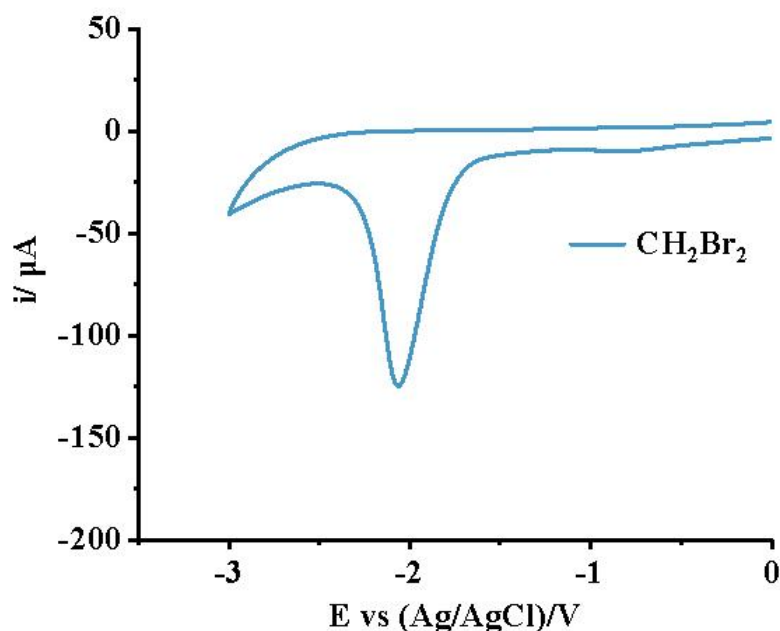


图 2-1 在含有 LiClO_4 （0.1 M）电解质的 MeCN（20 mL）中， CH_2Br_2 （0.05 M）的循环伏安图。电压范围从 -3.0 V 到 0 V

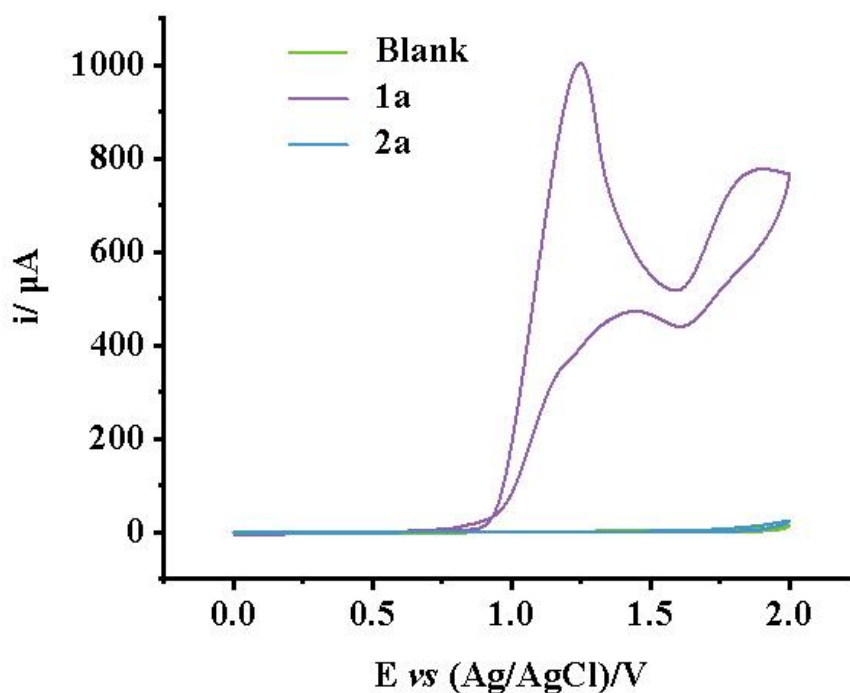
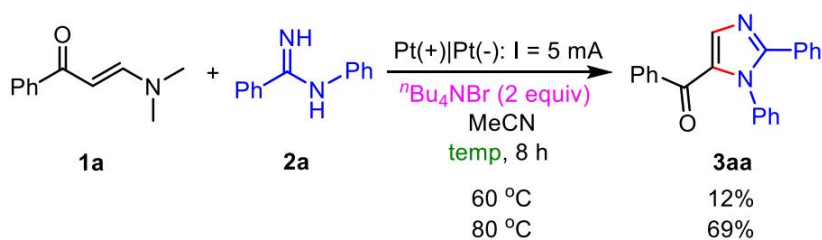


图 2-2 绿线: MeCN (20 mL) 中 0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$; 紫色线: MeCN (20 mL) 中 0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 和 0.05 M **1a** (20 mL); 蓝线: MeCN 中 0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 和 0.05 M **2a** (20 mL)。
范围从 0 V 到 2.0 V

2.5 咪唑对照实验

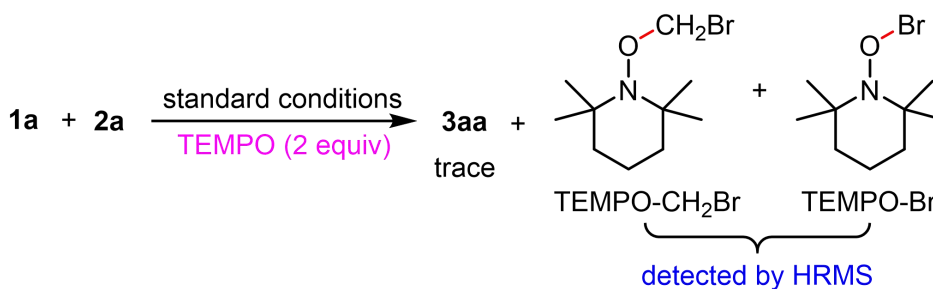


方案 2-4

为进一步阐明反应机理, 我们设计并开展了对照实验 (方案 2-4)。**1a** 和 **2a** 在 MeCN 中以 $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ 为电解质在 60 °C 下反应生成产物 **3aa**, 产率为 12%。在 80 °C 的高温下, 反应进行良好, 以 69% 的产率得到 **3aa** (方案 2-4)。实验结果显示, 溴离子在该反应转化中发挥了核心作用。

2.6 自由基捕获实验

为了验证是否存在自由基，我们进行了自由基捕获实验。向配备有磁力搅拌棒的未分隔管式电解槽中添加烯胺酮 **1a** (35.0 mg, 0.2 mmol)、苯基脒 **2a** (58.9 mg, 0.3 mmol, 1.5 当量)、ⁿBu₄NBF₄ (131.7 mg, 0.4 mmol, 2 当量)、TEMPO (62.5 mg, 0.4 mmol, 2 当量)、CH₂Br₂ (4 mL) 和 MeCN (0.5 mL)。铂片电极 (10 mm × 10 mm × 0.2 mm) 用作阳极和阴极。将反应混合物在空气气氛下于 60 °C 搅拌，并在恒定电流 5 mA 条件下电解 8 小时。反应完成后，仅检测到痕量的 **3aa**，并通过 HRMS 直接分析所得混合物，如图 (图 2-3) 和 (图 2-4) 所示。我们捕获到了溴自由基和溴甲基自由基，这也为我们接下来提出的机理提供了有效的证明。



Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

78 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 9-9 H: 19-19 N: 0-100 O: 0-100 Br: 1-2

27

240808-2-XH-1 34 (0.235)

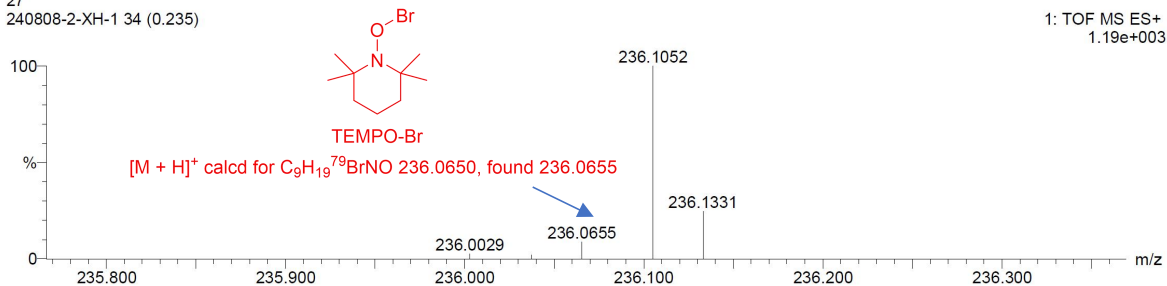


图 2-3

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

94 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 10-10 H: 21-21 N: 0-100 O: 0-100 Br: 1-2

27

240808-2-XH-1 17 (0.126)

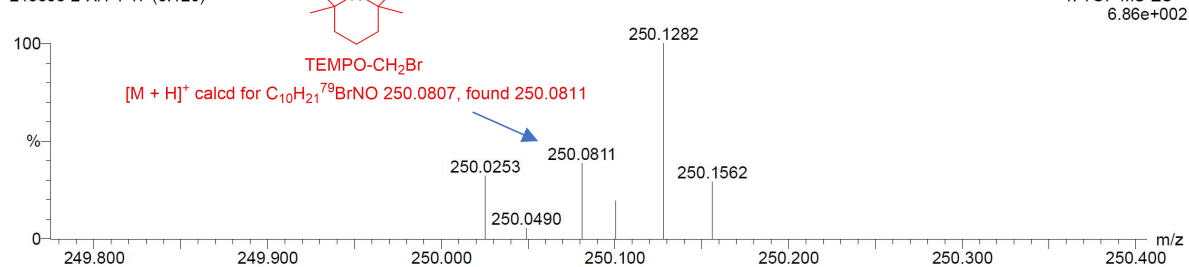


图 2-4

2.7 反应机理的探究

基于上述实验结果及文献报道，我们提出了一个合理的电化学串联环化反应机制，如图（方案 2-6）所示，以烯胺酮 **1a** 与苯基脒 **2a** 的反应为例。首先，二溴甲烷在阴极表面被还原，生成溴甲基自由基和溴离子。随后，溴离子在阳极表面被氧化，产生溴自由基。接着，**1a** 与溴自由基发生自由基加成反应，生成自由基中间体 **A**，该中间体随后在阳极表面被氧化，形成亚胺鎓中间体 **B**。中间体 **B** 与 **2a** 通过亲核加成反应生成加成物 **C**，随后中间体 **C** 发生分子内亲核取代，脱去一个质子和一个溴离子，生成环状物种 **D**，完成催化循环。最后，中间体 **D** 脱去二甲胺和一个质子，转化为咪唑产物 **3aa**。同时，释放出的质子在阴极被还原，生成氢气。

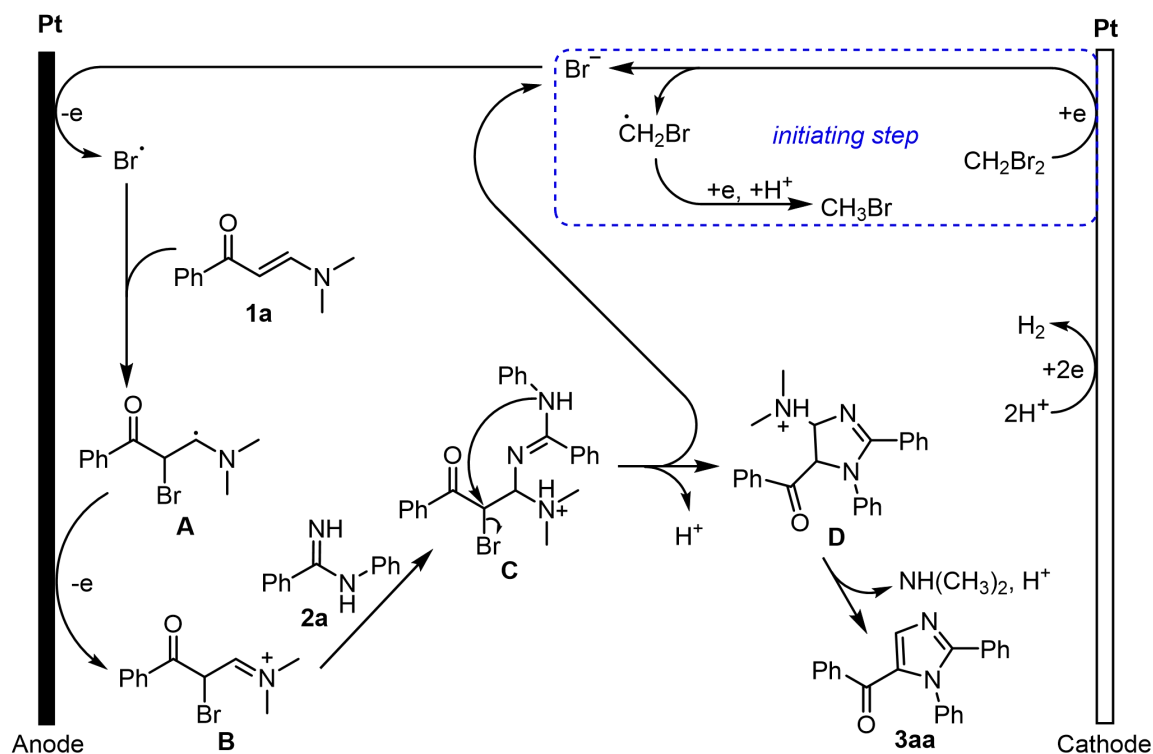
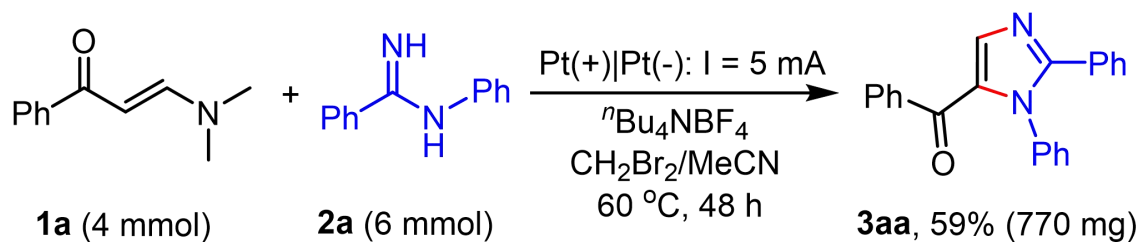


图 2-5

2.8 咪唑的衍生化实验

为了进一步验证该方法的实用性，此外，我们进行了放大实验，以评估该协议的实用性。令我们满意的是，即使当模型反应扩大到 4 mmol 规模时，通过将反应时间延长到 48 小时，仍然可以以 59% (770 mg) 的中等产率获得 3aa (方案 2-6)。



方案 2-6

2.9 本章小结

综上所述，本章重点研究了烯胺酮与苯基脒在电催化条件下发生的分子间串联环化反应。通过以二溴甲烷为引发剂，成功实现了烯胺酮与脒类化合物的电化学串联反应，进而高效构建了结构多样的咪唑类杂环骨架。值得一提的是，反应体系中创新性地引入了二溴甲烷，其在电化学条件下释放的溴离子不仅作为自由基参与反应，更作为电氧化还原介体有效地促进了催化循环，避免了传统氧化剂的使用。这一策略展现出绿色、高效的电催化特点。

本方法具有多方面的优势。首先，反应在温和的条件下顺利进行，操作简便，避免了对高温或强氧化剂的依赖；其次，反应体系展现出优异的转化效率，能够以较高产率合成目标产物。该策略兼容性良好，适用于多种不同官能团的烯胺酮和脒底物，底物范围广泛，具有良好的实用性和可拓展性。此外，所用原料烯胺酮易制取，原料价格低廉，进一步提升了该方法的应用前景。最重要的是，该电催化体系在整个反应过程中不依赖外加的氧化剂和过渡金属催化剂，符合绿色化学理念，为咪唑类杂环分子的高效、绿色合成提供了一种新的思路和方法，具有潜在的应用价值与推广前景。

第3章 电化学条件下烯胺酮与2-吡啶乙酸酯衍生物的串联环化反应研究

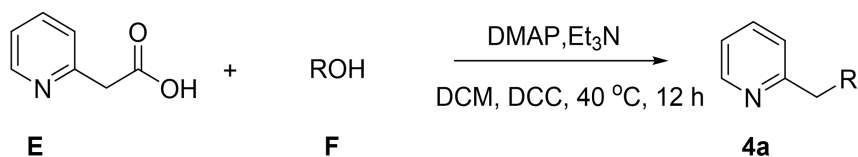
3.1 实验部分

3.1.1 仪器与试剂

本章所使用的实验仪器和第二章部分相同，试剂种类有所不同。

试剂名称	规格	生产厂家
2-吡啶乙酸乙酯	分析纯	上海泰坦科技有限公司
环戊基乙酮	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
1-萘乙酮	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
邻甲基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对戊基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,4-二甲基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-乙酰基呋喃	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-乙酰基噻吩	分析纯	上海泰坦科技有限公司
环丙甲基酮	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
3,5-二氟苯乙酮	分析纯	上海泰坦科技有限公司
4'-乙基苯乙酮	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
4-异丙基苯乙酮	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
4-正丙基苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3',4'-二氯苯乙酮	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苕脒盐酸盐	分析纯	安徽泽升科技有限公司
香茅醇	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
DL-薄荷醇	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
异戊醇	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苯甲醇	分析纯	上海泰坦科技有限公司
2-(3-溴-2-吡啶基)乙酸乙酯	分析纯	上海泰坦科技有限公司
2-吡啶乙腈	分析纯	上海泰坦科技有限公司
2-吡啶甲酯	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司

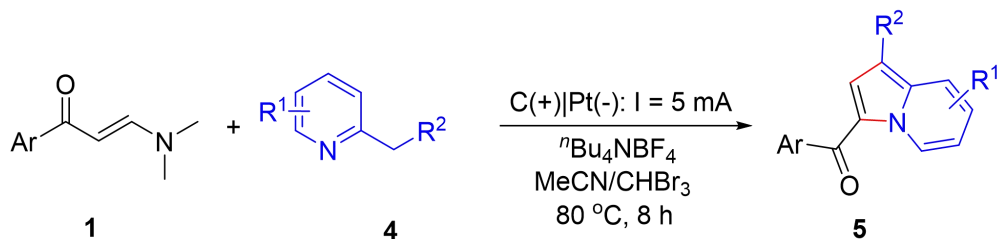
3.1.2 原料 4 的合成



方案 3-1

以合成 **4a** 为例向圆底烧瓶中依次加入乙酸吡啶盐 **E** (20 mmol, 0.346 g), 乙醇 **F** (30 mmol, 0.192 g), 三乙胺 (540 μL), DCC (20 mmol, 420 mg), DMAP (2 mmol, 12.2 g) 在向其中加入二氯甲烷 (20 mL) 搅拌溶解, 在将反应液 40 $^\circ\text{C}$ 反应 12 个小时, 在向反应液中加入 5 g 硫酸钠搅拌抽滤, 加入适量的柱层析硅胶 (200-300 目), 减压浓缩成粉状, 然后经柱层析 (乙酸乙酯:石油醚 = 1:2)。分离得到黄色液体, 产率为 70%。

3.1.3 目标产物 5 的合成



方案 3-2

将烯胺酮 **1** (0.2 mmol)、2-吡啶乙酸乙酯 **4** (0.4 mmol)、 $^n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.4 mmol, 131.7 mg)、 CHBr_3 (0.8 mmol) 和 MeCN (4 mL) 加入到未分隔的管式电解槽 (直径 3cm) 中。采用碳片 (10 mm $\times$ 10 mm $\times$ 2 mm) 作为阳极, 铂片 (10 mm $\times$ 10 mm $\times$ 0.2 mm) 作为阴极。反应置于空气中, 在 80 $^\circ\text{C}$ 的油浴温度下保持搅拌, 同时施加 5 mA 恒流电解, 反应持续 8 小时 (7.4 F mol^{-1})。反应完成后, 将反应得到的棕色混合物在真空中浓缩, 粗产品通过快速柱层析 (以乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂) 进行纯化, 得到目标产物 **5**。

3.2 实验结果与讨论

3.2.1 产物 **5aa** 的合成条件优化

我们选择烯胺酮 **1a** 和 2-吡啶乙酸乙酯 **4a** 作为模型底物来探索反应条件。我们的最佳条件是使用 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 作为电解质，MeCN (4 mL/0.5 mL) 作为溶剂， CHBr_3 作引发剂，碳片作为阳极，铂片作为阴极，反应在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下以 5 mA 的恒定电流进行电解 8 小时，最终以 76% 的产率获得所需的吡啶酮 **5aa** (entry 1)。该反应若不添加 CHBr_3 ，则没有任何产物生成 (entry 2)，这也表明 CHBr_3 的加入是必不可少的。当用 DMF 和 DMSO 代替 MeCN 进行试验时，得到的产率较低 (entries 3-4)，这与我们第一个体系的情况基本相同。其他常用的卤代烷烃如 CH_2Br_2 、EtBr 和 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 代替 CHBr_3 也能促进反应，但它们的效率明显低于 CHBr_3 (entry 5-7)。进一步优化表明，不同的电极对的选择对产品产率有显著影响 (entries 8-11)，相对于上一个体系的 $\text{Pt}(+)|\text{Pt}(-)$ ，我们这次采用的 $\text{C}(+)|\text{Pt}(-)$ 更加的绿色环保且经济适用性高。之后，我们使用了 $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ 和 LiClO_4 等替代电解质，但所有这些电解质的结果都较差 (entries 11-12)。另外，改变电解质的量也证明了 2 当量的 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 是最佳的 (entry 13)。接着，我们改变了 CHBr_3 的添加量，产率明显降低 (entry 14)。在该反应中，温度对反应也有着至关重要的影响，降低和升高反应温度都不能提高 **5aa** 的产率 (entries 15-16)。改变电流也不利地影响反应效率，用 10 或 3 mA 电流的都导致了吡啶酮 **5aa** (entries 17-18) 产率降低，并且缩短反应时间，也会导致反应不完全 (entry 19)。通过对照实验可知，电流为反应不可或缺的因素，在无电解情况下，目标产物未产出 (entry 20)。

表 3-1. 产物 **5aa** 的合成条件优化表^a

entry	variation from the standard conditions	yield ^b (%)
1	none	76

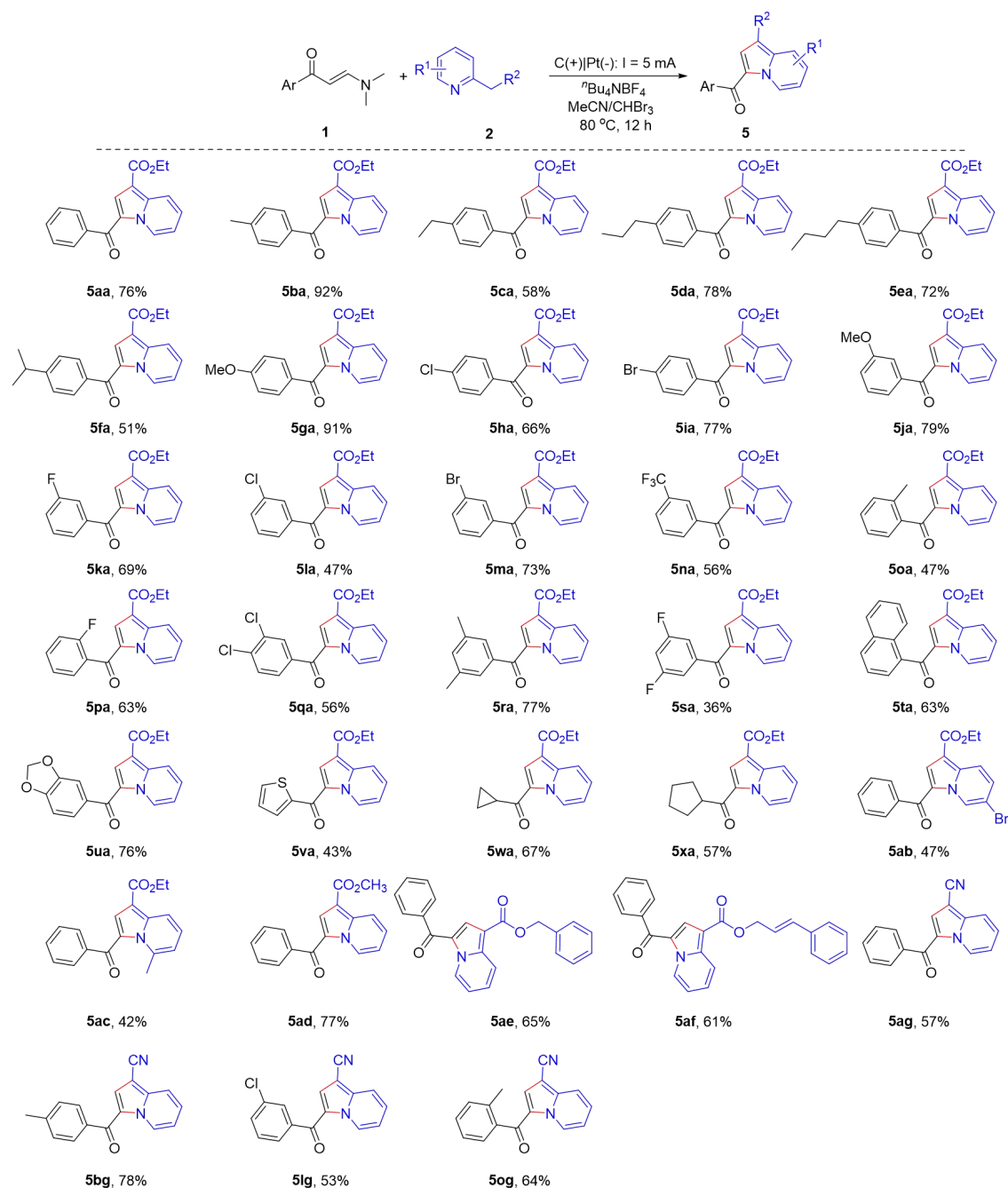
2	without CHBr ₃	0
3	DMF instead of MeCN	37
4	DMSO instead of MeCN	13
5	CH ₂ Br ₂ instead of CHBr ₃	43
6	EtBr instead of CHBr ₃	57
7	BrCH ₂ CH ₂ OH instead of CHBr ₃	trace
8	Pt(+) Pt(-) instead of C(+) Pt(-)	69
9	Pt(+) C(-) instead of C(+) Pt(-)	33
10	C(+) C(-) instead of C(+) Pt(-)	57
11	ⁿ Bu ₄ NPF ₆ instead of ⁿ Bu ₄ NBF ₄	53
12	LiClO ₄ instead of ⁿ Bu ₄ NBF ₄	51
13	0.2 mmol of ⁿ Bu ₄ NBF ₄ was used	47
14	0.4 mmol of CHBr ₃ was used	39
15	60 °C instead of 80 °C	55
16	r.t. instead of 60 °C	trace
17	10 mA instead of 5 mA	67
18	3 mA instead of 5 mA	73
19	6 h instead of 8 h	57
20	without electric current	0

