无溶剂无催化剂条件下三组分一锅合成 2,4,6-三芳基嘧啶衍生物的新方法

丁雨昕^{a,b} 马永敏^{*,a,b} 陈 静^{*,a}

(^a 浙江中医药大学药学院 浙江杭州 310053)

(^b 台州大学医药化工学院 浙江台州 318000)

摘要 以 1,3-二酮、苯甲醛和醋酸铵为原料,成功地开发了一种简便、高效、无溶剂和催化剂的三组分一锅合成法,高收率地得到了 2,4,6-三芳基嘧啶化合物. 此方法提供了一条“绿色”合成嘧啶骨架新策略.

关键词 无催化剂; 无溶剂; 一锅法; 三组分反应; 2,4,6-三芳基嘧啶

Novel Three-Component Annulation for the Synthesis of 2,4,6-Triarylpyrimidines under Solvent-Free and Catalyst-Free Conditions

Ding, Yuxin^{a,b} Ma, Yongmin^{*,a,b} Chen, Jing^{*,a}

(^a School of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053)

(^b School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou, Zhejiang 318000)

Abstract 2,4,6-Triarylpyrimidines were synthesized via a simple, efficient, one-pot, three-component reaction from 1,3-diketones, benzaldehydes and ammonium acetate under solvent-free and catalyst-free conditions in good to excellent yields. This “green” methodology provides an eco-friendly protocol for the construction of the pyrimidine framework.

Keywords catalyst-free; solvent-free; one-pot; three-component reaction; 2,4,6-triarylpyrimidine

嘧啶环骨架广泛存在于天然产物中^[1], 具有广泛的生物活性, 如抗肿瘤、抗菌、抗寄生虫、抗疟及抗惊厥作用等^[2], 其中 2,4,6-三取代嘧啶结构更是药物的重要骨架(图 1)^[3]. 嘧啶环在有机化学和药物化学中同样非常

重要, 一些嘧啶类化合物被广泛用于聚合物和超分子化学中^[4], 还有一些含有嘧啶环的共轭分子是发光组件^[5]和分子导线^[6]的潜在候选分子. 鉴于嘧啶环的重要性, 发展绿色、高效的嘧啶类化合物的合成方法十分必要.

图 1 代表性的 2,4,6-三取代嘧啶化合物
Figure 1 Representative 2,4,6-trisubstituted pyrimidines

* Corresponding authors. E-mail: yongmin.ma@tzc.edu.cn; cjmaggie@163.com

Received May 28, 2020; revised June 28, 2020; published online July 22, 2020.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY19H300001), the Zhejiang Chinese Medicinal University Foundation (No. 2018ZG31) and the “Teacher Professional Development Project” for Domestic Visitors of Institutions of Higher Learning in 2019 (No. FX2019020).

浙江省自然科学基金(No. LY19H300001)、浙江中医药大学校级科研基金(No. 2018ZG31)和 2019 年度高等学校国内访问者“教师专业发展项目”(No. FX2019020)资助项目.

迄今为止,关于 2,4,6-三取代嘧啶类化合物的合成方法有很多,主要包括: α,β -不饱和酮与脒的反应^[7],醛、脒和二甲基亚砜(DMSO)在碱性条件下的环合^[8]; α,β -不饱和酮、苄醇与 NH_4OAc 的反应^[9]; 铱或 Pt/C 催化伯醇或仲醇与脒的反应^[10]; 碱性条件下脒、芳炔和醛的反应^[11]; 炔、酮与脒的反应^[12]; 通过 Suzuki 偶联反应将卤代嘧啶芳基化^[13]; 芳香甲基酮、苯甲醛、苯腈和羟胺在微波辐射下的一锅合成法^[14]以及 2,4,5-三取代咪唑啉的重排反应^[15]等。然而,这些方法都存在一些缺陷,比如依赖于昂贵的金属催化剂、需要酸性或碱性的反应条件、反应时间长、反应条件苛刻或后处理麻烦及适用范围窄等。因此,发展嘧啶类衍生物的合成新方法仍非常必要。2009 年,Heravi 等^[16]报道了杂多酸(HPA)催化条件下用 1,3-二酮、苯甲醛和醋酸铵合成 2,4,6-三取代嘧啶类化合物的方法。该反应需要在 Keggin 型杂多酸($\text{H}_6[\text{PMo}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$)催化下进行,且只完成了苯环对位取代的 1,3-二酮与间、对位取代的苯甲醛的合成,适用范围窄,且产物收率中等(60%~70%)。本课题组^[17]在前期也发现了一种 TfOH 催化甲基酮、醛和醋酸铵一锅合成 2,4,6-三取代嘧啶类化合物的新方法,此方法简便易行,但得到的产物也有一定的局限性,且反应同样需要酸性催化剂并在溶剂 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)中进行。在前期工作的基础上,我们继续探索嘧啶合成的新方法,在此,将报道一种无溶剂无催化剂条件下以 1,3-二酮、苯甲醛和醋酸铵为原料一锅合成 2,4,6-三取代嘧啶类化合物的新方法(Scheme 1)。

