2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌促进的 3,4-二氢嘧啶硫酮的
氧化偶联反应合成 1,2-二嘧啶基二硫醚王 刚^a 郭 燕^a 吕 颖^{a,b} 王喜存^{*,a} 权正军^{*,a}^(a) 西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)^(b) 兰州市第四十六中学 兰州 730030)

摘要 在室温、空气气氛下,以 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)为氧化剂,快速实现了 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮的氧化偶联芳构化反应,以较高产率合成了系列 1,2-二嘧啶基二硫醚。该法与已知的合成 1,2-二嘧啶基二硫醚的方法相比,具有反应温度低、反应时间短及产率高的优点。通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS 及 X 射线单晶衍射对其结构进行了表征,并简要探讨了其结构特性和反应机理。

关键词 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮; 1,2-二嘧啶基二硫醚; DDQ; 氧化偶联

Synthesis of 1,2-Di(pyrimidin-2-yl)disulfides from the Oxidative
Coupling and Aromatization of 3,4-Dihydropyrimidin-2-thiones by
Using 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone as OxidantWang, Gang^a Guo, Yan^a Lü, Ying^{a,b} Wang, Xicun^{*,a} Quan, Zhengjun^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)^(b) Lanzhou No. 46 Middle School, Lanzhou 730030)

Abstract The oxidative coupling and aromatization of 3,4-dihydropyrimidin-2-thiones to produce 1,2-di(pyrimidin-2-yl)-disulfides by using 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) as oxidant at room temperature under an air atmosphere are reported. Compared with the reported procedures, this method has obvious advantages at mild reaction conditions including lower reaction temperature and shorter reaction time with higher yields of products.

Keywords 3,4-dihydropyrimidin-2-thiones; 1,2-di(pyrimidin-2-yl) disulfides; DDQ; oxidative coupling

二硫醚类化合物广泛存在与生物体内,在生命系统中起着至关重要的作用。它是许多蛋白质维持折叠性、稳定性和良好生物活性的不可缺少的化学物质。它们也是保持生物体内化学物质运输的关键纽带^[1]。二硫醚类化合物还广泛应用于工业生产的硫助剂、功能性材料以及合成化学和药物研究中^[2]。由于 S—S 键的不稳定性,长久放置或在还原剂存在时,二硫醚类化合物会分解为相应的硫醇。因此,多种亲核试剂,例如芳基硼酸、烯烃、炔烃以及芳基重氮盐等对二硫醚的进攻都会导致 S—S 键断裂,形成两个新的硫醇或硫醚^[3~7]。近年来,人们对合成二硫醚及其相关的反应开展了较深入的研究,从原料到催化剂都有了很大的扩展。截至目前,合

成二硫醚类化合物的方法已有大量的文献报道^[2c,8]。2014 年, Mandal 和 Basu^[2c]对二硫醚类化合物的合成及其合成应用做了较详细的总结。归纳起来,最常见的方法是利用硫醇类化合物为起始原料,通过与另一分子的含硫试剂(如磺酰氯、硫脲等)通过氧化偶联反应制备不对称的二硫化合物;或者在过渡金属、金属纳米粒子或有机氧化剂催化下,空气或氧气为氧化剂,通过双分子硫醇(硫酮)的氧化偶联反应来制备,该法主要得到的是对称的二硫醚^[8b]。此外,二硫醚与含硫试剂的 S—S 键交换反应也是制备不对称二硫醚的常见方法。

嘧啶杂环结构广泛存在于天然产物中,此类化合物具有重要的药理活性,如具有钙拮抗、降压、 α_{1a} -拮抗和

* E-mail: quanzhengjun@hotmail.com; wangxicun@nwnu.edu.cn

Received December 25, 2015; revised January 21, 2016; published online February 18, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362032, 21362031).