^a 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol, 2.0 equiv), ⁿBu₄NBF₄ (0.4 mmol, 2 equiv), CHBr₃ (0.8 mmol), MeCN (4 mL), C(+)/Pt(-)板电极, 恒定电流 = 5 mA, 在空气气氛中于 80 °C 下反应 8 小时 (7.4 F mol⁻¹)。 ^b 分离产率。

3.2.2 底物扩展

在确定了合成吡啶化合物的最优反应条件之后, 我们对该反应进行了一

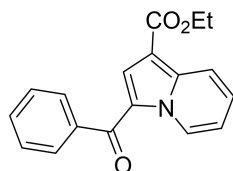
系列的底物普适性研究（表 3-2）。烯胺酮 **1** 的苯环上带有不同的取代基，包括 Me、MeO、Et、Pr、Bu、ⁱPr、F、Cl、Br 和 CF₃，在这种底物转化后，得到一系列吲哚啉 **5aa–pa**，产率为 36%–92%。相比之下，双取代的底物 **1s** 得到较低的产物产率，这可能是由于空间位阻。值得注意的是，当烯胺酮中的苯基被噻吩、环戊基和环丙基取代时，也取得了不错的产率 **5va–xa**。随后，我们尝试使用各种各样的取代 2-吡啶乙酸乙酯 **4**。在 R¹ 的苯环上带有不同基团的 2-吡啶乙酸乙酯 **4** 与 **1a** 顺利进行，相应的产物 **5ab–af** 以 42–77% 的产率得到。当将 R² 基团替换为 CN 时，与 **1b**, **1l**, **1o** 反应，也都得到了不错的产率。这些结果证明了该电化学方案的广泛适用性。

表 3-2. 烯胺酮 **1** 和 2-吡啶乙酸酯衍生物 **4** 合成吡啶 **5^{a,b}**

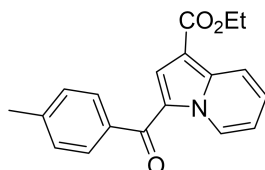
^a 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol, 2.0 equiv), ⁿBu₄NBF₄ (0.4 mmol, 2 equiv), CHBr₃ (0.8 mmol), MeCN (4 mL), C(+)/Pt(-)板电极, 恒定电流 = 5 mA, 在空气气氛中于 80 °C 下反应 8 小时 (7.4 F mol⁻¹)。 ^b 分离产率。

3.3 吲哚嗪产物的表征

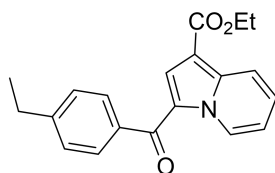
产品 **5aa**、**5ba**、**5ga**、**5ha**、**5ia**、**5ka**、**5la**、**5na**、**5ah**、**5oa**、**5pa**、**5qa**、**5ra**、**5sa**、**5ab**、**5ac**、**5ad**、**5ae**、**5ag**、**5bg**、**5lg** 已知化合物，经核磁共振谱证实。其他产物为未知化合物，通过核磁共振和 HRMS 分析进行了表征。



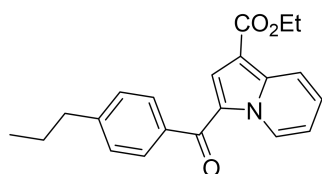
Ethyl 3-benzoylindolizine-1-carboxylate (5aa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:5 as the eluent; Yellow solid, 76% yield (44.5 mg), mp 97.2–98.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85–7.79 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48–7.43 (m, J = 8.8, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.7, 164.2, 140.0, 131.6, 129.3, 129.17, 129.1 (3C), 128.5 (2C), 127.8, 122.6, 119.6, 115.4, 106.4, 60.2, 14.7.



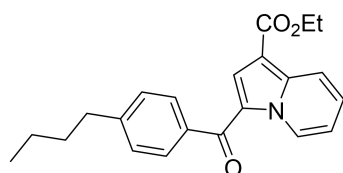
Ethyl 3-(4-methylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ba). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 92% yield (56.5 mg), mp 104.8–105.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.5, 164.2, 142.2, 139.7, 137.2, 129.24 (3C), 129.16 (2C), 128.8, 127.6, 122.7, 119.5, 115.3, 106.2, 60.2, 21.7, 14.7.



Ethyl 3-(4-ethylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ca). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 58% yield (37.2 mg), mp 94.9–96.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.5, 164.2, 148.4, 139.8, 137.4, 129.3 (2C), 129.2, 128.8, 128.0 (2C), 127.6, 122.7, 119.5, 115.2, 106.2, 60.1, 29.0, 15.4, 14.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ 321.6720, found 321.6716.

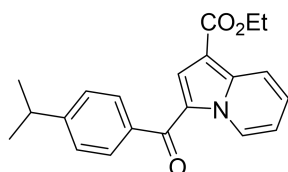


Ethyl 3-(4-propylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5da). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 78% yield (52.3 mg), mp 70.7–72.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 164.3, 146.9, 139.8, 137.4, 129.2 (3C), 128.9, 128.6 (2C), 127.6, 122.7, 119.5, 115.3, 106.2, 60.2, 38.1, 24.5, 14.7, 13.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.4030, found 335.4032.

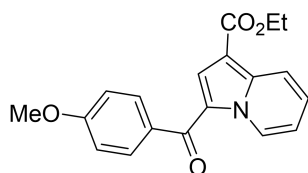


Ethyl 3-(4-butylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ea). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 72% yield (50.3 mg), mp 97.8–98.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H),

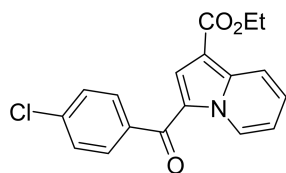
8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.43 ((t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.72–1.64 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38–1.33 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 164.3, 147.2, 139.9, 137.4, 129.3 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 127.6, 122.8, 119.6, 115.2, 106.2, 60.2, 36.0, 31.6, 31.0, 22.6, 14.7, 14.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ 349.4300, found 349.4304.



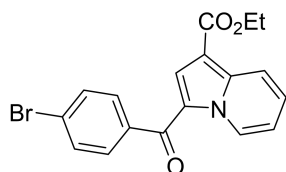
Ethyl 3-(4-isopropylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5fa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Black solid, 51% yield (34.2 mg), mp 92.5–94.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.4 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 164.3, 153.0, 139.8, 137.6, 129.4 (2C), 129.3, 128.9, 127.6, 126.6 (2C), 122.7, 119.5, 115.3, 106.2, 60.2, 34.3, 23.9 (2C), 14.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 355.4030, found 355.4033.



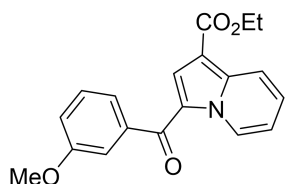
Ethyl 3-(4-methoxybenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ga). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 91% yield (58.8 mg), mp 107.1–108.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.4 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.6, 164.2, 162.6, 139.7, 132.4, 131.3 (2C), 129.1, 128.4, 127.4, 122.6, 119.5, 115.1, 113.7 (2C), 105.9, 60.1, 55.5, 14.6.



Ethyl 3-(4-chlorobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ha). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 66% yield (43.2 mg), mp 101.2–102.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.11 (td, $J = 6.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 164.1, 140.1, 138.3, 137.9, 130.5 (2C), 129.3, 129.0, 128.8 (2C), 128.1, 122.3, 119.7, 115.6, 106.6, 60.3, 14.7.

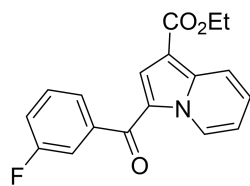


Ethyl 3-(4-bromobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ia). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:5 as the eluent; Yellow solid, 77% yield (57.1 mg), mp 120.2–121.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72–7.64 (m, 4H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 164.1, 140.2, 138.8, 131.8 (2C), 130.6 (2C), 129.3, 129.0, 128.1, 126.4, 122.3, 119.7, 115.6, 106.7, 60.3, 14.7.

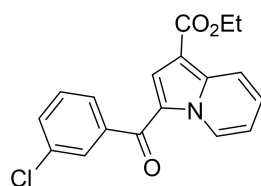


Ethyl 3-(3-methoxybenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ja). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 79% yield (51.1 mg), mp 125.1–125.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C

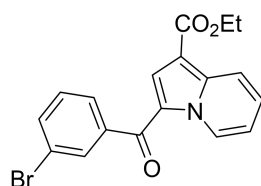
NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 84.7, 164.3, 162.6, 139.7, 132.4, 131.3 (2C), 129.2, 128.4, 127.5, 122.7, 119.5, 115.1, 113.8 (2C), 106.0, 60.2, 55.6, 14.7.



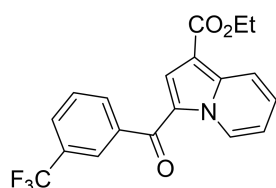
Ethyl 3-(4-methylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ka). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 69% yield (42.9 mg), mp 115.4–116.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 3H), 7.28 (dt, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 183.9, 164.1, 163.6, 161.6, 142.0 (d, *J* = 3.6 Hz, 1C), 140.2, 130.2 (d, *J* = 7.9 Hz, 1C), 129.2 (d, *J* = 23.8 Hz, 1C), 128.2, 124.8 (d, *J* = 3.6 Hz, 1C), 122.2, 119.7, 118.5 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C), 116.0 (d, *J* = 22.3 Hz, 1C), 115.7, 106.7, 60.3, 14.7. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -111.98 (s, 1F).



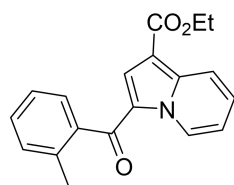
Ethyl 3-(3-chlorobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5la). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:5 as the eluent; Yellow solid, 47% yield (30.7 mg), mp 111.4–112.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.6, 163.9, 140.3, 139.64, 136.0, 133.1, 130.7, 130.6, 129.3, 128.9, 128.3, 128.2, 121.9, 119.7, 115.8, 106.9, 60.4, 14.6.



Ethyl 3-(3-bromobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ma). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 73% yield (54.2 mg), mp 152.1–154.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74–7.69 (m, 4.7 Hz, 2H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.7, 164.0, 141.9, 140.2, 134.4, 131.8, 130.0, 129.3, 129.2, 128.2, 127.6, 122.8, 122.2, 119.7, 115.7, 106.8, 60.3, 14.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ 372.2180, found 372.2179.

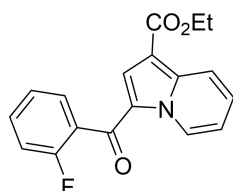


Ethyl 3-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)indolizine-1-carboxylate (5na). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 56% yield (40.4 mg), mp 78.7–80.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.8, 163.9, 140.7, 140.2, 132.2, 131.1 (q, J = 32.5 Hz, 1C), 129.3, 129.1, 129.0, 128.3, 128.0 (q, J = 3.6 Hz, 1C), 125.8 (q, J = 3.8 Hz, 1C), 123.9 (q, J = 271.0 Hz, 1C), 122.1, 119.7, 115.7, 106.9, 60.3, 14.6; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -62.68 (s, 3F).

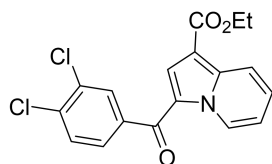


Ethyl 3-(2-methylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5oa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 47% yield (28.9 mg), mp 94.9–96.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H),

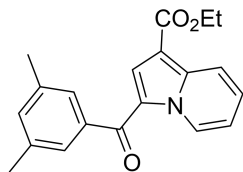
8.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.6, 164.1, 140.1, 139.8, 136.1, 131.0, 129.8, 129.5, 129.4, 128.1, 128.0, 125.3, 123.4, 119.6, 115.5, 106.5, 60.2, 19.6, 14.6.



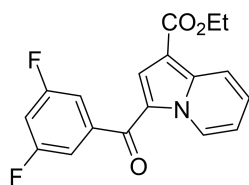
Ethyl 3-(2-fluorobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5pa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Green solid, 63% yield (39.2 mg), mp 97.3–98.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.46, 163.97, 159.5 (d, $J = 249.4$ Hz, 1C), 140.20, 132.3 (d, $J = 8.1$ Hz, 1C), 130.2 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 129.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1C), 129.38, 128.3, 128.3, 124.3 (d, $J = 3.5$ Hz, 1C), 123.06, 119.66, 116.5 (d, $J = 21.8$ Hz, 1C), 115.76, 106.96, 60.28, 14.61; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -113.89 (s, 1F).



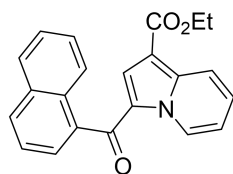
Ethyl 3-(3,4-dichlorobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5qa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 56% yield (40.4 mg), mp 121.4–122.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.5, 163.8, 140.2, 139.5, 135.9, 133.0, 130.8, 130.5, 129.2, 128.9, 128.3, 128.1, 121.8, 119.6, 115.7, 106.9, 60.3, 14.6.



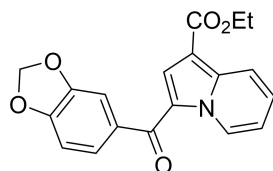
Ethyl 3-(3,5-dimethylbenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5ra). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:6 as the eluent; Yellow solid, 77% yield (49.4 mg), mp 129.7–131.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.7, 164.3, 140.9, 139.8, 137.7, 137.0, 130.1, 129.6, 129.2, 128.8, 127.6, 126.9, 122.8, 119.5, 115.2, 106.1, 60.1, 20.0, 19.9, 14.6.



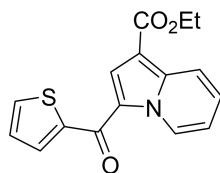
Ethyl 3-(3,5-difluorobenzoyl)indolizine-1-carboxylate (5sa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 36% yield (23.7 mg), mp 137.5–139.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.3, 163.9, 162.8 (dd, $J = 249.5, 11.9$ Hz, 2C), 142.9 (t, $J = 7.9$ Hz, 1C), 140.4, 129.3, 129.1, 128.4, 121.7, 119.7, 115.8, 112.1 (dd, $J = 20.0, 6.5$ Hz, 2C), 107.0, 106.8 (t, $J = 25.1$ Hz, 1C), 60.4, 14.6; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -118.9 (s, 1F).



Ethyl 3-(1-naphthoyl)indolizine-1-carboxylate (5ta). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 63% yield (43.2 mg), mp 112.4–113.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.31 (qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 1.33 (td, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 164.3, 147.2, 139.9, 137.4, 129.3 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 127.6, 122.8, 119.6, 115.2, 106.2, 60.2, 36.0, 31.6, 31.0, 22.6, 14.7, 14.1.

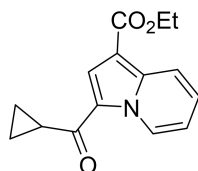


Ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl)indolizine-1-carboxylate (5ua). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Yellow solid, 76% yield (51.2 mg), mp 126.2–127.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 164.1, 150.7, 147.9, 139.8, 134.0, 129.1, 128.4, 127.5, 124.8, 122.5, 119.5, 115.1, 109.3, 108.0, 106.0, 101.8, 60.1, 14.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337.3310, found 337.3315.

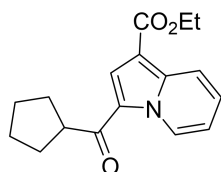


Ethyl 3-(thiophene-2-carbonyl)indolizine-1-carboxylate (5va). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 43% yield (25.7 mg), mp 108.3–109.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 6.9$ Hz,

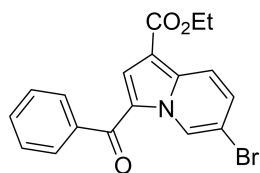
1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 164.1, 144.3, 139.9, 132.2, 132.1, 129.1, 127.9, 127.6, 127.3, 122.2, 119.6, 115.3, 106.5, 60.2, 14.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 299.3440, found 299.3438.



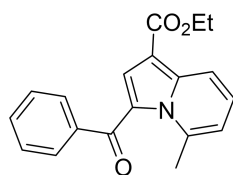
Ethyl 3-(cyclopropanecarbonyl)indolizine-1-carboxylate (5wa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Black solid, 67% yield (34.4 mg), mp 91.2–92.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.64–2.57 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25–1.19 (m, 2H), 1.00 (dt, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 164.3, 139.3, 129.2, 127.1, 125.6, 123.4, 119.4, 115.1, 105.9, 60.2, 18.2, 14.7, 10.4 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 257.2890, found 257.2892.



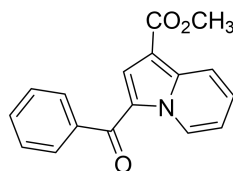
Ethyl 3-(cyclopentanecarbonyl)indolizine-1-carboxylate (5xa). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 57% yield (32.5 mg), mp 102.3–103.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70–3.61 (m, 1H), 1.96 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.9, 164.2, 139.4, 129.3, 127.1, 125.6, 122.8, 119.4, 115.1, 105.7, 60.1, 47.6, 31.0 (2C), 26.5 (2C), 14.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 285.3430, found 285.3425.



Ethyl 3-benzoyl-6-bromoindolizine-1-carboxylate (5ab). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Black solid, 47% yield (34.9 mg), mp 72.3–73.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 164.1, 139.7, 135.6, 131.9 (2C), 129.9, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 122.3, 114.9, 112.3, 110.1, 61.2, 14.5.

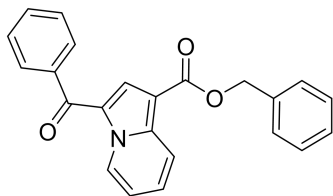


Ethyl 3-benzoyl-5-methylindolizine-1-carboxylate (5ac). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:3 as the eluent; Brown solid, 42% yield (25.8 mg), mp 122.5–123.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.47–7.40 (s, 4H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 164.4, 141.1, 138.8, 136.4, 129.4 (2C), 129.3, 128.0 (2C), 127., 127.6, 122.6, 119.5, 115.4, 105.9, 59.7, 30.8, 13.9.

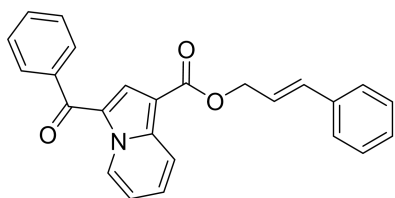


Methyl 3-benzoylindolizine-1-carboxylate (5ad). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 77% yield (42.9 mg), mp 145.3–147.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 3H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H),

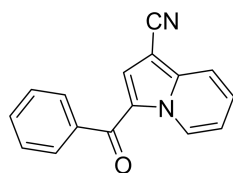
7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.7, 164.5, 140.0, 139.9, 131.6, 129.3, 129.1, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.9, 122.6, 119.5, 115.4, 105.9, 51.4.



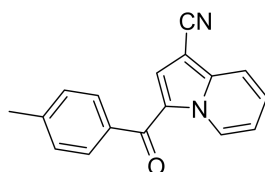
Benzyl 3-benzoylindolizine-1-carboxylate (5ae). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 65% yield (46.2 mg), mp 125.6–127.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.8, 164.0, 140.1, 139.9, 136.6, 131.7, 129.4, 129.2, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.3, 128.0, 122.8, 119.6, 115.5, 105.9, 66.0.



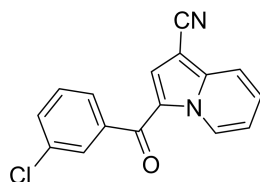
Cinnamyl 3-benzoylindolizine-1-carboxylate (5af). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; Yellow solid, 61% yield (46.5 mg), mp 112.3–113.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.46–6.39 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.8, 163.9, 140.2, 140.0, 136.4, 134.3, 131.7, 129.4, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.2, 128.0, 126.8 (2C), 123.8, 122.8, 119.7, 115.5, 106.0, 65.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 381.4301, found 381.4305.



3-Benzoylindolizine-1-carbonitrile (5ag). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:5 as the eluent; White solid, 57% yield (28.1 mg), mp 123.3–125.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 141.3, 139.3, 132.1, 129.6, 129.4, 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 123.0, 117.6, 116.0, 115.2, 84.9.

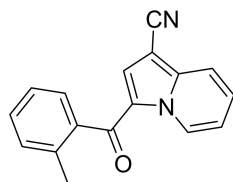


3-(4-Methylbenzoyl)indolizine-1-carbonitrile (5bg). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 78% yield (40.9 mg), mp 154.7–155.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.1, 142.9, 141.3, 136.5, 129.6, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 127.8, 123.1, 117.6, 115.9, 115.4, 84.7, 21.8.



3-(3-Chlorobenzoyl)indolizine-1-carbonitrile (5lg). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 53% yield (29.9 mg), mp 199.1–199.8 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz,

1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 141.6, 140.9, 134.9, 132.1, 130.0, 129.7, 129.5, 129.0, 128.4, 127.1, 122.56, 117.7, 116.3, 115.1, 85.3.



3-(2-Methylbenzoyl)indolizine-1-carbonitrile (50g). Ethyl acetate/petroleum ether = 1:4 as the eluent; White solid, 64% yield (33.3 mg), mp 158.6–159.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 16.5, 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.2, 141.4, 139.0, 136.4, 131.2, 130.4, 129.9, 129.7, 128.2, 128.1, 125.4, 123.8, 117.7, 116.2, 115.1, 85.0, 19.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260.2960, found 260.2963.