图式 1 2,4,6-三取代嘧啶化合物的合成方法

Scheme 1 Synthetic approaches to 2,4,6-trisubstituted pyrimidines

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以二苯甲酰甲烷(**1a**)和苯甲醛(**2a**)为原料,探索此反应的最佳环合条件,结果见表 1。首先,探索了不同“N”源(醋酸铵、甲酸铵、氯化铵、苄胺和氨水)对反应的影响(Entries 1~5)。结果显示,醋酸铵作为“N”源时反应活性最佳,收率达到 79%;当以甲酸铵和氯化铵作为“N”源时,收率极低,分别为 18%和 19%;当以苄胺为“N”源时,只能得到微量的产物;而以氨水为“N”源时,反应无法进行。于是,以醋酸铵为“N”源,考察了醋酸铵的投料比对产率的影响(Entry 1 vs. Entries 10~13)。

当醋酸铵的投料比从 1 equiv.增加到 3 equiv.时,收率从 20%提高到了 79%;但是继续增加醋酸铵的投料比,对产物收率影响不大。这表明,醋酸铵与原料的最佳投料比为 3 : 1。然后探索了不同溶剂对反应的影响(Entry 1 vs Entries 6~9)。当以二甲基亚砜(DMSO)或 DMF 为溶剂时,反应无法进行;当以乙腈或甲苯为溶剂时,产物收率分别为 19%和 61%;而当该反应在无溶剂条件先进行,收率可达 79%。接着,改变反应温度,考察其对反应收率的影响(Entry 1 vs Entries 14~18)。结果表明,反应温度 100 °C 以下时,反应无法进行;当温度从 110 °C 升温至 120 °C,收率随着温度的升高而增加;但当温度升至 130 °C 时,收率并没有继续增加。由此说明,该反应的最佳反应温度为 120 °C。最后,考察了反应时间对反应收率的影响(Entry 1 vs Entries 19~23)。发现反应时间从 4 h 延长到 26 h,收率随着时间的延长

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Solvent	“N” source	“N” source/ equiv.	Time/h	<i>t</i> /°C	Yield/%
1	—	NH_4OAc	3	26	120	79
2	—	Ammonium formate	3	26	120	18
3	—	NH_4Cl	3	26	120	19
4	—	Benzylamine	3	26	120	Trace
5	—	$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3	26	120	NR
6	DMSO	NH_4OAc	3	26	120	NR
7	DMF	NH_4OAc	3	26	120	NR
8	CH_3CN	NH_4OAc	3	26	120	19
9	PhMe	NH_4OAc	3	26	120	61
10	—	NH_4OAc	1	26	120	20
11	—	NH_4OAc	2	26	120	28
12	—	NH_4OAc	4	26	120	71
13	—	NH_4OAc	5	26	120	70
14	—	NH_4OAc	3	26	40	NR
15	—	NH_4OAc	3	26	80	NR
16	—	NH_4OAc	3	26	100	NR
17	—	NH_4OAc	3	26	110	50
18	—	NH_4OAc	3	26	130	71
19	—	NH_4OAc	3	4	120	NR
20	—	NH_4OAc	3	6	120	20
21	—	NH_4OAc	3	12	120	53
22	—	NH_4OAc	3	20	120	60
23	—	NH_4OAc	3	30	120	81

^a Reaction conditions: **1a** (1 mmol), **2a** (1 mmol) and “N” source at the indicated amount in a sealed tube at the indicated reaction time and temperatures.

而增加; 但当反应时间继续延长到 30 h, 收率没有明显的增加. 综上所述, 该反应的最佳反应条件为: 二苯甲酰甲烷(**1a**, 1 mmol)、苯甲醛(**2a**, 1 mmol)和醋酸铵(3 mmol)在无溶剂条件下 120 °C 反应 26 h.

