仲胺介入的丙炔酸甲酯与亚胺的环合反应

马鸿飞^a 黄浩^a 宿江岭^b 钮长盛^a
吴正光^c 卜洪忠^a 李玉峰^{*,a}

(^a 南京工业大学化学与分子工程学院 南京 211816)

(^b 山东万博化工有限公司 淄博 255000)

(^c 南京大学化学化工学院 南京 210093)

摘要 建立了一种合成四氢嘧啶衍生物的方法。仲胺与丙炔酸甲酯发生 Michael 加成反应, 生成 β -氨基丙烯酸酯; 向 β -氨基丙烯酸酯及亚胺的混合物中加入有机酸, 常温下数分钟内发生环合反应得到四氢嘧啶衍生物, 仲胺以铵盐形式离去。该反应对甲醛亚胺具有良好的适应性。

关键词 丙炔酸甲酯; 亚胺; 胺介入反应; 四氢嘧啶衍生物

Secondary Amine-Mediated Cyclization of Methyl Propiolate with Imines

Ma, Hongfei^a Huang, Hao^a Su, Jiangling^b Niu, Changsheng^a
Wu, Zhengguang^c Bu, Hongzhong^a Li, Yufeng^{*,a}

(^a College of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

(^b Shandong Wanbo Chemical Industry Corporation, Zibo 255000)

(^c Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

Abstract A facile method for the synthesis of tetrahydropyrimidines is described. Diethylamine was treated with methyl propiolate to provide Michael adduct (β -amino acrylate). In the presence of organic acid, the cyclization between imines with β -aminoacrylate occurred at room temperature and completed within several minutes to give tetrahydropyrimidines with liberation of ammonium salt. Formaldimines show good toleration to the reaction.

Keywords methylpropiolate; imine; amine-mediated reaction; tetrahydropyrimidines

众所周知, 胺催化在当代有机合成中扮演了很重要的角色。其与金属和金属盐催化剂相比, 避免了重金属对环境的污染。大量文献表明, 胺催化剂催化活性较高, 受到众多有机合成工作者的关注^[1~4]。本文便采用了仲胺介入的方法合成了四氢嘧啶衍生物。很多四氢嘧啶杂环衍生物具有良好的生物活性或药理作用, 据文献报道, 具有该骨架的化合物对人类免疫缺陷病毒(HIV)和阿尔兹海默病具有一定活性^[5,6]。江焕峰课题组^[7~9]报道由炔、胺和甲醛三组分在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中一锅法合成四氢嘧啶, 但是反应时间过长。靳通收等^[10]报道了室温无溶剂条件下, 以芳醛、 β -酮酸酯和尿素合成四氢嘧啶酮衍生物。胡永洲课题组^[11]报道了芳基异氰酸

酯与 β -芳胺基苯丙酮合成四氢嘧啶酮衍生物。

我们课题组致力于多组分反应(MCRs)构建杂环化合物^[12~14], 并报道了由丙炔酸甲酯和亚胺 **1a** 一锅法合成多取代咪唑烷的反应(Scheme 1)^[14]。在对该反应的后继研究中, 发现仲胺可与丙炔酸甲酯顺利发生 Michael 加成反应得到缺电子烯胺 **2a** (β -氨基丙烯酸甲酯), 该烯胺可与亚胺 **1a** 在二氯乙烷中被质子酸(无水氯化氢)催化发生反应, 产生一种新的物质, 对其分离后经过核磁表征, 该物质具有四氢嘧啶杂环结构(**4a**)。通过条件优化, 以有机小分子羧酸代替了无水氯化氢, **4a** 产率可达到 90%, 并可应用于甲醛亚胺底物。该反应具有胺基作为离去基团的特征, 从丙炔酸甲酯、亚胺到四氢嘧啶

* E-mail: yufengli@njtech.edu.cn

Received December 31, 2015; revised January 20, 2016; published online February 24, 2016.