3.4 循环伏安实验

我们发现 CHBr_3 的还原电位为 -2.43 V 和 -1.85 V (图 3-1), 这表明其可能在阴极表面还原为溴离子, 并且可能存在 CHBr_3 在被还原产生阴离子的同时, 还产生了 CH_2Br_2 , 然后 CH_2Br_2 继续被还原, 故产生了两个还原电位。

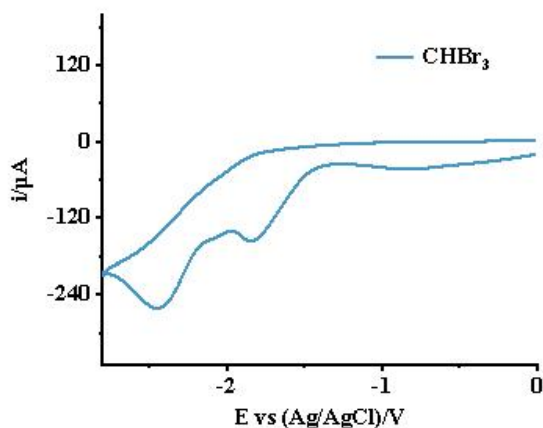


图 3-1 在含有 LiClO_4 (0.1 M) 电解质的 MeCN (20 mL) 中, CHBr_3 (0.05 M) 的循环伏安图。电压范围从 -3.0 V 到 0 V

3.5 反应机理探究

基于上述实验结果，我们提出了一个合理的电化学串联环化反应机制，如图（方案 3-5）所示，以烯胺酮 **1a** 与 2-吡啶乙酸乙酯 **4a** 的反应为例。首先，溴仿在阴极表面被还原，生成溴离子。随后，溴离子在阳极表面被氧化，产生溴自由基。接着，**1a** 与溴自由基发生自由基加成反应，生成自由基中间体 **A**，该中间体随后在阳极表面被氧化，形成亚胺鎓中间体 **B**。中间体 **B** 与 **4a** 通过亲核加成反应生成加成物 **C**，随后中间体 **C** 发生分子内亲核取代，脱去一个质子和一个溴离子，生成环状物种 **D**，完成催化循环。最后，中间体 **D** 脱去二甲胺和一个质子，转化为吡啶啉产物 **5aa**。同时，释放出的质子在阴极被还原，生成氢气。

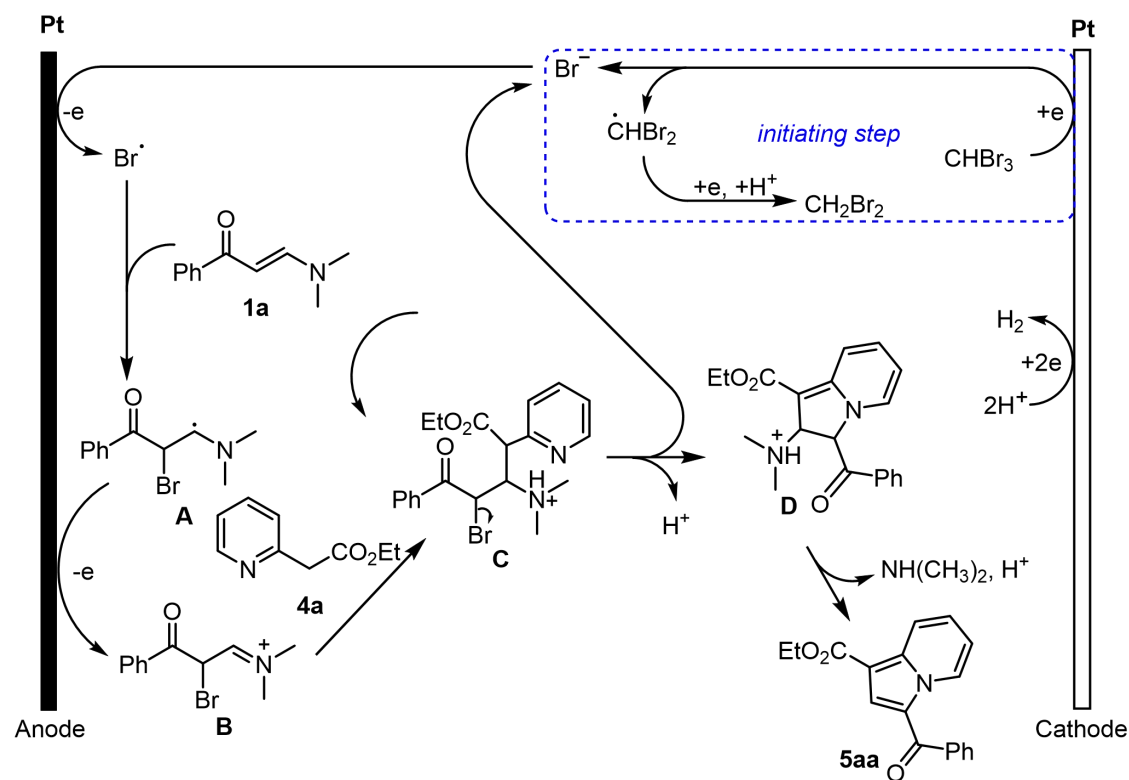


图 3-2

3.6 本章小结

综上所述，本章系统性地研究了烯胺酮与 2-吡啶乙酸乙酯在电催化条件下的分子间串联环化反应。通过建立模型反应并系统筛选多个反应参数，包括电解质、溶剂、温度及引发剂等，我们最终优化出高效合成吡啶啉类化合物的最佳条件：1 当量烯胺酮、2 当量 2-吡啶乙酸乙酯、2 当量 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 和 4 当量的

CHBr₃ 在 MeCN (4 mL) 中于 80 °C 的条件下反应 8 h。在深入的机理研究方面，我们提出了一个合理的反应机制，阐明了反应中关键中间体的生成与转化过程，为进一步理解该电催化串联环化反应提供了理论依据。

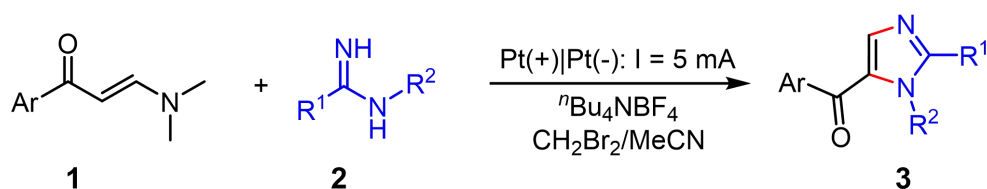
总体而言，该方法以廉价易得的原料为起点，反应条件温和，无需外加氧化剂和过渡金属催化剂，具有绿色环保、原子经济性好等优点，能够有效构建结构新颖且具有多样性的吡啶类杂环骨架。这一策略不仅丰富了吡啶类化合物的合成手段，也为含氮杂环化合物的绿色合成提供了新的思路和方法。

第 4 章 结论与展望

4.1 结论

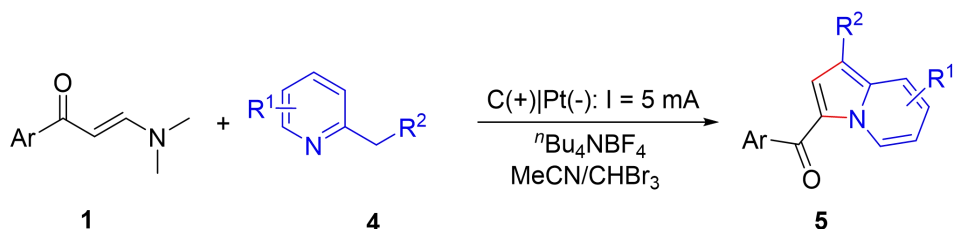
本论文主要研究了烯胺酮参与的电化学串联环化反应构建含氮杂环，在绿色环保的电催化条件下，合成咪唑与吲哚啉衍生物，主要研究内容如下：

(1) 研究了在电催化条件下促进烯胺酮和苯基脒的串联环化反应（方案 4-1）合成咪唑。我们首先建立了模型反应，并通过筛选大量的反应条件最终确定了烯胺酮和苯基脒的串联环化反应合成咪唑衍生物的反应条件，如下：1 当量烯胺酮、1.5 当量苯基脒、2 当量的 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ，在电催化条件使用铂片作为正负极， CH_2Br_2 （4 mL）和 MeCN （0.5 mL）作混合溶液在在 60°C 的温度下反应 8h，并以优等的产率合成出 36 个咪唑化合物。该方法为构建咪唑衍生物提供了一种新途径。



方案 4-1

(2) 研究了在电催化条件下促进烯胺酮和 2-吡啶乙酸乙酯的串联环化反应（方案 4-2）合成吲哚啉。在本次实验的，我们减少了卤代试剂的使用量，大大加强了绿色环保的实验理念，而烯胺酮和 2-吡啶乙酸乙酯的串联环化反应合吲哚啉衍生物的反应条件，具体如下：1 当量烯胺酮、2 当量 2-吡啶乙酸乙酯、2 当量的 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 和 4 当量的 CHBr_3 在电催化条件使用碳片为正极，铂片作为负极， MeCN （4 mL）作反应溶液在在 80°C 的温度下反应 8 h,,并以优等的产率合成出 33 个吲哚啉化合物。该方法为构建吲哚啉衍生物提供了一种新方法。



方案 4-2

4.2 展望

本文主要探讨了烯胺酮参与的电化学串联环化反应构建含氮杂环。并且成功地开发出两种含氮杂环的合成方法。电催化不仅为合成含氮杂环化合物提供了一种新方法，也为烯胺酮作为子结构的合成提供了一种新的途径。并且在我们尝试烯胺酮参与的电化学串联环化反应构建含氮杂环过程中，偶然发现烯胺酮与 2-氨基吡啶在电催化的条件下会形成咪唑并吡啶类化合物，这一发现对我们接下来的研究有了一定的启发。因此，我们计划进一步探索利用烯胺酮在电催化条件下构建更多含氮杂环化合物，例如通过烯胺酮与烯胺酯来构建类似的串联环化反应。这些方案从机理上看都是可行的，我们未来也将继续探索这一领域。

参考文献

- [1] Greenhill, J. V., Enaminones [J]. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.
- [2] 李明, 郭维斯, 文丽荣, 等. 烯胺酮的合成及其在有机合成中的应用[J]. *有机化学*. **2006**, 9, 1192-1207.
- [3] Jessie Jousot; Angèle Schoenfelder; Laurent Larquetoux; Marc Nicolas; Jean Suffert; Gaëlle Blond. Synthesis of 3-Substituted Chromones and Quinolones from Enaminones [J]. *Synthesis*. **2016**, 48, 3364-3372.
- [4] Stanovnik, B.; Svete, J., Synthesis of Heterocycles from Alkyl 3-(Dimethylamino) propenoates and Related Enaminones [J]. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433-2480.
- [5] Edafiogho, I. O.; Hinko, C. N.; Chang, H.; Moore, J. A.; Mulzac, D.; Nicholson, J. M.; Scott, K. R. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Enaminones [J]. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2798-2805.
- [6] Wu, W.; Wang, Z.; Shen, Q.; Liu, Q.; Chen, H. Fe-Catalyzed Enaminone Synthesis from Ketones and Amines [J]. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6753-6756.
- [7] Han, Y.; Zhou, L.; Wang, C.; Feng, S.; Ma, R.; Wan, J.-P. Recent Advances in Visible Light-Mediated Chemical Transformations of Enaminones [J]. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, 35, 108977.
- [8] 刘宁, 爨晓丹, 李慧, 段希焱. 烯胺酮 α -官能团化反应的研究进展 [J]. *有机化学*. **2023**, 43, 602-621.
- [9] Liu, Y.; Lou, Z. X.; Wu, X.; Mei, B.; Chen, J.; Zhao, J. Y.; Li, J.; Yuan, H. Y.; Zhu, M.; Dai, S.; Sun, C.; Liu, P. F.; Jiang, Z.; Yang, H. G. Molecularly Distorted Local Structure in Bi₂CuO₄ Oxide to Stabilize Lattice Oxygen for Efficient Formate Electrosynthesis [J]. *Adv. Mater.* **2022**, 34, 2202568.
- [10] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance [J]. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13230-13319.
- [11] Francke, R.; Little, R. D. Redox Catalysis in Organic Electrosynthesis: Basic Principles and Recent Developments [J]. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2492-2521.
- [12] Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemistry: An Enabling and Innately Sustainable Method [J]. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 302-308.

- [13] Shi, Z.; Chen, J.; Li, K.; Liu, Y.; Tang, Y.; Zhang, L. Flue gas to urea: A path of flue gas resourceful utilization through electrocatalysis [J]. *Chem. Eng. J.* **2023**, *461*, 141933.
- [14] Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. Use of Electrochemistry in the Synthesis of Heterocyclic Structures [J]. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485–4540.
- [15] Gu, Z.; Zhang, Z.; Ni, N.; Hu, C.; Qu, J. Simultaneous Phenol Removal and Resource Recovery from Phenolic Wastewater by Electrocatalytic Hydrogenation [J]. *Environ. Sci. Technol.* **2022**, *56*, 4830–4837.
- [16] H. Wang, J. Shi, J. Tan, W. Xu, S. Zhang, K. Xu, Electrochemical Synthesis of trans-2,3-Disubstituted Aziridines via Oxidative Dehydrogenative Intramolecular C(sp³)-H Amination [J]. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9430–9433.
- [17] Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Direct C-Arylation of Ethers through the Combination of Photoredox-Mediated C–H Functionalization and the Minisci Reaction [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485–1489
- [18] Li, J. Minisci Reaction; In Name Reactions [J]. *Springer: Berlin*, **2009**, 361–362.
- [19] Ma, X.; Dang, H.; Rose, J. A.; et al. Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using N-Methoxyheteroarenium Salts [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5998–6007.
- [20] Dong, J.; Yue, F.; Liu, J.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. Visible-Light-Mediated Three-Component Minisci Reaction for Heteroarylethyl Alcohols Synthesis [J]. *Green Chem.* **2021**, *23*, 7963–7968.
- [21] Kuciński, K. Electrifying Synthesis of Organosilicon Compounds – from Electrosynthesis to Electrocatalysis [J]. *Inorg. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1382–1394.
- [22] Liu, X.; Li, B.; Han, G.; Liu, X.; Cao, Z.; Jiang, D.-E.; Sun, Y. Electrocatalytic Synthesis of Heterocycles from Biomass-Derived Furfuryl Alcohols [J]. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1868.
- [23] Anastasiadou, D.; Hensen, E. J. M.; Figueiredo, M. C. Electrocatalytic Synthesis of Organic Carbonates [J]. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13082–13092.
- [24] Chen, H.; Dong, F.; Minter, S. D. The Progress and Outlook of Bioelectrocatalysis for the Production of Chemicals, Fuels and Materials [J]. *Nat.*

Catal. **2020**, *3*, 225–244.

[25] Deng, Z.; Guo, Y.; Sun, Z.; Lin, J.; Zhai, H.; Chen, W. Electrocatalytic Organic Transformation Reactions in Green Chemistry: Exploring Nanocrystals and Single Atom Catalysts [J]. *Nano Res.* **2024**, *17*, 9326–9344.

[26] Zhou, X.; Yang, J.; Guo, J.; Xiong, W.; Leung, M. K. H. Advances and Prospects in Electrocatalytic Processes for Wastewater Treatment [J]. *Processes.* **2024**, *12*, 1615.

[27] Lee, M. K.; Shokouhimehr, M.; Kim, S. Y.; Jang, H. W. Two-Dimensional Metal–Organic Frameworks and Covalent–Organic Frameworks for Electrocatalysis: Distinct Merits by the Reduced Dimension [J]. *Adv. Energy Mater.* **2022**, *12*, 2270012.

[28] Chen, X. Y.; Zhang, X.; Wan, J.-P., Recent advances in transition metal-free annulation toward heterocycle diversity based on the C–N bond cleavage of enaminone platform [J]. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2356–2369

[29] Han, Y.; Zhou, L.; Wang, C.; Feng, S.; Ma, R.; Wan, J.-P., Recent advances in visible light-mediated chemical transformations of enaminones [J]. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, *35*, 108977

[30] Wang, Z.; Zhao, B.; Liu, Y.; Wan, J.-P., Recent Advances in Reactions Using Enaminone in Water or Aqueous Medium [J]. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1508–1521.

[31] Li, M.; Fang, D.; Geng, F.; Dai, X. Silver-Catalyzed Efficient Synthesis of Enaminones from Propargyl Alcohols and Amines [J]. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4747–4749.

[32] Luo, K.; Mao, S.; He, K.; Yu, X.; Pan, J.; Lin, J.; Shao, Z.; Jin, Y. Highly Regioselective Synthesis of Multisubstituted Pyrroles via Ag-Catalyzed [4 + 1C]insert Cascade [J]. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3733–3740.

[33] Fang, G.; Liu, J.; Fu, J.; Liu, Q.; Bi, X. Silver-Catalyzed Cascade Reaction of β -Enaminones and Isocyanoacetates To Construct Functionalized Pyrroles [J]. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1346–1349.

[34] Nenoff, P.; Koch, D.; Krüger, C.; Drechsel, C.; Mayser, P. New Insights on the Antibacterial Efficacy of Miconazole In Vitro. *Mycoses* [J]. **2017**, *60*, 552–557.

[35] Warner, G. T.; Jarvis, B. Olmesartan Medoxomil [J]. *Drugs.* **2002**, *62*, 1345–1353.

- [36] Hedayati, N.; Montazer, M.; Mahmoudirad, M.; Toliyat, T. Ketoconazole and Ketoconazole/ β -Cyclodextrin Performance on Cotton Wound Dressing as Fungal Skin Treatment [J]. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *240*, 116267.
- [37] Alghamdi, S. S.; Suliman, R. S.; Almutairi, K.; Kahtani, K.; Aljatli, D. Imidazole as a Promising Medicinal Scaffold: Current Status and Future Direction [J]. *Drug Des. Dev. Ther.* **2021**, *15*, 3289–3312.
- [38] Sung, S.; Kumar, D.; Gil-Sepulcre, M.; Nippe, M. Electrocatalytic CO₂ Reduction by Imidazolium-Functionalized Molecular Catalysts [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13993–13996.
- [39] Yu, X.-L.; Fan, Y.-H.; Zheng, X.-N.; Gao, J.-F.; Zhuang, L.-G.; Yu, Y.-L.; Xi, J.-H.; Zhang, D.-W. Synthesis of Imidazole-Based Molecules under Ultrasonic Irradiation Approaches [J]. *Molecules*. **2023**, *28*, 4845.
- [40] Bagdi, A. K.; Hajra, A. Design, Synthesis, and Functionalization of Imidazoheterocycles [J]. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1868–1885.
- [41] Saha, N.; Wanjari, P. J.; Dubey, G.; Mahawar, N.; Bharatam, P. V. Metal-Free Synthesis of Imidazoles and 2-Aminoimidazoles [J]. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1272*, 134092.
- [42] Zheng, X.; Ma, Z.; Zhang, D. Synthesis of Imidazole-Based Medicinal Molecules Utilizing the van Leusen Imidazole Synthesis [J]. *Pharmaceuticals*. **2020**, *13*, 37.
- [43] Zhan, Z.; Zhang, M.; Jiang, P.; He, J.; Luo, N.; Wang, H.; Wang, M.; Huang, G. Selective Synthesis of Trisubstituted Imidazoles by Iodine-Catalyzed [3 + 2] Cycloadditions [J]. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1801–1813.
- [44] Wang, Z.; Zhu, J. Co(III)-Catalyzed Coupling of Enaminones with Oxadiazolones for Imidazole Synthesis [J]. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 7620–7625.
- [45] Gubin, J.; Vogelaer, H.; Inion, H.; et al. Novel Heterocyclic Analogs of the New Potent Class of Calcium Entry Blockers: 1-[4-(Aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines [J]. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425–1433.
- [46] Sharma, P.; Kumar, A.; Sharma, S.; et al. Studies on Synthesis and Evaluation of Quantitative Structure–Activity Relationship of 5-[(3'-Chloro-4',4'-disubstituted-2-

- oxoazetidinyl)(*N*-nitro)amino]-6-hydroxy-3-alkyl/aryl[1,3]azaphospholo[1,5-*a*]pyridin-1-yl-phosphorus Dichlorides. *Bioorg [J]. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 937–943.
- [47] Dang, G. H.; Lam, H. Q.; Nguyen, A. T.; et al. Synthesis of indolizines through aldehyde-amine-alkyne couplings using metal-organic framework Cu-MOF-74 as an efficient heterogeneous catalyst [J]. *J. Catal.* **2016**, *337*, 167–176.
- [48] Zhang, X.; Lu, G.-p.; Xu, Z.-b.; Cai, C. Facile Synthesis of Indolizines via 1,3-Dipolar Cycloadditions in [Omim]Br: The Promotion of the Reaction through Noncovalent Interactions [J]. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 9279–9285.
- [49] Ciurla-Lucescu, L.; Bîcu, E.; Belei, D.; Ghinet, A. Exploring the Antitumor Potential of New Indazole-indolizines Designed by Molecular Hybridization [J]. *Drug Des. Discov.* **2024**, *21*, 4046–4056.
- [50] Joshi, D. R.; Kim, I. Synthesis of Poly-Functionalized Indolizines via [5 + 1] Annulative Access to Pyridines [J]. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 5330–5335.
- [51] Olejníková, P.; Birošová, L.; Švorc, L.; Vihonská, Z.; Fiedlerová, M.; Marchalín, Š.; Šafář, P. Newly Synthesized Indolizine Derivatives—Antimicrobial and Antimutagenic Properties [J]. *Chem. Pap.* **2015**, *69*, 983–992.
- [52] Li, X.; Chen, Z.; Chen, W.; Xie, X.; Zhou, H.; Liao, Y.; Yu, F.; Huang, J. B₂pin₂-Mediated Cascade Cyclization/Aromatization Reaction: Facial Access to Functionalized Indolizines [J]. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7372–7377.
- [53] Ahmad, F.; Ranga, P. K.; Fatma, S.; Kumar, A.; Anand, R. V. Cu(II)-Catalyzed [3 + 2]-Annulation of 2-Pyridinyl-Substituted *p*-Quinone Methides with Enaminones: Access to Functionalized Indolizine Derivatives. *Adv [J]. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3271–3276.
- [54] Wang, E.; Luo, J.; Zhang, L.; Zhang, J.; Jiang, Y. Copper-Catalyzed Oxidative [3 + 2] Cycloaddition of Enamines and Pyridotriazoles toward Indolizines [J]. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1249–1254.
- [55] Li, Y.-D.; Zhang, W.-M.; Zhao, K.-H.; Zhang, C.-H.; Yan, S.-J. I₂-Catalyzed Cascade Annulation of 2-(Pyridin-2-yl)acetate Derivatives with *N,N*-Dimethylenamine Ketones: Site-Selective Synthesis of Functionalized Indolizines [J].

Tetrahedron. **2024**, 159, 134015.

[56] 徐兆瑜. 吡啶化合物的合成技术与应用进展[J]. 精细化工原料及中间体, 2009(2), 3-8

[57] 刘保国,李志英,李宗珊,姚贵申. 抗组胺药临床应用[J]. 临床合理用药. **2015**, 8, 85-86.

[58] Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. U.S. FDA Approved Drugs from 2015–June 2020: A Perspective [J]. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 2339–2381.

[59] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals [J]. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.

[60] Wan, J.-P.; Jing, Y.; Hu, C.; Sheng, S. Metal-Free Synthesis of Fully Substituted Pyridines via Ring Construction Based on the Domino Reactions of Enaminones and Aldehydes [J]. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6826–6831.

[61] Zhang, H.; Shen, J.; Cheng, G.; Wu, B.; Cui, X. Base-Promoted Synthesis of 2,4,6-Triarylpyridines from Enaminones and Chalcones [J]. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1084–1088.

[62] Duan, J.; Xu, G.; Rong, B.; Yan, H.; Zhang, S.; Wu, Q.; Zhu, N.; Guo, K. Iron-Catalyzed [4 + 2] Annulation of α,β -Unsaturated Ketoxime Acetates with Enaminones toward Functionalized Pyridines [J]. *Green Synth. Catal.* **2021**, 2, 237–240.

[63] Zeng, J.; Zhou, T.; Liu, J.; Wan, J.-P. Photocatalytic Pyridine Synthesis with Enaminones and TMEDA under Metal-Free Conditions [J]. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 11060–11066.

[64] Schilling, W.; Zhang, Y.; Riemer, D.; Das, S. Visible-Light-Mediated Dearomatisation of Indoles and Pyrroles to Pharmaceuticals and Pesticides [J]. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 390–395.

[65] Alvarez-Montoya, A.; Gillions, J. P.; Winfrey, L.; Hawker, R. R.; Singh, K.; Ortu, F.; Fu, Y.; Li, Y.; Pulis, A. P. B(C₆F₅)₃-Catalyzed Dehydrogenation of Pyrrolidines to Form Pyrroles [J]. *ACS Catal.* **2024**, 14, 4856–4864.

[66] Leinert, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. A Catalytic Version of the Knorr Pyrrole

Synthesis Permits Access to Pyrroles and Pyridines [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 32098–32104.

[67] Joshi, S. D.; More, U. A.; Kulkarni, V. H.; Aminabhavi, T. M. Pyrrole: Chemical Synthesis, Microwave Assisted Synthesis, Reactions and Applications: A Review [J]. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2279–2304.

[68] Yavari, I.; Ghazvini, M.; Azad, L.; Sanaeishoar, T. A solvent-free synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrroles from enaminones and α -haloketones [J]. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1219–1222.

[69] Ge, B.; Lv, W.; Yu, J.; Xiao, S.; Cheng, G. Base-Promoted C–C Bond Cleavage for the Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Pyrroles from *N*-Propargyl β -Enaminones [J]. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2924–2929.

[70] Saini, R. K.; Borpatra, P. J.; Pandey, S. K. I₂-DMSO-Mediated Cascade Cyclization of β -Ketosulfoxonium Ylides and β -Enaminones: Synthesis of Quaternary-Carbon-Centered 2-Hydroxy-pyrrol-3(2H)-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, 3536–3544.

[71] Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review [J]. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170–201.