1.2 反应底物拓展

在最优的反应条件下, 进一步考察了此反应条件的底物普适性(表 2). 首先, 选择了不同取代的苯甲醛 **2** 与二苯甲酰甲烷(**1a**)进行反应(Entries 1~11). 结果显示, 除强吸电子基对硝基苯甲醛(**2i**)外, 苯甲醛上无论是推电子基团还是吸电子基团都能成功得到目标产物 **3aa**~**3ak**. 然而, 取代基的位置对收率影响较大, 苯甲醛对位或间位有取代基时, 除了间甲氧基苯甲醛(**2e**)外反应收率都能达到 80%~86%, 但是邻位有取代基的苯甲醛只有中等收率 60%. 由此说明, 空间位置是该反应的主要影响因素. 为了进一步扩大底物的普适性, 尝试不同的芳杂环醛与二苯甲酰甲烷(**1a**)进行反应, 非常遗憾的是都没能得到目标产物, 只得到了氨代中间体 **A** (Scheme 2).

图式 2 二苯甲酰甲烷与芳杂环醛的反应

Scheme 2 1,3-Diphenylpropane-1,3-dione reacted with heteroaryl aldehydes

接下来, 又用不同取代的二苯甲酰甲烷 **1** 与苯甲醛反应(表 2). 结果显示, 当二苯甲酰甲烷的苯环对位或间位有取代基时, 反应都能顺利进行且产率较高(79%~86%, Entries 12~23); 但若苯环邻位有取代基时, 无法得到相应的目标产物 **3na**~**3pa**, 可能同样是因为空间位阻效应(Entries 24~26). 在此反应中, 当选择苯环上取代基均不同的二苯甲酰甲烷与苯甲醛进行反应时, 可高收率地得到 2,4,6 位不同取代基的嘧啶衍生物(Entry 20). 而当取代的二苯甲酰甲烷与取代的苯甲醛进行反应时, 同样可以高收率地得到三个苯环上都有取代基的

嘧啶衍生物(Entry 27). 此外, 又进一步考察反应的实用性, 放大反应规模, 结果显示, 收率没有明显降低(Entry 1).

表 2 反应底物拓展^{a,b}
Table 2 Scope of the substrates

Entry	Product	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Yield ^b /%
1	3aa	Ph	Ph	Ph	79, 75 ^c
2	3ab	Ph	Ph	2-ClC ₆ H ₄	60
3	3ac	Ph	Ph	2-BrC ₆ H ₄	59
4	3ad	Ph	Ph	3-MeC ₆ H ₄	81
5	3ae	Ph	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	51
6	3af	Ph	Ph	3-BrC ₆ H ₄	80
7	3ag	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	84
8	3ah	Ph	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0
9	3ai	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	81
10	3aj	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	86
11	3ak	Ph	Ph	4-BrC ₆ H ₄	85
12	3ba	4-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	83
13	3ca	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	84
14	3da	4-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	81
15	3ea	3-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	79
16	3fa	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	Ph	85
17	3ga	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	Ph	81
18	3ha	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	Ph	85
19	3ia	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	Ph	86
20	3ja	4-ClC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	Ph	82
21	3ka	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	Ph	82
22	3la	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	Ph	83
23	3ma	3-BrC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	Ph	80
24	3na	2-MeC ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	Ph	0
25	3oa	2-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	Ph	0
26	3pa	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	Ph	0
27	3kl	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	80

^a Reaction conditions: **1** (1 mmol), **2** (1 mmol) and NH₄OAc (3 mmol), 120 °C, 26 h; ^b Isolated yield; ^c 10 mmol scale.

1.3 可能的反应机理

基于以上实验结果, 我们提出了此 2,4,6-三芳基嘧啶类化合物合成方法可能的反应机理(Scheme 3). 1,3-二酮 **1** 先与醋酸铵反应, 一个甲酰基转变为亚胺, 得到中间体 **A'**. **A'** 转变为 **A** 后与醛 **2** 缩合得到一个新的亚胺中

中间体 **B** 和一分子水. 中间体 **B** 继续与醋酸铵反应转变为中间体 **C**, 接着通过分子内环合得到中间体 **D**. 中间体 **D** 在空气中被氧化得到目标产物 **3**.