国家自然科学基金(Nos. 21362032, 21362031)资助项目。

抗癌等活性等^[9]。另外,从海洋生物中分离得到的一些具有生物活性的胍类生物碱,如 Crambine, Batzelladine 和 Ptilomycalin 中也含有嘧啶母核,其中生物碱 Batzelladine A 和 Batzelladine B 是首次报道能够抑制 HIV gp-120 与 CD4 细胞结合的小分子量天然产物,有望成为治疗爱滋病(AIDS)的药物。

最近,我们发现二嘧啶基二硫醚具有非常独特的化学反应活性,与其它二芳基二硫醚与亲核试剂发生 C—S 偶联反应不同的是,在过渡金属 Pd 催化、过量 Cu(I) 盐存在下,二嘧啶基二硫醚与端炔、芳基硼酸或格氏试剂通过 C—S 键断键反应生成了 C—C 偶联产物(Scheme 1)^[10]。通过控制反应条件,在催化量 Cu(I) 盐存在下二嘧啶基二硫醚与芳基硼酸也可通过 S—S 键断键得到 C—S 偶联产物。为了进一步研究此类化合物的化学性质,探索了一种由 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(DHPM)氧化脱氢合成二嘧啶基二硫醚的有效方法,并对其结构特点进行分析。迄今为止,有关由嘧啶硫酮合成二嘧啶基二硫醚的方法只有一篇文献报道,即 2010 年, Hayashi 等^[11]报道

了在活性炭-空气(氧气)体系中将 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮氧化得到二嘧啶基二硫醚的反应,但该方法反应需要在 140 °C 温度下进行,反应时间至少要 36 h,特别是在使用 4-苯基-5-乙氧甲酰基-6-甲基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮为反应物时,反应时间长达 67 h,而二硫醚的产率只有 54% (Scheme 2)。

本文报道了在 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)和 NaH 存在下以 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮为原料,室温条件下快速合成二嘧啶基二硫醚的反应(Scheme 2)。值得一提的是本文所有反应均实现了克级(5 mmol)以上规模,反应产率良好,为此类化合物的合成提供了一条简易、高产率的合成途径,并对产物结构表征及其特点作了扼要分析说明。

1 结果与讨论

2010 和 2011 年, Wang 等^[12]先后报道了 DDQ 存在下由硫代酰胺或苯硫酚衍生物制备二硫醚类化合物的反应。但我们发现,以二氯甲烷(DCM)为溶剂,室温下

图式 1 1,2-二嘧啶基二硫醚类化合物在嘧啶类化合物合成中的应用

Scheme 1 Applications of 1,2-di(pyrimidin-2-yl)disulfides in the synthesis of pyrimidine derivatives

图式 2 由 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮合成 1,2-二嘧啶基二硫醚

Scheme 2 Synthesis of 1,2-di(pyrimidin-2-yl)disulfides from 3,4-dihydropyrimidin-2-thione

将 DDQ 用于 DHPM (**1a**) 的氧化芳构化反应制备相应的 1,2-二嘧啶基二硫醚时, 只分离到了很低产率的目标产物 **2a** (表 1, Entry 1). 为了确定最佳反应条件, 在室温下, 以 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 **1a** 氧化偶联合成嘧啶基二硫醚的反应作为模型反应, 分别考察了氧化剂、碱、溶剂、反应时间、反应温度等反应条件对反应产率的影响, 反应结果如表 1 所示. 有趣的是, 当向反应体系中加入当量的 NaOH 时, 该反应以 65% 的产率得到了 1,2-二嘧啶基二硫醚 **2a** (Entry 2). 随后考察了氧化剂对反应产率的影响, 结果发现在筛选的氧化剂 DDQ (Entry 3)、硝酸铈铵(CAN) (Entry 4)、I₂ (Entry 5)、I₂/叔丁基过氧化氢(TBHP) (Entry 6) 或 K₂S₂O₈ (Entry 7) 中, DDQ 的效果最好. 因此, 我们确定在 DDQ 为氧化剂的条件下, 对反应溶剂做了考察. 在选用的溶剂中, 二氧六环的反应效果明显优于二氯甲烷、乙腈等(Entries 9~10). 最后, 对碱的实验结果表明 NaH 是较理想的碱, 其产率明显高于 NaOH 的. 此外, DDQ 的用量与底物等当量时即可, 过量的 DDQ 并不能提高反应产率(Entry 8). 综上所述, 我们最终得出的最佳反应条件为: 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 (0.5 mmol), DDQ (0.5 mmol), NaH (0.5 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL) 为溶剂, 室温下搅拌反应 8 h (TLC 检测反应完全). 当反应底物 **1a** 的量增加至 5 mmol 时, 该反应仍能以 79% 的产率得到产物 **2a** (Entry 11).

