

三氯化铁催化 Biginelli 型反应合成芳亚甲基稠环嘧啶酮

葛恬 宋洁 姚志刚 徐凡*

(苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)

摘要 嘧啶酮及其官能化衍生物常具有重要生理活性, 因此该类化合物的合成受到了众多化学家的关注. 本工作以三氯化铁催化芳醛、脲(硫脲)和环戊酮的“一锅化” Biginelli-type 缩合反应, 在无溶剂、无保护的条件下合成了一系列芳亚甲基稠环嘧啶酮化合物. 该方法所用催化剂经济易得, 且催化剂用量较少, 反应条件温和, 产率较高.

关键词 三氯化铁; 催化; Biginelli 反应; 芳亚甲基稠环嘧啶酮

Efficient Synthesis of Arylidene Heterobicyclic Pyrimidinone via Ferric Chloride Catalyzed Biginelli-Type Reaction

Ge, Tian Song, Jie Yao, Zhigang Xu, Fan*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)

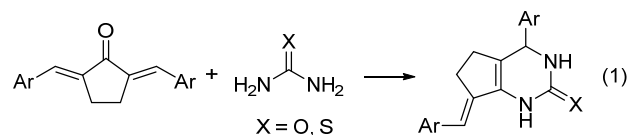
Abstract Pyrimidinone and its functionalized derivatives are known to possess a broad-spectrum of biological activities. This paper described an efficient method for the synthesis of pyrimidinones via ferric chloride catalyzed Biginelli-type condensation of aromatic aldehyde, cyclopentanone, and urea or thiourea. The reactions produce a series of arylidene heterobicyclic pyrimidinones in moderate to excellent yields under solvent-free conditions.

Keywords ferric chloride; catalysis; Biginelli reaction; arylidene heterobicyclic pyrimidinone

二氢嘧啶酮及其衍生物是一类具有重要生物活性的化合物, 在抗病毒、抗肿瘤、消炎杀菌等方面都有广泛的应用^[1]. 近年来从海洋生物中分离出的许多结构新颖、具有抗病毒、抗真菌、抗癌活性的胍类生物碱也含有二氢嘧啶酮结构^[2]. 因此, 二氢嘧啶酮及其衍生物的合成受到了越来越多化学家的关注. 早在 1893 年, Biginelli^[3]就报道了在催化量的浓盐酸作用下, 乙酰乙酸乙酯、芳香醛、脲可发生环缩合生成 3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮, 该反应从此亦被命名为 Biginelli 反应. 该反应采用“一锅煮”方法得到目标化合物, 操作简单, 可惜收率较低(20%~50%). 近二十年来, 不断有关于二氢嘧啶酮及其衍生物的新的合成方法被报道, 这些方法大致可分为催化合成法^[4~7]、固相合成法^[8]、微波促进法^[9]等几大类.

然而, 所有这些研究工作中对于经典的 Biginelli 反应的研究相对较多, 有关各种官能化二氢嘧啶酮化合物的合成方法则相对报道较少^[10], 而后者却往往表现出

一些独特的生理活性. 如近年来有报道^[11]表明, 芳亚甲基稠环嘧啶酮化合物除具有广谱的抗肿瘤性质外, 对某些特定的癌(如血癌)细胞尤其表现出优良的选择性杀灭作用, 是前景良好的潜在药物. 此类芳亚甲基稠环嘧啶酮化合物的合成经典路线是运用 α,α' -二芳亚甲基取代的环酮与尿素(硫脲)的缩合反应(Eq. 1). 该路线不仅需要预先合成反应中间体, 更要求较苛刻的反应条件, 例如在反应体系中加入剂量的强 Brønsted 酸(如浓盐酸)^[12]或强碱(如醇钠、氢氧化钾)^[11,13], 以此促进反应的顺利进行, 但同时也带来了相应的设备腐蚀以及污染等后续问题.



2005 年, 潘远江课题组^[14]首次报道了等物质的量

* E-mail: xufan@suda.edu.cn

Received January 13, 2015; revised February 17, 2015; published online March 3, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272168, 20872106).

国家自然科学基金(Nos. 21272168, 20872106)资助项目.