图式 3 合成 2,4,6-三芳基嘧啶类化合物可能的反应机理
Scheme 3 Possible mechanism for the synthesis of 2,4,6-triarylpyrimidines

2 结论

发展了一条以 1,3-二酮、苯甲醛和醋酸铵为原料, 三组分一锅合成 2,4,6-三芳基嘧啶类化合物的新方法. 该合成方法无需任何催化剂和溶剂, 具有绿色环保、操作简便、经济高效且普适性广等特点, 为具有嘧啶骨架的生物活性化合物及复杂药物分子的合成提供了一条新的合成途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

以四甲基硅烷为内标, CDCl_3 为溶剂, 在瑞士布鲁克拜厄斯宾有限公司 AVANCE III HD 400 核磁共振波谱仪(400 MHz)上记录了 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱(400 和 101 MHz). 熔点用 WRS-1B 仪器测定. 用 Waters Q-TOF-Premier 质谱仪获得了高分辨质谱. 所有试剂和溶剂均来自商业来源. 所有反应均采用薄层色谱法(TLC)进行监测. 薄层色谱分析均在预涂硅胶板(青岛海阳化工有限公司)进行. 以石油醚和乙酸乙酯为洗脱剂, 在硅胶(240~400 目)上进行柱层析.

3.2 2,4,6-三芳基嘧啶合成

将 1,3-二酮 **1** (1 mmol)、苯甲醛 **2** (1 mmol)、醋酸铵(3 mmol)加入反应管中, 在 120 $^\circ\text{C}$ 的密闭管中搅拌反应 26 h, 用薄层色谱法监测反应. 反应完成后, 用水(15.0 mL)和乙酸乙酯(8.0 mL)萃取反应混合物. 然后分离有机相和水相, 并用乙酸乙酯(8 mL $\times$ 3)萃取水相. 用无水硫酸钠干燥混合的有机相, 然后减压蒸馏去除溶

剂, 所得粗产物用柱层析纯化, 得到目标化合物 **3**.

2,4,6-三苯基嘧啶(**3aa**): 白色固体, m.p. 152~154 $^\circ\text{C}$ (lit.^[17] m.p. 156~157 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 4H), 7.99 (s, 1H), 7.50~7.57 (m, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.78, 164.54, 138.20, 137.58, 130.80, 130.67, 128.94, 128.51, 128.48, 127.32, 110.32; ESI-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(2-氯苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ab**): 白色固体, m.p. 155~157 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28~8.21 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.04~7.99 (m, 1H), 7.58~7.49 (m, 7H), 7.43~7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.49, 164.89, 138.15, 137.26, 133.25, 132.20, 130.94, 130.82, 130.37, 129.01, 127.46, 126.78, 110.51; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 343.0997, found 343.0995.

2-(2-溴苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ac**): 白色固体, m.p. 158~160 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29~8.23 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.59~7.51 (m, 6H), 7.46 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.23, 164.86, 139.97, 137.23, 134.01, 132.15, 130.94, 130.45, 129.00, 127.47, 127.38, 122.12, 110.53; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 387.0491, found 387.0495.

2-(3-甲基苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ad**): 白色固体, m.p. 161~162 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (s, 2H), 8.40~8.28 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 7.55~7.46 (m, 1H), 7.40 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.62, 141.19, 138.37, 137.70, 134.77, 130.75, 130.63, 129.69, 128.94, 128.50, 127.35, 127.25, 109.96, 21.41; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 323.1543, found 323.1547.

2-(3-甲氧基苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ae**):^[18] 白色固体, m.p. 151~153 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.28~8.25 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 7.57~7.52 (m, 6H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.73, 164.30, 159.91, 139.71, 137.53, 130.81, 129.48, 128.93, 127.31, 121.12, 116.53, 113.68, 110.39, 55.47. ESI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(3-溴苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3af**): 白色固体, m.p. 145~147 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.82 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.64 (dt, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.30~8.22 (m, 2H), 8.21~8.16 (m, 1H), 7.98 (s,

1H), 7.71~7.61 (m, 3H), 7.61~7.54 (m, 3H), 7.49~7.34 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.85, 137.22, 133.53, 131.44, 130.99, 130.01, 129.00, 128.49, 127.33, 127.12, 125.89, 122.81, 110.69; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.0491, found 387.0497.