表 1 由二氢嘧啶硫酮合成 1,2-二嘧啶基二硫醚的条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions for synthesis of 1,2-di(pyrimidin-2-yl)disulfide from 3,4-dihydropyrimidin-2-thione

Entry	Reagent (equiv.)	Base	Solvent	Time/h	Yield ^b /%
1	DDQ (1)	—	CH ₂ Cl ₂	8	35
2	DDQ (1)	NaOH	CH ₂ Cl ₂	8	65
3	DDQ (1)	NaH	Dioxane	8	82
4	CAN (1)	NaH	Dioxane	8	48
5	I ₂ (1)	NaH	Dioxane	8	21
6	I ₂ /TBHP (1)	NaH	Dioxane	8	25
7	K ₂ S ₂ O ₈ (1)	NaH	Dioxane	8	Trace
8	DDQ (1.5)	NaH	Dioxane	8	82
9	DDQ (1)	NaH	DCM	8	65
10	DDQ (1)	NaH	CH ₃ CN	8	59
11 ^c	DDQ (1)	NaH	Dioxane	8	79

^a Reaction conditions: DHPM (0.5 mmol), DDQ (0.5 mmol), base (0.5 mmol), solvent (5 mL); ^b Isolated yield. ^c Reaction conditions: DHPM (5 mmol), DDQ (5 mmol), base (5 mmol), dioxane (25 mL).

为了探究该方法的普遍性和适用范围, 在最优的反

应条件下, 我们使用 5 mmol 的底物用量, 对各种 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮进行反应, 反应结果如表 2 所示. 从表 2 可以看出, 无论是 4-位含有给电子基(如对甲基苯基)的 4-芳基二氢嘧啶-2-硫酮(Entry 5), 还是含有拉电子基的 4-芳基(如对氟苯基、对氯苯基等)二氢嘧啶-2-硫酮(Entries 2~4)都能在一歩反应中实现氧化芳构化得到相应的二硫醚, 反应产率最高可达到 84%. 但也可以发现, 当二氢嘧啶-2-硫酮的 4-位芳基上含有邻位取代基(如 Cl)时, 产率明显下降, 低至 59% (Entry 3); 再如, 嘧啶的 5-位被甲氧甲酰基取代时(Entries 9, 10), 二硫醚的产率低于 5-位乙氧甲酰基取代的产率. 幸运的是, 当二氢嘧啶-2-硫酮的 4-位芳基上含有强吸电子基团(如 NO₂)时, 反应良好, 仍能以 70% 和 76% 的产率得到相应产物(Entries 7, 8). 该法通过 DDQ 为氧化剂一步实现了 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮的氧化-芳构化反应得到 1,2-二嘧啶基二硫醚类产物. 与文献方法的高温、长时间相比, 该法具有反应条件温和(室温下进行), 反应时间短(8 h), 而且产物产率高(59%~84%)等优点. 同时, 该法将反应底物扩展为更加常用且更易于制备的 4-芳基-5-烷氧甲酰基-6-烷基-3,4-二氢嘧啶-2-硫酮类化合物.

表 2 DDQ 氧化由 3,4-二氢嘧啶硫酮合成 1,2-二嘧啶基二硫醚^a
Table 2 Synthesis of 1,2-di(pyrimidin-2-yl)disulfide from 3,4-dihydropyrimidin-2-thiones oxidized by DDQ

^a Reaction conditions: DHPM (0.5 mmol), DDQ (0.5 mmol), NaH (0.5 mmol), dioxane (5 mL); ^b isolated yield.

Entry	R ¹	R ²	R ³	Product 2	Yield ^b /%
1	EtO	Me	H	2a	79
2	EtO	Me	4-F	2b	80
3	EtO	Me	2-Cl	2c	59
4	EtO	Me	4-Cl	2d	81
5	EtO	Me	4-Me	2e	83
6	EtO	Me	4-Br	2f	84
7	EtO	Me	3-NO ₂	2g	70
8	EtO	Me	4-NO ₂	2h	76
9	MeO	Me	H	2i	61
10	MeO	2-Pr	H	2j	72

^a Reaction conditions: DHPM (0.5 mmol), DDQ (0.5 mmol), NaH (0.5 mmol), dioxane (5 mL); ^b isolated yield.