[72] Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review [J]. *Molecules.* **2018**, *23*, 134.

[73] Singh, S.; Tehlan, S.; Verma, P. K. Pyrazole Scaffolds Having Promising Pharmacological Potential: A Review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2023**, *23*, 2142–2166.

[74] Dwivedi, J.; Sharma, S.; Jain, S.; Singh, A. The Synthetic and Biological Attributes of Pyrazole Derivatives: A Review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 918–947.

[75] Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. An efficient solvent-free synthesis of NH-pyrazoles from β -dimethylaminovinylketones and hydrazine on grinding [J]. *Tetrahedron Lett.*

2010, 51, 3193–3196.

[76] Roy, S.; Chatterjee, R.; Dandela, R. Zinc-Catalysed (3+2) Cycloaddition of Enaminone with Tosylhydrazide to Synthesise 1H-Pyrazole via C–N and S–N Bond Cleavage [J]. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, 14, e202400549.

[77] Guo, H.; Tian, L.; Liu, Y.; Wan, J.-P. DMSO as a C1 Source for [2 + 2 + 1] Pyrazole Ring Construction via Metal-Free Annulation with Enaminones and Hydrazines [J]. *Org. Lett.* **2022**, 24, 228–233.

[78] 汪丰云. 有机电化学的发展史[J]. *化学教育*. **2001**(Z1).

[79] 王志忠. 有机电化学工业的发展及应用[J]. *山西化工*. **1991**(01).

[80] Bayandori Moghaddam, A.; Ganjali, M. R.; Norouzi, P.; Niasari, M. A Green Method on the Electro-Organic Synthesis of New Caffeic Acid Derivatives: Electrochemical Properties and LC–ESI–MS Analysis of Products [J]. *J. Electroanal. Chem.* **2007**, 601, 205–210.

[81] 唐培堃. 精细有机合成化学及工艺学 [M], 天津: 天津大学出版社. **1997**, 176–185.

[82] Li, L.; Li, Y.; Fu, N.; Zhang, L.; Luo, S. Catalytic Asymmetric Electrochemical α -Arylation of Cyclic β -Ketocarboxyls with Anodic Benzyne Intermediates [J]. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 14347–14351.

[83] Zhan, Z.; Zhang, M.; Jiang, P.; He, J.; Luo, N.; Wang, H.; Wang, M.; Huang, G. Selective Synthesis of Trisubstituted Imidazoles by Iodine-Catalyzed [3 + 2] Cycloadditions [J]. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1801–1813.

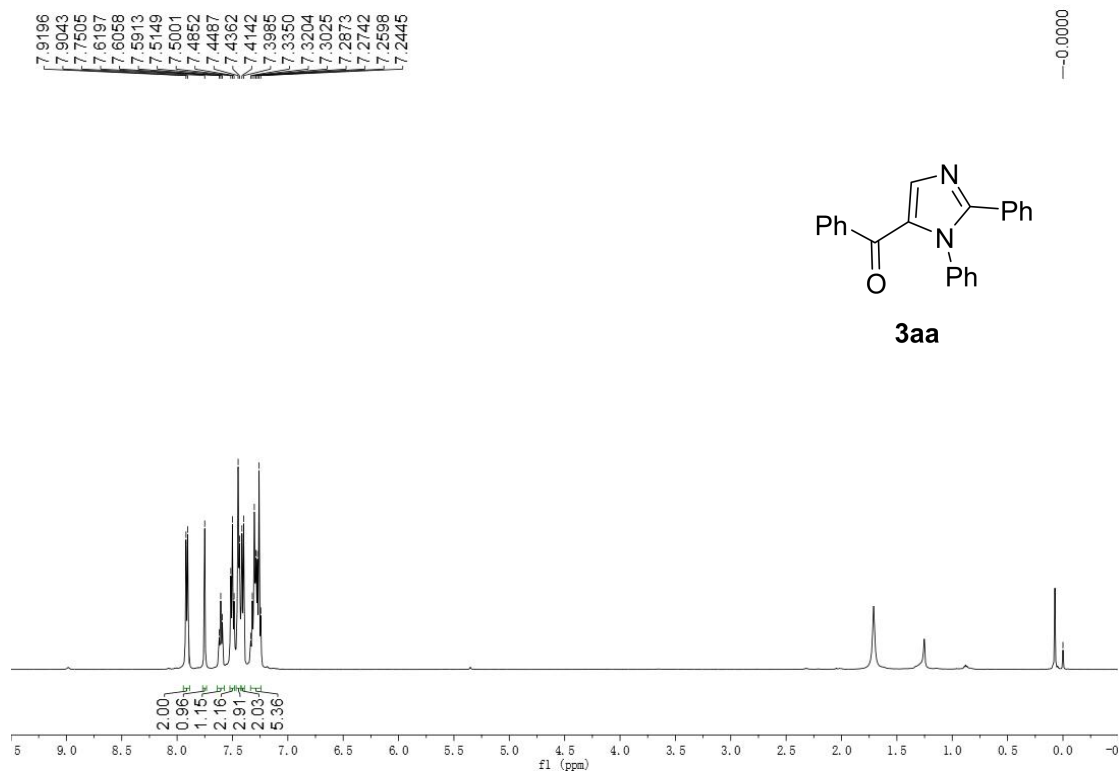
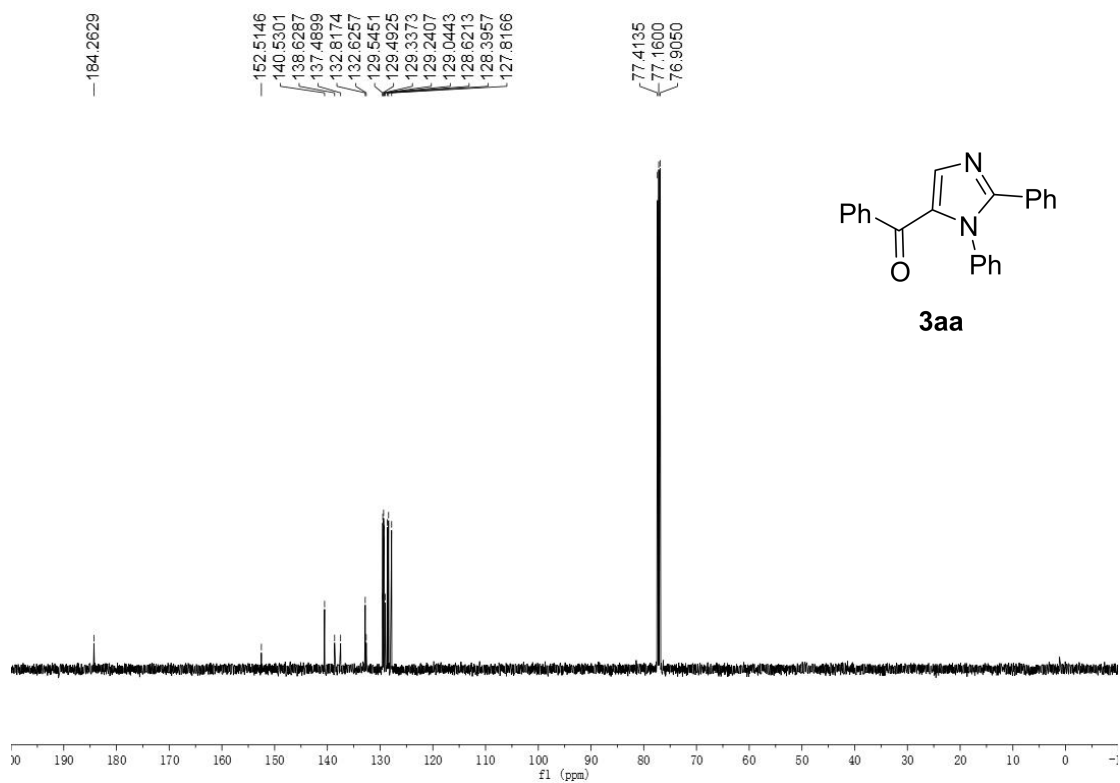
[84] Gieshoff, T.; Schollmeyer, D.; Waldvogel, S. R. Access to pyrazolidin-3,5-dione through anodic N–N bond formation [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9437–9440.

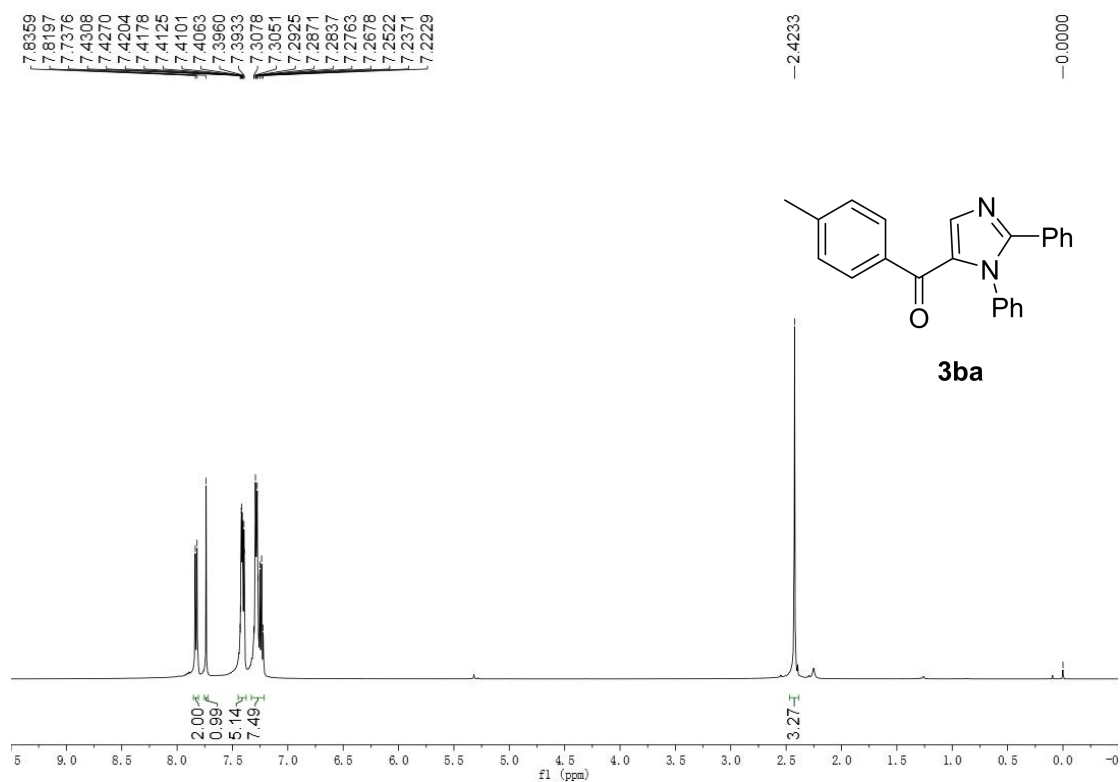
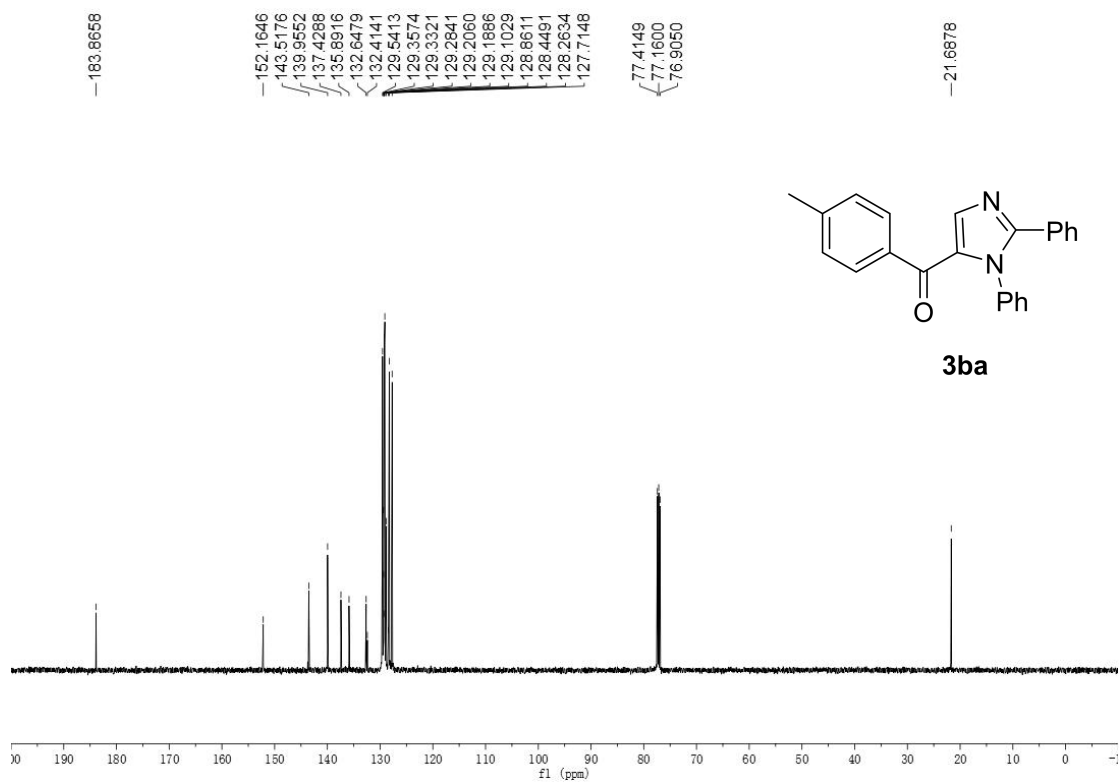
[85] Zhao, H.-B.; Zhuang, J.-L.; Xu, H.-C. Electrochemical Synthesis of Benzimidazoles via Dehydrogenative Cyclization of Amidines [J]. *ChemSusChem*. **2021**, 14, 1692–1695.

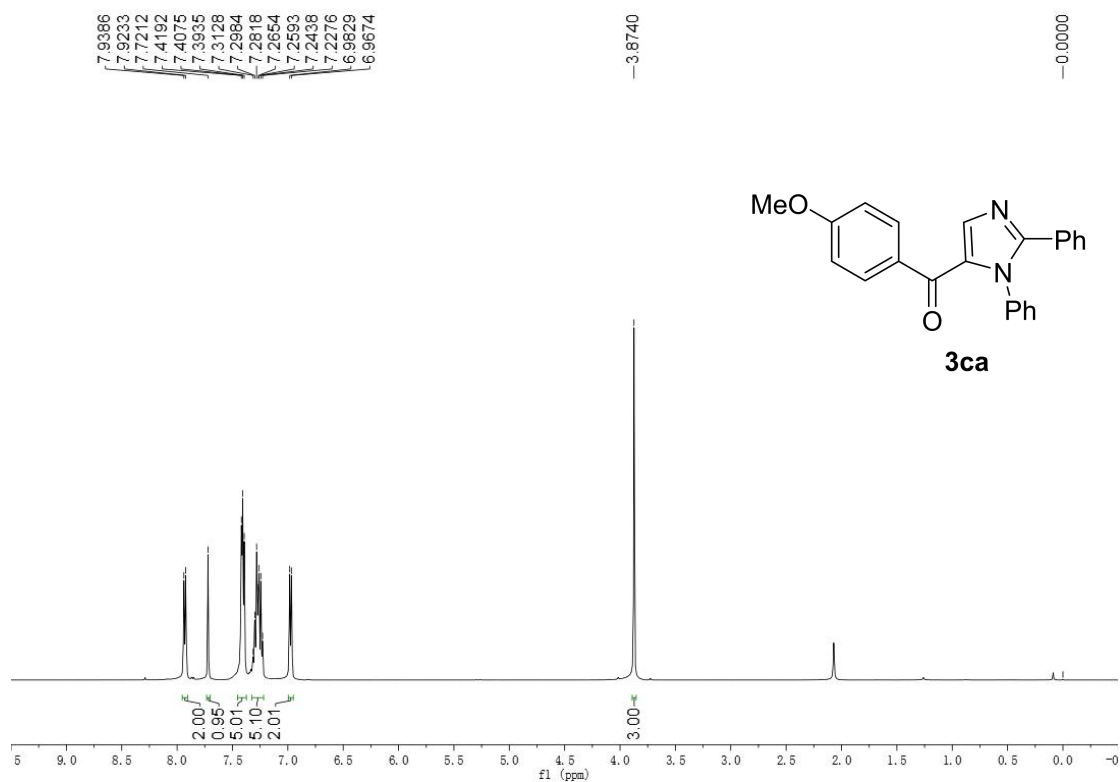
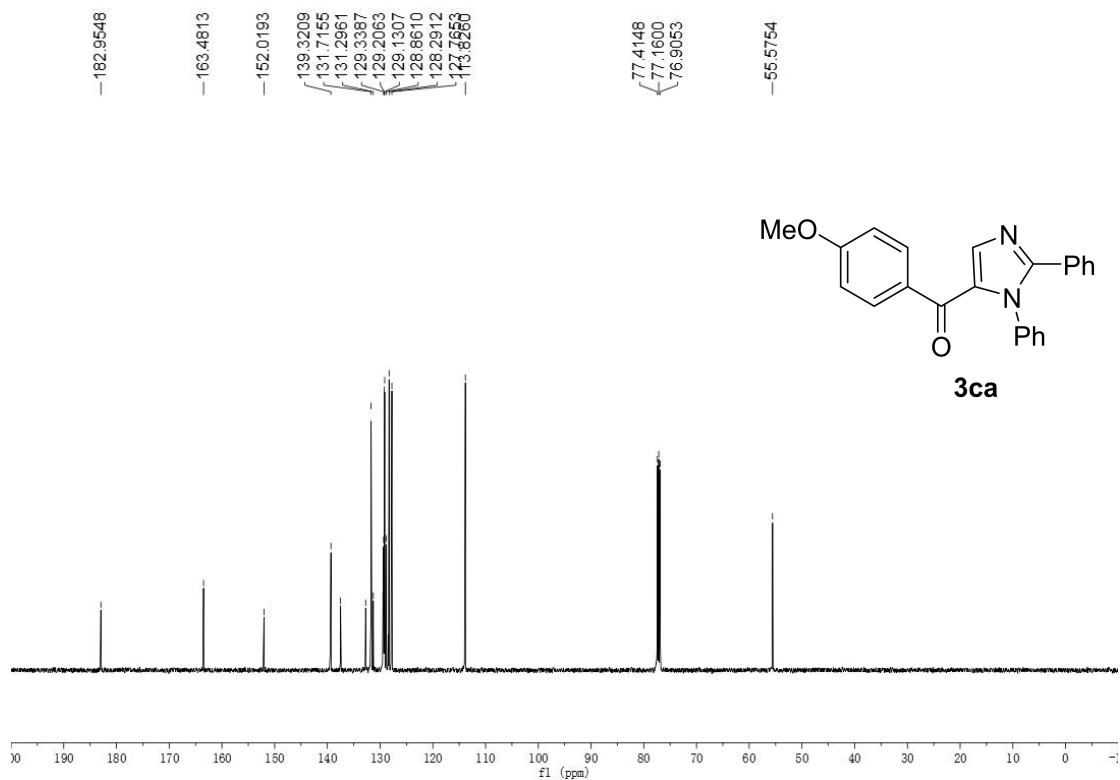
[86] Zheng, Y.-T.; Song, J.; Xu, H.-C. Electrocatalytic Dehydrogenative Cyclization of 2-Vinylanilides for the Synthesis of Indoles [J]. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16001–16007.

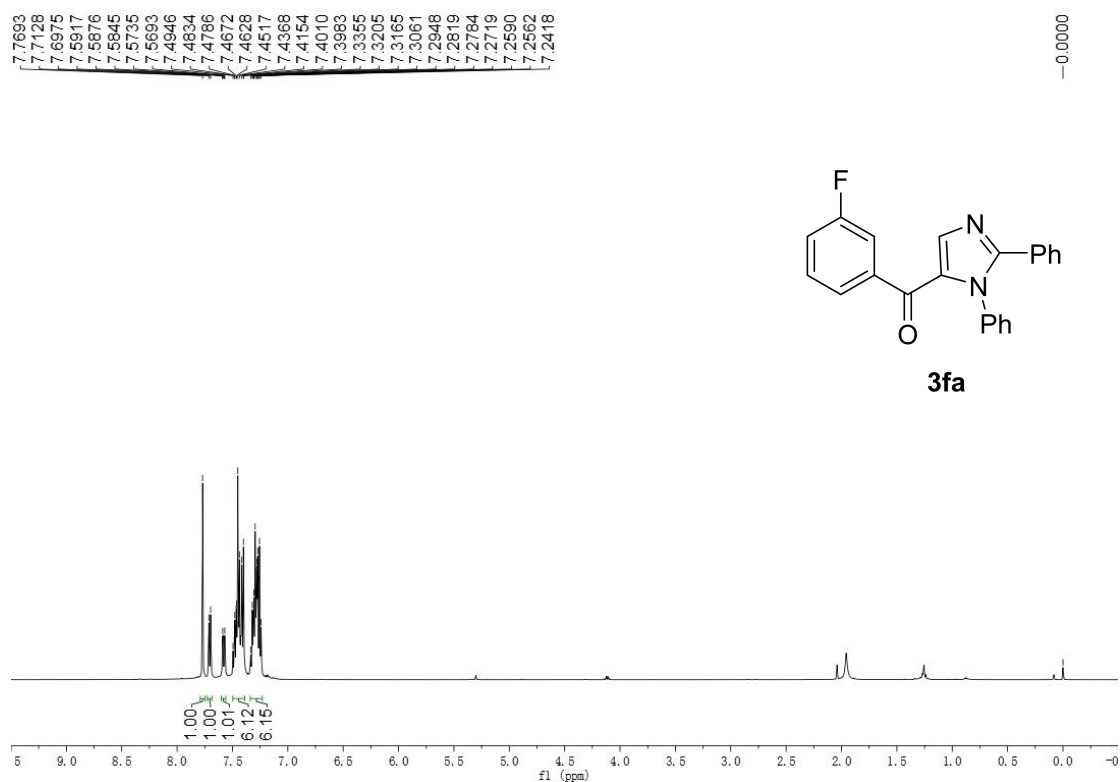
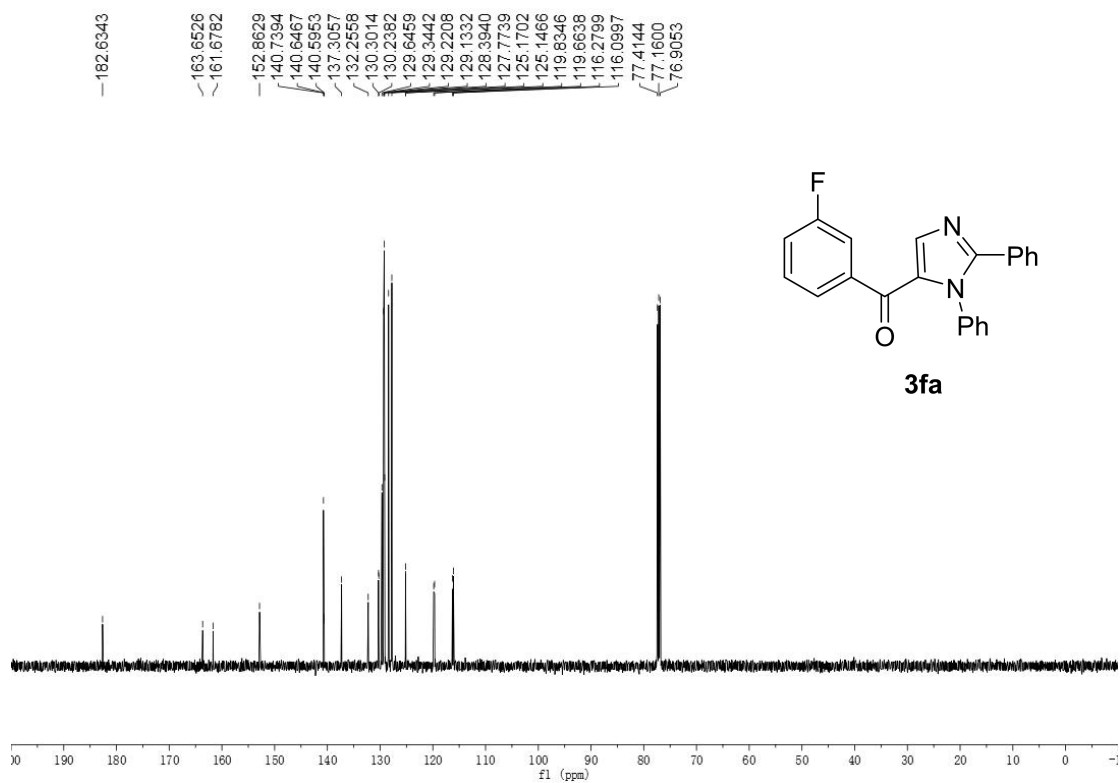
- [87] Chen, J.-Y.; Li, H.-X.; Mu, S.-Y.; Song, H.-Y.; Wu, Z.-L.; Yang, T.-B.; Jiang, J.; He, W.-M. Electrocatalytic Three-Component Synthesis of 4-Halopyrazoles with Sodium Halide as the Halogen Source [J]. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8501-8505.
- [88] Grishin, S. S.; Mulina, O. M.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. Electrochemical Synthesis of CN-Substituted Imidazo[1,5-a]pyridines via a Cascade Process Using NH₄SCN as Both an Electrolyte and a Non-Trivial Cyanating Agent [J]. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 327–335.
- [89] Zhang, Z.; Yang, W.; Liu, C.; Yu, X.; Song, S.; Xia, C. Tandem Electrochemical Redox/Condensation Reaction Between 2-Amino Nitrobenzenes and Aliphatic Alcohols: An Approach to Benzimidazoles [J]. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 4667–4673.
- [90] Zhao, Y.; Fan, Y.; Meng, X.; Kang, X.; Ji, Z.; Yan, S.; Tian, L. Electrochemical Cyclization of Alkynyl Enaminones: Controllable Synthesis of Indeno[1,2-*c*]pyrroles or Indanones [J]. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11131–11140.
- [91] Li, D.; Chen, L.; Jin, Y.; Wang, X.; Liu, L.; Li, Y.; Chen, G.; Wu, G.; Qin, Y.; Yang, L.; Wang, M.; Zhao, L.; Xu, Z.; Wen, J. An Electrochemical-Enabled Cascaded Cyclization of Enaminones with Potassium Thiocyanate and Alcohols to Access 2-Alkoxythiazoles [J]. *Green Chem.* **2023**, *25*, 4656–4661.
- [92] Wang, M.; Gao, Y.; Zhao, X.-J.; Gao, L.; He, Y. Electrochemical Multicomponent [2 + 2 + 1] Cascade Cyclization of Enaminones and Primary Amines Towards the Synthesis of 4-Acylimidazoles [J]. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 2677–2680.