图式 1 丙炔酸甲酯与甲醛亚胺发生环合的不同途径

Scheme 1 Cyclization of methyl propiolate and imine in different routes

(4a)的转化中,仲胺的作用类似于小分子催化剂,对反应方向的控制产生关键性的影响。

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

β -胺基丙烯酸酯 **2a** 按照文献方法制备^[17,18]: 二氯乙烷作为溶剂, 二乙胺与丙炔酸甲酯顺利发生加成反应, 得到淡黄色液体 **2a**。

以亚胺^[15,16] (**1a**, 20.0 mmol)与 β -胺基丙烯酸酯 **2a** (10.0 mmol)为反应底物, 对反应溶剂、催化剂进行筛选, 结果见表 1。

不使用质子酸, 仅乙醇溶剂中有产物生成, 但收率很低, 仅达到 12% (表 1, Entry 1)。其它如 DMF、水、二氯乙烷(DCE)、甲苯作为溶剂均无相应产物产生(表 1, Entries 4, 7, 10 和 13)。在使用乙醇作为溶剂时, 加入等物质的量的硫酸(10.0 mmol), 反应室温下即可进行, 并可有效提高产物的收率至 46% (表 1, Entry 2)。氯化氢对反应有一定促进作用, 但显著低于硫酸的催化效果 (Table 1, Entry 3)。甲苯、DMF、纯水和二氯乙烷作为溶剂时, 硫酸的催化效果普遍优于无水氯化氢(表 1, Entries 5~6, 8~9, 11~12, 13~15)。用无机酸催化该反应最好的结果是 DMF 作溶剂, 硫酸作催化剂, **4a** 收率可达到 54%。

以上结果说明质子酸对反应具有催化作用, 并且对胺基具有成盐作用, 有利于其以铵离子形式离去。但在上述无机酸催化的反应中均产生大量的复杂副产物, 产物难以结晶, 只能用层析方法进行纯化。而使用过量甲酸、冰醋酸有机小分子羧酸作为溶剂兼催化剂, 取得了令人满意的结果。**2a** 与 **1a** 在醋酸中常温下即可迅速反应, 仅需几分钟即可完成, 不仅反应时间大大缩短, 收率也达到 90% (表 1, Entry 16)。使用甲酸具有类似的效果(表 1, Entry 17)。反应的后处理也得到很好的优化: 反应结束后加入适量水, 产物即可析出, 经简单重结晶即可得到核磁级产物。

表 1 环合反应条件的优化

Table 1 Condition optimization of the cyclization

Entry	Catalyst	Condition	Yield ^a /%
1	—	CH ₃ CH ₂ OH, Reflux, 5 h	12
2	H ₂ SO ₄ ^b	CH ₃ CH ₂ OH, 25 °C, 3 h	46
3	HCl ^c	CH ₃ CH ₂ OH, 25 °C, 3 h	20
4	—	DMF, Reflux, 5 h	0
5	H ₂ SO ₄ ^b	DMF, 25 °C, 3 h	54
6	HCl ^c	DMF, 25 °C, 3 h	35
7	—	H ₂ O, reflux, 5 h	0
8	H ₂ SO ₄ ^b	H ₂ O, reflux, 5 h	12
9	HCl ^c	H ₂ O, reflux, 5 h	5
10	—	DCE, reflux, 5 h	0
11	H ₂ SO ₄ ^b	DCE, 25 °C, 3 h	25
12	HCl ^c	DCE, 25 °C, 3 h	10
13	—	Toluene, reflux, 5 h	0
14	H ₂ SO ₄ ^b	Toluene, 25 °C, 3 h	30
15	HCl ^c	Toluene, 25 °C, 3 h	11
16	CH ₃ COOH ^d	CH ₃ COOH, 25 °C, 5 min	90
17	HCOOH ^d	HCOOH, 25 °C, 5 min	87

^a The separated yield; ^b 1.0 equiv.; ^c 1.0 equiv.; ^d excessive amounts.

1.2 几种仲胺参与反应的情况

对几种仲胺参与的反应进行了研究: 以几种易得的仲胺先与丙炔酸甲酯作用得到相应的 β -胺基丙烯酸甲酯, 再以其与亚胺 **1a** 在醋酸存在的条件下进行环合反应, **4a** 收率情况如 Scheme 2 所示。其中二甲胺的效果与二乙胺的效果相当, 其它杂环仲胺参与的反应收率有所降低。