在完成了由 DDQ 氧化 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮合成对称的二嘧啶基二硫醚的基础上, 尝试了不对称二硫醚类化合物的合成. 首先, 在 1 mmol DDQ 和 NaH 的存在下, 使用 1 mmol 的 DHPM **1a** 和 1 mmol 的 4-甲基苯硫酮 **3**

为反应底物, 于室温下搅拌反应, TLC 跟踪监测反应. 结果表明, 反应进行的非常快, 只需 5 min 即可完成, 得到了预期的三种二硫醚类化合物 **2a**, **4a** 和 **5**. 经柱层析分离, **2a**, **4a** 和 **5** 的产率分别为 15%, 58% 和 16%. 有趣的是, 当反应时间延长至 1 h 或更长时间时, 化合物 **4a** 的产率则明显下降, 而 **2a** 和 **5** 的产率则会提高. 这可能是两个原因造成的: 其一, 二硫醚化合物 **4a** 不稳定易于氧化为其他化合物; 其二, 二硫醚 **4a** 与未反应的二氢嘧啶-2-硫酮或硫酚 **3** 通过 S—S 键交换反应生成相应的二硫醚. 与此相类似, 以 4-(4-氟苯基)取代的 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮为底物与硫酚 **3** 反应时, 得到的相应产物 **2b**, **4b** 和 **5** 的产率分别为 11%, 61% 和 14% (Eq. 1).

3,4-二氢嘧啶-2-硫酮类化合物含有两个 NH 官能团, 为了确定得到的是否为芳构化的产物, 因此对最终产物结构的确认是主要任务之一. 以产物 **2a** 为例, 从 **2a** 的 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR、HRMS 及 MS 进行分析说明. 化合物 **1a** 的 IR 光谱中 3210 和 3150 cm⁻¹ 处有 NH 的伸缩振动吸收峰, 而 **2a** 此两处的吸收峰消失. 在 ¹H NMR 的谱图中, DHPM **1a** 在 δ 7.6、8.1 及 5.5 处分别对应于 N3-H、N1-H 以及 C4-位 CH 的吸收峰, 在 **2a** 中全部消失, 表明此反应发生了两个 N—H 和一个 C—H 的脱氢反应, 得到芳构化的嘧啶结构. HRMS 再次确证了芳构化的 1,2-二嘧啶基二硫醚的相对分子量(*m/z* 547.1470). 进一步的 MS (ESI) 分析实验表明, 在 *m/z* 546 处出现了 **2a** 的分子离子峰, 依次在 *m/z* 501, 453, 425, 381, 305, 274, 245 处出现了碎片峰. 除了分子离子峰为最高峰外, 仅次于分子离子峰的丰度的碎片峰是 *m/z* 274 处的碎片峰, 可能是 **2a** 发生 S—S 键的裂解产生的嘧啶基-2-硫酚的离子峰.

最后, **2a** 的 X 射线单晶衍射实验也确证了其结构 (图 1), 数据保存于英国剑桥晶体结构数据中心, CCDC 号 1444133. 由此可知, **2a** 分子中 S—S 键键长为 2.0176 Å, 两个 C—S 键长分别为 1.777 和 1.788 Å, 再次表明二硫结构中的 S—S 键比 C—S 键易于断裂, 在金属离子如

Cu(I) 存在时, 首先形成 R—SCu 形式的中间产物, 随后再与亲核试剂发生反应得到 C—S 或 C—C 偶联产物. 结合此前的实验结果, 我们推测在过量或等物质的量的 Cu(I) 如噻吩-2-甲酸亚铜盐 (CuTC) 存在时, 二硫醚的 S—S 键断裂全部形成 R—SCu 中间产物, 接着与芳基硼酸或格氏试剂在 Pd 催化下发生类 Libeskind 脱硫偶联反应^[10b,10c,13]得到 C—C 偶联产物; 而在催化量存在时, 则得到 C—S 偶联产物硫醚类化合物^[10c]. 以上只是推测, 还有待于进一步的实验检验. 我们课题组正在进行相关的实验验证工作.