附录 代表性化合物的 NMR 谱图

Figure 1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum 3aaFigure 2. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3aa

Figure 3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3baFigure 4. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3ba

Figure 5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3caFigure 6. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3ca

Figure 7. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3faFigure 8. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3fa

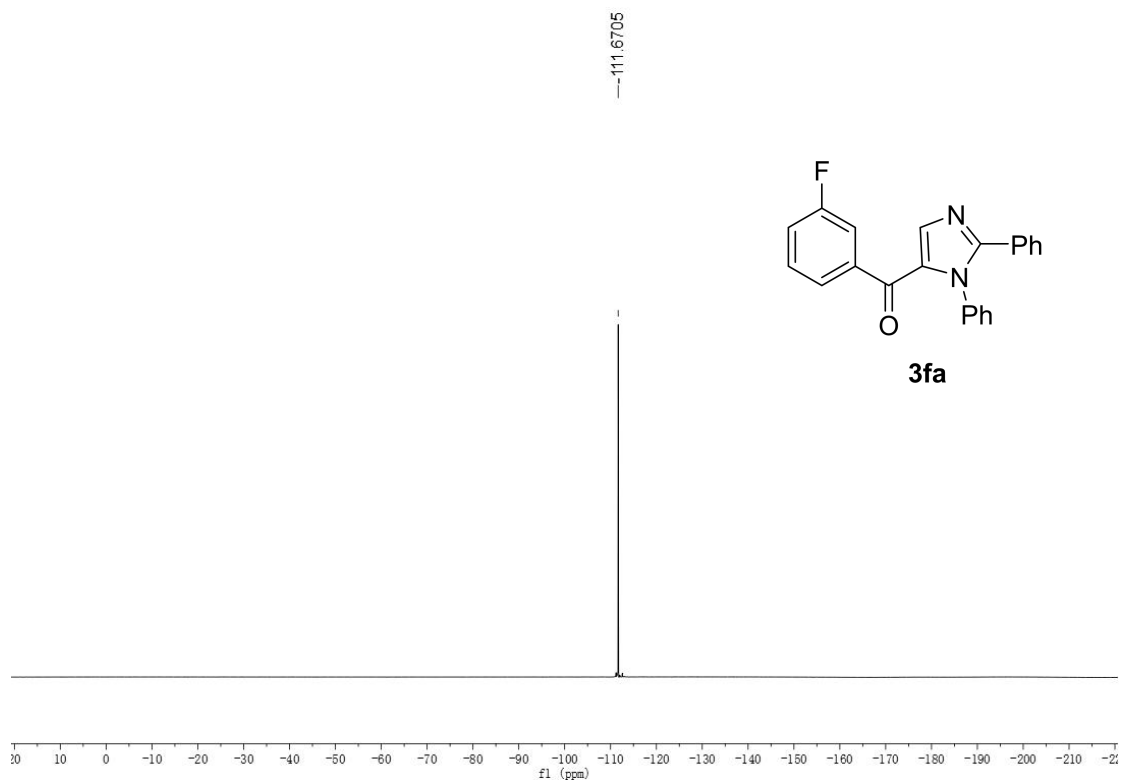


Figure 9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) spectrum of **3fa**

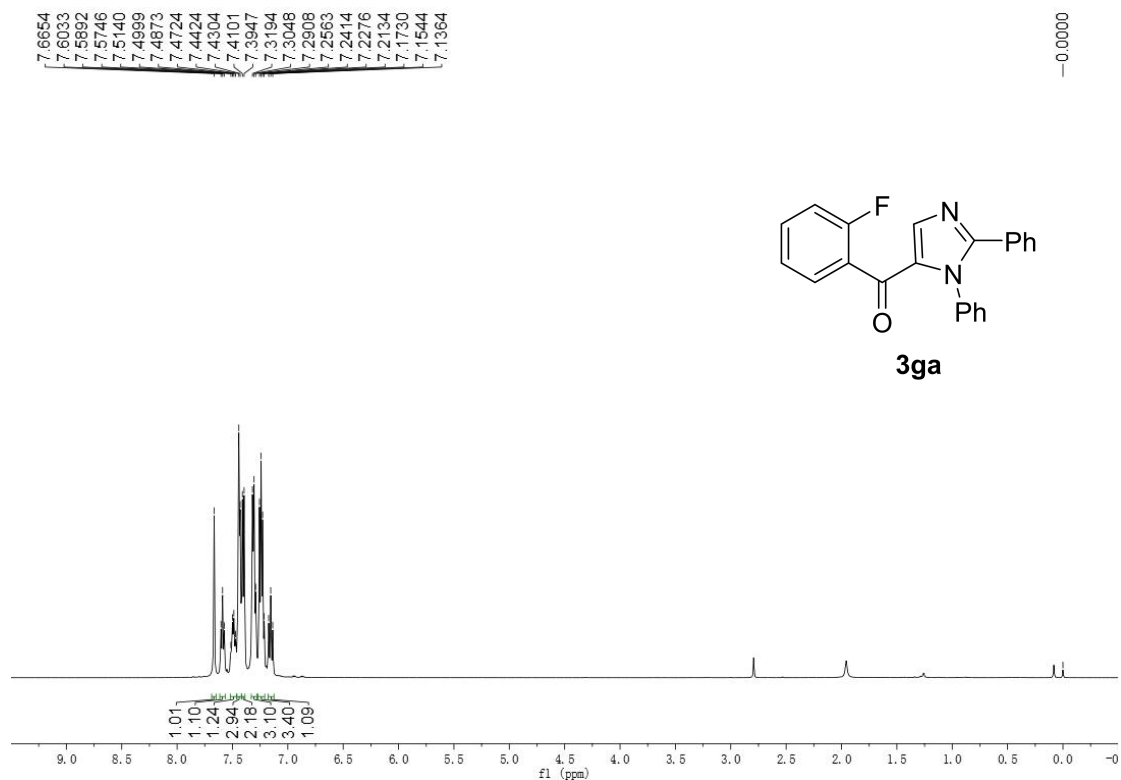
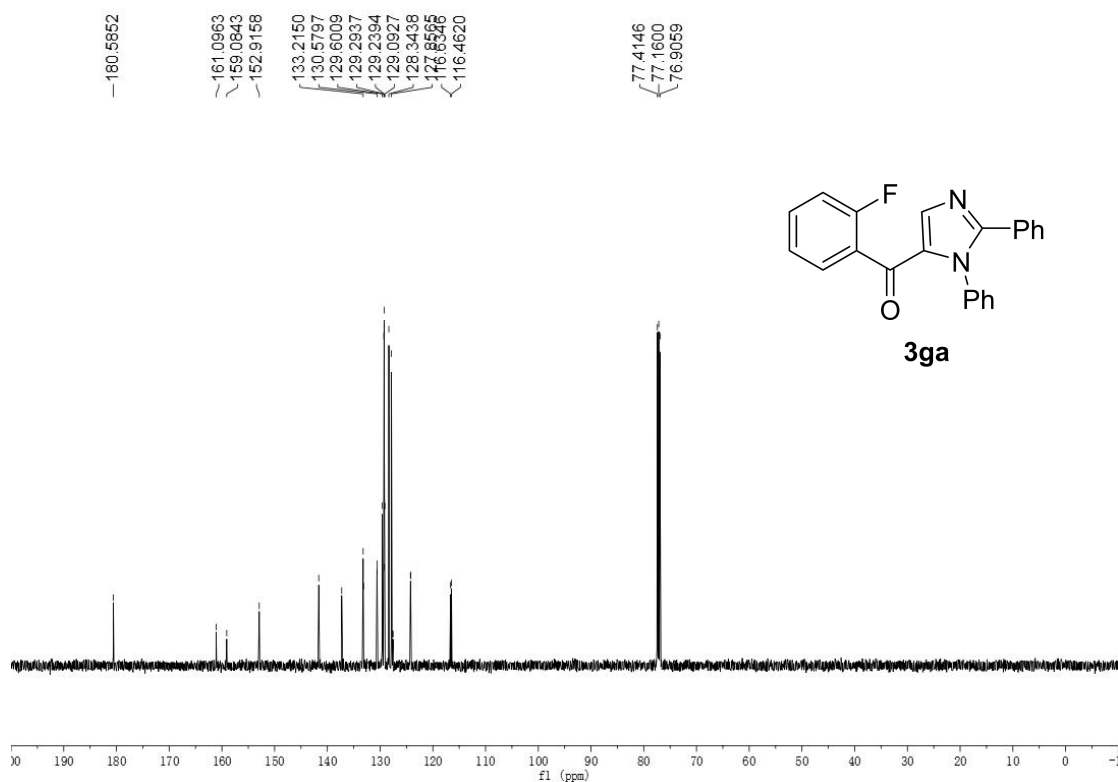
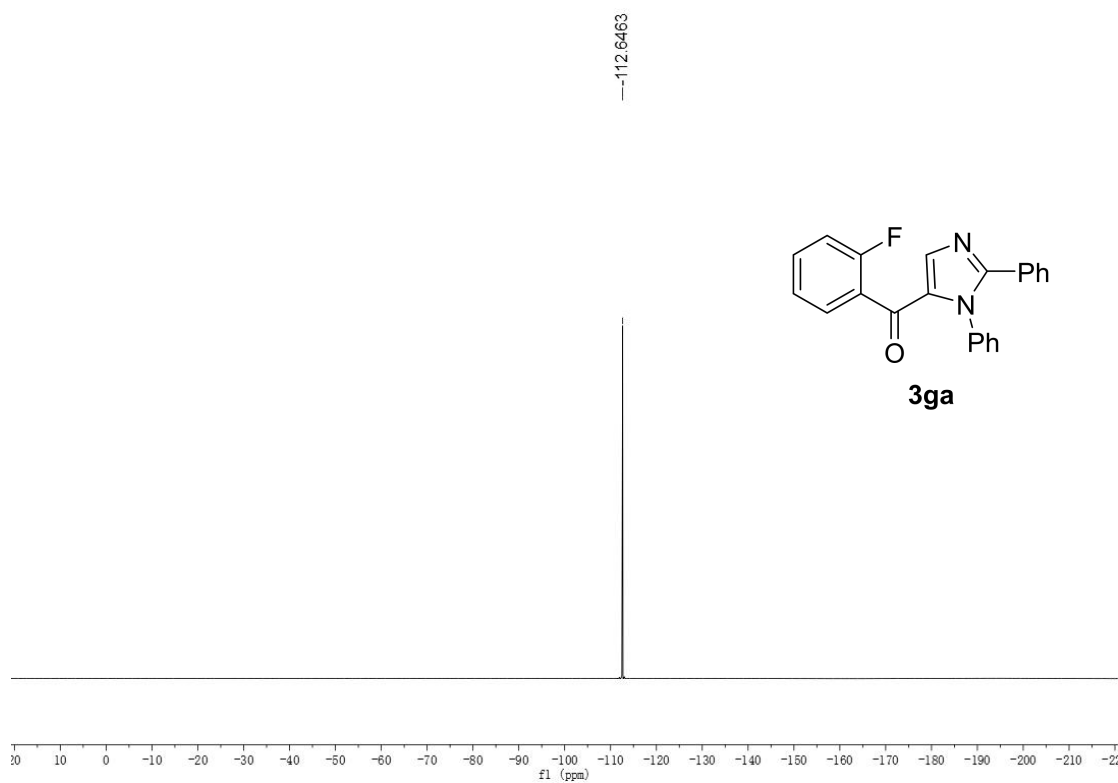
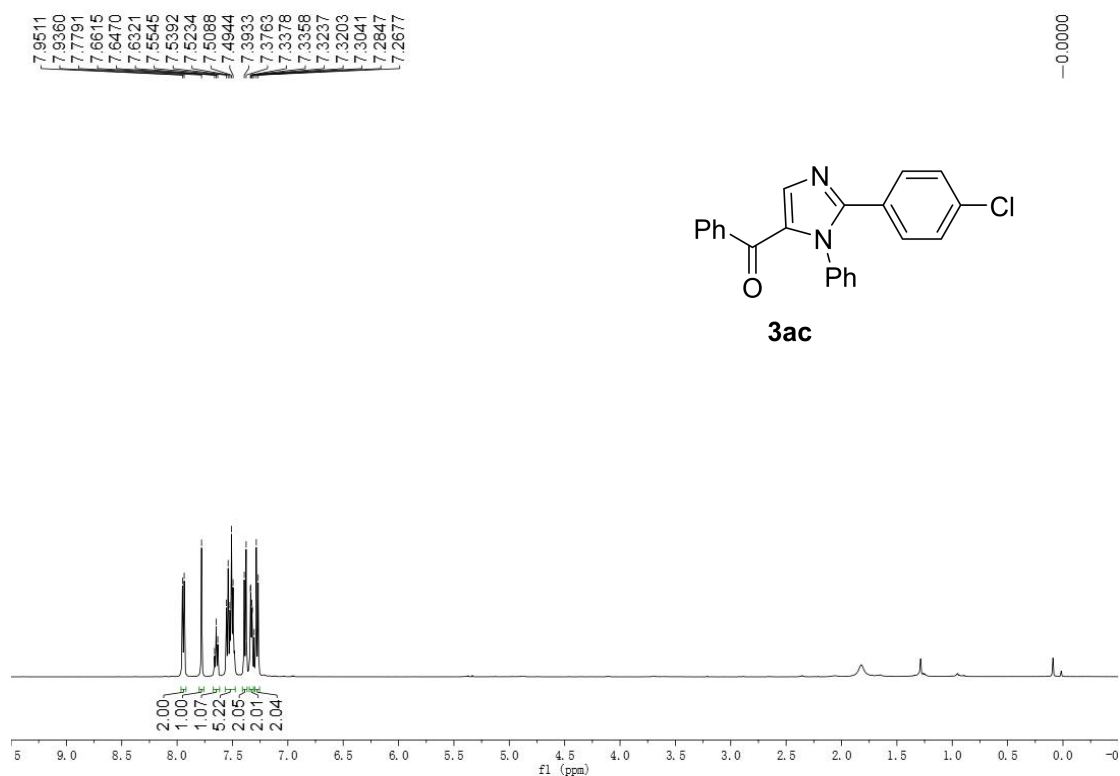
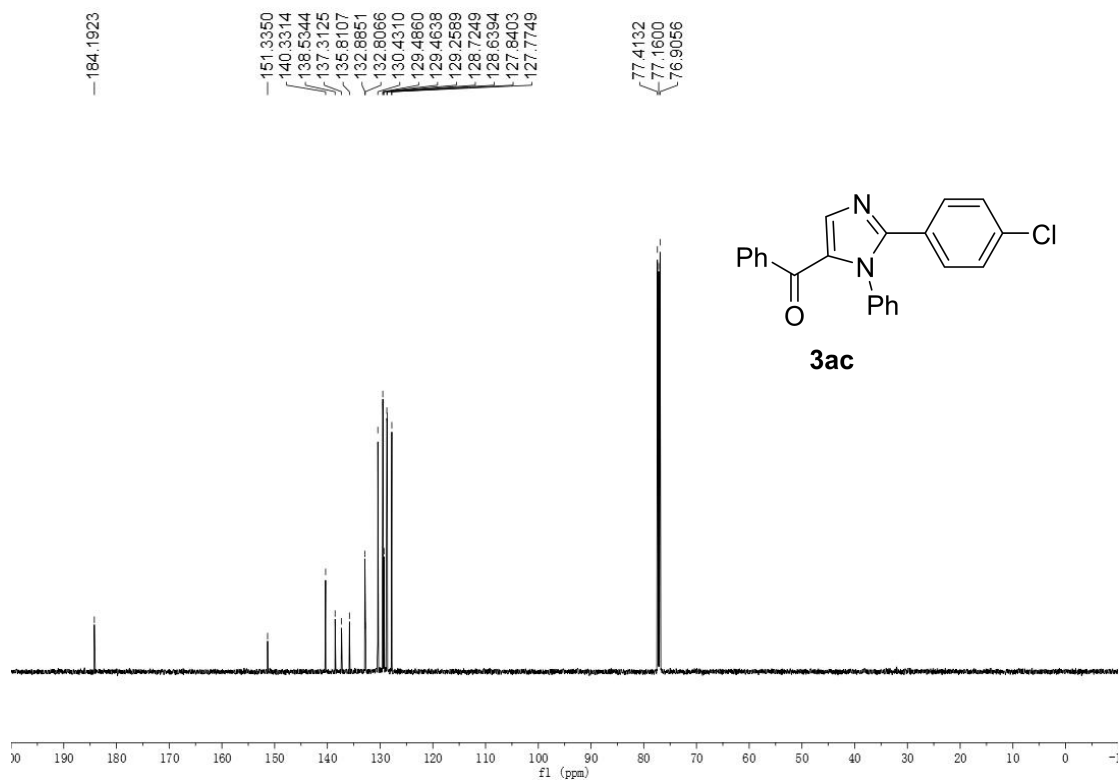
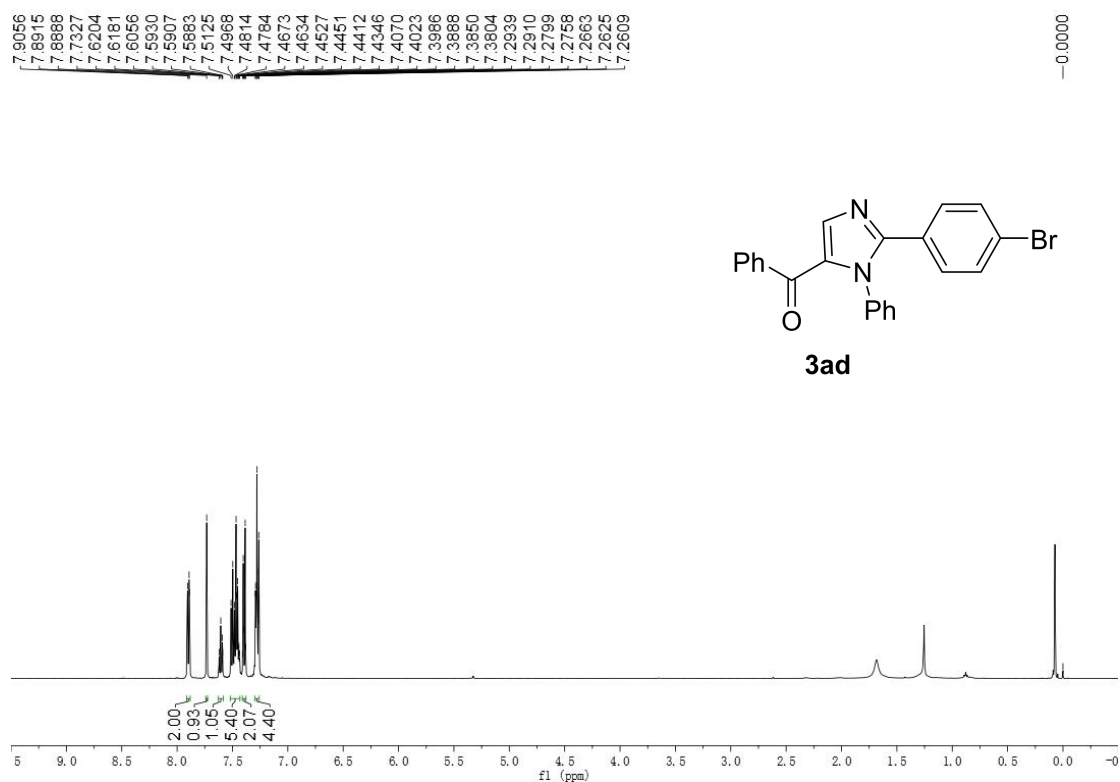
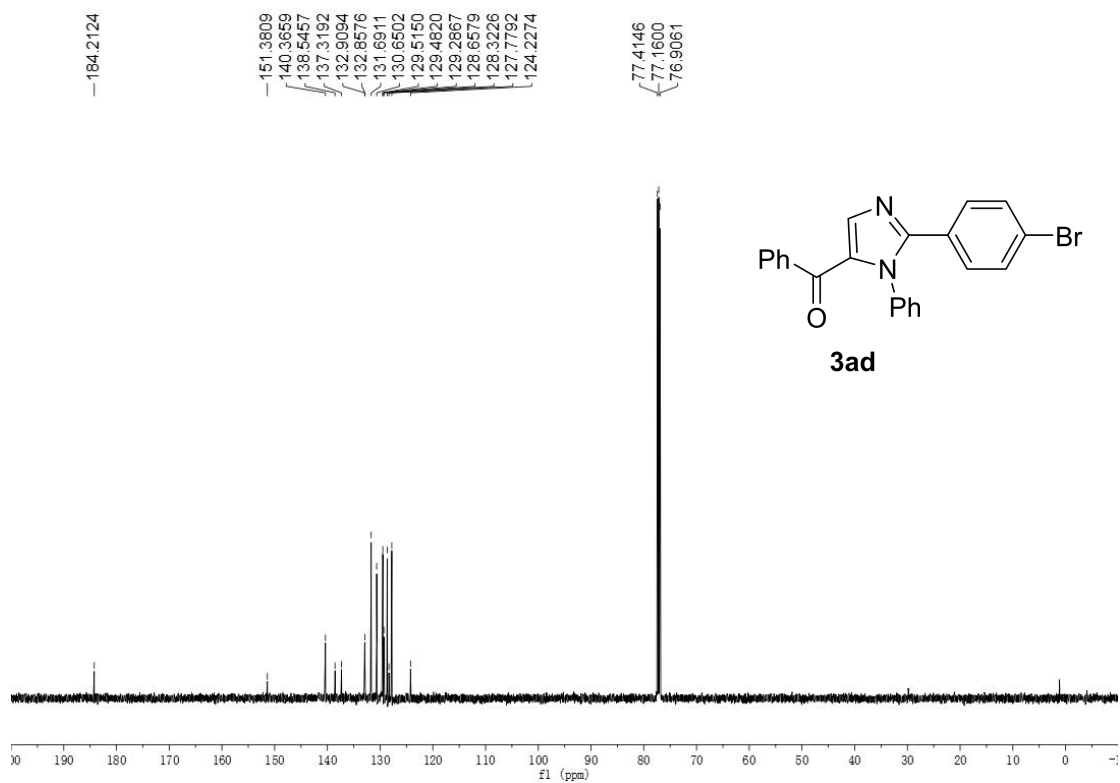
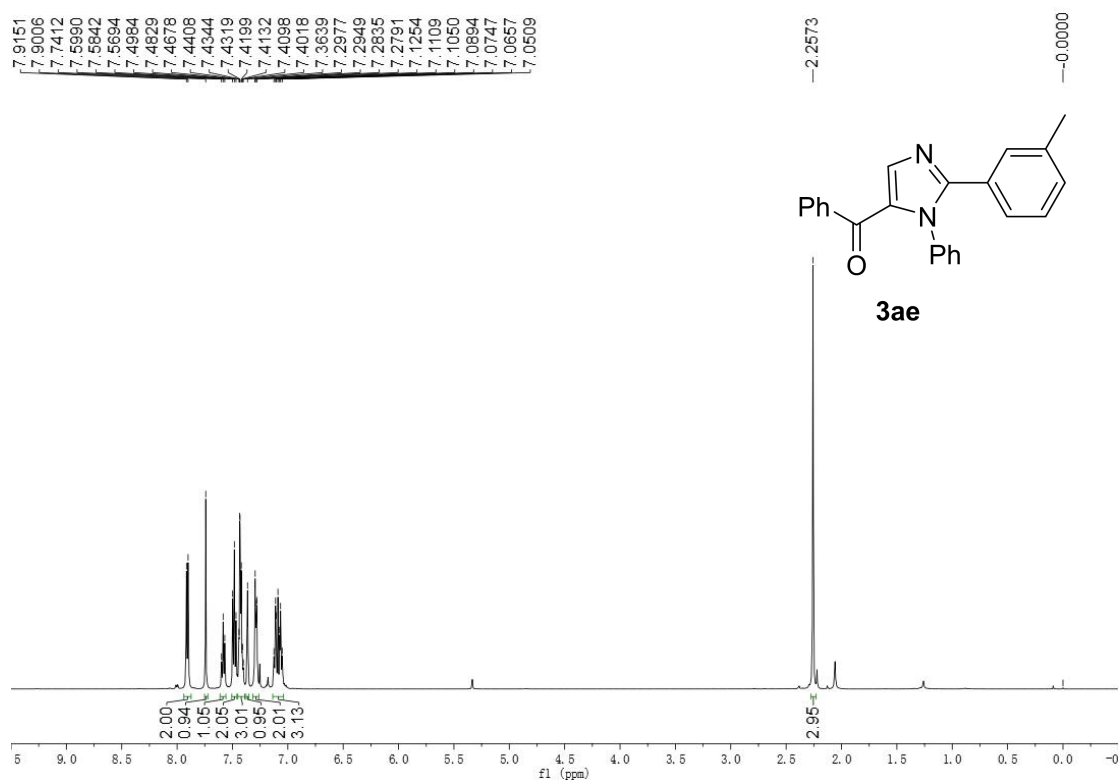
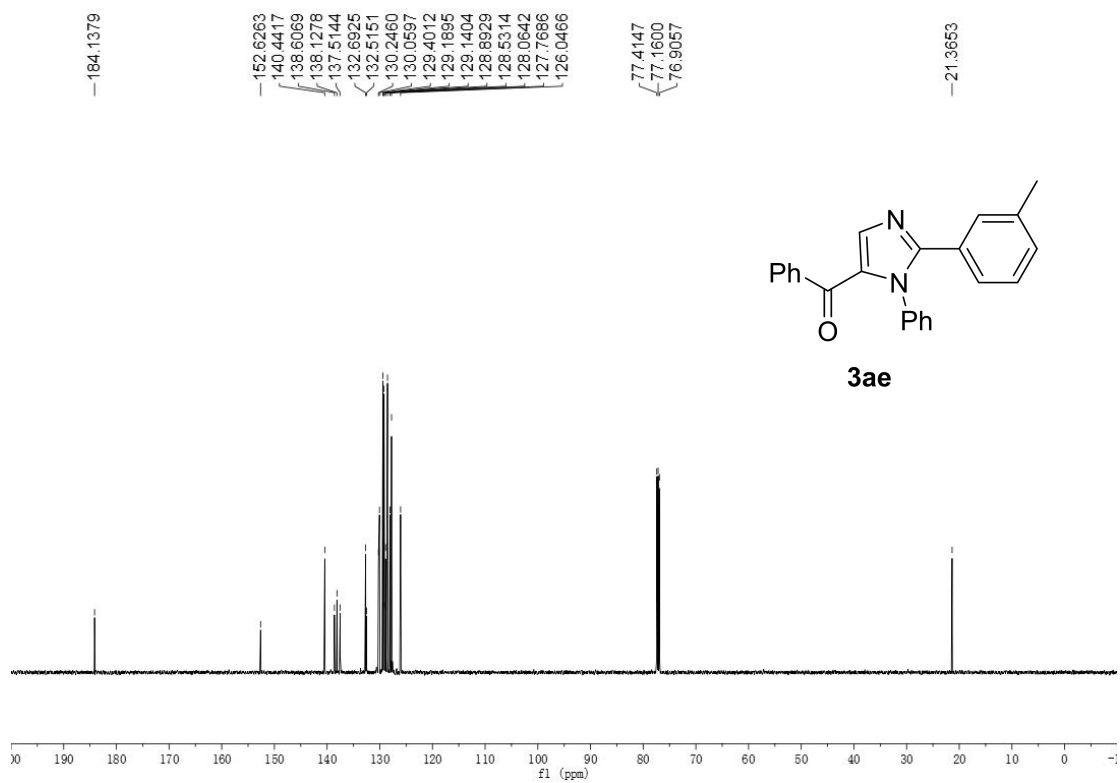