图式 2 其它仲胺参与反应的结果

Scheme 2 The results of several secondary amines-participated reactions

1.3 亚胺底物的拓展

在优化的反应条件下, 对甲醛亚胺的结构进行了拓展。无论脂肪胺-甲醛亚胺(表 2, Entries 1~6)还是芳香胺-甲醛亚胺(表 2, Entries 7~12), 反应均获得良好的收率。但 *N*-亚甲基-2-吡啶胺、*N*-亚甲基-4-氯苯胺以及 *N*-亚甲基-3-三氟甲基苯胺按上述方法与 **2a** 作用均不能得到目标产物, 该结果似乎表明带有吸电子基团的芳香胺

与甲醛形成的亚胺不适于此反应. 脂肪醛、芳香醛和糠醛与苯胺缩合形成的亚胺也不适用于该反应. 当使用脂肪醛-芳香胺亚胺参加反应时, 由于亚胺在反应条件下

的稳定性差, 发生分解, 未能得到目标产物. 芳香醛和糠醛与苯胺形成的亚胺在该反应条件下不能发生环合反应.

表 2 四氢嘧啶衍生物的合成
Table 2 Synthesis of tetrahydropyrimidines

Entry	Product	Yield ^a /%	Entry	Product	Yield ^a /%
1		90	7		87
2		95	8		88
3		93	9		87
4		85	10		84
5		80	11		75
6		87	12		89

^a The separated yield.

1.4 反应机理

根据实验结果, 该反应具有酸催化反应机理, 其可能的历程如 Scheme 3 所示. 首先 **1a** 的质子化得到 **5**, **5** 中碳正电性得到提高. **2a** 在氮原子的给电子效应的驱动下, 对 **5** 进行加成反应得到中间体 **6**. 该步骤中质子酸对 **1a** 的质子化是非常重要的, 因为 **2a** 中即使存在仲胺基团的推电子作用, 酯的吸电子效应使其给出 π 电子的能力也是有限的. **6** 对另一分子的亚胺进行亲核加成, 得到中间体 **7**, **7** 发生分子内亲核加成得到 **8**, 继而迅速发生消去反应, 得到产物 **4a**, 同时释放出二乙铵盐. 苯胺-芳香醛亚胺参与环合反应, 不能获得目标产物, 其原因可能是因为芳香醛亚胺碳正电性不够, 并且位阻大而不能接受 **2** 的加成. 带有吸电子基团的芳香胺形成的芳香胺-甲醛亚胺参与反应未发现有任何产物产生, 我们推测可能因为吸电子基团存在不易被醋酸质子化, 所以反应不能引发.

图式 3 亚胺与 β -胺基丙烯酸甲酯的环合反应历程

Scheme 3 The probable mechanism of the cyclization between imines and β -aminoacrylate

2 结论

本文以丙炔酸甲酯为起始原料, 由小分子仲胺介入, 先形成 β -胺基丙烯酸酯, 再与两分子亚胺在质子酸催化下发生环合, 铵离子离去, 合成了高收率的四氢嘧啶衍生物. 环合反应时间快, 收率高, 且后处理简单. 如 Scheme 1 所示, 丙炔酸酯与两分子亚胺的三组分反应, 在氯化亚铜催化下可得到咪唑烷衍生物. 而由于仲胺的介入, 则获得了结构迥异的四氢嘧啶杂环衍生物, 这正说明多组分反应往往具有可调控性. 改变反应条件、催化剂等因素是控制其反应历程从而获得结构多样

性产物的关键.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Bruker 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); 熔点用 X-4 精密显微熔点测定仪测定(熔点未校正); 元素分析使用的仪器为 EuroVector EA3000. 所用的药品和试剂均为市售的分析纯或化学纯, 所有亚胺合成均参照文献[15, 16], 所有 β -胺基丙烯酸甲酯合成均参照文献[17, 18].

3.2 实验方法

3.2.1 β -二乙胺基丙烯酸甲酯(**2a**)的制备

在装有电动搅拌的 100 mL 四口烧瓶中加入 1,2-二氯乙烷(30 mL)、丙炔酸甲酯(0.1 mol). 用滴液漏斗缓慢滴加二乙胺(**3a**, 0.1 mol), 控制反应温度 $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$. 滴加完毕后, 常温搅拌 30 min, TLC 跟踪至原料完全反应为 β -胺基丙烯酸酯(**2a**). 旋转蒸发脱去反应溶剂, 得到淡黄色液体 **2a**, 产率 97%.