图 1 化合物 **2a** 的 X 射线结构图
Figure 1 ORTEP diagram of compound **2a**

最后, 结合文献报道^[11], 我们认为 DDQ 氧化 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮合成二嘧啶基二硫醚的反应可能经历了脱氢芳构化和氧化偶联两个主要过程 (Scheme 3). 首先, 在碱的辅助下, DDQ 氧化 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮 **1** 发生氧化脱氢反应生成中间体 **A**, **A** 再经异构化得到更加稳定的芳构化化合物 **B**, 化合物 **B** 不稳定, 在空气中发生双分子氧化偶联得到二硫醚产物 **2**.

图式 3 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮氧化偶联合成嘧啶基二硫醚的可能反应机理

Scheme 3 Possible mechanism of the synthesis of 1,2-di(pyrimidin-2-yl)disulfide from the oxidative coupling of 3,4-dihydropyrimidin-2-thiones

2 结论

发展了一种在室温、空气气氛下,以 DDQ 为氧化剂,快速实现 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮的氧化偶联芳构化反应来合成 1,2-二嘧啶基二硫醚的方法. 利用此法,还可制备含嘧啶基的不对称二硫醚类化合物. 该方法具有操作简便、反应条件温和,产率高、反应时间短等优点,为此类化合物的合成提供了一条高效的合成途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用北京泰克仪器有限公司 X-4 数字显示显微熔点测试仪,温度计未校正;核磁共振谱用 Mercury-400 plus 核磁共振仪测定,CDCl₃ 为溶剂,Me₄Si 为内标;MS 采用 LCQ Advantage 型质谱仪测定;HRMS 用 Bruker Daltonics APEXII 47e FT-ICR spectrometer by ESI. 所用溶剂使用前做干燥除水处理,其余试剂均为分析纯,使用前做无水干燥处理. 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮参考文献[14]方法制备.

3.2 实验方法

将 3,4-二氢嘧啶-2-硫酮(5 mmol), DDQ (5 mmol), NaH (5 mmol) 和 二氧六环(25 mL)置于 50 mL 反应瓶中,室温下搅拌反应 8 h,反应结束后,加入 15 mL 饱和的氯化铵溶液,再用的乙酸乙酯萃取(15 mL×3),合并萃取液,用无水硫酸镁干燥,减压除去溶剂得粗产品,经柱层析[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:10]纯化得到产物.

3.2 产物表征数据

双[4-(4-苯基-5-乙氧甲酰基-6-甲基)-2-嘧啶基]二硫醚(**2a**): 白色晶体(1.08 g, 79%). m.p. 98~99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (dd, *J*=6.4, 1.2 Hz, 4H), 7.37~7.19 (m, 6H), 4.11 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.49 (s, 6H), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.28, 167.88, 166.29, 163.89, 137.01, 130.36, 128.47, 128.40, 122.56, 61.93, 22.62, 13.61; MS *m/z*: 546, 501, 453, 425, 381, 305, 274, 245; HRMS calcd for C₂₈H₂₇N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 547.1468, found 547.1470.

双[4-(4-氟苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2b**): 白色晶体(1.17 g, 80%). m.p. 122~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 4H), 7.08 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 4H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.56 (d, *J*=2.0 Hz, 6H), 1.23 (t, *J*=4.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.25, 167.77, 166.38, 162.53, 130.62, 130.11, 122.35, 115.76, 115.54, 62.07, 22.63, 13.71. HRMS calcd for C₂₈H₂₅F₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 583.1280, found 583.1285.

双[4-(2-氯苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2c**): 黄色油状(0.91 g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71~7.38 (m, 6H), 7.24~7.16 (m, 2H), 4.04 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.63 (s, 6H), 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.43, 167.45, 166.03, 164.19, 136.96, 132.09, 130.28, 130.06, 129.43, 126.55, 123.14, 61.55, 23.43, 13.37. HRMS calcd for C₂₈H₂₄Cl₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 615.0689, found 615.0692.

双[4-(4-氯苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2d**): 白色晶体(1.25 g, 81%). m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 4H), 7.28 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 4H), 4.14 (q, *J*=5.6 Hz, 4H), 2.49 (s, 6H), 1.06 (t, *J*=5.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.36, 167.63, 166.50, 162.51, 136.81, 135.36, 129.78, 128.77, 122.41, 62.12, 22.63, 13.71. HRMS calcd for C₂₈H₂₅Cl₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 615.0689, found 615.0693.