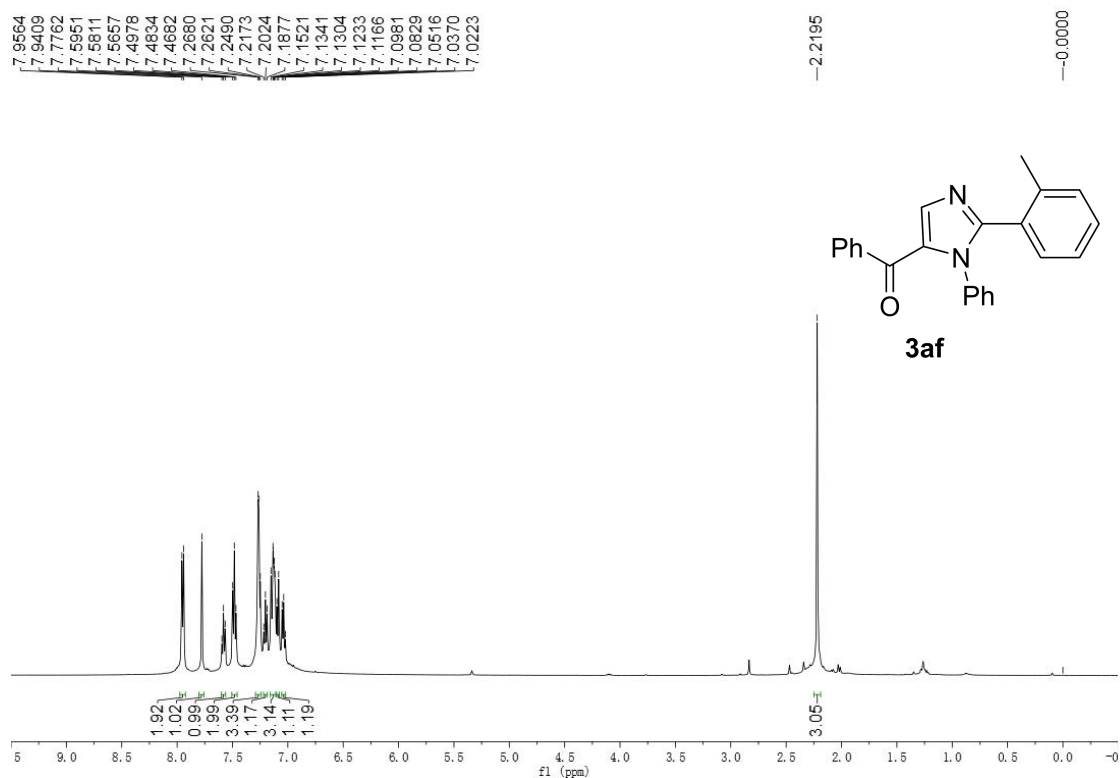
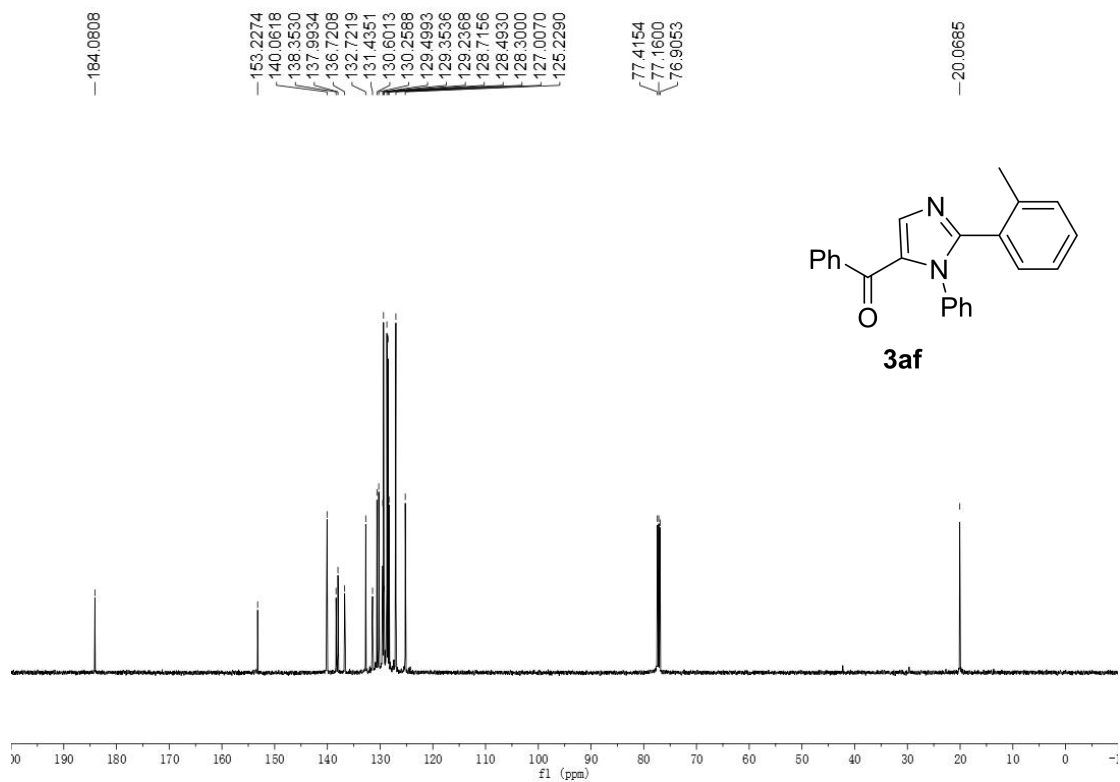
Figure 10. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of **3ga**

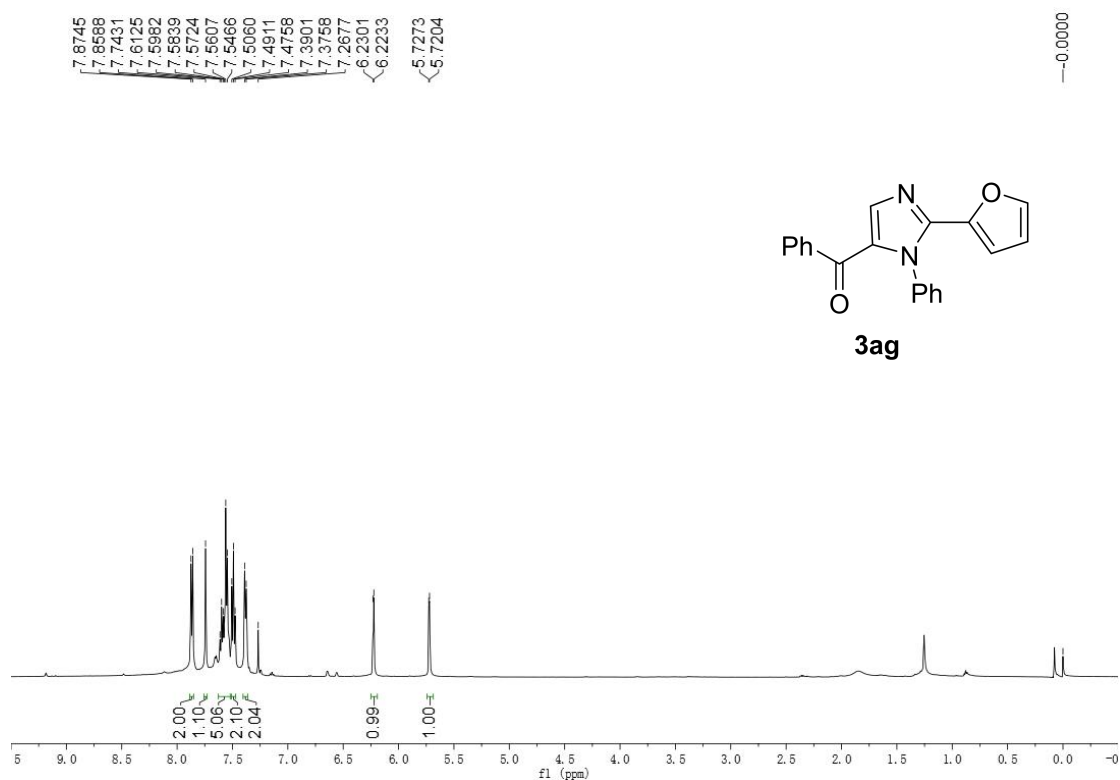
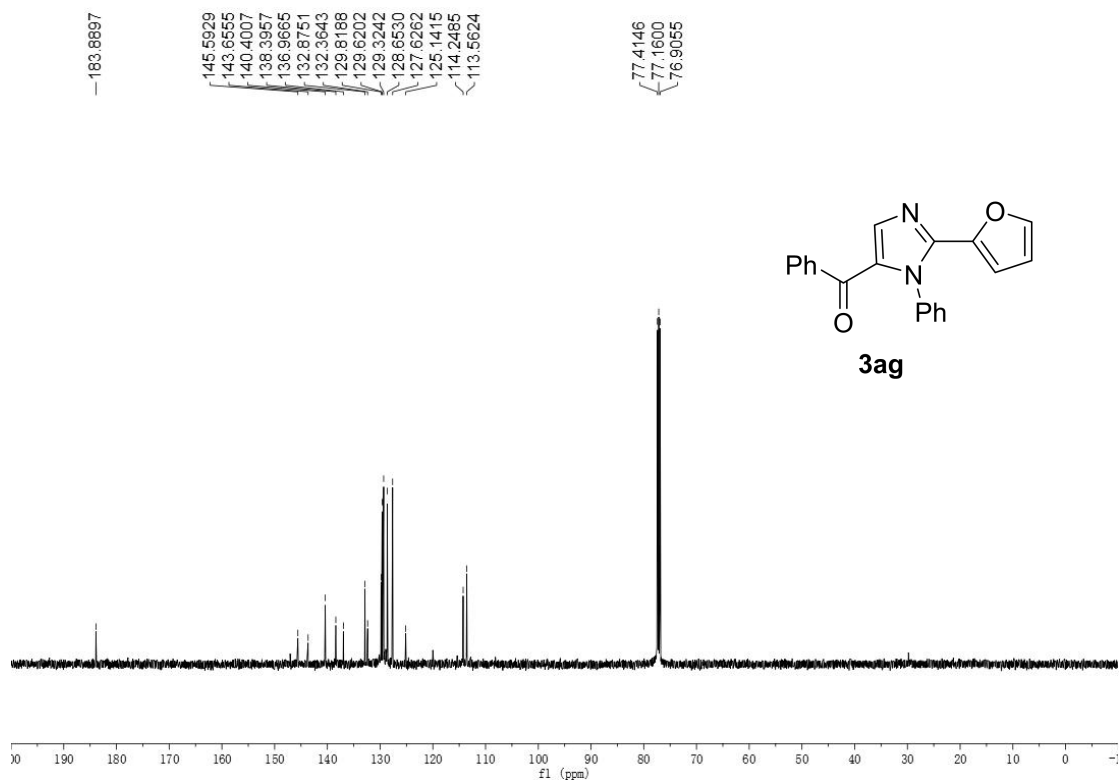
Figure 11. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of **3ga**Figure 12. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) spectrum of **3ga**

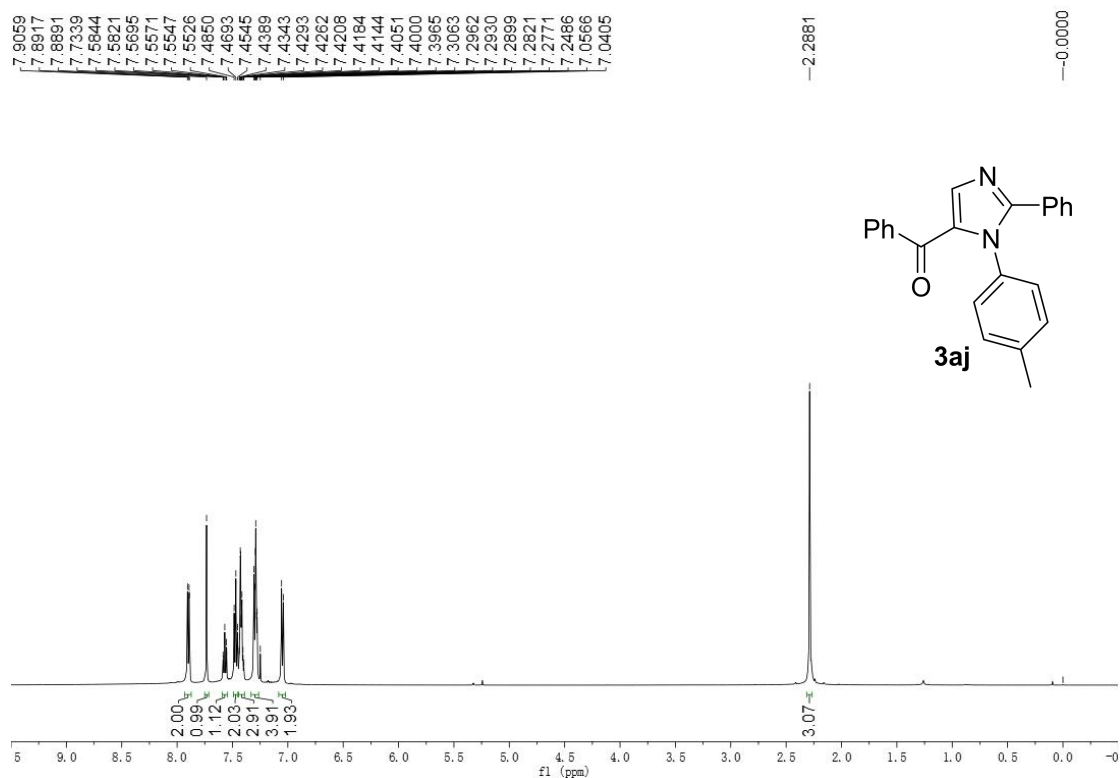
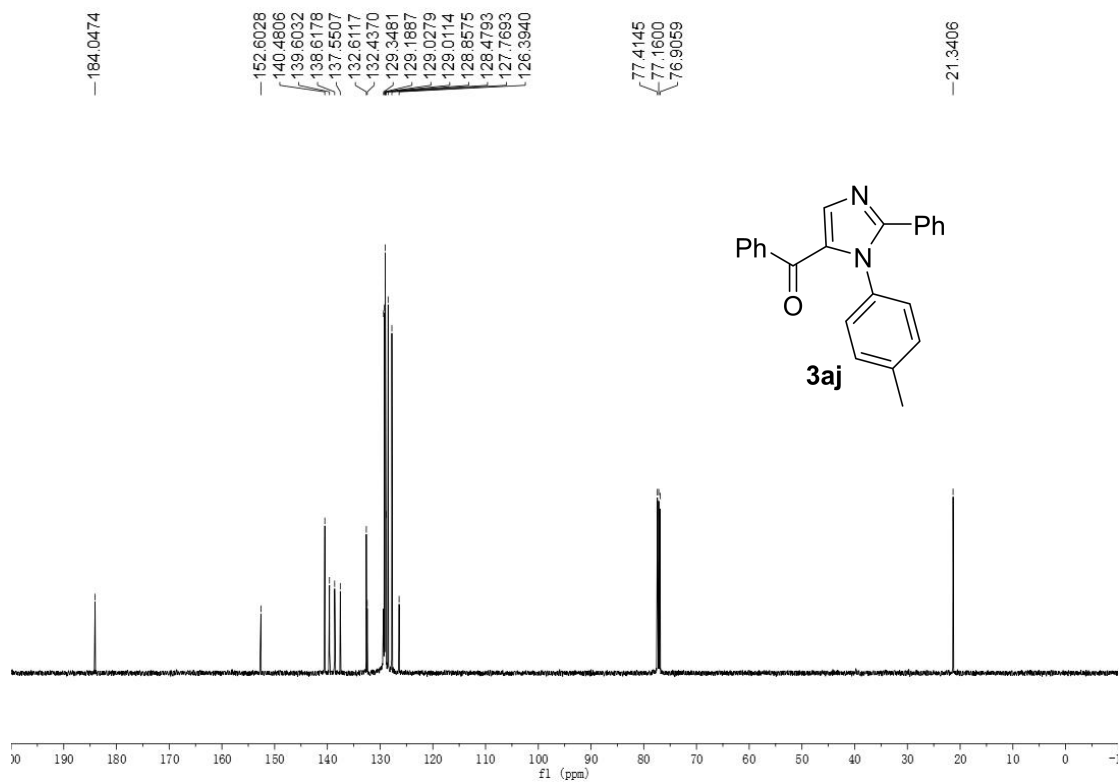
Figure 13. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of 3acFigure 14. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of 3ac

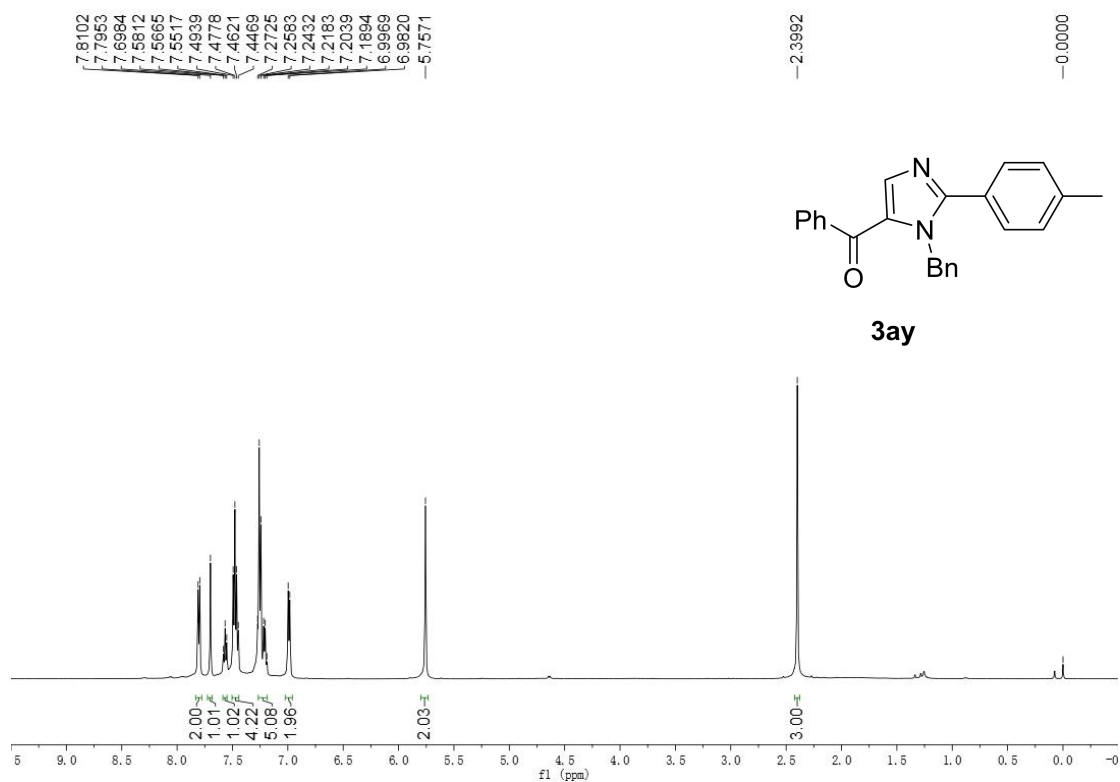
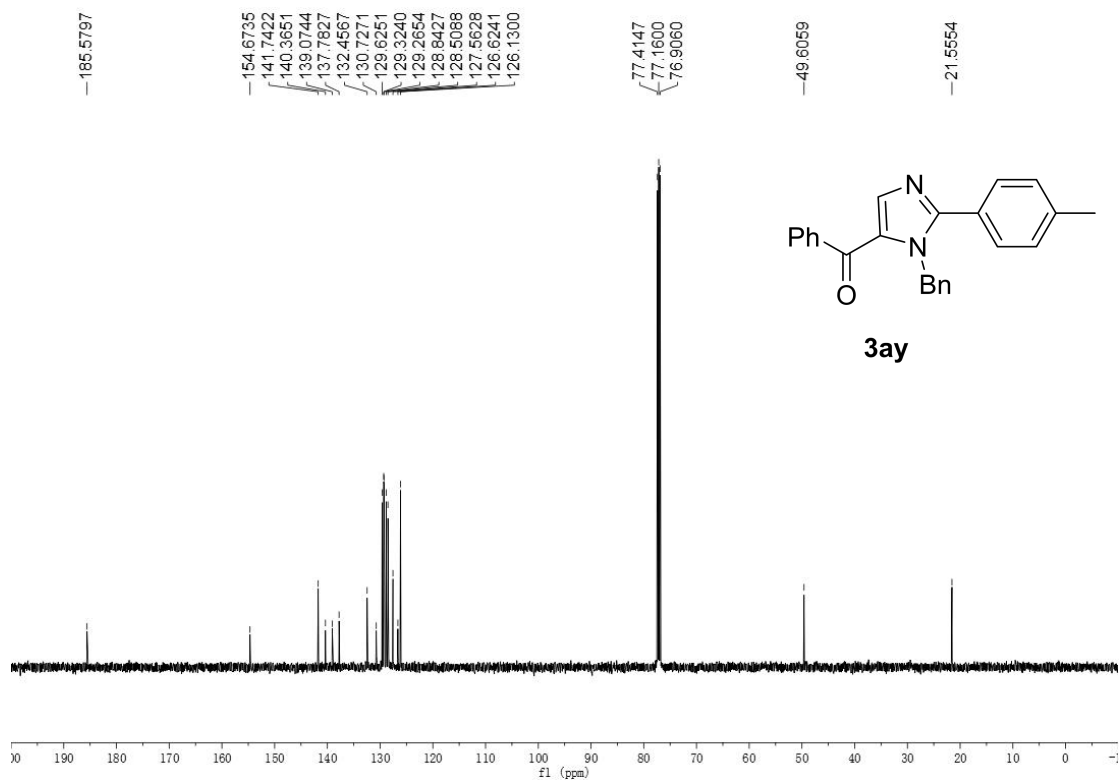
Figure 15. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3adFigure 16. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3ad