2-(4-甲基苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ag**): 白色固体, m.p. 181~183 °C (lit.^[8] m.p. 197~198 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.80~8.65 (m, 2H), 8.38~8.22 (m, 4H), 8.10~8.01 (m, 1H), 7.63~7.55 (m, 6H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.70, 140.85, 137.69, 135.51, 130.72, 129.23, 128.94, 128.91, 128.46, 127.31, 110.07, 21.58; ESI-MS m/z : 323 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(4-氟苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ai**): 白色固体, m.p. 197~199 °C (lit.^[8] m.p. 201~202 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.77~8.69 (m, 2H), 8.33~8.21 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 7.61~7.52 (m, 6H), 7.24~7.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.81, 164.72 (d, $J=249$ Hz), 163.61, 137.44, 134.32 (d, $J=2.9$ Hz), 130.87, 130.58 (d, $J=8.5$ Hz), 128.96, 127.28, 115.38 (d, $J=21.4$ Hz), 110.19; ESI-MS m/z : 327 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(4-氯苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3aj**): 白色固体, m.p. 218~220 °C (lit.^[8] m.p. 219~221 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.67~8.60 (m, 2H), 8.29~8.15 (m, 4H), 7.98~7.89 (m, 1H), 7.63~7.41 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.62, 137.14, 136.96, 136.45, 131.04, 129.20, 129.00, 128.70, 128.55, 127.28, 110.13; ESI-MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(4-溴苯基)-4,6-二苯基嘧啶(**3ak**): 白色固体, m.p. 227~229 °C (lit.^[8] m.p. 235~237 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58~8.51 (m, 2H), 8.26~8.21 (m, 2H), 8.14~8.08 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.70~7.61 (m, 4H), 7.58~7.52 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.04, 163.69, 137.10, 136.87, 131.66, 131.06, 130.05, 128.99, 127.27, 125.58, 110.11. ESI-MS m/z : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-甲基苯基)-2,6-二苯基嘧啶(**3ba**): 白色固体, m.p. 150~151 °C (lit.^[17] m.p. 149~151 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.81~8.75 (m, 2H), 8.37~8.32 (m, 2H), 8.28~8.23 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.65~7.55 (m, 6H), 7.45~7.38 (m, 2H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.72, 164.65, 164.48, 141.17, 138.32, 137.71, 134.78, 130.72, 130.60, 129.68, 128.93, 128.52, 128.46, 127.32, 127.23, 109.96, 29.74; ESI-MS m/z : 323 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-(4-氯苯基)-2,6-二苯基嘧啶(**3ca**): 白色固体, m.p. 160~161 °C (lit.^[17] m.p. 158~162 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.65~8.57 (m, 2H), 8.21~8.15 (m, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.50~7.40 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.97, 164.59, 163.51, 137.99, 137.37, 136.99, 135.96, 130.92, 130.78, 129.15, 128.95, 128.57, 128.49, 128.37, 127.30, 109.96; ESI-MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-(4-溴苯基)-2,6-二苯基嘧啶(**3da**): 白色固体, m.p. 165~166 °C (lit.^[17] m.p. 168~170 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.82~8.65 (m, 2H), 8.38~8.21 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.65~7.52 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.90, 163.51, 162.48, 136.88, 136.27, 135.33, 131.05, 129.87, 129.73, 127.89, 127.73, 127.44, 127.42, 126.24, 124.37; ESI-MS m/z : 387 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-(3-氯苯基)-2,6-二苯基嘧啶(**3ea**): 白色固体, m.p. 150~152 °C (lit.^[17] m.p. 151~153 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.75~8.63 (m, 2H), 8.32~8.22 (m, 3H), 8.16~8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57~7.41 (m, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 165.05, 164.63, 163.31, 139.38, 137.90, 137.27, 135.11, 130.98, 130.83, 130.72, 130.16, 128.97, 128.52, 128.52, 127.44, 127.32, 125.36, 110.26; ESI-MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-苯基-4,6-二(4-甲基苯基)嘧啶(**3fa**): 白色固体, m.p. 168~170 °C (lit. 171~173 °C^[10b]); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.76~8.68 (m, 2H), 8.23~8.14 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (qt, $J=5.0, 2.1$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 2.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.55, 164.37, 141.05, 138.38, 134.85, 130.50, 129.63, 128.47, 128.42, 127.18, 109.60, 21.50. ESI-MS m/z : 337 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-苯基-4,6-二(4-氟苯基)嘧啶(**3ga**): 白色固体, m.p. 184~186 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (td, $J=7.2, 5.8, 2.7$ Hz, 2H), 8.34 (dt, $J=8.9, 4.5$ Hz, 4H), 7.98 (d, $J=23.4$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=9.7, 5.1, 1.8$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.66 (d, $J=249$ Hz), 164.52, 163.74, 133.52, 130.84, 129.52 (d, $J=4.4$ Hz), 128.96, 128.50, 128.46, 115.99 (d, $J=21.6$ Hz), 109.50; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1198, found 345.1196.