的三甲基氯硅烷存在下由芳醛、尿素(硫脲)与环戊酮发生“一锅法”Biginelli型反应合成嘧啶酮化合物的方法,反应效率得到提高.自此一系列通过三组分“一锅法”缩合制备芳亚甲基稠环嘧啶酮化合物的方法^[15~21]被开发出来.蔡春课题组^[15]以1 mol%的Yb(NP₂)₃为催化剂在全氟烃溶剂中将芳醛、尿素与环戊酮转化为芳亚甲基稠环嘧啶酮.Hajra^[17]和Hajipour课题组^[18]在Brønsted酸型离子液体中实现了同样的转化.邹建平课题组^[19]则发现GaI₃对这一反应具有很好的催化活性.尽管如此,这些方法中有些仍需在较为苛刻的反应条件下方能顺利地进行,如需使用高沸或特殊溶剂作为反应介质、需Brønsted酸或昂贵催化剂作用、需微波促进或高温加热等.

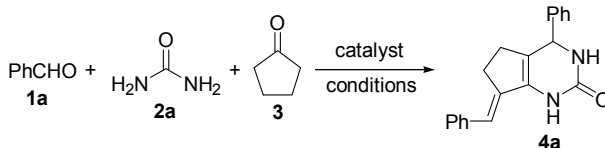
在此,我们考察了经济易得的三氯化铁(FeCl₃)作为Lewis酸在无溶剂条件下催化芳醛、脲(硫脲)和环戊酮三组分“一锅法”反应的活性,获得了较好的结果,以较好的收率合成了一系列芳亚甲基稠环嘧啶酮.

1 结果与讨论

我们以3 mol% FeCl₃催化苯甲醛(**1a**)、尿素(**2a**)与环戊酮的三组分模板反应.从表1中可以看出,在无溶剂条件下90 °C加热3 h后,反应以89%的产率(表1, Entry 1)生成目标化合物7-苯亚甲基-4-苯基-3,4,6,7-四氢-1H-环戊并[d]嘧啶-2(5H)-2-酮(**4a**).在通过常规的核磁共振、质谱、红外等测试手段确认了产物结构之后,我们对几个经典的路易斯酸对该反应的催化活性进行了考察,发现AlCl₃、ZnCl₂、YbCl₃的催化活性均不如FeCl₃(表1, Entries 2~4).值得注意的是,在FeCl₃催化的苯甲醛、尿素、环戊酮的“一锅法”反应中,每生成一分子产物的同时会生成两分子的水,但反应中我们没有加入任何干燥剂(如无水硫酸镁、分子筛等),反应仍然顺利进行.可见与底物已发生配位的FeCl₃并不受体系中生成的水的影响,依旧较好地保持了其Lewis酸性.与这一结果相对应的是,FeCl₃·6H₂O的催化活性则明显低于FeCl₃(表1, Entry 5).为进一步了解易于吸水的FeCl₃对反应环境的可容忍性,我们将原本在惰性气体保护条件下的反应改置于敞开体系下进行.实验结果表明,在空气条件下反应仍然可以顺利进行(表1, Entry 6),并且以88%的收率得到目标产物.因此后续的研究工作均在空气下进行.对催化剂用量的考察结果表明(表1, Entries 6~10),随着催化剂用量从1 mol%逐渐升高到3 mol%,反应的收率也逐渐升高;当催化剂用量从5 mol%继续升高到10 mol%,反应的收率不仅没有提高,反而逐步降低.从反应现象上看,由于是无溶剂条件下进行的反应,反应体系完全固化是反应完全的重要特

征.在较低的催化剂用量下体系固化得很不完全,说明低催化剂用量时反应进行不完全,TLC也表明还剩余较多的原料未参与反应.提高催化剂用量虽然可以使反应体系很好地固化,但同时发生的副反应增多,从而导致目标产物收率降低.

表1 路易斯酸催化“一锅法”合成嘧啶酮**4a**
Table 1 One-pot synthesis of pyrimidinone **4a** catalyzed by Lewis acid



Entry	Catalyst (loading/mol%)	Yield/%
1	FeCl ₃ (3)	89 ^b
2	AlCl ₃ (3)	64 ^b
3	ZnCl ₂ (3)	69 ^b
4	YbCl ₃ (3)	79 ^b
5	FeCl ₃ ·6H ₂ O (3)	75 ^b
6	FeCl ₃ (3)	88
7	FeCl ₃ (1)	53
8	FeCl ₃ (2)	65
9	FeCl ₃ (5)	88
10	FeCl ₃ (10)	63

^a Typical reaction conditions: aldehyde : urea : cyclopentanone = 1 : 1.2 : 1, 3 h, 90 °C; ^b The reaction was carried out under dry inert atmosphere.