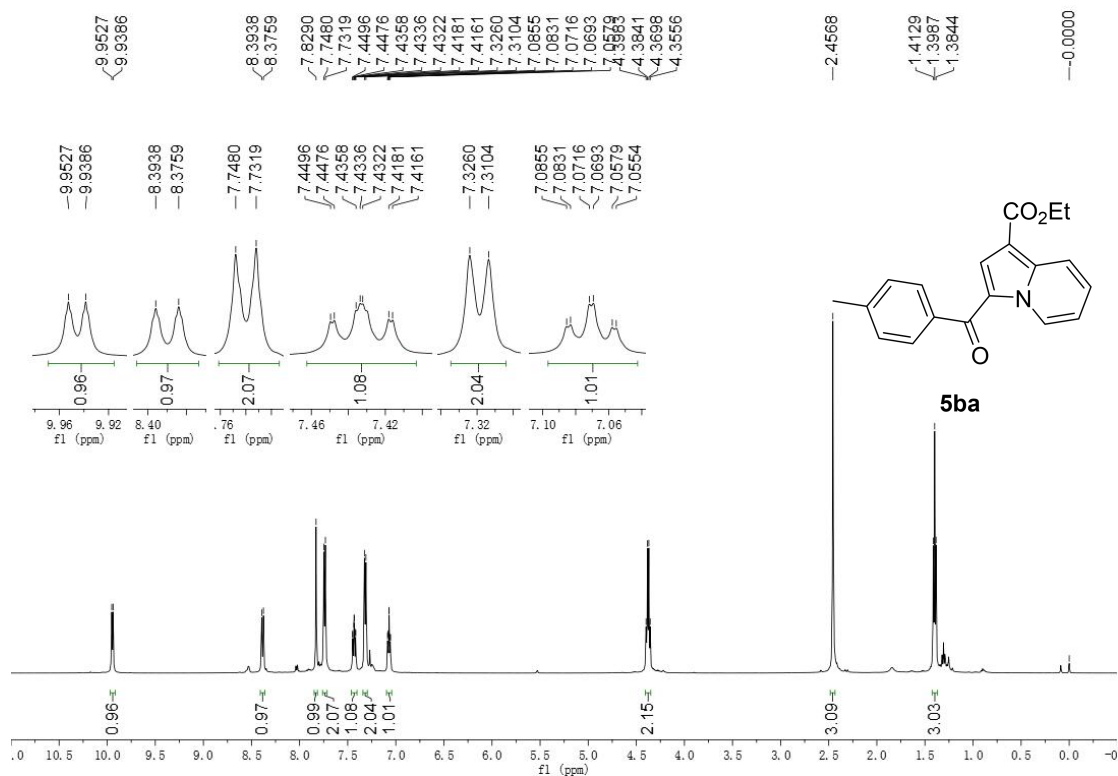
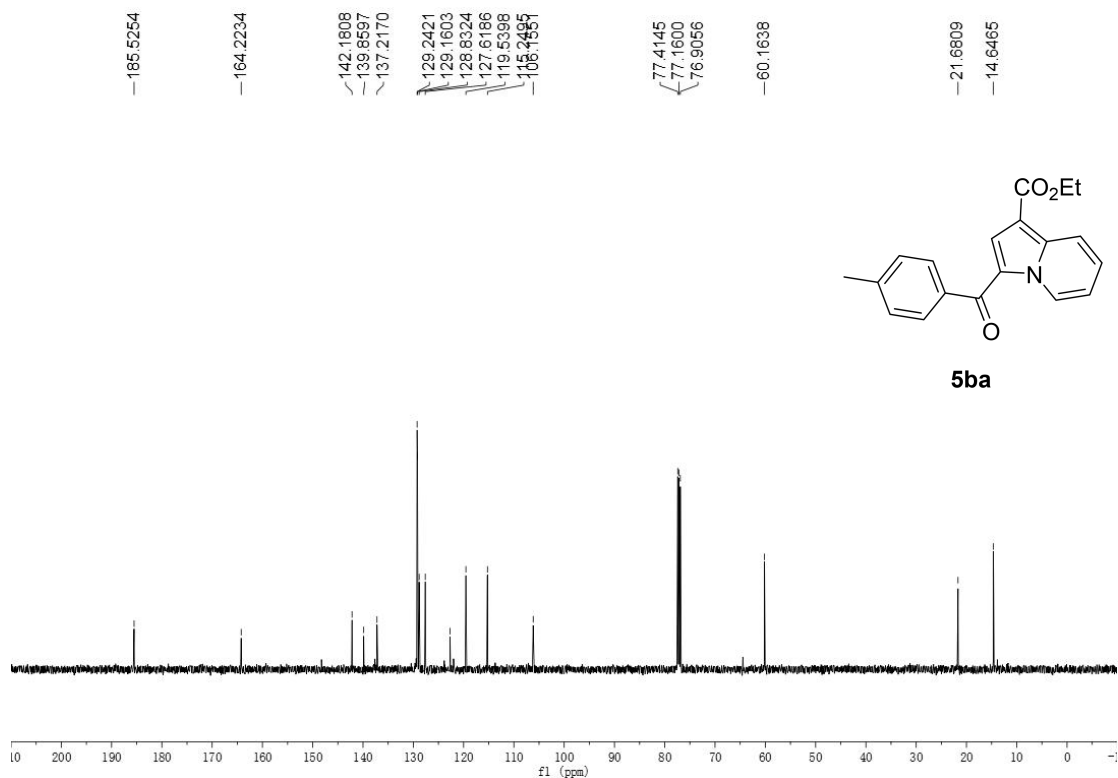
Figure 17. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3aeFigure 18. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3ae

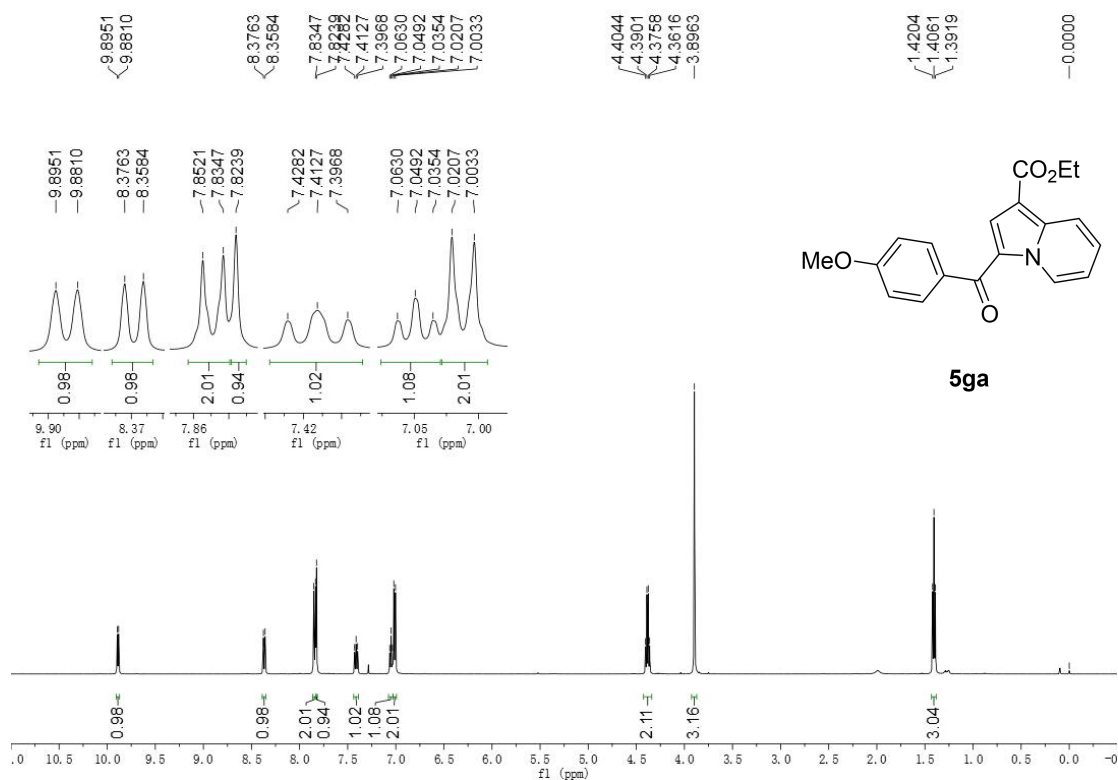
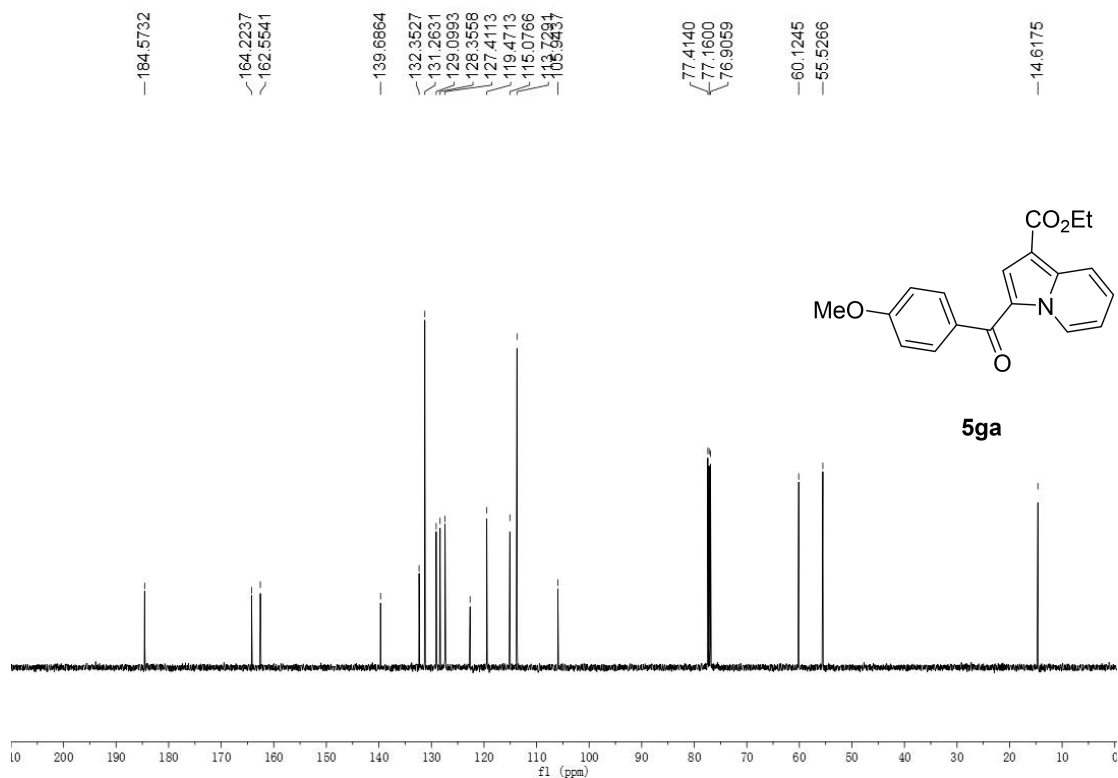
Figure 19. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3afFigure 20. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3af

Figure 21. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of **3ag**Figure 22. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of **3ag**

Figure 23. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 3ajFigure 24. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 3aj

Figure 25. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of 3ayFigure 26. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of 3ay

Figure 27. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of 5baFigure 28. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of 5ba

Figure 29. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of 5gaFigure 30. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) spectrum of 5ga

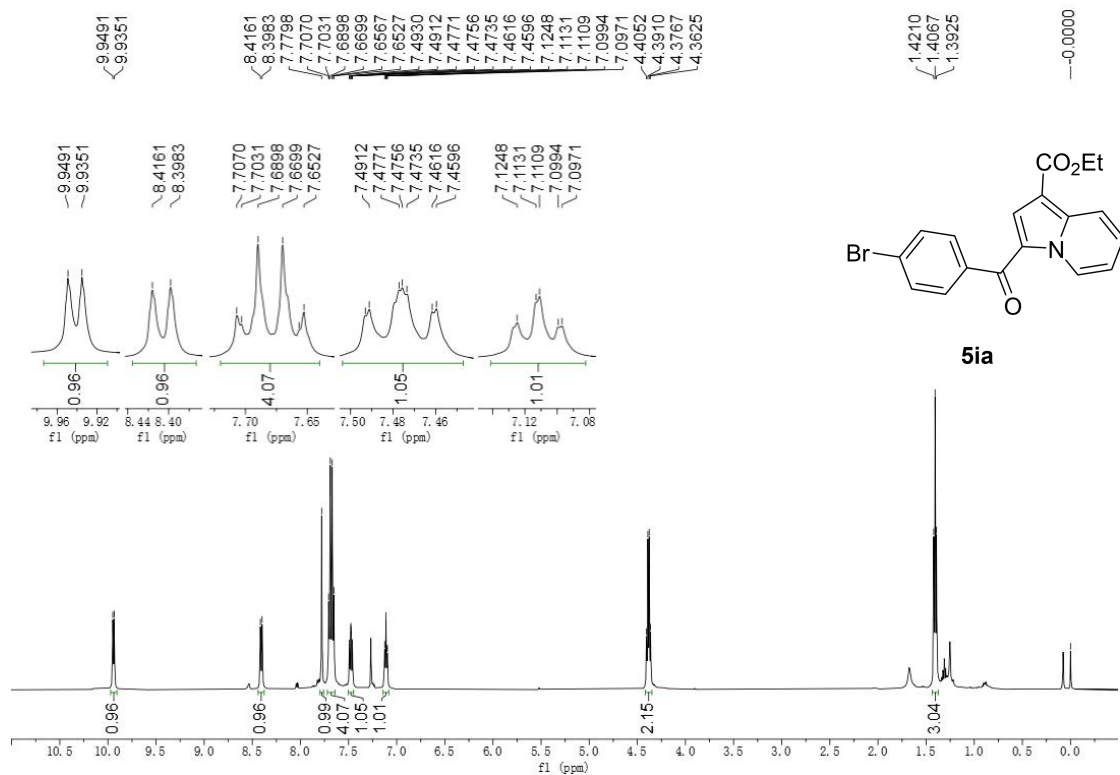


Figure 31. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 5ia

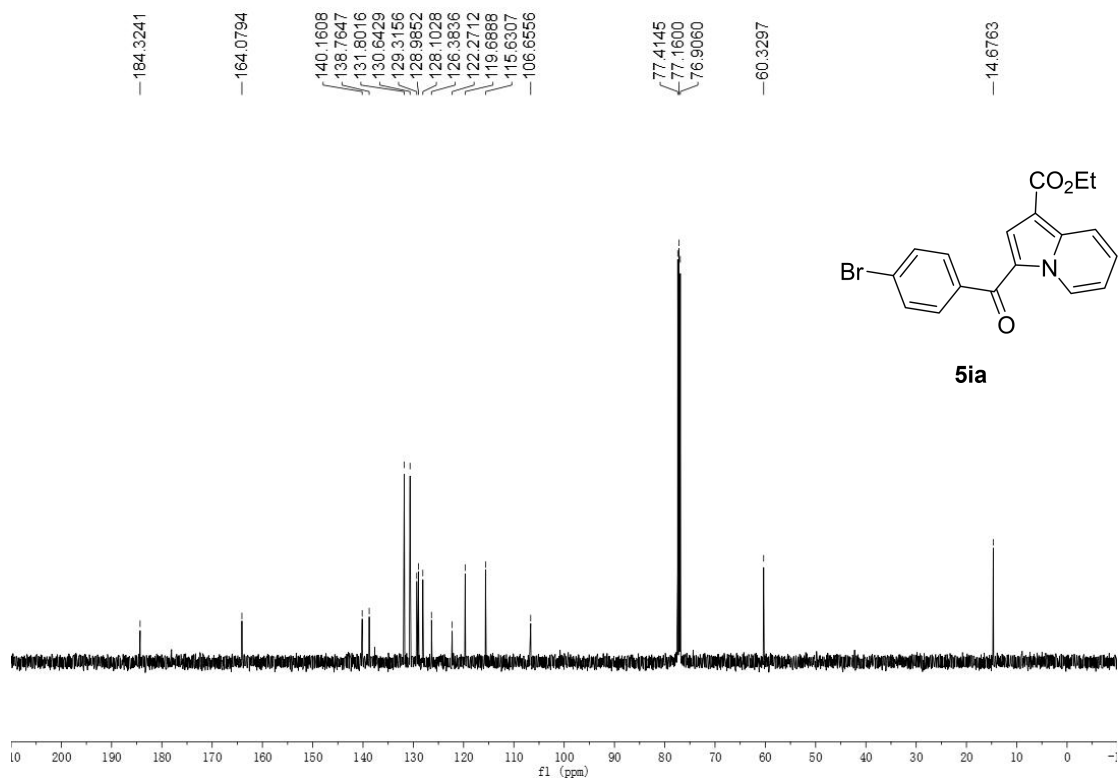
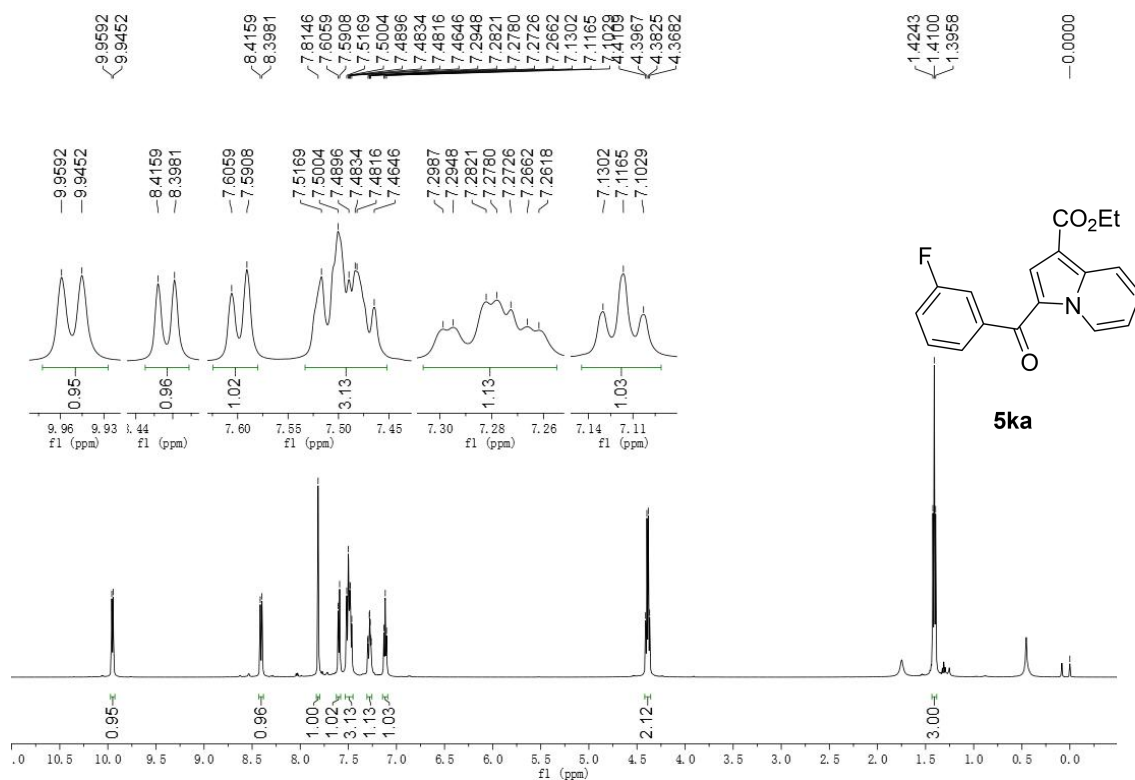
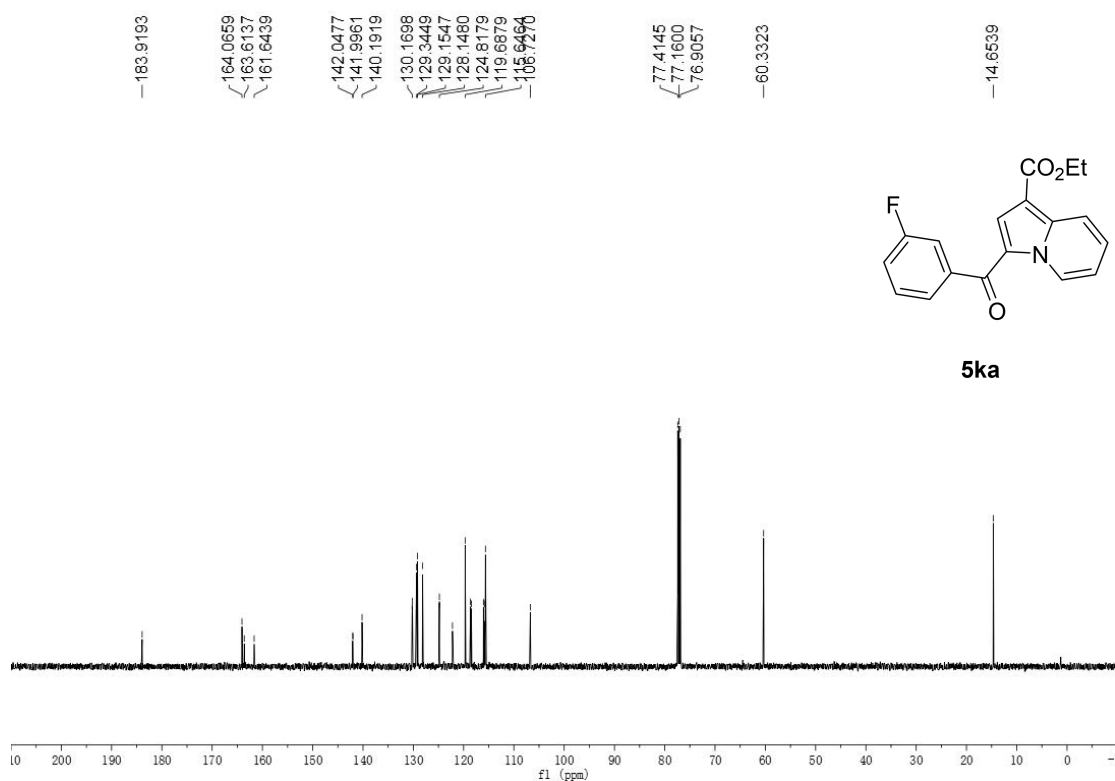
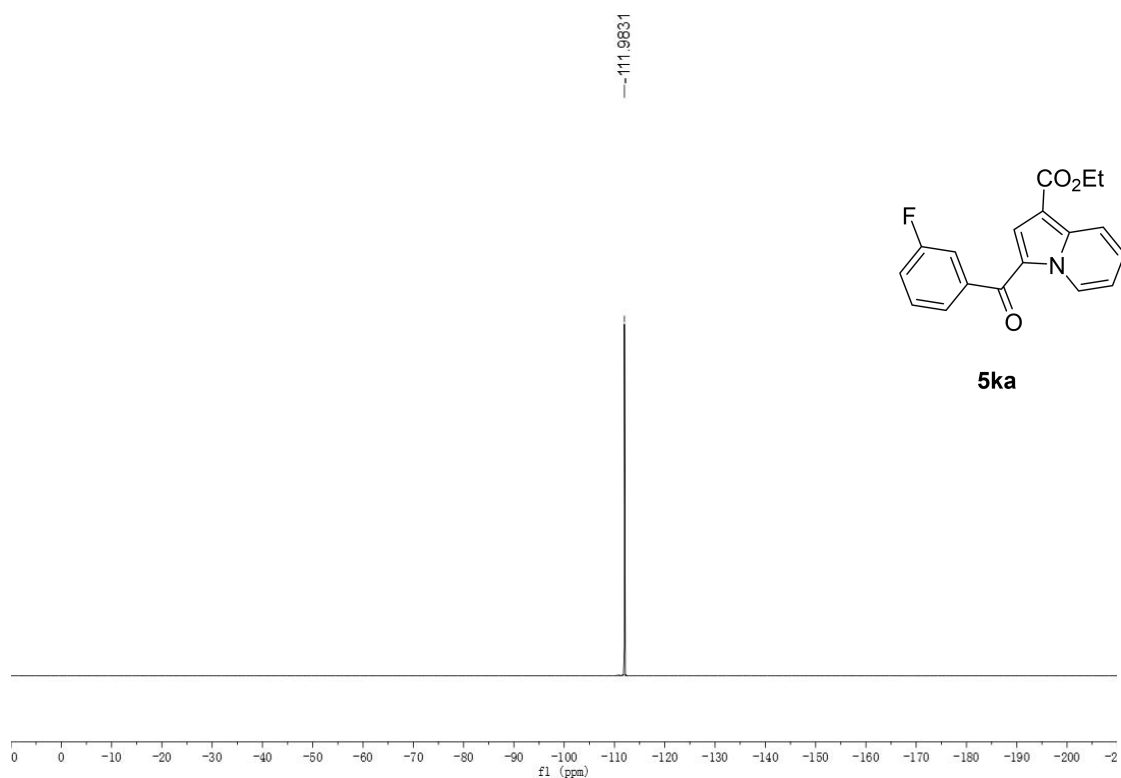
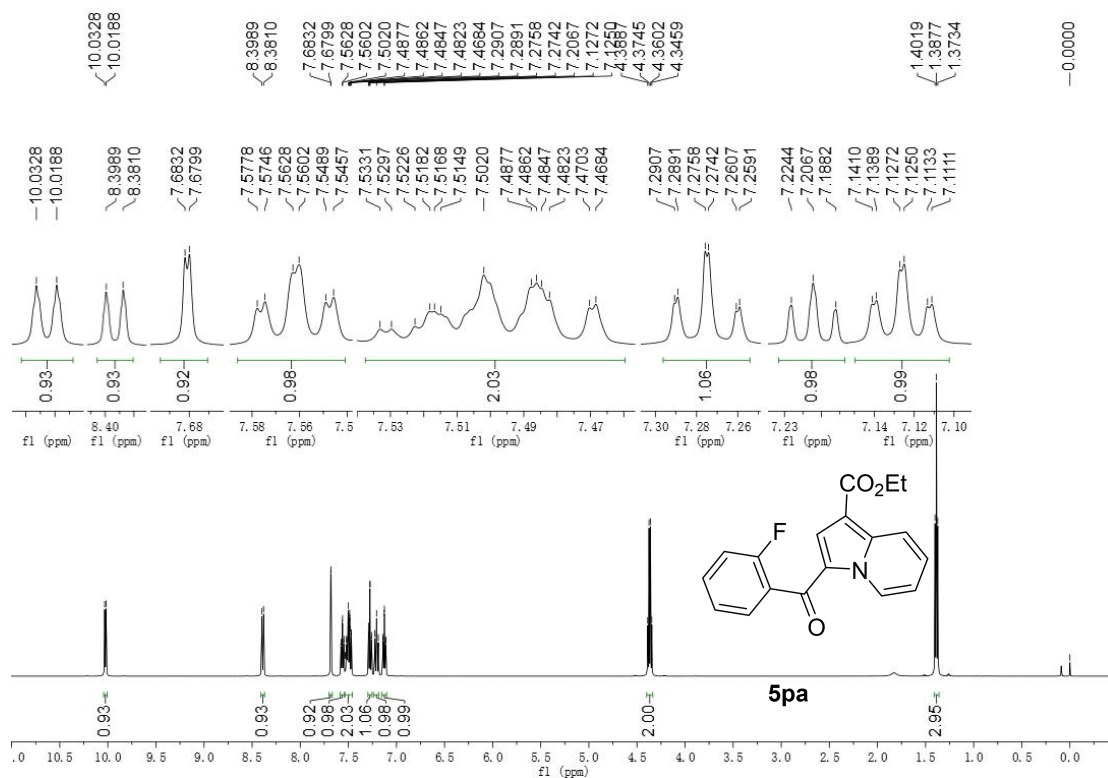