3.2.2 四氢嘧啶衍生物的制备

磁力搅拌下, 向装有醋酸(15 mL)的 50 mL 四口烧瓶中加入亚胺 **1a** (20.0 mmol)和 **2a** (10.0 mmol), 常温搅拌 5 min. 反应结束后加入 70 mL 水, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯混合溶剂重结晶, 烘干, 得到四氢嘧啶衍生物 **4a**, 产率 90%. 此纯化方法适用于产物 **4a**~**4f** 的制备.

脂肪胺-甲醛亚胺制备的四氢嘧啶衍生物 **4g**~**4l** 为液体, 其纯化方法: 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 ($20\text{ mL}\times 2$), 减压下浓缩溶剂. 所得残余物用制备薄层硅胶板纯化分离 [$V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚})=1:10$] 得到最终产物.

1,3-二苯基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4a**): 白色固体, 产率 90%. m.p. $120\sim 122\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (s, 1H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.25~7.19 (m, 2H), 7.12~7.09 (m, 1H), 7.07~7.01 (m, 2H), 6.96~6.86 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 148.8, 144.1, 140.5, 129.7, 129.3, 123.7, 121.1, 117.9, 117.8, 99.6, 77.4, 77.1, 76.8, 64.5, 51.0, 47.5. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 73.45, H 6.16, N 9.52; found C 73.47, H 6.14, N 9.50.

1,3-二(4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4b**): 白色固体, 产率 95%. m.p. $127\sim 129\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 6.99~6.84 (m, 6H), 6.80~6.74 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz,

CDCl_3) δ : 167.5, 156.4, 154.5, 142.7, 141.4, 138.0, 120.3, 120.0, 114.9, 114.5, 97.9, 66.5, 55.5, 55.5, 50.9, 47.9. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C 67.78, H 6.26, N 7.90; found C 67.83, H 6.21, N 7.91.

1,3-二(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4c**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 90~92 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 146.5, 141.9, 140.7, 133.4, 130.6, 130.2, 129.8, 118.1, 118.0, 98.8, 65.0, 50.9, 47.7, 20.7, 20.5. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.51, H 6.88, N 8.69; found C 74.48, H 6.89, N 8.68.

1,3-二(3-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4d**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 83~85 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H), 7.32~7.15 (m, 1H), 7.09~6.88 (m, 2H), 6.84~6.63 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 148.8, 144.2, 140.6, 139.7, 139.0, 129.5, 129.1, 124.5, 122.0, 118.9, 118.6, 114.9, 114.8, 99.5, 64.5, 51.0, 47.6, 21.7, 21.6. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.51, H 6.88, N 8.69; found C 74.49, H 6.87, N 8.70.

1,3-二(3,5-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4e**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.55~6.53 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 148.9, 144.3, 140.8, 139.4, 138.7, 125.5, 122.9, 115.9, 115.8, 99.3, 64.6, 50.9, 47.6, 21.6, 21.5. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 75.40, H 7.48, N 7.99; found C 75.39, H 7.46, N 8.00.

1,3-二(3-叔丁基苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4f**): 黄色固体, 产率 87%. m.p. 97~99 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (s, 1H), 7.15~7.13 (m, 2H), 7.02~6.92 (m, 2H), 6.89~6.87 (m, 2H), 6.82~6.63 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 153.2, 152.3, 148.8, 144.2, 140.6, 129.4, 128.9, 121.0, 118.3, 115.6, 115.3, 115.1, 114.9, 99.8, 64.6, 50.9, 48.5, 34.9, 34.7, 31.4, 31.3. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: C 76.81, H 8.43, N 6.89; found C 76.83, H 8.46, N 6.87.

1,3-二正丁基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4g**): 黄色液体, 产率 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38

(s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.11~3.08 (m, 2H), 2.51~2.45 (m, 2H), 1.56~1.45 (m, 4H), 1.41~1.24 (m, 4H), 0.95 (t, $J=8.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.9, 144.7, 91.5, 66.6, 53.6, 52.6, 50.3, 47.7, 31.1, 30.0, 20.5, 19.7, 13.9, 13.6. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 66.10, H 10.30, N 11.01; found C 66.08, H 10.28, N 11.04.