我们进一步对反应时间、温度以及物料比进行了优化(表2).在反应时间方面(表2, Entries 1~3),反应2 h后反应体系表面虽已固化,但体系中间依旧很粘稠,固化不完全,处理后只得到75%的收率;反应3 h后体系完全固化,反应收率达到88%;进一步延长反应时间到4 h,反应体系的颜色加深,收率却略为降低,原因在于固化的反应体系中搅拌已无法进行,而颜色的变深已被TLC证实是副反应增多的表现.对反应温度的考察(表2, Entries 2, 4, 5)表明,降低反应温度同样会导致体系固化不完全,而100 °C的温度条件则可以得到最高的反应收率90%.分析产物的结构可以发现,反应中实际参加反应的底物比例是苯甲醛:尿素:环戊酮=2:1:1.但是,当我们以此为依据,按苯甲醛:尿素:环戊酮=2:1.2:1的投料比进行反应时,只得到了47%的收率(表2, Entry 6).进一步的研究表明,当固定苯甲醛的用量同时分别单独提高尿素(表2, Entries 7, 8)和环戊酮(表2, Entries 9, 10)的用量,反应的结果都有令人乐观的改善.但是,无论是单独过量使用哪种原料所导致的收率的提高均没有二者同时过量时,即苯甲醛:尿素:环戊酮=1:1.2:1时所得到的收率高.这其中的原因尚不得而知.经过以上的几组实验,我们确定了最优的反应条件是:催化剂FeCl₃的用量为3 mol%,反应底物的比

例为苯甲醛：尿素：环戊酮 = 1 : 1.2 : 1, 反应温度 100 °C, 无溶剂。

表 2 反应时间、温度、物料比对反应产率的影响^a

Table 2 Effects of time, temperature, and ratio of substrates on the reaction

Entry	Time/h	Temp./°C	1a : 2a : 3	Yield/%
1	2	90	1 : 1.2 : 1	75
2	3	90	1 : 1.2 : 1	88
3	4	90	1 : 1.2 : 1	83
4	3	80	1 : 1.2 : 1	79
5	3	100	1 : 1.2 : 1	90
6	3	100	2 : 1.2 : 1	47
7	3	100	2 : 2.4 : 1	55
8	3	100	2 : 3.6 : 1	70
9	3	100	2 : 1.2 : 2	71
10	3	100	2 : 1.2 : 3	78

^a Reaction conditions: 3 mol% FeCl₃ relative to 1a.

在最优反应条件下, 我们考察了一系列的芳醛与尿素(硫脲)、环戊酮的“一锅法”反应, 得到相应的二氢嘧啶酮化合物 **4**, 结果列于表 3 中。结果表明, 无论芳醛的取代基是处在醛基的邻位、间位还是对位, 也无论是拉电子基还是供电子基, 反应均能顺利发生, 以中等到高的收率制备得到芳亚甲基稠环嘧啶酮目标产物。位阻效应对反应结果产生较大的影响。在取代基相同的情况

表 3 FeCl₃ 催化“一锅化”合成嘧啶酮^a

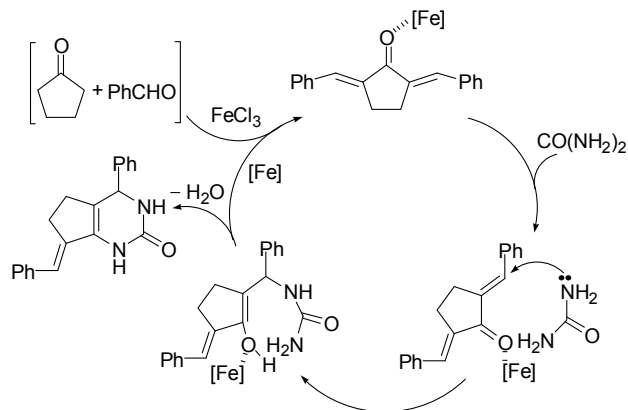
Table 3 FeCl₃-catalyzed one-pot synthesis of pyrimidinone **4**