双[4-(4-甲基苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2e**): 白色晶体(1.19 g, 83%). m.p. 99~100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 1.05 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.13, 168.07, 166.00, 163.65, 140.73, 134.10, 129.17, 128.40, 122.29, 61.87, 22.56, 21.38, 13.69. HRMS calcd for C₃₀H₃₁N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 575.1781, found 575.1783.

双[4-(4-溴苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2f**): 白色晶体(1.47 g, 84%). m.p. 121~122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.61~7.50 (m, 4H), 7.46~7.25 (m, 4H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.56 (s, 6H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.40, 167.54, 166.49, 162.56, 135.85, 131.70, 129.97, 125.17, 122.39, 62.08, 22.59, 13.70. HRMS calcd for C₂₈H₂₅Br₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 702.9678, found 702.9675.

双[4-(3-硝基苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2g**): 白色晶体(1.11 g, 70%). m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.53 (s, 2H), 8.34 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 7.91~7.59 (m, 2H), 4.28 (q, *J*=6.8 Hz, 4H), 2.64 (s, 6H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.45, 167.29, 167.02, 161.15, 148.13, 138.38, 134.22, 129.57, 124.94, 123.48, 122.67, 62.36, 29.61, 22.81, 13.68. HRMS calcd for C₂₈H₂₅N₆O₈S₂ [M+H]⁺ 637.1170, found 637.1173.

双[4-(3-硝基苯基)-5-乙氧甲酰基-6-甲基]-2-嘧啶基}二硫醚(**2h**): 白色晶体(1.21 g, 76%). m.p. 132~

134 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 4H), 7.72 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 4H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.61 (s, 6H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.68, 167.17, 166.98, 148.79, 142.89, 129.49, 123.65, 122.87, 62.42, 29.68, 22.83, 13.73. HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 637.1170, found 637.1174.

双[(4-苯基-5-甲氧甲酰基-6-甲基)-2-噻啶基]二硫醚 (**2i**): 白色晶体 (0.79 g, 61%). 133~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 3.63 (s, 6H), 2.48 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.61, 168.61, 166.54, 163.9, 137.10, 130.65, 128.73, 128.49, 122.39, 52.82, 22.83. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519.1155, found 519.1151.

双[(4-苯基-5-甲氧甲酰基-6-异丙基)-2-噻啶基]二硫醚 (**2j**): 棕色油状物 (1.04 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (dd, $J=10$, 1.6 Hz, 4H), 7.26~7.52 (m, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.04~3.13 (m, 2H), 1.18~1.32 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl_3) δ : 174.10, 169.74, 168.73, 164.11, 137.46, 130.51, 128.79, 128.43, 121.58, 52.82, 33.57, 21.67. HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575.1781, found 575.1784.

4-甲基苯基-[(4-苯基-5-乙氧甲酰基-6-甲基)-2-噻啶基]二硫醚 (**4a**): 无色油状物 (1.14 g, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.48~7.33 (m, 5H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.67, 167.85, 166.36, 164.19, 138.34, 137.23, 130.66, 130.37, 129.72, 128.50, 122.59, 61.93, 22.68, 21.17, 13.66. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.1039, found 397.1041.

4-甲基苯基-[(4-氟苯基-5-乙氧甲酰基-6-甲基)-2-噻啶基]二硫醚 (**4b**): 无色油状物 (1.26 g, 731%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09~6.95 (m, 4H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.72, 167.80, 166.44, 162.84, 138.35, 133.09, 132.10, 130.50, 129.73, 122.36, 115.78, 62.02, 22.66, 21.15, 13.74. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.0945, found 415.0948.