2-苯基-4,6-二(4-氯苯基)嘧啶(**3ha**): 白色固体, m.p. 201~203 °C (202~204 °C^[10b]); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.76~8.64 (m, 2H), 8.27 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.60~7.54 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.66, 163.84, 163.76, 137.73, 137.20, 135.74,

130.95, 129.83, 129.22, 128.61, 109.70; ESI-MS m/z : 377 ($M+H^+$).

2-苯基-4,6-二(4-溴苯基)嘧啶(**3ia**): 白色固体, m.p. 202~203 °C (lit.^[8] m.p. 201~203 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.75~8.67 (m, 2H), 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.75~7.71 (m, 4H), 7.62~7.56 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.10, 133.00, 131.47, 127.43, 126.19, 124.06, 123.80, 123.74, 122.56, 120.87, 104.83; ESI-MS m/z : 465 ($M+H^+$).

2-(4-氯苯基)-4-苯基-6-(对甲苯基)嘧啶(**3ja**): 白色固体, m.p. 130~131 °C (lit.^[17] m.p. 127~128 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.66~8.51 (m, 2H), 8.22~8.12 (m, 2H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.50~7.43 (m, 3H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.70, 163.62, 162.41, 140.26, 136.40, 135.70, 135.67, 133.46, 129.77, 128.77, 128.63, 127.88, 127.57, 126.21, 126.12, 109.04, 20.47; ESI-MS m/z : 357 ($M+H^+$).

4,6-二(3-氟苯基)-2-苯基嘧啶(**3ka**): 白色固体, m.p. 184~185 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.75~8.63 (m, 2H), 8.08~8.00 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.60~7.49 (m, 6H), 7.27~7.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.70, 163.70, 163.37 (d, $J=245$ Hz), 139.64 (d, $J=7.5$ Hz), 137.64, 130.97, 130.55, 130.49 (d, $J=7.7$ Hz), 128.57, 128.52, 122.82, 117.83 (d, $J=21.2$ Hz), 114.59 (d, $J=23.0$ Hz), 110.27; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}F_2N_2$ [$M+H$] $^+$ 345.1198, found 345.1195.

4,6-二(3-氯苯基)-2-苯基嘧啶(**3la**): 白色固体, m.p. 187~188 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.73~8.60 (m, 2H), 8.29~8.21 (m, 2H), 8.12 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60~7.43 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.76, 163.63, 139.09, 137.59, 135.17, 131.01, 130.91, 130.21, 128.57, 128.52, 127.44, 125.37, 110.24; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}Cl_2N_2$ [$M+H$] $^+$ 377.0607; found 377.0606.

4,6-二(3-溴苯基)-2-苯基嘧啶(**3ma**): 白色固体, m.p. 193~195 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.72~8.64 (m, 2H), 8.42 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 8.18 (dt, $J=7.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71~7.60 (m, 2H), 7.61~7.52 (m, 3H), 7.43 (t, $J=7.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.76, 163.53, 139.32, 137.58, 133.84, 131.02, 130.48, 130.35, 128.57, 128.53, 125.86, 123.28, 110.25; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}Br_2N_2$ [$M+H$] $^+$ 464.9597, found 464.9592.