$\text{ArCHO} + \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{X})-\text{NH}_2 + \text{Cyclopentanone} \xrightarrow[100^\circ\text{C, neat}]{3 \text{ mol\% FeCl}_3} \text{Product } \mathbf{4}$					
Entry	Ar	X	Time/h	Product	Yield/%
1	Ph	O	3	4a	90
2	1-Naphthyl	O	3	4b	87
3	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	O	3	4c	88
4	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	O	3	4d	60
5	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	O	3	4e	70
6	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	O	3	4f	82
7	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	O	3	4g	86
8	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	O	3	4h	84
9	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	O	3	4i	82
10	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	O	3	4j	74
11	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	O	3	4k	90
12	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	O	3	4l	92
13	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	O	3	4m	55
14	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	O	3	4n	81
15	Ph	S	24	4o	79
16	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	S	8	4p	91
17	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	S	8	4q	86
18	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	S	24	4r	84

^a Reaction conditions: aldehyde : (thio)urea : cyclopentanone = 1 : 1.2 : 1, 3 mol% FeCl₃ relative to aldehyde, 100 °C.

下, 邻位取代芳醛反应的收率明显低于对位取代芳醛(表 3, Entries 3, 4, 8, 10)。硫脲虽然也能顺利发生反应制得相应的嘧啶硫酮产物, 但反应活性低于脲, 需要在不同程度上延长反应时间方能获得与脲相当的反应收率。

Biginelli 三组分反应的机理通常被认为有两种可能。经典的 Biginelli 途径被认为是首先由芳醛与尿素反应, 生成酰基亚胺^[4,22]或亚苄基双脲^[23,24]中间体, 继而再与酮羰基的活泼 α 位反应。另一种理论则认为反应首先由芳醛与羰基发生缩合生成 α,β -不饱和羰基结构, 继而再与尿素反应生成最终的嘧啶酮产物^[16,20]。我们发现, Garcia 等^[25]曾报道在 Fe(BTC) (BTC = 1,3,5-苯三甲酸)催化下, 芳醛可以与环酮发生反应生成 α,α' -二取代的芳亚甲基环烷酮。因此我们认为本反应可能是先由三氯化铁催化芳醛与环酮反应生成 α,α' -二取代的芳亚甲基环烷酮, 然后再与尿素发生氮杂 Michael 加成, 最后分子内脱水得到芳亚甲基稠环嘧啶酮(Scheme 1)。



图式 1 FeCl₃ 催化“一锅化”合成嘧啶酮的可能机理
Scheme 1 Proposed mechanism of FeCl₃-catalyzed one-pot synthesis of pyrimidinone

2 结论

综上所述, FeCl₃ 可催化芳醛、环戊酮和尿素或硫脲发生 Biginelli 型反应, 有效合成得到一系列芳亚甲基稠环嘧啶(硫)酮化合物。该反应通过三组分进行“一锅法”反应, 所用 Lewis 酸催化剂简单易得且用量较少, 反应条件温和, 无需溶剂也无需惰性气体保护, 后处理简单, 收率较高, 为嘧啶酮类化合物的合成提供了一个经济实用的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 Electrothermal Engineering Limited 8100 系列数字熔点仪测定, 温度计未校正; 核磁共振谱(¹H 或 ¹³C)采用 Varian INOVA-400 或 System-300 核磁共振仪

测定, TMS为内标; 红外光谱采用 Varian-3600 型红外分光光度计测定; 质谱采用 Micromass GCT-TOF 质谱仪测定.

3.2 实验方法

在反应瓶中按一定比例依次加入 FeCl_3 、脲(硫脲)、醛、环戊酮, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 加热搅拌反应一定时间. 反应结束后, 将反应物依次以水、丙酮、乙酸乙酯洗涤, 粗产物以乙醇重结晶得到产品.

7-苯亚甲基-4-苯基-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4a**): 产率 90%. m.p. $236\sim 238\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[19]: $236\sim 238\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.97~2.03 (m, 1H), 2.37~2.43 (m, 1H), 2.79~2.85 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.23~7.40 (m, 11H), 8.79 (s, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 302.1419, found 302.1406.