1,3-二苄基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4h**): 黄色固体, 产率 88%. m.p. 82~84 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.33~7.30 (m, 3H), 7.29~7.24 (m, 2H), 7.23~7.17 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 144.9, 138.3, 136.7, 128.9, 128.3, 128.0, 127.7, 127.2, 93.0, 65.4, 57.7, 57.2, 50.6, 47.9. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.51, H 6.88, N 8.69; found C 74.52, H 6.89, N 8.70.

1,3-二环己基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4i**): 黄色液体, 产率 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.95~2.85 (m, 1H), 2.50~2.40 (m, 1H), 1.99~1.88 (m, 2H), 1.88~1.72 (m, 5H), 1.72~1.66 (m, 3H), 1.51~1.45 (m, 2H), 1.45~1.35 (m, 5H), 1.35~1.06 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.7, 143.3, 92.6, 62.4, 62.1, 58.3, 50.2, 44.9, 31.8, 30.5, 25.9, 25.6, 25.4, 25.2. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: C 70.55, H 9.87, N 9.14; found C 70.52, H 9.87, N 9.16.

1,3-二乙基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4j**): 黄色液体, 产率 84%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.7, 144.0, 91.8, 65.8, 50.2, 48.0, 47.2, 46.8, 14.2, 13.0. Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 60.58, H 9.15, N 14.13; found C 60.70, H 9.16, N 14.13.

1,3-二丙基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4k**): 黄色液体, 产率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.80 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.33~1.23 (m, 4H), 0.66 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 144.5, 91.3, 66.5, 55.3, 54.6, 49.9, 47.4, 22.1, 20.9, 11.5, 10.8. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 63.68, H 9.80, N 12.38; found C 63.68, H 9.81, N 12.36.

1,3-二异丙基-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(**4l**): 黄色液体, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.46~3.32

(m, 1H), 2.90~2.83 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.6, 142.7, 93.2, 62.0, 53.7, 50.3, 50.2, 45.1, 21.1, 20.1. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 63.68, H 9.80, N 12.38; found C 63.68, H 9.81, N 12.37.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a~4i** 的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Catherine, A.; Scott, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12394.
- [2] Varinder, K.; Chrystel, L.; Franck S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596.
- [3] Morris, M.; Michael, M.; Bernd, S.; Rainer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258.
- [4] Kerstin, R.; Rainer, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1878.
- [5] De Lucca, G.; Liang, J.; De Lucca, I. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 135.
- [6] Dunbar, P.; Durant, G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J.; Smith, A.; Sbeih, S.; Ngur, D.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer, W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2774.
- [7] Cao, H.; Wang, X.; Jiang, H.; Zhu, Q.; Zhang, M.; Liu, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11623.
- [8] Zhang, M.; Jiang, H.; Liu, H.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4111.
- [9] Zhu, Q.; Jiang, H.; Li, J.; Zhang, M.; Wang, X. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4604.
- [10] Jin, T.; Zhao, Y.; Liu, L.; Li, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 975 (in Chinese).
(靳通收, 赵莹, 刘利宾, 李同双, 有机化学, **2006**, *26*, 975.)
- [11] Xue, N.; Chen, Y.; Lv, X.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 325 (in Chinese).
(薛娜, 陈也伟, 吕秀阳, 胡永洲, 有机化学, **2008**, *28*, 325.)
- [12] Li, Y.; Shi, J.; Wu, Z.; Wang, X.; Wu, X.; Gu, J.; Bu, H.; Ma, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2472.
- [13] Li, Y.; Wu, Z.; Shi, J.; Pan, Y.; Bu, H.; Ma, H.; Gu, J.; Huang, H.; Wang, Y.; Wu, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8971.
- [14] Li, Y.; Wu, Z.; Shi, J.; Bu, H.; Gu, J.; Pan, Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3134.
- [15] Sartori, G.; Bigi, F.; Maggi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1315.
- [16] Malkov, A.; Vrankova, K.; Stoncius, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839.
- [17] Jiang, Y.; Zhong, Y.; Lourdasamy, E.; Park, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133.
- [18] Drev, M.; Groselj, U.; Mevec, S.; Pusavec, E.; Strekelj, J.; Golobic, A.; Dahmann, G.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8267.

(Lu, Y.)