辅助材料(Supporting Information) 合成产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载。

References

- [1] (a) Arterburn, J. B.; Perry, M. C.; Nelson, S. L.; Dible, B. R.; Holguin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9309.
(b) Yang, J.; Stuart, M. A. C.; Kamperman, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8271.
(c) Saito, G.; Swanson, J. A.; Lee, K. D. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, *55*, 199.
- [2] (a) Otto, S.; Furlan, R. L. E.; Sanders, J. K. M. *Science* **2002**, *297*, 590.
(b) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
(c) Mandal, B.; Basu, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13854.
- [3] (a) Sinha, P.; Kundu, A.; Roy, S.; Prabhakar, S.; Vairamani, M.; Sankar, A. R.; Kunwar, A. C. *Organometallics* **2001**, *20*, 157.
(b) Ranu, B. C.; Mandal, T. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 5793.
(c) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236.
(d) Arisawa, M.; Suzuki, T.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214.
(e) Duan, Z.; Ranjit, S.; Zhang, P.; Liu, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3666.
(f) Gogoi, P.; Gogoi, S. R.; Kalita, M.; Barman, P. *Synlett* **2013**, 873.
(g) Cheng, J.-H.; Yi, C.-L.; Liu, T.-J.; Le, C.-F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8440.
(h) Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
(i) Ge, W.; Wei, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066.
(j) Xu, X.-B.; Liu, J.; Zhang, J.-J.; Wang, Y.-W.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 550.
- [4] (a) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.
(b) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241.
- [5] (a) Kondo, T.; Uenoyama, S.-Y.; Fujita, K.-I.; Mitsudo, T.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 482.
(b) Singh, S.; Yadav, L. D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3932.
(c) Matsumoto, K.; Sanada, T.; Shimazaki, H.; Shimada, K.; Hagiwara, S.; Fujie, S.; Ashikari, Y.; Suga, S.; Kashimura, S.; Yoshida, J. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 325.
- [6] (a) Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 763.
(b) Arisawa, M.; Fujimoto, K.; Morinaka, S.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12226.
(c) Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.
(d) Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739.
(e) Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 601.
(f) Hu, B.-L.; Pi, S.-S.; Qian, P.-C.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1300.
(g) Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *38*, 5275.
- [7] (a) Grayson, E. J.; Ward, S. J.; Hall, A. L.; Rendle, P. M.; Gamblin, D. P.; Batsanov, A. S.; Davis, B. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9740.
(b) Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4193.
(c) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2849.
(d) Zhang, S.; Qian, P.; Zhang, M.; Hu, M.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6732.
(e) Zhu, N.; Zhang, F.; Liu, G. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 531.
(f) Mitamura, T.; Iwata, K.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3880.

- (g) Deng, H.; Li, Z.; Ke, F.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4840.
(h) Kundu, D.; Ahammed, S.; Ranu, B. C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2024.
(i) Mukherjee, N.; Chatterjee, T.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11110.
- [8] For selected examples, see: (a) Du, Y.; Yang, H.-C.; Xu, X.-L.; Wu, J.; Xu, Z.-K. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3822.
(b) Chauhan, D.; Kumar, P.; Joshi, C.; Labhsetwar, N.; Ganguly, S. K.; Jain, S. L. *New J. Chem.*, **2015**, *39*, 6193.
(c) Bagi, N.; Kaizer, J.; Speier, G. O. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45983.
(d) Talla, A.; Driessen, B.; Straathof, N. J. W.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L.; Hessel, V.; Noël, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2180.
- [9] (a) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
(b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
(c) Wan, J.-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, 3943.
(d) Quan, Z.-J.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 876 (in Chinese).
- (权正军, 张彰, 达玉霞, 王喜存, 有机化学, **2009**, *29*, 876.)
- [10] (a) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Wang, Z.-J.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1884.
(b) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Jing, F.-Q.; Jia, X.-D.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 325.
(c) Du, B.-X.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1270.
(d) Guo, Y.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45479.
- [11] Hayashi, M.; Okunaga, K.-i.; Nishida, S.; Kawamura, K.; Eda, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6734.
- [12] (a) Lo, W. S.; Hu, W. P.; Lo, H. P.; Chen, C. Y.; Kao, C. L.; Vandavasi, J. K.; Wang, J. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5570.
(b) Vandavasi, J. K.; Hub, W.-P.; Chen, C.-Y.; Wang, J.-J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8895.
- [13] Liebeskind, L. S.; Srogl, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- [14] Wang, X. C.; Quan, Z. J.; Wang, F.; Wang, M. G.; Zhang, Z.; Li, Z. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 451.

(Li, L.; Lu, Z.)