7-(1-萘亚甲基)-4-(1-萘基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4b**): 产率 87%. m.p. $238\sim 239\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[18]: $218\sim 221\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.75~1.81 (m, 1H), 2.42~2.48 (m, 1H), 2.67~2.88 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43~8.40 (m, 15H), 9.21 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 28.1, 28.3, 30.6, 112.8, 119.2, 123.1, 124.3, 124.6, 125.2, 125.4, 125.6, 125.7, 126.1, 126.5, 127.9, 128.0, 128.3, 128.6, 130.2, 131.3, 133.3, 133.4, 134.0, 136.0, 138.9, 139.0, 140.6, 153.5; IR (KBr) ν : 3464, 3418, 1666, 1605, 1520, 1466, 764 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 402.1732, found 402.1726.

7-(4-甲基苯亚甲基)-4-(4-甲基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4c**): 产率 88%. m.p. $238\sim 240\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[14]: $238\sim 241\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.08 (s, 6H), 2.40~2.46 (m, 2H), 2.78~2.87 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.31~7.40 (m, 9H), 9.00 (s, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 330.1732, found 330.1723.

7-(2-甲基苯亚甲基)-4-(2-甲基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4d**): 产率 60%. m.p. $239\sim 241\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[16]: $239\sim 241\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.89~1.93 (m, 1H), 2.31~2.35 (m, 7H), 2.68~2.80 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.03~7.39 (m, 9H), 8.92 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 18.6, 19.9, 27.8, 28.0, 54.5, 114.3, 117.9, 125.6, 126.1, 126.4, 126.9, 127.3, 127.6, 130.0, 130.4, 134.8, 136.0, 136.2, 136.3, 139.1, 141.2, 153.4; IR (KBr) ν : 3240, 3117, 3086, 2924, 2855, 1682, 1489, 1458, 1481, 756 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 330.1732, found

330.1727.

7-(4-甲氧基苯亚甲基)-4-(4-甲氧基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4e**): 产率 70%. m.p. $250\sim 251\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[14]: $250\sim 252\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.94~2.04 (m, 1H), 2.32~2.38 (m, 1H), 2.69~2.78 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 5.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.93~7.28 (m, 9H), 8.70 (s, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 362.1630, found 362.1626.

7-(3-甲氧基苯亚甲基)-4-(3-甲氧基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4f**): 产率 82%. m.p. $226\sim 227\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[18]: $180\sim 183\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.00~2.06 (m, 1H), 2.39~2.43 (m, 1H), 2.77~2.89 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 5.13 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.77~7.32 (m, 9H), 8.75 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 28.2, 54.8, 54.9, 57.2, 111.5, 112.2, 112.4, 113.1, 116.5, 118.4, 118.5, 120.4, 129.3, 129.6, 135.8, 139.0, 139.3, 144.8, 151.1, 159.2, 159.3; IR (KBr) ν : 3225, 3125, 3001, 2940, 2847, 1682, 1597, 1489, 1465, 1258, 1042, 887, 795, 702 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 362.1630, found 362.1630.

7-(4-氟苯亚甲基)-4-(4-氟苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4g**): 产率 86%. m.p. $241\sim 243\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[14]: $203\sim 205\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.98~2.09 (m, 1H), 2.36~2.41 (m, 1H), 2.73~2.80 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.19~7.35 (m, 9H), 8.74 (s, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ 338.1231, found 338.1233.

7-(4-氯苯亚甲基)-4-(4-氯苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4h**): 产率 84%. m.p. $252\sim 255\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[14]: $226\sim 228\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.95~2.02 (m, 1H), 2.37~2.43 (m, 1H), 2.73~2.86 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.26~7.46 (m, 9H), 8.82 (s, 1H); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ calcd for 370.0640, found 370.0637.