2,4,6-三(3-氟苯基)嘧啶(**3kl**): 白色固体, m.p. 221~

222 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.56~8.50 (m, 1H), 8.46~8.38 (m, 1H), 8.11~8.02 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 7.63~7.49 (m, 3H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.30~7.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 163.81, 163.35 (d, $J=245$ Hz), 163.23 (d, $J=244$ Hz), 140.04 (d, $J=7.5$ Hz), 139.35 (d, $J=7.5$ Hz), 130.57 (d, $J=7.9$ Hz), 130.02 (d, $J=7.7$ Hz), 124.13, 122.83, 118.00 (d, $J=21.1$ Hz), 117.80 (d, $J=22.7$ Hz), 115.28 (d, $J=23.4$ Hz), 114.29 (d, $J=22.9$ Hz), 110.67; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{14}F_3N_2$ [$M+H$] $^+$ 363.1104, found 363.1107.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3aa**~**3kl** 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) Santos, M. F. C.; Harper, P. M.; Williams, D. E.; Mesquita, J. T.; Pinto, É. G.; da Costa-Silva, T. A.; Hajdu, E.; Ferreira, A. G.; Santos, R. A.; Murphy, P. J. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1101.
(b) Pettit, G. R.; Tang, Y.; Zhang, Q.; Bourne, G. T.; Hooper, J. N. A. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 420.
- [2] (a) Hou, J.; Wan, S.; Wang, G.; Zhang, T.; Li, Z.; Tian, Y.; Yu, Y.; Wu, X.; Zhang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 276.
(b) Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4645.
(c) Parker, W. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2880.
(d) Shipe, W. D.; Sharik, S. S.; Barrow, J. C.; McGaughey, G. B.; Theberge, C. R.; Uslaner, J. M.; Yan, Y.; Renger, J. J.; Smith, S. M.; Coleman, P. J.; Cox, C. D. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7888.
(e) Johar, M.; Manning, T.; Kunimoto, D. Y.; Kumar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6663.
(f) Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1881.
(g) Guo, Y.; Li, J.; Ma, J.; Yu, Z.; Wang, H.; Zhu, W.; Liao, X.; Zhao, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 755.
(h) Chen, W.; Li, Y.; Zhou, Y.; Ma, Y.; Li, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2160.
(i) Shao, K.; Zhang, X.; Zhang, X.; Xue, D.; Ma, L.; Zhang, Q.; Liu, H. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 443.
- [3] (a) Undheim, K.; Benneche, T. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 6, Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. V. F., Pergamon Press, London, **1996**, p. 93.
(b) Brown, D. J.; Evans, R. F.; Cowden, W. B. In *The Pyrimidines*, Vol. 52, Eds.: Taylor, E. C.; Weissberger, A., John Wiley, New York, **1994**.
- [4] (a) Gompper, R.; Mair, H.-J.; Polborn, K. *Synthesis* **1997**, 696.
(b) Bassani, D. M.; Lehn, J. A.; Baum, G.; Fenske, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1845.
(c) Zhao, F.; Zhao, X.; Peng, B.; Gan, F.; Yao, M.; Tan, W.; Dong, J.; Zhang, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 1692.
- [5] (a) Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513.
(b) Li, L.; Fang, Y.; Chen, H.; Zhang, Y. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1144.
- [6] (a) Harriman, A.; Ziessel, R. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 331.
(b) Harriman, A.; Ziessel, R. *Chem. Commun.* **1996**, 32, 1707.
- [7] (a) Dodson, R. M.; Seyler, J. K. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 461.
(b) Guo, W. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 47.
(c) Chu, X. Q.; Cao, W.-B.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1145.

- [8] Yuan, J.; Li, J.; Wang, B.; Sun, S.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4783.
- [9] Wang, P.; Zhang, X.; Liu, Y.; Chen, B. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1122.
- [10] (a) Deibl, N.; Ament, K.; Kempe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12804.
(b) Bule, M. H.; Esfandyari, R.; Tafesse, T. B.; Amini, M.; Faramarzi, M. A.; Abdollahi, M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2019**, 11, 27.
(c) Shi, T.; Qin, F.; Q. Zhang, Li, W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 9487.
- [11] Liu, D.; Guo, W.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13609.
- [12] (a) Martínez, A. G.; Fernandez, A. H.; Alvarez, R. M.; Losada, M. C. S.; Vilchez, D. M.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *Synthesis* **1990**, 881.
(b) Fuji, M.; Obora, Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5569.
(c) Su, L.; Sun, K.; Pan, N.; Liu, L.; Yin, S. F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3399.
- [13] Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7125.
- [14] Adib, M.; Mahmoodi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9365.
- [15] Seki, M.; Kubota, H.; Matsumoto, K.; Kinumaki, A.; Date, T.; Okamura, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6354.
- [16] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 662.
- [17] Ding, Y. X.; Ma, R. C.; Hider, R. C.; Ma, Y. M. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 242.
- [18] Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15396.
- [19] Komatsu, R.; Nakao, K.; Sasabe, H.; Komatsu, R.; Hayasaka, Y.; Ohsawa, T.; Kido, J. *J. Adv. Opt. Mater.* **2017**, 5, 1600675.

(Zhao, C.)