Figure 32. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 5ia

Figure 33. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 5kaFigure 34. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 5ka

Figure 35. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) spectrum of 5kaFigure 36. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spectrum of 5pa

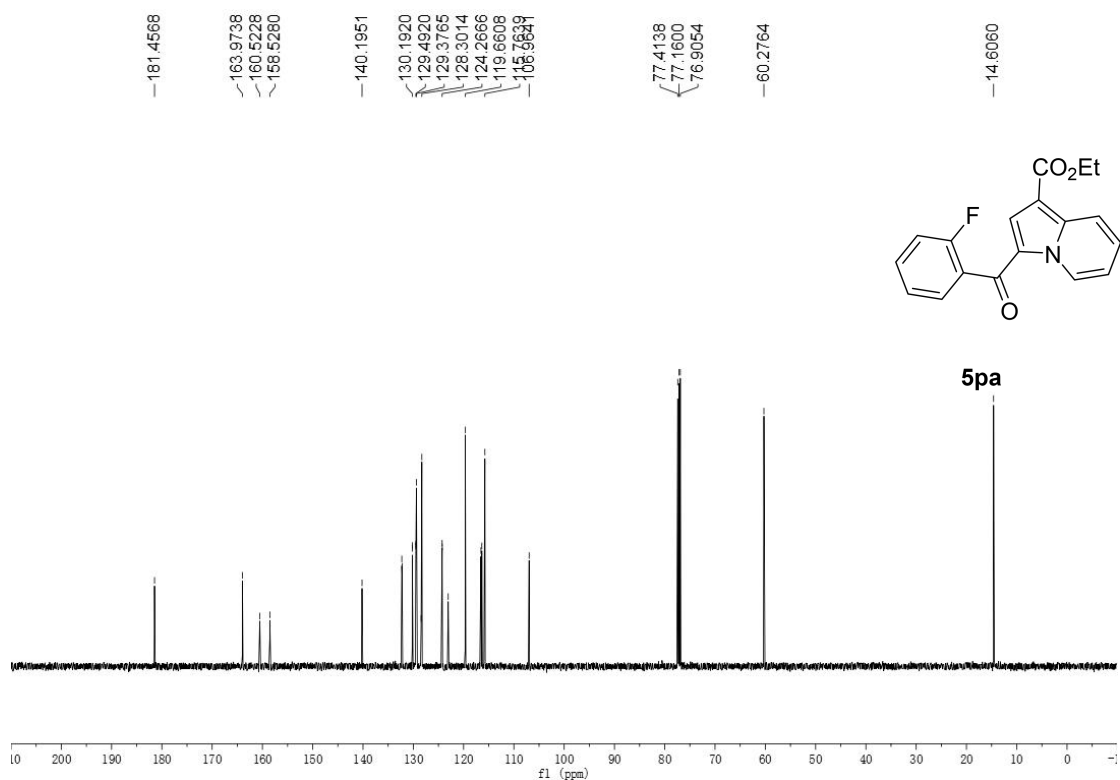


Figure 37. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 5pa

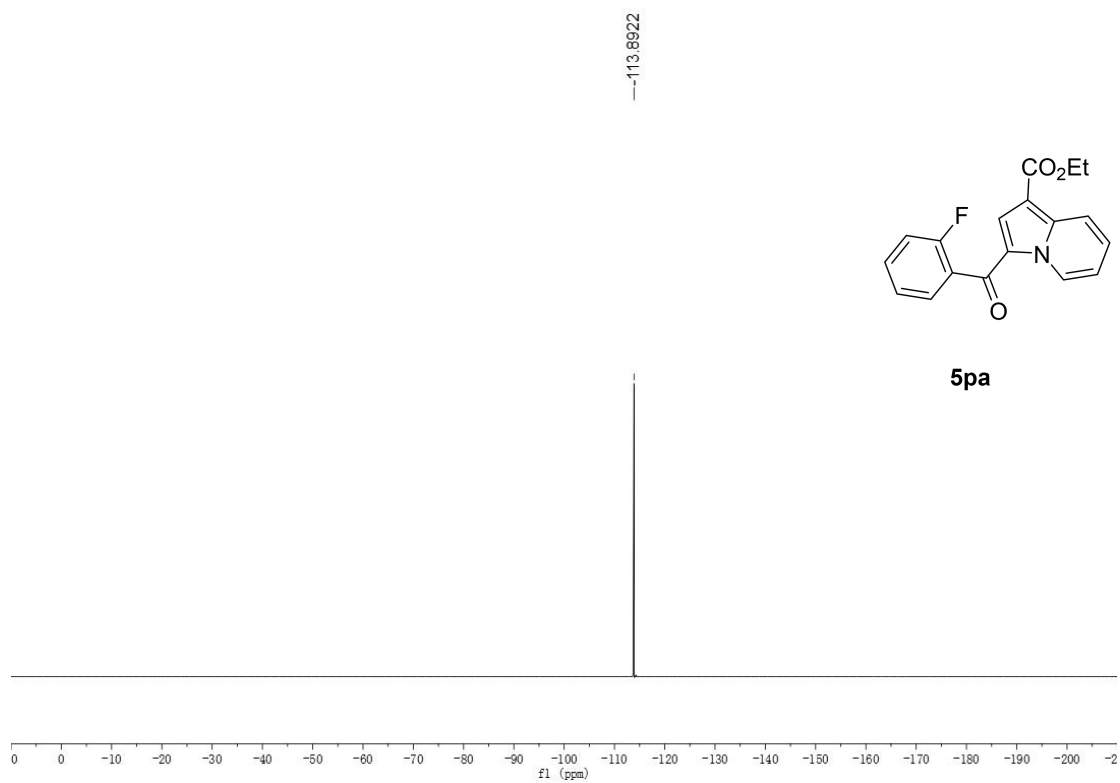


Figure 38. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) spectrum of 5pa

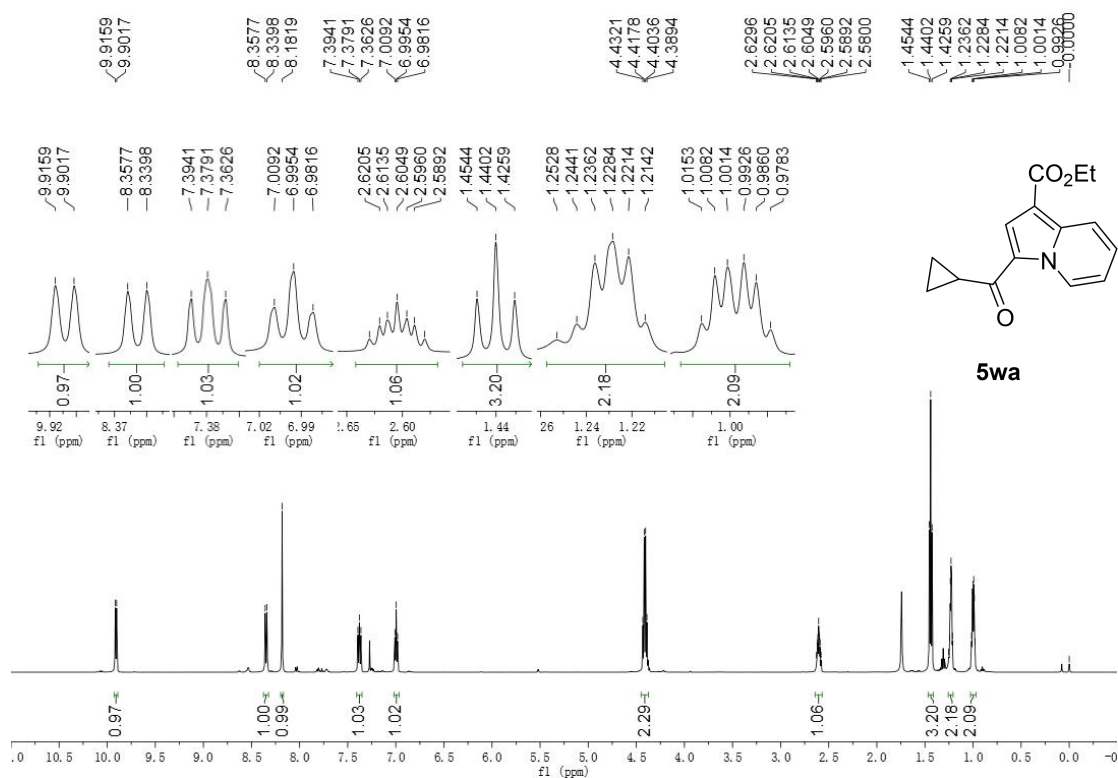


Figure 39. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 5wa

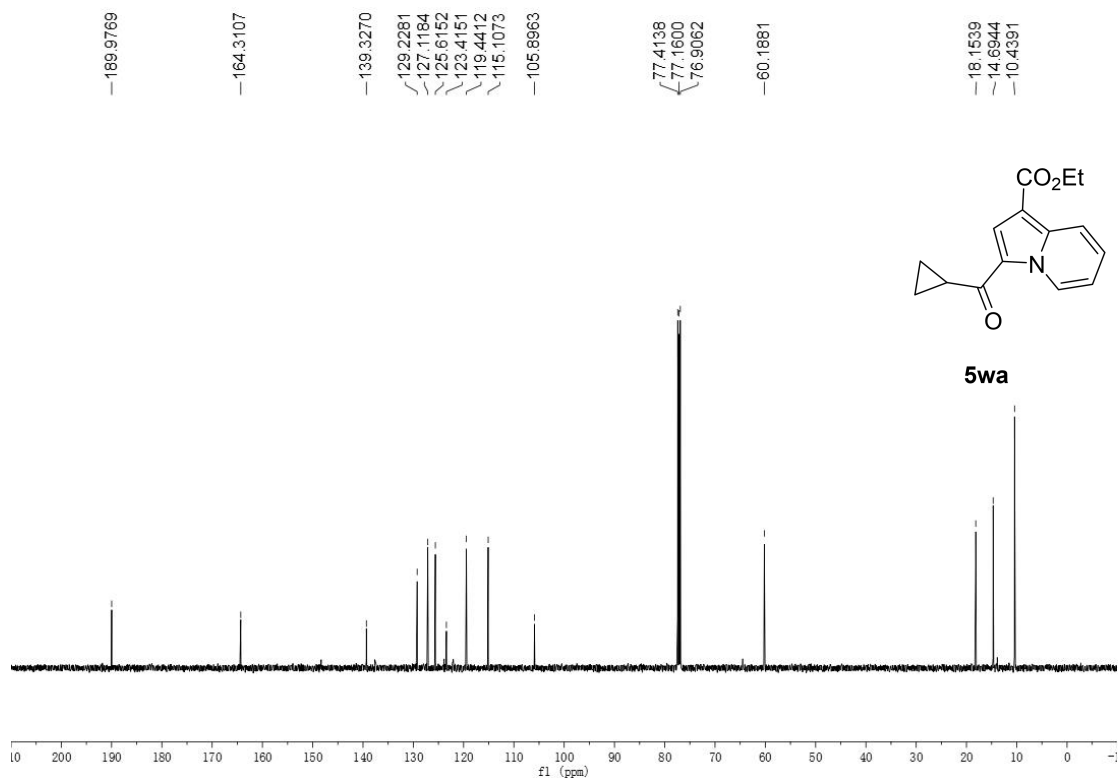
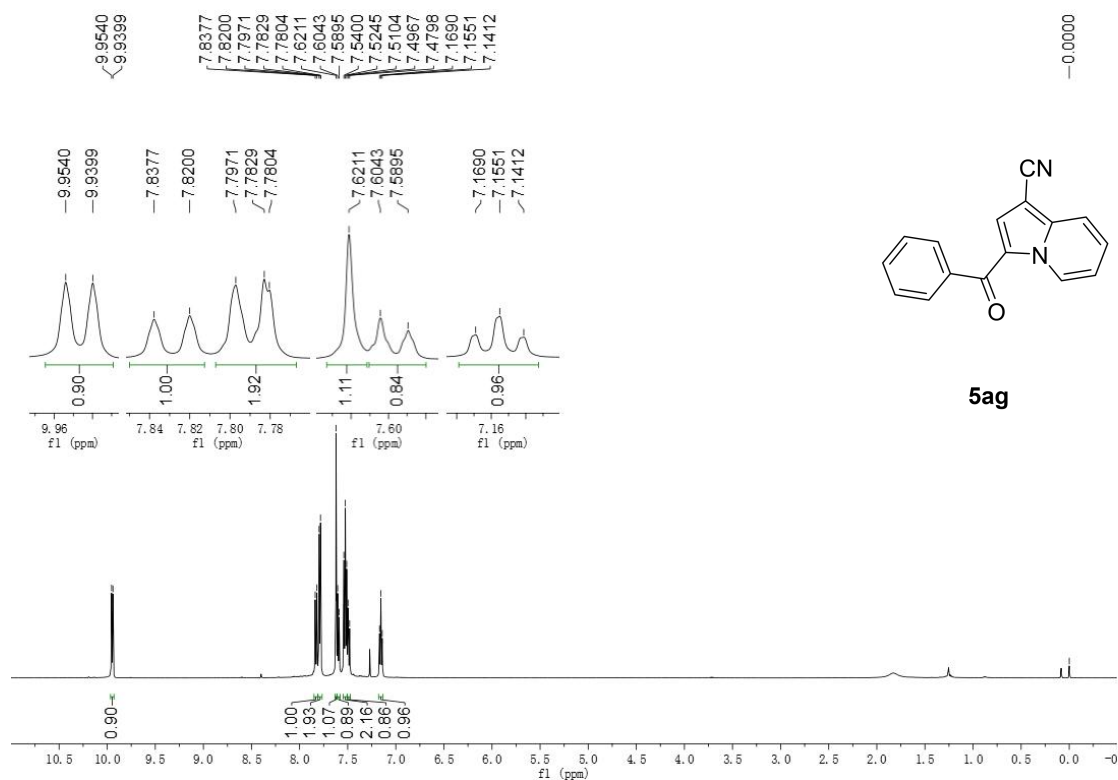
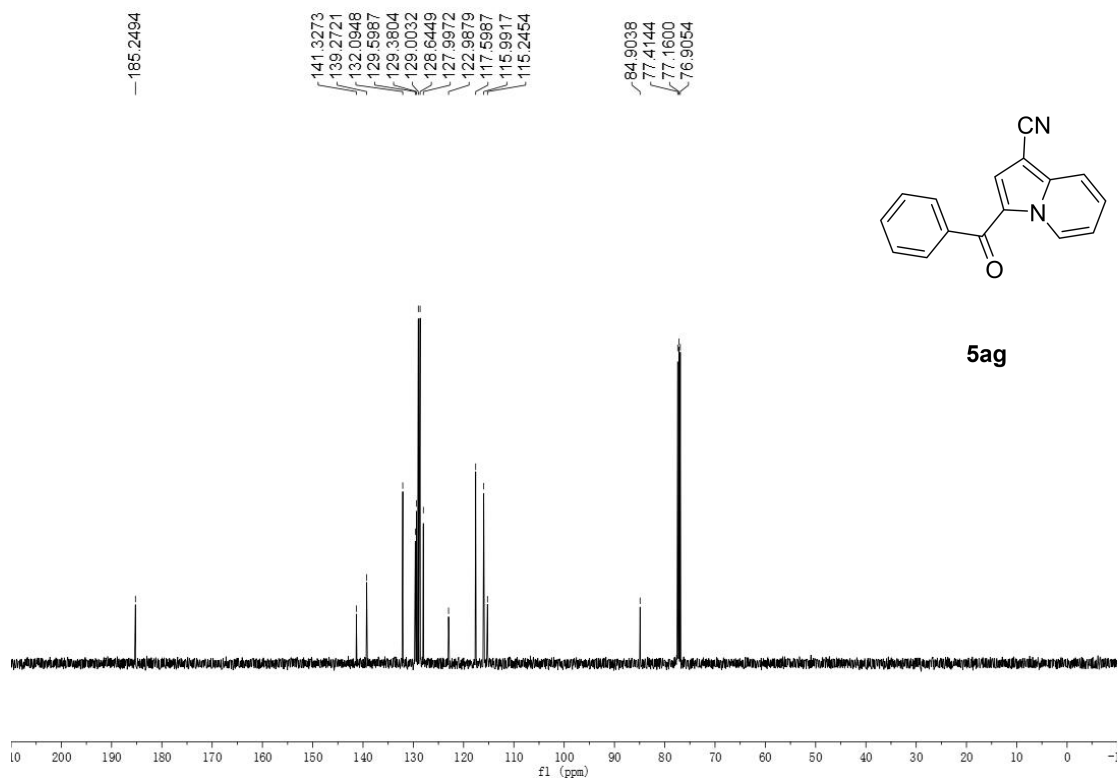


Figure 40. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 5wa

Figure 41. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spectrum of 5agFigure 42. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) spectrum of 5ag

攻读硕士期间发表论文情况

- [1] **Xu, P.**; Hu, X.-W.; He, Z.-Y.; Wu, L.-T.; Chen, S.-Q.; Li, P.; Zhang, Z.; Xu, H. Dibromomethane-Triggered Electrochemical Cyclization of Enaminones with Amidines for the Synthesis of 5-Acylimidazoles. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 18565-18570.
- [2] **Xu, P.**; Li, M.-J.; Diao, H.; Shao, N.; He, Z.-Y.; Fan, S.-Z.; Zhang, Z.; Xu, H. Chemodivergent and Diastereoselective Synthesis of syn- and anti-Cyclopentenyl Spiroisoxazolones under Ball-Milling Conditions. *RSC Mechanochem.* **2025**, 2, 317-321.

致谢

在硕士学业即将圆满收官之际，回首这段旅程，我心中充满了感激与敬意。一路走来，离不开无数人的默默支持与陪伴，这份经历不仅是我的成长见证，更凝聚了许多良师益友的关怀与帮助。

首先，我要特别感谢徐绘老师。在学术探索的道路上，他始终给予我悉心指导。从课题选定到论文完成，每一步都倾注了徐老师的耐心与智慧。无论是严谨的治学精神，还是宽广的学术视野，都深深影响了我。他在我科研迷茫与生活困惑时，亦总能耐心指点，助我坚定信心，突破瓶颈。我还要向张泽老师致以诚挚谢意。他不仅在项目推进中给予我诸多帮助，更在生活点滴中关心备至，为我解决了许多实际问题，使我能够安心投入科研。同时，衷心感谢本专业的各位授课老师。你们的教诲不仅拓宽了我的学术视野，也让我在思维方式和科研能力上不断提升。课堂内外的启发和指导，始终为我指明前行方向，令我受益匪浅。此外，我也要感谢测试部的凡士柱老师。在实验工作中，他为我核磁共振等技术环节提供了重要支持，他严谨的工作态度与细致的指导，帮助我顺利完成了多个关键实验。

在实验室里，身边的同学与伙伴们始终与我并肩同行。一起面对难题、携手共进的日子，让我体会到团队协作的力量，也让我在学术之外收获了珍贵的友谊与温暖。更要感谢的是我的家人，尤其是我的父母与一直陪伴在我身边的女友汪静。你们始终是最坚实的依靠，在我陷入困境与低谷时，给予我最真挚的鼓励与支持。希望未来我能与我的女友携手走进婚姻的殿堂，继续书写属于我们的幸福篇章。

最后，感谢所有在我求学与人生旅途中给予过我帮助与温暖的人。正是有了你们的守望与相助，才让这段求学之路变得如此充实而有意义。未来我将继续努力，不负所托。