7-(3-氯苯亚甲基)-4-(3-氯苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]嘧啶-2(5*H*)-2-酮(**4i**): 产率 82%. m.p. $252\sim 253\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[16]: $252\sim 254\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.99~2.05 (m, 1H), 2.40~2.45 (m, 1H), 2.77~2.90 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.25~7.45 (m, 9H), 8.82 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 28.2, 28.3, 56.8, 115.5, 119.0, 125.2, 125.8, 126.3, 126.5, 127.1, 127.5, 130.3, 130.6, 133.2, 133.3, 136.0, 139.8, 140.8, 145.6, 153.1; IR (KBr) ν : 3248, 3117, 2924, 2847, 1689, 1589, 1465, 1080, 887, 764, 702 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 370.0640, found 370.0641.

7-(2-氯苯亚甲基)-4-(2-氯苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-酮(**4j**): 产率 74%. m.p. 232 ~ 234 °C(文献值^[18]: 219~222 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.96~2.02 (m, 1H), 2.36~2.38 (m, 1H), 2.78~2.84 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.26~7.38 (m, 9H), 8.78 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 27.9, 54.3, 113.4, 118.4, 127.0, 127.9, 128.1, 129.1, 129.2, 129.2, 129.4, 130.9, 132.4, 135.4, 135.5, 136.2, 140.4, 141.4, 153.4; IR (KBr) ν : 3233, 3117, 2932, 2855, 1681, 1620, 1497, 1458, 764 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₁₆Cl₂-N₂O 370.0640, found 370.0642.

7-(4-溴苯亚甲基)-4-(4-溴苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-酮(**4k**): 产率 90%. m.p. 221 ~ 222 °C(文献值^[18]: 217~220 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.96~2.01 (m, 1H), 2.37~2.41 (m, 1H), 2.77~2.80 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.22~7.58 (m, 9H), 8.82 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 28.3, 28.4, 56.8, 115.7, 118.8, 118.9, 120.5, 128.8, 129.8, 131.4, 131.5, 136.1, 136.9, 140.1, 142.6, 153.1; IR (KBr) ν : 3402, 3217, 1898, 1705, 1558, 1481, 1072, 818 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₁₆Br₂N₂O 457.9629, found 457.9627.

7-(4-硝基苯亚甲基)-4-(4-硝基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-酮(**4l**): 产率 92%. m.p. 280 ~ 282 °C(文献值^[19]: 280~283 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.99~2.07 (m, 2H), 2.84~2.94 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.43~7.59 (m, 5H), 8.19~8.34 (m, 4H), 9.02 (s, 1H); HRMS calcd for C₂₀H₁₆N₄O₅ 392.1121, found 392.1121.

7-(3-硝基苯亚甲基)-4-(3-硝基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-酮(**4m**): 产率 55%. m.p. 235 ~ 237 °C(文献值^[18]: 227~230 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.01~2.08 (m, 2H), 2.88~2.94 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60~7.77 (m, 4H), 8.03~8.20 (m, 4H), 8.96 (s, 1H); HRMS calcd for C₂₀H₁₆N₄O₅ 392.1121, found 392.1126.

7-(4-氰基苯亚甲基)-4-(4-氰基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-酮(**4n**): 产率 81%. m.p. 222 ~ 224 °C(文献值^[18]: 225~228 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.97~2.08 (m, 1H), 2.43~2.47 (m, 1H), 2.79~2.94 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.46~7.50 (m, 4H), 7.76~7.88 (m, 4H), 8.92 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 28.2, 28.5, 57.0, 107.9, 110.3, 115.8, 118.6, 119.0, 119.9, 127.4, 128.3, 132.3, 132.6, 136.4, 142.3, 142.9, 148.2, 153.0; IR (KBr) ν : 3418, 3317, 2230, 1674, 1597, 1504, 1458, 849

cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₁₆N₄O 352.1324, found 352.1328.

7-苯亚甲基-4-苯基-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-硫酮(**4o**): 产率 79%. m.p. 223 ~ 225 °C(文献值^[18]: 225~227 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.07~2.12 (m, 1H), 2.40~2.44 (m, 1H), 2.77~2.90 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.25~7.41 (m, 10H), 8.97 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); HRMS calcd for C₂₀H₁₈N₂S 318.1191, found 318.1187.

7-(4-氟苯亚甲基)-4-(4-氟苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-硫酮(**4p**): 产率 91%. m.p. 232 ~ 233 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.07~2.10 (m, 1H), 2.34~2.43 (m, 1H), 2.72~2.87 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.20~7.41 (m, 8H), 8.99 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); HRMS calcd for C₂₀H₁₆F₂N₂S 354.1002, found 354.0993.

7-(4-氯苯亚甲基)-4-(4-氯苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊并[d]噻啉-2(5*H*)-2-硫酮(**4q**): 产率 86%. m.p. 226 ~ 228 °C(文献值^[18]: 208~211 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.04~2.10 (m, 1H), 2.41~2.45 (m, 1H), 2.73~2.89 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.26~7.48 (m, 8H), 9.01 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); HRMS calcd for C₂₀H₁₆Cl₂N₂S 386.0411, found 386.0413.

7-(4-甲基苯亚甲基)-4-(4-甲基苯基)-3,4,6,7-四氢-1*H*-环戊基并[d]噻啉-2(5*H*)-2-硫酮(**4r**): 产率 84%. m.p. 210 ~ 211 °C(文献值^[18]: 208~211 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.03~2.08 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.37~2.43 (m, 1H), 2.71~2.85 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13~7.25 (m, 8H), 8.92 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 20.8, 20.9, 28.0, 28.5, 57.6, 117.6, 120.8, 126.6, 128.0, 129.2, 129.3, 133.9, 134.9, 135.5, 137.0, 137.1, 139.4, 174.2; IR (KBr) ν : 3389, 1687, 1558, 1508, 1462, 1100, 851 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₂₂N₂S 346.1504, found 346.1507.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a**~**4r** 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.
(b) Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semones, M. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2803.
- [2] Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Brosse, C. D.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.;

- Potts, B. C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
- [3] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- [4] Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
- [5] (a) Lu, J.; Ma, H. *Synlett* **2000**, 63.
(b) Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075.
- [6] Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
- [7] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.
- [8] (a) Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819.
(b) Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917.
- [9] (a) Stefani, H. A.; Gatti, P. M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2165.
(b) Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799.
- [10] (a) Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
(b) Snider, B. B.; Chen, J.; Patil, A. D.; Freyer, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977.
(c) Rama Rao, A. V.; Gujar, M. K.; Vasudevan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1369.
(d) Wang, Z.; Xu, L.; Xia, C.; Wang, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7951.
(e) Liang, B.; Wang, X.; Wang, J. X.; Du, Z. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1981.
- [11] El-Subbagh, H. I.; Abu-Zaid, S. M.; Mahran, M. A.; Badria, F. A.; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2915.
- [12] (a) Lorand, T.; Deli, J.; Szabo, D.; Foeldes, A.; Zschunke, A. *Pharmazie* **1985**, *40*, 536.
(b) Elgemeie, G. E. H.; Attia, A. M. E.; Alkabai, S. S. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. **2000**, *19*, 723.
- [13] (a) Hammam, A. E. G.; Sharaf, M. A.; El-Hafez, N. A. A. *Indian J. Chem. Sect. B* **2001**, *40*, 213.
(b) Al-Omran, F.; Al-Awadi, N. *J. Chem. Res.* **1995**, *10*, 2201.
(c) Al-Omar, M. A.; Youssef, K. M.; El-Sherbeny, M. A.; Awadalla, S. A. A.; El-Subbagh, H. I. *Arch. Pharm.* **2005**, *338*, 175.
(d) Ali, M. I.; Hammam, A. E. G.; Youssef, N. M. *J. Chem. Eng. Data* **1981**, *26*, 214.
- [14] Zhu, Y.; Huang, S.; Pan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2354.
- [15] Hong, M.; Cai, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1430.
- [16] Zhang, H. H.; Zhou, Z. Q.; Yao, Z. G.; Xu, F.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1622.
- [17] Rahman, M.; Majee, A.; Hajra, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1230.
- [18] Hajipour, A. R.; Ghayeb, Y.; Sheikhan, N.; Ruoho, A. E. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2226.
- [19] Li, D. P.; Mao, H. F.; An, L. T.; Zhao, Z. H.; Zou, J. P. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2025.
- [20] Mukhopadhyay, C.; Datta, A. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 438.
- [21] Lei, M.; Ma, L.; Hu, L. H. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1005.
- [22] Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- [23] Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
- [24] Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
- [25] Garcia, H.; Alvaro, M.; Dhakshinamoorthy, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 711.

(Li, L.; Lu, Z.)